

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-95
	成分名 (一般名)	ダルテパリン
	販売名	フラグミン
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <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。)	担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症 (がん関連静脈血栓塞栓症：Cancer associated venous thrombosis: CAVT)
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	① 発症後30日間：200 IU/kg 1日1回皮下注。なお、一日投与総量として18,000 IUを超えないこと。 ② 発症後2-6ヵ月：150 IU/kg 1日1回皮下注。なお、一日投与総量として18,000 IUを超えないこと。 プレフィルドシリンジを使用する場合、下記の表に従った一日用量で投与を行うこと。 静脈血栓塞栓症発症後1か月間： 体重 (kg)：1日1回の用量 (国際単位) 56以下：10,000 IU 57-68：12,500 IU 69-82：15,000 IU 83以上：18,000 IU

		<p>静脈血栓塞栓症発症後 2 - 6 か月間： 体重 (kg)：1 日 1 回の用量 (国際単位)</p> <p>56 以下：7,500 IU 57-68：10,000 IU 69-82：12,500 IU 83-98：15,000 IU 99 以上：18,000 IU</p> <p>使用上の注意</p> <p>① 本製剤は部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 検査のモニタリングは不要であり、十分な説明の上長期在宅自己投与が可能である。</p> <p>② 腎機能低下症例の注意点：重度の腎機能障害患者 (Cockcroft-Gault 式によるクレアチンクリアランス < 30 mL/分) では、抗 Xa 値をモニタリングして、適切なフラグミン用量を決定すること。</p> <p>③ 減量規定：血小板数により下記の対応を行う。 50000-100000/mm³：至適用量から 2500 IU/日あるいは 1 規格を減量し投薬する。 (血小板数 100000/mm³ へ回復するまで) 50000/mm³ 以下：休薬 (100000/mm³ 以上に回復するまで)</p>
	備 考	<p>(特記事項等)</p> <p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)		<p>約 _____ 人 <推定方法></p> <p>要望書 IV-95 に記載されているように、希少疾病には該当しない。</p>

<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <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) </p>
<p>意思 企業としての開発の</p>	<p> <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) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について(6) 上記の(1) から(5) を踏まえた要望の妥当性について」参照。 </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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

要望書 IV-95 を参照。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

2011年に日本臨床腫瘍学会より「担がん患者に生じた深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）」の効能・効果について、低分子ヘパリン（LMWH）であるダルテパリン^{企業1)} およびエノキサパリン^{企業2)} への未承認薬・適応外薬の要望が提出された。これらの要望について2015年10月14日に開催された第25回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（未承認薬・適応外薬検討会議）において、医療上の有用性についての該当性が検討された。その結果いずれの要望についても、本邦ではDVTおよびPEに対して、既承認薬の未分画ヘパリン(UFH)、フォンダパリヌクス、ワルファリンおよび新規経口抗凝固薬（DOAC）であるエドキサバンによる治療が可能であること、および本邦におけるダルテパリンの既承認の投与経路は静脈内投与のみであり、要望された投与経路である皮下投与により本剤を投与した際に、日本人において有効性および安全性が期待できることを示すエビデンスは提示されていないことから、2015年の当時に医療上の必要性が高いとまでは言えず、「ア」～「ウ」のいずれにも該当しないと判断された^{企業3)}。

要望書 IV-95 に記載されているように、がん患者の高齢化や予後の改善に伴うがん治療の長期化、および血栓症を多く合併するがん治療の出現に関連してCAVTの頻度は増加しているものの、とりわけ特定の疾患や特別な患者集団においては、重要な治療の選択について大部分が明らかにされているとは言えない。また、要望書 IV-95 に記載されているように、海外のガイドラインではダルテパリンが標準的な治療の1つとされている。一方で3.(6)項に詳細を記載したように、前回の要望が評価された未承認薬・適応外薬検討会議以降、DOACの臨床的有用性を示すエビデンスが国内外で蓄積されてきており、2017年に改定された日本循環器学会のガイドライン^{要望14)}にはダルテパリン以外に複数の代替治療の記載がある。また、日本人でダルテパリンを皮下投与した臨床試験成績は得られておらず、CAVTの治療に係る内的・外的民族的要因がダルテパリンの日本人における有効性・安全性に与える影響について評価されていない。これらの状況を踏まえて、今回の要望について「エ 上記の基準に該当しない」に分類されると考えられる。

備考	
----	--

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

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。)	<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 か国での承認内容]		
	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		
欧米等 6 か国での標準的使用状況	<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]		

<p>(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、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	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	
		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>

<海外における臨床試験等>

要望書 IV-95 の 3. (1) 項に記載されている文献検索（2020 年 2 月 3 日に実施）以降に、国内外でがん患者におけるダルテパリンによる VTE の治療に係る無作為化試験の報告を Scopus[®] のデータベースにより新たに検索¹した（2021 年 11 月 15 日時点）。要望書 IV-95 の記載以降で、新たに無作為化比較試験が実施された報告は認めなかったが、CARAVAGGIO 試験^{要望 20)} のデータを用いた事後解析の報告を本項の以下に、メタ・アナリシスの報告は「3. (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項に示す。

CARAVAGGIO 試験^{要望 20)} :

CAVT 症例に対し DOAC（アピキサバン）と LMWH（ダルテパリン）のがん患者急性近位深部静脈血栓症および/または肺塞栓症の治療において、直接比較を治験責任医師主導、多国籍、前向き、無作為化、盲検エンドポイント評価（PROBE）を伴う非盲検、非劣性臨床試験で連続した患者をランダム化し検討した。

