

サビーン[®]点滴静注用500mg

骨髄抑制 発現状況アウトライン

改訂版

(2014年4月～2022年1月)

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)

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す。骨髄に存在する造血幹細胞から、白血球、赤血球、血小板などの血球成分が生成されます。がん治療やがんそのものによって骨髄が影響を受けると、骨髄の働きが低下します。この状態を骨髄抑制といいます。骨髄抑制により白血球が減少すると感染症、赤血球が減少すると貧血、血小板が減少すると出血などが起こりやすくなります¹⁾。

サビーン(以下、本剤)は、アントラサイクリン系の抗がん剤投与後に発症した血管外漏出の処置薬です。電子添文の重要な基本的注意、重大な副作用の項に骨髄抑制が記載されています。

【使用上の注意(第2版)：骨髄抑制に関する記載】

8. 重要な基本的注意

8.3 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とともに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。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 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)(頻度不明)
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。また、骨髄抑制に起因する重篤な感染症(頻度不明)、発熱性好中球減少症(頻度不明)があらわれることがある。

本冊子では、本剤投与例で認められた骨髄抑制のアウトライン^(※)をお示しいたします。

(※) 集計は、再審査期間(2014年1月17日～2022年1月16日)中に実施した本剤の使用成績調査(全例調査)により入手したデータを使用しています。

1.1 骨髄抑制の発現割合

解析対象720例において、骨髄抑制の発現割合は80.1% (577例/720例)であった。そのうち、本剤との因果関係が否定できない骨髄抑制の発現割合は48.1% (346例/720例)であった。

また、発熱性好中球減少症の発現割合は17.5% (126例/720例)であった。そのうち、本剤との因果関係が否定できない発熱性好中球減少症の発現割合は11.0% (79例/720例)であった。

有害事象(本剤との因果関係の有無は問わない)

有害事象	解析対象症例数	発現症例数	発現割合
骨髄抑制* ¹	720	577	80.1%
発熱性好中球減少症* ²	720	126	17.5%

副作用(本剤との因果関係が否定されなかった有害事象)

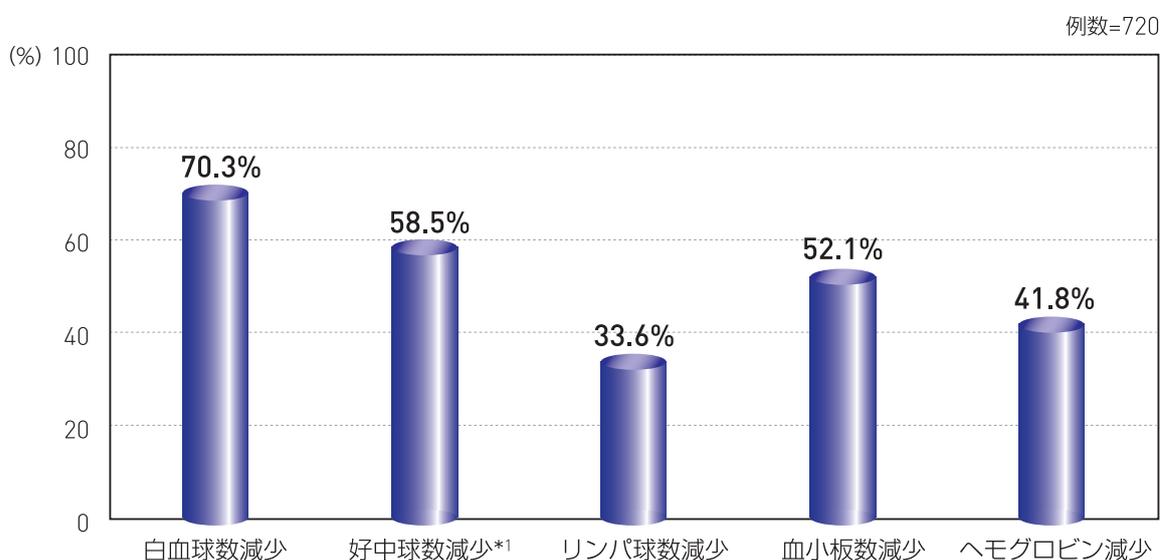
副作用	解析対象症例数	発現症例数	発現割合
骨髄抑制* ¹	720	346	48.1%
発熱性好中球減少症* ²	720	79	11.0%

*1:骨髄抑制として報告された有害事象(白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、単球数減少、貧血、汎血球減少症、発熱、発熱性好中球減少症を含む)をまとめて集計した

