



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

骨髄増殖因子

2007 年第 1 版

つづく

www.nccn.org

NCCN 骨髄増殖因子委員会 委員名リスト

* Jeffrey Crawford, MD/Chair †‡
Duke Comprehensive Cancer Center
Betsy Althaus, PharmD Σ
UCSF Comprehensive Cancer Center
James Armitage, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center
Lodovico Balducci, MD †‡
H. Lee Moffitt Cancer Center and
Research Institute at the University of
South Florida
Charles Bennett, MD, PhD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University
Douglas W. Blayney, MD †
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center
Spero R. Cataland, MD ‡
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University
David C. Dale, MD ‡
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

George D. Demetri, MD †
Dana-Farber/Partner's CancerCare
Harry P. Erba, MD, PhD †‡
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center
James Foran, MD †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center
Alison G. Freifeld, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center
Mark L. Heaney, MD, PhD †‡ †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Sally Htoy, PharmD Σ
City of Hope Cancer Center
Dwight D. Kloth, PharmD Σ
Fox Chase Cancer Center
Gary H. Lyman, MD, MPH †‡
Consultant - University of Rochester
Medical Center
Wells A. Messersmith, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Laura Boehnke Michaud, PharmD Σ
The University of Texas M. D.
Anderson Cancer Center
Sarah C. Miyata, RN, MSN, ACNP-CS #
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University
Amy Robbins, PharmD Σ
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee
Cancer Institute
Martin S. Tallman, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University
Saroj Vadhan-Raj, MD †
The University of Texas M. D.
Anderson Cancer Center
Peter Westervelt, MD, PhD †
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine
Michael K. Wong, MD, PhD †
Roswell Park Cancer Institute

† 腫瘍内科
‡ 血液科/血液腫瘍科
† 内科
Ⓚ 感染症科
Σ 薬理学
看護
* 執筆委員会委員

目次

[NCCN 骨髄増殖因子委員会 委員名リスト](#)

[評価、リスクアセスメントおよび予防的治療 \(MGF-1\)](#)

[先行化学療法サイクルの評価 \(MGF-2\)](#)

[化学療法レジメンおよび発熱性好中球減少症のリスク \(MGF-A\)](#)

[発熱性好中球減少症を発症する患者リスク要因 \(MGF-B\)](#)

[発熱性好中球減少症予防のための骨髄増殖因子および維持投与量の計画 \(MGF-C\)](#)

[ガイドライン一覧](#)

[骨髄増殖因子ガイドラインを印刷する](#)

[文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

[解説](#)

[参考文献](#)

臨床試験： NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

NCCN 加盟施設での臨床試験をオンラインで探す。

こちらをクリック：

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

NCCN コンセンサス分類：

特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

NCCN のコンセンサス分類：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2Aである。

[NCCN のコンセンサス分類 \(NCCN Categories of Consensus\)](#) を参照

[ガイドラインの更新概要](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに沿って著者らの合意のもとに作成されたものである。本ガイドラインの適用または閲覧を希望する臨床医家には、患者の管理・治療の確定に際して個々の臨床状況において医学上の判断を自主的に下すよう期待する。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用、および適用に関していかなる種類の表明および保証も行わず、適用や使用に対していかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は NCCN に属するものとする。無断複写・複製・転載を禁ず。本ガイドラインおよびその図解は、NCCN からの書面による明示の許可なしには、いかなる形式においても転載してはならない。©2006

ガイドラインの更新概要

骨髄増殖因子ガイドライン 2006年第1版から2007年第1版への更新事項の概要：

[MGF-1](#)

- 評価が化学療法後の発熱性好中球減少症リスクに対するものであることが明記された。
- 脚注 a が新たに追加された。他の癌における増殖因子使用に関する NCCN ガイドラインに対して、リンクが追加された。
- 脚注 b が新たに追加された。発熱性好中球減少症によるリスクに関する NCCN 発熱および好中球減少ガイドラインに対してリンクが追加された。
- ページを再構成し、予防的治療一覧表を追加した。

[MGF-A](#)

- 化学療法剤投与の場合、一般に用量強度の高いレジメンには増殖因子の支持的投与が必要であるというコメントが追加された。

[MGF-B](#)

- ページを再構成し、多変量モデルで特定された危険因子の分類およびランク付けを改善した。

[MGF-C](#)

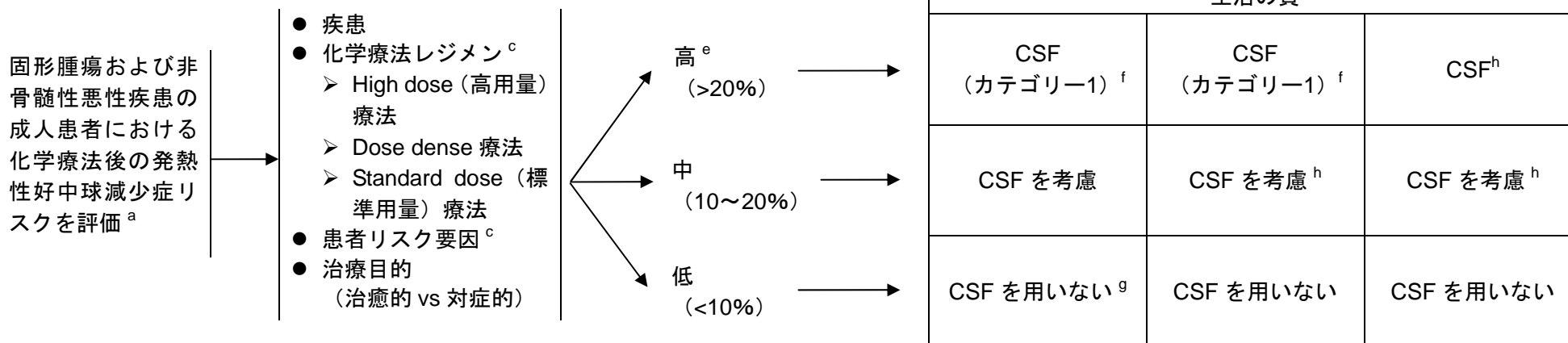
- ペグフィルグラスチムを化学療法施行当日に投与した場合の結果は、化学療法の翌日に投与した場合に劣るというコメントが追加された。

