

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

骨髓増殖因子

2013年 第2版

NCCN.org



監訳：日本癌治療学会
制作：臨床研究情報センター

* Jeffrey Crawford, MD/Chair † ‡
Duke Cancer Institute

James Armitage, MD † §
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Lodovico Balducci, MD † ‡
Moffitt Cancer Center

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

Douglas W. Blayney, MD †
Stanford Cancer Institute

Spero R. Cataland, MD ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Mark L. Heaney, MD, PhD † ‡ †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Susan Hudock, PharmD Σ
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Dwight D. Kloth, PharmD Σ
Fox Chase Cancer Center

David J. Kuter, MD, DPhil † ‡
Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Gary H. Lyman, MD, MPH † ‡
Duke Cancer Institute

Brandon McMahon, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

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

Ayman A. Saad, MD ‡ §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Lee S. Schwartzberg, MD † ‡ †
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee Health Science
Center- The West Clinic

Sepideh Shayani, PharmD Σ
City of Hope Comprehensive Cancer Center

David P. Steensma, MD † ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Mahsa Talbott, PharmD Σ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

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

Peter Westervelt, MD, PhD † §
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Michael Westmoreland, PharmD Σ
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

NCCN

Mary Dwyer, MS
Lauren Gallagher, RPh, PhD
Maria Ho, PhD

† 腫瘍内科学
‡ 血液学/血液腫瘍学
† 内科学
Σ 薬理学
§ 骨髄移植
* 作成委員会メンバー

[NCCN 骨髄増殖因子委員会メンバー ガイドライン更新の要約](#)

[評価、リスク評価および予防投与 \(MGF-1\)](#)

[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 \(MGF-2\)](#)

[発熱性好中球減少症の治療を目的とする CSF の使用 \(MGF-3\)](#)

[発熱性好中球減少症のリスクがある疾患および化学療法レジメンの例 \(MGF-A\)](#)

[発熱性好中球減少症に関する患者の危険因子 \(MGF-B\)](#)

[増殖因子製剤に伴う毒性のリスク \(MGF-C\)](#)

[臨床転帰不良または感染関連合併症の発症に関する患者の危険因子 \(MGF-D\)](#)

[発熱性好中球減少症の予防および治療ならびに化学療法の計画用量の維持 を目的とする骨髄増殖因子製剤の使用 \(MGF-E\)](#)

[幹細胞動員時および幹細胞移植後の骨髄増殖因子製剤の使用 \(MGF-F\)](#)

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。

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](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

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。本 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。©2013

NCCN 骨髓増殖因子ガイドライン 2013 年第 1 版から 2013 年第 2 版への変更の要約は以下の通りである：

[MGF-E 1 of 2](#)

- 発熱性好中球減少症の予防および治療ならびに化学療法の計画用量の維持を目的とする骨髓増殖因子製剤の使用、箇条書きの 1 つ目の項目：カテゴリー 1 の推奨として「tbo-filgrastim」が追加された。
 - これに対応して次の脚注が追加された：「Tbo-filgrastim は、フィルグラステムのバイオシミラーとしてではなく、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。他の G-CSF 製剤と同様に、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髓抑制作用のある化学療法を受ける非骨髓性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。」
 - 5 つ目の項目が次のように変更された：「上記の 34 剤いずれも皮下投与が望ましい。」
- 脚注「3」に次の文言が追加された：「発熱性好中球減少症の予防を目的とするフィルグラステム、*tbo-filgrastim* またはペグフィルグラステムの投与を支持したカテゴリー 1 のエビデンスが存在する。」

[MGF-F](#)

- ガイドラインに「幹細胞動員時および幹細胞移植後の骨髓増殖因子製剤の使用」に関するページが新たに追加された。

[MS-1](#)

- 診療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。

[次ページに続く](#)

NCCN 骨髄増殖因子ガイドライン 2012 年第 1 版から 2013 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

MGF-1

- 脚注「f」が次のように変更された：「これらの薬剤と方法で治療を受ける患者における白血病と MDS のリスク増大について、化学療法の用法・用量、追加の放射線療法、CSF の使用などの交絡因子による影響の評価が進められている。」

MGF-2

- CSF 使用前に生じた発熱性好中球減少症
 - 二次予防が次のように変更された：「化学療法の減量または治療レジメンの変更を考慮」

MGF-A 1 of 4

- 発熱性好中球減少症のリスクが高いレジメン
 - 急性リンパ芽球性白血病（ALL）、「ALL の寛解導入レジメン（NCCN ALL ガイドラインを参照）」が追加された。
 - 軟部肉腫、対応する参考文献とともに「イホスファミド/ドキシソルピシン」が追加された。
 - 乳癌、乳癌のガイドラインで推奨されなくなったことから、「AT（ドキシソルピシン+パクリタキセル）；AT（ドキシソルピシン+ドセタキセル）」が削除された。
 - 多発性骨髄腫、多発性骨髄腫のガイドラインで推奨されなくなったことから、「modified HyperCVAD」が削除された。
- 次の項目が削除された：「ペグフィルグラステムの 2 週間隔投与レジメンにおける有益性は明らかにされていない。」（MGF-A 2 of 4 も同様）
- 次の注記が削除され、それぞれの参考文献のページに追加された：「試験対象集団、試験方法および発熱性好中球減少症に関する収集データは臨床試験毎に異なるため、個々のレジメンに関して提示できる参考文献には限りがある。」（MGF-A 2 of 4 も同様）
- 次の脚注が削除された：「ブレオマイシンを含むレジメンとともに G-CSF を使用すると、肺毒性のリスクが高まる可能性がある。（詳細については考察を参照のこと。）」この情報は MGF-C ページに記載されている。（MGF-A 2 of 4 も同様）

MGF-A 2 of 4

- 発熱性好中球減少症のリスクが中等度のレジメン
 - 子宮頸癌、対応する参考文献とともに「パクリタキセル/シスプラチン」が追加された。
 - 多発性骨髄腫、対応する参考文献とともに「DT-PACE（デキサメタゾン/サリドマイド/シスプラチン/ドキシソルピシン/シクロホスファミド/エトポシド）」および「DT-PACE+ボルテゾミブ（VTD-PACE）」が追加された。

- 膵癌、対応する次の脚注および参考文献とともに「FOLFIRINOX」が追加された：「発熱性好中球減少症のリスクは、術前補助療法に関する小規模な後ろ向き解析では 17%、転移例を対象としたランダム化試験では 5.4%であった。一次予防としての G-CSF の使用は推奨されないが、高リスクの臨床的特徴を認める患者では考慮してよい。」
- 乳癌、乳癌のガイドラインで推奨されなくなったことから、「エピルピシン；エピルピシン+逐次シクロホスファミド+メトトレキサート+5-フルオロウラシル；ビンブラスチン」が削除された。

MGF-C

- ペグフィルグラステムの毒性リスクが削除され、「フィルグラステムおよびその誘導体（ペグフィルグラステムなど）」としてフィルグラステムと一体化された。
 - "警告、
 - ◇ アレルギー反応、箇条書きの 3 つ目の項目が「循環器：血圧低下、頻脈、アナフィラキシー」に変更された。"
 - ◇ 「ブレオマイシンを含むレジメン：肺毒性」が追加され、ブレオマイシンを含むレジメンに関する脚注が削除された。
 - ◇ 鎌状赤血球症の急性増悪に「（鎌状赤血球症患者のみ）」という文言が追加された。
 - 有害反応、箇条書きの項目が次のように変更された：「骨髄骨痛」
- 脚注
 - 添付文書への参照を示した複数の脚注が次の脚注「1」で置き換えられた：「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。」
 - 次の脚注「2」が追加された：「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、フィルグラステムとペグフィルグラステムでは同様の毒性が予想される。」
 - 脚注「3」が次のように大幅に変更された：「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。フィルグラステムとその誘導体による毒性は、非骨髄性悪性腫瘍を対象とした試験の結果に基づいている。サルグラモステムによる毒性については、主に移植を受けた白血病患者を対象とした試験の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。」

NCCN 骨髄増殖因子ガイドライン 2012 年第 1 版から 2013 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

MGF-E 1 of 2

• フィルグラスチム

- 2 つ目の下位項目が次のように修正された：「化学療法終了の 24～72 時間翌日より 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。化学療法と同日に増殖因子を投与することは推奨されない。」

• ペグフィルグラスチム

- 次の下位項目が削除された：「化学療法の終了から 24～72 時間後に開始する。化学療法と同日に増殖因子を投与することは推奨されない。」
- 以下の下位項目 2～4 が追加された：
 - ◇ 大半の臨床試験では、ペグフィルグラスチムは化学療法の翌日に投与されている（カテゴリー1）。
 - ◇ 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。
 - ◇ 限られたデータではあるが、特定の状況下では化学療法と同日にペグフィルグラスチムの投与することを考慮してもよいと示唆されている。
 - 関連する参考文献が MGF-E 2 of 2 に追加された。
- 下位項目 6 および 7 が以下のように変更された：
 - ◇ 2 週間隔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 回の化学療法レジメンまたは 2 週間未満の化学療法スケジュールへの使用用法・用量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は推奨できない。

