（別添様式）

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1．要望内容に関連する事項

<table>
<tr><td>会社名</td><td colspan="2">ファイザー株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="4">要望された医薬品</td><td>要望番号</td><td>Ⅱ-123</td></tr>
<tr><td>成　分　名
（一　般　名）</td><td>ダルテパリンナトリウム</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td>フラグミン静注 5000 単位／5mL
（現在承認されているダルテパリンナトリウムを含有する医薬品は，静注用製剤「フラグミン静注 5000 単位／5mL」のみである。今回の要望内容に対し使用できる皮下注用製剤は日本国内では承認されていない。）</td></tr>
<tr><td>未承認薬・適応外薬の分類
（該当するものにチェックする。）</td><td>☐ 未承認薬　　☑ 適応外薬</td></tr>
<tr><td rowspan="3">要望内容</td><td>効能・効果
（要望された効能・効果について記載する。）</td><td>担がん患者に生じた深部静脈血栓症，肺塞栓症に対する在宅自己注射</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（要望された用法・用量について記載する。）</td><td>始めの 1 ヶ月 ; 200int.units/kg 1 日 1 回
2－6 ヶ月 ; 150int. units/kg 以下　1 日 1 回　ただし血小板数が 50000-100000/mm3 である場合には血小板が 100000/mm3 に回復するまで 2500int units/day に減量する。50000/mm3 以下の場合には 100000/mm3 以上に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>備　　考
（該当する場合はチェックする。）</td><td>☐ 小児に関する要望
（特記事項等）</td></tr>
<tr><td>現在の国内の開発状況</td><td colspan="2">☐ 現在開発中
〔 ☐ 治験実施中　　☐ 承認審査中 〕
☑ 現在開発していない
〔 ☐ 承認済み　　☐ 国内開発中止　　☑ 国内開発なし 〕
（特記事項等）</td></tr>
<tr><td>企業としての開発の意思</td><td colspan="2">☐ あり　☑ なし
（開発が困難とする場合，その特段の理由）</td></tr>
</table>

	「医療上の必要性に係る基準」への該当性の項に記載した通り，我が国における死因の第一位が悪性新生物であり，その発症が増加傾向であることから，担癌患者における VTE の予防は重要であると考えられる。しかしながら，現在の我が国の静脈血栓塞栓症を取り巻く医療環境を鑑みると，今般要望のあった「担癌患者に生じた深部静脈血栓症，肺塞栓症に対する在宅自己注射」の適応取得を目指したダルテパリンの開発ニーズは低く，未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの治療による安全性の問題が解決されたフォンダパリヌクスの開発状況，ワルファリンに代わる新規の経口抗凝固療法剤の開発状況等，現在の状況を踏まえると，本剤の開発を進めたとしても，被験者の組み入れは期待できないと考える。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）	１．適応疾病の重篤性 ☑ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☑イ　病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ウ　その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐エ　上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 血栓症はこれまで，我が国では比較的まれであるとされていたが，生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加し，2006 年の肺塞栓症研究会の短期アンケート調査では，深部静脈血栓症 (DVT) の発症は，年間 14,674 例と推計され，この発生頻度は年間 10 万人あたり 12 例で，10 年間に約 30 倍増加している。一方，米国では，毎年 116,000 から 250,000 例発生し，その頻度は年間 10 万人あたり 50 例であり，我が国の発生頻度は，近年，欧米の約 1/4 まで急増している。また，肺血栓塞栓症 (PTE)による死亡は，最近 10 年間で約 3 倍 (厚生労働省人口動態統計) と増加しており，決してまれな疾患ではない[参考文献 1)，2)]。 1865 年に Armand Trousseau らが胃癌患者に下肢深部静脈血栓症が多いことを報告して以来，癌と血液凝固との相関について多くの研究がなされた結果，癌患者の血液は過凝固状態にあることが明らかとなり，それが血栓症を引き起こす要因と考えられている[参考文献 3)]。 血栓発生の機序としては，1) 血流のうっ滞 (長期臥床，腫瘍による血管圧迫)，2) 血管内皮細胞障害 (抗癌剤治療，放射線治療，血管新生抑制剤，手術・郭清操作，癌細胞による血管内皮細胞の抗血栓性の低下)，3) 血液凝固の亢進 (術後の過凝固状態，癌細胞による血小板の活性化，癌プロコアグラント，サイトカイン) が挙げられ，これらの発症要因が重なり発生するものであり，単独の因子で発生することはあまりない[参考文献 5)]。 2004 年の左近賢人らによる国内データを対象としたレビュー結果

	では，癌患者における周術期の静脈血栓塞栓症 (PTE/DVT：VTE) の発症頻度は，肺癌：2.94%，食道癌：3.22%，胃癌：1.11%，膵臓癌：3.85%，結腸癌：0.57%，直腸癌：1.55%と，全体で 1.55%で，周術期の非癌患者 (0.2%) と比較して約 7 倍の開きを認め[参考文献 4)]，さらに，国内の施設 1,244 症例のデータ（1995～ 2001 年）では，予防を行わない場合，症候性 PTE の発生率は 1.53%であり，癌患者において高頻度に VTE が発生していることが示された[参考文献 5)]。 日本麻酔科学会が 2002 年～2005 年の 4 年間にわたり行った周術期 PTE 調査では，症候性 PTE の発症例における死亡率は，4 年間でそれぞれ 17.9%，18.9%，21.8%，28.3%と増加傾向にあり，この予防が必要と考えられる。[参考文献 6)] VTE の発症予防ではなく，PTE の血栓源である深部静脈血栓を見逃さず，さらには再発予防も念頭においた治療が必要となる。 我が国における死因の第 1 位が悪性新生物であり，かつ，その発症が増加傾向にあることからも，担癌患者における VTE の予防は極めて重要と考えられる。 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 ☑ エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 現在の我が国の静脈血栓塞栓症を取り巻く医療環境を鑑みると，今般要望のあった「担癌患者に生じた深部静脈血栓症，肺塞栓症に対する在宅自己注射」の適応取得を目指したダルテパリンの開発ニーズは，以下の点から低いと考える。 1) 本邦で静脈血栓塞栓症の予防および治療に際して最も参照されるガイドライン[参考文献 1)]において，ダルテパリンの使用について言及されておらず，本邦でのダルテパリンの適応外使用の実績もない。 ➢ 具体的な深部静脈血栓症の抗凝固療法としては，「ヘパリン，ワルファリンが使用されるが，治療開始時にはワルファリン単独治療は再発率が高いので，両者の組み合わせが必須である（Class Ⅰ)」ことが記載されているのみで，本ガイドラインにおいては，ダルテパリンに関する記述は認められなかった。 ➢ 本ガイドラインにおいては，「急性肺血栓塞栓症の急性期には，

未分画ヘパリンを APTT が 1.5 から 2.5 となるように調節投与して，ワルファリンの効果が安定するまで継続する（Class I），急性肺血栓塞栓症の慢性期にはワルファリンを投与する。可逆的な危険因子の場合には 3 か月間，先天性凝固異常症や特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも 3 か月間の投与を行う。癌患者や再発を来たした患者ではより長期間の投与を行う」（Class I）とされている。

- 我が国での担癌患者の急性静脈血栓塞栓症の治療に対する抗凝固療法の臨床的な意義を強く訴えるエビデンスに乏しく，ダルテパリンの使用実態もなく，実際に我が国で皮下投与可能な製剤が存在するフォンダパリヌクス，エノキサパリンでも担癌患者への使用を示唆する報告は，検索を行っても認められなかった。

2) フォンダパリヌクスは，未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンに合併する重篤なヘパリン起因性血小板減少症（heparin induced thrombocytopenia : HIT）の問題を解決するために開発が進められたという背景があり，癌患者の血栓症に対する効果としてダルテパリンよりも良好なプロファイルを示唆する結果が出てきている。

- 未分画ヘパリンには投与量の決定に際して凝固能をモニタリングする必要があるため臨床使用上は不利な点がある。この問題を解決するために低分子量ヘパリンが開発されたが，未分画ヘパリンよりも頻度は低いものの，低分子量ヘパリンにおいても重篤なヘパリン起因性血小板減少症（heparin induced thrombocytopenia : HIT）を発症する可能性があり，血小板数のモニタリングが不可欠である。このような問題を解決するためにフォンダパリヌクスが開発されたという歴史がある。フォンダパリヌクスは化学合成で得られるペンタサッカライドで，HIT type II の病因となりにくい構造となっている。
- 我が国では，フォンダパリヌクスの皮下投与製剤として，2007 年 4 月に「アリクストラ®皮下注 1.5mg」「アリクストラ®皮下注 2.5mg」（プレフィルドシリンジ）が，「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い，下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の効能効果を取得し，2008 年 5 月には腹部手術施行患者に対する追加効能を取得している。また，2011 年 1 月には「アリクストラ®皮下注 5mg」，「アリクストラ®皮下注 7.5mg」（プレフィルドシリンジ）が，「急性肺血栓塞栓症および急性深部静脈血栓症の治療」の効能効果を取得している。
- フォンダパリヌクスは，海外の代表的な癌患者に対する静脈血栓塞栓症の予防および治療に関するガイドラインで，静脈血栓塞栓症に対する急性期治療において Class I に推奨されており，また，入院もしくは周術期の癌患者に対する静脈血栓塞栓症の予防において推奨されている。
- 海外で実施された，腹部大手術を受ける高リスク患者 2,927 例

