

# 第1期フォーミュラー合同研修会2020 成果物

## フォーミュラー 合同研修会

|         |                                                                                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| スケジュール  | 全6回（第1回は集合研修、第2～6回は動画視聴＋WEB研修）                                                                                          |
| 実施日     | 2020年2月14日、8月20日、9月17日、10月15日、11月19日、12月17日                                                                             |
| 対象      | 以下の2点を有する薬剤師とする<br>1 3年間以上の病院薬剤師経験がある<br>2 「日本病院薬剤師会または医療薬学会等の薬学関連の学会が承認する認定を保有する薬剤師」または「病棟担当業務または医薬品情報室業務が通算5年間以上の薬剤師」 |
| 研修生到達目標 | <ul style="list-style-type: none"><li>・ 研修生各自が独立してフォーミュラーを構築できること</li><li>・ 研修生が各施設でWGを運用できること</li></ul>                |

[研修会の詳細は公式サイトをご覧ください](#)



TMG  
formulary

# フォーミュラリー 合同研修会

2020年12月17日

1班

# FNフォーミュラリーの構築 抄録（400字）

## 【目的】

がん化学療法による発熱性好中球減少症（FN）の患者を対象とした、組み換え顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）のフォーミュラリーを構築することを目的とした。

## 【方法】

評価薬剤はフィルグラスチム、フィルグラスチムBS、レノグラスチムとした。評価項目は、全死亡率、感染症関連死亡率、10日以上入院患者数、好中球回復時間、好中球減少症Gr4の期間、発熱から回復までの期間、主に筋骨格系に生じた副作用とした。同等量、薬剤費を評価し医薬品使用の優先順位を付けた。

## 【結果】

135件中14件を評価対象とした。対象薬投与によりプラセボと比較して好中球回復時間の短縮がみられた。フィルグラスチムBSは先行品と比較し好中球減少症Gr4の期間や副作用において非劣性であった。対象薬に関連する死亡はみられなかった。レノグラスチムとの比較は限定的であった。

## 【結論】

FN患者へのG-CSFのフォーミュラリーはフィルグラスチムBSを第一に選択することとした。

# 評価薬剤・検索式

## 評価薬剤

- フィルグラスチム
  - フィルグラスチムBS
  - レノグラスチム
- (ナルトグラスチム、ペグフィルグラスチムは除外)

## 検索式

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

# 評価項目

## <有効性>

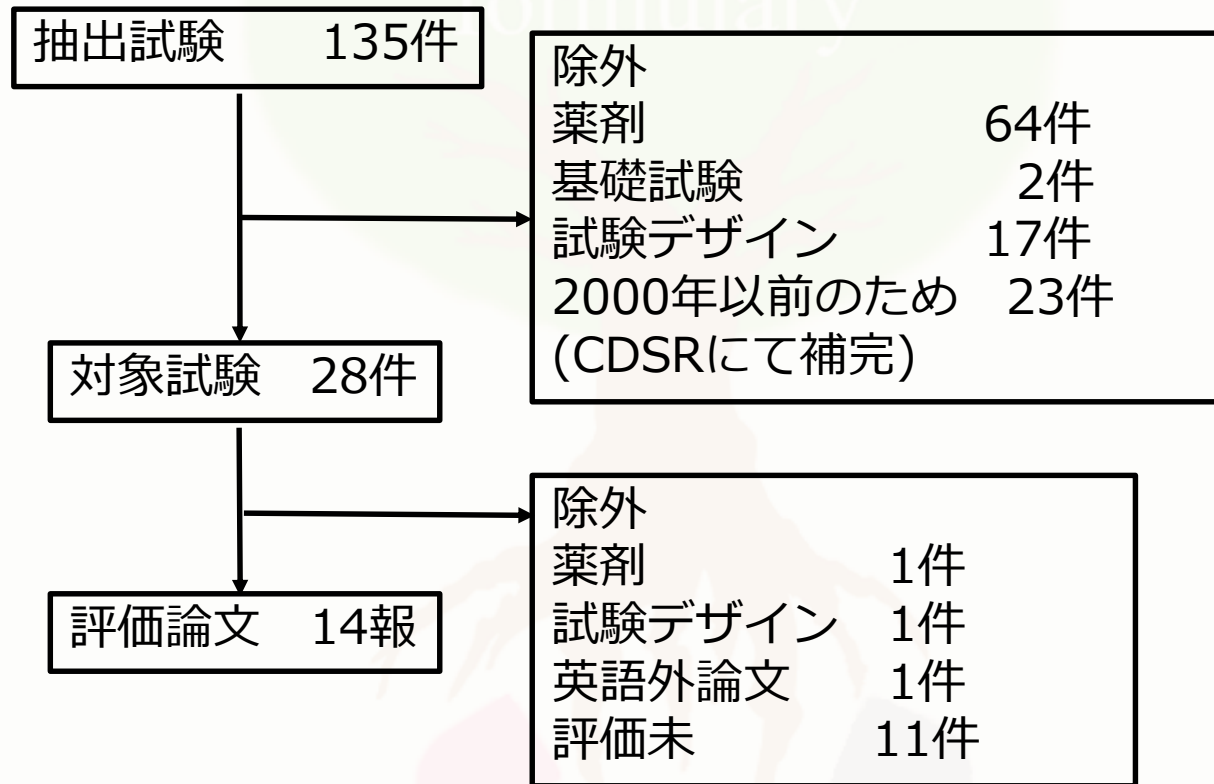
- 全死亡率
- 感染症関連死亡率
- 10日以上入院患者数
- 好中球回復時間
- 好中球減少症Gr 4 の期間
- 発熱から回復までの期間

## <安全性>

- 重大な副作用

# 検索結果（評価論文）

135報中14報を評価対象論文とした



# 評価論文の患者背景



Toda Medical Group

| No | PMID     |                                                          | デザイン                                         | 対象患者                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | 29317553 | Oncologist.<br>2018<br>Apr;23(4):403-409.                | 2つの第Ⅲ相確認試験の複合解析、<br>【試験1】RCT、二重盲検【試験2】単群、非盲検 | <ul style="list-style-type: none"> <li>成人の女性乳癌患者、平均値（SD） 51.1(10.8)歳</li> <li>第1試験ではStage I～Ⅲ、第2試験ではStage II～Ⅳ</li> <li>化学療法未治療</li> <li>PS2以下</li> <li>好中球数1500/<math>\mu</math>L以上、血小板数10万/<math>\mu</math>L以上</li> </ul> |
| 17 | 29091995 | Ann Oncol.<br>2018 Jan<br>1;29(1):244-249.               | RCT、二重盲検、多施設、4群                              | <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髓機能を有する</li> <li>G-CSF療法の既往がある場合は除外</li> </ul>                                                        |
| 20 | 27829539 | J Geriatr Oncol.<br>2017<br>Mar;8(2):86-95.              | 前向き観察研究<br>多施設                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上の成人乳癌、卵巣癌、膀胱癌、肺癌、前立腺癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、多発性骨髓腫患者</li> <li>Stage III or IV、前立腺癌は転移性前立腺癌</li> </ul>                                                                                |
| 30 | 26122726 | Ann Oncol.<br>2015<br>Sep;26(9):1948-1953.               | RCT、二重盲検、多施設、4群                              | <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髓機能を有する</li> <li>G-CSF療法の既往がある場合は除外</li> </ul>                                                        |
| 47 | 23858037 | Jpn J Clin Oncol.<br>2013<br>Sep;43(9):865-73.           | 非ランダム化、多施設、単群                                | <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/<math>\mu</math>L以上、血小板数10万/<math>\mu</math>L以上、ヘモグロビン9g/dL以上</li> </ul>                  |
| 60 | 21206712 | Indian J Med Paediatr Oncol.<br>2010<br>Jul;31(3):79-82. | 非盲検、2相試験、単施設                                 | <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/<math>\mu</math>L</li> <li>PS2以下</li> </ul>                                                                                           |

続き↓

| No | PMID     | 引用論文                                         | デザイン                   | 対象患者                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|----------|----------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63 | 20924633 | Int J Clin Oncol. 2011 Apr;16(2):118-24.     | RCT                    | <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/<math>\mu</math>L以上、血小板数10万/<math>\mu</math>L以上、ヘモグロビン10g/dL以上</li> </ul>                                         |
| 64 | 20567002 | J Clin Oncol. 2010 Jul 20;28(21):3516-24.    | RCT、非盲検、多施設            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・1歳から21歳の小児神経芽細胞腫患者</li> <li>・Stage IVまたはMYCN増幅しているStage II or III</li> </ul>                                                                                                                           |
| 73 | 19404210 | J Thorac Oncol. 2009 Jun;4(6):736-40.        | RCT、多施設                | <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/<math>\mu</math>L以上、血小板10万/<math>\mu</math>L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>            |
| 76 | 19014494 | BMC Cancer. 2008 Nov 12;8:332.               | RCT、一部盲検、多施設・多国籍       | <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/<math>\mu</math>L以上、血小板数10万/<math>\mu</math>L以上</li> </ul> |
| 78 | 18632435 | Support Cancer Ther. 2005 Oct 1;3(1):36-46.  | RCT、二重盲検、プラセボ対照第III相試験 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・小細胞肺癌</li> <li>・CAE療法</li> <li>・放射線療法または化学療法未治療</li> </ul>                                                                                                                                             |
| 89 | 16129844 | J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):6908-18.     | RCT、2×2、多施設            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・18～65の乳癌患者</li> <li>・Stage I or II</li> <li>・白血球4000/<math>\mu</math>L以上、好中球数2000/<math>\mu</math>L以上、血小板10万/<math>\mu</math>L以上</li> </ul>                                                            |
| 91 | 15235901 | Support Care Cancer. 2004 Oct;12(10):725-30. | RCT                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の成人</li> <li>・化学療法後に発熱性好中球減少症を発症した患者</li> <li>・G-CSFの予防投与を行った患者は除外</li> </ul>                                                                                                                     |