• サルグラモスチム

- 下位項目 2 が次のように変更された：「化学療法終了の 24～72 時間後翌日から遅くとも 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。化学療法の当日に増殖因子を投与することは推奨されない。」

• 本ページの箇条書きから以下の項目が削除された：

- 「中および高リスク患者において代替の投与スケジュールを支持するデータは得られていない。」
- 「安全性データで見ると、フィルグラスチムとペグフィルグラスチムは似通っている。」この情報は MGF-C ページに記載されている。

• 脚注

- 脚注「3」に次の文言が追加された：「サルグラモスチムは、骨髄移植（BMT）を受ける患者での造血前駆細胞の動員と骨髄回復の促進、ならびに BMT を受けた患者で生着遅延または生着不全がみられた場合にも適応となる。」

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

発熱性好中球減少症に関するリスク評価^c

固形腫瘍および非骨髄性悪性腫瘍の成人患者において、化学療法後の発熱性好中球減少症のリスクを評価する^b

- 疾患
- 化学療法レジメン^d
 - 高用量
 - Dose-dense
 - 標準用量
- 患者の危険因子^d
- 治療の目的 (治療 vs 緩和)

高リスク (>20%)
中リスク (10~20%)
低リスク (<10%)

発熱性好中球減少症に対する CSF の予防的使用^{c,e}

化学療法の目的		
治療/補助療法 ^f	生存期間の延長/QOL	症状管理/QOL
CSF (G-CSF の場合はカテゴリー1) ^g	CSF (G-CSF の場合はカテゴリー1) ^g	CSF ⁱ
CSF を考慮	CSF を考慮 ⁱ	CSF を考慮 ⁱ
CSF は使用しない ^h	CSF は使用しない	CSF は使用しない

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 (MGF-2) を参照

CSF=コロニー刺激因子

^a この NCCN 骨髄増殖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 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、また急性骨髄性白血病 (AML) の場合は、[NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン](#)を参照のこと。

^c 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°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。

^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](#)) と患者の危険因子 ([MGF-B を参照](#)) があり、後者としては、用量強度を変更する計画がない状況において直前のサイクルで好中球減少による合併症が発生した場合などが挙げられる。

^e 増殖因子製剤に伴う毒性のリスク ([MGF-C](#)) を参照のこと。

^f これらの薬剤と方法で治療を受ける患者における白血病と MDS のリスク増大について、化学療法の用法・用量、放射線療法、CSF の使用などの交絡因子による影響の評価が進められている。詳細については考察を参照のこと。

^g 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のリスク、入院、静注抗生物質の使用頻度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。)

^h CSF の投与は、発熱性好中球減少症により医学的に深刻な結果 (死亡など) に至るリスクが相応に高い患者でのみ考慮すること。

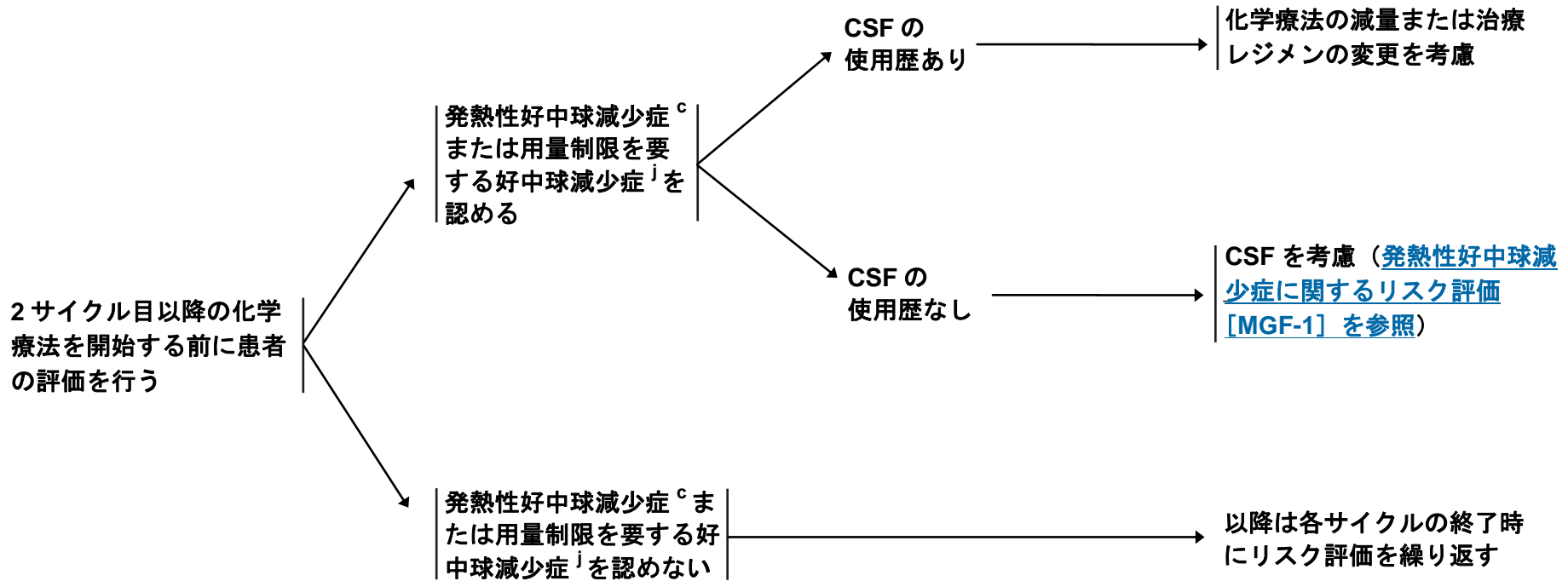
ⁱ この状況での CSF 投与は難しい判断であり、患者との入念な話し合いが不可欠である。患者の危険因子から FN の発症リスクが 10~20% と判定された場合は、CSF の使用が妥当である。一方で、そのリスクが化学療法レジメンによるものである場合は、同等の有効性が得られる範囲内で、骨髄抑制の少ない化学療法の選択や用量の減量など、別の方法による代替案を検討すべきである。

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。

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。

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

二次予防



^c 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°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/ μ L未満となるか、1,000/ μ L未満となり48時間以内に500/ μ L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。

^j 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の治療を目的とする CSF の使用^{c,k,l}

臨床像

実施中の化学療法サイクルに
おける CSF の使用状況

発熱性好中球減少症の管理^{c,k}

発熱性
好中球減少症^c

CSF (フィルグラステムまたはサルグラ
モステム) の予防投与を受けている患者

CSF を継続するⁿ

ペグフィルグラステムの予防
投与を受けた患者

CSF を追加投与は行わない^o

CSF の予防投与を受けな
かった患者

感染関連合併症の危険
因子^mがない

CSF は使用しない

感染関連合併症の危険
因子^mがある

CSF を考慮するⁿ

^c 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°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。

^k 発熱と好中球減少症に対して推奨される抗生物質治療については、[NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#) を参照のこと。

^l 治療目的で CSF を使用することの是非については議論の余地がある。詳細については考察を参照のこと。

^m [臨床転帰不良または感染関連合併症の発症に関する患者の危険因子 \(MGF-D\)](#) を参照のこと。

ⁿ 詳細については考察を参照のこと。治療目的でのペグフィルグラステムの使用に関するデータは得られていない。[発熱性好中球減少症の予防および治療ならびに化学療法の計画用量の維持を目的とする骨髄増殖因子製剤の使用 \(MGF-E\)](#) に概要を示した開始用量でフィルグラステムまたはサルグラモステムのいずれかを投与し、好中球数が回復した時点で中止するべきである。

^o ペグフィルグラステ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に治療目的でフィルグラステムを使用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、好中球減少症の発生中もペグフィルグラステムの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、CSF の追加投与は有益ではないと示唆される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 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のリスクが高い (>20%) 疾患および化学療法レジメンの例

- リスク評価において、化学療法レジメンの種類は検討すべき項目の1つではない ([発熱性好中球減少症の発生に関する患者の危険因子 \[MGF-B\] を参照](#)) 。
- このリストはすべてを網羅したのではなく、発熱性好中球減少症の発生リスクが高い薬剤/レジメンは他にも存在する。
- 厳密なリスクは、薬剤の種類、用量および治療状況 (すなわち、未治療の患者か治療歴の多い患者か) を含む。 ([MGF-1 を参照](#))

急性リンパ芽球性白血病 (ALL)

- ALL の寛解導入レジメン ([NCCN ALL ガイドラインを参照](#))

膀胱癌

- 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) (術前補助、術後補助、転移例)¹

乳癌

- ドセタキセル+トラスツズマブ (転移例または再発例の治療)²
- 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) (術後補助)³
- TAC (ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミド) (術後補助)⁴

