

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

造血成長因子

2019年 第2版 - 2019年3月27日

NCCN.org

監訳:日本癌治療学会

作成:医療イノベーション推進センター

造血成長因子

*Pamela Sue Becker, MD/PhD/Chair \dagger Þ $\dot{\xi}$ Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance

*Elizabeth A. Griffiths, MD/Vice Chair ‡ Þ †
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Laura Alwan, PharmD Σ
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Kimo Bachiashvili, MD ‡ University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Mona Benrashid, PharmD ∑ Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Anna Brown PharmD, BCOP ∑ ‡ University of Michigan Rogel Cancer Center

Peter Curtin, MD $\ddagger \xi$ UC San Diego Moores Cancer Center

Shira Dinner, MD † ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Ivana Gojo, MD ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Wajih Zaheer Kidwai, MD ‡†
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Dwight D. Kloth, PharmD, BCOP ∑ Fox Chase Cancer Center

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

Gary H. Lyman, MD, MPH † ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Mary Mably, RPh, BCOP ∑ ‡
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Sudipto Mukherjee, MD, PhD, MPH ‡ Þ Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Shiven Patel, MD, MBA ‡ Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Lia E. Perez, MD ‡
Moffitt Cancer Center

Adam Poust, PharmD †
University of Colorado Cancer Center

Raajit Rampal, MD, PhD ‡ Þ †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Vivek Roy, MD ‡
Mayo Clinic Cancer Center

Hope S. Rugo, MD † ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Sepideh Shayani, PharmD Σ ‡ City of Hope National Medical Center

Saroj Vadhan-Raj, MD † Þ The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Sumithira Vasu, MBBS ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center – James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Martha Wadleigh, MD ‡ †
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Peter Westervelt, MD, PhD † \$ ‡
Siteman Cancer Center at Barnes—
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

NCCN Jennifer Burns Lenora A. Pluchino, PhD

- ξ 骨髄移植
- ‡血液学/血液腫瘍学
- Þ 内科学
- † 腫瘍内科学
- ∑ 薬理学
- 考察執筆委員会

NCCN Guidelines Version 2.2019 造血成長因子

ガイドライン索引 <u>目次</u> 老窓

NCCN造血成長因子委員会メンバー ガイドライン更新の要約

好中球減少症の管理

- •評価、リスク評価、骨髄増殖因子製剤の予防投与(MGF-1)
- MGF予防投与における患者危険因子の追加評価(MGF-2)
- MGFによる二次予防(MGF-3)
- MGFの治療投与(MGF-4)
- 発熱性好中球減少症のリスクが高い/中程度の疾患別の化学療法レジメンの例(MGF-A)
- ・発熱性好中球減少症の予防および計画した用量の維持を目的とするG-CSFの使用(MGF-B)
- 幹細胞動員時および造血細胞移植後のMGFの使用(MGF-C)
- MGFに伴う毒性のリスク(MGF-D)

癌および化学療法による貧血の管理

- <u>貧血の評価(ANEM-1)</u>
- ・急性期における初回輸血のリスク評価および適応(ANEM-2)
- ESA使用と赤血球輸血のリスクおよび目標の比較(ANEM-3)
- ESAの使用を考慮する特殊なカテゴリー(ANEM-4)
- 鉄欠乏症の評価(ANEM-5)
- 赤血球造血療法—用法・用量、用量調節および有害事象(ANEM-A)
- 非経口鉄剤(ANEM-B)
- ・輸血を拒否する患者における癌および化学療法による貧血の管理(ANEM-C)

<mark>臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。</mark>

臨床試験への参加が特に推奨される。

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から:

nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー:特に指定のない限りすべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスに よるカテゴリーを参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2019.



NCCN Guidelines Version 2.2019 诰血成長因子

ガイドライン<u>索引</u> <u>目次</u> 老容

NCCN造血成長因子ガイドライン2019年第1版から2019年第2版への変更内容は以下の通りである:

MS-1

アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。

NCCN骨髄増殖因子ガイドライン2018年第2版からNCCN造血成長因子ガイドライン2019年第1版への変更内容は以下の通りである:

全般

• NCCN造血成長因子ガイドラインは、以前のNCCN骨髄増殖因子ガイドラインとNCCN Guidelines for Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemiaを統合した新たなガイドラインである。

MGF-1

- ・脚注fが追加された:「一般に、投与間隔短縮(dose-dense)レジメンでは用量強度と投与スケジュールを維持するためにMGFによる支持療法が必要になる。」
- 脚注hが次のように変更された:「G-CSFとは以下の承認薬のことを指す:フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim、ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdbおよびpegfilgrastim-cbqv。」

MGF-4

- ・ページの表題が次のように変更された:「発熱性好中球減少症の骨髄増殖因子製剤(MGF)の治療投与」
- 骨髄抑制を伴う線量の放射線療法を短期間で受けた患者の治療に対する経路が追加された。MGFの治療投与が推奨される。
- G-CSFの予防投与を受けるまたは受けた患者
- ▶ 最初の経路が次のように変更された:「フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafiまたはtbo-filgrastimの予防投与を毎日受けている患者」
- ▶2番目の経路が次のように変更された:「長時間作用型の製剤であるペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdbまたはpegfilgrastim-cbqvの予防投与を受けた患者」
- ・脚注οが次のように変更された:「発熱性好中球減少症の管理における治療を目的とするMGFの使用開始の可能性がある適応(MGF-C)を参照のこと。MGF治療投与の危険因子/可能性がある適応としては、敗血症症候群、65歳以上、好中球数100/μL未満、10日間以上持続すると予想される好中球減少症、肺炎またはその他の臨床的に確認された感染症、侵襲性真菌感染症、発熱時の入院加療、発熱性好中球減少症の既往などが挙げられる。」
- 脚注qが次のように変更された:「Tbo-filgrastimおよびペグフィルグラスチム、*pegfilgrastim-jmdbおよびpegfilgrastim-cbqv*は予防投与しか研究されていない。フィルグラスチム、filgrastim-sndz、*filgrastim-aafi、tbo-filgrastim*およびサルグラモスチムは、治療を目的として……」
- ・脚注rが追加された:「フィルグラスチム/filgrastim-sndz/filgrastim-aafi/tbo-filgrastim:1日量5μg/kg;サルグラモスチム:臨床試験で250μg/m²/日の用量で用いられる。好中球数が最低値から各施設の標準値ないし概ね正常な値に回復するまでMGFの治療投与を継続する。」
- 脚注sが追加された:「治療投与の選択肢としては、フィルグラスチム/filgrastim-sndz/filgrastim-aafi、tbo-filgrastim、ペグフィルグラスチム/pegfilgrastim-jmdb/pegfilgrastim-cbqvおよびサルグラモスチムが挙げられる。」



造血成長因子

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

NCCN骨髄増殖因子ガイドライン2018年第2版からNCCN造血成長因子ガイドライン2019年第1版への変更内容は以下の通りである:

MGF-A(1 of 5)

- 4番目の項目が追加された:「一般に、投与間隔短縮(dose-dense)レジメンでは用量強度と投与スケジュールを維持するためにMGFによる支持療法が必要になる。」
- 発熱性好中球減少症のリスクが高いレジメンの例:
 - ▶ 骨腫瘍のレジメンが追加された:
 - ◇ VAI(ビンクリスチン、ドキソルビシンまたはアクチノマイシンD、イホスファミド)
 - ◇ VDC-IE(ビンクリスチン、ドキソルビシンまたはアクチノマイシンD、シ クロホスファミドとイホスファミド、エトポシドを交互投与)
 - ◇ VIDE(ビンクリスチン、イホスファミド、ドキソルビシンまたはアクチノマイシンD、エトポシド)
- 頭頸部扁平上皮癌のレジメンが追加された:TPF(ドセタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル)
- ・ホジキンリンパ腫のレジメンが追加された:ブレンツキシマブ ベドチン +AVD(ドキソルビシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)
- 次の精巣腫瘍のレジメンが、リスクが高いレジメンの例の一覧から MGF-A(2 of 5)のリスクが中程度のレジメン例の一覧に移動された:BEP(ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン)
- 脚注cが追加された:「G-CSFによる治療を受ける患者では、ブレオマイシンによる肺毒性のリスクが高まる可能性がある。 骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク(MGF-D)を参照のこと。」

MGF-A (2 of 5)

- 発熱性好中球減少症のリスクが中程度のレジメンの例:
- ▶ 骨腫瘍のレジメンが追加された:
 - ◊ シスプラチン/ドキソルビシン
 - ◇ VDC(シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシンまたはアクチノマイシンD)
- ▶ 乳癌のレジメンが削除された:FEC(フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド) + 逐次ドセタキセル

MGF-A(3 of 5)、(4 of 5)および(5 of 5)

・参考文献が更新された。

MGF-B

- 最初の項目に予防を目的とするG-CSFの選択肢が追加された:filgrastimaafi(カテゴリー1)
- ・2番目の項目
- ▶ 予防を目的とするG-CSFの選択肢が追加された: pegfilgrastim-jmdbまた はpegfilgrastim-cbqv
- ▶ 最初の下位項目が次のように変更された: 「治療サイクルごとに6mgを単回投与」
- ▶以下の下位項目が追加された:
 - ◇「ペグフィルグラスチムの投与と次のサイクルの化学療法との間は12日 以上空けるべきである。」
- ◇「治療サイクル中の1日目および15日目に化学療法薬の投与が含まれる場合は、ペグフィルグラスチムを各化学療法の後に投与してもよい。」
- 脚注bが次のように変更された: 「Filgrastim-sndzおよびfilgrastim-aafiはFDA の承認を受けたバイオシミラーである。 FDAの承認を受けた初のバイオシミラーである。 当委員会では、増殖因子製剤として最近FDAの承認を受けた filgrastim-aafiの考慮に関して十分なデータが得られていない。 詳細については考察を参照のこと。」(MGF-Cも同様)
- 次の脚注が削除された: 「当委員会では、増殖因子製剤として最近FDAの承認を受けたpegfilgrastim-jmdbの考慮に関して十分なデータが得られていない。」

MGF-C

• Filgrastim-aafiがフィルグラスチム、filgrastim-sndzの記載されている箇所に同じカテゴリーのエビデンスの選択肢として追加された。

MGF-C (2 of 4)

• プレリキサホルの推奨用量の表とともに、脚注dで次の参考文献が追加された:「U.S. Food and Drug Administration. Plerixafor label information.2017. 以下で入手可能: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022311s018lbl.pdf. 2019年1月30日にアクセス確認。」

MGF-D

・サルグラモスチムによる毒性のリスクに関する警告が単純化された。



造血成長因子

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

NCCN Guidelines for Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia 2018年第3版からNCCN造血成長因子ガイドライン2019年第1版への変更内容は以下の通りである:

ANEM-2

・脚注eが追加された:「AABBが赤血球輸血の適切な適応に関する推奨を策定している。詳細については考察を参照のこと。」

ANEM-3

• 表の下に次の記述が追加された:「赤血球輸血を考慮している場合は、AABBの診療ガイドラインを参照すること: Tobian AA, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL.Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB.Transfusion 2016;56:2627-2630.」

ANEM-A(1 of 5)

・脚注**が追加された:「無効の定義は、エポエチン開始4週間後、ダルベポエチン開始6週間後に、ヘモグロビン値の上昇幅が1g/dL未満で10g/dL以下が続くと場合とされる。無効の場合は8週間後に治療を中止する。」

ANEM-A (2 of 5)

・脚注eが追加された:「周術期のDVT予防については、添付文書を確認のこと。」

ANEM-B

- 表が更新され、カルボキシマルトース第二鉄(特定の症例)およびferumoxytol(特定の症例)が含められた。
- ▶脚注cが次のように変更された:「カルボキシマルトース第二鉄は、癌または化学療法による貧血の患者を対象として前方視的に評価されたことがないため、その他の非経口鉄剤が不成功となった場合にのみ考慮するべきである。」
- ▶脚注dが次のように変更された:「Ferumoxytolは、経口鉄剤に不耐容または反応が不十分であった、もしくは*慢性腎臓病を有する成人例の鉄欠乏性貧血の治療で適応となる。癌患者においてferumoxytolの有効性を示すデータはない*。FerumoxytolはMRI画像に影響を及ぼす可能性があり、臓器の鉄過剰と誤って読影される可能性がある」
- ・脚注aが追加された:「6つの研究のうち5つの研究から、ESAの投与を受ける癌患者の絶対的または機能的鉄欠乏症の治療において、非経口鉄剤によりHbの奏効率が改善することが示唆される。」
- ・脚注bに最後の行が追加された:「カルボキシマルトース第二鉄には重度のリン欠乏症との関連が認められている。」

ANEM-C(1 of 2)

- 2番目の項目が変更された: 「······人工呼吸器による純酸素投与(400mmHg、SaO2=1.0)が······」
- 3番目の項目が変更された:「·····小児用の採血管を使用する、*閉鎖回路内の廃棄血を再利用する*、·····」
- ・5番目の項目が変更された:「輸血の選択肢がないため、特定の患者ではFDAの用法・用量/用量調節によるESAの使用を考慮する。」
- ・最後の項目および下位項目の文章が追加された:
- ▶「血液代用剤:臨床医はFDAを介してExpanded Access Investigational New Drug Application(IND)に申請することにより、個々の患者に対して試験段階にある血液代用剤を利用できる可能性がある。」

ANEM-C(2 of 2)

・参考文献が追加された。

好中球減少症の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

化学療法の初回サイクルを開始する前に 実施する評価^{a,b} 発熱性好中球減少症。に 関するリスク評価^d 発熱性好中球減少症 の総合的なリスク 発熱性好中球減少症に対するG-CSFの予防投与 治癒/補助または緩和目的^g



- a NCCN造血成長因子ガイドラインは、成人患者を対象として策定されたものである。
- b 臨床試験の一環として細胞傷害性薬剤による化学療法を受ける患者は、試験の規 定により妨げられない限り、臨床的に適応があれば骨髄増殖因子製剤(MGF)によ る予防について評価してよい。
- 。骨髄異形成症候群(MDS)に対して増殖因子製剤を使用する場合はNCCN骨髄異形成症候群ガイドラインを、急性骨髄性白血病(AML)の場合はNCCN急性骨髄性白血病がイドラインを、慢性骨髄性白血病(CML)の場合はNCCN慢性骨髄性白血病ガイドラインを参照のこと。
- d 患者のリスクカテゴリーを判断するためには、多数の因子を評価する必要がある。 具体的には、化学療法レジメンの種類(MGF-Aを参照)と患者危険因子(MGF-2を参照)がある。
- ® 発熱性好中球減少症の定義は、1回の体温測定(口腔温)で38.3℃以上となるか、38.0℃以上の高熱が1時間以上持続すると同時に、好中球数が500/µL未満となるか、1,000/µL未満となり48時間以内に500/µL以下に低下すると予想される(好中球減少症)場合である。NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsを参照のこと。
- f 一般に、投与間隔短縮(dose-dense)レジメンでは用量強度と投与スケジュールを維持するためにMGFによる支持療法が必要になる。
- §骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク(MGF-D)を参照のこと。
- h G-CSFとは以下の承認薬のことを指す:フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim、ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdbおよびpegfilgrastim-cbqv。発熱性好中球減少症の予防および計画した用量の維持を目的とするG-CSFの使用(MGF-B)を参照のこと。
- 「G-CSFを投与することで治療コース中の発熱性好中球減少症、入院加療、静注抗菌薬の使用のリスクを低減できることを示したカテゴリー1のエビデンスが存在する。また、G-CSFを投与することで治療コース中の感染関連死亡率を低減できることを示したカテゴリー2Aのエビデンスが存在する(詳細については考察を参照のこと)。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



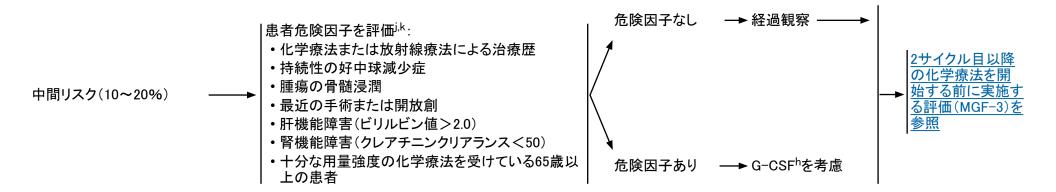
好中球減少症の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

発熱性好中球減少症[®]の総合的なリスク

患者危険因子の評価

発熱性好中球減少症に対するG-CSFの 予防投与



注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

e 発熱性好中球減少症の定義は、1回の体温測定(口腔温)で38.3 ℃以上となるか、38.0 ℃以上の高熱が1時間以上持続すると同時に、好中球数が500/µL未満となるか、1,000/µL未満となり48時間以内に500/µL以下に低下すると予想される(好中球減少症)場合である。 NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsを参照のこと。

h G-CSFとは以下の承認薬のことを指す:フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim、ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdbおよびpegfilgrastim-cbqv。発熱性好中球減少症の予防および計画した用量の維持を目的とするG-CSFの使用(MGF-B)を参照のこと。

[」]ほかに考えられる発熱性好中球減少症の患者危険因子としては、Performance Status不良、HIV感染などである(特にCD4陽性細胞数低値の患者)。ここに挙げた患者危険因子は、化学療法を受ける癌の外来患者数千例を対象とした前方視的コホート研究のデータを用いた多変量リスクモデルに基づいている。このコホートにはHIV感染者、急性白血病患者または造血幹細胞移植を受けた患者は含まれていなかった。(Lyman GH, Abella E, Pettengell R.Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014;90:190−199)

k その他の因子によってG-CSFの使用が妥当となる場合もある(例えば、臓器移植などの移植後における慢性の免疫抑制)。



評価を行う

NCCN Guidelines Version 2.2019

好中球減少症の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老容

以降は各サイクルの終了時にリスク評価

2サイクル目以降の化学療法を開始する前に実施 する評価

G-CSF^hの 使用歴あり

発熱性好中球減少症^e または用量制限を要 する好中球減少症^lを認める

G-CSF^hの 使用歴なし

G-CSF^hを考慮(発熱性好中球減少症 に関するリスク評価[MGF-1]を参照) 法を開始する前に患者の

e 発熱性好中球減少症の定義は、1回の体温測定(口腔温)で38.3 ℃以上となるか、38.0 ℃以上の高熱が1時間以上持続すると同時に、好中球数が500/µL未満となるか、1,000/µL未満となり48時間以内に500/µL以下に低下すると予想される(好中球減少症)場合である。 NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsを参照のこと。

h G-CSFとは以下の承認薬のことを指す:フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim、ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdbおよびpegfilgrastim-cbqv。発 熱性好中球減少症の予防および計画した用量の維持を目的とするG-CSFの使用(MGF-B)を参照のこと。

「用量制限を要する好中球減少症としては、好中球数の最低値または投与当日の測定値から、用量を制限しなければ計画通りの化学療法の施行に影響が及びかねない状況など が考えられる。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理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推奨される。

発熱性好中球減少症^e

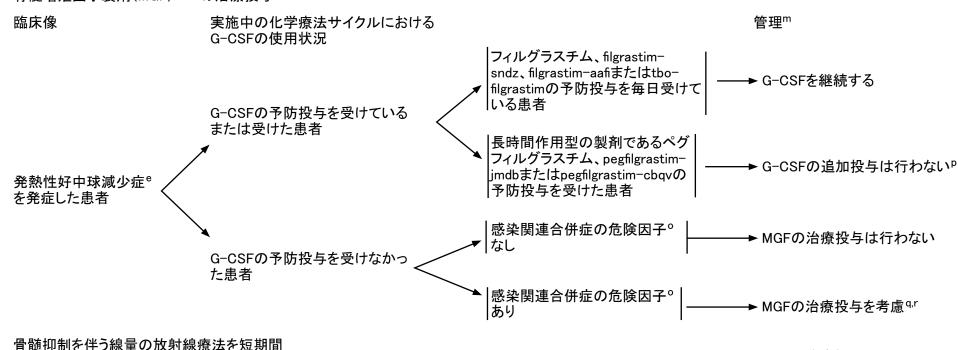
または用量制限を要する好中球減少症を認めない

で受けた患者

NCCN Guidelines Version 2.2019

好中球減少症の管理

骨髄増殖因子製剤(MGF)e,m,nの治療投与



- e 発熱性好中球減少症の定義は、1回の体温測定(口腔温)で38.3 °C以上となるか、38.0 °C以上の高熱が1時間以上持続すると同時に、好中球数が500/μL未満となるか、1,000/μL未満となり48時間以内に500/μL以下に低下すると予想される(好中球減少症)場合である。NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsを参照のこと。
- m 発熱と好中球減少症に対して推奨される抗菌薬治療については、NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsを参照のこと。
- nMGFの治療投与の是非については議論がある。詳細については<u>考察を参照</u>のこと。
- °MGF治療投与の危険因子/可能性がある適応としては、敗血症症候群、65歳以上、好中球数100/μL未満、10日間以上持続すると予想される好中球減少症、肺炎またはその他の臨床的に確認された感染症、侵襲性真菌感染症、発熱時の入院加療、発熱性好中球減少症の既往などが挙げられる。

Pペグフィルグラスチムの予防投与を受けた患者が発熱性好中球減少症を発症した場合のフィルグラスチムの治療投与を検討した研究は実施されていない。しかしながら、好中球減少症の発生中もペグフィルグラスチムの濃度は高いことが薬物動態データから実証されており、G-CSFの追加投与は有益ではないと示唆されるが、好中球減少症が遷延している患者ではG-CSFの追加投与を考慮してもよい。

➡ MGFの治療投与^s

- ^q詳細については<u>考察を参照</u>のこと。ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdbおよび pegfilgrastim-cbqvは予防投与しか研究されていない。フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastimおよびサルグラモスチムは、治療を目的として開始用量で使用して、好中球数が回復した時点で中止してもよい。
- r フィルグラスチム/filgrastim-sndz/filgrastim-aafi/tbo-filgrastim:1日量 $5 \mu g/kg$;サルグラモスチム:臨床試験で $250 \mu g/m^2$ /日の用量で用いられる。好中球数が最低値から各施設の標準値ないし概ね正常な値に回復するまでMGFの治療投与を継続する。
- s 治療投与の選択肢としては、フィルグラスチム/filgrastim-sndz/filgrastim-aafi、tbo-filgrastim、ペグフィルグラスチム/pegfilgrastim-jmdb/pegfilgrastim-cbqvおよびサルグラモスチムが挙げられる。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

好中球減少症の管理

ガイドライン索引 考察

発熱性好中球減少症のリスクが高い(>20%)疾患別の化学療法レジメンの例a

- このリストはすべてを網羅したものではなく、発熱性好中球減少症の発症リスクが高い薬剤/レジメンは他にも存在する。この例のリストの更新時には、部位別 のNCCN癌診療ガイドラインで推奨されているレジメンが考慮される。
- ・化学療法レジメンの種類はリスク評価で考慮すべき項目の1つでしかない。(発熱性好中球減少症の発症につながる患者危険因子[MGF-2]を参照)
- ・厳密なリスクには、薬剤の種類、用量および治療状況(すなわち、未治療の患者か多くの治療歴を有する患者か)が含まれる。(MGF-1を参照)
- 一般に、投与間隔短縮(dose-dense)レジメンでは用量強度と投与スケジュールを維持するためにMGFによる支持療法が必要になる。

急性リンパ芽球性白血病(ALL)

治療プロトコールで指示される通りにALLのレジメンを選択ブレンソキシマブ ベドチン+AVD(ドキソルビシン、ビン (NCCN ALLガイドラインを参照)

膀胱癌

• Dose-dense MVAC (メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキ ソルビシン、シスプラチン)¹

骨腫瘍

- VAI(ビンクリスチン、ドキソルビシンまたはアクチノマイシ D, $\sqrt{1}$
- VDC-IE(ビンクリスチン、ドキソルビシンまたはアクチノマイ シンD、シクロホスファミドとイホスファミド、エトポシドを交互 投与)³
- VIDE(ビンクリスチン、イホスファミド、ドキソルビシンまたは アクチノマイシンD、エトポシド)4

乳癌

- Dose-dense ACとその後のT(ドキソルビシン、シクロホスフ ァミド、パクリタキセル)⁵
- TAC(ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミド) 6
- TC ^{a,b}(ドセタキセル、シクロホスファミド) ⁷
- TCH a(ドセタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブ)8

頭頸部扁平上皮癌

- TPF(ドセタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル) 9-11
- a ガイドラインはモノクローナル抗体(例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ)の併用の有 無と無関係に化学療法レジメンに適用される。モノクローナル抗体を追加すると、好中 球減少症のリスクが高まる可能性がある。リツキシマブには、化学療法の有無とは無 関係に、好中球減少症の長期化との関連が認められている。実臨床において上記の レジメンとモノクローナル抗体の併用が推奨される状況の詳細については、部位別の NCCN癌診療ガイドラインを参照のこと。

ホジキンリンパ腫

- ブラスチン、ダカルバジン)12
- ・ 増量BEACOPP^C(ブレオマイシン、エトポシド、ドキソル ビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバ 多発性骨髄腫 ジン、プレドニゾン) 13

腎癌

ドキソルビシン/ゲムシタビン¹⁴

非ホジキンリンパ腫

- Dose-adjusted EPOCHa(エトポシド、プレドニゾン、ビン クリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン) 15
- ICE(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) a,16,17
- Dose-dense CHOP- 14^a (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) 18,19
- MINE^a(メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポ シド) 20
- DHAPa(デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン)²¹
- ESHAPa(エトポシド、メチルプレドニゾロン、シスプラチ ン、シタラビン)²²
- HyperCVADa(シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキ ソルビシン、デキサメタゾン)^{23,24}

黒色腫

・ダカルバジンを含む多剤併用とIL-2、インターフェロン α (ダカルバジン、シスプラチン、ビンブラスチン、IL-2、 インターフェロン α)²⁵

• DT-PACE(デキサメタゾン/サリドマイド/シスプラチン/ ドキソルビシン/シクロホスファミド/エトポシド)²⁶±ボ ルテゾミブ(VTD-PACE)²⁷

卵巣癌

- ノギテカン^{a,28}
- •ドヤタキャル²⁹

軟部肉腫

- MAID(メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン)30
- •ドキソルビシンa,31
- イホスファミド/ドキソルビシン³²

小細胞肺癌

ノギテカン³³

精巣腫瘍

- VeIP(ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン)34
- VIP(エトポシド、イホスファミド、シスプラチン)
- TIP(パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン)35

発熱性好中球減少症のリスクが中程度の疾患別の化学療法レジメン の例(MGF-A[2 of 5])を参照

- b 発熱性好中球減少症のリスクは、臨床研究ごとで、中間リスクと高リスクについて様々 に記載されている。
- 。G-CSFによる治療を受ける患者では、ブレオマイシンによる肺毒性のリスクが高まる可 能性がある。骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク(MGF-D)を参照のこと。

参考文献

MGF-A 1 OF 5

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

好中球減少症の管理

発熱性好中球減少症のリスクが中程度(10~20%)の疾患別の化学療法レジメンの例a

- ・このリストはすべてを網羅したものではなく、発熱性好中球減少症の発症リスクが中程度の薬剤/レジメンは他にも存在する。この例のリストの更新時には、<u>部</u>位別のNCCN癌診療ガイドラインで推奨されているレジメンが考慮される。
- ・化学療法レジメンの種類はリスク評価で考慮すべき項目の1つでしかない。発熱性好中球減少症の発症につながる患者危険因子(MGF-2)を参照のこと。
- ・厳密なリスクには、薬剤の種類、用量および治療状況(すなわち、未治療の患者か多くの治療歴を有する患者か)が含まれる。(MGF-1を参照)
- •一般に、投与間隔短縮(dose-dense)レジメンでは用量強度と投与スケジュールを維持するために骨髄増殖因子製剤による支持療法が必要になる。

原発不明—腺癌

ゲムシタビン/ドセタキセル³⁶

骨腫瘍

- ・シスプラチン/ドキソルビシン³⁷
- VDC(シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシンまたはアクチノマイシンD)38

乳癌

- ドヤタキャル a,39,40
- AC(ドキソルビシン、シクロホスファミド) + 逐次ドセタキセル(タキサン部分のみ) a,41
- パクリタキセル21日毎^{a,42}

子宮頸癌

- シスプラチン/ノギテカン⁴³⁻⁴⁵
- パクリタキセル/シスプラチン^{a,45}
- ノギテカン⁴⁶
- イリノテカン⁴⁷

大腸癌

- FOLFOX a (フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン) 48
- ⁸ ガイドラインはモノクローナル抗体(例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ)の併用の有無とは無関係に化学療法レジメンに適用される。モノクローナル抗体を追加すると、好中球減少症のリスクが高まる可能性がある。リツキシマブには、化学療法の有無とは無関係に、好中球減少症の長期化との関連が認められている。実臨床において上記のレジメンとモノクローナル抗体の併用が推奨される状況の詳細については、<u>部位別のNCCN癌診療ガイドラインを参照のこと。</u>
- cG-CSFによる治療を受ける患者では、ブレオマイシンによる肺毒性のリスクが高まる可能性がある。骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク(MGF-D)を参照のこと。

食道癌および胃癌

- イリノテカン/シスプラチン^{a,49}
- エピルビシン/シスプラチン/フルオロウラシル⁵⁰
- エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン⁵⁰

非ホジキンリンパ腫

- GDP(ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン/カルボプラチン) a.51
- CHOP^a(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン)^{52,53}、ペグ化ドキソルビシンリポソーム製剤を使用するレジメンも含む^{54,55}

非小細胞肺癌

- •シスプラチン/パクリタキセル⁵⁶
- シスプラチン/ビノレルビン⁵⁷
- ・シスプラチン/ドセタキセル^{56,58}
- シスプラチン/エトポシド59
- カルボプラチン/パクリタキセル^{a,d,60}
- ドセタキセル ⁵⁸

卵巣癌

• カルボプラチン/ドセタキセル⁶¹

膵癌

FOLFIRINOX^e

前立腺癌

カバジタキセル^{f,62}

小細胞肺癌

エトポシド/カルボプラチン⁶³

精巣腫瘍

- BEP^c (ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン) ^{64–} 66
- エトポシド/シスプラチン⁶⁷

子宮肉腫

ドセタキセル⁶⁸

dカルボプラチンの用量がAUC>6であるか日本人家系の患者である場合。

- ・小規模な後方視的研究では術前法での発熱性好中球減少症のリスクが17%であったのに対し⁶⁹、あるランダム化試験では転移例におけるリスクが5.4%であった(FOLFIRINOXを施行された患者の42.5%にG-CSFが投与されていた)⁷⁰。一次予防としてのG-CSFの使用は推奨されなかったが、高リスクの臨床的特徴を認める患者では考慮してよい。
- 「カバジタキセルについては、発熱性好中球減少症の発症率が8%であったが、好中球減少症による死亡例が報告されている。高リスクの臨床的特徴を認める患者に対しては、G-CSFによる一次予防を考慮すべきである。

参考文献

MGF-A 2 OF 5

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



好中球減少症の管理

<u>イドライン索引</u> <u>目</u>次 考察

化学療法レジメンの参考文献

注:各レジメンについて挙げた参考文献は、各臨床試験で採用された具体的な試験対象集団、方法、発熱性好中球減少症に関するデータ収集によって制限されている。

¹Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001:19:2638-2646.

²Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. J Clin Oncol 2008:26(27):4385-4393.

³Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003;348(8):694–701.

⁴Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO–E.W.I.N.G. 99 clinical trial. Pediatric blood & cancer 2006;47(1):22–29.

⁵Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431–1439.

⁶Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Prophylactic growth factor (GF) support with adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) for node-negative breast cancer (BC): An interim safety analysis of the GEICAM 9805 study [abstract]. Proc Amer Soc Clin Oncol 2004;23;Abstract 620.

⁷Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Support Care Cancer 2015;23(4):1137-1143.

⁸Gilbar P, McPherson I, Sorour N, Sanmugarajah J. High incidence of febrile neutropenia following adjuvant breast chemotherapy with docetaxel, carboplatin and trastuzumab. Breast Cancer Manag 2014;3:327–333.

⁹Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1705–1715.

¹⁰Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009:101:498-506.

¹¹Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1695–1704.

¹²Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018;378:331–344.

¹³Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003:348:2386-2395.

¹⁴Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer 2004:101:1545–1551.

¹⁵Gutierrez M, Chabner B, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-Year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000:18:3633-3642.

¹⁶Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2006;Suppl 4:iv25-30.

¹⁷Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103:3684-3688.

¹⁸Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). J Clin Oncol 2003;21:2466-2473.

¹⁹Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. J Clin Oncol 2011;29:3990-3998.

²⁰Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemeister FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. Ann Oncol 1995;6:609-611.

²¹Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood 1988:71:117–122

²²Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4–year follow–up study. J Clin Oncol 1994:19:1189–1176

²³Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006;106:1569-1580.

²⁴Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005;23:7013-7023.

²⁵Eton O, Legha S, Bedikian A, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002:20:2045–2052

²⁶Lee CK, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, van Rhee F, Cottler-Fox M, Muwalla F, Tricot G. DTPACE: An effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. J Clin Oncol 2003;21:2732-2739.

²⁷Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol 2007;138:176–185.

続く

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

好中球減少症の管理

化学療法レジメンの参考文献

注:各レジメンについて挙げた参考文献は、各臨床試験で採用された具体的な試験対象集団、方法、発熱性好中球減少症に関するデータ収集によって制限されている。

²⁸Swisher EM, et al. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997;66:480-486.

²⁹Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. J Clin Oncol 2000;18:2733–2739.

- ³⁰Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. Cancer 1998;82:1288–1295.
- ³¹Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Br J Cancer 1998;78:1634–1639.
- ³²Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. Am J Clin Oncol 1998;21:317–321.
- ³³Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cycylophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999:17:658-667.

³⁴Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol 1997:15:1427–1431.

- ³⁵Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol 2005;23:6549-6555.
- ³⁶Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004:10:1257–1261.
- 37Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Inst 2007:99(2):112–128.
- ³⁸Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 2004:22(14):2873–2876.
- ³⁹Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.

40Burris HA. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Seminars in Oncol 1999;26:1-6.

⁴¹Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin—cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: Results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. SABCS 2005 #48.

- ⁴²AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2575-2581.
- ⁴³Long III HJ, Bundy BN, Grendys Jr EC, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005;23;4626–4633.
- 44Monk B, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009;7:4649-4655.

⁴⁵Long, H. et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005;23:4626–4633.

46Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, et al. A phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic Oncology 2001;81:213-215.

47Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy—treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1997;15:625–631.

- 48 Goldberg RM, Sargent DJ, Morton, et al. Randomized controlled trial of reduced-bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: A North American Intergroup Trial. J Clin Oncol 2006:24:3347-3353.
- 49Ilson DH. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. Oncology (Williston Park) 2004;18(14 Suppl 14):22-25.
- ⁵⁰Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Eng J Med 2008;358:36–46.
- ⁵¹Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-hodgkin lymphoma. Cancer 2004;101:1835–1842.
- ⁵²Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346;235-242.
- 53Lyman G, Delgado DJ. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma 2003;44:2069–2076.
- 54Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. Haematologica 2002:87:822-827.
- ⁵⁵Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2006;47:2174–2180
- ⁵⁶Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for _advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-98.
- ⁵⁷Pujol J-L, Breton J-L, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. Ann Oncol 2005;16:602-610.
- 58Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group, J Clin Oncol 2003;21:3016–3024.

続く

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



好中球減少症の管理

<u>「イドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

化学療法レジメンの参考文献

注:各レジメンについて挙げた参考文献は、各臨床試験で採用された具体的な試験対象集団、方法、発熱性好中球減少症に関するデータ収集によって制限されている。

⁵⁹Cardenal F, Lopez-Cabrerizo P, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:12–18.

60Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2007;18:317–323.

⁶¹Vasey, PA, Jayson GC, Gordon, A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Nat Can Inst 2004;96:1682–1691.

1691.

62de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147-1154.

