

サビーン[®]点滴静注用 500 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、キッセイ薬品工業株式会社にあります。また、本情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

キッセイ薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出及びその治療について

抗がん剤による化学療法の重大な合併症の1つである血管外漏出は、周囲の組織に障害を起し、発赤、腫脹、疼痛、水疱形成、びらん、壊死、潰瘍化など、様々な自他覚症状を発現する。血管外漏出に伴う精神的及び身体的影響によるQOLの低下、組織障害による感染リスクの増加、血管損傷による抗がん剤の投与可能な血管部位の減少、瘢痕形成・拘縮による運動制限など、患者は非常に大きな負担・苦痛を強いられることとなる。

抗がん剤は、血管外漏出時の組織侵襲性により、起壊死性抗がん剤、炎症性抗がん剤又は非壊死性抗がん剤の3つに分類される^{1),2)}。このうち、起壊死性抗がん剤は、少量の漏出であっても紅斑、発赤、腫脹、水疱、壊死を経て難治性潰瘍へと進行し、同時に極めて強い疼痛を伴うことが特徴である。

抗がん剤の血管外漏出の発生頻度に関しては様々な報告があり、起壊死性抗がん剤の血管外漏出の発生頻度は、1980～90年代の海外の公表論文において0.1～6.5%であると報告されている^{3),4)}。本邦においては、九州大学病院において2年間で10例(0.14%)^{5),6)}、高知医療センターにおいて3年間で3例(0.02%)⁷⁾など、血管外漏出の事例が報告されている(ただし、抗がん剤の種類は不明)。また、財団法人日本医療機能評価機構が6ヵ月で6例(うちアントラサイクリン系抗がん剤2例)の抗がん剤の血管外漏出を報告しており、本邦においても海外と同様に起壊死性抗がん剤の血管外漏出が一定頻度発生している。近年では血管外漏出による障害が認知されるようになったことや、CVAD(中心静脈アクセスデバイス)を用いた投与が行われるようになってきていることなどから、血管外漏出の発生頻度は減少傾向にあると考えられている⁸⁾。しかしながら、がん治療において広く使用されているドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンなどのアントラサイクリン系抗がん剤は、起壊死性抗がん剤のうちDNA結合型に該当し、漏出した薬剤が細胞内にとどまることから、組織障害が広範囲かつ長期にわたるとされており^{1),2)}、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。

抗がん剤の血管外漏出時の対処法としては、漏出した抗がん剤の種類、程度に応じて、漏出液の吸引、副腎皮質ステロイドなどによる薬物療法、冷罨法・温罨法、外科的処置などが組み合わせられ、医療機関ごとに独自の血管外漏出時対応マニュアルが作成されていることが多い。しかしながら、「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)」によると、これらの処置・治療法の大部分は明確なエビデンスがないとされている。薬物療法については、一部の抗がん剤の血管外漏出に対して、ジメチルスルホキシド、ヒアルロニダーゼなどの効果が認められているものの、少数の動物実験データや症例報告に限られるものであり、なおかつ本邦においていずれの薬剤も承認されていない。また、海外においては、アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出に対する治療剤として発売されているデクスラゾキサソも本邦では未承認であり、現在のところ国内においてアントラサイクリン系を含む抗がん剤の血管外漏出に対して推奨できる薬物治療はない。

1.5.2 起原又は発見の経緯

デクスラゾキサソは、ラセミ体であるラゾキサソの*S*-エナンチオマーであり、開発初期段階における検討において、ラゾキサソは溶解性が低いため注射剤として製剤化することが困難で

あること及び経口投与時の生物学的利用率が低いことが確認された⁹⁾。また、アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性に対する抑制作用の検討において、*R*-エナンチオマーであるレブラゾキサンは本薬よりやや効果が弱いことが確認された¹⁰⁾。以上より、ラゾキサンに比しより水溶性が高く、レブラゾキサンに比しより薬効の強い本薬が選択された。本薬は、当初、抗がん剤として開発されたが、十分な抗腫瘍活性は得られず、その後、アントラサイクリン系抗がん剤による心筋症の予防薬として開発され、米国では Zinecard[®]、米国以外では Cardioxane[®]の商品名でそれぞれ販売されており、アジアでは中国及び韓国で販売されている。

さらに、本薬は、アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出による組織損傷を防止する効能を有する薬剤として、欧州では SpePharm 社、米国では Topotarget 社により開発が進められ、EMA (欧州医薬品庁) からは 2001 年 9 月に、FDA (米国食品医薬品局) からは 2004 年 3 月に「アントラサイクリン系薬剤の血管外漏出の治療」を適応としたオーファンドラッグ指定を受けた。その後、それぞれ Savene[®]及び Totect[®]の販売名で発売され、臨床使用されている。

アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (TT01/5.3.5.2.1) 及び海外第 II/III 相臨床試験 (TT02/5.3.5.2.2) の 2 試験においては、海外第 II/III 相臨床試験における有効性評価対象例 36 例中 1 例でのみ血管外漏出に対する外科的処置が行われ、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が、このほかに外科的処置が行われた患者及び血管外漏出による壊死が確認された患者はなく、本薬のアントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出に対する有用性が確認された。

1.5.3 開発の経緯

デクスラゾキサンは、アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出時の唯一の治療薬として、米国及び欧州の計 30 カ国以上で承認され、Savene[®] (欧州) 及び Totect[®] (米国) の販売名で発売・臨床使用されているが、本邦においては未承認である。本薬は、「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、医療上の必要性が高い薬剤であると評価され、キッセイ薬品工業株式会社が本邦において、開発コード KDX-0811 としてアントラサイクリン系抗がん剤血管外漏出患者を対象とした臨床試験 (KDX1101/5.3.5.2.3) を実施中であり、製造販売承認申請時までに目標症例数 3 例中 1 例に投薬が行われた。

以上より、日本人での使用経験は少ないが、開発の経緯を踏まえ、本薬は医療上のニーズが高く、早期の承認が望まれていることから、海外での臨床試験結果等をもってアントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出について製造販売承認申請を行うに至った。

参考文献

- 1) 西垣玲奈, 山本弘史. 血管外漏出に注意すべき抗がん剤. 月刊薬事. 2009; 51: 1963-6.
- 2) 澤木正孝, 今井常夫. 抗がん剤の血管外漏出—予防と対策. 医学のあゆみ. 2007; 222: 1078-81.
- 3) Dorr RT. Antidotes to Vesicant Chemotherapy Extravasations. Blood Rev 1990; 4: 41–60.
- 4) Bertelli G. Prevention and Management of Extravasation of Cytotoxic Drugs. Drug Safety 1995; 12: 245–55.
- 5) 株式会社大塚製薬工場発行. 特集 医療の質向上と薬剤業務 安全ながん化学療法への取り組み～九州大学病院の事例～. 病院薬剤師さんのための情報誌 Pallette. 2010; 79: 3-6.
- 6) 池末裕明. がん化学療法における副作用マネジメント. 薬事日報. 2011; 10927 (臨時増刊) : p.9
- 7) 高知医療センター地域医療連携本部発行. 地域医療センター地域医療連携通信にじ. 2009; 49: p.2
- 8) Langstein HN, Duman H, Seelig D, Butler CE, Evans GRD. Retrospective Study of the Management of Chemotherapeutic Extravasation Injury. Ann Plast Surg. 2002; 49 (4): 369-74.
- 9) Collins M, Fu XC, Greig N, Hellmann K. Determination of razoxane by high-performance liquid chromatography. J. Chromatography 1983; 274: 434-40.
- 10) Zhang J, Herman EH, Ferrans VJ. Effects of ICRF-186 [(L)1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane] on the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. Toxicology. 1994; 92: 179-92.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本薬は、アントラサイクリン系抗がん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。その承認及び使用状況を表 1.6-1に示した。

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

表 1.6-1 外国における承認及び使用状況（2013 年 8 月現在）

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 ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ベルギー ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
キプロス ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
チェコ ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
デンマーク ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
エストニア ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
フィンランド ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
フランス ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ドイツ ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ギリシャ ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ハンガリー ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
アイルランド ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
イタリア ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ラトビア ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
リトアニア ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ルクセンブルク ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
マルタ ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
オランダ ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ポーランド ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ポルトガル ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
スロバキア ^{a)}	Savene [®]	2006 年 7 月 28 日	注射剤（バイアル） 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出

1.6 外国における使用状況等に関する資料

国名	販売名	承認年月日	剤形及び含量	効能・効果
スロベニア ^{a)}	Savene [®]	2006年7月28日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
スペイン ^{a)}	Savene [®]	2006年7月28日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
スウェーデン ^{a)}	Savene [®]	2006年7月28日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
英国 ^{a)}	Savene [®]	2006年7月28日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
アイスランド ^{a)}	Savene [®]	2006年7月28日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
リヒテンシュタイン ^{a)}	Savene [®]	2006年7月28日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ノルウェー ^{a)}	Savene [®]	2006年7月28日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ブルガリア ^{a)}	Savene [®]	2007年1月1日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
ルーマニア ^{a)}	Savene [®]	2007年1月1日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
米国	Totect [®]	2007年9月6日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出
クロアチア ^{a)}	Savene [®]	2013年8月27日	注射剤 (バイアル) 500 mg	アントラサイクリン系 抗がん剤の血管外漏出

a) EUの承認結果を受け入れ、承認した国

1.6.2 代表的な添付文書

本薬の代表的な添付文書として、英国及び米国における添付文書及び和文要約を添付した。
なお、添付文書中の有害事象名は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) (Version 14.1)」を基に和訳した。

海外添付文書（英国）の和文

1. 医薬品名称

Savene[®]注射用 20 mg/mL 凍結乾燥粉末＋希釈液

2. 組成・含量

1 バイアル中にデクスラゾキサソ 500 mg（デクスラゾキサソ塩酸塩として 589 mg）を含有する。

Savene 希釈液 25 mL で溶解後、1 mL 中にデクスラゾキサソ 20 mg を含有する。

既知の作用がある添加物：

希釈液ボトル：

カリウム 98 mg/500 mL 又は 5.0 mmol/L

ナトリウム 1.61 g/500 mL 又は 140 mmol/L

添加物一覧は6.1項を参照。

3. 剤形

注射用凍結乾燥粉末及び希釈液

粉末バイアル：

白色～帯黄白色の凍結乾燥物

希釈液ボトル：

透明な等張液（295 mOsm/L, pH：約 7.4）

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Savene[®]は成人におけるアントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

Savene[®]を投与する際には、必ず抗がん剤の使用に精通した医師が監督すること。

用法・用量

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。

1日目：1000 mg/m²

2日目：1000 mg/m²

3日目：500 mg/m²

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）に開始すること。

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 2 m²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 2000 mg を超えないこと。

腎機能障害

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（4.4項参照）。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。

肝機能障害

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（4.4項参照）。

高齢者

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。

小児患者集団

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。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分又はいずれかの添加物に対し過敏症のある患者
- 避妊法を行っていない妊娠可能な女性（4.6項参照）
- 授乳婦（4.6項参照）
- 黄熱病ワクチンの併用（4.5項参照）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

継続的なモニタリング

投与後は、症状が軽快するまで定期的に漏出部位の検査を行うこと。

アントラサイクリン系抗がん剤ではなく、同一の静注ラインから投与した起壊死性抗がん剤（ビンクリスチン、マイトマイシン、ビノレルビンなど）の漏出が疑われる場合、Savene[®]はこれらの抗がん剤の作用に対して効果を示さない可能性がある。

Savene[®]はアントラサイクリン系抗がん剤による治療を行っている患者に投与される場合、

使用中の化学療法剤による細胞毒性作用のほかに、Savene[®]自身の細胞毒性作用（可逆的な血液毒性作用が主で、11～12日目に最低値に達する）が現れるおそれがある。したがって、定期的に血液学的検査値のモニタリングを行うこと。

肝機能及び腎機能のモニタリング

肝機能低下（トランスアミナーゼ値及びビリルビン値の上昇）が現れることがあるため（特に、1000 mg/m²を超える用量のデクスラゾキサンを投与した場合）、肝機能障害が確認されている患者にデクスラゾキサンを投与する際には毎回、通常の肝機能検査を実施することが望ましい。

腎機能低下によりデクスラゾキサンの排泄率が低下することがあるため、初期の腎機能障害を呈する患者に投与する際には血液毒性の徴候がないか観察すること。

カリウム及びナトリウムの含有

Savene[®]の希釈剤はカリウム（98 mg/500 mL）を含有する。腎機能が低下した患者又はカリウム制限食を摂取中の患者はこのことに留意すること。高カリウム血症の発症リスクが高い患者では、血漿中カリウム値に十分注意すること。

また、Savene[®]の希釈剤はナトリウム（1.61 g/500 mL）を含有する。ナトリウムはナトリウム制限食を摂取中の患者に悪影響を及ぼすおそれがある。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

併用禁忌：

黄熱ワクチン：ワクチン接種に伴う全身性疾患が発現し、死に至るおそれがある（4.3項参照）

推奨されない併用療法：

- その他の弱毒生ワクチン：全身性疾患が発現し、死に至るおそれがある。原疾患によりすでに免疫抑制状態にある患者では、このリスクが高まる。このような場合は、不活化ワクチンを接種すること（灰白髄炎）（4.4項参照）。
- アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出治療薬としてデクスラゾキサンを投与された患者にジメチルスルホキシド（DMSO）を投与しないこと（5.3項参照）。
- フェニトイン：細胞傷害性のある薬剤の投与に伴い、フェニトインの吸収が低下し、痙攣が増悪するおそれがある。デクスラゾキサンとフェニトインの併用は推奨されない。

慎重な評価を要する併用療法：

シクロスポリン、タクロリムス：過剰な免疫抑制により、リンパ球増殖性疾患があらわれるおそれがある。

全ての細胞傷害性の薬剤に共通する相互作用：

- 悪性腫瘍患者では、血栓症のリスクが高いため抗凝固薬の投与が頻回に行われる。細胞傷害性の薬剤と経口抗凝固薬の併用により相互作用が生じるおそれがあるため、抗凝固薬を投与された患者では、そうでない患者より観察回数を増やすこと。

- 漏出が発生した当時の化学療法による毒性に加え、デクスラゾキサンの投与に伴う毒性が認められるおそれがあるため、血液学的検査パラメーターを注意深くモニタリングすること（4.4項参照）。

デクスラゾキサンに特有の相互作用：

5 種類の主要なチトクロム P450 の分子種（CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4）を用いた検討の結果、デクスラゾキサンはいずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

4.6 受胎能への影響、妊婦及び授乳婦への投与

妊娠可能な女性／男女の避妊法

妊娠可能な女性は投与期間中に必ず避妊法を用い、妊娠した場合は直ちに主治医に知らせること（4.3項参照）。

デクスラゾキサンは変異原性を示すため、デクスラゾキサンを投与中の男性には、投与期間中及び投与終了後 3 ヶ月を経過するまでパートナーを妊娠させないようにするか、この期間中に避妊法を用いるよう指導すること。

妊娠

妊婦にデクスラゾキサンを投与した際のデータはない。妊婦にデクスラゾキサンを投与した場合、胎児に有害な影響が及ぶおそれがある。生殖発生毒性に関する非臨床データは少ない（5.3項参照）。必要性が明らかでない限り、妊婦にデクスラゾキサンを投与しないこと。

授乳

デクスラゾキサンのヒト乳汁中への移行性は不明である。授乳中の幼児がデクスラゾキサンに曝露された場合、重大な副作用があらわれるおそれがあるため、母親は Savene[®]の投与期間中は必ず授乳を中止すること（4.3項参照）。

4.7 運転能力及び機械操作への影響

Savene[®]の TT01 試験及び TT02 試験に登録された数例の患者から、浮動性めまい、傾眠及び失神が報告されている（4.8項参照）。運転能力及び機械操作に対するデクスラゾキサンの影響は少ないと考えられる。

4.8 望ましくない作用

多数の公表文献から得られた合計 1000 例を超える患者のデータを検討した結果、用量依存性の副作用に一定の傾向が認められた。最も高頻度に認められた副作用は悪心・嘔吐、骨髄抑制（好中球減少症、血小板減少症）、注射部位反応、下痢、口内炎及び肝トランスアミナーゼ（ALT/AST）上昇であった。いずれの副作用も速やかに軽快した。

以下に示す情報は、化学療法剤による治療サイクルを受けている漏出患者を対象とした Savene[®]の 2 つの臨床試験（TT01 試験及び TT02 試験）に基づいている。

副作用は、標準化学療法及びデクスラゾキサンで典型的に認められるものと同じであった。約 1/3 の患者で悪心・嘔吐、約半数の患者で好中球減少症及び血小板減少症が認められ、これ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