# 有効性 1 全死因死亡

| No | PMID     | 引用論文                                 | 治療薬：対照薬              | 治療群：対照群     | リスク差 |
|----|----------|--------------------------------------|----------------------|-------------|------|
| 14 | 29317553 | Oncologist. 2018 Apr;23(4):403-409.  | EP2006：Filgrastim先行品 | 1/223：0/52  | -    |
| 30 | 26122726 | Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1948-1953. | EP2006：Filgrastim先行品 | 1/107：1/107 | -    |
| 76 | 19014494 | BMC Cancer. 2008 Nov 12;8:332.       | XM02：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

# 有効性 2 感染症関連死亡

TMG  
formulary

| No | PMID     | 引用文献                              | 治療薬：対照薬   | 治療薬：対照薬    | リスク差 |
|----|----------|-----------------------------------|-----------|------------|------|
| 76 | 19014494 | BMC Cancer. 2008<br>Nov 12;8:332. | XM02：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
- No.91はFilgrastim先行品とFilgrastim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した

# 有効性 3 好中球回復時間

| No | PMID     | 引用論文                                     | 治療薬：対照薬                     | 治療群：対照群                     | 平均差/P値                        |
|----|----------|------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 30 | 26122726 | Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1948-1953.     | EP2006：Filgrastim先行品        | 中央値（範囲）<br>2日（0-6）：2日（0-4）  | -                             |
| 63 | 20924633 | Int J Clin Oncol. 2011 Apr;16(2):118-24. | Lenograstim連日：Lenograstim隔日 | 平均値±SD<br>3.4±1.1日：3.6±1.4日 | -                             |
| 76 | 19014494 | BMC Cancer. 2008 Nov 12;8:332.           | XM02：プラセボ                   | 平均値<br>8.0日：14.0日           | 95%CI：<br>0,207(-0.425,0.838) |

- No.76はFilgrastim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
- No.91はFilgrastim先行品とFilgrastim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した

# 有効性 4 好中球減少症G4期間

| No | PMID     | 引用論文                                        | 治療薬：対照薬                  | 治療群：対照群                         | 95%CI                   |
|----|----------|---------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 14 | 29317553 | Oncologist. 2018 Apr;23(4):403-409.         | EP2006：Filgrastim先行品     | 平均値±SD<br>1.04±1.51日：1.2±1.02日  | -                       |
| 30 | 26122726 | Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1948-1953.        | EP2006：Filgrastim先行品     | 平均値±SD<br>1.18±1.12日：1.20±1.02日 | 0.97、1.39<br>：1.01,1.39 |
| 60 | 21206712 | Int J Clin Oncol. 2011 Apr;16(2):118-24.    | Filgrastim先行品：なし<br>(単群) | 平均値±SD<br>3.21±2.50             | -                       |
| 73 | 19404210 | J Thorac Oncol. 2009 Jun;4(6):736-40.       | XM02：Filgrastim先行品       | 平均値<br>0.5日：0.3日                | -0.114,0.428            |
| 76 | 19014494 | BMC Cancer. 2008 Nov 12;8:332.              | XM02：プラセボ                | 平均値（範囲）<br>1.1日（0-5）：3.8日（0-9）  | -                       |
| 78 | 18632435 | Support Cancer Ther. 2005 Oct 1;3(1):36-46. | Filgrastim先行品：プラセボ       | 平均値±SD<br>2.4±1.9日：5.7±2.2日     | -                       |

- 有効性 3 と同様

# 安全性 1

- **重篤な副作用は該当なし。**

（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。）

# 安全性 2

TMG

- 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し。

# 不足情報

- 非劣性試験が多く、有効性の評価に関する論文が不十分
- レノグラスチムに対する論文の評価が不十分
- 日本で承認されているFSK0808（フィルグラスチム後続1）のデータが不十分
- 2004年以前の論文の評価が不十分
- CDSRの論文も評価できていない

# その他の評価項目

- なし

TMG  
formulary



# 同等量設定 1

## 参考とした試験：

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

## 同等量と設定した理由：

EP2006とFilgrastim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。

## その時の同等量：

- ・ フィルグラスチムBS「サンド」（フィルグラスチム後続3）
- ・ グラン（フィルグラスチム先行品）

# 同等量設定 2

## 参考とした試験：

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

## 同等量と設定した理由：

XM02とFilgrastim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。

## その時の同等量：

- ・ フィルグラスチムBS「テバ」「NK」  
(フィルグラスチム後続2)
- ・ グラン（フィルグラスチム先行品）

# 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

# 要約シート

※標準な体型[体表面積1.73cm<sup>2</sup>(身長170cm、体重63kg)として]にて計算し、  
市販されている規格で近似した投与量



Toda Medical Group

| 推奨          | 医薬品名               | 成分名          | 規格               | 薬価<br>(1シリ<br>ンジあた<br>り)  | 用法・用量<br>(日)                                                   | 相互<br>作用 | 上段:同等量換<br>算表(μg)※<br>下段:1日最低薬<br>価(円) |        | 臨床成績                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|--------------------|--------------|------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                    |              |                  |                           |                                                                |          | s.c.                                   | i.v.   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1           | フィルグ<br>ラスチム<br>BS | フィルグ<br>ラスチム | 75<br>150<br>300 | 3,386<br>5,414<br>8,609   | 50μg/m <sup>2</sup> s.c.<br>or<br>100μg/m <sup>2</sup><br>i.v. | -        | 75                                     | 150    | ◎有効性<br>○全死因死亡<br>化学療法により誘発された発熱性好中球減少症の患者でのG-CSFと抗生物質の使用は、抗生物質単独と比較して全生存期間を改善は見られなかった(CDSR)<br>フィルグラスチムBSと先行品で治療に関連した死亡は見られなかった(Blackwell2015,del Giglio2008)<br>○感染症関連死亡<br>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(CDSR)<br>○10日間を超える入院患者数<br>G-CSF投与により入院期間の短縮がみられた(CDSR)<br>○好中球回復時間<br>G-CSF投与により好中球減少の期間の短縮がみられた(CDSR)<br>フィルグラスチムBSと先行品で好中球回復に非劣性が認められた(Blackwell2015,,del Giglio2008)<br>○好中球減少症G4期間<br>フィルグラスチム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(Blackwell2015,Gatzemeier2009,,del Giglio2008)<br>○発熱からの回復<br>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(CDSR)<br>◎安全性<br>○重大な副作用<br>G-CSF投与による重篤な有害事象は報告されていない(Blackwell2015)<br>○その他の副作用<br>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(CDSR)<br>フィルグラスチムBSと先行品で有害事象に有意な差は見られない(Blackwell2015,Gatzemeier2009,,del Giglio2008) |
| 2           | グラン                | フィルグ<br>ラスチム | 75<br>150<br>300 | 6,898<br>16,377<br>13,752 | 50μg/m <sup>2</sup> s.c.<br>or<br>100μg/m <sup>2</sup><br>i.v. | -        | 75                                     | 150    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|             |                    |              |                  |                           |                                                                |          | 6,898                                  | 16,377 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 未<br>評<br>価 | ノイトロ<br>ジン         | レノグラ<br>スチム  | 50<br>100<br>250 | 3,740<br>6,711<br>16,322  | 2μg/kg s.c.<br>or<br>5μg/kg i.v.                               | -        | 100                                    | 300    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|             |                    |              |                  |                           |                                                                |          | 6,711                                  | 20,062 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



TMG  
formulary

# フォーミュラリー 合同研修会

2020年12月17日

2班

# FNフォーミュラリーの構築 抄録（400字）

【目的】発熱性好中球減少症（以下、FN）は、重篤な感染症に発展し死に至ることがある疾患である。がん化学療法の支持療法として推奨されるG-CSF製剤のフォーミュラリーを構築することを目的とした。

【方法】フィルグラスチム、レノグラスチムについて文献検索を行った。評価項目は、有効性については全死亡率、FN Grade4の継続時間、感染関連死亡率、FN発生率及び入院期間、安全性については重大な副作用、骨痛及び関節痛の発生率とした。

【結果】検索により抽出した60報のうち、小児、総説、費用対効果等を除いた11報を評価論文とした。FN Grade4継続時間およびFN発生率については、先行品とバイオ後続品（以下、BS）で同程度であり、その他については評価論文での報告はなかった。安全性の全ての評価項目で、先行品とBSで同程度であった。

【結論】有効性、安全性のいずれの評価項目においても、先行品とBSで差異は認められなかったため、薬価が低いBSを推奨していく。

# 評価薬剤・検索式

- 評価薬剤

フィルグラスチム（先行品）

フィルグラスチムBS

- 検索式

(((((“febrile neutropenia”[MeSH Terms] ) OR (febrile neutropenia[Title/Abstract])) OR ((febrile[Title/Abstract] AND (neutropenia[Title/Abstract])))) AND ((“filgrastim”[Title/Abstract] OR “lenograstim”[Title/Abstract])) AND ((“random\*”[Title/Abstract] OR (“observ\*”[Title/Abstract] AND “match\*”[Title/Abstract])) NOT (“review”[Title/Abstract] OR “meta analysis”[Title/Abstract])))) NOT (((“pegfilgrastim”[Title/Abstract]) OR (“pegylated”[Title/Abstract]))))

