JSEPTIC
Journal Club

がん関連静脈血栓塞栓症に対するアピキサバンの延長抗凝固療法において減量投与は有効か？

平尾未来[1)]/小中理大[2)]

1)練馬光が丘病院　救急総合診療科　総合診療部門

2)練馬光が丘病院　救急総合診療科　集中治療部門

2025/06/24

ER ICU GIM
PROUD OF GENERALIST

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 APRIL 10, 2025 VOL. 392 NO. 14

Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism

I. Mahé,[1-4] M. Carrier,[5] D. Mayeur,[6,7] J. Chidiac,[1] E. Vicaut,[2,8] N. Falvo,[4,9] O. Sanchez,[2-4,10] C. Grange,[4,11] M. Monreal,[12-14] J.J. López-Núñez,[12,13,15] R. Otero-Candelera,[15,16] G. Le Gal,[5] E. Yeo,[17] M. Righini,[18] H. Robert-Ebadi,[18] M.V. Huisman,[19] F.A. Klok,[19] P. Westerweel,[20] G. Agnelli,[21] C. Becattini,[21] A. Bamias,[22] K. Syrigos,[23] S. Szmit,[24,25] A. Torbicki,[24] P. Verhamme,[26] A. Maraveyas,[27] A.T. Cohen,[28] C. Ay,[29] C. Chapelle,[30,31] G. Meyer,[2,4]* F. Couturaud,[4,32,33] P. Mismetti,[4,31,34,35] P. Girard,[4,36] L. Bertoletti,[4,31,34,35] and S. Laporte,[4,30,31] for the API-CAT Investigators†

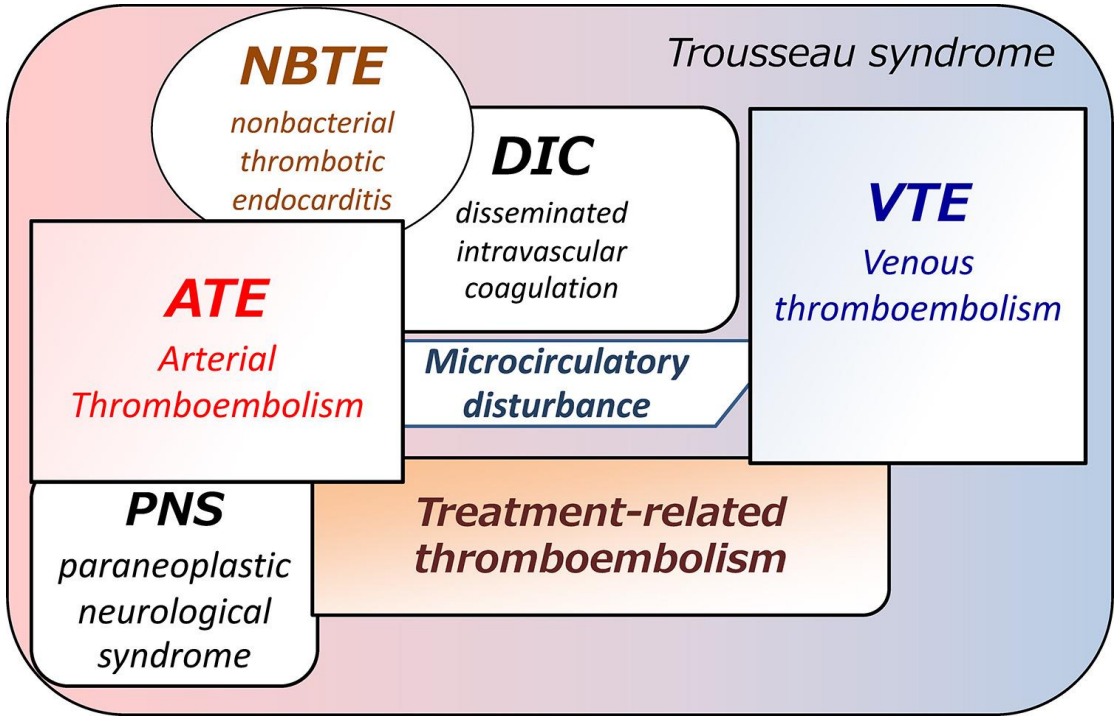
N Engl J Med 2025;392:1363-1373

Introduction

がん関連血栓塞栓症（CAT）

がん関連血栓塞栓症

- がん組織は凝固障害、炎症、低酸素症の状態にありがん増殖遺伝子の誘導により様々な物質が生成され、血栓を誘導する
- 血栓形成に関与する一連の反応は、がんの増殖と転移に関連する
- がん患者の血栓症は非がん患者とは異なるメカニズムで進行する

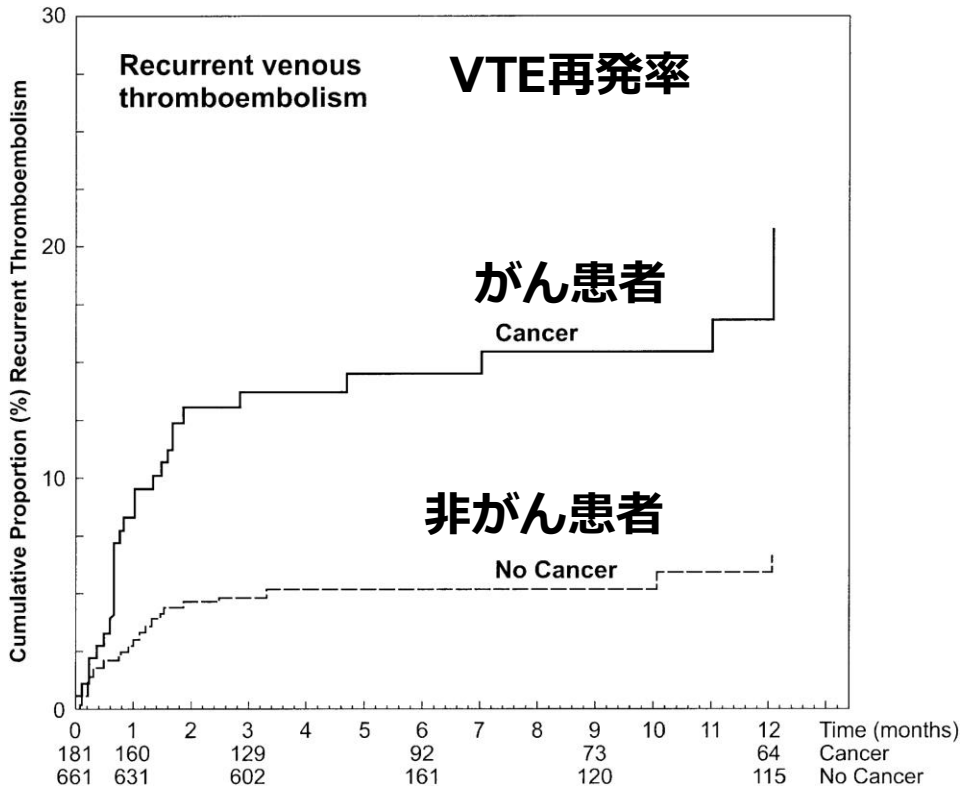


静脈血栓症、動脈血栓症、凝固障害など様々な病態を引き起こす

Journal of CardiologyVolume 72, Issue , August 2018, Pages 89-93

がん関連血栓塞栓症（CAT）の疫学

- CATの一般的な塞栓症は静脈塞栓（VTE）
- VTEはがん患者の10～20%に発症
- がん患者のVTEの発生率は非がん患者の**4～7倍**
  （治療成績の向上に伴い年々増加傾向）
- VTEはがん患者の死亡原因の**第２位**と報告
- 再発や出血のリスクも高い
- がんの活動性によりVTEの再発リスクが持続する
  →**長期の抗凝固療法が必要**となる場合が多い