	を対象にフォンダパリヌクスとダルテパリンの有用性を比較した PEGASUS 試験（腹部大手術症例に対する VTE 予防効果を評価した無作為化二重盲検比較試験）において，主要評価項目の術後 10 日までの VTE（無症候性あるいは症候性 DVT/PE）の発現率において，統計学的に有意ではないものの，フォンダパリヌクス群で低かったことが示されている（大出血については両群間に有意差を認めず，また，死に至るような大出血は両群で 2 例ずつであった）。さらに特記すべきこととして，癌患者を対象としたサブポピュレーション解析では，フォンダパリヌクス投与群において VTE 発現割合が少なかったことが示されている。[参考文献 7)] 3) ワルファリンについては，血栓症の様々な病態における血栓塞栓症の一次予防，二次予防において多くのエビデンスが集積されている。しかしながら，ワルファリンの問題点として 1）患者によって至適用量が異なり，INR による頻回な用量調節が必要なこと，2）ビタミン K を含む食物により効果が減弱すること，3）薬物相互作用があること，などが挙げられるため，ワルファリンに代わる経口投与可能な薬剤として，直接 Xa 阻害剤，直接トロンビン阻害剤の開発が多くの企業により進められており，以下に示すように急性静脈血栓塞栓症の治療に対する経口 Xa 阻害剤の開発が日本でも進められている。 ➢ Edoxaban の HOKUSAI-VTE 試験が実施中である。 ➢ ダビガトランの RE-COVER 試験，リバロキサバンの EINSTEIN-DVT 試験のように，担癌患者も評価集団に含まれている急性静脈血栓塞栓症の臨床試験が実施されており，実際に新規の経口抗凝固療法剤の有用性が示されている。 以上を踏まえた上で医療現場および患者の視点に立つと， VTE の長期管理における皮下投与製剤のニーズは，極めて低いものと考えられる。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチ	☑ 米国　☑ 英国　☑ 独国　☑ 仏国　☑ 加国　☑ 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に下線）

エックし、該当国の承認内容を記載する。）		米国	販売名（企業名）	FRAGMIN(Pfizer Inc)
			効能・効果	**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** フラグミン®注射用は, アスピリン療法と併用される場合に, 不安定狭心症および非 Q 波心筋梗塞の予防に適応される。 **深部静脈血栓症の予防** フラグミンは，肺塞栓症（PE）を引き起こすことがある深部静脈血栓症（DVT）の予防にも適応される： ・ 股関節置換術を受けている患者 ・ 血栓塞栓症を合併するリスクのある腹部手術を受けている患者 ・ 急性疾患における高度な移動制限により血栓塞栓症を合併するリスクのある内科患者 **癌患者における症候性静脈血栓塞栓症の長期治療** フラグミンは，癌患者における症候性静脈血栓塞栓症（VTE）（近位 DVT および/または PE）の再発を防止するために，VTE の長期治療にも適応される。これらの患者において, フラグミン治療は最初の VTE 治療と共に開始し，6 ヵ月間継続する。 **使用制限** フラグミンは，VTE の急性治療には適応されない。
			用法・用量	フラグミンは，皮下注射で投与する。筋肉注射で投与してはならない。 フラグミン注射用は，そのような混合を支持する明確な適合性データがない場合には，他の注射液または注入液と混合してはならない。 プロトロンビン時間（PT）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）などの定期的な凝固検査は，フラグミン活性の比較的感度の低い手段であり，したがって，フラグミンの抗凝固作用のモニタリングには適していない。 *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*：不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞の患者において，フラグミン注射用の推奨用量は，経口アスピリ

ン（1 日 1 回 75 から 165 mg）療法との併用で，12 時間ごとに体重 1 kg につき 120 IU の皮下投与であるが，10,000 IU を超えてはならない。患者が臨床的に安定するまで治療を継続すること。通常の投与期間は 5 から 8 日である。禁忌である場合を除いて，併用アスピリン療法が推奨される。
表 1 は，さまざまな患者の体重に対して投与される 9.5 mL の複数回投与用バイアル（10,000 IU/mL）に基づいたフラグミン量を記載している。

表 1						
9.5 mL バイアル（10,000 IU/mL）に基づいた患者の体重によるフラグミン量						
患者の体重（lb）	110未満	110～131	132～153	154～175	176～197	198以上
患者の体重（kg）	50未満	50～59	60～69	70～79	80～89	90以上
フラグミン量（mL）	0.55	0.65	0.75	0.90	1.0	1.0

股関節置換術後の静脈血栓塞栓症の予防：表 2 は，股関節置換術を受けている患者に対する投与選択肢を示す。通常の投与期間は術後 5 から 10 日である；フラグミンでの最高 14 日までの治療は，臨床試験では耐容性良好であった。

表2				
股関節置換術を受けている患者に対する投与選択肢				
フラグミンの初回投与のタイミング	皮下投与されるフラグミン用量			
	術前10～14時間	術前2時間以内	術後4～8時間[1]	術後期間[2]
術後開始	---	---	2500 IU[3]	1日1回 5000 IU
術前開始 - 手術日	---	2500 IU	2500 IU[3]	1日1回 5000 IU
術前開始 - 手術前夜[4]	5000 IU	---	5000 IU	1日1回 5000 IU

1　または，止血されていない場合にはもっと後で。
2　最高 14 日までの治療は，対照臨床試験で耐容性良好であり，そこでは通常の治療期間は術後 5 から 10 日であった。
3　この用量と術後 1 日目に投与される用量との間に，最低 6 時間の余裕をみておく。それに応じて，術後 1 日目の用量を調節する。
4　投与間に約 24 時間の余裕をみておく。

腹部手術：血栓塞栓症を合併するリスクがある腹部手術

を受けている患者において，フラグミンの推奨用量は，2500 IU の 1 日 1 回の皮下注射による投与であり，手術の 1 から 2 時間前に開始して，術後は 1 日 1 回繰り返す。通常投与期間は 5 から 10 日である。
悪性疾患などの血栓塞栓症を合併する高いリスクがある腹部手術を受けている患者において，フラグミンの推奨用量は，手術前夜に 5000 IU の皮下投与であり，その後，術後は 1 日 1 回投与である。通常投与期間は 5 から 10 日である。あるいは，悪性腫瘍の患者において，手術の 1 から 2 時間前に 2500 IU のフラグミンを皮下投与して，12 時間後に 2500 IU を皮下投与し，その後，術後は 5000 IU を 1 日 1 回投与することもできる。通常投与期間は 5 から 10 日である。

*急性疾患内科患者：*急性疾患による高度な移動制限のある内科患者において，フラグミンの推奨用量は，1 日 1 回 5000 IU の皮下注射による投与である。臨床試験において，通常投与期間は 12 から 14 日であった。

*癌患者における症候性静脈血栓塞栓症の長期治療：*癌および症候性静脈血栓塞栓症の患者において，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，全体重 1 kg につき 1 日 1 回 200 IU のフラグミンの皮下投与である。1 日あたりの総量は 18,000 IU を超えてはならない。表 3 は，最初の 1 ヵ月間に，さまざまな患者の体重に対して，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。

1 ヵ月目

表3		
最初の1ヵ月の間に皮下投与される患者の体重によるフラグミンの用量		
体重（lbs）	体重（kg）	1日1回のフラグミン用量（IU）（プレフィルドシリンジ）
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

2～6 ヵ月目

2～6 ヵ月目は，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。表 4 は，2～6 ヵ月の間に，患者のさまざまな体重に対して，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。 表4 2～6ヵ月の間に皮下投与される患者の体重によるフラグミンの用量 体重（lbs） | 体重（kg） | 1日1回のフラグミン用量（IU）（プレフィルドシリンジ） 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 癌および急性症候性 VTE 患者において，6 ヵ月を超える安全性と有効性は評価されていない。 **癌および急性症候性 VTE 患者における血小板減少症に対する減量** 血小板数が 50,000 から 100,000/mm^3 の間のフラグミン投与患者では，血小板数が 100,000/mm^3 以上に回復するまで，フラグミンの 1 日用量を 2,500 IU 減量する。血小板数が 50,000/mm^3 未満のフラグミン投与患者では，血小板数が 50,000/mm^3 以上に回復するまで，フラグミンを中止する。 **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/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。対象となる抗 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，および患者が 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 Limited）
		効能・効果	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 固形癌患者：静脈血栓塞栓症（VTE）の長期治療と再発防止 アスピリン使用時の不安定狭心症と非Q波心筋梗塞（不安定冠動脈疾患（UCAD））

				外科手術の周術期および術後期における血栓症 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
			用法・用量	**臨床的に急性深部静脈血栓症，肺塞栓症またはその両方を示した静脈血栓塞栓症の治療** **成人への推奨用量：単回投与用シリンジ** 1-5 : 以下の体重別投与量に従い，フラグミン単回 1 日用量を 1 日 1 回皮下注射する。通常，抗凝固作用のモニタリングは必要ない。 <table><tr><th>体重（kg)</th><th>用量(IU)</th></tr><tr><td>46 以下</td><td>7,500 IU（1）</td></tr><tr><td>46-56</td><td>10,000 IU（2）</td></tr><tr><td>57-68</td><td>12,500 IU（3）</td></tr><tr><td>69-82</td><td>15,000 IU（4）</td></tr><tr><td>83 以上</td><td>18,000 IU（5）</td></tr></table>単回 1 日用量は，18,000IU を超えないこと。 出血リスクが高い患者では，フラグミン 10,000 IU/ml アンプルもしくは複数回投与用バイアルを使用した 1 日 2 回投与が推奨される。 **成人への推奨用量：アンプルもしくは複数回投与用バイアル** フラグミンは 1 日 1 回もしくは 1 日 2 回のいずれかで皮下注投与することができる。 （a）1 日 1 回投与 200 IU/kg を 1 日 1 回，皮下投与する。抗凝固作用のモニタリングは必要ない。1 日用量は，18,000IU を超えないこと。 （b）1 日 2 回投与 出血リスクが高い患者に対し，200 IU/kg を 1 日 2 回，皮下投与することができる。一般に，抗凝固作用のモニタリングは必要ないが，機能的抗 Xa 因子分析を実施することができる。最高血中濃度は皮下注射後 3～4 時間後に得られ，この時点でサンプルを行うべきである。推奨血漿濃度は，0.5～1.0 IU 抗因子 Xa /mL の範囲である。 経口ビタミン K 拮抗薬での同時抗凝固療法をすぐに開始してもよい。プロトロンビン複合体（第Ⅱ因子，第Ⅶ因

