

# SAVENE<sup>®</sup>

## 総合製品情報概要

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出治療剤  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

# サビーン<sup>®</sup>点滴静注用500mg

SAVENE<sup>®</sup> for Intravenous Infusion 500mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。

注射用デクスラゾキサン

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]



# CONTENTS

<b>開発の経緯</b>	<b>1</b>
<b>特性</b>	<b>2</b>
<b>製品情報(ドラッグインフォメーション)</b>	<b>3</b>
2. 禁忌	3
3. 組成・性状	3
4. 効能又は効果	3
6. 用法及び用量	3
7. 用法及び用量に関連する注意	3
8. 重要な基本的注意	3
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	4
10. 相互作用	4
11. 副作用	5
14. 適用上の注意	5
15. その他の注意	6
<b>臨床成績</b>	<b>7</b>
海外第Ⅱ相臨床試験(海外データ)	7
海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)	13
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	19
<b>薬物動態</b>	<b>21</b>
血漿中濃度	21
分布	23
代謝	23
排泄	24
<b>薬効薬理</b>	<b>25</b>
作用機序	25
非臨床試験	26
<b>安全性薬理試験及び毒性試験</b>	<b>30</b>
安全性薬理試験	30
毒性試験	31
<b>有効成分に関する理化学的知見</b>	<b>32</b>
<b>製剤学的事項</b>	<b>33</b>
<b>取扱い上の注意</b>	<b>34</b>
<b>包装</b>	<b>34</b>
<b>関連情報</b>	<b>34</b>
<b>主要文献</b>	<b>35</b>
<b>製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)</b>	<b>36</b>

## 開発の経緯

抗悪性腫瘍剤の血管外漏出は、周囲の組織に障害を起こし、発赤、腫脹、疼痛、水疱形成、壊死、潰瘍化など、様々な自覚症状を引き起こします。

その中でも、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は壊死起因性抗悪性腫瘍剤に分類され、漏出した薬剤が少量であっても重度の組織障害や組織壊死を生じ、患者に大きな負担・苦痛を強いる可能性があります。このためアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時には、初期段階での適切な処置が重要となります。

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時の唯一の治療薬として、米国及び欧州の30カ国以上で承認され、Savene<sup>®</sup> (欧州) 及びTotect<sup>®</sup> (米国)の販売名で発売されています。

本邦においては、医療関係者より当該薬の開発要望がなされ、厚生労働省が設置した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において必要性が高い薬剤であると評価され開発企業の公募が行われました。キッセイ薬品工業株式会社がこれに応じ、開発を進め、2013年1月に製造販売承認申請、2014年1月に「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出」に対する治療剤として承認を取得しました。

## 特性

**1** 日本で初めて承認されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出治療剤です。

**2** サビーン投与例において、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出による外科的処置の実施率は2.8% (1例/36例) であり、有効性が認められました ( $p < 0.0001$  vs 35%, 正確二項検定)。また、壊死の発現率は2.8% (1例/36例) でした。(海外第II/III相臨床試験)

⇒13~15頁

**3** 世界33カ国において承認されている薬剤です (2015年10月現在)。

**4** 重大な副作用として骨髄抑制 (白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少) があらわれることがあります。

主な副作用 (10%以上) として悪心、嘔吐、AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、注射部位反応 (注射部位の疼痛、紅斑、腫脹、肥厚、硬結、注射部位静脈炎、血管穿刺部位血栓、血栓性静脈炎等)、発熱が報告されています。

詳細については添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

## 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2021年9月改訂(第1版)

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

有効成分	1バイアル中デクスラゾキサン500mg
------	---------------------

#### 3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤(バイアル)
性状	白色～帯黄白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
pH	1.4～1.8(注射用水溶解後)
溶状	微黄色澄明(注射用水溶解後)

### 4. 効能又は効果

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

### 6. 用法及び用量

通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は $1000\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、3日目は $500\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $2000\text{mg}$ 、3日目は $1000\text{mg}$ 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： $40\text{mL}/\text{min}$ 未満)では投与量を通常の半量とする。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

身長、体重より求めた体表面積より投与量を算出すること。

### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は必ずアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が投与された患者に対して使用されるため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 投与後は血管外漏出の症状が軽快するまで、定期的に漏出部位の状態を観察すること。

8.3 本剤は投与中及び投与終了後に骨髄抑制をおこすことがあるため、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]

8.4 本剤の投与により免疫機能が低下している患者に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中にこれらのワクチンを接種しないこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.2 腎機能障害患者

血液毒性の発現に注意して観察すること。デクスラゾキサンは大部分が腎排泄されることが知られており、腎機能障害のある患者では、本剤の排泄率が低下し、全身への曝露時間が延長する可能性があることから、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害の副作用がおこることがある。

### 9.4 生殖能を有する者

#### 9.4.1 生殖可能な年齢の患者

性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.1参照]

#### 9.4.2 妊娠する可能性がある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に説明した上で、本剤投与中及び少なくとも投与終了後3ヵ月を経過するまでは避妊するよう指導すること。[9.5参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験<sup>注)</sup>において胎児毒性(マウス、ラット及びウサギ)、催奇形性(マウス及びラット)が報告されている<sup>1)</sup>。[2.2、9.4.2参照]

注)ラゾキサンの(本薬を含むラセミ体)の試験成績である。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	痙攣の悪化を誘発するおそれがある。	細胞毒性を有する薬剤と併用することによりフェニトインの吸収作用を減退させるおそれがある。

## 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄抑制(白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少) (頻度不明)

重篤な血球減少があらわれることがあり、投与後10日以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の投与中及び投与終了後は定期的に血液検査を行うこと。[8.3参照]

#### 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
消化器	悪心、嘔吐	下痢、口内炎、口内乾燥、口渇、食欲減退、腹痛、胃炎
皮膚		脱毛、点状出血、そう痒
肝臓	AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇	Al-P上昇
腎臓	クレアチニン上昇	
精神神経系		浮動性めまい、頭痛、感覚消失、傾眠、失神、振戦、うつ病、不眠症
呼吸器		呼吸困難、咳、肺炎
循環器		高血圧、深部静脈血栓症、ほてり、心房細動
注射部位	注射部位反応(注射部位の疼痛、紅斑、腫脹、肥厚、硬結、注射部位静脈炎、血管穿刺部位血栓、血栓性静脈炎等)	
その他	発熱	感染(創傷感染、丹毒、ヘルペスウイルス感染、好中球減少性感染等)、創部痛、疲労、関節痛、浮腫、顔面浮腫、衰弱、腹水、脱水、骨盤痛、腔出血、貧血、かすみ目、体重減少、カルシウム上昇、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は用時調製すること。

14.1.2 本剤1バイアルあたり注射用水25mLを加え、20mg/mL溶液とした後、必要量を注射筒で抜き取り、速やかに500mLの日局生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。

14.1.3 調製した溶液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 血管外漏出部位に十分な血流を確保するため、氷嚢などで冷却している場合は投与15分以上前に血管外漏出部位から取り外すこと。

14.2.2 他の薬剤との混注はしないこと。

14.2.3 調製した溶液は、投与する直前まで室温で管理し、調製後150分以内に投与を完了すること。

14.2.4 薬剤が皮膚・粘膜に付着しないよう注意すること。また、本剤に接触した場合には、直ちに水でよく洗い流すこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症<sup>注1)</sup>において、18歳未満の患者では、本剤の投与により、急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の発現リスクが増加することが海外で実施された臨床試験により報告されている<sup>2-5)</sup>。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験で精巣重量の低値(ラット)又は精巣萎縮(ラット、ウサギ)が認められたとの報告がある。  
[9.4.1参照]

15.2.2 遺伝毒性については、*in vitro*又は*in vivo*試験(マウスリンフォーマTK試験、ほ乳類培養細胞を用いた小核試験、マウスを用いた小核試験)成績において、陽性を示したとする報告がある。

15.2.3 がん原性試験<sup>注2)</sup>で造血系腫瘍[組織球性及びリンパ球性の悪性リンパ腫又はリンパ性白血病](雌マウス)又は子宮腺癌(雌ラット)の発現頻度の増加が認められたとの報告がある。

注1)これらの患者への投与は承認外である。

注2)ラゾキサソ(本薬を含むラセミ体)の試験成績である。

「禁忌を含む使用上の注意」等は3～6頁をご参照ください。

## 臨床成績

### 海外第II相臨床試験(海外データ)<sup>6),7)</sup>

6)承認時評価資料：海外第II相臨床試験(TT01)  
7)添付文書改訂時評価資料：海外第II相臨床試験(TT01)

#### 試験概要

目的	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デクスラゾキサンの有効性と安全性を検討した
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者23例 (有効性評価例数：蛍光法による組織生検で血管外漏出が確認された18例、 安全性評価例数：23例)
方法	投与1日目(発生から6時間以内)及び2日目(初回投与開始24時間後)はデクスラゾキサン1000mg/m <sup>2</sup> を、3日目(初回投与開始48時間後)は500mg/m <sup>2</sup> を1日1回、1～2時間かけて3日間連日静脈内投与した。
評価項目	1)有効性(評価期間：90日) 主要評価項目 ・血管外漏出に対する外科的処置 ・壊死及び水疱の発現 副次評価項目 ・血管外漏出部位の症状 ・がん治療スケジュールの遅延 ・血管外漏出のための入院 2)安全性(評価期間：28日) ・有害事象 ・臨床検査
解析計画	血管外漏出に対する外科的処置率については、事前調査において蛍光法による組織生検でアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出が確認された患者に対する外科的処置率(95%信頼区間)は100%(86～100%)であったことから、外科的処置の発生率が20%を下回る場合に有効と評価した。p値は20%の帰無仮説に対しての片側直接確率法により算出した。 安全性は、有害事象(重篤な有害事象を含む)の発現状況及び臨床検査により評価した。有害事象の重症度は、NCI-CTC規準(第2.0版)に基づくグレード判定と因果関係を評価した。

