

# 血管外漏出・サビーン確認書

ID 番号

氏名

## 各診療科：3日間投与

注射：散剤/凍結乾燥剤（45593.0円/V）

身長：\_\_\_\_\_ cm 体重：\_\_\_\_\_ kg 体表面積：\_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

投与日：1日目（ / ）・2日目（ / ）・3日目（ / ）

### 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

成人 投与1日目・2日目 1回1000mg/m<sup>2</sup> 3日目 1回500mg/m<sup>2</sup> 1～2時間かけ 3日間連続 1日1回 静注。血管外漏出後6時間以内に速やかに投与を開始し 2日目・3日目は1日目と同時刻に投与。1日目・2日目は各2000mg、3日目は1000mgまで。中等度・高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：40mL/分未満）では半量。

#### 注意

1 バイアルに注射用水2.5mLを加え、20mg/mL溶液とし、身長、体重より求めた体表面積で投与量を算出。必要量を注射筒で抜き、500mLの生食、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖液で希釈。

### 禁忌

1. 本剤の成分に過敏症の既往。
2. 妊婦・妊娠の可能性。

### 一般的な注意

1. 緊急時に対応できる医療施設で、癌化学療法に熟知した医師のもと使用（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与患者に使用）。
2. 投与後は血管外漏出が軽快するまで、定期的に漏出部位を観察。
3. 定期的に血液検査を実施（投与中・終了後に骨髄抑制の可能性）。
4. 血液毒性に注意（腎機能障害では、排泄率が低下し、全身への曝露時間延長の可能性）。
5. 生殖可能な年齢の患者には、性腺への影響を考慮。
6. 妊娠する可能性がある女性、パートナーが妊娠の可能性のある男性は、妊娠に及ぼす危険性を説明し、投与中・終了後3ヵ月までは避妊を指導。
7. 免疫機能が低下している患者は、生ワクチン・弱毒生ワクチンを接種しない（ワクチン由来の感染を増強・持続させるおそれ）。

\* サビーン：1000 mg/m<sup>2</sup> × 【           】 m<sup>2</sup> = 【           】 → 【           】 mg

\* サビーン：500 mg/m<sup>2</sup> × 【           】 m<sup>2</sup> = 【           】 → 【           】 mg

平成    年    月    日

指示医サイン \_\_\_\_\_

指導医サイン \_\_\_\_\_

看護師サイン \_\_\_\_\_

\* 投与量を確認するもので、指示書では有りません。

\* 投与量を変更する場合は赤字で訂正、追加して下さい。

自治医科大学附属さいたま医療センター  
がん化学療法委員会、医療安全管理委員会

2014年10月作成

## <参考資料>

### サビーン点滴静注用の腎機能低下患者さんへの投与方法は？

中等度及び高度の腎機能障害のある患者さん（クレアチンクリアランス（CCr）：40mL/min未満）では投与量を通常の半量とするように設定しています。

海外において腎機能の程度が異なる24例<sup>※</sup>の男女を対象に、150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）の本剤を一定速度で15分間静脈内投与した時の薬物動態を検討した結果、全身クリアランスは腎機能低下で低下し、中等度低下（30mL/min<CCr≦50mL/min）及び重度低下（CCr≦30mL/min）の腎機能低下者の無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）は、腎機能正常者（80mL/min<CCr）と比べて2倍高値を示しました。

用量調節のシミュレーションにおいて、CCrが40mL/min未満の患者さんでは、投与量を50%にすることで、腎機能正常者と同様のAUC<sub>0-∞</sub>が達成される可能性が示唆されました。

なお、腎機能障害のある患者さんでは本剤の排泄率が低下し、全身への暴露時間が延長する可能性があるため、慎重に投与をお願いします。

※正常（80mL/min<CCr）6例

軽度低下（50mL/min<CCr≦80mL/min）5例

中等度低下（30mL/min<CCr≦50mL/min）6例

重度低下（CCr≦30mL/min）7例

## 製品特性

- 1 日本で初めて承認された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です。
- 2 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出によって引き起こされる組織障害を抑制します。
- 3 世界32カ国において承認されている薬剤です（2014年1月現在）。
- 4 海外臨床試験における副作用は80例中57例（71.3%）に認められました。  
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%）などでした。  
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%）などでした。  
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した。  
(承認時)  
重大な副作用として骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少）が報告されています。

