

# 癌治療における骨髄増殖因子

2005年 第2版

翻訳：NPO法人日本乳がん情報ネットワーク

NCCN骨髓増殖因子委員会 委員名リスト

- \* Jeffrey Crawford, MD/Chair  
Duke Comprehensive Cancer Center
- Betsy Althaus, PharmD  
UCSF Comprehensive Cancer Center
- James Armitage, MD  
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska  
Medical Center
- Douglas W. Blayney, MD  
University of Michigan Comprehensive Cancer  
Center
- Spero 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
- James Foran, MD  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center
- \* 執筆委員会委員
- Mark L. Heaney, MD, PhD  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
- \* Sally Htoy, PharmD  
City of Hope Cancer Center
- Dwight D. Kloth, PharmD  
Fox Chase Cancer Center
- Gary H. Lyman, MD, MPH  
Consultant - University of Rochester Medical  
Center
- Laura Michaud, PharmD  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer  
Center
- \* Susannah Motl, PharmD  
St. Jude Children's Research  
Hospital/University of Tennessee Cancer  
Institute
- Saroj Vadhan-Raj, MD  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer  
Center
- Michael K. Wong, MD, PhD  
Roswell Park Cancer Institute

## 目次

### [NCCN骨髄増殖因子委員会 委員名リスト](#)

### [評価およびリスクアセスメント \(MGF-1\)](#)

### [予防 \(MGF-2\)](#)

### [先行化学療法サイクルの評価 \(MGF-3\)](#)

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

### [発熱を伴う好中球減少症を発症する患者リスク要因 \(MGF-B\)](#)

### [発熱を伴う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 \(MGF-C\)](#)

### [化学療法を全用量から減量を必要とする可能性のあるリスク要因 \(MGF-D\)](#)

## [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

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

**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

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

癌治療における骨髄増殖因子ガイドライン 2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。

2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

評価

リスクアセスメント

治療

化学療法誘発性好中球減少症および発熱を伴う好中球減少症に対するリスクの評価

- 固形癌および非骨髄性悪性腫瘍を有する成人患者

- 疾患
- 化学療法レジメン<sup>a</sup>
  - High dose (高用量) 療法
  - Dose dense (高濃度用量) 療法
  - Standard dose (標準用量) 療法
- 患者リスク要因<sup>b</sup>
- 治療目的 (治癒的 vs 対症的)

- フィルグラスチム  
サルグラモスチム  
ペグフィルグラスチム<sup>c</sup>
- 用量  
減少/遅延

[好中球減少症の予防 \(MGF-2\)参照](#)

<sup>a</sup> [化学療法レジメンおよび発熱を伴う好中球減少症のリスク \(MGF-A\) 参照。](#)

<sup>b</sup> [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。](#)

<sup>c</sup> [発熱を伴う好中球減少症予防のための骨髓増殖因子および維持投与量の計画 \(MGF-C\) 参照。](#)

注意：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ2Aである。

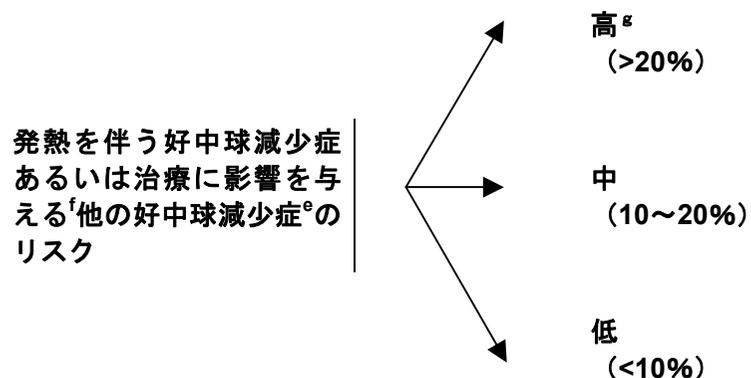
臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。

2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

予防<sup>d</sup>

治療目的



治療的・補助的<sup>f</sup>

生存期間の延長/生活の質

症状管理/生活の質

	治療的・補助的 <sup>f</sup>	生存期間の延長/生活の質	症状管理/生活の質
高 <sup>g</sup> (>20%)	CSF <sup>h</sup>	CSF <sup>h</sup>	CSF <sup>i</sup>
中 (10~20%)	CSF を考慮	CSF を考慮 <sup>j</sup>	CSF を考慮 <sup>j</sup>
低 (<10%)	CSF を用いない <sup>i</sup>	CSF を用いない	CSF を用いない

[化学療法サイクルの評価  
\(MGF-3\)参照](#)

<sup>d</sup> 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。

[発熱を伴う好中球減少症予防のための骨髓増殖因子および維持投与量の計画 \(MGF-C\) 参照。](#)

<sup>e</sup> 患者のリスクカテゴリーを決定するために必要な多くの因子が存在する。これらには化学療法レジメンのタイプ ([化学療法レジメンおよび発熱を伴う好中球減少症のリスク \(MGF-A\) 参照](#)) および患者リスク要因 ([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](#)) がある。

<sup>f</sup> [化学療法を全用量から減量を必要とする可能性のあるリスク要因 \(MGF-D\) 参照。](#)

<sup>g</sup> 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。

<sup>h</sup> 発熱を伴う好中球減少症のリスクがあること、発熱を伴う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。

<sup>i</sup> 患者に、死を含む発熱を伴う好中球減少症の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。