## ■ 患者背景

項目		有効性評価例(n=18) <sup>a)</sup>	安全性評価例(n=23)
		例数(%)又は 平均値(最小値～最大値)	例数(%)又は 平均値(最小値～最大値)
性別[例数(%)]	男性	5 (27.8)	5 (21.7)
	女性	13 (72.2)	18 (78.3)
年齢(歳) [平均値(最小値～最大値)]		56.6(41～76)	55.0(40～76)
がん種[例数(%)]	乳がん	10 (55.6)	13 (56.5)
	リンパ腫	7 (38.9)	7 (30.4)
	胃がん	1 (5.6)	1 (4.3)
	骨髄腫	0 (0.0)	1 (4.3)
	ユーイング肉腫	0 (0.0)	1 (4.3)
投与したアントラサイクリン系 抗悪性腫瘍剤[例数(%)]	ドキシルビシン	7 (38.9)	9 (39.1)
	エピルビシン	11 (61.1)	14 (60.9)
腫脹及び発赤部位面積(cm <sup>2</sup> ) [平均値(最小値～最大値)]		23.6(1～75)	22.5 <sup>b)</sup> (1～75)
血管外漏出に伴う症状[例数(%)]	腫脹	16 (88.9)	19 (82.6)
	発赤	14 (77.8)	17 (73.9)
	疼痛	7 (38.9)	10 (43.5)
	水疱	2 (11.1)	2 (8.7)
	異常感覚	1 (5.6)	1 (4.3)

a) 除外された5例の内訳：

【生検で陰性】4例

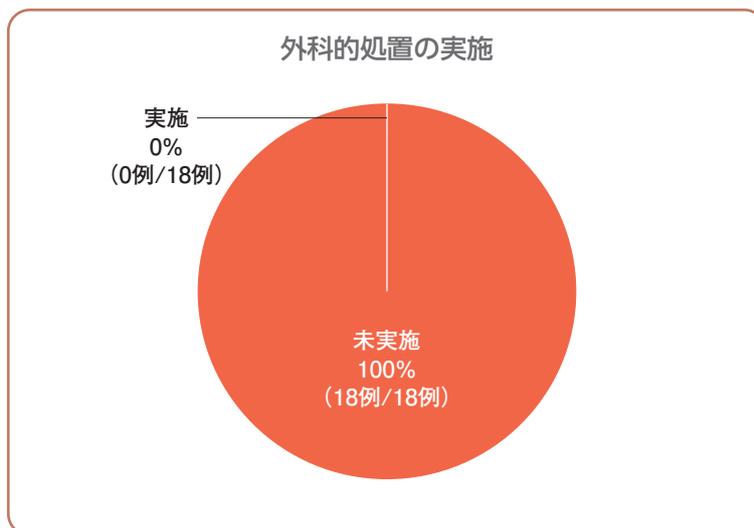
【CVADによる血管外漏出で適切な生検の実施不能】1例

b) CVADによる血管外漏出で腫脹及び発赤が認められなかった1例を除く22例の平均値

CVAD：central venous access device(中心静脈アクセスデバイス)

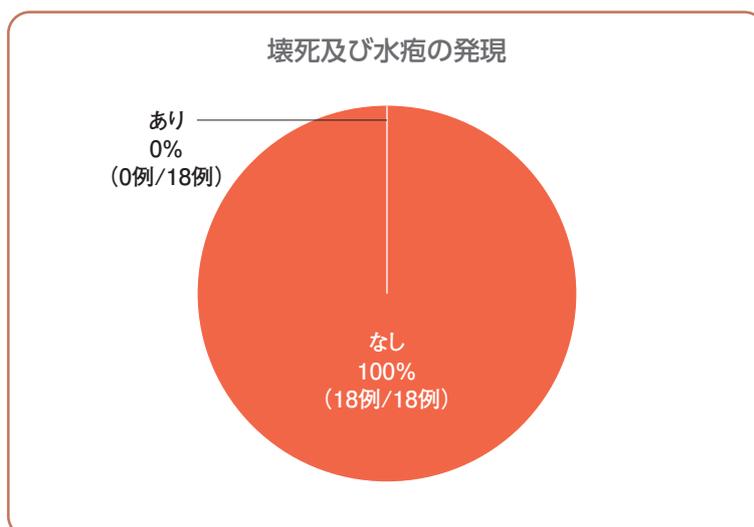
### ■ 血管外漏出に対する外科的処置(主要評価項目)

本剤投与後に外科的処置を実施した症例はなく、デクスラゾキサンの有効性が認められました(両側95%信頼区間:0~18.5%、 $p=0.018$ 、片側直接確率法)。



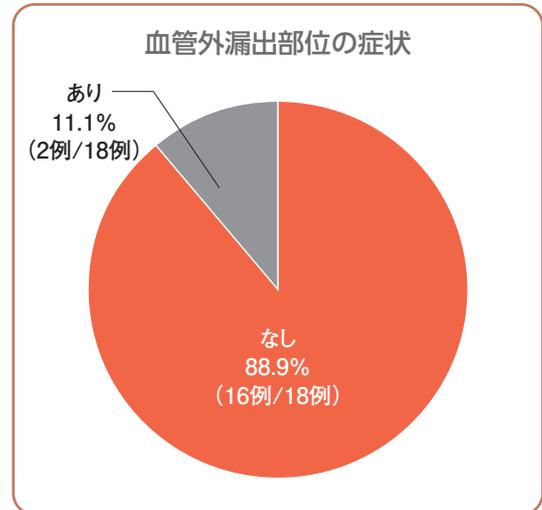
### ■ 壊死及び水疱の発現(主要評価項目)

本剤投与後、壊死の発現は認められず、新たな水疱の発現もみられませんでした。



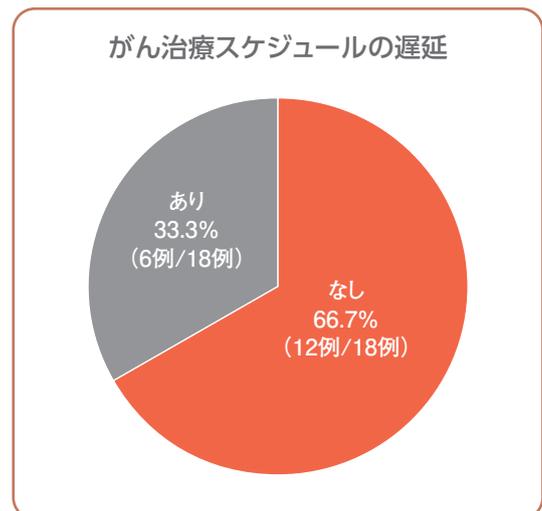
### ■ 血管外漏出部位の症状(副次評価項目)

最終評価時において、18例中16例(88.9%)で血管外漏出部位の症状を認めませんでした。その他の2例に認められた血管外漏出部位の症状は、異常感覚2件、皮膚萎縮及び疼痛各1件でした。



### ■ がん治療スケジュールの遅延(副次評価項目)

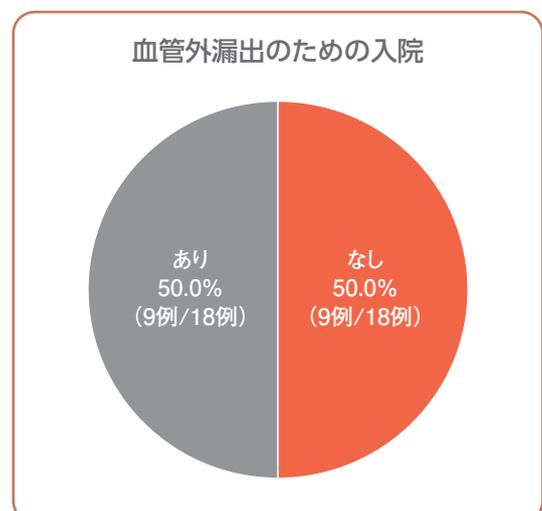
本剤投与後、18例中12例(66.7%)で計画された化学療法を遅延なく継続しました。6例に認められたスケジュールの遅延は平均8.7日(最小2日、最大24日)でした。



#### <参考情報>

### ■ 血管外漏出のための入院(副次評価項目)

本剤投与後、18例中9例(50.0%)で血管外漏出のための入院がありませんでした。入院が必要であった9例の入院期間は平均3.3日(最小1日、最大6日)でした。



## ■ 安全性

副作用の発現率は82.6%(19/23例)であり、主な副作用は注射部位疼痛30.4%(7/23例)、注射部位静脈炎26.1%(6/23例)、悪心21.7%(5/23例)、注射部位反応17.4%(4/23例)などでした。

主な臨床検査値異常は白血球数減少73.9%(17/23例)、好中球数減少63.6%(14/22例)、ヘモグロビン減少39.1%(9/23例)、AST上昇26.3%(5/19例)、及び血小板数減少21.7%(5/23例)などでした。

また、重篤な有害事象は、発熱8.7%(2/23例)、汎血球減少症、好中球減少症、創傷感染、腫瘍進行、注射部位静脈炎、デクスラゾキサンの血管外漏出、肺炎、嘔吐、処置後感染、骨折、悪心、各4.3%(1/23例)でした。死亡は2例(原発性悪性腫瘍の進行2例)報告され、いずれも治療薬との因果関係は否定されました。

副作用の発現例数及び発現率

副作用 (n=23)	発現例数		グレード不明		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
全体	19	82.6	0	0.0	14	60.9	14	60.9	2	8.7	0	0.0
一般・全身障害及び投与部位の状態	17	73.9	0	0.0	11	47.8	12	52.2	1	4.3	0	0.0
注射部位疼痛	7	30.4	0	0.0	6	26.1	2	8.7	1	4.3	0	0.0
注射部位静脈炎	6	26.1	0	0.0	1	4.3	6	26.1	0	0.0	0	0.0
発熱	2	8.7	0	0.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	4	17.4	0	0.0	2	8.7	3	13.0	0	0.0	0	0.0
注射部位紅斑	2	8.7	0	0.0	1	4.3	1	4.3	0	0.0	0	0.0
注射部位腫脹	2	8.7	0	0.0	1	4.3	1	4.3	0	0.0	0	0.0
注射部位肥厚	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位硬結	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位血栓	1	4.3	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	6	26.1	0	0.0	4	17.4	2	8.7	0	0.0	0	0.0
悪心	5	21.7	0	0.0	3	13.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0
嘔吐	2	8.7	0	0.0	0	0.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0
下痢	2	8.7	0	0.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症及び寄生虫症	3	13.0	0	0.0	0	0.0	3	13.0	0	0.0	0	0.0
処置後感染	2	8.7	0	0.0	0	0.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0
創傷感染	1	4.3	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
浮動性めまい	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
失神	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
血管障害	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系及び乳房障害	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腔出血	1	4.3	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

臨床検査値異常の発現例数及び発現率 (CTCグレード2以上)

臨床検査	n	発現例数		グレード2		グレード3		グレード4	
		例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
白血球数減少	23	17	73.9	5	21.7	7	30.4	5	21.7
好中球数減少	22	14	63.6	1	4.5	5	22.7	8	36.4
ヘモグロビン減少	23	9	39.1	9	39.1	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	23	5	21.7	1	4.3	4	17.4	0	0.0
AST上昇	19	5	26.3	5	26.3	0	0.0	0	0.0
ALT上昇	21	1	4.8	1	4.8	0	0.0	0	0.0
LDH上昇	22	1	4.5	1	4.5	0	0.0	0	0.0
ALP上昇	20	1	5.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0
ナトリウム下降	22	2	9.1	0	0.0	2	9.1	0	0.0
カリウム下降	22	1	4.5	0	0.0	1	4.5	0	0.0
カリウム上昇	22	1	4.5	1	4.5	0	0.0	0	0.0