				子，第Ⅸ因子，第 X 因子）値が治療域内に減少するまで併用療法を継続する。通常少なくとも 5 日間は併用療法が行われる。

固形癌患者：静脈血栓塞栓症（VTE）の長期治療と再発防止
成人への推奨用量：単回投与用シリンジ
1 ヵ月目
最初の 30 日間は 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与する。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以下	7,500
46-56	10,000
57-68	12,500
69-82	15,000
83以上	18,000*

CLOT 試験で 132kg までの患者に最大用量 18,000IU が投与された。

化学療法誘発性血小板減少症に対しては，フラグミンを以下のとおり減量すべきである。
－血小板数が 50,000～100,000mm^3 の患者では，血小板数が 100,000/μL 以上に回復するまで，フラグミンを 2,500IU 減量する。
－血小板数が 50,000 mm^3 未満の患者では，血小板数が 50,000 mm^3 以上に回復するまで，フラグミンを中止する。

2～6 ヵ月目：
以下の表を参照し，固定用量シリンジを使ってフラグミン約 150 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与する。

体重（kg）	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

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 ヵ月を超える治療データは得られてい

ない。

化学療法誘発性血小板減少症に対しては，フラグミンを以下のとおり減量すべきである。
－血小板数が 50,000 mm^3 未満の患者では，血小板数が 50,000 mm^3 以上に回復するまで，フラグミンを中止する。
－血小板数が 50,000～100,000mm^3 の患者では，体重に基づき，以下の表に基づいて減量する。血小板数が 100,000/ mm^3 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。

体重 (kg)	予定された用量 (IU)	減量された用量 (IU)
56以下	7,500	5,000
57－68	10,000	7,500
69－82	12,500	10,000
83－98	15,000	12,500
99以上	18,000	15,000

腎不全
特に重篤な腎機能障害患者（クリアチニンクリアランス <30ｍL/min）においては抗第 Xa 因子値を基にフラグミン投与量を調整する。抗第 Xa 因子値が望ましい範囲を下回るもしくは上回る場合，フラグミンの用量をそれぞれ増量または減量し，新用量を 3～4 回投与した後，抗第 Xa 因子値の測定を再度実施する。用量調整は抗第 Xa 因子値が治療域になるまで繰り返す。

CLOT 試験から得られたデータでは，重度の腎機能障害がない患者に対し 200 IU/kg 1 日 1 回投与した際の，4～6 時間後の平均値（最小，最大）は 1.11（0.6；1.88）IU 抗 Xa /ml，1～4 週間の平均値（最小，最大）は 1.03（0.54；1.70）IU 抗 Xa /ml であった。抗 Xa 因子活性は発色法により測定した。

出血リスクが高い患者では，フラグミン 10,000 IU/ml アンプルもしくは複数回投与用バイアルを使用した 1 日 2 回投与が推奨される。

アスピリン使用時の不安定狭心症と非Ｑ波心筋梗塞（不安定冠動脈疾患（UCAD））
成人への推奨用量：単回投与用シリンジ
医師がベネフィットを考慮した場合は，120 IU/kg を 12

				時間毎に 8 日間まで皮下注投与する。最大投与量は 10,000 IU/12 時間である。 血管造影/血管再生術を待っている 8 日間を越える治療が必要な患者は，5,000 IU（女性 80 kg 未満，男性 70 kg 未満）か 7,500 IU（女性 80 kg 以上，男性 70 kg 以上）を 12 時間毎に投与する。治療は血管再生術（PTCA もしくは CABG）の実施日まで行うことが推奨されるが，45 日以上は推奨されない。 **外科手術の周術期および術後期における血栓症** **a) 血栓塞栓症のリスクが中程度の患者における外科手術後の血栓症の予防** **成人** 2500 IU を外科手術の 1-2 時間前より皮下投与する。その後，患者が動けるようになるまで，一般には 5-7 日間，2500 IU を毎朝投与する。 **b)血栓塞栓症のリスクが高度の患者における外科手術後の血栓症の予防** 2500 IU を外科手術の 1-2 時間前に皮下投与し，2500 IU を 8～12 時間後に皮下投与する。翌日より 5000 IU を毎朝投与する。 別の方法としては，5000 IU を手術前夜に皮下投与し，5000 IU を毎晩皮下投与する。 治療は患者が動けるようになるまで，一般には 5-7 日間またはそれ以上の期間継続する。 **c)股関節置換術における長期血栓予防** 5000 IU を手術前夜に皮下投与し，5000 IU を毎晩皮下投与する。治療は術後 5 週間継続する。 患者に術中の高い出血リスクがあるため，手術前のフラグミンの投与が適切でないと考えられる場合には，手術後にフラグミンを投与する。 **d)内科患者における急性深部静脈血栓症の予防** ダルテパリンナトリウムの推奨用量は 5000 IU　1 日 1 回投与である。ダルテパリンナトリウムによる治療期間は 14 日間までである。

			血液透析および血液濾過中の凝固防止 (i)慢性腎不全で出血リスクのない患者の用量 （a） 長時間の血液透析または血液濾過-4 時間以上の透析および血液濾過 : 30-40 IU/kg をボーラス静注し，その後 10-15 IU/kg を毎時点滴静注する。 （b） 短時間の血液透析または血液濾過-最大 4 時間の透析および血液濾過：上記の用量もしくは 5000 IU をボーラス静注のみとする。 長期および短時間の血液透析および血液濾過のいずれの場合も，血清中の抗 Xa 活性が 0.5 - 1.0 IU （anti-Xa）/mL となるように調整すべきである。 急性腎不全もしくは慢性腎不全で出血リスクの高い患者の用量： 5-10 IU（抗 Xa）/kg をボーラス静注し，その後 4-5 IU（抗 Xa）/kg を毎時点滴静注する。 血清中の抗 Xa 活性が 0.2 – 0.4 IU（anti-Xa）/mL となるように調整すべきである。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Fragmin(Pfizer)
		効能・効果	- 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 - 癌患者における静脈血栓塞栓症再発防止 - 血液透析および血液濾過中における凝固療防止
		用法・用量	**深部静脈血栓症の周術期および術後の一次予防** 患者のリスクに応じて，以下の投薬計画が推奨される：

低度または中程度の血栓塞栓性リスクのある患者	
手術日の術前開始	
手術の 2 時間前	術後
2500 IU	1 日 1 回朝に 2500 IU

高い血栓塞栓性リスクのある患者（整形外科手術など）		
1）手術前夜の術前開始*		
手術日前夜 （10 から 14 時間前）	手術日	術後
5000 IU	初回投与の約 24 時間後，夜に 5000 IU	1 日 1 回夜に 5000 IU
2）手術日の術前開始		
手術の 2 時間前	初回注射の 8 から 12 時間後；ただし術後 4 時間以降	術後
2500 IU	2500 IU	1 日 1 回朝に 5000 IU
3）術後開始**		
手術の 4 から 8 時間後	術後	
2500 IU	1 日 1 回 24 時間間隔で 5000 IU	

*特に，股関節置換術を受けた 136 名の患者（67 名がダルテパリン治療）を対象とした試験結果がある。

**股関節置換術を受けた 1,012 名の患者（336 名がダルテパリンの術後投与）を対象とした試験結果がある。ダルテパリンの術前投与が出血リスクの増加を伴う患者（複数の重傷など）には，術後投与が特に適している。術後の初回投与時にすでに止血されていることに注意する。

シナリオ 2 と 3 では，術後に，最初と 2 回目の注射の間に最低 6 時間の間隔を守ること。

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

1 日 1 回 5000 IU を適用する。

血栓溶解治療または外科治療が適応となっていない場合の，急性深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療

ダルテパリンの皮下注射を 1 日 1 回または 2 回行う。経口ビタミン K 拮抗薬での同時抗凝固療法をすぐに開始してもよい。プロトロンビン複合体値が治療域内になるまで（通常少なくとも 5 日間），併用療法を継続する。

癌患者には併用療法は行わない。ダルテパリン治療は通常 30 日間継続する。1 日 1 回の投与が推奨される。

－**1 日 1 回投与：** 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与とする。最高 18,000 IU までとする。

外来患者治療には，フラグミンのプレフィルドシリンジが利用できる。用量は下表に従って調節する。

体重 (kg)	*1 日用量(IU)*	*プレフィルドシリンジ*
46-56	*10,000*	*1 日 1 回 フラグミン 10,000 IU*
57-68	*12,500*	*1 日 1 回 フラグミン 12,500 IU*
69-82	*15,000*	*1 日 1 回 フラグミン 15,000 IU*
83 以上	*18,000*	*1 日 1 回 フラグミン 18,000 IU*

－**1 日 2 回投与：** あるいは，100 IU/kg 1 日 2 回皮下投与を行ってもよい。注射は 12 時間ごとに行う。この場合は，1 日に総量 18,000 IU を超えてはならない。

通常，抗凝固作用（抗因子 Xa 値など）のモニタリングは必要ないが，特定の患者集団においては考慮する。血液サンプルは最大血漿濃度（つまり皮下注射の 3 から 4 時間後）に採取する。推奨ピーク血漿濃度は，0.5 から 1.0 IU 抗 Xa /mL の範囲である。

