

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-50
	成分名 (一般名)	エノキサパリンナトリウム
	販売名	クレキササン皮下注キット 2000IU
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症に対する在宅自己注射
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1mg/kg/dose 1 2時間おき
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当する)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)	

<p>ものにチェックし、分類した根拠についてきさいする。)</p>	<p>担がん患者においては、静脈血栓塞栓症の発症リスクは高く、その発症が再入院、血栓塞栓症の再発、死亡率を増大させる事が報告されている。特に、その生命予後に関しては、静脈血栓塞栓症を発症した場合、非発症例と比較しその1年生存率は3分の1と低下すると報告されている[1]。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>低分子ヘパリンであるエノキサパリンナトリウムの『担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症に対する在宅自己注射』に対する医療上の有用性は、以下の理由により現時点で高いとは言えないと考えます。なお、自己注射については、効能・効果及び用法・用量の内容ではないため、今回の要望内容には含まれないものとして取り扱いました。</p> <p>1. 既にフォンダパリヌクスが「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」の適応を有しており、国内における担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症に対する治療薬として位置付けられている。</p> <p>2. 欧米担がん患者の静脈血栓塞栓症に対する治療の臨床試験における最新のメタアナリシスにおいては、ビタミンK拮抗剤と比較して、低分子ヘパリン全般の同等ないしは良好な安全性と有効性（血栓塞栓症の予防効果）は示されている。（ただし、生命予後の改善効果は認められていない。）[1]</p> <p>しかしながら、本剤長期投与における担がん患者の静脈血栓症に対する臨床試験において、明確な血栓塞栓症の予防結果は、示されていない。[1],[2],[要望-2]以上より、本剤使用が、既存の療法と比べて明らかに優れていると、現時点で結論できない。</p> <p>3. 欧米におけるガイドライン（ASCO:米国臨床腫瘍学会, NCCN: 米国 National Comprehensive Cancer Network, AIOM/ESMO:伊腫瘍学会/欧州腫瘍学会, FNCLCC:仏がんセンター連合）上、担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症に対する長期間（3ヶ月—6ヶ月）の治療においては、低分子ヘパリンが推奨されている。しかしながら、外来通院担がん患者における血栓塞栓症予防に対しては、上記ガイドラインのいずれにおいても（FNCLCCは記載なし）サリドマイド、レナリドマイドを用いた多発性骨髄腫に対する予防以外に推奨治療はない[3]。</p> <p>以上より、担がん患者における血栓塞栓症発症に対し、低分子ヘパリンの長期間治療は推奨されているものの、在宅自己注射による外来での予防投与が標準的療法に位置付けられていると言えず、有用性が期待できるとは言えないのが現状である。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国 販売名 (企業名)	Lovenox (sanofi-aventis U.S. LLC)
効能・効果	1. 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 ・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 2. <u>急性深部静脈血栓症患者の治療</u> ・ <u>ワルファリンナトリウムとの併用による、肺塞栓症の有無を問わない急性深部静脈血栓症患者の入院時治療</u> ・ <u>ワルファリンナトリウムとの併用による、肺塞栓症を伴わない急性深部静脈血栓症患者の外来時治療</u> 3. 不安定狭心症、非Q波心筋梗塞の虚血性合併症の予防 4. 急性ST上昇心筋梗塞 (STEMI) の治療	
用法・用量	成人用量 腹部外科手術： 血栓塞栓合併症のリスクのある腹部外科手術施行患者の本剤の推奨用量は、40 mg 1 日 1 回皮下投与で、手術 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。 股関節又は膝関節置換術： 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 30 mg 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 40 mg 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、40 mg 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。 急性内科疾患患者： 急性疾患で動くことを厳しく制限されているため血栓塞栓合併症のリスクのある内科患者の本剤の推奨用量は、40 mg 1 日 1 回皮下投与である。通常の投与期間は 6~11 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。 <u>肺塞栓症の有無を問わない深部静脈血栓症の治療：</u> <u>肺塞栓症を併発していない急性深部静脈血栓症の外来患者における推奨用量は、12 時間ごとに 1.0mg/kg 皮下投与である。</u> <u>肺塞栓症を併発している急性深部静脈血栓症入院患者又は肺塞栓症を併発していない急性深部静脈血栓症の入院患者における推奨用量は、12 時間ごとに</u>	

		<p><u>1.0 mg/kg 皮下投与、又は 1 日 1 回毎日同じ時間に 1.5 mg/kg 皮下投与である。</u></p> <p><u>入院時、外来時どちらも、適切な時にワルファリンナトリウムの投与を開始することが望ましい（通常、本剤の投与から 72 時間以内）。本剤の投与は最低でも 5 日間は続けるべきで、経口抗凝固剤の臨床効果（国際標準比 2.0～3.0）があらわれるまで続けることが望ましい。平均投与期間は 7 日間であり、臨床試験において最大 17 日間まで投与された。</u></p> <p>不安定狭心症、非 Q 波心筋梗塞： 不安定狭心症、非 Q 波心筋梗塞患者に対する本剤推奨用量は、12 時間ごとに 1 mg/kg 皮下投与し、経口アスピリンを併用する（1 日 1 回 100～325 mg）である。本剤は最低でも 2 日間処方し、臨床的に安定するまで続けることが望ましい。通常の投与期間は 2～8 日間であり、臨床試験において最大 12.5 日間まで投与された。</p> <p>ST 上昇急性心筋梗の治療： ST 上昇急性心筋梗塞の患者の場合、本剤の推奨用量は 30mg の単回ボラス静脈内投与及び 12 時間ごとに 1mg/kg 投与される皮内投与である（最初の 2 回の用量だけ最大 100mg で、その後の維持量は 1mg/kg）。用量調節は 75 歳以上の患者に推奨する。</p> <p>血栓溶解剤（フィブリン特異的あるいは非特異的）と併用して投与する場合は、本剤は血栓溶解療法開始前 15 分と開始後 30 分の間に投与すること。 <b>STEMI</b> を発症したと確認されたらすぐに全ての患者はアスピリンを投与されることが望ましいが、禁忌でなければ維持量は 1 日 1 回 75 から 325mg である。重要な臨床試験において、本剤の治療期間は初発から 8 日間あるいは退院するまでのどちらか早い方であった。最適の投与期間は明らかでないが、8 日間以上と考えられる。</p> <p>経皮的心血管再建術（PCI）施行患者： バルーン膨張前 8 時間以内に本剤の最終の皮内投与が行われていた場合は、追加投与は必要としない。バルーン膨張の 8 時間以上前に本剤の最終の皮内投与が行われていた場合は、本剤 0.3mg/kg のボラス静脈内投与を行うこと。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	Clexane Syringes、Clexane Forte Syringe (Aventis Pharma Limited)
	効能・効果	<p>静脈原性血栓塞栓症の予防。特に整形外科手術又は一般外科手術に伴うと考えられる場合。</p> <p>急性疾患による臥床患者の静脈血栓塞栓症の予防。</p> <p><u>深部静脈血栓症、肺塞栓症のいずれか又は両方を呈する静脈血栓塞栓性疾患の治療。</u></p> <p>不安定狭心症及び非 Q 波心筋梗塞に対するアスピリンとの併用治療。</p> <p>医学的に管理されるべき、あるいは（フィブリンに特異的あるいは非特異的な）血栓溶解剤の併用下で引き続き PCI 施行を受けた患者を含む急性 ST 上昇心筋梗塞（STEMI）の治療。</p> <p>血液透析中の体外循環回路内における血栓形成の予防。</p>
	用法	<p>成人： 静脈血栓塞栓症の予防：</p>

	<p>・用量</p>	<p>静脈血栓塞栓症の発症リスクが低い又は中等度の患者に対する推奨用量は、20 mg (2,000 IU) 1日1回を7日～10日間、もしくは血栓塞栓症の発症リスクが低下するまでとする。手術施行患者の場合は、手術開始の約2時間前に初回用量を投与する。整形外科手術施行患者などのリスクが高い患者の場合、用量は手術開始の約12時間前に初回用量を投与後、40 mg (4,000 IU) 1日1回とする。</p> <p>内科患者の静脈血栓塞栓症の予防：        エノキサパリンナトリウムの推奨用量は40 mg (4,000 IU) 1日1回である。エノキサパリンナトリウム投与を最低6日間投与した後、歩行が完全に回復するまで投与を最大14日間継続投与する。</p> <p>静脈血栓塞栓症の治療：  <u>クレキサンは1.5 mg/kg (150 IU/kg) を1日1回皮下注射する。クレキサンは通常最低5日間、または適切な経口抗凝固薬が決定するまで投与する。</u></p> <p>不安定狭心症及び非Q波心筋梗塞の治療        クレキサンの推奨用量は1 mg/kg で、12時間毎に皮下注射し、アスピリン(100～325 mg 1日1回) を併用経口投与する。        これらの疾患の患者にはクレキサン投与を最低2日間投与し、臨床的に安定するまで継続投与すること。通常、投与期間は2～8日間である。</p> <p>急性ST上昇心筋梗塞 (STEMI) の治療：        エノキサパリンナトリウムの推奨用量は、30 mg のボラス静注を1回、およびそれに続くエノキサパリンナトリウムとして1 mg/kg 体重の皮下投与で治療を開始する。以後12時間ごとにエノキサパリンナトリウムとして1 mg/kg 体重を皮下投与すること(最初の2回目までは最高100 mg までとするが、それ以降は1mg/kg とする。75歳以上の高齢者に対する用量については、4.2項を参照のこと。</p> <p>(フィブリンに特異的あるいは非特異的な) 血栓溶解剤との併用で投与される場合、エノキサパリンナトリウムは線溶療法の開始15分前から開始後30分までの間に投与すべきである。STEMI であると特定された患者は禁忌でなければ直ちにアセチルサリチル酸を服用し、75-325mg を1日1回投与して血栓溶解療法を続ける。エノキサパリンナトリウムの推奨される投与期間は、8日間か退院するまでの期間で短い方である。</p> <p>経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の患者：エノキサパリンナトリウムの最後の皮下注射がバルーン拡張前の8時間以内におこなわれた場合には、新たな投与は不要である。最後の皮下注射が8時間よりも前におこなわれた場合には、エノキサパリンナトリウムとして0.3 mg/kg 体重をボラス静注すること。</p> <p>血液透析中の体外循環内における血栓形成の予防：        4時間の透析の場合、通常は透析開始時に1 mg/kg (100 IU/kg) に相当する用量を動脈ラインに注入すれば十分である。通常より長時間の透析後などにリング状のフィブリンが認められる場合は、さらに0.5～1 mg/kg (50～100 IU/kg) を投与してもよい。</p> <p>出血リスクが高い患者の場合、血管アクセスが2箇所であれば0.5/kg (50 IU/kg)、血管アクセスが1箇所であれば0.75 mg/kg (75 IU/kg) に減量すること。</p> <p>高齢者：高齢者は、腎機能障害がある場合を除いて用量調節は不要である。        小児：用量が確立されていないため投与は推奨されない。</p>
	備考	
独 国	販 売 名	Clexane 60 mg、Clexane 80 mg、Clexane 100 mg (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)

		(企業名)	
		効能・効果	<p><u>肺塞栓を伴う／伴わない深部静脈血栓症の治療</u></p> <p>-不安定狭心症および非 ST 上昇心筋梗塞 (NSTEMI) の治療： 禁忌でないかぎり、Clexane はアセチルサリチル酸 (ASA) 100～325 mg/日と併用する。</p> <p>-保存的治療もしくは、はじめに保存的治療を行った後に経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を施行する患者での急性 ST 上昇心筋梗塞 (STEMI) の治療</p> <p>-血液透析における体外循環回路内の血栓予防および血液凝固阻止。</p>
		用法・用量	<p><u>肺塞栓を伴う／伴わない深部静脈血栓症</u></p> <p><u>深部静脈塞栓症の治療には、肺塞栓を伴う／伴わないにかかわらず、Clexane をエノキサパリンナトリウムとして 1 mg/kg 体重を 1 日 2 回注射する。1 回の注射液量 (mL) は、体重を 100 で除して計算する。計算結果は、小数点第 1 桁に四捨五入する (用量一覧表を参照のこと)。</u></p> <p><u>不安定狭心症および非 ST 上昇心筋梗塞 (NSTEMI) の治療</u> エノキサパリンナトリウムとして 1 mg/kg 体重を 12 時間ごとに投与する。1 回の注射液量 (mL) は、体重を 100 で除して計算する。計算結果は、四捨五入して小数点第 1 桁とする (用量の表を参照のこと)。 同時に (禁忌でないかぎり) アセチルサリチル酸を 100～325 mg 投与すること。</p> <p><u>急性 ST 上昇心筋梗塞 (STEMI) の治療</u> エノキサパリンナトリウムとして 30 mg のボラス静注を 1 回、およびそれに続くエノキサパリンナトリウムとして 1 mg/kg 体重の皮下投与で治療を開始する。以後 12 時間ごとにエノキサパリンナトリウムとして 1 mg/kg 体重を皮下投与すること。皮下投与するエノキサパリンの用量は、2 回目までは最高 100 mg までとするが、この上限はそれ以降の皮下投与には適用しない。ボラス静注には、Clexane multidose 100 mg/mL を使用すること。静注投与の具体的な方法については、“用法”の章を参照のこと。 皮下投与には、Clexane プレフィルドシリンジ 60 mg、80 mg または 100 mg を使用する。1 回の皮下投与時の注射液量 (mL) は、患者の体重を 100 で除して計算する。 計算結果は、小数点第 1 桁に四捨五入する (用量の表を参照のこと)。 この用量は 75 歳以下の患者に適用される。 血栓溶解剤 (フィブリン特異的溶解剤、非特異的溶解剤いずれも含む) を併用する際は、血栓溶解療法を開始 15 前から 30 分後までの間に Clexane を投与すること。ST 上昇心筋梗塞が認められた患者には、禁忌でないかぎり全員アセチルサリチル酸 (ASA) 75～325 mg を 1 日 1 回投与して血栓溶解療法を続けること。 経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の患者：エノキサパリンナトリウムの最後の皮下注射がバルーン拡張前の 8 時間以内におこなわれた場合には、新たな投与は不要である。最後の皮下注射が 8 時間よりも前におこなわれた場合には、エノキサパリンナトリウムとして 0.3 mg/kg 体重をボラス静注すること。</p> <p>肺塞栓を伴う／伴わない深部静脈血栓症、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞 (NSTEMI)、急性 ST 上昇心筋梗塞 (STEMI) (ここでは皮下投与のみ) の</p>