より頻度は低いものの、肝酵素値（ALT/AST）の上昇が認められた。

2つの試験で認められた副作用を以下に示す。

TT01 試験及び TT02 試験における副作用（MedDRA）の発現率（n=80 例）

（血液およびリンパ系障害の発現率は臨床検査に関する別表に示す。）

報告された副作用を以下の頻度別に示す。

きわめて高頻度（ $\geq 1/10$ ）

高頻度（ $\geq 1/100, < 1/10$ ）

低頻度（ $\geq 1/1000, < 1/100$ ）

まれ（ $\geq 1/10000, < 1/1000$ ）

きわめてまれ（ $< 1/10000$ ）

器官別大分類（SOC）	頻度	副作用
感染症および寄生虫症	きわめて高頻度	術後感染
	高頻度	感染
		好中球減少性感染
代謝および栄養障害	高頻度	食欲減退
神経系障害	高頻度	浮動性めまい
		感覚消失
		失神
		振戦
血管障害	高頻度	静脈炎
		表在性血栓性静脈炎
		四肢静脈血栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高頻度	呼吸困難
		肺炎
胃腸障害	きわめて高頻度	悪心
	高頻度	嘔吐
		下痢
		口内炎
		口内乾燥
皮膚および皮下組織障害	高頻度	脱毛症
		そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	高頻度	筋肉痛
生殖系および乳房障害	高頻度	膣出血
一般・全身障害および投与部位の状態	きわめて高頻度	注射部位疼痛
	高頻度	発熱
		注射部位静脈炎
		注射部位紅斑
		疲労
		注射部位硬結
		注射部位腫脹
		末梢性浮腫
		傾眠
臨床検査	高頻度	体重減少
傷害、中毒および処置合併症	高頻度	創合併症

TT01 試験及び TT02 試験における臨床検査値異常の発現率 (n=80 例)

臨床検査項目	ベースライン以降のデータ がある患者数	CTC グレード 3~4	
		N	%
ヘモグロビン	80	2	2.5%
WBC	80	36	45.0%
好中球数	78	36	46.2%
血小板数	80	17	21.3%
ナトリウム (低値)	79	5	6.3%
カリウム (低値)	79	2	2.5%
カリウム (高値)	79	0	0.0%
アルカリホスファターゼ	77	0	0.0%
ビリルビン	77	1	1.3%
AST	57	2	3.5%
ALT	71	3	3.9%
クレアチニン	76	2	2.6%
LDH	78	0	0.0%
総カルシウム (低値)	28	2	7.1%

4.9 過量投与

過量投与の徴候・症状として、白血球減少症、血小板減少症、悪心、嘔吐、下痢、皮膚反応及び脱毛症がみられることが多い。対症療法を行うこと。

5. 薬理作用

5.1 薬力学的作用

薬物治療群：抗悪性腫瘍薬用の解毒薬，ATC コード：V03AF02

デクスラゾキサンの薬力学的作用として以下の2点が文献報告されている。

- 1) アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性の予防
- 2) 抗腫瘍作用

作用機序

デクスラゾキサンには主に2つの作用機序がある。

- 1) 鉄のキレート化（特に、開環した代謝物を介するもの）により、アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性の原因となる鉄依存性の酸化ストレスを減少させる。
- 2) トポイソメラーゼ II の阻害

それぞれの機序が、アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出に伴う組織破壊に対して、どの程度の予防効果を発揮するかは不明である。

いくつかの試験で確認されているとおり、キレート能は鉄及び亜鉛の尿中排泄量の増加、並びに血清中カルシウム濃度の低下にも関与すると考えられる。

アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出治療薬として Savene[®]を投与した際に得られた有効性データを以下に示す。

Savene[®]（デクスラゾキサン）の臨床試験として、2つの多施設共同非盲検単群試験を実施した。各試験の全般的な目的は、偶発的に漏出したアントラサイクリン系抗がん剤による組織障害を防止し、罹患組織に対する通常の外科的処置を回避する上での、Savene[®]静脈内投与の有

効性の検討であった。

漏出はまれな事象であるため、過去のデータのみを比較対象とした（手術率は 35～50%であり、生検例で 100%という国も 1 つあった）。

両試験では、同一の投与方法を用いた。Savene[®]は漏出から 6 時間以内に投与開始することとし、24 時間後及び 48 時間後に再投与した。1 回目及び 2 回目の用量は 1000 mg/m²、3 回目の用量は 500 mg/m²とした。

蛍光顕微鏡検査により、1 つ以上の生検試料でアントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出が確認されていることを本試験への組入れ条件とした。

試験の目的に適うよう、中心静脈アクセスデバイス（CVAD：central venous access device）が原因の漏出患者は有効性評価から除外した。

好中球減少症及び血小板減少症が CTC グレード 1（共通毒性基準）を上回る患者は臨床試験の対象から事前に除外した。

TT01 試験には 23 例が組み入れられ、Savene[®]を投与された。有効性及び安全性の評価可能例数は 18 例で、残りの 5 例は安全性のみ評価可能であった。外科的処置を要した患者はいなかった。

TT02 試験には 57 例が組み入れられ、Savene[®]の初回投与を受けた。有効性の評価可能例数は 36 例であった。このうち外科的処置を要した患者は 1 例のみであった。

両試験とも、全ての患者にアントラサイクリン系抗がん剤が投与された。試験全体で最も使用頻度の高かったアントラサイクリン系抗がん剤はエピルビシン（患者の 56%）であった。

両試験とも、デクスラゾキサンの投与により壊死の発生が抑制され、大部分の患者（70.4%）が予定どおり抗がん療法を継続でき、後遺症の発現率が低下した（軽度の長期後遺症がごく少数例に認められたのみであった）。

5.2 薬物動態

Savene[®]を静脈内投与以外の経路で投与しないこと。

文献データから、静脈内投与したときのデクスラゾキサンの血清中動態は 2-コンパートメントオープンモデルに適合し、投与スケジュール及び用量に非依存的であることが示されている。見かけの分布容積は 0.13～1.3 L/kg（中央値：0.49 L/kg）である。分布容積は用量に非依存的である。AUC は用量依存性を示した。組織分布は速やかで、デクスラゾキサンの未変化体及び加水分解生成物の濃度は肝臓及び腎臓で最も高い。デクスラゾキサンの蛋白結合率は約 2%である。

生体内変化：

デクスラゾキサンは細胞内で加水分解を受けた後、最初にいずれかの環が開環した 2 種類の中間代謝物（B 及び C）が生成され、続いて 2 つの環が開環した ADR-925 が生成される。この開環体は EDTA と類似する構造を持ち、鉄及びカルシウムイオンなどの二価陽イオンの強力なキレート剤である。

消失：

デクスラゾキサンは 2 相性の消失過程を示す。初期消失半減期 (α) は 0.18~1 時間 (中央値：0.34 時間)、最終消失半減期は 1.9~9.1 時間 (中央値：2.8 時間) である。デクスラゾキサンの未変化体の尿中総回収率は 34~60% である。全身クリアランスは用量に非依存的である。代謝物の薬物動態は 5 例が組み入れられた 1 試験から算出した。1 つの環が開環した中間代謝物 B 及び中間代謝物 C の平均消失半減期はそれぞれ 0.9~3.9 時間 (n=5) 及び 0.5~0.8 時間 (n=3) である。2 つの環が開環した代謝物 ADR-925 の消失半減期を示した文献はない。ADR-925 はデクスラゾキサン 1500 mg/m² の点滴静注後 15 分以内に 3 倍に増加し、その後 4 時間はプラトーで比較的一定に推移し、24 時間で約半分に減少すると報告されている。クレアチニン・クリアランスが低い患者では、クリアランスが低下する可能性がある。

ヒトマイクロソームを用いたデクスラゾキサンの *in vitro* 試験においてデクスラゾキサンの高い安定性が示されたことから、チトクロム P450 を介する代謝が主代謝経路である可能性は低いと考えられる。

データが十分ではなく、年齢、性別、人種及び体重など、薬物動態の内因性因子に関して明確な結論を得ることはできない。薬物動態の個体間及び個体内変動について、系統的な検討は行われていない。少数の患者のデータをもとに算出した個体間変動 (変動係数 [CV%]) は、主要な薬物動態パラメーターで約 30% であった。

5.3 非臨床安全性データ

デクスラゾキサンは変異原性を有することが確認されている。デクスラゾキサンの発がん性に関する検討は行われていないが、ラゾキサン (デクスラゾキサンとレブラゾキサンのラセミ混合物) を長期間投与すると、マウス (リンパ腫) 及びラット (子宮がん) で二次性悪性腫瘍が発生するとの報告がある。いずれの作用も同種の化合物で既知のものである。

反復投与毒性試験の結果、主な標的臓器は、細胞分裂が早い骨髄、リンパ組織、精巣及び消化管の組織であることが確認されている。したがって、骨髄抑制の頻度は高い。明らかな作用は急性投与時より長期投与時の方が大きかった。ドキシソルビシン併用下での毒性は付加的であり、相乗的ではなかった。

関連物質のラゾキサンは、マウス、ラット及びウサギで胚・胎児毒性を示し、ラット及びマウスで催奇形性を示すことが確認されている。

実験的にダウノルビシンを漏出させたマウスにデクスラゾキサンを全身投与し、更にダウノルビシンによる皮膚病変に DMSO の局所投与を併用したところ、67% のマウスに小さな皮膚創傷が認められたのに対し、別の投与群のマウスにデクスラゾキサンを単独投与した際にはダウノルビシンによる皮膚壊死が完全に抑制された。したがって、アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出治療薬としてデクスラゾキサンを投与された患者に DMSO を投与すべきではない。

6. 製品特性概要

6.1 添加物一覧

粉末バイアル

なし

希釈液ボトル

塩化ナトリウム

塩化カリウム

塩化マグネシウム六水和物

酢酸ナトリウム三水和物

グルコン酸ナトリウム

水酸化ナトリウム

注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤を他の薬剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

粉末及び希釈液：

3年

溶解及び希釈後：

本剤は使用時に 2～8 °C の保存において 4 時間、化学的及び物理的に安定であることが確認されている。微生物学的な観点から、本剤は速やかに使用すること。

すぐに使用しない場合、使用時の保存時間及び条件は使用者の責任とするが、原則的に、2～8 °C の保存において 4 時間以内とする。

6.4 保存に関する特別な注意

25 °C 以下で保存すること。

バイアル及びボトルを外箱に入れ、遮光して保存すること。

本剤の溶解及び希釈後の保存条件については、6.3項を参照のこと。

6.5 容器の性質及び内容物

Savene[®]粉末：

塩素化ブチルゴム栓及びフリップオフキャップ又はティアオフキャップ付きの琥珀色の 36 mL ガラスバイアル (type I)

Savene[®]希釈液：

Type-I (Ph.Eur.)のガラス製のボトルに 500 mL の溶液が入っている。

包装：

Savene[®]は、Savene[®]粉末 10 バイアルと Savene[®]希釈液 3 ボトルが入った救急用セットで供給される。

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 25 mL で 20 mg/mL に用時溶解し、溶解後、Savene[®]希釈液 500 mL 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。

7. 製造販売業者

Norgine B.V.
Hogehilweg 7
1101 CA Amsterdam
The Netherlands

8. 製造販売承認番号

EU/1/06/350/001

9. 製造販売承認日/更新日

製造販売承認日：2006/07/28

最新の更新日：2011/07/28

10. 本文改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧できる。

<http://www.ema.europa.eu>

海外添付文書（米国）の和文

処方情報全文

1. 効能・効果

Totect[®]は、アントラサイクリン系抗がん剤の静脈内投与による血管外漏出の治療を適応とする。

2. 用量・用法

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。

2.1 推奨用量

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。

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2000 mg、3日目は1000 mgを上限とする。これは体表面積2 m²に相当する用量である。

推奨用量	1日最大用量
1日目：1000 mg/ m ²	2000 mg
2日目：1000 mg/ m ²	2000 mg
3日目：500 mg/ m ²	1000 mg

2.2 用量調節

クレアチニンクリアランス値が40 mL/分未満の患者では、Totect[®]の投与量を50%減量する。

2.3 混合及び最終希釈に関する指示

混合及び希釈を行う前に本項全体を注意して読むこと。

調製中は無菌的な手法を用いること。

Totect[®]の取扱い及び混合溶液の調製は注意して行うこと [「15 包装/貯法及び取り扱い」参照]。

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。

Totect[®]の調製

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）（500 mg）を添付希釈液50 mLと混合する。混合した液の含量は10 mg/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。

ステップ2：ステップ1で調製した含量10 mg/mLの溶液から推奨用量を抜き取り、0.9%塩化ナトリウム1000 mL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発現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。

3. 剤形及び含量

Totect[®]は単一患者用の緊急治療キットとして包装されている。各キットには Totect[®] (注射用デクスラズキサソ) 500 mg のバイアル 10 本と希釈液 50 mL のバイアル 10 本が入っている。これは 3 日間の投与に十分な量である。

4. 禁忌

なし。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 骨髄抑制

Totect[®]の投与は、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症と関連している。血液学的モニタリングを行うこと。

5.2 妊婦への投与

胎児危険度分類 D

Totect[®]を妊婦に投与すると胎児への害が生じる可能性がある。Totect[®]の妊婦への投与については十分な情報がない。本剤を妊婦に使用する場合、あるいは本剤の投与中に患者が妊娠した場合は、胎児に対する潜在的な危険性について患者に知らせること [「8 特別な集団における使用」参照]。

6. 副作用

6.1 臨床試験における経験

各臨床試験が行われる条件が大きく異なるため、認められた副作用発現率は他の試験における発現率と直接比較することはできず、また実際の臨床でみられる発現率を反映していない可能性がある。

臨床試験では、他の抗がん化学療法剤を投与中の患者に対して Totect[®]を投与したため、有害事象プロファイルは、Totect[®]、基礎疾患、すでに投与された化学療法剤の組み合わせを反映している。副作用データは、1 回目の投与を受けた患者 80 例、2 回の投与を受けた患者 72 例、並びに 3 回の投与をすべて受けた患者 69 例における Totect[®]の曝露状況を反映している。発現頻度 5%以上の有害事象を表 1に要約する。

表 1 発現頻度 5%以上の有害事象

MedDRA 器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT)	試験 1 と試験 2 の併合 (因果関係を問わない) N=80 (%)
1 件以上の事象を発現した患者の総数	68 (85)
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (58)
発熱	17 (21)
注射部位疼痛/注射部位不快感	13 (16)
疲労	10 (13)
末梢性浮腫	8 (10)
注射部位静脈炎	5 (6)
胃腸障害	44 (55)
悪心	34 (43)
嘔吐	15 (19)
下痢	9 (11)
腹痛	5 (6)
便秘	5 (6)
感染症および寄生虫症	24 (30)
術後感染	13 (16)
神経系障害	19 (24)
浮動性めまい	9 (11)
頭痛	5 (6)
皮膚および皮下組織障害	14 (18)
脱毛症	11 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (16)
呼吸困難	6 (8)
肺炎	5 (6)
咳嗽	4 (5)
血管障害	12 (15)
血液およびリンパ系障害	11 (14)
貧血	5 (6)
精神障害	11 (14)
うつ病	6 (8)
不眠症	4(5)
筋骨格系および結合組織障害	10 (13)
代謝および栄養障害	8 (10)
食欲不振	4(5)
心臓障害	4(5)

好中球減少症及び発熱性好中球減少症はそれぞれ 2.5%の患者に発現した。

試験 1 及び試験 2 で発現した臨床検査値異常を表 2に要約する。

表 2 臨床検査値異常

CTCAE version 3 の用語	CTC grade 3	CTC grade 4	CTC grade 2~4
	N (%)	N (%)	N (%)
血液：			
ヘモグロビン低下	2 (3)	0	34 (43)
白血球減少	20 (25)	16 (20)	58 (73)
好中球減少	17 (22)	19 (24)	48 (61)
血小板減少	17 (21)	0	21 (26)
肝：			
ビリルビン増加	1 (2)	0	6 (11)
AST 増加	1 (1)	1 (1)	21 (28)
ALT 増加	1 (1)	4 (5)	17 (22)
アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (4)
LDH 増加	0	0	1 (5)
代謝：			
クレアチニン増加	1 (2)	1 (2)	8 (14)
ナトリウム減少	4 (5)	1 (1)	5 (6)
総カルシウム増加	1 (2)	1 (2)	4 (7)

7. 薬物相互作用

薬物相互作用は特定されていない [「11 臨床薬理」参照]。

- ジメチルスルホキシド (DMSO)：事例報告に基づき、組織損傷部位に DMSO の局所投与を併用すると Totect[®] の効果が低下する可能性がある。さらに、マウスのアントラサイクリン系抗がん剤血管外漏出モデルを用いた非臨床試験では、DMSO 局所投与の併用によってデクスラゾキサンの全身投与による効果が低下することが示されている。

8. 特別な集団における使用

8.1 妊婦

胎児危険度分類 D [「5 警告及び使用上の注意」参照]

