

(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

要望者 (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：)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	デクスラゾキサ 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 日本乳癌学会 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 日本小児循環器学会 (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
	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
要望内容	効能・効果 (要望する効能・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。)	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

	<p>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, 500mg/m² デクスラゾキサン : 50mg/m² ドキソルビシン, 600mg/m² デクスラゾキサン : 60mg/m² 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>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 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がんにおいて, 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およ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。</p>	
	備考	<p>(特記事項等) 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ません。同薬剤の小児領域は別申請書を提出しています。</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 15000 人 <推定方法> 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および臨床試験の解析より以下のように推定される。必要症例数は転移・再発乳がんの死亡例から推定し記載した。</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死亡数 (データソースは全国がん登録から)</p> <p>1) 成人: 転移・再発乳癌 15000 例, 悪性骨軟部腫瘍 1000 例, 悪性リンパ腫 13000 例 (小児期 19 例を含む)。 2) 小児 (0-19 歳) における罹患数 (参考) 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, およそ 1500 例/年の罹患数と考える。</p>	
国内の承認内容	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	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>(適応外薬のみ)</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1000mg/m²（体表面積），3日目は500mg/m²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。 中等度及び高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス：40mL/min 未満）では投与量を通常の半量とする。</p>
<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，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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</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>悪性腫瘍は致死的な疾患であり，国立がんセンターの最新がん統計 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) によると転移・再発乳癌では2019年には14,935人，悪性リンパ腫では13,049人が亡くなっている。これらの疾患ではアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用が予後の改善に寄与するが，用量依存性に心筋症が発症する。発症した心筋症は不可逆的な疾患であり，生命予後に重大な影響を及ぼすことになる。仮にがんが完全寛解し長期生存が望める状態となった場合でも，心筋症が生命予後因子として残存することになる。</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1：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）分類（文献2：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。Type II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さず（文献3：Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016；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使用量をカウントし，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。</p>

表 1 : 治療関連心筋障害の分類と特徴 (文献 4 : 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 사용되는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性が生じる。

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 5 : Yeh ET, Bickford GL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. Journal of the American College of Cardiology 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6：Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin induced congestive heart failure in adults. Cancer 1985；56:1361-5.）（文献7：Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, 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.）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8：Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. The New England journal of medicine 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おり（文献9：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(3)：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/m²、エピルビシンでは900 mg/m²）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。

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

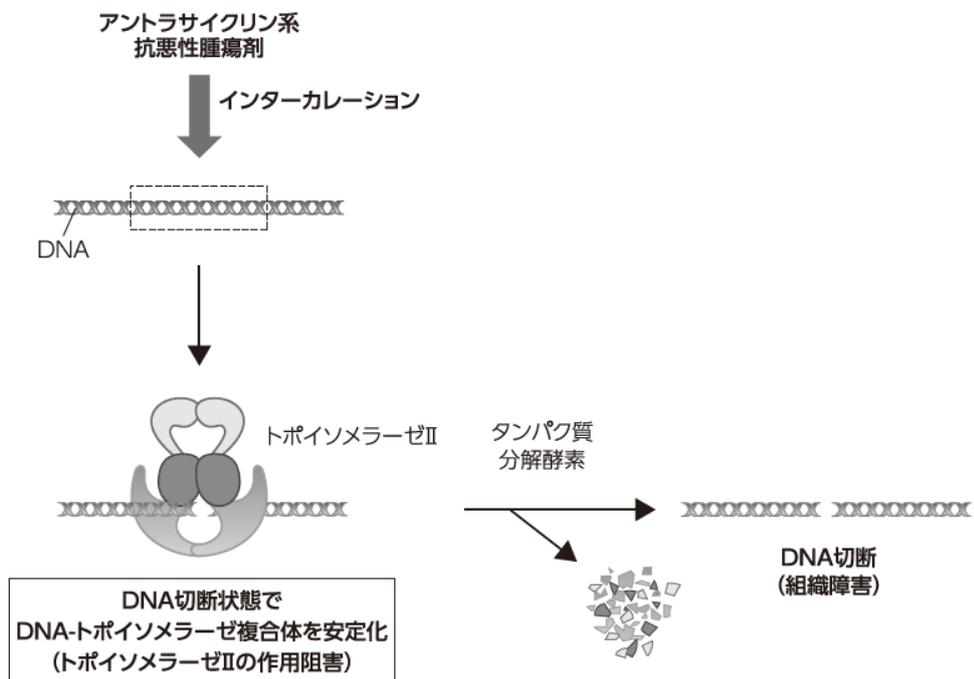
(上記の基準に該当すると考えた根拠)

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10:サビーンインタビューフォームより。)