⁶³Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, et al. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer randomized phase II study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. Semin Oncol 1994;21(3 Suppl 6):23–30.

⁶⁴Garcia del Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J Clin _Oncol 2008;26:5416-5421.

⁶⁵Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2014;15:1442-1450.

⁶⁶de Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. J Clin Oncol 2012;30:792-799.

⁶⁷Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. J Clin Oncol 1995;13:2700–2704.

68van Hoesel Q, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with docetaxel (Toxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. Ann Oncol 1994;5:539–542.

⁶⁹Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. BMC Cancer 2012:12:199

⁷⁰Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817–1825.

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

好中球減少症の管理

発熱性好中球減少症の予防および計画した用量の維持を目的とするG-CSFの使用

- フィルグラスチム(カテゴリー1)、tbo-filgrastima (カテゴリー1)、filgrastim-sndzb(カテゴリー1)またはfilgrastim-aafb(カテゴリー1)
- ▶1日量を5μg/kg(各施設で規定された体重区分で換算した用量に最も近いバイアルサイズに合わせる)として、好中球数が最低値から各施設の標準値ないし概ね正常な値に回復するまで継続する。
- ▶ 骨髄抑制を伴う化学療法終了の翌日から3~4日後までに投与を開始し、最低値から回復するまで継続するc,d。
- ペグフィルグラスチム(カテゴリー1)、pegfilgrastim-jmdbまたはpegfilgrastim-cbqv
- ▶6mgを単回投与
 - ◇ 臨床試験データに基づき、ペグフィルグラスチム/pegfilgrastim-jmdb/pegfilgrastim-cbqvは骨髄抑制を伴う化学療法の翌日に投与するべきである(カテゴリー1)^f。
 - ◇ ペグフィルグラスチムの投与と次のサイクルの化学療法との間は12日以上空けるべきである。
 - ◇ 治療サイクル中の1日目および15日目に化学療法薬の投与が含まれる場合は、ペグフィルグラスチムを各化学療法の後に投与してもよい。
 - ◇ ペグフィルグラスチムの翌日投与のために再来院することができない患者に対しては、化学療法の施行と同日に装着して規定用量のペグフィルグラスチム を翌日(使用から約27時間後)に投与するよう設定できる投与機器があり、FDAの承認を受けている^{gh}。
- ◇ フィルグラスチムの試験結果に基づけば、ペグフィルグラスチムも化学療法の終了から3~4日後までに投与するのが妥当である。
- ▶3週毎の化学療法レジメンに対する使用を支持したエビデンスが存在する(カテゴリー1)。
- ▶2週毎の化学療法レジメンに対するペグフィルグラスチムの有効性を実証した第II相試験が複数ある。
- ▶週1回の細胞傷害性薬剤による化学療法レジメンへの使用を支持するデータは不十分であり、したがって、ペグフィルグラスチムは使用すべきではない。
- ・化学療法と放射線療法を同時に受けている患者に対するG-CSFの予防投与は推奨されない。
- ・上記のG-CSFについてはいずれも皮下投与が望ましい。
- 抗感染症薬(ウイルス、真菌、細菌による感染症)の予防投与に関する情報については、NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infectionsを参照のこと。

骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク(MGF-D)を参照

- ^a Tbo-filgrastimは、新規の生物製剤認可申請を経てFDAにより承認されたヒトG-CSF製剤である。これらすべてのG-CSF製剤は、臨床的に重要な発熱性好中球減少症を引き起こす可能性がある骨髄抑制を伴う化学療法を受ける骨髄系以外の悪性腫瘍患者において、重度の好中球減少症の持続期間短縮を目的として適応となる。
- b Filgrastim-sndzおよびfilgrastim-aafiはFDAの承認を受けたバイオシミラーである。詳細については考察を参照のこと。
- c G-CSFによる治療期間を短縮すると有効性が減弱する可能性が複数の研究によって示唆されている。(Weycker D, Li X, Tzivelekis S, et al. Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor. Support Care Cancer 2017;25:439-447.)
- d状況に応じて適切とされる指示に従って好中球数をモニタリングするべきである。
- f Lyman GH, Allcott K, Garcia J, et al. The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review. Support Cancer Care 2017;25:2619–2629.
- gまれに、注射に失敗して更なる受診が必要になることがある。
- ^h Yang BB, Morrow PK, Wu X, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of pegfilgrastim administered by two delivery methods: on-body injector and manual injection with a prefilled syringe. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:1199-1206.

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



好中球減少症の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

幹細胞動員時および造血細胞移植後の骨髄増殖因子製剤の使用

有効な動員レジメンとしては、増殖因子製剤単独、化学療法+増殖因子製剤の併用、いずれかのアプローチにプレリキサホルを組み込んだ方法などがある。 自家移植における造血前駆細胞の動員

- 增殖因子製剤単剤1-3:
- ▶フィルグラスチム、filgrastim-sndz^a、filgrastim-aafi^aまたはtbo-filgrastim
 - ◇ 用量:10~32 µg/kg/日を皮下注射で1日1回または2回に分割して投与する。4または5日目にアフェレーシスを開始し、白血球が単離されるまで継続する。
- ・好中球数回復中の動員を目標とした、化学療法とその後のフィルグラスチム/filgrastim-sndz^a/filgrastim-aafi^a/tbo-filgrastimの併用⁴⁻⁶では、採取量が増加してアフェレーシスの日数が短縮する可能性があるが、好中球減少性発熱による入院率が上昇する⁷。このアプローチでは残存腫瘍量も減少する可能性がある。
 ▶フィルグラスチム/filgrastim-sndz^a/filgrastim-aafi^a/tbo-filgrastimtは化学療法の終了から約24時間後に開始する。
- 同時併用のフィルグラスチム/filgrastim-sndz^a/filgrastim-aafi^a+サルグラモスチム(カテゴリー2B)
- ▶朝にフィルグラスチム/filgrastim-sndz^a/filgrastim-aafi^aを7.5 μ g/kg/日、夜にサルグラモスチムを7.5 μ g/kg/日の用量で投与し、5日目にアフェレーシスを開始する^{8。}
- フィルグラスチム/filgrastim-sndz^a/filgrastim-aafi^a/tbo-filgrastim+プレリキサホル⁹⁻¹⁴
- ▶ G-CSF併用下でのプレリキサホルは、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫患者における末梢血への自家造血幹細胞動員を適応としてFDAの承認を受けている。
- ▶既存の文献から、CD34陽性細胞数が十分に増加しない患者において、先行(just in time)戦略としてプレリキサホルを追加する方法が非常に効果的であることが示唆される¹⁵⁻¹⁷。
- ▶動員不良を予測するパラメーターや最初からプレリキサホルを使用することが有益な患者に関するデータは限られている。動員不良との関連がある危険因子としては、高齢、強い治療歴、骨髄を含む領域に対する放射線被曝歴、フルダラビンやレナリドミドなど特定の薬剤の複数サイクルにわたる投与歴が挙げられる。考察を参照のこと。
- ▶ MGFおよびプレリキサホルの用法・用量: MGF-C (2 of 4)を参照

骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク(MGF-D)を参照

a Filgrastim-sndzおよびfilgrastim-aafiはFDAの承認を受けたバイオシミラーである。詳細については<u>考察を参照</u>のこと。

参考文献

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。 臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理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推奨される。

MGF-C 1 OF 4

続く

好中球減少症の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 未窓

幹細胞動員時および造血細胞移植後の骨髄増殖因子製剤の使用

- ▶ MGFおよびプレリキサホルの用法・用量:
 - ◇ フィルグラスチム/filgrastim-sndz^a/filgrastim-aafi^a/tbo-filgrastimの用量: 10 µ g/kg/日×4日
 - ◇ 増殖因子製剤投与4日目の夜、アフェレーシス開始(翌5日目の朝に採取)の11時間前に、プレリキサホルを皮下注射で投与開始する。
- ◊プレリキサホルの投与は最大4日連続までとする。
- ◇プレリキサホルの推奨用量d:

推算クレアチニンクリアランス	用量		
	体重83kg以下	体重83kg~160kg未満	
>50 (mL/min)	20mgまたは0.24mg/kg、1日1回	0.24mg/kg、1日1回 (40mg/日を超えてはならない)	
≦50(mL/min)	13mgまたは0.16mg/kg、1日1回	0.16mg/kg、1日1回 (27mg/日を超えてはならない)	

同種ドナーの幹細胞動員

- 同種造血細胞移植ドナー¹⁸⁻²¹:
 - ▶フィルグラスチム(望ましい)filgrastim-sndz^a(カテゴリー2B)、filgrastim-aafi^a(カテゴリー2B)またはtbo-filgrastim(カテゴリー2B)
 - \Diamond 用量:同種幹細胞ドナー: $10\sim16\,\mu\,\mathrm{g/kg/H}$ を皮下注射で投与し、4または5日目に採取を開始する 22^{-24} 。
 - ▶プレリキサホル(カテゴリー2B):健康ドナーに対する使用は研究段階である²⁵⁻²⁷。
- ・顆粒球輸血のための場合:
- トフィルグラスチム、filgrastim-sndz^a(カテゴリー2B)、filgrastim-aafi^a(カテゴリー2B)またはtbo-filgrastim(カテゴリー2B)
 - \Diamond 単回投与:採取の8~24時間前に5 μ g/kgを皮下投与し、同時にデキサメタゾン10mgを経口投与する²⁸。

支持療法の選択肢

- ・フィルグラスチム^{b,29}、filgrastim-sndz^a、filgrastim-aafi^aまたはtbo-filgrastim
 - ▶ 自家造血細胞移植、HLA半合致移植または臍帯血移植の後
 - ▶5 µg/kg/日。移植後5~7日目から投与を開始し、好中球数が回復するまで継続する(例えば、2日連続で1.5×10⁹/Lを超えるまで)c。
- ペグフィルグラスチム³⁰⁻³⁶—自家告血細胞移植後

a Filgrastim-sndzおよびfilgrastim-aafiはFDAの承認を受けたバイオシミラーである。 詳細については考察を参照のこと。

bフィルグラスチムは好中球数の回復を促進するが、生存期間の延長効果は認められていない。詳細については<u>考察を参照</u>のこと。

c用法·用量に関するその他の情報については、添付文書を参照のこと。

骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク(MGF-C)を参照

^d U.S. Food and Drug Administration. Plerixafor label information.2017. 以下で入手可能: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022311s018lbl.pdf. 2019年3月7日にアクセス確認。

参考文献

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理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推奨される。

MGF-C 2 OF 4



好中球減少症の管理

「イドライン索引 <u>目次</u> 考察

幹細胞動員時および造血細胞移植後の骨髄増殖因子製剤の使用 参考文献

- ¹Kroger N, Zeller W, Fehse N, et al. Mobilizing peripheral blood stem cells with high-dose G-CSF alone is as effective as with Dexa-BEAM plus G-CSF in lymphoma patients. Br J Haematol 1998:102:1101-1106.
- ²Elayan MM, Horowitz JG, Magraner JM, et al. Tbo-filgrastim versus filgrastim during mobilization and neutrophil engraftment for autologous stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1921–1925.
- ³Trifilio S, Zhou Z, Galvin J, et al. Filgrastim versus tbo-filgrastim to reduce the duration of neutropenia after autologous hematopoietic stem cell transplantation: TBO, or not TBO, that is the question. Clin Transplant 2015;29:1128–1132.
- ⁴Haynes A, Hunter A, McQuaker G, et al. Engraftment characteristics of peripheral-blood stem-cells mobilized with cyclophosphamide and the delayed addition of G-CSF. Bone Marrow Transplant 1995;16:359-363.
- ⁵Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, et al. Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. Blood 2013;122:499-50.
- ⁶Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol 2007;138:176–185.
- ⁷Chao N, Grima D, Carrum G, et al. Chemo-mobilization provides superior mobilization and collection in autologous stem cell transplants but with less predictability and at a higher cost [abstract] Blood 2011:118: Abstract 4048.
- ⁸Lonial S, Akhtari M, Kaufman J, et al. Mobilization of hematopoietic progenitors from normal donors using the combination of granulocyte–macrophage colony–stimulating factor and granulocyte colony–stimulating factor results in fewer plasmacytoid dendritic cells in the graft and enhanced donor T cell engraftment with Th1 polarization: results from a randomized clinical trial. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:460–467.
- ⁹Becker PS. Optimizing stem cell mobilization: lessons learned. J Natl Compr Canc Netw 2014:12:1443-1449.
- ¹⁰DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double—blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:4767-4773.

- ¹¹DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood 2009;113:5720-5726.
- ¹²Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(3): 295–308.
- ¹³Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(9): 1262–1273.
- ¹⁴Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. Bone Marrow Transplant 2010;45:39–47.
- ¹⁵Gopal AK, Karami M, Mayor J, et al. The effectSive use of plerixafor as a real-time rescue strategy for patients poorly mobilizing autologous CD34(+) cells. J Clin Apher 2012;27:81-87.
- ¹⁶Milone G, Tripepi G, Martino M, et al. Early measurement of CD34+ cells in peripheral blood after cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor treatment predicts later CD34+ obilisation failure and is a possible criterion for guiding "on demand" use of plerixafor. Blood Transfus 2013;11:94-101.
- ¹⁷Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (Mozobil) plus granulocyte colony–stimulating factor in patients with non–hodgkin lymphoma: Results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1578–1586.
- ¹⁸Antelo ML, Zabalza A, Sanchez Anton MP, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells from allogeneic healthy donors using a new biosimilar G-CSF. J Clin Apher 2015.
- ¹⁹Schmitt M, Xu X, Hilgendorf I, et al. Mobilization of PBSC for allogeneic transplantation by the use of the G-CSF biosimilar XM02 in healthy donors. Bone Marrow Transplant 2013;48:922-925.



注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



好中球減少症の管理

<u>イドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

幹細胞動員時および造血細胞移植後の骨髄増殖因子製剤の使用 参考文献

- ²⁰Sivgin S, Karakus E, Keklik M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of original filgrastim (Neupogen(R)), biosimilar filgrastim (Leucostim(R)) and Lenograstim (Granocyte(R)) in CD34(+) peripheral hematopoietic stem cell mobilization procedures for allogeneic hematopoietic stem cell transplant donors. Transfus Apher Sci 2016;54:410–415.
- ²¹Danylesko I, Sareli R, Bloom-Varda N, et al. Biosimilar Filgrastim (Tevagrastim, XM02) for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Mobilization and Transplantation in Patients with Acute Myelogenous Leukemia/Myelodysplastic Syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2016:22:277-283.
- ²²Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colonystimulating factor. Blood 1995;85:1655–1658.
- ²³Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Bone Marrow Transplant 2000;25:85-89.
- ²⁴Rinaldi C, Savignano C, Pasca S, et al. Efficacy and safety of peripheral blood stem cell mobilization and collection: a single-center experience in 190 allogeneic donors. Transfusion 2012;52:2387–2394.
- ²⁵Gattillo S, Marktel S, Rizzo L, et al. Plerixafor on demand in ten healthy family donors as a rescue strategy to achieve an adequate graft for stem cell transplantation. Transfusion 2015;55:1993–2000.
- ²⁶Schriber J, Fauble V, Sproat LO, Briggs A. Plerixafor 'just in time' for stem cell mobilization in a normal donor. Bone Marrow Transplant 2011;46:1026–1027.
- ²⁷Schroeder MA, Rettig MP, Lopez S, et al. Mobilization of allogeneic peripheral blood stem cell donors with intravenous plerixafor mobilizes a unique graft. Blood 2017;129:2680–2692.
- ²⁸Stroncek DF, Matthews CL, Follmann D, et al. Kinetics of G-CSF-induced granulocyte mobilization in healthy subjects: effects of route of administration and addition of dexamethasone. Transfusion 2002;42:597-602.

- ²⁹Trivedi M, Martinez S, Corringham S, et al. Review and revision of clinical practice of using G-CSF after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at UCSD. J Oncol Pharm Pract 2011;17:85–90.
- ³⁰Castagna L, Bramanti S, Levis A, et al. Pegfilgrastim versus filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell support. Ann Oncol 2010;21:1482–1485.
- ³¹Sebban C, Lefranc A, Perrier L, et al. A randomized phase II study of the efficacy, safety, and cost-effectiveness of pegfilgrastim and filgrastim after autologous stem cell transplant for lymphoma and myeloma (PALM study). Eur J Cancer 2012;48:713–720.
- ³²Wannesson L, Luthi F, Zucca E, et al. Pegfilgrastim to accelerate neutrophil engraftment following peripheral blood stem cell transplant and reduce the duration of neutropenia, hospitalization, and use of intravenous antibiotics: a phase II study in multiple myeloma and lymphoma and comparison with filgrastim-treated matched controls. Leuk Lymphoma 2011;52:436-443.
- ³³Samaras P, Buset EM, Siciliano RD, et al. Equivalence of pegfilgrastim and filgrastim in lymphoma patients treated with BEAM followed by autologous stem cell transplantation. Oncology 2010;79:93–97.
- ³⁴Samaras P, Blickenstorfer M, Siciliano RD, et al. Pegfilgrastim reduces the length of hospitalization and the time to engraftment in multiple myeloma patients treated with melphalan 200 and auto-SCT compared with filgrastim. Ann Hematol 2011;90:89-94.
- ³⁵Rifkin R, Spitzer G, Orloff G, et al. Pegfilgrastim appears equivalent to daily dosing of filgrastim to treat neutropenia after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010;10:186–191.
- ³⁶Gerds A, Fox-Geiman M, Dawravoo K, et al. Randomized phase III trial of pegfilgrastim versus filgrastim after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:678-685.

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

好中球減少症の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

骨髄増殖因子製剤に伴う毒性のリスク

類似薬を含むフィルグラスチムおよびペグフィルグラスチム^{a,b,c}

- 警告
- ▶ アレルギー反応
 - ◇ 皮膚:発疹、蕁麻疹、顔面浮腫
 - ◇ 呼吸器:喘鳴、呼吸困難
 - ◊ 循環器:血圧低下、頻脈、アナフィラキシー
- ▶ ブレオマイシンを含むレジメン: 肺毒性^d
- ▶ 脾破裂^d
- ▶急性呼吸窮迫症候群
- ▶肺胞出血および喀血
- ▶鎌状赤血球症の急性増悪(鎌状赤血球症患者のみ)
- ▶ MDSおよびAML ^e
- 注意
- ▶皮膚血管炎
- ▶ 免疫原性
- 有害反応
 - ▶骨痛

サルグラモスチム^{a,c}

- 警告
- ▶体液貯留
- ▶呼吸器症状
- ▶循環器症状:心疾患のある患者には慎重に使用すること。
- ▶ 腎および肝機能障害:治療開始前に腎または肝機能障害を認める患者に対しては モニタリングを行うこと。
- ・サルグラモスチムの投与を受ける患者の10%以上で発生する有害事象
 - ▶ AML: 発熱、皮膚反応、代謝障害、悪心、嘔吐、体重減少、食欲不振、浮腫
 - ▶ 自家造血細胞移植または末梢血前駆細胞移植:筋無力症、倦怠感、下痢、発疹、 末梢性浮腫、尿路障害
 - ▶ 同種造血細胞移植または末梢血前駆細胞移植: 腹痛、悪寒、胸痛、下痢、悪心、嘔吐、吐血、嚥下障害、消化管出血、掻痒、骨痛、関節痛、眼出血、高血圧、頻脈、ビリルビン血症、高血糖、クレアチニン高値、低マグネシウム血症、浮腫、咽頭炎、鼻出血、呼吸困難、不眠症、不安、血中尿素窒素(BUN)高値、コレステロール高値

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

^a個々の製剤に関する情報については、添付文書を確認のこと。

bここに挙げた毒性のすべてが各製剤で認められているわけではないが、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチムおよびバイオシミラーでは同様の毒性が予想される。

[。]ここに挙げた毒性は添付文書から抜粋したものであり、それぞれ異なる患者集団を対象とした試験の結果に基づいている。フィルグラスチムとその類似薬による毒性は、骨髄系以外の悪性腫瘍を対象とした試験の結果に基づいている。サルグラモスチムによる毒性については、主に白血病患者や移植患者を対象とした研究結果に基づいており、ここに挙げた毒性は静脈内投与した場合を反映していて、皮下投与の場合とは異なる可能性がある。

d詳細については考察を参照のこと。

[°]Lymanらの報告では、G-CSFの投与に伴うAML/MDSリスクの上昇幅は絶対値で0.41%、相対値で1.92であった。全死亡率は低下していた。 詳細および参考文献については考察を参照のこと。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer Network® 癌および化学療法による貧血の管理

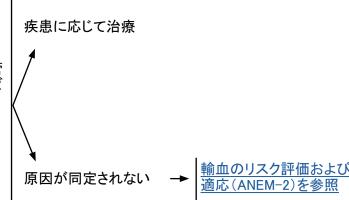
<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

貧血の評価を実施 するべきヘモグロビ ン濃度 貧血の評価^{a,b}



貧血の原因となるものがないか下記のとおりに鑑別 b(考察を参照):

- 最初の確認事項
- ▶網状赤血球数°および平均赤血球容積(MCV)
- |・考慮すべき事項
 - ▶出血(グアヤック法による便検査、内視鏡検査)
 - ▶溶血(直接抗グロブリン試験[DAT]、播種性血管 内凝固症候群[DIC]のパネル検査、ハプトグロビン、間接ビリルビン値、乳酸脱水素酵素値)
 - ▶ 栄養性(鉄、総鉄結合能、フェリチン、ビタミンB₁₂、葉酸)^d
 - ▶遺伝性(既往歴、家族歴)
 - ▶ 腎機能障害(糸球体濾過量[GFR] < 60mL/min/1.73m²)</p>
 - ▶ 放射線による骨髄抑制
 - ▶ホルモン機能障害(性腺機能低下症、副腎機能 障害、甲状腺機能亢進症/低下症)
- 鉄欠乏症の評価(ANEM-5)を参照

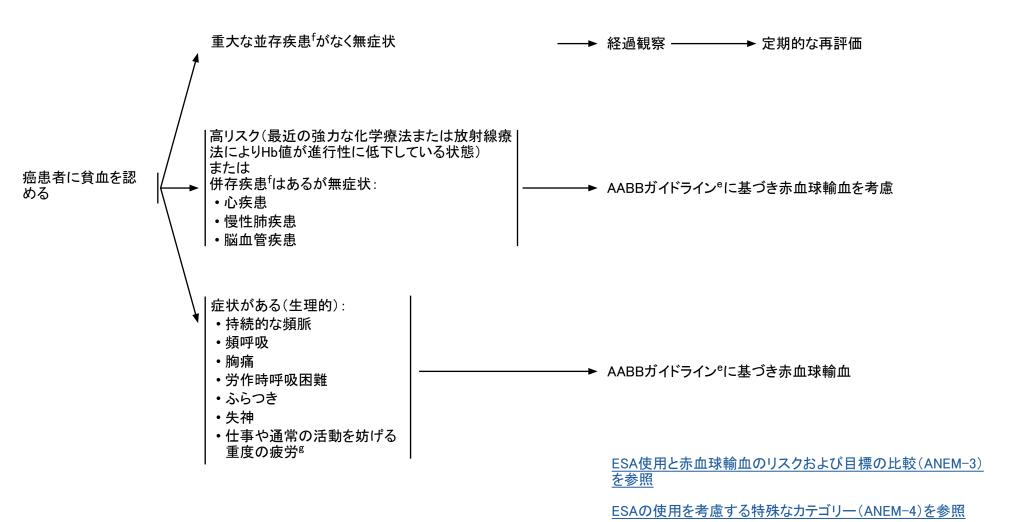


- a NCCN造血成長因子ガイドラインは、成人患者を対象として策定されたものである。
- bこれは貧血の原因となるものについての基本的な評価である。
- c 貧血の程度に応じて網状赤血球数を補正する。<u>考察を参照のこと</u>。
- d 鉄欠乏症を示すフェリチン値は検査施設によって異なる。一般に、フェリチン値が低いほど真の鉄欠乏性貧血である可能性が高い。ただし癌患者においては、血清フェリチンの 偽高値をもたらす慢性炎症の可能性を考慮する必要がある さらに、血清鉄の測定を空腹時に行わない場合や患者が経口鉄剤を服用している場合、血清鉄が偽高値を示すこと があり、その場合はトランスフェリン飽和度も偽高値を示す。 血清鉄および総鉄結合能の検査は空腹時の測定値が望ましい。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 癌および化学療法による貧血の管理

急性期における初回輸血のリスク評価および適応e



- ® AABBが赤血球輸血の適切な適応に関する推奨を策定している。詳細については考察を参照のこと。
- 「赤血球輸血を開始する際には、貧血の重症度に加えて併存疾患の重症度も考慮に入れるべきである。
- § 患者の自己申告による疲労評価の標準化された尺度の例として、Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)の疲労(FACT-F)および貧血(FACT-An)サブスケール とBrief Fatigue Inventory (BFI) がある。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

癌および化学療法による貧血の管理

赤血球造血刺激因子製剤の使用と赤血球輸血のリスクおよび目標の比較h

貧血の治療選択肢を考慮する際に以下のリスクおよび目標について患者と話し合う:

	癌患者におけるESA	赤血球輸血
リスク	・血栓事象の増加・生存期間短縮の可能性・腫瘍増悪までの期間短縮	 ・輸血反応(例えば、溶血性、発熱性、非溶血性、肺損傷) ・輸血関連循環過負荷(TACO) ・ウイルス感染(例えば、肝炎ウイルス、HIV) ・細菌汚染 ・鉄過剰症 ・血栓事象の増加 ・生存期間短縮の可能性 ・同種免疫 ・HLA同種免疫により将来の血小板輸血に対する反応不良のリスクが高まる
目標	輸血の回避貧血に関連する症状の緩徐な改善	Hb値およびヘマトクリット値の急速な上昇 貧血に関連する症状の急速な改善

赤血球造血療法—用法・用量、用量調節および有害作用(ANEM-A)を参照

ESAを考慮している場合:

- ・腫瘍増殖、死亡、血栓、重篤な心臓病など、ESAのリスクについて患者と話し合う。
- ESAのベネフィットとリスクに関する詳細は、患者に以下の医薬品ガイドを紹介する:
 Epoetin Alfa Medication Guide、Epoetin Alfa-epbx Medication Guide およびDarbepoetin Alfa Medication Guide

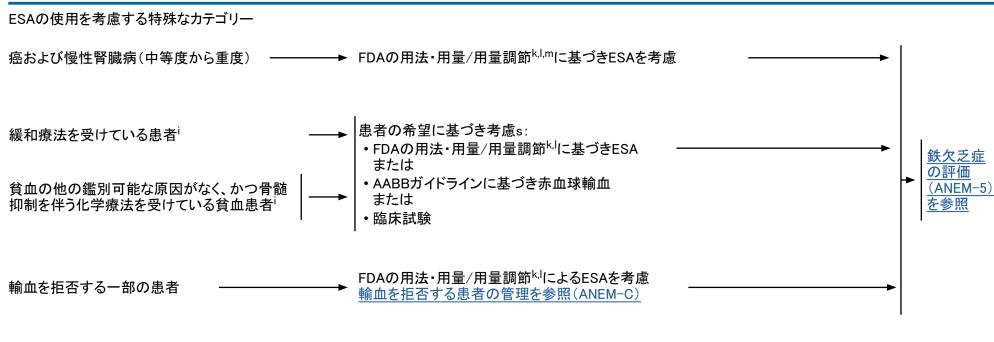
赤血球輸血を考慮している場合は、AABBの診療ガイドラインを参照すること: Tobian AA, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL.Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB.Transfusion 2016;56:2627-2630.

hESAの使用および赤血球輸血のリスクおよびベネフィットに関する詳細な情報については、考察を参照のこと。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

癌および化学療法による貧血の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察



- ・ 治療を受けていない癌患者
- 骨髄抑制を伴わない治療を受けている患者
- 治癒を目標として骨髄抑制を伴う治療を受けている患者¹(治癒を目標とした治療がある癌の例:早期乳癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、精巣腫瘍、早期非小細胞肺癌、小細胞肺癌)

|この患者集団におけるESAの使用を支持するエビデ |ンスは不十分であるため、現時点ではESAは推奨さ |れない

- i ESA使用と赤血球輸血のリスクおよび目標の比較(ANEM-3)を参照のこと。
- 」いくつかの研究から、骨髄抑制を伴う化学療法を受けている小細胞肺癌患者はESA の投与を受けても死亡率が上昇しない可能性があることが示唆される。Oncologic Drugs Advisory Committee March 2008; Pirker et al. J Clin Oncol 2008;26:2342-3249; Grote et al. J Clin Oncol 2005;23:9377-9386.
- k 赤血球造血療法—用法・用量、用量調節および有害作用(ANEM-A)を参照のこと。
- 」過去に血栓症の危険因子があった患者では、ESAの使用に伴う血栓症のリスクが高い。 ESAの使用を考慮する場合は、血栓症の危険因子を評価する:血栓塞栓症の既往歴、既知の遺伝的変異、凝固亢進、化学療法前の血小板数高値、高血圧、ステロイド使用、長期不動、最近の手術、多発性骨髄腫に対する特定の治療、ホルモン療法薬など(NCCN Guidelines for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Diseaseを参照)。
- m ESAの適応および用法・用量に関するヘモグロビンの閾値は、化学療法による貧血と慢性腎臓病では異なる。慢性腎臓病を合併した癌患者におけるESAに関する詳細については、考察を参照のこと。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

癌および化学療法による貧血の管理

鉄欠乏症の評価 鉄動態 管理 定期的な評価(フェリチン値お 4週間後にHb値 絶対的鉄欠乏症n ✓ 上昇 よびTSATの測定を繰り返す) (フェリチン値30ng/mL未満 かつTSAT20%未満) 4週間後でもHb値 下記の機能的鉄欠乏症のフロ 上昇せず ESAの投与を受けている患者に おける機能的鉄欠乏症o,p 鉄剤静注での補充^{r,s,t}と赤血球造血療法 鉄動熊の変化の臨床例につ (フェリチン値30~500ng/mL を考慮 いて考察を参照 鉄に関する検査: かつTSAT50%未満) 鉄に関するパネル検査(血 清鉄、総鉄結合能、血清フェ リチン)d 機能的鉄欠乏症の可能性^{o,p,q} 鉄剤の補充は不要 または (フェリチン値500~800ng/mL 一部の患者に対し静注鉄剤の投与を考慮 かつTSAT50%未満)

非経口鉄剤(ANEM-B)を参照

d 鉄欠乏症を示すフェリチン値は検査施設によって異なる。一般に、フェリチン値が低い ほど真の鉄欠乏性貧血である可能性が高い。ただし癌患者においては、血清フェリチンの偽高値をもたらす慢性炎症の可能性を考慮する必要がある。さらに、血清鉄の測定を空腹時に行わない場合や患者が経口鉄剤を服用している場合、血清鉄が偽高値を示すことがあり、さらにトランスフェリン飽和度も偽高値を示す。血清鉄および総鉄結合能の検査は空腹時の測定値が望ましい。

鉄欠乏症なし

(フェリチン値が800ng/mLを 超えるかTSAT50%以上)

- "フェリチン値とトランスフェリン飽和度(TSAT)の検査値が矛盾する場合、静注鉄剤が有益であるか判断するにはフェリチン低値が優先されるべきである。
- ○静注鉄剤とESAを用いた臨床試験では、TSATが20%未満の患者に鉄剤を用いた場合に、より高い奏効率が認められる。ベースライン時のTSATが20%を超えていて静注鉄剤の投与を受けた患者では、TSATが20%から50%へと上昇するにつれ、奏効率が低下し、奏効が得られるまでの期間が延長する。したがって、この患者集団では、静注鉄剤投与の判断はベネフィトがリスクを上回ることが予想される場合にのみ選択すべきである。

- P 癌患者における静注鉄剤の投与を検討した6つの研究中、モニタリングのためのTSAT のガイドラインを示していたのは1つの研究だけであった(Henry DH, et al. Oncologist 2007;12:231-242)。
- ඉ福患者の臨床試験でエビデンスが示された通り、フェリチン値が500~800ng/mLの患者では機能的鉄欠乏症の可能性があるが、この場合において静注鉄剤のルーチンでの使用を支持するデータは不十分である。このような患者に対し静注鉄剤を投与する場合は、同種輸血を避けるという目標の下に個別に扱うべきである。
- 「静注鉄剤の方が有効であるため、補充には静注剤を考慮するべきである。実際には、 経口鉄剤がよく使用されるが、有効性は劣る際には経口鉄剤の方がよく用いられるが、 経口剤は有効性に劣る。

非経口鉄剤(ANEM-B)を参照のこと。

静注または経口による鉄剤補充は不要

- [®]フェリチン値かつTSATの組み合わせは、ESAと静注鉄剤の使用を評価した6つのランダム化比較試験のうち、少なくとも1つの試験で認められたが、フェリチン値およびTSATの適格な基準値はおおよそ10~900ng/mLと15~60%であった。
- t機能的鉄欠乏性貧血の治療にESAを併用しない静注鉄単剤療法をルーチンに推奨する データは不十分である。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019

癌および化学療法による貧血の管理

ガイドライン索引

赤血球造血療法—用法・用量および用量調節(1 of 5)a,b,c,d,e 無効例の用量調節**

添付文書の投与スケジュール エポエチンα またはepoetin alfa-epbx^{c,1}を300単位/kgを1週間 エポエチン α またはepoetin alfa-epbx^{c,1}、 150単位/kgを1週間に3回皮下注射 に3回皮下注射まで増量 または → エポエチンαまたはepoetin alfa-epbx^{c,1}を60,000単位を週1回 皮下注射まで増量 エポエチン α またはepoetin alfa-epbx^{c,1}、 40.000単位を调1回皮下注射 または ダルベポエチン α 、2.25 μ g/kgを週1回皮下注射 \longrightarrow ダルベポエチン α を最大4.5 μ g/kgを週1回皮下注射まで増量 または ダルベポエチン α 、500 μ g*を3週に1回皮下注射

奏効例の用量調節

- 赤血球輸血を回避可能な最低 Hb値を維持するために用量を 患者毎に調節すべきである。
- Hb値が輸血を回避に必要な値 に達するか、2週間で1g/dL以上 増加した場合は、エポエチンα またはepoetin alfa-epbx^{c,1}は25 %、ダルベポエチン α は40%の 減量を行う。

代替レジメン「

初回用量

ダルベポエチン α 、固定用量 100μ gを週10皮下注射

ダルベポエチン α を最大で固定用量 $150\sim200\mu$ gを週1回皮下 注射まで増量2

または

皮下注射7

または

皮下注射

ダルベポエチン α 、固定用量300 μ g*を3週に1回 \longrightarrow ダルベポエチン α を最大で固定用量500 μ gを3週に1回皮下注 財主で増量⁴

または

エポエチン α e、80.000単位を2週に1回皮下注射⁵

または

エポエチン α ^e、120.000単位を3调に1回皮下注射⁶

脚注および参考文献 (ANEM-A 2 of 5)を参照

赤血球造血療法—有害事象 (ANEM-A 3 of 5)を参照

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理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推奨される。

ANEM-A 1 OF 5

^{*}データから、初回用量としてのダルベポエチンlpha300 μ gは、有効性の点でダルベポエチンlpha500 μ gと同等であることが示されている 7 。

^{**}無効の定義は、エポエチン開始4週間後、ダルベポエチン開始6週間後に、ヘモグロビン値の上昇幅が1g/dL未満で10g/dL以下が続くと場合とされる。 無効の場合は8週間後に治 療を中止する。



Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019

癌および化学療法による貧血の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

赤血球造血療法—用法・用量および用量調節(2 of 5)

ANEM-A(1 of 5)の脚注および参考文献

脚注

- a エポエチン α とダルベポエチン α の直接比較については、どちらかの優越性を示した決定的なデータは得られていない。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. Waltzman R, Croot C, Justice G, et al. Randomized comparison of epoetin alfa (40 000 U weekly) and darbepoetin alfa (200 mcg every 2 weeks) in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist 2005;10:642-650. Grant MD, Piper M, Bohlius J, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
- b 減量の代替として、ダルベポエチンまたはエポエチンαの投与回数が少ないレジメンを考慮してもよい。
- °この表に含まれるエポエチン α およびダルベポエチン α の用法・用量およびレジメンは、化学療法を受ける癌患者を対象として評価されたものである。 Epoetin alfa-epbxは慢性腎臓病患者を対象として研究が行われたため、癌患者におけるデータは限られている。
- d_静注鉄剤の方が有効であるため、補充には静注剤を考慮するべきである。実際には経口鉄剤の方がよく用いられるが、経口剤は有効性に劣る。(詳細については<u>考察</u>を参照のこと。) 非経口鉄剤(ANEM-B)を参照のこと。
- e 周術期のDVT予防については、添付文書を確認のこと。
- f Epoetin alfa-epbxの代替スケジュールに関するデータはない。

参考文献

- ¹Losem C, Koenigsmann M, Rudolph C. Biosimilar Retacrit((R)) (epoetin zeta) in the treatment of chemotherapy-induced symptomatic anemia in hematology and oncology in Germany (ORHEO) non-interventional study. Onco Targets Ther 2017;10:1295–1305.
- ²Vansteenkiste 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.
- ³Thames WA, Smith SL, Scheifele AC, et al. Evaluation of the US Oncology Network's recommended guidelines for therapeutic substitution with darbepoetin alfa 200 microg every 2 weeks in both naïve patients and patients switched from epoetin alfa. Pharmacotherapy 2004;24:313-323.
- ⁴Canon 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.
- ⁵Henry 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.
- ⁶Steensma 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.
- ⁷Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 mcg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. Am J Hematol 2010;85:655-663.

