



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network

NCCN 腫瘍学実践ガイドライン™

# 癌および化学療法による貧血

2010 年第 2 版

つづく

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## NCCN 癌および化学療法誘発貧血委員会委員

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

Pamela Sue Becker, MD, PhD ‡▷  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Charles L. Bennett, MD, PhD, MPP ‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

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

Asher Chanan-Khan, MD †  
Roswell Park Cancer Institute

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

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

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD †‡ξ  
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research  
Institute

\* Jeffrey A. Gilreath, PharmD ◊  
Huntsman Cancer Institute at the  
University of Utah

Eric H. Kraut, MD ‡  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

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

Ursula Matulonis, MD †  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Michael Millenson, MD ‡▷  
Fox Chase Cancer Center

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

Joseph Rosenthal, MD ‡€  
City of Hope Comprehensive Cancer  
Center

Rowena N. Schwartz, PharmD ◊  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Richard S. Stein, MD ‡ξ  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

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

Gordana Vlahovic, MD ‡  
Duke Comprehensive Cancer Center

Alva B. Weir III, MD ‡  
St. Jude Children's Research  
Hospital/University of Tennessee  
Cancer Institute

‡ 血液専門医/血液腫瘍医  
◊ 精神科医/心理学者  
† 腫瘍内科医  
€ 小児腫瘍医  
ξ 骨髄移植専門医  
▷ 内科医  
# 看護師  
◊ 薬物療法士  
\* 執筆担当委員

[NCCNガイドライン委員会開示](#)

つづく

## 目次

[NCCN癌および化学療法誘発貧血委員会委員  
ガイドライン更新概要](#)

- [スクリーニング検査およびリスク評価 \(ANEM-1\)](#)
  - ▶ [癌に伴う貧血 \(治療に関連しない\) \(ANEM-2\)](#)
  - ▶ [骨髄抑制化学療法による貧血 \(ANEM-3\)](#)
    - ◇ [症状の評価 \(ANEM-3\)](#)
    - ◇ [症候性貧血リスクの評価 \(ANEM-4\)](#)
    - ◇ [無症候性：治療および評価 \(ANEM-5\)](#)
    - ◇ [症候性：治療および評価 \(ANEM-6\)](#)
    - ◇ [反応評価 \(ANEM-7\)](#)

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

[ESA使用と赤血球輸血のリスク／ベネフィット比較 \(ANEM-B\)](#)

[非経口鉄剤 \(ANEM-C\)](#)

[ガイドライン検索](#)

[癌および化学療法による貧血ガイドラインを印刷する](#)

[文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

[考察](#)

[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](#)：  
[nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**NCCN エビデンスおよびコンセンサスカテゴリー：**

特に指定のない限り、推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

[NCCNエビデンスおよびコンセンサスカテゴリー](#)を参照

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、証拠や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、使用および応用に関して、いかなる表明も保証も行わず、いずれの応用または使用においても、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。©2009

## ガイドラインの更新事項概要

癌および化学療法による貧血ガイドライン 2010 年第 1 版から 2010 年第 2 版への更新事項：

ANEM-3

- 脚注 'g' が次のように訂正された「乳癌、進行性頭頸部癌、リンパ腫、非小細胞肺癌および子宮頸癌に対して治療を目的としない化学療法を受けている患者には、ESA を慎重に使用すること。一部の試験から、これらの腫瘍患者に ESA を投与した場合の死亡率上昇が証明されている。詳しい考察および参考文献は解説 (MS-6) を参照されたい。」

癌および化学療法による貧血ガイドライン 2009 年第 3 版から 2010 年第 1 版への変更箇所：

ANEM-3

- 癌治療の目的について、「治癒的」は「治療を目的とする学療法」と明記され、「非治癒的」は「治療を目的としない化学療法」と明記された。
- 以下の脚注をページに加えた。
  - ▶ 脚注 'f' : 「治療を目的とする治療の一例として、アジュバント化学療法が挙げられる。」
  - ▶ 脚注 'j' : 癌治療の機能評価 (FACT) および簡易疲労一覧表 (BFI) におけるサブスケールの倦怠感 (FACT-F) および貧血 (FACT-An) は、患者から報告された疲労を評価するための基準評価法の一例である。

ANEM-5

- 無症候性の場合、危険因子は症候性貧血発現に対するものとなる。「鉄欠乏症なし」に対する治療の推奨を追加した。
- 絶対的鉄欠乏症の場合、「ヘモグロビンが増加」および「ヘモグロビンは増加せず」に「4 週間後」を追加した。
- 機能的鉄欠乏症の場合、フェリチン濃度を「<300 ng/mL」から「 $\leq 800$  ng/mL」に変更し、「静注鉄補給を考える」を「エリスロポエチン治療」選択肢に加えた。

ANEM-6

- 症候性、「鉄試験 (鉄パネルー血清中鉄濃度、総鉄結合能、血清フェリチン値) によって必ずしも絶対的鉄欠乏症を反映しているとは限らないことを確認するという陳述を「エリスロポエチン治療を考える」の治療選択肢に加え、明確化を図った。

ANEM-A 3/5

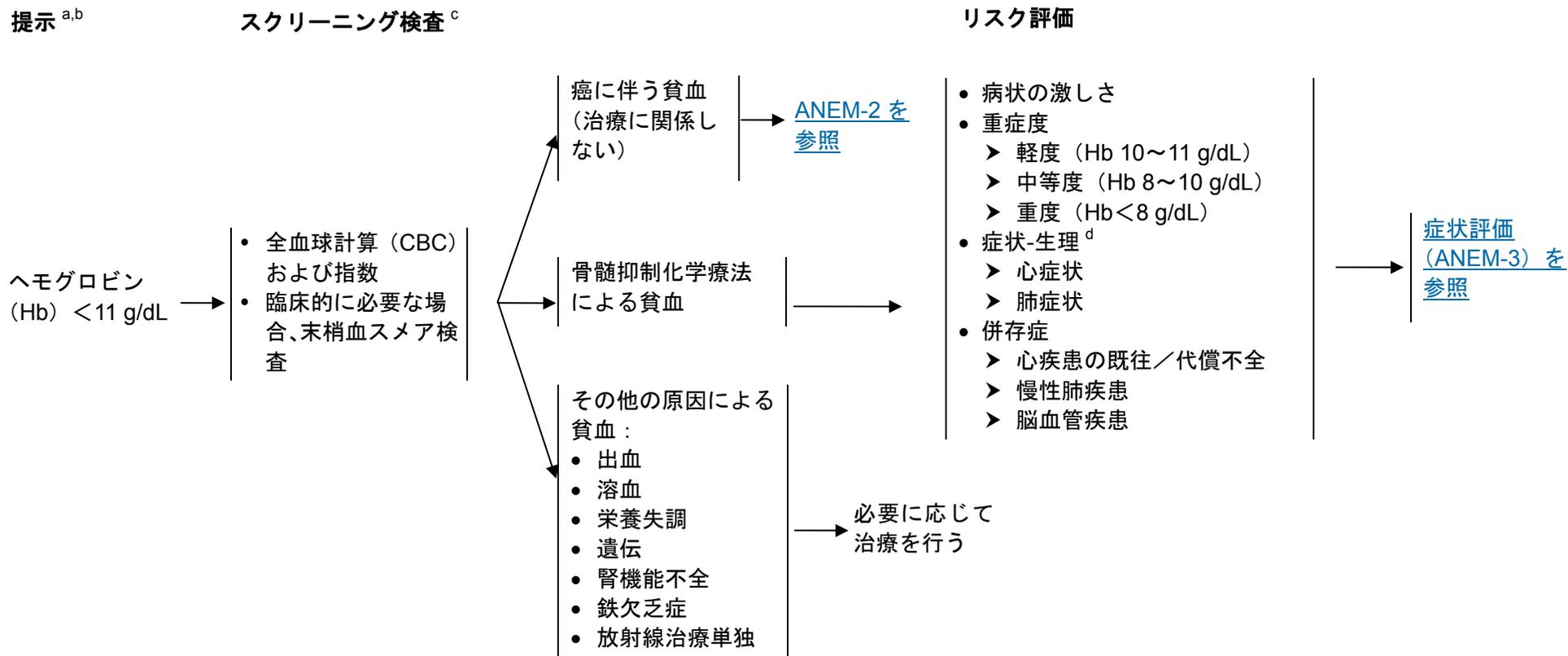
- 癌患者の生存期間
  - ▶ 1 を変更した。「積極的治療を受けていない癌患者を対象とした 1 解析において、ESA 投与患者で生存期間が短縮することが明らかになった。」を追加した。
  - ▶ 2 で、ESA 使用に伴う死亡リスクの増大を確認する生存期間に関するメタ解析に新しい参考文献 2 報を加えた。

ANEM-B 1/2

- 癌の設定において ESA を使用することに伴うリスク : 「血栓症事象」に「増加」を追加した。
- 癌の設定において ESA を使用することのベネフィット : 「赤血球輸血の回避」を「輸血回避」に変更した。
- 赤血球輸血を使用することに伴うリスク : 輸血反応の例に、「熱性および非溶血性」を加えた。

ANEM-C 2/3

- 「非経口鉄剤投与に対する推奨事項」の表を改訂した。
  - ▶ すべての製剤について、次の陳述を加えた。「FDA が承認した用量で非経口鉄剤を投与した時にみられる有害事象は、低血圧、高血圧、悪心、嘔吐、下痢、疼痛、発熱、呼吸困難、掻痒、頭痛および浮動性めまいなどである。」
  - ▶ 鉄デキストラン、用量を「総用量を数時間かけて点滴投与」と明記し、対応する陳述を「用量 =  $0.0442$  (目標ヘモグロビン値 - 実測ヘモグロビン値)  $\times$  LBW + (0.26  $\times$  LBW)、LBW = 除脂肪体重。用量が 1000 mg を超える場合、ヘモグロビン反応が不十分であれば、残りの用量を 4 週間後に投与しても差し支えない」を追加した。
  - ▶ グルコン酸第 2 鉄、用量を「最大用量 = 1 回あたり 250 mg」と明記した。
  - ▶ 鉄スクロース、用量を「最大用量 = 1 回あたり 300 ~ 400 mg」と明記した。



<sup>a</sup> NCCN 癌および化学療法による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。

<sup>b</sup> 移植に伴う貧血は含まれない。

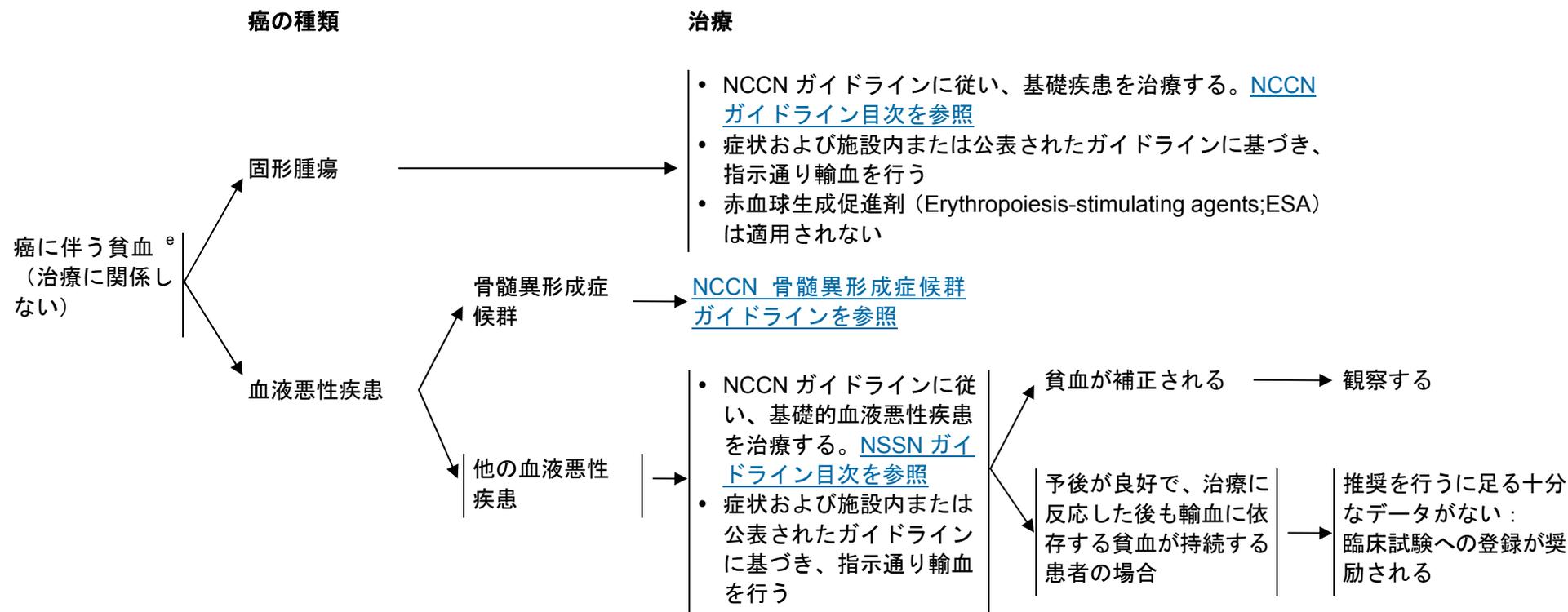
<sup>c</sup> 臨床的に必要な場合、次の検査が行われているはずである：網状赤血球数、鉄検査、B12/葉酸、便潜血反応、LDH、ビリルビン分画、骨髄検査、直接クームス試験、Hb 電気泳動、クレアチニンやクレアチニンクリアランス。エリスロポエチン濃度が反応を予測するということを裏付ける明白な証拠はない。

<sup>d</sup> 他覚的身体症状とは、末梢性浮腫、持続的頻脈および頻呼吸などが考えられ、他の自覚的身体症状とは、胸痛、労作性呼吸困難、起立性めまい/失神感または失神ならびに倦怠感などが考えられる。

