「G-CSF適正使用ガイドライン2013年版Ver.2」

※変更箇所＝下線の箇所，追加＝【追加】の箇所，差替え＝【差替え】の箇所，削除＝【削除】の箇所

※新旧対照表は「図表を含めた本文」「検索式・参考にした二次資料」の順に掲載

「図表を含めた本文」新旧対照表

冊子体の頁	項目	該当箇所（行数は冊子体による）	2013年版	2013年版Ver.2
14	3.一次予防的投与 CQ 1	解説 下から2行目	G-CSF として，フィルグラスチム，レノグラスチム，ペグフィルグラスチム，および，フィルグラスチムのバイオシミラーであるXM02が評価されているが，G-CSF の種類によらず，一貫して有効性が示されている。	G-CSF として，フィルグラスチム，レノグラスチム，ペグフィルグラスチム，および，フィルグラスチムのバイオシミラー【削除】が評価されているが，G-CSF の種類によらず，一貫して有効性が示されている。
15		解説 1行目	個別の臨床試験でも，G-CSF の一次予防的投与によりFN 発症率が減少する傾向が一貫して認められている[6) ~8)]。 【追加】 G-CSF 未使用時のFN 発症率が20%以上であったレジメンにおいて，G-CSF 使用によるFN発症率の有意な減少が認められており[1) ~3)]，G- CSF 未使用時のFN 発症率が24%であったレジメン（肺小細胞がんに対するシクロフォスファミド＋ドキソルビシン＋エトポシド［CDE 療法］）においても，G-CSF 使用によるFN 発症率の有意な減少（24% vs. 10%）が認められている[6)]ことから，20%という閾値が設定されているが，この閾値は，厳密なエビデンスに裏打ちされたものではないため，注意が必要である。	国内では，乳がんに対するドセタキセル＋シクロフォスファミド併用療法（TC療法）にペグフィルグラスチムを一次予防的投与で用いることの有用性を調べるプラセボ対照無作為化比較試験が行われ，FN発症率は，ペグフィルグラスチム群1.2%，プラセボ群68.8%と，ペグフィルグラスチム群で有意に低かった[9)]。 ASCO ガイドラインでは，「他のアウトカムによらず，『FN の減少』自体が，G-CSF の使用を正当化する重要なアウトカムである」と明記されているが，全生存期間（OS）のアウトカムを重視してG-CSFの適応を判断すべきだという意見もある。個別の試験でOSの改善を示したものは少なく，メタアナリシスでは，感染関連死亡や，化学療法期間中の早期死亡が有意に減ったという報告がある[3)]が，死亡率に有意差がなかったという報告もある[4)]。2013年に論文化されたシステマティックレビューでは，G-CSF使用を前提に治療強度を増強したレジメンを評価する臨床試験を含む59の無作為比較試験のメタアナリシスが報告され，G-CSF一次予防的投与使用群11,337例とコントロール群13,456例の比較で，全死亡の相対リスクは0.93（95% 信頼区間：0.90-0.96；P＜0.001）と，G-CSF一次予防的投与群で生存期間が長かった10)。ただし，このシステマティックレビューでも，化学療法のレジメン，用量，スケジュールが両群で同一の試験に限った解析での相対リスクは0.96（P = 0.061）であった[9)]。
15		解説 24行目	G-CSF の一次予防的投与によりFN 発症率を減らせることについては，明確なエビデンスがあるが，生存期間を延長させるという明確なエビデンスはない。個別の試験では，全生存期間（overall survival： OS）の延長を示した報告はほとんどなく，メタアナリシスでは，感染関連死亡や，化学療法期間中の早期死亡が有意に減ったという報告もある3）が，死亡率に有意差がなかったという報告もある4）。生存期間のアウトカムを重視してG-CSFの適応を判断すべきだという意見もあるが，ASCO ガイドラインでは，「他のアウトカムによらず，『FN の減少』自体が，G-CSF の使用を正当化する重要なアウトカムである」と明記されている。	【削除】

冊子体の頁	項目	該当箇所（行数は冊子体による）	2013年版	2013年版Ver.2
18	3. 一次予防的投与 CQ 1	表1 FN 発症頻度 2 乳がん	【差替え】	2 乳がん

対象疾患（臓器がん）	レジメン	FN 発症率（%）G3＋G4	Grade 3/4 neutropenia（%）	Grade 4 neutropenia（%）	対象Stage and Prior Therapy	出典
乳がん	TAC（DTX 75＋ADR 50＋CPA 500）（G-CSF なし）（GEICAM9805）	25.2			術後（n−）	①
	FEC（5FU 500＋EPI 100＋CPA 500 6 コース）（PACS001）	8.4	33.6		術後（n＋）	②
	FEC-DTX（5FU 500＋EPI 100＋CPA 500 3 コース→DTX 100 3 コース）（PACS001）	11.2	28.1		術後（n＋）	②
	FEC-DTX（5FU 500＋EPI 100＋CPA 500 4 コース→DTX 75 4 コース）（JBCRG）	20（FEC） 7（DTX）	44（FEC） 35（DTX）		術前（日本人）	③
	AC-weekly PTX（PTX 80）（ECOG1199）	1（PTX 投与中）		2	術後（n＋）	④
	AC-DTX q3weeks（DTX 100）（ECOG1199）	16（DTX 投与中）		46	術後（n＋）	④
	dose-dense AC（ADR 60＋CPA 600 q2weeks）→ dose-dense PTX (PTX 175 q2weeks)（CALGB9741）	2（全例でG-CSF 一次予防的投与あり）		9（全例でG-CSF 一次予防的投与あり）	術後（n＋）	⑤
