

がん関連静脈血栓塞栓症の治療選択肢 としてのアピキサバン

山本 恒久¹⁾ 伊村 美紀²⁾
鳥越 万紀夫¹⁾ 志賀 太郎³⁾

はじめに

血栓塞栓症はがん患者における死因の第2位であり、米国の研究によればその発生率は近年増加傾向にある¹⁾。がん患者において、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) は動脈血栓塞栓症より発症する頻度が高いとされており^{2,3)}、VTEを合併するがん患者数は英国でも1997～2006年にかけて増加している⁴⁾。がん治療の進歩によりがん患者の予後は改善されてきたが、がんの種類および用いる治療選択肢 (手術を含む) によっては、がん患者におけるVTEの発症リスクは依然として高い⁴⁾。また、がん患者では非がん患者よりVTEの再発および大出血のリスクも高い⁵⁾。したがって、がんの種類や適用しているがん治療も考慮しながらVTEおよび出血のリスクを評価し、抗凝固療法を行うことが求められる。

VTEを合併するがん患者に対する一般的な抗凝固療法としては、低分子量ヘパリン (low molecular weight heparin: LMWH)、未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH)、ビタミンK拮抗薬 (vitamin K antagonist: VKA)、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) などがあげられる⁶⁾。LMWHであるダルテパリンの投与は経口VKa (ワルファリンな

ど)と比較して、急性VTEを合併するがん患者におけるVTEの再発のリスクを低下させ、その際に出血リスクの増加は認められなかった⁷⁾。またダルテパリンの予防的投与は、がん患者においてVTEの再発のリスクを有意に低下させた⁸⁾。LMWHは米国でVTEに対して最初に処方される治療薬の一つであり⁶⁾、入院中または救急受診時のがん関連VTEに対する最も一般的な初期治療薬の一つでもある⁹⁾。しかしながら米国での研究結果によれば、入院中または救急受診時にLMWH、VKA、UFHなどで最初に治療を受けた患者では退院後に他のクラスの抗凝固薬に切り換える割合が高い一方、最初からDOACで治療を受けた患者では退院後も同DOAC療法を継続する割合が高い⁹⁾。さらに臨床試験の結果から、経口抗凝固療法の適応となるがん関連VTE患者にとってDOACが治療選択肢となる可能性が示唆されている^{10~13)}。

日本においては、がん関連VTEの発生率は1000人年あたり40.7 (2011～2018年のデータ)と推定され¹⁴⁾、全VTEの20%超ががん関連VTEとされている¹⁵⁾。国内ではがん関連VTEに対して、VKAおよびDOAC (エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン) が使用可能である一方¹⁶⁾、LMWHは未承認である。最近の研究によれば、深部静脈血栓症 (deep vein throm-

Key words: アピキサバン, 出血, がん関連静脈血栓塞栓症, エビデンス, 静脈血栓塞栓症の再発

¹⁾ ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社メディカル部門 ²⁾ ファイザー株式会社メディカルアフェアーズ部門 ³⁾ がん研究会有明病院 院長補佐 腫瘍循環器・循環器内科

bosis : DVT) を合併する日本人がん患者の 43.5%, 肺塞栓症 (pulmonary embolism : PE) を合併するがん患者の 34.6%において DOAC が最初の治療薬として選択されている¹⁷⁾。

アピキサバンは選択的 Xa 因子 (factor Xa : FXa) 阻害薬であり¹⁸⁾, VTE (DVT および PE) の治療および再発抑制に対しては 2015 年に承認された¹⁹⁾。VTE およびがん関連 VTE の治療薬としてアピキサバンなど DOAC の有効性と安全性を示すデータが出てきたことによって、海外のガイドラインではがん関連 VTE に対して DOAC の使用も推奨されている^{6,20,21)}。国内では VTE 予防目的でのアピキサバンの使用は未承認であるが、海外のガイドラインには高リスクの外来がん患者に対してアピキサバンなど抗凝固療法の予防的使用を可能としているものがある⁶⁾。その他の海外 VTE 治療ガイドラインにも、胃または胃食道にがん病変がある患者に対してアピキサバンがエドキサバンあるいはリバーロキサバンに比べて安全である可能性を述べたもの²⁰⁾, 消化管出血リスクの軽減の観点から消化管がん患者へのアピキサバンや LMWH の使用が治療の選択肢になることを示唆するもの²¹⁾が見受けられる。また、固定用量での経口投与が可能であること、一般的には頻回のモニタリングが不要であることなどは、VTE 患者に対する抗凝固療法を考慮する際に DOAC を選択する利点となり得る²²⁾。本総説では、がん関連 VTE の治療薬としてのアピキサバンの有効性と安全性を評価したエビデンスについて論じることとする。

I VTE 患者におけるアピキサバンの有効性と安全性

VTE 患者に対するアピキサバンの有効性と安全性を最初に評価した臨床試験として、急性 VTE 患者を対象とした AMPLIFY 試験および AMPLIFY-J 試験の結果を以下に概説する。

