

再審査報告書

令和5年9月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	サビーン点滴静注用 500 mg
有効成分名	デクスラゾキサソ
申請者名	キッセイ薬品工業株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、成人には、デクスラゾキサソとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000 mg/m ² （体表面積）、3日目は500 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 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：40mL/min 未満）では投与量を通常の半量とする。
承認年月日	平成26年1月17日
再審査期間	8年
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。
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、使用成績調査の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サビーン点滴静注用 500 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

サビーン点滴静注用 500 mg 使用成績調査（全例調査）	
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。
重点調査項目	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
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
実施期間	平成 26 年 4 月～令和 4 年 1 月 （承認条件解除まで登録継続中）
目標症例数	なし
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
実施施設数	356 施設 484 診療科
収集症例数	778 例
安全性解析対象症例数	720 例
有効性解析対象症例数	685 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の主な副作用¹⁾の発現状況は表2のとおりで、副作用発現割合は58.3%（420/720例）であった。

本剤の国内臨床試験の対象患者は2例のみであったため、国内臨床試験の副作用発現割合と使用成績調査の副作用発現割合を比較することはできないが、本調査の副作用発現割合は、承認時の海外臨床試験（TT01及びTT02）²⁾における副作用発現割合71.3%（57/80例）を上回らなかった。ま

¹⁾ 総数で 6 例以上の発現がみられた事象、あるいは重篤で 3 例以上の発現がみられた事象についてまとめた。

²⁾ デクスラゾキサンのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤血管外漏出患者を対象にした海外臨床試験、試験で投与されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、TT01（23 例）：エピルビシン及びドキシソルピシン、TT02（57 例）：エピルビシン及びドキシソルピシン及びダウノルビシンである。

た、本調査における主な副作用は、国内臨床試験又は海外臨床試験においても認められている副作用であった。

重篤な副作用の発現割合は37.9%（273/720例）であった。副作用の転帰が死亡の症例報告は7例あったが、いずれも本剤以外に患者背景や抗悪性腫瘍剤の影響が考えられる報告であり、本剤と死亡との関連が明確である症例報告はなかった。

表2 使用成績調査における主な副作用発現状況

項目	総数	重篤	非重篤
安全性解析対象症例数	720		
副作用発現症例数（発現割合%）	420（58.3）	273（37.9）	147（20.4）
副作用の種類	発現症例数 （発現割合%）	発現症例数 （発現割合%）	発現症例数 （発現割合%）
感染症および寄生虫症	23（3.2）	17（2.4）	6（0.8）
肺炎	5（0.7）	4（0.6）	1（0.1）
敗血症	5（0.7）	5（0.7）	0
血液およびリンパ系障害	346（48.1）	267（37.1）	79（11.0）
播種性血管内凝固	3（0.4）	3（0.4）	0
発熱性好中球減少症	79（11.0）	78（10.8）	1（0.1）
骨髄抑制	346（48.1）	267（37.1）	79（11.0）
神経系障害	7（1.0）	0	7（1.0）
頭痛	6（0.8）	0	6（0.8）
血管障害	28（3.9）	0	28（3.9）
血管痛	22（3.1）	0	22（3.1）
胃腸障害	36（5.0）	2（0.3）	34（4.7）
下痢	6（0.8）	0	6（0.8）
悪心	22（3.1）	0	22（3.1）
嘔吐	7（1.0）	0	7（1.0）
肝胆道系障害	29（4.0）	2（0.3）	27（3.8）
肝機能異常	16（2.2）	2（0.3）	14（1.9）
肝障害	11（1.5）	0	11（1.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	62（8.6）	5（0.7）	57（7.9）
注射部位疼痛	36（5.0）	1（0.1）	35（4.9）
臨床検査	36（5.0）	4（0.6）	32（4.4）
アラニアミノトランスフェラーゼ [*] 増加	12（1.7）	1（0.1）	11（1.5）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [*] 増加	20（2.8）	1（0.1）	19（2.6）
肝酵素上昇	6（0.8）	0	6（0.8）

MedDRA/J version 24.1

4.1.2 重点調査項目

骨髄抑制の発現割合は48.1%（346/720例）であり、重篤266例、非重篤80例であった。骨髄抑制の内訳（重複症例あり）は、白血球数減少42.2%（304/720例）、好中球数減少35.3%（254/720例）、血小板数減少32.2%（232/720例）、ヘモグロビン減少25.1%（181/720例）、リンパ球数減少19.4%（140/720例）等であり、その転帰はほとんどが回復又は軽快であった。骨髄抑制の転帰が死亡の4例については、本剤と死亡との関連は明確な報告ではなかった。承認時の海外臨床試験（TT01及びTT02）と比較すると血小板数減少の発現割合が高かったが〔海外臨床試験:26.3%（21/80例）〕、理由として患者の年齢やがん種の違いが影響していると考えた。

