

(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-48
	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。)	静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性における静脈血栓塞栓症の発症抑制
	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) 静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性におけるエノキサパリンの至適用量、有効性(静脈血栓塞栓症の発症予防効果)及び安全性は確立していないので、用量検討試験ならびにヘパリンカルシウムを対照とした有効性の非劣性検証試験が必要であると考えます。 しかしながら、生命予後に重大な影響を及ぼす静脈血栓塞栓症の予防効果を評価する臨床試験において、無効用量群を含んだ用量確認試験は倫理的に許容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（致命的な疾患）</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 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>妊娠における静脈血栓症の発症リスクは、非妊娠時の5倍以上と言われ、妊娠中の初期、後半期、産褥期の三相に発症ピークを示し、いかなる時期にも発症する。日本産婦人科・新生児血液学会の1991-2000年調査報告によれば、妊娠中の肺塞栓症における死亡率は14.5%、2001-2005年での調査では8.5%と報告されており、低下傾向を認めるが、依然として発生後の死亡率は高い。</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『静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性における静脈血栓塞栓症の発症抑制』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. 国内における静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性に対する既存の標準的予防療法は、運動を制限せざるを得ない場合は弾性ストッキング着あるいは間欠的空気圧迫法を行う。静脈血栓塞栓症の既往及び血栓性素因を有する妊婦に対しては、妊娠初期からの予防的薬物療法が望ましいとされている。薬物療法としては、未分画ヘパリン5000単位皮下注を1日2回行い、血中濃度を0.1~0.2国際単位/mL程度に保つとされており、国内に既存の療法が存在する[要望-12]。</p> <p>2. 静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性における静脈血栓塞栓症の発症抑制に関する欧米のガイドラインにおいても、その多くは高いエビデンスレベルの臨床試験に基づくものではなく、専門医のコンセンサスに基づくものである。2010年におけるメタアナリシス（13の臨床研究、1774症例）においても、妊娠中及び産後における血栓塞栓症に対する予防療法に関しての十分なエビデンスは無いと結論付けられている[1]。</p> <p>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. 欧米においての標準的療法[2],[要望-5]は、現在のところ低分子ヘパリン又は未分画ヘパリンとされており、欧米においては本剤が標準的療法の1つに位置付けられているが、国内では妊婦に対する臨床報告がなく有用性が期待できるとは言えない。</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>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="4">英国</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="4">独国</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="4">仏国</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="4">加国</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="4">豪国</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> </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)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)	承認なし	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)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	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のみ、該当国にチェックし、該当国</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・効果に関連のある)</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・効果に関連のある)																																																		
	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)																																																									

の標準的使用内容を記載する。)		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	
		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)

<海外における臨床試験等>

1)

<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

本薬の妊娠女性における深部静脈血栓予防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”）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：“pregnant” + “venous”）を変更したところ、6件（2011年12月8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。要望書にも該当報告は引用されているが、レビュー内容には言及されていないので、本見解に記載する。

Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period [1]

本レビューは、静脈血栓塞栓及び副作用発現リスクの上昇が危惧される妊娠又は周産期の女性における血栓予防効果を評価するため、The Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (May 2009)を基に、プラセボ対照又は非治療群を対象とした血栓予防療法のランダム化比較試験、ならびに2種以上の血栓予防療法を比較したランダム化比較試験を評価対象とした系統的レビューである。

53 報の公表論文で報告された 38 試験から、当該レビューの基準に適合した 16 試験を選択し、期待される臨床転帰データを評価している 13 試験 (1774 名) が選択された。このうち 4 試験は出産前の女性 (もしくは出産前後) を対象とした未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの比較試験 (2 試験)、あるいは無治療群をコントロールとしたヘパリンの予防効果 (2 試験) を検討試験であった。また、8 試験は帝王切開術を施行された女性を対象としたもので、未分画ヘパリンの予防効果をヒドロキシエチルスターチと比較した 1 試験、ヘパリンの予防効果をプラセボと比較した 4 試験、および未分画ヘパリンと低分子ヘパリンを比較した 3 試験であった。本レビューで統計学的差異を示す試験が少ないのは、試験の品質に由来している。血栓塞栓予防に伴う副作用のエビデンスは得られているものの、サンプルサイズの少ない試験の中で比較評価しているため、特に発現件数の低い死亡、血栓塞栓あるいは骨粗鬆症といった臨床転帰における治療介入効果の評価は困難である。したがって本レビューでは、妊娠期間又は周産期の血栓塞栓予防を推奨するための十分なエビデンスはなく、現在実施されている治療の介入効果は大規模試験で検証されるべきだと結論づけている。

