

[目次に戻る](#)

【RC-7 EtDフレームワーク（Clinical recommendation: Individual perspective）】

疑問

CQ：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出にデクスラゾキサンの使用は推奨されるか？	
集団	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を投与しているがん患者
介入	デクスラゾキサンを使用する
比較対照	デクスラゾキサンを使用しない
主要なアウトカム	外科的処置（デブリ・植皮）、入院・来院日数の延長、治療スケジュール通りの投薬、デクスラゾキサンの副作用
セッティング	性別・年齢は問わず。 地理的要件：外来化学療法室、病室、処置室、診察室
視点	individual perspective(個々の視点)
背景	2014年4月、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に保険適応された。有効性を示す報告があるが、漏出量が少なく障害が軽度と見込まれる場合、3日間の投与が必要、高価等の理由で、臨床現場ではどのような場合に使用すればいいのか判断に迷う場合がある。デクスラゾキサン使用による有効性、費用対効果、患者への負担について明らかにすることは、デクスラゾキサンを臨床で使用する際の判断基準になると考える。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗悪性腫瘍剤、強アルカリ性薬剤、高浸透圧薬等の静脈注射剤や輸液が血管外に漏出すると組織の炎症や壊死をもたらすことがあることが知られている。 特に抗悪性腫瘍剤は血管外漏出時の組織障害性に基づき、起壊死性、炎症性、起炎症性に分類されており、起壊死性抗悪性腫瘍剤の漏出時には潰瘍形成する可能性がある。起壊死性抗悪性腫瘍剤の血管外漏出頻度は0.1～6.5%と報告されている（Blood Rev. 4: 41-60, 1990、Drug Safety. 12: 245-255, 1995） アンスラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は起壊死性抗悪性腫瘍剤の抗がん剤に分類され、乳がん治療を初め、血液腫瘍においても使用される。特に、前者の治療では、外来化学療法が多く漏出させない工夫に加え、漏出時の対応も重要である。	デクスラゾキサンの血管外漏出に対する適応は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で学会からの要望を受けて開発要請された医薬品であり臨床現場からのニーズは高い。

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？ （SRチームと乖離がある場合には、このよ		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	外科的切除：前向き試験の結果から、デクスラゾキサンの使用により外科的処置の減少効果を認めると判断できる。症例報告においてはステロイド塗布や局所注射など様々な併用療法が実施されているが、一貫して外科的処置の減少効果を認めている。 ・Dexrazoxane efficacy for anthracycline extravasation: use in UK clinical practice. Int J Clin Pract;2013 ;67(3) :244-9 ・Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007; 18(3); 546-50 ・Savene[®] (dexrazoxane) use in clinical practice. Support Care Cancer.2012 ;20(5); 1109-12 スケジュール通りの投薬：前向き試験および症例報告ともに、デクスラゾキサン投与は、漏出後の次治療をスケジュール通りに継続させる可能性を一貫して示している。一方、デクスラゾキサン非投与群との比較ではなく、どの程度の割合でデクスラゾキサン投与により改善するかは不明である。 ・Dexrazoxane efficacy for anthracycline extravasation: use in UK clinical practice. Int J Clin Pract;2013 ;67(3) :244-9 ・Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007; 18(3); 546-50 ・Savene[®] (dexrazoxane) use in clinical practice. Support Care Cancer.2012 ;20(5); 1109-12 ・Delayed presentation of doxorubicin extravasation into pleural space: Case report and review of literature. J Oncol Pharm Pract; 2020 ・Management of anthracycline extravasation into the pleural space. Oxf Med Case Reports; 2016; 2016(10) ・Complete recovery of a wide local reaction by the use of dexrazoxane 72 hours after epirubicin extravasation: case report and review of the literature. Dermatology; 2014; 229(4); 288-92 ・Intrapleural extravasation of epirubicin, 5-fluouracil, and cyclophosphamide, treated with dexrazoxane. Int J Clin Oncol; 2006; 11(6); 467-70	外科的切除：前向き試験では組織学的に蛍光顕微鏡陽性例のみを解析対象としているが、実臨床で蛍光顕微鏡を用いた診断をしているか不明。また、18歳以上の患者を対象としているため、小児のエビデンスは不足している状況である。 一方で、小児患者では心保護目的でデクスラゾキサンを使用している例もあり、デクスラゾキサンを小児に適応することの安全性については一定のエビデンスはあるものの当該効果については不明である(1次スクリーニング文献)。 漏出後6時間以上経過してからの介入例も含まれており、本邦承認投与方法以外の投与方法であっても一定の効果が期待できると考えられる。これは実臨床では有益な情報になると考えらる スケジュール通りの投薬：前向き試験では治療延期となった症例の割合、期間が示されているが、デクスラゾキサンを投与しなかった場合にどの程度の患者で治療が延期になるかの比較データはない。症例報告においては治療の再開の有無については記載されているが、予定されたスケジュール通りの治療であったかについてはデータが少ない。

