

審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 エクジェイド懸濁用錠 125mg、同懸濁用錠 500mg

〔一 般 名〕 デフェラシロクス

〔申 請 者〕 ノバルティスファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 19 年 3 月 27 日

〔審 議 結 果〕

平成 20 年 1 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

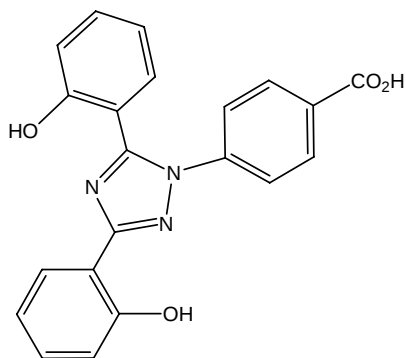
平成 20 年 1 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	① エクジェイド懸濁用錠 125mg、② 同 500mg (エックスジェード懸濁用錠 125mg、同 500mg から変更)
[一 般 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
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中デフェラシロクス 125mg、500mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]	
分子式	$C_{21}H_{15}N_3O_4$
分子量	373.36
化学名	
英 名 :	4-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl]benzoic acid
日本名 :	4-[3,5-ビス(2-ヒドロキシフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル]安息香酸
構造式	



[特 記 事 項]	優先審査品目
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 1 月 22 日

[販 売 名] ① エクジェイド懸濁用錠 125mg、② 同 500mg（エックスジェード懸濁用錠 125mg、同 500mg から変更）
[一 般 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
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 27 日
[特 記 事 項] 優先審査品目

[審 査 結 果]

提出された資料から、輸血による慢性鉄過剰症患者に対するデフェラシロクス（以下、本薬）の有効性及び安全性が以下のように示されたと判断する。

有効性については、主要な試験である海外 0107 試験において、経口剤である本薬は、注射剤であるデフェロキサミンメシル酸塩（以下、DFO）に対する非劣性は示されていないものの、本薬の肝鉄濃度低下作用は認められていること、また、本邦の臨床現場における DFO の使用実態から、DFO 治療が十分に実施されている状況にはないと考えられること（Eur J Haematol 78: 487-494, 2007）から、注射用鉄キレート剤治療が不適当な患者において、本薬の有効性は期待できると判断した。

安全性については、血中クレアチニン増加、消化器障害が多く認められ、特に本邦における本薬の主な投与対象である高齢者ではこれら有害事象の発現率が高い傾向があるため注意が必要である。また、この他本薬の臨床試験成績及び類薬の情報から、本薬投与時には肝機能障害、眼障害、聴覚障害、血球数減少、白血球破碎性血管炎、過敏症反応及び無顆粒球症の発現に十分に注意する必要があると考える。本邦における臨床試験成績が極めて限られていることを考慮し、製造販売後には本邦の慢性鉄過剰症患者の安全性プロファイルの十分な把握を行うために、一定期間本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、情報収集する必要があると考える。

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

【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）

【用法・用量】

通常、デフェラシロクスとして 20mg/kg を 1 日 1 回、水 100mL 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 30mg/kg を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 20 年 1 月 10 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	① エックスジェード懸濁用錠 125mg、② 同 500mg (① エクジェイド懸濁用錠 125mg、② 同 500mg に変更予定)
〔一 般 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
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 27 日
〔剤型・含量〕	1 錠中デフェラシロクス 125mg、500mg を含有する錠剤
〔申請時効能・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)
〔申請時用法・用量〕	通常、デフェラシロクスとして 20mg/kg を 1 日 1 回、水 100mL 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 30mg/kg を超えないこと。
〔特 記 事 項〕	優先審査品目

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

輸血による慢性鉄過剰症は、再生不良性貧血 (以下、AA : aplastic anemia)、骨髓異形成症候群 (以下、MDS : myelodysplastic syndromes)、 β サラセミア、鎌状赤血球症 (以下、SCD : sickle cell disease) 等の難治性貧血患者にとって、不可欠な支持療法である長期間にわたる頻回赤血球輸血の結果、赤血球崩壊後の鉄が肝臓、心臓、内分泌腺、皮膚等に蓄積される疾患である。本疾患は緩徐に進行するため数年間は無症候性に経過するが、継続的な輸血療法の結果、鉄蓄積が進行すると細胞内に蓄積された過剰の鉄により肝障害、心障害、糖尿病、皮膚色素沈着等の種々の合併症を発現し、不可逆的な臓器障害を来すまでに至った場合は予後が極めて不良となる。

現在、本邦では長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症の治療には、鉄キレート剤として「注射用デフェロキサミンメシル酸塩」 (以下、DFO : deferoxamine) が承認されている。1 単位 (注 : 欧米規格。国内単位 2 単位に相当) の輸血で 200mg の鉄が体内に摂取されるが、DFO は半減期が短く、DFO の 1 日用量 1,000mg 投与で体外に排泄される鉄量は約 10mg であるため (Brit J Haemat 17: 257-263, 1969)、適切な除鉄治療を行うためには連日投与すべきであるが、筋肉内注射又は点滴静注用の注射剤のため通院による投与が必要となる。また、本邦での主な原疾患である AA、MDS 等の難治性貧血患者の多くは血小板数減少や白血球数減少を合併する場合が多く、連日の注射により注射部位の炎症や皮下出血の合併が懸念される。このため、臨床実態として DFO による効果的な除鉄治療を行うことには限界があり、厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班による輸血依存性の MDS 152 例、AA 90 例、赤芽球癭 15 例、骨髓線維症 13 例等の基礎疾患で、赤血球輸血が月 2 単位以上の輸血が 6 ヶ月以上継続した患者計 292 例の調査 (2001 年 8 月～2005 年 12 月) では、56.2% (164/292 例) は鉄キレート剤による治療が行われておらず、DFO による治療が行われていた 43.2% (126/292 例) のうち除鉄のために必要な DFO の連日投与が実施されていたのは 8.6% (11/126 例) のみであったことが報告されている (Eur J Haematol 78: 487-494, 2007)。

一方、デフェラシロクス (以下、本薬) は鉄原子と 3 座の錯体を形成するよう至適化された幾何学配置をとっており、3 価の鉄 1 分子に対し本薬 2 分子が錯体を形成する鉄キレート剤である。本薬は 3 価の金属に対する親和性が高く、銅イオンや亜鉛イオン等の 2 価の金属イオンに対する親和性は低い。また、DFO とは異なり経口剤であるため、DFO による治療のための連日通院が困難な患者や血小板数・白血球数減少を合併している患者に対し、新たな治療機会を提供できる薬剤となるこ

とが期待され開発された。

本薬については、AA 及び関連する疾患（MDS、発作性夜間ヘモグロビン尿症、ファンコニー貧血、ダイヤモンド・ブラックファン貧血（以下、DBA：diamond-blackfan anemia））と診断された患者とその家族により構成される再生つばさの会により、2006 年 5 月に本薬の早期保険適用化の要望書が厚生労働大臣及び申請者に提出された。また、第 9 回未承認薬使用問題検討会議（2006 年 7 月 28 日）において、同会議のワーキンググループより「外国臨床データの活用も考慮した上で、早期の承認申請が望まれる」との検討結果が報告されている。

なお、本薬は米国において 2005 年 11 月 2 日に「2 歳以上の患者における、輸血による慢性鉄過剰症（輸血性ヘモジデローシス）」、欧州では 2006 年 8 月 28 日に「6 歳以上の重症 β サラセミア患者における頻回輸血（赤血球濃厚液を 7mL/kg/月以上）による慢性鉄過剰症」及び「他の貧血患者、2-5 歳の患者、及び頻回ではない輸血（赤血球濃厚液を 7mL/kg/月未満）による鉄過剰症を有する重症 β サラセミア患者においてデフェロキサミンによる治療が禁忌又は不適当な場合の輸血による慢性鉄過剰症」を効能・効果として承認されたのをはじめ、2007 年 10 月現在、輸血による慢性鉄過剰症を適応として世界約 95 カ国で承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

(1) 製造方法

原薬であるデフェラシロクスは、[] 及び [] を出発物質として、全 5 工程により製造される。なお、すべての反応は [] で実施される。

第 1 工程： []、[]、[] 及び [] を [] し、[] を加える。反応終了後、エタノールを加え、冷却し攪拌する。析出した固形物を単離し、洗浄、減圧乾燥して [] を得る。

第 2 工程： [] と [] の混液に [] を溶かし、[] まで [] し、[] の [] を加える。[] 後、水を加えて冷却、攪拌し、洗浄、減圧乾燥して [] を得る。

第 3 工程： []、[]、[] 及び活性炭を加え、[] まで [] し、[] を溶かす。次に、活性炭をろ過により除去し、水を加える。冷却、攪拌し、洗浄、減圧乾燥してデフェラシロクスを得る。

第 4 工程：粉砕する。

第 5 工程：2 枚重ねのポリエチレン袋に充てんした後、ドラムに入れる。

プロセス・コントロール

第 [] 工程の []、及び第 [] 工程の [] が、[] 工程管理されている。

製造工程の開発の経緯

製造工程の開発における変更点は [] の製造工程（第 [] 工程）及び精製工程（第 [] 工程）である。製造工程では、溶媒として開発当初は [] を用いていたが、純度改善のため、[] に変更した。精製工程では、開発当初は [] から再結晶していたが、純度の改善のため、[] か

らの再結晶に変更した。その後、精製工程の改善のため、最終的には[]による精製及び[]からの再結晶を実施することとなった。

(2) 特性

一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形（粉末 X 線回折）について検討されている。

本薬は白色～微黄白色の粉末であり、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール、エタノール（95）、1-オクタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。吸湿性はなく、融点は 262.8℃、解離定数は 10.9、8.8、3.9、1.8 であり、1-オクタノール/水での分配係数は 47（37±0.5℃）、光学活性は示さない。本薬には結晶形 A と結晶形 B の 2 つの結晶多形が存在するが、粉末 X 線回折の測定により識別可能である。結晶形 A []、[]、[]、[]等の溶媒からの再結晶により得られ、結晶形 B はデフェラシロクスを[]後に結晶化することによってのみ得られる。なお、本薬は[]に[]な結晶形[]である。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び X 線構造解析により支持されている。

(3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル測定、粉末 X 線回折測定）、純度試験（重金属、類縁物質、[]、残留溶媒）、水分、強熱残分、粒子径、定量法（液体クロマトグラフィー）及び微生物限度【[]】が設定されている。

(4) 原薬の安定性

本薬の安定性は、パイロットスケール（市販予定製剤で用いる原薬の製法のうち、[]の精製工程において[]による精製を行っていないことのみ異なる）で製造された 3 ロット、実生産スケール（市販予定製剤で用いる原薬と同じ製法）で製造された 3 ロットを用いて評価された。各安定性試験における試験条件は表 1 及び 2 のとおりである。

＜表 1 パイロットスケールロットにおける安定性試験条件＞

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）/金属ドラム	48 ヶ月
加速試験	40℃	75%RH		6 ヶ月
苛酷試験	50℃	<30%RH	無包装	1 ヶ月
	50℃	75%RH		1 ヶ月
	60℃	<30%RH		1 ヶ月
	60℃	75%RH		1 ヶ月
光安定性試験	—	—		キセノンランプ（120 万 lux・h、200W・h/m ² ）

＜表 2 実生産スケールロットにおける安定性試験条件＞

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）/金属ドラム	24 ヶ月
加速試験	40℃	75%RH		6 ヶ月

① パイロットスケールロットについて

長期保存試験及び加速試験の結果、経時的な変化は認められなかった。
苛酷試験の結果、明確な品質の変化は認められなかった。

② 実生産スケールロットについて

長期保存試験及び加速試験の結果、経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、本薬を気密容器で室温保存した場合、リテスト期間は 36 ヶ月と設定された。
なお、長期保存試験はパイロットスケールロット及び実生産スケールロットいずれも 60 ヶ月まで継続中である。

2) 標準物質

デフェラシロクス標準品の規格及び試験方法は確認試験（¹H-NMR）、定量法（滴定法）以外は本薬の試験方法（分析方法）による。

(1) 規格及び試験方法

デフェラシロクス標準品の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル測定、¹H-NMR）、純度試験（類縁物質、XXXXXXXXXX、残留溶媒）、水分及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

3) 製剤

(1) 製剤及び処方

本薬の製剤は 1 錠中にデフェラシロクス 125mg 又は 500mg 含有する懸濁用錠である。処方表は表 3 のとおりである。

＜表 3 製剤処方＞

配合目的	規格	成分名	125mg 錠	500mg 錠
			配合量 (mg)	
有効成分	別紙規格	デフェラシロクス	125.0	500.0
	日局	乳糖水和物		
	日局	結晶セルロース		
	薬添規	クロスポビドン		
	日局	ポビドン		
	日局	ラウリル硫酸ナトリウム		
	日局	軽質無水ケイ酸		
	日局	ステアリン酸マグネシウム		

(2) 製剤開発

製剤の開発は利便性が高い経口投与製剤の開発を目的として進められた。製剤は 1 錠あたりの含量及び 1 回の服用量が多く、また、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXため、通常の錠剤より大きな錠剤となることから、嚥下困難な小児や高齢者にも容易に服用できるXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが検討され、最終的に懸濁用錠が選択された。開発初期の臨床試験製剤（以下、CSF：clinical service form）はXXXXXXXXXX可能な 250mg 懸濁用錠でXXXXXXXXXXにより製造された。その後、XXXXXXXXXXの検討を実施し、欧州薬局方の「Dispersible Tablet」に規定される崩壊性の規格「3 分以内」に適合させるため、XXXXXXXXXXをXXXXXXXXXXし、崩壊性を向上させ、また、XXXXXXXXXX剤についても、CSF に使用していたXXXXXXXXXXの代わりにXXXXXXXXXXを選択し、更に打錠用XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXを改善するためXXXXXXXXXXを加えた臨床試験製剤（以下、MF：market form）が開発された。

市販予定製剤（以下、FMI：final market image）は、MF からの処方の変更を最小限にとどめ、また、崩壊性を高めるため [] を [] ことができる [] 法（ [] [] ）が採用された。また、FMI として、250mg 懸濁用錠の他に 125mg 及び 500mg 懸濁用錠が開発された。125mg 錠、250mg 錠及び 500mg 錠の成分組成比は同一である。

250mg 錠での MF と CSF、及び FMI と MF の溶出挙動（0.5%ポリソルベート 20 含有 pH6.8 リン酸塩緩衝液、50rpm、パドル法）を比較した結果、いずれも同様な溶出挙動を示した（4. 臨床に関する資料 1) 生物薬剤学試験成績の概要 (1) *in vitro* 溶出性の検討の項参照）。

(3) 製造方法

製剤は以下の 9 工程により製造される。

第 1 工程： デフェラシロクス、 [] 及び [] を [] で混合する。

第 2 工程： [] 及び [] を [] に加えて [] する。

第 3 工程： 第 2 工程で調整した [] を第 1 工程で製造した混合品に加え、 [] で [] する。

第 4 工程： 第 3 工程で製造した [] を [] する。

第 5 工程： 第 4 工程で製造した []、 []、 []、 []、 [] をそれぞれ [] 機に入れ、 [] する。

第 6 工程： 第 5 工程で製造した [] を混合する。

第 7 工程： 第 6 工程で製造した打錠用 [] を打錠機に入れ、 [] 打錠する。

第 8 工程： PTP 包装機を用いてポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンフィルムを加熱成型後、錠剤を充てんし、アルミニウム箔で加熱シールし PTP シートとする。

第 9 工程： 第 8 工程で製造した PTP 包装品を紙箱に詰め、製品とする。

プロセス・コントロール

第 [] 工程及び第 7 工程の中間体について工程管理されている。第 [] 工程では [] と [] の [] の [] との間に相関性が認められたため、 [] の [] 又は [] を管理している。第 7 工程の打錠工程では性状、 []、 []、質量 [] 及び崩壊時間を管理している。

製造工程の開発の経緯

当初、 [] 法の検討を行ったが、 [] の [] （ [] ）から適切ではなかったため、最終的に [] 法を採用している。また、崩壊時間を短くするために [] 法を採用し、 [] [] を [] にするとともに、 [] も [] されている。

(4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定）、純度試験（類縁物質）、懸濁性、製剤均一性（質量偏差試験）、崩壊性、溶出性及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(5) 製剤の安定性

125mg 錠及び 500mg 錠それぞれにつき、実生産スケールで製造された 3 ロットの安定性試験成績が提出された。安定性試験における試験条件は表 4 のとおりである。

＜表 4 製剤の安定性試験試験条件＞

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	PTP 包装	36 ヶ月
加速試験	40℃	75%RH	PTP 包装	6 ヶ月
苛酷試験（温度）	50℃	—	PTP 包装	1 ヶ月
光安定性試験	—	—	無包装	キセノンランプ（総照度：120 万 lux・h、 総近紫外放射エネルギー：≥200W・ h/m ² ）

長期保存試験の結果、125mg 錠及び 500mg 錠共に経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、125mg 錠及び 500mg 錠共に経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）の結果、125mg 錠及び 500mg 錠共に明確な品質の変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、125mg 錠及び 500mg 錠共に明確な品質の変化は認められず、光に安定であった。

以上の結果から、製剤を PTP 包装で室温保存した時、有効期間は 3 年とされた。

＜機構における審査の概略＞

1) 残留溶媒について

機構は、原薬及び標準品の残留溶媒規格値については、ICH Q3C ガイドラインを参考に設定されていたが、実測値が低値であるため、規格値を見直すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。現行の製造方法により製造された原薬の残留溶媒の実測値は、いずれの溶媒においても設定した規格より低い値であるが、将来的な原薬製造工程の改良及び品質の維持管理を考慮するとき、ICH Q3C ガイドラインでの限度値に基づき原薬の残留溶媒の規格を設定することは問題ないとする。

機構は、以下のように考える。将来的な原薬の製造工程の改良及び品質の維持管理を考慮して安易に実測値より高い値に設定しておくとの考えは受け入れ難い。残留溶媒は不純物であるため、可能な限り除去すべきであり、どうしても除去できない場合は ICH Q3C ガイドラインに準じて管理せざるを得ないのであって、特にクラス 1、2 に分類されている溶媒については、実測値が低い（十分製造工程で管理・除去できている）にもかかわらず ICH Q3C ガイドラインで示されている限度値を設定しておくことは不適切である。

以上より、機構は再度、残留溶媒の規格値を見直すよう申請者に求めたところ、実測値を踏まえた値に再設定されたため、機構はこれを了承した。

2) 崩壊性について

機構は、製剤の崩壊性について、服用時の水の温度を考慮し、試験液として 20℃～30℃の水で検討されているが、実際には 10℃～40℃よりも低温又は高温の水で懸濁、服用する場合も想定されるため、冷水及び湯での製剤の崩壊性並びに湯に懸濁したときの品質への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。想定される最低及び最高投与量を考慮し、125mg 錠 1 錠を冷水（約 7℃）100mL 及び 500mg 錠 5 錠を冷水 200mL に加えた後、かき混ぜて崩壊させ、十分に懸濁するまでの時間を測定した。更に、目視による製剤の崩壊、懸濁後の外観の観察を行った。同時

に、常温の水（23℃）を用いて同様の試験を実施した。その結果、いずれの実験においても、冷水での製剤の崩壊時間は常温の水での崩壊時間より 1 分程度長く要したが、懸濁後の外観には差は認められなかった。以上から、懸濁時に使用する水の温度は、製剤の崩壊、懸濁に大きな影響を与えるものではないと考えられた。

また、湯については、製剤の開発中に紅茶、緑茶及びハーブティーに製剤を懸濁させた際の崩壊性及び品質への影響の有無を検討している。紅茶、緑茶及びハーブティーに 125mg 錠 1 錠を各 100mL 及び 500mg 錠 5 錠を各 200mL で懸濁したときの崩壊/懸濁の様子、崩壊時間及び pH について検討した結果、いずれも、崩壊時間は水より短くなることが確認されたものの、顕著な変化は認められなかった。また、湯で調製した各飲料 100mL に製剤 125mg 錠 1 錠を懸濁後、室温で保存し、懸濁直後、4 時間後及び 24 時間後の含量及び類縁物質を測定した。その結果、いずれの飲料に懸濁した場合でも、含量及び類縁物質に顕著な変化は認められなかった。したがって、製剤の懸濁に紅茶、緑茶、ハーブティーを使用することによる製剤の品質への影響はないと考えられた。以上より、湯での直接の検討結果はないものの、製剤の服用に湯を使用することによる製剤の品質への影響はないものと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 新添加物について

製剤に崩壊剤として添加されているクロスポリドンについて、経口投与での既存製剤の 1 日最大投与量を超えていることから、新添加物としての資料が提出されている。

本添加物の規格及び試験方法並びに安定性については、薬添規収載品であることから特に問題ないものと判断した。

安全性については、提出された資料中に遺伝毒性のデータが存在しなかったが、既に他剤での使用実績が存在することと、食品添加物としての安全性が既に評価されている（一日許容摂取量は設定されていない）ことを考えると問題はないものと判断した。その他、提出された資料から見て、今回の使用量までの安全性は担保できるものと考えた。

以上、機構は製剤における本添加物の使用において特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vivo* 試験

特に言及しない限り非臨床 *in vivo* 試験では雄性動物が用いられている。

i) 胆管カニューレラットにおける作用（試験番号 PKF-00336 及び RD-2000067 : 4.2.1.1-1 及び 2)

低鉄含量の餌を摂餌下の胆管カニューレラットに、本薬 25、50 及び 100mg/kg が単回経口投与され、本薬投与前と比較し胆汁中及び尿中鉄排泄量の増加が認められた（投与後 48 時間の胆汁中鉄排泄量 : 25mg/kg $326 \pm 11 \mu\text{g Fe/kg}$ 、50mg/kg $570 \pm 185 \mu\text{g Fe/kg}$ 及び 100mg/kg $1,001 \pm 278 \mu\text{g Fe/kg}$; 投与後 48 時間の尿中鉄排泄量 : 25mg/kg $18 \pm 4.5 \mu\text{g Fe/kg}$ 、50mg/kg $53 \pm 40.7 \mu\text{g Fe/kg}$ 及び 100mg/kg $90 \pm 22.5 \mu\text{g Fe/kg}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差））。本薬 50 及び 100mg/kg 投与時の胆汁中鉄排泄増加作用は 24 時間を超えても持続していた。また、500 $\mu\text{g/kg/日}$ の鉄を除去するのに必要な本薬

の用量は約 32mg/kg であり、本薬の鉄排泄効率^{*}は、25mg/kg 18.3±2%、50mg/kg 16.7±6%及び 100mg/kg 群 14.6±4%（平均値±標準偏差）であった。

ii) 鉄負荷マーモセットにおける作用（試験番号 PKF-00572 及び RD-2000066 : 4.2.1.1-3 及び 5)

デキストラン鉄を 3 回（200mg/kg 2 回、3 回目は 100mg/kg）腹腔内投与した鉄負荷マーモセットに、本薬 14、28、56 及び 112mg/kg が単回経口投与され糞中鉄排泄量が測定された。なお、鉄の分布を安定させるため、本薬はデキストラン鉄投与 8 週以降に投与され、また、糞中の鉄分を減少させるため、6 日前から低鉄含量の餌に切り替えられた。投与後 48 時間の糞中鉄排泄量は、それぞれ 14mg/kg 433±39µg/kg、28mg/kg 1,047±116µg/kg、56mg/kg 1,523±151µg/kg 及び 112mg/kg 2,498±397µg/kg であり、投与 48 時間の尿中鉄排泄量は、それぞれ 14mg/kg 20.1±4.3µg/kg、28mg/kg 32.6±10.6µg/kg、56mg/kg 74.1±18.9µg/kg 及び 112mg/kg 304.8±74.1µg/kg（平均値±標準誤差）であった。また、500µg/kg/日の鉄を除去するのに必要な本薬の用量は約 22mg/kg であり、本薬の鉄排泄効率は 14mg/kg 4.7±3.2%、28mg/kg 29.0±17.2%、56mg/kg 27.4±6.7%及び 112mg/kg 27.5±12.5%（平均値±標準偏差）であった。

なお、本薬により銅及び亜鉛排泄量に変化は認められなかった。

iii) マーモセットにおける 39 週間反復投与における作用（試験番号 2027 : 4.2.3.2-15)

雌性及び雄性マーモセットに本薬 20、40 及び 80mg/kg が 1 日 1 回 39 週間反復経口投与され、肝臓及び腎臓の鉄、銅及び亜鉛含量が測定された。本薬投与により、肝鉄含量は減少したが、腎鉄含量に影響は認められず、銅及び亜鉛含量に影響は認められなかった（表 5）。

なお、本薬 20mg/kg が投与された雌性動物で肝鉄含量の減少が認められていない理由について、申請者は、本薬 20mg/kg 投与時の AUC_{0-24h} が雌性動物において低く、かつ肝鉄濃度を低下させる閾値付近であるためと説明している。

＜表 5 39 週間反復投与における肝臓及び腎臓の鉄、銅及び亜鉛含量への影響＞

		肝臓 (µg/g 湿重量)			腎臓 (µg/g 湿重量)		
		鉄	銅	亜鉛	鉄	銅	亜鉛
対照	雄	894±49.4	5.8±0.85	59±9.1	96±14.1	3.5±0.24	23±1.7
	雌	591±193.0	4.5±0.54	41±4.3	86±11.3	3.2±0.46	24±1.5
本薬 20mg/kg	雄	186±55.9	5.6±1.05	52±12.2	77±17.3	3.3±0.26	23±0.6
	雌	701±273.8	6.8±1.41	51±16.3	83±23.2	3.4±0.36	25±1.7
本薬 40mg/kg	雄	117±44.5	8.0±1.68	60±15.4	75±6.7	3.4±0.34	23±2.1
	雌	196±101.7	8.6±3.42	63±15.9	76±10.4	3.8±0.21	25±1.0
本薬 80mg/kg	雄	43±16.0	6.1±1.04	49±13.1	59±19.2	3.2±0.55	27±5.4
	雌	108±77.3	8.6±2.29	61±17.8	59±22.6	3.1±0.87	23±2.9

平均値±標準偏差、n=4

iv) ラットの鉄蓄積における影響（試験番号 PKF-00572 及び PKF-02377 : 4.2.1.1-3 及び 4.2.1.3-1)

低鉄含量の餌を摂餌下のラットに、⁵⁹FeCl₃ (Fe として 1mg) と本薬 20mg/kg が 1 日 2 回、1～5 日目及び 8～12 日目に経口投与され、15 日目に個体及び各臓器の ⁵⁹Fe の含量が測定された（表 6）。本薬により鉄蓄積の減少が認められ、特に肝臓の鉄蓄積が抑制された。

* 鉄排泄効率 (%) = 鉄排泄量 (mol/kg) / 投与量 (mol/kg) × 2^a × 100 (%)

a 鉄原子 1 モルを配位するのに必要な本薬のモル数

＜表 6 鉄負荷 2 週後における個体及び各臓器の ^{59}Fe 含量＞

	個体	血液	肝臓	脾臓	心臓	腎臓	大腿骨	残りの屠体
対照	357.9±22.1	87.4±65	60.4±20	2.2±1.2	3.2±2.0	4.3±0.9	1.8±1.6	199±65
本薬	232.2±40.6	76±32	29±8.7	2.2±0.6	3.4±1.8	3.3±0.8	1.1±0.3	117±17

nCi、平均値±標準偏差、n=4

(2) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に及ぼす影響（試験番号 PKF-XXXX-02391 : 4.2.1.3-3)

マウスに本薬 30～1,000mg/kg が単回経口投与され、本薬 100mg/kg 以上で弱い運動失調、本薬 300mg/kg 以上で頭部振戦が、100 及び 1,000mg/kg でステップスルー型受動回避能の低下が認められた。また、ラットに本薬 30～1,000mg/kg が単回経口投与され、本薬 1,000mg/kg 以上で 1 日目の摂餌量の低下が認められた。

② 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

i) *in vitro* 試験（試験番号 XXXX-6506、XXXX2060、XXXX18507 及び XXXX19059 : 4.2.1.3-4～7)

モルモット摘出心房において、本薬 30 μM で影響は認められなかったが、本薬 100 μM で収縮力の上昇が認められ（投与 3 分後 15.1±6.2%、平均値±標準偏差、以下同様）、本薬 300 μM で収縮力の一過性の上昇（投与 3 分後 39.0±10.5%）後、低下が認められ（投与 30 分後 -21.1±11.2%）、また心拍数の減少（投与 30 分後 -69.7±11.3%）が認められた。

ヒツジの単離プルキンエ線維において、本薬 21、64 及び 193 μM による活動電位パラメータへの影響がヒト血漿タンパク質非存在下及び存在下で検討された。ヒト血漿タンパク質非存在下において、活動電位持続時間の短縮が認められ（APD₃₀ : 21 μM -25.8±8.6%、64 μM -46.6±12.1%及び 193 μM -55.6±12.9%、APD₉₀ : 21 μM -8.9±3.6%、64 μM -23.8±4.5%及び 193 μM -46.1±3.7%、平均値±標準誤差）、脱分極最大速度の低下も認められた（21 μM -9.7±3.1%、64 μM -21.2±9.2%及び 193 μM -35.5±11.9%）。一方、ヒト血漿タンパク質存在下では活動電位持続時間の低下は認められなかったが、脱分極最大速度の低下は認められた（21 μM 9.4±6.9%、64 μM -17.8±10.9%及び 193 μM -26.9±12.6%）。

ウサギの摘出心臓において、本薬 30 μM は冠動脈灌流量及び閾値刺激電流を上昇させ、ペースメーカー活性を僅かに減少させた。

HEK293 細胞の hERG 電流において、本薬 250 μM により hERG 電流の抑制は認められなかった。

ii) 呼吸循環器系及び腎機能に及ぼす影響（試験番号 XXXX-6506 及び XXXX10021 : 4.2.1.3-4 及び 8)

麻酔下のラットにおいて、本薬 100～1,000mg/kg 単回十二指腸内投与により、呼吸循環器系に影響は認められなかった。

覚醒下のラットにおいて、本薬 100～1,000mg/kg 単回経口投与により、投与 6 時間後までの Na⁺、K⁺及び Cl⁻排泄量並びに尿量に変化は認められなかった。

イヌのテレメトリ試験では本薬 100 及び 300mg/kg が単回経口投与され、本薬 100mg/kg により、血圧、心拍数及び ECG に影響は認められず、本薬 300mg/kg により、約 18%の平均心拍数の増加、PR 間隔、QT 間隔及び RR 間隔の短縮が認められたが、QTc 間隔の短縮は認められなかった。

(3) 副次的薬理試験

① 各神経伝達物質の受容体における親和性（試験番号 PKF-XXXX-00902 : 4.2.1.3-2)

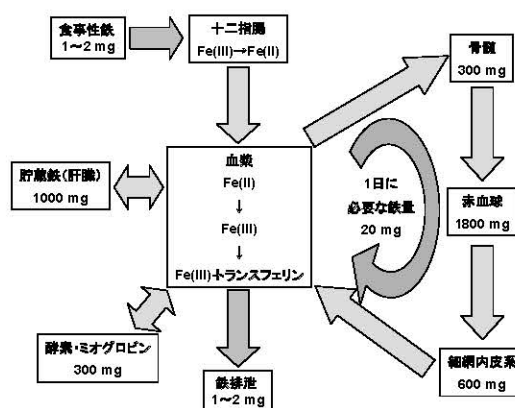
各種受容体における各受容体放射性リガンドに対する本薬 10 μ M の結合抑制率が検討された。NMDA 受容体のチャネルサイト及びカイニン酸受容体において、本薬により、それぞれ 11%及び 13%の結合抑制が認められた。

<機構における審査の概略>

(1) 作用機序について

申請者は、体内の鉄の動態、頻回輸血に起因する鉄負荷に関する概要及び本薬の作用機序について以下のように説明した。

成人では、食事により平均 1~2mg/日の鉄を摂取しており、消化管での細胞脱落及び出血によりほぼ同量の鉄が排泄されバランスが保たれている。鉄は消化管より Fe²⁺として吸収され、吸収された Fe²⁺は Fe³⁺に酸化されてトランスフェリンと結合し、造血組織や各臓器へ輸送される。細網内皮系マクロファージは老廃赤血球を処理して赤血球に含まれるヘモグロビンから鉄を抽出し、循環血液に還元している（図 1）。



<図 1 鉄の分布及びその流れ>

頻回輸血による継続した鉄負荷により細網内皮系マクロファージの貯蔵鉄が飽和後、トランスフェリン飽和度が増加し、血中にトランスフェリン非結合鉄（以下、NTBI : non-transferrin binding iron）が増大する。NTBI は肝細胞に取り込まれるが、肝臓の貯蔵鉄の飽和に伴い、血中 NTBI が高いまま維持され、心臓などの臓器への鉄負荷を引き起こすと考えられている。

