

2015年3月

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 ——

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

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／処方せん医薬品<sup>注)</sup>

# サビーン<sup>®</sup>点滴静注用500mg SAVENE<sup>®</sup>injectable 500mg

注射用デクスラゾキサン

**【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）

製造販売元 **キッセイ薬品工業株式会社**

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること。



## はじめに

デクスラゾキサンは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の唯一の治療薬として、2006年～2007年に欧州など32ヵ国、2007年に米国でそれぞれ承認された薬剤です。これまで日本では未承認でありましたが、厚生労働省からの要請を受け、キッセイ薬品工業株式会社にて開発・承認取得をし、製造販売を行うに至りました。

日本で実施したデクスラゾキサンの臨床試験は、被験者2例のみでしたが、本剤は医療上のニーズが高く、早期の承認が望まれていたことから、海外での臨床試験結果等をもって「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出」の効能・効果で製造販売承認を取得しました。人種差や投与対象患者の背景等を含めて検討した結果、国内外の有効性・安全性プロファイルに大きな違いはないと推測されております。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。



## 目次

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 .....	1
【効能・効果】 .....	3
【用法・用量】 .....	7
【用法・用量に関連する使用上の注意】 .....	9
【使用上の注意】 .....	11
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） .....	11
2. 重要な基本的注意.....	13
3. 相互作用 .....	15
4. 副作用.....	17
5. 高齢者への投与 .....	23
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	25
7. 小児等への投与 .....	27
8. 適用上の注意 .....	29
9. その他の注意 .....	31

**【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）

## 解説



一般的留意事項として設定しました。

このような患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤による過敏症の既往のある患者には、本剤の投与を避けてください。



妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する十分な情報はありますが、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）の結果から、本剤は胎児毒性及び催奇形性を有すると考えられています。

詳細は「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与（25 ページ）」をご参照ください。

## 【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

### 解説

抗悪性腫瘍剤の血管外漏出は化学療法施行時の重大な合併症の1つです。投与中の抗悪性腫瘍剤が血管外へ浸潤又は漏出することで、周囲の組織に障害を起し、発赤、腫脹、疼痛、水疱形成、壊死、潰瘍化など、様々な自覚症状が発現します。

本剤はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対して効能・効果を有します。

本剤はトポイソメラーゼ II に作用することで、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の細胞毒性を減弱させ、血管外漏出による組織障害を抑制するものと考えられます。

「以下の事由より、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤以外の薬剤の血管外漏出に対しては、効果は期待できませんので、ご注意ください。」

- 本剤はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤特有の細胞障害メカニズムに作用するため。
- アントラサイクリン系以外の抗悪性腫瘍剤に対する本剤の有効性は確認されていないため。

### アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の作用機序について

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、DNA 鎖に挿入(インターカレート)された後、トポイソメラーゼ II と結合し、DNA が切断された状態で DNA-トポイソメラーゼ II 複合体を安定化することで、DNA 鎖の再結合を阻害して細胞毒性を発現すると考えられています(図1参照)。

### 本剤の有効成分であるデクスラゾキサンの作用機序について

X 線結晶構造解析結果から、デクスラゾキサンは、トポイソメラーゼ II の ATP の結合部位近傍に結合することが報告されており、以下のような機序で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を抑制すると考えられています。

- ① デクスラゾキサンがトポイソメラーゼ II と結合することにより、ATP 結合部位の立体構造を変化させ、トポイソメラーゼ II の DNA への結合を阻害する(図2, 作用機序1参照)。
- ② DNA と結合したトポイソメラーゼ II にデクスラゾキサンが結合することにより、トポイソメラーゼ II による DNA の切断を阻害する(図2, 作用機序2参照)。