食道癌および胃癌

- ドセタキセル/シスプラチン/フルオロウラシル⁵

ホジキンリンパ腫

- 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、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン)⁶

腎癌

- ドキソルビシン/ゲムシタビン⁷

非ホジキンリンパ腫

- CFAR (シクロホスファミド、フルダラビン、アレムツズマブ、リツキシマブ) (del(17p)を認める CLL、再発・難治例)^{8,9}
- ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) (DLBCL および PTCL、二次、救援)¹⁰
- RICE (リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)¹¹
- CHOP-14 (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、プレドニゾン) ±リツキシマブ^{12,13}
- MINE (メスナ、イホスファミド、novantrone、エトポシド) (DLBCL、PTCL、二次、難治例)¹⁴
- DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン) (末梢性 T 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、二次)¹⁵
- ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾン、シスプラチン、シタラビン) (DLBCL、PTCL、二次、再発例)¹⁶
- HyperCVAD+リツキシマブ (シクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン+リツキシマブ)^{17,18}

黒色腫

- ダカルバジンを含む多剤併用 (ダカルバジン、シスプラチン、ビンブラスチン) (進行例、転移例または再発例)¹⁹
- 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) (進行例、転移例または再発例)¹⁹

骨髓異形成症候群

- ウサギ抗胸腺細胞グロブリン/シクロスポリン²⁰
- Decitabine²¹

卵巣癌

- トポテカン²²
- パクリタキセル²³
- ドセタキセル²⁴

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)²⁵
- ドキソルビシン²⁶
- イホスファミド/ドキソルビシン²⁷

小細胞肺癌

- トポテカン²⁸

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)²⁹
- VIP (エトポシド、イホスファミド、シスプラチン)
- BEP (ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン)^{30,31}
- TIP (パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン)³²

* 一般に、投与間隔短縮 (dose-dense) レジメンでは化学療法施行時に増殖因子製剤による支援が必要である。

[発熱性好中球減少症のリスクが中等度の疾患および化学療法レジメンの例 \(MGF-A 2 of 4\) を参照](#)

[化学療法レジメンの参考文献 \(MGF-A 3 of 4\) 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-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のリスクが中等度（10～20%）の疾患および化学療法レジメンの例

- リスク評価において、化学療法レジメンの種類は検討すべき項目の1つでしかない（発熱性好中球減少症の発生に関する患者の危険因子【MGF-B】を参照）。
- このリストはすべてを網羅したのではなく、発熱性好中球減少症の発生リスクが中等度の薬剤/レジメンは他にも存在する。
- 厳密なリスクは、薬剤の種類、用量および治療状況（すなわち、未治療の患者か治療歴の多い患者か）を含む。（MGF-1を参照）

原発不明—腺癌

- ゲムシタピン/ドセタキセル³³

乳癌

- ドセタキセル 21 日毎³⁴
- 古典的 CMF（シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル）（術後補助）³⁵
- AC（ドキシソルビシン、シクロホスファミド）+ 逐次ドセタキセル（術後補助）（タキサン部分のみ）³⁶
- AC+ 逐次ドセタキセル+ トラスツズマブ（補助療法）³⁷
- 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³⁸

- パクリタキセル 21 日毎（転移例または再発例）³⁹

子宮頸癌

- シスプラチン/トポテカン（再発例または転移例）^{40,41,42}
- パクリタキセル/シスプラチン⁴²
- トポテカン（再発例または転移例）⁴³
- イリノテカン（再発例または転移例）⁴⁴

大腸癌

- FOLFOX（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン）⁴⁵

食道癌および胃癌

- イリノテカン/シスプラチン⁴⁶
- エピルビシン/シスプラチン/5-フルオロウラシル⁴⁷
- エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン⁴⁷

ホジキンリンパ腫

- ABVD（ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン）⁴⁸
- Stanford V（mechlorethamine、ドキシソルビシン、ビンブラスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン）⁴⁹

多発性骨髄腫

- DT-PACE（デキサメタゾン/サリドマイド/シスプラチン/ドキシソルビシン/シクロホスファミド/エトポシド）⁵⁰
- DT-PACE+ボルテゾミブ（VTD-PACE）⁵¹

非ホジキンリンパ腫

- EPOCH（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、ドキシソルビシン）（AIDS 関連 NHL、パーキットリンパ腫、および再発例）⁵²
- EPOCH（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、ドキシソルビシン）+ IT 化学療法（AIDS 関連 NHL、DLBCL、再発例）⁵²
- ACOD（修正 CHOP：ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）⁵³
- GDP（ゲムシタピン、デキサメタゾン、シスプラチン）（DLBCL、PTCL、二次）⁵⁴
- GDP（ゲムシタピン、デキサメタゾン、シスプラチン）+ リツキシマブ（DLBCL、二次）⁵⁴
- FMR（フルダラビン、ミトキサントロン、リツキシマブ）⁵⁵
- CHOP+リツキシマブ（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、リツキシマブ）^{56,57} のほか、ドキシソルビシンの代わりにドキシソルビシンペグ化リポソーム製剤^{58,59} またはミトキサントロン⁶⁰ を使用するレジメンも含む

非小細胞肺癌

- シスプラチン/パクリタキセル（術後補助、進行例/転移例）⁶¹
- シスプラチン/ビノレルビン（術後補助、進行例/転移例）⁶²
- シスプラチン/ドセタキセル（術後補助、進行例/転移例）^{61,63}
- シスプラチン/イリノテカン（進行例/転移例）⁶⁴
- シスプラチン/エトポシド（術後補助、進行例/転移例）⁶⁵
- カルボプラチン/パクリタキセル^{**}（術後補助、進行例/転移例）⁶⁴
- ドセタキセル（進行例/転移例）⁶³

卵巣癌

- カルボプラチン/ドセタキセル⁶⁶

膀胱癌

- FOLFIRINOX[†]

前立腺癌

- カバジタキセル^{‡,67}

小細胞肺癌

- エトポシド/カルボプラチン⁶⁸

精巣腫瘍

- エトポシド/シスプラチン⁶⁹

子宮肉腫

- ドセタキセル（進行例または転移例）⁷⁰

化学療法レジメンの参考文献（MGF-A 4 of 4）を参照

発熱性好中球減少症のリスクが高い疾患および化学療法レジメンの例（MGF-A 1 of 4）を参照

^{**} カルボプラチンの用量が AUC>6 であるか日本人家系の場合。

[†] 発熱性好中球減少症のリスクは、術前補助療法に関する小規模な後ろ向き解析では 17%⁷¹、転移例を対象としたランダム化試験では 5.4%であった⁷²。一次予防としての G-CSF の使用は推奨されないが、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生率が 8%であり、好中球減少症による死亡例も報告されている。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。

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。

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。

- 1 Sternberg 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 20924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646.
- 2 Marty 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.
- 3 Citron ML, Berry DA, Cirincione 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.
- 4 Martin 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.
- 5 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
- 6 Diehl 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.
- 7 Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-1551.
- 8 Wierda W, Faderl S, O'Brien S, et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab (CFAR) is active for relapsed and refractory patients with CLL [abstract]. *Blood* 2004; 104:Abstract 340.
- 9 Wierda W, O'Brien S, Ferrajoli A, et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab (CFAR), an active frontline regimen for high-risk patients with CLL [abstract]. *Blood* 2007;110: Abstract 628.
- 10 Hertzberg 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 4:25-30.
- 11 Kewalramani 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.
- 12 Blayney 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.
- 13 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.
- 14 Rodriguez 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.
- 15 Velasquez 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.
- 16 Velasquez 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;12:1169-1176.
- 17 Thomas 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.
- 18 Romaguera 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.
- 19 Eton 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.
- 20 Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1297-1302.
- 21 Kantarjian H, Issa JJ, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Result of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-1803.
- 22 Swisher EM, et al. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:480-486.
- 23 Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: Results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol* 1993;11:2405-2410.
- 24 Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2733-2739.
- 25 Antman 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.
- 26 Nielsen OS, Dombrowsky 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.
- 27 Patel 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. *AJCO* 1998;21:317-321.
- 28 Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-667.
- 29 Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-1431.
- 30 Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:247-256.
- 31 Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293.
- 32 Kondagunta 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.

