

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

鉄キレート剤

デフェラシロクス 顆粒分包 90mg 「サンド」

デフェラシロクス 顆粒分包 360mg 「サンド」

Deferasirox Granules Sachet 90mg・360mg [SANDOZ]

＜デフェラシロクス顆粒＞

剤 形	顆粒剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	デフェラシロクス顆粒分包 90mg 「サンド」： 1包中にデフェラシロクス 90mgを含有する。 デフェラシロクス顆粒分包360mg 「サンド」： 1錠中にデフェラシロクス360mgを含有する。
一 般 名	和 名：デフェラシロクス 洋 名：Deferasirox
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2019年 8月15日 薬価基準収載年月日：2020年 6月19日 発 売 年 月 日：2020年 9月17日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：サンド株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical/index.html

本IFは2020年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ（医薬品に関する情報）

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9

V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 血中濃度の推移・測定法	29
2. 薬物速度論的パラメータ	35
3. 吸収	36
4. 分布	36
5. 代謝	36
6. 排泄	37
7. トランスポーターに関する情報	37
8. 透析等による除去率	37
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	38
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39
5. 慎重投与内容とその理由	40
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	40
7. 相互作用	41
8. 副作用	44
9. 高齢者への投与	47
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	47
11. 小児等への投与	48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
13. 過量投与	49
14. 適用上の注意	49
15. その他の注意	49
16. その他	49

IX. 非臨床試験に関する項目	50
1. 薬理試験	50
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	51
1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	52
7. 容器の材質	52
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価基準収載年月日	53
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53
X I. 文献	54
1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	55
X II. 参考資料	56
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56
X III. 備考	57
その他の関連資料	57

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

赤血球輸血は、再生不良性貧血（AA）、骨髄異形成症候群（MDS）、 β サラセミア、鎌状赤血球貧血（SCD）等の難治性貧血患者にとって、予後及び Quality of Life（QOL）の改善に不可欠な支持療法である。頻回の継続的な輸血により鉄蓄積が進行すると、細胞内の過剰鉄により、肝障害、心障害、糖尿病、皮膚色素沈着等の種々の合併症を引き起こし、不可逆的な臓器障害を生じ、予後が極めて不良となる。¹⁾

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 AA、MDS 及びその他の難治性貧血患者 292 例の調査が行われ、75 例の死亡例中、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、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、鉄過剰症が予後に悪影響を与える可能性が示されている。¹⁾

本剤はデフェラシロクスを有効成分とする鉄キレート剤として開発された。デフェラシロクス顆粒分包 90mg「サンド」、デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サンド」は、ノバルティス ファーマ株式会社から特許権等の許諾を受けた製剤である。オーソライズドジェネリックであり、サンド株式会社が 2019 年 8 月に製造販売承認を取得し、2020 年 9 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・本剤は、経口鉄キレート剤であるデフェラシロクスの顆粒剤であり、デフェラシロクス懸濁用錠との生物学的同等性試験に基づいて承認された。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- ・本剤は、水に懸濁することなく服用可能な製剤である。（「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照）
- ・本剤は、食事の摂取にかかわらず服用可能である。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照）
- ・デフェラシロクスは 3 価の鉄に高い選択性を示す 3 座キレート剤であり、銅や亜鉛などの 2 価の金属に比し高い親和性を有する。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序、(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- ・デフェラシロクスは、ラット、スナネズミ、マーモセットにおいて、肝臓・心臓・細網内皮系細胞からの鉄除去作用が示されている。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- ・デフェラシロクスは用量依存的な鉄排泄効果を発揮する。（デフェラシロクス懸濁用錠のデータ）（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項参照）

・副作用

国内第Ⅰ相臨床試験において、デフェラシロクス懸濁用錠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、デフェラシロクス懸濁用錠の投与を受けた 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、デフェラシロクス懸濁用錠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、デフェラシロクス懸濁用錠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。

(デフェラシロクス懸濁用錠の承認時までの集計)

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、腎尿細管障害、肝炎、肝不全、消化管穿孔、胃潰瘍(多発性潰瘍を含む)、十二指腸潰瘍、胃腸出血、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、聴力障害(難聴)、水晶体混濁(初期の白内障)、視神経炎が認められている。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デフェラシロクス顆粒分包 90mg 「サンド」

デフェラシロクス顆粒分包 360mg 「サンド」

(2) 洋名

Deferasirox Granules Sachet 90mg [SANDOZ]

Deferasirox Granules Sachet 360mg [SANDOZ]

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

(一般名＋剤形＋含量＋「社名」)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デフェラシロクス (JAN)

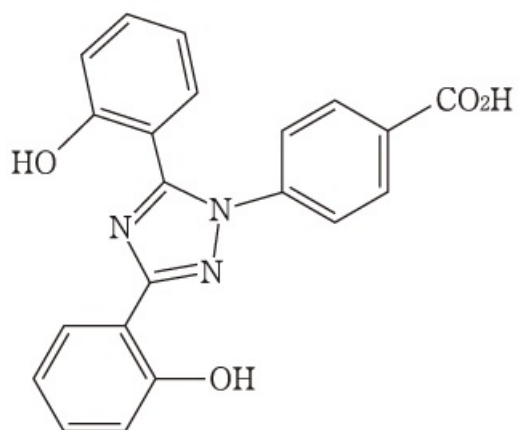
(2) 洋名 (命名法)

