

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-47
	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。)	抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	2000IU1日2回投与
	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) 抗リン脂質抗体陽性女性において、反復流産の予防に対する有効性及び安全性が確立された薬剤がないことを踏まえると、厳密には用量検討試験ならびにプラセボを対照とした有効性(生児出生割合)の検証試験が必要である。 しかしながら、当該女性を対象とする試験で無効用量を含む用量検討試験や検証試験は倫理的に許されないと考えられる。	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <p>(該当するものにチェックし、分類した根拠についてきさいする。)</p>	<p>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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input 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>流産を繰り返すことは母体にとっては精神的、肉体的苦痛が大きく、(1)-ウ に該当する。また胎児にとっては(1)-アに該当する。</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>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『抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防』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。</p> <p>1. 国内における抗リン脂質抗体陽性女性 (いわゆる抗リン脂質抗体症候群 APS) における不育症に対する既存の標準的治療は、</p> <p>①低用量アスピリン(LDA) : バファリン 81[®] (81mg/日)、バイアスピリン[®] (100mg/日) 等</p> <p>②LDA+未分画ヘパリン (カプロシン[®] 5,000 単位×2/日、ヘパリンカルシウム皮下注 5,000 単位/0.2ml シリンジ[®]×2/日) とされており、国内に既存の療法が存在する[1]。</p> <p>2. 欧米の臨床試験において、LDA 単独療法と比較し、低分子ヘパリンの併用療法に関しての有用性を高いエビデンスレベルで示したものは認められない。LDA 単独療法と LDA+ヘパリン併用療法の有効性に関してのメタアナリシスの結果において、LDA+未分画ヘパリン併用療法は、LDA 単独療法に比較して有効性が示されている (流・死産の 0.46(95%信頼区間 : 0.29-0.71)に減少) [2]。これに対し、LDA+低分子ヘパリン併用療法は、最新のメタアナリシスの結果においても一貫して LDA 単独療法との有意な差を認めていない[3]。以上より、本剤 (エノキサパリンナトリウム) 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. 上記2のメタアナリシスの結果より、欧米においての標準的療法は、現在のところ国内と同様に</p> <p>①低用量アスピリン(LDA)</p> <p>②LDA+未分画ヘパリン</p> <p>とされている。</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

<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 type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<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に、該当国にチェ</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <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 rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効</td> <td></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		効能・効果 (または効能・効																																																		
	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																																																									

ックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）		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)		

		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>

本邦における本薬の抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防に関する報告状況を調べるために医中誌の検索（検索式：“エノキサパリン”×“不育症”×“臨床試験”）を実施したところ、該当する公表論文はなかった（2011年12月15日現在）。

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

本薬の再発流産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：“enoxaparine” and “miscarriage”）した結果、1件（2011年12月6日現在）が該当した。当該報告は、要望者から提示された Cochrane review から更新された報告であるため、以下に記載する。

1) Aspirin or anticoagulant for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome (Review) [4]

本レビューは、反復流産（2回以上）の既往があり、遺伝性の血栓性素因以外に明らかな原因が特定できない女性において、抗凝固療法が妊娠転帰を改善するか否かの評価を目的に実施した。

The Cochrane Pregnancy and Childbirth Group’s Trials Register (April 2008)、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2007, Issue 1)、MEDLINE (January 1966 to March 2007)及び EMBASE (1980 to March 2007)を基に、遺伝性の血栓性素因以外に明らかな原因が特定されない反復流産（2回以上）既往女性における生児出生率に対する抗凝固剤の有効性を評価したランダム化又は準ランダム化比較試験について調査した。介入薬剤としては、流産予防目的に投与されたアスピリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリンであり、プラセボ対照又は当該薬剤間の比較試験を評価対象とした。

系統的レビューの結果、レビューに組み入れた反復流産既往女性における抗凝固薬による介入試験は非常に少数で、レビュー対象となった2試験のうちプラセボ対照比較試験は小規模な副

次集団に基づく低用量アスピリン（50mg/日）のデータであった。もう一方の試験では、エノキサパリン（40mg/日皮下注射）の有効性及び安全性についてアスピリン（100mg/日）を対照として評価したものの、いずれの試験も妊娠転帰の改善効果を検証するには至っていない。したがって、遺伝性の血栓性素因以外に明らかな原因が特定されない反復流産既往女性において、流産予防を目的としたアスピリン又は低分子ヘパリンの使用はエビデンスに基づいていないので、このような背景の患者に対して抗凝固療法は推奨できない。