赤血球造血療法—用法・用量および用量調節 (ANEM-A 1 of 5)を参照

赤血球造血療法—有害事象 (ANEM-A 3 of 5)を参照

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理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推奨される。

ANEM-A 2 OF 5

癌および化学療法による貧血の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

赤血球造血療法—有害事象(3 of 5)

癌患者の生存期間

- 貧血の是正を目的として赤血球造血薬の投与を受ける癌患者では生存期間が短縮する可能性が複数の研究で報告されている。癌患者を対象とした8つの研究で、貧血の是正とHb 12g/dL以上を目標値として赤血球造血薬の投与を受けた患者に生存期間の短縮が認められた¹⁻⁸。積極的治療を受けていない癌患者を対象としたある解析では、ESAによる治療を受けた場合、生存期間が短縮することが明らかにされた⁶。詳細についてFDAのウェブサイト(https://www.fda.gov/DrugSofety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM109375を参照すること。見込まれるリスク・ベネフィット比の変化が新たなエビデンスによって実証されない限り、癌に関連する化学療法の治療期間外でESA(ダルベポエチンアルファ、エポエチンアルファまたはepoetin alfa-epbx)を投与しないことが勧められる。治療期間は、化学療法後に貧血が発生してから化学療法終了の約6週間後までと定義される。
- 更新された生存期間に関する3つのメタアナリシスでは、ESAの使用に伴う死亡率上昇が示されているが^{9,10-12}、2つのメタアナリシスでは、疾患の進行に大きな 影響がなかったことが示されている^{13,14}。
- 最近実施された医薬品安全性監視のための試験では、ESAの投与を受ける化学療法による貧血の患者において生存期間に対する悪影響はなかったことが報告された¹⁵⁻¹⁷。
- Hbの目標値を12g/dL未満としてESAを投与した場合の生存期間短縮や腫瘍増悪のリスクは否定されていない。
- ・赤血球造血薬の至適使用の指針となるデータを医師に提供するため、癌患者の生存期間を測定できるデザインでかつ十分な検出力を兼ね備えた更なる臨床試 験が現在実施されている。
- ・上記の問題から、患者にESA療法および赤血球輸血のリスクとベネフィットの比較について情報を提供するべきである。(ESA使用と赤血球輸血のリスクおよび 目標の比較[ANEM-3]を参照)。
- ・最近の研究から、転移性乳癌患者にESAを使用すると有害である可能性が示唆されている。考察を参照のこと。

<u>赤血球造血療法—有害事象 続き</u> (ANEM-A 4 of 5) <u>参考文献</u> (ANEM-A 5 of 5)を参照

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer Network® 癌および化学療法による貧血の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

赤血球造血療法—有害事象(4 of 5)

血栓症

- 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの初期の試験では、ヘマトクリット値の目標値を高く(42±3%)設定した場合に血管イベント(動脈および静脈)のの増加が報告された。
- エリスロポエチンにはHb値に関係なく血栓形成能を有する¹⁸。過去に血栓症の危険因子があった患者は、ESAの使用に伴う血栓症のリスクが通常より高い可能性がある。ESAの使用を考慮する場合は、血栓症の危険因子を評価する:血栓塞栓症の既往歴、遺伝的変異、凝固亢進、化学療法前の血小板数高値、高血圧、ステロイド使用、長期不動、最近の手術、多発性骨髄腫に対する特定の治療、ホルモン療法薬など。
 (NCCN Guidelines for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Diseaseを参照のこと)
- •5つのメタアナリシスにおいて、ESAの使用により血栓症事象の相対リスクが48~69%上昇すると報告されている^{9,12-14,19}。 静脈血栓塞栓症の絶対リスクは、、対照群では4.9%であったが、ESAによる治療を受けた群では7.5%であった⁹。
- •慢性腎臓病の臨床試験では、ダルベポエチン α により脳卒中の相対リスクが92%上昇することが実証された(絶対リスクは5.0% vs. 2.6%) 20 。

高血圧/痙攣発作

- ・血圧は、全患者で、赤血球造血薬による治療開始前にコントロールされるべきであり、治療中も定期的にモニタリングする必要がある。赤血球造血薬による治療の開始前に全患者でコントロールするべきであり、治療中の患者では定期的にモニタリングする必要がある。
- ・赤血球造血薬の投与を受けている慢性腎不全患者で痙攣発作が報告されている。
- ・高血圧および痙攣発作のリスクを低減するために、Hb値をモニタリングするべきである。(奏効例の用量調節[ANEM-A 1 of5]を参照)

ESA中和抗体(赤芽球癆)

- 1998年から2004年の期間に、米国ではエリスロポエチンによる治療を受ける患者において197例の赤芽球癆が報告された²¹。それらの症例の90%以上は米国外で使用されたエポエチンα製剤Eprexによって発生したものであった。赤血球造血薬に対する反応が得られなくなった患者では、赤芽球癆の可能性を評価するとともに、赤血球造血薬を使用している場合はすべて中止すべきである^{22。}
- 2005年にFDAは中和抗体に関連する貧血の解釈を拡大し、赤芽球癆および重度の貧血を含めるようにした。2005年以来、FDAの安全性データベースに抗体関連赤芽球癆の新たな症例30例の情報が含められ、それらは主にエポエチンαおよびダルベポエチンαの皮下投与に関連するものである²³。この解釈の結果、すべてのESAについてクラス表示が変更された。毒性は主に、ESAの皮下投与を受ける慢性腎不全患者で報告されている。患者のESAに対する反応が突然喪失し、重度の貧血および網状赤血球数低値が伴う場合は、エリスロポエチンに対する中和抗体の有無など、効果喪失の原因について評価するべきである。抗エリスロポエチン抗体に関連する貧血が疑われる場合は、ESAを中断した上で、結合抗体および中和抗体の評価を行うために血漿検体を検査室に送るべきである。抗体を介した貧血の患者ではESAを中止するべきである。抗体が交差反応を示す可能性があるため、直ちに他のESA製剤へと切り替えてはならない。

参考文献(ANEM-A 5 of 5)を参照

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019

癌および化学療法による貧血の管理

赤血球造血療法—有害事象(5 of 5)

有害事象の参考文献

- ¹Leyland–Jones B, BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol 2003;4:459–460.
- ²Henke 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.
- ³Wright 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.
- ⁴Hedenus 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.
- ⁵Overgaard J, Hoff C, Sand Hansen, H, et al. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of head and neck (HNCSS): The Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 rand [abstract] Eur J Cancer Suppl 2007;5:7.
- ⁶Smith R, Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin alpha 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 2008:26:1040–1050.
- ⁷Thomas G, Ali S, Hoebers FJ, Darcy KM, 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.
- ⁸Untch M, Fasching PA, Bauerfeind I, et al. PREPARE trial. A randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF with a standard dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer: A preplanned interim analysis of efficacy at surgery. J Clin Oncol 26:2008 (May 20 suppl; abstr 517).
- ⁹Bennett 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.
- ¹⁰Bennett CL, Henke M, Lai SY. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of cancer-associated anemia reply. JAMA 2008;300:2855-2857.
- ¹¹Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomised trials. The Lancet 2009;373:1532-1542.

- ¹²Tonelli 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(11):E62-71.
- ¹³Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer 2010;102:301-315.
- ¹⁴Ludwig H, Crawford J, Osterborg A et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2009; 27:2838-2847.
- ¹⁵Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. J Clin Oncol 2010;28:2239-2245.
- ¹⁶Moebus V, Jackisch C, Lueck H, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: Mature results of an AGO phase III study. J Clin Oncol 2010;28:2874-2880.
- ¹⁷Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, et al. PREPARE trial: A randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin- cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer—outcome on prognosis. Ann Oncol. Published ahead of print March 8, 2011.
- ¹⁸Singh A, Szczech L, Tang K, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085–2098.
- ¹⁹Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD003407.
- ²⁰Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C, et al. Trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019–2032.
- ²¹Bennett CL, Luminari S, Nissenson, AR et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Eng J Med 2004:351:1403-1408.
- ²²Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and aniterythropoietin 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.
- ²³McKoy J, Stonecash R, Cournoyer D, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. Transfusion 2008;48:1754–1762.

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

癌および化学療法による貧血の管理

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老容

非経口鉄剤1-6,a

非経口鉄剤の投与に関する推奨

	低分子 デキストラン鉄 ^{15,b}	グルコン酸第二鉄 ^{16,b}	スクロース鉄 ^{17,b}	カルボキシマルト―ス第二鉄 ^{21,b,c,f} (特定の症例)	Ferumoxytol ^{22,23,b,d,f} (特定の症例)
試験投与 ^e	必要な試験投与量: 25mgを緩徐静注	副作用のリスクに基づ き医師の判断で試験 投与	副作用のリスクに基づき医 師の判断で試験投与	副作用のリスクに基づき医師の 判断で試験投与	副作用のリスクに基づ き医師の判断で試験 投与
用量 ^{14,f}	100mgを5分かけて静注 ³ ・週1回で10回、合計1gとなるまで反復投与または ・総用量を数時間かけて静注 ^{18,g} ▶計算したデキストラン鉄の総用量を0.9%NaCl液500mLに混合し175mL/hで投与 ¹⁹	125mgを60分かけて静 注 ^{2,4,5,8} ・週1回で8回反復投 与 ・発表済みの試験結 果に基づき各回の 用量が125mgを超 えることは推奨され ない ⁸ ・合計治療コース =1000mg	200mgを60分かけて静注 ⁶ (2~3週毎に反復) または 200mgを2~5分かけて静注 (1~4週毎に反復) ・各回の用量が300mgを超 えることは推奨されない ²⁰ ・合計治療コース=1000mg	体重50kg(110ポンド)以上の患者では750mgを静注 ・7日後以降に1回反復投与 ・合計治療コース=1500mg または 体重50kg(110ポンド)未満の患者では15mg/kgを静注 ・7日後以降に1回反復投与 ・合計治療コースが1500mgを超えてはならない	510mgを15分かけて静注 ・3~8日後に510mgを 反復投与 ・合計治療コース =1020 mg
経路	静注;筋注(推奨されない)	静注	静注	静注	静注

- ^a6つの研究⁸のうち5つの研究²⁻⁶から、ESAの投与を受ける癌患者の絶対的または機能的鉄欠乏症の治療において、非経口鉄剤によりHbの奏効率が改善することが示唆される。
- bFDAの承認を受けた用量の非経口鉄剤でみられる有害事象の例としては、低血圧、 高血圧、悪心、嘔吐、下痢、疼痛、発熱、呼吸困難、掻痒、頭痛、めまいなどがある。 低分子デキストラン鉄でみられる有害作用は、24~48時間遅れて発生する可能性が ある。カルボキシマルトース第二鉄には重度のリン欠乏症との関連が認められてい る。
- °カルボキシマルトース第二鉄は、癌または化学療法による貧血の患者を対象として前方視的に評価されたことがないため、その他の非経口鉄剤が不成功となった場合にのみ考慮するべきである。7
- d Ferumoxytolは、経口鉄剤に不耐容または反応が不十分であった、もしくは慢性腎臓病を有する成人例の鉄欠乏性貧血の治療で適応となる。癌患者においてferumoxytolの有効性を示すデータはない。FerumoxytolはMRI画像に影響を及ぼす可能性があり、臓器の鉄過剰と誤って読影される可能性がある¹³。
- ©試験的投与に対する反応が重度となる可能性があるため、静注鉄剤の試験的投与の前に前投薬を投与すべきである。
- 「鉄剤の用量に関する詳細については、添付文書を参照のこと。
- g用量(mL)=0.0442(目標Hgb-実測Hgb) x LBW + (0.26 X LBW);用量(mg)=用量(mL) x 50mg/mL。LBW=除脂肪体重(kg);

Hgb=ヘモグロビン(g/dL)。用量が1000mgを超える場合は、4週間後にヘモグロビン値の反応が不十分な場合に残りの用量を投与することがある。

<u>参考文献</u>

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019

癌および化学療法による貧血の管理

非経口鉄剤1-6

参考文献

- 13Schieda N. Parenteral ferumoxytol interaction with magnetic resonance imaging: a case report, review of the literature and advisory warning. Insights Imaging 2013;4:509–512.
- ¹⁴Gilreath JA, Sageser DS, Jorgenson JA, Rodgers GM. Establishing an anemia clinic for optimal erythropoietic-stimulating agent use in hematology-oncology patients. J Natl Compr Canc Netw 2008:6:577-584.
- ¹⁵National Institutes of Health. Iron dextran package insert. Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=abacb7fa-2fc2-471e-9200-944eeac8ca2a Accessed March 8, 2019.
- 16National Institutes of Health. Ferric gluconate package insert. Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=1fe028ff-42ac-4329-b1a5-a9dadfcb79f6 Accessed March 8, 2019.
- ¹⁷National Institutes of Health. Iron sucrose package insert. Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=626dc9e5-c6b4-4f9c-9bf4-774fd3ae619a Accessed March 8, 2019.
- ¹⁸Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Total dose iron dextran infusion in cancer patients: is it SaFe2+? J Natl Compr Canc Netw 2012;10:669-676.
- ¹⁹Auerbach 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.
- ²⁰Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose. Am J Kidney Dis 2001;38:988-991.
- ²¹Kim YW, Bae JM, Park YK, et al. Effect of intravenous ferric carboxymaltose on hemoglobin response among patients with acute isovolemic anemia following gastrectomy: the FAIRY randomized clinical trial. JAMA 2017;317:2097–2104.
- ²²Vadhan-Raj S, Dahl NV, Bernard K, et al. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for iron deficiency anemia in patients with cancer. J Blood Med 2017;8:199-209.
- ²³Vadhan-Raj S, Strauss W, Ford D, et al. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron. Am J Hematol 2014;89:7-12.

- ¹Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. Am J Hematol 2004;76:74-78.
- ²Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. 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.
- ³Auerbach 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.
- ⁴Pedrazzoli 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.
- 5Hedenus M, Birgegård G, Näsman 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.
- ⁶Bastit 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.
- 7Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer— and chemotherapy—associated anaemia. Ann Oncol 2013;24:475–482.
- ⁸Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. J Clin Oncol 2011:29:97–105.
- ⁹Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant 2006;21:378-382.
- ¹⁰Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. Lancet 2007;369:1502–1504.
- 11National Institutes of Health. Ferric carboxymaltose package insert. Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=517b4a19-45b3-4286-9f6a-ced4e10447de Accessed March 8, 2019.
- ¹²Toledano A, Luporsi E, Morere JF, et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. Support Care Cancer 2016;24:67–75.

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

癌および化学療法による貧血の管理

輸血を拒否する患者における 癌および化学療法による貧血の管理¹⁻⁸

- 輸血を拒否する患者における癌または化学療法による貧血の最適管理に関する利用可能なデータは限られている。
- ・生命を脅かす重度の貧血がみられた極端な症例では、血液の酸素化を改善するために人工呼吸器による純酸素投与(400mmHg、SaO2=1.0)が行われた。
- 失血を減らすために、採血量を最小限にとどめる、小児用の採血管を使用する、閉鎖回路内の廃棄血を再利用する、検査を一括で行うことを心がける。
- 骨髄抑制を伴う化学療法の開始前:
- ▶治療決定時に貧血のリスクを考慮する
- ▶ 葉酸およびビタミンB₁₂のサプリメントを毎日投与することを考慮する
- ▶ベースライン時の凝固異常を評価して是正する
- ▶ 葉酸およびビタミンB12欠乏症が臨床的に強く疑われる患者では、栄養障害を除外し、鉄欠乏症を非経口鉄剤で是正するべきである。
- ・輸血の選択肢がないため、特定の患者ではFDAの用法・用量/用量調節によるESAの使用を考慮する。
 - ▶ ESAは以下の患者には推奨されない:
 - ◊ 化学療法を受けていない癌患者
 - ◇ 骨髄抑制を伴わない治療を受けている患者
 - ◇ 治癒目的で骨髄抑制を伴う化学療法を受けている患者
- ▶したがって、上記で挙げた状況でESAを適応外処方する場合は、血栓症および腫瘍増悪のリスクが高まる可能性があり、それらの状況下でのESAの使用は適応外であることを、患者に知らせるべきである。
- 血液代用剤
- ▶ 臨床医は、FDAを介してExpanded Access-IND(Investigational New Drug Application)に申請することにより、個々の患者に対して試験段階にある血液代用 剤を利用できる可能性がある⁴。

参考文献

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

輸血を拒否する患者における 癌および化学療法による貧血の管理

参考文献

- ¹Heh-Foster AM, Naber M, Pai MP, Lesar TS. Epoetin in the 'untransfusable' anaemic patient: a retrospective case series and systematic analysis of literature case reports. Transfus Med 2014;24:204–208.
- ²Resar LM, Frank SM. Bloodless medicine: what to do when you can't transfuse. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014;2014:553-558.
- ³Resar LM, Wick EC, Almasri TN, et al. Bloodless medicine: current strategies and emerging treatment paradigms. Transfusion 2016;56:2637-2647.
- ⁴Panico ML, Jenq GY, Brewster UC. When a patient refuses life-saving care: issues raised when treating a Jehovah's Witness. Am J Kidney Dis 2011;58:647-653.
- ⁵Scharman CD, Burger D, Shatzel JJ, et al. Treatment of individuals who cannot receive blood products for religious or other reasons. Am J Hematol 2017;92:1370-1381.
- ⁶McConachie SM, Almadrahi Z, Wahby KA, Wilhelm SM. Pharmacotherapy in acutely anemic Jehovah's Witnesses: an evidence-based review. Ann Pharmacother 2018;52:910-919.
- ⁷McConachie S, Wahby K, Almadrahi Z, Wilhelm S. Early experiences with PEGylated carboxyhemoglobin bovine in anemic Jehovah's Witnesses: A case series and review of the literature. J Pharm Pract 2018 Dec 5. [Epub ahead of print]
- ⁸Joseph NS, Kaufman JL, Boise LH, et al. Safety and survival outcomes for bloodless transplanation in patients with myeloma. Cancer 2019 Jan 15:125(2):185–193.

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1: 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A:比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B:比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3:いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

目次

做安	IVIS-2
表 1. National Cancer Institute の貧血スケール	MS-3
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-3
バイオシミラー	MS-3
好中球減少症の管理	MS-6
骨髄増殖因子製剤のベネフィット	MS-6
MGF のリスク	MS-7
MGF の予防投与	MS-8
リスク評価	MS-8
化学療法レジメンと FN のリスク	MS-9
FN の発症につながる患者危険因子	MS-9
FN のリスクが高い患者	MS-9
FN のリスクが中程度の患者	MS-10
FN のリスクが低い患者	MS-10

2 サイクル目以降の化学療法を開始する前に実施する評価	MS-10
用法・用量	MS-11
MGF の治療投与	MS-12
用法・用量	MS-13
幹細胞動員時および造血細胞移植後	MS-13
自家移植における造血前駆細胞の動員	MS-13
同種移植における造血前駆細胞の動員	MS-15
造血細胞移植後の支持療法の一環としての MGF	MS-16
重症慢性好中球減少症	MS-16
癌および化学療法による貧血の管理	MS-17
癌および骨髄抑制を伴う化学療法に関連する貧血の病因	MS-17
貧血の初回評価	MS-18
評価のアプローチ	MS-18
表 2. RPI 算出のための補正因子	MS-19
赤血球輸血	MS-19
赤血球輸血のベネフィットとリスク	MS-20
赤血球輸血の目標および基本原則	MS-22
輸血を拒否する CIA 患者	MS-22
赤血球造血療法	MS-23
ESA 療法のベネフィット	MS-23
ESA 療法のリスク	MS-24
ESA の使用に関する考慮事項	MS-26
投与スケジュール	MS-27
効果判定と用量調節	MS-27
鉄のモニタリングおよび補充	MS-28
鉄欠乏症の評価および鉄動態の定義	MS-28
非経口鉄剤と経口鉄剤の比較	MS-29
鉄動態の臨床例	MS-32
参考文献	MS-35

N 40 0

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer Listwerk® 造血成長因子

概要

造血成長因子(hematopoietic growth factor)は、造血前駆細胞の増殖・分化を促して成熟した血液細胞に変化させる作用によって定義される¹。コロニー刺激因子は、骨髄球系および赤芽球系細胞の増殖・分化を制御する役割を担う造血成長因子である。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)や顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)などの骨髄増殖因子製剤(myeloid growth factor:MGF)は、主に骨髄抑制を伴う化学療法を受ける固形腫瘍患者において好中球減少症の発生率を低下させる目的で用いられる。エポエチンアルファやダルベポエチンアルファなどの赤血球造血刺激因子製剤(ESA)は、主に癌による貧血と化学療法による貧血(chemotherapy-induced anemia:CIA)の管理を目的として用いられる。好中球減少症および CIA の管理は、癌治療を受ける患者に対する支持療法に不可欠な要素である。

臨床的に有意な好中球減少症は、好中球数が 500/µL 未満であるか、48時間以内に 500/µL 以下まで低下すると予想される場合と定義されている ²。発熱性好中球減少症(FN:口腔温が 38.3℃以上となるか、38.0℃以上が 1 時間以上持続する場合)は化学療法の主な用量制限毒性であり、入院期間の延長や広域抗菌薬の投与がしばしば必要になる ³。重度の好中球減少症または FN が発症すると、化学療法の減量や以降の投与サイクルの延期が余儀なくされ、治療成績に悪影響を及ぼす可能性がある ⁴。また FN の発症は、治療費の増大や入院期間の延長にもつながる。好中球数の変動は身体機能、活力、精神衛生で測定される生活の質(QOL)と相関するとの報告もある ⁵。

本ガイドラインでは、臨床で最も確かな成績を残す2つの MGF、すなわち G-CSF と GM-CSF に焦点を絞っている。簡略化のため、G-CSF と GM-CSF の両方を用いた研究によりデータの裏付けが得られている場合には「骨髄増殖因子製剤(MGF)」という用語を使用する。フィルグラスチム、filgrastim-sndz、tbo-filgrastim、filgrastim-aafi、ペグフィルグラ

スチム、pegfilgrastim-jmdg および pegfilgrastim-cbgv は、いずれも G-CSF 製剤であり、骨髄抑制を伴う化学療法を受ける骨髄系以外の悪性腫 瘍患者の FN の発症率を低減する目的で、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA) の承認を受けている 6-12。Filgrastim-sndz、 filgrastim-aafi、pegfilgrastim-jmdb および pegfilgrastim-cbqv は、先行品 の適応をより広く取得したバイオシミラーとして承認を受けた(詳細に ついては下記の「バイオシミラー」を参照)。Tbo-filgrastim は、独自の 生物製剤認可申請を経て FDA により承認されたため 13、適応がより厳し く制限されている 8。FDA の承認を受けている GM-CSF 製剤はサルグラ モスチムのみであるが、一部の臨床試験では GM-CSF 製剤の molgramostim が使用されている。Molgramostim については、サルグラ モスチムと比較して有害事象が多く¹⁴、FDAの承認もないことから、当 委員会は推奨していない。サルグラモスチムは、急性骨髄性白血病 (AML)に対する寛解導入療法と各種の造血細胞移植で使用される。臨 床的な有益性について G-CSF と GM-CSF を一対一で比較した試験は、 少数しかないという点に注意すべきである。G-CSF と GM-CSF はいず れも、骨髄機能抑制量の放射線の急性曝露(急性放射線症候群)を受け た小児および成人にも適応とする。

CIA は有病率が高く、30~90%の癌患者に発症する 15 。CIA の是正は、 濃厚赤血球輸血や ESA の投与を単独または鉄補充と併用して行うなどの 支持療法により可能である。骨髄抑制を伴う化学療法を受ける患者の貧 血治療を適応として最初に FDA の承認を受けた ESA は、遺伝子組換え ヒトエリスロポエチン (rhEpo) のエポエチンアルファである 16 。エポエチンアルファより半減期が長い第 2 世代 rhEpo であるダルベポエチンアルファも、同じ適応で FDA の承認を受けている 17 。2018 年に FDA は、 epoetin alfa-epbx を初のエポエチンアルファのバイオシミラーとして承認し、先行品と同じ適応での使用を可能にした 18,19 。

貧血の病態生理学的な要因は、1)機能する赤血球の産生量低下、2)赤血球破壊の行進、3)失血の3つのカテゴリーに分類することができる。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer 造血成長因子

<u>目次</u> 考察

貧血は、ヘモグロビン(Hb)濃度、赤血球数またはヘマトクリット (Hct) 値の正常未満への低下を特徴とする。貧血の程度は、National Cancer Institute が示した貧血スケールに従って分類することができる (表 1)。

表 1. National Cancer Institute の貧血スケール

Grade	スケール (ヘモグロビン値[単位 g/dL])
1(軽度)	10~<正常下限值
2(中等度)	8 ~ <10
3(重度)	6.5 ~ <8
4(生命を脅かす)	<6.5
5(死亡)	死亡
出典: <u>Common Terminology Criteria for Adverse Events</u> より改変	

NCCN 造血成長因子ガイドラインは好中球減少症と貧血の 2 セクション に分かれており、それぞれで評価、予防および管理について概説する。 本ガイドラインの目的は、1) 成人癌患者、特に化学療法を受けている患者の好中球減少症および貧血の評価と治療を実際運用することと、2) 患者と臨床医が個々の患者の状態に照らして好中球減少症および貧血に対する管理オプションを評価できるようにすることの 2 つである。

本ガイドラインでは、主に固形腫瘍とリンパ系造血器腫瘍に焦点を絞っている。骨髄系腫瘍と白血病の治療における造血成長因子の使用については、NCCN骨髄異形成症候群ガイドライン、NCCN慢性骨髄性白血病ガイドライン、NCCN急性骨髄性白血病ガイドラインおよびNCCN有毛細胞白血病ガイドラインにおいて考察されている。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 造血成長因子ガイドラインの本版の更新に先立ち、「myeloid growth factors and cancer; colony stimulating factors and cancer; filgrastim and cancer; pegfilgrastim biosimilar and cancer; pegfilgrastim and cancer; pegfilgrastim biosimilar and cancer; anemia and cancer; anemia and chemotherapy; erythropoiesis stimulating agents and cancer」を検索語とし、重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献がインデックス化されているため選択した 20。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第Ⅱ総臨床試験、第Ⅲ相臨床試験、第Ⅳ相臨床試験、ガイドライン、メタアナリシス、ランダム化比較試験、システアミンレビュー、バリデーション研究に限定した。

本版の考察の節には、ガイドライン更新会議中に当委員会がレビュー対象として選択した PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源(例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録)から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、 www.NCCN.org で閲覧することができる。

バイオシミラー

2009 年に米国で可決された Biologics Price Competition and Innovation Act により、高価な生物製剤にかかる薬剤費を削減することを目的として、バイオシミラーの承認制度が確立された 21 。米国では 21 5 年に初めてバイオシミラー制度に沿って生物製剤が承認され 22 5、それ以降も製

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer 造血成長因子

<u>目次</u> 考察

利が急速に承認されてきた。バイオシミラーは、臨床的不活性成分がわずかに異なる点を除いて FDA に承認された先行品と非常に類似した生物製剤であり、有効性、安全性および純度に差はない ²³。バイオシミラーは同一のアミノ酸配列を有するが、生物製剤の性質および複雑性のために蛋白量が異なる場合がある。三次元構造、糖鎖付加部位、アイソフォームのプロファイル、および蛋白の凝集レベルに差異がみられる可能性がある ²³。したがって、生物学的活性、有効性および安全性の評価には薬物動態試験と薬力学試験が不可欠である ^{24,25}。全体的な安全性と有効性が同等であれば、バイオシミラーは同じ適応症に対し承認され、先行品の代わりに使用できるようになる。あるバイオシミラーが交換可能な製品に指定されている場合、そのバイオシミラーを先行品の代わりに使用することが許容され、毒性の増強や有効性の減弱に至らないと予想される。しかし、現在のところ FDA によって交換可能な製品に指定されているバイオシミラーはない。

バイオシミラーの承認時点では、その裏付けとなる臨床データは限られている。そのため、データの外挿が必須であり、わずかな包括的研究のデータと多くの臨床経験と臨床判断によって医師がバイオシミラーの適切な導入を判断しなければならない。さらに、バイオシミラーの性質は製造工程で自然に生じるバラツキに影響を受け、それが有効性や安全性の差異を生じさせ、そのため、より長期の研究による評価が必要となる可能性がある。市販後の継続的な安全性調査は、この種の薬剤をモニタリングするための極めて重要な戦略となる。

2015年3月、FDAは最初のバイオシミラーである filgrastim-sndz を先行品であるフィルグラスチムのすべての適応に対して承認した ^{7,22}。 Filgrastim-sndz は先行品と同一の蛋白構造、分子量、サイズ、電荷および疎水性を有することがデータから示されている ²⁶。薬物動態と薬力学のモデリングにより、作用機序が同一で、G-CSF 受容体との結合を介して作用することがさらに確認された ²⁷。 Filgrastim-sndz の承認の根拠と

なった臨床データは、主に健康ボランティアのデータと化学療法による 好中球減少症の予防の癌患者のデータに基づくものであった。バイオシ ミラーには免疫原性に関する潜在的な懸念があるものの、フィルグラス チムの免疫原性の欠失と、無糖鎖型のフィルグラスチムの性質に基づき、 フィルグラスチムのバイオシミラーの免疫原性は低いか全くないと予想 される。Filgrastim-sndz は健康ボランティアまたは癌患者における限ら れた臨床研究でしか評価されていないが、フィルグラスチムと結合する 抗体の保有率は 3% (333 名中 11 名) であった ⁷。それらの患者を対象 とした更なる解析では中和抗体の証拠が示されなかったことから、免疫 原性による有害事象や有効性の減弱のリスクは上昇しないことが示唆さ れた²⁸。骨髄抑制を伴う化学療法として TAC (ドセタキセル+ドキソル ビシン+シクロホスファミド)の投与を受ける乳癌患者 218 例を対象と した第川相試験において、有効性、安全性および免疫原性に関してフィ ルグラスチムと filgrastim-snds の間に臨床上有意な差は認められず、そ の後の化学療法サイクルで両剤を交互に投与された患者でも結果は同様 であった²⁹。この試験と乳癌患者を対照として filgrastim-sndz の安全性 を検討した別の第 III 相試験を組み合わせた解析でも、filgrastim-sndz の 安全性プロファイルは参照品であるフィルグラスチムを評価した過去の 研究結果と一致すると結論された30。さらに、いくつかの後方視的な研 究でも、化学療法による好中球減少症の予防において filgrastim-sndz と フィルグラスチムの有効性が同程度であることが報告された31-34。

Tbo-filgrastim は、米国ではバイオシミラーとしてではなく生物製剤として承認されたが、欧州ではバイオシミラーとして承認された。いくつかの研究で、FN の予防に tbo-filgrastim を使用した場合の成績はフィルグラスチムと同程度となることが実証されている。ある試験では、ドセタキセル/ドキソルビシンによる治療を受ける乳癌患者 348 例が tbo-filgrastim 群、フィルグラスチム群、プラセボ群にランダムに割り付けられた 35 。重度の好中球減少症の持続期間短縮および FN の発症率低下という点で、tbo-filgrastim はフィルグラスチムと同等で、プラセボよりも

優れていた。化学療法を受ける肺癌および非ホジキンリンパ腫(NHL)患者を対象とした他の 2 つのランダム化試験においても、tbo-filgrastimとフィルグラスチムの有効性が同程度であることが報告された 36,37 。これら 2 つの製剤による毒性は類似していた。以上の 3 試験をまとめたメタアナリシスでは、tbo-filgrastim は FN の発症率低下という点でフィルグラスチムに劣らないと結論された 38 。健康被験者を対象とした試験では、薬物動態および薬力学的プロファイルが類似することが実証されている 39,40 。Tbo-filgrastim が化学療法を受ける癌患者で示した免疫原性は低く、中和抗体や免疫原性による有害事象の所見はみられなかった 41 。

2018 年に FDA は、フィルグラスチムの 2 つ目のバイオシミラーである filgrastim-aafi と、ペグフィルグラスチムの最初のバイオシミラーである pegfilgrastim-jmdb および pegfilgrastim-cbqv を、それぞれの先行品と同じ適 応症で承認した 9,11,12,42-44。FDA によるこれらのバイオシミラーの承認は、 構造的および機能的な特性解析の結果、動物試験のデータ、ヒトの薬物動態 および薬力学のデータ、臨床における免疫原性のデータ、その他の臨床安全 性および有効性のデータなどのエビデンスをレビューすることによってなさ れた。ドセタキセル/ドキソルビシンによる化学療法を受けた乳癌患者 279 例を対象とした第 Ⅲ 相ランダム化同等性試験により、有効性および安全性 の点で filgrastim-aafi とフィルグラスチムの生物学的同等性が明らかにされ、 FN および治療関連骨痛の発生率ならびに好中球数回復までの平均期間は同 程度であった 45。化学療法を受けている患者 386 名を対象として filgrastimaafi の忍容性、安全性、有効性について観察した前方視的な非介入縦断研究 である VENICE 研究では、filgrastim-aafi は一次予防と二次予防の両方にお いて有効かつ忍容性良好であると結論された46。大多数(95.6%)の患者で は FN による化学療法の用量およびスケジュールに変更はなく、治療関連有 害事象が発生していた患者は3分の1未満(29.8%)であった。ほかにも2 つの非介入研究において、予防および治療における filgrastim-aafi とその参 照品であるフィルグラスチムの生物学的同等性に関して同様の結論が得られ ている ^{47,48}。

Pegfilgrastim-jmdb は、ペグフィルグラスチムと高い分析的・機能的類似性を有し、類似した構造、分子質量、物理化学的特性、不純物および G-CSF 受容体結合親和性が示されている 49.50。第 I 相ランダム化同等性試験では、健康ボランティアにおいて pegfilgrastim-jmdb はペグフィルグラスチムと同様の薬物動態、薬力学および安全性を示したと結論された 51。多施設共同ランダム化第 III 相有効性・安全性試験では、骨髄抑制を伴う化学療法と pegfilgrastim-jmdb による支持療法を受けた乳癌患者において、先行品であるペグフィルグラスチムの投与を受けた患者と比較して重度の好中球減少症の持続期間、好中球数が最低値に至るまでの期間、最低値から回復までの期間、および治療関連有害事象について差が認められなかった 52。