図1 アントラサイクリン系  
抗悪性腫瘍剤の作用機序

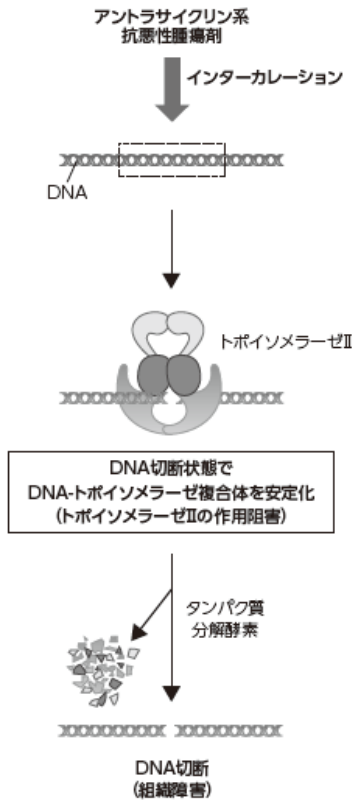
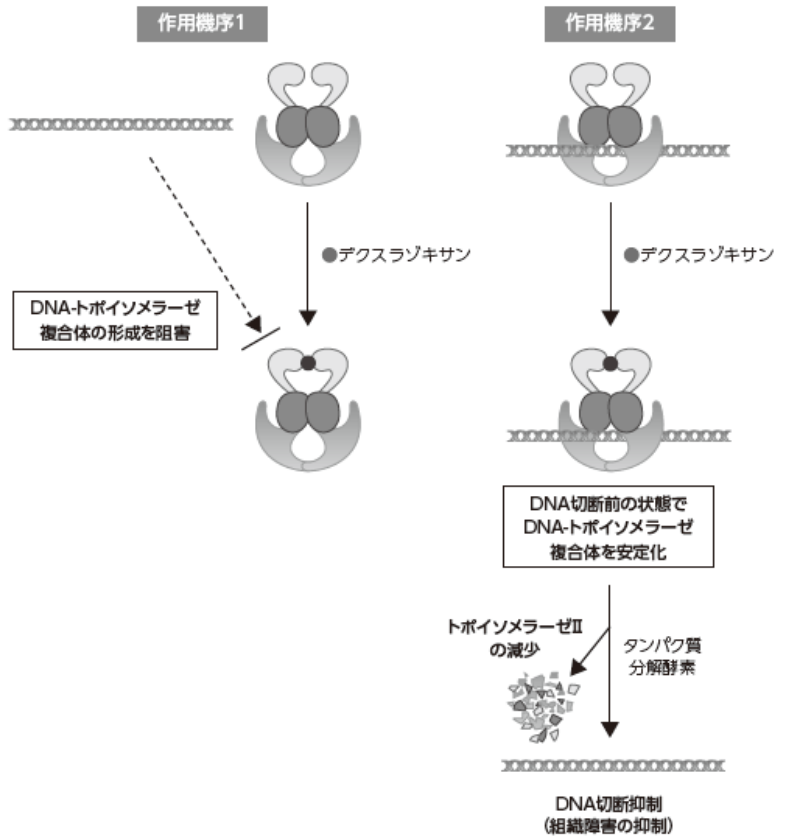


図2 デクスラゾキサンの作用機序



## 本剤の臨床試験成績について

本剤の海外および国内における臨床試験の成績は以下の通りとなっております。なお、アントラサイクリン系以外の抗悪性腫瘍剤に対する本剤の有効性は確認されていません。

### 海外臨床試験

#### 1. 海外第 II 相臨床試験 (TT01 試験) <sup>1)</sup>

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者 23 例<sup>※1</sup>に本剤を投与したところ、血管外漏出に対して外科的処置が必要な患者は認められませんでした。また、いずれの患者においても、血管外漏出による壊死は発現せず、本剤投与後に新たな水疱の発現も認められませんでした (表 1, 表 2)。

※1: 本剤投与 23 例中、有効性評価解析対象例は 18 例

#### 2. 海外第 II/III 相臨床試験 (TT02 試験) <sup>1)</sup>

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者 57 例<sup>※2</sup>に本剤を投与したところ、血管外漏出に対する外科的処置が行われた患者は 36 例中 1 例 (2.8%) でした。また、最終評価時において血管外漏出による壊死が確認された患者は 36 例中 1 例 (2.8%) であり、外科的処置を行った患者と同一症例でした (表 1, 表 2)。

※2: 本剤投与 57 例中、有効性評価解析対象例は 36 例

表 1 被験者背景 (有効性評価対象例)