（要望書 IV-95, 36 頁 CARAVAGGIO 研究「目的」転記）

1) Verso M, Munoz A, Bauersachs R, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. Eur J Cancer 2021;148:371-81.^{企業 4)}

【要約】

CARAVAGGIO 試験のデータを用い、アピキサバンまたはダルテパリンを無作為に投与された CAVT 患者に抗がん剤を併用投与した時の再発性 VTE、大出血および死亡に対する影響を評価した。

アピキサバン群の 58.3% (336 例) とダルテパリン群の 57.3% (332 例) に抗がん剤が併用投与された。アピキサバン群では、再発性 VTE が抗がん剤投与患者および非投与患者で、それぞれ 20 例 (6.0%) および 12 例 (5.0%) [ハザード比 (95%信頼区間) : 1.14 (0.55, 2.38)] に、大出血はそれぞれ 12 例 (3.6%) および 10 例 (4.2%) [ハザード比 : 0.79 (0.34, 1.82)] に、死亡はそれぞれ 74 例 (22.0%) および 61 例 (25.4%) [ハザード比: 0.71 (0.51, 1.00)] に発生した。ダルテパリン群では、再発性 VTE は抗がん剤投与患者と非投与患者で、それぞれ 24 例 (7.2%) および 22 例 (8.9%) [ハザード比: 0.71 (0.40, 1.28)] に、大出血はそれぞれ 16 例 (4.8%) および 7 例 (2.8%) [ハザード比: 1.78 (0.66, 4.79)] に、死亡はそれぞれ 87 例 (26.2%) および 66 例 (26.7%) [ハザード比: 0.85 (0.62, 1.18)] に発生し

¹ 検索式: (TITLE-ABS-KEY (dalteparin W/16 vte OR "venous thromboembolism" OR thrombosis OR embolism OR cat) AND TITLE-ABS-KEY (cancer) AND TITLE-ABS-KEY (randomized OR controlled) AND LANGUAGE (english OR japanese)) AND PUBYEAR > 2019

た。

アピキサバンとダルテパリンの有効性及び安全性の比較で、抗がん剤投与患者と非投与患者に違いはみられなかった。P 糖蛋白質や CYP3A4 阻害剤または誘導剤では、再発性 VTE、大出血または死亡への影響は観察されなかった。

抗がん剤の併用投与は、アピキサバンまたはダルテパリン投与をされた CAVT 患者の VTE 再発または大出血のリスクに影響を与えなかった。これは、抗がん剤投与中の CAVT 患者にアピキサバンが投与可能であることを示唆している。

- 2) Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616-24.^{企業 5)}

【要約】

CARAVAGGIO 試験のデータを用い、出血部位、関連するがんの部位、臨床所見、および大出血の経過を評価した。

本解析は安全性解析対象集団で実施した。出血イベントおよび大出血の重症度は、事前に規定した基準を用いて、薬剤割り付け結果を盲検化された委員会が判定した。

大出血は、アピキサバン群 576 例中 22 例 (3.8%) およびダルテパリン群 579 例中 23 例 (4.0%) に発生した。大出血の部位およびがん種の分布は、2つの投与群間で類似していた。消化管がん患者では、各投与群の 9 例に大出血が発生した。大出血の臨床所見は、アピキサバン群 6 例およびダルテパリン群 5 例で重度または致死的であり、臨床経過はアピキサバン群 5 例およびダルテパリン群 7 例で重度であった。

アピキサバンは、CAVT 患者の治療において低分子量ヘパリンに対する安全な代替薬である。アピキサバンを投与した患者 (消化管がんを含む) において、過度の消化管出血は認められなかった。

- 3) Agnelli G, Muñoz A, Franco L, et al. Apixaban and Dalteparin for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Different Sites of Cancer. *Thromb Haemost* 2021 Sep 16. doi: 10.1055/s-0041-1735194. Online ahead of print.^{企業 6)}

【要約】

CARAVAGGIO 試験のデータを用い、がんの部位ごとの VTE 再発率と大出血、および相対的な有効性及び安全性を評価した。

原発がんの部位は、消化管 375 例 (32.5%)、肺 200 例 (17.3%)、乳房 155 例 (13.4%)、泌尿生殖器 139 例 (12%)、婦人科 119 例 (10.3%) および血液 85 例 (7.4%) であった。がんの部位ごとの VTE 再発率は、婦人科 10.9%、消化管 8.8%、泌尿生殖器 6.5%、肺 5.5% で、その他の部位ではより低かった。大出血の発生率は、泌尿生殖器 7.2%、消化管 4.8% で、その他の部位ではそれよりも低かった。VTE 再発のアピキサバンによる絶対リスク減少率は、婦人科 11.9%、肺 5.5%、泌尿生殖器 3.7% および消化管 0.6% であったが、統計的に有意なリスク差はなかった。がんの部位ごとの大出血の発生率は、アピキサバン群およびダルテパリン群で同程度であった。

VTE の再発は消化管および婦人科がん患者で多く認められ、大出血は泌尿生殖器および消化管がん患者で多く認められた。経口投与可能なアピキサバンは、広範囲の CAVT 患者の治療において、皮下投与を要するダルテパリンに対して適切な経口剤の代替品である。婦人科および血液がんを含むいくつかの種類のがん患者では、より多くのデータが必要である。がん関連血栓症は多様で治療の難しい病態であり、この分野の知見は絶えず発展しているため、臨床医は、継続的な研究とより個別化されたアプローチを必要とすることを考慮すべきである。