デクスラゾキサンを器官形成期に毎日投与したとき、2 mg/kg の用量 (mg/m² 換算でヒト用量の 1/80) で妊娠ラットに毒性が認められ、8 mg/kg (mg/m² 換算でヒト用量の 1/20) で胎児毒性及び催奇形性がみられた。ラットにおける催奇形性作用は、鎖肛、小眼球、無眼球などであった。成熟まで成長させた出生仔では、器官形成期に子宮内で 8 mg/kg の投与を受けた雌雄ラットで受胎能/受精能が低下していた。ウサギでは、器官形成期に 5 mg/kg の用量 (mg/m² 換算でヒト用量の 1/16) で毎日投与したとき母体毒性が認められ、20 mg/kg の用量 (mg/m² 換算でヒト用量の 1/4) では胎児毒性及び催奇形性がみられた。ウサギにおける催奇形性作用は、尾部短小、肋骨及び胸骨の奇形などのいくつかの骨格奇形、皮下、眼及び心臓の出血部位などの軟部組織異常、胆嚢及び肺中葉の無形成などであった。

8.2 授乳婦

デクスラゾキサン又はその代謝物がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。多くの薬剤が乳汁移行性を有すること、並びにデクスラゾキサンが授乳中の乳児に重篤な副作用を引き起こす可能性があることから、母親に対する本剤の重要性を考慮して、授乳の中止又は本剤の投与中止を決定すべきである。

8.3 小児等への投与

小児患者における Totect[®]の安全性及び効果は確立されていない。

8.4 高齢者への投与

2 試験合計で、Totect[®]の投与を受けた患者の 21%は 65 歳以上、9%は 75 歳以上であった。高齢患者と若年患者の間に安全性又は有効性の差は認められず、その他報告されている臨床経験でも高齢患者と若年患者の間の効果の差は確認されていないが、一部の高齢患者での感受性の上昇は否定できない。

本剤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、本剤に対する毒性反応のリスクが上昇するおそれがある。高齢患者では腎機能が低下している可能性がより高いことから、用量の選択に注意を払う必要がある。また、腎機能のモニタリングは有用となりうる [「2 用量・用法」参照]。

8.5 腎機能障害

腎機能が低下した患者では、デクスラゾキサンの曝露量が上昇する可能性がある。クレアチニンクリアランス値が 40 mL/分未満の患者では、Totect[®]の用量を 50%減量すること [「2 用量・用法」参照]。

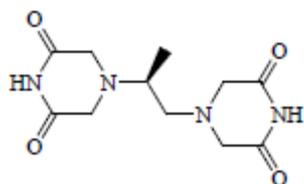
9. 過量投与

過量投与に関するデータはない。デクスラゾキサンの既知の解毒剤はない。

10. 性状・組成

Totect[®]（注射用デクスラゾキサン）は無菌、ピロジェンフリーの静脈内投与用凍結乾燥製剤である。Totect[®]は単一患者用の緊急治療用キットとして包装されている。各キットには Totect[®]（注射用デクスラゾキサン）500 mg のバイアル 10 本と希釈液 50 mL のバイアル 10 本が入っている。これは 3 日間の投与に十分な量である。

デクスラゾキサンの化学名は 2,6-piperazinedione,4,4'-(1-methyl-1,2-ethanediyl)bis-,(S)-又は(S)-(+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propane である。化学構造を下図に示す。



分子式は C₁₁H₁₆N₄O₄、分子量は 268.3 である。デクスラゾキサンは白色～帯黄白色の粉末で、融点は 194±3 °C である。ジオキサン及び 0.1 N 塩酸にやや溶けやすく、水、テトラヒドロフラン、pH 4.0 のクエン酸緩衝液、pH 7.0 のリン酸緩衝液及び pH 9.0 のホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液にやや溶けにくい。酸解離定数 pKa は 2.5（3 級ピペラジン窒素）及び 9.7（ニトロゲンイミド）である。Log P 値は-2.135 である。

最終製剤は、混合及び希釈後にのみ静脈内投与される無菌製剤として供給される。

各キットにはタイプ I の 50 mL ガラスバイアルが 20 本入っている。10 本にはそれぞれデクスラゾキサン 500 mg 相当のデクスラゾキサン塩酸塩、10 本には希釈液 (0.167 mol/L 米国薬局方乳酸ナトリウム) が充填されている。注射用デクスラゾキサンの各バイアルは、暗赤色のオーバーキャップで覆われたアルミニウム製フリップオフキャップで閉栓されている。希釈液の各バイアルは、白色のオーバーキャップで覆われたアルミニウム製フリップオフキャップで閉栓されている。

指示に従って溶解した混合液には、デクスラゾキサン、並びに添加剤として塩酸、乳酸ナトリウム、注射用水、水酸化ナトリウム及び乳酸が含まれる [「2 用量・用法」参照]。この混合液は、患者への投与前にさらに 0.9% NaCl 水溶液で希釈される。

11. 臨床薬理

11.1 作用機序

Totect[®]がアントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出による組織損傷を軽減する機序は不明であるが、デクスラゾキサンがトポイソメラーゼ II を可逆的に阻害することが示唆されている。

11.2 薬物動態

正常な腎機能及び肝機能を有する進行がん患者におけるデクスラゾキサンの薬物動態が検討されている。概して、デクスラゾキサンの薬物動態は、一次吸収を伴う 2-コンパートメント開放モデルによって適切に説明することができる。デクスラゾキサンは、ドキソルビシン 60 mg/m² と共に、60～900 mg/m² の用量範囲で、並びにドキソルビシン 50 mg/m² と共に 500 mg/m² の固定用量で、15 分間かけて点滴投与した。血漿中濃度-時間曲線下面積と 60～900 mg/m² の範囲の投与用量との関係は線形であったことから、デクスラゾキサンの体内動態は用量依存性があることが示された。ドキソルビシン 50 mg/m² の投与前 15～30 分の時点でデクスラゾキサンを 500 mg/m² の用量で 15 分間かけて投与したとき、投与終了時のデクスラゾキサンの平均血漿中最高濃度は 36.5 µg/mL であった。デクスラゾキサンの重要な薬物動態パラメータを以下の表に要約する。

デクスラゾキサンとドキソルビシンを 10 : 1 の用量比で投与したときのデクスラゾキサンの薬物動態パラメータ平均値 (%CV^a) の要約

ドキソルビシン用量 (mg/m ²)	デクスラゾキサン用量 (mg/m ²)	患者数	血漿中消失半減期 (h)	腎クリアランス (L/h/m ²)	クリアランス ^b (L/h/m ²)	分布容積 (L/m ²)
50	500	10	2.5 (16)	7.88 (18)	3.35 (36)	22.4 (22)
60	600	5	2.1 (29)	6.25 (31)	-	22.0 (55)

a 変動係数

b 定常状態の分布容積

短い分布相 (約 0.2～0.3 時間) の後、デクスラゾキサンは 2～4 時間以内に分布後の平衡状態に達する。デクスラゾキサンの定常状態の分布容積推定値から、デクスラゾキサンは主に体内総水分 (25 L/m²) 中に分布することが示唆されている。

アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出を発現した患者に推奨用量で投与したときのデクスラゾキサンの薬物動態の検討では、アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出の治療として、1日目及び2日目は 1000 mg/m^2 、3日目は 500 mg/m^2 の用量で Totect[®]の投与を受けていた女性患者6例において、デクスラゾキサンの全身クリアランス及び定常状態分布容積の平均値は、ドキシソルビシンと共に投与したときと同程度であった。全身クリアランス（平均値 \pm SD）は、1日目（ $5.9\pm 2.0 \text{ L/h/m}^2$ ）、2日目（ $6.4\pm 2.1 \text{ L/h/m}^2$ ）及び3日目（ $7.9\pm 3.0 \text{ L/h/m}^2$ ）の間で同程度であった。終末相の消失半減期は3日間を通じて変化しなかった（2.1～2.2 h）。分布容積は $17.9\sim 22.6 \text{ L/m}^2$ であった。

デクスラゾキサンの定性的な代謝試験では、動物及びヒトの尿中に未変化体、ジアシド-ジアミド開裂産物、2種類のモノアシド-モノアミド環生成物が認められた。薬物動態試験では、代謝物濃度は測定しなかった。

デクスラゾキサンの消失において、尿中排泄は重要な役割を果たしている。デクスラゾキサンの用量 500 mg/m^2 の42%は尿中に排泄された。

蛋白結合：*In vitro* 試験で、デクスラゾキサンは血漿蛋白に結合しないことが示された。

性別の影響

デクスラゾキサンの薬物動態に臨床的に意義のある男女間の差は認められていない。

腎機能障害

24時間蓄尿中のクレアチニンに基づくクレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ）によって規定した、様々な程度の腎機能障害を有する男女の被験者にデクスラゾキサン 150 mg/m^2 を15分間かけて単回点滴静注したときのデクスラゾキサンの薬物動態を評価した。腎障害を有する被験者では、デクスラゾキサンのクリアランスの低下がみられた。中等度（ $\text{CL}_{\text{CR}} 30\sim 50 \text{ mL/分}$ ）～重度（ $\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/分}$ ）の腎障害を有する被験者では、対照群と比較して平均 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 値が2倍上昇していた。モデル化によって、クレアチニンクリアランス値が 40 mL/分 未満の患者では、対照被験者（ $\text{CL}_{\text{CR}} > 80 \text{ mL/分}$ ）と比較して、用量を50%減量することによって同等の曝露量（ $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ）が得られることが示された〔「2 用量・用法」参照〕。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者におけるデクスラゾキサンの薬物動態の評価は実施していない。

薬物相互作用

がん患者を対象としたクロスオーバー試験では、デクスラゾキサン（ 500 mg/m^2 ）の投与時にドキシソルビシン（ 50 mg/m^2 ）とその主代謝物であるドキシソルビシノールの薬物動態に有意な変化は認められなかった。

12. 非臨床毒性

12.1 癌原性, 変異原性, 生殖障害

デクスラゾキサンの癌原性については検討されていないが、米国国立がん研究所による試験では、ラゾキサン（デクスラゾキサン、ICRF-187 とその鏡像異性体である ICRF-186 のラセミ混合体）の長期投与はラットにおける悪性疾患の発現と関連があり、マウスではその可能性があることが報告されている。デクスラゾキサンは *in vitro* で細菌に対する変異原性を示さなかった（Ames 試験）が、*in vitro* で哺乳類細胞に有意な染色体異常を引き起こした。また、マウスでは小核を有する多染性赤血球の増加が認められた。したがって、デクスラゾキサンは変異原性及び染色体異常誘発性を有する。

Totect[®]によってヒト及び実験動物の生殖能力に生じうる有害事象については、性別にかかわらず十分に検討されていない。デクスラゾキサンをラットに 30 mg/kg の低用量で 6 週間投与（mg/m² 換算でヒト用量の約 1/5）したとき、並びにイヌに 20 mg/kg の低用量で 13 週間投与（mg/m² 換算でヒト用量の約 1/2）したとき、精巣萎縮が認められた。

13. 臨床試験

Totect[®]の投与によってアントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出による組織損傷を軽減し、外科的処置を軽減又は回避することが可能かを検証することを目的に、非盲検単群多施設共同試験 2 試験において検討を行った。

上記試験では、アントラサイクリン系抗がん剤単剤の静脈内投与（通常は併用化学療法の一環として）を受け、投与部位周辺に疼痛、灼熱感、腫脹、発赤といった血管外漏出の症状が発現した患者を適格とした。血管外漏出が疑われる部分の皮膚から採取した皮膚生検標本を用いて皮膚蛍光の有無によりアントラサイクリン系抗がん剤の有無を調べたが、この検査結果のために治療を延期することはなかった。

両試験では、血管外漏出の発現後可能な限り早期に、かつ 6 時間以内に Totect[®]の投与を開始し、24 時間後及び 48 時間後に再投与（合計 3 回投与）することとした。Totect[®]は異なる静脈投与部位から 1～2 時間かけて点滴静注した。1 回目及び 2 回目の用量は 1000 mg/m²、3 回目の用量は 500 mg/m²とした。体表面積が 2.0 m²を超える患者では、1 日用量の上限を 1 日目及び 2 日目は 2000 mg/日、3 日目は 1000 mg/日としたが、それ以外は用量調整を行わないこととした。

合計 80 例の患者が組み入れられ、評価可能例は 57 例であった。両試験における人口統計学的特徴は同様であった。年齢の中央値は 57 歳、患者の 65%は女性であった。血管外漏出をきたした主なアントラサイクリン系抗がん剤は、エピルビシン（56%）及びドキシソルビシン（41%）であった。血管外漏出が発現した末梢静脈部位は、前腕（63%）、手（21%）及び前肘部（11%）であった。4 例（5%）の患者は中心静脈アクセスデバイス（CVAD）からアントラサイクリンの投与を受けていた。多くの患者に腫脹（83%）、発赤（78%）及び疼痛（43%）がみられた。ベースラインの病変面積の中央値は 25 cm²（範囲：1～253 cm²）であった。

評価可能な患者は、血管外漏出發現時にアントラサイクリン系抗がん剤（単剤又は併用投

与)の静脈内投与を受け、皮膚生検で蛍光がみられ、血管外漏出発現後6時間以内に最初のTotect[®]投与を受けた患者とした。

第1試験では、評価可能患者19例のうち外科的処置を要した患者はなく、重篤な晩期続発症がみられた患者もなかった。第2試験では、評価可能患者38例のうち1例が手術を要した。その他、評価不能患者1例が組織壊死のため手術を要した。患者13例に部位の疼痛、線維症、委縮及び局所感覚障害など、事象発現部位における晩期続発症が認められたが、外科的処置を要した患者1例の事象を除き、すべての事象は軽度と判定された。CVADを使用した患者4例ではいずれも外科的処置は不要であった。

14. 参考文献

- 1) NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
- 2) OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
- 3) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
- 4) Polovich, M., White, J.M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society

15. 包装/貯法及び取り扱い

Totect[®]は単一患者用の緊急治療用キットとして提供される。各キットには、Totect[®](注射用デクスラゾキサン)500mgのバイアル10本と希釈液50mLのバイアル10本が入っている。これは3日間の投与に十分な量である。

NDC 38423-110-01

25℃(77°F)で保存する。15~30℃(59-86°F)の範囲の温度逸脱は許容される[米国薬局方管理室温参照]。遮光。また、投与準備ができるまでバイアルはカートンに入れておくこと。

抗がん剤の適切な取り扱い及び廃棄手順を考慮すること。この内容については、いくつかのガイドラインが発行されている¹⁻⁴。溶解前及び溶解後のTotect[®]と皮膚又は粘膜の直接の接触は避ける。接触した場合は、直ちに水で十分に洗うこと。

処方箋薬

16. 患者カウンセリング情報

「16.3 FDA承認済みの患者様向け表示」参照

16.1 骨髄抑制

Totect[®]の投与は、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症と関連している。血液学的モニタリングを行うこと。[「5 警告及び使用上の注意」参照]

16.2 妊婦

妊娠の可能性のある女性には、Totect[®]が胎児に害を及ぼす可能性があることを説明すること。
[「警告及び使用上の注意」(5.3) 参照]

16.3 FDA 承認済みの患者様向け表示

患者様への情報

TOTECT[®]

(デクスラゾキサン)

(dexrazoxane)

注射剤

治療を受ける前に、Totect[®]に同封された患者様への情報をお読みください。新しい情報がある可能性があります。この情報は、あなたの病状又は治療に関する医療提供者との話し合いの代わりとなるものではありません。

Totect[®]とは何か?

Totect[®]は、アントラサイクリン系の抗がん剤が静脈から静脈投与部位周辺の組織に漏れた場合に、治療に用いられる処方箋薬です。

Totect[®]の小児での試験は行われていません。

Totect[®]の投与を受ける前に、医療提供者に話す必要があることは?

Totect[®]投与前：

- 腎臓に問題があるかどうかを含め、あなたのすべての病状について医療提供者にお話しください。
- 処方箋薬・非処方箋薬、ビタミン剤、植物性サプリメント及び健康補助食品など、使用しているすべての薬について医療提供者にお話し下さい。自分が使用する薬を知っておいてください。その薬のリストを保管し、新しい薬を受け取るときにはそれを医療提供者及び薬剤師に見せてください。
- ジメチルスルホキシド (DMSO) の局所投与を受けている場合は、医療提供者に連絡してください。DMSO の局所投与は Totect[®]の効果を弱める可能性があるため、Totect[®]と併用できません。
- 妊娠している場合、妊娠しているかもしれない場合、又は妊娠を計画している場合、あるいは授乳中の場合は、医療提供者にその旨を伝えてください。

Totect[®]が母乳に移るかどうかは、わかっていません。あなたと担当医は、Totect[®]の投与を受けるか、授乳するかを決定する必要があります。両方はできません。Totect[®]の投与を受ける場合は、赤ちゃんに栄養を与える最善の方法について担当医に相談してください。Totect[®]の投与中は、授乳してはいけません。

Totect[®]はどのように投与されるか?