1 AMPLIFY 試験

AMPLIFY 試験 (NCT00643201, 試験実施期間 : 2008~2012 年) は、急性 VTE 患者を対象

にアピキサバンの有効性と安全性をエノキサパリン/ワルファリン併用と比較して検証した 24 週間のランダム化二重盲検試験である²³⁾。アピキサバン群 2691 例では、アピキサバン 10 mg を 1 日 2 回 7 日間、以降は 5 mg を 1 日 2 回、6 ヶ月にわたって経口投与した。エノキサパリン/ワルファリン群 2704 例では、エノキサパリン 1 mg/kg を 5 日以上、1 日 2 回皮下投与し、プロトロンビン時間 (prothrombin time-international normalized ratio : PT-INR) が 2.0 以上に達した時点で投与を中止した。ワルファリン投与は、目標 PT-INR 範囲を 2.0~3.0 として 6 ヶ月継続した。主要有効性評価項目は症候性 VTE の再発または VTE 関連死の複合評価項目の発現率とし、安全性の評価には大出血などの出血イベントの発現率を用いた。症候性 VTE の再発または VTE 関連死の発現率はアピキサバン群で 2.3%, エノキサパリン/ワルファリン群で 2.7%であった (相対リスク [RR] 0.84, 95%信頼区間 [CI] 0.60~1.18, 非劣性の $p < 0.001$, 群間のリスク差 -0.4 , 95%CI $-1.3 \sim 0.4$, 非劣性の $p < 0.001$)。大出血の発現率は、アピキサバン群 (0.6%) でエノキサパリン/ワルファリン群 (1.8%) より有意に低かった (RR 0.31, 95%CI 0.17~0.55, 優越性の $p < 0.001$)。以上の結果より、急性 VTE の治療におけるアピキサバンのエノキサパリン/ワルファリン併用に対する非劣性が検証されたとともに、大出血の発現率はアピキサバン群で有意に低かった (図 1)²³⁾。

2 AMPLIFY-J 試験

AMPLIFY-J 試験 (NCT01780987) は、AMPLIFY 試験と同様のデザインにて日本人急性 VTE 患者を対象に、アピキサバンの安全性と有効性を UFH/ワルファリン併用と比較して評価した 24 週間ランダム化実薬対照非盲検試験である²⁴⁾。なお、AMPLIFY 試験で実薬対照として使用したエノキサパリンが国内では未承認であったため、AMPLIFY-J 試験では UFH を用いた。アピキサバン群 40 例では、アピキサバン 10 mg を 1 日 2 回 7 日間、以降は 5 mg を 1 日 2 回 23 週間、経口投与した。UFH/ワルファリン

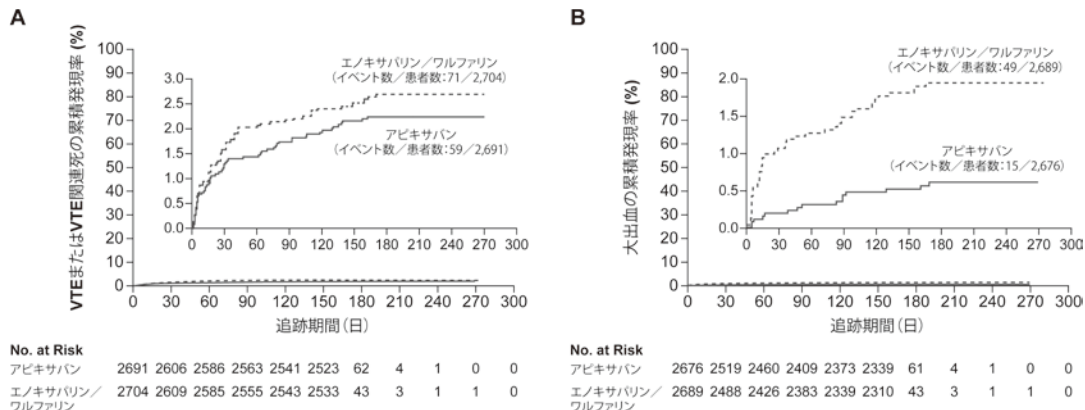


図1 AMPLIFY試験におけるエノキサパリン/ワルファリン群とアピキサバン群での(A) VTEの再発またはVTE関連死および(B)大出血の累積イベント発現率(文献23より許諾を得て引用)

VTE: 静脈血栓塞栓症

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission

群40例では、UFHを活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)がコントロール値の1.5~2.5倍になるよう5日以上持続静注し、PT-INRが1.5以上になった時点で中止した。ワルファリンはPT-INRが1.5~2.5になるよう用量を調整しながら投与した。主要評価項目は、治療期間に発現した国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis: ISTH)の定義による大出血²⁵⁾または臨床的に重要な非大出血(clinically relevant nonmajor bleeding: CRNM)の複合評価項目の発現率とした。また、投与開始後24週間における症候性VTEの再発またはVTE関連死の発現率などを有効性評価項目とした。大出血またはCRNMの発現率は、アピキサバン群(7.5%, 95%CI 1.88~20.57)でUFH/ワルファリン群(28.2%, 95%CI 16.42~43.90)よりも低かった。アピキサバン群ではVTEの再発またはVTE関連死は認められず、UFH/ワルファリン群ではPEの再発が1例認められたが、VTE関連死は認められなかった。以上の結果より、日本人患者におけるアピキサバンの高い忍容性および安全性が確認された。またAMPLIFY試験と同様、アピキサバンとUFH/ワルファリン併用との間に有効性において臨床的