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ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。

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。

- ³³ Pouessel 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.
- ³⁴ Burris HA. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase II trials. *Seminars in Oncol* 1999;26:1-6.
- ³⁵ Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:Abstract 13.
- ³⁶ Sparano 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*.
- ³⁷ Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344: 783-792.
- ³⁸ Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:1-8.
- ³⁹ Seidman AD, 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.
- ⁴⁰ Long 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.
- ⁴¹ Monk 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.
- ⁴² Long 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.
- ⁴³ Muderspach 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.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ Ilson DH. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(14 Suppl 14):22-25.
- ⁴⁷ Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
- ⁴⁸ Younes A, Fayad L, Romaguera J, et al. ABVD with pegfilgrastim (Neulasta) support in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: Long-term safety and efficacy results of a phase-II study [abstract]. *Blood* 2005 106: Abstract 4790.
- ⁴⁹ Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:630-637.
- ⁵⁰ Lee CK, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, van Rhee F, Cottler-Fox M, Muwala F, Tricot G. DTPACE: An effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:2732-2739.
- ⁵¹ 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.
- ⁵² Gutierrez 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.
- ⁵³ Martinelli G, Ferrucci PF, Mingrone W, et al. ACOD, a modified CHOP regimen for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:801-806.
- ⁵⁴ Crump 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.
- ⁵⁵ Morschhauser F, Mounier N, Sebban C et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naive, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- ⁵⁶ Coiffier 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.
- ⁵⁷ Lyman G, Delgado DJ. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2003;44:2069-2076.
- ⁵⁸ Martino 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.
- ⁵⁹ Zaja 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.
- ⁶⁰ Economopoulos T, Fountzilas G, Pavlidis N, et al. Rituximab in combination with CNOP chemotherapy in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 2003;4:110-115.
- ⁶¹ Schiller 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.
- ⁶² Pujol 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.
- ⁶³ Fossella 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.
- ⁶⁴ Ohe 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.
- ⁶⁵ Cardenal F, Lopez-Cabrero 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.
- ⁶⁶ Vasey 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.
- ⁶⁷ de 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.
- ⁶⁸ Kosmidis 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.
- ⁶⁹ Motzer 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.
- ⁷⁰ van 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.
- ⁷¹ Hosein 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.
- ⁷² Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *NEJM* 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の発生に関する患者の危険因子

発熱性好中球減少症について患者の全体的なリスクを評価する際には、化学療法レジメンと治療対象の悪性疾患によるリスクに加えて、以下の因子についても検討する必要がある。

- 高齢患者、特に 65 歳以上 ([NCCN Guidelines for Senior Adult Oncology](#) を参照)
- 化学療法または放射線療法による治療歴
- 既存の好中球減少症または腫瘍の骨髄浸潤
- 既存の疾患
 - 好中球減少症
 - 感染症/開放創
 - 最近の手術歴
- Performance Status 不良
- 腎機能不良
- 肝機能障害、特にビリルビン高値の場合

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ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。

増殖因子製剤に伴う毒性のリスク

フィルグラスチムとその誘導体（ペグフィルグラスチムなど）^{1,2,3}

• 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
- プレオマイシンを含むレジメン：肺毒性⁴
- 脾臓破裂
- 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（詳細については考察を参照）

• 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^{1,3}

• 警告

- 体液貯留：浮腫、毛細血管漏出症候群、胸水、心嚢液貯留
 - 呼吸器症状：肺循環における顆粒球の捕捉、呼吸困難
 - 循環器症状：偶発的で一過性の上室性不整脈（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：血清クレアチニンまたはビリルビンおよび肝酵素値の上昇（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）
- 有害事象のうち、対照臨床試験でサルグラモスチムが投与された患者の10%超に認められ、かつプラセボ群より高頻度で報告されたもの
- 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
 - 自家骨髄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
 - 同種骨髄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、BUN 高値、コレステロール高値

¹ 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。

² 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、フィルグラスチムとペグフィルグラスチムでは同様の毒性が予想される。

³ 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誘導体による毒性は、非骨髄性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、主に移植を受けた白血病患者を対象とした試験の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。

⁴ 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。

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。

臨床転帰不良または感染関連合併症の発症に関する患者の危険因子^{1,2}

患者の危険因子として以下のものが挙げられる：

- 敗血症症候群
- 年齢 65 歳以上
- 重度の好中球減少症（好中球数が 100/ μ L 未満）
- 持続期間が 10 日を超えると予想される好中球減少症
- 肺炎
- 侵襲性真菌感染症
- 臨床的に確認されたその他の感染症
- 発熱時の入院
- 発熱性好中球減少症の既往歴

¹ 発熱性好中球減少症の治療に CSF を使用することの是非については議論の余地がある。詳細については考察を参照のこと。

² Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman G, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24:3187-3205.

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の予防および治療ならびに化学療法の計画用量の維持を目的とする
骨髓増殖因子製剤の使用

- フィルグラステムまたは tbo-filgrastim¹ (カテゴリー1)
 - 1日量を 5 μ g/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。
 - 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。
- ペグフィルグラステム (カテゴリー1) (予防目的のみ)
 - 治療サイクルごとに 6mg を単回投与する。
 - 大半の臨床試験では、ペグフィルグラステムは化学療法の翌日に投与されている (カテゴリー1)。
 - フィルグラステムの試験結果に基づけば、ペグフィルグラステ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。
 - 限られたデータではあるが、特定の状況下では化学療法と同日にペグフィルグラステムの投与することを考慮してもよいと示唆されている²。
 - 3週間隔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週間隔の化学療法レジメンに対するペグフィルグラステムの有効性を実証した第 II 相試験が複数ある。
 - 週 1 回の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、ペグフィルグラステムの使用は推奨できない。
- サルグラモステム³ (カテゴリー2B)
 - 臨床試験では 250 μ g/m²/日の用量 (各施設で規定された体表面積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) で使用された。
 - 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。
- 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 CSF の予防投与は推奨されない。
- 上記の 4 剤いずれも皮下投与が望ましい。
- 標準用量の化学療法に対して予防的に抗生物質をルーチンに使用することは推奨されない。 [NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#) を参照のこと。

¹ Tbo-filgrastim は、フィルグラステムのバイオシミラーとしてではなく、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。他の G-CSF 製剤と同様に、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髓抑制作用のある化学療法を受ける非骨髄性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。

² ペグフィルグラステムの参考文献については、[MGF-E 2 of 2](#) を参照のこと。

³ 発熱性好中球減少症の予防を目的とするフィルグラステム、tbo-filgrastim またはペグフィルグラステムの投与を支持したカテゴリー1のエビデンスが存在する。この目的でサルグラモステムを推奨するカテゴリー1のエビデンスは不十分である。サルグラモステムは、AML の高齢患者における寛解導入化学療法後に適応となる。サルグラモステムは、骨髓移植 (BMT) を受ける患者での造血前駆細胞の動員と骨髓回復の促進、ならびに BMT を受けた患者で生着遅延または生着不全がみられた場合にも適応となる。他の領域でも研究が実施されている。

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の予防および治療ならびに化学療法計画用量の維持を目的とする
骨髄増殖因子製剤の使用**ペグフィルグラスチムの参考文献**

Burris HA, III, Belani CP, et al. Pegfilgrastim on the same day versus next day of chemotherapy in patients with breast cancer, non-small-cell lung cancer, ovarian cancer, and non-Hodgkin's lymphoma: results of four multicenter, double-blind, randomized phase II studies. J Oncol Pract 2010;6:133-140.

4つの前向き臨床試験の要約

Schuman SJ, Lambrou N, Robson K, et al. Pegfilgrastim dosing on same day as myelosuppressive chemotherapy for ovarian or primary peritoneal cancer. J Support Oncol 2009;7:225-228.

同日投与を支持した後ろ向き研究

Whitworth JM, Matthews KS, Shipman KA, et al. The safety and efficacy of day 1 vs day 2 administration of peg in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for gynecologic malignancies. Gynecol Oncol 2009;112:601-604.

同日投与を支持した後ろ向き研究

Belani CP, Ramalingam S, Al-Janadi A, et al. A randomized double-blind phase II study to evaluate same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with carboplatin and docetaxel in patients with NSCLC [abstract]. J Clin Oncol 2006;24 (suppl 18S):Abstract 7110.

同日投与と翌日投与に差がなかった事を示したランダム化試験

Kaufman PA, Paroly W, Rinaldi D et al. 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 SABCS [abstract]. Breast Cancer Res Treat 2004;88:Abstract 1054.

翌日投与を支持したランダム化試験

Saven A, Schwartzberg L, Kaywin P, et al. Randomized, double-blind, phase 2 study evaluating same day vs next day administration of pegfilgrastim with RCHOP in non-Hodgkins lymphoma [abstract]. J Clin Oncol 2006;24:Abstract 7570.

