G-CSF 製剤の投与開始時期が化学療法による骨髄抑制 および投与スケジュールに与える影響 - 進行大腸がんに対する一次療法 FOLFOX 4 療法における検討 -

平井利幸^{*1}, 今井 徹², 早坂正敏², 関 利一¹

株式会社日立製作所ひたちなか総合病院薬務局¹,

日本大学医学部附属板橋病院薬剤部²

Effect of Timing of Granulocyte Colony Stimulating Factor Administration on Myelosuppression and Treatment Schedule in First-Line FOLFOX 4 Regimen for Advanced Colorectal Cancer

Toshiyuki Hirai^{*1}, Toru Imai², Masatoshi Hayasaka² and Toshiichi Seki¹

Department of Pharmacy, Hitachi, Ltd. Hitachinaka General Hospital¹,

Department of Pharmacy, Nihon University Itabashi Hospital²

[Received June 9, 2010
Accepted December 8, 2010]

The FOLFOX regimen is recommended for the treatment of advanced colorectal cancer in combination with Bevacizumab. In some cases, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) is given within 24 hours of the FOLFOX regimen in order to satisfy its administration criteria but it has been said that administering G-CSF within the 24 hours before or after cancer chemotherapy should be avoided because of the possibility of severe myelosuppression developing.

In this study, we investigated the effects of using G-CSF during a 24 hour period before or after the FOLFOX 4 regimen. Patients were divided into 2 groups: one was called the "within 24 hours group" and one the "Other group". For the "within 24 hours group", G-CSF was given during the 24 hours before or after the FOLFOX 4 regimen, while for the "Other group" it was administered 24 hours after treatment.

Leukopenia and neutropenia of Grade 3 or greater tended to be more common in the "within 24 hours group", but no differences were found in compliance rate or total number of courses administered. These findings showed that administering a G-CSF within 24 hours of conducting the FOLFOX 4 regimen causes the development of serious leukopenia and neutropenia and does not improve the treatment schedule.

Key words colorectal cancer, FOLFOX regimen, granulocyte-colony stimulating factor, myelosuppression

緒 言

進行大腸がんに対して、I-leucovorin(I-LV)と5-fluorouracil(5-FU), oxaliplatin(L-OHP)の併用療法(以下、FOLFOX 療法と略す)が標準療法とされており、2007 年の National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインでは、Bevacizumab と FOLFOX 療法の併用療法が一次療法として推奨されている^{1,2)}。さらに、2009 年 8 月より結腸がんにおける術後補助化学療法に対して FOLFOX 4 療法が承認されたことにより、FOLFOX 4 療

法の対象患者がさらに増加するものと思われる。

FOLFOX 4 療法の施行スケジュールは、14 日間隔の施行を繰り返すことが基本とされている³⁾。しかし、FOLFOX 4 療法の白血球および好中球の最低値日までの期間がおおよそ 10~14 日であることから^{4,5)}、FOLFOX 4 療法の次クールへの投与予定日と白血球および好中球の最低値時期とが重なってしまい、投与予定日に投与基準が満たせない場合がある。

そのため、この状態の改善を目的として、顆粒球コロニー刺激因子(以下、G-CSF と略す)製剤を本来の適正な投与開始時期ではない、がん化学療法 24 時間以内に投

* 茨城県ひたちなか市石川町 20 1

与する症例がある．G-CSF 製剤をがん化学療法施行 24 時間以内に投与することは、分裂を促進させた骨髄細胞をがん化学療法により障害することで、白血球や好中球減少をさらに悪化させるとの報告があり⁶⁾、G-CSF 製剤投与開始時期について 2006 年の American Society of Clinical Oncology(ASCO)のガイドラインでは化学療法終了後 24～72 時間での投与が推奨されている．また、わが国における G-CSF 製剤の適応は好中球数の減少が観察された時点であり、がん化学療法前後 24 時間以内の投与は避けることとされている^{7,8)}．一方で、G-CSF 製剤の同時併用の有用性について、Imatinib 療法において重篤な感染を抑制し高用量での継続投与が可能であったとする報告や cyclophosphamide, mitoxantrone, etoposide および prednisolone を用いた化学療法(以下、CMEP 療法と略す)において無顆粒球状態の期間や顆粒球の完全回復期間の有熱期間を短縮したという報告もある^{9,10)}．これらの報告のように、G-CSF 製剤をがん化学療法 24 時間以内に投与することについて、確立した見解が得られていないのが現状である．

