

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>13 位 (全 14 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>エノキサパリンナトリウム</p>
	<p>販売名</p>	<p>クレキサン皮下注キット 2000IU</p>
	<p>会社名</p>	<p>製造販売(輸入): サノフィ・アベンティス株式会社 発売: 科研製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>○ 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</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。 <u>原則として、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。区域麻酔を併用する場合は術後2～4時間以降に投与する。「術後24～36時間に」の削除</u></p>
<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>	

<p>「医療上の必要性に係る基準」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>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><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> <p><input checked="" 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>急性肺血栓塞栓症(PE)が発症した患者のうち、ショックを起こして1時間以内に死亡した患者は14%、ショックを起こして24時間以内に死亡した患者は29%、非ショック例も含めた全死亡率は32%であり、非常に死亡率が高い疾患であることが三重大学第一内科より報告されている(文献1)。静脈血栓塞栓症(VTE)にはPEも含まれることから、VTEは「ア生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると考える</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)</p> <p>(1) 日本人患者における術後VTE発症時期について</p> <p>1991年から2000年に国内102施設を対象に行われた産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症調査において婦人科手術患者での術後VTE発症時期の調査により、深部静脈血栓症(DVT)を術後発症した115例中27例(23.4%)、PE発症を術後発症した144例中80例(55.6%)は術後1~2日目に発症したことが示された(日本産婦人科・新生児血液学会誌2005,14(2)1-24)(文献2)。エノキサパリンが投与開始できる術後24~36時間の時点ですでにVTEを発症する症例が存在することが示唆される。</p> <p>(2) 国内で承認されている術後VTE予防薬について</p> <p>ヘパリンナトリウム製剤及び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」の効能・効果を有する薬剤として使用されている。これらの製剤の用法・用量には投与開始時期を明示した記載はなく、いずれの時期からも投与可能となっている。なお、両製剤とも有効性、安全性を評価するための臨床試験を実施していない。</p> <p>(3) 国内で承認されている術後VTE予防薬の問題点について</p> <p>ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウム製剤は皮下投与時の生物学的利用率が低く抗凝固作用発現の個人差が大きいとされているため、</p>
---	--

	<p>APTT による抗凝固能のモニタリングが必要とされる。</p> <p>また、投与 5 日目ごろからヘパリン起因性血小板減少症を発症し投与を中止せざるを得ない場合もある。無作為化比較試験および前向き臨床試験 5 報のメタアナリシスで検討されたヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 発生率は、未分画ヘパリン(UFH)で2.6%、低分子量ヘパリン(LMWH)で 0.2% (オッズ比 0.10、95%信頼区間 0.03-0.33、$p < 0.001$) と低分子量ヘパリンの方が有意にHIT発生率が低いことが示されている (Blood. 2005 ;106(8):2710-5) (文献3)。</p> <p>以上のことから、エノキサパリンが術後 24 時間以内から使用可能になれば、より安全性の高い VTE 予防できると期待される。</p>
備考	

