

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 一般社団法人 日本腫瘍循環器学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ダルテパリン</p>
	<p>販売名</p>	<p>フラグミン</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 ・一般社団法人 日本循環器学会 ・特定非営利活動法人 日本心臓血管外科学会 ・一般社団法人 日本胸部外科学会 ・一般社団法人 日本血栓止血学会 ・日本静脈学会 <p>(選定理由)</p> <p>がん関連血栓症を主に治療している診療科とガイドライン作成や実臨床で治療に関わる医師が所属している学会を主に選定した。その他がんの凝固線溶病態の解明に関連している医師の所属する学会もその候補にあげた。</p>
<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>	
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症</p> <p>(がん関連静脈血栓塞栓症 : Cancer associated venous thrombosis: CAVT)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>1. 要望する用法・用量</p> <p>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 18,000IU を超えない</p>

		<p>こと。</p> <p>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18,000IUを超えないこと。</p> <p>2. 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。</p> <p>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)</p> <p>56以下：10,000 IU 57-68：12,500 IU 69-82：15,000 IU 83以上：18,000 IU</p> <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 式によるクレアチニンクリアランス < 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2500IU/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>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

IV-95

	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)	約 _____ 人 <推定方法> 国立がん研究センター中央病院のがん癌情報サービスでは2019年の癌罹患率調査数予測では、1,017,200人である ¹⁾ 。我が国のがん症例における静脈血栓症の頻度は、Okuraらによる新潟がんセンターにおいて2005年から2014年までの小児を含めた全がん種の検討では、がん患者26235名中、静脈血栓症は491名(1.87%)で認めた ²⁾ 。したがって、がんに合併する静脈血栓症は単純計算で約2万人と推定され、希少疾患とは言えない。	
国内 の承 認内 容(適 応外 薬の み)	【ダルテパリン】 適応: 汎発性血管内血液凝固症(DIC) 用量・用法: 75 IU/kg/日を24時間かけて静注 適応: 血液体外循環時の灌流血液の凝固予防(血液透析) 用量・用法: 開始時回路内へ15-20 IU/kg 単回投与、7.5-10 IU/kg/hr 持続投与(出血傾向有:10-15 IU/kg 単回投与、7.5IU/kg/hr 持続投与)	
「医 療上 の必 要性 に係 る基 準」 への 該当	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 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) 1)がん診療におけるがん関連血栓症 世界的な疾病構造の変化は、生活習慣の変化や高齢化に起因し、がんと	

ている⁷⁾。

2) がん関連静脈血栓症

がん関連静脈血栓塞栓症 (cancer associated venous thromboembolism: CAVT) は、CAT の中でもっとも頻度が高くその頻度が増加している。その原因として、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とともに、CT 検査ならびに超音波検査の普及とDダイマーなどの検査の進歩により診断精度が増加したことにより診断に至る頻度が増加したことや、血栓症を多く合併する血管新生阻害薬などのがん治療の出現進歩が大きく関連していると考えられている⁷⁾⁸⁾。CAVT に対する治療として、欧米諸国ではダルテパリンを代表とする低分子量ヘパリン (Low molecular weight heparin: LMWH) はがん症例における効果ならびにエビデンスから標準薬として認識されており、第一選択薬として投与される⁹⁾¹³⁾。しかしながら、現時点で LMWH は本邦では適応承認がされておらずがん患者に対して CAVT 発症後の治療目的で投与することができない¹⁴⁾。

3) CAVT の頻度と我が国の実態

がん症例における血栓症で最も頻度が高く重要である CAVT は非がん患者に発症する静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) とは病態が大きく異なり、がん患者全体の 4~20% に認め非がん患者に比べ 4~7 倍とその頻度が高い¹⁵⁾¹⁶⁾。欧米では、近年 CAVT 症例を対象にした抗凝固療法に関する複数の治験がなされており、新たな治験から国際血栓止血学会、米国臨床腫瘍学会などにおいてガイドラインが改訂され CAVT に対しより積極的な抗凝固療法が開始されている¹⁷⁾²¹⁾。

一方、本邦において、日本人を対象にした VTE 患者に於ける複数の検討から、日本人における CAVT の病態における新たな知見が得られている。Nakamura らは本邦で発症した VTE 症例の中で VTE の原因疾患としてがんが全体の 27% を占めていることを報告した²²⁾。また、Yamashita らは 2010 年から 2014 年まで登録された急性症候性 VTE 症例 3027 例における検討で活動性がんを原因とする症例が 695 名 (23%) と発症原因における頻度が最も高い事を報告した²³⁾²⁴⁾。また、札幌 CAT 研究において化学療法を施行した 500 人の患者のうち 70 名 (14%) において高率に CAVT を発症したことが報告されている²⁵⁾。CAVT 全体の頻度における全国レベルの検討は未だなされていないが、Okura らの新潟がんセンター単施設における 2005 年から 2014 年までのすべての年代を含めた全がん種における検討では、がん患者 26235 名中、CAVT は 491 名 (1.87%) で認めた²⁾。なお、現在本邦で進行中の Cancer-- VTE Registry では 6 種類の固形がんに対するがん患者 9765 名の検討においてがん治療開始前の CAVT 併発率は約 6% 程度の頻度で認めることが報告されている²⁶⁾。

4) CAVT は致死的な疾患である

がん症例において、CAVT を併発するがん患者の予後は非併発のがん患者と比較し死亡率が約2倍であることが報告されている²⁷⁾。我が国の報告でも図2に示すように男女ともに CAVT を合併したがん症例は有意に予後が不良であった²⁾。

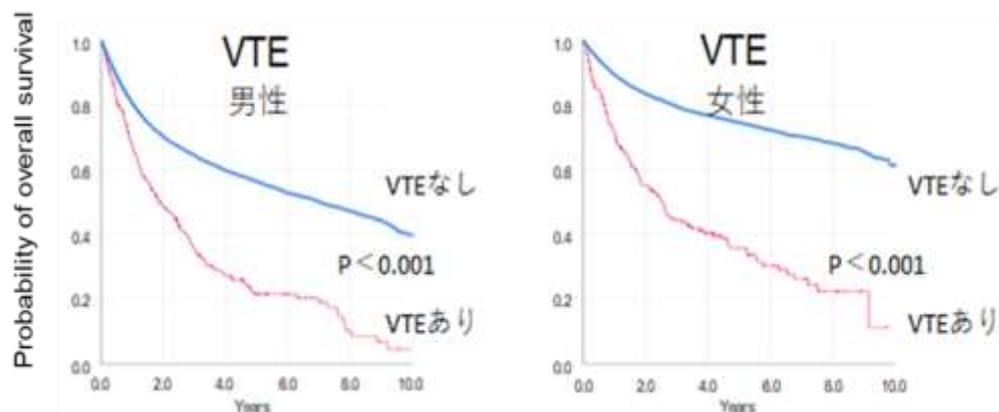


図2 がん登録からの生存曲線 (VTE: 静脈血栓塞栓症、参考文献²⁾)

一般に VTE は、深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT) と肺動脈血栓塞栓症 (pulmonary embolism: PE) から成る。特に PE は発症後重篤化した場合致命的な合併症で急性 PE の 32% が死亡に至り、そのうちの 43% は 1 時間以内の突然死をきたす致死的な疾患である¹⁴⁾。さらに、化学療法を施行したがん患者における外来での死亡原因は血栓塞栓症が 9% と感染症とならび第二位であり臨床的にも適切な治療が必要な合併症と考えられている²⁸⁾。

5) がん治療関連血栓塞栓症の増加

近年におけるがん治療の急速な進歩により CAT の発症には、化学療法を中心に血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場によりがん治療関連血栓塞栓症の頻度が急速に増加している⁶⁾⁷⁾²⁹⁾⁻³³⁾。

Sakon らは特に頻度の高い外科・産婦人科・泌尿器科患者 (がんの合併率は 86.7%) を対象として、予防的な抗凝固薬の使用による発症予防を施行しなかった場合の VTE 発症頻度を解析した。危険因子を多変量解析では女性・骨盤内腫瘍・60 歳以上・3 時間以上の手術の 4 因子が抽出された。術後 VTE の発症頻度は各因子を 1 点とした場合、0 点では 0%、1 点では、16.7%、2 点では、16.9%、3 点では、41.9%、4 点では 57.1% の頻度であった。したがって、外科療法では周術期における VTE の発症頻度は高く、特にスコアの高いものは薬物予防が必要であると報告している³⁴⁾。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

CAVT 治療における LMWH(ダルテパリン)の有用性と必要性

LMWH(ダルテパリン)は2013年に日本臨床腫瘍学会から「担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症」を効能・効果とする要望書が提出されたが、「日本人において有効性及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ず、「ア」～「ウ」のいずれにも該当しない」と判断されている。

その後、CAVT 治療における LMWH(ダルテパリン)の有用性は、2016年に欧米において策定された「米国臨床腫瘍学会 がん関連血栓症に対する予防および治療ガイダンス (2016年)」⁹⁾ならびに「欧州心臓学会(ESC)におけるがん治療における心血管系合併症に対する Position Paper (2016年)」¹¹⁾の両者に標準治療薬として記載されており、欧米ではCAVTに対する第一選択薬として投与されている。なお、本邦において同時期に策定された「2017年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」¹⁴⁾では LMWH(ダルテパリン)は本邦において VTE に対する保険適応がないと記載されている。

さらに2018年となりCAVTに対しLMWH(ダルテパリン)を対照薬とした直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)の二重盲検無作為化比較対照試験(DB-RCT)として、まずDOAC(エドキサバン)を用いた HOKUSAI VTE Cancer 試験¹⁷⁾とDOAC(リバーロキサバン)を用いた Select-D 試験¹⁸⁾の結果が相次いで報告された。また、以下に示すようにCAVTの標準治療薬であるLMWH(ダルテパリン)は現在進行中の複数のDB-RCTにおける対照薬となっている(図3)³⁵⁾³⁶⁾。

国際血栓止血学会・学術標準化委員会により2018年「CAVT治療におけるDOACの位置づけ」に関するガイダンス³²⁾が発表された。

1. DOACはCAVTに対する抗凝固療法として有用性が高く投与を推奨する。しかしLMWHと比較して出血の危険性が増加する症例があることから、病態や患者の価値観を踏まえ十分な話し合いの上投与する必

要がある。

2. CAVT に対する DOAC の適応症例は、出血リスクが低く併用薬に薬剤相互作用 (CYP3A・p糖タンパク) が少ない症例が望ましい。
3. 急性期 CAVT 症例において出血リスクが高い症例における抗凝固療法の第一選択薬は LMWH である。

これらの結果は、国際的に CAVT に対する抗凝固療法として DOAC の有用性を明確にすると同時に、がん症例において出血リスクなどを考慮した場合の標準治療薬として LMWH の有用性と安全性が改めて示された。そして、本邦においても CAVT に対するダルテパリンの適応外使用を解消することで出血リスクを有する多くのがん患者に対して有効にかつ安全に治療する選択肢が増える可能性が示唆された。

なお、2017 年本邦において日本腫瘍循環器学会が設立され血栓症も含めた心血管合併症 (心毒性) に対する臨床研究が積極的に行われるようになった。その結果、本邦においても CAVT の発症頻度は高く、欧米と同様の病態を示すことが報告された²²⁾²³⁾²⁴⁾。さらに、本邦において LMWH (ダルテパリン) の代替薬として未分画ヘパリン Ca 製剤の皮下注を施行し在宅での治療をおこなった症例などが報告³⁷⁾³⁸⁾されているが、未分画ヘパリンの使用には定期的な部分トロンボプラスチン時間の測定やヘパリン起因性血小板減少症 (HIT-II) が多いなどの問題点もある。従って LMWH (ダルテパリン) は CAVT に対する治療薬として必要である。

1) CAVT に対する標準治療薬

欧米をはじめ世界的な見地から CAVT に対する薬剤を用いた抗凝固療法に関する標準的治療は LMWH である。その根拠は CLOT 研究 (ダルテパリンと VKA の比較検討) をはじめがん症例に対する抗血栓効果や安全性を考慮したうえでのエビデンスが明らかとなっている³⁹⁾⁻⁴⁴⁾。また欧米では CAVT の治療に対する標準薬として LMWH (ダルテパリン) を対照薬として DOAC を評価する二重盲検無作為化比較対照試験が複数進行中である。しかしながら、本邦の現状は、「JCS2017 肺血栓塞栓症及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¹⁴⁾」に従い施行される。治療における抗凝固療法は、欧米における標準薬かつ第一選択薬である LMWH (ダルテパリン) の投与ができないことから、注射薬では未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH)、フォンダパリヌクスを、経口薬としてビタミン K 拮抗薬 (vitamin K antagonist: VKA) ならびに DOAC を用いて施行される。さらに対照薬として LMWH (ダルテパリン) を使用した臨床試験も欧米に比べて遅れているため、将来的なドラッグ・ラグを拡大する恐れが考えられる。したがって、本邦の現状

において、CAVT の治療・研究は不十分な状態と言わざるを得ない。

2)CAVT に対する治療の現状

VTE に対する治療は本邦では 2009 年に最初のガイドラインが作成された後、2017 年にガイドラインが改定され VTE の頻度の増加と重篤な病態を示すことからその重要性が示された¹⁴⁾。一方、がんに関連した血栓塞栓症において 2017 年のガイドライン策定の時点では、検討が始まったばかりでありエビデンスの不足から CAVT に対する記載はわずかであり、その治療内容についても不十分であったことは否めない。しかし、がんに関する血栓症は当時から世界的に注目を集めており、2018 年以降欧米で CAVT に関する多くの検討¹⁷⁾⁻²⁰⁾がなされた結果「CAVT に関する予防ならびに治療ガイドライン」が作成された。世界的な標準的な治療に用いられる米国臨床腫瘍学会 (ASCO)「がん患者における VTE の予防と治療に関する診療ガイドライン」⁹⁾¹⁰⁾では CAVT に対する薬剤を用いた抗凝固療法に関しエビデンスとともにまとめられている。この中で申請の根拠となる CAVT を発症したがん症例に対する抗凝固療法に関し LMWH (ダルテパリン)も含めた推奨点について要約抜粋示す。

推奨 4:VTE を発症したがん患者に対する治療と二次予防(再発予防)目的の抗凝固療法

1. 初期抗凝固療法としては、LMWH、UFH、フォンダパリヌクス、またはリバーロキサバンを選択して投与する。さらに、重度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 30 mL / min 未満)を有さない症例において、がん患者に非経口抗凝固療法を施行する場合、最初の 5~10 日間の治療として LMWH が UFH よりも望ましい。(Type: Evidence based Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong)
2. 長期抗凝固療法としては、非経口抗凝固薬である LMWH、経口抗凝固薬である DOAC (エドキサバンまたはリバーロキサバン)を少なくとも 6 か月間使用することが推奨される。VKA は LMWH または DOAC が投与できない場合に使用可能である。また DOAC の投与は消化管および泌尿生殖器の悪性腫瘍で出血リスクの増加する可能性があることから出血のリスクが高い症例、そして薬物間相互作用 (CYP3A、p 糖タンパク)に関して、DOAC の使用には確認し使用する必要がある (Type: Evidence based Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong)
3. 活動性がん症例に対する抗凝固療法は、治療開始後も転移性腫瘍や化学療法を受けることを考慮する必要がある、LMWH、DOAC、または VKA による抗凝固療法は、6 か月を超える期間で投与される

ことがある。そして継続的なモニタリングにより出血、血栓症の再発などからがん患者の安全性を確保することが必要である。(Type: Informal consensus Evidence quality: Low Strength of recommendation: Weak to Moderate.)

標準薬として ASCO のガイドラインでも記載されている LMWH が未承認であることにより、世界中で実施されている臨床試験からも本邦は取り残されている。

3) CAVT に対する治療における新たなエビデンスの創出

まず、欧米では CAVT に対する新たな治療として LMWH を標準薬(対照薬)として複数の DOAC の臨床研究結果が 2018 年に報告された。これらの結果より LMWH(ダルテパリン)と DOAC の直接比較を行う臨床研究が相次いで施行され CAVT に対する新たなエビデンスが創出されつつある¹⁷⁾⁻²⁰⁾⁴⁵⁾。

1. HOKUSAI VTE Cancer 試験¹⁷⁾

エドキサバンとダルテパリンの直接比較を無作為割り付けオープン多施設で modified intension-to-treat 解析を用い検討された。結果は、①12 か月間の VTE 再発/大出血の複合エンドポイント出現率はダルテパリン群の 13.5% に比しエドキサバン群が 12.8% とダルテパリンに対する非劣性(HR0.97; 95%CI, 0.70~1.36; 非劣性 p=0.006、優越性 p=0.87)が示された。②VTE 再発はエドキサバン群が 7.9% とダルテパリンの 11.3% より有意に低かった(RD-3.4%, 95%CI, -7.0~0.2; HR0.71; 95%CI, 0.48~1.06; p=0.09)。③大出血はエドキサバン群が 6.9% とダルテパリン群の 4.0% と比較し高い値(RD2.9%; 95%CI, 0.1-5.6, HR1.77; 95%CI, 1.03-3.04; p=0.04)であった。また出血部位として脳出血例は少なく、上部消化管例に多く認められた。なお、本試験は米国及び欧州で実施され、日本人およびアジア人の参加症例はない。

2. Select-D 試験¹⁸⁾

リバーロキサバンとダルテパリンの比較検討を施行した。結果は①6 か月間の投与による VTE 再発率はリバーロキサバン群の 4% に対してダルテパリン群は 11% と再発率が有意に減少した(HR0.43; 95%CI, 0.19-0.99)。②大出血または臨床的に意味のある出血発症がリバーロキサバン群の 6% に対してダルテパリン 4% であり(HR1.83; 95%CI, 0.68~04.96)、両者に有意差は認めなかった。ダルテパリン群の 406 例中 Asian or British Asian が 3 例、Chinese or other ethnic group が 3 例のみと少数であり(95%が白人)、アジア人でのサブ解析はない。

3. ADAM VTE 試験¹⁹⁾・CARAVAGGIO 試験²⁰⁾

アピキサバンにおいても ADAM VTE 試験と CARAVAGGIO 試験においてダルテパリンを対照薬として同様の検討が施行されている。ADAM VTE 試験の結果¹⁹⁾では① 6 か月間の投与により、主要評価項目であ

る大出血についてアピキサバン群はダルテパリン群に対し非劣性が示され、②副次的評価項目である有効性については、VTE 再発はアピキサバン群 0.7%、ダルテパリン群 6.3% (HR0.099; 95%CI (0.125~0.780, p=0.0281)であった。また、CARAVAGGIO 試験は6ヶ月間の非盲検無作為化比較対照試験²⁰⁾であるが、①主要評価項目であるVTEの発症はアピキサバン群 5.6%とダルテパリン群 7.9%と比較して非劣性が示された(ハザード比, 0.63;95%信頼区間[CI], 0.37~1.07;非劣性は P<0.001)。②安全性の主要評価項目である大出血はアピキサバン群で22例(3.8%)、ダルテパリン群で23例(4.0%)に発現と、有意差は認められなかった(ハザード比、0.82;95%信頼区間[CI], 0.40~1.69;P=0.60)。なお、臨床的意義のある非大出血は、それぞれ9.0%と6.0%の頻度であった。この試験は全て米国国内で実施されている。アジア人種はダルテパリン投与群の138例では0例(0%)であった。

4. そのほかの試験

現在、進行中のCAVTにおけるLMWH(ダルテパリン)とDOAC関連のDB-RCT研究を図3に示す。CONCO-011試験(リバーロキサバン vs LMWH)⁴⁵⁾、PRIORITY試験(NCT03139487: リバーロキサバン vsダルテパリン)、CASTA-DIVA試験(NCT02746185: リバーロキサバンvsダルテパリン)、CANVAS試験(NCT02744092: DOAC vs LMWH/ワルファリン)などが、CAVTにおける治療と再発予防に関し、LMWHを対照薬として臨床試験が継続中である。

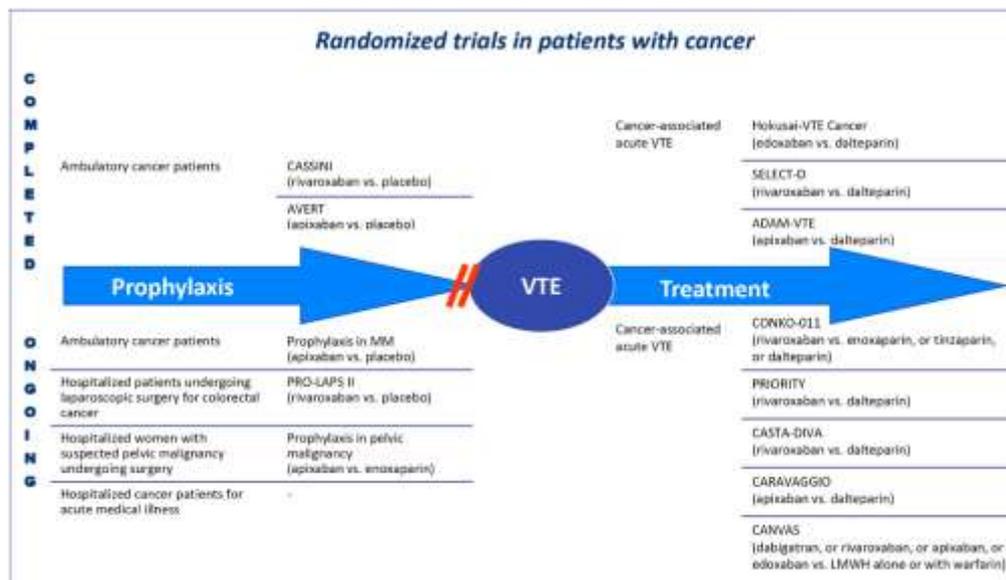


図3 がん関連静脈血栓症を対象として現在まで施行または進行中のランダム化比較試験(参考文献³⁵⁾³⁶⁾)