基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きい ☐ 中 ☒ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	入院・来院日数の延長：前向き試験においては入院が必要になった割合および期間、一部の症例報告では入院期間が記載されており、これに基づきアウトカムを評価した。しかし、前向き試験においては入院期間のばらつきが大きく（TT01試験[9人：1～6日、中央値3.3日]、TT02試験[13人：1～64日、中央値13日]）、抗がん剤の漏出量の違いが影響した可能性は否定できないが、デクスラゾキサン[®]の治療効果に差異が存在する可能性も否定はできない。 ・Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007; 18(3); 546-50 ・Intrapleural extravasation of epirubicin, 5-fluouracil, and cyclophosphamide, treated with dexrazoxane. Int J Clin Oncol; 2006; 11(6); 467-70 ・Management of anthracycline extravasation into the pleural space. Oxf Med Case Reports; 2016; 2016(10) 副作用：前向き試験・症例報告問わず、何らかの有害事象が出現しており、特に血球減少や肝機能障害がある。TT01試験において、注射部位反応：14例（14/23：60.8%）が認められていたが、TT02試験では溶媒を変更することにより注射部位反応の減少（8/54：14%）が認められている。さらに、TT01試験において、デクスラゾキサンによる表在性静脈炎が6例認められていたが、TT02試験においては表在性静脈炎が0例であったことは、先に述べた溶媒変更による影響が示唆され、デクスラゾキサンによる直接的な副作用と考える。 ・Dexrazoxane efficacy for anthracycline extravasation: use in UK clinical practice. Int J Clin Pract; 2013 ;67(3) :244-9 ・Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007; 18(3); 546-50 ・Savene (dexrazoxane) use in clinical practice. Support Care Cancer. 2012 ;20(5); 1109-12 ・Intrapleural extravasation of epirubicin, 5-fluouracil, and cyclophosphamide, treated with dexrazoxane. Int J Clin Oncol; 2006; 11(6); 467-70 ・Complete recovery of a wide local reaction by the use of dexrazoxane 72 hours after epirubicin extravasation: case report and review of the literature. Dermatology; 2014; 229(4); 288-92 ・Delayed presentation of doxorubicin extravasation into pleural space: Case report and review of literature. J Oncol Pharm Pract; 2020	入院・来院日数の延長：デクスラゾキサン非投与群との比較ではないため、デクスラゾキサン投与により入院・来院日数が延長したことを直接的に示すことはできない。 副作用：血液毒性が全例で出現している。血液毒性については抗がん剤治療と併用するため、抗がん剤治療の影響が否定できない。因果関係について抗がん剤治療およびデクスラゾキサンの両者と関連があると判断される。なお、今回の論文内にはないが、1次スクリーニングで抽出されたHIVのカポジ肉腫に対するデクスラゾキサンを治療薬として使用した報告があり、血球減少の副作用が報告されていることから骨髄抑制の副作用は存在すると考えるが、骨髄抑制を理由に治療が遅れたという報告も調査論文内にはなかった。