	TC（DTX 75＋CPA 600 4 コース）（US Oncology 9735）	5	10＋51	51	術後（n＋）	⑥
	TC（DTX 75＋CPA 600 4-6 コース）	68.8		100	術前後（日本人）	⑦

出典①N Engl J Med 2010; 363: 2200-2210.
出典②J Clin Oncol. 2006； 24： 5664-71.
出典③Breast Cancer Res Treat. 2008； 110： 531-9.
出典④N Engl J Med 2008;358:1663-71.
出典⑤J Clin Oncol. 2003； 21： 1431-9.
出典⑥J Clin Oncol. 2006； 24： 5381-7.
出典⑦Support Care Cancer (in press), 2015

<table>
<tr><th>冊子体の頁</th><th>項目</th><th>該当箇所（行数は冊子体による）</th><th>2013年版</th><th>2013年版Ver.2</th></tr>
<tr><td>19</td><td>3. 一次予防的投与
CQ 1</td><td>表1 FN 発症頻度
3 泌尿器がん</td><td>【下線および枠内箇所を追加】</td><td>3 泌尿器がん
<table>
<tr><th>対象疾患（臓器がん）</th><th>レジメン</th><th>FN 発症率（%）G3＋G4</th><th>Grade 3/4 neutropenia（%）</th><th>Grade 4 neutropenia（%）</th><th>対象Stage and Prior Therapy</th><th>出典</th></tr>
<tr><td>膀胱がん</td><td>MVAC</td><td>—</td><td>57</td><td>33</td><td>T2-T4a，N0，M0 術前</td><td>①</td></tr>
<tr><td></td><td>MVAC</td><td>24</td><td>82</td><td>65</td><td rowspan="2">進行がん（ファーストライン）</td><td rowspan="2">②</td></tr>
<tr><td></td><td>GC</td><td>4.4</td><td>71</td><td>30</td></tr>
<tr><td></td><td>gemcitabine（1000 mg/m²）</td><td>—</td><td>50</td><td>—</td><td>進行がん（セカンドライン，日本人）</td><td>③</td></tr>
<tr><td>前立腺がん</td><td>DTX（75 mg/m²）</td><td>3</td><td>32</td><td>—</td><td>進行がん</td><td>④</td></tr>
<tr><td></td><td>DTX（70 mg/m²）</td><td>16.3</td><td>93</td><td>—</td><td>進行がん（日本人）</td><td>⑤</td></tr>
<tr><td></td><td>Cabazitaxel</td><td>8</td><td>82</td><td>—</td><td>進行がん</td><td>⑥</td></tr>
<tr><td></td><td>Cabazitaxel (20mg/m²)*</td><td>50</td><td>75</td><td>—</td><td rowspan="2">進行がん（日本人）</td><td rowspan="2">⑦</td></tr>
<tr><td></td><td>Cabazitaxel (25mg/m²)*</td><td>23.1</td><td>100</td><td>—</td></tr>
<tr><td>胚細胞腫瘍</td><td>BEP</td><td>—</td><td>73</td><td>34</td><td rowspan="2">進行期（ファーストライン）</td><td rowspan="2">⑧</td></tr>
<tr><td></td><td>VIP</td><td>—</td><td>88</td><td>60</td></tr>
</table>
MVAC：methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin，GC：gemcitabine + cisplatin，DTX：docetaxel，BEP：bleomycin + etoposide + cisplatin，VIP：etoposide + ifosfamide + cisplatinn
*日本人を対象としたdose-escalation第Ⅰ相試験であり、4症例に20mg/m²が、13症例に25mg/m²が投与された。また、本試験においては拡大コホートを含む48 例の解析において、24 例（54.5%）のFN が発症している（J Clin Oncol 2014 ; 32 [suppl 4 ; abstr 237]）
出典①N Engl J Med. 2003；349：859-66.
出典②J Clin Oncol. 2000；17：3068-77.
出典③Jpn J Clin Oncol. 2007；37：201-6.
出典④N Engl J Med. 2004；351：1502-12.
出典⑤Jpn J Clin Oncol. 2008；38：365-72.
出典⑥Lancet. 2010;376:1147-54
出典⑦Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73:703-10.