全量化学療法からの減量を必要とする可能性のあるリスク要因を列記したページを解説に移動した。

評価

発熱性好中球減少症に対するリスクアセスメント^b

発熱性好中球減少症の予防^d



先行化学療法サイクルの評価 (MGF-2)

^a 骨髄異形成症候群に増殖因子を使用する場合、[NCCN 骨髄異形成ガイドラインを参照](#)。急性骨髄性白血病に増殖因子を使用する場合、[NCCN 急性骨髄性白血病ガイドラインを参照](#)。

^b 発熱性好中球減少症に関連する予後リスクについては、[NCCN 発熱および好中球減少ガイドラインを参照](#)。

^c 患者のリスクを分類するには、多数の要因を評価する必要がある。例えば化学療法レジメンの種類 ([化学療法レジメンおよび発熱性好中球減少症リスクの一例を参照](#)、[MGF-A](#)) および患者リスク要因 ([発熱性好中球減少症を発症する患者側リスク要因を参照](#)、[MGF-B](#)) などがあげられる。

^d この表は、固形癌および非骨髄性悪性腫瘍に対する化学療法の、最初のサイクルおよびその後の全てのサイクルの予防に適用する。[発熱性好中球減少症予防のための骨髄](#)

[増殖因子および維持投与量の計画 \(MGF-C\)](#) 参照。^e 患者を高リスク群に入れる基準のひとつは、直前のサイクルに好中球減少の合併症があるが用量を減少する予定がない場合である。

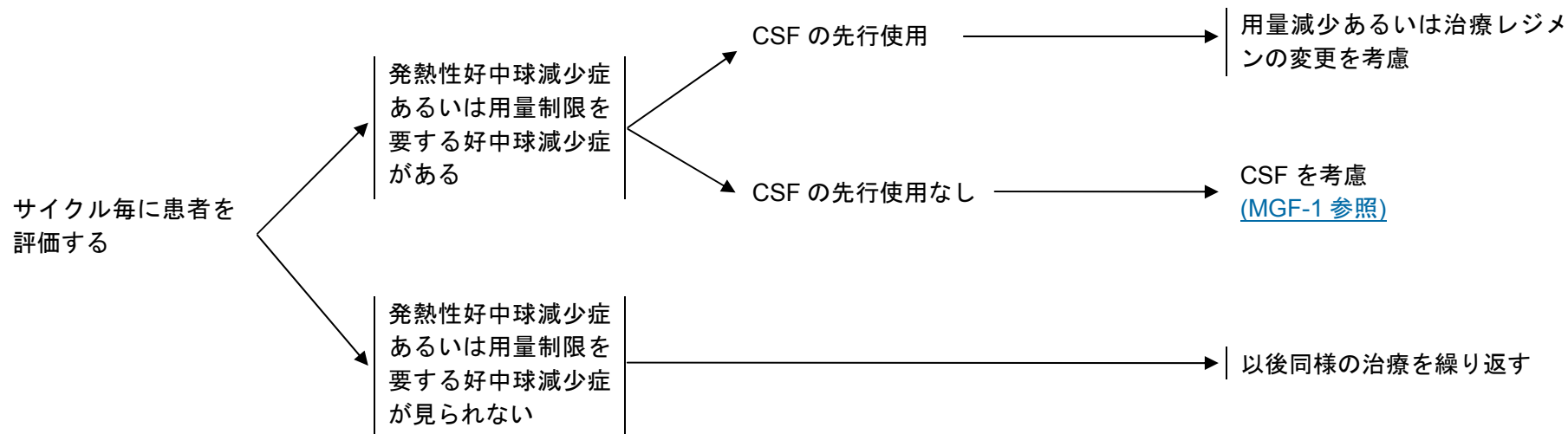
^f 発熱性好中球減少症のリスクがあること、発熱性好中球減少症に対しては入院および抗生物質静脈投与を行うことに、カテゴリー1の証拠が存在する。

^g 患者に、死を含む発熱性好中球減少症による重度の医療結果に対する重大なリスクがある場合にのみ CSF を考慮すること。

^h この状況で高リスク化学療法を用いることはむずかしい決定であり、かつ医師と患者間での慎重な議論を必要とする。もし患者リスク要因でこのカテゴリーが決定されるならば、CSF は妥当である。骨髄抑制の少ない化学療法、あるいは用量減少のような他の療法が、比較的有效であるならば、考慮に入れるべきである。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2A である
臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

先行化学療法サイクルの評価



注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症高リスク群 (>20%) に関する化学療法レジメンの例