被験者背景		海外第 II 相臨床試験 (TT01 試験) (N=18)		海外第 II/III 相臨床試験 (TT02 試験) (N=36)	
		例数	%	例数	%
性別	男性	5	27.8	12	33.3
	女性	13	72.2	24	66.7
年齢 (歳) *		56.6	(41, 76)	55.1	(34, 81)
がん種	乳がん	10	55.6	17	47.2
	リンパ腫	7	38.9	14	38.9
	胃がん	1	5.6	0	0.0
	骨髄腫	0	0.0	1	2.8
	卵巣がん	0	0.0	1	2.8
	その他	0	0.0	3	8.3
投与したアントラサイクリン系 抗悪性腫瘍剤	ドキソルビシン	7	38.9	16	44.4
	エピルビシン	11	61.1	20	55.6

\*: 平均値 (最小値, 最大値)

表 2 試験成績（有効性評価対象例）

評価項目		海外第 II 相臨床試験 (TT01 試験) (N=18)		海外第 II/III 相臨床試験 (TT02 試験) (N=36)	
		例数	(%)	例数	(%)
血管外漏出に対する 外科的処置の有無	なし	18	100	35	97.2
	あり	0	0.0	1	2.8
血管外漏出部位の壊死（生検部位の壊死を除く）		0	0.0	1	2.8
血管外漏出部位の壊死（生検部位の壊死を含む）		1	5.6	3	8.3
血管外漏出によるがん治療スケジュール延期		6	33.3	10	27.8
最終評価時における血管 外漏出部位の症状	症状あり	2	11.1	13	36.1
	感覚障害	2	11.1	7	19.4
	皮膚萎縮	1	5.6	4	11.1
	疼痛	1	5.6	9	25.0
	外観損傷*	---	---	1	2.8
	運動障害	0	0.0	3	8.3
	症状なし	16	88.9	23	63.9

\*：外観損傷は TT01 試験では評価されていない。

### 国内臨床試験<sup>2)</sup>

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者 2 例に本剤を投与したところ、血管外漏出に対する外科的処置は実施されず、血管外漏出による壊死も確認されませんでした（表 3）。

表 3 被験者背景および臨床成績

被験者背景/ 評価項目	患者 1	患者 2
性別・年齢	男性・70 歳代	女性・40 歳代
がん種	リンパ腫	乳がん
投与したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤	ドキソルビシン	ドキソルビシン
血管外漏出に対する外科的処置	なし	なし
血管外漏出部位の壊死	なし	なし
血管外漏出によるがん治療スケジュール延期	なし	なし
最終評価時における血管外漏出部位の症状	疼痛 結合組織線維化	なし

### 参考資料

- 1) Mouridsen HT, et al. : Ann Oncol. 18, 546, 2006.
- 2) 国内臨床試験（KDX1101）（社内資料）

## 【用法・用量】

通常, 成人には, デクスラゾキサソールとして, 1日1回, 投与1日目及び2日目は $1000\text{ mg/m}^2$  (体表面積), 3日目は $500\text{ mg/m}^2$ 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 $2000\text{ mg}$ , 3日目は $1000\text{ mg}$ 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:  $40\text{ mL/min}$  未満) では投与量を通常の半量とする。

## 解説

本剤は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の治療薬として、米国及び欧州で既に承認・販売されており、いずれも、用法・用量は「投与 1 日目及び 2 日目は  $1000 \text{ mg/m}^2$  を、3 日目は  $500 \text{ mg/m}^2$  を 1 日 1 回 1~2 時間かけて、3 日間連日静脈内投与する」とされています。本用法・用量は、これまでに海外で実施された臨床試験より得られた本剤の MTD（最大耐性量）を参考に、血管外漏出発生時にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に加え複数の抗悪性腫瘍剤を投与されている可能性も考慮して、低用量の  $2500 \text{ mg/m}^2$ （3 日間の合計量）と設定されたものです。

また、非臨床試験において、血管外漏出後早期に本剤を投与したとき、より効果が認められていることから、1 日目は  $1000 \text{ mg/m}^2$  を血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り速やかに投与し、2 及び 3 日目はそれぞれ  $1000$  及び  $500 \text{ mg/m}^2$  を投与することとされています。なお、安全性を考慮し、3 日目の投与量を半量とすると共に、極端な高用量投与を避けるため、1 回の最大投与量を体表面積  $2.0 \text{ m}^2$  相当量（投与 1 及び 2 日目  $2000 \text{ mg}$ 、3 日目  $1000 \text{ mg}$ ）とされています<sup>1)</sup>。