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。

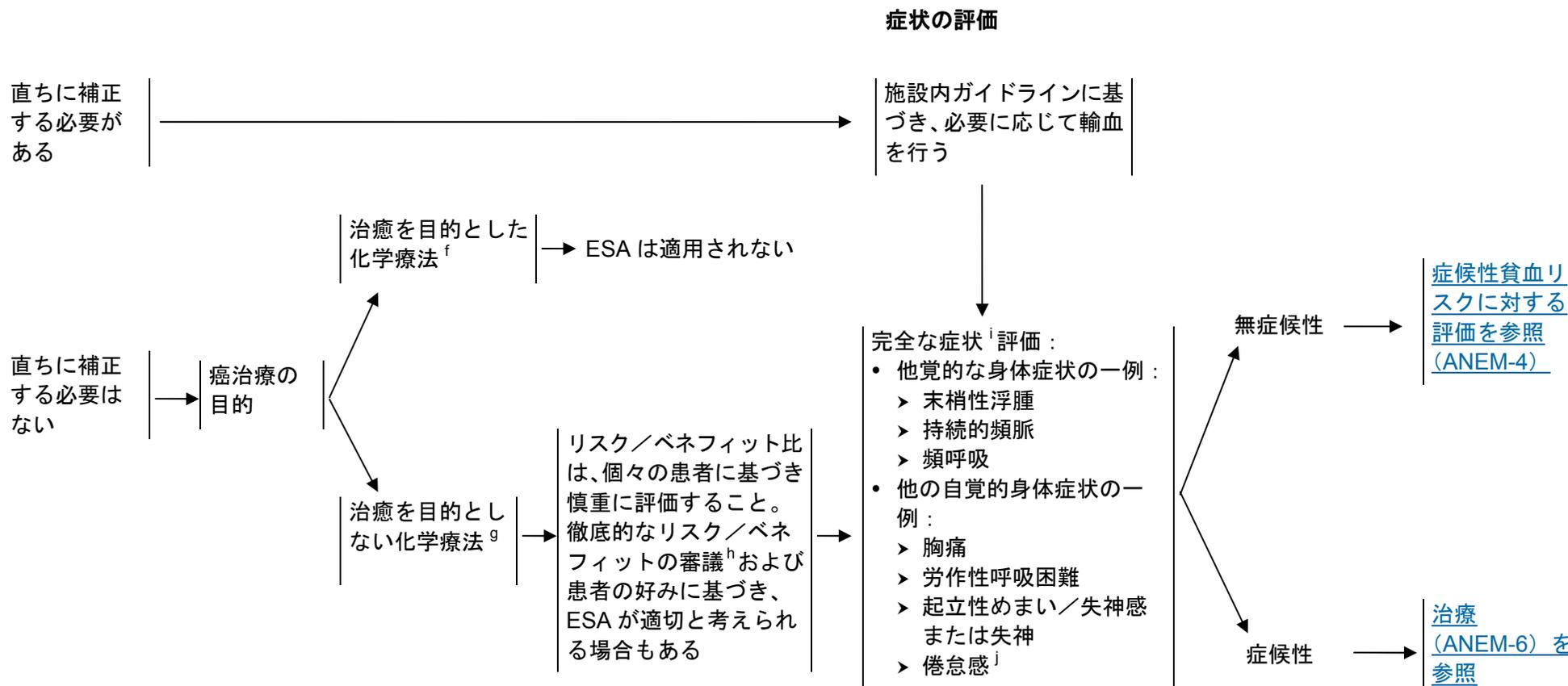
癌に伴う貧血（治療に関係しない）



<sup>e</sup> 化学療法を受けていない終末期癌患者に ESA を投与してはならない。（詳しい考察および参考文献については解説を参照されたい。）

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。

骨髄抑制化学療法による貧血



<sup>f</sup> 治癒を目的とする治療の一例として、アジュバント化学療法が挙げられる。

<sup>g</sup> 乳癌、進行性頭頸部癌、リンパ腫、非小細胞肺癌および子宮頸癌に対して治癒を目的としない化学療法を受けている患者には、ESAを慎重に使用すること。一部の試験から、これらの腫瘍患者にESAを投与した場合の死亡率上昇が示されている。詳しい考察および参考文献は解説 (MS-6) を参照されたい。

<sup>h</sup> [ESA使用と赤血球輸血とのリスク・ベネフィット比較 \(ANEM-B\) を参照。](#)

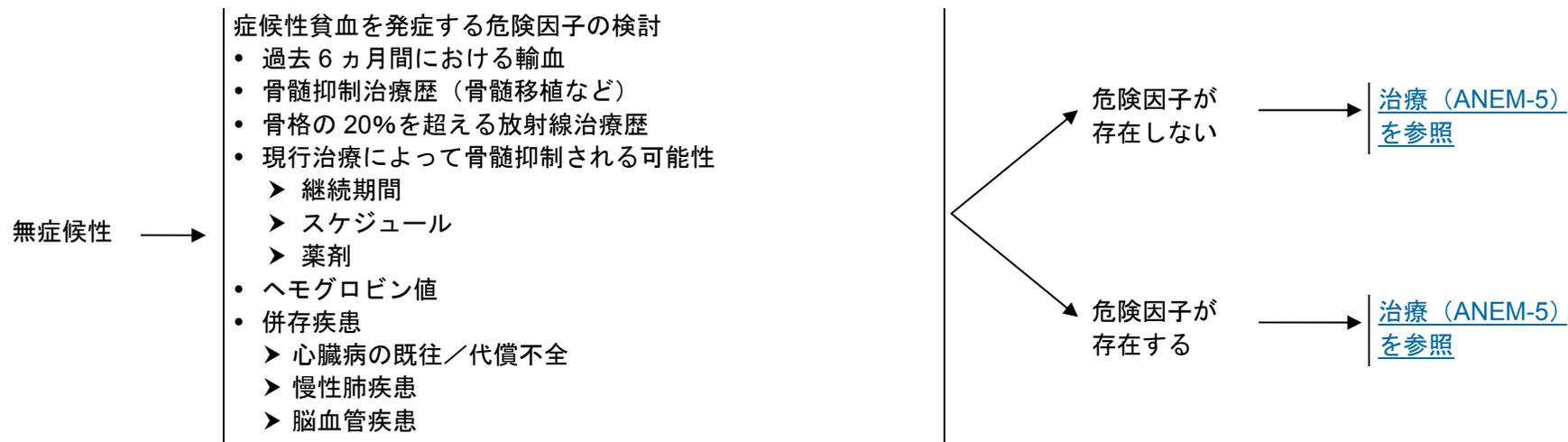
<sup>i</sup> 他の貧血関連症状として、活動レベルの低下および一般状態の低下などが挙げられる。

<sup>j</sup> 癌治療の機能的評価 (FACT) および簡易疲労一覧表 (BFI) におけるサブスケールの倦怠感 (FACT-F) および貧血 (FACT-An) は、患者から報告された疲労を評価するための標準化された変数基準評価法の一例である。

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。

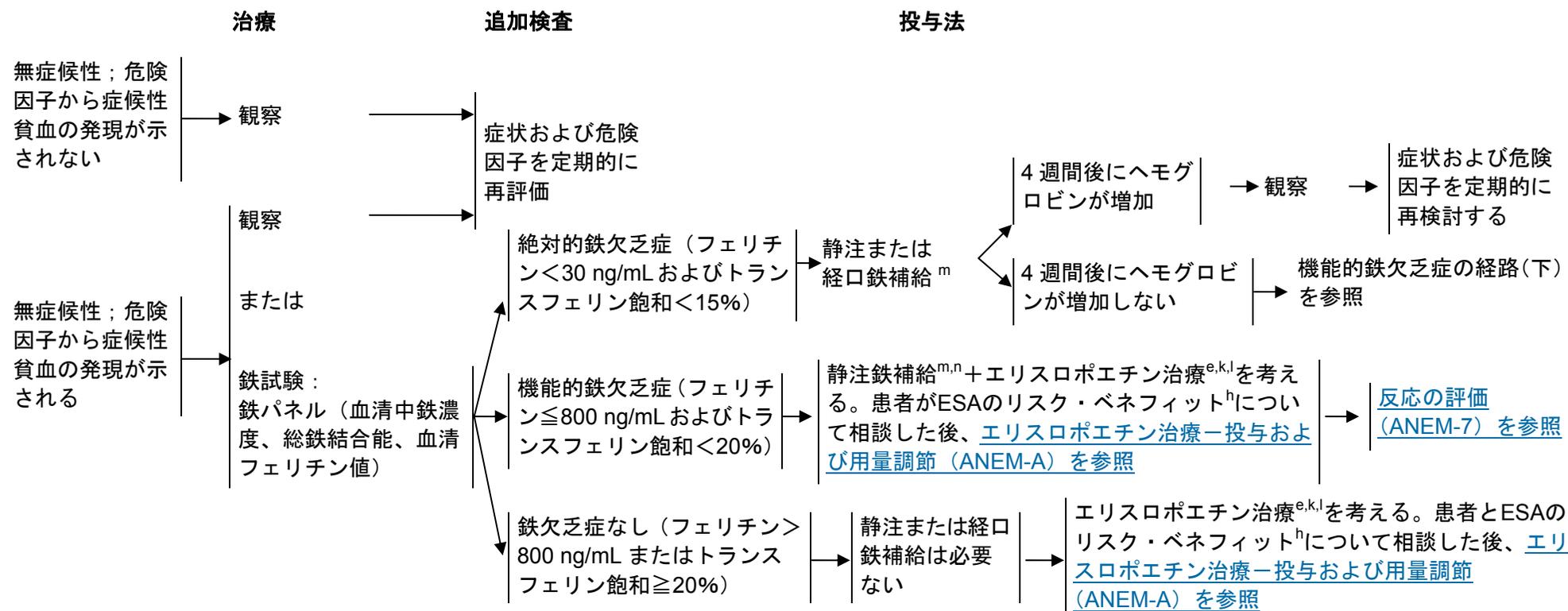
治癒を目的としない骨髄抑制化学療法を受けている癌患者における症候性貧血リスクの評価



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。

治癒を目的としない骨髄抑制化学療法を受けている癌患者



<sup>e</sup> 化学療法を受けていない終末期癌患者に ESA を投与してはならない。（詳しい考察および参考文献については解説を参照されたい。）

<sup>h</sup> [ESA使用と赤血球輸血とのリスク・ベネフィット比較を参照（ANEM-B）](#)。

<sup>k</sup> 以前に血栓症の危険因子があった患者は、ESA使用に伴い血栓症リスクが増大する可能性がある。ESAの使用を考えるなら、血栓症の危険因子評価を行うこと：血栓塞栓症の既往、遺伝性突然変異、凝固性亢進、化学療法前血小板増多、高血圧、ステロイド、長期の不活動化、最近の手術、一部の多発性骨髄腫治療、ホルモン剤など。（[NCCN静脈血栓塞栓症ガイドライン](#)を参照）。

<sup>l</sup> [エリスロポエチン治療による有害作用を参照（ANEM-A 3/5）](#)。

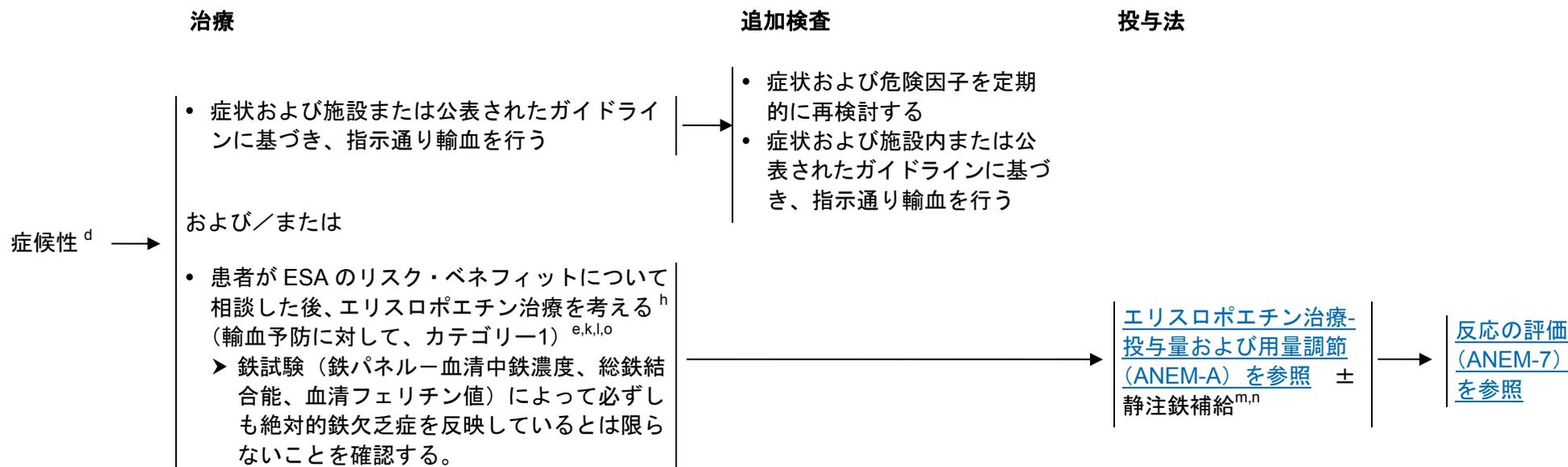
<sup>m</sup> 鉄静注の方が有効性に優れるように思われ、補給する場合には考えること。経口鉄の方がよく使用されてきたが、有効性に劣る。（詳しい考察および参考文献については解説を参照されたい。）[非経口鉄剤を参照（ANEM-C）](#)。

<sup>n</sup> ESA 使用と静注鉄との併用を検討した 5 つの無作為化試験には、血清フェリチン値が 100 ng/mL ~ 900 ng/mL 以下の患者が登録された（参考文献については解説を参照）。

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。

治癒を目的としない骨髄抑制化学療法を受けている癌患者



<sup>d</sup> 他覚的身体症状とは、末梢性浮腫、持続的頻脈および頻呼吸などが考えられ、他の自覚的身体症状とは、胸痛、労作性呼吸困難、起立性めまい/失神感または失神ならびに疲労などが考えられる。

<sup>e</sup> 化学療法を受けていない終末期癌患者にESAを投与してはならない。(詳しい考察および参考文献については解説を参照されたい。)

<sup>h</sup> [ESA使用と赤血球輸血とのリスク・ベネフィット比較を参照 \(ANEM-B\)](#)。

<sup>k</sup> 以前に血栓症の危険因子があった患者は、ESA使用に伴い血栓症リスクが増大する可能性がある。ESAの使用を考えるなら、血栓症の危険因子評価を行うこと。血栓塞栓症の既往、遺伝性突然変異、凝固性亢進、化学療法前血小板増多、高血圧、ステロイド、長期の不働化、最近の手術、一部の多発性骨髄腫治療、ホルモン剤など。(NCCN静脈血栓塞栓症ガイドラインを参照)。

<sup>l</sup> [エリスロポエチン治療による有害作用を参照 \(ANEM-A 3/5\)](#)。

<sup>m</sup> 鉄静注の方が有効性に優れるように思われ、補給する場合には考えること。経口鉄の方がよく使用されてきたが、有効性に劣る。(詳しい考察および参考文献については解説を参照されたい。) [非経口鉄剤を参照 \(ANEM-C\)](#)。

<sup>n</sup> ESA使用と静注鉄との併用を検討した5つの無作為化試験には、血清フェリチン値が100 ng/mL~900 ng/mL以下の患者が登録された(参考文献については解説を参照)。