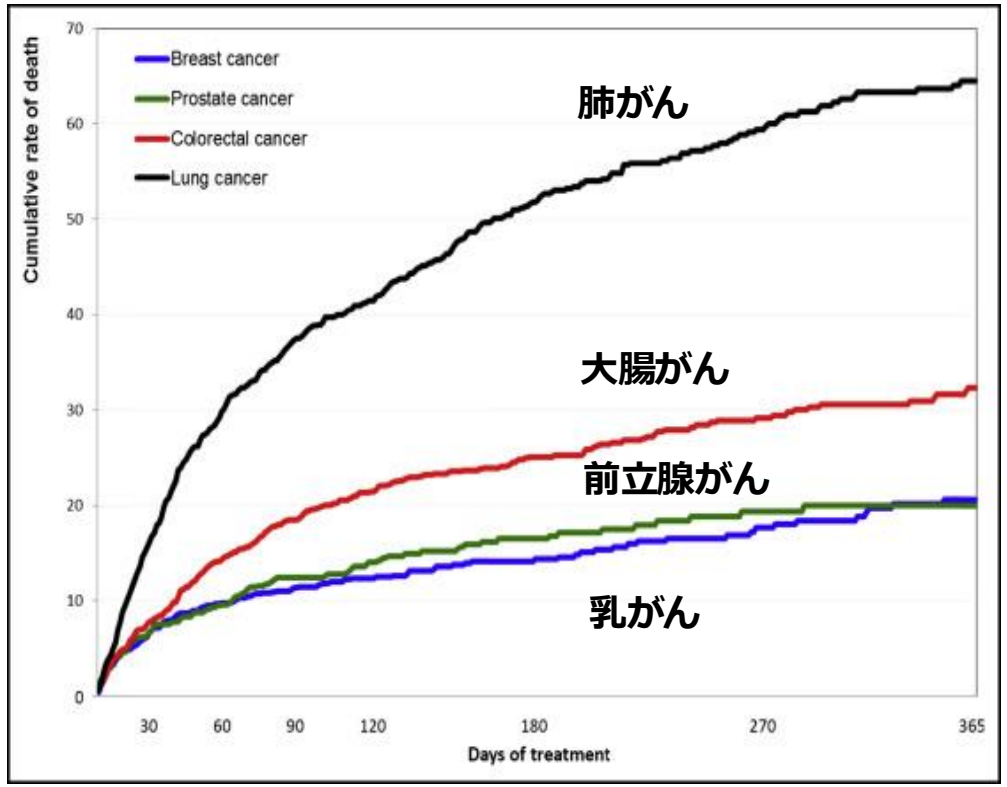


Am Soc Hematol Educ Program, 2013
Eur Heart J 2021;42:2299-307.
Thromb Haemost 2017;117:57-65.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2023;43:824-31.

CATが問題となるがんの種類

- **前立腺癌、大腸癌、乳癌**は先進国で最も多くみられる
- 日本：前立腺癌、大腸癌、乳癌は、**男女ともに上位２位（2020年）**
- フランスからの報告では乳癌患者・前立腺癌患者10万人中2268人がVTE発症（2.1%）で入院、再発率は15%
- これらの3つのがんは、肺癌、中枢神経系腫瘍、膵臓癌と比較してにVTEのリスクは低いが、発症率が高く、長期生存率も良好
→**VTEイベントの発生件数の増加が問題**

累積死亡率



長期生存率が高い場合、VTE再発予防は重要となる

Adv Ther 2015; 32:138-47
Am J Med. 2017;130(3):337-347

VTEによる医療費への影響

フランスの研究（2010年）

- 平均入院費用は、癌の種類と初回または再発に応じて、€2,916～€3,611（50−70万円）
- 2年間の追跡調査で再発した患者1人の平均費用は€5,545～€5,692（94−110万円）
- 乳癌および前立腺癌の患者におけるVTEの総入院費は2年間で€34万(日本円で5千万円相当)

米国の人口ベース研究（ロチェスター疫学プロジェクト）

- VTEに起因する費用は発症日から3か月以内に最大となり、発症日または治療開始日の3か月後から　5年後まで**有意に高い**
- 平均予測費用は5年後にはVTE群が対照群の1.9倍高い(P<0.001)
- 症例群と対照群の費用差は最初の3ヶ月間で最大となり(平均差＝$ 13,504、日本円で200万円)

癌患者のVTEは、医療費や患者の経済的負担にも大きな影響を与える

Adv Ther 2015; 32:138-47
Care Cancer 2016; 24:4105-12.

CATに対する抗凝固療法

	America Society of Clinical Oncology 2023	America Society of Hematology 2021	European Society for Medical Oncology 2023	International Initiative on Thrombosis and Cancer Continuing 2022	National Comprehensive Cancer Network 2023	日本循環器学会 肺血栓症・深部静脈血栓症 ガイドライン2025
初期治療	最初の7日間 低分子ヘパリン フォンダパリヌクス DOAC 未分化ヘパリン	最初の1週間以内 DOAC 低分子ヘパリン 未分化ヘパリン フォンダパリヌクス	最初の5−10日間 低分子ヘパリンを推奨 DOAC 未分化ヘパリン フォンダパリヌクス	最初の10日間 低分子ヘパリン DOAC 未分化ヘパリン フォンダパリヌクス	最初の7日間 低分子ヘパリン DOAC 未分化ヘパリン フォンダパリヌクス	CATに対する 個別の推奨なし
長期維持治療	6ヶ月間 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬	3-6ヶ月 DOAC 低分子ヘパリン ビタミンK拮抗薬	3−6ヶ月 低分子ヘパリン DOAC	6ヶ月 低分子ヘパリン DOAC	6ヶ月 低分子ヘパリン DOAC	CATに対する 個別の推奨なし PEでは3ヶ月以上の 抗凝固療法が推奨
延長治療	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬 患者の利益・リスクを評価	6ヶ月以上無期限 DOAC 低分子ヘパリン	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬 中止は患者の好み・利益を 評価の上検討	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬	PE・DVTを発症した癌患者 では可能な限り 延長抗凝固療法を推奨 CATによるDVTでは 低用量DOACを推奨