*2:骨髄抑制として報告されていない発熱性好中球減少症を含む

1.2 各血球減少の発現割合 ※有害事象による集計

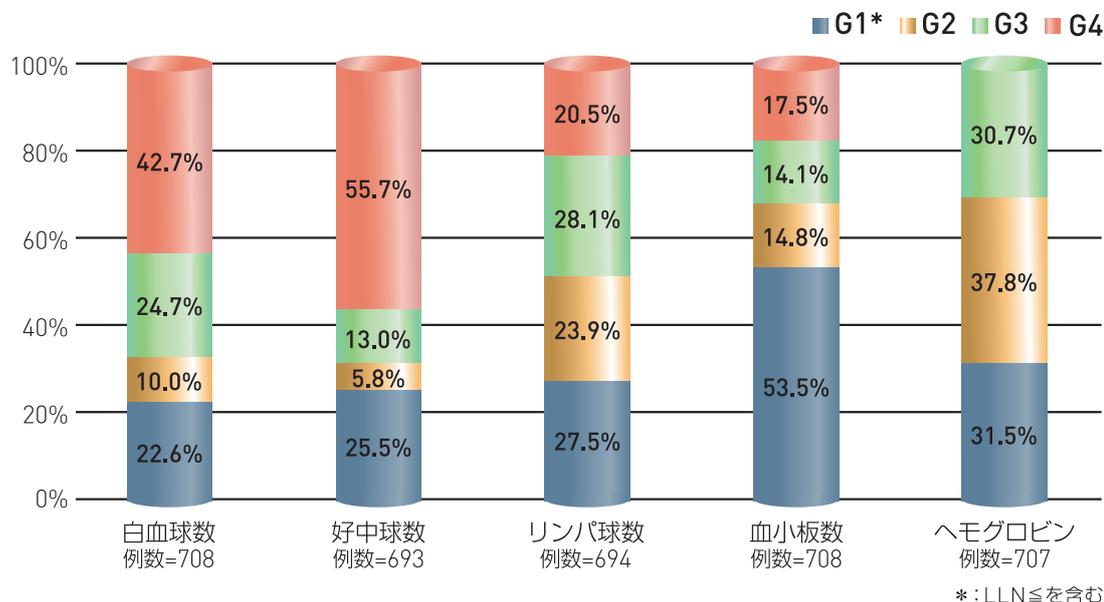
解析対象720例における、主な血球減少の発現割合を集計した。



*1:発熱性好中球減少症として報告された症例は含まない

1.3 各血球数の最低値のCTCAEグレード別集計

解析対象720例のうち、検査値を取得できた各血球数の最低値をグレード別に集計した。



【CTCAE グレード分類】

CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
白血球減少	<LLN-3,000 / mm ³ ; <LLN- 3.0×10 ⁹ /L	<3,000-2,000 / mm ³ ; <3.0-2.0 ×10 ⁹ /L	<2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0- 1.0×10 ⁹ /L	<1,000 /mm ³ ; <1.0×10 ⁹ /L	-
好中球数減少	<LLN-1,500 / mm ³ ; <LLN- 1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000 / mm ³ ; <1.5-1.0 ×10 ⁹ /L	<1,000-500 / mm ³ ; <1.0-0.5 ×10 ⁹ /L	<500 /mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L	-
リンパ球数減少	<LLN-800 / mm ³ ; <LLN- 0.8×10 ⁹ /L	<800-500 / mm ³ ; <0.8-0.5 ×10 ⁹ /L	<500-200 / mm ³ ; <0.5-0.2 ×10 ⁹ /L	<200 /mm ³ ; <0.2×10 ⁹ /L	-
血小板数減少	<LLN-75,000 /mm ³ ; <LLN- 75.0×10 ⁹ /L	<75,000- 50,000 /mm ³ ; <75.0-50.0× 10 ⁹ /L	<50,000- 25,000 /mm ³ ; <50.0-25.0× 10 ⁹ /L	<25,000 / mm ³ ; <25.0× 10 ⁹ /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

好中球がCTCAEグレード4に低下した症例の割合が、他の血球成分と比較し高かった。

1.4 骨髄抑制の患者背景別発現割合 ※有害事象による集計

骨髄抑制の発現割合を患者背景別に集計した。

項目		解析対象 症例数	発現 症例数	発現 割合	検定結果
対象症例		720	577	80.1%	
使用理由	アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出	685	551	80.4%	p=0.3854* ¹
	その他	35	26	74.3%	
年齢	<65歳	301	232	77.1%	p=0.0884* ¹
	65歳≤	419	345	82.3%	
性別	男性	283	238	84.1%	p=0.0353* ¹
	女性	437	339	77.6%	
合併症・ がん種 ^{#1}	乳がん	112	60	53.6%	/
	リンパ腫	357	307	86.0%	
	卵巣がん	12	7	58.3%	
	肺がん	46	35	76.1%	
	急性骨髄性白血病	33	30	90.9%	
	骨髄腫	3	3	100.0%	
	急性リンパ性白血病	21	16	76.2%	
	その他	148	125	84.5%	
	不明	11	11	100.0%	
合併症・ 固形がん/ 血液がん ^{#2}	固形がん	293	207	70.6%	p<0.0001* ¹
	血液がん	403	349	86.6%	
	固形がん/血液がん(不明含む)	24	21	87.5%	
合併症・ 肝疾患	無	641	508	79.3%	p=0.0908* ¹
	有	73	64	87.7%	
	不明	6	5	83.3%	
合併症・ 腎疾患	無	672	536	79.8%	p=0.2326* ¹
	有	42	37	88.1%	
	本剤の減量無	22	19	86.4%	p=1.0000* ¹
	本剤の減量有	20	18	90.0%	
不明	6	4	66.7%		
本剤投与前の CCr	無	361	296	82.0%	p=0.2236* ¹
	有	354	277	78.2%	
	40mL未満	22	20	90.9%	p=0.1842* ¹
	40mL以上	332	257	77.4%	
不明	5	4	80.0%		
本剤投与前の eGFR	90mL/分/1.73m ² ≤	202	152	75.2%	p=0.0084* ³
	60mL/分/1.73m ² ≤ <90mL/分/1.73m ²	341	279	81.8%	
	30mL/分/1.73m ² 以上≤ <60mL/分/1.73m ²	131	113	86.3%	
	<30mL/分/1.73m ²	8	7	87.5%	
	不明	38	26	68.4%	

