

非小細胞肺癌（NSCLC）治療薬アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用療法

における予防的抗凝固療法の適正使用に関する合同ステートメント

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
一般社団法人 日本腫瘍循環器学会
一般社団法人 日本循環器学会
特定非営利活動法人 日本肺癌学会
一般社団法人 日本癌治療学会
一般社団法人 日本血栓止血学会
一般社団法人 日本静脈学会

<序文>

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能進行・再発非小細胞肺癌（NSCLC）においては、第3世代*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を中心とした分子標的治療により予後の改善が得られているものの、TKI 単剤では多くの症例で薬剤耐性が生じ、長期的な病勢制御には限界がある。新たな治療戦略としてヒト型免疫グロブリン二重特異性モノクローナル抗体であるアミバンタマブと第3世代*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬ラゼルチニブの併用療法が、臨床導入された。アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用療法では、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症が高頻度であることが国内外の臨床試験により報告されている。このためVTE 発症予防を目的として、併用療法開始後4ヵ月間にわたる直接経口抗凝固薬アピキサバンの投与が2025年3月27日付で厚生労働省保険局医療課により承認された。しかし、本邦における診療ガイドラインでは外来化学療法時の抗がん薬によるVTE 発症の予防目的で施行される抗凝固療法において推奨する抗凝固薬に関する記載がなく、同時にアミバンタマブ・ラゼルチニブ併用療法治療中のNSCLC 患者に対するアピキサバンの臨床的経験は限られているのが現状である。そこで、今回承認された新たながん治療法を安全かつ適正に導入するために、患者の安全性を最優先に考慮する必要があることから本ステートメントが発出された。

<ステートメント>

「*EGFR* 変異陽性の進行・再発非小細胞肺がんに対してアミバンタマブ・ラゼルチニブ併用療法を施行する患者において、静脈血栓塞栓症予防を目的としてアピキサバン 2.5 mg を1日2回、4ヵ月間投与する。活動性悪性腫瘍症例に対しアピキサバンによる予防的抗凝固療法を施行するにあたり日本人では血中濃度が高くなることが知られているが、アピキサバン2.5mg 1日2回投与の出血リスクについては安全性が確認されていない。そこで出血（ISTH 基準の大出血*）などの重篤な合併症を生じるリスクを理解した上で、使用薬の特性、投与方法、薬剤相互作用を考慮した慎重な対応が必要である。そして、これらの治療は抗凝固療法に精通した腫瘍循環器医（循環器医）等と連携の取れる体制の下で実施されることが望ましい。」

<付記>

・本ステートメントは、厚生労働省が承認したアミバンタマブ・ラゼルチニブ併用療法ならびにアピキサバンの審査報告書に基づき作成されたものであり、新たなエビデンスの蓄積に応じて改訂される可能性がある。

・本ステートメントは診療ガイドラインではない。診療上の判断は最新の添付文書に基づき各医療機関ならびに担当医の裁量と責任に基づいて行われるべきである。

* ISTH 基準の大出血：実質的な障害をもたらす出血（脳出血、消化管出血、関節内出血など）、失明に至る眼内出血、2単位以上の輸血を要する出血

NSCLC: non-small cell lung cancer, *EGFR*: epidermal growth factor receptor, VTE: venous thromboembolism, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasi

<参考資料・文献>

1. アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法

・ライブリバント® EGFR/MET 二重特異性抗体 アミバンタマブ添付文章（2025 年 5 月 19

日）、適正使用ガイド ライブリバントとラズクルーズの併用療法

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291473>

・ライブリバント審査報告書（2025 年 5 月 19 日、2025 年 3 月 27 日） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250515001/800155000_30600AMX00257_A100_1.pdf

https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250415002/800155000_30600AMX00257_A100_1.pdf

・ラズクルーズ®経口第 3 世代EGFR-TKI ラゼルチニブ添付文章（2025 年 5 月 21 日）

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291091>

・ラズクルーズ審査報告書（2025 年 3 月 27 日）独立行政法人医薬品医療機器総合機構

https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250415003/800155000_30700AMX00070_A100_1.pdf

・MARIPOSA clinical trial: Cho BC et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2024; 391(16): 1486-98.

