

## 審議結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サビーン点滴静注用 500mg  
[一 般 名] デクスラゾキサシ  
[申請者名] キッセイ薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 1 月 29 日

### [審議結果]

平成 25 年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [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。

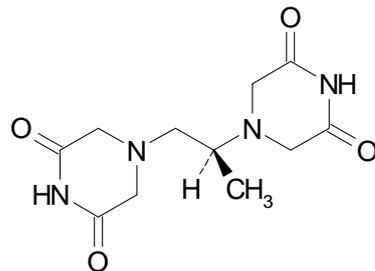
## 審査報告書

平成 25 年 11 月 11 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]           サビーン点滴静注用 500mg  
[一 般 名]           デクスラゾキサソ  
[申 請 者 名]       キッセイ薬品工業株式会社  
[申請年月日]       平成 25 年 1 月 29 日  
[剤形・含量]       1 バイアル中にデクスラゾキサソを 500mg 含有する注射剤  
[申請区分]       医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



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

分子量：268.27

化学名：

(日 本 名) (2S)-4,4' -(プロパン-1,2-ジイル)ビス(ピペラジン-2,6-ジオン)

(英 名) (2S)-4,4'-(Propane-1,2-diyl)bis(piperazine-2,6-dione)

[特 記 事 項]       なし

[審査担当部]       新薬審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 11 月 11 日

[販 売 名]            サビーン点滴静注用 500mg  
[一 般 名]            デクスラゾキサン  
[申 請 者 名]        キッセイ薬品工業株式会社  
[申請年月日]        平成 25 年 1 月 29 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、機構は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対する本剤の有効性は示唆され、安全性は許容可能と判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、デクスラゾキサンとして、1 日 1 回、投与 1 日目及び 2 日目は  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）、3 日目は  $500\text{mg}/\text{m}^2$  を 1～2 時間かけて 3 日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与 2 日目及び 3 日目は投与 1 日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与 1 日目及び 2 日目は各  $2,000\text{mg}$ 、3 日目は  $1,000\text{mg}$  を上限とする。  
中等度及び高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス： $40\text{mL}/\text{min}$  未満）では投与量を通常量の半量とする。

[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。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 10 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	サビーン点滴静注用 500mg
[一 般 名]	デクスラゾキサン
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 1 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にデクスラゾキサンを 500mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出
[申請時用法・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 1,000mg/m <sup>2</sup> (体表面積)、3 日目は 500mg/m <sup>2</sup> を 1~2 時間かけて 3 日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与 2 日目及び 3 日目は投与 1 日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与 1 日目及び 2 日目は各 2,000mg、3 日目は 1,000mg を上限とする。 中等度及び高度の腎機能障害を伴う患者 (推算糸球体ろ過量 (eGFR) : 40mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満) では投与量を通常の半量とする。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

抗悪性腫瘍剤、強アルカリ性薬剤、血管収縮薬、高浸透圧薬等の静脈注射剤や輸液が血管外の周辺組織に漏れると組織の炎症や壊死をもたらす。中でも抗悪性腫瘍剤は血管外漏出時の組織障害性にに基づき、起壊死性、炎症性、起炎症性に分類されており、起壊死性抗悪性腫瘍剤の漏出時には難治性の潰瘍を形成する可能性がある。起壊死性抗悪性腫瘍剤の血管外漏出頻度は 0.1~6.5% と報告されている (Blood Rev. 4: 41-60, 1990、Drug Safety. 12: 245-255, 1995)。

抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の対処法としては、漏出した抗悪性腫瘍剤の種類、程度に応じて、漏出液の吸引、副腎皮質ステロイド等による薬物療法、冷罨法・温罨法、外科的処置を組み合わせるが、これらの処置・治療法の大部分は明確なエビデンスはなく (外来がん化学療法看護ガイドライン 1. 抗がん剤の血管外漏出の予防・早期発見・対処 2009 年版)、現在本邦で血管外漏出に対する効能・効果を有する薬剤はない。

デクスラゾキサン (以下、「本薬」) は、トポイソメラーゼ II の作用を阻害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による組織障害を抑制すると推測されており、



ととした。

## 2) 製造方法

製剤は薬液調製、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻き締め、包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として、薬液調製、無菌ろ過・充填工程が設定されている。

## 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、塩化物）、pH、純度試験（溶状、類縁物質（HPLC））、水分、強熱残分、エンドトキシン（カイネティック - 比濁法）、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、確認試験の一つは審査の過程において HPLC から IR に変更された（「<審査の概略>（1）規格及び試験方法について」の項参照）。

## 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

<表 1 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	遮光着色のホウケイ酸ガラスバイアル	36 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	+クロロブチルゴム栓	12 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、遮光着色のホウケイ酸ガラスバイアルで遮光し室温保存するとき 3 年間と設定された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### (1) 規格及び試験方法について

申請者は、製剤の確認試験の一つとして、HPLC によるデクスラゾキサンのピークの保持時間を試料溶液と標準溶液で比較する試験を設定していた。

機構は、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 568 号）において「単一条件のクロマトグラフ法の相対保持時間だけで確認する方法は特異的とは見なせない」と記載されていることを踏まえて、原薬を特異的に確認できる試験方法の設定を検討するよう求めた。

申請者は、HPLC による保持時間から IR に変更すると回答したため、機構はこれを了承した。

## (2) 試験方法（分析方法）のバリデーションについて

機構は、純度試験（類縁物質）のバリデーションの範囲について規格上限値付近での検討がされていないこと、及び水分測定法の精度について凍結乾燥品中の水分の均一性が確保されていないと考えられるロットを用いて検討されていたことから、それぞれ追加の評価を行うことを検討するよう求めた。

申請者は、それぞれの試験について追加の評価を行い、良好なバリデーション結果であったことを説明したため、機構はこれを了承した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験について評価資料は提出されておらず、*in vivo*におけるダウノルビシン塩酸塩（以下、「DNR」）及びドキシソルビシン塩酸塩（以下、「DXR」）誘発皮膚潰瘍に対する潰瘍発現抑制作用を検討した試験が参考資料として提出された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎／泌尿器系及び胃腸管系に及ぼす影響が検討された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *in vivo*における本薬のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤誘発皮膚潰瘍に対する抑制作用

###### ① DNR 誘発皮膚潰瘍に対する潰瘍発現抑制作用（4.2.1.1.1：試験番号 SL185〈参考資料〉）

雌性マウスの除毛した背部に DNR 3mg/kg を皮下投与し、その直後に本薬 62.5、125 及び 250mg/kg 又は生理食塩水（対照群）を単回腹腔内投与又は本薬 250mg/kg を 1 日 1 回 3 日間連日腹腔内投与したときの、投与後 35 日間における皮膚潰瘍発現率<sup>2</sup>及び皮膚潰瘍面積 AUC<sup>3</sup>は表 2 のとおりであった。本薬群では皮膚潰瘍発現率の用量依存的な低下が認められ、またいずれの本薬群でも対照群と比較して有意な潰瘍面積 AUC の減少が認められた。

<表 2 DNR 誘発皮膚潰瘍マウスモデルに対する潰瘍発現抑制作用>

投与群	例数	皮膚潰瘍発現率 (%)	皮膚潰瘍面積 AUC (mm <sup>2</sup> days)
対照群	9	100 (9/9 例)	1,546±565.9
本薬 62.5mg/kg 単回投与群	9	89 (8/9 例)	744.8±663.5*
本薬 125mg/kg 単回投与群	9	78 (7/9 例)	668.6±445.9*
本薬 250mg/kg 単回投与群	9	67 (6/9 例)	726.8±452*
本薬 250mg/kg 反復投与群	8	75 (6/8 例)	170.3±65.6*

潰瘍面積 AUC：平均値±標準偏差

\*：p<0.05 (v.s.対照群：t 検定)

###### ② 本薬の投与時期及び投与経路が皮膚潰瘍発現抑制作用に及ぼす影響（4.2.1.1.2、4.2.1.1.3 及び 4.2.1.1.4：試験番号 SL077、SL159 及び SL167〈以上、参考資料〉）

雌性マウスの除毛した背部に DNR 3mg/kg を皮下投与し、DNR 投与 0、3 又は 6 時間後に本薬 250mg/kg 若しくは DNR 投与直後に生理食塩水（対照群）を単回腹腔内投与したときの、投与後 38 日間における皮膚潰瘍発現率及び皮膚潰瘍面積 AUC は表 3 のとおりであった。対照群と比較して 0 時間後本薬投与群では皮膚潰瘍面積 AUC の有意な減少が、3 時間後本薬

<sup>2</sup> 観察期間に潰瘍が発現した例数／全例数×100

<sup>3</sup> 潰瘍の発現が認められた個体の各測定日の潰瘍面積より算出

投与群では皮膚潰瘍発現率の低下が認められた。

申請者は、DNR 投与 3 時間後までに本薬を投与することで皮膚潰瘍抑制作用を示したと説明している。

<表 3 本薬の投与時期が潰瘍抑制作用に及ぼす影響>

投与群	例数	皮膚潰瘍発現率 (%)	皮膚潰瘍面積 AUC (mm <sup>2</sup> days)
対照群	7	100 (7/7 例)	1,397±473.7
0 時間後本薬投与群	7	100 (7/7 例)	326.4±150.8*
3 時間後本薬投与群	7	43 (3/7 例)	982±253.4
6 時間後本薬投与群	7	100 (7/7 例)	926.6±431.4

潰瘍面積 AUC : 平均値±標準偏差

\* : p<0.05 (v.s.対照群 : t 検定)

また、雌性マウスの除毛した背部に DNR 又は DXR 3mg/kg を皮下投与し、その直後に本薬 250mg/kg を単回静脈内又は腹腔内投与、若しくは生理食塩水 (対照群) を単回腹腔内投与したときの、投与後 34 日間における皮膚潰瘍発現率及び皮膚潰瘍面積 AUC は表 4 のとおりであった。DNR 及び DXR 誘発皮膚潰瘍マウスモデルに対して、本薬はいずれの投与経路においても皮膚潰瘍抑制作用を示し、投与経路の違いによる皮膚潰瘍抑制作用に有意差は認められなかった。

<表 4 本薬の投与経路が潰瘍抑制作用に及ぼす影響>

皮膚潰瘍誘発物質	投与群	例数	皮膚潰瘍発現率 (%)	皮膚潰瘍面積 AUC (mm <sup>2</sup> days)
DNR	対照群	9	89 (8/9 例)	1,778.1±424.4
	本薬静脈内投与群	9	67 (6/9 例)	718.3±288.3
	本薬腹腔内投与群	8	88 (7/8 例)	435±229.0
DXR	対照群	9	44 (4/9 例)	556±285.5
	本薬静脈内投与群	9	22 (2/9 例)	76.5±19.1
	本薬腹腔内投与群	9	0 (0/9 例)	—

潰瘍面積 AUC : 平均値±標準偏差

## 2) *in vivo* における代謝物 ADR-925 のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤誘発皮膚潰瘍に対する抑制作用 (4.2.1.1.5 : 試験番号 SL224 (参考資料))

雌性マウスの除毛した背部に DNR 3mg/kg を皮下投与し、DNR 投与直後に本薬の代謝物 (ADR-925) 250mg/kg 又は生理食塩水 (対照群) を単回腹腔内投与、若しくは DNR 投与 0、3 及び 6 時間後に ADR-925 62.5mg/kg を反復腹腔内投与したときの、投与後 38 日間における皮膚潰瘍発現率及び皮膚潰瘍面積 AUC は表 5 のとおりであった。ADR-925 の単回投与群及び 1 日 3 回反復投与群では対照群と比較して皮膚潰瘍発現率及び皮膚潰瘍面積 AUC に影響は認められなかった。

申請者は、ADR-925 は皮膚潰瘍抑制作用を有さないことが示唆されたと説明している。

<表 5 ADR-925 の潰瘍発現抑制作用>

投与群	例数	皮膚潰瘍発現率 (%)	皮膚潰瘍面積 AUC (mm <sup>2</sup> days)
対照群	9	100 (9/9 例)	1,237.8±427.9
ADR-925 250mg/kg 単回投与群	9	100 (9/9 例)	1,436.2±436.9
ADR-925 62.5mg/kg 反復投与群	9	100 (9/9 例)	1,322.9±359.0

潰瘍面積 AUC : 平均値±標準偏差

## (2) 安全性薬理試験

**1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1-4 : 試験番号 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED])**

雄性マウスに本薬 50、100 及び 200mg/kg 又は媒体 (生理食塩水) を単回静脈内投与し、一般行動への影響について Irwin 法を用いて検討されたが、本薬投与による影響は認められなかった。また、投与後 7 日間の観察において、死亡及び遅延型の毒性作用は認められなかった。

