

サビーン[®]点滴静注用500mg

SAVENE[®] for Intravenous Infusion 500mg

注射用デクスラゾキサソ

「使用成績調査」最終集計結果のお知らせ

謹啓

先生におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出治療薬「サビーン[®]点滴静注用500mg」は、2014年4月から「使用成績調査（全例調査）」を実施して参りました。この度、本調査の最終集計結果を取りまとめましたので、ご報告致します。

なお、全例調査の承認条件が解除されるまでは、規制当局の指示に従い引き続き登録を継続しますのでご協力の程宜しくお願い致します。

先生方のご協力に御礼申し上げますとともに、今後とも本剤の適正使用にご協力いただきますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

目次

1. 調査概要	1
2. 集計結果のまとめ	2
3. サビーン点滴静注用「使用成績調査」最終集計結果	3
3.1 症例構成および患者背景	3
3.2 安全性	4
3.2.1 重篤な副作用について	6
3.2.2 重点調査項目について	7
3.2.3 本剤希釈に使用した輸液別の血管痛・血管炎の発現割合	10
3.3 有効性	10
3.3.1 「血管外漏出に対する外科的処置の有無」および「血管外漏出に起因する がん化学治療スケジュールの遅延の有無」	10
3.3.2 血管外漏出部位の症状および重症度	15

1. 調査概要

- 目的：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者に対するデクスラゾキサン（商品名：サビーン®点滴静注用500mg、以下、本剤）の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。また、重点調査項目を骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少等）の発現状況とする。
- 調査方法：全例調査方式
- 対象患者：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者に対し、本剤が投与された患者
- 観察期間：安全性情報（本剤投与開始後4週間）
有効性情報（本剤投与開始後12週間）
- 調査期間：2014年4月～2022年1月
（登録期間：2014年4月～2021年7月）
- 予定症例数：2020年3月31日までに本剤が投与された患者
（2020年4月1日以降に本剤が投与された患者は、症例登録のみとする）
- 調査項目：
・患者背景（年齢、性別、既往歴・合併症等）
・本剤の投与状況
・併用薬、血管外漏出発生日に投与したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与状況、血管外漏出に対する併用薬及び併用療法
・安全性（有害事象情報）
・有効性（血管外漏出に対する外科的処置、血管外漏出に起因するがん化学治療スケジュールの遅延、血管外漏出部位の症状・重症度）

2. 集計結果のまとめ

【症例構成】

- ・再審査期間中（2014年1月17日～2022年1月16日）に本剤が投与された症例は1225例でした。そのうち調査票の回収対象となる2020年3月31日以前に本剤が投与された症例は899例であり、793例が登録され、778例の調査票が収集されました。安全性解析対象症例は720例、有効性解析対象症例は685例として集計を行いました（P-3 3.1 症例構成および患者背景参照）。

【安全性*】

- ・主な副作用は、SOC別で「血液およびリンパ系障害」48.1%（346例/720例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」8.6%（62例/720例）、「臨床検査」5.0%（36例/720例）、「胃腸障害」5.0%（36例/720例）、「肝胆道系障害」4.0%（29例/720例）であり、PT別で「骨髄抑制」48.1%（346例/720例）、「発熱性好中球減少症」11.0%（79例/720例）、「注射部位疼痛」5.0%（36例/720例）、「血管痛」3.1%（22例/720例）、「悪心」3.1%（22例/720例）でした（P-4 表 3.2-1 副作用一覧参照）。
- ・主な重篤な副作用は、SOC別で「血液およびリンパ系障害」37.1%（267例/720例）であり、PT別で「骨髄抑制」37.1%（267例/720例）、「発熱性好中球減少症」10.8%（78例/720例）でした（P-6 表 3.2.1-1 重篤な副作用一覧参照）。
- ・重点調査項目である「骨髄抑制（PT「骨髄抑制」及び骨髄抑制関連症状として報告された事象）」の発現割合は、48.1%（346例/720例）でした。346例のうち266例が重篤、80例が非重篤でした（P-7 表 3.2.2-1 骨髄抑制及びその内訳の重篤度別発現状況参照）。
- ・患者背景別の骨髄抑制発現割合で有意な差がみられた背景は「65歳以上・未満(p=0.0191)」、「本剤投与前・血小板数(p=0.0297)」でした（P-8 表 3.2.2.1-1 患者背景別の骨髄抑制発現状況一覧参照）。
- ・希釈に使用した輸液（投与1日目）別の血管痛・血管炎は、生理食塩水の発現割合が高い結果でした（P-10 図 3.2.3-1 輸液別の血管痛・血管炎の発現割合参照）。

【有効性】

- ・有効性解析対象例685例において血管外漏出に対する外科的処置は5.3%（36例/685例）、がん化学治療スケジュールの遅延は13.7%（94例/685例）でした（P-11 表 3.3.1-1 血管外漏出に対する外科的処置の有無、表 3.3.1-2 血管外漏出に起因するがん化学治療スケジュールの遅延の有無参照）。
- ・血管外漏出部位の症状で多く認められた症状は、「発赤」「腫脹」「疼痛」であり、本剤投与12週後までに多くの症例で消失しました（P-15 表 3.3.2-1 血管外漏出部位の症状参照）。

*：副作用は MedDRA/J（Ver. 24.1）に基づき、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にて記載しています。

3. サビーン点滴静注用「使用成績調査」最終集計結果

3.1 症例構成および患者背景

【症例構成】本剤投与例	: 1255 例 (うち 2020 年 3 月 31 日以前投与症例: 899 例)
登録例数	: 793 例 (2020 年 3 月 31 日以前投与の調査票回収対象例)
調査票収集例数	: 778 例
安全性解析対象例数	: 720 例
有効性解析対象例数	: 685 例

表 3.1-1 患者背景情報 (安全性解析対象)

項目		症例数	構成比	
対象症例		720	100.0%	
年齢	< 10 歳	27	3.8%	
	10 歳 ≤、< 20 歳	14	1.9%	
	20 歳 ≤、< 30 歳	7	1.0%	
	30 歳 ≤、< 40 歳	19	2.6%	
	40 歳 ≤、< 50 歳	55	7.6%	
	50 歳 ≤、< 60 歳	105	14.6%	
	60 歳 ≤、< 70 歳	179	24.9%	
	70 歳 ≤、< 80 歳	225	31.3%	
	80 歳 ≤	89	12.4%	
性別	男性	283	39.3%	
	女性	437	60.7%	
合併症・肝疾患	無	641	89.0%	
	有	73	10.1%	
	不明・未記載	6	0.8%	
合併症・腎疾患	無	672	93.3%	
	有	本剤の減量無	22	52.4%
		本剤の減量有	20	47.6%
	不明・未記載	6	0.8%	
	がんの種類*	リンパ腫	357	50.4%
乳がん		112	15.8%	
肺がん		46	6.5%	
急性骨髄性白血病		33	4.7%	
急性リンパ性白血病		21	3.0%	
卵巣がん		12	1.7%	
骨髄腫		3	0.4%	
その他		148	20.9%	
不明・未記載		11	1.5%	
漏出部位		右手	21	2.9%
	左手	36	5.0%	
	右前腕	217	30.1%	
	左前腕	336	46.7%	
	右肘窩	5	0.7%	
	左肘窩	8	1.1%	
	右中心静脈アクセスデバイス	29	4.0%	
	左中心静脈アクセスデバイス	15	2.1%	
	その他	19	2.6%	
	不明・未記載	34	4.7%	

項目		症例数	構成比	
血管外漏出 発生日に投 与したアン トラサイク リン系抗悪 性腫瘍剤	ドキシソルピシン	408	56.7%	
	(うちリボソーム化製剤)	11	2.7%	
	ビラルピシン	92	12.8%	
	エビルピシン	87	12.1%	
	アムルピシン	49	6.8%	
	ダウノルピシン	27	3.8%	
	アクラルピシン	13	1.8%	
	ミトキサントロン	9	1.3%	
	イダルピシン	4	0.6%	
	不明・未記載	31	4.3%	
血管外漏出 発生日から本 剤投与開始 までの時間	< 1 時間	63	8.8%	
	1 時間 ≤、< 3 時間	385	53.5%	
	3 時間 ≤、< 6 時間	198	27.5%	
	6 時間 ≤	37	5.1%	
	不明・未記載	37	5.1%	
血管外漏出 時の治療周 期 (クール)	1クール	253	35.1%	
	2クール	116	16.1%	
	3クール	122	16.9%	
	4クール	74	10.3%	
	5クール	40	5.6%	
	6クール	51	7.1%	
	7クール	14	1.9%	
	8クール	9	1.3%	
	9クール	2	0.3%	
	10クール以上	5	0.7%	
不明・未記載	34	4.7%		
他の抗悪性 腫瘍剤#	無	239	33.2%	
	有	453	62.9%	
	不明・未記載	28	3.9%	
血管外漏出 に対する併 用薬・併用 療法	無	105	14.6%	
	有	うちステロイド剤	562	78.1%
		外用	490	87.2%
	注射	396	70.5%	
	内服	11	2.0%	
	不明・未記載	32	4.4%	

