

(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-164
	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。)	成人転移乳癌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に 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、500

		<p>mg/m²デクストラゾキサン：50 mg/m²ドキシソルビシン、600 mg/m²デクストラゾキサン：60 mg/m²エピルビシン)。デクストラゾキサン注入終了後、30分以内にドキシソルビシンあるいはエピルビシンを投与する。</p> <p>1) 成人の場合 累積ドキシソルビシン量 300 mg/m²あるいは累積エピルビシン量 540 mg/m²腫瘍制御を維持するためにドキシソルビシンあるいはエピルビシン治療を継続する転移性乳癌において、ドキシソルビシンあるいはエピルビシン投与に伴う心筋症の発現率及び重症度を低下させる。ドキシソルビシンあるいはエピルビシン開始とともにデクストラゾキサンを使用しないこと。</p>
	備 考	<p>(特記事項等)</p> <p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<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>		<p>約 250 人 <推定方法> 以下の理由より、本剤の投与対象患者数は約 250 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、2020～2024年の年平均乳癌罹患数は104,220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、「投薬治療を受ける乳癌患者」に対する「投薬治療を受ける転移性乳癌患者」の比率を算出すると18.74%であり、転移性乳癌患者（腋窩リンパ節転移、乳癌皮膚転移、乳癌骨転移、転移性乳癌患者の合計）は、19,530人となった。よって乳癌患者及び転移性乳癌患者の合計は約125,000人と算出した。 ・ JammNetによる2021年4月～2022年3月の患者数調査[*]によると、エピルビシン塩酸塩及びドキシソルビシン塩酸塩はそれぞれ乳癌患者の2.42%及び1.04%に投与されており、患者数はそれぞれ約3,000人及び1,300人であった。 ・ JammNetのアドホック調査[*]によると、2009年4月～2022年9月に累積エピルビシン量540 mg/m²及び累積ドキシソルビシン量300 mg/m²を超えた乳癌患者の割合

	<p>は、これら薬剤投与患者のそれぞれ 5.15%及び 7.07%であった。</p> <p>※「健康保険組合レセプトデータ」より算出</p>
<p>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>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>以下に示す通り、本要望における本剤の有効性・安全性は医学薬学上公知であり、日本人でも海外と同様に有用性が期待できることから、公知申請が妥当であると考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ デクスラゾキサンは欧米、中国及び韓国では「成人転移性乳癌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」の適応症にて承認されており、海外のガイドライン^{要望-38)40)41)54)}にも標準治療として記載されている。 ・ 本邦では上記適応症での臨床試験結果等はないものの、「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出」の適応症で海外と同一の用法・用量にて2014年に承認を取得している。 ・ 「別紙 第1項」より、本剤は、血管外漏出の適応症で日本人の成人乳癌患者への投与経験が蓄積されている。 <p>また、要望書の記載通り、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋障害発症後の晩期の治療薬は本邦では承認されておらず、根本的な治療法は心移植のみである。アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心毒性は用量依存的であるため、心毒性のリスクから、ドキソルビシン累積投与量 300 mg/m²、エピルビシン 540 mg/m² 以上の高用量を投与する患者（すなわち、本剤の投与対象となる患者）は極めて限られており、治験の実施は困難である。</p>

「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）」に該当すると考えられる。

- ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤はトポイソメラーゼII阻害作用や、金属イオンとの複合体形成を介した酸化ストレス等により直接的に心筋障害、心筋壊死を惹起する。再生能力のない心筋細胞は「不可逆」な障害を受け、心筋障害へと進展して心毒性を示す。
- ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤によって心不全を発症した場合、2年生存率が50%以下である^{要望-6) 7)}、心機能低下から心不全を発症した場合、70日以内に50%以上が死亡する^{要望-8)}といった報告もある。

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-10) 12)}。
- ・ 心機能障害の発症後の心筋保護薬にはβ遮断薬やACE阻害薬等があるが、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

	<p>は存在しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、本要望の適応症にて海外で唯一承認されている薬剤である。海外ではガイドラインに記載されており、欧米を中心に標準療法としての位置づけが確立している。日本と同じアジア地域（韓国及び中国）においても、本剤は欧米と同じ効能・効果及び用法・用量で使用されており、本邦においても有用性が期待できると考える。
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

<p>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。)</p>	<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		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	販売名（企業名）	Totect（Clinigen Inc.）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	Totect は米国で販売中止。後発医薬品が市販されている。
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望書の記載に追記なし。
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望書の記載に追記なし。
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望書の記載に追記なし。
	加国	販売名（企業名）	
効能・効果			
用法・用量			

		備考	要望書の記載に追記なし。	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<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>

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。さらに、心毒性予防の海外申請時のCTDに記載されており、本要望の適応症及び用法・用量との関連が深い薬物動態試験に関連する文献を追記した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Swain S M, et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. J Clin Oncol, 1997;15(4):1333-40.^{企業-2)}

(※要望書 (IV-164) の文献 17 と同一の臨床試験)

- ・ 試験デザイン
米国で実施された2つのPhase 3試験 (088001 及び 088006 試験)、プラセボ対照、無作為化、二重盲検
- ・ 対象
フルオロウラシル、ドキソルビシン及びシクロホスファミド (FAC) で治療された進行性乳癌患者 201 例 (PLA 群 : 99 例、PLA/DZR 群 : 102 例)
- ・ 用法・用量
PLA 群 : プラセボ及び FAC を少なくとも 7 コース以上
PLA/DZR 群 : プラセボ及び FAC を 6 コース後、7 コース目以降デクスラゾキサラン及び FAC 併用
- ・ 有効性評価
駆出率変化、うっ血性心不全又は心イベントにおける PLA/DZR 群に対する PLA 群のハザード比 (HR) は 3.5 (95%信頼区間 (CI) : 2.2~5.7、 $p < 0.001$) であった。また、うっ血性心不全発症時のドキソルビシン投与量の PLA/DZR 群に対する PLA 群の HR は 13.1 (95%CI : 3.7~46.0、 $p < 0.001$) であった。

