

(別添様式 1 - 1)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

<b>要望者</b> (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名：一般社団法人 日本腫瘍循環器学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名： ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名： )	
<b>要望する医薬品</b>	成分名 (一般名)	デクスラゾキサシ Dexrazoxane
	販売名	サビーン点滴静注用 500mg
	会社名	キッセイ薬品工業株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 日本小児血液・がん学会 日本小児循環器学会 日本循環器学会 日本癌治療学会 日本サルコーマ治療研究学会 日本血液学会 日本乳癌学会  (選定理由) 対象疾患の治療および発生した心不全などの有害事象の治療に関係するため
<b>要望内容</b>	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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・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および重症化抑制
用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<u>心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法</u> 使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサシを更に希釈して使用すること。 ドキソルビシシあるいはエピルビシシ投与前 15 分	

		<p>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。</p> <p>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, 500mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン : 50mg/m<sup>2</sup> ドキソルビシン, 600mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン : 60mg/m<sup>2</sup> エピルビシン)。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><u>1) 小児の場合</u></p> <p>ドキソルビシンまたはドキソルビシン相当量での予定累積投与量が 250 mg/m<sup>2</sup> 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、心筋症発生抑制およ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。</p> <p>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<sup>2</sup> : ドキソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup>)。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>成人および小児での用量は同じであり, 開始時期以外に差が認められていない。同薬剤の成人領域は別申請書を提出している。</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 1,500 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>効能・効果に該当するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を標準治療として投与される年あたりの患者数は, 国内がん登録データ・国内小児血液・がん学会登録データおよび臨床試験の解析より以下のように推定される。</p> <p>参考 : アントラサイクリンの投与対象となる疾患の年間診断数</p>	

	2) 小児：急性白血病/リンパ腫 1,350 例。ユーイング肉腫 40 例。骨肉腫 50 例。小児悪性固形腫瘍 100 例。
<b>国内の承認内容</b> <small>(適応外薬のみ)</small>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>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</p> <p>用法・用量： 通常，成人には，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1000 mg/m<sup>2</sup> (体表面積)，3日目は500 mg/m<sup>2</sup> 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2000mg，3日目は1000mgを上限とする。</p> <p>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：40 mL/min 未満）では投与量を通常の半量とする。</p> <p>小児等への投与：  小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）</p>
<b>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</b> <small>(該当するものにチェックし，該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は，最も適切な1つにチェックする。)</small>	<p><b>1. 適応疾病の重篤性</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>小児がんの治癒率は約80%に達しているが，小児がん生存者が治療後30年経過した時点での重症～致死的心疾患の累積発症率は4.8%で，心疾患の主な原因はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋障害である。特に低年齢児と累積投与量がドキソルビシン換算250 mg/m<sup>2</sup>以上でうっ血性心不全の累積発症率が高率になる（文献1：Bates. Therapy-Related Cardiac Risk in Childhood Cancer Survivors: An Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2019;37:1090-1101.）。</p> <p>アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の採用機序は酸化ストレスなど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。心毒性は用量依存性とされ，しかも指数関数的に上昇する（文献2：Ewer MS Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nat Rev Cardiol 2015;12:620.）。表1に示すように，抗悪性腫瘍剤による心筋障害はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤によるアントラサイクリン系の心筋症，その他の抗悪性腫瘍剤による心筋症（抗HER2抗体薬，チロシンキナーゼ阻害薬など）に分類（文献3：Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol. 2005;23:2900-2.）される。TypeIIの抗HER2抗体薬であるトラスツズマブは，心筋細胞の機能障害をきたす（文献4：Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016;</p>

375: 1749-1755.) が心筋壊死はきたさず、心毒性は「可逆的」である。その後登場したベバシズマブ、スニチニブ、ソラフェニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬は、VEGF や VEGF 受容体を阻害することから血管新生阻害剤とも呼ばれ、心筋障害をきたすが、多くは心筋壊死をきたさず可逆的であり、用量依存性は認められない。このようにアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用には累積用量をカウントし、心筋障害の発症を予測し、様々な病態における心筋障害の発症抑制に配慮した治療計画が必要である。

表 1 : 治療関連心筋障害の分類と特徴 (文献 5 : 一般社団法人日本心エコー図学会「抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引」から改変 <http://www.jse.gr.jp/contents/guideline/index.html>)

表 1	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤	その他
代表的薬剤	アントラサイクリン系抗がん剤 (ドキシソルビシン, ダウノルビシン, エピルビシン, リポソーム系ドキシソルビシン, ミトキサントロン)	抗 HER2 抗体 (トラスツズマブ) VEGF 阻害剤 (ベバシズマブ) チロシンキナーゼ阻害薬 (スニチニブ, イマチニブ, ラパチニブ, オシメルチニブ) MEK 阻害薬 (トラメチニブ)
心筋障害の機序	直接的な心筋細胞壊死 フリーラジカル生成 酸化ストレス/障害	心筋細胞の機能障害 ErbB2 シグナル阻害
心筋障害の自然経過, 臨床経過, 治療反応性	永続的な心筋細胞障害, 初回投与時から始まる。 _ 障害は持続的かつ不可逆的。安定化することもあり _	一般的に可逆的な心筋細胞障害, 予後良好。 2~4 ヶ月で回復する可能性が高い
心筋生検所見	空胞形成 筋原線維錯綜配列 壊死 (超微細構造の異常)	心内膜の変化が報告されている。アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の薬剤でみられる特徴的な変化は認めない (超微細構造の異常なし)
抗がん剤投与量と心筋障害との関係	蓄積性, 用量との相関あり	蓄積性や用量相関性なし
リスク因子	心筋障害や負荷をきたすあらゆる状況 薬剤に対する遺伝的な感受性	トラスツズマブ: アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の最近の使用歴 スニチニブ: 高血圧症 イマチニブ: 水分貯留傾向 遺伝的な感受性は, 薬剤間のばらつきが大きい

抗がん剤治療関連心筋障害は急性と慢性に分類され、急性型は心筋症による心不全の治療薬がある程度奏効することが報告されているが、慢性型は不可逆な心筋障害を来す。慢性型の場合、発症後に急性型で使用されるような薬物は無効である。さらに、慢性型は投与 1 年以内

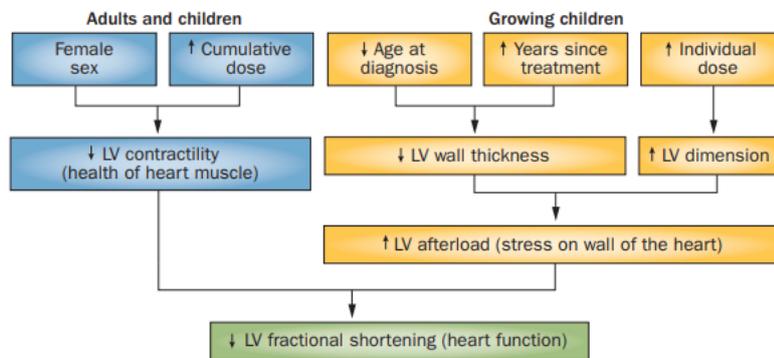
に生じる early onset と、投与数年経って生じる late onset とに分けられ、心筋症の発症の有無を定期的に検索する必要がある。アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性に関する報告の多くは後ろ向き研究で、心毒性の定義や追跡期間も異なるため、発症率や予後については大きなばらつきがある（文献 6 : Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-47.）。心不全治療薬と管理が十分でなかった頃の報告ではアントラサイクリンによって心不全を発症した場合、2 年生存率が 50 %以下であると報告（文献 7 : Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin induced congestive heart failure in adults. *Cancer.* 1985;56:1361-5.）（文献 8 : Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3502-8.）され、Felker らは、ドキソルビシンによる心筋症は、累積投与量依存性に発現頻度が高くなり（最終投与後から約 1 年における心機能低下・心不全発症頻度 3 ~26%）、心機能低下から心不全を発症した場合、70 日以内に 50%以上が死亡することから、特発性心筋症や虚血性心筋症の予後よりも不良であると報告している（文献 9 : Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.）。また、高齢者、心疾患既往例、高血圧例、縦隔に対する放射線療法既往例などで心毒性の発症頻度が高いことなどが知られており（文献 10 : 清野精彦. がん化学療法における心毒性. -アントラサイクリンおよびトラスツズマブ心毒性について-. *心臓* 2014;46;322-329.）、少子高齢化の進む本邦でのがん化学療法を実施する上で、その発症を抑制するためのデクスラゾキサンの必要性は増しつつあると考える。以下に領域別の必要性と導入時期について記載する。

乳がんにおけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用の大半は成人であり、一定量の使用以上でデクスラゾキサンの適応となる。デクスラゾキサンは、心筋障害の併発を抑止しアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用上限（ドキソルビシンでは 500 mg/m<sup>2</sup>, エピルビシンでは 900 mg/m<sup>2</sup>）までの投与を可能とし、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に効果が期待できる場合（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を使用した FEC 療法の奏功率は 50~60%と報告されており、再発乳癌の第 1 選択薬としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は不動の地位にある。）に、がんが寛解しない場合でも延命効果が期待でき、心筋症による死亡も予防することができる。

小児領域においては肉腫を含む小児固形腫瘍や白血病/悪性リンパ腫の抗悪性腫瘍剤として、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は多剤併用療法に用いる薬剤のひとつとして頻用される。小児の場合、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。このため、小児の使用例の多くはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与と同時にデクスラゾキサンが併用されている。生涯にわたる有害事象を可能な限り

防止するという観点から小児に対する投与が必要である。(文献 1 1 : Maeda M. Late Effects of Childhood Cancer. Life-threatening Issues. U Nippon Med Sch. 2008;75:320-324.) (文献 1 2 . 浜田洋通, 寺井勝. 小児がん治療と心機能障害. 小児外科 2008;40:691-695.) アントラサイクリンによる心筋障害では収縮能低下を生じるが, 成長過程の小児では, 若年齢時の治療や治療後期間により, 心臓の構造に壁厚減少などの変化が生じて心室負荷や病的なリモデリングを生じるので, アントラサイクリン使用の早期からの併用が検討されている。(文献 1 3) Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10:697-710.)

小児のアントラサイクリン心臓晩期合併症の機序 (文献 1 3)



2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等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 欧米等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

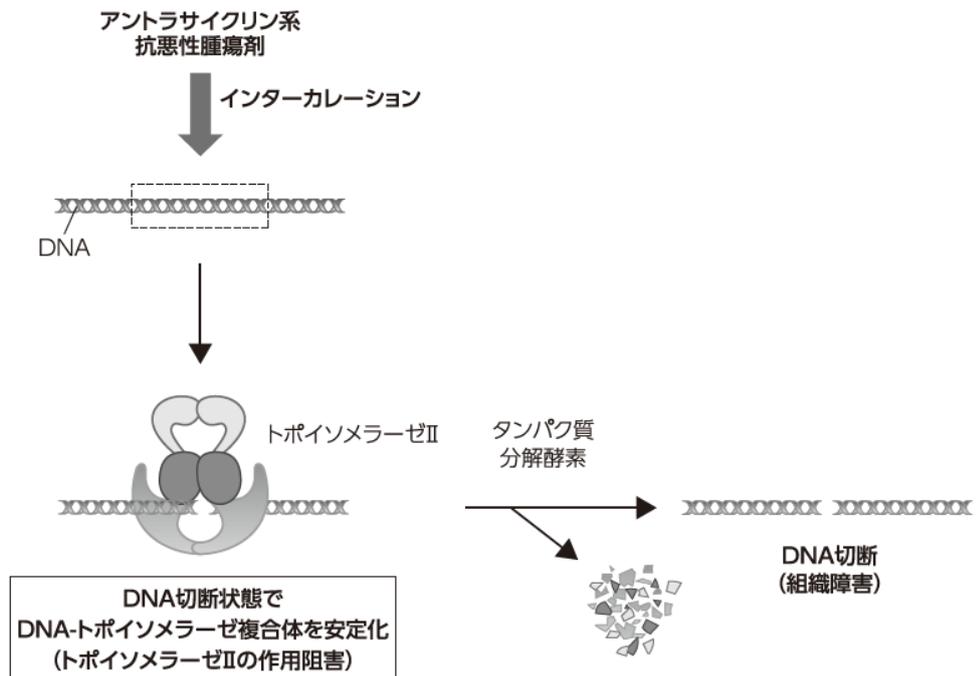
(上記の基準に該当すると考えた根拠)

