

乳がん化学療法 FEC100 における G-CSF 製剤の使用評価

藤澤浩美^{1a}, 橋田 亨¹, 寺田智祐¹, 桂 敏也¹, 石黒 洋², 芳林浩史³, 乾 賢一^{*1}

京都大学医学部附属病院薬剤部¹, 同外来化学療法部², 同乳腺外科³

Evaluation of G-CSF Use in Breast Cancer Patients Undergoing FEC100 Therapy

Hiromi Fujisawa^{1a}, Tohru Hashida¹, Tomohiro Terada¹, Toshiya Katsura¹, Hiroshi Ishiguro²,
Hiroshi Yoshibayashi³ and Ken-ichi Inui^{*1}

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University¹

Outpatient Oncology Unit, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University²

Department of Surgery (Breast Surgery), Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University³

[Received February 28, 2008]
[Accepted October 2, 2008]

In consideration of the difference between the 2006 American Society of Clinical Oncology guideline on the use of hematopoietic colony-stimulating factors (CSF) and the Japanese medical insurance regulation, we studied the appearance of neutropenia and the use of G-CSF in breast cancer patients undergoing FEC100 therapy as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

All patients undergoing FEC100 therapy developed neutropenia of grade 3 or 4. As febrile neutropenia (FN) occurred in the first course in which the start of G-CSF administration was delayed, the timing of G-CSF administration during the course was adjusted. We found that administering G-CSF early on was more effective than administering it after the appearance of neutropenia to prevent FN and severe neutropenia. The use of G-CSF in this manner enabled FEC100 therapy to be accomplished without dose-reduction in the breast cancer patients.

Our findings suggest that the preventive administration of G-CSF is very useful in FEC100 therapy and that if it is used in accordance with the Japanese medical insurance regulation, it may be difficult to prevent the appearance of serious neutropenia and to continue FEC100 therapy at optimum strength.

Key words — FEC100, G-CSF, breast cancer, neutropenia

緒 言

がん化学療法施行時に発現する好中球減少は、ときに重篤な感染症を引き起こす。しかし、近年、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤の併用により、重篤な好中球減少症は対処可能となった¹⁾。2006年に発表されたASCOのG-CSF製剤使用のガイドラインでは、一次的予防投与を推奨するレジメンの範囲が発熱性好中球減少の発現率40%以上から20%以上のレジメンに拡大されるとともに、患者のリスクファクターやレジメンの治療強度を考慮に入れた投与も推奨されている。乳がん化学療法においては、TAC療法(ドセタキセル 75 mg/m²+ドキソルビシン 50 mg/m²+シクロホスファミド 500 mg/m²)、FEC100療法(フルオロウラシル 500 mg/m²+エピルビシン 100 mg/m²+シクロホスファミド 500 mg/m²)が

これに該当するとされている²⁾。しかしながら、日本の医療保険制度では、一部のがん腫を除き好中球が500/ μ L未満に減少した後にG-CSF製剤の投与を開始する必要がある^{3,4)}。FEC100療法は、St.Gallen 2005の治療指針において手術可能な乳がんに対する術後補助化学療法の標準療法の一つとして推奨されている⁵⁾。乳がん術後補助化学療法は、投与量・投与間隔と臨床効果との関連性が示唆され、治療強度を維持することが予後を良好にする傾向にある⁶⁻⁹⁾。一方、術前化学療法群と術後化学療法群の再発率・生存率に関して比較が行われているが、両群に差は認められない。さらに、乳房温存率が向上したことより^{10,11)}、乳がん術前化学療法は標準の治療の一つとしても位置付けられている¹²⁾。したがって、Stage I-IIIa期乳がんに対する術前および術後補助化学療法は、治癒をめざした再発抑制目的で行われる。そこで、治癒を目指す乳がん術前・術後補助化学療法におけ

* 京都市左京区聖護院川原町 54 ; 54, Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto, 606-8507 Japan

a 現)兵庫医科大学病院薬剤部(兵庫県西宮市武庫川町 1-1 ; 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo, 603-8501 Japan)

