

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	キッセイ薬品工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-163
	成分名 (一般名)	デクスラゾキササン Dexrazoxane
	販売名	サビーン点滴静注用 500 mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国にお ける承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	小児悪性腫瘍患者におけるアントラサイクリン系抗悪性 腫瘍剤の使用による心筋症発症抑制及び重症化抑制
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキササンを更に希釈 して使用すること。 ドキソルビシンあるいはエピルビシン投与前 15 分かけて デクスラゾキササンを静脈内注入により投与する。ドキソル ビシンあるいはエピルビシンを以後も投与する場合はデ クスラゾキササンの投与も継続する。ただし急速静注により 投与しないこと。 デクスラゾキササンのドキソルビシンあるいはエピルビシ ンに対する推奨用法用量比率は 10 : 1 である (例えば、デ

		<p>クスラゾキサン 500 mg/m² : ドキソルビシン 50 mg/m²、デクスラゾキサン 600 mg/m² : エピルビシン 60 mg/m²)。デクスラゾキサン注入終了後、30 分以内にドキソルビシンあるいはエピルビシンを投与する。</p> <p>1) 小児の場合 ドキソルビシン又はドキソルビシン相当量での予定累積投与量が 250 mg/m² 以上となるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の患者に、心筋症発生抑制及び重症化抑制のため、毎回のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与前に 15 分かけてデクスラゾキサンを静脈内注射により投与する。 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に対する推奨投与量は 10 : 1 である。(例えばデクスラゾキサン 500 mg/m² : ドキソルビシン 50 mg/m²)。デクスラゾキサン投与後、30 分以内にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を投与する。</p>
	備 考	<p>(特記事項等)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)		<p>約 20~130 人 <推定方法> 以下の理由より、本剤の投与対象患者数は約 20~130 人と推定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国立がん研究センター「がん登録・統計」の将来推計によると、2020 年~2024 年の年平均がん罹患数 (0~14 歳) は 1,500 人であった^{企業-1)}。 ・ JammNet による 2021 年 4 月~2022 年 3 月の患者数調査*から、「0~14 歳のがん患者」に対する「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を使用している 0~14 歳患者」の割合は約 8.5%であった。 ・ 小児がん患者数 1,500 人のうち 8.5%で算出すると、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を使用している小児がん患者数は約 130 人と推定された。そのうち、本剤の投与対象となるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の予定累積投与量がドキソルビシンとして 250 mg/m² 以上となる患者数はさらに少ないと推定される (約 130

	<p>人以下)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査データ「別紙 第1項」より、年間約 20 人が投与対象となる可能性がある。 <p>※ 「健康保険組合レセプトデータ」より算出</p>
<p>況 現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p>

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

以下に示す通り、小児がん患者を対象とした国内臨床試験の実施は極めて困難であること、本剤の小児がん患者における有効性及び安全性は医学薬学上公知と考えられることから、公知申請によるスキームを用いて、早期に医療現場に提供することが望ましいと考える。

- ・ 本邦の小児がん患者数は約 1,500 人であり、そのうちアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を使用している患者数は約 130 人と推定される。さらに、本剤の投与対象となるドキソルビシン又はドキソルビシン相当量での予定累積投与量が 250 mg/m² 以上となる小児がん患者数は極めて限定される（推定値：約 20～130 人）。
- ・ 臨床試験における心筋症発生抑制の評価項目は、左室駆出率 (LVEF) の変化や心血管イベント（心不全）等となることから、改めて有効性を評価する場合は、多くの症例数で、かつ長期間の臨床試験の実施が必要である。国内の患者数が極めて限定される中、臨床試験の実施は困難である。
- ・ **International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG) ガイドライン (2022 年)**^{要望-26 a)} では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心毒性予防のために、ドキソルビシン又はドキソルビシン相当量での予定累積投与量が 250 mg/m² 以上となる小児がん患者に対して、デクスラゾキサンの併用使用が推奨されている。欧米では、本要望の効能・効果で本剤が使用されており、多くの臨床試験成績が報告されている^{要望-27～35)}。
- ・ 「別紙 第 1 項」の通り、本邦では本要望の効能・効果での適応外使用が報告されており、小児がん患者におけるデクスラゾキサンの投与実績が蓄積されている。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

以下に示す通り、適応疾患の重篤性は、ア「生命に重大な影響のある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。

- ・ 小児がんの予後は近年改善され、生存率は80%に達しているものの^{要望-26a)}、長期生存者数が増えるにつれ、治療や原疾患に伴う晩期合併症の問題がクローズアップされるようになった。
- ・ 特に心合併症は、生命予後を左右する重大なものである。治療に関連した心合併症として最も多いのはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症である^{要望-52)}。
- ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は小児がん治療において不可欠な抗悪性腫瘍剤であるが、高用量の曝露により、重大な心毒性を引き起こす薬剤である。この病態は不可逆的であるため、患者は生涯にわたり、心不全のコントロールが必要になる。アントラサイクリン系心筋障害性心不全は無治療では70日以内に50%以上が死亡するなど心臓予後が極めて不良で、現時点の根本治療は心臓移植しかない^{企業-2)}。
- ・ 1970年～1986年に小児がんと診断され、5年以上生存した患者（20,483人）で、その後死亡した2,534人のうち、6.9%の患者の死因が心疾患であった^{企業-3)}。また、小児がん患者が化学療法を受けた場合の心不全、心血管系の障害リスクは健常人に比べて15倍と報告されている^{企業-4)}。1963年～2002年に診断された小児がん生存者6,165人を対象としたオランダ人コホートにおけるがん治療後30年間の心不全の累積発生率は、ドキソルビシン相当量が250 mg/m²以上の治療者で13%を超えていたとの報告もある^{要望-26a)}。
- ・ よって、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤関連の心毒性が慢性合併症に発展する前に、小児がん患者の心毒性リスクを抑えることが非常に重要である。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

