



TMG

がん化学療法による発熱性好中球減少症の患者を  
対象とした  
組み換え顆粒球コロニー刺激因子の選択

初版 2021/5/13

TMG 薬剤部フォーミュラリー検討 WG

協力：フォーミュラリー合同研修会第1期生

## TOPICS

### 1. 概要

- A) 緒言
- B) 治療の必要性
- C) 治療目標値
- D) 薬物治療

### 2. フォーマュラリー

- A) 検索式
- B) 検索結果（評価論文）
- C) 評価論文の患者背景
- D) 評価論文の結果
- E) その他の評価項目
- F) 同等量設定
- G) 優先順位

- 1) 有効性
- 2) 安全性

### 3. その他

### 4. まとめ

### 5. 参考文献

## 1. 概要

### A) 緒言

発熱性好中球減少症は抗悪性腫瘍薬の副作用の中でも命に係わる合併症であり、適切な対応が必要となる<sup>1)</sup>。日本における発熱性好中球減少症の患者の分類、予防投与の必要性、治療目標値、選択可能な薬物治療に関しては、発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン改訂第2版（2017年10月）等を参照してください。



## 2. フォーミュラリー

TMG Toda Medical Group 戸田中央医科グループ		顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤(がん化学療法による発熱性好中球減少症の患者)				TMG Toda Medical Group 戸田中央医科グループ	
推奨順	成分名	規格 (μg)	薬価 (円)	用法・用量 (日)	上段:1日量(mg) [下段]:1日薬価(円)		臨床成績
					s.c.	i.v.	
1	フィル グラス テム BS	75	2,894	50 μg/m <sup>2</sup> s.c. or 100 μg/m <sup>2</sup> i.v.	75	150	<b>有効性</b> ○全死因死亡 フィルグラステム BS と先行品で治療に関連した死亡は見られなかった。 ○感染症関連死亡 感染関連死亡率に対する G-CSF と抗生物質の影響は明確ではない。 ○10日間を超える入院患者数 G-CSF 投与により入院期間の短縮がみられた。 ○FN 発症率 フィルグラステム先行品と BS の間に有意な差は認められなかった。 レノグラステムはプラセボと比較し、有意な差がなかった結果が報告されている。 <b>○好中球回復時間</b> G-CSF 投与により好中球減少の期間の短縮がみられた。 フィルグラステム BS と先行品で好中球回復に非劣性が認められた。 レノグラステムはプラセボと比較し有意に短時間で好中球数の回復が認められた。 <b>○好中球減少症 G4 期間</b> フィルグラステム BS と先行品で好中球減少症 G4 の回復に非劣性が認められた。 レノグラステムはフィルグラステムに比べて臨床的に同等であった。 <b>○発熱からの回復</b> G-CSF 投与により発熱から回復するまでの時間の短縮がみられた。
		150	4,679		[2,894]	[4,679]	
2	フィル グラス テム	75	7,546	2 μg/kg s.c. or 5 μg/kg i.v.	75	150	<b>安全性</b> ○重大な副作用 G-CSF 投与による重篤な有害事象は報告されていない。 ○その他の副作用 骨関節痛またはインフルエンザ様症状は G-CSF 投与により優位に発症率を上げた。 フィルグラステム BS と先行品で有害事象に有意な差は見られない。 <b>優先順位</b> フィルグラステムが質の高い試験デザインの報告が多く、様々な患者層で試験を実施されているため外挿性が高い。一方でレノグラステムは質の高い試験デザインがフィルグラステムほど多くなく、外挿性も低いいため順位を下げた。フィルグラステム BS と先行品は非劣性が示され、薬価の面で利点があるため、順位を上げた。
		150	13,909		[7,546]	[13,909]	
3	レノグ ラスチ ム	50	3,389	5 μg/kg i.v.	100	300	<b>安全性</b> ○重大な副作用 G-CSF 投与による重篤な有害事象は報告されていない。 ○その他の副作用 骨関節痛またはインフルエンザ様症状は G-CSF 投与により優位に発症率を上げた。 フィルグラステム BS と先行品で有害事象に有意な差は見られない。 <b>優先順位</b> フィルグラステムが質の高い試験デザインの報告が多く、様々な患者層で試験を実施されているため外挿性が高い。一方でレノグラステムは質の高い試験デザインがフィルグラステムほど多くなく、外挿性も低いいため順位を下げた。フィルグラステム BS と先行品は非劣性が示され、薬価の面で利点があるため、順位を上げた。
		100	5,949		[5,949]	[17,764]	
		250	14,375				