翌日投与を支持したランダム化試験

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ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。

幹細胞動員時および幹細胞移植後の骨髓増殖因子製剤の使用

自家移植における造血前駆細胞の動員

- 増殖因子製剤単剤：G-CSF の用量は 10~32 μ g/kg/日とし、皮下注射で 1 日 1 回または 1 日 2 回投与する。4 または 5 日目にアフエーシスを開始する¹。
- 化学療法（シクロホスファミド²、ICE³、DHAP³、VDT-PACE⁴、その他）の施行後に、好中球数回復中の動員を目標として、上記と同様の用法・用量で G-CSF を投与する。G-CSF は化学療法の終了から約 24 時間後に開始する。

G-CSF と plerixafor の併用（非ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫患者の一部）

- 以下に該当する場合、G-CSF 10 μ g/kg/日を 4 日間投与した後、4 日目の夜に plerixafor 240 μ g/kg/日（GFR が 50mL/min 未満の場合は用量調節、最大 40mg/日、最長で 4 日間）を皮下投与し、翌日（5 日目）の朝に採取を開始する。
 - 前治療歴が多い患者⁵、動員不良の危険因子がある患者、過去に動員が失敗に終わったことのある患者。
 - 循環血中の CD34 陽性細胞数が目標値を下回る場合の「臨時（just in time）」または「レスキュー」として⁶⁻⁸。

同種ドナーの幹細胞動員

- 同種幹細胞ドナー：G-CSF 10 μ g/kg/日を皮下注射で投与し、4 または 5 日目に採取を開始する⁹⁻¹¹。
- 健康ドナーに対する plerixafor の使用は研究段階である。
- 顆粒球輸血のための同種ドナー：採取の 8~24 時間前に G-CSF 5 μ 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¹²。

支持療法

- 自家幹細胞移植後または臍帯血移植後：G-CSF 5 μ g/kg/日。移植後 5 日目から投与を開始し、好中球数が回復する（2 日連続で 1.5×10^9 /L を超える場合など）まで継続する^{13,†}。

幹細胞動員時および移植後におけるペグフィルグラステムの役割

- この状況でペグフィルグラステムが他の G-CSF 製剤と同等である可能性を示したデータは限られている^{14,15}。

幹細胞動員時、自家移植後および造血回復遅延時における GM-CSF の役割

- 単剤での幹細胞動員^{16,17,‡}
- 多剤併用での幹細胞動員：朝に G-CSF 7.5 μ g/kg/日を、夜に GM-CSF 7.5 μ g/kg/日を投与し、5 日目にアフエーシスを開始する¹⁸。
- 自家幹細胞移植後または生着遅延時：250 μ g/m²/日で開始し、好中球数が 3 日連続で 1.5×10^9 /L を超えるまで継続する¹⁹⁻²¹。

† G-CSF 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。詳細については考察を参照のこと。

‡ ただし、幹細胞動員には GM-CSF よりも G-CSF の方が広く使用されている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-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。

幹細胞動員時および幹細胞移植後の骨髓増殖因子製剤の使用
参考文献

- ¹ 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.
- ² Haynes 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.
- ³ 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 May 21. [Epub ahead of print]
- ⁴ 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.
- ⁵ Stiff P, Micallef I, McCarthy P, et al. Treatment with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given a mobilizing regimen of G-CSF: Implications for the heavily pretreated patient. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:249-256.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ Milone 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+ mobilisation failure and is a possible criterion for guiding "on demand" use of plerixafor. *Blood Transfus* 2013;11:94-101.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Nemunaitis J, Rabinow S, Singer JW, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancy: Pooled results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1991;324:1773-1778.
- ²⁰ Nemunaitis J, Singer JW, Buckner CD, et al. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;76:245-253.
- ²¹ Ippoliti C, Przepiorcka D, Giralt S, et al. Low-dose non-glycosylated rhGM-CSF is effective for the treatment of delayed hematopoietic recovery after autologous marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:55-59.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-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。

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

概要.....	MS-2
骨髓増殖因子製剤のベネフィットとリスク	MS-2
予防を目的とする骨髓増殖因子製剤の使用	MS-4
リスク評価.....	MS-4
化学療法レジメンと FN のリスク	MS-4
FN の発生に関する患者の危険因子.....	MS-5
FN のリスクが高い患者	MS-5
FN のリスクが中等度の患者	MS-6
FN のリスクが低い患者	MS-6

2 サイクル目以降の化学療法での評価	MS-6
--------------------------	------

用法・用量.....	MS-6
------------	------

フィルグラスチム	MS-7
----------------	------

Tbo-filgrastim.....	MS-7
---------------------	------

ペグフィルグラスチム	MS-7
------------------	------

サルグラモスチム	MS-8
----------------	------

治療を目的とする骨髓増殖因子製剤の使用.....	MS-8
--------------------------	------

造血細胞移植における骨髓増殖因子製剤	MS-9
--------------------------	------

増殖因子製剤による幹細胞動員.....	MS-9
---------------------	------

移植後の支持療法の一部としての増殖因子製剤.....	MS-9
----------------------------	------

重症慢性好中球減少症.....	MS-9
-----------------	------

参考文献	MS-11
------------	-------

概要

骨髓抑制を伴う化学療法では、好中球減少症（好中球数が 500/ μ L 未満となるか、1,000/ μ L 未満となり 48 時間以内に 500/ μ L 以下に低下すると予想される場合）とそれによる発熱性好中球減少症（FN：口腔温が 38.3°C 以上となるか、38°C 以上の高熱が 1 時間以上持続する場合）が発生することがある。そのため、化学療法では FN が主な用量制限毒性となり、入院期間の延長や広域抗生物質の投与がしばしば必要になる（Lyman と Kuderer によるレビュー¹）。その結果、化学療法の減量や以降のサイクルの延期が余儀なくされ、患者の転帰に悪影響を及ぼす可能性がある。コロニー刺激因子（CSF）の予防投与によって FN のリスクと重症度を低減でき、持続期間を短縮できることが複数の研究で実証されているが、費用の問題から、骨髓抑制を伴う化学療法を受ける全患者に対してルーチンに使用されるには至っていない。それでも、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 CSF を使用すれば、費用対効果が高まる可能性がある。

通常、FN のリスクは治療レジメンと投与される用量強度に基づいて判断される。しかしながら、早期乳癌および非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした化学療法のランダム化臨床試験に関する文献調査によると、骨髓抑制の発生率と投与される用量強度は過少報告されることが示されている²。骨髓抑制の発生率は同一および同様のレジメンでも報告毎に大きく異なっているため、一般的な化学療法レジメンでの好中球減少による合併症の正確なリスクを特定するのは困難である²。好中球減少による合併症の発生率に報告間で差がみられる要因としては、試験対象となった患者集団と投与された用量強度の相違が考えられる。投与された用量強度の報告はさらに一貫性を欠いていることから、毒性や治療効果がみられた割合の報告値の差を解釈することは非常に困難となっている。

Dale らのレビュー³により、未治療患者の約 25~40% が一般的な化学療法レジメンで FN を発症することが明らかにされた。FN が発生すると以降の化学療法コースの延期や減量が必要となり、治療成績に悪影響を及ぼす可能性もある。また、診断および治療にかかる費用も増大する上に、入院期間の延長につながることも多い。さらに、好中球数の低下は身体機能、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⁴。

フィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムは、どちらも顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）であり、化学療法による好中球減少症の予防を適応として、米国食品医薬品局（FDA）の承認を受けている。対照的に、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）であるサルグラモスチムの添付文書に記載された適応は、急性骨髄性白血病（AML）に対する寛解導入療法後の使用と各種の幹細胞移植での使用に限定されている。推奨事項は主に G-CSF の試験から得られたエビデンスを根拠にしているという点に注意すべきである。臨床的な有益性について G-CSF と GM-CSF とを一対一で比較する試験は実施されていない。

NCCN 骨髓増殖因子ガイドラインでは、悪性腫瘍を対象とした CSF の使用に重点を置いている。具体的に言えば、本ガイドラインは固形腫瘍および非骨髄性悪性腫瘍の成人患者を対象としたものである。骨髄性悪性腫瘍の治療を目的とした増殖因子については、[NCCN 骨髄異形成症候群ガイドライン](#)および [NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン](#)において考察されている。

骨髓増殖因子製剤のベネフィットとリスク

小細胞肺癌、乳癌、肉腫および NHL では、G-CSF の予防投与によって化学療法に関連した好中球減少症の発生率、持続期間および重症度を低減できることが示されている⁵⁻¹⁶。また、G-CSF を使用することで、化

学療法を計画通りに十分量の用量強度で継続できる可能性も高まるが、それが奏効率の改善や全生存期間（OS）の延長につながるかについては、研究結果は概ね否定的である^{5,7,9,12-15,17,18}。それでも、リンパ節転移陽性乳癌¹⁹とアグレッシブリンパ腫²⁰においては、G-CSFを使用して投与間隔を短縮した dose-dense レジメンにより、従来の化学療法と比較して無病生存期間（DFS）および/または OS の改善が得られている。

複数のメタアナリシスにより、感染症発生率の低下^{21,22} および好中球減少症のリスク低減^{21,22} という点での予防的な CSF 投与の有効性が確認されている。固形腫瘍およびリンパ腫の成人患者計 3,493 例で G-CSF の予防投与を検討した 17 のランダム化試験を対象とするメタアナリシス²³では、一次予防としての G-CSF の使用により、FN のリスク低下（相対リスク [RR]、0.54；95%CI、0.43~0.67； $P<0.001$ ）と化学療法での投与可能な用量強度の相対的増加（試験群間の平均差 8.4%； $P=0.001$ ）が認められた。このメタアナリシスでは、さらに感染関連死亡のリスク（RR、0.55；95%CI、0.33~0.90； $P=0.018$ ）と全体での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。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 らの系統的レビュー²⁴によって最近確認された。平均 5 年間の追跡において、G-CSF 投与群では全原因死亡率が全体値で 3.40%、相対値で 0.90 低下していたが、AML および骨髄異形成症候群（MDS）のリスクが増大していた（下記参照）。このベネフィットの大きさは、化学療法の用量強度と相関していた。