# 評価項目

## 【有効性】

- 全死亡率
- 感染関連死亡率
- 入院期間
- FN Grade4 継続時間
- FN発生率

## 【安全性】

- 重大な副作用
- 骨痛
- 関節痛



# 検索結果（評価論文）

検索期間：～2020/9/17

検索結果：60報

小児、総説、対象外薬剤、費用対効果、  
プロトコル比較等を除いた11報を評価文献とした。

評価対象論文：11報

# 評価論文の患者背景

| PMID     | デザイン                                    | 組み入れ・除外基準                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 投与された患者                                                                                                                                                             | 試験薬                                                                  | 対象薬                                                                  |
|----------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 29091995 | 第III相<br>ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間<br>多施設共同 | <p>TACレジメンによる（ネオ）アジュバント化学療法を受ける予定の、組織学的に証明された18歳以上の女性、ECOGのPSが2以下、化学療法前の第1サイクル1日目に十分な骨髄機能を有していること</p> <p>除外基準：<br/>骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または鎌状赤血球疾患の既往、無作為化後4週間以内の放射線治療の同時または既往、予防的抗生物質の使用、乳がんの化学療法または抗がん剤治療の既往、またはG-CSF療法の既往</p>                                                                                                                                                                              | <p>スイッチ群（N=109）<br/>平均年齢±SD 46.9 ± 11.35<br/>PS 0：86（78.9%）<br/>PS 1：23（21.1%）</p> <p>対象薬群（N=52）<br/>平均年齢±SD 46.9 ± 10.91<br/>PS 0：39（57.7%）<br/>PS 1：13（25.0%）</p> | <p>EP2006/Zarzio<sup>®</sup></p> <p>5μg/kg体重/日<br/>s.c</p>           | <p>Neupogen<sup>®</sup></p> <p>5μg/kg体重/日<br/>s.c</p>                |
| 27759847 | 第III相<br>ランダム化<br>非盲検<br>多施設共同<br>非劣性   | <p>ステージIIからIVの乳がん患者<br/>2つの適格なレジメン（TAC, AT）<br/>ZubrodスケールでPSが0 or 1<br/>適切な臓器機能を有する。<br/>転移性疾患に対する以前の化学療法レジメンが1つしかない患者。<br/>インフォームドコンセントフォームに署名した18歳以上の人。</p> <p>除外基準：<br/>最初の化学療法サイクルにおける予防的または治療的抗生物質、抗真菌剤、または抗ウイルス剤の予想される要件、無作為化前の6週間に骨盤または任意の身体部位の放射線を含む以前の放射線療法、骨髄移植を受けた病歴、その他の腫瘍または重篤な併存疾患、あらゆる種類の投薬を含む他の臨床研究または介入研究への最近の参加（&lt;12か月）、この研究で評価されたフィルグラスチム製剤の任意の成分に対する不耐性またはアレルギー、妊娠中または授乳中の女性</p> | <p>試験薬群（N=109）<br/>平均年齢±SD 51.36 ± 9.85<br/>範囲 30.11-76.39</p> <p>対象薬群（N=108）<br/>平均年齢±SD 49.04 ± 11.24<br/>範囲 22.30-78.10</p>                                      | <p>Fiprima<sup>®</sup><br/>（Eurofarma）</p> <p>5μg/kg体重/日<br/>s.c</p> | <p>Granulokine<sup>®</sup><br/>（Roche）</p> <p>5μg/kg体重/日<br/>s.c</p> |

# 評価論文の患者背景

| PMID     | デザイン                                  | 組み入れ・除外基準                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 投与された患者                                                                                        | 試験薬                                     | 対象薬                                |
|----------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| 26122726 | 第Ⅲ相<br>ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間<br>多施設共同 | TACレジメンによる（ネオ）アジュバント化学療法を受ける<br>予定の、組織学的に証明された18歳以上の女性<br>ECOGのPSが2以下<br>十分な骨髄機能を有すること<br><br>除外基準：<br>骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または鎌状赤血球疾患の<br>既往、無作為化後4週間以内の放射線治療の同時または既往、<br>予防的抗生物質の使用、乳がんの化学療法または抗がん剤<br>治療の既往、またはG-CSF療法の既往                                                                                                                         | 試験薬群（N=41）<br>平均年齢±SD 51.5±11.16<br><br>対象薬群（N=46）<br>平均年齢±SD 46.9±10.91                       | EP2006/Zarzio®<br><br>5μg/kg体重/日<br>s.c | Neupogen®<br><br>5μg/kg体重/日<br>s.c |
| 23858037 | 非ランダム化<br>多施設共同                       | 乳がんのステージI、II、またはIIIの20歳以上70歳未満の化学<br>療法未経験の女性患者[2008年9月の乳がんの臨床的および<br>病理学的記録に関する一般規則（第16版）]<br>ECOGのPS≤1<br>絶対好中球数（ANC）≥1500/μl、血小板数≥100×10 <sup>9</sup> /l、ヘ<br>モグロビン≥9g/dl、適切な心機能（左心室排出率≥50%を含<br>む心エコー検査）、適切な肝機能、すなわちアラニンおよ<br>びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<2.5×ULN、ビ<br>リルビン<1.5×ULNおよび適切な腎機能、すなわちクレアチ<br>ニン<1.5×ULN<br>術前術後の化学療法としてFEC100による計画的治療 | 試験薬群（N=104）<br>平均年齢 51.1<br>範囲 25-68<br>PS 0：104（100%）                                         | FSK0808（BS）<br><br>50μg/m2<br>s.c       | なし                                 |
| 19404210 | 第Ⅲ相<br>ランダム化<br>多施設共同                 | 化学療法未実施者または過去に1回以上の化学療法レジメン<br>を受けたことがない小細胞肺がんまたは非小細胞肺がん<br>18歳以上男女<br>PS≤2<br>ANC≥1.5×10 <sup>9</sup> /L<br>血小板数≥100×10 <sup>9</sup> /L                                                                                                                                                                                                       | 試験薬群（N=158）<br>平均年齢±SD 58.8±8.8<br>範囲 34-78<br><br>対象薬群（N=79）<br>平均年齢±SD 58.1±10.1<br>範囲 34-78 | XM02<br><br>5μg/kg体重/日<br>s.c           | Neupogen®<br><br>5μg/kg体重/日<br>s.c |

# 評価論文の患者背景

| PMID     | デザイン                          | 組み入れ・除外基準                                                                                                                    | 投与された患者                                                                                                                                                                                     | 試験薬                                      | 対象薬                                                    |
|----------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 19347726 | 第Ⅲ相<br>ランダム化<br>多施設共同         | 化学療法未実施者または過去に1回以上の化学療法レジメンを受けたことがない侵襲性非ホジキンリンパ腫<br>18歳以上男女<br>ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$<br>血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$ | 試験薬群 (N=63)<br>平均年齢 $\pm$ SD 50.2 $\pm$ 16.1<br>範囲 18-83<br><br>対象薬群 (N=29)<br>平均年齢 $\pm$ SD 56.7 $\pm$ 15.4<br>範囲 33-83                                                                    | XM02<br><br>5 $\mu$ g/kg体重/日<br>s.c      | Neupogen®<br><br>5 $\mu$ g/kg体重/日<br>s.c               |
| 19014494 | 第Ⅲ相<br>ランダム化<br>多施設共同         | 化学療法を受けていない乳癌ステージⅡ、Ⅲ、Ⅳ<br>18歳以上男女<br>PS $\leq 2$<br>ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$<br>血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$            | 試験薬群 (N=140)<br>平均年齢 $\pm$ SD 51.0 $\pm$ 9.7<br>範囲 25-75<br><br>対象薬群① (N=136)<br>平均年齢 $\pm$ SD 51.4 $\pm$ 10.7<br>範囲 28-74<br><br>対象薬群② (N=72)<br>平均年齢 $\pm$ SD 49.5 $\pm$ 10.3<br>範囲 28-74 | XM02<br><br>5 $\mu$ g/kg体重/日<br>s.c      | ①Neupogen®<br>②PBO/XM02<br><br>5 $\mu$ g/kg体重/日<br>s.c |
| 14620389 | 第Ⅲ相<br>ランダム化<br>二重盲検<br>多施設共同 | 化学療法を受けていない乳癌ステージⅡ、Ⅲ、Ⅳ<br>18歳以上女性<br>PS $\leq 2$<br>ANC $\geq 1.5 \times 10^3/mm^3$<br>血小板数 $\geq 100 \times 10^3/mm^3$      | 試験薬群 (N=222)<br>平均年齢 $\pm$ SD 52.2 $\pm$ 11.2<br>範囲 29-83<br>PS 0 : 164<br>PS 1-2 : 58                                                                                                      | Neupogen®<br><br>5 $\mu$ g/kg体重/日<br>s.c | なし                                                     |

# 評価論文の患者背景

| PMID     | デザイン                           | 組み入れ・除外基準                                                                                                                                                                                                                                     | 投与された患者                                                                                                                                                                                                     | 試験薬                                                    | 対象薬  |
|----------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|
| 11841402 | ランダム化<br>多施設共同<br>プラセボ対象       | 新規のde novo AML<br>15歳以上<br>末梢白血球数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満<br>寛解導入療法終了後のd1時点で骨髄白血球数が20%未満<br><br>除外基準：<br>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<br>の患者、骨髄異形成症候群の転化または骨髄増殖性障害<br>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<br>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<br>は腎不全を有する患者 | 試験薬群 (N = 120)<br>平均年齢 $\pm$ SD 48.5 $\pm$ 16.09<br>PS 0-1 : 44 PS 2 : 29<br>PS 3 : 29 PS 4 : 11<br><br>プラセボ群 (N = 125) :<br>平均年齢 $\pm$ SD 49.7 $\pm$ 16.99<br>PS 0-1 : 45 PS 2 : 37<br>PS 3 : 27 PS 4 : 11 | filgrastim<br><br>200 $\mu$ g/m <sup>2</sup> /日<br>s.c | プラセボ |
| 9226158  | 第Ⅲ相<br>ランダム化<br>非盲検化<br>プラセボ対象 | FAB分類L1あるいはL2のALL<br>14歳以上<br>ECOG PS 2以下<br>書面によるインフォームドコンセントで同意を得た者<br><br>除外基準：<br>Fa b 分類L3のALL<br>ハイブリッド白血病、化学療法やG-CSFの禁忌、ECOGステー<br>タスが3以上、HIV陽性、妊娠                                                                                     | 試験薬群 (N=25)<br>平均年齢 40.3<br>PS 0-1 : 22<br>PS 2 : 3<br><br>プラセボ群 (N=26)<br>平均年齢 41.6<br>PS 0-1 : 24<br>PS 2 : 2                                                                                             | filgrastim<br><br>5 $\mu$ g/kg体重/日<br>s.c              | プラセボ |
| 7520676  | ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対象        | 骨髄性白血病以外のがんで化学療法を受けている患者。<br>口腔内温度が38.2℃を超え、好中球数が $1.0 \times 10^9/L$ を超え<br>る者<br><br>除外基準：<br>抗生物質治療を既に受けている場合、敗血症ショックを起<br>こしている場合、骨髄移植を伴う骨髄芽腫化学療法を受け<br>ている場合、重度の腎障害、肝機能異常<br>妊娠中または授乳中の場合、抗生物質に対するアレルギー<br>反応の既往歴がある場合                   | 試験薬群 (N=109)<br>平均年齢 48<br>範囲 16-81<br>PS 1-2 : 62 (57%)<br><br>プラセボ群 (N=107)<br>平均年齢 51<br>範囲 17-85<br>PS 1-2 : 61 (57%)                                                                                   | filgrastim<br><br>12 $\mu$ g/kg体重/日<br>s.c             | プラセボ |

