サビーン®点滴静注用500mg

骨髄抑制
発現状況アウトライン

監修：岡元るみ子先生
（千葉西総合病院　外来化学療法センター長 腫瘍内科部長）

キッセイ薬品工業株式会社

1 はじめに～骨髄抑制について～

骨髄は骨の中心部にある組織で，赤血球や白血球，血小板などの血球成分を生成し，分裂・増殖の速い細胞を多く含んでいます。これらの骨髄機能が抑制されることを骨髄抑制といいます。

骨髄抑制によって現れる症状は，血液成分によって異なり，白血球が生成されにくくなると白血球減少症，血小板では血小板減少症，赤血球では貧血が発症します。

本剤「サビーン」はアントラサイクリン系の各種抗がん剤投与後に発生した血管外漏出の処置薬です。添付文書の重大な副作用の項に骨髄抑制が記載されています。

本冊子ではサビーン投与例での骨髄抑制発現状況のアウトライン（※）をお示しいたします。
（※）集計は，サビーン使用成績調査（全例調査）により 2014 年 4 月 1 日～ 2017 年 7 月 28 日に入手し，固定されたデータを使用しています。

1.1 骨髄抑制の発現率

有害事象（サビーン投与後に認められた全ての骨髄抑制）

項目	解析対象症例数	有害事象	
		発現症例数	発現率
骨髄抑制	133	111	83%

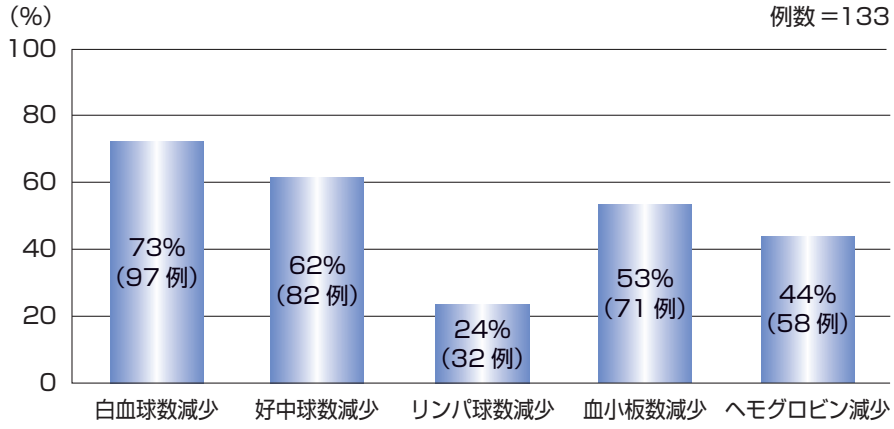
副作用（有害事象のなかでサビーンとの関連が否定されなかった骨髄抑制）

項目	解析対象症例数	副作用	
		発現症例数	発現率
骨髄抑制	133	76	57%

1.2 各血球減少の発現率

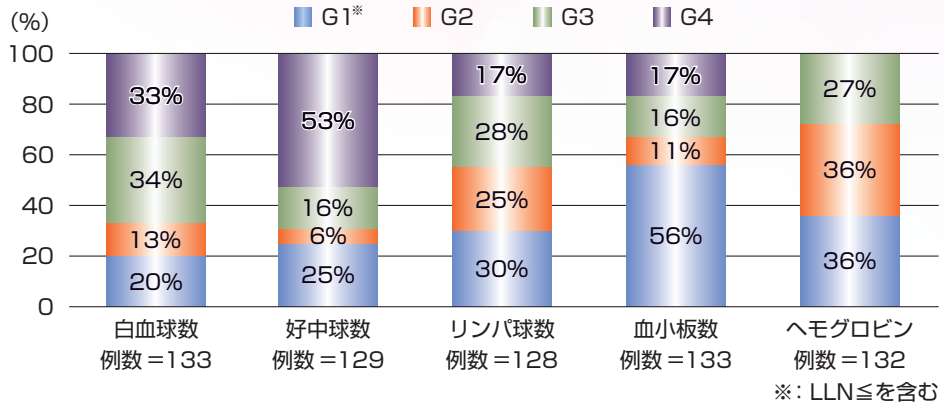
※有害事象による集計

解析対象 133 例のうち，有害事象として報告された各血球減少の発現率を集計した



1.3 各血球数の CTCAE グレード別の発現率

解析対象 133 例のうち，検査値を取得できた各血球数の最小値をグレード別に集計した



※：LLN≦を含む

【CTCAE グレード分類】

CTCAEv4.0

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