次ページへつづく

項目		解析対象 症例数	発現 症例数	発現 割合	検定結果
血管外漏出 発生日に 投与した アントラ サイクリン系 抗がん剤	アクリルピシ	13	13	100.0%	p<0.0001*2
	アムルピシ	49	38	77.6%	
	イダルピシ	4	4	100.0%	
	エピルピシ	87	48	55.2%	
	ダウノルピシ	27	26	96.3%	
	ドキソルピシ	408	345	84.6%	
	うちリポソーム化製剤	11	6	54.5%	
	ピラルピシ	92	73	79.3%	
	ミトキサントロン	9	7	77.8%	
	不明	31	23	74.2%	
本剤投与前の 白血球数	5500/ μ L<	324	250	77.2%	p=0.0201*3
	3000/ μ L< \leq 5500/ μ L	278	226	81.3%	
	\leq 3000/ μ L	94	83	88.3%	
	不明	24	18	75.0%	
本剤投与前の 好中球数	3500/ μ L<	325	253	77.8%	p=0.2138*3
	1500/ μ L< \leq 3500/ μ L	270	222	82.2%	
	\leq 1500/ μ L	75	61	81.3%	
	不明	50	41	82.0%	
本剤投与前の リンパ球数	1200/ μ L<	237	190	80.2%	p=0.4076*3
	800/ μ L< \leq 1200/ μ L	191	146	76.4%	
	\leq 800/ μ L	243	202	83.1%	
	不明	49	39	79.6%	
本剤投与前の 血小板数	25 \times 10 ⁴ / μ L<	326	240	73.6%	p<0.0001*3
	7.5 \times 10 ⁴ / μ L< \leq 25 \times 10 ⁴ / μ L	337	291	86.4%	
	\leq 7.5 \times 10 ⁴ / μ L	32	29	90.6%	
	不明	25	17	68.0%	
本剤投与前の ヘモグロビン	11.5g/dL<	238	179	75.2%	p=0.0008*3
	10g/d< \leq 11.5g/dL	215	168	78.1%	
	\leq 10g/dL	243	212	87.2%	
	不明	24	18	75.0%	

#1: 一部重複症例を含む

#2: 固形がん(乳がん、卵巣がん、肺がん)、血液がん(リンパ腫、急性骨髄性白血病、骨髄腫、急性リンパ性白血病)

*1: Fisherの正確確率検定 *2: χ^2 検定 *3: Wilcoxonの順位和検定(Mann-Whitney)

コメント

骨髄抑制の発現割合に有意差が認められた患者背景は、「性別(p=0.0353)」、「合併症・固形がん/血液がん(p<0.0001)」、「本剤投与前のeGFR(p=0.0084)」、「血管外漏出発生日に投与したアントラサイクリン系抗がん剤(p<0.0001)」、「本剤投与前の白血球数(p=0.0201)」、「本剤投与前の血小板数(p<0.0001)」、「本剤投与前のヘモグロビン(p=0.0008)」であった。

●性別について

女性(77.6%(339例/437例))と比較し、男性(84.1%(238例/283例))で骨髄抑制の発現割合が有意に高かった。血液がん患者の割合が女性よりも男性で高かったことが影響している可能性が考えられた。

性別ごとの固形がん/血液がんの割合

	解析対象症例数* ¹	合併症	
		固形がん(%)	血液がん(%)
男性	271	77(28.4)	194(71.6)
女性	425	216(50.8)	209(49.2)

*1: 固形がん/血液がんが特定できた症例数

●合併症・固形がん/血液がんについて

固形がん患者(70.6%(207例/293例))と比較し、血液がん患者(86.6%(349例/403例))で骨髄抑制の発現割合が有意に高かった。一般的に、血液がんに対する抗がん剤治療では、そのレジメンの影響により、固形がんと比較し骨髄抑制が起きやすい。本剤投与例においても同様の傾向が認められた。

●本剤投与前のeGFRについて

本剤投与前のeGFRが低いほど、骨髄抑制の発現割合が有意に高かった。腎機能が低下している患者では、骨髄抑制の発現に、より注意が必要と考えられる。

【使用上の注意(第2版):腎機能障害に関する記載】

6. 用法及び用量(抜粋)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

血液毒性の発現に注意して観察すること。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ことから、副作用が強くあらわれるおそれがある。

●血管外漏出発生日に投与したアントラサイクリン系抗がん剤について

血管外漏出発生日に投与したアントラサイクリン系抗がん剤の種類により、骨髄抑制の発現割合に有意差が認められた。症例数が少ない抗がん剤もあり、詳細は不明であるが、患者のがん種やレジメンの違いが影響していると考えられた。

●本剤投与前の白血球数・血小板数・ヘモグロビンについて

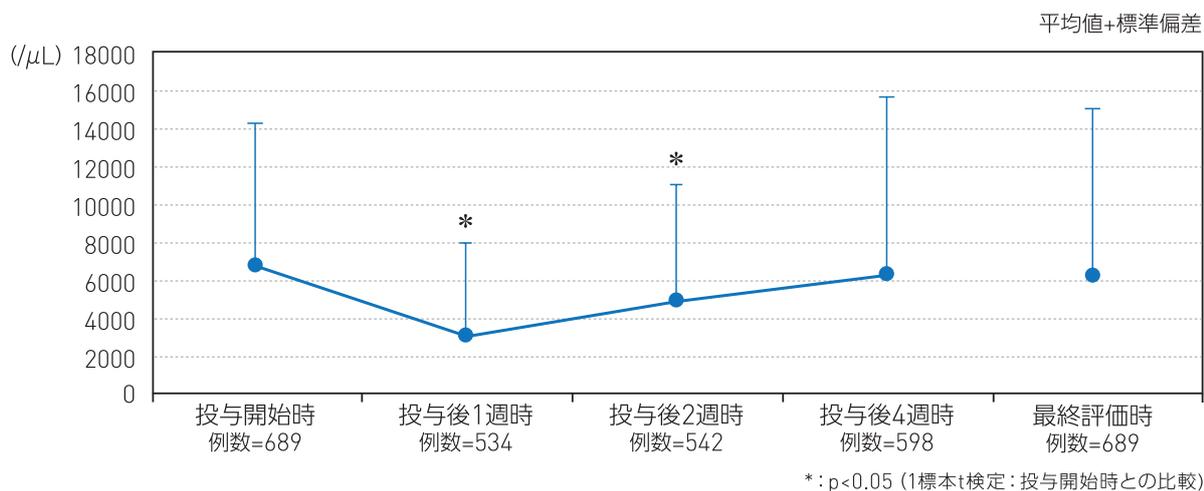
本剤投与前の白血球数、血小板数、ヘモグロビン値が低いほど、骨髄抑制の発現割合が有意に高かった。元々骨髄機能が低下している患者で骨髄抑制が起きやすいという傾向は、一般的な抗がん剤治療と同様と考えられる。