https://di.kissei.co.jp/product/savene_injectable.html?u=3。

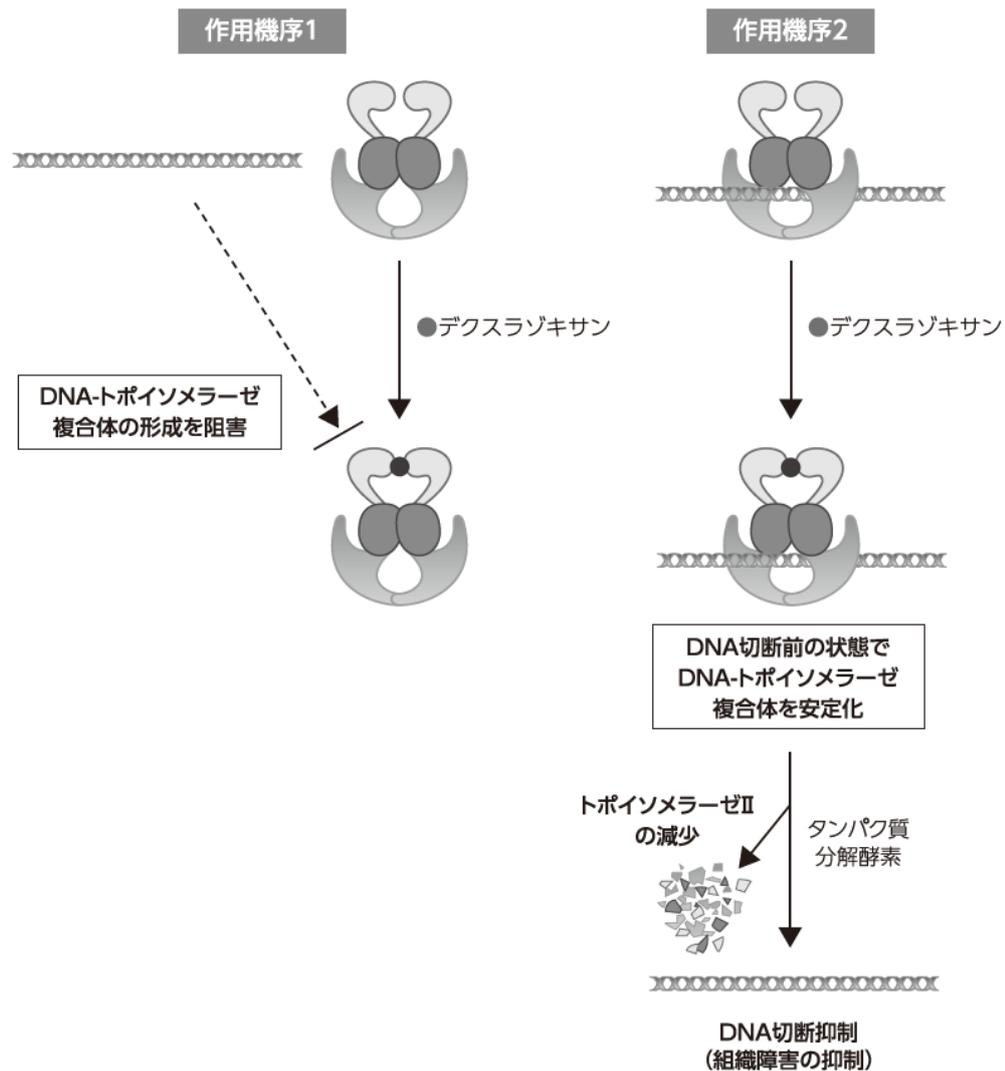
図1 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の作用機序



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 11 : Dexrazoxane Summary of product characteristics and package leaflet 文献 12 : 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 13 : 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 β 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 14 : 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 15 : Cardinale D et al. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc. 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>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/m²に、エピルビシンの使用上限を 540 mg/m²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 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	<p>販売名（企業名） Totect (Clinigen Inc.) (文献 16B)</p> <p>効能・効果 以下の適応における細胞保護薬である： <ul style="list-style-type: none"> ● アントラサイクリン系化学療法の静脈内投与に起因する血管外漏出の治療 ● <u>累積ドキソルビシン量 300mg/m²を投与され、腫瘍制御を維持するためにドキソルビシン治療を継続する転移性乳癌の女性において、ドキソルビシン投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。ドキソルビシン開始とともに Totect を使用しないこと</u> </p> <p>用法・用量 2.1 血管外漏出の推奨投与 用時溶解し、Totect を更に希釈して使用すること。 血管外漏出には 1 日 1 回 1~2 時間かけて静脈内に注入投与し、3 日間連日投与する。1 回目はできるだけ早く、血管外漏出後 6 時間以内に開始すること。 個々の投与量は、最大投与量 2000mg（1 日目及び 2 日目）及び 1000mg（3 日目）までの体表面積（BSA）の算出に基づいており、これは BSA の 2m²に相当する。</p> <table border="1"> <tr> <td>推奨用量</td> <td>1 日最大投与量</td> </tr> <tr> <td>1 日目：1000 mg/m²</td> <td>2000 mg</td> </tr> <tr> <td>2 日目：1000 mg/m²</td> <td>2000 mg</td> </tr> </table>	推奨用量	1 日最大投与量	1 日目：1000 mg/m ²	2000 mg	2 日目：1000 mg/m ²
推奨用量	1 日最大投与量						
1 日目：1000 mg/m ²	2000 mg						
2 日目：1000 mg/m ²	2000 mg						

			3 日目 : 500 mg/m ² 1000 mg
			<p><u>2.2 心筋症の推奨投与</u> <u>用時溶解し, Totect を更に希釈して使用すること。</u> <u>心筋症の場合は, ドキソルビシン投与前 15 分かけて Totect を静脈内注入により投与し, ドキソルビシンを中止するまで投与する。急速静注により投与しないこと。</u> <u>Totect のドキソ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/m² Totect : 50mg/m² ドキソルビシン)。Totect 注入終了後, 30 分以内にドキソルビシンを投与する。</u></p>
		備考	
英国	販売名 (企業名)	CARDIOXANE (Clinigen Healthcare Ltd.) (文献 16D)	
	効能・効果	累積投与量 300 mg/m ² のドキソルビシン投与, あるいは累積投与量 540 mg/m ² のエピルビシン投与を受けたことのある進行性及び/又は転移性の乳がん患者において, さらなるアントラサイクリン系薬剤による治療が必要となった場合に, アントラサイクリン系薬剤投与に起因する成人での慢性累積心毒性の予防。	
	用法・用量	<p>用法・用量 Cardioxane は, アントラサイクリンの投与の約 30 分前に, ドキソルビシンの 10 倍換算量及びエピルビシンの 10 倍換算量の投与量で, 短期静脈内点滴 (15 分) で投与する。 よって, 一般的な用法であるドキソルビシン 50 mg/m² が用いられる場合は 500 mg/m² の投与量, あるいは一般的な用法であるエピルビシン 60 mg/m² が用いられる場合は 600 mg/m² の投与量で Cardioxane を投与することを推奨する。</p> <p>腎機能障害 中等度から重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが <40 mL/分) を有する患者においては, デクスラゾキサンの投与量を 50% 減量すること。</p> <p>肝機能障害 用量比を遵守すること。すなわち, アントラサイクリンの用量を減量する場合は, それに応じてデクスラゾキサンの用量を減量すること。</p> <p>投与方法 静脈内投与</p>	
	備考		
独国	販売名 (企	CARDIOXANE (Clinigen Healthcare B.V.) (文献	