<日本における臨床試験等※>

国内のがん患者におけるダルテパリンによる VTE の治療に係る報告を Scopus®のデータベースにより検索²したが、無作為化比較試験の報告は認められなかった（2021年12月6日時点）。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Yan YD, Ding Z, Pan MM, et al. Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Cancer and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Trade-Off Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:586020.^{企業 7)}

【要約】

CAVT 患者における DOAC の Net clinical benefit (NCB) を評価するために、系統的レビューおよびトレードオフ解析を実施した。

2020年5月15日までに PubMed, EMBASE, Cochrane Library, および ClinicalTrials.gov に掲載された無作為化比較試験で、CAVT 患者を対象に DOAC と LMWH を比較し、再発性 VTE, 大出血, または臨床的に重要な出血イベントを主要評価項目としたものが含まれた。相対リスクおよび 95%信頼区間は変量効果モデルを用いて算出した。累積順位曲線下面積 (SUCRA 値) を算出し、NCB を推定するためのトレードオフ解析を実施した。

全体で 2,894 例の患者を対象とした 4 つの無作為化比較試験 (ADAM VTE, Caravaggio, Hokusai VTE, SELECT-D) が解析の対象となった。DOAC はダルテパリンよりも VTE 再発リスクを減少させ [相対リスク (95%信頼区間): 0.62 (0.44, 0.87)], 大出血のリスクに明らかな差は認められず [相対リスク: 1.33 (0.84, 2.11)], 臨床的に重要な出血リスクを増加させた [相対リスク: 1.45 (1.05, 1.99)]。再発性 VTE および大出血については、個々の抗凝固薬の間で有意差は認められなかった。主要評価項目に対する各抗凝固薬の累積順位 (SUCRA 値) は、VTE 再発抑制ではエドキサバン (69.2) がダルテパリン (60.7), およびリバーロキサバン (60.7), アピキサバン (25.5) と比較してより有効であった。大出血

² 検索式: (TITLE-ABS-KEY (dalteparin W/16 vte OR "venous thromboembolism" OR "venous thromboembolic event*" OR thrombosis OR embolism) AND TITLE-ABS-KEY (cancer) AND TITLE-ABS-KEY (randomized OR controlled OR *spective) AND LANGUAGE (english OR japanese) AND AFFILCOUNTRY (japan))

ではアピキサバンが最も高く (76.3), 次いでエドキサバン (66.4), ダルテパリン (28.8), リバーロキサバン (28.5) の順であった。同様の結果が臨床的に重要な出血イベントでも認められた。有効性および安全性の結果の両方に関して, DOAC, 特にエドキサバンは, ダルテパリンよりも NCB プロファイルが優れていることが示唆された。

DOAC は CAVT 患者におけるダルテパリンの安全で有効な代替療法であり, 中でもエドキサバンは良好なベネフィット・リスクバランスを提供するが, 直接比較試験がないため, 我々の所見を確認するためにさらなる検証が必要である。

- 2) Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2020;120(7):1128-36.^{企業 8)}

【要約】

CAVT 患者における DOAC と LMWH の有効性と安全性を評価するために, 最新のメタ・アナリシスを実施した。

2020 年 3 月 30 日まで MEDLINE, EMBASE, および CENTRAL (Cochrane Controlled Trials Registry) に掲載された, がん患者における VTE 治療薬として DOAC と LMWH を比較する無作為化比較試験を系統的に検索した。主要評価項目は, 6 ヶ月時点の再発性 VTE および大出血で, データを Mantel-Haenszel 法で併合し, 相対リスクと 95%信頼区間で比較した。

アピキサバン, エドキサバンまたはリバーロキサバンとダルテパリンを比較した 4 つの無作為化比較試験 [2,894 例 (ADAM VTE, Caravaggio, Hokusai VTE, SELECT-D)] が解析の対象となった。再発性 VTE は, DOAC 群 1,446 例中 75 例 (5.2%) および LMWH 群 1,448 例中 119 例 (8.2%) で発生した [相対リスク (95%信頼区間) : 0.62 (0.43, 0.91), I^2 : 30% (50%超は異質性大)]。大出血は, DOAC 群 62 例 (4.3%) および LMWH 群 48 例 (3.3%) で発生した [相対リスク: 1.31 (0.83, 2.08), I^2 : 23%]。

CAVT 患者では, DOAC は LMWH と比較して 6 ヶ月時点で大出血の可能性を有意に高くすることなく再発 VTE リスクを低減した。

- 3) Brandão GMS, Malgor RD, Vieceli T, et al. A network meta-analysis of direct factor Xa inhibitors for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Vascular* 2021 Apr 1;17085381211002726. Online ahead of print.^{企業 9)}

【要約】

CAVT 治療のために DOAC (アピキサバン, リバーロキサバン, およびエドキサバン) とダルテパリンを比較する無作為化比較試験のネットワークメタアナリシスを実施した。評価項目は, VTE 再発, 全死亡率, 無イベント生存率, 大出血, および臨床的に重要な非大出血 (CRNMB) を対象とした。分析はランダム効果モデルに基づき, ベイズマルコフ連鎖モンテカルロ法が間接比較に使用された。

2,894 例を含む 4 つの無作為化比較試験 (ADAM VTE, Caravaggio, Hokusai VTE, SELECT-D) が解析の対象となった。全体的なエビデンスの確実性は, すべての項目で中程度であった。

