

## DI 委員会トピックス

### 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「サビーン®」

抗がん剤は正常な細胞にも細胞毒性を示すため、抗がん剤が血管内に投与されると、血管内の内皮細胞を傷害し、静脈炎や静脈血栓を起こすことがある。また、血管外に漏れた場合は、皮膚や皮下組織を傷害し、ときに重篤で不可逆的な皮膚障害に至る場合もある。組織障害の反応の強さは、抗がん剤の種類、溶液の pH、浸透圧、薬剤の濃度、漏出量が関係するが、引き起こされる皮膚障害の種類によって分類されている。

抗がん剤の血管外漏出リスクは、起壊死性、炎症性、起炎症性（非壊死性）に分類される。起壊死性抗がん剤では、少量の漏出でも強い痛みが生じ、腫脹・水泡・壊死などの皮膚障害を起こし、難治性潰瘍に至る場合もあり、早期発見と処置が重要となる。特にアントラサイクリン系などの DNA に結合する薬剤は血管内皮や漏出部位の DNA と結合し、細胞のアポトーシスを引き起こし、重篤な皮膚障害につながるため、最も注意が必要である。

デクスラゾキササン（サビーン®）は、「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出」に対する治療剤として、日本では 2014 年 1 月に承認を取得し、同年 4 月に発売された。アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出によって引き起こされる組織障害を抑制する。2014 年 1 月現在、世界 32 カ国において承認されている。

#### 〈用法・用量〉

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、デクスラゾキササンとして、1 日 1 回、投与 1 日目及び 2 日目は 1000mg/m<sup>2</sup>（上限 各 2000mg）、3 日目は 500mg/m<sup>2</sup>（上限 1000mg）を 1～2 時間かけて 3 日間連続で静脈内投与する。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。

#### 〈主な副作用〉

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、発熱、注射部位疼痛、嘔吐などであった。重篤な副作用としては、骨髄抑制に注意が必要である。

#### 〈作用部位・作用機序〉

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する。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る。デクスラゾキササンは、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、次の 2 つの作用機序が考えられている。1）デクスラゾキササンは、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。2）デクスラゾキササンは、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。

本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において必要性の高い薬剤として、国内臨床試験 2 例で承認された。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することが承認条件となっている。

抗がん剤の漏出による皮膚症状は、漏出直後は、他の薬剤と同様に無症状あるいは、軽い発赤・腫れ・痛みなど炎症がわずかな場合でも、数時間から数日後に遅れて症状が悪化し、水泡・潰瘍・壊死形成へと移行することがある。そのため、血管外漏出を起こさないための予防と、血管外漏出時の迅速で適切な処置が重要となる。自覚症状がない場合でも数日間は漏出部位の観察が必要であり、特に、アントラサイクリン系などの DNA に直接結合する抗がん剤は長期の観察が必要である。服薬指導では、患者に血管外漏出時の初期症状（点滴部位周辺の不快感・違和感、発赤、疼痛、腫脹、点滴速度が遅くなる等）を説明し、初期症状や注射部位の異常に気付いたら、すぐに医療者に

伝えるようアドバイスすることで、早期発見につなげたい。

参考

- ・サビーン®医薬品インタビューフォーム
- ・医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp>
- ・がん情報サービスホームページ <http://ganjoho.jp/>
- ・イラストでよくわかる がん治療とサポーターケア 監修 田口哲也 じほう