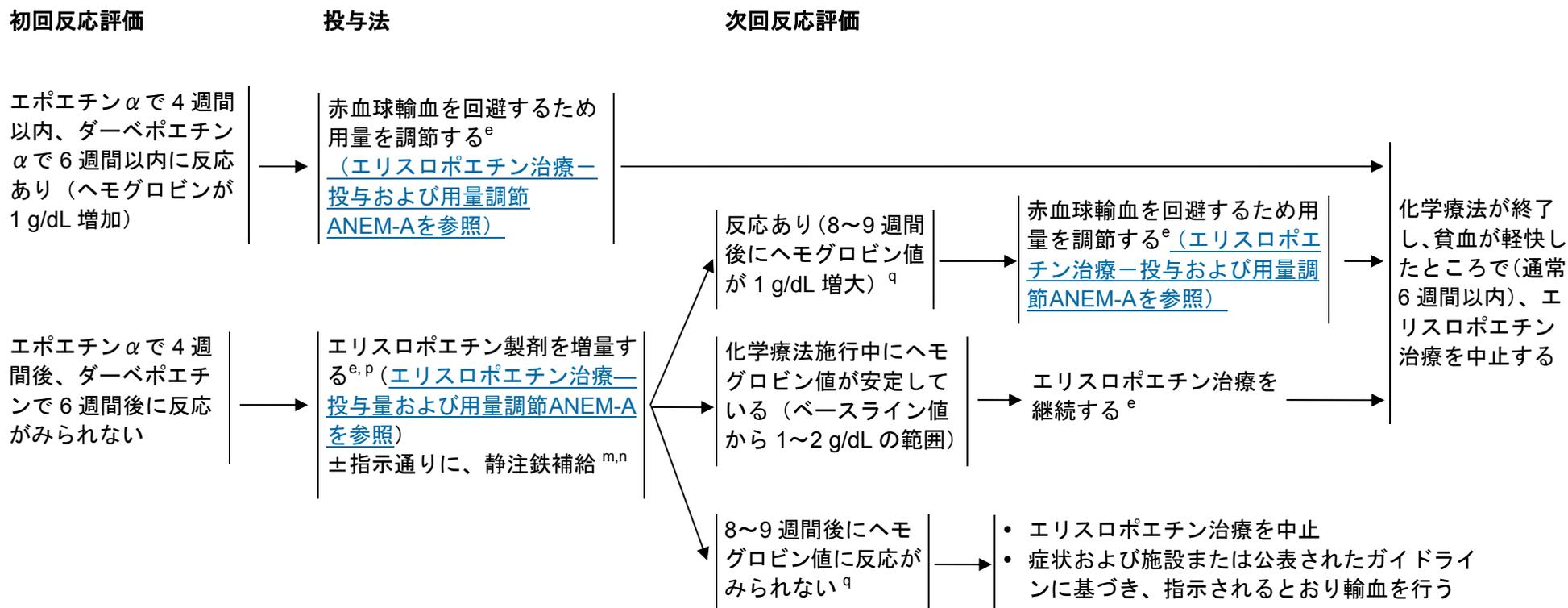
<sup>o</sup> Seidenfeld J, Piper M, Bohlius J他。癌治療中の患者における貧血管理におけるエポエチンとダーベポエチンの有効性比較。有効性比較、レビューNo.3 (ブルークロスアンドブルーシールド協会技術評価センター、エビデンスに基づく実践施設が、契約番号290-02-0026の元で作成)。Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2006年5月。入手先: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/EPO\\_Final.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/EPO_Final.pdf)。

Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL他。癌患者におけるエポエチンおよびダーベポエチンの使用: 2007 米国臨床腫瘍学会/米国血液学会臨床実践ガイドライン更新。J of Clin Oncol.2008; 26: 132-149。

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。

治癒を目的としない骨髄抑制化学療法を受けている癌患者



<sup>e</sup> 化学療法を受けていない終末期癌患者に ESA を投与してはならない。（詳しい考察および参考文献については解説を参照されたい。）

<sup>m</sup> 鉄静注の方が有効性に優れるように思われ、補給する場合には考えること。経口鉄の方がよく使用されてきたが、有効性に劣る。（詳しい考察および参考文献については解説を参照されたい。） 非経口鉄剤を参照（ANEM-C）。

<sup>n</sup> ESA 使用と静注鉄との併用を検討した5つの無作為化試験には、血清フェリチン値が100 ng/mL~900 ng/mL以下の患者が登録された（参考文献については解説を参照。）

<sup>p</sup> 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。

<sup>q</sup> 3週間毎の投与スケジュールの場合、9週間を用いて次の反応評価を行う。

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 (1/5) <sup>1-5</sup>

## 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 40,000 単位を 毎週皮下注射 または ダーベポエチンα 2.25 μg/kg を毎 週皮下注射 または ダーベポエチンα 500 μg を 3 週間毎に皮下注射	→	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 を 60,000 単位に増量して、 毎週皮下注射  ダーベポエチンα を最大 4.5 μg/kg に増量し、 毎週皮下注射
--	---	--

- 赤血球輸血を十分回避できる最低のヘモグロビン値が維持できるように、個々の患者に対して用量を調節する。
- ヘモグロビン値が 2 週間で 1 g/dL を超えて増加した場合、先の用量を 25~50% 減量する。

## 代替投与方法

ダーベポエチンα 100 μg の固定 用量を毎週皮下注射 または ダーベポエチンα 200 μg の固定 用量を 2 週間毎に皮下注射 <sup>7</sup> または ダーベポエチンα 300 μg の固定 用量を 3 週間毎に皮下注射 または エポエチンα 80,000 単位を 2 週間毎に皮下注射 <sup>9</sup> または エポエチンα 120,000 単位を 3 週間毎に皮下注射 <sup>10</sup>	→	ダーベポエチンα を最大 150~200 μg の固定用量に増量し、毎週皮下注射 <sup>6</sup>  ダーベポエチンα を最大 300 μg の固定用量に増量し、 2 週間毎に皮下注射 <sup>7</sup>  ダーベポエチンα を最大 500 μg の固定用量に増量し、 3 週間毎に皮下注射 <sup>8</sup>
---	---	---

[脚注および参考文献を参照 \(ANEM-A、2/5\)](#)

[エリスロポエチン治療による有害作用を参照 \(ANEM-A、3/5\)](#)

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 (2/5)

## 脚注および参考文献

- <sup>1</sup> 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 $\alpha$ と毎週のエポエチン $\alpha$ との無作為化比較。The Oncologist 2004; 9: 696-707。Waltzman R、Crook C、Justice G ら。化学療法施行中の貧血癌患者におけるエポエチン $\alpha$  (40,000単位の毎週投与)とダーベポエチン $\alpha$  (200 $\mu$ gの隔週投与)の無作為化比較。Oncologist 2005; 10: 642-650。
- <sup>2</sup> 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っていない。
- <sup>3</sup> 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。
- <sup>4</sup> 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。
- <sup>5</sup> 静注鉄の方が有効性に優れるように思われ、補給の場合には考慮すること。経口鉄の方がよく使用されてきたが、有効性に劣る。(詳しい考察については解説を参照されたい。) [非経口鉄剤を参照 \(ANEM-C\)](#)。
- <sup>6</sup> 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 $\alpha$ 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: 1211-1220。
- <sup>7</sup> Thames WA、Smith SL、Scheifele AC ら。投与経験のない患者およびエポエチン $\alpha$ からの切り替え患者の両方に対するダーベポエチン $\alpha$  200 $\mu$ g 隔週投与による補充療法に関する米国腫瘍学ネットワーク評価推奨ガイドライン。Pharmacotherapy 2004; 24: 313-323。
- <sup>8</sup> 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 $\alpha$ 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。
- <sup>9</sup> 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 $\alpha$ 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; 22: 1403-1413。
- <sup>10</sup> 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; 24: 1079-1089。

[エリスロポエチン治療—投与量およびその用量調節 \(ANEM-A、1/5\) を参照](#)

[エリスロポエチン治療による有害作用 \(ANEM-A、3/5\) 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 (3/5)

## エリスロポエチン治療による有害作用

**癌患者の生存期間**

- 最近の試験から、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いて、生存期間が短縮することが報告されている。癌患者を対象とした8試験の解析で、貧血補正のためエリスロポエチン製剤の投与を受け、目標ヘモグロビン値が12 g/dL超の癌患者において、生存期間の短縮が認められた<sup>1-8</sup>。積極的治療を受けていない癌患者を対象とした1解析において、ESA投与患者で生存期間が短縮することが明らかになった<sup>6</sup>。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>。新たなエビデンスから、ベネフィット/リスク評価の変更が示されない限り、癌関連の化学療法施行期間以外の患者にESA（ダーベポエチン $\alpha$ 、エポエチン $\alpha$ ）を投与しないよう、医師に勧告すべきである。投与期間は、治療開始後の貧血と規定し、治療終了後約6週間継続する。
- 生存期間に関する最近の3つのメタ解析最新情報によって、ESA使用による死亡リスクの増大が確認される<sup>9,10,11,12</sup>。
- 目標ヘモグロビン値を<12 g/dLとしてESAを投与しても、生存期間短縮および腫瘍進行のリスクは除外されない。
- 癌患者の生存期間を測定するために設計され、そのような検出力を備えた追加前向き臨床試験が進行中で、エリスロポエチン製剤の至適使用を導くためのデータを臨床医に提供している。
- 上記問題のため、医療提供者はESA治療と赤血球輸血とのリスク/ベネフィット比較を患者に通知すべきである。  
([ESA使用と赤血球輸血とのリスク・ベネフィット比較 \(ANEM-B\)](#) を参照。)

**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象（動脈および静脈）発生件数の増加が報告された。
- 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<sup>13</sup>。以前に血栓症の危険因子があった患者は、ESA使用に伴い血栓症リスクが増大する可能性がある。ESAの使用を考えるなら、血栓症の危険因子評価を行うこと。血栓塞栓症の既往、遺伝性突然変異、凝固性亢進、化学療法前血小板増多、高血圧、ステロイド、長期の不働化、最近の手術、一部の多発性骨髄腫治療、ホルモン剤など。（[NCCN静脈血栓塞栓症ガイドライン](#)を参照）。
- 血栓症合併症に関する最近の解析最新情報によって、エリスロポエチン製剤使用に伴い血栓症リスクが増大することが確認される<sup>9</sup>。

[エリスロポエチン治療の有害作用、  
続く \(ANEM-A 4/5\)](#)

[参考文献 \(ANEM-A 5/5\)  
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 (4/5)

## エリスロポエチン治療による有害作用 (続き)

**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、すべ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、1/5)

**ESA 中和抗体 (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において PRCA 症例が 197 件報告された<sup>14</sup>。これら症例の 90%以上が、米国以外で使用されるエポエチン $\alpha$  製剤の Eprex で生じた。エリスロポエチン製剤に反応しなくなった患者では、PRCA の可能性を検討するべきであり、もし認められたら、すべてのエリスロポエチン製剤を中止すべきである<sup>15</sup>。
- 2005 年、中和抗体に関連する貧血に対する FDA の解釈が、PRCA および重度貧血の両方が加わった<sup>16</sup>。2005 年以降、FDA の安全性データベースに、抗体関連 PRCA、主にエポエチン $\alpha$  およびダーベポエチン $\alpha$  の皮下投与に関連する新規症例 30 例に関する情報が加えられた<sup>17</sup>。この解釈によって、すべての ESA に対してクラスラベルが変更された。毒性は主に、ESA の皮下投与を受けている慢性腎不全患者から報告された。突然 ESA に反応しなくなり、重度の貧血が生じ、網状赤血球数が低下した患者については、エリスロポエチンに対する中和抗体の有無をはじめとして、効果が消失した原因を検討すること。抗エリスロポエチン抗体関連貧血が疑われる場合、ESA を差し控え、血漿を評価の為に送って、結合および中和抗体の測定を行うべきである。抗体を介した貧血の患者には、ESA を永続的に中止する。抗体が交差反応する可能性があるため、他の ESA 製剤に切り替えてはならない。

[参考文献を参照](#)  
(ANEM-A 5/5)

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 (5/5)

## エリスロポエチン治療による有害作用

## 参考文献

- <sup>1</sup> 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療の予測しなかった中止。Lancet Oncol 2003; 4: 459-460。
- <sup>2</sup> 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。
- <sup>3</sup> Wright JR, Ung YC, Julian JA ら。疾患に伴う貧血を有する非小細胞肺癌におけるエリスロポエチンの無作為化二重盲検プラセボ対照試験。J Clin Oncol. 2007;25:1027-1032。
- <sup>4</sup> Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J ら。リンパ組織増殖性悪性疾患の貧血患者におけるダーベポエチン $\alpha$ の有効性及び安全性—無作為化二重盲検プラセボ対照試験。Br J Haematol 2003;122:394-403。
- <sup>5</sup> Overgaard J, Hoff C, Sand Hansen, H ら。原発性頭頸部扁平上皮癌(HNCSS)患者への放射線治療効果に対する新規赤血球生成刺激剤(アラネスP)の重要性についての無作為化試験—デンマーク頭頸部癌グループ DAHANCA 10 rand [要約] Eur J Cancer Suppl 2007;5:7。
- <sup>6</sup> Smith R, Aapro MS, Ludwig H ら。化学療法または放射線療法を受けていない活動性癌患者における貧血治療に対するダーベポエチン $\alpha$ —第III相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験。J Clin Oncol 2008;26:1040-1050。
- <sup>7</sup> Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, Darcy KM ら。子宮頸癌に対して放射線療法とシスプラチン投与を併用している貧血患者において、エリスロポエチンを投与してヘモグロビン値を12.0 g/dL超に維持した場合と、エリスロポエチンを投与せずに10.0 g/dL超に維持した場合の有効性を比較するための第III相試験。Gynecol Oncol 2008;108:317-325。
- <sup>8</sup> 米国食品医薬品局。プレスリリース：FDAは、腫瘍増殖および死亡に関する過去のデータと一致する貧血薬のリスクに関する新しいデータを受理。  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116830.htm> 2009年7月27日入手。
- <sup>9</sup> Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B ら。癌関連貧血治療のための組替えエリスロポエチンおよびダーベポエチン投与に関連する静脈血栓塞栓症および死亡。JAMA 2008;299(8):914-924。
- <sup>10</sup> Bennett CL, Henke M, Lai SY。癌関連貧血応答の治療における赤血球生成刺激剤。JAMA. 2008;300(24):2855-2857。
- <sup>11</sup> Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C ら。癌患者における組替えヒト赤血球生成刺激剤および死亡—無作為化試験のメタ解析。The Lancet 2009;373:1532-1542。
- <sup>12</sup> Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T ら。癌に伴う貧血に対する赤血球生成刺激剤の益と害—メタ解析。CMAJ 2009;180(11):E62-71。
- <sup>13</sup> Singh A, Szczech L, Tang K ら。慢性腎疾患におけるエポエチン $\alpha$ を用いた貧血補正。N Engl J Med 2006;355:2085-2098。
- <sup>14</sup> Bennett CL, Luminari S, Nissenon, AR ら。純赤血球無形成症およびエポエチン療法。N Eng J Med 2004;351:1403-1408。
- <sup>15</sup> 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替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。
- <sup>16</sup> FDA Patient Safety News. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=430>
- <sup>17</sup> McKoy J, Stonecash R, Cournoyer D ら。エポエチンに伴う純赤血球無形成症—過去、現在および将来の考察。Transfusion 2008;48:1754-1762。