治療に用いる用量一覧

体重	有効成分としての 1回投与量(mg)	シリンジの目盛りに よる 1 回 投 与 量 (mL)	使用するプレフィル ドシリンジ(商品名)	注射前にプレフ ィルドシリンジか ら0.1mlを廃棄
45 ~ 54 kg	50 mg	0.5 ml	Clexane 60 mg	する
55 ~ 64 kg	60 mg	0.6 ml	Clexane 60 mg	しない
65 ~ 74 kg	70 mg	0.7 ml	Clexane 80 mg	する
75 ~ 84 kg	80 mg	0.8 ml	Clexane 80 mg	しない
85 ~ 94 kg	90 mg	0.9 ml	Clexane 100 mg	する
95 ~ 104 kg	100 mg	1.0 ml	Clexane 100 mg	しない

*血液透析*

用量は患者ごとに調整しなければならない。初期の透析セッションで得られた透析結果に基づいて、それ以降の透析セッションで投与する用量を調整する。患者ごとの用量調整を容易にするために、Clexane multidose 100 mg/mLの商品名で複数回投与分の薬剤を充填したバイアルを提供している。

常に血液透析を受けなければならない患者は、体外循環経路内の血栓予防のために、透析セッション開始時に Clexane 0.01 mL/体重 1kg を透析回路の動脈側に注入する。この用量は、一般的に 4 時間の透析セッションに十分な用量である。フィブリンの析出が認められる場合は、残りの透析時間に応じてさらに Clexane 0.005~0.01 mL/kg 体重を追加投与すること。出血の危険が高い透析患者（特に術前・術後の患者）、または進行性の出血性疾患の透析患者の場合は、透析セッションに用いる Clexane の用量は体重 1 kg あたり 0.005 mL（ダブル・バスキュラーアクセス）もしくは 0.0075 mL（シングル・バスキュラーアクセス）とする。

高齢者への投与：

腎機能が低下していない限り、高齢者に対して減量の必要はない。75 歳以上の高齢患者での ST 上昇急性心筋梗塞の治療には、初回の 30 mg のボーラス投与はおこなわず、初回の皮下投与の用量を 0.75 mg/体重 1kg に減量する。その後 12 時間ごとにエノキサパリンナトリウムとして 0.75 mg/kg 体重を皮下投与する。皮下投与するエノキサパリンの用量は、2 回目までは最高 75 mg までとするが、この上限はその後の皮下投与には適用しない。

腎機能の低下した患者：

軽度ないし中等度の腎機能低下(クレアチニンクリアランスが 50~80 ml/分、ないしは 50~50 ml/分) では用量の調整は一般に必要なないが、患者を注意深く観察すること。

重度の腎機能低下 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下) の場合は、用量を以下のとおり調整すること。

適応症	用法用量
肺塞栓を伴う/伴わない深部静脈血栓症の治療	1 mg/kg体重を1日1回皮下投与
不安定狭心症および非ST上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) の治療	1 mg/kg体重を1日1回皮下投与
急性 ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) の治療 (75 歳未満の患者)	30 mgのボラス静注を1回と1 mg/kg体重の皮下投与で治療を開始、その後24時間ごとに1 mg/kg体重の皮下投与
急性 ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) の治療 (75 歳以上の患者)	ボラス静注はおこなわず、1 mg/kg体重の皮下投与で治療を開始、その後24時間ごとに1 mg/kg体重の皮下投与

重度の腎機能低下のある患者を対象として、1日2回1 mg/kg 体重以上の皮下投与および体重 75 kg 以上の場合についての比較試験の結果が得られていない。重度の腎機能低下のある患者にエノキサパリンを投与する際は、抗 Xa 因子のピーク値をモニターすること。

出血の徴候がないか、十分に注意すること。

#### 用法

Clexane は筋注してはならない。

#### 皮下注射

Clexane は、肺塞栓を伴う/伴わない深部静脈血栓症、不安定狭心症、および非 ST 上昇心筋梗塞 (NSTEMI) の治療には皮下注射として投与する。

ただし急性の ST 上昇心筋梗塞 (STEMI) に対しては、まず1回のボラス静注をおこなった後に、他の適応症と同様に皮下注射をおこなう(「ボラス静注」の項を参照のこと。)

プレフィルドシリンジは直ちに使用可能である。

#### 皮下注射の手技

注射はなるべく患者を横臥させておこなうこと。

使用前に注射器の保護キャップを取り外す。注意：プレフィルドシリンジの気泡は、シリンジ内に薬液が残るのを防ぐ役割があるので、注射前に取り除かないこと。Clexane が刺入部に後から流入すると、危険ではない出血が皮膚表面に起こったり、まれに局所のアレルギー性刺激の原因となったりするため、注射針に付いた薬液の液滴は注射前に除去すること。液滴はふき取るのではなく、振り落とすこと。

腹部または大腿前外側の皮膚を二本の指でつまみ、注射針を体軸に体に対して垂直方向に刺すこと。皮下注射の間は、皮膚をつまんでいる力を緩めないこと。Clexane の注射は正確に皮下にゆっくりと注入し、吸引しないこと。その後、針をまっすぐ垂直に引き抜き、抜き終わったらはじめてゆっくりと指を離す。

プレフィルドシリンジは、注射後の針刺し事故を防ぐための自動安全装置がついている。注射終了後にこの安全装置を解除される。シリンジのプランジヤが完全に押し込まれると、シリンジ本体からキャップが飛び出し、今まで使用していた針を患者に害を加えることなく包み込む。

注意：針刺し事故防止装置は完全に空になったシリンジでなければ作動しないので、充填済薬液の一部だけを投与する場合には、不要な薬液を注射前に押し出しておくこと。その際、気泡がシリンジ内に残るように、シリンジを下に向けること。



		<p><b>ボーラス静注</b> 急性 ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) の治療は、ボーラス静注を 1 回とそれに続く皮下投与で治療を開始する。 ボーラス静注には、Clexane multidose 100 mg/mL を使用すること。</p> <p><b>ボーラス静注の手技 (急性 ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) の治療時のみ)</b> エノキサパリンナトリウムは、静脈ルートで投与すること。他の薬剤と混ぜて、または同時に投与してはならない。エノキサパリンナトリウムと他剤との混合を防ぐため、ボーラス静注の前後に静脈ルートに十分量の塩化ナトリウム溶液またはブドウ糖溶液を流して洗浄する。エノキサパリンナトリウムは、通常の塩化ナトリウム水溶液 (0.9%) またはブドウ糖の水溶液 (5%) と投与しても問題ない。</p> <p><b>透析の動脈側回路への注入</b> 血液透析時の体外循環における血栓予防と凝固防止に用いる場合、Clexane は透析の動脈側回路に注入すること。</p> <p><b>投与期間</b> 肺塞栓を伴う/伴わない深部静脈塞栓症の治療 Clexane の投与期間は少なくとも 5 日間とする。Clexane の投与と平行して、2 ないし 3 日以内に経口抗凝血薬の投与を開始し、Clexane の投与は INR 値が 2~3 になるまで継続する。</p> <p><b>不安定狭心症および非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) の治療</b> これらの患者に対する Clexane の投与は、臨床状態が安定するまで少なくとも 2 日間続けること。一般的な投与期間は平均 3 日間であるが、5 日間を超えないのが望ましい。</p> <p><b>急性 ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) の治療</b> 皮下投与は 8 日間もしくは退院までのいずれか早い時点まで継続する。</p> <p><b>注意</b> 各種低分子ヘパリン製剤は、必ずしも同等ではなく、その製造工程、分子量、抗 Xa 因子活性、単位、および用量において異なっている。したがって、投与にあたっては、それぞれの投与方法および注意の説明に従うこと。</p>
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	<p>LOVENOX 2000 UI anti-Xa/0,2ml、LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4ml LOVENOX 6000 UI anti-Xa/0,6ml、LOVENOX 8000 UI anti-Xa/0,8ml LOVENOX 10000 UI anti-Xa/1ml、LOVENOX 30000 UI anti-Xa/3ml (sanofi-aventis France)</p>
	効能・効果	<p>LOVENOX 2000、4000 および 30 000 UI - 中リスクまたは高リスク手術施行患者における、静脈血栓塞栓の予防治療 - 血液透析中における体外循環における凝固予防 (一般的な透析時間 4 時間以下)。</p> <p>LOVENOX 4000 UI - 急性疾患による病床患者に対する深部静脈血栓症の予防治療</p>

		<p>・ NYHA 分類によるステージ III または IV の心不全。          ・ 急性呼吸不全。          ・ 急性感染エピソードまたは少なくとも別の静脈血栓塞栓リスク要因に誘発された急性リウマチ疾患。</p> <p>LOVENOX 6000、8000、10 000 および 30 000 UI          - <u>重い臨床徴候を示さず、肺動脈塞栓の有無に関係なく発症した深部静脈血栓症の治療（血栓溶解または外科治療に相当余地のある肺動脈塞栓は除外する）。</u>          - 急性ステージで Q 波のない不安定な狭心症および心筋梗塞のアスピリン併用治療。          - 二次的な冠動脈血管形成術に適格または非適格患者を対象に、血栓溶解治療を併用する ST 上昇急性心筋梗塞の治療。</p>
	用法・用量	<p>皮下投与（LOVENOX 2000、4000、30 000 UI 用の血液透析の適応および LOVENOX 6000、8000、10 000、30 000 UI によるボラス静注が必要になる ST 上昇急性心筋梗塞に対する適応は除外する）。          これら用法・用量は成人を対象とする。          筋肉内注射による注入は不可。          注入液 1 mL はエノキサパリン約 10 000 UI に相当する。</p> <p>- 皮下注射方法          LOVENOX 2000、4000 UI : 即時使用のプレフィルドシリンジ製剤を準備する：注入前に製剤を吐出しないこと。          LOVENOX 6000、8000、10 000UI : 患者の体重に応じて注入製剤量を調整する。過剰分は注入前に押し出しておく。過剰分がない場合は注入前に製剤を押し出さないこと。          LOVENOX 30000 UI: 目盛りシリンジと皮下注射に適した注射針を使用し、容器から注入量を正確に吸引し計測する。様々な計量が可能なマルチ用量容器を使用する場合、非常に細い針先（最大でも直径 0.5 mm）の使用が望ましい。</p> <p>褥瘡患者にエノキサパリンを皮下投与する場合、前外側および後側部の腹部帯の皮下細胞組織に右・左側交互に注入する。針は横に倒さず、取扱者の親指と人差し指で摘みながら厚みのある皮膚のヒダを作り、針全長を垂直に挿入する。注入が終わるまで皮膚のヒダを維持すること。</p> <p>- 静脈注射の方法(ボラス投与):ST 上昇急性心筋梗塞の治療に LOVENOX 30 000 UI /3mL のマルチ用量容器を使用する。          治療は、皮下注射による迅速なボラス静注から始める。1 mL 単位目盛りのマルチ用量容器を使用し、初回量 3 000 UI、つまり 0.3 mL を採取する（インシュリン用シリンジ）。エノキサパリンの用量は経静脈投与とする。他剤との混合または併用投与は行わない。ボラス静注の前後は注入線を十分な生理食塩水またはぶどう糖溶液で洗浄し、他剤の残留物がエノキサパリンに混入するのを防止する。エノキサパリンは、生理食塩水 0.9% の通常溶液またはブドウ糖 5% 溶液とは問題なく、投与することができる。</p> <p>次のような場合、医療施設ではマルチ用量容器から採取することができる。          - ボラス静注と同時に初回投与に必要な皮下注射 100 UI/kg 用量、次に 12 時間毎に投与される皮下注射 100 UI/kg 用量。          - 二次的な冠動脈血管形成術の場合のボラス静注用量 30 UI/kg。          - 一般的な推奨事項          ヘパリン (TIH) には血小板減少症の発症リスクがあるため、治療期間中は血小板の測定を定期的に行う必要がある。          外科手術における静脈血栓塞栓性疾患の予防治療          これらの注意事項は一般に、全身麻酔による外科手術に適用される。</p>