公衆衛生の観点からは、アスピリン又は抗凝固剤はハイリスク女性に中等度のベネフィットはあると考えられるが、真のリスク・ベネフィット・バランスを評価し、適切な標準薬を確立するためには、プラセボ群もしくは非治療群を組み込んだ質の高い大規模臨床試験が求められる（現在実施中）。

（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 16th 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）

6 妊娠合併症

■深部静脈血栓症と肺塞栓症

（治療）

深部静脈血栓症や肺塞栓症の疑いがある場合には、積極的に診断や治療を行うことが、母体にも胎児にも良い結果につながる。一般に、非妊娠患者で行っている診断や治療法を妊娠中にも同じように使用すべきである。深部静脈血栓症の妊婦の治療としては、低分子ヘパリンや未分画ヘパリンを用いた抗凝固療法が行われる。低分子ヘパリンは、分娩時に硬膜外麻酔を受ける妊婦では硬膜外血腫のリスクを増加させる。この問題の解決策は、分娩予定日の2週間前に低分子ヘパリンを未分画ヘパリンに切り替えることである。妊娠第1三半期のwarfarin療法は、胎児の点状軟骨異形成症と関連付けられているので禁忌である。また、warfarin療法は、妊娠第2・第3三半期では、胎児に視神経萎縮や精神発達遅延を生じさせる可能性がある。分娩後に深部静脈血栓症が起きた場合には、まず7～10日間低分子ヘパリンで治療し、続いて3～6か月間warfarinで治療する。母乳栄養であってもwarfarinは禁忌ではない。

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。（以下、略）

■静脈血栓症の予防

静脈性血栓塞栓症の予防にもっと力が注がれていれば、静脈性血栓塞栓症の治療法について強調するために捧げられた時間は、ずっと少なく済んだであろう。致死的な肺塞栓による死亡は、最も広くみられ、最も予防しやすいものである。適切な予防で重要なのは、血栓症の危険因子を発見することである。確立されている臨床的な危険因子として、高齢、長期臥床、長期にわたる卒中または麻痺、静脈性血栓塞栓症の既往、活動性の悪性腫瘍とその治療、大手術（特に腹腔、骨盤内、下肢）、外傷（特に骨盤、大腿骨頸部、または下肢の骨折があるもの）、肥満、拡張蛇行静脈、左室駆出分画の低下、中心静脈ライン、炎症性腸疾患、大葉性肺炎、ネフローゼ症候群、妊娠、エストロゲンの使用、先天性または後天性の凝固性亢進状態などがある。危険因子の数、DVTのリスク、臨床的肺塞栓のリスク、致死肺塞栓のリスク、リスク軽減の

ために必要な予防的治療の強度は、すべて並行して上昇するようである。病気の患者（おもに重篤な心肺疾患で寝たきりの患者）は、積極的な予防的治療が行われなければ、入院 14 日以内に DVT を起こす確率が 14.9%であった（MEDENOX 研究）。LMWH（enoxaparin、40 mg）を 1 日 1 回投与することによって、出血のリスクを大きく上昇させることなく、DVT の発生率を 5.5%まで下げることができた。他の研究では、急性期の心疾患または肺疾患をもつ患者を対象に、LMWH とヘパリン（5,000U、1 日 3 回）が同等に有効であることが示された。リスクのある患者の全員が血栓症を起こすわけではなく、またすべての血栓症が症状を発現するわけでもなければ、合併症を併発したり、死を招いたりするわけでもない。したがって、血栓症の予防は、常に出血のリスクを考慮しながら行わなければならない。出血のリスクが高い患者が、それでもなお予防治療を受ける必要がある場合には、間欠的陽圧呼吸や血栓防止用ストッキングを利用すべきである。

<日本における教科書等>

1) 標準産科婦人科学 第 4 版

第 19 章 妊娠の異常

9. 不育症

●各論

A 抗リン脂質抗体症候群

以前から、全身性エリテマトーデス(SLE)患者に流産が多いことが知られていたが、近年、ループスアンチコアグラント(LA)をはじめとする抗リン脂質抗体が本疾患における流産因子の中心をなしていると考えられるようになった。その後、動静脈血栓症や流死産に抗リン脂質抗体を伴う病態を「抗リン脂質抗体症候群」として扱うことが提唱され、現在不育症の原因として最も重要なものの 1 つとみなされている。