Deferasirox (JAN)

(3) ステム

antacids, aluminium derivatives : -ox

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{15}N_3O_4$

分子量 : 373.36

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : ICL670、ICL670-NXA、ICL670-NXB、CGP72670

7. CAS 登録番号

201530-41-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

25℃/92%RH に 1 日保存条件下、又は 25℃/75%RH に 1 週間の保存条件下で吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：262.8℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=10.9$ 、 $pK_{a2}=8.8$ 、 $pK_{a3}=3.9$ 、 $pK_{a4}=1.8$

(6) 分配係数

1-オクタノール/水：47

(7) その他の主な示性値

「該当資料なし」

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	60 ヶ月	ポリエチレン袋（二重）/ 金属ドラム	60 ヶ月まで安定
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋（二重）/ 金属ドラム	6 ヶ月まで安定
苛酷試験	50℃ 30%RH 以下	1 ヶ月	無包装	熱及び湿度に 対して安定
	50℃ 75%RH		無包装	
	60℃ 30%RH 以下		無包装	
	60℃ 75%RH		無包装	
	キセノンランプ 照射下	120 万 Lux・hr	無包装	光に対して安定

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (2) 粉末 X 線回折測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	デフェラシロクス顆粒 分包 90mg 「サンド」	デフェラシロクス顆粒 分包 360mg 「サンド」
有効成分	デフェラシロクス	
含量 (1包中)	90mg	360mg
添加物	クロスポビドン、セルロース、ポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形 (又は性状)	白色の顆粒	

(2) 製剤の物性

「該当資料なし」

(3) 識別コード

「該当しない」

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

「該当しない」

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

デフェラシロクス顆粒分包 90mg 「サンド」 : 1包中 デフェラシロクス 90mg

デフェラシロクス顆粒分包 360mg 「サンド」 : 1包中 デフェラシロクス 360mg

(2) 添加物

クロスポビドン、セルロース、ポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

「該当資料なし」

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

「該当しない」

4. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、本剤は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認されている。²⁾

	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存 試験	25℃/60%RH	アルミラミネートフイルムによる分包包装	3、6、9、12、 18、24、36 ヶ月	安定であった
中間的 試験	30℃/75%RH	同上	3、6、9、12、 18、24、36 ヶ月	安定であった
加速試験	40℃/75%RH	同上	3、6 ヶ月	安定であった
光安定性 試験	キセノンランプ	無包装	≥ 120 万 lux・h ≥ 200 W・h/m ²	安定であった

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

5. 調製法及び溶解後の安定性

「該当資料なし」

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「該当資料なし」

7. 溶出性

日局溶出試験法 パドル法

液量：900mL

回転数：75rpm

試験液：0.5%ポリソルベート 20 を含む pH6.8 のリン酸塩緩衝液

8. 生物学的試験法

「該当しない」

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

「該当しない」

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分及び製剤での安定性試験において熱、湿度、光などの苛酷試験により分解物の生成は認められない。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「該当資料なし」

14. その他

「該当資料なし」

V. 治療に関する項目

1. 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」（7）の項参照）

2. 用法及び用量

通常、デフェラシロクスとして 12mg/kg を 1 日 1 回、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 18mg/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) 1 ヶ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 6mg/kg を投与することを考慮すること。
- (2) 高度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者への投与は避けることが望ましい。なお、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害のある患者では、開始用量を約半量に減量すること。（「慎重投与」（2）、「薬物動態」の「肝機能障害患者における薬物動態」の項参照）
- (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 3～6mg/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6mg/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6mg/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。
- (5) 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、投与開始前、投与開始後1ヵ月間は2週毎、投与開始1ヵ月以降は4週毎に血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALPの測定を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼ等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本剤によらないと判明し、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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

「該当しない」

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験（懸濁用錠のデータ）^{3), 4)}

輸血による鉄過剰症患者（26例）にデフェラシロクス懸濁用錠 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。

デフェラシロクス懸濁用錠を 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)		
	糞中铁排泄	尿中铁排泄	総鉄排泄
5 (n=6)	0.0690±0.0975*	0.00450±0.00080	0.0738±0.0977*
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

* : n=5

(平均値±標準偏差)

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は「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）」、用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

2) 海外臨床試験（外国人・懸濁用錠のデータ）

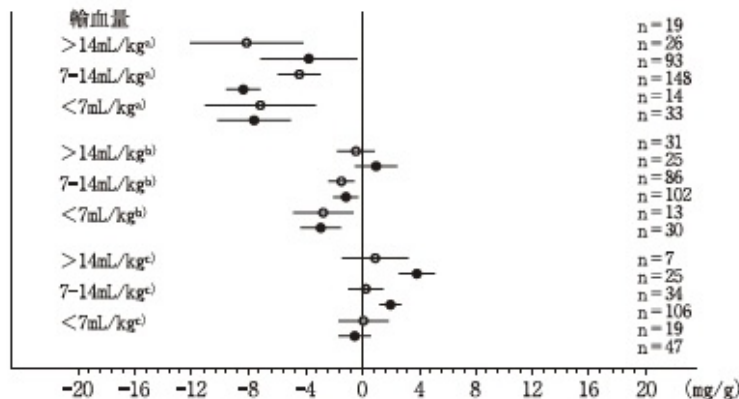
デフェラシロクス懸濁用錠の有効性は、肝鉄濃度（肝臓の乾燥重量 1g あたりの鉄含有量、以下 LIC とする）を指標に、投与 1年後の LIC が 7mg/g 未満に減少した場合を有効（治療開始前の LIC が 10mg/g 以上の場合、開始前と比較して 1年で 3mg/g 以上の減少を有効）と定義し、有効率を評価した。