に意味のある差は認められなかった²⁴⁾。

II がん関連VTEに対するアピキサバンの有効性と安全性

がん関連VTEに対するアピキサバンの有効性と安全性については、臨床試験のサブグループ解析で評価したほか、新規に臨床試験を実施して検証している。

1 AMPLIFY試験のサブグループ解析

AMPLIFY試験のサブグループ解析²⁶⁾では、がん患者(活動性がん患者またはがんの既往を有するが活動性がんのない患者)を対象に、アピキサバンの有効性と安全性をエノキサパリン/ワルファリン併用と比較し評価した。評価可能であった活動性がんを有する患者159例においてVTEの再発の発現率はアピキサバン群で3.7%、エノキサパリン/ワルファリン群で6.4%であった(RR 0.56, 95%CI 0.13~2.37)。大出血はアピキサバン群の2.3%、エノキサパリン/ワルファリン群の5.0%の患者で発現した(RR 0.45, 95%CI 0.08~2.46)。がんの既往を有するがベースラインで活動性がんがなく評価可能であった354例では、VTEの再発がアピキサバン群の1.1%、エノキサパリン/ワルファリン群の6.3%の患者で認められ(RR 0.17, 95%CI

0.04~0.78), 大出血はアピキサバン群の0.5%, エノキサパリン/ワルファリン群の2.8%の患者で発現した (RR 0.20, 95%CI 0.02~1.65)。大出血またはCRNMの発現率は、活動性がんの患者ではアピキサバン群で12.6%, エノキサパリン/ワルファリン群で22.5%であり (RR 0.57, 95%CI 0.29~1.12), がんの既往を有するが活動性がんのない患者ではそれぞれ6.0%, 15.1%であった (RR 0.40, 95%CI 0.20~0.78)。これらの事後解析の結果はAMPLIFY試験の全体的な結果と一致しており、活動性がんまたはがんの既往を有する患者において、アピキサバンのエノキサパリン/ワルファリン併用に対する非劣性を示唆するものであった²⁶⁾。ただし、解析対象となったがん関連VTE患者数は少なく、結果の解釈には注意が必要である。

AMPLIFY試験およびそのサブグループ解析の結果より、VTE患者全般だけでなくがん関連VTE患者においても、アピキサバンの良好な有効性および安全性が示された^{23,24,26)}。

2 CARAVAGGIO 試験

CARAVAGGIO試験¹⁰⁾(NCT03045406)は、1100例を超えるVTEを合併するがん患者を対象にVTEの治療におけるDOACの有効性および安全性を評価した、現時点で最大規模の主要な臨床試験である。さらに、がん関連VTEの治療におけるアンメットニーズを明らかにする目的で、試験データのサブグループ解析が実施されている。

CARAVAGGIO試験¹⁰⁾はがん患者を対象とし、大出血のリスク増大を伴わずにVTEの再発を予防するうえにおいて、アピキサバン経口投与のダルテパリン皮下投与に対する非劣性を検証する目的で2017~2019年に実施された。同試験は医師主導国際共同ランダム化対照非盲検非劣性試験で、11ヵ国から組み入れられたがん患者1170例がアピキサバン群またはダルテパリン群にランダムに割り付けられた。アピキサバン群585例では、アピキサバン10mgを1日2回7日間、以降は5mgを1日2回、6ヵ月間にわたって経口投与した。ダルテパリン群585例で

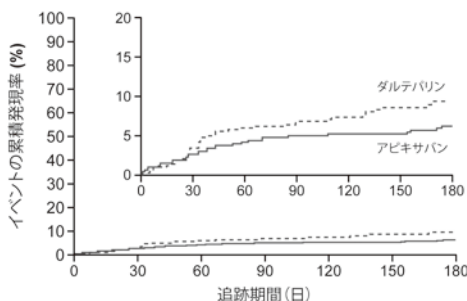
は、ダルテパリン(最初の1ヵ月間は200国際単位[IU]/kg, 以後5ヵ月間は150IU/kg)を1日1回投与した。主要評価項目は、6ヵ月間の試験期間に客観的に確認されたVTE(症候性または偶発的に発見された下肢の近位DVT, 上肢の症候性DVT, ならびに症候性, 偶発的, または致死性PEを含む)の発現率とした。また、試験期間中および試験治療の最終投与から最長72時間以内における大出血(ISTHの定義²⁵⁾による大出血に加え手術による出血を含む)などを安全性評価項目とした¹⁰⁾。VTEの再発はアピキサバン群およびダルテパリン群において、それぞれ患者の5.6%および7.9%で発現した(ハザード比[HR]0.63, 95%CI 0.37~1.07, 非劣性の $p<0.001$)。アピキサバン群およびダルテパリン群において、大出血がそれぞれ患者の3.8%および4.0%で発現した(HR 0.82, 95%CI 0.40~1.69, $p=0.60$)ほか、消化管大出血が1.9%および1.7%, 大出血以外の消化管出血が1.9%および2.2%の患者に認められた。これらの結果より、がん関連VTEの治療におけるアピキサバン経口投与のダルテパリン皮下投与に対する非劣性が示された(図2)。またアピキサバン経口投与は消化管大出血を含む大出血のリスクを高めることはなかった¹⁰⁾。

CARAVAGGIO試験で得られたアピキサバンの良好な安全性プロファイルは一般的なVTE患者を対象とした過去のランダム化臨床試験^{23,24)}の結果と同様であった。これらの結果は、VTEを合併するがん患者(消化器がん患者を含む)の治療における治療選択肢としてのアピキサバンの可能性を示唆するものであった。