出典⑧J Clin Oncol. 1998；16：2500-4.</td></tr>
<tr><td>23</td><td></td><td>引用文献
最下行</td><td>【引用文献8)のあとに追加】</td><td>9) Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al: Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Support Care Cancer (in press), 2015（注記：検索期間外の論文であるが，わが国における唯一のペグフィルグラスチムの無作為化比較試験として，合議の上で採用した）
10) Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al: The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2013; 24: 2475-84. （Ⅰ）</td></tr>
<tr><td>24</td><td>3. 一次予防的投与
CQ 2</td><td>解説
2段目</td><td>G-CSF 併用を前提に治療強度を増強したレジメンを用いた臨床試験は数多く行われ，G-CSF 併用により比較的安全に治療強度を増強できることが報告されているが，生存期間の改善が示されたレジメンはわずかであり[1) 2)]，生存期間の延長が示されていない多くのレジメンについては，その使用は推奨されない。生存期間の延長が示されたレジメンについても，代替の治療法も検討した上で，実際にそのレジメンを使用するかどうかを判断する必要がある。</td><td>G-CSF 併用を前提に治療強度を増強したレジメンを用いた臨床試験は数多く行われ，G-CSF 併用により比較的安全に治療強度を増強できることが報告されている。メタアナリシスでは，G-CSF 併用を前提に治療強度を増強したレジメンで生存期間が改善することが示されている[1)]が，個別の臨床試験で生存期間の改善が示されているものは必ずしも多くはない[2) 3)]，生存期間の延長が示されていないレジメンについては，その使用は推奨されない。生存期間の延長が示されたレジメンについても，代替の治療法も検討した上で，実際にそのレジメンを使用するかどうかを判断する必要がある。</td></tr>
</table>

冊子体の頁	項目	該当箇所(行数は冊子体による)	2013年版	2013年版Ver.2
25	3.一次予防的投与 CQ 2	引用文献 1行目	1) 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: 1431-9. (Ⅱ) 2) Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al: Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial-Medical Research Council Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol. 2000; 18: 395-404. (Ⅱ) 【引用文献1) を追加し，既存の引用文献を繰り下げ】	1) Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al: The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2013; 24: 2475-84. (Ⅰ) 2) 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: 1431-9. (Ⅱ) 3) Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al: Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial-Medical Research Council Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol. 2000; 18: 395-404. (Ⅱ)
39	6.対象患者(高齢者・合併症を有する患者を含む) CQ9	解説 4行目	進行がん，重篤な合併症，などが指摘されている[1) ~7)]。また最近，これらのリスク因子の数の合計[8)]や，各リスク因子の重み付けを行いその合計をスコア化して，PS より正確に化学療法の毒性発現を予測し得ることが報告されている[9)]。	進行がん，重篤な合併症，などが指摘されている[1) ~10)]。また最近，これらのリスク因子の数の合計[11)]や，各リスク因子の重み付けを行いその合計をスコア化して，PS より正確に化学療法の毒性発現を予測し得ることが報告されている[12)]。