- このリストは包括的なものではなく、発熱性好中球減少症を発生させる高リスクの他の薬剤/レジメンが存在する。
- 厳密に言えば、リスクは薬剤、用量および治療状況（治療を受けたことがない患者か、厳しい治療を受けてきた患者かなど）を含む(MGF-1 参照)。
- 化学療法レジメンのタイプはリスクアセスメントの一要素に過ぎない。
([発熱性好中球減少症を発症する患者リスク要因 \(MGF-B\) 参照](#))
- 膀胱
 - TC (パクリタキセル、シスプラチン) ¹
 - 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) ²
- 乳癌
 - 高用量強度の AC→T* (ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセル) ³
 - AT (ドキソルビシン、パクリタキセル) ⁴
 - TAC (ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミド) ⁵
- 子宮頸部
 - TC (パクリタキセル、シスプラチン) ⁶
- 胃癌
 - DCF (ドセタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル) ⁷
- 頭部および頸部
 - パクリタキセル、イホスファミド、メスナ、シスプラチン ⁸
- 非ホジキンリンパ腫
 - ICE⁹
 - RICE^{10*}
 - CHOP-14^{11*}
 - MINE¹²
 - VAPEC-B (ビンクリスチン、ドキソルビシン、プレドニソロン、エトポシド、シクロホスファミド、ブレオマイシン) ¹³
 - A(N)CVB (ドキソルビシンあるいはミトキサントロン、シクロホスファミド、ビンデシン、ブレオマイシン) ¹⁴
 - DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン) ¹⁵
- ESHAP (エトポシド、メチルプレドニソロン、シスプラチン、シタラビン) ¹⁶
- 非小細胞肺癌
 - VIG (ゲムシタビン、イホスファミド、ビノレルビン) ¹⁷
 - DP (ドセタキセル、カルボプラチン) ¹⁸
- 卵巣癌
 - トポテカン ¹⁹
 - パクリタキセル ²⁰
 - ドセタキセル ²¹
- 膵癌
 - ゲムシタビン/ドセタキセル ²²
- 前立腺癌
 - ドセタキセル/プレドニゾン ²³
 - ミトキサントロン/プレドニゾン ²³
- 肉腫
 - MAID (メスナ (MESNA)、アドリアマイシン、イホスファミド、ダカルバジン) ²⁴
 - ドキソルビシン ²⁵
 - ドキソルビシン/イホスファミド ²⁶
- 小細胞肺癌
 - CAE (シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド) ²⁷
 - トポテカン ²⁸
 - トポテカン/パクリタキセル ²⁹
- 精巣癌
 - VIP (ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン) ³⁰

* 一般的に、用量強度の高いレジメンでは、化学療法剤を投与するときに増殖因子の支持的投与が必要である。

[化学療法レジメン参考文献 MGF-A \(3/4\) 参照。](#)

[発熱性好中球減少症の中リスクに関する化学療法レジメン MGF-A \(2/4\) 参照。](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症中リスク群（10～20％）に関する化学療法レジメンの例

- このリストは包括的なものではなく、発熱好中球減少症を発生させる高リスクの他の薬剤/レジメンが存在する。
 - 厳密に言えば、リスクは薬剤、用量および治療状況（治療を受けたことがない患者か、厳しい治療を受けてきた患者かなど）を含む(MGF-2 参照)。
 - 化学療法レジメンのタイプはリスクアセスメントの一要素に過ぎない。
(発熱を伴う好中球減少症を発症する患者リスク要因 (MGF-B) 参照)
- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 腺癌 <ul style="list-style-type: none"> ➢ GPT (ゲムシタビン、カルボプラチン、パクリタキセル) ³¹ ● 乳癌 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ドセタキセル ³² ➢ AC (ドキシソルビシン、シクロホスファミド) ³³ ➢ ゲムシタビン*/カルボプラチン ³⁴ ● 結腸癌 <ul style="list-style-type: none"> ➢ FOLFOX* (フルオロウラシル、ロイコポリン、オキサリプラチン) ³⁵ ● ホジキン病 <ul style="list-style-type: none"> ➢ スタンフォードV (メクロレタミン、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、プレドニソン) ³⁶ ● 非ホジキンリンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ACOD (ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニソン) ³⁷ ➢ FM (フルダラビン、ミトキサントロン) ³⁸ ➢ RCHOP (シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニソン、リツキシマブ) ³⁹ | <ul style="list-style-type: none"> ● 非小細胞肺癌 <ul style="list-style-type: none"> ➢ シスプラチン/パクリタキセル ⁴⁰ ➢ シスプラチン/ドセタキセル ⁴⁰ ➢ ドセタキセル/ゲムシタビン ⁴¹ ● 膵臓癌 <ul style="list-style-type: none"> ➢ イリノテカン/ゲムシタビン ⁴² ➢ ドセタキセル/シスプラチン ⁴³ ● 小細胞肺癌 <ul style="list-style-type: none"> ➢ シスプラチン/トポテカン ⁴⁴ ➢ エトポシド/カルボプラチン ⁴⁵ ● 精巣癌 <ul style="list-style-type: none"> ➢ エトポシド/シスプラチン ⁴⁶ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- * ペグフィルグラスチムを使用すべきではない。

化学療法レジメン参考文献 MGF-A (4/4) 参照。

発熱性好中球減少症の高リスクに関する化学療法レジメン MGF-A (1/4) 参照。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

化学療法レジメンの参考文献 (4/3)

