



National
Comprehensive
Cancer
Network

NCCN 腫瘍学実践ガイドライン™

癌および治療に伴う貧血

2007 年第 3 版

つづく

www.nccn.org

NCCN 癌および治療に伴う貧血委員会委員

* George M. Rodgers, III, MD, PhD/Chair ‡
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

David Cella, PhD θ
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Asher Chanan-Khan, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Carolyn Chesney, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute

Charles Cleeland, PhD θ
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Peter F. Coccia, MD ‡ €
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

George D. Demetri, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts
General Hospital Cancer Center

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD † ‡ §
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute at the University of
South Florida

Jennifer L. Garst, MD † †
Duke Comprehensive Cancer Center

Eric H. Kraut, MD ‡
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute
at The Ohio State University

Weei-Chin Lin, MD, PhD † ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Michael Millenson, MD ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Victoria Mock, DNSc #
The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer Center at
Johns Hopkins

Denise Reinke, APRN, BC, AOCN #
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Joseph Rosenthal, MD ‡ €
City of Hope Cancer Center

Paul Sabbatini, MD † †
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

Ravi Vij, MD ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

‡ 血液専門医／血液腫瘍医
θ 精神科医／心理学者
† 腫瘍内科医
€ 小児腫瘍医
§ 骨髄移植専門医
† 内科医
看護師
* 執筆担当委員

目次

[NCCN癌および治療に伴う貧血委員会委員](#)[スクリーニング検査およびリスク評価 \(ANEM-1\)](#)[症候性貧血リスクの評価 \(ANEM-2\)](#)[治療および評価 \(ANEM-3\)](#)[反応評価 \(ANEM-4\)](#)[フォローアップ治療および症候的反応 \(ANEM-5\)](#)[エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A\)](#)[非経口鉄剤 \(ANEM-B\)](#)[ガイドライン検索](#)[貧血ガイドラインを印刷する](#)[患者向け癌および治療に伴う貧血ガイドラインを注文する](#)[文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)[原稿](#)[参考文献](#)

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索はこちらをクリック：

http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN コンセンサスカテゴリー：

特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

NCCN のコンセンサス分類：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

[NCCNのコンセンサスカテゴリー](#)を参照

[ガイドラインの更新概要](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個々の臨床状況に応じて別個の医学的判断を下したうえで、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用および適用に関して、いかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network NCCN にある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよび本ガイドラインに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2007

ガイドラインの更新概要

癌および治療に伴う貧血ガイドライン 2007年第2版から2007年第3版への更新事項；

- 「エリスロポエチン治療による有害事象」付属文書 ([ANEM-A, 3/4](#)) で、癌患者生存期間の4項目目の記述が、赤血球生成促進剤 (Erythropoiesis stimulating agents: ESA) の安全性に関するFDA警告を反映させる形に更新された。
癌患者を対象として新規に行われた4試験の解析から、ESA使用に伴い、重篤で生命の危険を伴う副作用や死亡の生じる可能性が高くなることが明らかになった。詳しい情報についてはFDAのwebsiteを参照されたい：
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>。新たな研究によって、現在のベネフィット/リスク比が変更されるまで、癌関連治療（放射線療法、化学療法）施行期間以外の患者にESA（ダーベポエチン、エポエチン α ）を投与しないよう、医師に勧告すべきである。投与期間は、治療終了後6週間と規定する。
- ガイドライン全体で、脚注dを新規に追加した。
- ガイドラインを通じて目標ヘモグロビン値が12g/dLから11~12g/dLに変更された。治療を差し控える推奨閾値が、13g/dLから12g/dLに変更された。 ([ANEM-A, 1/4](#))

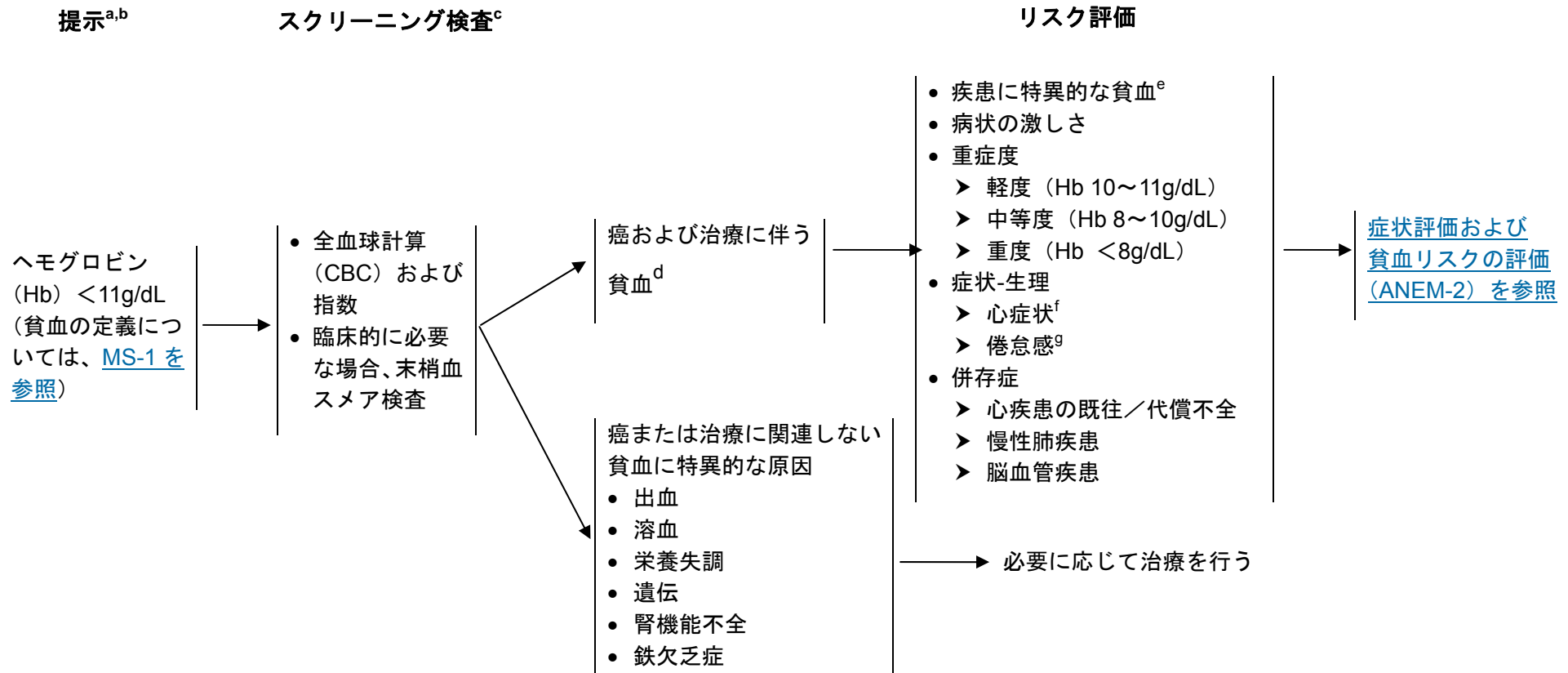
癌および治療に伴う貧血ガイドライン 2007年第1版から2007年第2版への更新事項；

- 以下の記述が「エリスロポエチン治療による有害事象」付属文書に加えられた ([ANEM-A, 3/4](#))
大規模多施設共同無作為化プラセボ対象試験の結果から、現行の化学療法に起因しない貧血を有する癌患者において、ダーベポエチンには赤血球輸血量の減少または倦怠感抑制に効果のないことが示された。この試験から、ダーベポエチン投与患者において死亡率が上昇することも示された。
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aranesp_DHCP_012707.htm
新たな調査研究によって、現在のリスク・ベネフィット比が変更される

まで、アムジェン試験に登録されたのと同様の患者にはエリスロポエチンを投与しないように勧める。

癌および治療に伴う貧血ガイドライン 2006年第2版から2007年第1版への更新事項を以下に要約する。

- 「NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドライン」は成人患者に関して作成されたものであるという脚注が加えられた ([ANEM-1](#))。
- 脚注jに、静注鉄剤は経口鉄剤よりも有効性に優れるように思われ、現在も検討中である旨の変更が加えられ、新たな参考文献が追加された ([ANEM-3](#), [ANEM-4](#))。
- ダーベポエチン3 μ g/kgを2週間毎に皮下注射し、ダーベポエチンを5 μ g/kgに増量して2週間毎に皮下注射するという選択肢を削除した ([ANEM-A, 1/4](#))。
- ダーベポエチンの投与方法選択肢に、2つの投与スケジュールが加わった ([ANEM-A, 1/4](#))。
 - ▶ ダーベポエチン 100 μ g の一定用量を毎週皮下注射し、最大 150~200 μ g に増量して、一定用量を毎週皮下注射する。
 - ▶ ダーベポエチン 300 μ g の一定用量を3週間毎に皮下注射し、最大 500 μ g に増量して、一定用量を3週間毎に皮下注射する。
- エポエチン α の投与方法選択肢に2つの投与スケジュールが加わった ([ANEM-A, 1/4](#))。
 - ▶ エポエチン α 80,000 単位を2週間毎に皮下注射
 - ▶ エポエチン α 120,000 単位を3週間毎に皮下注射
- 反応がみられた場合の用量調節において、ヘモグロビン値が13g/dLを超える場合に治療を差し控える理由が付記された ([ANEM-A, 1/4](#))。
- 参考文献1は、要旨から公表論文、Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld Jら、組換えヒトエリスロポエチンと癌患者—患者9353例に対する57試験の最新メタ解析、J Natl Cancer Inst 2006; 98(10): 708-714 に更新された。参考文献5が、このページに新たに加えられた ([ANEM-A, 3/4](#))。