		<p>脊椎麻酔および硬膜外麻酔に対する手術前投与の利点については、理論上高い脊髄内血腫のリスクと併せて検討すべきである（使用上の注意事項を参照のこと）。</p> <p>* 用法： 1日に1回注射。</p> <p>* 用量 患者および外科の専門性に関連する個々のリスクレベルにより決定すべきである。</p> <p>・ 低血液凝固リスク状態 低リスクの血液凝固を伴う外科治療のケースおよび高血栓塞栓症リスクを呈しない患者の場合、2000 UI（0.2 mL）を毎日注射することで血栓塞栓症を効果的に予防する。 調査された治療計画には、手術の2時間前に行われた初回注射が含まれる。</p> <p>・ 高リスクの血液凝固状態 ・ 大腿骨および膝の外科治療 4000 UI（0.4 mL）を毎日投与する。調査された治療計画には、手術の12時間前に初回注射4000 UI（全量）を、手術の2時間前に2000 UI（半量）の注射が含まれる。</p> <p>その他の状況 血栓塞栓症リスクが外科手術の特異性（特に癌性）および/または患者（血栓塞栓症の既往歴）と結びつく場合はリスクが高いため、高リスクの整形外科（大腿骨、膝）の予防用量と同等量の使用を検討する。</p> <p>* 治療期間： 通常、ゴム性の下肢固定装具を使用するHBPM（低分子量ヘパリン）による治療は、患者が自発的かつ完全な散歩に至るまで維持されるべきである。 一般的な外科手術では、特に患者に関わる静脈血栓塞栓症リスクを除外すれば、HBPMによる治療期間は10日以内に設定しなければならない（使用上の注意、血小板モニタリングを参照のこと）。 ・ 整形外科での手術後、エノキサパリン1日4000 UIを4～5週間継続して大腿骨の予防治療を行い、この効果は立証された。 ・ 治療の推奨期間が経過した後も静脈血栓塞栓症が残る場合は、継続的な予防治療、特に経口抗凝血剤による治療の検討が必要である。 しかし、低分子量ヘパリンまたは抗ビタミンKによる長期治療の臨床効果は、現在のところ確立されていない。 医療施設における予防治療</p> <p>* 用量 1日当たり1回の皮下注射につき40mg、つまり4000 UI/0.4 mLに相当する。</p> <p>* 治療期間 6～14日間の治療期間中に効果が認められた。 14日以上に延長した場合の予防効果と安全に関するデータは、現在のところ入手できていない。血栓塞栓性リスクの要因が継続する場合、予防治療の延長、特に抗ビタミンKによる治療を検討する必要がある。</p> <p>体外循環回路および血液透析の凝固予防 血管注入法（透析回路動脈内） 反復血液透析下にある患者を対象にした人工透析回路への凝固予防は、透析の初めに初回量100 UI/kgを透析回路動脈に注入することで得られる。 ボーラス静注により処方されたこの用量は、4時間以下の透析時間に限り適合する。用量については個体および個人差により、後で修正ができる。 推奨される最大用量は100 UI/kgである。出血のリスクが高い血液透析患者（特に透析の前後）または進展性出血症候群の患者は、血液透析の間、50 UI/kg（ダブルバスキュラーアクセス）または75 UI/kg（シングルバスキュラー</p>
--	--	--

		<p>アクセス)を投与しながら透析を行うことが可能になる。  <u>重い臨床徴候を示さず、肺動脈塞栓の有無に関係なく発症した深部静脈血栓症(TVP)の治療</u>  <u>深部静脈血栓症が疑われる場合は、適切な検査により早急に確認しなければならない。</u>  <u>* 用量</u>  <u>12時間毎に1日2回投与する。</u>  <u>* 用法</u>  <u>1回の注入に100 UI/kgを投与する。</u>  <u>体重100kg以上または40kg以下の患者に対するHBPM用量は確立されていない。</u>  <u>体重100kg以上または出血リスクの高い40kg以下の患者では、HBPMの効果がわずかに現れることがある。個々の臨床モニタリングが必要である。</u>  <u>* TVP 治療期間</u>  <u>禁忌の場合を除き、HBPM治療を経口抗凝固剤に迅速に切り替えるべきである。HBPM治療期間は10日を越えてはならない。この治療期間は、平衡が難しい場合を除き、AVK(抗ビタミンK)による平衡期間にあたる(使用上の注意、血小板モニタリングを参照のこと)。</u>  不安定狭心症およびQ波のないIDM(心筋梗塞)の皮下治療  エノキサパリンを1日当たり2回、各100 UI/kgをアスピリン併用で皮下投与する(12時間単位)。(推奨投与量:最低投与量160mgの後、75~325 mgを経口投与)。  臨床的に安定するまでの推奨治療期間は約2~8日。  二次的な冠動脈血管形成術の適格および非適格患者を対象とする、血栓溶解治療併用のST上昇急性心筋梗塞の治療  100 UI/kgの皮下投与を伴う初回ボラス静注に3000 UIを15分間、次に12時間毎に注入する(最初2回の皮下投与量に対し、最大10000 UIまで)。  初回のエノキサパリン用量は血栓溶解治療を始める15分前と開始30分後に処方する(フィブリン特異性の有無)  治療推奨期間は8日間、入院が8日以内の場合は退院日迄  併用治療:適応禁忌の場合を除き、症状の発現後できるだけ早くアスピリンを投与し、1日75 mg~325 mgの投与を最低30日間継続する。  冠動脈血管形成術の場合  - バルーン拡張前にエノキサパリンの最終皮下投与が8時間未満である場合、追加投与は一切不要である。  - バルーン拡張前に皮下の最終投与から8時間以上であれば、エノキサパリン30 UI/kgをボラス静注により投与すべきである。  注入測定の正確さを改善するためにも、300 UI/mL剤の希釈溶液(10 mLに希釈されたエノキサパリン0.3 mL)の使用が望ましい(以下の一覧表を参照のこと)。  冠動脈血管形成術時の希釈溶液を示す用量リスト</p>
--	--	--

			希釈溶液 300UI/mL の用量 (エノキサパリン 0.3mL の希釈溶液 10 mL)
			希釈溶液 300UI/mL の用量 (エノキサパリン 0.3mL の希釈溶液 10 mL)
		<b>体重</b>	<b>必要量</b>
		kg	UI
		45	1350
		50	1500
		55	1650
		60	1800
		65	1950
		70	2100
		75	2250
		80	2400
		85	2550
		90	2700
		95	2850
		100	3000
		75 歳以上の患者：ST 上昇急性心筋梗塞の治療 初めにボラス静注を投与しない。12 時間毎に 75 UI/kg を皮下投与する（最初の 2 回に限り、最大 7500 UI まで）。	
	備考		
加国	販売名（企業名）	LOVENOX-100mg/mL、LOVENOX HP-150mg/mL (sanofi-aventis Canada Inc.)	
	効能・効果	<p>LOVENOX（エノキサパリン）の適応を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 以下の手術施行患者における血栓塞栓症（深部静脈血栓症）の発症抑制 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 股関節又は膝の整形外科手術。また、入院期間中又は退院後における股関節置換術に伴う静脈血栓塞栓性疾患の長期発症抑制にも適応される。</li> <li>- 高リスクの腹部、婦人科又は泌尿器科手術</li> <li>- 直腸結腸手術</li> </ul> </li> <li>■ 深部静脈血栓症（DVT）の発症リスクが中程度の内科疾患患者並びに中程度～重度の急性心機能不全（ニューヨーク心臓協会 [NYHA] の心機能分類でクラスⅢ又はⅣの心不全）、換気補助が不要な慢性呼吸不全を示唆する又は合併する急性呼吸不全及び急性呼吸器感染（敗血症性ショックを除く）が原因で寝たきり状態にあり、DVT の短期発症抑が必要な内科疾患患者における DVT の発症抑制</li> </ul> <p>LOVENOX は以下の適応でも使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>深部静脈血栓症（肺塞栓症の有無は問わない）の治療</u></li> <li>■ アセチルサリチル酸（ASA）併用下での不安定狭心症及び非 Q 波心筋梗塞の治療</li> <li>■ 急性 ST 上昇心筋梗塞（STEMI）の治療（内科的またはそれに続く経皮冠動脈インターベンション（PCI）による管理予定の患者を含む）</li> </ul>	

		<p><b>高齢者</b> 臨床試験及び臨床経験から、高齢者集団に使用した場合の安全性に差異がみられることが示唆されている。考察結果の要約を、「警告および使用上の注意」の「特殊な集団：高齢者」の項に示す。</p> <p>75 歳以上の患者に用量調節を行った急性 STEMI の治療を目的とした臨床試験において、75 歳以上の患者（n=1241）と 75 歳未満の患者（n=9015）で有効性に差はみられなかった。</p> <p><b>小児</b> データなし</p>
	用法・用量	<p><b>投与時の注意</b> <b>LOVENOX は絶対に筋肉内に投与しないこと。</b></p> <p><b>皮下注射</b> 静脈血栓塞栓性疾患の発症抑制、深部静脈血栓症の治療、不安定狭心症及び非 Q 波心筋梗塞の治療並びに ST 上昇急性心筋梗塞の治療の際には、エノキサパリンナトリウムを皮下注射する。</p> <p>皮下注射にあたり、LOVENOX を他の注射剤又は液剤と混合しないこと。</p> <p><b>静脈内急速注射</b> ST 上昇急性心筋梗塞の治療の際には、最初に単回静脈内急速注射を行い、その直後に皮下注射を行う。</p> <p><b>推奨される用量及び用量調節</b> <b>股関節又は膝手術に伴う発症抑制</b> LOVENOX の推奨用量は 30 mg（3000 IU）を 12 時間毎に皮下注射である。止血の完了を条件として、術後 12～24 時間に初回投与を行うこと。通常の投与期間は 7～14 日間である。</p> <p>DVT の発症リスクが消失するまで治療を継続すること。股関節置換術施行患者において、初期の血栓予防措置後、LOVENOX 40 mg を 1 日 1 回 3 週間継続投与したときの有用性が確認されている。</p> <p><b>腹部又は直腸結腸手術に伴う発症抑制</b> 血栓塞栓症の合併リスクの高い腹部手術施行患者に対する LOVENOX の推奨用量は 40 mg（4000 IU）を 1 日 1 回皮下注射であり、術前 2 時間に初回投与を行う（「警告および使用上の注意」の「一般的事項、一般外科手術施行患者の選択」の項参照）。通常の投与期間は 7～10 日間であり、最長 12 日間とする。</p> <p><b>内科疾患患者における発症抑制</b> 急性疾患に伴う著しい身体活動の制限により深部静脈血栓症の発症リスクが高まっている内科疾患患者（「警告および使用上の注意」の「一般的事項、内科疾患患者の選択」の項参照）に対する LOVENOX の推奨用量は、40 mg（4000 IU）を 1 日 1 回皮下注射である。通常の投与期間は 6～11 日間である。</p> <p><b>深部静脈血栓症（肺塞栓症の有無は問わない）の治療</b> <u>LOVENOX を 1.5 mg/kg の用量で 1 日 1 回又は 1 mg/kg の用量で 1 日 2 回皮下注射する。</u></p>

1.5 mg/kgの1日1回投与は150 IU/kgと等価であり、毎日同じ時刻に投与すること。1日あたりの総投与量は18,000 IUを超えないこと。エノキサパリンを標準品として使用した場合、皮下注射期間中の血漿抗第Xa因子活性は、注射前0.3 IU（抗第Xa因子活性）/mL未満、注射後3～4時間では1.7 IU（抗第Xa因子活性）/mL未満と推定される。循環血中の血漿抗第Xa因子活性の測定は分析の実施条件、特に使用する標準品に左右される。

血栓塞栓症を合併した患者（肥満患者、癌患者、症候性肺塞栓症患者など、VTEの再発リスクが高い患者）には、1 mg/kgの1日2回投与が望ましい。この用量は100 IU/kgと等価である。エノキサパリンを標準品として使用した場合、皮下注射期間中の血漿抗第Xa因子活性は、注射前0.3 IU（抗第Xa因子活性）/mL未満、注射後3～4時間では1.15 IU（抗第Xa因子活性）/mL未満と推定される。

