

# 1

## カバジタキセル アセトン付加物による 重篤な発熱性好中球減少症について

成分名 販売名（会社名）	成分名 カバジタキセル アセトン付加物	販売名（会社名） ジェブタナ点滴静注60mg（サノフィ）
薬効分類等	抗腫瘍性植物成分製剤	
効能・効果	前立腺癌	

### 1. はじめに

カバジタキセル アセトン付加物（ジェブタナ点滴静注60mg（以下「本剤」という。))は、チューブリンの重合を促進し、微小管を安定化することにより細胞分裂を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられているタキサン系抗悪性腫瘍剤であり、国内においては、平成26年7月に「前立腺癌」の効能・効果で承認されました。また、本剤投与による発熱性好中球減少症（以下「FN」という。）の発現に対しては、承認審査時に提出された臨床試験における発現状況を踏まえ、承認時より添付文書及び製造販売業者が作成した情報提供資料の適正使用ガイドにおいて、注意喚起が行われてきました。

本剤の販売開始（平成26年9月4日）以降、平成26年12月17日までに208人に投与され、死亡例5例を含む28例（情報不足等により因果関係が不明な症例も含む）の重篤なFN症例が報告されました。これらの情報を踏まえ、厚生労働省は、製造販売業者に対して平成26年12月22日付で本剤の使用上の注意を改訂するとともに、適正使用に関する資料の配布等の安全対策を講じるよう指示しました。

以下にその内容等について紹介します。

### 2. 経緯

本剤の承認審査時に提出された臨床試験におけるFNの発現頻度は、国内第Ⅰ相試験（TED11576）の25mg/m<sup>2</sup>投与例で54.5%（24/44例）、海外第Ⅲ相試験（EFC6193）で7.5%（28/371例）であったことから、FNについては、承認時より添付文書の【警告】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において注意喚起が行われてきました。また、国内第Ⅰ相試験ではFNによる死亡例は認められなかったものの、海外第Ⅲ相試験においてFNによる死亡例も認められたことから、【警告】の項においては、死亡に至る例が報告されている旨を記載し、注意喚起が行われてきました。

平成26年9月の販売開始以降、国内において本剤の服用開始後にFNを発現した症例が集積し、転帰死亡例も報告されました。死亡例の詳細を検討した結果、FN診療ガイドライン<sup>1,2)</sup>に基づく適切な抗生剤の投与が直ちに行われていなかったと思われる症例等が認められたことから、独立行政法人医薬品医

療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の指導の下、製造販売業者は、平成26年12月8日よりFNに対する適切な治療を注意喚起することを目的とした「適正使用に関するお知らせ」<sup>3)</sup>の資材を作成・配布し、医療機関に情報提供しました。

また、PMDAにおいて、更なる安全対策の必要性について検討を行った結果、本剤の適正使用の徹底を図るため、FNに対する抗生剤の投与及びG-CSF製剤の適切な使用に関する添付文書の記載内容を更に丁寧で具体的なものとし、注意喚起を補うことが適切と判断しました。この添付文書改訂内容について、平成26年12月19日に開催された平成26年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、専門領域の医師を含めて審議された結果、改訂は適切と判断され、厚生労働省は製造販売業者に対して平成26年12月22日付で、本剤の使用上の注意を改訂するとともに、適正使用に関する資材の配布等の安全対策を講じるよう指示しました。

製造販売業者は、平成26年12月22日に使用上の注意を改訂するとともに、FNによる死亡例の症例紹介を含めた更なる情報提供を目的とした「適正使用情報－骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について－」<sup>4)</sup>の資材を用いて、注意喚起を行っています。

### 3. 本剤によるFNについて

#### (1) FNの発現状況について

本剤の販売開始後、平成26年12月17日までに、死亡例5例を含む28例の重篤なFN症例が報告されました。このうち本剤との因果関係が否定できない死亡例5例について以下に紹介します。