- ・ 安全性評価
うっ血性心不全の発生率は PLA 群：22%、PLA/DZR 群：3%であった (p<0.001)。
 - ・ 結論
デクスラゾキサンは、ドキソルビシンの累積投与量が 300 mg/m²に達した後もドキソルビシンベースの化学療法を受け続ける進行乳癌患者に対して非常に効果的な心臓保護剤である。
- 2) 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. 企業-3)
- ・ 試験デザイン
Cardioxane[®] (デクスラゾキサンの塩酸塩) 及び ICRF-187 (デクスラゾキサンの塩基) の生物学的同等性試験、非盲検、無作為化、2×2 クロスオーバー
 - ・ 対象
24～65 歳の進行性乳癌患者 15 例 (評価可能な症例数は 12 例)
 - ・ 用法・用量
Cardioxane[®]又は ICRF-187 1000 mg/m²を 12～15 分かけて静脈内単回投与した後、その 30 分以内に、5-フルオロウラシル 500 mg/m²、ドキソルビシン 50 mg/m²及びシクロホスファミド 500 mg/m²を静脈内投与。
 - ・ 結論
Cardioxane[®]と ICRF-187 の間で薬物動態パラメータに違いは認められず、両剤は生物学的に同等と判断された。なお、Cardioxane[®]と ICRF-187 投与後のドキソルビシンの薬物動態に違いは認められなかった (表 1 及び表 2)。

表 1 デクスラゾキサンの PK パラメータ

Table III: Mean dexrazoxane pharmacokinetic parameters with confidence intervals

Parameter	n	T mean (SD)	R mean (SD)	X _T (SD)	X _R (SD)	X _T -X _R	MS _{error}	t _{0.1,n-2}	90% CI
AUC _{0-∞} (h·mg/l)	12	137 (49)	132 (42)	4.8766 (0.302)	4.8375 (0.307)	0.0391	0.014	1.812	0.95-1.13
t _{1/2β} (h)	12	2.66 (1.54)	3.03 (2.07)	0.8771 (0.424)	0.9673 (0.500)	-0.0902	0.008	1.812	0.86-0.98
V _{dss} (l)	12	38.8 (7.9)	44.8 (17.5)	3.6411 (0.184)	3.7462 (0.329)	-0.1051	0.023	1.812	0.81-1.01
Cl _{tot} (l/h)	12	13.8 (3.7)	14.3 (4.3)	2.5809 (0.320)	2.6142 (0.334)	-0.0333	0.013	1.812	0.89-1.05
Cl _{ren} (l/h)	9	5.9 (1.2)	5.8 (2.0)	1.7540 (0.226)	1.6922 (0.388)	0.0618	0.030	1.895	0.91-1.24
Urinary excretion (%)	9	42 (8)	40 (8)	3.7206 (0.197)	3.6674 (0.214)	0.0532	0.013	1.895	0.95-1.17

n = number of subjects, T = test formulation (Cardioxane[®]), R = reference formulation (ICRF-187), X = sample mean after log-transformation, MS_{error} = error mean square obtained from the analysis of variance, t = two-tailed t-value for 90% confidence with n-2 degrees of freedom, CI = confidence interval.

表 2 ドキソルビシンの PK パラメータ

Table IV: Mean doxorubicin pharmacokinetic parameters

Parameter	n	T mean (SD)	R mean (SD)	T/R	Z-value	*Two-tailed P-value*
AUC _{0-∞} (h·mg/l)	12	2.741 (1.442)	2.595 (1.183)	1.06	-0.3138	0.7537
t _{1/2β} (h)	12	1.35 (1.07)	1.15 (0.53)	1.17	-0.2353	0.8139
t _{1/2γ} (h)	12	44.5 (26.4)	44.2 (26.0)	1.01	0.0000	1.0000
V _{dss} (l)	12	2256 (1395)	2111 (894)	1.07	0.0000	1.0000
Cl _{tot} (l/h)	12	36.6 (13.4)	40.3 (19.8)	0.91	-0.6276	0.5303
AUC _{72h,dxo} /AUC _{72h,dx}	12	0.441 (0.183)	0.493 (0.269)	0.89	-0.3922	0.6949

n = number of subjects, T = test formulation (Cardioxane®), R = reference formulation (ICRF-187), *Wilcoxon matched-pairs signed-rank test, doxorubicin dose: 50 mg/m².

3) Jakobsen P, et al. The pharmacokinetics of high-dose epirubicin and of the cardioprotector ADR-529 given together with cyclophosphamide, 5-fluorouracil, and tamoxifen in metastatic breast-cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;35(1):45-52. 企業-4)

・ 試験デザイン

ADR-529 (デクスラゾキサン) をシクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル及びタモキシフェンと併用した際の薬物動態試験

・ 対象

70歳未満の転移性乳癌患者 82例

・ 用法・用量

デクスラゾキサン 600~1000 mg/m² をシクロホスファミド 600 mg/m²、エピルビシン 60~100 mg/m² (デクスラゾキサン投与量の 1/10)、フルオロウラシル 600 mg/m²、タモキシフェン 30 mg/日と併用。シクロホスファミド、フルオロウラシルを静脈内投与した後、デクスラゾキサンを 15 分かけて静脈内投与する。さらにその後 15 分かけてエピルビシンを静脈内投与する。タモキシフェンは 1 日 1 回経口投与する。

・ 結論

デクスラゾキサン併用投与はエピルビシンの薬物動態パラメータに影響を与えなかった。また、エピルビシンを 60 mg/m² から 100 mg/m² に増量した際に、デクスラゾキサンの t_{1/2} が短縮し、CL_{tot} が 30% 増加したことを除いて、エピルビシンの増量によりデクスラゾキサンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった (表 3 及び表 4)。