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>	<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																							
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="406 1025 507 1070"></th> <th colspan="2" data-bbox="507 1025 1383 1070">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1070 507 1547">米国</td> <td data-bbox="507 1070 762 1115">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1070 1383 1115">LOVENOX (Sanofi-Aventis U.S.)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1115 762 1312">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1115 1383 1312">(抜粋) 肺塞栓症を引き起こす可能性のある DVT 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</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1312 762 1498">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1312 1383 1498">(抜粋) 40mg を 1 日 1 回皮下投与で、<u>手術 2 時間前に投与を開始する</u>。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。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1498 762 1547">備考</td> <td data-bbox="762 1498 1383 1547">40mg は 4000IU に相当</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1547 507 2007">英国</td> <td data-bbox="507 1547 762 1592">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1547 1383 1592">CLEXANE(Sanofi-Avintis UK)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1592 762 1733">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1592 1383 1733">(抜粋) 静脈に起因する血栓塞栓症の予防、特に整形外科、一般外科手術と関連のあるもの</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1733 762 2007">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1733 1383 2007">(抜粋) VTE のリスクが低リスクから中リスクの患者での推奨用量は 20mg を 1 日 1 回 7~10 日間または、血栓症のリスクがなくなるまで皮下投与である。<u>手術を受ける患者では手術の約 2 時間前に初回投与するべきである。</u></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に下線)		米国	販売名 (企業名)	LOVENOX (Sanofi-Aventis U.S.)		効能・効果	(抜粋) 肺塞栓症を引き起こす可能性のある DVT 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		用法・用量	(抜粋) 40mg を 1 日 1 回皮下投与で、 <u>手術 2 時間前に投与を開始する</u> 。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。		備考	40mg は 4000IU に相当	英国	販売名 (企業名)	CLEXANE(Sanofi-Avintis UK)		効能・効果	(抜粋) 静脈に起因する血栓塞栓症の予防、特に整形外科、一般外科手術と関連のあるもの		用法・用量	(抜粋) VTE のリスクが低リスクから中リスクの患者での推奨用量は 20mg を 1 日 1 回 7~10 日間または、血栓症のリスクがなくなるまで皮下投与である。 <u>手術を受ける患者では手術の約 2 時間前に初回投与するべきである。</u>
	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.)																						
	効能・効果	(抜粋) 肺塞栓症を引き起こす可能性のある DVT 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																						
	用法・用量	(抜粋) 40mg を 1 日 1 回皮下投与で、 <u>手術 2 時間前に投与を開始する</u> 。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。																						
	備考	40mg は 4000IU に相当																						
英国	販売名 (企業名)	CLEXANE(Sanofi-Avintis UK)																						
	効能・効果	(抜粋) 静脈に起因する血栓塞栓症の予防、特に整形外科、一般外科手術と関連のあるもの																						
	用法・用量	(抜粋) VTE のリスクが低リスクから中リスクの患者での推奨用量は 20mg を 1 日 1 回 7~10 日間または、血栓症のリスクがなくなるまで皮下投与である。 <u>手術を受ける患者では手術の約 2 時間前に初回投与するべきである。</u>																						

			整形外科手術のような高リスクの患者では1日 40mg を皮下投与し、 <u>初回投与は手術の約12時間前とするべきである。</u>
		備考	20mg は 2000IU 、40mg は 4000IU に相当
独国	販売名 (企業名)	CLEXANE(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)	
	効能・効果	(抜粋) 血栓塞栓症のリスクが低～中リスクの手術 (例 一般外科手術) 患者に対する、 <u>周術期・術後の初発 DVT の予防</u>	
	用法・用量	(抜粋) 血栓塞栓症のリスクが低～中リスクの手術 (例 一般外科手術) 患者では、有効な予防は1日1回 20mg 投与で達成される。 <u>初回注射は手術の約 2 時間前に行うべきである。</u>	
	備考	高リスク手術 (例、整形外科手術) では手術の約 12 時間前から投与し、1日1回 40mg (4000IU) 投与する。	
仏国	販売名 (企業名)	LOVENOX(Sanofi-Aventis)	
	効能・効果	(抜粋) 中リスク又は高リスク手術における VTE の予防	
	用法・用量	(抜粋) 〈血栓形成リスクが中等度の場合〉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 2000IU 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。 <u>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〉(抜粋) 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) と同じ予防方法・用量を考慮する。	
	備考	〈股関節置換術及び膝関節置換術の用法・用量〉抗第 Xa 因子活性 4000IU を1日1回注射する。初回投与は手術の12時間前に4000IU (全量) を投与するか、又は <u>手術の2時間前に 2000IU (半量) を投与する。</u>	
加国	販売名 (企業名)	LOVENOX(Sanofi-Aventis Canada)	