2021年5月初版(2021年4月薬価)

ペグフィルグラステムは他 G-CSF 製剤と適応が異なるため、評価対象外とした。

図1 組み換え顆粒球コロニー刺激因子のフォーミュラリー

### A) 検索式

CDSR

22 Cochrane Reviews matching febrile neutropenia in Title Abstract Keyword

PubMed

((("filgrastim "[MeSH Terms] OR " filgrastim " OR " lenograstim "[MeSH Terms] OR " lenograstim ") AND ("febrile neutropenia"[MeSH Terms] OR "febrile neutropenia")) AND "random\*") NOT (review)

※ペグフィルグラステムはFNの予防投与に使用する薬剤であり、FN治療のフォーミュラリーを作成する観点で評価対象から除外した。

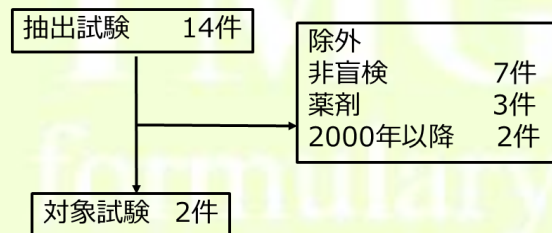
## B) 検索結果 (評価論文)

### CDSR

検索日：2020年2月14日

CDSR	タイトル	発行年
CD003039	Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia	2014

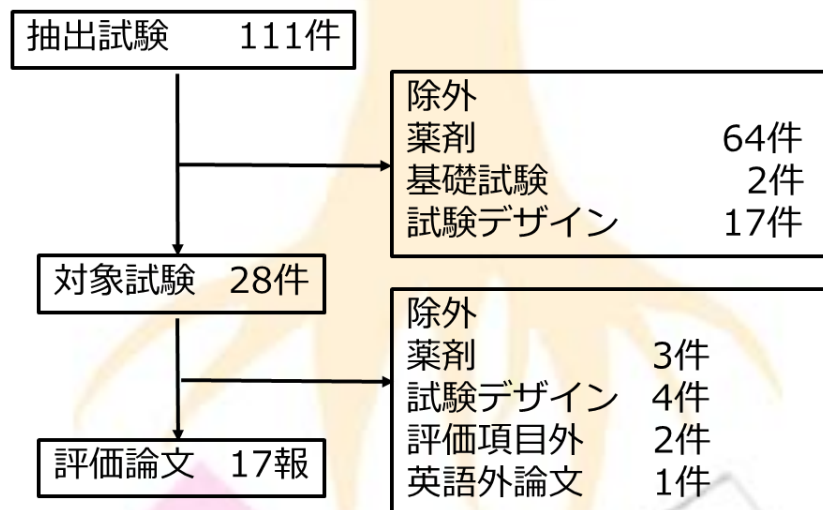
CD003039 で対象となった 14 試験のうち、2 件を評価対象として抽出した。



### PubMed

CD003039 は 2014 年に抽出した CDSR であるが、2000 年以前の試験が主であったため、2000 年以降の試験検索は PubMed を用いて検索することとした。

検索期間：2000年1月1日～2020年9月17日



## C) 評価論文の患者背景

### CDSR<sup>2)</sup>

	デザイン	対象	介入
Maher 1994	プラセボ比較 多施設 二重盲検	年齢；成人 癌種；混合 好中球数；ANC < 1×10 <sup>9</sup> /L	治療薬： G-CSF (フィルグラスチム) 12 mcg/kg s.c. 対照薬： 抗菌薬 (ピペラシリン+トブラマイシン)
Mitchell 1997	プラセボ比較 多施設 二重盲検	年齢；小児 癌種；混合 好中球数；ANC < 0.5×10 <sup>9</sup> /L	治療薬： G-CSF (フィルグラスチム) 5 mcg/kg i.v. 対照薬： 抗菌薬 (ゲンタマイシン+ピペラシリン+Flucloxacilin または ゲンタマイシン+イミペネムシラスタチン)