さらに Posch らは CAVT 症例における抗凝固療法に関するネットワークメタ

アナリシスを用いて、LMWH、VKA および DOAC の相対的な有効性と安全性を比較し報告した⁴⁶⁾。3242 名のがん患者を含む 10 件のランダム化比較試験より、有効性として VTE 再発、安全性として重篤な出血に関する相対リスク (RR) を変量効果メタ回帰モデルにより解析した結果、LMWH は VTE 再発において VKA より有意に優れており (RR0.60; 95%CI, 0.45~0.79; p<0.001)、安全性は VKA と同等であった (RR1.08; 95%CI, 0.70~1.66; p=0.74) と報告している。

4) CAVT に対する治療における日本の現状

日本では CAVT に対する新たな治療として DOAC が承認されているが、**ni**日本における未承認のダルテパリンの使用状況を調査した。

MEDLINE(PubMed)ならびに医学中央雑誌による検索では、我が国においてがん関連静脈血栓症において低分子量ヘパリン(LMWH:ダルテパリン)を投与し加療をおこなった症例の検討は認めなかった。同時に同じ人種のアジア人においてもあわせて検索したが、複数の臨床試験があり安全に日本人にも投与できる可能性が考えられ、国内外の医療環境の違い等をふ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。以下に検索結果を示す。

1. MEDLINE(PubMed)による検索

検索 (MeSH: Medical Subject Headings; dalteparin, cancer

thromboembolism)を行い、137 件の論文検索結果を得た(令和 3 年 7 月 2 日時点)。その中から総説、レビューを除き、まとまった症例数で試験又は報告がなされているダルテパリンのがん関連静脈血栓症(急性肺塞栓/深部静脈血栓症)を発症した担がん患者に対する有効性(静脈血栓塞栓症の再発抑制効果)および安全性(出血など)に関する重要な論文を抽出した結果、137 篇の論文の中で、日本人に関する研究論文は認めなかった。そこで、検討対象をアジア領域に広げ研究論文を抽出したところ China 並びに Korea においてそれぞれ 1 篇の論文が抽出された。さらにハンドサーチにより Korea における 3 編の論文を抽出した。なお、Chinese Taipei における検討では LMWH(エノキサパリン)を標準治療薬として検討した 1 篇を参考までに採用した。

以下に、抽出された担癌患者を対象に LMWH と DOAC に対しその有用性と安全性を比較した臨床試験を要約した。これらの検討から、アジア人においても LMWH(ダルテパリン)は、欧米人における結果と同様ながん関連静脈血栓症(CAVT)に対する標準薬として有用であることが示された。

なお、日本では、神戸大学において CAVT に対し DOAC(アピキサバン)を投与する臨床試験(J-CAV 試験:UMIN 000028447)が開始された。しかし、出血性の有害事象が相当数(約 1/4)生じたことから試験を中止したとのことである。このことはわが国のがん関連血栓症の治療マネジメントにおいて、DOAC のみでは問題解決出来ない可能性が示唆される。欧米のガイドラインや RCT の教示するとおり、経口摂取不能例や消化管腫瘍や泌尿生殖器領

域の易出血性腫瘍病変における LMWH のアンメットニーズが存在すると推察する。長年、検討されつつも実現しなかったことにより LMWH 自体が、本邦の臨床においてドラッグ・ラグとなっており、これを解消する必要があると考えられる。以下の様に LMWH のダルテパリンは、アジア人でも安全に使用出来ることが判明しており、日本人でも同様に有効であると考えられる。

1) 【China】 Chen L et al. Dalteparin and Rivaroxaban Sequential Use in Cancer Patients with Venous Thromboembolism. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021 Mar;31(3):294-297. doi: 10.29271/jcpsp.2021.03.294.

蘇州大学附属病院腫瘍学部において活動性ががんを有する 99 人の患者を対象として、がん関連静脈血栓塞栓症 (VTE) 患者において低分子量ヘパリン (LMWH: ダルテパリン) と直接経口抗凝固薬 (DOAC: リバーロキサバン) による治療効果と安全性を検討した。ダルテパリン治療期間の中央値は 9 日 (5~20 日)、リバーロキサバンは 2.8 か月 (1~6 か月) であった。60 人 (60.6%) で VTE が消失、39 人 (39.4%) は VTE が持続したが症状は改善し、大出血は見られなかった。軽度の出血を 11 人 (11.1%) に認めた。内訳は下血 (5.1%)、血尿 (3.0%)、臍出血 (1.0%)、歯肉出血 (1.0%)、皮下出血 (1.0%) であった。6 か月の追跡期間中に、1 人 (1.0%) に肺塞栓症、7 人 (7.1%) に再発性 VTE を経験した。単変量ロジスティック回帰分析により「出血の発生」と「抗凝固治療期間」が VTE 再発に影響を与える 2 つの重要な要因であることを示された ($p < 0.05$)。以上より急性期ダルテパリンを投与後にリバーロキサバンを維持療法とする抗凝固療法は、VTE 再発のリスクを効果的に低下させた⁴⁷⁾。

2) 【Korea】 Lee SE et al. Clinical outcomes of venous thromboembolism with dalteparin therapy in multiple myeloma patients. *Thromb Res.* 2015 Nov;136(5):974-9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.021. Epub 2015 Sep PMID: 26432650 DOI: 10.1016 / j.thromres.2015.09.021

多発性骨髄腫 (MM) 患者に発症した静脈血栓塞栓症 (VTE) に対し低分子量ヘパリン (ダルテパリン) 療法を受けた症例を検討した。化学療法治療を受けた 549 人中、52 人 (9.47%) に VTE を発症し 48 人がダルテパリンを投与された。Dダイマーを測定した 32 人では MM 発症時 $2.2 \pm 0.4 \text{ mg/L}$ から VTE 発症時に $11.8 \pm 1.6 \text{ mg/L}$ ($P < 0.001$) へ有意な上昇を認めた。さらに、ダルテパリン療法開始の時点で $10.9 \pm 0.4 \text{ mg/L}$ であった Dダイマーは、1 か月後に $1.9 \pm 0.6 \text{ mg/L}$ へ改善した。治療開始後 4 人の患者で抗凝固療法は早期に中止した (死亡 3 人、大出血 1 人)。また、VTE 発症時より 9.0 か月 (中央値: 0.7~35.8 月) のフォローアップ期間中、5 人 (累積発症率 $17.5 \pm 7.9\%$) で VTE が再発した。大出血は 3 人の患者で発生した。以上より MM に発症した VTE の治療においてダルテパリンが有用であ

った⁴⁸⁾。

3) 【Korea】Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Ko SB, Yoon BW. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Dec;26(12):2976-2980. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.029. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28843806.

ソウル国立大学病院において低分子量ヘパリン(LMWH)または経口抗凝固療法(NOAC)で治療された活動性がんを伴う潜在性虚血性脳血管疾患患者 48 名を対象として、神経学的所見悪化、modified Rankin scale (MRS) スコア、がん再発、死亡を含む転帰、心血管系疾患の再発、出血性合併症を検討した。48 名のうち 7 名が NOAC、残りの 41 名が LMWH を投与された。20 名(42%)に神経学的所見悪化、28 名(58%)でがんの早期再発、34 例(71%)で MRS の低下、27 名(56%)で 90 日以内の死亡、24 名(50%)に心血管系疾患再発そして 18 名(38%)に出血合併症を認めた。これらはの合併症は NOAC 群と LMWH 群では有意差を認めなかった⁴⁹⁾。

4) 【Korea】Lee JH et al. Comparison of rivaroxaban and dalteparin for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with gynecologic cancers. J Gynecol Oncol. 2020 Jan;31(1): e10. doi: 10.3802/jgo.2020. 31. e10. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31789000; PMCID: PMC6918888.

韓国のアサン医療センターにおいて VTE を合併した婦人科がん症例に対し低分子量ヘパリン(LMWH:ダルテパリン)または経口抗凝固薬(DOAC:リバーロキサバン)による抗凝固療法を施行した患者 162 名を対象とした。内訳はダルテパリン群 60 名、リバーロキサバン群 102 名であった。結果として、複合イベント(血栓再発、大出血)は両者で有意差は認めなかった。以上より婦人科がん症例において、DOAC(リバーロキサバン)はがん関連 VTE の標準治療である LMWH(ダルテパリン)と出血ならびに VTE 再発に有意差を認めなかったことから、婦人科がん患者において DOAC(リバーロキサバン)による抗凝固療法は有用な選択であることが示された。また、リバーロキサバン群で認めた出血の 44%が消化管出血を認めたのに比較しダルテパリン群では消化管出血は認めなかった。これらのことから、DOAC(リバーロキサバン)を投与する場合には、消化管出血の危険因子を考慮する必要があることが示唆された⁵⁰⁾。

5) 【Korea】Lee JH et al. A Retrospective Study on Efficacy and Safety of Rivaroxaban. and Dalteparin for Long-Term Treatment of Venous

Thromboembolism in Patients with Lung Cancer. *Respiration* 2019; 98: 203-211.

<https://doi.org/10.1159/000499895>

韓国のアサン医療センターにおいて VTE を合併した肺がん症例に対し低分子量ヘパリン (LMWH:ダルテパリン) または経口抗凝固薬 (DOAC:リバーロキサバン) による抗凝固療法を施行した患者 131 名を対象とした。内訳はダルテパリン群 73 名、リバーロキサバン群 131 名であった。結果として、複合イベント(血栓再発、大出血)はダルテパリン群とリバーロキサバン群では、それぞれ 12 名 (16.4%)、38 名 (29.0%) で発生し、リバーロキサバン群で 1.176 倍でイベントリスクを示した。VTE 再発の発生率 (リバーロキサバン群で 5.3% 対ダルテパリン群で 2.7%、 $p = 0.495$) および主要または臨床的に関連する非主要出血 (リバーロキサバン群で 23.7% 対 13.7%ダルテパリン群、 $p = 0.089$)。すべての原因による死亡率に有意差はありませんでした (ハザード比 0.864、95%CI 0.624-1.196、 $p = 0.337$)。以上よりルテパリンと比較して、リバーロキサバンの安全性と有効性のプロファイルに違いはありませんでした。したがって、リバーロキサバンは肺がん関連 VTE の貴重な治療選択肢となる可能性があります⁵¹⁾。

6) 【Chinese Taipei (エノキサパリンの検討)】Chen DY et al. Comparison between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in Asian individuals with cancer-associated venous thromboembolism. *JAMA Network Open*. 2021; 4(2): e2036304. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36304。

台湾における電子カルテデータベースを用いてがん関連 VTE 患者 1109 名について、評価項目を VTE 再発または大出血として検討した。結果は経口抗凝固療法 (NOAC:リバーロキサバン・アピキサバン・エドキサバン・ダビガトラン) は、低分子量ヘパリン (LMWH:エノキサパリン) の投与と比較して、VTE 再発または大出血は NOAC 群 75 例 (14.1%)、LMWH (エノキサパリン) 群 101 例 (17.4%) と両者は同様のリスクを有する事が判明した⁵²⁾。

2. 医学中央雑誌における検索

本邦における LMWH (ダルテパリン) の CAVT に関する検討を検索するため医学中央雑誌における検索 (検索条件:ダルテパリンとがん) を行い 37 件の論文が抽出された。(令和 3 年 7 月 2 日) その中で、LMWH (ダルテパリン) において急性肺塞栓/深部静脈血栓症を発症した肺がん患者に対する有効性 (CAVT の再発抑制効果) 及び安全性 (出血など) に関する研究論文は認めなかった。さらに、症例報告として CAVT を発症した症例に対して LMWH (ダルテパリン) により治療を行った論文は認めなかった。そこで、検索条件をがん

関連血栓症としてダルテパリンを投与された論文を抽出したところ、3篇認められた。そして2編は Trousseau 症候群(動脈系血栓症)、1例は上大静脈症候群に伴い血栓除去術施行した後 LMWH(ダルテパリン)を投与した症例であった。

以下に要約する。

1)青木 亮太 他. Trousseau 症候群を合併した左上葉肺扁平上皮癌の1例. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876)5 巻 1 号 Page3-7(2016.01).

症例:84歳男性。主訴:右片麻痺。扁平上皮癌に併発した多発性亜急性脳梗塞と診断された。Trousseau 症候群(動脈血栓塞栓症)の診断で LMWH(ダルテパリン)3600 単位/日を投与開始するとともに、肺扁平上皮癌に対しては TS-1 による化学療法を開始した。その後、嚥下機能の低下が進行し入院第12病日に誤嚥性肺炎を発症し呼吸状態は悪化し入院第22病日に死亡した⁵³⁾。

2)磯野 忠大 他. 膵癌化学療法中に多発梗塞をきたし Trousseau 症候群と診断した1例. 癌の臨床 (0021-4949)54 巻 8 号

Page701-705(2008.08).

症例:84歳女性。主訴:歩行障害が出現し多発性脳梗塞と診断された。右肺癌術後、膵臓癌を合併しており Trousseau 症候群(動脈血栓塞栓症)の診断で LMWH(ダルテパリン)が投与した。その後、脳梗塞症状は改善した⁵⁴⁾。

3)田中 顕太郎 他. 右肺全摘術後早期に上大静脈血栓症を発症した一例. 日本集中治療医学会雑誌 (1340-7988)14 巻 2 号

Page221-225(2007.04).

症例:65歳男性。主訴:肺癌のため右肺全摘術後、上大静脈から左腕頭静脈にかけて広範囲な血栓形成による上大静脈症候群と診断した。カテーテル治療(血栓除去術)により病状が改善した後、抗凝固療法として LMWH(ダルテパリン)が投与された後、経口抗凝固療法(ワルファリン)の投与により病状のコントロールをおこなった⁵⁵⁾。

以上のことから、ダルテパリンはがん治療の進歩に伴い、頻度および重篤化する可能性が高まりつつある CAVT に対して現時点での医療および臨床研究における世界的な標準治療薬として非常に重要な薬剤である。従って本邦においても CAVT 治療において、欧米と同じ用法・用量でダルテパリン使用が適応承認されることを強く要望する。

IV-95

追加 のエ ビデ ンス (使 用実 態調 査を 含 む) 収集 への 協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 ダルテパリンが承認された場合 1) ダルテパリンの使用実態調査 2) LMWH (ダルテパリン) を対照とした治験や臨床研究 承認後は適正使用の推進および安全性監視を支援するために、日本腫瘍循環器学会を中心として、関連学会において CAVT に関する抗凝固療法に関するエビデンス創出のための研究協力を要請する予定。
備考	

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 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 56)	販売名 (企業名)	FRAGMIN (Pfizer Inc)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・不安定狭心症および非 Q 波心筋梗塞における虚血性合併症の予防 ・腹部手術、股関節置換術、および急性疾患における高度な移動制限のある内科患者における深部静脈血栓症 (DVT) の予防 ・<u>成人がん患者に対する症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) の再発抑制のための長期治療。これらの患者に対して、フラグミン治療は最初の VTE 治療と共に開始し、6 ヶ月間継続する。</u> ・生後 1 か月以降の小児に対する症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) の再発抑制のための治療 (使用制限) フラグミンは VTE の急性期の治療に対する効能・効果は得ていない。

	<p>用法・用量</p>	<p>注：「成人癌患者に対する症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発抑制のための長期治療」の適応症に関する用法・用量のみを以下に記載する。</p> <p>・成人癌患者に対する静脈血栓塞栓症の長期治療：1 か月：200 IU/kg を 1 日 1 回皮下注射する。2～6 か月：150 IU/kg を 1 日 1 回皮下注射する。</p> <p>癌および症候性静脈血栓塞栓症の成人患者において、フラグミンの推奨用量は、以下の通りである：最初の 30 日間の治療には、フラグミン 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与する。1 日あたりの総量は 18,000 IU を超えてはならない。以下の表は、患者の体重に応じた最初の 1 ヶ月間に 1 日 1 回投与されるフラグミンの用量を記載している。</p> <p><u>1 ヶ月目</u></p> <table border="1" data-bbox="778 1034 1369 1509"> <thead> <tr> <th colspan="3">患者の体重別、最初の 1 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量</th> </tr> <tr> <th>体重 (lb)</th> <th>体重 (kg)</th> <th>1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>124 以下</td> <td>56 以下</td> <td>10,000</td> </tr> <tr> <td>125-150</td> <td>57-68</td> <td>12,500</td> </tr> <tr> <td>151-181</td> <td>69-82</td> <td>15,000</td> </tr> <tr> <td>182-216</td> <td>83-98</td> <td>18,000</td> </tr> <tr> <td>217 以上</td> <td>99 以上</td> <td>18,000</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>2～6 ヶ月目</u></p> <p>2～6 ヶ月目は、1 日 1 回約 150 IU/kg の用量でフラグミンを皮下投与する。1 日あたりの総量は 18,000 IU を超えてはならない。以下の表は、2～6 ヶ月に患者の体重に応じた 1 日 1 回皮下投与されるフラグミンの用量を記載している。</p> <table border="1" data-bbox="778 1839 1369 2020"> <thead> <tr> <th colspan="3">患者の体重別、2-6 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量</th> </tr> <tr> <th>体重 (lb)</th> <th>体重 (kg)</th> <th>1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重別、最初の 1 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量			体重 (lb)	体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)	124 以下	56 以下	10,000	125-150	57-68	12,500	151-181	69-82	15,000	182-216	83-98	18,000	217 以上	99 以上	18,000	患者の体重別、2-6 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量			体重 (lb)	体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)			
患者の体重別、最初の 1 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量																																
体重 (lb)	体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)																														
124 以下	56 以下	10,000																														
125-150	57-68	12,500																														
151-181	69-82	15,000																														
182-216	83-98	18,000																														
217 以上	99 以上	18,000																														
患者の体重別、2-6 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量																																
体重 (lb)	体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)																														

						量 (IU)
			124 以下	56 以下		7,500
			125-150	57-68		10,000
			151-181	69-82		12,500
			182-216	83-98		15,000
			217 以上	99 以上		18,000
			<p>癌および急性症候性 VTE の患者に対する 6 ヶ月を超える有効性および安全は評価されていない。</p> <p>成人の癌患者、および症候性 VTE の小児患者における血小板減少症に対する減量 血小板減少を起こしたことのあるフラグミン投与患者に対する減量の推奨を下記表に示す。</p>			
				血小板数 50,000/mm ³ 以下		血小板数が 50,000 から 100,000/mm ³
		成人		血小板数 50,000/mm ³ を 超えるまでフ ラグミンを中 断		血小板数 100,000/mm ³ 以 上になるまで、 フラグミン 2500IU を 1 日用 量として減量す る。
		4 週 から 17 歳 未満 の小 児		血小板数 50,000/mm ³ を 超えるまでフ ラグミンを中 断		血小板数 100,000/mm ³ 以 上になるまで、 フラグミン用量 を 50%減量する。
			<p>癌患者の急性症候性静脈血栓塞栓症の長期治療における腎機能不全に対する減量 重度の腎機能障害患者 (CrCl < 30 mL/min) 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。目標抗 Xa 値の範囲は 0.5 から 1.5 IU/mL である。これらの患者において抗 Xa 値をモニタリングする際には、フラグミン投与の 4~6 時間後、かつ</p>			

			患者が 3~4 回投与を受けてからのみサンプリングを行う
		備考	
英国	販売名 (企業名)	FRAGMIN (Pfizer Inc)	
57)	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床的に急性深部静脈血栓症 (DVT)、肺塞栓症 (PE)、またはその両方を示した静脈血栓塞栓症 (VTE) の治療 ・ 周術期および術後期における血栓症 ・ 慢性心不全 (NYHA クラス III あるいは IV)、急性呼吸不全や急性感染症などの内科疾患のために長期臥床患者に対する近位部 DVT 予防 ・ 慢性腎不全もしくは急性腎不全における血液透析または血液濾過中における体外循環装置の凝固防止 ・ アスピリンを併用している不安定狭心症および非 Q 波心筋梗塞。また血管造影/冠動脈再建術を待っている (8 日以上) 患者への長期使用 <p>・ 固形癌患者：症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) の長期治療と再発予防</p>	
	用法・用量	<p>注：「固形癌患者：症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) の長期治療と再発予防」の適応症に関する用法・用量のみを以下に記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 固形癌患者：症候性静脈血栓塞栓症 (VTE) の長期治療と再発予防： <p>1 か月目 (最初の 30 日間の治療) に 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与した後、150IU/kg 1 日 1 回で 2~6 カ月投与する。最大 1 日投与量は、18,000IU。静脈血栓イベントがあった際に体重が 40kg 未満であった場合、データがないため、症候性 VTE および再発のためにフラグミンを投与すべきではない。</p> <p>腎機能低下症例：重度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス < 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。化学療法由来の血小板減少がある場合、フラグミン投与は中断</p>	

			<p>あるいは減量すべきである。</p> <p>1 か月目(最初の 30 日間の治療)に 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与した後、約 150IU/kg 1 日 1 回で 2~6 カ月投与する。</p> <p>最大 1 日投与量は、18,000IU。</p> <p>静脈血栓イベントがあった際に体重が 40kg 未満であった場合、データがないため、症候性 VTE および再発のためにフラグミンを投与すべきではない。</p>			
		備考				
独国	販売名 (企業名)	FRAGMIN (Pfizer Pharma PFE GmbH)				
58)	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・低度または中程度の血栓塞栓性リスクを伴う深部静脈血栓症の周術期および術後の一次予防 ・高度の血栓塞栓症リスクを伴う(整形外科手術などの)深部静脈血栓症の周術期および術後の一次予防 ・急性疾患(心不全、呼吸不全、重症感染症など)のために、中程度のまたは高度の血栓塞栓性リスクがあり、一時的な移動制限のある内科患者における深部静脈血栓症の一次予防 ・血液透析および血液濾過中における凝固療防止 ・血栓溶解治療または外科治療が適応とならない場合の、急性深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療 ・<u>癌患者における静脈血栓塞栓症再発防止</u> 				
	用法・用量	<p><u>注:「癌患者における静脈血栓塞栓症再発の予防」の適応症に関する用法・用量のみを以下に記載する。</u></p> <p><u>・癌患者における静脈血栓塞栓症再発の予防</u> 推奨用量は約 150 IU/kg 1 日 1 回皮下投与である(通常は 5 ヶ月間)。プレフィルドシリンジの使用に対する 1 日用量を下表に記載する。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">体重(kg)</td> <td style="text-align: center;">1 日用量 (IU)</td> <td style="text-align: center;">プレフィルドシリンジ</td> </tr> </table>		体重(kg)	1 日用量 (IU)	プレフィルドシリンジ
体重(kg)	1 日用量 (IU)	プレフィルドシリンジ				

