

G-CSF製剤 適正使用 ポイントブック

監修：国立大学法人東京科学大学大学院医歯学総合研究科
総合外科学分野 乳腺外科 教授

有賀 智之 先生

はじめに

本冊子は、がん薬物療法に伴う好中球減少症、あるいは発熱性好中球減少症 (FN: febrile neutropenia) が予想される病態に対して、先生方が G-CSF のご使用を検討する際のポイントをまとめたものです。

本冊子は、日本癌治療学会『G-CSF 適正使用ガイドライン 2022年10月改訂 第2版』に基づいて作成しました。日本癌治療学会『G-CSF 適正使用ガイドライン 2013年版 第1版』では、G-CSF 製剤が FN に対する一次予防投与として推奨される基準は、世界の多くのガイドラインと同様に、「FN 発症率 20%」がカットオフとされていました。しかしながら、これは明確な根拠に基づく考え方ではなかったことから、『G-CSF 適正使用ガイドライン 2022年10月改訂 第2版』では、「FN 発症率 20%」は踏襲されず、一次予防投与についてはがん種ごとにシステマティックレビューが行われ、Question・推奨が提示されました。

本冊子では、G-CSF 投与の際にガイドラインを参照していただきやすいよう、考え方や押さえるべきポイントをまとめました。先生方のご多忙な日常診療の一助として、ご活用いただければ幸いです。なお、内容の詳細につきましては、日本癌治療学会『G-CSF 適正使用ガイドライン 2022年10月改訂 第2版』をご参照くださいますようお願い申し上げます。

国立大学法人東京科学大学大学院医歯学総合研究科
総合外科学分野 乳腺外科 教授

有賀 智之

G-CSFの益と害

<益>	<害>
<ul style="list-style-type: none">●FN等の合併症やそれに伴う死亡の予防●FN発症予防による患者QOLの向上・FNの治療コスト削減●治療強度の維持と全生存期間延長の可能性	<ul style="list-style-type: none">●有害事象(疼痛等)●通院等の負担●薬剤コスト
など	など

一般社団法人 日本癌治療学会 編. G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版
金原出版(東京), pp1-19, 2022
一般社団法人 日本癌治療学会 編. G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版
金原出版(東京), pp21-5, 2022
より作成

G-CSFは、益と害のバランスを慎重に検討して適応を判断する必要があります。

本冊子では、G-CSF投与を判断する際に確認すべきガイドラインのポイントをまとめました。また、個々の患者における投与の必要性の評価に重要な、FN発症リスクに関する情報を掲載しました。さらに、ペグ化G-CSF/非ペグ化G-CSFの選択やバイオシミラーの検討などの際に参考になる情報も掲載しました。

目次

G-CSFの益と害	3
G-CSF適正使用ガイドラインにおける Questionの区分	4
G-CSF適正使用ガイドラインにおける エビデンスおよび推奨の強さ	5
使用方法やがん種などに応じた適応の判断	6
FN発症リスクの評価	8
ペグ化G-CSFについて	10
G-CSFバイオシミラーについて	11

G-CSF適正使用ガイドラインにおける Questionの区分

日本癌治療学会『G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版』におけるQuestionは、推奨が提示できるものが**Clinical Question (CQ)**、エビデンス不足等により推奨提示に至らないものが**Future Research Question (FQ)**、基本的な知識に関するステートメントを記載したものが**Background Question (BQ)**と区分されています。

➡ P.6～11を確認される際にご参照ください。

■『G-CSF適正使用ガイドライン 2022年10月改訂 第2版』における Questionの区分・呼称

区分	呼称	Question区分の定義
Clinical Question	CQ	重要臨床課題に基づくForeground Questionのうち、システムティックレビューを完遂し、エビデンスに基づいた推奨が提示できるQuestion
Future Research Question	FQ	重要臨床課題に基づくForeground Questionのうち、エビデンス不足等により、システムティックレビューを完遂できず、エビデンスに基づいた推奨提示に至らなかったQuestion(改訂作業開始時点ではすべてCQとして設定したが、その後のシステムティックレビューの状況によりCQとFQを区分した)
Background Question	BQ	基本的な知識(臨床的特徴、疫学的特徴、診療の全体の流れ)や広く実臨床に浸透している内容のうち、特にガイドラインとして記載が必要なQuestion