る FEC100 療法の好中球減少と G-CSF 製剤の使用実態を調査し、治療強度を維持するうえで G-CSF 製剤投与の必要性について検討したので報告する。

方 法

1. 対象

2005 年 10 月から 2006 年 10 月までの期間、京都大学医学部附属病院で FEC100 療法が実施された乳がん患者のうち、術前補助化学療法 4 例、術後補助化学療法 6 例を対象とした。FEC100 療法は初回のみ入院で行い、2 コース目以降は、外来通院で実施された。なお、本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」, 「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシー保護に関する指針」に基づき、患者情報の取り扱いに十分留意するとともに、個人の臨床情報や治療結果を学術的目的で発表・公表することに書面による同意が得られた患者を対象とした。

2. G-CSF 製剤の投与方法と好中球数の検査

G-CSF 製剤の投与は、初回コースのみ、好中球の減少に応じて担当医の判断で投与が開始された。2 コース目以降は、抗がん剤投与 2 日後より担当医の判断で好中球数に関係なく使用された。ただし、抗がん剤投与後 14 日目以降は好中球数 1,000/ μ L 未満の場合で投与された。なお、G-CSF 製剤はすべてナルトグラスチム 50 μ g が 1 日 1 回皮下注射された。好中球数の検査は患者の状態等で若干の違いはあるが、初回コースでは入院、外来をあわせて 4 回以上、2 コース目からは 3 回以上行われた。

3. G-CSF 製剤の使用実態と好中球減少との関連性についての調査

電子カルテに記録された処方記録、診療記録をもとに

G-CSF 製剤の使用実態と好中球減少および治療強度について調査した。

1) G-CSF 製剤の使用実態調査

各コースあたりの G-CSF 製剤の使用実態を次の 3 項目について調査した。1. 総投与回数、2. 化学療法を実施してから好中球数最低値を示した時点(以下、好中球数最低日と略す)までの投与回数、3. 化学療法を実施した日から G-CSF 製剤を初めて投与した時点(以下、投与開始日と略す)までの日数。

ただし、初回コースのみ、G-CSF 製剤投与開始日および好中球数最低日の好中球数についても調査した。

2) 好中球減少および治療強度

各コースにおける好中球数最低値の推移、Grade 3-4 の好中球減少発現率、発熱性好中球減少の発現率、および実施された治療強度について調査した。好中球数のグレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE) に従って分類した。

結 果

1. 患者背景

対象患者の背景を表 1 に示す。患者の年齢は 29~55 歳(中央値 47)であった。FEC 100 療法は、3 週ごとを 1 コースとし、術前補助化学療法が 4 コース 4 例の計 4 例、術後補助化学療法が 4 コース 3 例、6 コース 2 例、歯肉炎のため 3 コースで投与中止となった 1 例の計 6 例であった。

2. G-CSF 製剤の使用実態と好中球減少

表 2 に、FEC100 療法の各コースにおける G-CSF 製剤総投与回数を示す。全例で、すべてのコースに G-CSF 製剤が投与されており、初回コースが 3.0 回に対して、2 コース目以降は 3.9 回、4.3 回、4.2 回と投与回数が多い傾向にあった。また、表 3 に好中球数最低日までの G-CSF 製剤投与回数を示す。初回コースで 1.3 回であり、

表 1. 対象患者背景

	年齢(歳)	病期	化学療法 施行コース数	治療強度(mg/m ² /wk)		
				CPA*	EPI**	5-FU***
症例 1	52	II a	術後 6 コース	161.8	33.1	152.0
症例 2	55	II a	術後 6 コース	166.7	29.8	166.7
症例 3	48	II b	術後 4 コース	166.7	34.3	166.7
症例 4	30	II a	術後 4 コース	115.3	23.1	115.3
症例 5	46	II a	術後 4 コース	166.7	33.3	166.7
症例 6	50	III a	術前 4 コース	156.7	31.3	156.7
症例 7	29	II b	術前 4 コース	166.7	33.3	166.7
症例 8	38	III a	術前 4 コース	166.7	33.3	166.7
症例 9	30	III a	術前 4 コース	166.7	33.3	166.7
症例 10	55	II a	術後 3 コース	116.7	24.3	141.9

