

Rivaroxaban for 18 Months Versus 6 Months in Patients With Cancer and Acute Low-Risk Pulmonary Embolism: An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial (ONCOPE Trial)

-がんと急性低リスク肺塞栓症患者におけるリバーロキサバンの 18 ヶ月投与と 6 ヶ月投与の比較：ONCO PE 試験-

Yamashita. Y.et al. Circulation. 2025;151:589–600.

背景：がん患者および急性低リスク肺塞栓症（PE）患者に対する抗凝固療法の最適期間は臨床的に重要であるが、エビデンスは不足している。抗凝固療法の延長は血栓性イベントの予防に有益である可能性があるが、出血のリスクを増加させる可能性もある。

方法：国内 32 施設で行われた多施設共同、非盲検、判定者盲検、無作為化臨床試験において、肺塞栓症重症度指数簡易版スコア(sPESI)¹の急性低リスク PE を有するがん患者を 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられ、18 ヶ月または 6 ヶ月のリバーロキサバン投与が行われた。主要エンドポイントは 18 月後の静脈血栓塞栓症（VTE）の再発であった。主要副次的エンドポイントは、国際血栓止血学会の基準による 18 ヶ月後の大出血であった。主要仮説は、主要エンドポイントに関して 18 ヶ月投与が 6 ヶ月投与より優れているというものであった。

結果：2021 年 2 月から 2023 年 3 月までに 179 例が無作為化され、同意を撤回した 1 例を除外した後、178 例が intention-to-treat 集団に組み入れられ、内訳は 18 ヶ月リバーロキサバン投与群 89 例、6 ヶ月リバーロキサバン投与群 89 例であった。平均年齢は 65.7 歳で、患者の 47% が男性であり、12% がベースライン時に PE の症状を有していた。主要エンドポイントである VTE 再発は、18 ヶ月リバーロキサバン群では 89 例中 5 例（5.6%）に、6 ヶ月リバーロキサバン群では 89 例中 17 例（19.1%）に認められた（オッズ比、0.25 [95%CI, 0.09-0.72] ; P=0.01）。22 例の再発 VTE のうち、症候性再発 VTE を呈した患者は 5 例であった。再発 PE は 11 例に認められ、その内訳は主幹部 PE が 2 例、各葉部への動脈 PE が 4 例であった；再発深部静脈血栓症は 11 例に認められ、その内訳は近位深部静脈血栓症が 3 例であった。主要な副次的エンドポイントである大出血は、18 ヶ月リバーロキサバン群では 89 例中 7 例（7.8%）に、6 ヶ月リバーロキサバン群では 89 例中 5 例（5.6%）に発生した（オッズ比、1.43 [95%CI, 0.44-4.70] ; P=0.55）。

結論：肺塞栓症重症度指数（Pulmonary Embolism Severity Index）簡易版スコア急性低リスク PE を有するがん患者において、18 ヶ月のリバーロキサバン治療は、6 ヶ月のリバーロキサバン治療よりも VTE イベントの再発に関して優れていた。

臨床的意義:

- ・ がんと急性低リスク肺塞栓症の患者において、抗凝固療法を行わなければ6ヵ月以降に静脈血栓塞栓症が再発するリスクは高い可能性がある。
- ・ 抗凝固療法の継続期間が長いことは、癌および急性低リスク肺塞栓症患者における血栓性イベントの予防に有益である可能性があった。
- ・ 出血リスクの高い特定の患者における抗凝固療法に伴う出血の潜在的リスクを考慮すると、医師は、個々の患者における抗凝固療法とのリスク・ベネフィット・バランスに基づいて、これらの患者に対する抗凝固戦略を決定すべきである。

コメント：がん患者は静脈血栓塞栓症（VTE）の高リスク群である。2025年3月に発行された現行のガイドラインでは、VTE再発リスクと抗凝固療法の投与期間について、持続性の誘因によるVTE（活動性がん）では長期的期間を推奨（がんの活動性が持続する限り）（IIa, B）となっている（文献1）。その根拠となっているK. Kaneda et al. の論文ではCOMMAND VTE Registry-2の結果として、有症候性のPTEを発症した活動性がんをもつ患者群のうち抗凝固服用群と非服用群で3年での再発リスクが3.8% VS 7.1%と（ $P=0.04$ ）と有意差がついていた（文献2）。VTEの急性期重症度評価としてsPESIでの評価で1以上が高リスクという分類が提唱されており、1) 80歳以上、2) がんがある、3) 慢性心不全または慢性肺疾患（どちらか一方でも該当すれば1点）、4) 心拍数 ≥ 110 回/分、5) 収縮期血圧 < 100 mmHg、6) 酸素飽和度（ SpO_2 ） $< 90\%$ のどれかがあれば1点となる。前述のCOMMAND VTE Registry-2では酸素飽和度（ SpO_2 ） $< 90\%$ となっているものが、活動性のがん患者群であっても40%であり、比較的重症例も混在した中での結果であった。本試験は、sPESIスコア=1で活動性がん以外のリスクは保持しない、という意味で低リスクの活動性がん患者のVTE再発予防において、リバーロキサバンを6ヶ月 vs. 18ヶ月投与した際の有効性と安全性を検討した日本発のRCTである。