i.v.; 静脈内注射 s.c.; 皮下注射

### PubMed 検索分

PMID	デザイン	対象	介入
32325257	ランダム化、 オープンラベル、多 施設共同、 非劣性	組み入れ基準 ・ 早期乳がん ・ 化学療法歴なし	治療薬：フィルグラスチム 5 日群 対照薬：フィルグラスチム 7/10 日群
29091995	ランダム化、 二重盲検、多施設	組み入れ基準 ・ 18 歳以上の女性乳癌患者 ・ TAC 療法による (ネオ) アジュバ ント化学療法 ・ PS2 以下 ・ 化学療法前に十分な骨髄機能を有 する ・ G-CSF 療法の既往がある場合は除 外	治療薬： フィルグラスチム BS 5μg/kg 体重/日、 s.c. 対照薬： フィルグラスチム 5μg/kg 体重/日、s.c.
27759847	ランダム化 オープンラベル 非劣性 多施設共同	組み入れ基準 ・ ステージII~IVの乳癌患者 ・ TAC or AT 療法を行う予定の患者 ・ 転移性腫瘍に対する化学療法歴が ない ・ PS0 or 1 ・ 18 歳以上 除外基準 ・ 初回化学療法時に抗菌薬、抗真菌 薬、抗ウイルス薬を予防的に使用する 予定あり ・ ランダム化 6 週間までに放射線治療 歴あり ・ 1 年以内に他の臨床研究や介入研究 へ参加歴あり ・ フィルグラスチム製剤に不耐であ る患者 ・ 骨髄移植歴あり・他の癌の既往あり ・ 重篤な合併症あり・妊婦・授乳婦	治療薬：フィルグラスチム BS 対照薬：フィルグラスチム

26122726	RCT、二重盲検、多施設、4群	<p>組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の女性乳癌患者</li> <li>・TAC療法による（ネオ）アジュバント化学療法</li> <li>・PS2以下</li> <li>・化学療法前に十分な骨髄機能を有する</li> </ul>	<p>治療薬：フィルグラスチム BS 対照薬：フィルグラスチム</p>
24050764	ランダム化シングルブライントクロスオーバー	<p>組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・小児固形悪性腫瘍患者</li> <li>・高用量化学療法の初回コース後にFNの既往あり</li> <li>除外基準の記載なし</li> </ul>	<p>治療薬：フィルグラスチム 対照薬：レノグラスチム</p>
23858037 安全性のみ	非ランダム化、多施設、単群	<p>組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上70歳未満の女性乳癌患者、日本人</li> <li>・Stage I～III</li> <li>・化学療法未治療</li> <li>・PS1以下</li> <li>・好中球数1500/μL以上、血小板数10万/μL以上、Hb9g/dL以上</li> </ul>	<p>治療薬：フィルグラスチム BS 対照薬：なし</p>
21206712 安全性のみ	非盲検、2相試験、単施設	<p>組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人の癌患者</li> <li>・口腔内体温&gt;38.2度で好中球数&lt;500/μL</li> <li>・PS2以下</li> </ul>	<p>治療薬：フィルグラスチム 対照薬：なし</p>
20924633	RCT	<p>組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上80歳以下のびまん性大細胞型非ホジキンリンパ腫患者</li> <li>・R-CHOP療法</li> <li>・PS3以下</li> <li>・白血球数3000/μL以上、血小板数10万/μL以上、ヘモグロビン10g/dL以上</li> </ul>	<p>治療薬：レノグラスチム連日投与 対照薬：レノグラスチム隔日投与</p>
19404210	RCT、多施設	<p>組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の小細胞肺癌、非小細胞肺癌</li> <li>・プラチナベースの化学療法による骨髄抑制患者</li> <li>・PS2以下</li> <li>・好中球数1500/μL以上、血小板10万/μL以上</li> <li>・腎機能、心機能、肝機能により適切に化学療法レジメンが選択された患者</li> </ul>	<p>治療薬：フィルグラスチム BS 対照薬：フィルグラスチム</p>
19014494	RCT、一部盲検、多施設・多国籍	<p>組み入れ基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の乳癌患者</li> <li>・Stage IIハイリスク or Stage III～IV</li> <li>・ドセタキセル、ドキシソルビシンによる治療を受ける患者</li> <li>・化学療法未治療</li> <li>・PS2以下</li> <li>・好中球数1500/μL以上、血小板数10万/μL以上</li> </ul>	<p>治療薬：フィルグラスチム BS 対照薬1：フィルグラスチム 対照薬2：プラセボ</p>

