

エクジェイド懸濁用錠 125mg
エクジェイド懸濁用錠 500mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
ノバルティス ファーマ株式会社にあります。

ノバルティス ファーマ株式会社

1.4 特許状況

1 特許

[Redacted text]

[Redacted text]

2 商標

[Redacted text]

[Redacted text]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
略号一覧	3
1 起原又は発見の経緯	4
2 輸血による慢性鉄過剰症について	5
2.1 輸血による慢性鉄過剰症に対する治療の現状	6
2.2 本剤の治療上の位置付け	7
3 開発の経緯	8
3.1 品質に関する試験	11
3.1.1 原薬の製造方法，構造決定及び物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法	11
3.1.2 製剤処方並びに規格及び試験方法	11
3.1.3 安定性試験	11
3.2 薬理試験	11
3.3 薬物動態試験	12
3.4 毒性試験	12
3.5 臨床試験	13
3.5.1 海外における開発	13
3.5.2 国内での開発経緯	14
4 特徴及び有用性	16
5 まとめ	18
6 参考文献	19

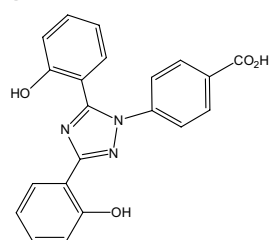
略号一覧

略号	略していない英語	略していない日本語
AA	aplastic anaemia	再生不良性貧血
CSF	clinical service form	開発初期の臨床試験製剤
DFO	deferoxamine	注射用メシル酸デフェロキサミン
dw	dry weight	乾燥重量
FDA	U.S. food & drug administration	米国食品医薬品局
FMI	final market image	市販予定製剤
ICL670	deferasirox	デフェラシロクス
LIC	liver iron content	肝鉄濃度
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
QOL	quality of life	生活の質
SCD	sickel cell disease	鎌状赤血球貧血
SQUID	superconducting quantum interference device for biomagnetometry of iron stores	超伝導量子干渉計

1 起原又は発見の経緯

デフェラシロクス (ICL670) は、ノバルティス ファーマ社において発見された新規 N-置換ビスヒドロキシフェニルトリアゾールで、鉄原子と 3 座の錯体を形成するように至適化された幾何学的配置をとっており、3 価の鉄 1 分子に対し、ICL670 2 分子が錯体を形成する鉄キレート剤である。ICL670 は経口投与が可能であり、鉄イオン Fe(III)などの 3 価の金属に対する選択性が高く、銅イオン並びに亜鉛イオンなど 2 価の金属に対する親和性は低いため、鉄を効率的に体外に排泄することが可能である。

Figure 1-1 デフェラシロクスの構造式



世界で最初に導入された鉄キレート剤は注射用メシル酸デフェロキサミン (DFO) であり、1962 年 12 月にニュージーランドにおいて承認され、本邦においても 1974 年 9 月に「デスフェラールバイアル」の商品名で承認されている。DFO は経口投与による生物学的利用能が低いことから注射による投与が必要であり、販売当初より経口投与可能な鉄キレート剤が望まれていた。欧州においては経口鉄キレート剤として、デフェリプロンが 2 次治療薬として承認されているものの、その効力は限定的であり治療濃度域が狭いため、経口鉄キレート剤への要望を満足させるものではなかった。

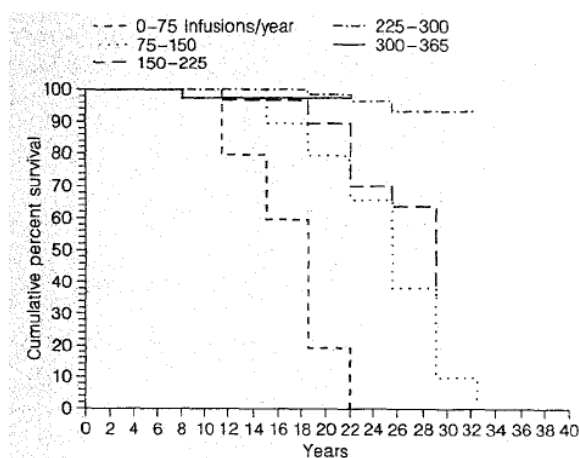
DFO の登場以降、多数の研究者によって数百の化合物が検討され、最終的に非経験的分子軌道法より求めた部分原子電荷、及び既知の鉄錯体の構造から得られた分子力場中でのその電荷の相互作用に基づいた計算化学を応用し、ビスヒドロキシフェニルトリアゾールを基本骨格とする ICL670 を見出した。

2 輸血による慢性鉄過剰症について

再生不良性貧血（AA），骨髓異形成症候群（MDS）， β サラセミア及び鎌状赤血球貧血（SCD）などの難治性貧血患者にとって，輸血は Quality of Life（QOL）及び予後の改善に必要な不可欠な支持療法である。一方，生体には鉄を効率的に体外へ排泄する機能がないため，輸血によって摂取されたヘモグロビン中の鉄は，赤血球が寿命により崩壊した後に肝臓，心臓，肺臓，脾臓，内分泌腺及び皮膚などに蓄積される。そのため，輸血を繰り返すと細胞内の鉄が過剰状態となり，生じた遊離鉄イオンにより活性酸素の生成が刺激される結果，脂質過酸化が促進され不可逆的な組織障害が引き起こされる（高後 2006¹⁾）。

輸血による慢性鉄過剰症は緩徐に進行するために数年間は無症候性に経過するが，適切な除鉄治療を行わずに輸血治療を継続すると肝障害（肝硬変に進展），心障害（心不全を伴う心筋症，不整脈に進展），糖尿病（インスリン分泌不全に進展），皮膚色素沈着及び内分泌障害などのさまざまな合併症を併発し，患者の予後は極めて不良となる。肝鉄濃度（LIC）は体内の鉄蓄積量を示す指標であり，この LIC が 7 mg Fe /g dw を超えるとこれらの不可逆的な臓器障害を引き起こすリスクが高いと報告されている（Olivieri 1997²⁾）。

輸血依存となる疾患の分布は国内外で特徴があり， β サラセミアは主に地中海地域あるいは東南アジアの一部地域に多く，SCD は黒人に特異的な疾患であり，本邦では治療を必要とする重症な β サラセミア患者は極めて少なく，MDS，AA が大部分を占める。これら輸血依存性の難治性貧血患者の予後調査が国内外で実施されており，海外で実施された輸血依存性の β サラセミア患者 257 例に対する調査が海外で実施され，鉄キレート剤による適切な除鉄治療（連日持続皮下注射による計画的な投与）を受けていた患者群では 22 歳までほぼ全例が生存していたのに対し，適切な鉄キレート剤療法を受けていない患者群では 22 歳までに全例が死亡していたと報告されている（Figure 2-1）（Gabutti 1996³⁾）。また，MDS 患者での予後調査の結果においても，頻回輸血を必要とする患者群と輸血を必要としない患者群では，生存率に有意な差がみられ，鉄過剰症の発症がその要因になっていると報告されており（Malcovati 2005⁴⁾），適切な除鉄治療が輸血依存性の難治性貧血患者の予後に重大な影響を及ぼすことが明らかとされている。本邦でも厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班により，輸血依存性の MDS，AA 及びその他の難治性貧血患者 292 例の調査結果が報告されている（Takatoku 2007⁵⁾）。本調査結果からは 292 例中 75 例の死亡例が報告されており，鉄過剰の関与が疑われる心不全（24 %），肝不全（6.7 %）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る死亡例の輸血歴は，他の死因（感染症，白血病等）で死亡した患者と比べて有意に高く，除鉄治療の必要性が示唆されている。

Figure 2-1 DFO 治療のコンプライアンスの違いによるサラセミア患者の生存率

2.1 輸血による慢性鉄過剰症に対する治療の現状

輸血による慢性鉄過剰症の治療目的は、鉄過剰による合併症の発症を抑える、又は悪化を軽減することである。そのため、鉄キレート療法では、輸血によって生体内に過剰に摂取された鉄を除去するとともに、過去の輸血で体内に蓄積された鉄を減少させることが重要な課題である (Olivieri 1997²⁾)。

既存の鉄キレート剤である DFO は血漿中半減期が短いため、反復筋肉内投与や持続皮下注射が必要である。欧米では、筋肉内注射及び持続皮下注射の用法が承認されており、慢性鉄過剰症の治療に対しては、1 日 1000~2000 mg、1 週間に 5~7 回の持続皮下注射（自宅等で携帯可能な注射ポンプを用いて 8~24 時間かけて実施）が推奨されている。しかしながら、現状では DFO の投与方法やそれに伴う注射部位の炎症や皮下出血などの局所反応があるため、推奨される治療を遵守しなければ予後不良であることが明らかとなっているにもかかわらず、DFO 療法のコンプライアンスは悪く、輸血による慢性鉄過剰症及びそれによる合併症発症の問題は依然として解消されていない (Olivieri 1999⁶⁾, Porter 2001⁷⁾)。

本邦で DFO は原発性ヘモクロマトーシス及び続発性ヘモクロマトーシスの尿中への鉄排泄増加を効能又は効果とし、通常、慢性鉄過剰症の治療には 1 日 1000 mg を 1~2 回に分けて（維持用量 1 日 500 mg）筋肉内注射する用法及び用量により承認されている。輸血により摂取した鉄を除去するためには連日の DFO 注射が必要となるため、連日の通院に支障をきたす患者にとっては極めて困難な治療選択肢である。さらに、MDS あるいは AA 患者の多くは血小板減少や白血球減少を併発しており、連日の DFO 注射により注射部位の炎症や皮下出血などの合併症が懸念される。これらのことから、輸血による慢性鉄過剰症患者に対し DFO は保険適応を取得している唯一の鉄キレート剤ではあるものの、実際の臨床上の貢献は非常に限られたものであり、経口投与可能で有効な薬剤が求められていた。

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班が実施した輸血による慢性鉄過剰症の調査では、調査時点までの平均累積輸血量が 161.5 単位、調査日を起点とした過去 1 年間の平均輸血量

が 61.5 単位の輸血依存性の難治性貧血患者に対し、292 例中 164 例（56.2 %）は鉄キレート剤未治療であり、DFO 治療が行われていたのは 126 例（43.2 %）であった。DFO 治療が行われていた 126 例の内訳は 2 週間に 1 度程度の間歇投与が 74 例（57.8%）、輸血時の投与が 33 例（25.8%）で、適切な除鉄のために必要と考えられる連日投与が実施されていたのは 11 例（8.6%）に過ぎず、さらにこれら連日投与が行われた患者の平均治療日数は 45.7 日間という結果であり（[Takatoku 2007^{5\)}](#)）、本邦において DFO による治療効果が得られていない現状を反映しているものと考えられる。

DFO 治療については、2006 年 7 月 28 日に開催された第 9 回未承認薬使用問題検討会議[\[1.13.2\]](#)において、「注射剤であり頻回の投与が必要であること、半減期が短く効果を持続させようとすると筋肉内注射あるいは持続皮下注射を行う必要があることから、血小板減少を伴う再生不良性貧血、骨髓異形成症候群ではことにコンプライアンスが悪く、使用することは非現実的であった」と、現状の DFO 治療では医療ニーズを十分に満たしているものではないと報告されている。

2.2 本剤の治療上の位置付け

ICL670 は 1 日 1 回の経口投与により除鉄効果を示す鉄キレート剤であり、2002 年 3 月に欧州において、2002 年 11 月に米国においてオーファンドラッグの指定を受けた。米国においては 2003 年 2 月に輸血による慢性鉄過剰症が重篤な疾患であること、既存薬は剤型上の理由から治療施行が困難な患者が存在すること、及び既存治療薬の治療施行が困難な患者の生命予後の改善は期待できないことから、Fast Track Product に指定され、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）」を効能又は効果として承認された。そのほか、ICL670 は、スイス、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドでも優先審査が認められており、欧州においては「6 歳以上の重症 β サラセミア患者における、頻回輸血（濃厚赤血球を 7 mL/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（濃厚赤血球を 7 mL/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あるいは不適切な場合の輸血による慢性鉄過剰症」を効能又は効果として 2006 年 8 月 28 日に承認されている（2007 年 10 月現在で世界 95 カ国で承認）。

鉄キレート療法は、 β サラセミア患者に対する治療ガイドライン（The Thalassaemia International Federation guideline）や MDS 患者に対する National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインにおいて、鉄過剰症に対する治療法として推奨されており、ICL670 は NCCN ガイドラインにおいて標準治療薬として位置付けられている。

国内においても、本剤の早期導入を求める要望は高く、2006 年 5 月には再生不良性貧血及び関連する疾患の患者グループ「再生つばさの会」より、経口鉄キレート剤 ICL670 の早期承認のための要望書が厚生労働省に提出されると同時に、ICL670 の開発促進を強く求める主旨の要望書がノバルティス ファーマ株式会社宛に届けられている[\[1.13.1\]](#)。

ICL670 は 2006 年 7 月 28 日に開催された第 9 回未承認薬使用問題検討会議[1.13.2]において、同会議のワーキンググループより、「本邦においては、今まで経口剤は存在せず、本剤が使用できるようになれば、現実的には今まで治療方法がなかった血小板減少を伴う輸血依存のある患者にとっては朗報となる。本剤は、軽度の骨髄異形成症候群又は再生不良性貧血患者に対して安易に使用されるべきではなく、使用しなければ心不全や肝硬変となるような長期頻回輸血患者がその対象となるべきであろう。」との検討結果が報告され、同会議において了承されている。したがって、ICL670 は本検討会議で報告されたように、現実的には今まで治療方法がなかった血小板減少を伴う輸血依存のある患者、更に原疾患に伴う白血球減少に伴う合併症の発症が予測される患者又は、DFO 治療のために連日の通院に支障をきたし、計画的治療が遵守できないことが予測される患者にとって、新たな治療機会を提供できる薬剤であると考ええる。

3 開発の経緯

開発の経緯図を Figure 3-1 に示す。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試 験 項 目		
品質に関する試験	物理的・化学的性質	
	規格及び試験方法	
	安定性	
毒性試験	単回投与	
	反復投与	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性	
	幼若動物	
	局所刺激性	
	その他の試験	
薬理試験		
吸収・分布・代謝・排泄（動物）		
臨床薬理	バイオアベイラビリティ試験	
	薬物動態試験	
	薬力学試験	
臨床	比較対照試験	
	非対照試験	

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試 験 項 目	
品質に関する試験	物理的・化学的性質
	規格及び試験方法
	安定性
毒性試験	単回投与
	反復投与
	遺伝毒性
	がん原性
	生殖発生毒性
	幼若動物
	局所刺激性
	その他の試験
薬理試験	
吸収・分布・代謝・排泄（動物）	
臨床薬理	バイオアベイラビリティ試験
	薬物動態試験
	薬力学試験
臨床	比較対照試験
	非対照試験

3.1 品質に関する試験

3.1.1 原薬の製造方法、構造決定及び物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法

原薬の化学構造の確認、物理化学的性質の解明は海外で実施され、更に規格及び試験方法についても海外で検討された。規格及び試験方法については、ICH で合意された各種ガイドラインに準拠して試験が行われ、その試験成績に基づき設定された海外における規格及び試験方法を国内の記載の要領に従って整備した。

3.1.2 製剤処方並びに規格及び試験方法

製剤の開発にあたっては、製剤中の含有量及び原薬の性質を考慮し、嚥下困難な小児や高齢者にも容易に服用可能な懸濁用錠を選択した。

開発初期には、250 mg 懸濁用錠を開発初期の臨床試験製剤（CSF）として開発し、その後、崩壊性を向上させるために処方を変更した臨床試験製剤（MF）を経て、最終的に 250 mg 懸濁用錠に加えて成分組成比の同じ 125 mg 及び 500 mg 懸濁用錠の市販予定製剤（FMI）を開発し、有効性及び安全性を検証した海外臨床試験並びに国内臨床試験国内に使用した。国内では 125 mg 及び 500 mg を導入予定である。規格及び試験方法については、海外において ICH で合意された各種ガイドラインに準拠して試験が行われ、その試験成績に基づき設定された海外における規格及び試験方法を国内の記載の要領に従って整備した。

3.1.3 安定性試験

原薬及び製剤の長期保存試験、加速試験、苛酷試験及び光安定性試験は、ICH ガイドラインに従ってすべて海外で実施された。原薬は長期保存試験及び加速試験の成績から、室温で保存するときリテスト期間を 3 年とした。また、製剤については、長期保存試験及び加速試験の成績から有効期間は室温保存で 3 年とした。

3.2 薬理試験

本薬の金属イオンに対する親和性が検討され、3 価のイオンに対する親和性が高く、2 価のイオンに対する親和性が低いことが明らかとなった。

本薬の効力を裏付ける試験を 19 年より開始し、本薬の用量依存的な鉄排泄効果を確認するとともに、デフェロキサミンと比較して高い鉄除去能を確認した。また、鉄負荷ラットにおける 12 週間連日経口投与による長期鉄除去試験では、2 倍量のデフェロキサミンと同等の効果が得られ、さらに非鉄負荷マーモセットにおける高い鉄除去作用が確認された。

安全性薬理試験は 19 年より開始し、食餌中の鉄の取り込み、中枢神経系、腎機能及び呼吸器系、心血管系への影響について検討を行った。

3.3 薬物動態試験

動物における単回投与試験を 19■■年より実施し、*in vivo* での薬物動態を検討した。さらに、*in vitro* での膜透過性試験、血漿蛋白結合の検討、組織分布、妊娠動物及び授乳への影響、*in vitro* 及び *in vivo* での代謝、薬物間相互作用、消失及び排泄、並びにトキシコキネティクスに関する検討を実施した。

ICL670 を経口投与したときの吸収は良好であり、ヒトでのバイオアベイラビリティは 73% であった。ICL670 及び Fe-[ICL670]₂ の血漿蛋白結合率は高く（98 %以上）、主たる結合蛋白質は血清アルブミンであった。ICL670 は全身に分布し、消化管及び排泄臓器に高濃度で検出された。組織又は臓器への顕著な滞留は認められず、また反復投与による蓄積も認められなかった。動物及びヒトにおける ICL670 の主代謝経路はグルクロン酸抱合であり、主として UGT1A1 及び UGT1A3 によるものであった。ICL670 及び代謝物の主要な消失過程は、肝代謝及び糞中排泄である。また、ICL670 及びその代謝物が腸肝循環することを示す結果が得られている。

3.4 毒性試験

本薬の毒性試験を 19■■年より開始した。その結果、本薬の経口単回投与での致死量はマウスで 1000 mg/kg、ラットで 500 mg/kg 以上であり、反復投与試験では本薬の薬理作用による組織鉄濃度の減少がみられ、正常な組織鉄レベルの動物において貧血を主とする血液学的検査値の変化がみられた。また、鉄非負荷動物（ラット、マーモセット）において腎毒性がみられ、クレアチニンレベルの増加が確認されたことから、臨床試験での腎臓のモニタリングの必要性が示唆された。なお、現在、ICL670 を用い、*in vitro* 試験として、ヒト摘出近位尿細管細胞におけるクレアチニンの細胞間輸送に対する影響を、*in vivo* 試験として、ラットを用いた単回又は反復投与による腎動脈の血行動態に対する影響、並びに反復投与による腎に対する臨床生化学的、病理組織学的検討及び遺伝子解析を行い、ICL670 の腎毒性発現機序の検討を行っている。

その他、毒性所見として、白内障、胆嚢及び胆管の炎症性変化及び変性がみられた。また、*in vitro* 及び *in vivo* により遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若／新生児毒性試験及びがん原性試験を実施した。

3.5 臨床試験

3.5.1 海外における開発

海外の主要臨床試験の一覧を Table 3-1 に示す。

Table 3-1 主要な海外臨床試験一覧

試験番号	主要目的	投与期間	対象患者及び症例数	試験期間及び実施国
第 I 相試験 0101 試験	ICL 2.5~80 mg/kg, プラセボ 安全性, 耐容性, 薬物動態	単回投与 (2 回)	β サラセミア患者 25 例	19■■年■■月~19■■年■■月, イタリア
第 I 相試験 0104 試験	ICL 10, 20, 40 mg/kg, プラセボ 安全性, 耐容性, 全鉄収支に対する用量反応性	12 日間 (単回及び 11 日間反復投与)	β サラセミア患者 ICL 群 18 例 プラセボ群 5 例	20■■年■■月~20■■年■■月, 米国
第 II 相試験 0105 試験	ICL 10, 20 mg/kg, DFO 40 mg/kg 安全性, 耐容性	48 週間	β サラセミア患者 ICL 群 48 例 DFO 群 23 例	20■■年■■月~進行中 (継続投与), イタリア
第 II 相試験 0106 試験	ICL 10 mg/kg 安全性, 耐容性	48 週間	小児 β サラセミア患者 40 例	20■■年■■月~進行中 (継続投与), イタリア及びフランス
第 III 相比較試験 (非劣性試験) 0107 試験	ICL 5, 10, 20, 30 mg/kg DFO 20-30, 25-35, 35-50, ≥ 50 mg/kg LIC に対する効果が DFO と比較して非劣性であるかの検討	52 週間	β サラセミア患者 ICL 群 297 例 DFO 群 294 例	20■■年■■月~進行中 (継続投与), イタリア, 米国を含む 12 カ国
第 II 相試験 0108 試験	ICL 5, 10, 20, 30 mg/kg ICL670 を 1 年間投与したときの LIC に対する影響	52 週間	DFO 治療施行困難な サラセミア患者, AA, MDS 等の患者 184 例	20■■年■■月~進行中 (継続投与), イタリア, 米国を含む 7 カ国
第 II 相試験 0109 試験	ICL 5, 10, 20, 30 mg/kg DFO 20-30, 25-35, 35-50, ≥ 50 mg/kg 安全性, 耐容性	52 週間	鎌状赤血球貧血患者 ICL 群 135 例 DFO 群 68 例	20■■年■■月~進行中 (継続投与), イタリア, 米国を含む 5 カ国

ICL : ICL670, DFO : デスフェラル

ICL670 の海外臨床試験は、19■■年■■月から単回投与での第 I 相臨床試験（0101 試験）、20■■年■■月から反復投与時の安全性、薬物動態及び鉄排泄量を検討する第 I 相臨床試験（0104 試験）をそれぞれイタリア及び米国で開始した。その結果、薬物動態には用量との線形性が認められ、用量に依存した鉄排泄量の増大及び有害事象発現率の上昇を確認した。

その後、20■■年■■月から輸血による慢性鉄過剰症の β サラセミア患者により、DFO を対照薬として第 II 相臨床試験（0105 試験）をイタリアにおいて実施し、ICL670 10 mg/kg が維持療法として、20 mg/kg が積極的な除鉄治療に有用な用量であることが示唆された。

20●●月●●日 ●●●●●●●●相談を行い、20●●年●●月より輸血による慢性鉄過剰症を呈した難治性貧血患者による耐容性及び安全性の検討を主要目的とし、薬物動態及び鉄排泄量の検討を副次目的とした 1101 試験を全国 9 施設において開始した。20●●年●●月には被験者の組入れに苦慮しながらも、26 例の患者において本剤の 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg 及び 30 mg/kg 投与における単回及び 7 日間の反復投与を終了した。本試験では、海外と同様に用量に依存して副作用の発現頻度及び程度が増大する傾向がみられたが、大半の事象は軽度で一過性の

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ものであり耐容性は良好であった。薬物動態及び薬力学効果を日本人患者と外国人患者で比較した場合、明らかな人種差は認められなかった。ICL670 の代謝には複数の酵素が関与することから、代謝酵素の人種差は薬物動態に大きく影響しないと考えられ、ICL670 のバイオアベイラビリティは食事により増加するが、食前投与の場合には大きく影響しないと考えられた。また、ICL670 と鉄のキレート生成は物理化学的な反応であることから、ICL670 による鉄排泄効果は ICL670 の投与量あるいは曝露量に依存し、人種や疾患等の影響を受けにくいものと考えられた。本試験では、各用量での評価が終了した患者に対する継続投与を行い、安全性の調査及び評価を行っている。継続投与試験に登録された患者は 26 例中 21 例であり、現在も投与継続中である。

2.2 項 本剤の治療上の位置付けにおいても記載したように、本剤に対する国内での早期承認申請に対する要望は非常に高く、2006 年 7 月 28 日に開催された第 9 回未承認薬使用問題検討会議[1.13.2]においても「本剤については、国内で悪性貧血患者を対象とした第 I 相試験が実施されているところであり、外国臨床データの活用も考慮した上で、早期の承認申請が行われることが望まれる。」と報告されている。これらの状況において、20 月 日に 相談を実施し、

等に関する助言を得た結果、海外臨床試験成績並びに国内第 I 相試験成績及びその継続投与の成績をまとめて承認申請することとした。

なお、相談実施時は、本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験として、

となった。そのため、現在、
、国内の主な対象患者である MDA、AA 等の患者における国際共同治験として、100 例を目標症例数として実施中である。

4 特徴及び有用性

デフェラシロクスは 3 価の鉄に対する親和性が高く、効率的に鉄を除去する性質を有する。

デフェラシロクスは Fe(III)に高い親和性を示し、水溶液中での全生成定数は 36.9 で 1 : 2 錯体 (Fe(III)の 1 原子とデフェラシロクスの 2 分子) を生成した。一方、Fe(II)に対する全生成定数は 14.0 と親和性は低く、この性質は酸化還元サイクルやラジカル産生の可能性が低いことを示唆している。デフェラシロクスとの親和性における金属イオンの順列は鉄キレート剤に典型的な様相を示し、Fe(III)>Al(III)>>Cu(II)>>Zn(II)>Fe(II)>>Mg(II)>Ca(II)であった[2.6.2]。

鉄の代謝及び貯蔵において重要な部位である細網内皮系細胞及び肝細胞から鉄を除去する作用を有する。

細網内皮系細胞及び肝細胞を放射性鉄で標識したラットへの ICL670 の投与により、いずれの細胞からも鉄は除去され、糞中に排泄された。また、⁵⁹Fe-ICL670 錯体をラットに静脈内投与した放射性鉄は糞中に排泄されたことから、血中で生成した鉄-ICL670 錯体は肝臓に取り込まれて胆汁中に排泄されることが示唆された[2.6.2]。

人種や原疾患に関係なく用量依存的に体内より鉄を除去し、原疾患に左右されない有効性を示す。

輸血による慢性鉄過剰症を呈した難治性貧血患者を対象とした国内臨床試験 (1101 試験) において、ICL670 の用量増加に伴い鉄排泄量が増加した (Table 4-1)。本試験結果と β サラセミア患者を対象とした海外臨床試験 (0104 試験) で得られた鉄排泄量を比較した結果、両試験に組み入れられた対象患者の人種及び原疾患は異なっていたが、鉄排泄効果に試験間で差はみられなかった。ICL670 と鉄のキレート生成は物理化学的な反応であることから、ICL670 による鉄排泄効果は ICL670 の投与量あるいは曝露量に依存し、人種や原疾患等の影響を受けにくいものと考えられた[2.5]。

ICL670 は β サラセミア患者を対象とした海外 0107 試験、DFO による治療困難な β サラセミア患者及び MDS を含む難治性貧血患者を対象に実施された海外 0108 試験及び SCD 患者を対象に実施された海外 0109 試験において、LIC 7 mg Fe/g dw 以上を示す患者群 (頻回輸血が行われた患者) で、20~30 mg/kg の 1 日 1 回の経口投与により投与前と比較して有意な LIC 減少が認められ、原疾患を問わず、一貫して用量依存的な除鉄効果を示した[2.5]。

Table 4-1 ICL670 の用量と鉄排泄量の関係

用量 (mg/kg)	1101 試験		0104 試験	
	N	鉄排泄量 (mg/day/kg)	N	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

平均値±標準偏差

1 日 1 回の経口投与により、これまでの既存の注射用鉄キレート剤による治療では不十分であった慢性鉄過剰症患者の有用な治療薬となる。

ICL670 は経口投与時のバイオアベイラビリティが高く、また半減期も約 10～20 時間と長いため、1 日 1 回の経口投与が可能である。一方、DFO は本邦で原発性ヘモクロマトーシス及び続発性ヘモクロマトーシスにおける尿中への鉄排泄増加を効能又は効果とし、通常、慢性鉄過剰症の治療には 1 日 1000mg を 1～2 回に分けて（維持用量 1 日 500mg）筋肉内注射する用法及び用量により承認されている。輸血により摂取した鉄を体内から除去するためには連日の DFO 注射が必要となるため、連日の通院に支障をきたす患者にとって DFO は極めて困難な治療選択肢である。さらに、MDS あるいは AA 患者の多くは血小板減少や白血球減少を併発しており、連日の DFO 注射により注射部位の炎症や皮下出血などの合併症が懸念されることからコンプライアンスが非常に悪いため、本剤はこれまでの既存の注射用鉄キレート剤による治療では不十分であった慢性鉄過剰症患者の有効な治療薬となると考えられる[2.5]。

有効性及び安全性のモニタリングにより用量調節を行うことで、適切なキレート療法が提供可能である。

ICL670 は海外 0107, 0108 及び 0109 試験において、原疾患の違いに関係なく、用量に関連した LIC 及び血清フェリチンの減少及び鉄収支の増加が認められた。また、国内 1101 試験では、本剤投与 1 年後の血清フェリチンの変化量が約 - 2600 ng/mL と、ICL670 の投与により血清フェリチンの減少がみられ、血清フェリチンの減少を示した患者数は、5 mg/kg で 5 例中 2 例（うち 1 例は 10 mg/kg に増量）、10 mg/kg で 5 例中 4 例（うち 2 例は 20 mg/kg に増量）及び 20 mg/kg で 6 例全例であり、国内外の臨床試験により用量依存的な有効性が確認された。

安全性については、試験全般にみられた主な副作用は、胃腸障害（腹痛、悪心、嘔吐、下痢及び便秘を含む）、血中クレアチニン増加及び発疹であり、投与中止を要する副作用も少数例にみられたが、大半は軽度～中等度であった。最も高頻度に見られた臨床検査値異常は、血清クレアチニン増加であったが、ほとんどが軽度の増加で、数値は安定した非進行性の臨床検査値異常であった。血清クレアチニンの増加は投与前の数値と比較して 50%以下であり、基準値上限の 2 倍を超えるものではなかった。投与前と比較して 2 回以上連続して 33%以上の血清クレアチニンの

増加が約 39%の患者にみられたが、大半の患者は減量することなく投与が継続され、投与中に投与前値からの増加は 33%未満へ低下した。また、ICL670 の投与量が減量された患者で投与前値からの増加が 33%未満へ低下し、血清クレアチニンのさらなる増加はみられなかった[2.5]。

これらの結果、本剤は有効性及び安全性に基づいて適切に用量を調節することにより、適切なキレート療法を実施することができる薬剤であると考ええる。

小児あるいは高齢者にも服用しやすい製剤である。

本剤は嚥下困難な小児や高齢者にも容易に服用できるように、用時懸濁して服薬するように設計された懸濁用錠であり、容易に懸濁可能な製剤である[2.3]。

5 まとめ

国内外で得られた試験成績を総合的に判断し、下記の内容において承認申請することとした。

【申請品目】*	エックスジェード懸濁用錠 125 mg, 同 500 mg
【一般名】	デフェラシロクス
【効能又は効果】	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）
【用法及び用量】	通常、デフェラシロクスとして 20 mg/kg を 1 日 1 回、水 100 mL 以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 30 mg/kg を超えないこと。

* 申請品目は承認申請時点の販売名(案)

6 参考文献

- 1) [高後裕 (2006)] 鉄代謝. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓 (監修). 三輪血液学第3版: 分光堂, p.163-71.
- 2) [Olivieri NF and Brittenham GM (1997)] Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*; 89:739-61.
- 3) [Gabutti V and Piga A (1996)] Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol*; 95:26-36.
- 4) [Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, et al (2005)] Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: A basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*; 23:7594-603.
- 5) [Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al (2007)] Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anaemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *European Journal of Haematology*; 78: 487-94.
- 6) [Olivieri NF (1999)] The β -thalassemias. *N Engl J Med*; 341:99-109.
- 7) [Porter JB (2001)] Practical management of iron overload. *Br J Haematol*; 115:239-52.
- 8) [檀和夫 (2001)] 再生不良性貧血, 日本臨床; 59, suppl 7: 452-8.
- 9) [木村昭郎 (2001)] 骨髓異形成症候群 (MDS), 日本臨床; 59, suppl 7: 504-11.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表一覧	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	3

表一覧

Table 1-1	主要国での承認状況	3
Table 2-1	CDS の概略	4
Table 2-2	米国の添付文書の概略	10
Table 2-3	EU 共通の添付文書の概略	16

1 外国における使用状況等

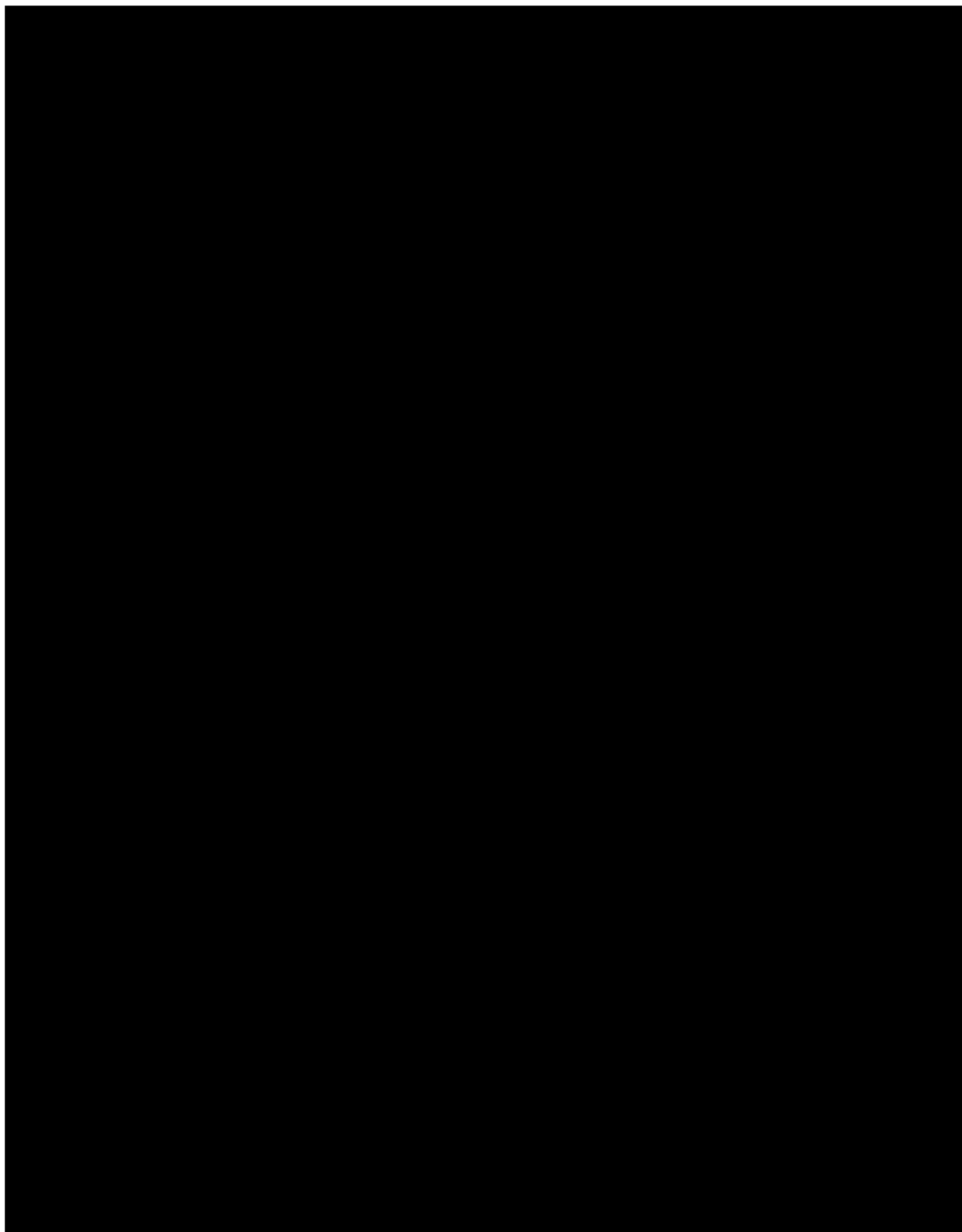
2007 年 10 月現在、本剤は輸血による慢性鉄過剰症を適応症として、米国、EU 諸国など世界 95 カ国で承認されている。主要国での承認状況を Table 1-1 に示す。