白血球数減少	< LLN-3,000 /mm^3; < LLN-3.0 × 10e9 /L	< 3,000-2,000 /mm^3; < 3.0-2.0 × 10e9 /L	< 2,000-1,000 /mm^3; < 2.0-1.0 × 10e9 /L	< 1,000 /mm^3; < 1.0 × 10e9 /L	—
好中球数減少	< LLN-1,500 /mm^3; < LLN-1.5 × 10e9 /L	< 1,500-1,000 /mm^3; < 1.5-1.0 × 10e9 /L	< 1,000-500 /mm^3; < 1.0-0.5 × 10e9 /L	< 500 /mm^3; < 0.5 × 10e9 /L	—
リンパ球数減少	< LLN-800 /mm^3; < LLN-0.8 × 10e9 /L	< 800-500 /mm^3; < 0.8-0.5 × 10e9 /L	< 500-200 /mm^3; < 0.5-0.2 × 10e9 /L	< 200 /mm^3; < 0.2 × 10e9 /L	—
血小板数減少	< LLN-75,000 /mm^3; < LLN-75.0 × 10e9 /L	< 75,000-50,000 /mm^3; < 75.0-50.0 × 10e9 /L	< 50,000-25,000 /mm^3; < 50.0-25.0 × 10e9 /L	< 25,000 /mm^3; < 25.0 × 10e9 /L	—
貧血	ヘモグロビン < LLN-10.0 g/dL; < LLN-6.2 mmol/L; < LLN-100 g/L	ヘモグロビン < 10.0-8.0 g/dL; < 6.2-4.9 mmol/L; < 100-80 g/L	ヘモグロビン < 8.0 g/dL; < 4.9 mmol/L; < 80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

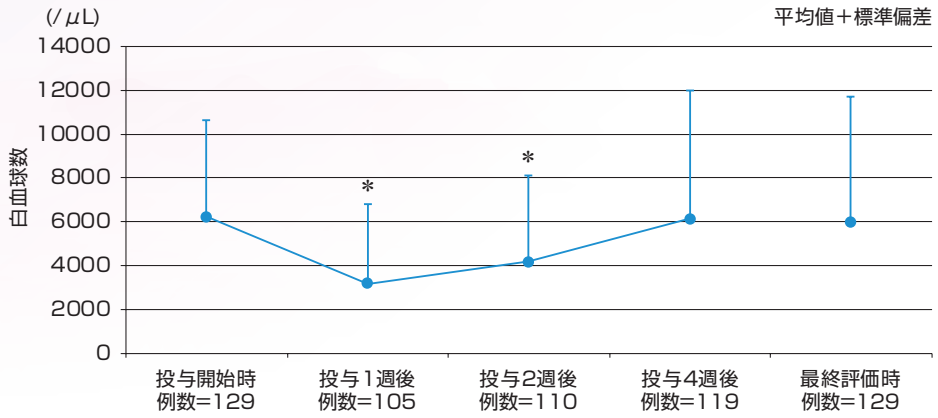
LLN = Lower limit normal

コメント

抗がん剤投与例において好中球数減少の発現率（CTCAE グレード 4）は，他の血球成分よりも高いことが知られている。サビーン投与例においても同様の傾向が認められている。