	業名)	16E)
	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。
仏国	販売名（企業名）	CARDIOXANE (Clinigen Healthcare B.V.) (文献16F)
	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。
加国	販売名（企業名）	Zinecard (Pfizer Canada Inc.) (文献16G)
	効能・効果	<p>ZINECARD（デクスラゾキサン）は以下の適応となる：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● すでに部分奏効が得られているか、少なくとも病勢安定が維持されている症例を対象に、転移性乳癌治療のためのドキソルビシン投与に伴う心毒性の発現率および重症度を低下（予防）させること。 <p>本剤は、ドキソルビシンを含む化学療法に対してのみ使用すること。</p> <p>フルオロウラシル、ドキソルビシンおよびシクロホスファミド（FAC）療法の開始と同時にデクスラゾキサンを使用すると、このレジメンの抗腫瘍効果が妨げられるというエビデンスがいくつかあり、この使用は推奨されない。本剤は、最高用量ドキソルビシンに対する耐性が確立した後にのみ使用すること。</p> <p>高齢者（65歳以上）：本剤の臨床試験では、65歳以上の被験者を対象に、若年被験者と異なる反応を示すか否かを検討するための十分な数の試験を実施しなかった。</p>
	用法・用量	<p>推奨用量および用量調節</p> <p>ZINECARD：ドキソルビシンの推奨用法用量比率は10:1（例えば、500mg/m² ZINECARD：50mg/m² ドキソルビシン）である</p> <p>肝不全：高ビリルビン血症がある場合にはドキソルビシンの減量が望ましいので、肝機能障害のある場合には、デクスラゾキサン：ドキソルビシンの10:1の比率を維持するため、本剤の投与量を適宜減量すること。</p> <p>腎不全：中等度から重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値<40mL/min）のある患者では、ZINECARD：ドキソルビシンの推奨用量比率は</p>

			5:1 (例:250mg/m ² ZINECARD:50mg/m ² ドキソルビシン) である。	
		備考		
	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 (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。)</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) (乳がん) 文献 17: Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15(4):1318-32.

米国で実施された 2 つの第 III 相試験 (088001 試験及び 088006 試験)。デクスラゾキサン (DZR) の心保護作用を検討するために, 1988 年 11 月より 1991 年 1 月の期間において, 合計 534 例 (088001 試験 349 例及び 088006 試験 185 例) の進行性乳癌にフルオロフラシル 500 mg/m², ドキソルビシン 50 mg/m², シクロフォスファミド 500 mg/m² をプラセボ又は DZR 50mL/m² (ドキソルビシンの 10 倍の用量) と併用し, 3 週間ごとに反復投与した。DZR 又はプラセボはドキソルビシン投与前 15 分から 30 分の間に投与した。

駆出率変化又はうっ血性心不全で定義される心イベントにおける, DZR に対するプラセボのハザード比は, 088001 試験で 2.63 (95%信頼性区間 1.61~4.27, p<0.001) であり, 088006 試験で 2.00 (95%信頼性区間 1.01~3.96, p<0.038) であった。客観的奏効率は, 088001 試験では DZR 投与群で 46.8%とプラセボ投与群で 60.5%であり, その差は 14% (95%信頼性区間, -25%~-2%, p=0.019) であった。088006 試験では, DZR 投与群で 53.7%とプラセボ投与群で 49.3%であり, その差は 4% (95%信頼性区間, -13%~22%, p=0.63) であった。顆粒球減少及び血小板減少 (それぞれ p=0.009 及び p=0.004) と注射時疼痛 (p=0.001) の有害事象が有意に DZR 投与群で認められたが, 発熱, 感染又は出血の発現率は両群で差はなかった。

088001 試験において DZR 投与群の奏効率が低かったものの, 無増悪期間及び全生存期間において両群の間に有意な差はなかった。DZR は顕著な心保護作用を有すると結論した。

2) (乳がん) 文献 18: Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *Clin Oncol.* 1992; 10(1):117-27.

米国で実施された無作為化試験。ドキソルビシン累積投与に起因する心毒性に対するデクスラゾキサン (DZR) の心保護作用を検討するために, 1984 年 7 月より 1989 年 6 月の期間において 150 例の進行性乳癌にフルオロフラシル 500 mg/m², ドキソルビシン 50 mg/m², シクロフォスファミド 500 mg/m² の併用 (74 例: 対照群) 又はそれらに DZR 1,000 mg/m² を加え (76 例: DZR 投与群), 3 週間ごとに反復投与した。DZR はシクロフォスファミド投薬前 30 分に 15 分かけて静脈注入した。

DZR 投与群で, ドキソルビシン投与期間 11 サイクル, 累積投与量 500 mg/m² であり, それぞれ対照群の 9 サイクル, 441 mg/m² と比較して有意な差が認められた (それぞれ, p<0.01, p<0.05, いずれの値も中央値)。DZR 投与群のうち, 26 例はドキソルビシンを少なくとも 700 mg/m² の投与を受け, そのなかで 11 例では 1,000 mg/m² 以上の投与を受けた。一方, 対照群で 700 mg/m² の投与を受けたのは 3 例であり, そのうち 1 例が最大用量として 950 mg/m² の投与を受けた。うっ血性心不全の発現が両群で異なり (DZR 投与群で 2 例, 対照群で 20 例, p<0.0001), また左室駆出率の変化による試験脱落者も両群で異なった (左室駆出率が 0.45 未満に低下もしくはベースラインから 0.2 以上の低下を認めた症例は, DZR 投与群で 5 例, 対照群で 32 例, p<0.000001)。完全奏効率は DZR 投与群 7 例 (9%) と対照群 5 例 (7%), 部分奏効率は DZR 投与群 21 例 (28%) と対照群 25 例 (34%) であり, いずれも有意な差は認められなかった。無増悪期間の中央値は DZR 投与群 10.1 ヶ月と対照群 9.4 ヶ月,

全生存期間の中央値は DZR 投与群 18.3 ヶ月と対照群 16.7 ヶ月であり、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

ドキソルビシンの累積投与による心毒性に対する DZR の保護作用により、より高い蓄積投与量においても、より安全にドキソルビシンを投薬することが可能であると結論した。客観的奏効率、無増悪期間及び全生存期間に両群での有意な差はなかった。

3) (成人乳がん) 文献 19 : Marty M, Espie M, Llombart A, et al. Multicentre randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2006 ; 17:614-22.

