

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

エノキサパリンナトリウム注射液

クレキサン[®]皮下注キット2000IU

Clexane S.C. Injection

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤（キット製剤） |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、劇薬 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シリンジ（0.2mL）中、エノキサパリンナトリウム2000IU（抗第Xa因子活性）含有 |
| 一般名 | 和名：エノキサパリンナトリウム（JAN） 洋名：Enoxaparin Sodium（JAN） |
| 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：2008年（平成20年）1月25日 薬価基準収載年月日：2008年（平成20年）4月18日 販売開始年月日：2008年（平成20年）4月24日 |
| 製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名 | 製造販売元：サノフィ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ |



本IFは2020年1月改訂の添付文書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。

IF 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（<http://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て、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. 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
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 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

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名 (命名法) …… 3
 - (2) 洋名 (命名法) …… 3
 - (3) ステム…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 4
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

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質等の濃度…………… 7
 - (3) 熱量…………… 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) …… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 9
 - (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…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 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

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
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 11
 - (3) 用量反応探索試験…………… 12
 - (4) 検証的試験…………… 12
 - 1) 有効性検証試験…………… 12
 - 2) 安全性試験…………… 15
 - (5) 患者・病態別試験…………… 15
 - (6) 治療的使用…………… 15
 - 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…………… 15
 - 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…………… 16
 - 7) その他…………… 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…………… 18
2. 薬理作用…………… 18
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 18
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 19
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 25
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 25
 - (3) 中毒域…………… 26
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 26

| | |
|-----------------------------|----|
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 27 |
| (1) 解析方法 | 27 |
| (2) 吸収速度定数 | 27 |
| (3) 消失速度定数 | 27 |
| (4) クリアランス | 27 |
| (5) 分布容積 | 27 |
| (6) その他 | 27 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 27 |
| (1) 解析方法 | 27 |
| (2) パラメータ変動要因 | 27 |
| 4. 吸収 | 28 |
| 5. 分布 | 28 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 28 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 29 |
| (3) 乳汁への移行性 | 29 |
| (4) 髄液への移行性 | 30 |
| (5) その他の組織への移行性 | 30 |
| (6) 血漿蛋白結合率 | 30 |
| 6. 代謝 | 30 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 30 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 | 31 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 31 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 31 |
| 7. 排泄 | 31 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 31 |
| 9. 透析等による除去率 | 31 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 32 |
| 11. その他 | 35 |

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 | 36 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 36 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 37 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 37 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 38 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 40 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 40 |
| (2) 腎機能障害患者 | 40 |
| (3) 肝機能障害患者 | 40 |
| (4) 生殖能を有する者 | 40 |
| (5) 妊婦 | 41 |
| (6) 授乳婦 | 41 |
| (7) 小児等 | 41 |
| (8) 高齢者 | 41 |
| 7. 相互作用 | 42 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 42 |
| (2) 併用注意とその理由 | 42 |
| 8. 副作用 | 42 |

| | |
|-----------------|----|
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 43 |
| (2) その他の副作用 | 45 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 48 |
| 10. 過量投与 | 48 |
| 11. 適用上の注意 | 48 |
| 12. その他の注意 | 49 |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 49 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 49 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験 | 50 |
| (1) 薬効薬理試験 | 50 |
| (2) 安全性薬理試験 | 50 |
| (3) その他の薬理試験 | 52 |
| 2. 毒性試験 | 52 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 52 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 52 |
| (3) 遺伝毒性試験 | 54 |
| (4) がん原性試験 | 54 |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 54 |
| (6) 局所刺激性試験 | 55 |
| (7) その他の特殊毒性 | 55 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 56 |
| 2. 有効期間 | 56 |
| 3. 包装状態での貯法 | 56 |
| 4. 取扱い上の注意 | 56 |
| 5. 患者向け資材 | 57 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 57 |
| 7. 国際誕生年月日 | 57 |
| 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 | 57 |
| 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 | 57 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 57 |
| 11. 再審査期間 | 57 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 58 |
| 13. 各種コード | 58 |
| 14. 保険給付上の注意 | 58 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 59 |
| 2. その他の参考文献 | 61 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 62 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 64 |

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 66 |
|----------|----|

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クレキサン（一般名：エノキサパリンナトリウム）は、フランスのサノフィ・アベンティス社（現サノフィ社）で開発された低分子量ヘパリンである。本剤は、ブタ由来の未分画ヘパリン（以下、ヘパリン）のベンジルエステルを解重合することで得られる、分子量の異なる成分から成るグルコサミノグリカン（平均分子量約4,500）である。ヘパリンと同様、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）と複合体を形成し、ATⅢの第Xa因子活性および第Ⅱa因子活性を増強することで抗凝固作用を発現するが、第Ⅱa因子活性より第Xa因子活性に対する選択性が高いことが報告されている。本剤は、1987年フランスで「静脈血栓塞栓症（以下、VTE）の予防（特に整形外科手術および一般外科手術）」の適応症で承認・上市されて以来、現在では130（2008年3月現在）の国々において承認されている。わが国においては2008年1月に日本人でのエビデンスに基づいて「下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

一方、VTE 予防に対する国内ガイドライン「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」（2004年6月発刊）において、下肢整形外科領域と同様に『高リスク』とされている腹部外科領域（一般外科、泌尿器科、婦人科など）のVTE 発症抑制に対しては、欧米ではすでに本剤を含む低分子量ヘパリンが標準的に使用されていることから、本邦においても腹部外科領域で本剤が使用可能となることの医療上の意義は大きいと考えられた。そこで、VTE 発症リスクが高い腹部外科手術施行患者を対象に臨床試験が開始され、VTE 発症抑制に関して本剤の有効性ならびに安全性の成績が得られたことから、2009年2月に「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の効能追加承認を取得した。

なお、「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」の再審査結果、および「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の審査結果は、いずれもカテゴリー1（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 第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。）との再審査結果が得られた。各再審査結果は2018年3月に公表された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 静脈血栓塞栓症（VTE）発症抑制の適応を有する低分子量ヘパリンである。（4頁参照）
- (2) 国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（対象：股関節全置換術施行患者）において、クレキサン皮下注キット1回2000IUを1日2回14日間皮下投与した結果、VTE発症率はプラセボ群に比べ有意に減少した（ $p=0.001$ 、Fisherの直接確率法）。（12頁参照）
- (3) 国内第Ⅲ相試験（対象：腹部外科手術患者）において、クレキサン皮下注キット1回2000IUを1日2回14日間皮下投与した結果、VTE発症率は1.2%を示した。（13頁参照）
- (4) 健康成人にクレキサン皮下注キット2000IUを単回皮下投与した結果、血中半減期は約3.2時間であった。（25頁参照）
- (5) 重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシー、血腫・出血、血小板減少、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。主な副作用（発現率1～10%未満）は、頭痛、めまい、血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加、紅斑、そう痒症、便秘、四肢痛、ALT上昇、 γ -GTP上昇、AST上昇、Al-P上昇、LDH上昇、血中尿素上昇、投与部位の疼痛・硬結・そう痒感・熱感、末梢性浮腫、発熱、熱感、血中カルシウム減少であった。（43、44頁参照）

I. 概要に関する項目

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

| 適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

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（RMP策定対象外の事例）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クレキサン®皮下注キット 2000IU

(2) 洋名

Clexane® 2000IU S.C. Inj. Kit.

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エノキサパリンナトリウム (JAN)

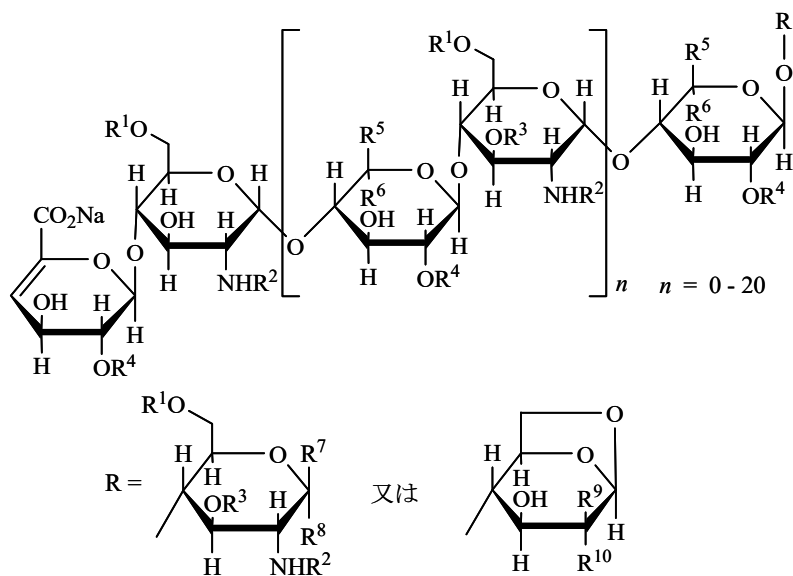
(2) 洋名 (命名法)

Enoxaparin Sodium (JAN) , enoxaparin sodium (INN)

(3) ステム

-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



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H

$R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は COCH_3

$R^5 = \text{CO}_2\text{Na}$, $R^6 = \text{H}$ 又は $R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$

$R^7 = \text{H}$, $R^8 = \text{OH}$ 又は $R^7 = \text{OH}$, $R^8 = \text{H}$

$R^9 = \text{H}$, $R^{10} = \text{NHSO}_3\text{Na}$ 又は $R^9 = \text{NHSO}_3\text{Na}$, $R^{10} = \text{H}$

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：構造式（「3. 構造式又は示性式」参照）に示したように、エノキサパリンナトリウムに特定の分子式はない。

分子量：平均分子量約 4500（3800～5000）

5. 化学名(命名法)又は本質

本質：

(日本名) ブタ腸粘膜に由来するヘパリンベンジルエステルのアルカリ分解により得られた低分子量ヘパリンのナトリウム塩；質量平均分子量は約4,500で、その範囲は3,800から5,000である；硫酸エステル化の度合いは2単糖当たり、約2である；その構成成分の大部分は糖鎖の非還元末端に2-*O*-スルホ-4-エノピラノースウロン酸構造を有し、還元末端に2-*N*, 6-*O*-ジスルホ-D-グルコサミン構造を有する。

(英名) Sodium salt of a low-molecular weight heparin obtained by alkaline degradation of heparin benzyl ester from porcine intestinal mucosa; the mass-average molecular mass is about 4500, ranging between 3800 and 5000; the degree of sulfatation is about 2 per disaccharidic unit; the majority of the components have a 2-*O*-sulfo-4-enopyranose uronate structure at the non-reducing end and a 2-*N*, 6-*O*-disulfo-D-glucosamine structure at the reducing end of their chain

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PK10169

XRP4563

RP54563

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

| 溶 媒 | エノキサパリンナトリウム 1g を溶かすのに要した溶媒量 (mL) | 日本薬局方の溶解度表記 |
|--------------|-----------------------------------|-------------|
| 水 | 2mL | 溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 10,000mL 以上 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

吸湿性がある。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

210℃付近 (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=約 5

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 旋光性： $[\alpha]_D^{20}$ = 約+41°であり、右旋性を示した (2w/v%水溶液)。

2) pH：約7 (10%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試 験 | | 保存条件 | 保存形態 | 試験期間 | 結果 |
|--------|----|--------------------------------------|---------------------|-------|--------------------------------|
| 長期保存試験 | | 25℃/60%RH | 二重のポリエチレン袋*1に入れた原薬を | 36ヵ月 | 36ヵ月まで規格内 |
| 中間的試験 | | 30℃/60%RH | HDPE*2製容器に入れたもの | 12ヵ月 | 12ヵ月まで規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 35℃ | 褐色ガラスバイアル (ゴム栓) | 60ヵ月 | 12ヵ月目で溶状 (色) が規格外、24ヵ月目で外観が規格外 |
| | | 50℃ | | 48ヵ月 | 12ヵ月目で溶状 (色)、外観が規格外 |
| | 湿度 | 35℃、90%RH | 褐色ガラスバイアル (綿栓) | 12ヵ月 | 3ヵ月目で吸湿により液状となり規格外 |
| | 光 | 120万 lx・hr、200W・hr/m ² 以上 | ペトリ皿 | 9.5時間 | 9.5時間目で規格内 |

*1：外側のポリエチレン袋には乾燥剤を入れた

*2：高密度ポリエチレン

測定項目：外観 (色及び形状)、溶状 (色)、pH、定量等

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- 1) プロタミン硫酸塩による沈殿反応
- 2) 紫外吸収スペクトル
- 3) 平均分子量及び分子量分布
- 4) 抗トロンビン活性に対する抗第Xa因子活性の比

定量法

吸光度測定法（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

(溶液) 注射液

(2) 製剤の外観及び性状

| | |
|------|---|
| 販売名 | クレキサン皮下注キット 2000IU |
| 剤形 | 注射液 |
| 有効成分 | 1シリンジ (0.2mL) 中、エノキサパリンナトリウム 2000IU (抗第Xa 因子活性) 含有 備考: プタの腸粘膜由来 |
| 性状 | 無色～淡黄色澄明の液 |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

- 1) pH : 5.5～7.5
- 2) 浸透圧比 : 約1 (生理食塩液に対する比)
- 3) 粘度 : 該当資料なし
- 4) 比重 : 1.056～1.061 (3ロットの結果より)
- 5) 安定な pH 域 : 該当資料なし

(5) その他

窒素

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 | クレキサン皮下注キット 2000IU |
| 有効成分 | 1シリンジ (0.2mL) 中、エノキサパリンナトリウム 2000IU (抗第Xa 因子活性) 含有 備考: プタの腸粘膜由来 |
| 添加物 | 該当しない |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

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

| 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|--|----------------|------|----------------------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | プレフィル ドシリンジ | 36ヵ月 | 36ヵ月目まで規格内 |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | | 6ヵ月 | 3ヵ月目まで規格内。6ヵ月目で色が規格外 |
| 中間的試験 | 30°C/60%RH | | 12ヵ月 | 12ヵ月目まで規格内 |
| 苛酷試験 | 光(120万lx・hr、 200W・hr/m ² 以上) | | 10時間 | 10時間目で規格内 |

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、pH、定量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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
0.2mL×10シリンジ

(3) 予備容量
該当資料なし

(4) 容器の材質

| | |
|-----------------|--|
| バレル（注射筒） | : 硬質ガラス（潤滑剤としてシリコーンを使用） |
| プランジャーストッパー | : 塩素化ブチルゴム又は臭素化ブチルゴム （潤滑剤としてシリコーンを使用） |
| 針管（注射針） | : ステンレス鋼（潤滑剤としてシリコーンを使用） |
| 針キャップ（ニードルシールド） | : スチレンブタジエンゴム又は臭素化ブチルゴム ＋イソプレンゴム又はイソプレンゴム |

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・ 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術
- ・ 静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉
腹部手術のうち帝王切開術施行患者における有効性・安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。使用経験は少ない。

(2) 効能又は効果の設定経緯・根拠

本邦のVTE予防ガイドラインの産科領域でVTE発生が『高リスク』とされている腹部手術である帝王切開術施行患者に対する本剤の使用実績は、海外での文献報告のみであり、日本人帝王切開術施行患者に対する投与経験がないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 国内臨床試験において、15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
- 7.2 原則として、術後24～36時間に手術創等からの出血がないことを確認してから投与を開始すること。
- 7.3 腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。クレアチニンクリアランス30～50mL/minの患者に投与する場合は、国内臨床試験成績も踏まえて、症例毎の血栓リスク及び出血リスクを勘案して適用を慎重に判断すること。なお、出血の危険性が高いと考えられる場合には、投与間隔を延長することが望ましい（エノキサパリンナトリウムとして2000IUを1日1回投与する）。〔2.4、9.2.2、16.6.1、17.1.5 参照〕

(解説)

- 7.1 国内臨床試験において14日間投与による有効性と安全性が確認されている。海外では15日以上投与の報告があるが、国内臨床試験では15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検

V. 治療に関する項目

討されていないために設定した。

- 7.2 術後の静脈血栓塞栓症予防のためにはより早い時期に本剤の投与が望まれるが、カテーテル留置部位等からの出血リスクを低減するためにはより遅い方が良くと考えられる。国内臨床試験では疼痛軽減のための硬膜外カテーテル留置が必要な術後の期間を考慮して、カテーテルを抜去し2時間以上経過した後に、術後24～36時間の範囲内で本剤の投与を開始することにした結果、この投与開始時期（術後24～36時間）での本剤の有効性及び安全性が確認された。また、本剤投与前に手術創等からの出血がないことを確認すること。なお、VTEの発症リスクは手術中からすでに存在すると考えられることから、術中または術直後から本剤の投与開始前（術後24～36時間までの間）に間欠的空気圧迫法（IPC）を含む理学的予防法等によるVTE発症抑制を行うことを考慮する。
- 7.3 国内臨床試験においてクレアチニンクリアランス30～50mL/minの患者において、出血事象の発現頻度の高い傾向がみられた。したがって、出血の危険性が高いと考えられる中等度の腎機能障害患者に本剤を投与する場合には投与間隔を延長すること（エノキサパリンとして2000IUを1日1回投与する）（「VII-10-2」（腎機能障害患者での検討（外国人データ）））。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回皮下投与試験¹⁾

日本人健康成人男性24例に、本剤30, 60, 90mg（各6例）又はプラセボ（各ステップ2例、計6例）を単回皮下投与した時の本剤の安全性、薬物動態及び薬力学が検討された。有害事象は、本剤30mg群50.0%（3/6例）、60mg群33.3%（2/6例）、90mg群50.0%（3/6例）、プラセボ群16.7%（1/6例）に認められた。本剤投与群では、注射部位疼痛が8例、リンパ球減少が2例、頭痛、下痢、aPTT延長、プロトロンビン時間（以下、PT）延長及び白血球増加が各1例であり、全て本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

2) 反復皮下投与試験²⁾

日本人健康成人男性32例に、本剤を第1日及び第9日に20mg, 30mg, 40mg, 60mg（各6例）又はプラセボ（各ステップ2例、計8例）を単回皮下投与し、第2～8日に1回20mg, 30mgを1日2回、又は1回40mg, 60mgを1日1回7日間反復投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学が検討された。有害事象は、本剤群91.7%（22/24例）、プラセボ群62.5%（5/8例）に認められ、本剤投与群では、注射部位疼痛が22例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）上昇が20例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）上昇が12例、PT延長が7例、aPTT延長、トリグセライド上昇及び尿酸値上昇が各1例であった。AST及びALT上昇については、いずれも異常値発現から25日以内に基準値内に回復した。本剤20mg 1日2回群の1例及び30mg 1日2回群の3例では、AST又はALTが施設基準値上限の3倍程度の上昇を示したため、第5～7日目に投与中止とされた。重篤な有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

① 下肢整形外科領域

単独の第Ⅱ相試験は国内では実施せずに、第Ⅱ相試験の要素を含んだ第Ⅱ/Ⅲ相試験を行った。

② 腹部外科領域

該当資料なし

(2) 比較試験

< 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 >

1) 国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（股関節全置換術患者）

股関節全置換術患者337例（有効性評価可能例数）において、エノキサパリンナトリウム 20mg 1日1回、40mg 1日1回、20mg 1日2回又はプラセボを14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、プラセボ群41.9%（36/86）に対し、20mg（2000 IU に相当）1日1回群25.9%（21/81）、40mg 1日1回群33.8%（27/80）、20mg 1日2回群20.0%（18/90）であり、20mg 1日2回群はプラセボ群に比較し有意な（ $p=0.001$ ）静脈血栓塞栓症発生率の減少効果（Relative Risk Reduction：52.2%）が確認された。なお、本剤との関連性を問わない大出血は20mg 1日1回群で1例、40mg 1日1回群で2例、20mg 1日2回群で3例認められた。臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は、20mg 1日1回群に眼球内出血が1例みられたが本剤との関連性は否定された。また、本剤群とプラセボ群の大出血発現率に有意な差は認められなかった³⁾。

副作用の発現率は、プラセボ群54.5%（55/101例）、20mg 1日1回群58.0%（58/100例）、40mg 1日1回群61.8%（63/102例）及び20mg 1日2回群63.5%（66/104例）であり、群間比較では有意差はみられなかった（ χ^2 検定）。20mg 1日2回群で発現率が5%を超えた副作用は、 γ -GTP 増加14.4%、血小板数増加14.4%、ALT 増加11.5%、AST 増加9.6%、貧血 9.6%、ALP 増加8.7%、LDH 増加5.8%及び投与部位疼痛5.8%であった⁴⁾。

