

再審査報告書

平成 31 年 3 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エクジェイド懸濁用錠 125 mg エクジェイド懸濁用錠 500 mg
有 効 成 分 名	デフェラシロクス
申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、デフェラシロクスとして 20 mg/kg を 1 日 1 回、水 100 mL 以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 30 mg/kg を超えないこと。
承 認 年 月 日	平成 20 年 4 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	慢性鉄過剰症患者に本剤を使用実態下で経口投与したときの安全性及び有効性の検討、並びに問題点等を迅速に把握する。
重点調査項目	腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、眼障害、聴覚障害、血球数減少、白血球破砕性血管炎、過敏症反応、無顆粒球症
調査方法	中央登録方式
対象患者	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）の患者
実施期間	平成 20 年 6 月から平成 24 年 3 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	投与開始から 1 年間
実施施設数	782 施設
収集症例数	2,941 例
安全性解析対象症例数	2,894 例
有効性解析対象症例数	1,728 例
備考	なし

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	慢性鉄過剰症患者に本剤を使用実態下で長期経口投与したときの安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）で、本剤の使用成績調査が終了した時点で継続投与されていることが確認され、引き続き本剤の投与が予定される患者。
実施期間	平成 20 年 6 月から平成 28 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	投与開始 1 年後から投与開始 5 年後まで
実施施設数	208 施設
収集症例数	326 例
安全性解析対象症例数	319 例
有効性解析対象症例数	211 例
備考	使用成績調査からの継続投与例の調査

表 3 製造販売後臨床試験の概要

国内第 I 相試験からの継続試験	
目的	国内第 I 相試験からの継続投与
対象患者	国内第 I 相試験の反復投与が完了した被験者のうち、継続投与を希望した患者
実施期間	平成 20 年 4 月から平成 20 年 9 月
用法・用量	5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回朝食 30 分前に水に懸濁して反復経口投与する。安全性及び有効性に応じ用量調整すること。
観察期間	6 カ月間
投与症例数	21 例

安全性解析対象症例数	21 例
有効性解析対象症例数	－
備考	なし

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 48.5%（1,403/2,894 例、2,273 件）であり、承認時までの試験の副作用発現割合 57.7%（15/26 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査における 1%以上の割合で発現した副作用発現状況は、表 4 のとおりであった。

表 4 使用成績調査における主な副作用発現状況

副作用	例数	件数	発現割合
代謝および栄養障害	108		3.7%
食欲減退		86	3.0%
胃腸障害	453		15.7%
下痢		186	6.4%
悪心		147	5.1%
腹部不快感		40	1.4%
嘔吐		36	1.2%
肝胆道系障害	137		4.7%
肝機能異常		81	2.8%
肝障害		48	1.7%
皮膚および皮下組織障害	226		7.8%
発疹		123	4.3%
全身性皮疹		47	1.6%
腎および尿路障害	412		14.2%
腎機能障害		257	8.9%
腎障害		134	4.6%
一般・全身障害および投与部位の状態	78		2.7%
発熱		32	1.1%
臨床検査	391		13.5%
血中クレアチニン増加		263	9.1%
血中尿素増加		67	2.3%
血中アルカリホスファターゼ増加		49	1.7%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		32	1.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		32	1.1%

MedDRA/J version (18.1)

4.1.2 重点調査項目

本調査での重点調査項目の結果を表 5 に示した。いずれの項目についても既に添付文書に関連する副作用を記載して注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 5 重点調査項目における副作用発現状況（件数）

重点調査項目	副作用総件数 (発現割合%)	非重篤な副作用 (発現割合%)	重篤な副作用 (発現割合%)
腎機能障害	785 (27.1%)	727 (25.1%)	58 (2.0%)
肝機能障害	296 (10.2%)	268 (9.3%)	28 (1.0%)
消化管障害	523 (18.1%)	482 (16.7%)	41 (1.4%)
眼障害	8 (0.3%)	6 (0.2%)	2 (0.1%)
聴覚障害	12 (0.4%)	11 (0.4%)	1 (0.03%)
血球数減少	63 (2.2%)	42 (1.5%)	21 (0.7%)
白血球破砕性血管炎	1 (0.03%)	0	1 (0.03%)
過敏症反応	210 (7.3%)	181 (6.3%)	29 (1.0%)
無顆粒球症	8 (0.3%)	3 (0.1%)	5 (0.2%)

4.2 特定使用成績調査

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 21.9%（70/319 例、90 件）であった。本調査における 2 件以上発現した副作用発現状況は、表 6 のとおりであった。使用成績調査の副作用発現割合（48.5%）よりも低値であったが、当該調査は使用成績調査で忍容性が良好であった症例が組み込まれていること等が要因として考えられる。