癌患者における静脈血栓塞栓症再発の予防

推奨用量は約 150 IU/kg 1 日 1 回皮下投与である（通常は 5 ヵ月間）。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。

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)**	**減量された用量** **(IU)**	**%での平均減量**
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，完全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（投与の 4 から 6 時間後に）治療域以下またはそれを超える場合には，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 から 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。

血液透析および血液ろ過中における凝固防止

個々の状況に合わせて用量を調節する。以下の用量が推奨される：

高い出血リスクのある患者：
持続的抗凝固療法：5～10 IU 抗 Xa/kg のボーラス注射，その後，4～5 IU 抗 Xa/kg/時 を皮下注射する。

低い出血リスクのある患者：
（最高 5 時間までの血液透析の間）単回ボーラス投与による抗凝固療法：85 IU 抗 Xa/kg

持続的抗凝固療法:30～35 IU 抗 Xa/kg の初回ボーラス注射，その後，10～15 IU 抗 Xa/kg/時

使用期間
術後の血栓症予防は，患者が完全に動けるようになるまで継続する。使用期間は個人ベースで医師が決定し，通常は 7 から 10 日である。5 週間までの治療期間での経験が，股関節置換術を受けた患者を対象にした試験から入手できる。

		内科患者における血栓症予防は，患者が完全に動けるようになるまで継続する。使用期間は個人ベースで医師が決定し，通常は最高 14 日までである。 血栓溶解治療または外科治療が適応となっていない場合，急性深部静脈血栓症および肺塞栓の治療は，少なくとも 5 日間継続する。癌患者に対する推奨使用期間は 30 日である。 癌患者における静脈血栓塞栓症再発のその後の予防は，5 カ月間継続する。 血液透析および血液濾過中の抗凝固療法として，フラグミン 4 mL 複数回投与用バイアルを，透析期間中使用する。
	備考	
仏国	販売名（企業名）	FRAGMIN（Pfizer）
	効能・効果	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 中程度から高度のリスクにある手術環境と腫瘍外科手術における静脈血栓塞栓疾患の予防 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 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） 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	皮下注射で投与する（透析の適用を除く）。 **・深部静脈血栓（DVT）の治療処置** 急性深部静脈血栓症の疑いは，ただちに適切な医師によ

って確認されるべきである。
〇投与間隔
1 日 2 回 12 時間間隔で注射する。
〇投与用量
各投与時の用量は 100 抗 Xa IU/kg である。

100 kg より体重の多い患者もしくは 40 kg 未満の患者において低分子ヘパリンの用量は評価されていない。低分子ヘパリン効果の減少は 100 kg より体重の多い患者で確認される。出血リスクの増加は 40 kg 未満の患者でみられることがある。臨床的なモニタリングが必要とされる。

〇治療期間
禁忌の場合を除き，低分子ヘパリンから経口抗凝固剤への切替えは速やかに実施すること。
平衡が難しい場合を除き，経口抗凝固剤への平衡持続時間を含む低分子ヘパリンによる治療期間は 10 日間を超えないこと。よって経口抗凝固剤による治療は可能な限り早く開始すること。

・不安定狭心症と非Ｑ波心筋梗塞の治療
アスピリン（推奨用量：最小負荷用量 160mg の後，75～325 mg 経口投与）との併用で，ダルテパリンナトリウム 120 抗 Xa IU/kg を 1 日 2 回（12 時間間隔）皮下注投与する。1 回の最大投与量は 10000 IU である。

推奨される治療期間は臨床的に安定するまでの約 6 日間である。

血栓溶解治療が必要であると判断された際に，ダルテパリンと血栓溶解剤の同時投与時の臨床データがない場合には，ダルテパリンによる治療を中止し，標準的な治療で管理すること。

・手術環境における静脈血栓塞栓疾患の予防
これらの推奨内容は，一般的な基準であり，一般的な麻酔下で手術が実施される場合に適応される。
脊椎麻酔と硬膜外麻酔に対して，手術前投与は，理論上髄腔内血腫のリスク増加に作用すると評価されている。
〇投与回数
1 日 1 回
〇投与用量
用量は患者と手術のタイプによる個々のリスクレベルに

				より決められる。 ●中程度の血栓塞栓リスクのある手術 中程度の血栓塞栓リスクのある手術で高い血栓塞栓リスクのない患者の場合，2500 IU の 1 日 1 回の投与により血栓塞栓疾患の予防に効果が得られる。 治療レジメンには，手術 2 時間前の最初の投与を含む。 ●高度の血栓塞栓リスクのある手術 ・股関節，膝関節の手術 5000 抗 Xa IU を毎日投与する。 最初の投与は以下の通り行う： －手術の 2 時間前に半量（2500 抗 Xa IU），12 時間後に半量を投与する。 －もしくは手術前夜に全量（5000 抗 Xa IU）を投与し，24 時間後，同量を投与する。 ●他の手術条件 手術のタイプ（特に腫瘍外科手術）および/もしくは患者（特に血栓塞栓疾患の既往歴）に関連した血栓塞栓症リスクの上昇がある場合，高度の血栓塞栓リスクのある整形外科手術（股関節，膝関節）と同じ予防投与量で投与する。 腫瘍外科手術では，腰の整形外科手術で使用される投与レジメンと同じく, ダルテパリンは 5000 抗 Xa IU/日で効果を発揮する。 〇投与回数 両足へ弾性ストッキングを装着する通常の方法と併せて，低分子ヘパリン療法を，患者が完全に活発に歩行できるまで継続すべきである。 ・　一般手術では，低分子ヘパリン療法は患者に特別な静脈血栓塞栓リスクがない限り 10 日以内とする。 ・　腰の整形外科手術における 5000 抗 Xa IU/日のダルテパリン投与による予防療法は評価されている。 ・　推奨される治療期間を超える場合，追加の予防，特に経口抗凝固剤投与を検討する必要がある。 ・　しかしながら，低分子ヘパリンもしくは経口抗凝固剤による長期治療の臨床的なベネフィットは，現時点で確認されていない。 **・治療環境における予防療法** 〇投与量 5000 IU 抗 Xa /0.2 ml を 1 日 1 回皮下注投与する。

○治療期間
12～14 日間の治療によるベネフィットは確立している。14 日を超える延長予防の有効性と安全性に関連するデータは現在のところ存在しない。血栓塞栓のリスクがある場合には，延長治療，特に抗ビタミン K 剤の使用を考慮する必要がある。

・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
血液透析実施中の患者に対し，透析開始時に 5000 抗 Xa IU/kg を回路内に単回投与し，体外循環装置の凝固を防止する。
単回ボーラス静注とする用法は，4 時間以内で透析を終了する場合にのみ適している。個人内および個人間の変動，および透析の持続時間により，後に用量を修正するべきである。
また，4 時間以上の透析時の推奨用法用量は以下のとおりである。
○初期投与量：30-35 抗 Xa IU/kg をボーラス静注
○維持投与量：10-15 抗 Xa IU/kg/h を点滴静注

・症候性静脈血栓塞栓症の長期治療および治療後 1 ヵ月間のイベント再発防止
投与回数：1 日 1 回皮下投与する
投与量：1 回の皮下注射あたりの用量は体重 1kg につき 200 IU（抗 Xa 活性）である。1 日あたりの最大投与量は 18,000 IU を超えてはならない。

バイアルは，0.01 mL 単位の目盛がついた最大容量 1.00 mL のシリンジを組み合わせて用いる。
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。
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。

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	0.72*	プレフィルドシリンジ 18,000*

*上記の最大用量 0.72 mL（18,000 IU）は CLOT 試験で最高体重が 132 kg であった患者群に使用した数値である。

投与 2 から 6 ヵ月の静脈血栓塞栓症のイベント再発防止

投与回数：1 日 1 回皮下投与する。

投与量:1 回皮下注射あたりの用量は体重 1kg につき 150 IU（抗 Xa 活性）である。1 日あたりの最大投与量は 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。

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。

体重 (kg)	1 日あたりのダルテパリン推奨用量（IU） 25,000 IU/mL 含有プレフィルドシリンジ
40 - 56	0.3 mL 中 7,500 IU
57 - 68	0.4 mL 中 10,000 IU
69 - 82	0.5 mL 中 12,500 IU
83 - 98	0.6 mL 中 15,000 IU
99 以上	0.72 mL 中 18,000 IU

治療期間：推奨される治療期間は 6 ヵ月である。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た患者のリスク・ベネフィットに応じて，その利点を検証する。引き続き抗凝固剤治療が必要な場合で，6 ヵ月を超えてダルテパリンを投与したときのデータが入手できない場合，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。

治療下で突発性血小板減少症を発症した場合の推奨事項

化学療法誘導性血小板減少症の場合，次に示す対策に従ってダルテパリンの用量を調整する：

- 血小板が 50,000/mm^3 未満の場合は，血小板数が 50,000/mm^3 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/mm^3 の間にある場合は，以下の表に従って最初の推奨用量を減量する必要がある。血小板が一旦，100,000/mm^3 以上に回復すれば，あ

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>らかじめ定められた用量に従って治療を再度行う。
<table><tr><th>予定されていたダルテパリンの1日量（IU）</th><th>血小板減少症の場合に減量したダルテパリン1日量（IU）</th></tr><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></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>加国</td><td>販売名（企業名）</td><td>FRAGMIN(Pfizer Canada Inc)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>効能・効果</td><td>フラグミン（ダルテパリンナトリウム注）は以下の適応有する。
・ 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
・ 癌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
・ 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。</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>用法・用量</td><td>手術時の血栓予防
フラグミンの用量は，患者のリスクファクターにより変化する出血リスクの実質的な上昇なしに，適正な血栓予防を行うことを必要としている。