Pegfilgrastim-jmdb についても、健康ボランティアと骨髄抑制を伴う化学療法を受ける癌患者において、免疫原性の可能性は低いことが実証されている 53。データは限られているものの、122名の健康ボランティアを対象とした多施設共同ランダム化クロスオーバー試験において、pegfilgrastim-cbqv はペグフィルグラスチムと比較して同様の安全性プロファイルと生物学的に同等の薬物動態および薬力学を有することが示された 54,55。Pegfilgrastim-cbqv を使用した患者で重篤な治療関連有害事象はみられなかった。

2018年にFDAは、慢性腎臓病(CKD)または化学療法による貧血の治療を適応として、エポエチンアルファの最初のバイオシミラーである epoetin alfa-epbx を承認した ^{18,19}。FDAによる epoetin alfa-epbx の承認は、構造的および機能的な特性解析の結果、動物試験のデータ、ヒトの薬物動態および薬力学のデータ、臨床における免疫原性のデータ、その他の臨床安全性および有効性のデータなどのエビデンスをレビューすることによってなされた。Epoetin alfa-epbx は epoetin zeta としても知られ、欧州では 2007年12月にバイオシミラーとして承認された ⁵⁶。いくつかの研究により、epoetin zeta は癌種に関係なく固形腫瘍に対する化学療法による貧血の治療に有効かつ忍容性良好であることが実証されている ⁵⁷⁻⁶¹。CIA の治療における epoetin alfa-epbx の有効性に関するデータは限られているものの、2 つの研究では、CKD 患者の貧血治療において、epoetin alfa-epbx とエポエチンアルファの



間で有効性および安全性に臨床上有意な差はないと結論された ^{62,63}。そのため当委員会は、CIA の治療においてこの両剤間に臨床的な差はないと推定する。

好中球減少症の管理

骨髄増殖因子製剤のベネフィット

MGF は FN の予防および治療のほか、造血細胞移植において幹細胞動員 や支持療法に用いられる。MGF は重度かつ慢性の好中球減少症の治療や 骨髄機能抑制量の放射線の急性曝露を受けた患者に対して使用されるこ ともある。

多くの研究で、様々な癌の患者において、MGFの予防投与によって化学療法に関連した好中球減少症や FN の発症率、持続期間、重症度が低減することが示されている ⁶⁴⁻⁸³。さらに、骨髄系悪性腫瘍の治療でも GM-CSF療法のベネフィットが認められた ⁸⁴。MGFの使用により、化学療法を十分量の用量強度で計画通り継続できる可能性が高まったが、大半の研究ではそのことが全生存期間 (OS) の延長につながるという結果は示されなかった ^{64-66,71-74,78,85,86}。例外として、リンパ節転移陽性乳癌 ^{78,87} とアグレッシブリンパ腫 ^{80,88,89}においては、MGFによる支持療法として投与間隔を短縮した dose-dense レジメンで、従来の化学療法と比較して無病生存期間および/または OS の改善が得られている。乳癌患者では、G-CSFによる一次予防(化学療法開始から 5 日以内の G-CSF 投与として定義)によって好中球減少症に関連する入院のリスクが低下することが示されている ⁸¹。

複数のメタアナリシスとシステマティックレビューにより、好中球減少症のリスク低減と、その後の感染症発症率および入院率の低下という点で、予防的な MGF 投与の有効性が確認されている 90-95。 Clark らによるメタアナリシス 92 では 13 の研究が対象とされたが、うち 6 の研究では G-CSF による治療が、別の 6 研究では GM-CSF による治療が、1 研究で

は G-CSF、GM-CSF、プラセボの 3 群が評価された。計 1518 例の患者 を対象として、全死亡率、感染関連死亡率、入院期間および好中球数回 復までの期間が評価された。全死亡率は統計学的に有意とはならなかっ たものの(オッズ比 [OR] 、0.68:95%CI、0.43~1.08:P=0.10) 、 感染関連死亡率は MGF の使用によって有意に低下していた(OR、 0.51:95%CI、0.26~1.00:P=0.05)。MGFの追加により、入院期間 (ハザード比 [HR] 、0.63;95%CI、0.49~0.82; P=0.0006) と好中 球数回復までの期間(HR、0.32;95%CI、0.23~0.46;P<0.0001)に 明らかな短縮が認められた。固形腫瘍およびリンパ腫の成人患者計 3.493 例を対象とした 17 のランダム化試験のシステマティックレビュー では、G-CSFによる一次予防により、FNのリスク低下(相対リスク [RR] 、0.54;95%CI、0.43~0.67; P<0.001) と化学療法の相対用量 強度(RDI)の有意な増加が認められ、G-CSF 投与群と非投与群の間で みられた RDI の平均差は 8.4%であった (P=0.001) 94。この解析では、 G-CSF の使用により、さらに感染関連死亡のリスク (RR、0.55:95%) CI、0.33~0.90: P=0.018) と化学療法中の早期死亡率(RR、0.60: 95%CI、0.43~0.83: P=0.002) にも大きな低下がみられたことが初め て報告された。この延命効果については、G-CSF 投与の有無で分けて計 12,000 例以上に化学療法を施行した 25 のランダム化比較試験を対象と する Lyman らのシステマティックレビュー95 によって確認された。平均 5年間の追跡において、G-CSF 投与群では死亡の絶対リスクが 3.4%、 全死亡の RR が 0.9 低下していた。注目すべきことに、生存期間の延長 効果の程度は患者が受けた化学療法の用量強度と相関していた。

MGFの使用に関する NCCN ガイドラインの推奨は、各治療の有効性と臨床的ベネフィットに基づいている。しかしながら、MGFによる治療の臨床的ベネフィットの評価に加え、その使用による経済的影響を評価した研究が増えている。この 10 年間で入院費用が高騰したことから、費用削減目的での G-CSF の予防投与に対する純粋な費用に基づく FN リスクの閾値が 40%から約 20%に変更された ⁹⁶。したがって、FN のリスクが



20%を超える一部の患者では、G-CSF の予防投与によって総治療費が大 きく減少する。治療レジメンに MGF を追加した場合、薬剤費の増加は 不可避であるが、入院とそれに続く FN の治療にかかる費用と比較すれ ば、実質的には大きな費用削減につながる可能性がある。MGFの使用に 関する最近開発された薬剤経済モデルには、連続する化学療法レジメン をモデル化してサイクル毎の FN のリスク、化学療法の減量とその結果 として生じる生存期間の短縮を考慮することにより、上記の臨床知見が 反映されている 97。MGF の経済分析では、その投与量によってまちまち の結果が得られている 98-102。好中球減少による合併症のリスクが高い患 者に対して選択的に MGF を使用すれば、費用対効果が高まる可能性が ある ^{96,103}。 Pawloski らは最近、健康医療電子記録 (EHR) のデータより、 エビデンスに基づく個別化された好中球減少症のリスク推定アルゴリズ ムを開発した 103。得られたリスクモデルは、外部の後方視的コホートに おいて良好な成績を示しており(Hosmer-Lemeshowの適合度検定で 0.24) 、好中球減少症のリスク評価の個別化を目指した今後の研究を推 進する可能性がある。さらに、バイオシミラーは一般的に先行品より安 価であることから、バイオシミラーの使用は癌診療におけるコスト削減 の新たな機会となる ^{25,104-107}。

MGFのリスク

MGFは、転帰を改善する可能性はあるが、毒性とも関連する(アルゴリズムの「*骨髄増殖因子製剤による毒性のリスク*」を参照)。フィルグラスチムに関連する毒性はペグフィルグラスチムとフィルグラスチム/ペグフィルグラスチムのバイオシミラーと類似すると見込まれるが、一方で製剤ごとにすべての毒性が報告されているわけではない。これまでにG-CSFの予防投与に伴い一貫して観察されている主な有害反応は軽度から中等度の骨痛であり、10~30%の患者にみられる 6,10,82,108-111。これは通常、非麻薬性鎮痛薬で効果的に管理可能である 109,112。Kuderer らのシステマティックレビューでも、MGF の投与に伴い筋骨格痛のリスクが上昇

することが報告されている(RR、4.03; 95%CI、2.15~7.52; *P*< 0.001) ⁹⁴。

G-CSF 投与例でまれに脾破裂が報告されており、死亡例もある ¹¹³⁻¹¹⁹。 それらの症例は、基礎疾患として造血器疾患がある患者、固形腫瘍の患者、末梢血前駆細胞(PBPC)の健康ドナーに発生した。G-CSF による脾破裂の正確な機序は不明であるが、循環血中の顆粒球および骨髄前駆細胞が脾臓内に蓄積することが関係していると考えられている ⁶²。 医師は腹痛(特に左上腹部)、悪心、嘔吐、進行性に悪化する貧血など、脾破裂の徴候がないか注意深くモニタリングするべきである。個々の患者で破裂の危険因子を同定するためには、健康状態、ベースラインの脾臓サイズ、血算値について前方視的な研究が必要かもしれない ⁶⁴。

一部の患者では、皮膚、呼吸器系または心血管系に MGF に対するアレルギー反応が生じることがある。これら以外に生じる可能性がある毒性としては、急性呼吸窮迫症候群、肺胞出血、喀血などがある 6,10,120 。 G-CSF の投与を受ける鎌状赤血球症患者では、ときに死に至ることもある急性増悪(sickle cell crisis)の発症が報告されているが、鎌状赤血球形質の患者では報告されていない $^{121-123}$ 。アミロイドーシス患者で G-CSF の投与後に生じた重篤な毒性も症例報告として 2 報ある 124,125 。幹細胞動員を受けるアミロイドーシス患者でも少数ながら死亡例が報告されている 126 。

G-CSF による治療を受ける患者では、ブレオマイシンによる肺毒性のリスクが高まる可能性がある。ABVD(ドキソルビシン+ブレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン)による化学療法を受けるホジキンリンパ腫患者 141 例を対象とした後方視的研究において、ブレオマイシンによる肺毒性の発生率は、G-CSF 投与群で 26%であったのに対し、非投与群では 9%であった(P=0.014) 127 。ABVD レジメンではブレオマイシンが 2 週毎に投与されるのに対し、BEACOPP(ブレオマイシン+エトポシド+ドキソルビシン+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プロカル



バジン+プレドニゾン)レジメンでのブレオマイシンの投与は3週毎であるけれども、BEACOPP レジメンの投与を受けた患者でこうした肺毒性が生じる可能性はそれほど明らかでない。肺合併症のリスクがあるため、古典的ホジキンリンパ腫に対する最も一般的な化学療法レジメン(ABVD および Stanford V)と併せた G-CSF のルーチンでの使用は推奨されない。ABVD については、G-CSF を投与することなく、規定用量を安全に投与できることが2つの研究によって示されている 128,129。毒性の発生率と治療の遅延の頻度が高いため、増量 BEACOPP レジメンによる治療を受けるホジキンリンパ腫患者では G-CSF の投与が推奨される。

GM-CSF 投与に伴う有害事象も報告されている。進行期の悪性腫瘍患者を対象とした初期の研究により、GM-CSF 投与後の副作用が評価された。それらの患者の 65%で有害反応がみられたが、重度ではなく、可逆的であった。具体的には、軽度の筋肉痛、顔面紅潮、微熱、頭痛、骨の不快感、悪心、呼吸困難などがみられた ¹³⁰。GM-CSF の副作用プロファイルは数年後に完成し、軽度から中等度の有害事象の発生率は 20~30%とより低い割合であったが、これは用法・用量の改善によるとされた ¹³¹。まれではあるが、GM-CSF の使用に伴う重度の副作用も報告されている。 1%未満の患者で血栓が発生し、まれに肺塞栓症または脳卒中に至る可能性がある ¹³²⁻¹³⁴。体液が血管系から間質腔に移動することによる低血圧と内臓への血流減少が病態 ¹³²である毛細血管漏出症候群の報告もある ¹³⁵⁻¹³⁷。GM-CSF の投与に関連することが多いが、G-CSFでも発症することが報告されている ^{138,139}。

MGF の投与後に AML および骨髄異形成症候群(MDS)の発症リスクが高まる可能性が疫学研究から示唆されているが、個々のランダム化試験でそうした報告がなされたことはない $^{113,140-142}$ 。 Lyman らによるメタアナリシス 95 では、G-CSF の投与と関連する AML/MDS の発症について、絶対リスクで 0.41%上昇し(95%CI、 $0.10\sim0.72\%$; P=0.009)、推定の RR は 1.92(95%CI、 $1.19\sim3.07$; P=0.007)と報告された。

AML/MDS のリスクが G-CSF に起因するものか化学療法の総用量の増加に関連するものかをこのメタアナリシスから判断することは不可能であったが、それでも全死亡率は G-CSF 投与の追加によって低下していた。Lyman らによる最新のメタアナリシスとシステマティックレビューでは大部分で同じ結論に至り、一次予防としての G-CSF 投与を受ける患者において、AML/MDS などの二次悪性腫瘍の発症リスク上昇(RR、1.85;95%CI、1.19~2.88;P<0.01)と生存期間の延長(死亡の RR、0.86;95%CI、0.80~0.92;P<0.0001)が報告された 143 。これらのデータは、同じく MGF による支持療法を受けた患者において AML/MDS の発症リスクがわずかに上昇することを示した SEER データベースの以前の報告と一致する 142 。この研究の注意点として、術後化学療法の有無に関係なく、AML/MDS に進行する可能性が高かった症例では、発症リスク上昇が MGF 投与が要因であった可能性を除外できなかった。

MGF の予防投与

リスク評価

FNのリスクには、治療レジメン、用量強度および患者危険因子が関連する。化学療法の初回サイクルを開始する前に、FNのリスクについて評価するべきである。そのリスク評価には、疾患の種類、化学療法レジメン(高用量、dose-dense、標準用量)、患者特異的な危険因子、治療の目的(根治的治療/術後化学療法か緩和療法)を考慮する。化学療法のレジメンに応じて、患者を高リスク群(FNリスク>20%超)、中間リスク群(FNリスク 10~20%)、低リスク群(FNリスク<10%)のいずれかに分類する。高リスク群の患者には、G-CSFの予防投与を行うべきである(カテゴリー1)。中間リスク群の患者でも、患者危険因子に基づいて G-CSF の予防投与を考慮すべきである(下記の「FNの発症につながる患者危険因子」を参照)低リスク群の患者に対しては G-CSF の予防投与を行うべきではない。現在、FNのリスク評価に関するノモグラムにコンセンサスが得られているものはない。当 NCCN 委員会は、FNのリ

スク評価の一助となるように概略を説明しているが、臨床での判断は個々の患者の状況に基づいて行うべきである。当 NCCN 委員会は、臨床試験の一部として細胞傷害性薬剤による化学療法を受ける患者でも、試験の規定によって妨げられない限り、レジメン特異的な危険因子と患者特異的な危険因子の両方に基づき MGF の使用について評価することを

化学療法レジメンと FN のリスク

推奨している。

FN は多くの化学療法レジメンにおいて用量制限毒性で発症することが多く、レジメンの用量強度と直接関連している。当委員会では、化学療法歴のない患者での FN の発症率が 20%を超えることが示された化学療法レジメンを高リスクとみなしている。化学療法レジメンにモノクローナル抗体を追加すると、FN のリスクが上昇する可能性があることに留意すべきである。リツキシマブ(主に CD20 陽性造血器腫瘍の治療に用いられる抗 CD20 モノクローナル抗体)には特に注意が必要であり、単独で重度の好中球減少症を引き起こす可能性があることが知られている。リツキシマブには、化学療法の併用に関わらず、持続性かつ遅発性の好中球減少症との関連が認められている 144。

本ガイドラインのアルゴリズムは、公表データに基づき、FN の発症について高リスクまたは中間リスクに分類される一般的な化学療法レジメンを一覧に挙げている(アルゴリズムの「発熱性好中球減少症のリスクが高い/中程度の疾患別の化学療法レジメンの例」を参照)。これらの一覧はすべてを網羅するものではなく、参考例として作成されたものである。その他の薬剤/レジメンも、FN のリスクが高リスクもしくは中間リスクである可能性がある。一般に投与間隔短縮(dose-dense)レジメンでは、用量強度と投与スケジュールを維持するために MGF の投与が必要になる。リスク評価で強調すべき点として、化学療法レジメンは検討すべき項目の1つでしかなく、FN の総合的なリスクを推定するためには、さらに患者危険因子と治療の状況も併せて検討する必要がある。

FN の発症につながる患者危険因子

FNの総合的なリスクを推定するには患者危険因子が重要な検討事項の 1 つであり、化学療法レジメンが中間リスクの場合には特に重要となる ¹⁴⁵。 患者危険因子によって FN の総合的なリスクが高くなり、高リスクに分類されることもあり、その場合は MGF のルーチンの予防投与が推奨される。乳癌と肺癌に使用されるレジメンの多くは、好中球減少症を合併するリスクが中程度であるため、個々の因子に基づき FN の発症リスクが高いとみなされる患者を判別することが重要となる。FN の発症について臨床的に高リスク因子を有する患者では、低リスクのレジメンであっても MGF の使用が必要になる可能性がある。

重度の好中球減少症に対する最も重要な危険因子は高齢者である(65歳以上、NCCN Guidelines for Older Adult Oncology を参照)¹⁴⁶⁻¹⁵¹。その他の危険因子としては、化学療法または放射線療法による治療歴、持続性の好中球減少症、腫瘍の骨髄浸潤、Performance Status (PS) 不良、最近の手術や開放創、腎または肝機能障害、HIV 感染などが挙げられる(アルゴリズムの「患者危険因子の評価」を参照)¹⁵²。これらの大半は、Lyman らが開発したリスクモデルで好中球減少による合併症発症の独立した危険因子として確認されており、さらに、このモデルは、化学療法を開始した癌患者 3760 例の対象集団において妥当性が実証されている¹⁵³。このモデルとそれに関連する危険因子については、独立した患者集団において内外より後方視的に妥当性が検証されている ¹⁵⁴。移植後(臓器移植を含む)における慢性の免疫抑制など、その他の患者特異的因子によっても G-CSF の使用が妥当となる場合がある。

FNのリスクが高い患者

本 NCCN ガイドラインでは、患者の FN 発症リスクが 20%を超える場合に G-CSF の予防投与を推奨している(カテゴリー1)。ASCO および EORTC ガイドラインの最新版でも、MGF のルーチンな予防投与を検討



する閾値として 20%が採用された 155,156 。これらの一致した推奨値は、予防なしでの FN リスクが 20%を超える場合、G-CSF の一次予防より FN のリスクが有意に低下することを実証した、いくつかの大規模ランダム化試験の結果に基づくものである。例えば、TC(ドセタキセル+シクロホスファミド)による化学療法を受ける乳癌患者を対象としたランダム化プラセボ対照第 III 相試験により、G-CSF 投与群ではプラセボ投与群と比較して FN の発症率が有意に低いことが明らかにされた(それぞれ 1.2% vs 68.8%; P < 0.001) 157 。さらに、G-CSF 群の患者では入院率と抗菌薬使用率が低かった。同様に、TAC(ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド)による化学療法を受ける乳癌患者を対象とした第 III 相試験である GEICAM 9805 試験では、G-CSF の予防投与によって FN の発症率が 23.8%から 3.5%まで低下したことが示された 158 。

本 NCCN ガイドラインでは、相対的に骨髄抑制を来しにくい化学療法レジメンで治療を受ける患者であっても、骨髄障害、併存症またはその他の患者特異的な危険因子のために FN リスクが高くなりうる状況が数多くあることが知られている。患者特異的なリスクが高いとみなされる患者には、治療のレジメンや目的に関係なく、全例を対象として G-CSF の予防投与が推奨される。

FNのリスクが中程度の患者

当 NCCN 委員会は、FN または治療に悪影響を及ぼしうる好中球減少症の発生率が 10~20%となる場合を中間リスクと定義している。中間リスクのレジメンで化学療法を受ける患者には、当委員会は患者特異的な危険因子の有無に基づき G-CSF の予防投与について個々に検討することを推奨している。危険因子が 1 つでもある患者には G-CSF の予防投与を考慮すべきであり、危険因子が全くない患者は経過観察とすべきである。また当委員会は、FN が発症する可能性、好中球減少による有害事象が発生した場合に考えられる結果、化学療法の減量による影響など、G-CSF

使用のリスク・ベネフィット比について患者との話し合うことを推奨している。

化学療法の目的が緩和である場合は、G-CSFを使用する判断は難しい選択となるため、医師と患者の慎重な話し合いが不可欠である。患者危険因子のために FN の発症リスクが高くなっている場合は、G-CSF の使用が妥当である。一方で、そのリスクが化学療法のレジメンによるものである場合は、同等の有効性が得られる範囲内で、用量の減量や骨髄抑制作用が弱い化学療法の選択など、代替案を検討すべきである。

FNのリスクが低い患者

FNのリスクが10%未満の場合と定義される低リスクの化学療法を受ける患者では、G-CSFのルーチンな予防投与は推奨されない^{96,159,160}。根治目的の治療または術後化学療法を受けている患者や、患者特異的なFNのリスクが有意に高い患者に対してはG-CSFが適切となる場合がある。

2 サイクル目以降の化学療法を開始する前に実施する評価

化学療法の初回サイクルの終了後は、2回目以降の各サイクルの開始前に患者の評価を行い、FNのリスク分類をすべきである。次のサイクルで予定しているものと用法・用量が同じ以前のサイクルでFNまたは用量制限を要する好中球減少症(好中球数の最低値または計画する化学療法の実施にあたり影響を及ぼす投与当日の測定値)が発生した患者は、高リスク群に分類される。そのような患者でG-CSFの投与歴がない場合は、G-CSFの予防投与を考慮すべきである。G-CSFの投与歴がある場合は、患者の生存に影響しないのであれば、当委員会は化学療法の減量または治療レジメンの変更を推奨している。初回サイクル中にFNまたは用量制限を要する好中球減少症が発症せず、化学療法の効果が得られていると考えられる場合は、2回目以降の各サイクルの開始前およびG-CSFの



予防投与の適応について判断する前に、患者特異的な危険因子の評価を 再度実施するべきである。

用法・用量

FNの予防として FDAの承認を受けた選択肢は、フィルグラスチム、tbo-filgrastim、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdb、pegfilgrastim-cbqv およびサルグラモスチムである。固形悪性腫瘍の患者では、ランダム化試験のデータに基づき G-CSF の使用が支持されている一方で、GM-CSF であるサルグラモスチムのランダム化試験では、AMLに対する寛解導入療法と各種の造血細胞移植での使用に焦点が置かれている。サルグラモスチムは、骨髄抑制を伴う化学療法を受ける固形腫瘍患者での FN の予防としてはもはや推奨されない。抗感染症薬(ウイルス、真菌、細菌による感染症)の予防投与に関する情報については、NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照のこと。さらに、化学療法と放射線療法の同時併用治療を受けている患者への G-CSF の予防投与についても、ランダム化試験による前方視的な評価が行われておらず、そのため推奨されない。

フィルグラスチムおよびフィルグラスチムのバイオシミラー

フィルグラスチム、tbo-filgrastim、filgrastim-sndz または filgrastim-aafi の皮下投与は、FN の予防におけるカテゴリー1 の推奨である。フィルグラスチムまたはそのバイオシミラーの初回投与量は、1 日量 $5\mu g/kg$ として、骨髄抑制を伴う化学療法終了の翌日ないし $3\sim4$ 日後までに開始し、最低値以降の好中球数が各施設で定められた正常値ないし概ね正常な値に回復するまで継続する。用量は、各施設で規定された体重区分に応じた用量に最も近いバイアルサイズに合わせることができる。状況に応じて好中球数をモニタリングすべきである。G-CSF による治療の期間を短縮すると有効性が低下することが研究により示されていることから、当NCCN 委員会は、好中球数が最低値から回復するまでの期間全体を通して治療を継続することを推奨している 161。

ペグフィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムのバイオシミラー

ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdb および pegfilgrastim-cbqv は、 ペグ化されたフィルグラスチムであり、半減期が延長するように設計さ れているため、投与頻度を抑えることが可能である。臨床試験データに 基づき、ペグフィルグラスチムは骨髄抑制を伴う化学療法の翌日に投与 すべきである(カテゴリー1) ¹⁶²。同日にペグフィルグラスチムを投与し ない根拠は、細胞傷害性抗癌剤の投与時に造血前駆細胞が刺激されると、 その前駆細胞が失われ、好中球減少を増悪させる可能性がある163,164。ペ グフィルグラスチムの翌日投与と同日投与の相対的利点を評価したシス テマティックレビューにより、骨髄抑制を伴う化学療法から 24 時間以上 経過した後にペグフィルグラスチムを投与したことで、様々な癌種の患 者において治療成績が改善したことが明らかにされた 162。加えて、最近 の後方視的な解析により、化学療法の24~72時間後にペグフィルグラ スチムを投与した場合、様々な癌種の患者において化学療法の用量強度 が維持されたことが明らかにされた 165。さらに、後方視的な評価により、 癌化学療法を受ける患者の FN による入院の 50%は、ペグフィルグラス チムが投与されていない、もしくは、化学療法と同日にペグフィルグラ スチムが投与された症例に起きていたことが明らかにされた 161。中間リ スクまたは高リスクの化学療法を受けた患者 53.814 例の大規模な後方視 的な評価でも、化学療法から 1~3 日後にペグフィルグラスチムの投与を 受けた患者に比べ、ペグフィルグラスチムの予防投与を化学療法と同日 または 4~5 日後に受けた患者では、FN の発症率が有意に高くなること が明らかにされた 166。Kaufman ら 167 による直接比較試験では、TAC に よる化学療法を受ける乳癌女性を対象として同日または翌日のいずれか にペグフィルグラスチムが投与された。FN がみられた割合は、同日投与 群での 33%に対し、翌日投与群でわずか 11%であった ¹⁶⁷。NHL に対し て CHOP または CHOP 類似レジメンによる治療を受ける患者を対象と したランダム化試験でも同様の傾向がみられ、ペグフィルグラスチムの 同日投与と骨髄抑制作用の増強との関連が認められた 168。



これらのデータに基づき、本 NCCN ガイドラインでは、ペグフィルグラスチム(カテゴリー1)、pegfilgrastim-jmdb(カテゴリー2A)およびpegfilgrastim-cbqv(カテゴリー2A)は骨髄抑制を伴う化学療法の翌日に投与することを推奨している。フィルグラスチムの試験結果に基づけば、骨髄抑制を伴う化学療法の終了から 3~4 日後までの投与も妥当である。ペグフィルグラスチムはフィルグラスチムより作用時間が長いため、6mgを単回投与するのみで十分である。さらに委員会メンバーは、物資調達上の問題と来院に長距離移動を要する患者の負担軽減を理由として、ペグフィルグラスチムを化学療法と同日に投与している施設もあることを認識していた 169。しかしながら、化学療法施行日に装着し規定用量のペグフィルグラスチムを翌日(使用から約 27 時間後)に投与できる投与機器が最近FDAによって承認され、ペグフィルグラスチムの翌日投与のために再来院することができない患者での同日投与に代わる方法となっている 170。

当委員会はさらに、1サイクルの長さが異なる化学療法レジメン間でもペグフィルグラスチムの使用について議論した。一般に、ペグフィルグラスチムの投与と次のサイクルの化学療法との間は12日以上空けるべきである。治療サイクル中の1日目と15日目に化学療法薬の投与が含まれる場合は、ペグフィルグラスチムを化学療法による毎回の治療後に投与してもよい。第 III 相臨床試験の結果に基づき 68,171、3 週毎に投与する化学療法レジメンに対しては、ペグフィルグラスチムの使用がカテゴリー1の推奨となっている。第 II 相試験の結果に基づき 172-177、2 週毎に投与される化学療法に対しては、ペグフィルグラスチムの使用はカテゴリー2の推奨となっている。週1回投与のレジメンに対するペグフィルグラスチムの使用を支持するデータは不十分であり、したがって、ペグフィルグラスチムの使用すべきでない。

MGF の治療投与

予防目的で使用する場合と比べて、FNの治療目的で MGF を使用することを支持するエビデンスはわずかである。多施設共同試験において、危険因子を最低1つは有し、化学療法による FN を発症した固形腫瘍患者

210 例が治療目的の G-CSF 群とプラセボ群にランダムに割り付けられた。 G-CSF 群では、対照群と比較してグレード 4 の好中球減少症の持続期間(中央値で 2 日 vs 3 日、P=0.0004)、抗菌薬の投与期間(中央値で 5 日 vs 6 日、P=0.013)および入院期間(中央値で 5 日 vs 7 日、P=0.015)が有意に短縮した 178 。計 1,518 例の患者を含む 13 試験を対象とした Cochrane のメタアナリシスでの Clark らの報告によると、MGF の治療投与によって入院期間(HR、0.63;95%CI、0.49~0.82;P=0.0006)と好中球数回復までの期間(HR、0.32;95%CI、0.23~0.46;P<0.00001)が短縮したが、OS の改善は得られなかった 92 。このレビューの更新において、Estcourt らは MGF の治療投与が全死亡率に影響を及ぼすか否かを判断するにはエビデンスが不十分であると結論した 179 。したがって、FN に対する MGF 療法は臨床的に有益であるものの、そのベネフィットが生存期間の延長につながるか否かは依然として不明である。

当 NCCN 委員会は、フィルグラスチム、tbo-filgrastim、filgrastim-sndz または filgrastim-aafi の予防投与を現在受けているか過去に受けたことが あって、FNを発症した患者には、同一の G-CSF の投与を継続すること を推奨している。ただし、ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdb お よび pegfilgrastim-cbqv は長期間作用型の製剤であるため、これらの予防 投与を受けた患者に対して追加の G-CSF を投与してはならない 180。ペ グフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdb または pegfilgrastim-cbqv の予 防投与をすでに受けた患者が FN を発症した場合にフィルグラスチムを 治療投与することを検討した研究は実施されていない。しかしながら、 好中球減少症の発症中もペグフィルグラスチムの血中濃度は高いことが 薬物動態解析データによって実証されており、G-CSF の追加投与は有益 ではない可能性が示唆されるが、好中球減少症が長期にわたり持続して いる患者では G-CSF の追加を考慮してよい。G-CSF の予防投与を受け ていない FN 患者については、当 NCCN 委員会は、感染関連合併症また は不良な臨床転帰に関する危険因子について評価することを推奨してい る。具体的な危険因子としては、65歳以上、敗血症症候群、好中球数

100/µL未満、長期化が予想される(10日間を超える)好中球減少症、肺炎またはその他の臨床的に確認された感染症、侵襲性真菌感染症、発熱時の入院加療、FNの既往歴などが挙げられる。感染関連合併症の危険因子がみられる場合は、MGFの治療投与を考慮すべきである。治療目的の場合、フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastimまたはサルグラモスチムを投与することができる。ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdb および pegfilgrastim-cbqv は、予防投与しか研究されていないため、現時点で治療目的の使用には推奨されない。

フィルグラスチム、ペグフィルグラスチムおよびサルグラモスチムは、 骨髄機能抑制量の放射線の急性曝露を受けた患者の治療を適応として FDAにより承認されている 6,10,132。当委員会は、この場合では filgrastimsndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim、pegfilgrastim-jmdb および pegfilgrastim-cbqv の使用を推奨する。放射線による骨髄抑制の治療に MGFを使用することの目標は、重度の好中球減少症の持続期間の短縮、 好中球減少症に関連する合併症の重症度の最小化、および生存期間の延 長である ¹⁸¹。米国保健福祉省(Department of Health and Human Services) の Radiation Emergency Medical Management ガイダンスに よれば、2Gy 以上の全身被曝または 2Gy 以上の重度の部分被曝があった 患者、好中球数が 500/mm³以下の患者、重度の好中球減少症が長期間持 続する可能性が高い患者、重度の被曝に加えて外傷または熱傷(被曝の みの場合と比較して予後を悪化させる)がある患者では、MGFの投与開 始を強く考慮すべきである 181。この場合における MGF の使用を裏付け るデータの大半は、動物研究の結果と放射線事故に巻き込まれた患者の 症例報告によるものである 182-191。

用法·用量

フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim およびサルグラモスチムは、先述したとおり、G-CSFの予防投与を受けていない一部の高リスク患者の FN の治療に推奨される MGF である。フィルグ

ラスチム、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim または filgrastim-sndz は 1 日量を 5μg/kg、サルグラモスチムは 1 日量を 250μg/m² として投与するべきである。最低値から回復までの期間全体を通して治療を継続すべきである。骨髄機能抑制量の放射線の急性曝露を受けた患者に対しては、フィルグラスチム、filgrastim-aafi、tbo-filgrastim または filgrastim-sndz は 1 日量 10μg/kg を投与し、ペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdb および pegfilgrastim-cbqv は 6mg を単回投与し、サルグラモスチムは 1 日量 250μg/m² を投与するべきである ¹⁸¹。MGF は急性放射線曝露後できるだけ速やかに投与するべきである。

幹細胞動員時および造血細胞移植後

造血細胞移植においては、造血前駆細胞の動員や移植後の支持療法に MGF が広く使用されている。造血細胞移植において、G-CSF を含むレジメンによる PBPC 動員は、採取が容易であること、全身麻酔を回避できること、血球数の回復が早いことから、骨髄採取にほぼ取って代わっている 192。さらに PBPC 移植では、骨髄移植と比較して移植後の顆粒球数および血小板数の回復が早く、移植関連死亡率が低い 192。効果的な動員レジメンとしては、増殖因子製剤単独、化学療法と増殖因子製剤の併用、いずれかのアプローチにプレリキサホルを組み込んだ方法などがある。

自家移植における造血前駆細胞の動員

複数の研究により、フィルグラスチムまたはそのバイオシミラーの単剤 投与は、自家造血細胞移植における造血前駆細胞の動員に有効であるこ とが示されている ¹⁹³⁻¹⁹⁵。多剤併用化学療法とその後のフィルグラスチム またはそのバイオシミラーの投与により、採取量が増加するとともにア フェレーシスの日数が短縮する可能性があるが、発熱性好中球減少症の ための入院の頻度が上昇する ¹⁹⁶⁻¹⁹⁹。このアプローチは残存腫瘍量の減少 につながる可能性もある。造血前駆細胞の化学療法動員レジメンとして

はいくつかのレジメンが有効で、具体的にはシクロホスファミド 196 、ICE 197 、DHAP 197 、VTD-PACE 198 などが挙げられる。PBPC の動員を目的とする GM-CSF 単剤または G-CSF との逐次併用で検討した研究でも、健康ドナーにおける PBPC の採取量が良好であったことが報告されている $^{200-202}$ 。しかしながら、自家造血細胞移植では骨髄抑制を伴う化学療法の施行後にフィルグラスチム、サルグラモスチムおよびサルグラモスチムとフィルグラスチムの逐次併用を比較したランダム化第 III 相試験で、フィルグラスチム単剤投与群でサルグラモスチム単剤投与群と比較して CD34 陽性細胞の採取量が多く(アフェレーシス 1 回当たり中央値で 7.1 vs $^{2.0}$ x 106 kg、 $^{200-202}$ の1 y中球数の回復が早かった(中央値で $^{200-202}$ に、フィルグラスチム単剤群と逐次併用群の間で転帰に有意差はみられなかった 203 。したがって、フィルグラスチムまたはそのバイオシミラーとサルグラモスチムの同時併用をカテゴリー2B の推奨としている。

G-CSF 併用下での CXCR4 受容体拮抗薬のプレリキサホルは、NHL または多発性骨髄腫患者における末梢血への自家造血前駆細胞動員を適応として FDA に承認されている 204。多くの研究により、動員レジメンにプレリキサホルを追加することで、PBPC 数の増加が加速されることが示されている 205-213。増殖因子製剤の単独投与後または化学療法との併用後に CD34 陽性細胞数が不十分な患者において、先行(just in time)戦略としてプレリキサホルを追加する方法が非常に効果的である 207,208,214-216。動員不良は一般に、CD34 陽性細胞数が目標水準である最低 2 x 106 個/kg に至らなかった場合と定義される 217。しかしながら、動員不良を予測するパラメーターや最初からプレリキサホルを使用することが有益となる患者を同定するパラメーターに関するデータは限られている。動員不良との関連が認められている危険因子としては、高齢者、強い治療歴、骨髄を含む領域への放射線被曝歴、フルダラビンやレナリドミドなど特定の薬剤の複数サイクルにわたる投与歴などがある 209,218-226。従来から高齢者(60歳以上)や血小板数低値(100,000 未満)などのパラメーターが動