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。

ESA 使用と赤血球輸血とのリスク／ベネフィット比較<sup>1</sup>

癌の設定における ESA 使用のリスクおよびベネフィット		赤血球輸血使用のリスクおよびベネフィット	
リスク	<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓症事故の増加</li> <li>生存期間の短縮</li> <li>腫瘍無進行期間の短縮</li> </ul>	リスク	<ul style="list-style-type: none"> <li>輸血反応（溶血性、熱性、非溶血性、肺傷害など）</li> <li>うっ血性心不全</li> <li>ウイルス感染（肝炎、HIV など）</li> <li>細菌混入</li> <li>鉄過負荷</li> </ul>
ベネフィット	<ul style="list-style-type: none"> <li>輸血が回避できる</li> <li>倦怠感が徐々に改善する</li> </ul>	ベネフィット	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン値およびヘマトクリット値が速やかに増大する</li> <li>倦怠感が速やかに改善する</li> </ul>

[ESA使用に関する患者相談情報を参照（ANEM-B 2/2）](#)

<sup>1</sup> ESA 使用と赤血球輸血とのリスク・ベネフィットに関する詳しい情報については、解説を参照。

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。

## ESA 使用に関する患者相談情報

エポエチン $\alpha$ またはダーベポエチン $\alpha$ が配布／投与される患者全員に、本剤についての投薬ガイドを提供しなければならない。  
[エポエチン \$\alpha\$ 投薬ガイドを参照。](#)

医師および他の医療従事者は、以下について患者と話し合うこと。

- 治療の目標および ESA 使用のリスク／ベネフィットを話し合う。
- 乳癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、リンパ腫および子宮頸癌患者において、目標ヘモグロビン値を $\geq 12$  g/dl に設定して ESA を投与すると、全般的生存期間や無進行期間が短縮することが明らかになっている。これらのリスクは、目標ヘモグロビン値を $< 12$  g/dl にして ESA を投与した場合もなくなる。
- ESA は、放射線療法を受けている癌患者または化学療法を受けていない癌患者の死亡リスクを増大させる。この患者母集団に ESA は適用されない。
- FDA は、治癒的と考えられる治療を受けている癌患者に、ESA を使用してはならないと指摘した。
- ESA は一部少数の患者における倦怠感を改善する可能性が示されているが、さらに調査が必要である<sup>1-4</sup>。
- ESA を投与する第一の目標は、赤血球数を増やし、輸血を回避することである。

1 Minton O, Stone P, Richardson A ら。癌に伴う倦怠感管理のための薬物治療。コクランデータベースの系統的見直し。2008:CD006704。

2 Cella D, Eton DT, Lai J-S ら。機能的癌治療評価の貧血および倦怠感尺度上で臨床的に重大な僅差を引き出すためのアンカーと分布の組み合わせに基づく方法。J Pain Symptom Manage 2002; 24:547-561。

3 Cella D, Dobrez D, Glaspy J. エリスロポエチン製剤を用いた癌に伴う貧血のコントロール—生活の質および臨床成績向上を裏付ける証拠の再検討。Ann Oncol 2003;14:511-519。

4 Fallowfield L, Gagnon D, Cella D ら。無作為化二重盲検プラセボ対照試験データの多変量回帰分析から、プラチナを含まない化学療法を受けている患者におけるエポエチン $\alpha$ による生活の質に対する有益性が確認された。Br J Cancer 2002;87:1341-1353。

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<sup>1-6</sup> (1/3)

- 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、経口鉄投与に不耐用または反応しない患者における鉄欠乏症の治療ならびに慢性腎不全およびESA投与を受けている癌患者でみられる機能的鉄欠乏症に有用である。
- 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。
- 鉄デキストランに関連する有害事象のほとんどが、高分子量鉄デキストラン（Dexferrum®）で生じている<sup>7</sup>。
- 推奨される鉄デキストラン製剤は、低分子量鉄デキストラン（INFed®）である<sup>8</sup>。
- 臨床医は、感染症の可能性を否定してから、鉄静注投与を行うべきである。

[非経口鉄剤投与に対する推奨事項を参照（ANEM-C 2/3）](#)

[参考文献を参照（ANEM-C 3/3）](#)

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。

非経口鉄剤投与に対する推奨事項<sup>1-6</sup> (2/3)

	鉄デキストラン <sup>†</sup>	グルコン酸第二鉄 <sup>†</sup>	鉄スクロース <sup>†</sup>
試験的投与	必要	MDの自由裁量	MDの自由裁量
	25 mgを緩徐に静注内注射し、1時間待ってから、主要な投与を行う。	25 mgを緩徐に静脈内注射または点滴投与	25 mgを緩徐に静脈内注射
用量 <sup>9</sup>	100 mgを5分かけて	125 mgを60分かけて	200 mgを60分かけて
	数時間かけて、総用量を点滴投与 <sup>*</sup>	週1回で8回反復投与 最大用量=1回あたり250 mg	2~3週毎に反復投与 最大用量=1回あたり300~400 mg
投与経路	筋注 (INFed <sup>®</sup> ) (推奨されない) 静注点滴投与	静脈内注射/点滴	静脈内注射/点滴

<sup>†</sup> FDAが承認した用量で非経口鉄剤を投与した時にみられる有害事象は、低血圧、高血圧、悪心、嘔吐、下痢、疼痛、発熱、呼吸困難、搔痒、頭痛およびめまいなどである。

<sup>\*</sup> 用量=0.0442 (目標ヘモグロビン値-実測ヘモグロビン値) × LBW + (0.26 × LBW)、LBW=除脂肪体重。用量が1000 mgを超える場合、ヘモグロビン反応が不十分であれば、残りの用量を4週間後に投与しても差し支えない。

[参考文献を参照 \(ANEM-C 3/3\)](#)

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。

非経口鉄剤投与に対する推奨事項<sup>1-6</sup> (3/3)

## 参考文献

- <sup>1</sup> Silverstein SB, Rodgers GM. 鉄剤非経口投与選択肢。Am J Hematol 2004;76:74-78。
- <sup>2</sup> Henry DH. 化学療法を受けている貧血癌患者において、グルコン酸第2鉄静注は、鉄経口投与または鉄無投与と比べて、エポエチン $\alpha$ に対する反応を有意に改善する。Oncologist 2007;12:231-242。
- <sup>3</sup> Auerbach M, Ballard H, Trout JR ら。化学療法による貧血のある癌患者において、鉄静注投与は、組替えヒトエリスロポエチンに対する反応を最適化する—多施設共同非盲検無作為化試験。J Clin Oncol 2004;22:1301-1307。
- <sup>4</sup> Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S ら。ダーベポエチン $\alpha$ を投与した鉄欠乏症のない化学療法関連貧血患者における補足的鉄静注投与についての無作為化試験。J Clin Oncol 2008;26:1619-1625。
- <sup>5</sup> Hedenus M, Birgegård G, Näsman P ら。貧血のあるリンパ組織増殖性悪性疾患患者において、エポエチン $\beta$ への追加的鉄静注投与によってヘモグロビン反応が亢進し、エポエチン要求量が減少する—無作為化多施設共同試験。Leukemia 2007;21:627-632。
- <sup>6</sup> Bastit L, Vandebroek A, Altintas S ら。化学療法による貧血患者において、一部に鉄静注を用いてダーベポエチン $\alpha$ を3週間毎に投与したときの有効性および安全性を比較する無作為化多施設共同比較試験。J Clin Oncol 2008;26:1611-1618。
- <sup>7</sup> Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. 非経口鉄に関連する薬物有害事象についての最新データ。Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 378-382
- <sup>8</sup> Auerbach M, Ballard H, Glaspy L. 臨床最新情報—貧血における鉄静注投与。Lancet 2007;369:1502-1504。
- <sup>9</sup> Gilreath JA, Sageser DS, Jorgenson JA, Rodgers GM. 血液/腫瘍科患者における至適赤血球生成刺激剤使用のための貧血外来の設置。J Natl Compr Canc Netw 2008;6:577-584。

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。

## 考察

## NCCNのエビデンスおよびコンセンサスカテゴリー

**カテゴリー1:** 推奨は高いレベルのエビデンス（無作為化比較試験など）に基づいており、コンセンサスがNCCN内で統一されている。

**カテゴリー2A:** 推奨は低めのレベルのエビデンスに基づいており、コンセンサスがNCCN内で統一されている。

**カテゴリー2B:** 低めのレベルのエビデンスに基づいており、コンセンサスがNCCN内で統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

**カテゴリー3:** 推奨はいずれかのレベルのエビデンスに基づいているが、大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、推奨はすべてカテゴリー2Aである。

## 概要

貧血は癌患者30%~90%にみられる<sup>1</sup>。赤血球濃厚液(Packed red blood cells; PRBC)輸血または赤血球生成促進剤(Erythropoiesis-stimulating agents; ESA)投与による貧血補正が支持療法として行われている。このNCCN癌および化学療法による貧血ガイドラインの目的は2つある。1) 同時に化学療法を受けている貧血の癌患者を強調しつつ、癌患者における貧血の評価および治療を運用可能なものとする。2) 患者および臨床医が、貧血の治療選択肢をそのリスク/ベネフィットに基づいて検討できるようにすること。

## 癌患者における診断および評価

貧血の病態生理学的原因は、3つに分類される。1) 機能的赤血球の産生低下。

2) 赤血球の破壊亢進。3) 失血。ゆえに、貧血の特徴は、ヘモグロビン濃度、赤血球(RBC)数またはヘマトクリットが正常値以下に低下することとなる。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12~16 g/dL、男性の場合14~18 g/dLと考えている。世界保健機関(World Health Organization; WHO)およびNCIから、同一のグレード別尺度が提示されている(表1参照)。

表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/WHO 尺度
0	(なし)	正常*
1	(軽度)	10~正常値
2	(中等度)	8 - <10
3	(重度)	6.5 - < 8
4	(生命の危険を伴う)	< 6.5 (生命の危険を伴う)

\* 男性の場合14~18 g/dL、女性の場合12~16 g/dL。  
 原資料: 有害事象についての共通毒性基準から改変。入手先:  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcaev4.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev4.pdf)

## スクリーニング評価

癌患者における貧血の原因は多元的であることが多く、評価における問題点をさらに複雑化している。貧血は、出血、溶血、遺伝性疾患、腎機能不全、栄養失調、慢性疾患に伴う貧血などの併存基礎疾患に起因すると考えられ、これらが組み合わさっている場合もある<sup>2,3</sup>。悪性疾患それ自体が、貧血を引き起こしたり、増悪させたりする<sup>4</sup>。癌細胞が、骨髄浸潤を介して、直接造血を抑制する場合もある。また、鉄封鎖を引き起こすサイトカインを産生し、それによって赤血球産生を抑制し、生存期間を短縮しさえすることもある。

腫瘍部位での慢性的失血および臓器障害は、癌による貧血をさらに増悪させる可能性がある。他に、間接的作用として、癌患者の食欲低下に起因する栄養失調、免疫を介した抗体による溶血、凝固能の変化などが挙げられる。これら無数の理由により、癌患者では、初診時に貧血がよくみられる。例えば、非ホジキンリンパ腫患者の32%は、診断時に貧血があり<sup>5</sup>、婦人科癌と診断された患者の49%が貧血である<sup>6</sup>。加えて、細胞傷害性治療を受けている患者にとって、化学療法による骨髄抑制作用も、著明な貧血に対する著明な寄与因子である<sup>7</sup>。

ヘモグロビン値が<11 g/dLの患者に対する貧血の初回スクリーニングでは（[ANEM-1](#)を参照）、全血球計算および指数ならびに末梢血スミ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行われる。エリスロポエチンの使用を考えている癌患者では、概ねエリスロポエチン濃度が一様に低い、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の有効性との間に相関関係は認められなかった<sup>8,9</sup>。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。

ガイドラインのアルゴリズムでは、貧血を次の3種類に分類している—癌に伴う貧血（治療に関連しない）、骨髄抑制化学療法による貧血および他の理由（出血、溶血、鉄欠乏症、遺伝、栄養失調、腎機能障害、放射線療法単独など）による貧血。血液および骨髄幹細胞移植に伴う貧血は、本ガイドラインにおいて取り扱っていない。

### 骨髄抑制化学療法を受けている癌患者に対する初回リスク評価

化学療法を受けている貧血癌患者または他の臨床的背景を持つ貧血患者に対して、輸血する時期を決定する際に基づくべき証拠は少ない。輸血の実践に関する施設内および臨床実践ガイドラインは、同種血液への限られた曝露に基づいているため「限定的」な場合が多いが<sup>10</sup>、報告されたRBC輸血の実践には大きなばらつきがある<sup>4,10,11</sup>。

貧血を速やかに補正するためPRBC輸血が必要な骨髄抑制化学療法を受けている患者を、患者のヘモグロビン濃度が一定の閾値または「きっかけ」に到達したか否かに基づいて厳密に特定することは出来ないということを心に留めておくことも重要である。貧血の臨床症状は、貧血の発現、重症度および持続期間ならびに組織の酸素要求に影響を及ぼす他の因子に関連する。例えば、貧血の発現が急性である場合、低下した血液の酸素運搬能を補正する生理学的調節が、貧血の発現と共に徐々に起こるため、症状はより著しくなりがちである。心血管または肺疾患の既往症の有無も、貧血に対する患者の忍容性を制限すると考えられる。よって、貧血の即時補正の必要の有無に関する決定は、個々の患者特性、併存疾患および医師による臨床的判断の評価に基づかなければならない（[貧血の治療](#)に関するセクションを参照）。

### 癌治療の目的に基づく PRBC 輸血と ESA 投与とのリスク/ベネフィット比較

癌患者へのESA投与が、危害をもたらす可能性を示す新たな証拠が得られていることから（ESA治療のリスクに関するセクションを参照）、早期時点で、個々の患者における癌治療の目的を確認することが重要である。最新のFDAラベル表記の決定において<sup>12</sup>、治癒的癌治療を受けている貧血患者にはESAが適用となっていない。輸血が、貧血補正の選択肢である。

治癒を目的としない化学療法を受けている患者の場合、慎重にESAを用いることができる。個別相談では、ESAのリスク／ベネフィットについての徹底的話し合いも行わなければならない（[ANEM-B](#)を参照）。リンパ腫患者ならびに乳癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌および子宮頸癌患者において、ESA使用によって生存期間が短縮している（[ESA治療のリスク](#)を参照）。ESAを服用している患者全員に、FDAの承認を受けた薬物療法ガイドも配布しなければならない。[エポエチン \$\alpha\$ 薬物療法ガイド](#)を参照。