重症度はNCI-CTC規準 (第2版) に基づき判定した。

同一症例においてグレードの異なる同一の副作用が認められた場合、それぞれのグレードで例数をカウントした。

#### <参考>NCI-CTC規準に基づくグレード判定

本剤の海外臨床試験では、有害事象、副作用の重症度はNCI-CTC規準 (第2版) に基づきグレード判定が行われました。なお、日本語の項目名についてはMedDRA (Ver.15.0) を用いて再コード化を行いました。

NCI-CTC規準 (第2版) に含まれていない有害事象は、該当する区分の“その他”の有害事象として、内容を具体的に記載した上で、以下の規準に従ってgradingしました。

グレード0：正常、正常/基準値範囲内、なし

グレード1：軽症/軽度の有害事象

グレード2：中等症/中等度の有害事象

グレード3：重症/高度の有害事象

グレード4：生命を脅かす又は活動不能にいたる有害事象

グレード5：有害事象による死亡 (因果関係あり)

NCI-CTC: National cancer institute - common toxicity criteria (米国国立癌研究所 共通毒性規準)

#### 8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.2 投与後は血管外漏出の症状が軽快するまで、定期的に漏出部位の状態を観察すること。

8.3 本剤は投与中及び投与終了後に骨髄抑制をおこすことがあるため、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]

## 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)<sup>8)、9)</sup>

8)承認時評価資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TT02)

9)添付文書改訂時評価資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TT02)

### 試験概要

**目的** 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デクスラゾキサンの有効性と安全性を検討した

**試験デザイン** 多施設共同非盲検試験

**対象** アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者57例  
(有効性評価例数：蛍光法による組織生検で血管外漏出が確認された36例、  
安全性評価例数：57例)

**方法** 投与1日目(発生から6時間以内)及び2日目(初回投与開始24時間後)はデクスラゾキサン1000mg/m<sup>2</sup>を、3日目(初回投与開始48時間後)は500mg/m<sup>2</sup>を1日1回、1～2時間かけて3日間連日静脈内投与した。

**評価項目**

1)有効性(評価期間：90日)

主要評価項目

- ・血管外漏出に対する外科的処置率
- ・壊死

副次評価項目

- ・四肢機能障害、変形、疼痛及び神経障害等の遅発性後遺症の進行
- ・血管外漏出に対する処置によるがん治療スケジュールの遅延

2)安全性(評価期間：28日)

- ・デクスラゾキサン投与開始後4週間の毒性評価(NCI-CTC)
- ・有害事象
- ・臨床検査

**解析計画** 血管外漏出に対する外科的処置率については、文献調査よりアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者の約35～50%で進行性の症状・所見のために外科的処置が必要と考えられたことから、外科的処置の発生率が35%を下回る場合に有効と評価した。p値は35%の帰無仮説に対しての正確な2項検定により算出した。

安全性は、有害事象(重篤な有害事象を含む)の発現状況及び臨床検査により評価した。有害事象の重症度は、NCI-CTC規準(第2.0版)に基づくグレード判定と因果関係を評価した。

■ 患者背景

項目		有効性評価例(n=36) <sup>a)</sup>	安全性評価例(n=57)
		例数(%)又は 平均値(最小値～最大値)	例数(%)又は 平均値(最小値～最大値)
性別[例数(%)]	男性	12 (33.3)	17 (29.8)
	女性	24 (66.7)	40 (70.2)
年齢(歳) [平均値(最小値～最大値)]		55.1 (34～81)	55.5 (21～92)
がん種[例数(%)]	乳がん	17 (47.2)	27 (47.4)
	リンパ腫	14 (38.9)	16 (28.1)
	骨髄腫	1 (2.8)	3 (5.3)
	卵巣がん	1 (2.8)	2 (3.5)
	肺がん	0 (0.0)	1 (1.8)
	急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (1.8)
	急性リンパ性白血病	0 (0.0)	1 (1.8)
	その他	3 (8.3)	6 (10.5)
投与した アントラサイクリン系 抗癌性腫瘍剤[例数(%)]	エピルビシン	20 (55.6)	31 (54.4)
	ドキソルビシン	16 (44.4)	24 (42.1)
	ダウノルビシン	0 (0.0)	1 (1.8)
	ペグ化リポソームドキソルビシン	0 (0.0)	1 (1.8)
腫脹及び発赤部位面積(cm <sup>2</sup> ) [平均値(最小値～最大値)]		39.0 <sup>b)</sup> (1～253)	47.1 <sup>c)</sup> (1～253)
血管外漏出に伴う症状 [例数(%)]	腫脹	29 (80.6)	42 (73.7)
	発赤	28 (77.8)	48 (84.2)
	疼痛	16 (44.4)	28 (49.1)
	水疱	0 (0.0)	1 (1.8)
	異常感覚	1 (2.8)	2 (3.5)

a) 除外された21例の内訳:

【生検陰性】9例

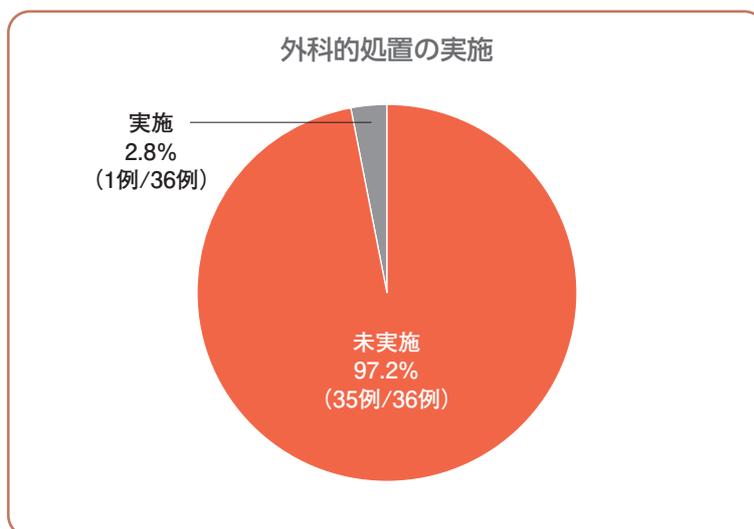
【実施計画書からの逸脱】12例

b) 面積不明の1例を除く35例の平均値

c) 面積不明の3例を除く54例の平均値

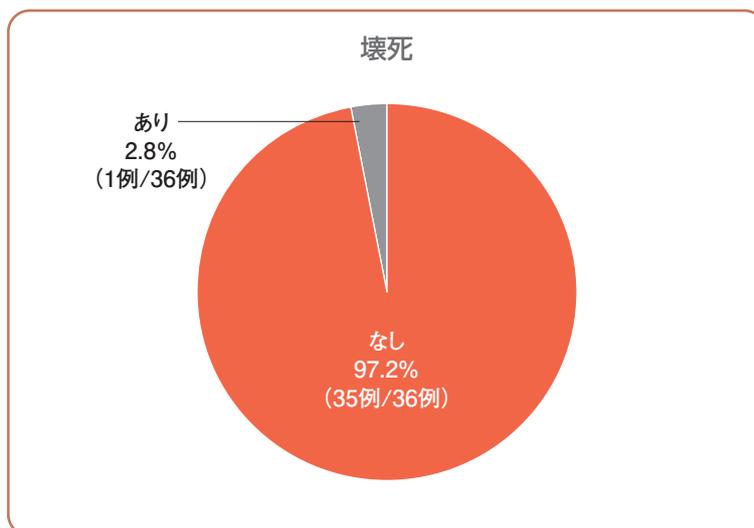
### ■ 血管外漏出に対する外科的処置率(主要評価項目)

本剤投与後、外科的処置を実施した症例は36例中1例(2.8%)であり、デクスラゾキサンの有効性が認められました(両側95%信頼区間:0.1~14.5%、 $p < 0.0001$  vs 35%、正確二項検定)。



### ■ 壊死(主要評価項目)

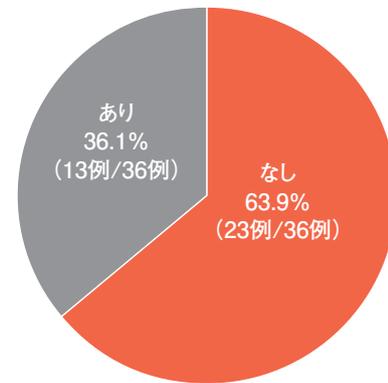
本剤投与後、外科的処置を実施した1例に壊死が認められました。



### ■ 四肢機能障害、変形、疼痛及び神経障害等の遅発性後遺症の進行(副次評価項目)

最終評価時において、36例中23例(63.9%)で四肢機能障害、変形、疼痛及び神経障害等の遅発性後遺症の進行を認めませんでした。その他の13例に認められた症状は、疼痛9件、感覚障害7件、皮膚萎縮4件、運動障害3件及び外観損傷1件でした。

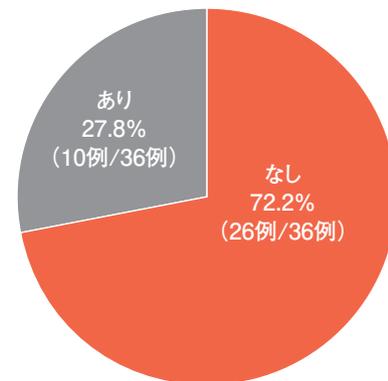
四肢機能障害、変形、疼痛及び神経障害等の遅発性後遺症の進行



### ■ 血管外漏出に対する処置によるがん治療スケジュールの遅延(副次評価項目)

本剤投与後、36例中26例(72.2%)で計画された化学療法を遅延なく継続しました。遅延の認められた10例のうち、1例は外科的処置を実施した症例であり、同症例を除いた9例におけるがん治療スケジュールの遅延は平均10日(最小7日、最大15日)でした。

血管外漏出に対する処置によるがん治療スケジュールの遅延



## ■ 安全性

副作用の発現率は47.4%(27/57例)であり、主な副作用は悪心17.5%(10/57例)、脱毛症8.8%(5/57例)、注射部位疼痛7.0%(4/57例)、発熱7.0%(4/57例)、嘔吐7.0%(4/57例)、処置後感染7.0%(4/57例)などでした。

主な臨床検査値異常は白血球数減少71.9%(41/57例)、好中球数減少59.6%(34/57例)、ヘモグロビン減少43.9%(25/57例)、血小板数減少28.1%(16/57例)、AST上昇28.1%(16/57例)、ALT上昇28.1%(16/57例)、クレアチニン上昇14.0%(8/57例)及びビリルビン上昇10.5%(6/57例)などでした。