56 以下	7,500	1 日 1 回フラグミン 7,500 IU
57-68	10,000	1 日 1 回フラグミン 10,000 IU
69-82	12,500	1 日 1 回フラグミン 12,500 IU
83-98	15,000	1 日 1 回フラグミン 15,000 IU
99 以上	18,000	1 日 1 回フラグミン 18,000 IU

癌患者（血小板減少症、腎不全）における推奨減量

化学療法によって引き起こされた血小板減少症—血小板数が 50,000/mm³未満では、血小板数が正常になるまでフラグミン治療を中止する。血小板数が 50,000 から 100,000/mm³の間では、開始用量は患者の体重に応じて 17%から 33%減量する（下表を参照）。

血小板数が 50,000 から 100,000/mm³の間のダルテパリンの減量

体重 (kg)	開始用量 (IU)	減量用量 (IU)	平均減量 (%)
56 以下	7,500	5,000	33
57-68	10,000	7,500	25
69-82	12,500	10,000	20
83-98	15,000	12,500	17
99 以上	18,000	15,000	17

血小板数が回復して、血小板数が再び 100,000/mm³を超えた場合には、フル用量で治療を継続する。

腎不全—腎不全患者では抗 Xa 値をモニタリングする。抗 Xa 値が治療域以下またはそれを超える場合（投与 4～6 時間後）には、ダルテパリンの用量を適宜増減する。治療域は、血栓塞栓性疾患の治療に十分な経験のある医師が決定する。抗 Xa の測定は 3～4 回の投与後に繰り返し、治療域に達するまで用量

			調節を繰り返す。
		備考	
仏国 59)	販売名（企業名）	FRAGMIN（Pfizer）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・深部静脈血栓症の治療処置 ・アスピリン使用時の不安定狭心症と急性期非Q波心筋梗塞の治療 ・血液透析および血液濾過中における体外循環装置の凝固防止（一般には4時間以内） ・中程度から高度リスクの手術および腫瘍外科手術における静脈血栓塞栓症の予防（VTED） ・急性疾患における長期臥床患者の静脈血栓塞栓症の予防：心不全（NYHA クラスⅢもしくはⅣ）、急性呼吸機能不全、少なくとも他の静脈血栓塞栓症リスクファクターが関連する感染症もしくはリウマチ性疾患の急性症状 ・癌患者における症候性静脈血栓塞栓症の長期治療およびその再発防止 	
	用法・用量	<p>注：「癌患者における症候性静脈血栓塞栓症の長期治療およびその再発防止」の適応症に関する用法・用量のみを以下に記載する。</p> <p><u>症候性静脈血栓塞栓症の長期治療およびイベント発症後1ヵ月間の再発予防</u></p> <p>投与回数：1日1回皮下投与する</p> <p>投与量：1回の皮下注射あたりの用量は200抗Xa IU/kgである。1日あたりの投与量は18,000 IUを超えてはならない。</p> <p>バイアルは、0.01 mL単位の目盛がついた最大容量1.00 mLのシリンジと組み合わせて用いる。</p> <p>以下の表は、患者の体重に応じた1日あたりの投与量の例を示す。患者の体重が対応していれば、プレフィルドシリンジも同様に使用することができる。</p> <p>癌患者については、最新の体重に応じて治療を調整するため、定期的に体重を測定する必要がある。</p>	

			<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>1回あたりの推奨ダルテパリン量 (mL)</th> <th>25,000 IU/mL バイアル</th> <th>対応するプレフィルドシリンジ 25,000 IU/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40-42</td> <td>0.32</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>43-47</td> <td>0.36</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>48-52</td> <td>0.40</td> <td></td> <td>プレフィルドシリンジ 10,000</td> </tr> <tr> <td>53-56</td> <td>0.44</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>57-59</td> <td>0.47</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>60-64</td> <td>0.50</td> <td></td> <td>プレフィルドシリンジ 12,500</td> </tr> <tr> <td>65-68</td> <td>0.53</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>69-72</td> <td>0.56</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>73-77</td> <td>0.60</td> <td></td> <td>プレフィルドシリンジ 15,000</td> </tr> <tr> <td>78-82</td> <td>0.64</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>83-87</td> <td>0.68</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>88以上</td> <td>0.73*</td> <td></td> <td>プレフィルドシリンジ 18,000*</td> </tr> </tbody> </table>	体重 (kg)	1回あたりの推奨ダルテパリン量 (mL)	25,000 IU/mL バイアル	対応するプレフィルドシリンジ 25,000 IU/mL	40-42	0.32			43-47	0.36			48-52	0.40		プレフィルドシリンジ 10,000	53-56	0.44			57-59	0.47			60-64	0.50		プレフィルドシリンジ 12,500	65-68	0.53			69-72	0.56			73-77	0.60		プレフィルドシリンジ 15,000	78-82	0.64			83-87	0.68			88以上	0.73*		プレフィルドシリンジ 18,000*
体重 (kg)	1回あたりの推奨ダルテパリン量 (mL)	25,000 IU/mL バイアル	対応するプレフィルドシリンジ 25,000 IU/mL																																																				
40-42	0.32																																																						
43-47	0.36																																																						
48-52	0.40		プレフィルドシリンジ 10,000																																																				
53-56	0.44																																																						
57-59	0.47																																																						
60-64	0.50		プレフィルドシリンジ 12,500																																																				
65-68	0.53																																																						
69-72	0.56																																																						
73-77	0.60		プレフィルドシリンジ 15,000																																																				
78-82	0.64																																																						
83-87	0.68																																																						
88以上	0.73*		プレフィルドシリンジ 18,000*																																																				
			<p>*上記の最大用量 0.72 mL (18,000 IU) は、CLOT 試験において最高体重 132 kg までの患者群に使用した。</p> <p>イベント発症後 2~6 カ月間の静脈血栓塞栓症再発予防</p> <p>投与回数：1日1回皮下投与する。</p> <p>投与量：1回皮下注射あたりの用量は体重 1kg につき 150 抗 Xa IU/kg である。1日あたりの投与量は 18,000 IU を超えてはならない。以下の表を用いてプレフィルドシリンジを使用する。</p> <p>癌患者については、最新の体重に応じて治療を調整するため、定期的に体重を測定する必要がある。</p>																																																				
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>1日あたりのダルテパリン推奨用量 (IU プレフィルドシリンジ 25,000 IU/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	体重 (kg)	1日あたりのダルテパリン推奨用量 (IU プレフィルドシリンジ 25,000 IU/mL)																																																		
体重 (kg)	1日あたりのダルテパリン推奨用量 (IU プレフィルドシリンジ 25,000 IU/mL)																																																						

			<table border="1"> <tr> <td>40-56</td> <td>0.3 mL 中 7,500 IU</td> </tr> <tr> <td>57-68</td> <td>0.4 mL 中 10,000 IU</td> </tr> <tr> <td>69-82</td> <td>0.3 mL 中 12,500 IU</td> </tr> <tr> <td>83-98</td> <td>0.3 mL 中 15,000 IU</td> </tr> <tr> <td>99 以上</td> <td>0.3 mL 中 18,000 IU</td> </tr> </table> <p><u>治療期間</u>: 推奨される治療期間は 6 ヶ月である。この期間を超えて治療を継続する場合、特に癌の進行を考慮に入れ、個々の患者のリスク/ベネフィットを考慮し評価すべきである。引き続き抗凝固剤治療が必要な場合、6 ヶ月を超えてダルテパリンを投与したデータがない点も含め、通常の処方規定に従ってビタミン K 拮抗剤への変更を検討する。</p> <p><u>治療下で突発性血小板減少症を発症した場合の推奨</u></p> <p>化学療法誘導性血小板減少症の場合、次に示す方法に従ってダルテパリンの用量を調整する:</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板が 50,000/mm³ 未満の場合は、血小板数が 50,000/mm³ 以上に回復するまで治療を中止する。 血小板数が 50,000 から 100,000/mm³ の間にある場合は、以下の表に従ってまずは推奨用量を減量する必要がある。血小板が一旦、100,000/mm³ 以上に回復すれば、あらかじめ定められた用量に従って治療を行う。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>予定されていたダルテパリンの用量 (IU/日)</th> <th>血小板減少症の場合に減量したダルテパリンの用量 (IU/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7,500</td> <td>5,000</td> </tr> <tr> <td>10,000</td> <td>7,500</td> </tr> <tr> <td>12,500</td> <td>10,000</td> </tr> <tr> <td>15,000</td> <td>12,500</td> </tr> <tr> <td>18,000</td> <td>15,000</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>特定の患者集団</u> <u>腎機能障害症例</u></p> <ul style="list-style-type: none"> クレアチンクリアランス 30 mL/min 以下 	40-56	0.3 mL 中 7,500 IU	57-68	0.4 mL 中 10,000 IU	69-82	0.3 mL 中 12,500 IU	83-98	0.3 mL 中 15,000 IU	99 以上	0.3 mL 中 18,000 IU	予定されていたダルテパリンの用量 (IU/日)	血小板減少症の場合に減量したダルテパリンの用量 (IU/日)	7,500	5,000	10,000	7,500	12,500	10,000	15,000	12,500	18,000	15,000
40-56	0.3 mL 中 7,500 IU																								
57-68	0.4 mL 中 10,000 IU																								
69-82	0.3 mL 中 12,500 IU																								
83-98	0.3 mL 中 15,000 IU																								
99 以上	0.3 mL 中 18,000 IU																								
予定されていたダルテパリンの用量 (IU/日)	血小板減少症の場合に減量したダルテパリンの用量 (IU/日)																								
7,500	5,000																								
10,000	7,500																								
12,500	10,000																								
15,000	12,500																								
18,000	15,000																								

		<p>(Cockcroft-Gault 式による推算値) : データがないため、透析時を除いて使用は禁忌。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クレアチニンクリアランス 30～60 mL/min <p>(Cockcroft-Gault 式による推算値) : 抗 Xa 活性値を考慮し用量を調整する。</p> <p><u>小児症例</u></p> <p>小児におけるダルテパリンの有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>薬理学データおよび薬物動態データは存在するものの、推奨用量は設定されていない。</p> <p>小児に対する抗 Xa 活性測定</p> <p>小児を含むフラグミン投与患者においては、投与後約 4 時間時点でのピーク抗 Xa 活性値を用いるべきである。</p> <p>1 日 1 回投与治療中は、投与後 4 時間時点での抗 Xa 活性値は、一般的に 0.5～1.0 IU/mL に維持すべきである。</p> <p>腎機能障害がある、あるいは新生児で見られるように生理的に腎機能が変化しやすい症例については、より頻繁に抗 Xa 活性をモニターする必要がある。</p> <p>予防投与の場合、抗 Xa 活性値は、一般的に 0.2～0.4 IU/mL に維持すべきである。</p> <p>すべての抗凝固薬と同様、フラグミン投与によって全身に出血リスクがしょうじる。最近手術を実施した患者や高用量を投与している患者には特に注意すべきである。投与開始後は、出血事象を避けるため、モニタリング（診察、外科用ドレーンの慎重な観察、定期的なヘモグロビン割合や抗 Xa 活性値の測定）を増やさないといけない。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	FRAGMIN（Pfizer Canada Inc）
60)	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・手術時の血栓予防 ・急性深部静脈血栓症の治療 ・不安定狭心症、非Q波心筋梗塞等の不安定冠動脈疾患（UCAD） ・急性腎不全もしくは慢性腎不全における血液透析、血液濾過時の体外機器の凝固防止

		<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>がん患者における静脈血栓塞栓の再発を防止するための症候性静脈血栓塞栓症の長期治療</u> ・ 急性疾患により高度に移動制限された入院患者における深部静脈血栓症（DVT）の減少。血栓塞栓症および合併症による死亡率の減少は示されていない。 														
	<p>用法・用量</p>	<p>注：「<u>癌患者における症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発予防の長期治療</u>」の適応症に関する用法・用量のみを以下に記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 癌患者における症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発予防の長期治療 <table border="1" data-bbox="778 801 1369 1507"> <thead> <tr> <th>1 ヶ月目：治療の最初の 30 日間は、実際の体重に応じて 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与、あるいは下記の表に従って投与してもよい。1 日あたりの総投与量は 18,000 IU を超えてはならない。体重 (kg)</th> <th>用量 (IU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>46-56</td> <td>10,000</td> </tr> <tr> <td>57-68</td> <td>12,500</td> </tr> <tr> <td>69-82</td> <td>15,000</td> </tr> <tr> <td>83 以上*</td> <td>18,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>*体重 83 kg 以上の患者に対して、1 件の公表文献データによると、血栓塞栓の治療で、推奨最大投与量 18000 国際単位/日を超えた体重調整用量(最も体重の多い 190kg の患者と 1 日用量 38000 IU) は、治療的に許容域に入る平均最大抗 Xa 値であったという報告がある。</p> <p>2～6 ヶ月目：以下に示す表を用い約 150 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与する。</p> <table border="1" data-bbox="778 1973 1369 2018"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>用量 (IU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	1 ヶ月目：治療の最初の 30 日間は、実際の体重に応じて 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与、あるいは下記の表に従って投与してもよい。1 日あたりの総投与量は 18,000 IU を超えてはならない。体重 (kg)	用量 (IU)	46-56	10,000	57-68	12,500	69-82	15,000	83 以上*	18,000	体重 (kg)	用量 (IU)		
1 ヶ月目：治療の最初の 30 日間は、実際の体重に応じて 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与、あるいは下記の表に従って投与してもよい。1 日あたりの総投与量は 18,000 IU を超えてはならない。体重 (kg)	用量 (IU)															
46-56	10,000															
57-68	12,500															
69-82	15,000															
83 以上*	18,000															
体重 (kg)	用量 (IU)															

			<table border="1"> <tr> <td>56 以下</td> <td>7,500</td> </tr> <tr> <td>57-68</td> <td>10,000</td> </tr> <tr> <td>69-82</td> <td>12,500</td> </tr> <tr> <td>83-98</td> <td>15,000</td> </tr> <tr> <td>99 以上</td> <td>18,000</td> </tr> </table> <p>化学療法誘発性血小板減少症に対する減量 化学療法誘発性血小板減少症で血小板数が 50,000/mm³ 未満の患者では、血小板数が 50,000/mm³ を超えて回復するまで、フラグミンを中止する。血小板数が 50,000～100,000/mm³ の場合は、患者の体重に基づき、フラグミンを初期用量の 17% から 33% (プレフィルドシリンジの使用に用量を合わせることを考慮し) 減量すべきである (表参照)。血小板数が 100,000/mm³ 以上に回復したら、全用量でのフラグミンの投与を再開する</p> <p>1 か月目 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>計画された用量 (IU)</th> <th>減量された用量 (IU)</th> <th>平均減量 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47-56</td> <td>10,000</td> <td>7,500</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>57-68</td> <td>12,500</td> <td>10,000</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>69-82</td> <td>15,000</td> <td>12,500</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>83 以上</td> <td>18,000</td> <td>15,000</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table> <p>2-6 か月目 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>計画された用量 (IU)</th> <th>減量された用量 (IU)</th> <th>平均減量 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>56 以下</td> <td>7,500</td> <td>5,000</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>57-68</td> <td>10,000</td> <td>7,500</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>69-82</td> <td>12,500</td> <td>10,000</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>83-98</td> <td>15,000</td> <td>12,500</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>99 以上</td> <td>18,000</td> <td>15,000</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table>	56 以下	7,500	57-68	10,000	69-82	12,500	83-98	15,000	99 以上	18,000	体重 (kg)	計画された用量 (IU)	減量された用量 (IU)	平均減量 (%)	47-56	10,000	7,500	25	57-68	12,500	10,000	20	69-82	15,000	12,500	17	83 以上	18,000	15,000	17	体重 (kg)	計画された用量 (IU)	減量された用量 (IU)	平均減量 (%)	56 以下	7,500	5,000	33	57-68	10,000	7,500	25	69-82	12,500	10,000	20	83-98	15,000	12,500	17	99 以上	18,000	15,000	17
56 以下	7,500																																																								
57-68	10,000																																																								
69-82	12,500																																																								
83-98	15,000																																																								
99 以上	18,000																																																								
体重 (kg)	計画された用量 (IU)	減量された用量 (IU)	平均減量 (%)																																																						
47-56	10,000	7,500	25																																																						
57-68	12,500	10,000	20																																																						
69-82	15,000	12,500	17																																																						
83 以上	18,000	15,000	17																																																						
体重 (kg)	計画された用量 (IU)	減量された用量 (IU)	平均減量 (%)																																																						
56 以下	7,500	5,000	33																																																						
57-68	10,000	7,500	25																																																						
69-82	12,500	10,000	20																																																						
83-98	15,000	12,500	17																																																						
99 以上	18,000	15,000	17																																																						
	備考																																																								

	豪州 61)	販売名（企業名）	FRAGMIN INJECTION (Pfizer Australia Pty Ltd)													
		効能・効果	<p>・透析中の血栓性合併症の予防および急性深部静脈血栓症（DVT）の治療</p> <p>・<u>固形癌患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の再発を減少させるための症候性 VTE（近位深部静脈血栓症およびまたは肺塞栓症）の長期治療</u></p> <p>・不安定冠動脈疾患、つまり不安定狭心症および非 ST 上昇型心筋梗塞（非 Q 波心筋梗塞）の治療</p> <p>・外科手術の周術期および術後期における血栓性合併症の予防</p>													
		用法・用量	<p>注：「癌患者における症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発予防の長期治療」の適応症に関する用法・用量のみを以下に記載する。</p> <p>・固形癌患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の再発を減少させるための症候性 VTE の長期治療</p> <p>癌と症候性静脈血栓塞栓症を併発する患者において、フラグミンの推奨用量は、以下の通りである。</p> <p>1 ヶ月目</p> <p>最初の 30 日間の治療には、フラグミン 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与する。1 日あたりの総量は 18,000 IU を超えてはならない。以下の表は、患者の体重に応じた最初の 1 ヶ月間に 1 日 1 回投与されるフラグミンの用量を記載している。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者の体重別、最初の 1 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量</th> </tr> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>56 以下</td> <td>10,000</td> </tr> <tr> <td>57-68</td> <td>12,500</td> </tr> <tr> <td>69-82</td> <td>15,000</td> </tr> <tr> <td>83-98</td> <td>18,000</td> </tr> <tr> <td>99 以上</td> <td>18,000</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重別、最初の 1 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量		体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)	56 以下	10,000	57-68	12,500	69-82	15,000	83-98	18,000	99 以上
患者の体重別、最初の 1 ヶ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量																
体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)															
56 以下	10,000															
57-68	12,500															
69-82	15,000															
83-98	18,000															
99 以上	18,000															

			<p>2-6 カ月目</p> <p>2～6 カ月目は、1 日 1 回約 150 IU/kg の用量でフラグミンを皮下投与する。1 日あたりの総量は 18,000 IU を超えてはならない。以下の表は、2～6 カ月に患者の体重に応じた 1 日 1 回皮下投与されるフラグミンの用量を記載している。</p> <table border="1" data-bbox="778 524 1369 952"> <tr> <th colspan="2">患者の体重別、2-6 カ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量</th> </tr> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)</th> </tr> <tr> <td>56 以下</td> <td>7,500</td> </tr> <tr> <td>57-68</td> <td>10,000</td> </tr> <tr> <td>69-82</td> <td>12,500</td> </tr> <tr> <td>83-98</td> <td>15,000</td> </tr> <tr> <td>99 以上</td> <td>18,000</td> </tr> </table> <p>推奨される治療期間は 6 ヶ月（フラグミンによる最初の 1 ヶ月を含む）である。この期間を超える治療の継続の妥当性は、特に癌の進行を考慮に入れ、個々のリスクとベネフィットに基づき評価されるべきである。CLOT 試験におけるダルテパリンの 6 カ月を超える治療データは得られていない。</p> <p><i>癌と急性症候性 VTE を併発する患者における化学療法誘発性血小板減少症に対する減量</i></p> <p>血小板数が 50,000 から 100,000/μL の間のフラグミン投与患者では、血小板数が 100,000/μL 以上に回復するまで、以下の表の投与計画に基づき表のとおりフラグミンの 1 日用量を減量する。血小板数が 50,000/μL 未満のフラグミン投与患者では、血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで、フラグミンを中止する。</p> <table border="1" data-bbox="778 1839 1369 2020"> <tr> <th colspan="4">血小板減少症 50,000-100,000/μL に対するフラグミンの減量</th> </tr> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>計画された用</th> <th>減量された用</th> <th>平均減量 (%)</th> </tr> </table>	患者の体重別、2-6 カ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量		体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)	56 以下	7,500	57-68	10,000	69-82	12,500	83-98	15,000	99 以上	18,000	血小板減少症 50,000-100,000/ μ L に対するフラグミンの減量				体重 (kg)	計画された用	減量された用	平均減量 (%)
患者の体重別、2-6 カ月の間に皮下投与されるフラグミンの用量																									
体重 (kg)	1 日 1 回のフラグミン用量 (IU)																								
56 以下	7,500																								
57-68	10,000																								
69-82	12,500																								
83-98	15,000																								
99 以上	18,000																								
血小板減少症 50,000-100,000/ μ L に対するフラグミンの減量																									
体重 (kg)	計画された用	減量された用	平均減量 (%)																						

IV-95

				量 (IU)	量 (IU)	
			56 以下	7,500	5,000	33
			57-68	10,000	7,500	25
			69-82	12,500	10,000	20
			83-98	15,000	12,500	17
			99 以上	18,000	15,000	17
		<p>癌患者の急性症候性静脈血栓症の長期治療における腎機能不全に対する減量 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス < 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が推奨される。目標となる抗 Xa 範囲は 0.5 から 1.5 IU/mL である。これらの患者において抗 Xa をモニタリングする際には、フラグミン投与の 4～6 時間後、患者が 3～4 回投与を受けてからのみサンプリングを行う。</p>				
		備考				

欧米等 6 各国での標準的使用状況 （欧米等 6 各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 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 各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	
	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・	

IV-95

		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 (または効能・効果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

検索データベース：PubMed 検索実行日：2020/02/03

- ・検索式 (Filters)

キーワード「cancer」、「VTE」、「LMWH」、「clinical trial」、「dalteparin」

- ・内容を確認し以下を除外

予防的内容、非ランダム化試験 (第 I 相試験、単群第 II 相試験など)

本体試験の付随研究など

- ・上記以外で重要と考えられた文献は、ハンドサーチにて追加

- ・文献抽出結果

cancer and VTE and LMWH 823 件

cancer and VTE and clinical trial 378 件

cancer and VTE and dalteparin 70 件

cancer and VTE and LMWH and Clinical trial and dalteparin 30 件

1. がん症例に発症した VTE における LMWH (ダルテパリン) と VKA の比較試験

CAVT に対する LMWH (ダルテパリン) の有用性に関する臨床試験

- ・ Lee AYY et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146-53.