- 1 Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltrick B, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 1998;16(1):255-260.
- 2 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(10):2638-2646.
- 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(8):1431-9.
- 4 Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995;13:2688-2699.
- 5 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. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2004;23:32[abstr 620].
- 6 Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2676-2680.
- 7 Van Custem 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(31):4991-7.
- 8 Shin DM, Khuri FR, Glisson BS, et al. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001;91(7):1316-1323.
- 9 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.
- 10 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(10):3684-8.
- 11 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;21:2466-73.
- 12 Ferme C, Bastion Y, Lepage E, et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995;6(6):543-9.
- 13 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(6):1430-1436.
- 14 Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebocontrolled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma* 1997;25(3-4):280-300.
- 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(1):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(6):1169-1176.
- 17 Baldini E, Ardizzona A, Prochili T, et al. Gemcitabine, ifosfamide, and navelbine (GIN): a platinum-free combination in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49(Suppl 1):S25-S28.
- 18 Millward MJ, Boyer MJ, Lehner M, et al. Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients. *Ann Oncol* 2003;14:449-454.
- 19 Spannum WA, Leath CA 3rd, Huh WK, et al. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. *Gynecol Oncol* 2006;Oct 11[Epub ahead of print].
- 20 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(12):2405-2410.
- 21 Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2733-2739.
- 22 Lutz MP, Van Custem E, Wagener T. Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9250-6.

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ-2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

化学療法レジメンの参考文献 (4/4)

- ²³ Dagher R, Li N, Abraham S, et al. Approval summary: docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8147-8151.
- ²⁴ 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(7):1288-95.
- ²⁵ Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. Highdose 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(12):1634-9.
- ²⁶ Schutte J, Mouridsen HT, Stewart W, et al. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. The EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1990;26(5):558-61
- ²⁷ 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.
- 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(2):658-667.
- ²⁹ Jacobs S, Jett J, Belani C, et al. Topotecan and paclitaxel, an active couplet, in untreated extensive disease small cell lung cancer [abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:470a Abstract 1814.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Greco FA, Gray JR Jr., Thompson DS, et al. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced non-small cell lung carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network trial. *Cancer* 2002;95(6):1279-85.
- ³² Schwartzberg L, Tjulandin S, Wojtukiewicz M, et al. Prophylactic pefilgrastim to reduce the incidence of febrile neutropenia in patients with breast cancer receiving docetaxel: a phase III, randomized, double-blinded, placebocontrolled study. *Support Care Cancer* 2004;12(6):382[abstr A-52].
- ³³ Fumoleau P, Chauvin P, Namer M, et al. Intensification of adjuvant chemotherapy: 5-year results of a randomized trial comparing conventional doxorubicin and cyclophosphamide with high-dose mitoxantrone and cyclophosphamide with filgrastim in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes. *J Clin Oncol* 2001;19(3):612-20.
- ³⁴ Nasr FL, Chahine GY, Kattan JG, et al. Gemcitabine plus carboplatin combination therapy as second-line treatment in patients with relapsed breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5(2):117-22.
- ³⁵ 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(21):3347-53.
- ³⁶ 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(3):630-7.
- ³⁷ 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(5):801-806.
- ³⁸ Dimopoulos MA, Fountzilas G, Papageorgiou E, et al. Primary treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with the combination of fludarabine and mitoxantrone: a Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):111-114.
- ³⁹ Lyman G, Delgado DJ. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2003;44(12):2069-2076.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: A Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2937-2945.
- ⁴² Stathopoulos GP, Rigatos SK, Dimopoulos MA, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of irinotecan and gemcitabine: a multicenter phase II study by the Greek Cooperative Group for Pancreatic Cancer. *Ann Oncol* 2003;14:388-394.
- ⁴³ Lutz MP, Van Custem E, Wagener T, et al. Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: Randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9250-9256.
- ⁴⁴ Ardizoni A, Manegold C, Debruyne C, et al. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):143-50.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ 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(11):2700-2704.

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ-2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症を発症する患者リスク要因

- 近頃確認されたリスクモデル¹に基づき、相対的重要性別にランク付けを行った。
- 患者における全般的な発熱性好中球減少症発症リスクを評価する場合、化学療法レジメンが持つリスクに加え、これらの要素も考慮する必要がある。

高リスク

- 化学療法のタイプ
 - アントラサイクリン系薬剤
 - 他の高リスク薬剤：トポテカン、マイトマイシン、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、シスプラチン／カルボプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、ビノレルビン
- 骨髄抑制作用を有する薬剤数（2剤以上）
- 予定用量強度が標準比 85%超
- 骨髄増殖因子の使用が計画されていない

中等リスク

- 癌の種類
 - 小細胞肺癌
 - リンパ腫
 - 乳癌
- 腎機能不良（GFR が 30 未満または年齢が 65 歳超、クレアチニン高値）
- 肝機能不全
 - ビリルビン高値
 - アルカリホスファターゼ高値
- 化学療法または放射線療法による治療歴
- 既存疾患
 - 好中球減少症
 - 感染症／開放創

低リスク

- 糖尿病の既往
- 最近の手術歴
- 併用薬
 - フェノチアジン系
 - 利尿剤
 - 他の免疫抑制剤

¹ Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Prospective validation of a risk model for first cycle neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 8561.