### 骨髄抑制化学療法を受けている癌患者に対する完全な症状評価

骨髄抑制化学療法を受けている患者の評価過程における次なる段階は完全な症状評価で、患者がPRBC輸血を受けているか否かに関係なく実施される。完全な症状評価の目的は、貧血の補正に、初期または追加の介入が必要な患者を特定することである。完全な症状評価は、貧血に関連する他覚的身体症状、例えば持続的頻脈または頻呼吸などと貧血に関連する自覚的身体症状、例えば労作時呼吸困難、起立性めまいおよび倦怠感などによって行われる（[ANEM-3](#)を参照）。癌に伴う倦怠感はNCCNガイドラインにおいて、「癌または癌治療に関連する疲労または消耗を示す苦痛を伴う持続的主観的感覚」と規定されている（[NCCN癌に伴う倦怠感ガイドライン](#)を参照）。癌に伴う倦怠感と健常者における倦怠感を区別する重要な特徴は、休息によって改善しにくいということである<sup>13</sup>。

その他、評価に加えるべき貧血関連症状として、活動レベルの低下および一般状態の低下などが挙げられる。しかし、他覚的および自覚的症状の原因は多元的で、特定し難いと言うことを覚えておくことが重要である。個々の患者において、特定の症状が貧血を引き起こす場合もあれば引き起こさない場

合もあり、貧血が症状に対する部分的誘因でしかない場合もある。例えば、癌に伴う倦怠感とヘモグロビン低値との関連は知られているが<sup>14</sup>、貧血のない癌患者から報告された全般的な倦怠感レベルは、一般母集団における倦怠感レベルより高いことが報告されている<sup>15</sup>。さらに、1つの自覚症状（倦怠感など）によって、貧血の他覚的症状がみられないのに介入を行う価値があるとする「症候性」カテゴリーに患者が分類されるということにはありにくい。

症状の評価はヘモグロビン値によっても行う。患者に症候性貧血があり、介入が必要であると判定された場合、治療選択肢はPRBC輸血やESA投与となる（[ANEM-6](#)）。治療後、貧血の症状および危険因子を定期的に再評価することが推奨される。

### 骨髄抑制化学療法（治癒を目的としない）を受けている無症候性貧血患者における症候性貧血リスクの評価

化学療法剤は、骨髄において造血、例えば RBC 前駆物質の合成などを直接障害することによって、貧血を誘発する<sup>4</sup>。白血球および血小板は寿命が短いため、好中球減少症および血小板減少症は RBC 数が低下する前によくみられる。しかし、これらの細胞の減損が間接的に貧血を引き起こすこともある<sup>4</sup>。加えて、特定の細胞傷害性薬剤（プラチナを含む薬剤など）による腎毒性作用によっても、腎によるエリスロポエチン産生抑制を介して、貧血が引き起こされる<sup>4</sup>。

肺癌および婦人科悪性疾患の患者では、化学療法誘発貧血の発現頻度が極めて高いことが、試験から明らかになっている<sup>6,7</sup>。肺癌、卵巣癌および頭頸部癌でよく使用されるプラチナを含むレジメンは、骨髄毒性と腎毒性の複合により、貧血を誘発することがよく知られている<sup>7</sup>。表2に要約する Groopman と Itri のレビュー（1999年）によると、一部の単剤およびレジメンが、様々

な種類の癌における貧血とよく関連する。新しい細胞傷害性薬剤、レジメンおよびスケジュールの血液毒性はこの表に反映されておらず、より集中的な化学療法レジメンに関連して、貧血リスクが増大すると考えられることに注目することが重要である<sup>7</sup>。

特定の細胞傷害性薬剤による骨髄抑制作用が、投与サイクルが反復されるうちに蓄積し、化学療法サイクルが追加されると、貧血の発現頻度が着実に増大する。例えば、欧州癌貧血調査（European Cancer Anemia Survey: ECAS）の対象患者では<sup>6</sup>、貧血（ヘモグロビン値<12 g/dL）発現頻度が、1サイクル目における19.5%から5サイクル目には46.7%に上昇した。グレード2～3の貧血の比率の増大は、化学療法サイクル数の増加とも関連した。化学療法誘発貧血のリスク評価において考慮すべきその他の要素として、ヘモグロビン最低値、ヘモグロビン値が最低値に達するまでの時間（2週間後におおよその推定が行われるが、時間は変化する）およびヘモグロビン測定が最低値に到達する前と考えられるか、後と考えられるかなどが挙げられる<sup>4</sup>。

骨格への放射線治療によっても、血液毒性が生じる。後ろ向き解析において、原発性中枢神経系腫瘍治療のため頭蓋や脊椎へ放射線治療を受けている患者210例の約1/3で、グレード3～4の血液副作用が発現した<sup>16</sup>。

表2 化学療法剤およびレジメンに関連する貧血の発現頻度

薬剤	グレード 1/2 (%) <sup>*</sup>	グレード 3/4 (%) <sup>*</sup>	癌
シスプラチン	NR	11	H&N
ドセタキセル	73 - 85	2 - 10	NSCLC
	58 - 60	27 - 42	卵巣
5-FU	NR	11	H&N
	50 - 54	5 - 8	大腸癌
パクリタキセル	93	7	乳癌
トポテカン	NR	32	SCLC
	67	32	卵巣
ビノレルビン	67 - 71	5 - 14	乳癌
<b>レジメン</b>			
シスプラチン-シクロホスファミド	43	9	卵巣
シスプラチン-エトポシド	59	16 - 55	SCLC
VIP	NR	52	SCLC
5-FU-カルボプラチン	42	14	H&N
CHOP	49	17	NHL
パクリタキセル-ドキシソルビシン	78 - 84	8 - 11	乳癌
パクリタキセル-カルボプラチン	10 - 59	5 - 34	NSCLC
NR=報告されず、H&N=頭頸部癌、NSCLC=非小細胞肺癌、SCLC=小細胞肺癌、NHL=非ホジキンリンパ腫、5-FU=5-フルオロウラシル、VIP=エトポシド-イホスファミド-シスプラチン、CHOP=シクロホスファミド-ドキシソルビシン-ビンクリスチン-プレドニゾン			
<sup>*</sup> WHO または NCI 尺度			
原資料：Groopman JE, Itri LM, JNCI 91: 1616-1634, 1999 から改変			

完全な症状評価後に無症候性と判定された患者には、将来的にPRBC輸血によって速やかな補正が必要になると考えられる症候性貧血を発症する危険因子を詳しく検討する。危険因子とは、ヘモグロビン値が低いこと、過去6ヵ月以内の輸血、骨格の20%を超える放射線治療の既往歴、ならびに骨髄抑制化学療法による治療歴および現行治療の骨髄抑制能（薬剤、治療期間およびスケジュール）などである（[ANEM-4](#)を参照）。この場合も、心疾患の既往、

慢性肺疾患、糖尿病、高血圧および脳血管疾患などの併存症も考慮すべきである。

症候性貧血発症危険因子を有する無症候性の患者に対する治療選択肢は、経過観察かESA投与などであるが、これらの危険因子を持たない無症候性の患者には、単に経過観察がなされるだけだと思われる（[ANEM-5](#)を参照）。経過観察中の患者に対して、定期的に症状および危険因子の再評価を行うこと。

### 貧血の治療：ベネフィットとリスク

癌治療を受けている癌患者に貧血が発現することによる臨床的結果は重大で、輸血による速やかな補正が必要になる。個々の患者に対する治療は、介入のリスク／ベネフィットを患者と慎重に相談してから決定すること（[ANEM-B](#)を参照）。

ESA治療のリスクとベネフィットの関連は、臨床的シナリオによって変わるため、患者と医師が選択する際に役立つと提唱されてきたツールは好みに基づくアプローチを取っている（[付録文書](#)を参照）。ESA支持投与か輸血かの決断は、患者の価値と好みに依存すると思われる。これらの表は、意志決定の際に患者および医師を援助するために利用できる。それらは、医師の判断または医師と患者の間の一般的話し合いに取って代わることを意図したものではない。

### PRBC を用いた輸血によるベネフィット

PRBC 輸血による主要なベネフィットで、他の貧血治療によって得られないものは、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値が速やかに上昇することである。ゆえに、PRBC 輸血は、骨髄抑制化学療法を受けていて、貧血を即時に補正する必要がある患者に対する唯一の介入選択肢である。同時に失血を認

めない標準的体格の成人に PRBC 1 単位（300 cc）を輸血することによって、ヘモグロビン値が平均 1 g/dL 上昇すると推定されている（1 時間以内に<sup>4)</sup> <sup>17,18</sup>。

危篤患者の死亡率に及ぼす輸血の影響を検討した試験からは、矛盾する結果が示されており、一部からは輸血が行われた患者における生存期間へのベネフィットが示されている。例えば、化学療法を受けている切除不能な食道癌患者 56 例を対象とした試験において、輸血によって全般生存期間が延長した（ハザード比=0.26、95%CI：0.09~0.75、P=0.01）<sup>19</sup>。危篤患者に輸血を行い、無作為にヘモグロビン値を 7~9 g/dL（限定的）または 10~12 g/dL（おおまかに）に維持した場合、入院中の死亡率に有意差は認められなかった<sup>20,21</sup>。

### PRBC 輸血のリスク

PRBC 輸血に伴うリスクとして、輸血関連反応、うっ血性心不全、細菌汚染およびウイルス感染ならびに鉄過負荷などが挙げられる<sup>10,21-36</sup>。1984 年以降、米国の輸血用血液に対して感染性微生物のスクリーニングを行うため、多数の安全策介入が導入されたため、輸血を介した感染症リスクは劇的に減少した<sup>10,22</sup>。貯蔵前白血球除去によって、発熱性非溶血性輸血反応の発現頻度が低下することが示されている<sup>31,36</sup>。しかし、Khorana らが最近、1995~2003 年に米国の医療施設 60 箇所に入院した癌患者の退院時記録データを解析し、PRBC 輸血に関連する静脈血栓塞栓症（OR=1.60、95%CI：1.53~1.67）、動脈血栓塞栓症（OR=1.53、95%CI：1.46~1.61）および死亡（OR=1.34、95%CI：1.29~1.38）リスクの増大を明らかにした<sup>37</sup>。

輸血に伴う鉄過負荷という病態は、貧血管理のために、数年間にわたり頻回な輸血を必要とする患者において観察される（すなわち、MDS 患者）<sup>38</sup>。し

かし、鉄過負荷は、化学療法に対応する期間に限って（通常 1 年未満）輸血を受けている患者では起こりにくい。化学療法誘発貧血の治療として PRBC 輸血に全幅の信頼をおく上で考えられるもう一つの要素は、米国における血液供給量が限られていることに関連する。本母集団における ESA 使用の抑制をモデル化した最近の解析から、ESA の使用を 75%抑制した場合、化学療法を受けている患者における貧血を治療するには、さらに約 202,000 単位の PRBC が必要になることが示された<sup>39</sup>。

### ESA 治療のベネフィット

輸血を回避することが、ESA の主要なベネフィットである。化学療法を受けている癌患者において、ESA 治療の施行が、輸血の必要性をおさえることが証明されている。Littlewood らによる無作為化プラセボ対照試験において、エポエチン $\alpha$  は化学療法を受けている貧血患者における輸血の必要性をおさえることが示された<sup>40</sup>。エポエチン群における輸血が必要だった例は、プラセボ群に比べて有意に減少し（24.7%対 39.5%、 $P=0.0057$ ）、ヘモグロビン値は上昇した（2.2 g/dL 対 0.5 g/dL、 $P<0.001$ ）<sup>40</sup>。ダーベポエチン $\alpha$  の二重盲検プラセボ対照無作為化第 III 相試験には、ダーベポエチン $\alpha$  2.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週またはプラセボが投与されている患者 320 例（ヘモグロビン値 $\leq 11$  g/dL）が登録した<sup>41</sup>。ダーベポエチン $\alpha$  投与を受けている患者では、プラセボ群患者より輸血が必要だった例が少なかった（27%対 52%、95%CI: 14%~36%、 $P<0.001$ ）。ESA が輸血を減らすことができるか否かということは、癌治療を受けている患者合計 6,510 例を登録し、ESA 治療の使用を含む無作為化比較臨床試験 42 試験に対するコクランレビューで用いられた一つの評価項目であった<sup>42</sup>。輸血の必要性の相対リスクの低下が、エリスロポエチン投与患者で観察された（RR=0.64、95%CI : 0.60~0.68）。

### ESA 治療のリスク

**死亡率および腫瘍進行の増大。**FDA がラベル表記した ESA の適応症は、何度も改訂された<sup>43,44</sup>。2008 年 7 月 30 日、FDA はエポエチン $\alpha$  およびダーベポエチン $\alpha$  に対する追加警告を指図する書簡を発行した。「黒枠」警告で、進行乳癌、子宮頸癌、頭頸部癌、リンパ腫および非小細胞肺癌患者において、腫瘍が進行し、生存期間が短縮するリスクが増大することを医師に警告する<sup>12</sup>。医師に対して、輸血回避に必要な最小用量を使用するように勧告した。さらに、ESA 使用は、治癒を目的としない骨髄抑制化学療法と明確に関連する貧血の治療に限られる。一旦化学療法が終了し、貧血が消退したら、ESA を中止すること。ESA は癌に伴う倦怠感の治療には適用されない。

FDA 警告の強化は、主に、ESA 使用により全般生存期間短縮や局所病変コントロールの低下が示された 8 つの無作為化試験（表 3）に基づいていた。8 試験のうち 3 試験だけで、化学療法を受けている患者における ESA の作用が検討された。

乳癌エリスロポエチン生存試験（Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial; BEST）<sup>45</sup> では、転移性乳癌患者 939 例に週 1 回のエポエチン $\alpha$  またはプラセボが 1 年間無作為に投与された。これらの患者は初回化学療法を受けており、放射線治療およびホルモン治療の併用も許可された。エポエチン $\alpha$  は、ベースラインのヘモグロビン値が $\leq 13$  g/dL の場合、またはヘモグロビン値が試験期間中この値を下回ったところで投与を開始した。本試験が、ヘモグロビン値を主に貧血でない患者（ヘモグロビンのベースライン中央値は 12.8 g/dL）における正常値（12~14 g/dL）に維持することを目的としていたことは注目に値する。主要評価項目は 12 ヶ月後の全般生存期間で、副次的評価項目は他覚的腫瘍奏効率および無進行期間であった。ESA 群の死亡率