【CLOT 研究】

- a) 目的：がん患者における再発性 VTE の予防において LMWH (ダルテパリン) による長期抗凝固療法が有益かどうかを経口抗凝固療法 (VKA) と比較検討した。

- b) 対象：急性、症候性の近位 DVT、PTE またはその両方が認められたがん患者
 c) 結果：ダルテパリンは、経口抗凝固療法と比較し、がん患者における再発性 VTE の予防に優れていることが実証された。出血リスクは 2 群間に有意差は認めなかった。
 結論：出血を伴わないがん急性静脈血栓塞栓症において再発性 VTE を防ぐため最大 6 か月間 LMWH（ダルテパリン）での治療が有用である³⁹⁾。

• Noble SIR et al. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9:577-584.

- a) がん患者における抗凝固療法に関する臨床研究の包括的レビュー
 b) 対象：無作為化、プロスペクティブ、およびレトロスペクティブ研究を含む 19 の出版物からのデータ解析
 c) 結果：LMWH はあらゆる段階の CAVT 患者における VTE 発症二次予防において VKA よりも効果的であった。さらに、最適な治療期間は明確ではないが、進行がん患者は血栓形成傾向が持続するため無期限の治療が推奨される⁴⁰⁾。

• Le Maître A. Anticoagulation and Bleeding: A Pooled Analysis of Lung Cancer Trials of the NCIC Clinical Trials Group. *J Thorac Oncol.* 2009; 5: 586-594.

- a) 目的：肺癌を含む CAVT 患者へ投与された LMWH に関し後方視的解析により LMWH の推奨が適切かどうかを評価。
 b) 対象、方法：NCIC 臨床試験グループが実施した 3 つの肺癌試験（2000-2006 年に完了）のプール分析を実施し VKA または LMWH を投与された患者の出血リスクを評価した。
 c) 結果：患者の 4 分の 1 で出血が報告されたが重度出血例は 2% であった。出血に関する解析結果は VKA 使用のみが有意な危険因子であった ($p = 0.073$)。
 d) 結論：CAVT 症例に対して LMWH は VKA に比べて、出血リスクに関し優先的に使用するという推奨事項は適切であった⁴¹⁾。

• Napolitano M et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clinical Oncol* 2014; 32: 3607-3612.

【The Cancer-DACUS 研究】 Clinical Trials.gov NCT00450645.

- a) 目的：下肢深部静脈血栓症（DVT）を有するがん患者において LMWH を投与された症例における抗凝固薬の最適期間を評価するための残留静脈血栓症（RVT）の有無と意義を評価した。
 b) 結果：DVT で LMWH を用いて 6 ヶ月間治療を行った患者は、RVT が陰性であれば血栓症再発リスクが低い集団と診断された。RVT 患者に対し LMWH の継続治療は再発性 VTE を減少させなかった⁴⁴⁾。

2. CAVT における LMWH と DOAC の比較試験

LMWH を対照薬として DOAC の有用性に関する臨床試験

- Raskob GE et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-624.

【HOKUSAI VTE cancer 研究】

- 目的：CAVT 症例に対し DOAC（エドキサバン）と LMWH（ダルテパリン）の直接比較を無作為割り付けオープン多施設で検討。
- 12 ヶ月間 VTE 再発/大出血の複合エンドポイント出現率はエドキサバン群でダルテパリンに対し非劣性(HR 0.97; 95%CI, 0.70~1.36; 非劣性 p=0.006、優越性 p=0.87)
- VTE 再発：エドキサバン群がダルテパリンより有意に低かった (RD -3.4%, 95%CI, -7.0~0.2; HR0.71; 95%CI, 0.48~1.06; p=0.09)。
- 大出血：エドキサバン群が LMWH と比較し高い値(RD 2.9%; 95%CI, 0.1-5.6, HR 1.77; 95%CI,1.03-3.04; p=0.04)であった。出血部位として脳出血例は少なく、上部消化管例に多く認めた¹⁷⁾。

- Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-2023.

【SELECT-D 研究】

- 目的：CAVT 症例に対し DOAC(リバーロキサバン)と LMWH(ダルテパリン)の比較検討を施行した。
- 6 カ月間の投与による VTE 再発率はリバーロキサバン群でダルテパリン群に比し有意に減少した(HR 0.43; 95%CI, 0.19-0.99)。
- 大出血または臨床的に意味のある出血：リバーロキサバン群はダルテパリン群と有意差は認めなかった(HR 1.83; 95%CI, 0.68~04.96)¹⁸⁾。

- McBane II R et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2020; 18: 411-421.

【The ADAM VTE Trial】

- 目的：CAVT 症例に対し DOAC(アピキサバン)と LMWH(ダルテパリン)において出血リスクならびに VTE 再発に関する比較検討を施行した。
- 6 か月間の投与により、大出血についてアピキサバンはダルテパリンと非劣性であった、
- VTE 再発はアピキサバン群でダルテパリン群に比し有意に減少した (HR0.099; 95%CI (0.125~0.780, p=0.0281)¹⁹⁾。

- Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; March 29, DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

【The CARAVAGGIO 研究】

- a) 目的：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。
- b) 大出血はアピキサバンとダルテパリンは非劣性であった。
- c) VTE の発症：アピキサバンはダルテパリンに比し非劣性であった。²⁰⁾

※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

検索データベース：PubMed 検索実行日：2020/02/03

- ・ 検索式 (Filters)
 - キーワード「cancer」、「VTE」、「LMWH」、「clinical trial」、「dalteparin」
- ・ 内容を確認し Peer-reviewed Journal の総説、メタ・アナリシス等の報告などを取り上げた。
 - ・ 上記以外で重要と考えられた文献は、ハンドサーチにて追加
- ・ Blom JW et al. Malignancy, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715-722.
 - a) 連続した CAVT3220 名（17-79 歳）におけるケースコントロール研究。CAVT の臨床的特徴を検討。
 - b) がん患者（OR 6.7; 95%CI, 5.2-8.6）において CAVT は非がん患者と比較して 7 倍の頻度で認めた。CAVT リスクはがん診断後最初の数か月で最高であった（調整後 OR 53.5; 95%CI, 8.6-334.3）。
 - c) 遠隔転移を伴うがん患者は、遠隔転移を伴わない患者よりもリスクが高かった（調整後 OR 19.8; 95%CI, 2.6-149.1）⁶²⁾。
- ・ Lyman GH et al. Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol. 2015; 33: 654-6.
 - a) がん患者における静脈血栓塞栓症の予防と治療：ASCO 米国臨床腫瘍学会臨床診療ガイドライン 2014 年 update。LMWH 関連を中心に抜粋し記載。
 - b) VTE 治療の初期治療（5～10 日）および長期の二次予防（少なくとも 6 か月）には LMWH が推奨される。
 - c) 2014 年の時点で DOAC は臨床データが不足しており CAVT には推奨されない。
 - d) 抗凝固療法は、他の適応症がない場合にがん患者生存期間を延ばすために予防的に使用すべきではない⁶³⁾。
- ・ Di Nisio M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochran Database Sys Rev. 2016; 2:

CD008500.

- a) 化学療法を受けている外来 CAVT の一次予防。
- b) 3212 人の参加者を対象とした大規模な試験では、プラセボと比較して LMWH(セムロパリン) による症候性 VTE の 64% (RR 0.36 ; 95%CI,0.22-0.60) が減少。
- c) 大出血には有意差は認めなかった (RR 1.05 ; 95%CI, 0.55-2.00)。
- d) 血栓予防なし症例と比較すると、LMWH は症候性 VTE の発生率を大幅に低減し (RR 0.54 ; 95%CI, 0.38-0.75)、主要な出血イベントリスクが 44%高いが統計的に有意ではなかった (RR 1.44 ; 95%CI, 0.98- 2.11)。
- e) 結論 : LMWH による一次血栓予防は化学療法で治療された外来癌患者の CAVT 発症率を大幅に減少した **64)**。

• Farge D et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.*2016; 17: e452-66.

- a) CAVT の治療および予防における DOAC のガイドランスを含む国際的な臨床診療ガイドライン。推奨事項の評価、開発、および評価の等級に応じてランク付けされた文献の体系的なレビューに基づいて、コンセンサス推奨事項の更新をおこなった。LMWH 関連について抜粋し要約。
- b) 初期治療 (最初の 10 日) : LMWH を推奨 (Grade 1B)、維持治療 (10 日-3 月) : LMWH を推奨 (Grade 1A)、症例により VKA(grade 1A).慢性期 (3-6 月) : LMWH, VKA, DOAC を患者の状況で選択 (data 不足)
- c) VTE 再発症例 : LMWH を 20-25%増量し投与、VKA 当初症例は LMWH へ薬剤変更、IVC フィルター挿入を考慮する (low grade evidence) **65)**。

• Khorana AA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Tromb Thrombolysis.* 2016; 41: 81-91.

- a) CAVT の予防と治療のためのガイドランス。
- b) 特発性 VTE 患者の潜在性悪性腫瘍を検索するための適切な精密検査の必要性。原発性血栓予防のための高リスクがん患者の特定、急性血栓塞栓症と診断された癌の人々に対する適切な初期および慢性期治療、抗凝固療法の適切な期間、抗凝固療法で VTE が再発した患者における適切な治療戦略。
- c) CAVT の予防・治療において LMWH の有効性ならびに DOAC の可能性を述べている⁹⁾。

• Mater CF et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochran Database Sys Rev.*2018; 7: CD009447.

- a) がん患者の周術期血栓予防のための抗凝固療法について 7670 の研究を対象として検討した。
- b) 周術期血栓予防の間ががん患者の死亡率、血栓塞栓症の転帰、大出血、または軽

度の出血への影響について、LMWH と UFH および LMWH をフォンダパリヌクスと比較して差は見られなかった。

- c) UFH と比較して LMWH では出血、血腫発生率が低かった。
- d) 周術期の血栓予防法に LMWH を用いた場合と UFH を用いた場合と LMWH を用いた場合とでは、フォンダパリヌクスとの比較では違いはなかった。
- e) がん患者の死亡率、血栓塞栓症の転帰、大出血、または軽度の出血に対する影響で UFH と比較して LMWH で出血、血腫発生率が低かった。
- e) 周術期の血栓予防法に LMWH を用いた場合と UFH を用いた場合と LMWH を用いた場合とでは、フォンダパリヌクスとの比較では違いがない。
- f) がん患者の死亡率、血栓塞栓症の転帰、大出血、または軽度の出血に対する影響は、UFH と比較して LMWH では出血、血腫発生率が低かった **66)**。

- Kahale LA et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochran Database Sys Rev.*2018; 6: CD006650.

- a) CAVT の長期治療のための抗凝固療法に関して、16 の RCT に関してまとめた。
- b) CAVT 症例の長期治療を行う場合 VKA に比べ LMWH は有用であった。
- c) 大出血リスクについて DOAC に比べて LMWH は低減が可能。DOAC は大出血リスクを高める可能性がある。
- d) CAVT 症例において長期間の LMWH ならびに経口抗凝固療法を施行する場合には利害に関するバランスが重要であり、治療戦略において個人の価値観と好みを統合する必要がある **67)**。

- Streiff MB et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Netw* 2018; 16: 1289-303.

- a) NCCN ガイドラインの見方：CAVT はがん患者では発症頻度は高く罹患率と死亡率を高める重要な疾患であり CAVT の予防と治療戦略はがん患者では非がん患者より複雑である。
- b) NCCN CAVT ガイドラインにおいて、がんまたはがんが疑われる成人患者における VTE の治療および予防の戦略について CAVT 治療に推奨される抗凝固剤の最新情報を解説している。その中で LMWH の有用性ならびに VKA、DOAC などの使用に関する記載がなされた **68)**。

- Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1891-4.

- a) CAVT 治療における DOAC の役割：国際血栓止血学会 学術標準化委員会からのガイダンス-CAVT 長期治療のための抗凝固療法としての DOAC の位置づけ-
- b) 長期治療において、DOAC の投与は VTE 再発を抑制する可能性が高いが、出血の

危険性が増加する。したがって、DOAC を投与する場合、出血リスクが低く、全身治療における薬物相互作用の心配がない症例を適応対象とする。

- c) 急性期出血リスクが高いがん症例の場合には LMWH が推奨される。
- d) 抗凝固療法を開始する場合、患者の利害のバランスを取り効果や代替薬など治療戦略において患者の価値観と好みを統合する必要がある **21)**。

・ Imberti D et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism inpatients with cancer: expert guidance. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19: 1177-85.

- a) CAVT に対する抗血栓療法における専門医ガイダンス。
- b) DOAC は CAVT 治療において LMWH の代替薬として有効である。
- c) DOAC (エドキサバン) が LMWH (ダルテパリン) に比較して劣らず、再発性 VTE イベントが少ない傾向にある。
- d) DOAC は、より大きな出血イベントがあることが CAVT 症例における研究から得られており、特に DOAC 投与例の出血事象の大部分は上部消化管がん患者で発生している。
- e) LMWH は依然としてこれら出血リスクの高い上部消化管がん患者にとって有用な治療選択となっている **69)**。

・ Mukai M, et al. Management and Mechanism of cancer associated thrombosis. *J Cardiol.* 2018; 72: 89-93 **6)**.

【がん関連血栓症のメカニズムと管理】

- a) がんは血栓症と密接に関連しており、がん患者において血栓形成は、組織因子、凝固異常、活性化血小板活性化、活性化接着活性化、および内皮細胞機能不全などのさまざまな因子の複雑な相互作用から生じる。
- b) CAVT において実臨床における単施設の治療結果や特徴について解説。
- c) 血栓症は、がんの増殖と拡大に影響を与えることから、がん治療における抗凝固療法の重要性についてのレビュー **6)**。

・ Mukai M, et al. Mechanism and Management of Cancer Chemotherapy -induced Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2018 ;25: 994-1002.

- a) がん化学療法誘発性アテローム性動脈硬化のメカニズムと管理。心毒性において特にアテローム性動脈硬化病変を有する患者は増加しており、その原因の一つとして血管新生阻害剤の使用増加していることが関連している。
- b) 血管新生阻害剤の重要な心毒性に血栓症が挙げられ腫瘍循環器医の関与が不可欠となっている。
- c) 免疫療法における免疫チェックポイント阻害剤の投与で出現する免疫関連副作用として心筋炎に加え血栓症が問題となっている。さらに、複合免疫療法では、血管新生阻害剤の使用頻度がさらに増加することが予想されている。
- d) 血管内皮障害を中心に血栓症に関する記載が中心で治療薬の記載はない **70)**。

- Carrier M et al. AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med. 2019; 380: 711-9.
 - a) CAVT 発症高リスク外来患者に対する予防的 DOAC(アピキサバン)投与の有用性の検討：CAVT 発症の中～高リスクを有する（コラナスコア 2 点以上）がん外来化学療法患者を対象とした。
 - b) DOAC（アピキサバン）を用いた抗凝固療法施行症例において CAVT 発生率をプラセボよりも有意に低くした。しかし、出血エピソードは、プラセボより DOAC（アピキサバン）の方が高かった **71**。

- Khorana AA et al. CASSINI investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med.2019; 380: 720-8.
 - a) CAVT 発症高リスクを有する外来患者に対する予防的 DOAC(リバーロキサバン)投与の有用性の検討：CAVT 発症の中～高リスクを有する（コラナスコア 2 点以上）がん外来化学療法患者を対象とした。
 - b) CAVT 発症高リスクを有する外来患者では、リバーロキサバンによる CAVT に対する予防治療は、180 日間の試験期間における VTE 発症または VTE による死亡の有意な減少は認めなかった。
 - c) DOAC(リバーロキサバン)を服用している期間では、VTE 発症などの事象の発生率を大幅に低下させ、大出血の発生率は低かった **72**。

- Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. N Engl J Med 2019; 380: 781-3.
 - a) 癌の外来患者における血栓予防のための直接経口抗凝固薬の役割ならびに CAVT における予防的治療におけるレビュー。
 - b) CAVT 発症の高リスク症例を対象とした AVERT および CASSINI 試験では、外来のがん患者における直接経口抗凝固薬による血栓予防が効果的で安全であることが示された。
 - c) CAVT 発症リスクは様々ながんにおいて Khorana スコアによる CAVT リスクの評価により判定が可能であり、リスク評価することで今後、CAVT 発症予防において LMWH のみならず DOAC の投与により臨床的な利益が得られる可能性が示唆されている **73**。

- Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 315-52.
 - a) VTE 疾患に対する抗血栓療法：CHEST ガイドラインと専門家パネルの報告。
 - b) VTE の長期抗凝固療法：がんがない場合は VKA よりも DOAC が有用であるが、ダビガトラン・リバーロキサバン・アピキサバン・またはエドキサバン（Grade2B）を推奨する（Grade2B）。また、LMWH も有用である（Grade 2C）。

- c) CAVT 症例の場合 VKA (Grade2B)、DOAC はダビガトラン・リバロキサバン・アピキサバンまたはエドキサバン(Grade2C)であり LMWH の投与が推奨される。
- d) 抗凝固療法の投与期間については 3 か月で中止するか、長期治療を受けるべきかについての推奨事項は変更していない。
- e) 抗凝固療法を施行された VTE の場合、下大静脈フィルター使用は推奨しない (Grade1B)。
- f) DVT の場合、血栓症後後遺症を防ぐために圧縮ストッキングを日常的に使用しないことを推奨する (Grade2B)。
- g) 亜区域性肺塞栓症で近位 DVT がない場合、再発性 VTE のリスクが低い (Grade2C)。抗凝固療法を推奨する (Grade2C)。
- h) 低血圧を伴う肺塞栓症に対する血栓溶解療法 (Grade2B)、およびカテーテルによる血栓溶解に対する全身療法 (Grade2C) を提案します。
- i) 非 LMWH 抗凝固剤の再発 VTE について LMWH (Grade2C) が推奨される。
- j) LMWH の再発 VTE については、LMWH 投与量の増量を推奨 (Grade2C) ¹²⁾。

• Mosaria RC et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer. JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019; 73: 1336-49 ³⁵⁾.

- a) がん患者の抗凝固戦略：今週の JACC レビュー・トピック。本レビューでは、臨床試験データとガイドラインの推奨事項をまとめ、CAVT と心房細動に対する抗凝固療法に関する実際的なアプローチの概要を解説レビューした。
- b) 活動性がんの患者は動脈・静脈血栓塞栓症ならびに出血イベントのリスクが高い。
- c) CAVT 症例に対して LMWH が有効である。
- d) VKA は心房細動患者の脳卒中予防の標準的な抗凝固剤であった。さらに最近の検討で DOAC は、VTE と心房細動の患者の大規模無作為化臨床試験で静脈血栓塞栓症と動脈血栓塞栓症のリスクを軽減することが実証されており、日常的な検査室モニタリングを必要としない経口薬としての有用性が指摘されている ³⁵⁾。

• Vedovati MC et al. Venous thromboembolism and cancer: Current and future for of direct-acting oral anticoagulants. Thromb Res. 2019;177: 33-41 ³⁶⁾.

- a) 静脈血栓塞栓症とがん：DOAC の現在および将来の役割。
- b) VTE の全症例の約 5 分の 1 はがんに関連しており、これらの患者に対する抗凝固療法は課題が残っている。
- c) VTE を有するがん患者は、がんのない患者と比較して、再発 VTE を発症するリスクが高くなるが、大出血のリスクも高くなる。
- d) がん患者における抗凝固療法は LMWH が安全で有効であることがすでに示されており、現在の臨床ガイドラインの大半は、LMWH を CAVT の治療法として推奨している。
- e) LMWH における問題点として毎日の皮下注射が必要であること、ヘパリン誘発性血小板減少症の発症リスクを有すること、投与コストが高いことなどのいくつかの

問題を考慮する必要がある。

- f) DOAC は、抗凝固管理の必要がない経口治療薬であり LMWH の代替品になる可能性がある。DOAC と LMWH を比較した 2 つのランダム化試験のデータが最近公開されており、これらの成績を基に DOAC の有用性を示した ³⁶⁾。

(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>

【Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eleventh Edition】

Editors: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Elsevier Inc. 2019.

•Weits JI. Part XI Cardiovascular disease and disorders of other organs. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular diseases. p1830.

- 血栓症・後天的過凝固状態 (Acquired Hypercoagulable States) の原因のひとつとして「がん Cancer」が記載された。
- がんを原因とする血栓塞栓症の特徴として 20% の患者 VTE を合併していること、VTE を合併したがん患者は予後が不良であること。特発性 VTE 症例の中にがん患者が潜在的に存在していることや無症候性 VTE 症例が存在することに注意が必要である。
- 本書では、がんに対して CAVT が重要であることは記載されているが具体的な治療薬の記載はない ⁷⁴⁾。

【Cancer and The Heart 2nd edition】

Editors: Ewer MS, Yeh ETH, People's Medical Publishing House-USA Shelton, 2013.

