

〔短 報〕

悪性リンパ腫化学療法による好中球減少症における フィルグラスチム BS 注シリンジ「F」[®] とレノグラスチム注の有効性 および安全性についての症例報告

A Case Report on the Efficacy and Safety of Filgrastim BS Injection Syringe “F” and Lenograstim on Neutropenia Following Chemotherapy for Malignant Lymphoma

遠藤 晋吾^{*a}, 藤井 一美^a, 安井 友佳子^b, 石坂 敏彦^b
SHINGO ENDO^{*a}, KAZUMI FUJII^a, YUKAKO YASUI^b, TOSHIHIKO ISHIZAKA^b

^a 堺市立病院機構堺市立総合医療センター薬剤科,
^b 堺市立病院機構堺市立総合医療センター薬剤・技術局

〔 Received May 9, 2023
Accepted June 27, 2023 〕

Summary : At Sakai City Medical Center, filgrastim biosimilar 1 (BS1) is being used as an alternative to lenograstim as granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) therapy since July 2020. While many studies on the efficacy of branded and biosimilar filgrastim have been performed, only a few studies compare different G-CSFs. We therefore compared the efficacy and safety of filgrastim BS1 and lenograstim on post-chemotherapy neutropenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma. We extracted patient data from 8 people in the filgrastim BS1 group and 8 people in the lenograstim group using our electronic medical records and retrospectively analyzed the data. No significant differences were observed in the average duration of neutropenia, which was 5.0 days in the filgrastim BS1 group and 4.9 days in the lenograstim group. No grade 1 or higher adverse events were observed in either group. In conclusion, there were no statistically significant differences in the efficacy and safety between the two groups when used for neutropenia, suggesting that it is useful to switch from lenograstim to filgrastim BS1.

Key word : filgrastim, biosimilar, diffuse large B-cell lymphoma, neutropenia

要旨 : 堺市立総合医療センターでは顆粒球コロニー刺激因子（以下、G-CSF）の投与にレノグラチムの代替として、2020年7月よりフィルグラスチム後続1が使用されることとなった。フィルグラスチムバイオ先発品と後続品の有効性等の報告はあるが、別系統のG-CSF製剤の比較報告は少なく、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者における化学療法後の好中球減少におけるフィルグラスチム後続1とレノグラスチムの有効性・安全性比較を行った。フィルグラスチム後続1群8名とレノグラスチム群8名の情報を電子カルテより抽出し後方視的に解析した。好中球減少持続期間の平均値はフィルグラスチム後続1群5.0日、レノグラスチム群4.9日で有意差は認めず、両群共にGrade1以上の有害事象も認めなかった。以上より好中球減少に対し、両群間で有効性・安全性は統計学的に有意差を示さず、レノグラスチムからフィルグラスチム後続1への切り替えが有用であることが示唆された。

キーワード : フィルグラスチム, バイオ後続品, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 好中球減少症

緒 言

悪性リンパ腫に対する標準化学療法として本邦では、（リツキシマブ＋）シクロホスファミド＋

ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（rituximab＋cyclophosphamide＋hydroxydaunorubicin＋oncovin[®]＋prednisolone：以下、R-CHOP）のR-CHOP療法が主に初回治療に用いられている。しかしながらR-CHOP療法は重篤な骨髓抑制を起こすことが知られており、過去の試験ではR-CHOP療法の発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：以下、FN）発症率は15%と報告され

* 〒593-8504 大阪府堺市西区家原寺町1-1-1
TEL：072-272-1199 FAX：072-272-9962
E-mail：end10sng27@gmail.com

ており¹⁾、海外では17-50%とさらに高頻度でFNの出現が報告されている²⁻³⁾。非ホジキンリンパ腫患者で65歳以上では65歳未満に比べ骨髄抑制の頻度が高く⁴⁾、好中球減少による死亡率の上昇についても報告されており⁵⁻⁶⁾、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 適正使用ガイドラインではG-CSF製剤の一次予防投与が弱く推奨されている⁷⁾。

堺市立総合医療センター（以下、当院）ではG-CSF製剤は2020年6月まではノイトロジン[®]注を採用していたが、2020年7月よりフィルグラスチムのバイオ後続品であるフィルグラスチムBS注シリンジ「F」[®]が採用された。フィルグラスチムバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性、安全性は同等であることが報告されている⁸⁻¹¹⁾。一方で異なる系統のG-CSF製剤を対照比較した報告は、フィルグラスチム先行バイオ医薬品とレノグラスチムの有効性は両薬剤間で類似していたとする報告がある¹²⁾。その他、フィルグラスチムバイオ後続品とレノグラスチムの有効性と安全性は、口腔がん患者に対する化学療法後の好中球減少症において、2剤間で差がなかったことが報告されている¹³⁾。しかしながら、どちらの報告においても症例数が少なく、バイオ後続品とレノグラスチムの比較をした報告では、対象者が口腔がんの患者に限定されている。先述したように、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫ではFNの出現頻度が高く、さらに高齢である場合は骨髄抑制の頻度も上昇するためG-CSF製剤の実地臨床における使用実績の評価が重要と考えられる。