40		引用文献 下から4行目	8) Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist. 2005; 10: 427-37. (Ⅰ) 9) Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2011; 29: 3457-65. (Ⅲ) 【引用文献8) 9) 10) を追加し，既存の引用文献を繰り下げ】	8) Wieringa A, Boslooper K, Hoogendoorn M, et al. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. Br J Haematol. 2014; 165: 489-96. (Ⅳa) 9) Chao C, Page JH, Yang SJ, et al. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. Ann Oncol. 2014; 25 :1821-9. (Ⅳa) 10) Cortés de Miguel S, Calleja-Hernández MA, Menjón-Beltrán S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2014 Oct 7. [Epub ahead of print] (Ⅰ) 11) Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist. 2005; 10: 427-37. (Ⅰ) 12) Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2011; 29: 3457-65. (Ⅲ)
43	8.投与量・投与法（保険診療）	概説 2段目	国内で保険承認を得たG-CSF は，フィルグラスチム[1) ~3)]，レノグラスチム[4) 5)]，ナルトグラスチム[6) 7)] の3 種類の遺伝子組み換えヒトG-CSF 製剤と最近保険承認されたフィルグラスチムバイオシミラー【追加】がある。	国内で保険承認を得たG-CSF は，フィルグラスチム[1) ~3)]，レノグラスチム[4) 5)]，ナルトグラスチム[6) 7)] の3 種類の遺伝子組み換えヒトG-CSF 製剤と最近保険承認されたフィルグラスチムバイオシミラー，ペグフィルグラスチムがある。

<table>
<tr><th>冊子体の頁</th><th>項目</th><th>該当箇所（行数は冊子体による）</th><th>2013年版</th><th>2013年版Ver.2</th></tr>
<tr><td>44</td><td>8. 投与量・投与法（保険診療）</td><td>表1
最下行，注記</td><td>【項目および注記を追加】</td><td>表1　がん治療におけるG-CSF の保険適応
<table><tr><th>一般名</th><th>効能・効果
適応疾患</th><th>病態</th><th>用法・用量</th><th>コメント</th></tr><tr><td>ペグフィルグラスチム *</td><td>がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制</td><td>成人のすべてのがん腫</td><td>成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降，ペグフィルグラスチム3.6mg を化学療法1サイクルあたり1 回皮下投与する。</td><td>がん化学療法剤の投与開始14 日前から投与終了24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。</td></tr></table>好中球の絶対数（absolute neutrophil count： ANC），白血球数（white blood cell count： WBC），同種（allogenic： allo），自家（autologous： auto），末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell： PBSC）
*ペグフィルグラスチムは高額であるため、診断群分類（Diagnosis Procedure Combination; DPC）対象病院でも、出来高での算定となっている（2014年12月現在）。</td></tr>
<tr><td>45</td><td></td><td>表2
表名</td><td>表2　わが国におけるG-CSFの薬物動態（各薬剤の添付文書に記載されている社内資料から[13)～15)]</td><td>表2　わが国におけるG-CSFの薬物動態（各薬剤の添付文書に記載されている社内資料から[13)～16)]</td></tr>
<tr><td>45</td><td></td><td>表2
最下行の下</td><td>【項目を追加】</td><td>表2　わが国におけるG-CSFの薬物動態（各薬剤の添付文書に記載されている社内資料から）[13)～16)]
<table><tr><th></th><th></th><th>用量</th><th>例数</th><th>t1/2（h）</th><th>AUC
（ng・h/mL）</th><th>Cmax
（ng/mL）</th></tr><tr><td>ペグフィルグラスチム</td><td>皮下</td><td>3.6mg</td><td>9</td><td>29.3</td><td>13393</td><td>96.8</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>45</td><td></td><td>表2下
2行目</td><td>適応症として，造血幹細胞移植時，白血病治療時には点滴静注，固形腫瘍での好中球数減少時の使用では原則皮下注となっている（表2）[13)～15)]。</td><td>適応症として，造血幹細胞移植時，白血病治療時には点滴静注，固形腫瘍での好中球数減少時の使用では原則皮下注となっている（表2）[13)～16)]。</td></tr>
</table>

冊子体の頁	項目	該当箇所（行数は冊子体による）	2013年版	2013年版Ver.2