また、重篤な有害事象は発熱12.3%(7/57例)、浮動性めまい、処置後感染、肺炎、各5.3%(3/57例)、下痢3.5%(2/57例)、好中球減少性感染、腹水、食欲減退、不整脈、低カリウム症、傾眠、全身性真菌症、昏睡、腎不全、口内炎、疲労、悪心、呼吸困難、創傷感染、高血糖、発熱性好中球減少症、疾患進行、深部静脈血栓症、各1.8%(1/57例)でした。死亡は3例(気管支アスペルギルス症、発熱性好中球減少症/敗血症性ショック、肺炎、各1例)報告され、いずれも治療薬との因果関係は否定されました。

副作用の発現例数及び発現率

副作用 (n=57)	発現例数		グレード不明		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
全体	27	47.4	1	1.8	19	33.3	12	21.1	6	10.5	0	0.0
胃腸障害	14	24.6	0	0.0	10	17.5	3	5.3	3	5.3	0	0.0
悪心	10	17.5	0	0.0	7	12.3	3	5.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	4	7.0	0	0.0	3	5.3	1	1.8	0	0.0	0	0.0
口内炎	2	3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.5	0	0.0
下痢	1	1.8	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	1.8	0	0.0
口内乾燥	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害及び投与部位の状態	11	19.3	0	0.0	6	10.5	3	5.3	2	3.5	0	0.0
発熱	4	7.0	0	0.0	1	1.8	1	1.8	2	3.5	0	0.0
注射部位疼痛	4	7.0	0	0.0	4	7.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
疲労	2	3.5	0	0.0	0	0.0	2	3.5	0	0.0	0	0.0
注射部位紅斑	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症及び寄生虫症	7	12.3	0	0.0	2	3.5	3	5.3	3	5.3	0	0.0
処置後感染	4	7.0	0	0.0	1	1.8	2	3.5	2	3.5	0	0.0
感染	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
創傷感染	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0
肺炎	1	1.8	0	0.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0
好中球減少性感染	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0
神経系障害	3	5.3	1	1.8	2	3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	1	1.8	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感覚消失	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	1.8	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚及び皮下組織障害	6	10.5	0	0.0	3	5.3	4	7.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	5	8.8	0	0.0	2	3.5	4	7.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒及び処置合併症	2	3.5	0	0.0	2	3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
創合併症	2	3.5	0	0.0	2	3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0

副作用 (n=57)	発現例数		グレード不明		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4	
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
代謝及び栄養障害	1	1.8	0	0.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0
食欲減退	1	1.8	0	0.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0
血液及びリンパ系障害	1	1.8	0	0.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0
貧血	1	1.8	0	0.0	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0
臨床検査	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重減少	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

臨床検査値異常の発現例数及び発現率 (CTCグレード2以上)

臨床検査	n	発現例数		グレード2		グレード3		グレード4	
		例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
白血球数減少	57	41	71.9	17	29.8	13	22.8	11	19.3
好中球数減少	57	34	59.6	11	19.3	12	21.1	11	19.3
ヘモグロビン減少	57	25	43.9	23	40.4	2	3.5	0	0.0
血小板数減少	57	16	28.1	3	5.3	13	22.8	0	0.0
AST上昇	57	16	28.1	14	24.6	1	1.8	1	1.8
ALT上昇	57	16	28.1	11	19.3	1	1.8	4	7.0
ALP上昇	57	2	3.5	2	3.5	0	0.0	0	0.0
クレアチニン上昇	57	8	14.0	6	10.5	1	1.8	1	1.8
ビリルビン上昇	57	6	10.5	5	8.8	1	1.8	0	0.0
総カルシウム下降	57	4	7.0	2	3.5	1	1.8	1	1.8
総カルシウム上昇	57	1	1.8	0	0.0	0	0.0	1	1.8
ナトリウム下降	57	3	5.3	0	0.0	2	3.5	1	1.8
カリウム下降	57	1	1.8	0	0.0	1	1.8	0	0.0
カリウム上昇	57	1	1.8	1	1.8	0	0.0	0	0.0

重症度はNCI-CTC規準(第2版)に基づき判定した。  
同一症例においてグレードの異なる同一の副作用が認められた場合、それぞれのグレードで例数をカウントした。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.2 投与後は血管外漏出の症状が軽快するまで、定期的に漏出部位の状態を観察すること。

8.3 本剤は投与中及び投与終了後に骨髄抑制をおこすことがあるため、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]

## 国内第I/II相臨床試験<sup>10)</sup>

10)承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験(KDX1101)

紹介する結果には承認された用法及び用量外のデータが含まれますが、承認時評価資料のため掲載します。

### 試験概要

<b>目的</b>	日本人のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対し、デクスラゾキサンを3日間連日静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。
<b>試験デザイン</b>	多施設共同非盲検試験
<b>対象</b>	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者2例
<b>方法</b>	投与1日目(発生から6時間以内)及び2日目(初回投与開始24時間後)はデクスラゾキサン1000mg/m <sup>2</sup> を、3日目(初回投与開始48時間後)は500mg/m <sup>2</sup> を1日1回、90分かけて3日間連日静脈内投与した。 ただし、腎機能障害を伴う患者(eGFR 40mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満) <sup>*</sup> では、曝露量が増加する可能性があるため、投与量を通常の半量とした。
<b>評価項目</b>	1)安全性(評価期間：4週間) <ul style="list-style-type: none"><li>・有害事象の発現状況</li><li>・副作用の発現状況</li><li>・臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)</li></ul> 2)有効性(評価期間：12週間) 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"><li>・血管外漏出に対する外科的処置の有無</li></ul> 副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"><li>・血管外漏出部位の症状</li><li>・血管外漏出に対する処置のためのがん治療スケジュールの遅延</li></ul> 3)薬物動態 <ul style="list-style-type: none"><li>・血漿中デクスラゾキサン濃度</li></ul>

<sup>\*</sup>本試験の方法は国内で承認された用法及び用量と異なります。

国内で承認されている用法及び用量は次の通りです。

#### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

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。

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

## ■ 患者背景

項目	症例1	症例2
性別	男性	女性
年齢(歳)	70歳代	40歳代
身長(cm)/体重(kg)	163.8 / 67.8	165.2 / 51.6
がん種	リンパ腫	乳がん
投与したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤	ドキシソルビシン	ドキシソルビシン
血管外漏出に伴う症状	発赤、腫脹、疼痛、異常感覚	発赤、腫脹、疼痛、硬結、色素沈着

## ■ 有効性

項目	症例1*	症例2
血管外漏出に対する外科的処置の有無(主要評価項目)	実施なし	実施なし
血管外漏出部位の症状(副次評価項目)	投与3週時までに消失した。投与12週時に疼痛と結合組織線維化が認められた。	投与12週時までに消失した。
血管外漏出に対する処置のためのがん治療スケジュールの遅延(副次評価項目)	認められなかった	認められなかった

\* 腎機能低下が認められたため、デクスラゾキサンの投与量を通常の半量とした。

## ■ 安全性

項目	症例1	症例2
副作用	グレード3 発熱性好中球減少症* グレード2 胸膜炎、貧血、肺炎、血中クレアチニン増加 グレード1 悪心、倦怠感、血中尿素増加	グレード4 好中球数減少 グレード3 白血球数減少 グレード2 リンパ球数減少 グレード1 注入部位反応、紫斑、頭痛、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加

重症度はNCI-CTC規準(第4版)に基づき判定した。

\* 本試験において、重篤な有害事象として報告されている。

### 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.2 投与後は血管外漏出の症状が軽快するまで、定期的に漏出部位の状態を観察すること。

8.3 本剤は投与中及び投与終了後に骨髄抑制をおこすことがあるため、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]

# 薬物動態

## 血漿中濃度

### ■ 反復投与<sup>10)</sup>

日本人のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者(成人)2例に、デクスラゾキサンを1日1回90分かけて3日間連日静脈内投与したときの薬物動態を検討しました。

反復投与時の薬物動態パラメータ

		投与量 (mg)	体表面積あたり (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> <sup>b)</sup> (ng·hr/mL)	CL <sub>tot</sub> (L/hr)	V <sub>dss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
症例1 <sup>c)</sup>	投与1日目	848.5	500	20122	82915	10.1	52.3	3.1
	投与2日目	848.5	500	25508	90239	9.4	42.1	2.9
	投与3日目 <sup>d)</sup>	424.2	250	8318	-	-	-	-
症例2	投与1日目	1511.8	1000	47549	125745	12.0	42.1	2.1
	投与2日目	1511.8	1000	51166	127903	11.8	39.8	2.1
	投与3日目	755.9	500	19739	46115	13.7	46.0	1.9

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積、CL<sub>tot</sub>: 全身クリアランス、V<sub>dss</sub>: 定常状態分布容積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

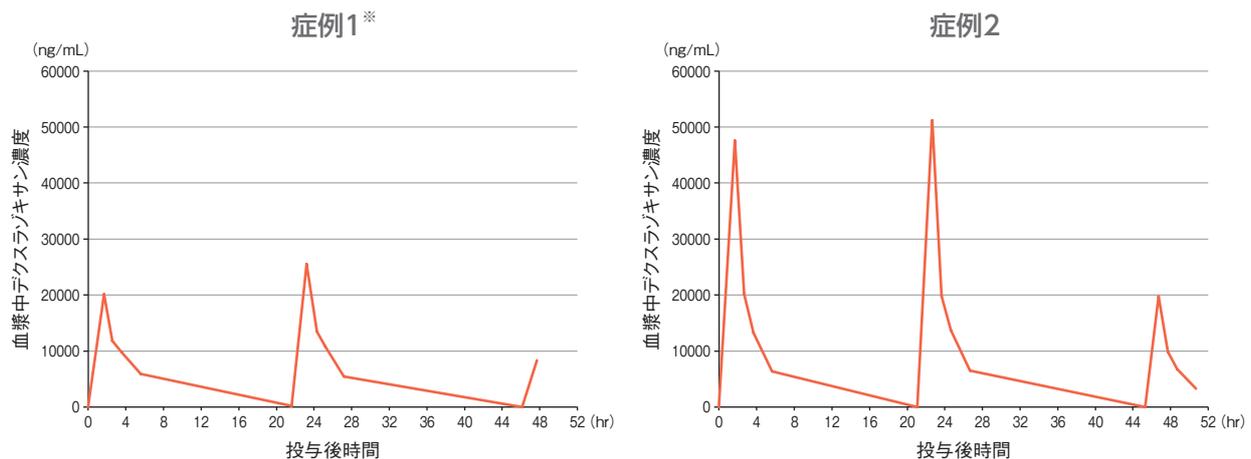
a) 投与終了直後

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

c) 腎機能低下が認められたため、実施計画書の規定に従い、デクスラゾキサンの投与量を通常の半量とした。また、本症例においては血漿中薬物動態/パラメータの算出は本薬投与1日目及び2日目(本薬投与3日目の投与直前まで)を対象とした。

d) 投与終了直後の1ポイントのみの測定であった。

反復投与時の血漿中薬物濃度推移



※腎機能低下が認められたため、実施計画書の規定に従い、デクスラゾキサンの投与量を通常の半量とした。

承認時評価資料: 国内第I/II相臨床試験 (KDX1101)