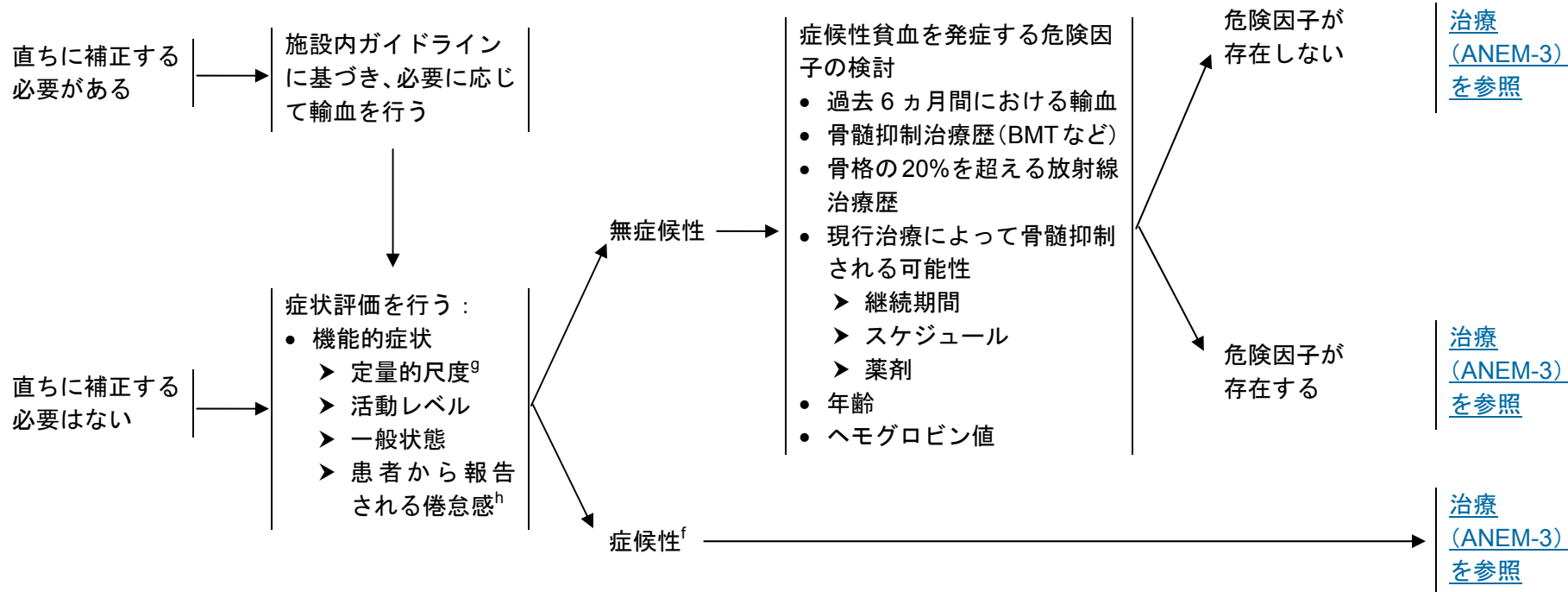
a. NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドラインは成人患者に関して作成されたものである。
 b. 移植に伴う貧血は含まれない。
 c. 臨床的に必要な場合、次の検査が行われているはずである：網状赤血球数、鉄検査、B12/葉酸、便潜血反応、LDH、ビリルビン分画、骨髓検査、直接クームス試験、Hb 電気泳動、クレアチニンやクレアチニンクリアランス。エリスロポエチン濃度が反応を予測するということを裏付ける明白な証拠はない。

d. 赤血球生成促進剤 (Erythropoiesis stimulating agent: ESA) の試験は、主に化学療法または放射線療法に伴う貧血という設定で施行されてきた。いくつかの小規模試験から、ESAが癌による貧血治療に有用であることが示されているが、最近の試験 (FDAの警告<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>および[ANEM-A, 3/4](#)を参照) から、このような状況でESAを使用しても無効であったり、有害となる場合もあることが示されている。
 e. 例えば、[NCCN非ホジキンリンパ腫](#)または[NCCN骨髓異形成症候群ガイドライン](#)における貧血の管理を参照のこと。
 f. 症状とは、胸痛、労作時呼吸困難、末梢性浮腫、持続的頻脈、立ちくらみ/失神感または失神
 g. [NCCN癌に伴う倦怠感ガイドライン](#)も参照のこと。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。
 臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

症状の評価

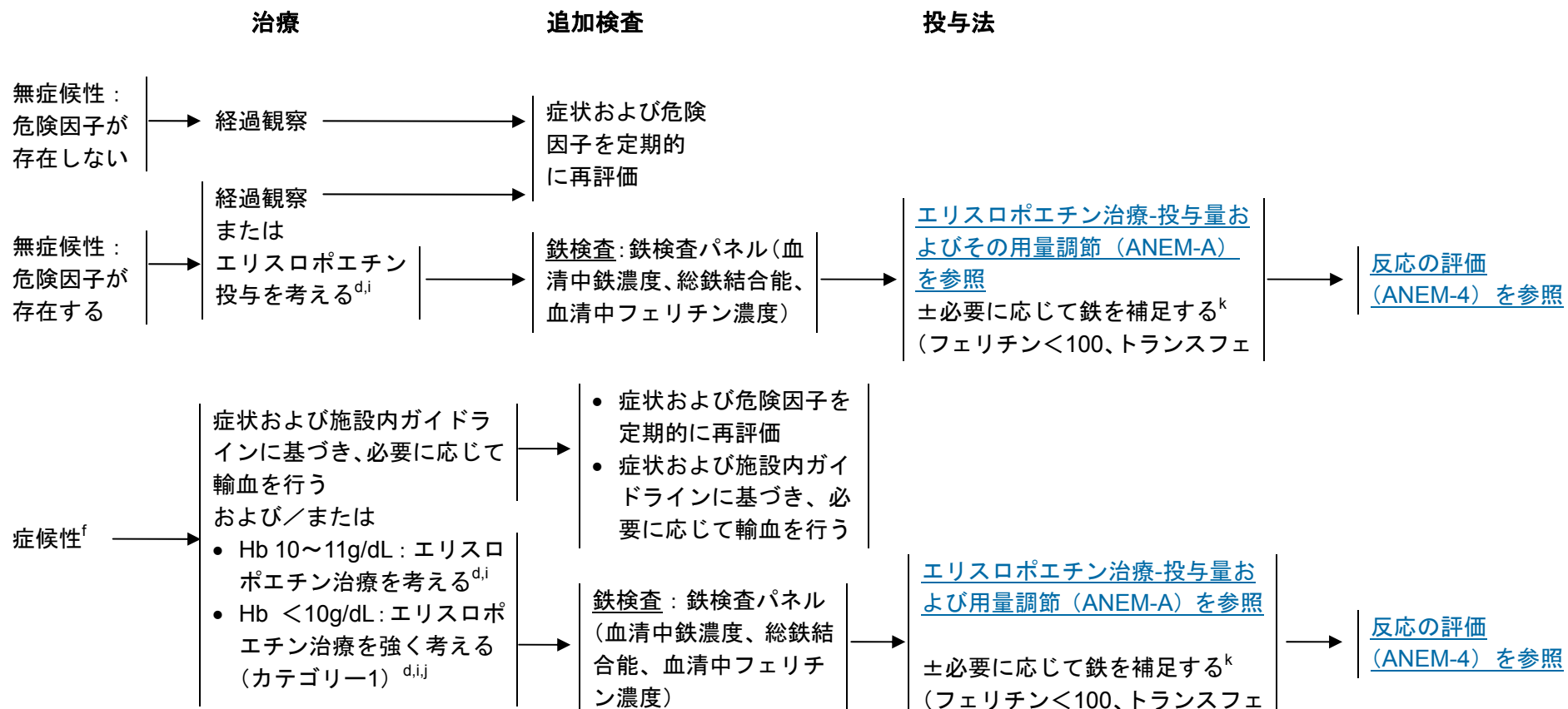
症状を伴う貧血リスクの評価



g [NCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインも参照。](#)

h 例えば、癌治療の機能評価 (Functional Assessment of Cancer Therapy;FACT) および簡易疲労一覧表 (Brief Fatigue Inventory;BFI) における倦怠感 (Functional Assessment of Cancer Therapy- Fatigue; FACT-F) および貧血 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia;FACT-An) サブスケールなど。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



d 赤血球生成促進剤（Erythropoiesis stimulating agent: ESA）の試験は、主に化学療法または放射線療法に伴う貧血という設定で施行されてきた。いくつかの小規模試験から、ESAが癌による貧血治療に有用であるということが示されているが、最近の試験（FDAの警告<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>およびANEM-A、3/4を参照）から、このような状況でESAを使用しても無効であったり、有害となる場合もあることが示されている。

g [NCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインを参照のこと。](#)

i [エリスロポエチン治療による有害作用（ANEM-A、3/4）を参照](#)

j Seidenfeld J, Piper M, Flamm C 他、癌治療に伴う貧血に対するエポエチン投与：比較臨床試験に対する系統的再検討およびメタ解析、J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1204-1214

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH 他、癌患者に対するエポエチンの使用：米国臨床腫瘍学会および米国血液学会のエビデンスに基づく臨床実践ガイドライン、J Clin Oncol 2002; 20(19): 4083-4107

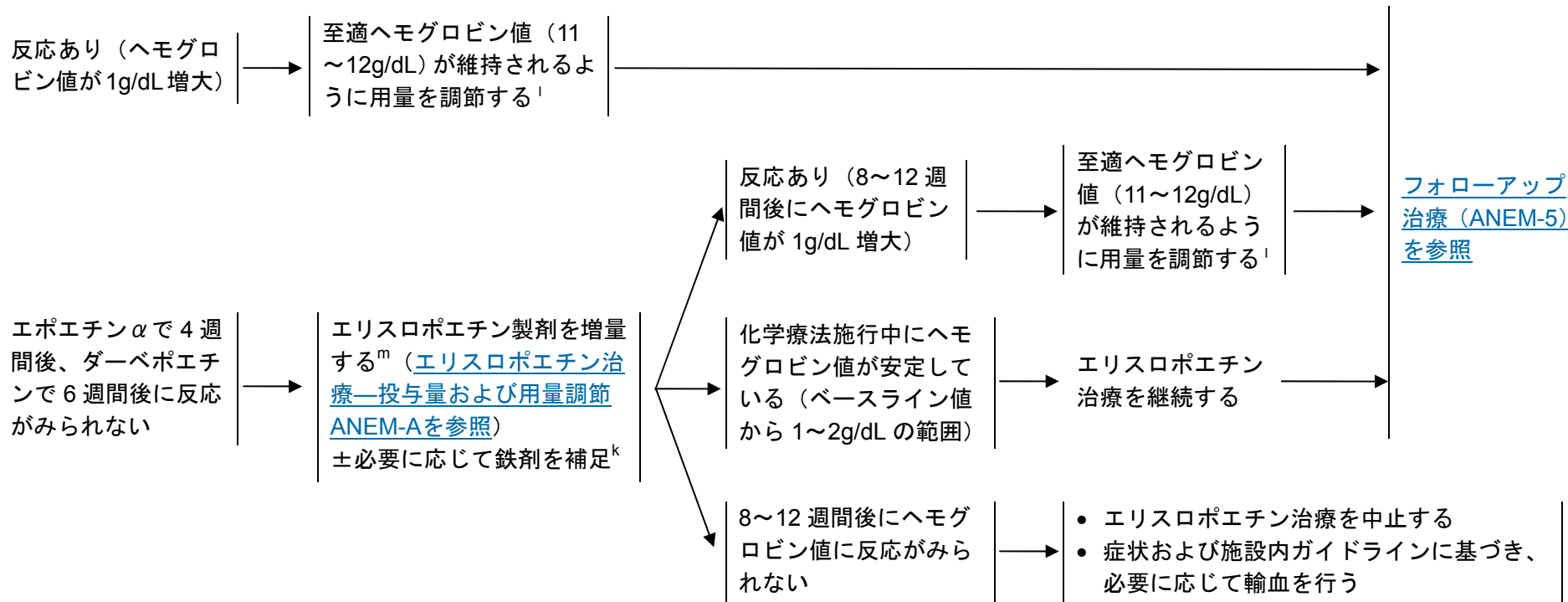
k 経口鉄剤は使用頻度が高いものの、静注鉄剤の方が有効性に優れるように思われ、現在も検討中である。（Auerbach M, Ballard H, Trout JR 他、化学療法に伴う貧血を有する癌患者において、鉄剤静注によって組換えヒトエリスロポエチンへの反応が最適化される—多施設共同オープン投与無作為化試験。J Clin Oncol 2004; 22(7): 1301-1307. Henry D、癌に伴う貧血における鉄剤静注の役割。Oncology(Williston Park)2006; 20(8 Suppl 6): 21-4) [非経口鉄剤（ANEM-B）を参照。](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