* : 一部重複症例を含む

: アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同一経路により投与した他の抗悪性腫瘍剤

3.2 安全性

安全性解析対象症例 720 例中、副作用の発現割合は 58.3% (420 例 / 720 例) でした。主な副作用は、SOC 別で「血液およびリンパ系障害」48.1% (346 例 / 720 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」8.6% (62 例 / 720 例)、「臨床検査」5.0% (36 例 / 720 例)、「胃腸障害」5.0% (36 例 / 720 例)、「肝胆道系障害」4.0% (29 例 / 720 例) でした。

PT 別で「骨髄抑制」48.1% (346 例 / 720 例)、「発熱性好中球減少症」11.0% (79 例 / 720 例)、「注射部位疼痛」5.0% (36 例 / 720 例)、「血管痛」3.1% (22 例 / 720 例)、「悪心」3.1% (22 例 / 720 例) でした (表 3.2-1)。

表 3.2-1 副作用一覧

副作用の種類 *	例数	割合	副作用の種類 *	例数	割合
感染症および寄生虫症	23	3.2%	代謝および栄養障害	12	1.7%
菌血症	1	0.1%	体液貯留	1	0.1%
乳房蜂巣炎	1	0.1%	高カリウム血症	2	0.3%
蜂巣炎	1	0.1%	低カリウム血症	4	0.6%
膀胱炎	1	0.1%	低ナトリウム血症	1	0.1%
毛包炎	1	0.1%	食欲減退	3	0.4%
带状疱疹	2	0.3%	鉄過剰	1	0.1%
感染	2	0.3%	精神障害	2	0.3%
口腔カンジダ症	1	0.1%	譫妄	1	0.1%
肺炎	5	0.7%	不眠症	1	0.1%
誤嚥性肺炎	1	0.1%	神経系障害	7	1.0%
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.1%	味覚不全	1	0.1%
敗血症	5	0.7%	頭痛	6	0.8%
敗血症性ショック	1	0.1%	心臓障害	2	0.3%
サイトメガロウイルス血症	1	0.1%	心停止	1	0.1%
細菌性肺炎	1	0.1%	心不全	1	0.1%
医療機器関連感染	1	0.1%	血管障害	28	3.9%
感染性胸水	1	0.1%	高血圧	1	0.1%
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	0.1%	静脈炎	1	0.1%
血管デバイス感染	1	0.1%	血管痛	22	3.1%
血液およびリンパ系障害	346	48.1%	血管炎	4	0.6%
播種性血管内凝固	3	0.4%	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	0.7%
発熱性好中球減少症	79	11.0%	咯血	1	0.1%
低プロトロンビン血症	1	0.1%	しゃっくり	1	0.1%
骨髄抑制	346	48.1%	呼吸不全	1	0.1%
			口腔咽頭痛	2	0.3%

副作用の種類*	例数	
胃腸障害	36	5.0%
便秘	5	0.7%
下痢	6	0.8%
腸炎	1	0.1%
胃食道逆流性疾患	1	0.1%
痔核	1	0.1%
腸管穿孔	1	0.1%
悪心	22	3.1%
口内炎	3	0.4%
嘔吐	7	1.0%
肝胆道系障害	29	4.0%
肝機能異常	16	2.2%
高ビリルビン血症	1	0.1%
肝障害	11	1.5%
薬物性肝障害	1	0.1%
皮膚および皮下組織障害	8	1.1%
脱毛症	2	0.3%
紅斑	2	0.3%
皮下出血	1	0.1%
発疹	2	0.3%
皮膚刺激	1	0.1%
筋骨格系および結合組織障害	3	0.4%
背部痛	1	0.1%
筋力低下	1	0.1%
四肢痛	1	0.1%
腎および尿路障害	2	0.3%
乏尿	1	0.1%
尿閉	1	0.1%
生殖系および乳房障害	1	0.1%
外陰浮腫	1	0.1%

副作用の種類*	例数	
一般・全身障害および投与部位の状態	62	8.6%
死亡	1	0.1%
注射部位皮膚炎	1	0.1%
注射部位紅斑	3	0.4%
注射部位肥厚	1	0.1%
注射部位硬結	4	0.6%
注射部位疼痛	36	5.0%
注射部位静脈炎	2	0.3%
注射部位熱感	1	0.1%
倦怠感	4	0.6%
浮腫	1	0.1%
末梢性浮腫	1	0.1%
疼痛	1	0.1%
発熱	5	0.7%
軟部組織の炎症	1	0.1%
注射部位腫脹	5	0.7%
投与部位疼痛	1	0.1%
注入部位血管外漏出	4	0.6%
穿刺部位疼痛	1	0.1%
注射部位血管炎	2	0.3%
穿刺部位腫脹	1	0.1%
穿刺部位紅斑	1	0.1%
投与部位異常感覚	1	0.1%
臨床検査	36	5.0%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	1.7%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	2.8%
好塩基球数増加	2	0.3%
血中ビリルビン増加	2	0.3%
血中クロール減少	1	0.1%
血中クレアチニン増加	1	0.1%
血中フィブリノゲン減少	2	0.3%
血中カリウム減少	1	0.1%
血中ナトリウム減少	1	0.1%
血中尿素増加	2	0.3%
C-反応性蛋白増加	1	0.1%
好酸球数増加	1	0.1%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	0.4%
ヘマトクリット減少	1	0.1%
単球数増加	1	0.1%
赤血球数減少	1	0.1%
体重増加	1	0.1%
アンチトロンビンⅢ減少	4	0.6%
血中アルカリホスファターゼ増加	4	0.6%
肝酵素上昇	6	0.8%
傷害、中毒および処置合併症	1	0.1%
皮下血腫	1	0.1%

*: MedDRA/J (Ver. 24.1) に基づき、器官別大分類 (SOC: 網掛け) 及び基本語 (PT: 網掛けなし) にて記載しています

3.2.1 重篤な副作用について

重篤な副作用の発現割合は 37.9% (273 例 /720 例) でした。主な重篤な副作用は、SOC 別で「血液およびリンパ系障害」 37.1% (267 例 /720 例) であり、PT 別で「骨髄抑制」 37.1% (267 例 /720 例)、「発熱性好中球減少症」 10.8% (78 例 /720 例) でした (表 3.2.1-1)。

表 3.2.1-1 重篤な副作用一覧

副作用の種類 *	例数	
感染症および寄生虫症	17	2.4%
菌血症	1	0.1%
乳房蜂巣炎	1	0.1%
毛包炎	1	0.1%
带状疱疹	1	0.1%
肺炎	4	0.6%
誤嚥性肺炎	1	0.1%
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.1%
敗血症	5	0.7%
敗血症性ショック	1	0.1%
細菌性肺炎	1	0.1%
医療機器関連感染	1	0.1%
感染性胸水	1	0.1%
ニューモシチス・イロペチ肺炎	1	0.1%
血管デバイス感染	1	0.1%
血液およびリンパ系障害	267	37.1%
播種性血管内凝固	3	0.4%
発熱性好中球減少症	78	10.8%
骨髄抑制	267	37.1%
代謝および栄養障害	3	0.4%
低カリウム血症	1	0.1%
低ナトリウム血症	1	0.1%
食欲減退	1	0.1%
心臓障害	2	0.3%
心停止	1	0.1%
心不全	1	0.1%

副作用の種類 *	例数	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.3%
咯血	1	0.1%
呼吸不全	1	0.1%
胃腸障害	2	0.3%
腸炎	1	0.1%
腸管穿孔	1	0.1%
肝胆道系障害	2	0.3%
肝機能異常	2	0.3%
皮膚および皮下組織障害	2	0.3%
皮下出血	1	0.1%
皮膚刺激	1	0.1%
筋骨格系および結合組織障害	1	0.1%
筋力低下	1	0.1%
一般・全身障害および投与部位の状態	5	0.7%
死亡	1	0.1%
注射部位疼痛	1	0.1%
倦怠感	1	0.1%
疼痛	1	0.1%
発熱	1	0.1%
臨床検査	4	0.6%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1%
血中フィブリノゲン減少	2	0.3%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.1%
アンチトロンビンⅢ減少	2	0.3%