各ガイドラインでも推奨は異なっている
循環器学会ガイドラインではCATによるDVTでは延長療法として
低用量DOACが推奨されている

CATへのDOAC-Caravaggio trial-

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

P	CATによるVTE（PE・DVT）
I	アピキサバン
C	ダルテパリン（低分子ヘパリン）
O	6ヶ月以内のVTE再発率

デザイン：多施設ランダム化非劣性試験
非劣性マージンHR< 2.00
施設：欧州・イスラエル・米国の119施設
期間：2017年4月～2019年6月
対象患者：1155人
除外された癌
皮膚癌、原発性脳腫瘍、脳転移、
急性白血病

患者の性質
年齢：67歳、性別：男性50%、ADL自立：30%、軽介助：48%
PE（±DVT）：53%、DVT単独：47%
活動性癌：97%、局所再発または転移性：67%
癌治療：登録時に60%が癌治療中

Outcome	Apixaban (N=576)	Dalteparin (N=579)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy outcome — no. (%)†				
Recurrent venous thromboembolism‡	32 (5.6)	46 (7.9)	0.63 (0.37–1.07)	<0.001 for noninferiority; 0.09 for superiority
Recurrent deep-vein thrombosis	13 (2.3)	15 (2.6)	0.87 (0.34–2.21)	
Recurrent pulmonary embolism	19 (3.3)	32 (5.5)	0.54 (0.29–1.03)	
Fatal pulmonary embolism§	4 (0.7)	3 (0.5)	1.93 (0.40–9.41)	

Primary Outcome： VTE再発率
ダルテパリン群 vs アピキサバン群 7.9% vs 5.6%
(HR 0.63; 95%CI [0.37 - 1.07], P<0.001 for noninferiority)

VTE再発率に関してアピキサバンは
ダルテパリンに対する非劣性を証明

N Engl J Med 2020;382:1599-1607

CATへのDOAC- ADAM-VTE trial-

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial

P	活動性がん + 急性VTEを有する成人患者
I	アピキサバン投与 (10mg×7日後 → 5mg×6ヶ月)
C	ダルテパリン皮下注 (200 IU/kg ×1ヶ月後 → 150 IU/kg ×5ヶ月)
O	大出血（major bleeding）

研究デザイン：多施設前向きランダム化比較試験

参加施設：米国28施設

対象患者：年齢18歳以上の活動性がん患者
かつ画像診断された急性VTE

主要評価項目：大出血（major bleeding）
副次評価項目： VTE再発、死亡率、QOL、
大出血+臨床的に意味ある非重大出血(CRNMB)

患者： 300人が対象
アピキサバン群145人 vs ダルテパリン群142人
遠隔転移あり65%、化学療法中74%、PE：55%
PS0～1が87%以上
腫瘍種は大腸がん、肺がん、膵臓がんなど

	Apixaban (N = 145)	Dalteparin (N = 142)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Primary safety endpoint				
Major bleed	0 (0.0)	2 (1.4)	0.0 (0.0-)	.138

主要評価項目：大出血
アピキサバン群0% vs ダルテパリン群：1.4%
両群間で有意差なし（P=0.138）

副次評価項目の結果： VTE再発
アピキサバン群 0.7% vs ダルテパリン群 6.3%
ダルテパリン群で有意に上昇（HR 0.099, P=0.028）

QOL：アピキサバン群が満足度・利便性で有意に優れた

アピキサバンはがん患者のVTE治療において
良好な安全性と有効性を示した

The ADAM VTE trial Thromb Haemost. 2020;18:411–421.

CATにおける抗凝固薬の選択

CATにおけるDOACとLMWHを６ヶ月間比較したRCTの結果

Table 1 Six-month results from RCTs comparing DOACs and LMWH in CAT

Trial	*n*	DOAC	Recurrent VTE		Major bleeding		CRNMB	
		LMWH	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)
HOKUSAI-VTE CANCER	1,050	Edoxaban	7.9	0.71 (0.48–1.06)	6.9	1.77 (1.03–3.0)	14.6	1.38 (0.98–1.94)
		Dalteparin	11.3		4.0		11.1	
SELECT-D	406	Rivaroxaban	4.0	0.43 (0.19–0.99)	6.0	1.83 (0.68–1.96)	13.0	3.76 (1.63–8.69)
		Dalteparin	11.0		4.0		4.0	
ADAM-VTE	300	Apixaban	0.7	0.099 (0.013–0.780)	0	Not estimable	6.2	Not reported
		Dalteparin	6.3		1.4		4.9	
CARAVAGGIO	1,170	Apixaban	5.6	0.63 (037–1.07)	3.8	0.82 (0.40–1.69)	9.0	1.42 (0.88–2.30)
		Dalteparin	7.9		4.0		6.0	
CASTA-DIVA	158	Rivaroxaban	6.4	0.75 (0.21–2.66)	1.4	0.36 (0.04–3.43)	10.8	Not reported
		Dalteparin	10.1		3.7		6.1	
CANVAS[a]	671	DOAC[a]	6.1	Not reported	5.2	Not reported	5.8	Not reported
		LMWH[a]	8.8		5.6		2.6	
ITT-Meta-analysis	**3,680**	**(DOAC[a])/DXI**	**3.4**	**0.67 (0.52–0.85)**	**4.3**	**1.17 (0.82–1.67)**	**9.6**	**1.66 (1.31–2.09)**
		LMWH	**8.3**		**3.7**		**5.7**	
OT-Meta-analysis	***2,440***	***DXI***	***4.8***	***0.60 (0.38–0.95)***	***4.4***	***1.43 (0.51–1.70)***	***8.8***	***1.93 (0.70–5.13)***
		Dalteparin	***8.1***		***3.2***		***4.6***	

DOACはCATに対する標準治療として確立しつつある

Hamostaseologie 2024;44:143–149.

いつまで抗凝固療法を継続するか？

	America Society of Clinical Oncology 2023	America Society of Hematology 2021	European Society for Medical Oncology 2023	International Initiative on Thrombosis and Cancer Continuing 2022	National Comprehensive Cancer Network 2023	日本循環器学会 肺血栓症・深部静脈血栓症 ガイドライン2025
長期維持治療	6ヶ月間 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬	3-6ヶ月 DOAC 低分子ヘパリン ビタミンK拮抗薬	3–6ヶ月 低分子ヘパリン DOAC	6ヶ月 低分子ヘパリン DOAC	6ヶ月 低分子ヘパリン DOAC	CATに対する 個別の推奨なし PEでは3ヶ月以上の 抗凝固療法が推奨
延長治療	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬 患者の利益・リスクを評価	6ヶ月以上無期限 DOAC 低分子ヘパリン	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬 中止は患者の好み・利益を 評価の上検討	6ヶ月以上 低分子ヘパリン DOAC ビタミンK拮抗薬	PE・DVTを発症した癌患者 では可能な限り 延長抗凝固療法を推奨 CATによるDVTでは 低用量DOACを推奨

各ガイドラインでは、癌活動性がある限り抗凝固療法を行うことを推奨
長期の抗凝固は出血のリスクも増加させる
診療的に重要でない出血イベントも患者のQOL低下と関連する