		<p>効能・効果</p> <p>(抜粋) 以下の患者における血栓塞栓症(深部静脈血栓症)の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> ・股関節、膝の整形外科的手術;加えて、股関節置換術後では入院中および退院後の長期間の予防が適応になる ・高リスクの腹部、婦人科、泌尿器科手術 ・大腸直腸手術 	
		<p>用法・用量</p> <p>(抜粋)〈腹部または大腸直腸手術での予防〉腹部手術を受ける血栓塞栓の合併症のリスクのある患者では、推奨用量を1日1回40mg(4000IU)の皮下投与で初回投与を手術2時間前とする。通常の治療期間は7~10日で最長12日間である。</p>	
		備考	
	豪国	販売名(企業名)	CLEXANE
		効能・効果	(抜粋) 整形外科、一般外科手術を受ける患者における静脈に起因する血栓塞栓症の予防
		用法・用量	<p>(抜粋)〈高リスク患者〉血栓塞栓症の高リスク患者ではクレキサン 40mg(0.4mL、4000IU 抗 Xa 活性)を1日1回皮下投与すべきである。手術を受ける高リスク患者は、<u>初回投与を手術の約12時間前に行うべきである。もし脊椎・硬膜外麻酔を実施予定であれば、初回投与の時間を調整する必要がある</u></p> <p>〈中リスク患者〉血栓塞栓症の中リスク患者ではクレキサン 20mg(0.2mL、2000IU 抗 Xa 活性)を1日1回皮下投与すべきである。手術を受ける中リスク患者は、<u>初回投与を手術の約2時間前に行うべきである。もし脊椎・硬膜外麻酔を実施予定であれば、初回投与の時間を調整する必要がある</u></p>
		備考	<p>区域麻酔を選択する場合、米国局所麻酔学会では初回投与は術後2時間後から、カテーテル抜去は投与前2時間までにおこなうとしている。欧州麻酔学会では4時間としている。麻酔方法を勘案し投与開始時間を決定する。</p>

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る。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input 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]		
	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	
		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 (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	

	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) 米国の国立衛生研究所 (National Institute of Health:NIH) の U.S.National Library of Medicine の文献データベース Pub Med を用い下記の式にて検索した。

『"enoxaparin" AND "prophylaxis OR prevention" AND "abdominal" Limits Activated: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial 』 Results 10

上記のうち、エノキサパリン投与開始時期に関する記載が明確なエビデンスレベルの高い論文を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

(1) 癌の待機的手術における深部静脈血栓予防のためのエノキサパリンと UFH の有効性と安全性の比較：静脈造影による評価を用いた二重盲検無作為他施設試験 ENOXACAN 試験グループ

(Br J Surg. 1997 ;84(8):1099-103.) (文献4)

<背景> 悪性疾患の手術は、DVT の高いリスクをもたらす。本試験の目的は、LMWH のエノキサパリン 40mg を 1 日 1 回使用した場合の予防効果を評価することであり、手術の 2 時間前に投与を開始し、低用量 UFH を 1 日 3 回投与した場合と比較した。

<方法> 40 歳以上で、治療のための腹部または骨盤内の癌の待機的手術を受ける予定の患者を試験対象とした。本試験のデザインは前向き二重盲検無作為化多施設試験で、10 カ国の施設が参加した。主要評価項目は、両側静脈造影または肺シンチグラフィによって検出された VTE とした。副次評価項目は出血性イベントとした。追跡調査は 3 ヶ月目に実施した。

<結果> 本試験では、1,115 例の患者を無作為化した。460 例 (41.3%) の静脈造影が不十分であった。評価対象となる 631 例の患者のうち、計 104 例 (16.5%) が DVT を呈した。発生頻度は、UFH 群では 18.2%、エノキサパリン群では 14.7%であった (差の 95%信頼区間-9.2~2.3%)。出血性イベントまたはその他の合併症において差異はみられなかった。UFH 群の患者 1 例が重度の血小板減少症を呈した。30 日目または 3 ヶ月目のいずれかの時点において、死亡率に差はなかった。

<結論> エノキサパリン 40mg の 1 日 1 回投与は、腹部または骨盤内の悪性疾患のための待機的大手術を受ける患者の VTE の予防において、UFH の 1 日

3 回投与と同程度の安全性および有効性がある。

(2)アジア人の大腸直腸の大手術患者に対する LMWH 対 DVT 予防なしの無作為化比較試験

(Dis Colon Rectum. 1999 ;42(2):196-202; discussion 202-3.) (文献 5)

〈目的〉ルーチンの DVT 予防はアジア人に対しては論争中である。なぜなら、DVT の発生率は無視できると考えられているからである。有意に発生率が高いとする最近の報告により、大腸直腸の大手術に対するエノキサパリン(LMWH)による予防の有効性と合併症を評価する試験が企画された。