* : MedDRA/J (Ver. 24.1) に基づき、器官別大分類 (SOC : 網掛け) 及び基本語 (PT : 網掛けなし) にて記載しています

3.2.2 重点調査項目について

重点調査項目である「骨髄抑制」の発現割合は、48.1% (346例/720例) でした (表 3.2.2-1)。骨髄抑制の内訳の発現割合は、「白血球数減少」42.2% (304例/720例)、「好中球数減少」35.3% (254例/720例)、「血小板数減少」32.2% (232例/720例)、「ヘモグロビン減少」25.1% (181例/720例)、「リンパ球数減少」19.4% (140例/720例) 等でした。346例のうち266例が重篤、80例が非重篤であり、転帰はほとんどが回復又は軽快でした。転帰死亡が4例で認められましたが、本剤と死亡との関連は明確ではありませんでした (本最終集計結果のお知らせにデータは示していません)。

表 3.2.2-1 骨髄抑制及びその内訳の重篤度別発現状況

骨髄抑制及び内訳	解析対象症例数	発現症例数	発現割合	重篤		非重篤	
				例数	発現割合	例数	発現割合
骨髄抑制	720	346	48.1%	266	76.9%	80	23.1%
白血球数減少	720	304	42.2%	205	67.4%	99	32.6%
好中球数減少	720	254	35.3%	201	79.1%	53	20.9%
発熱性好中球減少症*	720	79	11.0%	78	98.7%	1	1.3%
リンパ球数減少	720	140	19.4%	71	50.7%	69	49.3%
単球数減少	720	3	0.4%	0	0.0%	3	100.0%
赤血球数減少	720	6	0.8%	1	16.7%	5	83.3%
ヘモグロビン減少	720	181	25.1%	60	33.1%	121	66.9%
ヘマトクリット減少	720	6	0.8%	2	33.3%	4	66.7%
血小板数減少	720	232	32.2%	111	47.8%	121	52.2%
貧血	720	1	0.1%	0	0.0%	1	100.0%
汎血球減少症	720	1	0.1%	1	100.0%	0	0.0%

※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

3.2.2.1 患者背景別の骨髄抑制発現状況

患者背景別の副作用発現割合を一覧でお示しします (表 3.2.2.1-1)。

背景要因が名義尺度の2値の項目は Fisher の正確確率検定を、3値以上の項目は χ^2 検定もしくは Wilcoxon の順位和検定を用い背景情報が不明な症例は検定から除外しました。

患者背景別の骨髄抑制発現割合で有意差が認められた背景は「65歳以上・未満 ($p=0.0191$)」、「本剤投与前・血小板数 ($p=0.0297$)」でした。

1) 高齢者について

65歳以上の骨髄抑制の発現割合は51.8% (217例/419例)、65歳未満の骨髄抑制の発現割合は42.9% (129例/301例) であり、65歳以上の骨髄抑制の発現割合は有意に高くなりました。

高齢者への本剤の投与については添付文書の「9.8 高齢者」で注意喚起を行っています。一般的に高齢者は生理機能が低下していることから、腎排泄型である本剤のクリアランスが低くなることで本剤の曝露時間が長くなり、骨髄抑制が発現しやすくなる可能性が考えられます。

2) 本剤投与前・血小板数について

本剤投与前・血小板数については、「 $25 \times 10^4/\mu\text{L} <$ 」の骨髄抑制の発現割合が43.9%（143例/326例）、「 $7.5 \times 10^4/\mu\text{L} <, \leq 25 \times 10^4/\mu\text{L}$ 」の骨髄抑制の発現割合が52.8%（178例/337例）、「 $\leq 7.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 」の骨髄抑制の発現割合が50.0%（16例/32例）であり、本剤投与前の血小板数が $25 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下の患者では骨髄抑制の発現割合が高くなりました。

本剤投与前の血小板数が $25 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下の症例の骨髄抑制の発現割合が高い結果となった原因は不明ですが、本剤の使用上の注意では骨髄抑制について「8. 重要な基本的注意」と「11.1 重大な副作用」で注意喚起を行っております。定期的に血液検査を実施し異常が認められた場合には適切な処置をお願い致します。

表 3.2.2.1-1 患者背景別の骨髄抑制発現状況一覧

項目	解析対象症例数	副作用			検定結果		
		発現症例数	発現件数	発現割合			
対象症例	720	346	405	48.1%			
使用理由	アトサクリン系抗悪性腫瘍剤による血管外漏出	685	332	389	48.5%	p=0.3872 ¹⁾	
	その他	35	14	16	40.0%		
年齢	< 65 歳	301	129	149	42.9%	p=0.0191 ¹⁾	
	65 歳 ≤	419	217	256	51.8%		
性別	男性	283	142	161	50.2%	p=0.3608 ¹⁾	
	女性	437	204	244	46.7%		
合併症・がん種 ^{#1}	乳がん	112	42	45	37.5%		
	リンパ腫	357	174	206	48.7%		
	卵巣がん	12	6	6	50.0%		
	肺がん	46	27	31	58.7%		
	急性骨髄性白血病	33	15	23	45.5%		
	骨髄腫	3	3	3	100.0%		
	急性リンパ性白血病	21	6	6	28.6%		
	その他	148	78	90	52.7%		
合併症・がん種 ^{#2}	固形がん	293	139	155	47.4%	p=0.8780 ¹⁾	
	血液がん	403	194	231	48.1%		
	固形がん / 血液がん (不明含む)	24	13	19	54.2%		
合併症・肝疾患	無	641	304	358	47.4%	p=0.2662 ¹⁾	
	有	73	40	45	54.8%		
	不明・未記載	6	2	2	33.3%		
合併症・腎疾患	無	672	320	375	47.6%	p=0.2662 ¹⁾	
	有	42	24	28	57.1%		
	本剤の減量無	22	13	16	59.1%		p=1.0000 ¹⁾
	本剤の減量有	20	11	12	55.0%		
	不明・未記載	6	2	2	33.3%		

項目	解析対象 症例数	副作用			検定結果	
		発現症例数	発現件数	発現割合		
血管外漏出発生日に投 与したアントサイクリン系抗 悪性腫瘍剤	ドキシソルピシン	408	197	233	48.3%	p=0.0889 ²⁾
	(うちリポソーム化製剤)	11	4	4	36.4%	
	ビラルピシン	92	48	53	52.2%	
	エビルピシン	87	32	34	36.8%	
	アムルピシン	49	29	33	59.2%	
	ダウノルピシン	27	14	18	51.9%	
	アクラルピシン	13	4	4	30.8%	
	ミトキサントロン	9	7	13	77.8%	
	イダルピシン	4	2	2	50.0%	
不明・未記載	31	13	15	41.9%		
血管外漏出発生日に ¹⁾ 無 トサイクリン系抗悪性腫瘍 剤と同一経路により投 与した抗悪性腫瘍剤	無	239	117	136	49.0%	p=0.8729 ¹⁾
	有	453	218	257	48.1%	
	不明・未記載	28	11	12	39.3%	
血管外漏出に対する 併用薬・併用療法	無	105	45	49	42.9%	p=0.2443 ¹⁾
	有	583	287	340	49.2%	
	不明・未記載	32	14	16	43.8%	
本剤投与前・ 白血球数	5500/ μ L <	324	148	169	45.7%	p=0.2535 ³⁾
	3000/ μ L < \leq 5500/ μ L	278	143	173	51.4%	
	\leq 3000/ μ L	94	46	54	48.9%	
	不明・未記載	24	9	9	37.5%	
本剤投与前・ 好中球	3500/ μ L <	325	148	164	45.5%	p=0.1846 ³⁾
	1500/ μ L < \leq 3500/ μ L	270	145	181	53.7%	
	\leq 1500/ μ L	75	35	42	46.7%	
	不明・未記載	50	18	18	36.0%	
本剤投与前・ リンパ球	1200/ μ L <	237	122	149	51.5%	p=0.6552 ³⁾
	800/ μ L < \leq 1200/ μ L	191	87	97	45.5%	
	\leq 800/ μ L	243	120	138	49.4%	
	不明・未記載	49	17	21	34.7%	
本剤投与前・ 血小板数	25×10^4 / μ L <	326	143	157	43.9%	p=0.0297 ³⁾
	7.5×10^4 / μ L < \leq 25×10^4 / μ L	337	178	219	52.8%	
	$\leq 7.5 \times 10^4$ / μ L	32	16	20	50.0%	
	不明・未記載	25	9	9	36.0%	
本剤投与前・ ヘモグロビン	11.5g/dL <	238	119	138	50.0%	p=0.7575 ³⁾
	10g/d < \leq 11.5g/dL	215	99	115	46.0%	
	\leq 10g/dL	243	118	139	48.6%	
	不明・未記載	24	10	13	41.7%	