2. 各血球パラメーターの推移

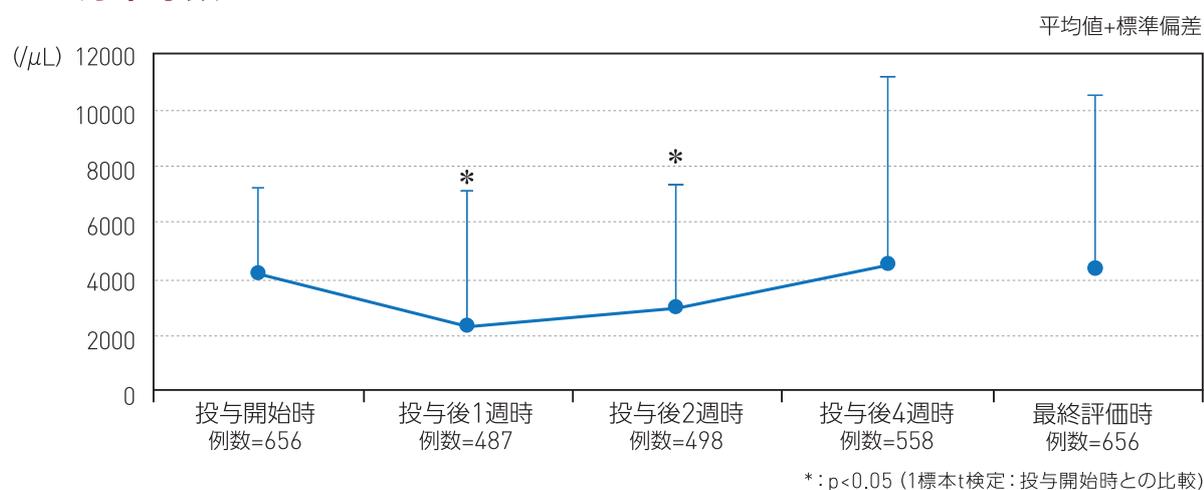
本剤投与開始時からの各血球パラメーターの推移を集計した。

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

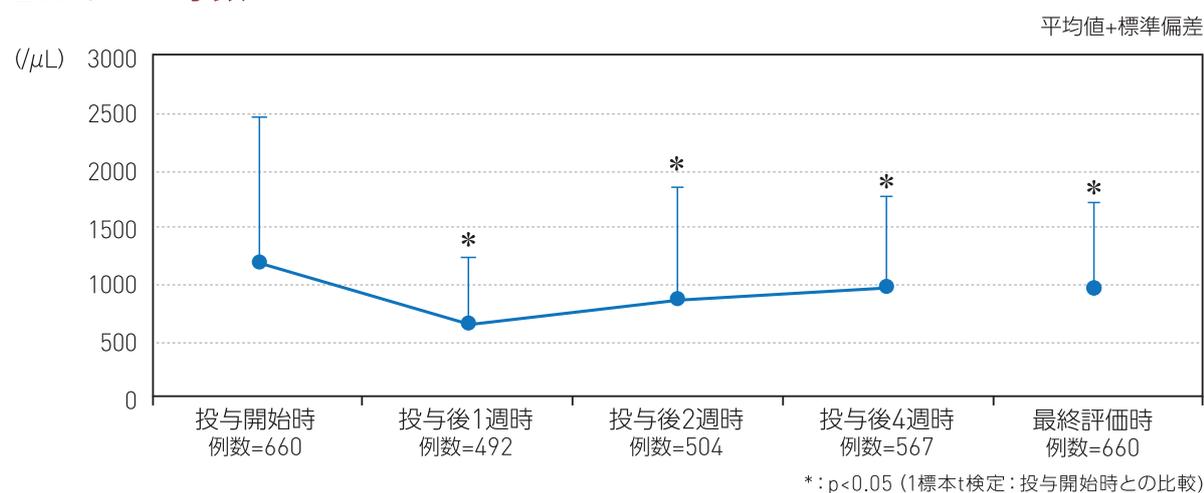
2.1 白血球数



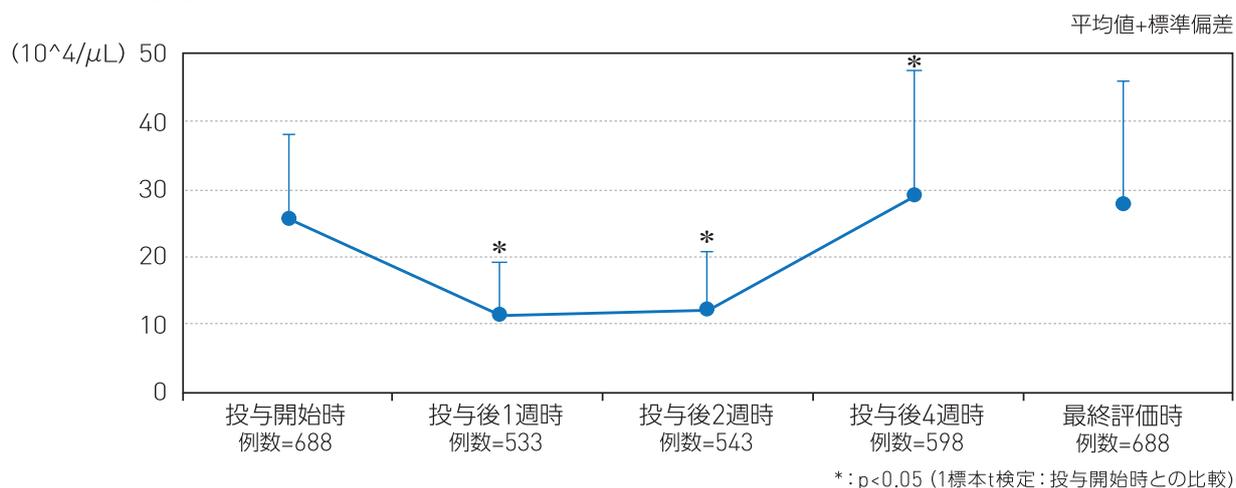
2.2 好中球数



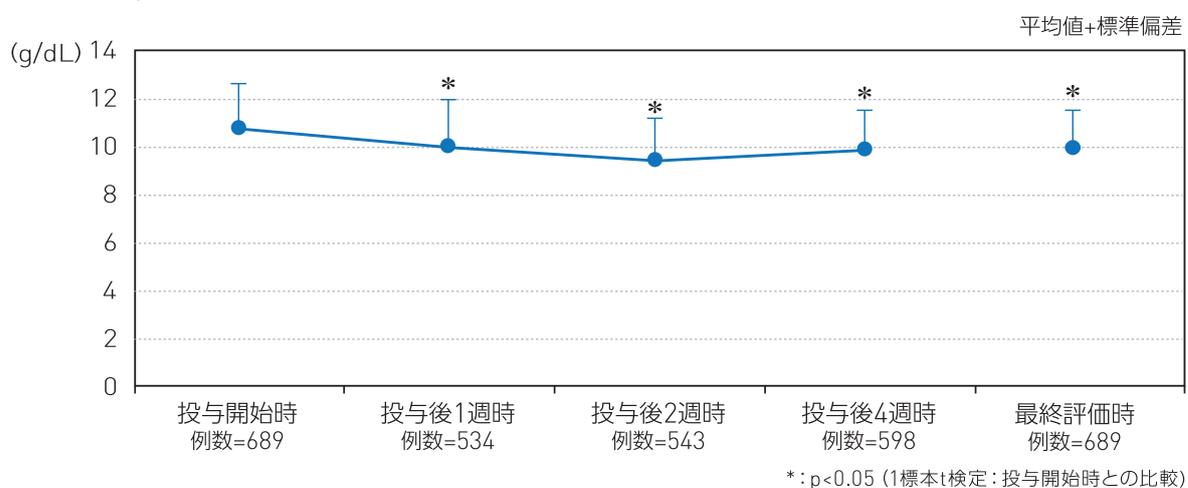