本薬は計算化学を応用してデザインされた 3 座配位キレート剤であり、本薬 2 分子で 1 個の Fe³⁺原子（6 座配位）の配位が可能である。鉄に対する選択性が他の遷移金属に対する作用に比べて高く、Fe²⁺よりも Fe³⁺に強い親和性を示すことが示されている（親和性：Fe³⁺>Al³⁺>>Cu²⁺>>Zn²⁺>Fe²⁺>>Mg²⁺>Ca²⁺）（Eur J Inorg Chem 21: 4177-4192, 2004; Angew Chem Int Ed Engl 38: 2568-2570, 1999）。*in vivo* 試験において肝臓からの鉄除去作用が確認されたが、本薬の鉄除去作用の正確な作用部位は明らかとなっていない。しかし、鉄が細網内皮系マクロファージからトランスフェリンに引き渡される際に鉄キレート剤が作用すると考えられている。

機構は、本薬による詳細な作用機序は明確とはなっていないものの、本薬の投与により鉄排泄量の増加、肝鉄含量の低下作用が非臨床試験において認められているため、本薬の鉄除去作用は認められると考える。

(2) 本薬の各臓器における鉄除去作用について

機構は、鉄負荷ラットにおいて、本薬が脾臓及び精巣の鉄含量を低下させることができなかった（試験番号 PKF-02376 : 4.2.1.1-4）理由について考察し、各臓器の鉄蓄積に対する本薬の鉄除去能について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに [¹⁴C] で標識した本薬 100mg/kg を単回又は反復経口投与後の肝臓、腎臓及び心臓は高い放射能濃度を示したが、脾臓及び精巣の放射能濃度は低かったことから、本薬の臓器分布と本薬の鉄除去能の臓器による差が関連している可能性が考えられる（試験番号 522 : 4.2.2.2-1）。本薬の肝臓、腎臓及び心臓の鉄濃度の低下率を比較すると

(表 7)、動物種の違いから一概に比較はできないが、肝臓、腎臓、心臓の順に高くなると考えられる。ラットの薬物動態試験における本薬の臓器分布と鉄濃度の低下率が関連していることから、本薬の鉄除去能は本薬の臓器分布と関連している可能性が考えられる。そのため、本薬のその他の臓器における鉄除去能については直接検討していないが、本薬の臓器分布から、鉄除去能は低い可能性が推察された。

＜表 7 鉄負荷動物における本薬の臓器別鉄除去能＞

動物種	投与量	投与期間	性別	肝臓	腎臓	心臓	報告書
ラット	100mg/kg	4 週間	雄	73/201 (64%)	51/81 (37%)	－	■7066 : 4.2.3.2-7
	30mg/kg	26 週間	雄	78/367 (79%)	61/148 (57%)	－	■7037 : 4.2.3.2-9
			雌	284/1,126 (75%)	109/227 (52%)	－	
	雄		81/367 (78%)	53/148 (64%)	－		
	雌		206/1,126 (82%)	68/227 (70%)	－		
	180mg		19 週間	雄	108/367 (71%)	63/148 (57%)	
		雌		172/1,126 (85%)	44/227 (81%)	－	
スナネズミ	100mg/kg	12 週間	雌	4,970/9,420 (47%)	－	524/648 (19%)	Transl Res 148: 272-280, 2006

上段：本薬投与群の平均鉄濃度 (μg/g) / 対照群の平均鉄濃度 (μg/g)

下段：(低下率)

機構は、本薬の鉄除去に係る詳細な作用機序は明確とはなっていないものの、本薬は Fe^{3+} に対する高い親和性と安定したキレート形成能により鉄を除去すると考えられるため、本薬の鉄除去効果は本薬の臓器分布と関連するという申請者の説明を了承した。

(3) 腎機能に及ぼす影響について

本薬は水溶液中では pH に依存して Fe^{3+} と種々の錯体を形成し、5 種の化学種が同定されている。生理的条件の血液の pH (7.4) では、 $[\text{Fe(III)(ICL670)}_2]^{3-}$ の状態で安定しているものの、酸性条件下では部分的に解離して $[\text{Fe(III)ICL670}]$ となり、 O_2^- により還元され、 $[\text{Fe(II)ICL670}]^-$ を生じたり、過酸化水素により再度酸化されたりし、フリーラジカルが産生する可能性が否定できないと、申請者は考察している。

機構は、本薬は腎臓への分布が認められ、割合は少ないものの尿中へも排泄されることから、尿の pH が酸性側にシフトした際に生じる鉄錯体が腎機能へ及ぼす影響について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 4 週間反復投与毒性試験において、本薬 100mg/kg 投与群では尿 pH が酸性側にシフトし、BUN 及び血清クレアチニン (以下、Cr) 増加、並びに病理組織学的検査において腎尿細管空胞化又は壊死が認められる個体も存在したが、特に影響の認められない個体も存在した (試験番号 ■4080 : 4.2.3.2-8)。また、マーモセット 39 週間反復投与毒性試験において、本薬 80mg/kg 投与群では、尿 pH への影響は認められていないものの、腎尿細管変性が認められた個体も存在した (試験番号 ■2027 : 4.2.3.2-15)。

ラット 4 週間毒性試験において、腎臓病理所見が認められた個体の尿 pH が 5 であったこと、ラット 4 週間反復投与毒性試験の 4 週間の回復期間後には、尿 pH と尿細管の病理組織学的検査はいずれも回復していることから、不安定な錯体の生成による腎臓への影響も否定できないが、尿 pH と腎臓機能への影響に一貫した関係が認められていないため、腎毒性の主たる原因が不安定な錯体の生成によるものではないと考えた。ブタ及びヒトの近位尿細管培養細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬の用量依存的に細胞死マーカー (乳酸脱水素酵素) の漏出が認められたが、本薬と

等モル濃度の Fe^{3+} 添加により漏出が認められなくなったことから、本薬による鉄除去作用により鉄不足に至ることが腎毒性の発現に寄与すると考えた。現在、腎障害の発現機序を解明する目的で、① ヒト臍出近位尿管細胞における Cr の細胞間輸送に対する影響、② ラットへの単回及び反復投与による腎動脈の血行動態に与える影響、③ ラットへの反復投与による腎に対する臨床生化学的及び病理組織学的検討並びに遺伝子解析に関する非臨床試験が実施中であり、20■年に終了予定である。また、 β サラセミア患者を対象にして本薬の腎血行動態（糸球体濾過速度、腎血漿流量及び濾過率）を検討する海外臨床試験（2123）が実施中であり、20■年に終了予定である。

機構は、尿 pH と腎毒性の発現に相関が認められないことは理解するものの、本薬の薬理作用を示す用量と腎毒性を示す用量に大きな差異が認められないこと、臨床においても血清 Cr 値の増加が認められていることから、腎毒性には十分注意する必要があると考える。また、現在実施中の非臨床試験及び臨床試験については、試験成績が得られた際には、適切に情報提供を行う必要があると考える（「4. 臨床に関する資料 3）有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（3）安全性について ③ 腎障害について」の項参照）。

(4) 心機能に及ぼす影響について

ヒツジ単離プルキンエ線維では、ヒト血漿タンパク非存在下、本薬濃度 $64\mu\text{M}$ で活動電位の有意な短縮及び脱分極最大速度の低下が認められ、ウサギ臍出心臓では、本薬濃度 $30\mu\text{M}$ で冠動脈灌流量、閥刺激電流及びペースメーカー活性に影響が認められている（「(2) 安全性薬理試験 ② 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 i) *in vitro* 試験」の項参照）。機構は、これらの試験成績より本薬が直接心臓へ作用する可能性が考えられることから、本薬が心臓へ与える影響について説明するよう、申請者へ説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトに本薬 30mg/kg 反復経口投与時の定常状態の C_{max} は約 $200\mu\text{M}$ であるが、本薬のタンパク結合率は 99%であるため、本薬のフリー体の濃度としては約 $2\mu\text{M}$ であると考えられる。したがって、ヒツジ単離プルキンエ線維及びウサギ臍出心臓で影響が認められた濃度（ $64\mu\text{M}$ 及び $30\mu\text{M}$ ）の $1/15\sim 1/30$ であるため、本薬がヒトの心機能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、海外健康成人を対象とした QT 間隔への影響を検討した臨床試験（2122）では、QT 間隔延長等、心機能への影響は認められず、国内臨床試験（1101）では心臓の有害事象は 14.3%（3/21 例）（頻脈及び動悸、心房細動、心不全）に認められたが、因果関係は否定されている。また、海外臨床試験（0106、0107、0108 及び 0109）で認められた心臓障害の有害事象及び因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）の発現割合に用量依存性は認められず、本薬群と DFO 群の心臓障害の有害事象及び副作用の発現割合は低く、大きな差異も認められなかった。

長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症患者は心臓に鉄が蓄積することで不整脈、心不全などの合併症を引き起こすリスクを有しており、臨床試験で認められた心血管系障害が薬剤性が疾患由来かを判断することは困難であるが、以上の非臨床試験成績、健康成人の臨床試験成績より、本薬が心血管系障害を引き起こす可能性は低いと考える。

機構は、肝障害患者への投与時やタンパク結合率を変化させる薬物との併用時には本薬フリー体の血中濃度が上昇する可能性も考えられるが、本薬の代謝は主にグルクロン酸抱合によるため、肝機能障害の影響は受けにくいと考えられること、アルブミンのリガンドであるワルファリン、ジギトキシン及びジアゼパムは本薬のアルブミンとの結合に影響しなかった（試験番号 R■-083：5.3.2.1-2）ことを勘案すると、これらの事象により本薬の血漿中濃度が変動する可能性は低

いと考えられる。また、臨床試験成績では DFO と本薬の心臓障害の有害事象発現割合に差異は認められなかったことを勘案すると、本薬は臨床使用下で直接心臓障害を誘発する可能性は低いと考えた。しかし、長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症患者は心血管系障害のリスクが高いことから、心臓障害の発現には十分注意しておく必要はあると考える。

(5) 本薬の代謝物及び本薬の鉄錯体の影響について

ヒトにおける本薬の主な代謝物である M3（本薬のアシルグルクロン酸抱合体）の薬理作用及び安全性、並びに本薬の鉄錯体の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。M3 を用いた薬理試験及び毒性試験は実施していないが、ヒトにおける血漿中の存在比が 3%であることから、有効性への関与は低いと考えられる。また、M3 はラットでは 0.8%、マーモセットでは 27%存在していたが、毒性試験で認められた所見に種差は認められなかったため、M3 の毒性発現の可能性は低いと考えた。

一方、本薬の鉄錯体については、血漿中の本薬総ての AUC に占める鉄錯体の割合は、ラットで 11~40%、マーモセットで 58~81%、サラセミア患者で 24%であった。マーモセットでは本薬の鉄錯体の割合が高いものの、毒性試験で認められた所見に種差は認められなかったため、本薬の鉄錯体による毒性発現の可能性は低いと考えた。また、本薬は酸性域（pH1.5~5.5）ではフリーラジカルを産生する不安定な錯体（ $[\text{Fe(III)(ICL670)}]$ 及び $[\text{Fe(III)H(ICL670)}]^+$ ）を形成する可能性があるものの、生理的 pH である中性付近では安定であるため、生体内では安定した錯体として存在していると推察する。しかし、胃内 pH は 1.6~2.0、糞便の pH は 5.0~7.0 及び尿の pH は 4.5~7.5 であるため、胃、腸内及び腎臓で不安定な錯体が生成される可能性が考えられ、本薬の鉄錯体により胃腸障害及び腎臓障害が発現した可能性も完全には否定できない。海外 0106、0107、0108 及び 0109 臨床試験において、胃腸障害及び臨床検査値異常を含む腎臓障害の有害事象発現頻度は DFO と比較して本薬群で高かった（胃腸障害：本薬群 51.4%〈335/652 例〉及び DFO 群 32.6%〈115/353 例〉、腎及び尿路障害：7.7%〈50/652 例〉及び DFO 群 3.4%〈12/353 例〉、血中 Cr 増加：本薬群 10.6%〈69/652 例〉及び DFO 群 0.0%〈0/353 例〉）。しかし、胃腸障害及び腎臓障害は軽度又は中等度であり無処置又は対症療法で対応可能で、数日間で消失又は回復が認められるものであった。

機構は、ヒトの血中において本薬の代謝物の存在は本薬に比べ極めて低いこと、本薬 500µg/kg/日の鉄を除去するのに必要な本薬の用量はラットで約 32mg/kg、マーモセットで約 22mg/kg であり、M3 の血中存在割合が異なる 2 種の動物間でも大きな差異が認められていないことから、薬理作用は主に本薬により現れると考える。また、代謝物の存在比が低いことに加え、M3 が 27%存在していたマーモセットにおいて特段、毒性の発現が認められなかったことから、代謝物が安全性に与える影響は低いとする申請者の説明は了承できると考えた。

一方、本薬の鉄錯体の安全性については、血液（pH7.4）、肝臓（胆汁、pH7.8~8.6）及び胆嚢（胆汁、pH7.0~7.4）では、 $[\text{Fe(III)(ICL670)}_2]^{3-}$ の状態では安定していると考えられるが、胃（pH1.6~2.0）腸（糞便、pH5.0~7.0）及び腎臓（尿、pH4.5~7.5）では、不安定な錯体が形成される可能性があるため、本薬の鉄錯体による有害事象発現の可能性は完全には否定できない。しかしながら、本薬の胃腸障害及び腎臓障害は軽度又は中等度であり、無処置又は対症療法で回復することから、本薬使用に際しては患者の状態を確認しながら使用することは差し支えないと考える。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセットにおける本薬、本薬の ^{14}C 標識体及び本薬の ^{14}C 標識鉄錯体の経口又は静脈内投与時の薬物動態が検討された。また、各動物種及びヒトにおける血球移行率、血漿タンパク結合及び代謝について検討する *in vitro* 試験が実施された。

放射能の測定には、液体シンチレーション計測又は定量的全身オートラジオグラフィが、本薬の定量には高速液体クロマトグラフィー-紫外吸光検出法（以下、HPLC-UV）又は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（以下、LC-MS/MS）が用いられた。

(1) 吸収

① *in vitro* 試験

i) 細胞単層膜透過性試験（試験番号 R-00436 及び R-01161 : 5.3.2.3-1 及び 2）

ヒト結腸癌由来の Caco-2 細胞を用いて、本薬（1～50 $\mu\text{mol/L}$ ）の頂端膜側から側底膜側（吸収方向）及び側底膜側から頂端膜側（排出方向）への見かけの透過係数（ P_{app} ）が検討された。本薬は透過性の高い化合物であり、本薬 1 μM の透過割合は 15.5（ P_{app} （排泄方向）/ P_{app} （吸収方向））と、排出担体の基質となることが示された。また、Pgp/MRP1/MRP2 を抑制するシクロスポリン A 及び Pgp/MRP1 を抑制するベラパミルによって、透過性に変化は認められなかった。一方、本薬の鉄錯体については非常に透過性の低い化合物であることが示唆された。

ii) トランスポーター親和性試験（試験番号 R-00372 及び R-00371 : 5.3.2.3-3 及び 5.3.2.2-10）

アフリカツメガエル卵母細胞を用いて、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチドである OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3、又はヒト有機カチオントランスポーターである hOCT1 を介した本薬 2～100 $\mu\text{mol/L}$ の取り込み作用が検討されたが、影響は認められなかった。

昆虫又は哺乳動物細胞から精製した膜小胞を用いて、MDR1（P-糖タンパク質）、BCRP 及び MRP2 による本薬の排出輸送が検討された。表 8 に活性化及び阻害に関する速度論パラメータを示す。

<表 8 MDR1、BCRP 及び MRP2 による本薬排出輸送の活性化及び阻害に関する速度論パラメータ>

輸送体タンパク質	活性化に関する速度論パラメータ		阻害に関する速度論パラメータ
	K_m ($\mu\text{mol/L}$)	V_{max} (nmol Pi/mg/min)	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
BCRP	1.3	66.9	n.a. ¹⁾
MRP2	>10	n.d.	n.a. ¹⁾
MDR1	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. : 評価せず

n.d. : 測定せず

1) 不完全活性：最大 ATPase 活性の約 50%しか阻害されなかった。

本薬は BCRP 及び MRP2 によって能動輸送されるが、BCRP の親和性が約 8 倍高いことが示唆された。一方、MDR1 による輸送は認められなかった。

② *in vivo* 試験

i) 単回投与試験（試験番号 R-0012、R-522、R-021 及び R-315 : 4.2.2.2-1～4）

雌雄マウス、ラット、イヌ及びマーモセットにおける本薬の ^{14}C 標識体及び非標識体単回経口又は静脈内投与時の総本薬[†]及び本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

各動物種における本薬の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、BA : bioavailability）は表 9 のとおりであり、ヒトにおける絶対的 BA は 73%であった（375mg 単回投与時、2101 試験 : 4. 臨床に関する資料 1) 生物薬剤学試験成績の概要「(2) バイオアベイラビリティ試験」の項参

[†] 遊離型の本薬及び鉄錯体を遊離型としたときの総和（総本薬濃度=遊離型本薬濃度+2×本薬鉄錯体濃度により算出）

照)。また、ラットでは総放射能（遊離型本薬、本薬鉄錯体及び本薬の代謝物の放射能）の AUC_{0-24} の 85%を本薬の未変化体（遊離型及び鉄結合型）が占めているが、マーモセットでは約 30%が未変化体（遊離型及び鉄結合型）であり、ヒトでは $[^{14}C]AUC_{0-24}$ の 91%が本薬未変化体であった。血漿中総本薬の AUC に占める本薬の鉄錯体の割合は、ラットで 11~40%、マーモセットで 58%~81%であった。

また、本薬及び総放射能は、投与量、投与経路及び雌雄にかかわらず、マウス、ラット及びマーモセットの血漿から多相性の推移を示して消失した。マーモセットにおける本薬の消失については、本薬及び代謝物の全身曝露に対して本薬及び代謝物の腸肝循環が寄与している可能性が高いと考察されている。

なお、マウス及びラットに高用量 300mg/kg を経口投与すると、AUC 及び BA が用量比以上に増加した。

（ヒトにおける薬物動態パラメータについては、「4. 臨床に関する資料 1) 生物薬剤学試験成績の概要及び 2) 臨床薬理試験成績の概要参照」）

＜表 9 本薬の $[^{14}C]$ 標識体及び非標識体を単回経口又は静脈内投与時の総本薬及び本薬の薬物動態パラメータ＞

動物種		マウス ^{a)}				ラット ^{b)}		イヌ ^{c)}		マーモセット ^{d)}	
		雄	雌	雄	雌	10mg/kg p.o.	10mg/kg i.v.	11mg/kg ^{e)} p.o.	1.2mg/kg i.v.	25mg/kg p.o.	10mg/kg i.v.
t_{max} (h)	総本薬	0.5	0.5	0.083 ^{f)}	0.083 ^{f)}	0.5	0.083 ^{f)}	n.d.	n.d.	0.5	0.083 ^{f)}
	本薬	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.5	0.083 ^{f)}	0.75 (0.5, 1.5) ^{g)} 0.88 (0.33, 1) ^{h)} 0.75 (0.33, 1.5) ⁱ⁾	0.083 ^{f)}	0.5	0.083 ^{f)}
C_{max} (μ mol/L)	総本薬	14.7	10.5	45.6	49.6	8.12	70.1	n.d.	n.d.	46.3	73.3
	本薬	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7.11	67.7	79.3 $\pm$ 34.8 ^{g)} 66.4 $\pm$ 11.8 ^{h)} 76.3 $\pm$ 15.7 ⁱ⁾	19.1 $\pm$ 3.94	31.8	66.6
AUC_{0-24} (μ mol/L $\cdot$ h)	総本薬	35.1	32.2	60.9	55.7	33.7	89.8	n.d.	n.d.	136	79.0
	本薬	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20.4	79.6	202 $\pm$ 88.8 ^{g, j)} 172 $\pm$ 42.0 ^{h, j)} 189 $\pm$ 51.3 ^{i, j)}	18.5 $\pm$ 5.32 ^{j)}	42.4 ^{k)}	41.8 ^{k)}
$t_{1/2\alpha}$ (h)	総本薬	0.9	1.1	0.7	0.5	1.0	0.7	n.d.	n.d.	0.7	0.5
	本薬	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.7	0.7	3.2 $\pm$ 2.0 ^{g)} 3.2 $\pm$ 1.5 ^{h)} 3.2 $\pm$ 1.6 ⁱ⁾	1.1 $\pm$ 0.15	n.d.	n.d.
$t_{1/2\beta}$ (h)	総本薬	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.d.	n.d.	35	51
	本薬	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.d.	n.d.
吸収率		56 ^{l)}	61 ^{l)}	-	-	76 ^{m)}	-	n.d.	-	85 ^{l)}	-
BA(%)		58	58	-	-	38 ⁿ⁾ /26 ^{o)}	-	117 $\pm$ 38.5 ^{g)} 106 $\pm$ 17.8 ^{h)} 128 $\pm$ 35.3 ⁱ⁾	-	88 ⁿ⁾ /41 ^{o)}	-
V_{ss} (L/kg)	総本薬	-	-	0.98	1.0	-	0.55	-	0.23	-	8.8
CL (mL/min/kg)	総本薬	-	-	7.3	8.0	-	5.0	-	2.9	-	3.5
E_H (%)		-	-	18	20	-	20	-	21	-	18

i.v. : 静脈内投与、p.o. : 経口投与、 t_{max} : 最高血漿中薬物濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中薬物濃度、AUC : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2\alpha}$: 投与後初期の見かけの半減期、 $t_{1/2\beta}$: 見かけの終末相半減期、BA : バイオアベイラビリティ、 V_{ss} : 定常状態における分布容積、CL : クリアランス、 E_H : 肝抽出率、n.d. : 検討せず、n.a. : 定量限界以上の評価可能な濃度データ数が少なかったため、評価不能

a) 3 匹のマウスから採取した血漿をプールして評価

b) 3 匹のラットから採取した血漿をプールして評価

c) 8 匹のイヌから採取した個別の血漿を用いて評価； t_{max} は中央値（最小値，最大値）、その他は平均値 $\pm$ 標準偏差

d) 3 匹のマーモセットから採取した血漿をプールして評価

e) 3 製剤（2 つの懸濁用錠 A, B 及び懸濁用散剤 C）を経口投与

f) 初回採血時点

g) 懸濁用錠（製剤 A）

h) 懸濁用錠（製剤 B）

i) 懸濁用散剤（製剤 C）

j) AUC_{0-inf}

k) AUC_{0-72}

l) 用量補正した $[^{14}C]AUC_{po}/[^{14}C]AUC_{iv}$ から算出

m) 尿及び胆汁中に排泄された放射能から算出

n) 総本薬の AUC に基づいて算出

o) 遊離型本薬の AUC に基づいて算出

ii) 腸肝循環について (試験番号 R-01123 : 4.2.2.2-8)

胆管カニューレラット (ドナーラット群) に本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与後 6 及び 24 時間以内に、投与した放射能のそれぞれ 61.5%及び 78.2%が胆汁中に回収された。さらに、ドナーラット群とは別の胆管カニューレラット群 (レシーバーラット群) の十二指腸内に、ドナーラット群から採取した胆汁を投与したとき、投与後 24 時間以内のレシーバーラットの胆汁、尿及び屍体中における本薬の ^{14}C 標識体関連放射能の総回収率は投与した放射能の 39%であった。したがって、総腸管循環量は最初に静脈内投与した用量の 30.5% (78.2%×39%) と算出された。また、本薬未変化体、数種の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が腸肝循環に寄与していることが示唆された。

(2) 分布

① 血漿タンパク結合と血球移行性 (試験番号 R-01753 及び R-083 : 5.3.2.1-1 及び 2)

in vitro で、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒト血漿に、本薬の ^{14}C 標識体及び本薬の鉄錯体 4~80µg/mL (雄性マウスのみ 160µg/mL まで検討) を添加して求めた血漿タンパク結合率及び血球移行率は、表 10 及び表 11 のとおりであった。

<表 10 各種血漿における本薬及び本薬鉄錯体の血漿タンパク結合率>

		ラット	マウス (雄/雌)	イヌ	ウサギ (雄/雌)	マーモセット ¹⁾	ヒト
血漿タンパク結合率 (%)	本薬	99.2	98.7/99.0	99.4	99.1/99.3	98.4	99.6
	鉄錯体	99.7	99.0/99.1	99.8	99.2/99.4	99.0	99.7
血漿タンパク非結合率 (%)	本薬	0.8	1.3/1.0	0.6	0.9/0.7	1.6	0.4
	鉄錯体	0.3	1.0/0.9	0.2	0.8/0.6	1.0	0.3

中央値

1) 雌雄血漿のブール

<表 11 各種血漿における本薬及び本薬鉄錯体の血球移行性>

		ラット	マウス (雄/雌)	イヌ	ウサギ (雄/雌)	マーモセット ¹⁾	ヒト
血球移行率 (%)	本薬	32	28/18	9	17/8	25	5
	鉄錯体	4	0/0	0	0/0	0	0

中央値

1) 雌雄血漿のブール

本薬及び鉄錯体の血漿タンパク結合率は高く、血漿タンパク非結合率を比較したとき、絶対値としてはわずかであるものの最大で 3~4 倍程度の種差が認められ、また、血球移行率にも種差が認められた。なお、マウス及びウサギでは血球移行率に性差も認められたが、血液毒性の発現状況に性差は認められなかった。

また、本薬の結合タンパク質について検討したところ、ヒト血清アルブミン (40g/L) に対する *in vitro* 血漿タンパク結合率は、本薬濃度 10~105µg/mL (27~281µmol/L) の範囲で 98~99%であった。 α_1 -酸性糖タンパク質に対する結合は本薬濃度 (0.5~105µg/mL (1.34~281µmol/L)) の上昇に伴い、85%から 8%に低下し、結合の飽和が示唆された。 γ -グロブリンに対する結合は 17~19%であり、他のタンパク質に比べて低かった。

② ラットにおける臓器及び組織分布 (試験番号 R-522、R-00560 及び R-01158 : 4.2.2.2-1、4.2.2.3-9 及び 4.2.2.3-6)

アルビノ及び有色ラットにおける本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg 単回経口投与後 1、4 及び 8 時間の放射能は、大部分の臓器及び組織で血液中濃度と同等以下であったが、腎臓、肝臓及び腸管では高い放射能濃度が認められた。投与 24 時間後に血液中濃度より高い放射能濃度を示した臓器

は、肝臓、腎臓、腸管、皮膚及び食道であり、投与 7 日後には放射能はほとんど認められなかった。脳内放射能濃度は低く、本薬及びその代謝物の脳内移行性は低いことが示唆された。有色ラットの脈絡膜等の眼のメラニン含有組織には、親和性が認められなかった。

また、雄性有色ラットに本薬の ^{14}C 標識体 100mg/kg を単回経口投与したとき、個々の組織中放射能濃度は概ね投与 4 時間後に最高値に達し、肝臓及び腎臓皮質で最も高い放射能濃度が認められた。投与 24 時間後には、皮膚、腎臓皮質及び肝臓を除く大部分の組織で放射能はほとんど認められなかったが、皮膚では投与 168 時間後でも痕跡量の放射能が検出された (2.5nmol/g)。

一方、雄性アルビノラットに本薬の ^{14}C 標識体 10 及び 100mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、放射能は各組織及び臓器から速やかに消失し、その消失プロファイルは初回投与時と反復投与時とで同様であった。また、組織及び臓器への蓄積は認められなかった。

なお、有色ラットに ^{14}C 標識した本薬の鉄錯体 10mg/kg を静脈内投与したときの臓器及び組織中放射能分布パターンは、有色ラットに本薬の ^{14}C 標識体を静脈内投与したときと類似していた。

③ ラット及びウサギにおける胎盤移行性 (試験番号 R-01631、R-01632 : 4.2.2.3-3、4.2.2.3-4)

妊娠 13 日目及び 17 日目のラットに本薬の ^{14}C 標識体 30mg/kg を単回経口投与したとき、13 日目の投与 1~24 時間後の胎児中放射能濃度は母動物の血中放射能濃度の 1/13~1/26 であり、17 日目の投与 2 時間後には母動物の血中放射能濃度の約 1/6 であった。

また、妊娠 17 日目のウサギに本薬の ^{14}C 標識体 40mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後における胎児曝露は軽度であり、胎児中放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 1~2%に相当した。

④ ラットにおける乳汁移行性 (試験番号 R-0015 及び R-00702 : 4.2.2.3-2 及び 4.2.2.3-5)

授乳ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は迅速かつ高率に乳汁中へ移行し、血漿及び乳汁中の放射能濃度は投与後 0.5 及び 2 時間に最高値に達した。投与 4~8 時間後の乳汁/血漿中放射能濃度比は 17~24 であり、乳汁中で放射能が高濃度に濃縮された。

また、授乳ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後から 24 時間の間、哺乳幼若ラット (10 日齢) は本薬又はその代謝物の曝露を受け、幼若動物の組織中放射能分布パターンは母動物と類似していた。

(3) 代謝

① *in vitro* 試験

i) 本薬の酸化的代謝について (試験番号 19-0517 : 5.3.2.2-1)

ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒトの肝ミクロソームにおける本薬の ^{14}C 標識体の代謝プロファイルが検討された。イヌでは本薬は代謝されなかったが、ラット、ウサギ、マーモセット及びヒト肝ミクロソームによる本薬の代謝は定性的に類似していた。また、肝ミクロソームによる本薬の代謝作用は、ウサギ及びマーモセットにおいて、ラット及びヒトよりも強く認められた。

なお、マーモセット肝ミクロソームにおける本薬の鉄錯体の代謝プロファイルは、本薬の代謝プロファイルと類似していた。

ii) 代謝酵素について (試験番号 R-078 : 5.3.2.2-3)

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝プロファイルを検討したところ、4 種の一水酸化体 (5-水酸化体 : M1、3-水酸化体 : M2、5'-水酸化体 : M4、及び 3'-水酸化体 : M5) が

認められ、主に CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝物 M1 及び M2 が、CYP2D6 により代謝物 M4 及び M5 が生成することが示された。本薬の酸化代謝に対する CYP1A2 の寄与は CYP2D6 に比べて 6～8 倍大きかった。

iii) 本薬のグルクロン酸抱合について（試験番号 R■■-1771 及び R■■01162 : 4.2.2.4-2 及び 5.3.2.2-5)

UDPGA 存在下のヒト肝ミクロソーム及び各種 UDP-グルクロン酸転位酵素 (UGT) を発現させた昆虫細胞由来のミクロソームを用いて、本薬の直接的グルクロン酸抱合について検討され、Michaelis-Menten 式に基づく酵素速度論パラメータが算出された (表 12)。

＜表 12 ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト UGT による本薬のグルクロン酸抱合に関する Michaelis-Menten 式に基づく酵素速度論パラメータ＞

Michaelis-Menten 式に基づく酵素速度論パラメータ	K_m ¹⁾ ($\mu\text{mol/L}$)	Hill 係数 ¹⁾ n ²⁾	V_{max} ¹⁾ ($\text{pmol}/(\text{mg protein} \cdot \text{min})$)	Clint ($\mu\text{L}/(\text{mg protein} \cdot \text{min})$)
ヒト肝ミクロソーム ³⁾	65.9±6.8	1.31±0.09	165.4±8.8	2.51
UGT1A1 ^{3,5)}	52.1±3.3	1.28±0.06	353.5±9.8	-
UGT1A3 ^{4,5)}	72.6±19.7	-	106.8±10.4	-
UGT1A9 ^{4,6)}	38.5±10.6	-	64.0±5.4	-

- 1) すべて二重測定検体の平均値±標準誤差
- 2) 協同性の評価尺度
- 3) Hill 速度論モデルにデータが当てはまると仮定して推定した値
- 4) Michaelis-Menten 式にデータが当てはまると仮定して推定した値
- 5) UGT1A1 及び UGT1A3 によりアシルグルクロン酸抱合体 M3 が生成
- 6) UGT1A9 によって保持時間 29.2 分の副次的代謝物が生成

本薬の直接的グルクロン酸抱合は主として UGT1A1 及び UGT1A3 によって触媒され、両方でグルクロン酸抱合体生成の約 95%を占めた。

なお、*in vivo* の試験成績から、グルクロン酸抱合（アシル基のグルクロン酸抱合体である M3 への代謝）が本薬の重要な代謝経路であることが示唆されたが、ヒトを含むすべての動物種において、芳香環の酸化代謝及びそれに引き続くフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合の寄与はわずかであった（「② *in vivo* 試験」の項参照）。

iv) ラット及びヒト肝細胞中での代謝について（試験番号 R■■01160 : 5.3.2.2-4)

ラット及びヒト肝細胞を用いて本薬の [¹⁴C]標識体 (50 $\mu\text{mol/L}$ 、3 時間反応) の代謝について検討された。ラット及びヒト肝細胞中では M3（アシルグルクロン酸抱合体）、M7（5-O-硫酸抱合体）及び M4 が認められ、M6（2-O-グルクロン酸抱合体）はヒト肝細胞のみで認められた。

② *in vivo* 試験（試験番号 R■■-0012、R■■-522、R■■-315、R■■-1771、R■■01158 及び 0115 : 4.2.2.2-4、4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.4-2、4.2.2.3-6 及び 5.3.3.2-3)

雌雄マウス (10mg/kg 静脈内投与、10 及び 300mg/kg 経口投与)、雄性ラット (10mg/kg 静脈内投与、10 及び 100mg/kg 経口投与) 及び雄性マーモセット (10mg/kg 静脈内投与、25mg/kg 経口投与) に本薬の [¹⁴C]標識体を単回投与したとき、及び本薬の反復投与 (1,000mg/日) により定常状態にある β サラセミア患者に本薬の [¹⁴C]標識体 1000mg (約 20mg/kg) を単回経口投与したときの、本薬の代謝物について検討された。