Mohayar E et al. Peripheral arterial disease in cancer patients. P157-170

- がんにおける末梢動脈閉塞症ならびに静脈血栓塞栓症に関する概説。骨髄増殖性疾患、白血病における血栓症の解説、非細菌性血栓症心内膜炎、DVT からの奇異性血栓症に関する記載。動脈血栓塞栓症を中心に解説されている。
- 治療は動脈塞栓症を中心に記載がなされており、CAVT に対する具体的な治療薬に関する記載はない ⁷⁵⁾。

【Cardio-Oncology. The Clinical Overlap of Cancer and Heart Disease】

Editors: Kimmick GG, Lenihan DJ, Sawyer DB, Mayer EL, Hershman DL. Springer International Publishing 2017.

•Lyman GH, Catino A, Bonnie Ky. Vascular Complications of Cancer and Cancer Therapy p215-240.

- 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ががん関連血栓症に対する予防および治療ガイドンス (2013 年、2014 年改訂版) を紹介し具体的な抗凝固療法に関する記載がなされている。
- 抗凝固薬として LMWH が標準薬として記載されている ⁷⁶⁾。

【Clinical Cardio-oncology】

Editor: Herrmann J. Elsevier Inc. 2017.

・Kazemi G et al. Thromboembolic disease in cancer. p213-226

- a) がん関連静脈血栓症の臨床像、検査法などの記載
- b) 治療は ASCO2013 のガイドラインに準拠し解説されている。
- c) CAT 予防として、がん手術患者に対し未分画ヘパリン、LMWH の予防投与に関する記載
- d) CAVT に対する治療として、ACCP2012、NCCN2011 と ASCO2013 における治療に関するコンセンサスならびにガイドラインの比較がなされており、CAVT に対する治療アルゴリズムとして第一選択薬として LMWH が記載されている。
- e) 経口薬としては VKA に加え、DOAC としてダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンについての記載がなされているが、DOAC はエビデンスが不足しており、薬剤相互作用の問題点があることから、LMWH が標準薬として推奨されている⁷⁷⁾。

【Manual of Cardio-oncology. Cardiovascular Care in the Cancer Patient】

Editors: Lestuzzi C, Oliva S, Ferrau F. Springer International Publishing 2017.

・Bisceglia I et al. Thromboembolic disorders as a consequence of cancer. p57-74.

- a) CAVT に対する治療: ACCP2006, ASCO2015, NCCN2015, BSH2015 のガイドラインから引用し記載。
- b) 急性期治療(最初の 10 日間): 未分画ヘパリン、LMWH, フォンダパリヌクスを投与する。第一選択薬として LMWH が標準的な治療薬である。
- c) 亜急性期から慢性期(3 か月まで、それ以降): VKA、LMWH そして DOAC が用いられる。
- d) VTE が再発した場合には LMWH を25%増量し投与する⁷⁸⁾。

<日本における教科書等>

VTE の治療 (CAVT を含む) に関して、本邦では LMWH の適応承認されていない。すべての教科書等は JCS 2009 / 2017 肺血栓塞栓症及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に基づき記載されている。したがって、LMWH に関する記載は整形外科領域、外科的手術における VTE 予防に関する記載は認めるが、基本的に CAVT 治療における LMWH の用法や用量について記述したものはない。

【エキスパートによる消化器外科静脈血栓塞栓症診療指針】

監修: 森 正樹、土岐祐一郎、編集: 左近賢人、池田正孝、南江堂、2014.3.

・保田知生. VTE の予防方法にはどのようなものがあるか, p32-37.

LMWH の予防的投与 (周術期) に関する記載がなされている⁷⁹⁾。

【ファーマナビゲーター. 抗凝固療法編】

編集: 山下武志, 是恒之宏, 矢坂正弘, 株式会社 メジカルビュー社, 2015.6

- ・左近賢人、向井幹夫. 静脈血栓塞栓症 (VTE) 1. 一次予防 (病態と治療) ②腹部外科領域. p 228-237.
 - a) 腹部外科における周術期合併症として VTE 発症の一次予防に関する解説
 - b) 血栓形成機序についてがんを中心に記載
 - c) VTE 予防ガイドラインに沿って、治療法として未分画ヘパリン、LMWH、フォンダパリヌクスについての記載がなされている **80)**。

【静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症・急性肺塞栓症) 診断マニュアル】

編集: 福田幾夫, 田嶋廣之, 中村真潮, 保田知生編. 医薬ジャーナル社, 2015.12, p1-599.
LMWH の予防的投与 (周術期) の記載がある。また LMWH についても P.223 には「多くのランダム試験は LMWH が VTE の予防や治療において安全で効果的であることを示している。」の記述があり、治療における LMWH の安全性についても言及している。 **81)**。

【がん患者の心臓を守る！腫瘍循環器学 Q&A】

編著: 伊藤浩, 向井幹夫. 文光堂, 2018.3.

- ・窓岩清治、境雄大、鳥居裕太、更科俊洋、保田知生、山田典一、加藤 浩、谷口浩久、池田正孝、伊藤 浩、清水一寛、小板橋紀通. Part 3 クローズアップされるがん関連血栓塞栓症. p103-135.
 - a) がん関連血栓塞栓症に関する機序、リスクスコア、術後合併症、診断、がん治療関連血栓症に関する概説
 - b) CAVT に関する抗凝固療法として VKA、LMWH に関する記載は欧米の標準治療として解説がなされている **82)**。

【実践 Onco-Cardiology がん臨床医と循環器医のための新しいテキスト】

監修 小室一成、編著 向井幹夫. 中外出版社, 2018.10.

- ・中村真潮. がん関連血栓症 p115-121.
 - a) がん関連血栓症に関する記載がなされている。
 - b) CAVT に対する抗凝固療法は、海外では LMWH が使用されるが本邦では保険適応がないため、Hokusai VTE-Cancer 試験が紹介され DOAC の有用性に関する記載がある。 **83)**。

【腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology】

監修 堀 正二、淡田修久、編集 向井幹夫、岡 亨. メディカルレビュー社、2018.11.

- ・窓岩清治. がんと血栓—がんに伴う血栓形成機序— p78-88.
本書では、がんに対して CAVT 成因を中心に記載されている。治療薬における記載はない **84)**。
- ・山田典一. がん患者における静脈血栓症の診断と治療、予防. P89-96.
本書では、がんに対して CAVT に対する抗凝固療法として未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス、さらに経口薬として VKA ならびに DOAC に関する記載がなされている。LMWH に関する記載はない **85)**。

【循環器疾患最新の治療 2018－2019】

監修 永井良三、編集 伊藤 浩、山下武志、南江堂、2018.1.

- ・ 向井幹夫. がんと心疾患—腫瘍循環器学 (Onco-Cardiology) とは. p49-54.
 - a) 腫瘍循環器学ならびに心毒性に関する解説
 - b) 血管内皮障害に伴う心毒性として血栓塞栓症に関する記載
 - c) 治療に関する記載はない **86)**.

【新臨床腫瘍学 (改定第5版) - がん薬物療法専門医のために - 】

日本臨床腫瘍学会編集、南江堂、2018.7.

- ・ 向井幹夫. オンコロジック・エマージェンシー 9 静脈血栓塞栓症(VTE) p711-713.
 - a) CAVT に関し疫学、特徴、診断と治療を解説。
 - b) 治療として肺動脈血栓症に対する緊急対応、さらに中等症以下の場合、ヘパリン類に投与を行う。欧米では LMWH が第一選択薬であるが、本邦では未分画ヘパリンまたはフォンダパリヌクスを投与する。そして経口薬として VKA または DOAC を投与すると記載されている **8)**。

【米国臨床腫瘍学会 免疫チェックポイント阻害薬治療による免疫関連有害事象 (日本語版)】

株式会社ヘスコインターナショナル、2018.

- ・ 向井幹夫. 治療 表 9 心血管毒性 p49-51.
 - a) ASCO 免疫チェックポイント阻害薬治療による免疫関連有害事象ガイドラインにおける記載を翻訳し記載されている。
 - b) 心毒性では激症心筋炎に加え表 9 9.2 静脈血栓症として、定義、鑑別診断、そして重症度別の管理について記載。G2 または G3 の状態では、VKA や DOAC などの経口抗凝固薬よりも LMWH 使用を推奨する **87)**。

【血栓循環器学 Q&A 抗凝固療法・抗血小板療法のクリニカルクエッションに答える】

編集 伊藤 浩、文光堂、2019.3.

- ・ 志賀太郎、藤田雅史、向井幹夫、窓岩清治、池田正孝、伊藤 浩、飯田 圭、田村雄一. Part 4 がん関連血栓症 (CAT) における抗凝固療法. p93-119.

CQ 37 において欧米では LMWH が標準治療であることの記載がなされている。

 - a) LMWH は VKA に比し VTE 再発リスクを低下し大出血イベントは増加させない。
 - b) CAVT に対して少なくとも 6 ヶ月間の LMWH の投与が推奨されている。
 - c) 本邦では LMWH は周術期に関連する VTE の発症予防として保険適応に留まり、VTE の治療や再発予防策としては承認されていない。 **88)**。

【新臨床静脈学】

日本静脈学会編、株式会社メジカルビュー社、2019.10.

- ・ 向井幹夫 静脈血栓症を誘発する医薬品 (がん治療関連血栓症) p434-437.

静脈血栓症の誘発薬剤の記載がなされているが具体的な治療薬の記載はない²⁹⁾。

【今日の治療指針】

総編集 福井次矢、高木 誠、小室一成、医学書院、2020.1

- ・ 向井幹夫 癌に伴う循環器疾患(心毒性) p366-367.
- a) がん治療に伴う心毒性について心不全なども含め総合的な記載がなされている。
- b) CAVTに対する治療は、本邦ガイドラインに準じてヘパリンナトリウム、VKA、DOAC の記載がなされているが、LMWH の記載はない⁸⁹⁾。

(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>

海外において LMWH は CAVT の標準的治療薬であり第一選択薬として投与する記載がなされている。本申請書の 1. 要望内容に関連する事項「医療上の必要性に係る基準」への妥当性 2. 医療上の有用性における ASCO の記載ならびに 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況における各国承認状況に準じる内容で記載されている。

【American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016/2019】

米国臨床腫瘍学会ががん関連血栓症に対する予防および治療ガイダンス (2016 年、2019 年改訂版)

- ・ Khorana AA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 81–91⁹⁾.
- ・ Key NS et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019.8.5. Doi: 10.1200/JCO.19.014¹⁰⁾.

【2019 年 ASCO ガイドライン Update】

LMWH 関連：CAVT に対する治療と二次予防（再発予防）目的の抗凝固療法

- a) 初期抗凝固療法としては、LMWH、UFH、フォンダパリヌクス、またはリバーロキサバンを選択して投与する。さらに、重度腎機能障害（Ccr 30 mL/min 未満）を有さない症例において、がん患者に非経口抗凝固療法を施行する場合、最初の 5～10 日間の治療として LMWH が UFH よりも望ましい。
- b) 長期抗凝固療法としては、非経口抗凝固薬である LMWH、経口抗凝固薬である DOAC（エドキサバンまたはリバーロキサバン）を少なくとも 6 か月間使用することが推奨される。
- c) 活動性がん症例に対する抗凝固療法は、治療開始後も転移性腫瘍や化学療法を受けることを考慮する必要があるため、LMWH、DOAC、または VKA による抗凝固療法は、6 か月を超える期間で投与されることがある。そして継続的なモニタリングにより出血、血栓症の再発などからがん患者の安全性を確保することが必要である。(Type: Informal consensus Evidence quality: Low Strength of

recommendation: Weak to Moderate.)¹⁰⁾

【2016年 ASCO ガイドライン】から【2019年 ASCO ガイドライン】への変更点。

- a) 高リスクの外来患者には、血栓予防のために DOAC(アピキサバン、リバーロキサバン)の投与ならびに LMWH を投与する。
- b) CAVT 治療において DOAC(リバーロキサバン、エドキサバン)が治療オプションとして含まれるようになった。
- c) LMWH による術後最大の血栓予防-最長 4 週間-は、がんの主要な切開または腹腔鏡下の腹部または骨盤手術を受ける患者に推奨される^{9),10)}。

【European Society of Cardiology (ESC)2016】

- ・欧州心臓学会 (ESC) におけるがん治療における心血管系合併症に対する Position Paper (血栓塞栓症に対する記載あり)
- ・Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J.2016; 37:2768-2801¹¹⁾.

【血栓塞栓症に関する記載を要約抜粋】

- a) がん患者の VTE 予防のために抗凝固薬を投与する決定は、常に患者の出血リスクと平均余命を考慮に入れるべきである。
- b) CAVT 急性期治療ならびに 3-6 か月間の治療は LMWH が標準治療として用いられる。この治療は、血栓塞栓症再発の減少という点で LMWH が VKA 療法より優れている。
- c) CAVT 患者に抗凝固療法施行する場合出血リスクが 6 倍高くなる可能性がある。
- d) がんは血栓症再発の強力な危険因子であり、急性期 CAVT 治療はがんが治癒したと見なされるまでの慢性抗凝固療法を検討する必要がある。LMWH または VKA 治療において抗凝固療法の中止または維持の選択は、がん治療の成功、VTE 再発および出血のリスクならびに患者の好みを考慮した後で、個別に検討する必要がある。
- e) CAVT の再発は、VKA または LMWH 療法にもかかわらず発症する可能性があり、VKA から LMWH に切り替えるか、LMWH の投与量を増やすことで管理できます。
- f) がん患者の動脈血栓症イベントの管理は十分に扱われておらず、抗腫瘍療法、血栓溶解療法、および/または血管内介入の使用については、症例ごとに腫瘍循環器チームが介入し集学的治療が必要である¹¹⁾。

【American College of Chest Physicians (ACCP) 2016】

- ・Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 315-52¹²⁾.

- a) VTE 疾患に対する抗血栓療法：CHEST ガイドラインと専門家パネルの報告。
- b) VTE の長期抗凝固療法：がんがない場合は LMWH も有用である (Grade 2C)。
- c) CAVT 症例の場合、VKA (Grade 2B)、DOAC はダビガトラン・リバロキサバン・アピキサバンまたはエドキサバン (Grade 2C) であり LMWH の投与が推奨される。
- d) 非 LMWH 抗凝固剤の再発 VTE について LMWH (Grade 2C) が推奨される。
- e) LMWH の再発 VTE については、LMWH 投与量の増量を推奨 (Grade 2C) ¹²⁾。

【The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018】

- ・ Streiff MB et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. J Natl Compr Netw 2018; 16: 1289-303 ¹³⁾。

CAVT 患者の抗凝固薬の有効性と安全性に関する新しいデータの出現により、CAVT 治療に関する NCCN の推奨は近年劇的に変化した。

- a) CAVT 症例に対するランダム化試験の結果より、LMWH が、LMWH / UFH + VKA と比較して、VTE リスクが同等またはより低い、および大出血のリスクと類似していることを示す。さらに、LMWH と UFH / LMWH と VKA の全生存期間に差は見られず、死亡の大部分は進行性癌によるものである。
- b) CLOT 研究の結果は、癌関連の急性 VTE の抗凝固療法において単剤のダルテパリンの使用をサポートしている。これは、再発性 VTE の大幅な減少と主要出血が増加しなかったため。
- c) がん患者を含む試験では、LMWH と VKA を 6 か月以上の期間を超えて継続した LMWH 療法または VKA への移行に関する決定は、臨床的判断に基づく必要がある。
- d) 抗凝固療法において、VKA と比較して LMWH は高価であり静脈注射が困難な場合があり、CAVT に対し LMWH を投与することが困難な場合がある。 ¹³⁾。

【International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2018】

- ・ Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2018; 16: 1891-4 ²¹⁾。

- a) CAVT 治療における DOAC の役割：国際血栓止血学会 学術標準化委員会からのガイダンス-CAVT 長期治療のための抗凝固療法としての DOAC の位置づけ。
- b) CAVT 長期治療において、DOAC の投与は VTE 再発を抑制する可能性が高いが、出血の危険性が増加する。したがって、DOAC の適応症例は出血リスクが低く、全身治療における薬物相互作用の心配がない症例である。
- c) CAVT 症例において急性期出血リスクが高いがん症例の場合には LMWH が推奨される。
- d) CAVT 症例では抗凝固療法を開始する場合、患者の利害のバランスを取り効果や代替薬など治療戦略において患者の価値観と好みを統合する必要がある ²¹⁾。

<日本におけるガイドライン等>

【日本循環器学会 The Japanese Circulation Society (JCS) 2017】

- ・ JCS2017 肺血栓塞栓症及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：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。

http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf

- VTE の治療に関して「わが国では VTE の抗凝固療法として、UFH と VKA の組み合わせが長く使用されてきた。諸外国では、用量調節の必要がない LMWH が標準治療として古くより選択できたが、わが国では VTE の治療に対しては現在も保険適用はない」と記述。
- VTE の治療に関し本邦ではフォンダパリヌクスの保険適応があり同ガイドラインにも LMWH と同等の効果があるとの記述があるが、フォンダパリヌクスは諸外国での VTE と CAT の両者の標準治療薬とは認識されていない¹⁴⁾。

【日本臨床腫瘍学会 Japanese Society of Medical Oncology (JSCO) 2019】

- ・ がん免疫療法ガイドライン 第2版. 第15章 心筋炎を含む心血管障害 p69-72.

日本臨床腫瘍学会編集、金原出版、2019. ³³⁾

- 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連副作用において心筋炎を含む心血管障害が発症頻度は低いものの出現する。我が国における市販後調査の結果でも心筋炎、虚血性心疾患、不整脈、心不全/心機能障害、そして静脈血栓症などの報告がなされている。
- 2018 ASCO 免疫療法治療ガイドラインに準じた記載であり、治療については具体的にはふれておらず LMWH の記載はない。

(参考文献：2018ASCO Guideline: Brahmer JR et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2018; 36: 1714-68.)

【日本がんサポーターケア学会 Japanese Association of Supportive Care in Cancer (JASCC) 2020】

- ・ 厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」高齢者がん医療 Q&A 総論, 日本がんサポーターケア学会編, p58-62, 2020.3.

第3章支持・緩和治療 4. Oncology emergency

Q2: 凝固異常および血栓症を有する高齢者には提供できる治療と提供できない治療があるか? がん関連血栓症における留意点は何か?

A2:

- がんと血栓症には密接な関連があり CAT は高齢がん患者における発症頻度が高

い。また、高齢者 CAT に対する治療は血栓塞栓症再発ならびに出血のリスクが高く注意を要する。

- b) 高齢者がん患者は凝固・線溶異常に伴う播種性血管内凝固異常症候群を発症することも多く、これらのリスクを念頭において診療を行うことが重要である。
- c) LMWH に関する具体的な使用例の記載はない **90**。

(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

本邦における CAVT に対する LMWH の臨床試験ならびに使用はないが、CAVT 治療に関する臨床使用の実態は以下の様なものがある

1) 英文論文

- Sakon M et al: Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 581-586.
 - a) 外科療法における CAVT において、特に頻度の高い外科・産婦人科・泌尿器科患者（がんの合併率は 86.7%）を対象として、予防的な抗凝固薬の使用による発症予防を施行しなかった場合の VTE 発症頻度を解析した。
 - b) 危険因子の多変量解析：女性・骨盤内腫瘍・60 歳以上・3 時間以上の手術の 4 因子が抽出された。
 - c) 外科療法では周術期における VTE の発症頻度は高く、特にスコアの高いものは薬物予防が必要であると報告。CAVT に対する成績も記載がなされている **34**。
- Hata T et al: Single photon emission computed tomography in the screening for postoperative pulmonary embolism. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2073-2080.
 - a) CAVT の病態ならびに診断に関する研究論文。
 - b) 胃腸悪性腫瘍術後の肺塞栓症 (PE) スクリーニングに対し単一光子放射型コンピューター断層撮影画像 (SPECT) による前向き連続症例に対する検討により肺灌流シンチグラフィの有用性を評価した **91**。
- Nakamura M et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan -nationwide the Japan venous thromboembolism treatment registry observational study-. *Circ J* 2014; 78: 708-717.

【JAVA 研究】

 - a) 日本 VTE 治療登録 (JAVA) は、客観的に確認された症候性急性肺塞栓症 (PE)、症候性急性深部静脈血栓症 (DVT)、または無症候性の急性近位 DVT を有する連続患者の多施設コホート研究。

- b) 癌を原因とする症例は全体の 27%に認めた。
- c) 治療、LMWH に関する具体的な記載はない 22)。

• Ikeda, S 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: 120–127.

- a) 2014～2016年にエドキサバンを投与した VTE 患者（61人の癌患者）において患者統計、VTE 量変化、VTE 再発、出血、および転帰について検討した。
- b) 結果：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で同等であることを示された。
- c) エドキサバンは、日本人のがん患者の VTE に対する臨床的に有用な治療法である可能性がある 92)。

• Yamashita Y et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world-from the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2018; 82: 1262-70.

• Sakamoto J et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolism in the real world-from the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2019; 83: 2271-2281.

【COMMAND VTE レジストリー 研究】

- a) 日本における 3,027 人の連続症候性 VTE 患者登録多施設レジストリー研究。2010～2014年、活動性のがん（n = 695、23%）、がんの既往（n = 243、8%）、がんの既往なし（n = 2089、69%）で比較。
- b) ①抗凝固療法中止率：活動性がん群で高かった（1年でそれぞれ 43.5%、27.0%、27.0%、P < 0.001）。
- c) ②再発 VTE、大出血、全死因累積 5 年発生率：活動性がん患者で高かった（再発 VTE：17.7%、10.2%、8.6%、P < 0.001；大出血：26.6%、8.8%、および 9.3%、P < 0.001；全死因：73.1%、28.6%、14.6%、P < 0.001）。
- d) ③活動性がんの状態に応じて分類された 4 つのグループのうち、再発 VTE の累積 1 年発生率は、転移群で高かった（末期群：6.4%、転移群：22.1%、化学療法群：10.8%、およびその他の群：5.8%、P < 0.001）。
- e) 結論：活動性癌の患者は、活動性癌のない患者よりも癌の状態に応じて VTE の再発、出血、および死亡のリスクが高くなっています。VKA を中心に施行された抗凝固療法は活動性がん患者で早期中止された症例を多く認めた 23)24)。

• Aonuma AO et al. Incidence of cancer-associated thromboembolism in Japanese gastric and colorectal cancer patients receiving chemotherapy: a single-institutional retrospective cohort analysis (Sapporo CAT study) *BMJ Open* 2019; 9: e028563. doi:10.1136/bmjopen-2018-028563 .

