

「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 Ver. 2」

2013 年版 Ver. 2 について

2013 年版は日本癌治療学会 (JSCO) のがん診療における支持療法のガイドラインの一つとしてがん診療ガイドライン jSCO-cpg.jp (<http://jSCO-cpg.jp/item/30/index.html>) 上に公開され、ほぼ同時期に冊子体として金原出版株式会社 (東京) から出版されている。

初版が 10 年以上にわたり改訂されなかった反省から、常に最新の情報の収集に努め、そのエビデンスに基づく質の高い内容を維持し、かつ医師、看護師、薬剤師など医療スタッフが使用しやすいガイドラインを目指して、jSCO-cpg.jp 上の記載は毎年改訂し、冊子体は 5 年に一度、全面改訂することが本ガイドライン上に規定されている。その規定に沿い、2 度の G-CSF 適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ及び e-mail による協議、第 52 回 JSCO 学術集会におけるコンセンサスミーティングを経て、

- (1) 一次予防的投与については、現行版と同様、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) 発症リスクの低いレジメンに対しては、個々の患者のリスク因子を考慮し、G-CSF 使用の適否を決定する方針に変更はない。
- (2) ペグフィルグラスチムの治療的投与は推奨しない。
- (3) バイオシミラーについては日本国内での臨床成績不十分とし推奨グレードは C1 のままとする [欧米では最高推奨度]。
- (4) 文献検索は 2014 年 12 月 1 日まで延長する。

以上の項目が 2013 年版 Ver. 2 への改訂における基本方針として決定された。

さらに、冊子体購入者にも配慮し、変更箇所の一覧をがん診療ガイドライン

jSCO-cpg.jp 上と同様に、金原出版株式会社のホームページ (<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/g-csf/>) にも掲載した。

今回の改訂は、欧米に 10 年以上遅れてわが国で承認されたペグフィルグラスチムの加筆・修正が大半である。また、「3. 一次予防的投与：現行版の FN 発症頻度一覧 (CQ1, 表 1)」において、乳がんのドセタキセル+シクロホスファミド併用療法 (TC 療法) における FN 発症頻度を、米国の臨床試験結果に基づき、4.9% (改訂版では原著論文の記載に合わせ 5% に変更) と記載していたが、わが国で実施された臨床試験では 68.8% と極めて高頻度に発生している。こうした海外とわが国で大きくデータが異なる箇所は、併記、注釈を追加した。他にも、字句修正を行ったが、推奨事項及びそのグレードの見直しが必要になるような本質的な変更はなかった。

本ガイドラインは、G-CSF に関する正確で最新の情報を全ての医療スタッフに理解しやすく発信し続けることを常に目指しており、ご助言・ご批判などお気づきの点があればご連絡頂ければ幸いです (office@jSCO.or.jp)。

最後に、今回の改訂にあたって、学会事務局の織田 美佐緒さん、川濱 恵さんのお二人には多大なご負担をかけたことを、ワーキンググループを代表して衷心よりお詫びとお礼を申し上げます。

2015 年 2 月

G-CSF 適正使用ガイドライン

改訂ワーキンググループ委員長

木浦勝行

※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

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2
iv	Clinical Question 一覧の 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？
iv	Clinical Question 一覧の CQ12 推奨グレード	A, 【追加】 B	A, A, B
3	8行目	ポリエチレングリコール（polyethylene glycol：PEG）を G-CSF に付加した持続型製剤 PEG 化 G-CSF（承認申請中）については欧米の無作為化比較試験の成績を参考に解説したが，わが国では未承認薬である。	ポリエチレングリコール（polyethylene glycol：PEG）を G-CSF に付加した持続型製剤 PEG 化 G-CSF については，2014 年 9 月にわが国でも承認された。欧米の無作為化比較試験の成績に加え，改訂版ではわが国での試験結果も追記した。
6	2回目以降の化学療法の開始前の評価	<p>枠線内を【差替え】</p>	
14	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 XMO2 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 3 行目	<p>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)}。</p> <p>【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（肺小細胞癌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。</p>	<p>国内では，乳癌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⁾。</p> <p>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 の無作為化比</p>