〈方法〉連続した 320 例の患者が対照群または LMWH 群に無作為に割り付けられた。LMWH 群は周術期にエノキサパリンを手術 12 時間前から投与開始した。外科医(盲検下)はエノキサパリン投与可能性に関する困難度を評価した。独立した盲検下の観察者が毎日の臨床評価とドップラー評価(術後 3 日目と 5 日目)を行った。DVT はデュプレックス超音波で、肺塞栓症は肺スキャンまたは死後の剖検で確定した。

〈結果〉DVT は対照群で 169 例中 5 例(3%)、LMWH 群で 134 例中 0 例(0%)に形成された ($p=0.045$)。DVT のうち 3 例は肺塞栓症を合併し、1 例は致死性であった。外科医は LMWH 群による手術の困難性を自覚することはできなかった。出血関連合併症は LMWH 群で有意に高かった(対照群、 $n=3$ 、1.8% ; LMWH 群、 $n=9$ 、6.7%)。しかし、硬膜下血腫の 1 例、対照群でも 1 例にみられた再検査が必要な腹腔内出血の 2 例を除き、これらの合併症は創部、ドレーン部、注射部の小皮下出血であった。

〈結論〉大腸直腸手術を受けるアジア人において DVT 予防は必要である。

(3)婦人科癌手術におけるエノキサパリンと標準的ヘパリンの比較:無作為化前向き二重盲検試験

(Eur J Gynaecol Oncol. 2001;22(2):127-30.) (文献 6)

〈目的〉この試験の目的は婦人科癌手術における LMWH であるエノキサパリンと、標準的ヘパリンの出血性合併症と有効性を比較することであった。

〈対象と方法〉骨盤内かつ傍大動脈リンパ節郭清を伴う婦人科癌手術を受ける連続した 102 例の女性に対し、無作為化二重盲検比較試験が実施された。それらの女性はエノキサパリン 2500IU を 1 日 1 回投与と標準的ヘパリン 5000IU を 1 日 3 回投与の群に分けられた(いずれの群も手術 2 時間前より投与開始)。それらのグループで術中出血量、ドレーン、輸血の必要性の有無、周術期ヘモグロビン低下、創部血腫、臨床的 DVT が調査された。

〈結果〉2 群は年齢、体重、そして DVT や出血の素因となる他の因子がよく適合していた。临床上明らかな DVT、創部血腫または腹腔内出血は両群で認められなかった。出血合併症については術中出血量、術中および全輸血率、術後 1 日目のヘマトクリット減少、ドレーン排液量は LMWH の方が多かったが有

意差は認められなかった。血漿中抗 Xa 因子活性は患者の体重と強く相関した。

〈結論〉エノキサパリン 2500IU/日は標準的ヘパリン 1 日 3 回と比較して血栓症予防目的で使用したときの出血合併症を有意に増加させなかった。しかし、エノキサパリンの投与量は患者の体重で調整しなければならない。

(4)エノキサパリンによる癌手術後の VTE 予防の期間

(N N Engl J Med. 2002;346(13):975-80.) (文献 7)

〈背景〉腹部の癌手術を行うと、VTE のリスクが高くなるが、術後の血栓予防の最適の継続期間については明らかにされていない。

〈方法〉腹部または骨盤内の癌治療のための待機的開腹手術を受ける患者を対象とした二重盲検多施設試験を実施した。患者は、手術の 10~14 時間前に第 1 回目の投薬を行った後にエノキサパリン (40mg を皮下注射) を 6~10 日間連日投与した後、さらにエノキサパリンまたはプラセボを 21 日間投与するいずれかの群に無作為に割付けられた。両側静脈造影は 25~31 日のうちに (ただし VTE の症状が発症した場合はこれより以前に) 実施した。有効性に関する一次エンドポイントは、25~31 日間の VTE の発生率とした。安全性に関する一次エンドポイントは、無作為化を行った後の 3 週間における出血とした。患者の追跡調査は 3 ヶ月間実施した。