海外において腎機能の程度が異なる 24 例の男女へ  $150 \text{ mg/m}^2$  の本剤を一定速度で 15 分間静脈注入したときの薬物動態を評価<sup>2)</sup>したところ、本剤の  $CL_{\text{tot}}$  は腎機能低下者で低下し、 $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能正常者 ( $CCr > 80 \text{ mL/min}$ ) と比べて、中等度 ( $CCr : 30 \sim 50 \text{ mL/min}$ ) 及び重度 ( $CCr < 30 \text{ mL/min}$ ) の腎機能低下者では 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、クレアチニンクリアランスが  $40 \text{ mL/min}$  未満の患者では、投与量を 50% にすれば、腎機能正常者と同等の曝露 ( $AUC_{0-\infty}$ ) が達成されるかもしれないという結果が示唆されました。この結果に基づき、中等度及び高度の腎機能障害を伴う患者（クレアチニンクリアランス： $40 \text{ mL/min}$  未満）では投与量を通常の半量とするように設定しました。

### 参考資料

1) 申請資料

2) Michael E, et al. : J Clin Pharmacol. 51, 731-738, 2011.

**<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25 mLを加え、20 mg/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、500 mL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。

解説



希釈液毎の注射部位反応の副作用発現割合を表4に示しました。海外第II相臨床試験(TT01試験)では希釈液はisotonic glucose液を使用し、希釈後のpHは2.5程度でした。海外第II/III相臨床試験(TT02試験)では緩衝作用のある希釈液(注射用乳酸ナトリウム液)に変更され、希釈後のpHは4.4程度でした。この結果から、希釈液の違いにより注射部位局所の副作用の発現割合が異なる可能性が示唆されました。また、希釈液の違いによるpHを表5に示しました。これらの結果より、日局生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液より希釈後溶液のpHが高い乳酸リンゲル液の使用を推奨致します。

表4 希釈液毎の注射部位反応の副作用発現割合

副作用名*	海外第II相臨床試験 (TT01試験) (N=23) 希釈液:isotonic glucose液		海外第II/III相臨床試験 (TT02試験) (N=57) 希釈液:注射用乳酸Na液	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
	注射部位疼痛	7	30.4	4
注射部位静脈炎	6	26.1	0	0.0
注射部位反応	4	17.4	0	0.0
注射部位紅斑	2	8.7	1	1.8
注射部位腫脹	2	8.7	0	0.0
注射部位肥厚	1	4.3	0	0.0
注射部位硬結	1	4.3	0	0.0
血管穿刺部位血栓	1	4.3	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	1	4.3	0	0.0

\* : MedDRA/J (Ver. 15.0) に基づき読み替えた。

表5 希釈液の違いによるpH

希釈液	乳酸リンゲル液 500 mL		日局生理食塩液 500 mL		5%ブドウ糖注射液 500 mL	
	1パイアル (500 mg)	4パイアル (2000 mg)	1パイアル (500 mg)	4パイアル (2000 mg)	1パイアル (500 mg)	4パイアル (2000 mg)
pH	4.45	3.56	2.60	2.21	2.55	2.15
浸透圧比	0.88	0.84	0.99	0.95	N. T.	N. T.

N.T.:測定せず

(社内資料)

## 【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）





## 解説



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ります。曝露量増加に伴う副作用の発現が懸念されるため、本項目を設定しました。詳細は「用法・用量（7 ページ）」をご参照ください。



国内外の臨床試験において、AST (GOT) 及び ALT (GPT) 上昇等が認められています。また、本剤の毒性試験において、肝・胆道系への影響が示唆される所見が認められていることも考慮し、本項目を設定しました。



本剤が主に腎から排泄されること、並びに一般に高齢者では腎機能が低下していることから設定しました。「5. 高齢者への投与（23 ページ）」をご参照ください。

## 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 ヶ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。

## 解説

抗悪性腫瘍剤治療における一般的な事項として設定しました。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用に伴い、血管外漏出以外にも重大な副作用が発現する可能性があります。したがって、抗悪性腫瘍剤について専門知識と経験のある医師の下での使用が原則となります。