- Totect[®]は、医療提供者の診察室、診療所又は病院で投与されます。

- Totect[®]は、3日間、それぞれ1～2時間かけて静脈内に点滴投与されます。

Totect[®]によって生じる可能性がある副作用は？

Totect[®]は、次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- 白血球数の減少（白血球減少症及び好中球減少症）
- 血液の凝固を助ける血球の減少（血小板減少症）

これらの副作用を監視するために血液検査が必要となることがあります。

主な副作用：

- 悪心
- 発熱
- 静脈内投与部位の疼痛
- 嘔吐

副作用で困っている場合や、副作用が治らない場合は、医療提供者に連絡してください。

これらは Totect[®]によって発生する可能性がある副作用のすべてではありません。その他の情報については、医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。

副作用に関する医学的助言については、担当医にご相談ください。また、あなたは副作用をFDAに報告することができます [電話：1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088)又はウェブサイト：www.fda.gov/medwatch]。

Totect[®]に関する一般情報

薬剤は、患者様への情報冊子に記載された目的以外の目的に対して処方されることがあります。

この「患者様への情報」は、Totect[®]に関する最も重要な情報を要約したものです。より多くの情報が必要な場合は、医療提供者にご相談ください。医療提供者又は薬剤師に対して、医療従事者向けに書かれた Totect[®]に関する情報を提供するよう求めることができます。

その他の情報は、www.totect.com を参照、又は電話 1-866-914-2922 まで。

Totect[®]の成分は何か？

有効成分：デクスラゾキサソ

添加剤：塩酸、乳酸ナトリウム、注射用水、水酸化ナトリウム及び乳酸

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Savene 20 mg/ml powder for concentrate and diluent for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 500 mg dexrazoxane (589 mg dexrazoxane hydrochloride).
Each ml contains 20 mg of dexrazoxane after reconstitution with 25 ml of sterilised water for injections.

Excipients with known effects:

Diluent bag:

Potassium 98 mg/500 ml or 5.0 mmol/l

Sodium 1.61 g/500 ml or 140 mmol/l

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate and diluent for solution for infusion.

Powder vial:

White to off-white lyophilisate.

Diluent bag:

Clear isotonic solution (295 mOsm/l, pH approx. 7.4).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Savene is indicated in adults for the treatment of anthracycline extravasation.

4.2 Posology and method of administration

Savene must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of anti-cancer medicinal products.

Posology

Treatment should be given once daily for 3 consecutive days. The recommended dose is:

Day 1: 1000 mg/m²

Day 2: 1000 mg/m²

Day 3: 500 mg/m²

The first infusion should be initiated as soon as possible, within the first six hours after the accident. Treatment Day 2 and Day 3 should start at the same hour (+/- 3 hours) as Day 1.

There is no experience with dose reduction/increase or modification of the schedule in the treatment of extravasation. For patients with a body surface area of more than 2 m² the single dose should not exceed 2000 mg.

Renal impairment

No studies have been performed in patients with impaired renal function and treatment use in such patients is not recommended (see section 4.4). Decreased renal function may lead to decreased rate of elimination and prolonged systemic exposure.

Hepatic impairment

Dexrazoxane has not been studied in patients with impaired hepatic function and its use in such patients is not recommended (see section 4.4).

Elderly

Safety and efficacy have not been evaluated in the elderly and the use of dexrazoxane in such patients is not recommended.

Paediatric population

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

Method of administration

For intravenous use after reconstitution and dilution.

For instructions on the reconstitution and dilution of Savene before administration, see section 6.6.

The indicated dose should be administered as an intravenous infusion over 1-2 hours into a large vein of an extremity or area other than the one affected by the extravasation. Cooling procedures such as ice packs should have been removed from the area at least 15 min before the Savene administration in order to allow sufficient blood flow.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Women of childbearing potential not using contraceptive measures (see section 4.6).
- Breast-feeding (see section 4.6).
- Concomitant vaccination with yellow fever vaccine (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Continuous monitoring

Local examination should be performed on a regular basis after treatment until resolution.

If there is suspicion of extravasation by vesicant compounds other than anthracyclines through the same IV access, e.g. vincristine, mitomycin, and vinorelbine, Savene would not be effective against the effects from these compounds.

Since Savene will be administered to patients undergoing cytotoxic therapy with anthracyclines its cytotoxic potential (especially resulting in reversible haematological toxicity with a nadir occurring on days 11-12) will therefore add to that of the other chemotherapy administered. Haematological monitoring should therefore be undertaken regularly.

Hepatic and renal-function monitoring

Since liver dysfunction (increases in transaminases and bilirubin) may occur (especially after doses of above 1 000 mg/m² dexrazoxane), it is recommended that routine liver function tests be performed before each administration of dexrazoxane in patients with known liver function disorders.

Since renal dysfunction may decrease the rate of elimination of dexrazoxane, patients with initial impaired renal function should be monitored for signs of haematological toxicity.

Potassium and sodium contents

Savene diluent contains potassium (98 mg/500 ml). This must be taken into consideration by patients with reduced kidney function or patients on a controlled potassium diet. Plasma potassium level must be closely monitored in patients at risk of hyperkalaemia.

It also contains sodium (1.61 g/500 ml) which may be harmful to patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use contraindicated:

Yellow fever vaccine: Risk of fatal generalised vaccinia disease (see section 4.3).

Concomitant use not recommended:

- Other live attenuated vaccines: risk of systemic, possible fatal disease. This risk is increased in subjects who are already immunosuppressed by their underlying disease. Use an inactivated vaccine where this exists (poliomyelitis) (see section 4.4).
- Dimethylsulfoxide (DMSO) should not be used in patients who are administered dexrazoxane to treat anthracycline extravasation (see section 5.3)
- Phenytoin: cytotoxic agents may reduce the absorption of phenytoin leading to an exacerbation of convulsions. Dexrazoxane is not recommended in combination with phenytoin.

Concomitant use to assess carefully:

Ciclosporine, tacrolimus: Excessive immunosuppression with risk of lymphoproliferative disease.

Interactions common to all cytotoxics:

- Due to an increased thrombotic risk in patients with malignant diseases, the use of anticoagulants treatment is frequent. Patients treated with anticoagulants should be monitored more frequently as cytotoxic agents may interact with oral anticoagulants.
- Dexrazoxane may add to the toxicity induced by the chemotherapy cycle during which the accident took place, requiring careful monitoring of haematological parameters (see section 4.4).

Interaction specific to dexrazoxane:

When tested in five major cytochrome P450 isoenzymes CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4, none of these were inhibited by dexrazoxane.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment and must inform their doctor immediately if they become pregnant (see section 4.3).

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.

Pregnancy

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 (see section 5.3). Dexrazoxane should not be administered to pregnant women unless clearly necessary.

Breast-feeding

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Dizziness, somnolence and syncope have been reported in a few patients included in Savene studies TT01 and TT02 (see section 4.8). Dexrazoxane is considered to have a limited influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

A number of published reports comprising more than 1000 patients have demonstrated a uniform pattern of dose dependent adverse reactions. Most common adverse reactions are nausea/vomiting, bone marrow suppression (neutropenia, thrombocytopenia), injection site reactions, diarrhoea, stomatitis and increase in hepatic transaminases (ALT/AST). All adverse reactions have been rapidly reversible.

The following information is based on two clinical studies, TT01 and TT02, of Savene administered to extravasation patients already receiving cycles of chemotherapeutic agents.

The adverse reactions were those typically seen with standard chemotherapy and also with dexrazoxane: Nausea/vomiting in about one third of the patients, neutropenia and thrombocytopenia in about half of the patients, more rarely increased concentration of liver enzymes (ALT/AST).

Adverse reactions observed in the two studies are listed below.

Incidence of adverse reactions (MedDRA) in studies TT01 and TT02 (n=80 patients)

(Note that numbers for Blood and Lymphatic System Disorders are described in a separate table of laboratory examinations)

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

System Organ Classes (SOC)	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	Postoperative infection
	Common	Infection Neutropenic infection
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Nervous system disorders	Common	Dizziness
		Sensory loss
		Syncope
		Tremor
Vascular disorders	Common	Phlebitis
		Superficial thrombophlebitis
		Venous thrombosis limb
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea
		Pneumonia
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Vomiting
		Diarrhoea
		Stomatitis
		Dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Alopecia
		Pruritus

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia
Reproductive system and breast disorders	Common	Vaginal haemorrhage
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site pain
	Common	Pyrexia
		Injection site phlebitis
		Injection site erythema
		Fatigue
		Injection site induration
		Injection site swelling
		Oedema peripheral
		Somnolence
Investigations	Common	Weight decreased
Injury, poisoning and procedural complications	Common	Wound complication

Incidence of laboratory abnormalities in TT01 and TT02 (n=80 patients)

Lab test	No of patients with post baseline value	CTC grade 3-4	
		N	%
Haemoglobin	80	2	2.5%
WBC	80	36	45.0%
Neutrophils	78	36	46.2%
Platelets	80	17	21.3%
Sodium (Hypo)	79	5	6.3%
Potassium (Hypo)	79	2	2.5%
Potassium (Hyper)	79	0	0.0%
Alkaline Phosphatase	77	0	0.0%
Bilirubin	77	1	1.3%
AST	57	2	3.5%
ALT	71	3	3.9%
Creatinine	76	2	2.6%
LDH	78	0	0.0%
Calcium Total (Hypo)	28	2	7.1%

4.9 Overdose

Signs and symptoms of overdosage are likely to consist of leucopenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, diarrhoea, skin reactions and alopecia. Treatment should be symptomatic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Detoxifying agents for antineoplastic agents, ATC code: V03AF02

Two pharmacodynamic properties of dexrazoxane are described in the literature:

1. Prevention of anthracycline cardiotoxicity, and
2. Antineoplastic action

Mechanism of action

Dexrazoxane has two major mechanisms of action:

1. Chelation of iron, especially through its ring-opened metabolite thus reducing the iron-dependent oxidative stress causing anthracycline-induced cardiotoxicity.
2. Inhibition of topoisomerase II.

It is not known to what extent each of these mechanisms contributes to the preventive effect on tissue destruction following anthracycline extravasation.

The chelating property is probably also responsible for an increased urinary excretion of iron and zinc and a decreased serum concentration of calcium as described in a few studies.

The following efficacy data relate to Savene used as treatment of anthracycline extravasation:

The clinical programme for Savene (dexrazoxane) included two open, single-arm, multicentre studies. The overall purpose of each trial was to investigate the efficacy of intravenous Savene in preventing tissue damage from accidentally extravasated anthracycline, and thus preventing the patients from undergoing the routinely used surgical excision of the affected tissue.

Due to the rarity of the condition only historical data could be used for comparison (demonstrating surgical rates of 35-50 %, in one country 100% in biopsy proven cases)

In both studies the dosage regimen was the same. Treatment with Savene had to be started within 6 hours from the incident and was repeated after 24 and 48 hours. The first and second doses were 1000 mg/m² and the third was 500 mg/m².

A requirement for inclusion in the efficacy part of the study was that the anthracycline extravasation was proven by fluorescence microscopy of one or more biopsies.

For study purposes, patients with extravasations from a central venous access device (CVAD) were not included in the efficacy evaluation.

Patients with neutropenia and thrombocytopenia > CTC grade 1 (Common Toxicity Criteria) have not been included in the clinical studies.

In study **TT01**, 23 patients were entered and received treatment with Savene. Eighteen were evaluable for efficacy and safety and a further five patients were evaluable for toxicity only. None of the patients required surgical intervention.

In study **TT02**, 57 patients entered the study and received the first dose of Savene. 36 patients were evaluable for efficacy. Only one of the 36 patients required surgery.

In both studies all patients had received anthracycline. Overall, the most commonly received anthracycline was epirubicin (56 % of the patients).

In both studies dexrazoxane treatment prevented the development of necrosis, allowed cancer treatment to continue as scheduled in the majority of patients (70.4 %), and reduced the occurrence of sequelae (only few and mild long-term sequelae were observed).

5.2 Pharmacokinetic properties

Savene must only be administered intravenously.

Bibliographical data demonstrate that serum kinetics of dexrazoxane after intravenous administration follow an open two-compartment model independent of schedule and dose. The apparent volumes of distribution are 0.13-1.3 l/kg (median 0.49 l/kg). Volume of distribution is independent of dose. AUCs were dose-proportional. Tissue distribution is rapid, with the highest levels of unchanged parent compound and hydrolysed product appearing in liver and kidneys. About 2% of dexrazoxane is protein-bound.

Biotransformation: Dexrazoxane undergoes intracellular hydrolysis first to its two one-ring open intermediates (B and C) and then to the two-ring opened form (ADR-925) which has a structure similar to EDTA and is a strong chelator of iron and divalent cations as calcium ions.

Elimination: Dexrazoxane displays biphasic elimination kinetics. Initial elimination half lives (alpha) are 0.18-1 h (median 0.34 h) and terminal elimination half lives 1.9-9.1 h (median 2.8 h). Total urinary recovery of unchanged dexrazoxane is 34-60 %. Systemic clearance is independent of dose. The

pharmacokinetics of the metabolites is derived from a single study with five patients. The mean elimination half-lives of the one-ring opened metabolite B and metabolite C are 0.9-3.9 h (n=5) and 0.5-0.8 h (n=3), respectively. The elimination half-life of the two-ring opened metabolite ADR-925 is not given in literature. ADR-925 is reported to increase three-fold within 15 min after infusion of 1500 mg/m² and remain relatively constant on a plateau for 4 hours and then decreased to about half at 24 hours. Clearance may be reduced in patients with low creatinine clearance.

In-vitro studies on dexrazoxane in human microsomes have shown high stability of dexrazoxane indicating that major metabolism via cytochrome P450 is unlikely.

There is insufficient data available to draw any definite conclusions regarding intrinsic pharmacokinetic factors such as age, gender, race and weight. Inter- and intra-individual pharmacokinetic variabilities have not been studied systematically. Based on a limited number of patients, inter-individual variability calculated as the coefficient of variation (CV %) was estimated to be approximately 30 % for the main pharmacokinetic parameters.

5.3 Preclinical safety data

Dexrazoxane has been shown to possess mutagenic activity. The carcinogenic potential of dexrazoxane has not been investigated, however, razoxane (the racemic mixture of dexrazoxane and levrazoxane) has been reported to be associated with the development of secondary malignancies in mice (lymphoid neoplasms) and rats (uterine carcinomas) after administration for a prolonged period of time. Both of these effects are expected for this class of compound.

Repeat-dose toxicity studies have shown that primary target organs were tissues that undergo rapid cell division: bone marrow, lymphoid tissue, testes and digestive tract. Myelosuppression is thus common. The apparent effects were greater during chronic than acute administration. The toxicity in combination with doxorubicin was additive and not synergistic.

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

When mice with experimental daunorubicin extravasation were treated with dexrazoxane systemically combined with topical treatment with DMSO on the daunorubicin-affected skin area, 67 % of the mice developed small skin wounds, whereas dexrazoxane treatment alone completely prevented the daunorubicin-induced skin necrosis in another group of mice. Thus, dimethylsulfoxide (DMSO) should not be used in patients who are administered dexrazoxane to treat anthracycline extravasation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder vial

none

Diluent bag

Sodium chloride

Potassium chloride

Magnesium chloride hexahydrate

Sodium acetate trihydrate

Sodium gluconate

Sodium hydroxide

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Powder and diluent:
3 years.

After reconstitution and dilution:

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours when stored at 2 to 8 °C.

From a microbiological point of view the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 4 hours at 2 to 8 °C.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25 °C.

Keep the vials and bags in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Savene powder:

Amber-coloured, 36-ml, glass type I vial with stopper made of chlorobutyl rubber and a flip-off or tear-off cap.

Savene diluent:

500 ml solution in bags made of polyolefin/polyamide co-extruded plastic and over wrapped with a protective plastic bag composed of polyamide/polypropylene.

Pack sizes:

Savene is available as an emergency kit consisting of 10 vials of Savene powder and 3 bags of Savene diluent.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before infusion, Savene powder must be reconstituted with 25 ml sterilised water for injections to give a concentration of 20 mg dexrazoxane per ml sterile water. The concentrate is slightly yellow. The concentrate should then be diluted in 500 ml Savene diluent.