多施設共同無作為化非盲検第 III 相国際共同試験。アントラサイクリン系薬剤による心毒性リスクを有する患者におけるデクスラゾキサン (DZR) の有用性を確認するために、2000 年 12 月より 2003 年 9 月の期間において 164 例の進行性・転移性乳癌患者にアントラサイクリン系薬剤 (ドキソルビシン又はエピルビシン) 単剤 (79 例) 又は DZR の併用 (85 例) で 3 週間ごとに最大 6 サイクルまで反復投与した。DZR は、ドキソルビシンに対して 20:1 の割合の用量又はエピルビシンに対して 10:1 の割合の用量で、アントラサイクリン系薬剤投与 30 分前に 15 分かけて静脈注入した。

アントラサイクリン単剤投与群と比較して、DZR 併用群において心血管系事象の発生率は低く (39%及び 13%, $p < 0.001$)、うっ血性心不全の発現率も低かった (11%及び 1%, $p = 0.015$)。抗腫瘍効果は DZR により影響を受けなかった (両群共に奏効率 [CR+PR] は 35%)。有害事象の発現頻度も両群で同程度であり、用量調整や休薬の割合も両群で有意な差は無かった。

DZR は化学療法の抗腫瘍効果を変えることなく、アントラサイクリンによる心毒性の発現や重篤性を有意に低下させると結論した。

4) (成人乳がん) 文献 20 : Venturini M, Michelotti A, Mastro LD, et al. Multicentre randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996 ; 14(12) : 3112-20.

イタリア及びオランダで実施された多施設共同無作為化試験。エピルビシンによる心毒性に対するデクスラゾキサン (DZR) の心保護作用を検討するために、1992 年 2 月より 1994 年 6 月の期間において、162 例の進行性乳癌患者を対象に実施した。アントラサイクリン系薬剤を含んだ術後化学療法の既往のある患者にはフルオロウラシル 600 mg/m², エピルビシン 60 mg/m², シクロフォスファミド 600 mg/m² の併用 (25 例), そのほかの患者 (137 例) にはエピルビシン 120 mg/m² を、3 週間ごとに反復投与した。DZR 投与群に割り付けられた患者にはエピルビシンに対して 10:1 の割合の用量の DZR がエピルビシン投与 30 分前に 15 分かけて静脈注入された。DZR を投与しない群を対照群とした。心毒性は、臨床症状を伴ううっ血性心不全、左室駆出率 45%以下、また左室駆出率のベースラインから 20%以上の低下と定義された。

評価対象となった 160 人のうち、対照群では 78 例中 18 例 (23.1%), DZR 投与群では 82 例中 6 例 (7.3%) で心毒性が認められた。心毒性の累積確率は有意差をもって DZR 投与群で低値であった ($p = 0.006$, オッズ比 0.29, 95%信頼区間 0.09~0.78)。

アントラサイクリン系薬剤の累積投与量は対照群, DZR 投与群ともに中央値 720 mg/m² で有意な差を認めなかった。心毒性以外の有害事象, 客観的奏効率, 無病生存率, 及び全生存率は両群で有意な差を認めなかった。

DZR は, エピルビシンによる心毒性に対する保護作用を示し, エピルビシンの臨床的効果や心毒性以外の毒性に対しては影響を示さなかった。

5) (成人乳がん&軟部肉腫) 文献 21: Lopez M, Vici P, Lauro LD, et al. Randomized prospective clinical trial of high-doses epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1998; 16(1):86-92.

イタリアで実施された無作為化試験。エピルビシンによる心毒性に対するデクスラゾキサン (DEX) の心保護作用を検討するために, 1993 年 7 月より 1995 年 11 月の期間において, 95 例の進行性乳癌と 34 例の悪性軟部肉腫の患者に対し, エピルビシン 160 mg/m² 単剤又は DEX 1,000 mg/m² の併用で 3 週間ごとに反復投与した。DEX はエピルビシン投薬 30 分前に 15 分かけて静脈注入した。

単剤対照群では 62 例中 4 例がうっ血性心不全 (心不全重症度判定 NYHA 3 度: 1 例, NYHA 4 度: 3 例) を発症した。DEX 投与群の 59 例ではうっ血性心不全の発症は認めなかった。ベースラインからの左室駆出率の低下は, 単剤対照群で有意に大きな低下を認めた ($p=0.0001$)。Indium111 標識抗ミオシン抗体の異常取り込みは, 両群で早期から認められ治療経過とともに上昇したが, 上昇の度合いは単剤対照群が有意に大きかった ($p=0.004$)。エピルビシンの累積投与量の中央値は単剤対照群 880 mg/m², DEX 投与群 960 mg/m² であった。乳癌, 悪性軟部肉腫ともに, 奏効率, 無病生存率, 生存率は両群で有意差を認めなかった。心毒性以外の有害事象の発現にほとんど差はなかった。

DEX はエピルビシンによる治療との併用において, 抗腫瘍効果を減弱することなく, エピルビシン投与時の心毒性に対してすぐれた心保護作用を示した。

<日本における臨床試験等*>

(軟部肉腫) 日本における成人での単独の臨床試験は行われていない。日本人の参加した試験として, 軟部肉腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 ANNOUNCE 試験 (文献 22, 23) がある。ANNOUNCE 試験では, ドキソルビシン+プラセボとドキソルビシン+抗 PDGFR α 抗体 olaratumab が比較され, 試験全体には 509 名が登録され, 日本人も 45 名含まれた。この試験中でドキソルビシン使用時の心筋症発症抑制のために, デクスラゾキサンが使用された。デクスラゾキサンを併用することで, 高用量 (>450 mg/m²) のドキソルビシンが安全に投与されたこと, 有効性には影響を与えなかったことが報告されている。

成人転移乳癌患者における日本人の臨床試験はない。

文献 22: 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.