員不良の予測に用いられてきた。しかし、最近のデータからは、レナリドミドへの曝露歴および白血球数低値(4000 未満)の方が血小板数よりも動員不良に強く関連することが示唆される²²⁷。更なる研究により、動員の結果に寄与する遺伝的パラメーターも存在する可能性が示唆されている²²⁸。動員不良を定義づけるパラメーターが十分に検討されていないため、upfrontのプレリキサホル投与については、preemptive な投与と比較した臨床的有効性および費用対効果を実証する臨床試験が必要である。

歴史的に、ベースライン時の患者特性や危険因子に基づく動員失敗の予 測は非常に不正確であった²⁰⁹。そのため、upfront のプレリキサホル投与 が有益となる可能性が高い患者を同定するために、動員不良の新たな予 測モデルに関心が高まっている。Olivieri らは最近、動員不良のリスクが 高い患者の同定に役立てるために、加齢、NHLの診断、骨髄生検陽性、 動員前の血球減少症、動員失敗歴などの基準を採用した predicted poor mobilizer (pPM) スコアを提唱した ²²⁹。臨床試験で前方視的に妥当性が 検証されれば、このモデルは可能性がある動員失敗の回避に非常に有効 であるかもしれない。Mustoらが提唱する別の予測モデルでは、多発性 骨髄腫患者における動員不良を予測するために4つのパラメーター(年 齢、ベースライン時の末梢血で血球数低値、レナリドミドの使用歴、寛 解導入療法中に発生した血液毒性)を採用しいている 230。しかしながら、 多変量解析の結果、依然として統計学的に有意であったパラメーターは 年齢と寛解導入療法中に発生した血液毒性のみであった。動員不良の予 測モデルで提唱されたパラメーターの妥当性を検証するために、適切に デザインされたランダム化試験が必要である。

自家移植における造血前駆細胞の動員に関するデータの大半は、フィルグラスチムに重点を置いている ^{193,231-234}。一部の研究ではペグフィルグラスチム単剤で同程度の有効性を示す可能性があると示唆されているが ²³⁵⁻²⁴⁰、この状況においてペグフィルグラスチムの使用を支持する質の高いデータは限られている。動員を目的としたペグフィルグラスチム±プレリキサホルの有効性を検討する、より大規模なランダム化試験が必要



Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer Listwerk® 造血成長因子

である。したがって、現時点では動員を目的としたペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdb および pegfilgrastim-cbqv の使用は推奨されない。

フィルグラスチムのバイオシミラーは FN の予防においてフィルグラスチムと同等の選択肢として受け入れられているが、造血幹細胞動員における同等性に関しては医療専門家間で議論がある ^{241,242}。自家造血細胞移植において filgrastim-sndz および tbo-filgrastim の使用を支持するデータがある ²⁴³⁻²⁵⁰。しかしながら、当委員会はそれらの研究について、長期成績とバイオシミラーの製造工程による潜在的影響に関して限界があると認識している。したがって、代替としてフィルグラスチムのバイオシミラーを用いることは妥当であるが、臨床医は文献で報告された合併症と患者にみられた合併症のすべてに注意を払うべきである。先行品のフィルグラスチムと比較してバイオシミラーで予想される結果と少しでも異なる点があれば、正確かつ迅速な情報開示を行うことが何よりも重要である。

用法・用量

当 NCCN 委員会は、フィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi または tbo-filgrastim を単剤 ¹⁹³⁻¹⁹⁵ または化学療法動員レジメンの一部として ¹⁹⁶⁻¹⁹⁸、化学療法終了から約 24 時間後に投与開始し、用量は 10~32µg/kg を 1 日 1 回または 2 分割として投与とすることを推奨している。単剤として使用する場合は、通常は G-CSF の投与開始から 4 または 5 日目にアフェレーシスを開始する。サルグラモスチムと同時併用する場合は、朝にフィルグラスチム、filgrastim-sndz、filgrastim-aafi または tbo-filgrastim を用量 7.5µg/kg で投与し、夜にサルグラモスチムを用量7.5µg/kg で投与する。5 日目に白血球アフェレーシスを開始する。プレリキサホルと併用する場合は、フィルグラスチム filgrastim-sndz、filgrastim-aafi または tbo-filgrastim を 10µg/kg/日で 5 日間投与する。4 日目の夜、5 日目のアフェレーシス開始の 11 時間前にプレリキサホルを皮下投与する。プレリキサホルの用量は患者の体重に基づく(詳細はアル

ゴリズムの「*幹細胞動員時および造血細胞移植後の骨髄増殖因子製剤の* 使用」を参照)。

同種移植における造血前駆細胞の動員

当初は健康ドナーへの毒性とレシピエントにおける移植片対宿主病 (GVHD) のリスクから、同種移植での動員を目的とした G-CSF の使用 には懸念がもたれた。しかしながら、ドナー側でのフィルグラスチムの 忍容性は良好であり、レシピエントにおいても長期生存に対する影響は みられないことが複数の試験によって実証されている ²³¹⁻²³³。 Tbofilgrastim についても、健康ドナーの同種移植において PBPC を効果的に 動員することが示されているが、データは限られており、FDA の適応薬 剤に含まれていない^{251,252}。Filgrastim-sndz を検討した研究は大半が自家 PBPC の動員と移植後の血球数回復を目的とする状況で実施されており、 同種移植におけるデータは乏しい。複数の小規模研究により、filgrastimsndz は同種移植の健康ドナーにおいて有効であり、短期的な安全性上の 問題はないことが示唆されているが253-256、長期データが必要である。 World Marrow Donor Association は、1287 名のボランティアを対象とす る健康ドナーからの動員を目的としたフィルグラスチムのバイオシミラ 一の使用に関するレビューを最近発表した²⁴²。CD34 陽性細胞の動員と 治療関連有害事象については、filgrastim-sndz および tbo-filgrastim と参 照品であるフィルグラスチムの間で同様であることが明らかにされたが、 著者らは参照品であるフィルグラスチムとバイオシミラーのどちらにつ いても長期の追跡がなされていないことに言及している。バイオシミラ 一の使用によってフィルグラスチムに対する抗体産生のリスクが上昇す ることを示すエビデンスはない。こうした使用経験の蓄積に基づき、 WMDA は現在、同種造血細胞移植において健康ドナーからの末梢血前駆 細胞を動員する目的でフィルグラスチムのバイオシミラーを使用するこ とを推奨している。

用法·用量

当 NCCN 委員会は単剤としてのフィルグラスチム(カテゴリー2A;望ましい)、filgrastim-sndz(カテゴリー2B)、filgrastim-aafi(カテゴリー2B)または tbo-filgrastim(カテゴリー2B)を、同種ドナーの細胞動員を目的として用量 $10\sim16\mu g/kg/$ 日で皮下投与し、4日目または5日目に採取を開始することを推奨している。健康ドナーに対するプレリキサホルの使用(カテゴリー2B)については、現在研究段階にある $^{257-259}$ 。前述のように、動員を目的としたペグフィルグラスチム、pegfilgrastim-jmdbおよび pegfilgrastim-cbqv は現時点では推奨されない。顆粒球輸血の場合、当委員会はフィルグラスチム(カテゴリー2A)、filgrastim-sndz(カテゴリー2B)、filgrastim-aafi(カテゴリー2B)または tbo-filgrastim(カテゴリー2B)を採取の $8\sim24$ 時間前に $5\mu g/kg$ を単回皮下投与し、同時にデキサメタゾン 10mg を経口投与することを推奨している 234 。

造血細胞移植後の支持療法の一環としての MGF

移植後の MGF の使用については、十分なコンセンサスは得られていない。ランダム化試験による前方視的な検討では、大量化学療法と自家造血細胞移植の施行後にフィルグラスチムを投与することで好中球数の回復が促進されることが示されている 260-265。しかしながら、造血細胞移植後の入院期間、感染および生存に関するフィルグラスチムの効果については、結論に至らなかった。自家移植後においてフィルグラスチムとペグフィルグラスチムを比較したいくつかの研究では、両薬剤は少なくとも有効性については同等であると結論されている 266-273。同種移植のレシピエントに対する支持療法としての G-CSF の使用については、G-CSFと臨床的な成績悪化との関連を指摘した研究など、相反するデータが得られている 274。しかしながら、臍帯血移植後における好中球および血小板の生着率と生着動態は、骨髄移植や動員された PBPC 移植片と比較し

て有意に緩徐であるため、臍帯血移植後の血球数回復の遅れを緩和する目的で G-CSF がルーチンに使用されている 275。

用法 用量

当 NCCN 委員会は、フィルグラスチム 265 、filgrastim-sndz 31 、filgrastim-aafi または tbo-filgrastim を自家造血細胞移植、HLA 半合致移植または臍帯血移植の施行後に用量 $5\mu g/kg/$ 日で、移植の $5\sim 7$ 日後から好中球数が回復するまで投与することを推奨している。ペグフィルグラスチムについては自家造血細胞移植後の支持療法においても推奨される $^{257,259-264}$ 。

重症慢性好中球減少症

本ガイドラインは癌における好中球減少症の管理に焦点を置いているため、G-CSFの投与を必要とする重症慢性好中球減少症については、以下で簡潔に考察するにとどめる。周期性、先天性および特発性好中球減少症に対する G-CSFの使用は、123 例の患者を対象としたランダム化比較試験の結果に基づき、有効な治療法として確立されている 276。この試験では、G-CSFを連日皮下投与する治療によって、ほとんどの患者の好中球数が正常範囲まで回復し、発熱、口腔内潰瘍、感染症が予防された。その後の観察研究により、特発性および周期性の好中球減少症患者では、G-CSF(1~3µg/kg/日)の少量連日投与、隔日投与または週3回投与で概ね反応が得られることが明らかにされた。先天性好中球減少症の患者では、一般に、高い用量(3~10µg/kg/日)が必要である。いずれの患者に対しても、用量を調節して好中球数を正常範囲内ないし正常範囲の低い範囲内に維持すべきである。急性の有害作用としては、骨痛、関節痛、筋痛などがあり、通常は治療開始から数週間で軽快する。最大の懸念事項は、重症先天性好中球減少症と診断された患者は、G-CSFの投与とは

<u>目次</u> 考察

無関係に骨髄異形成および白血病を発症するリスクがあるということである。重症度が高くなれば、それに伴って高用量の G-CSF 投与が必要となるため、このリスクがさらに高くなると考えられる。以上の点から、このような患者では正確な診断を下すとともに、慎重な追跡を行うことの重要性が強調される。現時点での重症慢性好中球減少症の代替療法は造血細胞移植のみである。重症慢性好中球減少症の詳細については、Severe Chronic Neutropenia International Registry が開設したウェブサイト(http://depts.washington.edu/registry/index.html)を参照のこと。

癌および化学療法による貧血の管理

癌および骨髄抑制を伴う化学療法に関連する貧血の病因

癌患者における貧血の原因は複数の因子が関与していることが多い 277。貧血の原因としては、出血、溶血、栄養障害、遺伝性疾患、腎機能不全、ホルモン機能障害、これらの因子の複合などの基礎疾患が存在する 278,279。悪性腫瘍自体によって、いくつかの理由で貧血が生じたり増悪したりする場合がある 280。癌細胞は骨髄浸潤を介して造血を直接抑制することがある。癌細胞は「鉄の囲い込み」を引き起こすサイトカインを分泌することもあるため、それにより赤血球産生が低下するほか、赤血球の寿命が短縮する可能性がある。血管または臓器の損傷した腫瘍部位からの慢性出血も、癌患者の貧血を増悪させる可能性がある。その他の間接的な影響としては、食欲減退に起因する栄養障害、抗体による溶血、凝固パラメーターの変化などがある。このように無数の理由があるため、癌患者の初診時における貧血の有病率は高い。例えば、NHL 患者では 32%、婦人科癌患者では 49%で診断時に貧血がみられる 281,282。肺癌患者では CIA の発生率が特に高い 283。

さらに、多くの化学療法薬は骨髄抑制を引き起こし、貧血の一因となる ²⁸³。 化学療法薬は、赤血球前駆細胞の産生を妨げるなど、骨髄中の造血を直接阻 害することで貧血を誘導する ²⁸⁰。さらに、一部の細胞傷害性薬剤(例えば、 プラチナを含む薬剤)の腎毒性作用は、腎臓からのエリスロポエチンの分泌を減少させる ²⁸⁰。骨への放射線療法にも血液毒性との関連が認められている。中枢神経系の原発腫瘍の治療として頭蓋脊髄照射を受けた 210 例を対象とした後方視的な解析では、約3分の1の患者に grade 3/4 の血液毒性が発生していた ²⁸⁴。

データは限られているが、免疫療法などの新しい治療法も貧血を引き起こす可能性がある ^{285,286}。最近の研究では、PD-1 阻害薬のニボルマブによる治療の合併症として溶血性貧血が発症する可能性があることが明らかにされた ²⁸⁷。明確な関連性は明らかでないが、ニボルマブの使用後に発症した自己免疫性溶血性貧血の症例が最近数例報告されており、その中には転移性肺癌の患者がステロイド不応性の自己免疫性溶血性貧血により死亡した症例が含まれていた ²⁸⁸⁻²⁹⁰。別の症例報告では、イピリムマブ(CTLA-4 阻害薬)とペムブロリズマブ(別の PD-1 阻害薬)の逐次併用療法を受けた 52 歳の悪性黒色腫の女性患者が(生命を脅かす可能性がある合併症である)急性自己免疫性溶血性貧血と赤芽球療を発症した ²⁹¹。癌診療でこれらの治療法がより普及するにつれて、医師は溶血性貧血を含めた免疫療法薬の副作用を熟知し、資料が少ない他の臨床症状にも注意するべきである。

特定の細胞傷害性薬剤の骨髄抑制作用は、治療サイクルを重ねるうちに累積する可能性が高く、結果として化学療法のサイクルが進むにつれて貧血の発生率と重症度が確実に高まる。例えば、European Cancer Anaemia Survey (ECAS) ²⁸²では、貧血(Hb値<12g/dL)の発生率が第1サイクルの19.5%から第5サイクルまでに46.7%に上昇していた²⁸²。グレード2~3の貧血の発生率上昇にも、化学療法のサイクル数増加との関連が認められた。CIAのリスク評価において考慮すべきその他の因子としては、Hbの最低値、Hb最低値までの期間(2週間程度と推定されるが変動あり)、Hb測定値が最低値の前か最低値の後のいずれであるかが挙げられる²⁸⁰。

貧血の初回評価

健康被験者の間で Hb 値に大きな幅があることを考慮すると、普遍的な「正常」値を定義することは困難である。当 NCCN 委員会の考えでは、癌患者の Hb 値が 11g/dL 以下になった場合は貧血の評価を行うべきである。ベースライン値が高い患者でも、2g/dL 以上の低下がみられた場合も関与および評価の対象とする。前述のように、複合的な原因の結果として癌患者に貧血が生じる可能性があり、その原因の一部は癌と直接関連しない場合がある(Gilreath らによるレビュー²⁷⁷)。評価の全体的な目標は、治療を開始する前に、貧血の特徴を把握し、潜在的に修正可能な基礎疾患を同定することである。

貧血の初回評価では、他の血球減少の有無を判定するための血球数算定を行う。末梢血塗抹標本の形態の目視での評価は、赤血球の大きさ、形状および Hb 含有量を確認するために不可欠である。詳細な病歴聴取と身体診察も行う必要がある。病歴聴取には、症状の発生時期と持続期間、併存症、家族歴、抗腫瘍薬または放射線への曝露があったか否かを含める。一般的な訴えは失神、労作時呼吸困難、頭痛、回転性めまい、胸痛、仕事や日常活動を妨げる疲労、女性患者の月経異常などである。蒼白が明らかな場合もある。癌に関連した疲労と健常者の疲労を区別する重要な特徴は、癌関連疲労は安静によって改善する可能性が低いということである(NCCN Guidelines for Cancer-Related Fatigue を参照) 292。上記の臨床像は、この種の貧血に対して感度も特異度も高くない。臨床医は、黄疸、脾腫、神経症状、血便、点状出血、心雑音など、基礎にある病因の徴候に注意するべきである。

評価のアプローチ

貧血の評価における一般的なアプローチとしては、形態と動態の評価の2つがある。しっかり評価するためには両方を用いるべきである。形態学的なアプローチとしては、平均赤血球容積 (MCV)、すなわち赤血球の平均的な大きさについて初回の血算で報告を受け、以下のように分類することにより貧血の特徴を把握する:

- 小球性(<80fL):大半は鉄欠乏症によるものであり、その他の 病因としては、サラセミア、慢性疾患に伴う貧血、鉄芽球性貧血 などがある。
- 大球性 (>100fL): 大半は薬剤 ²⁹³ およびアルコール依存症によるものであり、どちらも非巨赤芽球性貧血の一種である。MDS は軽度の大赤血球症も引き起こす。巨赤芽球性貧血でみられる大赤血球症の原因として最も頻度が高いのはビタミン欠乏症であり、これは摂取不足 (葉酸またはビタミン B₁₂) もしくは内因子の不足または抗壁細胞抗体によるビタミン B₁₂ の吸収不良に起因する。大赤血球症には、活発な出血または溶血の後にみられる網状赤血球数の増加が伴ってみられる。
- 正球性(80~100fL):出血、溶血、骨髄不全、慢性炎症に伴う 貧血、または腎機能不全による。網状赤血球数が重要なフォロー アップ検査である(下記参照)。

動態評価では、貧血の発症機序に焦点を置き、赤血球の産生、破壊および喪失に区別してアプローチする。最も基本的な赤血球指数は網状赤血球指数 (reticulocyte index: RI)であり、これは網状赤血球数を Hct により補正したものである。百分率で表されることが多い網状赤血球数は、網状赤血球数を総赤血球数で割った値である。RI は、網状赤血球数に基づいて算出され、骨髄による赤血球産生能の指標となる。RI の正常範囲は 1.0~2.0 である。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer 造血成長因子

<u>目次</u> 考察

 RI=網状赤血球数(%)×[(Hct 実測値)/(Hct 予想値)]、ここで Hct 予想値は 45%である。

正常の場合、網状赤血球は循環血中に24時間存在した後に赤血球になる。しかし、貧血が強まると、幼若な網状赤血球が骨髄から放出され、赤血球になるまで2~3日の間循環中にとどまらなければならず、そのためRIが偽高値となる。網状赤血球産生指数(reticulocyte production index:RPI)は、これを考慮に入れて調整された指数であり、以下の式で算出される:

- RPI=RI x (1/RMT)、ここで RMT は Hct 実測値から算出される網 状赤血球成熟時間 (reticulocyte maturation time) の定数 (表 2 参 照)。
- RI/RPI 比の低値(<1)は、赤血球産生の低下を意味し、鉄欠乏症、 ビタミン B₁₂/葉酸欠乏症、再生不良性貧血、もしくは癌または癌関 連治療(例えば、放射線療法、骨髄抑制を伴う化学療法)による骨 髄不全が示唆される。
- RI/RPI 比の高値(>1)は、正常な赤血球産生を意味し、貧血患者では失血または溶血が示唆される。

表 2. RPI 算出のための補正因子

ヘマトクリット %	網状赤血球成熟時間(reticulocyte maturation time:RMT)、単位は日
40~45	1.0
35~39	1.5
25~34	2.0
15~24	2.5
<15	3.0

そのほか、頻度の高い基礎疾患について、徴候および症状ならびに/または 有用な情報が得られる診断検査を以下に示す:

- 栄養障害:血清鉄低値および総鉄結合能(TIBC)高値ならびに/もしくはビタミンB₁₂または赤血球葉酸低値(一般的に鉄に関連する検査とともに検査される)。フェリチン値も鉄貯蔵量の評価に有用である。血清鉄およびTIBCの検査では空腹時の測定値が望ましい。
- 出血:グアヤック法による便検査陽性、内視鏡所見あり
- 溶血:直接抗グロブリン試験陽性、播種性血管内凝固症候群のパネル検査陽性、ハプトグロビン低値、間接ビリルビン高値、乳酸脱水素酵素(LDH)高値。
- 腎機能障害:3カ月以上連続で糸球体濾過量<60mL/min/1.73m²。
- 遺伝性貧血:既往歴および家族歴
- 鉄芽球性貧血:骨髄生検で鉄芽球を認める。
- ホルモン機能障害:性腺機能低下症、副腎機能不全、甲状腺機能亢進性/低下症。

ほかにも癌治療とは無関係に是正可能な貧血の原因があれば、必要に応じて治療する。そのような病因が同定されない場合、癌に関連した炎症、骨髄抑制を伴う化学療法(該当する場合)、またはその両方による影響を貧血の原因と考えるべきである。その場合、初回介入の計画を立てるために貧血患者のリスク評価を実施する必要がある。最良の治療選択肢に関する判断は、多くの因子に左右される。症状があり直ちに Hb 値を回復させる必要がある患者では濃厚赤血球輸血が最良であるが、高リスク患者または症状がなく併存症がある患者では、貧血の長期管理のために ESA 療法および/または鉄補充を考慮することが妥当な場合がある。

赤血球輸血

濃厚赤血球輸血を施行する判断を、患者の Hb 値が特定の閾値ないし「トリガー」に達したか否かを基準に行うべきではない。代わりに当 NCCN 委員会は、3つの一般的なカテゴリーの概要を示している: 1) 症状がなく重大



Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer 造血成長因子

<u>目次</u> 考察

な併存症もない場合は、経過観察と定期的な再評価が適切であり、2) 高リスク (最近の化学療法または放射線療法により Hb 値が進行性に低下している状態) の場合と症状はないものの併存症 (例えば、心疾患、慢性肺疾患、脳血管疾患) がある場合は、輸血を考慮し、3) 症状がある場合は、輸血を施行すべきである。濃厚赤血球輸血の施行が妥当となる生理学的症状としては、持続的な頻脈、頻呼吸、胸痛、労作時呼吸困難、ふらつき、失神、仕事や通常の活動を妨げる疲労などがある。

貧血の臨床像には、貧血の発症、重症度、持続期間のほか、組織の酸素需要量に影響を及ぼすその他の因子が関連する。貧血の発症が急性の場合、症状はより顕著となる可能性が高いが、貧血が緩徐に発生した場合は、血液の酸素運搬能低下を補うための生理学的な調節が起きる可能性がある。その適応手段としては、心拍出量の増加、冠血流量の増加、血液粘稠度の変化、酸素消費量や酸素抽出量の変化などがある。既存の冠動脈疾患、肺疾患または脳血管疾患によって、患者が貧血に耐える能力が低下している可能性がある。したがって、貧血を直ちに是正する必要があるか否かの判断は、個々の患者特性、貧血の重症度、併存症の有無および重症度、ならびに医師の臨床判断に基づき行わなければならない。例えば、貧血患者で生理学的症状も重大な併存症もみられない場合であっても、抗癌治療後に進行性の Hb 値低下が予想される場合は、輸血が適切となる。

濃厚赤血球は貧血の是正を目的とする輸血における第一選択の血液製剤である。これは、全血献血から遠心分離、もしくはアフェレーシス回収により濃縮されたものである。抗凝固処置され、さらに保存剤が添加される場合もある。更なる強化法として、白血球除去、γ線照射、凍結、洗浄などがある。免疫不全状態の患者には、サイトメガロウイルス(CMV)陰性の濃厚赤血球が必要になることがある。白血球除去によって CMV 感染のリスクは十分に下げられることが多い。例えば、自家または同種造血細胞移植の適応があるかその施行が予定されている患者には、輸血による GVHD、ウイルス感染

および同種免疫のリスクを低下させるために、白血球除去および γ 線照射処理を行った血液製剤が必要になる。1単位の濃厚赤血球(300cc)の β Hct 値は 50~80%であり、通常 Hb が 42.5~80g(および鉄 147~278mg)または純粋な赤血球が 128~240mL 含まれる 294。

赤血球輸血のベネフィットとリスク

他の貧血治療では得られない濃厚赤血球輸血の主なベネフィットは、Hb値 および Hct 値が急速に上昇することにより、貧血による症状が速やかに改善することである。したがって、直ちに貧血を是正する必要がある患者に対しては濃厚赤血球輸血が唯一の選択肢となる。1 単位(300cc)の濃厚赤血球を輸血すると、輸血と同時に失血が生じていない標準体型の成人では、平均で Hb 値が 1g/dL、または Hct 値が 3%上昇する ^{294,295}。急速輸液を併用している患者では輸血1単位当たり 1g/dLの Hb 上昇はみられない場合があることに留意すべきである。

輸血が癌患者の死亡率に与える影響を検討したいくつかの研究では相反した結果が得られているが、輸血を受けた患者の生存期間が延長したことを示した研究もある。例えば、化学放射線療法を受けた切除不能食道癌の 56 症例を対象とした研究では、輸血と OS 延長との関連が認められた(HR、0.26;95%CI、0.09~0.75、P=0.01) 296 。子宮頸癌患者 605 例の後方視的な解析では、治療前から治療終了までの Hb 値が評価された。治療前の Hb 値が高い患者では、無病生存期間および OS が有意に長かった。Hb 値の低下を目的として輸血が行われた患者の生存率は、初期の Hb 値が同じで輸血が行われなかった患者と同程度であった。以上より、輸血は Hb 低値が予後に及ぼす負の影響を軽減させる可能性がある 297 。



濃厚赤血球輸血に関連するリスクとしては、輸血に関連する反応(例えば、溶血性、非溶血性、発熱性、肺損傷)、輸血に伴う循環過負荷、ウイルス感染(肝炎ウイルス、HIV)、細菌汚染、鉄過剰症(Spivak、Gascon およびLudwigによるレビュー²⁹⁸)、血栓事象の増加、赤血球または血小板の同種免疫などがある。1984年以来、感染性微生物に対して米国の血液製剤製品に対してスクリーニングを実施する安全介入策が多数導入されたことにより、輸血による感染症のリスクは劇的に低下している^{299,300}。細菌感染が最も頻度が高く、2004年に細菌スクリーニングが義務化されるまでは、ランダムなドナーサンプルのうち3000例体中1例の頻度で発生していた³⁰⁰。スクリーニングの導入以降、濃厚赤血球輸血患者で報告されている細菌性敗血症による死亡数は毎年10例を下回っている。保存前白血球除去については、最も頻度の高い有害事象である発熱性非溶血性輸血副作用(febrile nonhemolytic transfusion reaction)の発生率を低下させることが示されている^{301,302}。

Khorana ら 303 は、1995 年から 2003 年までに米国の 60 の医療施設に入院した患者の退院サマリーから収集したデータを解析して、濃厚赤血球輸血によって静脈血栓塞栓症(VTE)(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) および院内死亡(OR、1.34;95%CI、1.29~1.38) のリスクが高まることを明らかにした(P<0.001) 303 。しかしながら、塞栓事象の増加と生存期間の短縮は、輸血が必要な患者ではより重度の貧血や進行癌がみられるというバイアスを反映したものである可能性がある。後方視的な解析の特性上、因果関係を確定することはできなかった。したがって、輸血と VTE の発生率および死亡率との関連をより大規模に検討する必要がある。

赤血球の同種免疫は、慢性的に輸血を受ける患者において重大な合併症となりうる。輸血依存性の MDS 患者または慢性骨髄単球性白血病患者の15%において同種免疫がみられると報告されている^{304,305}。血小板の同種免疫も生じることがある。HLA 抗原に対する抗体は血小板輸血不応状態を引き起こし、それにより出血の増加、入院期間の延長、生存期間の短縮が生じる^{306,307}。

貧血を管理するために数年間にわたり頻回の輸血が必要な患者 (MDS 患者 など)では、輸血関連の鉄過剰症がみられる308。しかし、輸血が化学療法 の期間(通常は1年未満)に限定される患者では、鉄過剰症が起こる可能性 は低い。前述のように、濃厚赤血球輸血製剤には排泄されない鉄が147~ 278mg 余分に含まれている 294。鉄貯蔵量が飽和している場合、鉄は非トラ ンスフェリン結合鉄のままとなる 309。濃厚赤血球輸血をわずか 10~20 回行 うだけで、過剰な鉄が肝臓、心臓、皮膚および内分泌器官に沈着する。鉄過 剰症がある患者では、疲労、皮膚の暗色化、関節痛、肝腫大、心筋症、内分 泌疾患がみられることがある。そのため、濃厚赤血球輸血のベネフィットを 累積的な心毒性および肝毒性と比較する必要がある 310,311。慢性的に濃厚赤 血球輸血を必要とする患者では、血清フェリチン値とすべての関連する臓器 機能障害についてモニタリングを行う必要がある。CIA または MDS に対し て輸血による支援療法を必要とする患者ではキレート療法が生存期間延長の ベネフィットになると示されていないが、フェリチン値が 1000μg/L かつト ランスフェリン飽和度(TSAT)高値の場合は、鉄過剰症が懸念される 312。 FerriScan や心臓 MRI の T2*強調などの画像検査法が、臓器特異的な鉄過剰 症の評価に有用である 313,314。 寛解期間にあって 15 単位を超える濃厚赤血 球輸血を受けた根治目的の治療を受けている患者では、過剰な鉄を除去する ための瀉血を考慮すべきである。

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer Listwerk® 造血成長因子

赤血球輸血の目標および基本原則

濃厚赤血球輸血の全体的な目標は、全身組織への酸素運搬を改善するために、血液の酸素運搬能の異常を治療または予防することである。2016年にAABB(以前の American Association of Blood Banks)が赤血球輸血時のHbの閾値を検討したランダム化比較試験のシステマティックレビューに基づく診療ガイドラインを発表した315。AABBによる推奨は、1)血行動態が安定している入院中の成人患者ではHb値7g/dLを閾値とすること、2)整形外科手術または心臓手術を受ける患者もしくは既存の心血管疾患がある患者ではHb値8g/dLを閾値とすること、3)患者に対する輸血製剤を新鮮赤血球に限定するのではなく、どの時点でも有効期限内の赤血球製剤を用いることなどである。しかしながら、癌患者特有の推奨を提供するエビデンスはなかった。NCCN委員会のメンバーは、全症例で適切となるHbの目標値は存在せず、個々の患者で輸血のリスクとベネフィットのバランスを評価するべきであるという見解で合意している。医師は患者の症状、癌の経過および治療内容、併存症、ならびに患者の希望に基づいて臨床判断を行うべきである。

輸血に先立ち、濃厚赤血球の交差適合試験を行い、レシピエントの ABO などの抗体に対する適合性を確認する必要がある。アレルギー反応および発熱性非溶血性輸血副作用の予防を目的とした、アセトアミノフェンまたは抗ヒスタミン薬のルーチンな前投与を支持するエビデンスはない ^{316,317}。しかし、繰り返しの輸血が必要な場合、白血球除去製剤および前投薬の使用により、有害な輸血反応を最小限に抑えられる可能性がある。ほとんどの例で、濃厚赤血球は1単位ずつ輸血するべきであり、各輸血後に再評価を行うべきである。濃厚赤血球を考慮する場合は、2016 年版 AABB 診療ガイドラインを参照すること ³¹⁸。

輸血を拒否する CIA 患者

実診療ではときに輸血を拒否する CIA 患者がいる。宗教的信条や個人の希望により、血液製剤の使用が妨げられることがある。そうした患者に対しては、治療決定の際に貧血のリスクを考慮すべきである。輸血を拒否する CIA 患者に対する最適管理に関する利用可能なデータは限られているが、失血の最小化 319-323、ESA の使用 322,324,325、血液代用剤の使用 319,322,324-327 など、貧血を軽減するためにいくつかの戦略を用いることができる。失血を減らす戦略としては、ルーチンの臨床検査を一括で行う、小児用の採血管を使用する、採血量を最小限にとどめる、閉鎖回路内の廃棄血を再利用するなどがある 319-323。さらに、骨髄抑制を伴う化学療法を開始する前に葉酸およびビタミン B₁₂ のサプリメントを毎日服用させることを考慮する。鉄、葉酸およびビタミン B₁₂ が充足しているかを評価し、欠乏があれば是正する。鉄欠乏症は鉄剤の静注により是正すべきである。ベースライン時点の凝固異常も十分に評価し、骨髄抑制を伴う治療の前に是正するべきである。

輸血拒否の患者における ESA の使用に関するデータの大部分は、エホバの証人の信者を対象として発表された症例報告や小規模コホートの症例集積研究からのものである。これらの報告には固有のバイアスがかかっており、転帰、レジメンおよび用量の報告にかなりのばらつきがある 324。様々な臨床状況で ESA 療法を受けたエホバの証人信者の 14 の症例報告に関する 2008 年の解析では、ESA の投与によって各状況で Hb 値が改善したと結論されたが、対象報告間で治療開始までの期間、用量、投与経路、治療期間に大きなばらつきがあった 328。さらに、エホバの証人信者である CIA 患者に関するデータがなかった。癌患者 2 例を含む、エホバの証人信者の患者に関するより最近の症例報告でも、ESA の Hb 値上昇における有効性について同様の結果が報告された 329-334。ある症例報告では、アグレッシブ NHL に続発する CIA と診断された 57 歳男性のエホバの証人信者に、ダルベポエチンアルファが週 1 回投与された。この治療により 1 カ月以内に Hb 値が 7.5g/dL から 11.5g/dL に上昇し、強力な化学療法を完了できるようになった 329。



前方視的なデータはないが、このような患者では輸血の選択肢がないため、ESA を考慮すべきである 322,324。ESA は 1)化学療法を受けていない癌患者、2)骨髄抑制を来さない化学療法を受けている患者、3)根治目的で骨髄抑制を伴う化学療法を受けている患者には推奨されない。これらの状況で ESA を適応外処方する場合は、血栓症および腫瘍増悪のリスクが高まる可能性があり、それらの状況下での ESA の使用は適応外であることを、患者に知らせるべきである。ESA 療法が Hb 値に与える影響は、投与後数日経過するまで明らかにならない場合があることに注意すべきである。したがって、生命を脅かす重度の貧血がみられた極端な症例では、血液の酸素化を改善するために人工呼吸器により純酸素 $(400 \text{mmHg}, S_AO_2=1.0)$ を投与してもよい 335。

FDA の承認は受けていないが、臨床医は FDA の Expanded Access プログラ ム下で単一症例に対するコンパショネート使用制度として、人工酸素運搬体 (hemoglobin-based oxygen carrier: HBOC) としても知られる試験段階の 血液代用剤を使用できる場合がある 319,322,324-327,336。 HBOC は典型的には動 物由来の Hb 分子を含有する無細胞製剤であり、輸送性、凍結および交差滴 合試験が不要である点や、感染およびアレルギーの合併症リスクが少ない点 など、輸血を上回る利点がある324。こうした利点があるにもかかわらず、 第 Ⅲ 相試験まで進んだ製剤はほとんどなく、輸血の必要性を(輸血支持療 法を受け入れた患者において)有意に減少させた製剤はない。HBOCの使用 には重篤な有害反応との関連が認められている³²⁷。Natanson らによる 2008年のメタアナリシスでは、HBOCによる治療を受けた患者は、血液製 剤の使用・非使用を問わず従来の治療を受けた患者と比較して、死亡および 心筋梗塞のリスクがそれぞれ 1.3 倍および 2.7 倍上昇したと結論された ³³⁷。 しかしながら、エホバの証人信者の重症貧血患者の緊急事態で HBOC のコ ンパショネート使用制度による治療が成功している 326,338-342。したがって、 HBOC は輸血拒否の重症貧血症例で救命につながる治療法となりうるが、こ れらの製剤については臨床試験で更なる評価を行う必要がある。症例集積の

評価から、輸血拒否患者では HBOC 投与の遅れが死亡率に独立して関連することが示唆されているため、臨床医は治療早期に HBOC を調達するための調整手続きを開始することを考慮すべきである 343。