(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26章 産褥期

3. 静脈血栓症・肺塞栓症

静脈内に血栓を生じることによって血流障害を引き起こし、局所の疼痛、腫脹、臓器の障害をきたすものを静脈血栓症といい、これに感染や炎症を伴うものを血栓性静脈炎という。肺塞栓症は静脈血栓が剥離し、肺動脈を塞栓し、呼吸困難、胸痛などの臨床症状を引き起こし、重篤な場合死につながる疾患である。

Virchow が、1856 年に静脈血栓症発症の要件として、①血液性状の変化(凝固能の亢進、脱水による血液濃縮)、②静脈血流のうっ滞(分娩中から産褥にかけての安静、妊娠子宮による圧迫)、③血管内皮細胞の損傷の三徴をあげ、妊娠とくに産褥期にこの要件がそろいやすく血栓症を発症しやすい。

妊娠時血栓症の発生頻度は、非妊娠時の 5.5 倍で産褥期にはさらに発生しやすいとされる。産褥 2 日目にその発生頻度が最多となり帝王切開術後には経膈分娩に比べて 3~10 倍そのリスクが高くなる。深部静脈血栓症は下肢に多く、左側に多い。

A 静脈血栓症

発症時期は分娩後 3 日以内が多く、帝王切開術後に発症しやすい。初発症状は下肢の浮腫や腫脹であり、表在性の血栓症の場合静脈に沿った有痛性の小結節、索状物を触知し、これに感染を伴うと血栓性静脈炎となる。深部静脈血栓症では下肢の腫脹、圧痛があり、Homans(ホームマンズ)徴候(患肢を伸展し、足関節を強く背屈させることによって膝下部、腓腹部に牽引痛を認める)、Löwenberg(レーウエンバーグ)徴候(腓腹部に血圧計マンシエットを装着し加圧すると通常より低く 100~150 mmHg 以下で疼痛を認める)、Pratts 徴候(腓腹筋の圧痛)などの徴候をみる。検査として CRP、白血球数などの炎症所見の検討、FDP、D-ダイマーなどの凝固線溶系の検索を行う。超音波検査、静脈造影検査などを用いて診断する。

治療としてはヘパリン投与を行う。ヘパリンの副作用には血小板減少、過敏症、骨粗鬆症がある。さらに再発防止のためにワルファリンカリウムの投与を 3 か月間続ける

B 肺塞栓症

肺塞栓症の症状として、呼吸困難、多呼吸、頻脈、胸痛などがあげられ、重篤な場合には右心不全などを認める。肺塞栓症を疑う場合には動脈血液ガス分析、心電図検査、胸部 X 線検査、肺動脈造影検査、肺換気・血流スキャンを行う。肺塞栓症は死につながる疾患であるので、疑えば速やかな対応が必要である。

治療としてはヘパリン投与を行う。ヘパリンの副作用には血小板減少、過敏症、骨粗鬆症がある。さらに再発防止のためにワルファリンの投与を 3 か月間続ける。ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなどの線溶系薬剤の使用については出血の副作用に注意する必要がある。重篤な場合には、血栓除去術や血栓切開術などの外科的治療法を必要とすることもある。

(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)

<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は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深部静脈血栓リスクの高い妊娠又は周産期の女性における血栓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は既に「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・効果で承認され当該患者の治療に用いられていること、本薬のエビデンスが国内外とも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、前記効能・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は「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・効果で承認され、深部静脈血栓リスクの高い妊娠又は周産期の女性における血栓予防の標準薬として用いられている。

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、本薬の臨床的位置づ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

静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性におけるエノキサパリンの至適用量、有効性（静脈血栓塞栓症の発症予防）及び安全性は確立していないので、用量検討試験ならびにヘパリンカルシウムを対照とした有効性の非劣性検証試験が必要であると考え。

ただし、生命予後に重大な影響を及ぼす静脈血栓塞栓症の予防効果を評価する臨床試験におい

て、無効用量群を含んだ用量確認試験は倫理的に許容されないことから、その実施は極めて困難と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 参考文献

1. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Review). The Cochrane Library 2010, Issue 5
2. Duhl M, et al: Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:457-69