文献 23: 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.

※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 24: 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.

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。

2) (小児 & 成人) 文献 25: 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. JNCI J Natl Cancer Inst (2016) 108(4): djv357.

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 / m²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 26: Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2018: 3-12. DOI: 10.1200/EDBK_100015
ASCOのがんサバイバー心毒性に関するガイドライン。

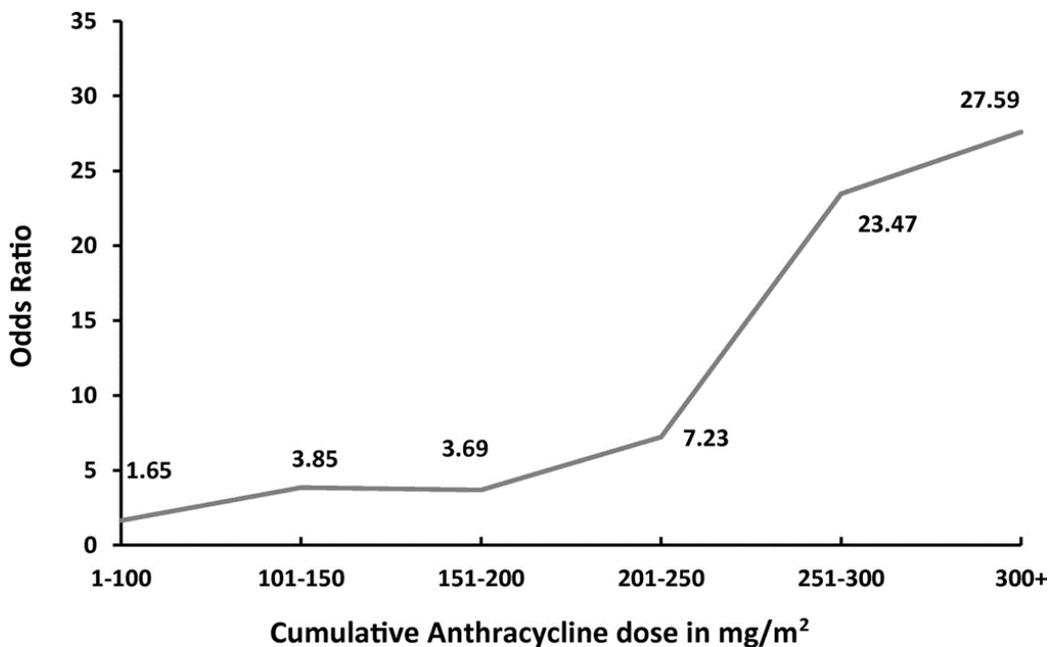


FIGURE 1. Dose-Response Relationship Between Cumulative Anthracycline Exposure and Risk for Cardiomyopathy

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 75-450mg/m²。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。

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) 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 27: 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. American Society of Clinical Oncology Educational Book 401-15. DOI: 10.1200/EDBK_286019

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。トラスツズマブの有無にかかわらずアントラサイクリンで治療された 2,177 人の乳がん患者の 7 件のランダム化臨床試験（1990 年 1 月から 2019 年 3 月）の系統的レビューとメタアナリシスで、デクスラゾキササンは臨床的 HF のリスクを有意に減少させた (RR, 0.19 : 95%CI ,0.09-0.40 : p <.001) および心臓イベント (RR, 0.36 : 95%CI, 0.27-0.49 : p <.001) 部分的または完全な腫瘍学的応答, 全生存率, または無増悪生存率に影響を与えない。Dexrazoxane (Zinecard) [package insert]. Pfizer, New York, NY : 1995

これらの発見にもかかわらず、二次性悪性腫瘍の発症および抗腫瘍活性の低下に対する長年の懸念のため、デクスラゾキササンは成人悪性腫瘍の治療における臨床診療に広く採用されていない。デクスラゾキササンは現在、米国食品医薬品局で、ドキソルビシンの累積投与量が 300 mg/m² であり、ドキソルビシンの投与を継続する転移性乳がん患者にのみ使用が承認されている。Dexrazoxane (Zinecard) [package insert]. Pfizer, New York, NY : 1995

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 β 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 β 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 β 遮断薬を検討することを推奨している。

6) (成人) 乳がんにおけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤使用の際のデクスラゾキサンの効果について (メタアナリシスとレビュー) 文献 28: Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. J Am Coll Cardiol Cardio Onc. 2019: 1:68-79.

アントラサイクリンで治療された乳がん患者におけるデクスラゾキサン (DEX) の有効性に関し 1990 年 1 月から 2019 年 3 月 1 日まで合計 2,177 人の患者を対象とした 7 件のランダム化試験と 2 件の非ランダム化試験の系統的レビューとメタアナリシスを実施した。DEX は、以前の曝露に関係なく、臨床的心不全 (RR: 0.19: 95%CI: 0.09~0.40: $p < 0.001$) および心臓イベント (RR: 0.36: 95%CI: 0.27~0.49: $p < 0.001$) のリスクを低減した。そして部分的または完全な腫瘍学的反応の割合、全生存期間、および無増悪生存期間は、DEX の影響を受けなかった。以上より DEX は、トラスツズマブの有無にかかわらずアントラサイクリン化学療法を受けている乳がん患者の臨床的心不全および心臓イベントのリスクを低減し、がんの転帰に有意な影響を与えなかった。

(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) Cancer: Principles & Practice of Oncology (11th Edition). V. T. DeVita, Jr., T. S. Lawrence & S. A. Rosenberg (文献 29)

デクスラゾキサンは金属キレートであり、乳がん患者においてドキ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ソルビシンの総投与量が 300 mg/m^2 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ソルビシンの総投与量が 300 mg/m^2 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^2 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.)」 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. (文献 30)

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」Chapter 17 : Steingart RM, Weinstein H, Jones LW et al. Pretherapy Cardiology Evaluation. In Herrmann J (ed), Clinical Cardio-oncology. Elsevier Inc. 2017 : p345-378. (文献 31)