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 の正確率検定

2) χ^2 検定

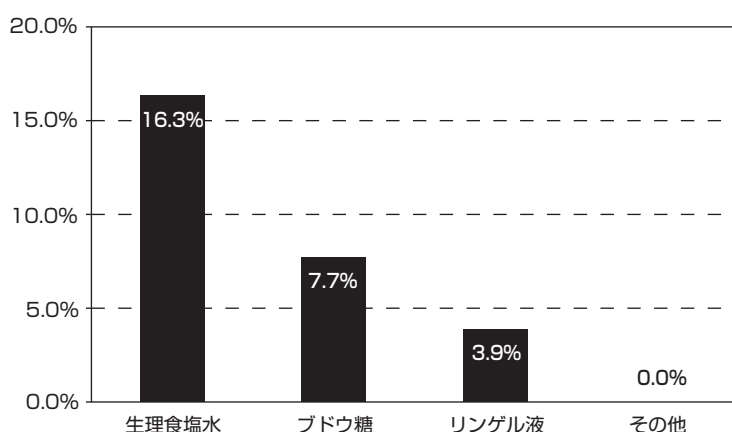
3) Wilcoxon の順位和検定 (Mann-Whitney)

3.2.3 本剤希釈に使用した輸液別の血管痛・血管炎[※]の発現割合

本剤希釈に使用した輸液別の血管痛・血管炎の発現割合・発現例数はそれぞれ生理食塩水 16.3% (58 例 / 355 例)、ブドウ糖 7.7% (4 例 / 52 例)、リンゲル液 3.9% (11 例 / 285 例)、その他 0.0% (0 例 / 13 例) で、生理食塩水を使用した症例が一番高い発現割合でした (図 3.2.3-1 輸液別の血管痛・血管炎)。

希釈液の違いにより血管痛・血管炎の発現割合が異なることが示唆されますので、弊社では希釈後の pH が高い乳酸リンゲル液の使用を推奨しております。

図 3.2.3-1 輸液別の血管痛・血管炎の発現割合



※：血管痛・血管炎は注射部位反応に関連する副作用「穿刺部位紅斑、穿刺部位腫脹、穿刺部位疼痛、注射部位血管炎、注射部位硬結、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位静脈炎、注射部位熱感、注射部位皮膚炎、注射部位肥厚、注射部位疼痛、投与部位異常感覚、投与部位疼痛、血管炎、血管痛、静脈炎」としました。

なお、副作用は MedDRA/J (Ver. 24.1) に基づき、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) にて記載しています。

3.3 有効性

有効性評価は、「血管外漏出に対する外科的処置の有無」、「血管外漏出に起因するがん化学治療スケジュールの遅延の有無」及び「血管外漏出部位の症状・重症度」に関する情報を基に評価しました。

3.3.1 「血管外漏出に対する外科的処置の有無」および「血管外漏出に起因するがん化学治療スケジュールの遅延の有無」

有効性解析対象例 685 例において血管外漏出に対する外科的処置は 5.3% (36 例 / 685 例)、がん化学治療スケジュールの遅延は 13.7% (94 例 / 685 例) でした (表 3.3.1-1、表 3.3.1-2)。いずれも海外臨床試験と大きな違いは認められませんでした (本最終集計結果のお知らせにデータは示しておりません)。

また、参考までに、血管外漏出に対する外科的処置「有」例の詳細を表 3.3.1-3 に示します。

表 3.3.1-1 血管外漏出に対する外科的処置の有無

解析対象 症例数	血管外漏出に対する外科的処置		
	有	無	処置率
685	36	649	5.3%

表 3.3.1-2 血管外漏出に起因するがん化学治療スケジュールの遅延の有無

解析対象症例数	血管外漏出に起因するがん化学治療スケジュールの遅延		
	有	無	遅延率
685	94	591	13.7%

表 3.3.1-3 血管外漏出に対する外科的処置「有」例の詳細*

年齢 性別 体重 (Kg)	がん種 抗悪性腫瘍剤 治療周期 漏出部位	血管外漏出に対する 併用薬及び併用療法	重症度 (漏出部位の症状)	外科的処置	
				初回処置実施までの 日数	内容
70歳代 女性 34.8	リンパ腫 ドキシソルピシン 第3クール 胸腔内	-	症状無	1	洗浄ドレナージ
60歳代 女性 53.0	その他のがん ドキシソルピシン 第6クール 左手	-	軽度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	50	壊死部のデブリードマン
60歳代 女性 60.0	乳がん エピルピシン 第1クール 右中心静脈アクセスポート	ケロラゲール軟膏	重度 (腫脹, 発赤, 水疱)	140	右広背筋皮弁による再建
70歳代 女性 45.0	リンパ腫 ドキシソルピシン 第3クール 右前腕	ケロラゲール軟膏	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	18	CVポート設置
70歳代 女性 49.4	その他のがん ドキシソルピシン 第5クール 右中心静脈アクセスポート	ヘタメタゾン注射 リドカイン注 ヘタメタゾン軟膏 ケロラゲール軟膏	重度 (腫脹, 発赤, 外観損傷)	12	CVポート抜去
60歳代 女性 62.2	乳がん ドキシソルピシン 第1クール 右中心静脈アクセスポート	ケロラゲール軟膏	軽度 (腫脹, 発赤)	1	薬剤穿刺排出
80歳代 女性 51.0	リンパ腫 ドキシソルピシン 第1クール 右前腕	ヒドロコルチゾン注 リドカイン注 ジプロソゾンクリーム スルファジアゾールクリーム ケロラゲール軟膏 ロキソプロフェン錠 アプレバリンカアセル 冷電療法 患肢挙上	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	26	デブリードマン
80歳代 女性 50.2	リンパ腫 ドキシソルピシン 第4クール 左前腕	ヘタメタゾン軟膏	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛, 外 観損傷)	39	外科的処置複数回実施
10歳代 女性 44.6	リンパ腫 ドキシソルピシン 第1クール 右中心静脈アクセスポート	ヘタメタゾン注 リドカイン注 セビム注 ケロラゲール軟膏	中等度 (腫脹, 筋肉痛, 異常感 覚, 末梢神経障害, 疼痛, 可動範囲の制限)	6	ポート抜去 洗浄 デブリートマン

※: 処置内容の記載がある症例のみ掲載しています。

(次ページにつづく)

(前ページよりつづき)

年齢 性別 体重 (Kg)	がん種 抗悪性腫瘍剤 治療周期 漏出部位	血管外漏出に対する 併用薬及び併用療法	重症度 (漏出部位の症状)	外科的処置	
				初回処置実施までの 日数	内容
70歳代 女性 40.0	リンパ腫 ドキシソルピシン 第1クール 右前腕	ヘタメタゾン注 スルファジアジンクリーム クロヘタゲール軟膏 ジメチルソブキルアミン軟膏	軽度 (腫脹)	53	潰瘍部壊死組織切開 デブリードマン
70歳代 女性 65.1	乳がん エビルピシン 第2クール 右前腕	リドカイン注 メチルプレドニゾン注 クロヘタゲール軟膏 ヘタメタゾン軟膏	中等度 (腫脹, 発赤, 外観損傷)	103	デブリードマン
50歳代 女性 73.0	乳がん エビルピシン 第2クール 左前腕	ヘタメタゾン軟膏	軽度 (発赤, 疼痛)	13	CVポート挿入
50歳代 女性 44.6	乳がん エビルピシン 第1クール 右前腕	ヒドロコルチゾン注 リドカイン注 クロヘタゲール軟膏	中等度 (腫脹, 疼痛, 可動範囲 の制限)	21	膿瘍切開排膿 デブリードマン
40歳代 女性 69.0	乳がん エビルピシン 第1クール 左中心静脈アクセスデバイス	ヒドロコルチゾン注 リドカイン注 ヘタメタゾン・ゲンタマイシン軟膏 冷電療法	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	23	ポート抜去
60歳代 女性 45.0	乳がん エビルピシン 第2クール 右前腕	リドカイン注 ヘタメタゾン注 クロヘタゲール軟膏 冷電療法	軽度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	4	CVポート造設
60歳代 女性 85.0	リンパ腫 ドキシソルピシン 第1クール 右前腕	ジメチルソブキルアミン注 スルファジアジンクリーム スルファジアジン軟膏 ヒドロコルチゾン軟膏 アルブロスタジールアルファデクス軟膏 医療用不織布	中等度 (腫脹, 発赤)	42	デブリードマン
60歳代 男性 83.1	リンパ腫 ドキシソルピシン 第4クール 左前腕	クロヘタゲール軟膏	軽度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	1	ステロイド局注
60歳代 男性 62.8	その他のがん ドキシソルピシン 第2クール 左前腕	トリアムシロンアセトド注 リドカイン注 冷電療法	軽度 (腫脹, 疼痛)	87	デブリードマン
70歳代 女性 61.2	リンパ腫 ドキシソルピシン 第1クール 左前腕	トリアムシロンアセトド注 スルファジアジンクリーム ゲンタマイシン軟膏 クロヘタゲール軟膏 冷電療法	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	83	デブリードマン
80歳代 女性 42.5	リンパ腫 その他のがん ドキシソルピシン 第2クール 右手	トリアムシロンアセトド注 スルファジアジンクリーム ヘタメタゾン・ゲンタマイシン軟膏 ゲンタシン軟膏 アルブロスタジールアルファデクス軟膏	軽度 (腫脹, 発赤, 異常感覚, 末梢神経障害)	21	デブリードマン
70歳代 男性 59.6	リンパ腫 ドキシソルピシン 第1クール 左前腕	ヒドロコルチゾン注 スルファジアジンクリーム クロヘタゲール軟膏 バシラシンワジマイト軟膏	軽度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	7	デブリードマン
50歳代 女性 57.0	乳がん ドキシソルピシン 第4クール 左前腕	セファリン注 リドカイン注 トリアムシロンアセトド注 ヘタメタゾン・ゲンタマイシン軟膏 ロキソプロフェン錠 セロキシムアキセル錠 デブレンカブセル アクリノール 冷却	中等度 (腫脹, 発赤)	36	デブリードマン 痂皮除去