基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 非常に弱い ○ 弱 ● 中 ○ 強 ○ 採用研究なし	非一貫性：胸腔漏出の症例のみばらつきがあるが、その他の試験では外科的処置の減少が示されている。入院の日数は幅が広く、血管外漏出の程度によると考えられる。RCTが難しいため、投与しなかった例との比較試験は存在しない。 介入研究である文献E3より、副作用について、any AE, any gradeで評価、化学療法によるAEの可能性も否定はできない。デクスラゾキサンの直接的な副作用はデクスラゾキサン投与部位の静脈炎と局所反応のみの可能性はあるが断定はできない。デクスラゾキサンの副作用と判断するには比較対象（Control群）がないため困難である。	RCTはないものの、単群試験、レトロ試験ともに一貫した結果の傾向が認められる。
基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 重要な不確実性またはばらつきあり ● 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ○ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	外科的処置の減少という治療効果の評価については、前向き試験および症例報告ともに減少効果を認め一貫性はあると判断できる。デクスラゾキサンを投与しなかった場合との比較はなく、直接的なアウトカム比較はできない。前向き試験では入院が必要になった割合および期間、一部の症例報告では入院期間が記載されていたが入院期間のばらつきが大きく（TT01試験[9人：1～6日、平均3.3日]、TT02試験[13人：1～64日、平均13日]）、抗がん剤の漏出量の違いが影響した可能性は否定できないが、デクスラゾキサンの治療効果に差異が存在する可能性も否定はできない。 前向き試験および症例報告ともに、デクスラゾキサン投与は、漏出後の次治療をスケジュール通りに継続させる可能性を一貫して示している。一方、デクスラゾキサン非投与群との比較ではなく、どの程度の割合でデクスラゾキサン投与により改善するかは不明である。 前向き試験・症例報告問わず、何らかの有害事象が出現しており、特に血球減少や肝機能障害がある。 患者インタビュー（n=2）によれば、処置できる治療があるのであれば、投与してもらいたい。後が大変なので、受けたい。 高額医療費をすでに使用されている患者（入院患者）では3日の連続した投薬へのハードルや医療費に関するハードルも低いことがうかがえた。その一方で、化学療法翌日に用事が入っている場合や、会議、子どものお迎えの時間と当たってしまうとかなると、きっと「いいです（いらないです）」となってしまう可能性があり患者の背景によってこととなることとがうかがえ、使いにくさと効果が気になるようなコメントもあった。 デクスラゾキサン投与時に必要な情報として、 ● 投与経路・点滴投与時間 ● 連続した3日間決まった時間に行く際に、病院に着いて受付、処置、会計して帰るまでがワンセットで1回の通院どのくらいの時間がかかるかの目安	患者の価値観や漏出量によってサビーンの投薬の恩恵を受ける患者が異なる可能性がある。 本剤は高額であり、1回の使用で高額療養の対象となる可能性もある。また予期せぬ入院もしくは連日の外来通院が必要となる。高額療養の対象になるものの治療費については説明をする必要がある 血管外漏出時の対応は様々あり、各々にリスクベネフィットがある。デクスラゾキサンの場合は医薬品が高額であること、治療は3日間の投与が必要となるため外来の場合はが予期しない入院治療に切り替わる可能性もしくは、連続した通院が必要となる。 漏出後6時間以上経過した症例や胸腔内漏出例については少数例の症例報告のみであり非一貫性の評価は困難である。 また、デクスラゾキサンの副作用が発生する可能性は一定の割合で生じる。制吐剤等の一般的に用いられる抗悪性腫瘍薬の支持療法と比較すると副作用が多い印象もあるため本剤使用の際には注意深い説明が必要であると考えられる。

基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☐ 比較対照がおそらく優れている ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☒ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	●望ましい効果 ・外科的処置 ・治療スケジュール通りの投与 ●望ましくない効果 ・入院・来院日数の延長 ・副作用 望ましい効果については、一定の効果が認められている。一方で、外来治療では予期せぬ来院が増えることや、他の治療薬である外用薬と比較して副作用が増加することにも留意が必要である。	患者の価値観や漏出量によって異なる可能性があるものの明らかとなっていない
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照の費用対効果がよい ☐ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☒ 介入の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入の費用対効果がよい ☐ さまざま ☐ 採用研究なし	欧米他30か国で、サビーンの血管外漏出の適応を取っている。	サビーンは初日2日目1000mg/m²、3日目500mg/m²使用するが、500mg/vialの値段は約46,400円と高額である。保険適応され、また高額医療費制度の適用となる。若年夫婦等であれば、収入も少ないため高額医療費制度を導入した場合でも支払いが難しいと考える場合もある可能性もある。
基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きな増加 ☒ 中等度の増加 ☐ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☐ 分からない	アンスラサイクリンが漏出した患者では、本薬を使用するか、使用した場合に入院が必要になるもしくは3日の連続した通院が必要になるなど、短時間の意思決定が必要となる。医師、看護師、薬剤師を含め多くの医療者が連携をとる必要がある。本薬の使用する場合には、約35万円の上乗せ費用が生じる可能性がある。ただし、本剤を使用せずに外科的手術となった場合には、本剤にかかる費用と同等もしくはそれ以上の費用がかかる可能性は高い。	サビーンは緊急薬であるものの使用頻度が極端に少ないため、多くの病院で在庫をおかず卸との契約で発注後●時間以内に納品などの工夫がされていることが多い。