DOAC はダルテパリンと比較し、VTE リスクが低く [相対リスク (95%信頼区間) : 0.62 (0.44, 0.87), $p = 0.007$], 大出血のリスクは類似し [相対リスク: 1.33 (0.84, 2.11), $p = 0.23$], CRNMB リスクは高かった [相対リスク: 1.66 (1.08, 2.56), $p = 0.02$]。全死亡率および無イベント生存率のリスクは、それぞれ相対リスク: 0.99 (0.84, 1.16) および相対リスク: 1.03 (0.94, 1.13) と、グループ間で類似していた。アピキサバンは再発性 VTE (42.4%) および大出血 (62.3%) で第 1 位に、ダルテパリンは CRNMB (54.7%) で第 1 位に順位づけされた。リバーロキサバンは、全死亡率 (58.7%) を考慮すると最高位で、アピキサバンは無イベント生存率 (83.6%) で最高位であった。

DOAC は、ダルテパリンと比較して再発性 VTE リスクが低く、大出血リスクも類似しているが、この患者コホートがダルテパリンの代わりに DOAC で治療される場合、CRNMB リスクが高くなることが予想される。

- 4) Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC CardioOncol 2020;2(3):428-40.^{企業 10)}

【要約】

2007年9月1日から2020年3月31日までにPubMed, SCOPUS, Google Scholarに掲載された、急性VTEのがん患者を対象としDOACとダルテパリンを比較したすべての無作為化比較試験の系統解析を実施した。2名の治験責任医師が独立して試験選択とデータ抽出を行った。抽出データを記録し、すべての解析について統計ソフトウェアにエクスポートした (OpenMetaAnalyst)。

無作為化比較試験4試験 (2,907例) が解析の対象となった。DOACと比較し、VTE再発率はダルテパリン群で有意に高く [リスク比 (95%信頼区間): 1.55 (1.19, 2.03), $p = 0.001$]、臨床的に重要な非大出血 (CRNMB) の発生率はダルテパリン群で有意に低かった [リスク比: 0.68 (0.54, 0.86), $p = 0.001$]。CRNMBのリスクは主に消化管悪性腫瘍患者で認められた。大出血に関しては有意差は認められなかった [リスク比: 0.74 (0.52, 1.06), $p = 0.11$]。DOACは、重大な大出血のリスクを伴わないがん患者のVTE再発予防において、ダルテパリンに対し非劣性であったが、主に消化管悪性腫瘍患者ではダルテパリンに比べてCRNMBの発生率が高かった。

(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>

要望書に記載のない、または要望書以降に改訂されたガイドラインについて、LMWH および DOAC の記載に関わる点を以下に示す。

【American Association for Clinical Chemistry, American College of Clinical Pharmacy, International Society on Thrombosis and Haemostasis, and American Society of Health-System Pharmacists 2021】

Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2021;160(6):e545-e608.^{企業 11)}

【該当箇所抜粋】

初期治療

・ Recommendation 16

担がん患者における急性期 VTE (CAVT) では、初期治療および治療期において LMWH よりも DOAC (アピキサバン, エドキサバン, リバーロキサバン) が推奨される (強い推奨, エビデンスの確実性が中程度)。

備考: エドキサバンおよびリバーロキサバンは消化管がんに合併した CAVT 患者では LMWH よりも消化管からの大出血のリスクが高いが, アピキサバンはそうではない。アピキサバンまたは LMWH は消化管がん患者ではより好ましい選択肢の可能性がある。

【American Society of Hematology (ASH) 2021】

Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv 2021;5(4):927-74.^{企業 12)}

【該当箇所抜粋】

活動性がん患者における VTE の初期治療 (最初の 1 週間)

・ Recommendation 20

がん患者の VTE の初期治療には DOAC (アピキサバンまたはリバーロキサバン) または LMWH を推奨する。

[条件付き推奨, エビデンスの確実性が非常に低い]

・ Recommendation 21

がん患者の VTE の初期治療には UFH よりも LMWH を推奨する。

[強い推奨, エビデンスの確実性が中程度]

・ Recommendation 22

がん患者の VTE の初期治療にはフォンダパリヌクスよりも LMWH を推奨する。

[条件付き推奨, エビデンスの確実性が非常に低い]

活動性がん患者の短期治療 (最初の 3~6 ヶ月)

・ Recommendation 23

活動性がん患者の短期治療 (最初の 3~6 ヶ月) には LMWH よりも DOAC (アピキサ

バン，エドキサバンまたはリバーロキサバン）を推奨する。

[条件付き推奨，エビデンスの確実性が低い]

• Recommendation 24

活動性がん患者の短期治療（最初の3～6ヵ月）にはビタミンK拮抗薬よりもDOAC（アピキサバン，エドキサバンまたはリバーロキサバン）を推奨する。

[条件付き推奨，エビデンスの確実性が非常に低い]

• Recommendation 25

活動性がん患者の短期治療（最初の3～6ヵ月）にはビタミンK拮抗薬よりもLMWHを推奨する。

[条件付き推奨，エビデンスの確実性が中程度]

【European Society of Cardiology (ESC) 2019】

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41(4):543-603.^{企業13)}

【該当箇所抜粋】

2.2.1 2019年版で追加または改訂されたコンセプト

がん患者の肺塞栓症

エドキサバンまたはリバーロキサバンは，LMWHの代替薬とみなすべきである。消化管がん患者に対しては，NOAC（Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant）による出血リスクの増加に注意が必要である。