<sup>j</sup> この状況で高リスク化学療法を用いることは困難な決定であり、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。骨髓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、比較的有効であるならば、考慮に入れるべきである。

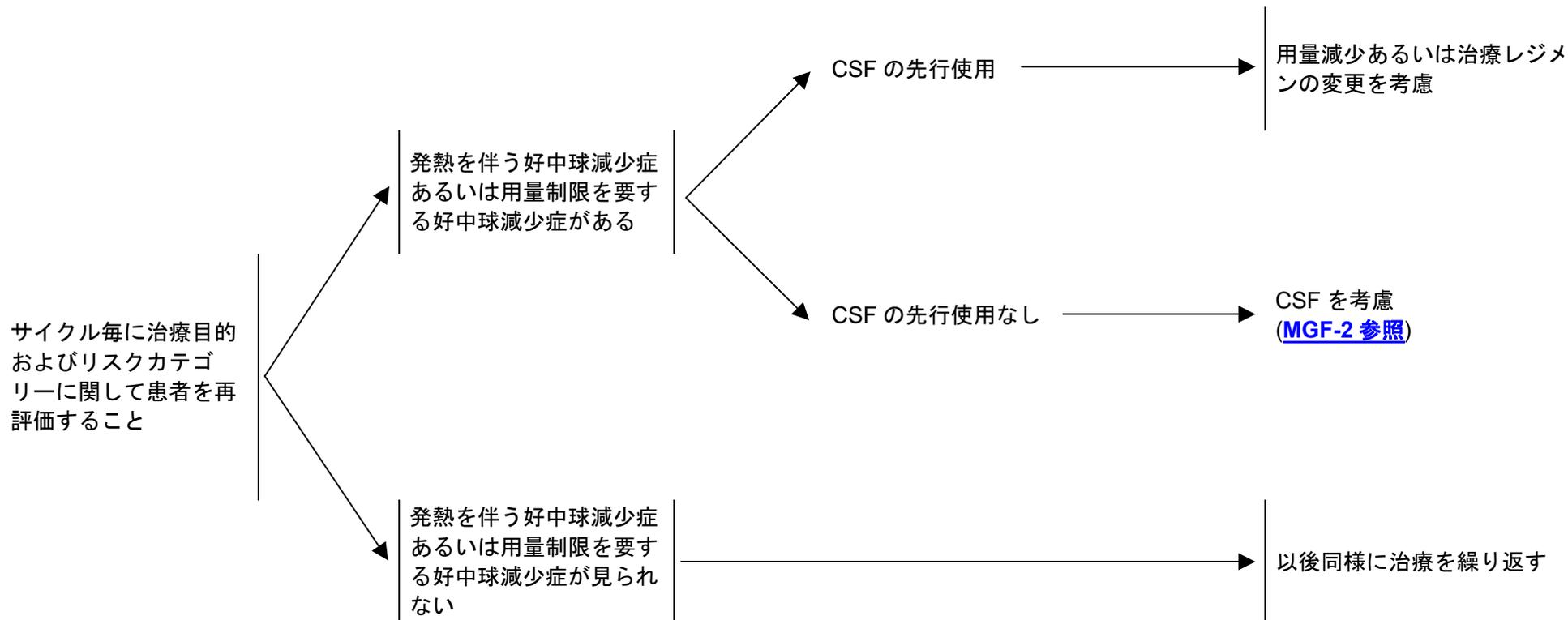
注意：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2A である。

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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン 2005 年第 2 版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。

2005 年第 2 版、2006 年 1 月 3 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

先行化学療法サイクルの評価



注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン 2005 年第 2 版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。2005 年第 2 版、2006 年 1 月 3 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

## 化学療法レジメンの例および発熱を伴う好中球減少症のリスク (1/4)

## 発熱を伴う好中球減少症高リスク群 (&gt;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、発熱を伴う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)
- 膀胱
  - TC (パクリタキセル、シスプラチン)<sup>1</sup>
  - 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)<sup>2</sup>
- 乳癌
  - AC→T (ドキソルビシン、シクロホスファミド、ドセタキセル)<sup>3</sup>
  - AT (ドキソルビシン、パクリタキセル)<sup>4</sup>
  - TAC (ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミド)<sup>5</sup>
- 子宮頸部
  - TC (パクリタキセル、シスプラチン)<sup>6</sup>
- 頭部および頸部
  - TIC (パクリタキセル、イホスファミド、メスナ、シスプラチン)<sup>7</sup>
- 非ホジキンリンパ腫
  - 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、プレオマイシン)<sup>8</sup>
  - 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、プレオマイシン)<sup>9</sup>
  - DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン)<sup>10</sup>
- 非ホジキンリンパ腫 (続き)
  - 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)<sup>11</sup>
- 卵巣癌
  - トポテカン<sup>12</sup>
  - パクリタキセル<sup>13</sup>
  - ドセタキセル<sup>14</sup>
- 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)<sup>15</sup>
  - DP (ドセタキセル、カルボプラチン)<sup>16</sup>
- 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)<sup>17</sup>
  - ドキソルビシン<sup>18</sup>
  - ドキソルビシン/イホスファミド<sup>19</sup>
- 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)<sup>20</sup>
  - トポテカン<sup>21</sup>
  - TopT (トポテカン、パクリタキセル)<sup>22</sup>
- 精巣癌
  - VIP (ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン)<sup>23</sup>

[化学療法レジメン参考文献MGF-A \(3/4\) 参照。](#)