以下に示す通り、医療上の有用性は、ア「既存の療法が国内にない」に該当すると考えられる。

- ・ 本剤は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症発生抑制に唯一有用性が証明されている薬剤である。
- ・ 本剤は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の標的分子であるトポイソメラーゼIIの作用の阻害や、その代謝物による金属キレート作用により、DNA 損傷及び酸化ストレスを軽減することで、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋細胞障害を緩和する^{要望-1 4) 1 6)}。
- ・ 心機能障害の発症後の心筋保護薬にはβ遮断薬やACE阻害薬などがあるが、本剤のように直接的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による組織障害を軽減し、長期の心保護作用が証明されている薬剤は存在しない。
- ・ 海外では小児でも 1990 年代から心筋障害抑制目的で本剤が使用されている。本剤は早期心筋障害のマーカーである TnT や NT Pro-BNP の上昇を抑制し、初回アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与時からの併用で小児急性リンパ性白血病、骨肉腫等で、腫瘍治療効果を維持しつつ早期心筋障害を抑制した。小児固形腫瘍のメタ解析でも本剤の心筋障害抑制効果が示されている^{企業-2)}。欧米ガイドラインでは、ドキソルビシン又はドキソルビシン相当量での予定累積投与量が 250 mg/m² となる小児がん患者の心毒性予防に本剤の併用投与が推奨されている^{要望-2 6 a)}。
- ・ しかしながら、本邦では本要望効能・効果で保険適用がないため、使用できない状況である。

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	CARDIOXANE
		効能・効果	
		用法・用量	
備考		小児悪性腫瘍に対する承認はないが、添付文書上、2017 年から 300 mg/m ² 以上のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を予定する小児の使用の禁忌は削除され使用可能である。 [Contraindication] Cardioxane is contraindicated in children aged 0 to 18 years who are planned to receive a cumulative dose of less than 300 mg/m ² of doxorubicin or the equivalent cumulative dose of another anthracycline.	
独国	販売名 (企業名)	CARDIOXANE	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	小児悪性腫瘍に対する承認はないが、添付文書上、2017 年から 300 mg/m ² 以上のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を予定する小児の使用の禁忌は削除され使用可能である。 [Contraindication] Cardioxane is contraindicated in children aged 0 to 18 years who are planned to receive a	

			cumulative dose of less than 300 mg/m ² of doxorubicin or the equivalent cumulative dose of another anthracycline.	
	仏国	販売名（企業名）	CARDIOXANE	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	小児悪性腫瘍に対する承認はないが、添付文書上、2017年から300 mg/m ² 以上のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を予定する小児の使用の禁忌は削除され使用可能である。 [Contraindication] Cardioxane is contraindicated in children aged 0 to 18 years who are planned to receive a cumulative dose of less than 300 mg/m ² of doxorubicin or the equivalent cumulative dose of another anthracycline.	
	加国	販売名（企業名）	ZINECARD	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	小児悪性腫瘍に対する承認はない。 添付文書上、18歳未満の小児患者への使用は適応とならない。	
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
			欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)			
	ガイドライン			

		の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国	ガイドライ ン名		
	効能・効果 (または効		

		能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

要望書に選定された記載に追記すべき事項なし

<日本における臨床試験等^{*}>

要望書に選定された記載に追記すべき事項なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2021年9月1日～2023年4月24日に公表された文献を PubMed にて①

“dexrazoxane” “anthracycline” “cardiotoxicity” 及び ②“dexrazoxane”

“anthracycline” “cardioprotection” の2パターンのキーワード検索を行った。また、別途ハンドサーチを実施し、本要望と関連が深い文献を抽出した。

要望書に選定された文献に、以下の3報を追加した。

1) Hitawala G, et al. Pediatric chemotherapy drugs associated with cardiotoxicity. *Cureus*. 2021;13(11):e19658.^{企業-5)}

- ・ デクスラゾキサンは、アントラサイクリン関連の心毒性に対する心臓保護療法として1980年代から使用されてきた。本剤は、うっ血性心不全と左心室心不全の発生率低下に効果的であることが示されてきた。化学療法による心毒性の有害作用に対する心臓保護レジメンの探索は、がんと共に生きる小児の転帰を改善するために極めて重要である。

2) Hari K, et al. Minimizing cardiac toxicity in children with acute myeloid leukemia. *Hematology ASH Educ Program* 2021;2021(1):368-75.^{企業-6)}

- ・ デクスラゾキサンは、米国食品医薬品局（FDA）が承認した唯一のアントラサイクリン誘発性心毒性予防薬である。2014年、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による治療を受けた0歳から16歳までの小児及び青少年の心筋症予防」のオーファンドラッグに指定され、小児AMLへの使用が可能になった。
- ・ デクスラゾキサンの投与は、これまでドキソルビシンとの用量比10:1で、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与直前に15分間かけてボラス投与されてきた。代替アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与は、歴史的にドキソルビシンに対する心毒性用量当量比に基づいており、デクスラゾキサンはダウノルビシンと5~10:1、ミトキサントロンと40:1、イダルビシンと50:1で投与されてきた。しかし、新たな情報の蓄積に伴い用量当量比が改良されていることから、デクスラゾキサンの投与は、実証された薬物動態、安全性及び有効性を考慮する必要がある。AMLによく使用される薬剤（ダウノルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン等）とデクスラゾキサンの併用に関する研究では、上記の提案と同様の用量範囲／比率で安全性及び有効性が示されている。
- ・ 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で治療を受けた急性リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫、ユーイング肉腫の小児患