そこで今回、65歳以上のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるフィルグラスチムバイオ後続品とレノグラスチムの異なるG-CSF製剤での有効性および安全性について調査したので報告する。

方 法

1. 調査期間および対象患者

2019年7月～2021年6月の期間中にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の診断を受け、1コース目のR-CHOPもしくはCHOP（以下、(R-)CHOP）療法を入院で施行し、がん化学療法による好中球減少症のためにG-CSF製剤を使用した患者を対象とした。全ての患者は初めて化学療法を受ける患者を対象とし、過去に化学療法歴がある者および65歳未満の

患者は除外した。またレジメンに含まれる抗腫瘍効果を目的としたステロイドを除くステロイドの投与が行われていた者については除外した。G-CSF製剤はノイトロジン[®]注100 μ g（以下、レノグラスチム）もしくはフィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「F」[®]（以下、フィルグラスチム後続1）のどちらか一方のみを使用し、単回または非連続的な投与、皮下注射以外の投与方法、投与期間中の好中球数が1,000 μ Lを下回らない患者は除外した。

2. 調査方法

対象患者の背景、G-CSF製剤の投与期間、リツキシマブ併用の有無、好中球数を電子カルテより後方視的に調査した。

3. 有効性・安全性の調査

有効性および安全性の調査のために用いた好中球数、アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : 以下、AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase : 以下、ALT) は入院中2～3日ごとに測定している臨床検査データを使用した。

がん化学療法による好中球減少症の有効性は好中球減少持続期間 (duration of neutropenia : 以下、DN) によって評価し、DNは式(1)から算出した^{8,14)}。

$$\text{DN(日)} = (\text{G-CSF投与後に好中球数が1000}\mu\text{L以上に戻った日}) - (\text{G-CSF投与開始日}) + 1 \text{日} \cdots \cdots (1)$$

安全性はG-CSF製剤投与開始後の骨痛、発熱、ASTおよびALTの上昇についてNational Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (ver. 4.0)を用い、G-CSF製剤投与後にGrade1を超える症状が見られた場合に有害事象ありとした。

4. 統計解析

中央値の比較はMann-Whitney-U検定、平均値の比較はStudent-*t*検定を用いた。性別、リツキシマブ併用有無の比較にはFisherの直接確率検定を用いた。p < 0.05の場合に有意差ありとし、すべての統計処理にはSPSS ver. 22（日本IBM（株）、東京）を使用した。

5. 倫理審査

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院における臨床研究倫理委員会の承認（整理番号：22-288）を得て行った。

結 果

1. 患者背景

解析対象を選出するまでのフローを Fig. 1 に示した。除外対象を除き本研究で対象となった患者の背景を Table 1 に示した。対象患者は 16 名で、がん化学療法後の好中球減少症に対してフィルグラスチム後続 1 を使用した者は 8 名、レノグラスチムを使用した者は 8 名であった。年齢 (median (range)) はそれぞれ 73.5 (67-79) 歳、74.0 (65-85) 歳であり、

両群間で性別、年齢、リツキシマブの併用の有無、G-CSF 製剤投与開始までの期間に有意な差はなかった。G-CSF 製剤の投与期間 (mean $\pm$ SD) についてはフィルグラスチム後続 1 群 4.1 $\pm$ 1.5 日、レノグラスチム群 4.3 日 $\pm$ 0.9 日であり、両群間で有意な差はなかった ($p = 0.85$)。また投与頻度についても全ての症例で 1 日 1 回のみ投与されていた。

2. 有効性および安全性

有効性についてはフィルグラスチム後続 1 群とレノグラスチム群の DN (mean $\pm$ SD) は 5.0 $\pm$ 1.3 日、4.9 $\pm$ 0.7 日 ($p = 0.83$) であり、両群間で有意な差はなかった。また好中球数の最低値 (mean $\pm$ SD) は 342.8 $\pm$ 257.7 ($/\mu\text{L}$)、284.9 $\pm$ 135.2 ($/\mu\text{L}$) であり、両群間で有意な差はなかつ