[発熱を伴う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。](#)

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン 2005 年第 2 版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。

2005 年第 2 版、2006 年 1 月 3 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

## 化学療法レジメンの例および発熱を伴う好中球減少症のリスク (2/4)

## 発熱を伴う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、発熱を伴う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)
- 腺癌
  - GPT (ゲムシタビン、カルボプラチン、パクリタキセル)<sup>24</sup>
- 乳癌
  - ドセタキセル<sup>25</sup>
  - AC (ドキソルビシン、シクロホスファミド)<sup>26</sup>
  - DX (ドセタキセル、カベシタビン)<sup>27</sup>
- ホジキン病
  - スタンフォードV (メクロレタミン、ドキソルビシン、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)<sup>28</sup>
- NHL (非ホジキンリンパ腫)
  - ACOD (ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニソン)<sup>29</sup>
  - FM (フルダラビン、ミトキサントロン)<sup>30</sup>
  - RCHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニソン、リツキシマブ)<sup>31</sup>
- 非小細胞肺癌
  - TC (シスプラチン、パクリタキセル)<sup>32</sup>
- 卵巣癌
  - トポテカン<sup>33</sup>
- 膵臓癌
  - IG (イリノテカン、ゲムシタビン)<sup>34</sup>
- 小細胞肺癌
  - TopC (シスプラチン、トポテカン)<sup>35</sup>
  - EP (エトポシド、カルボプラチン)<sup>36</sup>
- 精巣癌
  - EC (エトポシド、シスプラチン)<sup>37</sup>

[化学療法レジメン参考文献MGF-A \(4/4\) 参照。](#)

[発熱を伴う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。](#)

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。

2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

## 化学療法レジメン参考文献 (3/4)

- 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 Perez EA, Geeraerts L, Suman VJ et al. A randomized phase II study of sequential docetaxel and doxorubicin/cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1225-1235.
- 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 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.
- 8 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.
- 9 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. *Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma* 1997;25(3-4):280-300.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Saltz L, Janik JE. Topotecan and the treatment of recurrent ovarian cancer: is there a role for granulocyte colony stimulating factor? *Semin Oncol* 1997;24(1 Suppl 5):26-30.
- 13 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.
- 14 Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2733-2739.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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(12):1634-9.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

## 化学療法レジメン参考文献 (4/4)

- 24 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.
- 25 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].
- 26 Fumoleau P, Chauvin F, 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.
- 27 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20 (12): 2812-23.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3345-3352.
- 34 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.
- 35 Ardizzoni 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.
- 36 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 Jun; 21 (3 Suppl 6): 23-30.
- 37 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 Nov; 13 (11): 2700-2704.

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

発熱を伴う好中球減少症を発症する患者リスク要因（2の1）<sup>1-18</sup>

化学療法レジメン（[MGF-A参照](#)）に加えて、これらのリスク要因が発熱を伴う好中球減少症の発症リスク増加と関連している。ページ [MGF-2](#) のリスクカテゴリーを決定する上でのこれらの要因の重要性については不明である。

**治療関連**

- 同様な化学療法を行なった際の重度の好中球減少症の病歴
- 化学療法のタイプ（アントラサイクリン系薬剤）
- 予想される許容用量濃度>80%
- 既存の好中球減少症（<1000）あるいはリンパ球減少症
- 大規模な先行化学療法
- 骨髓に対する同時のあるいは先行する放射線療法

**患者関連**

- 年齢（>65歳）
- 女性
- 全身状態不良（ECOG≥2）
- 栄養状態不良（例えば低アルブミン）
- 免疫機能低下

**癌関連**

- 腫瘍による骨髓浸潤
- 進行癌あるいは制御不能の癌
- 乳酸デヒドロゲナーゼの上昇（リンパ腫）
- 白血病
- リンパ腫
- 肺癌

**重度の感染症リスクを伴う状態**

- 開放創
- 進行型組織感染

**併発症**

- COPD(慢性閉塞性肺疾患)
- 心血管疾患
- 肝疾患（ビリルビン、アルカリホスファターゼ値上昇）
- 糖尿病
- 基礎ヘモグロビン低値

[参考文献MGF-B（2/2）参照](#)

