

(別添様式1)

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 2 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
	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。)	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 (要望する用法・用量について記載する。)	2000IU1日2回
	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	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 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>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"/> 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) 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(致命的な疾患)」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) 妊娠女性の静脈血栓塞栓症予防における医学的必要性</p> <p>妊娠中は以下の理由で静脈血栓塞栓症(VTE)が生じやすくなっている。すなわち、1) 血液凝固能の亢進・線溶能の低下・血小板の活性化、2) 女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、3) 増大した子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫などである。産科特有の疾患としては高齢妊娠、妊娠高血圧症候群(妊娠中毒症)重症・前置胎盤・重症妊娠悪阻・切迫流早産などのよる長期ベッド上安静、常位胎盤早期剥離、著明な下肢静脈瘤などがリスク因子となる。</p> <p>欧米では、依然として致命的肺血栓塞栓症(PE)が母体の死亡原因の第1位である[1]。2005年の厚生労働省の発表[2]によると、わが国の妊産婦死亡率は出産10万件に対し5.8であり、10年前に比べ低下しているものの、諸外国と比較すると、米国、ニュージーランド、フランス、イギリスに次いで高い。死因別にみると、産科的塞栓症を原因とする妊産婦死亡の割合は、出産10万件に対し1.1であり、VTEが妊産婦死亡の主な原因の1つとなっているといえる[3]。日本産婦人科・新生児血液学会が行った全国調査では、産科領域におけるVTEの発症数は年々増加傾向にあり、発症率は全期間の分娩総数に対してDVTが0.03%(発症数127/分娩数436,084)、PEが0.02%(76/436,084)、PE発症例の死亡率は14.5%(11/76)であった[4]。</p> <p>PEによる母体死亡率を減少させる方法は2つある。すなわち、1) 来院時に、深部静脈血栓症(DVT)またはPEが臨床的に疑われる女性に積極的な検査を行い、VTEと診断された場合は治療を行う方法と、2) DVTおよびPEのリスクが高い女性に対して血栓予防を行う方法である。前者については、DVTおよびPEに合致する症状・徴候は妊娠中によくみられるものであり、通常はVTE</p>
------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

よりもむしろ生理学的変化を反映する非血栓性のものである。合理的な予防法を実施するには、血栓リスクの高い女性を同定し、そのリスクを正確に定量化することが必要である。

(2) 診療ガイドラインと治療の選択肢

妊娠女性における VTE に関しては、患者の VTE 既往の有無・血栓性素因の有無などなどによりリスクレベルが分類された上で、低分子量ヘパリン (LMWH) や未分画ヘパリン (UFH) による予防が諸外国の各種ガイドラインにて推奨されている [5-11]。日本においても抗凝固薬による予防がガイドラインにて推奨されているが、保険適用を考慮し、UFH のみが投与薬剤として掲載されている [12]。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 [13,14]。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ている [15]。

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 [16-19] :

- ▶ 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。
- ▶ 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。
- ▶ 骨粗鬆症発症を促進する可能性の減少。
- ▶ 皮下注射後のバイオアベイラビリティの増加。
- ▶ 半減期の延長により 1 日 1 回投与が可能。
- ▶ 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全く不要。

(3) 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。

	<p>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：</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 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。 <p>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 [16,17,20-23]。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 [24]、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 [5-11]。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、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>以上のことから、妊娠女性の VTE 予防に対するエノキサパリンの使用は、医療上有益であると考えられる。</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)</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"> <tr> <td data-bbox="411 1917 507 1962"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1917 1375 1962">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 data-bbox="411 1962 507 2007">米国</td> <td data-bbox="507 1962 762 2007">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1962 1375 2007">承認なし</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）
	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						