- 者において、短期間の左室収縮機能障害（LVSD）を有意に減少させることが示されている。小児 AML でのデクスラゾキササン使用に関する評価は、有望ではあるものの、歴史的には単一機関の小規模試験に限られていた。
- 最近では、デクスラゾキササンによる短期の心臓保護効果が、Children's Oncology Group（COG）の de novo AML 対象の試験（AAML1031 試験）で分析された。96 人（9.5%）の患者にデクスラゾキササンが投与され、918 人（90.5%）にはデクスラゾキササンが投与されなかった。グレード 2+ の LVSD の 4 年リスクは、デクスラゾキササンを使用した方が使用しなかった場合よりも 45% 低く、高度の心毒性リスクもより低くなっている。
 - デクスラゾキササンは、早期の心臓保護効果を示すという有力な証拠があるにもかかわらず、AML 患者の 10% 未満でのみ投与されており、これはおそらく二次悪性腫瘍リスクの増加に対する初期の懸念によるものである。この関連性は、当初、中用量のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、エトポシド、及びアルキル化剤による薬物療法にデクスラゾキササンを無作為に投与したホジキンリンパ腫対象の 2 試験 [P9425（216 例）及び P9426（255 例）] の解析で示唆された。しかし、その後のこれらの試験及びフォローアップ期間が長い COG の T 細胞急性リンパ性白血病／リンパ腫対象の試験 [P9404（537 例）]（中央値、12.6 年）の解析では、デクスラゾキササンは、10 年間の再発リスク（デクスラゾキササン投与 16.1% vs 非投与 19.1%、HR=0.81、95% CI: 0.60-1.08）、全死亡率（同 12.8% vs 12.2%、HR=1.03、95% CI: 0.73-1.45）及び二次がんによる死亡数（同 2.0% vs 1.6%、HR=1.24、95% CI: 0.49-3.15）を著しく上昇させていないことが示された。さらに、これらの所見は、個々のホジキンリンパ腫試験の長期分析でも同様であった。AAML1031 の追跡調査では、二次悪性腫瘍は稀（4 例）であり、デクスラゾキササン治療後に二次悪性腫瘍が発生したのは 1 例のみであった。
 - 全体として、小児 AML 患者におけるデクスラゾキササンの使用は、短期的な LVSD を軽減し、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療での目標量投与の可能性を向上させるために、十分なデータが存在する。デクスラゾキササンは短期的な心毒性を軽減するが、除去するものではないことに注意すべきである。

3) Ehrhard J M et al. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. Lancet Oncol. 2023; 24(3): e108-e120. 企業-7)

- アントラサイクリン系化学療法（ミトキサントロンを含む）又は放射線療法で心臓が被曝したことがある小児がん、思春期がん及び若年成人がん（CAYA がん）の生存者は、心筋症のリスクが高くなる。症候性心筋症は、一般的に、心臓の構造と機能に徐々に進行する無症状の一連の変化が先行

し、治療により改善されるため、専門機関は、リスクの高いがん生存者における心臓サーベイランスに関するガイドラインの支持を促している。2015年、IGHGはこれらのガイドラインを、広範な臨床環境に適用可能な統一された推奨事項としてまとめた。

- ・ 医療従事者は、心筋症のリスクを軽減する可能性があるため、デクスラゾキサンの使用がCAYAがんの生存者のサーベイランスに与える影響に関するデータはなく、リスク層別化に対する影響を定量化する研究が極めて重要であることが強調された。
- ・ 新規のがん治療を受けた生存者における無症候性心筋症のサーベイランスや、デクスラゾキサンによる心筋保護治療を同時に受けた生存者におけるサーベイランスアプローチの修正に役立つ証拠は見つからなかった。これらの知見は、今後のサーベイランスガイドラインに反映させるための重要な研究領域を明示するものである。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

要望書に選定された記載に追記すべき事項なし

<日本における教科書等>

要望書に選定された記載に追記すべき事項なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ASCO (American Society of Clinical Oncology)

Armenian H S, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911. 企業-8)

- ・ **Recommendation 3.2.** 臨床医は、高用量のアントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン ≥ 250 mg/m²、エピルビシン ≥ 600 mg/m²）の投与を予定している患者の心毒性の予防のために、心保護剤デクスラゾキサンの使用、ドキソルビシンの持続注入、リポソーム製剤等の多くの方策を取り入れることができる。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 小児がん治療後の長期フォローアップガイド^{企業-9)}
 - ・ 治療と予防 (P65) : アントラサイクリン系薬剤による心機能障害の予防としては、デクスラゾキササンが注目されている。デクスラゾキササンは細胞内鉄キレート作用などにより、アントラサイクリン系薬剤の心毒性に対して長期の心保護作用が証明されているが、日本国内では保険適応ではないため、使用することができない。
- 2) Onco-cardiology ガイドライン 2023 年版^{企業-10)}
 - ・ FRQ10 1) 本 FRQ の背景 (P77) : アントラサイクリン系薬剤に対する心保護薬デクスラゾキササンについては、本邦では薬事適応外 (2022 年 4 月に各学会の連盟で厚労省に適応外使用に関する要望書を提出) であることから、本 FRQ では検討の対象外とした。
- 3) がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン 2023 年版^{企業-11)}
 - ・ 今後の研究課題 (P98) : デクスラゾキサ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血管外漏出 (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サンは心保護作用を期待し、小児に対しても使用経験を持つ薬剤である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) 日本人小児がん患者 38 例におけるアントラサイクリン心筋障害抑制のためのデクスラゾキササン併用治療^{企業-2)}
 - ・ 背景 : デクスラゾキササンはアントラサイクリン (ATC) による心筋障害を抑制すると報告されている。我々は高用量 ATC 治療を要する日本人小児がん患者に、施設倫理審査の承認を得てデクスラゾキササン併用治療を行い短中期的な安全性を評価した。
 - ・ 方法 : デクスラゾキササンは ATC 治療直前に 10 倍量を 15 分で投与し、他の治療は通常通り行った。投与に先立ち患者家族の文書同意を取得した。
 - ・ 結果 : 2015 年 2 月から 2022 年 1 月までに、小児がん患者 38 例 (男 20 例、女 18 例) にデクスラゾキササン併用治療を実施した。疾患は、脳腫瘍 9 例、固形腫瘍 25 例、血液腫瘍 4 例で、デクスラゾキササン初回投与時の年齢中央値は 4 歳 2 ヶ月だった。造血細胞移植は 11 例 (同種 3 例、自家 8 例) が、生体肝移植は 6 例が受けていた。デクスラゾキササン投与開始時のドキソルビシン (DOX) 換算累積投与量中央値は 260 mg/m^2 ($0 \sim 300 \text{ mg/m}^2$)、最終投与時の累積投与量中央値は 375 mg/m^2 ($255 \sim 480 \text{ mg/m}^2$) だった。全員で治療急性期の有害事象はなく、骨髄抑制や臓器障害のレベルも、通常その