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。

2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

## 発熱を伴う好中球減少症を発症する患者リスク要因-参考文献

- 1 Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3558-3585.
- 2 Crawford J, Wolff D, Dale DC et al. Assessment of neutropenic risk in cancer patients receiving systemic chemotherapy: results from a prospective nationwide registry. *Support Care Cancer* 2004;12(6):374[abstr A-29].
- 3 Dubois RW, Pinto L, Bernal M et al. Review of special populations for the use of colony-stimulating factors. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2004a;23:554[abstr 6154].
- 4 Komrokji RS & Lyman GH. The colony-stimulating factors: use to prevent and treat neutropenia and its complications. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4(12):1897-1910.
- 5 Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients Receiving Dose Intensive Cancer Chemotherapy: A Meta-Analysis. *American Journal of Medicine* 2002;112:406-411.
- 6 Clark O, Lyman G, Castro AA et al. Colony stimulating factors for the treatment of chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Systematic Review*. 2003;3:CD003039.
- 7 Lyman GH, Morrison VA, Dale DC et al. for the ANC Study Group. Risk of Febrile Neutropenia Among Patients with Intermediate-grade Non-Hodgkin's Lymphoma Receiving CHOP Chemotherapy. *Leukemia and Lymphoma*. 2003;44:2069-2076.
- 8 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.
- 9 Lyman GH, Delgado D. Risk and Timing of Hospitalization for Febrile Neutropenia in Patients Receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP Chemotherapy for Intermediate-grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 2003;98:2402-2409.
- 10 Lyman GH, Kuderer N, Agboola O et al. Evidence-Based Use of the Colony-Stimulating Factors in Elderly Cancer Patients. *Cancer Control* 2003; 10:487-499.
- 11 Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of Febrile Neutropenia. *Supp Cancer Ther* 2003;1:23-35.
- 12 Lyman GH, Dale D, 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):4524-4531.
- 13 Crawford J, Dale D, Lyman GH. Chemotherapy-Induced Neutropenia: Risks, Consequences, and New Directions for Its Management. *Cancer* 2004;100:228-237.
- 14 Lyman GH, Kuderer NM. The Economics of the Colony-Stimulating Factors for the Prevention and Treatment of Febrile Neutropenia. *Critical Reviews of Oncology and Hematology* 2004;50:129-146.
- 15 Lyman GH, Dale D, 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;4302-4311.
- 16 Komrokji RS, Lyman GH. The colony-stimulating factors: use to prevent and treat neutropenia and its complications. *Expert Opini Biol Ther* 2004;4(12):1897-1910.
- 17 Lyman GH. Balancing the Benefit and Cost of Colony-Stimulating Factors: A Current Perspective. In *Advances in the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia* (H Ozer, ed) *Seminars in Oncology* 2003;30 (4 Suppl 13): 10-17.
- 18 Lyman GH. Risk Assessment in Oncology Clinical Practice: From Risk Factors to Risk Models. In *Risk Models in Oncology* (GH Lyman, ed) *Oncology* 2003;17:8-13.

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

## 発熱を伴う好中球減少症予防のための骨髓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）最低値が試験室基準で正常値あるいは正常値近傍まで回復するまで、1日当たりの用量 5mcg/kg（施設によって決められた重量換算による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 日後に開始し、最低値からの回復期まで投与。
- 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。

サルグラモスチム<sup>1</sup>（カテゴリー2B）

- 臨床試験においては、用量 250mcg/m<sup>2</sup>/日（施設によって決められた重量換算によるバイアルサイズの至近量で切り捨て）を用いた。

上記の 3 薬剤に関しては皮下注射が好ましい。

他の用量計画を支持するデータは存在しない。

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。

<sup>1</sup> 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後に適用される。他分野における研究が進行中である。

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン 2005 年第 2 版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。2005 年第 2 版、2006 年 1 月 3 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

化学療法を全用量から減量を必要とする可能性のあるリスク要因<sup>1-6</sup>好中球減少症

- 発熱を伴う好中球減少症、特に最初のサイクル
- 重度の発熱を伴う好中球減少症、特に最初のサイクル

患者要因

- 年齢
- 人種
- 教育
- 服薬遵守

併存疾患

- 心血管疾患
- 腎臓病
- 肥満あるいはBSA>2M<sup>2</sup>
- 機能不良あるいは栄養状態不良
- 結合組織疾患

疾患要因

- 病期
- 先行治療
- 骨髓浸潤病変

治療に関する項目

- 先行治療
- 化学療法レジメン
- 治療目的、用量および投与スケジュール

医師/医療に関する項目

- 医療の行なわれる場所
- 医療状況
- 訓練/経験

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> Lyman GH, Dale D, 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):4524-4531.
- <sup>3</sup> Crawford J, Dale D, Lyman GH. Chemotherapy-Induced Neutropenia: Risks, Consequences, and New Directions for Its Management. Cancer 2004;100:228-237.
- <sup>4</sup> Lyman GH, Kuderer NM. The Economics of the Colony-Stimulating Factors for the Prevention and Treatment of Febrile Neutropenia. Critical Reviews of Oncology and Hematology 2004;50:129-146.
- <sup>5</sup> Lyman GH, Dale D, 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;4302-4311.
- <sup>6</sup> Komrokji RS, Lyman GH. The colony-stimulating factors: use to prevent and treat neutropenia and its complications. Expert Opin Biol Ther 2004;4(12):1897-1910.

注意：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。

癌治療における骨髓増殖因子ガイドライン2005年第2版以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2006. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は [www.nccn.org](http://www.nccn.org) を閲覧のこと。2005年第2版、2006年1月3日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

## 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。

特に記載がない場合、推奨度はカテゴリー2A である。

## 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を伴う好中球減少症（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、用量減少や治療の遅延を余儀なくされ、臨床結果がおもわしくないことがある。コロニー刺激因子（CSF）の予防的使用は、重症好中球減少症および発熱を伴う好中球減少症のリスク、重症度、および期間を減少させることができる。これらの効果にもかかわらず、CSF は骨髓抑制化学療法を受けている全ての患者に投与されていない。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、CSF 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を伴う好中球減少症のリスクは通常、治療レジメンと投与用量濃度に基づいている。しかしながら、初期乳癌（ESBC）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、骨髓抑制と投与用量濃度の影響は低く報告されている<sup>1</sup>。同じかもしくは類似のレジ

メンにおける骨髓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<sup>1</sup>。好中球減少合併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。治療用量濃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を困難にしている。上に概略した問題点により、NCCN 施設の専門家は、コロニー刺激因子の適切な予防的使用における医療従事者支援の指針を作成するために会合をもった。