今回の申請内容と同等の効能・効果をもつ薬剤は本邦にはない。アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症発症抑制にはデクスラゾキサンは唯一有用性が証明されている薬剤である。

デクスラゾキサンの作用機序は, アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の DNA 障害に対し (下記図 1), トポイソメラーゼ II の作用を阻害することにより DNA が切断されにくい状態を発生させ組織障害抑制作用を示すとされる。主に以下の 2 つの作用機序が考えられている (文献 1 4 : サビーン インタビューフォーム。

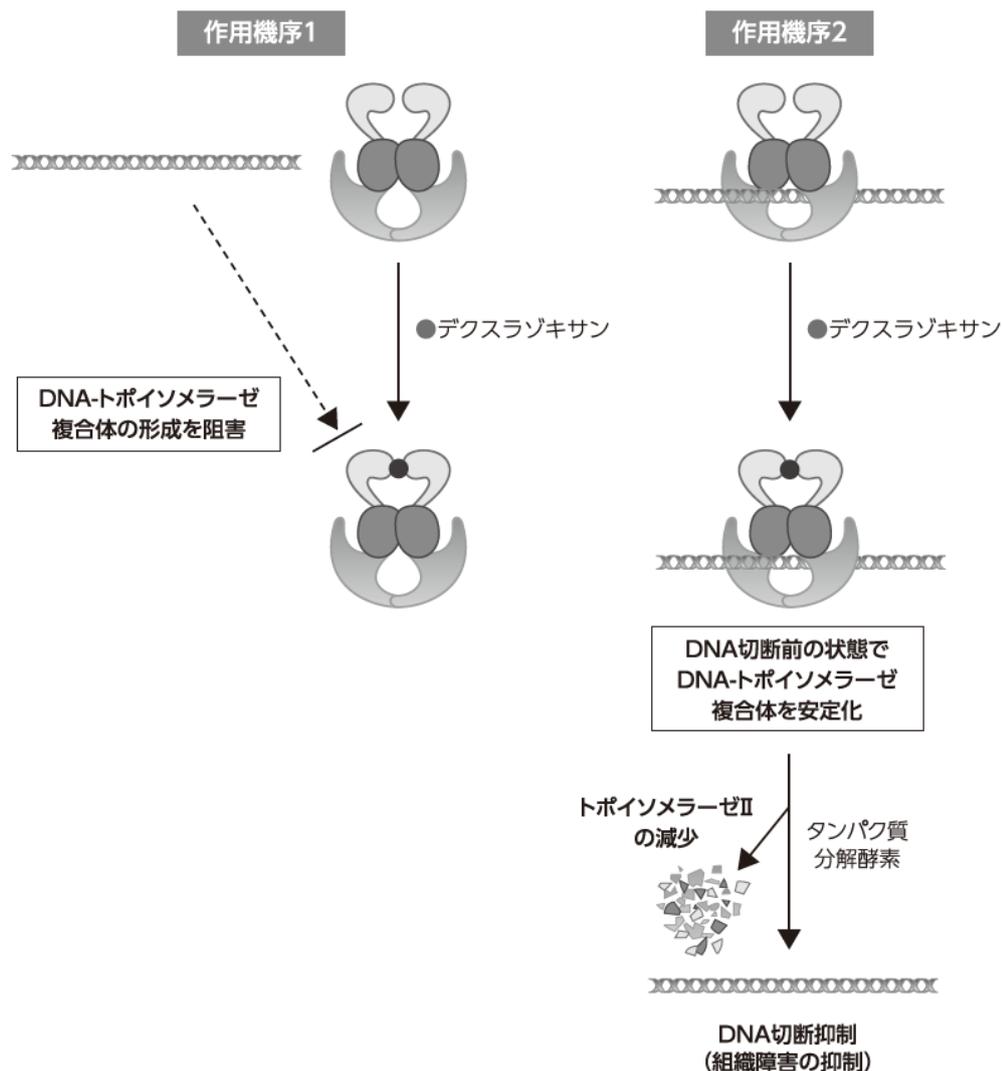
[https://di.kissei.co.jp/product/savene\\_injectable.html?u=3](https://di.kissei.co.jp/product/savene_injectable.html?u=3)。

図1 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の作用機序



- ① デクストラゾキサンは、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（図2，作用機序1）。
- ② デクストラゾキサンは、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（図2，作用機序2）。

図 2 デクスラゾキサンの作用機序



また、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、金属（鉄）イオンと複合体を形成し、活性酸素種の産生を介した酸化ストレスにより心毒性を発揮すると考えられている。デクスラゾキサンの代謝物は、金属キレート作用を有し、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤により誘発される心毒性の抑制作用に関与している可能性が報告されている（文献 15 : Dexrazoxane Summary of product characteristics and package leaflet）（文献 16 : 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.）（文献 17 : Hasinoff BB. Dexrazoxane (ICRF-187) protects cardiac myocytes against hypoxia-reoxygenation damage. *Cardiovasc Toxicol.* 2002;2:111-8.）。

その他、発症後の心筋保護薬には ACE 阻害薬 / ARB や  $\beta$  遮断薬などがあり、心筋症の早期から臨床使用することで心筋障害が軽減する可能性が示されている（文献 18 : Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracyclines cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981-8.）（文献 19 ; Cardinale D, et al. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc.*

	<p>Med. 2020;7:26.doi: 10.3389/fcvm.2020.00026) が, デクスラゾキサンのように直接的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の組織障害を軽減する薬剤はなく, これらの薬剤は既存療法とはなり得ない, 質の異なるものである。</p> <p>また, 心筋障害が発症してからの晩期の治療薬は現状では存在しておらず, 治療法としては心移植以外ない。このため, 施設によってはドキソルビシンの使用上限を 300 mg/m<sup>2</sup> に, エピルビシンの使用上限を 540 mg/m<sup>2</sup> に留めるとの考えもではじめている。発症を抑止する, デクスラゾキサンの使用が可能となることで, 心筋症の発症抑止をはかりながら, アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の継続投与が可能と考えられる。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

## 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 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]		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>		
	米国	販売名 (企業名)	Totect (Clinigen Inc.) (文献 2 OB)
		効能・効果	
		用法・用量	
	備考	<p>FDA は 2014 年 8 月 19 日にデクスラゾキサンを, アントラサイクリン治療を受けた 0-16 歳の小児・思春期の心筋症予防のオーファン・ドラッグに指定している (文献 2 1)。 <a href="https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products">https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products</a></p> <p>米国の場合、小児悪性腫瘍に対する明確な効能追加による承認はないが、<b>Expand Access Program</b> にて報告義務のもと使用が可能となっている。</p>	

			<a href="https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-pediatric-disease-priority-review-vouchers">https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-pediatric-disease-priority-review-vouchers</a>
英国	販売名（企業名）	CARDIOXANE（Clinigen Healthcare Ltd.） （文献 2 0 D）	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	添付文書上、小児悪性腫瘍に対する承認はない European Medicines Agency(EMA: <a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a> )は2017年5月にCHMの討議結果を受けて、アントラサイクリン累積投与量の多い小児・思春期患者への禁忌を削除したため、欧州では、デクスラゾキサンの利益不利益を勘案しての投与が可能になった（文献 2 0, C1 & C2）。EMAはCHMPの決定に基づき、添付文書案（Summary of Product Characteristics; SmPC）に対する変更文書を発行し、EU加盟各国はこの変更文書の内容を踏まえて使用している。	
独国	販売名（企業名）	CARDIOXANE（Clinigen Healthcare B.V.） （文献 2 0 E）	
	効能・効果	－	
	用法・用量	－	
	備考	効能・効果及び用法・用量は英国と同様のため、記載省略。 添付文書上、小児悪性腫瘍に対する承認はない。	
仏国	販売名（企業名）	CARDIOXANE（Clinigen Healthcare B.V.） （文献 2 0 F）	
	効能・効果	－	
	用法・用量	－	
	備考	効能・効果及び用法・用量は英国と同様のため、記載省略。 添付文書上、小児悪性腫瘍に対する承認はない。	
加国	販売名（企業名）	Zinecard（Pfizer Canada Inc.）（文献 2 0 G）	
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	効能・効果及び用法・用量は英国と同様の ため、記載省略。 添付文書上、小児悪性腫瘍に対する承認は ない。
	豪国	販売名（企 業名）	承認なし
		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。）	☒米国 ☒英国 ☒独国 ☒仏国 ☒加国 ☐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	<p>1) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) 日本語版:がん情報サイ ト physician data query: PDQ 《小児急性 リンパ芽急性白血病》(原文更新 2020. 5. 4, 翻訳更新 2020. 7. 31 (文献 2 3))</p> <p>2) Childhood Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®) 日本語版:がん情報サイ ト physician data query: PDQ 《小児急性 骨髄性白血病》(原文更新 2020. 3. 25, 翻訳 更新 2020.7.31) (文献 2 5)</p> <p>3) Late Effects of treatment for childhood cancer がん情報サイトの physician data query: PDQ 《小児がん治療の晩期合併症》(原文 更新 2020. 4. 2, 翻訳更新 2020. 7. 31) (文献 2 6)</p> <p>4) アントラサイクリン系投与予定小児がん患 者に対するデクスラゾキサンの心臓一 次保護: 国際小児がん晩期合併症ガイドラ インハーモナイゼーショングループ (IGHG) 推奨: (文献 2 6 α)</p>
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	<p>1) 小児急性リンパ性白血病 (PDQ)</p> <p>① 高リスク ALL に対する治療にはより強力な治療 が使用されるため、急性および長期毒性の高い リスクにつながり、EFS に有害な影響を与えな いで副作用を抑える介入が多く、臨床試験で 検討されている。検討されている介入には、<u>ア ントラサイクリン系薬剤関連の心毒性作用の 防止を目的とした心筋保護薬デクスラゾキサ ンの使用および骨壊死のリスク低減を目的と したコルチコステロイドの代替投与スケジ ュールがある。</u> 証拠 (デクスラゾキサンの心筋保護作用): 1. DFCI ALL Consortium 試験では、高リスク</p>

			<p>ALL 患児を対象に、多剤併用化学療法による寛解導入相および強化相で、ドキソルビシン（1回当たり 30mg/m<sup>2</sup> で、累積用量 300mg/m<sup>2</sup> まで）単独群、またはデクスラゾキサンの併用群のいずれかにランダムに割り付けた（文献 2 6 A）（文献 2 6 B）。</p> <p>・心筋保護薬デクスラゾキサンをドキソルビシンの前に使用することにより、治療後 5 年で、EFS に対して有害な影響を及ぼすこともなく、二次悪性腫瘍のリスクを高めることもなしに、<u>ドキソルビシンのみを使用した群と比べて、左室内径短縮率が良好で、収縮末期径の Z スコアが改善した。</u></p> <p>・長期的な保護効果は、男児より女児において大きいことが認められた。</p> <p>※この試験ではドキソルビシン投与ごとに、ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> に対し、10 倍量である 300 mg/m<sup>2</sup> のデクスラゾキサンが、最大 15 分で静脈投与され、その後すぐにドキソルビシンが投与された。</p> <p>2. POG-9404 試験で、T-ALL の患者がドキソルビシン（累積用量、360mg/m<sup>2</sup>）の各投与前にデクスラゾキサンを投与する群または投与しない群にランダムに割り付けられた（文献 3 0）。</p> <p>※この試験では、ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> に対し 300 mg/m<sup>2</sup> のデクスラゾキサンが投与された。ドキソルビシン減量時は、デクスラゾキサン対ドキソルビシン投与量比は 10:1 が維持された。</p> <p>・デクスラゾキサンを投与した T-ALL 患者とデクスラゾキサンを投与しなかった患者（ドキソルビシン累積用量、360mg/m<sup>2</sup>）間で EFS における差は示されなかった。</p> <p>・<u>初回診断から 3 年後の左室内径短縮率および左室壁厚は、いずれもデクスラゾキサンを投与した患者よりもドキソルビシン単独を投与した患者で有意に不良であったことから、デクスラゾキサンが心保護作用を有することを示している。</u>治療中に発生したグレード 3 および 4 の毒性作用の頻度はランダム化群間ではほぼ同じであり、二次悪性腫瘍の累積発生率における差は認められなかった。</p> <p>② T-ALL に対する治療法の選択肢 T-ALL に対する治療法の選択肢には以下のものがある： 化学療法および予防的頭蓋照射療法。 証拠（化学療法および予防的放射線療法）： 1. 関連性なし 2. POG-9404 研究では、デクスラゾキサン併用</p>
--	--	--	--