Caution must be exercised during reconstitution and dilution and the normal procedures for proper handling of cytotoxic medicinal products should be adopted. If the powder or solution contacts the skin or mucous membranes, wash immediately and thoroughly with water.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/06/350/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation 28/07/2006

Date of latest renewal 28/07/2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

- B. CONDITIONS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
The Netherlands

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, presented in module 1.8.1 of the Marketing Authorisation, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Kit Box (1 kit consisting of 10 powder vials and 3 diluent bags)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Savene 20 mg/ml powder for concentrate and diluent for solution for infusion
(dexrazoxane)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 500 mg dexrazoxane (589 mg dexrazoxane hydrochloride).
After reconstitution with 25 ml sterilised water for injections 1 ml contains 20 mg dexrazoxane

3. LIST OF EXCIPIENTS

Savene powder:

none

Savene diluent:

Sodium chloride

Potassium chloride

Magnesium chloride hexahydrate

Sodium acetate trihydrate

Sodium gluconate

Sodium hydroxide

Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate and diluent for solution for infusion
10 vials of 500 mg dexrazoxane
3 bags of 500 ml diluent

Emergency kit for the treatment of anthracycline extravasation

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after reconstitution and dilution
Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

To be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cytotoxic agents

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 25 °C

Concentrate and diluted solution may be stored at 2 to 8 °C for 4 hours

Keep vials and bags in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Contains cytotoxics.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/06/350/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS FOR USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Powder Vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Savene 20 mg/ml powder for concentrate
dexrazoxane
Intravenous use after reconstitution and dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

500 mg dexrazoxane

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

Diluent bag

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Savene diluent

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium chloride
Potassium chloride
Magnesium chloride hexahydrate
Sodium acetate trihydrate
Sodium gluconate
Sodium hydroxide
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

500 ml diluent

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after dilution with concentrate
Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Contains cytotoxics after dilution with concentrate

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 25°C.
Keep in the outer carton in order to protect from light
To be used within 4 hours after dilution when stored at 2-8°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/06/350/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Savene 20 mg/ml powder for concentrate and diluent for solution for infusion

(dexrazoxane)

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

In this leaflet:

1. What Savene is and what it is used for
2. Before you are given Savene
3. How to use Savene
4. Possible side effects
5. How to store Savene
6. Further information

1. WHAT SAVENE IS AND WHAT IT IS USED FOR

Most anti-cancer medicines are administered intravenously. Occasionally an accident occurs and the medicine is infused outside the vein and into the surrounding tissue or leaks from the vein into the surrounding tissue. This event is called extravasation. It is a serious complication as it can cause severe tissue damage.

Savene is used in adults to treat extravasations of anthracyclines, medicines used for cancer treatment. The active substance is dexrazoxane which acts as an antidote to anthracyclines. It can reduce the amount of tissue damage caused by anthracycline extravasation.

2. BEFORE YOU ARE GIVEN SAVENE

You will not be given Savene:

- If you are allergic (hypersensitive) to dexrazoxane or any of the ingredients of this medicine (listed in section 6)
- If you are planning to become pregnant and do not use adequate contraceptive measures
- If you are breast-feeding
- If you are given yellow-fever vaccine

Take special care with Savene:

- Savene should only be given to you if you have an extravasation in connection with anthracycline-containing chemotherapy.
- During treatment with Savene you will have blood tests taken regularly to check your blood cells.
- If you have liver dysfunction your doctor will monitor your liver function during treatment.
- If you have kidney dysfunction your doctor will monitor for signs of changes to your blood cells.
- Caution should be exercised if you receive live attenuated vaccines or phenytoin (anti-epileptic medicines).

Use in children and adolescents

Savene should not be administered to children below the age of 18 years.

Taking other medicines

Please tell your doctor if you are taking or were recently taking any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

It is not advisable to take other medicines without telling your doctor as there may be interactions between Savene and other medicines:

- Vaccines: you must not use Savene if you will receive yellow fever vaccine and it is not recommended that you use Savene if you will receive a vaccine containing live virus particles.
- a product called DMSO (which is a cream to treat some skin diseases)
- phenytoin, a treatment against seizures
- anticoagulants (blood thinners)
- cyclosporine or tacrolimus (both treatments lower the body's immune system and are used to prevent organ rejection after an organ transplant).
- myelosuppressive medicines (decrease production of red, white, or coagulating blood cells)

Pregnancy and breast-feeding

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment (see section 2). If you are a man, you must take adequate contraceptive precautions during therapy and for at least three months after treatment.

Savene should not be administered if you are pregnant.

You must not breast-feed while you are treated with Savene.

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Driving and using machines

Dizziness, somnolence and syncope have been reported in a few patients treated with Savene. The treatment is considered to have a limited influence on the ability to drive and use machines.

Important information about some of the ingredients of Savene

The Savene diluent contains potassium (98 mg/500 ml) which may be harmful to people on a low-potassium diet.

It also contains sodium (1.61 g/500 ml) which may be harmful to people on a low-sodium diet.

3. HOW TO USE SAVENE

Savene will be given to you under the control of a physician experienced in the use of anticancer treatments.

Usual dose

The dose will depend on your height and weight. Your doctor will calculate your body surface area in square meter (m^2) to determine the dose you should receive. The usual adult dose is:

Day 1: 1000 mg/m^2

Day 2: 1000 mg/m^2

Day 3: 500 mg/m^2

Savene will be given by infusion into one of your veins. The infusion will last 1-2 hours.

Frequency of administration

You will receive your infusion once daily for 3 consecutive days. The first infusion will be given as soon as possible within the first six hours after extravasation of an anthracycline medicine. Savene infusion will be given at the same hour as Day 1 on Days 2 and 3.

Savene will not be used again at the time of your next anthracycline cycle, except if extravasation occurs again.

If you receive more Savene than you should

If you receive more Savene than you should, you will be closely monitored with specific attention to your blood cells, potential gastro-intestinal signs, skin reactions and hair loss.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Savene can cause side effects although not everybody gets them.

Side effects described as *very common* affect more than 1 user in 10.

Side effects described as *common* affect 1 to 10 users in 100.

Side effects described as *uncommon* affect 1 to 10 users in 1,000.

Side effects described as *rare* affect 1 to 10 users in 10,000.

Side effects described as *very rare* affect less than 1 user in 10,000.

Side effects described as *not known* have a frequency cannot be estimated from the available data.

Very common side effects are:

- Nausea.
- Pain in the blood vessel where the treatment is given.
- Temporary lowering of the white blood cells, neutrophils and the platelets - side effects which also are caused by the chemotherapy you receive for your disease and which is why control blood tests will be performed regularly.

Common side effects are:

- A general feeling of being unwell including feeling tired, sleepy or dizzy
- Inflammation of the blood vessel where the treatment is given (phlebitis)
- Diarrhoea
- Dry mouth
- Hair loss
- Pruritus
- Weight decreased, decreased appetite
- Muscle pain
- Vaginal bleeding
- Difficulties in breathing, lung infection
- The skin may be red or swollen or hurt when touched at the site of injection.

If any of the side effects gets serious or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

5. HOW TO STORE SAVENE

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Savene after the expiry date stated on the carton, vial label, bag label after EXP.

Savene should be stored below 25 °C.

Keep Savene in the outer carton in order to protect from light.

Chemical and physical in-use stability after reconstitution and subsequent dilution in the diluent has been demonstrated for 4 hours when stored at 2 to 8 °C.

In order to avoid the potential contamination of the medicine by microbes, the product should be used immediately.

If the medicine is not used immediately, it should normally be kept at a temperature of 2 to 8 °C (in the refrigerator) and no longer than 4 hours.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Savene contains

The active substance is dexrazoxane. Each vial contains 500 mg dexrazoxane as 589 mg dexrazoxane hydrochloride.

The diluent contains sodium chloride, potassium chloride, magnesium chloride hexahydrate, sodium acetate trihydrate, sodium gluconate, sodium hydroxide and water for injections.

What Savene looks like and contents of the emergency kit

The Savene kit consists of Savene powder and Savene diluent. Savene powder comes in a single glass vial containing a white to off-white powder called dexrazoxane (the active ingredient). Savene diluent comes in an infusion bag containing the Savene diluent.

The concentration of dexrazoxane following reconstitution with sterilised water for injections is 20 mg/ml. The concentrate is slightly yellow.

One emergency kit contains 10 vials of Savene powder and 3 bags of Savene diluent.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
The Netherlands
Tel: +31 (0)88 0074 501
Fax: +31 (0)20 4919 090

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tél/Tel: + 31 (0)88 0074 501

Luxembourg/Luxemburg

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tél/Tel: + 31 (0)88 0074 501

България

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Тел.: + 31 (0)88 0074 501

Magyarország

Medis d.o.o.
Brnciceva 1
SI-1001 Ljubljana
Tel.: + 386 1 589 69 00

Česká republika

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

Malta

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

Danmark

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tlf: + 31 (0)88 0074 501

Nederland

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

Deutschland

SpePharm GmbH
Stefan-George-Ring 29
DE – 81929 München
Tel: + 49 (0)89 93086-130

Eesti

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

Ελλάδα

a VIPharma International A.E.
Μεσογειων 43
GR – 151 26 Μαρούσι
Τηλ: + 30 210-6194170

España

Ferrer Farma, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
E - 08028 Barcelona
Tel: +34 93 600 37 00

France

Laboratoire BIOETHIC
51 Bd de Courcelles
FR – 75008 Paris
Tél: + 33 (0)1 56 33 32 70

Ireland

SpePharm UK Ltd
2B Bankside
Hanborough Business Park
Long Hanborough
Witney
OX29 8LJ
Tel: + 44 (0)844 800 7335

Ísland

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Sími: + 31 (0)88 0074 501

Italia

SpePharm Italia s.r.l.
Piazza Borromeo 14
IT – 20123 Milano
Tel: +39 029 647 4703

Κύπρος

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Τηλ: + 31 (0)88 0074 501

Norge

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tlf: + 31 (0)88 0074 501

Österreich

SpePharm GmbH
Stefan-George-Ring 29
DE – 81929 München
Tel: + 49 (0)89 93086-130

Polska

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel.: + 31 (0)88 0074 501

Portugal

Ferrer Azevedos, S.A.
Edifício Azevedos, Estrada Nacional 117-2
P-2614-503 Amadora
Tel: +351 21 4725900

România

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

Slovenija

Medis d.o.o.
Brnciceva 1
SI-1001 Ljubljana
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

Suomi/Finland

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Puh/Tel: + 31 (0)88 0074 501

Sverige

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

Latvija

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

United Kingdom

SpePharm UK Ltd
2B Bankside
Hanborough Business Park
Long Hanborough
Witney
OX29 8LJ
Tel: + 44 (0)844 800 7335

Lietuva

SpePharm Holding B.V.
Kingsfordweg 151
NL – 1043 GR Amsterdam
Tel: + 31 (0)88 0074 501

This leaflet was last approved in

Detailed information on this medicine is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for medical or healthcare professionals only.

Preparation guide for use with Savene powder for concentrate and diluent for solution for infusion

It is important that you read the entire content of this procedure prior to the preparation of Savene.

1. FORMULATION

Savene is supplied as:

1. Savene powder
2. Savene diluent

Savene powder must be reconstituted in 25 ml sterile water and diluted in 500 ml diluent prior to administration.

2. RECOMMENDATION FOR THE SAFE HANDLING

Savene is an anti-cancer agent and the normal procedures for proper handling and disposal of anticancer medicines should be adopted, namely:

- Personnel should be trained to reconstitute the medicine
- Pregnant staff should be excluded from working with this medicine
- Personnel handling this medicine during reconstitution should wear protective clothing including mask, goggles and gloves
- Accidental contact with the skin or eyes should be treated immediately and thoroughly with copious amounts of water

3. PREPARATION FOR THE INTRAVENOUS ADMINISTRATION

3.1 Reconstitution of Savene powder

- 3.1.1 Using a syringe fitted with a needle, aseptically withdraw 25 ml of sterile water.
- 3.1.2 Inject the entire contents of the syringe into the vial containing the Savene powder.
- 3.1.3 Remove the syringe and needle and mix manually by repeated inversions until the powder is fully dissolved. Do not shake.
- 3.1.4 Allow the vial with the reconstituted solution to stand for 5 minutes at room temperature and check if the solution is homogenous and clear. The reconstituted solution is slightly yellow. The reconstituted solution contains 20 mg dexrazoxane per ml and should be used immediately after preparation. It contains no antibacterial preservative.

3.2 Dilution of the infusion concentrate

- 3.2.1 More than one vial containing reconstituted solution may be necessary to obtain the required dose for the patient. Based on the required dose for the patient expressed in mg, aseptically withdraw the corresponding reconstituted volume containing 20 mg dexrazoxane per ml from the appropriate number of vials containing reconstituted solution. Use a graduated syringe filled with a needle.
- 3.2.2 Inject the required reconstituted volume into the infusion bag with 500 ml diluent. The solution must not be mixed with any other medicines.
- 3.2.3 Mix the infusion bag manually using a rocking motion
- 3.2.4 Savene should be aseptically administered as a 1-2 hours infusion under room temperature and normal light conditions.
- 3.2.5 As with all parenteral products, Savene reconstituted solution and infusion solution should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Solutions containing a precipitate should be discarded.

4. DISPOSAL

All items for preparation, administration or cleaning, including gloves, as well as liquid waste should be disposed of in accordance with local requirements.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Totect® safely and effectively. See full prescribing information for Totect®.

Totect® Kit (dexrazoxane) for injection, for intravenous infusion only

Initial U.S. Approval: 2007

-----**INDICATIONS AND USAGE**-----

- Totect® is indicated for the treatment of extravasation resulting from intravenous anthracycline chemotherapy. (1)

-----**DOSAGE AND ADMINISTRATION**-----

- Vial contents must be mixed and diluted before use. (2.1)
- Administer Totect® once daily for 3 consecutive days. The first infusion should be initiated as soon as possible and within the first six hours after extravasation.
Recommended dose: Maximum daily dose:
Day one: 1000 mg/m² 2000 mg
Day two: 1000 mg/m² 2000 mg
Day three: 500 mg/m² 1000 mg
- Reduce dose by 50% for patients with creatinine clearance < 40 mL/min. (2.2)

-----**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**-----

- Totect® is packaged as an urgent treatment kit for single patient use. Each kit contains 10 vials of Totect® (dexrazoxane for injection) 500 mg and 10 vials of 50 mL diluent, which provides a complete three day treatment. (3)

-----**CONTRAINDICATIONS**-----

None (4)

-----**WARNINGS AND PRECAUTIONS**-----

- Myelosuppression: Dexrazoxane is associated with leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia. Perform hematological monitoring. (5.1)
- Use in Pregnancy: Fetal harm can occur when administered to a pregnant woman. Apprise women of potential harm to the fetus. (5.2)

-----**ADVERSE REACTIONS**-----

The most common adverse reactions (≥ 16%) are nausea, pyrexia, injection site pain and vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact TopoTarget Medical Information at 1-866-914-2922 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

-----**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**-----

- Nursing Mothers: Discontinue drug or nursing, taking into consideration the importance of drug to the mother. (8.3)
- Renal impairment: Reduce the Totect® dose by 50% in patients with creatinine clearance values < 40 mL/min. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 11/2009

**FULL PRESCRIBING INFORMATION:
CONTENTS***

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Recommended Dose
 - 2.2 Dose Modifications
 - 2.3 Preparation and Administration
 - 2.4 Directions for Mixing and Diluting
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Myelosuppression
 - 5.2 Use in Pregnancy
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trial Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
- 8 USE IN SPECIAL POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 10 OVERDOSAGE**
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
- 15 REFERENCES**
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**
 - 17.1 Myelosuppression
 - 17.2 Pregnancy
 - 17.3 FDA-approved Patient Labeling

* Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Totect[®] is indicated for the treatment of extravasation resulting from intravenous anthracycline chemotherapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Vial contents must be mixed and diluted before use.

2.1 Recommended Dose

Totect[®] should be given once daily for 3 consecutive days. The first infusion should be initiated as soon as possible and within the first six hours after extravasation.

The individual dosage is based on calculation of the Body Surface Area (BSA) up to a maximum dose of 2000 mg (each on Day 1 and 2) and 1000 mg (Day 3), corresponding to a BSA of 2 m².

The recommended dose is: Maximum daily dose:

Day one: 1000 mg/m² 2000 mg

Day two: 1000 mg/m² 2000 mg

Day three: 500 mg/m² 1000 mg

2.2 Dose Modifications

The Totect[®] dose should be reduced by 50% in patients with creatinine clearance values < 40 mL/min.

2.3 Directions for Mixing and Final Dilution

Read this entire section carefully before mixing and diluting.

Aseptic technique should be used during preparation.

Caution must be exercised when handling Totect[®] and preparing the mixed solution. [see *How Supplied/Storage and Handling (16)*]

Totect[®] should not be mixed or administered with any other drug during the infusion.

Preparation of Totect[®]

Step 1. Each vial of Totect[®] (dexrazoxane for injection) (500 mg) must first be mixed with 50 mL of the enclosed diluent. The resultant solution contains 10 mg/mL. This resultant solution should be used immediately (within 2 hours) after preparation. It contains no antibacterial preservative.

Step 2. Withdraw the recommended dose from the solution containing 10 mg/mL as prepared in Step 1 and further dilute into an infusion bag containing

1000 mL 0.9% Sodium Chloride. In order to obtain the required dose more than one vial may be needed. Totect[®] must not be mixed with any other drugs.

The infusion bag should be used immediately after preparation. The product is stable for 4 hours from the time of preparation when stored below 25°C (77°F).

The solution of Totect[®] is slightly yellow.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration, whenever solution and container permit. Solutions containing a precipitate should be discarded. Vials are for single use only. Unused solution should be discarded.