【Sapporo CAT 研究】

- a) 化学療法を受けている日本人の胃癌患者および結腸直腸癌患者における癌関連血

栓塞栓症の発生率：単一施設の後向きコホート分析を施行した。

- b) 結果：がん関連血栓塞栓症は化学療法を受けた患者で 14.0%であり、胃癌、非活動性癌、単発性原発患者よりも結腸直腸癌、活動性癌、多発性原発患者でそれぞれ有意に高かった **25)**。

- Tsubata Y et al. Incidence of venous thromboembolism at the time of lung cancer diagnosis: a multicenter, prospective observation trial (Rising-VTE/ NEJ037). J Thoracic Oncol. 2019; 14: S300. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.602>.

【Rising-VTE 研究】

- a) 対象は、切除または放射線治療不能な非小細胞肺癌患者。試験の主要評価項目は、登録後 2 年間の再発または新たに診断された VTE の発症率。1,013 例の患者（年齢中央値 71 歳）のデータが登録された。
- b) ①組織型：腺がん（63.7%）、扁平上皮がん（17.8%）、小細胞肺癌（13.5%）、その他（5.1%）であった。
- c) ②VTE 発生率は 6.0%（61 例）。深部静脈血栓症（DVT）47.5%、肺塞栓症（PE）12.1%、DVT/PE 併存 27.9%。
- d) 学会抄録。最終結果は 2021 年の予定で、現在追跡調査が進行中 **93)**。

- Hiraide M et al. Identification of risk factors for venous thromboembolism and evaluation of Khorana venous thromboembolism risk assessment in Japanese lung cancer patients. J Cardiol 2020; 75: 110-114.

- a) 日本のがん患者における VTE 発症危険因子は明らかにする目的で 2014～2016 年の入院時 VTE を診断された肺癌患者 682 名を検討した。
- b) 結果：日本人肺癌患者における癌関連 VTE において BMI \geq 25kg/m²、白血球数 $>$ 11x10⁹/L、治療前 D ダイマー \geq 1.44 μ g/mL、小細胞肺癌の 4 つの独立した危険因子を特定した **94)**。

2) 和文論文

- 佐藤豊実 他. D-dimer 測定による卵巣癌術前の不顕性血栓塞栓症の発見とその術後顕性化の予防. Therapeutic Research 2008; 29: 1385-1386.

- a) 卵巣がん患者における術前 CAVT に対する診断と発症予防に関する検討を行った。
- b) 弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法を併用し、症例により IVC フィルター、化学療法前・手術前後でヘパリン療法を施行した **95)**。

- 池田正孝 他. 消化器外科領域（悪性腫瘍患者）における静脈血栓塞栓症予防 —当科における取り組みと現状—. 日本腹部救急医学会雑誌 2013; 33: 1125-1129.

- a) 待機手術悪性腫瘍患者に対する静脈血栓塞栓症（VTE）予防の取り組みと現状を報告する。
- b) 院内 VTE 予防ガイドラインにそった予防方法の実施状況と症候性 VTE の発症率

を前向きに調査した。対象は 2,158 例。弾性ストッキング着用、間欠的空気圧迫法 (IPC) の施行率は 99% で装着期間は 1 日。薬物予防 (低用量 UFH) は 6.2% に行われていた。術前に症候性 VTE は 3 例 (0.14%)、術後の症候性 VTE は 4 例 (0.19%) に発症した。致死性 VTE の発症は認めなかった。

- c) 【結語】 理学的予防方法は 96% とほぼ全例に施行されていたが、薬物予防は 6.2% と少なかった。リスク分類に応じた適切な予防を行うことで VTE の発生は防げると考えられた **96)**。

- ・ 田中善宏 他. 胃癌, 大腸癌開腹手術後の静脈血栓塞栓症予防におけるエノキサパリンの有効性・安全性および静脈血栓塞栓症発症予測因子の検討. 日外科系連会誌 2014; 39: 1-8.

- a) 致命的な経過をとる可能性がある重大な術後合併症の一つである CAVT に対し胃癌または大腸癌開腹手術を行った 32 例を間欠的空気圧迫装置 (IPC) 群とエノキサパリンナトリウム追加 (E) 群に無作為に割り付け、術後の VTE 予防における E 群の臨床使用実態下での有効性・安全性の検討を行った。
- b) 結果: E 群は IPC 群に比し術後の VTE 予防に有用であり、左右の下肢動脈血流速度差が VTE 発症の新たな予測因子となる可能性が示唆された **97)**。

- ・ 池澤靖元 他. 静脈血栓塞栓症合併肺がん症例の血栓治療に関する検討. 肺癌 2015; 55: 1001-1007³⁸⁾.

- a) 肺癌における CAVT 合併はしばしば認められ、抗凝固療法は肺癌治療とともに重要である。本邦で 2012 年 1 月よりヘパリンカルシウム在宅自己注射が保険適応となりその有用性に関する検討を行った。対象は 29 例を後ろ向きに検討した。
- b) 初期治療後 VKA の投与を受けていた 29 症例中 CACT 再発は 11 例であった。10 例はヘパリンカルシウムまたは Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクスナトリウムの皮下注射に変更されコントロールされた。11 例中 9 例は原病の悪化で死亡したが、残り 2 例はヘパリンカルシウム在宅自己注射導入後、CAVT の増悪を認めず外来 治療継続中である **38)**。

- ・ 向井幹夫 他. 担がん患者における抗凝固療法-シングルドラッグアプローチの検討. Prog. Med、2016: 36: 129-141.

- a) CAVT に対し抗凝固療法として従来のヘパリン類+VKA 治療とは異なり、DOAC を投与した連続 24 症例に対する治療効果ならびにシングルドラッグアプローチの有用性を検討した。
- b) 活動性がん患者に対する DOAC (リバーロキサバン) の CAVT 発症初期の治療効果が確認された。また、リバーロキサバンの初期強化療法による強力な血栓退縮効果が D ダイマーの早期低下に反映された **98)**。

- ・ 親川拓也 他. 進行がん患者の静脈血栓症の治療における直接経口抗凝固薬. Palliat

Care Res 2017; 12: 175-82.

- a) CAVT 症例に対し、DOAC(エドキサバン、アピキサバン)で治療を開始した患者をそれぞれ VKA で治療した患者と後向きに比較、検討した。
- b) DOAC は VKA 群と比較し、非大出血および再発が少ない傾向であった。全ての出血は DOAC で有意に少なかった。日本人進行がん患者の VTE の治療にも DOAC は有用である可能性がある **99**。

・保田 知生, 山田 典一, 椎名 昌美, 武田 亮二, 春田 祥治, 小林 隆夫, 中野 赴. 肺塞栓症と深部静脈血栓症および静脈血栓塞栓症における患者実態のアンケート調査報告. 心臓 2017; 49: 774-776.

- a) 第 23 回肺塞栓症研究会ポスターセッション。日本血栓症協会の監修のもと PTE、DVT の病態の調査結果報告。
- b) 治療開始症例の肺塞栓症発症者数 (100 床以上の医療機関) は 984 人/月・該当施設数であり実態は予想以上に多い可能性が示された。
- c) PTE と DVT および両者合併の死亡数は 102 人/月・該当施設数であった **100**。

・小栗 知世, 他. 肺がん患者における静脈血栓症合併例の現状と課題. (がん研究会 有明病院 総合腫瘍科), 志賀 太郎, 高橋 俊二, 西尾 誠人, 保田 知生. 心臓 2018; 50: 797-800.

- a) 肺がん患者 806 名に対し CAVT を罹患し抗凝固療法を施行した 54 名に対する臨床的特徴を検討した。
- b) CAVT 発症急性期の治療として使用した薬剤はヘパリン 23 人、ワルファリン 17 人、フォンダパリヌクス 10 人、DOAC 3 人、その他 1 人だった **101**。

・佐藤俊充他. 深部静脈血栓症 (DVT) を合併した悪性腫瘍患者の検討. 静脈学 2019; 29: 335-339.

- a) 研究対象: 初回受診した DVT 症例 243 例中、悪性腫瘍を併発していた 59 例 (24.4%).男女比は 26: 33, 平均年齢 69.9±5.6 歳。
- b) DVT の発症部位は中枢型 15 例(25.4%)、末梢型 43 例(72.9%)、上肢 1 例(1.7%)で、肺塞栓症合併例は 3 例(5.1%)であった。死亡例 19 例(32%)はすべて原疾患死であった。
- c) 治療に関する考察として DOAC の有用性の可能性が記載された **102**。

・庄司 正昭 他. 静脈血栓塞栓症におけるがん拠点病院と総合病院の医療連携 がん周術期・非周術期のフローチャートの作成. 心臓 2019; 51: 761-768.

- a) 東京都内のがん拠点病院と連携関係にある総合病院の各 2 施設(計 4 施設)から多職種が参加し、CAVT に関する知識共有・治療標準化を目指したプログラムを 2016 年より立ち上げた。
- b) 治療について DOAC の有用性について記載されているが、LMWH に関する記載は

ない 103)。

- ・高橋 寿由樹 他。静脈血栓塞栓症におけるがん拠点病院と総合病院の医療連携 転院受入れ側の取り組み. 心臓 2019; 51; p769-771.
- a) 循環器領域の診療体制が手薄ながん拠点病院においては、治療に難渋することが多く、総合病院との連携が不可欠である.CAVTに関する知識共有・治療標準化を目指したプログラムを紹介するとともに、がん拠点病院から総合病院への転院搬送を要したがん合併 VTE 症例の現状と取り組みを報告。
- b) 具体的な CAVT に対する治療は記載されていない 104)。

3) 症例報告

- ・畑 泰司 他。膵臓癌術前に無症候性の肺塞栓症と診断され安全に手術を施行しえた 1 例. 日消外会誌 2004; 37: 1877-1882.
- a) 症例 68 歳男性。膵臓癌手術 6 日前に肺血流シンチと CT 施行し無症候性 DVT・PTE と診断した。UFH12,000 単位/日を開始し、手術 2 日前の CT で増悪傾向は見られなかった。膵頭十二指腸切除術で、術中はヘパリンを中断し弾性ストッキングと健足にフットポンプを使用して厳重な観察を行った。
- b) 術後 1 日目の下肢超音波検査では左大腿静脈にのみ壁在血栓を認め、術後出血のないことを確認し、ヘパリンを再開。術後経過で肺塞栓症や深部静脈血栓症の増悪を疑う所見を認めず抗凝固療法による出血も認めなかった 105)。
- ・上田倫央 他。膀胱癌に対する長期化学療法施行中に出現した門脈血栓症の 1 例。泌尿紀要 2013; 59: 449-452.
- a) 膀胱癌に対する膀胱全摘除術、回腸導管造設 術後の長期化学療法施行中に出現した門脈血栓症の 1 例を経験した。
- b) 治療は、UFH の持続投与、その後 VKA を 3 ヶ月間の内服治療を行った。CAVT は周術期のみならず、担癌患者の抗癌剤治療、特にシスプラチンを使用した化学療法を行う場合も、血栓症には十分留意すべきと考えられた 106)。
- ・青木亮太 他。シスプラチンを含む化学療法中に急性大動脈血栓症をきたした進行肺腺癌の 1 例。日呼吸誌 2015; 4: 288-292.
- a) 症例は 84 歳、男性。左上葉肺扁平上皮癌、化学療法開始前に右片麻痺を発症した。頭部 MRI で多発性亜急性脳梗塞と診断し Trousseau 症候群と診断した。
- b) 入院第 4 病日より LMWH (ダルテパリン) 3, 600 単位/日の投与を開始し、肺扁平上皮癌 に対しては経口抗癌剤による追加治療を開始したが、誤嚥性肺炎を併発して入院 22 日目に死亡退院となった 107)。
- ・三河貴裕 他、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: 340-344 37)。

- a) 悪性腫瘍合併血栓症に対して抗凝固薬外来自己注射を施行可能であった 4 例を経験した。
- b) 症例 1: 58 歳男性、膵癌、ワルファリン抵抗性深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE). 自宅でフォンダパリヌクス 5 mg 1 日 1 回皮下注を使用し、3 ヶ月後の CT で血栓縮小を確認した.自宅での自己注射期間は 23 ヶ月であった。
- c) 症例 2: 55 歳男性、肺癌、ワルファリン抵抗性 DVT.自宅にて皮下注 UFH20000 単位 1 日 2 回(40000 単位/day)を使用し、その後副作用があったためフォンダパリヌクス 2.5 mg 皮下注へ変更した。3 ヶ月後の CT で血栓消失を確認した。自宅での注射期間は 3 週間であった。
- d) 症例 3&4: 59 歳女性、膵癌および PE、68 歳女性、腹膜癌および DVT/PE.頻回の腹水穿刺が必要と見込まれ、それぞれ自宅でフォンダパリヌクス 2.5 mg 皮下注を 17 週間、皮下注 UFH10000 単位 1 日 2 回(20000 単位/day)を 6 週間行った.本邦でも悪性腫瘍合併血栓症の長期治療に抗凝固薬外来自己注射を安全に使用出来る可能性が示唆された。
- e) 皮下注 UFH は量・穿刺回数・APTT・合併症に注意が必要であり、LMWH やフォンダパリヌクス自己注射の保険適応が望まれる 37)。
- ・大井 悠 他、上腸間膜静脈血栓症を契機に判明した悪性リンパ腫の 1 例. 日本外科系連合学会誌 2017; 42: 1013-1019.
- a) 56 歳男性。腹部造影 CT 検査で上腸間膜静脈血栓症(SMVT)と診断した。アンチトロンビン III(AT-III)の低下があり VKA 内服を継続していたが、退院 1 カ月後に右側腹部 から背部の疼痛が出現、悪性リンパ腫と診断された。
- b) 本症例における SMVT は AT-III の低下は軽度で、悪性リンパ腫が SMVT の発症に関与した可能性が考えられた 108)。
- ・徳田 彩 他、回収可能型下大静脈フィルターが抜去不能になった大腸癌術後静脈血栓塞栓症の 1 例. 滋賀医科大学雑誌 2017; 30: 72-75.
- a) 症例は 68 歳女性.上行結腸癌に対し、腹腔鏡下結腸右半切除術を施行した.術後 DVT 予防に LMWH(エノキサパリン)を 7 日間投与したが、退院予定日の前日(術後 11 日目)より左下肢の疼痛と腫脹が出現し左総腸骨静脈から下腿静脈にかけての CAVT を認めた。
- b) PTE も合併しており抗凝固療法 (ウロキナーゼ) の投与を開始するとともに、術後 13 日目に下大静脈フィルターを留置し、VKA の投与を開始した 109)。
- ・中園 千晶 他、導入化学療法中に肺塞栓症を発症するも根治的手術を施行し得た肺腺癌の一例. 日本呼吸器外科学会雑誌 2018; 32: 250-255.
- a) 73 歳女性。今回導入化学療法中に肺塞栓症を発症するも、抗凝固療法後に根治的手術を行い得た一例を経験したので報告する。症例は 73 歳女性、肺腺癌。導入化学療法後の手術を予定した。シスプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブによる治

療を 3 コース行った後、CAVT と診断された (PTE)。

- b) 抗凝固療法としてヘパリンナトリウム 1 万単位/日を 2 日間投与した後アピキサバン継続した。その後、開胸右下葉切除術およびリンパ節郭清 (ND2a-2) を施行した。残存血栓の約 79.5% は切除肺の肺動脈内に存在した。術後新規肺塞栓症は認めず、術後 6 日目に軽快退院となった **110**。

- ・中村 峻輔 他、血栓性静脈炎を伴う下肢静脈瘤に悪性疾患を合併した 1 例
静脈学 2018; 29: 395-398.

- a) 症例 ; 81 歳男性。来院時両側下肢静脈瘤ならびに左下肢の血栓性静脈炎を認めた。造影 CT で腎細胞癌と診断された。
- b) 左下肢静脈瘤に対して大伏在静脈のストリッピング手術および血栓除去を施行した。3 カ月後、右腎摘出術を施行した。その後 3 カ月後、右下肢静脈瘤に対し血管内焼灼術を行った **111**。

- ・尾下 隆 他、スキルス胃がんによる水腎症に合併した深部静脈血栓症・肺塞栓症に下大静脈フィルターを留置した一例。腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二 他、メディカルレビュー社、2018; P175-178.

- a) 50 歳、男性、胃癌。両下肢 DVT ならびに肺高血圧を認め PTE を合併していた。入院直後より UFH5000 単位静注後、10000 単位/日の投与を開始し、VKA へ変更した。
- b) DVT が残存しており下大静脈フィルターを留置し胃がんは内視鏡治療、そして抗がん剤投与を行った **112**。

- ・河村尚幸 他、T Rousseau 症候群の 2 例。腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二 他、メディカルレビュー社、2018; p180-184.

- a) 症例 1 : 60 歳代女性。片麻痺で受診し心原性脳塞栓症と診断され VKA が開始された。その後脳梗塞の再発のため DOAC (リバーロキサバン) へ変更された。その後、卵巣癌と診断され CAVT の合併が判明した。NBTE と診断され UFH 投与を開始しその後 VKA が投与された。
- b) 症例 2 : 80 歳代男性。肺腺がんの診断で化学療法施行中、脳梗塞が出現し VKA で治療が開始された。CAVT の合併も認めており、UFH へ変更し治療を行った。Tousseau 症候群はヘパリン療法が第一選択であり UFH を投与するとともに原疾患の治療が重要である **113**。

- ・鳥山智恵子 他、末期担がん患者の静脈血栓塞栓症に対してリバーロキサバン強化療法が有効であった 1 例。腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二 他、メディカルレビュー社、2018 ; p190-193.

- a) 30 歳代男性。骨盤内悪性軟部腫瘍と診断され、化学療法中であった。
- b) 下肢浮腫が出現し CAVT と診断された。化学療法との関連も考慮し DOAC (リバー

ロキサバン) が投与され CAVT は軽快した **114)**。

- ・田中 利華 他、悪性リンパ腫発症後に静脈血栓塞栓症を併発した一症例. 新潟県厚生連医誌 2019; 28: 76-78.
 - a) 69 歳女性。胸部 C T で胸部、縦隔内リンパ節腫大を認め悪性リンパ腫と診断された。下肢浮腫を認め PTE、下大静脈内血栓を認めた。
 - b) UFH10000-15000 単位/日で持続投与し、化学療法 (R-CHOP) を再開後 16 日目に DOAC へ変更し良好な経過を得た **115)**。

- ・深尾 大輔 他、T 細胞性急性リンパ性白血病の寛解導入療法中に血栓性肺塞栓症を発症しアピキサバンを使用した 14 歳女児例. 日本赤十字社和歌山医療センター医学雑誌 2019; 36: 27-32.
 - a) 14 歳女性。T 細胞性急性リンパ性白血病の寛解導入療法開始後 PTE を発症した。
 - b) UFH ならびに VKA を投与したが PT-INR のコントロールが不良となり UFH のみで治療を継続した。VKA は薬剤相互作用の影響からコントロールが困難であったため、その後 DOAC へ変更し治療の継続を行った **116)**。

- ・高山 智燮 他、急性肺血栓塞栓症を伴った横行結腸癌に腹腔鏡手術を施行した 1 例. 日本外科系連合学会誌 2019; 44: 62-69.
 - a) 77 歳女性。急性 PTE ならびに DVT の診断で UFH による抗凝固療法が開始された。入院後横行結腸癌と診断された。
 - b) PTE のコントロールを行い下大静脈フィルター留置後、外科的治療を行った **117)**。

- ・Shioyama W et al. Single-drug approach with rivaroxaban: A case of successful anticoagulation against cancer-associated thrombosis. J Cardiol Case. 2019; 20 : 39-41.
 - a) 76 歳男性。膀胱癌と診断され、ゲムシタビン、シスプラチンの術前化学療法を施行された後、DVT が判明した。
 - b) DOAC (リバーロキサバン) の投与を開始し血栓コントロール後、根治的膀胱癌の手術を施行した **118)**。

- ・加藤 浩 他. 短期間に大動脈内壁在血栓形成をきたした担がん患者の 4 例. 心臓 2019; 51: 1143-1152.
 - a) 症例 60-70 代、男性 3 例、女性 1 例。肺がん、胃がん、腎がんおよび前立腺がん、上顎がんであった。いずれもフォローアップ CT でごく短期間に形成され急速に増大した大動脈内壁在血栓を認めた。
 - b) 抗凝固療法は、病態を考慮しアスピリンや直接経口抗凝固薬、未分画ヘパリンでの対応を選択の上、経時的変化を追跡した **119)**。

4) 臨床総説

- ・ 窓岩清治. ベバジズマブと血栓塞栓症への対応. 医学のあゆみ 2008; 225: 46-50.
 - a) 血管新生阻害薬であるベバジズマブにおいて認める血栓塞栓症への対応
 - b) 血栓塞栓症の治療として ASCO ガイドラインを要約記載①抗凝固療法による CAVT の予防を考慮する、②外来では抗凝固療法は施行しない、③外科療法症例は予防的投薬を行う、④LMWH は CAVT に対し優先すべき薬剤である
 - c) 血管新生阻害薬における血栓症への対応：①UFH、②LMWH、③VKA、④抗血小板療法（低用量アスピリン）
 - d) 本邦でのエビデンスの形成と診療ガイドライン作成が急務である **120**。

- ・ 佐瀬一洋. 抗血栓療法の将来展望. Heart View. 2009; 13: 1423-9.
 - a) 血栓症の病態生理と抗血栓療法について、ヘパリンと VKA の抗凝固作用、アスピリンの抗血小板作用の解説。
 - b) ヘパリン類について、UFH ならびに LMWH の作用などの解説。
 - c) 抗血栓薬の領域では大規模臨床試験などによるエビデンスについては諸外国に依存しており、日本の特殊性が目立ち、深部静脈血栓症や冠動脈ステント留置後の患者にとって最善の状態とはいえなかった **121**。