2.2.3 2019年版で追加された主な推奨事項

がん患者の肺塞栓症

消化管がん患者を除き，エドキサバンまたはリバーロキサバンはLMWHの代替薬とみなすべきである。[クラスIIa]

6.7 リスクが中等度または軽度の肺塞栓症における急性期治療に関する推奨事項

推奨事項	クラス	レベル
抗凝固療法の開始		
非経口抗凝固療法を開始する場合，大部分の患者ではUFHよりもLMWHまたはフォンダパリヌクスを推奨する。	I	A
肺塞栓症の患者に経口抗凝固薬を開始する場合，NOAC（アピキサバン，ダビガトラン，エドキサバンまたはリバーロキサバン）が適切であれば，ビタミンK拮抗薬よりもNOACが推奨される。	I	A
NOACは重度の腎機能障害，妊娠や授乳中，抗リン脂質抗体症候群の患者では推奨されない。	III	C

8.6 活動性がん患者における肺塞栓症後の抗凝固療法のレジメンおよび持続期間に関する

る推奨事項		
推奨事項	クラス	レベル
がん患者の肺塞栓症については、最初の6ヵ月間はビタミンK拮抗薬よりも体重で調整したLMWH皮下投与を考慮すべきである。	IIa	A
消化管がん患者を除き、エドキサバンは体重で調整された皮下LMWHの代替薬と考えるべきである。	IIa	B
消化管がん患者を除き、リバーロキサバンは体重で調整された皮下LMWHの代替薬と考えるべきである。	IIa	C

<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

3. (1) 項に記載した通り、国内でがん患者におけるダルテパリンによるVTEの治療に係る報告は認められなかった。一方で、国内で既にVTEの承認を得ているDOACで、担がん患者を含む臨床試験を6件認めた（Scopus®による検索³、2021年12月6日時点）ため、以下にその概略を示す。

1) Ogata M, Ama Y, Ogata T, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with active cancer. *In Vivo* 2021;35(5):2747-53.^{企業14)}

【要約】

単施設レトロスペクティブ研究（神戸市立医療センター中央市民病院）

2011年7月から2018年12月に静注用抗がん剤とDOAC（エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン）の両方を処方された活動性がん患者312例におけるDOACの安全性および有効性を検討した。

主な原発がん部位は、肺、胃、結腸直腸、血液、卵巣、および膵臓だった。50例（16%）は、臨床的に重要な出血のためにDOACを中止した。主要な出血イベントは18例（5.4%）で発生した。血栓は、評価可能な167例のうち144例（86%）で減少または消失した。特に、肺塞栓症は、50例中46例（92%）で減少または消失した。

我々の調査結果は、DOACがCAVTに対する従来の抗凝固療法と同程度の安全性と有効性を示す可能性があることを示唆している。DOACの安全性と有効性を明確にするため

³ 検索式: (((TITLE-ABS-KEY (edoxaban W/16 vte OR "venous thromboembolism" OR "venous thromboembolic event*" OR thrombosis OR embolism) OR TITLE-ABS-KEY (rivaroxaban W/16 vte OR "venous thromboembolism" OR "venous thromboembolic event*" OR thrombosis OR embolism) OR TITLE-ABS-KEY (apixaban W/16 vte OR "venous thromboembolism" OR "venous thromboembolic event*" OR thrombosis OR embolism))) AND (TITLE-ABS-KEY (randomized OR controlled OR *spective) AND TITLE-ABS-KEY (cancer W/16 vte OR "venous thromboembolism" OR "venous thromboembolic event*" OR thrombosis OR embolism) AND LANGUAGE (japanese OR english))) AND (AFFILCOUNTRY (japan))

に、さらなる試験が必要である。

- 2) Toshima H, Hisamatsu A, Kobayashi K, et al. Single-drug approach with edoxaban is effective for resolving non-acute cancer-associated venous thrombosis: A single-arm retrospective analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1711. 企業 15)

【要約】

単施設レトロスペクティブ研究（昭和大学江東豊洲病院）

2014年3月から2019年8月にエドキサバンを単剤処方された非急性CAVT患者32例を対象に、エドキサバンの有効性を評価した。主要評価項目は初回評価時の血栓消失率で、副次評価項目にはVTEの進行または再発、大出血、およびDダイマーの濃度が含まれた。血栓消失率は62.5%で、主要評価項目の帰無仮説（血栓消失率 \leq 32.0%、ヒストリカルコントロールのデータに基づき定義）は棄却された（ $p = 0.00038$ ）。再発性VTEおよび大出血はそれぞれ2例の患者に発生した。エドキサバンによる治療開始後、Dダイマー濃度に有意差が認められた（ $p = 0.00655$ ）。

我々は、CYP3A4の影響をほとんど受けない薬剤であるエドキサバンを用いた単剤アプローチが、非急性CAVTの潜在的な治療選択肢であることを示した。エドキサバンは、薬物相互作用を引き起こす可能性が低いいため、がんの外来治療の有望な選択肢になると確信している。

- 3) Ikeda S, Koga S, Yamagata Y, et al. Comparison of the effects of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on venous thromboembolism between patients with and without cancer. *J Cardiol* 2018;72(2):120-7. 企業 16)

【要約】

単施設レトロスペクティブ研究（長崎大学病院）

2014年9月から2016年9月にエドキサバンの投与を開始したVTE患者125例（うちCAVT患者61例）を対象に、患者背景、血栓量の変化、VTE再発、臨床的に重要な出血、および2017年2月までの転帰を調査した。