経口抗凝固剤の投与を出来る限り速やかに開始し、抗凝固剤の臨床効果（INR 2.0～3.0）が得られるまで、通常は7日前後、LOVENOXの投与を継続すること。

#### **不安定狭心症又は非Q波心筋梗塞の治療**

LOVENOXの推奨用量は1 mg/kgを12時間毎に皮下注射である。この用量は100 IU/kgと等価である。最高用量が12時間あたり10,000 IUを超えないこと。皮下注射期間中の血漿抗第Xa因子活性は、注射前0.3 IU（抗第Xa因子活性）/mL未満、注射後3～4時間では1.15 IU（抗第Xa因子活性）/mL未満と推定される。患者の状態が安定するまで2日間以上投与を継続し、通常は8日間以内にとどめること。短期投与の効果は1年間にわたり持続した。

アセチルサリチル酸（ASA）（100～325 mg、1日1回）との併用が望ましい（「警告および使用上の注意」の「周術期の注意－経皮的冠動脈再建術」の項参照）。

#### **ST上昇急性心筋梗塞の治療**

ST上昇急性心筋梗塞患者に対するLOVENOX注の推奨用量は、**30 mgを単回静脈内急速投与**に加え、1 mg/kgを皮下投与後、引き続き12時間毎に1 mg/kgを皮下投与である（皮下投与については、最初の2回のみ1回100 mgを最高用量とし、以降、1 mg/kgで投与）。75歳以上の患者への投与については、後述する「高齢者」の項参照。血栓溶解薬（フィブリン特異的又はフィブリン非特異的）と併用する場合、LOVENOXは、血栓溶解薬の投与開始前15分から投与開始後30分間に投与すること。STEMIの発症が確認された場合は必ず、確認後直ちにアセチルサリチル酸（ASA）を投与し、75～325 mgの用量で1日1回反復投与すること（禁忌の場合を除く）。LOVENOXの推奨投与期間は、8日間又は退院までのいずれか早い時点とする。

#### **経皮冠動脈インターベンション（PCI）の管理下にある患者：**

バルーン拡張前8時間以内に前回のLOVENOX皮下投与を行った場合には、追加投与は不要である。バルーン拡張前8時間より前に前回のLOVENOX皮下投与を行った場合には、LOVENOX注0.3 mg/kgを急速静注すること（「警告および使用上の注意」の「周術期の注意－経皮的冠動脈再建術」の項参照）。

#### **高齢者（75歳以上）：**

75歳以上の高齢患者にST上昇急性心筋梗塞の治療目的で投与する際には、初回投与時に静脈内急速投与を行わないこと。初回投与量は0.75 mg/kgとし、

12時間毎に皮下投与する(最初の2回のみ1回75 mgを最高用量とし、以降、0.75 mg/kgで皮下投与)。腎機能障害がみられない限り、他の適応における高齢者への用量調節は不要である。

#### 腎機能障害患者への投与

低分子量ヘパリンを投与中のすべての腎機能障害患者を慎重に観察すること。

エノキサパリン曝露後に腎機能障害が悪化する。腎機能障害患者では、エノキサパリン曝露量の増加に伴い出血リスクが増大することが確認されている(「作用及び臨床薬理」の「特殊な集団及び病態：腎不全」の項参照)。

重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス30 mL/min未満)ではエノキサパリン曝露量が有意に増加するため、本患者集団に投与する際には用量調節を行うこと。重度の腎機能障害患者における発症抑制及び治療にあたり推奨される用量調節方法を以下に示す。

- 股関節又は膝手術に伴う発症抑制では、**30 mg (3,000 IU) 1日1回**を推奨用量とする。
- 腹部又は直腸結腸手術に伴う発症抑制又はDVTの発症リスクの高い内科疾患患者における発症抑制では、**20 mg (2,000 IU) 又は 30 mg (3,000 IU) 1日1回**を推奨用量とし、患者毎のリスクとベネフィットのバランスを考慮して決定する。
- 深部静脈血栓症(肺塞栓症の有無は問わない)の治療では、**1 mg/kg 1日1回**を推奨用量とする。
- 不安定狭心症又は非Q波心筋梗塞の治療では、**1 mg/kg 1日1回**を推奨用量とする。
- ST上昇急性心筋梗塞の治療では、**30 mg**を単回静脈内急速投与に加え、**1 mg/kg**を皮下投与後、引き続き**1 mg/kg**を1日1回皮下投与を推奨用量とする。(皮下投与については、最初の1回のみ100 mgを最高用量とする)
- 75歳以上の高齢患者におけるST上昇急性心筋梗塞の治療では、**1 mg/kg 1日1回皮下投与(初回の急速投与なし)**を推奨用量とする。(皮下投与については、最初の1回のみ100 mgを最高用量とする)

腎臓の状態が重度の腎機能障害患者と類似している場合にも、用量調節の検討が必要な場合がある。

#### 用法

##### 皮下注射の手技

LOVENOXの皮下注射は、患者を座位又は臥位にして楽な姿勢で行う。注射部位は前外側腹壁及び後外側腹壁の皮下組織とし、左右交互に注射する。施注者は親指ともう1本の指で皮膚をつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に刺すこと。

##### 静脈内(急速)注射の手技

LOVENOXは静脈ラインから投与すること。LOVENOXは他の薬剤と混合したり、同時に投与したりしないこと。LOVENOXと他の薬剤が混合するのを避けるため、LOVENOXの静脈内急速投与の前後に、使用する静脈ラインを十分な量の生理食塩液又はブドウ糖液でフラッシュし、ポート部を洗浄すること。LOVENOXは生理食塩液(0.9%)又は5%ブドウ糖液に混和して、安



全に投与することができる。

#### 初回投与時の 30 mg 急速投与

初回投与時の 30 mg 急速投与は、多回使用バイアル又はエノキサパリンナトリウムを充填したシリンジを用いて行う。プレフィルドシリンジを用いる場合、適宜、過量充填分を捨て、シリンジ中には 30 mg (0.3 mL) のみ残す。その後、残った 30 mg を静脈ラインに直接注入することができる。

#### バルーン拡張前 8 時間より前に前回のクレキササン皮下投与を行った場合の PCI のための追加急速投与

経皮冠動脈インターベンション (PCI) 管理下にある患者において、バルーン拡張前 8 時間より前に前回の LOVENOX 皮下投与を行った場合には、0.3 mg/kg を追加で急速静注する (「警告および使用上の注意」の「推奨される用量及び用量調節—経皮冠動脈インターベンション (PCI) の管理下にある患者」の項参照)。

このように少量の注射液を正確に量るには、薬剤を希釈することが望ましい。

例えば、エノキサパリンナトリウム 60 mg を充填したシリンジを用いて 3 mg/mL の注射液を得るには、以下の手順に従い、50 mL 輸液バッグ (生理食塩液 [0.9%] 又は 5%ブドウ糖液) を用いることが望ましい。

シリンジを用いて輸液バッグから 30 mL を採取し、捨てる。バッグに残った 20 mL に、エノキサパリンナトリウム 60 mg を充填したシリンジの液を全量加える。バッグの内容物を軽く混和する。希釈した溶液からシリンジを用いて必要量を採取し、静脈ラインへ投与する。

希釈終了後の注射液量を計算式 [希釈液量 (mL) = 患者の体重 (kg) x 0.1] 又は下表から算出することができる。

なお、希釈液は投与直前に調製すること。

表 8—希釈終了後に静脈ラインから投与する注射液量

体重 [kg]	必要量 (0.3 mg/kg) [mg]	最終濃度 3 mg/mL に希釈した注射液量 [mL]
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10

LOVENOX (100 mg/mL濃度) 又はLOVENOX HP (150 mg/mL濃度) を使用する際には、正しい製剤を使用するよう注意すること。

		<p><b>重要:</b>LOVENOX の投与量とプレフィルドシリンジの内容量が同量の場合は、注射前に空気を抜かないこと。目盛り付きシリンジ (60 mg/0.6 mL、80 mg/0.8 mL、100 mg/1.0 mL、120 mg/0.8 mL、150 mg/1.0 mL) を使用し、LOVENOX の投与量を調節する必要がある場合は、気泡を抜き、過量分の薬液を捨てること。</p> <p>通常の使用条件で投与した場合、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、プロトロンビン時間 (PT) 及びトロンビン凝固時間 (TT) 等の通常の凝固検査に対する LOVENOX の影響はない。したがって、このような検査で薬効をモニタリングすることはできない。本剤の血漿中濃度は、抗第 Xa 因子活性及び抗 IIa 因子活性から確認することができる。</p>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	CLEXANE、CLEXANE FORTE SYRINGE (sanofi-aventis Australia pty ltd)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>整形外科手術施行患者及び一般外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制</li> <li>急性疾患が原因で寝たきり状態の内科疾患患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制</li> <li>血液透析時における体外循環での血栓形成予防</li> <li>深部静脈血栓症と診断された患者の治療</li> <li>アスピリン併用下での不安定狭心症及び非 Q 波心筋梗塞の治療</li> <li>血栓溶解を目的とした ST 上昇急性心筋梗塞 (STEMI) の補助療法 (内科的またはそれに続く経皮冠動脈インターベンション (PCI) による管理予定の患者を含む)</li> </ul>
	用法・用量	<p>皮下投与：クレキサンを他の注射剤又は液剤と混合しないこと。 静脈内投与 (「用法・用量」の項参照)： ST 上昇急性心筋梗塞の治療</p> <p><b>静脈血栓症の発症抑制</b> 血栓塞栓症の予防目的で使用する場合は、患者毎のリスクに応じて調節すること。危険因子としては、年齢 40 歳超、深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往、手術やその他の外傷、長期の身体固定期間、心疾患、肥満、悪性疾患、静脈瘤、凝固能亢進状態、妊娠期及び産褥期、経口避妊薬の使用、重度の感染症、炎症性腸疾患などが挙げられる。</p> <p>a) 高リスク患者 血栓塞栓症の発症リスクが高い患者には、クレキササン 40 mg (0.4 mL 中力価、4000 IU [抗第 Xa 因子活性] に相当) を 1 日 1 回皮下注射すること。高リスクの手術施行患者への初回投与は術前約 12 時間に行うこと。脊椎・硬膜外麻酔を行う際には、本剤の初回投与時期の変更が必要な場合がある (「用法・用量に関連する使用上の注意」の「脊椎・硬膜外麻酔」の項参照)。</p> <p>b) 中リスク患者 血栓塞栓症の発症リスクが中等度の患者に対するクレキササンの推奨用量は、</p>

20 mg (0.2 mL 中力価、2000 IU [抗第 Xa 因子活性] に相当) を 1 日 1 回皮下注射である。中リスクの手術施行患者への初回投与は術前約 2 時間に行うこと。脊椎・硬膜外麻酔を行う際には、本剤の初回投与時期の変更が必要な場合がある(「用法・用量に関連する使用上の注意」の「脊椎・硬膜外麻酔」の項参照)。

#### 治療期間

高リスク～中リスク：予防的投与は 7～10 日間又は血栓塞栓症の発症リスクが消失するまで継続すること。

#### 血栓予防効果の持続

股関節全置換術後 30 日間、本剤 40 mg を 1 日 1 回投与したときの有用性が確認されている。

通常の使用条件で投与した場合、通常の凝固検査に対するクレキサンの影響はない。したがって、薬効をモニタリングする指標としてこのような検査を実施する必要はない。

#### 内科疾患患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

推奨用量は 40 mg を 1 日 1 回 6 日間以上皮下注射であり、投与期間は最長 14 日間とし、完全歩行が可能になった時点で終了すること。

#### 深部静脈血栓症の治療

深部静脈血栓症の治療薬としてクレキサンの有効性を確認した初期の臨床試験では、ヘパリンで治療開始し、その後、確定診断を得た時点でクレキサンの切り替えた患者を試験対象集団としていた。しかし、現在はクレキサン投与前にヘパリンを使用することは推奨されない。臨床試験の平均治療期間は 10 日間であった。長期投与時の安全性に関するデータはない。これらの試験で 65 歳以上の患者に投与した際に得られたデータは乏しい。

深部静脈血栓症と診断された患者に対するクレキサンの推奨用量は、体重 1 kg あたり 1.5 mg を 1 日 1 回 (体重 1 kg あたり 150 IU [抗第 Xa 因子活性] に相当) 又は体重 1 kg あたり 1 mg を 1 日 2 回 (体重 1 kg あたり 100 IU [抗第 Xa 因子活性] に相当) 皮下注射である。高リスク患者 (肥満患者あるいは投与前に腸骨静脈血栓症又は癌を発症している患者) では、体重 1 kg あたり 1 mg を 1 日 2 回投与の方が高い効果が得られる場合がある。

適宜、ワルファリンナトリウム療法を開始すること (通常、クレキサン投与開始 72 時間以内)。クレキサンの投与期間は 5 日間以上とし、経口抗凝固剤の臨床効果 (国際標準比 2.0～3.0) が得られるまで継続すること。

