

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 1 位 (全 1 4 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	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
	国内関連学会	(選定理由)
	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。)	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 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への	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) <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	

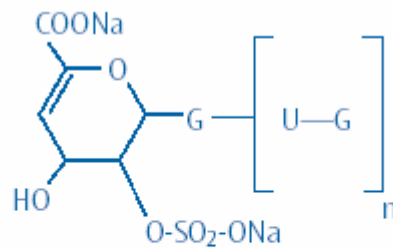
<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>低リスク妊娠に関する前向き研究において、抗リン脂質抗体症候群を合併することにより 3~9 倍高い流産リスクを伴うことが判明しており[1-4]、胎児の生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）である。また、妊婦側からみれば同疾患は静脈血栓塞栓症のリスクを上昇させる因子でもあり、妊婦の日常生活や生命も影響のある疾患でもある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</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>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><input checked="" type="checkbox"/> 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><b>(1) 疫学について</b></p> <p>流産は、女性の健康問題の中で主要なものの一つである。実際、妊娠可能年齢女性の 9~13%が臨床的な流産を 1 回経験しており、5% が 2 回以上、1~2% は 3 回以上の流産を経験している[5-10]。医学的原因はいくつか確認されているが、2 回以上の自然流産と定義される不育症の原因の 50%までは、標準的な婦人科、ホルモン及び染色体の検査後も不明のままである。流産は、抗リン脂質抗体症候群及び慢性骨髄増殖性症候群、本態性血小板血症等のいくつかの後天性血栓形成傾向のよく知られた合併症の一つであり、遺伝性血栓形成傾向の場合と同様である[11]。実際、米国胸部疾患学会が最近発行した血栓形成傾向及び妊娠に関する診療ガイドラインでは、血栓形成傾向と妊娠合併症との間の関連を示す最も説得力のあるデータは、抗リン脂質抗体(APL-Abs)をもつ女性を対象とした研究に由来することが示されている。[12]。</p> <p>多数の臨床試験から、高水準の抗リン脂質抗体の存在が流産リスクの増大に関連していることを示す有力な証拠が得られている。こうした流産は、通常妊娠第 1 三半期、ことに唯一の胎児栄養源として胎盤循環が確立される妊娠第 10 週以降に発症する。低リスク妊娠に関する前向き研究において、抗リン脂質抗体が存在することにより、3~9 倍高い流産のリスクを伴うことが判明している[1-4]。以前に少なくとも 3 回の流産の既往があり、さらに抗リン脂質抗体陽性の他に異常がない女性は、今後も流産する可能性が高い。例えば、妊娠中に治療を拒否した 20 名の女性を対象とした前向き研究では、2</p>
---	---

	<p>名を除く全員が主に妊娠第 1 三半期に流産を経験したと報告されている [13]。</p> <p><b>(2) 妊娠する抗リン脂質抗体症候群(APS)患者における医学的必要性</b>          APS 女性患者では流産のリスクが高いことから、APL-Abs 陽性で反復流産の既往がある女性に治療を施す必要がある。こうした治療法は、流産のリスクを最小限に抑え、さらに安全で母親及び胎児における忍容性が高いものであることが期待される。さらに、治療計画が妊婦に適しており、かつ都合のよいものである必要がある。</p> <p><b>(3) 治療法の選択肢</b>          最近多くのレビューにおいて、反復流産の既往がある女性における流産予防のための最新の治療法の選択肢が取り上げられ[14-18]、以下の治療法が検討されている。科学的根拠に基づいて治療法を選択する医療の取り組みに情報を提供するための無作為化比較試験から利用できる情報は限られたものだけである。</p> <p><u>コルチコステロイド [副腎皮質ステロイド]</u>          歴史的に見て、APS が自己免疫の起源と想定される場合、流産予防のために副腎皮質ステロイド療法が検討されてきた。しかし、副腎皮質ステロイドが妊娠帰結を改善するという証拠はほとんどなく、妊娠時他の疾患の罹患率を増大させる可能性がある。APS 女性患者が妊娠中に副腎皮質ステロイドを日常的に服用することは、もはや望ましいとは考えられない。</p> <p><u>免疫グロブリン</u>          APS が自己免疫の起源であることに基づき、免疫グロブリン静注療法も提案されている。しかし、本療法が有益であるという証拠はほとんどなく、無作為化試験では低分子量ヘパリンより有効性が低いことが明らかになっている [19]。免疫グロブリンを用いる治療法では静脈内投与が必要であり、そのために診療所への来院も必要となって、費用もかかる。</p> <p><u>アスピリン</u>          流産のリスクが高く、APS に伴う反復流産の既往がある女性の管理に、低用量アスピリンが提案されている。アスピリンは、単独、未分画ヘパリンとの併用、又は低分子量ヘパリンとの併用のいずれの方法でも使用可能である。アスピリンとヘパリンの併用により、アスピリン単独よりも良好な妊娠帰結が得られることが明らかになっており、現在では APS 女性患者における流産予防の標準的治療法と考えられている。</p> <p><u>クマリン関連の経口抗凝固薬</u>          こうした強力な抗凝固薬は、催奇作用のため、妊婦において血栓性の胎盤障害を予防するのに適していない。</p> <p><u>未分画ヘパリン</u></p>
--	---