海外第Ⅲ相試験で、βサラセミア患者にデフェラシロクス懸濁用錠（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⁵⁾。

海外第Ⅱ相試験で、難治性貧血患者及びβサラセミア患者にデフェラシロクス懸濁用錠（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⁶⁾。

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⁷⁾。

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

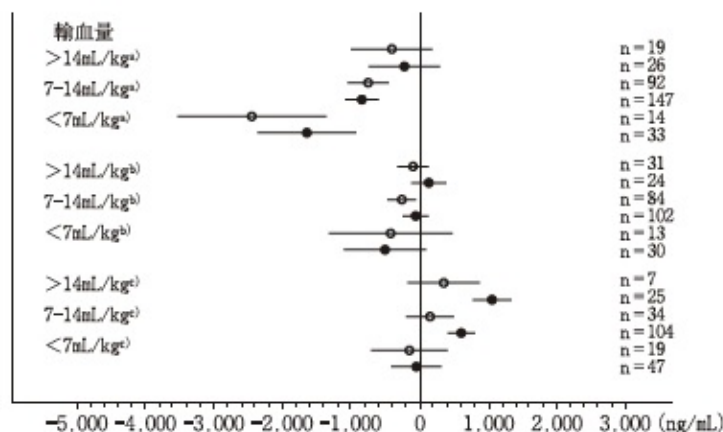


●デフェラシロクス ○デフェロキサミン (平均値及び95%信頼区間)

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

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

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は「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)」、用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

注3) デフェロキサミンメシル酸塩(デスフェラール注射用500mg)の承認されている効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス、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」、用法及び用量は「1バイアル(デフェロキサミンメシル酸塩として500mg)を通常、日本薬局方注射用水5mLに溶解して使用する。通常、慢性鉄過剰症に対しては、1日量デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを1~2回に分けて筋肉内に注射する。維持量としては、効果発現の程度に応じて、適宜1日量デフェロキサミンメシル酸塩として500mgに減量する。患者が特に重篤であったり、あるいはショックの状態にあるときには、1回デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを毎時15mg/kgの速度で徐々に点滴静注し、1日量が80mg/kgを超えない範囲とする。」である。

(3) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (外国人・懸濁用錠のデータ)⁸⁾

外国人の輸血による鉄過剰症を伴うβサラセミア患者 (23 例) に本剤 10、20 又は 40mg/kg/日を単回又は 11 日間反復投与したところ、忍容性は良好であった。重篤な副作用は生命を脅かすものではなく、40mg/kg/日で発現した皮疹のみで、その他の本剤の影響が疑われる有害事象は消化器系の事象であった。

2) 海外第 I 相試験 (外国人・懸濁用錠のデータ)⁹⁾

健康成人 182 例にデフェラシロクス懸濁用錠 20、40mg/kg、プラセボ、モキシフロキサシン 400mg を単回投与し、QT 間隔 (補正值及び実測値) への影響を検討した。モキシフロキサシンはプラセボと比較して QT/QTc 間隔を有意に延長したが、デフェラシロクス 20mg/kg 又は 40mg/kg 単回投与による QT 間隔の延長は認められなかった。

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は「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)」、用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