2) 国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（膝関節全置換術患者）

膝関節全置換術患者315例（有効性評価可能例数）において、エノキサパリンナトリウム 20mg 1日1回、40mg 1日1回、20mg 1日2回又はプラセボを14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、プラセボ群60.8%（48/79）に対し、20mg 1日1回群44.9%（35/78）、40mg 1日1回群35.1%（26/74）、20mg 1日2回群29.8%（25/84）であり、20mg 1日2回群はプラセボ群に比較し有意な（ $p<0.001$ ）静脈血栓塞栓症発生率の減少効果（Relative Risk Reduction：51.0%）が確認された。なお、本剤との関連性を問わない大出血はプラセボ群で4例、40mg 1日1回群で1例、20mg 1日2回群で3例認められたが、後腹膜、頭蓋内、眼球内などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった。また、本剤群と

V. 治療に関する項目

プラセボ群の大出血発現率に有意な差は認められなかった⁵⁾。

副作用の発現率は、プラセボ群69.7% (62/89例)、20mg 1日1回群64.0% (57/89例)、40mg 1日1回群58.2% (53/91例) 及び20mg 1日2回群68.4% (65/95例) であり、群間比較では有意差は認められなかった (χ^2 検定)。20mg 1日2回群で発現率が5%を超えた副作用は、貧血10.5%、 γ -GTP 増加10.5%、血小板数増加10.5%、ALT 増加7.4%、AST 増加7.4%、末梢性浮腫6.3%、斑状出血6.3%、LDH 増加5.3%及びALP 増加5.3%であった⁴⁾。

3) 国内第Ⅲ相試験 (股関節全置換術患者)

股関節全置換術患者141例 (有効性評価可能例数) において、エノキサパリンナトリウム 20mg 1日1回又は20mg 1日2回を14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、20mg 1日1回群17.1% (12/70)、20mg 1日2回群2.8% (2/71) であった。なお、本剤との関連性を問わない大出血は20mg 1日2回群で2例認められたが、後腹膜、頭蓋内、眼球内などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった⁶⁾。

副作用の発現率は、20mg 1日1回群43.2% (35/81例)、20mg 1日2回群50.0% (40/80例) であり、両群間に有意差は認められなかった (χ^2 検定)。20mg 1日2回群で発現率が5%を超えた副作用は、ALT 増加18.8%、 γ -GTP 増加15.0%、ALP 増加10.0%、血小板数増加8.8%、AST 増加7.5%及びLDH 増加6.3%であった⁴⁾。

4) 国内第Ⅲ相試験 (股関節骨折術患者)

股関節骨折術患者43例 (有効性評価可能例数) において、エノキサパリンナトリウム20mg 1日2回を14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、14.0% (6/43) であった。なお、本剤との関連性を問わない大出血は1例認められたが、後腹膜、頭蓋内、眼球内などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった⁷⁾。

副作用の発現率は、34.6% (18/52例) であり、発現率が5%を超えた副作用は、ALP 増加7.7%、ALT 増加5.8%及びAST 増加5.8%であった⁴⁾。

<静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制>

5) 国内第Ⅲ相試験 (腹部外科手術患者)

腹部外科手術患者83例 (有効性評価可能例数) において、エノキサパリンナトリウム20mg 1日2回を14日間 (早期退院の場合は7日間以上) 皮下投与した。術後から本剤投与前までに間欠的空気圧迫法 (IPC) を少なくとも1回使用した本剤群の静脈血栓塞栓症の発症率は、1.2% (1/83) であり、一方、IPC 群^{*}31例の静脈血栓塞栓症の発生率は、19.4% (6/31) であった。また、本剤群における術後から投与前までのIPC 使用状況は、同期間のIPC 群における使用状況と同様であった。なお、本剤群において薬剤との関連性を問わない大出血が5例認められたが、後腹膜、頭蓋内、眼球内などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった⁸⁾。

※IPC 群は統計学的な比較対照群ではなく、参考として設定したものである。

副作用の発現率は37.6% (41/109例) であり、発現率が5%を超えた副作用は、ALT 増加9.2%、AST 増加9.2%及び γ -GTP 増加9.2%であった⁹⁾。

V. 治療に関する項目

[参考]

VTE の発症リスクは手術中からすでに存在すると考えられることから、術中または術直後から本剤の投与開始前（術後24～36時間までの間）に間欠的空気圧迫法（IPC）を含む理学的予防法等による VTE 発症抑制を行うことを考慮する。

国内で実施した整形外科領域での臨床試験4試験についてクレアチニンクリアランスでサブグループ化した静脈血栓塞栓症発生率及び本剤との関連性を問わない出血事象発現率を以下の表に示す。

国内臨床試験での CL_{CR} 別の静脈血栓塞栓症発生率及び
本剤との関連性を問わない出血事象発現率（整形外科領域）

| | 投与開始前 (第1日)の CL_{CR} (mL/min) | プラセボ群 例数 (%) | エノキサパリンナトリウム群 | |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| | | | 20mg 1日1回群 例数 (%) | 20mg 1日2回群 例数 (%) |
| 静脈血栓塞栓症 発生率 | 30-50 | 9/17 (52.94) | 5/12 (41.67) | 5/30 (16.67) |
| | 50-80 | 29/57 (50.88) | 27/84 (32.14) | 27/109 (24.77) |
| | ≥80 | 46/91 (50.55) | 36/133 (27.07) | 19/149 (12.75) |
| 出血事象発現率 (すべての出血事象) | 30-50 | 1/22 (4.55) | 2/14 (14.29) | 5/40 (12.50) |
| | 50-80 | 2/59 (3.39) | 4/101 (3.96) | 12/121 (9.92) |
| | ≥80 | 7/109 (6.42) | 7/154 (4.55) | 11/170 (6.47) |
| 出血事象発現率 (大出血) | 30-50 | 1/22 (4.55) | 0/14 (0.00) | 3/40 (7.50) |
| | 50-80 | 2/59 (3.39) | 1/101 (0.99) | 3/121 (2.48) |
| | ≥80 | 1/109 (0.92) | 0/154 (0.00) | 3/170 (1.76) |

国内で実施した腹部外科領域での臨床試験についてクレアチニンクリアランスでサブグループ化した静脈血栓塞栓症発生率及び本剤との関連性を問わない出血事象発現率を以下の表に示す。

国内臨床試験での CL_{CR} 別の静脈血栓塞栓症発生率及び
本剤との関連性を問わない出血事象発現率（腹部外科領域）

| | 投与開始前 (第1日)の CL_{CR} (mL/min) | エノキサパリンナトリウム 20mg 1日2回群 | IPC 群 |
|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------|
| | | 例数 (%) | 例数 (%) |
| 静脈血栓塞栓症 発生率 | 30 以上 50 未満 | 0/7 (0.0) | 1/3 (33.3) |
| | 50 以上 80 未満 | 1/44 (2.3) | 2/9 (22.2) |
| | 80 以上 | 0/32 (0.0) | 3/19 (15.8) |
| 出血事象発現率 (すべての出血事象) | 30 以上 50 未満 | 2/10 (20.0) | 0/4 (0.0) |
| | 50 以上 80 未満 | 2/58 (3.4) | 1/10 (10.0) |
| | 80 以上 | 6/41 (14.6) | 2/24 (8.3) |
| 出血事象発現率 (大出血) | 30 以上 50 未満 | 2/10 (20.0) | 0/4 (0.0) |
| | 50 以上 80 未満 | 1/58 (1.7) | 0/10 (0.0) |
| | 80 以上 | 2/41 (4.9) | 1/24 (4.2) |

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

クレキサン皮下注キット2000 IU (以下、「本剤」) に関して、以下の特定使用成績調査が実施された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

(1) その他の特定使用成績調査 (整形外科領域)

<安全性> : 収集された1,428例から、計17例 (調査不適格11例、調査対象外1例、本剤未投与3例、投与期間不明1例、安全性評価不能1例) を除外した1,411例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率 (以下、「副作用発現症例率」) は14.2% (201/1,411例) であった。本調査における副作用発現率は、承認時までの国内下肢整形外科臨床試験 (股関節全置換術試験、膝関節全置換術試験、股関節全置換術追加試験及び股関節骨折手術試験の4試験) における副作用発現率57.3% (455/794例) と比較して高くなかった。

<有効性> : 安全性解析対象症例1,411例から、計7例 (適応外使用3例、用法・用量外1例、有効性評価不能3例) を除外した1,404例が有効性解析対象とされた。有効性の主要評価項目は、死亡率が高い肺血栓塞栓症 (以下、「PTE」) と診断された症例の割合 (以下、「PTE 発現率」) とされ、本調査における PTE 発現率は 0.1% (2/1,404例) であった。

(2) その他の特定使用成績調査—腹部手術 (一般外科・婦人)

<安全性> : 収集された769例から、計9例 (調査票不備2例、本剤未投与1例、投与期間不明6例) を除外した760例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は10.7% (81/760例) であった。本調査における副作用発現率は、承認時までの国内腹部外科臨床試験 (一般外科、婦人科及び泌尿器科の腹部外科手術施行患者を対象に実施した国内腹部外科臨床試験) における副作用発現率37.6% (41/109例) と比較して高くなかった。

<有効性> : 安全性解析対象症例760例から、適応外使用2例を除外した758例が有効性解析対象とされた。有効性の主要評価項目は、特定使用成績調査 (整形外科) と同様に PTE 発現率とされ、本調査における PTE 発現率は0.5% (4/758例) であった。

(3) その他の特定使用成績調査—腹部手術 (泌尿器科)

<安全性> : 収集された247例全例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は7.7% (19/247例) であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における副作用発現率37.6% (41/109例) と比較して高くなかった。

<有効性> : 安全性解析対象症例247例全例が有効性解析対象とされた。有効性の主要評価項目は、特定使用成績調査 (整形外科) と同様に PTE 発現率とされたが、PTE の発現は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(4) その他の特定使用成績調査－腹部手術（産科／帝王切開）

<安全性>：収集された232例から、投与期間不明1例を除外した231例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は3.0%（7/231例）であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における副作用発現率37.6%（41/109例）と比較して高くなかった。

<有効性>：安全性解析対象症例231例全例が有効性解析対象とされた。有効性の主要項目は、特定使用成績調査（整形外科）と同様に PTE 発現率とされたが、PTE の発現は認められず、DVT の発現も認められなかった。

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

1) 海外での臨床試験

(1) 股関節全置換術施行患者を対象とした試験

本剤30mg 1日2回及びプラセボを術後皮下投与した時の深部静脈血栓症（DVT）発生率を比較した試験では、本剤群及びプラセボ群の DVT の発生率はそれぞれ10.0%（5/50例）及び46.0%（23/50例）であった。出血事象の発現率は両群ともに4.0%（2/50例）であり、大出血の発現率はそれぞれ2.0%（1/50例）及び4.0%（2/50例）であった¹⁰⁾。

本剤30mg 1日2回及びヘパリン7,500ヘパリン国際単位1日2回を術後皮下投与した時の DVT 発生率を比較した試験では、本剤群及びヘパリン群の DVT の発生率はそれぞれ17.1%（57/333例）及び19.0%（63/332例）であった。出血事象の発現率はそれぞれ5.1%（17/333例）及び9.3%（31/332例）であり、大出血の発現率はそれぞれ3.3%（11/333例）及び5.7%（19/332例）であった¹¹⁾。

本剤40mg 1日1回又は30mg 1日2回及びヘパリン5,000ヘパリン国際単位1日3回を術後皮下投与した時の DVT 発生率を比較した試験では、DVT の発生率は本剤40mg 1日1回群、30mg 1日2回群及びヘパリン群でそれぞれ14.8%（30/203例）、4.6%（9/194例）及び11.6%（24/207例）であった。出血事象の発現率は、それぞれ10.3%（21/203例）、12.3%（24/195例）及び12.0%（25/209例）であり、大出血の発現率はそれぞれ1.5%（3/203例）、4.1%（8/195例）及び6.2%（13/209例）であった¹²⁾。

本剤10mg 1日1回、40mg 1日1回及び30mg 1日2回を術後皮下投与した時の DVT 発生率を比較した試験では、DVT の発生率は本剤10mg 1日1回群、40mg 1日1回群及び30mg 1日2回群で24.8%（40/161例）、13.6%（27/199例）及び10.6%（22/208例）であった。出血事象の発現率はそれぞれ5.0%（8/161例）、10.6%（21/199例）及び12.5%（26/208例）であり、大出血の発現率はそれぞれ1.9%（3/161例）、3.5%（7/199例）及び5.3%（11/208例）であった¹³⁾。

(2) 膝関節全置換術、膝関節部分置換術、又は脛骨骨切り術施行患者を対象とした試験

人工膝関節全置換術、膝関節部分置換術、又は脛骨骨切り術施行患者を対象とした本剤30mg 及びプラセボ 1日2回を術後皮下投与した時の VTE の発生率を比較した試験では、VTE 発生率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ19.7%（13/66例）及び60.0%（39/65例）であった。

V. 治療に関する項目

出血事象の発現率はそれぞれ12.1% (8/66例) 及び12.3% (8/65例)、大出血の発現率はそれぞれ0% (0/66例) 及び3.1% (2/65例) であった¹⁴⁾。

膝関節置換術施行患者を対象として、本剤30mg 1日2回及びヘパリン5,000ヘパリン国際単位 1日3回を術後皮下投与した時のVTEの発生率を比較した試験では、VTE発生率は本剤群及びヘパリン群でそれぞれ24.6% (56/228例) 及び34.2% (77/225例) であった。出血事象の発現率はそれぞれ20.2% (46/228例) 及び23.1% (52/225例)、大出血の発現率は1.3% (3/228例) 及び1.3% (3/225例) であった¹⁵⁾。

(3) 腹部手術施行患者を対象とした試験

消化管(食道を除く)、泌尿器または婦人科(乳癌を除く)領域の腹部外科手術施行患者1,115例を対象に、DVTの予防を目的として本剤40mg 1日1回ヘパリンカルシウム5000ヘパリン国際単位(IU) 1日3回(10±2日間)投与した試験では、VTE発生率は本剤及びヘパリン群でそれぞれ14.7% (46/312例) 及び18.2% (58/319例) であった。出血事象の発現率はそれぞれ18.7% (104/555例) 及び17.1% (96/560例) であった¹⁶⁾。

大腸手術施行患者を対象に、VTEの予防を目的として本剤40mg 1日1回とヘパリンカルシウム5000IU 1日3回の投与を比較した(最長10日間)。VTE発生率は本剤及びヘパリン群でそれぞれ9.4% (44/468例) 及び9.4% (44/468例) であった。出血事象の発現率はそれぞれ10.4% (68/653例) 及び6.5% (42/643例) であった¹⁷⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

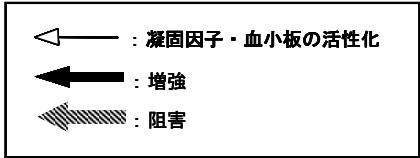
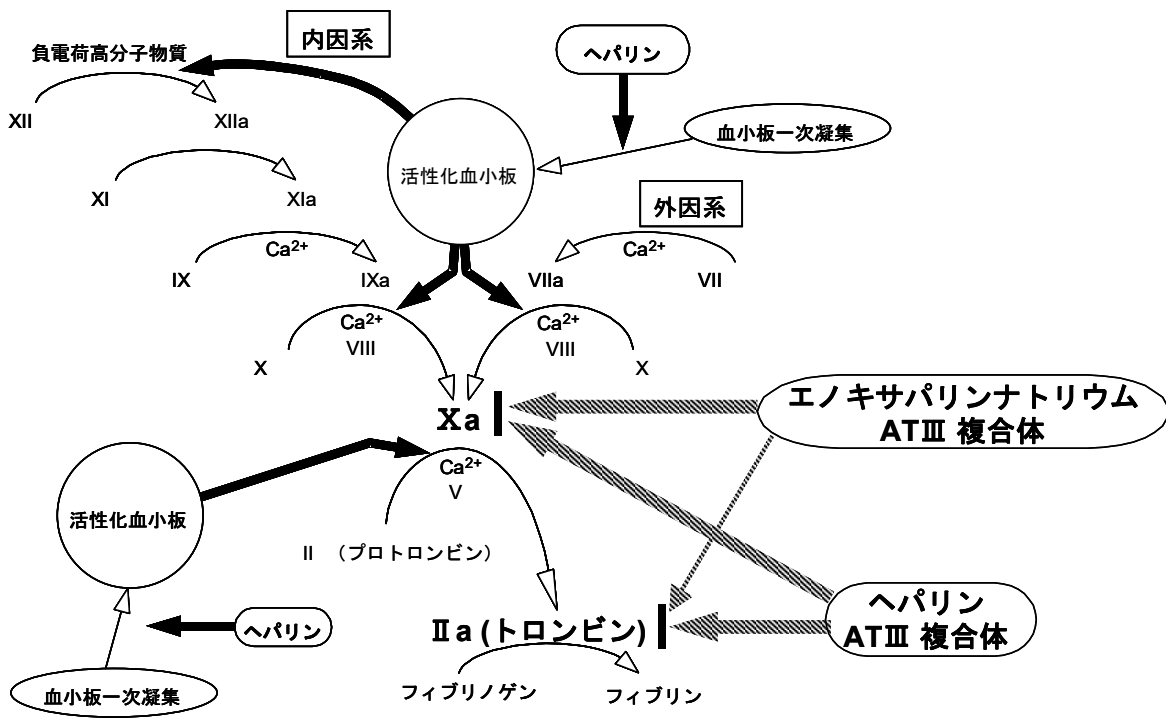
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

低分子量ヘパリン(ダルテパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム)、
 ヘパリノイド(ダナパロイドナトリウム)、
 未分画ヘパリン(ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム)、
 フォンダパリヌクスナトリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

静脈血栓は、静脈還流障害によってうっ滞した血液が血管内で凝固亢進状態となり形成される。それには凝固カスケードの内因系および外因系経路の血液凝固因子の活性化が関与していると考えられる。第Xa因子は両経路の合流点に位置し、いずれの経路が活性化された場合にも生成される。第Xa因子は第II因子を活性化して第IIa因子を生成し、第IIa因子はフィブリノゲンをフィブリンに変換する。1モルの第Xa因子は138モルの第IIa因子を生成することから、静脈血栓塞栓症予防においては、第IIa因子阻害より第Xa因子阻害の方が効率的と考えられている。エノキサパリンナトリウムは、ヘパリンと同様、アンチトロンビンIII(ATIII)と複合体を形成し、ATIIIの第Xa因子および第IIa因子の阻害作用を促進して抗凝固作用を発現する。しかし、その作用は、ヘパリンと異なり、第IIa因子より第Xa因子に対して選択的である。



エノキサパリンナトリウムの作用点

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

エノキサパリンナトリウム、他の低分子量ヘパリンおよびヘパリンの表示単位は、抗第Xa因子活性に基づく下記のいずれかの単位を用いた。

国際単位 (IU) : 第一次低分子量ヘパリン国際標準品、国立衛生試験所提供の低分子量ヘパリン標準品または自社エノキサパリンナトリウム標準品を用いて、測定した活性単位。

ヘパリン単位 (U) : ヘパリン標準品を用いて測定した活性単位。

なお、上記のいずれにも変換できない場合は、重量単位で表示した。

1) 作用機序

①ATⅢに対する親和性に関する検討 (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒト ATⅢ 0.5 μ M を飽和させるのに必要な本薬濃度から、本薬1mg あたりの ATⅢ結合部位含有量 (以下、BS) を求め、その BS と本薬の分子量から算出した本薬の ATⅢ高親和性物質の含有率は14%であった。また、分子量に基づき本薬を8分画したとき、すべての分画に ATⅢとの親和性物質を含有するが (含有率: 1~61%)、高親和性部位は分子量の大きな分画に含まれることが示された。

②ヒト血漿における抗第Xa因子活性、抗トロンビン活性及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) に対する影響 (*in vitro*)¹⁹⁾