2.4 Administration

Totect[®] should not be mixed or administered with any other drug during the infusion. Administer as an intravenous infusion over 1 to 2 hours at room temperature and normal light conditions in a large caliber vein in an extremity/area other than the one affected by the extravasation. Cooling procedures such as ice packs, if used, should be removed from the extravasation area at least 15 minutes before Totect[®] administration in order to allow sufficient blood flow to the area of extravasation. Treatment on Day 2 and Day 3 should start at the same hour (+/- 3 hours) as on the first day.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Totect[®] is packaged as an urgent treatment kit for single patient use. Each kit contains 10 vials of Totect[®] (dexrazoxane for injection) 500 mg and 10 vials of 50 mL diluent, which provides a complete three day treatment.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelosuppression

Treatment with Totect[®] is associated with leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia. Hematological monitoring should be performed.

5.2 Use in Pregnancy

Pregnancy Category D

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. [see *Use in Special Populations (8.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

In the clinical studies, Totect® was administered to patients also receiving chemotherapeutic agents for cancer, and the adverse reaction profile reflects the combination of Totect®, underlying disease, and already administered chemotherapy. The adverse reaction data reflect exposure to Totect® in 80 patients who received the first dose, 72 patients who received two doses, and 69 patients who received all three doses. Table 1 summarizes adverse reactions occurring with $\geq 5\%$ frequency.

Table 1 Adverse Reactions Occurring at $\geq 5\%$ Frequency

MedDRA System Organ Class (SOC) and Preferred term	Study 1 and 2 Combined (All causalities) N=80 (%)
Total number of patients with at least one event	68 (85)
General disorders and administration site conditions	46 (58)
Pyrexia	17 (21)
Injection site pain/injection site discomfort	13 (16)
Fatigue	10 (13)
Edema peripheral	8 (10)
Injection site phlebitis	5 (6)
Gastrointestinal disorders	44 (55)
Nausea	34 (43)
Vomiting	15 (19)
Diarrhea	9 (11)
Abdominal pain	5 (6)
Constipation	5 (6)
Infections and infestations	24 (30)
Postoperative infection	13 (16)

Nervous system disorders	19 (24)
Dizziness	9 (11)
Headache	5 (6)
Skin and subcutaneous disorders	14 (18)
Alopecia	11 (14)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (16)
Dyspnea	6 (8)
Pneumonia	5 (6)
Cough	4(5)
Vascular disorders	12 (15)
Blood and lymphatic system disorders	11 (14)
Anemia	5 (6)
Psychiatric disorders	11 (14)
Depression	6 (8)
Insomnia	4(5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (13)
Metabolism and nutrition disorders	8 (10)
Anorexia	4(5)
Cardiac disorders	4(5)

Neutropenia and febrile neutropenia each occurred in 2.5% of patients.

Table 2 summarizes laboratory adverse events from studies 1 and 2.

Table 2: Laboratory Adverse Reactions

CTCAE version 3 Term	CTC grade 3	CTC grade 4	CTC grade 2 to 4
	N (%)	N (%)	N (%)
Hematologic:			
Decreased hemoglobin	2 (3)	0	34 (43)
Decreased WBC	20 (25)	16 (20)	58 (73)
Decreased neutrophils	17 (22)	19 (24)	48 (61)
Decreased platelets	17 (21)	0	21 (26)
Hepatic:			
Increased bilirubin	1 (2)	0	6 (11)
Increased AST	1 (1)	1 (1)	21 (28)
Increased ALT	1 (1)	4 (5)	17 (22)
Increased alkaline phosphatase	0	0	3 (4)
Increased LDH	0	0	1 (5)
Metabolic:			
Increased creatinine	1 (2)	1 (2)	8 (14)
Decreased sodium	4 (5)	1 (1)	5 (6)
Increased calcium total	1 (2)	1 (2)	4 (7)

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interactions have been identified [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

- Dimethylsulfoxide: Based on anecdotal reports concurrent use of topical dimethyl sulfoxide (DMSO) at the site of tissue injury may reduce the benefit of Totect[®]. Additionally, nonclinical studies using a mouse model that simulates extravasation of anthracyclines has shown that concomitant treatment with topical DMSO decreases the efficacy of systemic dexrazoxane.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

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 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.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Totect[®] in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In total, 21% of the patients treated with Totect[®] were age 65 years or older and 9% were 75 and older. No differences in safety or efficacy were observed between older and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function [*see Dosage and Administration (2.2)*].

8.6 Renal Impairment

Greater exposure to dexrazoxane may occur in patients with compromised renal function. The Totect[®] dose should be reduced by 50% in patients with creatinine clearance values < 40 mL/min. [*see Dosage and Administration (2.2)*]

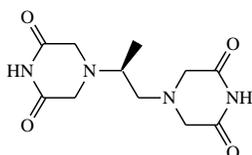
10 OVERDOSAGE

There are no data on overdosage. There is no known antidote for dexrazoxane.

11 DESCRIPTION

Totect[®] (dexrazoxane for injection) is a sterile, pyrogen-free lyophilizate intended for intravenous (IV) administration. Totect[®] is packaged as a kit for single patient use. Each kit contains 10 vials of Totect[®] (dexrazoxane for injection) 500 mg and 10 vials of 50 mL diluent, which provides a complete three day treatment

Chemically, dexrazoxane is 2,6-piperazinedione,4,4'-(1-methyl-1,2-ethanediyl)bis-,(S)- or (S)-(+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propane. The following diagram shows the chemical structure:



The molecular formula is C₁₁H₁₆N₄O₄; the molecular weight is 268.3. Dexrazoxane is a white to off-white powder, with a melting point of 194 ± 3 °C. It is soluble in dioxane and 0.1 N HCl, sparingly soluble in water, tetrahydrofuran, citrate buffer at pH 4.0, phosphate buffer at pH 7.0, and borate-potassium chloride sodium hydroxide buffer at pH 9.0. The acid dissociation constants, pKa, are 2.5 (for the tertiary piperazine nitrogen) and 9.7 (for the nitrogen imide). Log P is -2.135.

The finished product is supplied in a sterile form for intravenous infusion only following mixing and diluting.

Each kit contains twenty 50 mL Type I glass vials. Ten vials each contains dexrazoxane hydrochloride equivalent to 500 mg dexrazoxane and 10 vials each contains diluent (0.167M Sodium Lactate Injection, USP). Each vial of dexrazoxane for injection is closed with an aluminum flip-off cap covered with a dark red overcap. Each vial of diluent is closed with an aluminum flip-off cap covered with a white overcap.

When reconstituted as directed, the admixture contains dexrazoxane and the following excipients: hydrochloric acid, sodium lactate, water for injection, sodium hydroxide and lactic acid [see *Dosage and Administration (2.4)*]. The admixture should be further diluted in 0.9 % NaCl prior to administration to patients.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism by which Totect[®] diminishes tissue damage resulting from the

extravasation of anthracycline drugs is unknown. Some evidence suggests that dexrazoxane inhibits topoisomerase II reversibly.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of dexrazoxane have been studied in advanced cancer patients with normal renal and hepatic function. Generally, the pharmacokinetics of dexrazoxane can be adequately described by a two-compartment open model with first-order elimination. Dexrazoxane has been administered as a 15 minute infusion over a dose-range of 60 to 900 mg/m² with 60 mg/m² of doxorubicin, and at a fixed dose of 500 mg/m² with 50 mg/m² doxorubicin. The disposition kinetics of dexrazoxane are dose-independent, as shown by linear relationship between the area under plasma concentration-time curves and administered doses ranging from 60 to 900 mg/m². The mean peak plasma concentration of dexrazoxane was 36.5 µg/mL at the end of the 15 minute infusion of a 500 mg/m² dose of dexrazoxane administered 15 to 30 minutes prior to the 50 mg/m² doxorubicin dose. The important pharmacokinetic parameters of dexrazoxane are summarized in the following table.

SUMMARY OF MEAN (%CV^a) DEXRAZOXANE
PHARMACOKINETIC PARAMETERS AT A DOSAGE RATIO OF
10:1 OF DEXRAZOXANE: DOXORUBICIN

Dose Doxorubicin (mg/m ²)	Dose Dexrazoxane (mg/m ²)	Number of Subjects	Elimination Half-Life (h)	Plasma Half-Life (h)	Renal Clearance (L/h/m ²)	^b Volume of Clearance (L/h/m ²)	Distribution (L/m ²)
50	500	10	2.5 (16)	7.88 (18)	3.35 (36)	22.4 (22)	
60	600	5	2.1 (29)	6.25 (31)	—	22.0 (55)	

^a Coefficient of variation

^b Steady-state volume of distribution

Following a rapid distributive phase (~0.2 to 0.3 hours), dexrazoxane reaches post-distributive equilibrium within 2 to 4 hours. The estimated steady-state volume of distribution of dexrazoxane suggests its distribution primarily in the total body water (25 L/m²).

In a study of the pharmacokinetics of dexrazoxane following the recommended dosing for patients with anthracycline extravasation, the mean systemic clearance and steady-state volume of distribution of dexrazoxane in six female patients undergoing treatment for anthracycline extravasations at a dose of 1000 mg/m² Totect[®] on Days 1 and 2 and 500 mg/m² on Day 3 were similar to that observed when administered with doxorubicin. The systemic clearances (mean ± SD) were similar among Day 1 (5.9 ± 2.0 L/h/m²), Day 2 (6.4 ± 2.1 L/h/m²), and Day 3 (7.9 ± 3.0 L/h/m²). The terminal elimination half life did not change over 3 days (2.1-2.2 h). The volume of distribution was 17.9 ~ 22.6 L/m².

Qualitative metabolism studies with dexrazoxane have confirmed the presence of unchanged drug, a diacid-diamide cleavage product, and two monoacid-monoamide ring products in the urine of animals and man. The metabolite levels

were not measured in the pharmacokinetic studies.

Urinary excretion plays an important role in the elimination of dexrazoxane. Forty-two percent of the 500 mg/m² dose of dexrazoxane was excreted in the urine.

Protein Binding: *In vitro* studies have shown that dexrazoxane is not bound to plasma proteins.

Effects of Gender

There are no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of dexrazoxane between males and females.

Renal insufficiency

The pharmacokinetics of dexrazoxane were assessed following a single 15 minute IV infusion of 150 mg/m² of dexrazoxane in male and female subjects with varying degrees of renal dysfunction as determined by creatinine clearance (CL_{CR}) based on a 24-hour urinary creatinine collection. Dexrazoxane clearance was reduced in subjects with renal dysfunction. Compared with controls, the mean AUC_{0-inf} value was twofold greater in subjects with moderate (CL_{CR} 30-50 mL/min) to severe (CL_{CR} < 30 mL/min) renal dysfunction. Modeling demonstrated that equivalent exposure (AUC_{0-inf}) could be achieved if dosing were reduced by 50% in subjects with creatinine clearance values < 40 mL/min compared with control subjects (CL_{CR} > 80 mL/min) [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Hepatic insufficiency

The pharmacokinetics of dexrazoxane have not been evaluated in patients with hepatic impairment.

Drug interactions

There were no significant changes in the pharmacokinetics of doxorubicin (50 mg/m²) and its predominant metabolite, doxorubicinol, in the presence of dexrazoxane (500 mg/m²) in a crossover study in cancer patients.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of dexrazoxane has not been investigated. Nevertheless, a study by the National Cancer Institute has reported that long term dosing with razoxane (the racemic mixture of dexrazoxane, ICRF-187, and its enantiomer ICRF-186) is associated with the development of malignancies in rats and possibly in mice. Dexrazoxane was not mutagenic to bacteria *in vitro* (Ames assay), but caused significant chromosomal aberrations in mammalian

cells *in vitro*. It also increased the formation of micronucleated polychromatic erythrocytes in mice. Thus, dexrazoxane is mutagenic and clastogenic.

The possible adverse effects of Totect[®] on the fertility of humans and experimental animals, male or female, have not been adequately studied. Testicular atrophy was seen with dexrazoxane administration at doses as low as 30 mg/kg weekly for 6 weeks in rats (about 1/5 the human dose on a mg/m² basis) and as low as 20 mg/kg weekly for 13 weeks in dogs (about half the human dose on a mg/m² basis).

14 CLINICAL STUDIES

Totect[®] was studied in two open-label, single arm, multi-center studies testing whether Totect[®] administration could reduce tissue injury following anthracycline extravasation and thereby reduce or avoid surgical intervention.

In the studies, eligible patients were receiving single-agent anthracycline intravenously (usually as part of combination chemotherapy) and developed extravasation symptoms of pain, burning, swelling, and/or redness near the infusion site. Skin biopsy samples from the suspected skin area were examined for the presence of anthracycline as determined by the presence of tissue fluorescence; however, therapy was not delayed for this test result.

In both studies, treatment with Totect[®] was to begin as soon as possible and no later than 6 hours after extravasation with retreatment 24 and 48 hours later (a total of 3 doses). Totect[®] was administered as 1-2 hour IV infusions through a different venous access location. The first and second doses were 1000 mg/m² and the third dose was 500 mg/m². No dose modifications were planned except for patients whose body surface area exceeded 2.0 m², in which case the total daily dose limit on the first and second day was 2000 mg/day and 1000 mg on the third day.

In total, 80 patients were enrolled and 57 were evaluable. Demographics in the two studies were similar. The median age was 57 years, and sixty-five percent of patients were women. The anthracyclines most commonly associated with extravasation were epirubicin (56%) and doxorubicin (41%). Peripheral IV sites of extravasation included the forearm in 63%, the hand in 21%, and the antecubital area in 11%; four patients (5%) received the anthracycline via a central venous access device (CVAD). Most patients presented with swelling (83%), redness (78%), and pain (43%). The median baseline lesion area was 25 cm² (range 1-253 cm²).

Evaluable patients had to be receiving IV anthracycline (single agent or in combination) at the time of extravasation, to have skin biopsies showing fluorescence, and to receive the first Totect[®] dose within 6 hours of the extravasation.

In study 1, none of the 19 evaluable patients required surgical intervention and none had serious late sequelae. In study 2, one of the 38 evaluable patients

required surgery. One additional non-evaluable patient required surgery for tissue necrosis. Thirteen patients had late sequelae at the event site such as site pain, fibrosis, atrophy, and local sensory disturbance; all were judged as mild except in the one patient who required surgery. None of the 4 patients with CVADs required surgical intervention.

15 REFERENCES

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J.M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Totect[®] is available as an urgent treatment kit for single patient use. Each kit contains 10 vials of Totect[®] (dexrazoxane for injection) 500 mg and 10 vials of 50 mL diluent, which provides a complete three day treatment.
NDC 38423-110-01

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from light. Keep vials in carton until ready for use.

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published.¹⁻⁴ Direct contact of Totect[®] with the skin or mucous membranes prior to and following reconstitution should be avoided. If contact occurs, wash immediately and thoroughly with water.

Rx Only

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Patient Labeling (17.3)

17.1 Myelosuppression

Treatment with Totect[®] is associated with leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia. Perform hematological monitoring. [see Warnings and Precautions (5.1)]

17.2 Pregnancy

Women who have potential to become pregnant should be advised that Totect[®] might cause fetal harm. [see Warnings and Precautions (5.3)]

17.3 FDA-Approved Patient Labeling

PATIENT INFORMATION

TOTECT[®]

(dex-ra-ZOX-ane)

(dexrazoxane)

Injection

Read the Patient Information that comes with Totect[®] before you receive treatment. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is Totect[®]?

Totect[®] is a prescription medicine used to treat people when anthracycline chemotherapy leaks from your vein into the tissue around the intravenous (IV) site.

Totect[®] has not been studied in children.

What should I tell my healthcare provider before receiving Totect[®]?

Before receiving Totect[®]:

- tell your healthcare provider about all your medical conditions including if you have any kidney problems.
- tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, herbal or dietary supplements. Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.
- tell your healthcare provider if you use a topical dimethylsulfoxide (DMSO). Topical DMSO should not be used in combination with Totect[®] since it may lessen the effect of Totect[®].

- 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[®].

How will I receive Totect[®]?

- Totect[®] is given to you in your healthcare provider's office, clinic or hospital.
- Totect[®] is infused into a vein for 1 to 2 hours each day for three days.

What are the possible side effects of Totect[®]?

Totect[®] can cause serious side effects including:

- a decrease in white blood cell counts (leukopenia and neutropenia)
- a decrease in the blood cells which help your blood to clot (thrombocytopenia)

Blood tests may be needed to monitor for these side effects.

Common side effects:

- nausea
- fever
- pain at the intravenous site
- vomiting

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or does not go away.

These are not all the possible side effects of Totect[®]. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Talk to your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088) or at www.fda.gov/medwatch.

General Information about Totect[®]

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a patient information leaflet.

This Patient Information summarizes the most important information about Totect[®]. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about

Totect[®] that is written for health professionals.

For more information, go to www.totect.com or call 1-866-914-2922.

What are the ingredients in Totect[®]?