表 3 デクスラゾキサンの PK パラメータ

Table 3 Statistical analysis of the pharmacokinetic parameters of ADR-529

Treatment group	Statistics	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (h)	MRT (h)	Cl_{int} (ml min ⁻¹ m ⁻²)	V_{dss} (l/m ²)
II <i>n</i> = 26	Arithmetic mean	24.3	2.88	3.16	122	22.0
	± SEM	3.1	0.19	0.16	7	1.0
	Geometric mean	20.3	2.74	3.03	118	21.4
	95% conf. intervals	16.5–24.8	2.45–3.05	2.72–3.38	106–130	19.4–23.6
III <i>n</i> = 9	Arithmetic mean	16.8	2.51	2.96	145	25.0
	± SEM	2.1	0.15	0.19	18	3.0
	Geometric mean	15.7	2.47	2.91	137	23.9
	95% conf. intervals	11.2–22.2	2.05–2.98	2.42–3.49	115–163	20.2–28.2
IV <i>n</i> = 10	Arithmetic mean	16.2	2.12	2.45	160	23.4
	± SEM	1.5	0.16	0.13	9	1.8
	Geometric mean	15.4	2.07	2.42	158	22.9
	95% conf. intervals	11.1–21.4	1.73–2.47	2.03–2.88	134–186	19.5–26.8
V <i>n</i> = 10	Arithmetic mean	19.3	2.36	2.60	143	21.8
	± SEM	2.0	0.27	0.22	6	1.3
	Geometric mean	18.1	2.27	2.52	141	21.4
	95% conf. intervals	13.1–25.1	1.90–2.70	2.12–3.00	120–167	18.2–25.1
VI <i>n</i> = 10	Arithmetic mean	19.9	2.50	3.10	128	22.3
	± SEM	3.2	0.22	0.25	12	1.3
	Geometric mean	18.0	2.46	2.97	123	21.9
	95% conf. intervals	13.0–25.0	2.06–2.93	2.50–3.54	104–145	18.7–25.7
VII <i>n</i> = 15	Arithmetic mean	21.1	2.79	2.91	125	20.8
	± SEM	3.2	0.19	0.24	9	2.5
	Geometric mean	17.7	2.69	2.76	120	19.9
	95% conf. intervals	13.6–22.9	2.34–3.10	2.40–3.16	105–137	17.5–22.5
ANOVA log transformation:						
Groups II, III, IV	<i>P</i> value	0.25	0.041*	0.07	0.02*	0.57
Groups VI, VII	<i>P</i> value	0.93	0.40	0.56	0.80	0.38
All groups	<i>P</i> value	0.72	0.10	0.23	0.045*	0.59

* Differences detected ($P \leq 0.05$)

Groups II, III, IV : デクスラゾキサン 600 mg/m² とエピルビシン 60/80/100 mg/m² の併用

Group V : デクスラゾキサン 800 mg/m² とエピルビシン 80 mg/m² の併用

Groups VI, VII : デクスラゾキサン 1000 mg/m² とエピルビシン 80-100 mg/m² の併用

表 4 エピルビシンの PK パラメータ

Table 5 Statistical analysis of the pharmacokinetic parameters of epirubicin

Treatment group	Statistics	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$t_{1/2\gamma}$ (h)	MRT (h)	Cl_{ca} (ml min ⁻¹ m ⁻²)	Cl_{tot} (ml min ⁻¹ m ⁻²)	Vd_{ss} (l/m ²)
I n = 16	Arithmetic mean	3.92	1.94	24.3	18.3	2137	794	776
	± SEM	0.24	0.34	1.2	1.6	384	152	100
	Geometric mean	3.8	1.7	23.7	17.1	1670	654	671
	95% conf. intervals	3.4–4.3	1.3–2.2	20.5–27.4	13.6–21.5	1278–2183	542–791	507–888
II n = 25	Arithmetic mean	3.45	1.65	26.8	20.4	1875	636	796
	± SEM	0.19	0.15	1.5	1.5	186	34	81
	Geometric mean	3.3	1.4	25.8	18.7	1661	612	687
	95% conf. intervals	3.0–3.7	1.2–1.8	22.9–28.9	15.6–22.5	1341–2059	526–712	549–860
III n = 8	Arithmetic mean	3.78	2.09	27.6	21.4	1637	611	768
	± SEM	0.22	0.32	3.4	3.1	124	32	122
	Geometric mean	3.7	1.9	26.0	19.7	1599	605	714
	95% conf. intervals	3.1–4.4	1.3–2.8	21.2–31.9	14.3–27.2	1095–2335	463–790	549–860
IV n = 9	Arithmetic mean	2.96	1.94	26.1	16.1	1314	623	601
	± SEM	0.16	0.23	1.7	1.4	110	42	66
	Geometric mean	2.9	1.8	25.5	15.5	1270	610	568
	95% conf. intervals	2.5–3.5	1.3–2.6	21.0–31.0	11.4–21.0	888–1814	474–785	391–824
V n = 10	Arithmetic mean	3.41	1.57	27.4	21.2	1839	660	786
	± SEM	0.25	0.26	3.0	2.8	270	68	83
	Geometric mean	3.3	1.4	25.9	19.7	1270	628	743
	95% conf. intervals	2.8–3.9	1.0–1.9	21.5–31.1	14.8–26.3	1183–2330	495–798	522–1059
VI n = 10	Arithmetic mean	2.81	1.85	25.1	16.0	1403	619	602
	± SEM	0.17	0.16	2.0	2.4	225	60	106
	Geometric mean	2.8	1.8	24.1	13.2	1225	589	468
	95% conf. intervals	2.4–3.2	1.2–2.5	20.1–29.0	9.9–17.7	873–1718	464–748	328–667
VII n = 9	Arithmetic mean	3.62	1.29	22.5	19.0	2391	766	928
	± SEM	0.37	0.25	3.2	3.0	350	117	135
	Geometric mean	3.5	1.16	21.8	17.8	2086	716	763
	95% conf. intervals	3.0–4.2	0.8–2.1	17.9–26.4	13.1–24.1	1459–2981	556–921	525–1108
ANOVA log transformation:								
Groups I, II	P value	0.15	0.34	0.35	0.51	0.64	0.98	0.90
Groups III, V, VI	P value	0.021*	0.31	0.87	0.23	0.88	0.30	0.19
Groups IV, VII	P value	0.14	0.049*	0.95	0.21	0.13	0.14	0.09
All groups	P value	0.037*	0.38	0.42	0.37	0.94	0.46	0.41