血漿中代謝物について、ラットでは本薬の未変化体が主要成分であり (AUC_{0-8} の 81～91%)、代謝物のごく少量 (M3 が 10mg/kg 投与時で 0.8%検出された) であった。マウスでも未変化体が 66～81%を占めており、M3 及び M6 は循環血中量のそれぞれ 2.9～14.4%及び 1.0～5.8%であった。マーモセット (25mg/kg、経口投与) では未変化体が総放射能の AUC_{0-24} の 23%を占め、M3 27%、5-O-硫酸抱合体 (M7 及び M8) 20%及び M6 約 2%が認められた。ヒトの主な放射性成分は未変

化体（AUC の約 91%）であり、M3 は総放射能の AUC の 3%であった。

排泄物中の代謝物について、雌雄マウスの尿及び糞中に、少量の M1、M2 及び M4 が検出された。また、胆管カニューレラットにおいて、投与量の約 69%が胆汁中に排泄され、そのうち約 8%が未変化体として回収された。M3 が主代謝物であり、投与量の約 27%を占めていた。その他のグルクロン酸抱合体も認められたが、脱抱合によって、本薬の水酸化体及び未変化体が遊離し、糞中では未変化体のみが存在していた。胆管カニューレを施していないラットの糞中には、未変化体と M1、M2 及び M4（各々投与量の 5～11%を占める）が含まれていた。さらに、マーモセットでは糞中に投与量の 17%が未変化体として排泄され、M1 及び M2 が投与量のそれぞれ 14%～17%及び 9%～10%を占めていた。

なお、ヒトの糞中に回収された放射能の約 90%は未変化体であり、投与量の約 8%が水酸化体（M1 又は M4）及び M1 の硫酸抱合体（M7）として回収された。尿中には投与放射エネルギーの 7.6%が排泄され、主に M6（投与量の 6.3%）が検出された。

(4) 排泄

- ① 尿中、胆汁中及び糞中への放射能排泄について（試験番号 R■■-0012、R■■-522、R■■01158、R■■-315：4.2.2.2-1、3、4 及び 4.2.2.3-6）

マウス、ラット及びマーモセットに本薬の ^{14}C 標識体又は ^{14}C 標識鉄錯体を投与したときの排泄物中の放射能濃度が検討された。主たる排泄経路は糞中であり、尿中排泄量はマウス（0～72 時間）で投与量の約 4～5%、ラット（0～168 時間）で約 7%及びマーモセット（0～168 時間）で約 9%～14%であった。すべての動物種において、放射能の排泄は速やかであり、概ね投与量の 90%以上が投与後 48 時間までに回収された。なお、マウスに本薬の ^{14}C 標識体を高用量（300mg/kg）経口投与したとき、全身循環血からの放射能の消失遅延、高い尿中排泄率、及び放射能の排泄遅延が認められた。

また、胆管カニューレラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間以内に放射能の 98%が回収され、胆汁中に 69%、糞中に 22%及び尿中に 6%が排泄された。

- ② 本薬の排泄に対するトランスポーターの影響について（試験番号 R■■00259：4.2.2.3-8）

本薬及びその代謝物の体内動態におけるラット輸送担体 Mrp2（ヒトの MRP2 に相当する）の役割を明らかにするため、胆管カニューレ Mrp2 欠損 TR⁻ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与量の約 43%が胆汁中に排泄された。したがって、Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験（「(1) 吸収 ① *in vitro* 試験 i）細胞単層膜透過性試験」の項参照）成績も踏まえ、本薬のグルクロン酸抱合体（特に M3）及び本薬未変化体の胆汁排泄には Mrp2 を介する能動輸送が関与している可能性が示唆された。

(5) 薬物動態学的相互作用

- ① CYP アイソザイム及び UGT アイソザイムに基づく *in vitro* 薬物間相互作用（試験番号 R■■-077 及び R■■00198：5.3.2.2-2 及び 8）

本薬は CYP 活性を軽度には阻害したが、各 CYP アイソザイムに対する IC_{50} 値は 100～500 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。また、本薬はヒト肝ミクロソーム中でアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合に対して K_i 値 204.8 $\mu\text{mol/L}$ で部分的非競合阻害を示した。

臨床推奨用量である本薬 20～30mg/kg を 1 日 1 回経口投与したときの血漿中濃度（約 100～200 $\mu\text{mol/L}$ ）を考慮すると、理論的には本薬投与により各酵素活性が阻害される可能性はあるが、本薬の血漿タンパク結合率が非常に高いため（「(2) 分布 ① 血漿タンパク結合と血球移行性」

の項参照)、臨床的に問題となる薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考察されている。

② 血漿タンパク結合に基づく *in vitro* 薬物間相互作用の検討 (試験番号 R■00076 : 5.3.2.2-6)

アルブミンの2つの主要薬物結合部位のリガンドであるワルファリン (1 及び 5µg/mL) 及びアゼパム (0.1 及び 1µg/mL) を用いて、ヒト血清アルブミンに対する本薬及び本薬の鉄錯体 (10 及び 100µg/mL) とこれらリガンドとの相互作用が検討されたが、結合の置換はほとんど認められなかった。

したがって、タンパク結合レベルで臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は非常に低いと考察されている。

<機構における審査の概略>

(1) BA の種差について

機構は、表9に示されているように、BAに種差が認められた理由について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬との親和性が高いと考えられる薬物トランスポーター MRP2 と BCRP の発現分布がヒト、ラット及びマウスで検討され、いずれの種においても小腸及び肝臓に各トランスポーターが発現していることが報告されている (Drug Metab Dispos 33: 947-955, 2005; Biochem Biophys Res Commun 326: 181-187, 2005; J Pharmacol Exp Ther 300: 97-104, 2002; Cancer Res 61: 3458-3464, 2001; Cancer Res 57: 3537-3547, 1997)。マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌにおける、MRP2 の典型的基質である 2,4-dinitrophenyl-S-glutathione の胆管側膜ベシクルへの ATP 依存的な取り込み活性は「ラット>マウス>モルモット>ウサギ>イヌ」であり (J Pharmacol Exp Ther 290: 1324-1330, 1999)、本薬の BA (イヌ>マウス>ラット) と逆であった。以上から、MRP2 活性が高い動物種では本薬の肝臓から胆管への排泄率が高くなり、BA が低くなる可能性が考えられた。

また、MRP2 の相対的な発現量はラットの方がイヌより高いため、ラットはイヌに比べ胆管側膜ベシクルへの有機アニオン系化合物の取り込み活性が大きいと報告されている (Drug Metab Dispos 33: 225-232, 2005)。

以上より、BCRP の発現における種差については明らかではないものの、本薬の BA の種差には肝臓における MRP2 の発現量及び活性が影響している可能性があると考ええる。

機構は、胆管カニューレラット及び Mrp2 欠損胆管カニューレ TR ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与したときの胆汁中排泄量は、それぞれ投与量の約 81% 及び 43% であったことも踏まえると (試験番号 R■00259 : 4.2.2.3-8)、MRP2 の発現量の差異が BA における種差の一因である可能性は高いと考える。また、本薬のグルクロン酸抱合体等が本薬の腸肝循環に関与している可能性が高いと考えられるが (「(1) 吸収 ② *in vivo* 試験 ii) 腸肝循環について」の項参照)、グルクロン酸抱合による代謝物の生成量についても動物種によって差が認められている (「(3) 代謝 ② *in vivo* 試験」の項参照)。以上を踏まえると、BA に種差が認められた原因として、胆汁排泄にかかわるトランスポーターの発現及び活性の差、及び本薬のグルクロン酸抱合体の生成量の差が影響した可能性があると考えるが、明確ではないと考える。

(2) 皮膚への蓄積性について

機構は、ラットにおける臓器及び組織分布を検討した試験において、皮膚で本薬投与 24 時間後及び 168 時間後に本薬の血液中濃度より高い放射能濃度が検出されていることから、その理由及び本薬が皮膚に蓄積する可能性、並びに本薬が皮膚に及ぼす影響について臨床試験成績も踏まえ

た上で説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 100mg/kg を単回経口投与したとき、皮膚内濃度は投与 4 時間後に最大値 (182nmol/g) を示し、その後血液中に比べて消失が遅いものの、経時的に低下した。皮膚は血流が少ないため、本薬の血液中濃度と皮膚中濃度が平衡に達するまでに時間を要したことが原因の一つと考えている。また、ラットに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 100mg/kg を 7 日間反復経口投与したとき、皮膚、皮膚基底組織及び皮下組織の放射能濃度はいずれも血液中放射能濃度と比べて低い推移を示し、最終投与 24 時間後以降は検出限界未満となった。血液中濃度及び皮膚中放射能濃度の反復投与/単回投与比はそれぞれ 1.2~1.4 及び 0.9~1.7 であったことから、本薬を反復投与しても皮膚には蓄積しないと考えられた。

また、海外 0106、0107 及び 0108 試験において、有害事象として報告された発疹の発現までの時間及びその持続時間は、治験開始から 10 日目 (中央値) に発現し、その持続期間は 7 日 (中央値) と一過性であることが示されている。さらに、海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験において認められた皮膚及び皮下組織障害に分類される有害事象の発現時期は大部分が投与開始後 90 日以内であり、長期投与による発現頻度の増加は認められなかった。

以上より、本薬が皮膚に蓄積にし、悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験で皮膚では血液中濃度より高い放射能濃度が認められていることから、本薬が皮膚に蓄積しやすい可能性は否定できないものの、臨床試験成績から長期反復投与時に本薬の蓄積に起因すると考えられる有害事象の発現頻度増加は認められていないことから、現状では、特段の注意喚起は必要ないと考える。今後実施される臨床試験及び製造販売後調査において、皮膚へ特異的な有害事象が認められた場合は、必要に応じ周知する必要があると考える。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に言及しない限り毒性試験では雌性及び雄性動物が用いられた。本薬は 0.5% ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール/水 (60 : 40) 又は 40% ポリエチレングリコール 400/0.45% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁又は溶解され、経口又は静脈内投与された。また、対照群には本薬の溶媒が投与された。

(1) 単回投与毒性試験

① マウス単回経口投与毒性試験 (試験番号 ■7027 : 4.2.3.1-1)

溶媒、本薬 50、250、500 及び 1,000mg/kg が単回経口投与され、1,000mg/kg 投与群で雄 5 匹中 1 匹及び雌 5 匹中 3 匹が死亡した。1,000mg/kg 投与群では運動失調、自発運動低下、眼瞼下垂、腹部膨満、努力性呼吸及び尿変色等が認められた。概略の致死量は 1,000mg/kg と判断された。

② マウス単回静脈内投与毒性試験 (試験番号 ■7026 : 4.2.3.1-2)

溶媒、本薬 5、25、50 及び 150mg/kg が単回静脈内投与され、150mg/kg 投与群で雄 5 匹中 3 匹及び雌 5 匹中 2 匹が死亡した。150mg 投与群では運動失調、自発運動低下、体重増加量の減少、摂餌量の減少及び投与部位の壊死等が認められた。概略の致死量は 150mg/kg と判断された。

③ ラット単回経口投与毒性試験 (試験番号 ■7010 : 4.2.3.1-3)

溶媒、本薬 50、250、500 及び 1,000mg/kg が単回経口投与され、1,000mg/kg 投与群で雄 3 匹中 2 匹及び雌 3 匹中 1 匹、500 mg/kg 投与群では雌 3 匹中 1 匹が死亡した。1,000mg/kg 投与群では体重増加量の減少、摂餌量の減少及び尿変色等が認められた。概略の致死量は雄 1,000mg/kg、雌

500mg/kg と判断された。

④ ラット単回静脈内投与毒性試験（試験番号 ■7009 : 4.2.3.1-4）

溶媒、本薬 5、25、50 及び 75mg/kg が単回静脈内投与されたが、死亡動物は認められなかった。75mg/kg 投与時に尿変色が認められた。概略の致死量は 75mg/kg 超と判断された。

⑤ マーモセット 2 週間経口投与毒性試験（試験番号 ■1974 : 4.2.3.2-11）

非げっ歯類における単回投与毒性試験は実施されておらず、本薬単回投与時にみられる毒性所見について、マーモセット 14 日間経口投与毒性試験（非 GLP）における本薬初回投与時の成績から外挿して考察されている。溶媒、100、200 及び 400mg/kg 経口投与時に死亡は認められず、概略の致死量は 400mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験で求められた無毒性量の曝露量は、ヒトに臨床用量である 20mg/kg を投与したときの曝露量と比べて低かったと考察されている。

① ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 ■4080 : 4.2.3.2-8）

溶媒、本薬 10、30 及び 100mg/kg/day が 4 週間反復経口投与された。10mg/kg/day 群の雌 16 匹中 1 匹が尿管結石を有した膀胱脱により死亡し、また 100mg/kg/day 群の雄 16 匹中 5 匹、雌 16 匹中 4 匹が死亡した。主な所見として、100mg/kg/day 群で体重及び摂餌量減少、運動低下、副腎の重量低下、胃の赤色病変、ヘマトクリット、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）の低下、赤血球粒度分布幅（RDW）及び血中 Cr の上昇等が認められ、組織学的には腎臓の尿細管空胞化及び壊死、副腎の髄質空胞化、胃及び小腸のびらん、出血及び炎症、脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇及び壊死等が認められた。30mg/kg/day 以上の群では胸腺の重量低下、心筋炎、総鉄結合能（TIBC）の増加、肝臓及び腎臓中の鉄濃度の低下傾向が認められ、4 週間の休薬試験においても、RDW の上昇は完全には回復しなかった。無毒性量は 10mg/kg/day と判断されている。

② ラット 4 週間鉄負荷反復経口投与毒性試験（試験番号 ■1055 : 4.2.3.2-6）

ラット 4 週間経口投与毒性試験において認められた腎毒性と本薬の除鉄作用との関係を検討するため、鉄負荷及び非鉄負荷ラットでの試験が実施された。鉄負荷として水酸化 Fe (III) -ポリマルトース-錯体（Anaemex[®]）0.2mL/kg が、試験開始 6 週間前から 2 週間前まで週 2 回腹腔内投与された（鉄負荷ラット）。

非鉄負荷ラットに溶媒及び本薬 100mg/kg/day（以下、溶媒群及び 100mg/kg/day 群）、鉄負荷ラットに溶媒及び本薬 100mg/kg/day（以下、溶媒+Fe 群及び 100+Fe mg/kg/day 群）、陽性対照として鉄キレート剤（デフェリプロン）200mg/kg/day が 4 週間反復経口投与された。100mg/kg/day 群の雄 10 匹中 7 匹が死亡又は切迫殺されたため、本薬投与 16 日目に生存例も含めて剖検された。100mg/kg/day 群と 100+Fe mg/kg/day 群を比較したところ、尿細管変性では、雄の発生数は同等（100mg/kg/day 群 10 匹中 10 匹、100+Fe mg/kg/day 群 10 匹中 9 匹）であったが、重篤度では 100mg/kg/day 群が高い傾向を示した。雌では 100mg/kg/day 群での発生数が多かった（100mg/kg/day 群 10 匹中 10 匹、100+Fe mg/kg/day 群 10 匹中 5 匹）。好塩基性尿細管及び血中 Cr については、雌雄とも 100mg/kg/day 群と 100+Fe mg/kg/day 群とで差は認められなかった。

③ 雄性ラット 4 週間鉄添加飼料反復経口投与毒性試験（試験番号 ■7066 : 4.2.3.2-7）

標準飼料又は鉄添加飼料を与えたラットに溶媒及び本薬 100mg/kg/day がそれぞれ 4 週間反復投与された。100mg/kg/day 群では 1/10 例が死亡し、ラット 4 週間経口投与毒性試験（試験番号 4080 : 4.2.3.2-8）で認められた所見と同様の所見が認められたが、100+Fe mg/kg/day 群ではこれらの所見はほとんど認められないか、軽度であった。

④ ラット 26 週間鉄添加飼料反復経口投与試験（試験番号 7037 : 4.2.3.2-9）

標準飼料を与えたラットに溶媒、鉄添加飼料を与えたラットに溶媒、本薬 30、80 及び 180mg/kg/day が 26 週間反復経口投与された。180+Fe mg/kg/day 群の雄 30 匹中 8 匹及び雌 30 匹中 1 匹が本薬による腎毒性で死亡又は切迫殺された。雄の 180+Fe mg/kg/day 群については、死亡例が多発したため、19 週目で投薬を中止し剖検又は休薬試験が実施された。主な所見として、80+Fe mg/kg/day 以上の群で眼の混濁、MCH 及び MCV の低下、RDW、TIBC、血液尿素窒素（BUN）及び血中 Cr の上昇、脾臓及び腎臓重量の増加等が認められた。組織学的には白内障、腎臓の尿細管細胞質空胞化、副腎髄質細胞質空胞化、脾臓の造血亢進、腺胃のびらん等が認められた。雄の 30+Fe mg/kg/day 以上群及び 80+Fe mg/kg/day 以上群で眼球突出、水晶体の異常、血清鉄の上昇、腎臓重量の増加が認められた。また、本薬投与全群で肝臓及び腎臓中の鉄濃度の低下が認められた。

溶媒、溶媒+Fe、180+Fe mg/kg/day 群で、4 週間の休薬試験が実施され、180+Fe mg/kg/day 群では水晶体の異常は回復しなかった。無毒性量は雄 30mg/kg/day 未満、雌 30mg/kg/day と判断されている。

⑤ マーモセット 4 週間反復経口投与試験（試験番号 4194 : 4.2.3.2-13）

マーモセットに溶媒、本薬 25、65 及び 130mg/kg/day が 4 週間反復経口投与された。死亡及び切迫殺は認められず、130mg/kg/day 群で血清鉄の上昇、雄で腎臓の尿細管空胞変性、タンパク円柱、胆嚢の急性炎症、上皮の空胞増加及び胆嚢壁の線維化、肝内胆管細胞の空胞化が認められた。

溶媒群及び 130mg/kg/day 群で 4 週間の休薬試験が実施されたが、130mg/kg/day 群の腎臓の皮質尿細管タンパク円柱は回復しなかった。無毒性量は雄 65mg/kg/day、雌 130mg/kg/day と判断されている。

⑥ マーモセット 39 週間鉄添加飼料反復経口投与試験（試験番号 2027 : 4.2.3.2-15）

標準飼料を与えたマーモセットに溶媒、本薬 20、40 及び 80mg/kg/day、鉄添加飼料を与えたマーモセットに本薬 80mg/kg/day が 39 週間反復経口投与された。80mg/kg/day 群の雄 6 匹中 2 匹及び 80+Fe mg/kg/day 群の雌 4 匹中 1 匹が死亡又は切迫殺された。80mg/kg/day 群及び 80+Fe mg/kg/day 群で消瘦、立毛、活動性低下及び嗜眠、下痢及び軟便、ヘモグロビン低下、BUN 上昇等が認められた。80mg/kg/day 群で主な所見として、血清鉄上昇、組織学的には、胆嚢の急性炎症、肝臓の胆管細胞空胞化、腎臓の皮質尿細管空胞化等が認められた。80+Fe mg/kg/day 群で主な所見として、ヘマトクリット、赤血球数、総タンパク及びアルブミン低下、Cr、アルカリフォスファターゼ上昇等が認められた。また、20mg/kg/day 群の雄、40mg/kg/day 以上群及び 80+Fe mg/kg/day 群で肝臓の鉄濃度の低下、80mg/kg/day 群及び 80+Fe mg/kg/day 群で腎臓の鉄濃度の低下が認められた。

溶媒群及び 80mg/kg/day 群で 4 週間の休薬試験が実施され、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、総タンパク及びアルブミンについて、有意ではないが本薬投与時より継続して低下が認められた。無毒性量は 40mg/kg/day と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験（試験番号 ■1683、■1803、■1866、■1878 及び ■2047 : 4.2.3.3.1-3、6、4.2.3.3.2-1、3 及び 4）

経口投与によるラット骨髓小核試験において、ラットの死亡例が認められた 500mg/kg 群で顕著な骨髓毒性が認められ、小核を有する多染色性赤血球（MPE）の有意な増加が認められた。500mg/kg 群では肝臓で鉄濃度の減少も認められており、ラット反復投与毒性試験で末梢血の赤血球パラメータの減少が認められていることから、赤血球の分化成熟に必要な鉄の不足により、MPE が増加したと判断されている。なお、その他の投与群及び 40mg/kg の水酸化鉄ポリマルトース錯体を週 2 回 6 週間腹腔内投与したラット経口投与骨髓小核試験では本薬 500mg/kg 群では陰性であった。細菌を用いた復帰突然変異試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラット肝細胞を用いた小核試験では陰性であった。

(4) がん原性試験

① ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験（試験番号 ■7022 : 4.2.3.4.1-1）

標準飼料を与えたラットに溶媒、鉄添加飼料を与えたラットに溶媒、本薬 25、50 及び 100mg/kg/day が 104 週間反復経口投与されたが、ラット 26 週間投与毒性試験（試験番号 ■7037 : 4.2.3.2-9）の 80mg/kg/day 群で赤血球パラメータ及び腎臓への毒性所見が認められたことから、がん原性を評価するための有効動物数を確保するため、投与開始 29 日目より本薬の投与量はそれぞれ 15、30 及び 60mg/kg/day に減量された。本薬に関連したがん原性は認められなかった。

② トランスジェニックマウス 6 ヶ月間反復経口投与がん原性試験（試験番号 ■70117 : 4.2.3.4.2-1）

標準飼料を与えた雄性 p53 欠損マウス（Tg マウス）に溶媒及び本薬 30mg/kg/day、鉄添加飼料を与えた雄性 Tg マウスに溶媒、本薬 20、100 及び 200mg/kg/day、標準飼料を与えた雌性 Tg マウスに溶媒及び本薬 100mg/kg/day（投与 50 日目から 100→60mg/kg/day に減量）、鉄添加飼料を与えた雌性 Tg マウスに溶媒、本薬 30、100 及び 300mg/kg/day、陽性対照として p-クレシジン 400mg/kg/day が、それぞれ 26 週間反復経口投与された。雌の 100→60mg/kg/day 群で死亡例が多発したため（25 匹中 6 匹）、溶媒及び本薬 30mg/kg/day 群が追加設定され投与が継続された。また、標準飼料を与えた p53 野生型マウス（Non-Tg マウス）に溶媒、鉄添加飼料を与えた Non-Tg マウスに溶媒、本薬 200（雄）及び 300（雌）mg/kg/day が 26 週間反復経口投与された。Tg マウス及び Non-Tg マウスいずれにおいても本薬に関連したがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（試験番号 ■7102 : 4.2.3.5.1-1）

溶媒、本薬 7.5、25 及び 75mg/kg/day が、雄性ラットには交配開始前 28 日以上、2 週間の交配期間中及び 54 日まで、雌性ラットには交配開始前 2 週間、交配期間中及び妊娠 6 日まで反復経口投与され、75mg/kg/day 群 F₀ 雄で体重増加抑制、摂餌量減少、精巣上体重量減少が認められたが、精子数、精子運動率、雄の授胎能に影響が認められなかったことから、生殖能に対する毒性的意義はないと考えられた。無毒性量は雄の一般毒性について 25mg/kg/day、雌の一般毒性、雌雄の生殖能及び胚発生について 75mg/kg/day と判断されている。

② ラット胚・胎児発生に関する試験（試験番号 ■7055 : 4.2.3.5.2-1）

妊娠ラットに溶媒、本薬 10、30、100mg/kg/day が妊娠 6～17 日に反復経口投与され、

100mg/kg/day 群胎児で長鼻、舌突出等の外表異常、骨格異常等が認められたが、頻度が低く、用量依存性が認められないことから本薬に直接起因するものではないと考えられた。主な所見として 100mg/kg/day 群母動物で自発運動低下、立毛、体重及び摂餌量減少、胃膨満等が認められ、胎児で過剰肋骨、過剰腰椎等の骨格変異が認められたことから、無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び胎児についていずれも 30mg/kg/day と判断されている。

③ ウサギ胚・胎児発生に関する試験（試験番号 ■7056 : 4.2.3.5.2-3）

妊娠ウサギに溶媒、本薬 5、20、50mg/kg/day が妊娠 7～20 日に反復経口投与され、20 及び 50mg/kg/day 群の各 20 匹中 1 匹で流産が認められ切迫殺された。また、20 及び 50mg/kg/day 群で胎児の全胚吸収が認められたが、いずれの発生頻度も本試験実施施設の背景データに含まれていたことから毒性学的意義は乏しいと考えられた。50mg/kg/day 群で軟便、体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は母動物の一般毒性について 20mg/kg/day、母動物の生殖能、胎児について 50mg/kg/day と判断されている。

④ ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（試験番号 ■7055 : 4.2.3.5.3-1）

妊娠ラットに溶媒、本薬 10、30 及び 90mg/kg/day が妊娠 6 日目～分娩後 20 日まで反復経口投与された。90mg/kg/day 群 25 匹中 16 匹で死亡又は切迫殺され、また、生存例では妊娠末期に一般状態の悪化が認められたため、分娩後 1～3 日で試験が終了された。主な所見として、90mg/kg/day 群母動物（F₀）で立毛、汚濁、蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少、腎褪色及び小腸黄色液状内容物等が認められ、出生児（F₁ 離乳前）で死亡児数の増加、胃内無乳汁が認められた。

出生児（F₁ 離乳後）に、本薬による影響は認められなかった。90mg/kg/day 群は生後 3 日に試験が終了しているため、離乳後検査は行われていない。

無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び出生児についていずれも 30mg/kg/day と判断されている。

(6) 幼若動物を用いた試験

① 幼若ラットを用いた新生児及び幼若動物の発達への影響に関する試験（試験番号 ■70030:4.2.3.5.4-2）

標準飼料を与えた幼若ラットに溶媒、本薬 40mg/kg/day、鉄添加飼料を与えた幼若ラットに溶媒、本薬 10、20 及び 40mg/kg/day が生後 7～70 日に反復経口投与され、40mg/kg/day 群及び 40+Fe mg/kg/day で死亡例が多発したため、生後 18～20 日に 30mg/kg/day に減量され、40→30mg/kg/day 群については、生後 19～21 日に試験が終了された。溶媒群雌 12 匹中 1 匹、40+Fe→30+Fe mg/kg/day 群雄 12 匹中 1 匹、40→30mg/kg/day 群雌雄各 12 匹中 5 匹が死亡又は切迫殺された。40→30mg/kg/day 群及び 40+Fe→30+Fe mg/kg/day 群の主な所見として、腹部膨満、ヘマトクリット及び UIBC の低下、血清鉄の上昇、組織学的所見として白内障、腎臓の褪色・腫大、腎乳頭小型化、腎尿細管の空胞化・壊死・拡張及び慢性進行性腎症が、受胎能検査で着床前・後胚死亡率の増加、一腹平均着床数及び生存胎児数の減少が認められた。20mg/kg/day 群雌で白内障が認められた。無毒性量は雄 20mg/kg/day、雌 10mg/kg/day と判断されている。

② 幼若マウスを用いた試験（試験番号 ■80148 : 4.2.3.5.4-4）

標準飼料を与えた幼若マウスに溶媒及び本薬 35mg/kg/day、鉄添加飼料を与えた幼若マウスに溶媒、本薬 5、15 及び 35mg/kg/day が生後 7～41 日に反復経口投与され、溶媒雌 40 匹中 1 匹、溶

媒+Fe mg/kg/day 群雌 40 匹中 1 匹、15+Fe mg/kg/day 群雄 40 匹中 2 匹例、雌 40 匹中 1 匹、35+Fe mg/kg/day 群雌雄各 40 匹中 1 匹、35mg/kg/day 群雄 40 匹中 7 匹、雌 40 匹中 1 匹が死亡又は切迫殺された。主な所見として、35mg/kg/day 群及び 35+Fe mg/kg/day 群で体重増加抑制及び胸腺重量減少、組織学的所見として肝臓の色素沈着、35+Fe mg/kg/day 群で白血球数及びリンパ球数減少等が認められた。無毒性量は 5mg/kg/day と判断されている。

(7) 局所刺激性試験（試験番号 ■20046 : 4.2.3.6-1）

ウサギ右耳の耳静脈に生理食塩水、左耳の耳静脈に溶媒（66.8%ポリオキシエチレンヒマシ油（Cremophor EL）及び 29.6%エタノール）及び本薬が投与されたが、局所刺激性は認められなかった。

(8) その他の毒性試験（試験番号 ■10048 : 4.2.3.7.2-1）

ラット 4 週間反復経口投与により、雄で IgG 及び B 細胞数の減少が認められ、二次免疫応答の低下が示唆されたが、一定の傾向が認められず、軽度の変動であることから、免疫毒性学的影響について追加の検討は必要ないものと判断された。

<機構における審査の概略>

(1) 腎臓及び眼等への本薬の作用について

機構は、毒性試験で認められた一般状態、腎臓、赤血球系パラメータへの影響等多くの毒性所見が、正常組織からの鉄排泄による本薬の薬理作用に起因したものと判断した理由について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 ■4080 : 4.2.3.2-8）、ラット 4 週間鉄添加飼料経口投与試験（試験番号 ■7066 : 4.2.3.2-7）及びラット 4 週間鉄負荷経口投与試験（試験番号 ■1055 : 4.2.3.2-6）の本薬 100mg/kg 投与により認められた下記の所見について、鉄負荷群と非鉄負荷群で比較した。

① 死亡、瀕死切迫殺及び一般状態に対する影響について

本薬の投与により、鉄負荷群では本薬の投与による死亡又は瀕死切迫殺例は認められなかったが、非鉄負荷群では死亡又は瀕死切迫殺例が認められ、一般状態の悪化の発現例数が鉄負荷群より増加した。したがって、死亡、一般状態の悪化は、鉄負荷により抑制されるものとする。

② 腎臓に対する影響について

鉄負荷群では、腎尿細管空胞化は認められず、Cr 及び BUN の上昇が抑制されているか、腎尿細管変性が認められる場合でもその程度は非鉄負荷群より軽度で、Cr の上昇が軽減されていること等から、腎に対する影響は薬理作用である鉄排泄に基づく鉄欠乏に起因するものとする。

（腎障害については、「1）薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略> (3) 腎機能に及ぼす影響について」の項参照）

③ 血液系に対する影響

非鉄負荷群において、本薬の投与により鉄欠乏性貧血の所見である赤血球系パラメータの減少又は網状赤血球率の増加及び脾臓における髄外造血が認められたが、鉄負荷群では、これらの変化の抑制または発現例数が低下したことから、赤血球系パラメータに対する影響については本薬の薬理作用に起因するものとする。

④ 水晶体に対する影響

ラット 26 週間鉄添加飼料経口投与試験（試験番号 ■7037 : 4.2.3.2-9）において、投与量と投与期間に依存して白内障の発生頻度が増加した。同様の变化は DFO でも認められているが、発現機序については不明である。

機構は、毒性試験で認められた一般状態、腎臓及び赤血球系パラメータへの影響が本薬の薬理作用である鉄排泄亢進による鉄欠乏に起因したものとする申請者の回答について、概ね理解可能と考える。しかしながら、鉄負荷による試験では、鉄負荷群では非鉄負荷群より毒性の重篤度は軽減したものの、両群の無毒性量に大きな差は認められなかったことから、本薬投与により発現した毒性が過剰な除鉄のみに起因するとは言い切れないと考える。現時点で本薬の毒性発現の作用機序は不明であるが、実施中の *in vitro* 及び *in vivo* 試験等を通じ、腎毒性の発現機序の解明が期待される（「1) 薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略> (3) 腎機能に及ぼす影響について」の項参照）。

また、毒性試験における無毒性量はラット 10mg/kg/day、マーモセット 40mg/kg/day となっており、ヒトにおける臨床用量 20mg/kg より低い結果であった。現時点において毒性発現の作用機序が不明であることから、腎臓、血液系及び眼への影響については十分に注意が必要であり、定期的な検査を行い早期に対応する必要があると考える（(3) 安全性について ③ 腎障害について及び ⑥ 眼障害及び聴覚障害について」の項参照）。

(2) ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験について

機構は、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（試験番号 ■1803 : 4.2.3.3.1-6）において、用いたリンパ球のドナーによって、同程度の細胞分裂指数が得られる薬物濃度に乖離が生じたことについて、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。当該試験の 6 実験系中 2 実験で希釈法に誤りがあり、プロトコルで規定した濃度より低い濃度で実施されたことが明らかとなっており、さらに人為的ミスが重なった可能性も否定できない。しかし、本試験は *in vitro* 試験であり、臨床使用条件とは異なる条件下での試験であったことから、ヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。なお、ラット及びマーモセットの反復投与毒性試験で本薬投与による白血球系パラメータへの明らかな影響は認められていない。

機構は、当該試験においてリンパ球のドナーにより細胞分裂指数が得られた薬物濃度の違いが生じたことについては、操作の誤りにより試験結果の解釈が困難となってしまっているものの、直接遺伝毒性を示唆する結果とは考えにくいこと、他の毒性試験の結果から白血球系パラメータに異常を示唆する結果は得られていないことより、本薬は遺伝毒性を示さないものとする。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