初回反応評価

次回反応評価



k 経口鉄剤は使用頻度が高いものの、静注鉄剤の方が有効性に優れるように思われ、現在も検討中である。(Auerbach M, Ballard H, Trout JR ら、化学療法に伴う貧血を有する癌患者において、鉄剤静注によって組換えヒトエリスロポエチンへの反応が最適化される—多施設共同オープン投与無作為化試験。J Clin Oncol 2004; 22(7): 1301-1307. Henry D, 癌に伴う貧血における鉄剤静注の役割。Oncology(Williston Park)2006; 20(8 Suppl 6): 21-4) [非経口鉄剤 \(ANEM-B\) を参照。](#)

l [エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A\) を参照。](#)

m 週3回、毎週または隔週投与スケジュールに限り適用される。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

フォローアップ治療

症状の反応

- ・ 来院の度に症状を再評価
- ・ ヘモグロビン値が低下している場合、鉄貯蔵を確認し、他の貧血特異的な原因が発生しているかどうかを調べる。

ヘモグロビン値が
11~12g/dL また
は初期値から
2g/dL 超の増加

症状に改善
がみられない

症状が改善

至適ヘモグロビン値を維持するため、エリスロポエチン治療を考えるⁿ

[NCCN癌に伴う倦怠感ガイドライン](#)
および
[NCCN苦痛の管理ガイドライン](#)を参照

用量を調節し、至適ヘモグロビン値（11~12g/dL）を維持する^l

[貧血目次に戻る](#)

^l [エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節（ANEM-A）](#)を参照。

ⁿ 今後輸血が必要になるであろうという場合などに適用される。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (1/4)^{1,2,3,4,5}

初回投与

無反応の場合の用量調節

反応がみられた場合の用量調節

添付文書に記載された投与スケジュール

エポエチン α 150 単位/kg を 週 3 回皮下注射 または	→	エポエチン α を 300 単位/kg に増量して、週 3 回皮下注射
エポエチン α 40,000 単位を 毎週皮下注射 または	→	エポエチン α を 60,000 単位に増量して、毎週皮下注射
ダーベポエチン 2.25 μ g/kg を 毎週皮下注射 または	→	ダーベポエチンを 4.5 μ g/kg に増量して、毎週皮下注射
ダーベポエチン 500 μ g を 3 週毎に皮下注射		

- ヘモグロビン値が 2 週間で 1 g/dL 超の増加を示す場合、25%の減量を行う。
- ヘモグロビン値が 12g/dL を超えた場合、投与を差し控える。前用量から 25%減量した時にヘモグロビン値が 12g/dL 未満に低下した場合、治療を最初からやり直す。

[エリスロポエチン治療による有害作用を参照 \(ANEM-A、3/4\)](#)

代替投与方法

ダーベポエチン 100 μ g の一定用量を毎週皮下注射 ⁶ または	→	ダーベポエチンを最大 150~200 μ g に増量して、一定用量を毎週皮下注射 ⁶
ダーベポエチン 200 μ g の一定用量を 2 週間毎に皮下注射 ⁷ または	→	ダーベポエチンを最大 300 μ g に増量して、一定用量を 2 週間毎に皮下注射 ⁷
ダーベポエチン 300 μ g の一定用量を 3 週間毎に皮下注射 ⁸ または	→	ダーベポエチンを最大 500 μ g に増量して、一定用量を 3 週間毎に皮下注射 ⁸
エポエチン α 80,000 単位を 2 週間毎に皮下注射 ⁹ または		
エポエチン α 120,000 単位を 3 週間毎に皮下注射 ¹⁰		

[脚注および参考文献を参照 \(ANEM-A、2/4\)](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (2/4)

脚注および参考文献

- 1 投与方法について対の比較を行ったが、薬剤間の優劣の確定には至らない。Schwartzberg LS、Yee LK、Senecal FMら。乳癌、肺癌または婦人科癌患者の化学療法誘発貧血に対する治療における2週間毎のダーベポエチン α と毎週のエポエチン α との無作為化比較。The Oncologist 2004; 9: 696-707。Waltzman RJ、Fesen M、Justice GRら。化学療法施行中の貧血を伴う癌患者におけるエポエチン α 40,000単位の毎週投与とダーベポエチン α 200 μ gの隔週投与の比較—比較試験の予備結果。J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (会議後版); 22(14S): 8153。
- 2 現在、初回負荷用量投与方法および回数のない投与スケジュールを検討する試験が実施されている。至適投与方法はまだ見つからない。
- 3 回数のない投与方法が検討されており、減量投与に代わるものと考えられる。
- 4 この表に示される用量および用法は、化学療法を受けている癌患者において検討されたものである。
- 5 経口鉄剤は使用頻度が高いものの、静注鉄剤の方が有効性に優れるように思われ、現在も検討中である。(Auerbach M、Ballard H、Trout JRら、化学療法に伴う貧血を有する癌患者において、組換えヒトエリスロポエチンへの反応が最適化される—多施設共同オープン投与無作為化試験。J Clin Oncol 2004; 22(7): 1301-1307。
- 6 Vansteenkiste J、Pirker R、Massuti Bら。化学療法施行中の肺癌患者におけるダーベポエチン α についての二重盲検プラセボ対照無作為化第III相試験。J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1221-1220。
- 7 Thames W、Yao B、Scheifele Aら。化学療法施行中の貧血患者におけるダーベポエチン α の薬物使用評価 (Drug Use Evaluation; DUE) から、200 μ g一定用量の隔週投与が裏付けられる。Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 546。[要旨 2196]
- 8 Canon JL、Vansteenkiste J、Bodoky Gら。化学療法誘発貧血に対する治療における3週間毎のダーベポエチン α についての無作為化二重盲検実薬対照試験。J Natl Cancer Inst 2006; 98: 273-284。
- 9 Henry DH、Gordan LN、Charu Vら。化学療法誘発貧血患者を対象に、エポエチン α の投与間隔延長 (80,000単位を隔週) 投与と毎週投与 (40,000単位を毎週) とを比較する無作為化オープン比較試験。Curr Med Res Opin 2006; Jul; 22(7): 1403-13。
- 10 Steensma DP、Molina R、Sloan JAら。貧血を伴う癌患者に対する2種類のエリスロポエチン投与スケジュールについての第III相試験。J Clin Oncol 2006; Mar 1; 24(7): 1079-89。

[非経口鉄剤 \(ANEM-B\) を参照。](#)

[エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A、1/4\) を参照](#)

[エリスロポエチン治療による有害作用 \(ANEM-A、3/4\) を参照](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (3/4)

エリスロポエチン治療による有害作用

高血圧／痙攣発作

- エリスロポエチン製剤投与開始に先立ち、全ての患者で血圧コントロールを行い、投与開始後は定期的に血圧をモニターしなければならない。
- エリスロポエチン製剤の投与を受けている慢性腎不全患者において、痙攣発作が報告されている。
- 高血圧および痙攣発作リスクを軽減するためヘモグロビン値をモニターする。(反応がみられた場合の用量調節を参照、ANEM-A、1/4)

血栓症

- 組換えヒトエリスロポエチンの早期試験から、目標ヘマトクリット値を高く(42±3%)設定することによる死亡率の上昇および血管事故(動脈および静脈)発生件数の増加が報告された。
- 血栓症の合併リスクを軽減するため、目標ヘモグロビン値は12g/dLとする。エリスロポエチンには、ヘモグロビン値と関係なく、血栓形成性があると考えられる。エリスロポエチン製剤の投与を受けている患者には、血栓症の徴候および症状がないか、疑ってかかること。
- 血栓症合併症に関する最新の解析で、エリスロポエチン製剤の使用に伴う血栓症リスクの増大が確認されている¹。同試験から、生存期間に関する増悪傾向が示された。

純赤血球無形成症 (Pure Red Cell Aplasia ; PRCA)

- 1998～2004年に、エリスロポエチン投与患者からPRCA症例が約200例報告された。これら症例の90%以上が、Eprex(米国以外で使用されているエポエチン α 製剤)使用によって生じたものであった。
- エリスロポエチン製剤に対する反応が認められなくなった患者では、PRCAの可能性を検討するべきであり、PRCAが存在する場合、全てのエリスロポエチン製剤を中止する²。

癌患者生存期間

- 2試験から、貧血補正のためエリスロポエチン製剤の投与を受けている癌患者における生存期間の短縮が報告されている^{3,4}。
- 化学療法施行中または癌手術を受ける貧血性癌患者を対象としたエポエチン β 試験9試験に対する最新メタ解析から、生存期間、腫瘍進行または血栓症死亡率に関して、エリスロポエチン投与による作用は認められなかった⁵。
- 臨床医にエリスロポエチン製剤の至適使用を可能にするデータを提供するため、癌患者の生存期間を測定することを目的として設計され、十分な検定力を備えた追加前向き臨床試験が進行中である。
- 癌患者を対象として新規に行われた4試験の解析から、ESA使用に伴い、重篤で生命の危険を伴う副作用や死亡の生じる可能性が高くなることが明らかになった。詳しい情報についてはFDAのwebsiteを参照されたい：<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>。新たな研究によって、現在のベネフィット／リスク比が変更されるまで、癌関連治療(放射線療法、化学療法)施行期間以外の患者にESA(ダーベポエチン、エポエチン α)を投与しないよう、医師に勧告すべきである。投与期間は、治療終了後6週間と規定する。

脚注および参考文献を参照 (ANEM-A、4/4)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 (4/4)

エリスロポエチン治療による有害作用

脚注および参考文献

- ¹ Bohlius J、Wilson J、Seidenfeld Jら。組換えヒトエリスロポエチンと癌患者—患者 9353 例に対する 57 試験の最新メタ解析、J Natl Cancer Inst 2006; 98(10): 708-714。
- ² Bennett CL、Cournoyer D、Carson KRら。純赤血球無形成症患者における遠隔期の成果および組換えエポエチン投与患者における抗エリスロポエチン抗体：RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) プロジェクトからの追跡レポート。Blood 2005; 106: 3343-3347。
- ³ Leyland-Jones B、BEST (Breast Cancer Erythropoietin Trial) 治験責任医師らと試験班。乳癌に対するエリスロポエチン治験の予測しなかった中止。Lancet Oncol 2003; 4(8): 459-460
- ⁴ Henke M、Laszig R、Rube Cら。放射線治療中の貧血性頭頸部癌患者に対するエリスロポエチン投与：無作為化二重盲検プラセボ対照試験。Lancet 2003; 362: 1255-1260。
- ⁵ Aapro M、Coiffier B、Dunst Jら。貧血性癌患者におけるエポエチンβ投与による短期腫瘍進行および生存期間の変化。メタ解析。Br J Cancer 2006; 95(11): 1467-1473。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

非経口鉄剤^{1,2}

- 非経口鉄剤
 - ▶ 鉄デキストラン
 - ▶ グルコン酸第2鉄
 - ▶ 鉄スクロース
- これらの製剤は、経口鉄剤投与に不耐用または反応しない患者における鉄欠乏症を治療し、慢性腎不全患者やエリスロポエチン投与中の癌患者でみられるような機能的鉄欠乏症を治療する上で有用である。
- 鉄デキストランについては試験投与が必要であり、鉄デキストランに過敏、または他の薬物アレルギーを有する患者で、グルコン酸第2鉄または鉄スクロースの投与を受ける患者にも試験投与が強く奨められる。
- これらの薬物投与を受けている患者には、有害事象を最小限に留めるため、ジフェンヒドラミンおよびアセトアミノフェンの前投与も行う。

