

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ヘパリンカルシウム
	販売名	カプロシン皮下注 2 万単位/0.8mL / ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」
	会社名	沢井製薬株式会社 / 持田製薬株式会社
	国内関連学会	日本産科婦人科学会 (選定理由) 妊娠自体が血栓症のリスクであり、かつ血栓性素因のある妊婦では血栓症リスクが極めて高い。血栓症予防ならびに流・死産減少のためヘパリンカルシウム自己注射はぜひとも必要。
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	血栓素因者の血栓治療および予防としてヘパリンカルシウム 5000 単位 12 時間毎 (10,000 単位 / 日) の自己注射の追加
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	血栓塞栓症の予防として本剤を 5000 単位 12 時間毎 (10,000 単位 / 日) に皮下注射する。
	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)
「医療上の必要性	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 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 血栓、塞栓症は母体にとっても重篤な疾患であり、胎児にとっては流産、死産となるので致命的な疾患である。また血栓症予防のために1日2回のヘパリンカルシウムの皮下注を医療機関で行うことは、患者の日常生活を著しく障害する。</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 欧米等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 checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 欧米において血栓性素因のある症例が妊娠した際、自己注射によるヘパリン製剤 5000 単位 12 時間毎 (10,000 単位/日) 皮下注は、標準的な治療となっており、母体の血栓症、胎盤周囲の血栓症による流産・死産の低下に役立っている。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1473 1380 1995"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Monoparin Ca (Wockhardt)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>深部静脈血栓症と肺塞栓症の予防</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>深部静脈血栓症と肺塞栓症の予防： 大人： 手術前 2 時間：5,000 単位、皮下投与</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	Monoparin Ca (Wockhardt)	効能・効果	深部静脈血栓症と肺塞栓症の予防	用法・用量	深部静脈血栓症と肺塞栓症の予防： 大人： 手術前 2 時間：5,000 単位、皮下投与
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																			
米国	販売名 (企業名)	承認なし																		
	効能・効果																			
	用法・用量																			
	備考																			
英国	販売名 (企業名)	Monoparin Ca (Wockhardt)																		
	効能・効果	深部静脈血栓症と肺塞栓症の予防																		
	用法・用量	深部静脈血栓症と肺塞栓症の予防： 大人： 手術前 2 時間：5,000 単位、皮下投与																		

			術後：5,000 単位、8～12 時間毎、皮下投与、7～10 日または歩行可能まで 妊娠中：5,000 - 10,000 単位、12 時間毎、皮下投与						
		備考	出典) electronic Medicines Compendium						
	独国	販売名 (企業名)	Heparin-Calcium-5000/-7500 FS/-12500 (ratiopharm)						
		効能・効果	静脈血栓塞栓症の予防						
		用法・用量	静脈血栓塞栓症の予防 手術前 2 時間：5,000～7,500 単位を皮下注射 手術後：5,000～7,500 単位を 8~12 時間ごとに皮下注射						
		備考	出典) ROTE LISTE2011, Beipackzettel (リーフレット)						
	仏国	販売名 (企業名)	CALCIPARINE SOUS-CUTANEE						
		効能・効果	静脈血栓塞栓症の予防						
		用法・用量	静脈血栓塞栓症の予防 通常投与量：1 回 5,000 IU 12 時間ごと 高リスクの場合：1 回 5,000 IU 1 日 3 回						
		備考	出典) VIDAL2011						
	加国	販売名 (企業名)	不明						
		効能・効果							
		用法・用量							
		備考							
	豪国	販売名 (企業名)	不明						
		効能・効果							
		用法・用量							
		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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>遺伝的血栓性素因のある女性の妊娠 (米国産科婦人科学会 ACOG、2010 年) CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETICIAN GYNECOLOGISTS Number 113, July 2010</td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名	遺伝的血栓性素因のある女性の妊娠 (米国産科婦人科学会 ACOG、2010 年) CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETICIAN GYNECOLOGISTS Number 113, July 2010
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)								
米国	ガイドライン名	遺伝的血栓性素因のある女性の妊娠 (米国産科婦人科学会 ACOG、2010 年) CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETICIAN GYNECOLOGISTS Number 113, July 2010							