この 10 年間で入院にかかる費用が高騰したことから、純粋な費用に基づくリスク閾値は 40%から約 20%へと変更された²⁵。CSF の経済解析では、その使用状況に応じて相反する結果が得られている²⁶⁻³⁰。しかし、NCCN 骨髄増殖因子ガイドライン委員会では、費用ではなく、主に治療の有効性と臨床的有益性を重視する方針を採用している。

CSF の予防投与の適応は、FN もしくは治療に支障を来す可能性がある好中球減少症のリスクに依存する。

これまでに G-CSF の投与に伴い一貫して観察されている主な毒性は、軽度から中等度の骨痛である^{31,32}。これは通常、非麻薬性鎮痛薬で効果的に管理可能である。CSF の投与に伴い筋骨格痛のリスクが上昇することは、Kuderer らのメタアナリシスによって確認されている（RR、4.03；95%CI、2.15~7.52； $P<0.001$ ）²³。

まれではあるが、G-CSF 投与例では脾臓破裂も報告されており、一部は死に至っている³³。それらの事例は幹細胞移植を受けた患者と幹細胞移植の健康ドナーに発生した。また一部の患者では、皮膚、呼吸器系または心血管系（フィルグラスチムのみ）にアレルギー反応が生じる。これら以外に添付文書に記載されている警告として、急性呼吸窮迫症候群、肺胞出血および喀血がある^{31,32,34}。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）の発生が報告されているが、鎌状赤血球形質のみの患者では報告されていない³⁵⁻³⁷。フィルグラスチムとペグフィルグラスチムの毒性は類似していると予想されるが、一方でみられる毒性すべてが他方でも報告されているわけではない。

G-CSF の投与に伴い AML/MDS のリスクが高まる可能性が疫学研究³³から示唆されているが、個々のランダム化試験で同様の結果が観察されたことはない。最近の Lyman らによるメタアナリシス²⁴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 と報告された。この AML/MDS リスクの上昇が G-CSF に起因するものか、化学療法の総用量の相対的増加によるものかは、このメタアナリシスのデータのみでは判断できない。それでも、先に考察したように、全体での死亡率は低下している。

ブレオマイシンを含む化学療法、特に ABVD（ドキシソルビシン+ブレオ

マイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン)を受けるホジキンリンパ腫(HL)患者へのG-CSFの使用については、現在も論争がある。141例のHL患者を対象とした後ろ向き研究では、G-CSFの使用よりブレオマイシンによる肺毒性のリスクが上昇したことが報告されている³⁸。Azoulayらが実施した症例報告の系統的レビュー³⁹では、好中球減少症がみられた癌患者の中からG-CSFに関連した肺毒性の症例が70例同定された。36例にブレオマイシンが投与されていたが、その大半は肺毒性を引き起こすことが知られている薬剤(シクロホスファミドおよび/またはメトトレキサート)も投与されたNHL患者であった。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)レジメンでこうした肺毒性が生じる可能性は明らかでないが、ABVDレジメンではブレオマイシンが2週毎に投与されるに対して、このレジメンでのブレオマイシンの投与は3週毎である。どちらのレジメンでも、この合併症の徴候および症状に対して細心の注意を払うべきである。精巣腫瘍に対するブレオマイシンを含む化学療法でのG-CSFの使用については、ブレオマイシンによる肺毒性の増加は報告されていない¹⁸。

予防を目的とする骨髄増殖因子製剤の使用

リスク評価

本ガイドラインでは、化学療法の初回サイクルを開始する前に、化学療法によるFNのリスクを評価することを最初のステップに指定している。このリスク評価には様々な項目が含まれるが、具体的には疾患の種類、化学療法レジメン(高用量、dose-dense、標準用量)、患者の危険因子、治療の目的などが挙げられる。当NCCN委員会では、治療目的に応じて化学療法を3つのカテゴリーに分類している。すなわち、治癒を目指す治療/補助療法、延命を目的とする治療法、そして症状管理としての治療である。化学療法レジメンと患者の危険因子に基づいて、患者を高

リスク群(FNリスクが20%超)、中リスク群(FNリスクが10~20%)および低リスク群(FNリスクが10%未満)のいずれかに分類する。ここで注意すべき点として、現状ではコンセンサスを得たリスク評価用のノモグラムが存在しないことがある。当NCCN委員会は、リスク評価の一助となるように概略の基準を示しているが、個々の臨床判断は患者の状況に基づいて行うべきである。CSFの使用が適切かどうかを判断する際には、患者の評価と治療に伴うリスクの評価に加えて、癌治療の目的も考慮に入れるべきである。例えば、高リスク患者を同定する基準の1つに、直前のサイクルで好中球減少による合併症が認められたものの、用量強度を下げる予定がない場合がある。

化学療法レジメンとFNのリスク

FNは単剤および多剤併用化学療法レジメンの多くで用量制限毒性となることが多い。このリスクは化学療法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を対象とした臨床試験でのFNの発生率が20%を超えている化学療法レジメンを「高リスク」とみなしている。リスク評価で強調すべき点として、化学療法レジメンの種類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、さらに患者の危険因子も併せて検討する必要がある。

本ガイドラインのアルゴリズムでは、一般的な化学療法レジメンをFNの発生が高リスク(>20%)と中リスク(10~20%)に分類したリストが提示されている。これらのリストはすべてを網羅したものではなく、厳密なリスクは薬物、用量および治療状況に依存することから、単に参考例として作成されたものである。また、NHLに対するRICEやCHOP-14など、増殖因子製剤の投与を前提としてのみ検討されたレジメンもあるという点に留意すべきである。

HLに対する標準化学療法(ABVD)については、G-CSFを投与するこ

となく本来の用量を安全に投与できることが Evens ら⁴⁰によって示された。ただし、この場合でも、一部の患者では好中球減少症時に ABVD 投与が必要となることがある。大規模な前向き研究から新たなエビデンスが得られるまでは、リスクとベネフィットについて患者とよく話し合った上で、ABVD と並行した G-CSF の予防投与を考慮してもよい。

FN の発生に関する患者の危険因子

FN の総合的なリスクを推定する上では患者の危険因子が重要な検討項目であり、とりわけ化学療法レジメンが中リスクの場合には特に重要となる (Lyman らのレビュー⁴¹)。患者因子によって 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 CSF の予防投与がよりルーチンに推奨される。例えば、乳癌および肺癌で使用されるレジメンの多くは、好中球減少による合併症に関して中リスクとみなされるため、その中で高リスクとみなされる患者を同定することが重要となる。危険因子を有する患者では、たとえ低リスクのレジメンであっても、必ずしも CSF の使用が否定されるとは限らない。

高齢 (特に 65 歳以上) は重度の好中球減少症に関する最も重要な危険因子である ([NCCN Guidelines for Senior Adult Oncology](#) を参照)⁴²⁻⁴⁷。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、既存の好中球減少症または腫瘍の骨髄浸潤、Performance Status (PS) 不良、腎または肝機能障害を含む併存症、好中球減少症や感染症などの既存疾患が挙げられる。これらの大半は、好中球減少による合併症の独立した危険因子として Lyman らが開発したリスクモデルで確認されており、このモデルについては、化学療法を開始した癌患者 3,760 例を試験対象集団において妥当性が確認されている⁴⁸。

FN のリスクが高い患者

当 NCCN 委員会内の議論では、増殖因子製剤のルーチンな予防投与が

妥当となる FN リスクの閾値を定義することに重点を置いてきた。本ガイドラインでは、FN のリスクが 20% 以上の場合に CSF の予防投与を推奨した。ASCO および EORTC ガイドラインの最新版では、ルーチンな予防投与を検討する閾値としてどちらも 20% を採用した^{49,50}。

これらの一致した推奨値は、予防なしの FN リスクが 20% である場合、一次予防によって FN のリスクを有意に低減できることを実証した、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、Vogel らによる二重盲検ランダム化プラセボ対照多施設共同試験の結果報告によると、これまでに FN の発生率が 20% と予想されていたレジメンにおいて、初回サイクルとそれ以降のサイクルのいずれでも、ペグフィルグラスチムの予防投与によって FN が有意に減少することが明らかにされた⁸。この試験は、これまでに実施された増殖因子製剤の予防投与に関するランダム化試験の中で最大規模のものである。乳癌の女性患者に対してドセタキセルが 100mg/m² の用量で 3 週毎に投与された。FN を主要エンドポイントとしてデザインされた二重盲検試験として、465 例がプラセボ群に、463 例がペグフィルグラスチム群に割り付けられ、それぞれ化学療法から 24 時間後に投与された。プラセボ群全体での FN の発生率は 17% であった。これに対して、ペグフィルグラスチム群での発生率は 1% であった。入院が必要になった割合は 14% から 1% に、経静脈的な抗感染薬の投与が行われた割合は 10% から 2% に低下し、いずれの差も統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。初回サイクルにおける FN の発生率は、プラセボ群の 11% に対してペグフィルグラスチム群で 1% 未満であった。第 2~4 サイクルにおける FN の発生率は、プラセボ群で 6%、ペグフィルグラスチム群で 1% 未満であった。