また、雄性マウスに本薬 50、100 及び 200mg/kg、又は媒体 (生理食塩水) を単回静脈内投与し、ヘキソバルビタール誘発睡眠持続時間への影響が検討された。本薬 50、100 及び 200mg/kg 並びに媒体群の睡眠持続時間 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 37.1±9.9、34.8±7.1、42.8±6.9 及び 33.5±10.8 分であり、媒体群と比較して本薬 200mg/kg 群で有意な延長が認められた。

さらに、雄性マウスに本薬 50、100 及び 200mg/kg 又は媒体 (生理食塩水) を単回静脈内投与し、自発運動量及び運動協調性への影響が検討されたが、本薬投与による影響は認められなかった。

**2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.5 : 試験番号 [REDACTED])**

麻酔下の雄性イヌに、媒体 (生理食塩水) 並びに本薬 25、50 及び 100mg/kg を 60 分以上の投与間隔で順に静脈内漸増投与したときの、心血管系パラメータ (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、大腿部の血流及び末梢抵抗) 及び呼吸器系パラメータ (1 回換気量、呼吸数及び分時換気量) に及ぼす影響が検討された。心血管系パラメータについては本薬投与による影響は認められなかった。呼吸器系パラメータについては、本薬 25mg/kg 投与時に 1 回換気量の急激な増加、本薬 50 及び 100mg/kg 投与時に呼吸数及び分時換気量のわずかな増加が認められた。

申請者は、呼吸器系への作用について、用量依存性が認められず、媒体投与時にも認められたことから、生物学的意義のある変化ではないと考察している。

**3) 腎/泌尿器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.6 : 試験番号 [REDACTED])**

18 時間絶食及び 2 時間絶水を行った雄性ラットに、本薬 50、100 及び 200mg/kg、又は媒体 (生理食塩水) を静脈内投与し、その直後に水 25mL/kg を経口投与したときの、尿量、尿中電解質排泄量及び蛋白量に及ぼす影響が検討された。本薬 100mg/kg 投与群において、媒体群と比較して投与 4 及び 5 時間後で尿量の有意な減少が認められた。

申請者は、尿量の有意な減少について、用量依存性が認められないことから、本薬による影響ではないと考察している。

**4) 胃腸管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.7 : 試験番号 [REDACTED])**

雄性マウスに、本薬 50、100 及び 200mg/kg、又は媒体 (生理食塩水) を静脈内投与し、その直後に 5 (w/v) %炭末液 0.25mL を経口投与したときの炭末の移動距離が測定されたが、本薬による腸管運動に及ぼす影響は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 有効性及び作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、DNA 鎖にインターカレーションした後、トポイソメラーゼ II と結合し、DNA が切断された状態で DNA-トポイソメラーゼ II 複合体を安定化することで、DNA 鎖の再結合を阻害して細胞毒性を発現すると考えられている（がん薬物療法学 日本臨床増刊号 67: 218-223, 2009）。

出芽酵母由来トポイソメラーゼ II を用いた X 線結晶構造解析結果から、本薬は、トポイソメラーゼ II の ATP の結合部位近傍に結合することが報告されていることから（Proc Natl Acad Sci USA. 100: 10629-10634, 2003）、以下のようなトポイソメラーゼ II に対する作用を介して、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出による組織障害を抑制すると考えられる（Cancer Res. 67: 8839-8846, 2007）。

- ・ 本薬がトポイソメラーゼ II と結合することにより、ATP 結合部位の立体構造を変化させ、トポイソメラーゼ II の DNA への結合を阻害する
- ・ DNA と結合したトポイソメラーゼ II に本薬が結合することにより、トポイソメラーゼ II による DNA の切断を阻害する

機構は、本薬のトポイソメラーゼ II に対する作用に関する公表論文は限られ、本薬の作用機序について直接裏付けるデータは示されていないことから、申請者の考察は推測の域を出ないものの、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の組織障害に対する本薬の有効性は期待できると考える。

### (2) 安全性薬理試験について

機構は、本薬の臨床使用時の安全性を安全性薬理試験成績から評価可能と判断した理由について、各非臨床試験における曝露量をヒトでの臨床使用時の曝露量と比較しつつ説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外市販後臨床試験（TT04）における投与 1 日目及び安全性薬理試験における最高検討用量での  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  は表 6 のとおりであり、ラット及びイヌにおける  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、ヒトと比較して同等以上であると推定された。マウスにおける本薬の血中濃度に関する情報は確認できなかったため、曝露量の観点から説明することは困難であるが、安全性薬理試験の最高検討用量 (200mg/kg) は体表面積あたりに換算すると  $600\text{mg}/\text{m}^2$  であり、臨床用量 ( $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ ) に比較的近い用量であった。したがって、安全性薬理試験で用いた検討用量は適切であり、臨床使用時の安全性を評価可能と判断した。

<表 6 非臨床試験及び臨床試験における本薬の曝露量 (AUC、C<sub>max</sub>) >

動物種	投与量	AUC (µg eq·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg eq/mL)
ラット <sup>a)</sup>	200mg/kg	199 (1.1)	457 (8.0)
イヌ <sup>b)</sup>	100mg/kg	334 (1.8)	318 (5.6)
ヒト <sup>c)</sup>	1,000mg/m <sup>2</sup>	187	57.1

平均値 (ヒトにおける AUC 又は C<sub>max</sub> を 1 としたときの比率)

- 雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC<sub>0-∞</sub> 及び投与 2 分後の血漿中本薬濃度 (C<sub>max</sub>) から投与量比を基に推定
- 雄性イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC<sub>0-∞</sub> 及び投与 2 分後の血漿中本薬濃度 (C<sub>max</sub>) から投与量比を基に推定
- 海外市販後臨床試験 (TT04) における静脈内投与 1 日目の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub>

また、申請者は、本薬の安全性薬理試験成績について、以下のように考察している。

安全性薬理試験成績において、雄性マウスに本薬 200mg/kg を静脈内投与したときに、ヘキサバルビタール誘発睡眠時間の延長が認められたものの、以下の点から本薬が中枢に影響を与える可能性は少なく、本薬は中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎/泌尿器系及び胃腸管系に対して影響の少ない薬物であると判断され、臨床使用において本薬がこれらの機能に関連した重篤な副作用を発現する可能性は低いと考える。

- 本薬はラットの脳への選択的な移行はなく、「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 1) 単回静脈内投与による臓器・組織分布」の項参照)、サルの脳脊髄液への移行も低いこと (Cancer Treat Rep. 64: 734-736, 1980) から、ヒトにおいても中枢移行は低いと予想されること。
- 臨床試験において認められた中枢神経系の重篤な副作用は 1 例で認められた「浮動性めまい」及び「傾眠」のみであったこと (「4. 臨床に関する資料 (iii) 臨床試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 安全性」の項参照)。
- その他の安全性薬理試験成績において本薬の影響は認められなかったこと。

機構は、今般提出された安全性薬理試験成績及び申請者の考察を踏まえると、本薬の安全性薬理作用は概ね評価可能であり、本薬が臨床使用時に心血管系、呼吸器系、腎/泌尿器系及び胃腸管系に対して直接的に薬理作用を及ぼす可能性は低いと考える。ただし、中枢神経系について、マウスで認められた睡眠時間の延長が本薬の直接作用による所見であるかを提出された資料から判断することは困難であることから、本薬の中枢神経系に対する影響については引き続き情報収集し、検討することが適切であると考ええる。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

ラット及びイヌに本薬及び本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。放射能の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。

#### (1) 吸収

##### 1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.2 : 試験番号 151214 及び 151209)

雌雄ラット及び雄性イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

＜表 7 本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体単回静脈内投与時の総放射能の血漿中薬物動態パラメータ＞

動物種・性	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (μg eq/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg eq·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
雄性ラット	20	45.7±4.3	19.9±4.0	0.5±0.0
雌性ラット	20	45.4±7.4	24.6±3.3	0.7±0.0
雄性イヌ	20	63.5±11.1	66.7±4.2	1.0±0.1

n=4、平均値±標準偏差

a) 全てのデータで最初の測定ポイント（投与 2 分後）が最高血漿中濃度であった（t<sub>max</sub>）

## (2) 分布

### 1) 単回静脈内投与による臓器・組織分布（4.2.2.2.1：試験番号 151214）

雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与 5 分、1、6、24 及び 96 時間後の各組織中の総放射能濃度が検討された。小腸／内容物及び大腸／内容物を除くすべての臓器・組織において投与 5 分後に最も高い総放射能濃度が認められ、特に骨髄、腎臓及び肝臓では血漿中より高い放射能濃度であった。なお、脳への放射能の分布は他の臓器・組織と比較して低値であった。また、心臓及び筋肉を除く臓器・組織における放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に経時的に減少し、特定の臓器・組織に蓄積する傾向は認められなかった。心臓及び筋肉では血漿に比べて消失が遅延する傾向が認められたが、投与 24 時間後の放射能濃度は、それぞれ投与総放射能の 0.0044～0.0047%及び 0.0068～0.0098%であり、いずれも投与 24 時間後の放射能濃度は投与 5 分後の放射能濃度と比較して 2%以下に低下していた。

## (3) 代謝

### 1) ラットにおける血漿中、尿中及び糞中代謝物の検討（4.2.2.2.1：試験番号 151214）

雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与 5 及び 60 分後の血漿中、投与 8 時間後までの尿中、並びに投与 24 時間後までの糞中における代謝物プロファイルが検討された。

血漿中及び尿中には、それぞれ雌雄ともに未変化体と 2 種の代謝物（ADR-925<sup>4</sup>及び構造未同定の代謝物）が認められた。投与 5 分後の血漿中総放射能に対する未変化体又は ADR-925 の血漿中放射能の割合は、未変化体：74%及び 72%（雄及び雌、以下同様）、ADR-925：20%及び 20%であり、投与 60 分後には未変化体：16%及び 23%、ADR-925：68%及び 50%であった。また、投与 8 時間後までの投与総放射能に対する未変化体又は ADR-925 の尿中放射能の割合は、未変化体：47.2%及び 48.1%、ADR-925：13.6%及び 5.7%であった。

糞中には未変化体は検出されず、2 種の代謝物（ADR-925 及び構造未同定の代謝物）が認められた。投与 24 時間後までの投与総放射能に対する ADR-925 の糞中放射能の割合は 4.7%及び 5.3%であった。

<sup>4</sup> 未変化体が Dihydropyrimidinase により加水分解され、1 つの環が開環した中間代謝物 B 又は C を経たのち、Dihydroorotase により加水分解され、2 つの環が開環した ADR-925 に代謝されると考えられている

## 2) イヌにおける血漿中、尿中及び糞中代謝物の検討 (4.2.2.2.2 : 試験番号 151209)

雄性イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与 2、15、30 及び 60 分後の血漿中、投与 8 時間後までの尿中、並びに投与 24 時間後までの糞中における代謝物プロファイルが検討された。

血漿中には、未変化体と 1 種の代謝物 (ADR-925) が認められた。血漿中総放射能に対する未変化体又は ADR-925 の血漿中放射能の割合は、投与 2 分後では未変化体 : 80.5%、ADR-925 : 5.7% であり、投与 60 分後では未変化体 : 42.3%、ADR-925 : 46.3% であった。

尿中には、未変化体と 2 種の代謝物 (ADR-925 及び中間代謝物<sup>5</sup>) が認められた。投与 8 時間後までの投与された放射能に対する尿中放射能の割合は、未変化体 : 19.2%、ADR-925 : 37.7%、中間代謝物 : 9.5% であった。

糞中には、投与 24 時間後までに未変化体は検出されず、5 種の代謝物 (いずれも構造未同定) が認められたが、いずれも投与総放射能に対する糞中放射能の割合はわずか (0.2~1.2%) であった。

## (4) 排泄

### 1) ラット及びイヌにおける尿中及び糞中排泄率 (4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.2 : 試験番号 151214 及び 151209)

雌雄ラット及び雄性イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与後 96 時間又は 168 時間までの投与総放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は表 8 のとおりであった。

<表 8 本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体単回静脈内投与時の尿中及び糞中放射能排泄率>

動物種・性	時間 (h)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
雄性ラット	0~96	87.0±2.6	7.6±0.9
雌性ラット	0~96	86.7±4.8	7.9±0.7
雄性イヌ	0~168	79.6±11.2	4.2±2.4

n=4、平均値±標準偏差

## (5) 薬物動態学的薬物相互作用

### 1) ラットにおける DXR との相互作用試験 (4.2.2.2.1 : 試験番号 151214)

雌雄ラットに DXR を 1mg/kg 単回静脈内投与し、15 分後に本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

<表 9 DXR 併用時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ>

動物種・性	本薬の投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (µg eq/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg eq·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
雄性ラット	20	90.1±24.8	29.7±3.9	0.5±0.0
雌性ラット	20	51.0±5.5	21.9±2.4	0.7±0.0

n=4、平均値±標準偏差

a) 全てのデータで最初の測定ポイント (投与 2 分後) が最高血漿中濃度であった (t<sub>max</sub>)