的使用内容を記載する。)		Inherited thrombophilias in Pregnancy OBSTETRICS&GYNECOLOGY 2010;111:212-22
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	・妊婦に対する抗凝固療法 (216 ページ)
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	低用量予防的 UFH : UFH5000 単位、皮下注、12 時間毎 予防的 UFH : UFH5000-10000 単位、皮下注、12 時間毎 UFH5000-7500 単位、皮下注、12 時間毎、第 1 トリメスター UFH7500-10000 単位、皮下注、12 時間毎、第 2 トリメスター UFH10000 単位、皮下注、12 時間毎、第 3 トリメスター (APTT が上昇しない場合) 中間用量 UFH : UFH、皮下注、12 時間毎、投与 6 時間後の抗 Xa レベル 0.1-0.3U/mL に調節 用量調節 UFH : UFH1 万単位以上、皮下注、12 時間毎、投与 6 時間後の APTT を治療域 (1.5~2.5) に調節
	ガイドラインの根拠論文	記載なし
	備考	
英国	ガイドライン名	R C O G (イギリスの産婦人科専門医会) のガイドライン (Green-top Guideline No.17 2011 年) 「THE INVESTIGATION AND TREATMENT OF COUPLES WITH RECURRENT First-trimester and Second-trimester MISCARRIAGE」;8 of 18
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	抗リン脂質抗体症候群の妊婦は、流産防止のために低用量アスピリンとヘパリンによる治療を考慮すべきである。 無作為化比較試験のメタ・アナリシスでは、抗リン脂質抗体症候群の妊婦において、アスピリン単独と比較して、アスピリンと未分画ヘパリン組み合わせは、大幅に流産率を減らすことができる。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	5,000 単位を 12 時間ごとに皮下注射

		る記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	Empson M, Lassere M,Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant.Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD002859.
		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 (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>

1) ヘパリンカルシウムの自己注射が記載されている文献

<海外における臨床試験等>

1) Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.

抗リン脂質抗体陽性の習慣流産歴のある女性へのアスピリンとヘパリン(5,000単位12時間ごと、自己注射)皮下注併用投与はアスピリン単独投与に対して有意に高い生児獲得率を示した。

<日本における臨床試験等>

1) 齋藤滋、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、福井淳史、杉俊隆. 血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2011; 21 : p9-13

ヘパリン自己注射によると思われる問題点は認められず、患者教育を行うことにより安全なヘパリンカルシウム皮下投与が行われることが判明した。

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

1) コクランライブラリー (2011年) 「抗リン脂質抗体あるいはループス性抗凝固因子陽性の女性の習慣性流産の予防」

Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database.

調査した治療介入において、アスピリン単独群に対して未分画ヘパリンとアスピリン併用においてのみ、流産・死産の発生率減少が示された (RR: 0.46, 0.95CI: 0.29-0.71)。

(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) BRITISH MEDICAL JOURNAL 3 JUNE 1978 p 1457-8

Long-term self-administered subcutaneous heparin in pregnancy

血栓塞栓症の既往歴等のある妊婦に対して、ヘパリン皮下注の自己注射は安全で効果的である。

2) AHFS DRUG INFORMATION 2011 p1505-1522.

「妊娠合併症」(p1513)

ヘパリンとアスピリンの併用予防は、アスピリン単独よりも妊娠の損失の発生率を減らすのに優れている。

3) 米国薬局方医薬品情報 USPDI 2006. p1626-1633.

患者への相談の項目中で、ヘパリン製剤の在宅自己注射についての記載がある。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011.p1104

流産 (習慣流産・不育症を含む)

抗リン脂質抗体症候群妊娠例に対するヘパリンおよび低用量アスピリン療法の有用性が示されている。カプロシン皮下注用 1回 5,000単位 12時間ごと 皮下注射 (保険外)

自己注射は認められていない。出血傾向、長期間使用に伴う血小板減少、骨粗鬆症に注意が必要である。

(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) 静脈血栓症、血栓性素因、抗凝固療法、妊娠—ガイドライン (米国胸部疾患学会 ACCP 第 8 版、2008 年)

Venous Thromboembolism, Thromboembophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition) chest 2008;133;844S-886S

7.2 「妊娠女性における反復性の VTE の予防」

7.2.4 血栓性素因があり VTE の既往が 1 回ある : 妊娠中の予防的あるいは中間用量の未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリン投与あるいは観察 + 出産後の抗凝固薬