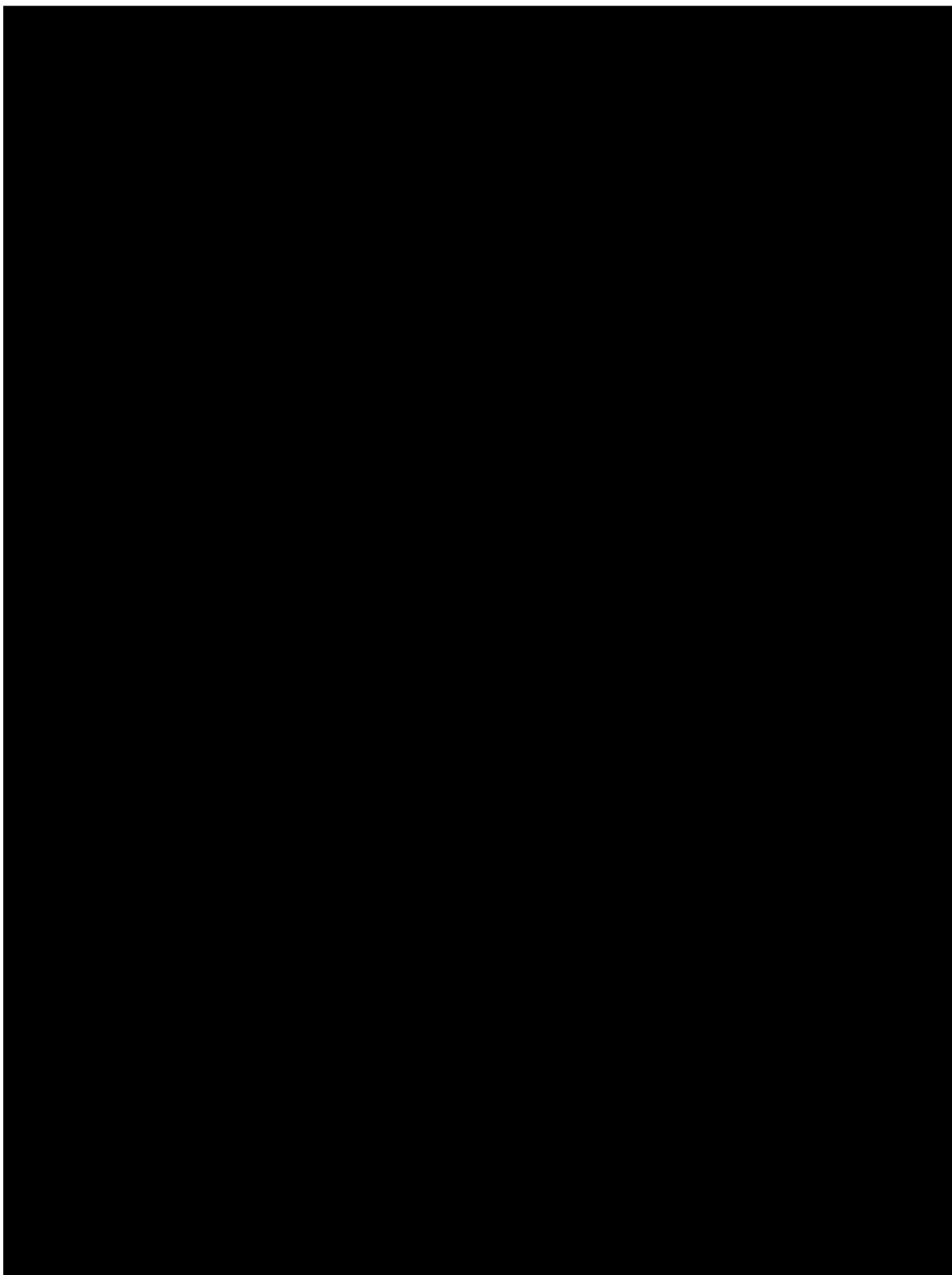
Table 1-1 主要国での承認状況

効能・効果	承認日	効能・効果
米国	2005 年 11 月 2 日	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）
EU（中央審査方式）	2006 年 8 月 28 日	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 7 mL/kg/月以上）による慢性鉄過剰症 以下の患者群においてデフェロキサミンによる治療が禁忌あるいは不適当な場合の、輸血による慢性鉄過剰症 ・他の貧血症患者 ・2～5 歳の患者 ・頻回ではない輸血（赤血球濃厚液を 7 mL/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
カナダ	2006 年 10 月 18 日	6 歳以上の輸血依存性貧血患者における慢性鉄過剰症。2～5 歳のデフェロキサミンにより適切に治療することが不可能な輸血依存性貧血患者における慢性鉄過剰症
スイス	2005 年 11 月 3 日	輸血性ヘモジデローシス
オーストラリア	2006 年 6 月 30 日	成人及び 6 歳以上の小児患者における、輸血による慢性鉄過剰症（輸血性ヘモジデローシス）。2～5 歳のデフェロキサミンによる治療が不可能あるいは効果が認められなかった患者における慢性鉄過剰症

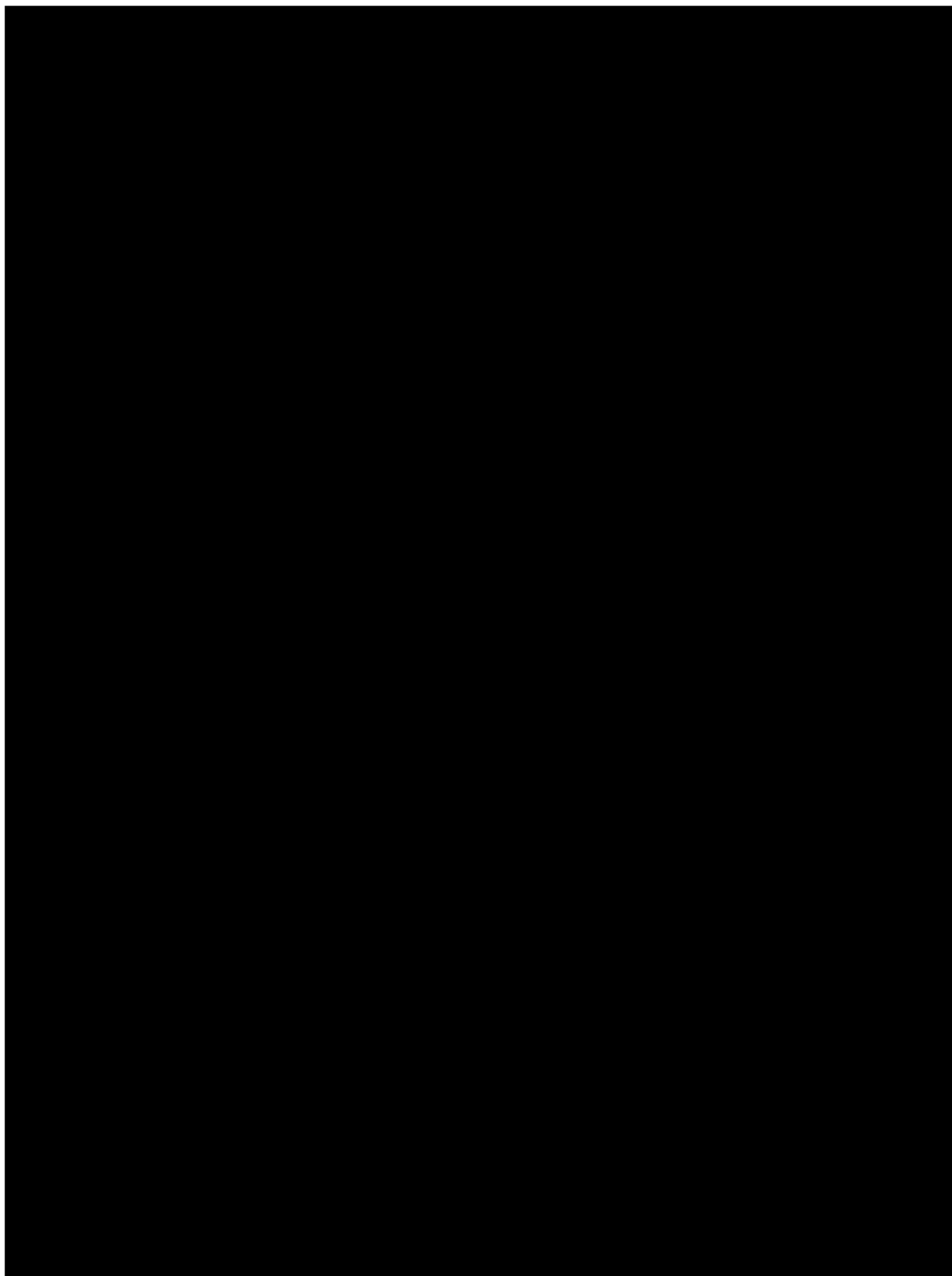
2 外国の添付文書等の概要

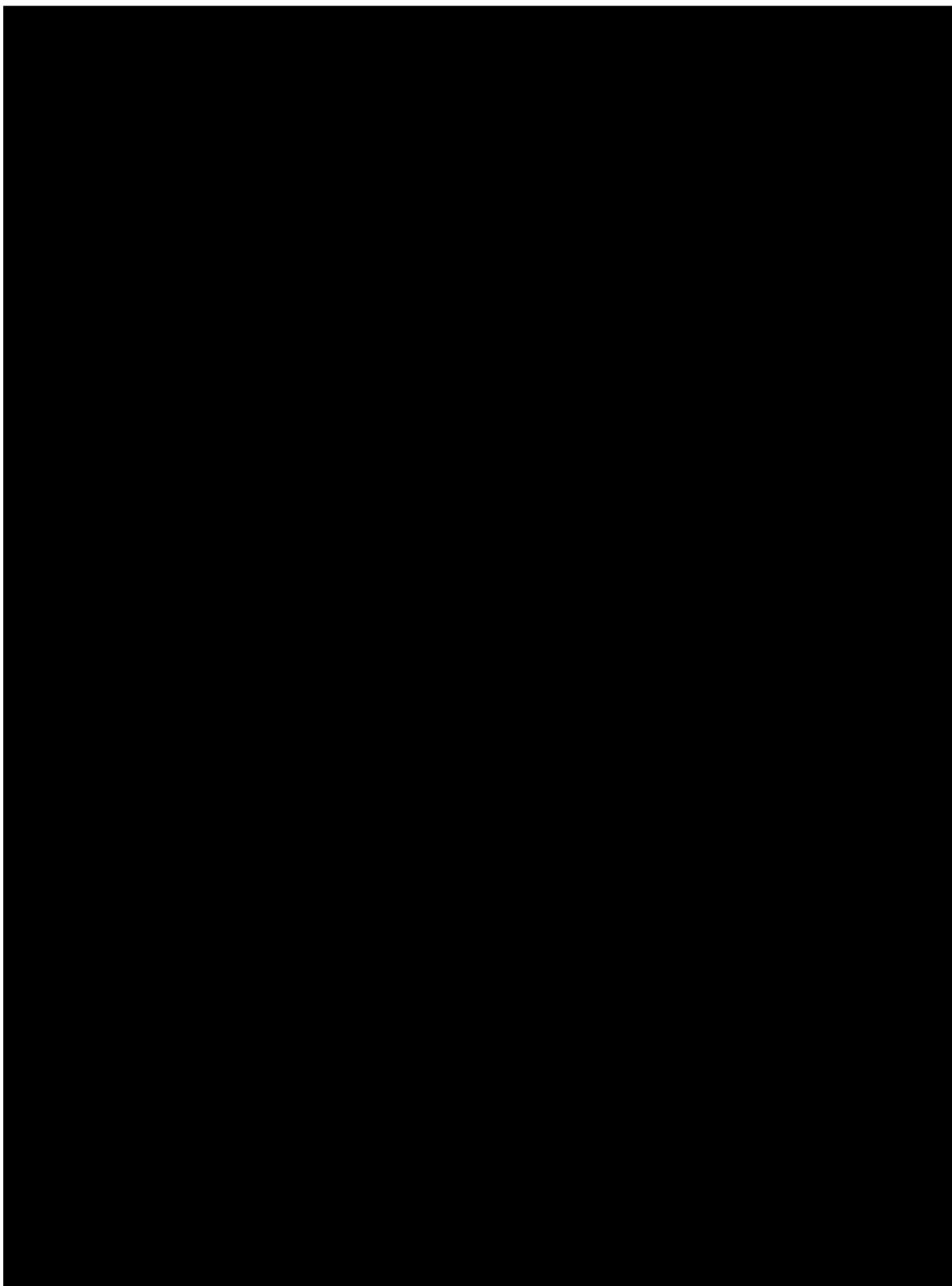
ノバルティス ファーマ社（スイス）の中核データシート（CDS; Core Data, 2008 年 1 月改訂）の概略を Table 2-1 に、米国の添付文書（2007 年 4 月改訂）及び EU 共通の添付文書（2006 年 8 月承認）の概略をそれぞれ Table 2-2 及び Table 2-3 に示す。

Table 2-1 CDS の概略









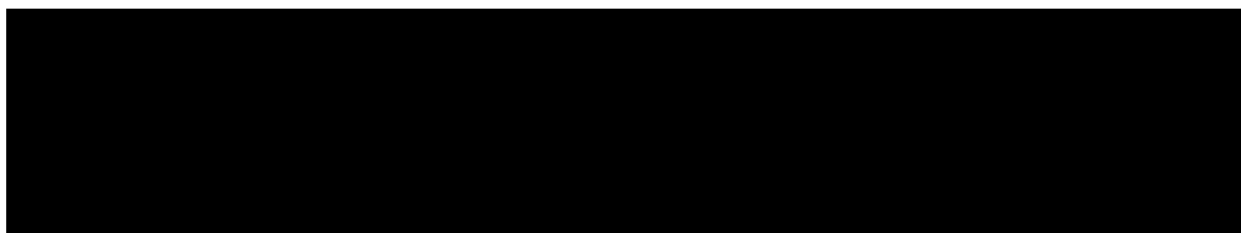


Table 2-2 米国の添付文書の概略

販売名	Exjade®
剤型・含量	Exjade 懸濁用錠は、デフェラシロクス 125 mg, 250 mg, 又は 500 mg を含有する。
効能・効果	Exjade（デフェラシロクス）は、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）の治療を適応とする。
用法・用量	<p>Exjade の投与開始が推奨されるのは、患者に慢性鉄過剰症の徴候が認められるとき（例えば、赤血球濃厚液、約 100 mL/kg [40 kg の患者につき約 20 単位] の輸血が実施されている場合、及び血清フェリチンが 1000 mcg/L を一貫して超えている場合）である。</p> <p>開始用量</p> <p>Exjade の推奨初期 1 日投与量は、20 mg/kg 体重である。</p> <p>維持用量</p> <p>Exjade 投与開始後は、血清フェリチンを毎月モニタリングし、その傾向に基づき必要に応じて投与量を 3～6 ヶ月ごとに調節することが推奨される。用量調節は、5 mg/kg 又は 10 mg/kg ずつ段階的に行い、各患者の反応と治療目標（全身鉄負荷量の維持又は減少）に合わせる。血清フェリチンが 500 mcg/L 未満まで継続して減少したときは、Exjade 投与の一時休止を検討すべきである。なお Exjade の用量は 30 mg/kg/日を超えないこと（30 mg/kg/日以上以上の投与については経験が限られているため）。</p> <p>投与方法</p> <p>Exjade は、空腹時（食事の 30 分以上前）に 1 日 1 回服用すること。毎日一定の時刻に服用することが望ましい。本錠剤は嚥下しそのまま飲み込んだりしないこと。またアルミニウム含有制酸剤と併用しないこと。なお錠剤数は、指定用量（1 日あたりの mg/kg）に最も近似するよう調節すること。錠剤は、水、オレンジジュース、又はりんごジュースに完全に懸濁させ、均一な液になるまで攪拌すること。Exjade 1 g 未満は 3.5 オンスの液体に、また 1 g は 7.0 オンスの液体に懸濁すること。懸濁液の摂取後に、錠剤の残留物が残った場合は、少量の液体に再懸濁して全て飲み切ること。</p>
使用上の注意	<p>禁忌</p> <p>有効成分又は添加物のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>警告</p> <p>腎臓</p> <p>Exjade（deferasirox）の市販後の使用において急性腎不全が複数例報告された（一部は致命的転帰）。死亡に至った患者の多くは複数の疾患を併発しており、血液疾患の進行期にあった。合併症のリスクが高まる患者、腎機能障害を有している患者、高齢者、複数の疾患に罹患している患者、または腎機能を低下させる医薬品が投与されている患者、以上の患者では特に血清クレアチンのモニタリングを注意深く実施する必要がある。</p> <p>血清クレアチニンの測定値はばらつきがあるため、本剤投与開始前に複数評価を行い、投与前に信頼性のあるベースラインを確立すべきである。その後は毎月、血清クレアチニンのモニタリングを行うこと。腎臓にそれ以外の危険因子（上記参照）がある患者に対しては、治療開始後または用量調節後の最初の 1 ヶ月間は毎週モニタリングを行い、その後は毎月、実施すること。</p> <p>血清クレアチニンが増加した場合は、減量、休薬、または投与中止を検討する必要がある。なお血清クレアチニンの増加が進行性であり、年齢相応の正常値上限を上回った場合は、Exjade を休薬すべきである。クレアチニンが正常範囲内に回復すれば、臨床上のベネフィットが潜在的リスクを上回ると期待される場合に、Exjade 投与を低用量から再開し、その後、段階的な用量漸増を検討してもよい。</p> <p>成人患者については、血清クレアチニンが投与前の平均値の 33%を超える増加を 2 回連続して示し、かつその他の原因が考えられない場合は、Exjade の 1 日用量を 10 mg/kg 減量してもよい。一方、小児患者については、血清クレアチニン値が年齢相応の正常値上限を超える増加を 2 回連続して示した場合に、用量を 10 mg/kg 減量する。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®
使用上の注意 の続き	<p>臨床試験では、血清クレアチニンの増加（15 歳以上の患者は 33%を超えた場合、15 歳未満の患者は 33%を超えた場合および年齢相応の正常値上限を超えた場合）が 2 回連続して認められたときに Exjade の 1 日用量を 10 mg/kg 減量した。なおベースラインの血清クレアチニン値が正常値上限を上回る患者は、臨床試験から除外された。</p> <p>Exjade を投与した患者に、血清クレアチニンの用量依存的な増加が認められた。試験 1 において、Exjade 投与患者の血清クレアチニンの増加はデフェロキサミン投与患者よりも高頻度であった（38%対 14%）。ただしほとんどのクレアチニン増加は正常範囲内であった。</p> <p>臨床試験では、尿中蛋白を毎月測定した。試験 1 において、間欠性蛋白尿（尿中蛋白／クレアチニン比が 0.6 mg/mg 超）が Exjade 投与患者の 18.6%、及びデフェロキサミン投与患者の 7.2%に認められた。臨床試験では、蛋白尿を理由として Exjade 投与を中止した患者は 1 年以内に存在しなかったが、毎月のモニタリングが推奨される。なお蛋白尿の機序とその臨床的な重要性は不明である。</p> <p>血球減少症</p> <p>市販後（自発報告と臨床試験からの報告の両方）に、Exjade を使用した患者に血球減少（無顆粒球症、好中球減少症、血小板減少症を含む）が発現したとの報告がある。死亡例も報告されている。これらの事象と Exjade 投与との関連性は不明である。これらの患者のほとんどは既存の血液疾患（骨髄不全を合併することが多い）を有していた（「有害事象」を参照）。このような血液疾患の標準的な臨床管理に従い、血球数のモニタリングを定期的に行うべきである。原因不明の血球減少を発症した患者では、Exjade の休薬を検討すべきである。血球減少の原因が明らかになれば、Exjade の投与再開を検討してもよい。</p> <p>肝臓</p> <p>試験 1 において、肝機能異常により 4 例が Exjade 投与を中止した（2 例は薬剤誘発性肝炎、及び 2 例は血清トランスアミナーゼの増加）。Exjade 投与に伴う肝機能障害については市販後の報告に記載されている。Exjade 投与中は肝機能検査によるモニタリングを毎月行い、重度又は持続的な値の上昇を認めた場合は用量調節を考慮すべきである。</p> <p>過敏性</p> <p>Exjade を投与された患者において、ほとんどの場合は最初の治療開始 1 ヶ月以内に、重篤な過敏性反応（アナフィラキシーと血管浮腫など）が報告された（「有害事象」を参照）。重篤な反応が見られた場合は Exjade の投与を中止し、適切な治療を行うこと。</p> <p>特殊感覚</p> <p>臨床試験において、Exjade 投与群に、聴覚障害（高音障害型難聴、及び聴力低下）ならびに視覚障害（水晶体混濁、白内障、眼圧上昇、及び網膜障害）が 1%未満の頻度で報告された。Exjade 投与開始前、またその後は定期的（12 ヶ月ごと）に、聴覚検査と眼科的検査（スリットランプ検査、散瞳眼底検査を含む）を実施することが推奨される。なお障害が認められた場合は、用量減量又は休薬を検討すべきである。</p> <p>使用上の注意</p> <p>一般的な注意</p> <p>Exjade 投与中に、発疹が出現することがある。軽度～中等度の発疹は自然に回復することが多いので、用量調節せずに Exjade 投与を継続してもよい。ただし重度の例では、Exjade を休薬する。また経口ステロイド剤との短期間併用により、低用量で Exjade を再開し漸増することを検討してもよい。</p> <p>患者に対する注意</p> <p>Exjade は、空腹時（食事の 30 分以上前）に 1 日 1 回服用すること。毎日一定の時刻に服用することが望ましい。本錠剤は嚥んだりそのまま飲み込んだりしないこと。まず錠剤を水、オレンジジュース、又はりんごジュースに完全に懸濁し、この懸濁液をすぐに飲むこと。摂取後に錠剤の残留物が残った場合は、少量の液体に再懸濁して全て飲み切ること。</p> <p>患者に対し、アルミニウム含有制酸剤と Exjade を同時に服用しないよう指導すること。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®
使用上の注意 の続き	<p>Exjade 投与中の聴覚障害及び視覚障害が報告されているので、患者は Exjade 投与開始前、及びその後は定期的に聴覚検査と視覚検査を受けること（「警告、特殊感覚」項を参照）。</p> <p>浮動性めまいを発現している患者は、自動車運転や機械操作を行う際に注意すること（「有害事象」項を参照）。</p> <p>臨床検査</p> <p>血清フェリチンを毎月測定し、治療に対する反応と、鉄のオーバーキレートの可能性を評価すること。血清フェリチンが 500 mcg/L 未満まで継続して低下したときは、Exjade 投与の休薬を検討すべきである（「用量・用法」項を参照）。</p> <p>臨床試験において、血清フェリチンと LIC の相関係数は 0.63 であった。したがって血清フェリチン値の変化は、LIC の変化を必ずしも反映していない可能性がある。</p> <p>腎機能と肝機能の検査モニタリングを実施すること（「警告」項を参照）。</p> <p>薬物相互作用</p> <p>Exjade とアルミニウム含有制酸剤の併用に関する試験は、正式に実施されていない。デフェラシロクスのアルミニウムに対する親和性は鉄に対する親和性よりも低い、Exjade とアルミニウム含有制酸剤は併用しないこと。</p> <p>健康な被験者において、Exjade はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。ただしジゴキシンの Exjade の薬物動態に対する影響は、検討されていない。</p> <p>Exjade とビタミン C の併用に関する試験は、正式に実施されていない。臨床試験では 200 mg 以下のビタミン C 投与を許容したが、影響はなかった。</p> <p>Exjade とヒドロキシウレアの相互作用に関する試験は、正式に実施されていない。<i>in vitro</i> 試験の結果に基づき、ヒドロキシウレアによるデフェラシロクス代謝阻害は予想されない。</p> <p>Exjade は、その他の鉄キレート剤と併用すべきではない。この種の併用療法については安全性が確立されていない。</p> <p>薬物／食品との相互作用</p> <p>デフェラシロクスを食後に服用すると、バイオアベイラビリティ（AUC）が増大した。デフェラシロクスは空腹時（食事の 30 分前）に服用すること。</p> <p>経口懸濁用錠である Exjade は、水、オレンジジュース、又はりんごジュースに懸濁することができる。</p> <p>発癌性／遺伝毒性／受胎能障害</p> <p>デフェラシロクスを Wistar 系ラットに 104 週間経口投与したがん原性試験において、60 mg/kg/日（ヒト経口投与の推奨用量〔体表面積に基づく〕の約 0.48 倍）まで発癌性は認められなかった。デフェラシロクスを p53 (+/-) トランスジェニックマウスに 26 週間経口投与したがん原性試験において、雄は 200 mg/kg/日（ヒト経口投与の推奨用量〔体表面積に基づく〕の約 0.81 倍）まで、また雌は 300 mg/kg/日（ヒト経口投与の推奨用量〔体表面積に基づく〕の約 1.21 倍）まで発癌性は認められなかった。</p> <p>デフェラシロクスは、Ames 試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において陰性であった。<i>in vivo</i> におけるラットの経口投与小核試験では、3 件中 1 件が陽性であった。</p> <p>デフェラシロクス 75 mg/kg/日（ヒト経口投与の推奨用量〔体表面積に基づく〕の約 0.6 倍）までの経口投与では、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。</p> <p>妊婦への使用</p> <p><i>催奇形作用：薬剤胎児危険度分類基準（Pregnancy Category）B</i></p> <p>デフェラシロクスの生殖発生試験として、妊娠ラットに 100 mg/kg/日（ヒト経口投与の推奨用量〔体表面積に基づく〕の約 0.8 倍）まで、及び妊娠ウサギに 50 mg/kg/日（ヒト経口投与の推奨用量〔体表面積に基づく〕の約 0.8 倍）まで経口投与した。これらの試験において、デフェラシロクスによる受胎能障害又は胎児への影響は認められなかった。ただし妊娠女性を対象とした適切に管理された試験は実施されていない。動物の生殖発生試験からヒトでの反応を必ずしも予測で</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®															
使用上の注意 の続き	きるとは限らないことから、妊娠中は必要性が明らかな場合のみ、デフェラシロクスを使用すべきである。															
	授乳中の使用 デフェラシロクスがヒト母乳中に移行するか否かは不明である。ただしラットについては、10 mg/kg（ヒト経口投与の推奨用量〔体表面積に基づく〕の約 0.08 倍）投与後に、デフェラシロクスとその代謝物の母乳中への移行が認められた。なお多くの薬物がヒト母乳中に移行するので、デフェラシロクスを授乳中の女性に投与する際には注意が必要である。															
	小児への使用 臨床試験で Exjade を投与された患者 700 例中 292 例が、先天性及び後天性貧血を有する 2 歳以上 16 歳未満の小児患者であった。その内訳は、2 歳以上 6 歳未満が 52 例、6 歳以上 12 歳未満が 121 例、及び 12 歳以上 16 歳未満が 119 例であった。70%がβサラセミア患者であった。なお 2 歳以上 6 歳未満の小児の Exjade 全身曝露量は、成人の約 50%であった。しかしながら、小児患者における Exjade の安全性及び有効性は成人患者と同等であり、また低年齢の小児患者は年長の小児患者と同等の反応を示した。推奨される開始用量と用量調節は、小児と成人で同じである（「効能・効果」項並びに「用量・用法」項を参照）。 1 年間の試験期間中に、成長と発達は正常範囲内であった。															
	高齢者への投与 Exjade 臨床試験には、高齢者が若年被験者と異なった反応をするか否か、また異なる有害事象プロファイルの有するか否かを判断するのに十分な数の 65 歳以上の被験者が含まれなかった（30 例のみ）。65 歳以上の被験者の大多数が、骨髄異形成症候群（MDS）（n=27）に罹患していた。高齢患者では一般的に、肝機能／腎機能／心機能の低下、随伴疾患が高頻度に認められ、又はその他の薬物治療が実施されている確率が高いので、注意が必要である。															
	有害事象 臨床試験（実施期間 48 週間）において、合計 700 例の被験者（成人及び小児患者）に Exjade（デフェラシロクス）を投与した。この 700 例の内訳は、βサラセミア患者 469 例、まれな貧血の患者 99 例、及び鎌状赤血球症患者 132 例であった。これらの患者のうち、45%が男性、70%が白人であり、また 292 例が 16 歳未満であった。一方、鎌状赤血球貧血患者の母集団では、患者の 89%が黒人であった。さらに 469 例（βサラセミア患者 403 例、及びまれな貧血 66 例）が、当初の治験実施計画書の継続投与に組み入れられた。進行中の継続投与試験における投与期間の中央値は、88～205 週間であった。 Exjade 投与試験で最も高頻度に発現した有害事象は、下痢、嘔吐、悪心、頭痛、腹痛、発熱、咳嗽、及び血中クレアチニン増加であった。下痢または嘔吐を発現している患者に対しては、適切な水分補給を行うことが推奨される。胃腸症状、血中クレアチニン増加、及び発疹は、用量依存적であった。 表 1 は、試験 1 のいずれかの投与群において、患者の 5%以上で発現した有害事象を示す。Exjade の関連性が疑われた有害事象のうち、最も高頻度に発現したのは、腹痛、悪心、嘔吐、下痢、及び発疹であった。															
	表 1 試験 1 において、βサラセミア患者の 5%以上で発現した有害事象															
	<table><tr><th>基本語</th><th>Exjade N=296 n (%)</th><th>デフェロキサミン N=290 n (%)</th></tr><tr><td>発熱</td><td>56 (18.9)</td><td>69(23.8)</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>47 (15.9)</td><td>59(20.3)</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>41 (13.9)</td><td>28(9.7)</td></tr><tr><td>咳嗽</td><td>41 (13.9)</td><td>55(19.0)</td></tr></table>	基本語	Exjade N=296 n (%)	デフェロキサミン N=290 n (%)	発熱	56 (18.9)	69(23.8)	頭痛	47 (15.9)	59(20.3)	腹痛	41 (13.9)	28(9.7)	咳嗽	41 (13.9)	55(19.0)
基本語	Exjade N=296 n (%)	デフェロキサミン N=290 n (%)														
発熱	56 (18.9)	69(23.8)														
頭痛	47 (15.9)	59(20.3)														
腹痛	41 (13.9)	28(9.7)														
咳嗽	41 (13.9)	55(19.0)														

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®		
使用上の注意 の続き	鼻咽頭炎	39 (13.2)	42(14.5)
	下痢	35 (11.8)	21(7.2)
	クレアチニン増加*	33 (11.1)	0(0)
	インフルエンザ	32 (10.8)	29(10.0)
	悪心	31 (10.5)	14(4.8)
	咽喉頭疼痛	31 (10.5)	43(14.8)
	嘔吐	30 (10.1)	28(9.7)
	気道感染	28 (9.5)	23(7.9)
	気管支炎	27 (9.1)	32(11.0)
	発疹	25 (8.4)	9(3.1)
	上腹部痛	23 (7.8)	15(5.2)
	咽頭炎	23 (7.8)	30(10.3)
	関節痛	22 (7.4)	14(4.8)
	急性扁桃炎	19 (6.4)	15(5.2)
	疲労	18 (6.1)	14(4.8)
	鼻炎	18 (6.1)	22(7.6)
	背部痛	17 (5.7)	32(11.0)
	耳感染	16 (5.4)	7(2.4)
	蕁麻疹	11 (3.7)	17(5.9)
<p>* 有害事象として報告された「血中クレアチニン増加」と「血中クレアチニン異常」を含む。表 2 も参照のこと。</p> <p>試験 1 において、Exjade 投与患者のうち、血清クレアチニンがベースラインの 33%を超える増加を 2 回示した患者は 113 例であった（表 2）。うち 25 例が用量減量を要した。なお血中クレアチニン増加は用量依存的であると考えられた（「警告、腎臓」項を参照）。一方、SGPT/ALT 値の正常値上限の 5 倍を超す上昇を 2 回連続して示した患者は 17 例であった。さらに肝生検により薬剤誘発性肝炎が明らかになった患者は 2 例であり、両者が Exjade 投与を中止した（「警告、肝臓」項を参照）。SGPT/ALT 値の正常値上限の 5 倍を超す上昇はみられなかったが、SGPT/ALT の増加により、別の 2 例が Exjade 投与を中止した。なおトランスアミナーゼ増加に関して用量依存性は認められなかった。</p>			
表 2 試験 1 において血中クレアチニン増加又は SGPT/ALT 増加を示した患者数(%)			
臨床検査のパラメータ		Exjade N=296 n (%)	デフェロキサミン N=290 n (%)
血清クレアチニン			
血清クレアチニンがベースラインの 33%を超える増加（ただし ULN 未満）を 2 回連続して示した患者		113 (38.2)	41 (14.1)

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®		
使用上の注意 の続き	血清クレアチニンがベースラインの 33%を超える増加（かつ ULN 超）を 2 回連続して示した患者	7 (2.4)	1 (0.3)
	SGPT/ALT		
	ベースライン後に、SGPT/ALT 値の ULN の 5 倍を越す上昇を 2 回連続して示した患者	25 (8.4)	7 (2.4)
	ベースライン後に、SGPT/ALT 値の ULN の 5 倍を越す上昇を 2 回連続して示した患者	17 (5.7)	5 (1.7)
	<p>投与中止の原因となった有害事象は、肝機能検査異常（2 例）、薬剤誘発性肝炎（2 例）、発疹、糖尿／蛋白尿、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、運動亢進／不眠症、薬物性発熱、及び白内障（各 1 例）であった。</p> <p>700 例の患者母集団全体に発現した頻度が低い（0.1～1%）有害事象は、胃炎、浮腫、睡眠障害、色素沈着障害、浮動性めまい、不安、黄斑症、胆石症、発熱、疲労、咽喉頭疼痛、早期白内障、及び難聴であった（「使用上の注意」項を参照）。また休薬や用量調整の原因として最も高頻度に発現した有害事象は、発疹、胃腸障害、感染症、血中クレアチニン増加、及び血清トランスアミナーゼ増加であった。</p> <p>市販後の経験</p> <p>承認後の Exjade 使用において自発報告された副作用は、以下のとおりである。ただしこれらの副作用は自主的に報告されたものであるため、母集団の症例数は不明であり、また患者が併用薬を投与されている可能性がある。したがって有害事象の頻度や、薬物投与との因果関係を明確に判断することは不可能である。</p> <p>Exjade 投与患者における血球減少（無顆粒球症、好中球減少、血小板減少を含む）の発現が報告されている。これらの患者のほとんどは既存の血液疾患（骨髄不全を合併することが多い）を有していたが、Exjade の関与は完全に否定はできなかった。また急性腎不全の報告例は、基礎疾患に関連した重度の合併症を有していた（「警告」を参照）。</p> <p>皮膚及び皮下組織障害：白血球破砕性血管炎、蕁麻疹</p> <p>免疫系障害：過敏性反応（アナフィラキシー及び血管浮腫を含む）</p> <p>過量投与</p> <p>過量投与の例（処方量の 2-3 倍量を数週間服用）が報告された。1 例において肝炎が見られたが、投与の中断により比較的短期間で回復した。鉄過剰のβサラセミア患者においては、80 mg/kg/日までの単回投与で悪心と下痢が認められたものの、忍容であった。健康な被験者においては、40 mg/kg/日までの単回投与で忍容であった。なお Exjade に対する特別な解毒薬は存在しない。したがって過量投与の場合は、嘔吐させて胃洗浄を行うこと。</p>		
改訂年月日	2007 年 4 月		