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ-2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症予防のための骨髄増殖因子および計画用量投与の維持

- フィルグラスチム（カテゴリー1）
 - 好中球数（ANC）最低値が検査室基準で正常値あるいは正常値近傍にまで回復するまで、1日当たりの用量 5mcg/kg（施設によって決められた体重換算による用量をバイアルサイズの至近量で切り捨て）。
 - 化学療法終了後 1～3 日後に開始し、最低値からの回復期まで投与。
- ペグフィルグラスチム（カテゴリー1）
 - 治療サイクル当たり 6 ミリグラムの用量。
 - 化学療法終了後 1～3 日後に開始。
 - 3 週間毎の化学療法レジメン（カテゴリー1）に対しての使用を支持する証拠が存在する。
 - 第 2 相臨床試験では 2 週間毎の化学療法レジメンにおける有効性が示された。
 - 週 1 回投与の用量および投与スケジュールまたは 2 週間未満のスケジュールを裏付ける十分なデータが得られておらず、これらのスケジュールは推奨されない。
 - ペグフィルグラスチムの化学療法施行当日投与と翌日投与とを比較する無作為化第 II 相試験から、好中球減少症リスクが中等度ないし高度のレジメンを用いた 2 試験において、当日投与では効果が劣ることが示され^{1,2}、ペグフィルグラスチムのルーチン投与は指示されないと思われる好中球減少症リスクの低いレジメンを用いた 1 試験においては、効果に差がみられないことが示された³。よって、当日投与は推奨されない。
- サルグラモスチム⁴（カテゴリー2B）
 - 臨床試験においては、用量 250mcg/m²/日（施設によって決められた体重換算による用量をバイアルサイズの至近量で切り捨て）を用いた。
 - 化学療法終了 1～3 日後に開始し、最低値からの回復期間を通じて投与する。
- 上記の 3 薬剤に関しては皮下注射が好ましい。
- 中等度および高リスク患者において、代替投与スケジュールを裏付けるデータはない。
- フィルグラスチムとペグフィルグラスチムでは、安全性データは類似している。
- 抗生物質の予防的投与は推奨されない。[NCCN 発熱および好中球減少ガイドラインを参照。](#)

¹ Lokich JJ. Same day pegfilgrastim and CHOP chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. Am J Clin Oncol 2006;29(4):361-3.

² 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. Breast Cancer Res Treat. 2004, Abstract 1054.

³ 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. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006:7110.

⁴ 発熱を伴う好中球減少症の予防に対して、フィルグラスチムあるいはペグフィルグラスチムを支持するレベル 1 の証拠が存在する。現時点では、サルグラモスチムを推薦するには証拠が不十分である。サルグラモスチムは、AML を有する高齢患者における導入化学療法の後に適用される。他分野における研究が進行中である。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

解説

NCCN のコンセンサス分類

カテゴリー1: 高レベルのエビデンスを根拠に、推奨の妥当性に関して NCCN でコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2A: 臨床経験を含めた低レベルのエビデンスを根拠に、推奨の妥当性に関して NCCN でコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2B: 臨床経験を含めた低レベルのエビデンスを根拠に、推奨の妥当性に関して NCCN でコンセンサスが統一されていない(見解の大きな相違もない)。

カテゴリー3: 推奨の妥当性に関して NCCN で見解の大きな相違がある。

他に断りのない限り、推奨はすべてカテゴリー2A に該当

概要

化学療法誘発性好中球減少は癌全身化学療法の用量を制限する主要な毒性であり、罹病率、死亡率および医療費と大きく関連している。好中球減少は発熱をもたらすことがあり、好中球減少症あるいは発熱性好中球減少症 (FN) はしばしば評価のための入院と経験的な広域抗生物質治療を必要とする。そのような合併症の結果、用量の減少や治療の遅延を余儀なくされ、臨床結果に悪影響を及ぼすことがある。コロニー刺激因子 (colony-stimulating factors: CSFs) の予防的使用は、重症好中球減少症および FN リスク、重症度、および期間を減少させることが出来る。これらの効果にもかかわらず、CSFs は骨髄抑制性化学療法を受けている全ての患者に投与されてはいない。通常的手法として用いるにはコストの問題があるからである。しかし、治療効果が多く期待できる患者で、好中球減少症合併のリスクが高い場合、CSFs を選択的に使用すれば、費用効果を改善させることができる可能性がある。

重症好中球減少症および発熱性好中球減少症のリスクは通常、治療レジメンと投与される用量強度に基づいている。しかしながら、初期乳癌患者および

非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者における化学療法の無作為臨床試験の文献によると、骨髄抑制と投与される用量強度の影響は十分に報告されていない¹。同じかもしくは類似のレジメンにおける骨髄抑制率は報告書ごとに変動が大きく、通常の化学療法レジメンに伴う好中球減少症の実際のリスクを決定することは困難である¹。好中球減少の合併症発症率の報告書による差は試験対象となった患者群ならびに投与用量濃度における差に関連しているのかも知れない。治療用量強度に関する報告は更に一貫性を欠いており、報告されている毒性あるいは治療効果の割合の相違を解釈するのが困難にしている。

Dale らの総説から、未治療患者の約 25~40%が、一般的な化学療法レジメンで FN を発症することが示された²。FN の発症は、後続の化学療法コースの遅延あるいは治療結果に影響する可能性のある用量の減少をもたらすことがある。FN の発症は診断と治療のコストを増加させ、しばしば入院期間を長引かせる結果ともなる。長期入院が、癌ケアの高いコストの主たる要因である。運動制限、感情的悩みおよび活力減少の予防などの癌治療に付随する有害事象の予防が、患者の「生活の質」に大きな影響を及ぼす³。