また別の試験として、抗生物質の予防投与を受ける小細胞肺癌患者 175 例を対象に、予防的に G-CSF を投与する群と投与しない群にランダムに割り付けた試験の結果が報告されている⁶。初回サイクルで FN を発

症した患者は、抗生物質単独群の 20 例 (24%) に対して抗生物質+CSF 併用群では 9 例 (10%) であった ($P=0.01$)。第 2~5 サイクルにおける FN の発生率は、両群で同程度であった (17% vs 11%)。この試験の結論によると、化学療法の初回サイクルを受ける小細胞肺癌患者では、抗生物質による感染の一次予防に FN の一次予防を加えることが FN および感染症の抑制に有効であるとされた。さらに、この戦略は他の癌で FN のリスクが同程度ある患者に対しても検討できる可能性がある。

NCCN、ASCO および EORTC のすべてのガイドラインでは、相対的に骨髄抑制を示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、骨髄障害または併存症のために FN リスクが高くなりうる特殊な状況が数多くあることが認識されている。

治療の目的が治癒、延命、症状管理のいずれであるとしても、高リスクとみなされる患者には、全例を対象として CSF の予防投与が推奨される。

FN のリスクが中等度の患者

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% となる場合を中リスクと定義している。また、治療の目的で分類した 3 つのカテゴリーすべてにおいて、FN が発生する可能性、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、リスク・ベネフィット比に関する患者との話し合いに基づいて CSF の使用を個々に検討することを推奨している。化学療法の目的が延命または症状管理である場合は、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。リスクが患者の危険因子によって規定される場合は、CSF の使用が妥当となる。FN のリスクが化学療法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、骨髄抑制の少ない化学療法の選択や用量の減量など、別の方法による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患者では、CSF のルーチンな使用は費用対効果が低いと考えられ、別の治療選択肢が適切である^{25,49,51,52}。ただし、治癒目的の治療または補助療法を受けている患者や、FN を発症すると死亡など医学的に深刻な結果となるリスクが有意に高い患者に対しては CSF を検討してもよい。

2 サイクル目以降の化学療法での評価

初回サイクルの終了後は、2 回目以降のサイクルの開始前に患者の評価を行い、リスクカテゴリーと治療目的を決定すべきである。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投与当日の測定値が計画通りの化学療法の施行に影響を及ぼす場合) が発生した患者は、この時点では高リスク群に分類される。

CSF 投与にもかかわらず以上のような状況があった患者については、生存の見込みに影響が及ばない範囲において、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する。FN または用量制限を要する好中球減少症が発生することなく化学療法の効果が得られていると考えられる場合は、以降のサイクルが終了するたびに前述のリスク評価を繰り返すべきである。

用法・用量

現時点で FN の予防および化学療法の計画用量の維持を適応として使用しないし承認されている骨髄増殖因子 (MGF) 製剤としては、フィルグラスチム、tbo-filgrastim、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチムがあり、いずれも皮下注射による投与が望ましい。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フィルグラスチム、tbo-filgrastim およびペグフィルグラスチムの使用が支持されている一方で、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後の使用と各種の幹細胞移植での使用に焦点が置かれてきた。そのため複数の MGF 製剤から 1 つを選択する場合、フィルグラスチム、tbo-filgrastim およびペグフィルグラスチムはカテゴリー1 の推奨としている一方、サルグラモスチムはカテゴリー2B の推奨としている。当 NCCN 委員会では、これらの状況における抗生物質のルーチンな予防投与は推奨しない。さらに、化学療法と放射線療法の併用治療を受けている患者への CSF の予防投与についても、評価が行われておらず、したがって推奨されない。

フィルグラスチム

フィルグラスチムの投与は、初回の 1 日量を 5 μ g/kg として、化学療法終了の翌日から 3~4 日後までに開始し、最低値以降の好中球数が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。用量は、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ことができる。

Tbo-filgrastim

腫瘍を適応とする生物製剤の特許期限が切れ始めていることから、米国ではバイオシミラーと呼ばれる類似の後発製剤について、承認までの期間を短縮した規制制度が制定されようとしている⁵³。NCCN Biosimilars Work Group は、これらの製剤を実診療に導入するにあたっての問題点を特定し、それらを白書として公表している⁵⁴。

FDA は 2012 年 8 月に tbo-filgrastim の承認を発表したが、そこで同剤は「臨床的に重要な発熱性好中球減少症との関連がある骨髓抑制を伴う抗癌剤の投与を受ける非骨髓性悪性腫瘍の患者における重度の好中球減少症の持続期間短縮を適応とする白血球増殖因子」と記載された。この承認は、計 680 例の癌患者を対象とした 3 つのランダム化臨床試験の結果に基づいていた。そのうち 1 つの試験では、ドセタキセル/ドキシルピ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⁵⁵。重度の好中球減少症の持続期間短縮および FN の発生率低下という点で、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 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^{56,57}。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、化学療法レジメンの骨髓毒性には関係なく、tbo-filgrastim は FN の発生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⁵⁸。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^{59,60}。

Tbo-filgrastim は欧州連合ではフィルグラスチムのバイオシミラーとして使用することができるが⁵⁰、米国ではバイオシミラーの承認制度がまだ完成していないため、FDA による承認は通常の生物製剤認可申請によるものである。

ペグフィルグラスチム

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、化学療法のサイクル毎に 6mg を単回投与するのみで十分である。

当 NCCN 委員会は、ペグフィルグラスチムの使用について提起されている 2 つの問題について議論した。1 つ目の問題は化学療法後の投与時期である。ほとんどの臨床試験で化学療法終了の翌日に投与されていることから、これがカテゴリー1 の推奨となる³²。ペグフィルグラスチムの臨床試験成績に基づき、当委員会は、化学療法の終了から 3~4 日後までに投与する用法も妥当との見解で一致している。さらに、ペグフィルグラスチムの「同日投与」（化学療法が施行された日にペグフィルグラスチムを投与すること）を行っている施設もあるとの指摘があった。その理由は、物資調達の問題と来院に長距離移動を要する患者の負担の軽減に

ある⁶¹。当 NCCN 委員会は、特定の状況下ではこの戦略を考慮してもよいとの見解で一致している。婦人科悪性腫瘍の患者を対象とした後ろ向き研究^{62,63}では、化学療法の終了から 24 時間以内にペグフィルグラスチムを投与する場合の安全性と有効性が実証された。Burris ら⁶⁴は、ペグフィルグラスチムの同日投与と翌日投与を比較した 3 つのランダム化第 II 相試験について、抄録から入手可能なデータをレビューした。そのうち乳癌およびリンパ腫患者を対象に実施された 2 試験では、統計学的に有意ではないものの、同日投与群で重度の好中球減少症の持続期間が長くなる傾向が認められた^{65,66}。3 つ目は肺癌患者を対象とした試験であったが、重度の好中球減少症の発生率が想定外に低かった (1 群当たり 2 例のみ)⁶⁷。

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。第 III 相臨床試験の結果に基づき、3 週間隔の化学療法の終了後は、ペグフィルグラスチムの使用がカテゴリー 1 の推奨である^{8,68}。14 日間隔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は、複数の第 II 相試験で実証されている⁶⁹⁻⁷⁴。週 1 回の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、このような使用は推奨できない。

サルグラモスチム

非骨髄性腫瘍でのサルグラモスチムの使用をカテゴリー 1 の推奨として支持するには、ランダム化試験によるエビデンスが不十分である。サルグラモスチムの適応は、AML の高齢患者に対する寛解導入化学療法後の使用である⁷⁵⁻⁷⁷。化学療法終了の翌日から遅くとも 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べきである。

治療を目的とする骨髓増殖因子製剤の使用

予防目的で使用する場合と比べて、抗生物質の補助として FN の治療目的に MGF 製剤を使用することの妥当性を示したエビデンスはわずかである。計 1,518 例の患者を含む 13 の試験を対象としたコクランのメタ

アナリシス⁷⁸での Clark らの報告によると、治療目的の CSF 投与に伴って入院期間 (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。Berghmans らによる初期のメタアナリシス⁷⁹でも死亡率の差はみられなかったが、その他の臨床的有益性については評価できなかった。ここで注意すべき点として、この Berghmans らの解析には、危険因子を最低 1 つは有し、化学療法による FN を発症したことのある固形腫瘍患者 210 例を G-CSF 群 (治療目的) とプラセボ群にランダムに割り付けた多施設共同試験⁸⁰が含まれていないことが挙げられる。この試験の G-CSF 群では、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、 $P=0.0004$)、抗生物質の投与期間 (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、 $P=0.015$) が有意に短かった。