#### 不安定狭心症及び非Q波心筋梗塞の治療

クレキサンの推奨用量は、経口アスピリン併用下で 1 mg/kg (100 IU [抗第 Xa 因子活性] /kg に相当) を 12 時間毎に皮下注射である。

このような患者に対するクレキサンの投与期間は 2 日間以上、8 日間以下とすること。

#### ST上昇急性心筋梗塞の治療

ST 上昇急性心筋梗塞患者に対するクレキサンの推奨用量は、血栓溶解薬 (フィブリン特異的又はフィブリン非特異的) 併用下で 30 mg を単回静脈内急速投与に加え、1 mg/kg を皮下投与後、引き続き 12 時間毎に 1 mg/kg を皮下投与である (皮下投与については、最初の 2 回のみ 1 回 100 mg を最高用量とし、以降、1 mg/kg で投与)。75 歳以上の患者への投与については、「用法・用量」

の「腎機能障害」及び「高齢者」の項参照。  
 クレキサンは、血栓溶解薬の投与開始前 15 分から投与開始後 30 分の間に投与すること。STEMI の発症が確認された場合は必ず、確認後直ちにアスピリンを投与すること（禁忌の場合を除く）。クレキサンの推奨投与期間は、8 日間又は退院までのいずれか早い時点とする。

引き続き経皮冠動脈インターベンション（PCI）による管理予定の患者：バルーン拡張前 8 時間以内に前回のクレキサン皮下投与を行った場合には、追加投与は不要である。バルーン拡張前 8 時間より前に前回のクレキサン皮下投与を行った場合には、クレキサン 0.3 mg/kg を急速静注すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の「経皮的冠動脈再建術」の項参照）。

### 血液透析

血液透析を繰り返し行う患者には、体外循環路での血栓形成予防として、透析開始時に透析回路の動脈側ラインに 1 mg/kg（100 IU [抗第 Xa 因子活性] /kg に相当）を注入する。通常、4 時間の血液透析ではこの用量で十分である。フィブリン凝塊が形成された場合は、透析終了までの時間に応じて新たに 0.5 ～1 mg/kg（50～100 IU [抗第 Xa 因子活性] /kg に相当）を投与すること。出血リスクの高い血液透析患者（特に、術前又は術後の透析患者）又は進行性の出血性障害を有する血液透析患者には、透析時に 0.5 mg/kg（50 IU [抗第 Xa 因子活性] /kg に相当）（血管アクセス：2 箇所）又は 0.75 mg/kg（75 IU [抗第 Xa 因子活性] /kg に相当）（血管アクセス：1 箇所）を投与してもよい。

### 腎機能障害

重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）には、下表に従って用量調節を行うこと。

予防目的での用量範囲として推奨される用量調節方法を以下に示す。

通常の用法・用量	重度の腎機能障害
40 mg、1 日 1 回、皮下投与	20 mg、1 日 1 回、皮下投与
20 mg、1 日 1 回、皮下投与	20 mg、1 日 1 回、皮下投与

治療目的での用量範囲として推奨される用量調節方法を以下に示す。

通常の用法・用量	重度の腎機能障害
1 mg/kg、1 日 2 回、皮下投与	1 mg/kg、1 日 1 回、皮下投与
1.5 mg/kg、1 日 1 回、皮下投与	1 mg/kg、1 日 1 回、皮下投与
75 歳未満の急性 STEMI 患者	
30 mg、単回静脈内急速投与 + 1 mg/kg、皮下投与。以降、1 mg/kg、1 日 2 回、皮下投与。（皮下投与については、最初の 2 回のみ 1 回 100 mg を最高用量とする）	30 mg、単回静脈内急速投与 + 1 mg/kg、皮下投与。以降、1 mg/kg、1 日 1 回、皮下投与。（皮下投与については、最初の 1 回のみ 100 mg を最高用量とする）
75 歳以上の急性 STEMI 患者	
0.75 mg/kg、1 日 2 回、皮下投与（初回の急速投与なし） （最初の 2 回のみ 1 回 75 mg を最高用量とする）	1 mg/kg、1 日 1 回、皮下投与（初回の急速投与なし） （最初の 1 回のみ 75 mg を最高用量とする）

腎機能障害が中等度（クレアチニン・クリアランス 30～50 mL/min）及び軽

度（クレアチニン・クリアランス 50～80 mL/min）の患者に対する用量調節は推奨されないが、出血の徴候・症状がないか患者の状態を慎重に観察することが望ましい。

#### 高齢者

75 歳以上の高齢患者に ST 上昇急性心筋梗塞の治療目的で投与する際には、初回投与時に静脈内急速投与を行わないこと。初回投与量は 0.75 mg/kg とし、12 時間毎に皮下投与する（最初の 2 回のみ 1 回 75 mg を最高用量とし、以降、0.75 mg/kg で皮下投与）（「臨床試験」の「ST 上昇急性心筋梗塞」の項参照）。腎機能障害がみられない限り、他の適応における高齢者への減量は不要であるが、患者の状態を慎重に観察することが望ましい（「用法・用量に関連する使用上の注意」の「腎機能障害」及び「高齢者」の項参照）。

#### 小児

小児に対するクレキサンの安全性及び有効性は確立していない。

#### 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていないため、このような患者には慎重に投与すること。

#### 皮下注射の施注方法

可能な限り、患者の背中を後ろにもたせかけた状態で注射すること。クレキサンは皮下組織へ深く注入する。クレキサンの注射部位は前外側腹壁とするが、左右交互に注射し、注射部位を毎回変更すること。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。クレキサンは抗菌剤を含まない 1 回使い切り製剤である。

刺入を容易にするため、クレキサンのプレフィルドシリンジに付いた針にはシリコンコーティングが施してある。シリコンコーティングが損なわれるおそれがあるため、使用前に注射針を拭いたり、クレキサンの薬液が注射針上で結晶化したりしないよう注意すること。クレキサンを投与する際には、「ダーツの投げ矢を持つように」して注射器を持つこと。投与後、注射部位をもまないこと。

#### 静脈内（急速）注射の施注方法（急性STEMIの治療時）

静脈注射の際には、アンプルを使用すること。クレキサンは静脈ラインから投与し、他の薬剤と同時に投与しないこと。クレキサンと他の薬剤が混合するのを避けるため、クレキサンの静脈内急速投与の前後に、使用する静脈ラインを十分な量の生理食塩液又はブドウ糖液でフラッシュし、ポート部を洗浄すること。クレキサンは生理食塩液（0.9%）又は 5%ブドウ糖液に混和して、安全に投与することができる。

#### プレフィルドシリンジ

プレフィルドシリンジはすぐに使用できる。施注者は親指ともう 1 本の指で軽く皮膚をつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に（皮膚に対し 90° の角度で）刺すこと。注射が完了するまで皮膚を離さないこと。

#### 目盛り付きプレフィルドシリンジ

60 mg、80 mg、100 mg、120 mg 及び 150 mg の目盛り付きプレフィルドシリンジを使用する場合は、推奨用量に応じた注射量を正確に量り、調整中は気泡を抜かないこと。必要量が 60、80、100、120 または 150 mg ちょうどの場合は、シリンジ中の液を全量注入する。施注者は親指ともう 1 本の指で軽く皮膚をつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に（皮膚に対し 90° の角度で）

		<p>刺すこと。注射が完了するまで皮膚を離さないこと。</p> <p><b>アンプル</b>          エノキサパリンのアンプル製剤を使用する場合は、皮下注又は静注に適した注射針を装着した目盛り付きシリンジを用いて液量を正確に量ること。</p>
	備考	

欧米等6か国での標準的使用状況（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載す

米国  英国  独国  仏国  加国  豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所には下線）	
米国	ガイドライン名
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）
	ガイドラインの根拠論文
	備考
英国	ガイドライン名
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）
	ガイドラインの根拠論文
	備考
独国	ガイドライン名
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	用法・用量

る。)		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

海外における本薬のVTE治療に関する報告状況を調べるために、Pub Med を使用して検索（検索式："enoxaparin" and "deep vein thrombosis" and "treatment" and "Randomized" and

"Controlled" and "trial") した結果、93 件 (2011 年 12 月 6 日現在) が該当した。そのうち、文献タイトルや abstract の内容から、要望効能・効果を含む急性肺塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療をランダム化比較試験で検討した報告は 3 件であった。

<海外における臨床試験等>

### 1) 深部静脈血栓に対する低分子ヘパリン在宅投与と未分画ヘパリン院内投与の比較

A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. [4]

本試験は、静脈造影又はデュプレックス超音波検査により急性近位部深部静脈血栓が確認された患者を対象に、低分子ヘパリン群 (在宅投与) と未分画ヘパリン群 (院内投与) にランダムに割り当て、低分子ヘパリン群にはエノキサパリン 1mg/kg を 1 日 2 回皮下投与、未分画ヘパリン群には未分画ヘパリン 5000 IU を急速静脈投与後、20000 IU を持続点滴したときの、ランダム化 90 日目までの症候性深部静脈血栓の再発及び出血性を主要な評価項目として比較評価した。

本試験に組み入れたれた症例は、低分子ヘパリン群 247 例、未分画ヘパリン群 253 例で平均投与期間 (SD) はそれぞれ 5.8 (±1.8) 日及び 5.8 (±1.2) 日であった。静脈血栓塞栓症の再発率は低分子ヘパリン群 5.3% (13/247 例)、未分画ヘパリン群 6.7% (17/253 例) で両群間に有意差は認められなかった ( $p<0.57$ )。このうち肺塞栓症は低分子ヘパリン群 1 例、未分画ヘパリン群 2 例に認められ、未分画ヘパリン群 2 例は死に至っている。また、安全性では、Major bleeding が低分子ヘパリン群 2.0% (5/247 例)、未分画ヘパリン群 1.2% (3/253 例) に認められたが、両群間に有意差は認められなかった ( $p<0.50$ )。

したがって、低分子ヘパリンは急性近位部深部静脈血栓に対する在宅療法として、有効かつ安全使用できると結論付けている。

Table 2. Recurrences of Thromboembolism during the Study.

EMBOLIC EVENT	LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN (N = 247)	STANDARD HEPARIN (N = 253)
	no. of patients (%)	
Deep-vein thrombosis	11	15
Pulmonary embolism	1	2*
Both	1	0
All cases	13 (5.3)	17 (6.7)

\*These two patients died during the study.

Table 3. Episodes of Major Bleeding in Eight Patients during the Study.

TREATMENT GROUP AND EVENT	STUDY DAY	INR*	ACTIVATED PARTIAL-THROMBOPLASTIN TIME (SEC)
<b>Low-molecular-weight heparin (n = 5)</b>			
Soft-tissue hematoma of hip	6	2.7	27
Abdominal-wall hematoma	7	2.7	55
Abdominal-wall hematoma	7	3.2	40
Subdural hematoma†	5	3.4	40
Hematemesis‡	6	2.4	40
<b>Standard heparin (n = 3)</b>			
Hematuria	2	1.3	64
Gastrointestinal bleeding	3	3.0	88
Hematemesis	1	2.7	64

\*INR denotes international normalized ratio.

†The patient died as a result of this episode of bleeding.

‡The patient had cancer and associated thrombocytopenia due to chemotherapy and radiation.

### 2) 症候性深部静脈血栓症の治療におけるエノキサパリン (1 日 1 回) と未分画ヘパリン (院内投与) の比較検討

Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. J Thromb Thrombolysis. [5]

深部静脈血栓症の入院患者に対する低分子ヘパリンの有効性及び安全性は明らかになっているので、外来通院患者におけるエノキサパリンの有効性及び安全性をヘパリンと比較するために多施設共同、非盲検、並行群間試験を実施した。6 カ月以上生存可能な 18 歳以上の被験者で、静脈造影又は超音波検査により症候性の下肢静脈血栓症と診断された外来診療可能な被験者を対象とした。

本試験に組み入れられた症例は、エノキサパリン (1.5mg/kg 1 日 1 回皮下投与) 又は未分画ヘパリン (5000 IU 急速静注後、1250 IU/hr 持続点滴) のいずれかに割り当てられ、最低 5 日間投与後、24 週目まで臨床観察することとした。



有効性の主要評価項目は、ITT 集団における治験薬投与又は 6 カ月の観察期間中に静脈造影又は超音波検査により確認された症候性下肢静脈血栓症の再発率とした。評価可能症例集団（選択基準を満たし、最低 5 日間の治験薬が投与され、24 週以上の観察された症例集団）における症候性下肢静脈血栓症の再発率も同様に評価した。また、副次的には、肺換気血流スキャン又は肺造影により確認された肺塞栓症の発現率や致死的な肺塞栓症の発現率を、開鍵後の解析としては静脈血栓症及び肺塞栓症の複合指標の発現率を評価した。一方、安全性の主要評価項目は、14 日目までの有害事象発現率、出血性イベント発現率とした。

1996 年 9 月から 2000 年 4 月までに、オーストラリア、ニュージーランド及び南アフリカの 18 施設から 301 例の被験者が本試験に登録され、治験薬を投与された 298 例がエノキサパリン群（150 例）と未分画ヘパリン群（148 例）に割り当てられた。

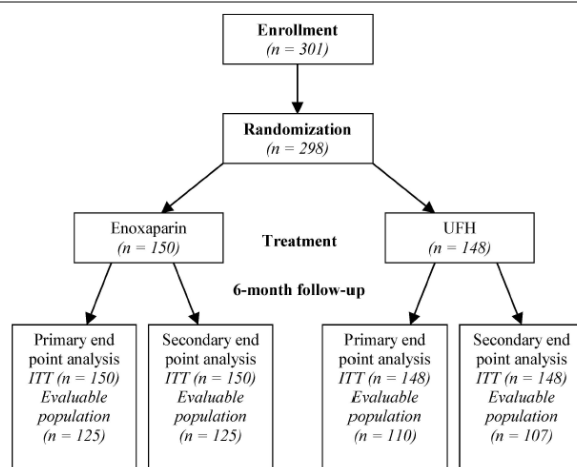


Fig. 1. Simplified flow chart of patient evaluability. ITT, intention to treat; UFH, unfractionated heparin.

