

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 7 月 28 日

医薬品名	デフェラシロックス（米での販売名：Exjade）
概要	鉄キレート剤（経口剤）
対象疾病	慢性鉄過剰症
外国承認状況	米国（輸血による慢性鉄過剰）
<p>[対象疾病について]</p> <p>鉄過剰症は、体内鉄過剰に伴い肝硬変、皮膚色素沈着、糖尿病、関節症、心筋症などの症状を引き起こす慢性的な病態である。生命予後は、心筋症、肝硬変が規定し、過剰鉄の除去は肝臓、脾臓のサイズの縮小、心不全の改善をもたらすことが知られている。先天性の一次性と後天的な二次性とに分けられる。一次性では、染色体第6番にある HFE 遺伝子によるものが多いが、その他の遺伝子異常も知られてきている。二次性では、①無効造血による貧血に伴うもの（サラセミア、鉄芽球性貧血、再生不良性貧血、慢性溶血性貧血によるもの）、②輸血および非経口鉄過剰投与によるもの、③過剰摂取によるもの、④慢性肝疾患によるものがある。治療は、赤血球系の造血能が保たれているのであれば瀉血であるが、多くの二次性の鉄過剰症のように貧血のために輸血を行わなくてはならない病態であることが多く、実施不可能である。</p> <p>従来、同効薬として、メシル酸デフェロキサミンが使用されてきたが、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筋肉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。</p> <p>なお、米国には経口剤として deferiprone が存在したが、破壊性関節炎、好中球減少の毒性が一定の割合で生じ、頻回のモニタリングを要していた。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は経口剤である。米国での承認のための試験は、β-サラセミア、骨髓異形成症候群、Diamond-Blackfan 貧血患者において行われた。これらはいずれも、二次性の、長期に渡って輸血をせざるを得ない疾患である。主要な試験としては、肝生検により得た肝臓組織中の鉄濃度（LIC）の減少を主要評価指標とし、メシル酸デフェロキサミンに対する非劣性を示すための無作為化比較試験が行われた（Blood 107:3455-3462, 2006）。この試験では、全患者群における解析では主要評価項目における非劣性は示せなかったものの、本剤の用量依存性を検討すると、20mg/kg では LIC は不変、30mg/kg で減少しており、開始用量として 20mg/kg が推奨されている。毒性は、臨床的には問題とならない程度の腎障害、肝障害であり、15%の症例で一過性の胃腸障害を認め、11%で発疹を認めた。</p> <p>鉄過剰症の程度を測定する方法はいくつかあるが、肝生検により得た肝臓組織中の鉄濃度を直接測定している。この surrogate marker が現在までの gold standard として使用されているが、本来の治療の目標は心不全をはじめとする心イベントの抑制、ひいては生存率の上昇であるべきであり、これらの firm end point に対する効果は未だ不明であるものの、心筋内の貯蔵鉄に対する効果は示されている（Blood</p>	

2005; 106: 1003a.Abstract)。

〔検討結果〕

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。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。