申請者は本薬のみを単回静脈内投与したときのデータ (表 7) と比較し、雄ラットで C<sub>max</sub>

<sup>5</sup> 中間代謝物として中間代謝物 B 及び中間代謝物 C が存在し、これらの分離・測定はしていない

(投与2分後の血漿中濃度)が高値を示したものの、雌雄ラットの血漿中放射能濃度推移はほぼ同様であり、DXR投与による明らかな影響はないと考察している。

## <審査の概略>

### (1) 抗悪性腫瘍剤等との薬物相互作用について

申請者は、本薬と抗悪性腫瘍剤との間で薬物相互作用が生じる可能性について以下のように説明している。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は本邦において、乳癌及び悪性リンパ腫の患者に比較的多く投与されている。乳癌及び悪性リンパ腫に適応のあるレジメンのうち、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び併用される抗悪性腫瘍剤等の計17種類<sup>6</sup>について、代謝酵素、タンパク結合及び腎排泄にかかるトランスポーターの観点から本薬との薬物相互作用を検討した。

#### ① 代謝酵素

17種類の抗悪性腫瘍剤のうち、フルオロウラシル(以下、「5-FU」)はその代謝にDihydropyrimidinase(以下、「DHPase」)が関与することから、5-FUが本薬の代謝に影響を及ぼす可能性は否定はできない。しかし、本薬の体内からの消失には、DHPase及びDihydroorotase(以下、「DHOase」)による代謝の他に尿中への排泄が関与すると考えられ、本薬の代謝に影響が生じた場合も本薬の血漿中濃度が顕著に増加する可能性は低いものと推察された。10製剤については、本薬と異なる代謝酵素により代謝されるため、本薬と各薬剤との併用時において、DHPase又はDHOaseの競合に関連した影響が生じる可能性は低いと考えられた。また、6製剤は代謝酵素が明らかではなかった。

一方、本薬が各薬剤の代謝に及ぼす影響については、本薬のCYP及びその他の代謝酵素活性に及ぼす作用に関する情報がないため<sup>7</sup>、明らかではない。しかしながら、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のうち、アムルピシン塩酸塩(以下、「AMR」)については、NADPH-P450還元酵素、NAD(P)H-キノン還元酵素及びケトン還元酵素が関与しておりCYPの関与は少ないこと、また、代謝酵素阻害作用に関連して併用禁忌又は併用注意とされる薬剤に関する注意喚起は特になされていないことから、本薬がAMRの代謝酵素活性に影響を与える可能性は低いものと推察された。DXRについては、がん患者において本薬がDXRの薬物動態に影響を及ぼさないことが報告されている(J Natl Cancer Inst. 84: 1725-1730, 1992、Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 24: 69-77, 1999)。また、エピルピシン塩酸塩(以下、「EPI」)については、がん患者における本薬とEPIを併用投与したときの薬物動態に関する報告を踏まえると(Cancer Chemother Pharmacol. 35: 45-52, 1994、J Clin Oncol. 12: 1659-1666, 1994)、本薬がEPIの血漿中濃度を上昇させる可能性は低いと考えられた。残る5製剤についても、各薬剤のインタビューフォームの相互作用の項において、代謝酵素阻害作用に関連して併用禁忌又は併用注意とされる薬剤に関する記載は特にないないことから、本薬が代謝酵素活性に及

<sup>6</sup> アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤(8製剤):アムルピシン塩酸塩、DXR、エピルピシン塩酸塩、イダルピシン塩酸塩、DNR、ミトキサントロン塩酸塩、ピラルピシン塩酸塩、アクリルピシン塩酸塩

その他の抗悪性腫瘍剤等(9製剤):シクロホスファミド水和物、5-FU、ビンブラスチン硫酸塩、エトポシド、ビンクリスチン硫酸塩、ブレドニゾロン、リツキシマブ(遺伝子組換え)、プレオマイシン塩酸塩及びダカルバジン

<sup>7</sup> 英国の添付文書において、本薬はCYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対して阻害作用を示さないとの記載があるが、詳細は不明であった

ばす作用により各薬剤の薬物動態に対して影響を与える可能性は低いものと推察された。

## ② タンパク結合

タンパク結合に起因する薬物相互作用について、本薬のヒト血清タンパク結合率は2%未満との報告があるため（Cancer Res. 42: 5255-5261, 1982）、本薬と他剤との併用時において薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

## ③ 腎排泄にかかるトランスポーター

本薬は主に腎臓から排泄されるが、本薬は血漿中においてほぼ遊離型として存在し、主に糸球体ろ過により尿中に排泄されるため、トランスポーターの関与する腎排泄過程における薬物相互作用が生じる可能性は低いものと推察された。

以上より、本薬と薬物相互作用が生じる可能性について不明な点があるものの、各薬剤の薬物動態学的特徴、本薬の用法に基づく各薬剤との併用期間等を考慮すると、現時点で本薬と抗悪性腫瘍剤との間に安全性上問題となるような重篤な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、本薬の投与期間を踏まえると、申請者が説明しているように、抗悪性腫瘍剤との間に重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えるが、現時点で得られている情報は限られていることから、今後も引き続き情報収集するとともに、薬物相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験及び DXR との併用毒性試験の成績が提出された。また、生殖発生毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験並びにアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（EPI、ミトキサントロン塩酸塩〈以下、「MIT」〉及び DNR）との併用試験の成績については公表論文が提出された。なお、一部の試験については GLP 非適用であり、参考資料として提出されている。

特に言及しない限り、以下の毒性試験では雌雄動物が用いられた。

#### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1～3：試験番号 [REDACTED] 018753、[REDACTED] 018742 及び [REDACTED] 〈参考資料〉)

マウス及びラットに本薬<sup>8</sup>600mg/kg<sup>9</sup>を400及び200mg/kgの2回<sup>10</sup>に分けて静脈内投与した試験が実施された。死亡は認められず、マウスで体重増加量の低値及び脾臓の腫大、ラットで浮腫、嗜眠及び脾臓の腫大が認められ、概略の致死量はいずれの動物種でも600mg/kgを超えるかと判断されている。

<sup>8</sup> 生理食塩液に溶解し、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で pH5 に調整

<sup>9</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はマウスで 1,800mg/m<sup>2</sup> 及びラットで 3,600mg/m<sup>2</sup> に相当（換算係数はマウス：3、ラット：6）。ヒトの1日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup> との投与量比はマウスで 1.8 倍、ラットで 3.6 倍。

<sup>10</sup> 24 時間以内に分割投与

イヌに本薬<sup>11</sup>50、250、500、1,000 又は 2,000mg/kg<sup>12</sup>を単回静脈内投与した試験が実施された。2,000mg/kg 群の雄が状態悪化を呈したため切迫屠殺された。この動物で認められた主な所見は細胞分裂の活発な組織である骨髄、リンパ組織及び消化管粘膜における障害であった。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）の高値、総ビリルビンの高値、プロモサルファレイン（以下「BSP」）排泄遅延及び肝細胞質の空胞化等が認められた。なお、生存例においても同様の所見が認められた。概略の致死量は雄で 2,000mg/kg、雌では 2,000mg/kg を超えると判断されている。

## (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（28 日間、28 日間＋休薬 42 日間及び 70 日間間歇〈1 回／14 日〉、91 日間）、ウサギ（28 日間）及びイヌ（5 日間×3 周期〈各周期間に休薬 9 日及び休薬 47 日間〉）における静脈内投与試験が実施された。なお、いずれの動物種においても毒性所見に明らかな性差は認められないと考えられた。

申請者は、本薬の標的臓器は、いずれの動物種においても細胞分裂の活発な組織である造血器、リンパ系器官、精巣及び消化管（胃腸管）であると考察している。一方、肝・胆道系への影響が示唆される所見として、ラットでガンマグルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）の高値、AST の高値及び肝臓重量の高値、イヌでは AST 及び ALT の高値、BSP 排泄遅延、肝細胞腫大及び肝細胞質の空胞化が認められたが、その発現機序については不明と考察している。

なお、各動物における体表面積換算した投与量とヒト臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup> との比はラットで 0.006～1.2 倍、ウサギで 0.6～2.4 倍、イヌでは 0.3～2.5 倍であったが、いずれの動物種においても低用量から本薬の細胞増殖抑制作用に起因する変化が認められたことから、無毒性量は得られていない。

### 1) ラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.1：試験番号 XXXXXXXXXX 018764）

ラットに媒体<sup>13</sup>、本薬<sup>14</sup>10、50 又は 200mg/kg/日<sup>15</sup>を 28 日間静脈内投与した試験で、10mg/kg/日以上の群で皮膚蒼白、体重増加量の低値、白血球数の低値、脾臓及び精巣重量の低値、リンパ節及び胸腺の萎縮、50mg/kg/日以上の群で被毛粗剛、下痢及び円背、赤血球パラメータ<sup>16</sup>の低値／低値傾向、赤血球分布幅の高値、胸腺及び精巣の小型化、精巣の萎縮、200mg/kg/日群では AST の高値、総タンパクの低値、腎臓重量の低値、骨髄低形成及び脾臓の萎縮が認められた。無毒性量は雌雄ともに 10mg/kg/日未満と判断されている。

<sup>11</sup> 生理食塩液に溶解

<sup>12</sup> 体表面積あたりに換算した投与量は 1,000、5,000、10,000、20,000 又は 40,000mg/m<sup>2</sup>に相当（換算係数：20）。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 1、5、10、20 又は 40 倍。

<sup>13</sup> 精製水

<sup>14</sup> 精製水に溶解し、1.0mol/L 水酸化ナトリウム溶液で pH5 に調整

<sup>15</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 60、300 又は 1,200mg/m<sup>2</sup>に相当（換算係数：6）。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.06、0.3、1.2 倍。

<sup>16</sup> 赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン

## 2) ラット 28 日間反復静脈内投与及び 70 日間間歇静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.2 : 試験番号 027089)

ラットに媒体<sup>17</sup>、本薬<sup>14</sup>5、50 又は 200mg/kg/日<sup>18</sup>を 28 日間静脈内投与した後、42 日間休薬した試験で、5mg/kg/日以上以上の群で脱毛及び被毛粗剛、体重増加量の低値/低値傾向、赤血球パラメータ<sup>16</sup>の低値、平均赤血球容積(以下、「MCV」)及び平均赤血球血色素量(以下、「MCH」)の高値、白血球数の低値、AST の高値/高値傾向、総タンパクの低値、電解質(無機リン及びナトリウム)の高値、精巣重量の低値/低値傾向、造血器及びリンパ系器官<sup>19</sup>の低形成又は萎縮、50mg/kg/日以上以上の群で円背、カリウムの高値、精巣及び胸腺の小型化、肝臓重量の高値、精巣の萎縮、200mg/kg/日群で皮膚、眼球及び耳介の蒼白、流涎、鎮静、GGT の高値/高値傾向、グルコースの高値、脾臓重量の低値/低値傾向が認められた。休薬により認められた所見の多くに回復傾向又は回復性が認められたが、精巣の所見(小型化、重量の低下及び萎縮)に回復性は認められなかった。無毒性量は雌雄ともに 5mg/kg/日未満と判断されている。

投与間隔の影響を確認する目的で、ラットに媒体<sup>17</sup>、本薬 200mg/kg/日を 14 日間に 1 回、70 日間計 5 回間歇静脈内投与した試験では、本薬群で脱毛、体重増加量の低値、ヘモグロビン量の低値、赤血球分布幅の高値、グルコースの低値、カリウムの高値、脾臓重量の低値、肝臓重量の高値、精巣の小型化、重量低値及び萎縮が認められた。間歇投与においても本薬の細胞増殖抑制作用に起因する影響は認められたが、骨髄やリンパ系器官に明らかな影響はみられなかったことから、申請者は本薬の毒性は投与間隔の延長により減弱すると考察している。

## 3) ラット 91 日間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.3 : 試験番号 073046)

ラットに媒体<sup>17</sup>、本薬<sup>20</sup>1、5 又は 25mg/kg/日<sup>21</sup>を 91 日間静脈内投与した試験で、1mg/kg/日以上以上の群で赤血球数、ヘマトクリット値及び白血球数の低値、尿浸透圧の低値、脾臓重量の低値、胸腺の小型化及び萎縮、5mg/kg/日以上以上の群で皮膚、耳介及び尾の蒼白、ヘモグロビン量の低値、総タンパクの低値、精巣重量の低値、下顎及び腸間膜リンパ節及び顎下腺<sup>22</sup>の萎縮、25mg/kg/日群で体重及び体重増加量の低値、摂餌量の低値、網膜蒼白、MCV、MCH、平均赤血球血色素濃度並びに赤血球分布幅の高値/高値傾向、血小板数の高値<sup>23</sup>、無機リンの高値、クレアチニン及び尿素の低値、尿潜血反応、肝臓及び心臓重量の高値/高値傾向、脾臓、精巣及び精巣上体の小型化、脾臓及び精巣の萎縮が認められた。無毒性量は雌雄ともに 1mg/kg/日未満と判断されている。