47	8.投与量・投与法（保険診療）	引用文献 下から9行目	13) グラン注射液75/グラン注射液150/グラン注射液M300/グランシリンジ75/グランシリンジ150/グランシリンジM300 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399405A1027_4_06/ 14) ノイトロジン注50μg/ノイトロジン注100μg/ノイトロジン注250μg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399406D1028_1_17/ 15) ノイアップ注25/ノイアップ注50/ノイアップ注100/ノイアップ注250 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399407D1022_2_04/ 16) Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1997；75： 306-9. （Ⅱ） 17) Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. PhaseⅢ study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. J Clin Oncol. 1998；16： 2126-32. （Ⅱ） 18) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al； Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer： 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011；52： 427-31. 19) 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： 3187-205. 20) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966；64： 328-40. （Ⅳa） 21) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. 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（21）： 3158-3167. （Ⅰ） 22) Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy： the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw. 2008；6（2）： 109-18. （Ⅲ） 23) Potosky AL, Malin JL, Kim B, et al. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy： opportunities for cost savings and improved outcomes. J Natl Cancer Inst. 2011 103（12）： 979-82. （Ⅲ） 【引用文献16）を追加し，既存の引用文献を繰り下げ】	13) グラン注射液75/グラン注射液150/グラン注射液M300/グランシリンジ75/グランシリンジ150/グランシリンジM300 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399405A1027_4_08/ 14) ノイトロジン注50μg/ノイトロジン注100μg/ノイトロジン注250μg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399406D1028_1_19/ 15) ノイアップ注25/ノイアップ注50/ノイアップ注100/ノイアップ注250 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399407D1022_2_06/ 16) ジーラスタ皮下注3.6mg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399410G1020_1_02/ 17) Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1997；75： 306-9. （Ⅱ） 18) Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. PhaseⅢ study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. J Clin Oncol. 1998；16： 2126-32. （Ⅱ） 19) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al； Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer： 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011；52： 427-31. 20) 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： 3187-205. 21) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966；64： 328-40. （Ⅳa） 22) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. 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（21）： 3158-3167. （Ⅰ） 23) Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy： the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw. 2008；6（2）： 109-18. （Ⅲ） 24) Potosky AL, Malin JL, Kim B, et al. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy： opportunities for cost savings and improved outcomes. J Natl Cancer Inst. 2011 103（12）： 979-82. （Ⅲ）