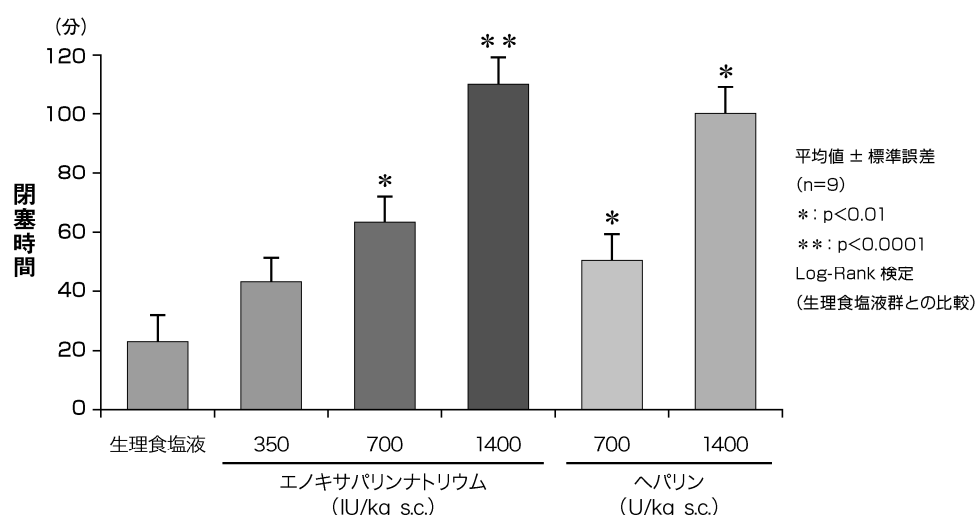
健康成人プール血漿に本薬0.15~1.2 IU/mL を添加後、合成発色基質を用いた比色法により抗第Xa因子活性及び抗トロンビン活性を測定し、それぞれの1次回帰直線スロープ比を抗第Xa因子/抗トロンビン活性比とした。本薬の抗第Xa因子/抗トロンビン活性比は4.88であり (ヘパリンは1)、類薬の低分子量ヘパリン、パルナパリンナトリウム (2.57)、ダルテパリンナトリウム (2.34) 及びレビパリンナトリウム (3.81) より高値を示した。また、健康成人プール血漿に本薬0.15, 0.3, 0.6及び1.2 IU/mL を添加したときの aPTT 延長作用は、いずれの濃度においても、同用量のこれら低分子量ヘパリン及びヘパリンより弱かった。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 血栓モデルに対する作用²⁰⁾

① ウサギ深部静脈血栓モデルに対する抗血栓作用 (*in vivo*)

絶食下のニュージーランド白色種ウサギ (雄性、2.5~3.0kg、各群 n=9) に本薬350, 700及び1400 IU/kg、ヘパリン700及び1400 U/kg 又は生理食塩液を単回皮下投与した3時間後、腹部大静脈に絹糸を含むシャントを挿入して、静脈血栓を形成させ、血流が完全に消失するまでの時間 (以下、閉塞時間) を測定した。また、被験薬投与前及び投与3時間後の血漿中抗第Xa 因子活性及び aPTT を測定した。本薬は、用量依存的に閉塞時間を延長させ、700 及び1400 IU/kg 群における延長は統計学的に有意であり (p<0.01及び p<0.0001 ; Log-Rank 検定、生理食塩液群との比較)、同用量のヘパリン群と同程度であった。本薬は、用量依存的に血漿中抗第Xa 因子活性を増加させ、すべての群における増加は有意であった (p<0.0001 ; Welch-t 検定、生理食塩液群との比較)。700及び1400 IU/kg 群における血漿中抗第Xa 因子活性は、同用量のヘパリン群より有意に高かった (p<0.0002 ; Welch 検定)。両薬は、aPTT を延長させたが、本薬1400 IU/kg 群による aPTT の延長作用は同用量のヘパリンより有意に弱かった (p=0.0002 ; Welch 検定)。



ウサギ深部静脈血栓モデルにおける閉塞時間への影響

ウサギ深部静脈血栓モデルにおける血漿中抗第Xa 因子活性、aPTT への影響

| 薬物 | 用量 (IU/kg s.c.) ^{※1} (n=9) | 抗第Xa 因子活性 (IU/mL) | aPTT 比 ^{※2} |
|--------------|--|----------------------|----------------------|
| 生理食塩液 | — | 0.013±0.007 | 1.1±0.1 |
| エノキサパリンナトリウム | 350 | 1.767±0.085** | 1.3±0.1* |
| | 700 | 3.354±0.140***# | 1.5±0.1* |
| | 1400 | 5.429±0.203***# | 1.6±0.1***# |
| ヘパリン | 700 | 1.251±0.170** | 1.6±0.1** |
| | 1400 | 2.963±0.341** | 2.2±0.1** |

* : p<0.005、** : p<0.0001 Welch 検定 (生理食塩液群との比較)

平均値±標準偏差

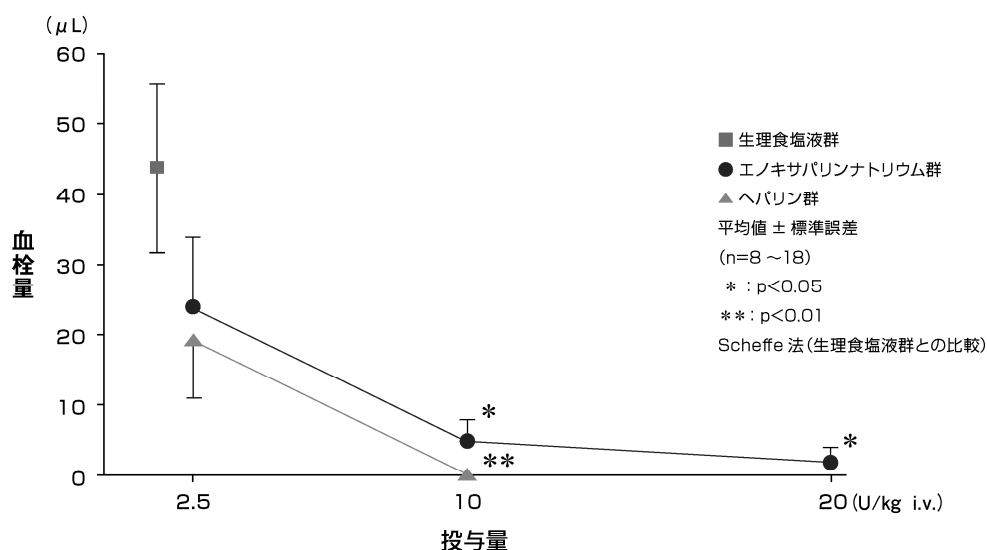
: p=0.0002、### : p<0.0002 Welch 検定 (同用量のヘパリンとの比較)

※1 : ヘパリンはU ※2 : 薬物投与前の aPTT に対する薬物投与3時間後の aPTT の比

VI. 薬効薬理に関する項目

②ウサギ頸静脈血栓モデルに対する抗血栓作用（血栓形成誘発前投与）（*in vivo*）

ニュージーランド白色種ウサギ（雌雄、2.2～3kg）に¹²⁵I 標識フィブリノゲンを静脈内投与した後、本薬2.5, 10及び20 U/kg、ヘパリン2.5及び10 U/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与した。被験薬投与5分後に、ヒト脳由来トロンボプラスチンを静脈内投与し、その1分後に頸静脈を結紮して血栓を誘発・形成させた。結紮15分後に血栓に含まれる¹²⁵I 標識フィブリノゲン量から血栓量を算出した（各群 n=8～18）。本薬10, 20 U/kg 投与群では、血栓量が生理食塩液投与群に比して有意に減少した（ $p < 0.05$ ；分散分析、Scheffe 型多重比較）。2.5及び10 U/kg 投与群における本薬とヘパリンの作用に有意差は認められなかった。

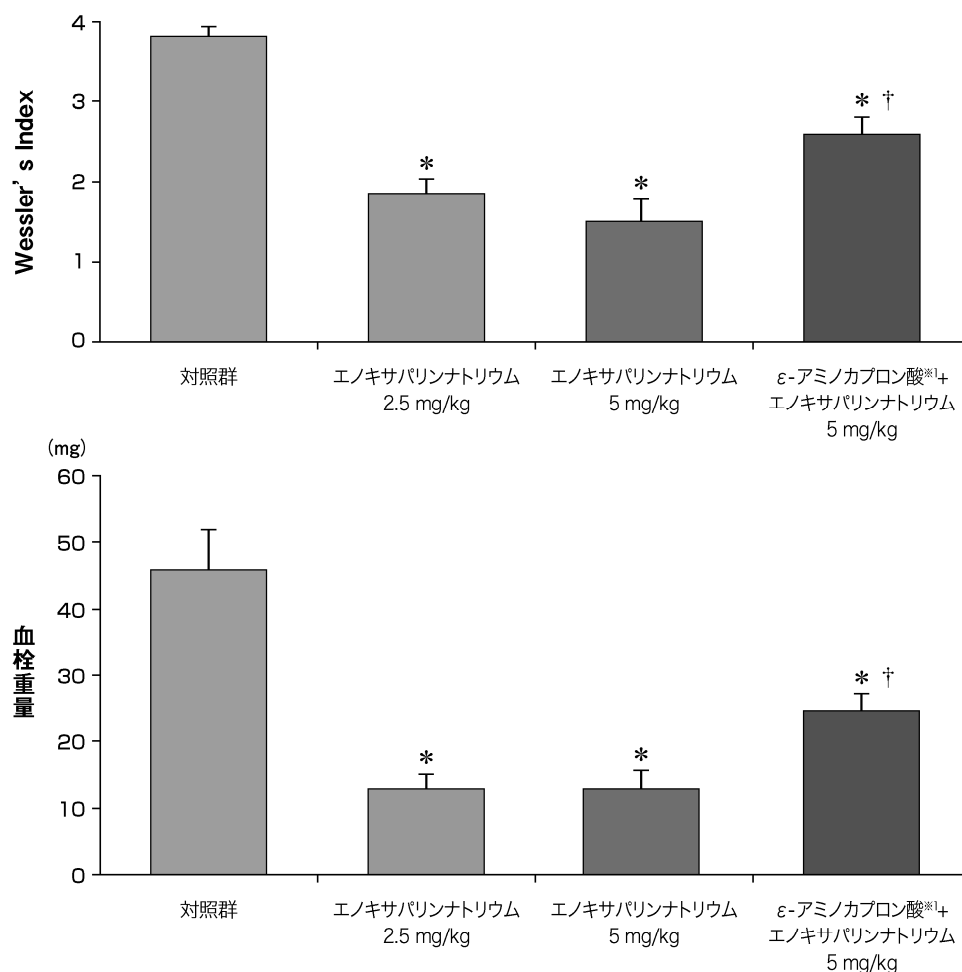


ウサギ頸静脈血栓モデルにおける血栓量に対する影響（血栓形成誘発前投与）

③ウサギ頸静脈血栓モデルに対する抗血栓作用（血栓形成誘発後投与）（*in vivo*）

2cm 間隔でクランプしたニュージーランド白色種ウサギ（雄性、2.8～3.5kg）の頸静脈の血管内皮細胞を70%アルコールで傷害して、10秒間血流を再開させた後、再度10分間クランプすることにより血栓形成を誘発させた。クランプを解除するとともに、本薬2.5及び5mg/kg（250 IU 及び500 IU に相当）又は生理食塩液を90分間隔で2回静脈内投与し、2回目の投与90分後に頸静脈のアルコール処理部分に付着した血栓量を評価した（各群 n=7～10）。本薬2.5及び5mg/kg 群における血栓の肉眼的評価（Wessler's Index：0～4のスコア）及び重量は生理食塩液群より有意に低かった（Wessler's Index： $p < 0.05$ ；Mann-Whitney 検定、血栓重量： $p < 0.05$ ；Student-t 検定又は Cochran-t 検定）。さらに、本薬5mg/kg の初回静脈内投与前に、ε-アミノカプロン酸500mg/kg を静脈内投与して線溶系を阻害した群では、Wessler's Index 及び血栓重量は本薬5mg/kg の単独投与群より有意な高値が示された（Wessler's Index： $p < 0.05$ ；Mann-Whitney 検定、血栓重量： $p < 0.05$ ；Student-t 検定又は Cochran-t 検定）。

VI. 薬効薬理に関する項目



平均値 ± 標準誤差 (n=7~10)

*: p<0.05 (Wessler's Index: Mann-Whitney 検定、血栓重量: Student-t 検定または Cochran-t 検定、対照群との比較)

†: p<0.05 (Wessler's Index: Mann-Whitney 検定、血栓重量: Student-t 検定または Cochran-t 検定、エノキサパリンナトリウム 5mg/kg 単独投与群との比較)

※1: ε-アミノカプロン酸 500mg/kg i.v.

ウサギ頸静脈血栓モデルにおける抗血栓作用 (血栓形成誘発後投与)

④ウサギ頸動静脈シャント血栓モデルに対する抗血栓作用 (*in vivo*)

ニュージーランド白色種ウサギ (雌雄、2.2~3kg) に⁵¹Cr 標識血小板及び¹²⁵I 標識フィブリノゲンを静脈内投与した後、本薬200及び400 U/kg、ヘパリン200及び400 U/kg 又は生理食塩水を静脈内投与した。その3分後に頸動脈と頸静脈間にコラーゲンに浸した絹糸を充填したシャントを挿入して血栓を形成させた。10分間灌流後、絹糸上に沈着した血栓中の⁵¹Cr 及び¹²⁵I の放射能を測定した (各群 n=7~14)。生理食塩液群と比較して、本薬400 U/kg 群のフィブリン沈着量は有意に少なかった (p<0.05; Kruskal-Wallis 検定) が、血小板沈着数については減少傾向が示されたのみであった。ヘパリンについては、200及び400 U/kg 群で生理食塩液群と比較して、有意なフィブリン沈着量の減少がみられ (p<0.05; Kruskal-Wallis 検定)、血小板沈着数には減少傾向が示された。また、本薬とヘパリンのフィブリン沈着量、血小板沈着数に対する作用に有意差は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

ウサギ頸動静脈シャント血栓モデルにおけるフィブリンおよび血小板沈着に対する作用

| | 対照 | エノキサパリンナトリウム (抗第Xa因子活性U/kg i.v.) | | ヘパリン (抗第Xa因子活性U/kg i.v.) | |
|---------------------------------|----------|--|------------|--------------------------------|----------|
| | 生理食塩液 | 200 | 400 | 200 | 400 |
| 動物数 (n) | 14 | 7 | 8 | 7 | 7 |
| フィブリン沈着量 (μg) | 407±77 | 171±28 | 141±26* ※1 | 164±41* | 140±29* |
| 血小板沈着数 (×10 ⁶ cells) | 1706±182 | 1269±287 | 976±238 | 1360±229 | 1180±263 |

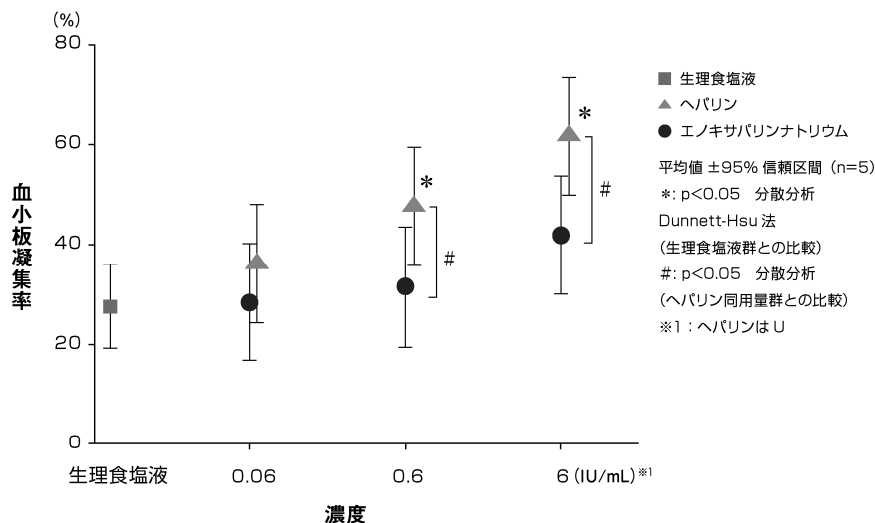
※1: n=7

平均値±標準偏差 * : p<0.05 Kruskal-Wallis 順位検定 (対照群との比較)

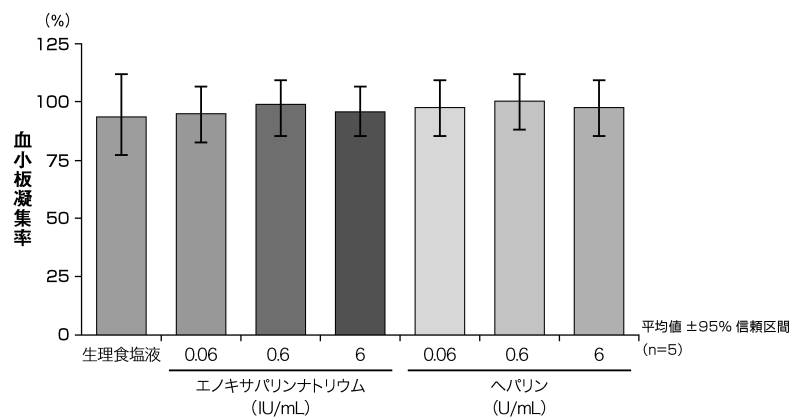
3) ヒト血小板凝集への影響 (*in vitro*)²¹⁾

健康成人から調製した多血小板血漿 (PRP) に本薬0.06~6 IU/mL を添加し、3分後にアデノシン5'-二リン酸 (ADP) 1~1.5μM またはコラーゲン0.5~2μg/mL を添加し、血小板凝集を6分間測定した。対照として生理食塩液またはヘパリンを添加した。

本薬は、ヒト血小板のアデノシン5'-二リン酸 (ADP) 誘発一次凝集能およびコラーゲン誘発二次凝集能に有意な影響を及ぼさなかった。



ヒト血小板の ADP 誘発一次凝集能に対する影響

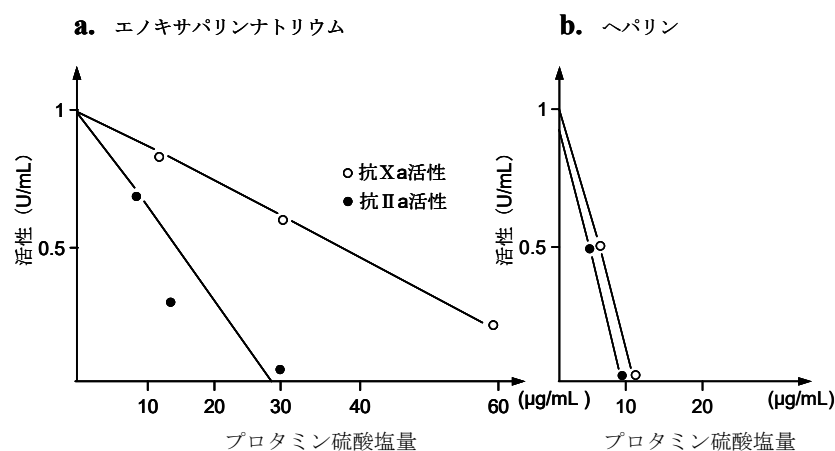


ヒト血小板のコラーゲン誘発二次凝集能に対する影響

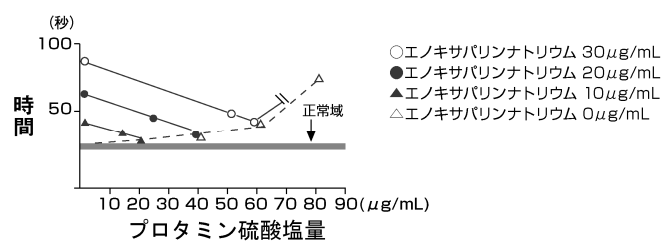
VI. 薬効薬理に関する項目

4) 血漿中凝固活性に対するプロタミン硫酸塩の影響 (*in vitro*)²²⁾

ヒト血漿に一定量の第Xa因子および第IIa因子を添加後、本薬を反応させ、さらにプロタミン硫酸塩を加え、それぞれの残存抗第Xa因子活性および残存抗第IIa因子活性を比色法により測定した。また、本薬0~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加後、プロタミン硫酸塩を加え、aPTTを測定した。本薬の抗第Xa因子活性として1U/mL(8.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に相当)は、約5倍重量のプロタミン硫酸塩で60%抑制されたが、完全には抑制されなかった。抗第IIa因子活性として1U/mL(35.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に相当)は、ほぼ同重量のプロタミン硫酸塩で完全に抑制された。一方、aPTT延長作用は約2倍重量のプロタミン硫酸塩で抑制されたが、プロタミン硫酸塩は、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の用量でエノキサパリンナトリウムの有無にかかわらず、aPTTを延長させた。