<sup>17</sup> 生理食塩水

<sup>18</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 30、300 又は 1,200mg/m<sup>2</sup>に相当(換算係数: 6)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.03、0.3、1.2 倍。

<sup>19</sup> リンパ節(顎下及び腸間膜)、胸腺、脾臓及び骨髄

<sup>20</sup> 生理食塩水に溶解。投与 2 週目以降は水酸化ナトリウム溶液又は塩酸で pH7 に調整

<sup>21</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 6、30 又は 150mg/m<sup>2</sup>に相当(換算係数: 6)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.006、0.03、0.15 倍。

<sup>22</sup> 長期投与時のみに認められ、唾液腺に変性や壊死等は認められないことから、申請者は本薬の細胞増殖抑制作用に起因する変化ではなく、長期にわたる摂餌量の低下に伴う栄養状態の悪化に関連する変化であると考察している

<sup>23</sup> 本薬の骨髄への影響が回復する過程において、血小板がリバウンドにより高値を示す可能性が考えられるが、発現機序は明らかではない。なお、増加の程度は小さいことから、毒性的な意義は低いと申請者は考察している。

#### 4) ウサギ 28 日間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.4 : 試験番号 [REDACTED] 027067)

ウサギ<sup>24</sup>に媒体<sup>17</sup>、本薬<sup>14</sup>50 又は 200mg/kg/日<sup>25</sup>を 28 日間静脈内投与した結果、投与 22 日目までに本薬群の全例が死亡あるいは切迫屠殺された<sup>26</sup>。50mg/kg/日以上で嗜眠、皮膚蒼白、下痢、骨髓低形成、精巣、脾臓、顎下及び腸間膜リンパ節並びに胸腺の萎縮等が、200mg/kg/日群では暗色便及び消化管(胃腸管)の壊死<sup>27</sup>等が認められた。死亡あるいは切迫屠殺の原因は、ウサギ<sup>28</sup>では本薬の細胞増殖抑制作用に起因する造血能の低下及び消化管(胃腸管)障害に伴う一般状態の悪化が他の動物種に比べて発現しやすい傾向があったためと申請者は考察している。無毒性量は雌雄ともに 50mg/kg/日未満と判断されている。

#### 5) イヌ間歇静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.3 : 試験番号 [REDACTED] (参考資料))

イヌに本薬<sup>29</sup>15.625、31.25 又は 125mg/kg/日<sup>30</sup>の 5 日間静脈内投与後 9 日間休薬を 3 サイクル繰り返し、最終投与後 47 日間休薬した試験で、15.625mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の低値、赤血球パラメータ<sup>16</sup>、白血球数、好中球比、リンパ球数比及び血小板数の低値、AST の高値等、31.25mg/kg/日以上で骨髓球系細胞/赤芽球系細胞比の高値、125mg/kg/日群で ALT の高値、BSP 排泄遅延、肝細胞腫大及び肝細胞質の空胞化が認められた。これらの変化は休薬により回復性が認められたが、白血球数及び好中球比の低値については投与量の増加により回復性が乏しくなる傾向が認められた。無毒性量は雌雄ともに 15.625mg/kg/日未満と判断されている。

#### (3) 遺伝毒性試験 (4.3.1~3 及び 4.2.3.3.2.1 : 試験番号 Br J Cancer 52:725-731, 1985、Environ Mol Mutagen. 38: 347-356, 2001、Environ Mol Mutagen. 39: 348-356, 2002 (以上、参考資料)、[REDACTED] 018775)

本薬を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験は実施されていないが、公表論文として報告されている本薬又は本薬を含むラセミ体であるラゾキサンの試験成績が参考資料として提出されており、ラゾキサンの細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性結果が示されている。一方、本薬の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では、いずれも陽性結果が示されている。

*in vivo* 試験について、本薬のマウスを用いる小核試験が実施され、陽性結果が示されている。これらの試験成績より、本薬は遺伝毒性を有すると申請者は考察している。

<sup>24</sup> ウサギはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋への影響に対する感受性が高く (Lab Invest. 30: 292-304, 1974)、心毒性を評価する系として頻用されてきた経緯があるため、本薬の非げっ歯類における反復投与毒性試験の動物種として用いた

<sup>25</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 600、2,400mg/m<sup>2</sup>に相当(換算係数:12)。ヒトの1日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.6、2.4 倍。

<sup>26</sup> 本薬群に合わせ、対照群の動物も投与 22 日目に屠殺された

<sup>27</sup> 胃及び結腸又は盲腸で認められた。壊死は粘膜面を主体とし、筋層を含めた全層性の壊死は認められなかった。

<sup>28</sup> DXR のラット及びウサギにおける単回及び反復静脈内投与毒性試験 (アドリアシン<sup>®</sup>注用 10 及び同 50 医薬品インタビューフォーム第 16 版 2011 年 8 月改訂) では、LD<sub>50</sub>はラット (9.8mg/kg) >ウサギ (6.0mg/kg)、30 日間反復投与毒性試験の用量範囲はラット (0.6~3.5mg/kg/日) >ウサギ (0.02~0.6mg/kg/日) であり、DXR についてもラットに比してウサギで高感受性であると申請者は考察している

<sup>29</sup> 非発熱性 0.9%滅菌食塩水に溶解

<sup>30</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 312.5、625、2,500mg/m<sup>2</sup>に相当(換算係数:20)。ヒトの1日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.3125、0.625、2.5 倍。

#### (4) がん原性試験

本薬を用いたがん原性試験は実施されていないが、米国の National Cancer Institute にてラゾキサンのマウス及びラットにおけるがん原性が評価されており、以下の試験成績が参考資料として提出されている。これらの試験成績より、雌マウスで造血系腫瘍、雌ラットで子宮腺癌の発現頻度が増加したことから、本薬はがん原性を有すると申請者は考察している。

##### 1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.1 : 試験番号 78-1328 (参考資料))

B6C3F1 マウスに媒体<sup>31</sup>、ラゾキサン 40 又は 80mg/kg/日<sup>32,33</sup>を週 3 回、52 週間腹腔内投与した試験で、40mg/kg/日以上以上の群の雌で造血系腫瘍 (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) の発現増加が認められた。

##### 2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.1 : 試験番号 78-1328 (参考資料))

SD ラットに媒体<sup>31</sup>、ラゾキサン 48 又は 96mg/kg/日<sup>34,35</sup>を 3 回、52 週間腹腔内投与した試験で、48mg/kg/日以上以上の群の雌で子宮腺癌の発現増加が認められた。

#### (5) 生殖発生毒性試験

本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、公表論文として報告されているラゾキサンのマウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験成績が参考資料として提出されている。これらの試験成績より、いずれの動物種でも胚・胎児死亡がみられ、妊娠初期から中期のマウス及びラットにラゾキサンを投与すると、胎児に発育遅延及び形態異常が認められたことから、本薬は催奇形性を含む発生毒性を有すると申請者は考察している。

##### 1) 胚・胎児発生に関する影響 (4.2.3.5.1 : 試験番号 Teratology 11: 119-126, 1975 (参考資料))

###### ① マウス胚・胎児発生に関する試験

妊娠マウスにラゾキサン 10mg/kg/日<sup>36</sup>を妊娠 3~12 日のいずれかの日に単回経口投与又は 7.5mg/kg/日<sup>37</sup>を妊娠 3~12 日の期間中に 3 日間連続で経口投与した試験で、いずれも着床後死亡、胎児の発育遅延及び形態異常が認められた。

2.5~100mg/kg/日<sup>38</sup>を妊娠 5~7 日まで経口投与した試験では、7.5mg/kg/日群で形態異常 (二分脊椎及び外脳)、7.5mg/kg/日以上以上の群で着床後死亡率の増加及び生存児数の減少、25mg/kg/日以上以上の群では全着床後死亡により生存児が得られなかった。また、投与量の増加に伴い胎

<sup>31</sup> リン酸緩衝生理食塩液 (pH6.9)

<sup>32</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 120、240mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 3)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.12、0.24 倍。

<sup>33</sup> 用量設定試験 (2、5、10、20、40、80、160、320 又は 640mg/kg/日、週 3 回 45 日間腹腔内投与) において、投与 3 週目までに 160mg/kg/日以上以上の群で全例死亡したため、高用量は 80mg/kg/日とし、以下 40mg/kg/日とした

<sup>34</sup> 用量設定試験 (1.2、3、6、12、24、48、96、192 又は 384mg/kg/日、週 3 回 45 日間腹腔内投与) において、投与 7 週目までに 192mg/kg/日以上以上の群で死亡がみられたため、高用量は 96mg/kg/日とし、以下 48mg/kg/日とした

<sup>35</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 288、576mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 6)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.288、0.576 倍。

<sup>36</sup> 体表面積あたりに換算した投与量は 30mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 3)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比は 0.03 倍。

<sup>37</sup> 体表面積あたりに換算した投与量は 22.5mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 3)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比は 0.0225 倍。

<sup>38</sup> 体表面積あたりに換算した投与量は 7.5~300mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 3)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.0075~0.3 倍。

児体重の低値傾向が認められた。

## ② ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（SD系及びWistar系）にラゾキサン 12.5 又は 25mg/kg/日<sup>39</sup>を妊娠 5～10 日のいずれかの日に単回経口投与した試験で、両系統ともに 12.5mg/kg/日以上で胎児に発育遅延が認められ、25mg/kg/日群では多くの投与日で発育遅延が認められた。また、両系統ともに 12.5mg/kg/日以上で着床後死亡率の増加、胎児体重の低値傾向が認められた。

12.5mg/kg/日を妊娠 1～11 日の期間中に 3 日間連続で経口投与した試験では、両系統ともに着床後死亡、胎児の発育遅延及び形態異常が認められた。なお、形態異常児の出現頻度は SD 系に比べ Wistar 系で高かった。

10～50mg/kg/日<sup>40</sup>を妊娠 6～8 日まで経口投与した試験では、両系統ともに用量依存的な着床後死亡率の増加及び胎児体重の低値傾向が、12.5～25mg/kg/日群で胎児の発育遅延、12.5 及び 15mg/kg/日群で形態異常<sup>41</sup>、50mg/kg/日群では全着床後死亡により生存児が得られなかった。

なお、12.5mg/kg/日を妊娠 6～8 日まで腹腔内投与した場合も経口投与と同様の成績が得られ、胚・胎児への影響に投与経路による違いは認められなかった。

## ③ ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギにラゾキサン 50mg/kg/日<sup>42</sup>を妊娠 4～12 日の期間中に 3 日間連続で経口投与した試験で、着床後死亡率の増加が認められた。また、20～75mg/kg/日<sup>43</sup>を妊娠 6～8 日まで経口投与した試験で、投与量の増加に伴い生存児数の減少がみられ、35mg/kg/日以上で着床後死亡の増加、75mg/kg/日群では全着床後死亡により生存児が得られなかった。

## (6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1 : 試験番号 ██████████)

ウサギに本薬 3mg/mL を耳介静脈に 3 日間投与した結果、投与部位及びその周囲への影響は対照群と同等であり、本薬に局所刺激性はないと判断されている。

## (7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、ラットを用いた本薬と DXR との併用毒性試験が実施された。また、申請者は公表論文をもとに、EPI (Cancer Chemother Pharmacol. 23:269-275, 1989)、MIT (Cancer Chemother Pharmacol. 48:297-304, 2001) 又は DNR (Br J Cancer 43: 871-877, 1981) についても併用投与時の影響について評価し、本薬の併用はいずれのアントラサイクリン系抗悪

<sup>39</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 75、150mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 6)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.075、0.15 倍。

<sup>40</sup> 体表面積あたりに換算した投与量は 60～300mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 6)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.06～0.3 倍。

<sup>41</sup> 肋骨又は胸骨分節の異常、無眼球、小眼球、口蓋裂、無顎、捻転肢等

<sup>42</sup> 体表面積あたりに換算した投与量は 600mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 12)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比は 0.6 倍。

<sup>43</sup> 体表面積あたりに換算した投与量は 240～900mg/m<sup>2</sup>に相当 (換算係数: 12)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.24～0.9 倍。