指針は、化学療法誘発性好中球減少症（CIN）と発熱を伴う好中球減少症のリスクの評価から始まる。本版は固形癌および非骨髓性悪性腫瘍の成人患者に焦点を当てている。後の版では骨髓悪性腫瘍および移植におけるCSFの使用についても考察する予定である。治療において、化学療法の遅延あるいは用量減少が起こる場合は、CIN 予防におけるフィルグラスチム、サルグラモスチムあるいはペグフィルグラスチムの使用を強調している（[MGF-1](#)）。

リスクアセスメントには、化学療法に使用する薬剤のタイプ、用量および治療状況など様々な要素が関与している。発熱を伴う好中球減少症を発症する患者のリスク要因および計画されている治療目的（治癒的 vs 対症的）。

化学療法誘発性好中球減少症あるいは発熱を伴う好中球減少症を発症した患者に対しての一般的な治療戦略はコロニー刺激因子（CSF）による造血支援、その後の治療サイクルにおける用量の減少あるいは投与遅延である<sup>2</sup>。FN の治療におけるCSF の役割は次の指針によって取り上げる予定である。

予防（[MGF-2](#)）

最近のレビューにおいて、Dale等<sup>3</sup>は治療未経験患者の25～40%が通常の化学療法レジメンによって、発熱を伴う好中球減少症（FN）を発症することを示した<sup>3</sup>。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。発熱を伴う好中球減少症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。癌治療に付随する有害事象の予防が、運動制限、感情的悩みおよび活力減少の予防など、患者の「生活の質」に大きな影響を及ぼす。最近のデータは、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）による治療を受けた患者についての報告のように<sup>4</sup>、発熱を伴う好中球減少症の予防によって生活の質が改善することを示している。

ヒト組み換え型の顆粒球コロニー刺激因子（CSF）の予防的使用により、化学療法に伴う好中球減少症の期間と重症度を減少させ、また生命を脅かす合併症を防ぐことが可能となる<sup>5,6</sup>。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。コロニー刺激因子の適切な使用を決定する場合には、患者と治療法関連リスクの評価に加えて、癌治療の目的について考慮すべきである。NCCN委員会によって3つのカテゴリーが指定された、治癒的あるいは補助的治療、生存期間の延長を目指す治療、対症療法および生活の質を改善するための治療である。FNの高リスク患者に対しては（[MGF-2](#)）<sup>5,6</sup>、広範囲の使用の可能性を最大限保持しておくべきである。

予防的CSF使用の適応は、発熱を伴う好中球減少症（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。臨床試験のデータおよび経済モデルは、治療効果に影響を与える可能性のある好中球減少症あるいは他の好中球減少症を発症する可能性が20%以上の高リスク患者において、CSFによる予防を考慮すべきであると示唆している<sup>7</sup>。CSFの投与により、50%のFN発症リスク軽減が得られた<sup>8</sup>。CSFの使用は、化学療法を受けている患者において、発熱を伴う好中球減少症および感染症のリスクを軽減する<sup>9</sup>。FNを既に発症している患者に対して、補助療法としてCSFの使用を支持するデータは少ない<sup>10</sup>。

CSFの予防的使用のための最初のASCO指針は、個々の患者の発熱を伴う好中球減少症発症閾値を40%とすることを勧めた。これは、全ての対照群が発熱を伴う好中球減少症発症リスクが40%以上であった無作為臨床試験に基づいており、またコストに関しても配慮したものである<sup>5</sup>。過去10年にわたって患者の入院コストは増大しており、コストだけにに基づく場合のリスク閾値は40%から約20%に変わった<sup>8</sup>。しかしながら、NCCN CSF指針委員会の方針は、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。幾つかの無作為臨床試験で、低リスク群におけるコロニー刺激因子の臨床効果が報告されている。

ペグフィルグラスチムの登録試験において<sup>11,12</sup>、乳癌を有し、ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>およびドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>を3週間毎に投与されている女性患者においてペグフィルグラスチムの一回投与とG-CSF（フィルグラスチム）の連日投与との比較がなされた。この研究の既存対照群は増殖因子の投与なしで38%の発熱を伴う好中球減少症の発症であった。フィルグラスチムを用いたときの発熱を伴う好中球減少症発症率は、二つの試験において20%と18%であって<sup>11,12</sup>、予想されるリスクの50%軽減と一致していた。興味あることには、ペグフィルグラスチムを投与された患者においては、発熱を伴う好中球減少症の発症は更に低く、それぞれの試験に

おいて13%と9%であった。2004年ASCOにおいてTimmer-Bonte<sup>13</sup>は、CAE化学療法を受けている小細胞肺癌の患者について、予防的抗生物質のみの場合と予防的抗生物質+フィルグラスチムの場合を評価した。この無作為前向き試験において、グレードIV好中球減少症の発症率は予防的抗生物質にフィルグラスチムを加えることにより、72%から46%（ $p=0.013$ ）に減少した。発熱を伴う好中球減少症は対照群における30%からフィルグラスチム治療群における18%に減少した（ $p=0.037$ ）。治療の最初のサイクルにおいてさえ、発熱を伴う好中球減少症の割合は対照群においては23%であり、フィルグラスチム治療群においては10%であった（ $p=0.027$ ）。発熱を伴う好中球減少症に関連した死亡率は、対照群においては7%であり、フィルグラスチム治療患者群においては3%であった（ $p=0.248$ ）。