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用						
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置						
1	男 60代	前立腺癌 (高血圧, 間質性肺疾患)	30mg/回 1回/4週 ×2回	<p>大葉性肺炎, 間質性肺炎, 発熱性好中球減少症</p> <p>初回投与 約3ヶ月前 約3ヶ月前  約2ヶ月前</p> <p>61日前 44日前 15日前 1日前 Cycle1 Day1</p> <p>Day4 Day6 Day14 日付不明 Day28 Cycle2 Day1 Day6</p> <p>Day7</p> <p>Day8 Day9</p> <p>14:30 14:50</p>	<p>1ヶ月ほどエンザルタミド投与。 白血球が3,000/mm<sup>3</sup>以下になることない(投与開始月迄)。 貧血のため月に1,2回輸血。赤血球の補充目的及び呼吸困難感をなくすため。 ドセタキセルによる間質性肺炎が発現(処置:プレドニゾロン増量)。 KL-6:1,340U/mL KL-6:2,090 PSA:10,000ng/mL, KL-6:3,200 入院。WBC:6,100 もともとKL6が高めであった患者に対し本剤30mg/日投与開始。 退院。WBC:3,940 WBC:3,040。G-CSFを予防的に投与。 PSA:21,000。WBC:6,210 PSは0のまま。肝転移を認めていた。 WBC:5,790 本剤2回目投与。 息苦しさで発熱。 [バイタルサイン] BP:110/60mmHg, BT:36.1℃, SpO<sub>2</sub>:97%(酸素3L/min投与下)意識レベルは清明。 大葉性肺炎の発症と間質性肺炎の増悪と診断する。 発熱性好中球減少症も発現。 WBC:1,000(分画検査は未実施), KL-6:8,010。 血液培養, 喀痰培養:提出せず, なし。生化学, CBCとCTの検査のみ。真菌の除外検査なし。 間質性肺炎に対してSP-A, SP-Dの測定は行っていない。 BT:36.6℃。メロベネム1g(3日), メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg(3日)のステロイドパルス療法, G-CSF(レノグラスチム), ステロイドはDay8まで投与。ステロイドの効果は無。 BT:34.0℃。呼吸苦ひどいためモルヒネを使用。 WBC:3,760 BT:38.6℃。メロベネムのみ投与。 14:30 血圧低下。呼吸停止。 14:50 心停止。死因は大葉性肺炎の発症, 間質性肺炎の増悪と原疾患と発熱性好中球減少症。 剖検なし。</p>					
臨床検査値										
				投与 61日前	投与 15日前	投与 1日前	Cycle 1 Day 6	Cycle 1 Day 14	Cycle 1 Day 28	Cycle 2 Day 6
				—	—	6,100	3,040	6,210	5,790	1,000
				1,340	3,200	—	—	—	—	8,010
併用薬: プレドニゾロン, クロルフェニラミンマレイン酸塩, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, ラニチジン塩酸塩, グラニセトロン塩酸塩, レノグラスチム(遺伝子組換え)										