抗リン脂質抗体とはいえ、対応抗原は実はリン脂質そのものではなく、リン脂質に結合して構造変化を起こした血漿蛋白に対する抗体であることが明らかになってきた。抗カルジオリピン抗体に対する $\beta 2\text{GPI}$ 、抗ホスファチジルエタノールアミン抗体に対するキニノーゲンなどがその例である。

抗リン脂質抗体症候群の診断は、表 19-5 の診断基準による。抗リン脂質抗体が流産や死産を起こす機序としては、表 19-6 に示すような複数の要因が考えられている。

抗リン脂質抗体症候群は自己免疫疾患の 1 つであり、治療手段として副腎皮質ホルモン投与が考えられる。しかし、最近では SLE などによる二次性の抗リン脂質抗体症候群を除いて、第一選択薬として副腎皮質ホルモンを使用することは少なくなり、代わって妊娠中の抗血栓療法が行われるようになった。抗リン脂質抗体症候群では動脈血栓、静脈血栓ともに起こりうる。したがって、抗リン脂質抗体が原因であると診断されたら、妊娠初期から抗血小板療法（低用量アスピリン）、抗凝固療法（ヘパリン）を行う。ヘパリンには抗凝固作用に加えて、絨毛の浸潤能促進などの胎盤形成作用があることがわかってきた。ヘパリンを使用する際には、出血傾向、ヘパリン起因性血小板減少症、骨粗鬆症などの副作用に注意する。

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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

要望効能・効果に対するエノキサパリンの使用実態は、公表文献等から裏付けられなかった。

(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>

要望効能・効果については、エノキサパリンの有効性及び安全性を検証した試験は国内外ともないが、経験的にエノキサパリンは臨床使用上の安全性に大きな懸念が認められていないことから、有効性に関する十分なエビデンスはないものの血栓性素因を有する妊婦の流産予防の選択肢として海外ガイドラインで推奨されていると考える。

日本人における当該効能・効果に対するエノキサパリンの有効性及び安全性を否定することはできないが、同種同効薬のヘパリンカルシウム製剤が当該効能・効果に対して承認はないものの健康保険の適応が認められ臨床使用されている状況と、本薬のエビデンスが国内外ともに限られている状況を考慮すると、当該効能・効果に対するエノキサパリンの医療上の必要性は必ずしも高いとは考えられない。

<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・用量が「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、既承認効能・効果に対する国内外の承認用法・用量と海外ガイドラインの異同を考慮すると、要望の用法・用量は日本人での有効性及び安全性を検討する際の設定根拠にはなり得るが、日本のみならず海外においても要望適応症における当該用法・用量での有効性・安全性が検証されていないことを踏まえると、日本人を対象とした臨床試験により適正用量を確認する必要があると考える。

<臨床的位置づけについて>

本邦において、ヘパリンカルシウム製剤が抗リン脂質抗体陽性女性の反復流産の予防の標準薬として用いられている。承認された効能・効果ではないが、適応外使用に係る保険診療上の取扱いとして、厚生労働省事務連絡により周知されている。また、最近ではプレフィルド製剤が発売され、厚生労働科学研究（「不育症に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究」）における、血栓症を伴う流産を繰り返す妊婦に対するヘパリン自己注射に対する研究の結果を受け、在宅自己注射も可能になっている。

本薬は、ヘパリンカルシウム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、当該女性における本薬の有効性及び安全性が海外でも検証されていない事実を踏まえると、本薬の臨床的位置付けが必ずしも標準薬であるヘパリンカルシウム製剤よりも高いとは考えられない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防に対する有効性及び安全性が確立された薬剤はないので、厳密には用量検討試験及びプラセボを対照に有効性（生児出生割合）の検証試験が必要であると考ええる。

ただし、当該女性を対象とする臨床試験において胎児又は出生児の生命に関わる無効用量群を含んだ用量確認試験や検証試験は倫理的に困難であることから、その実施可能性は極めて低いと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 参考文献

1. 竹下俊行 29 不育症, 周産期医学 Vol.40 増刊号 2010: p98-102
2. Empson M et al Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev, CD002859, 2005
3. Ziakas PD et al Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 115(6): 1256-1262
4. Kaandorp S et al Aspirin or anticoagulant for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome (Review). Cochrane Database Syst Rev, CD004734, 2009