VTE再発のリスク上昇させずに出血イベントを低下させる治療が望まれる

非がん患者における減量投与による抗凝固療法

非がん患者において、低用量DOACによる延長療法が検討されている
出血リスクの低下・VTE再発率は低いことが示されてきている

RENOVE trial
多施設前向きランダム化非劣性試験

P	急性VTE発症後に6–24か月間の抗凝固療法終了し、かつ再発リスクが高い非がん患者（N=2768）
I	DOAC を低用量（アピキサバン2.5 mg またはリバロキサバン10 mg）
C	DOAC全量投与 アピキサバン5 mgまたはリバロキサバン 20 mg）
O	症候性再発 VTE

5年累積再発率
低用群：2.2% vs 全量投与群：1.8%
非劣性示せず
（adjusted HR：1.32 p=0.23）

5年累積臨床的出血
減量群：9.9% vs 全量投与群：15.2%
出血は有意に減量群で低下（HR 0.61 [0.48–0.79]）

AMPLIFY-EXT trial
多施設前向きランダム化比較試験

P	急性VTE治療後6～12か月経過した成人（N=2486）
I	アピキサバン2.5mgまたは5 mg
C	プラセボ
O	12ヶ月以内の 症候性再発VTEおよび全死因死亡の複合アウトカム

再発および死複合
アピキサバン2.5mg群：2.8% vs アピキサバン5mg群：4.2%
vs プラセボ群：11.6%
アピキサバン投与で有意に低下
（リスク差：7.2%,p<0.001）

アピキサバン2.5mgまたは5mgの投与の
有効性を証明

Lancet. 2025 Mar 1;405(10480):725-735.
N Engl J Med 2013;368:699-708

Introduction

- VTEはがん関連血栓塞栓症（CAT）の一般的な合併症で再発リスクが高く、長期の抗凝固療法が必要となる場合が多い
- 長期抗凝固による出血リスクも癌患者では問題になる
→出血リスクを低下させる治療のエビデンスが求められる

- 近年、CATに対する抗凝固薬の選択においてDOACの有効性が確立

- 非癌患者において低用量DOACによる延長療法は、複数の研究で検討
出血リスクの低下・VTE再発率は低いことが示さている

- CATによるVTEでも低用量DOACでの抗凝固療法が、VTE再発リスクを上げることなく、安全な治療である可能性がある

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 APRIL 10, 2025 VOL. 392 NO. 14

Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism

P	VTEを発症後標準的な6か月間の抗凝固療法を完了した活動性癌の成人患者
I	アピキサバン2.5 mg を 1日2回投与（低用量延長治療）
C	アピキサバン5 mg を 1日2回投与（標準量継続治療）
O	VTEの再発率

Methods

Study Design

研究デザイン：多施設二重盲検ランダム化非劣性試験

参加施設：欧州・北米の11カ国の約160施設

（フランス、スペイン、カナダ、スイス、オランダ、イタリア、ギリシャ、ポーランド、ベルギー、イギリス、オーストリア）

対象期間：2018年10月11日～2023年9月6日まで

管理：Assistance Pub- lique–Hôpitaux de Paris (AP-HP)

資金提供： Bristol-Myers Squibb–Pfizer Alliance.

Randomization

■中央割り付けにより、介入群と対照群を1:1の割合で無作為に割り当て

■試験実施施設、指標となるイベント（DVTを伴うPE、孤立性近位DVT）、癌の部位で層別化

■すべての群で患者、治療者、評価者は盲検化を実施

Inclusion Criteria

■18歳以上で活動性の癌がある

■症候性または偶発的な近位深部DVTまたはPEが画像で確認されている

■6か月間の抗凝固療法をすでに完了した患者

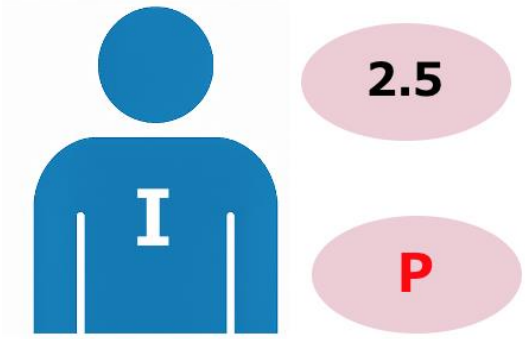
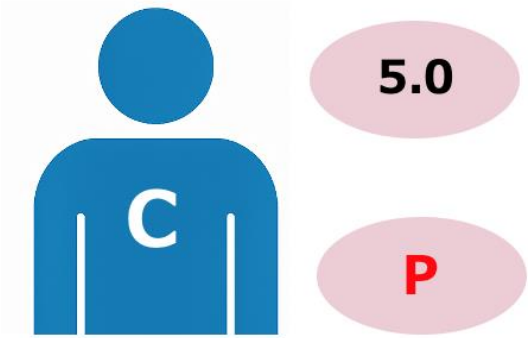
活動性癌：組織学的に診断されている
・測定可能な病変が存在する
・化学療法、放射線療法、ホルモン療法、標的治療が進行中

抗凝固療法
治療用量での抗凝固療法を6ヵ月間
VTE発症からランダム化までに、VTEの症候性再発がないこと

Exclusion Criteria

- 予後6か月未満
- 出血リスクの高い状態（例：活動性消化管病変）
- 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/分）
- 血小板数5万/μL未満
- CYP3A4の強力な阻害剤または誘導剤の使用中
- 妊娠中または授乳中、試験期間中避妊できない患者
- DVTを伴わない孤立性亜区域（偶発的または症候性）PE
- 下肢の孤立性遠位DVT、孤立性上肢DVTまたは上大静脈血栓症
- 孤立性内臓血栓症
- 孤立性カテーテル血栓症
- 抗凝固療法中のイベント後、客観的に証明されたVTE の症候性再発

Intervention

介入群（アピキサバン減量群）	対照群（アピキサバン全量群）
アピキサバン2.5mg錠 1日2回投与	アピキサバン5mg錠 1日2回投与
12ヶ月間試験薬を投与する Warfarin内服している場合はINR<2.0を確認すること	
 試験薬とプラセボ薬の療法を服用	 試験薬とプラセボ薬の療法を服用

Outcome

Primary Outcome

VTEの再発率（複合的に判断）

- 症候性VTE（近位および/または遠位DVT、症候性PE、上肢またはCVC血栓症）
- 偶発的VTE（近位DVTまたはPE）
- 治療期間内のPEによる死亡

Secondary Outcome

- 臨床に関連する出血：12ヶ月の追跡期間中に判定された大出血＋非大出血
- 症候性VTEの再発率、VTE関連死、全死因死亡率、治療期間内の大量出血

大出血（Major bleeding）：Hb 2g/dL以上の減少、2単位以上の濃縮赤血球の輸血、頭蓋内・脊髄内・眼内・心膜・関節内コンパートメント症候群を伴う筋肉内・後腹膜のいずれかの症候性出血、致命的な出血