抗第Xa因子活性および抗第IIa因子活性に対するプロタミン硫酸塩の影響



(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

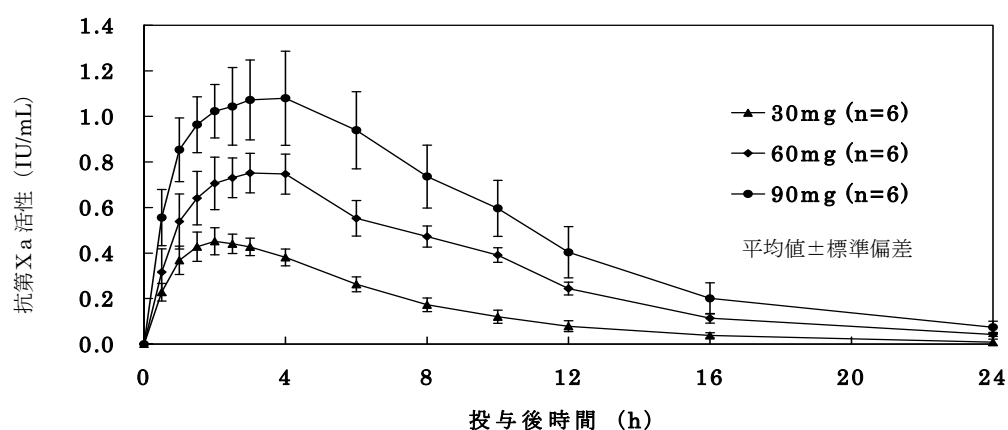
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男子における検討（単回投与試験）¹⁾

健康成人男子（18例）にエノキサパリンナトリウム30mg, 60mg および90mg（それぞれ3000 IU, 6000 IU および9000 IU に相当）を単回皮下投与したとき、血漿中抗第Xa 因子活性の最高活性値（ A_{max} ）およびAUCは投与量に依存し、線形的な増加を示した。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）およびクリアランス（CL/F）は投与量によらずほぼ一定で、それぞれ3.90～4.72時間および0.75～0.87L/hであった。また、分布容積（Vd/F）は4.82～5.10Lであった。



健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを単回皮下投与したときの
血漿中抗第Xa 因子活性推移

健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを単回皮下投与したときの
血漿中抗第Xa 因子活性の薬物動態パラメータ

| | 投与量 (IU) | A_{max} (IU/mL) | t_{max}^{*1} (h) | AUC (0-t) (h · IU/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
|------|--------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|---------------|
| 単回投与 | 3000 (6例) | 0.46 ± 0.05 | 2.0 (2.0-2.5) | 3.37 ± 0.44 | 3.90 ± 0.84 | 0.87 ± 0.11 |
| | 6000 (6例) | 0.76 ± 0.09 | 3.0 (2.0-4.0) | 7.57 ± 0.71 | 4.47 ± 0.40 | 0.78 ± 0.08 |
| | 9000 (6例) | 1.11 ± 0.19 | 3.5 (1.5-4.0) | 11.89 ± 2.15 | 4.72 ± 0.42 | 0.75 ± 0.14 |

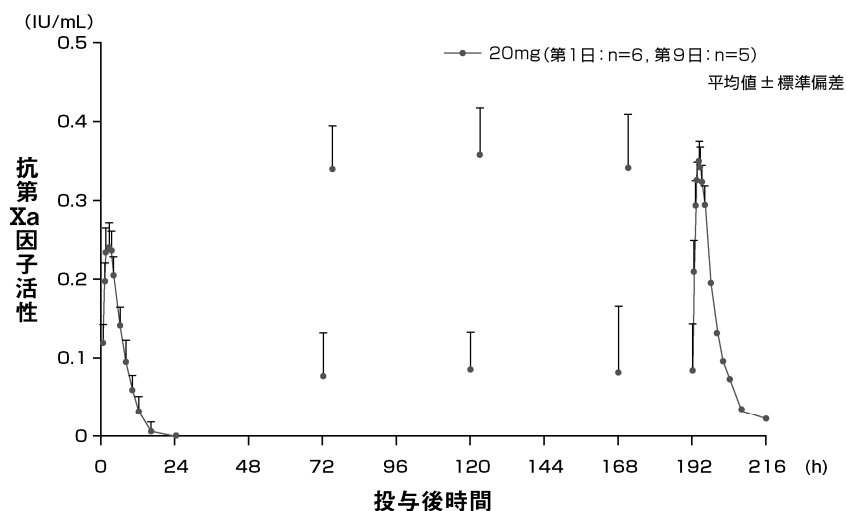
*1：中央値（最小値－最大値）

平均値 ± 標準偏差

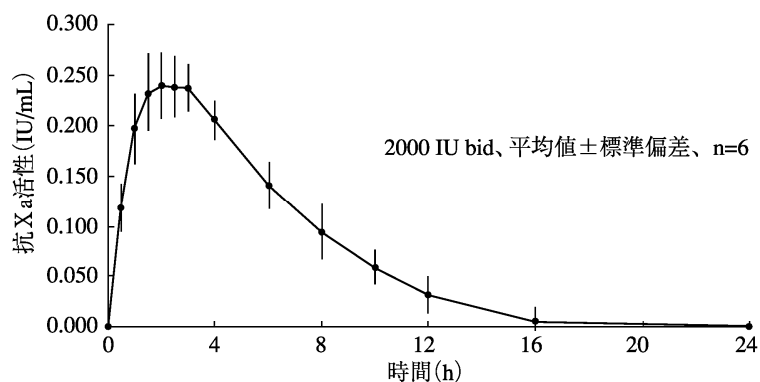
2) 健康成人男子における検討（反復投与試験）²⁾

健康成人男子6例にエノキサパリンナトリウムを第1日および第9日に20mg (2000 IU に相当) を単回皮下投与し、第2～8日に1日2回7日間反復皮下投与したところ、血漿中抗第Xa 因子活性の最高活性値（ A_{max} ）およびAUCは投与後72時間までに定常状態に達した。第9日の A_{max} およびAUCは第1日に比べそれぞれ47および49%増加した。

VII. 薬物動態に関する項目



健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを単回および反復皮下投与したときの血漿中抗Xa因子活性推移



健康成人男子に単回および反復皮下投与した時の血漿中抗第Xa因子活性推移 (第1日)

健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを単回および反復皮下投与したときの血漿中抗第Xa因子活性の薬物動態パラメータ

| | | 投与量 (IU) | A _{max} (IU/mL) | t _{max} *1 (h) | AUC (0-12) (h · IU/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/h) |
|------|-----|-----------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-------------|
| 反復投与 | 第1日 | 2000 (6例) | 0.25 ± 0.03 | 2.3 (1.5-3.0) | 1.62 ± 0.18 | 3.19 ± 0.56 | 1.14 ± 0.16 |
| | 第9日 | 2000 (5例) | 0.35 ± 0.08 | 2.0 (2.0-2.5) | 2.38 ± 0.52 | 5.68 ± 2.27 | 0.88 ± 0.20 |

*1: 中央値 (最小値-最大値)

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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^{1,2)}

1) 健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを30～90mg (3000～9000 IU に相当) 単回皮下投与したときのクリアランス (CL/F) は投与量にかかわらずほぼ一定であり、0.75～0.87L/hであった。

2) 健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを第1日および第9日に20mg, 30mg, 40mg, または60mg (それぞれ2000 IU, 3000 IU, 4000 IU および6000 IU に相当) を単回皮下投与し、第2～8日に1回20mg または30mg を1日2回、または1回40mg または60mg を1日1回7日間反復皮下投与した。CL/F も投与量にかかわらず一定であった。

(5) 分布容積^{1,2)}

1) 健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを30～90mg (3000～9000 IU に相当) 単回皮下投与したときの分布容積 (Vd/F) は投与量にかかわらずほぼ一定であり、4.82～5.10Lであった。

2) 健康成人男子にエノキサパリンナトリウムを第1日および第9日に20mg, 30mg, 40mg, または60mg (それぞれ2000 IU, 3000 IU, 4000 IU および6000 IU に相当) を単回皮下投与し、第2～8日に1回20mg または30mg を1日2回、または1回40mg または60mg を1日1回7日間反復皮下投与したときの Vd/F は投与量にかかわらず一定であった。

(6) その他

該当しない

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

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

1) 血漿中抗第Xa因子活性の絶対的バイオアベイラビリティ (BA)²³⁾

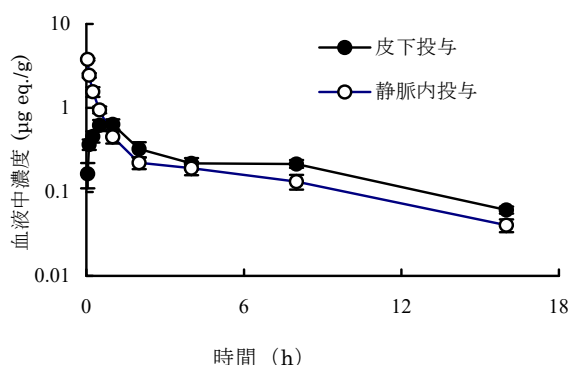
健康成人男子8例 (21~33歳) にエノキサパリンナトリウム40mg (4000 IU に相当) を単回皮下投与及び単回静脈内投与したとき、血漿中抗第Xa因子活性における絶対的BAは92.4%であった。

2) 肥満度がBAに与える影響²⁴⁾

肥満度 (BMI) が30~40kg/m² (場合によっては48kg/m²まで) の健康な男女肥満被験者24例及び肥満度 (BMI) が18~25kg/m²で、性別、年齢及び身長が上記の肥満被験者群と同じ (年齢: ±5歳、身長: ±10cm) 健康な男女非肥満被験者24例に、エノキサパリンナトリウム1.5mg/kg (150 IU/kg に相当) を単回皮下投与及び6時間静脈内持続投与したとき、血漿中抗第Xa因子活性における絶対的BAは肥満及び非肥満被験者ともに106%であった。

<参考> [ラット]²⁵⁾

ラットに³⁵S-エノキサパリンナトリウムを皮下投与したとき、静脈内投与時の放射能濃度のAUCおよびt_{1/2β}は、皮下投与時とほぼ同じであった。



ラットに³⁵S-エノキサパリンナトリウム (0.85mg/kg) を単回皮下または静脈内投与したときの血液中放射能濃度

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット]²⁶⁾

ラットに³⁵S-エノキサパリンナトリウムを皮下投与したとき、放射能は投与後速やかかつ広範囲に分布した。高濃度に分布した臓器・組織は、大動脈、膀胱、腎臓、前立腺、甲状腺および肝臓であった。脳への移行は少なかった。7日間反復静脈内投与時の組織内放射能濃度は、初回投与時の約3~7倍に増加し、組織からの消失は緩徐であった。これは³⁵S-エノキサパリンナトリウムが代謝を受けて生成した代謝物または脱離した³⁵S-硫酸の一部が、グリコサミノグリカンに富む組織において生体成分に取り込まれたためと推察された。³⁵S-エノキサパリンナトリウムを投与したときの組織内分布パターンは、³⁵S-ヘパリン投与時と類似していた。

VII. 薬物動態に関する項目

雄ラットに ^{35}S -エノキサパリンナトリウム 0.85mg/kg (約 83 IU/kg に相当) を
単回皮下投与したときの臓器および組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)

| 臓器/組織 | 投与後時間 | | | | | | | |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 5分 | 30分 | 1時間 | 4時間 | 8時間 | 24時間 | 72時間 | 168時間 |
| 血漿 | 0.591±0.030 | 1.117±0.046 | 0.892±0.125 | 0.299±0.035 | 0.253±0.028 | 0.069±0.009 | 0.015±0.001 | ND |
| 血液 | 0.397±0.058 | 0.727±0.046 | 0.577±0.064 | 0.217±0.043 | 0.193±0.026 | 0.050±0.006 | ND | ND |
| 大動脈 | 0.650±0.683 | 4.041±4.894 | 3.361±2.782 | 0.799±0.579 | 0.655±0.079 | 0.353±0.063 | 0.254±0.067 | 0.122±0.107 |
| 大静脈 | 0.195±0.041 | 0.388±0.118 | 0.408±0.037 | 0.483±0.342 | 0.410±0.052 | 0.346±0.084 | 0.206±0.068 | 0.116±0.030 |
| 脳 | 0.004±0.007 | 0.013±0.012 | 0.017±0.003 | 0.012±0.011 | 0.026±0.002 | 0.009±0.008 | 0.009±0.008 | ND |
| 下垂体 | 0.138±0.155 | 0.319±0.162 | 0.653±0.090 | 0.897±1.171 | 0.424±0.150 | 0.248±0.081 | 0.180±0.176 | ND |
| 前立腺 | 0.106±0.068 | 1.731±1.211 | 2.398±2.596 | 0.510±0.110 | 0.462±0.113 | 0.191±0.150 | 0.115±0.009 | 0.083±0.021 |
| 胸腺 | 0.049±0.003 | 0.190±0.051 | 0.206±0.052 | 0.189±0.001 | 0.205±0.007 | 0.109±0.020 | 0.079±0.025 | 0.052±0.016 |
| 甲状腺 | 0.444±0.152 | 1.231±0.440 | 1.882±0.473 | 1.339±0.937 | 0.983±0.291 | 1.338±0.802 | 0.698±0.169 | 0.281±0.156 |
| 心臓 | 0.116±0.015 | 0.333±0.017 | 0.423±0.061 | 0.330±0.032 | 0.276±0.038 | 0.171±0.008 | 0.133±0.022 | 0.082±0.010 |
| 肺 | 0.149±0.012 | 0.394±0.018 | 0.439±0.066 | 0.394±0.038 | 0.389±0.012 | 0.246±0.028 | 0.155±0.006 | 0.112±0.003 |
| 気管 | 0.229±0.043 | 0.795±0.207 | 0.697±0.123 | 0.712±0.062 | 0.913±0.217 | 0.677±0.067 | 0.532±0.012 | 0.380±0.124 |
| 胃 | 0.087±0.013 | 0.330±0.012 | 0.524±0.039 | 0.521±0.045 | 0.485±0.007 | 0.420±0.013 | 0.220±0.003 | 0.174±0.039 |
| 肝臓 | 0.123±0.020 | 0.492±0.041 | 0.937±0.105 | 1.587±0.339 | 1.392±0.085 | 0.862±0.056 | 0.575±0.032 | 0.349±0.031 |
| 脂肪 | 0.063±0.045 | 0.176±0.061 | 0.218±0.164 | 0.142±0.007 | 0.129±0.035 | 0.022±0.025 | 0.041±0.003 | 0.031±0.010 |
| 脾臓 | 0.091±0.020 | 0.314±0.021 | 0.416±0.109 | 0.472±0.063 | 0.470±0.083 | 0.560±0.430 | 0.210±0.026 | 0.205±0.075 |
| 腎臓 | 0.763±0.202 | 2.742±0.804 | 2.480±0.586 | 2.052±0.046 | 2.133±0.205 | 1.719±0.235 | 1.225±0.041 | 0.624±0.091 |
| 副腎 | 0.134±0.036 | 0.363±0.089 | 0.452±0.023 | 0.424±0.063 | 0.414±0.093 | 0.253±0.035 | 0.176±0.023 | 0.135±0.033 |
| 腸管膜リンパ節 | 0.113±0.047 | 0.449±0.145 | 0.679±0.107 | 0.765±0.115 | 0.707±0.038 | 0.278±0.206 | 0.355±0.035 | 0.165±0.147 |
| 筋肉 | 0.031±0.010 | 0.144±0.015 | 0.176±0.008 | 0.170±0.019 | 0.129±0.011 | 0.079±0.003 | 0.055±0.005 | 0.034±0.002 |
| 膵臓 | 0.114±0.010 | 0.461±0.070 | 0.599±0.093 | 0.773±0.160 | 0.600±0.040 | 0.431±0.101 | 0.280±0.048 | 0.200±0.010 |
| 皮膚 | 0.056±0.015 | 0.343±0.048 | 0.466±0.018 | 0.432±0.020 | 0.398±0.015 | 0.246±0.031 | 0.180±0.023 | 0.115±0.010 |
| 大腸 | 0.097±0.112 | 0.334±0.120 | 0.495±0.117 | 0.650±0.148 | 0.760±0.214 | 0.607±0.210 | 0.248±0.024 | 0.152±0.037 |
| 小腸 | 0.097±0.035 | 0.293±0.014 | 0.564±0.031 | 0.917±0.111 | 0.918±0.050 | 0.605±0.073 | 0.266±0.020 | 0.191±0.019 |
| 盲腸 | 0.082±0.031 | 0.497±0.172 | 0.556±0.080 | 0.781±0.079 | 0.948±0.225 | 0.735±0.222 | 0.283±0.041 | 0.197±0.024 |
| 膀胱 | 0.325±0.196 | 2.661±1.105 | 3.053±3.247 | 1.036±0.157 | 0.924±0.096 | 0.542±0.037 | 0.287±0.034 | 0.208±0.068 |
| 精巣 | 0.006±0.010 | 0.140±0.057 | 0.161±0.031 | 0.237±0.022 | 0.207±0.003 | 0.134±0.007 | 0.078±0.004 | 0.049±0.003 |

ND: 検出限界以下

平均±標準偏差 (n=3)

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット] 27)

妊娠ラットに ^{35}S -エノキサパリンナトリウムを皮下投与したとき、胎児への放射能移行が見られたが、胎児組織内の放射能濃度は、母体組織の濃度よりも低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット] 28)

授乳期のラットに ^{35}S -エノキサパリンナトリウムを皮下または静脈内投与したとき、放射能は乳汁中に移行した。その最高濃度は母体の最高血漿中濃度の1/5以下であり、48時間後にはほぼ消失した。

VII. 薬物動態に関する項目

授乳期のラットに³⁵S-エノキサパリンナトリウム0.85mg/kgを単回皮下または
静脈内投与したときの乳汁への放射能移行 (μg eq./g)

| 投与経路 | 投与後時間 | | | | |
|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 30分 | 2時間 | 8時間 | 24時間 | 48時間 |
| 皮下 | 0.221 ± 0.151 | 0.051 ± 0.053 | 0.133 ± 0.029 | 0.029 ± 0.027 | 0.013 ± 0.012 |
| 静脈内 | 0.036 ± 0.031 | 0.050 ± 0.043 | 0.110 ± 0.010 | 0.028 ± 0.004 | ND |

ND：検出限界以下

(平均±標準偏差, n=3)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²⁹⁾

健康成人男女4例に^{99m}Tc(テクネチウム99m)で標識したエノキサパリンナトリウム30mg(3000 IUに相当)を単回静脈内投与したとき、投与後6時間における放射能分布は、心臓、肝臓および腎臓に局限していた。(外国人データ)

<参考> [ラット]³⁰⁾

雄ラットに³⁵S-エノキサパリンナトリウムを単回皮下投与したとき、血漿および血液中放射能濃度の比は投与後の時間によらず約1.3~1.5であったことから、血球への取り込みが少ないことが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率³¹⁾

*In vitro*における³⁵S-エノキサパリンナトリウムとヒト血漿たん白との結合率は、抗第Xa因子活性として0.3~1.2 IU/mLの範囲で90.6~92.7%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³²⁾

エノキサパリンナトリウムは部分的に脱硫酸化を受けるとともに脱重合により低分子化され、一部は生体成分として取り込まれるが、主に尿中に未変化体と同様のゲル濾過溶出パターンを有する多糖類分画または低分子の形で排泄されることが示唆された。

<参考> [ラット]³³⁾

雄ラットに³⁵S-エノキサパリンナトリウムを皮下または静脈内投与したときの血漿、臓器、尿および糞中成分の分子量分布ならびに硫酸基含量を、それぞれゲル濾過カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)およびプロタミン硫酸塩 Sepharose カラムを用いたアフニティークロマトグラフィーにより検討した。その結果、エノキサパリンナトリウムは投与経路にかかわらず、部分的に脱硫酸化を受けるとともに脱重合により低分子量化され、一部は生体成分として取り込まれるが、主に尿中に未変化体と同様のゲル濾過溶出パターンを有する多糖類分画または低分子の形で排泄されることが示唆された。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(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²⁹⁾