1 Silverstein SB、Rodgers GM。非経口鉄剤治療選択肢。Am J Hematol 2004; 76(1): 74-78。

2 Henry D。癌に伴う貧血における静注鉄剤の役割。Oncology (Williston Park) 2006; 20(8 Suppl 6): 21-4。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

原稿

NCCNのコンセンサスカテゴリ

カテゴリ1：高いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリ2A：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリ2B：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で、NCCN内のコンセンサスが統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

カテゴリ3：推奨が適切であるという点で、NCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、推奨は全てカテゴリ2Aである。

概要

貧血は疾病の徴候であると考えられ、その原因は多数存在する 경우가多い。このアルゴリズムは、癌および治療に伴う貧血の多様な病因を認識しているが、中でも化学療法の骨髄抑制作用によって引き起こされる貧血および慢性疾患に伴う貧血の治療に取り組んでいる。これによって、化学療法施行中の癌患者にエリスロポエチン製剤を使用する場合のガイドラインが得られる。

1980年までは、血液貯蔵技術の改善により輸血が豊富に行われ、多数の患者が10g/dL程度の高い閾値で輸血を受けていた。1980年代に輸血による感染リスクおよび供給に制限があることが認識された。その結果、

嚴重な輸血ガイドラインが作成され、「生理的」合併症を予防するという目的で輸血閾値が7~8g/dLに下げられた。エリスロポエチン製剤は2種類、つまりエポエチン α とダーベポエチン（ひとまとめにして、赤血球生成促進剤〔erythropoiesis stimulating agent〕すなわちESAとして知られている）が現在利用でき、輸血に替わる手段となった。加えて、新しい癌治療薬が開発されたことから、多くの場合に悪性疾患の管理が慢性疾患の管理の方にシフトした。その結果、QOLへの関心が高まり、QOLを評価するための有効な方法が考案された。貧血によって倦怠感が出現し、それによってQOLが低下すると考えられる。「臨床的に重大な貧血」の伝統的定義が再考されており、以前に比べてグレードの低い貧血でも重要であるという考えから臨床試験において全てのグレードの貧血が完全に記録されるようになった。

癌および治療に伴う貧血の定義および発現頻度

国立癌研究所（National Cancer Institute；NCI）はヘモグロビン正常値を、女性の場合12~16g/dL、男性の場合14~18g/dLと考えている。「軽度貧血」の定義にわずかな違いはあるものの、世界保健機関（World Health Organization；WHO）およびNCIは共に尺度を用いてヘモグロビン値を特徴付けた¹。

貧血毒性尺度（ヘモグロビン値はg/dL単位で示す）

グレード	（重症度）	NCI尺度	WHO尺度
0	（なし）	正常限界値*	> 11
1	（軽度）	10~正常値	9.5-10
2	（中等度）	8-10	8-9.4
3	（重度）	6.5-7.9	6.5-7.9
4	（生命の危険を伴う）	< 6.5	< 6.5

* 男性の場合14~18g/dL、女性の場合12~16g/dL。

原資料：Groopman JL, Itri LM. 成人における化学療法誘発貧血：発現頻度および治療。JNCI 91: 1616-1634, 1999. オックスフォード大学出版の許可を得て改変。

ヘモグロビン値<12g/dLという定義を用いて後ろ向きに再検討したところ、大腸癌、肺癌および子宮頸癌のため放射線療法を受けている患者のそれぞれ67%、63%および82%が、治療終了までに貧血を生じていることが分かった²。全てのグレードを考慮に入れると貧血の発現頻度は、化学療法施行中の患者でも高い。

化学療法施行中の患者における貧血発現頻度

レジメン	腫瘍の種類	グレード1 または2 (%)*	グレード3 または4 (%)*
CAF	乳癌 (n=165)	55	11
トポテカン	卵巣癌 (n=111)	68	32
CHOP	非ホジキンリンパ腫 (n=212)	49	17-79
パクリタキセル/ カルボプラチン	非小細胞肺癌 (n=81)	10-59	5-34

* WHO または NCI 尺度

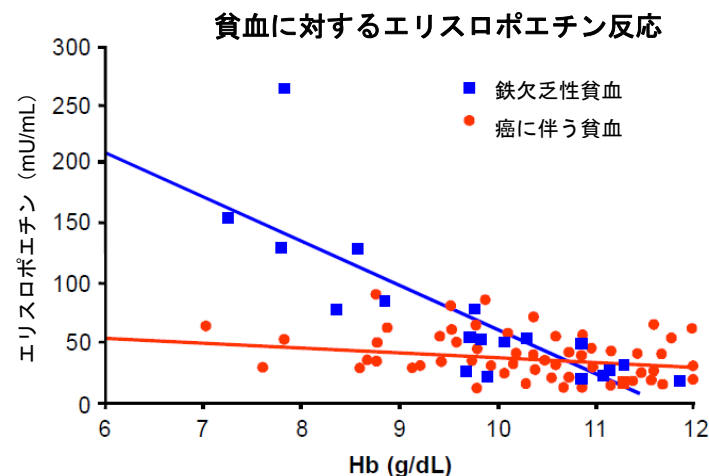
原資料: Groopman JL, Itri LM. 成人における化学療法誘発貧血: 発現頻度および治療。JNCI 91: 1616-1634, 1999. オックスフォード大学出版の許可を得て改変。

癌および治療に伴う貧血: 原因

癌および治療に伴う貧血の原因は多岐にわたり、患者を評価するにあたり、更に問題を複雑化している。原因として、出血、溶血、骨髄浸潤、腎機能不全、栄養失調、および慢性疾患に伴う貧血などが考えられ、これらが組み合わさっている場合もある。加えて、化学療法による骨髄抑制作用も考慮しなければならない。

慢性疾患に伴う貧血 (Anemia of Chronic Disease ; ACD) の寄与が過小評価されてきた。このタイプの貧血は、赤血球生成を直接抑制し、エリスロポエチン産生も抑制する炎症性サイトカインによって媒介される³。ACD患者の血清中鉄濃度は低いが、骨髄には十分な鉄があり、鉄の欠乏というよりは利用における欠陥であることが示唆される。これは、「機能的鉄欠乏症」と呼ばれてきた。癌患者では、炎症のため、時に血清中フェリチン濃度が上昇することがあり、必ずしも鉄貯蔵を反映するとは限ら

ないと考えられる。血清中の鉄パラメータ測定には限界があるものの、機能的鉄欠乏症の特徴的所見として血清中フェリチン濃度が100ng/mL未満あるいはトランスフェリン飽和 (Transferrin Saturation ; TSAT) 度が20%未満となることが多い³。ACD患者においてエリスロポエチンに対する反応が鈍いことは、Millerらによって報告された癌に伴う貧血患者と鉄欠乏症患者とのエリスロポエチン濃度比較によって明らかにされている⁴。



Miller et al. *N Engl J Med.* 1990;322:1689-1692.

原資料: Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S らの「癌に伴う貧血患者におけるエリスロポエチンに対する反応の低下」
NEJM 322: 1689-92, 1990. 著作権、1990年マサチューセッツ医学会。無断複写・複製・転載を禁ず。

ヘモグロビン目標値を定める

ヘモグロビン値が12g/dL未満に下がると、ヒト恒常性メカニズムによってエリスロポエチン産生が亢進することから、Finchらの総説にもあるように⁵、ヘモグロビン正常値を維持することの重要性が示唆される。最大のQOL向上が得られるヘモグロビン値を求めて、貧血およびQOLデータの解析を行う時にヘモグロビン閾値が12g/dLであることも重要だと思われることに関心が持たれる。

治療開始における目標ヘモグロビン値の決定および継続治療における目標値決定に際して、介入の評価項目を規定することが最も重要である。軽度ないし中等度の貧血に対する介入の目標は、輸血防止（約10g/dLと低めの設定値の場合や、有用性を裏付けるための広範な無作為化データ）からQOLの最適化（ヘモグロビン正常値を評価項目とする場合や、有用性が示唆されるが、あまり決定的ではない無作為化データを示す多数の患者）と幅広く見ることができる。

QOLデータから、ヘモグロビン値が11~12g/dLの範囲に入ることによって、最適の改善が得られることが裏付けられている⁶。患者機能の改善が目標であれば、大規模地域密着型試験の大部分で採用された選択基準、エリスロポエチンがヘモグロビン値を改善する時間のずれ、治療中にできるだけ長くヘモグロビン値を11~12g/dLに維持したいという希望に基づき、委員会は介入を考える値として11g/dLを選択している。

QOLの評価

癌患者におけるQOLを低下させるひとつの要素として貧血と倦怠感との関連が示唆されてきた。貧血に関連したQOLを評価するため、臨床試験では様々なツールが利用されており、例えば、LASA (linear analog scale assessment : 直線アナログスケール測定)、FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy – anemia subscale : 癌治療の機能的評価 – 貧血サブスケール) およびSF-36 (Short Form : ショートフォーム36) などが挙げられる。LASAは、活動力レベル、日常的活動遂行能力およ

び全般QOLを測定する自己報告型の100mmのものさしである。FACT-Anは55項目からなる癌特有の質問票で、貧血サブスケール (Anemia Subscale ;An) が付属し、これには特に倦怠感に関係した質問が含まれている。SF-36は11項目からなる尺度で、QOLの精神のおよび身体的要素を測定するが、癌に特異的なものではない。アンカーに基づく方法と分布に基づく方法 (QOLの点数変化と臨床的指標、つまりヘモグロビン値、一般状態および治療に対する反応とを関連づける) を用いると、倦怠感サブスケールで3.0、FACTスケールで4.0の最小変化が、控えめな「最小」推定値として評価されてきた。患者報告によらないアンカーではなく、主観的な包括的推定値を用いた場合、FACTツールにおける臨床的に意味のある最小の変化として5.5が提唱されてきた⁷。このような数値は、これらの差異を検出するために必要なサンプルサイズの決定に関して、今後の臨床試験を計画し、臨床的に意味のあるQOL変化を規定する上でも有用だと思われる。

化学療法誘発貧血の治療

輸血頻度に及ぼす影響

Littlewoodらの無作為化プラセボ対照試験から、化学療法施行中の貧血患者において、エポエチンαによって輸血の必要性が軽減されることが示された⁸。固形癌または非骨髄性血液癌で、ヘモグロビン値が10.5g/dL以下の患者、あるいは10.5g/dLを超えるが12.0g/dL以下で、それまでの化学療法開始以降のヘモグロビン値低下が1.5g/dL以下であった患者375例を、2:1の比率でエポエチンα 150~300IU/kg 群 (251例) またはプラセボ群 (124例) に無作為割り付けし、12~24週間にわたり週3回投与した。エポエチンα群における輸血の必要性がプラセボ群と比較して統計的に有意に減少し (それぞれ24.7%対39.5%、 $P=0.0057$)、ヘモグロビン値が上昇した (それぞれ2.2g/dL対0.5g/dL、 $P<0.001$)⁸。

エポエチンαによって輸血の必要性が抑制されるかどうかは、Seidenfeldら⁹によって報告され、BCBS TEC (Blue Cross and Blue Shield Technology Evaluation Center) の賛助を得て行われた比較対照臨床試験の系統的再検討およびメタ解析における評価項目の一つであった。本試