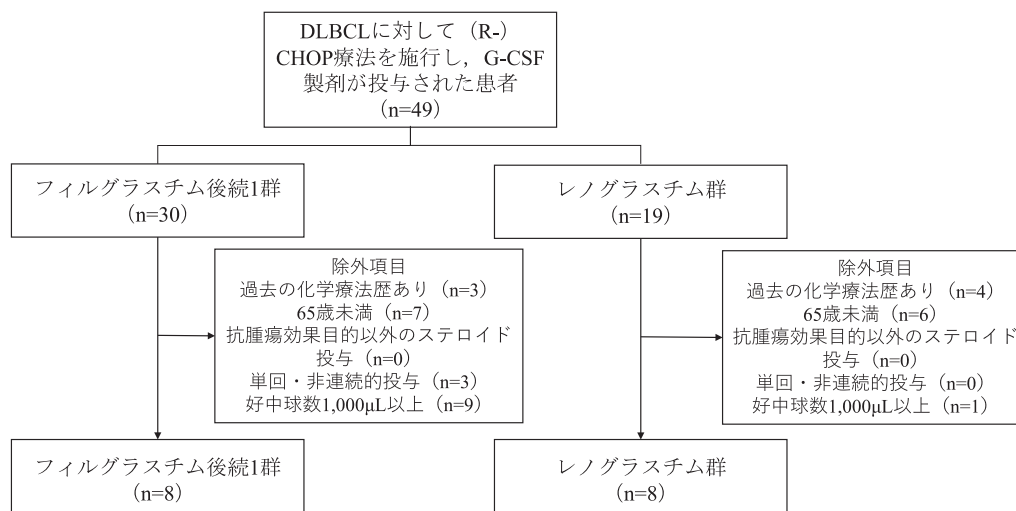


Fig. 1 解析対象選出のフローチャート

Table 1 患者背景

	フィルグラスチム後続 1 群 (n=8)	レノグラスチム群 (n=8)	p 値
性別 (男性 / 女性)	5/3	2/6	1.00 ^{a)}
年齢 (歳) (median (range))	73.5 (67-79)	74.0 (65-85)	0.46 ^{b)}
体表面積 (m ²) (mean $\pm$ SD)	1.62 $\pm$ 0.16	1.50 $\pm$ 0.25	0.24 ^{c)}
臨床病期 (Ann Arbor 分類)			
I 期	0	1	
II 期	4	1	
III 期	0	1	
IV 期	4	5	
リツキシマブ併用 (有 / 無)	4/4	5/3	1.00 ^{a)}
G-CSF 投与期間 (日) (mean $\pm$ SD)	4.1 $\pm$ 1.5	4.3 $\pm$ 0.9	0.85 ^{c)}
G-CSF 製剤投与開始までの期間 (日) (mean $\pm$ SD)	13.0 $\pm$ 2.2	11.4 $\pm$ 2.0	0.17 ^{c)}

※ : a) : Fisher's exact test b) : Mann-Whitney-U test c) : Student t-test

Tabel 2 DN および好中球数の最低値の比較

	フィルグラスチム後続1群	レノグラスチム群	p 値
DN (日) (mean ± SD)	5.0 ± 1.3	4.9 ± 0.7	0.83 ^{a)}
好中球数の最低値 (/μL) (mean ± SD)	342.8 ± 257.7	284.9 ± 135.2	0.61 ^{a)}

※ : a) : Student t-test

た (Table 2). 安全性については, 両群ともに G-CSF 製剤投与後に Grade1 以上の骨痛, 発熱, AST・ALT の上昇は認めなかった.

考 察

フィルグラスチムバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性および安全性に関する調査はこれまでに複数行われているが⁸⁻¹¹⁾, 異なる系統の G-CSF 製剤を対照比較した報告は, フィルグラスチム先行バイオ医薬品とレノグラスチムの比較¹²⁾ や, 口腔がん患者に対するシスプラチン, フルオロウラシル, ドセタキセル療法後の好中球減少症に対するフィルグラスチムバイオ後続品とレノグラスチムの比較がある¹³⁾. しかしながらどちらの報告においても症例数が少なく, また高齢のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫におけるフィルグラスチムバイオ後続品とレノグラスチムの有効性を比較した報告はみられないため, 本研究を行った.