海外の臨床薬理試験（0104、0105F 及び 0115）や一般臨床試験（0106）では、開発初期の臨床試験製剤（以下、CSF 製剤）及び臨床試験製剤（以下、MF 製剤）が用いられ、海外の臨床薬理試験（2101、2102、2120 及び 2121）、第Ⅲ相試験（0107、0108 及び 0109）及び国内臨床試験（1101）では MF 製剤の ■ を ■ に変更した市販予定製剤（以下、FMI 製剤）が用いられた。

本薬の生物薬剤学的特性は、輸血による鉄過剰症患者を対象とした海外臨床試験（0105F）及び

健康成人被験者を対象とした海外臨床試験（2101、2120 及び 2121）により検討された。なお、ヒトを対象とした試験での血漿中及び尿中の本薬及び本薬鉄錯体濃度は、HPLC-UV 法及び LC-MS/MS 法により定量された。

(1) *in vitro* 溶出性の検討（試験番号 3753852_P2_M_392_1 : 3.2.P.2）

CSF 製剤 250mg と MF 製剤 250mg の溶出挙動、並びに MF 製剤 250mg と FMI 製剤 250mg の *in vitro* での溶出挙動が比較されたが、その溶出プロファイルは同様であった。

(2) バイオアベイラビリティ試験（試験番号 2101 : 5.3.1.1-1<20 年 月～20 年 月>）

健康成人男子（目標症例数 18 例）を対象に、本薬単回経口投与時の絶対的 BA を検討する目的で、非盲検ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 375mg を単回経口投与又は本薬 130mg を 90 分かけて単回点滴静注することとされ（主試験）、第Ⅰ期と第Ⅱ期の投与間隔は 7 日間とされた。また、主試験に先立ち、静脈内投与の安全性及び忍容性を確認するため、3 例に本薬 65mg が単回静脈内投与された（パイロット試験）。

パイロット試験を含む総投与症例 21 例が安全性解析対象とされ、主試験に組入れられた 18 例のうち、同意を撤回した 1 例を除く 17 例が BA 解析対象とされた。

本薬 375mg 経口投与時及び 130mg 静脈内投与時の本薬の薬物動態パラメータを表 13 に示した。

＜表 13 本薬の薬物動態パラメータ＞

パラメータ	375mg 経口投与	130mg 静脈内投与
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	26.32±8.54	25.76±5.08
$t_{max}^{1)}$ (h)	2.50 (1.00, 4.00)	1.50 (1.50, 2.00)
AUC_{0-t} ($\text{h}\cdot\mu\text{mol/L}$)	208.03±76.80	100.14±29.07
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{mol/L}$)	223.68±82.28	104.33±25.60 ²⁾
$t_{1/2}$ (h)	8.42±2.76	4.05±1.46 ²⁾
CL (L/h)	—	3.53±0.87 ²⁾
V_{ss} (L)	—	14.37±2.69 ²⁾
絶対的 BA (%)	73.49±19.58 ²⁾	—

n=17、平均値±標準偏差

1) 中央値（最小値，最大値）

2) n=16（消失定数が 1 例測定できなかったため）

安全性について、本薬 375mg 経口投与群で悪心 11.8%（2/21 例）及び下痢 5.9%（1/21 例）が認められ、治験薬との因果関連が否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床薬理試験（服用方法の影響）（試験番号 2120 : 5.3.1.1-2<20 年 月～20 年 月>）

健康成人男子（目標症例数 28 例）を対象に、本薬単回経口投与時の服用方法の影響を検討する目的で、非盲検ランダム化 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、食事の 4 時間前に本薬 20mg/kg を水、リンゴジュース及びオレンジジュースで懸濁、並びに懸濁しないで錠剤のまま（非懸濁）、それぞれ単回経口投与することとされ、各投与間隔は 7 日間とされた。

総投与症例 28 例が安全性及び本薬の薬物動態の解析対象とされた。

薬物動態について、水に懸濁したときと、オレンジジュースに懸濁、リンゴジュースに懸濁、及び非懸濁時のそれぞれの C_{max} 及び AUC_{0-t} が比較され、水に懸濁したときとリンゴジュースに懸濁したときの C_{max} の比の 90%信頼区間がわずかに基準から外れたが、その他は生物学的同等性判定判断基準内（80%, 125%）であった。

安全性について、水様便 10.7% (3/28 例) が認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 臨床薬理試験（食事の影響）（試験番号 2121 : 5.3.1.1-3<20 年 月～20 年 月>）

健康成人男子（目標症例数 28 例）を対象に、本薬単回経口投与時の食事の影響を検討する目的で、非盲検ランダム化 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、高脂肪食（900～1000kcal）の 0.5 時間前、標準食（450kcal）の 0.5 時間前、標準食（450kcal）中、及び食事の 4 時間前（空腹時）に本薬 20mg/kg を単回経口投与することとされ、投与間隔は 6～8 日間とされた。

総投与症例 29 例が安全性解析対象とされ、同意を撤回した 1 例を除く 28 例が本薬の薬物動態の解析対象とされた。

薬物動態について、空腹時に比べ、標準食中投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は約 1.5 倍であり、また、標準食 0.5 時間前及び高脂肪食 0.5 時間前投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、約 1.2 倍であったため、本薬は食事の影響を受けることが示唆された。

安全性について、有害事象は 57.1% (16/28 例) に認められ、因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は 35.7% (10/28 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、軟便 21.4% (6/28 例)、頭痛 17.9% (5/28 例)、疲労 10.7% (3/28 例) 及び背部痛 7.1% (2/28 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(5) 臨床薬理試験（試験番号 0105F : 5.3.1.1-4<20 年 月～20 年 月>）

輸血による鉄過剰症患者（目標症例数 12 例）を対象に、本薬単回経口投与時の食事の影響を検討する目的で、非盲検ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg/kg を高脂肪食（1,000cal）5 分後又は空腹時に単回経口投与することとされ、投与間隔は 6～8 日間とされた。

総投与症例 12 例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

薬物動態について、高脂肪食後の本薬経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は空腹時と比較してそれぞれ 1.7 倍及び 2.0 倍であった。

安全性について、有害事象は 41.7% (5/12 例) に認められたが、副作用、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

「3. 非臨床に関する試料 2) 薬物動態試験成績の概要 (1) 吸収 ① *in vitro* 試験、(2) 分布 ① 血漿タンパク結合と血球移行性、(3) 代謝 ① *in vitro* 試験、(5) 薬物動態学的相互作用」の項にヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績を記載した。

(2) 輸血による鉄過剰症患者を対象とした国内第 I 相試験（試験番号 1101 : 5.3.3.2-1<20 年 月～20 年 月>）

輸血による鉄過剰症患者（目標症例数 24 例以上）を対象に、本薬単回及び反復経口投与時の忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討する目的で、非盲検試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5、10、20 及び 30mg/kg を 1 日 1 回朝食 30 分前に水に懸濁して単回及び反復（7 日間）投与することとされた。単回投与の 7 日後に反復投与が開始された。

総投与症例 26 例（5mg/kg 群 6 例、10mg/kg 群 7 例、20mg/kg 群 6 例及び 30mg/kg 群 7 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされ、便潜血陽性の有害事象が認められた 5mg/kg 群 1 例を除く 25 例が薬力学解析対象とされた。

安全性について、単回投与時の有害事象は 5mg/kg 群 100%（6/6 例）、10mg/kg 群 28.6%（2/7 例）、20mg/kg 群 16.7%（1/6 例）及び 30mg/kg 群 42.9%（3/7 例）に認められ、副作用は 5mg/kg 群 16.7%（1/6 例）、10mg/kg 群 0%（0/7 例）、20mg/kg 群 0%（0/6 例）及び 30mg/kg 群 42.9%（3/7 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は便秘（5mg/kg 群 2 例 20mg/kg 群 1 例）及び下痢（30mg/kg 群 2 例）であった。一方、反復投与時の有害事象は 5mg/kg 群 100%（6/6 例）、10mg/kg 群 28.6%（2/7 例）、20mg/kg 群 50.0%（3/6 例）及び 30mg/kg 群 57.1%（4/7 例）に認められ、副作用は 5mg/kg 群 16.7%（1/6 例）、10mg/kg 群 14.3%（1/7 例）、20mg/kg 群 33.3%（2/6 例）及び 30mg/kg 群 28.6%（2/7 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下痢（30mg/kg 群 2 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、発熱が 30mg/kg 群の反復投与時に 1 例認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

薬物動態について、各投与群における単回及び反復投与時の本薬及び本薬の鉄錯体の薬物動態パラメータを表 14 及び 15 に示した。

<表 14 本薬を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg/kg)	例数	$t_{\max}^{1)}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-24} ($\text{h} \cdot \mu\text{mol/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	累積率
単回	5	6	2.0 (0.9, 3.0)	20.4±6.1	190±91	8.5±3.4	—
	10	7	3.0 (1.0, 4.0)	53.3±18.7	535±137	17.1±4.7	—
	20	6	4.0 (1.0, 10.0)	112±29	1,270±370	20.5±4.9	—
	30	7	3.0 (2.0, 4.0)	119±40	1,450±420	18.9±9.8 ²⁾	—
反復	5	6	1.5 (1.0, 4.0)	27.4±10.7	345±236	17.5±7.2	1.85±0.90
	10	7	3.0 (1.1, 10.0)	67.3±22.2	848±442	20.5±7.5	1.55±0.51
	20	6	3.4 (1.0, 4.2)	119±14	1,510±190	21.4±7.2	1.24±0.25
	30	7	4.0 (1.0, 10.0)	224±100	3,620±2,760	19.5±4.9	2.32±1.07

平均値±標準偏差

1) 中央値（最小値，最大値）

2) n=6

<表 15 本薬を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の本薬の鉄錯体の薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg/kg)	例数	$t_{\max}^{1)}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-24} ($\text{h} \cdot \mu\text{mol/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	累積率
単回	5	6	3.0 (2.0, 4.0)	1.69±1.29	17.4±11.6 ²⁾	7.2±3.1 ³⁾	—
	10	7	5.9 (3.0, 6.0)	4.50±1.66	62.7±24.1	21.1±12.8	—
	20	6	6.0 (1.9, 10.0)	4.35±2.17	74.3±33.5	20.4±8.0	—
	30	7	10.0 (4.0, 24.0)	9.15±5.33	152±91	19.1±9.1	—
反復	5	6	3.5 (3.0, 4.0)	2.89±2.34	35.9±26.5	18.8±12.5	2.45±1.17 ²⁾
	10	7	6.0 (3.0, 10.0)	7.13±2.87	117±61	21.1±5.3 ⁴⁾	1.82±0.52
	20	6	5.9 (1.0, 7.0)	8.20±1.89	126±28	21.0±5.0	2.02±1.09
	30	7	6.0 (3.0, 10.1)	25.7±32.9	515±742	23.0±8.3	2.58±1.82

平均値±標準偏差

1) 中央値（最小値，最大値）

2) n=5

3) n=4

4) n=6

単回投与時に、本薬及び本薬鉄錯体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は投与量の増加に伴って増加した。一部の被験者では本薬及び本薬鉄錯体の血漿中濃度推移に複数のピークが認められたことから、本薬は腸肝循環する可能性が示唆されている。また、反復投与時の累積率は本薬では 1.2～2.3、本薬鉄錯体では 1.8～2.6 であり、本薬及び本薬鉄錯体の血漿中トラフ濃度は投与開始 4 日以降、概ね一定で推移し、定常状態に達した。

薬力学について、反復投与時の糞中及び尿中の鉄排泄量を表 16 に示したが、本薬投与量の増加

に伴い鉄排泄量は増加した。また、鉄の主な排泄経路は糞中であり、尿中への排泄量は糞中の 5～10%程度であった。

＜表 16 本薬を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の鉄排泄量＞

投与量 (mg/kg)	例数	鉄排泄量 (mg/kg/日)		
		糞中鉄排泄量	尿中鉄排泄量	総鉄排泄量
5	6	0.0690±0.0975 ¹⁾	0.00450±0.00080	0.0738±0.0977 ¹⁾
10	7	0.120±0.118	0.0131±0.0035	0.133±0.117
20	6	0.326±0.117	0.0158±0.0021	0.342±0.118
30	7	0.582±0.385	0.0231±0.0114	0.605±0.387

平均値±標準偏差

1) n=5

(3) 輸血を支持療法とする β サラセミア患者を対象とした海外第 I 相試験（試験番号 0104 : 5.3.4.2-1<20 年 月～20 年 月>）

DFO 投与中の輸血を支持療法とする β サラセミア患者（目標症例数 21 例）を対象に、本薬反復経口投与時の薬力学、安全性及び忍容性を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 10、20 及び 40mg/kg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 23 例（プラセボ群 5 例、10mg/kg 群 5 例、20mg/kg 群 6 例及び 40mg/kg 群 7 例）が安全性解析対象とされ、プラセボ群を除く投与症例 18 例が単回投与時の、また、有害事象により投与が中止された 6 例を除く 12 例が反復投与時（12 日目）の、それぞれ薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 80%（4/5 例）、10mg/kg 群 80%（4/5 例）、20mg/kg 群 100%（6/6 例）及び 40mg/kg 群 100%（7/7 例）に認められ、副作用はプラセボ群 0%（0/5 例）、10mg/kg 群 0%（0/5 例）、20mg/kg 群 33.3%（2/6 例）及び 40mg/kg 群 85.7%（6/7 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 17 に示した。

＜表 17 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象名	プラセボ (5 例)		本薬					
	発現率	例数	10mg/kg (5 例)		20mg/kg (6 例)		40mg/kg (7 例)	
発現率			例数	発現率	例数	発現率	例数	
頭痛	20.0%	1	40.0%	2	33.3%	2	28.6%	2
四肢痛	0.0%	0	40.0%	2	0.0%	0	0.0%	0
発疹 NOS	0.0%	0	20.0%	1	33.3%	2	28.6%	2
嘔吐	0.0%	0	0.0%	0	33.3%	2	0.0%	0
下痢 NOS	0.0%	0	0.0%	0	16.7%	1	28.6%	2
腹痛 NOS	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	28.6%	2

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として 40mg/kg 群で急性蕁麻疹・そう痒症が 2 例、発疹 NOS が 1 例が認められ、本薬との因果関係は否定されなかったが、10mg/kg 群の遅延性輸血反応 2 例、20mg/kg 群の網膜梗塞及び発疹 NOS 各 1 例、40mg/kg 群の中心静脈カテーテル感染及び心電図 QT/QTc 延長・急性蕁麻疹・低カルシウム血症・随伴疾患進行各 1 例については、本薬との因果関係は否定された。

薬物動態について、各投与群における単回及び反復投与時の本薬及び本薬の鉄錯体の薬物動態パラメータを表 18 及び表 19 に示した。

＜表 18 本薬を単回及び 1 日 1 回 12 日間反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ＞

	投与量 (mg/kg)	例数	$t_{\max}^{1)}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-24} ($\text{h}\cdot\mu\text{mol/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	累積率
単回 (Day1)	10	5	1.50 (1.00, 2.08)	54.86±18.15	364±95	7.09±2.14 ²⁾	—
	20	6	1.50 (1.00, 3.00)	87.98±23.55	605±171	7.26±1.21 ³⁾	—
	40	7	1.50 (1.00, 3.02)	199±41	1,925±460	10.44±3.83	—
反復 (Day12)	10	5	1.50 (1.00, 2.00)	73.52±34.45	720±252	13.40±1.04 ²⁾	1.97±0.41
	20	4	2.25 (1.50, 8.00)	120.5±20.6	1,404±521	12.83±0.68 ⁴⁾	2.22±0.30
	40	3	2.00 (1.00, 2.00)	254±107	3,065±1,131	11.88±3.30	1.83±0.62

平均値±標準偏差

1) 中央値 (最小値, 最大値)

2) n=4

3) n=5

4) n=3

＜表 19 本薬を単回及び 1 日 1 回 12 日間反復経口投与時の本薬の鉄錯体の薬物動態パラメータ＞

	投与量 (mg/kg)	例数	$t_{\max}^{1)}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-24} ($\text{h}\cdot\mu\text{mol/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	累積率
単回 (Day1)	10	5	4.03 (3.00, 24.1)	4.29±3.25	51±39	10.22±4.46 ²⁾	-
	20	6	4.00 (3.00, 8.00)	8.71±5.14	109±83	10.14±2.13 ²⁾	-
	40	7	4.00 (1.00, 12.0)	6.41±4.44	107±73	29.50 ³⁾	-
反復 (Day12)	10	5	4.00 (1.50, 6.00)	4.46±3.24	73±53	21.22±47.2 ⁴⁾	2.12±1.81
	20	4	4.00 (3.00, 8.00)	5.66±2.24	81±48	12.14±2.42 ⁵⁾	1.12±0.52
	40	3	3.00 (2.00, 6.00)	9.03±5.91	149±109	19.34±4.66	2.90±1.39

平均値±標準偏差

1) 中央値 (最小値, 最大値)

2) n=4

3) n=1

4) 中央値

5) n=3

本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) について、単回投与では用量比をやや上回る増加を示したが、定常状態では用量に比例して増加した。定常状態での曝露量は単回投与時に比べて 1.8～2.2 倍高かった。また、 $t_{1/2}$ は、定常状態では単回投与に比べて遅延する傾向を示した。本薬鉄錯体の曝露量と本薬の曝露量との間に関連は認められなかった。

本薬の排泄は主として糞中排泄であり、本薬及び本薬鉄錯体の尿中排泄量は本薬の 0.05%～0.15%であった。

薬力学について、本薬投与期間中の糞及び尿中铁排泄量から摂取した食事に含まれる鉄量を差し引くことにより検討されたが、鉄排泄量はプラセボ群 $0.038\pm0.057\text{mg/kg/日}$ (5 例)、10mg/kg 群 $0.119\pm0.060\text{mg/kg/日}$ (5 例)、20mg/kg 群 $0.329\pm0.104\text{mg/kg/日}$ (6 例) 及び 40mg/kg 群 $0.445\pm0.282\text{mg/kg/日}$ (7 例) であった。

(4) 輸血による鉄過剰症を伴う β サラセミア患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験番号 0115 : 5.3.3.2-3<20 年 月～20 年 月>)

DFO を投与中の輸血による鉄過剰症を伴う β サラセミア患者 (目標症例数 5 例) を対象に、本薬及び本薬鉄錯体の薬物動態を検討する目的で、非盲検試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1,000mg を 1～6 日目及び 8～14 日目に経口投与し、本薬の [^{14}C] 標識体 1,000mg を 7 日目に経口投与することとされた。

総投与症例 5 例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象及び副作用は 100% (5/5 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、総放射能、本薬及び本薬鉄錯体の薬物動態パラメータを表 20 に示した。

＜表 20 総放射能、本薬及び本薬の鉄錯体の薬物動態パラメータ＞

		T _{max} (h)	C _{max} (μmol/L)	AUC (μmol・h/L)	[¹⁴ C]-AUC 血漿中に占める割合 (%)
血液中	[¹⁴ C]総放射能	6	20.2±10.6	459±207	59±4
	[¹⁴ C]総放射能	4	32.7±18.4	785±355	(100)
血漿中	[¹⁴ C]本薬	6	30.6±15.7	710±291	91±6
	非標識本薬 定常状態	6	46.5±22.7	—	—
	非標識本薬の鉄錯体 定常状態	6	4.7±3.0	—	—

平均値±標準偏差、n=5

[¹⁴C]放射能は投与量の 83.9%が糞中に、7.6%が尿中に排泄された。

血漿中の本薬の代謝物として M3 が同定されたが、血漿中総放射能の AUC_{0-24h} の 3.3%であった。また、糞尿中ではほとんどが本薬の未変化体（本薬+本薬の鉄錯体）であったが、わずかに M1、M3、M4、M6 及び M7 の代謝物も含まれていた（投与量に対する割合はすべて 10%以下）。

(5) 薬物相互作用試験（ジゴキシンの併用）（試験番号 2102：5.3.3.4-1<20 年 月～20 年 月＞）

健康成人男子（目標症例数 12 例）を対象に、本薬がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響について検討する目的で、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ジゴキシシン 0.5mg を 1 日目及び 22 日目に、ジゴキシシン 0.25mg を 2～8 日目及び 23～29 日目に反復経口投与することとされた。本薬 20mg/kg は 8 日目又は 29 日目のいずれかにジゴキシシン投与直後に経口投与することとされた。

総投与症例 16 例が安全性解析対象とされ、リパーゼ濃度の上昇が認められた 1 例を除く 15 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬とジゴキシシン併用時におけるジゴキシシンの C_{max} 及び AUC は、ジゴキシシン単独投与時と比較してそれぞれ、7%及び 10%低下したものの、生物学的同等性基準の範囲内であった。

安全性について、有害事象はジゴキシシン投与時 12.5%（2/16 例）及びジゴキシシン及び本薬併用時 20.0%（3/15 例）に認められ、副作用、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上の試験結果より、本薬とジゴキシシンには薬物相互作用は認められないとされている。

(6) 薬物相互作用試験（ミダゾラムとの併用）（試験番号 2126：5.3.3.4-2<20 年 月～20 年 月＞）

健康成人（目標症例数 18 例）を対象に、本薬がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響について検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ミダゾラム 5mg を 1 日目及び 5 日目に経口投与することとされ、本薬 30mg/kg を 2 日目から 6 日目まで反復経口投与することとされた。5 日目のミダゾラム投与は本薬投与 1 時間後に経口投与することとされた。

総投与症例 22 例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬とミダゾラム併用時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC は、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ、23%及び 17%低下した。

安全性について、有害事象はミダゾラム投与時 95.5%（21/22 例）、本薬投与時 72.7%（16/22 例）及びミダゾラム+本薬併用時 95.2%（20/21[†]例）に認められ、副作用、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上、作用は弱いものの、ミダゾラムの曝露量が本薬により減少することが示唆された。

[†] 投与 2 日目に同意が撤回された症例が 1 例認められた

<機構における審査の概略>

(1) 国内外及び年齢による本薬の薬物動態及び鉄排泄量の類似性について

本邦における本薬の開発に際して、海外 0104 試験で検討された本薬の薬物動態及び鉄排泄量の成績と比較することを目的とした国内 1101 試験が実施されているが、機構は、国内外で得られた試験成績を基に薬物動態及び鉄排泄量を比較し、国内外の類似性について考察するよう、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1101 試験と海外 0104 試験について、対象疾患患者、選択基準、投与量、用法、反復投与日数、鉄排泄量の算出方法等、試験デザイン上に相違があるものの、薬物動態及び鉄排泄量を比較する上で問題とならないと判断している。

薬物動態について、投与量に対する C_{max} 及び AUC の回帰直線のパラメータを表 21 に示した。

<表 21 投与量に対する本薬の C_{max} 及び AUC の回帰直線の比較>

		試験	切片 (95%信頼区間)	傾き (95%信頼区間)	r^2
単回投与	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	国内 1101 試験	11.2 (-12.1, 34.4)	3.98 (2.77, 5.19)	0.6571
		海外 0104 試験	-2.09 (-35.8, 31.7)	4.96 (3.76, 6.17)	0.8262
	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	国内 1101 試験	21.9 (-228, 272)	51.4 (38.4, 64.4)	0.7339
		海外 0104 試験	-323 (-689, 43.6)	55.0 (41.9, 68.1)	0.8321
定常状態	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	国内 1101 試験	-14.1 (-56.5, 28.4)	7.65 (5.43, 9.86)	0.6789
		海外 0104 試験	8.43 (-62.1, 78.9)	6.04 (3.10, 8.98)	0.6772
	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	国内 1101 試験	-469 (-1620, 687)	127 (66.6, 187)	0.4403
		海外 0104 試験	-97.8 (-883, 678)	78.3 (45.6, 111)	0.7399

単回投与時及び反復投与時とも、 C_{max} 及び AUC の回帰直線を比較した場合、回帰直線の切片及び傾きは 0104 試験及び 1101 試験で同様であり、また 95%信頼区間は両試験で重なっていたことから、試験間で差はないと考えられた。

鉄排泄量について、0104 試験及び 1101 試験で得られた鉄排泄の結果は表 22 のとおりであり、いずれの試験においても本薬投与量に依存した鉄排泄量の増加が認められ、投与量と鉄排泄効果の関係は国内外で同様であった。

<表 22 投与量に対する本薬の鉄排泄量の比較>

投与量 (mg/kg)	国内 1101 試験		海外 0104 試験	
	例数	鉄排泄量 (mg/day/kg)	例数	鉄排泄量 (mg/day/kg)
5	5	0.0738±0.0977	-	-
10	7	0.133±0.117	5	0.119±0.060
20	6	0.342±0.118	6	0.329±0.104
30	7	0.605±0.387	-	-
40	-	-	7	0.445±0.282

本薬と鉄のキレート形成は物理化学的な反応であるため、本薬による除鉄効果は本薬の投与量又は曝露量に依存し、人種や疾患等の影響は受けにくいと考える。実際に、国内 1101 試験では主に MDS や AA 患者が組み入れられたのに対し、海外 0104 試験は β サラセミア患者を対象とした試験であったが、本薬の鉄排泄効果に違いは認められなかったことから、原疾患にかかわらず同様の治療効果が得られると考えられる。

以上の国内 1101 試験と海外 0104 試験の薬物動態及び鉄排泄作用の試験成績を踏まえると、本薬の薬物動態及び鉄排泄作用に国内外差は認められないものと判断し、海外臨床試験成績を国内の患者に適用することは可能と考える。

また、機構は、海外 0104 試験では主に低年齢の β サラセミア患者、一方、国内 1101 試験では主に比較的高齢の MDS 及び AA 患者が対象患者であったことから、国内外の試験における対象患者の年齢層は異なっており、また、臨床現場における本薬の主な投与対象の年齢層も、主な原疾

患の差異から国内外で異なると考える。年齢別の薬物動態について、申請者は、以下のように説明している。

海外 0106 試験で小児 β サラセミア患者（2～17 歳）に 10mg/kg 反復経口投与時の薬物動態パラメータは、小児（2 歳以上 12 歳未満）群と青年（12 歳以上 17 歳以下）群で差異は認められなかった（表 23）。また、海外 0106 試験の小児 β サラセミア患者と海外 0105 試験の成人 β サラセミア患者（17～50 歳）の曝露量と比較した場合、小児患者の曝露量の方が約 20～30%低かった（表 23 及び表 24）。

<表 23 海外 0106 試験における本薬 10mg/kg/日単回又は反復経口投与時の薬物動態パラメータ>

	グループ	例数	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-24} ($\text{h} \cdot \mu\text{mol/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
Day1 (単回投与)	青年	10	27.51±11.03	282.61±82.81	11.52±6.48 ¹⁾
	小児	8	28.81±10.19	281.07±94.29	8.78±1.96 ¹⁾
Week2 (反復投与)	青年	10	33.48±8.46	450.72±146.95	12.74±4.54 ²⁾
	小児	9	40.10±17.32	482.53±226.04	13.40±6.12 ³⁾
Week4 (反復投与)	青年	10	46.62±11.73	619.19±235.06	13.35±8.62 ³⁾
	小児	9	40.79±13.55	536.15±231.62	10.84±3.41 ³⁾

平均値±標準偏差

1) n=6

2) n=8

3) n=7

<表 24 海外 0105 試験における本薬 10mg/kg/日単回又は反復経口投与時の薬物動態パラメータ>

	例数	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-24} ($\text{h} \cdot \mu\text{mol/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
Day1 (単回投与)	5	41.24±16.9	354.0±186.3	8.93±2.61 ¹⁾
Day15	4	63.63±45.33	662.4±492.7	5.91, 12.07 ²⁾
Day30	5	69.0±48.7	753.3±796.6	10.18±3.05

平均値±標準偏差

1) n=3

2) n=2、実測値

機構は、以下のように考える。国内 1101 試験と海外 0104 試験について、① 本薬の投与時期は国内 1101 試験では朝食 30 分前、海外 0104 試験では空腹時であり、食事 30 分前投与で曝露量が増加する可能性があること（「1）生物薬剤学試験成績の概要（4）臨床薬理試験（食事の影響）」の項参照）、② 輸血量に関する選択基準が両試験間で異なり[§]、また、鉄排泄量の測定方法も異なること^{**}、③ 各試験に組み入れられた患者の年齢について、国内 1101 試験 69.5 歳、海外 0104 試験 27.0 歳（いずれも中央値）であり、差異が認められること（年齢別の本薬の薬物動態に関する機構の考えについては次段落参照）から、国内 1101 試験と海外 0104 試験で本薬の薬物動態及び鉄排泄作用を比較することは困難であると考ええる。

なお、年齢別の本薬の薬物動態について、海外では小児及び青年に比較して成人では本薬の曝露量が高い傾向が認められていることを踏まえると（表 23 及び表 24）、国内の主な本薬の投与対象である MDS や AA といった高齢層の患者においては、同一投与量で小児や青年よりも本薬の曝露量が高くなる可能性がある。一方、国内において本薬の薬物動態と年齢の関係を検討した試験成績がないこと、海外において β サラセミア患者と MDS 等、原疾患の違いによる薬物動態を比較した試験成績がないこと、また、上述したように国内 1101 試験と海外 0104 試験成績の比較も困難であることから、国内の MDS 等の患者と海外の小児 β サラセミア患者との間にどの程度の薬物動態の差が認められるかを厳密に検討することは困難と考える。

[§] 国内 1101 試験：輸血 1 単位 200mL として、35 単位（7,000mL 以上）の輸血を施行した患者と選択基準が設定されている、海外 0104 試験：輸血量に関する選択基準は特に設定されていない

^{**} 国内 1101 試験：本薬投与期間中の尿及び糞中鉄排泄量から、wash-out 期（5、6 及び 7 日目）の鉄排泄量をベースラインとして差し引いて算出、海外 0104 試験：本薬投与期間中の尿及び糞中鉄排泄量から、当日の食事に含まれる鉄量を差し引いて算出

したがって、国内外における本薬の薬物動態に類似性が認められるかについては判断することは困難と考える。

一方で、本薬は輸血によって体内に過剰に蓄積された鉄をキレート形成することにより排泄する薬剤であることから、本薬の治療効果については鉄排泄能を評価することが重要と考える。上述したように、国内 1101 試験及び海外 0104 試験成績から国内外の鉄排泄作用を比較することは困難と考えたが、海外 0108 試験において検討された疾患別の鉄排泄量は表 25 のとおりであった。

＜表 25 海外 0108 試験における用量別、疾患別の鉄排泄量＞

投与量 (mg/kg)	鉄排泄量 (mg/kg/day)			
	β サラセミア	例数	難治性貧血	例数
10	0.24±0.110	8	0.27±0.090	9
20	0.42±0.116	17	0.40±0.168	22
30	0.53±0.243	50	0.51±0.241	36

平均値±標準偏差

ばらつきが大きいものの本薬を投与した際の鉄排泄量に原疾患による大きな差異は認められなかったことから、本薬の鉄排泄作用は原疾患の差異による影響を受けにくいと考えられた。

以上より、機構は、本薬の薬物動態の民族差については明らかではないが、海外の臨床試験成績に基づく薬物動態が年齢の影響を受ける可能性があり、国内の主な本薬の投与対象である MDS や AA といった高齢層の患者においては小児の β サラセミア患者と比較して本薬の曝露量が高くなることが懸念される。そのため、国内の患者では有害事象の発現等、安全性の面では海外の小児 β サラセミア患者と比較して注意が必要と考える。また、海外 0108 試験より鉄排泄作用は原疾患による影響を受けにくいと推察されることから、国内外の対象患者の原疾患の差異が有効性に大きく影響を与えることはないと考え。この機構の判断について、「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 機構の審査方針について及び (2) 有効性について ② 原疾患別の有効性について」の項の議論内容と併せて専門協議で議論し、最終的に判断したいと考える。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

国内第 I 相臨床試験（1101）及び海外第 II 相臨床試験（0106、0108 及び 0109）、海外第 III 相臨床試験（0107）成績が評価資料として提出され、海外第 II 相臨床試験（0105）及びその継続試験（0105-E1 及び 0105-E2）、並びに国内第 I 相臨床試験（1101）の継続投与期の成績が参考資料として提出された。

以下に試験成績の概略を示すが、国内第 I 相臨床試験（1101）については、「2) 臨床薬理試験成績の概要 (2) 輸血による鉄過剰症患者を対象とした国内第 I 相試験」の項を参照すること。

(1) 輸血によるヘモジデローシスを伴う SCD 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（試験番号 0109 : 5.3.5.1-4<20 年 月～20 年 月> ; Br J Haematol 136: 501-508, 2007)

2 歳以上の輸血によるヘモジデローシスを伴う SCD 患者（目標症例数 170 例）を対象に、本薬反復経口投与時の安全性、忍容性及び有効性について DFO と比較する目的で、多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験が海外 44 施設で実施された。

用法・用量は、投与前の肝鉄濃度（以下、LIC）に応じ初期用量が選択され（表 26）、本薬は 1 日 1 回 52 週間朝食 30 分前に水に懸濁して経口投与することとされ、DFO は週に連続 5 日間 52 週

間 1 回 8 時間以上かけて皮下投与することとされた。投与量は安全性及び有効性を考慮し、必要に応じて 5mg/kg 又は 10mg/kg 毎、本薬は 5～40mg/kg、DFO は 20～60mg/kg で調整された。なお、DFO 群においては、投与前の LIC が 2～7mg Fe/g dw^{††}の患者は、試験前の投与用量を継続することが許容された。