	<p>未分画ヘパリンは、APS の妊娠女性において流産を含む血栓塞栓症の予防に長年使用されている。いくつかの大規模な研究により、全妊娠期間を通して未分画ヘパリンを使用することにより、70%を超える生児出生率を達成できることが立証されている。しかし、未分画ヘパリンの常用には、主に投薬スケジュール自体の問題や抗凝固反応と副作用における患者間のばらつきに関連して多くの制限がある。特に、長期間にわたる未分画ヘパリンの使用には骨粗鬆症のリスク増大を伴う[20,21]。例えば、日本における研究では、反復流産の既往があり妊娠中に未分画ヘパリンの投与を受けた 21 名の女性において、骨密度の有意な低下、骨形成マーカーレベルの低下、及び骨吸収マーカーレベルの上昇が明らかになった[22]。</p> <p><b>低分子量ヘパリン(LMWH)</b></p> <p>未分画ヘパリンに関連する制限を克服するため、リスク・ベネフィット比及び薬物動態プロファイルに優れ、また皮下投与が可能な低分子量ヘパリンが開発された。こうした薬剤は、以下のように未分画ヘパリンに優る多くの治療上の有益性をもたらす[23-26]：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 抗 IIa 活性に対する抗 Xa 活性の比を増大し、持続的な抗血栓活性と同時に出血の可能性を低下させる。</li> <li>➤ 血小板との相互作用の低下と血小板減少症のリスクの低減。</li> <li>➤ 骨粗鬆症発症を促進する可能性の減少。</li> <li>➤ 皮下注射後のバイオアベイラビリティの増加。</li> <li>➤ 半減期の延長により 1 日 1 回投与が可能。</li> <li>➤ 抗凝固反応の予測が可能となり、臨床検査によるモニタリングがほとんど又はまったく不要。</li> </ul> <p>この 20 年間で、LMWH は広くの外科領域及び内科領域における VTE の予防及び治療の中心としての地位を確立した。</p> <p><b>(4) 診療ガイドライン</b></p> <p>静脈血栓塞栓症 (VTE)、血栓形成傾向、抗血栓療法及び妊娠の管理に関する標準的診療ガイドラインが米国胸部疾患学会により最近発行された[12]。同ガイドラインでは、グレード IA レベルで、抗リン脂質抗体が検出され、3 回以上の流産を経験している女性では、妊娠中の予防法として、未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリンとアスピリンとの併用を推奨している。日本の現状はというと、社団法人日本産科婦人科学会と社団法人日本産婦人科医会が共同で刊行した産婦人科診療ガイドライン産科編 2008 にその記載が見られる。それによれば、とりわけ 3 回以上連続で妊娠中に流産を経験している女性について APL-Abs の試験を実施するよう推奨しており、また抗体陽性の患者については、低用量アスピリン (75~100 mg/日) 単独での使用又はヘパリン製剤との併用 (5,000~10,000 IU/日) を推奨している。</p>
--	---

**(5) エノキサパリンについて**

エノキサパリンは、抗血栓薬の LMWH クラスに属する、独特の化学物質である[1]。エノキサパリンは、化学的脱重合過程により未分画ヘパリンから得られる平均分子量が約 4500 ダルトンの多糖である。エノキサパリンの多糖鎖は、グリコシド結合により硫酸化グルコサミンとウロン酸を交互に結合させた単位で構成されている。ウロン酸残基は通常イオン化されており、市販のエノキサパリンは酸性多糖のナトリウム塩に相当する。エノキサパリンの構造式を以下に示す。



n = 3-20  
 G = glucosamine  
 U = uronic acid

エノキサパリンの主な薬理学的特性には、抗 Xa 因子活性及び抗 IIa 因子（抗トロンビン）活性があり、これらの活性はアンチトロンビンへの結合親和性に左右される。エノキサパリンは、未分画ヘパリンと比較して、抗凝固活性に対する抗血栓活性の比率が高いことを特徴とする。エノキサパリンは皮下投与する。

海外におけるエノキサパリンの推奨用量は適応症により異なり、特に VTE の予防と治療とで用量は異なる。外科患者における血栓予防の場合のエノキサパリンの推奨用量は、VTE が低リスクから中リスクの患者では 1 日当たり 20 mg 又は 40 mg、高リスクの患者では 1 日 当たり 40 mg 又は 30 mg を 1 日 2 回である。内科の患者では、エノキサパリンの推奨用量は 1 日当たり 40 mg である。一方、VTE の治療の場合には、エノキサパリンを 1 日 2 回 1 mg/kg を注射するか、もしくは 1.5 mg/kg を 1 日 1 回注射することが推奨されている。血栓塞栓症を併発した患者では、1 mg/kg の 1 日 2 回投与が推奨されている。日本における VTE 予防のためのエノキサパリンの推奨用量は、20 mg 1 日 2 回の使用である。