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																			
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																			
2	男 60代	去勢抵抗性 前立腺癌 (骨転移)	22.5mg/m <sup>2</sup> 1回	<p>心肺停止，発熱性好中球減少症，倦怠感，食欲減退，嘔吐，気管支分泌増加</p> <p>初回投与 約3年5ヶ月前</p> <p>約1年5ヶ月前 約1年5ヶ月前</p> <p>48日前 4日前 Cycle1 Day1</p> <p>Day4 Day6 Day7</p> <p>午前中 昼頃</p> <p>Day8</p> <p>08:59 朝</p> <p>昼</p> <p>19:05頃</p>	<p>前立腺癌と診断（TNM分類：T4N1M1）。当院と他院でホルモン療法を実施後，CRPCとなった。</p> <p>その他の治療：骨髄，骨盤，傍大動脈リンパ節に放射線照射</p> <p>プレドニゾロン10mg/日投与開始（投与約2ヶ月前まで）ドセタキセル投与（50-70mg/m<sup>2</sup>）開始（計16サイクル）したが，好中球減少をたびたび発現することから，1サイクル投与量を減量（50mg/m<sup>2</sup>）して投与。好中球減少はG-CSFに反応して回復。</p> <p>その後，エンザルタミド，アビラテロンを投与したがいずれもPD。原病は少しずつ進行しており，本剤投与開始時のTNM分類はT4N1M1（初診時から変化なし）であるが，骨盤内リンパ節，傍大動脈リンパ節，両側鼠径リンパ節，膀胱壁浸潤，骨転移（胸骨・脊椎・坐骨）があった。化学療法を実施可能な全身状態で食欲も問題なかった。</p> <p>デキサメタゾン2mg/日投与開始（初回投与4日前まで）プレドニゾロン16mg/日投与開始（Day7まで）</p> <p>本剤を初回投与した。前投与としてファモチジン，デキサメタゾン，マレイン酸クロルフェニラミンを投与。デガレリクスも併用。</p> <p>白血球数：6,500 /mm<sup>3</sup> 好中球分画：73.3%</p> <p>Day4 白血球数：5,600 好中球分画：84.9%</p> <p>Day6 白血球数：4,600 好中球分画：88.1%</p> <p>Day7 投与開始以来，特に症状を訴えず，食欲も通常通りで嘔下も良好であったが，朝の採血で好中球減少を認めた（発熱無）。</p> <p>白血球数：1,300 好中球分画：70.7%</p> <p>G-CSF投与指示。</p> <p>38℃後半の発熱が出現。発熱性好中球減少症発現（治療：G-CSF（レノグラスチム，0.1mg/1回，1日1回×2日間，～Day8）</p> <p>Day8 抗生剤（セフェピム，2,000mg/回，1日2回×1日間，Day8）。</p> <p>08:59 白血球数：100 好中球分画：62.5%</p> <p>39℃台の発熱，著明な倦怠感（過去に経験のない死にたい程のもの）及び食欲低下が発現。</p> <p>嘔吐を複数回認めたが，意識清明であった。呼吸器症状や嘔吐以外の消化器症状は無かった。</p> <p>「痰がつまった」とナースコール有り。呼吸停止しており散瞳を認めた。気道内に多量の分泌物を認め吸引し，気管内挿管を行うとともに蘇生処置を行い，心拍再開したが自発呼吸は回復せず，散瞳のまま対光反射も消失していた為，臨床的に脳死と判断した。抜管，死亡確認した。剖検は未実施。</p>																		
<p><b>臨床検査値</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cycle 1 Day 1</th> <th>Day 4</th> <th>Day 6</th> <th>Day 7</th> <th>Day 8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>6,500</td> <td>5,600</td> <td>4,600</td> <td>1,300</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>好中球 (%)</td> <td>73.3</td> <td>84.9</td> <td>88.1</td> <td>70.7</td> <td>62.5</td> </tr> </tbody> </table>							Cycle 1 Day 1	Day 4	Day 6	Day 7	Day 8	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	6,500	5,600	4,600	1,300	100	好中球 (%)	73.3	84.9	88.1	70.7	62.5
	Cycle 1 Day 1	Day 4	Day 6	Day 7	Day 8																		
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	6,500	5,600	4,600	1,300	100																		
好中球 (%)	73.3	84.9	88.1	70.7	62.5																		
<p>併用薬：プレドニゾロン，ファモチジン，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，クロルフェニラミンマレイン酸塩，デノスマブ（遺伝子組換え），デガレリクス酢酸塩</p>																							