投与1日目及び2日目は1000mg/m<sup>2</sup>を、3日目は500mg/m<sup>2</sup>を1日1回90分かけて3日間連日静脈内投与した。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

#### 9.2 腎機能障害患者

血液毒性の発現に注意して観察すること。デクスラゾキサンは大部分が腎排泄されることが知られており、腎機能障害のある患者では、本剤の排泄率が低下し、全身への曝露時間が延長する可能性があることから、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

## ■ 参考：反復投与(外国人データ)<sup>11)</sup>

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者(外国人)6例を対象として、投与1日目及び2日目はデクスラゾキサン1000mg/m<sup>2</sup>を、3日目は500mg/m<sup>2</sup>を1日1回1～2時間かけて、3日間連日静脈内投与したときの薬物動態を検討しました。

ノンコンパートメントモデルで評価した結果、投与1日目及び2日目における24時間血中濃度-時間曲線下面積はほぼ同様であり、反復投与による蓄積は認められませんでした。

反復投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)		CL <sub>tot</sub> (L/hr)	V <sub>dss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
		AUC <sub>0-24</sub>	AUC <sub>last</sub>			
投与1日目 (1000mg/m <sup>2</sup> 投与)	57092 ±27451	187455 ±61385	—	9.9±3.1	30.5±11.1	2.1±0.4
投与2日目 (1000mg/m <sup>2</sup> 投与)	55928 ±27074	170305 ±57976	—	11.1±4.5	35.8±19.7	2.2±0.3
投与3日目 (500mg/m <sup>2</sup> 投与)	26550 ±15595	—	59613 ±24345	13.7±6.4	38.6±18.3	2.2±1.3

Mean ± SD

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積、CL<sub>tot</sub>: 全身クリアランス、V<sub>dss</sub>: 定常状態分布容積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

承認時評価資料: 海外市販後臨床試験(TT04)

## ■ 特別な患者集団(腎機能低下症例、外国人データ)<sup>12)</sup>

腎機能の程度が異なる24例<sup>\*</sup>の男女を対象に、150mg/m<sup>2</sup>のデクスラゾキサンを一定速度で15分間静脈内投与したときの薬物動態を検討した結果、全身クリアランスは腎機能低下者で低下し、中等度及び重度の腎機能低下者の無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積は腎機能正常者と比べて2倍高値を示しました。

用量調節のシミュレーションにおいて、クレアチニンクリアランスが40mL/min未満の患者では、投与量を50%にすることで、腎機能正常者と同等の曝露(無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積)が達成されることが示唆されました。

※ 正常 (80mL/min<クレアチニンクリアランス) : 6例  
軽度低下 (50mL/min<クレアチニンクリアランス≤80mL/min) : 5例  
中等度低下 (30mL/min<クレアチニンクリアランス≤50mL/min) : 6例  
重度低下 (クレアチニンクリアランス≤30mL/min) : 7例

Brier ME. et al. : J Clin Pharmacol. 51, 731, 2011

### 6. 用法及び用量

通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、3日目は500mg/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。

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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

#### 9.2 腎機能障害患者

血液毒性の発現に注意して観察すること。デクスラゾキサンは大部分が腎排泄されることが知られており、腎機能障害のある患者では、本剤の排泄率が低下し、全身への曝露時間が延長する可能性があることから、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

### 分布(外国人データ)<sup>13)</sup>

デクスラゾキサンは体内に分布し、タンパク結合率は2%未満でした。がん性胸水の患者における胸水中の濃度は、血漿中の10~100%と幅がありました。

承認時評価資料：分布

## 代謝

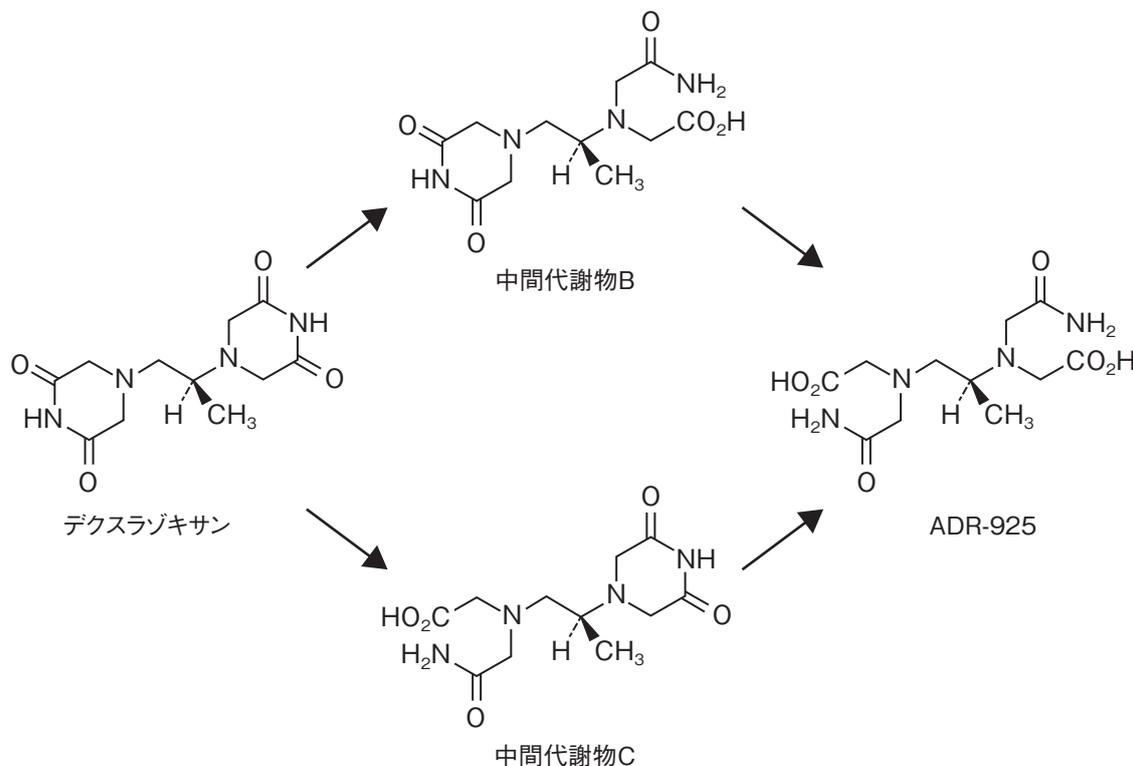
### ■ 代謝物(外国人データ)<sup>14)</sup>

デクスラゾキサンは生体内で2種類の間代謝物に代謝されはじめ、中間代謝物Bの濃度はデクスラゾキサン濃度の8~29%、中間代謝物Cの濃度はデクスラゾキサン濃度の3~5%でした。その後、これらの代謝物もADR-925に代謝され(15分で最高濃度に到達後、半減期2.5時間と0.6時間で消失)、血清中から半減期24時間で消失しました。

Schroeder PE, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 52, 167, 2003

### ■ 代謝経路(*in vitro*)<sup>15)</sup>

デクスラゾキサンは加水分解を受け、2種類の間代謝物を経てADR-925に代謝されると考えられます。



中間代謝物B：(2*S*)-*N*-(Carbamoylmethyl)[1-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]aminoacetic acid

中間代謝物C：(2*S*)-*N*-(Carbamoylmethyl)[2-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propyl]aminoacetic acid

ADR-925：(2*S*)-*N,N'*-(Propane-1,2-diyl)bis[*N*-(carbamoylmethyl)aminoacetic acid]

承認時評価資料：代謝経路

**排泄(外国人データ)<sup>16)</sup>**

成人では投与量の34～48%が尿中へ排泄され、小児では同60%が尿中へ排泄されました。胆汁中への排泄は1例において検討され、24時間で1%未満であることが示されました。

承認時評価資料：排泄

# 薬効薬理

## 作用機序<sup>17)</sup>

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が挿入(インターカレート)されたDNAは、トポイソメラーゼIIと結合し(DNA-トポイソメラーゼ複合体の形成)、DNAが切断された状態で安定化します。その結果、トポイソメラーゼIIによるDNAの再結合が阻害されて細胞毒性を発現し組織障害を誘発するものと考えられています(図1)。

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よる組織障害に対し、トポイソメラーゼIIの作用を阻害することにより組織障害抑制作用を示すとされ、主に以下の2つの作用機序が考えられています。

- 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1 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の作用機序

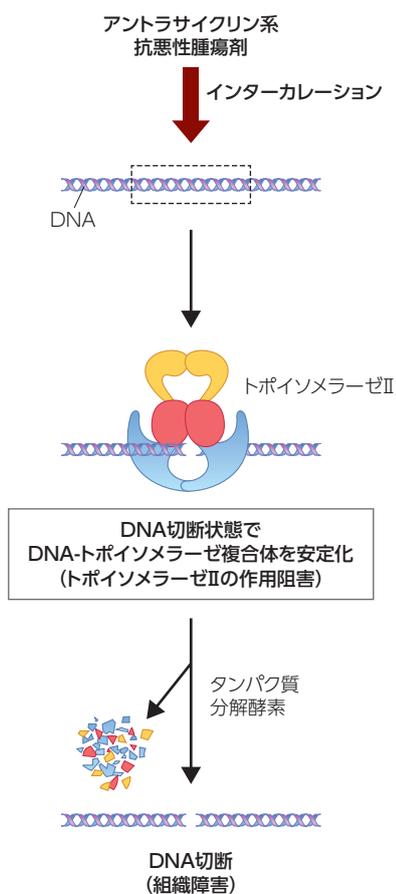
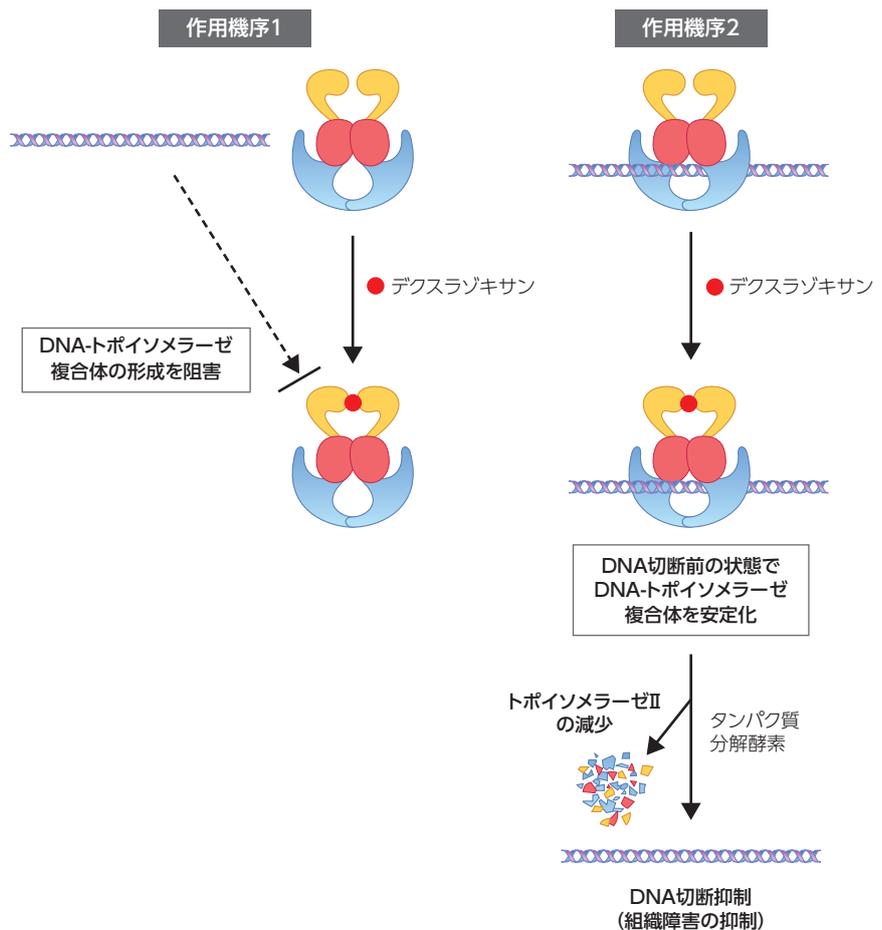


