

がん化学療法に伴う貧血の治療における赤血球造血刺激因子製剤の必要性についての学会見解

平成23年3月28日
日本輸血・細胞治療学会

平成22年1月、赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agents : ESA）のがん化学療法に伴う貧血の治療と赤血球輸血の回避の効能追加について、申請企業2社（協和発酵キリン株式会社／申請薬剤：ダーベポエチンアルファと中外製薬株式会社／申請薬剤：エポエチンベータ）から、その必要性に関する学会見解を求められた。そこで、当学会では、医療に広く貢献する公共的立場から当該要望を受け入れ、諮問した輸血療法委員2名からの答申意見に基づき、輸血医療の観点から理事会見解として、平成22年10月上旬記企業2社に回答した。そこでこの度、当該理事会見解をたたき台として本会会員に広く意見を求め、ここに学会見解を公表するものである。

1) ESAの効能について／国内臨床試験成績

がん化学療法に伴う貧血（CIA）の治療へのESAの適応は、欧米ではすでに標準化されており、その効能は、貧血の改善による赤血球輸血の回避や生活の質（QOL）の向上である。そして今回、我が国でも、上記2製剤（ダーベポエチンアルファとエポエチンベータ）の効果を検証する二つの第III相臨床試験（多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験）が、プラチナ製剤を含む併用化学療法の適応となる肺がんと婦人科がんを対象に、欧米の基準を考慮した投与基準のもとで行われた。開示された情報の範囲内ではあるが、いずれの試験成績も、推計学的に十分なパワーを持ってESAの輸血回避効果を支持するものであると考えられた。

2) ESAのリスクとベネフィット／輸血との対比

国内では赤血球輸血が、CIAの治療の唯一の選択肢である。輸血は迅速かつ確実な臨床効果をもたらすが、その作用は輸血を継続しない限り一過性である。さらに、安全性は飛躍的に向上したものの、いまだに感染性ウイルスなどの伝播・感染や輸血関連急性肺障害などの免疫学的合併症が生ずるといった明確なリスクが存在する。したがって、輸血以外の方法で治療可能な貧血には、原則として輸血は行わないことが輸血療法の基本方針であり、他に有効な選択肢が

ないときにのみ輸血はおこなわれるべきである。

一方、欧米では ESA が輸血とともに CIA の治療の選択肢として承認されている。ESA のベネフィットは、貧血の治療による輸血の回避や QOL の向上であり、その効果の発現は緩徐であるが、いったん得られた効果は容易に維持することができる。一方、ESA の使用により、血栓症の増加が認められ、さらに ESA 自体の腫瘍増殖促進作用や生命予後悪化の可能性があり、厳密な使用基準 (ASCO/ASH,2007 ; EORTC, 2007 ; NCCN,2010) が設定されている。

国内ではすでに、ESA は自己血液の術前貯血の補助や腎性貧血の治療に広く使われ、輸血の代替治療薬として国民の医療に貢献している。高齢化社会のなかで、がん患者の増加は今後も続き、強力な治療により引き起こされる高度でかつ持続的な CIA が患者の QOL に影響を及ぼすに違いない。その際の治療の選択肢として、ESA の導入は医学的意義があるものとする。

CIA に対する ESA の適応は、そのリスクとベネフィットに関して集積されたエビデンスに基づき、がんに合併した貧血のなかでの CIA の定義付け、投与対象となるがん種 (肺がんと婦人科がんに限定するか否か) や化学療法の種類 (プラチナ製剤を含むものか否かなど) や目的 (治癒を目指したものか否かなど)、投与量と投与スケジュール、投与基準値 (ヘモグロビン値: < 10 g/dL など) と治療目標値 (ヘモグロビン値: ≤ 12 g/dL など) などを設定して、明確な基準のもとで判断されるべきであるとする。そして最も重要なことは、それぞれの治療選択肢 (ESA か緊急避難的な輸血か、あるいはどちらも選択しないかなど) について、リスク (可能な限りコストも) とベネフィットを説明し、患者の好みにより (同意を経て)、ESA は使用されるべきであるとする。

3) ESA の導入/輸血医療への影響

輸血に用いる赤血球製剤の使用量 (供給量) は平成 21 年までの過去 3 年間、毎年顕著な増加を示し、献血に依存した製造量もそれに応じて拡大されてきた。しかし、少子高齢化を迎えた我が国において、輸血のニーズがこのまま増加し続けるとすれば、早晚、輸血用血液の払底が深刻化するに違いないとの予測が成り立つ。したがって、この限られた資源である輸血用血液の安定供給の確保は、国家的な課題とされ、輸血を最小限にする有効な取組みを常に推進してゆく努力が医療者サイドはもちろんのこと行政サイドにも求められている。

このような背景のもと、慢性腎性貧血の輸血回避や予定手術患者の自己血輸血の推進 (同種血輸血の回避) に大きく貢献してきた ESA が、大きな治療人口

を占めるがん患者において、CIA に対する輸血回避効果を示すならば、血液の安定供給を担保する大きな力となると考える。しかしながら、現状においては、がん患者の CIA と輸血治療の実態は明らかでない、ESA の新たな適応が我が国の血液事業にどの程度のインパクトを与えるのか、当学会を含めた関連学会が率先して検証を行ってゆく必要があるだろう。

4) まとめ

CIA の治療への ESA (ダーベポエチンアルファとエポエチンベータ) の適応拡大について以下のように考える。

- ・ ESA の効能について／国内臨床試験成績

国内第 III 相臨床試験の結果から、貧血の改善による赤血球輸血の回避効果が期待できる。

- ・ ESA のリスクとベネフィット／輸血との対比

ESA は輸血とともに CIA の治療の選択肢として医学的意義がある。ただし、エビデンスに基づき、ベネフィットとリスクを勘案した使用を進めるためには、厳密な基準の策定が不可欠である。

- ・ ESA の導入／輸血医療への影響

輸血を最小限にする有効な取組みの一つとして輸血製剤の安定供給の確保に少なからず資する可能性がある。がん患者における CIA と輸血治療の実態を調査する必要がある。

5) 利益相反

本見解作成に直接関与した諮問委員 (2名) と担当理事に、要望企業 2 社ならびにその競合企業 (日本赤十字社) との間で、利益相反 (内科系関連学会による臨床研究の利益相反に関する共通指針、細則第 2 条: 日内会誌 99:638-43, 2010) がないことをここに付け加える。

以上