18632435	RCT、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験	組み入れ基準 ・小細胞肺癌 ・CAE 療法 ・放射線療法または化学療法未治療	治療薬：フィルグラスチム 対照薬：プラセボ
15235901 安全性のみ	RCT	組み入れ基準 ・18 歳以上の成人 ・化学療法後に発熱性好中球減少症を発症した患者 ・G-CSF の予防投与を行った患者は除外	治療薬：フィルグラスチム, 5 µg/kg (day), 対照薬：フィルグラスチム, 5 µg/kg (day), + 抗菌薬 (アモキシシリン+シプロフロキサシン)
11841402	ランダム化 多施設共同 プラセボ対象	組み入れ基準 ・新規の de novo AML ・15 歳以上 ・末梢血白血球数が $1-0 \times 10^9/l$ 未満 ・寛解導入療法終了後の d1 時点で骨髄白血球数が 20% 未満 除外基準： ・全トランス型レチノイン酸で治療された AML の M3 サブタイプの患者、骨髄異形成症候群の転化または骨髄増殖性障害の芽球性危機を呈した患者、心不全または冠動脈疾患の臨床的または心電図的徴候を有する患者、および肝不全または腎不全を有する患者	治療薬： フィルグラスチム 対照薬：プラセボ
11786572	ランダム化 プラセボ対照 オープンラベル 他施設共同	組み入れ基準 ・非ホジキンリンパ腫患者 除外基準 ・発熱または感染症あり ・吸収性抗生物質による消化管除染が必要 ・既に G-CSF 治療を受けている ・HIV ・免疫不全 ・以前がんに罹患している	治療薬：レノグラスチム 対照薬：プラセボ ①コース ②コース
7533825	ランダム化 プラセボ対照	組み入れ基準 ・治療歴のない 18~75 歳の SCLC 患者 ・予後不良因子(マンチェスタースコア)が 0 か 1 の患者 ・末梢血球数正常 ・Ccr > 75ml/min 除外基準 ・中枢神経症状のある患者 ・重篤な合併症を有する患者 ・ステロイド使用患者	治療薬：レノグラスチム 対照薬：プラセボ
19347726	ランダム化 非盲検 (一部盲検) 多国籍・多施設共同	組み入れ基準 ・18 歳以上の男女 ・CHOP もしくは RCHOP 療法を受ける非ホジキンリンパ腫、Grade3 の濾胞性リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫 ・化学療法歴なし ・余命が少なくとも 6 か月以上と評価されている ・IPI スコアが 3 以下 ・好中球数 1500/µL 以上 ・血小板数 10 万/µL 以上	治療薬：フィルグラスチム BS 対照薬：フィルグラスチム



		・肝機能、心機能、腎機能が正常	
7541448	多施設 無作為化 プラセボ比較	組み入れ基準 ・65歳未満 ・PS2以下 ・乳がん 除外基準 他の浸潤性がん	治療薬：レノグラスチム 対照薬：プラセボ



## D) 評価論文の結果

### a) 有効性

#### a) 全死因死亡

CDSR <sup>2)</sup>	フィルグラスチム+抗 菌薬, N	抗菌薬のみ, N	ハザード比[95% CI]
Maher 1994	109	107	0.76 [0.34 to 1.71]
Mitchell 1997	94	92	Not estimable

PMID	治療薬	対照薬	治療群	対照群
26122726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	1/107	1/107
19014494	フィルグラスチム BS	プラセボ	1/140	2/72

有害事象としてのデータであり、有効性の評価としては注意が必要

#### b) 感染症関連死亡

PMID	治療薬	対照薬	治療薬	対照薬
19014494	フィルグラスチム BS	プラセボ	0/140	1/72

- 有害事象としてのデータであり、有効性の評価としては注意が必要
- (PMID : 15235901) はフィルグラスチム先行品とフィルグラスチム先行品+抗菌薬を評価した試験であり有効性の評価からは除外