治療で想定される範囲内だった。観察期間中央値は 657 日で、心不全や二次がんの発生はなかった。原疾患による死亡が 4 例あった。長期的な心保護と有害事象の観察には長期フォローアップが必要である。

- ・ 結論：日本人小児がん患児においてデクスラゾキササン併用治療は急性期の有害事象なく安全に使用できうる。

2) サビーン使用成績調査

「別紙 第 1 項」を参照。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

「小児悪性腫瘍患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症発症抑制と重症化抑制」

【企業見解】

以下に示す通り、小児悪性腫瘍患者では、本剤はアントラサイクリン系抗癌剤による心毒性予防を目的として多様ながん種の小児患者で医療上のニーズが高いと考えられる。投与対象患者はがん種を問わず小児悪性腫瘍患者とすることが望ましいと考えられ、要望の効能・効果は妥当と判断した。

- ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、小児がん治療において主力薬で不可欠な薬剤である。小児悪性腫瘍患者では、小児悪性固形腫瘍、血液腫瘍、骨軟部肉腫などがん種を問わず、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋障害の発症が、その後の生命予後と生活予後に重大な影響を与えている。
- ・ IGHG ガイドライン^{要望-26 a)}においてデクスラゾキササン併用の心機能低下抑制の証拠として示された小児 T 細胞性白血病・リンパ腫^{要望-30)}、急性骨髄性白血病^{要望-31)}、骨肉腫^{要望-32)}を対象とした臨床試験やメタ解析^{要望-38 A) 要望-42)}のように、多様ながん種での本剤の有効性が証明されている。欧米では、がん種に関わらずアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児がん患者に広く臨床使用されている。
- ・ 本邦では、日本人小児がん患児 38 例の投与報告^{企業-2)}で、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍、骨軟部肉腫、肝芽腫/肝細胞癌など小児がん患者の多様ながん種に対して、アントラサイクリン心筋障害抑制のために本剤が使用された。
- ・ 1,035 例の小児がん患者を対象とした韓国の臨床試験において、急性リンパ芽球性白血病 (26.5%)、非ホジキンリンパ腫 (16.0%)、骨肉腫 (12.2%) に本剤が使用された^{要望-34)}。

<要望用法・用量について>

「ドキシソルビシン又はドキシソルビシン相当量での予定累積投与量が 250 mg/m^2 以上となるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の患者に、心筋症発生抑制及び重症化抑制のため、毎回のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与前に 15 分かけて、デクスラゾキサンを静脈内注射により投与する。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に対する推奨投与量は 10 : 1 である。(例えばデクスラゾキサン 500 mg/m^2 : ドキシソルビシン 50 mg/m^2)。デクスラゾキサン投与後、30 分以内にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を投与する。」

【企業見解】

以下に示す通り、日本人小児がん患者において新たな安全性の懸念が生じる可能性は低く、欧米で公知である用法・用量での本要望は妥当と判断した。

- ・ IGHG ガイドラインでは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心毒性の用量依存的なリスクを考慮し、ドキシソルビシン又は同等の累積投与量が 250 mg/m^2 以上となる場合、デクスラゾキサンの利益が二次性新生物リスクを上回ると結論付けられ (図 1^{企業-1 2)})、小児がん患者へのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与時の本剤の併用投与が推奨されている^{要望-2 6 α)}。
- ・ 小児がん患者対象の海外臨床試験 (DFCI ALL-95-001、P9404、P9425、P9426、P9754 試験) で、本剤はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に対する推奨投与量 10 : 1 で投与されている。欧米では、本剤は海外既承認の成人乳癌と同様に、小児がんにおいてもアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与量比 10 : 1 で使用されている。
- ・ 以上より、欧米では、本要望の用法・用量は小児がんのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症発症抑制において、医学上・薬学上公知の用法・用量である。

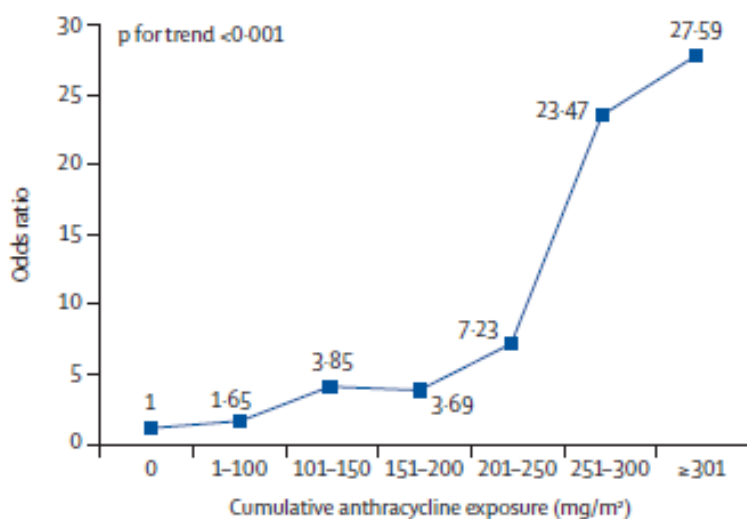


図1 アントラサイクリン系薬剤累積曝露量と心筋症リスクとの用量反応関係

- ・ 本邦の小児がん患者では、要望の用法・用量での投与経験が少ないものの、「別紙 第2項」に示す通り、本剤は内因性民族的要因を受けにくい薬剤特性を有し、国内外及び成人と小児で本剤の薬物動態に大きな差異はないと考える。
- ・ 本剤のアジア人（韓国）での小児がん臨床使用報告では、欧米と同様の用法・用量で本剤が使用されており、本剤投与後の有効性及び安全性に特段問題ないことが報告されている^{企業-1 3)}。
- ・ 日本人への投与事例では、日本人小児がん患児 38 例の本剤投与の報告^{企業-2)}、及び日本人を含めた小児肝腫瘍の国際共同治験（jRCTs061180004；日本、台湾、韓国、シンガポール等）^{要望-6 6)}でも本剤の投与量比は 10：1 であった。
- ・ 「別紙 第1項」に示す通り、本剤の使用成績調査（サビーン点滴静注用 500 mg：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出）で、化学療法誘発心毒性の減弱の使用理由で適応外使用された小児がん患者において、特筆すべき安全性の懸念は認められていない。また、日本人小児がん患児 38 例の投与報告で、本剤の併用投与により、小児の化学療法で通常認められる以上の骨髄抑制や臓器障害はみられておらず、本剤の安全性が確認されている^{企業-2)}。成人軟部肉腫患者対象の日本人を含む国際共同治験（ANNOUNCE 試験）^{要望-3 6、3 7)}の結果からも、日本人に投薬を行う上での懸念は表明されていない。

