

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 2013 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

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

サビーン[®]点滴静注用500mg
SAVENE[®]injectable 500mg
〔注射用デクスラゾキサン〕

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

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・発売年月日	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 発売年月日：2014年4月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： 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 受付時間：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://www.kissei.co.jp/di_enter/

®：登録商標

本IFは2020年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
 - (1) 和名……………3
 - (2) 洋名……………3
 - (3) 名称の由来……………3
2. 一般名……………3
 - (1) 和名（命名法）……………3
 - (2) 洋名（命名法）……………3
 - (3) ステム……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名（命名法）……………3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
 - (1) 外観・性状……………4
 - (2) 溶解性……………4
 - (3) 吸湿性……………4
 - (4) 融点（分解点），沸点，凝固点……………4
 - (5) 酸塩基解離定数……………4
 - (6) 分配係数……………4
 - (7) その他の主な示性値……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
 - (1) 剤形の区別，外観及び性状……………5
 - (2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等……………5
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類……………5
2. 製剤の組成……………5
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量……………5
 - (2) 添加物……………5
 - (3) 電解質の濃度……………5
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量……………5
 - (5) その他……………5
3. 注射剤の調製法……………5
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意……………6
5. 製剤の各種条件下における安定性……………6
6. 溶解後の安定性……………7

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）……………8
8. 生物学的試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
10. 製剤中の有効成分の定量法……………8
11. 力価……………8
12. 混入する可能性のある夾雑物……………8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………8
14. その他……………9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………10
2. 用法及び用量……………10
3. 臨床成績……………11
 - (1) 臨床データパッケージ……………11
 - (2) 臨床効果……………11
 - (3) 臨床薬理試験……………12
 - (4) 探索的試験……………13
 - (5) 検証的試験……………14
 - 1) 無作為化並行用量反応試験……………14
 - 2) 比較試験……………14
 - 3) 安全性試験……………19
 - 4) 患者・病態別試験……………19
 - (6) 治療的使用……………20
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験……………20
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要……………20

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……………21
2. 薬理作用……………21
 - (1) 作用部位・作用機序……………21
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績……………23
 - (3) 作用発現時間・持続時間……………26

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………27
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………27
 - (2) 最高血中濃度到達時間……………27
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度……………27
 - (4) 中毒域……………28
 - (5) 食事・併用薬の影響……………28
 - (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因……………28
2. 薬物速度論的パラメータ……………29
 - (1) 解析方法……………29
 - (2) 吸収速度定数……………29
 - (3) バイオアベイラビリティ……………29

(4) 消失速度定数	29	13. 過量投与	42
(5) クリアランス	29	14. 適用上の注意	42
(6) 分布容積	29	15. その他の注意	43
(7) 血漿蛋白結合率	29	16. その他	43
3. 吸収	30	IX. 非臨床試験に関する項目	
4. 分布	30	1. 薬理試験	44
(1) 血液-脳関門通過性	30	(1) 薬効薬理試験	44
(2) 血液-胎盤関門通過性	30	(2) 副次的薬理試験	44
(3) 乳汁への移行性	30	(3) 安全性薬理試験	44
(4) 髄液への移行性	30	(4) その他の薬理試験	44
(5) その他の組織への移行性	30	2. 毒性試験	45
5. 代謝	31	(1) 単回投与毒性試験	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	(2) 反復投与毒性試験	45
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	31	(3) 生殖発生毒性試験	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31	(4) その他の特殊毒性	46
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32	X. 管理的事項に関する項目	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32	1. 規制区分	47
6. 排泄	32	2. 有効期間又は使用期限	47
(1) 排泄部位及び経路	32	3. 貯法・保存条件	47
(2) 排泄率	32	4. 薬剤取扱い上の注意点	47
(3) 排泄速度	32	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	47
7. トランスポーターに関する情報	32	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	47
8. 透析等による除去率	32	(3) 調剤時の留意点について	47
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		5. 承認条件等	47
1. 警告内容とその理由	33	6. 包装	47
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	33	7. 容器の材質	47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33	8. 同一成分・同効薬	47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33	9. 国際誕生年月日	47
5. 慎重投与内容とその理由	33	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34	11. 薬価基準収載年月日	47
7. 相互作用	35	12. 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	48
(1) 併用禁忌とその理由	35	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	48
(2) 併用注意とその理由	35	14. 再審査期間	48
8. 副作用	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
(1) 副作用の概要	35	16. 各種コード	48
(2) 重大な副作用と初期症状	35	17. 保険給付上の注意	48
(3) その他の副作用	36	XI. 文献	
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	37	1. 引用文献	49
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	41	2. その他の参考文献	49
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	41	XII. 参考資料	
9. 高齢者への投与	41	1. 主な外国での発売状況	50
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	41	2. 海外における臨床支援情報	54
11. 小児等への投与	41	XIII. 備考	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41	その他の関連資料	57

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、様々な自他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、米国及び欧州の 30 ヶ国以上で承認され、Savene[®]（欧州）及び Totect[®]（米国）の販売名で発売されている。

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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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。(11～19 頁参照)
3. 世界 32 ヶ国において承認されている薬剤である(2015 年 3 月現在)。(51 頁参照)
4. 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%)、好中球数減少(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%)、クレアチニン上昇(14.0%)、ビリルビン上昇(10.5%)などであった。