# 評価項目

## 【有効性】

- 全死亡率
- 感染関連死亡率
- 入院期間
- FN Grade4 継続時間
- FN発生率

→ 有効性の評価項目のうち、全死亡率、感染関連死亡率、入院期間に関しては調査対象論文での報告がなかった。

# 有効性 1

## • FN Grade4 継続時間

| PMID     | 治療薬    | 対象薬       | 治療群 |                |         |     | 対象群 |                |         |     | 平均差<br>(95% CI)               | P値     |
|----------|--------|-----------|-----|----------------|---------|-----|-----|----------------|---------|-----|-------------------------------|--------|
|          |        |           | N   | 平均値<br>(SD)    | 中央<br>値 | 範囲  | N   | 平均値<br>(SD)    | 中央<br>値 | 範囲  |                               |        |
| 26122726 | EP2006 | Neupogen® | 101 | 1.17<br>(1.11) | -       | -   | 103 | 1.20<br>(1.02) | -       | -   | 0.04<br>(97.5%CIの下限<br>-0.27) | -      |
| 19404210 | XM02   | Neupogen® | 158 | 0.5            | -       | -   | 79  | 0.3            | -       | -   | 0.157<br>(-0.114, 0.428)      | -      |
| 19347726 | XM02   | Neupogen® | 63  | 0.5            | -       | -   | 29  | 0.9            | -       | -   | -0.378<br>(-0.837, 0.081)     | 0.1055 |
| 19014494 | XM02   | Neupogen® | 140 | 1.1            | -       | 0-5 | 136 | 1.1            | -       | 0-5 | 0.028<br>(-0.261, 0.316)      | -      |

FN Grade4継続時間に関して、先行品とバイオシミラーで同程度。

# 有効性2

## • FN発生率

| PMID     | 治療薬      | 対象薬          | 治療群 |             |     |    | 対象群 |             |     |    | 平均差<br>(95% CI)       | P値     |
|----------|----------|--------------|-----|-------------|-----|----|-----|-------------|-----|----|-----------------------|--------|
|          |          |              | N   | 平均値<br>(SD) | 中央値 | 範囲 | N   | 平均値<br>(SD) | 中央値 | 範囲 |                       |        |
| 29091995 | Switched | Neupogen®    | 89  | 3           | -   | -  | 46  | 0           | -   | -  | -3.4<br>(-9.65, 4.96) | -      |
| 27759847 | Fiprima® | Granulokine® | 86  | 3.49%       | -   | -  | 84  | 2.38%       | -   | -  | -                     | 0.669  |
| 26122726 | EP2006   | Neupogen®    | 40  | 2 (5%)      | -   | -  | 46  | 0           | -   | -  | -                     | -      |
| 19404210 | XM02     | Neupogen®    | 158 | 15.00%      | -   | -  | 79  | 8.80%       | -   | -  | -                     | 0.2347 |
| 19347726 | XM02     | Neupogen®    | 63  | 11.10%      | -   | -  | 29  | 20.70%      | -   | -  | -                     | 0.1232 |
| 19014494 | XM02     | Neupogen®    | 140 | 12.10%      | -   | -  | 136 | 12.50%      | -   | -  | -                     | -      |

FN発生率に関して、先行品とバイオシミラーで同程度。



# 安全性 1

## ・重大な副作用

| PMID     | 治療薬        | 対象薬          | n/N   |       |
|----------|------------|--------------|-------|-------|
|          |            |              | 治療群   | 対象群   |
| 29091995 | Switched   | Neupogen®    | 0/107 | 0/51  |
| 27759847 | Fiprima®   | Granulokine® | 3/109 | 6/108 |
| 26122726 | Biosimilar | Reference    | 0     | 0     |

重大な副作用の発生に関して、先行品とバイオシミラーで同程度。

# 安全性2

## ・骨痛

| PMID     | 治療薬        | 対象薬       | n/N    |        |
|----------|------------|-----------|--------|--------|
|          |            |           | 治療群    | 対象群    |
| 29091995 | Switched   | Neupogen® | 33/107 | 17/51  |
| 23858037 | FSK0808    | -         | 10/104 | -      |
| 19404210 | XM02       | Neupogen® | 2/158  | 0/79   |
| 19347726 | XM02       | Neupogen® | 4/63   | 0/29   |
| 11841402 | filgrastim | プラセボ      | 3/120  | 0/125  |
| 7520676  | filgrastim | プラセボ      | 35/109 | 24/107 |

骨痛の発生に関して、先行品とバイオシミラーで同程度。

# 安全性3

## ・関節痛

| PMID     | 治療薬      | 対象薬       | n/N   |      |
|----------|----------|-----------|-------|------|
|          |          |           | 治療群   | 対象群  |
| 29091995 | Switched | Neupogen® | 3/107 | 1/51 |
| 23858037 | FSK0808  | -         | 6/104 | -    |
| 19347726 | XM02     | Neupogen® | 2/63  | 1/29 |

関節痛の発生に関して、先行品とバイオシミラーで同程度。

# 不足情報

- 18歳未満
- 85歳以上
- 妊婦、授乳婦
- $PS \geq 3$

TMG  
formulary

# その他の評価項目

- 特になし。

TMG  
formulary

# 同等量設定

## 参考とした試験

| PMID     | 試験薬                                     | 対象薬                                     |
|----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 29091995 | EP2006/Zarzio®<br>5μg/kg体重/日、s.c.       | Neupogen®<br>5μg/kg体重/日、s.c.            |
| 27759847 | Fiprima® (Eurofarma)<br>5μg/kg体重/日、s.c. | Granulokine® (Roche)<br>5μg/kg体重/日、s.c. |
| 26122726 | EP2006/Zarzio®<br>5μg/kg体重/日、s.c.       | Neupogen®<br>5μg/kg体重/日、s.c.            |
| 19404210 | XM02<br>5μg/kg体重/日、s.c.                 | Neupogen®<br>5μg/kg体重/日、s.c.            |
| 19347726 | XM02<br>5μg/kg体重/日、s.c.                 | Neupogen®<br>5μg/kg体重/日、s.c.            |
| 19014494 | XM02<br>5μg/kg体重/日、s.c.                 | Neupogen® & PBO/XM02<br>5μg/kg体重/日、s.c. |

## 同等量と設定した理由

- ・ 非劣性試験で対照薬剤として設定されていた。

## その時の同等量

- ・ フィルグラスチムBS 5μg/kg
- ・ フィルグラスチム（先行品） 5μg/kg

# 優先順位

評価論文の結果より、いずれの項目においても薬剤間での差異は認められなかった。

よって、薬価が低い医薬品を優先順位上位とした。

**試験の種類**（各薬剤の試験の種類で優先順位が付けばRCT＞観察研究）

filgrastim（BS）≡ filgrastim（先行品）

**アウトカムの種類**（各薬剤のアウトカム種類で優先順位が付けばハード＞ソフト＞サロゲート）

filgrastim（BS）≡ filgrastim（先行品）

**外挿性**（各薬剤の患者層で優先順位が付けば実際に投与された患者＞組み入れ基準＞薬物動態からの推定）

filgrastim（BS）≡ filgrastim（先行品）

**試験結果**（各薬剤の結果で優先順位が付けば臨床的に価値のある差＞統計的有意差）

filgrastim（BS）≡ filgrastim（先行品）

**薬価**（同等量を設定し、そのときの1日薬剤費が安い方）

filgrastim（BS）＜ filgrastim（先行品）

# 要約シート

| 順位  | 一般名            | 規格                     | 薬価                                 | 同等量     | エビデンス要約                                                                                                                                           |
|-----|----------------|------------------------|------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2   | フィル<br>グラスチム   | 75μg<br>150μg<br>300μg | 6,898円/筒<br>13,752円/筒<br>16,377円/筒 | 5 μg/kg | <p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FN Grade4 継続時間：先行品 vs 後発品、平均差0.04 (97.5%CIの下限-0.27) PMID：26122726</li> </ul>          |
| 1   | フィル<br>グラスチムBS | 75μg<br>150μg<br>300μg | 3,386円/筒<br>5,414円/筒<br>8,609円/筒   | 5 μg/kg | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FN発生率：平均差 (95% CI) -3.4 (-9.65, 4.96) PMID：29091995</li> </ul>                                           |
| —   | レノグラス<br>チム    | 50μg<br>100μg<br>250μg | 3,740円/筒<br>6,711円/筒<br>16,322円/筒  | —       | <p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重大な副作用：先行品 6/108、後発品 3/109、PMID：27759847</li> </ul>                                   |
| —   | ナルトグラス<br>チム   | —                      | —                                  | —       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 骨痛：先行品 17/51、後発品 33/107、PMID：29091995</li> <li>・ 関節痛：先行品 1/51、後発品 3/107、PMID：29091995</li> </ul>         |
| 対象外 | ペグフィル<br>グラスチム | 3.6mg                  | 108,635円/筒                         | —       | <p>&lt;優先順位&gt;</p> <p>●薬価：<br/>filgrastim (BS) &lt; filgrastim (先行品)</p> <p>○試験の種類、アウトカムの種類、外挿性、試験結果：<br/>filgrastim (BS) ≒ filgrastim (先行品)</p> |