容を記載する。)		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[5]	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	7.2.2. VTE エピソードが妊娠またはエストロゲンに関連するものである場合、 <u>分娩前に、定期的なケアよりもむしろ、臨床的観察あるいは抗凝固療法（予防用量の LMWH/UFH か、中用量の LMWH/UFH）を行い、分娩後も予防を行うことを推奨する（グレード 2C）。</u> 7.2.3. VTE エピソードが 1 回あり、血栓性素因はなく、長期の抗凝固療法を受けていない妊娠女性では、定期的なケアや用量調節抗凝固薬よりもむしろ、 <u>「予防用量の LMWH/UFH」、「中用量の LMWH/UFH」、「妊娠中の臨床的観察と分娩後の抗凝固療法」のいずれかを推奨</u>	

		<p>する（グレード 1C）。</p> <p>7.2.4. VTE エピソードが 1 回あり、血栓性素因を有し、長期の抗凝固療法を受けていない妊娠女性では、定期的なケアや用量調節抗凝固薬よりもむしろ、<u>「分娩前の予防用量の LMWH/UFH あるいは中用量の LMWH/UFH」</u> あるいは「妊娠中の臨床的観察と分娩後の抗凝固療法」に加え、分娩後の抗凝固療法の実施を推奨する（グレード 1C）。</p> <p>7.2.5. VTE エピソードが 1 回あり、強い血栓性素因（アンチトロンビン欠損症、抗リン脂質抗体が継続して陽性、プロトロンビン G20210A と第 V 因子 Leiden の複合ヘテロ接合体 など）を有し、長期の抗凝固療法を受けていない妊娠女性では、分娩後の血栓予防に加え、定期的なケアよりもむしろ、<u>「分娩前に予防用量あるいは中用量の LMWH/UFH の投与を推奨する」</u>（グレード 2C）。</p> <p>7.2.6. 複数回（2 回以上）の VTE エピソードを有し、長期の抗凝固療法を受けていない妊娠女性には、<u>「分娩前に予防用量・中用量あるいは用量調整 LMWH/UFH を投与し、分娩後には臨床的観察よりも抗凝固療法を実施することを推奨する」</u>（グレード 2C）。</p> <p>7.2.7. VTE の既往のために長期の抗凝固療法を受けている妊娠女性には、<u>「妊娠期間中には LMWH/UFH（用量調整 LMWH/UFH あるいは、75% 用量調整または中用量の LMWH）を投与し、分娩後には長期抗凝固療法を再開することを推奨する」</u>（グレード 1C）。</p>
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	
	<p>ガイドライ ンの根拠論 文</p>	<p>Pettila V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated with thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. <i>Thromb Haemost</i> 2002; 87:182-186</p> <p>Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, et al. on behalf of the Thromboprophylaxis in Pregnancy Advisory Group. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2004; 191:1296-1303</p>
	<p>備考</p>	<p>妊婦禁忌記載なし</p>
<p>欧 州</p>	<p>ガイドラ イン名</p>	<p>ICS ガイドライン[6]</p>

	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>エストロゲンに関連する (妊娠あるいは経口避妊薬) VTEの既往を有する、あるいは肥満などの付加的なリスク因子を有する女性は、妊娠後できるだけ早期に LMWHでの血栓予防を開始すべきである (グレードC)。</p> <p>VTEの既往と血栓性素因を併せ持つ女性は、<u>出産前から出産後6週までの間はLMWHによる血栓予防を行うべきである (グレードB)</u>。</p> <p>VTE予防のために長期の抗凝固療法を受けているあるいはアンチトロンビン欠損症の女性は妊娠期間中の血栓リスクが高い(30%)。ビタミンKの投与を受けている女性は、妊娠6-12週におけるビタミンKによる胎芽病のリスクがあるため、<u>妊娠が確定し次第LMWHに変更することが推奨される</u>。いずれの場合にもLMWHの投与量はVTEの治療用量を用いる (グレードB)。</p> <p>VTEの既往があり、血栓性素因 (プロテインC欠損症、第V因子Leiden、プロトロンビン20210A あるいはプロテインS欠損症) を有する女性は、<u>妊娠初期からLMWH (通常体重の女性で、エノキサパリン40mg/日、ダルテパリン5000IU/日、あるいはチンザパリン4500IU/日) の投与を受けるべきである (グレードC)</u>。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>LequrcqJ et al. Venous thromboembolism during pregnancy. a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. BJOG2001;108:1134-40</p>
	<p>備考</p>	<p>妊婦禁忌記載なし</p>
<p>英国</p>	<p>ガイドライン名</p>	<p>NICE ガイドライン [7]</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>(1) 手術の予定はないが通院中で下記のリスク因子を1つ以上有する妊娠女性あるいは出産後6週間以内の女性については、<u>LMWH (腎不全患者にはUFH) によるVTE予防を検討する</u>。</p> <p>運動が極端に制限された状態が3日以上継続する場合、活動性癌あるいは癌治療を受けている場合、35歳以上、救急救命診療の受診、脱水状態、過剰な失血あるいは輸血、血栓性素因、肥満 (妊娠前あるい</p>