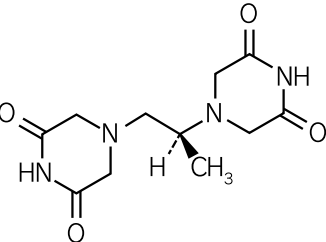
国内臨床試験 2 例における副作用は、悪心、発熱性好中球減少症、胸膜炎、倦怠感、貧血、肺炎、注入部位反応、紫斑、頭痛、白血球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加であった。

(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。

(35～40 頁参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	<p>(1) 和名 サベーン®点滴静注用 500mg</p> <p>(2) 洋名 SAVENE®injectable 500mg</p> <p>(3) 名称の由来 Save the Vein に由来する</p>
2. 一般名	<p>(1) 和名 (命名法) デクスラゾキサン (JAN)</p> <p>(2) 洋名 (命名法) Dexrazoxane (JAN)</p> <p>(3) ステム ベンゾジオキサン誘導体：-oxan (e)</p>
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	<p>分子式：C₁₁H₁₆N₄O₄</p> <p>分子量：268.27</p>
5. 化学名 (命名法)	<p>(2<i>S</i>)-4,4'-(Propane-1,2-diyl) bis (piperazine-2,6-dione) (IUPAC)</p>
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	<p>開発コード：KDX-0811</p>
7. CAS 登録番号	<p>24584-09-6</p>

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

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +38.5^\circ \sim +41.0^\circ$

（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	変化なし
加速試験	40	75	6 ヶ月	PE/PAPP	変化なし

PE/PAPP：二重ポリエチレン袋／アルミラミネート袋

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状
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)
- (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等
pH: 1.4～1.8[※]
溶状: 微黄色澄明[※]
[※]注射用水に溶解後の性状
- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
窒素

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分 (活性成分) の含量
1 バイアル中にデクスラゾキサソ 500mg を含有する
- (2) 添加物
塩酸
- (3) 電解質の濃度
該当資料なし
- (4) 添付溶解液の組成及び容量
該当しない
- (5) その他
該当しない

3. 注射剤の調製法

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤 1 バイアルあたり注射用水 25mL を加え, 20mg/mL 溶液とし, 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。本剤の投与時には, 必要量を注射筒で抜き取り, 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。

適用上の注意 (添付文書より一部抜粋)

(1) 調製時

- 1) 本剤は用時調製すること。
- 2) 注射用水で溶解後は, 速やかに日局生理食塩液, 乳酸リンゲル液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
- 3) 調製した溶液は速やかに使用し, 残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 他の薬剤との混注はしないこと。
- 2) 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。
- 3) 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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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	36 ヶ月	褐色バイアル	・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	・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	・水分の増加 ・類縁物質の増加 ・含量の低下

6. 溶解後の安定性

輸液配合後の安定性

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。

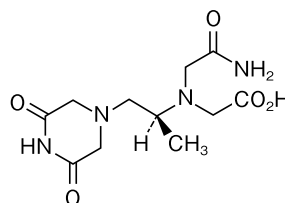
保存温度：25℃、+：規格不適合、-：規格適合、N.T.：測定せず

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）

- | | |
|----------------------|--|
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 該当資料なし |
| 8. 生物学的試験法 | 該当しない |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）
定性反応（塩化物） |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 液体クロマトグラフィー |
| 11. 力価 | 該当しない |
| 12. 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。 |

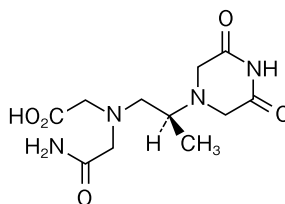
分解物A：

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



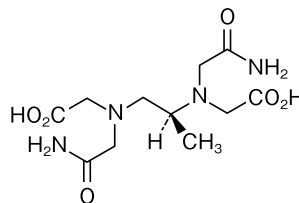
分解物B：

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



分解物C：

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



- | | |
|-----------------------------|-------|
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 該当しない |
|-----------------------------|-------|

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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. 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤1バイアルあたり注射用水25mLを加え、20mg/mL溶液とし、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。本剤の投与時には、必要量を注射筒で抜き取り、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。

(解説)

本剤は海外計30ヵ国以上で承認・販売されており、用法・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・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。

3. 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) 臨床効果

1. 海外第Ⅱ相臨床試験（外国人のデータ）¹⁾

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 例に本剤を投与したところ、血管外漏出に対して外科的処置が必要な患者は認められなかった。また、いずれの患者においても、血管外漏出による壊死は発現せず、本剤投与後に新たな水疱の発現も認められなかった。

2. 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（外国人のデータ）²⁾

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 例に本剤を投与したところ、血管外漏出に対する外科的処置が行われた患者は 36 例中 1 例（2.8%）であった。また、最終評価時において血管外漏出による壊死が確認された患者は 36 例中 1 例（2.8%）であり、外科的処置を行った患者と同一症例であった。

3. 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験³⁾

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 例に本剤を投与したところ、血管外漏出に対する外科的処置は実施されず、血管外漏出による壊死も確認されなかった。