(4) 探索的試験

「該当資料なし」

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「該当資料なし」

2) 比較試験

a) 海外第Ⅲ相試験（外国人・懸濁用錠のデータ）⁵⁾

目的：輸血による鉄過剰症を伴うβサラセミア患者を対象に、デフェラシロクス懸濁用錠1年投与時の有効性及び安全性をデフェロキサミン（DFO）と比較し、非劣性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験																	
実施国	12カ国（アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、チュニジア、トルコ、イギリス、アメリカ）																	
対象	輸血による鉄過剰症を伴うβサラセミア患者 586例																	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・2歳以上の患者 ・肝生検で測定した肝鉄濃度（LIC）が2mg Fe/g dw以上の患者 ・年間輸血回数が8回以上の患者 																	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ALTとAST>250U/L ・慢性B型肝炎患者、活動性C型肝炎患者、HIV抗体陽性の既往を有する患者 ・コントロール不良の高血圧症患者、血清クレアチニンが基準値上限を超える患者、尿蛋白クレアチニン比率が0.5mg/mgを超える患者、ネフローゼ症候群の既往、QTc間隔延長を認める患者 ・治験薬投与開始前10日以内に発熱及び感染症の症状を有する患者 																	
試験方法	<p>デフェラシロクス懸濁用錠は1日1回朝食30分前に経口投与し、DFOは週に連続5日間、1回8時間以上かけて皮下投与した。初回投与量は、スクリーニング時のLICによって決定した（下表）。 投与期間はいずれも1年（52週間）とした。</p> <p>デフェラシロクス懸濁用錠及びDFOの初回投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スクリーニング時のLIC (mg Fe/g dw)</th> <th>デフェラシロクス懸濁用錠投与量 (mg/kg)</th> <th>DFO投与量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2～3</td> <td>5</td> <td>20～30</td> </tr> <tr> <td>>3～7</td> <td>10</td> <td>25～35</td> </tr> <tr> <td>>7～14</td> <td>20</td> <td>35～50</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>30</td> <td>≥50</td> </tr> </tbody> </table>			スクリーニング時のLIC (mg Fe/g dw)	デフェラシロクス懸濁用錠投与量 (mg/kg)	DFO投与量 (mg/kg)	2～3	5	20～30	>3～7	10	25～35	>7～14	20	35～50	>14	30	≥50
スクリーニング時のLIC (mg Fe/g dw)	デフェラシロクス懸濁用錠投与量 (mg/kg)	DFO投与量 (mg/kg)																
2～3	5	20～30																
>3～7	10	25～35																
>7～14	20	35～50																
>14	30	≥50																
主要評価項目	<p>ベースライン時及び投与1年後（52週時）のLICに基づく基準（下表）で評価した有効率</p> <p>有効性の判定基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ベースライン時のLIC (mg Fe/g dw)</th> <th colspan="2">投与1年後のLIC (mg Fe/g dw)</th> </tr> <tr> <th>有効</th> <th>無効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$2 \leq \text{LIC} < 10$</td> <td>$1 \leq \text{LIC} < 7$</td> <td>LIC < 1 又は LIC ≥ 7</td> </tr> <tr> <td>LIC ≥ 10</td> <td>LICの減少が ≥ 3</td> <td>LICの減少が < 3</td> </tr> </tbody> </table>			ベースライン時のLIC (mg Fe/g dw)	投与1年後のLIC (mg Fe/g dw)		有効	無効	$2 \leq \text{LIC} < 10$	$1 \leq \text{LIC} < 7$	LIC < 1 又は LIC ≥ 7	LIC ≥ 10	LICの減少が ≥ 3	LICの減少が < 3				
ベースライン時のLIC (mg Fe/g dw)	投与1年後のLIC (mg Fe/g dw)																	
	有効	無効																
$2 \leq \text{LIC} < 10$	$1 \leq \text{LIC} < 7$	LIC < 1 又は LIC ≥ 7																
LIC ≥ 10	LICの減少が ≥ 3	LICの減少が < 3																
副次評価項目	血清フェリチン等の鉄代謝マーカー、安全性及び忍容性																	

結果	有効性	<p>主評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効率はデフェラシロクス懸濁用錠群 52.9%、DF0 群 66.4%で、非劣性は示されなかった。ベースライン時の LIC が 7mg Fe/g dw 未満であった患者において DF0 投与量が増加したことにより、デフェラシロクス懸濁用錠の投与量が相対的に低くなり、両群間の投与量に不均衡が生じたためと考えられた。 LIC が 7mg Fe/g dw 以上の患者においては、有効率はデフェラシロクス懸濁用錠群 58.6% (112/191 例)、DF0 群 58.9% (112/190 例) であり、デフェラシロクス懸濁用錠の DF0 に対する非劣性が確認された。 <p>デフェラシロクス懸濁用錠及び DF0 の有効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>デフェラシロクス 懸濁用錠群</th> <th>DF0 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全例</td> <td>N</td> <td>276</td> <td>277</td> </tr> <tr> <td>有効率 (n)</td> <td>52.9% (146)</td> <td>66.4% (184)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>47.0~58.8</td> <td>60.9~72.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">LIC < 7mg Fe/g dw</td> <td>N</td> <td>85</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>有効率 (n)</td> <td>40.0% (34)</td> <td>82.8% (72)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>29.6~50.4</td> <td>74.8~90.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">LIC ≥ 7mg Fe/g dw</td> <td>N</td> <td>191</td> <td>190</td> </tr> <tr> <td>有効率 (n)</td> <td>58.6% (112)</td> <td>58.9% (112)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>51.7~65.6</td> <td>52.0~65.9</td> </tr> </tbody> </table>			デフェラシロクス 懸濁用錠群	DF0 群	全例	N	276	277	有効率 (n)	52.9% (146)	66.4% (184)	95%信頼区間	47.0~58.8	60.9~72.0	LIC < 7mg Fe/g dw	N	85	87	有効率 (n)	40.0% (34)	82.8% (72)	95%信頼区間	29.6~50.4	74.8~90.7	LIC ≥ 7mg Fe/g dw	N	191	190	有効率 (n)	58.6% (112)	58.9% (112)	95%信頼区間	51.7~65.6	52.0~65.9
			デフェラシロクス 懸濁用錠群	DF0 群																																
全例	N	276	277																																	
	有効率 (n)	52.9% (146)	66.4% (184)																																	
	95%信頼区間	47.0~58.8	60.9~72.0																																	
LIC < 7mg Fe/g dw	N	85	87																																	
	有効率 (n)	40.0% (34)	82.8% (72)																																	
	95%信頼区間	29.6~50.4	74.8~90.7																																	
LIC ≥ 7mg Fe/g dw	N	191	190																																	
	有効率 (n)	58.6% (112)	58.9% (112)																																	
	95%信頼区間	51.7~65.6	52.0~65.9																																	
安全性	<p>デフェラシロクス懸濁用錠の忍容性は良好であり、用量調整及び休薬は、デフェラシロクス懸濁用錠群及び DF0 群で同様であった。デフェラシロクス懸濁用錠でよく認められた有害事象は、発疹並びに胃腸障害（悪心、腹痛、下痢、嘔吐など）、血中クレアチニン増加であった。</p>																																			