性腫瘍剤の毒性も増強させず、むしろ単独投与時に認められる影響を抑制すると考察している。

#### 1) DXR との併用毒性試験 (4.2.3.2.3 : 試験番号 XXXXXXXXXX 073046)

ラットに本薬 5mg/kg/日<sup>20,44,45</sup>と DXR 0.25mg/kg/日<sup>46</sup>を併用、又は DXR 0.25mg/kg/日単独を 91 日間静脈内投与した試験で、投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。DXR 単独群と本薬及び DXR 併用群では共通して、皮膚、網膜、耳介及び尾の蒼白、体重及び体重増加量の低値、摂餌量の低値、赤血球パラメータ<sup>16</sup>及び白血球数の低値、総タンパクの低値、電解質(カリウム及び無機リン)の高値、尿検査値の変動(浸透圧、クレアチニン及び尿素の低値等)、胸腺、脾臓、精巣及び精巣上体の小型化、肝臓及び腎臓の腫大及び退色、腎臓、肝臓、肺及び心臓重量の高値、脾臓及び精巣重量の低値、リンパ組織(特に胸腺)及び顎下腺の萎縮、骨髓低形成、心筋及び坐骨神経の変性、糸球体腎炎及び精巣の萎縮等が認められたが、これらの所見の発現頻度及びその程度に本薬の併用による明らかな増強は認められなかった。一方、本薬+DXR 併用群では GGT の高値、AST、クレアチンキナーゼ(以下、「CK」)及び乳酸デヒドロゲナーゼの高値並びにクレアチニンの低値等が認められた。また、DXR 単独群では総ビリルビン、クレアチニン及び尿素の高値並びに CK 及びクロールの低値等が認められた。

以上より、本薬は DXR 単独で発現する毒性所見を増強させないと判断されている<sup>47</sup>。

#### <審査の概略>

機構は、以下のように考える。

提出された資料から本薬は細胞増殖抑制作用に起因する毒性所見が認められており、ヒト臨床用量(1,000mg/m<sup>2</sup>)における安全域は存在しなかった。しかしながら、本薬の投与対象患者及び以下の点を踏まえると、臨床における用法・用量の範囲内で慎重に投与されれば、本薬の臨床使用は可能と判断した。

- ・ 本薬の使用期間は 1 日 1 回、3 日間連日投与という短期間に限定されていること
- ・ 非臨床毒性試験及び公表論文の試験成績より本薬はいずれのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の毒性も増強させないとされていること

また、以下の点を踏まえると、本薬投与により肝機能障害が生じる可能性は否定できないことから、製造販売後調査等において、引き続き検討する必要があると考える。

- ・ 反復投与毒性試験において GGT、AST 及び ALT の高値、BSP 排泄遅延、肝臓重量の高値、肝細胞腫大及び肝細胞質の空胞化が認められていること
- ・ DXR との併用毒性試験においては肝臓に組織障害は認められないものの、GGT 及び AST

<sup>44</sup> DXR の一般的な臨床用量(40~60mg/m<sup>2</sup>)と本薬の予定臨床用量(1,000 mg/m<sup>2</sup>)の比は 1 : 20 付近であること、本薬を DXR と併用投与時に 91 日間の反復投与が可能であり毒性を適切に評価できる用量として設定

<sup>45</sup> 体表面積あたりに換算した投与量はそれぞれ 30mg/m<sup>2</sup>に相当(換算係数: 6)。ヒトの 1 日目の臨床用量 1,000mg/m<sup>2</sup>との投与量比はそれぞれ 0.03 倍。

<sup>46</sup> ラットに DXR 0.25、0.5 又は 1.0mg/kg を 12 週間静脈内投与した試験 (Toxicol Appl Pharmacol. 78: 202-214, 1985) で、0.5mg/kg 以上の群で白血球及び赤血球パラメータの変動、心筋障害、腎症が認められたため、0.25mg/kg/日が耐量と判断された

<sup>47</sup> ラット又はイヌに本薬及び DXR を併用投与した際に、DXR 単独投与時の血球系への影響に対して本薬の併用による増強はないこと (Cancer Res. 51: 3568-3577, 1991)、また腎毒性 (Toxicol Appl Pharmacol. 92: 42-53, 1988、Cancer Res. 51: 3568-3577, 1991) 又は心毒性 (Cancer Res. 41: 3436-3440, 1981、Toxicol Appl Pharmacol. 92: 42-53, 1988、Cancer Chemother Pharmacol. 30: 58-64, 1992) についても本薬の併用により軽減することが報告されている

の高値が認められていること

- ・ 国内外の臨床試験においても AST 及び ALT 増加等が認められていること

さらに、本薬は遺伝毒性を有し、催奇形性を含む発生毒性を有すると判断されていることから、添付文書において、妊娠する可能性がある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は、本薬投与中及び投与終了後 3 ヶ月を経過するまでは避妊するよう注意喚起するという申請者の見解は妥当であると判断した。

なお、申請者は、本薬ががん原性及び遺伝毒性を有することを踏まえ、ヒトに対する発がんリスクはあるが、本薬の投与対象はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療を受けている患者であり、使用期間は 3 日間に限定されていることを踏まえると、本薬投与による発がんリスクが患者の予後に重大な影響を与える可能性は低いと説明している。

機構は、申請者の見解は妥当であると考えられるものの、がん原性試験及び遺伝毒性試験成績については添付文書において情報提供することが適切であると判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験におけるデクスラゾキサン(以下、「本薬」)の未変化体の血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、血漿中濃度の定量下限値は 1ng/mL であった。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

###### (1) 国内第 I/II 相臨床試験 (5.3.5.2.3 : 試験番号 KDX1101 < 年 月 ~ 承認日までの予定で実施中 >)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 国内第 I/II 相臨床試験 (KDX1101)」の項参照。

薬物動態について、本薬の未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

<表 10 本薬静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ>

	治験薬投与日	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	CL <sub>tot</sub> (L/h)	V <sub>dss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (h)
症例 1 <sup>c)</sup>	投与 1 日目	500	20,122.3	82,915	10.1	52.3	3.1
	投与 2 日目	500	25,507.6	90,239	9.4	42.1	2.9
	投与 3 日目 <sup>d)</sup>	250	8,317.7	—	—	—	—
症例 2	投与 1 日目	1,000	47,548.8	125,745	12.0	42.1	2.1
	投与 2 日目	1,000	51,165.7	127,903	11.8	39.8	2.1
	投与 3 日目	500	19,739.1	46,115	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濃度定量可能最終時点 (投与 1 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 (推算糸球体ろ過量 eGFR : 33.7mL/min/1.73m<sup>2</sup>) であったため、用量は半量とされた

d) 投与直後の 1 ポイントのみの測定であった

(2) 海外市販後臨床試験 (5.3.3.2.1 : 試験番号 TT04 < 年 月 ~ 年 月 > (参考資料) )

18 歳以上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 6 例を対象に、本薬の薬物動態を検討する目的で、市販後臨床試験が実施された。

用法・用量は、投与 1 及び 2 日目は本薬 1,000mg/m<sup>2</sup> を、3 日目は 500mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 1~2 時間かけて、3 日間静脈内投与することとされた。なお、投与 1 日目は血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り速やかに投与し、投与 2 及び 3 日目はそれぞれ初回投与開始 24 及び 48 時間後に投与することとされた。

本薬の未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

<表 11 本薬静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ>

治験薬投与日	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	CL <sub>tot</sub> (L/h)	Vd <sub>ss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (h)
投与 1 日目	1,000	57,092±27,451	187,455±61,385	9.9±3.1	30.5±11.1	2.1±0.4
投与 2 日目	1,000	55,928±27,074	170,305±57,976	11.1±4.5	35.8±19.7	2.2±0.3
投与 3 日目	500	26,550±15,595	73,307±31,908 <sup>a)</sup>	13.7±6.4	38.6±18.3	2.2±1.3

n=6、平均値±標準偏差

a) AUC<sub>0-∞</sub>

<審査の概略>

(1) 腎機能障害のある患者における薬物動態について

米国では腎機能が低下した患者<sup>48</sup>に対して、投与量を 50%減量することとされている。申請者は、公表論文等をもとに、腎機能障害のある患者における薬物動態を踏まえ、本邦において腎機能障害のある患者に対する用量を設定する必要性について、以下のように説明している。

米国で腎機能の程度<sup>49</sup>が異なる成人 24 例 (正常 6 例、軽度低下 5 例、中等度低下 6 例及び重度低下 7 例) に本薬 150mg/m<sup>2</sup> を一定速度で 15 分かけて静脈内投与した結果、CL<sub>tot</sub> は腎機能が低下している被験者で低下し、AUC<sub>0-∞</sub> は腎機能正常者と比べて中等度及び重度の腎機能低下者で約 2 倍高値を示したこと、さらに、用量調節シミュレーションにより、クレアチニンクリアランス (以下、「Ccr」) が 40mL/min の場合は、投与量を半分にするすることで、腎機能正常者と同程度の AUC<sub>0-∞</sub> となることが報告されている (J Clin Pharmacol. 51: 731-738, 2011)。

国内臨床試験 (KDX1101) において、eGFR が 33.7mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった 1 例に対して、本薬を通常用量の半量 (投与 1 及び 2 日目 : 500mg/m<sup>2</sup>、投与 3 日目 : 250mg/m<sup>2</sup>) で静脈内投与した結果、本薬を通常用量で投与した腎機能が正常な患者と比較して、血漿中濃度の消失遅延 (t<sub>1/2</sub> の延長) が認められたものの、曝露量 (AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub>) の増加は認められなかった (表 10)。

以上より、安全性確保の観点から、中等度又は高度の腎機能低下患者に対しては、本薬の用量を半量とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

<sup>48</sup> Ccr が 40mL/min 未満

<sup>49</sup> 正常 : Ccr > 80mL/min、軽度低下 : 50 < Ccr ≤ 80mL/min、中等度低下 : 30 < Ccr ≤ 50mL/min、重度低下 : Ccr ≤ 30mL/min

腎機能障害のある患者を対象として安全性を検討した臨床試験は実施されていない。国内外の臨床試験及び海外の市販後データを踏まえても、腎機能障害のある患者における投与経験は十分でないこと、提示された腎機能障害のある患者を対象とした公表論文において、本薬の曝露量（AUC<sub>0-∞</sub>）は、腎機能正常者に比べて、中等度及び重度の腎機能低下患者では約2倍上昇することが認められていることを踏まえると、腎機能障害のある患者への本薬投与時には曝露量が高くなることに注意が必要であり、慎重な投与が必要であると考え。腎機能障害のある患者に対する本薬の用法・用量については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 用法・用量について 2) 腎機能障害のある患者における用法・用量について」の項で議論する。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内外の臨床試験 3 試験が評価資料として提出された。

#### (1) 海外第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.2.1 : 試験番号 TT01 <■■■年■月～■■■年■月>)

18歳以上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（表12）（目標症例数25例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照多施設共同試験が海外17施設で実施された。

<表12 主な組入れ基準>

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 以下の①又は②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</li> <li>① 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各実施施設の標準的な手順に従い行う必要があると判断された患者</li> <li>② 血管外漏出に伴う症状（疼痛、腫脹、発赤）を1つ以上有する患者</li> <li>• 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</li> <li>• 中心静脈アクセスデバイスからの血管外漏出が疑われる患者</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同一経路で投与した、他の起壊死性薬剤（ビンクリスチン硫酸塩、マイトマイシンC、ピノレルビン酒石酸塩等）の血管外漏出が明らかに疑われる患者</li> <li>• 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</li> <li>• 血小板数が<math>7.5 \times 10^4/\mu\text{L}</math>未満及び好中球数が<math>1,500/\mu\text{L}</math>未満の患者</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

用法・用量は、投与1及び2日目は本薬 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を、3日目は $500\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回1～2時間かけて、3日間静脈内投与することとされた。なお、投与1日目は血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2及び3日目はそれぞれ初回投与開始24及び48時間後に投与することとされた。また、1回の最大投与量は、投与1及び2日目は $2,000\text{mg}$ 、3日目は $1,000\text{mg}$ とされた。

本試験では、2回の中間評価が計画されていた。1回目の中間評価は最初の5例が登録された時点で実施するとされ、5例中3例で外科的処置が必要となった場合に試験継続の可否を検討することとされた。2回目の中間評価は17例目が組み入れられた後に実施することとされた<sup>50</sup>。

<sup>50</sup> 血管外漏出に対する外科的処置が17例全例で不要の場合は、本薬の外科的処置率[95%信頼区間]が0%[0%, 19.5%]となり、20%を有意水準両側5%で統計学的に有意に下回ることから、本薬による治療効果が確認されたと判断することとされた。ただし、2回目の中間評価と最終解析との間で検定の多重性は調整されていない。

1 回目の中間評価の結果、最初に登録された 5 例で外科的処置は行われなかったため、試験が継続された。2 回目の中間評価では、有効性評価可能症例<sup>51</sup>18 例で外科的処置が行われなかったため、症例登録が終了された。

登録された 23 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、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 18 例<sup>52,53</sup>が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「本薬投与後 90 日目まで<sup>54</sup>の血管外漏出に対する外科的処置率」[95%信頼区間]は 0% (0/18 例) [0%, 18.5%] であった。