以上の結果及び骨髄抑制は「重大な副作用」として注意喚起している副作用であることを踏まえると、使用成績調査における骨髄抑制の発現状況は、本剤の安全性プロファイルに影響を与える結果ではないと考えられた。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用報告は、未知・重篤 33 例 64 件、既知・重篤 269 例 389 件、未知・非重篤 45 例 59 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用に関する症例報告のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 75 例 126 件であり、主な副作用³⁾は表 3 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、合併症のがんによる免疫機能低下、併用した抗悪性腫瘍剤による骨髄抑制の影響などによる患者背景等の複数の要因が考えられる症例の報告であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が集積している副作用事象は認められていないことから、現時点で新たな安全対策は不要と考えた。今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	75	126	33	64	42	62
感染症および寄生虫症	23	28	19	23	4	5
肺炎	5	5	5	5	0	0
敗血症	5	5	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	7	17	6	13	1	4
播種性血管内凝固	3	3	3	3	0	0
発熱性好中球減少症	3	3	3	3	0	0
骨髄抑制	4	7	4	7	0	0
胃腸障害	10	10	3	3	7	7
便秘	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	16	17	5	5	11	12
注入部位血管外漏出	10	10	0	0	10	10

MedDRA/J version 24.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効性は、「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」に関する情報を基に評価した。

5.1 使用成績調査

5.1.1 「血管外漏出に対する外科的処置の有無」及び「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」

本調査における「血管外漏出に対する外科的処置の有無」及び「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」の結果は表 4 のとおりであった。

³⁾ 総数で 5 例以上の発現あるいは重篤で 3 例以上の発現がみられた事象について表にまとめた。

表 4 血管外漏出に対する外科的処置及び
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

評価項目	対象症例数	処置／遅延の有無	症例数 (構成割合)
血管外漏出に対する外科的処置	685	無	649 (94.7%)
		有	36 (5.3%)
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	685	無	591 (86.3%)
		有	94 (13.7%)

患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、外科的処置及びがん化学治療スケジュールの遅延「有」例について、承認時の海外臨床試験（TT01及びTT02）と比較したところ、外科的処置があった症例はTT01試験0%（0/18例）、TT02試験2.8%（1/36例）であり、本調査5.3%（36/685例）の方が外科的処置の割合が高かったが、大きな違いはないと考えた。また、がん化学治療スケジュールの遅延はTT01試験33.3%（6/18例）、TT02試験27.8%（10/36例）であり、本調査13.7%（94/685例）と大きな違いはないと考えた。

5.1.2 血管外漏出部位の症状

本剤投与前に多く認められた血管外漏出部位の症状は、発赤75.8%（510/673例）と腫脹73.1%（494/676例）であったが、最終評価時では、発赤11.6%（78/673例）と腫脹7.8%（53/676例）であった。

本剤投与前における血管外漏出部位の重症度⁴⁾は重度1.6%（11/676例）、中等度22.6%（153/676例）、軽度69.5%（470/676例）、症状無し6.2%（42/676例）であったが、最終評価時ではそれぞれ、1.5%（10/676例）、4.1%（28/676例）、19.7%（133/676例）、74.7%（505/676例）であった。

本剤投与前から認められており、最終評価時に更に発現数が増加した血管外漏出部位の症状は、壊死、皮膚萎縮、筋力低下、結合組織線維化、外観損傷及び可動範囲の制限であり、これらの状況に承認時の海外臨床試験（TT01及びTT02）との大きな違いはなかった。一般的に血管外漏出初期には発赤や腫脹がみられ、炎症の進行に伴い水疱、硬結、潰瘍や壊死等が発生することが知られていることから、本剤投与前の血管外漏出に伴う症状の移行であると考えられた。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の安全性に関する措置はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告は6件、研究報告は7件あった（表5）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

⁴⁾ 血管外漏出部位の症状と重症度については、投与前と最終評価時に確認されている症例を対象とした。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① デクスラゾキサン製剤の海外原薬製造時の品質に問題が生じた可能性により、回収した報告（平成27年5月） ② 企業中核安全性データシート及び欧州製品概要の改訂に関する報告4件 ③ 米国のデクスラゾキサン製剤の効能追加に関する報告（令和2年11月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 小児がん患者における本剤使用による二次性悪性腫瘍発症リスクに関する報告2件 ② 小児がん患者における本剤使用による血液毒性に関する報告2件 ③ 本剤使用による血液毒性に関する報告2件 ④ 本剤使用による精巣毒性悪化に関する報告（平成27年10月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件については、使用成績調査の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上