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は「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）」、用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

注3) デフェロキサミンメシル酸塩（デスフェラル注射用500mg）の承認されている効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス、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」、用法及び用量は「1バイアル（デフェロキサミンメシル酸塩として500mg）を通常、日本薬局方注射用水5mLに溶解して使用する。通常、慢性鉄過剰症に対しては、1日量デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを1~2回に分けて筋肉内に注射する。維持量としては、効果発現の程度に応じて、適宜1日量デフェロキサミンメシル酸塩として500mgに減量する。患者が特に重篤であったり、あるいはショックの状態にあるときには、1回デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを毎時15mg/kgの速度で徐々に点滴静注し、1日量が80mg/kgを超えない範囲とする。」である。

b) 海外第Ⅱ相試験（外国人・懸濁用錠のデータ）¹⁰⁾

目的：キレート療法を要する輸血による鉄過剰症を伴う鎌状赤血球症患者に対するデフェラシロクス懸濁用錠の有効性及び安全性をデフェロキサミン（DF0）と比較検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験																
実施国	5カ国（カナダ、イタリア、アメリカ、イギリス、フランス）																
対象	輸血による鉄過剰症を伴う鎌状赤血球貧血患者 195 例																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2歳以上で、繰り返しの輸血により鉄過剰の鎌状赤血球症患者 ・ 定期的な輸血を施行中の患者、赤血球 20 単位以上の輸血歴を有する患者 ・ 血清フェリチンが 1,000 μg/L 以上の患者 ・ 肝鉄濃度（LIC）2mg Fe/g dw 以上（単純輸血の場合）、又は 5mg Fe/g dw 以上（交換輸血又は間欠輸血の場合）の患者 																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血清クレアチニンが基準値上限を超える、尿蛋白クレアチニン比率が 0.5mg/mg を超えるタンパク尿の患者 ・ 活動性 B 型肝炎患者、活動性 C 型肝炎患者 ・ 第二度又は第三度房室ブロック、QTc 間隔延長を認める患者 																
試験方法	<p>被験者をデフェラシロクス懸濁用錠群又は DF0 群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付け、デフェラシロクス懸濁用錠は 1 日 1 回朝食 30 分前に経口投与し、DF0 は週に連続 5 日間、1 回 8 時間以上かけて皮下投与した。初回投与量は、スクリーニング時の LIC によって決定した（下表）。</p> <p>なお、デフェラシロクス懸濁用錠量は、5~40mg/kg の範囲内で用量調節を行った。投与期間はいずれも 1 年間（52 週間）とした。</p> <p>デフェラシロクス懸濁用錠及び DF0 の初回投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スクリーニング時の LIC (mg Fe/g dw)</th> <th>デフェラシロクス 懸濁用錠投与量 (mg/kg)</th> <th>DF0 投与量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2~3</td> <td>5</td> <td>20~30</td> </tr> <tr> <td>>3~7</td> <td>10</td> <td>25~35</td> </tr> <tr> <td>>7~14</td> <td>20</td> <td>35~50</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>30</td> <td>\geq 50</td> </tr> </tbody> </table>		スクリーニング時の LIC (mg Fe/g dw)	デフェラシロクス 懸濁用錠投与量 (mg/kg)	DF0 投与量 (mg/kg)	2~3	5	20~30	>3~7	10	25~35	>7~14	20	35~50	>14	30	\geq 50
スクリーニング時の LIC (mg Fe/g dw)	デフェラシロクス 懸濁用錠投与量 (mg/kg)	DF0 投与量 (mg/kg)															
2~3	5	20~30															
>3~7	10	25~35															
>7~14	20	35~50															
>14	30	\geq 50															
主要評価項目	デフェラシロクス懸濁用錠の安全性及び忍容性を DF0 と比較する																
副次評価項目	52 週時の LIC のベースラインからの絶対変化と相対変化、安全性																

結 果	有効性	<p>デフェラシロクス懸濁用錠群及び DFO 群において、用量依存的に LIC の減少が認められた。</p> <p>デフェラシロクス懸濁用錠及び DFO の投与量別 LIC の変化</p> <table border="1"> <caption>投与量別 LIC 変化 (推定値)</caption> <thead> <tr> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>本剤 (mg Fe/g dw)</th> <th>デフェロキサミン (mg Fe/g dw)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>2.0</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>-2.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>-3.0</td> <td>-3.5</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>-9.0</td> <td>-4.5</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg)	本剤 (mg Fe/g dw)	デフェロキサミン (mg Fe/g dw)	5	2.0	0.5	10	-2.0	1.0	20	-3.0	-3.5	30	-9.0	-4.5
	投与量 (mg/kg)	本剤 (mg Fe/g dw)	デフェロキサミン (mg Fe/g dw)														
5	2.0	0.5															
10	-2.0	1.0															
20	-3.0	-3.5															
30	-9.0	-4.5															
安全性	<p>デフェラシロクス懸濁用錠群 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。重篤な有害事象は、デフェラシロクス懸濁用錠群で 46.2%、DFO 群で 42.9% であった。</p>																