[MARIPOSA 試験：EGFR エクソン 19 欠失変異またはエクソン 21 の L858R 置換変異を有する局所進行性または転移性NSCLC 患者さんの一次治療において、アミバンタマブとラゼルチニブとの併用療法を、オシメルチニブ単剤療法もしくはラゼルチニブ単剤療法と比較評価する無作為化第 III 相試験]

・PALOMA-3 study: Leighl NB et al. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination

with Lazertinib, in refractory epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer: primary results from the phase III PALOMA-3 study. J Clin Oncol. 2024; 42(30): 3593-3605.

[PALOMA-3 試験: *EGFR* 変異を有する進行性又は転移性NSCLC 患者さんを対象として、アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法における皮下投与と静脈内投与の比較評価試験。予防的抗凝固薬の投与の有無による比較あり]

2. アピキサバン予防的抗凝固療法

- ・エリキュース®直接経口抗凝固薬アピキサバン添付文章 (2025 年 3 月 27 日)

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3339004>

- ・エリキュース審査報告書 (2015 年 12 月 21 日) 厚生労働省 医薬・生活衛生局審査管理課

https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151210001/670605000_22400AMX01496_A100_1.pdf

- ・Caravaggio study: Agnelli G, et al.: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med. 2022; 382(17): 1599-1607

[Caravaggio 試験: がん関連静脈血栓塞栓症治療におけるアピキサバンに関する検討、ダルテパリンに対する非劣性を検証する医師主導の非盲検無作為化非劣性試験 (Bristol-Myers Squibb と Pfizer の提携組織の助成による)]

- ・AVERT study: Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al.: Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019; 380(8): 711-719.

[AVERT 試験: 化学療法を開始した外来がん患者の静脈血栓塞栓症の予防におけるアピキサバンの有用性を評価する二重盲検プラセボ対照無作為化試験 (カナダ保健研究機構およびBristol-Myers Squibb と Pfizer の提携組織の助成による)]

3. がん関連静脈血栓塞栓症関連ガイドライン

- ・2021 年米国血液学会 がん患者に対する予防と治療のための静脈血栓塞栓症管理ガイドライン: Lyman GH et al: American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021; 5(4): 927-974.
- ・2022 年国際血栓症・がんイニシアチブ COVID-19 患者を含むがん患者静脈血栓塞栓症の治療と予防に関する国際臨床診療ガイドライン: Farge D et al: 2022 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022; 23(7): e334-347.
- ・2023 年米国臨床腫瘍学会 がん患者静脈血栓塞栓症の予防と治療ガイドライン 2023 年改訂版: Key NS et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2023; 41(16): 3063-3071.

- 2023 年欧州臨床腫瘍学会 がん患者静脈血栓塞栓症臨床診療ガイドライン : Falanga A et al. ESMO Guidelines Committee: Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023; 34(5), 452-467.
- 2024/2025 年全米総合がん情報ネットワーク がん関連静脈血栓塞栓症臨床診療ガイドライン : Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al.: Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024; 22(7): 483-506. (Ver 2. 2025: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf, accessed July 3, 2025)
- 2022 年欧州心臓学会 腫瘍循環器診療ガイドライン : Lyon AR 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2022; 43(41): 4229-4361.
- Onco-cardiology ガイドライン: Onco-cardiology ガイドライン, 日本臨床腫瘍学会・日本腫瘍循環器学会編, 2023
年 3 月 10 日発行, 南江堂, 東京.
- 岩崎雄樹、野田 崇 他. 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン. 2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版 不整脈治療(2024. 3. 8 発行, 2025. 5. 26 更新)