TMG  
formulary

# フォーミュラリー 合同研修会

2020年12月17日

SGD 3班

# FNフォーミュラリーの構築 抄録（400字）

[目的] 化学療法実施中の患者にとって、発熱性好中球減少症(FN)は重篤で致命的な合併症であり、その発症予防や治療ではG-CSF製剤が重要な役割を果たす。今回、G-CSF製剤に関するフォーミュラリー作成を目的とした。

[方法] フィルグラスチム(FG)、フィルグラスチムBS(FG-B)、レノグラスチム(LG)の有効性、安全性を比較した文献のうち2020年10月までに発表されたものを抽出し、システマティックレビューした。評価項目はFN発症率、好中球減少症からの回復期間、Grade4の好中球減少の発現率、重大な副作用、骨痛の発現頻度とした。

[結果] 88件中 13件を評価対象とした。FN発症率はFGとFG-Bは同程度であった。LGはプラセボと比較しFN発症率を有意に低下させたという報告が1件、有意差がなかったという報告が2件あった。好中球減少症からの回復期間はFGとFG-Bは非劣性が示された。LGはプラセボと比較し有意な短縮が示された。重大な副作用、骨痛の発現頻度は薬剤間に明確な差は見られなかった。薬価はFG-Bが最も低く、次いでLG、FGであった。

[結論] フォーミュラリーの優先順位はFG-B、FG、LGとした。

# 評価薬剤・検索式

## ●評価薬剤

- filgrastim
- biosimilar filgrastim(BS filgrastim)
- lenograstim

※pegfilgrastim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。

## ●検索式

((febrile neutropenia[Title/Abstract]) OR (Febrile neutropenia[MeSH Terms])) AND ((filgrastim[Title/Abstract]) OR (lenograstim[Title/Abstract])) AND (((random\*[Title/Abstract]) OR ((observ\*[Title/Abstract]) AND (match\*[Title/Abstract])))) NOT ((review[Title/Abstract]) OR (meta analysis[Title/Abstract])))

# 評価項目

## ●有効性

- ・ FN発症率
- ・ 好中球減少症回復までの期間
- ・ グレード4好中球減少症

※全死亡率、感染症関連死亡率、入院患者数も含めて  
論文検索したが、データが集まらず除外した。

## ●安全性

- ・ 重大な副作用
- ・ 骨痛

# 検索結果（評価論文）

- 88報（2020/10/15検索）
- 内19報を検証し、13報を評価論文とした。

| No | PMID     | 評価選択 | 除外理由   |                              |      | メイン薬剤                                | 入手可否 | 入手 |
|----|----------|------|--------|------------------------------|------|--------------------------------------|------|----|
|    |          |      | デザイン   | 薬剤                           | その他  |                                      |      |    |
| 1  | 32325257 | ○    |        |                              |      | filgrastim                           | ○    | ○  |
| 2  | 16899982 | ×    |        |                              | 入手不可 | filgrastim,lenograstim,pegfilgrastim | ×    | ×  |
| 3  | 21781651 | ×    | review |                              |      |                                      | ○    | ○  |
| 4  | 29091995 | ○    |        |                              |      | filgrastim                           | ○    | ○  |
| 5  | 27759847 | ○    |        |                              |      | failgrastim(BS)                      | ○    | ○  |
| 6  | 26122726 | ○    |        |                              |      | BS filgrastim(US,EP2006)             | ○    | ○  |
| 7  | 20926897 | ×    |        |                              | 入手不可 | BS filgrastim(Hospira)               | ×    | ×  |
| 8  | 24050764 | ○    |        |                              |      | filgrastim,lenograstim               | ○    | ○  |
| 9  | 19404210 | ○    |        |                              |      | BS filgrastim(GER,XM02)              | ○    | ○  |
| 10 | 20924633 | ○    |        |                              |      | lenograstim                          | ○    | ○  |
| 11 | 10745623 | ○    |        |                              |      | gelatin-lenograstim(JAN)             | ○    | ○  |
| 12 | 7533825  | ○    |        |                              |      | lenograstim                          | ○    | ○  |
| 13 | 14620389 | ×    |        | pegfilgrastim対照              |      |                                      | ○    | ○  |
| 14 | 11786572 | ○    |        |                              |      | lenograstim                          | ○    | ○  |
| 15 | 11841402 | ○    |        |                              |      | filgrastim                           | ○    | ○  |
| 16 | 15235901 | ×    |        | filgrastim vs filgrastim+Abx |      | filgrastim+Abx                       | 有料   | ○  |
| 17 | 18632435 | ○    |        |                              |      | filgrastim                           | 有料   | ○  |
| 18 | 19347726 | ○    |        |                              |      | BS filgrastim(GER,XM02)              | ○    | ○  |
| 19 | 21217400 | ×    |        | pegfilgrastim対照              |      |                                      | ○    | ○  |

# 評価論文の患者背景1

| No. | PMID     | デザイン                                   | 組み入れ・除外基準                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 投与された患者                                                                                                             | 試験薬・用法用量                                                                                                                                                                                      | 対象薬・用法用量                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | 32325257 | ランダム化<br>オープンラベル<br>他施設共同<br>非劣性       | 組み入れ基準<br>・早期乳がん ・化学療法歴なし<br>除外基準<br>・filgrastim禁忌となる患者                                                                                                                                                                                                                                          | 5日群：n=452、897サイクル<br>7/10日群：n=274、1302サイ<br>クル                                                                      | filgrastim300 $\mu$ g(97.2%)および<br>480 $\mu$ g(2.6%)                                                                                                                                          | ・5日間投与<br>・7or10日間投与                                                                                                                                                                                     |
| 4   | 29091995 | ランダム化<br>ダブルブラインド<br>パラレルグループ<br>多施設共同 | 組み入れ基準<br>・18歳以上 ・女性 ・TAC療法可能な乳癌患<br>者<br>・PS $\leq$ 2 ・骨髄機能に異常がない患者<br>除外基準<br>・既往：白血病、骨髄異形性症候群、鎌状赤血<br>球症<br>・ランダム化4週間以内に放射線治療歴あり<br>・予防的抗菌薬使用をしている<br>・乳癌およびその他の癌化学療法歴あり<br>・G-CSF製剤使用歴あり                                                                                                     | n=109<br>年齢(平均値)：48.6歳(26~73<br>歳)                                                                                  | TAC療法day2からNeut>10000に<br>達するかday14に達するかどちら<br>か早い日まで、filgrastimを<br>5 $\mu$ g/kg/day s.c.<br>filgrastimは先発品と後発品を1<br>クールごとに交互に使用                                                             | TAC療法day2からNeut<br>>10000に達するか<br>day14に達するかどちら<br>か早い日まで、<br>filgrastimを5 $\mu$ g/kg/day<br>s.c.<br>filgrastimは先発品を使<br>用                                                                               |
| 5   | 27759847 | ランダム化<br>オープンラベル<br>非劣性<br>多施設共同       | 組み入れ基準<br>・ステージII~IVの乳癌患者<br>・TAC or AT療法をfull doseで行う予定の患者<br>・転移性腫瘍に対する化学療法歴がない<br>・PS0 or 1 ・18歳以上<br>除外基準<br>・初回化学療法時に抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイル<br>ス薬を予防的に使用する予定あり<br>・ランダム化6週間までに放射線治療歴あり<br>・1年以内に他の臨床研究や介入研究へ参加歴<br>あり<br>・フィルグラスチム製剤にアレルギーあり又は<br>不耐である患者<br>・骨髄移植歴あり ・他の癌の既往あり<br>・重篤な合併症あり ・妊婦・授乳婦 | ITT<br>バイオシミラー製剤群：109名<br>reference Firgrastim群：108名<br>per-protocol<br>バイオシミラー製剤群：86名<br>reference Firgrastim群：84名 | ANC>10000に達するかday15に<br>達するかどちらか早い日まで、<br>filgrastim(BS)を5 $\mu$ g/kg/day s.c.<br>観察期間6週間                                                                                                     | ANC>10000に達するか<br>day15に達するかどちら<br>か早い日まで、<br>filgrastim(先発品)を<br>5 $\mu$ g/kg/day s.c.<br>観察期間6週間                                                                                                       |
| 6   | 26122726 | ランダム化<br>ダブルブラインド<br>パラレルグループ<br>多施設共同 | 組み入れ基準<br>・18歳以上 ・女性 ・TAC療法可能な乳癌患<br>者<br>・PS $\leq$ 2 ・骨髄機能に異常がない患者<br>除外基準<br>・既往：白血病、骨髄異形性症候群、鎌状赤血<br>球症<br>・ランダム化4週間以内に放射線治療歴あり<br>・予防的抗菌薬使用をしている<br>・乳癌およびその他のがん化学療法歴あり<br>・G-CSF製剤使用歴のある患者                                                                                                 | バイオシミラー製剤群：107名<br>reference Firgrastim群：107名                                                                       | TAC療法day2からNeut>10000に<br>達するかday14に達するかどちら<br>か早い日まで、試験薬を<br>5 $\mu$ g/kg/dayで連日皮下投与した。<br>非切り替え群では、試験薬をサイ<br>クルごとに替えず、継続して投与<br>した。<br>切り替え群では、1サイクル目は<br>試験薬を使用し、サイクルごとに<br>対照薬に切り替えて投与した。 | TAC療法day2からNeut<br>>10000に達するか<br>day14に達するかどちら<br>か早い日まで、試験薬を<br>5 $\mu$ g/kg/dayで連日皮下投<br>与した。<br>非切り替え群では、対照<br>薬をサイクルごとに替え<br>ず、継続して投与した。<br>切り替え群では、1サイ<br>クル目は対照薬を使用し<br>サイクルごとに試験薬に<br>切り替えて投与した。 |