**(6) APS 患者における流産予防のためにエノキサパリンを使用する根拠**

抗リン脂質抗体又はプロテイン C が介在する流産の実験モデルを用いたいくつかの研究では、ヘパリン全般、又は特にエノキサパリンの薬効が示されている。例えば、トロンボモジュリンの変異を引き起こす遺伝子導入マウス

モデルでは、プロテイン C 経路を無効にし胎仔死亡を引き起こすが、未分画ヘパリンの投与により変異を起こした胎仔の再吸収が遅くなる。次に、血管内皮プロテイン C レセプターの発現を抑制させた遺伝子導入マウスでは、胎仔は通常胎齢 10.5 日より前に死亡する。しかし、ヘテロの母親にエノキサパリンを投与した場合、ホモの胎仔の一部が生存する。APL-Abs マウスモデルでは、エノキサパリンが流産を予防することが立証されている[28]。この特性は補体活性に影響しないフォンダパリヌクスやヒルジン等の抗凝固薬には見られないため、この効果は直接的な抗凝固作用ではなく、補体活性の遮断に関連しているように思われる[28]。

**(7) エノキサパリンの承認状況と妊婦への投与**

エノキサパリンは、VTE 予防薬として開発された最初の LMWH の 1 つであった。本品は、中リスクから高リスクの外科手術を受ける患者の VTE 予防を適応として、1987 年 4 月にフランスにおいて最初に承認を受けた。それ以降、本品は 100 カ国以上で許可を受け、また承認を受けた適応症は外科及び内科における多種多様な状況に拡大された。日本では、高リスクの整形外科手術、すなわち人工股関節全置換術、人工膝関節全置換術及び股関節骨折手術後の VTE 予防を適応として 2008 年に初めて承認された。また、2009 年 2 月には高リスクの腹部外科手術後の VTE 予防が適応追加された。海外において、現在までに承認を受けたエノキサパリンの適応症は国によって異なるが、以下の適応症が含まれる：

- ▶ 静脈血栓塞栓性疾患、特に整形外科又は一般外科に関連する疾患の予防。
- ▶ 心不全、呼吸不全、重度の感染症及びリウマチ性疾患等の急性疾患のため寝たきりになっている内科患者における静脈血栓塞栓症の予防。
- ▶ 肺塞栓症の有無にかかわらず、深部静脈血栓症の治療。
- ▶ 血液透析中の体外循環における血栓形成の予防。
- ▶ 不安定狭心症及び非 Q 波心筋梗塞の治療。アスピリンと併用する。
- ▶ 医学的管理が必要な患者又は引き続き経皮的冠動脈形成術を受ける患者を含む、急性 ST 上昇型心筋梗塞の治療。

エノキサパリンを治療に導入する時点では、妊娠中に使用しないように（表示に際して使用上の注意の形で）推奨された。しかし近年では、他の治療法と比較して、皮下注射が便利であり、また母体及び胎児の安全性が改善される可能性があるという両方の理由から、妊娠中の LMWH の使用がかなり関心を集めている[23,24,29-32]。実際現在では、LMWH 剤は世界中で妊娠中も広範囲に臨床で使用されており[33]、多数の専門家団体から発行されている治療ガイドラインでは、妊娠中の血栓性疾患の予防及び治療に LMWH を使用してもよいと記載されている[34-38]。こうした理由から、既承認の製品の表示における妊娠中のエノキサパリンの使用に関する使用上の注意は、

	<p>後に多くの国で書き換えられており、結果的に明確な必要性がある場合には妊娠中にエノキサパリンを使用することができると推奨されている。こうした表示の変更は、広範囲に及ぶ本剤の使用経験や、妊婦の血栓予防における重要な医療上の必要性、及び LMWH の性質や安全性についての理解が深まったことにより正当化された。したがって、日本でエノキサパリンが承認された際には、製品の表示にこうした使用上の注意は記載されなかった。</p> <p>APS の罹患率が比較的 low、また日本において承認を受けている安全かつ有効な代替の治療法がないことから、APS 女性患者における流産予防のためのエノキサパリンの使用は、期待される医療上の必要性と高い社会経済的影響をもたらすものと考えられる。</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 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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 1025 507 1070"></th> <th colspan="2" data-bbox="507 1025 1385 1070">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 1070 507 1263" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1070 762 1122">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1070 1385 1122">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1122 762 1173">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1122 1385 1173"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1173 762 1225">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1173 1385 1225"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1225 762 1263">備考</td> <td data-bbox="762 1225 1385 1263"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1263 507 1456" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1263 762 1314">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1263 1385 1314">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1314 762 1366">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1314 1385 1366"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1366 762 1417">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1366 1385 1417"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1417 762 1456">備考</td> <td data-bbox="762 1417 1385 1456"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1456 507 1648" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1456 762 1507">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1456 1385 1507">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1507 762 1559">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1507 1385 1559"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1559 762 1610">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1559 1385 1610"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1610 762 1648">備考</td> <td data-bbox="762 1610 1385 1648"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1648 507 1841" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="507 1648 762 1700">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1648 1385 1700">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1700 762 1751">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1700 1385 1751"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1751 762 1803">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1751 1385 1803"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1803 762 1841">備考</td> <td data-bbox="762 1803 1385 1841"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1841 507 2027" rowspan="4">加国</td> <td data-bbox="507 1841 762 1892">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1841 1385 1892">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1892 762 1944">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1892 1385 1944"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1944 762 1995">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1944 1385 1995"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1995 762 2027">備考</td> <td data-bbox="762 1995 1385 2027"></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	
	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 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	米国胸部疾患学会(ACCP)ガイドライン第8版 [12]
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	反復早期早産(3回以上の流産)または原因不明の後期流産の女性に対し、後天性血栓形成傾向の最も一般的な原因である抗リン脂質抗体について系統的なスクリーニングを実施するように推奨している(グレード1A)。抗リン脂質抗体を有し、動静脈血栓の既往のない、反復早期早産(3回以上の流産)または原因不明の後期流産の女性に対しては、分娩前に、予防用量あるいは中間用量の未分画ヘパリンあるいは予防用量の低分子量ヘパリンをアスピリンと併用にて投与することを推奨する(グレード1B)。
		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	
	米国	ガイドライン名	コンセンサスレポート(米国産婦人科ジャーナル) [39]
		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(習慣性流産のある患者)の既往歴のある患者は分娩前にエノキサパリン40mgの1日1回皮下注、あるいはダルテパリン5000単位1日1回皮下注の投与が推奨される。3ヶ月毎の抗Xa活性測定も選択肢として考慮する。VTEの既往歴がある場合には分娩後の治療も検討する。
		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		