2.3 リンパ球数



2.4 血小板数



2.5 ヘモグロビン



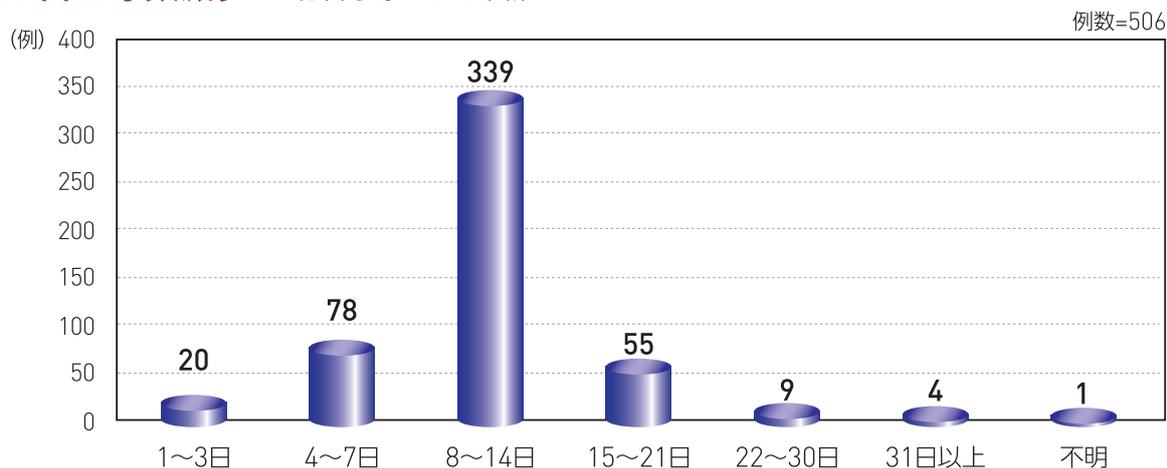
コメント

いずれの血球成分も、本剤投与開始時と比較し、投与1週時から有意な減少が認められた。白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数については、投与1週時に最も低下し、投与2週時から4週時にかけて回復する傾向が認められた。ヘモグロビンについては、投与開始時から投与4週時まで顕著な変動は認められなかった。