Safety Outcome

非大出血　（Non-major bleeding）

- 血行動態を損なう出血
- 入院につながる出血
- 外傷性原因がある25cm^{2}または100cm^{2}を超える皮下血腫
- 超音波検査で記録された筋肉内血腫
- 持続性または反復性もしくは介入を要する鼻出血
- 医学的介入を要する歯肉出血
- 4時間以上続いた肉眼的血尿
- 下血または吐血のエピソードを含む消化管出血
  医学的介入を要する直腸出血・喀血
- 医学的介入・医師との予定外の接触（訪問または電話）の必要な出血
- 研究薬の一時的な停止または日常生活活動の痛みまたは障害に関連するなどを要するその他の出血

有害事象

- 良性または悪性の詳細不明な新生物(嚢胞とポリープを含む)
- 胃腸障害
- 感染症および感染
- 呼吸障害
- 胸部および縦隔障害
- 腎および尿神経障害

Sample size

■ 非劣性マージンの設定

サブハザード比（subhazard ratio）の両側95%信頼区間の上限を**2.00**と設定

- AMPLIFY-EXT trial：アピキサバン５mg投与はプラセボ群に対して7.4%の再発率低下
- 本試験ではAMPLIFY-EXT trialの効果の50%を保持するように設定：**3.7%の再発率低下**

■ 再発率予測
先行研究から年間**4%**であると推定

■ サンプルサイズ計算

年間再発率4%で片側I型エラー2.5%、検出力80%、10%の脱落率と設定

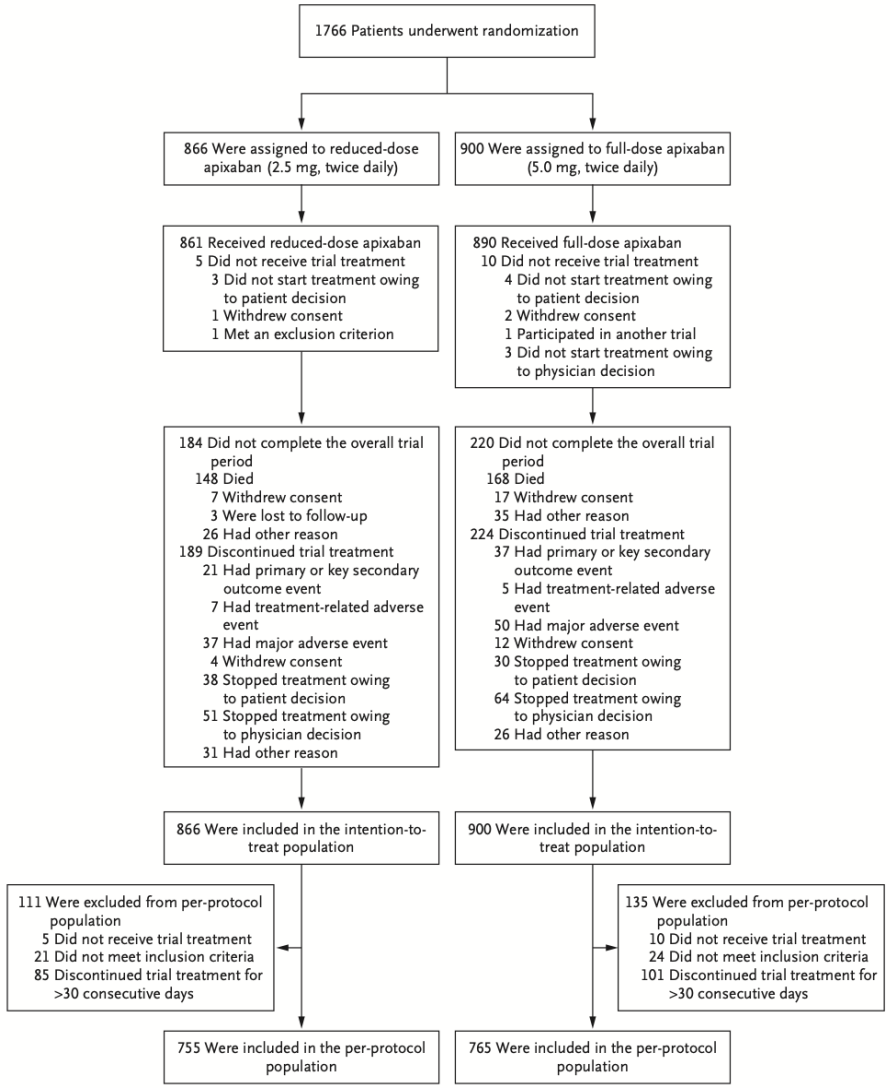
サンプルサイズは**1722例**と設定

Statical Analysis

- 非劣性の評価は死亡の競合リスクを考慮するために無作為化層を共変量としたFine and Gray回帰モデルを用いたtime-to-event解析を実施
- Primary Outcomeについて、intention-to-treat（ITT）集団およびper-protocol（PP）集団の両方で非劣性が示された場合には、Secondary Outcomeについて、事前に規定された階層的検定戦略（hierarchical strategy）に基き、減量療法の優越性を検定
- Primary・Secondary Outcomeでは、サブハザード比（sHR）とその95%両側信頼区間（CI）を算出し、有意水準は両側0.05とした
- 組み入れ基準を満たさない患者、試験治療が連続して30日以上中断された患者は重大なプロトコール違反または逸脱と定義
- Primary・Secondary Outcomeについては、事前に規定されたサブグループ解析も実施
- 全死亡およびNet-clinical benefitの解析では、Kaplan–Meier法を用いたtime-to-event解析を実施

Results

Patient Flow



Patient Flow

1766人がランダム化

866人　減量群
アピキサバン2.5mg 2回/日

900人　全量投与群
アピキサバン5mg 2回/日

5人：実際に治療を受けず
　3人：患者の都合
　1人：同意撤回
　1人：除外基準に一致

861人　減量群
実際に治療

890人 全量投与群
実際に治療

10人：実際に治療を受けず
　4人：患者の都合
　2人：同意撤回
　1人：他の試験に参加
　3人：医師による不参加

184人：治療期間の投与できず
　148人：死亡
　7人：同意撤回
　3人：Lost follow up
　26人：他の理由
189人：治療を中断
　21人：評価項目の発生
　7人：治療関連合併症の発生
　31人：有害事象発生
　4人：同意撤回
　38人：患者都合での治療中断
　51人：医師により治療中断
　31人：他の理由

3 Did not start treatment owing to physician decision

184 Did not complete the overall trial period
148 Died
7 Withdrew consent
3 Were lost to follow-up
26 Had other reason
189 Discontinued trial treatment
21 Had primary or key secondary outcome event
7 Had treatment-related adverse event
37 Had major adverse event
4 Withdrew consent
38 Stopped treatment owing to patient decision
51 Stopped treatment owing to physician decision
31 Had other reason

220 Did not complete the overall trial period
168 Died
17 Withdrew consent
35 Had other reason
224 Discontinued trial treatment
37 Had primary or key secondary outcome event
5 Had treatment-related adverse event
50 Had major adverse event
12 Withdrew consent
30 Stopped treatment owing to patient decision
64 Stopped treatment owing to physician decision
26 Had other reason

200人：治療期間の投与できず
　168人：死亡
　17人：同意撤回
　35人：他の理由
224人：治療を中断
　37人：評価項目の発生
　5人：治療関連合併症の発生
　50人：有害事象発生
　12人：同意撤回
　30人：患者都合での治療中断
　64人：医師により治療中断
　26人：他の理由