そこで、本研究では FOLFOX 4 療法施行患者に対する G-CSF 製剤の投与開始時間による骨髄抑制および治療スケジュールに対する影響について解析を行ったので報告する．

方 法

1. 対象患者

2006 年 1 月 1 日から 2008 年 12 月 31 日までに日本大学医学部附属板橋病院で進行大腸がん FOLFOX 4 療法を実施した患者に対し、治療期間中に G-CSF 製剤を投与した症例を対象とした．その中で、FOLFOX 4 療法開始 24 時間前から投与終了後 24 時間以内に G-CSF 製剤を投与した患者 12 人を 24 時間以内群、FOLFOX 4 療法後 24 時間を経過してから投与した患者 9 人をその他群とした．また、各個人で G-CSF 製剤の投与開始時期が両群におよぶ患者は今回の調査から除外した．各群における G-CSF 製剤の投与開始基準は好中球数 1000 個/mm³ 未満で 38 度以上の発熱あるいは好中球数 500 個/mm³ 未満が観察された時点より医師の判断で投与され、2000 個/mm³ 以上の好中球数に到達した時点で投与中止とした．なお、すべての患者においてフィルグラスチム 150μg を皮下投与した．

2. 調査項目

調査は 24 時間以内群とその他群のそれぞれにおいて、FOLFOX 4 療法施行後の白血球数と好中球数の減少を Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)にて評価を行った．また、発熱の有無、1 クールあたりの G-CSF 製剤の投与回数、14 日間隔での投与遵守率、FOLFOX 4 療法投与総クール数を retrospec-

tive に調査した．

3. 治療レジメン

FOLFOX 4 療法は L-OHP 85 mg/m² を第 1 日目に 2 時間点滴静注、第 1 日目、2 日目に I-LV 100 mg/m² を 2 時間点滴静注後、5-FU 400 mg/m² を急速静注した後、5-FU 600 mg/m² を 22 時間で持続静注する投与方法を 14 日間ごとに行った．投与条件は大腸がん治療ガイドラインを参考に、白血球数 4000 個/mm³ 以上、好中球数 2000 個/mm³ 以上、血小板数 10 万個/mm³ 以上、ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上、尿素窒素 25 mg/dL 以下、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下、クレアチニン・クリアランス 60 mL/分 以上、体温 38 以下、CRP 7.5 mg/dL 以下である．

4. 倫理的配慮

本研究は入院時に主治医が「医療・介護関係事業者における個人情報の適正な取扱いのためのガイドライン」、「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」に基づき、患者情報の取り扱いに十分留意するとともに個人の臨床情報や治療結果を学術目的で発表、公表することを説明し、書面による同意が得られた症例を対象とした．

5. 統計的処理

データは中央値(範囲)で表した．2 群間における変数の比較には Mann-Whitney's U test、カテゴリー変数には Fisher's exact probability test を用いた．各検定における有意水準はいずれも危険率 5% 未満とした．

6. relative dose intensity(RDI)の算出

FOLFOX 4 療法各薬剤における RDI(%)は下記の方法で算出した．

$$RDI(\%) = \left[\frac{\text{実投与量}(\text{mg}/\text{m}^2/\text{week})}{\text{標準的投与量}(\text{mg}/\text{m}^2/\text{week})} \right] \times 100$$

結 果

1. 患者背景

調査対象患者は 21 人であり、24 時間以内群の患者は 12 人で男性 6 人、女性 6 人、年齢 61(33～81)歳、身長 165.7(147.8～178.5)cm、体重 51.6(40.8～87.8)kg、体表面積 1.57(1.29～2.06)m² であった．一方、その他群の患者は 9 人で男性 7 人、女性 2 人、年齢 68(34～76)歳、身長 162.6(155.6～183.0)cm、体重 61.3(43.9～86.4)kg、体表面積 1.66(1.40～2.08)m² であり、両群に有意な差は認められなかった(表 1)．FOLFOX 4 療法の各薬剤における RDI(%)および総投与クール数は、24 時間以内群では L-OHP 60.7(42.0～99.0)％、I-LV 72.0(42.0～111.0)％、5-FU 急速静注 64.0(34.5～100.0)％、5-FU 持続静注 64.0