			<p>または非併用にてドキシソルビシンを投与する群に患者がランダムに割り付けられ、晩期の心臓死を予防するデクスラゾキサンの有効性が判定された（文献30）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・デクスラゾキサンを投与した T-ALL 患者とデクスラゾキサンを投与しなかった患者（ドキシソルビシン累積用量, 360mg/m<sup>2</sup>）間で EFS における差は示されなかった（文献30）。</li> <li>・治療中に発生したグレード3および4の毒性の頻度は、ランダム化群間でほぼ同じであり、二次悪性腫瘍の累積発生率に差は認められなかった。初回診断から3年後の左室内径短縮率および左室壁厚はいずれもデクスラゾキサンを投与された患者よりもドキシソルビシンのみを投与された患者で有意に不良であったことから、デクスラゾキサンに心保護作用があることが示された（文献30）。</li> <li>・ドキシソルビシン治療に関してデクスラゾキサンをランダム化し、追跡期間中央値が12.6年に達した3件のCOG試験（P9404, P9425, および P9426）からの併合データで、デクスラゾキサンにより長期生存が損なわれることはないと考えられた（文献33）。</li> </ul> <p>3. 関連性なし</p> <p><b>2) 小児急性骨髄性白血病 (PDQ)</b></p> <p><b>心臓モニタリング</b></p> <p>菌血症または敗血症とアントラサイクリン系薬剤の使用は、左室機能低下として明らかにされる心毒性発生の有意な危険因子として同定されている（文献26C）（文献26D）。治療中に連続的検査を実施する心機能のモニタリングは、心毒性を発見し、適応であれば治療を調整するための有効な方法である。<u>アントラサイクリン系薬剤のボース投与と併用するデクスラゾキサンの使用は、治療中の心機能不全のリスクを低下させる有効な方法となりうる</u>（文献26E）。</p> <p>証拠（心臓モニタリング）：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. COG AAML0531（NCT00372593）試験では、登録された患者の8.6%がプロトコールの治療中に左室機能の低下を経験し、治療完了から5年以内の左室機能不全の累積発生率は12%であった（文献26C）。</li> <li>・治療中の左室機能不全に対する危険因子として、黒人、比較的年齢が高いこと、低体重、および菌血症が挙げられた。</li> <li>・左室機能不全の発生は、5年EFS率（ハザード比[HR], 1.57；95%信頼区間[CI], 1.16-2.14；P = 0.004）およびOS率（HR, 1.59；</li> </ol>
--	--	--	---

			<p>95%CI, 1.15-2.19 ; <math>P = 0.005</math>) に悪影響を及ぼし、これは主に再燃以外による死亡の結果であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療中に左室機能不全を経験した患者では、治療完了後 5 年間の左室機能不全のリスクが 12 倍高かった。</li> </ul> <p>2. COG AAML1031 (NCT01371981) 試験に登録された患者において、デクスラゾキサンの使用が評価された (文献 2 6 E)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・10%の小児患者で (1,014 人中 96 人) アントラサイクリン系薬剤の投与ごとにデクスラゾキサンの投与された。デクスラゾキサンが投与された患者では、<u>駆出率の低下が有意に低く</u> (駆出率におけるコースごとのベースラインからの絶対変化中央値の範囲 : 0~-4.0 vs 0~-6.4 ; すべて <math>P &lt; 0.05</math>) , <u>早期左室収縮機能障害の全リスクが有意に低かった</u> (6.3% vs 19.2% ; 相対リスク [RR], 0.33 ; 95%CI, 0.15-0.72 ; <math>P = 0.005</math>)。</li> <li>・デクスラゾキサンが投与された患者では、デクスラゾキサンを投与されなかった患者と比較して、有意でないものの 3 年 EFS 率 (54.4% vs 44.2%, <math>P = 0.070</math>) および OS 率 (71.9% vs 63.0%, <math>P = 0.093</math>) が改善した。</li> </ul> <p><b>3) 小児がん治療の晩期合併症 (PDQ)</b></p> <p>アントラサイクリン系薬剤および関連薬剤 アントラサイクリン系薬剤 (例, ドキソルビシン, ダウノルビシン, イダルビシン, エピルビシン) およびアントラキノ系薬剤 (例, ミトキサントロン) は、心筋細胞におけるトポイソメラーゼ 2<math>\beta</math> の阻害および活性酸素種の形成を通じて心筋細胞に直接損傷を与え、その結果、細胞死経路の活性化およびミトコンドリア性アポトーシスの阻害を来することが知られている。細胞死が起きた結果、心臓の構造に壁厚減少などの変化が生じて心室負荷や病的なりモデリングにつながり、やがて機能不全を来して、最終的に臨床的心不全に至る。</p> <p>アントラサイクリン系薬剤に関連する心筋症の危険因子には以下のものがある：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・累積用量, 特に 250mg/m<sup>2</sup>~300mg/m<sup>2</sup> を超える場合。</li> <li>・曝露時の年齢が若いこと, 特に 5 歳未満の小児。</li> <li>・曝露からの経過時間が長い。</li> <li>・確実に安全な用量の下限が存在するかどうかは定かでないところもあるが, 250mg/m<sup>2</sup>~300mg/m<sup>2</sup> を超える用量は心筋症リスクのかなりの増大と関連しており, 20 年の追跡後に累積発生率が 5%を超えたほか, 一部のサブグループ</li> </ul>
--	--	--	--

			<p>プでは40歳までに累積発生率が10%またはそれ以上に達した（文献26F）（文献26G）（文献1）（文献26H）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・胸部または心臓に対する放射線療法の同時施行も、高血圧などの他の心血管代謝特性が存在する場合と同様に、心筋症リスクをさらに増大させる。</li> <li>・アントラサイクリンへの曝露から数年以内に臨床的心不全を発症する場合もあるが、ほとんどの生存者では用量が非常に多い生存者でも臨床症状は数十年にわたって現れない。</li> </ul> <p><b>アントラサイクリンに対する心保護</b></p> <p>以下の心保護的戦略が検討されている：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>心毒性の低い新規薬剤とリポソーム製剤：</b>一般的に、アントラサイクリン系のリポソーム製剤が小児の心毒性を低減するかどうかに関するデータは限られている。</li> <li>2. <b>注入時間の延長：</b>注入時間の延長は、成人患者において心不全の減少に関連しているが、小児では関連がみられない。</li> <li>3. <b>心保護薬の同時投与：</b>さまざまな薬剤が心保護薬としての検証を受けてきた（アミフォスチン、アセチルシステイン、カルシウムチャネル遮断薬、カルベジロール、コエンザイムQ10、Lカルニチン）が、十分な有益性が示されたものではなく、いずれも標準治療にはなっていない。</li> <li>4. <b>デクスラゾキササン：</b>主に成人がん患者についてのものではあるが、心保護薬としてのデクスラゾキササンに関するデータは多く存在し、米国食品医薬品局は、アントラサイクリン系薬剤300mg/m<sup>2</sup>を投与され、さらなるアントラサイクリンをベースとした療法の有益性が見込まれる転移性乳がんの女性に対し、その使用を承認している。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・小児のデータは、<u>デクスラゾキササンが治療後5年までの早期の心毒性を示すいくつかの代替マーカーを改善しうることを示している</u>（文献26I）（文献26A）（文献30）（文献39）。</li> <li>・デクスラゾキササンは、一部のレジメンで急性毒性のリスク増加を伴う可能性がある。</li> <li>・初期の1件の研究により、急性骨髄性白血病のリスクが増加する可能性が示唆されたが（文献28）、その後の研究ではこの関連は実証されていない（文献39）（文献26K）（文献33）。</li> <li>・これらのデータは、デクスラゾキササンが短期では心臓を守ることを示唆している一方で、デ</li> </ul> </li> </ol>
--	--	--	---

		<p>クスラゾキサンの心臓の健康に及ぼす長期の影響について示したデータはまだ得られていない。</p> <p>→2022年と2023年に長期的な心臓保護効果に関するデータの論文あり  (文献35A: Chow, et al. Late Health Outcomes After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. Cancer. 2022;128:788-796.)  (文献35B: Chow, et al. Dexrazoxane and Long-Term Heart Function in Survivors of Childhood Cancer. J Clin Oncol. 2023; DOI: 10.1200/JCO.22.02423.)</p> <p>4) アントラサイクリン系投与予定の小児がん患者に対するデクスラゾキサンによる心臓の一次保護: 国際ガイドラインハーモナイゼーショングループ (IGHG) 推奨 (文献26α)</p> <p><u>21歳以下の小児がん患者への投与を目的としたガイドライン。</u>  <u>利益と不利益の勘案で、ドキソルビシンまたはドキソルビシン相当量が250mg/m<sup>2</sup>以上の患者は心不全や心筋障害のリスクが高いため、おそらくデクスラゾキサンによる心臓合併症一次予防の利益の方が二次性新生物のリスクを上回る (中等度推奨) と結論している。</u>  この国際ガイドラインでは、少なくとも250mg/m<sup>2</sup>以上のドキソルビシンまたはドキソルビシン相当量を投与されるすべての小児がん患者を対象とし、これらの患者では、アントラサイクリン系投与ごとにデクスラゾキサンが投与されることを考慮して推奨が作成された。</p>
	<p>用法・用量  (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>本文中に記載なし</p> <p>根拠論文である文献26A、文献26Bではドキソルビシン投与ごとに、ドキソルビシン30mg/m<sup>2</sup>に対し、10倍量である300mg/m<sup>2</sup>のデクスラゾキサンが、最大15分で静脈投与され、その後すぐにドキソルビシンが投与された。</p> <p>文献30では、ドキソルビシン投与量変更時は、デクスラゾキサン対ドキソルビシン投与量比10:1を維持、と記載されている。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>文献26α: 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:</p>

			<p>recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. <i>Lancet Child Adolesc Health</i> 2022; 6: 885–94.</p> <p>文献 2 6 A : Phultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2010;1:950-61.</p> <p>文献 2 6 B : Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, et al.: Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26: 1106-11.</p> <p>文献 2 6 C) Getz KD, Sung L, Ky B, et al. Occurrence of Treatment-Related Cardiotoxicity and Its Impact on Outcomes Among Children Treated in the AAML0531 Clinical Trial: A Report From the Children's Oncology Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2019; 37: 12-21.</p> <p>文献 2 6 D) Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, et al. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. <i>JAMA Oncol.</i>2019;5:864-871.</p> <p>文献 2 6 E) Getz KD, Sung L, Leger K, et al. Effect of dexrazoxane on left ventricular function and treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a Children's Oncology Group report. <i>J Clin Oncol.</i> 2020; 38:2398-2406.</p> <p>文献 2 6 F) van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al.: Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. <i>Eur J Cancer.</i> 2006;42:3191-8.</p> <p>文献 2 6 G) Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al.: Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the</p>
--	--	--	---

		<p>Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ. 2020;368:l6794.</p> <p>文献 2 6 H) van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. Arch Intern Med. 2010;170:1247-55.</p> <p>文献 2 6 I) Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. J Clin Oncol. 1996;14:362-72.</p> <p>文献 2 6 J) Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. Blood. 2009;114:2051-9.</p> <p>文献 2 6 K) Seif AE, Walker DM, Li Y, et al. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. Pediatr Blood Cancer. 2015;62:704-9.</p> <p>文献 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 of Systematic Reviews 2022, Issue 9. Art. No.: CD014638. DOI: 10.1002/14651858.CD014638.pub2</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	<p>1) ESMO 2020 ガイドライン (文献 5 6)</p> <p>2) アントラサイクリン系抗投与予定小児がん患者に対するデクスラゾキサンの心臓一次保護: 国際小児がん晩期合併症ガイドラインハーモナイゼーショングループ (IGHG) 推奨 (文献 2 6 α)</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のあ	1) デクスラゾキサンは、腫瘍治療時の心臓保護効果を示唆する臨床試験のエビデンスが