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	男 70代	前立腺癌 GS4+5 (2型糖尿病, 高脂血症, 肝機能異常, 骨転移, 脂肪肝)	25mg/m <sup>2</sup> 1回/3週 ×1回	<p>発熱性好中球減少症, 敗血症性ショック</p> <p>初回投与 約3年10ヶ月前 初診日 PSA: 3,200ng/mL。 約3年9ヶ月前 診断: 前立腺がん Stage 4, TxNxM1b, 組織: G5, 4+5。エストラムスチン開始。 約1年3ヶ月前 ドセタキセル 1コース75mg/m<sup>2</sup>。 約1年2ヶ月前 ドセタキセル 2コース75mg/m<sup>2</sup>。 約1年1ヶ月前 ドセタキセル 3コース75mg/m<sup>2</sup>。PSA: 25.5→6.3ま で低下。ドセタキセル休薬し, デガレリクス・デキ サメタゾン開始。 約9ヶ月前 その後, PSA上昇したためドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>再 投与。 日付不明 発熱性好中球減少症のためG-CSF投与。ドセタキセル 投与終了。 約6ヶ月前半前 骨転移増悪し, PDと判定(大腿骨, 胸骨, 腰椎等)。 約6ヶ月前半前 癌ペプチドワクチン治験に参加。PSA: 82.8。 約3ヶ月前半前 PSA: 147.9。 34日前 PDと判定。エンザルタミド開始。PSA334と上昇。 28日前 PSA: 298.5。 14日前 白血球数: 5,300/mm<sup>3</sup>。好中球数: 3,503/mm<sup>3</sup>。 Cycle1 Day1 去勢抵抗性前立腺癌の治療のため, 本剤39mg (25mg/ m<sup>2</sup>) 投与開始。プレドニゾロン5mg×2/日も投与開 始。投与前白血球数: 3,800。好中球数: 2,078。 投与開始約2年前から高脂血症による脂肪肝(肝機 能障害)があり, ウルソデオキシコール酸を服用し ていた。入院を強く勧めるも, 外来での投与を強く 希望, 投与时顔面紅潮認めたが, それ以外著変なく 経過。投与後外来主治医の診察で問題がない事を確 認し帰宅。 その後, 自宅でも著変なく経過していた。 Day7 PSA: 382.4。 昼頃 足腰が立たなくなる。 22:15 夕方より, 傾眠傾向との事で当院に連絡あり, 救急 搬送となる。 来院時 JCS3, 体温: 39.3℃, 血圧: 90/53mmHg, SpO<sub>2</sub>: 95% (room), 血液ガス検査異常なし, WBC: 500, 好中球: 0, CRP: 9.67mg/dl, プロカルシトニン: 1.17ng/ml。発熱性好中球減少, 敗血症の診断。 Day8 補液, 抗菌薬, 免疫グロブリン, G-CSF製剤投与開始。 動脈血, 静脈血細菌検査: 陰性。カテーテル尿より E.Coli。ウイルス検査はしていない。 01:30頃 血圧低下認め, ショック状態への移行と認めたため, 循環作動薬開始。 03:40頃 呼吸不全状態となる(血液ガス(動脈血): PO<sub>2</sub>: 70.8mmHg, PCO<sub>2</sub>: 24.6mmHg), 気管内挿管必要と 判断し, 家族へ説明行うも, 救命センターでの加療, 挿管希望されず, 引き続き, 酸素投与行いながら, 加療行うも, 呼吸状態さらに悪化認めた。白血球数: 500。好中球数: 20。動脈血, 静脈血細菌検査: 陰性。 12:00 死亡。剖検なし。</p>

臨床検査値

	投与 14日前	Cycle 1 Day 1	Day 7	Day 8
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	5,300	3,800	500	500
好中球数 (/mm <sup>3</sup> )	3,503	2,078	0	20

併用薬：プレドニゾロン，クロルフェニラミンマレイン酸塩，ファモチジン，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，デノスマブ（遺伝子組換え）