3 CARAVAGGIO 試験のサブグループ解析

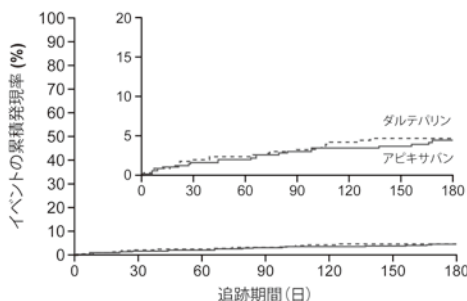
抗凝固療法の有効性および安全性はがんの種類により異なると考えられるが、がんの種類別にVTE治療におけるDOACおよびLMWHの相対的な有効性および安全性を評価したデータは限られている。CARAVAGGIO試験の事後解析では、患者をがんの種類別にサブグループ化し(消化器, 肺, 乳房, 泌尿生殖器, 婦人科, および血液がん), アピキサバン経口投与およ

A VTEの再発



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
ダルテパリン	579	507	462	417	383	352	217
アピキサバン	575	522	481	453	424	399	241

B 大出血



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
ダルテパリン	579	510	473	430	387	355	222
アピキサバン	575	527	490	458	427	402	238

図2 CARAVAGGIO 試験におけるダルテパリン群およびアピキサバン群での (A) VTE の再発および (B) 大出血の累積イベント発現率 (文献 10 より許諾を得て引用)

VTE: 静脈血栓塞栓症

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission

びダルテパリン皮下投与の有効性および安全性を評価した²⁷⁾。アピキサバンおよびダルテパリンを投与された評価対象患者において、VTEの再発はそれぞれ5.6%および7.9% (HR 0.64, 95%CI 0.38~1.08), 大出血は3.8%および4.0% (HR 0.84, 95%CI 0.41~1.71), CRNMは9.0%および6.0% (HR 1.42, 95%CI 0.88~2.29)の患者に認められた。またVTEの再発の発現率は消化器および婦人科のがん患者で高く、大出血の発現率は消化器および泌尿生殖器のがん患者で高かった。がんの種類によらず、アピキサバンとダルテパリンの間でVTEの再発、大出血、およびCRNMのリスク差は統計学的に有意でなく、さまざまな種類のがん患者におけるVTEの治療において、アピキサバンはLMWHの代替薬として使用可能であることが示唆された(表1)²⁷⁾。

別の事後解析では、CARAVAGGIO 試験の組み入れ患者をがんのステージ(限局, 局所進行, および転移がん)で層別化し、アピキサバンとダルテパリンの有効性および安全性を比較検討した²⁸⁾。統計学的に有意ではないものの、アピキサバンはダルテパリンと比較して、転移がん患者で26%, 局所進行がん患者で46%のVTEの再発リスク減少が確認された。また大出血の

リスクは両群において同程度であった²⁸⁾。

VTEは症候性の場合もあれば、偶発的に発見される場合もあり、その特性はがん患者によってさまざまである。CARAVAGGIO 試験の最近のサブグループ解析では、アピキサバンまたはダルテパリンの投与を受けたがん患者をVTEの種類(偶発的または症候性)で層別化し、VTEの臨床転帰および特性を検討した²⁹⁾。VTEの再発および大出血のアピキサバンのダルテパリンに対するHRは、偶発的VTE患者ではそれぞれ0.41 (95%CI 0.11~1.56, 交互作用の $p=0.42$)および0.96 (95%CI 0.31~2.96, 交互作用の $p=0.96$), 症候性VTE患者ではそれぞれ0.73 (95%CI 0.45~1.19) および0.93 (95%CI 0.47~1.83)であった²⁹⁾。VTEの再発および大出血イベントの予防において、アピキサバンとダルテパリンの有効性および安全性は同程度であることが示された。

先に述べたとおり、CARAVAGGIO 試験全体で大出血の発現率はアピキサバン投与患者で3.8%, ダルテパリン投与患者で4.0%であったが、大出血イベントの臨床症状および臨床経過についても、がんの種類別および出血箇所別のサブグループ解析により評価が行われている³⁰⁾。アピキサバンは、消化器がんを含むさま

表1 がんの種類別のVTEの再発、大出血およびCRNMの発現率（文献27より許諾を得て引用）

	消化器がん			肺がん		
	アピキサバン (n=188)	ダルテパリン (n=187)	リスク差 (95% CI)	アピキサバン (n=105)	ダルテパリン (n=95)	リスク差 (95% CI)
VTEの再発	16 (8.5%)	17 (9.1%)	-0.0058 (-0.1062; 0.0956)	3 (2.9%)	8 (8.4%)	-0.0556 (-0.1929; 0.0835)
大出血	9 (4.8%)	9 (4.8%)	-0.0003 (-0.1009; 0.1009)	4 (3.8%)	3 (3.2%)	0.0065 (-0.1319; 0.1447)
CRNM	19 (10.1%)	7 (3.7%)	0.0636 (-0.0372; 0.1642)	13 (12.4%)	7 (7.4%)	0.0501 (-0.0891; 0.1880)
	泌尿生殖器がん			婦人科がん		
	アピキサバン (n=66)	ダルテパリン (n=73)	リスク差 (95% CI)	アピキサバン (n=60)	ダルテパリン (n=59)	リスク差 (95% CI)
VTEの再発	3 (4.5%)	6 (8.2%)	-0.0367 (-0.2015; 0.1300)	3 (5.0%)	10 (16.9%)	-0.1195 (-0.2917; 0.0620)
大出血	4 (6.1%)	6 (8.2%)	-0.0216 (-0.1866; 0.1450)	2 (3.3%)	2 (3.4%)	-0.0006 (-0.1781; 0.1781)
CRNM	5 (7.6%)	8 (11%)	-0.0338 (-0.1982; 0.1330)	3 (5.0%)	8 (13.6%)	-0.0856 (-0.2594; 0.0954)
	その他のがん					
	アピキサバン (n=44)	ダルテパリン (n=36)	リスク差 (95% CI)			
VTEの再発	2 (4.5%)	0	-			
大出血	1 (2.3%)	1 (2.8%)	-0.0051 (-0.2241; 0.2147)			
CRNM	4 (9.1%)	1 (2.8%)	0.0631 (-0.1573; 0.2797)			