* Differences detected ($P \leq 0.05$)

Group I : エピルビシン 60 mg/m²

Groups II, III, IV : デクスラゾキサラン 600 mg/m² とエピルビシン 60/80/100 mg/m² の併用

Group V : デクスラゾキサラン 800 mg/m² とエピルビシン 80 mg/m² の併用

Groups VI, VII : デクスラゾキサラン 1000 mg/m² とエピルビシン 80-100 mg/m² の併用

< 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、本要望に関連が深い記載を抽出した。

1) de Baat EC, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. Cochrane Database Syst Rev. 2022;9(9):CD014638. 企業-5)

・ 概要

心毒性を予防又は軽減するデクスラゾキサンの有効性を評価し、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受けている成人及び小児がん患者における抗腫瘍効果、生活の質、心臓障害以外の毒性に対するデクスラゾキサンの安全性を対照群と比較した。成人及び小児を対象に、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤とデクスラゾキサンとの併用をアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と比較したランダム化比較試験 (RCT) 13 試験 (小児 5 試験、成人 8 試験) を解析対象とした。

・ 結果

- 成人を対象とした 7 試験 (1221 例) で、デクスラゾキサンの併用により心不全の発生が減少した (リスク比 (RR) : 0.22、95%信頼区間 (CI) : 0.11~0.43、中程度の質のエビデンス)。
- 成人を対象とした 3 試験 (417 例) (①) 及び 2 試験 (534 例) (②) で、デクスラゾキサンの併用により、無症候性心筋機能不全と心不全の発生が減少した (①RR : 0.37、95%CI : 0.24~0.56、②RR : 0.46、95%CI : 0.33~0.66、いずれも中程度の質のエビデンス)。
- 成人を対象とした 4 試験で、デクスラゾキサンの併用により、全生存率 (OS) に差異はみられなかった (ハザード比 (HR) : 1.04、95%CI : 0.88~1.23、中程度の質のエビデンス)。
- 成人を対象とした 1 試験 (164 例) で、デクスラゾキサンの併用により、無増悪生存期間 (PFS) が増加した (HR : 0.62、95%CI : 0.43~0.90、低い質のエビデンス)。また 1 試験 (①) 及び 2 試験 (②) で、デクスラゾキサンの併用により、PFS に差異がみられなかった (①HR : 0.95、95%CI : 0.64~1.40、低い質のエビデンス、②HR : 1.18、95%CI : 0.97~1.43、中程度の質のエビデンス)。
- 成人を対象とした 6 試験 (956 例) で、デクスラゾキサンの併用により、腫瘍縮小割合に差異がみられなかった (RR : 0.91、95%CI : 0.79~1.04、中程度の質のエビデンス)

・ 結論

このメタ・アナリシスでは、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成人の心毒性予防又は軽減に対するデクスラゾキサンの有効性が示された。成人では、腫瘍縮小割合、OS 及び PFS に対する悪影響は確認されなかった。心臓障害のリスクが高いと予想される場合、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を投薬されている成人がん患者にデクスラゾキサンを使用することは正当化される可能性がある。

2) Zhujun M, et al. Comparisons of cardiotoxicity and efficacy of

anthracycline-based therapies in breast cancer: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Res Treat.* 2019;42(7-8):405-13.^{企業-6)}

・ 概要

2018年8月までのPubMed、Embase、及びCochraneデータベースをレビューした。乳癌患者3,484人を含む19のランダム化臨床試験を特定し、心毒性とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療効果（ドキソルビシン、エピルビシン、リポソーム化ドキソルビシン、ドキソルビシン+デクスラゾキサン（DD）及びエピルビシン+デクスラゾキサン（ED））を評価した。

・ デクスラゾキサンの記載

- ドキソルビシンと比較して、エピルビシン（オッズ比（OR）：1.64、95%CI：1.04～2.57）、リポソーム化ドキソルビシン（OR：3.75、95%CI：2.46～5.70）、DD（OR：2.88、95%CI：1.93～4.29）、ED（OR：3.66、95%CI：1.09～12.33）は有意に優れた心臓保護効果を示した。
- ドキソルビシンと比較して、エピルビシン、リポソーム化ドキソルビシン及びDDは奏効率に有意差を示さなかった。
- 心毒性の発生率はドキソルビシン、エピルビシン、DD、リポソーム化ドキソルビシン、EDの順で高かった。
- 奏効率は、リポソーム化ドキソルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ED、DDの順で高かった。
- 利益とリスクの間のバランスは、ED、リポソーム化ドキソルビシン、DD、エピルビシン、及びドキソルビシンの順で優れていた。

・ 結論

心毒性と有効性の両方を考慮すると、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療のうち、リポソーム化ドキソルビシン又はEDが乳癌の治療に適している。

3) Stansfeld A, et al. Pharmacological strategies to reduce anthracycline-associated cardiotoxicity in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(14):1641-50.^{企業-7)}

・ 概要

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、血液腫瘍及び固形腫瘍の治療に広く使用されており、主にDNAインターカレーション及びトポイソメラーゼII阻害を介して作用する。しかし、心毒性の後遺症があることもよく知られており、一般的に駆出率の低下を示す。薬物関連の心毒性は、依然としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用を制限する重要な要因である。

このレビューでは、アントラサイクリン関連の心毒性を軽減するために提案された薬理的戦略と、共存する心血管危険因子の負担を軽減するための予防戦略について説明する。

・ デクスラゾキサンの記載

- Smithらによるレビュー及びメタ・アナリシスでは、デクスラゾキサン

を併用しないアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与と比較して、デクスラゾキサンを併用すると、症候性及び無症候性の両方の心毒性リスクが大幅に減少することが示された。