7.2.5 ハイリスク血栓性素因 (アンチトロンビン欠損、抗リン脂質抗体陽性の持続、プロトロンビン G20210A 変異、ファクター V Leiden) で、VTE の既往が 1 回ある : 妊娠中及び出産後の予防的あるいは中間用量の未分画ヘパリンあるいは低分子ヘパリン投与

8.2 「血栓性素因の女性の妊娠に関係した VTE の予防」

8.2.2 VTE の既往がない血栓性素因の妊娠女性 : 妊娠中の観察と予防的未分画ヘパリンあるいは低分子ヘパリン投与 + 出産後の抗凝固薬

9.2 「血栓性素因の女性の妊娠合併症の予防」

9.2.1 抗リン脂質抗体陽性かつ 3 回以上の妊娠ロス (流産・死産) あるいは妊娠後期のロス (死産) があるが、静脈あるいは動脈血栓症の既往がない : アスピリンと予防的あるいは中間用量の未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリンの併用

○未分画ヘパリン (UFH) の投与方法

予防的 UFH : UFH5000 単位、皮下注射、12 時間毎

中間用量 UFH : UFH、SC、12 時間毎、抗 Xa レベルを 0.1~0.3U/mL に調節

調節用量 UFH : UFH、SC、12 時間毎、APTT が治療域入るように調節

2) 遺伝的血栓性素因のある患者の検査、イギリス血液学会(2001 年) Guideline

INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF HERITABLE THROMBOPHILIA

British Journal of Haematology 2001,114,512-528

「妊娠中の管理」(522 ページ)

(i)妊娠に関連した静脈血栓症 (VTE) リスクが高い女性

妊娠中に血栓予防を行うべき。妊娠が判明した時点でヘパリンへ切替またはヘパリン開始。

・血栓リスクが高い女性では用量調節の未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリンを使用すべき (予防よりも高用量)

・未分画ヘパリン皮下投与を行う場合、8-12 時間毎に皮下投与する。最高ヘパリン濃度は 0.2-0.4 単位/mL に調節する。

・固定された予防用量も可—低分子ヘパリン (4000-5000 抗 Xa 活性、1 日 1 回) あるいは未分画ヘパリン (7500 単位、8-12 時間毎)

(ii)妊娠に関連した VTE リスクが中等度の女性

・妊娠中の血栓予防を考慮すべき。用量固定の予防用量の低分子ヘパリン (4000-5000 抗 Xa

活性、1日1回)あるいは未分画ヘパリン(7500単位、8-12時間毎)

3) 抗リン脂質抗体症候群の患者の診断と管理、イギリス血液学会(2000年)
Guideline

GUIDELINE ON INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID
SYNDROME British Journal of Haematology 2000,109,704-715

「妊娠のロス(流産・死産)」(712ページ)

抗リン脂質抗体陽性の習慣性流産の患者には低用量アスピリン+ヘパリンの投与が勧められる。アスピリン 75mg は尿による妊娠試験が陽性になったらすぐに開始すべき。低用量ヘパリンの自己注射による皮下投与は超音波で心臓の活動が確認された時から開始すべき。

Rai(1997年)の報告では、未分画ヘパリン(5000単位)を1日2回皮下投与していた。

4) 静脈血栓塞栓症の予防、血栓症に関する超党派議員連盟・英国保健省
Venous thromboembolism prevention: a patient safety priority ; 2009

「NICE 静脈血栓塞栓症予防ガイドラインの策定」(p12-13)

抗凝固薬自己注射トレーニングは、地域社会における血栓塞栓予防法の提供のための重要な役割を果たしている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011

・CQ204 反復・習慣流産患者の診断と取り扱いは?

1) 抗リン脂質抗体

(略) メタ分析の結果では低用量アスピリン+ヘパリンの組み合わせにおいてのみ有意に妊娠予後を改善できた。

・CQ004 妊婦肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予防は?