	欧州	ガイドライ ン名	ICS ガイドライン [36]
		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 (ループス性抗凝固因子 あるいは抗カルジオリピン抗体) を有し、反復 する流産を経験した女性には、未分画ヘパリン と低用量アスピリン (75mg/日) を妊娠と診断さ れた時から投与することが推奨される (グレー ド A)。
		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	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) 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: CD002859
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	Anticoagulation in pregnancy and the puerperium <i>A Working Group on behalf of the Obstetric Medicine Group of Australasia</i>
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	低用量アスピリンは反復する妊娠高血圧腎症の リスクを 15%低減させる。しかし、反復する流 産あるいは子宮胎盤機能不全に伴う産科合併症 に対する未分画ヘパリンと低分子量ヘパリンの 役割はいまだ未確定である。
		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) 米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) の U.S. National Library of

Medicine の文献データベース Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用い検索した。

1. "Antiphospholipid syndrome pregnancy"[MeSH] AND "enoxaparin"[MeSH]

Limits: Controlled Trial, Humans

Result 5

2. "Antiphospholipid syndrome pregnancy" AND "Low molecular weight heparin"

Limits: Controlled Trial, Humans

Result 16

上記の複数の報告のうち、ACCP ガイドライン、コンセンサスレポート（米国産婦人科ジャーナル掲載）で引用されている文献を中心に、ヒトにおける有効性及び安全性の評価に関連する文献を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

**Brenner ら, 2005 [40]**

このイスラエルで実施された多施設共同前向き無作為化非盲検試験では、血栓形成傾向がありさらに不育症の既往がある 180 名の女性を対象としてエノキサパリンの有効性及び安全性の評価を実施した。51 名の被験者（28.3%）で抗リン脂質抗体が検出された。被験者は、妊娠 5～10 週目に登録された。患者には、1 日当たり 40 mg か、40 mg を 1 日 2 回のいずれかの用法でエノキサパリンが投与された。試験における治療は登録時に開始され、全妊娠期間及び分娩の 6 週間まで継続された。最後まで試験に参加した APS 患者では、生児出生率は 76.9%であった。40 mg/日と 80 mg/日の投与方法の間で転帰に差は認められなかった。APS 患者のサブグループについて、産科的転帰に関する他の情報は特に提示されなかった。試験を完了した 166 名の女性のうち、135 回の妊娠で生児出生となった：その内訳は、40 mg/日の用量でエノキサパリンの投与を受けた女性 70 名（84.3%）及び 80 mg/日投与群の 65 名（78.3%）であった。生児出生率は、活性化プロテイン C 抵抗性（n = 45）及び第 V 因子ライデン変異（n = 55）の女性では 78.0%、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 C677T 変異（n = 46）及び高ホモシステイン血症の女性で 84.4%、及びその他のタイプの血栓形成傾向を示す女性（n = 61）で 81.3%であった。血栓形成傾向のタイプ間の生児出生率の差は、統計的に有意ではなかった（ $p = 0.484$ ）。

**(4) Noble ら, 2005 [41]**

この比較試験では、APS 患者で少なくとも 3 回の流産の既往がある 50 名の女性（各群 25 名ずつ）を対象とし、エノキサパリン（40 mg/日）と低用量アスピリン（81 mg/日）の併用による治療又は未分画ヘパリンによる治療（5～6,000 IU、1 日 2 回）による効果を比較した。エノキサパリンの投与を受けた女性のうち、21 名（84%）が生児を出産し、4 名（16%）が流産した。未分画ヘパリン群では、20 名（80%）が生児を出産し、5 名（20%）が流産した。エノキサパリン群における流産は、未分画ヘパリン群における流産より有意に遅く発症した（平均妊娠期間：8.7±1.2 週に対し 7.2±1.3 週）。各治療群