- ▶ 2つの多施設ランダム化プラセボ対照試験では、 300 mg/m^2 を超えるドキシソルビシンを投与されている乳癌患者におけるデクスラゾキサンの役割が評価された。デクスラゾキサン群と比較して、プラセボ群では心イベントを経験するリスクが3倍以上であった。デクスラゾキサン群の心不全の発生率は3%であったのに対し、プラセボ群では22%だった。これは統計的に有意な差であり、ドキシソルビシン換算で 300 mg/m^2 を超えるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の累積投与量を必要とする乳癌患者でのデクスラゾキサンの有用性を示している。
- ▶ デクスラゾキサンの心臓保護効果に関する Phase 3 試験では、164 例の乳癌患者が無作為に割り付けられた（デクスラゾキサン併用あり：85 例、デクスラゾキサン併用なし：79 例）。デクスラゾキサンの追加により、心臓イベント及びうっ血性心不全の発症リスクが大幅に減少した。この結果は、より多くのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与を必要とする患者にデクスラゾキサンを併用投与することを支持している。
- ▶ Lopez らによる無作為化前向き試験では、エピルビシンで治療されている軟部組織肉腫又は乳癌の患者にデクスラゾキサンを追加すると、心毒性の発症を有意に減少することが示された。対照群（エピルビシン単独）で62 例中4 例の患者に、NYHA グレード III 又は IV（中等度～重度）のうっ血性心不全が発症した。NYHA グレード II（軽度）の心臓障害は、対照群で62 例中9 例、デクスラゾキサン併用群で59 例中4 例に確認された。
- ▶ 一方、デクスラゾキサンの懸念点はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果に対する影響である。ある試験では、進行までの期間や全生存期間に有意な差はなかったものの、デクスラゾキサン投与群では放射線学的奏効率が有意に低かった。その他の無作為化試験では、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間に有意な差を示したものはなかった。
- ▶ 乳癌患者及び小児患者を対象に、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤へのデクスラゾキサンの追加を評価した無作為化及び非無作為化試験の2つのメタ・アナリシスでは、デクスラゾキサンの追加により心毒性のリスクが低下し、がん転帰に有害な影響はないことが示されている。

結論

デクスラゾキサンを併用し、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心毒性を管理することは、患者にとって重要なマイルストーンとなる。全体として、心毒性のリスクが高い患者、又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の継続した累積投与が必要な患者に、デクスラゾキサンを使用することは、有益であり重要であることを提案する。

4) Speyer J, et al. Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity. *Semin Oncol.* 1998;25(5):525-37. 企業-8)

概要

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、最も活性の高い抗腫瘍性化合物の1つである。このクラスの薬剤に特有な毒性には、用量依存性のびまん性心筋症があり、ドキソルビシンの累積用量が 450~500 mg/m² の患者の最大 20% で発生する。この文献では、アントラサイクリン誘発性心毒性のメカニズム、診断手順、及び毒性の軽減方法のデータをレビューする。

デクスラゾキサンの記載

心毒性に対する選択的保護は、治療を継続しながらアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心毒性を軽減する最も確立された方法である。デクスラゾキサンはこれらの中で最も効果的である。デクスラゾキサンの心臓保護効果と毒性プロファイルは、米国と欧州のランダム化試験、及び欧州でのいくつかの非ランダム化研究で確認されている (表 5 及び表 6)。

表 5 ドキソルビシン及びデクスラゾキサンを併用した成人がん対象の臨床試験

First Author	N	Cancer	Design	Regimen	Doxorubicin Dose (m ²)	Cardiac Protection	Change Efficacy
Speyer ²²	150	Breast	Phase III	FAC	50 q 3 wk	Yes	No
Swain ²³	349	Breast	Phase III	FAC	50 q 3 wk	Yes	Yes
Swain ²⁴	185	Breast	Phase III	FAC	50 q 3 wk	Yes	No
Swain ²⁴	102	Breast	Phase III	FAC	50 q 3 wk	Yes	No
Gams ⁸²	140	Small cell	Phase III	CAV	50 q 3 wk	Yes	No
Huinink ⁷⁵	86	Breast	Phase III	FAC	50 q 3 wk	Yes	No
Jelic ⁶⁹	35	Breast	Phase II	FAC	5 q 3 wk	Yes	No
Gershancovich ⁹⁰	25	Breast	Phase II	Doxorubicin	50 q 7 wk	Yes	NE
Lemez ⁵¹	7	AML	Phase II	Daunorubicin	NS	Yes	NE
Sparano ³²	25	Breast	Phase I	Doxorubicin, paclitaxel	60 q 3 wk	Yes	No
Piga ³³	203	Breast	Phase III	FAC	50 q 3 wk	Yes	No
Kolaric ⁹⁴	237	Breast	Phase II	FAC	50 q 3 wk	Yes	No
Maral J (personal communication)	150	Advanced cancer	Phase II	Doxorubicin	50 q 3 wk	TE	TE

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; FAC, 5-FU, doxorubicin, and cyclophosphamide; CAV, cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine; q, every; NS, not stated; TE, too early; NE, not evaluated.

表 6 エピルビシン及びデクスラゾキサンを併用した成人がん対象の臨床試験

First Author	N	Cancer	Design	Regimen	Epirubicin Dose	Cardiac Protection	Change Efficacy
Venturini ⁹⁴	160	Breast	Phase III	FEC	60 q 3 wk	Yes	No
Lopez ⁴¹	95	Breast	Phase III	Epirubicin	120 q 3 wk	Yes	No
		Sarcoma			160 q 3 wk	Yes	No

Abbreviation: FEC, 5-FU, epirubicin, and cyclophosphamide.