年齢 性別 体重 (Kg)	がん種 抗悪性腫瘍剤 治療周期 漏出部位	血管外漏出に対する 併用薬及び併用療法	重症度 (漏出部位の症状)	外科的処置	
				初回処置実施までの 日数	内容
60歳代 男性 57.3	リンパ腫 ドキシソルピシ 第1クール 左肘窩	スルファジアソクリーム クロバタール軟膏 ホビヨコト軟膏 白色ワセリン	軽度 (腫脹, 発赤)	80	デブリードマン
60歳代 男性 62.0	その他のがん ドキシソルピシ 第1クール 右中心静脈アクセスポート	-	重度 (腫脹, 発赤, 壊死, 筋力低下, 筋肉痛, 異常感覚, 末梢神経障害, 疼痛, 外観損傷, 可動範囲の制限)	16	CVポート抜去 デブリードメント
40歳代 女性 57.0	乳がん エビルピシ 第2クール 左中心静脈アクセスポート	ヘタメゾン注 スルファジアソクリーム クロバタール軟膏 創傷保護剤 セファクロラムセル	中等度 (腫脹, 発赤, 異常感覚, 疼痛)	49	CVポート抜去 デブリードメント 陰圧閉鎖療法
70歳代 男性 49.2	急性骨髄性白血病 ダウノルピシ 第1クール 左前腕	リドカイン注 スルファジアソクリーム クロバタール軟膏 冷電療法	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	98	デブリードマン
70歳代 男性 65.0	リンパ腫 ドキシソルピシ 第2クール 左前腕	ヒドロコルチゾン注 リドカイン注 トリアムシノロンアセトド注 スルファジアソクリーム クロバタール軟膏 ヘタメゾン軟膏	軽度 (腫脹, 発赤)	37	デブリードマン
80歳代 女性 51.0	リンパ腫 ピラルピシ 第6クール 左前腕	リドカイン注 ヘタメゾン注 ジプロゾン軟膏 トラフェルミンスプレー 冷電療法	軽度 (腫脹, 発赤)	48	デブリードマン
70歳代 女性 53.2	リンパ腫 ドキシソルピシ 第2クール 左前腕	ヘタメゾン注 リドカイン注 ジプロゾン軟膏 クロバタール軟膏	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	6	デブリードマン
60歳代 女性 42.7	急性リンパ性白血病 ダウノルピシ 第2クール 左前腕	クロバタール軟膏 ゲンタシン軟膏	軽度 (腫脹, 発赤, 疼痛, 外観損傷)	155	CVポート造設
70歳代 女性 54.2	乳がん エビルピシ 第4クール 手関節背部	リドカイン注 デキサメタゾン注 クロバタール軟膏 ロキソニン錠 ロキソニド錠 ロキソニド錠 クーリング	症状無 [#] (末梢神経障害)	26	デブリードマン 人工真皮貼付
70歳代 女性 46.9	乳がん エビルピシ 第3クール 左前腕	ヒドロコルチゾン注 リドカイン注 メチルプレドニゾン注 セファゾリン注 ヘタメゾン・ゲンタマイシン軟膏 アルブロスタジールアルファデクス軟膏 トラフェルミンスプレー セファクロラムセル	軽度 (腫脹, 発赤)	1	刺入部腫脹部位を切開、 排液 切開部周囲にドレーンを 留置し縫合固定 切開減張処置
60歳代 女性 48.4	リンパ腫 ドキシソルピシ 第3クール 左前腕	ヒドロコルチゾン注 ヘタメゾン・ゲンタマイシン軟膏 アルブロスタジールアルファデクス軟膏 トラフェルミンスプレー クロハキシジン水 医療用不織布 セカハニホキシル錠	中等度 (腫脹, 発赤, 疼痛)	1	皮膚切開洗浄

: 再調査不能症例

(次ページにつづく)

(前ページよりつづき)

年齢 性別 体重 (Kg)	がん種 抗悪性腫瘍剤 治療周期 漏出部位	血管外漏出に対する 併用薬及び併用療法	重症度 (漏出部位の症状)	外科的処置	
				初回処置実施までの 日数	内容
60歳代 男性 50.6	その他のがん エビルピシン 第1クール 右鼠径部	ヒドコルチゾン注 クロバタール軟膏	軽度 (腫脹, 発赤)	55	Aポート抜去 デブリードマン
70歳代 女性 50.0	卵巣がん ドキソルビシン 不明・未記載 腹腔内	オクトル注 デキメタゾン注	不明・未記載	1	腹水の除去排液
10歳未満 男性 19.1	急性リンパ性白血病 ピラルピシン 第1クール 右前腕	ヘタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 ヘタメタゾン注 リドカイン注 スルファジアゾンクリーム 冷電療法	中等度 (腫脹, 発赤)	22	デブリードマン
60歳代 女性 72.0	乳がん エビルピシン 第1クール 左前腕	デキメタゾン注 リドカイン注 ジフルクロロンクリーム スルファジアゾンクリーム クロバタール軟膏 アルプロスタシル アルファデックス軟膏 アモキシシリンカプセル トラマトール錠	軽度 (腫脹, 発赤, 筋肉痛, 疼痛, 可動範囲の制限)	39	デブリードマン

3.3.2 血管外漏出部位の症状および重症度 ※1※2

本剤投与前の血管外漏出部位で多く認められた症状は、「腫脹」252例、「発赤」249例、「疼痛」193例でしたが、投与12週時ではそれぞれ25例、36例、22例まで減少しました（表3.3.2-1）。本剤投与前には「症状無」22例、「軽度」235例、「中等度」74例、「重度」7例でしたが、投与12週時では「症状無」261例、「軽度」51例、「中等度」21例、「重度」5例と多くの症例で症状が消失しました（表3.3.2-2）。

また、参考までに血管外漏出部位に対するステロイド剤併用有無別の「発赤」「腫脹」「疼痛」、重症度の推移を示します。ステロイド剤の有無で症状の推移に大きな差は認められませんでした。

表 3.3.2-1 血管外漏出部位の症状※1

症状	評価時期			
	投与前	投与12週時		
皮膚障害	腫脹	無	85	312
		有	252	25
	発赤	無	88	301
		有	249	36
	水疱	無	334	334
		有	3	3
	壊死	無	337	320
		有	0	17
皮膚萎縮	無	336	320	
	有	0	16	
筋骨格障害	筋力低下	無	336	333
		有	0	3
	筋肉痛	無	333	334
		有	3	2
	結合組織線維化	無	336	323
		有	0	13

症状	評価時期			
	投与前	投与12週時		
神経障害	異常感覚	無	321	322
		有	14	13
	末梢神経障害	無	325	324
		有	10	11
疼痛	無	142	313	
	有	193	22	
外観	外観損傷	無	325	315
		有	10	20
四肢	可動範囲の制限	無	330	326
		有	5	9