Table 2-3 EU 共通の添付文書の概略

販売名	Exjade®
剤型・含量	本剤は 1 錠にデフェラシロクス 125 mg, 250 mg, 又は 500 mg を含有する。
効能・効果	<p>Exjade は、6 歳以上の重症 βサラセミア患者における、頻回輸血（濃厚赤血球を 7 mL/kg/月以上）による慢性鉄過剰症の治療を適応とする。</p> <p>また Exjade は、以下の患者群においてデフェロキサミンによる治療が禁忌あるいは不適当な場合の、輸血による慢性鉄過剰症の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他の貧血症患者 ・2～5 歳の患者 ・頻回ではない輸血（赤血球濃厚液を 7 mL/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
用法・用量	<p>Exjade の投与は、輸血による慢性鉄過剰症の治療経験のある医師が開始し、継続しなければならない。投与開始が推奨されるのは、赤血球濃厚液約 20 単位（約 100 mL/kg）の輸血後、あるいは臨床的なモニタリングによって慢性鉄過剰症が存在するという証拠（例えば血清フェリチンが 1,000 µg/L 超）が得られた場合である。錠剤数は、算出した用量（mg/kg）に最も近似するように調節すること。Exjade は 3 種類（125 mg, 250 mg, 500 mg）の錠剤がある。</p> <p>鉄キレート療法の目標は、輸血で投与された鉄分を除去することであり、必要に応じて、既存の鉄負荷を減少させることである。</p> <p>開始用量</p> <p>Exjade の推奨初期 1 日投与量は、20 mg/kg である。</p> <p>赤血球濃厚液の輸血が 14 mL/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 30 mg/kg を検討してもよい。</p> <p>赤血球濃厚液の輸血が 7 mL/kg/月未満（成人の場合、約 2 単位/月未満）で体内の鉄濃度を下げる必要がない患者に対しては、初期 1 日投与量として 10 mg/kg を検討してもよい。患者の反応をモニタリングし、十分な効果が得られない場合は用量の増加を検討すべきである。</p> <p>すでにデフェロキサミンによる治療が十分に管理されている患者に関しては、Exjade の初回投与量はデフェロキサミン用量の半量を検討してもよい（例えば、デフェロキサミン 40 mg/kg/日を週 5 日投与している患者又はそれに相当する患者は、Exjade の初期 1 日投与量 20 mg/kg/日に移行することができる）。この結果、1 日用量が 20 mg/kg 未満になる場合、患者の反応をモニタリングして、十分な効果が得られない場合は用量の増量を検討すべきである。</p> <p>維持用量</p> <p>Exjade 投与開始後は、血清フェリチンを毎月モニタリングし、その傾向に基づき必要に応じて投与量を 3～6 カ月ごとに調節することが推奨される。用量調節は、5 mg/kg から 10 mg/kg の間で段階的に行い、各患者の反応と治療目標（鉄負荷量の維持又は減少）に合わせる。なお、30 mg/kg 超については投与経験が限られているため、Exjade の用量は 30 mg/kg を超えないこと。血清フェリチンが 500 µg/L 未満まで継続して減少したときは、Exjade 投与の休薬を検討すべきである（「警告及び使用上の注意」項を参照）。</p> <p>投与方法</p> <p>Exjade は、空腹時（食事の 30 分以上前）に 1 日 1 回服用すること。毎日一定の時刻に服用することが望ましい（「他の医薬品との相互作用及び相互作用の他の形態」項を参照）。本錠剤は、水、オレンジジュース又はりんごジュース（100～200 mL）に懸濁し、均一な液になるまで攪拌すること。懸濁液の摂取後に、錠剤の残留物が残った場合は、少量の水又はジュースに再懸濁して全て飲み切ること。本錠剤は嚥んだりそのまま飲み込んだりしないこと。</p> <p>高齢患者（65 歳以上）</p> <p>高齢患者に対する推奨用量は上記と同じである。</p> <p>小児患者（2～17 歳）</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®
用法・用量 の続き	<p>小児患者に対する推奨用量は成人患者に対する用量と同じである。小児患者に対する用量を算出する場合は、体重の経時的変化を考慮しなければならない。2～5歳の小児患者では、曝露量は成人患者よりも低い。したがって、この年齢層は成人に必要な用量よりも高用量を必要とする場合がある。しかし、開始用量は成人と同量にして、患者に合わせて漸増する。</p> <p>腎機能障害患者</p> <p>腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていないため、推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者への Exjade 投与は禁忌である（「禁忌」項及び「警告及び使用上の注意」項を参照）。</p> <p>肝機能障害患者</p> <p>肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていないため、同患者への使用には注意が必要である。肝機能障害患者に対する推奨開始用量は、上記用量と同じである。全患者の肝機能を、投与開始前及び開始後は毎月、モニタリングすること（「警告及び使用上の注意」項を参照）。</p>
使用上の注意	<p>禁忌</p> <p>有効成分あるいは添加物に対して過敏症を有する患者。</p> <p>他の鉄キレート剤との併用。他の鉄キレート剤との併用については安全性が確立されていないため（「他の医薬品との相互作用及び相互作用の他の形態」を参照）。</p> <p>推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者。</p> <p>警告及び使用上の注意</p> <p>腎機能：</p> <p>Exjade は、ベースラインの血清クレアチニンが年齢に応じた正常範囲内にある患者に対してのみ、臨床試験が実施されている。</p> <p>臨床試験中に、血清クレアチニンが 2 回以上連続して 33% を超える増加を示し、ときに正常値上限を超えた患者は、約 36% であった。この血清クレアチニンの増加は用量依存的であった。血清クレアチニンの増加を示す患者の約 3 分の 2 は、用量調節をせずとも 33% 未満に戻った。残り 3 分の 1 の患者においては、用量減量あるいは休薬を行っても血清クレアチニンの増加は必ずしも改善しなかった。</p> <p>血清クレアチニンの増加の原因は解明されていない。したがって、Exjade の高用量投与患者や頻回ではない輸血（成人の場合、赤血球濃厚液 7 mL/kg/月未満又は 2 単位/月未満）を行っている患者に対しては、特に注意して血清クレアチニンのモニタリングを行うこと。</p> <p>投与開始前に血清クレアチニン評価を 2 回実施することを推奨する。血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス（成人の場合 Cockcroft-Gault 式又は MDRD 式、小児の場合 Schwartz 式を用いて推定）や血漿シスタチン C 濃度について、Exjade 投与開始後又は投与量変更後最初の 1 ヶ月間は毎週 1 回、その後は毎月 1 回モニタリングを行うこと。</p> <p>成人患者の場合、来院時に 2 回連続して血清クレアチニンが投与開始前の平均測定値より 33% を超えて増加し、推定クレアチニンクリアランスが正常値下限未満（90 mL/min 未満）に低下し、その原因が本剤以外に考えられない場合は、1 日用量を 10 mg/kg 減量する（「用法・用量」項を参照）。小児患者の場合、来院時に 2 回連続して推定クレアチニンクリアランスが正常値下限未満（90 mL/min 未満）に低下し、血清クレアチニン値が年齢に応じた正常値上限を超えた場合、あるいはいずれか一方の場合、用量を 10 mg/kg 減量する。</p> <p>成人患者及び小児患者に対して、減量後も血清クレアチニンが投与前の平均測定値より 33% 以上の増加が認められ、推定クレアチニンクリアランスが正常値下限未満に低下している場合、あるいはいずれか一方の場合、休薬すべきである。各患者の臨床状態に応じて投与を再開してもよい。</p> <p>腎機能を低下させる薬剤を併用している患者に対しては、特に注意して血清クレアチニンのモニタリングを実施すること。</p> <p>尿蛋白を毎月検査すること。必要に応じて、尿細管機能の他のマーカー（例えば、非糖尿病性の糖尿、血清中のカリウム、リン酸塩、マグネシウム、尿酸などの低値、リン酸塩尿症、</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®
使用上の注意 の続き	<p>アミノ酸尿症) をモニタリングする。尿管管マーカー値が異常な場合又は臨床的な徴候がみられた場合は、用量減量あるいは休薬を検討する。</p> <p>用量減量及び休薬を行ったにもかかわらず、血清クレアチニン値が著明に高く、腎機能の他のマーカー（例えば蛋白尿、ファンコニー症候群）の異常値が持続する場合は、患者を腎臓専門医に紹介すべきであり、専門的な精密検査（腎生検など）を検討する。</p> <p>重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施されていないため、このような患者への投与は推奨しない。ベースラインの肝トランスアミナーゼ値が正常値上限の 5 倍までの患者に対してのみ、投与が開始されている。</p> <p>Exjade 投与患者において、肝機能検査値の上昇が認められているため、肝機能検査を毎月実施することが推奨される。血清トランスアミナーゼ高値の持続や、さらなる上昇が認められ、その原因が本剤以外に考えられない場合は、休薬すべきである。肝機能検査値異常の原因が明らかになった場合、あるいは正常値に戻った後は、低用量で慎重に投与を再開し、用量を漸増していくことを検討してもよい。</p> <p>Exjade 投与中に発疹が出現する可能性がある。多くの場合、発疹は自然に回復する。休薬が必要な場合は、発疹の回復後に低用量で投与を再開し漸増することもできる。ただし重度の例では、経口ステロイド剤と短期間併用により、投与再開を行う。</p> <p>聴覚障害（聴力低下）及び視覚障害（水晶体混濁）が報告されている（「有害事象」項を参照）。投与開始前、またその後は定期的（12 ヶ月ごと）に、聴覚検査と眼科的検査（眼底検査を含む）を実施することが推奨される。投与中に障害が認められた場合は、用量減量あるいは休薬を検討してもよい。</p> <p>治療に対する患者の反応を評価するために、血清フェリチンを毎月モニタリングすることを推奨する（「用法・用量」項を参照）。血清フェリチンが 500 µg/L 未満まで継続して低下したときは、休薬を検討すべきである。</p> <p>血清クレアチニン、血清フェリチン、血清トランスアミナーゼの検査結果を記録し、定期的にその傾向を評価すること。検査結果は提供した患者用小冊子にも記録すること。</p> <p>1 年間の臨床試験においては、小児 Exjade 投与患者の成長及び性的成長は影響を受けなかった。しかし、輸血に起因する鉄過剰症小児患者の一般的予防措置として、体重、身長、性的成長を定期的（12 ヶ月ごと）にモニタリングすること。</p> <p>心機能障害は、重度の鉄過剰症の合併症として知られている。重度の鉄過剰症患者は Exjade の長期投与中に心機能をモニタリングしなければならない。</p> <p>本錠剤は乳糖を含有している（デフェラシロクス 1 mg につき乳糖 1.1 mg）。本剤は、ガラクトース不耐症、重度のラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症など、まれな遺伝疾患を有する患者への投与は推奨されない。</p> <p>デフェラシロクスとアルミニウム含有制酸薬との併用は推奨されない（「他の医薬品との相互作用及び相互作用の他の形態」項を参照）。</p> <p>他の医薬品との相互作用及び相互作用の他の形態</p> <p>Exjade とアルミニウム含有制酸剤の併用に関する試験は、正式に実施されていない。デフェラシロクスのアルミニウムに対する親和性は鉄に対する親和性よりも低い、Exjade とアルミニウム含有制酸剤との併用は推奨しない（「警告及び使用上の注意」項を参照）。</p> <p>デフェラシロクスを食後に服用すると、バイオアベイラビリティが増大した。したがって Exjade は空腹時（食事の 30 分以上前）に服用すること。毎日同じ時刻に服用することが好ましい（「用法・用量」項を参照）。</p> <p>デフェラシロクスは UGT 酵素により代謝される。リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトインなどの強力な UGT 誘導物質と併用した場合、血漿中デフェラシロクス濃度の低下する可能性は否定できない。併用中及び併用後は患者の血清フェリチンをモニタリングし、必要場合は Exjade の用量を調節しなければならない。</p> <p>Exjade を他のキレート剤と併用した場合の安全性は確立されていない。したがって、他の鉄キレート剤と併用すべきではない（「禁忌」項を参照）。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade®							
使用上の注意 の続き	<p>健康な成人被験者において、Exjade とジゴキシンとの相互作用は認められなかった。</p> <p>パクリタキセルやレパグリニドなどの CYP2C8 基質とデフェラシロクスとの相互作用の可能性は否定できない。</p> <p>Exjade とビタミン C の併用に関する試験は、正式に実施されていない。ビタミン C の用量が 200 mg/日以下の場合、有害な影響はなかった。</p> <p>妊娠及び授乳</p> <p>妊婦への使用</p> <p>デフェラシロクスに曝露された妊婦に関する臨床データはない。動物試験では、母動物の毒性用量で一部生殖発生毒性が認めれている。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。</p> <p>予防措置として、妊娠中は必要性が明らかな場合を除き、Exjade を使用しないことを推奨する。</p> <p>授乳中の使用</p> <p>動物試験では、デフェラシロクスが急速にかつ大量に母乳中へ移行することが認められた。出生児への影響は認められなかった。デフェラシロクスがヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。Exjade 投与中の授乳は推奨されない。</p> <p>受胎能</p> <p>ヒトの受胎能に関するデータはない。動物では、雄又は雌の受胎能に対する有害作用は認められなかった。</p> <p>自動車運転及び機械操作への影響</p> <p>自動車運転及び機械操作に対する Exjade の影響に関する試験は実施されていない。発現頻度の低い有害作用である浮動性めまいを発現している患者は、自動車運転や機械操作を行う際に注意すること（「有害事象」項を参照）。</p> <p>有害事象</p> <p>成人患者及び小児患者において Exjade の長期投与中に最も高頻度で報告された副作用は、約 26% の患者で認められた胃腸障害（主に悪心、嘔吐、下痢、腹痛）と、約 7% の患者で認められた発疹である。下痢は、他の年齢層と比較して 2～5 歳の患者で多く報告された。これらの副作用は用量依存的であり、多くは軽度～中等度で、概して一過性であり、投与を継続しても多くは回復する。</p> <p>臨床試験中に、血清クレアチニンが 2 回以上連続して 33% を超える増加を示し、ときに正常値上限を超えた患者は約 36% であった。この血清クレアチニンの増加は用量依存的であった。血中クレアチニン増加を示す患者の約 3 分の 2 は、用量調節をせずとも 33% 未満に戻った。残りの 3 分の 1 の患者においては、用量減量あるいは休薬を行っても血清クレアチニンの増加は必ずしも改善しなかった。実際、一部の例では、用量減量後に血清クレアチニンの安定化のみが認められている（「警告及び使用上の注意」項を参照）。</p> <p>胆石及び関連する胆管疾患が約 2% の患者で報告された。患者の 2% で肝トランスアミナーゼが増加したが、用量依存的ではなかった。トランスアミナーゼが正常値上限の 10 倍以上増加する（肝炎が示唆される）ことは、まれであった（0.3%）。他の鉄キレート剤投与の場合と同様に、高音障害型難聴及び水晶体混濁（初期の白内障）は、Exjade 投与患者で認められることはまれであった（「警告及び使用上の注意」項を参照）。</p> <p>副作用の分類は、very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）、uncommon（0.1%以上 1%未満）を用いて行う。各頻度群内では、副作用は重症度の高い順に示される。</p>							
	<p>表 1</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">精神障害</td></tr> <tr> <td>uncommon :</td><td>不安、睡眠障害</td></tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>common :</td><td>頭痛</td></tr> </table>	精神障害		uncommon :	不安、睡眠障害	神経系障害		common :
精神障害								
uncommon :	不安、睡眠障害							
神経系障害								
common :	頭痛							

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Exjade [®]	
使用上の注意 の続き	<p>uncommon : 浮動性めまい</p> <p>眼障害</p> <p>uncommon : 初期の白内障, 黄斑症</p> <p>耳及び迷路障害</p> <p>uncommon : 難聴</p> <p>呼吸器, 胸郭及び縦隔障害</p> <p>uncommon : 咽喉頭疼痛</p> <p>胃腸障害</p> <p>common : 下痢, 便秘, 嘔吐, 悪心, 腹痛, 腹部膨満, 消化不良</p> <p>uncommon : 胃炎</p> <p>肝胆道系障害</p> <p>common : トランスアミナーゼ上昇</p> <p>uncommon : 肝炎, 胆石症</p> <p>皮膚及び皮下組織障害</p> <p>common : 発疹, そう痒症</p> <p>uncommon : 色素沈着障害</p> <p>腎及び尿路障害</p> <p>very common : 血中クレアチニン増加</p> <p>common : 蛋白尿</p> <p>uncommon : 糖尿</p> <p>全身障害及び投与局所様態</p> <p>uncommon : 発熱, 浮腫, 疲労</p>	
承認年月日	2006 年 8 月	

過量投与

過量投与の報告例はない。鉄過剰のサラセミア患者においては, 80 mg/kg の単回投与で軽度の悪心と下痢が認められた。

過量投与の急性徴候は, 悪心, 嘔吐, 頭痛, 下痢である。過量投与の場合は, 嘔吐の誘発又は胃洗浄, 並びに対症療法によって治療できると考えられる。



貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

鉄キレート剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

エクジェイド®懸濁用錠125mg

エクジェイド®懸濁用錠500mg

EXJADE® Dispersible Tablets
デフェラシロクス懸濁用錠

NOVARTIS

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2005年11月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

エクジェイド 懸濁用錠125mg	成分・含量	1錠中デフェラシロクス 125mg		
	添加物	クロスボビドン、乳糖、セルロース、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR J125		
	大きさ(約)	直径：12mm 厚さ：3.6mm 質量：0.425g		
エクジェイド 懸濁用錠500mg	成分・含量	1錠中デフェラシロクス 500mg		
	添加物	クロスボビドン、乳糖、セルロース、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR J500		
	大きさ(約)	直径：20mm 厚さ：5.6mm 質量：1.70g		

【効能又は効果】

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）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 輸血による慢性鉄過剰症の治療は、まず注射用鉄キレート剤による治療を考慮し、本剤は血小板減少や白血球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。
- (2) 本剤は、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。
- (3) 本剤による治療を開始するにあたっては、下記の総輸血量及び血清フェリチンを参考にする。こと。
 - 1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。
 - 2輸血による慢性鉄過剰症の所見として、血清フェリチンが継続的に高値を示す場合（【重要な基本的注意】の項(8)参照）。

【用法及び用量】

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の薬物動態は食事の影響を受けやすいため空腹時に服用し、服用後30分間は食事をしないこと（【薬物動態】の「2. 食事の影響」の項参照）。
- (2) 1ヵ月あたりの輸血量が人赤血球濃厚液7mL/kg未満（成人では4単位/月未満に相当）の場合は、初期投与量（1日量）として10mg/kgを投与することを考慮すること。
- (3) 投与開始後は血清フェリチンを毎月測定すること。用量調節にあたっては、患者の血清フェリチンの推移を3～6ヵ月間観察し、その他の患者の状態（安全性、輸血量等）及び治療目的（体内鉄蓄積量の維持又は減少）も考慮して5～10mg/kgの間で段階的に増減を行うこと。なお、本剤投与により血清フェリチンが継続して500ng/mLを下回った患者での使用経験は少ないので、本剤による過剰な鉄除去には注意すること。
- (4) 本剤投与によって血清クレアチニンの増加があらわれることがあるので、投与開始前に血清クレアチニンを2回測定し、投与開始後は4週毎に測定すること。腎機能障害のある患者や、腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者では、腎機能が悪化するおそれがあるので、治療開始又は投与量変更後1ヵ月間は毎週血清クレアチニンを測定すること。本剤投与後、成人患者では、連続2回の来院時において、治療前の平均値の33%を超える本剤に起因した血清クレアチニンの増加が認められた場合には、デフェラシロクスとして10mg/kg減量すること。減量後も更に血清クレアチニンが増加し、かつ施設基準値を超える場合には休薬すること。小児患者では、連続2回の来院時において血清クレアチニンが基準範囲の上限を超えている場合には、デフェラシロクスとして10mg/kg減量すること。減量後も更に血清クレアチニンの増加が認められる場合には休薬すること。

【使用上の注意】**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 腎機能障害のある患者及び腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は難治性貧血の治療について十分な知識・経験を持つ医師の下で、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 尿蛋白を4週毎に測定し、尿蛋白/クレアチニン比が1.0mg/mgを超えた場合は休薬すること。
- (3) 下痢又は嘔吐を発現した場合は、腎機能が悪化するおそれがあるので、十分な水分補給を行うこと。
- (4) 本剤投与によって、肝機能検査値異常があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼの持続的な上昇が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。肝機能検査値異常の原因が判明し、肝機能検査値が正常化した場合に本剤に



よる治療を再開する際には、本剤を減量して治療を再開すること。

- (5) 本剤投与によって難聴及び水晶体混濁、視神経炎が報告されているので、投与開始前及び投与後は定期的（6ヵ月毎）に聴力検査及び眼科的検査（眼底検査を含む）を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤と他の鉄キレート剤療法との併用は、安全性が確立されていないため、推奨されない。
- (7) 本剤投与中にめまい、視覚・聴力障害があらわれることがあるので、患者に注意喚起し、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。
- (8) 血清フェリチンが1,000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。^{1)~3)}

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム含有制酸剤	両剤の作用が減弱する可能性がある。	本剤とキレートを形成する。
CYP3A4で代謝される薬剤 シクロスポリン シンバスタチン ミダゾラム 経口避妊薬等	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。 健康成人に本剤とミダゾラム（経口投与、国内未承認の用法）を併用投与した場合、ミダゾラムのAUCが17%低下したとの報告がある。	本剤の弱いCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されると考えられる。
潰瘍を誘発する可能性のある薬剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤 副腎皮質ステロイド剤 経口ビスホスホネート	本剤投与中に胃潰瘍（多発性潰瘍）、十二指腸潰瘍、胃腸出血があらわれたとの報告がある。	胃腸刺激のリスクが高まる可能性がある。
抗凝血剤	胃腸出血があった場合、併用により出血が助長されたとの報告がある。	抗凝血剤の作用による。

4. 副作用

国内第Ⅰ相臨床試験において、本剤の単回投与を受けた輸血による鉄過剰症患者（原疾患：骨髄異形成症候群、再生不良性貧血等）26例中4例（15.4%）に、1週間投与を受けた26例中6例（23.1%）に、1年間の継続投与を受けた21例中11例（52.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。単回投与で認められた主な副作用は、下痢2例（7.7%）であった。1週間投与で認められた主な副作用は、下痢2例（7.7%）、悪心2例（7.7%）、血中クレアチニン増加2例（7.7%）であった。継続投与で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加6例（28.6%）、尿中β₂ミクログロブリン増加4例（19.0%）、血中ALP増加3例（14.3%）であった。

海外第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤の投与を受けたβサラセミア患者421例中169例（40.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、血中クレアチニン増加48例（11.4%）、発疹36例（8.6%）、腹痛35例（8.3%）、悪心27例（6.4%）、下痢23例（5.5%）、便秘12例（2.9%）、トランスアミナーゼ上昇11例（2.6%）、嘔吐11例（2.6%）等であった。

海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤の投与を受けた骨髄異形成症候群やダイヤモンド・ブラックファン貧血等の難治性貧血患者99例中64例（64.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢25例（25.3%）、悪心19例（19.2%）、血中クレアチニン増加16例（16.2%）、嘔吐11例（11.1%）、腹痛11例（11.1%）、消化不良5例（5.1%）、発疹5例（5.1%）、頭痛4例（4.0%）、腹部膨満3例（3.0%）、便秘3例（3.0%）、胃炎3例（3.0%）、疲労2例（2.0%）、蛋白尿2例（2.0%）等であった。

海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤の投与を受けた鎌状赤血球貧血患者132例中51例（38.6%）に副作用が認められ

た。主な副作用は、悪心16例（12.1%）、下痢12例（9.1%）、嘔吐7例（5.3%）、血中クレアチニン増加6例（4.5%）、腹痛5例（3.8%）、上腹部痛5例（3.8%）、腹部不快感4例（3.0%）、そう痒症3例（2.3%）、頭痛3例（2.3%）、発疹3例（2.3%）等であった。（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血管神経性浮腫、アナフィラキシー等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 急性腎不全（頻度不明）、腎尿管障害（0.1%～1%未満）：急性腎不全、腎尿管障害（ファンコニー症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝炎（0.1%～1%未満）、肝不全（頻度不明）：肝硬変や多臓器不全等を合併している患者で、肝不全が認められているので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合は休薬し、適切な処置を行うこと。
- 4) 胃潰瘍（多発性潰瘍を含む）（0.1%～1%未満）、十二指腸潰瘍（0.1%～1%未満）、胃腸出血（0.1%～1%未満）：胃潰瘍（多発性潰瘍を含む）、十二指腸潰瘍、胃腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 聴力障害（難聴）（0.1%～1%未満）：難聴等の聴力障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 水晶体混濁（初期の白内障）（0.1%～1%未満）、視神経炎（0.01%～0.1%未満）：水晶体混濁、視神経炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。^{注1)}

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	1%～10%未満	0.1%～1%未満	0.01%～0.1%未満
精神障害	—	—	—	不安、睡眠障害	—
神経系障害	—	—	頭痛	浮動性めまい	—
眼障害	—	—	—	黄斑症	—
呼吸器系障害	—	—	—	咽喉頭痛	—
胃腸障害	—	—	下痢、便秘、嘔吐、悪心、腹痛、腹部膨満、消化不良	胃炎	食道炎
肝胆道系障害	—	—	臨床検査値異常（AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加）	胆石症	—
皮膚及び皮下組織障害	白血球破壊性血管炎、蕁麻疹	—	発疹 ^{注3)} 、そう痒症	色素沈着障害	—
腎及び尿路障害	—	血中クレアチニン増加	蛋白尿	—	—
全身障害	—	—	—	発熱、浮腫、疲労	—

注1) 副作用の頻度については海外での臨床試験に基づき分類した。

注2) 海外の自発報告でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

注3) 重度な発疹があらわれたときには休薬し、適切な処置を行うこと。投与を再開する場合には、低用量から開始すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、海外において、本剤投与によって、消化器症状（特に下痢）が高齢者で多くあらわれることが報告されている。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ラットにおいて、高用量で胎児の骨格変異の発現頻度(100mg/kg/日)及び死産児数(90mg/kg/日)が増加したとの報告がある。動物実験において、胎児へ移行したとの報告がある(ラット・30mg/kg投与・母体の15%量の移行、ウサギ・40mg/kg投与・母体の1.2%量の移行)。〕
- (2) 本剤服用中は授乳を避けさせること。〔ラットで母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 海外臨床試験において、小児患者に投与した場合、小児患者の暴露量の方が成人の暴露量に比べて約20～30%低かったとの報告がある。
- (2) 国内においては小児の使用経験はない。また、海外においては2歳未満の使用経験はない。
- (3) 小児の投与量については、体重の変化を考慮すること。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

化学的便潜血検査で、本剤により排泄された鉄により偽陽性を示す可能性がある。

9. 過量投与

海外において、鉄過剰のβサラセミア患者における本剤80mg/kgの単回投与で、軽度の悪心及び下痢が認められた。また、海外において、処方量の2～3倍量を数週間服用したとの報告がある。そのうちの1例に軽症の肝炎が認められたが、投与中止後、長期に及ぶ影響なく回復した。
徴候、症状：急性の症状として悪心、嘔吐、頭痛及び下痢があらわれる可能性がある。
処置：催吐又は胃洗浄並びに対症療法等の適切な処置を行うこと。

10. 適用上の注意

- (1) **服用時**：本剤は水100mL以上で十分に懸濁して服用すること。また、コップ等の底に本剤が残った場合は、再度水で懸濁して服用すること。なお、本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりしないこと。
- (2) **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

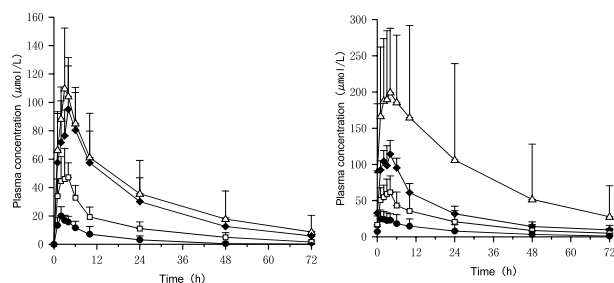
11. その他の注意

- (1) 本剤との因果関係は明らかではないが、本剤投与中に好中球減少や血小板減少等の血球減少が、主として骨髄不全を合併しやすい血液疾患患者においてあらわれたとの報告がある。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、原因が明らかでない血球減少があらわれた場合には休薬すること。本剤による治療の再開については、血球減少の原因が本剤以外の要因であることが判明した場合とすること。
- (2) 類薬であるデフェロキサミンと1日500mg以上(経口)のビタミンCとの併用では、心機能の低下がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度推移

輸血による鉄過剰症患者(26例)にデフェラシロクス5～30mg/kgを単回及び1日1回7日間反復経口投与したとき、血漿中デフェラシロクス濃度は以下の図のように推移した。⁴⁾反復投与時には投与開始4日ではほぼ定常状態に到達し、AUC₀₋₂₄の比から求めた累積率は1.2～2.3であった。



輸血による鉄過剰症患者(26例)にデフェラシロクス5～30mg/kgを単回(左)及び1日1回7日間反復(右)経口投与したときの血漿中デフェラシロクス濃度推移(平均値±標準偏差)

●：5 mg/kg (n=6)、□：10mg/kg (n=7)、◆：20mg/kg (n=6)、△：30mg/kg (n=7)

輸血による鉄過剰症患者にデフェラシロクスを単回及び1日1回7日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	Tmax (h)	Cmax (µmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (µmol·h/L)	t _{1/2} (h)
単回投与	5 (n=6)	2.0[0.9~3.0]	20.4±6.1	190±91	8.5±3.4
	10 (n=7)	3.0[1.0~4.0]	53.3±18.7	535±137	17.1±4.7
	20 (n=6)	4.0[1.0~10.0]	112±29	1,270±370	20.5±4.9
	30 (n=7)	3.0[2.0~4.0]	119±40	1,450±420	18.9±9.8 ^{a)}
反復投与	5 (n=6)	1.5[1.0~4.0]	27.4±10.7	345±236	17.5±7.2
	10 (n=7)	3.0[1.1~10.0]	67.3±22.2	848±442	20.5±7.5
	20 (n=6)	3.4[1.0~4.2]	119±14	1,510±190	21.4±7.2
	30 (n=7)	4.0[1.0~10.0]	224±100	3,620±2,760	19.5±4.9

Tmaxは中央値〔最小値～最大値〕を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

a) n=6

2. 食事の影響

健康成人(28例)にデフェラシロクス20mg/kgを標準食と同時、標準食摂取30分前及び高脂肪食摂取30分前に単回経口投与したときのCmax及びAUCは空腹時と比べてそれぞれ約1.5倍、約1.2倍及び約1.2倍に増加した。⁵⁾ (外国人のデータ)
また、βサラセミア患者(12例)にデフェラシロクス20mg/kgを高脂肪食摂取5分後に単回経口投与したときのCmax及びAUCは空腹時と比べてそれぞれ約1.8倍及び約2.0倍に増加した。⁶⁾ (外国人のデータ)

3. 吸収

健康成人(17例)にデフェラシロクス375mg(約5 mg/kg)を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは73.5%であった。⁷⁾ (外国人のデータ)

4. 分布

デフェラシロクスの血漿蛋白結合率は約99%であり、主な結合蛋白は血清アルブミンである(*in vitro*)。^{8~9)}
健康成人(17例)にデフェラシロクス130mgを静脈内投与したときの分布容積は14Lであった。⁷⁾ (外国人のデータ)

5. 代謝

デフェラシロクスは主にUGT1A1及びUGT1A3によりグルクロン酸抱合を受け、また一部CYP1A2及びCYP2D6により酸化代謝を受ける(*in vitro*)。^{10~11)}
βサラセミア患者(5例)に¹⁴Cデフェラシロクス1,000mg(約15mg/kg)を経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体(総放射能のAUCの約90%)であり、血漿中に認められた主代謝物はデフェラシロクスのアシルグルクロン酸抱合体(総放射能のAUCの約3%)であった。¹²⁾尿及び糞中に排泄された放射能の多くは未変化体であり、酸化代謝物はわずかであった(投与量の約8%)。 (外国人のデータ)

6. 排泄

βサラセミア患者(5例)に¹⁴Cデフェラシロクス1,000mg(約15mg/kg)を経口投与したとき、投与後168時間までに投与量の約84%が糞中に排泄され、約8%が尿中に排泄された。¹²⁾ (外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

輸血による鉄過剰症患者(26例)にデフェラシロクス5～30mg/kgを1日1回7日間反復経口投与したとき、尿及び糞中への鉄排泄は以下の通りであった。⁴⁾



デフェラシロクスを1日1回7日間反復経口投与時の鉄排泄

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

a) n=5 (平均値±標準偏差)

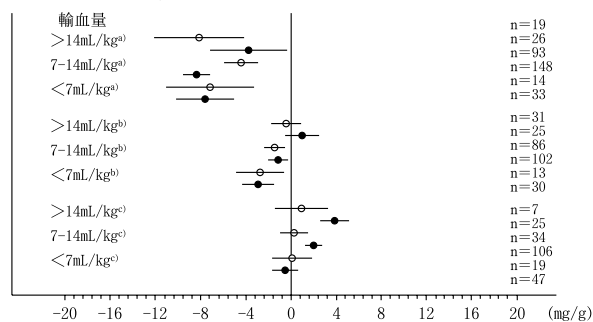
2. 海外臨床試験

本剤の有効性は、肝鉄濃度（肝臓の乾燥重量1gあたりの鉄含有量、以下LICとする）を指標に、投与1年後のLICが7mg/g未満に減少した場合を有効（治療開始前のLICが10mg/g以上の場合、開始前と比較して1年で3mg/g以上の減少を有効）と定義し、有効率を評価した。

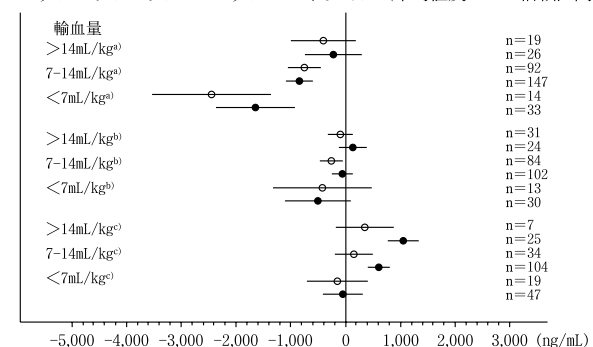
海外第Ⅲ相試験で、βサラセミア患者に本剤（5～30mg/kg）及びデフェロキサミン（20～50mg/kg以上）を1年間投与したとき、有効率はそれぞれ52.9%（146/276例）及び66.4%（184/277例）であった。¹³⁾