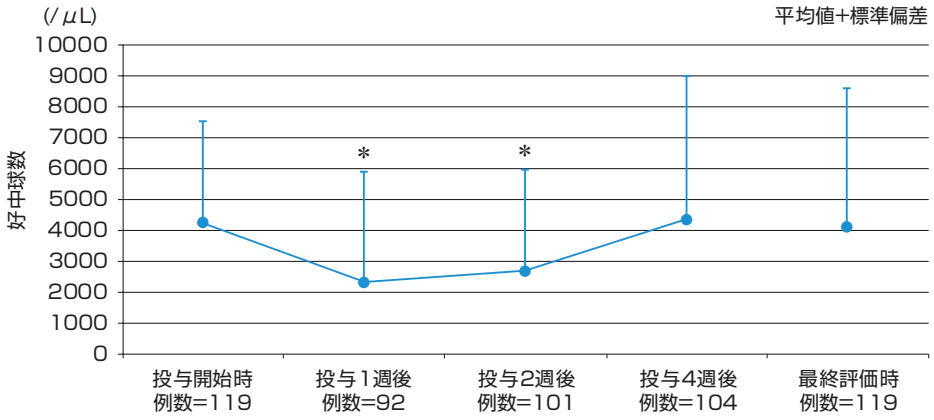
2 各血球パラメーターの推移
（解析対象 133 例を対象）

2.1 白血球数



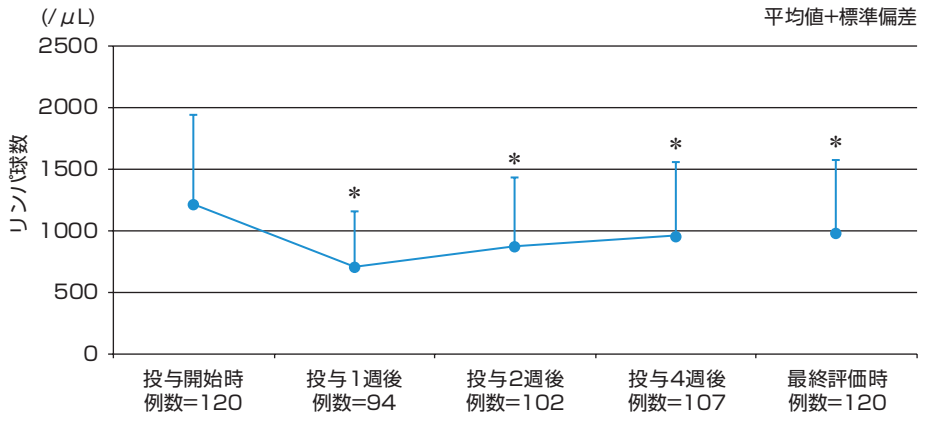
＊：p<0.05（一標本 t 検定：投与開始時との比較）

2.2 好中球数



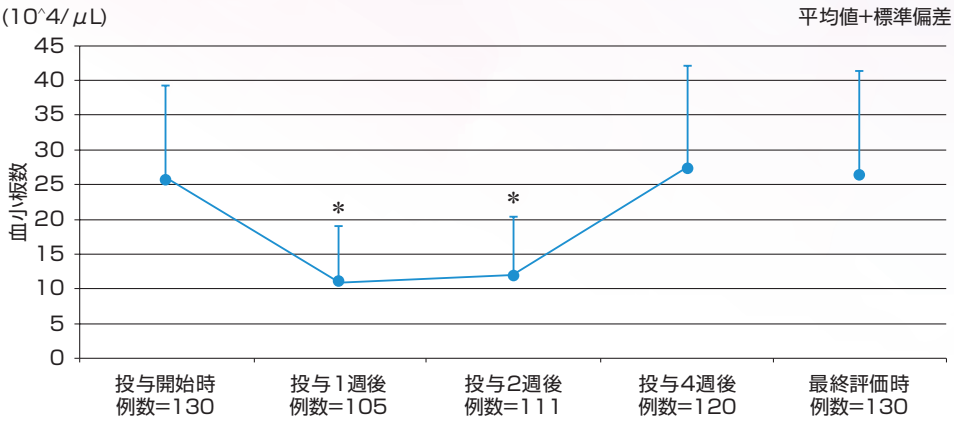
＊：p<0.05（一標本 t 検定：投与開始時との比較）

2.3 リンパ球数



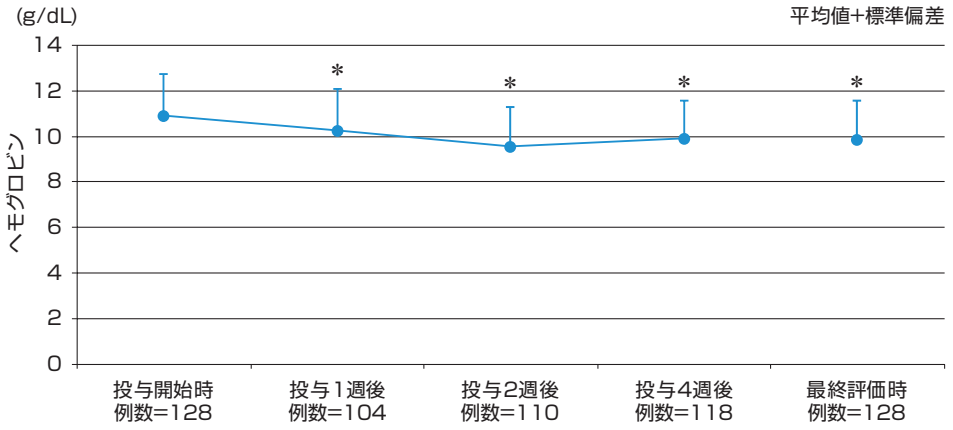
＊：p<0.05（一標本 t 検定：投与開始時との比較）

2.4 血小板数



＊：p<0.05（一標本 t 検定：投与開始時との比較）

2.5 ヘモグロビン



＊：p<0.05（一標本 t 検定：投与開始時との比較）

コメント

いずれの血球成分も，本剤投与開始時と比較し，投与 1 週後から有意な減少が認められた。

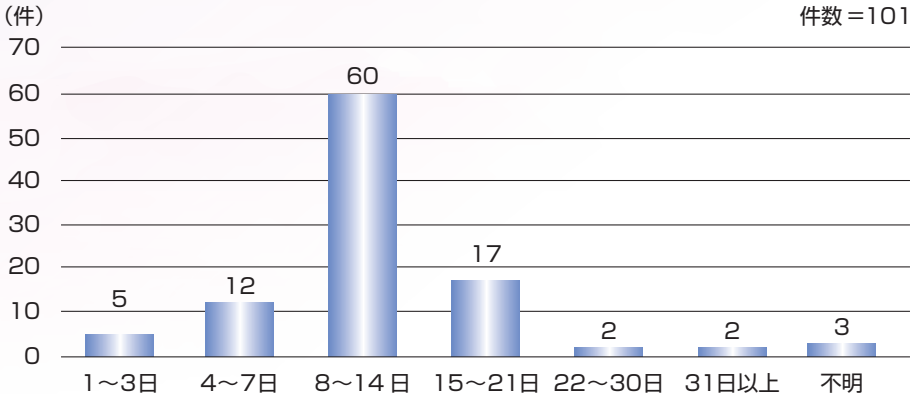
ヘモグロビンについては，投与開始時から投与 4 週後まで顕著な変動は認められなかった。