(3) 臨床薬理試験

国内第 I / II 相臨床試験 (KDX1101) 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 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 ・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、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 (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 (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 (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 $1500/\mu\text{L}$ 未満、又は血小板数が $7.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の患者 (5) eGFR $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の高度の腎機能障害を伴う患者 (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 (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 (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、有効な避妊方法を試験開始前 3 ヶ月にわたって実施していない患者 (10) 同意取得前 12 週以内に他の試験薬を投与された患者 (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
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) はデクスラゾキササン $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を、3 日目 (初回投与開始 48 時間後) は $500\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。 ※本試験の方法は国内で承認された用法・用量と異なる。 (国内で承認された用法・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: $40\text{mL}/\text{min}$ 未満) では投与量を通常の半量とする。」(一部抜粋) である。)
評価項目	(1) 安全性 (評価期間: 4 週間) (2) 有効性 (評価期間: 12 週間) ・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 (3) 薬物動態 ・血漿中デクスラゾキササン濃度

試験結果	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）	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	ドキソルビシン	ドキソルビシン
	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
	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	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	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、デクスラズキサン [®] 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。			

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

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）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 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, 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） (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 (5) 妊娠中又は授乳中の女性患者 (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
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 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	<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" data-bbox="754 645 1417 1559"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="754 645 1074 819">項目</th> <th data-bbox="1074 645 1246 712">有効性評価例 (n=18)^{a)}</th> <th data-bbox="1246 645 1417 712">安全性評価例 (n=23)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th data-bbox="1074 712 1246 819">例数 (%) 又は 平均値 (最小値~最大値)</th> <th data-bbox="1246 712 1417 819">例数 (%) 又は 平均値 (最小値~最大値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="754 819 922 898" rowspan="2">性別 [例数 (%)]</td> <td data-bbox="922 819 1074 853">男性</td> <td data-bbox="1074 819 1246 853">5 (27.8)</td> <td data-bbox="1246 819 1417 853">5 (21.7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 853 1074 898">女性</td> <td data-bbox="1074 853 1246 898">13 (72.2)</td> <td data-bbox="1246 853 1417 898">18 (78.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="754 898 1074 976">年齢 (歳) [平均値 (最小値~最大値)]</td> <td data-bbox="1074 898 1246 976">56.6 (41~76)</td> <td data-bbox="1246 898 1417 976">55.0 (40~76)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="754 976 922 1178" rowspan="5">がん種 [例数 (%)]</td> <td data-bbox="922 976 1074 1010">乳がん</td> <td data-bbox="1074 976 1246 1010">10 (55.6)</td> <td data-bbox="1246 976 1417 1010">13 (56.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1010 1074 1043">リンパ腫</td> <td data-bbox="1074 1010 1246 1043">7 (38.9)</td> <td data-bbox="1246 1010 1417 1043">7 (30.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1043 1074 1077">胃がん</td> <td data-bbox="1074 1043 1246 1077">1 (5.6)</td> <td data-bbox="1246 1043 1417 1077">1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1077 1074 1111">骨髄腫</td> <td data-bbox="1074 1077 1246 1111">0 (0.0)</td> <td data-bbox="1246 1077 1417 1111">1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1111 1074 1178">ユーイング肉腫</td> <td data-bbox="1074 1111 1246 1178">0 (0.0)</td> <td data-bbox="1246 1111 1417 1178">1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="754 1178 922 1279" 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 data-bbox="922 1178 1074 1211">ドキソルビシン</td> <td data-bbox="1074 1178 1246 1211">7 (38.9)</td> <td data-bbox="1246 1178 1417 1211">9 (39.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1211 1074 1279">エピルビシン</td> <td data-bbox="1074 1211 1246 1279">11 (61.1)</td> <td data-bbox="1246 1211 1417 1279">14 (60.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="754 1279 1074 1357">腫脹及び発赤部位面積 (cm²) [平均値 (最小値~最大値)]</td> <td data-bbox="1074 1279 1246 1357">23.6 (1~75)</td> <td data-bbox="1246 1279 1417 1357">22.5^{b)} (1~75)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="754 1357 922 1559" rowspan="5">血管外漏出に伴う症状 [例数 (%)]</td> <td data-bbox="922 1357 1074 1391">腫脹</td> <td data-bbox="1074 1357 1246 1391">16 (88.9)</td> <td data-bbox="1246 1357 1417 1391">19 (82.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1391 1074 1424">発赤</td> <td data-bbox="1074 1391 1246 1424">14 (77.8)</td> <td data-bbox="1246 1391 1417 1424">17 (73.9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1424 1074 1458">疼痛</td> <td data-bbox="1074 1424 1246 1458">7 (38.9)</td> <td data-bbox="1246 1424 1417 1458">10 (43.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1458 1074 1491">水疱</td> <td data-bbox="1074 1458 1246 1491">2 (11.1)</td> <td data-bbox="1246 1458 1417 1491">2 (8.7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 1491 1074 1559">異常感覚</td> <td data-bbox="1074 1491 1246 1559">1 (5.6)</td> <td data-bbox="1246 1491 1417 1559">1 (4.3)</td> </tr> </tbody> </table> <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>	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)																																																												

有効性：

■血管外漏出に対する外科的処置

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%）。

■血管外漏出による壊死の発現

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。

■血管外漏出部位の症状

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。

■がん治療スケジュールの遅延

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。

■血管外漏出のための入院

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。

安全性：

副作用の発現率は 87.0%（20/23 例）であり、主な副作用は悪心 39.1%（9/23 例）、注射部位疼痛 30.4%（7/23 例）、注射部位静脈炎 26.1%（6/23 例）、発熱 21.7%（5/23 例）、注射部位反応 17.4%（4/23 例）、嘔吐 13.0%（3/23 例）、処置後感染 13.0%（3/23 例）、及び浮動性めまい 13.0%（3/23 例）などであった。