海外第Ⅱ相試験で、難治性貧血患者及びβサラセミア患者に本剤（5～30mg/kg）を1年間投与したときの有効率は50.5%（93/184例）であった。¹⁴⁾

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（計4試験）で1ヵ月あたりの輸血量の違いによるLIC及び血清フェリチンの変化は以下のとおりであった。¹⁵⁾



デフェラシロクス及びデフェロキサミンを1年間投与時のLIC変化量
●デフェラシロクス ○デフェロキサミン（平均値及び95%信頼区間）



デフェラシロクス及びデフェロキサミンを1年間投与時の血清フェリチン変化量
●デフェラシロクス ○デフェロキサミン（平均値及び95%信頼区間）

投与量

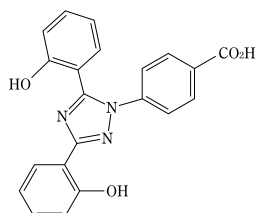
- a) デフェラシロクス：30mg/kg、デフェロキサミン：50mg/kg以上
b) デフェラシロクス：20mg/kg、デフェロキサミン：35mg/kg以上50mg/kg未満
c) デフェラシロクス：10mg/kg、デフェロキサミン：25mg/kg以上35mg/kg未満

【薬効薬理】

- デフェラシロクスは、3価の鉄イオンに選択的に高い親和性を有する。¹⁶⁾
- デフェラシロクスにより体内に蓄積した鉄は胆汁を介して排泄される。¹⁷⁾
- デフェラシロクスは、ラット及びマーモセットへの経口投与により、主要な鉄貯蔵臓器である肝臓の鉄濃度を低下させる。^{18～19)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：デフェラシロクス（Deferasirox）

化学名：4-[3, 5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1H-1, 2, 4-triazol-1-yl] benzoic acid

分子式：C₂₁H₁₅N₃O₄

分子量：373.36

性状：白色～微黄白色の粉末である。アセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。また、溶解性にpH依存性があり、酸性側ではほとんど溶けないが、アルカリ性側では溶けにくい。

【包装】

エクジェイド懸濁用錠125mg 20錠（PTP）

エクジェイド懸濁用錠500mg 20錠（PTP）

【主要文献】

- 1) Takatoku, M. et al. : European Journal of Haematology 78(6), 487, 2007 [EXJS00004]
- 2) Malcovati, L. et al. : Journal of Clinical Oncology 23(30), 7594, 2005 [EXJS00001]
- 3) Olivieri, N. F. et al. : The New England Journal of Medicine 331(9), 574, 1994 [EXJS00003]
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ相試験 [EXJU00001]
- 5) 社内資料：食事の影響（健康成人） [EXJU00003]
- 6) 社内資料：食事の影響（βサラセミア患者） [EXJU00009]
- 7) 社内資料：外国健康成人血漿中濃度推移 [EXJU00002]
- 8) 社内資料：血漿蛋白質との結合（蛋白結合率） [EXJU00004]
- 9) 社内資料：結合蛋白の同定 [EXJU00005]
- 10) 社内資料：UDP-グルクロン酸転移酵素による抱合代謝 [EXJU00006]
- 11) 社内資料：チトクロムP450による代謝 [EXJU00007]
- 12) 社内資料：経口投与時の吸収、血中動態、代謝、及び排泄経路の検討を目的とした試験 [EXJU00008]
- 13) Cappellini, M. D. et al. : Blood 107(9), 3455, 2006 [EXJM00054]
- 14) Porter, J. et al. : European Journal of Haematology 80(2), 168, 2008 [EXJM00151]
- 15) 社内資料：海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（4試験併合） [EXJU00010]
- 16) Heinz, U. et al. : Angewandte Chemie (International Ed. in English) 38(17), 2568, 1999 [EXJS00002]
- 17) Hershko, C. et al. : Blood 97(4), 1115, 2001 [EXJM00035]
- 18) 社内資料：鉄負荷ラットにおける肝臓鉄への影響 [EXJU00011]
- 19) 社内資料：非鉄負荷マーモセットにおける肝臓鉄への影響 [EXJU00012]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.exjade.jp

(01)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7413056-D00000

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

目 次

目 次	2
1 効能・効果の案及びその設定根拠	3
1.1 効能・効果，効能・効果に関連する使用上の注意の案	3
1.2 効能・効果，効能・効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠	3
2 用法及び用量の案及びその設定根拠	8
2.1 用法及び用量，用法及び用量に関連する使用上の注意の案	8
2.2 用法及び用量，用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠	8
3 参考文献	13

1 効能・効果の案及びその設定根拠

1.1 効能・効果，効能・効果に関連する使用上の注意の案

【効能又は効果】

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）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- （１）輸血による慢性鉄過剰症の治療は、まず注射用鉄キレート剤による治療を考慮し、本剤は血小板減少や白血球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。
- （２）本剤は、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。
- （３）本剤による治療を開始するにあたっては、下記の総輸血量及び血清フェリチンを参考にすること。
 - １）人赤血球濃厚液約 100 mL/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。
 - ２）輸血による慢性鉄過剰症の所見として、血清フェリチンが継続的に高値を示す場合（【重要な基本的注意】の項(8)参照）。

1.2 効能・効果，効能・効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠

慢性鉄過剰症は、 β サラセミア、鎌状赤血球貧血（SCD）、ダイヤモンド・ブラックファン貧血（DBA）、骨髓異形成症候群（MDS）及び再生不良性貧血（AA）などの難治性貧血患者の支持療法として行われる輸血により生じる重篤な合併症である。過剰な鉄負荷が進行すれば、原疾患にかかわらず、組織損傷及び臓器の機能障害が生じ、最終的には臓器不全及び早期の死亡へと至る。

輸血に用いられる赤血球濃厚液パックは 1 単位が 200 mL の血液由来であり、1 単位中約 100 mg の鉄を含有する（欧米での 1 単位は 400 mL の血液由来であり、約 200 mg の鉄を含有する）。これに対し、人体から 1 日に排泄される鉄量は約 1 mg に過ぎないため、頻回の輸血を繰り返すことで体内鉄蓄積量は増加する。

慢性鉄過剰症の発症及び予後との相関性を示す指標として、肝鉄濃度（LIC）が体内鉄蓄積量を反映することが知られている（Angelucci, et al 2000¹⁾）。LIC が 7 mg Fe/g dw を超えると不可逆的な臓器障害を引き起こすリスクが高まることから、LIC 7 mg Fe/g dw 以下への減少及びその維

持が治療開始 1 年以内又は数年以内に確実に得ることが、鉄キレート剤の臨床的に重要な効果であると報告している[Olivieri and Brittenham 1997²⁾, Porter 2001³⁾]。

既存の鉄キレート剤である注射用メシル酸デフェロキサミン (DFO) は、半減期が短いため持続的な効果を得るためには持続皮下注射又は点滴静脈内投与が必要である。また、DFO の 1 日投与量である 1000 mg を 1 回投与した際に、体外に排泄される鉄量は約 10 mg (Cumming, et al 1969⁴⁾) であるため、体内に蓄積した鉄を排泄するためには連日投与が必要となる。

欧米では慢性鉄過剰症の治療に対し、DFO は 1 日 1000～2000 mg、1 週間に 5～7 回の持続皮下注射 (連日持続皮下注射による計画的な投与) が推奨されている。患者は自宅などで携帯可能な注射ポンプを用いて 8～24 時間かけて DFO を投与する。しかしながら、推奨される治療を遵守しなければ予後不良であることが認識されているにもかかわらず、連日の注射治療は患者の精神的肉体的な苦痛を伴い、多くの患者で DFO 療法の遵守率は低く、輸血による慢性鉄過剰症及びそれによる合併症の発症は依然として解消されていない[Olivieri 1999⁵⁾, Porter 2001³⁾]。

本邦では、DFO は原発性ヘモクロマトーシス及び続発性ヘモクロマトーシス患者における尿中への鉄排泄増加を効能とし、通常 1 日 1000 mg (維持用量 1 日 500 mg) の筋肉内注射を用法・用量して承認を取得している。したがって、DFO の連日投与を遵守するには患者は連日の通院が必要となり、患者にとっては非常に困難な治療選択肢であった。また、本邦で輸血による慢性鉄過剰症を呈する患者は、AA 又は MDS のような難治性貧血患者であり、その多くは同時に血小板減少や白血球減少を併発しているため、連日の DFO 注射による注射部位の炎症や皮下出血などの合併症の発症も危惧されている。

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班が実施した輸血による慢性鉄過剰症の調査では、鉄キレート剤の治療状況は 292 例中 164 例 (56.2%) が未治療であった。また、292 例中 126 例 (43.2%) が DFO 治療を行っていたが、そのうち 74 例 (57.8%) は約 2 週間に 1 度の間歇投与、33 例 (25.8%) は輸血時の投与であった。連日投与を受けていた患者は 11 例 (8.6%) で、その平均治療日数は 45.7 日間と短かった (Takatoku, et al 2007⁶⁾)。

ICL670 は、注射剤である DFO の問題点を改善した 1 日 1 回の投与により有効な除鉄治療が可能な経口鉄キレート剤である。外国臨床試験 (0107 試験) では、 β サラセミア患者を対象に DFO (連日持続皮下注射による計画的な投与) との非劣性の検証が行われた。その結果、LIC を指標とした有効率で DFO との非劣性を示すことはできなかった (ICL670 投与群 52.9%, DFO 投与群 66.4%)。その要因としては、軽度の慢性鉄過剰症患者 (LIC が 7 mg Fe/g dw 未満) に投与された ICL670 と DFO の用量不均衡によると考えられた。用量不均衡がなかった LIC 7 mg Fe/g dw 以上の患者群は ICL670 が 20～30 mg/kg、DFO が 35 mg/kg 以上の高用量を投与した患者群であるが、DFO との非劣性 (ICL670 投与群 58.6%, DFO 投与群 58.9%) が確認された。また、ICL670 は DFO と同様に用量依存的に LIC 及び血清フェリチンの減少、鉄収支 (鉄排泄量/鉄摂取量) の増加を示した。MDS を含む難治性貧血患者を対象とした外国臨床試験 (0108 試

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

験）及び鎌状赤血球貧血患者を対象とした外国臨床試験（0109 試験）においても、0107 試験成績と同様に用量依存的に LIC 及び血清フェリチンの減少、鉄収支の増加がみられた。

国内臨床試験（1101 試験）では、MDS を含む難治性貧血患者を対象に、鉄キレート剤の薬力学的指標である鉄排泄量（糞・尿中の鉄量を測定）を検討し、その結果を β サラセミア患者を対象に実施された外国臨床試験（0104 試験）と比較検討した。その結果、Table 1-1 に示すように、日本人患者での鉄排泄量は、 β サラセミア患者と比較してほぼ同様であった。

Table 1-1 ICL670 の用量と鉄排泄量の関係

用量 (mg/kg)	1101 試験		0104 試験	
	N	総鉄排泄量 (mg/day/kg)	N	総鉄排泄量 (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

平均値 \pm 標準偏差

輸血による慢性鉄過剰症の病態は原疾患によらず同様であり、これらの臨床試験成績から ICL670 は β サラセミア及びその他の難治性貧血患者など原疾患の違いにかかわらず、臨床上有用な薬剤であることが示された。また、輸血による鉄摂取量が同程度の患者において、本剤の有効性は、人種（白人、黒人、東洋系、その他）及び性別（男性、女性）の違いによる大きな違いはみられなかった。年齢別では、成人と高齢者（65 歳以上）で有効性に大きな違いはみられず、小児と成人では、成人の効果と比較して小児で低い傾向がみられたが、安全性を考慮すると成人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判断した。

ICL670 は 2006 年 7 月 28 日に開催された第 9 回未承認薬使用問題検討会議において、同会議のワーキンググループより、「本邦においては、今まで経口剤は存在せず、本剤が使用できるようになれば、現実的には今まで治療方法がなかった血小板減少を伴う輸血依存のある患者にとっては朗報となる。本剤は、軽度の骨髓異形成症候群又は再生不良性貧血患者に対して安易に使用されるべきではなく、使用しなければ心不全や肝硬変となるような長期頻回輸血患者がその対象となるべきであろう。本剤については外国臨床データを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た。

本検討会議の報告を参考に、DFO 治療が不適当なために十分な治療効果が得られていない血小板減少を伴う輸血依存の貧血患者及び白血球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貧血患者、並びに連日投与による治療が必要と判断されながら、その治療が行えない貧血患者（連日の通院治療など）に対し、本剤は臨床上のベネフィットを示す薬剤であると考える。

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

以上の所見を踏まえて、国内外の臨床試験成績、本剤の医療ニーズ並びに日本人患者での本剤の使用経験が少ないことを考慮し、本剤は注射用鉄キレート剤である DFO 治療が、上記した医学的又は患者の社会生活上などの理由により、十分な治療効果が得られていない貧血患者に使用されるべき薬剤であると判断し、本剤の効能効果は「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）」と設定した。

【効能又は効果に関連する使用上の注意】については、以下のように設定した。

(1) 注射用鉄キレート剤である DFO 治療が不適当なために十分な治療効果が得られていない血小板減少を伴う輸血依存の貧血患者及び白血球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貧血患者、並びに連日投与による治療が必要と判断されながら、その治療が行えない貧血患者（連日の通院治療など）に対し、本剤は臨床上のベネフィットを示す薬剤であることから、注射用鉄キレート剤治療が不適当と判断された貧血患者に使用されるべき薬剤であると判断し設定した。

(2) 原疾患の支持療法として継続して頻回輸血が施行されている患者では、輸血が施行されるごとに体内鉄蓄積量が増加し、不可逆的な臓器障害を引き起こすリスクが高いことが報告されている[Olivieri and Brittenham 1997²⁾, Porter 2001³⁾]。このような患者に対し体内鉄蓄積量の減少または体内鉄蓄積量増加の抑制を目的として使用することは、臨床上有用であると判断し設定した。

(3) 体内鉄蓄積量は慢性鉄過剰症の発症及び予後に影響する重要な因子であり、それを示す指標として肝鉄濃度 (LIC) が知られている (Angelucci, et al 2000¹⁾)。すなわち、LIC 7 mg Fe/g dw は不可逆的な臓器障害を引き起こすリスクが高まる閾値であり、LIC 15 mg Fe/g dw は心不全及び肝不全等の死亡又は生命に関わる重篤な臓器障害・不全を引き起こすリスクが高まる閾値として考えられている。そのため、鉄キレート剤による除鉄治療においては、LIC 7 mg Fe/g dw 以下への減少及びその維持が、治療開始 1 年又は数年以内に確実に得られることが臨床的に重要であることが認識されている [Olivieri and Brittenham 1997²⁾, Porter 2001³⁾]。

以下に LIC が 7 mg Fe/g dw を超える輸血量の算出法を示した。LIC 又は体内鉄蓄積量を算出する際には一般に Angelucci ら (2000) ¹⁾ の換算式が用いられる。これは (体内鉄蓄積量 (mg/kg)=LIC (mg/g dw) × 10.6) の数式で表され、たとえば、LIC 7 mg/g dw を超える体内鉄蓄積量は、 $7 \times 10.6 = 74.2$ mg/kg、体重 50kg の患者では $50 \times 74.2 = 3710$ g となる。

外国での輸血 1 単位 (400 mL 由来、約 280 mL 赤血球濃厚液) には約 200 mg ヘモグロビン鉄が含まれるので、これを輸血量 (単位) に換算すると $3710 \div 200 = 18.6$ 単位となる。また、これを外国における輸血量 (赤血球濃厚液: mL/kg) に換算すると $18.6 \text{ 単位} \times 280 \text{ mL} \div 50 \text{ kg} = 103.9$ mL/kg となる。本邦での輸血 1 単位 (200 mL 由来、約 140 mL 赤血球濃厚液) には約 100 mg ヘ

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

モグロビン鉄を含むため、外国と同じ計算を行うと、LIC が 7 mg/kg dw を超える輸血量（単位）は $3710 \div 100 = 37.1$ 単位、輸血量（赤血球濃厚液：mL/kg）は $37.1 \text{ 単位} \times 140 \text{ mL} \div 50 \text{ kg} = 103.9 \text{ mL/kg}$ となる。

以上の所見より、LIC 7 mg/kg dw を超える輸血量として外国規格では、人赤血球濃厚液約 100 mL/kg 以上（成人では約 20 単位以上）、本邦では人赤血球濃厚液約 100 mL/kg 以上（成人では約 40 単位以上）となる。

一方、過去の輸血量だけでは、それまでに受けた除鉄治療の影響を踏まえて慢性鉄過剰症の状態を判断することは困難であり、それにより治療目的（体内鉄蓄積量の維持か減少か）を誤り、結果的に効果不足または副作用の発現など、患者に不利益をもたらすリスクは否定できないと考える。

原疾患の支持療法として継続して頻回輸血が施行されている患者では、体内鉄蓄積量の増加に伴い血清フェリチンが高値を示すことが報告されている。

血清フェリチンとヘモクロマトーシスとの関連、血清フェリチンと生命予後との関連について下記の論文が公表されている。これらの報告から、血清フェリチンが 1,000 ng/mL を超えた場合に臓器障害を引き起こすリスクが高まることを示唆しており、使用開始の目安となると考える。そのため、添付文書中で、参考になる情報として情報提供することが妥当であると考えた。

- ・ Brittenham ら：血清フェリチンと LIC（ヘモクロマトーシス）との関連について、両者が有意に相関していた⁷⁾。
- ・ Takatoku ら：生命予後との関連について、輸血による慢性鉄過剰症の患者で、心機能異常及び肝機能異常の発現した患者のうち 90%を超える患者で、また、死亡した患者のほとんど（37/38 例）で血清フェリチンが 1,000 ng/mL を超えていた⁶⁾。
- ・ Malcovati ら：原疾患が MDS で、頻回輸血により血清フェリチンが 1,000 ng/mL を超えている患者では、血清フェリチンが高値になるにしたがい生存期間が短縮していた⁸⁾。
- ・ Olivieri ら：生命に関わる心障害（心不全を伴う心筋症）の発現リスクが、血清フェリチンが 2,500 ng/mL を超えると高くなる⁹⁾。

以上の所見を踏まえて、本剤の治療開始に関する使用上の注意として、外国と同様に慢性鉄過剰症による不可逆的な臓器障害を引き起こすリスクが高まる値である LIC 7 mg Fe/g dw を超える輸血量 100 mL/kg（成人では約 40 単位以上に相当）及び輸血による慢性鉄過剰症の所見として、血清フェリチンが継続的に高値を示す場合を参考とするよう、効能又は効果に関連する使用上の注意を設定し、【重要な基本的注意】の項に以下のとおり記載した。

(8) 血清フェリチンが 1,000 又は 2,500 ng/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。

2 用法及び用量の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量，用法及び用量に関連する使用上の注意の案

【用法及び用量】

通常、デフェラシロクスとして 20 mg/kg を 1 日 1 回、水 100 mL 以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 30 mg/kg を超えないこと。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の薬物動態は食事の影響を受けやすいため空腹時に服用し、服用後 30 分間は食事をしないこと（【薬物動態】2. 食事の影響の項参照）。
- (2) 1 ヶ月あたりの輸血量が人赤血球濃厚液 7 mL/kg 未満（成人では 4 単位/月未満に相当）の場合は、初期投与量（1 日量）として 10 mg/kg を投与することを考慮すること。
- (3) 投与開始後は血清フェリチンを毎月測定すること。用量調節にあたっては、患者の血清フェリチンの推移を 3～6 ヶ月間観察し、その他の患者の状態（安全性、輸血量等）及び治療目的（体内鉄蓄積量の維持又は減少）も考慮して 5～10 mg/kg の間で段階的に増減を行うこと。なお、本剤投与により血清フェリチンが継続して 500ng/mL を下回った患者での使用経験は少ないので、本剤による過剰な鉄除去には注意すること。
- (4) 本剤投与によって血清クレアチニンの増加があらわれることがあるので、投与開始前に血清クレアチニン値を 2 回測定し、投与開始後は 4 週毎に測定すること。腎機能障害のある患者や、腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者では、腎機能が悪化するおそれがあるので、治療開始又は投与量変更後 1 ヶ月間は毎週血清クレアチニンを測定すること。
本剤投与後、成人患者では、連続 2 回の来院時において、治療前の平均値の 33%を超える本剤に起因した血清クレアチニンの増加が認められた場合には、デフェラシロクスとして 10mg/kg 減量すること。減量後も更に血清クレアチニンが増加し、かつ施設基準値を超える場合には休薬すること。小児患者では、連続 2 回の来院時において血清クレアチニンが基準範囲の上限を超えている場合には、デフェラシロクスとして 10mg/kg 減量すること。減量後も更に血清クレアチニンの増加が認められる場合には休薬すること。

2.2 用法及び用量，用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠

β サラセミア患者を対象とした外国第 III 相比較試験において、LIC 7 mg Fe/g dw 以上の患者群（ICL670 20 及び 30 mg/kg 投与）で DFO 投与群（連日持続皮下注入による計画的な投与）との非劣性が確認され、両群とも投与前と比較して有意な LIC 減少が認められた。また、ICL670 は DFO と同様に用量依存的に LIC 及び血清フェリチンの減少又は維持、鉄収支の増加を示した。

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

MDS を含む難治性貧血患者を対象とした外国臨床試験（0108 試験）及び鎌状赤血球貧血患者を対象とした外国臨床試験（0109 試験）においても 0107 試験成績と同様に用量依存的に LIC 及び血清フェリチンの減少、鉄収支の増加がみられた。

また、個々の患者の輸血量（＜7 mL/kg/月，7～14 mL/kg/月，＞14 mL/kg/月）の違いが ICL670 の有効性に影響を及ぼす可能性を示す結果が得られた。ICL670 30 mg/kg では輸血量にかかわらず、LIC 及び血清フェリチンの減少が得られた。20 mg/kg では 14 mL/kg/月未満の輸血量の患者で LIC 及び血清フェリチンの減少が認められ、14 mL/kg/月を超える輸血量の患者で LIC 及び血清フェリチンは増加の傾向を示した。10 mg/kg では 7 mL/kg/月未満の輸血量の患者で LIC 及び血清フェリチンは不変であったが、7 mL/kg/月を超える輸血量の患者では LIC 及び血清フェリチンの増加が認められた。

ICL670 の鉄排泄量（糞・尿中の鉄量を測定）については、「効能・効果の設定根拠」の項に記載したように日本人患者と外国人患者で大きな違いがみられなかった。また、国内臨床試験（1101 継続投与試験）の成績から個々の輸血量についても外国人患者と同様の傾向がみられた。

一方、国内及び外国臨床試験成績では、用量に 관련된副作用の発現がみられ、特に血中クレアチニン増加は、ICL670 20 及び 30 mg/kg の高用量で高頻度に認められた。また、外国臨床試験において、血清クレアチニンの増加に個々の患者の輸血量及び ICL670 の用量との関連性を示唆する結果が得られ、輸血量が少ない患者に高用量の ICL670 を投与された患者で高頻度に発現する傾向がみられたことから、明確な機序の解明には至っていないが、本剤による過剰な鉄キレート効果による可能性が考えられた（Table 2-1）。

以上の所見より、本剤の治療開始用量としては、国内及び外国臨床試験からの有効性及び安全性の結果を踏まえて、20 mg/kg が妥当な用量であると考ええる。

Table 2-1 ICL670 投与量別、輸血量別での血清クレアチニン増加により減量を必要とした患者

	ICL670 ≤ 10 mg/kg N=227 n/N (%)	ICL670 20 mg/kg N=182 n/N (%)	ICL670 30 mg/kg N=243 n/N (%)
1 ヶ月あたりの輸血量			
< 7 mL/kg (n=146)	2/60 (3.3)	8/35 (22.9)	10/51 (19.6)
7～14 mL/kg (n=419)	2/136 (1.5)	13/118 (11.0)	30/165 (18.2)
> 14 mL/kg (n=87)	0/31 (0)	0/29 (0)	3/27 (11.1)

Source : [2.5 Table 5-20]

外国では β サラセミアなどの先天性の疾患を対象に臨床試験を実施したので 16 歳未満の患者の比率は約 45%と多く、その内訳は 2～6 歳未満が約 8%，6～12 歳未満は約 19%，12～16 歳未満は約 18%であった。本剤の薬物動態の成績では、小児での ICL670 の曝露量は成人と比較して低い傾向が示され、成人になると年齢による大きな変化はみられなかった。有効性については、成

人と高齢者（65 歳以上）で大きな違いはみられず、小児は成人と比較して低い傾向がみられた。安全性については、小児（2 歳以上）、成人及び高齢者（65 歳以上）での年齢間の違いによる有害事象の発現頻度及びその内容に特に大きな違いがみられなかった。

以上の所見より、各患者の開始用量での有効性及び安全性をモニタリングしながら適切な用量調節を適切に行うことで、小児又は高齢者に対し特別の用量設定をする必要はないと考える。

ICL670 のバイオアベイラビリティは食事により上昇し、又標準食に比較して高脂肪食を摂取後に投与した場合にその影響は顕著であった。標準食摂取後に ICL670 を投与したときの C_{max} 及び AUC は空腹時投与に比べてそれぞれ 47%及び 49%上昇し、高脂肪食摂取後の投与ではそれぞれ 77%及び 100%上昇した。一方、食前 30 分に投与した場合には食事の脂肪含量に関わらず C_{max} 及び AUC の増加は 20%であり、影響はわずかであった。以上の所見より、ICL670 は食事の影響を受けるために、空腹時（少なくとも食事の 30 分前）に服用することが妥当であると考えた。

本剤は水に懸濁して服用するために、服用時には均等に懸濁されている必要がある。しかし、懸濁する水の量が少ないと容器の下部に沈降することがあることから、臨床試験での使用経験より 100 mL 以上の水で懸濁して服用することを推奨した。

また、ICL670 30 mg/kg を超えた用量については、長期投与による臨床試験成績はなく、安全性及び有効性プロファイルは不明であるため、30 mg/kg を超えた用量での使用は避けることが妥当であると考えた。

以上の所見を踏まえて、ICL670 の【用法及び用量】として「通常、デフェラシロクスとして 20 mg/kg を 1 日 1 回、水 100 mL 以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 30 mg/kg を超えないこと。」を設定した。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】については以下により設定した。

（1）本剤の薬物動態は食事の影響を受けやすいため空腹時に服用し、服用後 30 分間は食事をしないこと（【薬物動態】2. 食事の影響の項参照）。

用法及び用量において空腹時投与を設定しているため、その設定理由及び服用後の食事の時期に関する注意書きを設定した。

（2）1 ヶ月あたりの輸血量が人赤血球濃厚液 7 mL/kg 未満（成人では 4 単位/月未満に相当）の場合は、初期投与量（1 日量）として 10 mg/kg を投与することを考慮すること。

外国臨床試験成績では、輸血量が 7 mL/kg/月未満（輸血による鉄摂取量少ない）の患者に対し、ICL670 10 mg/kg を投与した結果、LIC 及び血清フェリチンは投与前と比較して不変（維持）で

あり、慢性鉄過剰症の病態を急激に悪化させる結果は得られていない。一方、輸血量にかかわらず血清クレアチニンの増加は低頻度であった。以上の結果より、輸血量が 7 mL/kg/月未満（成人では 4 単位/月未満に相当）の患者には 10 mg/kg を初期投与量として検討することを推奨するために設定した。

（3）投与開始後は血清フェリチンを毎月測定すること。用量調節にあたっては、患者の血清フェリチンの推移を 3～6 ヶ月間観察し、その他の患者の状態（安全性、輸血量等）及び治療目的（体内鉄蓄積量の維持又は減少）も考慮して 5～10 mg/kg の間で段階的に増減を行うこと。なお、本剤投与により血清フェリチンが継続して 500ng/mL を下回った患者での使用経験は少ないので、本剤による過剰な鉄除去には注意すること。

LIC の経時的変化は血清フェリチンの変化に相関することは一般的に認識されており、又、簡便に測定できる血清フェリチンは、通常の診療でも使用されていることから、本剤の用量調節に際しては、血清フェリチンをモニタリングすることを推奨する。

上記したように、本剤は用量依存的に LIC 及び血清フェリチンの減少又は維持、鉄収支の増加を示すが、一方では用量に相関した副作用の発現がみられ、特に血中クレアチニン増加は、ICL670 20 及び 30 mg/kg の高用量で高頻度に認められた。血清クレアチニンの増加には、個々の患者の輸血量及び ICL670 の用量との関連性を示唆する結果が得られており、輸血量が少ない患者に高用量の ICL670 を投与された患者で高頻度に発現する傾向がみられ、明確な機序の解明には至っていないが、本剤による過剰な鉄キレート効果による可能性が考えられている。

以上の所見より、開始用量で十分な効果がみられない場合には、血清フェリチンの推移、患者の状態（安全性、輸血量等）と治療目的（体内鉄蓄積量の維持又は減少）を考慮して、増量による過剰な鉄キレート効果による安全性上のリスクを避けるために 5～10 mg/kg ごとに増量することを推奨する。また、血清フェリチンが 500 ng/mL を下回って本剤を投与した症例が少なく、本剤の過剰な鉄除去による影響が不明であるため、注意喚起を行うこととした。

（4）本剤投与によって血清クレアチニンの増加があらわれることがあるので、投与開始前に血清クレアチニン値を 2 回測定し、投与開始後は 4 週毎に測定すること。腎機能障害のある患者や、腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者では、腎機能が悪化するおそれがあるので、治療開始又は投与量変更後 1 ヶ月間は毎週血清クレアチニンを測定すること。

本剤投与後、成人患者では、連続 2 回の来院時において、治療前の平均値の 33%を超える本剤に起因した血清クレアチニンの増加が認められた場合には、デフェラシロクスとして 10mg/kg 減量すること。減量後も更に血清クレアチニンが増加し、かつ施設基準値を超える場合には休薬すること。小児患者では、連続 2 回の来院時において血清クレアチニンが基準範囲の上限を超え

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

ている場合には、デフェラシロクスとして 10mg/kg 減量すること。減量後も更に血清クレアチニンの増加が認められる場合には休薬すること。

ICL670 投与症例で高頻度にみられた臨床検査値異常は血清クレアチニンの軽度な増加で、その発現は用量に相関して増加した。血清クレアチニンの増加は、投与前と比較して 50%以下であり、基準値上限の 2 倍を超えるものではなかった。投与前と比較して 2 回以上連続して 33%以上の血清クレアチニンの増加は約 39%の患者にみられたが、約 70%の患者は減量することなく投与が継続され、投与中に 33%未満への低下がみられた。また、約 30%の患者が減量して投与され、投与中に 33%未満に低下、血清クレアチニンのさらなる増加はみられなかった。外国臨床試験成績では、投与前と比較して 2 回以上連続して 33%以上の血清クレアチニンの増加に対して、大半の患者が未処置にて継続投与が可能であった。しかしながら、血清クレアチニンの増加には、個々の患者の輸血量及び ICL670 の用量との関連性を示唆する結果が得られており、輸血量が少ない患者に高用量の ICL670 を投与された患者で高頻度に発現する傾向がみられ、明確な機序の解明には至っていないが、本剤による過剰な鉄キレート効果による可能性が考えられることから、上記の減量基準を設定することとした。

なお、血清クレアチニンは日内変動もあるため、投与開始前の 2 回の来院時における測定値の平均をベースラインに設定した。また、腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は国内外ともに行われていないため、腎機能障害を有する患者における安全性は確認されていない。よって、すでに腎機能障害がある患者及び腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者では、本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあるので、治療開始又は投与量変更後 1 ヶ月間は毎週血清クレアチニンを測定し、慎重に投与することとした。

3 参考文献

- 1) [Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al (2000)]Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med; 343:327-331.
- 2) [Olivieri NF and Brittenham GM (1997)]Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood; 89:739-761.
- 3) [Porter J (2001)]Practical management of iron overload. Br J Haematol; 115:239-252.
- 4) [Cumming RL, Millar JA, Smith JA, et al. (1969)]Clinical and Laboratory Studies on the Action of Desferrioxamine. Brit J Haemat; 17:257-263
- 5) [Olivieri NF (1999)]The β -thalassemias. N Engl J Med; 341:99-109.
- 6) [Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al (2007)]Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol; 78:487-94.
- 7) [Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al(1993)]Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. Am J Hematol. ;42(1):81-85
- 8) [Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. (2005)] Prognostic factor and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria:A basis for clinical decision making. J Clin Oncol; 23:7594-7603.
- 9) [Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al (1994)]Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med. ;331(9):574-578.