験では、Littlewoodらによる無作為化試験の公表に先立ち、文献が要約された。22試験が解析対象となり、中でも二重盲検無作為化比較対照試験が最も重要視された。変量効果メタ解析モデルを使用して、結果データを合わせた。ベースラインにおける平均ヘモグロビン値が10g/dL以下の患者(1080例)では、エポエチン α によって輸血を受ける患者比率が9%~45%低下し、ヘモグロビン値が10g/dL超、12g/dL以下の患者(431例)では7%~47%低下し、ベースラインにおけるヘモグロビン値が12g/dL超の患者(308例)では7%~39%低下した。対照と比較して、エポエチン α 投与患者が輸血を受ける複合オッズ比は、質の高い試験において0.45(95% CI: 0.33~0.62)、質の低い試験において0.14(95% CI: 0.06~0.31)であった。輸血抑制範囲は、ベースラインにおけるヘモグロビン値のいずれによらず、ほぼ同じだと思われる。ベースラインのヘモグロビン値を10g/dL未満に限った質の高い試験では、この群に対するメタ解析を行なうのに十分な患者数が得られなかった。このメタ解析によって到達した一般的コンセンサスは、エポエチン α によって化学療法中の患者が輸血を受ける可能性が減少するということであった。輸血抑制に関して有用性があるのは、エリスロポエチン開始時のヘモグロビン値が10g/dL程度の場合か、それ以上の場合かということについては、現有する証拠からは明らかにならなかった⁹。

ダーベポエチン α が用いられ、同様の評価項目が設定された臨床試験によっても、癌患者への適用が承認されることとなった。ダーベポエチン α の重要な第III相二重盲検プラセボ対照無作為化試験に患者320例が登録され、ダーベポエチン α 2.25 μ g/kg/週またはプラセボが投与された¹⁰。ダーベポエチン α 投与例では、輸血を必要とする回数がプラセボ投与例より少なかった(27%対52%、平均差25%、95% CI: 14%~36%、 $P < 0.001$)。「造血反応」とは、ヘモグロビン値が2g/dl上昇することまたはヘモグロビン値が12g/dlに到達することと規定した。造血反応は、治療例の方が優れていた(66%対24%、平均差=42%、95% CI: 31%~53%、 $P < 0.001$)¹⁰。

QOLに及ぼす影響

先に引用したLittlefieldらによるエポエチンの無作為化試験では、QOLが検討されている⁸。この試験において、エポエチン α 投与群におけるLASA(エネルギー、 $P < 0.001$ 、日常的活動、 $P < 0.01$ 、全般QOL、 $P < 0.01$)およびFACT-An($P < 0.001$)を用いたQOLスコアは、スコアが増悪したプラセボ群と比較して全般的に向上した。同程度の改善がSF-36スケールでも観察されたが、統計的有意なレベルには僅かに達しなかった。FACT-貧血における標的サブスケール上の点数変化が示す臨床的有意性または「意義」を評価する試験から、観察された差が臨床的意味のあるものだということが示唆される。

貧血と倦怠感との関連を裏付ける残りのデータは非無作為化試験に由来し、そのうち3つは地域密着型オープン投与試験で、この3試験で患者約7,000例分の解析ができる¹¹⁻¹³。このうち2試験で、エポエチン α 10,000単位が週3回投与され^{11,12}、3つ目の試験では¹³、40,000単位が週1回皮下投与が評価された。これらの試験結果は、ヘモグロビン値の改善、輸血抑制、QOL改善に関してほぼ同じだと思われる。3試験のそれぞれにおいて、ヘモグロビン値はベースラインと比較して統計的有意に改善され、輸血の必要性は統計的有意に抑制された。QOLを測定するための患者報告式調査ツール、例えばFACT-An(あるいは後の2試験のみにおける貧血サブスケール)などにおいて、ヘモグロビン値の改善と関連して、統計的有意なQOLの改善が認められた。1試験から、化学療法に対する反応と関係なく、ヘモグロビン値の変化と全般QOLの変化とが相互関係することが前向きに証明された¹²。相互関係は、完全寛解例($r=0.242$ 、 $P < 0.001$)、部分寛解例($r=0.275$ 、 $P < 0.001$)または病期安定例($r=0.253$ 、 $P < 0.001$)において観察されたが、病期進行例においては認められなかった($r=0.084$ 、 $P=0.072$)¹²。ダーベポエチンとQOLに関して、Vansteenkisteら¹⁰による肺癌患者320例を対象とし、ダーベポエチン α の毎週投与を用いた無作為化プラセボ対照試験では、癌治療の機能評価-倦怠感スケール(FACT-F)が用いられた。ダーベポエチン α 群患者の56%(95% CI: 47%~65%)およびプラセボ群患者の44%(95% CI: 35%~52%)でFACT-Fスコアに改善が認められた($P=0.052$)¹⁰。スコアが25%以上改善した患者は、プラセボ群の19%(95% CI: 12%~26%)に対して投

与群では32% (95% CI: 23%~40%)であった (平均差=13%、95% CI: 2%~23%、P=0.019)¹⁰。

Seidenfeldらから報告されたBCBS TEC試験では、エポエチン α がQOLに及ぼす作用を検討することを目的としたメタ解析を実施するだけの十分な無作為化された証拠が検出されなかった⁹。Littlewoodらの無作為化試験⁸が最終公表される前に、試験への組み入れに適した臨床試験のスクリーニングが行われた。加えて、ダーベポエチン α を用いた無作為化試験からも、エリスロポエチン使用によるQOL改善が裏付けられている¹⁰。

系統的再検討からも、エリスロポエチンまたはダーベポエチンがQOL改善と関連することが報告されている。例えば、2006年の比較試験に対するCochraneの再検討において、Bohliusらは癌に伴う貧血にダーベポエチンまたはエポエチンを投与した患者9,353例を登録した57試験について再検討を行った¹⁴。著者は、いずれの薬物によってもQOLが改善されたことを示唆する証拠が認められたことを報告した。もうひとつの2006年再検討では、比較試験と前向き非比較試験が対象となった¹⁵。患者21,378例を含む合計40試験が解析された。ダーベポエチンまたはエポエチンのいずれかの投与を受けている患者において、QOLが有意に改善したことが著者らにより報告された。特に、癌治療の機能的評価—倦怠感スコアを投与患者と対照で比較したとき、平均差が0.23 (95% CI、0.10~0.36、P=0.001)であった。

Crawfordらが報告した試験では、2つの地域密着型研究に参加したエポエチン α 投与患者4,382例分のデータに増加分析法を適用して、LASAおよびFACTスコアによるQOL最大増大に関連するヘモグロビン値域が求められた⁶。QOLの改善は、ヘモグロビン値8.0~14.0g/dLにおいて認められた。1g/dLのヘモグロビン値増大によって最大のQOL改善が生じたのは、ヘモグロビン値が11.0g/dLから12.0g/dLに増大したときであった⁶。

機能的観点から、症候性の軽度貧血患者 (10~11g/dL) に対する投与を

考えるためのアルゴリズムでは、無作為化試験からの情報が欠けていることを認識した上での現有データに対する委員会による概説に基づいた推奨が行われている。治療群に対するアルゴリズム推奨は、「エリスロポエチンを考慮する」と定められている。ヘモグロビン値が10g/dL以下で、機能的症状を有する患者では、さらにメタ解析における輸血軽減の利益を裏付けるデータによる後ろ盾もあり、この群に対する推奨は「エリスロポエチンを強く考える」と定められている (カテゴリー1)^{9,16}。

投与スケジュール

エポエチン α の臨床試験で最も多く検討された用量およびスケジュールは、150 IU/kgの週3回または10,000単位の週3回皮下投与であった。一般的に、4週間で1g/dL以上の反応が得られなかった場合 (「無効例」と呼ぶ)、300 IU/kgまたは20,000 Uの週3回投与に増量した。増量してさらに4週間の投与を行った後、鉄剤を補足投与しても反応が認められない患者には、投与を中止した⁸。Gabriloveらの試験では、40,000Uの週1回皮下投与を行い、同様のヘモグロビン増加、輸血抑制およびQOLスコア増大が認められた。無効例には、増量して60,000Uの週1回皮下投与を行い、十分な鉄剤補足を行っても反応がみられない場合、同様に8週間で投与を中止した¹³。週3回投与について検討したデータは大量にあり、週1回投与を検討した公表済み試験は現在のところGabriloveらの試験だけであることは認めるが、現有データから週1回または週3回の投与スケジュールはいずれも有効であることが示唆される。週1回の投与スケジュールの方が患者にとって好都合で、臨床現場でよく使用される。エポエチン α の他の用量範囲およびスケジュールについては検討中である。ダーベポエチン α の初期試験では、開始用量の2.25 μ g/kgが週1回皮下投与され、6週間後のヘモグロビン値増大が1.0g/dL未満の場合、最大4.5 μ g/kgの週1回投与に増量された。

エポエチンを増量し、投与間隔を長くして投与することに関心が持たれている。例えば、添付文書からエポエチンは40,000単位を週1回投与できることが示されるが、維持用量として80,000単位を2週間毎または120,000単位を3週間毎に投与することも代替レジメンとして受け入

れられると考えられる。患者 365 例を対象とした 1 試験において、最初にエポエチン 40,000 単位が週 1 回で 3 回投与され、その後の維持療法として、無作為に、そのままの 40,000 単位の毎週投与または 120,000 単位の 3 週間毎投与が行われた¹⁷。2 群間で輸血比率に差はみられなかったが、ヘモグロビン値の上昇は週 1 回の維持投与を受けている患者の方で大きかった。ヘモグロビンのベースライン値が 11g/dL 以下の患者 310 例を毎週投与または隔週投与に無作為化した試験において、エポエチン 80,000 単位の隔週投与も検討された¹⁸。ヘモグロビン値および輸血率の変化平均に 2 群間で差は認められなかった。著者は、エポエチンの投与間隔を長くした投与（80,000 単位を 2 週間毎）と毎週投与（40,000 単位を毎週）とを比較し、化学療法誘発貧血に対する安全性と有効性は同等であると結論した。隔週投与は臨床現場でよく使用されている。最後に、Pattonらは、エポエチン α 60,000 単位を毎週、8 週間投与した後、維持療法として 120,000 単位を 3 週間毎に投与するというスケジュールを検討している¹⁹。この投与スケジュールを続行すべきか否かを判断するには、長期のフォローアップが必要になると思われる。

ダーベポエチンの推奨用量は、最初 2.25 μ g/kgの毎週投与であったが、一定用量で行なうかまたは高用量で頻度を減して投与することに関心が持たれている。肺癌でヘモグロビン値が 11g/dl 以下の患者 320 例を対象とした第III相試験において、ダーベポエチン 100 μ g/週の一定用量投与が検討された²⁰。このプラセボ対照試験では、ダーベポエチン投与患者の方で、輸血必要回数が減少し、造血反応が向上し、FACT-疲労スコアの改善度が優っていた。

2つの小規模試験で、週 1 回から週 2 回への投与間隔延長が検討された。Glaspyらは、ダーベポエチン 3.0、5.0、7.0 または 9.0 μ g/kgの隔週投与あるいはエポエチン α 40,000 単位の毎週投与を受けている患者 128 例を対象とした第I/II相試験を報告した¹¹。本試験でのダーベポエチン隔週投与における臨床的有効用量は 3.0 および 5.0 μ g/kgで、造血反応率（2g/dl 以上の増大または 12g/dlに到達）はそれぞれ 66%および 84%であった。ダーベポエチン α の隔週投与を用いて反応が観察されたと結論された。