なお，各週のデータの採用範囲は，投与 1 週後（投与 8 ± 3 日），投与 2 週後（投与 15 ± 3 日），投与 4 週後（投与 29 ± 7 日）であり，サビーン投与開始日を 1 日目として取り扱っている。

3 サビーン投与開始から発現までの日数
（件数で集計　1 例で 2 件発現している症例を含む）

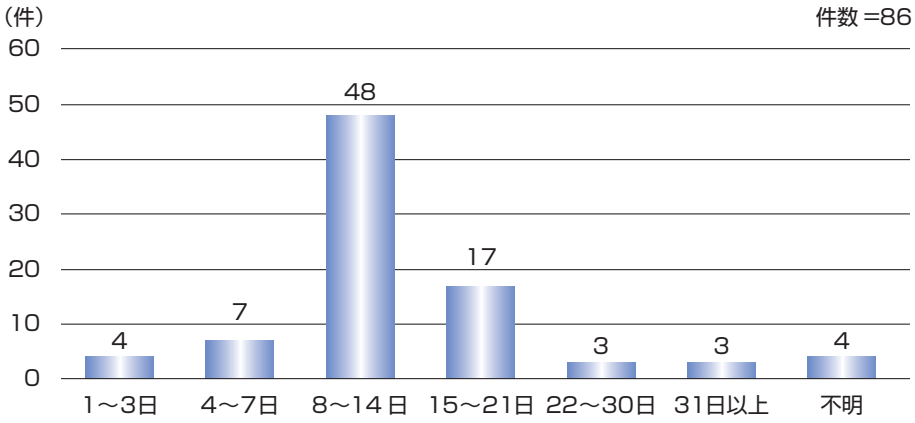
3.1 白血球数減少

※有害事象による集計



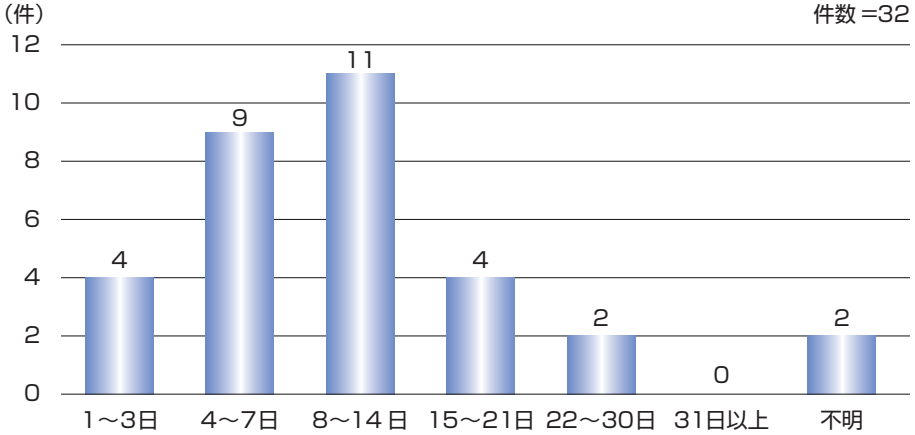
3.2 好中球数減少

※有害事象による集計



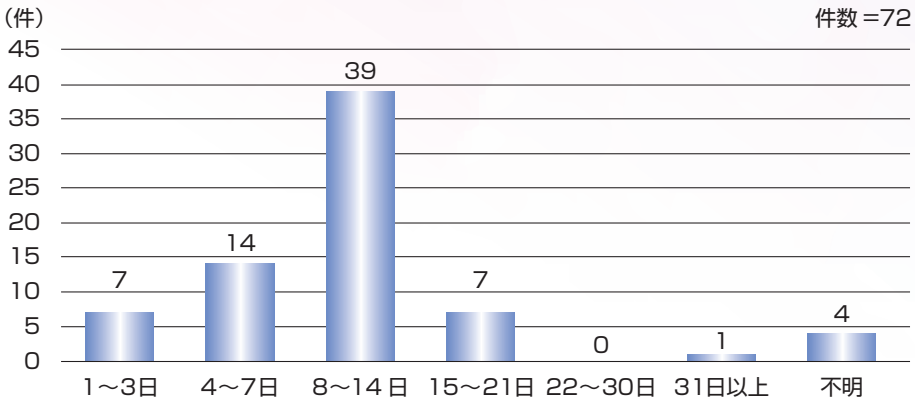
3.3 リンパ球数減少

※有害事象による集計



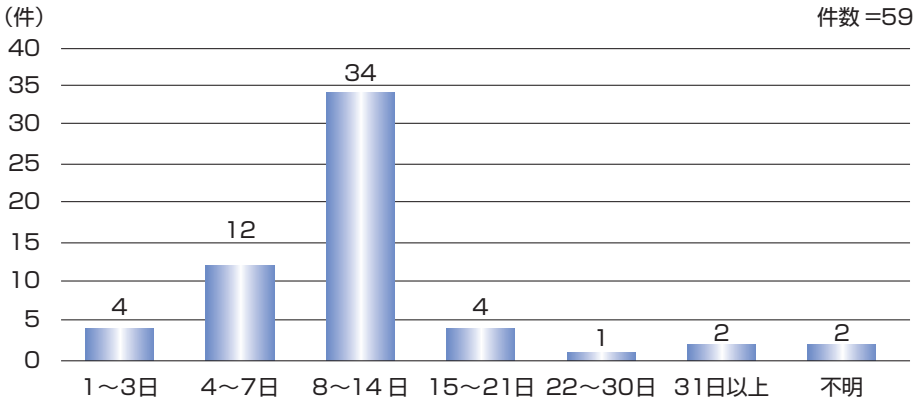
3.4 血小板数減少

※有害事象による集計



3.5 ヘモグロビン減少

※有害事象による集計



コメント

いずれの血球成分においても，８日～ 14 日の期間に多く血球減少の発現が認められた。これは，一般的な抗がん剤使用例での骨髄抑制の発現時期と同様の傾向と考えられる*。