		<p>は妊娠初期にBMI 30kg/m²以上)、1つ以上の内科合併症(心疾患、代謝/内分泌/呼吸器の病変、急性感染症、炎症性疾患など)、本人あるいは1親等以内の親戚のVTEの既往、妊娠関連リスク因子(卵巣過刺激、妊娠悪阻、多胎妊娠、妊娠高血圧症 など)、静脈炎を伴う静脈瘤</p> <p>(2) 妊娠女性あるいは出産後6週間以内の女性で、手術施行女性(帝王切開を含む)に対しては、理学的予防法とLMWH(または腎不全患者にはUFH)の併用によるVTE予防を検討する。</p> <p>(3) リスクベネフィットを評価し、妊娠中と出産後のVTE予防に関する知識を有する医療関係者と患者とが一緒に検討した後に、<u>妊娠女性あるいは出産後6週間以内の女性に対して、VTE予防のために理学的予防法あるいは抗凝固療法を実施する</u>。予防開始時期と中止時期は出血リスクが□小限になるように計画する。</p>
	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	Rashid ST, Thursz MR, Razvi NA et al. (2005) Venous thromboprophylaxis in UK medical inpatients. Journal of the Royal Society of Medicine 98 (11): 507-12
	備考	妊婦禁忌記載なし
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	Anticoagulation in pregnancy and the puerperium [8] <i>A Working Group on behalf of the Obstetric Medicine Group of Australasia</i>
		効能・効	妊娠女性の急性期血栓の管理には、より半減期が短く

	<p>果 (または 効能・効果 に関連の ある記載 箇所)</p>	<p>中和剤プロタミンがある UFH が重要と考えられる場合 以外は、治療用量の LMWH を投与する。</p> <p>予防用量の LMWH は妊娠女性における反復する血栓 のリスクを減少させることができる。投与量・方法は VTE の既往、家族歴、リスク因子の存在、先天性・後天 性血栓性素因により調整する。</p>
<p>用法・用 量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)</p>		
<p>ガイドラ インの根 拠論文</p>	<p>Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. <i>Lancet</i> 1999; 353: 1258-1265.</p> <p>Toglia M, Weg J. Current concepts: venous thromboembolism during pregnancy. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335: 108-114.</p> <p>Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. <i>N Engl J Med</i> 1997; 336: 1506-1511.</p>	
<p>備考</p>	<p>妊婦禁忌記載なし</p>	

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>
 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. "Pregnancy"[MeSH] AND "venous thromboembolism"[MeSH] AND "enoxaparin"[MeSH]

Limits: Controlled Trial, Humans

Result 7

<海外における臨床試験等>

1) 妊娠期間中にエノキサパリンを投与された女性の後ろ向き研究[25]

データ: 1988年~1997年までのフランスの55の周産期センターにおける604例624件の妊娠データを分析した。VTEの既往のある患者は29.8%でそのうち血栓性素因が明らかだったのが15.2%であった。

方法: それぞれの妊娠において適応症、投与用法用量、投与結果について報告された。研究スタッフが評価したケースレコードから情報は入手され、独立した学術委員会にて分析された。評価項目は、母体・新生児の有害事象、致死的な有害事象、妊娠の転帰、そしてVTEの発生率であった。