*化学療法の減量・スケジュール変更が行われなうで，G-CSF の適応に関する推奨グレード

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2																																																																						
			<p>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⁾。</p>																																																																						
15	解説 24 行目	<p>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。</p>	【削除】																																																																						
18	2 乳がん 表全体	【差替え】	<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>乳がん</td> <td>TAC (DTX 75+ADR 50+CPA 500) (G-CSF なし) (GEICAM9805)</td> <td>25.2</td> <td></td> <td></td> <td>術後 (n-)</td> <td>①</td> </tr> <tr> <td></td> <td>FEC (5FU 500+EPI 100+CPA 500 6 コース) (PACS001)</td> <td>8.4</td> <td>33.6</td> <td></td> <td>術後 (n+)</td> <td>②</td> </tr> <tr> <td></td> <td>FEC-DTX (5FU 500+EPI 100+CPA 500 3 コース→DTX 100 3 コース) (PACS001)</td> <td>11.2</td> <td>28.1</td> <td></td> <td>術後 (n+)</td> <td>②</td> </tr> <tr> <td></td> <td>FEC-DTX (5FU 500+EPI 100+CPA 500 4 コース→DTX 75 4 コース) (JBICRG)</td> <td>20 (FEC) 7 (DTX)</td> <td>44 (FEC) 35 (DTX)</td> <td></td> <td>術前 (日本人)</td> <td>③</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AC-weekly PTX (PTX 80) (ECOG1199)</td> <td>1 (PTX 投与中)</td> <td></td> <td>2</td> <td>術後 (n+)</td> <td>④</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AC-DTX q3weeks (DTX 100) (ECOG1199)</td> <td>16 (DTX 投与中)</td> <td></td> <td>46</td> <td>術後 (n+)</td> <td>④</td> </tr> <tr> <td></td> <td>dose-dence AC (ADR 60+CPA 600 q2weeks) →dose-dence PTX (PTX 175 q2weeks) (CALGB9741)</td> <td>2 (全例で G-CSF 一次予防的投与 あり)</td> <td></td> <td>9 (全例で G- CSF 一次予 防的投与あ り)</td> <td>術後 (n+)</td> <td>⑤</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TC (DTX 75+CPA 600 4 コース) (US Oncology 9735)</td> <td>5</td> <td>10+51</td> <td>51</td> <td>術後 (n+)</td> <td>⑥</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TC (DTX 75+CPA 600 4-6 コース)</td> <td>68.8</td> <td></td> <td>100</td> <td>術前後 (日本人)</td> <td>⑦</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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) (JBICRG)	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-dence AC (ADR 60+CPA 600 q2weeks) →dose-dence 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
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) (JBICRG)	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-dence AC (ADR 60+CPA 600 q2weeks) →dose-dence 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																																																																			