患部の壊死や感染症のおそれがありますので、症状が軽快するまで定期的な観察が必要となります。

本剤の国内外の臨床試験において、骨髄抑制が認められているため設定しました。詳細は「4. 副作用 (1) 重大な副作用 (21 ページ)」をご参照ください。

腎機能障害のある患者では、曝露量が増加する可能性があり、それに伴い骨髄抑制をはじめとした血液毒性の発現が懸念されます。なお、海外の臨床試験の結果に基づき投与量は通常の半量と設定しています。詳細は「用法・用量 (7 ページ)」をご参照ください。

動物実験（ラット及びウサギ）において、精巣重量の低値又は精巣萎縮が認められたとの報告があります。詳細は「9. その他注意 (3) (33 ページ)」をご参照ください。

また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において、胎児毒性及び催奇形性が報告されています。詳細は「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (25 ページ)」をご参照ください。

微生物やウイルスの毒性を弱めた弱毒生ワクチンや生ワクチンは、生きている病原体を使うため、(3)に記載していますように骨髄抑制により免疫力が低下している患者ではワクチン株の感染の可能性があります。

### 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。



解説



機序は不明です。

本剤と細胞毒性を有する薬剤を併用中にフェニトインを使用するとフェニトインの吸収が抑制され痙攣が悪化する可能性があります。

#### 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。

#### 解説

本剤の海外で実施された 2 つの臨床試験成績 (それぞれ n=23, n=57 計 80 例) に基づいて設定しました。詳細は表 7 及び表 8 (18-19 ページ) をご参照ください。

なお、国内で実施した本剤の臨床試験における副作用は表 6 の通りです。

表 6 被験者背景および臨床成績

被験者背景/評価項目	患者 1	患者 2
性別・年齢	男性・70 歳代	女性・40 歳代
がん種	リンパ腫	乳がん
投与したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤	ドキシソルビシン	ドキシソルビシン
血管外漏出に対する外科的処置	なし	なし
血管外漏出部位の壊死	なし	なし
血管外漏出によるがん治療スケジュール延期	なし	なし
最終評価時における血管外漏出部位の症状	疼痛 結合組織線維化	なし
発現した副作用*	悪心、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、倦怠感、発熱性好中球減少症、胸膜炎、肺炎、貧血	注入部位反応、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、血小板数減少、好中球数減少、紫斑、頭痛、白血球数減少、血中クレアチニン増加

\* : MedDRA/J (Ver. 15.0) に基づき読み替えた。

表7 海外臨床試験における副作用発現状況（臨床症状）

副作用の種類		合計(N=80)	
副作用名*	使用上の注意上の記載	例数	%
全体		57	71.3
一般・全身障害および投与部位の状態		33	41.3
注射部位疼痛	注射部位反応	11	13.8
注射部位静脈炎	(注射部位の疼痛, 紅斑, 腫脹,	6	7.5
注射部位反応	肥厚, 硬結, 注	4	5.0
注射部位紅斑	射部位静脈炎,	3	3.8
注射部位腫脹	血管穿刺部位血	2	2.5
注射部位肥厚	栓, 血栓性静脈	1	1.3
注射部位硬結	炎等)	1	1.3
血管穿刺部位血栓		1	1.3
発熱	発熱	11	13.8
疲労	疲労	4	5.0
無力症	衰弱	1	1.3
顔面浮腫	顔面浮腫	1	1.3
全身性浮腫	浮腫	1	1.3
末梢性浮腫		1	1.3
口渇	口渇	1	1.3
胃腸障害		30	37.5
悪心	悪心	22	27.5
嘔吐	嘔吐	10	12.5
下痢	下痢	4	5.0
口内炎	口内炎	3	3.8
口内乾燥	口内乾燥	2	2.5
腹痛	腹痛	1	1.3
腹水	腹水	1	1.3
胃炎	胃炎	1	1.3
感染症および寄生虫症		14	17.5
感染	感染(創傷感染, 丹毒, ヘルペスウイルス感染, 好中球減少性感感染等)	7	8.8
創傷感染		2	2.5
丹毒		2	2.5
ヘルペスウイルス感染		1	1.3
好中球減少性感感染		1	1.3
肺炎	肺炎	1	1.3
神経系障害		10	12.5
浮動性めまい	浮動性めまい	6	7.5
頭痛	頭痛	2	2.5
感覚消失	感覚消失	1	1.3
傾眠	傾眠	1	1.3
失神	失神	1	1.3
振戦	振戦	1	1.3