	<p>る記載箇所)</p>	<p>ある一次予防のための心血管薬である。アントラサイクリン系治療の既往は、心臓血管障害のリスクが高い可能性を示す一般的な要素である。</p> <p><u>デクスラゾキサンは主に鉄キレート剤で、アントラサイクリン療法時に形成されるフリーラジカルの生成を減少させる可能性がある。またトポイソメラーゼ II を修飾してアントラサイクリンとの結合を防ぐ。デクスラゾキサンの心臓の一次保護効果には臨床試験でのエビデンスがあり、小児に有効であることが確立されている治療で、ドキシソルビシンの総投与量（または同等量）が 300 mg/m<sup>2</sup>を超える場合、転移性乳癌で承認されている（文献 3 8、文献 4 2）</u></p> <p>2) <u>21 歳以下の小児がん患者への投与を目的としたガイドライン。</u></p> <p><u>利益と不利益の勘案で、ドキシソルビシンまたはドキシソルビシン相当量が 250mg/m<sup>2</sup>以上の患者は心不全や心筋障害のリスクが高いため、おそらくデクスラゾキサンの心臓合併症一次予防の利益の方が二次性新生物のリスクを上回る（中等度推奨）と結論している。</u></p> <p>この国際ガイドラインでは、少なくとも 250mg/m<sup>2</sup> 以上のドキシソルビシンまたはドキシソルビシン相当量を投与されるすべての小児がん患者を対象とし、これらの患者では、アントラサイクリン系投与ごとにデクスラゾキサンの投与されることを考慮して推奨が作成された。</p>
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>ESMO ガイドライン、IGHG ガイドライン中には用法・用量に関する記載はない。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>文献 3 8) van Dalen_EC, Caron_HN, Dickinson_HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.</p> <p>文献 4 2) Liesse K, et al. Dexrazoxane Significantly Reduces Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Pediatric Solid Tumor</p>

		<p>Patients: A Systematic Review J Pediatr Hematol Oncol. 2018 ;40:417-425.</p> <p>文献 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 of Systematic Reviews 2022, Issue 9. Art. No.: CD014638. DOI: 10.1002/14651858.CD014638.pub2.</p>
	備考	
独国	ガイドライン名	英国記述と同様のため省略
	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	英国記述と同様のため省略
	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	米国記述と同様のため省略
	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 (または効能・効果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9日に, PubMedにおいて“dexrazoxane” “anthracycline” “cardiotoxicity”のキーワードで検索を行ったところ, 339件がヒットした(YN)。

スクリーニングの結果本案件に関連が深いと考えられる文献を選定した。および, 要望書作成WGメンバーによるハンドサーチにより文献を追加し, なるべく年代順に詳述した。

#### ＜海外における臨床試験等＞

1) (小児) 文献27: 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.

DFCI ALL 95-001を含む小児ALL 206例でのRCT。DOXへのデクスラゾキサン併用療法で早期心毒性のマーカであるTnTが併用群で有意に低下し, 治療成績もデクスラゾキサンの有無で変わらなかった。

2) (小児) 文献28: 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.

米国の小児ホジキン病の臨床試験POG 9426とPOG 9425 (ABVE療法 (ドキソルビシン, ブレオマイシン, ビンクリスチン, エトポシド) または ABVE-PC療法 (ABVE+シクロホスファミド, プレドニゾロン) に続き放射線治療を行う)。デクスラゾキサン併用群 (239例) と非投与群 (239例) にランダム化されていた。二次がんが10例発生 (MDS/AML 8例, 固形腫瘍2例) し, MDS/AML 6例と固形腫瘍2例がデクスラゾキサン投与群で, 二次性MDS/AML (P= .160), 全二次がん (P= .060) いずれでもデクスラゾキサン投与群が有意に高かった。

3) (小児) 文献 29 : 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.

1-18 歳の高リスク ALL 小児で、ドキシソルビシン治療群とドキシソルビシン・デクスラゾキシサン群で、治療中のバイオマーカーと長期心機能を観察した phase III (DFCI 95-01)。デクスラゾキシサン投与群で TnT と NT pro-BNP の上昇は有意に低い。TnT が治療開始 90 日間での TnT の上昇は、4 年後の左室質量と左室末期拡張期後壁厚と相関し、NT pro-BNP の増加は 4 年後の左室壁厚と内径比の異常と相関しており、これは左室のリモデリングを示唆する。TnT と NT pro BNP は心毒性のバイオマーカーとして期待され、デクスラゾキシサンの心毒性軽減効果が示唆された。

4) (小児) COG P9404 文献 30 : 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.

米国の T 細胞性急性リンパ性白血病/非ホジキンリンパ腫の臨床試験 POG9404 (ドキシソルビシン 360mg/m<sup>2</sup> 投与を含む) で、537 例にデクスラゾキシサンがランダム割り付けされた。デクスラゾキシサンはドキシソルビシンとの投与量比 10:1 の割合で投与された。両群で 5 年無イベント生存率 (P = .9) や重篤な有害事象は差なし。二次がん 11 例中 8 例がデクスラゾキシサン併用群 (P = .17)。診断 3 年後に測定された左室 FS, 左室壁厚, 壁厚径比 Z スコアのいずれもドキシソルビシン単独投与群で悪かった (各群 n = 55; すべての因子で P = .01)。この試験ではデクスラゾキシサンは抗腫瘍効果の低下や有害事象の増加を伴わず、有意な二次がん増加は認めなかった。小児思春期がん患者でアントラサイクリンを使用する際には心保護としてデクスラゾキシサンを推奨する。なお同試験では、デクスラゾキシサン併用群には、初回のアントラサイクリン投与時からデクスラゾキシサンが投与された。

5) (小児) 小児 AML におけるデクスラゾキシサン併用による心筋保護効果の検討 文献 31 : 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.

米国の小児 AML の臨床試験 (COG AAML1031) でのデクスラゾキシサンによる心機能保護効果を示した報告。本試験で使用されたアントラサイクリンは、ダウノルビシンとミトキサントロン。追跡期間中央値 3.5 年。1014 例中、すべてのアントラサイクリンのコースでデクスラゾキシサンを投与されたのは 96 例あり、デクスラゾキシサン投与群は、EF, FS 低下が有意に小さく、左室機能障害 LVSD のリスクが低かった (26.5% v 42.2%; hazard ratio, 0.55; 95% CI, 0.36 to 0.86; P = .009)。非心臓毒性の増加はなかった。デクスラゾキシサン投与の有無での治療成績 EFS, OS は同等 5-year EFS (49.0% v 45.1%; P = .534), OS (65.0% v 61.9%; P = .613) であり、治療関連死亡は低い可能性がある (5.7% v 12.7%; P = .068)。デクスラゾキシサン併用群には、初回のアントラサイクリン投与時からデクスラゾキシサンが投与された。

6) (小児) 文献 32 : 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.

COG の骨肉腫の臨床試験。デクスラゾキサンの併用でドキソルビシン総投与量を 600mg/m<sup>2</sup> まで増量して、安全性、組織学的治療効果を調査する phase II 試験。MAP 療法 (メトトレキサート, ドキソルビシン, シスプラチン) または MAPI 療法 (MAP+イホスファミド) で、ドキソルビシン (450-600mg/m<sup>2</sup>) にデクスラゾキサンを併用。デクスラゾキサン: ドキソルビシン投与量比は 10:1。Gr 1-2 の心機能低下が 5 例で、うち 4 例は一過性。FS Z-score は 78 週間最小限 (0.0170±0.009/week)。デクスラゾキサン併用療法は安全に行え治療効果の減弱なく、二次がんは 2 例で historical control と同等だった。小児思春期の標準リスク骨肉腫の寛解導入療法ではデクスラゾキサン併用はドキソルビシン増量による治療強化を許容する。初回のアントラサイクリン投与時からデクスラゾキサンが併用された。

7) (小児) 文献 3 3: Chow EJ, et al. Late mortality after dexrazoxane treatment: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2639-2645. 小児の 3 つのランダム化試験 (米國小児がんグループ (COG) COG P9404: T 細胞性急性リンパ性白血病・リンパ腫 n=537, COG P9425: 中間リスク・高リスクホジキンリンパ腫 n=216, COG P9426: 低リスクホジキンリンパ腫 n=255) のすべてのデータを National death index とリンクさせ、デクスラゾキサンの有無による全死亡率、原因別死亡率を検討した。デクスラゾキサン: ドキソルビシン投与量比は 10:1。1,008 例 (デクスラゾキサン投与群 507 例), 追跡期間中央値 12.6 年で、デクスラゾキサン投与の有無による全死亡率の差はなく (12.8% vs 12.2%, HR=1.03, 95%CI 0.73~1.45), 種々の死因とも有意な関連はなかった。デクスラゾキサンは小児白血病・リンパ腫の長期追跡調査でも長期生存率を低下させなかった。

8) (小児) 文献 3 4: Kim H, et al. Risk factor analysis for secondary malignancy in dexrazoxane-treated pediatric cancer patients. *Cancer Res Treat* 2019;51:357-367. 韓国 15 施設の小児がん患者 1453 人で、デクスラゾキサン投与例 (n=1,035) と非投与例 (n=418) の後方視調査。観察期間は投与群で 59.4 か月、非投与群で 124.3 か (p<.01) 報告された心臓合併症は 2 群で有意差ないが、アントラサイクリン 400mg/m<sup>2</sup> 以上ではデクスラゾキサン投与群が有意に無心臓イベント生存率が高い (91.2% vs. 80.1%, p=0.04)。二次がん発生には有意差なし

9) (小児) (小児のデクスラゾキサン長期データ) 文献 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). 小児がん診断から 17.6 年後の心機能評価。平均ドキソルビシン投与量 294±96mg/m<sup>2</sup>。デクスラゾキサン投与例は非投与例より、EF, FS 高値, BNP, NT pro-BNP 低値と関連し、左室収縮能が高く、心筋ストレスが少ないと考えられた。女性、ドキソルビシン ≥250mg/m<sup>2</sup> 投与で、より顕著になる傾向があり、デクスラゾキサンはこれらの患者でより有益である可能性がある。

10) 文献 3 5 A: Chow EJ, et al. Late Health Outcomes After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2022;128:788-796. P9404(ALL), P9425&P9426 (HD), P9754 (OS), DFCI 95-01(ALL)参加 1308 例中、

1066例でデクスラゾキサンのRCTが実施された。デクスラゾキサン：ドキソルビシン投与量比は10：1だった。P9754（242例）は全例でデクスラゾキサンを投与していた。RCT例ではmedian 18.6年のFUで、再発（HR 0.84, 95%CI 0.63-1.13）、二次がん（HR 1.19, 95%CI 0.62-2.30）、全死亡（HR 1.07, 95%CI 0.78-1.47）、心臓血管死亡（HR 1.45, 95%CI 0.41-5.16）だった。P9754（ドキソルビシン累積450-600mg/m<sup>2</sup>、median FU 16.6-18.4年）では心臓血管死亡や心臓移植例はなかったが、CCSSのOSサバイバー（mean DOX 377±145mg/m<sup>2</sup>）では20年累積心臓移植率は1.6%。RCT患者のデクスラゾキサン投与群は、小児健康情報システム（PHIS）/Medicadeの記録と比較し、重度の心臓血管合併症が低い（5.6% vs 17.6%, P=.02）、心筋障害発生率は変わらない（4.4% vs 8.1%, P=.35）。デクスラゾキサンは長期死亡や無イベント生存率、二次がんリスクに対する負の影響はないようである。

11) 文献35B: Chow EJ, et al. Dexrazoxane and Long-Term Heart Function in Survivors of Childhood Cancer. J Clin Oncol. 2023;20:JCO2202423.

