

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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
注射用デクスラゾキサン

サビーン[®]点滴静注用500mg
SAVENE[®] for Intravenous Infusion 500mg

剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること。）
規格・含量	1 バイアル中にデクスラゾキサン 500mg 含有
一般名	和名：デクスラゾキサン（JAN） 洋名：Dexrazoxane（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年1月17日 薬価基準収載年月日：2014年4月17日 販売開始年月日：2014年4月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 サビーン専用ダイヤル：0120-858-801 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本 IF は 2024 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	25
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	25
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	25
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	26
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	27
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	27
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	27
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	29
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	38
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	41
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	41
1. 剤形	5	2. 毒性試験	42
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	44
4. 力価	5	2. 有効期間	44
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	44
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	44
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	5. 患者向け資材	44
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	6. 同一成分・同効薬	44
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	44
10. 容器・包装	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	44
11. 別途提供される資材類	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
12. その他	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	45
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	45
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	45
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	45
4. 用法及び用量に関連する注意	10	XI. 文献	46
5. 臨床成績	10	1. 引用文献	46
VI. 薬効薬理に関する項目	18	2. その他の参考文献	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	XII. 参考資料	47
2. 薬理作用	18	1. 主な外国での発売状況	47
VII. 薬物動態に関する項目	22	2. 海外における臨床支援情報	47
1. 血中濃度の推移	22	XIII. 備考	50
2. 薬物速度論的パラメータ	23	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	50
3. 母集団(ポピュレーション)解析	23	2. その他の関連資料	50
4. 吸収	23		
5. 分布	24		
6. 代謝	24		
7. 排泄	25		

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
ATP	アデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve from time zero to infinity)
AUC _{last}	最終濃度観測時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve from 0 up to last quantifiable time point)
CL _{tot}	全身クリアランス
CCr	クレアチニンクリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
eGFR	推算糸球体濾過量 (Estimated glomerular filtration rate)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
t _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-time)
V _{dss}	定常状態分布容積

I. 概要に関する項目

1. 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る。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る。

デクスラゾキサンは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の唯一の治療薬として、海外で承認、発売されている。

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た。

なお、使用成績調査（全例調査）を実施し、2022年4月に再審査申請を行った。その結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を2023年12月に得た。

2. 製品の治療学的特性

- 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ある。
- 2) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出によって引き起こされる組織障害を抑制する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 3) 海外臨床試験における副作用は80例中57例（71.3%）に認められた。主な副作用は、悪心（27.5%）、発熱（13.8%）、注射部位疼痛（13.8%）、嘔吐（12.5%）などであった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（72.5%）、好中球減少（60.8%）、ヘモグロビン減少（42.5%）、AST（GOT）上昇（27.6%）、血小板数減少（26.3%）、ALT（GPT）上昇（21.8%）、レアチニン上昇（14.0%）、ビリルビン上昇（10.5%）などであった。

国内臨床試験2例における副作用は、悪心、発熱性好中球減少症、胸膜炎、倦怠感、貧血、肺炎、注入部位反応、紫斑、頭痛、白血球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加であった（承認時）。

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）が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2014年1月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により778症例のデータを集積したことから、2023年12月承認条件が解除となった。（V. 5. (6) 2参照）

「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。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サビーン点滴静注用 500mg

(2) 洋名

SAVENE for Intravenous Infusion 500mg

(3) 名称の由来

Save the Vein に由来する

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デクスラゾキササン(JAN)

(2) 洋名 (命名法)

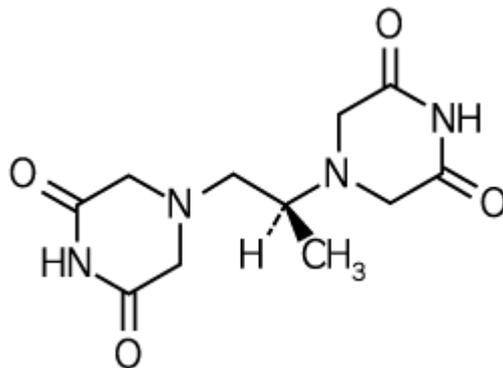
Dexrazoxane (JAN)

(3) ステム

ベンゾジオキササン誘導体：-oxan (e)

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₁H₁₆N₄O₄

分子量：268.27

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：KDX-0811

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

水にやや溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：192～197℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=2.1

(6) 分配係数

0.025（オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ =+38.5° ～+41.0°（乾燥後 125mg、水 25mL、1、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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	60 ヶ月	PE/PAPP	規格内
加速試験	40	75	6 ヶ月	PE/PAPP	規格内

PE/PAPP：二重ポリエチレン袋／アルミラミネート袋

測定項目：性状、確認試験、水分、含量、類縁物質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

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）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

有効成分：1 バイアル中デクスラゾキサソ 500mg

添加剤：塩酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

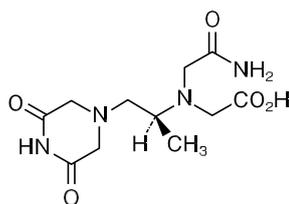
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

安定性試験において増加傾向を示す主な分解物は分解物 A 及び分解物 B である。これら以外で製剤中に混入する可能性があるのは分解物 C である。

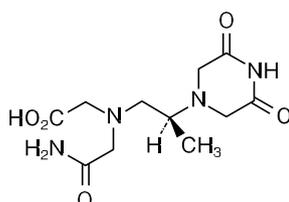
分解物 A：

(2S)-N-(Carbamoylmethyl)[1-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]aminoacetic acid



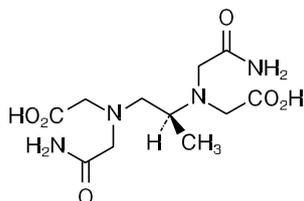
分解物 B :

(2S)-N-(Carbamoylmethyl) [2-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propyl]aminoacetic acid



分解物 C :

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



6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	温度 (°C)	湿度 (%RH)	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25	60	48 ヶ月	褐色バイアル	<ul style="list-style-type: none"> 水分の増加 類縁物質の増加 各項目の変化は規格内であった。
加速試験	40	75	12 ヶ月	褐色バイアル	<ul style="list-style-type: none"> 水分の増加 類縁物質の増加 含量の低下 各項目の変化は規格内であった。
苛酷試験	60	成り行き	12 ヶ月	褐色バイアル	<ul style="list-style-type: none"> 水分の増加 類縁物質の増加 含量の低下

測定項目 :

長期保存試験 ; 性状、確認試験、pH、類縁物質、溶状、強熱残分、水分、製剤均一性、不溶性微粒子、不溶性異物、定量法、エンドトキシン、無菌試験

加速試験 ; 性状、溶状、pH、水分、含量、類縁物質、不溶性微粒子、無菌試験

苛酷試験 ; 性状、溶状、pH、水分、含量、類縁物質

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

輸液配合後の安定性は下表のとおりである。

輸液名及び配合量	保存時間 (時間)	デクスラ ゾキサン 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	-	+	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	-	+	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。

保存温度：25℃、+：規格不適合、-：規格適合、N. T.：測定せず

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

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：遮光着色のホウケイ酸ガラスバイアル

ゴム栓：クロロブチル製ゴム栓

キャップ：アルミキャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には、デクスラズキサンとして、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の治療薬として、海外で既に承認・販売されており、用法及び用量は「投与1日目及び2日目は1000mg/m²を、3日目は500mg/m²を1日1回1～2時間かけて、3日間連日静脈内投与する」とされている。本用法及び用量は、これまでに海外で実施された臨床試験より得られた本剤のMTD（最大耐性量）を参考に、血管外漏出発生時にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に加え複数の抗悪性腫瘍剤を投与されている可能性も考慮して、低用量の2500mg/m²（3日間の合計量）と設定されたものである。また、非臨床試験において、血管外漏出後早期に本剤を投与したとき、より効果が認められていることから、1日目は1000mg/m²を血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与し、2及び3日目はそれぞれ1000及び500mg/m²を投与することとされている。なお、安全性を考慮し、3日目の投与量を半量とすると共に、極端な高用量投与を避けるため、1回の最大投与量を体表面積2.0m²相当量（投与1及び2日目2000mg、3日目1000mg）とされている。

海外において腎機能の程度が異なる24例の成人男性及び成人女性を対象として150mg/m²の本剤を一定速度で15分間静脈注入したときの薬物動態を評価したところ、本剤のCL_{tot}は腎機能低下者で低下し、AUC_{0-∞}は、腎機能正常者（CCr>80mL/min）と比べて、中等度（CCr：30～50mL/min）及び重度（CCr<30mL/min）の腎機能低下者では2倍高値を示した。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（AUC_{0-∞}）が達成される可能性が示唆された。

本邦における用法及び用量を設定するに際し、本剤は海外で承認・販売されており、用法及び用量は既に確立していること、国内外の有効性・安全性プロファイルに大きな違いはないと推測されたことから、海外の用法及び用量を踏襲することとした。用量は患者の体表面積に応じて算出されることから、欧米人と日本人との体格差を考慮する必要がないものと考えられる。腎機能低下者に関しては、曝露量が増加する可能性があるため、海外の添付文書を参考に投与量を通常の半量と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