で、2例の早産及び1例の子宮内胎児発育不全が発症した。著者らは、同試験により、APS女性患者の流産予防におけるヘパリン製剤の有効性を示す証拠がさらに得られ、またエノキサパリンを低用量アスピリンと併用した場合に、未分画ヘパリンと同様の産科的転帰が得られるとの結論を下した。少量出血は、エノキサパリン群では3名の患者において見られ（1例は血尿、2例は注射部位の出血）、未分画ヘパリン群では2名の患者で見られた（1例は鼻出血、1例は注射部位の出血）。しかし、分娩時の異常出血又は何らかの大量出血の発症はなかった。深部静脈血栓症、血小板減少症、妊娠高血圧症候群、妊娠性糖尿病又は骨折の症例はいずれの群においても見られなかった。著者らは、抗リン脂質抗体症候群患者における不育症予防のために妊娠中に低用量アスピリンを LMWH と併用することは、低用量アスピリンと未分画ヘパリンの併用と同程度に安全であるように思われると結論を下した。

#### <日本における臨床試験等>

1) 上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、日本における臨床試験成績はなかった。

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

1) 抗リン脂質抗体又はループスアンチコアグラントを保有し、かつ流産の既往がある女性の反復流産を予防するための治療法の評価を目的として、コクラン共同計画の支援によりメタ分析が実施された[15]。調査では、2003年6月までに実施された無作為化又は準無作為化対照比較試験（プラセ等との比較）について検討した。これらの試験により、アスピリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、プレドニゾロン、免疫グロブリン静脈内投与及び血漿交換等のあらゆる治療方法の評価が可能であった。しかし、無作為化試験に制限したために検討した試験数が13に減少し、その多くが方法論的な質が良好ではなかった。低分子量ヘパリンによる2試験のみが検討され[19, 42]、そのいずれにおいてもエノキサパリンは評価されなかった。

このメタ分析により、流産予防における有効性を示す最も良い証拠は、未分画ヘパリンと低用量アスピリンの併用について得られたことが示された。著者らは、検討された証拠からは未分画ヘパリンに対する低分子量ヘパリンの有効性に関して何らかの結論を導き出すことはできないと述べ、この2つの治療法間に生じる可能性のある差を評価するためには、適切に割付けを秘匿したさらに大規模な無作為化対照試験が必要であると勧告した。他方で、未分画ヘパリンと低分子量ヘパリンは共に免疫グロブリン静脈内投与より優れているように思われた。この解析の範囲は、試験が無作為化されていることという要件で制限されていること、またここ5年以内に実施された試験は検討されなかったという事実注目する必要がある。

(2) 3件の系統的レビューにおいて、妊娠中に使用された場合の低分子量ヘパリンの安全性が評価された。

Sanson ら., 1999 [43]

このレビューでは、LMWH の投与を受けた合計 486 名の妊婦を含む 1997 年末までに公

表された 11 件の試験と 10 件の未公表コホートについて検討した。このうち 4 件の公表された試験と 2 件の未公表コホートが、エノキサパリンの投与を受けた 157 名の女性について記述している。試験の対象患者選定基準として、他の抗凝固薬を併用しないこと及び胎児転帰を適切に報告することが含まれている。妊婦は 2 群に分けられ、1 群は有害な妊娠帰結のリスク上昇を伴うような母体の合併症がある妊婦群 (n = 289)、もう 1 群はこうした合併症のない妊婦群 (n = 196) であった。妊娠帰結は個々の LMWH ごとに記載されなかった。先天奇形は報告されなかった。合併症のない妊婦群では、6 例の子宮内胎児死亡 (3.1%) が報告された。この群では有害な転帰又は新生児死亡を伴う早産は発症しなかった。合併症のある妊婦群では、35 例の子宮内胎児死亡及び 4 例の予後不良な早産が発症した。血栓塞栓症の合併が 3 名の妊婦に見られた。ヘパリンに起因する症候性骨粗鬆症が 1 名の妊婦で見られ、骨密度測定法により確認された無症候性骨粗鬆症 (> SD 基準値未満) が 1 件の試験で報告された。ヘパリンに起因する血小板減少症は見られなかった。著者らはこの解析に基づき、LMWH は妊娠中に使用された場合、胎児と母親の双方にとって安全であるように思われ、また LMWH は妊娠中の使用に適した抗凝固薬であると結論を下した。