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2																																															
19	3 泌尿器がん表全体	【下線および枠内箇所を追加】	<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">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>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>Cabazitaxel</td> <td>8</td> <td>82</td> <td>—</td> <td>進行がん</td> <td>⑥</td> </tr> <tr> <td>Cabazitaxel (20 mg/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>Cabazitaxel (25 mg/m²) *</td> <td>23.1</td> <td>100</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">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>VIP</td> <td>—</td> <td>88</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p>MVAC : methotrexate+vinblastine+doxorubicin+cisplatin, GC : gemcitabine+cisplatin, DTX : docetaxel, BEP : bleomycin+etoposide+cisplatin, VIP : etoposide+ifosfamide+cisplatin</p> <p>*日本人を対象とした dose-escalation 第 I 相試験であり, 4 症例に 20 mg/m²が, 13 症例に 25 mg/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]).</p> <p>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</p> <p>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</p>	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	前立腺がん	DTX (75 mg/m ²)	3	32	—	進行がん	④	DTX (70 mg/m ²)	16.3	93	—	進行がん (日本人)	⑤	Cabazitaxel	8	82	—	進行がん	⑥	Cabazitaxel (20 mg/m ²) *	50	75	—	進行がん (日本人)	⑦	Cabazitaxel (25 mg/m ²) *	23.1	100	—	胚細胞腫瘍	BEP	—	73	34	進行期 (ファーストライン)	⑧	VIP	—	88	60
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																																												
前立腺がん	DTX (75 mg/m ²)	3	32	—	進行がん	④																																												
	DTX (70 mg/m ²)	16.3	93	—	進行がん (日本人)	⑤																																												
	Cabazitaxel	8	82	—	進行がん	⑥																																												
	Cabazitaxel (20 mg/m ²) *	50	75	—	進行がん (日本人)	⑦																																												
	Cabazitaxel (25 mg/m ²) *	23.1	100	—																																														
胚細胞腫瘍	BEP	—	73	34	進行期 (ファーストライン)	⑧																																												
	VIP	—	88	60																																														
23	引用文献最下行	【引用文献 8) のあとに追加】	<p>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)</p> <p>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)</p>																																															
24	解説 2 段目	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 safely に治療強度を増強できることが報告されているが, <u>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。</u>	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 safely 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, <u>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。</u>																																															
25	引用文献 1 行目	<p>1) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al : Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003; 21: 1431-9. (II)</p> <p>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 Mul</p>	<p>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)</p> <p>2) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al : Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003; 21: 1431-9. (II)</p>																																															

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2
	2行目	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)} 。	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)} 。
47	引用文献 下から9行目	<p>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/</p> <p>14) ノイトロジン注 50 µg/ノイトロジン注 100 µg/ノイトロジン注 250 µg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399406D1028_1_17/</p> <p>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/</p> <p>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)</p> <p>17) Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III 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)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>【引用文献 16) を追加し、既存の引用文献を繰り下げ】</p>	<p>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/</p> <p>14) ノイトロジン注 50 µg/ノイトロジン注 100 µg/ノイトロジン注 250 µg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399406D1028_1_19/</p> <p>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/</p> <p>16) ジーラスト皮下注 3.6 mg http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399410G1020_1_02/</p> <p>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)</p> <p>18) Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III 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)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p>
49	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 (≒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-randomized 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-randomized Study in Japanese Patients with Breast Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2013; 43 (9): 865-73 (III)

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2
52	見出し「10 ベグフィルグラスチム」の下行	ベ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 ベグフィルグラスチムの一次予防的投与は有用か？	CQ12 ベ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、ベ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、ベ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。
52	推奨グレードA	【追加】	ベ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ベ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、ベ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、ベ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、ベ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】 ベ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）にベ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ベ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ベ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。
	8行目	なお、海外での承認用量は、1回6.0mgであるが、乳癌に対するTAC療法にベグフィルグラスチム（1回1.8mg、3.6mg、6.0mg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3.6mg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、乳癌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。	ベグフィルグラスチムの海外での承認用量は、1回6.0mgであるが、乳癌に対するTAC療法にベグフィルグラスチム（1回1.8mg、3.6mg、6.0mg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3.6mgが国内推奨用量とされた ¹⁵⁾ 。乳癌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）にベ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、ベグフィルグラスチム群1.2%、プラセボ群68.8%と、ベ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、推奨用量は乳癌同様3.6mgとされた ¹⁷⁾ 。また悪性リンパ腫に対するベ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/ μ l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療法においてベ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ベ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⁾ 。ベ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

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2
			<p>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。乳癌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⁾。乳癌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⁾。</p>
54	下から 3 行目	<p>14) Masuda N, Nakamura S, Ito Y, et al. A multicenter randomized phase II 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)</p> <p>【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】</p>	<p>14) <u>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)</u></p> <p>15) Masuda N, Nakamura S, Ito Y, et al. A multicenter randomized phase II 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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>21) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al : Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003; 21: 1431-9. (Ⅱ)</p> <p>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)</p> <p>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)</p>