試験組み入れ時点でがんが認められなかった患者2例は解析に組み入れていない。消化器がんには大腸がん、上部消化管がん、膵がん、肝胆道がん、その他の癌には頭頸部がん、骨/軟部組織がん、皮膚がん-黒色腫、その他のがんを含む。アピキサバンとダルテパリンのリスク差の正確な (Clopper-Pearson) 信頼限界を報告している。全死亡を検討する際のカットオフは210日、その他の臨床転帰を検討する際のカットオフは180日に設定した。ランダム化から180日以内かつ試験薬の最終投与から3日以内に発現した大出血およびCRNMを検討している。CI：信頼区間、CRNM：臨床的に重要な非大出血、VTE：静脈血栓塞栓症

Copyright © 2022 Georg Thieme Verlag KG. All rights reserved. Translated with permission

さまざまながん患者のVTE治療においてLMWHに代わる忍容性の高い代替薬となり得ることが示唆されている³⁰⁾。

腎機能障害を有するがん患者におけるアピキサバンおよびダルテパリンの有効性および安全性を評価したサブグループ解析も報告されてい

る。CARAVAGGIO試験の組み入れ患者を腎障害の程度で層別化し解析した結果、アピキサバンおよびダルテパリンを投与された患者におけるVTEの再発の発現率は中等度の腎機能障害を有する患者ではそれぞれ2.2%および8.0% (HR 0.27, 95% CI 0.08~0.96)、腎機能障害が軽

乳がん		
アピキサバン (n=79)	ダルテパリン (n=76)	リスク差 (95% CI)
3 (3.8%)	3 (3.9%)	-0.0015 (-0.1574 ; 0.1571)
2 (2.5%)	2 (2.6%)	-0.0010 (-0.1574 ; 0.1572)
5 (6.3%)	2 (2.6%)	0.0370 (-0.1193 ; 0.1949)
血液がん		
アピキサバン (n=33)	ダルテパリン (n=52)	リスク差 (95% CI)
2 (6.1%)	2 (3.8%)	0.0221 (-0.1947 ; 0.2366)
0	0	-
3 (9.1%)	2 (3.8%)	0.0524 (-0.1655 ; 0.2660)

度またはなしの患者ではそれぞれ6.7%および8.1% (HR 0.82, 95% CI 0.50~1.33)であった³¹⁾。一方で大出血の発現率には、腎機能障害が中等度 (アピキサバン 3.6%に対してダルテパリン 4.3%, HR 0.84, 95% CI 0.26~2.71)、軽度またはなし (アピキサバン 3.7%に対してダルテパリン

ン 3.9%, HR 0.92, 95% CI 0.47~1.83) のいずれの患者グループにおいても差は認められなかった³¹⁾。

これらのサブグループ解析の結果は、がんの種類やステージ、VTEの種類 (偶発的または症候性)、および腎機能障害の程度によらず、さまざまながん患者においてアピキサバンが安全かつ有効なVTE治療の選択肢であることを裏付けるものといえる。一方で、がん患者は一般的に出血のリスクが高いため、VTE治療のためにアピキサバンを処方する際には出血イベントの管理などに注意が必要である。

III アピキサバンと抗がん剤の薬物間相互作用

抗がん剤治療ががん患者においてVTE発症の独立したリスク因子であることは知られているが^{32,33)}、抗凝固療法中のVTEの再発および出血における抗がん剤の影響には不明な点も多い。現状、抗がん剤とDOACの薬物間相互作用の影響をがん関連VTEの治療における有効性と安全性の観点で解析したデータはほとんどない。CARAVAGGIO試験の事後解析では、アピキサバンまたはダルテパリンによる治療と抗がん剤 (P糖タンパクおよび/またはチトクロムP450 3A4誘導薬または阻害薬を含む) の併用は、VTEの再発または大出血のリスクに影響しないという結果であった³⁴⁾。ただし、欧州心臓病学会2022年ガイドラインでも表記されているとおり³⁵⁾、アピキサバンを含めたDOACと他剤との薬物相互間干渉については十分に配慮をすべきであり、使用する抗がん剤の種類によってDOACによる抗凝固療法中のVTEの再発または出血リスクが高まるかどうかを評価するためには、さらなる研究が必要であろう。

IV がん関連VTEに対する他のDOAC (Hokusai-VTEおよびSELECT-D試験)

アピキサバン以外のDOACでも、がん関連VTE患者に対する有効性と安全性をLMWHと比較して検討した臨床試験が実施されている。Hokusai-VTE試験 (NCT02073682) は、VTEの

再発を有効性評価項目、大出血を安全性評価項目として実施した国際共同試験であり、エドキサバンのダルテパリンに対する非劣性が検証された¹²⁾。また英国で実施されたパイロット試験である SELECT-D 試験 (EudraCT 2012-005589-37) では、リバーロキサバン投与はダルテパリン投与と比較して、VTE の再発の発現率が低く CRNM の発現率が高いことが示されている¹³⁾。