フィルグラスチムまたはサルグラモスチムの予防投与を受けていながら FN を発症した患者には、CSF の投与を継続すべきである。ただし、ペグフィルグラスチムは長期間作用型の製剤であるため、ペグフィルグラスチムの予防投与を受けた患者に対してさらに CSF を投与してはならない⁸¹。また、治療を目的とするペグフィルグラスチムの使用については現時点でエビデンスを欠いているため、治療目的ではフィルグラスチムかサルグラモスチムのどちらかを使用すべきである。CSF の予防投与を受けていない患者については、当 NCCN 委員会は、感染関連合併症または臨床転帰不良に関する危険因子について評価することを推奨する。具体的な危険因子としては、高齢 (65 歳以上)、敗血症症候群、重度の好中球減少症 (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、侵襲性真菌感染症、その他の臨床的に確認された感染症、入院、FN の既往歴などが挙げられる。これらの危険因子がみられる場合は、CSF を考慮すべきである。

造血細胞移植における骨髓増殖因子製剤

造血幹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 製剤が広く使用されている。

増殖因子製剤による幹細胞動員

自家移植での幹細胞の採取方法は、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、かつての骨髓採取が G-CSF による末梢血幹細胞 (PBSC) 動員にほぼ取って代わられている⁸²。大半のデータがフィルグラスチムに関するものであるが、ペグフィルグラスチムの単回投与と同程度の有効性が得られることを示唆した研究もある⁸³。G-CSF は単剤で使用することもあるが⁸⁴、化学療法終了の翌日から投与を開始する chemo-mobilization レジメンの一部として使用することもある⁸⁵⁻⁸⁷。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 日目にアフエーシスを開始する。化学療法 + 増殖因子製剤による動員後の場合は、白血球数が上昇し、循環血中に CD34 陽性細胞が出現してからアフエーシスを開始する。最近、CXCR4 阻害薬の plerixafor を chemo-mobilization に追加することで、PBSC 数の増加が加速されることが示された⁸⁸⁻⁹¹。PBSC の採取量が少ない場合や CD34 陽性細胞数が目標値に達しない場合の救援策として plerixafor を使用することもある。ある後ろ向き解析⁹²で、ペグフィルグラスチムによる PBSC の採取量はフィルグラスチムより多く、plerixafor の投与が必要になる可能性が低いことが実証されたが、ランダム化試験は実施されていない。

G-CSF は同種移植における PBSC 動員にも使用されている。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) のリスクに対して懸念がもたれたが、ドナー側における G-CSF の忍容性は良好であり、長期生存に対する影響もみられないことが複数の試験によって実証されている⁹³⁻⁹⁵。健康ドナーに対する plerixafor の使用については、現在研究段階にある。

PBSC 動員を目的とする GM-CSF の使用を単剤または G-CSF との逐次併用で検討した研究では、健康ドナーにおける PBSC の採取量が良好であったことが報告されている⁹⁶⁻⁹⁸。

移植後の支持療法の一部としての増殖因子製剤

移植後の増殖因子製剤の使用については、十分なコンセンサスは得られていない。ランダム化試験での前向き検討では、大量化学療法と自家 PBSC 移植の施行後に G-CSF を投与することで好中球の回復が促進されることが示されている⁹⁹⁻¹⁰³。しかしながら、入院期間、感染および生存に関する G-CSF の効果については、相反する結果が得られている。自家移植におけるフィルグラスチムとペグフィルグラスチムを比較した系統的レビュー¹⁰⁵ (80 例の患者を対象としたランダム化試験¹⁰⁴を含む) では、両薬剤は少なくとも有効性に関しては同等であると結論している。

同種移植のレシピエントに対する支持療法として G-CSF を使用する場合には、相反するデータが得られており、G-CSF と臨床転帰悪化との関連を指摘した研究もある¹⁰⁶。ただし、血球数の回復が遅い臍帯血移植の場合は、移植後に G-CSF がルーチンに使用されている。

GM-CSF は、自家骨髓移植の施行後と自家移植片の生着遅延時に造血回復を促進することが実証されている^{107,108}。幹細胞動員にも使用されているが、この目的では G-CSF の方が好まれている。

重症慢性好中球減少症

NCCN 骨髓増殖因子ガイドラインでは、癌治療での化学療法による好中球減少症に重点を置いている。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、以下で簡単に考察する。周期性、先天性および特発性好中球減少症 (重症慢性好中球減少症の種類) 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¹⁰⁹。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ている。先天性好中球減少症の患者では、一般に、ある程度高い用量（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、重度先天性好中球減少症と診断された患者は、全例が慢性好中球減少症とは限らないものの、G-CSFの投与とは無関係に骨髓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。現時点での代替療法は造血幹細胞移植のみである。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。

参考文献

1. 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>.
2. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, Lyman GH. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:440-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19761076>.
3. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62 Suppl 1:1-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479591>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.

15. 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>.

16. 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>.

17. 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>.

18. 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>.

19. Citron 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.

20. 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>.

21. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003189. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266474>.

22. 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>.

23. 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>.

24. 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>.

25. 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>.

26. 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>.

27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. Food and Drug Administration. Filgrastim label information. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=97cc73cc-b5b7-458a-a933-77b00523e193> Accessed May 1, 2013.
32. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim label information. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=fdf5d72-6b80-435a-afa4-c5d74dd852ce> Accessed May 1, 2013.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. Azoulay E, Attalah H, Harf A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest* 2001;120:1695-1701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713155>.
40. 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>.

41. 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>.
42. 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>.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.
46. 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>.
47. 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>.
48. 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>.
49. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682719>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. Hirsch BR, Lyman GH. Biosimilars: are they ready for primetime in the United States? *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:934-942; quiz 943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900222>.
54. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9 Suppl 4:S1-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976013>.
55. 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>.

56. 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>.

57. 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>.

58. 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>.

59. 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>.

60. 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>.

61. 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_neulasta_110912_lthd.pdf. Accessed May 1, 2013.

62. Schuman SI, Lambrou N, Robson K, et al. Pegfilgrastim dosing on same day as myelosuppressive chemotherapy for ovarian or primary peritoneal cancer. J Support Oncol 2009;7:225-228. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380330>.

63. Whitworth JM, Matthews KS, Shipman KA, et al. The safety and efficacy of day 1 versus day 2 administration of pegfilgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for gynecologic malignancies. Gynecol Oncol 2009;112:601-604. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110303>.

64. Burris HA, Belani CP, Kaufman PA, et al. Pegfilgrastim on the Same Day Versus Next Day of Chemotherapy in Patients With Breast Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer, Ovarian Cancer, and Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of Four Multicenter, Double-Blind, Randomized Phase II Studies. J Oncol Pract 2010;6:133-140. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808556>.

65. 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 [abstract]. Presented at the SABCS. Abstract 1054.

66. Saven A, Schwartzberg L, Kaywin P, et al. Randomized, double-blind, phase 2, study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with R-CHOP in non-Hodgkin's lymphoma patients [abstract]. J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18):Abstract 7570. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7570.

67. Belani CP, Ramalingam S, Al-Janadi A, et al. A randomized double-blind phase II study to evaluate same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with carboplatin and docetaxel in patients

with NSCLC [abstract]. J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18):Abstract 7110. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7110.

68. 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>.

69. 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>.

70. 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>.

71. 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>.

72. 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>.

73. 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>.

74. Pirker R, Ulsperger E, Messner J, et al. Achieving full-dose, on-schedule 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>.

75. Stull DM, Bilmes R, Kim H, Fichtl R. Comparison of sargramostim and filgrastim in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. Am J Health Syst Pharm 2005;62:83-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15658078>.

76. Thomas X, Raffoux E, Renneville A, et al. Which AML subsets benefit from leukemic cell priming during chemotherapy? Long-term analysis of the ALFA-9802 GM-CSF study. Cancer 2010;116:1725-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143449>.

77. Thomas X, Raffoux E, Botton S, et al. Effect of priming with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in younger adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a trial by the Acute Leukemia French Association (ALFA) Group. Leukemia 2007;21:453-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17252021>.

78. 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>.

79. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer 2002;10:181-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904782>.

80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. 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>.

86. 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>.

87. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692856>.

88. Chaudhary L, Awan F, Cumpston A, et al. Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma patients treated 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765597>.

89. 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>.

90. 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>.

91. Milone 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+ 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1323-1327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538555>.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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>.
104. 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>.
105. 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>.
106. 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>.

107. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW, et al. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. N Engl J Med 1991;324:1773-1778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1903847>.

108. Ippoliti C, Przepiorka D, Giral S, et al. Low-dose non-glycosylated rhGM-CSF is effective for the treatment of delayed hematopoietic recovery after autologous marrow or peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1993;11:55-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094309>.

109. 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>.