図2 デクスラゾキサンの作用機序



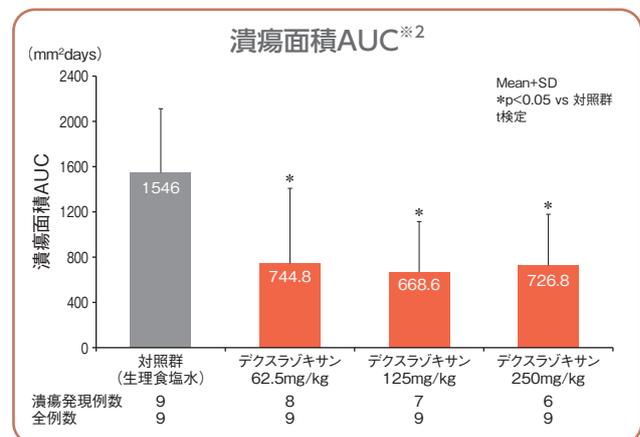
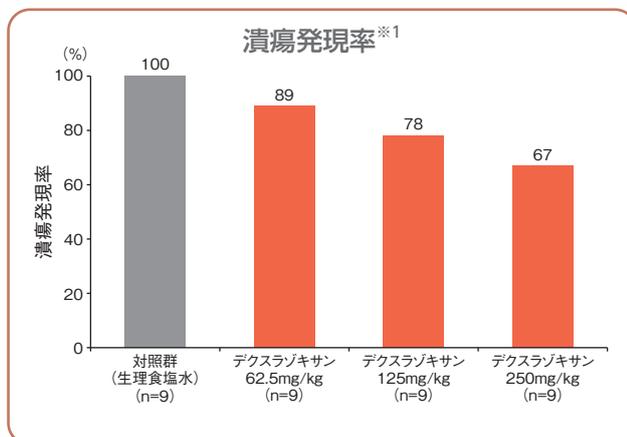
承認時評価資料：作用機序

## 非臨床試験

### ■ ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する単回投与での抑制作用(マウス)<sup>18)</sup>

方法：雌B6D2F1マウスの背部にダウノルビシン(3mg/kg)を皮下投与し、その直後に生理食塩水又はデクスラゾキサン(62.5~250mg/kg)を腹腔内投与した。薬物投与後35日間、潰瘍発現の有無を観察し、潰瘍が認められた個体についてはその面積を経時的に測定して潰瘍面積AUCを算出した。

結果：潰瘍発現率は、対照群(生理食塩水)では100%であるのに対し、デクスラゾキサン62.5mg/kg投与群では89%、デクスラゾキサン125mg/kg投与群では78%、デクスラゾキサン250mg/kg投与群では67%でした。また、潰瘍面積AUCは、全てのデクスラゾキサン投与群において、対照群と比較して有意に減少しました。



※1：潰瘍発現率は(観察期間に潰瘍が発現した例数)÷(全例数)×100により算出した。

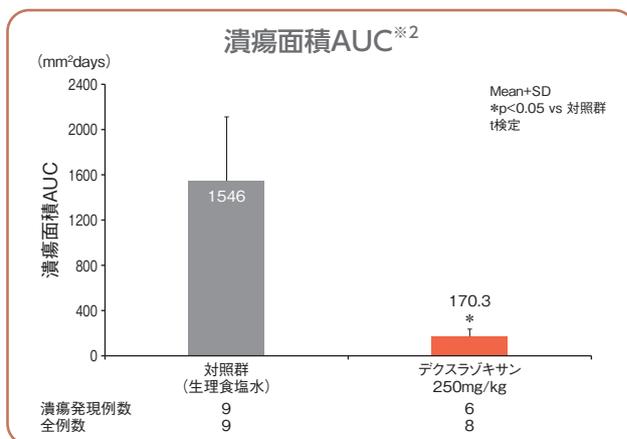
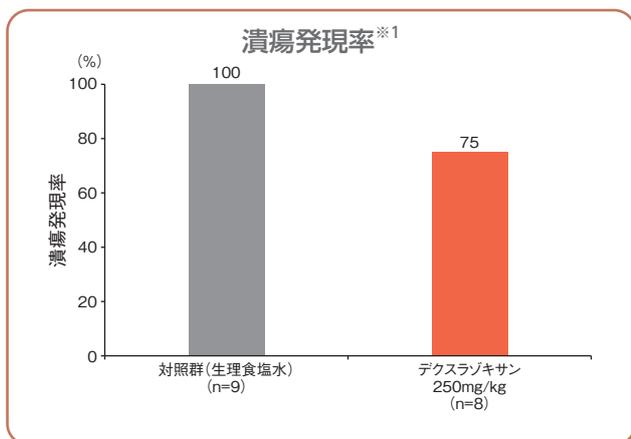
※2：潰瘍面積AUCは潰瘍の発現が認められた個体の各日の潰瘍面積より算出した。

承認時評価資料：ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する単回投与の作用

## ■ ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する反復投与での抑制作用(マウス)<sup>19)</sup>

**方法：**雌B6D2F1マウスの背部にダウノルビシン(3mg/kg)を皮下投与し、ダウノルビシン投与直後から1日1回3日間、デクスラゾキサン(250mg/kg)を腹腔内投与した。対照群には生理食塩水をダウノルビシン投与直後に1回のみ腹腔内投与した。薬物投与後35日間、潰瘍発現の有無を観察し、潰瘍が認められた個体についてはその面積を経時的に測定して潰瘍面積AUCを算出した。

**結果：**潰瘍発現率は、対照群(生理食塩水)では100%であるのに対し、デクスラゾキサン250mg/kg投与群では75%でした。また、デクスラゾキサン250mg/kg投与群の潰瘍面積AUCは、対照群と比較して有意に減少しました。



※1：潰瘍発現率は(観察期間に潰瘍が発現した例数)÷(全例数)×100により算出した。

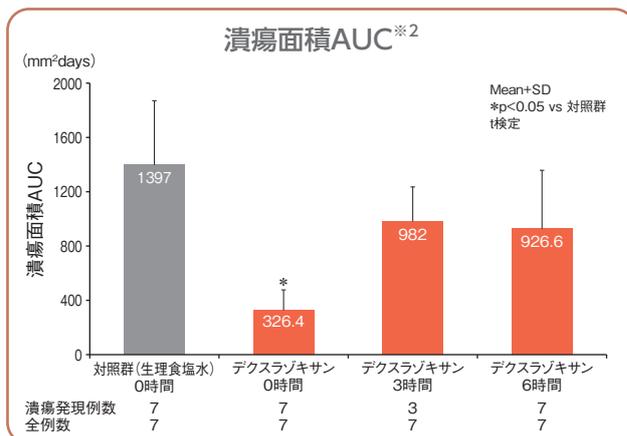
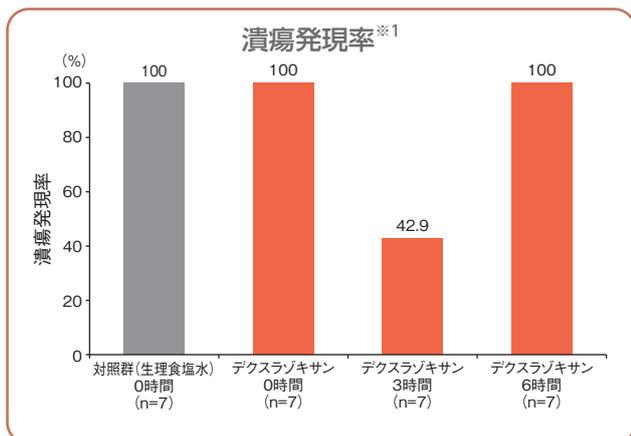
※2：潰瘍面積AUCは潰瘍の発現が認められた個体の各日の潰瘍面積より算出した。

承認時評価資料：ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する反復投与の作用

## ■ ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する抑制作用：投与タイミングの影響(マウス)<sup>20)</sup>

**方法：**雌B6D2F1マウスの背部にダウノルビシン(3mg/kg)を皮下投与し、ダウノルビシン投与後0(投与直後)、3又は6時間にデクスラゾキサン(250mg/kg)を腹腔内投与した。対照群には生理食塩水をダウノルビシン投与直後に腹腔内投与した。薬物投与後38日間、潰瘍発現の有無を観察し、潰瘍が認められた個体についてはその面積を経時的に測定して潰瘍面積AUCを算出した。

**結果：**ダウノルビシン投与後0時間における潰瘍発現率は、対照群(生理食塩水)、デクスラゾキサン投与群のいずれも100%でしたが、デクスラゾキサン投与群の潰瘍面積AUCは対照群と比較して有意に減少しました。ダウノルビシン投与後3時間におけるデクスラゾキサン投与群の潰瘍発現率は42.9%でした。ダウノルビシン投与後6時間におけるデクスラゾキサン投与群の潰瘍発現率は100%であり、潰瘍面積AUCは926.6mm<sup>2</sup>daysでした。