これらの反応は、エポエチン α を毎週または週 3 回のスケジュールで投与したときにみられた反応とほぼ同じであると思われた²¹。

Thamesらはカルテを見直し、ヘモグロビン値が 11g/dL以下またはヘマトクリットが 33%未満で、エポエチンからダーベポエチン 200 μ gの一定用量隔週投与に切り替えた患者、または赤血球産生剤の投与を受けたことがなく、ダーベポエチン 200 μ gの一定用量隔週投与を受けている患者におけるダーベポエチン使用状況を調べた²²。用量および投与スケジュールは、ヘモグロビン値に基づき、4 週間後に調整することができた。ダーベポエチン α 投与中、患者 296 例のうち77%が、200 μ gの隔週投与あるいはそれ以下を必要とした。投与開始 4 週間後における変化平均は、投与を受けたことがない患者と切り替えた患者とで差がなかったことから、EPOによる治療歴のある患者もダーベポエチン α への切り換えが有益であることが示された。

500 μ gの一定用量を 3 週間毎に投与するスケジュールによって、多数の化学療法剤との同時投与が可能になり、患者にとっては好都合である。Bocciaらは多施設共同 16 週間オープン投与試験を行い、多サイクルの化学療法を受けている患者 1493 例にダーベポエチン 500 μ gの 3 週間毎投与を行い、ヘモグロビンベースライン値が 10g/dlを超えるか、または満たないかによって分けられた結果を報告した²³。ヘモグロビンベースライン値が高い患者では、低い患者より反応が速やかであったが、ヘモグロビン値が目標範囲を維持した患者の比率は両群でほぼ同じであった（73%対 71%）。ダーベポエチン α の 3 週間毎投与は忍容性に優れ、化学療法誘発貧血の治療に有効であると結論した。Canonらは、ヘモグロビン値が 11g/dl以下の患者 705 例を登録した非劣性試験において、2 週間毎投与と 3 週間毎投与を比較する無作為化試験を行い、同様の結論に達した。ヘモグロビン値が目標値（11g/dl以上）に達した患者の比率は、2 治療群でほぼ同じであった²⁴。ダーベポエチンの 3 週間毎投与は、現在、FDAがラベル表示している。

エポエチンおよびダーベポエチンの推奨投与スケジュールをANEM-Aに

要約し、ここに反応に応じて投与量を増減するためのガイドラインも示す。例えば、ヘモグロビン値が12g/dlを超えたところで投与を差し控え、ヘモグロビン値が12g/dlを下回ったところで25%減量して投与を再開する。目標値を11~12g/dlに設定することは、ヘモグロビン値が12g/dlを超えると死亡率が上昇するということにも基づいている。この死亡率の増大は、癌に伴う貧血患者にESAを投与した4試験の予備結果で認められた。これらの試験結果によって、FDAはESAの処方情報を改訂することになった。このことについては、癌に伴う貧血の治療のセクションで詳述するが、改訂後のラベル表示には以下の癌患者に対する勧告が含まれている²⁵。

- ヘモグロビン濃度を徐々に上げて、輸血の必要性を回避するための 実現可能な最小用量を用いる。
- 用量変更に応じたヘモグロビン値が安定していることを確認のため用量調節後2~6週間はヘモグロビン値を週2回測定する。
- ヘモグロビンが12g/dlを超えて増加、あるいは2週間で1g/dlを超える増加を示す場合、ESAの投与を差し控える。

比較試験

一部の無作為化試験において、ダーベポエチンとエポエチン α の一対一の比較が行われている。非劣性試験では、ヘモグロビン値11g/dl以下の患者1,220例に対して、無作為にダーベポエチンの隔週投与またはエポエチンの毎週投与が行われた²⁶。輸血の必要性という主要な結果に有意差は認められなかった。それ以外の結果変数、例えばヘモグロビン、QOLおよび安全性評価項目などに、2群間で差はみられなかった。著者は、2剤の有効性はほぼ同じであるが、ダーベポエチンの方が投与頻度が低い。そのため、患者、介護人および医療従事者にとって有益だと考えられると結論した。Schwartzbergらは、それぞれ乳癌、婦人科癌または肺癌の化学療法誘発貧血患者合計312例を対象とした同一試験を3つ行い、ダーベポエチンの毎週投与とエポエチンの週2回投与を比較した²⁷。一般に、ヘモグロビンおよび輸血に関する結果に、投与群間差は認められなかった。Waltzmanらは、エポエチンとダーベポエチンを比較する無作為化試

験に参加したヘモグロビン値11g/dl以下の固形腫瘍患者123例についての予備結果から得られたデータを提示した²⁸。評価項目は、4週間後にヘモグロビンが1g/dl以上増加した患者の比率、ヘモグロビンの経時変化および患者全員に対する輸血率などであった。いずれの時点においても、ヘモグロビン値の増大はエポエチンの方で大きかったが、輸血頻度に2群間で差は認められなかった。

Mirtchingらから報告された3つの臨床試験に対するプール解析では、ダーベポエチン α 3.0 μ g/kgの隔週投与を受けた患者260例およびエポエチン α の週3回または週1回投与を受けた患者115例の再検討が行われた。造血反応が認められた患者数に2群間で差はみられず、ダーベポエチン α で71% (95% CI: 65~78%)、エポエチン α で71% (95% CI: 61~81%)であった²⁹。

Rossらは、化学療法誘発貧血患者におけるエポエチンおよびダーベポエチンの文献について系統的な再検討を行った¹⁵。患者21,378例に対する合計40試験が見直された。著者は、これら薬剤間に、臨床的に問題となる輸血頻度の差は認められないと報告した。

癌に伴う貧血の治療

ここまでは、化学療法誘発貧血の治療に焦点を当ててきた。しかし、癌患者は、様々な原因により貧血を生じていると考えられる。例えば、出血、溶血、骨髄浸潤、栄養失調などの原因が考えられ、これらは基礎疾患が治療されることによって補正できると考えられる。しかし、他の原因を除外した後に、慢性疾患による貧血が診断される場合があり、この適応症に対するエリスロポエチンの役割に関心が持たれている。明らかに様々な原因が個々の患者に混在はするものの、この適応症について検討するひとつの方法は、治療を受けていない癌患者においてエリスロポエチン製剤の検討を行うというものである。最近、化学療法を受けていない患者に対する赤血球生成促進剤 (Erythropoiesis stimulating agent: ESA) の使用について検討した4試験のデータが入手された。例えば、FDAによって要約されたように²⁵、ヘモグロビン値が11g/dl以下の患者

989例においてダーベポエチンを検討した1試験では、プラセボまたはダーベポエチンが合計16週間にわたり無作為投与され、さらに16週間の延長試験が行われた。治療群における目標ヘモグロビン値は12g/dl、主な検討項目は輸血頻度であった。最初の16週間試験についての最終データが入手されている。輸血頻度に、2群間で統計的有意差は認められず、プラセボ群で24%、ダーベポエチン群で18%であった。しかし、死亡の報告は、対照群(20%、94/470)よりもダーベポエチン群(26%、136/515)の方で多かった。次のプラセボ対照試験では、非小細胞肺癌の貧血患者において、エポエチン使用によってQOLが改善されるか否かが検討された。試験の目標登録患者数は300例であったが、データモニタリングで、エポエチン投与による死亡率上昇が明らかになったため、70例が登録されたところで試験は終了した。これらの試験の完全な原稿は入手されず、明白な説明はできないが、これらの所見からFDAは2007年1月に、医療従事者に対して死亡率の明白な増大を警告する「医師宛」の書簡を発行することになった。加えて、FDAはアラネस्प、エポジェンおよびプロクリットについて以下の黒枠警告を追加するよう、処方情報を変更した²⁵。

- ヘモグロビン値を輸血要求が回避される程度の最低レベルまで徐々に上昇させる最小用量の[ESA]を使用することにより、重篤な心血管ならびに動・静脈血栓塞栓イベントを回避する。
- [ESA]により、12g/dlを超える目標ヘモグロビン値に到達すると、死亡および重篤な心血管イベントリスクが増大する。
- 癌患者において、ESAを使用して12g/dl以上の目標ヘモグロビン値を達成すると、
 - 放射線治療を受けている進行頭頸部癌患者において、腫瘍進行までの時間が短縮される。
 - 化学療法を受けている転移性乳癌患者において、全般生存期間が短縮され、病期進行による死亡が増える。
 - 化学療法や放射線治療を受けていない活動性悪性疾患患者において、死亡リスクが増大する。本患者母集団に、ESAは適用されない。

- 同種赤血球輸血を抑制する目的でエポエチンαを術前投与した患者において、深部静脈血栓症の発現頻度が増大した。アラネस्पは、この適応症では承認されていない。

メタ解析で、ESA投与が生存期間の面で有利か不利かは示されなかった。化学療法を受けていない貧血癌患者におけるESAの使用について、医師は、リスクと利益を慎重に考えるべきで、患者ともこの件について話し合うべきである。NCCNガイドラインでは、新しい証拠によって、現在のリスク・ベネフィット推定値が変更されるまで、医師には癌関連治療施行期間以外にESAを投与しないように勧告すべきである。化学療法関連貧血と癌に伴う化学療法(cancer-related chemotherapy)とは区別し難いが、NCCNパネリストは、投与期間を化学療法または放射線療法終了後6週間と規定することで合意に達した。

貧血：治療成績に及ぼす影響

貧血の補正が治療成績に及ぼす影響は、研究者にとって関心分野である。例えば、貧血によって腫瘍の中に低酸素領域が生じ、そのため放射線治療や酸素依存的な化学療法剤に対する感受性が低下するということが考えられる。貧血の補正によって、標準的癌治療に対する腫瘍の感受性が増大し、患者の転帰が向上する可能性がある³⁰⁻³²。貧血補正およびエリスロポエチン使用が、各種治療法による癌治療成績に影響を及ぼすか否かという問題は、大規模で、十分に層別化され、十分な検出力を備えた前向き試験でしか解決されない。放射線治療、化学療法またはその併用療法を受けている患者に対して、それぞれ個別の試験を実施する必要があると考えられる。そのような前向きデータが得られていない状態では、現在のところ、この分野における推奨はできない。委員会は、化学療法を受けている患者におけるエリスロポエチン使用に関するこれらのガイドラインにおいて、エビデンスに基づくコンセンサス勧告は、次の2つのエンドポイントにしか行っていない—1) 輸血を抑制できること、2) 生活の質改善における補助的役割。化学療法を受けており、NCCN貧血ガイドラインを適用できる患者に関して、この問題に取り組むだけの十分なデータが現在のところ入手できていない。よって、現時点で、この

エンドポイントに関する推奨は行えない。

貧血と治療成績に関する大量のデータは、放射線療法を受けている患者を対象として後ろ向きに収集されたもので、仮説を形成するにすぎない。このデータが化学療法を受けている患者、あるいは両方の治療を受けている患者に対して同様に適用できるか否かは分からない。例えば、1989～1992年にカナダで治療を受けた子宮頸癌患者を後ろ向きに再検討した研究では、ヘモグロビンの週間最低値平均（average weekly nadir hemoglobin level; AWNH）が放射線治療中の患者における治療成績を強く予測することが示された³³。5年生存率は、AWNH値が12g/dL以上の患者で74%、AWNH値が10～12g/dLの患者で52%、AWNH値が10g/dL未満の患者で45%であった（ $P < 0.0001$ ）³³。本試験から、輸血による貧血補正は、ヘモグロビン値およびAWNH値が低いことによる作用を克服することが示された³³。予備試験データの後ろ向き解析から、ステージIB～IVAの子宮頸癌患者に対して化学療法・放射線治療併用を行った場合の平均ヘモグロビン最低値と生存期間に同様の関連のみられることが示唆されている。一変量解析において、ヘモグロビン最低値は治療無効（RR：1.92、 $P = 0.015$ ）、次いで病期（RR：0.51、 $P = 0.074$ ）を最も予測する因子であった³³。多変量モデルにおいても、ヘモグロビン最低値が、化学療法・放射線療法併用治療への反応を予測する唯一適切な予測因子であった³⁴。その他多数の後ろ向き試験から、頭頸部癌患者では、貧血が治療前の予後予測因子であることが示されており、放射線治療を受けている患者において、貧血が局所コントロール、さらには全般生存率に負の影響を及ぼすという考えが裏付けられる^{35,36}。