<表 26 本薬及び DFO の初期用量>

投与前の LIC	本薬	DFO
2≤LIC≤3mg Fe/g dw	5mg/kg	20～30mg/kg/日
3<LIC≤7mg Fe/g dw	10mg/kg	25～35mg/kg/日
7<LIC≤14mg Fe/g dw	20mg/kg	35～50mg/kg/日
LIC>14mg Fe/g dw	30mg/kg	≥50mg/kg/日

総投与症例 195 例（本薬群 132 例及び DFO 群 63 例）が安全性解析対象とされ、投与前及び治験薬投与後に LIC 測定が行われた 182 例（本薬群 123 例及び DFO 群 59 例）が有効性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は本薬群 96.2%（127/132 例）及び DFO 群 98.4%（62/63 例）、副作用は本薬群 38.6%（51/132 例）及び DFO 群 25.4%（16/63 例）に認められた。いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象を表 27 に示した。

<表 27 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	本薬群（132 例）		DFO 群（63 例）		有害事象	本薬群（132 例）		DFO 群（63 例）	
	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数		発現率（%）	例数	発現率（%）	例数
鎌状赤血球貧血クリーゼ	33.3%	44	31.7%	20	疼痛	7.6%	10	4.8%	3
頭痛	28.8%	38	33.3%	21	副鼻腔炎	7.6%	10	4.8%	3
悪心	22.7%	30	11.1%	7	血中 Cr 増加	6.8%	9	0.0%	0
発熱	21.2%	28	17.5%	11	鼻閉	6.8%	9	7.9%	5
嘔吐	21.2%	28	15.9%	10	尿路感染	6.8%	9	4.8%	3
下痢	19.7%	26	4.8%	3	疲労	6.1%	8	1.6%	1
背部痛	18.2%	24	5.9%	10	末梢性浮腫	6.1%	8	1.6%	1
上気道感染	18.2%	24	19.0%	12	肺炎	6.1%	8	1.6%	1
腹痛	16.7%	22	9.5%	6	無力症	5.3%	7	3.2%	2
上腹部痛	15.9%	21	6.3%	4	呼吸困難	5.3%	7	1.6%	1
関節痛	15.2%	20	14.3%	9	不眠症	5.3%	7	3.2%	2
四肢痛	14.4%	19	12.7%	8	血管閉塞	5.3%	7	3.2%	2
咽喉頭疼痛	14.4%	19	9.5%	6	腹部不快感	4.5%	6	1.6%	1
咳嗽	13.6%	18	20.6%	13	気管支炎	4.5%	6	0.0%	0
鼻咽頭炎	13.6%	18	20.6%	13	浮動性めまい	4.5%	6	3.2%	2
発疹	10.6%	14	4.8%	3	そう痒症	4.5%	6	3.2%	2
便秘	9.8%	13	14.3%	9	ウイルス感染	4.5%	6	11.1%	7
胸痛	9.1%	12	12.7%	8					

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 46.2%（61/132 例）及び DFO 群 42.9%（27/63 例）に認められ、本薬群で急性膵炎、非定型性結核^{††}、肺血栓及び悪心が各 1 例に認められ、因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止理由とされた有害事象は本薬群 5.3%（7/132 例）及び DFO 群 3.2%（2/63 例）に認められ、本薬群で発疹、下痢、トランスアミナーゼ上昇、非定型性結核^{††}及び急性膵炎の各 1 例では治験薬との因果関連が否定されなかった。また、本薬群 37.1%（49/132 例）及び DFO 群 33.3%（21/63 例）で休薬又は減量が行われた。

なお、有効性について、超伝導量子干渉計（以下、SQUID：superconducting quantum interference device）で測定された試験終了時のベースライン時からの LIC 変化量は、本薬群-1.3±3.13mg Fe/g dw（113 例）及び DFO 群-0.7±2.62mg Fe/g dw（54 例）であった。

^{††} dw：乾燥重量（dry weight）

^{‡‡} CT ガイド下生検により後腹膜リンパ節の結核が認められ、「atypical tuberculosis」と診断された

(2) 重症型小児 β サラセミア患者を対象とした海外一般臨床試験（試験番号 0106 : 5.3.5.2-1 <20 年 月 ~ 20 年 月> ; Haematologica 91: 1343-1351, 2006)

4 週以上 DFO 治療が行われている小児（2 歳以上 17 歳以下）重症型 β サラセミア患者（目標症例数 40 例）を対象に、本薬反復経口投与時の安全性、忍容性及び有効性について検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、10mg/kg を 1 日 1 回 48 週間朝食 30 分前に水に懸濁して経口投与することとされ、SQUID による LIC に基づいて 5mg/kg 又は 10mg/kg 毎に 5~30mg/kg で調整された。

グループ 1（12 歳以上 17 歳以下）10 例における本薬の安全性及び忍容性を確認後、グループ 2（2 歳以上 12 歳未満）に投与された。

総投与症例 40 例全例が安全性解析対象とされ、ベースライン時及び試験終了時に LIC 測定が行われた 39 例（グループ 1 : 19 例及びグループ 2 : 20 例）が有効性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 100%（40/40 例）、副作用は 20.0%（8/40 例）に認められた。全体で 5.0%以上に認められた有害事象を表 28 に示した。

<表 28 全体で 5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	グループ 1 (20 例)		グループ 2 (20 例)		全体 (40 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
発熱	70.0%	14	45.0%	9	57.5%	23
咳嗽	45.0%	9	50.0%	10	47.5%	19
鼻炎	60.0%	12	30.0%	6	45.0%	18
咽頭炎	20.0%	4	50.0%	10	35.0%	14
嘔吐	45.0%	9	15.0%	3	30.0%	12
頭痛	20.0%	4	35.0%	7	27.5%	11
下痢	30.0%	6	20.0%	4	25.0%	10
腹痛	20.0%	4	20.0%	4	20.0%	8
インフルエンザ	20.0%	4	10.0%	2	15.0%	6
耳感染	25.0%	5	0.0%	0	12.5%	5
扁桃炎	15.0%	3	10.0%	2	12.5%	5
トランスアミナーゼ上昇	20.0%	4	5.0%	1	12.5%	5
気管支炎	10.0%	2	10.0%	2	10.0%	4
便秘	5.0%	1	15.0%	3	10.0%	4
小腸炎	10.0%	2	10.0%	2	10.0%	4
悪心	10.0%	2	10.0%	2	10.0%	4
胃腸炎	0.0%	0	15.0%	3	7.5%	3
鼻咽頭炎	10.0%	2	5.0%	1	7.5%	3
水痘	10.0%	2	5.0%	1	7.5%	3
無力症	10.0%	2	5.0%	1	7.5%	3
背部痛	5.0%	1	10.0%	2	7.5%	3
結膜炎	10.0%	2	5.0%	1	7.5%	3

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 10.0%（4/40 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止理由とされた有害事象は 2.5%（1/40 例）に認められ、発疹 1 例の因果関係は否定されなかった。また、35.0%（14/40 例）で休薬又は減量が行われた。

なお、有効性について、表 29 のようにベースラインから 48 週時の LIC（SQUID による測定）を指標とした有効率 [95%信頼区間] は 48.7% [32.4%, 65.2%]（19/39 例）であった。

<表 29 有効・無効の判定基準>

投与前の LIC	48 週時の LIC	
	有効	無効
$2 \leq \text{LIC} < 7 \text{ mg Fe/g dw}$	$2 \leq \text{LIC} < 7 \text{ mg Fe/g dw}$	$\text{LIC} < 2 \text{ mg Fe/g dw}$ 又は $\text{LIC} \geq 7 \text{ mg Fe/g dw}$
$7 \leq \text{LIC} < 10 \text{ mg Fe/g dw}$	$2 \leq \text{LIC} < 7 \text{ mg Fe/g dw}$	$\text{LIC} < 2 \text{ mg Fe/g dw}$ 又は $\text{LIC} \geq 7 \text{ mg Fe/g dw}$
$\text{LIC} \geq 10 \text{ mg Fe/g dw}$	$\text{LIC} \geq 3 \text{ mg Fe/g dw}$ の減少	$\text{LIC} < 3 \text{ mg Fe/g dw}$ の減少

(3) 輸血によるヘモジデローシスを伴う慢性貧血患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（試験番号 0108 : 5.3.5.2-2<20 年 月～20 年 月> ; Eur J Haematol: in press)

2 歳以上の輸血によるヘモジデローシスを伴う慢性貧血患者（DFO による治療が困難な〈コンプライアンス不良、投与禁忌、不耐容及び効果不十分〉β サラセミア患者又は先天性及び後天性慢性貧血患者）を対象（目標症例数 175 例）に、本薬 1 年間反復経口投与時の LIC への影響を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 38 施設で実施された。

用法・用量は、投与前の LIC に応じ初期用量が選択され（表 30）、1 日 1 回 52 週間朝食 30 分前に水に懸濁して経口投与することとされた。投与量は安全性及び有効性を考慮し、必要に応じ 5mg/kg 又は 10mg/kg 毎、5～40mg/kg で調整された。

<表 30 本薬の初期用量>

投与前の LIC	初期用量
$2 \leq \text{LIC} < 3 \text{ mg Fe/g dw}$	5mg/kg
$3 \leq \text{LIC} < 7 \text{ mg Fe/g dw}$	10mg/kg
$7 \leq \text{LIC} < 14 \text{ mg Fe/g dw}$	20mg/kg
$\text{LIC} \geq 14 \text{ mg Fe/g dw}$	30mg/kg

総投与症例 184 例（β サラセミア 85 例、難治性貧血 99 例〈MDS 47 例、DBA 30 例、AA 5 例、α サラセミア及び鉄芽球性貧血各 3 例、骨髓線維症、赤芽球癆、ピルビン酸キナーゼ欠乏各 2 例、自己免疫性溶血性貧血、ファンコニー貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、赤血球減少症及び詳細不明の貧血各 1 例〉）が安全性解析対象とされ、試験終了時の LIC が測定されていない 19 例を除く 165 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は表 31 のように投与前から 52 週時の LIC（肝生検又は SQUID による測定）を指標とした有効率〔95%信頼区間〕とされ、有効率は、56.4%〔48.8%, 63.9%〕（93/165 例）であった。

<表 31 有効・無効の判定基準>

投与前の LIC	52 週時の LIC	
	有効	無効*
$2 \leq \text{LIC} < 7 \text{ mg Fe/g dw}$	$1 \leq \text{LIC} < 7 \text{ mg Fe/g dw}$	$\text{LIC} < 1 \text{ mg Fe/g dw}$ 又は $\text{LIC} \geq 7 \text{ mg Fe/g dw}$
$7 \leq \text{LIC} < 10 \text{ mg Fe/g dw}$	$1 \leq \text{LIC} < 7 \text{ mg Fe/g dw}$	$\text{LIC} < 1 \text{ mg Fe/g dw}$ 又は $\text{LIC} \geq 7 \text{ mg Fe/g dw}$
$\text{LIC} \geq 10 \text{ mg Fe/g dw}$	$\text{LIC} \geq 3 \text{ mg Fe/g dw}$ の減少	$\text{LIC} < 3 \text{ mg Fe/g dw}$ の減少

* 52 週時の LIC が投与前と同一の手法で測定されなかった場合、無効例として集計

安全性について、有害事象は 98.4%（181/184 例）、副作用は 63.6%（117/184 例）に認められた。全体で 5.0%以上に認められた有害事象を表 32 に示した。

死亡例は 2.7%（5/184 例）（MDS 4 例及び DBA 1 例）認められ、死因は、敗血症 2 例、好中球減少症、心肺停止及び肺出血各 1 例で、すべて本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 17.9%（33/184 例）（β サラセミア患者 11 例、難治性貧血患者 22 例）に認められ、β サラセミア患者 4 例（不安・頭痛・錯覚、腹痛、発疹・動悸及び浮動性めまい・嘔吐・低血圧 各 1 例）及び難治性貧血患者 2 例（突発性難聴及び意識消失各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止理由とされた有害事象は 9.8%（18/184 例）に認められ、尿中アルブミン増加、発疹、血清 Cr 増加、下痢及び悪心・嘔吐各 1 例の因果関係は否定されなかった。また、50.0%（92/184 例）で休薬又は減量が行われた。

＜表 32 全体で 5.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象	β サラセミア (85 例)		難治性貧血 (99 例)		全体 (184 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
下痢	21.2%	18	40.4%	40	31.5%	58
頭痛	29.4%	25	24.2%	24	26.6%	49
嘔吐	18.8%	16	29.3%	29	24.5%	45
悪心	17.6%	15	27.3%	27	22.8%	42
発熱	22.4%	19	22.2%	22	22.3%	41
咳嗽	23.5%	20	20.2%	20	21.7%	40
腹痛	20.0%	17	22.2%	22	21.2%	39
鼻咽頭炎	20.0%	17	19.2%	19	19.6%	36
血中 Cr 増加	18.8%	16	15.2%	15	16.8%	31
背部痛	16.5%	14	12.1%	12	14.1%	26
上気道感染	15.3%	13	13.1%	13	14.1%	26
便秘	17.6%	15	9.1%	9	13.0%	24
咽喉頭疼痛	18.8%	16	7.1%	7	12.5%	23
上腹部痛	16.5%	14	7.1%	7	11.4%	21
無力症	10.6%	9	10.1%	10	10.3%	19
発疹	12.9%	11	8.1%	8	10.3%	19
疲労	9.4%	8	10.1%	10	9.8%	18
関節痛	11.8%	10	6.1%	6	8.7%	16
胸痛	12.9%	11	5.1%	5	8.7%	16
気管支炎	5.9%	5	8.1%	8	7.1%	13
鼻炎	7.1%	6	7.1%	7	7.1%	13
呼吸困難	7.1%	6	6.1%	6	6.5%	12
インフルエンザ	7.1%	6	6.1%	6	6.5%	12
咽頭炎	11.8%	10	2.0%	2	6.5%	12
うつ病	5.9%	5	6.1%	6	6.0%	11
胃腸炎	7.1%	6	5.1%	5	6.0%	11
筋痙攣	7.1%	6	5.1%	5	6.0%	11
末梢性浮腫	3.5%	3	8.1%	8	6.0%	11
処置後痛	12.9%	11	0.0%	0	6.0%	11
頻脈	9.4%	8	3.0%	3	6.0%	11
輸血反応	3.5%	3	8.1%	8	6.0%	11
腹部膨満	8.2%	7	3.0%	3	5.4%	10
骨痛	2.4%	2	8.1%	8	5.4%	10

(4) 輸血によるヘモジデローシスを伴う β サラセミア患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験番号 0107 : 5.3.5.1-3<20 年 月～20 年 月> ; Blood 107: 3455-3462, 2006)

4 週以上 DFO 治療が行われている 2 歳以上の輸血によるヘモジデローシスを伴う β サラセミア患者を対象（目標症例数 500 例）に、本薬 1 年間反復経口投与時の有効性及び安全性について、DFO と比較する目的で、ランダム化非盲検並行群間比較試験が、海外 61 施設で実施された。

用法・用量は、投与前の LIC に応じ初期用量が選択され（表 33）、本薬は 1 日 1 回 52 週間朝食 30 分前に水に懸濁して経口投与することとされ、DFO は週に連続 5 日間 52 週間 1 回 8 時間以上かけて皮下投与することとされた。投与量は有効性及び安全性を考慮し、必要に応じて 5mg/kg または 10mg/kg 毎に 5～40mg/kg で調整された。なお、DFO 群においては、投与前の LIC が 2～7mg Fe/g dw の患者は、試験前の投与用量を継続することが許容された。

＜表 33 本薬及び DFO の初期用量＞

投与前の LIC	本薬	DFO
2≤LIC≤3mg Fe/g dw	5mg/kg	20～30mg/kg/日
3<LIC≤7mg Fe/g dw	10mg/kg	25～35mg/kg/日
7<LIC≤14mg Fe/g dw	20mg/kg	35～50mg/kg/日
LIC>14mg Fe/g dw	30mg/kg	≥50mg/kg/日

総投与症例 586 例（本薬群 296 例及び DFO 群 290 例）が安全性解析対象とされ、試験終了時の LIC が測定されていない 33 例（本薬群 20 例及び DFO 群 13 例）を除く 553 例（本薬群 276 例及び DFO 群 277 例）が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は表 34 のようにベースラインから 52 週時の LIC（肝生検又は SQUID による測定）を指標とした有効率 [95%信頼区間] とされ、本薬群 52.9% [47.0%, 58.8%]（146/276 例）及び DFO 群 66.4% [60.9%, 72.0%]（184/277 例）であった。本薬群と DFO 群の有効率の差は-13.5% [-21.6%, -5.4%] であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定した非劣性マージンである-15%を下回った。

＜表 34 有効・無効の判定基準＞

投与前の LIC	52 週時の LIC	
	有効	無効*
2≤LIC<7mg Fe/g dw	1≤LIC<7mg Fe/g dw	LIC<1mg Fe/g dw 又は LIC≥7mg Fe/g dw
7≤LIC<10mg Fe/g dw	1≤LIC<7mg Fe/g dw	LIC<1mg Fe/g dw 又は LIC≥7mg Fe/g dw
LIC≥10mg Fe/g dw	LIC≥3 mg Fe/g dw の減少	LIC<3 mg Fe/g dw の減少

* 52 週時の LIC が投与前と同一の手法で測定されなかった場合、無効例として集計

安全性について、有害事象は本薬群 85.8%（254/296 例）及び DFO 群 84.8%（246/290 例）、副作用は本薬群 36.5%（108/296 例）及び DFO 群 19.0%（55/290 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に発現した有害事象を表 35 に示した。

＜表 35 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象	本薬群 (296 例)		DFO 群 (290 例)		有害事象	本薬群 (296 例)		DFO 群 (290 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数		発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
発熱	18.9%	56	23.8%	69	気管支炎	9.1%	27	11.0%	32
頭痛	15.9%	47	20.3%	59	発疹	8.4%	25	3.1%	9
腹痛	13.9%	41	9.7%	28	上腹部痛	7.8%	23	5.2%	15
咳嗽	13.9%	41	19.0%	55	咽頭炎	7.8%	23	10.3%	30
鼻咽頭炎	13.2%	39	14.5%	42	関節痛	7.4%	22	4.8%	14
下痢	11.8%	35	7.2%	21	急性扁桃炎	6.4%	19	5.2%	15
Cr 増加*	11.1%	33	0.0%	0	疲労	6.1%	18	4.8%	14
インフルエンザ	10.8%	32	10.0%	29	鼻炎	6.1%	18	7.6%	22
悪心	10.5%	31	4.8%	14	背部痛	5.7%	17	11.0%	32
咽喉頭疼痛	10.5%	31	14.8%	43	耳感染	5.4%	16	2.4%	7
嘔吐	10.1%	30	9.7%	28	麻疹	3.7%	11	5.9%	17
気道感染	9.5%	28	7.9%	23					

* 血中 Cr 増加と血中 Cr 異常を含む

死亡例は本薬群に 0.3%（1/296 例）及び DFO 群に 1.0%（3/290 例）認められ、本薬群の突然死の 1 例は因果関係が否定されなかったが、DFO 群の痙攣、敗血症ショック及び心臓内血栓は、すべて因果関係が否定された。重篤な有害事象は本薬群 8.8%（26/296 例）及び DFO 群 7.6%（22/290 例）に認められ、本薬群 10 例（肝炎 2 例、発疹、胃潰瘍による吐血、アレルギー性皮膚炎、白内障、不整脈、精神障害、多動・不眠症及び突然死 各 1 例）、DFO 群にエルシニア小腸炎 1 例が認められ、因果関係が否定されなかった。投与が中止された有害事象は本薬群 2.4%（7/296 例）及び DFO 群 0.3%（1/290 例）で、本薬群トランスアミナーゼ増加 3 例、発疹、発熱、運動亢進・不眠症、白内障が各 1 例で、因果関係は否定されなかった。また、本薬群 31.1%（92/296 例）及び DFO 群 18.6%（54/290 例）で休薬又は減量が行われた。

(5) 輸血による鉄過剰症患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（継続投与期）（試験番号 1101 : 5.3.5.4-1<20 年 月～20 年 月>、中間報告）（参考資料）

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 21 例（5mg/kg 群 5 例、10mg/kg 群 5 例、20mg/kg 群 6 例及び 30mg/kg 群 5 例）を対象に実施された。

用法・用量は、国内第 I 相臨床試験の反復投与期から変更はなく、5mg/kg、10mg/kg 及び

20mg/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こととされたが、単回・反復投与期終了後に効果安全評価委員会での審議により、過剰な除鉄作用による腎障害のリスクを回避するため、継続投与期では輸血量に応じて用量調整することが推奨され、30mg/kg 群の開始用量も 20mg/kg に変更された。また、安全性及び有効性に応じ用量調整することとされた。

継続期の試験成績については継続期に組入れられた全例が 1 年の継続投与を終了した時点までの成績が、参考資料として提出された。1 年間の試験期間中に 21 例中 7 例が効果不十分により増量が行われた（5mg/kg→10mg/kg：2 例、5mg/kg→20mg/kg：1 例、10mg/kg→20mg/kg：3 例、20mg/kg→30mg/kg：1 例）。

安全性について、有害事象は 100.0%（21/21 例）及び副作用は 52.4%（11/21 例）に認められた。全体で 2 例以上に認められた有害事象を表 36 に示した。

<表 36 2 例以上に発現した有害事象>

有害事象	全例 (21 例)		有害事象	全例 (21 例)	
	発現率	例数		発現率	例数
鼻咽頭炎	42.9%	9	表皮下出血	14.3%	3
血中 Cr 増加	28.6%	6	そう痒症	14.3%	3
嘔吐	23.8%	5	蕁麻疹	14.3%	3
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	23.8%	5	上気道の炎症	14.3%	3
頭痛	23.8%	5	肝障害	14.3%	3
肺炎	19.0%	4	胃腸炎	9.5%	2
下痢	19.0%	4	足部白線	9.5%	2
口内炎	19.0%	4	上腹部痛	9.5%	2
血中 ALP 増加	19.0%	4	痔核	9.5%	2
疾患進行	19.0%	4	悪心	9.5%	2
末梢性浮腫	19.0%	4	歯周炎	9.5%	2
発熱	19.0%	4	ALT 増加	9.5%	2
背部痛	19.0%	4	AST 増加	9.5%	2
膀胱炎	14.3%	3	胸痛	9.5%	2
単純ヘルペス	14.3%	3	疲労	9.5%	2
腹痛	14.3%	3	筋痙攣	9.5%	2
便秘	14.3%	3	浮動性めまい	9.5%	2
胃炎	14.3%	3	食欲不振	9.5%	2
倦怠感	14.3%	3	挫傷	9.5%	2
皮下出血	14.3%	3			

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 47.6%（10/21 例）に認められ、20mg/kg 群の咽頭潰瘍及び間質性腎炎の各 1 例の因果関係は否定されなかった。

なお、継続投与期へ移行した患者のうち 14 例が 1 年間の継続投与を完了し、さらに投与を継続している（2009 年 3 月試験終了予定）。

(6) 輸血によるヘモジデローシス患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（試験番号 0105、0105E1 及び 0105E2：5.3.5.1-1、2 及び 5.3.5.2-3<20 年 月～20 年 月>、中間報告（0105E2）；Haematologica 91: 873-880, 2006）（参考資料）

4 週以上 DFO 30mg/kg 以上で治療が行われている 18 歳以上の輸血によるヘモジデローシスを伴う患者を対象（目標症例数 71 例）に、本薬 1 年間経口投与時の安全性及び忍容性を DFO と比較する目的で、多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験が海外 4 施設で実施され（0105 試験）、0105 試験に組入れられた患者全員の安全性及び忍容性が確認されるまで、その他の患者への投与が継続された（0105E1 試験）。また、0105、0105E1 及び食事の影響を検討した 0105F 試験を完了し、同意が得られた患者を対象に、多施設共同ランダム化非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された（0105E2 試験）。

用法・用量は、本薬群では本薬 10mg/kg 及び 20mg/kg を 1 日 1 回水に懸濁して経口投与するこ

ととされ、DFO 群では DFO 40mg/kg を週に連続 5 日間 1 回 8～12 時間以上かけて皮下投与することとされた。投与量は有効性及び安全性を考慮し、必要に応じて、本薬は 5mg/kg 又は 10mg/kg 毎に 5～40mg/kg の範囲で調整され、DFO は 10mg/kg 毎に最大 50mg/kg の範囲で調整された。なお、0105E2 試験では DFO 群は本薬経口投与に切替えられ、解析からは除外された。

0105 試験では、1 回以上治験薬の投与を受けた患者 71 例（本薬 10mg/kg 群 24 例、本薬 20mg/kg 群 24 例及び DFO 群 23 例）が、0105E1 試験では 0105 試験からのデータを含めて解析したため 71 例が、0105E2 試験では総投与症例 51 例（本薬 10mg/kg 群 24 例及び本薬 20mg/kg 群 27 例）が安全性解析対象とされた。

0105、0105E1 及び 0105E2 試験を通して、曝露期間の中央値は 143 週間（範囲 3～152 週間）で、本薬投与量（平均値±標準偏差）は 10mg/kg 群で 17.5±5.03mg/kg/日及び 20mg/kg 群 20.0±5.91mg/kg/日であった。

安全性について、0105、0105E1 及び 0105E2 試験を通して有害事象は本薬群の 100.0%（51/51 例）、副作用は 51.0%（26/51 例）に認められた。全体で 12.0%以上に認められた有害事象を表 37 に示した。

＜表 37 全体で 12.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象	全体 (51 例)		有害事象	全体 (51 例)	
	発現率 (%)	例数		発現率 (%)	例数
咳嗽	60.8%	31	インフルエンザ様疾患	29.4%	15
腹痛	56.9%	29	関節痛	29.4%	15
背部痛	49.0%	25	下痢	27.5%	14
頭痛	49.0%	25	悪心	27.5%	14
発熱	45.1%	23	鼻炎	23.5%	12
咽頭炎*	37.3%	19	鼻咽頭炎	17.6%	9
鼻炎 NOS	37.3%	19	嘔吐	17.6%	9
インフルエンザ	35.3%	18	回転性めまい	17.6%	9
咽頭炎§	31.4%	16	気管支炎	13.7%	7
咽喉頭疼痛	29.4%	15	末梢性浮腫	13.7%	7
無力症	29.4%	15	腎仙痛	13.7%	7

* 器官別大分類では「呼吸器障害」に分類

§ 器官別大分類では「感染症及び寄生虫症」に分類

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 21.6%（11/51 例）に認められたが、すべて因果関係は否定された。

＜機構における審査の概略＞

以下の記載においては、鉄過剰状態にある病態を「慢性鉄過剰症」、また、β サラセミア及び SCD 以外の原疾患を「難治性貧血」と表記する。

(1) 機構の審査方針について

今回提出された評価資料のうち、主要な試験は、DFO を対照とした比較試験である海外 0107 試験である。ただし、本邦で長期間にわたる頻回輸血を必要とする主な疾患である MDS 及び AA は高齢者に好発するため、主に小児を中心とした β サラセミア患者を対象に実施された海外 0107 試験成績を直接利用することは困難と考える。しかし、原疾患にかかわらず、長期間にわたる頻回輸血が原因で鉄過剰状態となること、及び以下の点を勘案し、海外臨床試験における本薬の除鉄効果を確認することによって、本薬の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと判断した。

- ・ 本薬は体内に蓄積した鉄を除去する鉄キレート剤であるため、長期間にわたる頻回輸血の原因

となる疾患に依らず本薬の除鉄効果の評価は可能と考えること

- ・ 本邦で長期間にわたる頻回輸血を必要とする難治性貧血に相当する患者数は限られていること
- ・ 本邦において長期間にわたり頻回輸血を必要とする主な疾患である MDS 及び AA では血小板数減少等により肝生検の実施はリスクが高く、肝生検により LIC を評価する臨床試験を国内で実施することは困難であること
- ・ 非盲検非対照試験である海外 0108 試験において MDS 及び AA を含む難治性貧血患者を対象とした試験成績が得られていること
- ・ 本邦には類薬として DFO が存在するものの、本邦の臨床現場における DFO の使用実態から、連日の筋肉内注射又は点滴静注を必要とする DFO 治療が十分に実施されている状況にはないと考えられること (Eur J Haematol 78: 487-494, 2007) (「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照)

以下に、海外臨床試験成績の利用可能性、海外 0107 試験成績の解釈等から検討した事項について記載する。

① 海外試験成績の利用可能性について

本薬の有効性及び安全性を評価した主な臨床試験は海外臨床試験であり、また国内 1101 試験に組み入れられた患者の原疾患の構成に海外と差異が認められているため、海外試験成績を国内の慢性鉄過剰症患者に利用可能と考える理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下 i) ～ iii) のように回答した。

i) 国内における慢性的に赤血球輸血が必要な疾患の発症率について

本邦では「MDS、AA 及び造血器悪性腫瘍等」が赤血球輸血を必要とする主要な疾患であるが (血液製剤の使用にあたって 第 3 版 輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針, 2005)、そのうち長期間にわたる頻回輸血が必要な疾患は MDS 及び AA が大半を占めている。MDS は人種・地域によらず一定の発症率であり、1991 年の調査では日本の MDS 発症率は人口 100 万人あたり 10 人と報告されているものの、高齢化の影響により近年では発症率の上昇が示唆されている (三輪血液病学 925-943, 2006; Int J Hematol 61:17-22, 1995)。AA はアジア人では他の人種に比べて発症率が高いことが報告されている (三輪血液病学 906-924, 2006)。一方、世界保健機関 (WHO) より、世界における β ヘモグロビン異常症 (β -hemoglobinopathies) の出生時発症率の分布が報告されているが (<http://www.who.int/genomics/public/Maphaemoglobin.pdf> <2008 年 1 月現在> ; 機構注: major haemoglobinopathy の分布)、日本ではこれらの疾患は極めて稀であり、平成 16 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業に対する登録状況では、「血友病等血液疾患」として登録された 7,249 例中、 β サラセミア患者 9 例及び SCD 患者 2 例と報告されている (平成 18 年度厚生労働科学研究 (子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」, 2007, <http://www.nch.go.jp/policy/shoumann17/1617tourokujyoukyou.htm> <2008 年 1 月現在>)。

ii) 主な原疾患の好発年齢について

長期間にわたる頻回輸血が必要な慢性鉄過剰症を呈する主な疾患は β サラセミア、MDS、AA 及び SCD である。 β サラセミア及び SCD は遺伝性の疾患であり、出生時より造血障害が認められるが、MDS 及び AA は後天的な疾患であり、MDS は一般に高齢者に多く、AA は全年齢に発症するが、本邦での発症年齢のピークは MDS 及び AA のいずれも 60 歳以降に認められる (厚生労働科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業) 特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票からみた我が国の再生不良性貧血の疫学臨床像 (第二報) 特発性造血障害に関する調査研究班

iii) 年齢と有効性及び安全性の関係、高齢者における有効性及び安全性について

有効性について、海外 0107、0108 及び 0109 試験における鉄収支^{§§}及び LIC の変化量について、年齢との関係を検討したが、一定の傾向は認められなかったため、年齢により有効性に差異が認められる可能性は低いと考えられる（表 38 及び表 39）。

<表 38 本薬の年齢別の鉄収支（鉄排泄量/鉄摂取量）>

年齢 (歳)	0107 試験 (268 例)		0108 試験 (145 例 ^{**})		0109 試験 (113 例)	
	例数	鉄収支	例数	鉄収支	例数	鉄収支
2～5	27	1.02±0.4	11	0.90±0.4	3	1.23±0.2
6～11	61	1.20±0.5	10	0.86±0.2	29	0.94±0.3
12～15	55	1.20±0.8	12	0.92±0.5	29	1.04±0.5
16～49	125	1.18±0.8	84	1.49±0.8	50	1.27±0.7
50～64	—	—	13	2.49±1.7	2	2.17±0.1
65≤	—	—	15	1.51±0.7	—	—

平均値±標準偏差

*0107 及び 0108 試験の LIC の値は肝生検+SQUID で測定された LIC 値から、
0109 試験の LIC の値は SQUID で測定された LIC 値から集計

** 輸血量が把握できなかった 2 例が除外された

<表 39 本薬の年齢別の LIC 変化量>

年齢 (歳)	0107 試験 (268 例)		0108 試験 (147 例)		0109 試験 (113 例)	
	例数	mg Fe/g dw	例数	mg Fe/g dw	例数	mg Fe/g dw
2～5	27	-1.1±6.69	11	0.6±6.15	3	-2.9±1.67
6～11	61	-4.0±7.87	10	1.5±4.33	29	-0.6±2.51
12～15	55	-2.8±9.02	12	-0.3±5.27	29	-0.6±3.19
16～49	125	-1.8±8.31	84	-5.3±8.25	50	-1.9±3.38
50～64	—	—	14	-6.3±4.57	2	-4.3±1.70
65≤	—	—	16	-6.4±7.20	—	—

平均値±標準偏差

*0107 及び 0108 試験の LIC の値は肝生検+SQUID で測定された LIC 値から、
0109 試験の LIC の値は SQUID で測定された LIC 値から集計