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）などであった。

2. 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TT02）（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 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	<ol style="list-style-type: none"> (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 <ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> (1) デクスラゾキサ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，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 (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）はデクスラゾキササン 100mg/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	<ol style="list-style-type: none"> (1) 有効性（評価期間：90 日） <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 <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 副次評価項目 <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 (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。

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 (%)]	エビルピシン	20 (55.6)	31 (54.4)
	ドキソルピシン	16 (44.4)	24 (42.1)
	ダウノルピシン	0 (0.0)	1 (1.8)
	ペグ化リボソーム ドキソルピシン	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

	<p>有効性：</p> <p>■血管外漏出に対する外科的処置 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%）。</p> <p>■血管外漏出による壊死の発現 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。</p> <p>■血管外漏出部位の症状 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。</p> <p>■がん治療スケジュールの遅延 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。</p> <p>■血管外漏出のための入院 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。</p> <p>安全性：</p> <p>副作用の発現率は64.9%（37/57例）であり、主な副作用は悪心22.8%（13/57例）、嘔吐12.3%（7/57例）、脱毛症10.5%（6/57例）、及び発熱10.5%（6/57例）などであった。</p> <p>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。</p>
--	--

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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。」

承認条件に基づき、次のように使用成績調査を実施する予定である。

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，がん化学療法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

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

ラゾキサン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

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）。

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る。

- 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

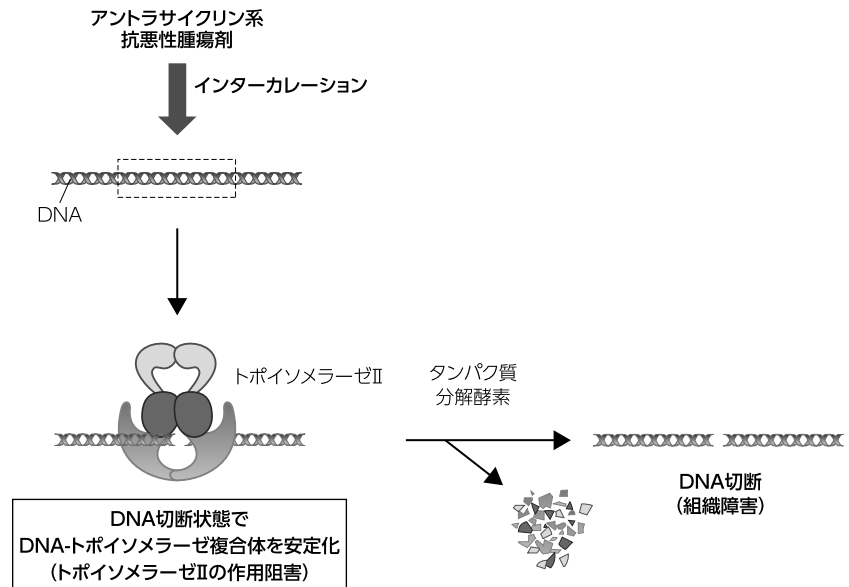
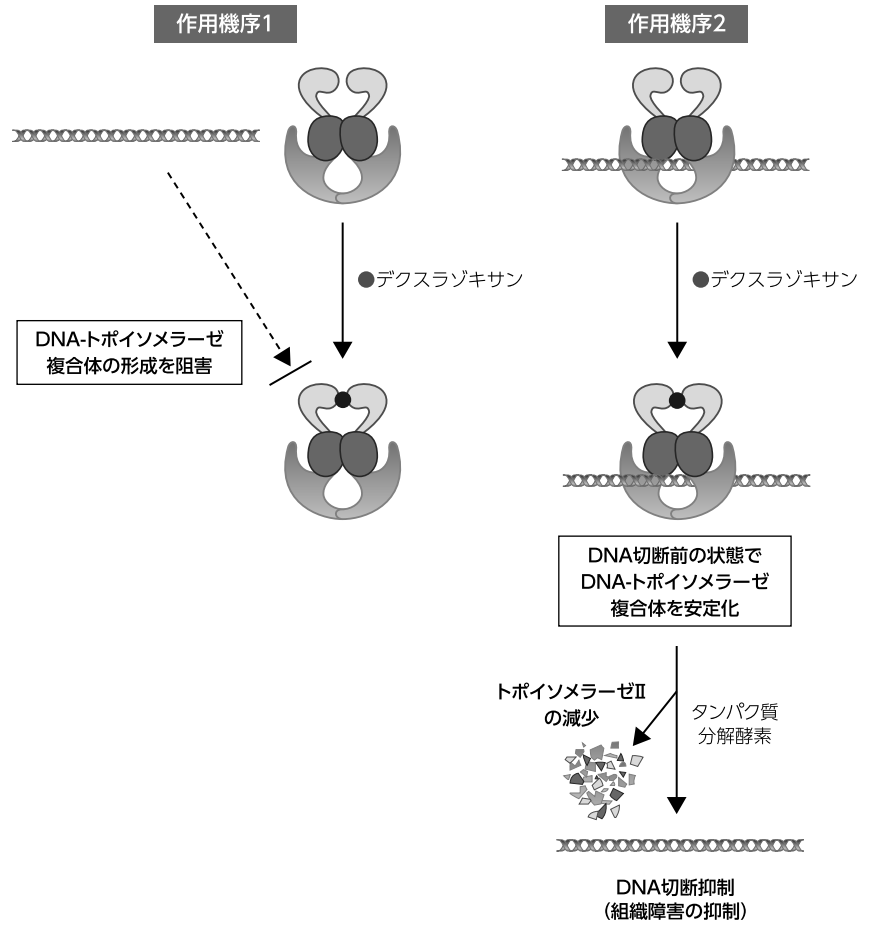