副作用の種類		合計(N=80)	
副作用名*	使用上の注意上の記載	例数	%
皮膚および皮下組織障害		8	10.0
脱毛症	脱毛症	7	8.8
点状出血	点状出血	1	1.3
そう痒症	瘙癢	1	1.3
傷害, 中毒および処置合併症		4	5.0
創合併症	創部痛	4	5.0
血管障害		4	5.0
高血圧	高血圧	2	2.5
表在性血栓性静脈炎	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)	1	1.3
深部静脈血栓症	深部静脈血栓症	1	1.3
ほてり	ほてり	1	1.3
代謝および栄養障害		3	3.8
食欲減退	食欲減退	2	2.5
脱水	脱水	1	1.3
呼吸器, 胸部および縦隔障害		3	3.8
呼吸困難	呼吸困難	2	2.5
咳嗽	咳	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害		2	2.5
関節痛	関節痛	2	2.5
精神障害		2	2.5
うつ病	うつ病	1	1.3
不眠症	不眠症	1	1.3
生殖系および乳房障害		2	2.5
骨盤痛	骨盤痛	1	1.3
腔出血	腔出血	1	1.3
血液およびリンパ系障害		1	1.3
貧血	貧血	1	1.3
心臓障害		1	1.3
心房細動	心房細動	1	1.3
眼障害		1	1.3
霧視	かすみ目	1	1.3
臨床検査		1	1.3
体重減少	体重減少	1	1.3

\* : MedDRA/J (Ver. 15.0) に基づき読み替えた。

表 8 海外臨床試験における副作用発現状況〈臨床検査値異常〉

副作用の種類	使用上の注意上の記載	検査例数	発現例数	%
白血球数減少	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）	80	58	72.5
好中球数減少		79	48	60.8
ヘモグロビン減少		80	34	42.5
血小板数減少		80	21	26.3
AST 上昇	AST (GOT) 上昇	76	21	27.6
ALT 上昇	ALT (GPT) 上昇	78	17	21.8
ALP 上昇	Al-P 上昇	77	3	3.9
クレアチニン上昇	クレアチニン上昇	57	8	14.0
ビリルビン上昇	総ビリルビン上昇	57	6	10.5
総カルシウム上昇	カルシウム上昇	57	4	7.0
総カルシウム下降	カルシウム低下	57	1	1.8
ナトリウム下降	ナトリウム低下	79	5	6.3
カリウム下降	カリウム低下	79	2	2.5
カリウム上昇	カリウム上昇	79	2	2.5



〈Memo〉

## 4. 副作用

### (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，癢痒
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，腔出血，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



本剤の臨床試験成績に基づいて設定しました。詳細は表 7 及び表 8 (18-19 ページ) の一覧表をご参照下さい。

## 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。



本剤が主に腎から排泄されること，並びに一般に高齢者では腎機能が低下していることから設定しました。詳細は「用法・用量（7 ページ）」をご参照ください。

## 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<sup>注1)</sup>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。]

注1) ラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

- (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。]

## 解説

妊婦における本剤の使用に関して十分なデータはありません。しかし、マウス、ラット及びウサギにおいてラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の胚・胎児死亡の誘発が認められ、マウス及びラットにおいて発育遅延児及び形態異常児も誘発されたことから<sup>1)</sup>、本剤は催奇形性を有すると判断されています。よって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与すべきではありません。

ラゾキササンの胚・胎児発生への影響を調査した試験の結果を以下に示します。

妊娠マウスにラゾキササンを単回経口投与したところ、発育遅延児及び形態異常児が認められ、着床後死亡の感受期は妊娠8又は9日でした。また、妊娠5～7日にラゾキササンを経口投与した際には、着床後死亡率の増加、生存児数の減少及び投与量の増加に伴った胎児体重の低値傾向が認められました。形態異常として二分脊椎及び外脳が認められました。