健康成人男女4例に^{99m}Tc(テクネチウム99m)で標識したエノキサパリンナトリウム30mg(3000IUに相当)を単回静脈内投与したとき、投与放射能の29%が投与後8時間までに、41%が投与後24時間までに尿中に排泄され、主な排泄経路であることが示唆された。(外国人データ)

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考> [ラット、イヌ]²⁸⁾

ラットにおいては、皮下または静脈内投与後168時間までに尿中に約64~73%、糞中には約8~11%が排泄された。胆汁中には投与後48時間までに約2%が排泄された。イヌにおいては、静脈内投与後96時間までに投与量の約40%が尿中に排泄され、糞中排泄率は約2%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者における検討 (外国人データ) ³⁴⁾

70才以上の健康高齢者にエノキサパリンナトリウム1日1回40mg (4000 IU に相当) を10日間反復皮下投与したところ、単回投与時および反復最終回投与時のいずれにおいても、血漿中抗第Xa 因子活性の最高活性値到達時間 (t_{max}) は4時間であった。最高活性値 (A_{max}) 及びAUC は反復投与による影響は認められず、蓄積性は認められなかった。忍容性は良好であった。

高齢者および若年者における血漿中抗第Xa 因子活性の薬物動態パラメータ

| | | 高齢者 (n=12) | | 若年者 (n=12) |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------|------------------|----------------------|
| 被験者背景 | 年齢 (歳) | 79.0 ± 3.6 (73 - 85) | | 24 ± 3 (21-30) |
| | 身長 (cm) | 163.2 ± 7.0 (156 - 173) | | 178 ± 6 (168-191) |
| | 体重 (kg) | 62.0 ± 9.9 (52 - 79) | | 67 ± 8 (55-85) |
| | | 第1日 | 第10日 | 第1日 |
| 抗Xa 活性パラメータ | A_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 3.91 ± 0.96 | 4.26 ± 2.00 | 3.83 ± 0.98 |
| | A_{max} (IU/mL) | 0.45 ± 0.11 | 0.49 ± 0.23 | — |
| | t_{max} (h) *1 | 4.00 (2.00-5.00) | 4.00 (2.00-6.00) | 3.0 (2.0-5.0) |
| | AUC (h· $\mu\text{g/mL}$) | 33.30 ± 8.84 | 38.52 ± 14.26 | 32.01 ± 8.84 |
| | AUC (h·IU/mL) | 3.83 ± 1.25 | 4.43 ± 1.64 | — |
| | $t_{1/2}$ (h) | 6.81 ± 2.54 | 7.26 ± 1.84 | 4.36 ± 1.07 |
| | CL/F (L/h) | 1.38 ± 0.69 | 1.28 ± 0.82 | 1.33 ± 0.32 |
| | Vd/F (L) | 10.49 ± 4.74 | 9.69 ± 2.98 | 8.49 ± 3.37 |
| | A_{max} 第10日 / A_{max} 第1日 *2 | — | 1.08 ± 0.36 | — |
| | AUC 第10日 / AUC 第1日 *2 | — | 1.03 ± 0.23 | — |

*1: 中央値 (最小値-最大値)

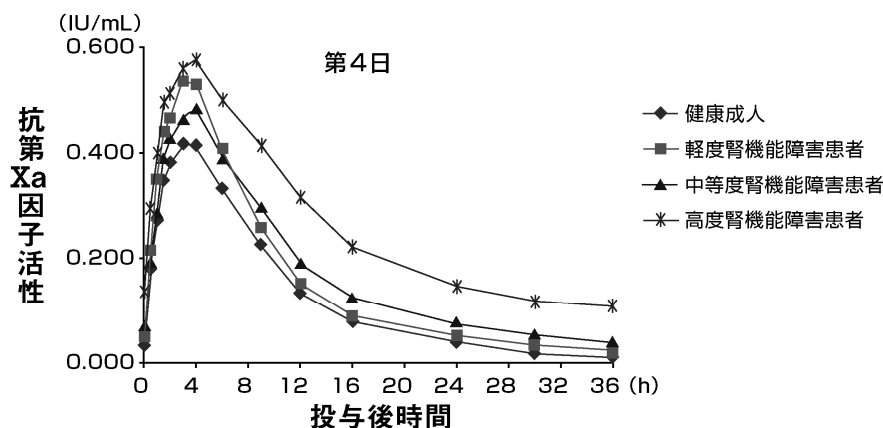
*2: A_{max} (IU/mL)、AUC (h·IU/mL) で算出

平均値 ± 標準偏差
(最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 腎機能障害患者での検討 (外国人データ) ³⁵⁾

腎機能障害患者36例〔軽度 ($50\text{mL}/\text{min} < \text{CL}_{\text{CR}} \leq 80\text{mL}/\text{min}$) 12例、中等度 ($30\text{mL}/\text{min} < \text{CL}_{\text{CR}} \leq 50\text{mL}/\text{min}$) 12例、高度 ($\text{CL}_{\text{CR}} \leq 30\text{mL}/\text{min}$) 12例〕にエノキサパリンナトリウム40mg (4000 IUに相当) を1日1回4日間反復皮下投与したとき、反復投与後4日の抗第Xa因子活性のAUCは健康成人に比較して軽度および中等度の患者ではそれぞれ20%および21%高かったのに対し、高度の患者では65%増加した。また、消失半減期 ($t_{1/2}$) は健康成人の6.9時間に対して高度の腎機能障害患者では15.9時間と延長した。



外国人健康成人および腎機能障害患者にエノキサパリンナトリウムを1回40mg、1日1回4日間反復皮下投与したときの抗第Xa因子活性 (平均値) - 第4日 -

腎機能障害患者における血漿中抗第Xa活性因子の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 健康成人 n=12 | 腎機能障害患者 | | |
|--|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | | 軽度 (n=12) | 中等度 (n=12) | 高度 (n=12) |
| CL_{CR} (mL/min) | $\text{CL}_{\text{CR}} > 80$ | $50 < \text{CL}_{\text{CR}} \leq 80$ | $30 < \text{CL}_{\text{CR}} \leq 50$ | $\text{CL}_{\text{CR}} \leq 30$ |
| 第1日 | | | | |
| A_{min} (IU/mL) ^{*1} | 0.025 (LOQ-0.188) | 0.030 (LOQ-0.079) | 0.039 (LOQ-0.085) | 0.056 (0.028-0.122) |
| A_{max} (IU/mL) | 0.386 (26) | 0.489 (31) | 0.449 (26) | 0.464 (31) |
| t_{max} (h) ^{*1} | 4.0 (3.0-6.0) | 4.0 (2.0-4.0) | 4.0 (3.0-4.0) | 4.0 (3.0-6.0) |
| AUC(0-24) (h·IU/mL) | 3.68 (21) | 4.21 (30) | 4.36 (23) | 5.34 (32) |
| CL/F (L/h) | 1.00 (16) | 0.99 (37) | 0.90 (33) | 0.73 (33) |
| $t_{1/2}$ (h) ^{*1} | 5.71 (3.46-14.3) | 5.35 (2.70-8.83) | 6.63 (3.41-9.68) | 7.30 (5.27-8.69) |
| 第4日 | | | | |
| A_{min} (IU/mL) ^{*1} | 0.036 (LOQ-0.048) | 0.046 (LOQ-0.096) | 0.071 (0.043-0.111) | 0.132 (0.057-0.245) |
| A_{max} (IU/mL) | 0.421 (26) | 0.562 (29) | 0.497 (20) | 0.584 (30) |
| t_{max} (h) ^{*1} | 3.0 (2.0-4.0) | 3.0 (1.5-4.0) | 4.0 (2.0-4.0) | 4.0 (1.5-4.0) |
| AUC(0-24) (h·IU/mL) | 4.31 (26) | 5.20 (32) | 5.53 (22) | 7.88 (36) |
| CL/F (L/h) | 0.98 (25) | 0.87 (41) | 0.76 (22) | 0.58 (44) |
| $t_{1/2}$ (h) ^{*1} | 6.87 (3.97-13.2) | 9.94 (3.67-20.2) | 11.3 (5.53-20.0) | 15.9 (9.66-23.0) |
| 第4日/第1日比 ^{*2} | | | | |
| R1 | 1.11 (15) | 1.16 (11) | 1.13 (17) | 1.27 (17) |
| R2 | 1.18 (15) | 1.23 (9) | 1.30 (24) | 1.47 (17) |
| R3 | 1.10 (17) | 1.16 (11) | 1.19 (28) | 1.29 (17) |

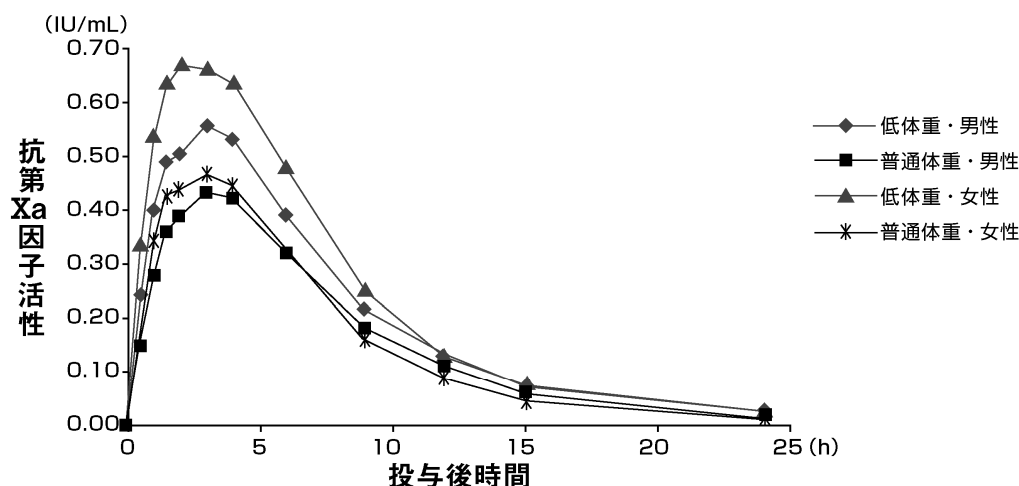
平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値-最大値)、LOQ: 定量限界値 (0.025 IU/mL) 未満

*2: R1: A_{max} 第4日/第1日、R2: AUC(0-24)第4日/AUC 第1日、R3: AUC(0-24)第4日/AUC 第1日

VII. 薬物動態に関する項目

3) 低体重患者での検討 (外国人データ) ³⁶⁾

低体重および普通体重の健康男女にエノキサパリンナトリウム 40mg (4000 IU に相当) を単回皮下投与したところ、低体重者では普通体重者と比べ、血漿中抗第 Xa 因子活性の最高活性値 (A_{max}) および AUC が有意に高く、男女とも体重または BMI の低下に伴い増加した。



低体重および普通体重者における血漿中抗第 Xa 因子活性 (平均値)

低体重・男性 : 体重 57kg 以下・BMI18kg/m² 以上
 普通体重・男性 : 体重 72kg 以下・BMI18~28kg/m²
 低体重・女性 : 体重 45kg 以下・BMI18kg/m² 以上
 普通体重・女性 : 体重 60kg 以下・BMI18~28kg/m²

低体重および普通体重者における血漿中抗第 Xa 因子活性の薬物動態パラメータ

| | | 女性 | | | 男性 | | |
|-------|-----------------------------|---------------|----------------|---|---------------|----------------|---|
| | | 低体重 (n=14) | 普通体重 (n=14) | P 値* ² 比 [90% CI]* ³ | 低体重 (n=14) | 普通体重 (n=14) | P 値* ² 比 [90% CI]* ³ |
| 被験者背景 | 年齢 (歳) | 31±9 | 31±9 | | 32±6 | 33±7 | |
| | 身長 (cm) | 156±5 | 174±5 | | 170±6 | 183±7 | |
| | 体重 (kg) | 44.5±1.5 | 70.0±8.5 | | 54.8±2.1 | 80.7±5.2 | |
| | BMI (kg/m ²) | 18.27±1.01 | 23.14±1.92 | | 19.11±1.85 | 24.09±1.94 | |
| パラメータ | A_{max} (IU/mL) | 0.701 (16) | 0.483 (17) | P<0.0001 145 [131, 161] | 0.571 (13) | 0.445 (25) | P=0.0018 131 [115, 149] |
| | t_{max} (h)* ¹ | 2 (1.5-4) | 3 (1.5-4) | — | 3 (2-4) | 3 (3-4) | — |
| | AUC (0-t) (h·IU/mL) | 5.72 (14) | 3.73 (15) | P<0.0001 153 [139, 169] | 4.86 (13) | 3.93 (27) | P=0.0116 126 [109, 146] |
| | AUC (h·IU/mL) | 5.99 (14) | 3.96 (16) | P<0.0001 152 [137, 168] | 5.24 (14) | 4.24 (26) | P=0.0103 127 [109, 146] |
| | $t_{1/2}$ (h) | 5.61 (24) | 4.70 (46) | | 6.02 (28) | 5.99 (27) | |
| | CL/F (L/h) | 0.65 (15) | 0.99 (16) | | 0.75 (18) | 0.97 (30) | |
| | CL/F (L/h/kg) | 0.015 (14) | 0.014 (17) | | 0.014 (20) | 0.012 (26) | |
| | Vd/F (L) | 4.65 (12) | 6.78 (19) | | 6.04 (13) | 8.10 (23) | |
| | Vd/F (L/kg) | 0.104 (10) | 0.097 (19) | | 0.110 (13) | 0.100 (18) | |

被験者背景: 平均値±標準偏差、パラメータ: 平均値 (変動係数%), n=14、*1: 中央値 (最小値-最大値)、

*2: t 検定、*3: 対数変換値に基づく平均値の比 [90%信頼区間]

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当しない

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

1. 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。 [8.1.1-8.1.3 参照]

(解説)

脊椎麻酔や硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用時に懸念される脊髄硬膜外血腫は、本剤を含むヘパリン系抗凝固剤で最も注意すべき副作用である。その頻度はまれだが不可逆的な神経学的後遺症を残すおそれがある。本邦においては、手術の際、脊椎麻酔や硬膜外麻酔の使用頻度が高いこともあり注意が必要である。

下肢整形外科領域の国内試験では、脊椎・硬膜外麻酔時のカテーテル抜去2時間以上経過した後に本剤を投与したところ脊髄硬膜外血腫の報告はなかった。

腹部外科手術領域の国内試験では、術後麻酔カテーテルは、本剤の初回投与2時間前までに抜去することとし、術後疼痛が強い場合、術後麻酔をやむを得ず併用することとした。本剤投与後も麻酔カテーテルが併用*された症例は57例（52.3%）であったが、穿刺部位に血腫が生じ麻痺などの神経症状を発現するような有害事象の報告はなかった。

※術後麻酔をやむを得ず併用する場合、「5. 重要な基本的注意 8.1）」に記載した併用時の注意事項を遵守することにより併用を可とした。

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）

- 2.1 本剤の成分又はヘパリン、ヘパリン誘導体（低分子量ヘパリン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 出血している患者（頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等） [出血が助長されるおそれがある。] [11.1.2 参照]
- 2.3 急性細菌性心内膜炎患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
- 2.4 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 [7.3、9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.5 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者 [HIT が起こるおそれがある。]

(解説)

2.1 本剤の成分、あるいはヘパリン又はヘパリン誘導体（低分子量ヘパリン等）の過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると重篤な過敏反応が発現するおそれがあることから、一般的注意事項として設定した。

2.2 本剤は抗凝固剤であり、出血している患者に本剤を投与すると止血を抑制し、出血が助長されるおそれがある。このため、特に注意を要すると考えられる頭蓋内出血、後腹膜出血あるいは他の重要器官での出血がみられる患者には本剤を投与しないこと。

2.3 急性細菌性心内膜炎は、心内膜や弁膜に形成された血栓に細菌が感染することにより発症する病態である。起炎菌としては口腔内の常在菌である緑色レンサ球菌を中心としたレンサ球菌

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

が最も多く、抜歯などのときに体内に入る。これらの患者に本剤を投与すると、血栓が遊離し血栓塞栓症を引き起こす可能性があるため本剤は投与しないこと。

2.4 本剤の主な排泄経路は腎からの尿中排泄である。

海外での臨床薬理試験では健康成人と比べて重度腎障害の患者では AUC が65%増加し、消失半減期も2倍以上に延長した。したがって、重度腎障害の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ことから禁忌に設定した。

[参考] 腎機能障害者（外国人データ）

「VII-10-2）腎機能障害患者での検討（外国人データ）」参照

2.5 ヘパリン投与患者に抗ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体が現われることがあり、このような患者にヘパリンを投与するとヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia: HIT）が発現することがある。また HIT の既往歴のある患者に本剤を投与すると HIT を引き起こす可能性が高くなるため禁忌に設定した。

[参考] ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia: HIT）はヘパリン投与により起こりうる副作用であり、動静脈血栓症を合併することもある。

- ・ HIT の臨床上的特徴：①ヘパリン投与により発症する、②血小板数が大幅に減少する、③ヘパリン投与中止により血小板数が回復する、④動静脈血栓・塞栓を合併することがある、ことがあげられる。
- ・ HIT の分類：I型とII型の2つに分類されている。HIT I型はヘパリンの血小板直接刺激により血小板数減少（10～20%）が引き起こされるが、通常は継続投与が可能で自然に回復するといわれている。HIT II型はヘパリン依存性自己抗体（HIT 抗体）が血小板を活性化するために著明な血小板減少（投与前値の50%以上の減少あるいは10万/ μ L 以下）がみられ、動静脈血栓・塞栓を合併することがある。
- ・ HIT II型の病態：体内に投与されたヘパリンはその中和物質である血小板第4因子（PF4）と結合し複合体となる。この複合体に対する抗ヘパリン-PF4複合体抗体（HIT 抗体）が産生され、ヘパリン-PF4複合体に反応し免疫複合体を形成し、これが血小板膜上に存在するレセプターを介して血小板凝集を引き起こす。また、血管内皮に対しては、内皮細胞に存在するヘパリン硫酸と PF4の複合体を抗原と認識して HIT 抗体が結合して内皮細胞を活性化し、トロンビンが産生される。このため HIT ではヘパリン投与により、DIC を思わせる強い凝固亢進状態が起こり、動静脈に血栓が合併する。
- ・ 臨床検査：ELISA（HIT 抗体の検出）や血小板凝集能測定（ 14 C セロトニン放出試験等）が必要。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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・硬膜外麻酔等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による長期又は永続的な麻痺等の神経障害があらわれるおそれがあるので、以下の点に留意すること。

8.1.1 出血のリスクを避けるために、カテーテルの挿入又は抜去は本剤の抗凝固作用が低下した時点で行うこと。

本剤の初回投与開始2時間前までには、脊椎・硬膜外カテーテルを抜去しておくことが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤投与後10～12時間経過した後にカテーテルを抜去すること。その後の本剤投与はカテーテル抜去後2時間以上経過した後行うこと。

また、やむを得ず新たにカテーテルを挿入する場合には、本剤投与後10～12時間経過した後に行うこと。その後の本剤投与はカテーテル挿入後2時間以上経過した後行うこと。 [1. 参照]

8.1.2 次の場合では、神経障害のリスクがより高くなる。 [1.、10.2 参照]

- ・脊椎手術の既往又は脊柱変形のある患者
- ・術後のカテーテル留置
- ・止血に影響を及ぼす薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤等）との併用
- ・血管損傷を伴う針の刺入やカテーテルの挿入又は頻回の刺入

8.1.3 併用する場合には、背部痛、感覚及び運動障害、膀胱直腸障害等の神経障害の徴候及び症状を十分に観察すること。 [1. 参照]

8.2 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を含む血小板減少のリスクがあるので、本剤投与開始前及び投与中は1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行うこと。なお、投与終了後も血小板数の減少のリスクが継続するおそれがある。 [11.1.3 参照]

8.3 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい。 [9.1.1、11.1.2 参照]

8.4 「高リスク」以上の泌尿器科及び婦人科手術施行患者に対する使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。

8.5 活性化凝固時間（ACT）、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的 low、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [11.1.2、18.1.2 参照]