(解説)

「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分 (試験番号)	資料区分	対象	試験デザイン	概要
海外第 II 相 (TT01)	評価資料	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	多施設共同 非盲検試験	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有効性と安全性を検討
海外第 II/III 相 (TT02)	評価資料	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	多施設共同 非盲検試験	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有効性と安全性を検討
国内第 I/II 相 (KDX1101)	評価資料	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	多施設共同 非盲検試験	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
海外市販後 (TT04)	参考資料	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者 6 例	多施設共同 非盲検試験	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薬物動態について検討

(2) 臨床薬理試験

国内第 I/II 相臨床試験 (KDX1101))¹⁾

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 2 例
選択基準	(1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療を受けているがん患者 (2) 以下のいずれかに該当し、医師の初期評価により血管外漏出に対する処置が必要であると判断された患者 <ul style="list-style-type: none"> ・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与部位に疼痛、腫脹又は発赤のいずれかの症状が確認され、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出が疑われる患者 ・中心静脈アクセスデバイスを使用している場合は、当該デバイスからアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出が疑われる患者 (3) 血管外漏出後 6 時間以内に本薬の投与を開始できる患者 (4) ECOG Performance Status (PS) が 2 以下の患者 (5) 年齢 20 歳以上 (同意取得時) の患者
除外基準	(1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同一の投与経路より投与した他の起壊死性薬剤 (ビンクリスチン、マイトマイシン、ピノレルビンなど) の血管外漏出が明らかに疑われる患者

	<p>(2) 血管外漏出部位にジメチルスルホキシドを局所投与した患者</p> <p>(3) 試験開始前 5 日以内の臨床検査値において、AST、ALT、LDH、ALP 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超える患者</p> <p>(4) 試験開始前 5 日以内の臨床検査値において、好中球数が 1500/μL 未満、又は血小板数が 7.5×10^4/μL 未満の患者</p> <p>(5) eGFR 30mL/min/1.73m² 未満の高度の腎機能障害を伴う患者</p> <p>(6) デクスラゾキササンに対し、過敏症の既往歴を有する患者</p> <p>(7) 試験開始前 3 週間以内にデクスラゾキササンを投与した患者</p> <p>(8) 妊娠中又は授乳中の女性患者</p> <p>(9) 妊娠可能な女性であり、有効な避妊方法を試験開始前 3 ヶ月にわたって実施していない患者</p> <p>(10) 同意取得前 12 週以内に他の試験薬を投与された患者</p> <p>(11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が試験対象として不適格と判断する患者</p>																																				
試験方法	<p>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）はデクスラゾキササン 1000mg/m² を、3 日目（初回投与開始 48 時間後）は 500mg/m² を 1 日 1 回、90 分かけて 3 日間連日静脈内投与した。</p> <p>ただし、腎機能障害を伴う患者（eGFR 40mL/min/1.73m² 未満）[*]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。</p> <p>[*]本試験の方法は国内で承認された用法及び用量と異なる。</p> <p>（国内で承認された用法及び用量は「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。」（一部抜粋）である。）</p>																																				
評価項目	<p>(1) 安全性（評価期間：4 週間）</p> <p>(2) 有効性（評価期間：12 週間）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血管外漏出に対する外科的処置の有無 ・血管外漏出部位の症状 ・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 <p>(3) 薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血漿中デクスラゾキササン濃度 																																				
試験結果	<p>患者背景：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>症例 1</th> <th>症例 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性別</td> <td>男性</td> <td>女性</td> </tr> <tr> <td>年齢（歳）</td> <td>70 歳代</td> <td>40 歳代</td> </tr> <tr> <td>身長（cm）</td> <td>164</td> <td>165</td> </tr> <tr> <td>体重（kg）</td> <td>68</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>がん種</td> <td>リンパ腫</td> <td>乳がん</td> </tr> <tr> <td>投与したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤</td> <td>ドキシソルビシン</td> <td>ドキシソルビシン</td> </tr> <tr> <td>血管外漏出に伴う症状</td> <td>発赤、腫脹、疼痛、異常感覚</td> <td>発赤、腫脹、疼痛、硬結、色素沈着</td> </tr> <tr> <td>血管外漏出から投与開始までの時間</td> <td>4 時間 18 分</td> <td>3 時間 30 分</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効性：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>症例 1[*]</th> <th>症例 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血管外漏出に対する外科的処置の有無</td> <td>実施なし</td> <td>実施なし</td> </tr> <tr> <td>血管外漏出部位の症状</td> <td>投与 3 週時までには消失した。 投与 12 週時に疼痛と結合</td> <td>投与 12 週時までには消失した。</td> </tr> </tbody> </table>	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）	164	165	体重（kg）	68	52	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	血管外漏出から投与開始までの時間	4 時間 18 分	3 時間 30 分	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	実施なし	実施なし	血管外漏出部位の症状	投与 3 週時までには消失した。 投与 12 週時に疼痛と結合	投与 12 週時までには消失した。
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）	164	165																																			
体重（kg）	68	52																																			
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																																			
血管外漏出から投与開始までの時間	4 時間 18 分	3 時間 30 分																																			
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	実施なし	実施なし																																			
血管外漏出部位の症状	投与 3 週時までには消失した。 投与 12 週時に疼痛と結合	投与 12 週時までには消失した。																																			

		組織線維化が認められた。	
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		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。			

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本剤投与時の血管外漏出に対する外科的処置の発生については、海外第 II 相臨床試験 (TT01) では試験実施当時の一般診療で起こる外科的処置の頻度を参考として、海外第 II/III 相臨床試験 (TT02) では文献中に報告された外科的処置の実施率を参考として基準値を設定し、それらの値と比較することでデクスラゾキサンの有効性を評価した。

1. 海外第 II 相臨床試験 (TT01) (外国人のデータ) ²⁾

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)
選択基準	(1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療を受けたがん患者 (2) 本試験の参加に対する文書同意が得られた患者 (3) 以下を確認することにより、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出が疑われる患者 a) 医師の一次評価により、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出の治療を院内標準手順に従って行う必要があると判断された患者 b) 血管外漏出に伴う症状を 1 つ以上有する患者：疼痛、腫脹、発赤 (4) 血管外漏出後、6 時間以内に本薬の投与を開始できる患者 (5) 年齢 18 歳以上の患者 (6) ECOG Performance Status (PS) が 2 以下の患者 (7) 中心静脈アクセスデバイス (CVAD) からの血管外漏出が疑われる患者
除外基準	(1) デクスラゾキサンに対し過敏症のある患者 (2) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同一の投与経路より投与した他の薬剤 (潰瘍

	<p>を形成する可能性のあるビンクリスチン、マイトマイシン、ビノレルビンなど)の血管外漏出が明らかに疑われる患者</p> <p>(3) AST、ALT、ビリルビン、LDH、ALP が基準値上限の3倍を超える患者(血液検査が行われていない場合や5日以上前に行われていた場合、改めて検査を行いデクスラゾキサンの2回目投与の前に検査結果を確認する)</p> <p>(4) CTC グレード2以上の血小板減少症及び好中球減少症を有する患者</p> <p>(5) 妊娠中又は授乳中の女性患者</p> <p>(6) 妊娠可能な女性で、有効な避妊方法を実施していない患者</p>																																																												
試験方法	<p>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/m²を、3日目(初回投与開始48時間後)は500mg/m²を1日1回、1~2時間かけて3日間連日静脈内投与した。</p>																																																												
評価項目	<p>(1) 有効性(評価期間:90日)</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 血管外漏出に対する外科的処置 血管外漏出による壊死の発現 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>(2) 安全性(評価期間:28日)</p>																																																												
評価基準	<p>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>																																																												
試験結果	<p>患者背景:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">項目</th> <th>有効性評価例 (n=18)^{a)}</th> <th>安全性評価例 (n=23)</th> </tr> <tr> <th>例数(%)又は 平均値 (最小値~最大値)</th> <th>例数(%)又は 平均値 (最小値~最大値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別 [例数(%)]</td> <td>男性</td> <td>5 (27.8)</td> <td>5 (21.7)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>13 (72.2)</td> <td>18 (78.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">年齢(歳) [平均値(最小値~最大値)]</td> <td>56.6 (41~76)</td> <td>55.0 (40~76)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">がん種 [例数(%)]</td> <td>乳がん</td> <td>10 (55.6)</td> <td>13 (56.5)</td> </tr> <tr> <td>リンパ腫</td> <td>7 (38.9)</td> <td>7 (30.4)</td> </tr> <tr> <td>胃がん</td> <td>1 (5.6)</td> <td>1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>骨髄腫</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>ユーイング肉腫</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 [例数(%)]</td> <td>ドキシソルビシン</td> <td>7 (38.9)</td> <td>9 (39.1)</td> </tr> <tr> <td>エピルビシン</td> <td>11 (61.1)</td> <td>14 (60.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">腫脹及び発赤部位面積 (cm²) [平均値(最小値~最大値)]</td> <td>23.6 (1~75)</td> <td>22.5^{b)} (1~75)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">血管外漏出に伴う症状 [例数(%)]</td> <td>腫脹</td> <td>16 (88.9)</td> <td>19 (82.6)</td> </tr> <tr> <td>発赤</td> <td>14 (77.8)</td> <td>17 (73.9)</td> </tr> <tr> <td>疼痛</td> <td>7 (38.9)</td> <td>10 (43.5)</td> </tr> <tr> <td>水疱</td> <td>2 (11.1)</td> <td>2 (8.7)</td> </tr> <tr> <td>異常感覚</td> <td>1 (5.6)</td> <td>1 (4.3)</td> </tr> </tbody> </table>	項目		有効性評価例 (n=18) ^{a)}	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(%)]	ドキシソルビシン	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 ²) [平均値(最小値~最大値)]		23.6 (1~75)	22.5 ^{b)} (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)
項目				有効性評価例 (n=18) ^{a)}	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(%)]	ドキシソルビシン	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 ²) [平均値(最小値~最大値)]		23.6 (1~75)	22.5 ^{b)} (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)																																																										