#### c) 10 日以上の入院患者数

CDSR <sup>2)</sup>	フィルグラスチム + 抗菌薬, n/N	抗菌薬のみ, n/N	リスク比[95% CI]
Maher 1994	30/109	52/107	0.57 [0.39 to 0.81]
Mitchell 1997	17/94	18/92	0.92 [0.51 to 1.68]

#### d) 好中球回復時間

CDSR <sup>2)</sup>	フィルグラスチム +抗菌薬, n/N	抗菌薬のみ, n/N	リスク比 [95% CI]
Maher 1994	31/109	58/107	0.52 [0.37 to 0.74]
Mitchell 1997	58/94	71/92	0.8 [0.66 to 0.97]

PMID	治療薬	対照薬	治療群	対照群
26122726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	中央値 (範囲) 2日 (0 to 6)	2日 (0 to 4)
20924633	レノグラスチム連日	レノグラスチム隔日	平均値±SD 3.4±1.1日	3.6±1.4日
19014494	フィルグラスチム BS	プラセボ	平均値 8.0日	14.0日
			平均差 (95%CI) 0.207 [-0.425 to 0.838]	

- (PMID:19014494) はフィルグラスチム先行品との非劣性も検証しているが、プラセボとの結果を記載
- (PMID:15235901) はフィルグラスチムとフィルグラスチム+抗菌薬を評価した試験であり有効性の評価からは除外

e) 好中球減少症 G4 期間 (日)

CDSR <sup>2)</sup>	フィルグラスチム + 抗菌薬, N	平均値±SD	抗菌薬のみ, N	平均値±SD	平均差[95% CI]
Maher 1994	109	3.3 (2)	107	4.3 (2.5)	-0.44[-0.71 to -0.17]
Mitchell 1997	94	3 (0.5)	92	5 (0.8)	-2.91[-3.32 to -2.49]

PMID	治療薬	対照薬	治療群		対象群		平均差 [95% CI]	P 値
			N	平均値±SD [中央値 (範囲) ]	N	平均値±SD [中央値 (範囲) ]		
11841402	フィルグラスチム	プラセボ	120	[14 (13.9 to 16) ]	125	[22 (19.7 to 22.7) ]		
18632435	フィルグラスチム	プラセボ	107	2.4±1.9	115	5.7±2.2		P=0.0001
21206712	フィルグラスチム	なし		3.21±2.50				
19014494	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	140	1.1	136	1.1	0.028 [-0.261 to 0.316]	
19347726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	63	① : 0.5 ④ : 0.2	29	① : 0.9 ④ : 0.7	-0.378 [-0.837 to 0.081]	① : 0.1055
19404210	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	160	0.5	80	0.3	0.157[-0.114 to 0.428]	同等性
26122726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	107	1.18±1.12	107	1.20±1.02		非劣性
24050764	フィルグラスチム	レノグラスチム	40	[11 (8-15) ]	40	[10 (6-17) ]		0.1
20924633	レノグラスチム(連日)	レノグラスチム(隔日)	15	3.4 ± 1.1	15	3.6 ± 1.4		0.75
11786572	レノグラスチム	プラセボ	①75 ②75	①[3] ②[4]	①73 ②72	①[6] ②[7]		①<0.001 ②<0.001
7541448	レノグラスチム	プラセボ	①61 ②60 ③59 ④59	① ; [2 (0-5) ] ② ; [2 (0-6) ] ③ ; [2 (0-8) ] ④ ; [2 (0-6) ]	①59 ②57 ③52 ④46	① ; [6 (0-10) ] ② ; [5 (0-10) ] ③ ; [5 (0-9) ] ④ ; [5.5 (0-10) ]		

- (PMID: 15235901)はフィルグラスチム先行品とフィルグラスチム先行品+抗菌薬を評価した試験であり有効性の評価からは除外

f) FN 発生率

FN 発生率に関して、先行品とバイオシミラーで同程度

PMID	治療薬	対照薬	治療群		対象群		平均差 [95%CI]	P 値
			N	平均値 ±SD, %	N	平均値 ± SD, %		
19014494	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	140	12.10	136	12.50	-	-
19347726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	63	20 ± 31.7	29	12±41.4		0.2094
19404210	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	160	24±15	80	7±8.8		0.2347
26122726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	107	4.7	107	1.9		
27759847	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	86	3.49	84	2.38	-	0.669
29091995	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	109	3.40	52	0	-3.4 [9.65 to 4.96]	非劣性
32325257	フィルグラスチム 5日群	フィルグラスチム 7/10日群	178	9.55	274	5.84	3.71% [-1.42 to 8.84]	
18632435	フィルグラスチム	プラセボ	110	38 [29 to 47]	119	74 [66 to 82]		<0.0001
24050764	フィルグラスチム	レノグラスチム	40	57.50	40	47.50		0.37
7533825	レノグラスチム	プラセボ	34	65.50	31	70.00		>0.05
11786572	レノグラスチム	プラセボ	①75 ②75	①89.00 ②88.00	①73 ②72	①93.00 ②88.00		>0.05