表 3.3.2-2 血管外漏出部位の重症度 ※1※2

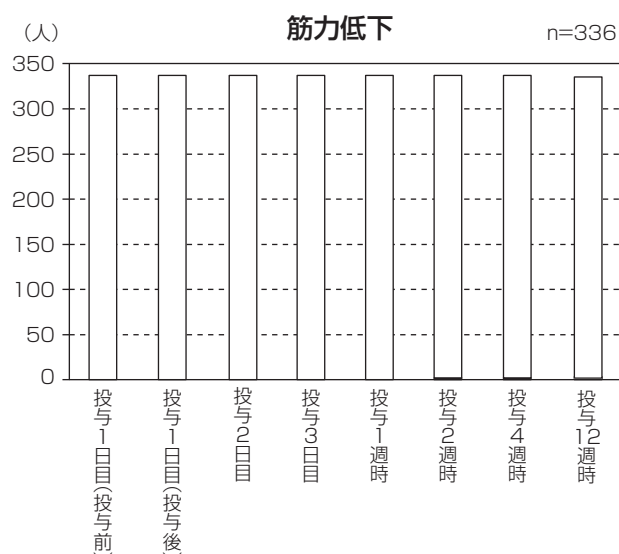
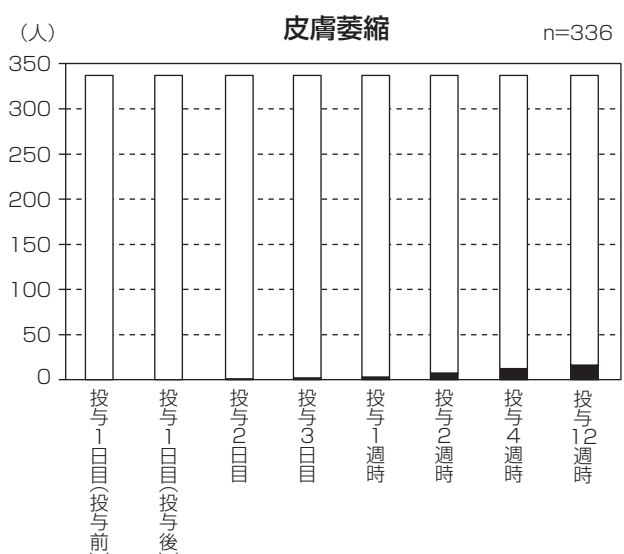
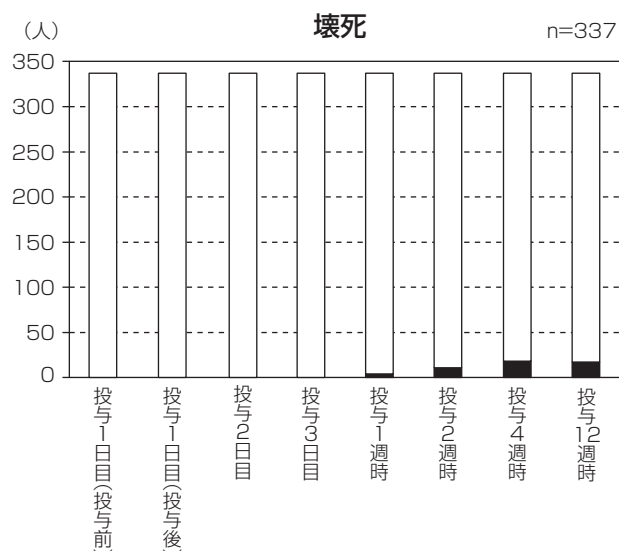
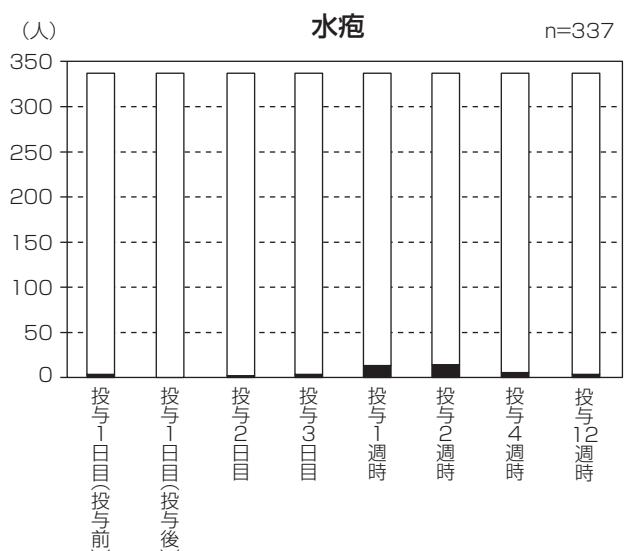
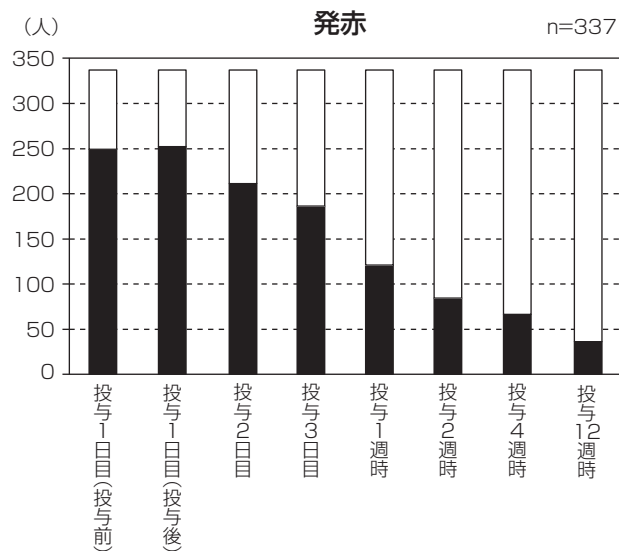
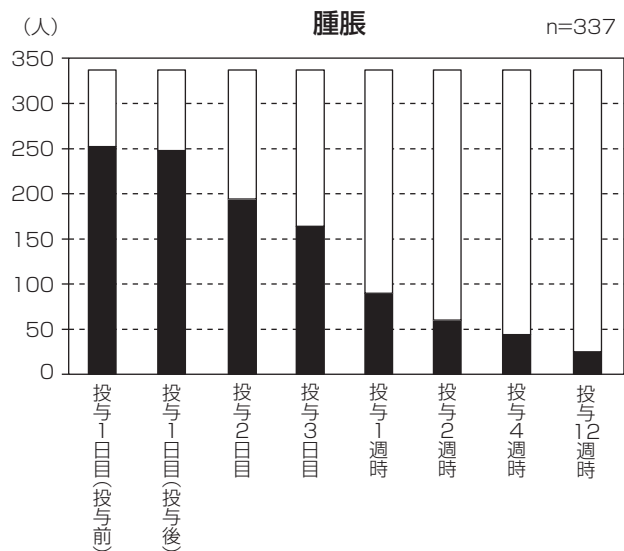
重症度	症状	評価時期	
		投与前	投与12週時
n = 338	症状無	22	261
	軽度	235	51
	中等度	74	21
	重度	7	5