赤血球造血療法

正常時の赤血球産生は、腎臓で産生されるサイトカインであるエリスロポエチンによって制御されている。ESA は赤血球数が低い患者で赤血球産生を刺激することが示されているが、すべての患者が ESA 療法に反応するわけではない。ESA 療法を受けた癌患者 2192 例を対象とした研究では、65%の患者で 1g/dL 以上の Hb 値上昇が達成された 344。Hb 値を直ちに上昇させる輸血とは異なり、ESA による Hb 値の反応が得られるまでには数週間を要する可能性があるが、反復投与により Hb 値を目標値で維持するのに有効である。

ESA 療法のベネフィット

貧血に関連する症状を徐々に改善し、輸血を回避することが ESA 療法の主な目標である。ESA の使用により、化学療法を受ける癌患者において輸血の必要性が低下することが実証されている。ランダム化プラセボ対照試験において、エポエチンアルファは化学療法を受けた貧血患者で輸血の必要性を低下させ(24.7% vs 39.5%、P=0.0057)、Hb 値を上昇させる(2.2g/dL vs 0.5g/dL、P<0.001)ことが示された 345。ランダム化第 III 相試験では、Hb 値が 11g/dL 以下の肺癌患者において、化学療法+ダルベポエチンアルファ投与群の方が化学療法+プラセボ群よりも輸血の必要性が低かった(27% vs 52%;95%CI、14%~36%;P<0.001) 346。ESA の輸血を減らす効果は、癌治療とともに ESA 療法を受けた患者計 20102 例が登録された Cochrane review における評価項目の 1 つとされた 347。ESA の投与を受けた患者で輸血の RR の低下が認められた(RR、0.65;95%CI、0.62~0.68)347。その後に輸血を受けた患者の数は、ESA による治療を受けた群で 100 例当たり



25 例であったのに対し、未治療群では 100 例当たり 39 例となり、この差は ESA 治療群で輸血量が 1 単位少なかったことに等しかった。CIA 患者において Hb 値が 10g/dL 以下となった際に開始するダルベポエチンアルファによる治療の有効性を検討した最初の患者レベルメタアナリシスにより、ダルベポエチンアルファ群ではプラセボ群と比較して Hb 値が 1g/dL 以上(固定効果での HR=2.07; 95%CI、 $1.62\sim2.63$)または 2g/dL 以上(HR=2.91; 95%CI、 $2.09\sim4.06$)増加した患者が多かったことが明らかにされた 348。そのような患者では輸血の頻度も低かった(HR=0.58; 95%CI、 $0.44\sim0.77$)。

ESA 療法のリスク

ESAの使用には、血栓事象の増加を含めた毒性との関連や、生存期間または腫瘍の無増悪期間が短縮する可能性が報告されている。ESAを考慮する場合は、腫瘍増殖、死亡、血栓、重篤な心臓病など、ESA療法のリスクについて患者と話し合うこと。また、根治を目指す治療を受ける癌患者に臨床試験以外で ESA を使用することは推奨されないことを繰り返し強調するべきである。

血栓塞栓症のリスク

癌患者に対する ESA 療法には、VTE などの血栓塞栓事象との関連が認められている。ESA により血栓ができる可能性は Hb 値とは無関係である 349。VTE の原因は複雑であり、悪性腫瘍自体と化学療法レジメンの両方に関連して治療前のリスクより高くなる(NCCN Guidelines for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease を参照) 350-353。癌患者における VTE のその他の危険因子としては、VTE の既往、先天性または後天性の遺伝子変異、凝固亢進、化学療法前の血小板数高値、最近の手術、ホルモン療法薬、長期不動、ステロイド使用、高血圧等の併存症などがある 354。血栓症の危険因子がある患者では、ESA の使用に伴う血栓症の

リスクがさらに高い可能性がある。したがって、ESA 療法の開始前に患者毎に危険因子の評価を行うべきである。

いくつかのメタアナリシスの結果から、ESAの使用と血栓事象のリスクとの間に有意な関連があることが明らかにされており、RRの増加幅は $1.48\sim1.69$ である 347,355-359。癌患者において ESA をプラセボまたは貧血の標準治療と比較した第 III 相試験の解析では、VTE の絶対リスクは対照群では 4.9%であったが、ESA 群では 7.5%であった 355。 さらに、CKD 患者の臨床試験ではダルベポエチンアルファと脳卒中のリスク上昇との関連が認められた(RR、1.92; 95%CI、 $1.38\sim2.68$; 絶対リスク; 5% vs プラセボ群で 2.6%) 360。 CKD を有する癌患者を対象とした後方視的な症例対照研究でも、ESA の使用に脳卒中の有意なリスク上昇との関連が認められた(OR、1.83; 95%CI、 $1.26\sim2.65$) 361。

ESA 療法を受ける癌患者での血栓塞栓症リスクの上昇については、FDA 承認の添付文書では黒枠警告に記載されている。当 NCCN 委員会は医師 に対し、ESA を投与する癌患者では血栓塞栓症の症候に注意を払うよう 警告している。

死亡および腫瘍進行が増加する可能性

2007年の承認以来、FDA は黒枠警告を追加するなど、エポエチンアルファおよびダルベポエチンアルファに関する添付文書の記載および規制を大幅に改定してきた ^{16,17}。それらの FDA による規制強化は、それぞれ乳癌、子宮頸癌、頭頸部癌、リンパ系腫瘍、非骨髄系腫瘍、非小細胞肺癌(NSCLC)を対象とした ESA の使用による OS や局所の病勢コントロールが悪化することを示した 8 つのランダム化試験の結果に基づいてなされたものである ³⁶²⁻³⁶⁹。8 つの試験のうち、4 つでは化学療法を受けた患者を対象として ESA を検討し、2 つでは放射線療法のみを受ける患

<u>目次</u> 考察

者を、残り2つでは化学療法も放射線療法も受けない患者を対象としていた。8試験のいずれも Hb の目標値を適応外の 12g/dL 以上に設定していた。ランダム化比較試験の更なるメタアナリシスにより、Hb の目標値を 12g/dL 以上にすると、ESA の使用が健康転帰の悪化につながることが確認されている 347,355,357,359,370。Cochrane Database のデータからも、Hb の目標値を 12g/dL 以上とする場合、ESA の使用と死亡率上昇との関連がみられることが報告された 347。ただし、Hb の目標値を 12g/dL 未満として ESA を投与した場合の生存期間短縮や腫瘍進行のリスクについて除外できていないことに留意すべきである。Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ)によるシステマティックレビューで得られたデータにより、Hb 値が 10g/dL 未満になるまで ESA による治療を遅らせることで血栓塞栓事象が減少し、死亡率が低下することが示された。357

最近の研究から、転移乳癌患者に対する ESA の使用は害である可能性が 示唆されている。Leyland-Jones らによるランダム化第 III 相非劣性試験 では、Hb 値が 11g/dL 以下の転移乳癌患者 2098 例を対象に、CIA の治療 としてエポエチンアルファと支持療法が比較された 371。主要評価項目とされた無増悪生存期間(PFS)は両群で等しかった(7.4 カ月;HR、1.089;95%CI、0.988~1.200)。OS の中央値はエポエチンアルファ群で 17.2 カ月、支持療法群で 17.4 カ月であり(HR、1.057;95%CI、0.949~1.177)、無増悪期間の中央値は両群とも 7.5 カ月であった(HR、1.094;95%CI、0.991~1.209)。著者らは、転移乳癌患者の貧血に対しては依然として輸血が望ましい治療であると結論した。この主張は他の研究チームにより異議が唱えられている 372-374。

死亡率の上昇と ESA 療法との関連については他のメタアナリシスで議論 されており、そのうち2つの研究では、ESA は死亡または増悪について 統計学的に有意な影響を及ぼさないと報告されている 356,358。 医薬品安全 性監視のための試験でも、ESA の投与を受ける CIA 患者で生存期間に対 する悪影響はみられないことが報告された 375,376。 いくつかの前方視的な 研究でも同様の結果が報告されている。術後化学療法の際の ESA 使用の 意義をみる早期乳癌患者 1234 例を対象とした第 Ⅲ 相試験(WSG-ARA 試験)では、主要評価項目として生存率が評価された 377。この研究では、 ESA の使用による無イベント生存率(EFS 率)(ダルベポエチンアルフ ァ投与群、89.3% vs ダルベポエチンアルファ非投与群、87.5%; Plog-rank =0.55) または OS 率 (ダルベポエチンアルファ投与群、95.5% vs ダル ベポエチンアルファ非投与群、95.4%; Plog-rank = 0.77) への影響はみら れなかった。さらに、2つのランダム化試験のデータからは、小細胞肺 癌に対して化学療法を受ける患者において、ESA を添付文書通りに投与 した場合、死亡率は上昇しないことが示された^{378,379}。高リスクの乳癌患 者 1284 例を対象とした AGO-ETC 試験では、エポエチンアルファの投 与により、無再発生存期間や OS に影響を及ぼすことなく Hb 値が改善 し、輸血回数が減少した³⁸⁰。卵巣癌患者 873 例を対象とした別の試験で は、予後因子で調整した場合、ESA の投与による生存期間への悪影響は みられなかった。著者らは、ESA 使用の予後因子は PFS の予測因子でも あることから、単変量解析では ESA に生存期間短縮との関連があるよう に見える可能性があると示唆している。これらのデータからは、これま での考えと同様に ESA の使用と生存期間の短縮や腫瘍増悪の増加との関 連はない可能性が示唆されるが、ESA の至適使用の指針となるデータを 臨床医に提示するため、癌患者の生存期間を測定するようデザインされ た、十分な検出力を備えた更なる臨床試験での前方視的な検討が必要で ある。

高血圧/痙攣発作のリスク

ESA の投与を受け慢性腎不全患者において、痙攣発作が報告されている ¹⁶。さらに、癌患者において ESA の使用により高血圧のリスクが高まる ことが Cochrane review で報告されている (RR、1.30; 95%CI、1.08~



1.56)。³⁴⁷血圧は全患者で ESA の開始前にコントロールするべきであり、 治療期間を通して定期的にモニタリングする必要がある。高血圧および 痙攣発作のリスクを低減するために、ESA の使用前と使用期間中には Hb 値をモニタリングするべきである。

赤芽球癆のリスク

赤芽球癆は、エリスロポエチンに対する中和抗体の産生に起因する網状 赤血球数低値と骨髄中での赤芽球の喪失を特徴とする、まれな貧血症で ある。1998年から2004年までに赤芽球癆の発症率に顕著な上昇(197 例)がみられたが、90%以上の症例は米国外で使用されたエポエチンア ルファ製剤によって発生したものであった^{381,382}。原因はヒト血清アルブ ミンを含有しない製剤、皮下投与およびコーティングされていないゴム 栓の使用にあるとされた383。これらの問題に対処した介入により、赤芽 球癆の発症率が 83%低下した。2005 年に FDA は中和抗体に関連する貧 血の解釈を拡大して、赤芽球癆と重度の貧血を含めるようにしたため、 すべての ESA についてのクラス表示が変更された ^{16,17}。2005 年以来、 FDA の安全性データベースには抗体に関連した赤芽球癆の新規症例 30 例の情報が追加されており、それらは主に慢性腎不全患者におけるエポ エチンアルファおよびダルベポエチンアルファの皮下投与によるもので ある³⁸³。したがって、ESAに対する反応が得られなくなった患者では、 赤芽球癆の可能性を評価し、発症していた場合は ESA 製剤をすべて中止 すべきである 381。

ESA の使用に関する考慮事項

2017年に FDA は、ESA 療法のベネフィットが癌患者における OS 短縮や腫瘍進行または再発のリスクを上回ることを確かなものにするために、ESA Risk Evaluation and Mitigation Strategy(REMS)プログラムを不要とすることを決定した ³⁸⁴。FDA によるこの決定は、REMS 評価と FDA の追加解析の結果に基づいて行われた。

癌患者については、FDA の改訂された添付文書の黒枠警告には、CIA の 治療以外の目的で ESA を使用してはならず、化学療法のコースが完了し たら投与を中止すべきと記載されている 16。前述のように、ESA は標的 外の作用により腫瘍の増殖を促進する可能性があることがランダム化試 験のデータから示唆されている。このため FDA は、治療の目的が根治で ある場合には、これらの薬剤を使用してはならないとしている。これに は早期乳癌、NSCLC、リンパ腫、精巣腫瘍など、悪性腫瘍に対する初回 化学療法や術後化学療法が含まれる。例外となりうるものの1つが小細 胞肺癌で、これについては ESA の使用による生存期間または増悪への悪 影響はないことを実証した試験がある 378,379。さらに、治療を受けていな い癌患者、骨髄抑制を来さない治療を受けている患者、骨髄抑制を伴う 治療を受けているが輸血で貧血を管理できている患者でも、ESA の使用 は推奨されない。緩和療法を受ける患者では、本人の希望や価値観に応 じて ESA 療法、輸血または臨床試験への参加を考慮してよい。当 NCCN 委員会は、化学療法が根治目的とみなされるか否かはいつも明確という わけではないと認識している。そのような状況では、貧血の他の原因が 同定されなければ、医師はまず濃厚赤血球輸血か可能であれば貧血管理 のための臨床試験への参加を考慮すべきである。ESA の使用を決定する 際には、症状の解消と輸血の回避のために必要最低限の量を用いること が推奨される。

CKD は ESA 療法の独立した適応症である。それらの患者への ESA の使用に伴って生じる有害事象には、用量ないし Hb の目標値の高さが関連しているとみられる。そのため、FDA の添付文書では濃厚赤血球の必要性を低下させるために個人に合わせた用量設定が義務づけられている。複数の対照試験により、CKD 患者で Hb 目標値を 11g/dL 以上としてESA を使用すると死亡および心血管系有害事象のリスクが高まることが報告されている 349,360,361,385-387。ダルベポエチンアルファをプラセボと比較した Pfeffer らによる研究 360 では、治療前に既存の癌があって ESA 療



法を受けた CKD 患者で癌関連死の有意な増加が認められた(P=0.002)。しかしながら、ステージ4および5の CKD 患者を対象とした 別の研究では、ESA の投与を受けた患者に癌発症率の上昇はみられなか った³⁸⁵。さらに、Seliger らによるデータ³⁶¹からは、癌と診断された集 団を除き、CKD 患者全般への ESA 治療に脳卒中のリスク上昇との関連 はないことが示唆された361。末期腎臓病の患者は3分の1近くが癌にも 罹患しているため、それらの患者は極めて入念なリスク・ベネフィット 評価に基づく ESA 使用の個別化が必要な特殊な集団である(Bennett ら によるレビュー388)。例えば、悪性腫瘍に対し積極的治療を受けていな い CKD 患者では ESA の使用を避けるよう努めるべきであるが、緩和的 化学療法を受けている患者では、重度の貧血を治療するために輸血を行 うより、注意深く用量を調節した ESA の方が望ましい場合がある。CKD 患者に根治可能な固形腫瘍があるという臨床状況では、化学療法の施行 中に ESA を投与すべきではない。しかしながら、化学療法の終了後は、 再発の可能性を念頭に置きながら慎重に使用してもよい。血栓症のリス クをリスク・ベネフィット比の一部として考慮に入れる必要がある。

投与スケジュール

当 NCCN 委員会はエポエチンアルファ、epoetin alfa-epbx およびダルベポエチンアルファを等しく推奨している。エポエチンアルファとダルベポエチンアルファの直接比較については、どちらかの優越性を示した決定的なデータは得られていない 389-391。化学療法を受ける患者に推奨される投薬スケジュールは、アルゴリズムで要約している。当委員会は、エポエチンアルファおよび epoetin alfa-epbx の初回投与スケジュールとして、皮下注射で 150 単位/kg、週 3 回投与 345,392 と 40,000 単位、週 1 回投与 365,368,369,393 の 2 つを推奨している(アルゴリズムの「赤血球造血療法―用法・用量、用量調節および有害作用」を参照)。エポエチンアルファでは他の用量範囲やスケジュールを考慮してもよく、具体的には

80,000 単位を 2 週毎に投与 ³⁹⁴ する方法や 120,000 単位を 3 週毎に投与 する方法 ³⁹⁵ などがある。

ダルベポエチンアルファの初回投与量は 2.25μg/kg の週 1 回投与 ^{346,363,396} であるが、固定用量や高用量で投与回数を減らす用法の導入に関心が集 められている。Hb 値が 11g/dL 未満の非骨髄系悪性腫瘍患者 705 例を対 象として 2.25µg/kg の週 1 回投与と固定用量 500µg での 3 週毎の投与を 比較したランダム化試験では、週1回群の方がダルベポエチンアルファ を 3 週毎に投与した群よりも Hb の目標値(11g/dL 以上)を達成した患 者の割合が高かったことが示された(84% vs 77%)³⁹⁶。3週に1回の投 与は、2つの研究でさらに改良され、300µg まで減量された。まず、 1493 例を対象とした多施設共同研究により、この用量で投与を受けた患 者の 79%が Hb の目標値 11g/dL 以上を達成したことが示された 397。そし て第 II 相ランダム化試験における 500µg との直接比較により、300µg の 有効性がさらに確認された。この研究では、ダルベポエチンアルファの 用量が 300µg の群と 500µg の群の間で、Hb 目標値(11g/dL 以上)を達 成した患者の割合に差はみられなかった(それぞれ 75% vs 78%)³⁹⁸。 ダルベポエチンアルファの代替投与スケジュールとしては、固定用量で 100µg で週 1 回投与 ³⁴⁶ する方法や固定用量 200µg で 2 週に 1 回投与 ³⁹⁹ する方法などがある。最大限の有効性を維持しながら ESA の用量を最小 限に抑えることを支援するため、当 NCCN 委員会は添付文書に記載の投 与スケジュールに加えて、これらの代替レジメンを推奨している。ESA 療法を行う場合は、鉄に関する検査(血清鉄、TIBC および血清フェリチ ン) により鉄欠乏症が発生していないかモニタリングすべきである (詳 細については下記の「*鉄のモニタリングおよび補充*」を参照)。

効果判定と用量調節

初回用量について減量、増量、維持のいずれとするかを判断するために、 ESA 療法に対する反応を判定する。ESA の用量調節に関する判断は、 Hb 値を輸血の回避に十分な最低限の水準で維持するという目標に基づい

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer Listwerk® 造血成長因子

て下される。ESA では、赤血球数が増加するまでに2週間以上の治療を要する。安定するまで Hb 値を週1回測定すべきである。Hb 値が輸血の回避に十分な水準に達する、もしくは Hb 値が2週間で1g/dL 以上上昇した場合には、減量(一般にエポエチンアルファと epoetin alfa-epbx では25%、ダルベポエチンアルファでは40%)を行うべきである。

逆に、化学療法を受けている患者でエポエチンアルファまたは epoetin alfa-epbx では4週間、ダルベポエチンアルファでは6週間の治療を行っ ても奏効が得られない(Hb値の上昇幅が1g/dL未満で10g/dLを下回り 続けている場合と定義)場合は、アルゴリズムに従って ESA を増量する べきである(「赤血球造血療法―用法・用量、用量調節および有害作 用」を参照)。その後8週時点で奏効がみられた場合は、輸血を回避す るために漸増が必要になる可能性がある。ESA に対する反応を改善する ために鉄補充を考慮すべきである。最近の Cochrane Database のレビュ ーでは、ESA 療法に鉄剤を追加することにより、造血能(hematopoietic response) の改善、輸血リスクの低下、Hb 値の改善が得られ、忍容性は 良好と考えられると結論された 400。ランダム化比較試験のメタアナリシ スでも、非経口鉄剤の追加により ESA 単独の場合と比較して輸血リスク が 23%低下し、造血能が 29%改善することが示された ⁴⁰¹。8 週間の治 療後に鉄補充を行っても奏効がみられない患者では、ESA 療法を中止し、 濃厚赤血球を考慮するべきである。化学療法を完了または中止した場合 も、ESA を中止すべきである。

鉄のモニタリングおよび補充

鉄欠乏症の評価および鉄動態の定義

鉄欠乏症は癌患者の 32~60%で報告され、その大半では貧血もみられる 402。ESA による治療の開始前に、経口または非経口鉄剤に反応する可能性がある絶対的鉄欠乏症を除外するために、血清鉄、TIBC および血清フェリチンを含む鉄に関する検査を施行すべきである。血清鉄および TIBC の測定値は食事により偽高値を示すことがあるため(Collings らのレビ

ュー⁴⁰³)、より正確な値を得るために空腹時検体での測定が推奨される。 それらの値から、以下の式を用いてトランスフェリン飽和度を算出すべ きである:

● TSAT=(血清鉄×100) / TIBC

鉄欠乏症に対する治療は、本ガイドラインでは絶対的鉄欠乏症(absolute iron deficiency)、機能的鉄欠乏症(functional iron deficiency)、機能的鉄欠乏症の可能性あり(possible functional iron deficiency)、鉄欠乏症なし(no iron deficiency)として定義される鉄動態(iron status)を指針とする。関連研究間で普遍的な数値による鉄欠乏症の定義が定められなかったため、当 NCCN 委員会は、絶対的および機能的鉄欠乏症を定義するフェリチンおよび TSAT の値を指標して考えている 277。しかしながら、全体的な指針としては、それぞれの鉄動態の定義と特徴は以下のように考察される。

絶対的鉄欠乏症

絶対的鉄欠乏症(absolute iron deficiency)は、体内の貯蔵鉄の総量が枯渇した状態を指す。Hb 低値、血清鉄低値、TIBC 高値で、そのためにTSAT が 20%未満となり、フェリチン値が 30ng/mL 未満になることを特徴とする。TSAT とフェリチンの各種パラメーターが矛盾する場合、鉄補充が有益となるか否かの判断ではフェリチン低値を優先するべきである。血清フェリチン値の基準範囲は、利用する個々の検査施設間で異なるが、一般には値が低いほど真の鉄欠乏症が存在する可能性が高い。しかしながら、癌患者においては、血清フェリチンの偽高値をもたらす慢性炎症の可能性を考慮する必要がある。

絶対的鉄欠乏症が生じた癌患者には非経口鉄剤の使用が望ましいが、静注または経口のいずれかで鉄剤のみ(ESAを併用しない)を投与することが推奨される。4週間の治療後には Hb値が上昇するはずである。一部の患者、特に内出血が続いている患者では、再発する可能性があるため、フェリチン値および TSAT の定期的な評価が必要である。経口鉄剤を投与しても4週間後に予想された反応がみられない場合は、非経口鉄剤の



Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer 造血成長因子

試用を考慮するべきである。非経口鉄剤を投与しても 4 週間後に Hb 値が改善しない場合は、機能的鉄欠乏症について患者を評価すべきである。文献では相反するデータが得られているが、非経口鉄剤により炎症と細菌増殖が促進される可能性が懸念されている 404。そのため、活動性感染症がみられる患者では非経口鉄剤は推奨されない。

絶対的鉄欠乏症に関する更なる考察については、下記「*鉄動態の臨床* 例」の「*症例シナリオ 1 および 2*」を参照のこと。

機能的鉄欠乏症

機能的鉄欠乏症(functional iron deficiency)は、貯蔵鉄は十分にあるものの、赤芽球産生のために必要な利用可能な鉄が不足している状態である。これは感染または炎症により骨髄への鉄輸送が妨げられた場合に生じることがあり、慢性疾患に伴う貧血(慢性炎症に伴う貧血 [anemia of chronic inflammation] としても知られる)などでみられる。本ガイドラインでは、機能的鉄欠乏症をフェリチン値が 30ng/mL~500ng/mL、TSAT が 50%未満の状態と定義する。このような患者に対しては非経口鉄剤と赤血球造血療法を考慮するべきである。経口鉄剤の方が用いられる頻度が高いが、この病態では非経口鉄剤の方がより有効であるため、補充法として考慮するべきである。しかしながら、機能的鉄欠乏症の治療に ESA を併用しない非経口鉄剤の単剤投与をルーチンに推奨するデータは不十分である。機能的鉄欠乏症は継続的な ESA の投与後に生じることが多く、その場合は貧血に対する赤血球造血療法の反応が鈍くなる。したがって、大半の患者では至適な造血を維持するためにいずれ鉄補充が必要となる 405,406。

機能的鉄欠乏症に関する更なる考察については、下記「*鉄動態の臨床* 例」の*症例シナリオ*3を参照のこと。

機能的鉄欠乏症の可能性あり

機能的鉄欠乏症の可能性ありとは、貯蔵鉄は十分にあるものの、赤芽球

産生のために必要な利用可能な鉄が不足している可能性がある状態である。この病態は、TSATが50%未満でフェリチン値が500ng/mL~800ng/mLの場合と定義される。これに該当する患者は機能的鉄欠乏症を有する可能性があることが複数の臨床試験で示唆されているが、この病態において非経口鉄剤のルーチンでの使用を支持するデータは不十分である。当委員会は、鉄補充を一切行わないか、一部の患者に対して非経口鉄剤を考慮することを推奨している。このような患者に対し非経口鉄剤を投与する場合は、同種輸血を回避するという目標のもとに個々に合わせるべきである。この病態ではESA療法は推奨されない。

機能的鉄欠乏症の可能性ありに関する更なる考察については、下記「*鉄動態の臨床例*」の*症例シナリオ4および5を*参照のこと。

鉄欠乏症なし

フェリチン値が 800ng/mL を超えるか TSAT が 50%以上である患者には、 鉄欠乏症は起きていない。このような患者には鉄補充も ESA 療法も不要 である。

非経口鉄剤と経口鉄剤の比較

鉄は経口または静注で投与可能である。ほとんどの鉄欠乏性貧血患者には経口鉄剤が適切であるが、CIA 患者では経口鉄剤で反応が得られない場合、経口鉄剤に耐えられない場合、経口鉄剤では不可能な高用量が必要になる場合が多いため、非経口鉄剤が貴重な選択肢となる 407。鉄剤をESA と併用した発表済みの 5 つの研究から、CIA 患者で Hb 値にへモグロビン応答率を改善するには経口鉄剤よりも非経口鉄剤の方が優れていることが示唆されている 408-412。さらに最近の研究では、CIA の治療において ESA 療法に非経口鉄剤を追加した場合、経口鉄剤と比較して造血能が改善し、赤血球輸血の必要性が低下し、Hb 値が上昇したことが示された 413。しかしながら、Steensma らが発表した試験結果により、これらの肯定的な結果に異議が呈された 414。この研究では、CIA 患者(n=

<u>目次</u> 考察

502) が ESA 療法の併用下で非経口鉄剤、経口鉄剤または経口プラセボ を投与する群にランダムに割り付けられた。著者らは初回データ解析の 結果を受けて、Hb 応答、輸血の必要性、生活の質の面で、非経口鉄剤に 経口鉄剤またはプラセボと比べてベネフィットが認められなかったと結 論づけた。しかしながら、研究デザイン上の問題(非経口鉄剤の投与レ ジメンが最適ではない、被験者の脱落率が高かったなど)から、この研 究において非経口鉄剤で反応が得られなかった理由が説明できる415。反 応が得られなかったもう1つの理由として、非経口鉄剤群におけるべー スライン時の TSAT 平均値が 22.5%であり、この値は機能的鉄欠乏症と みなされる値を上回っている414,415。実際に、更なる研究データの解析結 果より、研究期間中の TSAT の変動に 3 群間で有意差はみられなかった ものの、非経口鉄剤群では他のコホートと比較して血清フェリチン値の 中央値が顕著に上昇しており、非経口鉄剤群では全身の貯蔵鉄量が大幅 に増加していたことが示唆された416。しかしながら、このことから非経 口鉄剤は一部の患者で有益であることが示唆されるが、どのような CIA 患者で非経口鉄剤のベネフィットが最も大きいのかについては依然とし て不明であると Steensma らは述べている。したがって、非経口鉄剤の 代替投与スケジュールを検討する研究だけでなく、非経口鉄剤で反応が 得られるか否かを明確に判別するパラメーターの開発が必要である416。

ベースライン時の TSAT が 20%未満の患者は、ESA に追加投与した場合の方が非経口鉄剤の奏効率が高くなることに注意するべきである。 TSAT が 20% から 50%まで上昇するにつれ、奏効率が低下し、奏効が得られるまでの期間が延長する。そのため、TSAT が 20~50%の患者では、非経口鉄剤を投与するのはベネフィットがリスクを上回る可能性が高い場合のみとするべきである。 ESA と併用した鉄補充を検討した研究では、初回累積用量が投与された後の再投与の方法や時期についての指標は存在しない。一般に、投与後 3~4週間以内の鉄に関する検査の再実施は推奨されない。末梢血塗抹検査で MCVの低下または低色素性赤血球がみられた場合は、鉄に関する検査の再実施を考慮してよい。また、予定の全量を投与してから 4~6週間後に鉄補充に対す

る反応がみられない貧血患者でも、鉄に関する検査の再実施を考慮することができる 410,414。鉄過剰症の所見が認められる場合は、非経口鉄剤を投与してはならない。血清フェリチン値が 800ng/mL を超えているか TSAT が 50%を超えている場合は、その後の鉄剤の用量を抑えるべきである 409-411。

大半の研究において非経口鉄剤の方が経口鉄剤より優れていることが示されているため、当委員会は大半の状況では非経口鉄剤の使用を推奨している。非経口鉄剤としては低分子デキストラン鉄、グルコン酸第二鉄およびスクロース鉄が推奨される。特定の症例では、カルボキシマルトース第二鉄および ferumoxytol を用いてもよい。FDA に承認された用量での非経口鉄剤投与後にみられる一般的な有害事象としては、低血圧、高血圧、悪心、嘔吐、下痢、疼痛、発熱、呼吸困難、掻痒、頭痛、めまいなどがある 417-419。静注鉄剤の補充での用法・用量の詳細をアルゴリズムに示している(「非経口鉄剤の投与に関する推奨」を参照)。

低分子デキストラン鉄

多施設共同ランダム化試験において、エポエチンアルファの投与を受ける CIA 患者 157 例が、1)鉄剤投与なし、2)経口鉄剤投与、3)デキストラン鉄の急速静注、4)デキストラン鉄の全用量注入(total dose infusion)のいずれかにランダムに割り付けられた 408 。 Hb 濃度の上昇幅は、静注剤であるデキストラン鉄(第 3 群と第 4 群)の方が経口鉄剤または鉄剤投与なしの場合より高かった($P{<}0.02$)。重要なことに、経口鉄剤群と鉄剤非投与群の間に差はみられなかった($P{=}0.21$)。さらに、第 3 群と第 4 群の間に統計学的有意差は認められなかったことから($P{=}0.53$)、デキストラン鉄の静注剤を低用量で間欠投与した場合の有効性は全用量注入の場合と同等であることが示唆される。頭痛、めまい、悪心、嘔吐、下痢など、デキストラン鉄でみられる有害事象の大半が高分子デキストラン鉄の投与例で発生していた 420 。したがって、推奨されるデキストラン鉄の製剤は低分子デキストラン鉄である 421 。デキストラン鉄は試験投与(25mgの緩徐静注)が必要である。デキストラン鉄の試験投与に対する反応は重

度になる可能性があるため、試験投与の前に患者への前投薬を投与すべきである。試験投与から数分以内にアナフィラキシ一様の反応が起きるが、静注アドレナリン、ジフェンヒドラミンおよびステロイドにすぐに反応する。その後の投与でデキストラン鉄の静注剤に対する反応が生じる可能性があることに注意するべきであり、適切な治療を行えるよう準備しておくべきである。デキストラン鉄に対する遅発性の反応のため、投与24~48時間後に有害事象が発生することがある⁴²²。

グルコン酸第二鉄

多施設共同試験において、化学療法とエポエチンアルファの投与を受ける CIA 患者 187 例が鉄剤を投与しない群、硫酸第一鉄を 1 日 3 回内服する群、 グルコン酸第二鉄を週1回静注する群のいずれかにランダムに割り付けられ た ⁴¹¹。Hb 応答率(2g/dL 以上の上昇)については、グルコン酸第二鉄静注群 (73%;経口鉄剤群との比較で P=0.0099;鉄剤非投与群との比較で P= 0.0029) は経口鉄剤群(45%:鉄剤非投与群との比較で P=0.6687) および 鉄剤非投与群(41%)と比較して高かった。別の研究では、CIA を有する固 形腫瘍患者 149 例が、ダルベポエチンアルファの週 1 回投与下でグルコン酸 第二鉄を併用する群または併用しない群にランダムに割り付けられた412。グ ルコン酸第二鉄静注群は鉄剤非投与群と比較して造血能の回復率が高かった (それぞれ 93% vs 70%; P=0.0033)。化学療法を受ける非骨髄系悪性腫瘍 を有する CIA 患者 396 例を評価した研究では、グルコン酸第二鉄の静注剤を 3週毎に16週間投与する治療の併用がある群と併用しない群でダルベポエチ ンアルファによる治療が行われた 409。赤血球造血能の回復率と Hb 目標値に 達するまでの期間のどちらについても、グルコン酸第二鉄静注の併用した群 の方が良好であった。最も重要なこととして、これは癌患者で非経口鉄剤と 赤血球輸血の減少との関連が認められた最初の研究であった(9% vs 20%、 P=0.005)。グルコン酸第二鉄の投与を受ける患者では、投与に先立ち、副 作用のリスクに応じて医師の判断で試験投与を行うことが推奨される。

スクロース鉄

64 例の婦人科癌患者を対象としたランダム化比較試験において、貧血の

「一次予防」(すなわち初診時に貧血がみられなかった患者)における静注剤であるスクロース鉄と経口剤であるフマル酸第一鉄の有効性が比較された 423 。この研究では、6 サイクルの化学療法の各コース後にスクロース鉄 200mg が単回投与された。輸血が必要になった患者数は、経口鉄剤群の方がスクロース鉄静注群の 2 倍多かった(56.3% vs 28.1%; P=0.02)。さらに、スクロース鉄静注群では必要とされた濃厚赤血球の単位数の中央値が低かった(0 vs 0.5 単位;P=0.05)。別の研究では、化学療法を受けていないリンパ増殖性悪性腫瘍患者 67 例が週 1 回のESA 療法を単独で受ける群と ESA 療法とスクロース鉄静注を併用して受ける群にランダムに割り付けられた 410 。経口鉄剤群は設定されなかったものの、スクロース鉄静注群では鉄剤非投与群と比較してベースラインから Hb 値の変化量の平均値が高く(2.76g/dL vs 1.56g/dL、P=0.0002)、Hb 応答率が高かった(2g/dL 以上の上昇;87% vs 53%、P=0.0014)。スクロース鉄の投与を受ける患者では、投与に先立ち、副作用のリスクに応じて医師の判断で試験投与を行うことが推奨される。

カルボキシマルトース第二鉄

カルボキシマルトース第二鉄の適応は、CKD があるか経口鉄剤に対して不耐容または反応不良となった成人患者の貧血に対する治療である $^{424-430}$ 。これは、消化管疾患 $^{431-434}$ 、慢性心不全 $^{435-437}$ 、その他の慢性疾患 $^{438-440}$ の患者における鉄欠乏性貧血の治療法としても評価されている。最近の第 III 相試験(FAIRY 試験)では、胃癌に対して胃切除術を受けた後に急性等容性貧血が発生した患者 454 例が、 12 週にわたり静注カルボキシマルトース第二鉄と生理食塩水のいずれかを投与する群にランダムに割り付けられた 441 。 12 週時点で、Hb 値に反応がみられた患者の割合は静注カルボキシマルトース第二鉄群の方がプラセボ群より有意に高かった(92.2% vs $^{54.0\%}$; $^{92.2\%}$ vs $^{54.0\%}$; $^{92.001}$)。静注カルボキシマルトース第二鉄群では、血清フェリチン値(233.3ng/mL vs $^{53.4}$ ng/mL; $^{92.001}$)と TSAT(35% vs $^{53.9}$ 0、 $^{53.9}$ 1 の $^{53.9}$ 1 で、Steinmetz らによ