5) Vuong J.T, et al. Novel therapeutics for anthracycline induced cardiotoxicity. Front Cardiovasc Med. 2022;9:863314. 企業-9)

・ 概要

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、多くの血液及び固形腫瘍の治療に不可欠であるが、心血管疾患にも重要な影響を及ぼす。アントラサイクリン誘発性心毒性 (Anthracycline induced cardiotoxicity : AIC) は、無症候性の左室機能障害から末期心不全まで多岐に及ぶ。このレビューでは、神経ホルモン剤、デクスラゾキササン及び AIC における心臓再同期療法のエビデンスを要約した。

・ デクスラゾキササンの記載

進行乳癌患者を対象とした 2 つの二重盲検無作為化対照試験では、デクスラゾキササンをアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に対して 10:1 の用量で投与すると、左室駆出率 (LVEF) 低下と心不全のリスクが低下することが示された。その後の試験では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の奏効率を妨げることなく、進行性又は転移性乳癌における心不全の発生リスク及び心血管イベントを減少した。

初期の研究では、デクスラゾキササンの投与が二次悪性腫瘍のリスクを増加し、アントラサイクリン系系抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果を低下させる可能性が示された。しかし、その後の研究では、二次悪性腫瘍のリスクや抗腫瘍効果の軽減を伴わないことが確認された。

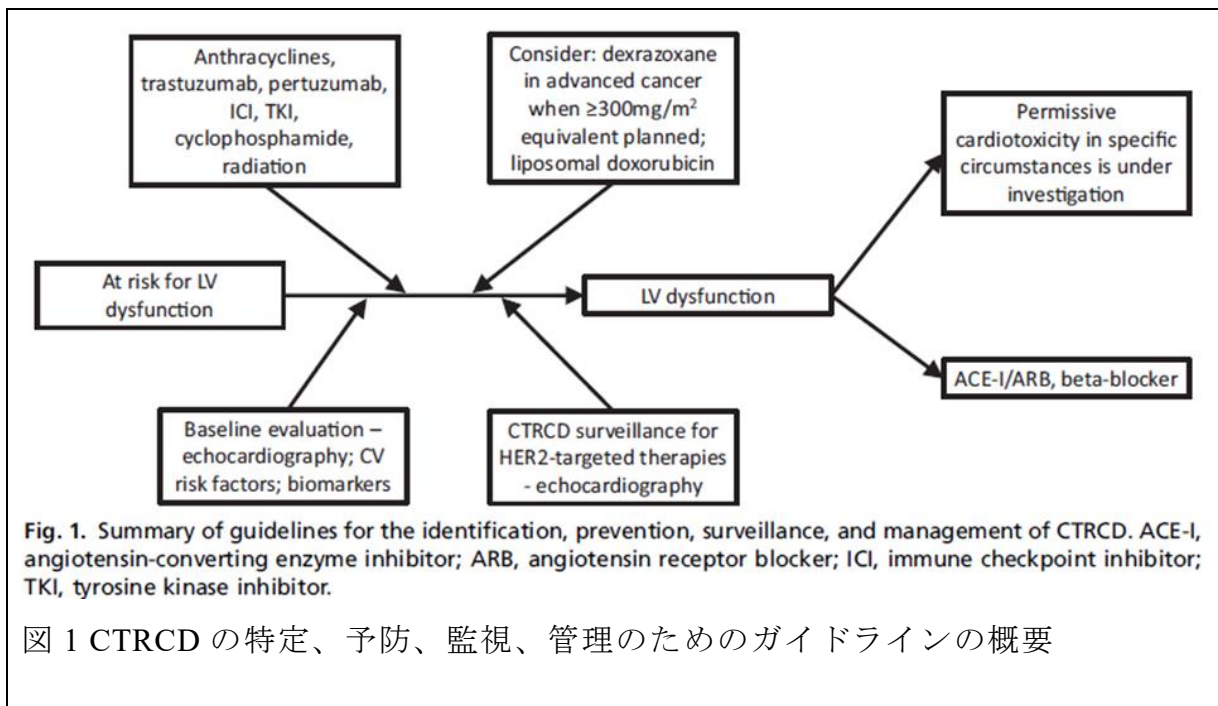
6) Leong DP, et al. Clinical practice guidelines in cardio-oncology (The International Cardio-Oncology Society (IC-OS)) . Heart Fail Clin. 2022;18(3):489-501. 企業-10)

① KEY POINTS

- ・ デクスラゾキササンは、ドキソルビシンの累積用量 300 mg/m² 以上の投与が計画されている進行性乳癌及びその他のがん治療に関連する心機能障害 (cancer therapy-related cardiac dysfunction : CTRCD) の予防のために考慮されるべきである。

② Primary prevention of cardiotoxicity

- ・ Primary prevention of cardiotoxicity とは、ベースラインの心機能が正常な患者の CTRCD を予防するための戦略である。システマティックレビューでは、5 つのランダム化比較試験で、デクスラゾキササンは心不全のリスクを 0.21 の相対リスクで低下させた (95% CI : 0.13~0.33、異質性 (I²) : 0%)。現在、EMA と FDA は、これまでのデクスラゾキササンの試験を反映して、累積投与量がドキソルビシン 300 mg/m² 以上、又はエピルビシン 540 mg/m² 以上の進行性又は転移性乳癌の成人にデクスラゾキササンを使用することを推奨している。



(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>

要望書に選定された記載に追記すべき事項なし

<日本におけるガイドライン等>

1) Onco-cardiology ガイドライン 2023 年版^{企業-11)}

- 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ンのについては、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。

(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

本要望の効能・効果及び用法・用量でのデクスラゾキサンの本邦での使用実態

の報告はない。「別紙 第1項」にデクスラゾキサン（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）の使用成績調査の成人乳癌患者及び小児がん患者の結果を示す。