### 作用機序<sup>15)</sup>

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が挿入（インターカレート）されたDNAは、トポイソメラーゼⅡと結合し（DNA-トポイソメラーゼ複合体の形成）、DNAが切断された状態で安定化します。その結果、トポイソメラーゼⅡによるDNAの再結合が阻害されて細胞毒性を発現し組織障害を誘発するものと考えられています（図1）。

デクスラソキサンは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出による組織障害に対し、トポイソメラーゼⅡの作用を阻害することにより組織障害抑制作用を示すとされ、主に以下の2つの作用機序が考えられています。

- 1) デクスラソキサンは、トポイソメラーゼⅡと結合することによりATP結合部位の立体構造の変化を介してDNAのトポイソメラーゼⅡへの結合（DNA-トポイソメラーゼ複合体の形成）を阻害する（図2、作用機序1）。
- 2) デクスラソキサンは、DNA-トポイソメラーゼ複合体に結合し、DNA切断前の状態で安定化させる。また、トポイソメラーゼⅡはタンパク質分解酵素により分解され減少する（図2、作用機序2）。

## サビーン点滴静注用 Q&A Q8

### サビーン点滴静注用の投与によってアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の作用は減弱しますか？

本剤の作用機序から、抗腫瘍効果を減弱させる可能性が考えられます。

しかし、血管外漏出時における本剤投与によるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果に及ぼす影響についての報告はありません。

なお、本剤の半減期は2時間程度であり、速やかに代謝されることから、次のクールのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果に及ぼす影響は少ないものと考えられます。

〔2014年6月作成〕

## サビーン点滴静注用 Q&A Q9

### サビーン点滴静注用の血中からの消失時間を教えてください。

国内臨床試験における血中消失半減期は約2時間でした。これは、海外市販後臨床試験における消失半減期（投与1～3日目を通じて2.1～2.2時間）とほぼ同様でした。

デクスラソキサンは生体内で速やかに2種類の間代謝物（B,C）に代謝されはじめ、中間代謝物Bの濃度はデクスラソキサン濃度の8～29%、中間代謝物Cの濃度はデクスラソキサン濃度の3～5%でした。その後、これらの代謝物も速やかに（15分で最高濃度に到達後、半減期2.5時間と0.6時間で消失）ADR-925に代謝され、血清中から半減期24時間で消失しました。

参考資料：

インタビューフォーム

〔2014年6月作成〕

## サビーン点滴静注用 Q&A Q3

### サビーン点滴静注用は、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する必要があるのはなぜですか？

以下の理由により、「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する」と設定されています。

①マウスを用いたダウノルピシン誘発皮膚潰瘍モデルでの投与タイミングの検討にて、ダウノルピシン投与3時間後に本剤を投与開始した場合に潰瘍発現率の低下が認められ、ダウノルピシン投与6時間後に本剤を投与開始した場合には、潰瘍発現率に影響は認められませんでした。潰瘍面積の減少傾向が示され、より早期に投与を開始したとき、より効果が認められました1)。

②上記の非臨床試験結果等から、海外において承認取得のため実施された臨床試験において血管外漏出後6時間以内に投与を開始した結果、有効性・安全性が確認されました。

③国内臨床試験の2例のいずれも血管外漏出後5時間以内に本剤の投与が行なわれ、外科的処置は行われず、安全性も許容可能でした。

なお、本剤は、海外30カ国以上で承認されており用法・用量は確立されていること、国内外の有効性及び安全性プロファイルに違いがないと推測されたことから、海外と同一の用法・用量にすることが適切と考えられました。

参考資料：

1) Langer SW et al.: Clin Cancer Res 2000, 6(3), 3680-3686

インタビューフォーム

〔2014年6月作成〕