年齢、性別、体重、クレアチニンクリアランス、エドキサバンの投与期間などの患者背景は、非がん患者群（VTE群）とがん患者群（CAVT群）で同様であった。VTE群の37.5%およびCAVT群の55.7%は、エドキサバンの処方前に非経口抗凝固薬の処方はされていなかった。肺塞栓症の発生率も両群間で類似していた。血栓量は、少なくとも2回の画像検査を受けたVTE群の89.6%およびCAVT群の94.1%で減少（「改善」）または消失（「正常化」）していた。VTE再発率および臨床的に重要な出血は、両群間で有意差はなかった（それぞれ $p = 0.414$ および 0.516 ）。CAVT群の21例が死亡（うち17例の死因はがん）したが、VTE群に死亡例はなかった。

本研究は、VTEの治療に対するエドキサバンの有効性と安全性が、がん患者と非がん患者の間で同等であることを示した。エドキサバンは、日本人のCAVTの臨床的に有用な治療法である可能性がある。

4) Okumura Y, Fukuda I, Nakamura M, et al. A multicenter prospective observational cohort study to investigate the effectiveness and safety of rivaroxaban in Japanese venous thromboembolism patients (The J'xactly study). *Circ J* 2020;84(11):1912-21.^{企業 17)}

【要約】

多施設前向き観察コホート研究 (J'xactly 試験, 国内 152 施設)

2016 年 12 月から 2018 年 4 月に VTE の治療または予防のためにリバーロキサバンを処方された急性症候性または無症候性の DVT と, PE の患者 (DVT の合併を問わない) を対象に, リバーロキサバンの有効性 (主要評価項目: 症候性 VTE の再発または増悪) と安全性 (主要評価項目: 大出血) を検討した。

国内 152 施設で 1,039 例が登録され, 観察期間は 21.3 ヶ月 (中央値) であった (平均年齢: 68.0±14.7 歳, 平均体重: 60.3±14.1 kg, 女性: 59.0%, 活動性がん: 19.0%)。有効性および安全性の主要評価項目の患者年あたりの発生率 (%/例-年) は, 有効性 2.6%/例-年および安全性 2.9%/例-年であった。これらの結果に, DVT 患者および PE 患者の間で差はみられなかった [有効性: 2.6%/例-年および 2.5%/例-年 ($p = 0.810$), 安全性: 3.5%/例-年および 2.4%/例-年 ($p = 0.394$)]。症候性 VTE の再発または増悪, 急性冠症候群, 虚血性脳卒中, 全死亡, または主要な出血イベントを含む臨床的に重要な複合イベントの発生率は, 9.2%/例-年であった。多変量解析により, 男性, 低体重, 活動性のがん, 慢性の心疾患および肺疾患, ならびに脳卒中既往が, 臨床的に重要な複合イベントの独立した決定因子であることが明らかになった。

日本の臨床診療では, リバーロキサバンを用いた単剤アプローチが広範囲の VTE 患者にとって有益な治療法であることが示された。

5) Sunaga T, Shimizu T, Nakamura S, et al. Analysis of the risk factors associated with minor bleeding in patients with venous thromboembolism during treatment with direct oral anticoagulants. *Yakugaku Zasshi* 2019;139(3):461-7.^{企業 18)}

【要約】

単施設レトロスペクティブ研究 (昭和大学藤が丘病院)

2015 年 1 月から 2017 年 12 月に, VTE と診断され, 初回に DOAC (エドキサバン, リバーロキサバン, アピキサバン) を投与された 212 例を対象に, 小出血の危険因子を調査した。評価項目は, 小出血または軽微な出血の発生とし, ロジスティック回帰分析ステップワイズ法にて小出血発生に独立して寄与する有意な因子を抽出した。

212 例中 36 例 (17.0%) が小出血を経験し, 投与薬剤ごとの割合は, エドキサバン 15.7%, リバーロキサバン 0%, アピキサバン 21.3%であった。多変量解析では, 出血の既往または出血傾向 [オッズ比 (95%信頼区間): 6.083 (2.131, 17.364), $p = 0.001$] およびがん [オッズ比: 6.397 (2.858, 14.317), $p < 0.001$] は小出血と有意に関連していた。

本研究により, 3 ヶ月までにおける DOAC による VTE の出血評価を行い危険因子が明らかになった。この研究では, 出血の既往または出血傾向およびがんが, VTE 患者における DOAC 誘発性の小出血の最も重要な危険因子であった。今後は, これら因子を有する VTE 患者に対して DOAC 投与による小出血についての管理が重要である。

6) Hotta T, Tsubata Y, Hamai K, et al. Pharmacokinetics of edoxaban in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with venous thromboembolism. *Respir Investig* 2021;59(3):327-34. 企業 19)

【要約】

薬物動態試験 (Rising VTE/NEJ037 の付随研究)

本試験は、肺がん患者の VTE 発生率に関する観察研究 (Rising-VTE / NEJ037) の付随研究として、抗がん剤と安全に併用できる抗凝固薬の特定を目的とした。

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 単剤療法と VTE 治療を受けている 12 例が登録された。エドキサバンの初回投与後、時系列で血液サンプルを採取し、EGFR-TKI の投与後 8~15 日以内にさらにサンプルを採取した。エドキサバンの薬物動態 (PK) は、非コンパートメントモデルを使用して分析した。