また、NCCN委員会において、Vogel等によって報告された臨床試験について検討された<sup>14</sup>。この試験は、多施設共同無作為比較試験で、発熱を伴う好中球減少症の発症率が20%と予想されたレジメンを用いて、ペグフィルグラスチムによる予防的CSF投与を行うことによって、最初に比較してその後のサイクルが有意に発熱を伴う好中球減少症を減少させるかどうかを示すために、デザインされたものである。この試験は、予防的増殖因子投与の無作為試験として報告されたものでは最大である。乳癌を有する女性患者にドセタキセルを3週間毎に100mg/m<sup>2</sup>投与する方法で、プライマリーエンドポイントを発熱を伴う好中球減少症の発症率とした無作為比較試験である。化学療法後24時間に、465人の女性にはプラセボを、463人の女性にはペグフィルグラスチムを注射した。プラセボ群全体では、発熱を伴う好中球減少症発症率は17%であった。これに対して、ペグフィルグラスチム群においては発熱を伴う好中球減少症の発症率は1%であった。経静脈的抗生物質の使用は10%から2%減少し、結果的に入院件数は14%から1%に減少した。これらの差は全て統計的に有意であった（ $p<0.001$ ）。初回サイクルにおいて、プラセボ群における第1サイクルの発熱を伴う好中球減少症の発症率は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%であった。サイクル2から4にかけては、プラセボ群では6%の発熱を伴う好中球減少症の発症率であったが、ペグフィルグラスチム群においては<1%であった。

これらの追加試験から、NCCN委員会は、発熱を伴う好中球減少症の発症率が低下させるという臨床効果は立証されたと考え、表[MGF-2](#)に概略を示したように、リスク閾値を再定義した。

NCCN委員会は高リスクを、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20%以上であるものと定義した。患者のリスクカテゴリーを決定するた

めに評価する必要のある多くの要因が存在する。これらとしては、化学療法のレジメンのタイプ (**MGF-A**) および個々の患者のリスク要因 (**MGF-B**) が挙げられる。委員会はまた、化学療法を全用量から減量を必要とする可能性のあるリスク要因の包括的リストを作成した (**MGF-D**)。

この情報に基づきNCCN委員会委員は、治癒目的の治療、補助療法あるいは生存の延長と生活の質 (QOL) の改善のための治療を受けている患者におけるFNの発症を防ぐために、高リスク (>20%) 患者に対するCSFのルーチン使用を推薦した。これらの対象においては、発熱を伴う好中球減少症のリスクがあること、発熱を伴う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。<sup>3,9,13-15</sup> 対症療法においては、この患者群に、症状の管理および生活の質のために、高リスク化学療法を用いることを決定することは困難であり、医師と患者の間の注意深い議論を必要とする。もし患者のリスク要因からこのリスクカテゴリーが決まるとすれば、CSFの使用は妥当である。しかしながら、骨髓抑制の少ない化学療法あるいは用量減少のような他の治療法が比較的有効であるとすれば、それらを考慮すべきである<sup>6</sup>。

委員会は中リスクを、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%であるものと定義している。3種類の治療目的全てにおいて、委員会は、FN 発症の可能性の費用効果率、好中球減少症をまねく可能性、化学療法用量投与減少の可能性等について医師患者間で議論し、この議論に基づいてCSFの使用を個々の場合ごとに考慮することを推薦している。治癒が望まれない状況下での治療において、治療が症状管理あるいは多少の生存の延長を通じた生活の質の改善に向けられる場合に対し、委員会は対症療法高リスク群に準じることを薦めている。

リスク<10%で定義された低リスク患者に対しては、患者が治癒的なあるいは補助的な治療を受けていてFNにより死を含めた重症合併症を発症するリスクが高い場合を除いて、いかなる治療においてもCSFのルーチン使用は推薦されない。このカテゴリー (<10%FNリスク) においては、費用効果があるとは考えられず、他の治療を選択するのが適切である<sup>6,8,16-18</sup>。

リスクカテゴリーと治療目的を決定するために、サイクル毎に患者の評価を行なうべきである (**MGF-3**)。もし患者に、現在のサイクルの計画と同じ用量とスケジュールでの治療中にFNあるいは用量を制限するような好中球減少症が起こった場合には、この患者は高リスク群に属する。委員会は、このような状況に対してCSFの使用を推薦する (**MGF-2, 脚注「g」**)。もし患者がCSFを投与されながらそのよ

うな症状を発症した場合には、患者の生存に影響がない限り、用量減少あるいは治療レジメンの変更を勧めている。

もし患者がFNあるいは用量制限を要する好中球減少症を発症せず、化学療法の恩恵を受けていると考えられる場合には、前回の治療を次のサイクルにも繰り返すべきである (**MGF-3**)。

### 化学療法レジメンおよび発熱を伴う好中球減少症のリスク (**MGF-A**)

特定の化学療法レジメンの濃度は、化学療法誘発性好中球減少症の発症リスクを決定する主要な因子であって、あるレジメンは他に比較してより骨髓抑制が強い。シクロホスファミドの大量服用あるいはNHL患者に対するエトポシドの使用、およびESBC患者に対するアントラサイクリンの大量服用は、重度の好中球減少症とFNに対する重要な予測因子であることが判明した。化学療法の (High dose intensity) 高用量治療はまた、NHLを有する高齢の患者において、好中球減少症とその合併症のリスク要因とされている。