が高かったため、データモニタリング委員会の勧告に従って、患者登録終了後早期に試験を終了した。最終解析から、ESA 投与を受けた患者の 1 年生存率は、プラセボ投与例より低いことが示された(それぞれ 70%対 76%、 $P=0.01$ )。人口統計的および予後予測的因子で調整後の HR に有意性が認められた (HR=1.36、95%CI : 1.053~1.753、 $P=0.02$ )。副次的評価項目では、2 群間で差は認められなかった。死亡率上昇の一部は、血栓性血管事象の増加で説明されるが、すべてではない。

別な第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (20000161 試験) が、化学療法を受けているリンパ腫または骨髄腫患者を対象に実施された<sup>46</sup>。本試験では、貧血患者 344 例 (ヘモグロビン $\leq 11$  g/dL) がダーベポエチン  $\alpha$  群またはプラセボ群に無作為割り付けされ、ヘモグロビン値における 2 g/dL 以上の上昇を達成した患者比率を主要評価項目とした (目標ヘモグロビン値 : 男性が 13~15 g/dL、女性が 13~14 g/dL)。ESA 投与期間は 12 週間であった。2 群間で比較したとき、無増悪生存期間に有意差は認められなかったが、ESA 群の全般生存率は対照より統計的有意に低かった (HR=1.37、95%CI : 1.02~1.82、 $P=0.037$ )。

PREPARE 試験は<sup>43</sup>、ダーベポエチン  $\alpha$  の第 III 相非盲検試験で、術前化学療法を受けている乳癌患者 733 例を無作為化した。登録時点で患者に貧血はみられず (平均ヘモグロビン値は 13.6 g/dL)、目標はヘモグロビン値を 12.5~13 g/dL に維持することによって貧血を予防することであった。中間解析から、手術時点におけるネオアジュバント化学療法に対する腫瘍の反応に差は示されなかったが、ESA 群の方で高い死亡率 (14%対 9.8%) および腫瘍進行率 (25%対 19%) が記録された。

他の 2 試験では、放射線治療を受けている患者に対する ESA の効果が測定された。ENHANCE 試験<sup>47</sup>では、頭頸部癌患者 351 例がエポエチン  $\beta$  群またはプラセボ群に二重盲検法により無作為割り付けされた。患者全員に根治的または術後放射線照射が行われ、化学療法は行われなかった。本試験における主要評価項目は局所無進行生存期間で、副次的評価項目は全生存期間および腫瘍無進行期間であった。ベースラインのヘモグロビン値が  $< 12$  g/dL (女性) または  $< 13$  g/dL (男性) の患者を適格とし、目標ヘモグロビン値は  $\geq 14$  g/dL (女性) または  $\geq 15$  g/dL (男性) で、ESA 投与期間は 7~9 週間であった。対照群と比べて、ESA 投与例では局所無進行生存期間が有意に短縮し (HR=1.62、95%CI : 1.22~2.14、 $P=0.0008$ )、局所無進行期間も短縮し (HR=1.69、95%CI : 1.16~2.47、 $P=0.007$ )、全生存期間も短縮した (HR=1.39、95%CI : 1.05~1.84、 $P=0.02$ )。

デンマーク頭頸部癌グループによる無作為化非盲検多施設共同試験の DAHANCA 10 試験<sup>48</sup>が、原発性頭頸部扁平上皮細胞癌患者 522 例を対象に実施された。放射線治療を受けている患者が、ダーベポエチン  $\alpha$  + 放射線治療または放射線治療単独のいずれかに割り付けられた。目標ヘモグロビン値は 14~15.5 g/dL であった。主要結果変数は、局所病変コントロールであった。本試験は、予測されない有害事象のため、2006 年に中止された。患者 484 例に対する中間解析で、5 年後の局所コントロールが有意に不良であることが報告された (RR=1.44、95%CI : 1.06~1.96、 $P=0.02$ )。ESA 群の全生存期間も短縮したが、統計的有意なレベルには到達しなかった (RR=1.28、95%CI : 0.98~1.68、 $P=0.08$ )。

癌関連貧血における ESA 使用が 2 試験で検討された。EPO-CAN-20<sup>49</sup> は、転移性非小細胞肺癌患者を対象として癌に伴う貧血を検討する無作為化 (エポ

エチン α 対プラセボ) 二重盲検試験で、主要評価項目は生活の質であった。選択基準は、ヘモグロビン値 < 12.1 g/dL、全身性治療を併用していないことであった。目標ヘモグロビン値は 12~14 g/dL、ESA 投与期間は 12 週間であった。しかし、姑息的治療のためのルーチン使用により患者登録に影響したため、後にこれらの制限は、プラチナを含む化学療法のみを除くという緩やかなものとなった。予定患者 300 例のうち 70 例に対する中間解析から、ESA 群における生存期間の著しい短縮が示され (生存期間中央値が 63 日対 129 日、HR=1.84、P=0.04)、試験は打ち切られた。

第 III 相二重盲検試験の Amgen 103 America of Cancer 試験 (20010103 試験)<sup>50</sup> には、化学療法または骨髄抑制的放射線治療を行われていないし、予定されてもいない貧血患者 989 例が登録した。ほとんどの癌は固形腫瘍で、非小細胞肺癌、乳癌および前立腺癌が最も多かった。患者をダーベポエチン α またはプラセボの 4 週間毎、最大 16 週間投与に無作為割り付けし、主要評価項目は 5 週目から 17 週目にかけての輸血の頻度であった。ヘモグロビン値 ≤ 11 g/dL を試験登録基準とし、目標ヘモグロビン値は 12~13 g/dL であった。ダーベポエチン α によって輸血回数は減少しなかったが、その代わり、全生存期間の短縮が認められた (8 対 10.8 カ月、HR=1.30、P=0.008)。

アメリカ国立癌研究所 (NCI) 婦人科癌グループによって実施された第 III 相試験 GOG-191<sup>51</sup> には、化学療法を受けている進行子宮頸癌患者 114 例が登録された。患者はシスプラチンおよび放射線治療をうけ、ヘモグロビン値を 12 g/dL 以上に維持しダーベポエチン α を投与受ける群と受けない群に無作為割り付けされ、対照群では必要に応じて輸血が行われた (目標ヘモグロビン値は 12~14 g/dL)。無進行生存率 (58%対 65%) および全生存率 (61%対 75%) のいずれも ESA 群の方で低下し、試験は打ち切られた。

ESA 使用に伴う健康状態の増悪が、51~53 の無作為比較試験に対して最近行われたメタ解析から確認されている<sup>52-54</sup>。Bohlius ら<sup>53</sup>、Tonelli ら<sup>54</sup> および Bennet ら<sup>52</sup> からは、それぞれ ESA 投与患者における死亡率上昇が報告され、リスク/ハザード比はそれぞれ 1.17 (95%CI: 1.06~1.30)、1.15 (95%CI: 1.03~1.29) および 1.10 (95%CI: 1.01~1.20) であった。

**血栓塞栓症リスク。** 血栓塞栓症リスク増大は癌患者へのESA投与に関連している。静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) の原因は複雑であり、ベースラインリスクがぞうだいさせることとして、悪性疾患それ自体および化学療法が関連する ([NCCN 静脈血栓塞栓症ガイドラインを参照](#))<sup>55-58</sup>。癌患者におけるその他のVTEリスクとして、VTEの病歴、遺伝性突然変異、凝固能低下、化学療法前血小板数増加、最近の手術、ホルモン剤、入院による長期不動化、ステロイドならびに高血圧といった併存症などがある<sup>59</sup>。

全般的に、メタ解析の結果から著明な関連が確立された—ESA使用に伴う塞栓事故のリスク増大がTonelliら<sup>54</sup> (RR=1.69、95%CI: 1.27~2.24) および Bennetら<sup>52</sup> (RR=1.57、95%CI: 1.31~1.87) から報告された。Glaspyら<sup>60</sup> によるダーベポエチンαに関する6試験の複合解析でも、ヘモグロビン > 12 g/dL の患者 (RR=1.66、95%CI: 0.9~3.04) または 14 日間で 1 g/dL を超える増加を達成した患者 (RR=1.67、95%CI: 0.96~2.88) における血栓塞栓症リスクの増大が示された。ESA治療を受けている癌患者における血栓塞栓症リスクの増大は、最新のFDAラベル錠の黒枠警告に明記されている。NCCN委員会は、医師に対して、ESA投与を受けている癌患者における血栓塞栓症の症状および徴候に警戒するように警告している ([ANEM-A 3/5](#))。

表3 ESAによる有害作用を示した無作為化試験一覧

試験/腫瘍	ESA投与、投与期間	開始時ヘモグロビン値 (g/dL)	目標ヘモグロビン値 (g/dL)	有害な結果
<b>化学療法</b>				
PREPARE <sup>43</sup> 、乳癌、n=733	ダーベポエチンα (4.5 μg/kg/2週間)、報告されず	平均 13.6	≥13	OSの低下、14%対10%死亡、腫瘍増殖速度増大
BEST <sup>45</sup> 、転移性乳癌、n=939	エポエチンα (40000 U/週)、12ヵ月	≤13	>14	12ヵ月生存率の低下、70%対76%、P=0.01
20000161 <sup>46</sup> 、リンパ性悪性疾患、n=344	ダーベポエチンα (2.25 μg/kg/2週間)、12週間	≤11	≥14 (女性) ≥15 (男性)	OSの低下、死亡のHR=1.37、P=0.04
<b>放射線治療</b>				
ENHANCE <sup>47</sup> 、頭頸部癌、n=351	エポエチンβ (300 IU/kg×3週)、7-9週間	<12 (女性) <13 (男性)	≥14 (女性) ≥15 (男性)	OS低下、死亡のHR=1.39、P=0.02 局所進行、HR=1.69、P=0.007
DAHANCA 10 <sup>48</sup> 、頭頸部癌、n=522	ダーベポエチンα (150 μg/週)、早期終了	≤14.5	>15.5	局所治療無効増大、RR=1.44、P=0.03
<b>化学放射線療法</b>				
GOG-191 <sup>51</sup> 、子宮頸癌、n=113	ダーベポエチンα (40000 U/週)、早期終了	<12	>14	OS低下、61%対75%、PFS低下、58%対65%
<b>無治療/姑息的放射線治療</b>				
EPO-CAN-20 <sup>49</sup> 、非小細胞肺癌、n=70	エポエチンα (40000 U/週)、12週間	<12.1	>14	OS低下、死亡のHR=1.84、P=0.04
Amgen103 <sup>50</sup> 、非骨髄癌、n=989	ダーベポエチンα (6.75 μg/kg/4週)、16週間	≤11	>13	OS低下、死亡のHR=1.3、P=0.008

Hb=ヘモグロビン、HR=ハザード比、OS=全般生存率、PFS=無進行生存率

原典：Bennettら、JAMA 299: 914-924、2008より改変。

**高血圧/痙攣発作のリスク。**ESA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。透析患者における投与開始後90日間における発作発現頻度は2.5%である<sup>12</sup>。ESA治療を受けている癌患者に発作リス

クがあるか否かは分からないが、これらの有害事象リスクを軽減するため、ESA使用前および使用中にヘモグロビン値をモニターすること(ANEM-A 4/5)。

**純赤血球無形成症のリスク。**純赤血球無形成症 (pure red cell aplasia: PRCA) は希な貧血の症候群で、網赤血球数低値、骨髓赤芽細胞の消失、エリスロポエチンに対する中和抗体、ESA治療抵抗性を特徴とする。しかし、1998~2004年に、発現頻度の著増(191例)が観察され、その90%が米国以外で使用されたエポエチン $\alpha$ 製剤のEprexによって生じていた<sup>61,62</sup>。原因は、製剤にヒト血清アルブミン (human serum albumin: HAS) が用いられていないこと、皮下投与されること、ゴム製ストッパーにコーティングが施されていなかったことであった<sup>63</sup>。これらに対する介入により、発生が83%まで押さえることができた。2005年、中和抗体に関連する貧血に対するFDAの解釈に、一部に血球減少を伴う中和抗体に関連するPRCAおよび重度貧血の両方が加えられた<sup>64</sup>。この結果、すべてのESAでクラスラベルが変更になった。毒性は、主に、ESAが皮下投与されている慢性腎不全患者から報告されている。

NCCN委員会は、突然ESAに反応しなくなり、重度の貧血が生じ、網状赤血球数が減少した患者には、効果が消失した原因を検討することを推奨する。ESAを差し控え、血漿をESA製造会社へ送付して、エリスロポエチンに対する結合および中和抗体の測定を行うべきである。抗体を介した貧血を生じている患者には、ESAを永続的に中止する。抗体が交差反応する恐れがあるため、他のESA製剤に切り替えてはならない ([ANEM-A 4/5](#))。

### 癌患者における貧血の治療

#### 癌に伴う貧血に対する推奨 ([ANEM-2](#))。

NCCN委員会は、化学療法を受けていない固形癌患者に対する唯一の適切な貧血治療法として輸血を推奨する。ESAはこれらの患者には適用されない。これらの患者には、症状評価および施設内または公表されたガイドラインに従って輸血を行うことを委員会は推奨する。骨髓異形成症候群に関連した貧

血の場合、臨床医は [NCCN 骨髓異形成症候群ガイドライン](#) を参照されたい。他の血液悪性疾患患者の場合、施設内または公表されたガイドラインに基づき、基礎悪性疾患の治療に重きをおきながら、必要に応じて輸血を行う。([NCCN ガイドライン目次](#)から適切なNCCNガイドラインを参照)。治療によく反応する、輸血に依存した患者における頑固な貧血に対して、固有の推奨を行えるだけの十分な臨床データはない。

#### 速やかな補正を要する化学療法誘発貧血に対する推奨

貧血を直ちに補正する必要がある患者には、PRBCを用いた輸血が推奨される。施設内または公表されたPRBC輸血ガイドラインに従うこと。輸血のリスク/ベネフィットについて、患者と話し合うこと。

#### 即座の介入を必要としない症候性の化学療法誘発貧血に対する推奨

即座の補正を必要としない症候性の患者に対する治療選択肢には、PRBC輸血(治療を目的とした、または治療を目的としない治療を受けている患者)およびESA治療(治療を目的としない化学療法のみ)などがある。

本委員会は、症状のある患者における輸血予防のためのESA治療は、カテゴリー1の推奨と考える ([ANEM-6](#) を参照)。ESA治療が考えられる患者は、ESA治療のリスク/ベネフィットに関して、共有の意志決定環境において相談すること。(ESA治療のベネフィットおよびESA治療のリスク、ならびに [ANEM-B](#) を参照。) ESA治療を受けている患者では、血清中鉄パラメータ(血清中鉄濃度、総鉄結合能、血清フェリチン値)を測定し、指示通りに鉄補給を行うこと(鉄モニタリングおよび補給のセクションを参照)。これらの患者には、貧血の症状および危険因子に対する定期的再評価が推奨される。