頁	該当箇所	2013 年版	2013 年版 Ver. 2
55	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、ベ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】	ベ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。ベ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。
57	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 50 µg/ノイトロジン注 100 µg/ノイトロジン注 250 µg 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 50 µg/ノイトロジン注 100 µg/ノイトロジン注 250 µg 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/

「検索式・参考にした二次資料」新旧対照表

※「該当箇所」の行数は、「検索式・参考にした二次資料」「検索式」の項目における行数

頁	該当箇所	2013 年版	2013 年版 Ver. 2
12	1 行目	PubMed Clinical Queries で、["Febrile neutropenia" and "High Risk"] のキーワードで検索し、2006~2013 年の文献は、120 件ヒットした。	PubMed Clinical Queries で、["Febrile neutropenia" and "High Risk"] のキーワードで検索し、2005 年 10 月 1 日~2014 年 12 月 1 日の文献は、397 件ヒットした。
23	1 行目	2005 年 10 月 1 日~2013 年 2 月 28 日の文献を、PubMed で下記の検索式により検索したところ 121 件が該当した。 ~中略~ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version 1.2012	2005 年 10 月 1 日~2014 年 12 月 1 日の文献を、PubMed で下記の検索式により検索したところ 148 件が該当した。 ~中略~ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version 2.2014
25	1 行目	2005 年 10 月 1 日~2013 年 2 月 28 日の文献を、PubMed で下記の検索式により検索したところ 121 件が該当した。 ~中略~ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version 1.2012	2005 年 10 月 1 日~2014 年 12 月 1 日の文献を、PubMed で下記の検索式により検索したところ 343 件が該当した。 ~中略~ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version 2.2014
26	1 行目	2005 年 10 月 1 日~2013 年 2 月 28 日の文献を、PubMed で [#1 : (neutropenia) OR (neutropenic), #2 : (granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3 : (secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4 : #1 AND #2 AND #3, Limits : Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ 21 件が該当した。	2005 年 10 月 1 日~2014 年 12 月 1 日の文献を、PubMed で [#1 : (neutropenia) OR (neutropenic), #2 : (granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3 : (secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4 : #1 AND #2 AND #3, Limits : Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ 32 件が該当した。
28	1 行目	2005 年 10 月 1 日~2013 年 2 月 28 日の文献を、PubMed で [#1 : (neutropenia) OR (neutropenic), #2 : (granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3 : (secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4 : #1 AND #2 AND #3, Limits : Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ 21 件が該当した。	2005 年 10 月 1 日~2014 年 12 月 1 日の文献を、PubMed で [#1 : (neutropenia) OR (neutropenic), #2 : (granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3 : (secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4 : #1 AND #2 AND #3, Limits : Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ 32 件が該当した。