	<p>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</p> <p>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</p> <p>有効性：</p> <p>■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た（両側 95%信頼区間：0~18.5%）。</p> <p>■血管外漏出による壊死の発現（主要評価項目） 本剤投与後、血管外漏出による壊死の発現は認められず、新たな水疱の発現もみられなかった。</p> <p>■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なかった。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 件であった。</p> <p>■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）であった。</p> <p>■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なかった。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）であった。</p> <p>安全性：</p> <p>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）であった。</p> <p>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%（14/23 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）であった。</p>
--	---

2. 海外第 II/III 相臨床試験（TT02）（外国人のデータ）³⁾

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）
選択基準	(1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療を受けたがん患者 (2) 本試験の参加に対する文書同意が得られた患者 (3) 以下を確認することにより、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出が疑われる患者 a) 医師の一次評価により、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出の治療を院内標準手順に従って行う必要があると判断された患者 b) 血管外漏出に伴う症状を 1 つ以上有する患者：疼痛、腫脹、発赤 (4) 中心静脈アクセスデバイス（CVAD）からの血管外漏出が疑われる患者 (5) 血管外漏出後、6 時間以内に本薬の投与を開始できる患者 (6) 年齢 18 歳以上の患者 (7) ECOG Performance Status (PS) が 2 以下の患者
除外基準	(1) デクスラゾキサンに対し過敏症のある患者 (2) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同一の投与経路より投与した他の薬剤（潰瘍を形成する可能性のあるビンクリスチン、マイトマイシン、ビノレルビンなど）の血管外漏出が明らかに疑われる患者

	(3) AST、ALT、ビリルビン、LDH 又は ALP が基準値上限の 3 倍を超える患者 (4) 好中球数が CTC グレード 2 以上の患者 (5) 血小板数が CTC グレード 2 以上の患者 (6) 血管外漏出部位にジメチルスルホキシドを局所投与した患者 (7) 3 週間以内にデクスラゾキサンを投与した患者 (8) 妊娠中又は授乳中の女性患者 (9) 妊娠可能な女性であり、有効な避妊方法（試験開始前 3 ヶ月にわたるピル又はペッサリー、及び殺精子剤の併用など）を実施していない患者																																																													
試験方法	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を 1000mg/m ² を、3 日目（初回投与開始 48 時間後）は 500mg/m ² 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 ・血管外漏出による壊死の発現 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）																																																													
評価基準	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。																																																													
試験結果	患者背景： <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">項目</th> <th>有効性評価例 (n=36)^{a)}</th> <th>安全性評価例 (n=57)</th> </tr> <tr> <th>例数 (%) 又は 平均値 (最小値～最大値)</th> <th>例数 (%) 又は 平均値 (最小値～最大値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別 [例数 (%)]</td> <td>男性</td> <td>12 (33.3)</td> <td>17 (29.8)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>24 (66.7)</td> <td>40 (70.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">年齢 (歳) [平均値 (最小値～最大値)]</td> <td>55.1 (34～81)</td> <td>55.5 (21～92)</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">がん種 [例数 (%)]</td> <td>乳がん</td> <td>17 (47.2)</td> <td>27 (47.4)</td> </tr> <tr> <td>リンパ腫</td> <td>14 (38.9)</td> <td>16 (28.1)</td> </tr> <tr> <td>骨髄腫</td> <td>1 (2.8)</td> <td>3 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>卵巣がん</td> <td>1 (2.8)</td> <td>2 (3.5)</td> </tr> <tr> <td>肺がん</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>急性骨髄性白血病</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>急性リンパ性白血病</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>3 (8.3)</td> <td>6 (10.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">投与したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 [例数 (%)]</td> <td>エピルビシン</td> <td>20 (55.6)</td> <td>31 (54.4)</td> </tr> <tr> <td>ドキシソルビシン</td> <td>16 (44.4)</td> <td>24 (42.1)</td> </tr> <tr> <td>ダウノルビシン</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>ペグ化リポソームドキシソルビシン</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">腫脹及び発赤部位面積 (cm²) [平均値 (最小値～最大値)]</td> <td>39.0^{b)} (1～253)</td> <td>47.1^{c)} (1～253)</td> </tr> </tbody> </table>			項目		有効性評価例 (n=36) ^{a)}	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悪性腫瘍剤 [例数 (%)]	エピルビシン	20 (55.6)	31 (54.4)	ドキシソルビシン	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シソルビシン	0 (0.0)	1 (1.8)	腫脹及び発赤部位面積 (cm ²) [平均値 (最小値～最大値)]		39.0 ^{b)} (1～253)	47.1 ^{c)} (1～253)
項目		有効性評価例 (n=36) ^{a)}	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悪性腫瘍剤 [例数 (%)]	エピルビシン	20 (55.6)	31 (54.4)																																																											
	ドキシソルビシン	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シソルビシン	0 (0.0)	1 (1.8)																																																											
腫脹及び発赤部位面積 (cm ²) [平均値 (最小値～最大値)]		39.0 ^{b)} (1～253)	47.1 ^{c)} (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

有効性：

■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、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た（両側 95%信頼区間：0.1～14.5%）。

■血管外漏出による壊死の発現（主要評価項目）
本剤投与後、外科的処置を実施した 1 例に血管外漏出による壊死の発現が認められた。

■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、36 例中 23 例（63.9%）で血管外漏出部位の症状を認めなかった。その他の 13 例に認められた血管外漏出部位の症状は、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 件であった。

■がん治療スケジュールの遅延（副次評価項目）
本剤投与後、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）であった。

■血管外漏出のための入院（副次評価項目）
本剤投与後、36 例中 23 例（63.9%）で血管外漏出のための入院がなかった。入院が必要であった 13 例の入院期間は平均 13 日（最小 1 日、最大 64 日）であった。

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）などであった。

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）などであった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売承認時（2014 年 1 月）に次の承認条件が付された。

「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

查を実施し、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。」

承認条件に基づき、次のように使用成績調査を実施した。

調査の目的：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者に対するデクスラズキサンの使用実態下における安全性及び有効性を把握する。また、重点調査項目を骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少等）の発現状況とする。

調査方式：全例調査方式

観察期間：本剤投与から12週間

観察項目：(1) 患者背景、血管外漏出発生歴、既往歴等

(2) 安全性：有害事象

(3) 有効性：漏出部位の症状、外科的処置の有無、がん化学治療スケジュール遅延の有無

重点調査項目：骨髄抑制（白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少等）の発現状況

調査期間：2014年4月～2022年1月

調査結果：有効性解析対象症例685例において、血管外漏出に対する外科的処置が行われた患者の割合は5.3%（36/685例）、血管外漏出に起因するがん化学治療スケジュールの遅延が認められた患者の割合は13.7%（94/685例）であった。安全性解析対象症例720例における副作用発現割合は58.3%（420/720例）であった。主な副作用は、骨髄抑制48.1%（346/720例）、発熱性好中球減少症11.0%（79/720例）、注射部位疼痛5.0%（36/720例）、血管痛3.1%（22/720例）、悪心3.1%（22/720例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.8%（20/720例）であった。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラゾキシサン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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する。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る（図 1）⁴⁾。

デクスラゾキシサンは、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る⁴⁾。

- 1) デクスラゾキシサンは、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) デクスラゾキシサンは、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