結果としてオッズ比（OR）：0.25（95% CI: 0.09-0.72, $p=0.01$ ）で18ヶ月投与群で有意に予防効果を認め、出血についてはOR：1.43（95% CI: 0.44-4.70, $p=0.55$ ）と両群で有意差を認めなかった。出血部位は主に消化管、重症度は中等度（カテゴリー2）中心となっていた。ガイドラインによれば一般的に、高齢、過去の出血既往、貧血、活動性がん、脳卒中既往、慢性腎臓病、肝機能障害、抗血小板薬の併用などが危険因子とされている。特に、ワルファリン時代のわが国からのデータでは、活動性がん（HR 3.06）、大出血の既往（HR 2.38）、貧血（HR 1.75）、血小板減少（HR 2.11）、高齢（HR 1.64）が独立した大出血の危険因子として報告されている。今回は病態的に低リスク群であるが、相対的に活動性がん以外のリスクは少ない患者群であったと推定される。

本論文の結果の解釈としてはいくつかの留意点がある。まずは本試験が非盲検であることによるバイアスが存在する可能性があること。次に、プロトコロールの遵守率の問題

で、18 ヶ月リバーロキサバン投与群でリバーロキサバンの day545 での非継続率が 34/76 で 42.4%あるということ。この理由として主要なものは出血(29%)、癌の進行 (26%) となっている。一方 6 ヶ月リバーロキサバン群では 12/89 の患者が day 150 より前にリバーロキサバンを中止していること。一方 10/89 の患者が day 210 を超えてもリバーロキサバンを継続していた。これらの主な要因はプロトコルの逸脱となっている。かなりの割合の逸脱があるため、特に出血イベントに有意差がなかったということにおいて、プロトコル逸脱群の影響が懸念されるところではある。そのためプロトコルの遵守できた As-treated 解析、および 180 日後のランダム化解析による 180 日以降の主要エンドポイントをみても同様の傾向であることが確認されている。また、年齢、性、体重、VTE 既往、腎機能、血小板数、貧血、大出血の既往、転移癌の有無、ランダム化時点での化学療法の有無で行った Subgroup analysis でも、有意な傾向の変化は見られなかった。他に特記すべきこととしては、6 ヶ月リバーロキサバン群では day545 時点での累積 VTE 罹患率が 21.9%となっており、前述の COMMAND VTE Registry-2 の抗凝固薬非投与群における 7.1%に比べて著明に高い再発率になっている。VTE 再発の頻度は、罹患した癌の種類などバックグラウンドによってもかなり異なる可能性があり、試験ごとにより異なることは想定される。今回は重症度の低い VTE 発症の活動性癌患者が選択されているが、PE の再発も含むこれだけ高い再発率が示されたことになる。

最後に本試験をうけての臨床的な解釈についてだが、現行のガイドラインによる「持続性の誘因による VTE (活動性がん)では長期的期間を推奨」という内容を支持する内容となっている。比較的重症度の低い VTE 発症後でも、活動性癌が続いている限りは抗凝固療法継続が望ましいと考えられる。一方で、本研究では 18 ヶ月の臨床成績で PE に起因する死亡については発症しておらず、生命予後全体への寄与については、今回は示されていない。従って個々の症例においては、癌の予後や出血リスク等を踏まえて、抗凝固療法の継続をおこなうか総合的に判断することが必要なことには変わりがないと考えられる。

(参考文献)

1. JCS/JCPHS 2025 Guideline on the Management of Pulmonary Thromboembolism, Deep Venous Thrombosis, and Pulmonary Hypertension
2. Kaneda K, Yamashita Y, Morimoto T, et al. COMMAND VTE Registry-2 Investigators. Anticoagulation strategies and long-term re-currence in patients with venous thromboembolism in the era of direct oral anticoagulants. Eur J Intern Med 2023; 118: 59-72. PMID