※1：潰瘍発現率は(観察期間に潰瘍が発現した例数)÷(全例数)×100により算出した。

※2：潰瘍面積AUCは潰瘍の発現が認められた個体の各日の潰瘍面積より算出した。

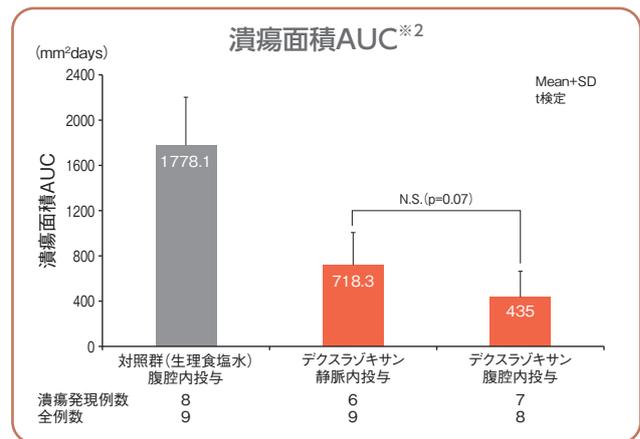
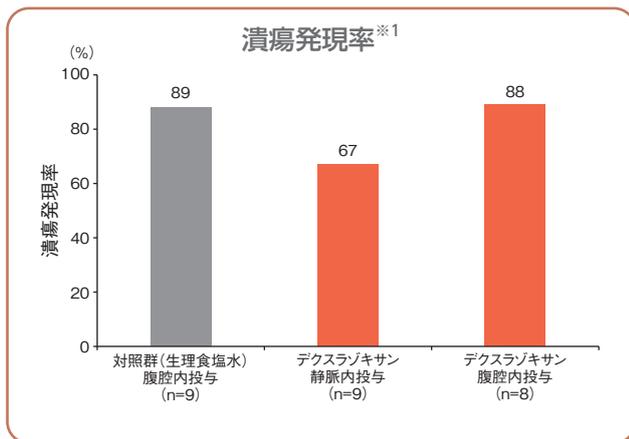
承認時評価資料：ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する作用:投与タイミングの検討

■ **ダウノルビシン/ドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍に対する静脈内及び腹腔内投与による抑制作用(マウス)<sup>21)</sup>**

**方法：**雌B6D2F1マウスの背部にダウノルビシン(3mg/kg)又はドキシソルビシン(3mg/kg)をそれぞれ皮下投与し、その直後にデクスラゾキサン(250mg/kg)を静脈内又は腹腔内投与した。対照群には生理食塩水を腹腔内投与した。薬物投与後34日間、潰瘍発現の有無を観察し、潰瘍が認められた個体についてはその面積を経時的に測定して潰瘍面積AUCを算出した。

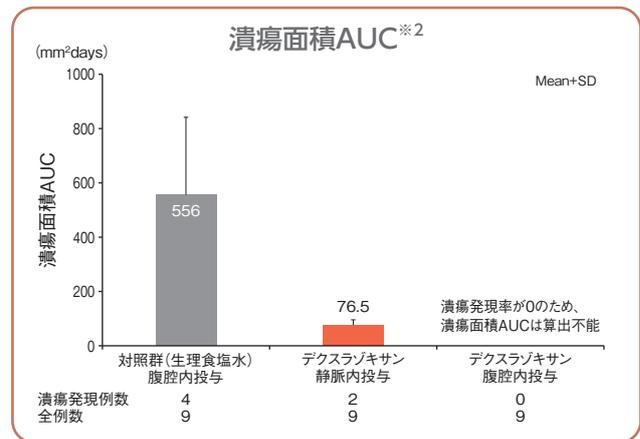
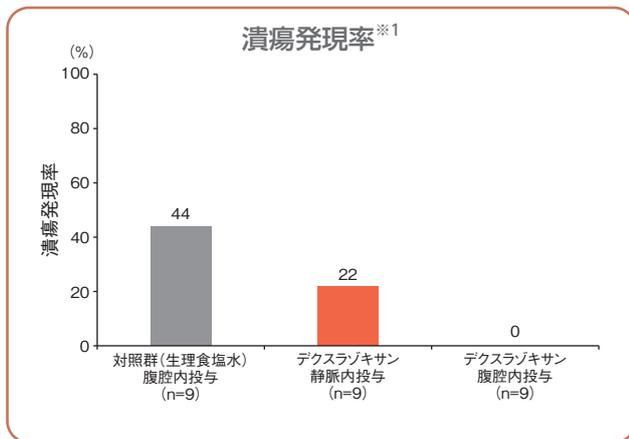
**結果：**ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、潰瘍面積AUCは対照群(生理食塩水)では1778.1 mm<sup>2</sup>days、デクスラゾキサン静脈内投与群では718.3mm<sup>2</sup>days、デクスラゾキサン腹腔内投与群では435mm<sup>2</sup>daysでした。また、デクスラゾキサン投与経路の違いによる有意差は認められませんでした。ドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、潰瘍発現率は対照群では44%、デクスラゾキサン静脈内投与群では22%でした。潰瘍面積AUCは対照群では556mm<sup>2</sup>days、デクスラゾキサン静脈内投与群では76.5mm<sup>2</sup>daysでした。また、デクスラゾキサン腹腔内投与群では潰瘍発現は認められませんでした。

**ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍モデル(マウス)**



※1：潰瘍発現率は(観察期間に潰瘍が発現した例数)÷(全例数)×100により算出した。  
 ※2：潰瘍面積AUCは潰瘍の発現が認められた個体の各日の潰瘍面積より算出した。

**ドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍モデル(マウス)**



※1：潰瘍発現率は(観察期間に潰瘍が発現した例数)÷(全例数)×100により算出した。  
 ※2：潰瘍面積AUCは潰瘍の発現が認められた個体の各日の潰瘍面積より算出した。

承認時評価資料：ダウノルビシン/ドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍に対する静脈内及び腹腔内投与の作用

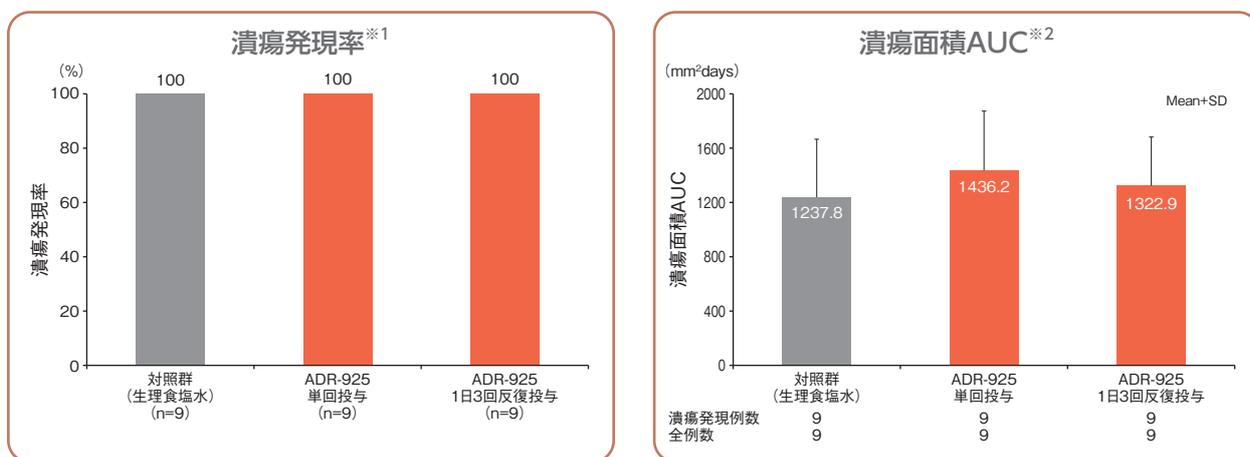
## ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する代謝物ADR-925の作用(マウス)<sup>22)</sup>

**方法：**雌B6D2F1マウスの背部にダウノルビシン(3mg/kg)を皮下投与し、ダウノルビシン投与0時間後(投与直後)に腹腔内に1回(250mg/kg)、又はダウノルビシン投与0、3及び6時間後に腹腔内に計3回(62.5mg/kg/回, 187.5mg/kg/日)ADR-925を投与した。対照群には生理食塩水をダウノルビシン投与直後に1回腹腔内投与した。薬物投与後38日間、潰瘍発現の有無を観察し、潰瘍が認められた個体についてはその面積を経時的に測定して潰瘍面積AUCを算出した。

**結果：**潰瘍発現率は、対照群(生理食塩水)、ADR-925単回投与群、ADR-925 1日3回反復投与群のいずれも100%でした。また、潰瘍面積AUCは、対照群では1237.8mm<sup>2</sup>days、ADR-925単回投与群では1436.2mm<sup>2</sup>days、ADR-925 1日3回反復投与群では1322.9mm<sup>2</sup>daysでした。

ADR-925 : (2S)-N,N'-(Propane-1,2-diyl)bis[N-(carbamoylmethyl)aminoacetic acid]

(23頁 代謝参照)



※1：潰瘍発現率は(観察期間に潰瘍が発現した例数)÷(全例数)×100により算出した。

※2：潰瘍面積AUCは潰瘍の発現が認められた個体の各日の潰瘍面積より算出した。

承認時評価資料：ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する代謝物ADR-925の作用

## 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験<sup>23)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	性及び 1群の動物数	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系					
一般行動	マウス	静脈内投与	M:4	50、100、200	影響なし
ヘキソバルビタール 誘発睡眠時間	マウス	静脈内投与	M:10	50、100、200	200mg/kgで28%延長
自発運動	マウス	静脈内投与	M:16	50、100、200	影響なし
運動協調性	マウス	静脈内投与	F:10	50、100、200	影響なし
心血管系					
血圧 収縮期血圧 拡張期血圧 平均血圧 心拍数 左心室収縮期圧 左心室内圧最大上昇速度 心電図 大腿部血流 末梢抵抗	麻酔イヌ	静脈内投与	M:2	25、50、100	影響なし
呼吸系					
呼吸数 1回換気量 分時換気量	麻酔イヌ	静脈内投与	M:2	25、50、100	1回換気量:25mg/kgで増加 <sup>a)</sup> 呼吸数及び分時換気量:50及び 100mg/kgで軽度増加 <sup>a)</sup>
腎/泌尿器系					
尿量 尿電解質量 ナトリウム カリウム クロール 尿蛋白質量	ラット	静脈内投与	M:8	50、100、200	尿量:100mg/kgで投与後4及 び5時間に軽度減少 <sup>b)</sup>
胃腸管系					
腸管内炭末輸送能	マウス	静脈内投与	M:10	50、100、200	影響なし

a) 用量依存性がみられず、媒体投与でも認められたことから、生物学的意義のないものと考えられた。

b) 用量依存性のない変化であり、デクスラゾキササンによる影響ではないと考えられた。

承認時申請資料：安全性薬理試験

M: Male, F: Female

## 毒性試験

### ■ 単回投与毒性試験<sup>24)</sup>

マウス及びラットにデクスラゾキサン600mg/kg(400及び200mg/kgの2分割)を静脈内投与した結果、概略の致死量はいずれも600mg/kg超と判断されました。