1 日 1 回 30 mg を投与した 8 例でエドキサバン濃度が測定された。PK 分析では、EGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ、およびアファチニブ) の併用投与の前後で有意差はなく、エドキサバンの PK パラメーターは、EGFR-TKI 治療の影響を受けなかった。エドキサバンは、EGFR-TKI と組み合わせて使用した場合でも、出血のリスクを高めることなく、安定した VTE 治療を促進する可能性がある。

(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) 2011 年に日本臨床腫瘍学会より「担がん患者に生じた DVT, PE」の効能・効果について、LMWH であるダルテパリンおよびエノキサパリンへの未承認薬・適応外薬の要望が提出された 企業 1), 企業 2)。これらの要望について 2015 年 10 月 14 日に開催された第 25 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (未承認薬・適応外薬検討会議) において、医療上の有用性についての該当性が検討された。その結果、いずれの要望についても本邦では DVT および PE に対して、既承認薬の UFH, フォンダパリヌクス, ワルファリンおよび DOAC であるエドキサバンによる治療が可能であること、および本邦におけるダルテパリンの既承認の投与経路は静脈内投与のみであり、要望された投与経路である皮下投与により本剤を投与した際に、日本人において有効性および安全性が期待できることを示すエビデンスは提示されていないことから、医療上の必要性が高いとまでは言えないと判断された 企業 3)。

2) 2015 年には、DOAC であるエドキサバンに加えて、リバーロキサバン、アピキサバンも相次いで承認され、VTE の治療への使用が可能となった 要望 14), 企業 20), 企業 21)。その中で、エドキサバンには減量基準があり低体重あるいは腎機能低下、P 糖蛋白阻害効果を有する薬剤と併用する患者には減量投与が可能であり、リバーロキサバンは、錠剤をそのまま服用することが難しい場合を考慮し、細粒分包の承認を 2015 年に取得しており、DOAC が使用し得る患者背景は拡大してきている。アピキサバンについては、2021 年日本静脈

学会より「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症）の治療および再発抑制」の効能・効果について、新たな用法・用量として6ヵ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して5 mgに加えて2.5 mgの低用量で1日2回経口投与することも含めるために未承認薬・適応外薬の要望が提出されている^{企業 22)}。また、3. (5) 項に記載したように、国内でも担がん患者を対象にDOACを使用した臨床試験成績が報告されてきている。

3) 本邦において皮下投与可能な非経口抗凝固薬であるLMWHのエノキサパリン^{企業 23)}、および合成Xa阻害薬のフォンダパリヌクス^{企業 24)}は、下肢整形外科または腹部手術施行患者においてVTEの発症抑制の効能・効果で承認されている。さらにフォンダパリヌクスは、急性PEおよび急性DVTの治療の効能・効果でも承認されている^{企業 25)}。また、同じく皮下投与可能なUFHであるヘパリンカルシウム製剤は「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）の治療および予防」の効能・効果で承認されており^{企業 26)}、さらに2012年からは在宅自己注射での使用が保険適応となっている^{企業 27)}。

4) 日本循環器学会による「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）」^{要望 14)}において、VTEの治療選択肢として皮下投与可能なUFH、LMWH（本邦ではエノキサパリンのみ）およびフォンダパリヌクスが記載されており、経口抗凝固薬としてはDOACおよびワルファリンが記載されている。

上述の通り、前回の未承認薬・適応外薬検討会議で要望された効能・効果についてダルテパリンの医療上の必要性は高くはないと判断されており、それ以降2017年に改訂された日本循環器学会のガイドラインにおいてダルテパリン以外に複数の代替治療の記載がある。また、日本人でダルテパリンを皮下投与した臨床試験成績は得られていないため、CAVTの治療に係る内的・外的民族的要因がダルテパリンの日本人における有効性・安全性に与える影響については評価されていない。これらの状況を踏まえると要望された効能・効果の妥当性を説明することは非常に難しいと考えられる。

< 要望用法・用量について >

1) 上述の通り、本邦における本剤の既承認の投与経路は静脈内投与のみであり、ダルテパリンを要望された投与経路である皮下投与した際に、日本人における有効性・安全性が期待できることを示す臨床試験成績は得られていない。また、国内外における担がん患者の背景因子および治療法などの違いによって生じる内的・外的民族的要因が、日本人におけるダルテパリンの適切な用法・用量に与える影響についても明らかにされていない。そのため、要望された用法・用量の妥当性は明確ではないと考える。

< 臨床的位置づけについて >

1) 上述の通り、本邦におけるダルテパリンの既承認の投与経路は静脈内投与のみであり、要望された投与経路である皮下投与した際に、日本人における有効性・安全性が期待でき

ることを示す臨床試験成績は得られていない。

2) 本邦において要望された効能・効果について実臨床下にダルテパリンが使用された報告はない。一方で、日本循環器学会のガイドラインにおいては、VTE の治療選択肢として UFH, LMWH (本邦ではエノキサパリンのみ)、フォンダパリヌクス、DOAC またはワルファリンが記載されている。ダルテパリンの他に皮下投与可能な LMWH 製剤として、エノキサパリンが下肢整形外科または腹部手術施行患者における VTE の発症抑制の効能・効果で本邦において承認されている。