最近、唯一現在入手できる無作為化プラセボ対照試験のひとつで、頭頸部癌患者351例に、エポエチンβを用いて貧血補正治療を行ったHenkeらによる試験から、エポエチンβによって貧血は補正されるが、癌コントロールの向上または生存期間の延長は得られないことが示された³⁷。この試験において、ヘモグロビン値が14.0g/dL（女性）または15.0g/dL（男性）を上回った患者は、エポエチンβ投与群の148例（82%）に対してプラセボ投与群では26例（15%）であった。局所進行および生存期

間の相対リスクは、それぞれRR=1.69（1.16～2.47、 $P = 0.007$ ）およびRR=1.39（1.05～1.84、 $P = 0.02$ ）とプラセボ群の方が有利で、エリスロポエチン投与例では増悪することが示唆された。著者は、これらの結果に関連した問題に取り組み、本試験を他の既存データの中に組み入れた。頭頸部癌に関して、この研究で検討された患者群が不均質であったことは理解されており、例えば、下咽頭癌患者では他の患者と比べて増悪を認めたと、これは介入よりもベースラインの特徴に関連すると考えられる。加えて、計測可能病変（患者層2および3）を有し、エポエチンβの投与を受けた患者では、投与を受けなかった患者よりも実際に増悪がみられた。これらの患者に化学療法は適用されず、結果を化学増感＋放射線治療あるいは化学療法単独療法を受けている患者にまで適応することはできず、放射線治療を受け、輸血による貧血補正が行われている患者と比較することもできない。最後に、ヘモグロビン補正レベルが重要か否か、あるいはそれによって結果に差が生じるか否かを明らかにすることはできない（すなわち、本試験における平均補正後ヘモグロビン値はエリスロポエチン投与患者で15.4g/dLと高くなった）²²。主要結果変数としての生存率に主眼を置いてデザインされたダーベポエチンαの大規模試験がいくつか進行中である³⁸。

Aaproらは、エポエチンβとプラセボまたは標準治療とを比較した9件の無作為化臨床試験に対して、治療成績に焦点を当てたメタ解析を実施した³⁹。エポエチンβによって、腫瘍進行に対しては僅かな有益作用が得られたものの、初期生存または血栓塞栓症関連死に変化は生じなかった。別な試験から、リンパ組織増殖性悪性疾患の貧血患者において、エポエチンβは、プラセボと比較して、長期生存に有意な作用を示さないことが示唆された⁴⁰。試験を追加し、貧血と腫瘍／組織低酸素症との関係や治療成績確定に果たすエリスロポエチン受容体の役割の有無といった問題にも取り組む必要がある。

将来的な方向づけ

赤血球産生に加えて、エリスロポエチン受容体の役割が探査されている。他のサイトカインとその受容体と同様に、EPO受容体も中枢神経系を含

む多数の組織で検出されている。Brinesらによって報告された動物実験から、脳室内投与されたEPOによる神経保護機能が裏付けられ、虚血および低酸素ストレス下の神経細胞組織が保護されることになる⁴¹。加えて、早期データからエポエチン α は血液-脳関門を通過することが裏付けられ、神経保護作用が有用だと考えられる状況において全身性に投与されたエポエチン α の検討を行う臨床試験が開始されたところである。この作用に人体に対する有用性があるかどうかについては、現在のところ不明である⁴¹。

アルゴリズム

スクリーニングおよび評価 (ANEM-1)

貧血に対する初回スクリーニングでは、全血球計測および指数ならびに末梢血スメアの検査などが行われる。貧血の特性を詳しく調べ、他の原因を除外するために適宜行われる試験として、網赤血球数、鉄検査、血清中B12 および葉酸濃度、便潜血、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、ビリルビン分画、クレアチニンやクレアチニンクリアランス、骨髄検査、直接クームス試験およびヘモグロビン電気泳動などが挙げられる。エリスロポエチンの使用が考えられている癌患者において、エリスロポエチン濃度は概ね一様に低く、地域密着型試験の患者母集団においてエリスロポエチン濃度とエリスロポエチン治療による効果との間に相関関係は認められなかった^{11,12}。ゆえに、癌患者における血清中エリスロポエチン濃度測定は推奨されない。

アルゴリズムでは、癌または治療に伴う貧血と癌または治療に関連しない貧血に特異的な原因 (出血、溶血、栄養失調、遺伝、鉄欠乏症および腎機能障害) を識別している。ここで特定された貧血固有の原因については、適切な治療を行うべきである。非ホジキンリンパ腫や骨髄異形成症候群に特異的な貧血がみられる場合、[NCCNの非ホジキンリンパ腫ガイドライン](#)または[NCCNの骨髄異形成症候群ガイドライン](#)も参照すること。

貧血 (介入を考えることを目的としてヘモグロビン値 11g/dL以下と規定) の確認および貧血原因の評価に次いで、初期リスク評価を行う。貧血は、急性のものと、そうでないものに分けることができる。重症度は軽度 (Hbが 10~11g/dL)、中等度 (Hbが 8~10g/dL) または重度 (Hb < 8g/dL) に分けられる。病歴に関して、胸痛または呼吸困難などの付随症状の有無を検討する。心疾患あるいは基礎疾患としての肺疾患などの併存症を考慮しなければならない。最終的にはリスクの評価は臨床的判断による。担当医師が直ちに補正を行う必要があると判断した場合、施設のガイドラインに従って患者に輸血を行う。

機能的症状評価 (ANEM-2)

該当患者に輸血を行った後、また即座に補正を行う必要がない患者に対しても、次に機能的症状評価を行う。症状評価には多様な要素が含まれており、例えば、患者の活動レベル、量的尺度、一般状態、患者報告による倦怠感などが挙げられる。この症状評価によって、即刻の補正 (すなわち輸血) を必要としない貧血による機能の障害の程度の評価を試みる。症状評価は、可能な限り再現性のある測定方法を用いて行うことが最も好ましく、現在、簡単で再現性のあるツールの研究が行われている。医師が決定するKarnofsky一般状態 (Karnofsky Performance Status; KPS) は有用かもしれないが、十分ではなく、患者の自己評価報告の方が信頼性に優れることが示されている。[NCCNの癌に伴う倦怠感ガイドライン](#)には、患者自己報告に対する固有の提案が記載されている。最も簡単な形で、定量的または半定量的評価を行うことができる。例えば0~10の評価尺度の場合、軽度倦怠感は0~3で、中等度ないし重度倦怠感は4~6で、重度倦怠感は7~10で示されると考えられる⁴²。予備試験データから、7以上のスコアは著しい機能低下を示すことが示唆されている⁴²。これに代わる方法は、単に、倦怠感が軽度、中等度あるいは重度のいずれに分類されるかを患者に質問することである。次回来院時に、一連の評価を行うことができる。患者が無症状の場合、症候性貧血を発症する危険因子についてさらに評価を行う。その危険因子とは、過去6ヵ月以内における輸血、骨髄抑制治療または骨格の20%超に対する放射線治療を受けたことがある、現行治療 (期間、スケジュール、薬剤)

による骨髄抑制、高齢、および低ヘモグロビン値である。

アルゴリズムにおいて、介入を考えるべき候補者は、貧血に伴う機能的症状を有する患者あるいは症候性貧血を発症するリスクが高いと思われる患者である。「リスクの高い」患者とは、分類を確認するための前向きデータが少なく、十分な特徴付けができない患者群のことで、この一覧表は入手可能な試験および臨床現場からの所見を合わせたものである。

理想を言えば、これらの患者群に対する前向き試験が必要だと考えられる。各種後ろ向き試験から、中等度の貧血を予測する様々な臨床的特徴が特定されてきた。例えば、ある試験では、化学療法前のヘモグロビン値が10g/dL未満で、カルボプラチンおよびパクリタキセルを含む化学療法を受けた患者の50%が輸血を必要としたのに対して（1993～1996年のエリスロポエチン導入前の時期）、ヘモグロビン値が10g/dL以上でシスプラチン+パクリタキセルの投与を受けた患者では7.7%であったことから、治療前ヘモグロビン値と選択薬剤によって予測しうることが示唆される⁴³。GroopmanとItriの総説に、各種化学療法レジメンで観察された全てのグレードの貧血が記載されている¹。症候性貧血発症「リスクのある」これら患者にエリスロポエチンを使用することは、現在、医師の判断に委ねられており、特定の推奨は行えない。

エリスロポエチンの投与 (ANEM-3)

貧血を発症する危険因子のある無症状の患者に対して、経過観察するかエリスロポエチンを投与するかを考えなければならない。直ちにエポエチンを使用するか、ヘモグロビン値が10g/dL程度まで下がるまで待つかは、臨床状況をみて決定する。症状を有する患者の場合、輸血やエリスロポエチン投与が推奨される。患者のヘモグロビン値が10～11g/dLの場合、本委員会は、一部に輸血を併用したエリスロポエチン投与を考えるよう推奨する。患者ヘモグロビン値が10g/dL未満の場合、委員会はエリスロポエチン投与を強く推奨する（カテゴリー1）^{9,16}。ある無作為化試験において、エリスロポエチンの投与時期を早くするか、遅くするかを比較された。例えば、ヘモグロビン値が10～12g/dlの軽度貧血の時点で

先を見越して投与するか、あるいはヘモグロビン値が9g/dlまで低下した時点でそれに応じて投与するかである。この問題はStrausらによって探査され、血液悪性疾患患者269例に、エリスロポエチンを早期または後から、無作為に投与した試験が報告された⁴⁴。主な検討項目は、FACT-Anにおける変化平均であった。早期投与群における平均スコアが3.84増加したのに対して、後期投与群では4.37減少した。著者は、血液悪性疾患患者では、軽度貧血を直ちに治療することによって、生活の質が有意に改善されると結論した。

輸血後、症状および危険因子の定期的再評価を行うことが推奨される。エリスロポエチン投与が予定されている場合、投与開始に先立ち、血清中鉄濃度、総鉄結合能（Total Iron Binding Capacity ;TIBC）および血清中フェリチン濃度測定といった鉄検査を追加実施する。