図2 デクスラゾキサンの作用機序



(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。

2) 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）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。

ダウノルビ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。

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 は潰瘍が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 は潰瘍が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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 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) ³⁾

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)
症例 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	-	-	-	-
症例 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

C_{max} : 最高血漿中濃度, AUC : 血中濃度-時間曲線下面積, CL_{tot} : 全身クリアランス, V_{dss} : 定常状態分布容積, t_{1/2} : 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。

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 ₀₋₂₄	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

C_{max}: 最高血漿中濃度, AUC: 血中濃度-時間曲線下面積, CL_{tot}: 全身クリアランス, V_{dss}: 定常状態分布容積, t_{1/2}: 消失半減期

③特別な患者集団（腎機能低下症例，外国人のデータ）¹⁰⁾

腎機能の程度が異なる24例^{*}の男女を対象に、150mg/m²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た。

※正常（80mL/min<クレアチンクリアランス）：6例

軽度低下（50mL/min<クレアチンクリアランス≤80mL/min）：5例

中等度低下（30mL/min<クレアチンクリアランス≤50mL/min）：6例

重度低下（クレアチンクリアランス≤30mL/min）：7例

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

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)³⁾ [VII. 1 (3) ①参照]
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⁾ [VII. 1 (3) ②参照]
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) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

①国内第 I / II 相臨床試験 (KDX1101)³⁾ [VII. 1 (3) ①参照]
全身クリアランス (CL_{tot})

症例 1^{*} : 9.4~10.1L/hr

症例 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⁾ [VII. 1 (3) ②参照]

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。

(6) 分布容積

①国内第 I / II 相臨床試験 (KDX1101)³⁾ [VII. 1 (3) ①参照]
定常状態分布容積 (V_{dss})

症例 1^{*} : 42.1~52.3L

症例 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⁾ [VII. 1 (3) ②参照]

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。

(7) 血漿蛋白結合率 (外国人のデータ)¹¹⁾

2%未満

3. 吸収

該当しない

4. 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（外国人のデータ）¹¹⁾

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。

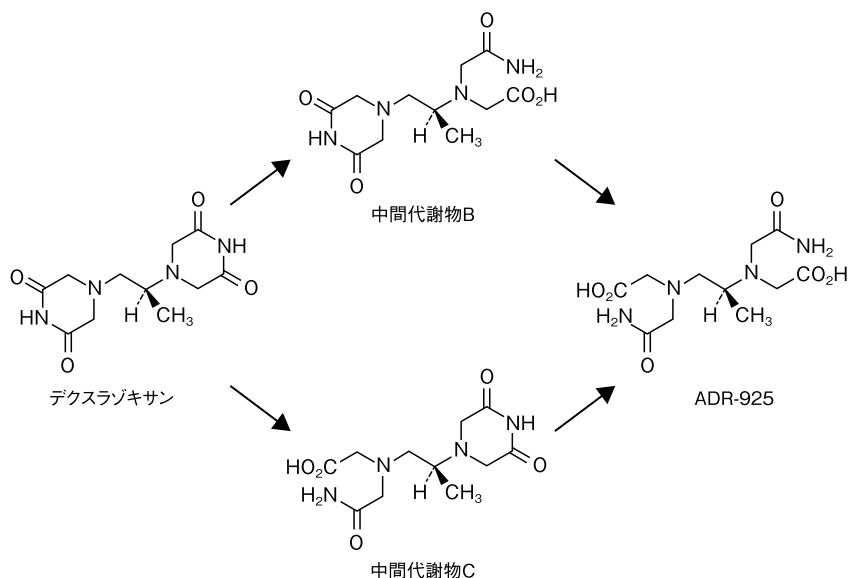
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人のデータ）¹²⁾

デクスラゾキサンは生体内で速やかに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%であった。その後、これらの代謝物も速やかに（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）ADR-925に代謝され、血清中から半減期24時間で消失した。

<参考 (in vitro)¹³⁾>

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る。



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

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

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

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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比率

該当資料なし

<参考：ダウノルピシン誘発皮膚潰瘍に対する代謝物 ADR-925 の作用（マウス）¹⁴⁾>

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]
ダウノルピ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	3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ピシン (3mg/kg) を皮下投与し、ダウノルピシン投与 0 時間後 (投与直後) に腹腔内に 1 回 (250mg/kg)、又はダウノルピシン投与 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ピシン投与直後に 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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 (外国人のデータ)¹⁵⁾

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。

(2) 排泄率

VII. 6 (1) 参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

－ 禁忌（次の患者には投与しないこと）－

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 一般的留意事項として設定した。
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者 [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，腎機能障害を有する患者では，副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (2) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害の副作用がおこることがある。]
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 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。曝露量増加に伴う副作用の発現が懸念されるため，本項目を設定した。
- (2) 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。
- (3) 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 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ため、血液毒性の発現に注意して観察すること。
- (5) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。（「その他の注意」の項参照）
- (6) 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に投与する場合には、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 ヶ月を経過するまでは避妊するよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「その他の注意」の項参照）
- (7) 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）