表 6 特定使用成績調査における主な副作用発現状況（件数）

副作用	発現件数（割合）
代謝および栄養障害	4 (1.3%)
食欲減退	3 (0.9%)
胃腸障害	13 (4.1%)
下痢	4 (1.3%)
腹痛	3 (0.9%)
胃腸障害	2 (0.6%)
胃腸出血	2 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.6%)
発疹	4 (1.3%)
そう痒症	2 (0.6%)
腎および尿路障害	22 (6.9%)
腎機能障害	12 (3.8%)
腎障害	6 (1.9%)
腎不全	2 (0.6%)
慢性腎臓病	2 (0.6%)
臨床検査	28 (8.8%)
血中クレアチニン増加	20 (6.3%)
血中尿素増加	4 (1.3%)

MedDRA/J version (18.1)

4.3 製造販売後臨床試験

国内第Ⅰ相臨床試験から継続投与され製造販売後臨床試験に移行した 21 例中 15 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 71.4%であった。最も高頻度にみられた副作用は血中クレアチニン増加（7 例）で、次いで尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 6 例）であった。

4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 983 例 1,523 件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ 522 例 723 件及び 594 例 800 件であった。感染症報告はなかった。

添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用について、主な器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」160 例 163 件、「感染症および寄生虫症」123 例 137 件、「臨床検査」117 例 155 件、「血液およびリンパ系障害」77 例 83 件、「胃腸障害」32 例 35 件であった。

同系統の副作用も含め 20 件以上集積した未知の重篤な副作用は、「死亡（突然死、偶発的死亡を含む）」120 例 120 件、「感染（ウイルス感染、クロストリジウム感染、サイトメガロウイルス感染、創傷感染、尿路感染、感染性腸炎、消化管感染、粘膜感染、細菌感染を含む）」51 例 53 件、「白血球減少症（好中球数減少、無顆粒球症、発熱性好中球減少症、白血球数減少、顆粒球数減少、顆粒球減少症を含む）」42 例 46 件、「血小板減少症（血小板数減少を含む）」52 例 52 件、「貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少を含む）」49 例 54 件、「肺炎（ブドウ球菌性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎を含む）」34 例 34 件、「汎血球減少症（血球減少症及び全血球数減少を含む）」20 例 20 件であった。

本剤を使用する患者の多くは血液疾患を有しており、これらの副作用の発現には原疾患の影響が考えられる。また、情報不足のため本剤との因果関係を評価するのが困難な症例もあり、現時点では本剤との明確な因果関係が疑われる症例が少ないことから、新たな対応は不要と判断しているが、今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していきたい。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本剤投与前後のフェリチン値及び自他覚症状について検討を行った結果、有効性解析対象 1,728 例のフェリチン値の変化量の平均値 ± 標準偏差（中央値）は $-292.9 \pm 5,023.7$ （ -180.2 ） ng/mL であり、フェリチン値が減少した症例率は 58.3%（1,008/1,728 例）であった。自他覚症状も、症状が確認された 399 例において、本剤投与後に 29.3%（218/743 件）の改善が見られた。

5.2 特定使用成績調査

有効性解析対象 211 例について本剤投与前後のフェリチン値の変化量の平均値 ± 標準偏差（中央値）は $-702.7 \pm 4,073.5$ （ -907.0 ） ng/mL であり、フェリチン値が減少した症例率は 68.7%（145/211 例）であった。大きなばらつきは認められるが、減少傾向であることが認められた。

なお、本調査では使用成績調査で忍容性が良好であった患者が登録されているが、本剤長期投与によりフェリチン値をより低下させることが示唆された。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 23 件、研究報告は 4 件であった。主な措置報告及び研究報告は表 7 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

外国の措置	<ul style="list-style-type: none"> ① 英国での肝不全、消化管潰瘍、消化管出血、腎尿細管障害に関する注意喚起（Dear Healthcare Professional Letter）（平成 20 年 8 月） ② 企業中核データシート等の改訂（平成 20 年 9 月、他 13 件） ③ RMP の改訂（平成 21 年 12 月、他 4 件） ④ オーストラリア規制当局における禁忌項目の追加（平成 24 年 12 月） ⑤ スイス連邦医薬品庁のホームページ上での代謝性アシドーシスに関する注意喚起（平成 25 年 12 月） ⑥ シンガポール規制当局の急性膵炎のリスクに関する注意喚起（平成 28 年 2 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 原疾患に起因する死亡例の報告（平成 21 年 6 月） ② 特定の遺伝子を有する患者で肝及び腎毒性のリスク及びハザードが上昇（平成 23 年 12 月） ③ 化学療法を受ける急性骨髄性白血病患者を対象とした臨床試験で、グレード 2～4 の胃腸関連事象及び感染が対照群より多く発現し試験が中断された（平成 26 年 1 月） ④ 細胞株による <i>in vitro</i> での hypoxia-inducible factor-1α（HIF-1α）の発現（平成 27 年 1 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上