※1：経時的に有効性を評価できるよう全測定ポイントのデータがある症例のみ集計しています。

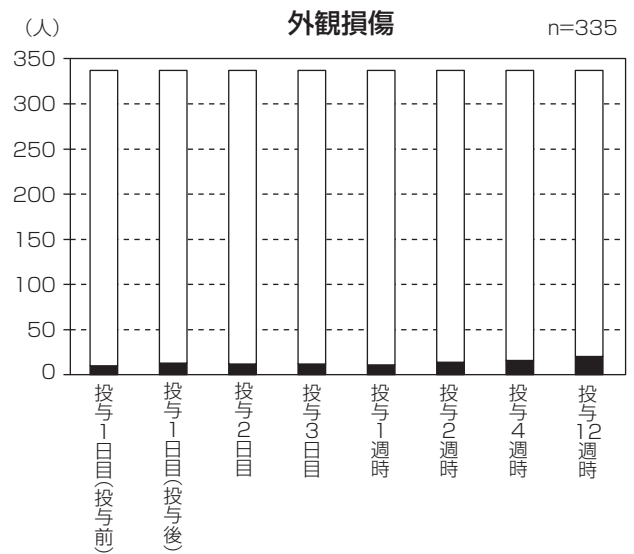
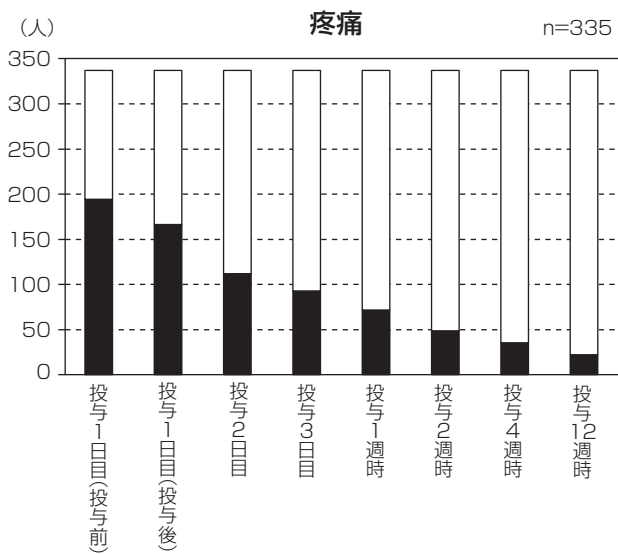
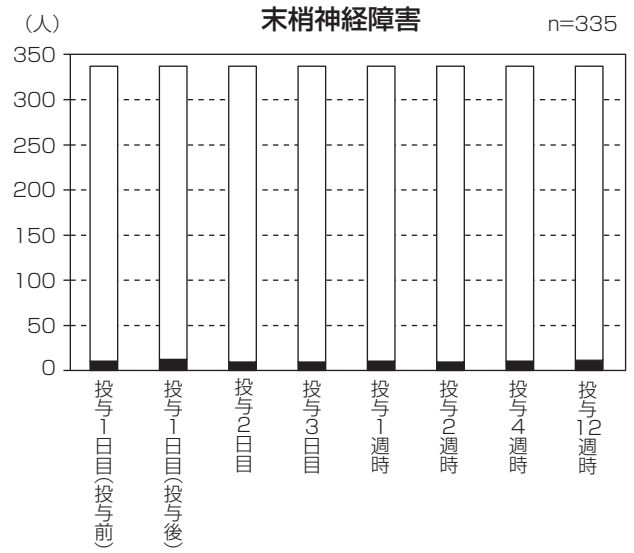
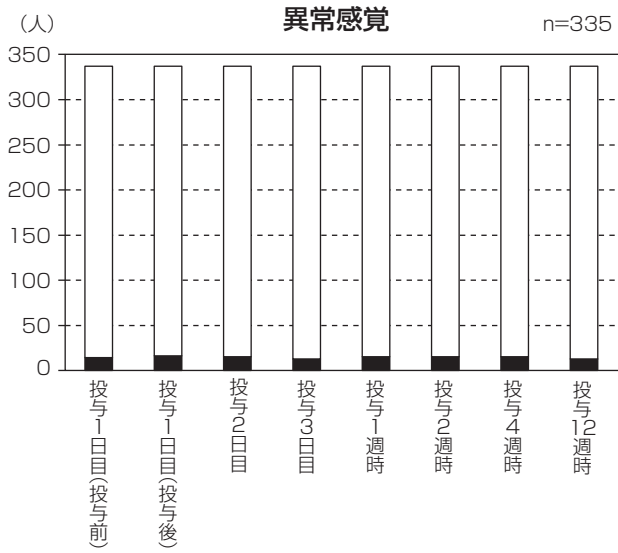
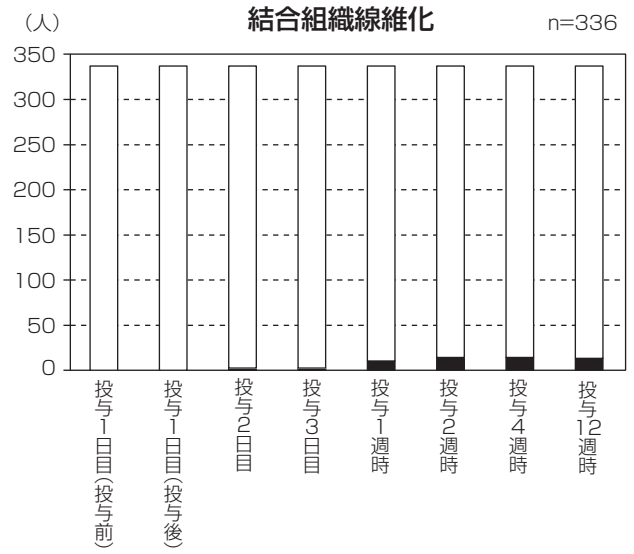
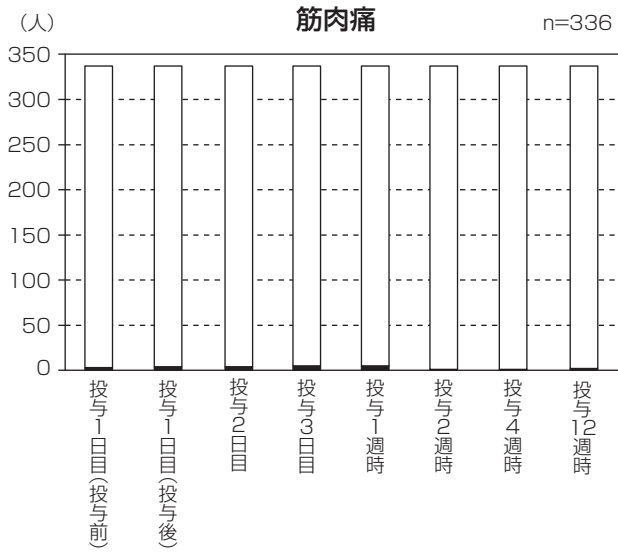
※2：「重症度」は血管外漏出部位の状態・症状、障害部位の大きさ、グレードにより総合的に評価しています。なお、全測定ポイントのデータがある症例のみ集計しています。

図 3.3.2-1 血管外漏出部位の症状・重症度の推移*

□ 症状なし ■ 症状あり

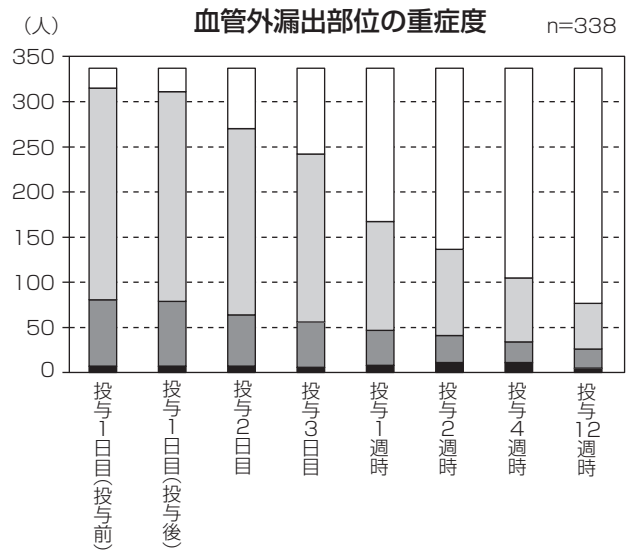
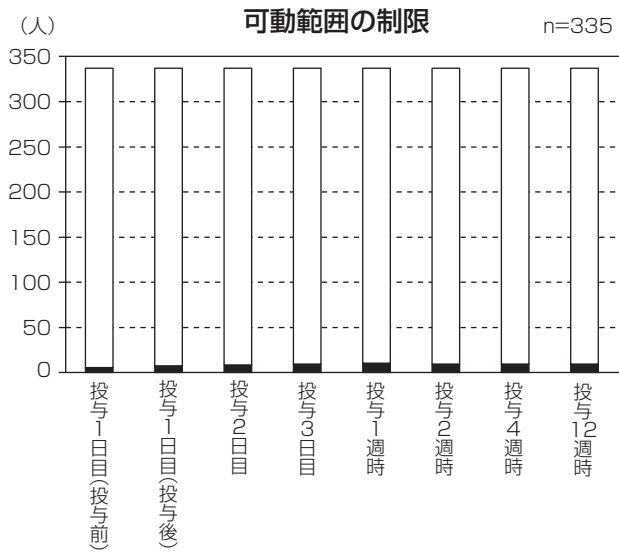