〈結果〉有効性についての intention-to-treat 解析は、332 例の患者が対象となった。二重盲検の終了時の VTE の発生率は、プラセボ群では 12.0%、エノキサパリン群では 4.8%であった (P=0.02)。この差は、3 ヶ月目まで継続してみられた (13.8%対 5.5%、P=0.01)。エノキサパリン群の患者 3 例とプラセボ群の 6 例は、手術後 3 ヶ月以内に死亡した。出血発現率や、二重盲検実施期間中または追跡調査期間中の他の合併症については、有意差が認められなかった。

〈結論〉腹部または骨盤内の癌手術を施行後 4 週間にわたるエノキサパリンによる予防療法は安全であり、同療法を 1 週間行った場合に比べ、静脈造影で確認した血栓症の発生率を有意に低下させる。

〈日本における臨床試験等〉

1) なし

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

1) なし

(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) なし

＜日本における教科書等＞

1) なし

(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) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドライン
(J Clin Oncol 25(34)5490-5505,2007) (文献 8)

3. 手術を受ける癌患者に対しては、術後における VTE 予防法は施行すべきか?

勧告

(1)悪性疾患を適応とする大手術を受ける全ての患者において、VTE に対する予防的法の施行を考慮すべきである。

(2)手術時間が 30 分間を超える開腹術、腹腔鏡手術または開胸術の適応となる患者においては、高い出血リスクや活動性の出血によって禁忌と判断されない限りは、VTE に対する予防的法としての低用量 UFH または LMWH の投与を行うべきである。

(3)VTE に対する予防法は、術前、あるいは、術後のできるだけ早期に開始すべきである。

(4)VTE に対する理学的予防法を、抗凝固薬による予防法と併用してもよいが、活動性の出血があるために抗凝固薬の投与が禁忌となる場合を除いては、理学的予防法を単独で用いるべきではない。

(5)特に、非常に高いリスクにさらされている患者においては、抗凝固薬による予防法を VTE に対する理学的予防法と併用することによって、より高い予防効果が得られる可能性がある。

(6)予防法は、術後 7～10 日間以上にわたって継続すべきである。癌外科治療としての腹部または骨盤の大手術の適応となる患者で、術後の残存癌、肥満および VTE の既往歴などのリスクファクターを有する患者においては、4 週間までの長期の予防的治療の施行を検討してもよい。

2) 米国胸部疾患学会 (ACCP) ガイドライン第 8 版 (文献 9)

P3 2.3 婦人科手術

2.3.3 婦人科腹腔鏡下手術を受ける患者で、VTE の付加的危険因子を有する場合には、LMWH、LDUH (低用量 UFH)、IPC (間欠的空気圧迫法)、GCS (弾性ストッキング) のうち 1 つ以上を用いた血栓予防を行うことを推奨する (いずれも Grade C)

2.3.5 良性疾患に対する婦人科大手術を受ける患者で、付加的危険因子のない場合には、LMWH の投与 (Grade A)、LDUH の投与 (Grade B)、または IPC を手術直前に開始し、歩行可能となるまで継続することを推奨する (Grade B)。

2.3.6 悪性腫瘍に対する広範囲手術を受ける患者および VTE の付加的危険因

子を有する患者には、LMWH の投与 (Grade A)、LDUH の 1 日 3 回投与 (Grade A)、または IPC を手術直前に開始し、歩行可能となるまで継続することを推奨する (Grade A)。これに代わる予防法としては LMWH または LDUH と GCS または IPC による理学的予防の併用、あるいはフォンダパリヌクス (いずれも Grade C) がある。

3) 英国国立医療技術評価機構 (NICE) ガイドライン

Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital

URL : <http://guidance.nice.org.uk/CG92/Guidance/pdf/English>

または <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf> (文献 10)

P199

VTE のリスクが増加していると評価された婦人科、胸部、または泌尿器科手術を受ける患者に以下の VTE 予防を提案する。

- ・ 入院時に理学的予防を開始する。以下から選択する。
 - 弾性ストッキング (大腿または膝までの長さ)
 - フットポンプ
 - 間欠的空気圧迫装置

患者の著しい活動性の低下が見られなくなるまで理学的予防を実施する

- ・ 出血リスクの低い患者には、患者個々の因子や臨床的判断を考慮に入れ、薬物的 VTE 予防を追加する。以下から選択する。
 - LMWH
 - UFH (腎不全患者)