組み替えヒト顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-colony-stimulating factors: GCSF) を予防的に使用することによって、化学療法誘発性好中球減少症の発症頻度、発現期間および重症度が軽減され、生命の危険を伴う合併症を予防できると考えられる⁴。例えば、2005年の ASCO 年会において、非骨髄性悪性疾患における CSF 予防的投与に関する無作為化試験のメタ解析が報告された⁵。13の報告から、患者 3091 例を含む無作為化臨床試験 14 試験が特定された。対照群から FN が報告された比率は 37.3% (7~77%) であったのに対して、GCSF 投与群では 20.4% (0~63%) であった。著者は、GCSF の予防的投与によって、FN および感染症関連死の頻度が有意に抑制され、投与される薬物の用量強度が増大すると結論した。

過去 10 年にわたって患者の入院コストは増大しており、コストだけに基づく場合のリスク閾値は 40%から約 20%に変わった⁶。しかしながら、NCCN

骨髄増殖因子ガイドライン委員会の方針は、コストよりは主に治療効果および臨床効果の問題に着目することである。予防的 CSF 使用の適応は、発熱好中球減少症（FN）あるいは治療に影響を与える他の好中球減少症のリスクに依存する。CSF 投与により、50%の FN 発症リスク軽減が得られた⁶。CSF の使用は、化学療法を受けている患者において、FN および感染症のリスクを軽減する⁷。

フィルグラスチムとペグフィルグラスチムは、現在、化学療法誘発性好中球減少症の予防的投与において FDA 認可を得ている。対照的に、サルグラモスチムのラベルに記載された適応症は、急性骨髄性白血病の導入療法後および各種幹細胞移植における使用に限られている。

リスクアセスメント（MGF-1）

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ている。骨髄性悪性疾患の治療における増殖因子については、NCCN 骨髄異形成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記載されている。ガイドラインは、化学療法誘発性 FN リスクの評価から始まる。リスクアセスメントには、化学療法剤のタイプ、例えば高用量投与、Dose dense 投与あるいは標準用量投与など、患者のリスク要因および治療目的、例えば治癒的か対症的かなど様々な要素が関与している。FN リスクの高い化学療法レジメンおよび患者要因を詳細に、それぞれ [MGF-A](#) および [MGF-B](#) に示し、以下に詳述する。化学療法および患者に関連する両方のリスク要因に基づき、患者を高リスク群（FN リスク 20%超）、中間リスク群（同 10~20%）および低リスク群（同 10%未満）に指定する。コロニー刺激因子の適正使用を決定する際、患者および治療関連リスクに加え、癌治療という目的に対して熟慮すべきである。3つのカテゴリーは、NCCN 委員会が示したものである。[MGF-1](#) の表に示すとおり、これらのカテゴリーには、治癒的または補助的治療、延命目的の治療または症状管理が含まれている。高リスク患者を特定するひとつの基準は、直前サイクルにおいて好中球減少の合併症を発症しており、用量強度の緩和が計画されていないということであることに注目すべきである。

予 防（MGF-1）

FN リスクが高い患者

NCCN 委員会の議論は、増殖因子をルーチンで予防的投与する価値があると思われる FN リスクレベルを明確にすることに集中してきた。2006年版 NCCN ガイドラインでは、FN リスクが 20%以上の場合に、CSF の予防的投与を行うことが推奨された。CSF の予防的使用のための最初の ASCO ガイドラインは、個々の患者における FN 発症リスクの閾値を 40%とすることを勧めた。しかし、最新版 ASCO ガイドラインおよび EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer: 欧州癌研究・治療機構) のいずれも、ルーチンでの予防的投与を考える閾値として 20%を採択した^{4,8}。

予防的投与のための 20%リスク閾値に関するこれら一貫した推奨は、いくつかの大規模無作為化試験の結果から、予防を行わない場合の FN リスクが 20%とすると、一次予防によって FN リスクは有意に抑制されることが報告されたことに基づいている。一例を挙げると、Vogel らは、以前は推定 FN 発症率が 20%であったレジメンにおいて、1 および 2 サイクル目にペグフィルグラスチムによる予防的 CSF 支持投与を行うことによって、FN が有意に減少するか否かを明らかにすることを目的とした二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験の結果を報告した⁹。この試験は、これまでに実施された予防的増殖因子支持投与の無作為試験としては最大規模である。女性乳癌患者にドセタキセルを 3 週毎に 100mg/m² 投与した。FN 発症率をプライマリーエンドポイントとして設計された二重盲検試験において、化学療法の 24 時間後に、女性 465 例にプラセボを、463 例にペグフィルグラスチムを注射した。プラセボ群における全般的 FN 発症率は 17%であった。これに対して、ペグフィルグラスチム群における FN 発症率は 1%であった。入院頻度は 14%から 1%に低下し、抗感染薬の静注投与は 10%から 2%に減少し、これらの差にはいずれも統計的有意性が認められた (p<0.001)。1 サイクル目において、プラセボ群における第 1 サイクルの FN 発症率は 11%であったのに対し、ペグフィルグラスチム群においては 1%未満であった。2~4 サイクル目には、プラセボ群の FN 発症率は 6%であったのに対して、ペグフィルグラスチム群においては 1%未満であった。

2つ目の試験では、小細胞肺癌患者 175 例に対して、予防的 GCSF 投与を無作為に併用して抗生物質予防的投与を行った結果が報告された¹⁰。1 サイクル目、抗生物質単独投与群の患者 20 例（24%）が FN を発症したのに対して、抗生物質+GCSF 群では 9 例（10%）であった（ $P=0.01$ ）。2~5 サイクル目における FN 発症率は両群でほぼ同じであった（17%対 11%）。初回サイクルの化学療法を受ける小細胞肺癌患者において、一次的抗生物質予防的投与に一次的 GCSF 予防的投与を追加することは、FN および感染症の抑制に有効であると、著者は結論した。さらに、この戦略は、同様の FN リスクを有する他の癌患者にも適用できると考えられる。