FNの発症は、多くの単独あるいは併用化学療法レジメンの一般的な用量制限毒性である<sup>5,6</sup>。このリスクは化学療法レジメンの濃度と直接的に関連している。化学療法の経験を有しない患者における臨床試験において20%を越える発熱を伴う好中球減少症の発症率を示す化学療法レジメンを委員会は「高リスク」と見なす。リスクのこのレベルでは、骨髓増殖因子による予防が推奨される (**MGF-2**)。このようなレジメンの例を**MGF-A**に列記している。

先に考察したように、骨髓増殖因子によるサポートの開始を決定する時に考慮する必要があるFNのリスクと結果については、化学療法レジメンのタイプに加えて他の要素が関係する。これは、レジメンが発熱を伴う好中球減少症の中リスク(発症率10~20%)を伴う場合特に重要である。多くの乳癌および肺癌のためのレジメンは好中球減少の合併症の中リスクを伴っている。

レジメン特異的なリスク要因に基づいて好中球減少症と好中球減少合併症のリスクを評価できるが、患者特異的および疾病特異的リスク要因はFNのリスクに影響を与えることから、これらの要因も考慮されるべきである<sup>1</sup>。それゆえ、中リスクカテゴリーにおける真のリスクアセスメントを得るためには、最初にCSF投与を行うのか、**MGF-2 脚注「j」および「j」**に示した他の戦略か、どちらにするのかを決めるために、治療の目的が重要であり十分に考慮すべきである。

**発熱を伴う好中球減少症を発症するリスク要因**

複数のレトロスペクティブな研究により、FNおよびその結果に関する多くの患者関連、疾病関連、治療関連のリスク要因が特定された<sup>7,16,18-21</sup>。これらの研究において、高年齢、女性、全身状態の不良、栄養不良、および化学療法（High dose）高用量治療に伴う低いベースラインと最初のサイクルの血球数最低値は、全て有意に好中球減少症を予測するものであった。NHL患者においては高乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）レベルおよび骨髓浸潤の存在がFNのリスクに有意に寄与していた。FNに関する正確なリスクモデルを開発し、確認するために、異なった臨床状況に関するデータを取得するためのプロスペクティブ国民登録が制定された。最も一般的な患者特異的リスク要因は癌のタイプとその病期、治療前の健康状態、合併症の状態、全身状態および年齢である（**MGF-B**）<sup>18</sup>。

重度の治療合併症と死亡を含む好中球減少症の結果についてのリスク要因が、固形癌、白血病およびリンパ腫の患者について報告されている。FN発症の24時間以内に評価することが出来る臨床的な変数を用いた最初のリスクアセスメントモデルが、Talcott等によって開発された<sup>22,23</sup>。重要な予測因子としては、高年齢、血液悪性腫瘍、疾患の重度の進行、入院時の高熱と低血圧、肺炎、静脈注射部位感染、低血球数および器官機能不全が挙げられる。

**疾病特異的リスク要因<sup>2,3,24</sup>****癌関連要因**

血液悪性腫瘍を有する患者は、背後にある疾病過程および必要な治療の強度により、固形癌を有する患者と比較して好中球減少合併症のリスクがより大きい。骨髓浸潤は、FN発症のリスクが増大することと関連付けられ、また用量濃度の減少のリスク要因となる。進行疾患と制御不能の癌の両方は用量濃度の減少、FNのための入院、および死を含む重度の好中球減少合併症の重要な予測因子である。

**治療関連リスク要因<sup>18-20</sup>****化学療法レジメン（**MGF-A**）**

NHLを有する患者に対するシクロホスファミドの大量投与あるいはエトポシドの使用、および初期乳癌（ESBC）に対するアントラサイクリンの大量投与は重度の好中球減少症とFNの重要な予測因子であることが判明した。化学療法（High dose）高用量治療もまた、NHLを有する高齢の患者において、好中球減少症とその合併症のリスク要因であることが判明した。

**好中球減少症の病歴**

類似した化学療法レジメンによる重度の好中球減少症あるいはFNの病歴は、全用量化学療法の遅延およびFNの結果の発症リスク要因の一つであることが示された。

**患者特異的リスク要因<sup>18-20</sup>****年齢**

重度の好中球減少症あるいはFNの重篤な医療的結果に対して、一貫して指摘されている予測因子は加齢である<sup>2</sup>。少なくとも10の臨床試験で、高齢が重度の好中球減少症および他の好中球減少合併症を発症する独立したリスク要因であることが示された。高齢の患者は好中球減少合併症の発症を最小にするために、低用量化学療法で治療されることが多いので、加齢は特に重要なリスク要因である。癌を有する高齢の患者は、積極的な化学療法によって若年の患者と同じ効果を得ることが出来ることから、好中球減少症リスクの効果的な管理が、この群における全用量化学療法の実行を可能にするためには決定的である。

**全身状態**

3つの臨床試験で、年齢に加えて、不良な全身状態が化学療法誘発性好中球減少症の重要なリスク要因になっていることが示された。高齢の患者においては、暦年齢よりも生理的年齢あるいは脆弱性の方が、リスクのより正確な予測因子となることがある。機能や栄養状態の不良もまた、全用量濃度化学療法の投与において重要な役割を果たしている。

**併発症**

癌患者において併発症が存在する場合、好中球減少症とその合併症のリスクが増大することが示された。併発症はまた、化学療法レジメンの全用量投与を不可能にする可能性がある。腎臓疾患および心臓疾患は、NHL患者においてFNおよび用量濃度減少のリスクを増大させることが示されている<sup>21</sup>。乳癌患者において、肝臓疾患は腎臓疾患と心臓疾患と共に、重度の好中球減少症とFNのリスクを増大させた。同様に高血圧、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺炎、肥満あるいは体表面積（BSA）>2m<sup>2</sup>、脳血管疾患、心血管疾患、先行する真菌感染、結合組織疾患および敗血症のような併発症は、FNのための長期の入院と死を含む重度の好中球減少合併症のリスクを増大させることが示された（**MGF-B**）。