安全性について、本薬投与開始後 4 週間における有害事象は 23 例全例に認められ、10%以上に認められた有害事象は「悪心」56.5% (13 例)、「注射部位疼痛」30.4% (7 例)、「発熱」及び「注射部位静脈炎」各 26.1% (6 例)、「末梢性浮腫」、「注射部位反応」、「嘔吐」及び「下痢」各 17.4% (4 例)、「注射部位紅斑」、「処置後感染」、「浮動性めまい」、「脱毛症」、「呼吸困難」及び「うつ病」各 13.0% (3 例) であった。また、10%以上に認められた Common Terminology Criteria (以下、「CTC」) グレード 2 以上の臨床検査値異常<sup>55</sup>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 増加」26.3% (5/19 例)、「血小板数減少」21.7% (5/23 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) は 87.0% (20/23 例) に認められ、10%以上に認められた副作用は「悪心」39.1% (9 例)、「注射部位疼痛」30.4% (7 例)、「注射部位静脈炎」26.1% (6 例)、「発熱」21.7% (5 例)、「注射部位反応」17.4% (4 例)、「嘔吐」、「処置後感染」及び「浮動性めまい」各 13.0% (3 例) であった。

死亡例は 2 例 (いずれも「腫瘍進行」) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしとされた。死亡例以外の重篤な有害事象は、「骨折」、「汎血球減少症」、「嘔吐・発熱・悪心」、「好中球減少症・創傷感染・発熱・肺炎」、「腫瘍進行<sup>56</sup>」、「注射部位静脈炎」、「本薬の血管外漏出<sup>56</sup>・処置後感染」各 1 例であった。このうち、「汎血球減少症」、「好中球減少症・創傷感染・発熱」、「腫瘍進行」、「注射部位静脈炎」及び「本薬の血管外漏出・処置後感染」については治験薬との因果関係は否定されなかった。

## (2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.2.2 : 試験番号 TT02 <■■■年■■月~■■■年■■月>)

18 歳以上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 (表 13) (目標症例数 35 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照多施設共同試験が海外 34 施設で実施された。

<sup>51</sup> 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症例

<sup>52</sup> 除外された 5 例の除外理由：生検陰性 4 例、適切な生検の実施不能 1 例。なお、いずれの除外例も血管外漏出に対する外科的処置は実施されていない。

<sup>53</sup> 1 例は外傷性の大腿骨骨折により他院に入院したため、3 日目の投与は行われなかった

<sup>54</sup> 投与開始 8~12、24 及び 48 時間後、10、18、28 並びに 90 日目

<sup>55</sup> 因果関係の評価は行われなかった

<sup>56</sup> 医師記載有害事象名

＜表 13 主な組入れ基準＞

<p>＜主な選択基準＞ 海外第Ⅱ相臨床試験（TT01）と同様</p> <p>＜主な除外基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同一経路で投与した、他の起壊死性薬剤（ピンクリスチン硫酸塩、マイトマイシンC、ビノレルビン酒石酸塩等）による血管外漏出が明らかに疑われる患者</li><li>・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</li><li>・血小板数が <math>7.5 \times 10^4/\mu\text{L}</math> 未満及び好中球数が <math>1,500/\mu\text{L}</math> 未満の患者</li><li>・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</li></ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

用法・用量及び1回の最大投与量は、海外第Ⅱ相臨床試験（TT01）と同様とされた。

本試験では、1回の中間評価が計画され、最初の18例が登録された時点で中間評価を実施し、本薬の安全性に重大な問題がある場合には試験の継続の可否を検討することとされた。その後、事前に計画されていない<sup>57</sup>2回の中間評価が、46例目が登録された時点（有効性評価症例数として29例）で実施されたが、症例登録は有効性評価対象例数として目標症例数に達するまで継続された。

登録され、本薬が投与された57例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち36例<sup>58</sup>が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「本薬投与後90日目<sup>59,60</sup>までの血管外漏出に対する外科的処置率」[95%信頼区間]は2.8%（1/36例）<sup>61</sup> [0.1%, 14.5%]であった。

安全性について、本薬投与開始後4週間における有害事象は78.9%（45/57例）に認められ、10%以上に認められた有害事象は「悪心」36.8%（21例）、「発熱」及び「嘔吐」各19.3%（11例）、「処置後感染」15.8%（9例）、「脱毛症」14.0%（8例）、「疲労」12.3%（7例）、「浮動性めまい」10.5%（6例）であった。また、副作用は64.9%（37/57例）に認められ、10%以上に認められた副作用は「悪心」22.8%（13例）、「嘔吐」12.3%（7例）、「発熱」及び「脱毛症」各10.5%（6例）であった。

死亡例は3例（「気管支肺アスペルギルス症」、「発熱性好中球減少症・敗血症性ショック」、「肺炎」）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしとされた。死亡例以外の重篤な有害事象は、「発熱」3例、「肺炎」2例、「不整脈・低カリウム血症」、「浮動性めまい・傾眠」、「全身性真菌症・昏睡・肺炎・腎不全」、「浮動性めまい」、「処置後感染・好中球減少性感染」、「下痢・発熱・処置後感染」、「口内炎・処置後感染」、「下痢・発熱」、「浮動性めまい・疲労・悪心・呼吸困難・発熱・創傷感染」、「発熱性好中球減少症・高血糖」、「腹水・疾患進行・発熱・食欲減退」及び「深部静脈血栓症」各1例であった。このうち、「発熱」2例、「浮動性めまい」、「浮動性めまい・傾眠」、「処置後感染・好中球減少性感染」、「下痢・発熱・処置後感染」、「口内炎」、「下痢・発熱」、「発熱・創傷感染」、「腹水・食欲減退」、「肺炎」及び「深部静脈血栓症」各1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>57</sup> 申請者は明確な記録は残されていないものの、欧州への承認申請のために実施された中間評価と推測されると説明している

<sup>58</sup> 除外された21例の除外理由：生検陰性9例、生検未実施4例、併用制限治療の実施2例、用法・用量の逸脱4例、患者希望による試験中止1例、血管外漏出時の写真及び記述不十分1例。なお、除外例のうち、1例で血管外漏出に対する外科的処置が実施された。

<sup>59</sup> 投与7、14、21、28及び90日目

<sup>60</sup> 最終評価は本薬投与後90日目と規定されていたが、死亡例2例は27日目、それ以外は74～133日目に実施された

<sup>61</sup> 乳癌に対し、エピルビシンが投与された患者において外科的処置が行われた

(3) 国内第 I/II 相臨床試験 (5.3.5.2.3 : 試験番号 KDX1101 < 年 月 ~ 承認日までの予定  
で実施中 >)

20 歳以上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 (表 14) (目標症例数 3 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性、薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照多施設共同試験が国内 4 施設で実施された。

<表 14 主な組入れ基準>

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>以下の①又は②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</li><li>① 血管外漏出に伴う症状 (疼痛、腫脹、発赤) を 1 つ以上有し、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</li><li>② 中心静脈アクセスデバイスからの血管外漏出が疑われる患者</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>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</li></ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同一経路で投与した、他の起壊死性薬剤 (ビンクリスチン硫酸塩、マイトマイシン C、ピノレルビン酒石酸塩等) による血管外漏出が明らかに疑われる患者</li><li>治験開始前 5 日以内に AST、ALT、総ビリルビン、LDH 又は ALP が基準値上限の 3 倍を超える患者</li><li>治験開始前 5 日以内に血小板数が <math>7.5 \times 10^4 / \mu\text{L}</math> 未満又は好中球数が <math>1,500 / \mu\text{L}</math> 未満の患者</li><li>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</li><li>eGFR <math>30 \text{ mL/min/1.73m}^2</math> 未満の高度腎機能障害を伴う患者</li></ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

用法・用量は、投与 1 及び 2 日目は本薬  $1,000 \text{ mg/m}^2$  を、3 日目は  $500 \text{ mg/m}^2$  を 1 日 1 回 90 分かけて<sup>62</sup>、3 日間静脈内投与することとされた。なお、投与 1 日目は血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り速やかに投与し、投与 2 及び 3 日目はそれぞれ初回投与 24 及び 48 時間後に投与することとされた。また、1 回の最大投与量は、投与 1 及び 2 日目は  $2,000 \text{ mg}$ 、3 日目は  $1,000 \text{ mg}$  とされた。ただし、腎機能障害を伴う患者 (eGFR :  $40 \text{ mL/min/1.73m}^2$  未満) では投与量を半分とすることとされた<sup>63</sup>。

総投与症例 2 例<sup>64</sup>が安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は「本薬投与後 12 週時までの外科的処置の有無」とされ、2 例共に外科的処置は実施されなかった。

安全性について、本薬投与開始後 4 週間における有害事象は 2 例共に認められ、認められた有害事象は「便秘・悪心・血中尿素増加・血中クレアチニン増加・倦怠感・発熱性好中球減少症・胸膜炎・肺炎・貧血・頭痛・過敏症」<sup>65</sup>及び「悪心・注入部位反応・AST 増加・リンパ球数減少・血小板数減少・好中球数減少・紫斑・頭痛・白血球数減少・血中クレアチニン増加・脱毛症・血中コレステロール増加」であり、「便秘・頭痛・過敏症」<sup>65</sup>及び「悪心・脱毛症・血中コレステロール増加」以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、「発熱性好中球減少症」1 例<sup>65</sup>であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>62</sup> 国内第 I/II 相臨床試験では薬物動態の検討を行うため、投与条件を統一するために 90 分と設定された

<sup>63</sup> 「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 腎機能障害のある患者における薬物動態について」の項参照

<sup>64</sup> 1 例は腎機能障害のある患者 (eGFR :  $33.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) であったため、投与量は半量とされた

<sup>65</sup> 腎機能障害のある患者 (eGFR :  $33.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) で認められた

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出は偶発的事象で発現頻度も稀なことから、臨床試験に組入れ可能な患者数は非常に限られること、また、標準療法が確立されていないことから、本薬の臨床試験は国内外共に非盲検非対照試験として実施された。

申請者は、臨床データパッケージについて、国内第 I/II 相臨床試験に組み入れられた症例数は少ないものの、以下の理由から国内外における本薬の有効性・安全性プロファイルに大きな違いはないと推測できるため、海外臨床試験を主要な成績として構成することとしたと説明している。

- ・ トポイソメラーゼ II の本薬結合部位付近におけるアミノ酸配列の個人差及び人種差は確認されていないこと
- ・ 本薬の代謝酵素である DHPase の欠損症患者は極めて稀であり、人種差については不明であるものの、たとえ DHPase 活性の低下があったとしても本薬の体内からの消失には尿中への排泄も関与すること、投与期間が短期であることから DHPase 活性の差異による影響は小さいと考えられること
- ・ 国内のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用患者の患者背景は海外臨床試験における患者背景と同様の傾向を示していること
- ・ 本薬は体表面積あたりの用量を設定していること
- ・ 本薬は韓国及び中国で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薬として承認されており、その用法・用量は欧米と同一であること

機構は、以下のように考える。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出は稀に生じる偶発的事象であること、標準療法は確立されていないことを考慮すると、国内外共に臨床試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ない。また、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本薬の有効性及び安全性の評価にあたり、上記の申請者の見解を踏まえると、海外臨床試験成績の利用が困難と判断するような国内外の民族的要因の違いは想定し難いこと、国内第 I/II 相臨床試験の症例数は 2 例に留まったことから、海外臨床試験成績を主要な試験成績として臨床データパッケージを構成したことは受入れ可能であり、審査では海外臨床試験成績を中心に評価することとした。

### (2) 有効性について

機構は、以下の 1)、2) の検討及び確認を行った結果から、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本薬の有効性は示唆されたと考えるが、国内臨床試験における検討例数は限られていることから、今後、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

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おける本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 1) 主要評価項目について

海外臨床試験及び国内第 I / II 相臨床試験では「本薬投与後 90 日目までの血管外漏出に対する外科的処置率」及び「本薬投与後 12 週時までの外科的処置の有無」が主要評価項目に設定された。海外 TT01 試験において、「本薬投与後 90 日目までの血管外漏出に対する外科的処置率」[95%信頼区間]は 0% (0/18 例) [0%, 18.5%] であり、その 95%信頼区間の上限値は事前に規定した有効性判定基準である 20%<sup>66</sup>を下回った。また、海外 TT02 試験では 2.8% (1/36 例) [0.1%, 14.5%] であり、その 95%信頼区間の上限値は事前に規定した有効性判定基準である 35%<sup>67</sup>を下回った。

国内第 I / II 相臨床試験における主要評価項目は「本薬投与後 12 週間における血管外漏出に対する外科的処置の有無」であったが、登録された 2 例いずれも外科的処置は実施されなかった。

機構は、以下のように考える。

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時に、外科的処置が必要となるような重度の組織障害の抑制を目的に投与されることから、国内外の臨床試験における主要評価項目を外科的処置率又は外科的処置の有無と設定したことは妥当である。