- ・ 横井 崇. 肺癌と深部静脈血栓症. Angiology Frontier 2012; 11: 44-47.
 - a) 癌患者の DVT は頻度の高い合併症であり特に肺癌に合併する頻度が高い。
 - b) 治療として、ASCO、NCCN、ESMO などのガイドラインで、LMWH が勧められている。
 - c) 本邦では保険適応上の問題から日常診療では UFH や VKA が多く投与されている。
 - d) 今後、本邦でも癌関連血栓症の予測因子の開発、予防や治療に対する LMWH、超低分子ヘパリン、抗トロンビン薬などのエビデンス構築が必要である **122**。

- ・ 佐瀬一洋. 抗血小板療法のレギュラトリー・サイエンスより有効に、より安全に、より効率的に。日血栓止血会誌 2013; 24: 269-81.
 - a) 本稿ではアスピリンを基本とする抗血小板療法の詳細ならびにレギュラトリー・サイエンスの重要性とアカデミアの果たすべき役割について解説した
 - b) ドラッグ・ラグの問題、あるいは副作用被害救済の問題等など、本邦での独自性のみを強調するのではなく、遺伝的因子や環境的因子を断面的かつ縦断的に評価しつつ国際化を進めることが急務である。また、バイアスや利益相反に配慮しつつ産学官が連携し、診断と治療のガイドライン作成やバイオマーカーの開発等、抗血小板療法の社会的意義を高める活動も必要である **123**。

- ・ 左近賢人 他. 術後血栓・塞栓症の診断と治療. 外科 2014;76: 15-21.
 - a) VTE はすべての診療科で発生し、外科系医師は予防、診断、初期治療を的確に行う。VTE による死亡率が高く抗凝固療法による予防が重要である。

- b) 抗凝固療法による予防療法として UFH、LMWH、フォンダパリヌクス、VKA について
 - c) 術後 VTE に対する初期治療として UFH、フォンダパリヌクス、VKA に関する記載 **124)**。
- ・志賀太郎.がん治療における心血管系の副作用. 医学のあゆみ 2014; 250: 181-188.
- a) 新規分子標的薬も、その多くに心血管毒性を有することが明らかにされ、本領域における循環器内科医による緻密な介入、安全な患者管理体制の構築が求められてきている。がん治療において循環器医がかかわる点として化学療法剤による心機能障害・心不全、心筋虚血、高血圧、伝導系障害、肺高血圧症、そして化学療法剤やがんそのものの影響による凝固障害、それから胸部照射後の心血管障害などがあげられる。
 - b) 血栓塞栓症：CAVT 症例に対する治療的抗凝固療法について現時点でわが国においては UFH による治療が主流である。欧米では UFH よりも半減期が長く効果も十分であり、何よりも安全な使用が期待できる LMWH の投与が主流である。維持療法として、本邦では VKA が用いられる。
 - c) Onco-Cardiology という分野の重要性を改めて認識し、とくに乏しいわが国におけるがん治療と心血管系障害に関する臨床調査、体系的な治療形態の早期確立をめざしていく必要がある **125)**。
- ・左近賢人 他. 術後（整形外科・外科領域）血栓症予防における抗凝固療法の EBM. *Thrombosis and Circulation* 2015; 23: 57-62.
- 一般外科領域における CAVT は薬物的予防が不可欠である。腹部外科、整形外科手術の CAVT 予防では UFH に加え、LMWH（エノキサパリン）、フォンダパリヌクス、さらには DOAC（エドキサバン：整形外科下肢手術のみ）が使用されている。欧米のガイドラインは CAVT 予防効果と出血のバランス考慮し、薬物的予防の有効性が評価されている。UFH および LMWH は致死性 PTE あるいは出血を指標とした検討で有効性が示されている **126)**。
- ・向井幹夫. 癌患者における抗血栓療法. *Medicina* 2015; 52; 2394-2399.
- a) がんと VTE に関する解説、両者の関係について。
 - b) CAVT の治療について、2011 年に UFH に加えフォンダパリヌクスの投与が可能となりヘパリン製剤の弱点である HIT を認めないことや 1 日 1 回投与であること、投与量の決定も容易である。DOAC の登場により CAVT 治療が大きく変わる可能性が示唆される **127)**。
- ・野川 茂. がんと脳梗塞—トローソー症候群の臨床. 日本血栓止血学会 2016; 27: 18-28.
- a) トローソー症候群の定義：「悪性腫瘍に合併する凝固能亢進状態とそれに伴う遊走

性血栓性静脈炎」と本邦で理解されている「悪性腫瘍に合併する DIC に伴う血栓症および非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE) に起因する全身性 (とくに脳) 塞栓症」との違い。

- b) NBTE は原因となる悪性腫瘍が、白血病や腺癌が圧倒的に多く、CA125 や CA19-9 などの高分子ムチンが、腫瘍マーカーあるいは塞栓形成物質として注目されている。
- c) 治療では、VKA の効果は不確実とされ、出血がコントロールされていれば、UFH 静注やヘパリンカルシウム皮下注が用いられる **128)**。

・窓岩清治. がん治療における心毒性—血栓塞栓症：がんと血栓の関係について. 呼吸と循環 2016; 64: 867-874.

- a) がんはがんの増殖や浸潤過程で生体防御反応を担う血小板・凝固線溶系を巧みに利用することからがんと血栓の両者には密接な関係がある。
- b) 本総説では、がん関連血栓症の機序を中心とした解説がなされており、具体的な治療についての記載はない **129)**。

・志賀太郎. マルチキナーゼ阻害薬による心血管毒性. Cardiac Practice 2016; 27: 43-48.

- a) マルチキナーゼ阻害薬の機序は複数のシグナル伝達を阻害する薬剤であり、標的が多いことから有害事象も高血圧、心不全、血栓症、QT 延長など多岐にわたり出現する。
- b) 本総説では、血栓に対する具体的な記載はない **130)**。

・向井幹夫. 癌に合併する静脈血栓症の管理. 静脈血栓症 2016 ~我が国の最新の情報から~. 血液フロンティア 2016; 26: 375-381

- a) CAVT の病態、診断と管理についての概説
- b) 抗凝固療法として本邦では LMWH が使用できないため UFH ならびにフォンダパリヌクスそして DOAC についての解説がなされている **131)**。

・向井幹夫. がん患者の静脈血栓塞栓症. 心血管薬物療法 2016; 4: 3-7.

- a) がんと静脈血栓の関係の解説。血栓形成の機序、Virchow 3 徴
- b) CAVT に対する新しい治療としてフォンダパリヌクス、UFH そして DOAC についての記載がなされている **132)**。

・向井幹夫. 併存症のある心房細動症例—この患者の抗凝固療法をどうするか?! 担癌患者. 薬局 2016.67: 2391-2396.

- a) 心房細動とがんの関連性について解説。
- b) がんに合併する心房細動の治療は、VKA と DOAC が用いられるが、VKA はがんにおいて注意しないといけない点が多く DOAC の有用性が示されている **133)**。

- ・保田 知生.【動脈・静脈の疾患(上)-最新の診断・治療動向-】 動脈・静脈疾患の疫学 血管疾患の発症要因 静脈血栓(塞栓)症の危険因子 悪性腫瘍. 日本臨床 75 巻増刊 4 動脈・静脈の疾患(上) 2017; 75: 124-128.
 - a) CAVT の病態と疫学、凝固線溶系および血小板機能への影響、リスク評価、診断のためのバイオマーカーについての記載がなされている。
 - b) 治療に関する具体的な記載はない **134**。

- ・向井幹夫. がん診療に於ける凝固異常 がん患者における抗血栓療法の実際-Trousseau 症候群の予防と治療-. *Thrombosis Medicine* 2017; 7: 108-113.
 Trousseau 症候群に対する治療は血栓発症の原因となるがん治療が基本であり、同時に血栓塞栓症治療を行う。
 - a) ATE 発症例ではヘパリン製剤が有用である。一方、CAVT に対する治療は、欧米ではヘパリン特に LMWH の有用性が示されており第一選択薬とされている。
 - b) がん症例に発症する血栓症に対するヘパリンの機序として、①がん細胞増殖や血管新生作用を有するトロンピンを抑制する効果、②成長因子などに関連するヘパラナーゼに対する阻害作用、③p セレクチン、インテグリンなど接着因子に対する作用、そして④循環するがん細胞を免疫監視から遮蔽するフィブリンと血小板に対する作用などが知られている)。LMWH は Xa 因子阻害を主とした薬物であり、組織因子経路阻害剤 (TFPI) の作用も有する。
 - c) 薬剤性血栓塞栓症に対する予防的治療は、多発性骨髄腫においてアスピリンや LMWH、ワルファリンなどが推奨されているが、その他の疾患においては一般的ではない。 **135**。

- ・向井幹夫. がん治療における血栓塞栓症 腫瘍循環器 (Onco-Cardiology) における診断と治療. *心臓* 2017; 49; 816-821.
 - a) Trousseau 症候群とがん関連血栓症との関連の解説。
 - b) Trousseau 症候群の治療は VKA の効果は乏しくヘパリン製剤が有用である。CAVT に関しては欧米では LMWH が第一選択薬となっている。その理由は、ヘパリンの作用機序が重要であり、がんの増殖と関連性が考えられている **136**。

- ・志賀太郎. 分子標的薬による心毒性への対応—血管新生阻害薬を中心に. *日本医事新報* 2017; 4845: 40-45.
 - a) 血管新生阻害薬は幅広いがん種の治療に投与される薬剤であり VEGF を阻害することで心血管系有害事象として、高血圧、心不全、冠動脈疾患、血栓塞栓症、蛋白尿、QT 延長などが出現する。
 - b) 血栓塞栓症に対する治療として、CAAT に対しアスピリンが選択される。CAVT の治療は、抗凝固療法として、本邦では保険適用の制限から UFH が適応となる。経口薬として VKA に加え DOAC の有用性が注目されている **137**。

- ・佐瀬一洋. がん治療に関連する心疾患から がんサバイバーを守る ~重要性を増す Cardio-Oncology 新薬と臨床 2017; 66: 813-820.
 - a) がんは死因の第1位であり、生涯罹患率も約5割と予想されるなど、がん対策が社会的な課題となっている。Cardio-Oncology の概念やがん患者における心疾患の予防・診断・治療のあり方などを解説する。
 - b) 心毒性に関する解説。血栓塞栓症に関する記載もなされている。具体的な治療に関する記載はない **138**。

- ・窓岩清二. がん患者における静脈血栓症のマネジメント. 癌と化学療法 2017; 44: 2064-2071.
 - a) がん患者の周術期における VTE 予防には、VKA よりも LMWH などの非経口抗凝固療法が推奨される。
 - b) CAVT を発症したがん患者に対して少なくとも3~6 か月間にわたり LMWH による治療が行われるが生命予後の改善に必ずしもつながらない。
 - c) 活動性がん患者では、予防用量の LMWH や経口抗凝固薬を初期治療から投与期間を延長して使用すべきである。
 - d) 本邦のように LMWH の自己注射が困難であるような状況がある場合には、DOACs の適否を考慮すべきである。
 - e) VTE のマネジメントは、治療プロトコール、併存疾患や ADL、原病による生命予後の予測などに加えて患者自身の意思を十分に考慮した上でプランニングされるべきである **139**。

- ・窓岩清治. がん患者における凝固異常のメカニズム~血栓はなぜ形成されるのか~. Thrombosis Medicine 2017; 7: 85-91.
 - a) CAT において CAVT は担癌患者の生命予後に大きく影響する。
 - b) 免疫機構、血小板・血液凝固機構との協調的作用が関連している。
 - c) 治療に対する具体的な記載はない **140**。

- ・保田 知生. 患者における VTE. (がん研究会有明病院 医療安全管理部). Cardio-Coagulation 2018; 5: 107-111.
 - a) CAT の疫学、特徴、治療における注意点を解説。
 - b) 担癌状態は非担癌状態の患者との差異を理解する必要がある。易出血性と血栓傾向を配慮した治療計画が必要である。
 - c) 欧米では LMWH を主とした治療がなされているが、本邦ではわが国では保険適用がなく使用できない。さらに画一的にモニタリングの必要な未分画ヘパリンや VKA を使用するの、医療資源上問題がある。わが国ではモニタリングの不要な LMWH の代替として DOAC が頻用される **141**。

- ・窓岩清治. なぜ、癌に血栓塞栓症が 合併しやすいのか?. Heart View 2018; 22: 46-52.

- a) 癌に伴う血栓症発症機序は多因子的で複雑であるが、血小板・血液凝固系・線溶系が根幹をなしている。ここでは、血栓形成に関わる詳細な機序が紹介されている。
- b) 治療に対する具体的な記載はない **142)**。

・志賀太郎。がんおよびがん治療に関連する血栓塞栓症。診断と治療 2018; 106: 935-943.

- a) がん関連性血栓症(CAT)に関する解説。治療として欧米の主要ガイドラインでCAVTに対してLMWHが第一推奨薬剤である。
- b) 本邦では一般治療としてLMWHの保険適応は認められていない。したがって、本邦ではCATに限らずCAVTに対してUFH、フォンダパリヌクスで急性期治療を施し、以後はVKA、DOACが維持療法で投与される。今後、CATに対するDOACの有効性についてLMWHとの比較調査結果が欧米から報告される予定である **143)**。

・佐瀬一洋 他.がんサバイバーに対する循環器サポートの必要性。循環器内科 2018; 83: 495-503. **144)**

・佐瀬一洋. がん患者での心血管疾患の予防と治療に関する臨床試験 - これまでのレビューと今後必要な臨床試験について - . 医薬ジャーナル. 2018; 54(12): 2625-2632.

- a) がん関連血栓塞栓症の領域では、深部静脈血栓症/肺塞栓症(DVT/PTE)を対象に国際標準とされる低分子ヘパリン(LMWH)を対照薬とした新規経口抗凝固薬(DOAC)の無作為化比較対照臨床試験(RCT)が複数進行中である。
- b) しかしながら、LMWHが適応外となっている国内では、つい最近までワーファリンが頻用されてきたため、リスクベネフィット評価の基盤となるエビデンスが不足しており、新たなドラッグ・ラグの顕在化が懸念されている **145)**。

・向井幹夫. 行動目標の実現に向けて 行動目標2: 周術期塞栓症の予防 がん関連血栓症の病態と対応。医療安全レポート 2018; 13: 5-8.

- a) 急性期においてヘパリン類(未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス)の投与による抗凝固療法が重要である。
- b) 欧米では、がんに合併するVTEに対する第一選択薬はLMWHが用いられます。我が国ではLMWHが使用できないため、発症初期治療(0~7日)は未分化ヘパリンやフォンダパリヌクスなどの非経口薬を主体とした治療ならびにVKAもしくはDOACなど経口薬の投与で開始する。
- c) 維持治療(8日~3ヵ月)ならびに延長治療(3ヵ月~無期限)はVKAまたは、DOACの経口投与が行われる **146)**。

・向井幹夫. 抗血栓療法のジレンマ 担がん患者におけるがん関連静脈血栓症. Medicina 2019; 56: 312-315.

- a) CAVTにおいて血栓症と出血の両者のリスクが高いことが問題である。

- b) CAVT に対する抗凝固療法として、ヘパリン類について UFH が用いられる。また経口薬として VKA に加え DOAC が新たなエビデンスのもとで使用が可能となった。しかし、出血において注意が必要であり出血に関するリスクスコアが紹介されている **147)**。
- ・向井幹夫. 特集 高齢者における抗血栓・抗凝固療法 高齢者におけるがん関連血栓症 *Geriatric Medicine* 2019; 57: 135-138.
 - a) がんにおける加齢の影響は大きくがんと循環器疾患の合併は、高齢者において予後に大きく影響を及ぼす病態である。
 - b) なかでもがん関連血栓症は、その頻度ならびに予後に及ぼす影響から、重要な心血管合併症の 1 つである。
 - c) 高齢者 CAT に対する治療として、CAVT は欧米では LMWH が第一選択薬である。本邦では UFH、フォンダパリヌクス、VKA、DOAC が投与される。CAAT に関して高齢者では心房細動などの関与が大きく注意が必要である。
 - d) 本邦において腫瘍循環器領域において高齢者ががん診療におけるエビデンスの構築と、ガイドラインの制定が必要である **148)**。
 - ・向井幹夫. 特集 腫瘍随伴症候群とオンコロジーエマージェンシー 病態や治療に伴う多彩な症状. 全身症状を呈するオンコロジーエマージェンシー がん関連血栓症. *内科* 2019; 124: 1593-1596.
 - a) がん緊急症としての CAT について抗がん剤の進歩に伴い CAAT ならびに CAVT の頻度が増加している。その一方で DIC などの線溶系の異常に伴う凝固異常症も問題となっている。
 - b) CAT への対応として、CAAT や DIC などはヘパリンを中心とした治療が必要であり可溶性トロンボモデュリン製剤なども注目されている。本邦には CAT に対する明確なガイドラインがないため、がん症例に対応するためにはがん治療を念頭におき、従来の血栓症とは異なる治療ストラテジーが必要である **149)**。
 - ・向井幹夫. 臨床試験から見たがん関連静脈血栓症の治療戦略. *がん分子標的治療* 2019; 17: 202-204.
 - a) 欧米において CAVT に対する第一選択薬は LMWH であり、CAVT に関する臨床研究におけるスタンダードとして用いられる。
 - b) Posch らの CAVT に対する LMWH の有効性と安全性を評価したネットワークメタアナリシスの結果として LMWH の有効性を紹介した。
 - c) 本邦では LMWH は CAVT に投与することができないため注射薬として同等の効果を期待して UFH が用いられる。そして、CAVT に関するスタンダード薬が欠如しており臨床研究に支障をきたすことが多く、LMWH の CAVT に対する適応拡大が待たれている **150)**。
 - ・森山祥平他. 特集 1 がん+心疾患のメカニズムと看護ケアへの生かし方. *がんと心臓 がん関連血栓症. 急変 ABCD+呼吸・循環ケア* (4. 5月号) 2019; 40: 10-14.

- a) CAT の定義、リスク因子、診断法に関する解説。
- b) 治療法として本邦では UFH を投与する。欧米では LMWH が推奨されている。そして DOAC が投与される。また、リハビリテーションなど連携し早期の離床が重要である **151**。

・佐瀬一洋. Onco-Cardiology / Cardio-Oncology: 腫瘍循環器学とは？.

Cardio-Coagulation. 2019; 6: 188-195.

- a) ASCO によるがん患者における VTE の予防と治療に関する診療ガイドラインを紹介。①外来化学療法中患者に対する VTE 発症症に対する VTE 一次予防目的の抗凝固療法、②エビデンスは限られるが、患者とも相談し VTE 発症予防目的の LMWH(我が国では適応外)を考慮してもよい、③多発性骨髄腫の場合に対する免疫調節薬が投与される場合、高リスク患者 LMWH が、低リスク患者はアスピリンまたは LMWH を発症予防目的で投与しなければならない、④大手術を施行する VTE 発症予防には術後 4 週間までに LMWH を投与する。
- b) 世界的には LMWH と DOAC を直接比較する RCT が複数進行中であり、LMWH についてはドラッグ・ラグの解消が、DOAC については国際共同試験への日本の参画がそれぞれの緊迫の課題となっている **152**。

(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>

CAVT はわが国においても重要である。

LMWH (ダルテパリン) は CAVT の世界的な標準治療薬である。前回の要望書提出後、新たなエビデンスが追加された。結果、出血リスクが高い場合など、改めて LMWH (ダルテパリン) の有用性が指摘され、不可欠の薬剤として LMWH は認識されている。

従って、CAVT に対する LMWH (ダルテパリン) のドラッグ・ラグ解消を要望する。

<要望用法・用量について>

LMWH (ダルテパリン) は皮下投与後 97%以上が速やかに血中に移行する。従って、CAVT の治療に関する用法・用量は欧米諸国と同様であることを要望する。なお、本邦で DIC 治療に対して承認されている用量は欧米諸国で CAVT に対して承認されている用量と同様である。

<臨床的位置づけについて>

欧米諸国の診療ガイドラインでは LMWH (ダルテパリン) が CAVT の標準治療薬であり、DOAC の臨床評価の対照薬となっている。我が国でも CAVT は多く発症しており、重篤な臨床経過をたどるため LMWH (ダルテパリン) が標

IV-95

準治療薬として位置づけられることが期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

申請者：一般社団法人日本腫瘍循環器学会 理事長 小室一成

komuro-tky@umin.ac.jp

連絡先：一般社団法人日本腫瘍循環器学会 保険委員会委員長 保田知生

chikao3373@icloud.com

一般社団法人日本腫瘍循環器学会 事務局

jocs@n-place.co.jp

株式会社ヌーベルプラス リサーチマネジメントオフィス内

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル

(株)ヌーベルプラス内 TEL: 03-6777-1122、FAX: 03-6777-0033

6. 参考文献一覧

参考文献

- 1) がん登録・統計 2019年のがん統計予測（更新・確認日：2019年10月23日）国立がん研究センター がん情報サービス
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html
- 2) Okura Y et al. Burden of cardiovascular disease in Japanese cancer patients and survivors: a single cancer-center study in Niigata City. *Int J Clin Oncol* 2019; 24:196–210
- 3) Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 109-111.
- 4) Varki A. T. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-1729.
- 5) 向井幹夫. オンコロジック・エマージェンシー 9 静脈血栓塞栓症（VTE）. 新臨床腫瘍学（改定第5版） - がん薬物療法専門医のために - . 日本臨床腫瘍学会編集、南江堂 711-713, 2018年7月 東京
- 6) Mukai M et al. Management and Mechanism of cancer associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018; 72: 89-93.
- 7) Walker AJ et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1404-13.
- 8) Ay C et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017; 117: 219-230.
- 9) Khorana AA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 81–91.
- 10) Key NS et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer:

- ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019;8.5. Doi: 10.1200/JCO.19.014
- 11) Zamorano JL, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2768-2801.
 - 12) Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
 - 13) Streiff MB et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Netw* 2018; 16: 1289-303.
 - 14) JCS2017 肺血栓塞栓症及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。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。
http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
 - 15) Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 684-91.
 - 16) Donnellan E et al. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014; 21:134-43.
 - 17) Raskob GE et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-624.
 - 18) Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-2023.
 - 19) McBane II R et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2020; 18: 411-421.
 - 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.
 - 21) Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16: 1891-1894.
 - 22) Nakamura M et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan -nationwide the Japan venous thromboembolism treatment registry observational study-. *Circ J* 2014; 78: 708-717.
 - 23) Yamashita Y et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world -from the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2018; 82: 1262-70.
 - 24) Sakamoto J et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolism in the Real World — From the COMMAND VTE Registry — .*Circ J* 2019; 83: 2271-2281.
 - 25) Aonuma AO, et al. Incidence of cancer-associated thromboembolism in Japanese gastric and colorectal cancer patients receiving chemotherapy: a single-institutional retrospective

- cohort analysis (Sapporo CAT study) *BMJ Open* 2019;9:e028563.
doi:10.1136/bmjopen-2018-028563)
- 26) 大橋靖雄. MO3-11-3 がんと静脈血栓塞栓症の臨床研究：多施設共同前向き登録研究 (Cancer-VTE registry). Mini-Oral abstract Session3-11 臓器横断プログラム3 (その他). 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会 2019 7-20. 京都, suppl.
- 27) Sørensen HT et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
- 28) Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010; 125: 490-493.
- 29) 向井幹夫. 静脈血栓症を誘発する医薬品 (がん治療関連血栓症) 新臨床静脈学 日本静脈学会編、株式会社メジカルビュー社 p434-437、2019年10月.
- 30) Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016; 375: 1457-67.
- 31) Cameron AC et al. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol.* 2016; 32: 852-62.
- 32) Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16: 1891-1894.
- 33) 向井幹夫 (協力委員：日本臨床腫瘍学会 がん免疫両方ガイドライン改訂版作成ワーキング・グループ). 第15章 心筋炎を含む心血管障害. 日本臨床腫瘍学会 Japanese Society of Medical Oncology (JSCO) 2019 がん免疫療法ガイドライン第2版 日本臨床腫瘍学会編集、金原出版, 2019; p69-72.
- 34) Sakon M, et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 581-586.
- 35) Mosaria RC et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer. *JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1336-49.
- 36) Vedovati MC et al. Venous thromboembolism and cancer: Current and future role of direct acting oral anticoagulant. *Thrombosis Research* 2019; 177: 33-41.
- 37) 三河貴裕 他、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: 340-344.
- 38) 池澤靖元 他、静脈血栓塞栓症合併肺癌症例の血栓治療に関する検討. *肺癌* 2015; 55: 1001-1007.
- 39) Lee AYY et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53. (CLOT study)
- 40) Noble SIR et al. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9:577-584.
- 41) Le Maître A, Anticoagulation and Bleeding: A Pooled Analysis of Lung Cancer Trials of the

- NCIC Clinical Trials Group. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 586-594.
- 42) Laporte S et al. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: A meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res*. 2012; 130: 853-8.
- 43) Lie AYY et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism. *BMC Cancer* 2013; 13: 284. (CATCH study).
- 44) Napolitano M et al. Optimal Duration of Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Related Deep Vein Thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clinical Oncol* 2014; 32: 3607-3612.
- 45) Riess H et al. CONKO-011: Evaluation der Patientenzufriedenheit bei der Behandlung akuter venöser Thromboembolien mit Rivaroxaban oder niedermolekularem Heparin bei Krebspatienten. *Dtsch med Wochenschr* 2015; 140(S 01): S22-S23.
- 46) Posch F et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136: 582-589.
- 47) Chen L et al. Dalteparin and Rivaroxaban Sequential Use in Cancer Patients with Venous Thromboembolism. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Mar;31(3):294-297. doi: 10.29271/jcpsp.2021.03.294.
- 48) Lee SE et al. Clinical outcomes of venous thromboembolism with dalteparin therapy in multiple myeloma patients. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):974-9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.021. Epub 2015 Sep PMID : 26432650 DOI: 10.1016/j.thromres.2015.09.021
- 49) Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Ko SB, Yoon BW. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Dec;26(12):2976-2980. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.029. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28843806.
- 50) Lee JH et al. Comparison of rivaroxaban and dalteparin for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with gynecologic cancers. *J Gynecol Oncol*. 2020 Jan;31(1): e10. doi: 10.3802/jgo.2020. 31. e10. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31789000; PMCID: PMC6918888.
- 51) Lee JH et al. A Retrospective Study on Efficacy and Safety of Rivaroxaban. and Dalteparin for Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Lung Cancer. *Respiration* 2019; 98: 203-211.
- 52) Chen DY et al. Comparison between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in Asian individuals with cancer-associated venous thromboembolism. *JAMA Network Open*. 2021; 4(2): e2036304. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36304 .

- 53) 青木 亮太 他. Trousseau 症候群を合併した左上葉肺扁平上皮癌の 1 例. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876)5 巻 1 号 Page3-7(2016.01).
- 54) 磯野 忠大 他. 腓癌化学療法中に多発梗塞をきたし Trousseau 症候群と診断した 1 例. 癌の臨床 (0021-4949)54 巻 8 号 Page701-705(2008.08).
- 55) 田中 顕太郎 他. 右肺全摘術後早期に上大静脈血栓症を発症した一例. 日本集中治療医学会雑誌 (1340-7988)14 巻 2 号 Page221-225(2007.04).
- 56) 承認内容添付文章米国
- 57) 承認内容添付文章英国
- 58) 承認内容添付文章独国
- 59) 承認内容添付文章仏国
- 60) 承認内容添付文章加国
- 61) 承認内容添付文章豪国
- 62) Blom JW et al. Malignancy, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715-722.
- 63) Lyman GH et al. Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol. 2015; 33: 654-6.
- 64) Di Nisio M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochran Database Sys Rev. 2016; 2: CD008500.
- 65) Farge D et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol.2016; 17: e452-66.
- 66) Mater CF et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. Cochran Database Sys Rev.2018; 7: CD009447.
- 67) Kahale LA et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochran Database Sys Rev..2018; 6: CD006650.
- 68) Streiff MB et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. J Natl Compr Netw 2018; 16: 1289-303.
- 69) Imberti D et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism inpatients with cancer: expert guidance. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19: 1177-85.
- 70) Mukai M, et al. Mechanism and Management of Cancer Chemotherapy -induced Atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2018 ;25: 994-1002.
- 71) Carrier M et al. AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med. 2019; 380: 711-9.
- 72) Khorana AA et al. CASSINI investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med.2019; 380: 720-8.
- 73) Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. N Engl J Med 2019; 380: 781-3.
- 74) Weits JI. Part XI Cardiovascular disease and disorders of other organs. Hemostasis,

- Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular diseases. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eleventh Edition. Editors: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Elsevier Inc. 2019. p1830.
- 75) Mohayar E et al. Peripheral arterial disease in cancer patients. Cancer and The Heart 2nd edition. Editors: Ewer MS, Yeh ETH, People's Medical Publishing House-USA Shelton, 2013. P157-170.
- 76) Lyman GH, Catino A, Bonnie Ky. Vascular Complications of Cancer and Cancer Therapy. Cardio-Oncology. The Clinical Overlap of Cancer and Heart Disease】 Editors: Kimmick GG, Lenihan DJ, Sawyer DB, Mayer EL, Hershman DL. Springer International Publishing 2017; p215-240.
- 77) Kazemi G et al. Thromboembolic disease in cancer. Clinical Cardio-oncology. Editor: Herrmann J. Elsevier Inc. 2017. p213-226.
- 78) Bisciglia I et al. Thromboembolic disorders as a consequence of cancer. Manual of Cardio-oncology. Cardiovascular Care in the Cancer Patient. Editors: Lestuzzi C, Oliva S, Ferrau F. Springer International Publishing 2017; p57-74.
- 79) 保田知生. VTEの予防方法にはどのようなものがあるか. エキスパートによる消化器外科静脈血栓塞栓症診療指針. 監修: 森 正樹、土岐祐一郎、編集: 左近賢人、池田正孝、南江堂、2014.3; p32-37.
- 80) 左近賢人、向井幹夫. 静脈血栓塞栓症 (VTE) 1. 一次予防 (病態と治療) ②腹部外科領域. ファーマナビゲーター. 抗凝固療法編. 編集: 山下武志, 是恒之宏, 矢坂正弘, 株式会社メジカルビュー社、2015.6; p 228-237.
- 81) 中村真潮. 第3章 静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の基本. 静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症・急性肺塞栓症) 診断マニュアル. 福田幾夫, 田嶋廣之, 中村真潮, 保田知生, 編. 医薬ジャーナル社, 2015.12; p216-243.
- 82) 窓岩清治、境雄大、鳥居裕太、更科俊洋、保田知生、山田典一、加藤 浩、谷口浩久、池田正孝、伊藤 浩、清水一寛、小板橋紀通. Part 3 クローズアップされるがん関連血栓塞栓症. がん患者の心臓を守る! 腫瘍循環器学 Q&A. 編著: 伊藤浩, 向井幹夫. 文光堂, 2018.3; p103-135
- 83) 中村真潮. がん関連血栓症. 実践 Onco-Cardiology がん臨床医と循環器医のための新しいテキスト. 監修 小室一成、編著 向井幹夫. 中外出版社, 2018.10; p115-121.
- 84) 窓岩清治. がんと血栓—がんに伴う血栓形成機序—. 腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二、淡田修久、編集 向井幹夫、岡 亨. メディカルレビュー社、2018.11; p78-88.
- 85) 山田典一. 担がん患者における静脈血栓塞栓症の診断と治療、予防. 腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二、淡田修久、編集 向井幹夫、岡 亨. メディカルレビュー社、2018.11; p89-96.
- 86) 向井幹夫. がんと心疾患—腫瘍循環器学 (Onco-Cardiology) とは. 循環器疾患最新の治療 2018—2019. 監修 永井良三、編集 伊藤 浩. 山下武志. 南江堂、2018.1; p49-54.
- 87) 向井幹夫. 治療 表9 心血管毒性. 米国臨床腫瘍学会 免疫チェックポイント阻害

- 薬治療による免疫関連有害事象（日本語版）．株式会社ヘスコインターナショナル，2018; p49-51.
- 88) 志賀太郎、藤田雅史、向井幹夫、窓岩清治、池田正孝、伊藤 浩、飯田 圭、田村雄一. Part4 がん関連血栓症 (CAT)における抗凝固療法. 血栓循環器学 Q&A 抗凝固療法・抗血小板療法のクリニカルクエッションに答える. 編集 伊藤 浩, 文光堂, 2019.3; p93-119.
- 89) 向井幹夫 癌に伴う循環器疾患(心毒性). 今日の治療指針. 総編集 福井次矢、高木誠、小室一成、医学書院、2020.1; p366-367.
- 90) 向井幹夫. 総論 第3章支持・緩和医療 4.心・血管障害 Q1 心血管障害を有する高齢者には提供できるがん治療と提供できない治療があるか？がん治療中における留意点は何か？, Q2 凝固異常および血栓症を有する高齢者には提供できる治療と提供できない治療があるか？がん関連血栓症における留意点は何か？. 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」高齢者がん医療 Q&A 総論, 日本がんサポーターティブケア学会編, p58-62, 2020.3.
- 91) Hata T et al: Single photon emission computed tomography in the screening for postoperative pulmonary embolism. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2073-2080.
- 92) Ikeda, S 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: 120-127.
- 93) Tsubata Y et al. Incidence of venous thromboembolism at the time of lung cancer diagnosis: a multicenter, prospective observation trial (Rising-VTE/ NEJ037). *J Thoracic Oncol*. 2019; 14: S300. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.602>.
- 94) Hiraide M et al. Identification of risk factors for venous thromboembolism and evaluation of Khorana venous thromboembolism risk assessment in Japanese lung cancer patients. *J Cardiol* 2020; 75: 110-114.
- 95) 佐藤豊実 他. D-dimer 測定による卵巣癌術前の不顕性血栓塞栓症の発見とその術後顕性化の予防. *Therapeutic Research* 2008; 29: 1385-1386.
- 96) 池田正孝 他. 消化器外科領域（悪性腫瘍患者）における静脈血栓塞栓症予防 一当科における取り組みと現状一. *日本腹部救急医学会雑誌* 2013; 33: 1125-1129.
- 97) 田中善宏 他. 胃癌, 大腸癌開腹手術後の静脈血栓塞栓症予防におけるエノキサパリンの有効性・安全性および静脈血栓塞栓症発症予測因子の検討. *日外科系連会誌* 2014; 39: 1-8.
- 98) 向井幹夫 他. 担がん患者における抗凝固療法-シングルドラッグアプローチの検討. *Prog. Med*, 2016; 36: 129-141.
- 99) 親川拓也 他. 進行がん患者の静脈血栓症の治療における直接経口抗凝固薬. *Palliat Care Res* 2017; 12: 175-82.
- 100) 保田 知生, 山田 典一, 椎名 昌美, 武田 亮二, 春田 祥治, 小林 隆夫, 中野 赴. 肺塞栓症と深部静脈血栓症および静脈血栓塞栓症における患者実態のアンケート調

- 査報告. 心臓 2017; 49: 774-776.
- 101) 小栗 知世, 他. 肺がん患者における静脈血栓症合併例の現状と課題. (がん研究会 有明病院 総合腫瘍科), 志賀 太郎, 高橋 俊二, 西尾 誠人, 保田 知生. 心臓 2018; 50: 797-800.
- 102) 佐藤俊充他. 深部静脈血栓症 (DVT) を合併した悪性腫瘍患者の検討. 静脈学 2019; 29: 335-339.
- 103) 庄司正昭 他. 静脈血栓塞栓症におけるがん拠点病院と総合病院の医療連携 が ん周術期・非周術期のフローチャートの作成. 庄司 正昭(国立がん研究センター中央病院 総合内科・循環器内科). 心臓 2019; 51: 761-768.
- 104) 高橋 寿由樹 他. 静脈血栓塞栓症におけるがん拠点病院と総合病院の医療連携 転院受入れ側の取り組み. 心臓 2019; 51: p769-771.
- 105) 畑 泰司 他. 膵臓癌術前に無症候性の肺塞栓症と診断され安全に手術を施行し えた 1 例. 日消外会誌 2004; 37: 1877-1882.
- 106) 上田倫央 他. 膀胱癌に対する長期化学療法施行中に出現した門脈血栓症の 1 例. 泌尿紀要 2013; 59: 449-452.
- 107) 青木亮太 他. シスプラチンを含む化学療法中に急性大動脈血栓症をきたした進 行肺腺癌の 1 例. 日呼吸誌 2015; 4: 288-292.
- 108)大井 悠 他、上腸間膜静脈血栓症を契機に判明した悪性リンパ腫の 1 例. 日本外科 系連合学会誌 2017; 42: 1013-1019.
- 109)徳田 彩 他、回収可能型下大静脈フィルターが抜去不能になった大腸癌術後静脈血 栓塞栓症の 1 例. 滋賀医科大学雑誌 2017; 30: 72-75.
- 110)中園 千晶 他、導入化学療法中に肺塞栓症を発症するも根治的手術を施行し得た肺 腺癌の一例. 日本呼吸器外科学会雑誌 2018; 32: 250-255.
- 111)中村 峻輔 他、血栓性静脈炎を伴う下肢静脈瘤に悪性疾患を合併した 1 例. 静脈学 2018; 29: 395-398.
- 112)尾下 隆 他. スキルス胃がんによる水腎症に合併した深部静脈血栓症・肺塞栓症に 下大静脈フィルターを留置した一例. 腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二 他、メディカルレビュー社、2018; P175-178.
- 113)河村尚幸 他. T Rousseau 症候群の 2 例. 腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二 他、メディカルレビュー社、2018; p180-184.
- 114)鳥山智恵子 他. 末期担がん患者の静脈血栓塞栓症に対してリバーロキサバン強化 療法が有効であった 1 例. 腫瘍循環器ガイド Onco-Cardiology. 監修 堀 正二 他、 メディカルレビュー社、2018 ; p190-193.
- 115)田中 利華 他、悪性リンパ腫発症後に静脈血栓塞栓症を併発した一症例. 新潟県厚 生連医誌 2019; 28: 76-78.
- 116)深尾 大輔 他、T 細胞性急性リンパ性白血病の寛解導入療法中に血栓性肺塞栓症を 発症しアピキサバンを使用した 14 歳女児例. 日本赤十字社和歌山医療センター医学 雑誌 2019; 36: 27-32.
- 117)高山 智燮 他、急性肺血栓塞栓症を伴った横行結腸癌に腹腔鏡手術を施行した 1 例.

- 日本外科系連合学会誌 2019; 44: 62-69.
- 118)Shioyama W et al. Single-drug approach with rivaroxaban: A case of successful anticoagulation against cancer-associated thrombosis. J Cardiol Case. 2019; 20 : 39-41.
- 119)加藤 浩 他. 短期間に大動脈内壁血栓形成をきたした担がん患者の4例. 心臓 2019; 51: 1143-1152.
- 120)窓岩清治. ベバジズマブと血栓塞栓症への対応. 医学のあゆみ 2008; 225: 46-50.
- 121)佐瀬一洋. 抗血栓療法の将来展望. Heart View. 2009; 13: 1423-9.
- 122)横井 崇. 肺癌と深部静脈血栓症. Angiology Frontier 2012; 11: 44-47.
- 123)佐瀬一洋. 抗血血小板療法のレギュラトリー・サイエンス-より有効に、より安全に、より効率的に-. 日血栓止血学会誌 2013; 24: 269-81.
- 124)左近賢人 他. 術後血栓・塞栓症の診断と治療. 外科 2014;76: 15-21.
- 125)志賀太郎. がん治療における心血管系の副作用. 医学のあゆみ 2014; 250: 181-188.
- 126)左近賢人 他. 術後（整形外科・外科朗域）血栓症予防における抗凝固療法のEBM. Thrombosis and Circulation 2015; 23: 57-62.
- 127)向井幹夫. 癌患者における抗血栓療法. Medicina 2015; 52: 2394-2399.
- 128)野川 茂. がんと脳梗塞—トルーソー症候群の臨床. 日本血栓止血学会 2016; 27: 18-28.
- 129)窓岩清治. がん治療における心毒性—血栓塞栓症: がんと血栓の関係について. 呼吸と循環 2016; 64: 867-874.
- 130)志賀太郎. マルチキナーゼ阻害薬による心血管毒性. Cardiac Practice 2016; 27: 43-48.
- 131)向井幹夫. 癌に合併する静脈血栓症の管理. 静脈血栓症 2016 ~我が国の最新の情報から~. 血液フロンティア 2016; 26: 375-381.
- 132)向井幹夫. がん患者の静脈血栓塞栓症. 心血管薬物療法 2016; 4: 3-7.
- 133)向井幹夫. 併存症のある心房細動症例—この患者の抗凝固療法をどうするか?! 担癌患者. 薬局 2016.67: 2391-2396.
- 134)保田 知生. 【動脈・静脈の疾患(上)-最新の診断・治療動向-】 動脈・静脈疾患の疫学 血管疾患の発症要因 静脈血栓(塞栓)症の危険因子 悪性腫瘍. 日本臨床 75 巻増刊 4 動脈・静脈の疾患(上) 2017; 75: 124-128.
- 135)向井幹夫. がん診療に於ける凝固異常 がん患者における抗血栓療法の実際—Trousseau 症候群の予防と治療-. Thrombosis Medicine 2017; 7: 108-113.
- 136)向井幹夫. がん治療における血栓塞栓症 腫瘍循環器 (Onco-Cardiology) における診断と治療. 心臓 2017; 49: 816-821.
- 137)志賀太郎. 分子標的薬による心毒性への対応—血管新生阻害薬を中心に. 日本医事新報 2017; 4845: 40-45.
- 138)佐瀬一洋. がん治療に関連する心疾患から がんサバイバーを守る ~重要性を増す Cardio-Oncology. 新薬と臨床 2017; 66: 813-820.
- 139)窓岩清二. がん患者における静脈血栓症のマネジメント. 癌と化学療法 2017; 44: 2064-2071.
- 140)窓岩清治. がん患者における凝固異常のメカニズム~血栓はなぜ形成されるのか~.

- Thrombosis Medicine 2017; 7: 85-91.
- 141) 保田知生. 患者における VTE. (がん研究会有明病院 医療安全管理部).
Cardio-Coagulation 2018; 5: 107-111.
- 142) 窓岩清治. なぜ, 癌に血栓塞栓症が 合併しやすいのか? Heart View 2018; 22: 46-52.
- 143) 志賀太郎. がんおよびがん治療に関連する血栓塞栓症. 診断と治療 2018; 106: 935-943.
- 144) 佐瀬一洋 他. がんサバイバーに対する循環器サポートの必要性. 循環器内科 2018; 83: 495-503.
- 145) 佐瀬一洋. がん患者での心血管疾患の予防と治療に関する臨床試験 -これまでのレビューと今後必要な臨床試験について.- 医薬ジャーナル. 2018; 54(12): 2625-2632.
- 146) 向井幹夫. 行動目標の実現に向けて 行動目標 2 : 周術期塞栓症の予防 がん関連血栓症の病態と対応. 医療安全レポート 2018; 13: 5-8.
- 147) 向井幹夫. 抗血栓療法のジレンマ 担がん患者におけるがん関連静脈血栓症. Medicina 2019; 56: 312-315.
- 148) 向井幹夫. 特集 高齢者における抗血栓・抗凝固療法 高齢者におけるがん関連血栓症. Geriatric Medicine 2019; 57: 135-138.
- 149) 向井幹夫. 特集 腫瘍随伴症候群とオンコロジーエマージェンシー 病態や治療に伴う多彩な症状. 全身症状を呈するオンコロジーエマージェンシー がん関連血栓症. 内科 2019; 124: 1593-1596.
- 150) 向井幹夫. 臨床試験から見たがん関連静脈血栓症の治療戦略. がん分子標的治療 2019; 17: 202-204.
- 151) 森山祥平 他. 特集 1 がん+心疾患のメカニズムと看護ケアへの生かし方. がんと心臓 がん関連血栓症. 急変 ABCD+呼吸・循環ケア (4.5月号) 2019; 40: 10-14.
- 152) 佐瀬一洋. Onco-Cardiology / Cardio-Oncology: 腫瘍循環器学とは? Cardio-Coagulation. 2019; 6: 188-195.