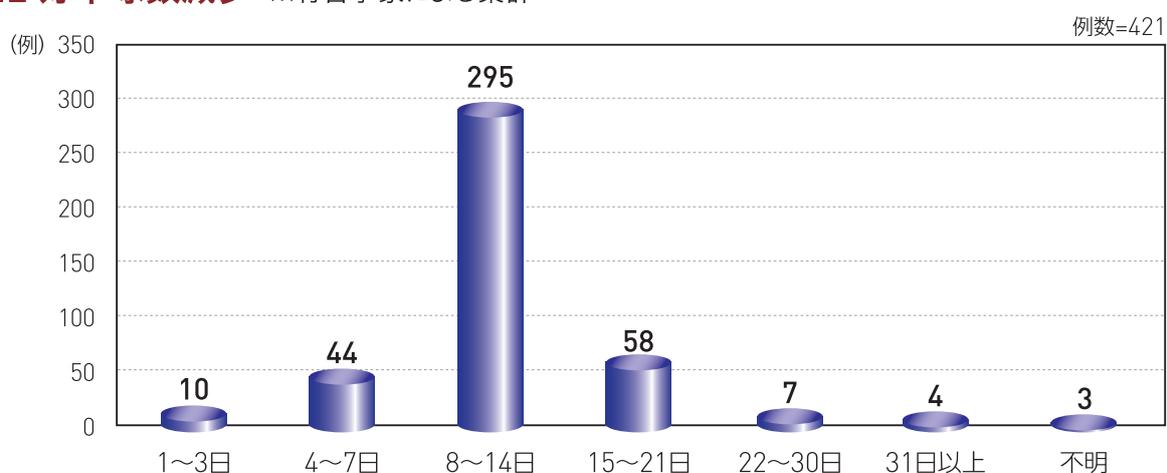
3. 本剤投与開始から各血球減少発現までの日数

本剤投与開始から各血球減少発現までの日数(1例で複数回発現した場合は、1回目の発現までの日数)を集計した。

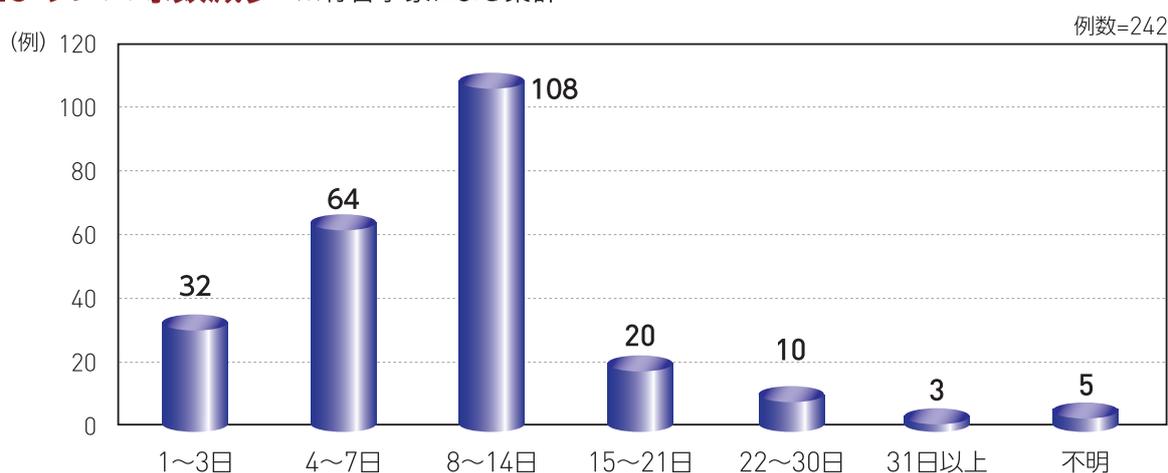
3.1 白血球数減少 ※有害事象による集計



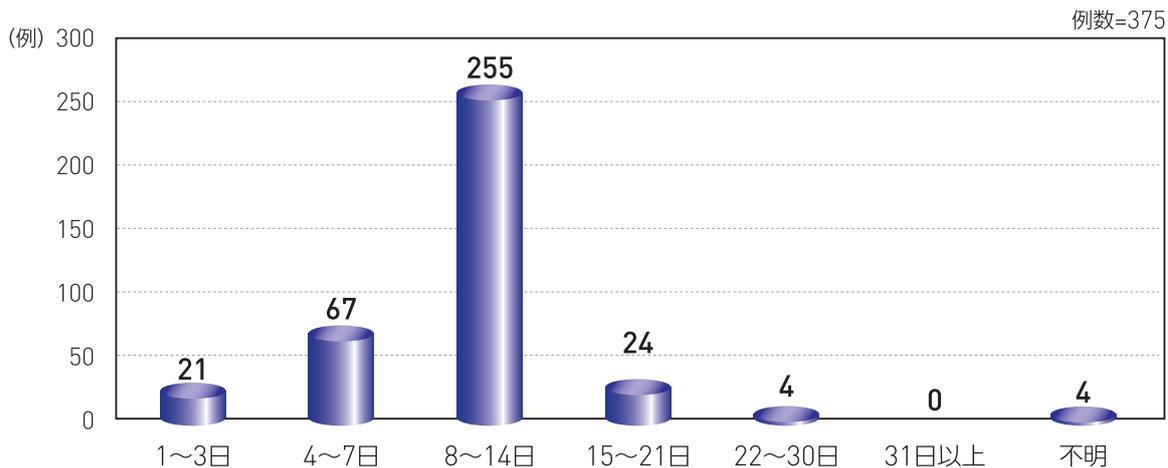
3.2 好中球数減少 ※有害事象による集計



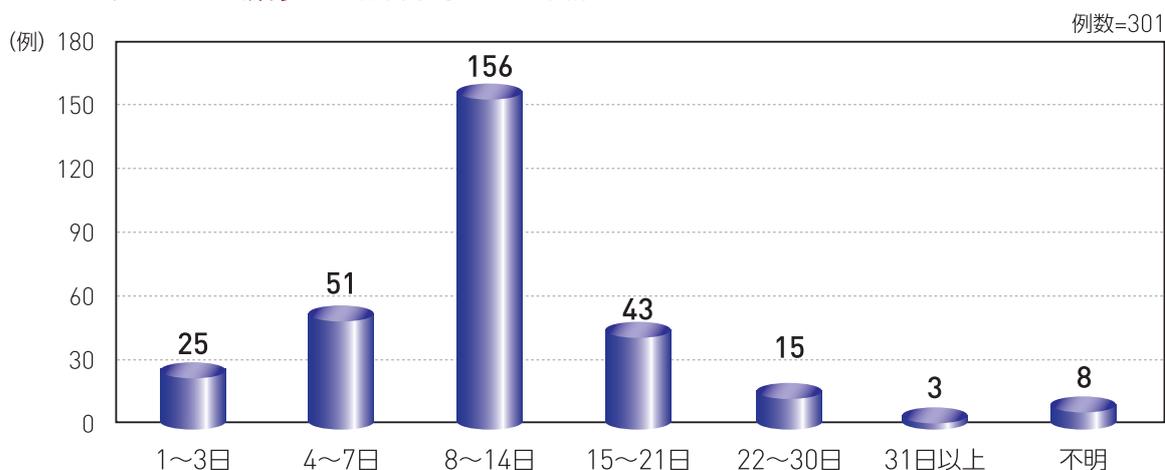
3.3 リンパ球数減少 ※有害事象による集計



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