表 1. 患者背景

	24時間以内群	その他群	p
症例数	12	9	n.s
性別			
男性/女性	6/6	7/2	n.s
年齢<歳>	61(33~81)	68(34~76)	n.s
身長<cm>	165.7(147.8~178.5)	162.6(155.6~183.0)	n.s
体重<kg>	51.6(40.8~87.8)	61.3(43.9~86.4)	n.s
体表面積<m ² >	1.57(1.29~2.06)	1.66(1.40~2.08)	n.s

n.s:有意差なし

(36.5~103.0)%, FOLFOX 4 療法総施行数は 76 クールであり, その他群では L-OHP 50.0(35.0~100.0)%, I-LV 52.0(44.5~107.0)%, 5-FU 急速静注 49.8(37.5~102.0)%, 5-FU 持続静注 50.0(44.5~102.0)%, FOLFOX 4 療法総施行数は 62 クールであり, 両群に有意な差は認められなかった(表 2). なお, 対象患者は FOLFOX 4 療法の投与条件を満たしており, 群間において全身状態, 肝機能および腎機能に有意な違いは認められなかった.

2. 骨髄抑制に対する影響

FOLFOX 4 療法後の CTCAE v 3.0 による Grade 3 以上の白血球および好中球減少の出現率について, 白血球減少は 24 時間以内群で 14 症例中 5 症例の 35.7%, その他群は 12 症例中 2 症例の 16.7% であった. また, 好中球減少は 24 時間以内群が 10 症例中 5 症例の 50.0%, その他群は 7 症例中 2 症例の 28.6% に認められた(図 1).

1 クールでの G-CSF 製剤の使用回数については, 24 時間以内群では 1 クールあたり 3.8 ± 3.7 回, その他群では 1 クールあたり 1.8 ± 1.5 回であった(図 2).

FOLFOX 4 療法後に発熱した割合は 24 時間以内群では 14 症例中 4 症例の 28.6%, その他群では 12 症例中 1 症例もなかった(図 3).

3. 投与スケジュールに対する影響

24 時間以内群とその他群の治療期間での FOLFOX 4 療法の 14 日間隔での投与遵守率については投与間隔を遵守できたのは 24 時間以内群で 76 クール中 27 クールの 35.5%, その他群で 63 クール中 13 クールの 20.6%

であった(図 4). また, 総投与クール数については 24 時間以内群で 6.9 ± 7.09 クール, その他群で 6.9 ± 4.46 クールであった.

考 察

本研究はがん化学療法の支持療法の一つとして重要な薬剤である G-CSF 製剤について, FOLFOX 4 療法施行患者に対する G-CSF 製剤の投与開始時期による骨髄抑制および治療スケジュールに対する影響について調査を行った.

今回の結果では, Grade 3 以上の白血球減少と好中球減少の出現率は白血球減少が 24 時間以内群で 35.7%, その他群では 16.7% 好中球減少は 24 時間以内群が 50.0%, その他群は 28.6% であり, 24 時間以内群では白血球減少および好中球減少の出現率が高い傾向が認められた. エルブラット®注射用 100 mg((株)ヤクルト本社)使用成績調査の最終集計結果では, FOLFOX 4 療法による Grade 3 以上の白血球減少は 17.9%, 好中球減少は 27.6% と報告されており, 24 時間以内群は使用成績調査と比べて白血球減少や好中球減少の出現率が高いことが認められた¹¹⁾. このことにより, FOLFOX 4 療法施行 24 時間以内に G-CSF 製剤を投与することは, Grade 3 以上の重篤な白血球や好中球減少の出現を増加させる可能性が示唆された.