- (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。
- (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。
- (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ため設定した。
- (4) 腎機能障害のある患者では、曝露量が増加する可能性があり、それに伴い骨髄抑制をはじめとした血液毒性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量の半量と設定した。
- (5)(6) 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。
- (7) 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、(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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

(1) 副作用の概要

本剤の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%）、好中球数減少（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%）、クレアチニン上昇（14.0%）、ビリルビン上昇（10.5%）などであった。

本剤の国内臨床試験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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

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）：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る。また、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など、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	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，痒痒
肝臓	AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 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

(4) 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
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

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(%)
呼吸器、胸部及び 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 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。

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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ため，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験^{註1)}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) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。[投与後の授乳による乳児への安全性は確立していない。]

注1) 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)

- (1) 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。
- (2) デクスラゾキササンが母乳中へ移行するかどうかは不明だが，乳児における副作用発現の可能性を考慮し，本剤投与中は授乳を避けること。

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(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。

(15. その他の注意 (1) 参照)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

14. 適用上の注意

該当資料なし

適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は用時調製すること。
- 2) 注射用水で溶解後は、速やかに日局生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
- 3) 調製した溶液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。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。

(3) 投与时

- 1) 他の薬剤との混注はしないこと。
- 2) 調製した溶液は、投与する直前まで室温で管理し、調製後15分以内に投与を完了すること。
- 3) 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)

- (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なため設定した。
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）

- (2) 本剤は静脈内投与としている。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。
- (3) 1) 本剤の配合変化の可能性を考え設定した。
2) 配合変化の検討より、15分以内の投与と設定した。（「IV. 6. 溶解後の安定性」参照）
3) 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。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症^{注2)}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)}。
- (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。
- (3) 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。
- (4) がん原性試験^{注3)} 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) これらの患者への投与は承認外である。

注3) ラゾキシサン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

（解説）

- (1) 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シ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シ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、デクスラゾキシサン販売企業は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。
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シサン製剤（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) 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²¹⁾ ことから、本剤は遺伝毒性を有すると考えられる。
- (3) ラットを用いた反復投与毒性試験²²⁾ 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²²⁾ 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。
- (4) 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。

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験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					
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、デクスラゾキササンによる影響ではないと考えられた。

M : Male, F : Female

(4) 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²⁵⁾

マウス及びラットにデクスラゾキサソ 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。

イヌにデクスラゾキサソ 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髓、リンパ組織及び胃腸管粘膜への障害が認められた。

(2) 反復投与毒性試験²²⁾

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、骨髓の低形成、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。

(3) 生殖発生毒性試験¹⁶⁾

マウス、ラット及びウサギについて、ラゾキサソ^{*}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、デクスラゾキサソは催奇形性を含む生殖発生毒性を有すると考えられた。

※ラゾキサソ：デクスラゾキサソとその鏡像異性体のラセミ体

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験²¹⁾

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。

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。

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。

2) がん原性試験²³⁾

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。

※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

3) 局所刺激性試験²⁶⁾

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。

4) 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：デクスラゾキサソ 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：4年（外装容器に表示）
3. 貯法・保存条件	貯法：遮光，室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 該当しない (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 該当しない (3) 調剤時の留意点について 1) 本剤は用時調製すること。 2) 注射用水で溶解後は，速やかに日局生理食塩液，乳酸リンゲル液 又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。 3) 調製した溶液は速やかに使用し，残液は廃棄すること。
5. 承認条件等	<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。
6. 包装	サビーン点滴静注用 500mg：1バイアル
7. 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
8. 同一成分・同効薬	該当しない
9. 国際誕生年月日	2006年7月28日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2014年1月17日 承認番号：22600AMX00006000
11. 薬価基準収載年月日	2014年4月17日

12. 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

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年(2014年1月17日~2022年1月16日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
サビーン点滴静注用 500mg	123057401	3929410D1022	622305701

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 海外第Ⅱ相臨床試験 (TT01) (社内資料, 承認時申請資料)
- 2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TT02) (社内資料, 承認時申請資料)
- 3) 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (KDX1101) (社内資料, 承認時申請資料)
- 4) 作用機序 (社内資料, 承認時申請資料)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 9) 海外市販後臨床試験 (TT04) (社内資料, 承認時申請資料)
- 10) Brier ME, et al. : J Clin Pharmacol. 51, 731, 2011.
- 11) 分布 (社内資料, 承認時申請資料)
- 12) Schroeder PE, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 52, 167, 2003.
- 13) 代謝経路 (社内資料, 承認時申請資料)
- 14) 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)
- 15) 排泄 (社内資料, 承認時申請資料)
- 16) Duke DI : Teratology. 11, 119, 1975.
- 17) Tebbi CK, et al. : J Clin Oncol. 25, 493, 2007.
- 18) Salzer WL, et al. : Leukemia. 24, 355, 2010.
- 19) Schwartz CL, et al. : Blood. 114, 2051, 2009.
- 20) Swain SM, et al. : J Clin Oncol. 15, 1318, 1997.
- 21) 遺伝毒性試験 (社内資料, 承認時申請資料)
- 22) 反復投与毒性試験 (社内資料, 承認時申請資料)
- 23) National Toxicology Program: Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 78, 1, 1978.
- 24) 安全性薬理試験 (社内資料, 承認時申請資料)
- 25) 単回投与毒性試験 (社内資料, 承認時申請資料)
- 26) 局所刺激性試験 (社内資料, 承認時申請資料)
- 27) その他の毒性試験 (社内資料, 承認時申請資料)