866人　ITT集団

900人　ITT集団

111 Were excluded from per-protocol population
5 Did not receive trial treatment
21 Did not meet inclusion criteria
85 Discontinued trial treatment for >30 consecutive days

135 Were excluded from per-protocol population
10 Did not receive trial treatment
24 Did not meet inclusion criteria
101 Discontinued trial treatment for >30 consecutive days

755人　PP集団

765人　PP集団

Clinical characteristics

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Reduced-Dose Apixaban (N=866)	Full-Dose Apixaban (N=900)
Age — yr	67.2±11.0	67.7±11.4
Male sex — no. (%)	375 (43.3)	391 (43.4)
Body weight — kg	75.7±16.3	75.7±16.4
Body-mass index†	27.0±5.3	27.0±5.4
Platelet count <100,000/mm³ — no./total no. (%)	18/863 (2.1)	15/899 (1.7)
Creatinine clearance <50 ml/min — no./total no. (%)	115/864 (13.3)	127/900 (14.1)
Qualifying diagnosis of venous thromboembolism — no. (%)		
Pulmonary embolism with or without lower-limb proximal deep-vein thrombosis	669 (77.3)	665 (73.9)
Lower-limb proximal deep-vein thrombosis only	197 (22.7)	235 (26.1)
Clinical manifestation of index venous thromboembolism — no./total no. (%)		
Symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	528/856 (61.7)	580/888 (65.3)
Incidental pulmonary embolism	290/856 (33.9)	275/888 (31.0)
Incidental deep-vein thrombosis only	38/856 (4.4)	33/888 (3.7)
History of venous thromboembolism — no. (%)	157 (18.1)	170 (18.9)
Active cancer — no. (%)‡	864 (99.8)	897 (99.7)
Stage of cancer — no. (%)		
Localized	111 (12.8)	117 (13.0)
Locally advanced	115 (13.3)	113 (12.6)
Metastatic	574 (66.3)	584 (64.9)
Other	64 (7.4)	83 (9.2)
Unknown	2 (0.2)	3 (0.3)
Site of cancer — no. (%)		
Breast	199 (23.0)	202 (22.4)
Prostate	77 (8.9)	87 (9.7)
Colon or rectum	123 (14.2)	148 (16.4)
Lung	99 (11.4)	100 (11.1)
Other	368 (42.5)	363 (40.3)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	456 (52.7)	504 (56.0)
1	342 (39.5)	329 (36.6)
2	67 (7.7)	63 (7.0)
Unknown	1 (0.1)	4 (0.4)

患者背景

- 平均年齢:69歳、男性(%):43.4%
- 血小板減少（1万以下）:2.1%、CrCl＜50：14%
- Eastern Co-operative Oncology GroupのPS 0-1:92.6%
- VTEの診断
  - PE±DVT：75.5%
  - PEを伴わない下肢近位DVT：24.5%
- VTEの臨床症状
  - 症候性DVTまたはPE：62%
  - 偶発性PE：32%
  - 偶発性DVT：4%
- 活動性原発癌

乳房（22.7%）、結腸または直腸（15.2%）

婦人科系（12.1%）、肺（11.3%）

- 癌の活動性
  - 局所：13%、局所進行性：13%
  - 転移性：66%、その他：８%

Clinical characteristics

- 診断までの期間の中央値：8.0ヵ月
  （四分位範囲、6.5～12.6）

- 組み入れ前の治療（30日間以内）
  - DOAC：43.6%
  - 低分子ヘパリン：54.8%
  - ビタミンK拮抗薬：1.2%
  - フォンダパリヌクス：0.4%

- 治療期間中央値
  - 全試験集団における11.8ヵ月
    （四分位範囲8.3～12.1）
  - 減量群では11.9ヵ月
    （四分位範囲9.0～12.1）
  - 全量投与群では11.8ヵ月
    （四分位範囲7.6～12.1）

Table S2. Anticancer Drug Therapies in the Past 6 Months and at Enrollment

	Apixaban 2.5 mg twice daily (N = 866)	Apixaban 5 mg twice daily (N = 900)
Cancer treatment		
In the past 6 months — no. (%)		
Chemotherapy	466 (53.8)	499 (55.5)
Hormone therapy	203 (23.4)	224 (24.9)
Targeted therapy	214 (24.7)	210 (23.4)
Immunotherapy	161 (18.6)	145 (16.1)
Radiotherapy	116 (13.4)	117 (13.0)
Surgery	121 (14.0)	105 (11.7)
At enrollment — no. (%)	710 (82.0)	724 (80.4)
Chemotherapy — no./total no. (%)	299/862 (34.7)	280/896 (31.3)
Targeted therapy — no./total no. (%)	190/865 (22.0)	199/899 (22.1)
Hormone therapy — no./total no. (%)	177/863 (20.5)	194/893 (21.7)
Immunotherapy — no./total no. (%)	125/863 (14.5)	117/897 (13.0)
Radiotherapy — no./total no. (%)	16/865 (1.9)	16/898 (1.8)

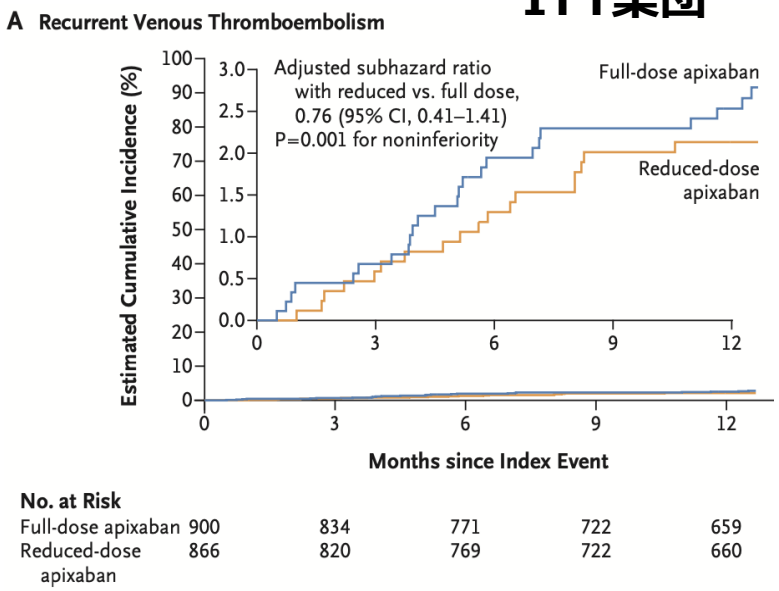
癌治療内容
6ヶ月以内
化学療法：54%、ホルモン療法：24%分子標的治療：24%
免疫療法：18%、放射線療法：13%、外科的治療：13%
ランダム化時
化学療法：33%、分子標的治療：22%、ホルモン療法：20%
免疫療法：13%、放射線療法：1.8%