（解説）

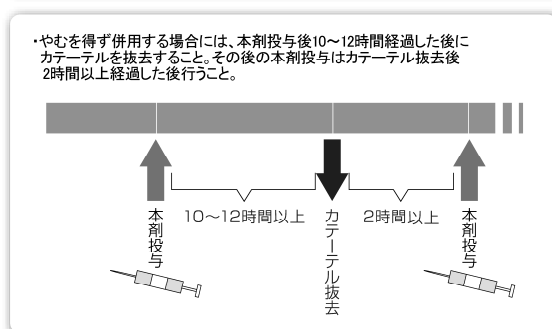
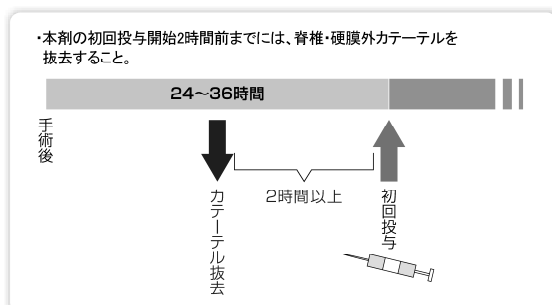
8.1 脊椎麻酔や硬膜外麻酔との併用時に懸念される脊髄硬膜外血腫は、本剤を含むヘパリン系抗凝固剤で注意すべき副作用であり、その頻度はまれだが不可逆的な神経学的後遺症を残すおそれがあることから設定した。

8.1.1 本邦においては、手術の際、脊椎麻酔や硬膜外麻酔の使用頻度が高いこともあり、本剤との併用を避けるため、投与開始の2時間以上前にカテーテルを抜去することとした。やむを得ず併用する場合には、本剤投与後10～12時間経過した後にカテーテルを挿入又は抜去し、その後の本剤投与はカテーテル挿入又は抜去後2時間以上経過した後にすることが推奨される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

脊椎・硬膜外麻酔等に関する注意点

- 脊椎・硬膜外麻酔、腰椎穿刺等と併用する場合、以下のようなスケジュールで投与すること。



※併用する場合には、脊髄・硬膜外血腫を疑わせるような、背部痛、感覚及び運動障害、膀胱直腸障害等の神経障害の徴候及び症状を十分に観察すること。

※カテーテル留置は事故抜去や自己抜去のリスクがあることに留意すること。

- 8.1.2 脊髄硬膜外血腫による神経障害のリスクがより高くなる処置例等を記載した。これらの処置を行う場合、または脊椎手術の既往や脊柱変形のある患者に使用する場合はよりいっそう注意すること。
- 8.1.3 やむを得ず本剤投与中に脊椎・硬膜外麻酔等を併用する場合はこれらの神経障害の初期症状に十分注意し、これらの徴候あるいは症状がみられた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8.2 国内臨床試験では本剤による HIT の報告はないが、一般にヘパリン類は免疫機序を介した HIT をおこすおそれがある。また、HIT 以外でも血小板減少が現れることがあるので、本剤投与にあたって1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、血小板数の著明な減少が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。なお、投与終了後においても血小板数の減少がみられることもあるので注意すること。
- 8.3 出血に対しては、十分な観察を行うとともに、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の実施を考慮すること。
- 8.4 国内臨床試験において本剤が投与された「高リスク」以上の泌尿器科及び婦人科手術施行患者が少数例であったことから設定している。これらの患者に投与する場合には、患者の観察を十分に行うこと。
- 8.5 本剤は、アンチトロンビン（以下、AT）と複合体を形成し、Xa 及び a を阻害することにより、抗凝固作用を発揮するが、ヘパリンに比べて抗 Xa 活性／抗 a 活性比が大きいことから、ヘパリンよりも aPTT 延長作用が弱いことが知られている。したがって、本剤では ACT、PT 及び aPTT 等の通常の凝固能検査をモニタリング指標として用いることは適切ではないため、臨床症状を十分に観察すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 出血する可能性のある患者

止血障害、消化性潰瘍の既往のある患者、虚血性脳卒中発症後日の浅い患者、コントロール出来ない高血圧症、糖尿病性網膜症、脳・眼科手術後日の浅い患者、侵襲性処置を受けた患者、止血に影響を与える薬剤を投与されている患者においては血管や臓器の障害箇所に出血が起こるおそれがある。[8.3、11.1.2 参照]

9.1.2 低体重の患者

相対的に血中濃度が上昇し、出血が起こるおそれがある。

(解説)

9.1.1 出血している患者は禁忌に設定されている。これらの患者においても、本剤を投与すると出血するおそれがあるので、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。

9.1.2 低体重の患者においては相対的に血中濃度が上昇し、出血が起こるおそれがあると考えられることから設定した（「VII-10-3」低体重患者での検討（外国人データ）参照）。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害患者

投与しないこと。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。[2.4 参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害患者

排泄が遅延し、血中濃度が上がることにより出血が起こるおそれがある。[7.3、16.6.1 参照]

(解説)

9.2 腎障害のある患者では本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇することにより出血の危険性が增大するおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること（「2. 禁忌内容とその理由」及び「V. 治療に関する項目 4.」（用法及び用量に関連する注意）参照）。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害患者

凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血が起こるおそれがある。

(解説)

9.3.1 重篤な肝障害患者では凝固因子の産生が低下し、出血の危険性が增大する可能性がある。したがって、重篤な肝障害患者に本剤を投与する場合には出血に十分注意しながら慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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、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。

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人の患者においては安全性が確立していない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人の患者で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。

(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³⁵S-エノキサパリンナトリウムを投与したとき、微量の放射活性の乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

動物実験（ラット）で乳汁移行性がみられているが、薬理作用や曝露量からヒトでの哺乳中の児における影響が不明であることから、授乳中の婦人の患者においては、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。

(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。

(解説)

国内外の臨床試験において小児等は対象とされていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

出血リスク増大のおそれがある。一般的に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向がある。したがって、高齢者に本剤を投与する場合、投与間隔の延長を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

国内臨床試験において年齢でサブグループ化した出血事象発現率に関する検討を行ったところ、全出血事象発現率は、65歳未満で6.9%（11/160例）、65歳以上で9.6%（27/280例）、大出血*については、65歳未満で1.9%（3/160例）、65歳以上で3.9%（11/280例）と、高齢者で頻度が高くなる傾向がみられた。

*：大出血

下記の1項目以上に該当した出血

- ・死亡に至った場合

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・出血が臨床的に顕在性で2単位（400mL）以上の赤血球または全血の輸血
- ・出血が臨床的に顕在性で治験薬投与前値と比較し2g/dL以上のヘモグロビン低下
- ・後腹膜出血（超音波検査、コンピューター断層撮影〔CT〕または磁気共鳴画像診断〔MRI〕により確認）、頭蓋内出血（CTまたはMRIにより確認）または眼球内出血
- ・出血により重篤ないし生命を脅かす臨床的事象を来した場合（心筋梗塞、脳血管障害など）または事象のコントロールに外科的、内科的処置を講じた場合

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 ワルファリン 等 | 出血傾向が増強するおそれがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール 等 | | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| サリチル酸誘導体 アスピリン 等 | | |
| デキストラン40 | | |
| 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等 | | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェンナトリウム水和物 ジクロフェナクナトリウム 等 [8.1.2 参照] | 出血傾向が増強するおそれがあるので、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |

（解説）

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フィブリン溶解作用を有する薬剤と併用すると相加的に抗凝固作用が増強され、出血の危険性が増強されるおそれがある。やむを得ず併用する場合には観察や検査を行う等慎重に投与すること。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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（いずれも頻度不明）

11.1.2 血腫・出血

国内臨床試験において皮下出血（3.7%）、処置後出血（3.1%）、消化管出血（0.1%）等、海外で脊髄硬膜外血腫、後腹膜出血、頭蓋内出血（いずれも頻度不明）等の血腫・出血が報告されている。出血は、手術部位以外でも起こる可能性があり、致死的な場合もある。

[2.2、8.3、8.5、9.1.1 参照]

11.1.3 血小板減少（0.3%）

免疫機序を介した血小板減少症とそれに伴う動脈血栓により、梗塞又は四肢の虚血が起こることがあるので、投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少が認められた場合には、その後の投与を中止すること。[8.2 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 国内臨床試験ではみられていないが、海外市販後の自発報告で副作用が報告されている。

アナフィラキシーショック<海外自発報告>

投与初日にエノキサパリンナトリウム6000 IU を皮下投与された70代の女性において、投与5分後に倦怠感、熱感、潮紅及び頻脈の後に冷汗、循環虚脱及び呼吸停止が認められ、アナフィラキシーショックと診断された。直ちに人工呼吸と挿管を伴った心肺蘇生術を実施したところ、1時間後に回復した。翌日には血液循環は安定し、患者は自発呼吸が可能になった。

併用薬：ネビゴロール塩酸塩、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩、シンバスタチン、ラミプリル

11.1.2 国内臨床試験において、安全性評価対象症例903例中137例（15.2%）に血腫・出血の副作用が認められ、そのうち多く認められたのは皮下出血（3.7%）、処置後出血（3.1%）等であった。また、大出血は14例にみられ、このうち重篤な出血は切開部血腫・出血の3例であった。

エノキサパリンとの関連性が否定できない大出血一覧

| 年齢(歳) | 性別 | 出血部位 | 事象発現日(日) | 転帰 | 転帰評価日(日) | 重篤 | 程度 | 本剤の処置 | 輸血の有無 | 本剤との関連性 | 本剤投与期間(日間) |
|-------|----|-----------------|----------|----|----------|-----|----|-------|-------|---------|------------|
| 50代 | 女 | 切開部血腫 | 6 | 消失 | 39 | 非重篤 | 軽度 | 投与継続 | 無 | 多分関連あり | 14 |
| 40代 | 女 | 切開部血腫 | 1 | 消失 | 16 | 非重篤 | 軽度 | 投与継続 | 無 | 関連あり | 15 |
| 50代 | 男 | その他(SB 抜去部) | 2 | 消失 | 10 | 非重篤 | 軽度 | 投与継続 | 無 | 多分関連あり | 6 |
| 80代 | 女 | 切開部血腫 | 3 | 消失 | 14 | 非重篤 | 軽度 | 投与継続 | 無 | ほぼ関連なし | 15 |
| 70代 | 女 | 切開部出血 | 1 | 消失 | 16 | 非重篤 | 軽度 | 投与継続 | 無 | 多分関連あり | 14 |
| 70代 | 女 | 斑状出血(下腿部) | 4 | 消失 | 10 | 非重篤 | 軽度 | 投与継続 | 無 | ほぼ関連なし | 15 |
| 60代 | 男 | 斑状出血/血腫(その他の部位) | 5 | 回復 | 22 | 非重篤 | 軽度 | 投与継続 | 無 | 関連あり | 15 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

エノキサパリンとの関連性が否定できない大出血一覧（つづき）

| 年齢 (歳) | 性別 | 出血部位 | 事象 発現日 (日目) | 転帰 | 転帰 評価日 (日目) | 重篤 | 程度 | 本剤の 処置 | 輸血の 有無 | 本剤との 関連性 | 本剤投 与期間 (日間) |
|-----------|----|---------|-------------------|----|-------------------|-----|-----|-----------|-----------|-------------|--------------------|
| 30代 | 女 | 切開部血腫 | 6 | 回復 | 22 | 重篤 | 中等度 | 中止 | 無 | 関連あり | 7 |
| 80代 | 男 | 切開部出血 | 3 | 回復 | 17 | 重篤 | 中等度 | 中止 | 有 | 関連あり | 3 |
| 50代 | 男 | ドレーン挿入部 | 2 | 回復 | 10 | 非重篤 | 軽度 | 中止 | 無 | 関連あり | 3 |
| 70代 | 男 | 切開部血腫 | 8 | 回復 | 8 | 重篤 | 中等度 | 該当せず※ | 無 | 関連あり | 6 |
| 80代 | 女 | 切開部出血 | 2 | 回復 | 10 | 非重篤 | 中等度 | 中止 | 有 | 関連あり | 4 |
| 80代 | 男 | 切開部出血 | 2 | 回復 | 33 | 非重篤 | 中等度 | なし | 無 | 関連あり | 7 |
| 70代 | 女 | 切開部出血 | 1 | 回復 | 4 | 非重篤 | 軽度 | なし | 無 | 関連あり | 8 |

※：投与中止後に発生した事象

11.1.3 国内臨床試験では、安全性評価対象症例903例中3例(0.3%)に血小板減少(全て非重篤)が認められた。しかしながら、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)が疑われる症例は認められていない。海外市販後の自発報告ではHITの副作用が報告されている。

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT) <海外自発報告>

2日前にヘパリンナトリウム7500 IUを投与された後、エノキサパリンナトリウム4000 IU/日を10日間皮下投与された50代の女性においてHITが認められたためエノキサパリンナトリウムの投与を中止した(血小板数:24,000/mL)。HIT抗体も陽性であった。中止7日後の血小板数は132,000/mLまで回復した。

併用薬:カンデサルタンナトリウム、トリミプラミンマレイン酸塩、ガバペンチン、パントプラゾールナトリウム、ヒドロクロロチアジド、カルシウム、サルブタモール硫酸塩、車前子親水性粘漿薬、カリウム、ロフェコキシブ、アンピシリン/スルバクタム及び濃縮赤血球

11.1.4 市販後に本剤との因果関係が否定できない重篤な「肝機能障害、黄疸」の副作用報告が集積されたことから追記した。

なお国内臨床試験では、安全性評価対象症例903例中89例(9.9%)にALT(GPT)上昇、88例(9.7%)にγ-GTP上昇、62例(6.9%)にAST(GOT)上昇、58例(6.4%)にAl-P上昇、31例(3.4%)にLDH上昇、6例(0.7%)に肝機能異常、5例(0.6%)に血中ビリルビン上昇が認められた。

<初期症状>

- 1) ショック、アナフィラキシー：口内異常感、そう痒感、紅潮・熱感、くしゃみ、しびれ感、悪心、嘔吐、尿意、便意、喘鳴等
- 2) 出血・血腫（頭蓋内出血）：突然の激しい頭痛、嘔気、嘔吐、顔や手足の片側がしびれる、立位不能、もうろう傾向等
- 3) 血小板減少：点状出血、紫斑、鼻血、歯肉出血等
- 4) 肝機能障害、黄疸：発熱、発疹、かゆみ、全身倦怠感、食思不振、茶褐色尿、白目や皮膚の黄変等

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|---|--|----------------------------|
| | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい | 感覚減退、不眠 | |
| 血液 | 血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加 | | 好酸球数増加 |
| 過敏症 | 紅斑、そう痒症 | 発疹 | |
| 消化器 | 便秘 | 下痢、悪心・嘔吐、消化不良、腹痛 | |
| 筋・骨格系 | 四肢痛 | 背部痛 | |
| 肝臓 | ALT上昇、 γ -GTP上昇、AST上昇、Al-P上昇、LDH上昇 | 肝機能異常、ビリルビン上昇 | |
| 腎臓 | 血中尿素上昇 | | |
| 投与部位 | 疼痛・硬結・そう痒感・熱感 | | 中等度の刺激感、皮膚壊死 ^{注)} |
| その他 | 末梢性浮腫、発熱、熱感、血中カルシウム減少 | 血中カリウム減少、CRP上昇、創部分泌、動悸、胸痛、創合併症、末梢冷感、湿疹、トリグリセリド上昇 | 水疱性皮疹、皮膚血管炎、血中カリウム上昇、脱毛症 |

注) 浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする。主に注射部位にみられるが、他のヘパリン製剤でもみられるものであり、このような場合は直ちに投与を中止すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| | 整形外科手術 | | 腹部外科手術 | | 合計 | | |
|--------------|-----------|--------|-----------|-----------------------|-----------|----------|-----------|
| 調査症例数 | 794 | | 109 | | 903 | | |
| 副作用発現症例数 | 455(57.3) | | 41(37.6) | | 496(54.9) | | |
| 事象名 | 整形外科手術 | 腹部外科手術 | 合計 | 事象名 | 整形外科手術 | 腹部外科手術 | 合計 |
| 血液及びリンパ系障害 | 発現症例数 (%) | | | 発現症例数 (%) | | | |
| 貧血 | 64(8.1) | 3(2.8) | 67(7.4) | 適部位出血 | 6(0.8) | 0(0.0) | 6(0.7) |
| 心臓障害 | 10(1.3) | 0(0.0) | 10(1.1) | 胸痛 | 5(0.6) | 1(0.9) | 6(0.7) |
| 動悸 | 6(0.8) | 0(0.0) | 6(0.7) | 末梢冷感 | 5(0.6) | 0(0.0) | 5(0.6) |
| 不整脈 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) | 胸部不快感 | 4(0.5) | 0(0.0) | 4(0.4) |
| 期外収縮 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 倦怠感 | 4(0.5) | 0(0.0) | 4(0.4) |
| 頻脈 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 適部位疼痛 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) |
| 耳及び迷路障害 | 2(0.3) | 1(0.9) | 3(0.3) | 注射部位硬結 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 頭位性回転性めまい | 1(0.1) | 1(0.9) | 2(0.2) | 血性分泌物 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 回転性めまい | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 注射部位疼痛 | 1(0.1) | 1(0.9) | 2(0.2) |
| 眼障害 | 5(0.6) | 0(0.0) | 5(0.6) | カテーテル留置部位出血 | 1(0.1) | 1(0.9) | 2(0.2) |
| 結膜出血 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) | カテーテル留置部位分泌物 | 0(0.0) | 2(1.8) | 2(0.2) |
| 硝子体浮遊物 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 適部位そう痒感 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 胃腸障害 | 51(6.4) | 7(6.4) | 58(6.4) | 適部位熱感 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 便秘 | 15(1.9) | 2(1.8) | 17(1.9) | 悪寒 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 下痢 | 9(1.1) | 0(0.0) | 9(1.0) | 疼痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 消化不良 | 6(0.8) | 0(0.0) | 6(0.7) | 適部位内出血 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 悪心 | 5(0.6) | 2(1.8) | 7(0.8) | 注射部位不快感 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 上腹部痛 | 4(0.5) | 0(0.0) | 4(0.4) | 肝胆道系障害 | 6(0.8) | 1(0.9) | 7(0.8) |
| 口内炎 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) | 肝機能異常 | 6(0.8) | 0(0.0) | 6(0.7) |
| 歯肉出血 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 胆管炎 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) |
| 嘔吐 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 感染症及び寄生虫症 | 8(1.0) | 0(0.0) | 8(0.9) |
| 口の感覚鈍麻 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 鼻咽頭炎 | 4(0.5) | 0(0.0) | 4(0.4) |
| 変色便 | 1(0.1) | 1(0.9) | 2(0.2) | 膀胱炎 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 肛門出血 | 1(0.1) | 1(0.9) | 2(0.2) | 毛包炎 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 腹部不快感 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 口腔ヘルペス | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 腹部膨満 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 爪白癬 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 腹痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 足部白癬 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 下腹部痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 傷害、中毒及び処置合併症 | 61(7.7) | 9(8.3) | 70(7.8) |
| 口唇炎 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 処置後出血 | 28(3.5) | 0(0.0) | 28(3.1) |
| 胃十二指腸潰瘍 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 切開部位出血 | 10(1.3) | 3(2.8) | 13(1.4) |
| 痔核 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 処置後血腫 | 8(1.0) | 2(1.8) | 10(1.1) |
| 口唇潰瘍 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 創部分泌 | 7(0.9) | 0(0.0) | 7(0.8) |
| 逆流性食道炎 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 創合併症 | 2(0.3) | 2(1.8) | 4(0.4) |
| レッチング | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 処置後局所反応 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 胃不快感 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 皮下血腫 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 口唇のひび割れ | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 術後発熱 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 口唇出血 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 術後創合併症 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 消化管運動障害 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 術中出血 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 胃腸出血 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | 処置によるめまい | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 全身障害及び投与局所様態 | 109(13.7) | 6(5.5) | 115(12.7) | 創し開 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) |
| 末梢性浮腫 | 30(3.8) | 0(0.0) | 30(3.3) | 術後イレウス | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) |
| 投与部位疼痛 | 20(2.5) | 1(0.9) | 21(2.3) | 臨床検査 | 240(30.2) | 25(22.9) | 265(29.3) |
| 発熱 | 19(2.4) | 0(0.0) | 19(2.1) | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 79(9.9) | 10(9.2) | 89(9.9) |
| 熱感 | 17(2.1) | 1(0.9) | 18(2.0) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 78(9.8) | 10(9.2) | 88(9.7) |
| 注射部位出血 | 6(0.8) | 0(0.0) | 6(0.7) | 血小板数増加 | 71(8.9) | 1(0.9) | 72(8.0) |
| | | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 52(6.5) | 10(9.2) | 62(6.9) |