血栓塞栓合併症のリスクがある一般手術：
2500 IU を 1-2 時時間前より皮下投与し，その後，患者が動けるようになるまで，一般には 5-7 日間もしくはそれ以上の期間，2500 IU を毎朝投与する。

他のリスクがある一般手術：
5000 IU を手術前夜に皮下投与し，その後 5000 IU を毎晩皮下投与する。治療は患者が動けるようになるまで，通常 5-7 日間もしくはそれ以上の期間継続する。

別の方法としては，2500 IU を手術の 1-2 時間前に皮下投与し，一次止血をした上で，手術後 4 時間以上経過し，</td></tr>
</table>

かつ前回投与時より 8 時間以内に 2500 IU を皮下投与する。手術翌日より 5000 IU を毎朝，一般には 5-7 日間，もしくはそれ以上の期間投与する。

*股関節置換術：*5000 IU を手術前夜に皮下投与し，その後 5000 IU を毎晩皮下投与する。治療は患者が動けるようになるまで，一般には 5-7 日間もしくはそれ以上の期間継続する。
別の方法としては, 2500 IU を手術の 1-2 時間前に皮下投与し，その後，一次止血をした上で，2500 IU を手術後 4-8 時間後に皮下投与する。翌日より 5000 IU を毎朝 5-7 日間もしくはそれ以上の期間投与する。

手術前の投与は省略される場合があり，一次止血を行った上で，初期投与量として，手術後 2500 IU を 4-8 時間後に皮下投与する。手術の翌日より 5000 IU を毎朝 5-7 日間もしくはそれ以上の期間投与する。手術前の投与を省略した場合，周術期出血のリスクを減少することができるが，静脈血栓塞栓イベントが発生するリスクが増加する可能性がある。このオプションは North American Fragmin Trial (NAFT)の結果を基にしている。この試験では出血リスクの高い患者，すなわち，手術前 3 ヶ月以内の脳出血もしくは消化管出血のある患者，血小板減少症 (<100 × 10^9/L)のような止血不良のある患者，進行中の抗凝固療法を受けている患者は除外された。

急性深部静脈血栓症の治療
以下の用量が推奨される：200 IU/kg を 1 日 1 回，皮下投与する。皮下注療法で期待される抗 Xa 活性レベルは，投与前で 0.3 IU 抗 Xa/mL 未満，投与 3-4 時間後で 1.7 IU 抗/mL 未満である。投与量を個別に調整するために，実用的な抗 Xa 分析を投与 3-4 時間後に実施すべきである。1 日の投与量は 18 000 IU を超えないこととする。以下の表に示したとおり，以下の体重幅で単回投与用プレフィルドシリンジに適用されることが推奨される。

体重（kg）	用量（IU）
46-56	10,000
57-68	12,500
69-82	15,000
83以上*	18,000

出血リスクが増加している患者では，100 IU/kg 1 日 2 回の皮下投与もしくは 100 IU/kg の 12 時間以上の持続静注

が適用できる。皮下注療法で期待される抗 Xa 活性レベルは，投与前で 0.1 IU 抗 Xa/mL を超え，投与 3-4 時間後で 1.0 IU 抗 Xa/mL 未満である。

通常，経口ビタミン K 拮抗薬との併用療法を速やかに開始すべきである。フラグミンとの治療はプロトロンビン複合体値(F II, F VII, F IX, F X)が治療域内に減少するまで，通常少なくとも 5 日間継続する。

*体重 83 kg 以上の患者に対して，**1 件の公表文献**のデータによると，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，平均最大抗 Xa 値が治療的に許容域に入るという結果をもたらした。

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

*1 ヵ月目：*治療の最初の 30 日間は 200 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与する。1 日あたりの総投与量は 18,000 IU を超えてはならない。

*2 から 6 ヵ月目：*以下に示す表を用い約 150 IU/kg を 1 日 1 回皮下投与する。

体重（kg）	用量（IU）
56以下	7,500
57から68	10,000
69から82	12,500
83から98	15,000
99以上	18,000

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/mm^3 未満の患者では，血小板数が 50,000/mm^3 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/mm^3 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/mm^3 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。

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から68	10,000	7,500	25

69から82	12,500	10,000	20
83から98	15,000	12,500	17
99以上	18,000	15,000	17

不安定冠動脈疾患（不安定狭心症，非Q波心筋梗塞）
10,000 IU/12 時間を最大用量として，120 IU/kg を 1 日 2 回皮下投与する。皮下注療法の間，予想血清抗 Xa 値は，投与前に 0.1 IU 抗 Xa/mL を超え，　投与後 3－4 時間で 1.6 IU 抗 Xa/mL 未満であった。これらの値は他の患者群でも確認された。治療は 6 日間継続すべきである。アスピリンとの併用療法が推奨される。

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
急性疾患による高度な移動制限のある入院患者において，フラグミンの推奨用量は，5000 IU1 日 1 回皮下投与である。臨床試験において，通常投与期間は 12 から 14 日であった。

透析および血液濾過中の凝固防止
慢性腎不全-他の出血リスクが確認されていない患者：
最大 4 時間の血液透析および血液濾過：下記の用量もしくは 5000 IU のボーラス静注のみとする。
4 時間以上の血液透析および血液濾過：30-40 IU/kg をボーラス静注し，その後 10-15 IU/kg を毎時点滴静注する。血清中の濃度が 0.5 - 1.0 IU 抗 Xa/mL となるように調整すべきである。

急性腎不全-出血リスクの高い患者：
5-10 IU/kg をボーラス静注し，その後 4-5 IU/kg を毎時点滴静注する。血清中の濃度が 0.2 – 0.4 IU 抗 Xa/mL となるように調整すべきである。

	備考	
豪国	販売名（企業名）	FRAGMIN Injection（Pfizer Australia Pty Ltd）
	効能・効果	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 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

				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 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の予防
			用法・用量	**手術時の凝固に対する血栓予防** 2500 IU を 1-2 時時間前より皮下投与し，その後，患者が動けるようになるまで，一般には 5-7 日間，2500 IU を毎朝投与する。 ***高い血栓塞栓性リスクのある患者（例：悪性腫瘍など）の手術における凝固に対する血栓予防*** 5000 IU を手術前夜に皮下投与し，5000 IU を毎晩皮下投与する。別の方法としては，2500 IU を手術の 1-2 時間前に，2500 IU を 12 時間後に皮下注射する。翌日より 5000 IU を毎朝投与する。治療は患者が動けるようになるまで，一般には 5-7 日間継続する。 ***整形外科手術（例：股関節置換術）における長期血栓予防*** 静脈血栓塞栓の発生のさらなるリスクファクターとして，深部静脈血栓症もしくは肺塞栓症の既往，悪性腫瘍，加齢，家族暦，肥満，運動不足を考慮するべきである。 5000 IU を手術前夜に皮下投与し，5000 IU を毎晩皮下投与する。治療は術後 5 週間継続する。 別の方法としては，2500 IU を手術の 1-2 時間前に，2500 IU を 8-12 時間後に皮下注射する。翌日より 5000 IU を毎朝，術後 5 週間投与する。 **急性深部静脈血栓症の治療** 急性深部静脈血栓症の患者にフラグミンの持続静注もしくは 1 日 2 回皮下注射が適用される。 以下の初期用量が推奨される： 100 IU/kg を 1 日 2 回 皮下投与する，もしくは 100 IU/kg の 12 時間持続静注する。 120 IU/kg/12 時間投与まで用量をあげても抗 Xa 活性の有意な上昇はみられなかった。 一般に，経口ビタミン K 拮抗薬での同時治療を速やかに開始すべきである。フラグミンによる治療はプロトロンビン複合体値(F II, F VII, F IX, F X)が治療レベルになるまで，通常少なくとも 5 日間，併用療法を継続する。

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

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。

1 ヵ月目

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 ヵ月間に 1 日 1 回投与されるフラグミンの用量を記載している。

患者の体重による最初の 1 ヵ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から68	12,500
69から82	15,000
83から98	18,000
99以上	18,000

2～6 ヵ月目

2～6 ヵ月目は，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 ヵ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。

患者の体重による 2～6 ヵ月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から68	10,000
69から82	12,500
83から98	15,000
99以上	18,000

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 ヵ月を超える治療データは得られていない。

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

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。

血小板減少症50,000-100,000/μLに対するフラグミンの減量			
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から68	10,000	7,500	25
69から82	12,500	10,000	20
83から98	15,000	12,500	17
99以上	18,000	15,000	17

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（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。

不安定冠動脈疾患の治療

120 IU/kg を 1 日 2 回皮下注投与する。最大用量は 10000 IU/12 時間である。治療は 6 日間継続すべきである。6 日を越える治療のベネフィットを示す十分なデータはない。

低用量アスピリンとの併用療法が推奨される。

透析中の凝固防止

慢性腎不全-出血リスクが確認されていない患者：

- 4 時間以上の血液透析：30-40 IU/kg をボーラス静注し，その後 10-15 IU/kg を毎時点滴静注する。
- 最大 4 時間の血液透析：上記の用量もしくは 5000 IU をボーラス静注のみとする。

血清中の濃度が 0.5 - 1.0 IU 抗 Xa/mL となるように調整

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td></td><td>すべきである。

急性腎不全-出血リスクの高い患者 ：
5-10 IU/kg をボーラス静注し，その後 4-5 IU/kg を毎時点滴静注する。
血清中の濃度が 0.2 – 0.4 IU 抗 Xa/mL となるように調整すべきである。</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="16">欧米等 6 か国での標準的使用状況
（<u>欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ</u>、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。）</td><td colspan="3">☐ 米国　☐ 英国　☐ 独国　☐ 仏国　☐ 加国　☐ 豪州
〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td></tr>
<tr><td rowspan="5">米国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果
（または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量
（または用法・用量に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="5">英国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果
（または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量
（または用法・用量に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">独国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果
（または効能・効果に関連のあ</td><td></td></tr>
</table>