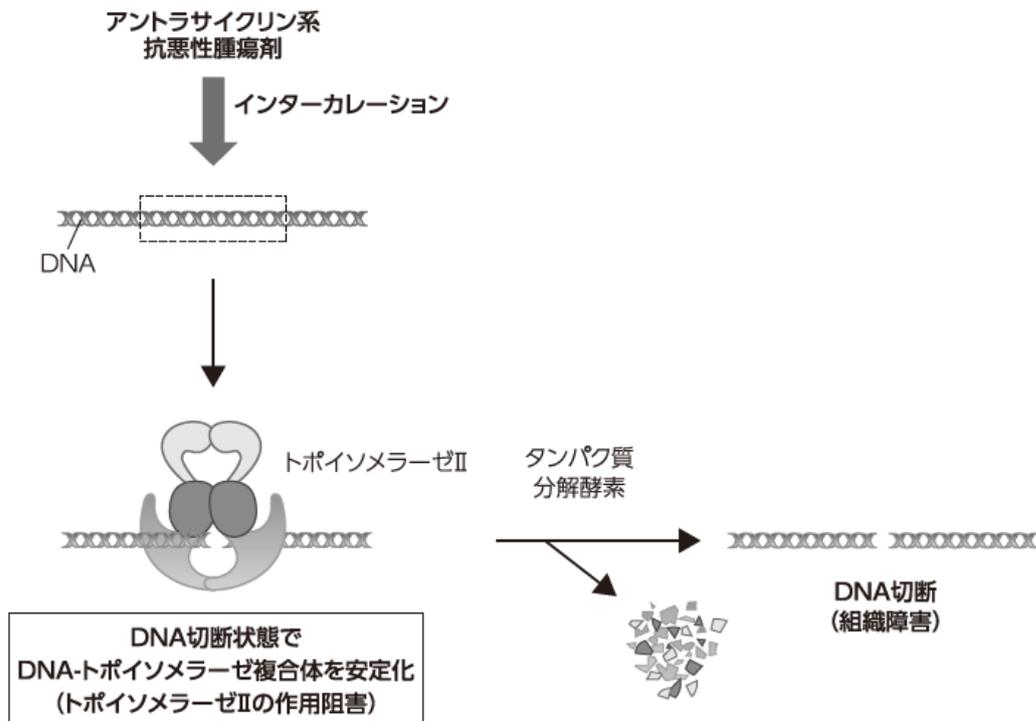
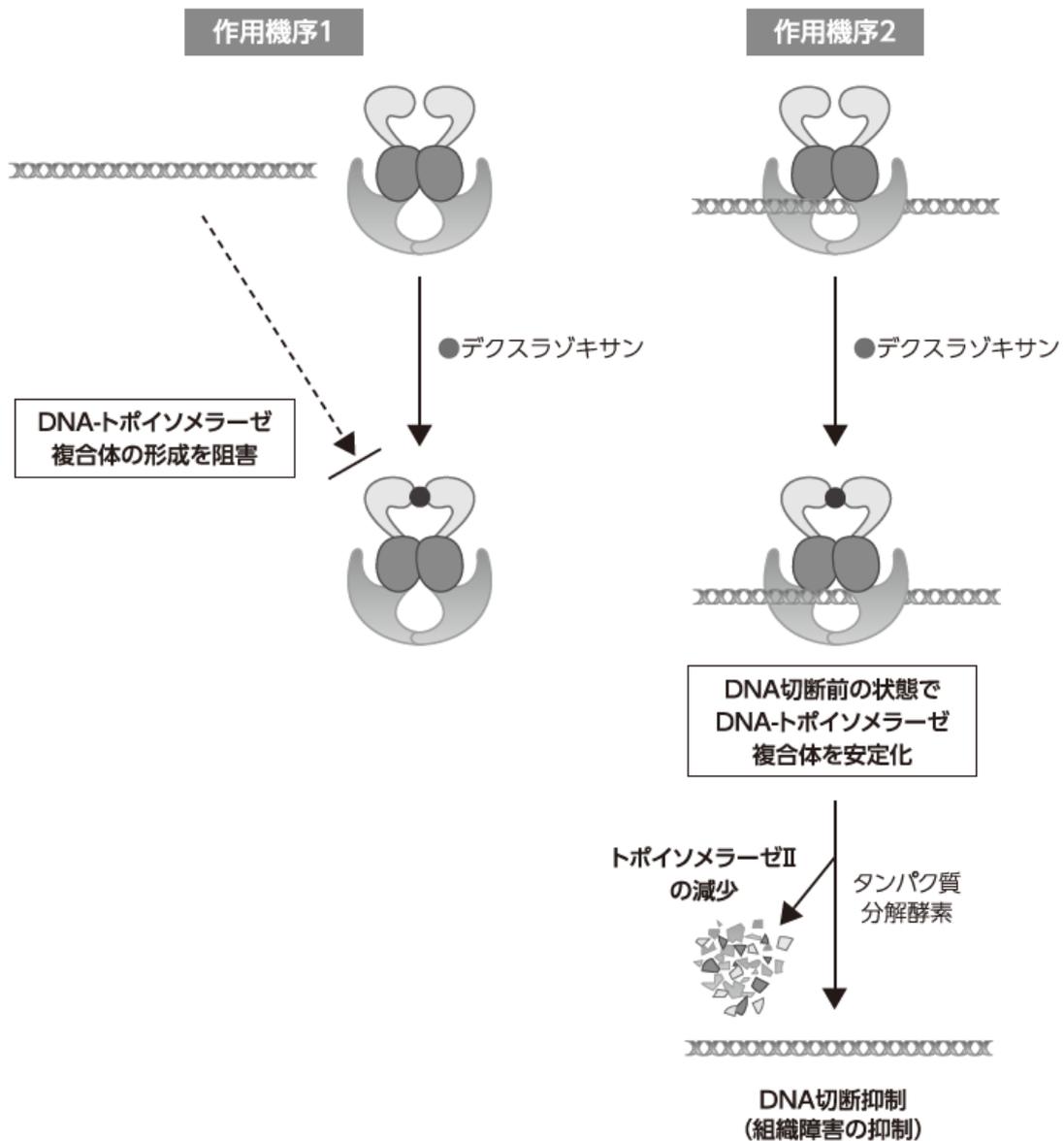


図2 デクスラゾキサンの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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)⁵⁾

デクスラゾキサンの腹腔内投与により、潰瘍発現率は用量依存的に低下し、潰瘍面積 AUC は対照群 (生理食塩水) と比較して有意に減少した。

ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対するデクスラゾキサンの作用

薬物	潰瘍発現 (例数)		潰瘍発現率 ^{a)} (%)	潰瘍面積 AUC ^{b)} (mm ² days)
	無	有		
対照群 (生理食塩水)	0	9	100	1546 ± 565.9
デクスラゾキサン 62.5mg/kg	1	8	89	744.8 ± 663.5*
デクスラゾキサン 125mg/kg	2	7	78	668.6 ± 445.9*
デクスラゾキサン 250mg/kg	3	6	67	726.8 ± 452*

- a) 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。
 b) 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。値は平均値±標準偏差を示す。
 * p<0.05：対照群と各デクスラゾキサン投与群間の t 検定
 方法：雌 B6D2F1 マウスの背部にダウノルピシン（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。

2) ダウノルピ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）⁶⁾

デクスラゾキサンの 1 日 1 回 3 日間の腹腔内反復投与により潰瘍発現率は低下し、潰瘍面積 AUC は対照群（生理食塩水）と比較して有意に減少した。

ダウノルピシン誘発皮膚潰瘍に対するデクスラゾキサンの反復投与の作用

薬物	投与回数	潰瘍発現（例数）		潰瘍発現率 ^{a)} (%)	潰瘍面積 AUC ^{b)} (mm ² days)
		無	有		
対照群 (生理食塩水)	1 回/日×1 日	0	9	100	1546±565.9
デクスラゾキサン 250mg/kg	1 回/日×3 日	2	6	75	170.3±65.6*

- a) 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。
 b) 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。値は平均値±標準偏差を示す。
 * p<0.05：対照群と各デクスラゾキサン投与群間の t 検定
 方法：雌 B6D2F1 マウスの背部にダウノルピシン（3mg/kg）を皮下投与し、ダウノルピシン投与直後から 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ピシン投与直後に 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。

3) ダウノルピ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）⁷⁾

デクスラゾキサンの投与後 0 時間の群では潰瘍発現率に影響は認められなかったが、対照群に比べて潰瘍面積 AUC の有意な減少が認められた。また、投与後 3 時間の群では潰瘍発現率の低下が認められた。一方、投与後 6 時間の群では潰瘍発現率に影響は認められなかったが、潰瘍面積 AUC は対照群に比べて減少傾向（約 34%）を示した。

ダウノルピシン誘発皮膚潰瘍に対するデクスラゾキサンの投与タイミングの影響

薬物	投与時間 ^{a)}	潰瘍発現（例数）		潰瘍発現率 ^{b)} (%)	潰瘍面積 AUC ^{c)} (mm ² days)
		無	有		
対照群 (生理食塩水)	0 時間	0	7	100	1397±473.7
デクスラゾキサン 250mg/kg	0 時間	0	7	100	326.4±150.8*
デクスラゾキサン 250mg/kg	3 時間	4	3	42.9	982±253.4
デクスラゾキサン 250mg/kg	6 時間	0	7	100	926.6±431.4

- a) ダウノルピシン皮下投与後の時間を示す。
 b) 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。
 c) 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。値は平均値±標準偏差を示す。
 * p<0.05：対照群と各デクスラゾキサン投与群間の t 検定
 方法：雌 B6D2F1 マウスの背部にダウノルピシン（3mg/kg）を皮下投与し、ダウノルピシン投与後 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ピ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。

4) 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）⁸⁾

ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、デクスラゾキサンの静脈内投与及び腹腔内投与のいずれにおいても対照群に比べて潰瘍面積 AUC は減少し、その程度に投与経路の違いによる差は認められなかった。

ドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、デクスラゾキサンの静脈内投与は対照群に比べて潰瘍発現率が低下し、潰瘍面積 AUC も減少した。一方、腹腔内投与では潰瘍発現が認められませんでした。

ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対するデクスラゾキサンの静脈内及び腹腔内投与の作用

薬物	投与経路	潰瘍発現（例数）		潰瘍発現率 ^{a)} (%)	潰瘍面積 AUC ^{b)} (mm ² days)
		無	有		
対照群 (生理食塩水)	腹腔内	1	8	89	1778.1 ± 424.4
デクスラゾキサン 250mg/kg	静脈内	3	6	67	718.3 ± 288.3 ^{c)}
デクスラゾキサン 250mg/kg	腹腔内	1	7	88	435 ± 229 ^{c)}

a) 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。

b) 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。値は平均値±標準偏差を示す。

c) デクスラゾキサンの静脈内及び腹腔内投与群間で有意差は認められなかった（t 検定、p=0.07）。

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。

ドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍に対するデクスラゾキサンの静脈内及び腹腔内投与の作用

薬物	投与経路	潰瘍発現（例数）		潰瘍発現率 ^{a)} (%)	潰瘍面積 AUC ^{b)} (mm ² days)
		無	有		
対照群 (生理食塩水)	腹腔内	5	4	44	556 ± 285.5
デクスラゾキサン 250mg/kg	静脈内	7	2	22	76.5 ± 19.1 ^{d)}
デクスラゾキサン 250mg/kg	腹腔内	9	0	0	— ^{c), d)}

a) 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。

b) 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。値は平均値±標準偏差を示す。

c) 潰瘍発現率が 0 のため算出不能

d) デクスラゾキサンの腹腔内投与群における潰瘍面積 AUC が算出できないため、静脈内投与群との検定は不能

方法: 雌 B6D2F1 マウスの背部にドキシソルビシン (3mg/kg) を皮下投与し、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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内第 I/II 相臨床試験 (KDX1101) ¹⁾

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た。

反復投与時の薬物動態パラメータ

	投与日	投与量 (mg/m ²)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC _{last} ^{b)} (ng・hr/mL)	CL _{tot} (L/hr)	V _{dss} (L)	t _{1/2} (hr)
患者 1 ^{c)}	投与 1 日目	500	20122	82915	10.1	52.3	3.1
	投与 2 日目	500	25508	90239	9.4	42.1	2.9
	投与 3 日目 ^{d)}	250	8318	-	-	-	-
患者 2	投与 1 日目	1000	47549	125745	12.0	42.1	2.1
	投与 2 日目	1000	51166	127903	11.8	39.8	2.1
	投与 3 日目	500	19739	46115	13.7	46.0	1.9

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) 腎機能障害のある患者であったため、通常の半量が投与された

d) 投与終了直後の 1 ポイントのみの測定であった

2) 海外市販後臨床試験 (TT04) (外国人のデータ) ⁹⁾

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/m² を、3 日目は 500mg/m² 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なかった。

反復投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)		CL _{tot} (L/hr)	V _{dss} (L)	t _{1/2} (hr)
		AUC _{0-24hr}	AUC _{last}			
投与 1 日目 (1000mg/m ² 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 ² 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 ² 投与)	26550 ±15595	—	59613 ±24345	13.7±6.4	38.6 ±18.3	2.2±1.3

Mean±SD

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1) 国内第 I/II 相臨床試験 (KDX1101) ¹⁾

ノンコンパートメントモデル

2) 海外市販後臨床試験 (TT04) (外国人のデータ) ⁹⁾

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

1) 国内第 I/II 相臨床試験 (KDX1101) ¹⁾

全身クリアランス (CL_{tot})

患者 1^{*}: 9.4~10.1L/hr

患者 2: 11.8~13.7L/hr

^{*}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。

2) 海外市販後臨床試験 (TT04) (外国人のデータ) ⁹⁾

全身クリアランス (CL_{tot}) は投与 1 日目及び 2 日目でそれぞれ 9.9 ± 3.1 及び 11.1 ± 4.5 L/hr (平均値±標準偏差) であった。

(5) 分布容積

1) 国内第 I/II 相臨床試験 (KDX1101) ¹⁾

定常状態分布容積 (V_{dss})

患者 1^{*}: 42.1~52.3L

患者 2: 39.8~46.0L

^{*}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。

2) 海外市販後臨床試験 (TT04) (外国人のデータ) ⁹⁾

定常状態分布容積 (V_{dss}) は投与 1 日目及び 2 日目でそれぞれ 30.5 ± 11.1 及び 35.8 ± 19.7 L (平均値±標準偏差) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当しない

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

デクスラゾキサンは体内に速やかに分布し、タンパク結合率は 2%未満であった。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%と幅があった（外国人データ）¹⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

2%未満（外国人データ）¹⁰⁾

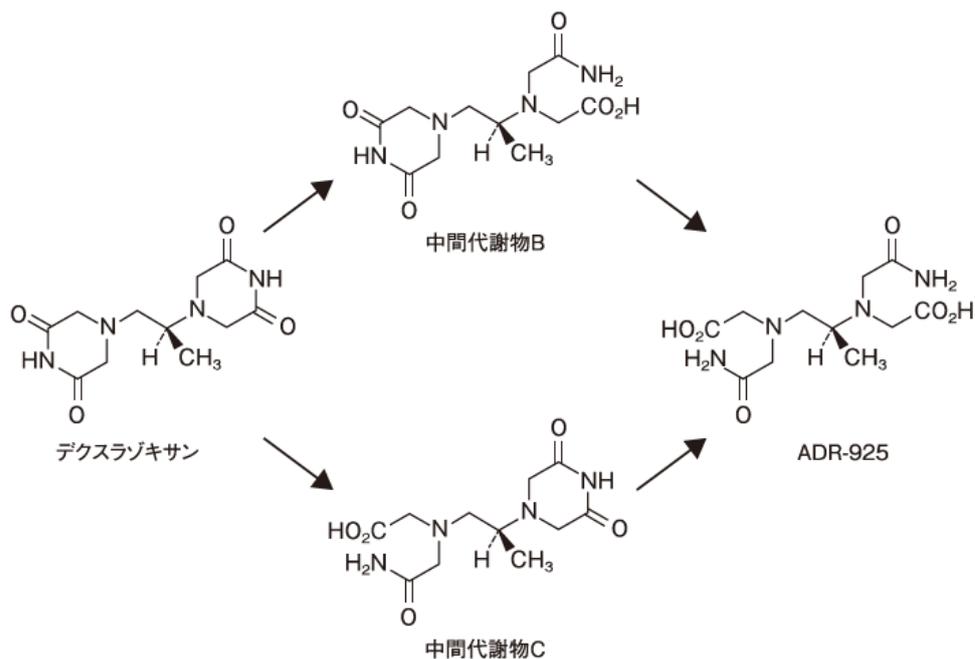
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

デクスラゾキサンは *in vivo* で速やかに（数分以内で）加水分解され、1つの環が開環した2種類の間中代謝物になる。中間代謝物Bの濃度はデクスラゾキサン濃度の8～29%に達し、中間代謝物Cの濃度は同3～5%に達した。その後、これらの代謝物は再び速やかに（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）2つの環が開環したADR-925に変換され、その後、血清中から半減期24時間で消失した（外国人データ）¹¹⁾。

<参考 (*in vitro*)¹²⁾>

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



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]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考：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)¹³⁾>

ADR-925^{*}の単回及び1日3回の反復投与は潰瘍発現率及び潰瘍面積 AUC に影響を及ぼさなかった。

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

ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する ADR-925 の作用

薬物	投与経路	投与回数	潰瘍発現 (例数)		潰瘍発現率 ^{a)} (%)	潰瘍面積 AUC ^{b)} (mm ² days)
			無	有		
対照群 (生理食塩水)	腹腔内	1回	0	9	100	1237.8 ± 427.9
ADR-925 250mg/kg	腹腔内	1回	0	9	100	1436.2 ± 436.9
ADR-925 62.5mg/kg (187.5mg/kg/日)	腹腔内	1回	0	9	100	1322.9 ± 359

a) 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。

b) 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。値は平均値 ± 標準偏差を示す。

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。

7. 排泄

排泄部位及び経路 (外国人のデータ)¹⁴⁾

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た。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能低下症例 (外国人のデータ)¹⁵⁾

腎機能の程度が異なる 24 例*の男女を対象に、150mg/m²(注)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）が達成される可能性が示唆された。

※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

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には、デクスラゾキサンのとして、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。」である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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]

（解説）

- 2.1 一般的留意事項として設定した。
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する十分な情報はないが、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）の結果から、本剤は胎児毒性及び催奇形性を有すると考えられる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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とともに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。

（解説）

- 8.1 抗悪性腫瘍剤治療における一般的な事項として設定した。
- 8.2 患部の壊死や感染症のおそれがあるため、症状が軽快するまで定期的な観察が必要となる。
- 8.3 本剤の国内外の臨床試験において、骨髄抑制が認められていること、製造販売後に実施した使用成績調査の結果から、骨髄抑制に起因する重篤な感染症及び発熱性好中球減少症が認められており、定期的な血液検査の実施が必要となる。
- 8.4 微生物やウイルスの毒性を弱めた弱毒生ワクチンや生ワクチンは、生きている病原体を使うため、8.3 に記載しているように骨髄抑制により免疫力が低下している患者ではワクチン株の感染の可能性がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