*CPA: シクロホスファミド, **EPI: エピルピシン, ***FU: フルオロイウラシル

コースが進むにつれ 2.1 回, 2.8 回, 3.2 回と増加する傾向にあった。

表 4 に G-CSF 製剤の投与開始日までの日数を示す。初回コースで 10.3 日と最も遅く、コースが進むにつれ 4.6 日, 3.5 日, 2.8 日と早くなる傾向がみられた。また患者間のバラツキも少なくなっていた。

次に G-CSF 製剤の添付文書の用法用量に基づいた使用方法と FEC100 療法における使用実態との相違を調べるために、初回コースにおける G-CSF 製剤投与開始日と好中球数最低日の好中球数を比較した。その結果を図 1 に示す。添付文書の用法用量通り好中球数が $500/\mu\text{L}$

未満で投与が開始されたのは、10 例中 2 例であった。しかしながら、 $500/\mu\text{L}$ 以上で投与が開始された 8 例中 5 例においてもその後著しく好中球は減少し、好中球数最低値が $500/\mu\text{L}$ 未満となった。好中球数最低日に投与が開始された例が 2 例あり、そのうちの 1 例は 39 度の発熱が認められた。

3. 各コースにおける好中球数最低値の推移

各コースにおける好中球数最低値を図 2 に示す。コースが進むにつれ患者間のバラツキはあったが、G-CSF 製剤を投与することにより、初回コースよりも重篤な好中球減少は認められなかった。

好中球数最低値は、抗がん剤投与後 10 日～14 日目に出現する傾向がみられ、特に初回コースは全例に Grade 3-4 の好中球減少が発現していた(表 5)。また、初回コー

表 2. 各コースにおける G-CSF 製剤の総投与回数

	初回コース	第2コース	第3コース	第4コース	第5コース	第6コース
症例 1	3	3	3	3	3	3
症例 2	3	3	5	4	4	4
症例 3	3	4	6	6	—	—
症例 4	2	6	6	5	—	—
症例 5	4	4	3	4	—	—
症例 6	2	4	5	4	—	—
症例 7	4	4	4	4	—	—
症例 8	3	5	4	5	—	—
症例 9	3	3	4	3	—	—
症例 10	3	3	3	中止	—	—
平均±SD	3.0±0.7 (n=10)	3.9±1.0 (n=10)	4.3±1.2 (n=10)	4.2±1.0 (n=9)	3.5 (n=2)	3.5 (n=2)

表 3. 各コースにおける好中球数最低日までの G-CSF 製剤投与回数

	初回コース	第2コース	第3コース	第4コース	第5コース	第6コース
症例 1	1	2	2	2	2	2
症例 2	0	1	2	3	3	3
症例 3	2	2	4	4	—	—
症例 4	0	2	4	4	—	—
症例 5	2	2	2	3	—	—
症例 6	1	3	4	4	—	—
症例 7	2	3	2	3	—	—
症例 8	2	2	3	4	—	—
症例 9	1	2	3	2	—	—
症例 10	2	2	2	中止	—	—
平均±S.D	1.3±0.8 (n=10)	2.1±0.7 (n=10)	2.8±0.9 (n=10)	3.2±0.8 (n=9)	2.5 (n=2)	2.5 (n=2)

表 4. 各コースにおける G-CSF 製剤投与開始日までの日数

	初回コース	第2コース	第3コース	第4コース	第5コース	第6コース
症例 1	10	3	3	3	3	3
症例 2	15	8	2	2	2	2
症例 3	9	3	3	2	—	—
症例 4	13	2	3	3	—	—
症例 5	8	5	4	3	—	—
症例 6	12	3	3	3	—	—
症例 7	6	8	6	4	—	—
症例 8	10	6	2	2	—	—
症例 9	10	3	3	3	—	—
症例 10	9	5	3	中止	—	—
平均±S.D	10.3±2.7 (n=10)	4.6±2.1 (n=10)	3.5±1.2 (n=10)	2.8±0.7 (n=9)	2.5 (n=2)	2.5 (n=2)