1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 禁忌欄	4
1.1 禁忌の案	4
1.2 禁忌の案の設定根拠	4
2 慎重投与欄	4
2.1 慎重投与の案	4
2.2 慎重投与の案の設定根拠	4
3 重要な基本的注意欄	4
3.1 重要な基本的注意の案	4
3.2 重要な基本的注意の案の設定根拠	5
4 相互作用欄	7
4.1 相互作用の案	7
4.2 相互作用の案の設定根拠	7
5 副作用欄	8
5.1 副作用の案	8
5.2 副作用の案の設定根拠	10
6 高齢者への投与欄	12
6.1 高齢者への投与の案	12
6.2 高齢者への投与の案の設定根拠	13
7 妊婦，産婦，授乳婦への投与欄	13
7.1 妊婦，産婦，授乳婦への投与の案	13
7.2 妊婦，産婦，授乳婦への投与の案の設定根拠	13
8 小児等への投与欄	14
8.1 小児等への投与の案	14
8.2 小児等への投与の案の設定根拠	14
9 臨床検査結果に及ぼす影響欄	14
9.1 臨床検査結果に及ぼす影響の案	14
9.2 臨床検査結果に及ぼす影響の案の設定根拠	14
10 過量投与欄	15
10.1 過量投与の案	15
10.2 過量投与の案の設定根拠	15

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

11	適応上の注意欄	15
11.1	適応上の注意の案	15
11.2	適応上の注意の案の設定根拠	15
12	その他の注意欄	16
12.1	その他の注意の案	16
12.2	その他の注意の案の設定根拠	16

本添付文書案は、2008 年 1 月 23 日に改訂された CDS (Core Data Sheet) の記載に準拠して設定した。

1 禁忌欄

1.1 禁忌の案

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(赤枠)

1.2 禁忌の案の設定根拠

重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、過敏症状の既往のある患者に対する一般的な注意として投与禁忌を設定した。

2 慎重投与欄

2.1 慎重投与の案

- (1) 腎機能障害のある患者及び腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

2.2 慎重投与の案の設定根拠

- (1) 国内外の臨床試験及び海外製造販売後に報告された副作用より、すでに腎機能障害がある患者及び腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者では、本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあることから、慎重投与とした。詳細は「CTD1.8.2 用法及び用量に関連する使用上の注意 (4) 案の設定根拠」の項を参照。
- (2) 国内外の臨床試験及び海外製造販売後に報告された副作用より、すでに肝臓機能障害がある患者では、本剤投与により肝機能障害が悪化するおそれがあることから、慎重投与とした。詳細は「3.2 重要な基本的注意の案の設定根拠 (4)」の項を参照。

3 重要な基本的注意欄

3.1 重要な基本的注意の案

- (1) 本剤は難治性貧血の治療について十分な知識・経験を持つ医師の下で、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 尿蛋白を 4 週毎に測定し、尿蛋白/クレアチニン比が 1.0mg/mg を超えた場合は休薬すること。

- (3) 下痢又は嘔吐を発現した場合は、腎機能が悪化するおそれがあるので、十分な水分補給を行うこと。
- (4) 本剤投与によって、肝機能検査値異常があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼの持続的な上昇が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。肝機能検査値異常の原因が判明し、肝機能検査値が正常化した場合に本剤による治療を再開する際には、本剤を減量して治療を再開すること。
- (5) 本剤投与によって難聴及び水晶体混濁、視神経炎が報告されているので、投与開始前及び投与後は定期的（6 ヶ月毎）に聴力検査及び眼科的検査（眼底検査を含む）を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤と他の鉄キレート剤療法との併用は、安全性が確立されていないため、推奨されない。
- (7) 本剤投与中にめまい、視覚・聴力障害があらわれることがあるので、患者に注意喚起し、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。
- (8) 血清フェリチンが 1,000 又は 2,500 ng/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。^{1~3)}

3.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

- (1) 本剤は体外へ鉄を排泄させる薬剤として、輸血による慢性鉄過剰症の患者に使用されるものであり、適正使用の観点から設定した。
- (2) 蛋白尿は腎機能障害の指標のひとつであることから、尿蛋白のモニタリングを 4 週毎に行うよう注意喚起するとともに、異常が認められたときには休薬し、適切な処置を行うことが重要であると考え、設定した。
- (3) 下痢や嘔吐時には、腎臓に対する影響を考え、十分な水分補給を行うよう注意喚起が必要であることから、設定した。
- (4) 海外臨床試験で対象となった被験者の多くは、輸血感染性慢性ウイルス性肝炎あるいは慢性鉄過剰症による肝障害のため、治験開始時にすでに肝機能検査値異常が認められた。国内 1101 試験の 1 年継続投与試験では、一過性の肝トランスアミナーゼの上昇が 1 例にみられた。海外の β サラセミア患者を対象とした臨床試験（0107 試験）では 3 例がトランスアミナーゼ上昇のため治験薬の投与を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係が疑われた。海外製造販売後 1 年間の使用経験より、肝トランスアミナーゼ上昇が自発報告として 63 例（推定患者数 12,698 人）報告されている [5.3.6]。以上の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験より、肝機能のモニタリングを定期的に行うよう注意喚起するとともに、肝機能の異常が認められたときには休薬し、適切な処置を行うことが重要であると考え、設定した。なお、肝機能検査値異常の原因が判明し、肝機能検査値が

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

正常化した場合に本剤の投与を再開するときの注意として、安全性を考慮して減量による治療再開を設定した。

- (5) 海外の臨床試験及び海外製造販売後に報告された重篤な副作用について記載し、注意を喚起する必要があると判断したため設定した。尚、検査頻度については、臨床試験において、これらの有害事象が投与開始後から平均で 6 ヶ月以上 1 年未満の期間内に発現していることから、検査間隔を 6 ヶ月毎とした。詳細は「5.2 副作用の案の設定根拠」の項を参照。
- (6) 本剤と他の鉄キレート剤の併用療法の臨床試験は国内外ともに行われておらず、安全性は確認していない。一般的に、同じ薬理作用を有する薬剤を併用投与することにより、両剤の毒性が増強する可能性が考えられたため、他の鉄キレート剤との併用には注意するよう設定した。
- (7) 本剤投与によりめまいや疲労の副作用が発現する可能性があり、さらに本剤投与によって難聴及び水晶体混濁が報告されていることから、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事する場合に注意する必要があると考え、設定した。
- (8) 血清フェリチン値とヘモクロマトーシスとの関連、血清フェリチン値と生命予後との関連についての公表論文において 1) 生命予後との関連について、輸血による慢性鉄過剰症の患者で、心機能異常及び肝機能異常の発現した患者うち 90%を超える患者で、また、死亡した患者のほとんど (37/38 例) で血清フェリチンが 1,000 ng/mL を超えていたこと、2) 原疾患が MDS で、頻回輸血により血清フェリチンが 1,000 ng/mL を超えている患者では、血清フェリチンが高値になるにしたがい生存期間が短縮していたこと、3) 生命に関わる心障害 (心不全を伴う心筋症) の発現リスクが、血清フェリチンが 2,500 ng/mL を超えると高くなることが報告されている。これらの報告は、血清フェリチン値が 1,000 ng/mL 又は 2,500 ng/mL を超えた場合に臓器障害を引き起こすリスクが高まることや生存期間に影響することを示唆しており、慢性鉄過剰症の治療開始の目安となると考える。そのため、添付文書中で、参考となると情報として情報提供することが必要であると考えられたことから、設定した。

1) Takatoku M, et al. : Eur J Haematol 78, 487, 2007

2) Malcovati L, et al. J Clin Oncol; 23, 7594, 2005

3) Olivieri NF, et al. : N Engl J Med., 331(9), 574, 1994

4 相互作用欄

4.1 相互作用の案

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム含有制酸剤	両剤の作用が減弱する可能性がある。	本剤とキレートを形成する。
CYP3A4 で代謝される薬剤 シクロスポリン シンバスタチン ミダゾラム 経口避妊薬等	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。 健康成人に本剤とミダゾラム（経口投与、国内未承認の用法）を併用投与した場合、ミダゾラムのAUCが17%低下したとの報告がある。	本剤の弱いCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されと考えられる。
潰瘍を誘発する可能性のある薬剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤 副腎皮質ステロイド剤 経口ビスホスホネート	本剤投与中に胃潰瘍（多発性潰瘍）、十二指腸潰瘍、胃腸出血があらわれたとの報告がある。	胃腸刺激のリスクが高まる可能性がある。
抗凝血剤	胃腸出血があった場合、併用により出血が助長されたとの報告がある。	抗凝血剤の作用による。

4.2 相互作用の案の設定根拠

本剤は、本剤 2 分子が 3 価の鉄と錯体を形成する鉄キレート剤である。鉄を含めた金属と本剤との錯体形成を調べた実験において、本剤は銅イオン並びに亜鉛イオンに対する親和性が低く、鉄に対して高い選択的親和性を示したが、アルミニウムに対しても親和性があった。したがって、アルミニウム含有制酸剤を併用投与することにより、両剤の作用が減弱する可能性があることから設定した [2.6.2.2.1.4]。

ICL670 の CYP3A4 への影響を検討するため、ICL670 投与前及び ICL670 が定常状態にあるときにミダゾラムを投与したときのミダゾラムの PK を評価することを主要目的とし、ミダゾラムと ICL670 の併用投与時の安全性を評価することを副次目的とした試験（2126 試験）を実施した。その結果、ICL670 と併用投与時にミダゾラムの C_{max} が 23%低下し、 AUC_{inf} が 17%低下したことから、ICL670 によるミダゾラム代謝酵素である CYP3A4 の弱い誘導効果が示唆された。この結果より、CYP3A4 で代謝される他の薬剤についても本剤併用投与により、代謝が促進される可能性があり、注意して併用する必要があると判断されたため、ミダゾラム以外の薬剤としてシクロスポリン、シンバスタチン、経口避妊薬を記載した。

潰瘍を誘発する薬剤を併用投与することにより、胃腸刺激の危険性が高まる可能性がある。本剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイド剤、経口ビスホスホネートを併用療法して

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

いた患者において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血があらわれたとの報告があることから、併用注意として設定した。

本剤と抗凝血剤を併用する場合には、胃腸出血が悪化するおそれがあり、本剤投与中に胃腸出血を発現した症例のうち、抗凝血剤の投与を受けていた患者において出血が助長されたとの報告があることから、併用注意として設定した。

5 副作用欄

5.1 副作用の案

国内第 I 相臨床試験において、本剤の単回投与を受けた輸血による鉄過剰症患者（原疾患：骨髄異形成症候群、再生不良性貧血等）26 例中 4 例（15.4%）に、1 週間投与を受けた 26 例中 6 例（23.1%）に、1 年間の継続投与を受けた 21 例中 11 例（52.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。単回投与で認められた主な副作用は、下痢 2 例（7.7%）であった。1 週間投与で認められた主な副作用は、下痢 2 例（7.7%）、悪心 2 例（7.7%）、血中クレアチニン増加 2 例（7.7%）であった。継続投与で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加 6 例（28.6%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 4 例（19.0%）、血中 ALP 増加 3 例（14.3%）であった。

海外第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験において、本剤の投与を受けた β サラセミア患者 421 例中 169 例（40.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、血中クレアチニン増加 48 例（11.4%）、発疹 36 例（8.6%）、腹痛 35 例（8.3%）、悪心 27 例（6.4%）、下痢 23 例（5.5%）、便秘 12 例（2.9%）、トランスアミナーゼ上昇 11 例（2.6%）、嘔吐 11 例（2.6%）等であった。

海外第 II 相臨床試験において、本剤の投与を受けた骨髄異形成症候群やダイヤモンド・ブラックファン貧血等の難治性貧血患者 99 例中 64 例（64.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 25 例（25.3%）、悪心 19 例（19.2%）、血中クレアチニン増加 16 例（16.2%）、嘔吐 11 例（11.1%）、腹痛 11 例（11.1%）、消化不良 5 例（5.1%）、発疹 5 例（5.1%）、頭痛 4 例（4.0%）、腹部膨満 3 例（3.0%）、便秘 3 例（3.0%）、胃炎 3 例（3.0%）、疲労 2 例（2.0%）、蛋白尿 2 例（2.0%）等であった。

海外第 II 相臨床試験において、本剤の投与を受けた鎌状赤血球貧血患者 132 例中 51 例（38.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 16 例（12.1%）、下痢 12 例（9.1%）、嘔吐 7 例（5.3%）、血中クレアチニン増加 6 例（4.5%）、腹痛 5 例（3.8%）、上腹部痛 5 例（3.8%）、腹部不快感 4 例（3.0%）、そう痒症 3 例（2.3%）、頭痛 3 例（2.3%）、発疹 3 例（2.3%）等であった。

（承認時までの集計）

（1）重大な副作用

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血管神経性浮腫、アナフィラキシー等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 急性腎不全（頻度不明）、腎尿細管障害（頻度：0.1%-1.0%）：急性腎不全、腎尿細管障害（ファンコニー症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝炎（0.1%～1%未満）、肝不全（頻度不明）：肝硬変や多臓器不全等を合併している患者で、肝不全が認められているので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合は休薬し、適切な処置を行うこと。
- 4) 胃潰瘍（多発性潰瘍を含む）（0.1%～1%未満）、十二指腸潰瘍（0.1%～1%未満）、胃腸出血（0.1%～1%未満）：胃潰瘍（多発性潰瘍を含む）、十二指腸潰瘍、胃腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 聴力障害（難聴）（0.1%～1%未満）：難聴等の聴力障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 水晶体混濁（初期の白内障）（0.1%～1%未満）、視神経炎（0.01%～0.1%未満）：水晶体混濁、視神経炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。^{注1)}

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	1%～10%未満	0.1%～1%未満	0.01%～0.1%未満
精神障害	-	-	-	不安、睡眠障害	-
神経系障害	-	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼障害	-	-	-	黄斑症	-
呼吸器系障害	-	-	-	咽喉頭痛	-
胃腸障害	-	-	下痢、便秘、嘔吐、悪心、腹痛、腹部膨満、消化不良	胃炎	食道炎
肝胆道系障害	-	-	臨床検査値異常（AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加）	胆石症	-
皮膚及び皮下組織障害	白血球破碎性血管炎、蕁麻疹	-	発疹 ^{注3)} 、そう痒症	色素沈着障害	-

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	1%～10%未満	0.1%～1%未満	0.01%～0.1%未満
腎及び尿路障害	－	血中クレアチニン増加	蛋白尿	－	－
全身障害	－	－	－	発熱，浮腫，疲労	－

注1) 副作用の頻度については海外での臨床試験に基づき分類した。

注2) 海外の自発報告でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

注3) 重度な発疹があらわれたときには休薬し，適切な処置を行うこと。投与を再開する場合には，低用量から開始すること。

5.2 副作用の案の設定根拠

国内臨床試験（1101 試験）における単回及び 1 週間の反復投与（26 例），並びに 1 年間の継続投与（21 例）で，それぞれ 2 例以上の被験者で認められた副作用を記載した。海外臨床試験（0106，0107，0108，0109 試験）については，発現率が 2%を超える副作用を対象被験者の原疾患別に分類し，記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明）：海外製造販売後 1 年 2 ヶ月間（2006 年 12 月 31 日データカットオフ）の使用経験より，本剤の治療を受けた患者で過敏症反応が 41 例報告された。その内訳は，アナフィラキシー反応が 4 例（うち 1 例は血管浮腫を併発），血管浮腫が 1 例，蕁麻疹や顔面腫脹や呼吸困難を併発した他の過敏症反応が 12 例，蕁麻疹が 24 例であった。アナフィラキシー反応を発現した患者については，本剤との時間的関連性が疑われた。そのため，本剤投与中はショック，及び，血管神経性浮腫などのアナフィラキシー様症状に注意し，このような異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うことが必要であると判断したため，本剤の重大な副作用として設定した。[5.3.6-3]
- 2) 急性腎不全（頻度不明），腎尿細管障害（頻度：0.1%～1.0%未満）：急性腎不全について，海外製造販売後 1 年 2 ヶ月間（2006 年 12 月 31 日データカットオフ）の使用経験より，本剤の治療を受けた患者で転帰死亡の急性腎不全が 8 例，転帰死亡以外の急性腎不全が 18 例報告された。またこの使用経験より，血清クレアチニンが 3.0 mg/dL を超えて増加した症例は 8 例であった。これらの症例の多くで，急性腎不全に関連する他の要因（他剤併用薬，合併症等）が考えられたが，転帰死亡以外の急性腎不全 18 例中 4 例，及び 3.0 mg/dL を超える血清クレアチニンの増加が認められた 8 例中 2 例では，本剤との関連性を完全には否定できなかった。腎尿細管障害について 2007 年 12 月 31 日までに得られた治験及び市販後の安全性データより，治験からの報告で，かつ医師が本剤との関連性を疑った腎尿細管障害が 3 例判明した。以上より，本剤投与中は急性腎不全及び腎尿細管障害に注意し，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うことが必要であると判断したため，本剤の重大な副作用として設定した。[5.3.6-3]

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

- 3) 臨床試験成績において、肝炎が 0.1-1%未満の頻度で認められた。海外製造販売後から 2007 年 10 月 31 日までに集積された情報を元に「肝不全」等にて検索した結果、24 例の集積が判明した。報告された 24 例の多くは肝臓に肝硬変などの重度の基礎疾患を有していたことから、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た。以上のことから、本剤投与中は肝炎、肝不全に注意し、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合は休薬し、適切な処置を行うことが必要であると判断したため、本剤の重大な副作用として設定した。
- 4) 胃潰瘍（多発性潰瘍を含む）（0.1%～1.0%未満）、十二指腸潰瘍（0.1%～1.0%未満）、胃腸出血（0.1%～1.0%未満）：ラット及びマウスを用いた反復投与毒性試験では、200 mg/kg/day 以上の用量において、投与後最短 2 週間から胃の糜爛／潰瘍／炎症が認められ、長期の反復投与毒性試験では、同所見が低い用量から観察された。海外臨床試験では胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吐血、下血が各 1 例ずつあった。海外製造販売後 2 年間までに集積された情報を基に「胃腸出血 NEC、胃腸潰瘍と穿孔 NEC、胃腸の炎症」にて検索した結果、87 例の集積が判明した。これらの事象は小児患者においても認められ、9 例（胃潰瘍 7 例、十二指腸潰瘍 1 例、食道潰瘍 1 例）は胃腸潰瘍と出血を伴っていた。胃潰瘍を発現した患者のうち 4 例は多発性潰瘍も報告されていた。用量依存性は認められなかった。以上より、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合は休薬し、適切な処置を行うことが必要であると判断したため、本剤の重大な副作用として設定した。
- 5) 聴力障害（難聴）（0.1%～1%未満）：国内臨床試験では、難聴などの聴覚障害は認められていない。海外臨床試験では聴力低下、難聴、突発性難聴の副作用が各 1 例ずつ報告された。海外製造販売後の使用経験より 2006 年 5 月 1 日から 2006 年 10 月 31 日までの期間で難聴が 8 例、自発報告として報告された。以上のことから本剤の重大な副作用として設定した。
- 6) 水晶体混濁（初期の白内障）（0.1%～1%未満）、視神経炎（0.01%～0.1%未満）：ラットを用いた非臨床試験では、高用量投与群で投与 11 週目から白内障が認められ、投与 26 週目までにはすべての投与群で水晶体の変化が認められた。国内臨床試験では、白内障などの眼障害は認められていないものの、海外臨床試験では水晶体混濁や初期の白内障が 2 例に認められた。海外製造販売後 1 年間の使用経験より、自発報告として水晶体混濁が 2 例報告された。海外製造販売後 2 年間までの使用経験より、視神経炎が 3 例報告された。本剤と同じ鉄キレート剤のデスフェラルでは、水晶体混濁、視力低下、夜盲、色覚異常、視野欠損、霧視、網膜色素変性、視力消失、視神経炎、暗点、角膜混濁などの眼障害が報告されている。以上のことから、定期的に眼科検査を行い、慎重に対処するべきであると考え設定した。

(2) その他の副作用

海外臨床試験（0106, 0107, 0108, 0109 試験）において、本剤の投与を受けた β サラセミア患者 421 例、難治性貧血患者 99 例、鎌状赤血球貧血患者 132 例の合計 652 例中 3 例以上の被験者に認められた副作用を表示した。その際、以下のとおり、同類の副作用をひとつの副作用 MedDRA 用語（PT）に併合し、併合した PT 別に頻度を求めた。

PT（併合した PT）：腹痛（腹痛・上腹部痛・下腹部痛・腹部不快感・胃不快感），血中クレアチニン増加（血中クレアチニン異常，腎機能障害，腎不全），下痢（腸雑音異常・下痢・軟便・排便回数増加・消化管運動過剰），浮腫（水分過負荷・末梢性浮腫），疲労（倦怠感，無力症），難聴（聴力低下・突発難聴），咽喉頭痛（咽喉刺激感），色素沈着障害（皮膚変色），蛋白尿（尿中 β_2 ミクログロブリン増加・尿中アルブミン陽性），そう痒症（痒疹・全身性そう痒症），発熱（熱感），発疹（そう痒性皮疹・斑状丘疹皮疹・丘疹・アレルギー性皮膚炎・皮膚病変・蕁麻疹・紅斑性皮疹・斑状皮疹），睡眠障害（不眠症・傾眠）

例外として、「不整脈」と「動悸」はいずれも各 3 例に認められたが，健康成人及び患者を対象とした本剤の試験で心電図に影響がみられなかったこと，さらに鉄過剰症の患者は心臓における鉄沈着により不整脈を発現しやすいことから，表中には記載しなかった。なお，1 例または 2 例認められた「黄斑症」，「胆石症」については，臨床的な重要性や鉄キレート剤の class effect を考慮して，表中に記載した。1 例認められた「突然死」「QT 延長」については，治験薬との関連性がないと考えたため，表中に記載しなかった。1 例認められた「軽微な好中球減少症」については薬剤性肝炎の随伴症状である可能性が考えられ，表中に記載しなかった。

海外製造販売後 1 年 2 ヶ月の使用経験に基づき，「白血球破碎性血管炎」と「蕁麻疹」を表中の頻度不明の欄に記載した [5.3.6-3]。

海外製造販売後 2 年の使用経験より，食道炎が 11 例報告された。食道炎の 11 例中 4 例は胃腸潰瘍や胃腸出血等を伴わないものであり，内訳は試験より 3 例，自発報告 1 例であった。

6 高齢者への投与欄

6.1 高齢者への投与の案

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，海外において，本剤投与によって，消化器症状（特に下痢）が高齢者で多くあらわれることが報告されている。

6.2 高齢者への投与の案の設定根拠

一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下していることから、高齢者へ投与する場合の一般的な注意として、慎重に投与するよう、設定した。

さらに、外国臨床試験併合解析（0106, 0107, 0108, 0109 試験）による年齢別の副作用発現を調べたところ、消化器症状に関連する副作用（下痢、嘔吐）が 50 歳以上の患者で高頻度（発現頻度 10%以上）にみられた。その内訳は下痢が 26.9%（52 例中 14 例）、嘔吐が 11.5%（52 例中 6 例）であった。また、これら副作用は 65 歳以上の高齢者で下痢が 33.3%（30 例中 10 例）、嘔吐が 13.3%（30 例中 4 例）と高頻度にみられた。以上のことから、本剤投与により軽度から中等度の消化器症状に関連する副作用（特に下痢）が認められており、本副作用は他の年齢別患者集団と比較して 65 歳以上の患者集団で高い傾向を示しているため、慎重に投与するよう設定した。

7 妊婦、産婦、授乳婦への投与欄

7.1 妊婦、産婦、授乳婦への投与の案

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ラットにおいて、高用量で胎児の骨格変異の発現頻度（100 mg/kg/日）及び死産児数（90 mg/kg/日）が増加したとの報告がある。動物実験において、胎児へ移行したとの報告がある（ラット・30mg/kg 投与・母体の 15%量の移行、ウサギ・40mg/kg 投与・母体の 1.2%量の移行）。〕
- (2) 本剤服用中は授乳を避けさせること。〔ラットで母乳中へ移行することが報告されている。〕

7.2 妊婦、産婦、授乳婦への投与の案の設定根拠

- (1) 妊娠に対する影響を検討するための臨床試験は実施していない。非臨床試験で実施した催奇形性試験では本剤に催奇形性は認められなかった。出生前及び出生以後の発生に対する本剤の影響を評価した試験では母体致死量で死産児数が増加することが示された。また、動物実験で胎児への移行が認められた。本剤の妊娠女性における使用経験は極めて少なく、安全性は確立していないことより、設定した。
- (2) 授乳に対する影響を検討するための臨床試験は実施していない。非臨床試験においては、本剤は動物の乳汁中に分泌され、乳汁中濃度は血中濃度の約 20 倍に達することが示された。海外臨床試験では本剤の投与を受けた産婦による授乳の経験はない。以上より本剤服用中は授乳を行わないことが推奨されることから、設定した。

8 小児等への投与欄

8.1 小児等への投与の案

- (1) 海外臨床試験において、小児患者に投与した場合、小児患者の暴露量の方が成人の暴露量に比べて約 20～30%低かったとの報告がある。
- (2) 国内においては小児の使用経験はない。また、海外においては 2 歳未満の使用経験はない。
- (3) 小児の投与量については、体重の変化を考慮すること。

8.2 小児等への投与の案の設定根拠

- (1) 0105 試験及び 0106 試験において、本薬を小児（18 歳未満）及び成人（18 歳以上）患者に 4 週間反復投与したときの薬物動態パラメーターを 0105 試験での成人 β サラセミア患者の曝露量と比較した場合、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%低かったことから、設定した。尚、小児の曝露量が低くなる詳細なメカニズムについては不明である。
- (2) 国内外における使用経験について、情報提供することが必要と判断したため、設定した。
- (3) 成長期であることから、体重を測定し、用法及び用量の項にしたがって、投与量を再計算することが推奨されることから、設定した。

9 臨床検査結果に及ぼす影響欄

9.1 臨床検査結果に及ぼす影響の案

化学的便潜血検査で、本剤により排泄された鉄により偽陽性を示す可能性がある。

9.2 臨床検査結果に及ぼす影響の案の設定根拠

便潜血反応検査は免疫学的便潜血検査と化学的便潜血検査の 2 法に大別される。

免疫学的便潜血検査においては、ヒトヘモグロビン抗原に対する抗原抗体反応を用いることから、特異性が高く、本剤により排泄された鉄が影響を与える可能性は極めて低いと考える。

一方、従来法である化学的便潜血検査は、ヘモグロビンのペルオキシダーゼ様作用を利用して過酸化水素存在下でクロモゲン（色原体）の酸化発色により判定しており、ヘモグロビンに特異的ではない。また、本法による検査キットの添付文書中に、偽陽性を示す原因となる可能性のある物質として塩化第二鉄が記載されていること、鉄剤の服用によっても偽陽性となることが知られていることから、本剤とキレートを形成することにより便中に排泄された鉄が本反応に影響を与える可能性は否定できない。

よって、化学的便潜血検査については、添付文書上で情報提供する必要があると考え、設定した。

10 過量投与欄

10.1 過量投与の案

海外において、鉄過剰の β サラセミア患者における本剤 80 mg/kg の単回投与で、軽度の悪心及び下痢が認められた。また、海外において、処方量の 2～3 倍量を数週間服用したとの報告がある。そのうちの 1 例に軽症の肝炎が認められたが、投与中止後、長期に及ぶ影響なく回復した。

徴候、症状：急性の症状として悪心、嘔吐、頭痛及び下痢があらわれる可能性がある。

処置：催吐又は胃洗浄並びに対症療法等の適切な処置を行うこと。

10.2 過量投与の案の設定根拠

国内臨床試験において、過量投与が報告された症例はなかった。海外臨床試験で鉄過剰の β サラセミア患者における 80 mg/kg の単回投与では忍容性が認められ、軽度の悪心及び下痢が認められたのみであった。海外製造販売後 1 年の間に過量投与の自発報告が 3 例報告された。このうち、投薬過誤により 37.4 mg/kg/日の投与を受けた 11 歳の女性患者は腹痛を訴え、黄疸、暗色尿を発現した。患者の肝トランスアミナーゼも増加していた。患者は軽症の肝炎と診断され、投与を中止したところ 5 日後に症状は消失したと報告された。残りの 2 名の過量投与の報告については有害事象の発現がなかった。本剤の過量投与により悪心、嘔吐、頭痛及び下痢などの症状が現れる可能性があり、その場合には、投薬中止し嘔吐の誘発又は胃洗浄、並びに対症療法によって治療できると考えられる。ヒトでは透析で本剤を除去できるか不明である。本剤は血漿タンパク結合率が高いため、理論的には透析で除去できるとは考えにくい。以上の理由から本項を設定した。

11 適応上の注意欄

11.1 適応上の注意の案

- (1) 服用時：本剤は水 100 mL 以上で十分に懸濁して服用すること。また、コップ等の底に本剤が残った場合は、再度水で懸濁して服用すること。なお、本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりしないこと。
- (2) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

11.2 適応上の注意の案の設定根拠

- (1) 本剤は懸濁剤であることから、噛み砕いたり丸ごと飲み込んだりせずに、水に懸濁して服用するよう注意喚起を行う必要があると考え、設定した。
- (2) 本剤は PTP 包装された薬剤である。患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で緊急処置を要する症例が増加傾向にあるため、日

本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ」として添付文書の適用上の注意の項に統一文面で記載することになっていることから、設定した。

12 その他の注意欄

12.1 その他の注意の案

- (1) 本剤との因果関係は明らかではないが、本剤投与中に好中球減少や血小板減少等の血球減少が、主として骨髄不全を合併しやすい血液疾患患者においてあらわれたとの報告がある。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、原因が明らかでない血球減少があらわれた場合には休薬すること。本剤による治療の再開については、血球減少の原因が本剤以外の要因であることが判明した場合とすること。
- (2) 類薬であるデフェロキサミンと1日 500 mg 以上（経口）のビタミン C との併用では、心機能の低下がみられたとの報告がある。

12.2 その他の注意の案の設定根拠

- (1) 本剤による治療を受けた患者において血球減少が海外臨床試験で1例、海外製造販売後1年の使用経験では自発報告から48例報告されている（推定患者数 12,698 人）。これら患者の大部分は、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの血液疾患を有していた。血球減少の発現と本剤による治療との因果関係は明らかではないことから「その他の注意」として設定した。
- (2) 非臨床及び臨床試験を含めて、本剤とビタミン C との正式な併用試験は行われていないものの、本剤とビタミン C との併用時において、現在までの国内外の臨床試験でみられた心機能低下に関連した副作用は1例のみであった。本患者は、無処置にて自然回復し、その後も本剤とビタミン C を併用していたが、心機能低下に関連する有害事象の発現はみられなかった。しかしながら、類薬の DFO で高用量のビタミン C との併用時に心機能低下がみられたとの報告があることから、「その他の注意」として設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

目 次

1	医薬品の一般的名称について(通知)	3
2	International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)	7



薬食審査発第 0220001 号
平成 19 年 2 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品の一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

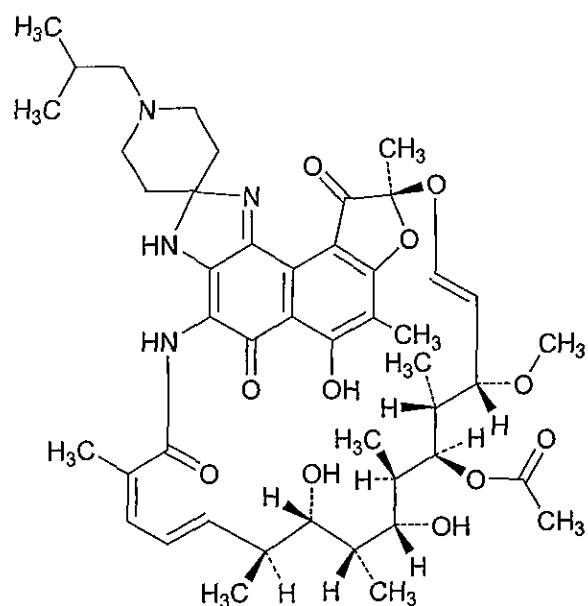
別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN
(ただし、今後、INN との整合が図られる可能性のある物質)

別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN 又は ISO 規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JAN に収載するべきとされたもの

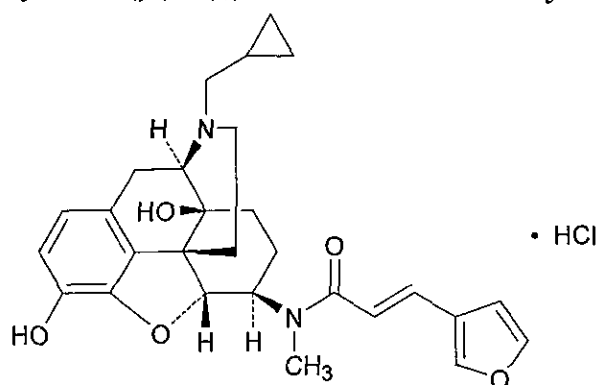
(別表 1)

該当物質なし

登録番号： 18-2-B7
 J A N (日本名)： リファブチン
 J A N (英 名)： Rifabutin



登録番号： 18-2-B10
 J A N (日本名)： ナルフラフィン塩酸塩
 J A N (英 名)： Nalfurafine Hydrochloride



登録番号： 18-3-B5
 J A N (日本名)： ラニビズマブ (遺伝子組換え)
 J A N (英 名)： Ranibizumab (Genetical Recombination)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 48

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–85) and Recommended (1–45) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 10, 2002* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 48

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–85) et recommandées (1–45) dans la *Liste récapitulative No. 10, 2002* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 48

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–85) y Recomendadas (1–45) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 10, 2002* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada

acolbifenum

acolbifene

(+)-(2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-[4-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-7-ol

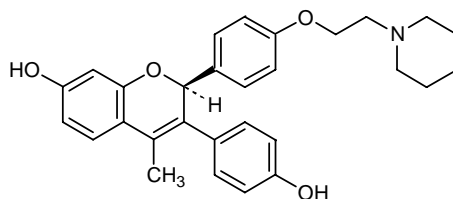
acolbifène

(+)-(2S)-3-(4-hydroxyphényl)-4-méthyl-2-[4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]phényl]-2H-1-benzopyran-7-ol

acolbifeno

(+)-(2S)-3-(4-hidroxiifenil)-4-metil-2-[4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-7-ol

$C_{29}H_{31}NO_4$



asoprisnilum

asoprisnil

11β-[4-[(E)-(hydroxyimino)methyl]phenyl]-17β-methoxy-17-(methoxymethyl)estra-4,9-dien-3-one

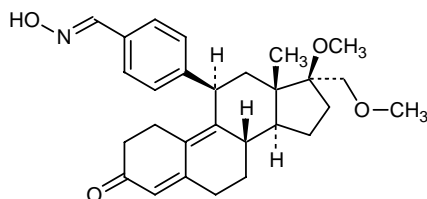
asoprisnil

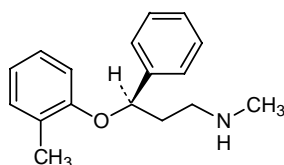
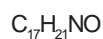
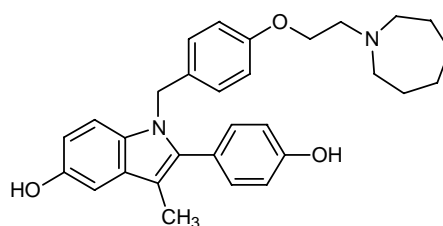
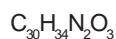
11β-[4-[(E)-(hydroxyimino)méthyl]phényl]-17β-méthoxy-17-(méthoxyméthyl)estra-4,9-diène-3-one

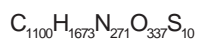
asoprisnilo

11β-[4-[(E)-(hidroxiimino)metil]fenil]-17β-metoxi-17-(metoximetil)estra-4,9-dien-3-ona

$C_{28}H_{35}NO_4$



atomoxetineatomoxetine (-)-(3*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amineatomoxétine (-)-(3*R*)-*N*-méthyl-3-(2-méthylphénoxy)-3-phénylpropan-1-amineatomoxetina (-)-(3*R*)-3-fenil-*N*-metil-3-(2-metilfenoxi)propan-1-amina**bazedoxifenum**bazedoxifene 1-[4-[2-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethoxy]benzyl]-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1*H*-indol-5-olbazédoxifène 1-[4-[2-(hexahydro-1*H*-azépin-1-yl)éthoxy]benzyl]-2-(4-hydroxyphényl)-3-méthyl-1*H*-indol-5-olbazedoxifeno 1-[4-[2-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)etoxi]bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1*H*-indol-5-ol**bifarceptum**bifarcept interferon α/β receptor (human isoform p40 precursor)bifarcept précurseur de la partie soluble de la chaîne 2 du récepteur humain de type I de l'interféron α et β bifarcept precursor de la fracción soluble de la cadena 2 del receptor humano de tipo I del interferón α y β



MLLSQNAFIV	RSLNLVLMVY	ISLVFGISYD	SPDYTDESCT
FKISLRNFRS	ILSWELKNHS	IVPTHYTLLY	TIMSKPEDLK
VVKNCANTTR	SFCDLTDEWR	STHEAYVTVL	EGFSGNTTLF
SCSHNFWLAI	DMSFEPPEFE	IVGFTNHINV	MVKFPSIVEE
ELQFDLSLVI	EEQSEGIVKK	HKPEIKGNMS	GNFTYIIDKL
IPNTNYCVSV	YLEHSDEQAV	IKSPLKCTLL	PPQGESEFS

coluracetamum

coluracetam

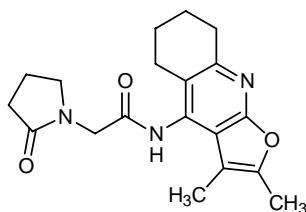
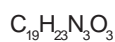
N-(2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-yl)-
2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamide

coluracétam

N-(2,3-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydrofuro[2,3-*b*]quinoléin-4-yl)-
2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acétamide

coluracetam

N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-
1-il)acetamida

**dapivirinum**

dapivirine

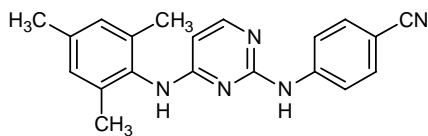
4-[[4-[(2,4,6-trimethylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzonitrile

dapivirine

4-[[4-[(2,4,6-triméthylphényl)amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzonitrile

dapivirina

4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]pirimidin-2-il]amino]benzonitrilo



deferasiroxum

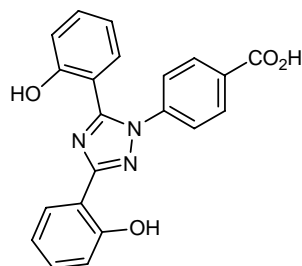
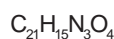
deferasirox