Active ingredient: dexrazoxane

Inactive ingredients: hydrochloric acid, sodium lactate, water for injection, sodium hydroxide and lactic acid

Marketed by:

TopoTarget USA Inc.
100 Enterprise Drive
Rockaway, New Jersey 07866
USA

Distributed by:

See www.totect.com webpage for the distributors

Packaged by:

Integrated Commercialization Solutions
Brooks, KY 40109
USA

Manufactured by:

Ben Venue Laboratories, Inc.
Bedford, Ohio 44146
USA

Hameln Pharmaceuticals GmbH
31789 Hameln
Germany

Manufactured for:

TopoTarget A/S
Symbion Science Park
Fruebjergvej 3
DK-2100 Copenhagen
Denmark

Totect[®] is a registered trademark of TopoTarget A/S, Copenhagen, Denmark.

US Patent No 6,727,253 B2

1.7 同種同効品一覧表

本邦において「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出」を効能として承認されている同種同効品は存在しない。

サビーン[®]点滴静注用 500 mg

第 1 部

1.8 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階の資料である。
最新の添付文書を参照すること。

キッセイ薬品工業株式会社

*新薬承認情報提供時に追記

1.8 添付文書（案）目次

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	4
【組成・性状】	4
【効能・効果】	4
【用法・用量】	4
【用法・用量に関連する使用上の注意】	4
【使用上の注意】	5
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	5
2. 重要な基本的注意	5
3. 相互作用	5
4. 副作用	6
5. 高齢者への投与	6
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	7
7. 小児等への投与	7
8. 適用上の注意	7
9. その他の注意	7
【薬物動態】	8
1. 海外市販後臨床試験 ⁶⁾	8
2. 国内臨床試験 ⁷⁾	8
【臨床成績】	8
1. 海外第Ⅱ相臨床試験 ⁸⁾	8
2. 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 ⁸⁾	8
3. 国内臨床試験 ⁷⁾	8
【薬効薬理】	9
【有効成分に関する理化学的知見】	9
【包装】	9
【主要文献】	9
【文献請求先】	9

***最新の添付文書を参照すること。**

2013年●月作成（第1版）
貯 法：遮光，室温保存
使用期限：外装容器に表示

日本標準商品分類番号
87392

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

サビーン[®]点滴静注用 500 mg

[注射用デクスラゾキサン]

承認番号	
薬価収載	0000年00月
販売開始	0000年00月
国際誕生	

<規制区分> 劇薬/処方せん医薬品

【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〕

【組成・性状】

販売名	サビーン点滴静注用 500 mg
成分・含量 (1 バイアル中)	デクスラゾキサン 500 mg
添加物 (1 バイアル中)	塩酸
性状	白色～帯黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
注射用水に溶解後の性状は下記のとおり	
pH	1.4～1.8
溶状	微黄色澄明

【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1000 mg/m²（体表面積），3日目は500 mg/m²を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお，血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し，投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また，用量は，投与1日目及び2日目は各2000 mg，3日目は1000 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 mL/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25 mLを加え，20 mg/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，500 mL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。

【使用上の注意】

1. 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）

2. 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ヵ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。

3. 相互作用

- (1) 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。

4. 副作用

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 上昇（27.6%）、血小板数減少（26.3%）、ALT 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。

(1) 重大な副作用

骨髓抑制（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。

(2) 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，そう痒
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

5. 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。

6. 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¹⁾。]
- (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。

7. 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）。

8. 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。

9. 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1)}において，18歳未満の患者では，本剤の投与により，急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の発現リスクが増加することが海外で実施された臨床試験により報告されている²⁾⁻⁵⁾。
- (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2)}で造血系腫瘍 [組織球性及びリンパ球性の悪性リンパ腫又はリンパ性白血病]（雌マウス）又は子宮腺癌（雌ラット）の発現頻度の増加が認められたとの報告がある。

注1) これらの患者への投与は承認外である。

注2) ラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。

【薬物動態】

1. 海外市販後臨床試験⁶⁾

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 例を対象として、投与 1 日目及び 2 日目はデクスラゾキサン 1000 mg/m² を、3 日目は 500 mg/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全身クリアランスは、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、定常状態分布容積は、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。消失半減期は、投与 1～3 日目を通して 2.1～2.2 時間（平均値）とほぼ同様であった。24 時間血中濃度－時間曲線下面積は、投与 1 日目及び 2 日目でそれぞれ 187455 及び 170305 ng·hr/mL（平均値）であり、反復投与による蓄積は認められなかった（外国人データ）。

2. 国内臨床試験⁷⁾

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 例に対して、本剤を 1 日 1 回 90 分かけて、3 日間連日静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	投与日	投与量 (mg/m ²)	Cmax ^{a)} (ng/mL)	AUC _{last} ^{b)} (ng·hr/mL)	CL _{tot} (L/hr)	Vd _{ss} (L)	t _{1/2} (hr)
患者 1 ^{c)}	投与 1 日目	500	20122	82915	10.1	52.3	3.1
	投与 2 日目	500	25507	90239	9.4	42.1	2.9
	投与 3 日目 ^{d)}	250	8318	—	—	—	—
患者 2	投与 1 日目	1000	47549	125745	12.0	42.1	2.1
	投与 2 日目	1000	51166	127903	11.8	39.8	2.1
	投与 3 日目	500	19739	46115	13.7	46.0	1.9

a) 投与終了直後

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

c) 腎機能障害のある患者であったため、通常の半量が投与された

d) 投与終了直後の 1 ポイントのみの測定であった

【臨床成績】

1. 海外第 II 相臨床試験⁸⁾

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⁸⁾

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. 国内臨床試験⁷⁾

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。

【薬効薬理】

ダウノルビシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、デクスラゾキサンは単回腹腔内投与により潰瘍発現を用量依存的に抑制し、1日1回3日間の反復腹腔内投与では潰瘍面積を著しく減少させた。また、ダウノルビシン及びドキシソルビシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、デクスラゾキサンは静脈内投与においても潰瘍抑制作用を示し、静脈内と腹腔内の投与経路の違いによる効果の差異は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

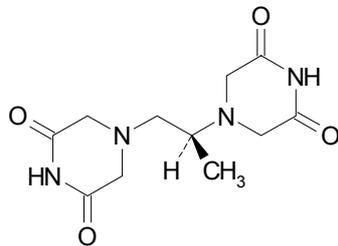
一般名：デクスラゾキサン（Dexrazoxane）（JAN）

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

分子式：C₁₁H₁₆N₄O₄

分子量：268.27

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末。水にやや溶けにくい。

【包装】

サビーン点滴静注用 500 mg：1 バイアル

【主要文献】

- 1) Duke DI : Teratology. 11, 119, 1974.
- 2) Tebbi CK, et al. : J Clin Oncol. 25, 493, 2007.
- 3) Salzer WL, et al. : Leukemia. 24, 355, 2010.
- 4) Schwartz CL, et al. : Blood. 114, 2051, 2009.
- 5) Swain SM, et al. : J Clin Oncol. 15, 1318, 1997.
- 6) 海外市販後臨床試験（TT04）（社内資料）
- 7) 国内臨床試験（KDX1101）（社内資料）
- 8) Mouridsen HT, et al. : Ann Oncol. 18, 546, 2006.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

TEL.03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007-622

1.8 添付文書（案）について

サビーン[®]点滴静注用 500 mg の効能・効果（案）の設定根拠，用法・用量（案）の設定根拠，並びに使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示した。

1.8.1 効能・効果（案）

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

1.8.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の有効成分であるデクスラゾキサンは，アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出時の唯一の治療薬として，米国及び欧州の計 30 ヶ国以上でそれぞれ Totect[®]及び Savene[®]の販売名で承認され，臨床使用されている。

アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出患者 23 例を対象とした海外臨床第 II 相試験において，デクスラゾキサンを投与 1 日目及び 2 日目は体表面積換算で 1000 mg/m²，3 日目は 500 mg/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ころ，血管外漏出に対して外科的処置が必要な被験者は認められず，いずれの被験者においても，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。また，アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出患者 57 例を対象とした海外臨床第 II/III 相試験において，デクスラゾキサンを投与 1 日目及び 2 日目は体表面積換算で 1000 mg/m²，3 日目は 500 mg/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ころ，血管外漏出に対する外科的処置が行われた被験者は 36 例中 1 例（2.8%）のみであった。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被験者は 36 例中 1 例（2.8%）のみであり，外科的処置を行った被験者と同一症例であった。これらの海外臨床試験成績より，デクスラゾキサンのアントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出に対する有効性が確認され，同効能・効果にて承認された。

一方，本薬は本邦において未承認であり，厚生労働省により設置されている「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，医療上の必要性が高い薬剤であると評価されたが，国内に開発要請すべき適切な企業が存在しないことから，開発企業の公募に応じてキッセイ薬品工業株式会社が開発を行うことになった。

以上より，本剤が既に海外で承認・販売され，有効性が確認されていることから，海外と同様に効能・効果（案）を「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）

通常，成人には，デクスラゾキサンとして，1 日 1 回，投与 1 日目及び 2 日目は 1000 mg/m²（体表面積），3 日目は 500 mg/m²を 1～2 時間かけて 3 日間連続で静脈内投与する。なお，血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し，投与 2 日目及び 3 日目は投与 1 日目と同時刻に投与を開始する。また，用量は，投与 1 日目及び 2 日目は各 2000 mg，3 日目は 1000 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 mL/min 未満）では投与量を通常量の半量とする。

1.8.4 用法・用量（案）の設定根拠

前述のとおり，本剤は海外計 30 ヶ国以上で承認・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。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠						
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 本剤の海外添付文書の記載に従い設定した。</p> <p>(2) 本剤の海外添付文書の記載に従い設定した。</p> <p>(3) 「高齢者への投与」の項参照。</p>						
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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）</p> <p>(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。</p> <p>(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）</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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ことから、他の抗悪性腫瘍剤等の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(2)～(4), (7) 本剤の海外添付文書の記載に従い設定した。</p> <p>(5), (6) 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ため設定した。</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="188 1653 820 1742"> <thead> <tr> <th data-bbox="188 1653 400 1682">薬剤名等</th> <th data-bbox="400 1653 820 1682">臨床症状・措置方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="188 1682 400 1742">フェニトイン</td> <td data-bbox="400 1682 820 1742">痙攣の悪化を誘発するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	フェニトイン	痙攣の悪化を誘発するおそれがある。	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="849 1653 1415 1742"> <thead> <tr> <th data-bbox="849 1653 1415 1682">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="849 1682 1415 1742">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。</td> </tr> </tbody> </table>	機序・危険因子	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法						
フェニトイン	痙攣の悪化を誘発するおそれがある。						
機序・危険因子							
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。							
<p>4. 副作用</p> <p>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 上昇（27.6%）、血小板数減少（26.3%）、ALT 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。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>本剤の海外臨床試験及び国内臨床試験成績に基づいて設定した。</p>						

使用上の注意	設定根拠																															
<p>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。</p> <p>(1) 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、本剤の治療期間中及び治療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。</p> <p>(2) 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。</p>																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td>下痢、口内炎、口内乾燥、口渇、食欲減退、腹痛、胃炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>脱毛、点状出血、そう痒</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇</td> <td>Al-P 上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>クレアチニン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>浮動性めまい、頭痛、感覚消失、傾眠、失神、振戦、うつ病、不眠症</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難、咳、肺炎</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧、深部静脈血栓症、ほてり、心房細動</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>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）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>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、腫出血、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</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満	消化器	悪心、嘔吐	下痢、口内炎、口内乾燥、口渇、食欲減退、腹痛、胃炎	皮膚		脱毛、点状出血、そう痒	肝臓	AST（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、腫出血、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		
	10%以上	10%未満																														
消化器	悪心、嘔吐	下痢、口内炎、口内乾燥、口渇、食欲減退、腹痛、胃炎																														
皮膚		脱毛、点状出血、そう痒																														
肝臓	AST（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、腫出血、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																														
<p>5. 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。</p>	<p>5. 高齢者への投与 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。</p>																															
<p>6. 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。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験（マウス、ラット及びウサギ）において胎児毒性、並びに催奇形性が報告されていることから設定した。 (2) 投与後の授乳による乳児への安全性は確立していないことから設定した。</p>																															
<p>注) ラゾキササン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。</p>																																

使用上の注意	設定根拠
<p>7. 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）。</p>	<p>7. 小児等への投与 本剤の海外添付文書の記載に従い設定した。</p>
<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>(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。</p> <p>(3) 投与时</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時 本剤の安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後は速やかに調製して残液は廃棄し、再使用や保存はしないことが必要なため設定した。</p> <p>(2) 投与経路 本剤の海外添付文書の記載に従い設定した。</p> <p>(3) 投与时 本剤の海外添付文書の記載に従い設定した。</p>
<p>9. その他の注意</p> <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心筋症^{注1)}において、18 歳未満の患者では、本剤の投与により、急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の発現リスクが増加することが海外で実施された臨床試験により報告されている。 (2) 遺伝毒性については、<i>in vitro</i> 又は <i>in vivo</i> 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2)}で造血系腫瘍 [組織球性及びリンパ球性の悪性リンパ腫又はリンパ性白血病]（雌マウス）又は子宮腺癌（雌ラット）の発現頻度の増加が認められたとの報告がある。 <p>注 1) これらの患者への投与は承認外である。 注 2) ラジキサン（本薬を含むラセミ体）の試験成績である。</p>	<p>9. その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本邦では承認外であるが、海外の臨床試験の解析において、18 歳未満の心筋症患者で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報告されているため設定した。 (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ため設定した。 (3) 反復毒性試験において精巣に対する影響が報告されていることから設定した。 (4) がん原性試験において造血系に対する影響が報告されていることから設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1) JAN (一般的名称)

本品目の一般的名称 (JAN) については平成 23 年第 5 回名称専門協議にて審議されており、平成 24 年 5 月 17 日 薬食審査発 0517 第 1 号において通知された。化学名については、下記のとおり取り扱うことと決定している。

JAN : (日本名) デクスラゾキサン
(英名) Dexrazoxane

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

2) INN (国際一般名)

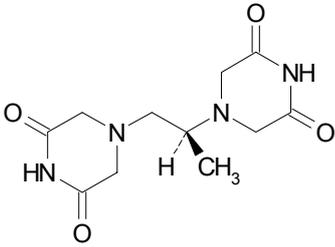
INN : dexrazoxane

化学名 : (+)-(*S*)-4,4'-propylenedi-2,6-piperazinedione
(r-INN List 30, WHO Drug Information Vol.4, No.3, 1990)

以上のように、化学名は両者で異なるが、IUPAC1993 年勧告による見直しで、propylene は使用を認められていないこと等から、本承認申請においては JAN の化学名を用いることとした。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2S)-4,4'-(プロパン-1,2-ジイル)ビス(ピペラジン-2,6-ジオン) (別名デクスラゾキサシ) 及びその製剤																																		
構造式																																			
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	<p>通常成人には、デクスラゾキサシとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000 mg/m² (体表面積)、3日目は500 mg/m²を1~2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2000 mg、3日目は1000 mgを上限とする。</p> <p>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) : 40 mL/min/1.73m² 未満) では投与量を通常の半量とする。</p>																																		
劇薬等の指定																																			
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：デクスラゾキサシ</p> <p>製剤：サビーン[®]点滴静注用 500 mg (1バイアル中デクスラゾキサシ 500 mg 含有)</p>																																		
毒性	<p>急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>動物種</th> <th>性別</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">>600</td> <td rowspan="2">マウス</td> <td>♂</td> <td>>600</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>600</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">>600</td> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>>600</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>600</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2000</td> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>♂</td> <td>2000</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>2000</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>28日間</td> <td>静脈内</td> <td>10, 50, 200 (mg/kg/日)</td> <td><10</td> <td>50 mg/kg/日以上の雌雄で被毛粗剛, 50 mg/kg/日以上の雄で下痢, 50 mg/kg/日以上の雄及び200 mg/kg/日の雌で円背, 全投薬群で体重増加量の低値, 200 mg/kg/日の雌雄で赤血球数, ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値, 50 mg/kg/日の雌雄で赤血球数の低値傾向, 雌でヘモグロビンの低値傾向, 全投薬群で白血球数の低値, 200 mg/kg/日の雌雄で総蛋白の低値及び肝障害を伴わない AST の高値, 全投薬群で腎臓, 脾臓又は精巣重量の低値, 50 mg/kg/日以上の雄で胸腺及び精巣の小型化, 雌で胸腺の小型化, 全投薬群でリンパ節及び胸腺の萎縮, 50 mg/kg/日以上で精巣の萎縮, 200 mg/kg/日の雌雄で骨髓低形成及び脾臓の萎縮が認められた。</td> </tr> </tbody> </table>	概略の致死量 (mg/kg)	動物種	性別	静脈内	>600	マウス	♂	>600	♀	>600	>600	ラット	♂	>600	♀	>600	2000	イヌ	♂	2000	♀	>2000	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	28日間	静脈内	10, 50, 200 (mg/kg/日)	<10	50 mg/kg/日以上の雌雄で被毛粗剛, 50 mg/kg/日以上の雄で下痢, 50 mg/kg/日以上の雄及び200 mg/kg/日の雌で円背, 全投薬群で体重増加量の低値, 200 mg/kg/日の雌雄で赤血球数, ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値, 50 mg/kg/日の雌雄で赤血球数の低値傾向, 雌でヘモグロビンの低値傾向, 全投薬群で白血球数の低値, 200 mg/kg/日の雌雄で総蛋白の低値及び肝障害を伴わない AST の高値, 全投薬群で腎臓, 脾臓又は精巣重量の低値, 50 mg/kg/日以上の雄で胸腺及び精巣の小型化, 雌で胸腺の小型化, 全投薬群でリンパ節及び胸腺の萎縮, 50 mg/kg/日以上で精巣の萎縮, 200 mg/kg/日の雌雄で骨髓低形成及び脾臓の萎縮が認められた。
概略の致死量 (mg/kg)	動物種	性別	静脈内																																
>600	マウス	♂	>600																																
		♀	>600																																
>600	ラット	♂	>600																																
		♀	>600																																
2000	イヌ	♂	2000																																
		♀	>2000																																
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																														
ラット	28日間	静脈内	10, 50, 200 (mg/kg/日)	<10	50 mg/kg/日以上の雌雄で被毛粗剛, 50 mg/kg/日以上の雄で下痢, 50 mg/kg/日以上の雄及び200 mg/kg/日の雌で円背, 全投薬群で体重増加量の低値, 200 mg/kg/日の雌雄で赤血球数, ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値, 50 mg/kg/日の雌雄で赤血球数の低値傾向, 雌でヘモグロビンの低値傾向, 全投薬群で白血球数の低値, 200 mg/kg/日の雌雄で総蛋白の低値及び肝障害を伴わない AST の高値, 全投薬群で腎臓, 脾臓又は精巣重量の低値, 50 mg/kg/日以上の雄で胸腺及び精巣の小型化, 雌で胸腺の小型化, 全投薬群でリンパ節及び胸腺の萎縮, 50 mg/kg/日以上で精巣の萎縮, 200 mg/kg/日の雌雄で骨髓低形成及び脾臓の萎縮が認められた。																														