有効性の主要評価項目である ITT 集団における下肢静脈血栓症の再発率は、エノキサパリン群 1.3% (2/150)、未分画ヘパリン群 5.4% (8/148 例) で、両群間に有意な差は認められなかった ( $p=0.060$ )。また、肺塞栓症発現率はエノキサパリン群 1.3% (2/150)、未分画ヘパリン群 4.1% (6/148 例) で両群間に有意な差は認められなかった ( $p=0.170$ )。しかしながら、評価可能症例集団における下肢静脈血栓症の再発率はエノキサパリンで有意に低かった (エノキサパリン群 1.6% [2/125 例]、未分画ヘパリン群 7.3% [8/100 例] ;  $p=0.049$ )。また、肺塞栓症発現率も同様であったエノキサパリン群 0% [0/125 例]、未分画ヘパリン群 3.7% [4/107 例] ;  $p=0.044$ )。

なお、致死的な肺塞栓症は両群とも認められなかったので評価できなかったが、ITT 集団における静脈血栓塞栓症（静脈血栓症及び肺塞栓症の複合）発現率には有意差が認められた (エノキサパリン群 2.7%、未分画ヘパリン群 8.8% ;  $p=0.026$ )。

Table 3. Recurrence of DVT or Occurrence of PE During the 6-Month Follow-up Period

Endpoint	Enoxaparin n/N (%)	UFH n/N (%)	Absolute difference in % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
All patients treated					
Recurrent DVT	2/150 (1.3)	8/148 (5.4)	-4.1 (-8.2 to 0.0)	0.24 (0.05 to 1.13)	0.060
PE	2/150 (1.3)	6/148 (4.1)	-2.7 (-6.4 to 0.9)	0.32 (0.06 to 1.61)	0.170
Evaluable patients*					
Recurrent DVT	2/125 (1.6)	8/110 (7.3)	-5.7 (-11.0 to 0.0)	0.21 (0.04 to 1.00)	0.049
PE	0/125 (0.0)	4/107 (3.7)	-3.7 (-7.3 to -0.1)	-	0.044

\*Excluding patients who did not satisfy the inclusion criteria, received test treatment <5 days, or did not have an efficacy evaluation at 24 weeks. CI, confidence interval; DVT, deep-vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; UFH, unfractionated heparin.

安全性評価では、エノキサパリン群の出血性イベント発現率及び有害事象発現率は、未分画ヘパリン群と同様であった。

**Table 4. The Incidence of Bleeding and Adverse Events in all Patients Treated**

Variable	Enoxaparin (n = 150)	UFH (n = 148)	p value
<b>Bleeding, n (%)</b>			
events up to week 2*	11 (7.3)	14 (9.5)	0.54
events during the whole study period	15 (10.0)	20 (13.5)	0.37
<b>Adverse events<sup>†</sup>, n (%)</b>			
≥1 serious adverse event	22 (14.7)	31 (20.9)	0.17
≥1 severe adverse event	9 (6.0)	16 (10.8)	0.15
Treatment stopped due to an adverse event	7 (4.7)	6 (4.1)	1.00

\*Assessed specifically on each day of treatment and at week 2. <sup>†</sup>All-causality adverse events.  
CI, confidence interval; UFH, unfractionated heparin.

したがって、深部静脈血栓症の外来患者に対するエノキサパリンの1日1回皮下注射は、未分画ヘパリン静脈投与（院内）と同様の有効性及び忍容性があるものと考えられると結論付けている。

### 3) 近位部深部静脈血栓の治療における低分子ヘパリン皮下投与と未分画ヘパリン持続点滴の比較

Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. [6]

エノキサパリンは、一般外科手術後又は整形外科手術後の深部静脈血栓症の予防に関する有効性は確立しているため、深部静脈血栓を有する患者を対象に、ランダム化比較試験を実施した。欧州16カ国から両側上行性静脈造影によって近位部深部静脈血栓と診断された18歳以上の患者を対象とし、1ブロック4例の標準的な手法で作成したランダム化コードに基づく封筒法によってエノキサパリン(1.5mg/kg 1日1回皮下投与)又は未分画ヘパリン(初回量500 IU/kg 24時間持続点滴、その後aPTTが標準値の1.5~2.5倍を維持するように投与量を調整)のいずれかに割り当てられた。割り当てられた薬剤を10日間投与後は、両群ともに経口抗凝固薬に切り替えてINT2.0~3.0に保ちながら少なくとも3カ月間観察することとした。

主要有効性評価項目は、Day0~Day10間の反復静脈造影によって評価された血栓サイズ変化とし、定性的評価としては投与前値との比較により1cm以上大きくなったものを「悪化」、1cm以上の退縮が認められた場合を「改善」、それ以外を「不変」と分類することとした。また、肺換気血流スキャンの反復測定(Day0~Day10)によって肺塞栓症発現を観察し、診断が困難な場合には肺造影を追加することとした。なお、主要安全性評価項目は、Day10までのMajor Bleeding発現率とした。

本試験の解析対象はエノキサパリン群67例及び未分画ヘパリン群67例で、そのうち静脈造影が評価可能であった症例はそれぞれ60例及び57例であった。血栓サイズに関する定性的評価は、エノキサパリン群の成績(悪化5例、不変34例、改善18例)は、未分画ヘパリン群の成績(悪化1例、不変24例、改善35例)に比べて有意に優れていた(p=0.002)。定量的評価に関しては、両群とも投与前値に比べて有意に血栓サイズを縮小していた(両群ともにp<0.01)。なお、血栓サイズに減少率はエノキサパリン群で高かった(エノキサパリン群43%、未分画ヘパリン群27%、p=0.07)。

安全性については、Major bleedingはいずれの群でも認められていない。Minor bleedingはエノキサパリン群の4例に認められたが、未分画ヘパリン群では認められなかった。

これらの結果から、エノキサパリンは未分画ヘパリンと同等の有効性及び安全性を示すとともに、看護師や医療技術者の手を煩わすことがない快適な薬剤で、深部静脈血栓症の治療に対して未分画ヘパリンよりも進歩した医療を提供すると結論付けている。

#### <日本における臨床試験等>

1)

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

本薬の深部静脈血栓肺塞栓症の治療に関する系統的レビューの報告状況を調べるために、Cochrane Summary を使用して検索 (検索式: "enoxaparin") したところ 3 件 (2011 年 12 月 8 日現在) が該当したが、タイトル及び abstract の内容から該当する報告は認められなかった。そこで検索条件 (検索式: "deep venous thromboembolism" + "treatment" + "lmwhs") を変更したところ、26 件 (2011 年 12 月 11 日現在) が該当した。そのうち、タイトル及び abstract の内容から該当する報告は 1 件であった。

また、海外における本薬の VTE 治療に関する報告状況を調べるために、Pub Med を使用して検索 (検索式: "enoxaparin" and "deep vein thrombosis" and "treatment" and "Randomized" and "Controlled" and "trial") した結果、93 件 (2011 年 12 月 6 日現在) が該当した。そのうち、文献タイトルや abstract の内容から、要望効能・効果を含む急性肺塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療に関するメタ・アナリシスは 1 件であった。

### 1) 深部静脈血栓に対する低分子ヘパリン皮下注射 (固定用量) 及び未分画ヘパリン (調整用量)

Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. [7]

本レビューは、深部静脈血栓の初期治療としての低分子ヘパリンの効果を、未分画ヘパリンと比較することを目的としており、1999 年及び 2004 年に実施した Cochrane review の更新版である。The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group searched their Specialised Register (last searched April 2010)、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2010, Issue 2) を基に、深部静脈血栓症に対する低分子ヘパリン (固定用量の皮下投与) の効果を未分画ヘパリン (調整用量の静脈又は皮下投与) と比較したランダム化比較試験について調査した。

当該レビューの対象となったのは 23 試験 (9587 例) で認められた血栓性有害事象は、低分子ヘパリン投与群 3.6%、未分画ヘパリン投与群 5.3% であった (オッズ比 [OR] 0.70; 95% 信頼区間 [CI] 0.57~0.85) であった。血栓サイズの減少は、低分子ヘパリン投与群 53%、未分画ヘパリン投与群 45% で認められている (OR 0.69; 95% CI 0.59~0.81)。大出血は低分子ヘパリン投与群 1.1%、未分画ヘパリン投与群 1.9% で認められている (OR 0.58; 95% CI 0.40~0.83)。また 19 試験で認められた死亡は、低分子ヘパリン投与群 4.3%、未分画ヘパリン投与群 5.8% であった (OR 0.77; 95% CI 0.63~0.93)。

近位部血栓症を評価した 9 試験 (4451 例) では、2192 例に低分子ヘパリンが、2259 例に未分画ヘパリンが投与された。これらの層別解析結果は、低分子ヘパリンが血栓性有害事象及び出血性事象の発現を統計的に有意に抑制することを示している。すなわち、観察終了までに認められた血栓性有害事象は、低分子ヘパリン投与群 3.6% (80/2129 例)、未分画ヘパリン投与群 6.3% (143/2259 例) であった (OR 0.57; 95% CI 0.44~0.75)。また、出血性有害事象は、低分子ヘパリン投与群 1.0% (18/2129 例)、未分画ヘパリン投与群 3.2% (37/2259 例) であった (OR 0.50; 95% CI 0.29~0.85)。死亡の発現抑制に関しても、低分子ヘパリン投与群 3.3% (70/2094 例)、未分画ヘパリン投与群 5.3% (110/2063 例) と、これら 9 試験は低分子ヘパリンが優れていることを示唆している。

したがって、深部静脈血栓症の治療に関して低分子ヘパリン (固定用量) は、未分画ヘパリン (調整用量) に比べて有効性及び安全性が高く、初期治療中の血栓性有害事象や出血性事象の発現、ならびに観察期間中の死亡を有意に減少させると結論付けている。

### 2) 深部静脈血栓症 (肺塞栓症の併発の有無) の治療におけるエノキサパリン: 個々の症例データのメタ・アナリシス

Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. [8]

深部静脈血栓症における低分子ヘパリンの治療効果は未分画ヘパリンと比較されてきたが、肺塞栓症の併発有無別に評価されたデータはなかった。そこで、症候性肺塞栓の併発有無別に近位部深部静脈血栓症患者に対するエノキサパリンの治療効果について、ランダム化比較試験の個別

データを用いたメタ・アナリシスによって未分画ヘパリンと比較検討した。

1980年1月から2004年1月までにデータベース化された論文をMEDLINE及びEMBASEを用いた電子的な検索(検索式: “deep-vein thrombosis” or “thromboembolism” or “pulmonary embolism,” and “randomized” or “randomised” or “controlled trial” or “meta-analysis,” and “UFH” or “LMWH” or “enoxaparin” or “Lovenox” or “Clexane.”)、深部静脈血栓症に関わる国際学会の抄録、過去のメタ・アナリシス及びスポンサーから提供されたデータから、ランダム化比較試験を抽出し、そこから適切なランダム化(割り当て方法、盲検化)、肺塞栓の有無と深部静脈血栓を客観的診断、エノキサパリンと未分画ヘパリンの比較がデザインされ、症候性深部静脈血栓の再発、Major bleeding及び3ヵ月時点の死亡が評価された試験を特定した。なお、エノキサパリンは1mg/kg 1日2回皮下投与したものに限定した。

メタ・アナリシスには、相対リスクの対数値を使用し、深部静脈血栓症の治療に対する肺塞栓の有無の影響は、未分画ヘパリンの静脈血栓症の3ヵ月時点における予防効果を考慮して非劣性マージン(1.61)事前に設定し、相対リスクの95%信頼区間の上限が当該非劣性マージンを下回った場合に非劣性とした。

選択基準に適合して当該メタ・アナリシスに組み入れたのは3試験、エノキサパリン群の749例、未分画ヘパリン群754例であった。3ヵ月時点の深部静脈血栓の再発率は、エノキサパリン群4.5%(95%信頼区間[CI]: 3.0~6.0)、未分画ヘパリン群5.7%(95%CI: 4.0~7.4)であった。一方、Major bleedingの発現率は、エノキサパリン群2.9%(95%CI: 1.6~4.1)、未分画ヘパリン群4.3%(95%CI: 2.8~5.7)であった。

Table 3—VTE Recurrences and Major Bleedings at 3 mo According to Treatment in Each Study\*

Variables	Enoxaparin	UFH
VTE recurrences		
Levine et al <sup>13</sup>	13/237	17/247
PREPIC, Decousus et al <sup>23</sup>	10/186	12/193
Merli et al <sup>45</sup>	11/301	13/275
Adjusted incidence, % (95% CI)	4.5 (3.0 to 6.0)	5.7 (4.0 to 7.4)
Major bleeding		
Levine et al <sup>13</sup> †	8/239	7/239
PREPIC, Decousus et al <sup>23</sup>	10/189	11/193
Merli et al <sup>45</sup>	6/297	15/278
Adjusted incidence, % (95% CI)	2.9 (1.6 to 4.1)	4.3 (2.8 to 5.7)

\*Data are presented as No. of patients/total patients unless otherwise indicated.