# 評価論文の患者背景2



Toda Medical Group

| No. | PMID     | デザイン                                    | 組み入れ・除外基準                                                                                                                                                                                | 投与された患者                                                                                                         | 試験薬・用法用量                                                                                                                                                                                   | 対象薬・用法用量                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8   | 24050764 | ランダム化<br>シングルブラインド<br>クロスオーバー           | 組み入れ基準<br>・小児固形悪性腫瘍患者<br>・高用量化学療法の初回コース後にFNの既往あり<br>除外基準の記載なし                                                                                                                            | n=29、治療回数40回<br>(一人の患者が2種類の治療を受けて<br>2回にカウントした回数を含む)                                                            | 化学療法最終日の24時間後から1日1回<br>filgrastim 5 $\mu$ g/kg、<br>lenograstim 150 $\mu$ g/m <sup>2</sup> をNeut>10000<br>に達するまで投与。次コースでは他方<br>の薬剤を投与。                                                      | filgrastim、lenograstimを<br>コース間で変えて投与                                                                                                                                                           |
| 9   | 19404210 | ランダム化<br>(おそらくオープンラ<br>ベル)<br>多国籍・多施設共同 | 組み入れ基準<br>・18歳以上の男女<br>・小細胞または非小細胞肺癌で白金製剤を使用する<br>化学療法を受ける患者<br>・過去のがん化学療法施用歴が1回以下<br>・ECOG PS $\leq$ 2<br>・好中球数1500/ $\mu$ L以上<br>・白血球数10万/ $\mu$ L以上<br>・肝機能、心機能、腎機能が正常                | バイオシミラー製剤群：160名<br>reference Filgrastim群：80名<br><br>※2サイクル以降は両群ともバイオ<br>シミラー製剤を投与。                              | 化学療法終了24時間後から5 $\mu$ g/kg/日<br>の用量を皮下投与し、最短5日間、最長<br>14日間投与する。試験薬は好中球数が1<br>万/ $\mu$ Lを超えた時点で中止する。<br>採血は化学療法前に1回実施し、化学療<br>法投与2日後(2-6クール目は5日後)から<br>15日目または好中球数が1万/ $\mu$ Lを超え<br>た日まで行う。 | 1クール目のみ<br>化学療法終了24時間後から<br>5 $\mu$ g/kg/日の用量を皮下<br>投与し、最短5日間、最長14<br>日間、好中球数が規定以上<br>になるまで投与する。                                                                                                |
| 10  | 20924633 | ランダム化                                   | 組み入れ基準<br>・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫<br>・骨髄障害がない・化学療法歴がない<br>・20~80歳・PS0~3<br>・心、肺、肝、腎機能が保たれている<br>・初期の検査値で<br>WBC>3.0 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L,Hb>10.0g/dL,Plt10.0 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L | n=30<br>性別：male16(53.3%)<br>年齢(中央値)：66歳(24~80歳)                                                                 | R-CHOP初回投与後、WBC<1.5 $\times$ 10 <sup>9</sup><br>もしくはNeut<0.5 $\times$ 10 <sup>9</sup> となったら、<br>lenograstim投与(連日)開始。<br>WBC>5 $\times$ 10 <sup>10</sup> となったら投与終了。<br>抗菌薬投与は医師の裁量に委ねる。     | R-CHOP初回投与後、<br>WBC<1.5 $\times$ 10 <sup>9</sup> もしくは<br>Neut<0.5 $\times$ 10 <sup>9</sup> となったら、<br>lenograstim投与(隔日)開始。<br>WBC>5 $\times$ 10 <sup>10</sup> となったら<br>投与終了。抗菌薬投与は医<br>師の裁量に委ねる。 |
| 11  | 10745623 | ランダム化<br>ダブルブラインド<br>多施設共同              | 組み入れ基準<br>・15-80歳の急性骨髄性白血病患者(FAB分類)<br>・芽球の割合は少なくとも5%以上を示している<br>・腎臓、肝臓の機能低下がない                                                                                                          | gelatin-lenograstim：43<br>プラセボ群：64                                                                              | 化学療法7日目から試験薬を5 $\mu$ g/kgの<br>用量で30分かけて静注する。<br>末梢血中の好中球数が5000/mm <sup>3</sup> を超<br>えるまで投与を継続する。<br>化学療法：ミトキサントロン6mg/日 30<br>分かけて点滴静注(day1-3)、シタラピ<br>ン200mg/日 24時間の持続静注(day1-5)          | プラセボ薬を試験薬と同様<br>の方法と期間に投与する。                                                                                                                                                                    |
| 12  | 7533825  | ランダム化<br>プラセボ対照                         | 組み入れ基準<br>・治療歴のない18~75歳のSCLC患者<br>・予後不良因子(マンチェスタースコア)が0か1の患者<br>・末梢血球数正常<br>・Ccr>75mL/min<br>除外基準<br>・中枢神経症状のある患者<br>・重篤な合併症を有する患者<br>・ステロイド使用患者                                         | lenograstim：34<br>control：31<br>以下lenograstim群のみ抜粋<br>性別(男/女)：26/8<br>年齢(中央値)：63(31~72歳)<br>KPS:85<br>骨髄障害あり：2名 | VICE療法実施後、day4から次クール開始<br>の48時間前までlenograstimを<br>5 $\mu$ g/kg/day皮下投与                                                                                                                     | VICE療法のみ実施                                                                                                                                                                                      |



# 評価論文の患者背景3

| No. | PMID     | デザイン                                                                                         | 組み入れ・除外基準                                                                                                                                                                                                               | 投与された患者                                                                                                                                                                                     | 試験薬・用法用量                                                                                                                                                             | 対象薬・用法用量                                                                         |
|-----|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 14  | 11786572 | ランダム化<br>プラセボ対照<br>オープンラベル<br>他施設共同                                                          | 組み入れ基準<br>・非ホジキンリンパ腫患者<br>除外基準<br>・発熱または感染症あり<br>・吸収性抗生物質による消化管除染が必要<br>・既にG-CSF治療を受けている<br>・HIV ・免疫不全 ・以前がんに罹患している                                                                                                     | lenograstim : 75<br>control : 73                                                                                                                                                            | lenograstim 5 $\mu$ g/kg<br>6日～15日間投与<br>レジメン7日目から開始、<br>ANC500/ $\mu$ L以上が48時間以上続くか<br>WBC数が20,000/ $\mu$ L以上になった時点で投与を中止                                           | control                                                                          |
| 15  | 11841402 | ランダム化<br>プラセボ対照<br>他施設共同                                                                     | 組み入れ基準<br>・15歳以上初発AML<br>・白血球数1000/ $\mu$ L未満<br>・寛解導入療法終了後1日目の骨髄白血球数が20%未満<br>除外基準<br>・ATRAで治療されたM3サブタイプAMLの患者<br>・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<br>・心不全または冠動脈疾患<br>・肝不全 ・腎不全                                      | filgrastim : 120<br>control : 125                                                                                                                                                           | filgrastim 200 $\mu$ g/m <sup>2</sup><br>化学療法終了後48時間後から<br>ANC1×10 <sup>9</sup> /Lを超えるまで投与                                                                           | control                                                                          |
| 17  | 18632435 | PⅢ<br>ランダム化<br>ダブルブラインド<br>プラセボ対照<br>多施設共同<br>※試験期間中にFN発症した患者はオープンラベルで全例filgrastim投与群に割り付けする | 組み入れ基準<br>・限局型、進展型小細胞肺癌患者<br>・放射線療法、化学療法歴のない患者                                                                                                                                                                          | n=231<br>以下filgrastim群のみ抜粋<br>性別(男/女) : 70/41<br>平均年齢(範囲±SD) : 61.2 (31-78 ± 9.7)<br>体重(平均±SD) : 72.2 ± 15.7<br>ECOG PS(0/1/2~3) : 18/76/17<br>疾患ステージ(限局型/進展型) : 27/84<br>骨髄障害(有/無) : 93/18 | CAE療法実施後、day4からnadir後ANC>10000に達するかday17に達するかどちらか早い日まで、filgrastimを230 $\mu$ g/m <sup>2</sup> /day s.c.(約5 $\mu$ g/kgに相当)                                             | CAE療法実施後、day4からnadir後ANC>10000に達するかday17に達するかどちらか早い日まで、プラセボを投与                   |
| 18  | 19347726 | ランダム化<br>※盲検試験(治療責任医師は盲検化されている。患者は?)<br>多国籍・多施設共同                                            | 組み入れ基準<br>・18歳以上の男女<br>・CHOPもしくはRCHOP療法を受ける非ホジキンリンパ腫(びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫)、Grade3の濾胞性リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫<br>・化学療法歴なし<br>・余命が少なくとも6か月以上と評価されている<br>・IPIスコアが3以下<br>・好中球数1500/ $\mu$ L以上<br>・血小板数10万/ $\mu$ L以上<br>・肝機能、心機能、腎機能が正常 | バイオシミラー製剤群 : 63名<br>reference Filgrastim群 : 29名<br>※2サイクル以降は両群ともバイオシミラー製剤を投与。                                                                                                               | 化学療法終了24時間後から5 $\mu$ g/kg/日の用量を皮下投与し、最短5日間、最長14日間投与する。試験薬は好中球数が1万/ $\mu$ Lを超えた時点で中止する。<br>採血は化学療法前に1回実施し、化学療法投与2日後(2-6クール目は5日後)から15日目または好中球数が2000/ $\mu$ Lを超えた日まで行う。 | 1クール目のみ<br>化学療法終了24時間後から5 $\mu$ g/kg/日の用量を皮下投与し、最短5日間、最長14日間、好中球数が規定以上になるまで投与する。 |