#### Greer 及び Nelson-Piercy (2005) [44]

このレビューでは、2003 年末までに公表された LMWH の投与を受けた 174 名の妊婦を含む 15 件の試験について検討した。このうち、105 名がエノキサパリンの投与を受けた。VTE の再発及び副作用に関するデータが抽出され、VTE 及び有害作用の累積発生率が算出された。母体の死亡例はなかった。VTE 及び動脈血栓症 (抗リン脂質抗体症候群に起因) は、それぞれ 0.86% (95%信頼区間: 0.55%~1.28%) 及び 0.50% (95%信頼区間: 0.28%~0.84%) の妊娠で報告された。全 LMWH をまとめると、一般には主に産科的原因に起因する多量の出血が 1.98% (95%信頼区間: 1.50%~2.57%)、アレルギー性皮膚反応が 1.80% (95%信頼区間: 1.34%~2.37%)、ヘパリン起因性血小板減少症は 0%、血小板減少症 (LMWH とは無関係) が 0.11% (95%信頼区間: 0.02%~0.32%)、及び骨粗鬆症性骨折が 0.04% (95%信頼区間: 0.01%未満~0.20%) の妊娠で発症した。特にエノキサパリンに関しては、重度の妊娠中出血、分娩後出血、アレルギー反応及び血小板減少症の発生率は 1%未満であった。骨粗鬆症又は創部血腫の症例は特定されなかった。全体では、生児出生が妊娠の 94.7%で報告され、そのなかには不育症治療のために LMWH の投与を受けていた女性における生児出生率 85.4%が含まれていた。著者らは、妊娠中に VTE の予防又は治療に使用した場合、LMWH は安全であると結論を下した。

#### Deruelle及びCoulon [45]

このレビューでは、妊娠中の低分子量ヘパリンの使用について記述した文献の系統的レビューにおいて特定された 151 報の文献からの安全性データの要約を示している。特に、出血、ヘパリン起因性免疫反応及び骨粗鬆症について検討された。検討された研究では、低分子量ヘパリンの投与を受けた妊婦における大量出血の発生率が約 2%であると考えられた。著者らは、現行の治療法ガイドライン[12]で推奨されている通り、分娩の 24 時間前に投与を中止することにより、周産期の出血性合併症のリスクが最小化される可能性があることを指摘した。ヘパリンが関連する新生児出血の症例は記載されていない。臨床

上最も重要なヘパリンに対する免疫反応は、ヘパリン起因性血小板減少症である。こうした状態は稀であるが、重篤となって生命を脅かす結果を招く可能性がある。妊娠中は特殊な免疫状態であるため、ヘパリン起因性血小板減少症の発症率は妊娠していない場合より低い可能性があり、おそらく 1%未満である。未分画ヘパリンではなく低分子量ヘパリンを選択することにより、ヘパリン起因性血小板減少症のリスクが低減される。アレルギー性皮膚反応はあまり重篤ではなく、妊婦の 2%に影響を及ぼす可能性がある。骨粗鬆症も未分画ヘパリンと比較して低分子量ヘパリンではあまり一般的ではなく、文献では、妊娠中に低分子量ヘパリンの投与を受けた女性において骨粗鬆症性骨折が 1 例報告されたのみであった。骨密度を保つための妊娠中のカルシウム補給が推奨される。本レビューの著者らは、妊娠中に低分子量ヘパリン使用時の安全性は入手可能なデータにより裏付けられており、生じる可能性のある副作用のリスクは母親と新生児の双方において低いと結論を下した。

### (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)

<日本における教科書等>

1)