†There was one more bleeding event compared with the original results since events occurring after a thromboembolic event were not considered in the original trial.

ITT集団を対象とした静脈血栓の再発に関して、未分画ヘパリン対するエノキサパリンの相対リスク(RR)は0.81(95%CI: 0.52~1.26)、PPS集団ではRR: 0.70(95%CI: 0.43~1.13)であり、いずれも95%信頼区間の上限が非劣性マージンを下回っているため、深部静脈血栓症の静脈血栓予防効果について、エノキサパリンは未分画ヘパリンに対して非劣性であることが検証された。また、ITT集団における深部静脈血栓の相対リスクは0.79(95%CI: 0.48~1.30)、肺塞栓の相対リスクは0.61(95%CI: 0.27~1.44)であり、いずれの有効性評価指標においてもエノキサパリンは未分画ヘパリンに対して非劣性であることが検証された。

Table 4—Efficacy Results From the Sensitivity Analyses, Enoxaparin vs UFH\*

Variables	Primary Analysis	Excluding Patients Randomly Allocated to Filter Placement	Including Patients Who Received Enoxaparin, 1.5 mg/kg qd
VTE	0.81 (0.52 to 1.26)	0.74 (0.46 to 1.19)	0.86 (0.57 to 1.29)
DVT	0.79 (0.48 to 1.30)	0.73 (0.42 to 1.26)	0.87 (0.55 to 1.38)
PE	0.63 (0.27 to 1.44)	0.61 (0.25 to 1.46)	0.60 (0.27 to 1.29)

\*Data are presented as RR (95% CI).

本解析に組み入れられた1503症例中、235例が肺塞栓症の併発例であった。未分画ヘパリン群の静脈血栓発現率を、症候性肺塞栓の併発層と非併発層で比べると統計的に有意ではないが併発層で高かった(併発層: 8.2%、95%CI: 3.2~13.1、非併発層4.8%、95%CI: 3.1~6.6)。特に

症候性肺塞栓症を有する患者での肺塞栓発現率ではより顕著な傾向をしめしていた（併発層:4.9%、95% CI: 1.0~8.9、非併発層 1.3%、95% CI:0.4~2.3）。エノキサパリンと未分画ヘパリンの薬効差について、肺塞栓症の併発有無の影響に有意な差は認められなかった。症候性肺塞栓を併発する深部静脈血栓症患者の静脈血栓の相対リスク減少率は 29% (RR:0.82%、95% CI: 0.28~1.81)、症候性肺塞栓のない深部静脈血栓症患者の静脈血栓の相対リスク減少率は 16% (RR:0.84、95% CI: 0.51~1.38) であったことから、未分画ヘパリンと比較したエノキサパリンの効果は、肺塞栓の併発の有無によって変動するものではないと結論付けている。

Table 5—Baseline Characteristics of Patients According to the Presence of an Initial Symptomatic PE\*

Characteristics	Patients With Isolated DVT (n = 1,268)	Patients With DVT and Symptomatic PE (n = 235)
Age, yr	62 ± 16	68 ± 15
Male gender	711 (56)	113 (48)
Body mass index > 30 kg/m <sup>2</sup> †	151 (20)	43 (19)
History of VTE	303 (24)	77 (32)
Cancer	215 (17)	36 (15)
Surgery within the past 3 mo	234 (18)	25 (11)
Chronic cardiac or respiratory insufficiency‡	109 (14)	40 (17)
Recent immobilization‡	132 (17)	31 (13)
Proximal DVT§	1,148 (93)	212 (93)

\*Data are presented as mean ± SD or No. (%).

†Information was not available for 533 patients.

‡Information was not available in one trial.<sup>13</sup>

§Information was not available for 35 patients in one trial.<sup>45</sup>

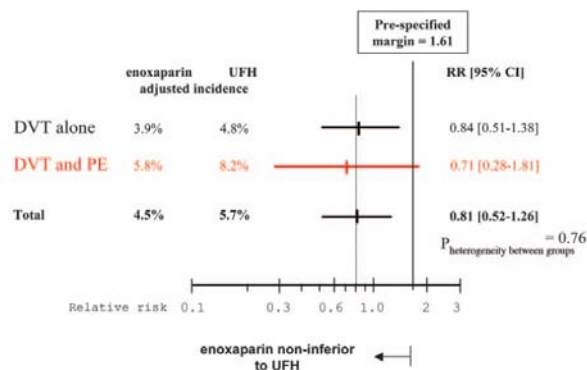


FIGURE 1. Efficacy of enoxaparin vs UFH between patients with or without associated symptomatic PE.

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Harrison's principles of international medicine 16<sup>th</sup> edition (ハリソン内科学第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル)

103 抗血小板療法, 抗凝固療法, 線維素溶解療法

静脈血栓症に対する管理

静脈血栓塞栓症に対する長期的抗凝固療法

抗リン脂質抗体症候群, 高ホモシステイン血症, 活動性の悪性腫瘍, 内因性の抗凝固物質 (プロテイン C, プロテイン S, アンチトロンビン) の欠損, 第 V 因子ライデンのホモ接合体など, 長期的な危険因子を有する患者や, 特発性静脈性血栓塞栓症の再発のある患者では, 長期治療が有益である。抗凝固療法が続けられている限り, 再発のリスクは極めて低い。しかし, 医師が長期にわたる抗凝固療法を断念せざるを得ないのは, warfarin (INR2.0~3.0) によって重大な出血のリスクが 1 年あたり 3~4% 上昇するためである。Warfarin による長期 (>6 か月) 抗凝固療法は, リスクが高く簡便さに欠けるため, warfarin に代わる静脈性血栓塞栓症に対する長期治療法が研究されてきた。

232 四肢の血管疾患

静脈・リンパ管の疾患

■ 静脈疾患

四肢の静脈は表在性と深在性に大きく分類される。下肢の表在性静脈系は大・小伏在静脈とその分枝からなる。下肢の深在性静脈は大きな動脈に伴って存在する。多くの部位で表在性と深在性の静脈を穿通静脈が連結している。静脈系全体を通じて静脈血流を中心に向かわせるために二尖弁が存在する。

静脈血栓症

表在性または深在性の静脈内血栓があり, これに血管壁の炎症反応が合併すると, 静脈血栓症 venousthrombosis あるいは血栓性静脈炎 thrombophlebitis と呼ばれる。初期には, 血栓はおもに血小板とフィブリンからなる。赤血球はフィブリン中に散在し, 血栓は血流方向に進展する。血管壁の炎症反応はわずかであるが, 顆粒球浸潤, 内皮消失, 浮腫を特徴とすることもあ

る。静脈血栓症の素因となる因子は 1856 年に Virchow によってはじめて記載され, 血流停滞, 血

管障害、凝固充進があげられる。したがって、多くの臨床状態が静脈血栓症のリスク増大と関係している(表 232-2)。静脈血栓症は整形外科手術、特に殿部や膝の手術を受けた患者の 50%以上に、また腹部・胸部手術を受けた患者の 1'0-40 %に発生する。静脈血栓症の頻度は膀胱、肺、尿生殖器、胃、乳房の癌患者で特に高率である。特発性深部静脈血栓症の患者の約 10-20%が臨床的に明白な癌を有するが、これらの患者で隠れた悪性腫瘍を探すために集中的な精密検査を行うべきかどうかについての統一した見解はない。(以下略)

#### 治療 抗凝固薬

深部静脈血栓症を治療する最大の理由は肺塞栓症の予防であるが、これは初期の血栓は疎で血管壁との癒着が不十分なためである。患者を就床させ、浮腫や圧痛が消失するまで権怠肢を心臓よりも高く挙上させておくべきである。抗凝固薬は血栓の進展を防止し内医性線溶系を活性化する。初期療法は未分画ヘパリンか低分子ヘパリンを使うべきである。未分画ヘパリンは初回 7,500-10,000 IU を単回全量投与し、その後 1,000-1,500 IU/h で持続点滴を行う。注入の速度は、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)が正常対照値の約 2 倍になるように調整すべきである。もう 1 つの治療法としてヘパリンの皮下注射も行われている。ヘパリン療法は患者の 5%以下で血小板減少症〔ヘパリン誘発性血小板減少症 heparin-induced thrombocytopenia (HIT)〕を引き起こす。まれには、これらの患者が動脈血栓症や虚血を起こす。

低分子ヘパリン(4,000-6,000 Da)は、静脈血栓症の遷延や再発を予防するのに、従来の未分画ヘパリンに比べ同等あるいはそれ以上の効果が報告されている。それぞれの製剤の使用法に従い、低分子ヘパリンは固定投与量で 1 日に 1-2 回、皮下注射で投与される。例えば、enoxaparin は 1mg/kg を 1 日 2 回皮下注射する。低分子ヘパリンでは血小板減少症の発生率は未分画ヘパリンより少ない。(以下略)

#### <日本における教科書等>

##### 1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版

##### 46 腫瘍随伴症候群

##### 2. 血液学的 PNS

(一部略)

静脈血栓炎は Trousseau 症候群とも呼ばれ、膵がんをはじめ種々の腺がん合併する。血液凝固充進により脳卒中症状をよく生じる。原疾患治療および血栓症にはヘパリン、長期化する場合には低分子ヘパリンやヘパリノイドの皮下注を用いる。DIC ならびに凝固異常は急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia : APL)や腺がんによくみられる。DIC は固形がんの 7%にみられ、高齢、乳がん、男性、進行病期と腫瘍組織中壊死がリスク因子である。APL では白血病細胞の annexin II がプラスミン産生を充進させ、凝固異常を起こす。

##### 51 がん患者に対するリハビリテーション

##### 3. リスク管理

##### d)血栓・塞栓症

進行したがん患者では凝固・線溶系の異常をきたしている場合があり、血栓・塞栓症のリスクがある。とくに下肢には深部静脈血栓症が発生しやすいため、長期臥床状態にある場合には、弾性ストッキングの着用や下腿三頭筋の運動などにより予防をはかる。また、臥床状態にあった深部静脈血栓症患者の離床に際しては、循環器科の医師などと相談のうえ慎重に離床をはかる必要がある。肺塞栓症のリスクが高い場合には下肢を積極的に動かすことは避ける。静脈血栓症に対しては warfarin などによる治療が行われるが、とくにリスクが高い場合には、下大静脈フィルターを挿入し、肺塞栓症の予防に努める。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

##### 1) 米国胸部専門医学会 (ACCP) 臨床実践ガイドライン第 8 版

William H. Geerts, David Bergqvist, Graham F. Pineo, John A. Heit, Charles M. Samama, Michael R. Lassen and Clifford W. Colwell. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381S-453S.

## 7.0 癌患者

### 7.0.1. 外科切除術が適応される癌患者：

切除術別の適切な血栓予防が推奨される(Grade 1A)。関連するサブセクションを参照のこと。

### 7.0.2. 急性期疾患により寝たきりの癌患者：

その他の高リスク患者で推奨されている血栓予防が推奨される(Grade 1A)。セクション 6.0 の勧告を参照。

### 7.0.3. 中心静脈カテーテル留置中の癌患者：

カテーテル関連血栓症を予防することを目的として予防用量の低分子ヘパリン(Grade 1B)や低用量ワルファリン(Grade 1B)を使用しないように勧告する。

### 7.0.4. 化学療法剤又はホルモン療法中の癌患者：

静脈血栓の一次予防として通常用いられる血栓予防は推奨しない(Grade 1C)。

### 7.0.5. 癌患者：

生存率の改善を試みるために、静脈血栓の一次予防として通常用いられる血栓予防は推奨しない(Grade 1C)。

## 2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドライン：癌患者における静脈血栓の予防及び治療勧告

Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer J Clin Oncol 25:5490-5505.