次ページに続く

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

| 事象名 | 整形外科手術 | 腹部外科手術 | 合計 | 事象名 | 整形外科手術 | 腹部外科手術 | 合計 |
|------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | 発現症例数 (%) | | | | 発現症例数 (%) | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 53(6.7) | 5(4.6) | 58(6.4) | 神経系障害 | 31(3.9) | 1(0.9) | 32(3.5) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 28(3.5) | 3(2.8) | 31(3.4) | 頭痛 | 15(1.9) | 0(0.0) | 15(1.7) |
| 白血球数減少 | 15(1.9) | 2(1.8) | 17(1.9) | 感覚鈍麻 | 9(1.1) | 0(0.0) | 9(1.0) |
| 血中カルシウム減少 | 15(1.9) | 0(0.0) | 15(1.7) | 浮動性めまい | 6(0.8) | 1(0.9) | 7(0.8) |
| 白血球数増加 | 11(1.4) | 1(0.9) | 12(1.3) | 腓骨神経麻痺 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 血中尿素増加 | 11(1.4) | 0(0.0) | 11(1.2) | 緊張性頭痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 血中カリウム減少 | 7(0.9) | 1(0.9) | 8(0.9) | パーキンソン病 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| C-反応性蛋白増加 | 7(0.9) | 0(0.0) | 7(0.8) | 精神障害 | 11(1.4) | 1(0.9) | 12(1.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 4(0.5) | 1(0.9) | 5(0.6) | 不眠症 | 8(1.0) | 1(0.9) | 9(1.0) |
| 血中トリグリセリド増加 | 4(0.5) | 1(0.9) | 5(0.6) | 譫妄 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) |
| 血中クレアチニン増加 | 2(0.3) | 2(1.8) | 4(0.4) | 腎及び尿路障害 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) |
| 血小板数減少 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) | 血尿 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) |
| 血中クロール減少 | 2(0.3) | 1(0.9) | 3(0.3) | 生殖系及び乳房障害 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| ロシシアミノペプチダーゼ上昇 | 2(0.3) | 1(0.9) | 3(0.3) | 性器出血 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 血中アルブミン減少 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 11(1.4) | 4(3.7) | 15(1.7) |
| 血中カリウム増加 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 鼻出血 | 1(0.1) | 3(2.8) | 4(0.4) |
| ヘマトクリット減少 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 咽喉頭疼痛 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 尿中血陽性 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 喀血 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| ヘモグロビン減少 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 咽喉頭不快感 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 赤血球数減少 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 湿性咳嗽 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 血中コレステロール増加 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 肺塞栓症 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 血中トリグリセリド減少 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 睡眠時無呼吸症候群 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| クレアチンホスホキナーゼ減少 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 喘鳴 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 臨床検査異常 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 上気道の炎症 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 平均赤血球ヘモグロビン濃度減少 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 横隔膜障害 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 総蛋白減少 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 無気肺 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) |
| 硫酸亜鉛混濁反応減少 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 皮膚及び皮下組織障害 | 87(11.0) | 7(6.4) | 94(10.4) |
| 血中リン増加 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 皮下出血 | 30(3.8) | 3(2.8) | 33(3.7) |
| アルブミン・グロブリン比減少 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | 斑状出血 | 19(2.4) | 2(1.8) | 21(2.3) |
| 抱合ビリルビン増加 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | 紅斑 | 14(1.8) | 0(0.0) | 14(1.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | そう痒症 | 8(1.0) | 0(0.0) | 8(0.9) |
| 血中尿素減少 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | 発疹 | 7(0.9) | 0(0.0) | 7(0.8) |
| プロトロンビン時間延長 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | 湿疹 | 4(0.5) | 0(0.0) | 4(0.4) |
| プロトロンビン時間比減少 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | 水疱 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) |
| 好酸球百分率増加 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) | 点状出血 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) |
| 代謝及び栄養障害 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 多汗症 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 低カリウム血症 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 皮膚硬結 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 27(3.4) | 0(0.0) | 27(3.0) | 全身性そう痒症 | 1(0.1) | 1(0.9) | 2(0.2) |
| 四肢痛 | 14(1.8) | 0(0.0) | 14(1.6) | 褥瘡性潰瘍 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 背部痛 | 6(0.8) | 0(0.0) | 6(0.7) | 皮膚炎 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 重感 | 3(0.4) | 0(0.0) | 3(0.3) | 皮膚乾燥 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 関節腫脹 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 発汗障害 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 筋痙縮 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 皮脂欠乏性湿疹 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 筋痛 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) | 皮膚剥脱 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 関節痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 蕁麻疹 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 単径部痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 全身紅斑 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |
| 関節滲出液 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 紅色汗疹 | 0(0.0) | 1(0.9) | 1(0.1) |
| 頸部痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 血管障害 | 20(2.5) | 1(0.9) | 21(2.3) |
| 筋骨格痛 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 深部静脈血栓症 | 15(1.9) | 0(0.0) | 15(1.7) |
| 四肢不快感 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 創傷出血 | 2(0.3) | 1(0.9) | 3(0.3) |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | 潮紅 | 2(0.3) | 0(0.0) | 2(0.2) |
| 血管腫 | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) | ほてり | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.1) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。

13.2 処置

本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。プロタミン硫酸塩1mgは本剤の100IUの効果を抑制するが、以下の表を参考の上、プロタミン硫酸塩を投与すること。プロタミン硫酸塩投与2～4時間後に測定したaPTTが延長したままである場合、本剤100IUにつきプロタミン硫酸塩0.5mgの割合で2回目の投与ができる。なお、本剤の抗第Xa因子活性は、高用量のプロタミン硫酸塩を投与しても、完全に中和されるわけではない（最大約60%）。

| 本剤投与後の時間 | プロタミン硫酸塩の投与量 |
|-------------|----------------------------------|
| 8時間以内 | プロタミン硫酸塩1mg／本剤100IUの割合で投与すること。 |
| 8時間～12時間 | プロタミン硫酸塩0.5mg／本剤100IUの割合で投与すること。 |
| 12時間以上 | プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。 |
| 追加の中和が必要な場合 | プロタミン硫酸塩0.5mg／本剤100IUの割合で投与すること。 |

(解説)

本剤は抗凝固剤であり、過量投与した場合、出血性の合併症を起こすおそれがある。本剤はプロタミン硫酸塩で中和される（プロタミン硫酸塩1mgは本剤の100IUの効果を抑制する）。本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要がある場合、上記表を参考にプロタミン硫酸塩を投与すること。なお、本剤の抗第Xa因子活性は、高用量のプロタミン硫酸塩を投与しても、最大約60%までしか中和されない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 腹部に皮下投与するが、同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

14.1.2 薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。

14.1.3 親指と人差し指で軽く皮膚をつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に刺すこと。注射が完了するまで皮膚を離さないこと。

14.2 薬剤投与後の注意

14.2.1 注射後、投与部位をもまないこと。

(解説)

14.1.1 皮下注射は腹部に行うが、硬結が生じることを避けるために同一部位に繰り返し注射を行うことはしないこと。なお、本剤の投与経路は皮下注射であることから、筋肉内注射しないよ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

うに注意すること。筋肉内に投与した場合、筋肉内に血腫が生じるおそれがある。

14.1.2 本剤はシリンジに余分な注射液は充填されていないことから、気泡は抜かないで皮下注射すること。

14.1.3 皮下注射する時には腹部の皮膚を親指と人差し指で軽くつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に刺すこと。なお、注射が完了するまでつまんだ皮膚をはなさないようにすること。

14.2.1 注射後に投与部位に出血等がおこるおそれがあるので、もまないこと。

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 類薬との互換性：本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位（抗第Xa因子活性）でも他のヘパリン類とは互換性がないため、本剤の用法及び用量に従うこと。

15.1.2 適応外であるが、海外で人工心臓弁置換患者に血栓予防の目的で本剤を投与した症例において、人工心臓弁に血栓を生じたとの報告がある。その症例のうち妊婦において、生じた血栓により母親及び胎児死亡が報告されているが、この報告例には、海外臨床試験で本剤を1回100IU/kg、1日2回投与した時の死亡例を含む。人工心臓弁置換妊婦は、血栓塞栓症のリスクがより高い可能性がある。

15.1.3 本剤投与中に可逆性のトランスアミナーゼ上昇が報告されている。

(解説)

15.1.1 本剤は低分子量ヘパリンであるが、未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位（抗第Xa因子活性）でも他のヘパリン類とは互換性がないことから設定した。他のヘパリン類の用法・用量と混同することのないよう注意すること。

15.1.2 海外市販後において、適応外であるが、人工心臓弁置換患者に血栓予防の目的で本剤を投与した症例において、人工心臓弁に血栓を生じたとの報告があり、妊婦の患者で母親及び胎児に死亡例がみられたことから設定した。

15.1.3 国内外の臨床試験において、可逆性のトランスアミナーゼ上昇が報告されていることから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 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」参照

(2) 安全性薬理試験

実験はエノキサパリンナトリウムの重量 (mg) を基準に実施したが、臨床使用等との比較を鑑み参考値として概略の活性値を併記した。実験に使用したエノキサパリンナトリウムの活性は 1mg 当たり 100 IU 以上であったが、1mg を約 100 IU として換算し記載した。

一般薬理試験一覧

| 評価対象となる組織 | 投与方法 | 動物種/系統 | 投与量 | 特記すべき所見 |
|---------------|-----------------|-----------------------|--|--------------------------------|
| 一般行動 | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 一般行動に影響を及ぼさなかった |
| 中枢神経系 | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | Irwin 法による行動観察、一般状態に影響なし |
| | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 正向反射に影響なし |
| | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 電撃刺激誘発性痙攣に対する影響なし |
| | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | ペントテラゾール誘発性痙攣に対する影響なし |
| | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | オキソトレモリン誘発性振戦に対する影響なし |
| | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 懸垂試験において影響なし |
| | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | Rota-rod 試験において影響なし |
| | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 直腸温に影響なし |
| | 皮下 | マウス | 9.4 mg/kg | ホットプレート法による痛覚誘発試験において影響なし |
| | 皮下 | マウス | 9.4 mg/kg | 酢酸 writhing 法による痛覚誘発試験において影響なし |
| | 皮下 | マウス | 9.4 mg/kg | Tail pinch 法による痛覚誘発試験において影響なし |
| | 皮下 | ラット | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 皮質脳波に影響なし |
| 呼吸・循環器系に対する作用 | 静脈内 | ビーグル犬 (麻酔下) | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 呼吸数、1回換気量、毎分換気量に影響なし |
| | 静脈内 | ビーグル犬 (麻酔下) | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 平均大動脈圧、心電図、心拍数、心筋収縮力に影響なし |
| | <i>in vitro</i> | ウサギ摘出心臓 (ランゲンドルフ法) | 0.01, 0.1, 1 mg/mL ヘパリン1, 10, 100U/mL | 冠血流量、心電図、心拍数、心筋収縮力に影響なし |

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

一般薬理試験一覧（つづき）

| 評価対象となる組織 | 投与方法 | 動物種/系統 | 投与量 | 特記すべき所見 |
|-------------------|-----------------|------------------|--|---|
| 自律神経系および平滑筋に対する作用 | 静脈内 | ネコ (麻酔下) | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 上頸交感神経節前線維電気刺激、アドレナリンによる瞬膜収縮に影響なし |
| | 静脈内 | ラット (延髄穿刺) | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | ノルアドレナリン、電気刺激、アンジオテンシン II、5-HT による血圧上昇作用に影響なし |
| | 静脈内 | ラット (麻酔下) | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | アセチルコリンおよびヒスタミンによる血圧低下作用に影響なし |
| | <i>in vitro</i> | ラット 摘出輸精管 | 0.01, 0.1, 1 mg/mL ヘパリン1, 10, 100 U/mL | エノキサパリンナトリウムは1mg/mLにおいて軽度の収縮抑制を示した。ヘパリンは100U/mLにおいて軽度の収縮抑制を示した。 |
| | <i>in vitro</i> | ラット 摘出子宮（非妊娠） | 0.01, 0.1, 1 mg/mL ヘパリン1, 10, 100 U/mL | 子宮角の自動収縮に影響なし |
| | <i>in vitro</i> | ラット 摘出子宮（妊娠） | 0.01, 0.1, 1 mg/mL ヘパリン1, 10, 100 U/mL | 子宮角の自動収縮に影響なし |
| | <i>in vitro</i> | ウサギ 摘出十二指腸 | 0.47, 0.94, 1.88mg/mL | 十二指腸の自動収縮およびアドレナリンによる弛緩に影響なし |
| | <i>in vitro</i> | モルモット 摘出回腸 | 0.47, 0.94, 1.88mg/mL | 1.88mg/mLにおいて回腸自動運動の軽度の亢進。アセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮に影響なし |
| | <i>in vitro</i> | ラット 摘出門脈 | 0.24, 0.47, 0.94, 1.88, 3.76 mg/mL | 3.76mg/mLにおいて一過性で軽度の門脈自動運動の抑制。ノルアドレナリンによる収縮に影響なし |
| 消化器系に対する作用 | 皮下 | マウス | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 消化管輸送能に影響なし |
| | 皮下 | ラット | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 消化管筋活動電位に影響なし |
| | 皮下 | ラット | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 自動胃酸分泌に影響なし |
| | 皮下 | ラット | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | ヒスタミン誘発胃酸分泌に影響なし |
| | 皮下 | ラット | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 身体拘束ストレス誘発による胃潰瘍に影響なし |
| | 皮下 | ラット | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | エタノール誘発による胃潰瘍に影響なし |
| | 皮下 | ラット | 10 mg/kg ヘパリン1000 U/kg | 胆汁分泌に影響なし |
| 水・電解質およびその他に及ぼす影響 | 皮下 | ウサギ | 10 mg/kg | 尿量、尿中グルコース・アセトン・蛋白・ウロビリノーゲン・ビリルビン・硝酸塩・pH・Na・K・Cl・尿素・クレアチニン量に影響なし |
| | 皮下 | ウサギ | 10 mg/kg ヘパリン260 U/kg | エノキサパリンナトリウムおよびヘパリンで赤血球数・Hb減少、血糖値上昇、血漿蛋白量減少 エノキサパリンナトリウムでHt減少、ヘパリンでHt増加 白血球、血小板、網状赤血球、血漿鉄、鉄結合能に影響なし |
| | <i>in vitro</i> | ラット血液 | 0.01, 0.1, 1 mg/mL、 ヘパリン1, 10, 100 U/mL | エノキサパリンナトリウムおよびヘパリン全用量で血液粘度増加 |
| | 皮下 | ラット | 2.35, 4.7, 9.4 mg/kg | 4.7mg/kg以上でカラゲニン誘発浮腫に対し中等度の抗炎症作用 |

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(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³⁷⁾

マウス、ラットおよびイヌを用いて検討したところ、それぞれの概略の致死量およびLD₅₀値は以下の表に示すとおりであった。

単回投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路 | 性 | 概略の致死量 (mg/kg) | LD ₅₀ (mg/kg) |
|-----|-------|---|-------------------|--------------------------|
| マウス | 皮下投与 | 雄 | 3160 | 6700 |
| | | 雌 | 4640 | 8100 |
| | 静脈内投与 | 雄 | 1780 | 2340 |
| | | 雌 | 2150 | 2340 |
| ラット | 皮下投与 | 雄 | 46.4 | 算出できず |
| | | 雌 | 46.4 | 算出できず |
| | 静脈内投与 | 雄 | 1470 | 1600 |
| | | 雌 | 1470 | 1810 |
| イヌ | 静脈内投与 | 雄 | >2150 | 算出できず |

LD₅₀ : 50%致死量

(2) 反復投与毒性試験

エノキサパリンナトリウムの薬理作用に起因した出血およびそれに伴う血腫、腹腔臓器の癒着、炎症性変化などが観察された。なお、皮下投与、静脈内投与時の全身毒性の強さに差異は認められなかった。

1) 反復皮下投与試験

①ラット13週反復皮下投与試験³⁸⁾

エノキサパリンナトリウムを1日1回13週間反復皮下投与した。最低用量である3mg/kg/日（約300 IU/kg/日）から投与部位に血腫、出血が認められ、それにより赤血球系パラメータが減少し、肝臓、脾臓に髄外造血像が観察された。15mg/kg/日群で3例の死亡が認められた。この用量で観察された所見は、出血に起因した血液学的、血液生化学的検査での軽度な変化および出血に付随した病理組織学的所見（髄外造血）であった。6.5mg/kg/日では血液学および血液生化学的検査や病理組織学的検査は実施していないが、15mg/kg/日群で観察された主な所見は、エノキサパリンナトリウムの薬理作用の過度の発現に関連したもののみであった。したがって、無毒性量は6.5mg/kg/日（約650 IU/kg/日）であると考えられた。

②ラット6ヵ月間反復皮下投与試験³⁹⁾

エノキサパリンナトリウムを1日1回6ヵ月間反復皮下投与した。最低用量である3mg/kg/日（約300 IU/kg/日）から投与部位に血腫、出血が認められ、それにより赤血球系パラメータが減少し、肝臓、脾臓に髄外造血像が観察された。6週間の休薬後にはいずれの所見も回復

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

または回復傾向が認められた。主に10mg/kg/日以上 of 投与群において、出血に起因した血液学的パラメータの変化、髄外造血に関連した器官重量の変化および病理組織学的所見が認められた。3mg/kg/日群での病理組織学的検査は実施していないが、この用量では本薬投与に関連した投与部位の腫脹、血小板数とコレステロール値の軽度増加、極軽度の脾臓および肝臓重量の増加が1例で認められたのみであった。以上の結果から、本試験における無毒性量は3mg/kg/日（約300 IU/kg/日）であると考えられた。

③イヌ13週間反復皮下投与試験⁴⁰⁾

エノキサパリンナトリウムを1日1回13週間反復皮下投与した。最低用量である3mg/kg/日（約300 IU/kg/日）を含む全ての本薬投与群で投与部位に出血性変化が認められた。本薬に関連した主な変化として6.5mg/kg/日以上 of 群で、投与部位周囲の出血・炎症と頸部リンパ節のヘモジデリン沈着が観察されたが、変化の重篤度は軽度から極軽度であり、15mg/kg/日群に比べ軽度であった。また、6.5mg/kg/日群では尿中リン酸塩濃度の増加がみられたが、尿中Ca濃度の低下や上皮小体の変化はみられておらず毒性学的意義は低いものと判断された。したがって、無毒性量は6.5mg/kg/日（約650 IU/kg/日）であると考えられた。

④サル6ヵ月間反復皮下投与試験⁴¹⁾

エノキサパリンナトリウムを1日1回6ヵ月間反復皮下投与した。最低用量である3mg/kg/日（約300 IU/kg/日）を含む全ての本薬投与群で投与部位に出血性変化が見られ、10mg/kg/日（約1000 IU/kg/日）以上の投与群でそれに伴う赤血球系パラメータの減少が認められたが、6週間の休薬によりほぼ回復した。投与部位の変化ならびに血液学的検査においてみられた変化は本薬の薬理作用（抗凝固作用）およびそれに対する生体反応である。しかしながら、10mg/kg/日以上 of 投与群では、全身状態悪化による昏睡、投与部以外での皮膚の変化（創傷、血腫、腫脹、赤色滲出液）が観察された。したがって、無毒性量は3mg/kg/日（約300 IU/kg/日）であると考えられた。

2) 反復静脈内投与試験

①ラット6ヵ月（26週）間反復静脈内投与試験⁴²⁾

エノキサパリンナトリウムを1日1回6ヵ月反復静脈内投与した。最低用量である10mg/kg/日（約1000 IU/kg/日）から投与部位に軽度出血が認められ、出血に関連して赤血球系パラメータの減少や腹腔内出血に起因した臓器癒着が観察されたが、4週間の休薬により回復性を示した。本薬各投与群でエノキサパリンナトリウムの薬理作用の過度の発現に起因した腹腔内出血による死亡が認められ、また滲出性出血に起因した腎臓と肝臓の癒着も認められたことから、無毒性量は10mg/kg/日（約1000 IU/kg/日）未満であると考えられた。