米国49施設で、小児ALL/HD-LymphomaのデクスラゾキサンRCT参加例と非RCTでデクスラゾキサン併用治療を行った骨肉腫患者計195例の、がん診断後18.1±2.7年での心機能評価。51%がデクスラゾキサンをドキソルビシンの10：1（mg/m<sup>2</sup>）で使用。ドキソルビシン累積投与量297±91mg/m<sup>2</sup>。デクスラゾキサン投与群はLVSF（+1.4% [95% CI, 0.3 to 2.5]）、LVEF（+1.6% [95% CI, 0.0 to 3.2]）とも良好で、BNPは低値（-6.7 pg/mL [95% CI, -10.6 to -2.8]）だった。デクスラゾキサンは左室機能低下リスクを抑制し（odds ratio, 0.24 [95% CI, 0.07 to 0.81]）、この保護効果は第一にドキソルビシン累積投与量250 mg/m<sup>2</sup>以上で認められており、デクスラゾキサンは若年成人の小児がんサバイバーで20年近い心機能保護効果を示した。

### <デクスラゾキサンを使用した現在実施中の臨床試験>

NCIの臨床研究のサイトには、下記5つのデクスラゾキサンを使用する現在進行形の臨床研究が掲載されている。（文献22：<https://www.cancer.gov/>）

#### 1) 米國小児がんグループ(COG)

①Ph1陽性ALLでのイマチニブ併用化学療法Phase III試験(COG AALL1631)。ダウノルビシン、ドキソルビシン投与時にデクスラゾキサンを併用する。(NCI-2016-01588)

②小児急性骨髄性白血病(AML)の第三相臨床研究AML1831。標準arm(ダウノルビシン、シタラビン(DA)、ゲムツツマブ・オゾガマイシン(GO)：DA-GO)と、試験arm(CPX-351(リポ化DA)+GO)と、FLT3/ITD変異例にはギルテリチニブを併用するPhase III研究。低リスク、高リスクとも、標準armには、寛解導入療法からデクスラゾキサンが組み込まれている。強化療法ではミトキサントロンにデクスラゾキサンを併用する。(NCI-2020-00546)

#### 2) St.Jude小児病院

AMLにおけるAzacitizinまたはDecitabineによるepigenetic primingを検証す

る多施設共同ランダム化 Phase II 研究(AML16)で、ドキシソルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン投与時にデクスラゾキササンが併用される。(NCI-2017-00928)

3) ダナ・ファーバーがん研究所  
小児・思春期急性リンパ性白血病の指摘治療のためのリスク分類を検討するランダム化 Phase III 研究で、ドキシソルビシン投与時にデクスラゾキササンが併用される。(NCI-2017-00431)

4) MD アンダーソン癌研究所  
血液腫瘍 (AML, MDS, CML, MPD 等) の化学療法における心合併症予防の Phase II 研究で、イダルビシン投与時にデクスラゾキササンが併用される。(NCI-2018-01108)

#### <日本における臨床試験等\*>

1) 小児領域における日本における単独の臨床試験

日本人の小児領域での投与経験の報告が3報あり、日本人の投与経験の項目に掲載した((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の項を参照:)

※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

1) (小児&成人) 心筋保護作用のある薬剤の効果の検証 (メタアナリシス) 文献 38 : van Dalen\_EC, Caron\_HN, Dickinson\_HO, Kremer\_LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database Syst Rev. 2011;6:CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.

8種類の心筋保護作用のある薬物を検討したが、デクスラゾキササンの使用について10件の研究1619人(大半は成人進行乳癌症例)が含まれた。メタ・アナリシスの結果、デクスラゾキササンは有意に心不全の発生を低減させた(リスク比(RR) 0.29, 95%CI 0.20~0.41)。デクスラゾキササン群と対照群で奏効率および生存率には相違は見られなかった。有害事象の差については明らかではなかった。二次性悪性腫瘍の発生に有意差は認められなかった。

1-A) (小児&成人) Cochrane database systemic review のデクスラゾキササンに特化した update. (文献38A) 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.

デクスラゾキササンのRCT研究13件のメタ解析。小児5件1255人(白血病・リンパ腫、固形腫瘍)、成人8件1269人(多くは乳がん)。デクスラゾキササンはアントラサイクリンを使用する成人で心毒性の予防/軽減効果が示された(RR 0.22, 95%CI 0.11-0.43)。小児では心臓転帰のひとつ(臨床的心不全と無症候性心筋障害

を組み合わせた定義のひとつ) で、デクスラゾキサンを支持する差が認められた (RR 0.20, 95%CI 0.01-4.19)。成人では腫瘍反応率、全生存率、非進行生存率には負の影響は認めず、小児では腫瘍反応率や全死亡に対する負の影響は認めなかった。有害事象報告は様々で、小児では二次性腫瘍発生リスクが高くなるかもしれないが、成人では解析されていなかった。エビデンスレベルは成人は中等度～低、小児は低～極低で、決定的結論を出す前に、特に小児では、より高品質の研究が必要である。

心臓障害リスクが高いと予想される場合、アントラサイクリン治療を受ける小児がん患者および成人がん患者では、デクスラゾキサン使用が正当化されるかもしれない。臨床医と患者は、デクスラゾキサンの心臓保護効果と、二次性腫瘍を含む可能性のある有害事象のリスクを比較検討すべきである。

2) (小児 & 成人) 文献 39 : Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S et al. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108:djv357. doi: 10.1093/jnci/djv357. Print 2016 Apr. 臓器保護剤が化学療法の抗腫瘍効果を妨げ、癌を保護し、生存を損なう可能性があることがしばしば懸念される。しかし、5つの小児 RCT では、デクスラゾキサンに関連する EFS に統計的差はなく、プールハザード比 0.99 であった。また、二次性悪性腫瘍については同時に施行されるがん治療との相互作用が存在することから、各プロトコールにおいて心毒性発症とがん治療内容とのバランスを考慮する必要がある。以上より、心毒性のリスクが高く、SMN のリスクが低い患者 (300~450mg / m<sup>2</sup> を投与される肉腫の患者など) に DEX の投与が推奨される。

3) (小児・成人) 文献 40 : Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:3-12.

ASCO のがんサバイバー心毒性に関するガイドライン。

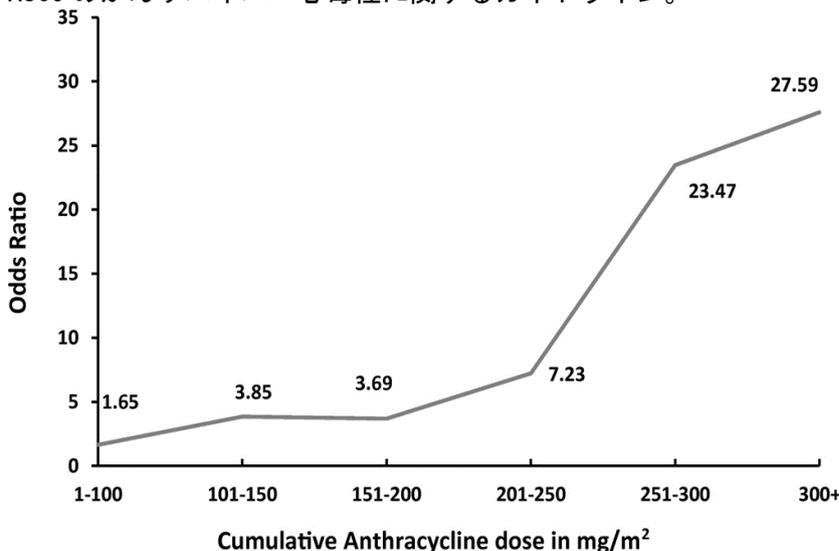


FIGURE 1. Dose-Response Relationship Between Cumulative Anthracycline Exposure and Risk for Cardiomyopathy

## CHF のリスク低減戦略

CHF のリスクが高い患者を特定することで効果的介入を行う。

・現在の治療プロトコール：アントラサイクリン累積暴露量 75-450 mg/m<sup>2</sup>。この量を減らす計画はない。

そこで、心毒性リスクの低減方法として下記が記載される。

1. より少ない心臓毒性類似体薬を使用する

リポソームカプセル化ドキシソルビシンの使用

2. より長いアントラサイクリン注入期間を設ける

少なくとも6時間の注入時間を設けることにより心臓保護作用がある

3. 心臓保護剤：デクスラゾキササン

米国食品医薬品局が承認している唯一の心臓保護剤である。

CHF リスクの減少と関連している（相対リスク 0.43, p<0.01）が、2015年の時点では、悪性新生物の新規発現には有意でないリスクを有する可能性がある、とされた。

また、ドキシソルビシン+デクスラゾキササン+エトポシドの併用は、治療関連急性骨髄性白血病のリスクを高める可能性、T細胞性 ALL または NHL 症例に対し頭蓋放射線を同時使用により脳腫瘍のリスクが増大する可能性（文献25）が限定的に報告されている。したがって、一般的なコンセンサスは小児にデクスラゾキササンを投与する場合、CHF と二次性悪性腫瘍のリスクに関してバランスをとる必要がある。これらについては、現在デクスラゾキササンの長期有効性（>10年）はNCT0179012で研究が進行中である。

## 4. がんサバイバーにおける晩期合併症への対応

(1) 無症候性から症候性疾患への進行を防ぐための薬物療法（例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤, β遮断薬）の早期開始

(2) 小児がんサバイバーにおける心機能障害への治療

現時点では明らかに有用な薬剤のエビデンスが不足している。

(3) 高血圧や糖尿病などの併存症の積極的管理は、長期CHFリスクを軽減するための最も実用的なアプローチの可能性はあるが、リスクのある生存者へのスクリーニングと介入の最適な戦略に関する情報は不足している。

以上よりがん診断時に（すなわち、アントラサイクリンへの曝露の前に）がん患者における心血管リスクを評価することで晩期合併症発症患者を特定して、非心臓毒性治療を選択あるいは予防的処置、防止策を考慮する事が非常に重要である。

4) (小児・成人) : 文献41 : Dent SF, Kikuchi r

, Kondapalli L et al. Optimizing Cardiovascular Health in Patients With Cancer: A Practical Review of Risk Assessment, Monitoring, and Prevention of Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020;40:1-15.

## 予防戦略

CV の健康に対する癌治療の潜在的な負の影響に対する私たちの理解の向上により、心機能不全を予防する戦略の開発への関心が高まっている。乳がんを対象としたいくつかのランダム化試験では、この集団における心保護への新しいアプローチを形作った一次予防戦略（薬理学的およびライフスタイル）が探求されている。

## 薬理学的アプローチ

1. デクスラゾキササンとアントラサイクリン曝露の変更は、化学療法誘発性の心臓毒性の低下と関連している。

2. アントラサイクリンの総曝露量の最小化, アントラサイクリン投与スケジュールの変更 (輸液とボラスの併用による心毒性の低下), およびペグ化リポソームドキシソルビシンの使用は, すべて心毒性のリスクを軽減するのに役立つ。

3. ACE 阻害剤, アンジオテンシン受容体遮断薬 (ARB), および  $\beta$  遮断薬は, 現代の HF および心筋症の管理の要である。収縮機能障害では, 強力な用量の ACE 阻害剤, ARB, および  $\beta$  遮断薬を使用すると, 罹患率と死亡率が低下する。

心機能障害の予防とモニタリングに関する 2017 年の ASCO ガイドラインは, CV 毒性の予防のためのこれらの薬剤の使用を推奨していない。しかし, 2020 年欧州心臓腫瘍学会 (ESMO) の心臓病に関するコンセンサス声明では, 心毒性治療を受けている患者, 特に複数の心毒性薬にさらされている患者の予防的 ACE 阻害剤または ARB および/または選択された  $\beta$  遮断薬を検討することを推奨している。

5) (小児) 文献 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.

#### Cardiotoxicity Rates as a Function of Follow-up Time

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	% at 5 years (95% CI)	% at 20 years (95% CI)
Without dexrazoxane	200	0.485 (0.456–0.517)	0.992 (0.831–1.18)
	300	2.47 (2.35–2.59)	4.94 (4.25–5.73)
	400	11.6 (11.0–12.2)	21.2 (19.0–23.7)
With dexrazoxane	300	0.164 (0.143–0.188)	0.337 (0.261–0.434)
	400	0.846 (0.758–0.943)	1.72 (1.37–2.16)
	500	4.24 (3.87–4.64)	8.33 (6.86–10.1)

PubMed/MEDLINE および Cochrane データベースから, 小児固形腫瘍におけるアントラサイクリンを用いた化学療法を調査したランダム化比較試験および前向き/後ろ向き研究の系統的レビューを選択した。アントラサイクリンの累積投与量が増えるほど生存が直線的に改善したが, 心毒性は指数的に増加した。無心毒性生存アントラサイクリン最大投与量は, デクスラゾキササン非投与群は 268. 2mg/m<sup>2</sup>, デクスラゾキササン投与群は 431. 8mg/m<sup>2</sup> だった。デクスラゾキササン投与群では予測生存率がやや改善した (71. 9% vs 75. 4%)。

### (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>

1) 「DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, (11th Edition)」文献 4 3 : DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, (11th Edition). Wolters Kluwer Health. 2019

デクスラゾキササンは金属キレートであり, 乳がん患者においてドキシソルビシンによる心筋毒性を軽減させる。2 つの多施設共同プラセボ対象ランダム化比較試験で心保護作用が証明され, 心保護を適応として FDA に承認されている。デクスラゾキサ

ンは鉄、銅のキレート剤であり、フリーラジカルを産生する還元作用を阻害して心筋障害を抑制する。また、TOP2 の触媒阻害剤であり、潜在的にアントラサイクリンの効果を低下させうる。デクスラゾキサンはドキシソルビシンの総投与量が 300 mg/m<sup>2</sup> を超える場合に心筋障害の頻度を減少させる。ASCO ガイドラインではドキシソルビシンの総投与量が 300 mg/m<sup>2</sup> を超える場合にはデクスラゾキサンの使用を推奨しているが、300 mg/m<sup>2</sup> を超えない場合(術後含む)、小児、高リスクの症例においては推奨していない。デクスラゾキサンのデータは転移乳がんにおけるエピルビシン以外のアントラサイクリンにおいては推奨に足る臨床データはない。デクスラゾキサンは骨髄抑制を増強するにもかかわらず、小児の ALL における試験では長期的な心保護作用を示し、抗腫瘍効果の低下は認めていない。心保護作用は女兒においてより有意であった。

2) 「Cancer and The Heart (2nd ed.)」 文献 4 4 : Landy DC, Miller TL, Wilkinson JD et al. Chapter 8 Cardiac considerations in the treatment of cancer in infants and children. In Ewer MS, Yeh ET (eds): Cancer and The Heart (2nd ed.) PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE- USA SHLTON, CONNECTICUT. 2013; P132-156.