妊娠ラットにラゾキササンを単回経口投与したところ、発育遅延児が認められました。着床後死亡率は妊娠6～8日の投与で高値を示しました。この妊娠6～8日にラゾキササンを反復経口投与した際には、投与用量の増加に伴った着床後死亡率の増加及び胎児体重の低値傾向が認められ、発育遅延児も認められました。形態異常として肋骨又は胸骨分節の異常、無眼球、小眼球、口蓋裂、無顎、捻転肢等が認められました。

妊娠ウサギにラゾキササンを3日間経口投与したところ、妊娠4～9日に投与を開始した群で着床後死亡の増加が認められました。妊娠6～8日に経口投与したときには、概ね投与用量の増加に伴った着床後死亡の増加及び生存児数の減少が認められました。

以上のとおり、マウス、ラット及びウサギにおいて、いずれの動物種でも胚・胎児死亡の誘発がみられ、妊娠初期から中期のマウス及びラットにラゾキササンを投与すると、児の発育遅延及び形態異常も誘発されたことから、本剤は催奇形性を含む発生毒性を有すると考えられました。

デクスラゾキササンが母乳中へ移行するかどうかは不明です。しかし、乳児における副作用発現の可能性を考慮し、本剤投与中は授乳を避けてください。

参考資料

1) Duke DI : Teratology. 11, 119, 1975.


## 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）。





## 解説



小児におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の治療については、使用経験がなく安全性が確立していないため設定しました。

なお、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の長期投与による心筋症予防を目的としてデクスラゾキサンの投与を受けた小児患者や青年患者において、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、米国で実施された臨床試験結果の解析により確認されています。詳細は「9. その他の注意 (1) (31 ページ)」をご参照ください。

## 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) 投与时

- 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。

## 解説

本剤の安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄し、再使用や保存はしないことが必要なため設定しました。

日局生理食塩液及び 5%ブドウ糖注射液より希釈後の pH が高い乳酸リンゲル液で希釈することを推奨します。詳細は「用法・用量（7 ページ）」をご参照ください。

本剤は静脈内投与としています。患部を氷嚢などで冷却している場合は、血管収縮に伴い本剤が患部に十分行き渡らない可能性がありますので、血管外漏出部位の血流を確保するため、15 分以上前に冷却を中止してください。

- 1) 本剤の配合変化の可能性を考え設定しました。
- 2) 配合変化の検討より、150 分以内の投与と設定しました。検討結果は以下に示します。25℃の条件下で本剤と乳酸リンゲル液、生理食塩液及び 5%ブドウ糖液との配合性について検討したところ、デクスラゾキサンの残存率は配合後 3 時間で 97.7~99.0% であり、pH は配合後 3 時間での変化は認められませんでした。しかしながら、類縁物質の合計量は、生理食塩液及び 5%ブドウ糖液を輸液とした場合は保存 3 時間後で 3%未満でしたが、乳酸リンゲル液を輸液とした場合は保存 3 時間後に 3%をわずかに超過しました。

これらの結果より、乳酸リンゲル液、生理食塩液及び 5%ブドウ糖液を輸液として使用する場合、投与液調製後、室温下で 150 分（2.5 時間）以内に投与を終了することが妥当であると判断しました<sup>1)</sup>。

- 3) 皮膚・粘膜への本剤の付着による副作用発現を防止するため設定しました。

参考資料

1) 社内資料

## 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<sup>注2)</sup>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。

注2) これらの患者への投与は承認外である。

- (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。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の長期投与による心筋症予防を目的としてデクスラゾキサンの投与を受けた小児患者や青年患者において、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米国で実施された臨床試験にて報告されています<sup>1) 2) 3) 4)</sup>。

欧州医薬品評価委員会 (CHMP) にて報告内容を検討した結果、2011年6月23日、CHMPは18歳未満の患者に対する心筋症予防を目的としたデクスラゾキサンの使用を禁忌とする旨の添付文書改訂を勧告しました (EMA/491205/2011)。その勧告に基づき、デクスラゾキサン販売企業は18歳未満の患者を投与禁忌とする旨添付文書を改訂し、2011年7月18日に Dear Health Care Professional Letter (DHCPL) を発出しました。