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
4	男 60代	去勢抵抗性前立腺癌（多発性骨転移，対麻痺（原病の脊椎転移による），褥瘡性潰瘍（仙骨部褥瘡，表皮剥離程度），胆石症）	25mg/m <sup>2</sup> 1回	発熱性好中球減少症，無顆粒球症，発熱，下痢 初回投与 約3年前  約1年2ヶ月前 日付不明 約5ヶ月前 約2ヶ月前 42日前 Cycle1 Day1  Day7  日付不明 日付不明  Day8	診断（初発）。TNM分類：T3bN1M1c，Stage：- 転移巣：有（部位：傍大動脈リンパ節転移，肺転移） 診断方法：CT（下腹部），MRI（脊椎），針生検：右葉左葉6ヵ所ずつ計12ヵ所から検体とし全て陽性， Gleason Score：10 [5+3，5+3，5+4，5+5] 組織診断名：adeno ドセタキセル投与開始。 好中球減少発現したこともあるがG-CSFで回復していた。 ドセタキセル投与終了（計10コース実施）。 エンザルタミド投与開始（本剤投与47日前迄）。 アピラテロン投与開始（本剤投与10日前迄）。 本剤以外のすべてのホルモン治療，全身化学療法を実施したにも拘らず，PSA上昇が抑えられなくなり臨床症状（Cancer Pain）が悪化の一途をたどったため最後の全身治療として，CRPCに対して，本剤投与開始（25mg/m <sup>2</sup> ）。開始時から37度台の発熱があったがそれ以外に症状は無かった。仙骨部の褥瘡は表皮剥離程度で発熱を伴うような傷ではなかった。 PS：3（投与開始時） 食欲低下と大量の下痢便，血圧低下，発熱が発現。（発熱に対する処置：セフトジジム） 骨髄抑制に伴うbacterial infection発現。 動脈血細菌検査を事前に予定していたものの，当日は実施せず。 発熱性好中球減少症，無顆粒球症，血小板減少症発現。（無顆粒球症に対する処置：セフトジジム，FNIに対する処置：セフトジジム，G-CSF投与） 白血球数350（リンパ球分画94.5%であることから好中球は少なくとも19/μL以下），CRP：15.35mg/dL，Hb：7.7g/dL，PLT：49,000/mm <sup>3</sup> 。 同日，死亡された。

臨床検査値

	投与13日前	投与1日前	Cycle 1 Day 8
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	4,760	4,270	350
好中球 (%)	57.7	51	2
Hb濃度 (g/dL)	9.5	9.3	7.7
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	17.5	16.7	4.9
Na (mEq/L)	134	134	126
Cl (mEq/L)	99	99	93
K (mEq/L)	4.0	4.1	5.0

併用薬：セフトジジム水和物，メトクロプラミド，フェンタニルクエン酸塩，プレドニゾロン，ゾルピデム酒石酸塩，ファモチジン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，プロクロルペラジンマレイン酸塩，センノシド，酸化マグネシウム