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

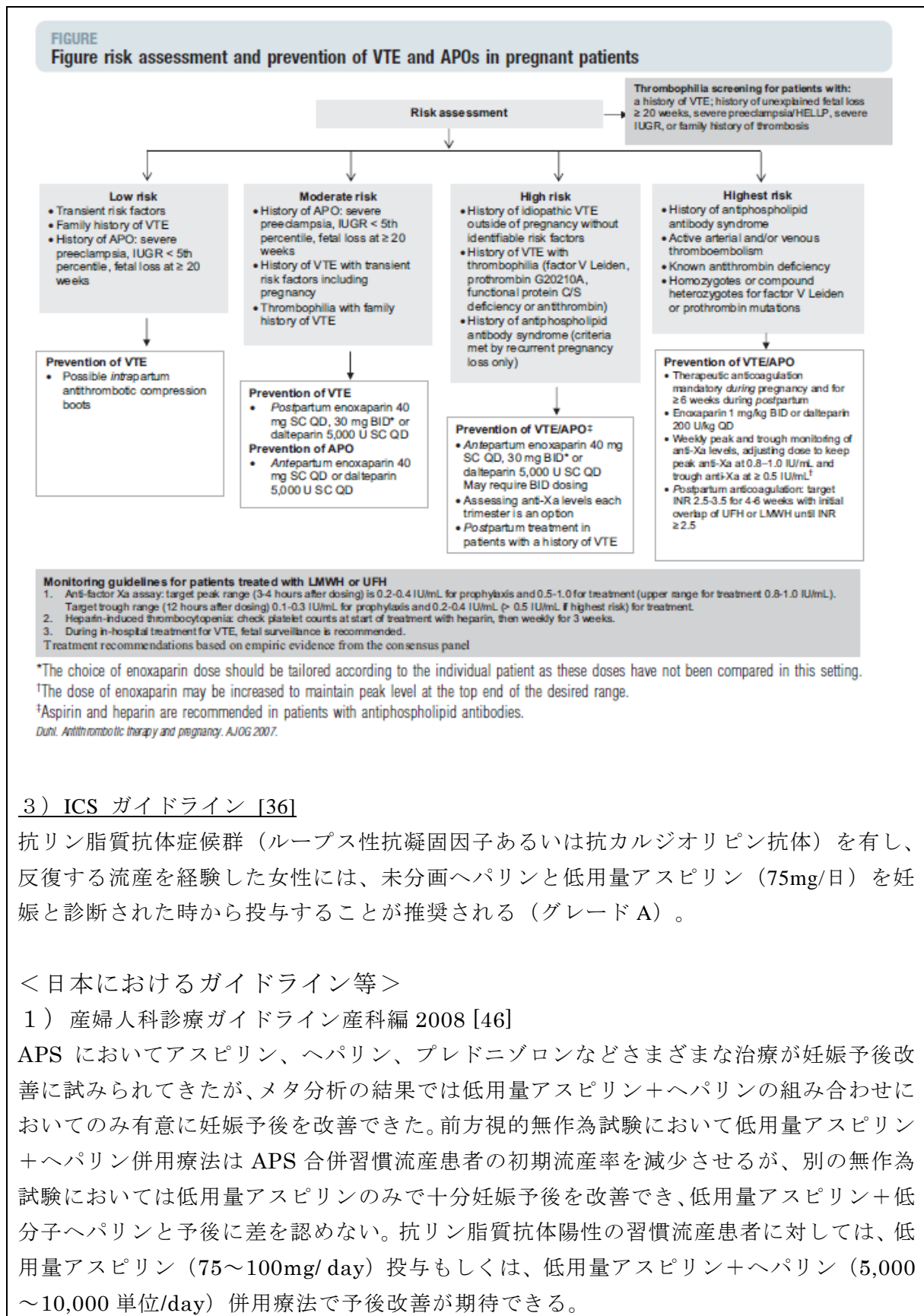
<海外におけるガイドライン等>

#### 1) 米国胸部疾患学会 (ACCP) ガイドライン[12]

反復早期早産（3回以上の流産）または原因不明の後期流産の女性に対し、後天性血栓形成傾向の最も一般的な原因である抗リン脂質抗体について系統的なスクリーニングを実施するように推奨している（グレード 1A）。抗リン脂質抗体を有し、動静脈血栓の既往のない、反復早期早産（3回以上の流産）または原因不明の後期流産の女性に対しては、分娩前に、予防用量あるいは中間用量の未分画ヘパリンあるいは予防用量の低分子量ヘパリンをアスピリンと併用にて投与することを推奨する（グレード 1B）。

#### 2) コンセンサスレポート（米国産婦人科ジャーナル掲載）[39]

抗リン脂質抗体症候群（習慣性流産のある患者）の既往歴のある患者は分娩前にエノキサパリン 40mg の 1 日 1 回皮下注、あるいはダルテパリン 5000 単位 1 日 1 回皮下注の投与が推奨される。3 ヶ月毎の抗 Xa 活性測定も選択肢として考慮する。VTE の既往歴がある場合には分娩後の治療も検討する。



### 3) ICS ガイドライン [36]

抗リン脂質抗体症候群（ループス性抗凝固因子あるいは抗カルジオリピン抗体）を有し、反復する流産を経験した女性には、未分画ヘパリンと低用量アスピリン（75mg/日）を妊娠と診断された時から投与することが推奨される（グレード A）。

<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 2008 [46]

APS においてアスピリン、ヘパリン、プレドニゾロンなどさまざまな治療が妊娠予後改善に試みられてきたが、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。前方視的無作為試験において低用量アスピリン＋ヘパリン併用療法は APS 合併習慣流産患者の初期流産率を減少させるが、別の無作為試験においては低用量アスピリンのみで十分妊娠予後を改善でき、低用量アスピリン＋低分子ヘパリンと予後に差を認めない。抗リン脂質抗体陽性の習慣流産患者に対しては、低用量アスピリン（75～100mg/day）投与もしくは、低用量アスピリン＋ヘパリン（5,000～10,000 単位/day）併用療法で予後改善が期待できる。

（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) なし。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

臨床試験において、妊娠中にエノキサパリンを用いて血栓予防を行うことにより、APS 女性患者における妊娠帰結を改善することが可能であるという一貫した証拠が得られた。こうした試験により、未治療の女性における生児出生率が 25%以下であるのに対し、この治療計画を用いることで 70%~80%の生児出生率を実現できることが明らかになっている[13,14]。この結果は、20~40 mg/日 の用量で実現可能である。第V因子ライデン変異を保因する女性の場合と同様に遺伝性血栓形成傾向患者においても、エノキサパリン投与後に良好な妊娠帰結が得られた。エノキサパリンは、根底にある病状を予防するよりも、起源に関係なく過凝固状態を解消しているため、エノキサパリンが先天性及び後天性血栓形成傾向の両方に有用であることは予想された通りである。未分画ヘパリンではなくエノキサパリンを使用することによる相対的な利点は入手可能なデータからは不明であるが、使いやすさ及び忍容性という観点から見た低分子量ヘパリンの一般的な利点は、妊娠中何ヵ月という長期間使用することに関連している。エノキサパリンをアスピリンと併用することにより、アスピリン単独より優れた利益がもたらされる可能性があるという証拠もいくつかある。