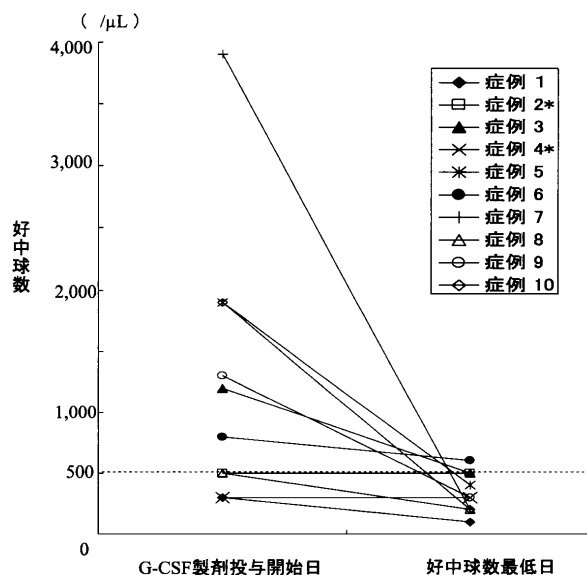


図 1. 初回コースにおける G-CSF 製剤投与開始日と好中球数最低日の好中球数の比較

*症例 2, 症例 4 は、好中球数最低日に G-CSF 製剤の投与が開始された

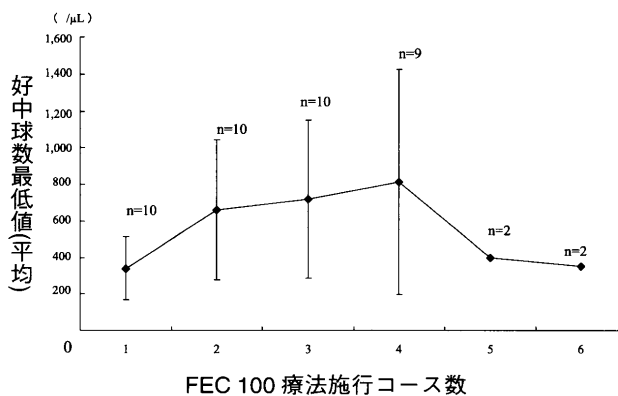


図 2. 各コースにおける好中球数最低値(平均±S.D.)の推移

スでは2例の発熱性好中球減少があったが、2コース目からは骨髄抑制による用量の減量や投与の延期が行われなかったにもかかわらず、発熱性好中球減少は認められていなかった。

4. 治療強度

本調査におけるFEC100療法の平均投与間隔は22.5日であった。発熱性好中球減少の発現率は20%であり、国内報告(JBCRG 01)¹³⁾の19%とはほぼ同じであった。海外報告(FASG 05)^{6,7)}での発熱性好中球減少の発現率は2.7%と低かった。しかしながら、エピルピシンの治療強度は30.9 mg/m²/wkであり、G-CSF製剤の予防的投与をしなかった海外報告28.7 mg/m²/wk、および国内報告27.1 mg/m²/wkに比べ高い結果となった(表6)。

考 察

進行乳がんにおけるFEC50(エピルピシン 50 mg/m²)療法とFEC100(エピルピシン 100 mg/m²)療法との比較試験では、FEC100療法のほうが10年生存で優れていた^{6,7)}。また、3治療群(低用量群、標準投与群、高用量群)に分けたCAF(シクロホスファミド+アドリマイシン+フルオロウラシル)療法の比較試験では、投与量は通常の範囲ではより高いほうが効果的であるとの結論が示された⁸⁾。このため安易な減量は避けることが望ましいと考えられる。

FEC100療法において、併用される抗がん剤は、単剤

表5. 各コースにおけるGrade 3-4の好中球減少発現率および好中球数最低値までの日数

	Grade3	Grade4	最低値までの日数(平均) (範囲)
初回コース	3/10 (30.0%)	7/10 (70.0%)	12.5±1.2 (10~14)
第2コース	3/10 (30.0%)	4/10 (40.0%)	13.1±1.1 (11~14)
第3コース	5/10 (50.0%)	3/10 (30.0%)	13.3±1.0 (12~14)
第4コース	3/9 (33.3%)	3/9 (33.3%)	14.0±1.3 (11~14)

表6. エピルピシンの治療強度における海外および国内報告との比較

	FASG05	JBCRG01	本調査
コース数	6	4	4または6
G-CSF製剤の1次予防的投与	無	医師の判断	有
G-CSF製剤の2次予防的投与	無	医師の判断	有
EPIの平均投与量(mg/m ² /cycle)	98.3	92.0	97.5
EPIの治療強度(mg/m ² /wk)	28.7	27.1	30.9
EPIの相対的な治療強度(%)	86.1	81.2	92.8
平均投与間隔(日)	—	23.8	22.5