患者の著しい活動性の低下が見られなくなるまで薬物的予防を実施する (一般的に 5-7 日)

4) International Consensus Statement(ICS)ガイドライン

(Int Angiol. 2006 ;25(2):101-61) (文献 11)

婦人科

中リスク患者 : LDUH 皮下注射 (5000IU を 12 時間ごと) または LMWH (開始時期と用量は製造会社の推奨に従う) または IPC は Grade A の推奨度である。LMWH は 1 日 1 回投与で HIT を起こしにくいという点で望ましい方法である。

高リスク患者 : LMWH (開始時期と用量は製造会社の推奨に従う) (Grade A)、LDUH (Grade A) または IPC (入院期間中を通して) (Grade B) が推奨される。LMWH または LDUH と IPC または GCE ストッキングの併用は最適である (Grade B)

産科

選択的帝王切開患者では出産の前日に予防用量の LMWH 投与を受けるべきである。出産日には術後 3 時間または硬膜外カテーテル抜去後 4 時間で LMWH 投与を受けるべきである (Grade C)。

5) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (英国)

Prevention and management of venous thromboembolism

A national clinical guideline

URL : <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/122/index.html>

または、<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf> (文献 1 2)

5. 手術を受ける患者の予防

5.1. 一般外科手術

5.1.9 Grade A 手術手技による危険因子または個人的な危険因子を有する腹部手術施行患者は禁忌でない限りは理学的予防に加え、LMWH あるいは UFH あるいはフォンダパリヌクスによる血栓症予防を受けるべきである。

5.2 腹腔鏡下手術

ガイドライン作成委員の臨床経験に基づく推奨 腹腔鏡下手術を受ける患者には血栓症予防を考慮すべきである。理学的予防単独または UFH、LMWH、またはフォンダパリヌクスとの併用を考慮すべきである。

5.4 婦人科手術

5.4.3. 婦人科手術を受ける患者で、リスクアセスメントによりで薬物的血栓予防がよいとされる場合には UFH または LMWH を使ったほうがよい。

7.6 出産後の血栓症予防の選択

Grade D 緊急帝王切開を受けたすべての女性と予定帝王切開を受け 1 つ以上の VTE 危険因子を有する女性は LMWH 7 日間投与の血栓症予防を受けるべきである。

Grade D VTE の既往歴がある女性は LMWH を出産後 7 日間投与を受けるべきである。

<日本におけるガイドライン等>

1) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会 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 (文献 1 3)

(※クレキサン発売前に発刊されたガイドラインにおいて LMWH の UFH に対する優位性の記載がなされている)

P17~

C. 低分子ヘパリンの有用性 (一部抜粋)

LMWH は、欧米ではすでに VTE の予防を目的として承認を得ており、より安

全で、かつ有効な抗凝固薬であるとして頻用されている。第 6 回 ACCP ガイドラインにおいても、中リスク以上の VTE のリスクを有する患者に対して、エビデンスに基づき LMWH が推奨されている。

1976 年に Anderson らにより、UFH の低分子量化に伴って APTT 延長作用が弱くなり、抗 Xa 活性の特異性が高まることが報告された。その後、LMWH は UFH に比べると、以下に示すいくつかの特徴をもつことが明らかにされてきた。

すなわち、LMWH は半減期が長く、皮下投与時の生体利用効率が高く、凝固因子以外の血漿蛋白との非特異的な結合親和性が低い、といった特徴をもつ。また、クリアランスが投与量に依存しないことなどから、変動要因が少なく投与量に比例した効果が期待できる。このような特徴のために、活性化全血凝固時間 (activated clotting time ;ACT) や APTT のモニタリングを必要とはしていない。さらに、抗 Xa 活性/抗 IIa 活性比が大きいことから、APTT 延長作用がより弱いとされている。したがって、LMWH は抗血栓作用を発揮しつつも出血助長作用が UFH よりも弱い薬剤と考えられている。

また、LMWH は HIT を誘導しにくい。これは UFH より血小板第 4 因子や血小板に対する親和性が低いことに加え、血小板凝集に対する影響が少ないためであると考えられる。UFH の長期投与により骨粗鬆症が引き起こされるが、LMWH の場合には骨芽細胞・骨吸収細胞への作用が少ないために骨粗鬆症は認められない。