NCCN、ASCO および EORTC ガイドラインはいずれも、比較的骨髄抑制作用のない化学療法レジメンが投与されている患者でも、骨髄機能低下または併存症のため、FN リスクが高まっている場合があるという各種の特別な症例を認めている。これらの患者側因子は NCCN ガイドラインの [MGF-B](#) に記載されており、以下に解説する。

[MGF-1](#) に記載するとおり、予防的 CSF 投与はリスクが高いとみなされる患者全員に推奨され、治療の目的が治癒か、延命か、症状管理かは関係ない。次のエンドポイントに関して、治癒または延命目的で用いられる化学療法に CSF を使用することに対して、カテゴリー1 の証拠が存在する—FN リスク、入院、抗生物質静注投与、高用量強度も支持的レジメン^{2,7,9,10,11}。症状管理のために高リスクな化学療法を用いると決断することは困難であり、医師と患者の間の慎重な議論を必要とする。患者側のリスク要因によってこのリスクカテゴリーが決定されるとすれば、CSF の使用は妥当である。しかし、骨髄抑制の少ない化学療法の使用あるいは減量投与といった他の治療法について、有用性が同等であるとすれば、考慮すべきである⁴。

FN リスクが中等度の患者

NCCN 委員会は中等度リスクを、FN あるいは治療に影響を与える好中球減少症を発症する確率が 10-20% である場合と定義している。3 種類の治療目的全てにおいて、委員会は、FN を発症する見込みについてのリスク・ベネ

フィット比、好中球減少症をまねく可能性、化学療法減量投与の可能性等について医師と患者の間で議論し、この議論に基づいて CSF の使用を個々に考慮することを推薦している。化学療法の目的が延命である場合、FN により、死亡を含む重篤な結果が生じるリスクが著明な患者に限り、予防的 CSF 投与を推奨する。化学療法の目的が一時的緩和（すなわち症状管理）の場合、上述の高リスク姑息的治療の場合と同じ警告を行って、CSF を考えるよう委員会は推奨する。

FN リスクが低い患者

リスクが 10% 未満であることによって規定される低リスクの患者の場合、CSF をルーチンで使用することに費用効果があるとは考えられず、代替りの治療選択肢を考えるほうが適切である^{4,6,12,13,14}。しかし、患者が治癒的または補助的治療を受けており、FN により、死亡を含む重篤な医学的転帰を迎えるリスクが著明な場合、CSF を考えても差し支えない。

化学療法サイクルの評価（[MGF-2](#)）

リスク分類と治療目的を決定するため、サイクル毎に患者の評価を行なうべきである。患者に、現行サイクルに計画されていると同じ用量とスケジュールで投与が行われた前回サイクルにおいて、FN あるいは用量を制限するような好中球減少が起こっていた場合、この患者は高リスク群に属する。

患者が CSF 投与を受けているにもかかわらず、そのような事象が発現した場合、委員会は、患者の生死に影響がないかぎり、化学療法の減量投与またはレジメンの変更を推奨する。患者が FN または用量制限的好中球減少を発症せず、化学療法が有益であるように思われる場合、前回の介入を次のサイクルにおいても実施する。

NCCN 委員も、用量制限的好中球減少に関連する各種リスク要因を認識しており、以下に列記する。

化学療法全量投与を難しくする可能性のあるリスク要因^{1,6,15,16,17,18,19}

- 好中球減少

- FN、特に1サイクル目
- 重症の好中球減少、特に1サイクル目
- 患者側の要因
 - 年齢
 - 人種
 - 教育
 - 服薬遵守
- 併存症
 - 心血管疾患
 - 腎疾患
 - 肥満またはBMIが2M²超
 - 機能または栄養状態が不良
 - 結合組織症
- 疾患側の要因
 - 病期
 - 治療歴
 - 骨髄病変の有無
- 治療変数
 - 治療歴
 - 化学療法レジメン
 - 治療の目的、用量およびスケジュール
 - 医師／診療変数
 - 診療環境
 - 診療施設
 - 訓練／経験

化学療法レジメンとFNリスク ([MGF-A](#))

FNの発症は、多くの単独あるいは併用化学療法レジメンによくみられる用量制限毒性である⁴。このリスクは化学療法レジメンの強度と直接的に関連している。上述の通り、化学療法を受けたことがない患者を対象とした臨床試験において、FN発症率が20%を超える化学療法レジメンを委員会は「高

リスク」とみなし、CSF 予防的投与を推奨する。そのようなレジメンの一例を [MGF-A](#) の1 ページ目に列記し、対応する参考文献を付記する。FN リスクが中等のレジメンを [MGF-A](#) の2 ページ目に列記する。非ホジキンリンパ腫に対する RICE および CHOP-14 といった一部のレジメンでは、増殖因子の支持的投与を用いた試験しか行われていないということに注意すること。また、週1回の化学療法を受けている患者ではフィルグラスチムを回避すべきで、FOLFOX レジメンと併用してはならないことにも注意すること。

患者側のFN発症リスク要因 ([MGF-B](#))