1 クールあたりの G-CSF 製剤使用回数について, 24 時間以内群はその他群と比較しておよそ 2 倍であり, 発熱については 24 時間以内群で 28.6% に出現したが, そ

表 2. FOLFOX 4 療法各薬剤における relative dose intensity(RDI)および総投与クール数

	24時間以内群	その他群	p
L-OHP(<%)>	60.7(42.0~99.0)	50.0(35.0~100.0)	n.s
I-LV (<%)>	72.0(41.5~111.0)	52.0(44.5~107.0)	n.s
5-FU急速静注(<%)>	64.0(34.5~100.0)	49.8(37.5~102.0)	n.s
5-FU持続静注(<%)>	64.0(36.5~103.0)	50.0(44.5~102.0)	n.s
FOLFOX4実施総クール数	76	62	
G-CSF製剤投与開始クール	2(1~24)	3(1~11)	n.s
G-CSF製剤投与開始投与日	0(0~3)	19(7~22)	p=0.00001

n.s:有意差なし

図 1. Grade 3 以上の白血球減少および好中球減少の出現率

図 2. 1 クールあたりの G-CSF 製剤投与回数の比較
エラーバーは標準偏差を表す。

図3. 発熱の出現率の比較

図 4. FOLFOX 4 療法投与遵守率の比較

の他群では認められなかった。これらのことから、がん化学療法施行 24 時間以内に G-CSF 製剤を投与することは、投与基準を満たすことで FOLFOX 4 療法を実施することができる患者がいる一方で、重篤な好中球減少により G-CSF 製剤の使用回数が頻回になることが示唆された。また発熱患者の出現率が増加したことにより、発熱性好中球減少症のリスクを増大させる可能性が示唆された。

次に、FOLFOX 4 療法施行 24 時間以内に G-CSF 製剤を投与することによる治療スケジュールに対する影響について、FOLFOX 4 療法の 14 日間隔での投与遵守率や総クール数を調査した。OPTIMOX 2 試験は FOLFOX 7 療法を 6 クールで投与中止したことで腫瘍増大がみられ、がん化学療法を休薬しないことが予後に良好な影響を与えることを報告している¹²⁾。また、早坂らは、FOLFOX 4 療法の 14 日間隔での施行を逸脱させる要因を調査したところ、白血球減少を理由に 14 日間隔での施行を逸脱したのは全体の 28.8% であり、そのうち G-CSF 製剤を白血球減少のレスキューに投与したのは FOLFOX 4 療法施行 2~7 クール目で 66.5%、8~13 クール目では 100% に使用され、FOLFOX 4 療法の施行のためには G-CSF 製剤の投与が必要になることを報告している¹³⁾。これら報告のように、がん化学療法を休薬することは腫瘍細胞への増殖抑制作用が低下する可能性があり、FOLFOX 4 療法による白血球減少が投与延期の一因となることから、本来の適正な投与開始時期ではない FOLFOX 4 療法施行 24 時間以内にやむを得ず G-CSF 製剤を使用し、がん化学療法を実施する症例が存在する。今回の結果では、FOLFOX 4 療法の 14 日間隔での投与遵守率は 24 時間以内群で 35.5%、その他群で 20.6% と 24 時間以内群の遵守率が高い傾向が認められたが、総投与クール数については 24 時間以内群で 6.9 ± 7.09 クール、その他群で 6.9 ± 4.46 クールと違いが認められなかった。つまり、G-CSF 製剤をがん化学療法施行 24 時間以内に投与することが、FOLFOX 4 療法の治療スケジュールの向上に繋がっていないことが示唆された。

本研究では大腸がん，ステージⅢ，一次療法として FOLFOX 4 療法の投与条件を満たした患者を 2 群に分けて解析を行った。その結果，FOLFOX 4 療法施行 24 時間以内に G-CSF 製剤を投与することは，一時的に白血球や好中球を増殖させ，FOLFOX 4 療法の投与遵守率を向上させるが，総投与クール数の向上には影響しないことや Grade 3 以上の重篤な白血球や好中球減少を出現させ，発熱のリスクを増大させることが示唆された。したがって，FOLFOX 4 療法において 24 時間以内の G-CSF 製剤投与は避けるべきであり，白血球や好中球が減少している場合には，G-CSF 製剤を本来の適正な開始時期に投与することで，発熱性好中球減少症のリスクを増大させることなく，治療を継続できる可能性があると考えられる。しかし，本研究は対象患者数が両群あわせて 21 人