(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>

「成人転移性乳癌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】

以下のエビデンスより、要望された効能・効果は妥当であると考えます。

- ・ デクスラゾキサンは要望された効能・効果の唯一の治療薬として、欧米及びアジアの多くの国で承認され、1990年代より使用されている薬剤である。欧米ガイドラインにおいて、本剤は要望の効能・効果における標準療法としての位置づけが確立している。
- ・ 本邦では、要望の効能・効果における本剤の臨床試験は実施されていないものの、本剤はアジア地域（韓国・中国）において要望の効能・効果で承認されており、日本人でも同様の有効性を示すことが期待される。
- ・ 海外では、本剤はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出及び心毒性予防のそれぞれの適応症で承認されている。米国では、血管外漏出の適応において高頻度に発現した副作用は、悪心（43%）、発熱（21%）、嘔吐（19%）、術後感染、注射部位疼痛/注射部位不快感（各 16%）、脱毛症（14%）であり、心毒性予防の適応（FAC との併用、1～6 コース）において高頻度に発現した副作用は、脱毛症（94%）、悪心（77%）、疲労/倦怠感（61%）、嘔吐（59%）、食欲不振（42%）であった^{要望-16B}。血管外漏出及び心毒性予防の適応で副作用に大きな違いは認められていない。本邦では、本剤はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出の適応で 2014 年に承認され、血管外漏出の適応の安全性データが蓄積されている。以上より、本邦においても、海外と同様に心毒性予防の適応使用で新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えられる。

<要望用法・用量について>

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に 15 分かけてデクスラゾキ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。

1) 成人の場合

累積ドキソルビシン量 300 mg/m² あるいは累積エピルビシン量 540 mg/m² を超えて腫瘍制御を維持するためにドキソルビシンあるいはエピルビシン治療を継続する転移性乳癌において、ドキソルビシンあるいはエピルビシン投与に伴う心筋症の発現率及び重症度を低下させる。ドキソルビシンあるいはエピルビシン開始とともにデクスラゾキサンを使用しないこと。

【企業見解】

以下のエビデンスより、本要望の用法・用量は妥当であると考える。

- ・ 要望の用法・用量は、欧米で承認済みの用法・用量と同一である。欧米では要望の用法・用量にて標準療法としての位置づけが確立している。
- ・ 2014 年以降、本剤のアジア人での臨床使用経験 2 報^{企業-1 2) 1 3)}（心筋症予防及び血管外漏出各 1 報）に加え、新たに韓国の心筋症予防の文献 1 報が公表された^{企業-1 4)}。いずれも欧米と同様の用法・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。また、韓国及び中国では、本剤は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症の予防薬として、欧米と同じ用法・用量で承認され、現在、臨床使用されている。
- ・ 「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、国内外で本剤の薬物動態に大きな違いはないと考える。
- ・ 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-2 2) 2 3)}の結果からも、要望の用法・用量で日本人に投薬を行う上での懸念は表明されていない。
- ・ 以上より、本要望の用法・用量は、欧米及びアジアで承認済みの用法・用量と同一であり、本剤は国内外で薬物動態に大きな違いはないと考えられることから、本邦でも欧米及びアジア人と同様の有効性が期待できる。さらに、心毒性予防の用法・用量は血管外漏出と比較して低用量となることから、日本人乳癌患者において新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

<臨床的位置づけについて>

以下に示す通り、本剤は海外と同様に「成人転移性乳癌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」の標準治療に位置づけられると考える。

- ・ 本要望の効能・効果は、海外で承認済みである。海外ガイドラインに記載

されており、欧米を中心に標準治療としての位置づけが確立している。日本と同じアジア地域にある韓国及び中国においても、欧米と同じ適応症にて承認を取得し販売されている。本要望と同適応症をもつ薬剤は本邦では承認されておらず、海外と同様に、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心毒性予防の標準治療となることが期待される。

- ・ 2023年に公表された文献に下記の報告がある。デクスラゾキサンの使用により、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心毒性を抑制することは、添付文書の範囲でアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療が継続できる可能性が高くなり、乳癌患者の治療選択肢を増やすことに繋がる。
 - 乳癌のアントラサイクリン-タキサン化学療法は、化学療法を行わない場合と比較して生存率を大幅に改善する。しかし、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の短期的及び長期的な副作用に関する懸念から、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を使用しないタキサン系化学療法の使用が増加しており、有効性が損なわれる^{企業-15}。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

以下に示す通り、本剤の有効性・安全性は医学薬学上公知であると考えられ、日本人でも海外と同様に有用性が期待できることから、公知申請が妥当であるとする。実施すべき臨床試験はないと考える。

- ・ 本剤は、欧米では「成人転移性乳癌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」の適応症にて承認されている。また、標準治療としてガイドラインに記載されており、韓国・中国においても欧米と同じ用法・用量で承認されている。
- ・ 本剤は内因性民族的要因を受けにくい薬剤特性を有すること、要望の用法・用量は欧米及びアジアで承認済みの用法・用量と同一であり、本邦でも欧米人及びアジア人と同様の有効性が期待できることから、用量設定試験を含め追加で実施すべき臨床試験は不要と考える。
- ・ 本剤は要望の効能・効果では日本人成人乳癌患者における投与実績はないものの、血管外漏出の適応症で本邦での使用実績が蓄積されている。本要望の適応症における日本人の新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

なお、「希少疾病用医薬品の該当性」に記載のとおり、本要望の投与対象患者数は極めて限られており、臨床試験の実施は困難である。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

【企業見解】

- 1) 平成 28 年度科学研究費補助金基盤研究(B) (一般)日本人におけるがんの原因・寄与度：最新推計と将来予測-国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 ([cancer_prediction\(2015-2039\).xlsx \(live.com\)](#))
- 2) Swain S M, et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol*, 1997;15(4):1333-40.
- 3) 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-doxorubicin-cyclophosphamide (FDC). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999;24(1):69-77.
- 4) Jakobsen P, et al. The pharmacokinetics of high-dose epirubicin and of the cardioprotector ADR-529 given together with cyclophosphamide, 5-fluorouracil, and tamoxifen in metastatic breast-cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;35(1):45-52.
- 5) de Baat EC, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9):CD014638.
- 6) Zhujun M, et al. Comparisons of cardiotoxicity and efficacy of anthracycline-based therapies in breast cancer: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Res Treat*. 2019;42(7-8):405-13.
- 7) Stansfeld A, et al. Pharmacological strategies to reduce anthracycline-associated cardiotoxicity in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(14):1641-50.
- 8) Speyer J, et al. Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity. *Semin Oncol*. 1998;25(5):525-37.
- 9) Vuong J.T, et al. Novel therapeutics for anthracycline induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:863314.
- 1 0) Leong DP, et al. Clinical practice guidelines in cardio-oncology (The International Cardio-Oncology Society (IC-OS)) . *Heart Fail Clin*. 2022;18(3):489-501.
- 1 1) 日本臨床腫瘍学会/日本腫瘍循環器学会. *Onco-cardiology ガイドライン 2023 年版*
- 1 2) Hyung S.C, et al. Dexrazoxane for preventing anthracycline cardiotoxicity in children with solid tumors. *J Korean Med Sci*. 2010;25(9):1336-42.