においても骨髄抑制の発現頻度が高く、併用によりさらなる注意が必要となる。本調査でもGrade 3-4の好中球減少がすべての症例において認められたが、G-CSF製剤を適切に投与することにより、治療強度を減ずることなく治療が完遂された。G-CSF製剤の作用は、好中球の前駆細胞の増殖と好中球への成熟を促進し、さらに成熟した好中球機能への増強であるとされている。がん化学療法による好中球減少症に対してG-CSF製剤の予防的投与の有効性について議論されている。例えばASCO 2006のG-CSF製剤使用におけるガイドラインでは、乳がん術後補助化学療法においてFEC100療法を施行するときはG-CSF製剤の1次予防投与を推奨している²⁾。また、NCCNガイドラインでは、乳がん術後化学療法において発熱性好中球減少の頻度が10%以上でG-CSF製剤の予防的投与を考慮するとされている。日本癌治療学会のG-CSF適正使用のガイドラインでは、1コース目に発熱性好中球減少が起こった場合で、2コース目の抗悪性腫瘍薬の減量が適切でないと判断される場合(抗悪性腫瘍薬の量を維持する必要がある場合は)G-CSF製剤を考慮しても良いとされている¹⁾。一方、G-CSF製剤の添付文書における用法用量は、好中球数1,000/ μ L未満で発熱(原則として38℃以上)あるいは好中球数500/ μ L未満が観察された時点から、また、好中球数1,000/ μ Lで発熱(原則として38℃以上)あるいは好中球数500/ μ Lが観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/ μ L未満が観察された時点からとされている。本調査では、施行された全43コースのうち添付文書の用法用量外で投与が開始されたのは、41コース(95.3%)であった。また、最終的に好中球数最低日の好中球数が添付文書の用法用量の条件を満たさなかったは2コース(4.7%)であった。初回コースにおいては、保険適応上の問題から好中球の減少に応じて開始する必要があったため、10例中2例の発熱性好中球減少を認めた。

抗生物質の使用は、抗がん剤投与後7日目の好中球数が500/ μ L未満においてレボフロキサシンが400 mg分2で7日分予防的投与された。レボフロキサシンが投与されたのは、発熱性好中球減少症例を含む初回コース3例、2コース目1例、6コース目1例であり、初回コースに多く投与されていた。

歯肉炎症により休薬期間を延長した症例において、コース期間におけるG-CSF製剤の投与回数は同じであるが、投与タイミングを調節することにより、好中球の回復に違いがみられたことを経験した。図3は、その症例のG-CSF製剤投与と好中球数の推移を示す。2コース目と3コース目の抗がん剤投与日の好中球数は、それぞれ1,500/ μ L、1,400/ μ Lであり、コース期間中におけるG-CSF製剤の投与回数はいずれも6回であった。2コース目における好中球数最低日までの投与回数は2回