デクスラゾキサンによる治療

デクスラゾキサンは、成人においてアントラサイクリン投与後急性心毒性を軽減することが示されている。現在、特定の成人がんプロトコールにおける心毒性の予防のために米国臨床腫瘍学会によって推奨されている。(Wouters KA et al. Br J Haematol. 2005;131:561-578.) さらに、デクスラゾキサンは、がんの再発または二次悪性新生物発症リスクの増加はないことが判明している。したがって、心毒性に対する保護は、小児においてアントラサイクリン治療症例でデクスラゾキサンを投与する事ががん治療において利益を得る可能性があることが示されている。(Barry E et al. J Clin Oncol. 2008;26:1106-11.)

3) (小児 & 成人) 「Clinical Cardio-oncology」 文献 4 5 : Steingart RM, Weinstein H, Jones LW et al. Pretherapy Cardiology Evaluation. In Herrmann J (ed), Clinical Cardio-oncology. Elsevier Inc. 2017; p345-378.

デクスラゾキサン (DEX) は、アントラサイクリンの心毒性に対する心臓保護のための唯一の FDA 承認済み薬剤である。DEX は、鉄に結合し、アントラサイクリンがトポイソメラーゼ 2β に結合するのを防ぐ EDTA のようなキレート剤である。DEX による治療は、成人の複数のがんの種類で心不全発生率を低下させることが示されており、小児を対象とした研究において心不全マーカーの低下が示されている。DEX は、ドキシソルビシン 300 mg/m<sup>2</sup> を超え投与された転移性乳がん患者への使用が FDA に承認されている。また、米国臨床腫瘍学会が発表した DEX 使用に関するガイドラインでは、ドキシソルビシン 300 mg/m<sup>2</sup> 以上の治療を受けた非乳がん患者に DEX の投与を検討することが提案されている。

4) 「Clinical Cardio-oncology」 文献 4 6 : Amdani SM et al. Cardiovascular Effects of Anthracycline Chemotherapy and Radiation Therapy in Children with Cancer. In Herrmann J (ed), Clinical Cardio-oncology. Elsevier Inc. 2017; p397-431.

ランダム化臨床試験 (小児腫瘍学グループ試験 P9404 [T 細胞 ALL および非ホジキンリンパ腫; n = 537], P9425 [P9425] 1996 年から 2001 年の間に実施された中/高

リスクホジキンリンパ腫; n = 216] および P9426 [低リスクホジキンリンパ腫; n = 255]) において長期的な原因別の死亡率と疾患再発率を検討した (Chow EJ J Clin Oncol 2015; 33: 2639-45)。その結果, 全体的な死亡率は D E X の有無により変化しなかった。(10年で D E X 群で 12.8%, なし群は 12.2%; ハザード率 1.03; 95% 信頼区間 0.73-1.45)。以上より白血病またはリンパ腫の小児患者では, D E X の使用は長期生存を悪化するとは考えられない結果であった。D E X の有無にかかわらずドキシソルビシンを投与された高リスク ALL の小児を対象としたランダム化試験では, 心臓バイオマーカー (cTnT・NT-proBNP) の濃度がドキシソルビシン単独群で有意に良いことが明らかになり, D E X が心筋障害および心筋症を軽減したことが示唆された (Lipshultz SE et al. Lancet Oncol 2010; 11: 950-61.)。さらに, 筆者らはドキシソルビシンとの併用で心毒性があるトラスツズマブを投与することの安全性と実現可能性を, 転移性骨肉腫と HER2 過剰発現の小児でテストした結果を示した。ドキシソルビシンとトラスツズマブの複合心毒性作用から患者を保護するために, 意図的に D E X を治療プロトコールに追加した。結果は, トラスツズマブを投与された小児では腫瘍学的転帰は不良であったが, D E X を投与した群では急性心筋損傷は認めず D E X を使用したアントラサイクリンベース治療が安全に施行できたと結論した (Dbb D et al J Clin Oncol 2012; 30: 2545-51.)。これらの研究により, 悪性腫瘍と診断されアントラサイクリンなどの心毒性物質で治療されている小児および AYA 世代に対して, 主要な心臓保護剤としての D E X の使用, 有用性を支持する。

5) (小児&成人) 「**Cardio-Oncology**」 文献 47 : Moudgil R and Yeh ETH. Chapter 4 Molecular Mechanisms of Anthracycline-induced Cardiotoxicity. In Gottlieb RA, Mehta PK (eds.): Cardio-Oncology Principles, Prevention and Management. Cardio-Oncology. Elsevier Inc., 2017; p55-68.

デクスラゾキサン (DEX) : アントラサイクリン誘発性心毒性に対する DEX の心毒性効果は, 多くの臨床試験および成人と小児の両方で実証されている。当初は, アントラサイクリン抗がん効果に対する DEX の潜在的な干渉の懸念は, 客観的反応の有意差が報告された 1 つの第 III 相試験から生じたが, その後の検討から, 現時点での見解は, DEX による二次性悪性腫瘍のリスク増加を検出していない。そして, 現在, DEX はアントラサイクリン治療を受けた患者における心臓保護について欧州と米国において前臨床および臨床研究のすべての段階を通過し, 利用可能な薬剤として承認されている。また, DEX はアントラサイクリンの偶発的な血管外漏出の治療にも承認されている (Savene®)。以上より, アントラサイクリン誘発性心毒性に対する保護剤として DEX の役割はしっかりと確立されている。

6) (小児) 「**Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, 8th ed.**」 文献 48 : Blaney S, Adamson P and Helman L. Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology, 8th ed. Wolters Kluwer. Philadelphia 2021.

デクスラゾキサンは最も研究されている心臓保護剤である。ドキシソルビシン投与後のうっ血性心不全の頻度, 左室駆出率, 心筋生検による症候性・非症候性の心毒性が, デクスラゾキサン投与例では軽減されている。小児 ALL (COG P9404 試験) で, デクスラゾキサンの有効性と, デクスラゾキサン併用が腫瘍治療効果を下げないことが示された。ドキシソルビシンやトポイソメラーゼ阻害剤を含むホジキン病の臨床試験でデクスラゾキサンを併用した際に二次がんの頻度が高く, 2011 年に一度使用制限されたが, その後の小児や成人の白血病の研究では二次がんは増加して

いなかった。そのため 2017 年に EMA（欧州医薬品機構）は高用量のドキソルビシンを使用する小児・思春期への禁忌をはずした。小児を含む systemic review でも心毒性を減らし生存に影響ないことが示されている。他の心保護の手段としてはリポ化製剤の使用などがある。小児急性骨髄性白血病では、次期 COG（米国小児がんグループ）の 3 つの臨床試験ではデクスラゾキサンの標準治療として組み込まれる。ただし長期的な効果のデータはない。抗腫瘍薬の毒性の予防は重大なニーズであるとし、primary prevention の例の 1 つにデクスラゾキサンがあげられている。

#### <日本における教科書等>

##### 1) 「新臨床腫瘍学第 6 版」(文献 4 9)

日本での適応状況, アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外薬剤漏出の治療に関する記述がある。心保護薬としての記載はない。

##### 2) 「腫瘍循環器診療ハンドブック」(文献 5 0)

①第 6 章循環器資料に求められる CTRCD のマネジメント ; がん治療関連心機能障害 (CTRCD) の予防と治療 (P. 127~130)

文中表 1 の心保護の手段の一つとして, デクスラゾキサンへの変更が記載されている。

②乳がん領域 : アントラサイクリンが心毒性のリスク因子として上げられているが, デクスラゾキサンの記述はない (P. 96~99)

③稀少がん・肉腫 (P. 124~126) : 「アントラサイクリン系薬剤の心機能障害予防については, ドキソルビシンの持続点滴, エピルビシンの使用によりリスクを低減できることが報告されているが, 一般的には行われておらずエピルビシンの肉腫での適応はない。また, デクスラゾキサンによる予防も有効であるが, わが国での適応は認められていない。

##### 3) 「臨床循環器学」(文献 5 1)

第 10 章 p576-602 においてアントラサイクリン心筋症の病態の記載がなされている。特に晩期心毒性におけるアントラサイクリン系抗がん剤による潜在的な心筋障害の重要性についても記載されている。しかし, 治療薬としてデクスラゾキサンの記述はない。

##### 4) 「小児血液・腫瘍学 (2015 年出版)」(文献 5 2)

P268 欧米では dexrazoxane という鉄のキレートによりフリーラジカルの発生を抑制する薬剤が使用されており, 乳がんで心毒性予防効果が報告されている。ただしエトポシドとの併用で二次がんのリスクがやや高かったと報告されている。

##### 5) 「肉腫化学療法マスタークラス」(文献 5 3)

P48 「ADR 投与に際しては血管外漏出には十分注意する。血管外漏出時にはデクスラゾキサン (dexrazoxane, 商品名サビーン®) 1 回投与量 1,000mg/m<sup>2</sup> を 1, 2 日目, 500mg/m<sup>2</sup> を 3 日目に投与する」として記載されている。心保護薬としての記載はない。

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

## &lt;海外におけるガイドライン等&gt;

## 1) ASCO (American Society of Clinical Oncology)

文献 5 4 : American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants J Clin Oncol. 2009;27:127-45.

(このガイドラインは新しい2016の作成のながれが分かるようにするために公開されているアーカイブである)

その他の悪性腫瘍：デクスラゾキサンの使用は、300mg/m<sup>2</sup> を超えてドキソルビシンベースの化学療法を受けている成人患者で考慮しうる。ドキソルビシンベースの治療が生存率を改善することが示されている状況でのデクスラゾキサンの使用には注意を要する。

小児がん領域：小児悪性腫瘍の治療においてデクスラゾキサン使用を推奨するための、2008年時点でのエビデンスは不十分である（更新情報未）。

( <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/supportive-care-and-treatment-related-issues#/10166>)

## 2) ヨーロッパ心臓病学会 ESC (The European Society of Cardiology)

## ①ESC がん化学療法における心毒性に関するガイドライン 2016

文献 5 5 : Zamorano JL, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J .2016;37:2768–2801.

3. 1. 1 心毒性のある抗癌治療前：心毒性のない代替化学療法、心毒性の軽いアントラサイクリン（リポソーム化ドキソルビシンなど）、用量減量、心筋保護薬（ACE 阻害薬、β 阻害薬、アルドステロンアンタゴニスト、デクスラゾキサンなど）を追加することが選択肢である。以下参照。

3. 1. 5 がん治療中/治療後の心不全：心毒性をきたした薬剤の再投与が計画された場合、ACE 阻害薬、β 阻害薬などの心筋保護薬の継続が強く推奨される。他に可能性のある選択肢は、心毒性の軽いアントラサイクリン（リポソーム化ドキソルビシンなど）、適応があれば心毒性軽減の薬剤（デクスラゾキサンなど）の使用である。

(<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/cancer-treatments-cardiovascular-toxicity-2016-position-paper>)

化学療法によって引き起こされた心毒性を減弱させるための戦略

化学療法薬	心筋保護処置のポテンシャル
全ての化学療法薬	心臓血管のリスク要因を識別して取り扱う
	同時に治療する（CAD, HF, PAD, HTN）
	QTc 延長と倒錯（型心室）頻拍 ・ QT 延長薬の回避 ・ 電解質異常の管理
	心臓への放射線照射を最少にする
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤	用量の限度（mg/m <sup>2</sup> ） ・ ダウノルビシン <800

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ドキシソルビシン &lt;360</li> <li>・エピルビシン &lt;720</li> <li>・ミトキサントロン &lt;160</li> <li>・イダルビシン &lt;150</li> </ul>
	異なる投薬システム <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドキシソルビシンリポ化製剤</li> <li>・持続注入</li> </ul>
	ACE-Is or ARBs
	β-blockers
	Statins
	Aerobic exercise
トラスツズマブ	ACE-Is
	β-blockers

## ②ESC 腫瘍循環器ガイドライン 2022

文献 5 5 A : Lyon AL, Lopez-Fernandez T, Couch LS, 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). Eur Heart J 2022;00:1–133.