49	9.バイオシミラーCQ11	背景・目的 5行目	わが国では，2 製剤（FSK0808，TKN732）が承認されており，FSK0808 は国産，TKN732（三XM02）は海外からの導入品である。	わが国では，2 製剤（FSK0808，TKN732）が承認されており，FSK0808 は国産，TKN732（【削除】XM02）は海外からの導入品である。
51		参考文献 最下行	13) Sagara Y, Sato K, Fukuma E, et al. The Efficacy and Safety of FSK0808, Filgrastim Biosimilar： A Multicenter, Non-randmized Study in Japanese Patients with Breast Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2013 Jul 14. [Epub ahead of print]	13) Sagara Y, Sato K, Fukuma E, et al. The Efficacy and Safety of FSK0808, Filgrastim Biosimilar： A Multicenter, Non-randmized Study in Japanese Patients with Breast Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2013; 43(9): 865-73(III)
52	10.ペグフィルグラスチムCQ12	見出し「10 ペグフィルグラスチム」の下行	ペグフィルグラスチムは，2013 年9 月現在，日本では承認されていない。	【削除】
52		CQ12	CQ12 ペグフィルグラスチムの一次予防的投与は有用か？	CQ12 ペグフィルグラスチムの【削除】予防的投与は有用か？
52		推奨グレードA	FN 発症率が20%以上の【追加】レジメンを使用するとき，ペグフィルグラスチムを一次予防的に用いることは，FN 予防に有用である。	FN 発症率が20%以上の，2週毎または3週毎投与レジメンを使用するとき，ペグフィルグラスチムを一次予防的に用いることは，FN 予防に有用である。

冊子体の頁	項目	該当箇所(行数は冊子体による)	2013年版	2013年版Ver.2
52	10.ペグフィルグラスチム CQ12	【追加】 推奨グレードA	【追加】	ペグフィルグラスチムの併用を前提に治療強度を増強したレジメンでの有効性が示されている場合は，そのレジメンとともにペグフィルグラスチムの一次予防的投与が推奨される。
52		解説 3行目	2 週【追加】または3 週毎投与レジメンのDay 1 投与終了から24 時間以上経過したDay 2 に皮下注射で投与されることが多い。2002 年に米国および欧州で承認され，わが国でも承認申請中である。	2 週毎または3 週毎投与レジメンの抗がん薬投与終了から24 時間以上経過したタイミングで，皮下注射により，1サイクルあたり1回のみ投与される。2002 年に米国および欧州で承認され，わが国でも，2014年9月に，「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の効能効果で承認された。
52		解説 下から3行目	ただし，これらの結果は，ペグフィルグラスチムがフィルグラスチムよりも優れていると結論できるだけの根拠とは言えず，EORTC ガイドラインでは，「FN 予防においては，ペグフィルグラスチム，フィルグラスチム，レノグラスチムのいずれの製剤を用いることも推奨される」とされている。	【削除】
53		2行目	上記のとおり，ペグフィルグラスチムは，化学療法終了翌日に投与するのが標準であるが，投与タイミングについて検討する比較試験がいくつか行われている。Day 1に抗がん薬の投与が終了する化学療法において，Day 2 投与とDay 4 投与を比較した臨床試験では，Day 4 に投与した方がGrade 3 以上の白血球減少と感染の頻度が少ないという報告[12] と，Day 2 とDay 4 で結果に有意差はなかったという報告[13] がある。このように最適な投与タイミングについては，今後の検討課題である。 【追加】	【削除】ペグフィルグラスチムは，抗がん薬投与終了翌日に投与されることが多いが，投与タイミングについて検討する比較試験がいくつか行われている。Day 1に抗がん薬の投与が終了する2週毎投与の化学療法において，Day 2 投与とDay 4 投与を比較した臨床試験では，Day 4 に投与した方がGrade 3 以上の白血球減少と感染の頻度が少ないという報告[12] と，Day 2投与 とDay 4 投与 で結果に有意差はなかったという報告[13] がある。【削除】最適な投与タイミングについては，今後の検討課題である。 なお，抗がん薬投与当日 (Day 1) にペグフィルグラスチムを投与した試験では，Day 2投与と比較して，好中球減少期間が長くなり，FN発症率が高くなる傾向が示されており[14]，抗がん薬投与と同日のペグフィルグラスチム投与は推奨されない。毎週投与の化学療法との併用でペグフィルグラスチムを使用することについても、その安全性や有効性は確立しておらず、推奨されない。