Answer 2

最高リスク妊婦(静脈血栓塞栓症既往妊婦と血栓性素因のある妊婦)に対しては2004年肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドラインに準拠し妊娠初期からの未分画ヘパリン投与を考慮する(C)。

2) 2004年肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン

産科領域および婦人科手術

7. 産科領域の予防対策

(3) 妊娠中からの予防

(略) 先天性血栓性素因、抗リン脂質抗体陽性、静脈血栓塞栓症の既往歴などを有する高リスク妊婦に対しては、妊娠初期からの予防的投与が望ましい。未分画ヘパリン 5,000 単位皮下注を1日2回行う。(略) ワルファリンは催奇形性のため妊娠中は原則として使用しないほうがよい。(略)

(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) 保医発第 0921001 号 (平成 19 年 9 月 21 日)「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」

ヘパリンナトリウムは血栓症リスクの最高リスクである「抗リン脂質合併妊娠」対し処方した場合、当該使用事例を審査上認められているが、本邦においてヘパリンの皮下注専用製剤はヘパリンカルシウムしかなく、実質使用することはできない。ヘパリンカルシウムでの使用が認められることによって、初めて抗リン脂質抗体症候群合併妊娠への治療が可能となる。また、血栓症リスクのある症例に対して、血栓症の予防・治療のため継続的な 12 時間毎のヘパリン皮下注射を必要とする在宅患者においては、自らヘパリンを注射することにより、通院の身体的、時間的、経済的負担が軽減され、より質の高い社会生活を送ることが可能になると考えられる。また入院費の大幅な削減につながる。

2) 辻肇.「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」に関するアンケート調査と改正指針 (案). 血液凝固症に関する調査研究 (平成 20 年度総括分担研究) 2009: p111-9

ヘパリン在宅自己注射療法に関し、アンケート調査を行い、概ね適切との評価を得、在宅患者の負担が軽減され、広く認知される選択肢として望まれる。

(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 >

1) 血栓性素因のある症例および血栓性素因がある妊婦に対して

ヘパリン製剤皮下注自己注射による血栓塞栓症の予防・治療は国際的にも広く認められており、患者にも大きな恩恵がある。

< 要望用法・用量について >

1) ヘパリンカルシウム 5000 単位、12 時間毎 (10,000 単位/日) 自己注射による皮下注射

< 臨床的位置づけについて >

1) 血栓・塞栓症のリスクのある患者に行うヘパリン製剤の 12 時間毎の自己注射は血栓・塞栓症の予防・治療と流産/死産の減少につながる。血栓・塞栓症は重大な症状を呈し、また胎盤周囲の血栓症は流産・死産等の胎児の生命を脅かす重大な問題であり、早急な解決が望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

< その他 >

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.
- 2) 齋藤滋、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、福井淳史、杉俊隆. 血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2011; 21 : p9-13
- 3) Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database*.
- 4) *BRITISH MEDICAL JOURNAL* 3 JUNE 1978 p 1457-8
- 5) *AHFS DRUG INFORMATION* 2011 p1505-1522.
- 6) *USPDI* 2006. p1626-1633.
- 7) 今日の治療指針 2011.p1104
- 8) 遺伝的血栓性素因のある女性の妊娠 (ACOG、2010年)
CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN GYNECOLOGISTS
Number 113, July 2010
Inherited thrombophilias in Pregnancy *OBSTETRICS&GYNECOLOGY* 2010;111:212-22
- 9) 静脈血栓症、血栓性素因、抗凝固療法、妊娠—ガイドライン (ACCP 第8版、2008年)
Venous Thromboembolism, Thromboembolism, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *chest* 2008;133:844S-886S
- 10) 遺伝的血栓性素因のある患者の検査、イギリス血液学会(2001年)
INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF HERITABLE THROMBOPHILIA
British Journal of Haematology 2001,114,512-528
- 11) 抗リン脂質抗体症候群の患者の診断と管理、イギリス血液学会(2000年)
GUIDELINE ON INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME *British Journal of Haematology* 2000,109,704-715
- 12) 静脈血栓塞栓症の予防、血栓症に関する超党派議員連盟・英国保健省
Venous thromboembolism prevention: a patient safety priority ; 2009
「NICE 静脈血栓塞栓症予防ガイドラインの策定」(p12-13)
- 13) 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011
- 14) 2004年肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン
- 15) 保医発第0921001号(平成19年9月21日)「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」
- 16) 辻肇.「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」に関するアンケート調査と改正指針(案). *血液凝固症に関する調査研究(平成20年度総括分担研究)* 2009: p111-9