**骨髄抑制化学療法を受けている症状を伴わない患者に対する推奨**

輸血を必要とする症候性貧血を発症する危険因子を認める無症候性の患者に対する選択肢は、経過観察またはESA投与（治癒を目的としない化学療法のみ）などである。ESA治療を考える患者は、リスク・ベネフィットについて放談すること。ESA治療を受けている患者は血清鉄パラメータを測定し、鉄補給を考えること（鉄モニタリングおよび補給を参照）。症候性貧血の発症危険因子を認めない無症候性の患者では、症状および危険因子を定期的に再評価すること（[ANEM-5](#)を参照）。

**ESA治療：投与および反応評価****投与スケジュール**

米国では現在、2種類のESA、つまりエポエチン $\alpha$ とダーベポエチン $\alpha$ が利用できる。いずれの薬剤もESA治療において使用できるということが、本委員会のコンセンサスである。化学療法を受けている患者に対して推奨される初期投与スケジュールを[ANEM-A](#)に要約する。

癌患者を対象とした臨床試験で検討されたエポエチン $\alpha$ で最もよく使われる初期投与スケジュールは、150単位/kgを週3回皮下投与<sup>9,40</sup>および40,000単位を週1回皮下投与<sup>45,49,51,65</sup>するというものである。これらの初期投与スケジュールはいずれも現在推奨されている。エポエチン $\alpha$ について他の用量範囲およびスケジュールも考えられており、例えば拡大用量80,000Uの2週間毎、皮下投与<sup>66</sup>、および120,000Uの3週間毎、皮下投与<sup>67</sup>などがある。

ダーベポエチンの用量は、最初2.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の毎週皮下投与であったが<sup>41,46,68</sup>、固定用量および高用量を使用し、頻度を下げて用いることに関心が持たれている。ヘモグロビン値 $<11\text{ g/dL}$ の非骨髄性悪性疾患患者705例を対象として、2.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の毎週投与と500  $\mu\text{g}$ の固定用量の3週間毎投与とを比較する

無作為化試験が行われた。目標ヘモグロビン値（ $\geq 11\text{ g/dL}$ ）を達成した患者比率は、毎週投与群で77%、ダーベポエチン $\alpha$ の3週間毎投与患者で84%であった<sup>68</sup>。現在のところ、NCCN委員会は両方のスケジュールを推奨する。一部の試験から、ダーベポエチン $\alpha$ に対する別な投与スケジュールによる安全性および有効性が証明されている。例えば、固定用量100  $\mu\text{g}$ の毎週投与<sup>41</sup>、固定用量200  $\mu\text{g}$ の隔週投与<sup>69</sup>、および300  $\mu\text{g}$ の3週間毎投与<sup>70</sup>などである。

**反応評価および用量調節**

ESA治療に対する反応を評価し、初期用量を減量すべきか、増量すべきかあるいは維持すべきかを検討した。（[ANEM-7](#)および[ANEM-A](#)を参照。）ESA用量に関する決定は、輸血を回避するためヘモグロビン値を徐々に上げるという目標に基づく。

RBC数が増加するまでに、最低2週間のESA投与が必要である<sup>12</sup>。ヘモグロビン値は、安定するまで毎週測定すること。ヘモグロビン値が2週間で1 g/dL以上増加した場合、減量する。エポエチン $\alpha$ およびダーベポエチン $\alpha$ の用量は25%~50%減量すべきであるが<sup>12</sup>、個別に用量調節する必要があると思われる。

逆に、エポエチン $\alpha$ の場合4週間、ダーベポエチン $\alpha$ では6週間投与した後に、ヘモグロビン値に反応がみられない（ヘモグロビンの増加が1 g/dL未満）化学療法中の患者には、[ANEM-A 1/5](#)に従って、ESAを増量する。推奨されたスケジュールで、エポエチン $\alpha$ の場合150単位/kgから300単位/kgの週3回投与に、または40,000単位から60,000単位の毎週投与に、ダーベポエチン $\alpha$ の場合2.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ から4.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の毎週投与に増量できる。ESA治療の反応を改善するため、鉄補給を考慮できる（鉄モニタリングおよび補給を参照）。

2~3 週毎のESA投与スケジュールを用いている患者の場合、8~9 週間後の反応により、輸血を回避するため、用量調節が必要になる場合がある。ESA 治療を毎週受けている患者は 8~9 週間後に反応を評価することができる。上記と同じ減量方法に従うこと。鉄補給にもかかわらず治療開始 8~9 週間後に反応を示さない患者では、ESA治療を中止し、PRBC輸血を考えること。化学療法が終了し、貧血が消退したところで、通常 6 週間以内に、ESAを中止する。

### 鉄モニタリングおよび補給

「機能的」鉄欠乏症は、エリスロポエチン継続使用後に生じることが多く、至適赤血球生成を維持するには、結局ほとんどの患者で鉄補給が必要になるとされる<sup>71,72</sup>。その理由は、急速な ESA 刺激 RBC 産生が、細網内皮系における貯蔵所から使用可能な鉄プールへの鉄安定化速度を上回るからである。腫瘍があると、炎症性サイトカインによって、鉄放出はさらに遅延する。一般的に、貧血に対するエリスロポエチンの反応は鈍化する。患者にエリスロポエチンを投与する予定がある場合、鉄剤経口投与に反応する可能性のある絶対的鉄欠乏症を否定するため、治療に先立ち、血清中鉄濃度、総鉄結合能 (TIBC) および血清フェリチン値を含む追加鉄検査を実施すること。

鉄は経口剤または非経口剤（低分子量鉄デキストラン、グルコン酸第 2 鉄および鉄スクロース）の形で投与できる。最近行われた 5 試験に由来するかなりの証拠から、静注鉄は経口鉄より優れていることが示唆される。これらの試験に参加している患者の血清中フェリチン値は、10 ng/ml 以上、800 ng/ml 以下の範囲であった。前向き多施設共同非盲検試験において、エポエチン  $\alpha$  の投与を受けている化学療法誘発貧血患者 157 例を(1) 鉄補給なし、(2) 経口鉄剤、(3) 鉄デキストラン静注ボラス、(4) 鉄デキストラン全量点滴投与

のいずれかに無作為化した<sup>73</sup>。これらの投与群で達成された平均ヘモグロビン値の増大は、それぞれ 0.9 g/dL、1.5 g/dL、2.5 g/dL および 2.4 g/dL であった。ヘモグロビン値は、鉄の経口的補給または補給なしと比べて鉄静注（第 3 および 4 群）の方で大きく増大し ( $P < 0.02$ )、一方経口鉄補給と補給無しとの間で差は認められなかった ( $P = 0.21$ )。Henry らによって行われた 2 つ目の非盲検試験において、化学療法とエポエチン  $\alpha$  の投与を受けている貧血癌患者 187 例を鉄補給無し、硫酸第 1 鉄の 1 日 3 回経口投与またはグルコン酸第 2 鉄の毎週静注投与のいずれかに無作為化した。鉄静注によるヘモグロビン値の反応は、鉄経口投与または無投与よりも有意に大きかった（平均ヘモグロビン上昇はそれぞれ 2.4 g/dL、1.6 g/dL および 1.5 g/dL）<sup>74</sup>。有効率も静注群（73%）の方が経口投与群（45%）または鉄無投与群（41%）よりも高かった。3 つ目の試験は、化学療法を受けていないリンパ組織増殖性悪性疾患患者 67 例を対象に実施された<sup>75</sup>。患者は、エポエチン  $\beta$  の毎週投与 + 鉄スクロース静注またはエポエチン  $\beta$  毎週投与単独に無作為割り付けされた。鉄経口投与群は設定されなかったが、鉄静注投与群の方で鉄無投与群より、ヘモグロビン値のベースラインからの変化平均（2.76 g/dL 対 1.56 g/dL、 $P = 0.0002$ ）およびヘモグロビン値反応率（87%対 53%、 $P = 0.0014$ ）のいずれも大きかった。2008 年に、2 試験が追加公表された。Bastit らは、化学療法を受けている（ヘモグロビン値 11 g/dL 未満）非骨髄性悪性疾患患者 396 例についての非盲検試験を報告した<sup>76</sup>。これらの患者には、一部に鉄静注（鉄スクロースまたはグルコン酸第 2 鉄）を併用しながら、ダーベポエチン  $\alpha$  が 3 週間毎に 16 週間にわたり投与された。ここでも、造血反応および目標ヘモグロビン値到達時間が、鉄静注群において改善された。最も著明な所見は、鉄静注投与によって RBC 輸血回数も減少したことであった（9%対 20%、 $P = 0.005$ ）。Pedrazzoli らの試験において<sup>77</sup>、固形癌および化学療法誘発貧血

を有する患者 149 例をダーベポエチン $\alpha$ の毎週投与+グルコン酸第 2 鉄群またはダーベポエチン $\alpha$ 毎週投与単独群に無作為割り付けした。本試験は、絶対または機能的鉄欠乏症患者を除外した最初の試験である。組み入れ要件は、血清フェリチン値 $>100$  ng/ml、TSAT $>20\%$ などであった。ESA/鉄静注群から、対照群より高い造血反応率が示された（93%対 70%、 $P=0.0033$ ）。これらの試験から、鉄静注を併用することによって、ESA に対する反応が増大する可能性が示されたが、鉄補給によって ESA 用量を抑制できるか否かを明らかに出来るだけの証拠は示されない。

NCCNガイドラインでは、絶対的鉄欠乏症（フェリチン $<30$  ng/mlおよびトランスフェリン飽和 $<15\%$ ）の癌患者に対して、鉄剤静注を推奨している。機能的鉄欠乏症（フェリチン $\leq 800$  ng/mlおよびトランスフェリン飽和 $<20\%$ ）の癌患者には、エリスロポエチン製剤を併用することも考えられる（[ANEM-5](#)を参照）。FDAが承認した用量で非経口鉄剤を投与した時によくみられる有害事象は、低血圧、悪心、嘔吐や下痢、疼痛、高血圧、呼吸困難、掻痒、頭痛およびめまいなどである<sup>78-80</sup>。鉄デキストランによって生じるほとんどの有害事象が、高分子量鉄デキストラン（Dexferrum<sup>®</sup>）によって発現する<sup>81</sup>。推奨される鉄デキストラン製剤は低分子量鉄デキストラン（INFed<sup>®</sup>）である<sup>82</sup>。鉄デキストランには試験的投与が必要で、グルコン酸第 2 鉄または鉄スクロースの投与を受けており、鉄デキストランに感受性のある患者または他の薬物アレルギーを持つ患者に対して、強く推奨される。非経口鉄剤投与についての推奨事項を [ANEM-C](#) に列挙する。

## 参考文献

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:11S-26S.
2. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:S5-13; quiz S28-30.
3. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? *J Clin Oncol.* 2008;26:1022-1024.
4. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-202, iii-iv.
5. Moullet I, Salles G, Ketterer N, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1998;9:1109-1115.
6. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40:2293-2306.
7. Grooman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1616-1634.
8. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. 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. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:3412-3425.
9. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. 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 Oncol.* 1997;15:1218-1234.
10. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD002042.
11. Pawson R, Brunskill S, Murphy MF, Doree C, Hyde C, Daly J. Different threshold levels for red blood cell transfusions in patients with haematological malignancy (Protocol). *The Cochrane Library.* 2008:10.
12. FDA label information on ESAs: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/>.
13. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer.* 1996;4:82-96.
14. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2004;15:979-986.
15. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002;94:528-538.
16. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, Traish D, Brada M. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol.* 1998;48:23-27.
17. Cable R, Carlson B, Chambers L, et al. Practice Guidelines for Blood Transfusion: A compilation from recent peer-reviewed literature. *American Red Cross.* 2002:52.
18. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med.* 1994;121:278-230.
19. Kader AS, Lim JT, Berthelet E, Petersen R, Ludgate D, Truong PT. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:492-497.

20. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-417.
21. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med*. 2001;29:227-234.
22. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med*. 2006;355:1303-1305.
23. Djulbegovic B. Reasoning and Decision Making in Hematology. . New York: Churchill Livingstone, Inc. 1992.
24. Goodnough LT, Bach RG. Anemia, transfusion, and mortality. *N Engl J Med*. 2001;345:1272-1274.
25. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet*. 2003;361:161-169.
26. Rao SV, Chiswell K, Sun JL, et al. International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2008;101:25-29.
27. Fatalities reported to the FDA following blood collection and transfusion.  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/UCM113904.pdf> Annual summary for fiscal year 2008
28. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005;45:254-264.
29. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:671-676.
30. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchmann MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation. Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. American Society of Hematology Education Program Book 2003. 2003.
31. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. 2004;44:25-29.
32. Parsyan A, Candotti D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion - an update. *Transfus Med*. 2007;17:263-278.
33. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol*. 2003;10:412-418.
34. Popovsky MA. Transfusion Medicine. Bethesda: AABB Press. 1996.
35. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest*. 2005;128:598S-604S.
36. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion*. 2004;44:10-15.
37. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2008;168:2377-2381.
38. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2008;112:1089-1095.
39. Vekeman F, Bookhart BK, White J, et al. Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply margin. *Transfusion*. 2009;49:895-902.
40. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. 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.

41. 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 Cancer Inst*. 2002;94:1211-1220.

42. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:708-714.

43. FDA press release: FDA receives new data on risks of anemia drugs consistent with previous data on tumor growth and death. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116830.htm>

44. NCI Cancer Bulletin. [http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/NCI\\_Cancer\\_Bulletin\\_051507/page2](http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/NCI_Cancer_Bulletin_051507/page2).

45. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*. 2005;23:5960-5972.

46. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*. 2003;122:394-403.

47. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1255-1260.

48. Overgaard J, Hoff C, San Hansen H. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma

of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 (Abstract). *Eur J Cancer Suppl*. 2007;5.

49. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:1027-1032.

50. Smith RE, Jr., Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia in Patients With Active Cancer Not Receiving Chemotherapy or Radiotherapy: Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2008.

51. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108:317-325.

52. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299:914-924.

53. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1532-1542.

54. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:E62-71.

55. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-815.

56. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients

receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-634.

57. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med.* 1988;318:404-407.

58. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9:286-294.

59. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-5505.

60. Glaspy J, Osterborg A, Ludwig H, et al. Evaluation of the association between hemoglobin (Hb) events and safety outcomes in cancer patients (pts) with chemotherapy-induced anemia (CIA): an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials (RCTs) of darbepoetin (Abstract). *European Journal of Cancer (Suppl).* 2007;5.

61. 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;106:3343-3347.

62. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;351:1403-1408.

63. McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion.* 2008;In press.

64. FDA on ESA-associated PRCA.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/prnter.cfm?id=430>

65. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol.* 2001;19:2875-2882.

66. 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;22:1403-1413.

67. 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;24:1079-1089.

68. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:273-284.