<臨床的位置づけについて>

【企業見解】

以下に示す通り、本剤は、本邦においても欧米と同様に国際的なガイドラインに準じて、ドキソルビシン相当の予定累積投与量 250 mg/m² 以上のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児がん患者に、心筋症発生抑制のために使用する臨床的位置づけが期待される。

- ・ 小児がんの予後は近年非常に改善され、生存率は 80%に達しているものの、長期生存者数が増えるにつれ、治療に伴う晩期合併症の問題がクローズアップされてきた。アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は小児がん治療において不可欠な治療薬であるものの^{要望-5 2)}、高用量の曝露は小児に重大な心毒性を引き起こすリスクがある。
- ・ 心筋機能障害は临床上重大な心不全につながり、死亡率上昇と関連している^{要望-2 6 a)}。この病態は不可逆的であるため、患者は生涯にわたり、心不全のコントロールが必要になり、心臓移植を必要とすることもある。そのため、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心毒性が慢性合併症に発展する前に、小児がん患者の心筋症発生抑制の治療をすることが非常に重要であ

る^{企業-5)}。

- ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与による心筋障害に対する発症抑制の治療薬はデクスラゾキサンの他に存在しない。デクスラゾキサンは、米国 FDA が承認した唯一のアントラサイクリン誘発性心毒性予防薬である。本剤は 2014 年米国で「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療を受けた 0 歳から 16 歳までの小児及び青少年の心筋症予防」にてオーファンドラッグ指定されており^{要望-2¹⁾}、小児がんにおいて、Expand Access Program にて報告義務のもと使用が可能となっている。
- ・ 欧州では 2017 年にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の累積投与量が多い小児患者への禁忌が解除となったため、デクスラゾキサンの利益不利益を勘案した投与が可能となっている^{要望-2⁰C)}。
- ・ 一方、本邦では、本剤の心毒性予防への投与は保険適応外で使用することができない。国内ガイドラインにおいて、「デクスラゾキサンによる予防も有効であるが、わが国では適応は認められていない。(心保護の手段の一つとしてデクスラゾキサンへの変更の表記載あり)」^{要望-5⁰⁾}、「デクスラゾキサンはアントラサイクリン系薬剤の心毒性に対して長期の心保護作用が証明されているが、日本国内では保険適応ではないため使用することができない」^{企業-9)}と有用性は期待されるものの、国内使用できない旨が掲載されている。
- ・ 日本人小児がん患者でも腫瘍治療と本剤の不利益の可能性のバランスを勘案したうえで本剤が使用できれば、小児・AYA 世代癌患者の心臓晩期合併症を抑制する一つの有効な解決策になりえ、治療費生涯コストの低下や健康寿命の維持向上に寄与しうると考える^{企業-2)}。
- ・ 本剤は小児がん患者にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心毒性予防での適応外使用が報告されており、国内においても本適応のニーズが高いことが明確であり、早期に臨床使用を可能とする必要がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- ・ 本剤の投与対象となる国内患者数は 20~130 人程度と推定される（希少疾病用医薬品の該当性の項目参照）。対象患者数は非常に少なく、臨床試験を実施することは困難である。また、実施すべき臨床試験はないと考える。
- ・ 本剤は欧米では小児がんの心毒性予防の標準治療としてガイドラインに記載されており、有効性・安全性については医学薬学上公知であると考えられる。以下の点から、日本人でも欧米人と同様に有用性が期待できると考えられることから、公知申請が可能であると考えられる。
 - 本剤は内因性民族的要因を受けにくい薬物動態特性を有し、国内外及び成人と小児で薬物動態に大きな違いはない。アジア人（韓国）でも欧米と同様な用法用量での使用が報告されている。
 - 日本を含むアジア、欧州及び米国が参加する小児肝腫瘍の国際共同試験

において、心臓保護薬として本剤の使用が可能となっている^{要望-6 6)}。

- ▶ サビーン使用成績調査における日本人小児がん患者の適応外使用報告及び、国内文献報告^{要望-6 4～6 7)}、^{企業-2)} から、日本人小児がん患者への使用実績があり、本剤の安全性に特段問題となる報告は認められない。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

【企業見解】

- 1) 全国がん罹患数・死亡数・有病数の将来推計データ (2015年-2039年) ([cancer_prediction\(2015-2039\).xlsx \(live.com\)](#))
- 2) 清谷知賀子、他. 日本人小児がん患児 38 例におけるアントラサイクリン心筋障害抑制のためのデクスラゾキサン併用治療. 日本小児血液・がん学会雑誌 60 巻 (2023) 1 号 P15-9.
- 3) Mertens AC, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(19):1368-79.
- 4) Oeffinger KC, et al. Childhood cancer survivor study. chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2006;355:1572-82.
- 5) Hitawala G, Jain E et al. Pediatric chemotherapy drugs associated with cardiotoxicity. Cureus. 2021;13(11):e19658.
- 6) Hari K, et al. Minimizing cardiac toxicity in children with acute myeloid leukemia. Hematology ASH Educ Program 2021;2021(1):368-75.
- 7) Ehrhard J M, et al. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. Lancet Oncol. 2023;24(3):e108-20.
- 8) Armenian H S, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911.
- 9) JCCG 長期フォローアップ委員会 編. 小児がん治療後の長期フォローアップガイド. クリニコ出版 2021:62-8
- 10) 日本臨床腫瘍学会・日本腫瘍循環器学会 編. Onco-cardiology ガイドライン 2023:77-9.
- 11) 日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会 編. がん薬

物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン 2023:98.

- 1 2) Armenian SH, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Lancet Oncol.* 2015;16:e123-36.
- 1 3) Hyung SC, et al. Dexrazoxane for preventing anthracycline cardiotoxicity in children with solid tumors. *J Korean Med Sci.* 2010;25(9):1336-42.