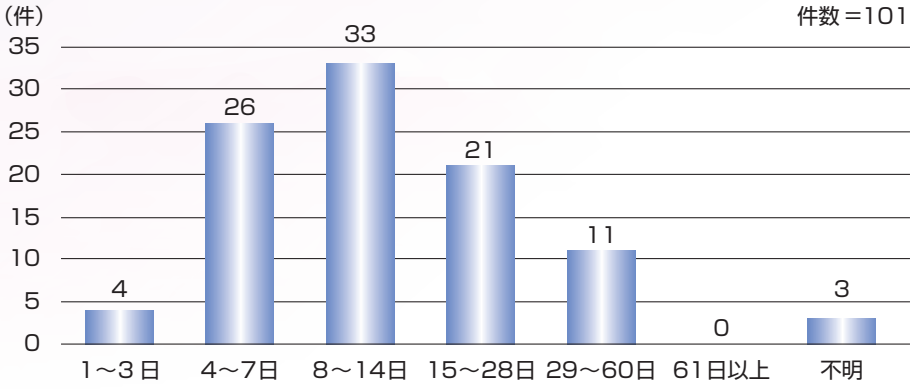
なお，各症例においてサビーンと抗がん剤の投与開始日はほとんどが同日である。

＊岡元るみ子：副作用とその対策 骨髄毒性，日本臨床 67，482-486，2009

4 骨髄抑制発現から回復・軽快までの日数
（件数で集計　未回復症例は含まない）

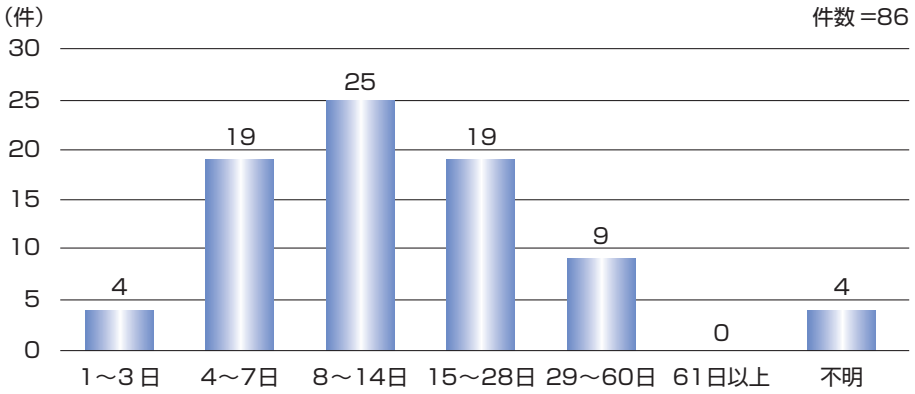
4.1 白血球数減少

※有害事象による集計



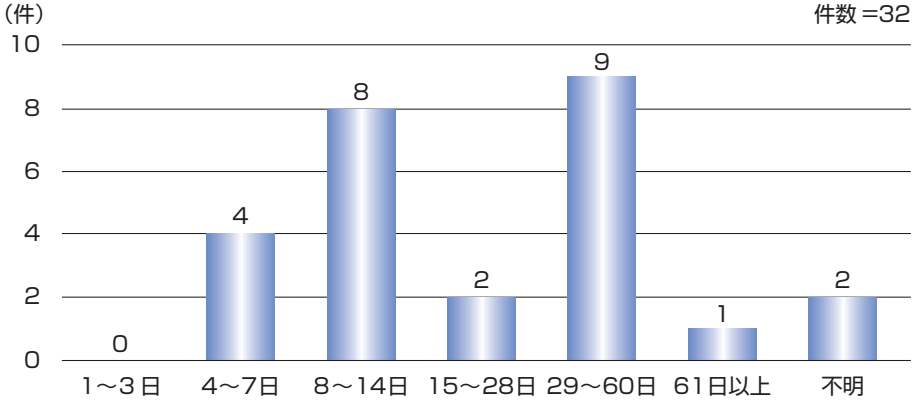
4.2 好中球数減少

※有害事象による集計



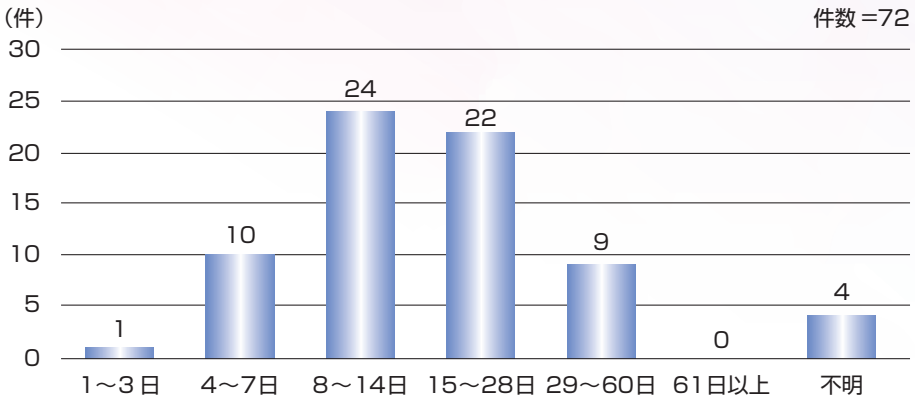
4.3 リンパ球数減少

※有害事象による集計



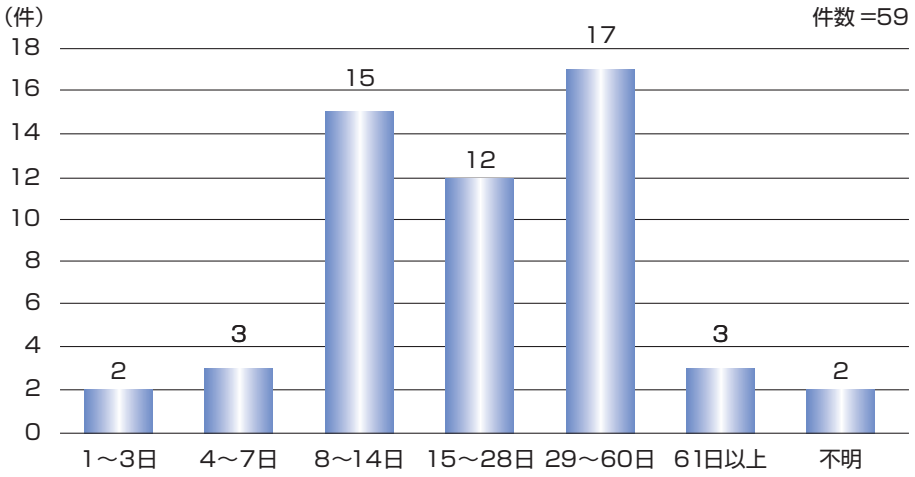
4.4 血小板数減少

※有害事象による集計



4.5 ヘモグロビン減少

※有害事象による集計



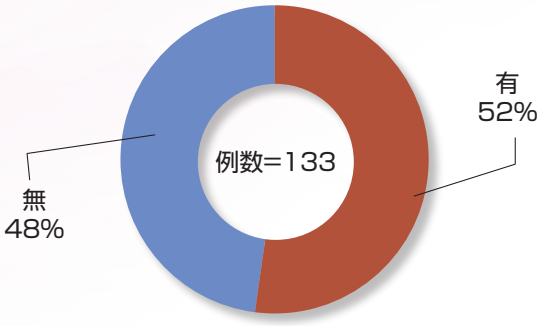
コメント

骨髄抑制発現後，多くは 28 日以内に回復・軽快が認められた。

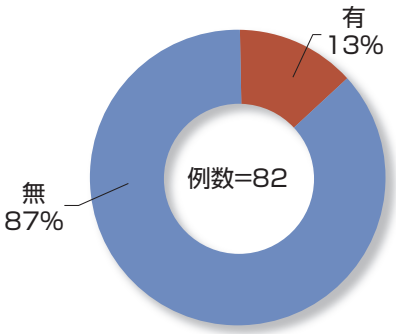
5 骨髄抑制に対する処置

5.1

G-CSF 処置の有無

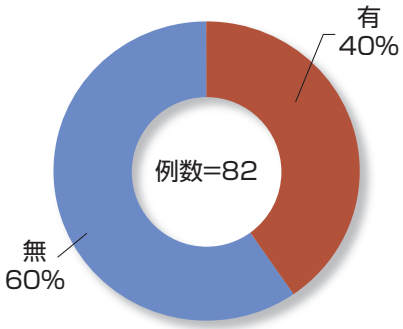


好中球数減少 発現前の投与



※有害事象による集計

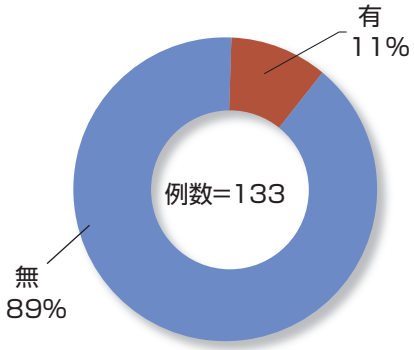
好中球数減少 発現後の投与



※有害事象による集計