4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzoic acid

déférasirox

acide 4-[3,5-bis(2-hydroxyphényl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzoïque

deferasirox

ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]benzoico**degarelixum**

degarelix

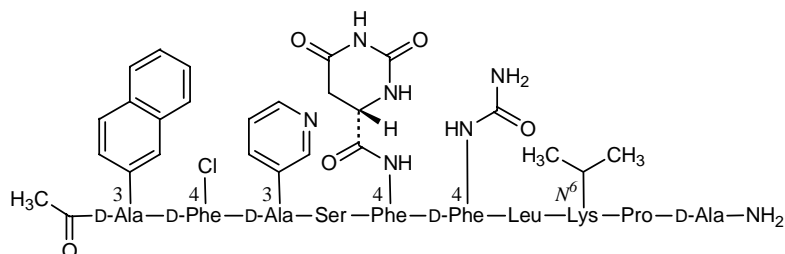
N-acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-*D*-alanyl-4-chloro-*D*-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-*D*-alanyl-*L*-seryl-4-[[[(4*S*)-2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl]carbonyl]amino]-*L*-phenylalanyl-4-(carbamoylamino)-*D*-phenylalanyl-*L*-leucyl-*N*⁶-(1-methylethyl)-*L*-lysyl-*L*-prolyl-*D*-alaninamide

dégarélix

acétyl-[3-(naphtalén-2-yl)-*D*-alanyl]-(4-chloro-*D*-phénylalanyl)-[3-(pyridin-3-yl)-*D*-alanyl]-*L*-séryl-[4-[[[(4*S*)-2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl]carbonyl]amino]-*L*-phénylalanyl]-[4-(carbamoylamino)-*D*-phénylalanyl]-*L*-leucyl-[*N*⁶-(1-méthyléthyl)-*L*-lysyl]-*L*-prolyl-*D*-alaninamide

degarelix

[*N*-acetil-3-(naftalen-2-il)-*D*-alanil]-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-[3-(piridin-3-il)-*D*-alanil]-*L*-seril-[4-[[[(4*S*)-2,6-dioxohexahidropirimidin-4-il]carbonil]amino]-*L*-fenilalanil]-[4-(carbamoilamino)-*D*-fenilalanil]-*L*-leucil-[*N*⁶-(1-metiletil)-*L*-lisil]-*L*-proil-*D*-alaninamida



dersalazinum

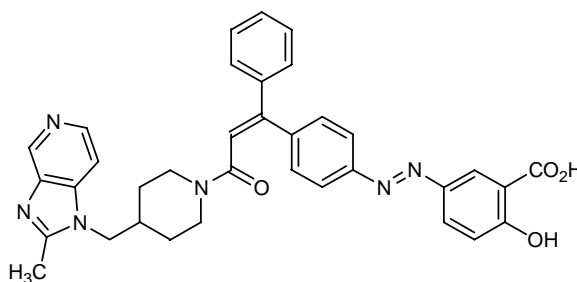
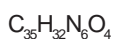
dersalazine

2-hydroxy-5-[[4-[(1*Z*)-3-[4-[(2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]-3-oxo-1-phenylprop-1-enyl]phenyl]diazényl]benzoic acid

dersalazine

acide 2-hydroxy-5-[[4-[(1*Z*)-3-[4-[(2-méthyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)méthyl]pipéridin-1-yl]-3-oxo-1-phénylprop-1-ényl]phényl]diazényl]benzoïque

dersalazina

ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(1*Z*)-3-[4-[(2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)metil]piperidin-1-il]-3-oxo-1-fenilprop-1-enil]fenil]diazénil]benzoico**detivicioclovirum**

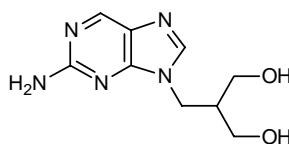
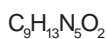
detivicioclovir

2-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]propane-1,3-diol

détivicioclovir

2-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)méthyl]propane-1,3-diol

detivicioclovir

2-[(2-amino-9*H*-purin-9-il)metil]propano-1,3-diol**edonentanum**

edonentan

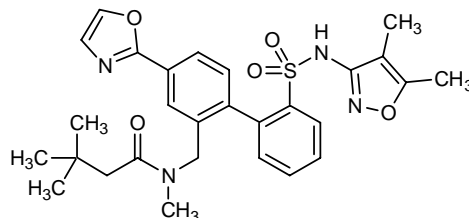
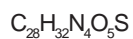
N-[[2'-[(4,5-dimethylisoxazol-3-yl)sulfamoyl]-4-(oxazol-2-yl)biphenyl-2-yl]methyl]-*N*,3,3-trimethylbutanamide

édonentan

N-[[2'-[(4,5-diméthylisoxazol-3-yl)sulfamoyl]-4-(oxazol-2-yl)biphényl-2-yl]méthyl]-*N*,3,3-triméthylbutanamide

edonentán

N-[[2'-[(4,5-dimetilisoxazol-3-il)sulfamoil]-4-(oxazol-2-il)bifenil-2-il]metil]-*N*,3,3-trimetilbutanamida

**efaproxiralum**

efaproxiral

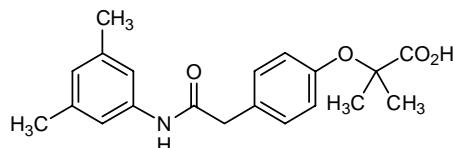
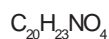
2-[4-[2-[(3,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid

éfaproxiral

acide 2-[4-[2-[(3,5-diméthylphényl)amino]-2-oxoéthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

efaproxiral

ácido 2-[4-[2-[(3,5-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil]fenoxi]-2-metilpropanoico

**fadolmidinum**

fadolmidine

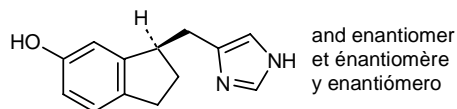
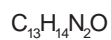
3-(imidazol-4-ylmethyl)-5-indanol

fadolmidine

(3*RS*)-3-[(1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ol

fadolmidina

3-(imidazol-4-ilmetil)-5-indanol



flindokalnerum

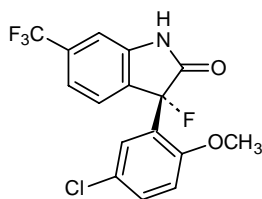
flindokalner

(3*S*)-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one

flindokalner

(3*S*)-3-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-3-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one

flindokalner

(3*S*)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-fluoro-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona $C_{16}H_{10}ClF_4NO_2$ **gimatecanum**

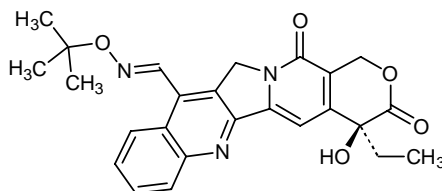
gimatecan

(4*S*)-11-[(*E*)-[(1,1-dimethylethoxy)imino]methyl]-4-ethyl-4-hydroxy-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*)-dione

gimatécán

(4*S*)-11-[(*E*)-[(1,1-diméthyléthoxy)imino]méthyl]-4-éthyl-4-hydroxy-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,14(4*H*)-dione

gimatecán

(4*S*)-11-[(*E*)-[(1,1-dimetiletoxi)imino]metil]-4-etil-4-hidroxi-1,12-dihidro-14*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolina-3,14(4*H*)-diona $C_{25}H_{25}N_3O_5$ **icaridinum**

icaridin

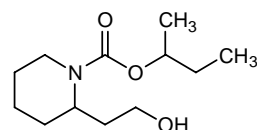
1-methylpropyl 2-(2-hydroxyethyl)piperidine-1-carboxylate

icaridine

2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1-carboxylate de 1-méthylpropyle

icaridina

2-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de sec-butilo

 $C_{12}H_{23}NO_3$ 

iguratimodum

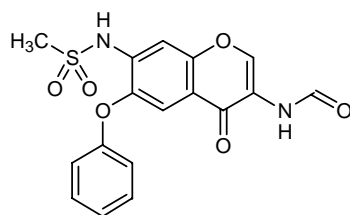
iguratimod

N-[7-[(methylsulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4*H*-1-benzopyran-3-yl]formamide

iguratimod

N-[7-[(méthylsulfonyl)amino]-4-oxo-6-phénoxy-4*H*-1-benzopyran-3-yl]formamide

iguratimod

N-[7-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4*H*-1-benzopiran-3-il]formamida $C_{17}H_{14}N_2O_6S$ **ilaprazolum**

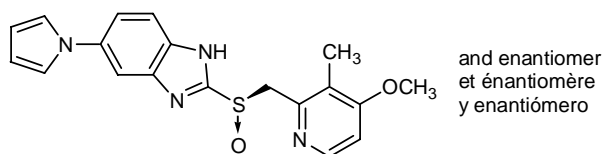
ilaprazole

2-[(*RS*)-[(4-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-benzimidazole

ilaprazole

2-[(*RS*)-[(4-méthoxy-3-méthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-benzimidazole

ilaprazol

2-[(*RS*)-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-bencimidazol $C_{19}H_{18}N_4O_2S$ 

indiplonum

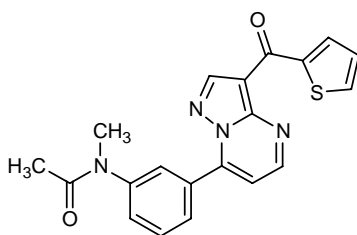
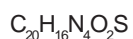
indiplon

N-methyl-*N*-[3-[3-(thiophen-2-ylcarbonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]phenyl]acetamide

indiplone

N-méthyl-*N*-[3-[3-(thiophén-2-ylcarbonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]phényl]acétamide

indiplón

N-metil-*N*-[3-[3-(tiofen-2-ilcarbonyl)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]fenil]acetamida**indisulamum**

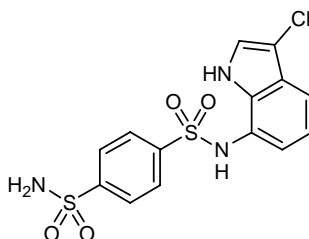
indisulam

N-(3-chloro-1*H*-indol-7-yl)benzene-1,4-disulfonamide

indisulam

N-(3-chloro-1*H*-indol-7-yl)benzène-1,4-disulfonamide

indisulam

N-(3-cloro-1*H*-indol-7-il)benceno-1,4-disulfonamida**leconotidum**

leconotide

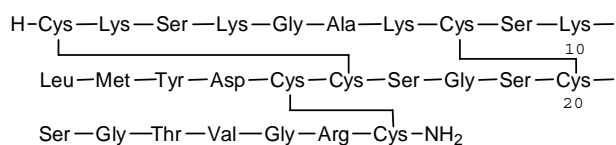
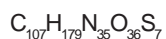
omega-conopeptide MVIIA

léconotide

conopeptide MVIIA oméga

leconotida

conopéptido MVIIA omega



licofelonum

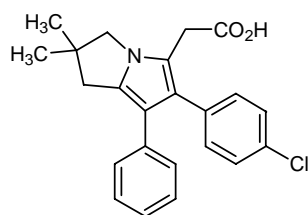
licofelone

[6-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-7-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]acetic acid

licofélone

acide [6-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-7-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]acétique

licofelona

ácido [6-(*p*-clorofenil)-7-fenil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]acético $C_{23}H_{22}ClNO_2$ **lonafarnibum**

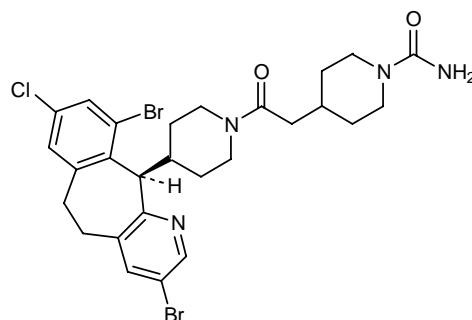
lonafarnib

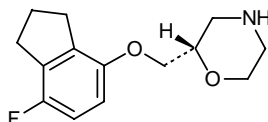
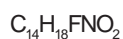
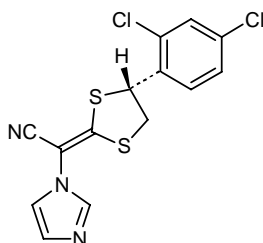
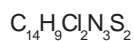
(+) -4-[2-[4-[(1*R*)-3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl]piperidine-1-carboxamide

lonafarnib

(+) -4-[2-[4-[(1*R*)-3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]pipéridin-1-yl]-2-oxoéthyl]pipéridine-1-carboxamide

lonafarnib

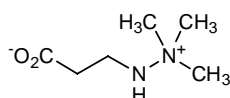
(+) -4-[2-[4-[(1*R*)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-11-il]piperidin-1-il]-2-oxoetil]piperidina-1-carboxamida $C_{27}H_{31}Br_2ClN_4O_2$ 

IubazodonumIubazodone (2*S*)-2-[[[(7-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy]methyl]morpholineIubazodone (2*S*)-2-[[[(7-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-4-yl)oxy]méthyl]morpholineIubazodona (2*S*)-2-[[[(7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]metil]morfolina**Iuliconazolum**Iuliconazole (-)-(E)-[(4*R*)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene](1*H*-imidazol-1-yl)acetonitrileIuliconazole (-)-(E)-[(4*R*)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-dithiolan-2-ylidène](1*H*-imidazol-1-yl)acétonitrileIuliconazol (-)-(E)-[(4*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-ditiolan-2-ilideno](1*H*-imidazol-1-il)acetonitrilo**meldonium**

meldonium 3-(2,2,2-trimethyldiazaniumyl)propanoate

meldonium 3-(2,2,2-triméthyldiazaniumyl)propanoate

meldonio 3-(2,2,2-trimetildiazanioil)propanoato



metelimumabum

metelimumab

immunoglobulin G4, anti-(human transforming growth factor β 1) (human monoclonal CAT-192 γ 4-chain), disulfide with human monoclonal CAT-192 κ -chain, dimer

mételimumab

immunoglobuline G4, anti-(facteur de croissance transformant humain β 1) (chaîne γ 4 de l'anticorps monoclonal humain CAT-192), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain CAT-192

metelimumab

immunoglobulina G4, anti-(factor de crecimiento transformador humano β 1) (cadena γ 4 del anticuerpo monoclonal humano CAT-192), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano CAT-192

mitemcinalum

mitemcinal

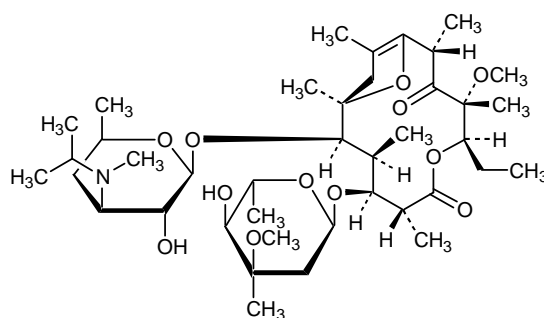
8,9-didehydro-*N*-demethyl-9-deoxo-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-*O*-methyl-*N*-(1-methylethyl)-11-oxoerythromycin

mitemcinal

(2*S*,4*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*)-9-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-éthyl-4-méthoxy-2,4,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-[méthyl(1-méthyléthyl)amino]- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadéc-1(14)-ène-3,7-dione

mitemcinal

(2*S*,4*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*)-9-[(2,6-didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- α -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-5-etil-4-metoxi-2,4,8,10,12,14-hexametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-[metil(1-metiletil)amino]- β -D-*xilo*-hexopiranosil]oxi]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-1(14)-eno-3,7-diona

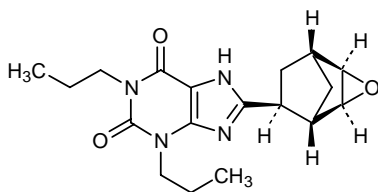
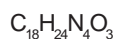


naxifyllinum

naxifylline 8-[(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-oxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-yl]-1,3-dipropyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

naxifylline 8-[(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-oxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-yl]-1,3-dipropyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

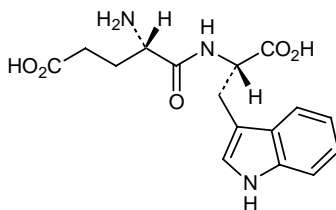
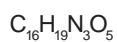
naxifilina 8-[(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-oxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-il]-1,3-dipropil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona

**oglufanidum**

oglufanide L-α-glutamyl-L-tryptophan

oglufanide L-α-glutamyl-L-tryptophane

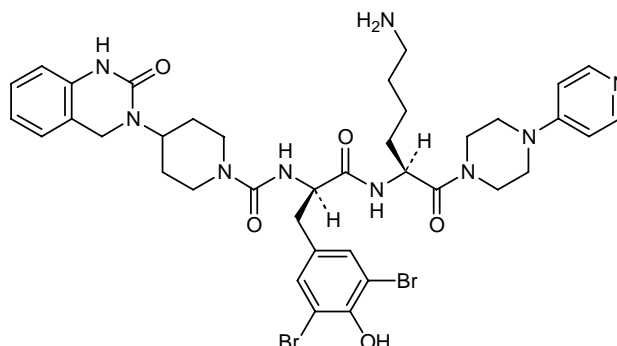
oglufanida L-α-glutamil-L-triptófano

**olcegepantum**

olcegepant *N*-[(1*R*)-2-[[[(1*S*)-5-amino-1-[[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl]pentyl]amino]-1-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzyl)-2-oxoethyl]-4-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)piperidine-1-carboxamide

olcégépant *N*-[(1*R*)-2-[[[(1*S*)-5-amino-1-[[4-(pyridin-4-yl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pentil]amino]-1-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzyl)-2-oxoéthyl]-4-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)pipéridine-1-carboxamide

olcegepant *N*-[(1*R*)-2-[[[(1*S*)-5-amino-1-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carbonil]pentil]amino]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxibencil)-2-oxoetil]-4-(2-oxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il)piperidina-1-carboxamida

**oregovomabum**

oregovomab

immunoglobulin G1, anti-(human CA125 (carbohydrate antigen)) (mouse monoclonal B43.13 γ 1-chain), disulfide with mouse monoclonal B43.13 κ -chain, dimer

orégovomab

immunoglobuline G1, anti-(antigène osidique humain CA125) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris B43.13), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris B43.13

oregovomab

immunoglobulina G1, anti-(antígeno osídico humano CA125) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón B43.13), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón B43.13

otamixabanum

otamixaban

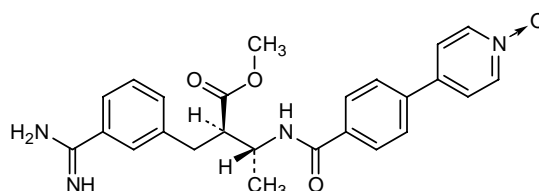
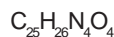
methyl (2*R*,3*R*)-2-(3-carbamimidoylbenzyl)-3-[[4-(1-oxidopyridin-4-yl)benzoyl]amino]butanoate

otamixaban

(2*R*,3*R*)-2-(3-carbamimidoylbenzyl)-3-[[4-(1-oxypiridin-4-yl)benzoyl]amino]butanoate de méthyle

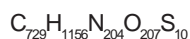
otamixabán

(2*R*,3*R*)-2-(3-carbamimidoidencil)-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo



paliferminum

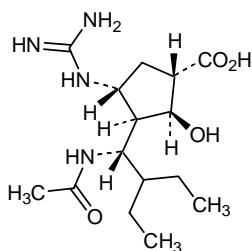
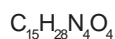
palifermin	[23-methionine]-23-163-fibroblast growth factor 7 (human clone 32/49 reduced)
palifermine	[23-méthionine]-23-163-facteur 7 de croissance du fibroblaste, protéine réduite produite par le clone humain 32/49
palifermina	[23-metionina]-23-163-factor 7 de crecimiento de fibroblastos, proteína reducida producida por el clon humano 32/49



MSYDMEGGD	IRVRRLFCRT	QWYLRIKRG	KVKGTQEMKN
NYNIMEIRTV	AVGIVAIGKV	ESEFYLAMNK	EGKLYAKKEC
NEDCNFKELI	LENHYNTYAS	AKWTHNGGEM	FVALNQKGIP
VRGKKTKEQ	KTAHFLPMAI	T	

peramivirum

peramivir	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-(acetilamino)-2-ethylbutyl]-4-(carbamimidoylamino)-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid
péramivir	acide (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-(acétylamino)-2-éthylbutyl]-4-(carbamimidoylamino)-2-hydroxycyclopentanecarboxylique
peramivir	ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-(acetilamino)-2-etilbutil]-4-(carbamimidoilamino)-2-hidroxiciclopentanocarboxílico



talibegronum

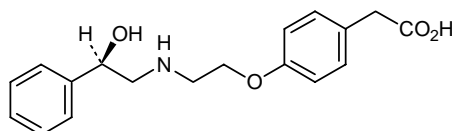
talibegron

[4-[2-[[[(2*R*)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino]ethoxy]phenyl]acetic acid

talibégron

acide [4-[2-[[[(2*R*)-2-hydroxy-2-phényléthyl]amino]éthoxy]phényl]acétique

talibegrón

ácido [4-[2-[[[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletíl]amino]etoxi]fenil]acético $C_{18}H_{21}NO_4$ **tariquidarum**

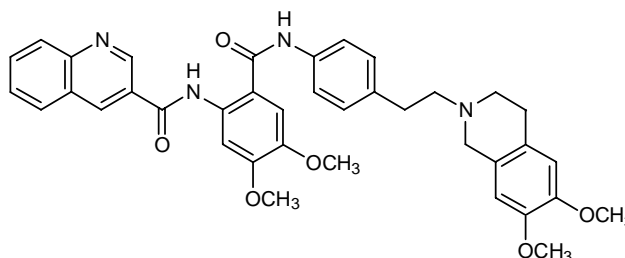
tariquidar

N-[2-[[4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)ethyl]phenyl]carbamoyl]-4,5-dimethoxyphenyl]quinoline-3-carboxamide

tariquidar

N-[2-[[4-[2-(6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl)éthyl]phényl]carbamoyl]-4,5-diméthoxyphényl]quinoléine-3-carboxamide

tariquidar

N-[2-[[4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)etil]fenil]carbamoil]-4,5-dimetoxifenil]quinolina-3-carboxamida $C_{38}H_{38}N_4O_6$ **tebaniclinum**

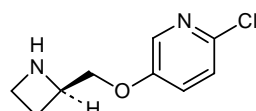
tebanicline

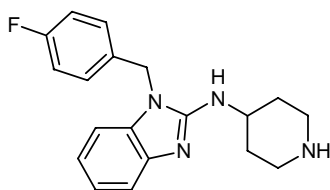
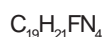
5-[(2*R*)-azetidin-2-ylmethoxy]-2-chloropyridine

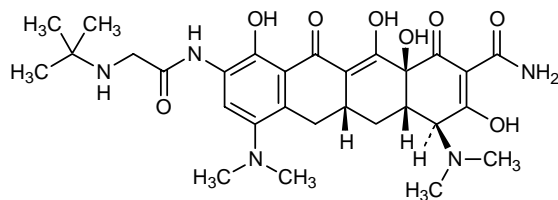
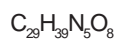
tébanicline

5-[(2*R*)-azétidin-2-ylméthoxy]-2-chloropyridine

tebaniclina

5-[(2*R*)-azetidin-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina $C_9H_{11}ClN_2O$ 

tecastemizolumtecastemizole 1-(4-fluorobenzyl)-*N*-(piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-aminetécastémizole 1-(4-fluorobenzyl)-*N*-(pipéridin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-aminetecastemizol 1-(4-fluorobencil)-*N*-(piperidin-4-il)-1*H*-bencimidazol-2-amina**technetium (^{99m}Tc) fanolesomabum**technetium (^{99m}Tc) fanolesomab immunoglobulin M, anti-(human CD15 antigen) (mouse monoclonal RB5 μ-chain), disulfide with mouse monoclonal RB5 light chain, pentamer, [^{99m}Tc]technetium salttechnétium (^{99m}Tc) fanolésomab immunoglobuline M, anti-(antigène CD15 humain) (chaîne μ de l'anticorps monoclonal de souris RB5), pentamère du disulfure de la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris RB5, sel de [^{99m}Tc]technétiumtecneio (^{99m}Tc) fanolesomab inmunoglobulina M, anti-(antígeno CD15 humano) (cadena μ del anticuerpo monoclonal de ratón RB5), pentámero del disulfuro de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón RB5, sal de [^{99m}Tc]tecneio**tigecyclinum**tigecycline (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]acetyl]amino]-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracene-2-carboxamidetigécycline (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4,7-bis(diméthylamino)-9-[[[(1,1-diméthyléthyl)amino]acétyl]amino]-3,10,12,12*a*-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotétracène-2-carboxamidetigeciclina (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4,7-bis(dimetilamino)-9-[[[(1,1-dimetiletil)amino]acetil]amino]-3,10,12,12*a*-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidrotetraceno-2-carboxamida

**tiviciclovirum**

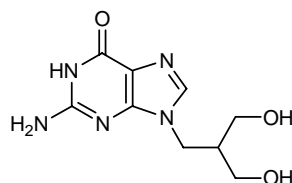
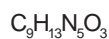
tiviciclovir

2-amino-9-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

tiviciclovir

2-amino-9-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)propyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

tiviciclovir

2-amino-9-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona**tosagestinum**

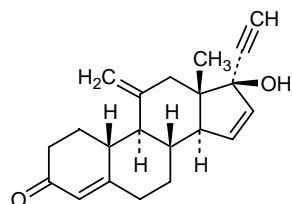
tosagestin

17-hydroxy-11-methylene-19-nor-17 α -pregna-4,15-dien-20-yn-3-one

tosagestin

17-hydroxy-11-méthylène-19-nor-17 α -prègna-4,15-dièn-20-yn-3-one

tosagestina

17-hidroxi-11-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,15-dien-20-in-3-ona

trabectedinum

trabectedin

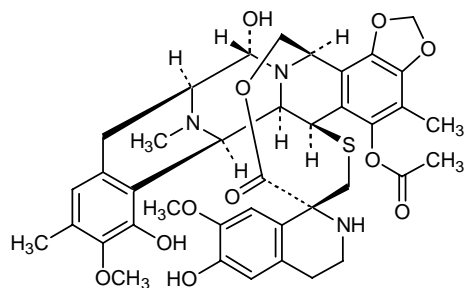
(1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6,7,12,13,14,16-octahydrospiro[6,16-(epithiopropanooxymethano)-7,13-imino-6*aH*-1,3-dioxolo[7,8]isoquino[3,2-*b*][3]benzazocine-20,1'(2'*H*)-isoquinolin]-5-yl acetate

trabectédine

acétate de (1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-trihydroxy-7',9-diméthoxy-4,10,23-triméthyl-19-oxo-3',4',6,7,12,13,14,16-octahydrospiro[6,16-(épihiopropanooxyméthano)-7,13-imino-6*aH*-1,3-dioxolo[7,8]isoquino[3,2-*b*][3]benzazocine-20,1'(2'*H*)-isoquinoléin]-5-yle

trabectedina

acetato de (1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-trihidroxi-7',9-dimetoxi-4,10,23-trimetil-19-oxo-3',4',6,7,12,13,14,16-octahidrospiro[6,16-(epitiopropanooximetano)-7,13-imino-6*aH*-1,3-dioxolo[7,8]isoquino[3,2-*b*][3]benzazocina-20,1'(2'*H*)-isoquinolin]-5-ilo

$$\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$$
**zosuquidarum**

zosuquidar

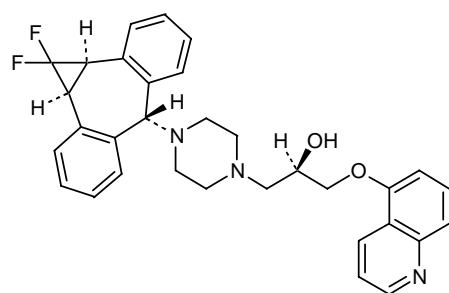
(2*R*)-1-[4-[(1*aR*,6*r*,10*bS*)-1,1-difluoro-1,1*a*,6,10*b*-tetrahydrodibenzo[*a,e*]cyclopropa[*c*]cyclohepten-6-yl]piperazin-1-yl]-3-(quinolin-5-yloxy)propan-2-ol

zosuquidar

(2*R*)-1-[4-[(1*aR*,6*r*,10*bS*)-1,1-difluoro-1,1*a*,6,10*b*-tétrahydrodibenzo[*a,e*]cyclopropa[*c*]cycloheptén-6-yl]pipérazin-1-yl]-3-(quinoléin-5-yloxy)propan-2-ol

zosuquidar

(2*R*)-1-[4-[(1*aR*,6*r*,10*bS*)-1,1-difluoro-1,1*a*,6,10*b*-tetrahydrodibenzo[*a,e*]ciclopropa[*c*]ciclohepten-6-il]piperazin-1-il]-3-(quinolin-5-iloxi)propan-2-ol

$$\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$$


**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 40
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Prop.): Liste 40
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Prop.): Lista 40
(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 2, 1998)

- | | | |
|--------|---|--|
| p. 177 | <i>suprimase</i>
efavirenz | <i>insértese</i>
efavirenz |
| p. 187 | <i>suprimase</i>
moxifloxacin | <i>insértese</i>
moxifloxacin |
| p. 200 | technetii (^{99m}Tc) apcitidum
tecnecio (^{99m} Tc) apcitida | <i>sustituyase la descripción por la siguiente:</i>
hidrógeno [N-(mercaptoacetil)-D-tirosil-S-(3-aminopropil)-L-cisteinilglicil-L-α-aspartil-L-cisteinilglicilglicil-S-(acetamidometil)-L-cisteinilglicil-S-(acetamidometil)-L-cisteinilglicilglicil-L-cisteinamida (1→5)-sulfuro cíclico (5-)-N ¹¹ ,N ¹² ,N ¹³ ,S ¹³]oxo[^{99m} Tc]tecnecato(V) de sodio |
| p. 202 | tobicillinum
tobicillina | <i>sustituyase la descripción por la siguiente:</i>
(2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenilacetamido)-4-tia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptano-2-carboxilato de α-hidroxi-m-tolilo, isobutirato (éster) |
| p. 205 | <i>suprimase</i>
clorprotixeno | <i>insértese</i>
clorprotixeno |

Recommended International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 41
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Prop.): Liste 41
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Prop.): Lista 41
(WHO Drug Information, Vol. 13, No. 1, 1999)

- | | | |
|-------|---|--|
| p. 39 | anatumomab mafenatoxum
anatumomab mafenatox | <i>sustituyase la descripción por la siguiente:</i>
inmunoglobulina G1 (cadena γ1 del fragmento Fab del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón, clon pMB125, dirigido contra la glicoproteína 72 humana asociada a tumores)-[227-alanina]enterotoxina A (<i>Staphylococcus aureus</i>) complejada con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón clon pMB125 |
| p. 46 | <i>suprimase</i>
olamufloxacin | <i>insértese</i>
olamufloxacin |

- p. 48 *suprimase* *insértese*
estansoporfina estansoporfina
- p. 48 **stannsoporphinum**
estansoporfina *sustituyase la descripción por la siguiente:*
(OC-6-13)-dicloro[7,12-dietil-3,8,13,17-tetrametilporfirina-2,18-dipropionato(4-)-*N*²¹,*N*²²,*N*²³,*N*²⁴]estannato(2-) de dihidrógeno

Recommended International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 42**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Prop.): Liste 42****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Prop.): Lista 42***(WHO Drug Information, Vol. 13, No. 3, 1999)*

- p. 190 *suprimase* *insértese*
enrasentano enrasentán
- p. 196 **minopafantum**
minopafant *sustituyase la descripción por la siguiente:*
(+) cloruro de 1-etil-2-[[*N*-[[[(2*R*)-2-metoxi-3-[[[4-[(octadecilcarbamoil)=oxi]piperidino]carbonil]oxi]propoxi]carbonil]-*o*-anisamido]metil]piridinio
- p. 203 **tabimorelinum**
tabimorelina *sustituyase la descripción por la siguiente:*
(*R*)- α -[(*E*)-5-amino-*N*,5-dimetil-2-hexenamido]-*N*-metil-*N*[(*R*)- α -(metilcarbamoil)fenetil]-2-naftalenopropionamida
- p. 212 **sulesomabum**
sulesomab *sustituyase la descripción por la siguiente:*
inmunoglobulina G1, anti-(antígeno celular NCA-90 de granulocito humano) fragmento Fab' (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-MN3), disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU-MN3
- p. 212 **technetium (^{99m}Tc) pintumomabum**
tecnecio (^{99m}Tc) pintumomab *sustituyase la descripción por la siguiente:*
sal de [^{99m}Tc]tecnecio de la inmunoglobulina G1 anti-(antígeno asociado a los adenocarcinomas humanos) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón 170), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón 170
- p. 214 **igovomabum**
igovomab *sustituyase la descripción por la siguiente:*
inmunoglobulina G1, anti-[(antígeno osídico) CA 125 humano] (fragmento F(ab')₂ (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón OC125F(AB')₂), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón OC125F(AB')₂)

Recommended International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 43**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Prop.): Liste 43****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Prop.): Lista 43****(WHO Drug Information, Vol. 14, No. 1, 2000)****p. 46 cadrofloxacinum**

cadrofloxacin

remplacer la description par la suivante:

(-)-acide 1-cyclopropyl-8-(difluorométhoxy)-6-fluoro-7-[(3S)-3-méthylpipérazin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

p. 53 finrozolum

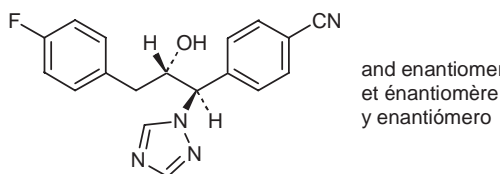
finrozole

*replace the description and the graphic formula by the following:**p*-[(1*RS*,2*SR*)-3-(*p*-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]benzonitrile

finrozole

*remplacer la description et la formule développée par la suivante:*4-[(1*RS*,2*SR*)-3-(4-fluorophényl)-2-hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]benzonitrile

finrozol

*sustituyase la descripción y la fórmula empírica por la siguiente:**p*-[(1*RS*,2*SR*)-3-(*p*-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]benzonitrilo**p. 57 ibritumomabum tiuxetanum**

ibritumomab tiuxetán

*sustituyase la descripción por la siguiente:*inmunoglobulina G1, anti-(antígeno CD20 humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón IDEC-Y2B8), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón IDEC-Y2B8, conjugada con *N*-[2-[bis(carboximetil)amino]-3-(4-isotiocianatofenil)propil]-*N*-[2-[bis(carboximetil)amino]propil]glicina**p. 67 sibrotuzumabum**

sibrotuzumab

*sustituyase la descripción por la siguiente:*inmunoglobulina G1, anti-(FAP (proteína de activación de los fibroblastos) humana) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón BIBH1), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón BIBH1**p. 75 lintuzumabum**

lintuzumab

*sustituyase la descripción por la siguiente:*inmunoglobulina G1, anti-(antígeno CD33 humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón HuM195), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón HuM195