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は「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)」、用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

注3) デフェロキサミンメシル酸塩(デスフェラル注射用500mg)の承認されている効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス、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」、用法及び用量は「1バイアル(デフェロキサミンメシル酸塩として500mg)を通常、日本薬局方注射用水5mLに溶解して使用する。通常、慢性鉄過剰症に対しては、1日量デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを1~2回に分けて筋肉内に注射する。維持量としては、効果発現の程度に応じて、適宜1日量デフェロキサミンメシル酸塩として500mgに減量する。患者が特に重篤であったり、あるいはショックの状態にあるときには、1回デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを毎時15mg/kgの速度で徐々に点滴静注し、1日量が80mg/kgを超えない範囲とする。」である。

3) 安全性試験

「該当資料なし」

4) 患者・病態別試験

a) 海外第Ⅱa相試験（小児）（外国人・懸濁用錠のデータ）¹¹⁾

目的：小児βサラセミア患者におけるデフェラシロクス懸濁用錠反復投与時の安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																												
実施国	イタリア、フランス																												
対象	輸血を支持療法とする重症型βサラセミア小児患者（2～17歳）40例																												
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時に12歳以上17歳以下（グループ1：青年期）又は2歳以上12歳未満（グループ2：小児期）の男女外来患者 スクリーニング前にデフェロキサミン（DFO）（平均1日用量20～60mg/kg）の前治療を4週以上施行している患者 血清フェリチン値を登録前12ヵ月間に2回以上測定し、いずれの時点も1,000ng/mL以上、又はスクリーニングの前年の肝鉄濃度（LIC）が2.5mg Fe/g dw以上である患者 																												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 活動性B型肝炎患者、活動性C型肝炎患者 血清クレアチニンが基準値を上回る、トランスアミナーゼが基準値の5倍を上回る患者 																												
試験方法	デフェラシロクス懸濁用錠の初回投与量を10mg/kg/日とし、1日1回朝食30分前に経口投与した。なお投与量は5～30mg/kgの範囲で、LICの変化に応じて用量調節を行った。投与期間は48週間とした。																												
主要評価項目	安全性及び忍容性																												
副次評価項目	薬物動態、有効性（LIC [SQUID]、血清フェリチンなど）																												
結果	<p>有効性</p> <p>LIC 平均値は、小児及び青年ともに投与開始後12週時まではわずかに減少したが、以降は増加した。</p> <p>デフェラシロクス懸濁用錠投与による年代別のLICの推移 (mg Fe/g dw)</p> <table border="1"> <caption>LIC (mg Fe/g dw) Data Points (Estimated from Graph)</caption> <thead> <tr> <th>経過時間 (週)</th> <th>小児期(2～11歳)</th> <th>青年期(12～17歳)</th> <th>全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>6.5</td> <td>6.0</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>5.5</td> <td>5.5</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>6.0</td> <td>6.0</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>6.5</td> <td>6.0</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>7.5</td> <td>6.5</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>8.0</td> <td>7.0</td> <td>7.5</td> </tr> </tbody> </table>	経過時間 (週)	小児期(2～11歳)	青年期(12～17歳)	全体	ベースライン	6.5	6.0	6.0	4	5.5	5.5	5.5	12	6.0	6.0	6.0	24	6.5	6.0	6.5	36	7.5	6.5	7.0	48	8.0	7.0	7.5
	経過時間 (週)	小児期(2～11歳)	青年期(12～17歳)	全体																									
ベースライン	6.5	6.0	6.0																										
4	5.5	5.5	5.5																										
12	6.0	6.0	6.0																										
24	6.5	6.0	6.5																										
36	7.5	6.5	7.0																										
48	8.0	7.0	7.5																										
安全性	有害事象は100%（40/40例）に認められた。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、小児と青年で有害事象の発現状況は同様であった。小児で発現が予想される感染症（主に鼻炎、咽頭炎）消化器に関する愁訴（主に嘔吐、下痢）が主な有害事象であった。デフェラシロクス懸濁用錠の小児に対する忍容性は良好であった。																												

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は「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）」、用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

注3) デフェロキサミンメシル酸塩（デスフェラール注射用500mg）の承認されている効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス、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」、用法及び用量は「1バイアル（デフェロキサミンメシル酸塩として500mg）を通常、日本薬局方注射用水5mLに溶解して使用する。通常、慢性鉄過剰症に対しては、1日量デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを1～2回に分けて筋肉内に注射する。維持量としては、効果発現の程度に応じて、適宜1日量デフェロキサミンメシル酸塩として500mgに減量する。患者が特に重篤であったり、あるいはショックの状態にあるときには、1回デフェロキサミンメシル酸塩として1,000mgを毎時15mg/kgの速度で徐々に点滴静注し、1日量が80mg/kgを超えない範囲とする。」である。