- 1 3) Wen WU, et al. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. CHINA ONCOLOGY 2009;19(5):383-6.
- 1 4) Kim I, et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with HER2-positive breast cancer who receive anthracycline based adjuvant chemotherapy followed by trastuzumab. J Breast Cancer. 2017;20(1):82-90.
- 1 5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. Lancet. 2023;401(10384):1277-92.

【要望書】

- 6) Haq MM, et al. Doxorubicin induced congestive heart failure in adults. Cancer. 1985; 56:1361-5.
- 7) Ryb erg M, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998; 16:3502-8.
- 8) Felker GM, et al. Underlying causes and long term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. The New England journal of medicine. 2000; 342:1077-84.
- 1 0) 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 2) Hasinoff B B, 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.
- 1 6 B) 各国の添付文書 米国 (Totect® FDA Label) .
- 2 2) Tap WD, et al. ANNOUNCE Investigators. 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; 323(13):1266-76.
- 2 3) 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; 27(14):3861-6.
- 3 8) ASCO (American society of clinical oncology) guideline 2016. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline.
(<https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/patient-and-survivor-care#/14726>)
- 4 0) 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines
(<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/cancer-treatments-cardiovascular-toxicity-2016-position-paper>)

- 4 1) Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations 2020
(<https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care/management-of-cardiac-disease>)
- 5 4) Lyon AL, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European hematology association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the International cardio oncology society (IC-OS) . Developed by the task force on cardio-oncology of the European society of cardiology (ESC). European Heart Journal. 2022; 00: 1-133.

別紙_IV-164

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

使用成績調査（2014年4月～2020年3月）における、安全性解析対象症例（720例）のうち、成人乳癌患者及び小児悪性腫瘍患者のデータを以下に示す。

1) 成人乳癌

- ・ 20歳以上の乳癌患者のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対してデクスラゾキサンの使用されたのは112例であった。
- ・ 副作用は65例（58.0%）、重篤な副作用は29例（25.9%）で認められた。
- ・ 10例以上で発現した副作用は骨髄抑制42例（37.5%）、発熱性好中球減少症10例（8.9%）であった。

2) 小児悪性腫瘍

- ・ 小児患者のうち、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のは33例であった。
- ・ 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をドキシソルビシン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、デクスラゾキサン 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±24% (平均値±標準偏差) であり、成人がん患者 (46±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、デクスラゾキササン 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	ドキソルビシンあるいはエピルビシン投与前に 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	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、デクスラゾキササン 500 mg/m ² : ドキソルビシン 50 mg/m ² 、デクスラゾキササン 600 mg/m ² : エピルビシン 60 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、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)。

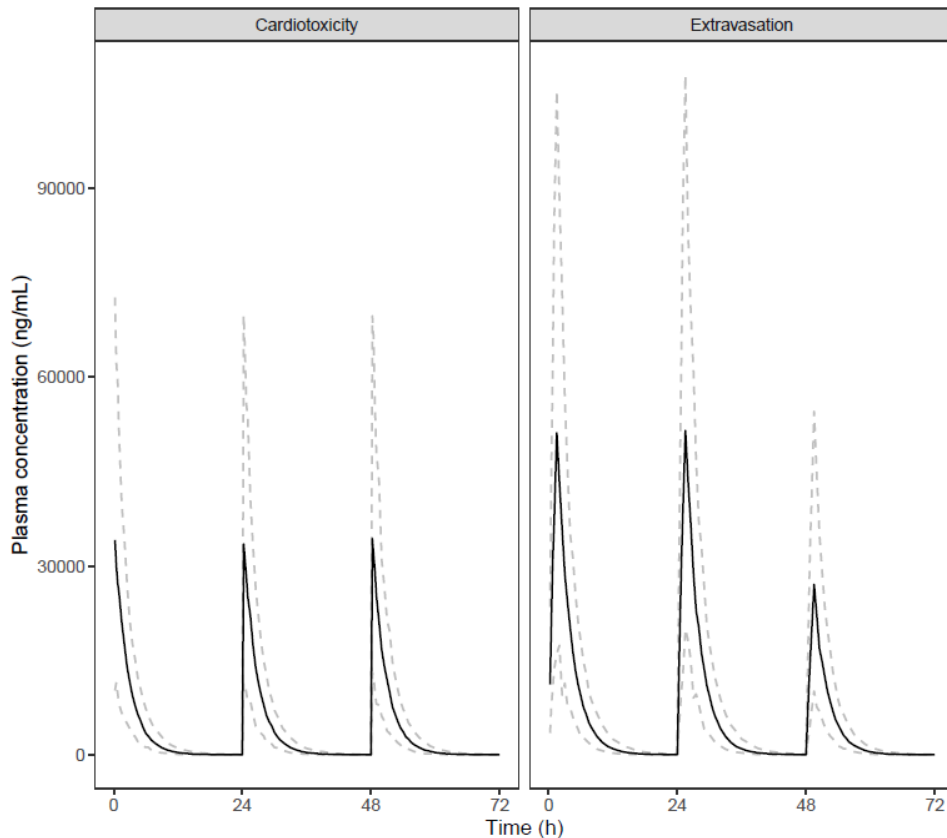


図 1 各用法・用量の本薬の血漿中濃度推移の予測

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 パーセントイル値及び 95 パーセントイル値

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.
- 1 0) 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
- 1 1) 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.