安全性については、海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験に組み入れられた計 652 例において高頻度に見られた副作用は血中 Cr 増加 9.5% (62/652 例) であり、16 歳未満 3.1% (9/292 例)、16～49 歳 14.9% (46/308 例)、50～64 歳 22.7% (5/22 例) 及び 65 歳以上 6.7% (2/30 例) と、16 歳以上で頻度が高く、65 歳以下で頻度が低下する傾向が認められた。50 歳以上で発現頻度が上昇した理由として、50 歳以上の対象患者の投与前血清 Cr 値が基準値上限に近い値であったためと考えられた。その他、16～49 歳と比較し 50 歳以上（特に 65 歳以上）において、下痢、嘔吐、消化不良、胃炎といった消化器症状の発現頻度の上昇が認められた。しかし、いずれも軽度のもが多く、50 歳以上の 52 例中、消化器症状により本薬の投与を中止した患者は 3 例であった。その他の副作用発現頻度及び内容には年齢間で大きな違いは認められなかった。

以上より、本薬の有効性及び安全性は、年齢によらず、特に高齢者においても大きな違いは認められないこと、作用機序から長期間にわたる頻回輸血が必要となる原疾患の種類によって大きな違いはないと考えられること（「(2) 有効性について ② 原疾患別の有効性について」の項参照）、本邦における主な原疾患は MDS 及び AA であり、海外 0108 試験における難治性貧血患者の患者群（年齢中央値 66 歳）と比較して大きな違いはないと考えられることから、海外試験成績を利用することは可能と考えた。

機構は、MDS 及び AA の発生頻度並びに好発年齢に国内外で大きな違いはないこと、β サラセ

§§ LIC の変化量より算出した鉄排泄量/治験期間中の輸血量から算出した鉄摂取量

ミア及び SCD は本邦では極めて稀であることを確認した。一方、海外臨床試験における対象患者の年齢（中央値）（0107 試験：15 歳、0108 試験：27 歳及び 0109 試験：15 歳）を考慮に入れると、MDS 及び AA を主な原疾患とする本邦では海外と比べより高齢者が対象患者となること、小児における本薬の AUC は成人と比較して 20～30%程度低いことから（「2）臨床薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略>（1）国内外及び年齢による本薬の薬物動態及び鉄排泄量の類似性について」の項参照）、小児患者を主な対象として実施された海外臨床試験成績を本邦の患者層にそのまま利用することは困難であると考え。しかしながら、本薬の作用機序から、原疾患の違いにより有効性が影響を受ける可能性は少ないとの申請者の主張は理解できると考え、本薬の有効性に関する評価において患者の年齢に留意する必要があるが、海外臨床試験を活用することは可能と判断した。また、安全性の評価においては血中 Cr 増加や消化器症状の発現頻度が年齢により異なることから、患者の背景因子を考慮に入れて解釈する必要があると判断した。

以上の本薬の有効性及び安全性の審査方針に対する機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

（2）有効性について

機構は、主要な試験である海外 0107 試験において、有効性について、本薬の DFO に対する非劣性は示されていないものの、本薬は鉄とキレートを形成することで鉄を排泄させる薬剤であり、海外臨床試験において LIC の減少が認められていることから、本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の有効性に対する機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

以下に有効性についての議論の詳細を記載する。

① 主要評価試験（海外 0107 試験）成績について

DFO を対照とした海外 0107 試験では、主要評価項目である本薬及び DFO の有効率の群間差（本薬－DFO）〔95%信頼区間〕は-13.5% [-21.6%, -5.4%] であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定された非劣性マージンである-15%を下回った（「3）有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（4）輸血によるヘモジデローシスを伴う β サラセミア患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験」の項参照）。

機構は、DFO に対する非劣性が示されなかった理由、及び当該試験成績を以て申請者が申請可能と判断した経緯及び理由についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外 0107 試験において、LIC 2～7mg Fe/g dw の患者に対する DFO の投与量は 20～35mg/kg/日と規定していたが（「3）有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（4）輸血によるヘモジデローシスを伴う β サラセミア患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験」の項表 33 参照）、治験参加前に DFO により除鉄治療を受けていた患者では DFO による治療用量が不十分となることが想定されたため、倫理的な配慮から、LIC が 2～7mg Fe/g dw の患者に対しては治験前と同用量の DFO 投与を許容した。一方、本薬群の患者にはプロトコルの規定どおりの投与量としたため、LIC が 2～7mg Fe/g dw の患者に対する本薬の投与量が DFO と比較して低用量となった。そのため、データ固定前に解析方法の変更も検討したが、最終的にはプロトコルの規定どおり、投与開始前の LIC によらず全患者を対象とした解析を主要評価とし、LIC 7mg Fe/g dw 以上及び 7mg Fe/g dw 未満の部分集団に対する解析も併せて実施することとした（表 40）。

<表 40 海外 0107 試験 有効性に関するサブグループ解析>

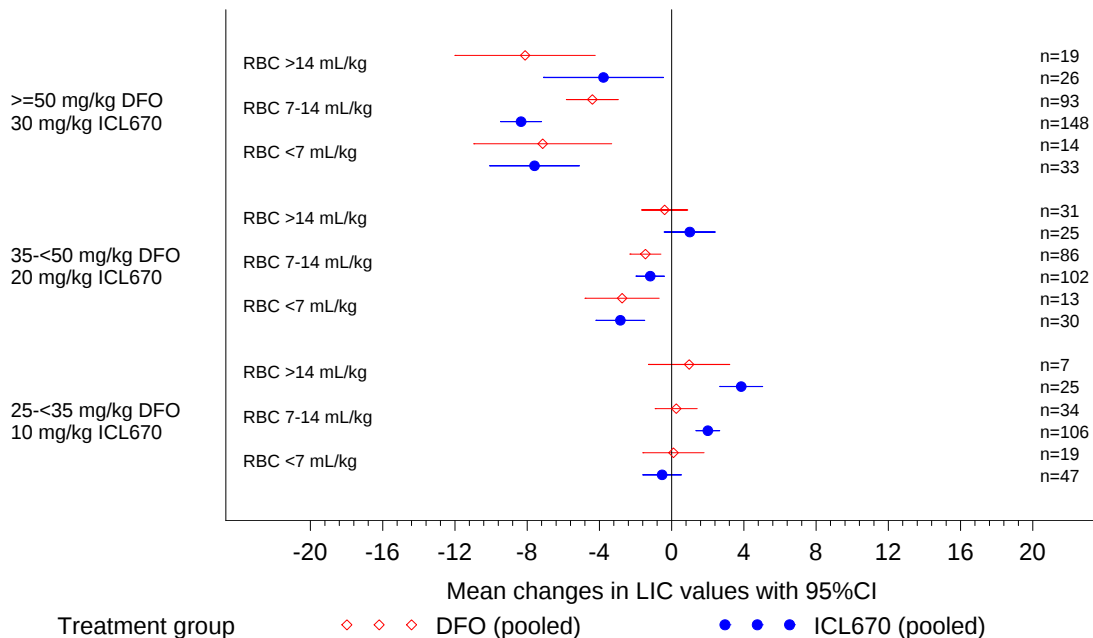
		肝生検+SQUID		肝生検		SQUID	
全体	有効率	本薬群 52.9% (146/276 例)	DFO 群 66.4% (184/277 例)	本薬群 51.1% (117/229 例)	DFO 群 62.8% (147/234 例)	本薬群 61.7% (29/47 例)	DFO 群 86.0% (37/43 例)
	群間差 [95%信頼区間]	-13.5% [-21.6%, -5.4%]		-11.7% [-20.7%, -2.8%]		-	
投与前 LIC <7mg Fe/g dw	有効率	40.0% (34/85 例)	82.8% (72/87 例)	22.6% (12/53 例)	76.4% (42/55 例)	68.8% (22/32 例)	93.8% (30/32 例)
	群間差 [95%信頼区間]	-42.8% [-55.9%, -29.7%]		-53.7% [-69.6%, -37.8%]		-	
投与前 LIC ≥7mg Fe/g dw	有効率	58.6% (112/191 例)	58.9% (112/190 例)	59.7% (105/176 例)	58.7% (105/179 例)	46.7% (7/15 例)	63.6% (7/11 例)
	群間差 [95%信頼区間]	-0.3% [-10.2%, 9.6%]		1.0% [-9.2%, 11.2%]		-	

* 治験薬の投与を受け、投与前及び 52 週時に同一手法（肝生検又は SQUID）で LIC の測定が行われた患者を対象としている

その結果、副解析として実施した LIC 7mg Fe/g dw 未満の対象患者では非劣性が検証されなかった。また、DFO で適切なキレート剤による除鉄治療を行えない β サラセミア及び難治性貧血患者を対象とした海外 0108 試験でも、期待した有効率は得られておらず、LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者では LIC 7mg Fe/g dw 以上の患者に比して有効率は低かった。

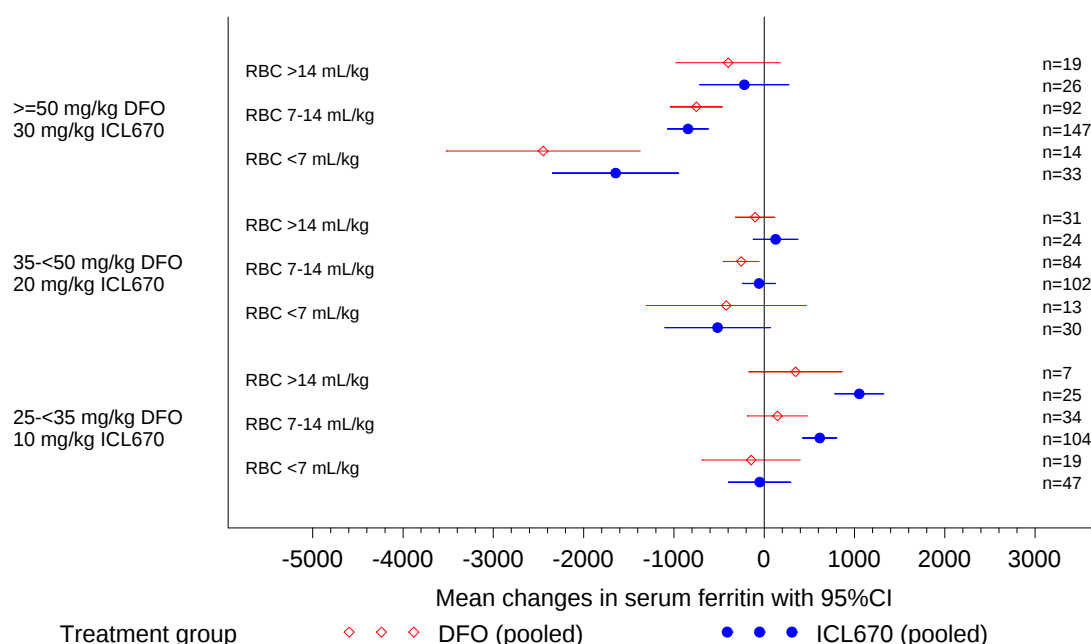
これらの原因として、摂取鉄量に依存する可能性があると考え、海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験の併合解析を実施したところ、個々の患者の輸血量の違いが本薬の有効性に影響を及ぼすことが示唆され、LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者においても、輸血量の少ない患者では 10mg/kg の投与でも LIC 及び血清フェリチン値が維持されていた（図 2 及び図 3）。このように、除鉄効果が本薬の用量依存的に認められているため、輸血量に応じた用量選択により LIC 7mg Fe/gdw 未満でも本薬の除鉄効果が得られるものとする。

以上より、長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症患者における本薬の有効性は認められると判断し、承認申請に至った。



* 本薬 5mg/kg 及び DFO 25mg/kg 未満の群はいずれも例数が少ないため図中に示していない

<図 2 本薬の用量と輸血量の違いによる LIC 変化量（海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験併合）>



* 本薬 5mg/kg 及び DFO 25mg/kg 未群はいずれも例数が少ないため図中に示していない

<図3 本薬の用量と輸血量の違いによる血清フェリチン変化量（海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験併合）>

機構は、海外 0107 試験成績及び本薬の有効性評価について、以下のように考える。

海外 0107 試験では主要評価項目である LIC の測定に肝生検及び SQUID が採用され、主要評価項目に対する主解析は測定方法により区別することなく実施された。ところが、海外 0107 試験開始時に設定された SQUID の LIC 変換係数（肝臓の湿重量/乾燥重量比）（3.33；Atom Spectrosc 16: 73-78, 1995）と実際の変換係数（5.83）に差異が生じたため、SQUID の LIC が肝生検の LIC より約 50%低く見積もられることとなり、結果として SQUID で測定された患者の初期用量は低用量に設定された。LIC 7mg Fe/g dw 未満と判定された患者では有効性判定が測定法の影響を受けていることが示唆され（表 40）、これは投与前の LIC が 2～7mg Fe/g dw 未満の患者の有効判定基準が「1～7mg Fe/g dw 未満」であるため、測定値が見かけ上低値を示す方が有効と判定されやすかったことに起因する可能性もあると考える。

血小板減少等の理由で肝生検が実施できない患者、又は 18 歳未満の患者に対しては SQUID による測定で LIC を評価することはやむを得ないと考えるものの、肝生検及び SQUID による測定での LIC による有効率に差異が認められており、SQUID は LIC の確立された測定法とは判断できないため、両測定法による測定値を併合し解析を行うことは結果的に適切ではなかったと考える。また、申請者が非劣性を検証できなかった理由として挙げている、LIC 7mg Fe/g dw 未満の慢性鉄過剰症患者における本薬と DFO の用量不均衡の問題に関しても、理論的には事前に予測可能であったと考える。このように、海外 0107 試験の用量設定及び LIC の測定法といった試験計画に問題があったため、海外 0107 試験成績を検証試験として評価することは困難であると考え

る。

一方、本薬の有効性の評価に際し、輸血量と本薬の鉄排泄量との関係について検討することは重要であると判断し、肝生検又は SQUID で評価した症例毎に輸血量及び本薬投与量毎の鉄収支を示して説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

海外 0107 試験の LIC 測定法別の鉄収支（鉄排泄量/鉄摂取量）を輸血量及び本薬投与量毎に検討したが、いずれの測定方法においても輸血量が多くなるほど鉄収支が少なくなり（鉄が蓄積方

向)、また、高用量になるほど鉄収支が多くなる(除鉄方向)傾向が示された(表 41 及び表 42)。

<表 41 本薬の輸血量毎の鉄収支* (海外 0107 試験) >

輸血量 (mL RBC/kg/月)	肝生検+SQUID		肝生検		SQUID	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
<7	20	1.52±1.185	18	1.52±1.252	2	1.53±0.163
7≤ <14	201	1.18±0.674	165	1.24±0.727	36	0.94±0.217
≥14	47	0.96±0.378	41	0.98±0.400	6	0.83±0.095
合計	268	1.17±0.694	224	1.21±0.745	44	0.95±0.240

* 鉄収支: LIC の変化量より算出した鉄排泄量/治験期間中の輸血量から算出した鉄摂取量

** 治験薬の投与を受け、投与前及び 52 週時に同一手法(肝生検又は SQUID)で LIC の測定が行われた患者を対象としている

<表 42 本薬の用量毎鉄収支* (海外 0107 試験) >

投与前の LIC (mg Fe/g dw)	本薬投与量	肝生検+SQUID		肝生検		SQUID	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
2≤ ≤3	5mg/kg	15	0.58±0.328	8	0.32±0.203	7	0.88±0.107
3< ≤7	10mg/kg	68	0.67±0.365	44	0.55±0.378	24	0.89±0.208
7< ≤14	20mg/kg	77	1.02±0.398	64	1.01±0.418	13	1.11±0.279
14<	30mg/kg	108	1.67±0.716	108	1.67±0.716	0	—
合計		268	1.17±0.694	224	1.21±0.745	44	0.95±0.240

* 鉄収支: LIC の変化量より算出した鉄排泄量/治験期間中の輸血量から算出した鉄摂取量

** 治験薬の投与を受け、投与前及び 52 週時に同一手法(肝生検又は SQUID)で LIC の測定が行われた患者を対象としている

機構は、本薬は鉄とキレートを形成することで体内の鉄を排泄させる薬剤であり、海外 0107 試験では、投与前 LIC に応じて本薬の初期投与量が選択されており、LIC がより確実に反映されていると考えられる肝生検による評価において、用量依存的な除鉄効果を示していることから、本薬の薬理効果は示されていると判断した。

② 原疾患別の有効性について

機構は、DFO による治療困難な β サラセミア及び難治性貧血患者を対象とした海外 0108 試験において、LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者では β サラセミア患者と難治性貧血患者で有効率が大きく異なった(β サラセミア 20.0%及び難治性貧血 61.5%、表 43)理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 0108 試験における鉄排泄量には原疾患による違いは認められず、本薬の投与量に依存した除鉄効果が認められた(表 44)。一方、LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者において、β サラセミア患者の輸血量は 0.42mg/kg/日であったのに対し、難治性貧血患者では 0.30mg/kg/日と少なかったことから(表 45)、疾患別の有効性の相違は鉄摂取量(輸血量)の違いによる影響が大きく、原疾患の違いによるものではないと考えられた。

<表 43 LIC 及び疾患毎の有効率 (海外 0108 試験) >

投与前の LIC (mg Fe/g dw)	初期用量	β サラセミア	難治性貧血
<7	5~10mg/kg	20.0% (2/10 例)	61.5% (8/13 例)
7≤	20~30 mg/kg	61.4% (43/70 例)	55.6% (40/72 例)

* 治験薬の投与を受け、肝生検又は SQUID で LIC の測定が行われた患者を対象としている

<表 44 LIC 及び原疾患別の鉄排泄量 (海外 0108 試験) >

投与前の LIC (mg Fe/g dw)	初期用量	β サラセミア	難治性貧血
<7	5~10mg/kg	0.23±0.103 (n=9)	0.25±0.111 (n=12)
7≤	20~30 mg/kg	0.50±0.222 (n=67)	0.47±0.220 (n=59)

mg/kg/日

* 治験薬の投与を受け、投与前及び 52 週時に同一手法(肝生検又は SQUID)で LIC の測定が行われた患者を対象としている

＜表 45 LIC 及び疾患毎の輸血量（鉄摂取量）（海外 0108 試験）＞

投与前の LIC (mg Fe/g dw)	初期用量	β サラセミア	難治性貧血
<7	5～10mg/kg	0.42±0.090 (n=9)	0.30±0.142 (n=12)
7≤	20～30 mg/kg	0.34±0.103 (n=67)	0.34±0.152 (n=59)

mg/kg/日

* 治験薬の投与を受け、投与前及び 52 週時に同一手法（肝生検又は SQUID）で LIC の測定が行われた患者を対象としている

機構は、β サラセミアと難治性貧血患者において同様な鉄排泄量が得られていることから、輸血量の差が有効率の差異の原因とする申請者の説明は了解した。しかしながら、LIC の測定方法について、7mg Fe/g dw 未満の β サラセミア患者では 10 例中 6 例が肝生検、4 例が SQUID で行われていたのに対し、7mg Fe/g dw 未満の難治性貧血患者では 13 例全例が SQUID で行われていたため、上述のように肝生検に比較し SQUID で有効率が高くなる傾向が影響している可能性もあると考える。したがって、海外臨床試験における主な対象疾患と差異が認められる本邦においては、現在実施中及び今後実施される臨床試験成績も踏まえ、原疾患別の有効性の差異について、製造販売後も引き続き調査が必要であると考えます。

③ 進行した慢性鉄過剰症患者における本薬の臓器機能改善について

機構は、肝機能障害を有する症例等、臓器障害を伴う進行した慢性鉄過剰症患者に対する本薬の臨床的有用性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験に組み入れられた患者の 55.3%（375/678 例）が輸血後慢性ウイルス性肝炎 12.5%（85/678 例）又は慢性鉄過剰症による肝機能障害 42.8%（290/678 例）であり、治験開始時に既に肝機能検査値異常が認められていた。海外 0107 及び 0108 試験では、本薬の 1 年間反復投与による肝臓の壊死や炎症所見に対する効果について Ishak 線維化スコアを指標に検討を行っており、本薬により肝機能検査値（ALT）の改善が認められている（機構注：線維化スコアには変化は認められていない）（Blood 106: abst.No. 823, 2005）。また、本薬が進行性肝線維症及び肝硬変を有する患者（Ishak 線維化スコア 5 及び 6 の患者）においても有効（機構注：半定量 tissue iron score (TIS)、LIC 及び血清フェリチン値の低下が認められた）であることが示されている（Blood 106: abst. No. 2696, 2005）。さらに、海外 0107 及び 0108 試験では、心臓の鉄過剰に対する本薬の影響を探索的に検討するため 22 例の患者で MRI T2*（機構注：磁場の不均一を補正していない横緩和時間〈T2〉）を測定しており、T2* は本薬投与前 18.0ms であったのに対し、1 年後は 23.1ms となり、本薬による心臓の除鉄効果が認められた（p=0.013、paired t-test）。

以上のことから、本薬により心機能及び肝機能の改善が示唆されるものの、臨床試験では ALT 及び AST が 250U/L を超える（基準値上限の約 6 倍以上）肝機能障害患者は組み入れられておらず、また心臓の鉄蓄積に関するデータも探索的なものであるため、進行した慢性鉄過剰症患者に対する臨床的有用性に関する十分な成績は得られていない。なお、現在肝機能障害を合併している患者を対象とした海外 2125 試験（2008 年終了予定）及び心臓の除去効果を DFO と比較検討するための海外 2206 試験（2011 年終了予定）が進行中であり、今後検討を積み重ねていく予定である。

機構は、上述したように本薬の除鉄効果は示されていると考えることから、輸血量を勘案した本薬の用量調整と血清フェリチンの推移を除鉄傾向であるか、蓄鉄傾向であるか確認することによって、体内に過剰に蓄積した鉄の排泄及びさらなる鉄の蓄積を抑制することは期待できると考

える。一方、進行した慢性鉄過剰症における本薬による除鉄効果及びそれに伴う臓器機能改善に関しては、現時点までの情報は限られており有用性は確立されていないこと、また肝硬変・多臓器不全への投与例では肝不全の発現も報告されており（「(3) 安全性について ④ 肝機能障害について」の項参照）、臓器障害の進行した患者に対する投与については安全性の懸念もあることから、現在進行中の臨床試験も含めて、製造販売後調査において情報収集が必要であると考える。

④ LIC と生存期間の関連性について

機構は、LIC と生存期間の関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。慢性鉄過剰症における体内の鉄は 70%以上が肝臓に蓄積され、肝臓の鉄貯蔵量は体内鉄量とよく相関しているため、LIC は慢性鉄過剰症の体内鉄蓄積量の指標として有用であることが報告されている（N Engl J Med 343: 327-331, 2000）。また、DFO による治療を受けた β サラセミア患者 59 例を対象に、合併症や死亡のリスク等から予後と LIC の関係について報告されており（N Engl J Med 331 :567-573, 1994）、LIC（平均値） $119\mu\text{mol Fe/g ww}^{***}$ （ 22.1mg Fe/g dw 相当）の患者では心疾患及び早期死亡のリスクが高まり、25 歳までの生存率が 32%であるのに対し、LIC（平均値） $53\mu\text{mol Fe/g ww}$ （ 9.9mg Fe/g dw 相当）の患者では心疾患等の合併症のリスクも低く（ $p<0.001$ 、Fisher-Irwin exact test）、死亡は認められなかった。さらに、治療前の輸血による鉄蓄積量が多いにもかかわらず、鉄蓄積量に対して DFO 投与量が少ない群は、除鉄後の LIC 及び血清フェリチン値がともに高く、25 歳までの生存率が 32%であった。一方、輸血量にかかわらず鉄蓄積量に対し DFO 投与量が多い群では、除鉄後の LIC 及び血清フェリチン値が低くコントロールされ、25 歳までの生存率が 100%であった。また、心疾患により死亡した患者は全例 LIC $80\mu\text{mol Fe/g ww}$ （ 15mg Fe/g dw 相当）を超えていた。この報告から、除鉄による LIC 及び血清フェリチン値の低下と予後の改善の関連が示唆されていると考える。また、別の報告では、遺伝性ヘモクロマトーシス（ヘテロ接合体）で LIC が $3.2\sim 7\text{mg Fe/g dw}$ （正常値上限の 4 倍を超えない程度の増加）の患者では、過剰鉄による臓器障害は認められず、LIC が $7\sim 15\text{mg Fe/g dw}$ の患者では肝線維症、糖尿病や他の合併症を発症するため、鉄キレート剤による除鉄治療を積極的に開始する必要があるとされており、LIC が 15mg Fe/g dw を超えると心疾患及び早期死亡のリスクが高くなると報告されている（Blood 89 :739-761, 1997）。

機構は、LIC 高値と心疾患、肝疾患等合併症のリスク上昇が関連するとの報告を踏まえると、LIC が合併症発症の懸念のある高値にならないよう、適切な除鉄治療を行うことは重要と考える。しかし、本薬による LIC の低下が生存期間の延長に寄与するか否かの検討はなされていないことから、現在実施中及び今後実施予定の臨床試験に関する情報収集を行うとともに、製造販売後調査等において、合併症等に対する長期的な調査を行い検討していく必要があると考える。

(3) 安全性について

本薬投与時には、腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、眼障害、聴覚障害、血球数減少及び白血球破碎性血管炎の発現に十分に注意する必要があると考える。また、製造販売後には本邦の慢性鉄過剰症患者の安全性プロファイルの把握が十分に行える規模の調査を実施し情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

以下に、安全性について検討した結果を項目毎に記載する。

*** ww : 湿重量 (wet weight)

① 患者背景別有害事象プロファイルの相違について

機構は、原疾患別に示された有害事象プロファイルに疾患による相違が認められていることから（表 46）、その理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験で認められた主な有害事象を疾患別に検討したところ、難治性貧血患者では全般的に有害事象の発現頻度が高い傾向が認められ、特に、下痢、嘔吐及び悪心等の消化器症状の発現頻度が高かった。

<表46 いずれかの群で20.0%以上に認められた有害事象（海外0106、0107、0108及び0109試験併合）>

有害事象	βサラセミア（421例）		難治性貧血（99例）		SCD（132例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全事象	89.8%	378	98.0%	97	96.2%	127
腹痛	23.8%	100	22.2%	22	16.7%	22
発熱	23.3%	98	22.2%	22	21.2%	28
頭痛	19.7%	83	24.2%	24	28.8%	38
咳嗽	19.0%	80	20.2%	20	13.6%	18
下痢	16.6%	70	40.4%	40	19.7%	26
嘔吐	13.8%	58	29.3%	29	21.2%	28
悪心	11.9%	50	27.3%	27	22.7%	30
鎌状赤血球貧血クリーゼ	0.0%	0	0.0%	0	33.3%	44

年齢別での解析から、消化器症状に関連する副作用が 50 歳以上の難治性貧血患者で高頻度に見られ、特に 65 歳以上の高齢者で顕著であった。また、難治性貧血患者のうち、DBA 患者において消化器症状が高頻度に認められていたが、原因は不明である。

機構は、海外臨床試験成績より、難治性貧血患者及び 50 歳以上の患者で有害事象の発現頻度が高い傾向が認められているが、国内臨床試験での本薬投与症例は少数であることから、国内外での有害事象の発現率や重篤度の差異について比較検討することは困難である。現在までに得られた成績では、臨床的に特記すべき違いは明らかではないと考えるが、本邦の原疾患構成は比較的高齢の MDS 及び AA 患者が主体であり、高齢者において海外臨床試験成績より有害事象発現頻度の上昇が懸念されることから、今後も製造販売後調査で安全性についてのデータを蓄積し、検討していく必要があると考える。

② 長期投与による影響について

機構は、海外 0105 試験の継続投与試験である 0105E1 及び 0105E2 試験で最大 3 年間投与され、本薬を長期間投与することにより発現する有害事象がないか、確認したが、特筆すべき事象は認められなかった。しかし、海外 0105E2 試験の安全性評価対象は 51 例であるため、今後得られる各試験の継続投与試験成績に注視し、必要があれば注意喚起する必要があると考える。

③ 腎機能障害について

機構は、国内 1101 試験において重篤な有害事象として間質性腎炎が報告されているため、腎機能障害について整理し、間質性腎炎の報告状況、本薬使用時に注意すべき点に関し見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験及び国内 1101 試験で認められた腎及び尿路障害、腎機能関連臨床検査の副作用について検討したところ、用量に依存して発現率が高くなる傾向がみられた。海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験で認められた副作用は、血中 Cr 増加 9.7%（63/652 例）、タンパク尿 1.2%（8/652 例）、その他の副作用の発現頻度は 1%未満であり、すべて重篤な有害事象とはされていない。国内 1101 試験で認められた副作用は、間質性腎炎 1 例で重篤な有害事象として報告され、また、血中 Cr 増加が 28.6%（6/21 例）、尿中 β_2 ミクログロブリン増

加が 19.0% (4/21 例) に認められた。

2007 年 9 月 8 日時点で、国内外の臨床試験及び海外の市販後の自発報告より、間質性腎炎と疑われる症例報告は 3 件認められたが、腎生検サンプルの顕微鏡的検査は実施されず、また適切な組織学的所見も示されていない。国内 1101 試験の 1 例を除く 2 例では、原疾患（MDS、骨髄線維症）の合併症により重症となっているが、本薬との因果関係は否定された。

また、海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験で認められた副作用である血中 Cr 増加について、16 歳未満と比較して 16 歳以上で発現頻度が高く、65 歳以上では頻度が低下する傾向が認められたものの、50 歳以上の発現頻度は増加していた（表 47）。高齢者は投与前の血中 Cr が基準値上限に近く、本薬投与後に軽度上昇することによって基準値を容易に超えたため、高齢者における血中 Cr 増加の発現頻度が増加したと考える。

＜表 47 年齢別副作用（海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験併合）＞

年齢	2～15	16～49	50～64	65～	合計
症例数	292	308	22	30	652
副作用発現例（%）	82 (28.1%)	166 (53.9%)	14 (63.6%)	20 (66.7%)	282 (43.3%)
血中 Cr 増加	9 (3.1%)	47 (15.3%)	5 (22.7%)	2 (6.7%)	63 (9.7%)

また、機構は、海外での販売後に腎機能障害に係る安全性情報が集積され、米国の添付文書に 2007 年 4 月に腎機能障害に対する警告が追記されたことから、腎機能障害に係る現在の安全性情報及び対応状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2006 年 12 月 31 日までに急性腎不全が 26 例報告されており、そのうち死亡は 8 例認められた。これら 8 例の死因は、敗血症による急性腎不全、胸部感染・急性呼吸窮迫症候群、鉄過剰症による肝不全・肝硬変、多臓器不全・SCD の末期状態・消化管出血後の腎不全等、静脈閉塞症・移植片対宿主病、心停止、肺炎・急性腎不全・呼吸不全、乏血性ショック・心停止・多臓器不全であり、主として原疾患の合併症に関連するものであった。急性腎不全を発現したが死亡しなかった症例は、ほとんど本薬投与を中止することにより血中 Cr の改善が認められていることから、本薬の関与が示唆された。また、2007 年 5 月 1 日から 2007 年 10 月 31 日までに腎不全が 80 例（うち重篤例は 57 例）集積され、ネフロパシー及び腎尿細管障害は 19 例集積された。以上から、本薬の Core Data Sheet（以下、CDS）に急性腎不全に対する警告が 2007 年 2 月に追記され、腎尿細管障害は 2008 年 1 月に追記される予定である。また、本邦の添付文書（案）にも腎尿細管障害に対する注意喚起を追記する。

機構は、以下のように考える。

臨床検査値の変動としての血中 Cr 増加（投与前と比較して 2 回以上連続して 33%以上の増加）は、比較的高齢の難治性貧血患者 23.2% (23/99 例) のみではなく、β サラセミア患者 35.8% (106/296 例) や SCD 患者 36.4% (48/132 例) にも高頻度に認められていることから、原疾患にかかわらず注意喚起を行う必要があると考える。申請者は、血中 Cr 増加はほとんどが軽度～中等度で可逆的であるとしているが、機構は、本邦における本薬の主な投与対象となる原疾患の好発年齢は高齢であることに鑑みると、一般に生理機能が低下している高齢者では血中 Cr は高くなりやすい懸念があるため注意が必要であり、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが求められる。また、本薬投与時に間質性腎炎等の重篤な副作用も認められていることから、腎機能障害については十分に注意喚起を行い、適切な用量調整・休薬措置をとる必要があると考える。

機構は、添付文書（案）＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞において、来院時に連続 2 回血清 Cr が治療前の平均値の 33%を超えて上昇している場合、本薬を減量することと設定され

ていたことから、その測定間隔について見解を求めた。また、Cr クリアランスが低値である「推定 Cr クリアランスが<60mL/min の患者」は欧州では禁忌とされていることから、当該腎機能障害患者への本薬投与の是非について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

血清 Cr の測定間隔については、海外 0107 試験で血清 Cr は 4 週ごとに測定することとされていたが、本薬による血清 Cr 増加は投与開始 4 週後よりみられ、その後は比較的安定した推移を示しており、この傾向は他の海外 0108 及び 0109 試験においても同様であった。また、血清 Cr 増加による本薬の減量及び休薬措置は、連続して 2 回確認された場合と規定していた（規定来院間隔は 4 週間隔）。以上から、4 週間隔の血清 Cr に基づいて減量又は休薬措置を講じるのが妥当と考える。