注4) 小児への投与については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 小児等への投与」の項参照。

b) 海外第Ⅱ相臨床試験（外国人・懸濁用錠のデータ）⁶⁾

目的：輸血による鉄過剰症を伴う慢性貧血患者のうち、デフェロキサミン（DFO）で適切な治療を行えないβサラセミア患者、もしくはキレート療法の必要な慢性貧血患者におけるデフェラシロクス懸濁用錠の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
実施国	7カ国（カナダ、イタリア、アメリカ、イギリス、フランス、ベルギー、ドイツ）
対象	輸血による鉄過剰症を伴う慢性貧血患者及び難治性貧血患者184例（βサラセミア患者85例、難治性貧血患者99例〔骨髄異形成症候群（MDS）47例、ダイヤモンド・ブラックファン貧血（DBA）30例、再生不良性貧血5例、αサラセミア及び鉄芽球性貧血各3例、骨髄線維症、赤芽球癆及びビリルビン酸キナーゼ欠乏症各2例、自己免疫性溶血性貧血、ファンコニー貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、赤血球減少症及び詳細不明の貧血各1例〕）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2歳以上の男女 ・ 輸血による鉄過剰症を伴う慢性貧血患者で、キレート療法を必要として、次の条件のいずれかに合致する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ βサラセミア患者：登録前12ヵ月間のDFO投与率50%未満で肝鉄濃度（LIC）14mg Fe/g dw以上 ・ βサラセミア患者：DFOに不耐容もしくはDFOが効果不十分で、LIC 2mg Fe/g dw以上 ・ βサラセミア以外の慢性貧血患者：LIC 2mg Fe/g dw以上の患者 ・ 年間輸血回数が8回以上の患者 ・ 余命1年以上
主な除外基準	ベースラインのクレアチニンレベルが正常上限を超える患者

試験方法	<p>デフェラシロクス懸濁用錠 1日1回朝食 30分前に経口投与した。初回投与量は下表の通りスクリーニング時のLICによって決定し、その後は5~40mg/kgの範囲内で用量調節をした。投与期間は1年(52週間)とした。</p> <p>デフェラシロクス懸濁用錠の初回投与量</p> <table border="1" data-bbox="491 344 1362 600"> <thead> <tr> <th>スクリーニング時のLIC (mg Fe/g dw)</th> <th>デフェラシロクス懸濁用錠 投与量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2~3</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>>3~7</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>>7~14</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table>	スクリーニング時のLIC (mg Fe/g dw)	デフェラシロクス懸濁用錠 投与量 (mg/kg)	2~3	5	>3~7	10	>7~14	20	>14	30																							
スクリーニング時のLIC (mg Fe/g dw)	デフェラシロクス懸濁用錠 投与量 (mg/kg)																																	
2~3	5																																	
>3~7	10																																	
>7~14	20																																	
>14	30																																	
主要評価項目	<p>52週時のLICのベースラインからの変化(下表で評価した有効率)</p> <p>有効性の判定基準</p> <table border="1" data-bbox="491 757 1401 927"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ベースライン時のLIC (mg Fe/g dw)</th> <th colspan="2">52週時のLIC (mg Fe/g dw)</th> </tr> <tr> <th>有効 (Success)</th> <th>無効 (Failure)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$2 \leq LIC < 10$</td> <td>$1 \leq LIC < 7$</td> <td>LIC < 1 又は LIC ≥ 7</td> </tr> <tr> <td>LIC ≥ 10</td> <td>LICの減少が ≥ 3</td> <td>LICの減少が < 3</td> </tr> </tbody> </table>	ベースライン時のLIC (mg Fe/g dw)	52週時のLIC (mg Fe/g dw)		有効 (Success)	無効 (Failure)	$2 \leq LIC < 10$	$1 \leq LIC < 7$	LIC < 1 又は LIC ≥ 7	LIC ≥ 10	LICの減少が ≥ 3	LICの減少が < 3																						
ベースライン時のLIC (mg Fe/g dw)	52週時のLIC (mg Fe/g dw)																																	
	有効 (Success)	無効 (Failure)																																
$2 \leq LIC < 10$	$1 \leq LIC < 7$	LIC < 1 又は LIC ≥ 7																																
LIC ≥ 10	LICの減少が ≥ 3	LICの減少が < 3																																
副次評価項目	LICのベースラインからの絶対変化と相対変化、鉄代謝マーカー(血清フェリチン等)、安全性																																	
結果	<p>有効性</p> <p>主評価項目 ITT集団での全体の有効率は50.5%(95%信頼区間43.3~57.8%)であった。</p> <p>デフェラシロクス懸濁用錠投与による原疾患別有効率</p> <table border="1" data-bbox="480 1200 1449 1460"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">全体</th> <th colspan="5">試験終了時LICが測定できた患者</th> </tr> <tr> <th>計</th> <th>MDS</th> <th>DBA</th> <th>他の貧血</th> <th>βサラセミア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数(例)</td> <td>184</td> <td>147</td> <td>28</td> <td>26</td> <td>17</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>有効率(%)</td> <td>50.5</td> <td>63.3</td> <td>78.6</td> <td>53.8</td> <td>70.6</td> <td>59.2</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>43.3~57.8</td> <td>55.5~71.1</td> <td>63.4~93.8</td> <td>34.7~73.0</td> <td>48.9~92.2</td> <td>48.2~70.3</td> </tr> </tbody> </table>		全体	試験終了時LICが測定できた患者					計	MDS	DBA	他の貧血	β サラセミア	患者数(例)	184	147	28	26	17	76	有効率(%)	50.5	63.3	78.6	53.8	70.6	59.2	95%CI	43.3~57.8	55.5~71.1	63.4~93.8	34.7~73.0	48.9~92.2	48.2~70.3
				全体	試験終了時LICが測定できた患者																													
計		MDS	DBA		他の貧血	β サラセミア																												
患者数(例)	184	147	28	26	17	76																												
有効率(%)	50.5	63.3	78.6	53.8	70.6	59.2																												
95%CI	43.3~57.8	55.5~71.1	63.4~93.8	34.7~73.0	48.9~92.2	48.2~70.3																												
安全性	<p>主な有害事象は胃腸障害、皮膚発疹及び非進行的な血清クレアチニン増加であった。治験薬との関連が疑われた主な有害事象は腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、便秘並びに皮膚発疹であった。</p>																																	