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

本薬は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出の効能・効果で 32 カ国において承認されており、Savene[®]（米国以外）及び Totect[®]（米国）の販売名で市販されている。

また、本薬は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症の予防の効能・効果での承認も取得されており、Cardioxane[®]（米国以外）、Zinecard[®]（米国）などの販売名で市販されている。

外国における承認及び使用状況（2015 年 3 月現在）

（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出を効能・効果とされるもの）

国名	販売名	承認年月日	剤形及び含量	効能・効果
オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル）500mg	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出
ブルガリア、ルーマニア	Savene [®]	2007 年 1 月 1 日	注射剤（バイアル）500mg	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出
米国	Totect [®]	2007 年 9 月 6 日	注射剤（バイアル）500mg	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出
クロアチア	Savene [®]	2013 年 8 月 27 日	注射剤（バイアル）500mg	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

米国以外は、EU の承認結果を受け入れ、承認

英国及び米国における効能・効果, 用法・用量

	英国	米国								
効能・効果	<p>4.1 効能・効果</p> <p>Savene[®]は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の治療を適応とする。</p>	<p>1. 効能・効果</p> <p>Totect[®]は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の静脈内投与による血管外漏出の治療を適応とする。</p>								
用量・用法	<p>4.2 用法・用量</p> <p>Savene[®]を投与する際には、必ず抗悪性腫瘍剤の使用に精通した医師が監督すること。</p> <p><u>用法・用量</u></p> <p>本剤は、1日1回、3日間連続で投与すること。推奨用量を以下に示す。</p> <p>1日目:1000mg/m² 2日目:1000mg/m² 3日目:500mg/m²</p> <p>漏出が発生してから6時間以内に、できる限り速やかに本剤の投与を開始すること。投与2日目及び3日目の投与は1日目と同時刻(±3時間)を開始すること。</p> <p>漏出の治療時に、投与量を減量/増量した経験や規定外の用法を用いた経験はない。体表面積が2m²を超える患者に投与する際には、投与1回あたりの用量が2000mgを超えないこと。</p> <p><u>腎機能障害</u></p> <p>腎機能障害のある患者を対象とした試験は実施されていないため、このような患者に治療目的で投与することは推奨されない。腎機能の低下に伴い排泄率が低下し、全身曝露期間が延長するおそれがある。</p> <p><u>肝機能障害</u></p> <p>肝機能障害のある患者を対象としたデクスラゾキサンの試験は実施されていないため、このような患者への使用は推奨されない。</p> <p><u>高齢者</u></p> <p>高齢者に対する安全性及び有効性の検討は行われていないため、このような患者へのデクスラゾキサンの使用は推奨されない。</p> <p><u>小児患者集団</u></p> <p>18歳未満の小児に対するSavene[®]の安全性及び有効性は確立しておらず、利用可能なデータ</p>	<p>2. 用量・用法</p> <p>使用前に必ずバイアルの内容物を混合及び希釈すること。</p> <p>2.1 推奨用量</p> <p>Totect[®]は1日1回、3日間連続で投与する。初回投与は、血管外漏出後できるだけ早期に、かつ最初の6時間以内に開始する。</p> <p>個別の投与量は体表面積の算出に基づいて決定されるが、1日目及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。これは体表面積2m²に相当する用量である。</p> <table border="0"> <tr> <td>推奨用量</td> <td>1日最大用量</td> </tr> <tr> <td>1日目:1000mg/m²</td> <td>2000mg</td> </tr> <tr> <td>2日目:1000mg/m²</td> <td>2000mg</td> </tr> <tr> <td>3日目:500mg/m²</td> <td>1000mg</td> </tr> </table> <p>2.2 用量調節</p> <p>クレアチンクリアランス値が40mL/分未満の患者では、Totect[®]の投与量を50%減量する。</p> <p>2.3 混合及び最終希釈に関する指示</p> <p>混合及び希釈を行う前に本項全体を注意して読むこと。</p> <p>調製中は無菌的な手法を用いること。</p> <p>Totect[®]の取扱い及び混合溶液の調製は注意して行うこと。</p> <p>Totect[®]の投与中は、他の薬剤との混合又は同時投与は行わないこと。</p> <p><u>Totect[®]の調製</u></p> <p>ステップ1: 初めに各バイアル内のTotect[®](注射用デクスラゾキサン)(500mg)を添付希釈液50mLと混合する。混合した液の含量は10mg/mLとなる。混合後の液は、調製後直ちに(2時間以内に)使用する。抗菌保存剤は含まれてない。</p> <p>ステップ2: ステップ1で調製した含量10mg/mLの溶液から推奨用量を抜き取り、0.9%塩化ナト</p>	推奨用量	1日最大用量	1日目:1000mg/m ²	2000mg	2日目:1000mg/m ²	2000mg	3日目:500mg/m ²	1000mg
推奨用量	1日最大用量									
1日目:1000mg/m ²	2000mg									
2日目:1000mg/m ²	2000mg									
3日目:500mg/m ²	1000mg									