g) Grade4 好中球減少症発生率 (%)

PMID	治療薬	対照薬	治療群		対象群		平均差	P 値
			N	平均値±SD [中央値(範囲)]	N	平均値±SD [中央値(範囲)]		
18632435	フィルグラスチム	プラセボ	414	56 [51 to 60]	284	89 [85 to 93]		<0.0001
27759847	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	86	51.16	84	51.19	(90 % CI) 12.67,12.61	0.9971 非劣性
11786572	レノグラスチム	プラセボ	①75 ②75	①91 ②92	①73 ②72	①99 ②99		差なし

h) 発熱からの回復期間 (日)

CDSR <sup>2)</sup>	フィルグラスチム+抗菌薬		抗菌薬		平均差(95%CI)
	N	平均±SD	N	平均±SD	
Maher 1994	109	3±3	107	3±4.7	0 [-0.27 to 0.27]
Mitchell 1997	94	2±3	92	3±5	-0.24 [-0.53 to 0.05]

## 2) 安全性

化学療法に関連する論文で発熱性好中球減少症を重篤な副作用として定義しているものもあるが、G-CSF の発熱性好中球減少症に対する評価をする上では該当なしと評価した。

その他の有害事象としては、骨痛、筋肉痛、発熱、股関節痛などの報告があるが、いずれの論文においても有意な差を認める評価はなかった。

### a) 重大な副作用

#### 試験薬の関与が認められた重篤な副作用

PMID	治療薬	対照薬	治療群	対象群
			n/N	n/N
29091995	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	0/107	0/51
26122726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	0/107	0/107
19404210	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	0/158	0/79
19347726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	0/63	0/29
27759847	フィルグラスチム	フィルグラスチム	3/109	6/108
24050764	フィルグラスチム	レノグラスチム	0/40	0/40

19404210；重篤な副作用は全体の 30.4%に認められたが、試験薬の関与は否定された

19347726；重篤な副作用は全体の 17.4%に認められたが、試験薬の関与は否定された

27759847；試験薬の関与は否定された

### b) 骨痛

PMID	治療薬	対照薬	治療群	対象群
			n/N	n/N
29091995	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	33/107	17/51
23858037	フィルグラスチム BS	-	10/104	-
19404210	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	2/158	0/79
19347726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	4/63	0/29
24050764	フィルグラスチム	レノグラスチム	18/40	20/40
11841402	フィルグラスチム	プラセボ	3/120	0/125
7533825	レノグラスチム	プラセボ	0/34	0/31
7520676	フィルグラスチム	プラセボ	35/109	24/107
15235901	フィルグラスチム	フィルグラスチム+抗 菌薬	3/23	4/16

24050764 で発生率が高いが、原因について論文内で言及されていない

26122726 ; 詳細な人数の記載はないが、フィルグラスチム BS 群とフィルグラスチム BS 群では差なし

### c) 関節痛

PMID	治療薬	対象薬	n/N	
			治療群	対象群
29091995	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	3/107	1/51
23858037	フィルグラスチム BS	-	6/104	-
19347726	フィルグラスチム BS	フィルグラスチム	2/63	1/29

## E) その他の評価項目

### 適応

フィルグラスチム ; がん化学療法の好中球減少症

(先行品とバイオシミラーとは同じ)

レノグラスチム ; がん化学療法の好中球減少症

(先行品とバイオシミラーとは同じ)

ペグフィルグラスチム ; がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制※

※発症抑制のため、今回のフォーミュラリー構築からは除外

### 投与スケジュール

添付文書参照

### 薬価

同等量評価参照



## F) 同等量設定

### 同程度効果範囲

EP2006 (フィルグラスチム BS) とフィルグラスチム先行品の非劣性試験であり、重篤な好中球数減少の期間が  $1.18 \pm 1.12$  日 :  $1.20 \pm 1.02$  日、97.5%信頼区間の下限は-0.27 日であり、-1 日の非劣性マージンを満たしていた。

(Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1948-1953.)