結果：

49 例の急性期症状の治療と、574 例の血栓予防にエノキサパリンは投与された。妊娠中に母体の重篤な出血が 11 例に生じた (1.8%)。1 例はエノキサパリンに関連していると考えられたが、9 例は出産時の出血で、全ての症例でエノキサパリンとの関連性は否定された (1.4%)。母体の血小板減少症が 10 例に報告された (1.6%)。そのうち 2 例は重篤であったが、エノキサパリンとの関連性は否定された。また、8 例の妊娠は死産であった(1.1%)。693 例の生児出生のうち、17 例に深刻な先天性異常が (2.5%)、10 例に新生児出血が(1.4%)認められた。致死性的あるいは新生児の有害事象で、エノキサパリンと関連性があると考えられるものはなかった。8 例に VTE 症状が報告された (1.3%)。

結果：本研究における有害事象の発生は、患者群のリスクの高さにより説明されうるものであった。エノキサパリンの妊娠女性への投与は忍容性が高いと考えられた。 .

<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) メタ・アナリシスの報告：なし

2) コクランレビュー (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>) : Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and early postnatal period
Published online:12 may 2010

(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) recommended option と記されている。 **Thromboembolic disorders. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al (eds): Williams Obstetrics, 22nd ed. , 2005 ,p1077 MacGraw-Hill, New York**

<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) 米国胸部疾患学会(ACCP)ガイドライン第 8 版[5]

7.2.2. VTE エピソードが妊娠またはエストロゲンに関連するものである場合、定期的なケアよりもむしろ、臨床的観察あるいは抗凝固療法 (予防用量の LMWH/UFH か、中用量の LMWH/UFH) を分娩前に行い、分娩後にも予防を行うことを推奨する (グレード 2C)。

7.2.3. VTE エピソードが 1 回あり、血栓性素因はなく、長期の抗凝固療法設けていない妊娠女性では、定期的なケアや用量調節抗凝固薬よりもむしろ、「予防用量の LMWH/UFH」、「中用量の LMWH/UFH」、「妊娠中の臨床的観察と分娩後の抗凝固療法」のいずれかを推

奨する（グレード1C）。

7.2.4. VTE エピソードが1回あり、血栓性素因を有し、長期の抗凝固療法を受けていない妊娠女性では、定期的なケアや用量調節抗凝固薬よりもむしろ、「分娩前の予防用量のLMWH/UFHあるいは中用量のLMWH/UFH」あるいは「妊娠中の臨床的観察と分娩後の抗凝固療法」に加え、分娩後の抗凝固療法の実施を推奨する（グレード1C）。

7.2.5. VTE エピソードが1回あり、強い血栓性素因（アンチトロンビン欠損症、抗リン脂質抗体が継続して陽性、プロトロンビン G20210A と第V因子 Leiden の複合ヘテロ接合体など）を有し、長期の抗凝固療法を受けていない妊娠女性では、分娩後の血栓予防に加え、定期的なケアよりもむしろ、分娩前にも予防用量あるいは中用量のLMWH/UFHの投与を推奨する（グレード2C）。

7.2.6. 複数回（2回以上）のVTEエピソードを有し、長期の抗凝固療法を受けていない妊娠女性には、分娩前に予防用量・中用量あるいは用量調整LMWH/UFHを投与し、分娩後には臨床的観察よりも抗凝固療法を実施することを推奨する（グレード2C）。

7.2.7. VTEの既往のために長期の抗凝固療法を受けている妊娠女性には、妊娠期間中にはLMWH/UFH（用量調整LMWH/UFHあるいは、75%用量調整または中用量のLMWH）を投与し、分娩後には長期抗凝固療法を再開することを推奨する（グレード1C）。

2) ICS ガイドライン[6]

エストロゲンに関連する（妊娠あるいは経口避妊薬）のVTEの既往を有する、あるいは肥満などの付加的なリスク因子を有する女性は、妊娠後できるだけ早期にLMWHでの血栓予防を開始するべきである（グレードC）。