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、ドキソルビシン 300 mg/m² 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、ドキソルビシン 300 mg/m² 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.」 Chapter 19: Amdani SM et al. Cardiovascular Effects of Anthracycline Chemotherapy and Radiation Therapy in Children with Cancer. In Herrmann J (ed), Elsevier Inc. 2017 : p397-431. (文献 32)

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 DEX の有無により変化しなかった。(10 年で DEX 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、DEX 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。DEX の有無にかかわらずドキ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) の濃度がドキソルビシン単独群で有意に高いことが明らかになり、DEX 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 DEX 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、DEX 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。

4) (小児 & 成人) 「Cardio-Oncology」 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. Elsevier Inc., 2017 : p55-68. (文献 33)

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。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学第 6 版 (文献 34)

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 35)

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) 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 (文献 36)

腫瘍循環器学（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) 肉腫化学療法マスタークラス（南山堂）p. 48（文献 37）

「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/m² を1,2日目, 500mg/m² を3日目に投与する」として記載されている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2016

①Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline : (文献 38)

Recommendation 3.2. には、臨床医師が高用量のアントラサイクリン系抗がん剤の使用を計画しているときには、心毒性の予防のために、心筋保護薬のデクスラゾキサンの使用、ドキシソルビシンの持続注入、あるいはリポソーム化ドキシソルビシンなどの多くのストラテジーが含まれる。

(<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/patient-and-survivor-care#/14726>)

②American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants (: J Clin Oncol. 2009 Jan 1; 27(1):127-45. 文献 39) (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)

乳がん：転移性乳がんの初期治療としてドキシソルビシンを含む化学療法が計画されるが、デクスラゾキサンは初期からルーチンに使用しないことが推奨される。転移・再発例に対してドキシソルビシンの効果があるときには、総量 300 mg/m² 以上となったときに、デクスラゾキサンは遅れて使用する。アジュバントとして総量 300 mg/m² 以上のドキシソルビシンの使用がなされ、転移再発に対してドキシソルビシンを開始する場合は、心毒性の軽減だけでなく奏効割合も低減する可能性があるため、個別に評価されるべきである。

その他の悪性腫瘍：デクスラゾキサンの使用は、300mg/m² を超えてドキシ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。ドキシ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。

2) ヨーロッパ心臓病学会 ESC (The European Society of Cardiology) がん化学療法における心毒性に関するガイドライン 2016

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 (European Heart Journal (2016) 37, 2768-2801.

doi:10.1093/eurheartj/ehw211 (文献 40)

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（リポソーム化ドキシソルビシンなど），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（リポソーム化ドキシソルビシンなど），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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ² ） <ul style="list-style-type: none"> ・ ダウノルビシン <800 ・ ドキシソルビシン <360 ・ エピルビシン <720 ・ ミトキサントロン <160 ・ イダルビシン <150 	
	異なる投薬システム <ul style="list-style-type: none"> ・ ドキシソルビシンリポ化製剤 ・ 持続注入 	
	ACE-Is or ARBs	
	β -blockers	
	Statins	
	Aerobic exercise	
	トラスツズマブ	ACE-Is
		β -blockers

3) ESMO (European Society For Medical Oncology)

①Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations 2020. Ann Oncol (2020) : 31(2) : 171-190.

(<https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative->

care/management-of-cardiac-disease) (文献 41)

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 / m² を超えるアントラサイクリンベースの化学療法を投与されている場合、一次予防心臓保護剤として検証されている [II, C]。

・アントラサイクリン系化学療法を必要とする既存の心筋症の患者では、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ビ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: ESMO Clinical Practice Guidelines 2010. (*Annals of Oncology*. 21:Supplement 5, v277-v282, 2010) (文献 42)

・デクスラゾキサンの記載なし

③5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5) 2020. (*Annals of Oncology*. 31(12):1623-1649, 2020) (文献 43)

・デクスラゾキサンの記載なし

4) SIOG (International Society of Geriatric Oncology) 2010.

Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper (*Annals of Oncology*. 22:257-267, 2011) (文献 44)

ドキシソルビシンに代わる心毒性の少ないアントラサイクリンはあるか？

デクスラゾキサンのようなフリーラジカルを除去するキレート剤は、心毒性を低減しうる手段として、アントラサイクリン系抗がん剤で前治療（累積ドキシソルビシン用量 > 300mg / m²）された転移性患者のためにデクスラゾキサンを使用することが米国臨床腫瘍学会によって推奨されている。高齢者の設定での研究はない。

推奨	提案
心毒性のより軽い薬剤の使用 (level 1a)	持続投与 (level 1a) エピルビシン (level 1a) デクスラゾキサン (level 1b, Elderly: level 5) リポソーム化アントラサイクリン製剤 (level 1b, elderly: level

	<p>5) HER2 陽性乳がんにおける, アントラサイクリンとトラスツズマブの 逐次投与 (level 1b, elderly: level 5)</p>
<p>6) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 5. 2020. (文献 45) ・デクスラゾキサンの記載なし</p> <p>7) ESC 腫瘍循環器ガイドライン 2022 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). European Heart Journal (2022) 00, 1-133. (文献 5 5 A)</p> <p>推奨 デクスラゾキサンは、心血管毒性のリスクが高いあるいは非常に高い成人がん患者においてアントラサイクリン系化学療法が適応となる場合、考慮されるべきである (class IIa、Level B)。</p> <p>・デクスラゾキサンとリポソームアントラサイクリン系薬剤は、現在、がん治療関連心機能障害リスクが高いあるいは非常に高い患者、あるいはすでに高い累積アントラサイクリン系薬剤の投与を受けている患者に承認されている (注：米国)。デクスラゾキサンはアントラサイクリンによるがん治療関連心機能障害に対して保護的である。現在、デクスラゾキサンは、ドキソルビシン投与量 300mg/m² または同等のアントラサイクリン累積投与量を既に受けている成人の進行または転移性乳癌の患者において承認されている (注：米国)。臨床においては、治癒を目的とした高累積アントラサイクリン投与が予定されている成人がん患者、およびアントラサイクリン化学療法が必須と考えられるがん治療関連心機能障害リスクが高いあるいは非常に高い患者 (既存の心不全または左室収縮能が正常または低下している患者を含む) において、デクスラゾキサン (用量比デクスラゾキサン：ドキソルビシンは 10 : 1、例えばドキソルビシン 50 mg/m² に対してデクスラゾキサン 500 mg/m²) の投与 (アントラサイクリン投与の少なくとも 30 分以上前に) が考慮されるべきである。</p> <p><日本におけるガイドライン等> 現在本邦において、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としてデクスラゾキサンを推奨しているガイドラインはない。 1) 乳癌診療ガイドライン (文献 46) : デクスラゾキサンの記述なし (https://jbcs.xsrv.jp/guidline/2018/index/) 転移再発乳がん総説</p>	