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。曝露量増加に伴い骨髄抑制をはじめとした血液毒性や副作用の発現が懸念される。なお、海外の臨床試験の結果に基づき投与量は通常の半量と設定した。

(3) 肝機能障害患者

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。

(解説)

国内外の臨床試験において、AST (GOT) 及びALT (GPT) 上昇等が認められている。また、本剤の毒性試験において、肝・胆道系への影響が示唆される所見が認められていることも考慮し、本項目を設定した。

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

動物実験（ラット及びウサギ）において、精巣重量の低値又は精巣萎縮が認められたとの報告がある。また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において、胎児毒性及び催奇形性が報告されている。

(5) 妊婦

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^{注)}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¹⁶⁾。[2.2、9.4.2 参照]

注) ラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

(解説)

妊婦における本剤の使用に関して十分なデータはないが、マウス、ラット及びウサギにおいてラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の胚・胎児死亡の誘発が認められ、マウス及びラットにおいて発育遅延児及び形態異常児も誘発されたことから¹⁶⁾、本剤は催奇形性を有すると判断されている。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

デクスラゾキサンの乳汁移行性については検討されていないため、哺乳中の児に対する本剤の影響は不明である。乳児における副作用発現の可能性は否定できないことから、本剤投与中は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。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の治療については、使用経験がなく安全性が確立していないため設定した。なお、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の長期投与による心筋症予防を目的としてデクスラゾキサンの投与を受けた小児患者や青年患者において、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、米国で実施された臨床試験の解析により確認されている。（「12. その他の注意」の項参照）

(8) 高齢者

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。

（解説）

本剤が主に腎から排泄されること、並びに一般に高齢者では腎機能が低下していることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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）（48.1%^{注）}）

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。また、骨髄抑制に起因する重篤な感染症（2.1%^{注）}）、発熱性好中球減少症（11.0%^{注）}）があらわれることがある。

[8.3 参照]

注）使用成績調査の結果から算出

（解説）

骨髄抑制に関する発現頻度は、本剤の適正使用情報の提供において有用であると判断し、使用成績調査（全例調査）の結果に基づき記載した。

使用成績調査における骨髄抑制及びその内訳の重篤度別発現状況

骨髄抑制及び内訳 ^{注1)}	解析対象症例数	発現症例数	(発現割合)	重篤		非重篤	
				例数	(発現割合)	例数	(発現割合)
骨髄抑制	720	346	(48.06)	266	(76.88)	80	(23.12)
白血球数減少	720	304	(42.22)	205	(67.43)	99	(32.57)
好中球数減少	720	254	(35.28)	201	(79.13)	53	(20.87)
血小板数減少	720	232	(32.22)	111	(47.84)	121	(52.16)

骨髄抑制及び内訳 ^{注1)}	解析対象 症例数	発現症 例数	(発現割合)	重篤		非重篤	
				例数	(発現割合)	例数	(発現割合)
ヘモグロビン減少	720	181	(25.14)	60	(33.15)	121	(66.85)
リンパ球数減少	720	140	(19.44)	71	(50.71)	69	(49.29)
ヘマトクリット減少	720	6	(0.83)	2	(33.33)	4	(66.67)
赤血球数減少	720	6	(0.83)	1	(16.67)	5	(83.33)
単球数減少	720	3	(0.42)	0	(0.00)	3	(100.00)
貧血	720	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(100.00)
汎血球減少症	720	1	(0.14)	1	(100.00)	0	(0.00)
発熱性好中球減少症 ^{注2)}	720	79	(10.97)	78	(98.73)	1	(1.27)

注1) MedDRA/J (Ver.24.1) に基づき、PT にて記載した

注2) 骨髄抑制として報告されていない発熱性好中球減少症を含む

使用成績調査における各血球減少のグレード別発現状況

検査項目	症例数 ^{注1)}	グレード ^{注2)} 1		グレード 2		グレード 3		グレード 4	
		例数	(発現割合)	例数	(発現割合)	例数	(発現割合)	例数	(発現割合)
白血球数	343	30	(8.75)	41	(11.95)	103	(30.03)	169	(49.27)
好中球数	339	42	(12.39)	20	(5.90)	49	(14.45)	228	(67.26)
リンパ球数	338	84	(24.85)	75	(22.19)	101	(29.88)	78	(23.08)
血小板数	343	161	(46.94)	48	(13.99)	55	(16.03)	79	(23.03)
ヘモグロビン	342	92	(26.90)	131	(38.30)	119	(34.80)	—	—

注1) 骨髄抑制発現例における各血球減少のグレード別発現状況であり、各血球減少の発現例数ではないため、「骨髄抑制及びその内訳の重篤度別発現状況」の発現症例数とは異なる。

注2) CTCAE グレードは Ver. 4.0 を参照した。

使用成績調査における重篤な感染症の発現状況

安全性解析対象症例数	720	
副作用等の種類 ^{注1)}	発現症例数	(発現割合)
感染症および寄生虫症	17	(2.36)
菌血症	1	(0.14)
乳房蜂巣炎	1	(0.14)
毛包炎	1	(0.14)
帯状疱疹	1	(0.14)
肺炎	4*	(0.56)
誤嚥性肺炎	1	(0.14)
サイトメガロウイルス性肺炎	1	(0.14)
敗血症	5*	(0.69)
敗血症性ショック	1	(0.14)
細菌性肺炎	1	(0.14)
医療機器関連感染	1	(0.14)
感染性胸水	1	(0.14)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.14)
血管デバイス感染	1	(0.14)

注1) MedDRA/J (Ver.24.1) に基づき、SOC 及び PT にて記載した

*: 肺炎の4例中1例は骨髄抑制を併発していない症例であり、敗血症の5例中1例は骨髄抑制と本剤の関連が否定された症例であった

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明
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	γ-GTP 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	

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

海外臨床試験における副作用の発現例数及び発現率

副作用 (n=80)	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	57 71.3	2 2.5	44 55.0	34 42.5	12 15.0	1 1.3
一般・全身障害及び 投与部位の状態	33 41.3	0 0.0	24 30.0	17 21.3	4 5.0	1 1.3
注射部位疼痛	11 13.8	0 0.0	10 12.5	2 2.5	1 1.3	0 0.0
発熱	11 13.8	0 0.0	7 8.8	2 2.5	2 2.5	0 0.0
注射部位静脈炎	6 7.5	0 0.0	1 1.3	6 7.5	0 0.0	0 0.0
疲労	4 5.0	0 0.0	0 0.0	4 5.0	0 0.0	0 0.0
注射部位反応	4 5.0	0 0.0	2 2.5	3 3.8	0 0.0	0 0.0
注射部位紅斑	3 3.8	0 0.0	2 2.5	1 1.3	0 0.0	0 0.0
注射部位腫脹	2 2.5	0 0.0	1 1.3	1 1.3	0 0.0	0 0.0
無力症	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.3	1 1.3
顔面浮腫	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
全身性浮腫	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
注射部位肥厚	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
注射部位硬結	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
末梢性浮腫	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
口渇	1 1.3	0 0.0	1 1.3	1 1.3	0 0.0	0 0.0
血管穿刺部位血栓	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
胃腸障害	30 37.5	0 0.0	20 25.0	11 13.8	3 3.8	0 0.0
悪心	22 27.5	0 0.0	14 17.5	8 10.0	0 0.0	0 0.0
嘔吐	10 12.5	0 0.0	6 7.5	4 5.0	0 0.0	0 0.0
下痢	4 5.0	0 0.0	2 2.5	2 2.5	1 1.3	0 0.0
口内炎	3 3.8	0 0.0	0 0.0	1 1.3	2 2.5	0 0.0
口内乾燥	2 2.5	0 0.0	2 2.5	0 0.0	0 0.0	0 0.0
腹痛	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
腹水	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
胃炎	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	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。

副作用 (n=80)	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(%)
感染症及び寄生虫症	14 17.5	0 0.0	4 5.0	9 11.3	3 3.8	0 0.0
処置後感染	7 8.8	0 0.0	2 2.5	5 6.3	2 2.5	0 0.0
感染	2 2.5	0 0.0	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0
創傷感染	2 2.5	0 0.0	0 0.0	1 1.3	1 1.3	0 0.0
丹毒	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
ヘルペスウイルス感染	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
肺炎	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
術後膿瘍	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
好中球減少性感染	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0
神経系障害	10 12.5	1 1.3	7 8.8	0 0.0	2 2.5	0 0.0
浮動性めまい	6 7.5	1 1.3	3 3.8	0 0.0	2 2.5	0 0.0
頭痛	2 2.5	0 0.0	2 2.5	0 0.0	0 0.0	0 0.0
感覚消失	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
傾眠	1 1.3	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
失神	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0
振戦	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
皮膚及び皮下組織障害	8 10.0	0 0.0	3 3.8	5 6.3	1 1.3	0 0.0
脱毛症	7 8.8	0 0.0	3 3.8	5 6.3	0 0.0	0 0.0
点状出血	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0
そう痒症	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
傷害、中毒及び処置合併症	4 5.0	0 0.0	3 3.8	1 1.3	0 0.0	0 0.0
創合併症	4 5.0	0 0.0	3 3.8	1 1.3	0 0.0	0 0.0
血管障害	4 5.0	0 0.0	2 2.5	2 2.5	1 1.3	0 0.0
高血圧	2 2.5	0 0.0	0 0.0	1 1.3	1 1.3	0 0.0
表在性血栓性静脈炎	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
深部静脈血栓症	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	1 1.3	0 0.0
ほてり	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	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。