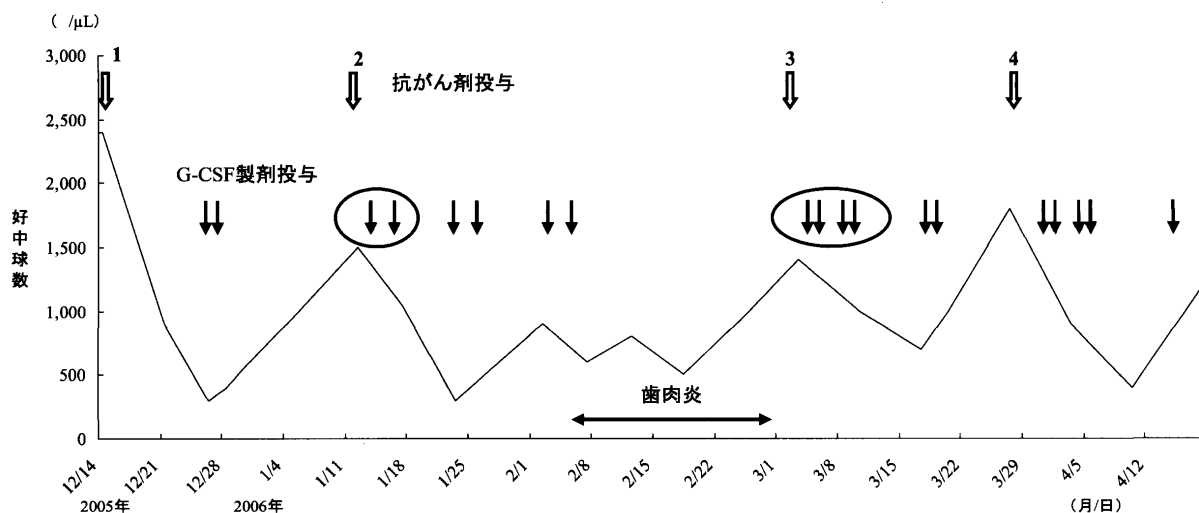


図3. 歯肉炎症により休薬期間を延長した症例における G-CSF 製剤の投与と好中球数の推移

であった。好中球数最低日を過ぎてから4回の G-CSF 製剤が投与されたが、歯肉炎発症による抗がん剤投与延期に伴い、軽度(Grade 3)好中球減少に対する G-CSF 製剤の投与は行われなかったため、好中球の回復が遅延した。しかしながら、抗がん剤投与再開となった3コース目では、好中球数最低日までの G-CSF 製剤投与回数を4回と投与タイミングが調節されたところ、必要以上の抗がん剤の休薬および減量することなく次の4コース目が開始された。一般にコースが進むにつれ骨髄抑制は重篤化する場合があると考えられるが、好中球数最低日までの G-CSF 製剤投与回数は増加したにもかかわらず、2コース目以降のコース期間中の総投与回数は増加していなかった。G-CSF 製剤の投与タイミングをコースの進行にあわせた調節、すなわち、投与タイミングを早め、好中球数最低値までの投与回数を増やすことにより、発熱性好中球減少の発現を予防していた。このことから、FEC100 療法の治療強度を維持する上で、好中球減少症の重篤化を回避するために G-CSF 製剤の予防的投与の有用性が示唆された。

Vogel らの報告によると、ドセタキセル 100 mg/m² 使用時に G-CSF 製剤を予防的に投与することで発熱性好中球減少やそれに伴う入院の頻度、静注抗生物質の使用が有意に減少した¹⁴⁾。また、Rivera らは、乳がん術後化学療法において、初回コースの好中球数最低値により高リスク群(好中球数 $\leq 500/\mu\text{L}$)と低リスク群(好中球数 $> 500/\mu\text{L}$)に分類し、高リスク群に G-CSF 製剤を化学療法終了後 24 時間後より予防的投与行った結果、発熱性好中球減少による入院は、血液学的な回復の遅延または発熱性好中球減少時に G-CSF 製剤が投与された低リスク群と同等であったと報告している¹⁵⁾。しかしながら、G-CSF 製剤の使用にあたっては、薬剤費も考慮に入れる必要がある。日本における医療保険制度では、乳がん治療において国際的な標準化学療法を行っていく上で、治療強度を維持しながら重篤な好中球減少発現を予防でき

ない可能性のあることがわかった。

外来化学療法の発達により FEC100 療法も外来で施行されているため、患者への感染予防対策が重要となる。したがって、薬剤師は抗がん剤投与後 10 日～14 日が最も感染しやすい時期であることを伝え、その時期にはなるべく人ごみを避ける、日常における外出時のうがい・手洗いの励行等感染予防を徹底することを指導する必要がある。また、処方鑑査を実施する際に添付文書の記載内容に基づくことは当然であるが、対象となる患者の背景、治療の目的、それにかかわる国際的なエビデンスを十分に考慮する必要があると考える。