5.2

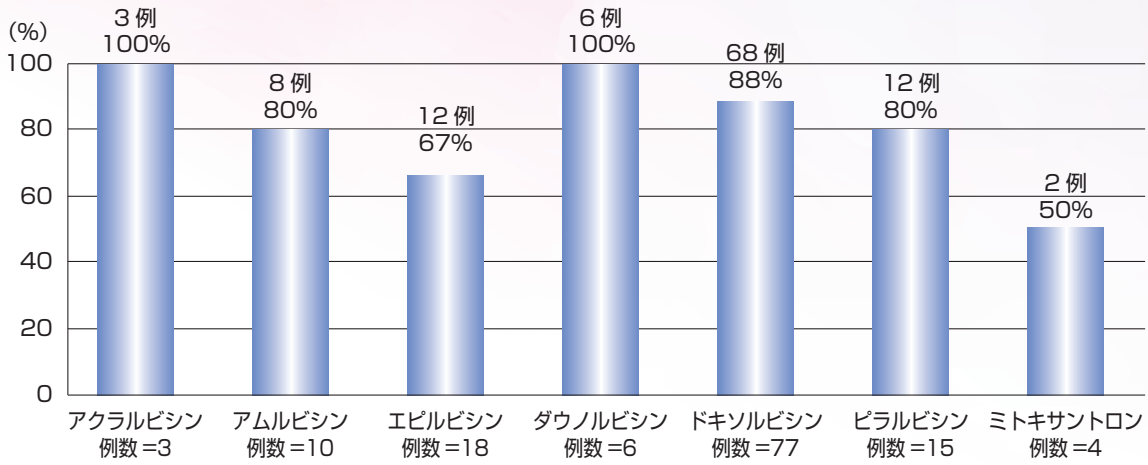
輸血処置の有無



コメント

顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は 133 例中 52%の症例に投与されていた。
また，好中球数減少の発現した 82 例のうち 13%は発現前に，40%は発現後に G-CSF が投与されていた。
輸血は 133 例中 11%の症例に投与されていた。

6 抗がん剤別の骨髄抑制の発現率
（血管外漏出発生日に投与していたアントラサイクリン系抗がん剤）



コメント

解析対象 133 例のうち，多く使用された抗がん剤はドキソルビシン（77 例），エピルビシン（18 例），ピラルビシン（15 例）の順であり，それぞれ骨髄抑制が 88%，67%，80% 認められた。

総　括

骨髄抑制対策が重要

千葉西総合病院　外来化学療法センター長 腫瘍内科部長　岡元るみ子 先生

- アントラサイクリン系抗がん剤が血管外漏出した場合、壊死性皮膚障害が問題となる。血管外漏出皮膚障害予防としてサビーンを投与するが、注意すべきことは骨髄抑制である。血管外漏出により抗がん剤投与を中断しても、抗がん剤の副作用である骨髄抑制対策は継続して行うべきである。
- 好中球減少に対して、手洗い、うがいなどの感染症予防、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）投与、発熱性好中球減少症の抗生剤投与、ヘモグロビン低下による息切れ、動悸などの貧血症状に対しては赤血球輸血、血小板低下による出血傾向に対しては血小板輸液を施行する。
- 現在、入院より外来でのがん治療が主流となっており、感染症予防のセルフケアや発熱時に抗生剤を内服すること、来院するべき症状を多職種チームで患者に確認、指導していく必要がある。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出治療剤

劇薬、処方箋医薬品[注]

サビーン®点滴静注用500mg

SAVENE® injectable 500 mg

注射用デクスラゾキサン

2014年5月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号	87392

承認番号	22600AMX00006000
薬価収載	2014年4月
販売開始	2014年4月
国際誕生	2006年7月

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：3年（外装容器に表示）
注）注意ー医師等の処方箋により使用すること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）
（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
（2）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

組成・性状

販売名	サビーン点滴静注用 500mg
成分・含量（1バイアル中）	デクスラゾキサン 500mg
添加物（1バイアル中）	塩酸
性状	白色～帯黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
注射用水に溶解後の性状は下記のとおり	
pH	1.4～1.8
溶状	微黄色澄明