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2
30	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を、PubMedで [#1:(neutropenia) OR (neutropenic), #2:(granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3:(secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4:#1 AND #2 AND #3, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>21</u> 件が該当した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を、PubMedで [#1:(neutropenia) OR (neutropenic), #2:(granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3:(secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4:#1 AND #2 AND #3, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>32</u> 件が該当した。
32	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を、PubMedで [#1:(neutropenia) OR (neutropenic), #2:(granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3:(secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4:#1 AND #2 AND #3, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>21</u> 件が該当した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を、PubMedで [#1:(neutropenia) OR (neutropenic), #2:(granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3:(secondary prevention) OR (secondary preventive) OR (secondary prophylactic) OR (secondary prophylaxis), #4:#1 AND #2 AND #3, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>32</u> 件が該当した。
34	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & afebrile neutropenia] のキーワードにより検索したところ <u>6</u> 件が該当した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & afebrile neutropenia] のキーワードにより検索したところ <u>8</u> 件が該当した。
36	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を中心に、[G-CSF & chemotherapy & (febrile neutropenia or infection) & therapeutic use] のキーワードにより検索したところ <u>652</u> 件が該当した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を中心に、[G-CSF & chemotherapy & (febrile neutropenia or infection) & therapeutic use] のキーワードにより検索したところ <u>809</u> 件が該当した。
37	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & (risk factor or older patients or elderly patients or aging or PS) & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] 【追加】 のキーワードにより検索したところ <u>13</u> 件が該当した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & (risk factor or older patients or elderly patients or aging or PS) & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードにより検索したところ <u>385</u> 件が該当した。
39	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & (risk factor or older patients or elderly patients or aging or PS) & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] 【追加】 のキーワードにより検索したところ <u>192</u> 件が該当した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & (risk factor or older patients or elderly patients or aging or PS) & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードにより検索したところ <u>385</u> 件が該当した。
41	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & (concurrent chemoradiotherapy or radiation) & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] 【追加】 のキーワードにより検索した。さらに重要文献をハンドサーチで検索したところ <u>7</u> 件が該当した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & (concurrent chemoradiotherapy or radiation) & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードにより検索した。さらに重要文献をハンドサーチで検索したところ <u>9</u> 件が該当した。
50	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を中心に、PubMedで [(“filgrastim” OR “G-CSF”) AND (“biosimilar”)] のキーワードにより検索したところ <u>31</u> 件が該当した。加えて重要文献をハンドサーチで検索した。さらに、以下のインターネットの検索を含む二次資料を参考にした。参考文献 ¹³⁾ は FSK0808 に関する唯一の論文であり、2013年8月10日に採用した。	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を中心に、PubMedで [(“filgrastim” OR “G-CSF”) AND (“biosimilar”)] のキーワードにより検索したところ <u>72</u> 件が該当した。加えて重要文献をハンドサーチで検索した。さらに、以下のインターネットの検索を含む二次資料を参考にした。【削除】
53	1行目	2005年10月1日～2013年2月28日の文献を、PubMedで下記の検索式により検索したところ <u>109</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	2005年10月1日～2014年12月1日の文献を、PubMedで下記の検索式により検索したところ <u>151</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>
56	1行目	2013年2月に、PubMedで [#1:(granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #2:pneumonitis OR (drug-induced pneumonia) OR (Pulmonary toxicity) OR (acute lung injury) OR (acute respiratory distress syndrome) OR (splenic rupture) OR (acute myeloid leukemia) OR (myelodysplastic syndrome), #3:#1 AND #2, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>183</u> 件が該当した (検索期間制限せず)。	2014年12月1日に、PubMedで [#1:(granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #2:pneumonitis OR (drug-induced pneumonia) OR (Pulmonary toxicity) OR (acute lung injury) OR (acute respiratory distress syndrome) OR (splenic rupture) OR (acute myeloid leukemia) OR (myelodysplastic syndrome), #3:#1 AND #2, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>855</u> 件が該当した (検索期間制限せず)。