また、推定 Cr クリアランスに関しては、海外 0108 試験における難治性貧血（65 歳以上）患者の 16 例で試験期間中に 60mL/min 未満への低下が認められた（他には β サラセミア患者で最終来院時に認められた 1 例のみである）。このうち 4 例は本薬投与前に既に推定 Cr クリアランスが 60mL/min 未満であったが、いずれも腎機能は悪化していない。一方、国内 1101 試験の継続試験開始時、28.6%（6/21 例）が推定 Cr クリアランス 60mL/min 未満であったが、継続投与 1 年以内に 16.7%（1/6 例）に血中 Cr 増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加の副作用が認められたがいずれも軽度で無処置で投与が継続されている。これら 6 例の患者のうち 1 例が病態改善により本薬の投与を中止したが、残りの 5 例は 1 年後も投与は継続されている。また、推定 Cr クリアランス 60mL/min 以上の患者における血中 Cr 増加は 33.3%（5/15 例）に発現していることから、推定 Cr クリアランス 60mL/min 未満の患者で特に腎機能障害のリスクが高まることはないと考え。以上、「推定 Cr クリアランスが<60mL/min の患者」は欧州では禁忌とされているものの、米国では禁忌とはされておらず、国内外の臨床試験では減量及び休薬により継続投与が可能であり、また、推定 Cr クリアランス<60mL/min の患者における腎機能障害のリスクは高くなる成績は得られていないため、当該患者を禁忌対象とする必要はないと考える。

機構は、海外臨床試験成績を勘案すると血清 Cr が連続 2 回上昇している場合には本薬を減量すること、測定頻度を原則 4 週間隔と注意喚起することについては了承する。しかしながら、本薬では特に高齢者で高頻度に血中 Cr 増加が認められており、既に腎機能が低下している患者に対して十分な投与経験もないことから、本薬の投与によって腎機能のさらなる悪化を来す可能性は現時点では否定できないと考える。したがって、腎機能が低下した患者に対して、現時点で禁忌に設定する根拠は認められていないと考えるものの、経過を十分に観察し速やかに減量・休薬等の措置を行うよう、十分に情報提供及び注意喚起する必要があると考える。

（腎機能障害の発現機序については、「1) 薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略> (3) 腎機能に及ぼす影響について」の項参照。）

④ 肝機能障害について

機構は、国内 1101 試験で肝機能障害が発現しているため、その発現状況及び国内外差について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

国内 1101 試験では有害事象として、肝機能障害が本薬 5mg/kg、10mg/kg 及び 20mg/kg 群で各 1 例に認められたが、いずれも軽度なトランスアミナーゼ上昇を伴うもので、併用薬のランソプラゾールによると判断された症例、C 型肝炎のキャリアで投与前よりトランスアミナーゼが異常値を示していた症例、急性膵炎及び胆石症を併発した症例であり、いずれも軽度で本薬との因果関係が否定されている。また、臨床検査値異常として、主にトランスアミナーゼ上昇に関連した

有害事象が認められた。一方、海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験で認められた肝胆管系の有害事象としては、肝炎 0.3% (2/652 例)、肝機能異常 0.2% (1/652 例)、及び臨床検査値異常としてトランスアミナーゼ上昇に関連した有害事象が認められた。

また、米国において 2007 年 5 月 1 日から 2007 年 10 月 31 日までに肝不全 24 例が集積されたが、その多くは肝臓に重度の基礎疾患を有しており、肝不全の発現はおそらく重度の鉄過剰に関連していたと考えられるものの、これらの患者における肝機能の悪化と本薬との関連性を明確にすることは不可能であると報告された。このため、本薬の CDS に、致死的な肝不全の発生が報告されていること、その多くは肝硬変や多臓器不全等の合併症を有していたこと、が 2008 年 1 月に追記され、海外の添付文書にも今後反映される予定である。本邦の添付文書（案）にも上記副作用に対する注意喚起を追記する。

機構は、本薬で肝機能障害が認められたことを確認し、重篤な肝不全の発現が特に 55 歳以上の高齢者や肝硬変や多臓器不全等の合併症を有する例で多く認められていることから、肝不全のリスクに関し適切に注意喚起を行う必要があると判断した。

⑤ 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害の発現と注意喚起について、以下のように説明している。海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験の併合解析により年齢別の副作用発現状況を検討したが、消化器症状に関連する副作用が 50 歳以上の患者で高頻度（10%以上）に認められ、下痢が 26.9%（14/52 例）、嘔吐が 11.5%（6/52 例）であり、特に 65 歳以上の患者で下痢が 33.3%（10/30 例）、嘔吐が 13.3%（4/30 例）と高頻度に発現していた。海外 0108 試験において、消化器症状の発現、もしくは有害事象に対する対症療法又は本薬の用量調整を必要とした患者は、65 歳以上で比較的高頻度であった。しかしながら、発現した消化器症状の大半は軽度から中等度で、対症療法または本薬の用量調整により対応可能であった。なお、国内臨床試験においても同様の傾向が認められた。

機構は、重篤度は低いと考えられるものの、特に高齢者において消化管障害が認められやすい傾向にあるため、本薬が経口薬であることを踏まえると、高齢者において注意喚起の必要があると考える。

⑥ 眼障害及び聴覚障害について

眼障害として、海外 0107 試験で本薬群 3 例（うち副作用とされたのは 1 例）、DFO 群 5 例（うち副作用とされたのは 4 例）に白内障あるいは水晶体混濁が、海外 0108 試験で水晶体混濁 2 例、海外 0109 試験で本薬群 9 例（うち副作用とされたのは 1 例）、DFO 群 3 例に水晶体混濁、眼科異常の有害事象が報告されている。国内 1101 試験継続投与期に 7 例の眼障害が報告されている。

また、聴覚障害についても、海外 0107 試験で本薬群 8 例（うち副作用とされたのは 1 例）、DFO 群 7 例（うち副作用とされたのは 5 例）に聾（ろう）が、海外 0108 試験では 5 例（うち副作用とされたのは 2 例）に難聴、聴力低下及び突発性難聴が、海外 0109 試験では本薬群 2 例、DFO 群 4 例（うち副作用とされたのは 1 例）に聾（ろう）が報告されている。国内 1101 試験においても、耳閉感が 1 例、継続投与期に聾（ろう）が 1 例報告されている。

以上から、機構は、本薬による視覚及び聴覚障害について、現時点で得られている知見につい

て説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の非臨床試験において、ラットの 26 週間反復投与毒性試験で白内障が発現しており、水晶体の変性が一因であると考えた。白内障の一般的な発現機序として、フリーラジカルや活性酸素の産生、また抗酸化防御メカニズムの低下による酸化ストレスの発生等に伴う、水晶体のエネルギー代謝・水和作用ないしは電解質バランスの破綻等が考えられている (Casarett and Doull's toxicology 6th ed.:565-595)。実際、非臨床試験において、本薬により酸化ストレスが誘発され、その後、ラットの培養水晶体における膜の完全性の崩壊が起こる可能性が示唆されている。DFO の投与により網膜も傷害を受けやすいことが知られており、その発現機序として、DFO の網膜に対する直接作用、鉄の排泄促進に伴う網膜細胞内での代謝障害、又は鉄の排泄促進に伴い鉄に依存した酵素の活性が低下したことに起因する可能性が推察されている (日耳鼻 101: 979-987, 1998)。本薬についても、同様の機序により網膜障害が起こる可能性が考えられるが、これまでの毒性試験において網膜障害は認められていない。

一方、聴覚障害については、非臨床試験において、DFO の投与により蝸牛感覚上皮における外有毛細胞が選択的に傷害されることが示され、DFO がフリーラジカルを形成することによる直接作用、あるいは鉄の排泄促進に伴い鉄に依存した酵素の活性が低下したことに起因する可能性が報告されており (日耳鼻 101: 979-987, 1998)、本薬についても同様の機序により難聴等の聴覚障害が起こる可能性が考えられる。

機構は、頻度は低いと考えられるものの、DFO において認められているのと同様に、本薬においても眼障害及び聴覚障害が発現する可能性があることから、添付文書において情報提供するとともに、今後も情報収集を行い新たな情報が得られた場合には適切に情報提供を行っていく必要があると判断した。また、海外臨床試験における、本薬の眼障害及び聴覚障害の発現年齢及び本薬投与開始からの発現時期 (中央値〈最小値, 最大値〉) は、眼障害 23 歳 (6 歳, 77 歳) 及び 232 日 (88 日, 369 日)、聴覚障害 22 歳 (5 歳, 78 歳) 及び 250 日 (62 日, 371 日) であり、急激に発現するものではないと考えられることから、半年に 1 回の眼科検査及び聴覚検査を推奨し、自他覚異常を認めた場合は適宜検査を追加することで対応可能であると判断した。

⑦ 海外承認後の安全性情報 (血球数減少、過敏症反応及び白血球破碎性血管炎) について

機構は、本薬の海外承認後に死亡を含む重篤な有害事象が報告されているため、海外の製造販売後に集積された安全性情報について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、腎機能障害、血球数減少、過敏症反応及び白血球破碎性血管炎の発現状況について、以下のように説明した (腎機能障害については、「③ 腎機能障害について」の項参照)。

海外で市販後 2006 年 12 月 31 日までに得られた安全性情報において、血球数減少が有害事象として報告されている症例は 138 例 (治験 93 例及び自発報告 45 例) であった。詳細が把握できない 13 例を除いた 125 例の血球数減少の種類は、血小板減少症 38 例、好中球減少症 26 例、汎血球減少症 25 例、好中球減少性発熱 15 例、好中球減少症と血小板減少症 13 例、貧血と無顆粒球症各 4 例であった。また、詳細が把握できない 13 例、重篤な貧血の 4 例、原疾患不明の 2 例を除いた 119 例のうち 106 例が血液悪性腫瘍又は骨髄不全を合併した良性的血液疾患患者であり、血液疾患の進行が血球数減少の要因である可能性が考えられた。その他医師により血球減少との関連性が疑われた 3 例についても検討したが、本薬以外に考えられる他の要因として、MDS 患者では原疾患が、SCD 患者では鎌状赤血球クリーゼが考えられた。このように、本薬が血球数減少を誘発する根拠は現在のところ認められていないと考えているが、2007 年 2 月に CDS へ因果関係は不明であるものの血球数減少に対する記載が追記された。また、2007 年 5 月 1 日から

2007 年 10 月 31 日までに汎血球数減少 8 例、好中球数減少及び発熱性好中球数減少症 7 例、血小板数減少 15 例が集積されたが、CDS が変更される予定はない。本邦の添付文書（案）には、血球数減少についてその他の注意の項に記載している。

その他に過敏症反応、白血球破砕性血管炎が報告されている。過敏症反応 41 例のうちアナフィラキシー様反応 4 例、スティーブンス・ジョンソン症候群と血管浮腫の併発 1 例、その他の過敏症反応（蕁麻疹、顔面浮腫、呼吸困難等の併発）12 例、蕁麻疹 24 例であった。アナフィラキシー様反応（1 例の血管浮腫を含む）4 例及びスティーブンス・ジョンソン症候群 1 例については、本薬との時間的な関連性が認められたため、2007 年 2 月にアナフィラキシー反応及び血管浮腫を含む過敏症反応に対する警告が CDS に追記された。また、2007 年 5 月 1 日から 2007 年 10 月 31 日までにアナフィラキシー反応 1 例（重篤例）及び血管浮腫 13 例（うち重篤例は 10 例）が報告されている。本邦の添付文書（案）にも過敏症反応を「重大な副作用」の項に記載している。

また、白血球破砕性血管炎は 2006 年 12 月 31 日までに皮膚生検により診断された 4 例が報告された。3 例はすべて時間的関連性（本薬投与開始から 2 週間以内）が認められており、うち 1 例は再投与により再発が認められた。以上を踏まえ、2007 年 2 月に CDS に白血球破砕性血管炎に対する警告が追記された。本邦の添付文書（案）にも白血球破砕性血管炎を「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を促すこととした。

機構は、以上の回答を了承した。

⑧ 無顆粒球症について

欧州において承認されている経口鉄キレート剤であるデフェリプロンでは無顆粒球症について注意喚起されている。

（http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2024695&ssTargetNodeId=221 <2008 年 1 月現在>）

機構は、本薬における無顆粒球症の発現について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外製造販売後から 2007 年 10 月 31 日までに集積された症例（推定総患者数は 36,797 人）のうち 4 例に無顆粒球症が認められ、4 例中 2 例（治験 1 例及び自発報告 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかったものの、原疾患である MDS が無顆粒球症の要因として考えられた。因果関係が否定された 2 例は重篤なウイルス（EBV）感染と本薬投与以前のリンパ腫に対する化学療法の施行が無顆粒球症の要因と考えられた。

また、絶対好中球数が $0.5 \times 10^9/L$ 以下の症例は 9 例認められ、9 例中 8 例の原疾患は骨髄不全を併発する血液腫瘍もしくは良性血液腫瘍の患者であり、残り 1 例は SCD 患者であったため、原疾患が要因と考えられた。

機構は、本薬との関連が否定できない無顆粒球症が MDS に発現していることから、添付文書での注意喚起とともに、製造販売後での情報収集が必要と考える。

⑨ 神経障害について

デフェリプロンの推奨用量の 2 から 3 倍で長期投与された患者で神経症状について注意喚起されている。

（http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName

=CON2024695&ssTargetNodeId=221<2008 年 1 月現在>)

機構は、本薬における神経障害の発現に対する情報について、現時点で得られている知見を基に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外製造販売後から 2007 年 12 月 17 日までに集積された症例のうち、75 歳女性の日本人 MDS 患者で治験薬投与中に歩行障害の発現が認められたが、血液と髄液より JC ウイルスが検出され、進行性多巣性脳症が判明したことから、治験薬との因果関係は否定された。

機構は、薬理試験において、本薬 10 μ M は NMDA 受容体のチャネルサイト及びカイニン酸受容体への各アゴニストの結合を約 10%抑制すること、高用量ではあるが、マウスに対する本薬 100mg/kg 以上の投与で弱い運動失調、本薬 300mg/kg 以上の投与で頭部振戦が、本薬 100 及び 1,000mg/kg の投与でステップスルー型受動回避能の低下が認められたこと（「3. 非臨床に関する資料 1) 薬理試験成績の概要 (2) 安全性薬理試験 ① 中枢神経系に及ぼす影響」の項参照）、本薬は血液脳関門をわずかではあるが通過することから（「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 (2) 分布 ② ラットにおける臓器及び組織分布」の項参照）、本薬において神経障害が発現する可能性は完全には否定できないと考える。しかし、臨床試験において特段問題となる神経障害は認められていないことから、現段階では特段の注意喚起は必要ないとするものの、今後も神経障害の発現には注意し、必要に応じて広く注意喚起する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、本邦における DFO 治療の現状及び本薬と DFO の使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦における DFO 治療の現状は、厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班による「輸血後鉄過剰症の全国実態調査」（Eur J Haematol 78: 487-494, 2007）において、月 2 単位以上の赤血球輸血を 6 ヶ月以上継続した症例のうち、DFO の連日投与を受けている患者は 8.6%（11/292 例）であったことが報告されている（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照）。

また、DFO は連日投与が必要で利便性には優れていないが、欧米で約 40 年、本邦でも 30 年以上の使用実績がある。したがって、現時点では DFO 治療（連日投与又は頻回投与が可能）が継続可能な患者に対しては、DFO 治療を優先させるべきと考える。一方、① 連日投与による治療が必要と判断されながら、連日の通院治療が困難な患者、② 血小板数減少を伴う患者、③ 白血球数減少に伴う注射部位の炎症又は感染症のリスクが予測される患者、に該当する患者のように、社会生活上又は医学的な理由により DFO による治療が受け入れられない患者では本薬を使用すべきと考える。

機構は、本邦において除鉄療法が必要と考えられる多くの患者で DFO による適切な除鉄治療がなされていない現状があることを了解した。本薬は経口投与製剤であり患者の利便性の向上が期待できるものの、LIC 減少を指標とする有効性において DFO に対する非劣性が示されていないこと（海外 0107 試験）、DFO は国内外共に臨床現場での長い使用実績があり有効性及び安全性の情報が集積されていることから、現時点では、先ず DFO の使用を優先的に検討するべきと考える。したがって、製造販売後においては、利便性のみを強調することなく、添付文書及び情報提供文書等を通じて、除鉄療法についての適切な情報提供を行う必要があると考える。

(5) 本薬の投与対象患者について

機構は、本薬の投与目的が高度の鉄蓄積による不可逆的な臓器障害の進展を抑制することであることを考慮すると、本薬の投与対象患者として、過去の総輸血量から体内貯蔵鉄量を推測し、本薬による治療開始の目安とすることは合理的であると考え。LIC が 7mg Fe/g dw を超えた場合に不可逆的な臓器障害を起こすリスクが高くなると報告されていることから (Blood 89: 739-761, 1997)、LIC が 7mg Fe/g dw に達することが推測される人赤血球濃厚液約 100mL/kg 以上 (成人では国内単位約 40 単位に相当) の輸血を受けた時点を本薬投与開始の目安とし、引き続き頻回輸血を必要とする患者を対象とすることが適当であると考えた。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

以下に、本薬の投与対象患者についての議論の詳細を記載する。

① 治療開始の目安について

申請者は、本薬による治療開始の目安として以下の 2 点を挙げている。

- ・ 人赤血球濃厚液約 100mL/kg 以上 (成人では約 40 単位以上に相当) の輸血を受けた場合
- ・ 輸血による慢性鉄過剰症の所見として、継続的に血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超えた場合

機構は、LIC、総輸血量及び血清フェリチン値の関連について説明した上で、本薬による治療開始の目安として総輸血量と血清フェリチン値を目安とした理由について説明を求め、申請者は以下 i) ~ iv) のように回答した。

i) LIC と総輸血量及び血清フェリチン値の関連について

総輸血量と LIC との関連性を示す報告はないが、瀉血により体外へ排泄された血液量と LIC との関連性が報告されている (N Engl J Med 343: 327-331, 2000)。造血幹細胞移植によって治癒した β サラセミア患者 48 例を対象に、移植施行前の輸血により体内に蓄積した鉄を除去するために瀉血治療を行い、その際の総瀉血量から算出した鉄量と肝生検により測定した LIC との関連が検討され、総瀉血量から算出した鉄量と LIC 減少には有意な相関性が認められた ($r=0.91$)。この結果を基に、体内鉄蓄積量と LIC との関係式 [体内鉄蓄積量 (mg/kg) = LIC (mg/g dw) $\times 10.6$] が提唱された。また、LIC と体内鉄蓄積量との相関に比べて弱いものの、血清フェリチン値と体内鉄蓄積量との間にも相関性が示唆されている ($r=0.67$)。

一方、LIC と血清フェリチン値との関連については、SCD 患者 (37 例) 及び重症型サラセミア患者 (74 例) を対象に検討し、両疾患群ともに相関性がそれぞれ認められている ($r=0.75$ 及び 0.76) (Am J Hematol 42 :81-85, 1993)。また、海外 0107 及び 0108 試験の本薬投与群 325 例及び DFO 投与群 230 例を対象に、投与前後の肝生検による LIC 及び血清フェリチン値の変化量から相関性を検討した結果、LIC と血清フェリチン値に相関性が認められた ($r=0.63$)。

以上より、LIC と鉄摂取量 (輸血量) 及び血清フェリチン値は体内鉄蓄積量の指標として本薬の治療開始の目安となるものと考え。

ii) 総輸血量及び血清フェリチン値を投与開始の目安に設定した理由について

LIC は直接的に体内鉄蓄積量を反映する指標ではあるものの、その測定には侵襲を伴うため、臨床現場で有効性のモニタリングに用いることについては国内外でコンセンサスは得られていない。そのため、現時点においては、鉄摂取量 (輸血量) 及び血清フェリチン値を考慮して本薬の治療開始を判断することが妥当であると考えた。また、過去の輸血量又は血清フェリチン値どちらか一方のみで判断するのではなく、両者を併せて評価することが重要であると考え。

iii) 投与開始の目安として血清フェリチン値 1,000ng/mL 以上とした理由について

長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症では最終的に重篤な肝機能障害（肝硬変）、心機能障害（心不全を伴う心筋症）、糖尿病（インスリン分泌不全）等が発現し、これら臓器障害は不可逆性のため、症状が発現する前に鉄キレート剤による除鉄治療を開始しなければ、予後は極めて不良となる（Blood 89 :739-761, 1997）。また、血清フェリチン値が 2,500ng/mL を超えると、生命にかかわる心機能障害（心不全を伴う心筋症）の発現リスクが高まることも知られている（N Engl J Med 331 :574-578, 1994）。したがって、慢性鉄過剰症の除鉄治療は血清フェリチン値が 2,500ng/mL 以下で開始することが必要であり、Thalassaemia International Federation（以下、TIF）により「血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超える（輸血量 10～20 単位に相当〈国内単位 20～40 単位に相当〉）場合」が治療開始の目安とされた。一方、輸血依存性 MDS 患者の予後調査において、長期間にわたり頻回輸血を必要とする患者では輸血を必要としない患者に比較し有意に生存期間が短縮しており、さらに血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超える患者においては有意に生存期間が短縮していたため、除鉄治療が推奨されている（J Clin Oncol 23 : 7594-7603, 2005）。当該報告では血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超える輸血量（中央値）は 21 単位（国内単位 42 単位に相当）とされ、TIF の治療開始の目安における血清フェリチン値 1,000ng/mL となる輸血量と大きな違いはみられていない。

本邦において厚生労働省特発性造血障害調査研究班により実施された長期間にわたり頻回輸血を必要とする MDS、AA 及びその他の難治性貧血患者に対する調査においても、輸血量に相関した血清フェリチン値の増加が認められ、血清フェリチン値が 50%の患者で 1,000ng/mL 以上に達する輸血量は 21.5 単位、及び 75%の患者が 1,000ng/mL 以上に達する輸血量は 43.4 単位と推定された。当該調査では 25.7%（75/292 例）の死亡例が報告され、そのうち鉄過剰の関与が疑われる心不全 24.0%（18/75 例）及び肝不全 6.7%（5/75 例）が全死亡原因の約 3 割を占めており、心不全及び肝不全により死亡した患者が過去に受けた輸血量は、他の死因（感染症及び白血病等）で死亡した患者と比べて有意に多かった。また、血清フェリチン値が測定されていた死亡例の 97.4%（37/38 例）で血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超えていた。以上を踏まえ、血清フェリチン値 1,000ng/mL 以上を目安に除鉄治療を開始することが推奨されている（Eur J Haematol 78:487-494, 2007）。

以上の国内外の報告を踏まえ、血清フェリチン値 1,000ng/mL を本薬投与開始の目安として設定することは妥当であると考ええる。ただし、血清フェリチン値は輸血以外にも炎症反応等、他の要因により高値を示すことがあるため、単回測定でなく期間をあけて 2 回以上測定する必要がある。

iv) 原疾患によらず投与開始の目安を同様とした理由について

輸血が施行されていない β サラセミア患者の血清フェリチンは $42.8 \pm 6.4 \text{ ng/mL}$ 、健康成人の血清フェリチンは $13.6 \pm 3.2 \text{ ng/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準誤差）であった（J Clin Pathol 39: 256-259, 1986）。無効造血を呈する疾患における血清フェリチン値は他に報告されていなかったため、疾患毎に考察することはできなかったが、無効造血により血清フェリチン値は高値を示すものの、1,000ng/mL を超えるものではないと考えられることから、1,000ng/mL を本薬投与開始の目安とすることは適当と判断した。

機構は、i) ～ iv) の回答を踏まえ、長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症の国内外の診断及び治療開始の目安について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。慢性鉄過剰症は診断後速やかに治療を開始する必要があることから、海外でのガイドラインでは診断と鉄キレート剤治療開始基準とは明確に区別されていない。表 48 に海外の鉄キレート剤による除鉄治療に関するガイドラインを示す。

＜表 48 海外における鉄キレート剤による除鉄治療に関するガイドライン＞

疾患	ガイドライン	治療開始基準	目標レベル
サラセミア	Thalassaemia International Federation (TIF)	血清フェリチン値>1,000ng/mL 輸血>10～20 単位*	設定なし
AA	British Committee for Standards in Haematology (BCSH)	血清フェリチン値>2,000ng/mL	設定なし
MDS	Italian Society of Hematology (ISH)	輸血>50 単位* 6 ヶ月以上の生存が期待される場合	設定なし
	UK MDS guidelines group	輸血>25 単位* 5g を超える鉄を摂取 長期輸血が予想される場合	血清フェリチン値 <1,000ng/mL
	Nagasaki consensus meeting	血清フェリチン値 1,000～2,000ng/mL (輸血の割合にもよる)	設定なし
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	輸血>20～30 単位* 今後も継続的に輸血が必要な場合 血清フェリチン値>2,500ng/mL	血清フェリチン値 <1,000ng/mL

* 欧米の単位（国内単位 2 単位に相当）

本邦においては、海外の慢性鉄過剰症のガイドラインを参考に、Consensus Meeting in Nagasaki で確認された事項に基づき、厚生労働省特発性造血障害調査研究班が輸血による慢性鉄過剰症の診断ガイドラインを策定中であり、公表されたその骨子を以下に示す（Iron Overload と鉄キレート療法: 185-189, 2007）。

診断基準：総赤血球輸血量 20 単位（小児の場合、人赤血球濃厚液 50mL/kg）以上及び血清フェリチン値 500ng/mL 以上 治療開始基準：以下の 2 項目を考慮して鉄キレート療法を開始する ・連続する 2 回の測定で血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超える ・総赤血球輸血量 40 単位（小児の場合、人赤血球濃厚液 100mL/kg）以上

なお、厚生労働省特発性造血障害調査研究班が策定しているガイドラインの治療開始の目安として設定されている総輸血量の目安は、体内鉄蓄積量と LIC との関係式〔体内鉄蓄積量 (mg/kg) = LIC (mg/g dw) × 10.6〕の関係式から (N Engl J Med 343: 327-331, 2000)、LIC が 7mg Fe/g dw を超える総輸血量が 103.9mL/kg (50kg の場合 37.1 単位) と算出されたため、投与開始の目安として人赤血球濃厚液約 100mL/kg 以上（成人では約 40 単位に相当）の輸血を受けた場合と設定された。

機構は、本邦の主な本薬投与対象患者の原疾患が MDS 及び AA であること、国内に LIC を測定可能な SQUID を設置している医療機関はないこと、MRI による LIC 測定法は現時点では確立していないことを考慮すると、体内貯蔵鉄量を測定するために侵襲を伴う肝生検で LIC を測定することは临床上困難であり、過去の総輸血量から体内貯蔵鉄量を推測し、本薬による治療開始の目安とすることは現実的であると考え。投与開始の目安として、人赤血球濃厚液約 100mL/kg 以上（成人では約 40 単位に相当）の輸血を受けた場合とすることについては適当であると考え。

一方、血清フェリチン値を投与開始の目安とすることについては、以下の点で問題があると考え。申請者は、血清フェリチン値が LIC と相関すると説明しているが、申請者の回答では、海外 0107 及び 0108 試験成績で LIC と血清フェリチン値に相関性があると判断できないこと、原疾患や炎症性疾患の影響により血清フェリチン値が通常よりも高値を示すことがあること、海外の鉄キレート剤による除鉄治療に関するガイドラインでも治療開始の目安はガイドラインにより

1,000～2,500ng/mL と幅があり、一定のコンセンサスが得られていないと考えられることから、血清フェリチン値を以て治療開始の目安とするだけの根拠は十分ではないものとする。

以上、本薬の投与開始の目安については、専門委員の意見を踏まえて、最終的に判断したい。

② LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者における本薬の必要性について

機構は、本薬による LIC の低下が生存期間の延長に寄与するか否かの検討はなされていないが、不可逆的な臓器障害を防ぐために、LIC を一定以上に増加させないことは臨床的に有意義であると解釈している。上述のように、LIC 7mg Fe/g dw 超の患者に対する治療意義はあると考えるものの、LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者に対する除鉄治療の有用性についての報告は認められないため、LIC 7 mg Fe/g dw 未満（総輸血量約 100mL/kg（成人では国内単位約 40 単位に相当）未満）である患者に対して本薬を開始する臨床的意義は、現在不明であるとする。

一方、LIC 7mg Fe/g dw 以上（総輸血量約 100mL/kg（成人では国内単位約 40 単位に相当）以上）と判断され本薬による治療が開始された患者で、治療により LIC が 7mg Fe/g dw 未満に減少した場合には、LIC が 7mg Fe/g dw を超えた場合に不可逆的な臓器障害を起こすリスクが高くなることが報告されていること（Blood 89: 739-761, 1997）を踏まえ、直近の輸血量に応じて、鉄が再度蓄積しないよう本薬による治療を継続する必要があると考える。ただし、体内鉄蓄積量が低下した患者においては、本薬の過剰な除鉄作用による有害事象の発現も懸念されることから（「3. 非臨床に関する資料 3）毒性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 腎臓及び眼等への本薬の作用について」の項参照）、過剰な除鉄作用を防ぐための方策が必要であるとする（「(6) 用法・用量について ② 過剰な除鉄の回避の方策と休薬・再開基準について」の項参照）。

以上の機構の見解に対しては、専門委員の議論を踏まえて、最終的に判断したいとする。

(6) 用法・用量について

① 投与開始量 30mg/kg について

本薬の申請用法・用量は「通常、デフェラシロクスとして 20mg/kg を 1 日 1 回、水 100mL 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 30mg/kg を超えないこと。」である。機構は、欧州での用法・用量には「赤血球濃厚液の輸血が 14mL/kg/月を超え（成人の場合、約 4 単位/月超）、上昇した体内鉄濃度を下げる必要がある患者に対しては、初期 1 日投与量として 30mg/kg を検討してもよい。」との記載があるが、本邦での申請用法・用量では輸血量によって 30mg/kg を初期投与量とすることを許容していないことについて、本薬の投与開始量に対する申請者の見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の安全性について、血清 Cr 増加は用量に依存して増加することが示されていたが、本薬による治療開始後の輸血量も血清 Cr 増加に影響することが示唆された（表 49）。

<表 49 本薬投与量別、輸血量別での血清 Cr 増加により本薬の減量を要した患者>

輸血量 (mL/kg/月)	例数	本薬					
		≤10mg/kg (227 例)		20mg/kg (182 例)		30mg/kg (243 例)	
		発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
<7	146	3.3%	2/60 例	22.9%	8/35 例	19.6%	10/51 例
7≤ ≤14	419	1.5%	2/136 例	11.0%	13/118 例	18.2%	30/165 例
>14	87	0.0%	0/31 例	0.0%	0/29 例	11.1%	3/27 例

この成績により、本薬の有効性及び安全性には鉄収支のバランスが重要であると考えられ、本薬の用量と輸血量による LIC 変化量及び血清フェリチン変化量の関係を考慮し（図 2 及び図 3）、

米国では本薬の開始用量としては 20mg/kg が妥当であると判断された。投与開始後は 30mg/kg を超えない範囲で用量調整が許容されている。しかし、欧州では、開始用量から鉄収支バランスを考慮し、輸血量が 7mL/kg/月（成人で国内単位 3 単位/月に相当）未満の場合は 10mg/kg、輸血量が 14mL/kg/月（成人で国内単位 6 単位/月に相当）を超える場合は 30mg/kg を開始用量とすることが許容された。一方、国内 1101 試験（継続投与期）では、輸血量が 14mL/kg/月（成人で国内単位 6 単位/月に相当）を超える患者は認められず、開始用量 30mg/kg は十分に検討されていないため、本邦では開始用量 30mg/kg は許容するべきではないと考えた。

以上を踏まえ、輸血量が 7～14mL/kg/月（成人で国内単位 3～6 単位/月に相当）の患者では、LIC の違いに関係なく本薬 20mg/kg は有効性及び安全性（血清 Cr 増加）の観点で至適用量であると考ええる。また、輸血量 7mL/kg/月（成人で国内単位 3 単位/月に相当）未満の患者では、安全性の面から本薬 10mg/kg を開始用量として考慮することとした。なお、本薬 10mg/kg では治療開始時に体内鉄量が多い患者では血清フェリチン値が継続的に高値を示した状態となると想定されるため、患者の状態（血清フェリチン値の推移、安全性、輸血量の変化）だけでなく、治療目的（体内鉄蓄積量の維持か減少か）に応じた用量調整が必要と考える。

機構は、国内 1101 試験において本薬の開始用量 30mg/kg の検討が十分に行われていないこと、本邦では高齢者の投与例が多く用量依存的に腎機能障害及び消化器障害が認められることから、本邦で開始用量 30mg/kg は許容しないという申請者の説明を了承し、本薬の開始用量として 20mg/kg が妥当であると判断した。また、血清 Cr 増加のような安全性上の問題及び過剰な除鉄を避ける観点から、輸血量 7mL/kg/月（成人で国内単位 3 単位/月に相当）未満の患者では 10mg/kg から開始することを推奨することが適切と判断した。