【要望書】

- 1 4) サビーン点滴静注用®500 mg 医薬品インタビューフォーム.
- 1 6) Hasinoff BB, Herman EH. Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is it a prodrug or is it a drug? *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7:140-144.
- 2 0 C) 各国の添付文書 欧州 (EMA)
- 2 1) FDA DRZ orphan designation for children
(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/list>)
- 2 6 α) de Baat E, van Dalen E, Mulder R, et al. Primary cardioprotection with dexrazoxane in patients with childhood cancer who are expected to receive anthracyclines: recommendations from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:885-94.
- 2 7) Lipshultz SE, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med.* 2004; 351:145-53.
- 2 8) Tebbi C, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:493-500.
- 2 9) Lipshultz SE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high risk acute lymphoblastic leukemia: Association with long-term echocardiographic outcome. *J Clin Oncol.* 2012;30:1042-9.
- 3 0) Asselin BL, et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-hodgkin lymphoma: A report of the children's oncology group randomized trial pediatric oncology group 9404. *J Clin Oncol.* 2016;34:854-62.
- 3 1) Getz KD, et al. Effect of dexrazoxane on left ventricular systolic function and treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 2398-2406.
- 3 2) Schwarz CL, et al. Intensified chemotherapy with dexrazoxane

- cardioprotection in newly diagnosed nonmetastatic osteosarcoma: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:54-61.
- 3 3) Chow EJ, et al. Late mortality after dexrazoxane treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2639-45.
- 3 4) Kim H, et al. Risk factor analysis for secondary malignancy in dexrazoxane-treated pediatric cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2019;51:357-67.
- 3 5) Chow EJ, et al. Dexrazoxane and heart function among long-term childhood cancer survivors: A children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2020;38 (suppl: abst 10513)
- 3 6) Tap WD, et al. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: The ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1266-76.
- 3 7) Jones RL, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity in patients with advanced soft-tissue sarcoma treated in the ANNOUNCE Phase III randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2021 Jul 15;27(14):3861-66.
- 3 8 A) de Baat EC, Mulder RL, Armenian S, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9:CD014638. doi: 10.1002/14651858.CD014638.pub2.
- 4 2) Liesse K, et al. Dexrazoxane significantly reduces anthracycline-induced cardiotoxicity in pediatric solid tumor patients: A systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 ;40:417-425.
- 5 0) 日本腫瘍循環器学会編集委員会編. 腫瘍循環器診療ハンドブック. 2020年12月. メジカルビュー社. 1-248. ISBN978-4-7583-1966-9
- 5 2) 日本小児血液・がん学会 編集. 小児血液・腫瘍学. 診断と治療社. 2015年11月, 1-608. ISBN9784787820983
- 6 4) 清谷、他. 日本人小児固形・脳腫瘍患児におけるデクスラゾキササン併用ドキシソルビシン治療の経験. *日本小児血液・がん学会雑誌* 55 巻 4 号 p217.(2018.10)
- 6 5) Nagai,他. Loeffler 心筋症を合併した急性リンパ性白血病児に対するデクスラゾキササン予防投与. *日本小児血液・がん学会雑誌* 54 巻 4 号 p289 (2017.10)
- 6 6) Pediatric Hepatic International Tumor Trial (JPLT4: PHITT)
- 6 7) 清谷、他. 日本人小児がん患児におけるデクスラゾキササン併用ドキシソルビシン治療の経験. 2019 第2回日本腫瘍循環器学会抄録

別紙_IV-163

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. サビーン点滴静注用 500 mg（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出）の使用成績調査

- ・ 2014年4月～2022年12月に入手した症例情報のうち、化学療法誘発心毒性の減弱の使用理由でデクスラゾキサンを投与された小児がん患者数は66人（年間最大15人）であった。
- ・ 2014年4月～2020年3月に、化学療法誘発心毒性の減弱の使用理由でデクスラゾキサンを投与された小児患者のうち、安全性解析対象33例のデータを以下に示す。
 - 10歳未満の患者は25例、10歳以上20歳未満の患者は8例であった。
 - 小児患者のがん種は、中枢神経系非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍15例、ユーイング肉腫7例、肝芽腫3例、骨肉腫2例、及び悪性髄膜腫、横紋筋肉腫、急性リンパ性白血病、未分化型肉腫、急性骨髄性白血病、緑色腫が各1例であった。
 - 副作用は15例（45.5%）、重篤な副作用は14例（42.4%）に認められた。
 - 副作用の内訳は、骨髄抑制14例（42.4%）、発熱性好中球減少症3例（9.1%）、肺炎、播種性血管内凝固、低プロトロンビン血症、アンチトロンビンIII減少、肝酵素上昇、乏尿が各1例（3.0%）であった。

2. デクスラゾキサンの薬物動態の評価

以下に示す通り、本剤は内因性民族的要因を受けにくい薬剤特性を有し、国内外及び成人と小児で薬物動態に大きな違いはないと考えられる。

1) 内因性民族的要因

(1) 線形性

デクスラゾキサンは60～900 mg/m²の用量範囲で線形な薬物動態を示す。がん患者22例を対象として、デクスラゾキサン60、300、600、750又は900 mg/m²をドキソルビシン60 mg/m²投与30分前より15分かけて投与したとき、デクスラゾキサンの分布容積、t_{1/2}及びCL_{tot}に増量による変化はみられず、AUCは用量依存的に増加した^{企業別添-1}。

(2) 蓄積性

反復投与によるデクスラゾキサンの蓄積は認められていない。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者6例を対象とした海外市販後臨床試験（TT04）において、デクスラゾキサン1000 mg/m²（投与1日目及び2日目）又は500 mg/m²（投与3日目）を1日1回1～2時間かけて3日間連日静脈内投与したとき、デクスラゾキサンのAUC₀₋₂₄は、投与1日目及

び 2 日目でそれぞれ 187455 ± 61385 及び 170305 ± 57976 ng・h/mL (平均値±標準偏差) であり、反復投与による蓄積は認められなかった^{企業別添-2)}。