		る記載箇所）	
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇	

			所）	
			用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
			ガイドラインの根拠論文	
			備考	

3．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

MEDLINE（PubMed）を用いて検索（MeSH: Medical Subject Headings; dalteparin cancer thromboembolism）を行い，52 件の論文検索結果を得た（平成 23 年 12 月 3 日時点）。その中から総説，レビュー及び症例報告を除き，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ナトリウムの急性肺塞栓/深部静脈血栓症を発症した担癌患者対する有効性（静脈血栓塞栓症の再発抑制効果）及び安全性（出血など）に関する重要な論文を抽出した結果，海外文献は 3 報，国内文献は 0 報であった。結果として，CLOT 試験[参考文献 8)]ならびにそのサブグループ解析に関する報告[参考文献 9)]，および Monreal らの報告[参考文献 10)]以外に重要なものは確認できなかった。

参考までに，上記検索で抽出された 52 件の中から，担癌患者を対象にダルテパリンの有用性を評価した全ての臨床試験について以下に要約した。

＜海外における臨床試験等＞

Lee AY, Levine MN, Baker RI, 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(2): 146-153. [参考文献 8)]

（急性深部静脈血栓症・肺塞栓症を発症した癌患者を対象とした CLOT 試験）

CLOT 試験は，急性深部静脈血栓症・肺塞栓症を発症したがん患者 672 例（平均年齢 62 歳 : 51.5%の女性患者を含む被験者集団。乳がん : 108 例，消化器癌 : 108 例，肺癌 : 90 例，泌尿生殖器癌 : 86 例など）を対象に，ダルテパリンナトリウム（1 ヶ月の 200U/kg/日の皮下投与に引き続き，5 ヶ月間の 150U/kg/日の皮下投与を行った）あるいはワルファリンナトリウム（7 日間の 200U/kg/日の皮下投与に引き続き INR 2-3 を目標値として合計 6 ヶ月間ワルファリンの経口投与行った）を投与し，深部静脈血栓症および（または）肺塞栓症の再発率の比較検討を行った前向き，多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間，比較試験である。それぞれの投与群における 6 ヶ月間での静脈血栓症の発現数は，

ダルテパリン投与群で 336 例中 27 例（深部静脈血栓症：14 例，非致死性の肺塞栓症：8 例，死に至った肺塞栓症：5 例），ワルファリン投与群で 336 例中 53 例（深部静脈血栓症：37 例，非致死性の肺塞栓症：9 例，死に至った肺塞栓症：7 例）であり，ダルテパリン投与群においてワルファリン投与群と比べ，統計学的に有意な 52%の相対リスクの低下（P=0.002）を認めた。また，出血プロファイルについては両群で大きな違いは認めなかったが（ダルテパリン投与群：5.6%，ワルファリン投与群：3.6%），6 ヶ月間の死亡率は，ダルテパリン投与群で 39%，ワルファリン投与群において 41%であった。本試験の結果を基に，海外では 2007 年 5 月に「がん患者における静脈血栓塞栓症の再発抑制」の効能・効果を取得に至っている。

Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. J Clin Oncol. 2005; 23(10):2123-2129. [参考文献 9)]

本報告は，固形癌があり急性肺塞栓/深部静脈血栓症で CLOT 試験に参加した集団で死亡に至った集団（602 例中の 356 例）を対象としたサブグループ解析である。死亡に至った集団のうち，癌の転移を認めなかった集団（356 例中 150 例）においては，ダルテパリン投与群，ワルファリン投与群における治療開始 12 ヶ月間の累積死亡率はそれぞれ 20%，36%であり，ダルテパリン群で統計学的に有意に低かったことが示された（ハザード比 0.50; 95% CI, 0.27 to 0.95; P=0.03）。一方，癌の転移がある集団においては，両群間で死亡率において差は認められなかった（ダルテパリン投与群：72%，ワルファリン投与群：69%）。

Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, et al. Fixed dose low molecular weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2004 Aug; 2(8): 1311-1315. [参考文献 10)]

本試験は，症候性の急性肺塞栓/深部静脈血栓症を発症した転移癌の患者 203 例を対象に，ダルテパリンの長期抗凝固療法としての有効性と安全性を前向きに評価した試験である。ダルテパリンの投与は，最初の 7 日間は体重に応じて選択し，その後は少なくとも 3 ヶ月にわたって 10,000 単位を 1 日 1 回のレジメンで投与を行った。その結果，3 ヶ月投与の間に 11 例（5.4%）で大出血イベント（11 例中 6 例が致死的な出血を認めた），また 18 例（8.9%）に静脈血栓塞栓症の再発を認めた（2 例は死亡例）と報告されている。

Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. J Thromb Haemost 2010; 8(9):1959–1965.[参考文献 11)]

本試験は，最も一般的な脳腫瘍の病型である悪性神経膠腫（WHO グレード 3 または 4）と診断された患者 186 例（解析対象として：ダルテパリン投与群

が 99 例，プラセボ投与群が 87 例）を対象に，ダルテパリンの静脈血塞栓症発症抑制効果を，プラセボを対照に検討した無作為化二重盲検比較試験である。なお，本試験の対象は急性静脈血栓症を発症していない癌患者であるため，今回の要望に関連する試験ではない。ダルテパリン投与群の平均投与期間は 183 日，プラセボ投与群の平均投与期間は 157 日であった。投与開始から 6 ヶ月以内に静脈血栓症の発現を認めた被験者数は，ダルテパリン投与群で 9 例（DVT : 7 例，PE : 1 例, DVT + PE : 1 例），プラセボ投与群で 13 例（DVT : 9 例，PE : 3 例, DVT + PE : 1 例）と，両投与群の間に統計学的な有意差は認められなかった。また，投与開始から 6 ヶ月以内にダルテパリン投与群で 3 例に大出血を認めたが，プラセボ投与群では大出血を来たした症例はいなかった（投与開始 12 ヶ月後までには累計で，ダルテパリン投与群で 5 例，プラセボ投与群で 1 例の大出血の発現を認め，両投与群に認めた大出血は全て頭蓋内出血であった）。最初の 6 ヶ月で死亡に至った症例は，ダルテパリン投与群，プラセボ投与群でそれぞれ 18 例と 11 例で，12 ヶ月までででは，それぞれ 45 例と 32 例であった。

Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). J Clin Oncol. 2004 May 15;22(10):1944-1948. 参考文献 12)

本試験は, 肺塞栓/深部静脈血栓症を発症していない進行した固形癌患者を対象にダルテパリンが 1 年間の生存率に良い影響を示すかどうかを検討した最初の無作為化プラセボ対照試験である。本試験の対象は，急性静脈血栓症を発症していない癌患者であるため，今回の要望に関連する試験ではない。進行した固形癌 385 例にダルテパリンかプラセボの投与を行い，長期予後について検討を行った。その結果，観察開始 1 年後，2 年後，3 年後における生存率は，ダルテパリン投与群およびプラセボ投与群において，それぞれ 46%，27%，21%と 41%，18%， 12%でダルテパリン投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な生存率の差は認めなかったが，試験開始から 17 ヶ月以上生存していた比較的予後の良い集団（ダルテパリン：55 例，プラセボ：47 例）についてサブグループ解析を行うと，2 年後，3 年後の生存率において，ダルテパリン投与群において有意な差が認められた（2 年後：78%と 55%，3 年後：60%と 36%）。症候性静脈血栓塞栓症の発現割合は，ダルテパリン投与群，プラセボ投与群でそれぞれ 2.4%と 3.3%で，また出血事象の発現割合は，それぞれ 4.7%と 2.7%であった。

＜日本における臨床試験等＞

１）検索結果から，日本における担癌患者のダルテパリンの急性静脈血栓症を対象とした報告は確認できなかった。また，本邦においては，ダルテパリンの急性静脈血栓塞栓症の治療および予防を対象とした開発ならびに皮下注用の製剤開発は行われておらず，開発治験は実施されていない。また，市販後の情報からも本邦における担癌患者への使用を示唆する情報は確認できなかった。

２）以下に薬物動態に関する情報として，フラグミン静注 5000 単位／5mL 添付文書[参考文献 13)] より抜粋した。

- 健康成人に本剤を 25 国際単位/kg 単回投与した場合，投与直後及び 2 時間後の血中濃度は 0.50 及び 0.21 国際単位/mL であり，半減期は 1.53 時間であった。また，本剤を 15 国際単位/kg/時間の速度で 3 時間静脈内持続投与した場合，血中濃度は徐々に上昇し 3 時間後には 0.49 国際単位/mL に達した。投与終了後の半減期は 1.78 時間であった。なお，25 国際単位/kg 単回投与後の尿中排泄を，抗第 Xa 因子活性として測定したところ，投与 6 時間後までの尿中累積排泄率は 3.11%であった。
- 血液透析患者に本剤を体外循環開始時約 1,000 国際単位単回投与し，体外循環開始後毎時約 500 国際単位の速度で 5 時間持続注入した場合，血中濃度は 0.29～0.44 国際単位/mL であった。
- 汎発性血管内血液凝固症患者に本剤の 1 日量約 3,900 国際単位を 5 日間静脈内持続投与した場合，0.09～0.11 国際単位/mL の血中濃度が維持された。