② 過剰な除鉄の回避の方策と休薬・再開基準について

機構は、体内鉄蓄積量の少ない患者に本薬を投与した場合には、過剰な除鉄作用により有害事象の発現リスクが高くなる可能性がある点に関し、海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験、並びに国内 1101 試験における血清フェリチン値と有害事象発現との関連について、また、投与再開基準について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外 0106、0107、0108 及び 0109 試験及び国内 1101 試験より血清フェリチン値と有害事象との関係について検討したが、過剰な除鉄作用により発現する可能性がある「耳及び迷路障害」「眼障害」「腎及び尿路障害」を含め、有害事象の発現と血清フェリチン値との間に一定の傾向は認められなかった。血清フェリチン値は輸血以外の要因でも変動するため、単回測定ではなく継続して血清フェリチン値が 500ng/mL を下回った場合に休薬するべきであると考えた。添付文書（案）においても、臨床試験と同様に血清フェリチン値を毎月測定することを規定していることから、1 ヶ月程度の期間をあけて 2 回以上の測定で一貫して 500ng/mL を下回った場合に、休薬を判断することが妥当であると考ええる。一方、投与再開基準も、治療開始基準と同様に「継続的に血清フェリチン値が 1,000 ng/mL を超えた場合」とすることが適切と考える。

機構は、血清フェリチン値と有害事象の発現との関連性及び体内鉄蓄積量と有害事象の発現との関連性が現時点では不明であるため、過剰に鉄が除去されないよう注意すべき事項について、適切な対処法を示すことは困難と考える。しかしながら、海外臨床試験において、輸血量が少ない場合、本薬の投与量が増加すると血中 Cr 増加により減量を要した患者が増加する傾向が認められていることから（表 49）、輸血量が少ない場合は過剰な除鉄作用による有害事象の発現、因果関係は明確ではないものの特に腎臓への影響が懸念される。したがって、輸血量、臨床症状を

勘案しながら、用量を調整する必要があると考えられ、海外臨床試験の減量基準と同じく血清 Cr の増加が 2 回連続して認められた場合を減量、尿中タンパク/Cr 比が 2 回連続して 1.0mg/mg を超えた場合を休薬とすることは適当であると考えている。一方、血清フェリチン値については、その推移を本薬治療の参考とすることは差し支えないと考えるものの、休薬や投与再開の目安として一定の値を設定するだけの根拠はないものとする。本薬の休薬・減量の目安については、最終的に専門協議を踏まえて判断したい。

(7) 他の鉄キレート剤との併用について

機構は、本薬と他の鉄キレート剤が併用される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は連日の DFO 治療を実施することが不適当と判断される患者に使用される薬剤であると考えられ、本薬と DFO が併用される可能性は低いと考える。これまで本薬と DFO の相互作用に関する検討は行われておらず、併用療法による安全性報告もない。しかし、本薬単独治療による効果不十分の場合等で、本薬と DFO の併用療法が考慮される可能性も完全には否定できないため、本薬と他の鉄キレート剤との併用は安全性が確立しておらず推奨されない旨の注意喚起を行うことが妥当と判断した。

機構は了承した。

(8) 小児への適応について

機構は、本薬の適用対象が米国で 2 歳以上、欧州、カナダ及びオーストラリアでは 6 歳以上となっている理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、米国では 2～5 歳の患者に対しても 6 歳以上の患者と同様に第 1 次治療薬として承認されたが、小児の試験成績は少なく、長期の安全性と有効性について更なる検討が必要であると判断され、製造販売後調査を実施することが承認条件として付与された。一方、欧州、カナダ及びオーストラリアにおいても、2～5 歳の患者の使用経験が少ないことから、2～5 歳の患者に対しては DFO 治療ができない患者又は不適当な患者に適応が限定された。以上のように、審査の条件等により本薬と DFO の位置付けの違いが生じたものとする。

機構は、成人患者と小児患者における本薬の曝露量の差異について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小児患者における本薬の曝露量は成人患者に比べて約 20～30%低く、年齢とともに増加する傾向が認められたものの、成人患者における個体間変動の範囲内であった。小児患者では $t_{\max}$ が遅延する傾向が認められるが、 $t_{1/2}$ には年齢による明らかな差は認められなかったことから、小児患者で曝露量が低い原因は吸収過程に起因する可能性が考えられた。消化管吸収における小児等の特徴的な所見として、成人に比べて胃内容排出速度が遅く、消化管通過時間が短いことが報告されている (Fundam Clin Pharmacol 17: 281-299, 2003)。このため、小児患者での本薬の $t_{\max}$ の遅延及び $C_{\max}$ の低下には胃内容排出速度の遅いことが、AUC の低下には消化管通過時間の短いことが影響している可能性が考えられたが、詳細なメカニズムについては不明である。

以上から、小児患者では成人患者に比べて本薬の曝露量が低い傾向が認められ、また、鉄収支が低い傾向が認められたが、安全性を考慮すると成人患者と同じ用量で治療を開始し、効果不十分と判断された場合は用量調節を講じることが妥当であると考えた。したがって、小児患者に対して薬物動態の差異に基づく特別な用量設定は必要ないと判断した。なお、小児患者の曝露量に

についてはインタビューフォーム等において情報提供を行う予定である。

機構は、本薬は有効性及び安全性を勘案しながら患者毎に用量を調整して使用する薬剤であると考えられることから、小児患者では薬物動態の差異に基づく特別な用量設定をする必要はないと考えるものの、本邦では小児への投与経験が無く、海外でも 2～5 歳の小児の使用経験は極めて限定的であることから、この年齢層への投与に関しては国内での投与経験がない旨注意喚起をしておく必要があると考える。

(9) 現在実施中及び今後実施予定の臨床試験について

本薬における現在実施中及び今後実施予定の臨床試験を表 50 に示す。今後実施される臨床試験成績により、注意喚起が必要な事項が発現した際は、医療現場に広く周知する必要があると考える。

また、長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症に対して本薬 20mg/kg を 1 日 1 回 1 年間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する目的の海外製造販売後臨床試験（2409）、及び国内の患者の組み入れが計画されている臨床試験として、MDS、AA 等の患者を対象とした国際共同試験（2204）の概要を以下に示す。

① 海外 2409 試験

2 歳以上の長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症で β サラセミア、SCD 及び難治性貧血を原疾患とし、血清フェリチン値 1,000ng/mL 以上の患者又は血清フェリチン値 1,000ng/mL 未満で 20 単位（欧米の単位）を超える輸血歴があり LIC が 2mg Fe/g dw を超える患者（目標症例数 1,541 例）を対象とした、非盲検試験である。本薬投与 1 年後の血清フェリチン値を投与開始前と比較することが主要目的で、MRI による LIC の変化、LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者における有効性及び安全性を検討すること、心臓の鉄過剰に対する作用を検討することが副次的目的である。当該試験は 2005 年 4 月 9 日より開始され、2007 年 10 月時点で 1,722 例が登録されており、そのうち MDS 患者は 168 例である。LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者は 82 例登録され、うち MDS は 2 例である。2009 年 7 月に最終症例の最終観察が行われる予定である。

② 国際共同 2204 試験

2 歳以上の β サラセミア及び SCD を除く先天性又は後天性貧血を原疾患とし、長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症患者（目標症例数 114 例〈日本の目標症例数 50 例〉）を対象に、血清フェリチン値に基づく用量調整を行いながら本薬を 1 年間投与した際の有効性及び安全性を評価する、第Ⅱ相非対照非盲検多施設共同試験である。主要評価項目は投与 1 年後の LIC 変化量（MRI により測定）とされており、治験参加国は日本を含め世界 5 ヶ国にて実施している。

<表 50 本薬における現在実施中及び今後実施予定の臨床試験>

試験番号	目的	対象患者	目標 症例数	用法・用量	投与期間	試験 開始日	試験終了 予定日
1101 (継続投与)	安全性	輸血による慢性鉄過剰症の難治性貧血患者	24	5、10 及び 20mg/kg (5~30mg/kg で用量調整可)	3 年間	2005 年 5 月	2009 年 3 月
0106E (継続投与)	安全性及び耐容性	輸血を支持療法とする 2~17 歳までの小児 β サラセミア患者	40	10mg/kg (最大 40mg/kg まで調整可)	4 年間	2003 年 9 月	2008 年 2 月
0107E (継続投与)	安全性及び耐容性	輸血によるヘモジデロシスを伴う β サラセミア患者	500 超	5~40mg/kg	4 年間	2004 年 5 月	2008 年 11 月
0108E (継続投与)	安全性及び耐容性	輸血によるヘモジデロシスを伴う難治性貧血患者及び β サラセミア患者	140	5~40mg/kg	4 年間	2004 年 3 月	2008 年 12 月
0109E (継続投与)	安全性及び耐容性	輸血によるヘモジデロシスを伴う SCD 患者	170	5~30mg/kg	4 年間	2004 年 7 月	2010 年 2 月
0112	安全性及び耐容性	輸血によるヘモジデロシスを伴う β サラセミア患者	15	20 及び 30mg/kg (5~40mg/kg で用量調整可)	52 週間	2003 年 11 月	2007 年 10 月
0117	LIC 変化量	輸血による慢性鉄過剰症で生命危機のリスクをもつ患者	31	10、20 及び 30mg/kg (5~40mg/kg で用量調整可)	1 年間 (その後本薬が市販されるまで継続)	2003 年 6 月	2007 年 12 月
2123	GFR、RPF 及び EF 変化量	輸血による慢性鉄過剰症を伴う β サラセミア患者	8	30mg/kg	8 週間	2007 年 9 月	2008 年 3 月
2201	安全性	輸血による慢性鉄過剰症を伴う SCD 患者	210	本薬群： 20mg/kg DFO 群： 175mg/kg (1~24 週) 本薬 20mg/kg (25~104 週)	104 週間	2005 年 5 月	2008 年 4 月
2202	有害事象の発現率及び重症度	遺伝性ヘモクロマトーシス (C282Y ホモ接合体をもつ) による慢性鉄過剰症患者	40	5、10、15 及び 20mg/kg	24 週間	2006 年 9 月	2009 年 1 月
2203	血清フェリチン値変化量及び安全性	輸血による慢性鉄過剰症を伴う先天性赤血球異常の患者	1,500	10、20 及び 30mg/kg (輸血頻度により用量決定) (5~40mg/kg で用量調整可)	24 週間	2005 年 10 月	2007 年 12 月
2402E (継続投与)	安全性及び耐容性	輸血によるヘモジデロシスを伴う β サラセミア患者	250	2402 試験の最終投与量 (5~30mg/kg で用量調整可)	2 年間又は本薬が市販されるいずれか早い日まで	2005 年 1 月	2008 年 6 月
2409	血清フェリチン値変化量	輸血による慢性鉄過剰症	1,541	10、20 及び 30mg/kg (輸血頻度により用量決定) (5~40mg/kg で用量調整可)	1 年間	2005 年 4 月	2009 年 7 月
2204 (日本参加の国際共同試験)	LIC 変化量 (MRI で測定)	輸血による慢性鉄過剰症患者 (β サラセミア及び SCD 除く)	114	10、20 及び 30mg/kg (輸血頻度により用量決定) (用量調整可)	1 年間 (眼科安全性データ収集のためさらに 1 年間継続)	2007 年 10 月	2010 年 10 月
2206	T2*変化量	慢性的な輸血による心臓鉄過剰症を伴う患者 (β サラセミア、ダイヤモンド・ブラックファン貧血及び鉄芽球性貧血)	192	本薬群： 20mg/kg (2 週間) → 30mg/kg (1 週間) → 40mg/kg DFO 群： 40~50mg/kg	12 ヶ月間 (さらに 12 ヶ月間継続投与)	2007 年 11 月	2011 年 4 月
2209				mg/kg	■ ヶ月間	20■年■月	20■年■月

(10) 製造販売後調査について

申請者は、以下のように製造販売後調査等を計画している。

① 使用成績調査及び特定使用成績調査

表 51 に使用成績調査及び特定使用成績調査の骨子（案）を示す。特定使用成績調査は、本薬の長期投与による影響を調査する目的で、使用成績調査終了時点で継続投与されていることが確認でき、継続して追跡調査可能な症例を対象に実施する。

＜表 51 製造販売後調査骨子＞

目的	使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的とする。また、小児、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性について、問題点の有無を検討する。
対象	長期間にわたる頻回輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤療法が不適当な場合）患者
用法・用量	通常、デフェラシロクスとして 20mg/kg を 1 日 1 回、水 100mL 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 30mg/kg を超えないこと。
予定症例数	1,000 例（この中から、追跡調査実施）
調査方法	中央登録方式により実施（ただし、納入後契約締結以前に投与開始された症例を含めて、調査契約例数に達するまで症例登録を行う）。
登録期間	販売開始後 2 年間
調査期間	使用成績調査は販売開始後 3 年間、特定使用成績調査は販売開始後 4 年間
観察期間	本薬投与開始後 1 年間、追跡調査が可能な症例はさらに 1 年間
調査項目	患者背景、輸血頻度、本薬の使用状況、臨床検査値、有害事象の発現状況 安全性：有害事象の有無と種類、重篤度等 重点調査項目：腎機能検査（血清 Cr）、肝機能検査（トランスアミナーゼ） 有効性：血清フェリチン値
解析項目	安全性評価：副作用の全体の発現率、種類別の発現率の算出及び患者背景別副作用発現率、重篤な有害事象の全体の発現率及び種類別発現率 有効性評価：血清フェリチン値の変化

② 製造販売後臨床試験

本剤の有効性及び安全性を評価する国際共同 2204 試験を 2007 年 10 月から実施している（「(9) 現在実施中及び今後実施予定の臨床試験について ② 国際共同 2204 試験」の項参照）。当該試験は、製造販売承認取得後には承認内容を考慮し、製造販売後臨床試験と読み替えて継続する予定である。

機構は、本薬で高頻度に認められた臨床検査値異常は血清 Cr 増加であり、年齢別の有害事象発現状況の検討では、50 歳以上で血中 Cr 増加の発現頻度が高かったことから、高齢者を対象とした製造販売後調査等の実施予定について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

高齢者については、使用成績調査及び長期使用の特定使用成績調査で収集される該当症例を抽出して検討する予定である。本邦における MDS や AA の年齢構成は 70 歳以上で約 30%、60 歳以上では約 55%を占めることから、1,000 例の使用成績調査において 500 例程度の高齢者が集積される見込みである。この調査では、腎機能検査値を重点調査項目と設定する予定である。また、国際共同 2204 試験で組み入れられる症例の年齢構成は、臨床実態と同様であると考えている。国際共同 2204 試験でも、腎機能関連検査項目を 4 週ごとに測定し、開始後もしくは用量調整後の 1 ヶ月間は毎週測定することを奨めている。

機構は、本邦における本薬の使用経験は非常に限られていることから、製造販売後調査では全例を対象に本薬の安全性情報を集積する必要があると考える。また、本薬及び類薬で認められた有害事象である、腎機能障害、肝機能障害、血球減少、過敏症反応、白血球破碎性血管炎、眼障害、聴覚障害及び神経障害の発現を重点調査項目と設定し、注視する必要があると考えている。

以上、製造販売後調査等の内容については専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 機構の審査方針について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 本薬の投与対象患者について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 小児への適応について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 22 日

1. 申請品目

[販 売 名] ① エクジェイド懸濁用錠 125mg、② 同 500mg (エックスジェード懸濁用錠 125mg、同 500mg から変更)
[一 般 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
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 27 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 機構の審査方針について

今回提出された評価資料のうち、主要な試験は、小児が多数を占める β サラセミア患者を対象とした海外 0107 試験であるのに対し、本邦での本薬投与対象患者は MDS 及び AA 等を原疾患とする高齢者が多数を占めると考えられ、海外臨床試験とは主な対象となる疾患及び年齢に差異が認められている。しかし、機構は、「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 機構の審査方針について」の項に記載した理由により、本邦において本薬の有効性を検証する試験は実施されていないものの、その実施が困難であることは理解できるため、海外臨床試験成績を主要な試験成績として本邦での申請に利用することは可能であると判断した。

この機構の判断について、専門委員より、現時点で実施中の臨床試験があるにもかかわらず、それらの試験成績の提示を待たずに、国内の臨床試験成績が極めて限定的な状況下で、多くの推測に頼った判断をすることが問題点として挙げられたが、① 本邦で DFO 治療が効果的になされていない現状、② 国内では LIC の評価に基づいた有効性を主要評価項目とする試験が実施困難であること (理由：本邦の主な本薬投与対象患者である MDS 及び AA 患者は血小板数減少を併発することが多く肝生検の実施による LIC 測定が困難であること、本邦で LIC の測定装置である SQUID を設置している施設がないこと、その他の LIC の測定方法についても現時点で確立していないこと) を考慮すると、海外臨床試験成績を主要な試験成績として利用し評価することはやむを得ないとされた。

以上の議論を経て、機構の判断は専門委員より支持された。

2) 有効性について

機構は、主要な試験である海外 0107 試験では本薬の DFO に対する非劣性は示されていないが、本邦の臨床現場における DFO の使用実態から、DFO 治療が十分に実施されている状況にはないと考えられること (Eur J Haematol 78: 487-494, 2007)、及び用量依存的に LIC の減少が認められていることから、本薬の有効性は期待できると判断した。専門委員からは、本薬は経口剤であることから DFO と比較して投与が容易である利点はあるものの、海外 0107 試験において設定した非劣性マージンに基づく非劣性が検証されなかった点は問題であるとの意見も出されたが、本薬の有効性は期待できるとする機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 安全性について

(1) 腎障害について

機構は、国内外の臨床試験で認められた血中 Cr 増加はほとんどが軽度～中等度で可逆的であるものの、特に本邦における主な投与対象である高齢者では血清 Cr は高くなりやすい傾向があるため注意が必要であり、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。また、本薬投与時に間質性腎炎等の重篤な副作用も認められていることから、腎機能障害については十分に注意喚起を行い、適切な用量調整・休薬措置をとる必要があると考える。休薬・減量措置としては、海外臨床試験の減量基準と同じく、4 週毎の検査で血清 Cr の増加が 2 回連続して認められた場合を減量、4 週毎の検査で尿中タンパク/Cr 比が 2 回連続して 1.0mg/mg を超えた場合を休薬とすることが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、専門委員より、MDS 及び AA 患者では原疾患の治療のためにシクロスポリン A が投与されている場合があり、腎機能障害をさらに悪化させる可能性も危惧されることから、製造販売後調査において、腎機能を低下させる薬剤の併用の有無、併用薬の投与量等を調査し、腎機能に対する併用薬の影響を検討する必要があるとの意見が出された。機構は、申請者に対し、製造販売後調査において併用薬と腎機能との関係について検討するよう求め、申請者から実施する旨の回答がなされたため、回答を了承した。

(2) その他の有害事象について

機構は、本薬投与時には腎機能障害の他にも肝機能障害、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、過敏症反応及び無顆粒球症の発現に十分に注意する必要があると考える。眼障害、聴覚障害については、発現頻度は少ないものの半年以内の投与初期から認められている症例もあることから、少なくとも半年に 1 回の頻度での眼科検査及び聴覚検査を推奨したいとの機構の判断は、専門協議において支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 本邦の本薬投与対象患者は肝炎ウイルス陽性患者が比較的多く、肝炎ウイルス陽性患者においては肝臓障害が大きな問題となる可能性がある。本薬の CDS に致死的な肝不全の発生が報告されていることを勘案すると、十分な注意喚起が必要と考える。
- ・ 本薬と同様に鉄キレート剤である DFO では、糖尿病患者は糖尿病性網膜症の悪化のおそれから慎重投与とされていることを考慮すると、本薬についても糖尿病患者における眼障害には特に注意が必要であり、今後の調査も必要と考える。
- ・ 海外 0107 試験において、本薬群では DFO 群と比較して発疹の発現頻度が高いなど、安全性プロファイルに差異が認められる部分がある。国内での投与経験は極めて限られたものであることから、非臨床試験でも認められた腎機能障害、眼障害等も含め十分な注意喚起が必要である。

以上から、機構は、申請者に対し、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、過敏症反応及び無顆粒球症を製造販売後調査の重点調査項目とし、また、半年に 1 回の頻度での眼科検査及び聴覚検査を推奨すること、合併症についても調査項目に含めることを求め、申請者から対応する旨が回答されたため、これを了承した。

また、申請者は、糖尿病患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。

海外臨床試験に組入れられた糖尿病患者は 6.0% (39/652 例) であり、糖尿病患者及び糖尿病未発病患者において、有害事象はそれぞれ 100.0% (39/39 例) 及び 91.8% (563/613 例)、副作用はそれぞれ 64.1% (25/39 例) 及び 42.3% (259/613 例) に発現し、糖尿病患者では有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向が認められた。また、本薬投与による糖尿病性網膜症の発現は認められてい

い。以上から、現時点では、糖尿病患者に対する注意喚起は必要ないとするものの、製造販売後調査においては糖尿病等の合併症についても調査し、糖尿病患者における有害事象の情報について、適切に情報提供することとする。

機構は、回答を了承した。

4) 本薬の投与対象患者について

① 治療開始の目安について

機構は、LIC 7mg Fe/g dw 以上の患者に対しては本薬による治療を行うことが適当であるとする。しかしながら、本邦の主な本薬投与対象患者の原疾患が MDS 及び AA であり、侵襲を伴う肝生検で LIC を測定することは臨床上現実的ではなく、SQUID による LIC 測定が可能な施設が国内に存在しないことも踏まえると、過去の総輸血量から体内貯蔵鉄量を推定し、治療開始の目安とすることは理解できる。したがって、投与開始の目安として、LIC が 7mg Fe/g dw に達することが推測される、人赤血球濃厚液約 100mL/kg 以上（成人体重 50kg 換算で約 40 単位に相当）の輸血を受けた場合とすることについては妥当であるとする。

一方、血清フェリチン値については、海外 0107 及び 0108 試験成績から LIC と血清フェリチン値に相関性があるとは現時点では判断できないこと、原疾患や炎症性疾患の影響により鉄過剰症以外の要因で血清フェリチン値が高値を示すことがあること、海外の鉄キレート剤による除鉄治療に関するガイドラインでも治療開始の目安は 1,000~2,500ng/mL と幅があり一定のコンセンサスが得られていないと考えられることから、血清フェリチン値 1,000ng/mL を治療開始の目安とするだけの根拠は十分ではないものとする。

以上の機構の判断について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 輸血量から LIC を推測し、本薬の投与を開始することが現実的である。
- ・ 対象となる原疾患は限られた施設で治療される疾患であるため、小児患者では輸血歴の把握も可能と考えられるが、高齢者では転院等により把握が困難となる患者も存在すると推測する。
- ・ 血清フェリチン値は原疾患や合併症により大きく異なるため一定の値を設定することは困難であるものの、目安は必要であるとする。
- ・ 過去の輸血量が不明な患者もいると考えられるので、血清フェリチン値と予後との関連についての報告（N Engl J Med 331: 574-578, 1994）から、本薬投与開始の目安として血清フェリチン値を 2,500ng/mL とすることも一案とする。

以上の意見を踏まえ、機構は、投与開始の目安として輸血量を設定することは差し支えないと考えた。一方、血清フェリチン値については、本薬が慢性鉄過剰状態から不可逆的な臓器障害を発症することを抑制するための薬剤であるとの観点を踏まえ、ヘモクロマトーシス又は生命予後の悪化と血清フェリチン値との関係から適切な治療開始の目安を設定する必要があると考え、申請者に対して、血清フェリチン値とヘモクロマトーシス又は生命予後との関連を調査するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

血清フェリチン値とヘモクロマトーシスとの関連及び生命予後との関連については、血清フェリチン値が 1,000ng/mL 又は 2,500ng/mL を超えた場合には臓器障害や生存期間に影響することが示唆されている（Eur J Haematol 78: 487-494, 2007; J Clin Oncol 23: 7594-7603, 2005; N Engl J Med 331: 574-578, 1994）。これらについて、添付文書で参考情報として情報提供することとする。

機構は、申請者の回答を踏まえると、血清フェリチン値とヘモクロマトーシス又は生命予後との

関連について情報提供することで、本薬による治療開始の目安となると考えるが、今後得られる製造販売後調査及び臨床試験成績から、投与開始の目安として一定の血清フェリチン値を設定することが可能か検討していくことが必要と考える。

② LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者における本薬の必要性について

機構は、投与開始時に LIC 7 mg Fe/g dw 未満（総輸血量として人赤血球濃厚液約 100mL/kg〈成人では国内単位約 40 単位に相当〉未満）の患者に対して本薬を開始する臨床的意義は、現在不明であると考えているが、投与開始時に LIC 7 mg Fe/g dw 超（人赤血球濃厚液約 100mL/kg〈成人では国内単位約 40 単位に相当〉以上）の患者で、本薬による治療により LIC が 7mg Fe/g dw 未満に減少した場合には、直近の輸血量に応じて、鉄が再度蓄積しないよう本薬による治療を継続する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議において支持されたが、以下の意見も出された。

- ・ LIC 7 mg Fe/g dw 未満であったとしても、継続的な輸血のためにいずれ鉄過剰状態に陥ることが確実な患者に対する、より早期の予防投与の意義についても検討すべきではないか。

機構は、早期の予防投与の意義については、今後 LIC 7mg Fe/g dw 未満の患者を含む鉄過剰症患者を対象とした海外臨床試験で検討される予定であることから、それらの試験成績等を踏まえて検討すべき事項であると考えている。

5) 用法・用量について

(1) 投与開始量について

本薬の開始用量、輸血量、鉄収支及び有害事象発現の関係から、開始用量を 20mg/kg とすること、現在の輸血量が 7mL/kg/月（成人で 3 単位/月に相当）未満の患者では、安全性の面から本薬 10mg/kg を考慮すること、国内の使用経験がないため、開始用量として 30mg/kg は許容するべきではないとの機構の判断は専門協議において支持された。

(2) 過剰な除鉄の回避の方策と休薬・再開基準について

血清フェリチン値と有害事象発現との関連、及び体内鉄蓄積量と有害事象発現との関連が不明であるため、過剰な除鉄を防ぐための適切な対処法を現段階で示すことは困難である。しかしながら、輸血量が少ない場合には過剰な除鉄作用による有害事象の発現、特に、因果関係は明確ではないものの、腎臓への影響が懸念されるため、本薬による治療の際には輸血量及び臨床症状を勘案しながら用量を調整する必要があると考える。そのため、海外臨床試験の減量基準と同じく、4 週毎の検査で血清 Cr の増加が 2 回連続して認められた場合を減量、4 週毎の検査で尿中タンパク/Cr 比が 2 回連続して 1.0mg/mg を超えた場合を休薬とすることが適当であると考えた（「3) 安全性について (1) 腎障害について」の項参照）。

以上の機構の判断は専門協議において支持されたため、機構は申請者に対し、用量調整の際の参考情報として、本薬の投与量と輸血量、鉄収支及び有害事象発現の関係を医療機関に情報提供することとし、また、血清フェリチン値による休薬基準を添付文書（案）に記載することについて再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

過剰な除鉄作用を避けるため、輸血量と投与量、血清フェリチン値の推移と投与量の関係等を用いて、医療機関に対し情報提供を行うこととする。また、血清フェリチン値が 500ng/mL 未満となった場合の休薬が適切であるという根拠はないものの、血清フェリチン値が 500ng/mL 未満に低下

した患者へ投与した経験は限られており（国内外の臨床試験において、投与期間中に血清フェリチン値が 500ng/mL 未満に低下した患者は 4.7%（32/678 例））、過剰な除鉄による影響も不明であることから、添付文書において血清フェリチン値が 500ng/mL 未満の患者に対する投与経験は限られる旨、注意喚起をすることとする。

機構は、申請者の回答を踏まえ、血清フェリチン値が 500ng/mL 未満に低下した患者へ投与した経験が国内外でほとんど認められないこと、現在進行中及び今後実施予定の国内外の臨床試験では血清フェリチン値が 500ng/mL 未満で休薬と設定されていることを勘案すると、血清フェリチン値についても安全性の観点から参考情報として注意喚起しておく必要があると考えた。

また、機構は、製造販売後調査において、血清フェリチン値と休薬・減量、血清 Cr、尿中タンパク/Cr 比の関係についても検討し、必要に応じ情報提供する必要があると考える。

6) 小児への投与について

機構は、本薬は有効性及び安全性を勘案しながら患者毎に用量を調整して使用する薬剤であり、小児患者では成人に比較し曝露量が低下する可能性があるものの、小児患者に特別な用量設定をする必要はないと考える。しかし、本邦では小児への投与経験が無く、海外でも 2～5 歳の使用経験は極めて限定的であることから、この年齢層への投与に関しては国内での投与経験がないこと、小児例では本薬の曝露量が低下することを注意喚起しておく必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議において支持された。機構は、小児への国内使用経験がないこと、曝露量が低下する可能性があることについて添付文書に記載し注意喚起するよう申請者に求めたところ、対応する旨の回答が得られたため、これを了承した。

7) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「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）」であるが、効能・効果を「輸血による慢性鉄過剰症」とすることについて、専門委員より支持された。また、「（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」との付記について、専門委員に意見を求めたところ、以下のような意見が出された。

- ・ DFO の長期にわたる臨床使用経験から、鉄キレート剤として DFO の使用を優先的に推奨することは一理あると考えるが、本薬上市後には、コンプライアンスの観点から本薬が優先的に選択される場合が多くなると考えられる。
- ・ 注射用鉄キレート剤である DFO の使用を考慮した後に本薬が使用される旨を＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項に記載することは適切である。
- ・ 臨床現場では、鉄キレート療法として DFO が必ずしも標準的な治療薬として満足されていない現状があり、また、「慢性鉄過剰症」を積極的に治療するという概念が一般化されていないことから、本薬による「慢性鉄過剰症」の治療が普及しない可能性が懸念される。
- ・ 「注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合」とは何を指しているのか曖昧である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、主要な試験である海外 0107 試験において非劣性が検証されていないこと、国内における使用経験が限られていることも勘案し、本薬の効能・効果として「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）」とし、「注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合」に相当する事例を添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に記載して対象患者を明確にすることが妥当であると判断した。

また、専門委員より、本薬はある一定期間継続的に又は長期的に輸血が必要とされる患者に適応

されるべきであることから、そのことも明記すべきであるとの意見が出されたため、機構は、申請者に対し、「原疾患の支持療法のため、現在及び今後も継続的に頻回の赤血球輸血を必要とする患者」が投与対象となる旨についても＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に記載するよう求めた。その結果、申請者から、本薬投与の対象患者を明確にするために「注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合」に該当する者として「本剤は、血小板数減少や白血球数減少を併発していて注射による出血や感染のおそれがある患者、あるいは頻回の通院治療が困難な場合など、連日の鉄キレート剤注射を実施することが不適当と判断される患者に使用すること。」、また「原疾患の支持療法のために現在及び今後も継続して頻回輸血を必要とする患者に使用すること。」と記載する旨の回答が得られたため、これを了承した。

8) 製造販売後調査等について

本邦における本薬の使用経験は非常に限られているため、製造販売後調査では本邦における本薬の安全性プロファイルを明らかにし、また、本薬の安全性情報を十分に集積する必要があるため、製造販売後、少なくとも一定期間は全例を対象に調査を行う必要があるとの機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、全例調査を実施する際の製造販売後調査骨子について、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

販売開始後の一定期間は全例を対象に調査を実施し、臨床使用実態下での安全性及び有効性の確認、並びに問題点を迅速に把握し、医療機関へ評価結果を遅滞なく情報提供する目的で、使用成績調査を実施する。本薬及び DFO において稀に認められる有害事象として、眼障害（水晶体混濁等）又は聴覚障害（難聴等）があり、海外 0107、0108 及び 0109 試験における本薬及び DFO の眼障害又は聴覚障害に係る副作用発現率は 0.3～1.4%であった。発現率 0.3%の副作用を 95%の確率で検出するのに必要な症例数は 998 例であるため、1,000 例が 1 年間の観察期間を終了し、調査結果が集計されるまで、全例調査を実施することとする。

また、本薬は長期間にわたり投与される薬剤であるため、臨床使用実態下での長期使用時の安全性及び有効性の確認、並びに問題点を把握することを目的とし、特定使用成績調査を実施する。特定使用成績調査は、使用成績調査の観察期間終了時点で継続投与が確認できた患者で、引き続き本薬の投与が予定され、追跡調査が可能な患者を対象とした、4 年間の調査（通算 5 年）とする。特定使用成績調査では 300 例の集積が可能であると見込んでいる。

機構は、回答を了承した。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
41	2	Eur J Haematol: <i>in press</i>	Eur J Haematol 80: 168-176, 2008
43	12	本薬群 10 例（肝炎 2 例、発疹、胃潰瘍による吐血、アレルギー性皮膚炎、白内障、不整脈、精神障害、多動・不眠症及び突然死 各 1 例）	本薬群 8 例（肝炎・腹痛、発疹、胃潰瘍、アレルギー性皮膚炎、白内障、不整脈、精神運動亢進・不眠症、消化不良・肝炎・発熱・好中球減少症各 1 例）

4. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 1101 : 5.3.3.2-1）について、GCP 実地調査が行われた。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験期間中の説明文書の改訂に係る治験審査委員会の審議が迅速審査により行われており標準業務手順書に従った運営がなされていない事例が認められたが、大きな問題は認められていないことから承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと、機構は判断した。

5. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当し、また、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

【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）

【用法・用量】

通常、デフェラシロクスとして 20mg/kg を 1 日 1 回、水 100mL 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 30mg/kg を超えないこと。