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. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC (1989) The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 161:369-373
2. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W (1994) Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 120:470-475
3. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K (1995) Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 86:555-559
4. Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF (1999) Association of antibodies to beta2-glycoprotein 1 with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension: a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 93:193-198
5. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ (1982) Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 38:447-453
6. Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, Wong L, Cheng L, Erickson JD, Wang Y, Tong Q (2001) Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet* 358:796-800
7. Maconochie N, Doyle P, Prior S (2004) The National Women's Health Study: assembly and



- description of a population-based reproductive cohort. *BMC Public Health* 4:35
8. Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A (1980) Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet* 2:554-556
  9. Whittaker PG, Taylor A, Lind T (1983) Unsuspected pregnancy loss in healthy women. *Lancet* 1:1126-1127
  10. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC (1988) Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189-194
  11. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA (2006) Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 132:171-196
  12. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:844S-886S
  13. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L (1995) High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 10:3301-3304
  14. Cervera R, Balasch J (2004) The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 13:683-687
  15. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J (2005) Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002859
  16. Wisloff F, Crowther M (2004) Evidence-based treatment of the antiphospholipid syndrome: I. Pregnancy failure. *Thromb Res* 114:75-81
  17. Petri M, Qazi U (2006) Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 32:591-607
  18. Bick RL, Baker WF (2008) Treatment options for patients who have antiphospholipid syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 22:145-153, viii
  19. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G (2003) Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 48:728-731
  20. Nelson-Piercy C (1998) Heparin-induced osteoporosis. *Scand J Rheumatol Suppl* 107:68-71
  21. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR (2002) Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. *Lupus* 11:680-682
  22. Noguchi S, Nakatsuka M, Kamata Y, Sasaki A, Hiramatsu Y, Nobuko Oi N (2004) Investigation of bone metabolism of pregnant women with recurrent pregnancy loss and treated by heparin. *Osteoporosis Japan* 12(3):9-11
  23. Eldor A (2002) The use of low-molecular-weight heparin for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104:3-13
  24. Borg JY (1996) Can low molecular weight heparin be used in pregnant women? *Ann Med Interne (Paris)* 147 Suppl 1:45-47
  25. Nelson-Piercy C (1995) Low-molecular-weight heparin for prophylaxis of thromboembolic disease during pregnancy. *Curr Obstet Med* 3:147-158
  26. Greer IA (2006) Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 21:57-65
  27. Noble S, Peters DH, Goa KL (1995) Enoxaparin. A reappraisal of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 49:388-410
  28. Girardi G, Redecha P, Salmon JE (2004) Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 10:1222-1226

29. Greer IA (1998) The special case of venous thromboembolism in pregnancy. *Haemostasis* 28 Suppl 3:22-34
30. Nelson-Piercy C (1996) Obstetric thromboprophylaxis. *Br J Hosp Med* 55:404-408
31. Toglia MR, Weg JG (1996) Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 335:108-114
32. Ginsberg JS, Hirsh J (1998) Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 114:524S-530S
33. Greer IA (1999) Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 353:1258-1265
34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2007) Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. In: Green-top Guideline No. 28.
35. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists (1999) ACOG committee opinion. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin during pregnancy. Number 211, November 1998. *Int J Gynaecol Obstet* 65:89-90
36. Nicolaides A, Breddin K, Carpentier P, Coccheri S, Conard J, De Stefano V, Elkoofy N, Gerotziafas G, Guermazi S, Haas S, Hull R, Kalodiki E, Kristof V, Michiels J, Myers K, Pineo G, Prandoni P, Romeo G, Samama M, Simonian S, Xenophontos S (2006) Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 25:101-161
37. Hague WM, North RA, Gallus AS, Walters BN, Orlikowski C, Burrows RF, Cincotta RB, Dekker GA, Higgins JR, Lowe SA, Morris JM, Peek MJ (2001) Anticoagulation in pregnancy and the puerperium. *Med J Aust* 175:258-263
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2002) Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline. In, Edinburgh, UK, p 30-34
39. Adam J. Duhl, MD; Michael J. Paidas, MD; Serdar H. Ural, MD; Ware Branch, MD; Holly Casele, MD; Joan Cox-Gill, MD; Sheri Lynn Hamersley, MD; Thomas M. Hyers, MD; Vern Katz, MD; Randall Kuhlmann, MD, PhD; Edith A. Nutescu, PharmD; James A. Thorp, MD; James L. Zehnder, MD; for the Pregnancy and Thrombosis Working Group Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. Nov. 2007;457.e1-21
40. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A (2005) Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 84:770-773
41. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J (2005) Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 83:684-690
42. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M (2002) Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 100:408-413
43. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, Brenner B, Dulitzky M, Nielsen JD, Boda Z, Turi S, Mac Gillavry MR, Hamulyak K, Theunissen IM, Hunt BJ, Buller HR (1999) Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 81:668-672
44. Greer IA, Nelson-Piercy C (2005) Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a

systematic review of safety and efficacy. Blood 106:401-407

45. Deruelle P, Coulon C (2007) The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? Curr Opin Obstet Gynecol 19:573-577

46. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2008 社団法人日本産科婦人科学会、社団法人日本産婦人科医会: <http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/FUJ-FULL.pdf>