と少なく、単変量解析しか実施していないため、今後は骨髄抑制に関与するさまざまな因子について多変量解析を行う等の検討を重ねていく必要がある。

謝辞 本研究は日本病院薬剤師会がん専門薬剤師研修事業において取り組んだものであり、本研修を受け入れていただきました日本大学医学部附属板橋病院のみなさまに、心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) R.M. Goldberg, D.J. Sargent, R.F. Morton, C.S. Fuchs, R.K. Ramanathan, S.K. Williamson, B.P. Findlay, H.C. Pitot, S. R. Alberts, A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 23 30 (2004).
- 2) A. de Gramont, A. Figer, M. Seymour, M. Homerin, A. Hmissi, J. Cassidy, C. Boni, H. Cortes-Funes, A. Cervantes, G. Freyer, D. Papamichael, N.L. Bail, C. Louvet, D. Hendler, F.de Braud, C. Wilson, F. Morvan, A. Bonetti, Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **18**, 2938 2947 (2000).
- 3) “大腸癌治療ガイドライン医師用 2009 年度版”, 大腸癌研究会編, 金原出版, 東京, 2009, pp.24 29.
- 4) 沼尾宏, 癌化学療法時の副作用対策「1. 骨髄抑制～白血球減少, 血小板減少～」医薬ジャーナル, **37**, 721 726 (2001).
- 5) エルブラット®注射用 100 mg 使用成績調査 中間集計 (2), 株式会社ヤクルト本社, 2007 年 3 月作成, p.31.
- 6) 尾上雅英, 加藤貴子, 寺田智祐, 奥田真弘, 斎藤秀之, 藤本康二, 土井隆一郎, 今村正之, 乾賢一, 膵癌化学療法時のファーマシューティカルケア - 塩酸ゲムシタピンによる白血球減少に対する G-CSF 製剤の適正使用 -, 医療薬学, **29**, 391 396 (2003).
- 7) グラン注射液 75, 150, M 300, グランシリンジ 75, 150, M 300 医薬品インタビューフォーム, 協和発酵キリン株式会社, 2008 年 10 月改訂版, pp.12 13.
- 8) ノイトロジン注 50µg, 100µg, 250µg 医薬品インタビューフォーム, 中外製薬株式会社, 2009 年 8 月改訂版, pp.10 13, 30 31.
- 9) 守田玲菜, 橋野聡, 曾我部進, 太宰昌佳, 小野澤真弘, 泉山康, 近藤健, 太田秀一, 小林寿美子, 今村雅寛, 浅香正博, Imatinib mesylate・G-CSF 同時併用により治療した慢性骨髄性白血病急性転化, 臨床血液, **45**, 1105 1110 (2004).
- 10) 野見山淳, 篠原健次, 亀井信二, 大枝栄一, 井上博文, 豊澤賢明, 安藤寿彦, 湯尻俊昭, 綾目秀夫, 非ホジキン悪性リンパ腫における cyclophosphamide, mitoxantrone, etoposide および prednisolone を用いた化学療法(CMEP)の治療成績および G-CSF の同時併用の効果, 臨床と研究, **72**, 1712 1714 (1995).
- 11) エルブラット®注射用 100 mg 使用成績調査 最終集計結果, 株式会社ヤクルト本社, 2009 年 7 月作成, p.27.
- 12) B. Chibaudel, F. Maindraut-Goebel, G. Lledo, L. Mineur, T. Andre, M. Bennamoun, M. Mabro, P. Artru, E. Carola, M. Flesch, O. Dupuis, P. Colin, A.K. Larsen, P. Afchain, C. Tour-nigand, C. Louvet, A. de Gramont, Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX 2 Study, *J. Clin. Oncol.*, **27**, 5727 5733 (2009).
- 13) 早坂正敏, 葉山達也, 中馬真幸, 藏内恭子, 今井徹, 中山敏光, 三輪典子, 荒川基記, 鈴木孝, 岡田俊次, 東風貢, 丹正勝久, 進行大腸がんに対する FOLFOX 4 療法 2 週ごと施行逸脱の要因調査, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 1329 1333 (2009).