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性 (続き)	ラット 28日間	静脈内	5, 50, 200 (mg/kg/日)	<5	5 mg/kg/日及び200 mg/kg/日の雄, 50 mg/kg/日以上の雌で脱毛, 5 mg/kg/日以上の雄及び200 mg/kg/日の雌で被毛粗剛, 50 mg/kg/日以上で円背, 200 mg/kg/日で皮膚, 眼球, 耳介蒼白, 流涎及び鎮静, 5 mg/kg/日以上の雌雄で体重増加量の低値, 5 mg/kg/日以上で赤血球数, ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値, 平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の高値, 50 mg/kg/日以上で色調不同, 50 mg/kg/日以上で白血球数の低値, 5 mg/kg/日以上の雄及び200 mg/kg/日の雌でASTの高値又は高値傾向, 5 mg/kg/日以上の雌及び200 mg/kg/日の雄で総蛋白の低値, 50 mg/kg/日の雄及び5 mg/kg/日以上の雌で無機リンの高値, 5 mg/kg/日以上の雄でナトリウムの高値, 50 mg/kg/日以上の雌でカリウムの高値, 200 mg/kg/日でグルコースの高値, 50 mg/kg/日以上で精巢の小型化, 50 mg/kg/日以上で胸腺の小型化, 5 mg/kg/日以上で精巢重量の低値又は低値傾向, 200 mg/kg/日の雌で脾臓重量の低値, 50 mg/kg/日以上の雄, 200 mg/kg/日の雌で肝臓重量の高値, 5 mg/kg/日以上で造血器及びリンパ系器官の低形成又は萎縮, 50 mg/kg/日以上で精巢の萎縮が認められた。
	ラット 70日間 (2週間に1回)	静脈内	200 (mg/kg)	<200	雄ではヘモグロビン量の低値, 精巢の小型化, 精巢重量の低値, 精巢の萎縮が認められた。 雌では脱毛, 体重増加量の低値, 脾臓重量の低値, 肝臓重量の高値が認められた。
	ラット 91日間	静脈内	1, 5, 25 (mg/kg/日)	<1	5 mg/kg/日以上の雌で皮膚, 耳及び尾の蒼白, 5 mg/kg/日の雌及び25 mg/kg/日の雌雄で体重の低値又は低値傾向, 25 mg/kg/日の雌雄で低値, 25 mg/kg/日の雌1例に網膜蒼白, 1 mg/kg/日以上の雌及び25 mg/kg/日の雌雄で赤血球, ヘモグロビン量又はヘマトクリット値の低値, 25 mg/kg/日の雌雄で, 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量及び濃度の高値, 1 mg/kg/日以上の雌雄で白血球数の低値, 25 mg/kg/日の雌雄で血小板数の高値, 5 mg/kg/日の雌及び25 mg/kg/日の雌雄で総蛋白の低値, 25 mg/kg/日の雄で無機リンの高値, 25 mg/kg/日の雄及び1 mg/kg/日以上の雌で浸透圧の低値, 25 mg/kg/日の雄でクレアチニン及び尿素の低値, 雌で潜血反応, 1 mg/kg/日の雄及び5 mg/kg/日以上の雌雄で胸腺の小型化, 25 mg/kg/日の雄で脾臓, 精巢及び精巢上体の小型化, 1 mg/kg/日以上の雌雄で脾臓重量の低値, 5 mg/kg/日以上の雄で精巢重量の低値, 25 mg/kg/日の雌雄で肝臓及び心臓重量の高値又は高値傾向, 1 mg/kg/日以上の雌雄で胸腺の萎縮, 5 mg/kg/日以上の雌雄でリンパ節及び顎下腺の萎縮, 25 mg/kg/日の雄で精巢の萎縮が認められた。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<p>毒性 (続き)</p>	<p>ウサギ 28日間 静脈内 50, 200 (mg/kg/日) <50</p> <p>イヌ 5日間×3 周期 (各投与周期間に9日間の休薬) 静脈内 15.625, 31.25, 125 (mg/kg/日) <15.625</p>	<p>投与9～15日の間に200 mg/kg/日の全例が、また投与13～22日の間に50 mg/kg/日の全例が死亡あるいは切迫屠殺された。精巣、脾臓、リンパ節及び胸腺の萎縮及び骨髓低形成又は胃腸管の壊死が全投薬群で認められた。</p> <p>15.625及び31.25 mg/kg/日の雌及び125 mg/kg/日の雌雄に体重低値、31.25 mg/kg/日以上の雄及び15.625 mg/kg/日以上の雌に低値、全群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、好中球比、リンパ球比及び血小板数の低値、31.25 mg/kg/日以上の雌雄に骨髓における骨髓球系細胞/赤芽球系細胞比の高値、全群の雌雄にASTの高値、125 mg/kg/日の雌雄にALTの高値、同群の雌にBSP排泄遅延、125 mg/kg/日の雌に肝細胞変性及び肝細胞質の空胞化、15.625 mg/kg/日の雄及び31.25 mg/kg/日の雌で腸間膜及び気管支又は膝窩リンパ節における限局性の出血、赤血球貪食細胞の増加及び組織球症が観察された。</p>																												
<p>副作用</p>	<table border="0"> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>46/80=57.5%</td> <td>臨床検査異常の種類</td> <td>例数 (%)</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数 (%)</td> <td>白血球数減少</td> <td>58/80 (72.5)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>15 (18.8)</td> <td>好中球数減少</td> <td>48/79 (60.8)</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>11 (13.8)</td> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>34/80 (42.5)</td> </tr> <tr> <td>注射部位静脈炎</td> <td>6 (7.5)</td> <td>血小板数減少</td> <td>21/80 (26.3)</td> </tr> <tr> <td>注射部位反応</td> <td>4 (5.0)等</td> <td>AST上昇</td> <td>21/76 (27.6)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ALT上昇</td> <td>17/78 (21.8) 等</td> </tr> </table>		副作用発現率	46/80=57.5%	臨床検査異常の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)	白血球数減少	58/80 (72.5)	悪心	15 (18.8)	好中球数減少	48/79 (60.8)	注射部位疼痛	11 (13.8)	ヘモグロビン減少	34/80 (42.5)	注射部位静脈炎	6 (7.5)	血小板数減少	21/80 (26.3)	注射部位反応	4 (5.0)等	AST上昇	21/76 (27.6)			ALT上昇	17/78 (21.8) 等
副作用発現率	46/80=57.5%	臨床検査異常の種類	例数 (%)																											
副作用の種類	例数 (%)	白血球数減少	58/80 (72.5)																											
悪心	15 (18.8)	好中球数減少	48/79 (60.8)																											
注射部位疼痛	11 (13.8)	ヘモグロビン減少	34/80 (42.5)																											
注射部位静脈炎	6 (7.5)	血小板数減少	21/80 (26.3)																											
注射部位反応	4 (5.0)等	AST上昇	21/76 (27.6)																											
		ALT上昇	17/78 (21.8) 等																											
<p>会社</p>	<p>キッセイ薬品工業株式会社 製剤：輸入</p>																													

サビーン[®]点滴静注用 500 mg

第 1 部

1.12 添付資料一覧

キッセイ薬品工業株式会社

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料
3. 品質に関する文書							
3.1 目次							
	該当なし						
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S	原薬	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	Description and Composition		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	Drug Product Components		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.2.2	Drug Product		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.2.4	Container Closure System		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.2.6	Compatibility		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コント ロール	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	Critical Steps Control		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	Specifications		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Analytical Validation		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	Human/Animal Excipients		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1.1	規格及び試験方法	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.1.2	Specification		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.5.2.1	試験方法（分析方法）	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.2	Analytical Procedures		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.5.3.1	Analytical Validation				海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.2	バリデーションデータ（定量、 類縁物質、水分）に基づく各種 パラメーターの再計算	キッセイ薬品 工業株式会社		キッセイ薬品工 業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.3	KDX-0811注500 mgのエンドトキ シン試験方法 適合性の確認	キッセイ薬品 工業株式会社		キッセイ薬品工 業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.4	KDX-0811注500 mgの日本薬局方 無菌試験法への適合性の確認	キッセイ薬品 工業株式会社		キッセイ薬品工 業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.5	類縁物質測定法 分析法バリデー ション（真度及び併行精度）	キッセイ薬品 工業株式会社		キッセイ薬品工 業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.6	水分測定法 分析法バリデーショ ン（併行精度及び室内再現精度）	キッセイ薬品 工業株式会社		キッセイ薬品工 業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4.1	ロット分析	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.4.2	Batch Analyses		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.5.6.1	規格及び試験方法の妥当性	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6.2	Justification of Specification		—	—	—	—	参考資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
	該当なし						
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	Container Closure System		—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8 安定性							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3.1	Stability Data	██████████	—	—	—	—	参考資料
3.2.P.8.3.2	Review of stability study of Cardioxane product.	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.3	輸液配合後の溶液安定性評価	キッセイ薬品工業株式会社	██████████	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A その他							
	該当なし						
3.2.R 各極の要求資料							
	該当なし						
3.3 参考文献							
	該当なし						
	該当なし						
3.2.R 各極の要求資料							
	該当なし						
3.3 参考文献							
	該当なし						
4. 非臨床試験報告書							
4.1 目次							
	該当なし						
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	Evaluation of the effect of dexrazoxane administered as single or repeated doses on experimental extravasation of 3 mg/kg daunorubicin. (SL185)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.2	Evaluation of the timing of a single-dose of 250 mg/kg dexrazoxane in the protection against 3 mg/kg daunorubicin-induced skin wounds in mice. (SL077)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.3	Comparison of the effect of administering 250 mg/kg dexrazoxane intraperitoneally or intravenously, and evaluation of the effect of injecting dexrazoxane intralesionally, on daunorubicin-induced skin wounds. (SL159)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.4	Comparison of the effect of administering 250 mg/kg dexrazoxane intraperitoneally or intravenously, and evaluation of the effect of injecting dexrazoxane intralesionally, on doxorubicin-induced skin wounds. (SL167)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.5	Evaluation of the effect of the double ring-opened derivate of dexrazoxane ADR-925 intralesionally and systemically on daunorubicin-induced skin necrosis in mice. (SL224)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
	該当なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	ICRF-187 (Cardioxane) Assessment of the effects using the Irwin dose-range in the mouse.	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.2	ICRF-187 (Cardioxane) Assessment of the effects on hexobarbital-induced sleeping time in the mouse.	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.3	ICRF-187 (Cardioxane) Assessment of effects on spontaneous locomotor activity in the mouse.	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.4	ICRF-187 (Cardioxane) Assessment of the effects on motor co-ordination using the rotarod test in mice.	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.5	ICRF-187 (Cardioxane) Evaluation of effects on various cardiovascular and respiratory parameters in the aneasthetised dog.	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.6	ICRF-187 (Cardioxane) Assessment of the effects on urine volume and urinary electrolyte excretion in the rat.	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.7	ICRF-187 (Cardioxane) Assessment of the effects on intestinal motility using the charcoal propulsion test in the mouse.	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
該当なし							
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	The excretion, metabolism and plasma kinetics of Cardioxane and total radioactivity following intravenous administration of [¹⁴ C]- Cardioxane to rats at a dose level of 20 mg.kg ⁻¹ . (■■■■■ 151214, Report No. 8248)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.2	The excretion, metabolism and plasma kinetics of Cardioxane and total radioactivity following intravenous administration of [¹⁴ C]- Cardioxane to dogs at a dose level of 20 mg.kg ⁻¹ . (■■■■■ 151209, Report No. 8361)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	4.2.2.2.1 参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	4.2.2.2.1 参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4.2	4.2.2.2.2 参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	4.2.2.2.1 参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5.2	4.2.2.2.2 参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	Acute toxicity with CARDIOXANE by intravenous injection in the mouse.	████████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1.2	Acute toxicity with CARDIOXANE by intravenous injection in the rat.	████████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1.3	Preclinical toxicologic evaluation of ICRF 187(+) (NSC 169780) in dogs.	██████	██████	██████	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Subacute 28-day toxicity with CARDIOXANE by daily intravenous injection in the rat.	████████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.2	Subacute toxicity study with CARDIOXANE following intravenous injection in the rat.	████████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.3	91-Day intravenous toxicity study with CARDIOXANE in the rat.	████████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.4	Subacute 28-day toxicity with CARDIOXANE by daily intravenous injection in the rabbit.	████████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.5	4.2.3.1.3 参照	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験							
	該当なし						
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験							
4.2.3.3.2.1	Micronucleus test in born marrow cells of the mouse with CARDIOXANE.	████████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1.1	Bioassay of ICRF-159 for possible carcinogenicity.	T Jitco	1978.1	National Cancer Institute	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
	該当なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
	該当なし						
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
	該当なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
	該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6.1	Local tolerance study in the rabbit following intravenous (infusion) injection for three days.	██████	██████	██████	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
	該当なし						
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	4.2.3.2.3 参照	—	—	—	—	—	—
4.3 参考文献							
	参考文献						
5. 臨床試験報告書							
5.1 目次							
	該当なし						
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
	該当なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書							
	該当なし						
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
	該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	ヒト血漿中KDX-0811 (Dexrazoxane) 濃度測定法のバ リデーション試験	██████	██████	██████	日本	社内資料	評価資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
	該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当なし						
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	A therapeutic and pharmacokinetic study of Savene™ (dexrazoxane) in the treatment of accidental anthracycline extravasation (TT04)	Topotarget A/S	██████	デンマーク	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
	該当なし						
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
	該当なし						

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
	該当なし						
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	A clinical trial on Topotect™ (dexrazoxane) in the treatment of accidental extravasation of anthracycline anti-cancer agents (TT01)	Topotarget A/S		 Dept. of Oncology (デンマーク) など計17施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.2	A clinical trial on Topotect® (dexrazoxane) in the treatment of accidental extravasation of anthracycline anticancer agents (TT02)	Topotarget A/S		 Dept. of Oncology (デンマークなど4カ国) など計34施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.3	KDX-0811のアントラサイクリン系抗がん剤血管外漏出患者を対象とした臨床試験 (KDX1101)	キッセイ薬品工業株式会社		 計4施設	日本	社内資料	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
	該当なし						
5.3.5.4 その他の試験報告書							
	該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Periodic safety update report - SAVENE® 20 mg/mL powder for concentrate and diluent for solution for infusion and TOTECT® (dexrazoxane) for injection -	Topotarget A/S SpePharm BV		—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧 (TT01, TT02)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—
5.3.7.2	被験者ごとの有害事象一覧 (TT01, TT02, KDX1101)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—
5.3.7.3	被験者ごとの重篤な有害事象一覧 (TT01, TT02, KDX1101)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—
5.3.7.4	被験者ごとの臨床検査値異常変動一覧 (TT01, TT02, KDX1101)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—
5.3.7.5	臨床検査値散布図 (TT01, TT02)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—
5.4 参考文献							
	参考文献						