### 検査値異常

血球数および化学的分析値には、疾病の程度、併発症の状況、あるいは細胞毒性化学療法の影響が現われることがある。これらの検査値異常は化学療法誘発性好中球減少症とその合併症の予測因子とされている。

治療前の白血球数から、ESBC 患者における FN と相対的用量濃度 (RDI) <85% の両者を予測することができる。治療前のヘモグロビンレベル<12g/dL もまた、サイクル 1 における重度の好中球減少症あるいは FN の予測因子である。進行型 NHL に対しシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチンおよびプレドニソロン (CHOP) で治療した患者に関する研究では、35g/L 以下の血清アルブミン濃度、正常値上限以上の LDH レベルおよび骨髓浸潤の全てが、生命を脅かす好中球減少症と FN の重要な予測因子であることが示された。

### 骨髓増殖因子の使用

発熱を伴う好中球減少症の予防と計画用量投与の維持のために使用されている骨髓増殖因子は、現在、1) フィルグラスチム(カテゴリー 1)、2) ペグフィルグラスチム(カテゴリー 1)、および 3) サルグラモスチム(カテゴリー 2B)である ([MGF-C](#))。フィルグラスチムは化学療法の終了後 1~3 日以内に開始して、毎日 1 日あたり 5mcg/kgの用量をANCが最低値から検査標準の正常値あるいは正常値近くまで回復するまで投与することが勧められている。用量は、施設によって規定されている重量換算による至近のバイアルサイズに切り捨ててもよい。ペグフィルグラスチムを化学療法終了後 24 時間から 3 週間毎に治療サイクル当たり 6 ミリグラムの用量で使用することを支持する証拠もまた存在する<sup>14,25</sup>。骨髓抑制化学療法を受けている非骨髓性悪性腫瘍を有する成人患者に対して、サルグラモスチムを好中球減少合併症低減のために勧めるには、十分な無作為試験による証拠が不足している。サルグラモスチムはAMLを有する高齢患者の導入化学療法後の使用が適応とされている<sup>26</sup>。サルグラモスチムの用量指針は[MGF-C](#)のページに示されている。

## 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. 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(1):31-8.
3. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62[suppl 1]:1-15.
4. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs*. 2002;62[suppl 1]:65-78.
5. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2471-508.
6. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3558-85.
7. 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.
8. 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(2):129-46.
9. 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.
10. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003039.
11. 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.
12. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-731.
13. Timmer-Bonte J. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) by antibiotics (AB) versus antibiotics plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in small cell lung cancer (SCLC): A randomized phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:726 [abstract 8002].
14. 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, placebocontrolled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1178-84.
15. 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.

16. Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. *Oncology (Huntingt)* 2003;17[suppl 11]:8-13.
17. 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.
18. Crawford, J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100(2):228-37.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148(12):2561-8.
23. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, twocenter validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-322.
24. 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.
25. Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin Oncol* 2003;30[suppl 13]:24-30.
26. 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.

# NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK



HOME



PATIENTS



CLINICIANS



INDUSTRY



ABOUT NCCN

## Member Institutions



[UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center](#)

[Members Only Site](#)

## Educational Opportunities

[NCCN Breast Cancer Guidelines Symposium](#)  
[Palo Alto, California \(Friday, May 19, 2006\)](#)

[NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Guidelines Symposium](#)  
[Seattle, Washington \(Friday, June 16, 2006\)](#)

[NCCN Colon, Rectal, & Anal Cancers Guidelines Symposia](#)  
[New York, New York \(Monday, June 26, 2006\)](#)

[NCCN Adjuvant Therapy in Breast Cancer Symposium](#)  
[Duarte, California \(Friday, July 21, 2006\)](#)

[More Events ....](#)



**2006 CMS Oncology Demonstration Program**



**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™**



**NCCN Drugs & Biologics Compendium™**



**On-Demand Learning**



**Treatment Guidelines for Patients**



**On-Line Catalog**



**Clinical Trials**



**Guidelines Updates**

## Recent News

- [NCCN Announces Important Updates to Cancer- and Treatment-Related Anemia Guidelines \(5/10/2006\)](#)
- [NCCN Announces Important Updates to Soft Tissue Sarcoma Guidelines \(5/10/2006\)](#)
- [NCCN Announces Important Updates to Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Practice Guidelines \(4/13/2006\)](#)
- [More News ....](#)

[GET](#) [RSS](#)

## Recent Stories About NCCN

- [Fewer women to receive chemo for breast cancer \(12/11/2005\)](#)
- [The NCCN guidelines: how do they relate to community oncology practice? \(11/18/2004\)](#)
- [JNCCN Honored with APEX Award for Publication Excellence \(8/6/2003\)](#)
- [More Stories ....](#)

U.S. medical oncologists, [please take a quick survey](#) from Memorial Sloan-Kettering Cancer Center about the challenges you face as you help patients cope with the costs of cancer treatment.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

Copyright © 2006 National Comprehensive Cancer Network

[Contact NCCN](#) | [Site Map](#) | [Disclaimer](#) | [Privacy Policy](#)