### 4. 静脈血栓を有する癌患者における静脈血栓治療及び再発予防勧告

- (1) 静脈血栓を有する癌患者に対して、抗凝固療法の最初の 5～10 日間は低分子ヘパリンが好ましい。
- (2) 長期抗凝固療法として、低分子ヘパリンを最低 6 カ月投与することが望ましい。 低分子ヘパリンが使用できない場合には、INR 2～3 を標的域とするビタミン K 拮抗薬も長期療法として容認される。
- (3) 6 カ月の治療後は、転移性疾患又は化学療法を受けているような活動性癌患者に対する無期限抗凝固療法は考慮されるべきである。本勧告は、臨床データ不十分のため研究班の総意に基づくものである。
- (4) ビナケーバフィルターの挿入は、抗凝固療法の禁忌患者及び低分子ヘパリン長期療法中にも係らず静脈血栓が再発した患者に限定される。
- (5) 中枢系腫瘍患者については、他の患者で示されているように、静脈血栓を有する患者には抗凝固療法が推奨される。出血性有害事象のリスクを最小限にするために、注意深いモニタリングが欠かせない。活動性頭蓋内出、比較的最近の外科的処置、血小板減少症(血小板数 50,000/ $\mu$ L 未満) や凝固障害のような出血性素因の既往を有する場合は、抗凝固療法を避けるべきである。
- (6) 高齢患者についても、他の癌患者と同様に、静脈血栓を有する場合には抗凝固療法が推奨される。過剰な抗凝固作用や出血リスクの増強を防止するため、注意深いモニタリングと用量調整が欠かせない。

## 3) NCCN 腫瘍学実践ガイドライン：静脈血栓塞栓症

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Venous Thromboembolic Disease Version

2. 2011. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf)

**第1段階 超急性期：診断と同時あるいは診断およびリスク評価中（ヘパリン段階）：**

- 低分子ヘパリン（LMWH）
  - ダルテパリン（200 単位/kgを連日皮下投与）
  - エノキサパリン（1 mg/kgを12 時間毎に皮下投与）
  - チンザパリン（175 単位/kg を連日皮下投与）
- 五糖類／第Xa 因子拮抗剤
  - フォンダパリヌクス（5.0 mg [50kg 未満]、7.5 mg [50～100kg]、10 mg [100kg 超] を連日皮下投与）
- 未分画ヘパリン（静注）（80 単位/kg を負荷投与後、18 単位/kg/時、目標 aPTT は対照の 2.0～2.9 倍あるいは院内 SOP に従う）

**第2段階 急性期：短期、慢性期への移行段階**

- 未分画ヘパリン、五糖類／第Xa 因子拮抗剤の場合。LMWH またはワルファリンに移行する。
- LMWH は、近位 DVT または PE 患者におけるワルファリンを併用しない単独投与薬剤として、あるいは進行または転移癌患者における VTE 再発予防薬として選択される。
- ワルファリン（最初は 2.5～5mg を連日投与、その後 INR 値に基づいて投与、目標 INR は 2.0～3.0）

**第3段階 慢性期：ガイドラインで推奨される完了期**

- 治療ガイドラインに従って、LMWH またはワルファリン。（ワルファリンは INR2.0～3.0 に調整する）
- DVT の場合、最低 3～6 ヶ月、PE の場合、最低 6～21 ヶ月
- 癌が活動性の場合、または危険因子が持続する場合、無期限の抗凝固剤投与を考える。
- カテーテル関連血栓症の場合、カテーテルが挿入されている限り抗凝固剤の投与を行い、カテーテル抜去後も 1～3 ヶ月は投与する。

**5) 癌患者における静脈血栓管理ガイドライン：欧州臨床腫瘍学会（ESMO）臨床勧告**

Mandala M, Falanga A and Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv182–iv184, 2009

**固形癌患者における VTE の治療**

**急性期治療：低分子ヘパリン及び未分画ヘパリン**

急性 VTE を発症した癌患者及び非癌患者の標準治療は、体重換算した LMWH の皮下投与（ダルテパリン：抗Xa 活性として 200 単位/kgを1日1回、エノキサパリン：抗Xa 活性として 100 単位/kgを1日2回）又は未分画ヘパリンの持続点滴（iv）からなる。未分画ヘパリンは初回 5000 単位を投与後、aPTT を投与前値の 1.5～2.5 に調整しながら、30000 単位を 24 時間かけて持続点滴する。重度不全（CCR < 25～30 ml）患者には、未分画ヘパリンの静注又は抗 Xa 活性のモニタリングを推奨する。

**急性期治療：血栓溶解療法**

重度右室機能不全を呈する肺塞栓症患者、腸骨大腿動脈の塊状血栓症によって下肢壊死リスクにさらされ迅速な静脈圧低下や血流再開を要する患者のような特別な集団に対しては、血栓溶解療法を考慮すること。ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ及び組織型プラスミノゲン活性化因子は、新規肺塞栓の迅速溶解を成し遂げることができる[II, A]

**長期療法：**

標準療法に従い、初期療法後は INR reange を 2～3 に保ちながら、経口抗凝固薬とビタミン K 拮抗薬を 3～6 カ月投与する。ビタミン K 拮抗薬は、ヘパリン（未分画ヘパリン又は低分子ヘパリン）投与から 24 時間以内に開始する。上限用量のヘパリンを最低 5 日間継続投与し、ビタミン K 拮抗薬によって INR>2 を連続 2 日間維持することを確認



して終了する。

ただし、癌患者に対する経口抗凝固剤とビタミン K 拮抗薬の併用投与には疑義がある。薬物相互作用、栄養障害及び肝機能不全は INR に大きな変動をもたらす。非癌患者に比べると、経口抗凝固剤とビタミン K 拮抗薬の併用投与中のがん患者は、深部静脈血栓の再発割合ならび抗凝固剤に関連する出血リスクのいずれも高い。

近年のランダム化臨床試験は、初期用量の 75～80% (150U/kg、1 日 1 回) の低分子ヘパリンを 6 カ月間投与した場合、ビタミン K 拮抗薬療法よりも安全であり、より効果的であることを検証しているため、当該治療スケジュールが癌患者の長期抗凝固療法として推奨される [I, A]。

#### 治療期間：

活動性悪性疾患（例えば、慢性転移性疾患）の存在が確認されるまで、出来るだけ長く抗凝固療法を継続する [III, C]。

抗凝固剤とビタミン K 拮抗薬の長期併用療法中の患者で、治療域に満たない INR 域において深部静脈血栓を発現した場合は、ビタミン K 拮抗薬で安定的な INR 2.0～3.0 を達成するまで、未分画ヘパリン又は低分子ヘパリンで再治療できる。INR が治療域にあるときに深部静脈血栓を再発した場合は、(i) 治療域の aPTT (aPTT 比 1.5～2.5) を維持する未分画ヘパリンの皮下注射もしくは体重換算量の低分子ヘパリン、又は (ii) INR 域を高く（目標 INR 3.5）設定するという 2 種のオプションがある。長期療法として低用量の低分子ヘパリン治療中に深部静脈血栓が再発した患者には、上限用量の低分子ヘパリンを再開する。あるいは、ビタミン K 拮抗薬に置き換える [II, B]。

#### ビナケーバフィルターの使用：

適切な抗凝固療法にもかかわらず肺塞栓症を再発した患者又は抗凝固療法の禁忌患者（例えば、活動性出血及び深刻な持続性血小板減少症）は、ビナケーバフィルターの使用を考慮すること。出血リスクが一端低くなったら、下肢の深部静脈血栓のリスクを減少させるために、ビナケーバフィルター留置患者は抗凝固療法を受けるべきである [I, A]。

<日本におけるガイドライン等>

#### 日本循環器学会「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）」

1) 急性肺血栓塞栓症の薬物治療の勧告は以下のとおりであり、エノキサパリンあるいは低分子ヘパリンによる治療については記載なし。

1. 急性肺血栓塞栓症の急性期には、未分画ヘパリンを APTT が 1.5～2.5 となるように調節投与して、ワルファリンの効果安定するまで継続する：Class I
2. 急性肺血栓塞栓症の慢性期にはワルファリンを投与する。可逆的な危険因子の場合には 3 か月間、先天性凝固異常症や特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも 3 か月間の投与を行う。癌患者や再発を来した患者ではより長期間の投与を行う：Class I
3. 急性肺血栓塞栓症の急性期で、ショックや低血圧が遷延する血行動態が不安定な例に対しては、血栓溶解療法を施行する：Class I
4. 急性肺血栓塞栓症の急性期で、正常血圧であるが右心機能障害を有する例に対しては、血栓溶解療法を施行する：Class II a
5. 急性肺血栓塞栓症の治療におけるワルファリンは、PT-INR が 1.5～2.5 となるように調節投与する：Class II b

2) 急性深部静脈血栓塞栓症の薬物治療の勧告は以下のとおりであり、エノキサパリンあるいは低分子ヘパリンによる治療については記載なし。

1. 急性深部静脈血栓症治療におけるヘパリンとワルファリンの併用：Class I
2. 急性深部静脈血栓症治療におけるヘパリンコントロールの目標 APTT 値 1.5 から 2.5 倍延長：Class I
3. 急性深部静脈血栓症治療におけるワルファリンコントロールの目標 PT-INR 値 2.0 (1.5 から 2.5)：Class II b

#### 4. 急性深部静脈血栓症治療における全身的血栓溶解療法：Class II a

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

エノキサパリンの海外臨床試験成績、効能・効果、ならびにガイドラインでの推奨状況を鑑みると、本薬は日本人においても要望効能・効果に対して未分画ヘパリンに劣らない有効性及び安全性が期待できると推定される。

しかしながら、本邦では、ヘパリンカルシウム製剤が「血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防」、フォンダパリヌクス製剤が「急性肺塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」をそれぞれ効能・効果として承認されていること、国内ガイドラインでは未分画ヘパリンが Class I で推奨されていることを踏まえると、当該効能・効果に対する選択肢を提供する意義はあるものの、必ずしもエノキサパリンの開発が必要な状況であるとは考えられない。

<要望用法・用量について>

本邦において臨床使用経験（下肢整形外科手術施行患者、ならび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）のある本薬の用法・用量は「エノキサパリンナトリウムとして 2000 IU を、原則として 12 時間毎に 1 日 2 回連日皮下注射する。」であること、海外では急性期治療に対して一般的に予防用量に比べて高用量が設定されていること、要望用法・用量における本薬の安全性が日本人健康成人でも確認されていないこと、ならびに国内外の承認用法・用量と海外ガイドラインの異同を踏まえると、要望の用法・用量を適用させるためには、日本人を対象とした臨床試験により本薬の適正用量を慎重に確認する必要があると考える。

<臨床的位置づけについて>

本邦のガイドラインでは、急性肺塞栓症及び急性深部静脈血栓症の急性期薬物治療の第一選択は未分画ヘパリンである。特にヘパリンカルシウムのプレフィルド製剤は自己注射も可能となっている。また、フォンダパリヌクス製剤は血行動態が安定した急性肺塞栓症及び急性深部静脈血栓症において未分画ヘパリンに置き換わる初期治療薬として承認されている。

本薬は、ヘパリンカルシウム及びフォンダパリヌクスの同種同効薬であり、安全性ではヘパリン製剤で稀に認められるヘパリン起因性血小板減少症（HIT）のリスクが低いことが経験的に期待されているものの、ヘパリンカルシウムは既に在宅自己注射が認められたこと、本薬同様に HIT リスクが低いとされているフォンダパリヌクス製剤が承認されている現状を鑑みると、本薬の臨床的位置付けが標準薬や既承認薬よりも高くなるとは考えられない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本薬は、海外では深部静脈血栓症又は肺塞栓症患者の標準的治療薬として用いられているものの、急性期治療の用法・用量は予防投与に比べて高用量に設定されていること、要望用法・用量は日本人健康成人でも確認されていない高用量であることを鑑みると、健康成人男子を対象に高用量エノキサパリンの安全性を評価する Phase 1 反復投与試験、深部静脈血栓症又は肺塞栓症の治療用量を検討する Phase 2 用量設定試験、ならびにヘパリンカルシウムを対照に有効性の非劣性検証する Phase 3 比較試験が必要であると考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覽

### 1) 参考文献

1. Akl EA, et al: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD006650, 2011
2. Deitcher SR et al: Secondary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active malignancy: a randomized study of enoxaparin sodium alone vs. initial enoxiparin sodium followed by warfarin for 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006 12(4):389-96
3. Khorana AA, et al: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4919-26
4. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):677-81.
5. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH; ASTH DVT Study Group. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2005 Jun;19(3):173-81.
6. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P, Silsiguen M, Combe S. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1993 Jul 12;153(13):1541-6.
7. Petra MG Erkens and Martin H Prins. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD001100.
8. Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E, Laporte S. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2203-10.