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																				
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																				
5	男 70代	去勢抵抗性前立腺癌 (糖尿病, 高血圧, 高脂血症)	20mg/m <sup>2</sup> 1日間	<p>発熱性好中球減少症, 敗血症, 下痢</p> <p>初回投与 約7年5ヶ月前</p> <p>約3年前 約5ヶ月前</p> <p>約4ヶ月前 33日前 32日前 31日前 4日前</p> <p>Cycle1 Day1</p> <p>Day4</p> <p>Day6 朝 昼 夕方 夜</p> <p>Day7</p> <p>Day8</p> <p>Day9 夜</p> <p>深夜</p> <p>Day10 01:48</p>	<p>下肢麻痺が出現し, 整形外科初診。多発性の骨転移(頸椎胸椎腰椎他)を認めPSA高値: 3,093ng/mLであったことから臨床的に前立腺癌と診断した。ホルモン療法を各種実施したが無効。その後ドセタキセル(60mg/m<sup>2</sup>)を25クール実施し, 好中球減少をきたした事はあると思うが, G-CSFを投与せずに済んでいた。</p> <p>右半結腸切除。</p> <p>ドセタキセル26クール目開始するもPSAが増加傾向(597.29)。</p> <p>エンザルタミド投与開始。</p> <p>PSA増加傾向(1049.88)のためエンザルタミド中止。</p> <p>プレドニゾン投与開始。</p> <p>アビラテロン投与開始。</p> <p>PSA増加(1,699.05)のためアビラテロン中止。</p> <p>総蛋白質6.48g/dL, アルブミン3.02g/dL</p> <p>去勢抵抗性前立腺癌のため本剤20mg/m<sup>2</sup>投与開始。</p> <p>PSは1であったが, 食欲不振のため食事摂取量は1/2~1/4。</p> <p>開始直前の血液生化学検査: WBC: 6,700/mm<sup>3</sup>, Neut: 82%, CRP: 16.07mg/dL (感染はなく腫瘍性炎症), T-P: 5.89g/dL, Na: 122mEq/L, Cl: 92mEq/L, K: 5.9mEq/L, 骨転移あり(骨シンチで肋骨・胸骨・鎖骨に無数のhot spotの他, 脊椎, 右大腿骨近位, 骨盤部にも複数のhot spot: EOD3)。</p> <p>WBC: 3,200</p> <p>WBC: 1,300, ANC: 800/mm<sup>2</sup>, CRP: 3.19, 発熱なし。食欲不振で固形物の摂取不能。下痢も発現。</p> <p>38℃台の発熱あり。G-CSF投与(2回)。</p> <p>抗生剤(セフトリアキソン)投与実施。</p> <p>WBC: 200, ANC: 60/mm<sup>2</sup> (28%), CRP: 17.19, 発熱: 38.4℃。血小板減少: 97,000/mm<sup>3</sup>発現, CTR: 53.3%。SaPO<sub>2</sub>が80台まで低下し酸素1Lにて95-96%を維持。セフォゾプラン1g×3回/日を開始。</p> <p>発熱が37℃台, 静脈血細菌培養検査でグラム陰性桿菌陽性にて敗血症と診断。</p> <p>便培養にて常在菌のみ。</p> <p>発熱36℃台となったが, 血圧収縮期80台まで低下。PCO<sub>2</sub>: 23.1mmHg, PO<sub>2</sub>: 67.1mmHg, PLT: 20,000, CTR: 53.8%。</p> <p>心肺停止。蘇生時採血でWBC: 2,800, PLT: 20,000, 胸部X線にてCTR: 53.3%, 肺水腫。</p> <p>死亡確認(死因: 敗血症)。</p>																																			
<p><b>臨床検査値</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cycle1 Day1 (投与直前)</th> <th>Day4</th> <th>Day 6</th> <th>Day 7</th> <th>Day 8</th> <th>Day9 (朝)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>6,700</td> <td>3,200</td> <td>1,300</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>好中球 (%)</td> <td>82</td> <td>—</td> <td>75</td> <td>28</td> <td>13</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>好中球 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>800</td> <td>60</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血小板 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>180,000</td> <td>192,000</td> <td>154,000</td> <td>97,000</td> <td>84,000</td> <td>40,000</td> </tr> </tbody> </table>							Cycle1 Day1 (投与直前)	Day4	Day 6	Day 7	Day 8	Day9 (朝)	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	6,700	3,200	1,300	200	200	100	好中球 (%)	82	—	75	28	13	26	好中球 (/mm <sup>3</sup> )	—	—	800	60	—	—	血小板 (/mm <sup>3</sup> )	180,000	192,000	154,000	97,000	84,000	40,000
	Cycle1 Day1 (投与直前)	Day4	Day 6	Day 7	Day 8	Day9 (朝)																																		
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	6,700	3,200	1,300	200	200	100																																		
好中球 (%)	82	—	75	28	13	26																																		
好中球 (/mm <sup>3</sup> )	—	—	800	60	—	—																																		
血小板 (/mm <sup>3</sup> )	180,000	192,000	154,000	97,000	84,000	40,000																																		
併用薬: プレドニゾン																																								