(3) 年齢

小児がん患者と成人がん患者との薬物動態に大きな違いはない。

9～16 歳の小児がん患者 4 例を対象として、デクスラゾキサソ 3400～5800 mg/m² を 1 日 1 回 2 時間かけて 3 日間連日静脈内投与したとき、小児がん患者の分布容積は、成人がん患者と比較して増加したが、体表面積で補正した結果、両者に明らかな違いは認められなかった。また、小児がん患者における投与後 24 時間の累積尿中排泄率 (fe₀₋₂₄) は $60 \pm 24\%$ (平均値±標準偏差) であり、成人がん患者 ($46 \pm 10\%$ (平均値±標準偏差)) と比較して大きな違いはなかった^{企業別添-3)}。

(4) 人種

国内外の血管外漏出患者の薬物動態に大きな違いはない。

20 歳以上の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 例を対象とした国内第 I/II 相臨床試験 (KDX1101) 及び 18 歳以上のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者 6 例を対象とした海外市販後臨床試験 (TT04) では、本薬の薬物動態を評価可能な例数は限られるものの、国内外の血管外漏出患者において本剤の薬物動態に大きな違いはなかった^{企業別添-4)} ⁵⁾ (表 1 及び表 2)。

表 1 本剤静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ (KDX1101)

	投与日	用量 (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	AUC _{last} (ng・h/mL) ^{b)}
症例 1 ^{c)}	1 日目	500	20122.3	82915
	2 日目	500	25507.6	90239
	3 日目 ^{d)}	250	8317.7	—
症例 2	1 日目	1000	47548.8	125745
	2 日目	1000	51165.7	127903
	3 日目	500	19739.1	46115

投与方法：1 日 1 回 90 分静脈内投与

a) 投与終了直後

b) 投与 1～3 日目の各投与における投与開始時から血漿中濃度定量可能最終時点 (投与 1 及び 2 日目：次投与直前、投与 3 日目：投与終了 4 時間後) までの AUC

c) 腎機能障害のある患者 (推算糸球体ろ過量 eGFR: 33.7 mL/min/1.73m²) であったため、用量は半量とされた

d) 投与直後の 1 ポイントのみの測定であった

表 2 本剤静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ (TT04)

	投与日	用量 (mg/m ²)	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	1 日目	1000	187455	61385	187079	105384	290648
	2 日目	1000	170305	57976	158262	108477	249356
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	3 日目	500	73307	31908	61545	40775	125632
C _{max} (ng/mL)	1 日目	1000	57092	27451	52422	29020	109547
	2 日目	1000	55928	27074	56688	21155	85849
	3 日目	500	26550	15595	19851	13258	46712

投与方法：1 日 1 回、1～2 時間静脈内投与

n=6

(5) 体格・体重

デクスラゾキサンは体表面積当たりの投与量（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との用量比 10:1 にてデクスラゾキサンの投与量を決定）となるため、体格差が本薬の薬物動態に影響する可能性は極めて低い。

(6) 代謝酵素の人種差及び遺伝子多型

本薬の代謝酵素である Dihydropyrimidinase (DHPase) の人種差は不明であるものの、DHPase 活性が欠損又は著明に低下する DHPase 欠損症はこれまでに約 30 例程度しか報告されておらず、発現頻度は非常に低い^{企業別添-6) 7) 8)}。国内外の臨床試験にて DHPase 欠損症に起因する薬物動態の変動は報告されていない。

さらに、本薬の体内からの消失には尿中への排泄も関与するため、DHPase 活性の差異が本薬の薬物動態に影響する可能性は極めて低い。

(7) デクスラゾキサンの作用機作における人種差

トポイソメラーゼ II の 2 つのアイソザイムでは、デクスラゾキサン結合部位周辺のアミノ酸配列の個体差及び人種差は報告されていない。

(8) 腎機能低下

腎機能の程度が異なる 24 例の成人男性及び成人女性を対象として 150 mg/m² のデクスラゾキサンを 15 分間静脈内投与したとき、デクスラゾキサンの CL_{tot} は腎機能低下者で低下し、AUC_{0-∞}は、腎機能正常者 (CCr>80 mL/min) と比べて、中等度 (CCr 30～50 mL/min) 及び重度 (CCr<30 mL/min) の腎機能低下者では 2 倍高値を示した^{企業別添-9)}。

2) 心毒性予防の薬物動態

血管外漏出患者と同じ用量として、デクスラゾキサソ 1000 mg/m² をがん患者に投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータを表 3 に示す。本薬の AUC はいずれの患者でもおおむね同様なレベルであり、血管外漏出患者及びがん患者における本薬の薬物動態に大きな違いはなかった(企業別添-4) 5) 10))。

表 3 本剤 1000 mg/m² 投与時の血漿中薬物動態パラメータ

試験	対象	用法	AUC (ng・h/mL)
KDX1101	血管外漏出患者	90 分静脈内投与	125745 ^{a)}
TT04	血管外漏出患者	1～2 時間静脈内投与	187455 ^{b)}
Rosing et al ^{企業別添-1} 1)	乳癌患者	12～15 分静注	137000 ^{c)}
		12～15 分静注	132000 ^{d)}
Earhart et al ^{企業別添-1} 0))	成人がん患者	30 分静注	125500 ^{e)}
		8 時間静注	193833 ^{f)}
		48 時間静注	137333 ^{g)}

平均値又は個別値

a) 個別値、投与 1 日目の各投与における投与開始時から次投与直前までの AUC

b) n=6、投与 1 日目の AUC₀₋₂₄

c) n=12、test formulation (Cardioxane[®])、AUC_{0-∞}

d) n=12、reference formulation (ICRF-187)、AUC_{0-∞}

e) n=5、AUC_t、7.53 mg・min/mL より算出

f) n=4、AUC_t、11.63 mg・min/mL より算出

g) n=5、AUC_t、8.24 mg・min/mL より算出

血管外漏出における用法・用量、並びに心毒性予防における要望用法・用量の比較を表 4 に示す。

表 4 本剤の用法・用量の比較

	血管外漏出	心毒性予防
用法	1 日 1 回、1～2 時間かけて 3 日間連続で静脈内投与	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与前に 15 分かけて静脈内投与
用量	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	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に対する推奨投与量は 10 : 1 である (例えば、デクスラゾキサソ 500 mg/m ² : ドキソルビシン 50 mg/m ²)。