(<https://jbcx.xsrv.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2/>)

2) 軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第 3 版 (文献 47): デクスラゾキサンの記述なし

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

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 (文献 48, 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. 2016⁵⁰⁶) 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 40) の和訳 (文献 48) 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	
ドキソルビシン (アドリアマイシン)	
400 mg/m ²	3~5
550 mg/m ²	7~26
700 mg/m ²	18~48
イダルビシン (> 90 mg/m ²)	5~18
エピルビシン (> 900 mg/m ²)	0.9~11.4
ミトキサントロン (> 120 mg/m ²)	2.6
リポソーマル アントラサイクリン (> 120 mg/m ²)	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 ²	0.5
12.5-16 g/m ²	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
ベバシズマブ	1.6~4
ペルツズマブ	0.7~1.2
小分子チロシinkin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. 2016⁵⁰⁶)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

1) 成人での使用実態

成人転移乳癌患者を対象としたデクスラゾキサンの使用実態の報告はない。

デクスラゾキサンの日本人における使用実態の参考として、日本人の参加した試験については前項（3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について）を参照。肉腫を対象とした ANNOUNCE 試験において 45 例が日本人の参加者であり、再発乳がんではないが成人での投薬例がある（デクスラゾキサン投与例数は公表されておらず不明）。

参考に、小児においては複数の使用実態が報告されている。

2) 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 49))
日本人小児 13 例(男 5, 女 8)で, ドキシソルビシン 300mg/m² 以上投与時にデクスラゾキ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ン予防投与. (会議録) (文献 50)

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 51)

・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 51))

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。

(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) 成人(18歳以上) 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心筋症発症抑制と重症化抑制

・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は用量依存性に心筋症発症、重症化をきたし心不全を誘発する。デクスラゾキサンの使用について検討したメタ・アナリシスでは、10件の研究1619人(大半は成人進行乳癌症例)が含まれ、デクスラゾキ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) (文献24)。デクスラゾキサンは主として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による心筋症発症抑制と重症化抑制に有用であると結論される。

・成人転移乳癌の場合には国際的に300 mg/m²を上回るドキシソルビシンを投薬する場合には、デクスラゾキサンを併用する。豪州ではデクスラゾキサンは承認されていないものの、英国添付文書を基に施設毎に投薬できる仕組みが取り入れられている。調べた限りでは2013年頃には、韓国と中国でも心筋症発症抑制に関する適応を取得し使用されており(文献53)、アジア人においても安全に使用出来ると考えられる。また、軟部肉腫患者を対象としたANNOUNCE試験(文献22, 23)に成人の日本人が45名参加しており(うちデクスラゾキサン投与例数は公表されておらず不明)、同様に安全に使用出来たと考えられる。

・小児(18歳未満)においては、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ため、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するのが最も望ましいと考えるが、AYA世代(15歳~39歳)を除いた成人の場合は投薬期間が長期にわたることが少なく、累積投与量300 mg/m²を上回るドキシソルビシンを投薬する場合に使用するのが望ましいと考えられる。現状ではAYA世代は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を使用した場合小児と同じくくわい長期の投与となる可能性がある。まずは成人再発乳がんの適応が認められることにより、若年成人投薬例の心筋症のデータ蓄積が得られ、AYA世代成人が小児のような早期投与の必要性があると判断される場合には、再申請の道を考える必要があると思われる。現場での承認は欧米の承認状況を考慮すると時期尚早と考える。

以上よりわが国の成人の適応症として上述の効能・効果で申請させて頂きたいと考えます。なお、審査において小児の要望申請書は同時申請いたしますが、効能効果と用法用量がほぼおなじであるためと、小児での安全な使用実績があることは成人の長期使用でも安全性を証明すると考えられるため、本項目では小児の記述も以下には追記いたします。

<要望用法・用量について>

1) 成人(18歳以上)の場合、臨床試験では再発成人乳癌以外でも使用されているが、添付文書上の承認は、国際的にも再発乳癌に限定されており、さらにドキシソルビシンとして300 mg/m²を、エピルビシンとして540 mg/m²を上回る累積投与量の場合に使用を開始するため、小児と分けて記載し別申請することとした。

要望用量はデクスラゾキサンとして、ドキシソルビシンあるいはエピルビシンの10倍である(例えば、ドキシソルビシン50 mg/m²を使用する場合デクスラゾキサン500 mg/m²、エピルビシン60 mg/m²を使用する場合デクスラゾキサン600 mg/m²)。成人転移乳癌において、アントラサイクリンの10倍量(文献17、文献19(エピルビシ

ン)、文献 20)あるいは 20 倍量 (文献 18、文献 19 (ドキソルビシン)) の有効性が示されており、低用量であるアントラサイクリンの 10 倍量における有効性、安全性が確立していること、この用量において米国、英国、独国、仏国、加国での承認が得られていることから、デクスラゾキサンとして、ドキソルビシンあるいはエピルビシンの 10 倍量を要望用量とした。

現在本邦においてデクスラゾキサンは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対して 1 日 1 回、投与 1 日目及び 2 日目は 1000 mg/m² (体表面積)、3 日目は 500 mg/m² を 1~2 時間かけて 3 日間連続で静脈内投与する用法用量で承認され使用されており、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用による心筋症発症抑制および重症化抑制としての要望用量は、乳癌に対するドキソルビシンの標準治療量 (60 mg/m²)、エピルビシンの標準治療量 (90~100 mg/m²) を考慮すると、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対する用量と比べ同量あるいはより少量であると考えられる。