海外 TT02 試験では有効性の結果に影響を及ぼした可能性を否定できない試験途中の計画変更があったものの<sup>68</sup>、主要評価項目の変更時点での組入れ症例数は 3 例と少数であり、当該変更の有効性の結果に与える影響は限定的と考えられた。また、海外 TT01 及び TT02 試験において、本薬の有効性を過大評価する可能性のある解析が実施されたものの<sup>69</sup>、両試験ともに主要評価項目である外科的処置率の有効性判定基準を達成しており、さらに外科的処置が実施された患者は海外 TT02 試験の 1 例のみであったことを考慮すると、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対する本薬の有効性は示唆されたと考える。また、国内第 I / II 相臨床試験の 2 例では外科的処置は実施されておらず、本薬の有効性を否定する結果は得られていないことを確認した（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 国内第 I / II 相臨床試験」の項参照）。

なお、国内外の臨床試験における主な患者背景は表 15 のとおりであった。

<sup>66</sup> 海外 TT01 試験実施国であるデンマークにおいて、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、患者の 80% が外科的処置を回避できた場合に有効と判定することとされた

<sup>67</sup> 海外において、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者の約 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、一般治療における外科的処置率を 35% と見積もり、本薬投与患者のうち、外科的処置が必要となった患者が 35% 未満の場合に有効と判定することとされた

<sup>68</sup> 海外 TT02 試験の試験目的及び主要評価項目が試験途中で変更された

<sup>69</sup> 海外 TT01 及び TT02 試験において、中間評価と最終解析との間で検定の多重性は調整されていなかった。また、海外 TT02 試験において、2 回目の中間評価は事前に規定されたものではなかった。

<表 15 国内外の臨床試験の患者背景（有効性評価対象症例）>

	海外TT01試験 (18例)	海外TT02試験 (36例)	国内第 I/II 相臨床試験 (2例)
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤			
ドキシソルピシン塩酸塩	38.9% (7例)	44.4% (16例)	100% (2例)
エピルピシン塩酸塩	61.1% (11例)	55.6% (20例)	0% (0例)
がん種			
乳癌	55.6% (10例)	47.2% (17例)	50.0% (1例)
リンパ腫	38.9% (7例)	38.9% (14例)	50.0% (1例)
胃癌	5.6% (1例)	0% (0例)	0% (0例)
骨髄腫	0% (0例)	2.8% (1例)	0% (0例)
卵巣癌	0% (0例)	2.8% (1例)	0% (0例)
その他	0% (0例)	8.3% (3例)	0% (0例)
血管外漏出に伴う症状			
腫脹	88.9% (16例)	80.6% (29例)	50.0% (1例)
発赤	77.8% (14例)	77.8% (28例)	50.0% (1例)
疼痛	38.9% (7例)	44.4% (16例)	100% (2例)
水疱	11.1% (2例)	0% (0例)	0% (0例)
異常感覚	5.6% (1例)	2.8% (1例)	50.0% (1例)
腫脹及び発赤部位面積 平均値（最小値、最大値） (cm <sup>2</sup> )	23.6 (1, 75)	39.0 (1, 253)	- <sup>a)</sup>

a) 1例に腫脹及び発赤が認められていたものの、面積は測定されなかった

## 2) 血管外漏出部位の症状（壊死及び水疱）、後遺症、がん治療スケジュールの延期及び血管外漏出のための入院について

国内外の臨床試験における最終評価時点での血管外漏出部位の症状（壊死及び水疱）、後遺症、がん治療スケジュールの延期及び血管外漏出のための入院に関する成績は表 16 のとおりであった。申請者は、海外 TT02 試験の外科的処置を受けた患者で認められた「感覚障害」、「外観損傷」及び「運動障害」の他には、CTC グレード 2 を超える後遺症は認められていないことから、本薬は長期的な後遺症を軽減することが示されたと説明している。

<表 16 最終評価時点での血管外漏出部位の症状、後遺症、がん治療スケジュールの延期及び血管外漏出のための入院（有効性評価対象症例）>

	海外 TT01 試験 (18例)	海外 TT02 試験 (36例)	国内第 I/II 相臨床 試験 (2例)
血管外漏出部位の症状	5.6% (1例) <sup>a)</sup>	8.3% (3例) <sup>b)</sup>	0% (0例)
壊死	5.6% (1例) <sup>a)</sup>	8.3% (3例) <sup>b)</sup>	0% (0例)
水疱	0% (0例)	2.8% (1例)	0% (0例)
後遺症	11.1% (2例)	36.1% (13例)	50.0% (1例)
感覚障害	11.1% (2例)	19.4% (7例)	0% (0例)
皮膚萎縮	5.6% (1例)	11.1% (4例)	0% (0例)
疼痛	5.6% (1例)	25.0% (9例)	50.0% (1例)
外観損傷	-	2.8% (1例)	0% (0例)
運動障害	0% (0例)	8.3% (3例)	0% (0例)
結合組織線維化	-	-	50.0% (1例)
がん治療スケジュール延期	33.3% (6例)	27.8% (10例)	0% (0例)
延期平均日数（最小値、最大値）	8.7日 (2日、24日)	10日 (7日、15日) <sup>c)</sup>	-
血管外漏出治療のための入院	50.0% (9例)	36.1% (13例)	0% (0例)
入院平均日数（最小値、最大値）	3.3日 (1日、6日)	13日 (1日、64日)	-

発現割合%（発現例数）、-：未評価

a) 生検部位に黄色ブドウ球菌感染による軽度の壊死が認められたが、抗生剤による治療で治癒した

b) 1例は外科的処置例、2例は生検に起因した壊死

c) 外科的処置のために化学療法を実施できなかった1例を除く9例の平均値

機構は、海外臨床試験において、血管外漏出部位の症状（壊死及び水疱）並びに後遺症の発現割合は高くないことを確認した。また、がん治療スケジュールの延期及び血管外漏出の

ための入院については、半数以下であったことを確認した。国内第 I / II 相臨床試験の 2 例については、最終評価時点で 1 例に疼痛及び結合組織線維化が認められたものの、いずれも CTC グレード 1 であり、血管外漏出部位の症状（壊死及び水疱）は認められなかったことを確認した。

### (3) 安全性について

機構は、以下の 1)、2) の検討及び確認を行った結果から、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本薬の安全性は骨髄抑制等の細胞増殖抑制作用に起因する事象に関する適切な注意喚起を行うことで許容可能と考える。ただし、日本人患者への投与経験は非常に限られていることから、骨髄抑制等の発現状況については、製造販売後調査等で情報収集し、安全対策について引き続き検討していく必要があると考える。

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本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) 国内外の臨床試験における本薬の安全性について

海外 TT01 及び TT02 試験の併合解析並びに国内第 I / II 相臨床試験における主な有害事象の発現割合は表 17 のとおりであった。死亡例は海外臨床試験で 5 例（「腫瘍進行」2 例、「気管支肺アスペルギルス症」、「発熱性好中球減少症・敗血症性ショック」及び「肺炎」各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡を除く）は海外臨床試験において 25 例認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象のうち、「発熱」6 例、「処置後感染」3 例、「創傷感染」、「浮動性めまい」及び「下痢」各 2 例については、因果関係が否定されなかった。

<表 17 いずれかの解析で 10%以上に認められた有害事象>

	海外 TT01 及び TT02 試験の 併合解析 (80 例)	国内第 I/II 相臨床試験 (2 例)
	発現割合 (例数)	発現割合 (例数)
全有害事象	85.0% (68 例)	100% (2 例)
重篤な有害事象	31.3% (25 例)	50.0% (1 例)
副作用	71.3% (57 例)	100% (2 例)
白血球数減少	72.5% (58 例) <sup>a)</sup>	50.0% (1 例)
好中球数減少	60.8% (48 例) <sup>a),b)</sup>	50.0% (1 例)
悪心	42.5% (34 例)	100% (2 例)
ヘモグロビン減少	42.5% (34 例) <sup>a)</sup>	0% (0 例)
AST 増加	27.6% (21 例) <sup>a),b)</sup>	50.0% (1 例)
血小板数減少	26.3% (21 例) <sup>a)</sup>	50.0% (1 例)
ALT 増加	21.8% (17 例) <sup>a),b)</sup>	0% (0 例)
発熱	21.3% (17 例)	0% (0 例)
嘔吐	18.8% (15 例)	0% (0 例)
処置後感染	15.0% (12 例)	0% (0 例)
血中クレアチニン増加	14.0% (8 例) <sup>a),b)</sup>	100% (2 例)
脱毛症	13.8% (11 例)	50.0% (1 例)
注射部位疼痛	13.8% (11 例)	0% (0 例)
下痢	11.3% (9 例)	0% (0 例)
疲労	11.3% (9 例)	0% (0 例)
浮動性めまい	11.3% (9 例)	0% (0 例)
血中ビリルビン増加	10.5% (6 例) <sup>a),b)</sup>	0% (0 例)
末梢性浮腫	10.0% (8 例)	0% (0 例)
肺炎	8.8% (7 例)	50.0% (1 例)
頭痛	6.3% (5 例)	100% (2 例)
便秘	6.3% (5 例)	50.0% (1 例)
注射部位反応	5.0% (4 例)	50.0% (1 例)
発熱性好中球減少症	2.5% (2 例)	50.0% (1 例)
貧血	2.5% (2 例)	50.0% (1 例)
過敏症	0% (0 例)	50.0% (1 例)
胸膜炎	0% (0 例)	50.0% (1 例)
血中尿素増加	0% (0 例)	50.0% (1 例)
倦怠感	0% (0 例)	50.0% (1 例)
紫斑	0% (0 例)	50.0% (1 例)
血中コレステロール増加	0% (0 例)	50.0% (1 例)
リンパ球数減少	-	50.0% (1 例)

MedDRA (Ver15.0)

-: 未測定

a) CTC グレード 2 以上の臨床検査値異常として

b) 治験薬投与後又は投与前後両方の臨床検査値データが欠測の被験者は集計対象から除外されたため、好中球数減少は 79 例、ALT 増加は 78 例、AST 増加は 76 例、血中クレアチニン増加及び血中ビリルビン増加は 57 例あたりの発現割合

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

臨床試験で認められた有害事象の多くは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の副作用として一般的に知られている事象であり、本薬との因果関係を正確に評価することは困難であるが、認められた有害事象の多くは回復していた。臨床試験では生検を規定していたため、生検によると思われる感染症が認められているが、臨床現場では生検は必須ではなく、生検による感染症のリスクは低いと考える。注射部位局所における有害事象が海外 TT01 試験で多く認められているが（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 海外第 II/III 相臨床試験」の項参照）、これは溶解液の影響<sup>70</sup>と考えられ、溶解液が変更された海外 TT02 試験では注射部位局所の有害事象は減少していた。注射部位局所の有害

<sup>70</sup> 海外 TT01 試験では、溶解液は isotonic glucose を使用し、溶解後の pH は 2.5 程度であったが、海外 TT02 試験では緩衝作用のある溶解液（注射用乳酸ナトリウム液）に変更され、溶解後の pH は 4.4 程度であった

事象発現を抑制するためには、生理食塩液及び5%ブドウ糖液より希釈後の溶液のpHが高い乳酸リンゲル液の使用が推奨されるが、本邦では医療現場での使いやすさを考え、乳酸リンゲル液以外の希釈液も選択できることとした。なお、本薬は細胞増殖抑制作用を有することから、化学療法の細胞増殖抑制作用に起因する有害事象の発現を増加又は増悪させる可能性は否定できず、海外添付文書でも骨髄抑制、口腔粘膜傷害、消化管障害等の有害事象について注意喚起しており、国内添付文書でも注意喚起を行う予定である。

機構は、本薬は細胞増殖抑制作用を有する薬剤であることから、化学療法の細胞増殖抑制作用に起因する有害事象の発現を増加又は増悪させる可能性は否定できないと考える。したがって、骨髄抑制等の細胞増殖抑制作用に起因する有害事象については、添付文書において注意喚起を行うことは妥当であり、製造販売後調査等において発現状況について確認する必要があると考える。また、溶解液又は希釈液の違いにより注射部位局所の有害事象の発現割合が異なる可能性があることについては、資材等において情報提供する必要があると考える。

## 2) 海外における製造販売後に認められた有害事象について

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治療の効能・効果で欧米の30ヵ国以上で承認されており、2006年7月から2010年7月までの販売数量からこの間に約2,000人に投与されたと推定されるが、同期間に2例以上に認められた有害事象は「薬効欠如」の2例のみであった。また、2012年3月から2013年9月までに認められた死亡に至った副作用は「肺塞栓症」1例並びに未知の重篤な副作用は「肉芽腫性肺臓炎」及び「敗血症」各1例であった。