CARAVAGGIO 試験¹⁰⁾、Hokusai-VTE 試験¹²⁾、および SELECT-D 試験¹³⁾ のいずれにおいても、組み入れられた患者には結腸直腸、肺、乳房、および泌尿生殖器などのがんが最も多くみられた。一方で、がんの種類別にみた患者の割合はさまざまであり、患者の除外基準も試験ごとに異なる。特に、CARAVAGGIO 試験では平均余命 6 ヶ月未満および血小板数 $75 \times 10^9/L$ 未満を除外基準としていた一方で¹⁰⁾、Hokusai-VTE 試験では平均余命 3 ヶ月未満および血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満を除外基準に設定していた¹²⁾。また SELECT-D 試験では VTE の既往を有する患者は除外された一方¹³⁾、CARAVAGGIO 試験¹⁰⁾ および Hokusai-VTE 試験¹²⁾ では VTE の既往に関する除外基準は設定されていない。したがって、これらの試験の結果を直接比較して論じることは有用ではなく、結果の解釈には注意が必要である。また、DOAC 治療中には DOAC の class effect として消化管出血^{12,16)} や泌尿生殖器出血¹²⁾ がみられる可能性があることを念頭に、臨床現場での DOAC による抗凝固療法は注意深く検討すべきである。

V がん関連 VTE に対するアピキサバンの実臨床下におけるエビデンス

アピキサバンなど DOAC の有効性および安全性が臨床試験で評価されているのに加え、実臨床下でも VTE を合併するがん患者におけるアピキサバンの有効性および安全性を評価する試験が実施されている。

米国では、MarketScan[®] など 4 つの保険請求データベースを利用した後ろ向き観察研究が行われ、抗凝固療法を受けている VTE を合併した

活動性がん患者を対象に VTE の再発、大出血、および CRNM の各リスクを評価した。2014 年 9 月～2018 年 3 月の間で、初回 VTE 発症から 30 日以内にアピキサバン、LMWH またはワルファリンによる治療が開始された患者を試験に適格とした³⁶⁾。アピキサバン、LMWH、ワルファリン群でそれぞれ 3393 例、6108 例および 4585 例を解析対象とし、追跡調査 6 ヶ月の時点で打ち切りとした。アピキサバン投与を開始した患者では、LMWH 投与を開始した患者と比較して VTE の再発 (HR 0.61, 95%CI 0.47～0.81)、大出血 (HR 0.63, 95%CI 0.47～0.86)、および CRNM (HR 0.81, 95%CI 0.70～0.94) のリスクはいずれも低かった。アピキサバン投与を開始した患者ではワルファリン投与を開始した患者と比較して、VTE の再発 (HR 0.68, 95%CI 0.52～0.90) のリスクは低く、大出血 (HR 0.73, 95%CI 0.53～1.00) および CRNM (HR 0.89, 95%CI 0.77～1.04) のリスクは同程度であった。ワルファリン投与を開始した患者と LMWH 投与を開始した患者の間では、VTE の再発 (HR 0.91, 95%CI 0.72～1.15)、大出血 (HR 0.87, 95%CI 0.68～1.12)、および CRNM (HR 0.90, 95%CI 0.79～1.04) の各リスクは同程度であった (図 3)。本試験の結果より VTE を合併した活動性がんを有する患者においては、実臨床下でアピキサバン投与を開始した場合は LMWH やワルファリン投与を開始した場合と比較して全般的に VTE の再発のリスクが低く、大出血のリスクは同程度もしくはより低いことが示された³⁶⁾。本試験には血液がん患者が多数組み入れられたが³⁶⁾、血液がん患者では一般的に VTE およびがん治療関連心機能障害の発症リスクが高いことが知られている³⁷⁾。したがって、試験結果の解釈や日本人集団への一般化にあたっては注意が必要である。

日本国内で VTE 患者 1119 例を対象にアピキサバンの実臨床下における有効性と安全性を評価した製造販売後調査 (STANDARD-VTE) では、活動性がんを有する患者 238 例および活動性がんを有さない患者 881 例を対象としたサブ