XM02 (フィルグラスチム BS) とフィルグラスチム先行品の非劣性試験であり、好中球数減少 Grade4 の期間が平均 0.5 日 : 0.3 日、95%信頼区間 (-0.114,0.428) で非劣性マージンを満たしていた。

(J Thorac Oncol. 2009 Jun;4(6):736-40.)

### そのほかの参考とした試験

PMID	試験薬	対象薬
29091995	フィルグラスチム BS 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.	フィルグラスチム 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.
27759847	フィルグラスチム BS 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.	フィルグラスチム 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.
26122726	フィルグラスチム BS 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.	フィルグラスチム 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.
19404210	フィルグラスチム BS 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.	フィルグラスチム 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.
19347726	フィルグラスチム BS 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.	フィルグラスチム 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.
19014494	フィルグラスチム BS 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.	フィルグラスチム 5 $\mu$ g/kg 体重/日、s.c.

## 同等量設定と 1 日薬価

成分名	規格 ( $\mu\text{g}$ )	1 シリンジ あたり 薬価	用法・用量 (日)	上段：同等量換算表 ( $\mu\text{g}$ ) 下段：1 日最低薬価 (円)	
				s.c.	i.v.
フィルグラスチム BS	75	2,894	s.c. : $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ i.v. : $100\mu\text{g}/\text{m}^2$	75	150
	150	4,679		[2,894]	[4,679]
	300	7,507			
フィルグラスチム	75	7,546		75	150
	150	13,909		[7,546]	[13,909]
	300	16,104			
レノグラスチム	50	3,389	s.c. : $2\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. : $5\mu\text{g}/\text{kg}$	100	300
	100	5,949		[5,949]	[17,764]
	250	14,375			

## G) 優先順位

### 試験の種類

フィルグラスチム先行品 > フィルグラスチム BS > レノグラスチム

### アウトカムの種類

フィルグラスチム先行品 ≒ フィルグラスチム BS > レノグラスチム

### 外挿性

フィルグラスチム先行品 ≒ フィルグラスチム BS > レノグラスチム

### 試験結果

フィルグラスチム先行品 ≒ フィルグラスチム BS > レノグラスチム

### 薬価

フィルグラスチム BS > フィルグラスチム先行品 > レノグラスチム

## 3. その他

### フォーミュラリー対象外患者

- 18 歳未満、85 歳以上の患者は対象例が少なく、本フォーミュラリーの対象外となる。また、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、小児等への投与、PS3 以上への投与の有効性・安全性に関しては評価していない。
- 評価対象論文の癌種が限られており、外挿する際には注意が必要である。

## 4. まとめ

がん化学療法による発熱性好中球減少症の患者を対象とした、組み換え顆粒球コロニー刺激因子の選択にはフィルグラスチムのバイオシミラーを第一選択としてご検討ください。

## 5. 参考文献

1. 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン改訂第2版（2017年10月）
2. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;2014(10):CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.pub2. PMID: 25356786; PMCID: PMC7141179.

### 評価文献リスト

PMID	論文名
7533825	Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, Bildet F, Cour-Chabernaude V, Thatcher N. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 1995 Mar;13(3):652-9. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.652. PMID: 7533825.
7541448	Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, Genot JY, Fargeot P, Olivier JP, Fizames C, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 1995 Jul;13(7):1564-71. doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1564. PMID: 7541448.
11786572	Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, Mechinaud F, Nelken B, Boutard P, Michon J. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. <i>J Clin Oncol.</i> 2002 Jan 15;20(2):441-8. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.441. PMID: 11786572.
11841402	Usuki K, Urabe A, Masaoka T, Ohno R, Mizoguchi H, Hamajima N, Miyazaki T, Niitsu Y, Yoshida Y, Miura A, Shibata A, Abe T, Miura Y, Ikeda Y, Nomura T, Nagao T, Saitou H, Shirakawa S, Ohkuma M, Matsuda T, Nakamura T, Horiuchi A, Kuramoto A, Kimura I, Irino S, Niho Y, Takatsuki K, Tomonaga M, Uchino H, Takaku F; Gran AML Study Group. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. <i>Br J Haematol.</i> 2002 Jan;116(1):103-12. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03251.x. PMID: 11841402.
15235901	Lalami Y, Paesmans M, Aoun M, Munoz-Bermeo R, Reuss K, Cherifi S, Alexopoulos CG, Klastersky J. A prospective randomised evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia. <i>Support Care Cancer.</i> 2004 Oct;12(10):725-30. doi: 10.1007/s00520-004-0658-6. PMID: 15235901.