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

＜海外における状況＞

癌患者に発症した静脈血栓塞栓症のダルテパリンによる長期抗凝固療法（治療）についての臨床エビデンスは，3 報の 2011 年の総説[参考文献 14）～16)] を精査したところ，CLOT 試験[参考文献 8)] ならびに CLOT 試験のサブグループ解析の報告[参考文献 9)] によるものであった。結論として，CLOT 試験に基づく臨床エビデンス以外に，ダルテパリンナトリウムの急性肺塞栓/深部静脈血栓症を発症した担癌患者に対する有効性（静脈血栓塞栓症の再発抑制効果）及び安全性（出血など）に関する重要な論文は，現時点では存在しないと思われる。

また，MEDLINE（PubMed）を用いて検索（MeSH: Medical Subject Headings; dalteparin cancer thromboembolism）から得た 52 件の検索結果（平成 23 年 12 月 3 日時点）に含まれていた総説を対象に，ダルテパリンナトリウムの急性肺塞栓/深部静脈血栓症を発症した担癌患者対する有効性（静脈血栓塞栓症の再発抑制効果）及び安全性（出血など）に関する重要な論文の引用を精査した。しかしながら，要望に対応するような臨床エビデンスについては，CLOT 試験および Monreal らの報告[参考文献 10)] 以外に重要なものは認められなかった。
以下に，検索結果から得られた主な総説で，引用を吟味したものについて要約した。

Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15; (6): CD006649. [参考文献 17)]

本文献は，コクランデータベースを基とするもので，抗凝固療法の癌患者に対する静脈血栓塞栓症の治療効果を精査した報告であり，ダルテパリンの 1 つの臨床試験[参考文献 18)] が含まれている。この Wells らによって実施された試験は，

上肢/下肢 DVT または PE と診断された外来患者 505 例を対象に，静脈血栓塞栓症治療のいわゆるイニシャルセラピー（最初の 5-7 日間）としての低分子ヘパリンの投与後ワルファリンを投与するという試験であり， tinzaparin (5-7 日間皮下投与)＋warfarin (90 日間経口投与)と dalteparin (5-7 日間皮下投与)＋warfarin (90 日間経口投与)の有効性および安全性を比較検討した試験である。主要評価項目である 90 日間の静脈塞栓症の再発＋大出血については，両群で同程度であったと結論付けられている。なお，本試験には，癌患者は約 2 割含まれているが，癌患者におけるサブグループ解析等の結果は示されていない。

Pruitt AA. Medical management of patients with brain tumors. Curr Treat Options Neurol. 2011 Aug;13(4):413-426. [参考文献 19)]

本総説は，脳腫瘍患者のマネジメントについて要約されたもので，抗凝固療法ができない場合を除き，可能な限り間歇的空気圧迫法およびエノキサパリンかダルテパリンによる抗凝固療法（長期治療の場合は低分子ヘパリンに引き続きワルファリンの投与を行う）を行うことを提唱している。本総説では，PRODIGE 試験[参考文献 11)] の結果が引用されているが，PRODIGE 試験ではダルテパリンのプラセボに対する有用性（静脈血栓症の発症抑制効果，出血発現率）は明らかではなかったと結論付けられている。

Linkins LA. Management of venous thromboembolism in patients with cancer: role of dalteparin. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(2): 279-287. [参考文献 20)]

本総説は，癌患者における静脈血栓塞栓症管理ならびにダルテパリンの癌患者に対するエビデンスについてまとめられたもので，ダルテパリンの急性肺塞栓症/深部静脈血栓症のイニシャルセラピーについては，tinzaparin との直接比較を行った臨床試験[参考文献 18)] が唯一引用されている。また，ダルテパリンの長期投与による急性肺塞栓症/深部静脈血栓症の治療のエビデンスについては，CLOT 試験[参考文献 8)]，Monreal cohort study [参考文献 10)] および Noble らの 62 例の症例報告[参考文献 21)] が取り上げられている。

Akl EA, Labedi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15; (6):CD006650. [参考文献 22)]

本文献は，コクランデータベースからのもので，静脈血栓塞栓症の長期の治療効果を低分子ヘパリンとワルファリンと比較検討した報告であり，ダルテパリンの 3 つの臨床試験[参考文献 8)，23)，24)] が含まれている。報告者らは死亡については低分子ヘパリンとワルファリンは同様であるが，肺塞栓症/深部静脈血栓症については，低分子ヘパリンの方がワルファリンよりも再発抑制に寄与していると結論付けている。

Kher A, Samama MM. Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: prolonged

thromboprophylaxis, an alternative to vitamin K antagonists. J Thromb Haemost. 2005 Mar; 3(3): 473-481. [参考文献25)]

本総説では，癌患者に対するダルテパリンの長期抗凝固療法の意義を検討した試験として，肺塞栓/深部静脈血栓症を発症していない進行した固形癌患者を対象とした FAMOUS 試験[参考文献12)]と CLOT 試験のサブグループ解析[参考文献9)]が引用されており，CLOT 試験に参加した集団のうち，癌の転移を認めない集団（150 例）においては，ダルテパリン投与群，ワルファリン投与群における治療開始 12 ヶ月間の累積死亡率はそれぞれ 20%，36%であり，ダルテパリン群で統計学的に有意に低かったことが示されている。

Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low molecular weight heparin therapy in cancer patients. Oncologist. 2005 Jan; 10(1): 72-79. [参考文献26)]

本総説では，癌患者に対するダルテパリンの長期抗凝固療法の意義を検討した試験として，固形癌患者を対象とした FAMOUS 試験[参考文献12)]と，小細胞肺癌（SCLC）を対象とした臨床試験[参考文献27)]が引用されているが，いずれも肺塞栓/深部静脈血栓症を発症していない癌患者を対象とした研究である。Altinbas の研究は，小細胞肺癌（SCLC）患者（84 例）を対象に，単独化学療法単独群（42 例）と化学療法にダルテパリンによる抗凝固療法を併用した群（42 例）で，18 週間予後について検討を行った試験で，奏功率は，単独化学療法群，併用療法群でそれぞれ 42.5%，69.2%（統計学的な有意差はなし）で，無増悪生存期間中央値（median progression-free survival）はそれぞれ，6.0 ヶ月と 10.0 ヶ月で，無増悪生存期間の有意な延長が併用療法群で認められた。また，全生存期間（Overall survival）についても，併用療法群で有意な延長が認められた（それぞれ 8.0 ヶ月と 13.0 ヶ月：P=0.01）。

＜国内における状況＞

検索結果からは日本における総説は確認できなかった。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

１）米国臨床腫瘍学会（ASCO）の癌患者における静脈血栓塞栓症治療の教育テキストには，CLOT 試験の結果に基づきダルテパリンが，静脈血栓塞栓症治療の急性期マネジメントだけでなく，長期管理においても有用であることが要約されており，FDA から承認を取得したダルテパリンの用法・用量で長期管理を行うことが推奨されている。[参考文献28)]

＜日本における教科書等＞

以下の３つのテキスト・マニュアルの記載を要約する。

１）がん診療レジデントマニュアル（第５版）国立がん研究センター内科レジ

デント編
27 腫瘍随伴症状群の血液系病変の項に静脈血栓症塞栓症に対する治療選択肢として(1)超急性期（診断時～7日）において,「フラグミン（ダルテパリンナトリウム）200 U/kg/日　皮下注」,(2)急性期～慢性期（DVT では 3～6ヶ月，PE では 6～12ヶ月）において,「フラグミン（ダルテパリンナトリウム）150 U/kg/日　皮下注」との記述がある。参考文献 29)

２）愛知県の癌治療に従事している専門家（医師・看護師・薬剤師など）によるプロジェクトとして作成された，大腸癌化学療法の最新知見を基に実臨床で即活用できるプラクティスマニュアル Project Colorectal Cancer の「8. 緊急時の対応」のセクションに，静脈血栓塞栓症の診断管理について詳細にまとめられている。治療としての抗凝固療法の低分子ヘパリンに関する記述に,「エノキサパリン（クレキサン®）は，下肢整形手術や腹部手術での DVT 予防で保険適応となった（2,000 単位皮下注×2/日）。しかし治療に対しての保険適応はまだない。ヘパリンに代わり出血の副作用を減らせる可能性がある。治療にはダルテパリン（フラグミン®）で 8,000～10,000 単位/日程度が必要となる。この量は，DIC 適応量の約 2 倍・予防での使用量の約 2 倍であり，持続注射または 1 日 2 回皮下注射とする。」とあり，我が国ではダルテパリンの皮下投与製剤および急性静脈血栓塞栓症の治療に対して効能効果はないが,ダルテパリンについても記載がある。参考文献 30)

３）分子標的治療薬の副作用マネジメント（南江堂 2011 年）では，静脈血栓塞栓症対策に関しては，肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症予防ガイドラインなどに準拠して対応することが望ましいと言及されている（次セクションの「 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の日本におけるガイドラインの項を参照)。

４）コンセンサス癌治療（特集/外来化学療法のための重篤な副作用対応マニュアル）の「6. 血栓症」のセクションにおいても，詳細については「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」を参照することが記載されている。参考文献 31)

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

１）米国臨床腫瘍学会（ASCO）の癌患者における静脈血栓塞栓症予防の推奨ガイドライン
本ガイドラインには，ダルテパリンの静脈血栓塞栓症マネジメントについて要約されており，急性肺塞栓/深部静脈血栓症を呈する担癌患者に対しては，CLOT 試験の結果に基づき FDA から承認を取得したダルテパリンの用法・用量で長期管理を行うことが推奨されている。参考文献 32)

２）NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の Clinical Practice Guidelines in Oncology [Venous Thromboembolic Disease (VTE-D)] [参考文献 33)]