基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？（患者、医師など。）		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	検索した論文内には記載なし。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	検索した論文内には記載なし。 塩野義製薬が2015年におこなったアンケート調査 （ https://www.akiramenai-gan.com/qol/easing/52705/ ）では、治療期間中に経験したつらさに関して58%の患者さんが「経済的な苦痛」をあげている。 厚生労働省のがん患者の就労や就労支援に関する現状調査 （ https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000037517.pdf ）によれば、仕事をもちながら通院している患者は32.5万人いる。また、MSWに寄せられる相談内容は、「社会保証や経済面」が一番多い回答であり86%であった。 本邦では、高額医療費制度や皆保険制度により補助がつけられるものの高額医療に達することがつらいと考える場合や、仕事などにより本剤の試験を受けるかどうか悩む場合もあると考えられる。 治療効果でわかっていること、治療方法についてよく説明をする必要がある。	サビーンは初日、2日目1000mg/m ² 、3日目500mg/m ² 使用するが、500mg/vialの値段は約46,400円と高額である。 サビーンは緊急薬であるものの使用頻度が極度に少ないため、多くの病院で在庫をおかず卸との契約で発注後●時間以内で納品などの工夫がされていることが多い。 そのため、アンスラサイクリンが漏出した患者では、本薬を使用するか、使用した場合に入院が必要になるもしくは3日の連続した通院が必要になるなど、短時間の意思決

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくな し	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

※悩みどころ。推奨会議で重要な部分。ここは投票で決める。7－8割の投票で決める。（仮

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較 対照のいずれかに ついての条件付きの 推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨

アンスラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の血管外漏出に対してデクスラゾキサンの使用は条件付きで推奨される。また、デクスラゾキサンの投薬は適切な説明を行った上で実施される必要がある。

正当性（一般論やGLに記載があれば一定の正当性として判断できる。）

NHS-Englandでは、末梢血管からのアンスラサイクリン系薬剤のEVについて、漏出量によって投薬する薬剤を規定している。具体的には漏出量が3mL以下ではDSMOの局所投与を、3mLを超える場合には、デクスラゾキサン投薬を推奨している。本邦では、DSMOは現状使用することが困難であること、また漏出量を正確に計ることは困難であることからアンスラサイクリン系薬剤の血管外漏出においてはデクスラゾキサンの使用が第一選択となると考えられる。ESMO-ENOS Clinical guidelineでは、中心静脈カテーテルからのアンスラサイクリン系薬剤のEVについて、デクスラゾキサンの投薬が考慮されるとしている。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施に関わる検討事項

各施設におけるデクスラゾキサンの供給体制が挙げられる。本剤は、添付文書1上、“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”と記載がなされているものの、その使用頻度の低さから必ずしも院内に在庫することができないと判断される場合もある。院内に在庫できない場合には、予め卸売り業者と

監視と評価

中心静脈カテーテルからのアンスラサイクリン系薬剤のEVについては、末梢血管と異なり、漏出液による胸膜炎等の発症がないか、胸痛等の症状の有無を確認し適切な治療やフォローアップも併せて行うべきであることが重要である。また、患者が適切に意思決定できるような院内ルールを整備し運用することが望

研究上の優先事項

臨床試験では、蛍光顕微鏡で漏出が確認できた患者での有効性が示されているものの、蛍光顕微鏡で特定できない少量EVに関する有効性については議論の余地がある。また、デクスラゾキサン投与に関する報告は成人に限られ18歳以下の小児に対するEV時の報告は見当たらなかった。しかし、海外においてデクスラゾキサンは心保護作用を期待し小児に対しても使用経験をもつ医薬品である。今後、小児に対するEV時に関する検討も課題である。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成