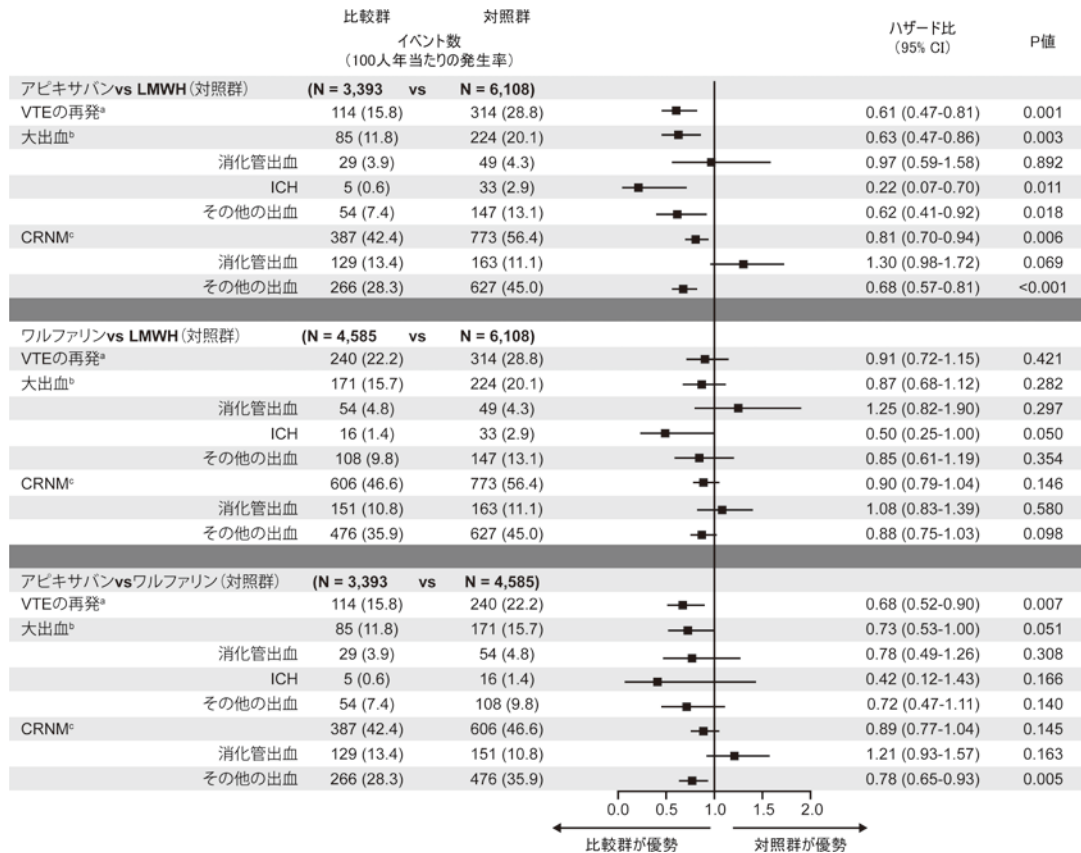


図3 アピキサバン、LMWH、またはワルファリンを開始したVTE既往のあるがん患者におけるVTEの再発、大出血およびCRNMの発現率（文献36より許諾を得て引用）

^aVTEの再発は入院時の初回の診断により定義し、初発VTEから7日以内の入院は除外した。

^b大出血は入院時の初回の診断により定義し、消化管出血、ICH、およびその他の部位の大出血を含む。

^cCRNMには消化管出血およびその他の部位のCRNMを含む。CRNMの後に大出血が発現した症例は解析から除外した。

CI：信頼区間，CRNM：臨床的に重要な非大出血，ICH：頭蓋内出血，LMWH：低分子量ヘパリン，VTE：静脈血栓塞栓症

Copyright © 2021 Georg Thieme Verlag KG. All rights reserved. Translated with permission.

グループ解析が実施されている³⁸⁾。活動性がんを有する患者および活動性がんを有さない患者において、VTEの再発の発現率はそれぞれ2.1%および0.5%、全出血の発現率は16.8%および4.0%、大出血の発現率は9.2%および1.8%であった³⁸⁾。

結論および今後の展望

本稿では、がん関連VTEの治療選択肢として

のアピキサバンに関する最新の知見について概説した。全体を通じて、UFH、VKAおよびLMWHといった現行の標準治療と同程度の有望な有効性および安全性プロファイルがアピキサバンについても確認され、また実臨床下でのエビデンスも蓄積しつつある。ただし、アピキサバンをがん関連VTE患者に対して使用する際には、出血リスク等も考慮したうえで投与のリスクとベネフィットを慎重に評価する必要がある

ある。

DOACの登場によりがん関連VTEの治療は大きく進歩した。しかしながら、最適な治療期間の決定方法、DOACを適切に選択するための基準、末梢DVTに対する予防目的の抗凝固療法の必要性(リスクベネフィットバランス)など残された課題は多く、さらなる研究が必要である。腫瘍循環器学(onco-cardiology)の領域において、抗凝固療法などによるがん関連血栓塞栓症の治療および予防への関心は近年とくに高まっており、がん患者の治療に循環器内科医が今後より深く関与することになると考えられる。がん治療への循環器内科医の積極的な参画、およびがんの性質を考慮した血栓塞栓症治療により、DOACを用いたがん関連VTE治療への臨床的考察が深まることが期待される。

欧州心臓病学会からの2022年診療ガイドライン公表に引き続き³⁵⁾、日本腫瘍循環器学会を中心とした腫瘍循環器関連学会からも「Onco-cardiologyガイドライン」が2023年3月に公表された³⁹⁾。がん関連VTEを含めた腫瘍循環器学のトピックを幅広くカバーする日本では初めてのガイドラインであり、がん関連VTEを適切に治療するうえで重要な役割を果たすことになるであろう。

【利益相反】 山本恒久および鳥越万紀夫は Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社の社員である。伊村美紀はファイザー株式会社の社員である。志賀太郎はバイエル薬品株式会社、Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社、第一三共株式会社、ファイザー株式会社から講演料を受領している。

【謝 辞】 本総説の執筆費用は Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社およびファイザー株式会社が負担し、Cactus Life Sciences (part of Cactus Communications) の Varsha Sreenivasan および平野真実の両氏より作成支援を受けた。

文 献

- 1) Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125:490-3.
- 2) Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk fac-

tors and outcomes. *Thromb Res* 2016;140 Suppl 1: S12-7.