副作用 (n=80)	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	3 3.8	1 1.3	1 1.3	1 1.3	0 0.0	0 0.0
食欲減退	2 2.5	0 0.0	1 1.3	1 1.3	0 0.0	0 0.0
脱水	1 1.3	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 3.8	0 0.0	3 3.8	0 0.0	0 0.0	0 0.0
呼吸困難	2 2.5	0 0.0	2 2.5	0 0.0	0 0.0	0 0.0
咳嗽	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
筋骨格系及び結合組織障害	2 2.5	0 0.0	2 2.5	0 0.0	0 0.0	0 0.0
関節痛	2 2.5	0 0.0	2 2.5	0 0.0	0 0.0	0 0.0
精神障害	2 2.5	0 0.0	1 1.3	1 1.3	0 0.0	0 0.0
うつ病	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
不眠症	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
生殖系及び乳房障害	2 2.5	0 0.0	2 2.5	0 0.0	0 0.0	0 0.0
骨盤痛	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
腔出血	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
血液及びリンパ系障害	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
貧血	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
心臓障害	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
心房細動	1 1.3	0 0.0	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0
眼障害	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
霧視	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
臨床検査	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	0 0.0	0 0.0
体重減少	1 1.3	0 0.0	1 1.3	0 0.0	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。

海外臨床試験における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	80	58 72.5	22 27.5	20 25.0	16 20.0
好中球数減少	79	48 60.8	12 15.2	17 21.5	19 24.1
ヘモグロビン減少	80	34 42.5	32 40.0	2 2.5	0 0.0
血小板数減少	80	21 26.3	4 5.0	17 21.3	0 0.0
AST上昇	76	21 27.6	19 25.0	1 1.3	1 1.3
ALT上昇	78	17 21.8	12 15.4	1 1.3	4 5.1
ALP上昇	77	3 3.9	3 3.9	0 0.0	0 0.0
LDH上昇	22	1 4.5	1 4.5	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
総カルシウム上昇	57	4 7.0	2 3.5	1 1.8	1 1.8
総カルシウム下降	57	1 1.8	0 0.0	0 0.0	1 1.8
ナトリウム下降	79	5 6.3	0 0.0	4 5.1	1 1.3
カリウム下降	79	2 2.5	0 0.0	2 2.5	0 0.0
カリウム上昇	79	2 2.5	2 2.5	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。

国内臨床試験における副作用

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4 好中球数減少
	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3 白血球数減少
	グレード1 悪心、倦怠感、血中尿素増加	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。

使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	720	
副作用等の種類 ^{注1)}	発現症例数	(発現割合)
感染症および寄生虫症	23	(3.19)
菌血症	1	(0.14)
乳房蜂巣炎	1	(0.14)
蜂巣炎	1	(0.14)
膀胱炎	1	(0.14)
毛包炎	1	(0.14)
帯状疱疹	2	(0.28)
感染	2	(0.28)
口腔カンジダ症	1	(0.14)
肺炎	5	(0.69)
誤嚥性肺炎	1	(0.14)
サイトメガロウイルス性肺炎	1	(0.14)
敗血症	5	(0.69)
敗血症性ショック	1	(0.14)
サイトメガロウイルス血症	1	(0.14)
細菌性肺炎	1	(0.14)
医療機器関連感染	1	(0.14)
感染性胸水	1	(0.14)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	(0.14)
血管デバイス感染	1	(0.14)
血液およびリンパ系障害	346	(48.06)
播種性血管内凝固	3	(0.42)
発熱性好中球減少症 ^{注2)}	79	(10.97)
低プロトロンビン血症	1	(0.14)
骨髄抑制	346	(48.06)
代謝および栄養障害	12	(1.67)
体液貯留	1	(0.14)
高カリウム血症	2	(0.28)
低カリウム血症	4	(0.56)
低ナトリウム血症	1	(0.14)
食欲減退	3	(0.42)
鉄過剰	1	(0.14)
精神障害	2	(0.28)
譫妄	1	(0.14)
不眠症	1	(0.14)
神経系障害	7	(0.97)
味覚不全	1	(0.14)
頭痛	6	(0.83)
心臓障害	2	(0.28)
心停止	1	(0.14)
心不全	1	(0.14)
血管障害	28	(3.89)
高血圧	1	(0.14)
静脈炎	1	(0.14)

副作用等の種類 ^{注1)}	発現症例数	(発現割合)
血管痛	22	(3.06)
血管炎	4	(0.56)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(0.69)
喀血	1	(0.14)
しゃっくり	1	(0.14)
呼吸不全	1	(0.14)
口腔咽頭痛	2	(0.28)
胃腸障害	36	(5.00)
便秘	5	(0.69)
下痢	6	(0.83)
腸炎	1	(0.14)
胃食道逆流性疾患	1	(0.14)
痔核	1	(0.14)
腸管穿孔	1	(0.14)
悪心	22	(3.06)
口内炎	3	(0.42)
嘔吐	7	(0.97)
肝胆道系障害	29	(4.03)
肝機能異常	16	(2.22)
高ビリルビン血症	1	(0.14)
肝障害	11	(1.53)
薬物性肝障害	1	(0.14)
皮膚および皮下組織障害	8	(1.11)
脱毛症	2	(0.28)
紅斑	2	(0.28)
皮下出血	1	(0.14)
発疹	2	(0.28)
皮膚刺激	1	(0.14)
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.42)
背部痛	1	(0.14)
筋力低下	1	(0.14)
四肢痛	1	(0.14)
腎および尿路障害	2	(0.28)
乏尿	1	(0.14)
尿閉	1	(0.14)
生殖系および乳房障害	1	(0.14)
外陰浮腫	1	(0.14)
一般・全身障害および投与部位の状態	62	(8.61)
死亡	1	(0.14)
注射部位皮膚炎	1	(0.14)
注射部位紅斑	3	(0.42)
注射部位肥厚	1	(0.14)
注射部位硬結	4	(0.56)
注射部位疼痛	36	(5.00)
注射部位静脈炎	2	(0.28)
注射部位熱感	1	(0.14)
倦怠感	4	(0.56)

副作用等の種類 ^{注1)}	発現症例数	(発現割合)
浮腫	1	(0.14)
末梢性浮腫	1	(0.14)
疼痛	1	(0.14)
発熱	5	(0.69)
軟部組織の炎症	1	(0.14)
注射部位腫脹	5	(0.69)
投与部位疼痛	1	(0.14)
注入部位血管外漏出	4	(0.56)
穿刺部位疼痛	1	(0.14)
注射部位血管炎	2	(0.28)
穿刺部位腫脹	1	(0.14)
穿刺部位紅斑	1	(0.14)
投与部位異常感覚	1	(0.14)
臨床検査	36	(5.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	(1.67)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	(2.78)
好塩基球数増加	2	(0.28)
血中ビリルビン増加	2	(0.28)
血中クロール減少	1	(0.14)
血中クレアチニン増加	1	(0.14)
血中フィブリノゲン減少	2	(0.28)
血中カリウム減少	1	(0.14)
血中ナトリウム減少	1	(0.14)
血中尿素増加	2	(0.28)
C-反応性蛋白増加	1	(0.14)
好酸球数増加	1	(0.14)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.42)
ヘマトクリット減少	1	(0.14)
単球数増加	1	(0.14)
赤血球数減少	1	(0.14)
体重増加	1	(0.14)
アンチトロンビン III 減少	4	(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(0.56)
肝酵素上昇	6	(0.83)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.14)
皮下血腫	1	(0.14)

注1) MedDRA/J (Ver.24.1) に基づき、SOC 及び PT にて記載した

注2) 骨髄抑制の内訳として報告された発熱性好中球減少症は、骨髄抑制と発熱性好中球減少症としてそれぞれ集計している

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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 の乳酸リンゲル液、日局生理食塩液又は 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。

(解説)

14.1 本剤の安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄し、再使用や保存はしないことが必要のため設定した。

血管痛を考慮して希釈後の pH が高い乳酸リンゲル液で希釈することを推奨する。

希釈液の違いによる pH

希釈液	乳酸リンゲル液 500mL		日局生理食塩液 500mL		5%ブドウ糖注射液 500mL	
	1 バイアル (500mg)	4 バイアル (2000mg)	1 バイアル (500mg)	4 バイアル (2000mg)	1 バイアル (500mg)	4 バイアル (2000mg)
pH	4.45	3.56	2.60	2.21	2.55	2.15

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

14.2.1 患部を氷嚢などで冷却している場合は、血管収縮に伴い本剤が患部に十分行き渡らない可能性があり、血管外漏出部位の血流を確保するため、15 分以上前に冷却を中止すること。

14.2.2 本剤の配合変化の可能性を考え設定した。

14.2.3 配合変化の検討より、150 分以内の投与と設定した。（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」参照）