## (4) 効能・効果について

機構は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者を対象とした海外TT01及びTT02試験成績より本薬の有効性は示唆され、国内第I/II相臨床試験において本薬の有効性を否定する結果は得られていないと考える。また、骨髄抑制等に関する適切な注意喚起を行うことで、本薬のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時における安全性は許容可能と考える。なお、国内外の臨床試験の対象患者はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の中でもドキソルビシン塩酸塩又はエピルビシン塩酸塩が投与された患者のみであったが(表15)、本薬の推察される薬理作用を踏まえると欧米の効能・効果と同様に本薬の投与対象患者をドキソルビシン塩酸塩又はエピルビシン塩酸塩を投与した患者のみに限定する必要はないと考える。一方で、アントラサイクリン系以外の抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時に本薬の有効性は確認されていない旨を情報提供する必要があると考える。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果は「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出」とし、製造販売後調査等においてドキソルビシン塩酸塩及びエピルビシン塩酸塩以外のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時に本薬が使用された際の安全性及び有効性について検討することが適当であると考え、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

## (5) 用法・用量について

機構は、以下の 1)、2) の検討及び確認を行った結果から、海外 TT01 及び TT02 試験に準じて設定することが妥当と考えた。ただし、検討された国内症例数は限られていることから、製造販売後調査等において、用法・用量に関する情報を収集する必要があると考える。本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい

### 1) 通常用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠及び妥当性について以下のように説明している。

海外 TT01 試験の用法・用量は、既に欧米において承認されていた「ドキシソルビシン塩酸塩による心筋症の予防」の本薬とドキシソルビシン塩酸塩の推奨投与量比 20 : 1<sup>71</sup>及び本薬が抗悪性腫瘍剤として開発された際に報告された公表論文より得られた本薬の最大耐用量<sup>72</sup>を参考に、対象患者が多岐にわたる抗悪性腫瘍剤の投与を受けている可能性を考慮して設定した。また、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤誘発皮膚潰瘍マウスモデルにおいて 6 時間後までに本薬を投与することで潰瘍面積の減少傾向又は減少が認められたことから（「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 1) *in vivo*における本薬のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤誘発皮膚潰瘍に対する抑制作用 ② 本薬の投与時期及び投与経路が皮膚潰瘍発現抑制作用に及ぼす影響」の項参照)、1 日目は血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り早期に投与することとした。さらに、安全性を考慮し、3 日目の投与量を半量とすると共に、1 回の最高投与量を 1 日目及び 2 日目は各 2,000mg、3 日目は 1,000mg と設定した。

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治療薬として海外 30 カ国以上で承認されており用法・用量は確立していること、本薬の国内外の有効性及び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、海外と同一の用法・用量にすることが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

海外 TT01 及び TT02 試験成績より有効性が示唆され、海外臨床試験と同様の用法・用量で行われた国内第 I/II 相臨床試験の 2 例のいずれにおいても外科的処置が実施されなかったこと及び安全性も許容可能であったことから、本邦における用法・用量を海外の既承認用法・用量と同一とすることは受入れ可能と考える。

### 2) 腎機能障害のある患者における用法・用量について

申請者は、腎機能障害のある患者における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

シミュレーションにより、Ccr が 40mL/min 未満の腎機能障害のある患者に本薬を投与する

<sup>71</sup> アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症予防目的で本薬の投与を受けた患者において、急性骨髄性白血病及び骨髄異形性症候群の発現リスクが増加したため、2011 年に推奨投与量比は 10 : 1 に改訂された

<sup>72</sup> 小児がん患者に 1 日 1 回 2 時間かけて 3 日間投与した場合：3,500mg/m<sup>2</sup>/日 (Cancer Treat Rep. 70:703-709,1986)、成人がん患者に 4 週間毎に 3 日間、短時間で投与した場合：1,250mg/m<sup>2</sup>/日 (ニトロソウレアによる治療歴なし)、1,000mg/m<sup>2</sup>/日 (ニトロソウレアによる治療歴あり) (Cancer Treat Rep. 65:249-252,1981)、1 週間ごとに 1 時間かけて投与した場合：3,800mg/m<sup>2</sup>/日 (放射線治療、ニトロソウレア又はマイトマイシン C による治療歴あり)、7,420mg/m<sup>2</sup>/日 (放射線治療、ニトロソウレア又はマイトマイシン C による治療歴なし) (Invest New Drugs. 5:187-198,1987)

場合は、投与量を半分にすることで、腎機能正常者と同程度の  $AUC_{0-\infty}$  となることが報告されている (J Clin Pharmacol. 51: 731-738, 2011)。本邦では腎機能評価の指標として eGFR が広く使用されていることを踏まえ、中等度及び高度の腎機能障害のある患者 (eGFR : 40mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) では投与量を 50%減量することとした。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験において通常用量の半量が投与された腎機能障害のある患者は国内第 I / II 相臨床試験 (KDX1101) における eGFR が 33.7mL/min/1.73m<sup>2</sup> の 1 例のみであった。本症例における曝露量 ( $AUC_{last}$  及び  $C_{max}$ ) は、腎機能正常者に本薬を通常用量で投与したときの曝露量よりも低かった (「(ii) 臨床薬理試験の概要 <審査の概略> (1) 腎機能障害患者における薬物動態について」の項参照)。1 症例のみの検討であり、腎機能の程度による個人間変動も想定されること、国内外ともに腎機能障害患者に対する使用経験は限られていることから、腎機能障害のある患者における用法・用量を通常用量の半量とすることの適切性については十分に判断するに足る情報はない。しかし、本薬の主な排泄経路は腎臓であり、腎機能障害のある患者に対し、通常用量の半量が投与された症例において有効性が認められ、安全性も許容可能であったこと、米国添付文書において Ccr が 40mL/min 未満の患者では投与量を 50%減量する旨が記載されていることから、本邦における中等度以上の腎機能障害のある患者における用法・用量を、米国と同様に通常用量の半量とすることは受入れ可能と考える。ただし、腎機能障害のある患者の指標として、設定根拠のシミュレーション及び米国添付文書では Ccr が 40mL/min 未満としており、eGFR として 40mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満と設定する根拠は確認できなかったことから、本邦においても Ccr が 40mL/min 未満の場合に投与量を半量とするよう規定することが適切であると考え。なお、腎機能障害のある患者に対する投与経験は非常に限られていることから、製造販売後調査等で腎機能障害のある患者に対する投与情報を収集し、確認する必要があると考える。

#### (6) 製造販売後調査について

申請者は、表 18 に示した製造販売後調査計画骨子 (案) を提示している。

＜表 18 製造販売後調査計画骨子（案）＞

目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因の把握
調査方法	全例調査方式
対象患者	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者
目標症例数	30例
実施期間	3年間
観察期間	12週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景、血管外漏出発生歴、既往歴・合併歴</li> <li>・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び他の抗悪性腫瘍剤の投与状況</li> <li>・ 血管外漏出部位の状況、症状</li> <li>・ 血管外漏出に対する併用薬及び併用療法</li> <li>・ 外科的処置の有無</li> <li>・ 本薬の投与状況</li> <li>・ 臨床検査値</li> <li>・ がん治療スケジュールの遅延の有無</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 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</li> </ul>

機構は、国内臨床試験で検討された症例は非常に限られていることから、可能な限り全症例を対象とした調査を実施することが適切であると考え。また、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・ ドキソルビシン塩酸塩及びエピルビシン塩酸塩以外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に対する安全性及び有効性について
- ・ 腎機能障害のある患者における安全性・有効性及び薬物動態（測定した場合）について
- ・ 肝機能障害のある患者における安全性について

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.3〈平成24年12月17日時点までのデータにより作成〉）に対して、GCP 実地調査を実施した。その結果、実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（血管外漏出部位の写真撮影の一部未実施）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対する本薬の有効性は示唆され、安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断で

きる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 6 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	サビーン点滴静注用 500mg
[一 般 名]	デクスラゾキサン
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 1 月 29 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

海外 TT01 及び TT02 試験において、「本薬投与後 90 日目までの血管外漏出に対する外科的処置率」[95%信頼区間] は 0% (0/18 例) [0%, 18.5%] 及び 2.8% (1/36 例) [0.1%, 14.5%] であり、その 95%信頼区間の上限値は事前に規定した有効性判定基準を下回った。さらに、国内第 I / II 相臨床試験の 2 例でも外科的処置は実施されなかった。

以上より機構は、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おける本薬の有効性は示唆されたと考えた。ただし、国内臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、今後、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、以下のような意見も出された。

- ・ 臨床試験における有効性の評価にあたっては、外科的処置の必要性の判断基準を設定しておくべきであったと考える。

国内外の臨床試験における外科的処置の判断は各実施施設の標準的な手順に基づいてなされており、試験全体で統一した基準は設定されていなかった。機構は、評価の客観性の観点からは統一した判断基準がある方が望ましかったと考える。しかし、本薬の治療目的は外科的処置が必要となる重度の組織障害の抑制であり、臨床試験における外科的処置の要否は各実施施設で予め定められた標準的な手順に従い判断されていたこと、海外臨床試験において当時の事前調査における外科的処置率（「審査報告 (1) 4.臨床に関する資料 <審査の概略> (2) 有効性について 1) 主要評価項目について 脚注 66、67」参照）から設定した有効性判定基準を達成した成績が得られたこと等を踏まえると、本薬の有効性は示唆されたと機構は判断した。

#### (2) 安全性について

機構は、海外 TT01 及び TT02 試験並びに国内第 I / II 相臨床試験における有害事象を検討した結果、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本薬の安全性は、骨髄抑制等の細胞増殖抑制作用に起因する事象に関する適切な注意喚起を行うことで許容可能と考えた。

ただし、日本人患者への投与経験は極めて限られていることから、骨髄抑制等の発現状況については、製造販売後調査等で情報収集し、安全対策について引き続き検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

### (3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項での検討、並びに本薬の推察される薬理作用を踏まえると、本薬の投与対象患者を臨床試験で組み入れられたドキソルビシン塩酸塩又はエピルビシン塩酸塩を投与中の患者のみに限定する必要はないものの、国内外の臨床試験で組み入れられなかったドキソルビシン塩酸塩及びエピルビシン塩酸塩以外のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による血管外漏出時に本薬を使用した際の安全性及び有効性については製造販売後調査等において検討していくことが必要と考えた。なお、アントラサイクリン系以外の抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時に本薬の有効性は期待できないことから、その旨を資材等で情報提供する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【効能・効果】は申請時のとおり、以下のように設定することで問題ないとする。

#### 【効能・効果】

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

### (4) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項を踏まえ、本薬の通常の用法・用量を国内外の臨床試験に準じて設定することに特段問題はないと考えた。

腎機能障害のある患者における用法・用量を通常用量の半量とすることについては、臨床試験において通常用量の半量が投与された腎機能障害のある患者は国内第 I / II 相臨床試験の 1 症例のみであり、その適切性を判断するに足る十分な情報はないとする。しかしながら、本薬の主な排泄経路は腎臓であり、腎機能障害のある患者 1 例において血管外漏出部位の症状（壊死及び水疱）は認められず、安全性も忍容可能であったことを踏まえると、腎機能障害のある患者の用量を米国と同様に通常用量の半量とすることは受入れ可能と考えた。ただし、腎機能障害のある患者の指標として、eGFR 40mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満と設定する根拠は確認できなかったことから、米国と同様に本邦においても Ccr が 40mL/min 未満の場合とすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【用法・用量】について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、デクスラゾキサソとして、1日1回、投与1日目及び2日目は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）、3日目は $500\text{mg}/\text{m}^2$ を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各 $2,000\text{mg}$ 、3日目は $1,000\text{mg}$ を上限とする。

中等度及び高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス： $40\text{mL}/\text{min}$ 未満）では投与量を通常の半量とする。

#### (5) 製造販売後調査等について

機構は、国内臨床試験で検討された症例は極めて限られていることから、目標症例数を30例と限定せずに再審査期間中の可能な限り全症例を対象とした調査を実施することが適切であると考えた。また、以下の点についても情報収集する必要があると考えた。

- ・ ドキソルビシン塩酸塩及びエピルビシン塩酸塩以外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に対する安全性及び有効性について
- ・ 腎機能障害のある患者における安全性、有効性及び薬物動態（測定した場合）について
- ・ 肝機能障害のある患者における安全性について

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表19に示す使用成績調査実施計画書骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

＜表 19 使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因の把握
調査方法	全例調査方式
対象患者	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者
目標症例数	本薬が投与された全症例
実施期間	8年
観察期間	12週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景、血管外漏出発生歴、既往歴</li> <li>・ 合併症（がん種、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無等）</li> <li>・ 血管外漏出したアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び他の抗悪性腫瘍剤の投与状況</li> <li>・ 血管外漏出部位の状況、症状</li> <li>・ 血管外漏出に対する併用薬及び併用療法</li> <li>・ 外科的処置の有無</li> <li>・ 本薬の投与状況</li> <li>・ 臨床検査値</li> <li>・ がん治療スケジュールの遅延の有無</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 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</li> <li>・ 本薬の血中濃度（測定した場合）</li> </ul>

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]            アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

[用法・用量]            通常、成人には、デクスラゾキサソとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1,000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、3日目は500mg/m<sup>2</sup>を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2,000mg、3日目は1,000mg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。

[承認条件]            国内での治験症例は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。