(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) 臨床使用実態に関する論文

帝王切開後すぐの LMWH 使用により出血合併症は増加しなかった。

(J Obstet Gynaecol Res 2011 [Epub ahead of print]) (文献 1 4)

〈目的〉日本人女性のデータで血栓症予防目的の LMWH による出血合併症のデータがない。それゆえに、日本人女性を対象として(i)帝王切開後すぐに LMWH を投与することにより UFH と比較して出血合併症のリスクが増大するか(ii)LMWH がどの程度活性化部分トロンボプラスチン時間を延長させるか、を検討した。

〈材料と方法〉試験期間の前半は UFH を投与し、後半は LMWH を投与した。我々は(i)出血合併症発現頻度(ii)術前、術後の活性化部分トロンボプラスチン時間を調査し、UFH と LMWH で比較した。

〈結果〉臨床上判別可能な血栓塞栓症は両群とも見られなかった。出血合併症は UFH 群で 140 例中 2 例、LMWH 群 131 例中 1 例に見られた。LMWH 群は活性化部分トロンボプラスチン時間を 29.8 ± 2.6 秒から 34.8 ± 4.0 秒に延長させた。この延長は UFH の延長に比較して有意に短かった (30.2 ± 2.6 秒から 36.5 ± 6.2 秒) (対応のない t 検定)

〈結論〉UFH による血栓症予防と比較して、日本人女性において帝王切開術後早期の LMWH 投与は出血合併症発現率を増加させなかったのと、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が少なかった。

(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) 変更なし。

〈要望用法・用量について〉

1) 要望者は本邦でも欧米と同様に、術前 12 ないしは 2 時間前から本剤が使用できることを要望する。現時点では本邦においては術前からの使用経験がないことを鑑み、現行の用法・用量である「通常、エノキサパリンナトリウムとして、1 回 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。」は変更せずに、用法及び用量に関連する使用上の注意 2. の「術後 24～36 時間に」を削除し「2. 原則として、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。」への変更を要望する。

〈臨床的位置づけについて〉

1) 現在本邦において術後 24 時間以内に使用されている UFH と比較してエノキサパリンは皮下投与時の生物学的利用率が高く投与量に比例した効果が期待できること、抗 Xa 活性/抗 IIa 活性比が大きく抗血栓性を発揮しつつも出血助長作用が弱いこと、HIT を誘導しにくいこと、長期投与時の骨粗鬆症誘導作用が認められないの点で有用との報告が散見されることから、術後 24 時間以内の血栓形成を抑制し VTE を予防できる、安定した有効性と安全性を有する薬剤との位置づけが期待できると考える。

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) Ota M, Nakamura M, Yamada N, Yazu T, Ishikura K, Hiraoka N, Tanaka H, Fujioka H, Isaka N, Nakano T. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. Heart Vessels. 2002;17(1):7-11.

2) 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 池ノ上克, 安達知子, 小橋元, 前田真 産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症 1991 年から 2000 年までの調査成績 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2005,14(2)1-24

3) Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with

unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005 ;106(8):2710-5

4) [No authors listed] Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg*. 1997 ;84(8):1099-103.

5) Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, Eu KW, Nyam D, Teoh MK. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum*. 1999 ;42(2):196-202; discussion 202-3.

6) Baykal C, Al A, Demirtaş E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22(2):127-30.

7) Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.

8) Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007 ;25(34):5490-505.

9) 監修：肺塞栓症研究会 代表世話人：中野尅 監訳：小林隆夫、左近賢人、瀬尾憲正、中村真潮、藤田悟、山田典一 ACCPガイドライン 第8版 静脈血栓塞栓症の予防 Medical Front International Limited

1 0) <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf>

1 1) Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*. 2006 ;25(2):101-61

1 2) <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>

1 3) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会 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 Medical Front International Limited

1 4) Watanabe T, Matsubara S, Usui R, Izumi A, Kuwata T, Suzuki M. No increase in hemorrhagic complications with thromboprophylaxis using low-molecular-weight heparin soon after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011