69. Thames WA, Smith SL, Scheifele AC, Yao B, Giffin SA, Alley JL. Evaluation of the US Oncology Network's recommended guidelines for therapeutic substitution with darbepoetin alfa 200 microg every 2 weeks in both naive patients and patients switched from epoetin alfa. *Pharmacotherapy.* 2004;24:313-323.

70. 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;11:409-417.

71. Henry DH. Supplemental Iron: A Key to Optimizing the Response of Cancer-Related Anemia to rHuEPO? *Oncologist.* 1998;3:275-278.

72. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-1023.

73. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, 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.

74. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*. 2007;12:231-242.
75. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007;21:627-632.
76. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:1611-1618.
77. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol*. 2008;26:1619-1625.
78. Ferrlecit package insert. Watson Pharma Inc. 2006.
79. Venofer package insert. American Regent Inc. 2007.
80. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*. 2004;76:74-78.
81. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:378-382.
82. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet*. 2007;369:1502-1504.

## 付録

ESA 治療のリスクとベネフィットの関係は臨床シナリオによって異なるため、患者および医師が有効性に基づく（すなわち、明白にベネフィットがリスクを凌ぐ）アプローチではなく、好みに基づくアプローチにより選択を行うためのツールが提唱されている。ESA 支持投与と輸血のいずれを使用するかの決定は、患者の価値観および好みによると思われる。意志決定において患者および医師を支援するにあたり、表 A および B が参考となる。ただし、医師の判断および医師と患者間の話し合いの代わりとなるものではない。

### ベネフィットおよびリスクについてのエビデンスをエリスロポエチン製剤投与を個別化するために応用する

以下に、特定の患者へ ESA 投与をオーダーするために、表 A をどのように応用するかを例証する。1 つの有益作用（RBC 輸血の回避）および 1 つの有害作用（血栓症）だけを考えることにする。多数の有益作用および有害作用を組み合わせるには、さらに複雑なモデルおよび決定支援システムが必要となる。

骨髄腫による貧血と最近診断されたばかりの 61 歳男性の診察を想定する。ヘモグロビン値は 8.5 g/dL である。[NCCN 多発性骨髄腫ガイドライン](#)で推奨されている治療選択肢のひとつ、MPT（メルファランープレドニゾンーサリドマイド）の投与開始を検討しているが、MPT によって患者のヘモグロビンがさらに減少することが懸念される。ESA を用いずに MPT を投与すれば、RBC 輸血が必要になる可能性が少なくとも 70% であると推測される。しかし、MPT によって血栓症リスクが増大することも認識しており、その確率は 4~6 カ月で約 12% と考えている<sup>1</sup>。ワルファリンまたは低分子量ヘパリンによって、このリスクを 90% 軽減できる（すなわち絶対リスクは 1.2%）。表 A をこの症例に適用すると、

ESA を用いない場合の RBC を輸血のリスク：70%（4~6 カ月で）

ESA を用いた場合の RBC を輸血のリスク：42%（4~6 カ月で）

これは、NNTB が約 4 であることに匹敵し、患者 4 例に ESA を投与すると、そのうち 1 例は RBC 輸血を回避するということを意味する。

化学療法（MPT）に伴う血栓症のリスク（ワルファリン投与中）（ESA を用いない）：1.2%

化学療法（MPT）に伴う血栓症のリスク（ワルファリン投与中）（ESA を用いる）：1.9%

これは NNH が約 146 であることに匹敵し、患者 146 例に ESA を投与すると、そのうち 1 例に血栓症が現れることを示す。

これはすなわち、患者に ESA を投与すべきであるということのなるであろうか（NNTB < NNH だから）。（NB 理想的 NNTB = 1：投与された患者全員がベネフィットを受ける、理想的 NNH = ∞：誰にも害が及ばない）。

これに対する答えは、患者の価値観および好みによる。この推奨は、有効性ではなく、好みに基づくものといえる（ここでは、患者の好みにかかわらず、明らかにベネフィットがリスクに優っている）。例えば、ある結果と他の結果に対する相対的価値（RV）について、すなわち、血栓症を回避することは RBC 輸血の何倍の価値があるかを患者に尋ねることができる。もし [NNT < NNH/RV] であれば<sup>2</sup>、ESA を投与すべきである。患者が血栓症を回避することの価値が、輸血を受ける価値の 1/36.5 と評価する場合に限り、患者への ESA 投与が正当化されるということになると思われる。

表 A. 癌の設定における赤血球生成刺激剤 (ESA) 使用による益と害<sup>f1</sup>

結果変数	対照群リスク推定値 (ESA を用いない場合の結果)	対応するリスク (ESA を用いた場合) (95%CI)	相対的効果 <sup>f2</sup> (95%CI)	NNTB <sup>f2</sup> または NNH <sup>f2</sup> (95%CI)	参加者数 (無作為化比較試験数) <sup>f2</sup>
<b>益<sup>f1</sup></b>	対照 (観察および必要に応じて輸血)	エポエチン/ダーベポエチン			
赤血球輸血を受けている患者	30% <sup>f3</sup>	18% (16~20)	RR=0.60 (0.53~0.67)	8 (7~10)	5,063 (32)
	50%	30% (27~34)		5 (4~6)	
	70%	42% (37~47)		4 (3~5)	
倦怠感 <sup>f4</sup>	10% <sup>f3</sup>	7% (6~8)	OR=0.66 <sup>f5</sup> (0.56~0.77) 標準化平均差=-0.23 (-0.32~-0.14) (z=5.08;p<0.001)	33 (25~50)	2,926 (9)
	20%	13% (11~15)		14 (11~20)	
	30%	20% (17~23)		10 (8~14)	
<b>害<sup>f1</sup></b>					
血栓症事故 <sup>f6</sup>	2% <sup>f3</sup>	3.14% (2.6%~3.7%)	RR <sup>3</sup> =1.57 (1.3~1.87)	88 (58~161)	8,172 (38)
	5%	8% (7%~9%)		33 (25~50)	
	20%	31% (26%~37%)		9 (6~17)	
死亡率 (全般) <sup>f7</sup>	1%	1.1% (1%~1.2%)	HR <sup>3</sup> =1.10 (1.01~1.20)	1000 (500~10,000)	13,611 (51)
	5%	5.5% (5.1%~6%)		200 (100~2,000)	
	20%	22% (20.2%~24%)		50 (25~500)	

<sup>f1</sup> 意志決定に最も重要な結果変数に関するデータだけを示す（ESAによるその他の益と害については本文を参照）<sup>3-7</sup>。

<sup>f2</sup> 略語：CI=信頼区間、No.=数、RR=相対リスク、OR=オッズ比、HR=ハザード比、RCT=無作為比較試験、NNTB/NNH=1 例に益／害が生じるために治療を受ける必要のある患者数（NNTB/NNHのためのNB値は整数の概数にする）〔グレード法に従って表を作成した〕<sup>8</sup>。各列は、異なるベースラインリスクに対する計算を規定する。

<sup>f3</sup> 典型的なベースラインリスクを含めた。この表のデータから個々の患者環境への調整は、[ESA] 治療を用いない結果に対する患者のベースラインリスク推定値に依存する。これは、治療決定を個別化するための重要な要素である。RBC輸血率：平均（すべての試験の対照群における範囲）：47%（0～100%）<sup>7</sup>。倦怠感：ベースラインリスク、すなわち倦怠感が推定される癌患者の比率（Mintonらの試験では明記されていない<sup>5</sup>）。血栓症事象：平均血栓症発現率（すべての試験の対照群における範囲）：5%（0～23%）<sup>4,7</sup>。

<sup>f4</sup> 倦怠感と生活の質〔QOL〕とは関連しそうであるが、ESAが倦怠感に及ぼす作用はQOLに及ぼす作用と等しくない。大量の欠失データなど、主に試験の質に問題があるため、現時点で、ESAがQOLに及ぼす作用は断定できない<sup>5,6</sup>。

<sup>f5</sup> SMD（標準平均差）から換算

<sup>f6</sup> 一般母集団における血栓塞栓症合併症の年間平均リスクは0.1%であるが、最低1サイクルの化学療法を受けた癌患者におけるリスクは0.8%/月で、年間リスクは9.6%となる<sup>9</sup>。好中球減少症のある入院癌患者における血栓塞栓症合併症発症リスクは8%である<sup>10</sup>。

<sup>f7</sup> 平均余命を考慮してはならない。ベースラインリスクが高くなると（この場合、平均余命は短縮されると予想される）、NNTB/NNHは、一般的に、にはるかに小さくなることに注意されたい。臨床環境がNNTB/NNHと平均余命との関係を決定すると考えられる。例えば、アジュバント治療の設定において、NNHは高くなるが（姑息的治療の場合よりも害は少ない）、失われる合計生存年数はかなり大きくなると予想され、このことが治癒的／アジュバント設定において注意することが提唱されている理由である（本文およびアルゴリズムを参照）。

表 B. 赤血球輸血使用による益と害<sup>f1</sup>

結果変数	対照群リスク推定値（自由な輸血戦略）	対応するリスク（95%CI） （制限された輸血）	相対的効果 <sup>f2</sup> （95%CI）	NNTB <sup>f2</sup> またはNNH <sup>f2</sup> （95%CI）
<b>益<sup>f3</sup></b>	対照（ヘモグロビンを10~12 g/Lに維持するための自由な戦略）	赤血球輸血（ヘモグロビンを7~9 g/Lに維持するための制限された戦略 <sup>f4</sup> ）		
赤血球輸血を受けている患者比率（%）	86% <sup>f5</sup>	50% (40%~61%)	0.58 [0.47~0.71]	3 [2~4]
<b>害<sup>f3</sup></b>		推定頻度（輸血 RBC 単位あたり）		推定死亡数（輸血 1 億単位あたり）
輸血リスク/死亡 <sup>f5,f6</sup>				
熱性非溶血性反応		1/500		0
輸血関連循環過負荷		1/100~1/700		30
急性溶血反応		1/12,000~1/35,000		159
晩発性溶血反応		1/2,300~1/7,000		26
輸血関連肺傷害		1/4,000		100
輸血伝染性敗血症		1/250,000		100~200
A 型肝炎		1/1,000,000		0
B 型肝炎		1/220,000		0~14
C 型肝炎		1/2,200,000		50~1,700
HIV		1/200,000~1/2,200,000		50~500
				<b>NNH 総数<sup>f7</sup></b> <b>3,664~19,416</b>

<sup>f1</sup> この表は、特に癌の設定で検討しているわけではない RBC 輸血の文献の体系的再検討に基づいている。選択的引用およびナラティブ（説話）式文献の見直しに由来するデータで補足している<sup>11-27</sup>。

<sup>f2</sup> 略語：RR=相対リスク、NNTB/NNH=1 例に益／害が生じるために治療を受ける必要のある患者数（NNTB/NNH の NB 値は整数の概数にする）、RCT=無作為比較試験。

<sup>f3</sup> 意志決定に最も重要な結果変数に関するデータだけを示す（RBC 輸血に関連するその他の益と害については本文を参照）。

<sup>f4</sup> ヘモグロビン値が 6~8g/dL と低い場合でも、心血管疾患のない患者においては、RBC 輸血を差し控えても安全であると、一般的に考えられている。

<sup>f5</sup> 最初 2000 年に公表されたコクラン体系的レビュー<sup>16</sup>には、10 の RCT (n=1780) が含まれ、死亡率、心事故発現率、罹病率および入院期間が RBC 戦略間で異なることが分かった。しかし、試験の方法論は質的に不良であった（データの 80%が 1 つの RCT に由来している）。その後、追加試験 (n=357)<sup>15</sup> が公表され、急性心筋梗塞および不安定狭心症の患者を除き、限定的 RBC 方針の安全性が確認された。この試験では、「限定的 RBC 投与群」において、死亡率の上昇傾向が認められた（約 5%、p=0.38）。試験は死亡率における 5%の差を検出できるだけの検出力を備えていなかったため、これは、偽陰性結果と考えられている〔試験は死亡率における 17%の差を検出することを目的として設計された。〕<sup>13</sup>。

<sup>f6</sup> 典型的なベースラインリスクを含めた。この表のデータから個々の患者環境への調整は、[自由な] RBC 輸血を用いない結果に対する患者のベースラインリスク推定値に依存する。これは、治療決定を個別化するための重要な要素である。

<sup>f7</sup> その他の RBC 輸血に関連するリスクとして、鉄過負荷（化学療法に対応する限定的期間に限られている患者においては、起こりにくい）、西ナイルウイルスなどの希な感染症リスクおよび発見されていない微生物に由来する不明なリスクなどが挙げられる。

<sup>f8</sup> 典型的に、患者は 10 単位の RBC の輸血を受け、死亡原因は相互排除的であることを想定すると（すなわち、患者は 2 度死ぬことができない、または同時に 2 つ以上の疾患によって死ぬことはできない）、1 例の死亡例が生じるためには患者 3,664~19,416 例に（10 RBC 単位）輸血する必要がある。平均して、この NNH は、ESA に関連する NNH よりはるかに高い（表 3 を参照）。その結果、RBC 輸血に関連する死亡リスクは、ESA の場合の 1/3.6(1,000/3,664) から 1/388 (50/19,416) である。

## 付録資料参考文献

1. Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:825-831.
2. Djulbegovic B, Hozo I, Lyman GH. Linking evidence-based medicine therapeutic summary measures to clinical decision analysis. *MedGenMed*. 2000;2:E6.
3. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299:914-924.
4. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:708-714.
5. Minton O, Stone P, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006704.
6. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2008;26:132-149.
7. Seidenfeld J, Piper M, J. B. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment. Comparative Effectiveness Review No. 3. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidenced-based Practice Center under Contract No. 290-02-0026) Agency for Healthcare Research and Quality, 2006.  
<http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=4&DocID=35>.
8. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104:2822-2829.
10. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:484-490.
11. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med*. 2006;355:1303-1305.
12. Djulbegovic B. Reasoning and Decision Making in Hematology. . New York: Churchill Livingstone, Inc. 1992.
13. Goodnough LT, Bach RG. Anemia, transfusion, and mortality. *N Engl J Med*. 2001;345:1272-1274.
14. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet*. 2003;361:161-169.
15. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med*. 2001;29:227-234.
16. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD002042.
17. Rao SV, Chiswell K, Sun JL, et al. International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2008;101:25-29.
18. Fatalities reported to the FDA following blood collection and transfusion.  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/UCM113904.pdf> Annual summary for fiscal year 2008.

19. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005;45:254-264.
20. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:671-676.
21. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchmann MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation. Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. American Society of Hematology Education Program Book 2003. 2003.
22. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. 2004;44:25-29.
23. Parsyan A, Candotti D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion - an update. *Transfus Med*. 2007;17:263-278.
24. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol*. 2003;10:412-418.
25. Popovsky MA. *Transfusion Medicine*. Bethesda: AABB Press. 1996.
26. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest*. 2005;128:598S-604S.
27. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion*. 2004;44:10-15.