# 有効性 1 : FN発症率

| No | PMID     | 治療薬                       | 対照薬                      | 治療群 |                                            | 対象群  |                                            | 平均差(95%CI)                              | P 値                                   |
|----|----------|---------------------------|--------------------------|-----|--------------------------------------------|------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
|    |          |                           |                          | N   | 平均値(S D)                                   | N    | 平均値(S D)                                   |                                         |                                       |
| 4  | 29091995 | BS filgrastim (sandoz)    | filgrastim               | 109 | 3.40%                                      | 52   | 0%                                         | -3.4%<br>(9.65% ~ 4.96%)<br>非劣性マージン-15% |                                       |
| 6  | 26122726 | BS filgrastim (US,EP2006) | filgrastim (US,Neupogen) | 107 | 5(4.7%)                                    | 107  | 2(1.9%)                                    |                                         |                                       |
| 9  | 19404210 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 160 | Cycle1 : 24(15%)                           | 80   | Cycle1 : 7(8.8%)                           |                                         | Cycle1 : 0.2347                       |
| 18 | 19347726 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 63  | Cycle1 : 7(11.1%)<br>All Cycle : 20(31.7%) | 29   | Cycle1 : 6(20.7%)<br>All Cycle : 12(41.4%) |                                         | Cycle1 : 0.1232<br>All Cycle : 0.2094 |
| 1  | 32325257 | filgrastim5日群 (サイクル数)     | filgrastim7/10日群 (サイクル数) | 754 | 1.38%                                      | 1152 | 1.26%                                      | 0.11%(-1.05 to 1.27)                    |                                       |
|    |          | filgrastim5日群 (患者数)       | filgrastim7/10日群 (患者数)   | 178 | 9.55%                                      | 274  | 5.84%                                      | 3.71% (-1.42 to 8.84)                   |                                       |
| 8  | 24050764 | filgrastim                | lenograstim              | 40  | 57.50%                                     | 40   | 47.50%                                     |                                         | 0.37                                  |
| 17 | 18632435 | filgrastim                | placebo                  | 110 | 38%<br>(95%CI:29%~47%)                     | 119  | 74%<br>(95%CI:66%~82%)                     |                                         | <0.0001                               |
| 11 | 10745623 | gelatin-lenograstim (JAN) | Placebo                  | 43  | 24(55.8%)                                  | 64   | 58(90.6%)                                  |                                         | <0.0001                               |
| 12 | 7533825  | lenograstim               | control                  | 34  | 65.50%                                     | 31   | 70.00%                                     |                                         | *                                     |
| 14 | 11786572 | lenograstim (1stコース)      | control (1stコース)         | 75  | 89.00%                                     | 73   | 93.00%                                     |                                         | *                                     |
|    |          | lenograstim (2ndコース)      | control (2ndコース)         | 75  | 88.00%                                     | 72   | 88.00%                                     |                                         | *                                     |

\* p値の記載はなく、統計学的に差がなかったと記載あり

試験薬をBS filgrastim、filgrastim、lenograstimの順に記載している。

薬剤の比較試験では、いずれも治療薬の非劣性が示されている。

# 有効性 2 : 好中球減少症持続期間

| No | PMID     | 治療薬                       | 対照薬                      | 治療群 |                                                                                |                                                                |                                                                     | 対象群 |                                                                                 |                                                                   |                                                                     | 平均差(95%CI)                                                                | P 値             |
|----|----------|---------------------------|--------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    |          |                           |                          | N   | 平均値(S D)                                                                       | Median                                                         | Range                                                               | N   | 平均値(S D)                                                                        | Median                                                            | Range                                                               |                                                                           |                 |
| 6  | 26122726 | BS filgrastim (US,EP2006) | filgrastim (US,Neupogen) | 107 | 1.18±1.12日                                                                     |                                                                |                                                                     | 107 | 1.20±1.02日                                                                      |                                                                   |                                                                     | CI記載ないが<br>非劣性マージン<br>-1日の範囲内                                             |                 |
| 9  | 19404210 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 160 | 0.5日                                                                           |                                                                |                                                                     | 80  | 0.3日                                                                            |                                                                   |                                                                     | -0.114,0.428<br>(-1, 1) の同等<br>とみなす範囲内                                    |                 |
| 18 | 19347726 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 63  | Cycle1 : 0.5<br>Cycle4 : 0.2                                                   |                                                                |                                                                     | 29  | Cycle1 : 0.9<br>Cycle4 : 0.7                                                    |                                                                   |                                                                     | -0.837,0.081                                                              | Cycle1 : 0.1055 |
| 8  | 24050764 | filgrastim                | lenograstim              | 40  |                                                                                | 11日                                                            | 8-15日                                                               | 40  |                                                                                 | 10日                                                               | 6-17日                                                               |                                                                           | 0.1             |
| 15 | 11841402 | filgrastim                | control                  | 120 |                                                                                | 14日                                                            | 13.9-16日                                                            | 125 |                                                                                 | 22日                                                               | 19.7-22.7日                                                          |                                                                           |                 |
| 17 | 18632435 | filgrastim(cycle1)        | placebo(cycle1)          | 107 | 2.4±1.9日                                                                       |                                                                |                                                                     | 115 | 5.7±2.2日                                                                        |                                                                   |                                                                     |                                                                           | P=0.0001        |
| 10 | 20924633 | lenograstim(daily)        | lenograstim(隔日)          | 15  | 3.4 ± 1.1日                                                                     |                                                                |                                                                     | 15  | 3.6 ± 1.4日                                                                      |                                                                   |                                                                     |                                                                           | 0.75            |
| 11 | 10745623 | gelatin-lenograstim (JAN) | Placebo                  | 42  | ・ <1000/mm <sup>3</sup><br>10.31±0.71日<br>・ <500/mm <sup>3</sup><br>8.69±0.59日 | ・ <1000/mm <sup>3</sup><br>10日<br>・ <500/mm <sup>3</sup><br>8日 | ・ <1000/mm <sup>3</sup><br>3-22日<br>・ <500/mm <sup>3</sup><br>3-17日 | 64  | ・ <1000/mm <sup>3</sup><br>15.64±1.06日<br>・ <500/mm <sup>3</sup><br>12.73±0.80日 | ・ <1000/mm <sup>3</sup><br>14.5日<br>・ <500/mm <sup>3</sup><br>12日 | ・ <1000/mm <sup>3</sup><br>1-34日<br>・ <500/mm <sup>3</sup><br>1-34日 | ・ <1000/mm <sup>3</sup><br>P=0.0011<br>・ <500/mm <sup>3</sup><br>P=0.0005 |                 |
| 14 | 11786572 | lenograstim (1stコース)      | control (1stコース)         | 75  |                                                                                | 3日                                                             |                                                                     | 73  |                                                                                 | 6日                                                                |                                                                     |                                                                           | <0.001          |
|    |          | lenograstim (2ndコース)      | control (2ndコース)         | 75  |                                                                                | 4日                                                             |                                                                     | 72  |                                                                                 | 7日                                                                |                                                                     |                                                                           | <0.001          |

試験薬をBS filgrastim、filgrastim、lenograstimの順に記載している。

薬剤の比較試験では、いずれも治療薬の非劣性が示されている。

# 有効性 3 : Grade4好中球減少症数

TMG  
FUTURE

| No | 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)                 | Median | Range | N   | 平均値(SD)                 | Median | Range |                                                                                               |         |
| 5  | 27759847 | BS filgrastim (sandoz) | filgrastim       | 86  | 44                      |        |       | 84  | 43                      |        |       | (90%CI)-12.67,12.61<br>(事後解析の95%CI)<br>-15.06,15.00<br>90%CIの上限は、非劣性<br>マージン15%を下回って<br>おり非劣性 | 0.9971  |
| 17 | 18632435 | filgrastim (サイクル数)     | placebo (サイクル数)  | 414 | 56%<br>(95%CI : 51~60%) |        |       | 284 | 89%<br>(95%CI : 85~93%) |        |       |                                                                                               | <0.0001 |
| 14 | 11786572 | lenograstim (1stコース)   | control (1stコース) | 75  |                         | 91     |       | 73  |                         | 99     |       |                                                                                               |         |
| 14 | 11786572 | lenograstim (2ndコース)   | control (2ndコース) | 75  |                         | 92     |       | 72  |                         | 99     |       |                                                                                               |         |

試験薬をBS filgrastim、filgrastim、lenograstimの順に記載している。

No.5においてBS filgrastimのfilgrastimに対する非劣性が示されている。

# 安全性 1 : 重大な副作用

| No | PMID     | 治療薬                       | 対照薬                      | 治療群   | 対象群   | リスク差  | コメント                                    |
|----|----------|---------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-----------------------------------------|
|    |          |                           |                          | n/N   | n/N   |       |                                         |
| 4  | 29091995 | BS filgrastim (sandoz)    | filgrastim               | 0/51  | 0/107 | 0     |                                         |
| 6  | 26122726 | BS filgrastim (US,EP2006) | filgrastim (US,Neupogen) | 0/107 | 0/107 | 0     |                                         |
| 9  | 19404210 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 0/158 | 0/79  | 0     | 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と記載。 |
| 18 | 19347726 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 0/63  | 0/29  | 0     | 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と記載。 |
| 5  | 27759847 | filgrastim (BS,sandoz)    | filgrastim               | 3/109 | 6/108 | -2.80 | 試験薬の関与は否定されたと記載。                        |
| 8  | 24050764 | filgrastim                | lenograstim              | 0/40  | 0/40  | 0     |                                         |
| 11 | 10745623 | gelatin-lenograstim (JAN) | Placebo                  | 0/45  | 0/63  | 0     | 丘疹と紅斑が出現した2名は治療薬による治療から除外した。            |

試験薬をBS filgrastim、filgrastim、lenograstimの順に記載している。

群間の差異は認められない。

# 安全性 2 : 骨痛

骨痛はG-CSF製剤に頻発する副作用であり、スタンダードな副作用であることから選択した。

| No | PMID     | 治療薬                       | 対照薬                      | 治療群    | 対象群   | リスク差  | コメント                       |
|----|----------|---------------------------|--------------------------|--------|-------|-------|----------------------------|
|    |          |                           |                          | n/N    | n/N   |       |                            |
| 4  | 29091995 | BS filgrastim (sandoz)    | filgrastim               | 33/107 | 17/51 | -2.49 |                            |
| 6  | 26122726 | BS filgrastim (US,EP2006) | filgrastim (US,Neupogen) |        |       |       | 詳細な人数の記載はないが、両群で差はないと記載あり。 |
| 9  | 19404210 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 2/158  | 0/79  | 1.26  |                            |
| 18 | 19347726 | BS filgrastim (GER,XM02)  | filgrastim (US,Neupogen) | 4/63   | 0/29  | 6.34  |                            |
| 8  | 24050764 | filgrastim                | lenograstim              | 18/40  | 20/40 | -5.00 | p =0.8                     |
| 15 | 11841402 | filgrastim                | control                  | 3/120  | 0/125 | 2.50  |                            |
| 11 | 10745623 | gelatin-lenograstim (JAN) | Placebo                  | 0/45   | 0/63  | 0     |                            |
| 12 | 7533825  | lenograstim               | control                  | 0/34   | 0/31  | 0     |                            |