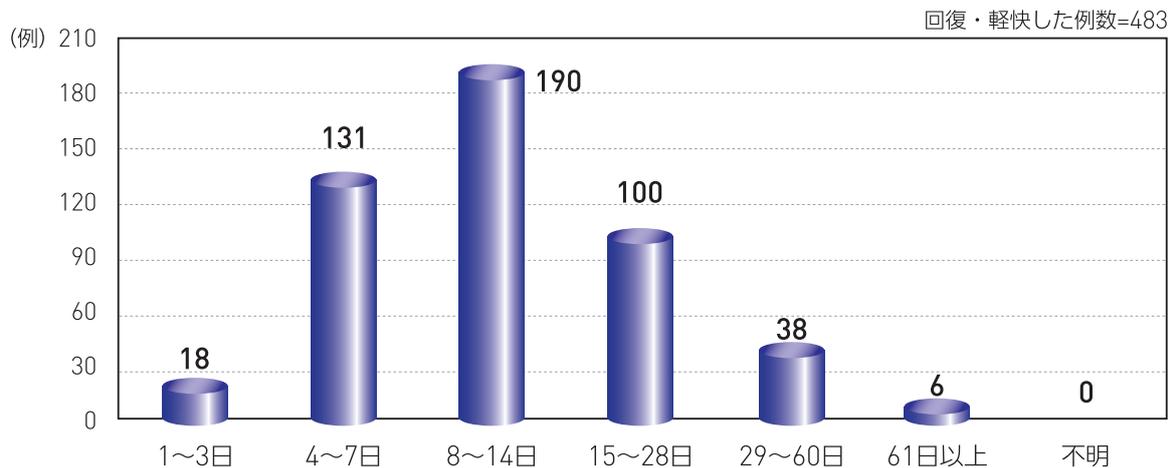
コメント

いずれの血球減少も、本剤投与開始から8~14日の期間に最も多く発現した。この発現時期は抗がん剤による骨髄抑制の好発時期（抗がん剤投与後1~2週間²⁾）と一致しており、抗がん剤による骨髄抑制の発現時期に対して、本剤投与による大きな影響はないと考えられた。

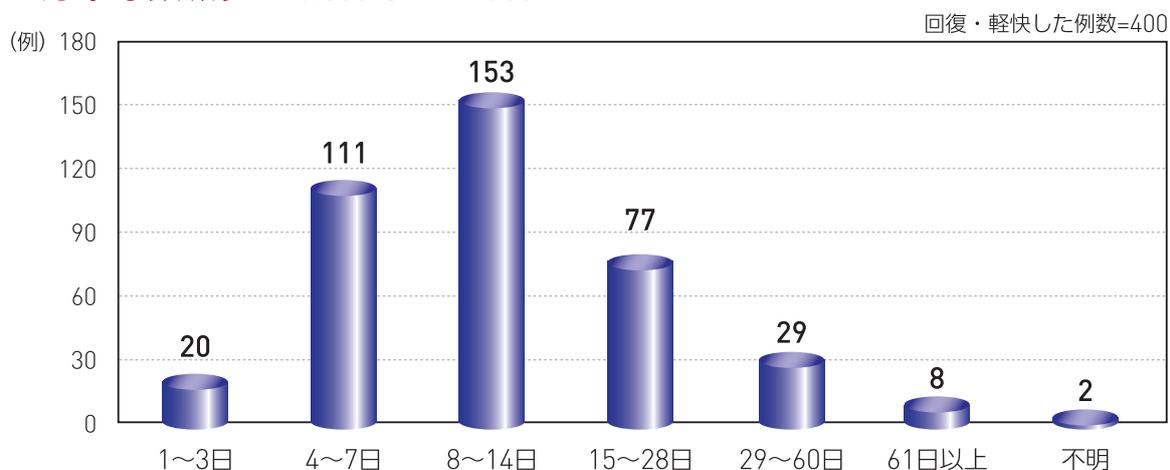
4. 各血球減少発現から回復・軽快までの日数

各血球減少の発現から回復・軽快までの日数(1例で複数回発現した場合は、1回目に発現した各血球減少の発現から回復・軽快までの日数)を集計した。未回復症例は含まない。