謝辞 本研究は日本病院薬剤師会がん専門薬剤師研修事業の一環として実施した研修の個人課題として取り組んだものであり、本研修を受け入れていただきました京都大学医学部附属病院、本研修参加に支援いただきました兵庫医科大学病院のみなさまに深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 曾根三郎, 佐々木常雄, 赤座英之, 西田敬, 平田公一, G-CSF 適正使用ガイドライン, *Int. J. Clin. Oncol.*, 6, 1-24 (2001).
- 2) T.J. Smith, J. Khatcheressian, G.H. Lyman, H. Ozer, J.O. Armitage, L. Balducci, C.L. Bennett, S.B. Cantor, J. Crawford, S.J. Cross, G.E. Desch, P.A. Pizzo, C.A. Schiffer, L. Schwartzberg, M.R. Somerfield, G. Somlo, J.C. Wade, J.L. Wade, R.J. Winn, A.J. Wozniak, A.C. Wolff, 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 3187-3205 (2006).
- 3) ノイトロジン注 50 μ ・100 μ ・250 μ 添付文書(2005.10 改訂), 中外製薬株式会社
- 4) ノイアップ注 25・50・100・250 添付文書(2005.9 改訂), 協和発酵工業株式会社
- 5) A. Goldhirsch, J.H. Glick, R.D. Gelber, A.S. Coates, B.

- Thürlimann, H.-J. Seenn, Panel Members, Meeting highlights : International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005, *Ann. Oncol.*, **16**, 1569–1583 (2005).
- 6) J. Bonnetterre, H. Roché, P. Kerbrat, A. Brémond, P. Fumoleau, M. Namer, M.-J. Gouduer, S. Schraub, P. Fargeot, I. Chapelle-Marcillac, Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer : 10-year follow-up results of the French adjuvant study group 05 randomized trial, *J. Clin. Oncol.*, **23**, 2686–2693 (2005).
 - 7) The French Adjuvant Study Group, Benefit of high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors : 5-year follow-up result of french adjuvant study group randomized trial, *J. Clin. Oncol.*, **19**, 601–611 (2001).
 - 8) D.R. Budman, D.A. Berry, C.T. Cirincione, I.C. Henderson, W.C. Wood, R.B. Weiss, C.R. Ferree, H.B. Muss, M.R. Green, L. Norton, Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **90**, 1205–1211 (1998).
 - 9) M.L. Citron, D.A. Berry, C. Cirincione, C. Hudis, E.P. Winer, W.J. Gradishar, N.E. Davidson, S. Martino, R. Livingston, J.N. Ingle, E.A. Perez, J. Carpenter, D. Hurd, J.F. Holland, B.L. Smith, C.I. Sartor, E.H. Leung, J. Abrams, R. L. Schilsky, H.B. Muss, L. Norton, 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 C 9741/Cancer and leukemia group B trial 9741, *J. Clin. Oncol.*, **21**, 1431–1439 (2003).
 - 10) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Polychemotherapy for early breast cancer : an over-view of the randomized trials, *Lancet*, **352**, 930–942 (1998).
 - 11) J.A.van der Hage, C.J.van de Velde, J.P. Julien, T.H. Michelle, C.Vanderveilden, L.Duchateau, Cooperating investigators, Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer : results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902, *J. Clin. Oncol.*, **19**, 4224–4237 (2001).
 - 12) 日本乳がん学会, 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン 1)薬物療法 2004 版, 金原出版, 2004.
 - 13) H. Iwata, S. Nakamura, M. Toi, E. Shin, N. Masuda, S. Ohno, Y. Takatsuka, K. Hisamatsu, K. Yamazaki, M. Kusama, H. Kaise, Y. Sato, K. Kuroi, F. Akiyama, H. Tsuda, M. Kurosumi, Interim analysis of a Phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma, *Breast Cancer*, **12**, 99–103 (2005).
 - 14) C.L. Vogel, M.Z. Wojtukiewicz, R.R. Carroll, S.A. Tjulandin, L.J. Barajas-Figueroa, B.L. Wiens, T.A. Neumann, L.S. Schwartzberg, First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer : a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study, *J. Clin. Oncol.*, **23**, 1178–1184 (2005).
 - 15) E. Rivera, M.H. Erder, T.D. Moore, T.L. Shiftan, C.A. Knight, M. Fridman, C. Brannan, L. Danel-Moore, G.N. Hortobagyi, for the risk model study group, Target Filgrastim support in patients with early-stage breast carcinoma : toward the implementation of a risk model, *Cancer*, **98**, 222–228 (2003).