ESC2022 は主に成人の悪性腫瘍治療に伴う循環器合併症のガイドラインであり、小児に関しては、小児がん治療後の成人の心臓合併症リスクの記載にとどまっていて、小児へのデクストラゾキサン投与の記載はない。

・無症候性の成人小児・AYA 世代がんサバイバーのリスク分類

**超高リスク**：ドキシソルビシン累積投与量 $\geq 400\text{mg}/\text{m}^2$ 、心臓照射 $> 25\text{Gy}$ 、ドキシソルビシン累積投与量 $\geq 100\text{ mg}/\text{m}^2$ かつ心臓照射 $> 15\text{Gy}$

**高リスク**：ドキシソルビシン累積投与量  $250\text{--}399\text{ mg}/\text{m}^2$ 、心臓照射 $> 15\text{--}25\text{Gy}$ 、ドキシソルビシン累積投与量 $\geq 100\text{ mg}/\text{m}^2$ かつ心臓照射 $> 5\text{--}15\text{Gy}$

**中間リスク**：ドキシソルビシン累積投与量  $100\text{--}249\text{ mg}/\text{m}^2$ 、心臓照射 $> 5\text{--}15\text{Gy}$ 、ドキシソルビシン累積投与量 $\geq 100\text{ mg}/\text{m}^2$ かつ心臓照射 $< 5\text{Gy}$

**低リスク**：ドキシソルビシン累積投与量 $< 100\text{ mg}/\text{m}^2$ 、心臓照射 $< 5\text{Gy}$

高リスク小児・AYA 世代がんサバイバー成人には、2 年毎の心エコー評価を推奨 (Cass IIa, Level B)。

中間リスク小児・AYA 世代がんサバイバー成人には、5 年毎の心エコー評価を推奨 (Cass IIa, Level B) (文献 2 6 F) (文献 5 5 B)

文献 5 5 B : Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Meregalli PG, Pourier MS, et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. JACC CardioOncol. 2021;3:62–72.

## 3) ESMO (European Society For Medical Oncology)

①Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment:  
文献 5 6 : Curigliano G, et al. ESMO consensus recommendations 2020. Ann Oncol. 2020;31:171-190.

(<https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care/management-of-cardiac-disease>)

ESMO2020 ガイドラインには、デクスラゾキサンは「3. 一次予防治療」の項で、腫瘍治療時の心臓保護効果を示唆する臨床試験のエビデンスがある心血管薬であり、小児での有効性が確立された治療であると明記されている。アントラサイクリン系治療の既往は、心臓血管障害のリスクが高い可能性を示す一般的な要素である。ESMO2020 では一次予防として推奨 3.1、無症状で新たな検査異常のある例（または前臨床毒性）に対しては、推奨 5.1、推奨 5.4 が提示されている。

#### 推奨 3.1

- ・デクスラゾキサンは、アントラサイクリンの有効性を低下させる潜在的なリスクがあるため広く使用されていないが、300 mg/m<sup>2</sup> 以上のアントラサイクリン系化学療法を受ける場合、一次予防の心臓保護剤として有効であることが確認されている[II, C]。

- ・アントラサイクリン系化学療法を必要とする心筋症の既往のある患者では、がんの種類に関係なく、アントラサイクリン療法の開始からデクスラゾキサンの併用投与を検討することができる[III, C]。

#### 推奨 5.1

アントラサイクリンによる治療を受けており、LVEF がベースラインから 10%以上減少して 50%になるか、LVEF が 40%以上 50%未満に減少した無症状の患者では、以下の検討が推奨される。

- ・さらにアントラサイクリンベースの化学療法が計画されている場合は、アントラサイクリンの継続使用のベネフィットリスク評価と非アントラサイクリンレジメンの選択肢について話し合い、デクスラゾキサンおよび/またはリポソーム化ドキシソルピシンの使用を検討する[III, A]。

推奨 5.4 心毒性のある抗癌剤治療を受け、心臓トロポニンの上昇を認める無症候性の患者では、以下の対策を検討する。

- ・アントラサイクリンベースの化学療法を受けている患者においてデクスラゾキサンを開始する。

②Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: 文献 5 7 : Bovelli D, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines 2010. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v277-82.

- ・デクスラゾキサンの記載なし

#### 4) COG (Children's Oncology Group)

①Development of Risk-Based Guidelines for Pediatric Cancer Survivors: 文献 5 8 : The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines From the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline 2004. J Clin Oncol. 2004;22:4979-90.

- ・デクスラゾキサンの記載なし

②Efficacy and Cost-effectiveness of the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Screening Guidelines for Childhood Cancer Survivors at Risk of Treatment-related Heart Failure 2014: 文献 5 9 : Cost-effectiveness of the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Screening Guidelines for Childhood Cancer Survivors at Risk of Treatment-related Heart Failure 2014. Ann Intern Med. 2014;160:672-83.

- ・デクスラゾキサンの記載なし

5) がん情報サイトの physician data query: PDQ 《小児急性リンパ芽急性白血病》

(原文更新 2020.5.4, 翻訳更新 2020.7.31) : 文献 23 : <https://cancerinfo.tri-kobe.org/> 原文 [Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment \(PDQ®\)–Health Professional Version - NCI \(cancer.gov\)](https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000062896&lang=)

ガイドラインの項に記載

6) がん情報サイトの physician data query: PDQ 《小児急性骨髄性白血病》

(原文更新 2020.3.25, 翻訳更新 2020.7.31) 文献 25 : [https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail\\_view?pdqID=CDR0000062896&lang=](https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000062896&lang=)

原文 [Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment \(PDQ®\)–Health Professional Version - NCI \(cancer.gov\)](https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000062896&lang=)

ガイドラインの項に記載

7) がん情報サイトの physician data query: PDQ 《小児がん治療の晩期合併症》

(原文更新 2020.4.2, 翻訳更新 2020.7.31) : 文献 26 : [https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail\\_view?pdqID=CDR0000343584&lang=](https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000343584&lang=)

原文 [Late Effects of Treatment for Childhood Cancer \(PDQ®\)–Health Professional Version - NCI](https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000343584&lang=)

ガイドラインの項に記載

8) アントラサイクリン系投与予定の小児がん患者に対するデクスラゾキサンのによる心臓の一次予防: 国際小児がん晩期合併症ガイドラインハーモナイゼーショングループ (IGHG) 推奨. : 文献 26 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.

ガイドラインの項に記載

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン (文献 60) :

デクスラゾキサンの記述なし

(<https://www.jspho.org/journal/guideline.html>)

2) 小児がん診療ガイドライン (文献 61) :

デクスラゾキサンの記述なし

(<https://www.jspho.org/journal/guideline.html>)

3) 軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第 3 版 (文献 62) :

デクスラゾキサンの記述なし

(<https://www.joa.or.jp/joa/publication.html>)

4) 心筋症診療ガイドライン (2018 年改定版) 日本循環器学会 / 日本心不全学会

合同ガイドライン（文献 6 3， p. 65 <https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>）

アントラサイクリン系抗がん剤による心筋症心筋に対する障害が強く， 広く使用されている代表的な薬剤はドキソルビシン（アドリアマイシン）である． 慢性毒性は蓄積性の心毒性であり，総投与量に比例して出現する．最終投与日から 10 年を経過しても発症するとされているが，通常は投与後 3 ヶ月を中央値とした期間内に発症することが多い（表 42）。

**表 42 アントラサイクリン薬剤による心筋症発症の危険因子**

- 総投与量
- 女性
- 65 歳以上， 18 歳未満
- 腎不全
- 心臓を含めた胸部放射線療法の併用および既治療
- 化学療法の併用（アルキル化剤， 微小管阻害薬， 免疫療法）
- 心負荷を増大させる基礎心疾患
- 高血圧症
- 遺伝的要因

（Zamorano JL, et al. 2016<sup>506</sup>）を参考に作表）

上述のように薬剤性心筋症の危険因子にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤があげられているが，その発症抑止については記載がなく，デクスラゾキサンの記述もない．表 42 と表 43 はいずれも，前述 ESC ガイドライン 2016（文献 5 5）の和訳（文献 6 3）で紹介されている。

表 43 左室機能障害を引き起こす抗がん剤

抗がん剤	発症率 (%)
アントラサイクリン	
ドキシソルピシン (アドリアマイシン)	
400 mg/m <sup>2</sup>	3~5
550 mg/m <sup>2</sup>	7~26
700 mg/m <sup>2</sup>	18~48
イダルビシン (> 90 mg/m <sup>2</sup> )	5~18
エビルピシン (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9~11.4
ミトキサントロン (> 120 mg/m <sup>2</sup> )	2.6
リポソーマル アントラサイクリン (> 120 mg/m <sup>2</sup> )	2
アルキル化剤	
シクロフォスファミド	7~28
イホスファミド	
< 10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5-16 g/m <sup>2</sup>	17
代謝拮抗剤	
クロファラビン	27
微小管阻害薬	
ドセタキセル	2.3~13
パクリタキセル	< 1
モノクローナル抗体	
トラスツズマブ	1.7~20.1
ペバシズマブ	1.6~4
ペルツズマブ	0.7~1.2
小分子チロシンキナーゼ阻害薬	
スニチニブ	2.7~19
バソパニブ	7~11
ソラフェニブ	4~8
ダサチニブ	2~4
イマチニブメシル酸塩	0.2~2.7
ラパチニブ	0.2~1.5
ニロチニブ	1
プロテアソーム阻害剤	
カルフィルゾミブ	11~25
ボルテゾミブ	2-5

(Zamorano JL, et al. 2016<sup>506</sup>)を参考に作表)

(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

）小児での使用実態

1. 清谷, 他. 日本人小児固形腫瘍・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. (2018 日本小児血液・がん学会抄録 (文献 6 4))

日本人小児 13 例(男 5, 女 8)で, ドキシソルビシン 300mg/m<sup>2</sup> 以上投与時にデクスラゾキササン併用治療を行った。年齢中央値 3.5 歳(0.5-15 歳), 疾患は AT/RT, ラブドイド腫瘍, 肝芽腫, ユーイング肉腫, 横紋筋肉腫で, デクスラゾキササン併用による治療中の有害事象はなく, 治療後半年間の TnT 上昇や心不全は認めなかった。

2. Nagai H, et al. Loeffler 心筋症を合併した急性リンパ性白血病患児に対するデクスラゾキササン予防投与. (会議録) (文献 6 5)

10 歳の ALL 男児, 診断時から Loeffler 心筋症による心不全の合併のあった患児に, アントラサイクリン抜きの治療で残存腫瘍を認めたためにデクスラゾキササン併用でピラルビシン投与を行った一例報告。治療に伴う有害事象はなかった。

3. 小児肝腫瘍の国際共同試験 Pediatric Hepatic International Tumor Trial (JPLT4: PHITT) jRCTs061180004. 2018 年 10 月 31 日登録) (文献 6 6)

・現在進行形の, 日本を中心としたアジア, 欧州, 米国が参加する国際共同臨床試験。日本語プロトコールに「デクスラゾキササンのような心臓保護剤の使用は, 試験責任医師の判断で許可され, その施設内ガイドラインに従って投与する。」と記載されている。日本人のデクスラゾキササン投与については主治医や担当医療機関の判断に委任されるようになっており, すでにドラッグ・ラグが顕在化していると考えられる。

4. 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 (文献 6 7))

1) の報告に骨肉腫 1 例を追加した 14 例計 22 コースの報告。生体肝移植後の使用も含む。使用に伴う特別な有害事象はなく, 治療後 6 か月以内の TnT 上昇なし。腫瘍死亡 2 例を除く 12 例では観察期間中央値 634 日で心不全や二次がん発症なし。

5. 清谷, 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サン併用治療 (日本小児血液・がん学会雑誌 in press)