2) 小児 (0~18 歳未満) の場合、米国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であり、小児の投薬事例が存在することは成人にも安全に投与できることの証しにもなると考えられる。別学会より申請するよりは同時申請の方が望ましいと考え、あわせて申請することとした。

<臨床的位置づけについて>

1) 成人においては、同種の心筋障害に対する代替治療薬はなく、成人再発乳がんにおいてデクスラゾキサンが承認された場合、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投薬による薬剤性心筋症の発症を抑制することができ、生活予後の (QOL) 改善や化学療法による生存期間の延長、心筋症のための検査費や治療費の減少など医療経済的にも利点が考えられる。日本人にも安全に使用できた臨床試験の結果 (文献 22, 23) もある。また、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の皮下漏出による使用量も、今回申請の際の使用量もデクスラゾキサンの 1 回使用量には大差なく、薬剤の安全性に対する評価は流用することができると考える。すなわち、この効能の承認においては、新たな臨床試験や治験は不要と考えられる。

日本でも欧米などと同様に使用可能となるのが、ドラッグ・ラグ解消のために重要である。

2) 小児においては、同様に代替療法はなく、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 49, 50) 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、ドラッグ・ラグを解消する唯一の手段と考える。さらに、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、薬剤性心筋症を患わないことによる 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 33) 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

1) 成人転移乳癌における使用実績はないが、他癌腫においては成人と小児において国内の使用実績がある。用量設定などの試験は、これまでの血管外漏出の用法用量から考えても、1回使用量は少なく、新たな用量設定試験は必要ないと考えられる。既に安全性についても一定の情報があり、承認された後の市販後の情報収集により補完できると考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015 ; 12:620.
- 2) Ewer MS , Lippman SM. Type II chemotherapy related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23:2900-2.
- 3) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 ; 375:1749-1755.
- 4) 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>
- 5) Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 ; 53:2231-47.
- 6) Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985 ; 56:1361-5.
- 7) Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, 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, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2000 ; 342:1077-84.
- 9) 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(3) : 322-329.
- 10) 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
- 11) Dexrazoxane Summary of product characteristics and package leaflet.
- 12) 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.
- 13) Hasinoff BB. Dexrazoxane (ICRF-187) protects cardiac myocytes against hypoxia-reoxygenation damage. *Cardiovasc Toxicol* 2002 ; 2:111-8.
- 14) Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. early detection of anthracyclines cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015 ; 131:1981-8.
- 15) Cardinale D et al. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020 ; 7:26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026

16) 各国の添付文書

16A 日本

16B 米国

16C 欧州 (EMA)

16D 英国

16E 独国

16F 仏国

16G 加国

豪国 (添付文書なし)

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

17) Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15(4):1318-32.

18) Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *Clin Oncol*. 1992; 10(1):117-27.

19) Marty M, Espie M, Llombart A, et al. Multicentre randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annal Oncol*. 2006; 17:614-22.

20) Venturini M, Michelotti A, Mastro LD, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14(12):3112-20.

21) Lopez M, Vici P, Lauro LD, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1998; 16(1):86-92.

22) Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, Martín-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.

23) 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

- 24) 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.
- 25) Shaikh et al. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. JNCI J Natl Cancer Inst (2016) 108(4): djv357.
- 26) Armenian S et al. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2018: 83-12. DOI: 10.1200/EDBK_100015
- 27) 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. American Society of Clinical Oncology Educational Book 401-15. DOI: 10.1200/EDBK_286019
- 28) Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. J Am Coll Cardiol Cardio Onc. 2019: 1:68-79.

教科書等への標準的治療としての記載状況

- 29) 「Cancer: Principles & Practice of Oncology (11th Edition).」 V. T. DeVita, Jr., T. S. Lawrence & S. A. Rosenberg から抜粋, p. ~
- 30) 「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.
- Joerg Herrmann MD | 2016/11/17 から抜粋, p. ~
- 31) 「Clinical cardiooncology」 Joerg Herrmann MD, Steingart RM, Weinstein H, Jones LW et al. Chapter 17 Pretherapy Cardiology Evaluation. In Herrmann J (ed), Clinical Cardio-oncology. Elsevier Inc. 2017: p345-378.
- 32) 「Clinical Cardio-oncology.」 Chapter 19: Amdani SM et al. Cardiovascular Effects of Anthracycline Chemotherapy and Radiation Therapy in Children with Cancer. In Herrmann J (ed), Elsevier Inc. 2017: p397-431.
- 33) 「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.): Elsevier Inc., 2017: p55-68.
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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

37) 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

38) 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://www.asco.org/practice-patients/guidelines/patient-and-survivor-care#/14726>)

39) 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 Jan 1; 27(1):127-45.

40) 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>)41) 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>)

42) Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines 2010. (Annals of Oncology. 21:Supplement 5, v277-v282, 2010)

43) 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5) 2020. (Annals of Oncology. 31(12):1623-1649, 2020)

44) SIOG (International Society of Geriatric Oncology) 2010.

Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper (Annals of Oncology. 22:257-267, 2011)

45) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 5. 2020

46) 日本乳癌学会, 編. 乳癌診療ガイドライン 2018年版 2021年3月改定版. 金原書店. 2021年3月

47) 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=2ahUKEwjO6ubIkef0AhWTKaYKHGHdIEQFnoECAMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.joa.or.jp%2Ftopics%2F2019%2Ffiles%2Fguideline_2020.pdf&usg=A0vVaw301YfjJq1DqJVUFE1fk_bT)48) 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/>)

49) 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)

50) 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ン予防投与. 日本小児血液・がん学会雑誌 54巻4号 p289 (2017. 10)

- 51) Pediatric Hepatic International Tumor Trial (JPLT4: PHITT)
- 52) 清谷, 他. 日本人小児がん患者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
- 53) サビーン®点滴静注用 500 mg に関する資料
- 54) 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). European Heart Journal (2022) 00, 1–133.