3) 医療現場および患者の視点に立つと、皮下投与製剤を VTE の外来長期管理において使用することが困難な場合もあると考えられる。Khorana らの報告^{企業 28)}によれば、ダルテパリンの皮下投与がガイドラインで推奨される米国においても、CAVT の診断から 3~6 ヶ月の時点で抗凝固療法が通常診療科において継続されていた割合は LMWH, ワルファリン, リバーロキサバン, フォンダパリヌクスでそれぞれ 13%, 32%, 30%, 14% であり、LMWH の継続率は低く、一方で最近 12 ヶ月のデータセットにおいては DOAC の使用割合が高くなってきていることが報告されている。また、ADAM VTE 試験での QOL assessment ではダルテパリンよりアピキサバンの方が良好であり、中止率はダルテパリンの方が高いことが報告されている^{要望 19)}。

以上の状況を踏まえて、前回の要望が評価された未承認薬・適応外薬検討会議における判断と同様に、本要望の臨床的な位置づけの妥当性は明確ではないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当しない

5. 備考

<その他>

1) 該当しない

6. 参考文献一覧

要望14) JCS2017 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017 年改訂版)。合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本血栓止血学会、日本呼吸器学会、日本静脈学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本肺高血圧・肺循環学会。 Available from:
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf Accessed:
14 Dec 2021.

要望19) McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in

active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411-21.

要望20) Agnelli G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.

企業1) 日本臨床腫瘍学会. 未承認薬・適応外薬の要望：ダルテパリン（要望番号 II-123）
Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-151.pdf> Accessed: 15 Dec 2021.

企業2) 日本臨床腫瘍学会. 未承認薬・適応外薬の要望：エノキパサリン（要望番号 II-50）
Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-64.pdf> Accessed: 15 Dec 2021.

企業3) 第25回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料3-1「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価＜循環器WG＞
Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000101282.pdf> Accessed: 15 Dec 2021.

企業4) Verso M, Munoz A, Bauersachs R, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer* 2021;148:371-81.

企業5) Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616-24.

企業6) Agnelli G, Muñoz A, Franco L, et al. Apixaban and Dalteparin for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Different Sites of Cancer. *Thromb Haemost* 2021 Sep 16. doi: 10.1055/s-0041-1735194. Online ahead of print.

企業7) Yan YD, Ding Z, Pan MM, et al. Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Cancer and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Trade-Off Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:586020.

企業8) Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2020;120(7):1128-36.

企業9) Brandão GMS, Malgor RD, Vieceli T, et al. A network meta-analysis of direct factor Xa inhibitors for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Vascular* 2021 Apr 1;17085381211002726. Online ahead of print.

企業10) Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol* 2020;2(3):428-40.

企業11) Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160(6):e545-e608.

- 企業12) Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927-74.
- 企業13) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
- 企業14) Ogata M, Ama Y, Ogata T, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with active cancer. *In Vivo* 2021;35(5):2747-53.
- 企業15) Toshima H, Hisamatsu A, Kobayashi K, et al. Single-drug approach with edoxaban is effective for resolving non-acute cancer-associated venous thrombosis: A single-arm retrospective analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1711.
- 企業16) Ikeda S, Koga S, Yamagata Y, et al. Comparison of the effects of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on venous thromboembolism between patients with and without cancer. *J Cardiol* 2018;72(2):120-7.
- 企業17) Okumura Y, Fukuda I, Nakamura M, et al. A multicenter prospective observational cohort study to investigate the effectiveness and safety of rivaroxaban in Japanese venous thromboembolism patients (The J'xactly study). *Circ J* 2020;84(11):1912-21.
- 企業18) Sunaga T, Shimizu T, Nakamura S, et al. Analysis of the risk factors associated with minor bleeding in patients with venous thromboembolism during treatment with direct oral anticoagulants. *Yakugaku Zasshi* 2019;139(3):461-7.
- 企業19) Hotta T, Tsubata Y, Hamai K, et al. Pharmacokinetics of edoxaban in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with venous thromboembolism. *Respir Investig* 2021;59(3):327-34.
- 企業20) エリキューズ® (アピキサバン) インタビューフォーム. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/670605_3339004F1029_1_013_1F.pdf
Accessed: 14 Dec 2021.
- 企業21) イグザレルト® (リバーロキサバン) インタビューフォーム. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/630004_3339003F1024_1_017_1F.pdf
Accessed: 14 Dec 2021.
- 企業22) 日本静脈学会. 未承認薬・適応外薬の要望：アピキサバン（要望番号 IV-104）
Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000751617.pdf> Accessed: 15 Dec 2021.
- 企業23) クレキサン® (エノキサパリン) 添付文書（2020年1月改訂）. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/780069_3334406G1020_1_12 Accessed: 15 Dec 2021.
- 企業24) アリクストラ® (フォンダパリヌクス) 1.5 mg, 2.5 mg 添付文書（2021年9月改訂）.
Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112268_3339400G1029_2_02 Accessed: 15 Dec 2021.

企業25) アリクストラ® (フォンダパリヌクス) 5 mg, 7.5 mg 添付文書 (2021 年 9 月改訂) .

Available from:

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112268_3339400G3021_2_02 Accessed: 15 Dec 2021.

企業26) ヘパリン Ca 皮下注「サワイ」(ヘパリンカルシウム) 添付文書 (2016 年 1 月改訂) .

Available from:

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300119_3334400A8024_1_03 Accessed: 15 Dec 2021.

企業27) 三河 貴裕, 小山 隆文, 大山 優. 悪性腫瘍に合併した血栓症に対して在宅自己注射による抗凝固療法を施行した 4 例. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2015;38(4): 340-4.

企業28) Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, et al. Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? Thromb Res 2016;145:51-3.