Primary outcome

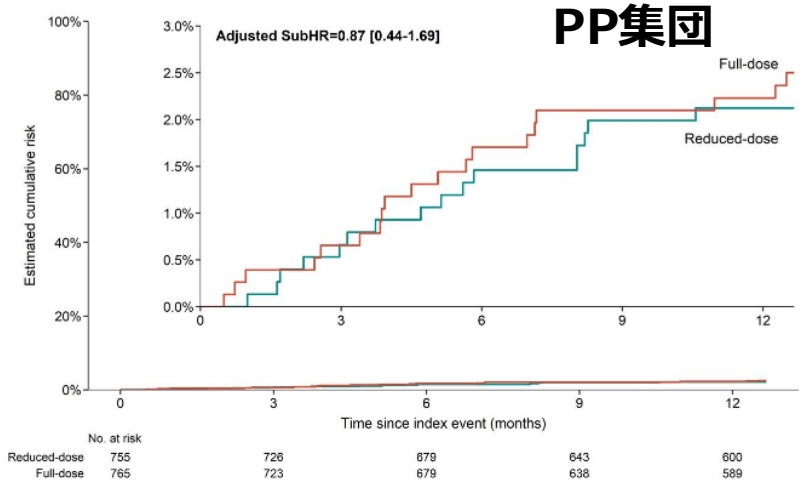
Table 2. Clinical Outcomes during the Trial Period.*

Outcome	Reduced-Dose Apixaban (N=866)	Full-Dose Apixaban (N=900)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
	number (percent)			
Primary efficacy outcome: recurrent venous thromboembolism†	18 (2.1)	24 (2.8)	0.76 (0.41–1.41)	0.001
Recurrent symptomatic venous thromboembolism	17 (2.0)	18 (2.1)	0.97 (0.50–1.88)	—
Lower-limb deep-vein thrombosis‡	8 (0.9)	6 (0.7)	—	
Pulmonary embolism	9 (1.1)	10 (1.2)	—	
Fatal pulmonary embolism	0	0	—	
Unexplained sudden death§	3 (0.4)	2 (0.3)	—	
Upper-limb deep-vein thrombosis	1 (0.1)	3 (0.4)	—	
Central venous catheter–related thrombosis	1 (0.1)	2 (0.2)	—	
Incidental venous thromboembolism¶	1 (0.1)	6 (0.7)	—	

ITT集団



PP集団



Primary Outcome：VTE再発率

減量群：2.1% vs 全量投与群：2.8%

（調整後subhazard ratio:0.76, 95%CI[0.41 - 1.41],P=0.001）

事前の非劣性マージンを満たし、

非劣性を証明

Secondary outcome

Secondary Outcome

臨床的に関連する出血

減量群：12.1 vs 全量投与群：15.6%

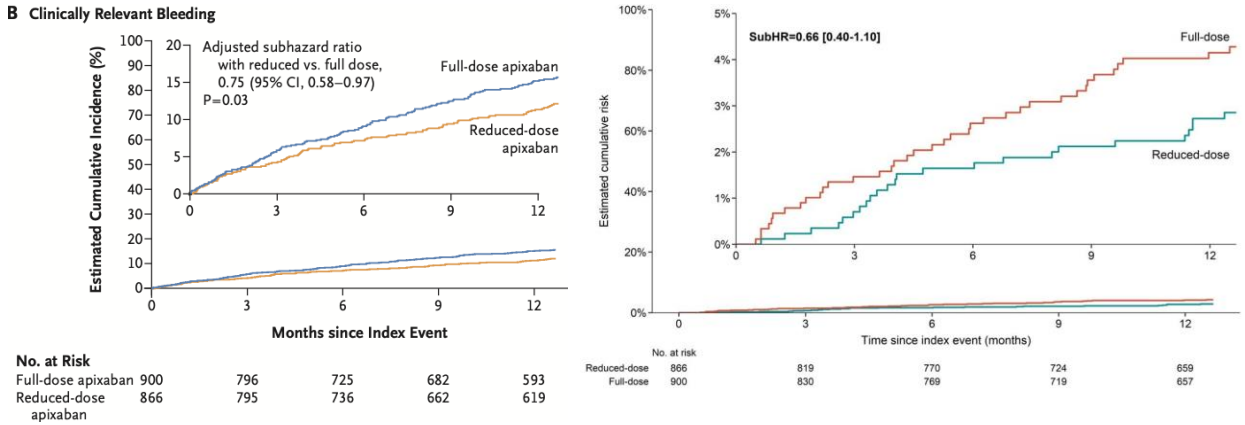
調整後サブハザード比：0.75

95%CI[0.58-0.97],P=0.03で**減量群に優越性あり**

- 大量出血
  減量群：2.9% vs 全量投与群：4.3%
- 致死的出血：両群間で有意差なし
- 大量消化管出血
  減量群：1.4% vs 全量投与群：4.3%
  上部消化管出血
  減量群：0.7% vs 全量投与群：1.7%
  下部消化管出血
  減量群：0.8% vs 全量投与群：1.5%
- 全死亡率
  減量群：17.7% vs 全量投与群：19.6%
- 症候性VTE再発・大量出血・全死亡
  減量群：19.9% vs 全量投与群：22.1%
- VTE再発または大量出血
  減量群：5.2% vs 全量投与群：6.8%

Table 2. Clinical Outcomes during the Trial Period.*

Outcome	Reduced-Dose Apixaban (N=866)	Full-Dose Apixaban (N=900)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
	number (percent)			
Key secondary safety outcome: major or clinically relevant non-major bleeding**	102 (12.1)	136 (15.6)	0.75 (0.58–0.97)	0.03
Major bleeding	24 (2.9)	37 (4.3)	0.66 (0.40–1.10)	—
Fatal bleeding	2 (0.2)	2 (0.2)	—	
Major gastrointestinal bleeding	12 (1.4)	25 (2.9)	—	
Upper gastrointestinal bleeding	6 (0.7)	13 (1.5)	—	
Lower gastrointestinal bleeding	7 (0.8)	13 (1.5)	—	
Clinically relevant nonmajor bleeding	84 (10.0)	107 (12.3)	0.79 (0.59–1.05)	
Other secondary outcomes				
Death from any cause	148 (17.7)	168 (19.6)	0.96 (0.86–1.06)	—
Recurrent symptomatic venous thromboembolism, major bleeding, or death from any cause††	167 (19.9)	191 (22.1)	0.96 (0.87–1.07)	—
Major venous thromboembolism or major bleeding‡‡	41 (5.2)	55 (6.8)	0.96 (0.87–1.06)	—



Safety outcome

有害事象

1つ以上の有害事象が発生した患者
減量群：81.4% vs 全量群82.8% (P=0.45)