- 3) Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, Schmidinger M, Pirker R, Lang IM, et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica* 2018; 103:1549-56.
- 4) Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.
- 5) Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
- 6) Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.
- 7) Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, 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.
- 8) Lyman GH, Kuderer NM. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2020;191 Suppl 1:S79-84.
- 9) Guo JD, Hlavacek P, Poretta T, Wygant G, Lane D, Gorritz M, et al. Inpatient and outpatient treatment patterns of cancer-associated thrombosis in the United States. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50: 386-94.
- 10) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
- 11) McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-21.
- 12) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
- 13) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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;36:2017-23.
- 14) Nose T, Imamura Y, Ohata S, Kimbara S, Miyata Y, Hyogo Y, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with solid cancers in Japan: retrospective study of 2735 patients. *Int J Hematol* 2021; 114:319-24.
 - 15) Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world—from the COMMAND VTE registry. *Circ J* 2018;82:1262-70.
 - 16) Yamashita Y, Morimoto T, Yoshikawa Y, Yaku H, Sumita Y, Nakai M, et al. Temporal trends in the practice pattern for venous thromboembolism in Japan: insight from JROAD-DPC. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014582.
 - 17) Takahashi S, Imura M, Katada J. Epidemiology and treatment patterns of venous thromboembolism: an observational study of nationwide time-series trends in Japan. *Cardiol Ther* 2022;11:589-609.
 - 18) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社/ファイザー株式会社. エリキュース®錠 2.5 mg/エリキュース®錠 5 mg 添付文書第 4 版. 2022.
 - 19) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 平成 27 年度承認品目一覧 (新医薬品) <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0025.html> (2023 年 1 月 23 日閲覧).
 - 20) Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 1.2022 (March 11, 2022) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf (2023 年 1 月 23 日閲覧).
 - 21) Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive summary: antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160:2247-59.
 - 22) Van Es J, Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Buller HR. How to prevent, treat, and overcome current clinical challenges of VTE. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:265-74.
 - 23) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
 - 24) Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, Uetsuka Y, Yamagami T, et al. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circ J* 2015;79:1230-6.
 - 25) Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
 - 26) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13:2187-91.
 - 27) Agnelli G, Muñoz A, Franco L, Mahé I, Brenner B, Connors JM, et al. Apixaban and dalteparin for the treatment of venous thromboembolism in patients with different sites of cancer. *Thromb Haemost* 2022;122:796-807.
 - 28) Verso M, Agnelli G, Munoz A, Connors JM, Sanchez O, Huisman M, et al. Recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with localised, locally advanced or metastatic cancer: an analysis of the Caravaggio study. *Eur J Cancer* 2022;165:136-45.
 - 29) Giustozzi M, Connors JM, Ruperez Blanco AB, Szmit S, Falvo N, Cohen AT, et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost* 2021;19: 2751-9.
 - 30) Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121:616-24.
 - 31) Becattini C, Bauersachs R, Maraziti G, Bertolotti L, Cohen A, Connors JM, et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica* 2022;107:1567-76.
 - 32) Giustozzi M, Curcio A, Weijs B, Field TS, Sudikas S, Katholing A, et al. Variation in the association between antineoplastic therapies and venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost* 2020;120:847-56.
 - 33) Muñoz Martín AJ, Ramírez SP, Morán LO, Zamorano MR, Benítez MCV, Salcedo IA, et al. Pharmacological cancer treatment and venous thromboembolism risk. *Eur Heart J Suppl* 2020;22

- (Suppl C):C2-14.
- 34) Verso M, Munoz A, Bauersachs R, Huisman MV, Mandalà M, Vescovo G, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer* 2021;148:371-81.
- 35) Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361.
- 36) Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a U. S. claims data analysis. *Thromb Haemost* 2021;121:383-95.
- 37) Strongman H, Gadd S, Matthews A, Mansfield KE, Stanway S, Lyon AR, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet* 2019;394:1041-54.
- 38) Yamada N, Mo M, Ohsawa A, Sato M, Umeyama M, Shima D, et al. Safety and effectiveness of apixaban in Japanese patients with venous thromboembolism in clinical practice: a post-marketing surveillance. *Circ J* 2021;85:2201-7.
- 39) 日本臨床腫瘍学会/日本腫瘍循環器学会 (編). *Onco-cardiology ガイドライン*. 南江堂; 2023.

A Review of Apixaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Tsunehisa Yamamoto¹⁾, Miki Imura²⁾, Makio Torigoe¹⁾ and Taro Shiga³⁾

¹⁾Medical Department, Bristol Myers Squibb K. K., Tokyo, Japan

²⁾Internal Medicine & Hospital Medical Affairs, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan

³⁾The Cancer Institute Hospital, Junior Hospital Director, Department of Onco-Cardiology/Cardiovascular Medicine : Director, Tokyo, Japan

Venous thromboembolism (VTE) is a common complication of cancer, and its incidence continues to increase. Common anticoagulation treatments for cancer-associated VTE available worldwide include unfractionated heparins, vitamin K antagonists, low-molecular-weight heparins (LMWHs), and direct oral anticoagulants (DOACs). In Japan, while LMWHs are not approved for treating cancer-associated VTE, DOACs have gained traction, and growing evidence suggests that DOACs are effective and safe for the treatment of cancer-associated VTE. Moreover, DOACs have the added advantage of easy oral administration, circumventing the common challenges of subcutaneous administration and repeated monitoring associated with other treatments. Apixaban, a selective factor Xa inhibitor, is a DOAC with a demonstrated efficacy and safety profile in patients treated for cancer-associated VTE, worldwide and in Japan. In this review, we present evidence supporting the efficacy and safety of apixaban for the treatment of VTE and cancer-associated VTE based on three pivotal trials: AMPLIFY, AMPLIFY-J, and CARAVAGGIO. We also review the results of several post hoc subgroup analyses of the data from these trials and real-world evidence demonstrating the safety and effectiveness of apixaban for the treatment of cancer-associated VTE both globally and in Japan.

<2023年5月11日 受稿>