VTEの既往と血栓性素因を併せ持つ女性は、出産前から出産後6週までの間はLMWHで血栓予防を行うべきである（グレードB）。

VTE予防のために長期の抗凝固療法を受けているあるいはアンチトロンビン欠損症の女性は妊娠期間中の血栓リスクが高い(30%)。ビタミンKの投与を受けている女性は、妊娠6-12週におけるビタミンKによる胎芽病のリスクがあるため、妊娠が確定し次第LMWHに変更することが推奨される。いずれの場合にもLMWHの投与量はVTEの治療用量を用いる（グレードB）。

VTEの既往があり、血栓性素因（プロテインC欠損症、第V因子 Leiden、プロトロンビン 20210A あるいはプロテインS欠損症）を有する女性は、妊娠初期からLMWH（通常体重の女性で、エノキサパリン 40mg/日、ダルテパリン 5000IU/日、あるいはチンザパリン 4500IU/日）の投与を受けるべきである（グレードC）。

3) NICE ガイドライン [7]

(1) 手術の予定はないが通院中で下記のリスク因子を1つ以上有する妊娠女性あるいは出産後6週間以内の女性については、LMWH（腎不全患者にはUFH）によるVTE予防を検討する。

運動が極端に制限された状態が3日以上継続する場合、活動性癌あるいは癌治療を受けている場合、35歳以上、救急救命診療の受診、脱水状態、過剰な失血あるいは輸血、血栓性素因、肥満（妊娠前あるいは妊娠初期にBMI 30kg/m²以上）、1つ以上の内科合併症（心疾患、代謝/内分泌/呼吸器の病変、急性感染症、炎症性疾患など）、本人あるいは1親等以内の親戚のVTEの既往、妊娠関連リスク因子（卵巣過刺激、妊娠悪阻、

多胎妊娠、妊娠高血圧症 など)、静脈炎を伴う静脈瘤

(2) 妊娠女性あるいは出産後6週間以内の女性で、手術施行女性（帝王切開を含む）に対しては、理学的予防法とLMWH（または腎不全患者にはUFH）の併用によるVTE予防を検討する。

(3) リスクベネフィットを評価し、妊娠中と出産後のVTE予防に関する知識を有する医療関係者と患者とが一緒に検討した後に、妊娠女性あるいは出産後6週間以内の女性に対して、VTE予防のために理学的予防法あるいは抗凝固療法を実施する。予防開始時期と中止時期は出血リスクが最小限になるように計画する。

4) (豪州ガイドライン) Anticoagulation in pregnancy and the puerperium [8]

妊娠女性の急性期血栓の管理には、より半減期が短く中和剤プロタミンがあるUFHが重要と考えられる場合以外は、治療用量のLMWHを投与する。

予防用量のLMWHは妊娠女性における反復する血栓のリスクを減少させることができる。投与量・方法はVTEの既往、家族歴、リスク因子の存在、先天性・後天性血栓性素因により調整する。

<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[12]

静脈血栓塞栓症の家族歴・既往歴，抗リン脂質抗体陽性，肥満・高齢妊娠等の帝王切開術後，長期安静臥床（重症妊娠悪阻，卵巣過剰刺激症候群，切迫流産，重症妊娠中毒症，前置胎盤，多胎妊娠などによる），常位胎盤早期剥離の既往，著明な下肢静脈瘤などは，高リスク妊婦と考えられる。

合併症その他で長期にわたり安静臥床する妊婦に対しては，ベッド上での下肢の運動を積極的に勧めるが，絶対安静で極力運動を制限せざるを得ない場合は弾性ストッキング着用あるいは間欠的空気圧迫法を行う。

長期安静臥床後に帝王切開を行う場合には，術前に静脈血栓塞栓症のスクリーニングを考慮する。

静脈血栓塞栓症の既往およ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。未分画ヘパリン5,000単位皮下注射を1日2回行う。ワルファリンは催奇形性のため，妊娠中は原則として投与しない方がよい。分娩に際しては，陣痛が発来したら一旦未分画ヘパリンを中止し，分娩後止血を確認後できるだけ早期に未分画ヘパリンを再開し，引き続きワルファリンに切り換える。