試験薬をBS filgrastim、filgrastim、lenograstimの順に記載している。

群間の差異は認められない。

No.8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。

# 不足情報 1



TMG  
Toda Medical Group

## lenograstimについて

lenograstimを扱った評価対象論文は下表の5報あり、次の点で他剤との比較や外挿性に問題があると考えられる。

- ・ filgrastimとの比較試験は1報のみで、小児対象のクロスオーバー試験である。
- ・ controlとの対照試験は3報あり、2報は造血器腫瘍である。
- ・ 残りの1報はlenograstimの連日投与vs隔日投与の試験である。

| No. | PMID     | デザイン                                | 癌腫                | 試験薬と対照薬                                      |
|-----|----------|-------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|
| 8   | 24050764 | ランダム化<br>シングルブラインド<br>クロスオーバー       | ・ 小児固形悪性腫瘍        | filgrastim、lenograstim交互投与<br>各群n=40         |
| 10  | 20924633 | ランダム化                               | ・ びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 | lenograstim連日投与<br>lenograstim隔日投与<br>各群n=15 |
| 11  | 10745623 | ランダム化<br>ダブルブラインド<br>多施設共同          | ・ 急性骨髄性白血病        | gelatin-lenograstim : n=43<br>control : n=64 |
| 12  | 7533825  | ランダム化<br>プラセボ対照                     | ・ 小細胞肺癌           | lenograstim : n=34<br>control : n=31         |
| 14  | 11786572 | ランダム化<br>プラセボ対照<br>オープンラベル<br>他施設共同 | ・ 非ホジキンリンパ腫       | lenograstim : n=75<br>control : n=73         |

# 不足情報 2

試験デザインについて、以下の点に留意する必要がある。

- ・ filgrastimとBS filgrastmの試験は、日本の保険適用量の試験がないため、日本人へ外挿する際には注意が必要である。
- ・ 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。  
(造血器腫瘍5報、乳癌4報、肺癌3報、小児固形腫瘍1報)

# 不足情報 3

- 試験によって評価項目のFNの定義が異なる。

| No | PMID     | 治療薬                          | 対照薬                         | FN定義                                                                                            |
|----|----------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 32325257 | filgrastim5日群                | filgrastim7/10日群            | 口内温度>38.3℃または>38.0℃が2時間持続<br>ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /l                                         |
| 4  | 29091995 | BS filgrastim<br>(sandoz)    | filgrastim                  | 口内温度≥38.3℃<br>ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /l                                                        |
| 6  | 26122726 | BS filgrastim<br>(US,EP2006) | filgrastim<br>(US,Neupogen) | 口内温度≥38.3℃<br>ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /l                                                        |
| 8  | 24050764 | filgrastim                   | lenograstim                 | 口内or腋窩温度≥38.3℃または≥38.0℃が1時間持続<br>ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /lまたは48時間以内にANC<0.5×10 <sup>9</sup> /l |
| 9  | 19404210 | BS filgrastim<br>(GER,XM02)  | filgrastim<br>(US,Neupogen) | 体温（部位記載なし）>38.5℃（1時間以上持続）<br>ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /l                                         |
| 11 | 10745623 | gelatin-lenograstim<br>(JAN) | Placebo                     | 体温（部位記載なし）≥38.0℃<br>ANC<1000/mm <sup>3</sup>                                                    |
| 12 | 7533825  | lenograstim                  | control                     | 記載なし                                                                                            |
| 14 | 11786572 | lenograstim                  | control                     | 腋窩温度≥38.5℃または≥38.0℃が24時間以内に3回<br>ANC<500/μl                                                     |
| 17 | 18632435 | filgrastim                   | placebo                     | 体温（部位記載なし）≥38.2℃<br>ANC<1000/μL                                                                 |
| 18 | 19347726 | BS filgrastim<br>(GER,XM02)  | filgrastim<br>(US,Neupogen) | 体温（部位記載なし）>38.5℃（1時間以上持続）<br>ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /l                                         |



# その他の評価項目

- lenograstimの連日投与と隔日投与の比較試験では、両群間でFN発症や白血球数・好中球数の回復期間に有意差は見られなかった。

(論文No.10)

- Filgrastimの5日間投与と7日または10日間投与の比較試験では、FN発症や入院数で5日間投与の非劣性が示された。(論文No.1)

→コストの観点で有用な報告ではあるが、論文の集積を待って検証を行いたい。

# 同等量設定

filgrastim 50 $\mu$ g/m<sup>2</sup> s.c.

≡ BS filgrastim 50 $\mu$ g/m<sup>2</sup> s.c.

(≡lenograstim 2 $\mu$ g/kg s.c. 参考値) ※用量は本邦の保険用量を記載

## 【設定理由】

### ①filgrastimとBS filgrastim

次の非劣性マージンのデータがあり、1:1であると判断した。

- ・ 重度の好中球減少持続期間の差：1日 論文No.6・9
- ・ グレード4好中球減少症発生率の差： 90%CI上限値が15%未満 論文No.5

### ②filgrastimとlenograstim

直接の比較試験がないため、それぞれのplacebo対照試験(filgrastim1報(No.17)とlenograstim2報(No.12・14)から検討したが、患者背景や試験規模の違い、用量が保険用量と異なる点から同等量設定は困難と判断した。

参考値として、G-CSF適正使用ガイドライン2013 年版ver.5（日本癌治療学会）にfilgrastimと併記されている用量を設定した。

# 優先順位

**試験の種類：** Filgrastim > BS filgrastim > lenograstim

ランダム化比較試験が多いfilgrastimを優位とした。

**アウトカムの種類：** Filgrastim = BS filgrastim = lenograstim

薬剤間の差は少ないと考えられる。

**外挿性：** Filgrastim > lenograstim > BS filgrastim

filgrastimは患者背景が多様であり優位とした。lenograstimは報告が少なく、  
癌種にも偏りがある。

BS filgrastimも報告が少なく、癌種にも偏りがある。

**試験結果：** Filgrastim = BS filgrastim = lenograstim

薬剤間の差を示す論文はなかった。

**薬価：** BS filgrastim 75μg : 3386円 > lenograstim 100μg : 6711円 > filgrastim 75μg : 6898円  
実臨床では細かい用量調節を行わないことが多いため、頻用する規格単位1本で計算した。  
(逆算すると身長165cm、体重50kg、体表面積1.5m<sup>2</sup>程度となる)

## 総合評価

BS filgrastim > filgrastim > lenograstim

薬価の面で利点が大きいBS filgrastimを優位とした。Lenogastimは試験の質と量、外挿性の点で順位を下げた。

# 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤

| 順位  | 一般名        | 規格                     | 薬価                        | 同等量              | エビデンス要約                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|------------|------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | フィルグラスチムBS | 75μg<br>150μg<br>300μg | 3,812<br>5,414<br>8,609   | 先発品：<br>BS = 1:1 | <p>ペグフィルグラスチムは他GCSF製剤と適応が異なるため、評価対象外とした。</p> <p>有効性<br/> <u>①FN発症率：</u><br/>           フィルグラスチム先発品とBSの間に有意な差は認められなかった<sup>1)</sup>。<br/>           レノグラスチムはプラセボと比較し、有意に発症率を抑制した<sup>2)</sup>結果と発症率に有意な差がなかった結果が報告されている<sup>3)</sup>。</p> <p><u>②好中球数の回復期間：</u><br/>           フィルグラスチムBSは先発品に対して非劣性が証明された<sup>4)</sup>。<br/>           レノグラスチムはプラセボと比較し有意に短期間で好中球数の回復が認められた<sup>2)</sup>。</p> <p><u>③Grade4の好中球数減少：</u><br/>           フィルグラスチム先発品とBSの間に有意な差は認められなかった<sup>4)</sup>。<br/>           レノグラスチムは他薬剤との比較できるデータがない。</p> |
| 2   | フィルグラスチム   | 75μg<br>150μg<br>300μg | 7,546<br>14,866<br>17,924 | 先発品：<br>BS=1:1   | <p>安全性<br/> <u>①重篤な副作用：</u>薬剤間で有意な差は認められない<sup>1)2)4)5)</sup>。<br/> <u>②骨痛：</u>薬剤間で有意な差は認められない<sup>1)2)4)</sup>。</p> <p>優先順位<br/>           フィルグラスチ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。<br/>           一方でレノグラスチムは質の高い試験デザインがフィルグラスチムほど多くなく、外挿性も低いため順位を下げた。<br/>           フィルグラスチムBSは先発品と比較し有効性について非劣性が証明されている。また、薬価の面で利点があるため、順位を上げた。</p>                                                                                                                                                                             |
| 3   | レノグラスチム    | 50μg<br>100μg<br>250μg | 3,740<br>6,711<br>16,322  | 評価困難             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 対象外 | ペグフィルグラスチム | 3.6mg                  | 108,635                   | 対象外              | <p>参考論文：<br/>           1) U Gatzemeier et al. J Thorac Oncol. 2009 Jun;4(6):736- (PMID:19404210)<br/>           2) A Takashita Int J Hematol. 2000 Feb;71(2):136- (PMID : 10745623)<br/>           3) P J Woll et al. J Clin Oncol. 1995 13(3):652- (PMID : 7533825)<br/>           4) K Backwell et al. Ann Oncol 2015 26(9) 1948- (PMID: 26122726)<br/>           5) R Hegg et al. Clinics 2016 Oct 1;71(10):586- (PMID: 27759847)</p>                                                                                        |