イヌにデクスラゾキサン50～2000mg/kgを単回静脈内投与した結果、2000mg/kgの雄1例が状態悪化により切迫屠殺されました。投与量の増加に従って骨髄、リンパ組織及び胃腸管粘膜への障害が認められました。

承認時評価資料：単回投与毒性試験

### ■ 反復投与毒性試験<sup>25)</sup>

ラットに5～200mg/kg/日を28日間又は1～25mg/kg/日を91日間反復静脈内投与した結果、脱毛、被毛粗剛、円背及び皮膚蒼白が観察され、体重増加抑制も認められました。血液学的検査では、赤血球数及び白血球数の低値が、血液生化学検査でASTの高値、尿検査でクレアチニン及び尿素の低値ならびに潜血反応が認められました。また、肝臓及び心臓重量の高値ならびに胸腺、脾臓、精巣及び精巣上体の小型化が認められ、造血器、リンパ系器官及び精巣の低形成、萎縮が認められました。これらの変化は、投与量との関連性が認められました。なお、これらの所見は回復性を示し、投与間隔の延長(2週間に1回)により減弱しました。

ウサギに50及び200mg/kg/日を反復静脈内投与した結果、投与22日目までに全例が死亡あるいは切迫屠殺され、精巣、脾臓、リンパ節及び胸腺の萎縮、骨髄の低形成、胃腸管の壊死が認められました。

イヌに15.625～125mg/kg/日を間歇静脈内投与(5日間の反復投与を3周期、各投与周期間に9日間の休薬期間を設けた)した結果、ラットと類似した毒性所見が認められました。

以上より、いずれの動物種においても低用量より毒性所見が認められ、無毒性量は得られませんでした。

承認時評価資料：反復投与毒性試験

### ■ 遺伝毒性試験<sup>26)</sup>

マウスを用いる小核試験において陽性であったことから、デクスラゾキサンは染色体異常誘発性を有すると判断されました。

細菌を用いる復帰突然変異試験<sup>注)</sup>は陰性であったが、マウスリンフォーマTK試験及びほ乳類培養細胞を用いる小核試験は陽性であったことから、本薬は遺伝毒性を有すると判断されました。

注)ラゾキサン(デクスラゾキサンとその鏡像異性体のラセミ体)の試験成績である。

承認時評価資料：遺伝毒性試験

### ■ がん原性試験<sup>27)</sup>

マウスにラゾキサン<sup>\*</sup>40及び80mg/kg/日を週3回52週間腹腔内投与した結果、雌マウスで造血系腫瘍(組織球性及びリンパ球性の悪性リンパ腫又はリンパ性白血病)が認められました。

ラットにラゾキサン<sup>\*</sup>48及び96mg/kg/日を週3回52週間腹腔内投与した結果、雌ラットで子宮腺癌の発現頻度の増加が認められました。

以上より、デクスラゾキサンはがん原性を有すると判断されました。

<sup>\*</sup>ラゾキサン：デクスラゾキサンとその鏡像異性体のラセミ体

National Toxicology Program: Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 78,1. 1978

## ■ 生殖発生毒性試験<sup>1)</sup>

マウス、ラット及びウサギについて、ラゾキサン<sup>\*</sup>の投与による胚・胎児死亡、発育遅延児又は形態異常児の報告があることから、デクスラゾキサンは催奇形性を含む生殖発生毒性を有すると考えられました。

<sup>\*</sup>ラゾキサン：デクスラゾキサンとその鏡像異性体のラセミ体

Duke DI: Teratology. 11, 119, 1974

## ■ 局所刺激性試験<sup>28)</sup>

ウサギの耳介静脈にデクスラゾキサンの3mg/mL溶液を0.5mL/分で1日30分間、3日間投与した結果、本薬は局所刺激性を有しないと判断されました。

承認時評価資料：局所刺激性試験

## ■ その他の毒性試験<sup>29)</sup>

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤であるドキソルビシン単独投与に対して、デクスラゾキサンとの併用をした時の毒性についてラットを用いて91日間の反復静脈内投与を行った結果、併用による毒性の増強は認められませんでした。

承認時評価資料：その他の毒性試験

# 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デクスラゾキサン(Dexrazoxane) (JAN)

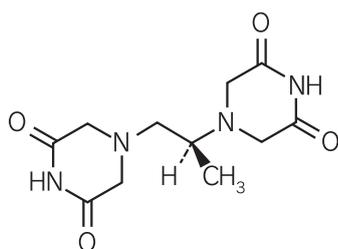
化学名：(2S)-4,4'-(Propane-1,2-diyl) bis (piperazine-2,6-dione)

分子式：C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：268.27

性状：白色の結晶性の粉末。水にやや溶けにくい。

化学構造式：



# 製剤学的事項

## 製剤の安定性

### ■ 安定性試験(長期保存試験・加速試験・苛酷試験)<sup>30)</sup>

試験名	温度(℃)	湿度(%RH)	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25	60	36ヵ月	褐色バイアル	<ul style="list-style-type: none"> <li>水分の増加</li> <li>類縁物質の増加</li> </ul> 各項目の変化は規格内でした。
加速試験	40	75	12ヵ月	褐色バイアル	<ul style="list-style-type: none"> <li>水分の増加</li> <li>類縁物質の増加</li> <li>含量の低下</li> </ul> 各項目の変化は規格内でした。
苛酷試験	60	成り行き	12ヵ月	褐色バイアル	<ul style="list-style-type: none"> <li>水分の増加</li> <li>類縁物質の増加</li> <li>含量の低下</li> </ul>

承認時評価資料：安定性試験

### ■ 輸液との配合変化試験<sup>31)</sup>

保存温度：25℃、－：規格適合、N.T.：測定せず

輸液名及び配合量	保存時間(時間)	デクスラゾキサンの残存率	類縁物質	溶状	pH	浸透圧比
乳酸リンゲル液500mL + サビーン点滴静注用500mg 1バイアル	0	－	－	無色澄明な液	4.45	0.88
	1	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	2	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	3	－	規格不適合	無色澄明な液	4.46	N.T.
乳酸リンゲル液500mL + サビーン点滴静注用500mg 4バイアル	0	－	－	無色澄明な液	3.56	0.84
	1	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	2	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	3	－	規格不適合	僅かに黄味を帯びた澄明な液	3.57	N.T.
生理食塩液500mL + サビーン点滴静注用500mg 1バイアル	0	－	－	無色澄明な液	2.60	0.99
	1	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	2	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	3	－	－	無色澄明な液	2.62	N.T.
生理食塩液500mL + サビーン点滴静注用500mg 4バイアル	0	－	－	無色澄明な液	2.21	0.95
	1	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	2	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	3	－	－	無色澄明な液	2.21	N.T.
5%ブドウ糖液500mL + サビーン点滴静注用500mg 1バイアル	0	－	－	無色澄明な液	2.55	N.T.
	1	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	2	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	3	－	－	無色澄明な液	2.56	N.T.
5%ブドウ糖液500mL + サビーン点滴静注用500mg 4バイアル	0	－	－	無色澄明な液	2.15	N.T.
	1	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	2	－	－	N.T.	N.T.	N.T.
	3	－	－	無色澄明な液	2.16	N.T.

方法：サビーン点滴静注用500mgを注射用水25mLに溶解し、500mLの輸液に1バイアル又は4バイアルを配合した。試験は蛍光灯下で行われた。

乳酸リンゲル液：ラクテック<sup>®</sup>注(大塚)、生理食塩液：大塚生食注(大塚)、5%ブドウ糖液：大塚糖液5%(大塚)

承認時評価資料：輸液との配合変化試験

## 取扱い上の注意

規制区分：劇薬／処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意—医師等の処方箋により使用すること。

貯法：室温保存

有効期間：4年

## 包装

1 バイアル



## 関連情報

承認番号	承認年月	薬価基準収載年月	販売開始年月	再審査期間 (満了年月)	国際誕生年月
22600AMX00006000	2014年1月	2014年4月	2014年4月	2022年1月	2006年7月

### 〈承認条件〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 主要文献

- 1) Duke DI: Teratology. 11, 119, 1975
- 2) Tebbi CK, et al.: J Clin Oncol. 25, 493, 2007
- 3) Salzer WL, et al.: Leukemia. 24, 355, 2010
- 4) Schwartz CL, et al.: Blood. 114, 2051, 2009
- 5) Swain SM, et al.: J Clin Oncol. 15, 1318, 1997
- 6) 承認時評価資料: 海外第Ⅱ相臨床試験 (TT01)
- 7) 添付文書改訂時評価資料: 海外第Ⅱ相臨床試験 (TT01)
- 8) 承認時評価資料: 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TT02)
- 9) 添付文書改訂時評価資料: 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TT02)
- 10) 承認時評価資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (KDX1101)
- 11) 承認時評価資料: 海外市販後臨床試験 (TT04)
- 12) Brier ME, et al.: J Clin Pharmacol. 51, 731, 2011
- 13) 承認時評価資料: 分布
- 14) Schroeder PE, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 52, 167, 2003
- 15) 承認時評価資料: 代謝経路
- 16) 承認時評価資料: 排泄
- 17) 承認時評価資料: 作用機序
- 18) 承認時評価資料: ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する単回投与の作用
- 19) 承認時評価資料: ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する反復投与の作用
- 20) 承認時評価資料: ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する作用: 投与タイミングの検討
- 21) 承認時評価資料: ダウノルビシン/ドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍に対する静脈内及び腹腔内投与の作用
- 22) 承認時評価資料: ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する代謝物ADR-925の作用
- 23) 承認時評価資料: 安全性薬理試験
- 24) 承認時評価資料: 単回投与毒性試験
- 25) 承認時評価資料: 反復投与毒性試験
- 26) 承認時評価資料: 遺伝毒性試験
- 27) National Toxicology Program: Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 78, 1, 1978
- 28) 承認時評価資料: 局所刺激性試験
- 29) 承認時評価資料: その他の毒性試験
- 30) 承認時評価資料: 安定性試験
- 31) 承認時評価資料: 輸液との配合変化試験

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

### ■ 製造販売業者

キッセイ薬品工業株式会社  
長野県松本市芳野19番48号

### ■ 文献請求先及び問い合わせ先

<文献請求先>  
くすり相談センター  
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号  
フリーダイヤル 0120-858-801(サビーン専用)  
<https://www.kissei.co.jp/>  
<販売情報提供活動問い合わせ先>  
フリーダイヤル 0120-115-737

# SAVENE<sup>®</sup> for Intravenous Infusion 500mg

製造販売元  
 **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

SV001B  
2014年4月作成  
2021年12月改訂