18632435	Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, Tomita DK, Vincent ME, McGuire BW, Ozer H. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. <i>Support Cancer Ther.</i> 2005 Oct 1;3(1):36-46. doi: 10.3816/SCT.2005.n.023. PMID: 18632435.
19014494	del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, Topuzov E, Lubenau H. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. <i>BMC Cancer.</i> 2008 Nov 12;8:332. doi: 10.1186/1471-2407-8-332. PMID: 19014494; PMCID: PMC2628928.
19347726	Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, Lubenau H, del Giglio A. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2009 Mar;50(3):374-9. doi: 10.1080/10428190902756081. PMID: 19347726.
19404210	Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, Ganea-Motan E, Lubenau H, Del Giglio A. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. <i>J Thorac Oncol.</i> 2009 Jun;4(6):736-40. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a52964. PMID: 19404210.
20924633	Yakushijin Y, Shikata H, Takaoka I, Horikawa T, Takeuchi K, Yamanouchi J, Azuma T, Narumi H, Hato T, Yasukawa M. Usage of granulocyte colony-stimulating factor every 2 days is clinically useful and cost-effective for febrile neutropenia during early courses of chemotherapy. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2011 Apr;16(2):118-24. doi: 10.1007/s10147-010-0134-x. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20924633.
21206712	Advani SH, Achrecker S, Thomas D, Krishnankutty B. Granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in chemotherapy-induced febrile neutropenia. <i>Indian J Med Paediatr Oncol.</i> 2010 Jul;31(3):79-82. doi: 10.4103/0971-5851.73590. PMID: 21206712; PMCID: PMC3009438.
23858037	Sagara Y, Sato K, Fukuma E, Higaki K, Mizutani M, Osaki A, Takano T, Tokuda Y, Ohno S, Masuda N, Suzuki M, Saeki T. The efficacy and safety of FSK0808, filgrastim biosimilar: a multicenter, non-randomized study in Japanese patients with breast cancer. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2013 Sep;43(9):865-73. doi: 10.1093/jjco/hyt091. Epub 2013 Jul 14. PMID: 23858037.
24050764	Sarı N, Dalva K, İlhan IE. Comparison of filgrastim and lenograstim in pediatric solid tumors. <i>Pediatr Hematol Oncol.</i> 2013 Oct;30(7):655-61. doi: 10.3109/08880018.2013.828144. PMID: 24050764.

26122726	Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R, Stiegler G, Singh P, Schwebig A, Kramer S, Harbeck N. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. <i>Ann Oncol.</i> 2015 Sep;26(9):1948-1953. doi: 10.1093/annonc/mdv281. Epub 2015 Jun 28. PMID: 26122726; PMCID: PMC4551159.
27759847	Hegg R, Mattar A, Matos-Neto JN, Pedrini JL, Aleixo SB, Rocha RO, Cramer-Junior RP, van-Eyll-Rocha S. A phase III, randomized, non-inferiority study comparing the efficacy and safety of biosimilar filgrastim versus originator filgrastim for chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients. <i>Clinics (Sao Paulo).</i> 2016 Oct 1;71(10):586-592. doi: 10.6061/clinics/2016(10)06. PMID: 27759847; PMCID: PMC5054975.
29091995	Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Jan 1;29(1):244-249. doi: 10.1093/annonc/mdx638. PMID: 29091995.
32325257	Clemons M, Fergusson D, Simos D, Mates M, Robinson A, Califaretti N, Zibdawi L, Bahl M, Raphael J, Ibrahim MFK, Fernandes R, Pitre L, Aseyev O, Stober C, Vandermeer L, Saunders D, Hutton B, Mallick R, Pond GR, Awan A, Hilton J. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Jul;31(7):951-957. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.005. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325257.