日本人小児 38 例 (男 20 例, 女 18 例) 計 71 コースの報告。デクスラゾキササンはアントラサイクリン治療直前にドキシソルビシン相当量比 10:1 量で投与した。初回投与時の年齢中央値 4 歳 2 か月 (0 歳 6 か月 - 17 歳 4 か月)。疾患は AT/RT、ラブドイド腫瘍, 肝芽腫等の小児悪性固形腫瘍 21 例, 骨軟部肉腫 13 例, 血液腫瘍 4 例。デクスラゾキササン使用による急性期の有害事象はなく, 骨髄抑制や臓器障害は該当の化学療法で通常予測される範囲内だった。観察期間中央値 657 日では心

機能低下や二次がんの発生はなかった。長期的な心保護作用と有害事象の有無の観察には長期フォローアップが必要だが、日本人小児がん患児においてもデクスラゾキサン併用治療の短・中期的な安全性が確認されたと思われた。

#### (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>

1) 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

・小児(18歳未満)・思春期若年成人世代(18歳～)においては、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る。小児では欧米等のガイドラインでデクスラゾキサン併用で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(文献30)、急性骨髄性白血病(文献31)、骨肉腫(文献32)の試験やメタ解析(文献38A)(文献42)のように、多様ながん種でのデクスラゾキサンの有効性が証明されており、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用開始と同時にデクスラゾキサンの使用を開始している。

##### <要望用法・用量について>

1) 小児(0～18歳未満)思春期若年成人世代(18歳～)の場合、欧米ではがん種に関わらず広く臨床使用され、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用開始と同時に併用されている。その他、投与開始時期以外の用法・用量も成人と全く同じアントラサイクリン投与量比10:1である。

2) 心筋症発症抑制の要望の用法・用量は、同項の前述の様に欧米において小児の投与量は成人と同等であり、日本人が含まれ実施された臨床試験(文献36、文献37)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。欧米の試験でも人種間の差異は検討されていないが、アジア(韓国)における小児の用法・用量も欧米と同等であり(文献34)成人と同じ用法・用量(デクスラゾキサン:アントラサイクリン投与量比10:1)を要望することにした。

##### <臨床的位置づけについて>

1) 小児においては、同種の心筋障害に対する代替療法はなく、今のところ本邦ガイドラインには使用を推奨する記述はないが、小児がんにおいても日本人の使用経験が報告(文献64、65、67)されており、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用による心筋障害の発症抑制および重症化抑制についての効能が追加されることが必要である。デクスラゾキサンに今回の効能が承認されることにより、薬剤性心筋症を患えないことによるQOLの改善効果は、小児領域や若年発症(AYA世代の未成人)がん患者では特に高いと考えられる。すなわちアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用初期から同時に併用可能(文献26α, 30, 31, 3

2) であることが望ましいと考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Bates JE, Howell RM, Liu Qi, et al. Therapy-Related Cardiac Risk in Childhood Cancer Survivors: An Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1090-1101.
- 2) Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:620.
- 3) Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23:2900-2.
- 4) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-1755.
- 5) 一般社団法人日本心エコー学会「抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引」<http://www.jse.gr.jp/contents/guideline/index.html>
- 6) Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231-47.
- 7) Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56:1361-5.
- 8) Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:3502-8.
- 9) Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
- 10) 清野精彦. がん化学療法における心毒性. -アントラサイクリンおよびトラスツズマブ心毒性について-. *心臓* 2014 ; 46 : 322-329.
- 11) Maeda M. Late Effects of Childhood Cancer. *Life-threatening Issues*. *U Nippon Med Sch*. 2008;75:320-324.
- 12) 浜田洋通, 寺井勝. 小児がん治療と心機能障害. *小児外科* 2008;40:691-695.
- 13) Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:697-710.
- 14) サビーン インタビューフォーム.  
[https://di.kissei.co.jp/product/savene\\_injectable.html?u=3](https://di.kissei.co.jp/product/savene_injectable.html?u=3)
- 15) Dexrazoxane Summary of product characteristics and package leaflet.
- 16) 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.
- 17) Hasinoff BB. Dexrazoxane (ICRF-187) protects cardiac myocytes against hypoxia-reoxygenation damage. *Cardiovasc Toxicol*. 2002;2:111-8.
- 18) Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracyclines cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-

8.

1 9) Cardinale D, et al. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7:26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026

2 0) 各国の添付文書

2 0 A 日本

2 0 B 米国

2 0 C 欧州 (EMA)

2 0 D 英国

2 0 E 独国

2 0 F 仏国

2 0 G 加国

豪国 (添付文書なし)

2 1) FDA DRZ orphan designation for children

(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opa/list>)

2 2) NCI Clinical Trials Using Dexrazoxane Hydrochloride (<https://www.cancer.gov/>)

2 3) がん情報サイトの physician data query: PDQ 《小児急性リンパ芽球性白血病》  
(<https://cancerinfo.tri-kobe.org/>)

原文 [Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment \(PDQ®\)–Health Professional Version - NCI \(cancer.gov\)](#)

(原文更新 2020.5.4, 翻訳更新 2020.7.31)

2 4) 欠番

2 5) がん情報サイトの physician data query: PDQ 《小児急性骨髄性白血病》

[https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail\\_view?pdqID=CDR0000062896&lang=](https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000062896&lang=)

原文 [Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment \(PDQ®\)–Health Professional Version - NCI \(cancer.gov\)](#)

2 6) がん情報サイトの physician data query: PDQ 《小児がん治療の晩期合併症》。(原文更新 2020.4.2, 翻訳更新 2020.7.31)  
[https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail\\_view?pdqID=CDR0000343584&lang=](https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000343584&lang=)

原文 [Late Effects of Treatment for Childhood Cancer \(PDQ®\)–Health Professional Version - NCI](#)

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.

(ガイドラインの根拠文献)

2 6 A) Phultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;1:950-61.

2 6 B) Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, et al.: Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol.* 2008;26: 1106-11.

2 6 C) Getz KD, Sung L, Ky B, et al. Occurrence of Treatment-Related Cardiotoxicity and Its Impact on Outcomes Among Children Treated in the AAML0531 Clinical Trial: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 12-21.

2 6 D) Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, et al. Derivation of

Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol.* 2019;5:864-871.

2 6 E) Getz KD, Sung L, Leger K, et al. Effect of dexrazoxane on left ventricular function and treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a Children's Oncology Group report. *J Clin Oncol.* 2020; 38:2398-2406.

2 6 F) van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al.: Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer.* 2006;42:3191-8.

2 6 G) Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al.: Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2020;368:l6794.

2 6 H) van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med.* 2010;170:1247-55.

2 6 I) Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1996;14:362-72.

2 6 J) Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood.* 2009;114:2051-9.

2 6 K) Seif AE, Walker DM, Li Y, et al. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:704-9.

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

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: 2639-2645.

- 3 4) Kim H, et al. Risk factor analysis for secondary malignancy in dexrazoxane-treated pediatric cancer patients. *Cancer Res Treat.* 2019;51:357-367.
- 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 5 A) Chow EJ, et al. Late Health Outcomes After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2022;128:788-796.
- 3 5 B) Chow EJ, et al. Dexrazoxane and Long-Term Heart Function in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;20:JCO2202423.
- 3 6) Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, Martin-Broto J, Krarup-Hansen A, Ganjoo KN, Yen CC, Abdul Razak AR, Spira A, Kawai A, Le Cesne A, Van Tine BA, Naito Y, Park SH, Fedenko A, Pápai Z, Soldatenkova V, Shahir A, Mo G, Wright J, Jones RL; 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 Apr 7;323(13):1266-1276. doi: 10.1001/jama.2020.1707. PMID: 32259228; PMCID: PMC7139275.
- 3 7) Jones RL, Wagner AJ, Kawai A, Tamura K, Shahir A, Van Tine BA, Martín-Broto J, Peterson PM, Wright J, Tap WD. 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):3861-3866. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4592. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632930; PMCID: PMC8282740.

Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況

- 3 8) van Dalen\_EC, Caron\_HN, Dickinson\_HO, Kremer\_LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6:CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
- 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.
- 3 9) Shaikh et al. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108:djv357. doi: 10.1093/jnci/djv357. Print 2016 Apr.
- 4 0) Armenian S et al. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:3-12.
- 4 1) Dent SF, Kikuchi r, Kondapalli L et al. Optimizing Cardiovascular Health in Patients With Cancer: A Practical Review of Risk Assessment, Monitoring, and Prevention of Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-15.
- 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.

教科書等への標準的治療としての記載状況

- 4 3) 「Cancer: Principles & Practice of Oncology (11th Edition).」 DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, (11th Edition). Wolters Kluwer Health. 2019

- 4 4) 「Cancer and The Heart (2nd ed.)」 Landy DC, Miller TL, Wilkinson JD et al. Chapter 8 Cardiac considerations in the treatment of cancer in infants and children. In Ewer MS, Yeh ET (eds): Cancer and The Heart (2nd ed.) PEOPLE's MEDICAL PUBLISHING HOUSE- USA SHLTON, CONNECTICUT. 2013; p132-156.
- 4 5) 「Clinical cardiooncology」 Steingart RM, Weinstein H, Jones LW et al. Pretherapy Cardiology Evaluation. In Herrmann J (ed), Clinical Cardio-oncology. Elsevier Inc. 2017; p345-378.
- 4 6) 「Clinical Cardio-oncology.」 Amdani SM et al. Cardiovascular Effects of Anthracycline Chemotherapy and Radiation Therapy in Children with Cancer. In Herrmann J (ed), Clinical Cardio-oncology. Elsevier Inc. 2017; p397-431.
- 4 7) 「Cardio-Oncology Principles, Prevention and Management.」 Moudgil R and Yeh ETH. Chapter 4 Molecular Mechanisms of Anthracycline-induced Cardiotoxicity. In Gottlieb RA, Mehta PK (eds.): Cardio-Oncology Principles, Prevention and Management. Cardio-Oncology. Elsevier Inc., 2017; p55-68.
- 4 8 A~D) 「Pediatric Oncology (8th edition)」 Pizzo and Poplack's Blaney S, Adamson P and Helman L. Wolters Kluwer. Philadelphia 2021.
- 4 9) 日本臨床腫瘍学会編 4. 新臨床腫瘍学改訂第6版 がん薬物療法専門医のために. 2021年5月. 南江堂 1-792. ISBN 978-4-524-22739-6
- 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 1) 伊藤 浩, 坂田泰史編. 臨床循環器学. 文光堂. 1-848. ISBN 978-4-8306-1967-0
- 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
- 5 3) 川井 章編. 肉腫化学療法マスタークラス. 南山堂. 2015年6月, 1-366.

#### 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- 5 4) Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. J Clin Oncol. 2009;27:127-45.
- 5 5) 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>)
- 5 5 A) Lyon AL, Lopez-Fernandez T, Couch LS, 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). Eur Heart J 2022;00:1-133.
- 5 5 B) Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Merigalli PG, Pourier MS, et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. JACC CardioOncol. 2021;3:62-72.
- 5 6) Curigliano G, et al. 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 7) Bovelli D, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines 2010. Ann Oncol. 2010;21

Suppl 5:v277-82.

5 8) The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines From the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline 2004. J Clin Oncol. 2004;22:4979-90.

5 9) Cost-effectiveness of the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Screening Guidelines for Childhood Cancer Survivors at Risk of Treatment-related Heart Failure 2014. Ann Intern Med. 2014;160:672-83.

6 0) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン:

(<https://www.jshpo.org/journal/guideline.html>)

6 1) 小児がん診療ガイドライン:

(<https://www.jshpo.org/journal/guideline.html>)

6 2) 軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第 3 版. 南江堂. 2020 年 7 月

([https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjO6ublkf0AhWTKaYKHYGhDIEQFnoECAMQAA&url=https%3A%2F%2Fwww.joa.or.jp%2Ftopics%2F2019%2Ffiles%2Fguideline\\_2020.pdf&usg=AOvVaw3O1YfjJq1DqJVUFE1fk\\_bT](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjO6ublkf0AhWTKaYKHYGhDIEQFnoECAMQAA&url=https%3A%2F%2Fwww.joa.or.jp%2Ftopics%2F2019%2Ffiles%2Fguideline_2020.pdf&usg=AOvVaw3O1YfjJq1DqJVUFE1fk_bT))

6 3) 心筋症診療ガイドライン (2018 年改定版) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン (<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>)

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

6 8) サビーン®点滴静注用 500 mg に関する資料