最近の臨床試験結果および臨床経験の蓄積から、エリスロポエチンは様々なスケジュールで投与されるようになり、これをANEM-Aに要約し、先に詳述した。エリスロポエチンを連続使用すると、「機能的」鉄欠乏症の生じることが認められており、結局はほとんどの患者で赤血球産生を維持するため鉄剤補足が必要になる。一般的に、血清中フェリチン濃度<100ng/mLまたはTSAT値<20%の場合が機能的鉄欠乏症とみなされ、鉄剤の補足的経口投与が正当化されると考えられる。鉄内服薬の方がよく用いられているが、最近のデータから、静注用鉄剤の方が鉄内服薬より優れていることが示唆されている。例えば、前向き多施設共同オープン投与試験において、化学療法に伴う貧血の患者157例がプラセボ群、鉄経口投与群または静注群に無作為割付された⁴⁵。平均ヘモグロビン値の上昇は、経口投与群より静注群の方で大きかった。鉄静注投与を受けている患者では、気力、活動度および全般的QOLがベースラインより増大したのに対して、鉄を補給しない群では気力および活動度が低下し、鉄経口投与群では活動度およびQOLが変わらなかった。非経口鉄剤は3種類が市販されている—鉄デキストラン（INFed[®]、DexFerrum[®]）、グルコン酸第二鉄（Ferrlecit[®]）および鉄スクロース（Venofer[®]）。これらの製剤は、特に経口鉄剤投与に不耐用あるいは反応しない患者の治療に適用

される。鉄デキストランには試験投与が必要で、鉄デキストランに過敏な患者または別な薬物アレルギーを有する患者で、グルコン酸第二鉄または鉄スクロースの投与を受ける患者にも試験投与が強く奨められる。これら薬剤の投与を受けている患者には、有害事象を最小限に抑制するため、ジフェンヒドラミンおよびアセトアミノフェンの前投与を行う。鉄デキストラン製剤2種類では、INFed®の方がDexFerrum®より安全性プロフィールが良好である⁴⁶。

有害事象データから、グルコン酸第二鉄および鉄スクロースは、鉄デキストランより安全であることが示される。

表1に、非経口鉄剤投与に対する推奨事項を要約する。

表1. 非経口鉄剤投与に関する推奨事項			
	鉄デキストラン	グルコン酸第二鉄	鉄スクロース
試験投与	必要 25mgを緩徐に静注	MDの判断による 25mgを緩徐に静注または点滴投与	MDの判断による 25mgを緩徐に静注
用量・用法	5分間に100mg 数時間で総用量が点滴投与とされる範囲で増量できる	10分間に125mg 1週間に1~3回、反復投与する 総用量点滴投与はしない	5分間に100mg 1週間に1~3回、反復投与する 総用量点滴投与はしない
投与経路	筋注 (INFed®) (推奨されない) 点滴静注投与	静注投与/点滴投与	静注投与/点滴投与

新しい経口鉄剤のヘム鉄ポリペプチド (Heme Iron Polypeptide; HIP) が、血液透析患者の機能的鉄欠乏症治療において、鉄剤静注剤に替わる薬剤として検討された⁴⁷。ヘム鉄ポリペプチドはウシヘモグロビンに由来し、ヘム鉄は非ヘム鉄とは異なるメカニズムによって腸管から吸収される。Nissensonらは、エリスロポエチン投与を受けている貧血の血液透析患

者の大部分において、HIPが鉄剤静注投与に取って代わり、鉄貯蔵を維持していることを報告した⁴⁷。

反応の評価およびフォローアップ (ANEM-4、ANEM-5)

最初の反応評価では、エリスロポエチン治療に対する有効例 (Hbが1g/dL増大) と無効例とを区別する。有効例では、エリスロポエチンを継続し、至適ヘモグロビン値 (11~12g/dL) を維持する。治療無効例に対する評価を、エポエチン α で4週間後、ダーベポエチンで6週間後に行う。効果が認められない場合、一部に鉄剤補足投与を伴うエリスロポエチン増量が推奨される。エリスロポエチン投与開始8~12週間後にヘモグロビン値が1g/dL上昇した場合、用量を調節して至適ヘモグロビン値の11~12g/dLを維持する。投与開始から8~12週間後にヘモグロビン値に反応が認められない場合、エリスロポエチン投与を中止し、輸血を開始する。(ANEM-4)

2週間でヘモグロビン値が1g/dLを超えて上昇した場合、25%の減量を行う。ヘモグロビン値が12g/dLを超えた場合、ヘモグロビン値が12g/dLを超えることに関する安全上の懸念から²⁵、投与を差し控える。ヘモグロビン値が12g/dL未満に低下した場合、25%減量して投与を再開できる。エリスロポエチン製剤の投与量および増減については、ANEM-A、1/4に示す。

フォローアップ治療には、各来院日における症状の再評価も含まれる。ヘモグロビン値が低下した場合、鉄濃度およびその他貧血固有の原因を確認する。貧血が改善しても症状の改善がみられない場合、NCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインおよびNCCN苦痛の管理ガイドラインにも当たってみる。

エリスロポエチン投与前および投与中、数多くの因子について評価を行う必要がある。高血圧/痙攣発作、血栓症および純赤血球無形成症 (PRCA) などが、エリスロポエチン投与によって生じると考えられる有害作用である (ANEM-A、3/4)。血栓症合併症リスクを抑制するため、

目標ヘモグロビン値は 11~12g/dL に設定すること。例えば、35 試験で患者 6769 例を含むエポエチンおよびダーベポエチンについてのメタ解析において、相対的な血栓塞栓症発現リスクは 1.67 であった¹⁴。エリスロポエチン製剤投与開始に先立ち、患者全員の血圧をコントロールし、投与中は定期的に監視しなければならない。癌患者を対象とした少数の試験から高血圧の発現が報告されているが、結果に統計的有意性は認められなかった。Bohliusらの試験において、エリスロポエチンが高血圧および血栓症合併症リスク増大に關与することを示す十分な証拠は示されなかった¹⁴。エリスロポエチン投与患者における純赤血球無形成症 (Pure Red Cell Aplasia: PRCA) 症例が、1998~2004 年に約 200 例報告された。これら症例の 90%以上が、米国以外で使用されているエポエチン α 製剤の Eprex によって発現したものであった。エリスロポエチン製剤が無効となった患者に対して PRCA の有無を検討し、それが認められた場

合、全てのエリスロポエチン製剤を中止する⁴⁸。

NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドライン委員会への開示

NCCN ガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援、諮問委員会委員または議長事務局への参加といった形で受けた金銭的支援について開示を行った。本委員会の委員は、Amgen、Celgene、Johnson & Johnson および Ortho Biotech から支援を受けたことを明らかにした。

業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、いずれの利害の対立も、いずれかの委員の委員会審議への参加を不許可とする十分な理由とはならないと考えた。

参考文献

1. Groopman JL, Itri L. Chemotherapy induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-1634.
2. Harrison LB, Shasha D, White C et al. Radiotherapy-associated anemia: The scope of the problem. *Oncologist* 2000;5[suppl 2]:1-7.
3. Henry DH. Supplemental Iron: A Key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEPO. *Oncologist* 1998;3:275-278.
4. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689-1692.
5. Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood* 1982;60:1241-1246.
6. Crawford J, Cella D, Cleeland C et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95(4):888-95.
7. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002;11:207-221.
8. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-2874.
9. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1204-1214.
10. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B et al. Double blind, placebo controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Ca Inst* 2002;94(16):1211-20.
11. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Onc* 1997;15:1218-1234.
12. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. *J Clin Onc* 1998;16:3412-3425.
13. Gabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to threetimes-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-2882.
14. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with anemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003407.
15. Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther.* 2006;28:801-31.
16. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society

- of Hematology. J Clin Oncol 2002;20(19):4083-107.
17. Steensma DP, Molina R, Sloan JA et al. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. J Clin Oncol 2006;24:1079-89.
 18. Henry DH, Gordan LN, Charu V et al. Randomized, open-label comparison of epoetin alfa extended dosing (80 000 U Q2W) vs weekly dosing (40 000 U QW) in patients with chemotherapy-induced anemia. Curr Med Res Opin. 2006;22:1403-13.
 19. Patton J, Reeves T, Wallace J. Effectiveness of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia treated in clinical practice. Oncologist 2004;9(4):451-8.
 20. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B et al. Double-blind, placebocontrolled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1211-20
 21. Glaspy JA, Tchekmedyian NS. Darbepoetin alfa administered every two weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy. Oncology 2002;16[10 suppl 11]:23-9.
 22. Thames W, Yao B., Scheifele A et al. Drug use evaluation (DUE) of darbepoetin alfa in anemic patients undergoing chemotherapy supports a fixed dose of 200 mcg Q2W given every 2 weeks (Q2W). Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2003 (abstr 2196).
 23. Boccia R, Malik IA, Raja V et al. Darbepoetin alfa administered every three weeks is effective for the treatment of chemotherapy-induced anemia. Oncologist. 2006;11:409-17.
 24. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G et al. Randomized, doubleblind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. J Natl Cancer Inst. 2006;98:273-84.
 25. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>
 26. 20030125 Study Group Trial; Glaspy J, Vadhan-Raj S, Patel R et al. Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. J Clin Oncol. 2006;24:2290-7.
 27. Schwartzberg LS, Yee LK, Senecal FM et al. A randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung, or gynecologic cancer. Oncologist 2004;9:696-707.
 28. Waltzman RJ, Fesen M, Justice GR et al. Epoetin alfa 40,000 U QW vs darbepoetin alfa 200 mcg Q2W in anemic cancer patients receiving chemotherapy: Preliminary results of a comparative trial. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition);22(14S):8153.
 29. Mirtsching M, Charu V, Vadhan-Raj S et al. Every two week darbepoetin alfa is comparable to rHuEPO in treating chemotherapy induced anemia. Results of combined analysis. Oncology 2002;16 [10 suppl 11]:31-6.
 30. Blackwell K, Gascon P, Sigounas G, Jolliffe L. rHuEPO and improved treatment outcomes: potential modes of action. Oncologist. 2004;9 Suppl 5:41-7. Review.
 31. Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Sep 1;63(1):25-36.
 32. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. Oncologist.

- 2002;7(6):492-508.
33. Grogan. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-1536.
34. Obermair A, Cheuk R, Horwood K et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: Preliminary results. *Cancer* 2001;15:903-908.
35. Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: A prospective study. *Radiology* 1996;201:553-558.
36. Kumar P, Wan J, Viera F. Analysis of survival outcome and prognostic factors (PF) in the treatment of unresectable head and neck (H/N) squamous cell carcinoma (SCCa) using supra-dose intra-arterial targeted cisplatin and concurrent radiotherapy. *Proc ASCO* 1997;16:390a.
37. Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
38. Crawford J Erythropoiesis-stimulating protein support and survival. *Oncology* 2006;20(suppl):39-43.
39. Aapro M, Coiffier B, Dunst J et al. Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2006 Dec 4;95(11):1467-73.
40. Osterborg A, Brandberg Y, Hedenus M. Impact of epoetin-beta on survival of patients with lymphoproliferative malignancies: long-term follow up of a large randomized study. *Br J Haematol* 2005;129(2):206-9.
41. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10526-10531.
42. Cleeland CS, Wang XS. Measuring and understanding fatigue. *Oncology* 1999;13(11A):91-97.
43. Hensley ML, Lebeau D, Leon LF et al. Identification of risk factors for requiring transfusion during front line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:485-489.
44. Straus DJ, Testa MA, Sarokhan BJ et al. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer*. 2006;107:1909-17.
45. Auerbach M, Ballard H, Trout RJ et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301-1307.
46. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000;13:381-384.
47. Nissenson AR, Berns JS, Sakiewicz P et al. Clinical evaluation of heme iron polypeptide: sustaining a response to rHuEPO in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:325-30.
48. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood* 2005;106(10):3343-7.