頁	該当箇所	2013年版	2013年版 Ver. 2
58	1行目	2013年2月に、PubMedで [#1: (bone pain) OR (muscular pain), #2: (granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3: #1 AND #2, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>109</u> 件が該当した (検索期間制限せず)。	2014年12月1日に、PubMedで [#1: (bone pain) OR (muscular pain), #2: (granulocyte stimulating factor) OR (G-CSF), #3: #1 AND #2, Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese] の検索式により検索したところ <u>149</u> 件が該当した (検索期間制限せず)。
61	1行目	PubMed Clinical Queries で、[①“G-CSF” and Hematopoietic Stem-cell Transplantation”, ②“G-CSF” and “Acute Myeloid Leukemia”, ③“G-CSF” and “Acute Lymphoblas-toid Leukemia”] 【追加】のキーワードで検索し、 <u>2006～2013</u> 年の文献は <u>356</u> 件が該当した。さらに重要文献をハンドサーチで検索した。	PubMed Clinical Queries で、[①“G-CSF” and Hematopoietic Stem-cell Transplantation”, ②“G-CSF” and “Acute Myeloid Leukemia”, ③“G-CSF” and “Acute Lymphoblas-toid Leukemia”] Limits: Humans, Clinical Trial のキーワードで検索し、 <u>2005</u> 年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献は <u>366</u> 件が該当した。
64	1行目	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation”] 【追加】のキーワードで検索し、 <u>2006～2013</u> 年の文献は <u>18</u> 件が該当した。	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation”] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードで検索し、 <u>2005</u> 年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献は <u>140</u> 件が該当した。
65	1行目	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation”] 【追加】のキーワードで検索し、 <u>2006～2013</u> 年の文献は <u>29</u> 件が該当した。	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation”] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードで検索し、 <u>2005</u> 年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献は <u>52</u> 件が該当した。
67	1行目	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Acute Myeloid Leukemia”] 【追加】のキーワードで検索し、 <u>2006～2013</u> 年の文献は <u>73</u> 件が該当した。	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Acute Myeloid Leukemia”] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードで検索し、 <u>2005</u> 年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献は <u>83</u> 件が該当した。
69	1行目	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Myelodysplastic Syndrome”] 【追加】のキーワードで検索し、 <u>2006～2013</u> 年の文献は <u>44</u> 件が該当した。	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Myelodysplastic Syndrome”] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードで検索し、 <u>2005</u> 年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献は <u>35</u> 件が該当した。
71	1行目	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Acute Myeloid Leukemia”] 【追加】のキーワードで検索し、 <u>2006～2013</u> 年の文献は <u>73</u> 件が該当した。	PubMed Clinical Queries で、[“G-CSF” and “Acute Myeloid Leukemia”] Limits: Humans, Clinical Trial, English, Japanese のキーワードで検索し、 <u>2005</u> 年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献は <u>83</u> 件が該当した。
73	1行目	2005年10月1日～ <u>2013</u> 年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] のキーワードにより検索したところ <u>170</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	2005年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] のキーワードにより検索したところ <u>232</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>
76	1行目	2005年10月1日～ <u>2013</u> 年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & prophylaxis] のキーワードにより検索したところ <u>65</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	2005年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & prophylaxis] のキーワードにより検索したところ <u>88</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>
78	1行目	2005年10月1日～ <u>2013</u> 年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & (dose-dense or dose-intense or relative dose intensity)] のキーワードにより検索したところ <u>23</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	2005年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & (dose-dense or dose-intense or relative dose intensity)] のキーワードにより検索したところ <u>33</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>
80	1行目	2005年10月1日～ <u>2013</u> 年2月28日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & secondary prophylaxis] のキーワー	2005年10月1日～ <u>2014</u> 年12月1日の文献を中心に、PubMedで [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & secondary prophylaxis] のキーワー

頁	該当箇所	2013 年版	2013 年版 Ver. 2
		ドにより検索したところ <u>13</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	ドにより検索したところ <u>16</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>
82	1 行目	2005 年 10 月 1 日～ <u>2013 年 2 月 28 日</u> の文献を中心に、PubMed で [G-CSF & acute lymphoblastic leukemia & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] のキーワードにより検索したところ <u>30</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	2005 年 10 月 1 日～ <u>2014 年 12 月 1 日</u> の文献を中心に、PubMed で [G-CSF & acute lymphoblastic leukemia & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] のキーワードにより検索したところ <u>31</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>
84	1 行目	2005 年 10 月 1 日～ <u>2013 年 2 月 28 日</u> の文献を中心に、PubMed で [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & elderly] のキーワードにより検索したところ <u>111</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	2005 年 10 月 1 日～ <u>2014 年 12 月 1 日</u> の文献を中心に、PubMed で [G-CSF & lymphoma & chemotherapy & (neutropenia or febrile neutropenia or infection) & elderly] のキーワードにより検索したところ <u>158</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>
86	1 行目	2005 年 10 月 1 日～ <u>2013 年 2 月 28 日</u> の文献を中心に、PubMed で [G-CSF & myeloma & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] のキーワードにより検索したところ <u>42</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>1.2012</u>	2005 年 10 月 1 日～ <u>2014 年 12 月 1 日</u> の文献を中心に、PubMed で [G-CSF & myeloma & (neutropenia or febrile neutropenia or infection)] のキーワードにより検索したところ <u>74</u> 件が該当した。 ～中略～ ③NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myeloid growth factors : version <u>2.2014</u>