G-CSF適正使用ガイドラインにおける エビデンスおよび推奨の強さ

日本癌治療学会『G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版』におけるエビデンスの強さおよび推奨の強さは以下の通りです。

➔ P.10、11を確認される際にご参照ください。

■アウトカム全般のエビデンスの確実性(強さ)

A(強)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B(中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D(非常に弱い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

■推奨文の記載

推奨の強さ	1	2	2	1
	強い	弱い	弱い	強い
推奨文の記載	…を行うことを強く推奨する	…を行うことを弱く推奨する	…を行わないことを弱く推奨する	…を行わないことを強く推奨する

使用方法やがん種などに応じた適応の判断

G-CSFの使用方法には、**一次予防投与**、**二次予防投与**、**治療投与**があります。日本癌治療学会『G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版』では、一次予防投与はがん種ごとに、二次予防投与と治療投与はがん種をまとめてQuestion・推奨が設定されています。

一次予防投与

がん薬物療法開始後、好中球数によらず、FN発症を防ぐ目的で投与を開始する。

➡ **がん種・レジメンごとにガイドラインのQuestionを確認してください。**

【参考】ガイドラインにQuestionの記載があるがん種

CQ

乳がん、進行非小細胞肺癌（ドセタキセル+ラムシルマブ療法）、進展型小細胞肺癌、大腸がん、頭頸部がん、卵巣がん、前立腺がん（カバジタキセル）、古典的ホジキンリンパ腫（BV-AVD療法）、B細胞リンパ腫、T/NK細胞リンパ腫および再発・難治リンパ腫、成人急性骨髄性白血病（急性前骨髄球性白血病を除く）の寛解導入療法、成人急性リンパ性白血病、好中球減少症が持続する骨髄異形成症候群

FQ

食道がん、胃がん、膵がん、胆道がん、消化器神経内分泌がん、子宮頸がん、子宮体がん、非円形細胞軟部肉腫、小児を除く骨肉腫、小児を除く横紋筋肉腫、小児を除くEwing肉腫

※一次予防投与を前提に、がん薬物療法の**治療強度増強**を目的として投与する方法もあります。

➡ **詳細は、日本癌治療学会『G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版』をご参照ください。**

Check!

- G-CSFの使用方法は？
- 使用方法・がん種に対応したガイドラインの推奨はどのようになっているか？

二次予防投与

がん薬物療法の前コース投与によりFNまたは高度好中球減少をきたした場合に、次コース投与後にFN発症を防ぐ目的で投与を開始する。

【参考】ガイドラインにQuestionの記載がある対象

CQ

固形がん、悪性リンパ腫

治療投与

FNまたは高度な好中球減少が確認された際の治療として投与する。

【参考】ガイドラインにQuestionの記載がある対象

CQ

発熱性好中球減少症患者、無熱性好中球減少症患者

G-CSFの使用に際しては、各社G-CSF製品の最新の電子添文および国内外の最新のガイドラインを参照し、患者の状態や背景因子等を踏まえて治療上の必要性を十分にご検討くださいますようお願いいたします。

➡ FN発症リスクの評価についてはP.8をご参照ください。

FN 発症リスクの評価

Check!

FNの発症リスクとなる背景因子を有しているか?

G-CSF投与を検討する際、FN発症リスクを高める患者背景因子も重要な情報となります。

日本癌治療学会『G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版』ではさまざまながん種のエビデンスから、FN発症リスクと相関する患者背景因子が総合的に検証され、次のようなステートメントが掲載されています。

Q39 BQ

発熱性好中球減少症の発症リスクと相関する患者背景因子は何か?