重要な有害事象が発生した患者
減量群39.8% vs 全量群43.8%（P=0.09）

最も多い有害事象は悪性・良性の詳細不明な新生物
（Neoplasms benign, malignant and unspecified）

Table S7. Summary of Adverse Events

Event	Apixaban 2.5 mg twice daily (N = 866)	Apixaban 5 mg twice daily (N = 900)
All adverse events — no. patients (%)	705 (81.4)	745 (82.8)*
Serious adverse events — no. patients (%)	345 (39.8)	394 (43.8)†
List of serious adverse events — no. patients‡		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	102	118
Gastrointestinal disorders	64	75
Infections and infestations	62	68
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52	75
Renal and urinary disorders	47	45
General disorders and administration site conditions	44	32
Hepatobiliary disorders	38	32
Injury, poisoning and procedural complications	25	40
Vascular disorders	25	25
Nervous system disorders	21	21
Blood and lymphatic system disorders	20	18
Investigations	19	17
Cardiac disorders	20	12
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12	15
Metabolism and nutrition disorders	13	11
Reproductive system and breast disorders	11	12
Surgical and medical procedures	6	4
Product issues	3	3
Eye disorders	4	1
Psychiatric disorders	2	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	1
Endocrine disorders	1	3
Immune system disorders	2	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	2
Ear and labyrinth disorders	0	1

Discussion

Discussion

- API-CAT trialでは、がん関連静脈血栓塞栓症（VTE）を有する患者に対し、2種類の延長抗凝固療法（アピキサバンの用量）の有効性および安全性を検討した
- 本試験ではアピキサバン2.5mgの減量投与が、5.0mgの全量投与と比較して、再発性VTE予防において非劣性であることを示した
- 対象となった患者は近位深部静脈血栓症または肺血栓塞栓症に対し、6か月以上抗凝固療法を完了している活動性がん患者であった
- また臨床的に重要な出血の発生率は、全量投与よりも減量投与で低かった

Discussion

- 治療ガイドラインでは、癌の活動性がある場合、抗凝固療法を継続が推奨
  - ➢中止するとVTE再発リスクが高まることが報告されている
  - ➢反対に抗凝固療法中の出血合併症の回避も重要な課題

- 本試験では、12か月間の延長治療中における再発性VTEの発生率は両群とも低く、減量群において再発リスクの増加は認められなかった

- 臨床的に重要な出血のリスクは、減量群で有意に低く、大出血（消化管出血を含む）も減量群の方が低い傾向にあった

- これらの結果はサブグループ間でも同様であった

Discussion

- 本試験では現代の標準的抗癌治療を受けている高リスク患者集団であっても、再発性VTEの発生率は予想よりも低かった
  - 再発性VTEは減量群で2.1%、全量投与群で2.8%
  - これは偶発的なVTE症例や腫瘍原発巣（例：乳癌など）の違いが影響している可能性
  - 同様の傾向は過去の研究でも報告されている

- 6か月以上の治療完了後の12か月間では出血リスクが高いと報告されている
  - 本試験では12か月間の全死亡率は18.7%であり、他のがん関連血栓症試験における初回VTEから6か月間の死亡率よりも低い
  - これは初回VTEから6か月以上生存した患者の死亡リスクが相対的に低いことを反映している可能性がある

Limitation & Strength

Limitation

- 本研究では、人種や民族別の治療効果のデータは得られていない。
  フランスの法的制約により、人種・民族情報の収集が禁止されていた
- 評価期間は12か月間の延長抗凝固療法に限定された試験
  それ以上の長期投与の有効性や安全性については不明

Strength

- API-CAT trialはランダム化二重盲検試験であり、評価項目は盲検化して評価
- 患者は実臨床を反映した広範な腫瘍を含んでおり、実臨床に即している
- 試験参加者の年齢、がん種、進行度は、観察研究や他のランダム化試験における集団と類似しており、一般性が高い

Conclusion

活動性癌患者のVTE再発予防を目的とした延長抗凝固療法では
アピキサバンの減量投与は、全量投与に対して
再発性VTE予防において非劣性であった

また臨床的に関連する出血の発生率は
減量投与が全量投与よりも低かった

Editorial

- がん関連血栓症では静脈血栓塞栓症（VTE）は、一般的な合併症であり、VTEを発症した癌患者では、再発性血栓症、重篤な出血、死亡のリスクが一般集団よりも高いことが報告
- 20年以上前、CLOT trialによりがん患者におけるVTE再発予防において、ビタミンK拮抗薬（VKA）よりもダルテパリンが優れていることを報告
  - この結果により体重調整された低分子量ヘパリン（LMWH）による6か月間の治療が、がん関連血栓症の標準治療として確立

- その後医療は大きく変化した
  1. 直接経口抗凝固薬（DOAC）が、がん関連血栓症においてLMWHと同等である（非劣性）ことが報告、これにより長期の皮下注治療という課題が大きく改善

  2. 免疫療法や分子標的治療の進歩により、多くの癌で予後が改善
     - 転移性疾患を抱えたまま長期間、抗がん剤治療を受けながら生存する患者が増加
     - こうした治療法の普及と比例して、VTEの有病率も上昇

Editorial

API-CAT trialの立ち位置

- 6か月を超える抗凝固療法の延長に関しては、エビデンスが不足
- 活動性の癌や抗癌治療が継続している患者では、抗凝固療法を続ける合理性は高いが、どの用量が「再発予防」と「出血回避」のバランスを最適化するのかは不明

API-CAT trialの結果と意義

- 癌患者において長期アピキサバン減量投与がVTE再発への有効性と安全性を示した
  - アピキサバン2.5mg 1日2回の減量投与は、6か月以降の延長治療に適した選択肢
  - VTE再発率を上昇させずに、出血リスクを低下させる

本試験で「臨床的に重要な出血」を重視した意義

- API-CAT trialでは臨床的に重要な出血（major＋non-major）という患者中心の評価を行っており、臨床的意義は大きい
- 従来よりも広範な基準で「臨床的に重要な非大出血（CRNMB）」を捉える方針が取られている
  - ➢ 本試験の患者の8割以上は治癒不能な進行がんであり、出血が「major」かどうかではなく、その人の生活の質（QOL）や精神的苦痛への影響が重要
  - ➢ 先行研究では、「迷惑な出血（nuisance bleeding）」という臨床上重要でない出血でも、ADLや感情面に大きな悪影響を与えることが報告

内的妥当性

選択バイアス	少ない
割付の隠蔽化	隠蔽化されている
マスキング	二重盲検化されている
ベースラインは同等か	同等
アウトカムデータ	客観的なアウトカム ITT解析、per-protocol解析あり
サンプルサイズ	予定したサンプルサイズを満たす
意図した集団化	意図した集団であるが、 VTE再発率は予測（4%）より低い（2.1%）
目的とするアウトカム	適切

外的妥当性

- 対象患者の代表性：一般臨床で治療を継続する患者に近い。
- 地域・施設の代表性
  フランス、カナダ、欧州など多国籍・多施設（10か国、181施設）だが**アジア圏の参加なし**
- 介入方法：アピキサバンは日常臨床で広く使われているものであり一般化しやすい
- 除外基準の影響
  出血高リスク、末期がん、重度腎障害などの患者は除外されており、
  最もリスクの高い患者群への外的妥当性は限定的
- 評価項目
  VTE再発率と臨床に関連する出血（major bleeding + non-major bleeding）が
  評価されており、外挿性高い

私見

本邦では癌患者の高齢化を認めており、
高齢患者では減量投与による出血イベントの低下は有効と考えられる