はない。

投与方法

溶解及び希釈後に静脈内投与する。

投与前に行う Savene[®]の溶解及び希釈方法については、6.6 項[※]を参照のこと。

指示された用量を、四肢の大静脈又は漏出がみられない部位に 1～2 時間かけて点滴静注すること。十分な血流を確保するため、アイスパックなどの冷却剤は Savene[®]の投与を開始する 15 分以上前に血管外漏出部位からはずしておくこと。

※6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

Savene[®]は必ず Savene[®]希釈液 25mL で 20mg/mL に用時溶解し、溶解後、Savene[®]希釈液 500mL で希釈してから静注すること。溶液はわずかに黄色を帯びている。溶液は残りの Savene[®]希釈液でさらに希釈すること。

溶解及び希釈は慎重に行い、細胞傷害性の薬剤を適切に取り扱うことができる標準的な手順を用いること。粉末又は薬液が皮膚又は粘膜に付着した場合は、直ちに水でよく洗うこと。

未使用分又は廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

リウム 1000mL が入った輸液バッグに加えてさらに希釈する。必要な投与量を得るためにバイアルが 2 本以上必要となる場合もある。Totect[®]は他のいかなる薬剤とも混合してはならない。

輸液バッグは、調製後直ちに使用すること。本剤は、25°C (77°F) 未満の保存条件で調製後 4 時間安定である。

Totect[®]の液は淡黄色である。

非経口製剤は、薬液及び容器によって可能な限り、投与前に異物の目視検査を行う必要がある。沈殿物を含む薬液は廃棄する。バイアルは単回使用のみとする。未使用の薬液は廃棄する。

2.4 用法

Totect[®]の投与中は、他のいかなる薬剤とも混合又は同時投与してはならない。室温下、通常の光条件下で四肢又は血管外漏出部位以外の部位の太い静脈に 1～2 時間かけて点滴静注する。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 Totect[®]投与 15 分以上前に血管外漏出部位から取り外す。2 日目及び 3 日目の投与は、1 日目と同じ時刻 (±3 時間) に開始すること。

日本における本剤の効能・効果，用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤1バイアルあたり注射用水25mLを加え，20mg/mL溶液とし，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。本剤の投与時には，必要量を注射筒で抜き取り，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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

	記載内容
英国添付文書 (2013年9月)	<p>4.3 Contraindications (一部抜粋)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Women of childbearing potential not using contraceptive measures • Breast-feeding <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u></p> <p>Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment and must inform their doctor immediately if they become pregnant.</p> <p>Since dexrazoxane possesses mutagenic activity, men being treated with dexrazoxane are advised not to father a child during and up to three months after treatment and/or should use contraceptives for the same time period.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data from the use of dexrazoxane in pregnant women. Dexrazoxane may cause foetal harm when administered to pregnant women. Few pre-clinical data are available with respect to reproductive toxicity. Dexrazoxane should not be administered to pregnant women unless clearly necessary.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>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, mothers must discontinue breast-feeding during Savene therapy.</p>
米国添付文書 (2013年8月)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS (一部抜粋)</p> <p>5.2 Use in Pregnancy Pregnancy Category D</p> <p>Totect® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There is no adequate information about the use of Totect® in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.</p> <p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS (一部抜粋)</p> <p>8.1 Pregnancy Pregnancy Category D</p> <p>Dexrazoxane was toxic to pregnant rats at doses of 2 mg/kg (1/80 the human dose on an mg/m² basis) and embryotoxic and teratogenic at 8 mg/kg (about 1/20 the human dose on an mg/m² basis) when given daily during the period of organogenesis. Teratogenic effects in the rat included imperforate anus, microphthalmia, and anophthalmia. In offspring allowed to develop to maturity, fertility was</p>

impaired in the male and female rats treated *in utero* during organogenesis at 8 mg/kg. In rabbits, doses of 5 mg/kg (about 1/16 the human dose on an mg/m² basis) daily during the period of organogenesis caused maternal toxicity and doses of 20 mg/kg (1/4 the human dose on an mg/m² basis) were embryotoxic and teratogenic. Teratogenic effects in the rabbit included several skeletal malformations such as short tail, rib and thoracic malformations, and soft tissue variations including subcutaneous, eye and cardiac hemorrhagic areas, as well as agenesis of the gallbladder and of the intermediate lobe of the lung.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether dexrazoxane or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from dexrazoxane, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION (一部抜粋)

17.2 Pregnancy

Women who have potential to become pregnant should be advised that Totect® might cause fetal harm.

17.3 FDA-Approved Patient Labeling (一部抜粋)

What should I tell my healthcare provider before receiving Totect®? (一部抜粋)

- tell your healthcare provider if you are pregnant, could be pregnant, or are planning to become pregnant, or are breast-feeding.

It is not known if Totect® passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will receive Totect® or breast feed. You should not do both. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you take Totect®. Do not breast feed while taking Totect®.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。[投与後の授乳による乳児への安全性は確立していない。]

注) ラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

(2) 小児等に関する海外情報

	記載内容
英国添付文書 (2013年9月)	4.2 Posology and method of administration (一部抜粋) <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Savene in children below the age of 18 years has not been established and no data are available.
米国添付文書 (2013年8月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Totect® in pediatric patients have not been established. 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION (一部抜粋) 17.3 FDA-Approved Patient Labeling (一部抜粋) Totect® has not been studied in children.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書と同様である。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