産科領域における静脈血栓塞栓症予防のガイドライン

リスクレベル	疾患等	予防法
低リスク	正常分娩	早期離床および積極的運動
中リスク	帝王切開術（高リスク以外）	弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法

高リスク	高齢肥満妊婦の帝王切開術 (静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある) 経膈分娩	間欠的空気圧迫法あるいは低用量□分画ヘパリン
最高リスク	(静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある) 帝王切開術	(低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用) あるいは (低用量未分画ヘパリンと弾□ストッキングの併用)

(低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用) や (低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用) の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンを選択してもよい。

血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症など。後天性素因として抗リン脂質抗体症候群など。

BMI、年齢、合併症等の他の危険因子により、全体のリスクを上げる必要がある。

BMI : body mass index

(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)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

産科的塞栓症を原因とする妊産婦死亡の割合は、出産 10 万件に対し 1.1 であり、VTE が妊産婦死亡の主な原因の 1 つとなっている。妊娠女性における VTE に関しては、患者の VTE 既往の有無・血栓性素因の有無などによりリスクレベルが分類された上で、LMWH や UFH による予防が諸外国の各種ガイドラインにて推奨されている。日本においても抗凝固薬による予防がガイドラインにて推奨されているが、保険適用を考慮し、UFH のみが投与薬剤として掲載されている。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。低分子量ヘパリンであるエノキサパリンはガイドラインでも使用が推奨され、妊婦に対する臨床経験も豊富な薬剤である。また投与期間の長い妊娠女性に対しても比較的簡便な皮下注規格を有していることから、VTE 発症リスクの高い妊娠女性に対する VTE 発症抑制に対する本剤の使用を要望する。

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. The National Institute for Clinical Excellence, Scottish Executive Health Department and Department of Health, Social Services and Public Safety: Northern Ireland. Confidential Enquires into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: TSO, 2001. Available at <http://www.cemach.org.uk/publications/CEMDreports/cemdrpt.pdf> Accessed July 2003
2. 厚生労働省：諸外国の妊産婦死亡率 2005
<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/data18k/2-19.xls>
3. 厚生労働省：妊産婦死亡数，妊産婦死亡率． 2005
<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/data18k/2-18.xls>
4. 小林隆夫，中林正雄，石川睦男ほか：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
5. 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
6. Nicolaides A, Breddin K, Carpentier P, Coccheri S, Conard J, De Stefano V, Elkoofy N, Gerotziapas 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
7. <http://guidance.nice.org.uk/CG92> Accessed on August 24, 2011
8. 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
http://www.mja.com.au/public/issues/175_05_030901/omga/omga.html Accessed on August 24, 2011
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2007) Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. In: Green-top Guideline No. 28.
10. 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
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2002) Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline. In, Edinburgh, UK, p 30-34
12. 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 Int. Ltd.,東京, 2004
13. Nelson-Piercy C (1998) Heparin-induced osteoporosis. Scand J Rheumatol Suppl 107:68-71
14. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR (2002) Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. Lupus 11:680-682
15. 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
16. 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
17. Borg JY (1996) Can low molecular weight heparin be used in pregnant women? Ann Med Interne (Paris) 147 Suppl 1:45-47
18. Nelson-Piercy C (1995) Low-molecular-weight heparin for prophylaxis of thromboembolic disease during pregnancy. Curr Obstet Med 3:147-158
19. Greer IA (2006) Anticoagulants in pregnancy. J Thromb Thrombolysis 21:57-65

20. Greer IA (1998) The special case of venous thromboembolism in pregnancy. *Haemostasis* 28 Suppl 3:22-34
21. Nelson-Piercy C (1996) Obstetric thromboprophylaxis. *Br J Hosp Med* 55:404-408
22. Tolia MR, Weg JG (1996) Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 335:108-114
23. Ginsberg JS, Hirsh J (1998) Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 114:524S-530S
24. Greer IA (1999) Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 353:1258-1265
25. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*. 2001 Nov;108(11):1134-40