Recommended International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 44
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Prop.): Liste 44
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Prop.): Lista 44
(WHO Drug Information, Vol. 14, No. 3, 2000)

- p. 202 **prinomastatum**
 prinomastat *replace the description by the following:*
 (S)-2,2-dimethyl-4-[[p-(4-pyridyloxy)phenyl]sulfonyl]-
 3-thiomorpholinecarbohydroxamic acid
- p. 202 **pumafentrinum**
 pumafentrina *sustituyase la descripción por la siguiente:*
 (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-
 2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida

Recommended International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 45
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Prop.): Liste 45
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Prop.): Lista 45
(WHO Drug Information, Vol. 15, No. 1, 2001)

- p. 54 **suprimase**
 olmesartán medoxmilo *insértese*
 olmesartán medoxomilo
- p. 33 **bevacizumabum**
 bevacizumab *sustituyase la descripción por la siguiente:*
 inmunoglobulina G1 anti-(factor de crecimiento del endotelio vascular humano) (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab-VEGF), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab-VEGF
- p. 34 **bivatuzumabum**
 bivatuzumab *replace the description by the following:*
 immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal BIWA4 γ1-chain anti-human antigen CD44v6), disulfide with human-mouse monoclonal BIWA4 κ-chain, dimer
- bivatuzumab *remplacer la description par la suivante:*
 immunoglobuline G1 anti (antigène CD44v6 humain) (chaîne γ1 de l'anticorps monoclonal de souris BIWA4 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris BIWA4 humanisé
- bivatuzumab *sustituyase la descripción por la siguiente:*
 inmunoglobulina G1 anti-(antígeno humano CD44v6) (cadena γ1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón BIWA4), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón BIWA4
- p. 40 **gadofosvesetum**
 gadofosveset *sustituyase la descripción por la siguiente:*
 trihidrogeno[2,2'-[[[(1R)-1-[[[2-bis[(carboxi-κ-O)metil]amino-κ-N]etil][carboxi-κ-O)metil]amino-κ-N]etil]2-[[[(4,4,-difenilciclohexil)oxi]hidroxifosforil]=oxi]etil]imino-κ-N]diacetato(6-)-κ-O-κ-O']gadolinato(3-)

p. 47 **ozogamicinum**
ozogamicina

sustituyase la descripción por la siguiente:

(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-13-[2-[[[*p*-(3-carbamoylpropoxy)- α -metilbencilideno]=hidrazino]carbonil]-1,1-dimetiletil]ditio]etilideno]-8-[[4,6-didesoxi-4-[[[2,6-didesoxi-4-*S*-[4-[(6-desoxi-3-*O*-metil- α -*L*-manopiranosil)oxi]-3-iodo-5,6-dimetoxi-*o*-toluolil]-4-tio- β -*D*-ribo-hexopiranosil]oxi]amino]-2-*O*-[2,4-didesoxi-4-(*N*-etilacetamido)-3-*O*-metil- α -*L*-treo-pentopiranosil]- β -*D*-glucopiranosil] oxil]-1-hidroxi-11-oxobiciclo[7.3.1]trideca-4,9-dieno-2,6-diino-10-carbamato de metilo

p. 48 **pitavastatinum**
pitavastatina

sustituyase la descripción por la siguiente:

ácido (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-ciclopropil-4-(*p*-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico

Recommended International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 46

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Prop.): Liste 46

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Prop.): Lista 46

(WHO Drug Information, Vol. 15, No. 3-4, 2001)

p. 217 *supprimer*
lérdelimumab

insérer
lerdélimumab

p. 192 **aviscuminum**
aviscumina

sustituyase la descripción por la siguiente:

toxina ML-I (lectina I de muérdago) (*Viscum album*) obtenida por ingeniería genética, constituida por dos cadenas peptídicas A (250 aminoácidos) y B (264 aminoácidos) unidas entre sí por un puente disulfuro

p. 201 **imatinibum**
imatinib

sustituyase la descripción por la siguiente:

α -(4-metil-1-piperazinil)-3'-[[4-(3-piridil)-2-pirimidinil]amino]-*p*-toluidida

p. 201 **lemalesomabum**
lemalesomab

sustituyase la descripción por la siguiente:

immunoglobulina G1, anti (antígeno celular del granulocito humano NCA 90) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU MN3), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón IMMU MN3

p. 207 **pittrakinaum**
pittrakina

sustituyase la descripción por la siguiente:

L-metionil-[121-ácido aspártico,124-ácido aspártico]interleukina-4

p. 208 *suprimase*
pradofloxacina

insértese
pradofloxacino

p. 213 **tipifarnibum**

tipifarnib

*sustituyase la descripción por la siguiente:**(+)-6-[(R)-amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metilquinolin-2(1H)-ona*p. 216 **zelandopamum**

zelandopam

*sustituyase la descripción por la siguiente:**(-)-(S)-4-(3,4-dihidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydro-7,8-isoquinolinadiol***Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales**

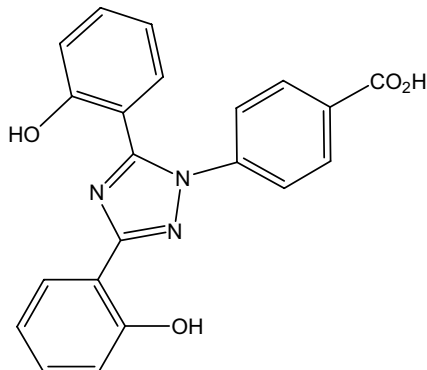
The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impaires des listes des DCIs proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl]benzoic acid (別名デフェラシロクス) 及びその製剤																			
構造式																				
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 20 mg/kg を 1 日 1 回、水 100 mL 以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 30 mg/kg を超えないこと。																			
劇薬等の指定	劇薬：原体・製剤 指定医薬品，処方せん医薬品																			
市販名及び有効成分・分量	原体：デフェラシロクス 製剤：エクジェイド懸濁用錠 125 mg，500 mg（1 錠中，デフェラシロクスをそれぞれ 125 mg，500 mg 含有）																			
毒性	急性（概略の致死量） <table border="1" data-bbox="429 1167 1415 1335"><tr><td>動物種</td><td>経口</td><td>皮下</td><td>腹腔</td><td>静脈</td></tr><tr><td>マウス</td><td>1000 mg/kg</td><td>－</td><td>－</td><td>150 mg/kg</td></tr><tr><td>ラット</td><td>500 mg/kg(雌), 1000 mg/kg(雄)</td><td>－</td><td>－</td><td>概略の致死 量：> 75 mg/kg</td></tr></table> －：実施せず					動物種	経口	皮下	腹腔	静脈	マウス	1000 mg/kg	－	－	150 mg/kg	ラット	500 mg/kg(雌), 1000 mg/kg(雄)	－	－	概略の致死 量：> 75 mg/kg
動物種	経口	皮下	腹腔	静脈																
マウス	1000 mg/kg	－	－	150 mg/kg																
ラット	500 mg/kg(雌), 1000 mg/kg(雄)	－	－	概略の致死 量：> 75 mg/kg																

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性の続き	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4週間+4週間休薬	経口	0, 10, 30, 100 (標準飼料)	10	100 mg/kg/日：死亡，重篤な一般状態の変化，体重及び摂餌量の減少，赤血球系パラメータ及び血液生化学的パラメータの変化，副腎及び胸腺重量減少（雄），腎尿細管空胞化・壊死，副腎の空胞化，心筋炎，胃及び腸の壊爛・出血あるいは炎症，胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇あるいは壊死，尿中 pH の低下，胃の赤色病変，胃の赤色化 ≥ 30 mg/kg/日：副腎及び胸腺重量減少（雌） ≥ 10 mg/kg/日：肝臓及び腎臓の鉄濃度減少 所見の多くは 4 週間の休薬期間終了後に回復
	マーモセット	4週間+4週間休薬	経口	0, 25, 65, 130 (標準飼料)	65 (雄), 130 (雌)	死亡なし 130 mg/kg/日：雌に影響なし 雄1例；腎臓の皮質尿細管の空胞化，肝内胆管細胞の中等度の空胞化，胆嚢壁の中等度の繊維化，胆嚢上皮の空胞性増殖を伴う急性炎症 腎皮質尿細管細胞におけるタンパク円柱の存在を除き4週間の休薬期間終了後に回復

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性の続き	慢性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26 週間+4 週間休薬	経口	0 (標準飼料) 0, 30, 80, 180 (鉄添加飼料)	無作用量：求められず (雄), 30 (雌)	180 mg/kg/日：死亡/瀕死状態，体重の増加抑制，摂餌量の減少，白内障(雌)，脾臓及び腎臓(雌)重量の増加，腎皮質尿細管上皮の細胞質空胞化・変性，副腎髄質の細胞質空胞化(雄)，脾臓の髄外造血亢進，脾腫(雄) > 80 mg/kg/日：眼の混濁，水晶体の異常(雌)，白内障(雄)，血液学的及び血液生化学的パラメータの変化，胃の潰瘍・糜烂 > 30 mg/kg/日：水晶体の異常(雄)；腎臓重量増加(雄)，肝臓及び腎臓の鉄濃度減少 白内障以外の所見は 4 週間の休薬期間終了後に回復又は部分的に回復
	マーマーモセット	39 週間+4 週間休薬	経口	0, 20, 40, 80 (標準飼料) 80 (鉄添加飼料)	40	80 mg/kg/日：死亡/瀕死状態（標準飼料群の雄 2 例及び鉄添加飼料群の雌 1 例） 食欲不振，重度の体重減少，一般状態の変化(主に死亡例)，赤血球系パラメータ及び血液生化学的パラメータの変化，腎臓の鉄濃度減少（雄） 死亡動物を除き剖検，臓器重量及び病理組織学的変化なし 死亡動物（3 例）の病理組織学的変化：胆嚢の変性あるいは急性炎症，肝臓内胆管細胞の空胞化，腎皮質尿細管の空胞化あるいは変性あるいは変性，髄質尿細管及びボーマン嚢腔の拡張，唾液腺の漿液細胞の萎縮 > 40 mg/kg/日：体重減少，赤血球系パラメータの変化(雄)，肝臓の鉄濃度減少 > 20 mg/kg/日：肝臓の鉄濃度減少(雄) 血液学的パラメータの変化は 4 週間の休薬期間終了後も回復せず

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	<p>1. 国内第 I 相臨床試験</p> <p>【輸血による鉄過剰症患者（原疾患：骨髄異形成症候群，再生不良性貧血等）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与－副作用（臨床検査値の異常を含む）発現率：4／26 例（15.4%） 下痢 2 例（7.7%） ・1 週間投与－副作用（臨床検査値の異常を含む）発現率：6／26 例（23.1%） 下痢 2 例（7.7%） 悪心 2 例（7.7%） 血中クレアチニン増加 2 例（7.7%） ・1 年間投与－副作用（臨床検査値の異常を含む）発現率：11／21 例（52.4%） 血中クレアチニン増加 6 例（28.6%） 尿中 β_2 ミクログロブリン増加 4 例（19.0%） 血中 Al-P 増加 3 例（14.3%） <p>2. 海外第 II 相／第 III 相臨床試験</p> <p>【β サラセミア患者】副作用発現率：169／421 例（40.1%）</p> <ul style="list-style-type: none"> 血中クレアチニン増加 48 例（11.4%） 発疹 36 例（8.6%） 腹痛 35 例（8.3%） 悪心 27 例（6.4%） 下痢 23 例（5.5%） 便秘 12 例（2.9%） トランスアミナーゼ上昇 11 例（2.6%） 嘔吐 11 例（2.6%） <p>【骨髄異形成症候群やダイヤモンド・ブラックファン貧血等の難治性慢性貧血患者】</p> <p>副作用発現率：64／99 例（64.6%）</p> <ul style="list-style-type: none"> 下痢 25 例（25.3%） 悪心 19 例（19.2%） 血中クレアチニン増加 16 例（16.2%） 嘔吐 11 例（11.1%） 腹痛 11 例（11.1%） 消化不良 5 例（5.1%） 発疹 5 例（5.1%） 頭痛 4 例（4.0%） 腹部膨満 3 例（3.0%） 便秘 3 例（3.0%） 胃炎 3 例（3.0%） 疲労 2 例（2.0%） 蛋白尿 2 例（2.0%）
-----	--

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用の続き	【鎌状赤血球貧血患者】副作用発現率：51／132 例（38.6%） 悪心 16 例（12.1%） 下痢 12 例（9.1%） 嘔吐 7 例（5.3%） 腹痛 5 例（3.8%） 血中クレアチニン増加 6 例（4.5%） 上腹部痛 5 例（3.8%） 腹部不快感 4 例（3.0%） そう痒症 3 例（2.3%） 頭痛 3 例（2.3%） 発疹 3 例（2.3%）
会社	ノバルティス ファーマ株式会社

1.12 添付資料一覧

1	第 3 部	3
2	第 4 部	9
3	第 5 部	21

1 第 3 部

表 題	巻番号	添付資料番号
3.1 [第 3 部目次]	3	3.1
3.2 データ又は報告書	3	3.2
3.2.S 原薬	3	3.2.S
3.2.S.1 一般情報	3	3.2.S.1
3.2.S.1.1 名称	3	3.2.S.1.1
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance nomenclature [4007134_S11_M_975_1]</div> </div>	3	3.2.S.1.1
3.2.S.1.2 構造	3	3.2.S.1.2
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance Structure [4007134_S12_M_975_2]</div> </div>	3	3.2.S.1.2
3.2.S.1.3 一般特性	3	3.2.S.1.3
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance general properties [4007134_S13_M_975_1]</div> </div>	3	3.2.S.1.3
3.2.S.2 製造	3	3.2.S.2
3.2.S.2.1 製造業者	3	3.2.S.2.1
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance Manufacturers [4007134_S21_M_392_1]</div> </div>	3	3.2.S.2.1
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	3	3.2.S.2.2
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance description of manufacturing process and process controls [4007134_S22_M_392_1]</div> </div>	3	3.2.S.2.2
3.2.S.2.3 原材料の管理	3	3.2.S.2.3
<div> <div></div> <div><i>et al</i></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance control of materials [4007134_S23_M_966_1]</div> </div>	3	3.2.S.2.3
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	3	3.2.S.2.4
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance control of critical steps and intermediates [4007134_S24_M_975_1]</div> </div>	3	3.2.S.2.4
3.2.S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価	3	3.2.S.2.5
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance process validation [4007134_S25_M_975_1]</div> </div>	3	3.2.S.2.5
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	3	3.2.S.2.6
<div> <div></div> <div>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</div> <div>Drug substance manufacturing process development [4007134_S26_M_392_1]</div> </div>	3	3.2.S.2.6

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.S.3 特性	3	3.2.S.3
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	3	3.2.S.3.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance elucidation of structure and other characteristics [4007134_S31_M_975_1] </div>	3	3.2.S.3.1
3.2.S.3.2 不純物	3	3.2.S.3.2
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance impurities and comparative impurity profiles [4007134_S32_M_392_1] </div>	3	3.2.S.3.2
3.2.S.4 原薬の管理	3	3.2.S.4
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	3	3.2.S.4.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance Specification [4007134_S41_M_975_2] </div>	3	3.2.S.4.1
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3	3.2.S.4.2
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance analytical procedures [4007134_S42_M_975_2] </div>	3	3.2.S.4.2
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3	3.2.S.4.3
<div> <div></div>, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance validation of analytical procedures [4007134_S43_M_392_1] </div>	3	3.2.S.4.3
3.2.S.4.4 ロット分析	3	3.2.S.4.4
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance batch analysis [4007134_S44_M_392_2] </div>	3	3.2.S.4.4
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	3	3.2.S.4.5
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance justification of specification [4007134_S45_M_975_2] </div>	3	3.2.S.4.5
3.2.S.5 標準品又は標準物質	3	3.2.S.5
<div> <div></div>, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance reference standard [4007134_S50_M_392_1] </div>	3	3.2.S.5
3.2.S.6 容器及び施栓系	3	3.2.S.6
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance Container closure system [4007134_S60_M_975_1] </div>	3	3.2.S.6
3.2.S.7 安定性	3	3.2.S.7
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	3	3.2.S.7.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance stability summary and conclusion [4007134_S71_M_392_1] </div>	3	3.2.S.7.1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3	3.2.S.7.2
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance postapproval stability protocol and stability commitment [4007134_S72_M_975_1] </div>	3	3.2.S.7.2
3.2.S.7.3 安定性データ	3	3.2.S.7.3
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance stability data [4007134_S73_M_392_1] </div>	3	3.2.S.7.3
3.2.P 製剤	3	3.2.P
3.2.P.1 製剤及び処方	3	3.2.P.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Description and composition of the drug product [3753852_P1_M_392_1] </div>	3	3.2.P.1
3.2.P.2 製剤開発の経緯	3	3.2.P.2
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Pharmaceutical development [3753852_P2_M_392_1] </div>	3	3.2.P.2
3.2.P.2.1 製剤成分	3	3.2.P.2.1
3.2.P.2.1.1 原薬	3	3.2.P.2.1.1
該当資料なし	3	3.2.P.2.1.1
3.2.P.2.1.2 添加剤	3	3.2.P.2.1.2
該当資料なし	3	3.2.P.2.1.2
3.2.P.2.2 製剤	3	3.2.P.2.2
3.2.P.2.2.1 製剤設計	3	3.2.P.2.2.1
該当資料なし	3	3.2.P.2.2.1
3.2.P.2.2.2 過量仕込み	3	3.2.P.2.2.2
該当資料なし	3	3.2.P.2.2.2
3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質	3	3.2.P.2.2.3
該当資料なし	3	3.2.P.2.2.3
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	3	3.2.P.2.3
該当資料なし	3	3.2.P.2.3
3.2.P.2.4 容器及び施栓系	3	3.2.P.2.4
該当資料なし	3	3.2.P.2.4
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特性	3	3.2.P.2.5
該当資料なし	3	3.2.P.2.5
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3	3.2.P.2.6
該当資料なし	3	3.2.P.2.6
3.2.P.3 製造	3	3.2.P.3
3.2.P.3.1 製造者	3	3.2.P.3.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Manufacturers [3753852_P31_M_392_2] </div>	3	3.2.P.3.1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.3.2 製造処方	3	3.2.P.3.2
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Batch formula [3753852_P32_M_392_1] </div>	3	3.2.P.3.2
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	3	3.2.P.3.3
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Description of manufacturing process and process controls [3753852_P33_M_392_1] </div>	3	3.2.P.3.3
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	3	3.2.P.3.4
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Controls of critical steps and intermediates [3753852_P34_M_392_1] </div>	3	3.2.P.3.4
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価	3	3.2.P.3.5
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Process validation and/or evaluation [3753852_P35_M_967_1] </div>	3	3.2.P.3.5
3.2.P.4 添加剤の管理	3	3.2.P.4
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	3	3.2.P.4.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (Excipient) Specifications [3753852_P41_M_392_1] </div>	3	3.2.P.4.1
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）	3	3.2.P.4.2
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (Excipient) Analytical procedures [3753852_P42_M_967_1] </div>	3	3.2.P.4.2
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3	3.2.P.4.3
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (Excipient) Validation of analytical procedures [3753852_P43_M_392_1] </div>	3	3.2.P.4.3
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性	3	3.2.P.4.4
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (Excipient) Justification of specifications [3753852_P44_M_392_1] </div>	3	3.2.P.4.4
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	3	3.2.P.4.5
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug Product - Excipients of human or animal origin [3753852_P45_M_392_1] </div>	3	3.2.P.4.5
3.2.P.4.6 新規添加剤	3	3.2.P.4.6
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug Product Novel excipient(s) [3753852_P46_M_392_1] </div>	3	3.2.P.4.6

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.5 製剤の管理	3	3.2.P.5
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	3	3.2.P.5.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Specifications [3753852_P51_M_392_1] </div>	3	3.2.P.5.1
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	3	3.2.P.5.2
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Control of drug product Analytical Procedures [3753852_P52_M_967_1] </div>	3	3.2.P.5.2
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3	3.2.P.5.3
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Validation of analytical Procedures [3753852_P53_M_392_1] </div>	3	3.2.P.5.3
3.2.P.5.4 ロット分析	3	3.2.P.5.4
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Batch analysis [3753852_P54_M_392_1] </div>	3	3.2.P.5.4
3.2.P.5.5 不純物の特性	3	3.2.P.5.5
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Characterization of impurities [3753852_P55_M_392_1] </div>	3	3.2.P.5.5
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	3	3.2.P.5.6
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Justification of specifications [3753852_P56_M_392_1] </div>	3	3.2.P.5.6
3.2.P.6 標準品又は標準物質	3	3.2.P.6
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Reference standards or materials [3753852_P6_M_967_1] </div>	3	3.2.P.6
3.2.P.7 容器及び施栓系	3	3.2.P.7
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Container closure system [3753852_P7_M_967_1] </div>	3	3.2.P.7
3.2.P.8 安定性	3	3.2.P.8
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	3	3.2.P.8.1
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product stability summary and conclusion [3753852_P81_M_967_2] </div>	3	3.2.P.8.1
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3	3.2.P.8.2
該当資料なし	3	3.2.P.8.2
3.2.P.8.3 安定性データ	3	3.2.P.8.3
<div> <div></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product stability data [3753852_P83_M_967_2] </div>	3	3.2.P.8.3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.A その他	3	3.2.A
3.2.A.1 製造施設及び設備	3	3.2.A.1
該当資料なし	3	3.2.A.1
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	3	3.2.A.2
該当資料なし	3	3.2.A.2
3.2.A.3 添加剤	3	3.2.A.3
<div style="background-color: black; width: 50px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug Product Novel excipient(s) [3753852_A3_M_392_1]	3	3.2.A.3
3.2.R 各極の要求資料	3	3.2.R
該当資料なし	3	3.2.R
3.3 参考文献	3	3.3
該当資料なし	3	3.3

2 第 4 部

表 題	巻番号	添付資料番号
4.1 [第 4 部目次]	4	4.1
4.2 試験報告書	4	4.2
4.2.1 薬理試験	4	4.2.1
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	4	4.2.1.1
<p>■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■-19■■■ Iron Excretion in Bile Duct Cannulated Rats Induced by the Orally Active Iron Chelator ICL670A [報告書 PKF-■■■-00336]</p>	4	4.2.1.1-1
<p>■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■-20■■■ Statistical re-assessment of iron excretion of rats receiving single oral doses of ICL670 [報告書 RD-20■■■-00067]</p>	4	4.2.1.1-2
<p>■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■-19■■■ Comprehensive summary of the pharmacological actions of ICL670A, orally active iron chelator [報告書 PKF-■■■-00572]</p> <p>■■■■ Ciba-Geigy Limited, Basel Switzerland, ■■■■-19■■■ Method for the elucidation of <i>in vivo</i> distribution of iron chelator complexes and routes of iron excretion [BS 30, 19■■■]</p>	4	4.2.1.1-3 参考資料
<p>■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■-20■■■ 12 week treatment of iron overloaded rats with the iron chelator CGP 72 670 [報告書 PKF-■■■-02376]</p>	4	4.2.1.1-4
<p>■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■-20■■■ Statistical re-assessment of iron excretion of marmosets receiving a single oral dose of ICL670 [報告書 RD-20■■■-00066]</p>	4	4.2.1.1-5
4.2.1.2 副次の薬理試験	4	4.2.1.2
該当資料なし	4	4.2.1.2
4.2.1.3 安全性薬理試験	4	4.2.1.3
<p>■■■■ Novartis Pharma AG (Ciba-Geigy Limited), Basel, Switzerland, ■■■■-19■■■ CGP 72 670 does not increase the absorption of dietary iron in rats [報告書 PKF-■■■-02377]</p>	4	4.2.1.3-1
<p>■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■-19■■■ Interactions of CGP 72670, Iron Chelator, at Neurotransmitter Receptors <i>in vitro</i> [報告書 PKF-■■■-00902]</p>	4	4.2.1.3-2
<p>■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG (Ciba-Geigy Limited), Basel, Switzerland, ■■■■-19■■■ CNS evaluation of CGP 72670 (orally active iron-chelator) [報告書 PKF-■■■-02391]</p>	4	4.2.1.3-3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>■■■■■, <i>et al</i> ■■■■■, Switzerland, ■■■-19■■ Evaluation of the cardiovascular, respiratory and renal effects of CGP72670 [報告書 ■■■-6506]</p>	4	4.2.1.3-4
<p>■■■■■ ■■■■■, UK, ■■■-19■■ Effect of ICL670 on Action Potential Parameters in Sheep Isolated Cardiac Purkinje Fibres [報告書 ■■■2060]</p>	4	4.2.1.3-5
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-20■■ Electrophysiological investigations in the isolated rabbit heart [報告書 ■■■18507]</p>	4	4.2.1.3-6
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-20■■ Electrophysiological Safety Measurements of hERG Currents in Stably Transfected HEK293 Cells [報告書 ■■■19059]</p>	4	4.2.1.3-7
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-20■■ Telemetry study in dogs including sighting phase [報告書 ■■■10021]</p>	4	4.2.1.3-8
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	4	4.2.1.4
該当資料なし	4	4.2.1.4
4.2.2 薬物動態試験	4	4.2.2
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	4	4.2.2.1
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA (Laboratories Ciba-Geigy), Rueil-Malmaison, France, ■■■-19■■ Quantitative determination of CGP 72670 in human plasma by high-performance liquid chromatography and UV detection [報告書 19■■/009]</p>	4	4.2.2.1-1
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■-19■■ Quantitative determination of CGP 72670 and its iron complex (CGP 82813) in plasma from healthy human and animals by high-performance liquid chromatography and UV detection [報告書 R■■-020]</p>	4	4.2.2.1-2
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■-19■■ A method for the quantitative determination of total ICL670 in tissues by high-performance liquid chromatography and UV detection [報告書 R■■-007]</p>	4	4.2.2.1-3
<p>Quantitative determination of total ICL670 in human urine by high-performance liquid chromatography and UV detection. Method description and validation. [報告書 R■■-011] 【5.3.1.4-1 参照】</p>	4	4.2.2.1-4
<p>Quantitative determination of ICL670 and its iron complex in plasma from thalassemic patients by high-performance liquid chromatography and UV detection [報告書 R■■-014] 【5.3.1.4-2 参照】</p>	4	4.2.2.1-5
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■-19■■ Technology to increase sample throughput: 96-well disk plate solid phase extraction and fast liquid chromatography coupled with UV detection for the quantitative determination of total ICL670 in plasma [報告書 R■■-043]</p>	4	4.2.2.1-6
<p>Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by liquid chromatography turbo ion spray mass spectrometry method. Method description and validation [報告書 R■■01713] 【5.3.1.4-3 参照】</p>	4	4.2.2.1-7

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■■■-20■■■</p> <p>Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by liquid chromatography turbo ion spray mass spectrometry method</p> <p>Method description and validation in rat plasma [報告書 R■■■■-01713-01]</p>	4	4.2.2.1-8
<p>Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■■■-20■■■</p> <p>Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by liquid chromatography turbo ion spray mass spectrometry method</p> <p>Method description and validation in dog plasma [報告書 R■■■■-01713-02]</p> <p>Amendment to the method description and validation in dog plasma [報告書 R■■■■-01713-04]</p>	4	4.2.2.1-9
<p>Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by liquid chromatography turbo ion spray mass spectrometry method. Stability data and dilution validation [報告書 R■■■■-01713-03] 【5.3.1.4-4 参照】</p>	4	4.2.2.1-10
<p>Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by liquid chromatography turbo ion spray mass spectrometry method. Method improvement and validation in human plasma [報告書 R■■■■-01713-05] 【5.3.1.4-5 参照】</p>	4	4.2.2.1-11
<p>■■■■■ <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■■■-20■■■</p> <p>Quantitative determination of ICL670 in mouse plasma by LC-MS/MS</p> <p>Method description and validation [報告書 R■■■■-00421]</p>	4	4.2.2.1-12
<p>■■■■■ <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■■■-20■■■</p> <p>Quantitative determination of ICL670 in human plasma by LC-MS/MS</p> <p>Method description, validation and cross validation with the HPLC-UV method [報告書 R■■■■-00421-01]</p>	4	4.2.2.1-13
<p>■■■■■ <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■■■-20■■■</p> <p>Quantitative determination of ICL670 in rat plasma by LC-MS/MS</p> <p>Method description and validation [報告書 R■■■■-00421-02]</p>	4	4.2.2.1-14
<p>■■■■■ <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■■■-20■■■</p> <p>Quantitative determination of ICL670 in marmoset plasma by LC-MS/MS</p> <p>Method description and validation [報告書 R■■■■-00421-03]</p>	4	4.2.2.1-15
<p>■■■■■ <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■■■■-20■■■</p> <p>Quantitative determination of ICL670 in dog plasma by LC-MS/MS</p> <p>Method description and validation [報告書 R■■■■-00421-04]</p>	4	4.2.2.1-16
<p>Quantitative determination of total ICL670 in human urine by LC-MS/MS</p> <p>Method description and validation [報告書 R■■■■-00421-05] 【5.3.1.4-6 参照】</p>	4	4.2.2.1-17
<p>■■■■■ <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■■-19■■■</p> <p>Data sheet for radiolabelled compounds</p> <p>[報告書 Data sheet for radiolabelled compounds (RSE 027-1+2+3)]</p>	4	4.2.2.1-18
<p>■■■■■ <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■■■-20■■■</p> <p>[¹⁴C]ICL670 Reanalysis [報告書 R■■■■-016-03]</p>	4	4.2.2.1-19 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Synthesis, Dilution and Release Analysis [報告書 R■■-016-01]	4	4.2.2.1-20
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Dilutions and Release Analysis [報告書 R■■-016-02]	4	4.2.2.1-21 参考資料
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Drug Substance Dilution and Analysis [報告書 R■■01467-02]	4	4.2.2.1-22 参考資料
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Drug substance Dilution and Analysis [報告書 R■■-016-04]	4	4.2.2.1-23 参考資料
■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Purification and Release Analysis [報告書 R■■-016-05]	4	4.2.2.1-24 参考資料
■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Purification and Analysis [報告書 R■■-016-06]	4	4.2.2.1-25 参考資料
■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Synthesis and Release Analysis [報告書 R■■00402]	4	4.2.2.1-26
■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Purification and Release Analysis [報告書 R■■00402-02]	4	4.2.2.1-27 参考資料
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]ICL670 Purification, Dilution and Release Analysis [報告書 R■■00402-03]	4	4.2.2.1-28 参考資料
■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ [¹⁴ C]AML644 Synthesis and Release Analysis [報告書 R■■01165-02]	4	4.2.2.1-29
4.2.2.2 吸収	4	4.2.2.2
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-19■■ Absorption and disposition of [¹⁴ C]ICL670 in male rats [報告書 R■■-522]	4	4.2.2.2-1
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-19■■ Absolute bioavailability of three different oral formulations in dogs [報告書 R■■-021]	4	4.2.2.2-2
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-19■■ Absorption and disposition of [¹⁴ C]ICL670 in male marmosets [報告書 R■■-315]	4	4.2.2.2-3
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■■-■■■-20■■ Absorption, distribution, metabolism and excretion of ICL670 in mice after single intravenous (10 mg/kg) and peroral (10 mg/kg and 300 mg/kg) administration of [¹⁴ C]ICL670 [報告書 R■■-0012]	4	4.2.2.2-4

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	卷番号	添付資料番号
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Relative oral bioavailability of two formulations (CSF and MF) of ICL670 in dogs [報告書 R■■01386]</p>	4	4.2.2.2-5
<p>Comparative mechanistic transport studies with NVP-AML644-AB-1 (ICL670 Fe-complex) and ICL670 across Caco-2 cell monolayers [報告書 R■■01161] 【5.3.2.3-2 参照】</p>	4	4.2.2.2-6
<p>Mechanistic transport studies across Caco-2 cell monolayers [報告書 R■■00436] 【5.3.2.3-1 参照】</p>	4	4.2.2.2-7
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, 09-Feb-2004 Investigation of enterohepatic circulation in rats after intravenous administration of 10 mg/kg [¹⁴C]ICL670 [報告書 R■■01123]</p>	4	4.2.2.2-8
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Feasibility of the dog as food effect model of ICL670: effect of oil on oral bioavailability of parent drug and its iron chelate AML644 [報告書 R■■01126]</p>	4	4.2.2.2-9
<p>Determination of carrier-mediated cell uptake of ICL670 via hOATP1, hOATP2, hOATP8 and hOCT1 using pre-injected <i>Xenopus</i> oocytes [報告書 R■■00372] 【5.3.2.3-3 参照】</p>	4	4.2.2.2-10
4.2.2.3 分布	4	4.2.2.3
<p><i>In vitro</i> binding of ICL670 to albumin, α_1-acid glycoprotein and gamma globulins (Phase 1 study) [報告書 R■■-083] 【5.3.2.1-1 参照】</p>	4	4.2.2.3-1
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Galactogenic transfer, kinetics and metabolism in milk and plasma after single peroral administration of 10 mg/kg ¹⁴C-labeled ICL670 to lactating rats [報告書 R■■-0015]</p>	4	4.2.2.3-2
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Placental transfer, kinetics and excretion of radioactivity in rabbits after peroral administration of 50 mg/kg of [¹⁴C]ICL670 [報告書 R■■01631]</p>	4	4.2.2.3-3
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Tissue distribution and embryofetal transfer in pregnant rats on Day 13 and Day 17 of gestation following a 30 mg/kg oral dose of [¹⁴C]ICL670 [報告書 R■■01632]</p>	4	4.2.2.3-4
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Distribution of radioactivity in sucking rat puppies and in the dams after single peroral administration of 10 mg/kg ¹⁴C-labeled ICL670 to lactating rats [報告書 R■■00702]</p>	4	4.2.2.3-5
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Disposition of [¹⁴C]AML644 (iron complex of ICL670) in male rats following a single intravenous dose of 10 mg/kg labeled compound [報告書 R■■01158]</p>	4	4.2.2.3-6