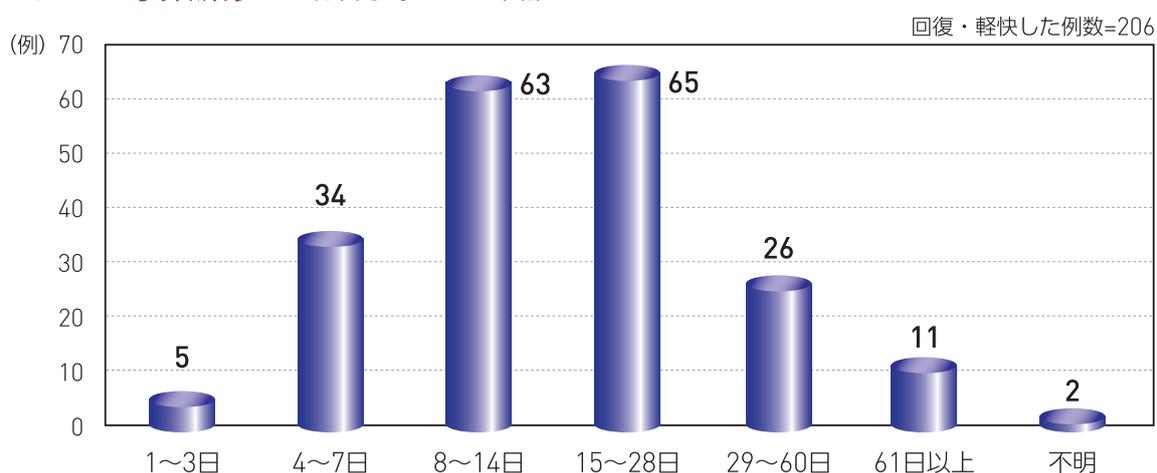
4.1 白血球数減少 ※有害事象による集計



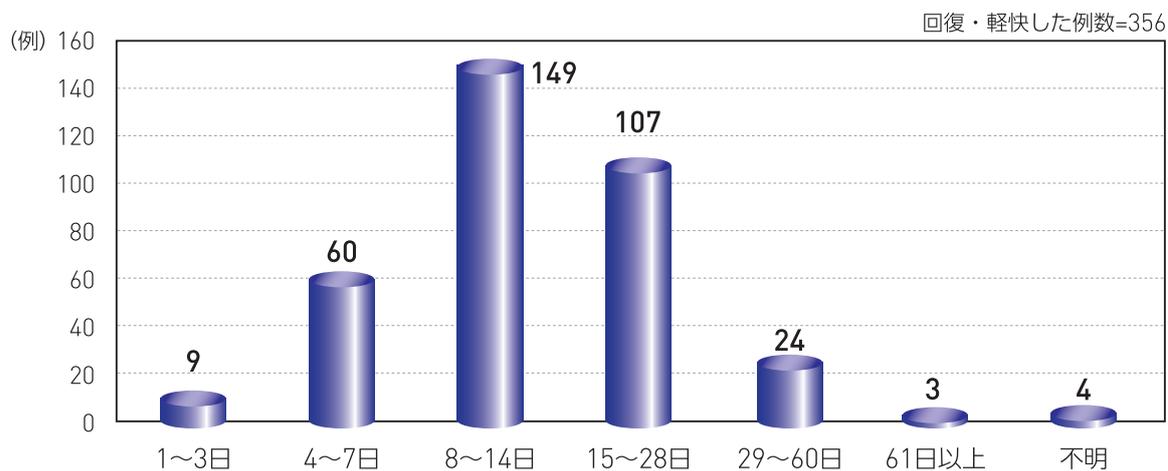
4.2 好中球数減少 ※有害事象による集計



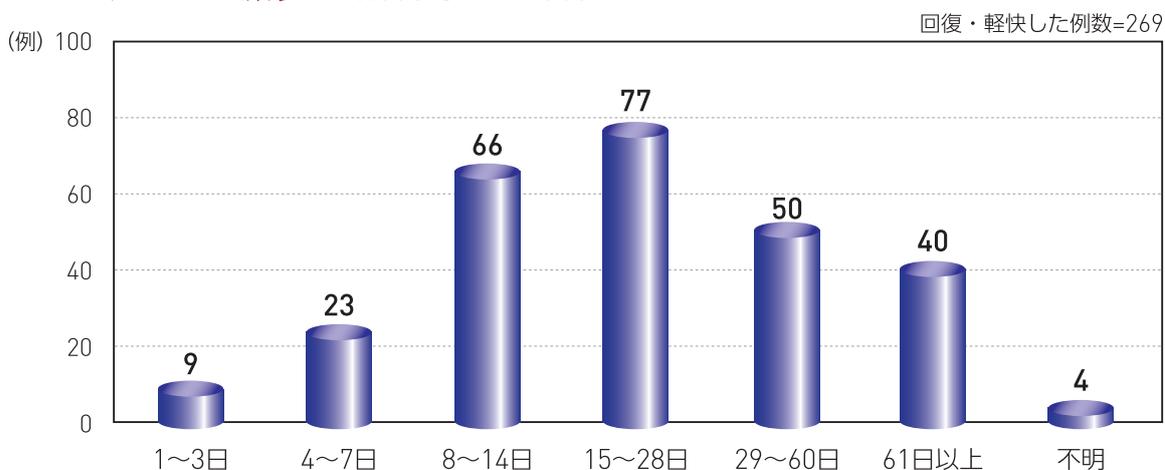
4.3 リンパ球数減少 ※有害事象による集計



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

いずれの血球減少も、多くの症例で発現から28日以内に回復・軽快が認められた。回復・軽快までに時間を要した症例については、採血のタイミングや、次クールの抗がん剤治療が影響している可能性が考えられた。

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。血管外漏出後の皮膚障害予防としてサビーンを投与するが、サビーン投与にあたって注意すべきことは骨髄抑制である。骨髄抑制は抗がん剤によっても起こり得るものであり、サビーン投与によってその発現傾向が大きく変わることはない結果となっているが、血管外漏出により抗がん剤投与を中断しても骨髄抑制対策は継続して行うべきである。
- 好中球減少は、感染症のリスクとなりうる。そのため、手洗い、うがいなどの感染症予防をはじめとして、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与や、発熱性好中球減少症に対する抗生剤の投与を検討する。
- 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、必要に応じて赤血球輸血を施行する。
- 血小板低下による出血傾向に対しては必要に応じて血小板輸血を施行する。
- 近年では、入院ではなく外来でのがん治療が主流となっている。そのため、感染症予防のセルフケア、発熱時の抗生剤の内服、異常を認めた場合に来院するべき基準等を、多職種チームで患者に指導していく必要がある。

<参考>

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがんに関する用語集
https://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/index.html#anchor2 (最終閲覧: 2023/3/1)
- 2) 岡元るみ子, 佐々木常雄 がん化学療法副作用対策ハンドブック第3版 羊土社 2019



最新の電子化された添付文書は、弊社「キッセイ薬品医療関係者向け情報」(<https://med.kissei.co.jp/>)
及びPMDAホームページ「医薬品に関する情報」
(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に掲載されます。
右のGS1バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



(01)14987051249011