53		8行目	なお，海外での承認用量は，1 回6.0 mg であるが，乳がんに対するTAC 療法にペグフィルグラスチム（1 回1.8 mg，3.6 mg，6.0 mg の3 群を設定）を併用した国内第Ⅱ相試験では，重度の好中球減少の期間やFN 発症率について検討した結果，1 回3.6 mg が国内推奨用量とされた[14]。国内では，第Ⅲ相試験として一次予防的投与の意義を評価するために，悪性リンパ腫におけるフィルグラスチム対照の比較試験と，乳がんにおけるプラセボ対照の比較試験が実施されており，結果の公表が待たれている。	ペグフィルグラスチムの海外での承認用量は，1 回6.0 mg であるが，乳がんに対するTAC 療法にペグフィルグラスチム（1 回1.8 mg，3.6 mg，6.0 mg の3 群を設定）を併用した国内第Ⅱ相試験では，重度の好中球減少の期間やFN 発症率について検討した結果，1 回3.6 mg が国内推奨用量とされた[15]。乳がんに対するドセタキセル＋シクロフォスファミド併用療法（TC療法）にペグフィルグラスチムを使用する意義を調べた国内第III相試験では，FN発症率が，ペグフィルグラスチム群1.2%，プラセボ群68.8%と，ペグフィルグラスチム群で有意に低かった[16]。 悪性リンパ腫に対しては，国内で4つの治験が行われた。このうち第Ⅱ相用量設定試験はCHASE(R)療法において行われ，推奨用量は乳がん同様3.6mgとされた[17]。また悪性リンパ腫に対するペグフィルグラスチムのフィルグラスチム対照による第Ⅲ相比較試験はANC 500/μl未満の日数を主要評価項目として2試験が行われた。年齢20歳以上の若年者に対してはCHASE(R)療法における非劣性が確認され[18]，65歳以上の高齢者に対しては(R)CHOP療法においてペグフィルグラスチムの有効性と安全性が確認された[19]。海外の試験では65歳以上の高齢者に対するペグフィルグラスチムの第IV相試験において，一次予防的投与と二次予防的投与を比較するサブ解析が行われ，悪性リンパ腫患者におけるFN発症割合は一次予防的投与群で有意に低く，入院割合は低い傾向がみられた[20]。 ペグフィルグラスチムの併用を前提に、治療強度を増強したレジメン（化学療法の投与間隔を3週毎から2週毎にする「dose-denseレジメン」など）での有効性が示されている場合は，そのレジメンとともにペグフィルグラスチムの一次予防的投与が推奨される。乳がん術後化学療法としてdose-denseレジメンの有効性を示した最初の臨床試験[21]では、フィルグラスチムのDay 3からDay 10までの連日投与が規定されていたが、その後の第II相試験では、同じレジメン（dose-dense AC-PTX）に対し、ペグフィルグラスチムをDay 2に投与する方法で、同様の効果と安全性が示されている[22]。乳がん術後化学療法の別の第III相試験では、ペグフィルグラスチム使用を前提としたdose-denseレジメンにより、3週毎投与レジメンと比較して、生存期間が延長することが示されている[23]。

冊子体の頁	項目	該当箇所(行数は冊子体による)	2013年版	2013年版Ver.2
54	10.ペグフィルグラスチム CQ12	下から3行目	14) Masuda N, Nakamura S, Ito Y, et al. A multicenter randomized phaseⅡ study of KRN125 (pegfilgrastim) to determine the optimal dosage in Japanese breast cancer patients receiving TAC treatment. The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress (abstract 152), 2011 (Ⅲ) 【引用文献14）を追加し，既存の引用文献15）を繰り下げたうえで，引用文献16）以降を追加】	14) Howard A. Burris III, 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: 133-40. (Ⅱ) 15) Masuda N, Nakamura S, Ito Y, et al. A multicenter randomized phaseⅡ study of KRN125 (pegfilgrastim) to determine the optimal dosage in Japanese breast cancer patients receiving TAC treatment. The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress (abstract 152), 2011 (Ⅲ) 16) Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al: Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy.Support Care Cancer (in press), 2015（注記：検索期間外の論文であるが，わが国における唯一のペグフィルグラスチムの無作為化比較試験として，合議の上で採用した） 17) Ogura M, Tamura K, Hotta T. A multicenter randomized phase II study of KRN125 (pegfilgrastim) to determine the optimal dose in lymphoma patients treated with CHASE(R) therapy. 