## (2) FNに対する抗生剤の投与について

重篤な骨髄抑制に伴う感染症に対しては、承認時より、本剤の添付文書の【重要な基本的注意】の項において、「特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。」と記載し、また本剤の適正使用ガイドにおいても、FNの治療アルゴリズムを記載し、適切な抗生剤の投与を行うよう情報提供を行ってきました。

しかしながら、製造販売後のFNによる死亡例の詳細を検討した結果、FN診療ガイドライン<sup>1,2)</sup>に基づく適切な抗生剤の投与が直ちに行われていなかったと思われる症例等も含まれていたことから、添付文書の【重要な基本的注意】の項に「FNが発現した場合は、適切な抗生剤の使用について、最新のガイドライン等を参考に参考にする」旨を追記し、また、新たに作成・配布を指示した医療関係者向けの資材（「適正使用に関するお知らせ」、「適正使用情報－骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について－」）も用いて、FN発現時の対処方法の周知徹底を図ることとしました。

FN発現時には、直ちに血液培養等を実施するとともに、最新のガイドライン等を参照の上、適切な抗生剤投与を速やかに開始し、患者の状態に応じた治療を行ってください。

## (3) FNに対するG-CSF製剤の予防投与（一次予防）について

G-CSF製剤の一次予防投与とは、がん化学療法の1サイクル目からFNの発現を予防する目的で、好中球減少や発熱がない段階からG-CSF製剤を投与することです<sup>5)</sup>。

本剤投与時のG-CSF製剤の使用については、承認時より、添付文書の【重要な基本的注意】の項において、「本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。」と記載し、また本剤の適正使用ガイドにおいては、G-CSF製剤の予防投与について、G-CSF適正使用に関するガイドライン<sup>5,8)</sup>の内容に応じた情報提供を行ってきました。

製造販売後のFNの非重篤症例も含めた発現頻度は、平成26年12月17日時点で16.8%（35/208例。ただし、情報不足等により因果関係が不明な症例も含む）であり、ガイドライン<sup>5,8)</sup>において全患者に対するG-CSF製剤の一次予防が推奨される発現頻度である20%は超えていないものの、製造販売後のFNによる死亡例はいずれも、ガイドラインに示されているFNのリスク因子を有する患者でした。

以上より、添付文書の【重要な基本的注意】の項において、FNのリスク因子（65歳以上、Performance Status不良、発熱性好中球減少症の既往歴、広範囲放射線照射等の強い前治療歴、腫瘍の骨髄浸潤等）を具体的に例示し、特に当該リスク因子を有する患者ではG-CSF製剤の予防投与（一次予防）を考慮する旨を明記するとともに、医療関係者向けの資材（「適正使用情報－骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について－」）の作成・配布を指示し、FN発現のリスク最小化を図ることとしました。

本剤投与時には、最新のガイドライン、FNのリスク因子の有無等を踏まえ、G-CSF製剤の予防投与（一次予防）を考慮してください。

なお、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の効能・効果で、持続型G-CSF製剤であるペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（ジーラスタ皮下注3.6mg）が承認されています。ジーラスタ皮下注3.6mgの使用にあたっては、同薬剤の添付文書を熟読してください。

## 4. FNに対する注意事項について

以上を踏まえ、平成26年12月22日付で本剤の使用上の注意が改訂され、【重要な基本的注意】の項に以下の事項が追記されました。

- ①本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。
- ②特にFNのリスク因子を有する患者においては、G-CSF製剤の予防投与（一次予防）を考慮すること。
- ③FNが発現した場合は、適切な抗生剤の使用について、最新のガイドライン等を参考にすること。

今回の使用上の注意の改訂を含めた最新の添付文書におけるFNに関する注意喚起は、【警告】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において以下の表に示すとおり記載されています（平成26年12月22日付の使用上の注意の改訂箇所は本号の「3. 重大な副作用等に関する情報（p16）」を参照）。

表.