先述の通り、全般的なFNリスクを推定する際、特に化学療法レジメンのリスクが中等度と考えられる場合、患者側のリスク要因が重要である。患者側因子によって全般的リスクが高リスクカテゴリーまで高まることもあり、この場合予防的CSF投与は、さらにルーチンに推奨される。例えば、乳癌および肺癌に対する多くのレジメンで好中球減少合併症リスクは中等度であり、このうち高リスクと考えられる患者を認識することが重要である。[MGF-B](#) に列記したこれらの患者側リスク要因は、全国規模の前向きコホート試験²⁰から作成され、最近確認されたリスクモデルに基づいている。新たに化学療法レジメンを開始する固形腫瘍またはリンパ腫患者合計3,596例が無作為に選択された115施設で登録され、3,468例分のデータが入手された。1サイクル目の好中球減少症の合併症について検討され、後に、特定された要因が無作為選択された患者サンプルにおいて確認された。好中球減少症の合併症のリスクが最大となる要因は、骨髄抑制剤の数(2つ以上)、化学療法のタイプ(すなわち、アントラサイクリンを含むレジメンなど、[MGF-B](#) に列記)、計画投与量が標準の85%超、癌の種類、骨髄増殖因子の使用計画が無いというものであった。中等度および「低」リスクの要因についても [MGF-B](#) に列記する。

骨髄増殖因子の使用 ([MGF-C](#))

FN 予防および計画投与量維持のために現在使用されている骨髄増殖因子はフィルグラスチム、ペグフィルグラスチムおよびサルグラモスチムなどであ

る。無作為化試験データからは、固形悪性疾患患者へのフィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムの使用が支持されるが、サルグラモスチムの無作為化試験では急性骨髄性白血病における導入療法後および各種幹細胞移植への適用に焦点が置かれた。ゆえに、骨髄増殖因子間で薬剤選択を行う場合、フィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムをカテゴリー1の推奨と考え、サルグラモスチムはカテゴリー2Bの推奨と考える。

フィルグラスチムは化学療法終了後1~3日以内に開始し、1日あたり5mcg/kgの用量をANCが最低値から検査室標準の正常値あるいは正常値近くに回復するまで投与する。用量は、施設で規定されている体重限界量に最も近いバイアルサイズの概数値としてもよい。3週間毎に、1回6mg/サイクルで投与された化学療法終了24時間後に、ペグフィルグラスチムを支持的投与することを裏付ける証拠も存在する^{9,21}。週1回投与レジメンの用量およびスケジュールまたは2週間未満のスケジュールを支持するデータは不十分であり、推奨できない。ペグフィルグラスチムの同日投与も推奨されない。ペグフィルグラスチムの化学療法施行当日投与と化学療法終了後投与とを比較する無作為化第II相試験から、好中球減少リスクが中等ないし高度のレジメンが用いられた2試験において、当日投与は有益性に劣ることが示された^{22,23}。好中球減少リスクが低いレジメンを用いた1試験においては、当日のペグフィルグラスチム投与から同等の有益性が示されたものの、この試験においてペグフィルグラスチムがルーチンで指示されるとは考えられない²⁴。無作為化試験から、非骨髄性悪性疾患にサルグラモスチムを用いることについて、カテゴリー1の推奨を行う十分な証拠は得られていない。サルグラモスチムはAML成人高齢患者の導入化学療法後の使用が適応とされている²⁵。サルグラモスチムの用量指針は[MGF-C](#)に示されている。3剤とも皮下投与が好ましい。中等および高リスク患者に対する別な投与スケジュールを裏付けるデータは得られていない。NCCN骨髄増殖因子委員会の委員は、このような状況における抗生物質の予防的投与を推奨していない。

NCCN 骨髄増殖因子ガイドライン委員会への開示

NCCNガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援を受け、諮問委員会委員を務め、議長事務局に参加するという形で受けた金銭的支援を開示した。本委員会の委員は、Amgen、Immunex、Intermed、MGI Pharma および Sanofi-Aventis から支援を受けたことを明らかにした。

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

参考文献

1. Dale DC, McCarter GC, Crawford J et al. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2003;1:440-454.
2. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62[suppl 1]:1-15.
3. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs* 2002;62[suppl 1]:65-78.
4. Smith TJ Chair, 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(19):24:3187-3205.
5. Kuderer NM, Crawford H, Dale DC, Lyman GH. Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23 (16S): 8117.
6. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of FN. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50(2):129-46.
7. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med*. 2002;112(5):406-11.
8. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced FN in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006; in press.
9. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents FN in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1178-84.
10. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ et al. Prevention of chemotherapy-induced FN 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;23:7974-84.
11. 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(11):2226.
12. Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. *Oncology (Huntingt)* 2003;17[suppl 11]:8-13.
13. Crawford J, Wolff D, Dale DC et al. Assessment of neutropenic risk in cancer patients receiving systemic chemotherapy: results from a prospective nationwide registry (abstract). *Support Care Cancer* 2004;12(6):374 Abstract A-29.
14. Crawford, J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100(2):228-37.
15. Komrokji RS, Lyman GH. The colony-stimulating factors: use to prevent and treat neutropenia and its complications. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4(12):1897-910.
16. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4524-31.
17. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-Intensity in aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Nationwide Study. *J Clin Oncol* 2004;22:4302-4311.
18. Dale D, Crawford J, Lyman GH. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: Reporting practices from randomized clinical trials. *J National Comprehensive Cancer Network* 2003;1:440-454.

19. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):228-37.
20. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J et al. Prospective validation of a risk model for first cycle neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):8561
21. Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin Oncol* 2003;30[suppl 13]:24-30.
22. Lokich JJ. Same day pegfilgrastim and CHOP chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:361-3.
23. 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. *Breast Cancer Rees Treat* 2004; Abstract 1054.
24. 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. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006:7110.
25. 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(1):83-7.