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
Comparative analysis of <i>in vitro</i> blood distribution and plasma protein binding for [¹⁴ C]ICL670 and its iron complex [¹⁴ C]AML644 for rat, marmoset, rabbit, mouse, dog and human [報告書 R■■01753] 【5.3.2.1-2 参照】	4	4.2.2.3-7
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Disposition of [¹⁴ C]ICL670 in Wistar rats and in Mrp2-deficient (TR ⁻) rats following a single intravenous dose of 10 mg/kg [報告書 R■■00259]	4	4.2.2.3-8
■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Tissue distribution in male albino rats following 10 mg/kg/day and 100 mg/kg/day once-a-day oral doses of [¹⁴ C]ICL670 for 1 day and 7 days [報告書 R■■00560]	4	4.2.2.3-9
4.2.2.4 代謝	5	4.2.2.4
<i>In vitro</i> biotransformation of CGP 72670 by liver microsomes of rat, rabbit, dog, marmoset, and man [報告書 19■■/517] 【5.3.2.2-1 参照】	5	4.2.2.4-1
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Characterization of major metabolites of ICL670 formed in rats and marmosets after single oral and intravenous administration [報告書 R■■-1771]	5	4.2.2.4-2
<i>In vitro</i> biotransformation of [¹⁴ C]ICL670 in hepatocytes from rat and human [報告書 R■■01160] 【5.3.2.2-4 参照】	5	4.2.2.4-3
Determination of UDP glucuronosyltransferase isoenzymes involved in the metabolism of ICL670 [報告書 R■■01162] 【5.3.2.2-5 参照】	5	4.2.2.4-4
■■■■■■■■■■ Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France, ■■-■■■-20■■ Analysis of the interconversion between ICL670 and its Fe ³⁺ complex AML644 in rat blood and plasma [報告書 R■■01163]	5	4.2.2.4-5
Assignment of metabolites of ICL670 in rat, mouse, marmoset and human ADME studies [報告書 R■■00128] 【5.3.2.2-7 参照】	5	4.2.2.4-6
Expert Commentary - Comparative systemic exposure to ICL670, iron-complexed ICL670 and 13 metabolites of ICL670 across species including man [報告書 R■■00311] 【5.3.2.2-9 参照】	5	4.2.2.4-7
4.2.2.5 排泄	5	4.2.2.5
■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■■-20■■ Excretion of iron with bile and urine after single intravenous administration of 50 mg/kg ICL670 and two of its metabolites (NVP-AHN496-NX-1 and NVP-AHK175-NX-1), respectively, to rats [報告書 R■■00705]	5	4.2.2.5-1
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用	5	4.2.2.6
Inhibition of human P450 enzyme activities by ICL670 and its metabolite CGP82813A [報告書 R■■-077] 【5.3.2.2-2 参照】	5	4.2.2.6-1
Identification of human P450 enzymes metabolizing ICL670A and determination of potential metabolic interactions on its metabolism [報告書 R■■-078] 【5.3.2.2-3 参照】	5	4.2.2.6-2
<i>In vitro</i> analysis of displacement of [¹⁴ C]warfarin or [¹⁴ C]diazepam from human plasma proteins by ICL670 and its iron complex AML644 [報告書 R■■00076] 【5.3.2.2-6 参照】	5	4.2.2.6-3
Evaluation of ICL670 as an inhibitor of acetaminophen glucuronidation in human liver microsomes [報告書 R■■00198] 【5.3.2.2-8 参照】	5	4.2.2.6-4
Interaction of ICL670 and its possible co-medication hydroxyurea with MDR1, MRP2 and MXR efflux transporters [報告書 R■■00371] 【5.3.2.2-10 参照】	5	4.2.2.6-5

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
Evaluation of hydroxyurea as an inhibitor of ICL670 <i>in vitro</i> metabolism in human liver microsomes [報告書 R■00616] 【5.3.2.2-11 参照】	5	4.2.2.6-6
4.2.2.7 その他の薬物動態試験	5	4.2.2.7
該当資料なし	5	4.2.2.7
4.2.3 毒性試験	5	4.2.3
4.2.3.1 単回投与毒性試験	5	4.2.3.1
■■■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-19■■ An acute oral (gavage) toxicity evaluation in mice [報告書 ■■7027]	5	4.2.3.1-1
■■■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-19■■ An acute intravenous toxicity evaluation in mice [報告書 ■■7026]	5	4.2.3.1-2
■■■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-19■■ An acute oral (gavage) toxicity study in rats [報告書 ■■7010]	5	4.2.3.1-3
■■■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-19■■ An acute (intravenous) toxicity study in rats [報告書 ■■7009]	5	4.2.3.1-4
4.2.3.2 反復投与毒性試験	5	4.2.3.2
■■■■■■, <i>et al</i> Ciba-Geigy Limited, Basel, Switzerland, ■■-■■-19■■ Comparative 4-week oral toxicity study in mice [報告書 ■■-6185]	5	4.2.3.2-1 参考資料
■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■-19■■ 4-week oral dose-range finding study in mice [報告書 ■■1060]	5	4.2.3.2-2
■■■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-20■■ Repeat 4-week oral (gavage) range-finding toxicity study in mice (B6.129-Trp53 ^{tm1} N5-W) [報告書 ■■70121]	5	4.2.3.2-3
■■■■■■, <i>et al</i> Ciba-Geigy Limited, Basel, Switzerland, ■■-■■-19■■ Exploratory comparative 4-week oral toxicity study in rats [報告書 ■■-6214]	5	4.2.3.2-4 参考資料
■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-19■■ 2-week oral (gavage) range-finding study in rats [報告書 ■■4043]	5	4.2.3.2-5 参考資料
■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■■-■■-19■■ 4-week oral experimental toxicity study in rats [報告書 ■■1055]	5	4.2.3.2-6
■■■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-19■■ A 4-week oral (gavage) exploratory study in male rats [報告書 ■■7066]	6	4.2.3.2-7
■■■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■■-■■-19■■ 4-week oral (gavage) toxicity study in rats [報告書 ■■4080]	6	4.2.3.2-8

CTD 1.12 添付資料一覧

表題	卷番号	添付資料番号
Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■-■■■-19■ 26-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period [報告書 ■7037]	6	4.2.3.2-9
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-20■ 2-week intravenous toxicity study in rats (continuous infusion) [報告書 ■10064]	6	4.2.3.2-10
■■■■■, Cheshire, England, ■-■■■-19■ CGP 72670: Toxicity study by oral gavage administration to marmosets for two weeks [報告書 ■1974]	6	4.2.3.2-11 参考資料
■■■■■, et al Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■-19■ 2-week oral toxicity study in marmosets [報告書 ■1053]	6	4.2.3.2-12 参考資料
■■■■■, Cheshire, England, ■-■■■-19■ Toxicity study by oral administration to marmosets for 4 weeks followed by a 4 week recovery period [報告書 ■4194]	6	4.2.3.2-13
■■■■■, Cheshire, England, ■-■■■-19■ 4 week oral (gavage) palatability and toxicity study in marmosets First amendment to Final Report [報告書 ■2041]	7	4.2.3.2-14
■■■■■ Hantingdon, England, ■-■■■-20■ 39 week oral (gavage) toxicity study in marmosets [報告書 ■2027]	7	4.2.3.2-15
■■■■■, Tranent, Scotland, ■-■■■-20■ Maximum tolerated dose (MTD) and 14 day intravenous toxicity study in the marmoset [報告書 ■20068]	7	4.2.3.2-16
4.2.3.3 遺伝毒性試験	7	4.2.3.3
4.2.3.3.1 In vitro 試験	7	4.2.3.3.1
■■■■■, et al Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-19■ Ames test [報告書 Mut.Bakt.14/■]	7	4.2.3.3.1-1 参考資料
■■■■■ Ciba-Geigy Limited, Basel, Switzerland, ■-■■■-19■ Bacterial mutagenicity screening test [報告書 ■6192]	7	4.2.3.3.1-2 参考資料
■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-19■ Mutagenicity test using Salmonella typhimurium [報告書 ■1683]	7	4.2.3.3.1-3
■■■■■, et al Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-19■ Micronucleus test in vitro with V79 chinese hamster cells [報告書 ■1709]	7	4.2.3.3.1-4 参考資料
■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-19■ Micronucleus test in vitro with V79 chinese hamster cells [報告書 MIC 127]	7	4.2.3.3.1-5 参考資料

[illegible]

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
4.2.3.5.3 出生前及び出生以後の発生並びに母体の機能に関する試験	8	4.2.3.5.3
<p>Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■-■■■-20■</p> <p>An oral pre- and postnatal development study in rats [報告書 ■7055]</p>	8	4.2.3.5.3-1
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験	8	4.2.3.5.4
<p>Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■-■■■-20■</p> <p>An oral neonatal and juvenile development dose range-finding study in rats [報告書 ■70003]</p>	8	4.2.3.5.4-1 参考資料
<p>Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■-■■■-20■</p> <p>An oral neonatal and juvenile development study in rats [報告書 ■70030]</p>	9	4.2.3.5.4-2
<p>Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA, ■-■■■-20■</p> <p>An oral juvenile development dose range-finding study in mice [報告書 ■70147]</p>	9	4.2.3.5.4-3 参考資料
<p>■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Quebec, Canada, ■-■■■-20■</p> <p>A subchronic oral (gavage) toxicity study of ICL670 in juvenile mice [報告書 ■80148]</p>	9 (1/3) 10 (2/3~3/3)	4.2.3.5.4-4
4.2.3.6 局所刺激性試験	10	4.2.3.6
<p>■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, The Netherlands, ■-■■■-20■</p> <p>Intravenous local tolerance study in rabbits [報告書 ■20046]</p>	10	4.2.3.6-1
4.2.3.7 その他の毒性試験	10	4.2.3.7
4.2.3.7.1 抗原性試験	10	4.2.3.7.1
該当資料なし	10	4.2.3.7.1
4.2.3.7.2 免疫毒性試験	10	4.2.3.7.2
<p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-20■</p> <p>4-week immunotoxicity study in rats (oral gavage) [報告書 ■10048]</p>	10	4.2.3.7.2-1
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験	11	4.2.3.7.3
<p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-19■</p> <p>Investigations on the mechanism of kidney proximal tubular cell toxicity [報告書 ■1935]</p>	11	4.2.3.7.3-1 参考資料
<p>■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Norwich, UK, ■-■■■-20■</p> <p><i>In vitro</i> cataract study with isolated rat lenses [報告書 ■80167]</p>	11	4.2.3.7.3-2 参考資料
4.2.3.7.4 依存性試験	11	4.2.3.7.4
該当資料なし	11	4.2.3.7.4
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験	11	4.2.3.7.5
該当資料なし	11	4.2.3.7.5
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験	11	4.2.3.7.6
<p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■■-20■</p> <p>Ames test [報告書 ■13129]</p>	11	4.2.3.7.6-1 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	卷番号	添付資料番号
<p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■-20■ Mutagenicity test using Salmonella typhimurium [報告書 ■12003]</p>	11	4.2.3.7.6-2
<p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ■-■■-20■ Chromosome aberration test with cultured human peripheral blood lymphocytes [報告書 ■12201]</p>	11	4.2.3.7.6-3 参考資料
4.2.3.7.7 その他の試験	11	4.2.3.7.7
該当資料なし	11	4.2.3.7.7
4.3 参考文献	11	4.3
[Acklin P (2000)] A Molecular-Mechanics Approach for the Prediction of the Geometry of High-Spin Fe ^{III} Complexes with Oxygen and Nitrogen as Coordinating Atoms. Helvetica Chimica Acta; 83:677-686	11	4.3-1 参考資料
[Al-Refaie FN, Sheppard LN, Nortey P, <i>et al</i> (1995)] Pharmacokinetics of the oral iron chelator deferiprone (L ₁) in patients with iron overload. Br J Haematol; 89:403-408	11	4.3-2 参考資料
[Andrews NC (1999)] DISORDERS OF IROM METABOLISM. N Engl J Med; 341:1986-1995	11	4.3-3 参考資料
[Benet LZ and Hoener BA (2002)] Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin.Pharmacol.Ther.; 71 (3):115-121	11	4.3-4 参考資料
[Chauhan Y, Nagel D, Issenberg P, <i>et al</i> (1984)] Identification of <i>p</i> -Hydrazinobenzoic acid in the Commercial Mushroom <i>Agaricus bisporus</i> . J Agric Food Chem; 32:1067-1069	11	4.3-5 参考資料
[Davies B and Morris T (1993)] Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans (Commentary). Pharmaceutical Research; 10(7): 1093-1095	11	4.3-6 参考資料
[de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, <i>et al</i> (1999)] Glucuronidation in Humans. Pharmacogenetic and Developmental Aspects. Clin Pharmacokinet; 36(6):439-452	11	4.3-7 参考資料
[de Zwart LL, Haenen HEMG, Versantvoort CHM, <i>et al</i> (2004)] Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. Regul Toxicol Pharmacol; 39:282-309.	11	4.3-8 参考資料
[EMA/CHMP Guideline (2006)] GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES. EMA/CHMP/QWP/251344/2006, 28-June-2006	11	4.3-9 参考資料
[Glickstein H, El RB, Link G, <i>et al</i> (2006)] Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. Blood; 108(9):3195-3203	11	4.3-10 参考資料
[Heinz U, Hegetschweiler K, Acklin P, <i>et al</i> (1999)] 4-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoic Acid: A Novel Efficient and Selective Iron(III) Complexing Agent. Angew Chem Int Ed; 38(17):2568-2570	11	4.3-11 参考資料
[Hershko C, Konijn AM, Nick HP, <i>et al</i> (2001)] ICL670A: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. Blood; 97(4):1115-1122	11	4.3-12 参考資料
[JECFA] 564 Polyvinylpyrrolidone (PVPP), insoluble (WHO Food Additives Series 18)	11	4.3-13 参考資料
[Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, <i>et al</i> (2004)] Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology; 42:65-83	11	4.3-14 参考資料
[Liu ZD, Hider RC (2002)] Design of Clinically Useful Iron(III)-Selective Chelators. Med Res Rev; 22(1):26-64	11	4.3-15 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
[McManus BM, Toth B, Patil KD (1987)] Aortic Rupture and Aortic Smooth Muscle Tumors in Mice. Induction by <i>p</i> -hydrazinobenzoic Acid Hydrochloride of the Cultivated Mushroom <i>Agaricus bisporus</i> . Laboratory Investigation; 57(1):78-85	11	4.3-16 参考資料
[Pilegaard K, Kristiansen E, Meyer OA, <i>et al</i> (1997)] Failure of the cultivated mushroom (<i>Agaricus bisporus</i>) to induce tumors in the A/J mouse lung tumor model. Cancer Letters; 120:79-85	11	4.3-17 参考資料
[Porter JB (2001)] PRACTICAL MANAGEMENT OF IRON OVERLOAD. Br J Haematol; 115: 239-252	11	4.3-18 参考資料
[Porter JB, Davis BA (2002)] Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. Best Pract Res Clin Haematol; 15(2):329-368	11	4.3-19 参考資料
[Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, <i>et al</i> (2002)] Enterohepatic Circulation: Physiological, Pharmacokinetic and Clinical Implications. Clin Pharmacokinet. 41(10):751-790	11	4.3-20 参考資料
[Rouan MC, Buffet C, Marfil F, <i>et al</i> (2001a)] Plasma deproteinization by precipitation and filtration in the 96-well format. J Pharm Biomed Anal. 25: 995-1000	11	4.3-21 参考資料
[Rouan MC, Buffet C, Masson L, <i>et al</i> (2001b)] Practice of solid-phase extraction and protein precipitation in the 96-well format combined with high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection for the analysis of drugs in plasma and brain. J Chromatogr B. 754:45-55	11	4.3-22 参考資料
[Rouan MC, Marfil F, Mangoni P, <i>et al</i> (2001c)] Determination of a new oral iron chelator, ICL670, and its iron complex in plasma by high-performance liquid chromatography and ultraviolet detection. J Chromatogr B. 755:203-213	11	4.3-23 参考資料
[Sergejew T, Forgiarini P, Schnebli HP (2000)] Chelator-induced iron excretion in iron-overloaded marmosets. Br J Haematol; 110:985-992	11	4.3-24 参考資料
[Steinhauser S, Heinz U, Bartholomä M, <i>et al</i> (2004)] Complex Formation of ICL670 and Related Ligands with Fe ^{III} and Fe ^{II} . Eur J Inorg Chem; 2004:4177-4192	11	4.3-25 参考資料
[Steinhauser S, Heinz U, Bartholomä M, <i>et al</i> (2005)] Complex Formation of ICL670 and Related Ligands with Fe ^{III} and Fe ^{II} . Eur J Inorg Chem; 2005:2262 (CORRECTION to Steinhauser <i>et al</i> 2004)	11	4.3-26 参考資料
[Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, <i>et al</i> (2002)] Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. Gut; 50:259-265	11	4.3-27 参考資料
[Walton K, Coombs MM, Walker R, <i>et al</i> (1997)] Bioactivation of mushroom hydrazines to mutagenic products by mammalian and fungal enzymes. Mutat Res; 381:131-139	11	4.3-28 参考資料
[Wood JC, Otto-Duessel M, Gonzalez I, <i>et al</i> (2006)] Deferasirox and deferiprone remove cardiac iron in the iron-overloaded gerbil. Transl Res 148(5):272-280	11	4.3-29 参考資料
[Yu Z, Persson HL, Eaton JW, <i>et al</i> (2003)] INTRALYSOSOMAL IRON: A MAJOR DETERMINANT OF OXIDANT-INDUCED CELL DEATH. Free Radic Biol Med; 34(10):1243-1252	11	4.3-30 参考資料
[高後 (2006)] 鉄代謝, 三輪血液病学, p163-171	11	4.3-31 参考資料
[高山ら (1970)] Desferal (CIBA) の急性, 亜急性, 慢性毒性試験および催奇試験. Clinical Report; 4(1):99-112	11	4.3-32 参考資料
[JECFA] 493 Polyvinylpyrrolidone (PVP) (WHO Food Additives Series 15)	11	4.3-33 参考資料

3 第5部

表 題	巻番号	添付資料番号
5.1 [第5部目次]	12	5.1
5.2 [臨床試験一覧表]	12	5.2
5.3 試験報告書及び関連情報	12	5.3
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	12	5.3.1
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書	12	5.3.1.1
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis pharmaceuticals Corporation, NJ, USA A single center, open-label, two-treatment randomized, two-period, crossover study to evaluate the absolute bioavailability of a single 375 mg oral dose of ICL670 in the form of tablets compared to 130 mg ICL670 as an intravenous infusion in healthy volunteers [2101 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	12	5.3.1.1-1
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Switzerland An open label, randomized, crossover study in healthy volunteers to evaluate the bioequivalence of ICL670 (single dose 20 mg/kg) dispersed in either orange juice, apple juice or non-dispersed in water compared to dispersed in water [2120 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	12 (1/3) 13 (2/3～3/3)	5.3.1.1-2
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Switzerland An open-label, randomized, four-period, four-treatment crossover study in healthy volunteers to evaluate the bioequivalence of ICL670 (single dose 20 mg/kg) administered either 0.5 hour before a high-fat 1000 cal breakfast, 0.5 hour before a standard 450 cal breakfast, or with a standard 450 cal breakfast compared to fasted condition [2121 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	13 (1/2) 14 (2/2)	5.3.1.1-3
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland An open-label, randomized, balanced, single-dose, two treatment, two-period, two-sequence crossover study of the food effect, safety, and tolerability of 20 mg/kg of ICL670 [0105F 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	14	5.3.1.1-4
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書	14	5.3.1.2
該当資料なし	14	5.3.1.2
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書	14	5.3.1.3
該当資料なし	14	5.3.1.3
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	14	5.3.1.4-1
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of total ICL670 in human urine by high-performance liquid chromatography and UV detection Method description and validation [報告書 R■■-011] 試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月</p>	14	5.3.1.4-1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of ICL670 and its iron complex in plasma from thalassemic patients by high-performance liquid chromatography and UV detection [報告書 R■■-014] 試験期間：19■■年■■月～20■■年■■月</p>	14	5.3.1.4-2
<p>■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by Liquid Chromatography Turbo Ion Spray Mass Spectrometry method Method description and validation [報告書 R■■01713] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	14	5.3.1.4-3
<p>■■■■■■■■■■ Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by Liquid Chromatography Turbo Ion Spray Mass Spectrometry method Stability data and dilution validation [報告書 R■■01713-03] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	14	5.3.1.4-4
<p>■■■■■■■■■■ Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of ICL670 and its iron complex AML644 in human plasma by Liquid Chromatography Turbo Ion Spray Mass Spectrometry method Method improvement and validation in human plasma [報告書 R■■01713-05] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	14	5.3.1.4-5
<p>■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of total ICL670 in human urine by LC-MS/MS Method description and validation [報告書 R■■00421-05] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	14	5.3.1.4-6
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	15	5.3.2
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	15	5.3.2.1
<p>■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France <i>In vitro</i> binding of ICL670 to albumin, α_1-acid glycoprotein and gamma globulins (Phase 1 study) [報告書 R■■-083] 試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月</p>	15	5.3.2.1-1
<p>■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Comparative analysis of <i>in vitro</i> blood distribution and plasma protein binding for [14C]ICL670 and its iron complex [14C]AML644 for rat, marmoset, rabbit, mouse, dog and human [報告書 R■■01753] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.1-2
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	15	5.3.2.2
<p>■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland <i>In vitro</i> biotransformation of CGP 72670 by liver microsomes of rat, rabbit, dog, marmoset, and man [報告書 19■■/517] 試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis pharmaceuticals Corporation, NJ, USA Inhibition of human P450 enzyme activities by ICL670A and its metabolite CGP82813A [報告書 R■■-077] 試験期間：19■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-2
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis pharmaceuticals Corporation, NJ, USA Identification of human P450 enzymes metabolizing ICL670A and determination of potential metabolic interactions on its metabolism [報告書 R■■-078] 試験期間：19■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-3
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland <i>In vitro</i> biotransformation of [¹⁴C]ICL670 in hepatocytes from rat and human [報告書 R■■01160] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-4
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Determination of UDP glucuronosyltransferase isoenzymes involved in the metabolism of ICL670 [報告書 R■■01162] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-5
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland <i>In vitro</i> analysis of displacement of [¹⁴C]warfarin or [¹⁴C]diazepam from human plasma proteins by ICL670 and its iron complex AML644 [報告書 R■■00076] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-6
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Assignment of metabolites of ICL670 in rat, mouse, marmoset and human ADME studies [報告書 R■■00128] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-7
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Evaluation of ICL670 as an inhibitor of acetaminophen glucuronidation in human liver microsomes [報告書 R■■00198] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-8
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Expert Commentary Comparative systemic exposure to ICL670, iron-complexed ICL670 and 13 metabolites of ICL670 across species including man [報告書 R■■00311] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-9
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Interaction of ICL670 and its possible co-medication hydroxyurea with MDR1, MRP2 and MXR efflux transporters [報告書 R■■00371] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-10

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Evaluation of hydroxyurea as an inhibitor of ICL670 <i>in vitro</i> metabolism in human liver microsomes [報告書 R■■00616] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.2-11
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	15	5.3.2.3
<p>■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Mechanistic transport studies across Caco-2 cell monolayers [報告書 R■■00436] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.3-1
<p>■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Comparative mechanistic transport studies with NVP-AML644-AB-1 (ICL670 Fe-complex) and ICL670 across Caco-2 cell monolayers [報告書 R■■01161] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.3-2
<p>■■■■■■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Determination of carrier-mediated cell uptake of ICL670 via hOATP1, hOATP2, hOATP8 and hOCT1 using pre-injected <i>Xenopus</i> oocytes [報告書 R■■00372] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月</p>	15	5.3.2.3-3
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書	15	5.3.3
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	15	5.3.3.1
該当資料なし	15	5.3.3.1
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	15	5.3.3.2
<p>■■■■■■■■■■, 他 ノバルティス ファーマ株式会社 輸血による鉄過剰症に対する ICL670 の第 I 相臨床試験 一単回・反復投与期までの中間集計ー [1101 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	15	5.3.3.2-1
<p>■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland A double blind, placebo-controlled, tolerability, safety and pharmacokinetic study with ascending single oral doses of ICL670A administered in a sequential order to patients with transfusion-dependent β-thalassemia [0101 試験] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日</p>	16	5.3.3.2-2 参考資料
<p>■■■■■■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland A study to assess the absorption, disposition, pharmacokinetics and biotransformation of a single oral dose of 1000 mg [¹⁴C]ICL670 in β-thalassemia patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state after having received six daily oral doses of 1000 mg ICL670 [0115 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	16	5.3.3.2-3
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書	17	5.3.3.3
該当資料なし	17	5.3.3.3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書	17	5.3.3.4
<p>■■■■■, <i>et al</i></p> <p>Novartis pharmaceuticals Corporation, NJ, USA</p> <p>A single-center, open-label, two-treatment randomized, two-period cross-over study to evaluate the effect of a single oral 20 mg/kg dose of ICL670 on the pharmacokinetics of daily 0.25 mg oral administration of digoxin in healthy volunteers [2102 試験]</p> <p>試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	17	5.3.3.4-1
<p>■■■■■, <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</p> <p>An open-label, one-sequence cross-over study to investigate the effect of deferasirox on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers [2126 試験]</p> <p>試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	17	5.3.3.4-2
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書	17	5.3.3.5
<p>■■■■■</p> <p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</p> <p>Population Pharmacokinetic Analysis of ICL670: Data from Clinical Pharmacology Study 104 and Clinical Studies 105, 106 and 107 [5.3.3.5-1]</p>	17	5.3.3.5-1 参考資料
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書	18	5.3.4
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	18	5.3.4.1
該当資料なし	18	5.3.4.1
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	18	5.3.4.2
<p>■■■■■, <i>et al</i></p> <p>Novartis pharmaceuticals Corporation, NJ, USA</p> <p>Randomized, double-blind, placebo-controlled, time-lagged, parallel-group study to evaluate the iron balance, safety and tolerability of multiple oral doses of ICL670 in patients with transfusion dependent β-thalassemia [0104 試験]</p> <p>試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	18	5.3.4.2-1
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	19	5.3.5
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	19	5.3.5.1
<p>■■■■■, <i>et al</i></p> <p>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland</p> <p>A randomized, open label, phase IIa study to evaluate safety, tolerability and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 and 20 mg/kg/day of ICL670 in comparison with 40 mg/kg/day deferoxamine in patients with transfusion-dependent iron overload [0105 試験]</p> <p>試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p> <p>■■■■■, <i>et al</i></p> <p>A randomized, open label, phase IIa study to evaluate safety, tolerability and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 and 20 mg/kg/day of ICL670 in comparison with 40 mg/kg/day deferoxamine in patients with transfusion-dependent iron overload -Clinical Pharmacology Study Report-[0105 試験]</p>	19 20 (1/3~2/3) 21 (3/3)	5.3.5.1-1 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland A randomized, open-label, phase IIa study to evaluate safety, tolerability and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 and 20 mg/kg/day of ICL670 in comparison with 40 mg/kg/day deferoxamine in patients with transfusion-dependent iron overload [0105E1 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	21 (1/3) 22 (2/3～3/3)	5.3.5.1-2 参考資料
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland A randomized, comparative, open label phase III trial on efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 (5 to 40 mg/kg/day) in comparison with deferoxamine (20 to 60 mg/kg/day) in β-thalassemia patients with transfusional hemosiderosis [0107 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p> <p>■■■■■, <i>et al</i> A randomized, comparative, open label phase III trial on efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 (5 to 40 mg/kg/day) in comparison with deferoxamine (20 to 60 mg/kg/day) in β-thalassemia patients with transfusional hemosiderosis Evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics -Clinical Pharmacology Study Report- [0107 試験]</p>	23 (1/10～2/10) 24 (3/10～4/10) 25 (5/10～6/10) 26 (7/10～8/10) 27(9/10～10/10) 28 (1/3～2/3) 29 (3/3)	5.3.5.1-3
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland A randomized, multicenter, open label, phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 relative to deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis [0109 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	29 (1/14) 30 (2/14～3/14) 31 (4/14～5/14) 32 (6/14～7/14) 33(8/14～9/14) 34(10/14～11/14) 35(12/14～13/14) 36 (14/14)	5.3.5.1-4
5.3.5.2 非対照試験報告書	36	5.3.5.2
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland An open label, phase IIa study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 administered to pediatric patients with transfusion-dependent β-thalassemia major [0106 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p> <p>■■■■■, <i>et al</i> An open label, phase-IIa study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 administered to pediatric patients with transfusion-dependent β-thalassemia major -Clinical Pharmacology Study Report- [0106 試験]</p>	36	5.3.5.2-1
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland A multicenter, open-label, non-comparative, phase II trial on efficacy and safety of ICL670 (5-40 mg/kg/day) given for at least 1 year to patients with chronic anemias and transfusional hemosiderosis [0108 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	37 (1/10～2/10) 38 (3/10～4/10) 39 (5/10～6/10) 40 (7/10～8/10) 41 (9/10～10/10)	5.3.5.2-2

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland A 3-year open-label, non-comparative extension to a randomized, open-label phase IIa study to evaluate safety, tolerability and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 and 20 mg/kg/day of ICL670 in comparison with 40 mg/kg/day deferoxamine in patients with transfusion-dependent iron overload [0105E2 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日</p>	42	5.3.5.2-3 参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	42	5.3.5.3
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Review of methods used for the evaluation of iron burden in the ICL670 clinical program (Iron Burden Document) [5.3.5.3-1]</p>	42	5.3.5.3-1 参考資料
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Supplement to response on effects of ICL670 on renal function: Benefit / risk assessment for indication [5.3.5.3-2]</p>	42	5.3.5.3-2 参考資料
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Population Pharmacodynamic Analysis of ICL670: Data from Clinical Studies 105, 106, 107 and 108 [5.3.5.3-3]</p>	43-1	5.3.5.3-3 参考資料
<p>■■■■■ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Response to CHMP Day 120 List of Questions of 16-Sep-2005 - Clinical aspects, Question 1 Response to CHMP Day 120 List of Questions of 16-Sep-2005 - Question 1 (clinical efficacy) - Appendix 1 [5.3.5.3-4]</p>	43-1	5.3.5.3-4 参考資料
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Response to CHMP Day 180 List of Outstanding Issues of 23-Mar-2006 Attachment 1 - Renal effects of ICL670 [5.3.5.3-5]</p>	43-1	5.3.5.3-5 参考資料
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	43-1	5.3.5.4
<p>■■■■■, 他 ノバルティス ファーマ株式会社 輸血による鉄過剰症に対する ICL670 の第 I 相試験 (継続投与期) - 統計解析報告書 - Cohort 1, 2, 3 の 1 年時点及び Cohort 4 の 6 ヶ月時点の中間解析 [1101 試験 統計解析報告書] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日(データカットオフ日)</p>	43-1	5.3.5.4-1 参考資料
<p>■■■■■, 他 ノバルティス ファーマ株式会社 輸血による鉄過剰症に対する ICL670 の第 I 相試験 (継続投与期) - 統計解析報告書 - 1 年時点の中間解析 [1101 試験 統計解析報告書追加] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 (データカットオフ日)</p>	43-2	5.3.5.4-1-1 参考資料
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis pharmaceuticals Corporation, NJ, USA A randomized, blinded, active and placebo controlled, parallel group study to evaluate the cardiac safety of single doses of ICL670 (20 and 40 mg/kg) in healthy volunteers [2122 試験] 試験期間：20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日</p>	44 (1/11～2/11) 45 (3/11～4/11) 46 (5/11～6/11) 47 (7/11～8/11) 48 (9/11～10/11) 49 (11/11)	5.3.5.4-2 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
<p>■■■■■, <i>et al</i> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland First interim safety report on the ongoing long-term extension studies 0105E2, 0106E, 0107E, 0108E and 0109E (data cut-off: ■■■■■ 20■■) [5.3.5.4-3]</p>	49	5.3.5.4-3 参考資料
<p>2.7.4 Summary of Clinical Safety in transfusional hemosiderosis Post-text figures and tables [5.3.5.4-4]</p>	49 (1/3) 50 (2/3~3/3)	5.3.5.4-4 参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	51-1	5.3.6
<p>■■■■■, <i>et al</i> PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Exjade (PSUR 1) Period covered by this report: 02 Nov 2005 – 30 Apr 2006 [PSUR 1]</p>	51-1	5.3.6-1 参考資料
<p>■■■■■, <i>et al</i> PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 2 Exjade (PSUR2) Period covered by this report: 01 May 2006 – 31 Oct 2006 [PSUR 2]</p>	51-1	5.3.6-2 参考資料
<p>■■■■■, <i>et al</i> 2.5 Clinical Overview for the safety update of the labeling for the inclusion of newly identified safety findings [5.3.6-3]</p>	51-1	5.3.6-3 参考資料
<p>■■■■■, <i>et al</i> PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 3 (PSUR 3) Period covered by this report: 01 Nov 2006 – 30 Apr 2007 [PSUR 3]</p>	51-1	5.3.6-4 参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	51-2	5.3.7
[症例一覧表]	51-2	5.3.7-1
[副作用症例一覧表]	52	5.3.7-2
[重篤な有害事象症例一覧表]	53	5.3.7-3
[臨床検査値異常変動症例一覧]	53	5.3.7-4
[臨床検査値変動図]	53	5.3.7-5
5.4 参考文献	53	5.4
[平成■■年■■月■■日付薬機審長発第 21 号] ■■■■■相談記録書	53	5.4-1 参考資料
[平成■■年■■月■■日付薬機審長発第 0920006 号] ■■■■■相談記録書	53	5.4-2 参考資料
[Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, <i>et al</i> (2000)] HEPATIC IRON CONCENTRATION AND TOTAL BODY IRON STORES IN THALASSEMIA MAJOR. N Engl J Med; 343: 327-331	53	5.4-3 参考資料
[Bloomfield SE, Markenson AL, Miller DR, <i>et al</i> (1978)] Lens opacities in thalassemia. J Pediatr Ophthalmol Strab; 15, 154-156	53	5.4-4 参考資料
[Cohen AR, Galanello R, Piga A, <i>et al</i> (2000)] Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. Br J Haematol, 108, 305-312	53	5.4-5 参考資料
[Cumming RL, Millar JA, Smith JA, <i>et al</i> (1969)] Clinical and Laboratory Studies on the Action of Desferrioxamine. Brit J Haemat; 17:257-263	53	5.4-6 参考資料
[Davies B, Morris T (1993)] Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res; 10 (7): 1093-1095 [4.3-6 参照]	53	5.4-7 参考資料
[de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS (1999)] Glucuronidation in Humans: Pharmacogenetic and Developmental Aspects. Clin Pharmacokinet 1999; 36(6): 439-452 [4.3-7 参照]	53	5.4-8 参考資料
[Gabutti V and Piga A (1996)] Results of long-term iron-chelating therapy. Acta Haematol; 95:26-36	53	5.4-9 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
[Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, <i>et al</i> (2005)] Prognostic factor and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: A basis for clinical decision making. J Clin Oncol; 23:7594-7603	53	5.4-10 参考資料
[Olivieri NF and Brittenham GM (1997)] Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood; 89:739-761	53	5.4-11 参考資料
[Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, <i>et al</i> (1986)] VISUAL AND AUDITORY NEUROTOXICITY IN PATIENTS RECEIVING SUBCUTANEOUS DEFEROXAMINE INFUSIONS. N Engl J Med; 314, 869-873	53	5.4-12 参考資料
[Olivieri NF (1999)] THE β -THALASSEMIA. N Engl J Med; 341:99-109	53	5.4-13 参考資料
[Porter J (2001)] Practical management of iron overload. Br J Haematol; 115:239-252 【4.3-18 参照】	53	5.4-14 参考資料
[Rowland M, Tozer TN (1995)] Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications (third edition). Baltimore: Williams & Wilkins; 1995 = 岩川精吾, 掛見正郎, 河島進, 玉井郁巳, 辻彰, 原島秀吉, 松山賢治, 宮本悦子 訳. 医療薬学 臨床薬物動態学. 廣川書店, 1997, p.236-41	53	5.4-15 参考資料
[Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S (2002)] Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. Gut; 50: 259-265 【4.3-27 参照】	53	5.4-16 参考資料
[Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, <i>et al</i> (2007)] Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol, 78:487-494	53	5.4-17 参考資料
[高後裕 (2006)] 鉄代謝. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓, 監修. 第3版三輪血液病学:東京: 文光堂, p. 163-171 【4.3-31 参照】	53	5.4-18 参考資料