ステートメント

発熱性好中球減少症の発症の背景因子として、高齢、がん薬物療法や放射線療法の既往、performance status不良や発熱性好中球減少症の既往などが挙げられる

合意率：95.7% (22/23名)

一般社団法人 日本癌治療学会 編. G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版
金原出版(東京), pp152-3, 2022

日本癌治療学会『G-CSF適正使用ガイドライン2022年10月改訂 第2版』が引用している海外のガイドラインも参考にしてください。

■主な海外のガイドラインにおけるFN発症のリスク因子

ASCO	<ul style="list-style-type: none"> • 高齢者(65歳以上) • 進行がん • がん薬物療法や放射線療法の既往 • 好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤の存在 • 開放創や直近の手術歴 • PS※1不良 • 腎機能低下や肝機能低下 • 心疾患 • HIV感染 <p style="text-align: right;">など</p>
EORTC	<ul style="list-style-type: none"> • 高齢者(65歳以上) • 進行がん • FNの既往※2 • G-CSFや予防的抗菌薬の不使用 <p style="text-align: right;">など</p>
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • 高齢者(65歳以上) • がん薬物療法や放射線療法の既往 • 好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤の存在 • PS※1不良 • 腎機能低下や肝機能低下 <p style="text-align: right;">など</p>

※1：performance status (PS) とは全身症状の指標であり、Eastern Cooperative Oncology Groupによって分類される。

0：無症状、1：軽度の症状があり、2：日中の50%以上は起居、
3：日中の50%以上は就床、4：終日就床

※2：レジメンの異なる先行化学療法におけるFNの既往歴

Smith TJ, et al : J Clin Oncol 2015 ; 33 : 3199-212.

Aapro MS, et al : Eur J Cancer 2011 ; 47 : 8-32.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Hematopoietic Growth Factors.

Version 2. 2023

より作成

ペグ化G-CSFについて

Check!

ペグ化G-CSFか非ペグ化G-CSFの
どちらが適しているか？

ペグ化G-CSFは、従来のG-CSFのN末端にポリエチレングリコールを結合させたG-CSFで、従来のG-CSFと比較して分解が抑制されたり、排泄が遅延したりする特性を有しています。一次予防投与としてG-CSFの投与が必要な際には、ペグ化G-CSFの使用が推奨されます。

Q44 CQ

がん薬物療法において、ペグ化G-CSF単回投与は非ペグ化G-CSF連日投与より推奨されるか？

推 奨

がん薬物療法において、ペグ化G-CSF単回投与を行うことを強く推奨する

推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：A(強い)

合意率：95.5%(20/22名)

解説

がん薬物療法を受けるがん患者で一次予防投与としてG-CSFが必要な状況では、非ペグ化G-CSFを一定期間連日投与するより、ペグ化G-CSFを1回投与する方が強く推奨される。G-CSFの一次予防投与が必要な状況については、各疾患の該当Question(Q1~24)を参照されたい。

G-CSFバイオシミラーについて

Check!

バイオシミラーによるメリットが期待できるか?

バイオシミラーは、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性および有効性が確認され、患者の費用負担や医療保険財政負担の軽減というメリットが期待できます。

ガイドラインでは、先行品とバイオシミラーを比較して優劣をつけることは適切ではないとされ、バイオシミラーと先行品の同等性が明示される表現で推奨文が作成されています。

Q43 CQ

フィルグラスチムを予防投与で用いるとき、バイオシミラーと先行バイオ医薬品のいずれが推奨されるか?

推 奨

フィルグラスチムを予防投与で用いるとき、バイオシミラーと先行バイオ医薬品のいずれも弱く推奨する

推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い)

合意率：100.0%(22/22名)

解説

フィルグラスチムのバイオシミラー(バイオ後続品)は、予防投与で用いるとき、フィルグラスチムの先行バイオ医薬品(先行品)と比較してFN発症率や感染による死亡率、好中球数 $<500/\mu\text{L}$ の日数について有意な差はなく、また疼痛についても有意な差は認められなかった。安全性および有効性が同等であることから、バイオシミラーと先行品のいずれも選択可能である。バイオシミラーによるコスト低下は明らかであり、コストも考慮して選択することが望ましい。

ニフ。株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号

<https://www.nipro.co.jp/>