<u>目次</u> 考察

る観察研究 442 では、癌患者におけるカルボキシマルトース第二鉄の使用が評価された。用量 $600\sim1500$ mg で治療を受けた患者 233 例では、Hb 値の上昇幅の中央値は 1.4g/dL(範囲、 $1.3\sim1.5$ g/dL)であり、5 週間の治療期間中に全体での Hb の中央値は 11g/dL 以上まで上昇していた 442 。 固形腫瘍または造血器腫瘍の患者 367 例を対象とした 2 つ目の観察研究でも、3 カ月の観察期間で、カルボキシマルトース第二鉄を単剤またはESA との併用で Hb 中央値が上昇することが実証された(それぞれ 1.3g/dL vs 1.4g/dL) 443 。 鉄過剰症の徴候がみられない患者では、Hb 値の中央値が 11g/dL 以上で安定していた。

これらのデータから、カルボキシマルトース第二鉄が CIA に対する有効かつ忍容良好な治療になる可能性が示唆される。しかしながら、カルボキシマルトース第二鉄が CIA の治療として前方視的に評価されたことはないため、その他の非経口鉄剤による治療が不成功に終わった場合にのみ考慮するべきである。すべての非経口鉄剤で一般的にみられる有害事象に加えて、カルボキシマルトース第二鉄には重度のリン欠乏症との関連が報告されている 444-448。カルボキシマルトース第二鉄の投与を受ける患者では、投与に先立ち、副作用のリスクに応じて医師の判断で試験投与を行うことが推奨される。

Ferumoxytol

Ferumoxytol は、CKD があるか経口鉄剤に不耐容または反応不良となった 患者の鉄欠乏性貧血に対する治療を適応とするコロイド状の酸化鉄である $^{248,449-451}$ 。しかしながら、癌患者において ferumoxytol の有効性を裏付けた 前方視的なデータはない。様々な原因による貧血の患者を対象とした第 III 相試験では、5 週時点で Hb 値が $^{2.0g/dL}$ 以上上昇していた患者の割合は、 ferumoxytol による治療を受けた患者で 20 81.1%であったのに対し、プラセ ボ投与を受けた患者ではわずか 20 5.5%であった(20 0.0001) 451 5 週時点 で Hb 値が 20 12 以上であった患者の割合は ferumoxytol 群で 20 50.5%であった のに対し、プラセボ群では 20 2.0%であった(20 0.0001)。この研究では、 ferumoxytol により忍容性良好かつ効果的に貧血を是正できることが示唆されたが、癌患者の占める割合が低かった(n=39) 451 。癌患者のサブグループでは ferumoxytol の方がプラセボより良好となる傾向が認められたが(ferumoxytol 群、51.7% vs プラセボ群、30.0%; P<0.2478)、統計学的に有意な差ではなかった 451 。経口鉄剤で反応が得られなかった鉄欠乏性貧血患者を対象としたランダム化第 III 相試験では、5 週時点でベースラインから Hb 値が 2g/dL 以上上昇していた患者の割合で比較したところ、スクロース鉄に対する ferumoxytol の非劣性が認められた(ferumoxytol 群で 84% vs スクロース鉄群で 81.4%) 450 。しかしながら、癌患者のサブグループ(n=31)では非劣性を示すには至らず、考えられる理由としてはサンプルサイズが小さかったことが挙げられる。最近行われたこれら 2 試験の併合データの事後解析では、癌患者 98 例のサブグループにおいて、ferumoxytol およびスクロース鉄はどちらもプラセボと比較して Hb 値をベースラインから有意に大きく増加させたことが明らかにされた(それぞれ 1.8g/dL、P<0.0001 および 1.9g/dL、P=0.002) 452 。

Ferumoxytolは MRI 画像に影響を及ぼす可能性があり、臓器の鉄過剰と誤って読影される可能性があることに留意すべきである 453。これは臓器機能を脅かす重篤な鉄欠乏のリスクのある集団に特に関係しており、鉄補充に用いる薬剤を選択する際に考慮すべきである。Ferumoxytolの投与を受ける患者では、投与に先立ち、副作用のリスクに応じて医師の判断で試験投与を行うことが推奨される。

鉄動態の臨床例

以下に示す臨床シナリオは、鉄に関する検査がどのように CIA 患者の鉄 補充および ESA による治療の指針になるかを説明したものである。

症例

重大な既往のない 59 歳女性が、2 カ月に及ぶ早期満腹感と 9kg の体重減 少に加えて血便の急性発症を来した後にプライマリケア医を受診した。腹



Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 Cancer Listwerk® 造血成長因子

部画像検査で大腸腫瘤と腸間膜病変が認められた。患者は腫瘍内科医に紹介された。腫瘤の生検により、低分化腺癌であることが明らかになった。その腫瘍内科医は骨髄抑制を伴うレジメンである FOLFOX+ベバシズマブによる緩和療法を開始した。化学療法を 2 サイクル施行した後の血算の結果は、Hb 値 8.8g/dL、Hct 値 26.7%、MCV 73fL、網状赤血球 0.8%、平均赤血球 Hb 量 25pg、赤血球分布幅 18.2%、血小板数 398000/ μ L である。CKD はない。血清葉酸値、ビタミン B_{12} 値、間接ビリルビン値、血清LDH 値はいずれも正常範囲内である。出血は止まったが、ベースライン時点の貧血と赤血球指数を考慮して、鉄に関する検査もオーダーした。以下では 5 つのシナリオを示し、様々なフェリチン値と TSAT の組合せに応じて、この患者で行われる可能性のある管理方針を解説する。

シナリオ 1: 血清フェリチン値 5ng/mL、TSAT 4%

フェリチン値が 30ng/mL 未満かつ TSAT が 20%未満の場合、この患者 は絶対的鉄欠乏症であり、鉄補充が有益である。この場合も輸血の必要 性を軽減させることが治療目標となる。ベースライン時の Hb 値が 8.8g/dL であったこと、直ちに化学療法を開始したこと、および鉄貯蔵量が非常に少ないことから、非経口鉄剤が望ましい。一部の患者では、経口鉄剤では利用可能な鉄が十分な速さで供給されない可能性がある 408。

シナリオ 2: 血清フェリチン値 10ng/mL、TSAT 22%

フェリチン低値かつ TSAT 正常であることから、貯蔵鉄が枯渇しかけているとみなすことができる。鉄が動員されているが、鉄が限られた状態での造血(iron-restricted erythropoiesis)の徴候が現れ始めている。フェリチン値と TSAT の値が矛盾する場合は、非経口鉄剤が有益となるか否かを判断する上でフェリチン低値を優先するべきである。それら臨床検査値が鉄の充足した状態から欠乏した状態に移行していることを反映している可能性があるため、この患者には鉄補充が有益となる。シナリオ1と同じ理由から、経口鉄剤より非経口鉄剤が望ましい。栄養不良のた

めに TIBC が低下している可能性もあり、その場合は絶対的鉄欠乏症が 確定的であるにもかかわらず、結果として TSAT が正常値となる。ESA の投与は鉄補充を行った後にのみ考慮するべきである。

シナリオ 3: 血清フェリチン値 580ng/mL、TSAT 12%

フェリチン値が正常または高値で TSAT が低値であることから、鉄が利用不能な状態にあるか、フェリチン値が急性期反応を反映したものであると考えることができ、癌に関連する炎症に続発したものである可能性がある(機能的鉄欠乏症)。機能的鉄欠乏症により、鉄が限られた状態での造血(iron-restricted erythropoiesis)が引き起こされることがあり、TSAT が低い場合は、鉄の供給量が造血のために十分であるとみなすことができるフェリチンの閾値はない。そのため、フェリチン値が100ng/mLを超えている患者では、シナリオ 2 で述べた通り、非経口鉄剤による治療が可能である。しかしながら、この症例では、まず ESA を考慮するべきである。その理由は、フェリチン値が絶対的鉄欠乏症の値から鉄過剰症の値へと変動していくにつれて、ESA または非経口鉄剤への反応が減弱するためである。非経口鉄剤の同時併用は、ESA の反応が得られるまでの時間が短縮する可能性があるとともに、反応が得られる患者の割合が上昇するため、考慮することができる。

シナリオ4:血清フェリチン値 100ng/mL、TSAT 30%

TSAT が 20%から 50%まで上昇するにつれ、貧血が鉄剤に反応する患者の割合が低下するため、この患者では ESA の投与によって TSAT が低下する傾向がみられるまで、必ずしも非経口鉄剤が必要とは限らない。 ESA 療法に対して予想される反応が 4~6 週時点までに認められない場合は、鉄に関する検査の再実施を考慮する。 TSAT および/またはフェリチン値が低下する場合は、非経口鉄剤の投与を考慮する。鉄に関する検査の結果が依然として変わらない場合は、ESA を合計 8 週間となるまで継続する。その後、不応が続く場合は中止し、赤血球輸血を考慮する。

シナリオ 5: 血清フェリチン値 500ng/mL、TSAT 40%

これらのフェリチン値と TSAT 値は、機能的鉄欠乏症の可能性が低いことを示唆している。したがって、この患者では鉄が充足しているため、鉄補充療法が有益となる可能性は低い。このシナリオでは、ESA を考慮してもよい。ESA の使用は、鉄の利用を増加させるが、貯蔵鉄を適宜動員して補うことができないため、機能的鉄欠乏症を誘導する。したがって、ESA 療法に対する反応がみられず患者が依然として輸血依存である場合は、鉄補充を開始することができる。注意すべき点として、TSATが 50%から 20%まで低下するにつれて、一般に反応の改善が予想される。究極的には、鉄剤投与の潜在的なベネフィットがリスクを上回るか否かを判断するために臨床判断を用いる必要がある。

ガイドライン索引 <u>目次</u> 老容

参考文献

- 1. Hauke RJ, Tarantolo SR. Hematopoietic growth factors. Lab Med 2000;31:613-618. Available at: https://academic.oup.com/labmed/article-pdf/31/11/613/24957714/labmed31-0613.pdf.
- 2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:427-431. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205990.

- 3. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. Support Cancer Ther 2003;1:23-35. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18628128.
- 4. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: an overview about well-established and recently emerging clinical data. Crit Rev Oncol Hematol 2017;120:163-179. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198330.
- 5. Fortner BV, Schwartzberg L, Tauer K, et al. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation. Support Care Cancer 2005;13:522-528. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15678345.
- 6. U.S. Food and Drug Administration. Filgrastim label information. 2015. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103353s518 6lbl.pdf. Accessed January 18, 2019.

7. U.S. Food and Drug Administration. Filgrastim-sndz label information. 2015. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125553lbl.pdf. Accessed January 18, 2019.

8. U.S. Food and Drug Administration. Tho-filgrastim label information. 2012. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125294s0000lbl.pdf. Accessed January 18, 2019.

9. U.S. Food and Drug Administration. Filgrastim-aafi label information. 2018. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761080s000lbl.pdf. Accessed January 23, 2019.

10. U.S. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim label information. 2015. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125031s180lbl.pdf. Accessed January 18, 2019.

11. U.S. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim-jmdb label information. 2018. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761075s000lbl.pdfjune. Accessed January 23, 2019.

12. U.S. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim-cbqv label information. 2018. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761039s000lbl.pdf. Accessed January 23, 2019.

- 13. U.S. Food and Drug Administration. FDA Medical Imaging Drugs Advisory Committee and the Oncologic Drugs Advisory Committee Advisory Committee Briefing Materials: Available for public release. Tbo-filgrastim. 2013. Available at: https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees/MeetingMaterials/Drugs/MedicalImagingDrugsAdvisoryCommittee/UCM350157.pdf. Accessed January 18, 2019.
- 14. Dorr RT. Clinical properties of yeast-derived versus Escherichia coliderived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Clin Ther 1993;15:19-29. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458048.
- 15. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15050883.

- 16. U. S. Food and Drug Administration. Epoetin alfa label information. 2011. Available at:
- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103234Orig1s 5166_103234Orig1s5266lbl.pdf. Accessed January 23, 2019.
- 17. U. S. Food and Drug Administration. Darbepoetin alfa label information. 2011. Available at:
- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103951Orig1s 5173_103951Orig1s5258lbl.pdf. Accessed January 23, 2019.
- 18. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first epoetin alfa biosimilar for the treatment of anemia. 2018. Available at: https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm60 https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/ucm60 <a href="https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannouncements/newsroom/pressannou
- 19. U.S. Food and Drug Administration. Epoetin alfa-epbx label information. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125545s000lbl.pdf. Accessed February 28, 2019.
- 20. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
- 21. U.S. Food and Drug Administration. Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. 2010. Available at: https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm 215089.htm. Accessed March 18, 2019.
- 22. Awad M, Singh P, Hilas O. Zarxio (Filgrastim-sndz): the first biosimilar approved by the FDA. P T 2017;42:19-23. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28090158.
- 23. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Products. Available at:

https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm. Accessed February 28, 2019.

- 24. Kleinberg M, Mosdell KW. Current and future considerations for the new classes of biologicals. Am J Health Syst Pharm 2004;61:695-708. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15119576.
- 25. Lyman GH, Zon R, Harvey RD, Schilsky RL. Rationale, opportunities, and reality of biosimilar medications. N Engl J Med 2018;378:2036-2044. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791832.
- 26. Sorgel F, Lerch H, Lauber T. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor with its reference product. BioDrugs 2010;24:347-357. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20873878.
- 27. U.S. Food and Drug Administration. EP2006, a proposed biosimilar to Neupogen (R) (filgrastim). BLA 125553. 2015. Available at: https://wayback.archive-
- <u>it.org/7993/20170405222922/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM428780.pdf</u>. Accessed February 28, 2019.
- 28. Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars-the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. Ann Oncol 2013;24 Suppl 5:v23-28. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975701.
- 29. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, et al. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase 3, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2018;29:244-249. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091995.
- 30. Harbeck N, Gascon P, Krendyukov A, et al. Safety profile of biosimilar filgrastim (Zarzio/Zarxio): a combined analysis of phase III studies. Oncologist 2018;23:403-409. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317553.
- 31. Zecchini J, Yum K, Steinberg A, et al. A single-center, retrospective analysis to compare the efficacy and safety of filgrastim-sndz to filgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia and for neutrophil

recovery following autologous stem cell transplantation. Support Care Cancer 2017;26:1013-1016. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28990128.

32. Schwartzberg LS, Lal LS, Balu S, et al. Incidence of febrile neutropenia during chemotherapy among patients with nonmyeloid cancer receiving filgrastim vs a filgrastim biosimilar. Clinicoecon Outcomes Res 2018;10:493-500. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30214262.

- 33. Schwartzberg LS, Lal LS, Balu S, et al. Clinical outcomes of treatment with filgrastim versus a filgrastim biosimilar and febrile neutropenia-associated costs among patients with nonmyeloid cancer undergoing chemotherapy. J Manag Care Spec Pharm 2018;24:976-984. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29687743.
- 34. Chen X, Agiro A, Barron J, et al. Early adoption of biosimilar growth factors in supportive cancer care. JAMA Oncol 2018;4:1779-1781. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30383135.
- 35. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, et al. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. BMC Cancer 2008;8:332. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014494.

36. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. Leuk Lymphoma 2009;50:374-379. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19347726.

37. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. J

Thorac Oncol 2009;4:736-740. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404210.

- 38. Engert A, del Giglio A, Bias P, et al. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. Onkologie 2009;32:599-604. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19816079.
- 39. Lubenau H, Bias P, Maly AK, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of new biosimilar filgrastim XM02 equivalent to marketed filgrastim Neupogen: single-blind, randomized, crossover trial. BioDrugs 2009;23:43-51. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344191.
- 40. Lubenau H, Sveikata A, Gumbrevicius G, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor products after subcutaneous injection in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47:275-282. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356394.
- 41. Zou L, Buchner A, Field JA, et al. Immunogenicity assessment of tbofilgrastim in cancer patients receiving chemotherapy. Bioanalysis 2018;10:1221-1228. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30058363.
- 42. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first biosimilar to Neulasta to help reduce the risk of infection during cancer treatment. 2018. Available at:

https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm6 09805.htm. Accessed February 28, 2019.

- 43. The Center for Biosimilars. FDA approves second neupogen biosimilar, Nivestym. 2018. Available at: https://www.centerforbiosimilars.com/news/fda-approves-second-neupogen-biosimilar-nivestym. Accessed February 28, 2019.
- 44. The Center for Biosimilars. FDA approves Coherus' pegfilgrastim biosimilar, Udenyca. 2018. Available at:

https://www.centerforbiosimilars.com/news/fda-approves-coherus-pegfilgrastim-biosimilar-udenyca. Accessed February 4th, 2019.

- 45. Waller CF, Semiglazov VF, Tjulandin S, et al. A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. Onkologie 2010;33:504-511. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926897.
- 46. Fruehauf S, Otremba B, Stotzer O, Rudolph C. Compatibility of biosimilar filgrastim with cytotoxic chemotherapy during the treatment of malignant diseases (VENICE): a prospective, multicenter, non-interventional, longitudinal study. Adv Ther 2016;33:1983-2000. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743353.
- 47. Brito M, Esteves S, Andre R, et al. Comparison of effectiveness of biosimilar filgrastim (Nivestim), reference Amgen filgrastim and pegfilgrastim in febrile neutropenia primary prevention in breast cancer patients treated with neo(adjuvant) TAC: a non-interventional cohort study. Support Care Cancer 2016;24:597-603. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111956.
- 48. Frederic M, Stephane L, Didier K, et al. Biosimilar filgrastim in the treatment and the prevention of chemotherapy-induced neutropenia: The next study [abstract]. J Geriatr Oncol 2014;5:S71. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jgo.2014.09.129.
- 49. Hoy SM. Pegfilgrastim-jmdb/MYL-1401H: a pegfilgrastim biosimilar. BioDrugs 2019;33:117-120. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30701419.
- 50. Sankaran PK, Palanivelu DV, Nair R, et al. Characterization and similarity assessment of a pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H. J Clin Oncol 2018;36:e19028. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15 suppl.e19028.
- 51. Waller CF, Tiessen RG, Lawrence TE, et al. A pharmacokinetics and pharmacodynamics equivalence trial of the proposed pegfilgrastim biosimilar, MYL-1401H, versus reference pegfilgrastim. J Cancer Res Clin

Oncol 2018;144:1087-1095. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29671069.

52. Waller CF, Ranganna GM, Pennella EJ, et al. Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia. Ann Hematol 2019. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30824956.

- 53. Waller C, Ranganna GM, Pennella E, et al. Comparison of immunogenicity between the proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H and reference pegfilgrastim. Blood 2017;130:3568. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/3568?sso-checked=true.
- 54. Glaspy JA, O'Connor PG, Tang H, Finck B. Randomized, single-blind, crossover study to assess the pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of CHS-1701 to pegfilgrastim in healthy subjects. J Clin Oncol 2017;35:e21693. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e21693.

- 55. O'Conner P, Tang H, Civoli F, et al. Proposed pegfilgrastim biosimilar CHS-1701 demonstrates pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity to marketed pegfilgrastim in a rat neutropenia model and in healthy subjects [abstract]. Proceedings of the 22nd Congress of the European Hematology Association 2017. Available at: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/180923/paula.oconnor.proposed.pegiflgrastim.biosimilar.chs-1701.demonstrates.html.
- 56. Aapro M, Krendyukov A, Schiestl M, Gascon P. Epoetin biosimilars in the treatment of chemotherapy-induced anemia: 10 years' experience gained. BioDrugs 2018;32:129-135. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417431.
- 57. Scotte F, Gisselbrecht C, Laribi K, et al. Real-world efficacy of epoetin zeta for chemotherapy-induced anemia in patients with solid tumors: a sub-analysis of the SYNERGY study. J Clin Oncol 2016;34:e21614. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e21614.

- 58. Losem C, Koenigsmann M, Rudolph C. Biosimilar Retacrit((R)) (epoetin zeta) in the treatment of chemotherapy-induced symptomatic anemia in hematology and oncology in Germany (ORHEO) non-interventional study. Onco Targets Ther 2017;10:1295-1305. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280364.
- 59. Michallet M, Losem C. Biosimilar epoetin zeta in oncology and haematology: development and experience following 6 years of use. Acta Haematol 2016;135:44-52. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426164.
- 60. Michallet M, Luporsi E, Soubeyran P, et al. BiOsimilaRs in the management of anaemia secondary to chemotherapy in HaEmatology and Oncology: results of the ORHEO observational study. BMC Cancer 2014;14:503. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011615.
- 61. Tzekova V, Mihaylov G, Elezovic I, et al. Therapeutic effects of epoetin zeta in the treatment of chemotherapy-induced anaemia. Curr Med Res Opin 2009;25:1689-1697. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505200.
- 62. Fishbane S, Singh B, Kumbhat S, et al. Intravenous epoetin alfa-epbx versus epoetin alfa for treatment of anemia in end-stage kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1204-1214. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29921734.
- 63. Thadhani R, Guilatco R, Hymes J, et al. Switching from epoetin alfa (Epogen(R)) to epoetin alfa-epbx (RetacritTM) using a specified dosing algorithm: a randomized, non-inferiority study in adults on hemodialysis. Am J Nephrol 2018;48:214-224. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30196301.
- 64. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma 1997;25:289-300. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9168439.

- 65. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 1993;29A:319-324. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7691119.
- 66. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. J Clin Oncol 1995;13:2629-2636. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595717.
- 67. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2005;23:7974-7984. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258098.
- 68. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 2005;23:1178-1184. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718314.
- 69. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:1564-1571. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541448.
- 70. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991;325:164-170. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1711156.
- 71. Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. Am J Clin Oncol 2000;23:393-400. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10955871.

72. Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, et al. Prophylactic filgrastim (G-CSF) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. Am J Clin Oncol 1996;19:232-234. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8638531.

73. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Blood 2003;101:3840-3848. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531794.

- 74. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. Blood 1992;80:1430-1436. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381626.
- 75. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;89:3974-3979. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166835.
- 76. Burdach SE, Muschenich M, Josephs W, et al. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for prevention of neutropenia and infections in children and adolescents with solid tumors. Results of a prospective randomized study. Cancer 1995;76:510-516. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625134.
- 77. Eguchi K, Kabe J, Kudo S, et al. Efficacy of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for chemotherapy-induced leukopenia in patients with non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1994;34:37-43. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174201.
- 78. Jones SE, Schottstaedt MW, Duncan LA, et al. Randomized doubleblind prospective trial to evaluate the effects of sargramostim versus placebo in a moderate-dose fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide adjuvant chemotherapy program for stage II and III

breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:2976-2983. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918495.

- 79. Arnberg H, Letocha H, Nou F, et al. GM-CSF in chemotherapy-induced febrile neutropenia-a double-blind randomized study. Anticancer Res 1998;18:1255-1260. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9615797.
- 80. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. Blood 1993;82:2329-2339. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7691256.
- 81. Agiro A, Ma Q, Acheson AK, et al. Risk of neutropenia-related hospitalization in patients who received colony-stimulating factors with chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2016;34:3872-3879. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646945.
- 82. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. Support Care Cancer 2018;26:7-20. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939926.
- 83. Weycker D, Bensink M, Lonshteyn A, et al. Use of colony-stimulating factor primary prophylaxis and incidence of febrile neutropenia from 2010-2016: a longitudinal assessment. Curr Med Res Opin 2018:1-15. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30550346.
- 84. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). Blood 1995;86:457-462. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605984.
- 85. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients

with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2003;21:3041-3050. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915593.

86. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol 1998;16:716-724. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469362.

- 87. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dosedense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of nodepositive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-1439. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651.
- 88. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104:634-641. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643.
- 89. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000;18:3633-3642. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054436.
- 90. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD003189. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843642.
- 91. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann Intern Med 2007;147:400-411. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876022.

- 92. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2005;23:4198-4214. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961767.
- 93. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD003039. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356786.
- 94. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:3158-3167. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634496.
- 95. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. J Clin Oncol 2010;28:2914-2924. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385991.
- 96. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:129-146. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157662.
- 97. Fust K, Parthan A, Maschio M, et al. Granulocyte colony-stimulating factors in the prevention of febrile neutropenia: review of cost-effectiveness models. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2017;17:39-52. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064553.
- 98. Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. Pharmacoeconomics 2007;25:343-351. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17402806.

99. Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2004;89:1109-1117. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377472.

- 100. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. Value Health 2008;11:172-179. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380630.
- 101. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma-a cost-effectiveness analysis. Int J Gynecol Cancer 2007;17:1019-1024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386043.
- 102. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Termeer E, et al. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. J Clin Oncol 2008;26:290-296. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182670.
- 103. Pawloski PA, Thomas AJ, Kane S, et al. Predicting neutropenia risk in patients with cancer using electronic data. J Am Med Inform Assoc 2017;24:e129-e135. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638907.
- 104. McBride A, Balu S, Campbell K, et al. Expanded access to cancer treatments from conversion to neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim-sndz. Future Oncol 2017;13:2285-2295. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870106.
- 105. McBride A, Campbell K, Bikkina M, et al. Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia. J Med Econ 2017;20:1083-1093. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722494.

- 106. Grewal S, Ramsey S, Balu S, Carlson JJ. Cost-savings for biosimilars in the United States: a theoretical framework and budget impact case study application using filgrastim. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2018;18:447-454. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757040.
- 107. Lyman GH, Balaban E, Diaz M, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology. J Clin Oncol 2018;36:1260-1265. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29443651.
- 108. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colonystimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. N Engl J Med 2013;368:1131-1139. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514290.
- 109. Kirshner JJ, Heckler CE, Janelsins MC, et al. Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base. J Clin Oncol 2012;30:1974-1979. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508813.

- 110. Kubista E, Glaspy J, Holmes FA, et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer. Clin Breast Cancer 2003;3:391-398. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636878.
- 111. Kroschinsky F, Holig K, Ehninger G. The role of pegfilgrastim in mobilization of hematopoietic stem cells. Transfus Apher Sci 2008;38:237-244. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490197.
- 112. Moore DC, Pellegrino AE. Pegfilgrastim-induced bone pain: a review on incidence, risk factors, and evidence-based management. Ann Pharmacother 2017;51:797-803. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423916.
- 113. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with

chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Bone Marrow Transplant 2007;40:185-192. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563736.

114. Akyol G, Pala C, Yildirim A, et al. A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture. Transfus Apher Sci 2014:50:53-55. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360843.

- 115. Funes C, Garcia-Candel F, Majado MJ, et al. Splenic rupture in a plasma cell leukemia, mobilized with G-CSF for autologous stem cell transplant. J Clin Apher 2010;25:223-225. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818717.
- 116. O'Malley DP, Whalen M, Banks PM. Spontaneous splenic rupture with fatal outcome following G-CSF administration for myelodysplastic syndrome. Am J Hematol 2003;73:294-295. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879437.
- 117. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. Bone Marrow Transplant 2007;40:361-364. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563733.
- 118. Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ. Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma. Am J Emerg Med 2007;25:247-248. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276841.
- 119. Becker PS, Wagle M, Matous S, et al. Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant 1997;3:45-49. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209740.
- 120. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. Transfus Med

Rev 2008;22:280-290. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848155.

121. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. Blood 2001;97:3313-3314. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368061.

- 122. Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta+ thalassemia. Blood 2001;97:3998-3999. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405211.
- 123. Kang EM, Areman EM, David-Ocampo V, et al. Mobilization, collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait. Blood 2002;99:850-855. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806986.
- 124. Gertz MA, Lacy MQ, Bjornsson J, Litzow MR. Fatal pulmonary toxicity related to the administration of granulocyte colony-stimulating factor in amyloidosis: a report and review of growth factor-induced pulmonary toxicity. J Hematother Stem Cell Res 2000;9:635-643. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091487.
- 125. Bashir Q, Langford LA, Parmar S, et al. Primary systemic amyloid light chain amyloidosis decompensating after filgrastim-induced mobilization and stem-cell collection. J Clin Oncol 2011;29:e79-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060030.
- 126. Tsai SB, Seldin DC, Quillen K, et al. High-dose melphalan and stem cell transplantation for patients with AL amyloidosis: trends in treatment-related mortality over the past 17 years at a single referral center. Blood 2012;120:4445-4446. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175664.

127. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:7614-7620. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594.

- 128. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. Br J Haematol 2007;137:545-552. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459049.
- 129. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. Ann Oncol 2007;18:376-380. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071938.
- 130. Herrmann F, Schulz G, Lindemann A, et al. Yeast-expressed granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cancer patients: a phase Ib clinical study. Behring Inst Mitt 1988:107-118. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467645.
- 131. Stern AC, Jones TC. The side-effect profile of GM-CSF. Infection 1992;20 Suppl 2:S124-127. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1493936.
- 132. U.S. Food and Drug Administration. Sargramostim label information. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103362s524 Olbl.pdf. Accessed January 18, 2019

133. Amato RJ, Hernandez-McClain J, Henary H. Phase 2 study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus thalidomide in patients with hormone-naive adenocarcinoma of the prostate. Urol Oncol 2009;27:8-13. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367123.

- 134. Winer ES, Miller KB, Chan GW. GM-CSF and low-dose cytosine arabinoside in high-risk, elderly patients with AML or MDS. Oncology (Williston Park) 2005;19:11-14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934494.
- 135. Arning M, Kliche KO, Schneider W. GM-CSF therapy and capillary-leak syndrome. Ann Hematol 1991;62:83-83. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2031971.

- 136. Al-Homaidhi A, Prince HM, Al-Zahrani H, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-associated histiocytosis and capillary-leak syndrome following autologous bone marrow transplantation: two case reports and a review of the literature. Bone Marrow Transplant 1998;21:209-214. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489640.
- 137. Emminger W, Emminger-Schmidmeier W, Peters C, et al. Capillary leak syndrome during low dose granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rh GM-CSF) treatment of a patient in a continuous febrile state. Blut 1990;61:219-221. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2224143.
- 138. Deeren DH, Zachee P, Malbrain ML. Granulocyte colony-stimulating factor-induced capillary leak syndrome confirmed by extravascular lung water measurements. Ann Hematol 2005;84:89-94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365768.
- 139. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors. Drug Saf 1995;13:371-406. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652081.
- 140. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. Blood 2003;101:3862-3867. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531808.
- 141. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol 2003;21:1195-1204. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663705.
- 142. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colonystimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2007;99:196-205. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284714.

- 143. Lyman GH, Yau L, Nakov R, Krendyukov A. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. Ann Oncol 2018;29:1903-1910. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099478.
- 144. Moore DC. Drug-induced neutropenia: a focus on rituximab-induced late-onset neutropenia. P T 2016;41:765-768. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27990078.
- 145. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist 2005;10:427-437. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967836.
- 146. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, et al. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. Cancer 2000;88:796-803. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679649.
- 147. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, et al. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Control 2002;9:203-211. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12060818.

- 148. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. J Clin Oncol 2004;22:4302-4311. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381684.
- 149. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2003;98:2402-2409. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635075.
- 150. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma 2003;44:2069-2076. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14959849.

- 151. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. Clin Lymphoma 2001;2:47-56. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707870.
- 152. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014;90:190-199. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434034.
- 153. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Cancer 2011;117:1917-1927. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509769.
- 154. Lyman GH, Poniewierski MS. A patient risk model of chemotherapy-induced febrile neutropenia: lessons learned from the ANC study group. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:1543-1550. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29223991.
- 155. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2015;33:3199-3212. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616.
- 156. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095116.
- 157. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Support Care Cancer 2015;23:1137-1143. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576433.

- 158. Martin M, Lluch A, Seguí MA, et al. Prophylactic growth factor (GF) support with adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) for node-negative breast cancer (BC): An interim safety analysis of the GEICAM 9805 study. J Clin Oncol 2004;22:620. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/ico.2004.22.90140.620.
- 159. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004;100:228-237. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716755.
- 160. Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. Oncology (Williston Park) 2003;17:8-13. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14682113.
- 161. Weycker D, Li X, Tzivelekis S, et al. Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor. Support Care Cancer 2016:439-447. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734153.
- 162. Lyman GH, Allcott K, Garcia J, et al. The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review. Support Care Cancer 2017;25:2619-2629. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484882.
- 163. Meropol NJ, Miller LL, Korn EL, et al. Severe myelosuppression resulting from concurrent administration of granulocyte colony-stimulating factor and cytotoxic chemotherapy. J Natl Cancer Inst 1992;84:1201-1203. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1378905.
- 164. Rowinsky EK, Grochow LB, Sartorius SE, et al. Phase I and pharmacologic study of high doses of the topoisomerase I inhibitor topotecan with granulocyte colony-stimulating factor in patients with solid tumors. J Clin Oncol 1996;14:1224-1235. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648378.

- 165. Kanbayashi Y, Ishikawa T, Kanazawa M, et al. Predictive factors in patients eligible for pegfilgrastim prophylaxis focusing on RDI using ordered logistic regression analysis. Med Oncol 2018;35:55. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29549536.
- 166. Weycker D, Bensink M, Lonshteyn A, et al. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia by day of pegfilgrastim prophylaxis in US clinical practice from 2010-2015. Curr Med Res Opin 2017;33:2107-2113. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958157.
- 167. Kaufman PA, Paroly W, Rinaldi D. Randomized double blind phase 2 study evaluating same-day vs. next-day administration of pegfilgrastim with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) in women with early stage and advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004;88:S59. Available at: https://insights.ovid.com/breast-cancer-research-treatment/bcart/2004/88/001/randomized-double-blind-phase-study-evaluating/167/00001803.
- 168. Saven A, Schwartzberg L, Kaywin P, et al. Randomized, doubleblind, phase 2, study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with R-CHOP in non-Hodgkin's lymphoma patients. J Clin Oncol 2006;24:7570. Available at:
- http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18 suppl.7570.
- 169. American Society of Clinical Oncology. Letter to CMS regarding "Neulasta administered same day as chemotherapy". 2012. Available at: http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter to cms rac audit on neulas ta 110912 http://www.asco.org/sites/default/files/letter http://www.asco.org/sites/default/files/letter http://www.asco.org/sites/default/files/letter http://www.asco.org/sites/default/files/letter http://www.asco.org/sites/default/files/letter http://www.asco.org/sites/default/files/letter http://www.asco.org/sites/default/files/le
- 170. Yang BB, Morrow PK, Wu X, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of pegfilgrastim administered by two delivery methods: onbody injector and manual injection with a prefilled syringe. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:1199-1206. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894719.
- 171. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving

myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003;14:29-35. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488289.

- 172. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. J Clin Oncol 2011;29:3990-3998. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931035.
- 173. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, et al. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. Clin Colorectal Cancer 2010;9:95-101. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378503.
- 174. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. Haematologica 2006;91:496-502. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537117.

- 175. Burstein HJ, Parker LM, Keshaviah A, et al. Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:8340-8347. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293865.
- 176. Jones RL, Walsh G, Ashley S, et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. Br J Cancer 2009;100:305-310. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165198.

177. Pirker R, Ulsperger E, Messner J, et al. Achieving full-dose, onschedule administration of ACE chemotherapy every 14 days for the treatment of patients with extensive small-cell lung cancer. Lung 2006;184:279-285. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235728.

- 178. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:31-38. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136839.
- 179. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD005339. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27128488.
- 180. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2522-2528. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893282.
- 181. U. S. Department of Health and Human Services, Radiation Emergency Medical Management. Myeloid cytokines for acute exposure to myelosuppressive doses of radiation (hematopoietic subsyndrome of ARS). 2018. Available at: https://www.remm.nlm.gov/cytokines.htm.
- 182. Chua HL, Plett PA, Sampson CH, et al. Survival efficacy of the PEGylated G-CSFs Maxy-G34 and neulasta in a mouse model of lethal H-ARS, and residual bone marrow damage in treated survivors. Health Phys 2014;106:21-38. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276547.

- 183. Farese AM, Brown CR, Smith CP, et al. The ability of filgrastim to mitigate mortality following LD50/60 total-body irradiation is administration time-dependent. Health Phys 2014;106:39-47. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276548.
- 184. Farese AM, Cohen MV, Katz BP, et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates. Radiat Res 2013;179:89-100. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23210705.
- 185. Hankey KG, Farese AM, Blaauw EC, et al. Pegfilgrastim improves survival of lethally irradiated nonhuman primates. Radiat Res

2015;183:643-655. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035709.