65 歳以上の非ホジキンリンパ腫患者では骨髓抑制の頻度が高く⁴⁾, 化学療法後の好中球減少症, FN, 好中球減少に伴う感染症の発現リスクとして過去の化学療法歴が挙げられていることから¹⁵⁾, 本研究では対象患者を 65 歳以上の過去に化学療法歴がない患者として調査を行った. またフィルグラスチム後続1とレノグラスチムはともに皮下注射と静脈注射では1回投与量が異なるため, 皮下注射を行った症例のみを対象とし, 単回または非連続的な投与では DN を評価できない場合があるため研究対象から除外した. 結果より, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の初回 (R-)CHOP 療法施行後のがん化学療法による好中球減少症に対する G-CSF 製剤の有効性を評価する DN は両群間に有意な差はなかったことから, 高齢のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者において, フィルグラスチム後続1とレノグラスチムの有効性に差がないことが示唆された. 安全性についてはフィルグラスチム後続1では使用成績調査で重篤・未知な有害事象についての報告がなく¹⁶⁾, 本研究においても Grade1 以上の

有害事象を認めなかったことから, フィルグラスチム後続1とレノグラスチムの安全性にも差がないことが示唆された.

また, 本研究で使用されていたフィルグラスチム BS 注 75 μg シリンジ「F」[®] およびノイトロジン[®] 注 100 μg の 2023 年 4 月時点の薬価はそれぞれ 2,237 円, 4,615 円であり¹⁷⁾, 各群で使用した G-CSF 製剤の薬価はフィルグラスチム後続1群 9,227.6 ± 3,436.1 円, レノグラスチム群 19,613.8 ± 4,468.5 円とフィルグラスチム後続1に切り替えることは医療費の抑制につながることも考えられる. ただ, 本研究では対象患者が 16 名と少数であること, フィルグラスチム後続1は大規模な第Ⅲ相無作為化比較試験がないことから G-CSF 適正使用ガイドラインにおいてもエビデンスの強さ (D) とされている⁷⁾ ため, 有効性および安全性については実地臨床での継続した調査が必要と考えられる.

本研究結果より, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者におけるがん化学療法 (R-)CHOP 療法による好中球減少症に対するフィルグラスチム後続1は, 有効性および安全性においてレノグラスチムと統計学的に有意差はなく, 2023 年 4 月時点でバイオシミラーのないレノグラスチムからの切り替えに有用な選択肢である可能性が示唆された.

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し, すべての著者は開示すべき利益相反関係はない.

引用文献

- 1) Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 3990-8.
- 2) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1002-6.
- 3) Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of

- hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 2003; 98: 2402-9.
- 4) Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma*, 2001; 2: 47-56.
 - 5) Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: increased complications with advancing age. *J Am Geriatr Soc*, 1984; 32: 269-73.
 - 6) Gómez H, Mas L, Casanova L, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2352-8.
 - 7) 一般社団法人日本癌治療学会. G-CSF 適正使用ガイドライン 2022 年 10 月改定 第 2 版. 金原出版, 東京, 2022.
 - 8) Sagara Y, Sato K, Fukuma E, et al. The efficacy and safety of FSK0808, filgrastim biosimilar: a multicenter, non-randomized study in Japanese patients with breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*, 2013; 43: 865-73.
 - 9) 木山聡子, 木村修得, 迫田和樹ほか. 悪性リンパ腫化学療法におけるフィルグラスチム先行品と後続品の有効性の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2015; 51: 867-70.
 - 10) 鈴木拓真, 斎藤義正, 遠藤篤ほか. フィルグラスチム注バイオ後続品の有効性・安全性に関する検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2017; 53: 67-71.
 - 11) 大坪達弥, 中川ゆかり, 藤田将輝ほか. 悪性リンパ腫におけるフィルグラスチムバイオ後続品「モチダ」と先行バイオ医薬品の前向きランダム化クロスオーバー比較試験. 医療薬学, 2015; 41: 793-8.
 - 12) Hashino S, Morioka M, Irie T, et al. Cost benefit and clinical efficacy of low-dose granulocyte colony-stimulating factor after standard chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Hematol*, 2008; 30: 292-9.
 - 13) 内山公男, 山田学, 玉手秀典ほか. 口腔癌化学療法 (TPF 療法) 後の好中球減少症に対するフィルグラスチム BS1 の臨床的検討. 癌と化学療法, 2015; 42: 1073-6.
 - 14) 澤木修二, 佃守, 犬山征夫ほか. 頭頸部癌化学療法後の好中球減少症に対する KRN8601 (rhG-CSF) の臨床成績. 耳鼻咽喉科展望, 1995; 38: 104-15.
 - 15) Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*, 2011; 117: 1917-27.
 - 16) 手嶋司, 滝川奈央, 牧田祐樹ほか. フィルグラスチム後続 1 (フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」, 同「F」) の使用成績調査結果. 癌と化学療法, 2017; 44: 775-82.
 - 17) 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2023/04/tp20230401-01.html> (参照 2023-06-17).