②サル6ヵ月間（26週）間反復静脈内投与試験⁴³⁾

エノキサパリンナトリウムを1日1回6ヵ月連日反復静脈内投与した。最低用量である5mg/kg/日（約500 IU/kg/日）を含む全ての本薬投与群で投与部位に軽度の出血および血管増生が観察され、全身症状として10mg/kg/日（約1000 IU/kg/日）以上で血性嘔吐物または血便が散見されたが、これらの所見は4週間の休薬により消失した。5mg/kg/日の本薬投与に関連した所見は、四肢の腫脹（血腫）のみであった。したがって、無毒性量は5mg/kg/日（約500 IU/kg/日）であると考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁴⁴⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験、哺乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験およびラット骨髄細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験を実施したが、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁴⁵⁾

遺伝毒性試験において遺伝毒性が認められていないこと、反復投与毒性試験において前がん病変あるいは増殖性変化が認められなかったこと、ならびに臨床における投与期間が2週間であり6ヵ月を超えて長期間に渡って使用されないことからがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験

①皮下投与によるラット一世代繁殖毒性試験⁴⁶⁾

薬理作用に起因した投与部位での変化を除いて親動物の一般毒性学的無毒性量は10mg/kg/日（約1000 IU/kg/日）、親動物の生殖能および F1、F2世代には最高用量である20mg/kg/日（約2000 IU/kg/日）まで影響は認められなかった。

②ラット妊娠前および妊娠初期静脈内投与生殖試験⁴⁷⁾

静脈内投与によるラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、薬理作用に起因した投与部位の変化を除いて最高用量である 20mg/kg/日（約 2000 IU/kg/日）まで親動物、胎児とも影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①皮下、静脈内投与によるラット器官形成期投与試験^{48),49),50)}

皮下投与、静脈内投与試験とも投与部位への影響を除いて母動物および胎児に対する影響は、催奇形性を含めて、それぞれ最高用量である30および20mg/kg/日（約3000および2000 IU/kg/日）まで認められなかった。

②皮下、静脈内投与におけるウサギ期間形成期投与試験^{51),52)}

30mg/kg/日（約3000 IU/kg/日）においても催奇形性は認められなかった。静脈内投与試験では160mg/kg/日（約16000 IU/kg/日）で吸収胚数、着床後死亡率が増加したが、催奇形性は認められなかった。

3) 出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

・皮下、静脈内投与によるラット周産期および授乳期投与試験^{53),54)}

皮下投与時に20mg/kg/日（約20000 IU/kg/日）で軽度の出生児発育遅延（体重の低値、発育遅延）、静脈内投与では母動物で出血に起因したストレスによると考えられる喰殺が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験⁵⁵⁾

雌雄ビーグルに本薬被験液を各動物の右側の静脈内、筋肉内、動脈内、皮下および静脈周囲に0.6mL ずつ（200mg/mL 溶液：約20000 IU/mL）投与し、プラセボは左側に同様に投与した。皮下投与を除きプラセボ投与部位を含めて軽度から中等度の血腫が観察され、さらに本薬投与部位では軽度から中等度の炎症性浸潤も認められた。一方、皮下投与では所見はみられず忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験⁵⁶⁾

本薬の一般薬理試験において、中枢神経系に及ぼす影響は認められず、一般毒性試験においても依存性に関連するような症状は観察されなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性試験⁵⁷⁾

モルモットの全身性アナフィラキシー（ASA）および受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験ならびに Schultz-Dale 試験、モルモット皮膚感作試験（Maximization test）およびマウス受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験を実施したが、いずれの試験においても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、劇薬

処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来製品、劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

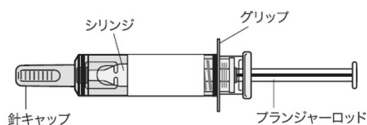
室温保存

4. 取扱い上の注意

安全カバー装着シリンジの操作方法：

血液凝固阻止剤

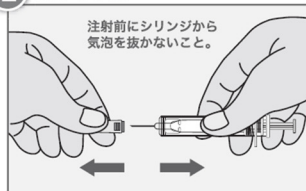
クレキサン[®]皮下注キット2000IU



安全カバー装着シリンジの操作方法

本剤は、1回投与分の規定量を充填したディスポーザブル製品です。薬剤投与後の針刺し事故防止を目的とした安全カバーが装着されています。

① 投与の準備



針キャップをシリンジからまっすぐに引き離して取り外します。薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないでください。
※キャップが少し固い場合があります。

② 薬剤の投与



親指と人差し指で軽く腹部の注射部位をつまみ、注射針全体を刺入します。フランジャーロッドを押し込み、薬剤が全て注入されたことを確認してください。

③ 投与の完了



注射完了後はフランジャーロッドに指を置いたまま注射部位からシリンジを引き抜きます。

④ 安全カバーの起動



安全な方向に針を向けて、カチッと音がして安全カバーが起動するまでフランジャーロッドを強く押し込みます。本操作により、安全カバーが注射針を覆って保護します。
※安全カバーが起動しない場合はフランジャーロッドを再度押し込んでください。

注意

- 1回限りの使用に限定し、再使用はしないでください。
- シリンジが空になれば、安全カバーは起動しない構造になっています。
- 安全カバーを起動したときに、針に残っている薬液がはねるおそれがあります。注射針を安全な方向に向けてから安全カバーを起動してください。

X. 管理的事項に関する項目

5. 患者向け資材

該当しない

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、低分子量ヘパリン（ダルテパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム）、フォンダパリヌクスナトリウム

7. 国際誕生年月日

1987年4月3日（フランス）

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

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始日 |
|-----------------------|------------|------------------|------------|------------|
| クレキサン皮下注 キット2000IU | 2008年1月25日 | 22000AMX00025000 | 2008年4月18日 | 2008年4月24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

効能又は効果追加承認年月日：2009年2月23日

効能又は効果：静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

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：2018年3月29日

11. 再審査期間

- ・ 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折

2008年1月25日～2016年1月24日（8年間）（終了）

- ・ 静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

2009年2月23日～2016年1月24日（終了）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

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 |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------|----------------------|
| クレキサン皮下注 キット2000IU | 3334406G1020 | 3334406G1020 | 118268202 | 620006786 |

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

[資料請求番号]

- 1) 社内資料：日本人健康成人男性における単回皮下投与試験
(2008年1月25日承認, CTD2.7.2.3)
- 2) 社内資料：日本人健康成人男性における反復皮下投与試験
(2008年1月25日承認, CTD2.7.2.3)
- 3) 社内資料：股関節全置換術患者における有効性及び安全性 1
(2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料：下肢整形外科手術における比較的良好にみられる有害事象
(2008年1月25日承認, CTD2.7.4.2)
- 5) 社内資料：膝関節全置換術患者における有効性及び安全性
(2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2)
- 6) 社内資料：股関節全置換術患者における有効性及び安全性 2
(2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2)
- 7) 社内資料：股関節骨折術患者における安全性及び有効性 (2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2)
- 8) 社内資料：腹部外科手術患者における有効性及び安全性
- 9) 社内資料：腹部外科手術における比較的良好にみられる有害事象
- 10) 社内資料：海外臨床試験－股関節全置換術/参考資料－
(2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2.16)
- 11) Levine M. N., et al. : Ann. Intern. Med. 1991 ; 114(7) : 545-551 (PMID : 1848054)
- 12) 社内資料：海外臨床試験－股関節置換術/参考資料－ (2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2.18)
- 13) 社内資料：海外臨床試験－股関節置換術/参考資料－ (2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2.19)
- 14) Leclerc J. R., et al. : Thromb. Haemost. 1992 ; 67(4) : 417-423 (PMID : 1321509)
- 15) Colwell C. W. Jr., et al. : Clin. Orthop. Relat. Res. 1995 ; 321 : 19-27 (PMID : 7497668)
- 16) Bergqvist D., et al. : Br. J. Surg. 1997 ; 84(8) : 1099-1103 (PMID : 9278651)
- 17) McLeod R. S., et al. : Ann. Surg. 2001 ; 233(3) : 438-444 (PMID : 11224634)
- 18) Bendetowicz A. V., et al. : Thromb. Haemost. 1992 ; 67(5) : 556-562 (PMID : 1325683)
- 19) 社内資料：抗凝固作用の作用機序 (2008年1月25日承認, CTD2.6.2.2)
- 20) 社内資料：各種血栓モデルにおける薬理作用 (2008年1月25日承認, CTD2.6.2.2)
- 21) 社内資料：血小板凝集能への影響 (2008年1月25日承認, CTD2.6.2.31)
- 22) Massonnet-Castel S., et al. : Haemostasis 1986 ; 16(2) : 139-146 (PMID : 3710291)
- 23) 社内資料：第 I 相試験 (海外)－バイオアベイラビリティ (BA) 試験－
(2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2.1)
- 24) 社内資料：第 I 相試験 (海外)－肥満被験者での薬物動態試験－
(2008年1月25日承認, CTD2.7.6.2.11)
- 25) 社内資料：血液中放射能濃度推移 (単回投与) (2008年1月25日承認, CTD2.6.4.3)
- 26) 社内資料：臓器および組織内濃度 (2008年1月25日承認, CTD2.6.4.4.1)
- 27) 社内資料：胎児への移行 (2008年1月25日承認, CTD2.6.4.4.5)
- 28) 社内資料：排泄 (2008年1月25日承認, CTD2.6.4.6)
- 29) Laforest M. D., et al. : Br. J. Haematol. 1991 ; 77(2) : 201-208 (PMID : 1848441)

XI. 文献

- 30) 社内資料：血球への移行（2008年1月25日承認，CTD2.6.4.4.4）
- 31) 社内資料：血漿蛋白結合（2008年1月25日承認，CTD2.6.4.4.3）
- 32) Frydman A. : Haemostasis 1996 ; 26(Suppl.2) : 24-38 (PMID : 8707165)
- 33) 社内資料：代謝経路（2008年1月25日承認，CTD2.6.4.5.1）
- 34) 社内資料：第 I 相試験（海外）－高齢者での薬物動態試験－
(2008年1月25日承認，CTD2.7.6.2.8)
- 35) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2008年1月25日承認，CTD2.7.2.3）
- 36) 社内資料：第 I 相試験（海外）－低体重被験者での薬物動態試験－
(2008年1月25日承認，CTD2.7.6.2.10.1)
- 37) 社内資料：単回投与毒性試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.2）
- 38) 社内資料：ラット13週間反復皮下投与試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.3.1）
- 39) 社内資料：ラット6ヵ月間反復皮下投与試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.3.2）
- 40) 社内資料：イヌ13週間反復皮下投与試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.3.4）
- 41) 社内資料：サル6ヵ月間反復皮下投与試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.3.5）
- 42) 社内資料：ラット6ヵ月（26週）間反復静脈内投与試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.3.3)
- 43) 社内資料：サル6ヵ月（26週）間反復静脈内投与試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.3.6）
- 44) 社内資料：遺伝毒性試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.4）
- 45) 社内資料：がん原性試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.5）
- 46) 社内資料：皮下投与によるラット一世代繁殖毒性試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.6.1.1）
- 47) 社内資料：ラット妊娠前および妊娠初期静脈内投与生殖試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.1.2)
- 48) 社内資料：皮下投与によるラット器官形成期投与試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.2.1)
- 49) 社内資料：静脈内投与によるラット器官形成期投与試験（その1）
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.6.2.2)
- 50) 社内資料：静脈内投与によるラット器官形成期投与試験（その2）
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.6.2.3)
- 51) 社内資料：皮下投与によるウサギ器官形成期投与試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.6.2.4)
- 52) 社内資料：静脈内投与によるウサギ器官形成期投与試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.6.2.5)
- 53) 社内資料：皮下投与によるラット周産期および授乳期投与試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.6.3.1)
- 54) 社内資料：静脈内投与によるラット周産期および授乳期投与試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.6.3.2)
- 55) 社内資料：局所刺激性試験（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.7）
- 56) 社内資料：依存性（2008年1月25日承認，CTD2.6.6.8.1）
- 57) 社内資料：モルモットおよびマウスにおける抗原性試験
(2008年1月25日承認，CTD2.6.6.1.6.3)

XI. 文献

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

エノキサパリンナトリウムは、フランスにおいて1987年4月に承認を取得し、その後ヨーロッパ各国にて承認された。米国では1993年3月に承認を取得している。エノキサパリンナトリウムは2019年10月現在、欧米を含む約140カ国で承認され、主に“CLEXANE®”または“LOVENOX®”の商標で販売されている。

2008年3月現在のフランスおよび米国での適応症一覧を以下に示す。

フランスにおける添付文書の概要

| | |
|------------------------------|---|
| 販売名・剤形 | LOVENOX |
| 会社名 | sanofi-aventis (現 sanofi) |
| 効能又は効果 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 中リスク又は高リスク手術*における静脈血栓塞栓症の予防 2. 以下の急性内科疾患で安静状態の患者における深部静脈血栓症の予防 <ul style="list-style-type: none"> ・心不全 (NYHA 分類Ⅲ度及びⅣ度) ・急性呼吸不全 ・その他の静脈血栓塞栓症リスク因子を1つ以上有する急性感染症又は急性リウマチ疾患 3. 血液透析中 (一般的に実施時間4時間以内) の体外循環における凝固予防 4. 深部静脈血栓症の治療 5. アスピリンとの併用による不安定狭心症及び非 Q 波急性心筋梗塞の治療 6. 急性 ST 上昇型心筋梗塞における血栓溶解療法あるいは二次的心血管再建術での併用 |
| 用法及び用量 (静脈血栓塞栓症の予防関連一部抜粋) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 中リスク又は高リスク手術*における静脈血栓塞栓症の予防 (手術における静脈血栓塞栓症の予防) <ul style="list-style-type: none"> ◇投与回数：1日1回皮下投与する ◇投与量：投与量は患者の状態、手術の種類に関連する各々のリスクによって異なる。 <ul style="list-style-type: none"> －<u>血栓形成リスクが中等度の場合</u> 血栓形成リスクが中等度の手術かつ血栓塞栓症のリスクが高くない患者の場合には、抗第 Xa 因子活性2000 IU を1日1回投与することにより、血栓塞栓症を予防できる。初回の注射は、手術の2時間前に行う。 －<u>血栓形成リスクが高い場合</u> <ul style="list-style-type: none"> ・股関節置換術及び膝関節置換術 抗第 Xa 因子活性4000 IU を1日1回注射する。初回投与は、手術の12時間前に4000 IU (全量) を投与するか、又は手術の2時間前に2000 IU (半量) を投与する。 ・その他の場合 手術の種類 (特に癌) ないし患者の既往歴 (特に血栓塞栓症) から血栓塞栓症のリスクが高いと考えられる場合、高リスク患者で整形外科手術 (股関節置換術、膝関節置換術) と同じ予防用法・用量を考慮する。 ◇投与期間： <ul style="list-style-type: none"> 一般的な下肢の弾性ストッキングと本剤を併用する場合、患者が完全に能動的な歩行ができるまで投与する。 ・一般外科手術において、患者に特定の血栓塞栓症のリスクがない場合、本剤による治療期間は10日未満とする。 ・股関節置換術において、術後4～5週間にわたる抗第 Xa 因子活性4000 IU/日の1日1回投与の予防療法で有用性が立証されている。 |

*：血栓塞栓症のリスクが高い手術：股関節置換術および膝関節置換術、その他、手術の種類 (特にがん) 及び/又は患者 (静脈血栓塞栓症の既往歴がある患者) から判断して静脈血栓塞栓症のリスクが高いと考えられる場合。

XII. 参考資料

米国における添付文書の概要

| | |
|------------------------------|--|
| 販売名・剤形 | LOVENOX |
| 会社名 | sanofi-aventis (現 sanofi) |
| 効能又は効果 | <ol style="list-style-type: none"> 肺塞栓症を引き起こす可能性のある深部静脈血栓症の予防 <ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓合併症のリスクのある腹部外科手術施行患者 股関節置換術施行患者 (入院期間中、退院後) 膝関節置換術施行患者 急性疾患で動くことを厳しく制限されているために、血栓塞栓合併症のリスクのある内科患者 アスピリンとの併用による不安定狭心症、非Q波心筋梗塞の虚血性合併症の予防 ワルファリンとの併用による、肺塞栓症の有無に関わらない急性深部静脈血栓入院患者の治療 ワルファリンとの併用による、肺塞栓症を伴わない急性深部静脈血栓症患者の退院後の治療 急性ST上昇型心筋梗塞(STEMI)の治療 |
| 用法及び用量 (静脈血栓塞栓症の予防関連一部抜粋) | <ol style="list-style-type: none"> 肺塞栓症を引き起こす可能性のある深部静脈血栓症の予防 <u>腹部外科手術</u> 血栓塞栓合併症のリスクのある腹部手術施行患者の本剤の推奨用量は、40mg1日1回皮下投与で、手術の2時間前に投与を開始する。通常の投与期間は7～10日間で、最大12日間投与が臨床試験において実施されている。 <u>股関節又は膝関節置換術：</u> 股関節又は膝関節置換術施行患者の本剤の推奨用量は、12時間ごとに30mg皮下投与。止血を確認してから、術後12～24時間に初回投与を行うことが望ましい。股関節置換術では、手術前12 (±3) 時間に1日1回40mg皮下投与も可能である。股関節置換術施行患者においては初期段階の血栓予防に続いて、40mg 1日1回皮下投与で3週間継続することを推奨する。通常の投与期間は7～10日間であり、臨床試験において最大14日間まで投与された。 |

フランス及び米国の適応症一覧（静脈血栓塞栓症の予防関連）

| 国名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|------|-----------------|----------------------------|--|--|
| フランス | 1987年 4月3日 | 注射剤 | 静脈血栓塞栓症の予防 (特に整形外科手術および一般外科手術) | 一般外科： 20 mg 1日1回 術前投与 整形外科： 40 mg 1日1回 術前投与 |
| | 1998年 5月12日 | 20 mg/0.2 mL アンプル & PFS | 中リスクまたは高リスクの手術における静脈血栓塞栓症の予防 | 中リスク： 20 mg 1日1回 術前投与 高リスク： 40 mg 1日1回 術前投与 |
| | 1999年 11月9日 | 40 mg/0.4 mL アンプル & PFS | 以下の急性内科疾患で安静状態の患者における深部静脈血栓症の予防 ・心不全 (NYHA 分類Ⅲ度及びⅣ度) ・急性呼吸不全 ・その他の静脈血栓塞栓症リスク因子を1つ以上有する急性感染症又は急性リウマチ疾患 | 40 mg 1日1回 投与 |
| 米国 | 1993年 3月29日 | 注射剤 | 肺塞栓症を引き起こす可能性のある深部静脈血栓症の予防 ・「股関節置換術施行患者」 | 30mg 1日2回 術後投与 |
| | 1995年 3月9日 | | ・「膝関節置換術施行患者」 | 30mg 1日2回 術後投与 |
| | 1997年 5月6日 | 30 mg/0.3 mL PFS | ・「血栓塞栓合併症のリスクのある腹部外科手術施行患者」 | 40mg 1日1回 術前投与 |
| | 1998年 1月30日 | 40 mg/0.4 mL PFS | ・「股関節置換術施行患者 (退院後)」 | (股関節において以下を追加) 40mg 1日1回 術前投与 40mg 1日1回 継続予防投与 |
| | 2000年 11月17日 | | ・「急性疾患で動くことを厳しく制限されているために、血栓塞栓合併症のリスクのある内科患者」 | 40mg 1日1回 投与 |

PFS：プレフィルドシリンジ

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

| | |
|--------|---|
| 効能又は効果 | 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術 静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血 栓塞栓症の発症抑制 |
| 用法及び用量 | 通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12 時間毎に1日2回連日皮下注射する。 |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

エノキサパリンナトリウム製剤の海外（米国、オーストラリア）における妊婦への投与に関する分類は以下のとおりである。

| | 分類 |
|---|------------|
| 米国（FDA）：Pregnancy Category | B（2011年4月） |
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | C（2010年4月） |

<参考：分類の概要>

FDA：Pregnancy Category

B：No evidence of risk in humans. Adequate, well controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations.

These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XII. 参考資料

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国（FDA）、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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³⁵S-エノキサパリンナトリウムを投与したとき、微量の放射活性の乳汁中への移行が報告されている。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

| 添付文書 | 内容 |
|---------------------|--|
| 米国添付文書 (2011年4月) | 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use : Safety and effectiveness of Lovenox ^{注)} in pediatric patients have not been established. |
| 欧州添付文書 (2012年1月) | 4 CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration <u>Children</u> : Not recommended, as dosage not established. |

注：Lovenox・・・米国におけるエノキサパリンナトリウム製剤の商品名の一つ

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

XII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