心毒性予防の用法・用量では、静脈内投与速度は 4～8 倍早いですが、1 回あたりの投与量は血管外漏出と比較して低用量となるため、心毒性予防の用法・用量の曝露は血管外漏出患者の曝露の範囲内である。血管外漏出患者 6 例を対象

とした海外市販後臨床試験（TT04）における母集団薬物動態解析から推定された薬物動態パラメータを用いて、体表面積（BSA）=2.0m²の患者に対して心毒性予防及び血管外漏出の用法・用量で本剤を反復投与したときの血漿中薬物濃度を500回シミュレーションした。その結果、心毒性予防の用法・用量では血管外漏出の曝露を超えないことが推察される（図1）。

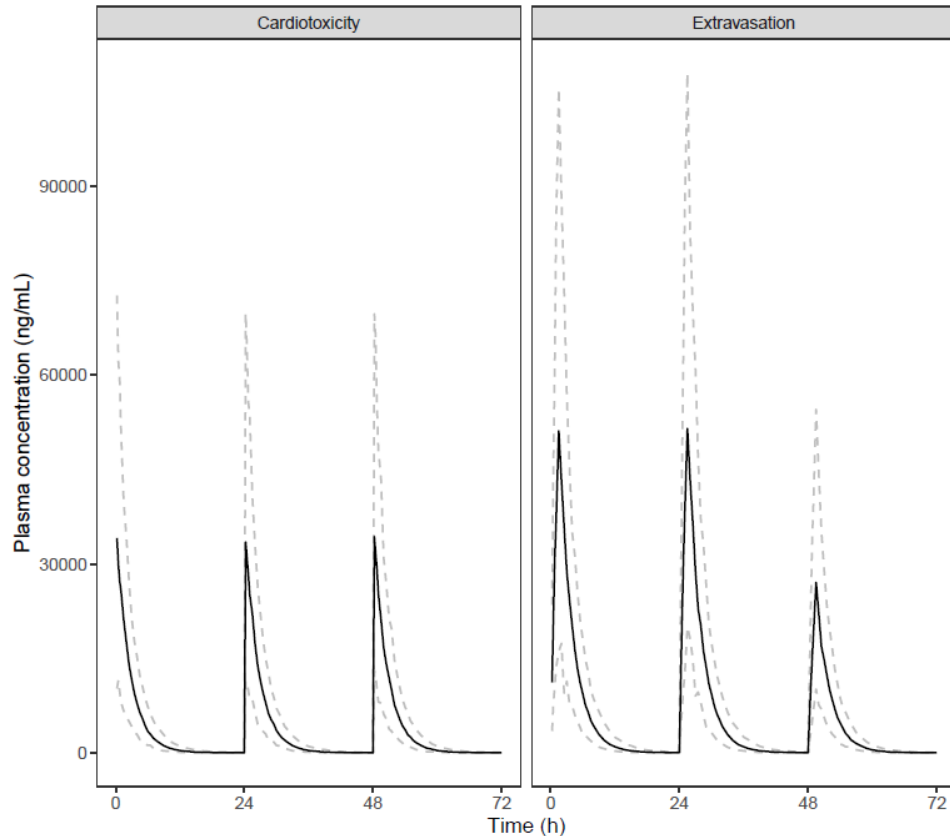


図1 各用法・用量の本薬の血漿中濃度推移の予測

左図：心毒性予防（1日目～3日目まで本剤 500 mg/m²を15分間静脈内投与）

右図：血管外漏出（1日目及び2日目は本剤 1000 mg/m²を1.5時間静脈内投与、3日目は本剤 500 mg/m²を1.5時間静脈内投与）

実線：予測値の中央値、破線：予測値の5パーセント値及び95パーセント値

これまでに血管外漏出患者に本剤 1000 mg/m²を投与したときの忍容性が確認されている。心毒性予防では血管外漏出と比較して低用量となることから、心毒性予防の用法・用量にて、本薬の曝露が大きく増加し、安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

参考文献一覧

【企業見解別添】

- 1) Hochster H, et al. Pharmacokinetics of the cardioprotector ADR-529 (ICRF-187) in escalating doses combined with fixed-dose doxorubicin. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(22):1725-30.
- 2) サビーン®点滴静注用 500 mg CTD 第 2 部 2.5 臨床に関する概括評価
- 3) Holcenberg JS, et al. Phase I study of ICRF-187 in pediatric cancer patients and comparison of Its pharmacokinetics in children and adults. *Cancer Treat Rep.* 1986;70(6):703-9.
- 4) サビーン点滴静注用 500mg 審査報告書
- 5) サビーン®点滴静注用 500 mg CTD 第 2 部 2.7 臨床概要-CTD 2.7.2.2.1.1 海外市販後臨床試験 (TT04) -
- 6) Nakajima Y, et al. Dihydropyrimidinase deficiency in four East Asian patients due to novel and rare DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity. *Mol Genet Metab.* 2017;122(4):216-22.
- 7) van Kuilenburg AB, et al. Dihydropyrimidinase deficiency: Phenotype, genotype and structural consequences in 17 patients. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1802(7-8):639-48.
- 8) Tsuchiya H, et al. A case of dihydropyrimidinase deficiency incidentally detected by urine metabolome analysis. *Brain Dev.* 2019; 41(3):280-4.
- 9) Brier ME, et al. Pharmacokinetics of dexrazoxane in subjects with impaired kidney function. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(5):731-8.
- 10) Earhart RH, et al. Pharmacokinetics of (+)-1,2-Di(3,5-dioxopiperazin-1-yl) propane intravenous infusions in adult cancer patients. *Cancer Res.* 1982;42: 5255-61
- 11) Rosing H, et al. Comparative open, randomized, cross-over bioequivalence study of two intravenous dexrazoxane formulations (Cardioxane® and ICRF-187) in patients with advanced breast cancer, treated with 5-fluorouracil-doxorubicincyclophosphamide (FDC). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999;24(1):69-77.