2011 Pan Pacific Lymphoma Conference (Abst). (IVa) 18) Miyazaki Y, Kubo K, Murayama T, et al. A multicenter, double blind, randomized phase III study comparing KRN125 with filgrastim in lymphoma. Jpn J of Clin Hematol. 2013;54:1064 (Abst). (II) 19) Yoshida I, Shinagawa A, Sawa M, et al. A multicenter, double blind, randomized study comparing KRN125 with filgrastim in elderly NHL. Jpn J of Clin Hematol. 2013;54: 1232 (Abst). (II) 20) Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. Oncologist. 2007;12(12):1416-24. (IVb) 21) 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: 1431-9. (Ⅱ) 22) 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: 8340-7. (Ⅲ) 23) Cognetti F, Bruzzi P, De Placido S, et al: Epirubicin and cyclophosphamide (EC) followed by paclitaxel (T) versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) followed by T, all given every 3 weeks or 2 weeks, in node-positive early breast cancer (BC) patients (pts). Final results of the gruppo Italiano mammella (GIM)-2 randomized phase III study. Cancer Res. 2013;73(24 Suppl): Abstract S5-06. (Ⅱ)
55	11.G-CSFの薬物有害反応	概説「1主な有害反応」7行目	末梢血幹細胞の動員ドナーではG-CSF 投与により約半数に骨痛・腰背部痛が生じるとされており，注意が必要である。【追加】	末梢血幹細胞の動員ドナーではG-CSF 投与により約半数に骨痛・腰背部痛が生じるとされており，注意が必要である。また，ペグフィルグラスチムでは背部痛 19.1%，関節痛 14.2%を認めており，通常のG-CSFと比較して頻度が高い可能性があるため，症状の発現に注意が必要である。
55		概説「1主な有害反応」最下行	AST 上昇 (1～2%) [1)～3)] 【追加】	ペグフィルグラスチムにおいては，背部痛と同様にその他の有害反応についても，LDH上昇 (25.6%)，ALP上昇 (9.7%)，AST上昇 (7.1%)，ALT上昇 (9.7%)と通常のG-CSFより高頻度に認めており，併せて注意が必要である。ペグフィルグラスチムと過去に報告されたフィルグラスチムの有害事象の差を検討するための国内第III相試験が行われており、その結果が待たれる。

冊子体の頁	項目	該当箇所(行数は冊子体による)	2013年版	2013年版Ver.2
57	11.G-CSFの薬物有害反応	1行目	1)　グラン注射液75/グラン注射液150/グラン注射液M300/グランシリンジ75/グランシリンジ150/グランシリンジM300　http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399405A1027_4_06/ (薬剤添付文書) 2)　ノイトロジン注50μg/ノイトロジン注100μg/ノイトロジン注250μg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399406D1028_1_17/ (薬剤添付文書) 3)　ノイアップ注25/ノイアップ注50/ノイアップ注100/ノイアップ注250 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399407D1022_2_04/ (薬剤添付文書)	1)　グラン注射液75/グラン注射液150/グラン注射液M300/グランシリンジ75/グランシリンジ150/グランシリンジM300　http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399405A1027_4_08/ 2)　ノイトロジン注50μg/ノイトロジン注100μg/ノイトロジン注250μg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399406D1028_1_19/ 3)　ノイアップ注25/ノイアップ注50/ノイアップ注100/ノイアップ注250 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399407D1022_2_06/