14.2.4 皮膚・粘膜への本剤の付着による副作用発現を防止するため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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^{注1)}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¹⁷⁻²⁰⁾。

注1) これらの患者への投与は承認外である。

(解説)

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の長期投与による心筋症予防を目的としてデクスラゾキサンの投与を受けた小児患者や青年患者において、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米国で実施された臨床試験にて報告されている¹⁷⁻²⁰⁾。欧州医薬品評価委員会（CHMP）にて報告内容を検討した結果、2011 年 6 月 23 日、CHMP は 18 歳未満の患者に対する心筋症予防を目的としたデクスラゾキサンの使用を禁忌とする旨の添付文書改訂を勧告した（EMA/491205/2011）。その勧告に基づき、デクスラゾキサン販売企業は 18 歳未満の患者

を投与禁忌とする旨添付文書を改訂し、2011年7月18日にDear Health Care Professional Letter (DHCPL) を発出した。2017年5月18日にCHMPは、高用量のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を必要とする、心臓に対する有害事象の発症リスクが高い18歳未満の患者も少数存在する点を踏まえ、累積投与量が300mg/m²未満のドキソルビシン又はこれと同等の累積投与量のその他アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与が計画されている18歳未満の患者に対しての投与は禁忌とする旨の添付文書改訂を勧告した。(EMA/424445/2017)

なお、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出を適応としたデクスラゾキサン製剤（本剤を含む）には前述の発現リスクは適用されず、本検討の対象とならない旨がCHMPの評価レポートに記載されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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^{注2)} 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2) ラゾキサン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

（解説）

15.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験²¹⁾ においては精巣及び精巣上体の小型化、精巣の低形成又は萎縮が認められ、ウサギを用いた反復投与毒性試験²¹⁾ においては細胞増殖抑制作用に起因する精巣萎縮が認められた。

15.2.2 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、マウス小核試験において、陽性を示したことが報告されている²²⁾ ことから、本剤は遺伝毒性を有すると考えられる。

15.2.3 マウスを用いたがん原性試験²³⁾ においては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、ラットを用いたがん原性試験²³⁾ においては雌ラットで子宮腺癌の発現頻度の増加が認められたことから、本剤はがん原性を有すると判断された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験結果²⁴⁾

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 ^{a)} 呼吸数及び分時換気量：50及び100mg/kgで軽度増加 ^{a)}
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 ^{b)}
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、デクスラゾキサンの影響ではないと考えられた。

M : Male、F : Female

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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 超と判断された²⁵⁾。

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 例が切迫屠殺され、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た²⁵⁾。

(2) 反復投与毒性試験

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、萎縮が認められた。これらの変化は、投与量との関連性が認められた。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、無毒性量は得られなかった²¹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

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た²²⁾。

細菌を用いる復帰突然変異試験^{注)}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た²²⁾。

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。

(4) がん原性試験

マウスにラゾキサン[※]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) が認められた。

ラットにラゾキサン[※]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た²³⁾。

※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

(5) 生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びウサギについて、ラゾキサン[※]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た¹⁶⁾。

※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

(6) 局所刺激性試験

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た²⁶⁾。

(7) その他の特殊毒性

併用試験²⁷⁾

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とデクスラゾキサンを併用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なかった。

エピルビシン、ミトキサントロン又はダウノルビシンにおいても、本薬の併用はいずれの抗悪性腫瘍剤の毒性も

増強させないと報告されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬/処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：デクスラゾキササン 劇薬

2. 有効期間

4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2006年7月28日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
サビーン点滴静注用 500mg	2014年1月17日	22600AMX00006000	2014年4月17日	2014年4月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2023年12月6日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イ

からハマでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2014年1月17日～2022年1月16日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
サビーン点滴静注用 500mg	3929410D1022	3929410D1022	123057401	622305701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	ID	PMID
1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (KDX1101) (社内資料、承認時申請資料)	16495	
2) 海外第Ⅱ相臨床試験 (TT01) (社内資料、承認時申請資料)	16493	
3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TT02) (社内資料、承認時申請資料)	16494	
4) 作用機序 (社内資料、承認時申請資料)	16496	
5) ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する単回投与の作用 (社内資料、承認時申請資料)	16497	
6) ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍に対する反復投与の作用 (社内資料、承認時申請資料)	16498	
7) 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 (社内資料、承認時申請資料)	16499	
8) 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 (社内資料、承認時申請資料)	16500	
9) 海外市販後臨床試験 (TT04) (社内資料、承認時申請資料)	16501	
10) 分布 (社内資料、承認時申請資料)	16502	
11) Schroeder PE, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2003; 52(2): 167-174	80137	
12) 代謝経路 (社内資料、承認時申請資料)	16503	
13) 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 (社内資料、承認時申請資料)	16504	
14) 排泄 (社内資料、承認時申請資料)	16505	
15) Brier ME, et al. J Clin Pharmacol. 2011; 51(5): 731-738	80212	
16) Duke DI. Teratology. 1975; 11(1): 119-126	80797	
17) Tebbi CK, et al. J Clin Oncol. 2007; 25(5): 493-500	80299	
18) Salzer WL, et al. Leukemia. 2010; 24(2): 355-370	78947	
19) Schwartz CL, et al. Blood. 2009; 114(10): 2051-2059	80798	
20) Swain SM, et al. J Clin Oncol. 1997; 15(4): 1318-1332	78946	
21) 反復投与毒性試験 (社内資料、承認時申請資料)	16507	
22) 遺伝毒性試験 (社内資料、承認時申請資料)	16506	
23) National Toxicology Program: Natl Cancer Inst CarcinogTech Rep Ser. 78, 1, 1978.	79738	
24) 安全性薬理試験 (社内資料、承認時申請資料)	16508	
25) 単回投与毒性試験 (社内資料、承認時申請資料)	16509	
26) 局所刺激性試験 (社内資料、承認時申請資料)	16510	
27) その他の毒性試験 (社内資料、承認時申請資料)	16511	

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<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

<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/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。

<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。

海外での承認状況（2023年12月時点）

<EU（2019年10月改訂）>

販売名	承認された効能又は効果	用法及び用量	承認年月日	販売開始年月日	販売状況
Savene	成人における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	治療は1日1回、3日間連続で行うこと。 推奨用量： 1日目：1000mg/m ² 2日目：1000mg/m ² 3日目：500mg/m ² 初回の点滴静注は、血管外漏出発生後最初の6時間以内に、可能な限り速やかに開始すること。 治療2日目と3日目は、1日目と同じ時間（±3時間）に開始すること。 なお、体表面積が2m ² を超える患者の場合には、1回の投与量として2000mgを超えないこと。	2006年 7月28日	2006年 10月	市販

なお、本薬はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心毒性予防の効能又は効果での承認も取得されており、Cardioxane®（欧州）などの販売名で市販されている。

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子化された添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU（SmPC）とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報はない。

<本邦における使用上の注意>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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^{注)}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¹⁶⁾。[2.2、9.4.2 参照]
注) ラゾキサラン（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。

<EU (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS) (2019年10月改訂)>

4.3 Contraindications (一部抜粋)

- ・ Women of childbearing potential not using contraceptive measures (see section 4.6).
- ・ Breast-feeding (see section 4.6).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Since dexrazoxane possesses mutagenic activity and is used with anthracyclines known to have cytotoxic, mutagenic and embryotoxic properties, both sexually active men and women of childbearing potential should be advised not to father a child/become pregnant and must use effective contraceptive measures during and up to 6 months after treatment. Women must inform their doctor immediately if they become pregnant (see section 4.3).

Pregnancy

There are no data from the use of dexrazoxane in pregnant women. Dexrazoxane may cause foetal harm when administered to pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Dexrazoxane should not be administered to pregnant women unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is not known whether dexrazoxane is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants exposed to dexrazoxane, breast-feeding is contraindicated during Savene therapy (see section 4.3).

Fertility

There are limited fertility data from animal studies available, but testicular changes were observed in rats and rabbits following repeat dosing (see section 5.3).

5.3 Preclinical safety data (一部抜粋)

Repeat-dose toxicity studies with dexrazoxane have shown that primary target organs were tissues that undergo rapid cell division: bone marrow, lymphoid tissue, testes and digestive tract. Myelosuppression is thus common. The apparent effects were greater during chronic than acute administration. The toxicity in combination with doxorubicin was additive and not synergistic. Dexrazoxane has been shown to possess mutagenic activity. The carcinogenic potential of dexrazoxane has not been investigated, however, razoxane (the racemic mixture of dexrazoxane and levrazoxane) has been reported to be associated with the development of malignancies in mice (lymphoid neoplasms) and rats (uterine carcinomas) after administration for a prolonged period of time. Both of these effects are expected for this class of compound.

There are limited fertility data from animal studies available, but testicular changes were observed in rats and rabbits following repeat dosing.

The related razoxane has been demonstrated to be embryotoxic in mice, rats and rabbits and teratogenic in rats and mice.

2) 小児等に関する海外情報

日本の電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU (SmPC) とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

<EU (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS) (2019年10月改訂) >

4.2 Posology and method of administration (一部抜粋)

Paediatric population

The safety and efficacy of Savene in children below the age of 18 years have not been established and no data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