*: 全測定ポイントのデータがある症例のみグラフ化しています。



□ 症状なし ■ 症状あり

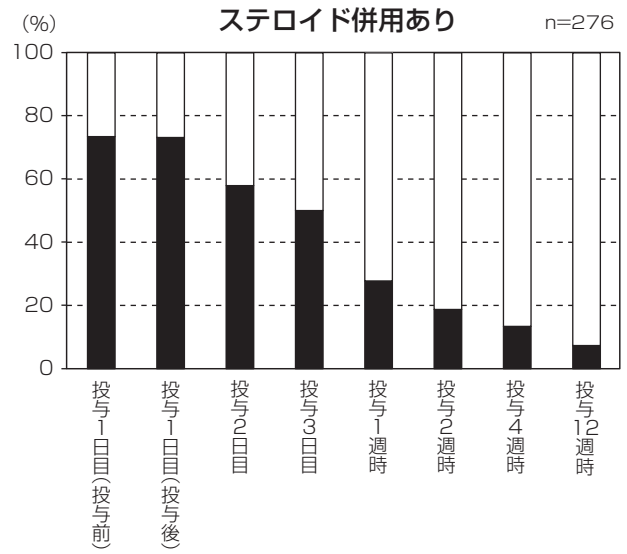
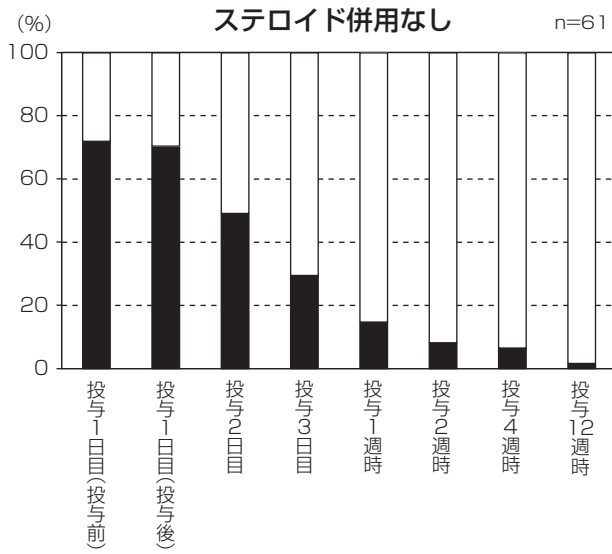
■ 重度 ■ 中等度 □ 軽度 □ 症状なし



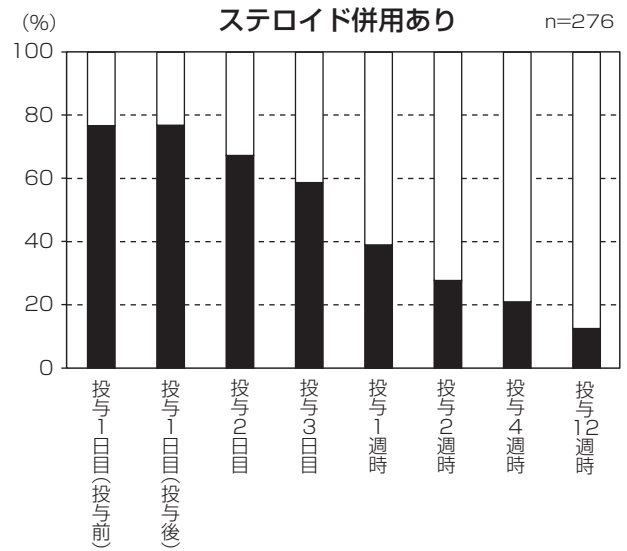
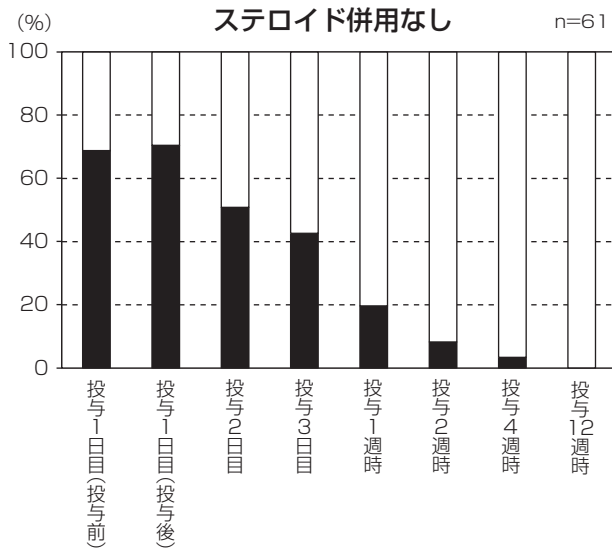
(参考) 血管外漏出部位に対するステロイド剤併用有無別の主な症状・重症度の推移[※]

【腫脹】

□ 症状なし ■ 症状あり



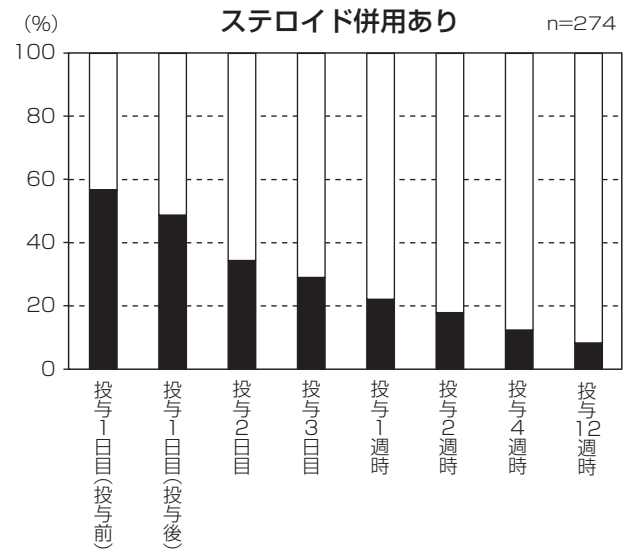
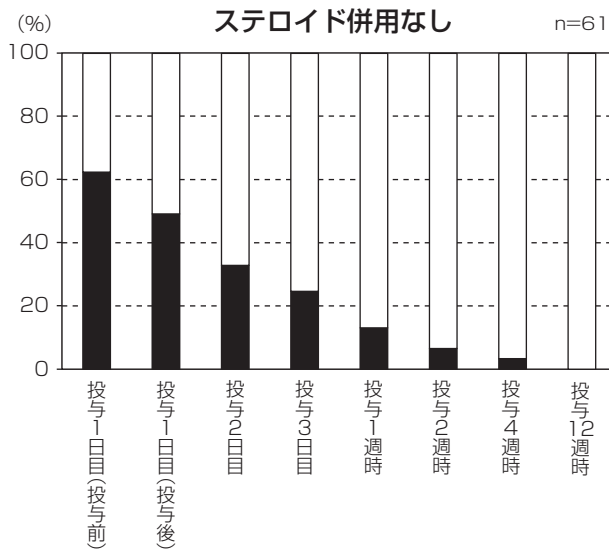
【発赤】



※：全測定ポイントのデータがある症例のみグラフ化しています。
n数が異なるため%で表示しています

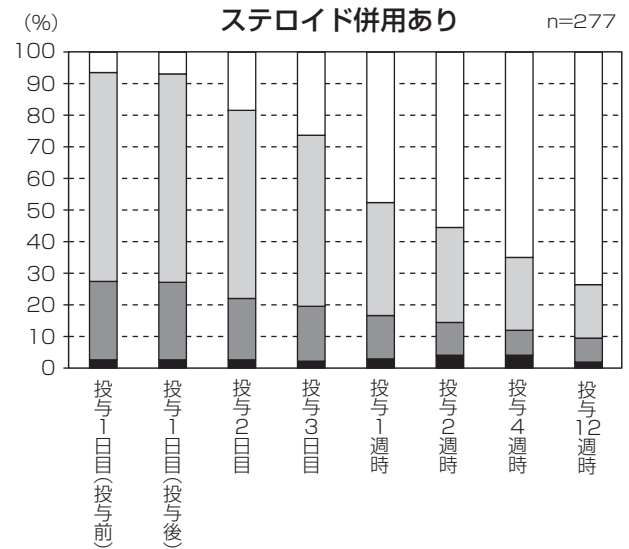
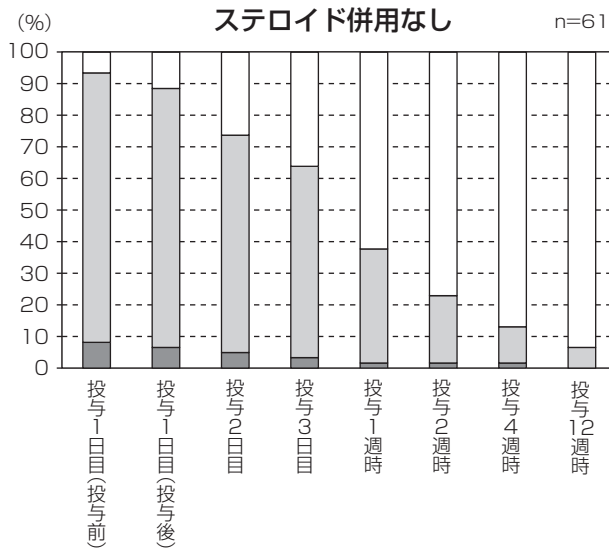
【疼痛】

□ 症状なし ■ 症状あり



【重症度】

■ 重度 ■ 中等度 □ 軽度 □ 症状なし



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](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