効能・効果

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

用法・用量

通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000mg/m^2（体表面積）、3日目は500mg/m^{2}を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。
中等度及び高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス:40mL/min未満）では投与量を通常の半量とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤1バイアルあたり注射用水25mLを加え、20mg/mL溶液とし、身長、体重より求めた体表面積より投与量を算出すること。本剤の投与時には、必要量を注射筒で抜き取り、500mLの日局生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）腎機能障害のある患者［デクスラゾキサンは大部分が腎排泄されることが知られており、腎機能障害を有する患者では、副作用が強くあらわれるおそれがある。］
（2）肝機能障害のある患者［肝機能障害の副作用がおこることがある。］
（3）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意
（1）本剤は必ずアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が投与された患者に対して使用されるため、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使用すること。
（2）投与後は血管外漏出の症状が軽快するまで、定期的に漏出部位の状態を観察すること。
（3）本剤は投与中及び投与終了後に骨髄抑制をおこすことがあるため、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
（4）腎機能障害のある患者では、本剤の排泄率が低下し、全身への曝露時間が延長する可能性があるため、血液毒性の発現に注意して観察すること。
（5）生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。（「その他の注意」の項参照）
（6）妊娠する可能性がある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に説明した上で、本剤投与中及び少なくとも投与終了後3ヵ月を経過するまでは避妊するよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「その他の注意」の項参照）
（7）本剤の投与により免疫機能が低下している患者に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中にこれらのワクチンを接種しないこと。

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	痙攣の悪化を誘発するおそれがある。	細胞毒性を有する薬剤と併用することによりフェニトインの吸収作用を減退させるおそれがある。

4. 副作用
本剤の海外臨床試験における副作用は80例中57例（71.3%）に認められた。主な副作用は、悪心（27.5%）、発熱（13.8%）、注射部位疼痛（13.8%）、嘔吐（12.5%）などであった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（72.5%）、好中球数減少（60.8%）、ヘモグロビン減少（42.5%）、AST（GOT）上昇（27.6%）、血小板数減少（26.3%）、ALT（GPT）上昇（21.8%）、クレアチニン上昇（14.0%）、ビリルビン上昇（10.5%）などであった。
本剤の国内臨床試験2例における副作用は、悪心、発熱性好中球減少症、胸膜炎、倦怠感、貧血、肺炎、注入部位反応、紫斑、頭痛、白血球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加であった。
（1）重大な副作用
骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少）：白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少があらわれることがある。また、重篤な血球減少があらわれることがあり、投与後10日以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の投与中及び投与終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
（2）その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満
消化器	悪心、嘔吐	下痢、口内炎、口内乾燥、口渇、食欲減退、腹痛、胃炎
皮膚		脱毛、点状出血、瘙痒
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇	Al-P上昇
腎臓	クレアチニン上昇	
精神神経系		浮動性めまい、頭痛、感覚消失、傾眠、失神、振戦、うつ病、不眠症
呼吸器		呼吸困難、咳、肺炎
循環器		高血圧、深部静脈血栓症、ほてり、心房細動
注射部位	注射部位反応（注射部位の疼痛、紅斑、腫脹、肥厚、硬結、注射部位静脈炎、血管穿刺部位血栓、血栓性静脈炎等）	
その他	発熱	感染（創傷感染、丹毒、ヘルペスウイルス感染、好中球減少性感染等）、創部痛、疲労、関節痛、浮腫、顔面浮腫、衰弱、腹水、脱水、骨盤痛、腟出血、貧血、かすみ目、体重減少、カルシウム上昇、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下

5. 高齢者への投与
本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験[注1)]において胎児毒性（マウス、ラット及びウサギ）、催奇形性（マウス及びラット）が報告されている。］
（2）授乳中の婦人には授乳を中止させること。［投与後の授乳による乳児への安全性は確立していない。］
注1）ラゾキサン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意
（1）調製時
1）本剤は用時調製すること。
2）注射用水で溶解後は、速やかに日局生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
3）調製した溶液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
（2）投与経路
必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。血管外漏出部位に十分な血流を確保するため、氷嚢などで冷却している場合は投与15分以上前に血管外漏出部位から取り外すこと。
（3）投与時
1）他の薬剤との混注はしないこと。
2）調製した溶液は、投与する直前まで室温で管理し、調製後150分以内に投与を完了すること。
3）薬剤が皮膚・粘膜に付着しないよう注意すること。また、本剤に接触した場合には、直ちに水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意
（1）アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症[注2)]において、18歳未満の患者では、本剤の投与により、急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の発現リスクが増加することが海外で実施された臨床試験により報告されている。
（2）遺伝毒性については、*in vitro*又は*in vivo*試験（マウスリンフォーマTK試験、ほ乳類培養細胞を用いた小核試験、マウスを用いた小核試験）成績において、陽性を示したとする報告がある。
（3）反復投与毒性試験で精巣重量の低値（ラット）又は精巣萎縮（ラット、ウサギ）が認められたとの報告がある。
（4）がん原性試験[注3)]で造血系腫瘍［組織球性及びリンパ球性の悪性リンパ腫又はリンパ性白血病］（雌マウス）又は子宮腺癌（雌ラット）の発現頻度の増加が認められたとの報告がある。
注2）これらの患者への投与は承認外である。
注3）ラゾキサン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

包　装

サビーン点滴静注用 500mg：1バイアル

製造販売元　キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号
http://www.kissei.co.jp/
資料請求先：くすり相談センター　東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号　TEL.03-3279-2304　フリーダイヤル:0120-858-801（サビーン専用）