2011 年版の本ガイドラインの静脈血栓塞栓症のセクション(VTE-D)では，ダルテパリンの急性肺塞栓/深部静脈血栓症を呈する担癌患者への効能・効果に適応される用法・用量として，ダルテパリンナトリウムとして 1 ヶ月の 200 U/kg/日の皮下投与に引き続き，5 ヶ月間の 150 U/kg/日の皮下投与を行う旨が記載されている（本記載の根拠については CLOT 試験の論文[参考文献 8)]が引用されている)。

＜日本におけるガイドライン等＞

１）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（2009 年改訂版）[参考文献 1)]

本ガイドラインは，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，日本心臓病学会の合同研究班参加学会により策定されたものである。

我が国の静脈血栓塞栓症に対する診断・治療・予防に関してエビデンスの集積は海外と比べて少ない状況であるが，悪性腫瘍は血液凝固能亢進する病態として肺血栓塞栓症の危険因子として明記されている。本ガイドラインによれば，悪性腫瘍等の深部静脈血栓症の発症素因が長期にわたって存在する患者については，深部静脈血栓症の再発を認めた患者と同様に，長期の抗凝固療法を考慮することが，推奨されている（Class I）。具体的には，II 各論の「1 急性肺血栓塞栓症」のセクションで，薬物療法の勧告の程度の項に以下の記載がある。

1. 急性肺血栓塞栓症の急性期には，未分画ヘパリンを APTT が 1.5～2.5 となるように調節投与して，ワルファリンの効果が安定するまで継続する：Class I
2. 急性肺血栓塞栓症の慢性期にはワルファリンを投与する。可逆的な危険因子の場合には 3 か月間，先天性凝固異常症や特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも 3 か月間の投与を行う。癌患者や再発を来たした患者ではより長期間の投与を行う：Class I
3. 急性肺血栓塞栓症の急性期で，ショックや低血圧が遷延する血行動態が不安定な例に対しては，血栓溶解療法を施行する：Class I
4. 急性肺血栓塞栓症の急性期で，正常血圧であるが右心機能障害を有する例に対しては，血栓溶解療法を施行する：ClassⅡa
5. 急性肺血栓塞栓症の治療におけるワルファリンは，PT-INR が 1.5 ～ 2.5 となるように調節投与する：ClassⅡb

また，「3 深部静脈血栓症」の項においては，「癌患者においては，血栓症再発のリスクが高く（癌患者 27 人 vs. 非癌患者 9 人/100 人・年)，しかも出血合併症のリスクも高いこと（癌患者 13.3 人 vs. 非癌患者 2.1 人/100 人・年）を十分認識して治療を行うことが望ましい（ClassⅡ a)」とされている。具体的な深部静脈血栓症の抗凝固療法としては，「ヘパリン，

ワルファリンが使用されるが，治療開始時にはワルファリン単独治療は再発率が高いので，両者の組み合わせが必須である（Class I）」ことが記載されているのみで，特に本ガイドラインにおいては，ダルテパリンに関する記述を認められなかった。

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

１）現在本邦で販売されているダルテパリンナトリウム（静注製剤）を担癌患者に発症した急性静脈血栓塞栓症（治療および再発防止）に対して投与を行った報告，ならびに臨床試験は存在しないと思われる。

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

１）要望効能・効果については，海外の CLOT 試験，およびそれに基づき FDA から承認を得た効能・効果と同様であるが，日本における使用実態はなく，未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの治療による安全性の問題が解決されたフォンダパリヌクスの開発状況，およびワルファリンに代わる新規の経口抗凝固療法剤の開発状況を踏まえると，ダルテパリンの開発ニーズは低いと考えられ，開発も困難であると考えられることから，妥当であるとは言い切れない。

＜要望用法・用量について＞

１）要望用法・用量については，CLOT 試験を基に米国で承認を受けた用法・用量と同様であるが，日本においては「がん患者における静脈血栓塞栓症再発抑制」の使用実態はなく，CLOT 試験で認められた臨床エビデンス（リスクベネフィット）をそのまま日本人にあてはめることの妥当性は判断できない。現在国内で承認を有しているダルテパリンナトリウム製剤「フラグミン静注 5000 単位／5mL」は，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）および汎発性血管内血液凝固症（DIC）に対する適応のみであり，他の静脈血栓塞栓症に対する効能も有しておらず，エビデンスが無いことから日本人における用法・用量を推定する情報に乏しい。更に，例えば食道癌のケースでは，欧米人では腺癌が多いことや下部食道の癌の発生が多いことなど，治療法，手術術式，治療成績等の違いが，日本人における用法・用量に影響を及ぼすことが考えられる。また，日本ではダルテパリンの皮下注用製剤は承認されておらず，日本人での皮下投与における薬物動態ならびに，適正用量を推定する情報に乏しいため，妥当であるとは言い切れない。

＜臨床的位置づけについて＞

１）1．要望内容に関連する事項の「医療上の必要性に係る基準」への該当性の欄に記載した通り，我が国における死因の第一位が悪性新生物であり，その発症が増加傾向であることから，担癌患者における VTE の予防は重要であると考えられる。しかしながら，本邦で静脈血栓塞栓症の予防および

治療に際して最も参照されるガイドライン参考文献1)において，ダルテパリンの使用について言及されておらず，本邦でのダルテパリンの適応外使用の実績もない状況，フォンダパリヌクスの開発状況，および新規の経口抗凝固療法剤の開発状況等，現在の我が国の静脈血栓塞栓症を取り巻く医療環境を鑑みると，今般要望のあった「担癌患者に生じた深部静脈血栓症，肺塞栓症に対する在宅自己注射」の適応取得を目指したダルテパリンの開発ニーズは低く，臨床的な位置づけについての妥当性は明確ではないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当しない

5. 備考

該当しない

6. 参考文献一覧

企業 1）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(2009 年改訂版)

企業 2）小林浩: 特集・悪性腫瘍と血栓症～基礎と臨床～序～肺血栓塞栓症撲滅に向けて～. 血液フロンティア 2008; 18(10): 1543-1546

企業 3）江本精: 特集・悪性腫瘍と血栓症～基礎と臨床～ 1. がんと凝固亢進の病態. 血液フロンティア 2008; 18(10): 1547- 1553

企業 4）Sakon M, Kakkar AK, Ikeda M, et al . : Current Status of Pulmonary Embolism in General Surgery in Japan. Surg Today 2004; 34(10): 805-810

企業 5）池田正孝，竹政伊知朗，水島恒和 他: 特集・悪性腫瘍と血栓症～基礎と臨床～ 3. 臨床 1) 消化器癌と血栓症. 血液フロンティア 2008; 18(10): 1569- 1574

企業 6）日本整形外科学会静脈血栓塞栓症予防ガイドライン: 南江堂; 2008: 5-6

企業 7）Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et.al.: Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg. 2005 Oct; 92(10):1212-1220.

企業 8）Lee AY, Levine MN, Baker RI, 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(2): 146-153.

要望 9）Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al.: Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. JClin Oncol. 2005; 23(10): 2123-2129.

企業 10）Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, et al.: Fixed dose low molecular weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2004 Aug; 2(8): 1311-1315.

企業11）Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al.: PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin

thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. J Thromb Haemost 2010; 8(9): 1959–1965.
企業 12） Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al.: Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer. the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). J Clin Oncol. 2004 May 15; 22(10): 1944-1948.
企業 13） フラグミン静注 5000 単位／5mL 添付文書
企業 14） Lyman GH.: Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer 2011 Apr 1; 117(7): 1334-1349.
企業15）Streiff MB.: Anticoagulation in the management of venous thromboembolism in the cancer patient. J Thromb Thrombolysis 2011 Apr; 31(3): 282-294.
企業 16） Trujillo-Santos J, Monreal M. Anticoagulant use in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2011 Feb;12(3):351-362.
企業 17） Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al.: Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6): CD006649.
企業 18） Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al.: A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2005; 165(7): 733-738.
企業 19） Pruitt AA.: Medical management of patients with brain tumors. Curr Treat Options Neurol. 2011 Aug; 13(4): 413-426.
企業 20） Linkins LA.: Management of venous thromboembolism in patients with cancer: role of dalteparin. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(2): 279-287.
企業 21） Noble SI, Hood K, Finlay IG.: The use of long-term low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in palliative care patients with advanced cancer: a case series of sixty two patients. Palliat Med. 2007; 21(6): 473–476.
企業 22） Akl EA, Labedi N, Barba M, et al.: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15; (6):CD006650.
企業 23） Kovacs MJ, Levine MN, Keeney M, et al.: Anti-Xa effect of a low molecular weight heparin (dalteparin) does not accumulate in extended duration therapy for venous thromboembolism in cancer patients. Thromb Haemost. 2005; 93(6): 1185-1188.
企業24） Lee AYY.: Dalteparin sodium in the management of thromboembolic disorder. Therapy 2006; 3(4): 461-473.
企業25） Kher A, Samama MM.: Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: prolonged thromboprophylaxis, an alternative to vitamin K antagonists. J Thromb Haemost. 2005 Mar; 3(3): 473-481.
企業 26） Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M.: Warfarin versus low molecular

weight heparin therapy in cancer patients. Oncologist. 2005 Jan; 10(1): 72-79.
企業 27）Altinbas M, Coskun HS, Er O et al.: A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without lowmolecular weight heparin in small cell lung cancer. J Thromb Haemost 2004; 2(8): 1266–1271.
企業 28）Falanga A, Lee YYA, Streiff BM, et al.: Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. 2008 Education Book. http://www.asco.org/portal/site/ascov2
企業 29）がん診療レジデントマニュアル（第 5 版）国立がん研究センター内科レジデント編
企業 30）Practice Manual for Colorectal Cancer v1.0: 151-164
企業 31）コンセンサス癌治療 2009; 8(4)：196-201.
要望 32）Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25(34): 5490-5505.
企業 33）Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al.: Venous thromboembolic disease. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Jul 1; 9(7):714-777.