186. MacVittie TJ, Bennett AW, Farese AM, et al. The effect of radiation dose and variation in Neupogen initiation schedule on the mitigation of myelosuppression during the concomitant GI-ARS and H-ARS in a nonhuman primate model of high-dose exposure with marrow sparing. Health Phys 2015;109:427-439. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26425903.

187. Rafael-Hurtado M, Alanis A, Raul-Alvarez T, et al. Recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor for the treatment of bone marrow aplasia in accidentally irradiated (60Co) patients: report of three new cases. In: MacVittie T, Weiss J, Browne D, eds. Avances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in the Biosciences. Vol. 94. Tarrytown, NY: Pergamon: Elsevier Science Ltd; 1996:295-301.

188. Baranov AE, Selidovkin GD, Butturini A, Gale RP. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. Blood 1994;83:596-599. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8286754.

189. The radiological accident in Istanbul. International Atomic Energy Agency 2000. Available at: http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/6071/The-Radiological-Accident-in-Istanbul.

190. The radiological accident in Nueva Aldea. International Atomic Energy Agency 2009. Available at: http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/8117/The-Radiological-Accident-in-Nueva-Aldea.

191. Gourmelon P, Benderitter M, Bertho JM, et al. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. Health Phys 2010;98:825-832. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445389.

192. Hosing C. Hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF. Methods Mol Biol 2012;904:37-47. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890920.

193. Kroger N, Zeller W, Fehse N, et al. Mobilizing peripheral blood stem cells with high-dose G-CSF alone is as effective as with Dexa-BEAM plus G-CSF in lymphoma patients. Br J Haematol 1998;102:1101-1106. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734664.

194. Elayan MM, Horowitz JG, Magraner JM, et al. Tbo-filgrastim versus filgrastim during mobilization and neutrophil engraftment for autologous stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1921-1925. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033279.

195. Trifilio S, Zhou Z, Galvin J, et al. Filgrastim versus TBO-filgrastim to reduce the duration of neutropenia after autologous hematopoietic stem cell transplantation: TBO, or not TBO, that is the question. Clin Transplant 2015;29:1128-1132. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493022.

196. Haynes A, Hunter A, McQuaker G, et al. Engraftment characteristics of peripheral blood stem cells mobilised with cyclophosphamide and the delayed addition of G-CSF. Bone Marrow Transplant 1995;16:359-363. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535307.

197. Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, et al. Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. Blood 2013;122:499-506. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692856.

198. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol 2007;138:176-185. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593024.

199. Chao NJ, Grima DT, Carrum G, et al. Chemo-mobilization provides superior mobilization and collection in autologous stem cell transplants but with less predictability and at a higher cost. Blood 2011;118:4040-

4048. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/118/21/4048?sso-checked=true.

200. Lane TA, Ho AD, Bashey A, et al. Mobilization of blood-derived stem and progenitor cells in normal subjects by granulocyte-macrophage- and granulocyte-colony-stimulating factors. Transfusion 1999;39:39-47. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920165.

201. Lonial S, Akhtari M, Kaufman J, et al. Mobilization of hematopoietic progenitors from normal donors using the combination of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor results in fewer plasmacytoid dendritic cells in the graft and enhanced donor T cell engraftment with Th1 polarization: results from a randomized clinical trial. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:460-467. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201472.

202. Sohn SK, Kim JG, Seo KW, et al. GM-CSF-based mobilization effect in normal healthy donors for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;30:81-86. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132046.

203. Weaver CH, Schulman KA, Buckner CD. Mobilization of peripheral blood stem cells following myelosuppressive chemotherapy: a randomized comparison of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim. Bone Marrow Transplant 2001;27 Suppl 2:S23-29. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11436117.

204. U.S. Food and Drug Administration. Plerixafor label information. 2017. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda docs/label/2017/022311s018lbl.pdf. Accessed January 30, 2019.

205. Chaudhary L, Awan F, Cumpston A, et al. Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma patients treat in the novel therapy-era with plerixafor and G-CSF has superior efficacy but significantly higher costs compared to mobilization with low-dose cyclophosphamide and G-CSF. J Clin Apher 2013;28:359-367. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765597.

206. Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. Bone Marrow Transplant 2010;45:39-47. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483760.

207. Gopal AK, Karami M, Mayor J, et al. The effective use of plerixafor as a real-time rescue strategy for patients poorly mobilizing autologous CD34(+) cells. J Clin Apher 2012;27:81-87. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298418.

208. Milone G, Tripepi G, Martino M, et al. Early measurement of CD34+cells in peripheral blood after cyclophosphamide and granulocyte colonystimulating factor treatment predicts later CD34+ mobilisation failure and is a possible criterion for guiding "on demand" use of plerixafor. Blood Transfus 2013;11:94-101. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114516.

209. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:295-308. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141007.

210. Becker PS. Optimizing stem cell mobilization: lessons learned. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1443-1449. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313183.

211. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:4767-4773. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720922.

212. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for

autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood 2009;113:5720-5726. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363221.

- 213. Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:1262-1273. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24816581.
- 214. Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1578-1586. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896082.
- 215. Li J, Hamilton E, Vaughn L, et al. Effectiveness and cost analysis of "just-in-time" salvage plerixafor administration in autologous transplant patients with poor stem cell mobilization kinetics. Transfusion 2011;51:2175-2182. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492180.
- 216. Worel N, Fritsch G, Agis H, et al. Plerixafor as preemptive strategy results in high success rates in autologous stem cell mobilization failure. J Clin Apher 2017;32:224-234. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578390.
- 217. Ataca Atilla P, Bakanay Ozturk SM, Demirer T. How to manage poor mobilizers for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation? Transfus Apher Sci 2017;56:190-198. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034547.
- 218. Tournilhac O, Cazin B, Lepretre S, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2004;103:363-365. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12969985.

219. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, et al. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2004;33:907-912. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034543.

- 220. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. Blood 2009;114:1729-1735. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561323.
- 221. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Hematol J 2000;1:367-373. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920216.

222. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. Am J Hematol 2009;84:335-337. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384931.

223. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:490-499. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925876.

224. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. Leukemia 2008;22:1282-1284. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216870.

225. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. Leukemia 2008;22:1280-1282. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18033320.

226. Waterman J, Rybicki L, Bolwell B, et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2012;47:488-493. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572461.

- 227. Ogunniyi A, Rodriguez M, Devlin S, et al. Upfront use of plerixafor and granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma: efficacy and analysis of risk factors associated with poor stem cell collection efficiency. Leuk Lymphoma 2017;58:1123-1129. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27735212.
- 228. Shin S, Kim J, Kim-Wanner SZ, et al. A novel association between relaxin receptor polymorphism and hematopoietic stem cell yield after mobilization. PLoS One 2017;12:e0179986. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666004.
- 229. Olivieri J, Attolico I, Nuccorini R, et al. Predicting failure of hematopoietic stem cell mobilization before it starts: the predicted poor mobilizer (pPM) score. Bone Marrow Transplant 2018;53:461-473. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29330395.
- 230. Musto P, Simeon V, Grossi A, et al. Predicting poor peripheral blood stem cell collection in patients with multiple myeloma receiving pretransplant induction therapy with novel agents and mobilized with cyclophosphamide plus granulocyte-colony stimulating factor: results from a Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Multiple Myeloma Working Party study. Stem Cell Res Ther 2015;6:64. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25889496.
- 231. Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood 1995;85:1655-1658. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534140.
- 232. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-

- stimulating factor. Bone Marrow Transplant 2000;25:85-89. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654020.
- 233. Rinaldi C, Savignano C, Pasca S, et al. Efficacy and safety of peripheral blood stem cell mobilization and collection: a single-center experience in 190 allogeneic donors. Transfusion 2012;52:2387-2394. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452363.
- 234. Stroncek DF, Matthews CL, Follmann D, Leitman SF. Kinetics of G-CSF-induced granulocyte mobilization in healthy subjects: effects of route of administration and addition of dexamethasone. Transfusion 2002;42:597-602. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12084168.
- 235. Kobbe G, Bruns I, Fenk R, et al. Pegfilgrastim for PBSC mobilization and autologous haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2009;43:669-677. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308043.
- 236. Costa LJ, Kramer C, Hogan KR, et al. Pegfilgrastim- versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. Transfusion 2012;52:2375-2381. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404694.
- 237. Herbert KE, Demosthenous L, Wiesner G, et al. Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization regimen for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: a phase I clinical trial. Bone Marrow Transplant 2014;49:1056-1062. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24887382.
- 238. Abid MB, De Mel S, Abid MA, et al. Pegylated filgrastim versus filgrastim for stem cell mobilization in multiple myeloma after novel agent induction. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18:174-179. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29398647.
- 239. Herbert KE, Gambell P, Link EK, et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim for cytokine-alone mobilization of autologous haematopoietic

stem and progenitor cells. Bone Marrow Transplant 2013;48:351-356. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858510.

- 240. Partanen A, Valtola J, Ropponen A, et al. Preemptive plerixafor injection added to pegfilgrastim after chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients mobilizing poorly. Ann Hematol 2017;96:1897-1906. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28879595.
- 241. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. Eur J Haematol 2011;86:277-288. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175852.
- 242. Pahnke S, Egeland T, Halter J, et al. Current use of biosimilar G-CSF for haematopoietic stem cell mobilisation. Bone Marrow Transplant 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30283148.
- 243. Czerw T, Kruzel T, Sadus-Wojciechowska M, et al. Comparison of two formulations of filgrastim, Neupogen (Amgen) and Zarzio (Sandoz), used to accelerate neutrophil recovery after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2012;47:P872. Available at:

http://www.nature.com/bmt/journal/v47/n1s/pdf/bmt201237a.pdf.

- 244. Manko J, Walter-Croneck A, Jawniak D, et al. A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF in haematopoietic stem cell mobilization. Pharmacol Rep 2014;66:239-242. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911076.
- 245. Yafour N, Brahimi M, Osmani S, et al. Biosimilar G-CSF (filgrastim) is effective for peripheral blood stem cell mobilization and non-cryopreserved autologous transplantation. Transfus Clin Biol 2013;20:502-504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916573.

246. Remenyi P, Gopcsa L, Marton I, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and engraftment after autologous stem cell transplantation with biosimilar rhG-CSF. Adv Ther 2014;31:451-460. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687301.

247. Cioch M, Jawniak D, Kotwica K, et al. Biosimilar granulocyte colonystimulating factor is effective in reducing the duration of neutropenia after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Transplant Proc 2014;46:2882-2884. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25380941.

- 248. Lefrere F, Brignier AC, Elie C, et al. First experience of autologous peripheral blood stem cell mobilization with biosimilar granulocyte colony-stimulating factor. Adv Ther 2011;28:304-310. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21400232.
- 249. Lanza F, Saraceni F, Pezzi A, et al. A comparative analysis of biosimilar vs. originator filgrastim in combination with plerixafor for stem cell mobilization in lymphoma and multiple myeloma: a propensity-score weighted multicenter approach. Am J Hematol 2017;92:557-559. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28612372.
- 250. Andreola G, Babic A, Rabascio C, et al. Plerixafor and Filgrastim XM02 (Tevagastrim) as a first line peripheral blood stem cell mobilisation strategy in patients with multiple myeloma and lymphoma candidated to autologous bone marrow transplantation. Eur J Haematol 2012;88:154-158. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992403.
- 251. Schmitt M, Xu X, Hilgendorf I, et al. Mobilization of PBSC for allogeneic transplantation by the use of the G-CSF biosimilar XM02 in healthy donors. Bone Marrow Transplant 2013;48:922-925. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318540.
- 252. Danylesko I, Sareli R, Bloom-Varda N, et al. Biosimilar filgrastim (Tevagrastim, XMO2) for allogeneic hematopoietic stem cell mobilization and transplantation in patients with acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:277-283. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343949.

253. Azar N, Choquet S, Garnier A. Use of a biosimilar G-CSF in allogeneic stem cell mobilisation. Bone Marrow Transplant 2012;47:S316 (P727). Available at:

http://www.nature.com/bmt/journal/v47/n1s/pdf/bmt201237a.pdf.

254. Antelo M, Zabalza A, Sanchez P. Safety and efficacy of a G-CSF biosimilar (Zarzio(R)) for haematopoietic progenitor cell mobilization in allogeneic healthy donors. Bone Marrow Transplant 2013;48:S102 (P491). Available at:

http://www.nature.com/bmt/journal/v48/n2s/pdf/bmt201323a.pdf.

255. Becker P, Brauninger S, Bialleck H, et al. Biosimilar filgrastim mobilizes haematopoietic stem cells in healthy volunteer donors with expected efficiency and typical acute adverse effects: interim results of a post-authorization safety study. Bone Marrow Transplant 2013;48:S28 (O777). Available at:

http://www.nature.com/bmt/journal/v48/n2s/pdf/bmt201322a.pdf.

- 256. Antelo ML, Zabalza A, Sanchez Anton MP, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells from allogeneic healthy donors using a new biosimilar G-CSF (Zarzio(R)). J Clin Apher 2015;31:48-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011178.
- 257. Gattillo S, Marktel S, Rizzo L, et al. Plerixafor on demand in ten healthy family donors as a rescue strategy to achieve an adequate graft for stem cell transplantation. Transfusion 2015;55:1993-2000. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721167.
- 258. Schriber J, Fauble V, Sproat LO, Briggs A. Plerixafor 'just in time' for stem cell mobilization in a normal donor. Bone Marrow Transplant 2011;46:1026-1027. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921944.
- 259. Schroeder MA, Rettig MP, Lopez S, et al. Mobilization of allogeneic peripheral blood stem cell donors with intravenous plerixafor mobilizes a unique graft. Blood 2017;129:2680-2692. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292947.
- 260. Linch DC, Milligan DW, Winfield DA, et al. G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrophil recovery and shortened time in hospital: results of a randomized BNLI trial. Br J Haematol 1997;99:933-938. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9432046.

261. Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL, et al. Granulocyte colonystimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheralblood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. J Clin Oncol 1995;13:1323-1327. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538555.

262. Lee SM, Radford JA, Dobson L, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) following high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell rescue in high-grade non-Hodgkin's lymphoma: clinical benefits at no extra cost. Br J Cancer 1998;77:1294-1299. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579836.

- 263. Spitzer G, Adkins DR, Spencer V, et al. Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem-cell transplant: neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit. J Clin Oncol 1994;12:661-670. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512124.
- 264. Kawano Y, Takaue Y, Mimaya J, et al. Marginal benefit/disadvantage of granulocyte colony-stimulating factor therapy after autologous blood stem cell transplantation in children: results of a prospective randomized trial. The Japanese Cooperative Study Group of PBSCT. Blood 1998;92:4040-4046. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9834207.

265. Trivedi M, Martinez S, Corringham S, et al. Review and revision of clinical practice of using G-CSF after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at UCSD. J Oncol Pharm Pract 2011;17:85-90. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015929.

266. Sebban C, Lefranc A, Perrier L, et al. A randomised phase II study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of pegfilgrastim and filgrastim after autologous stem cell transplant for lymphoma and myeloma (PALM study). Eur J Cancer 2012;48:713-720. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248711.

267. Ziakas PD, Kourbeti IS. Pegfilgrastim vs. filgrastim for supportive care after autologous stem cell transplantation: can we decide? Clin

Transplant 2012;26:16-22. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035044.

- 268. Castagna L, Bramanti S, Levis A, et al. Pegfilgrastim versus filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell support. Ann Oncol 2010;21:1482-1485. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007996.
- 269. Wannesson L, Luthi F, Zucca E, et al. Pegfilgrastim to accelerate neutrophil engraftment following peripheral blood stem cell transplant and reduce the duration of neutropenia, hospitalization, and use of intravenous antibiotics: a phase II study in multiple myeloma and lymphoma and comparison with filgrastim-treated matched controls. Leuk Lymphoma 2011;52:436-443. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323524.
- 270. Samaras P, Blickenstorfer M, Siciliano RD, et al. Pegfilgrastim reduces the length of hospitalization and the time to engraftment in multiple myeloma patients treated with melphalan 200 and auto-SCT compared with filgrastim. Ann Hematol 2011;90:89-94. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706722.
- 271. Samaras P, Buset EM, Siciliano RD, et al. Equivalence of pegfilgrastim and filgrastim in lymphoma patients treated with BEAM followed by autologous stem cell transplantation. Oncology 2010;79:93-97. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079406.
- 272. Rifkin R, Spitzer G, Orloff G, et al. Pegfilgrastim appears equivalent to daily dosing of filgrastim to treat neutropenia after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010;10:186-191. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511163.
- 273. Gerds A, Fox-Geiman M, Dawravoo K, et al. Randomized phase III trial of pegfilgrastim versus filgrastim after autologus peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:678-685. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20045479.

- 274. Battiwalla M, McCarthy PL. Filgrastim support in allogeneic HSCT for myeloid malignancies: a review of the role of G-CSF and the implications for current practice. Bone Marrow Transplant 2009;43:351-356. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182834.
- 275. Delaney C, Ratajczak MZ, Laughlin MJ. Strategies to enhance umbilical cord blood stem cell engraftment in adult patients. Expert Rev Hematol 2010;3:273-283. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20835351.
- 276. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. Blood 1993;81:2496-2502. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490166.
- 277. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. Am J Hematol 2014;89:203-212. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532336.
- 278. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244886.
- 279. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? J Clin Oncol 2008;26:1022-1024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227523.
- 280. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408534.
- 281. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9834824.

- 282. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454256.
- 283. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91:1616-1634. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10511589.
- 284. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, et al. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. Radiother Oncol 1998;48:23-27. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756168.
- 285. May MB, Glode A. Blinatumomab: A novel, bispecific, T-cell engaging antibody. Am J Health Syst Pharm 2016;73:e6-e13. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683683.
- 286. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. J Clin Oncol 2015;33:2092-2099. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918278.
- 287. Palla AR, Kennedy D, Mosharraf H, Doll D. Autoimmune hemolytic anemia as a complication of nivolumab therapy. Case Rep Oncol 2016;9:691-697. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27920704.
- 288. Kong BY, Micklethwaite KP, Swaminathan S, et al. Autoimmune hemolytic anemia induced by anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. Melanoma Res 2016;26:202-204. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795275.
- 289. Schwab KS, Heine A, Weimann T, et al. Development of hemolytic anemia in a nivolumab-treated patient with refractory metastatic squamous cell skin cancer and chronic lymphatic leukemia. Case Rep Oncol 2016;9:373-378. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27462240.
- 290. Tardy MP, Gastaud L, Boscagli A, et al. Autoimmune hemolytic anemia after nivolumab treatment in Hodgkin lymphoma responsive to

- immunosuppressive treatment. a case report. Hematol Oncol 2016;35:875-877. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27539158.
- 291. Nair R, Gheith S, Nair SG. Immunotherapy-associated hemolytic anemia with pure red-cell aplasia. N Engl J Med 2016;374:1096-1097. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981948.
- 292. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8673356.
- 293. Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-induced megaloblastic anemia. N Engl J Med 2015;373:1649-1658. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488695.
- 294. Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer-reviewed literature. American Red Cross 2007;2nd ed. Available at: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/practical_guidelines_blood_transfusion.pdf.
- 295. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, et al. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. Ann Intern Med 1994;121:278-230. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8037410.
- 296. Kader AS, Lim JT, Berthelet E, et al. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy. Am J Clin Oncol 2007;30:492-497. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921709.
- 297. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. Cancer 1999;86:1528-1536. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526282.

- 298. Spivak JL, Gascon P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. Oncologist 2009;14 Suppl 1:43-56. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762516.
- 299. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD002042. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513904.
- 300. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. N Engl J Med 2006;355:1303-1305. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005947.
- 301. King KE, Shirey RS, Thoman SK, et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. Transfusion 2004;44:25-29. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692963.
- 302. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692961.
- 303. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. Arch Intern Med 2008;168:2377-2381. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029504.
- 304. Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, et al. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. Transfusion 2013;53:710-715. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845746.
- 305. Heal JM, Phipps RP, Blumberg N. One big unhappy family: transfusion alloimmunization, thrombosis, and immune modulation/inflammation. Transfusion 2009;49:1032-1036. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19638152.
- 306. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and

- management. Tissue Antigens 2012;79:237-245. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385314.
- 307. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J. Platelet refractoriness--practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. Br J Haematol 2015;171:297-305. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194869.
- 308. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186499.
- 309. List AF. Iron overload in myelodysplastic syndromes: diagnosis and management. Cancer Control 2010;17 Suppl:2-8. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20125080.
- 310. Gattermann N. Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. Leuk Res 2007;31 Suppl 3:S10-15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037413.
- 311. Mittelman M, Lugassy G, Merkel D, et al. Iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes: consensus conference guidelines. Isr Med Assoc J 2008;10:374-376. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18605364.
- 312. Remacha A, Sanz C, Contreras E, et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. Blood Transfus 2013;11:128-139. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790272.
- 313. Brittenham GM, Badman DG, National Institute of D, et al. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. Blood 2003;101:15-19. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393526.
- 314. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton

Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2019 造血成長因子

magnetic resonance. Blood 2005:105:855-861. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256427.

315. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. JAMA 2016;316:2025-2035. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27732721.

- 316. Geiger TL, Howard SC. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice? Transfus Med Rev 2007;21:1-12. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174216.
- 317. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Gonzalez LE, et al. Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007539. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556779.
- 318. Tobian AA, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL. Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB. Transfusion 2016:56:2627-2630. Available at:
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27739152.
- 319. Scharman CD, Burger D, Shatzel JJ, et al. Treatment of individuals who cannot receive blood products for religious or other reasons. Am J Hematol 2017;92:1370-1381. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28815690.
- 320. Resar LM, Frank SM. Bloodless medicine: what to do when you can't transfuse. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014;2014:553-558. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25696910.
- 321. Resar LM, Wick EC, Almasri TN, et al. Bloodless medicine: current strategies and emerging treatment paradigms. Transfusion 2016;56:2637-2647. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473810.
- 322. Panico ML, Jeng GY, Brewster UC. When a patient refuses lifesaving care: issues raised when treating a Jehovah's Witness. Am J Kidney Dis 2011;58:647-653. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862193.

323. Joseph NS, Kaufman JL, Boise LH, et al. Safety and survival outcomes for bloodless transplantation in patients with myeloma. Cancer 2019;125:185-193. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480777.

- 324. McConachie SM, Almadrahi Z, Wahby KA, Wilhelm SM. Pharmacotherapy in acutely anemic Jehovah's Witnesses: an evidencebased review. Ann Pharmacother 2018;52:910-919. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29592539.
- 325. Posluszny JA, Jr., Napolitano LM. How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah's Witness patient? Transfusion 2014;54:3026-3034. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25330835.
- 326. McConachie S, Wahby K, Almadrahi Z, Wilhelm S. Early experiences eith PEGylated carboxyhemoglobin bovine in anemic Jehovah's Witnesses: a case series and review of the literature. J Pharm Pract 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30518297.
- 327. Chen JY, Scerbo M, Kramer G. A review of blood substitutes: examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobinbased oxygen carriers. Clinics (Sao Paulo) 2009;64:803-813. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690667.
- 328. Ball AM, Winstead PS. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehovah's Witnesses. Pharmacotherapy 2008;28:1383-1390. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18956998.
- 329. Agapidou A, Vakalopoulou S, Papadopoulou T, et al. Successful treatment of severe anemia using erythropoietin in a Jehovah Witness with non-Hodgkin lymphoma. Hematol Rep 2014;6:5600. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568760.
- 330. Arora N, Gupta A, Li HC, Sadeghi N. Use of platelet and erythroid growth factors during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in a Jehovah's Witness. BMJ Case Rep 2018;11. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30567199.
- 331. de Araujo Azi LM, Lopes FM, Garcia LV. Postoperative management of severe acute anemia in a Jehovah's Witness, Transfusion

2014;54:1153-1157. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117834.

- 332. Tasch J, Gonzalez-Zayaz P. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a Jehovah's Witness. Am J Case Rep 2017;18:431-435. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428532.
- 333. Chojnowski K, Janus A, Blizniewska K, et al. Long-lasting extreme anemia during the therapy of acute lymphoblastic leukemia in a Jehovah's Witness patient. Transfusion 2016;56:2438-2442. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27385671.
- 334. Rebel A, Beck A, Efron P, et al. Successful rescue therapy for severe acute anemia: managing the critically ill Jehovah's Witness. Am Surg 2015;81:E263-265. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031262.
- 335. Dicpinigaitis PV. Optimization of tissue oxygenation in critically ill Jehovah's Witness patients. Am J Med 2010;123:e17; author reply e19. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670703.
- 336. Weiskopf RB. Hemoglobin-based oxygen carriers: compassionate use and compassionate clinical trials. Anesth Analg 2010;110:659-662. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185643.
- 337. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. JAMA 2008;299:2304-2312. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443023.
- 338. Lundy JB, Lewis CJ, Cancio LC, Cap AP. Experience with the use of Hemopure in the care of a massively burned adult. Int J Burns Trauma 2014;4:45-48. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24624314.
- 339. Fitzgerald MC, Chan JY, Ross AW, et al. A synthetic haemoglobin-based oxygen carrier and the reversal of cardiac hypoxia secondary to severe anaemia following trauma. Med J Aust 2011;194:471-473. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534906.

- 340. Gannon CJ, Napolitano LM. Severe anemia after gastrointestinal hemorrhage in a Jehovah's Witness: new treatment strategies. Crit Care Med 2002;30:1893-1895. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163811.
- 341. Jordan SD, Alexander E. Bovine hemoglobin: a nontraditional approach to the management of acute anemia in a Jehovah's Witness patient with autoimmune hemolytic anemia. J Pharm Pract 2013;26:257-260. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869910.
- 342. Donahue LL, Shapira I, Shander A, et al. Management of acute anemia in a Jehovah's Witness patient with acute lymphoblastic leukemia with polymerized bovine hemoglobin-based oxygen carrier: a case report and review of literature. Transfusion 2010;50:1561-1567. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456679.
- 343. Mackenzie CF, Moon-Massat PF, Shander A, et al. When blood is not an option: factors affecting survival after the use of a hemoglobin-based oxygen carrier in 54 patients with life-threatening anemia. Anesth Analg 2010;110:685-693. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042443.
- 344. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C, et al. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study. Eur J Cancer 2009;45:1603-1615. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19278851.

- 345. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387359.
- 346. 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;94:1211-1220. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12189224.

- 347. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD003407. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235597.
- 348. Pirker R, Hedenus M, Vansteenkiste J, et al. Effectiveness of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia when initiated at hemoglobin </=10 g/dL. Clin Ther 2016;38:122-135. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26730453.
- 349. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085-2098. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17108343.
- 350. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-815. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737280.
- 351. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5:632-634. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319909.
- 352. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3340118.
- 353. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988575.
- 354. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968019.

- 355. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314434.
- 356. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer 2010;102:301-315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051958.
- 357. Grant MD, Piper M, J. B, et al. Epoetin and darbepotin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment: Comparative effectiveness update (available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143013/). Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
- 358. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2009;27:2838-2847. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380447.
- 359. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407261.
- 360. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019-2032. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880844.
- 361. Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2011;80:288-294. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389972.

362. Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer--outcome on prognosis. Ann Oncol 2011;22:1999-2006. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382868.

363. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12877666.

- 364. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575968.
- 365. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087945.
- 366. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, et al. DAHANCA 10 Effect of darbepoetin alfa and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial by the Danish head and neck cancer group. Radiother Oncol 2018;127:12-19. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523409.

367. 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;26:1040-1050. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227526.

- 368. Thomas G, Ali S, Hoebers 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037478.
- 369. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312332.
- 370. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410717.
- 371. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, et al. A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa versus best standard of care in anemic patients with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy. J Clin Oncol 2016;34:1197-1207. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858335.
- 372. Hasegawa T, Uno H, Wei LJ. How to summarize the safety profile of epoetin alfa versus best standard of care in anemic patients with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy? J Clin Oncol 2016;34:3818. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27507875.

- 373. Leyland-Jones B, Vercammen E, Xiu L. Reply to T. Hasegawa et al and I. Gross et al. J Clin Oncol 2016;34:3820-3821. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27507880.
- 374. Gross I, Farmer S, Hofmann A, et al. Critical role of iron in epoetin alfa treatment of chemotherapy-associated anemia. J Clin Oncol 2016;34:3819-3820. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27507872.



- 375. Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebocontrolled GHSG HD15EPO trial. J Clin Oncol 2010;28:2239-2245. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368566.
- 376. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. J Clin Oncol 2010;28:2874-2880. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458045.
- 377. Nitz U, Gluz O, Zuna I, et al. Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer. Ann Oncol 2014;25:75-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356620.
- 378. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. J Clin Oncol 2008;26:2342-2349. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467726.
- 379. Grote T, Yeilding AL, Castillo R, et al. Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2005;23:9377-9386. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361638.
- 380. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2013;105:1018-1026. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860204.
- 381. 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. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099877.

- 382. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004;351:1403-1408. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459301.
- 383. McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. Transfusion 2008;48:1754-1762. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482185.
- 384. Food and Drug Administration. Information on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp). 2017. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm109375.htm. Accessed March 1, 2019.
- 385. Imai E, Yamamoto R, Suzuki H, Watanabe T. Incidence of symptomatic stroke and cancer in chronic kidney disease patients treated with epoetins. Clin Exp Nephrol 2010;14:445-452. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20589407.
- 386. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998;339:584-590. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718377.
- 387. Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR. The normal hematocrit study--follow-up. N Engl J Med 2008;358:433-434. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216370.
- 388. Bennett CL, Becker PS, Kraut EH, et al. Intersecting guidelines: administering erythropoiesis-stimulating agents to chronic kidney disease patients with cancer. Semin Dial 2009;22:1-4. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175532.
- 389. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15561813.

390. Waltzman R, Croot C, Justice GR, et al. Randomized comparison of epoetin alfa (40,000 U weekly) and darbepoetin alfa (200 microg every 2 weeks) in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist 2005;10:642-650. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177289.

- 391. Grant MD, Piper M, Bohlius J, et al. Epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment: comparative effectiveness update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
- 392. 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 Oncol 1997;15:1218-1234. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060566.
- 393. Gabrilove 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 three-times-weekly dosing. J Clin Oncol 2001;19:2875-2882. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387360.
- 394. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834839.
- 395. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505427.
- 396. 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. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478746.

- 397. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614237.
- 398. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 mug once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. Am J Hematol 2010;85:655-663. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661916.
- 399. Thames WA, Smith SL, Scheifele AC, et al. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040644.
- 400. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD009624. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26845108.
- 401. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138:179-187. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972052.
- 402. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. Ann Oncol 2012;23:1954-1962. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575608.
- 403. Collings R, Harvey LJ, Hooper L, et al. The absorption of iron from whole diets: a systematic review. Am J Clin Nutr 2013;98:65-81. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719560.
- 404. Lapointe M. Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route? Crit Care 2004;8 Suppl 2:S37-41. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196322.

405. Henry DH. Supplemental iron: a key to optimizing the response of cancer-related anemia to rHuEPO? Oncologist 1998;3:275-278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388116.

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

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758012.

407. Silverstein SB, Gilreath JA, Rodgers GM. Intravenous iron therapy: a summary of treatment options and review of guidelines. J Pharm Pract 2008;21:431-443. Available at:

http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0897190008318916.

408. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051778.

- 409. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375890.
- 410. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17252006.
- 411. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. 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. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296819.

412. 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. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375891.

- 413. Mhaskar R, Djulbegovic B. Iron supplementation for chemotherapy-induced anemia in patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. JAMA Oncol 2016;2:1499-1500. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387766.
- 414. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. J Clin Oncol 2011;29:97-105. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098317.
- 415. Aapro M, Beguin Y, Birgegård G, et al. Too-low iron doses and too many dropouts in negative iron trial? J Clin Oncol 2011;29:e525-e526. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537041.
- 416. Steensma DP, Sloan JA, Loprinzi CL. Reply to M. Aapro et al. J Clin Oncol 2011;29:e527-e528. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2011.35.4597.
- 417. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1997;15:625-631. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053486.
- 418. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. J Clin Oncol 2006;24:3347-3353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849748.
- 419. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. Am J Hematol 2004;76:74-78. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15114602.

- 420. 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. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286429.
- 421. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. Lancet 2007;369:1502-1504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482969.
- 422. Perez-Lopez O, Martin-Sanchez J, Parody-Porras R, et al. Lenograstim compared to filgrastim for the mobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors. Transfusion 2013;53:3240-3242. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489237.
- 423. Athibovonsuk P, Manchana T, Sirisabya N. Prevention of blood transfusion with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. Gynecol Oncol 2013;131:679-682. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099839.
- 424. Covic A, Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multicentre, open-label, clinical study. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2722-2730. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20190247.
- 425. Qunibi WY. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. Arzneimittelforschung 2010;60:399-412. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648931.
- 426. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29:2075-2084. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24891437.
- 427. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. Nephrol Dial Transplant 2014;29:833-842. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963731.

- 428. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1599-1607. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929915.
- 429. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1530-1539. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28339831.

- 430. U.S. Food and Drug Administration. Ferric carboxymaltose package insert. Available at:
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203565s000lbl.pdf. Accessed February 13, 2019.
- 431. Charytan C, Bernardo MV, Koch TA, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study. Nephrol Dial Transplant 2013;28:953-964. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222534.

- 432. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141:846-853 e841-842. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699794.
- 433. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2008;103:1182-1192. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371137.
- 434. Lichtenstein GR, Onken JE. Improved hemoglobin response with ferric carboxymaltose in patients with gastrointestinal-related iron-deficiency anemia versus oral iron. Dig Dis Sci 2018;63:3009-3019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30056562.

435. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. Eur J Heart Fail 2009;11:1084-1091. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875408.

436. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361:2436-2448. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920054.

437. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36:657-668. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176939.

- 438. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Transfusion 2014;54:306-315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772856.
- 439. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. Transfusion 2009;49:2719-2728. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682342.

- 440. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007;110:267-278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666600.
- 441. Kim YW, Bae JM, Park YK, et al. Effect of intravenous ferric carboxymaltose on hemoglobin response among patients with acute isovolemic anemia following gastrectomy: the FAIRY randomized clinical

trial. JAMA 2017;317:2097-2104. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28535237.

- 442. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. Ann Oncol 2013;24:475-482. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071262.
- 443. Toledano A, Luporsi E, Morere JF, et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. Support Care Cancer 2016;24:67-75. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921449.
- 444. Klein K, Asaad S, Econs M, Rubin JE. Severe FGF23-based hypophosphataemic osteomalacia due to ferric carboxymaltose administration. BMJ Case Rep 2018;2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298794.
- 445. Schaefer B, Wurtinger P, Finkenstedt A, et al. Choice of high-dose intravenous iron preparation determines hypophosphatemia risk. PLoS One 2016;11:e0167146. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27907058.
- 446. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017;26:266-275. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399017.
- 447. Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. Int J Rheumatol 2015;2015. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000018.
- 448. Blazevic A, Hunze J, Boots JM. Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. Neth J Med 2014;72:49-53. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457442.
- 449. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: a randomized trial. Am J Hematol 2018;93:683-690. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417614.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> ***

450. Hetzel D, Strauss W, Bernard K, et al. A phase III, randomized, open-label trial of ferumoxytol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy. Am J Hematol 2014;89:646-650. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24639149.

451. Vadhan-Raj S, Strauss W, Ford D, et al. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron. Am J Hematol 2014;89:7-12. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23983177.

452. Vadhan-Raj S, Dahl NV, Bernard K, et al. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for iron deficiency anemia in patients with cancer. J Blood Med 2017;8:199-209. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29263710.

453. Schieda N. Parenteral ferumoxytol interaction with magnetic resonance imaging: a case report, review of the literature and advisory warning. Insights Imaging 2013;4:509-512. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756996.