<p>[警告]</p>	<p>好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血等の重篤な骨髄抑制があらわれ，その結果重症感染症等により死亡に至る例が報告されている。本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，下記の患者には投与しない等，適応患者の選択を慎重に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な骨髄抑制のある患者</li> <li>・感染症を合併している患者</li> <li>・発熱を有し，感染症の疑われる患者</li> <li>・肝機能障害を有する患者</li> </ul> <p>治療の開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。</p>
<p>[重要な基本的注意]</p>	<p>重篤な骨髄抑制が高頻度にあられるので，下記の点に留意すること（特に，体表面積の小さい患者及び高齢者では，好中球減少症，発熱性好中球減少症等の骨髄抑制の発現頻度が高かったとの報告がある）。</p> <p>1）本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用を，最新のガイドライン等を参考に考慮すること。特に発熱性好中球減少症のリスク因子（65歳以上，Performance Status不良，発熱性好中球減少症の既往歴，広範囲放射線照射等の強い前治療歴，腫瘍の骨髄浸潤等）を有する患者においては，G-CSF製剤の予防投与（一次予防）を考慮すること。</p> <p>2）投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止する等，適切な処置を行うこと。</p> <p>3）特に感染症の発現に十分注意し，好中球減少，CRP上昇，発熱等の有無を確認すること。発症又は増悪した場合には，直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。発熱性好中球減少症が発現した場合は，適切な抗生剤の使用について，最新のガイドライン等を参考にすること。</p>
<p>[重大な副作用]</p>	<p>骨髄抑制：好中球減少症（30.1%），発熱性好中球減少症（12.5%），貧血（10.6%），白血球減少症（7.0%），リンパ球減少症（0.2%），血小板減少症（5.5%）等の骨髄抑制があらわれ，その結果，好中球減少性敗血症（0.7%），敗血症性ショック（0.7%）等を併発する例も報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止する等，適切な処置を行うこと。</p>

本剤の使用に際しては、添付文書の【警告】の項に記載されているとおり、「緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること」が必要です。本剤によるFNについては、特に国内第I相試験での発現頻度が高く、また製造販売後には国内において死亡例も複数報告されており、FNの管理が十分でなかったと思われる症例等も含まれていたことから、本剤の使用に際しては、特にFNの管理に精通した医師及び医療施設のもとで本剤を投与してください。また、患者選択に際しては、一般にがん化学療法の適応となる患者であることを確認し、治療上の必要性を十分に検討した上で、添付文書の【禁忌】及び【慎重投与】の項のに基づき、本剤による治療が適切であるかを慎重に検討してください。

また、本剤投与中は、添付文書の【重要な基本的注意】の項に記載されているとおり、「頻回に臨床検査（血液検査等）を行う」ことが必要ですが、本剤によるFNの発現時期について、製造販売後に報告された死亡例5例のうち4例は1サイクル目に発現していたことから、特に初回投与時においては、慎重に対応を行ってください。

本剤によるFNに対しては、本剤の添付文書、製造販売業者が作成した適正使用ガイド及び今般新たに作成・配布された資材（「適正使用情報－骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について－」の資材等）を熟読し、慎重な対応をお願いします。

本剤の使用中は、FNに限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

#### <参考文献>

- 1) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 52(2011) e56-e93.
- 2) 日本臨床腫瘍学会 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン
- 3) ジェブタナ点滴静注60mgの適正使用に関するお知らせ  
[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_info/file/kigyo\\_oshirase\\_201412\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201412_1.pdf)
- 4) 適正使用情報「－骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について－（ジェブタナ点滴静注60mg）」  
[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_info/file/kigyo\\_oshirase\\_201412\\_2.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201412_2.pdf)
- 5) 日本癌治療学会 G-CSF適正使用ガイドライン  
<http://www.jsco-cpg.jp/guideline/30.html>
- 6) ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 24(2006)3187-3205.
- 7) 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 47(2011)8-32.
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myeloid Growth Factors. Version 2. 2014