なお、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出を適応としたデクスラゾキサン製剤 (本剤を含む) には前述の発現リスクの増加は適用されず、本検討の対象とはならない旨が CHMP の評価レポートに記載されています。

本剤のマウスリンフォーマ TK 試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず試験条件下のいずれの濃度においても突然変異頻度の明らかな増加が認められ、本試験条件下において本剤は遺伝子突然変異誘発性を有すると判断されました<sup>5)</sup>。

ほ乳類培養細胞を用いた小核試験では、小核を有する二核細胞の出現頻度の増加並びに動原体を持たない小核及び僅かではあるが動原体を持つ小核の誘発が認められ、本試験条件下において本剤は染色体異常誘発性を有すると判断されました<sup>5)</sup>。

マウス小核試験では、本剤の 1000 mg/kg を Swiss (CD-1) 系マウス雌雄に単回経口投与しました。投与後 24、48 及び 72 時間ともに、雌雄のいずれの投薬群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に明らかな増加が認められ、本試験条件下において本剤は染色体異常誘発性を有すると判断されました<sup>5)</sup>。

以上より、本剤は遺伝毒性を有すると考えられました。

#### 参考資料

- 1) Tebbi CK, et al. : J Clin Oncol. 25, 493, 2007.
- 2) Salzer WL, et al. : Leukemia. 24, 355, 2010.
- 3) Schwartz CL, et al. : Blood. 114, 2051, 2009.
- 4) Swain SM, et al. : J Clin Oncol. 15, 1318, 1997.
- 5) 申請資料

## 9. その他の注意

(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<sup>注3)</sup>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3) ラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。



解説



デクスラゾキサン 5~200 mg/kg/日を 28 日間及び 1~25 mg/kg/日を 91 日間反復静脈内投与したラットにおいて器官重量及び剖検では、精巣及び精巣上体の小型化が認められました。病理組織学的検査では、精巣の低形成又は萎縮が認められました。これらは本剤の細胞増殖抑制作用に起因するものと考えられ、投与量との関連性が認められました。これらの所見は回復性を示し、投与間隔の延長により減弱しました<sup>1)</sup>。

デクスラゾキサン 50 及び 200 mg/kg/日を反復静脈内投与（最大 22 日間）したウサギにおいては、細胞増殖抑制作用に起因する精巣萎縮が認められました<sup>1)</sup>。



ラゾキサン（本薬を含むラセミ体）をマウスに 40 及び 80 mg/kg/日を、ラットに 48 及び 96 mg/kg/日を週 3 回 52 週間腹腔内投与し、がん原性を評価しました。

雌マウスで造血系腫瘍（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）及び雌ラットで子宮腺癌の発現頻度の増加が認められました。

以上より、本剤はがん原性を有すると判断されました<sup>1)</sup>。

参考資料

1) 申請資料

劇薬/処方せん医薬品<sup>注)</sup>

サビーン<sup>®</sup>点滴静注用 500mg の概要

〔詳細は添付文書をご参照ください〕

日本標準商品分類番号

87392

販売名	和名	サビーン <sup>®</sup> 点滴静注用 500mg
	洋名	SAVENE <sup>®</sup> injectable 500mg
承認番号	22600AMX00006000	
薬価基準収載年月	2014 年 4 月	
販売開始年月	2014 年 4 月	
国際誕生年月	2006 年 7 月	
一般名	和名：デクスラゾキサン	洋名：Dexrazoxane
<b>禁忌（次の患者には投与しないこと）</b>		
(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	成分・含量 (1バイアル中)	デクスラゾキサン 500 mg
	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1000 mg/m <sup>2</sup> （体表面積），3日目は500 mg/m <sup>2</sup> 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2000 mg，3日目は1000 mg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：40 mL/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25 mLを加え，20 mg/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，500 mL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。	
<b>使用上の注意</b>		
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）		

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること



## 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、痒痒
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、腔出血、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<sup>注1)</sup>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) ラゾキシサン（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) 投与时

- 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15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<sup>注2)</sup>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<sup>注3)</sup>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) ラゾキシサン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

包装

サビーン点滴静注用 500 mg : 1 バイアル

本書の内容を無断で複写・転載する  
ことを禁ずる。