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は「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)」、用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

「該当しない」

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

「該当しない」

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

鉄排泄剤

デフェロキサミンメシル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

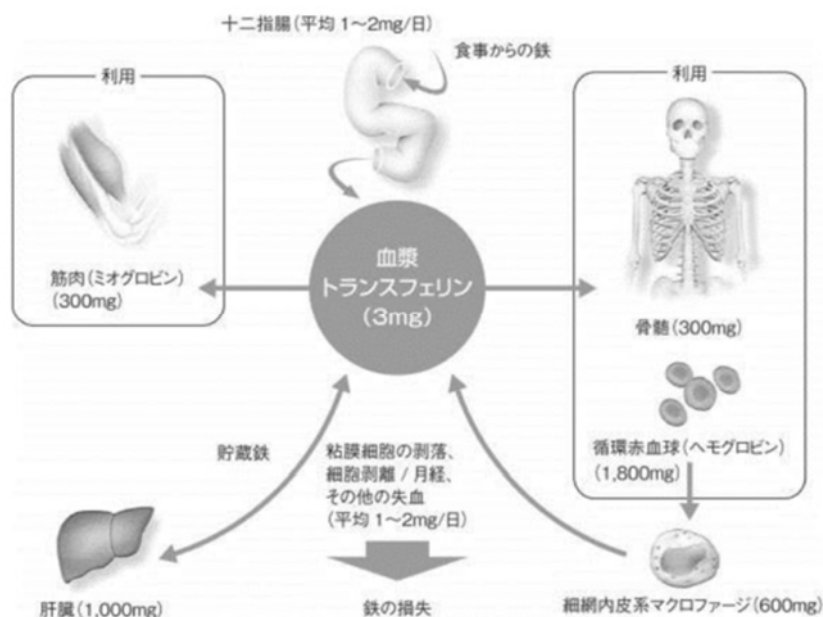
成人では、食事により平均 1~2mg/日の鉄を摂取しており、消化管での細胞脱落及び出血によりほぼ同量の鉄が排泄されバランスが保たれている¹²⁾。

鉄は消化管より Fe (II) として吸収され、吸収された Fe (II) は Fe (III) に酸化されてトランスフェリンと結合し、造血組織や各臓器へ輸送される。細網内皮系マクロファージは老廃赤血球を処理して赤血球に含まれるヘモグロビンから鉄を抽出し、循環血液に還元している¹³⁾。

しかし、頻回の赤血球輸血などの継続した鉄負荷がかかることによって、細網内皮系マクロファージの貯蔵鉄が飽和する。その結果、トランスフェリン飽和度が増加し、血中にトランスフェリン非結合鉄（以下、NTBI : non-transferrin bound iron）が増大する¹⁴⁾。NTBI は肝細胞に取り込まれるが、肝臓の貯蔵鉄の飽和に伴い、血中 NTBI が高いまま維持され、心臓などの臓器への鉄負荷を引き起こすと考えられている。

デフェラシロクスは 3 価の鉄に高い選択性を示す 3 座キレート剤であり、3 価の鉄と 2 : 1 で結合し、肝臓・心臓・細網内皮系細胞などに存在する過剰な鉄とキレートを形成し、主に胆汁を介し糞中に鉄を排泄させる。

鉄の分布とその流れ¹²⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) Fe (III) に対する親和性 (*in vitro*)^{15) ~17)}

デフェラシロクスは、Fe (III) 1 原子とデフェラシロクス 2 分子の錯体を形成する。水溶液中での全生成定数は 36.9 であり、生理的条件下での pM 値は 23.5 であった。

全生成定数及び pM 値

キレート剤	配位数	全生成定数	pM 値*
デフェロキサミン	6 座配位	$\text{Log } \beta_1 = 30.6$	26
デフェラシロクス	3 座配位	$\text{Log } \beta_2 = 36.9$	23.5

* : 生体におけるキレート剤の鉄親和性を示す指標

〔試験方法〕

水及び水/DMSO の混合液中で、各キレート剤の Fe (III) に対する親和性を電位差滴定法、分光光度法及びサイクリックボルタンメトリーにより検討した。pM 値は pH7.4、キレート剤濃度を 10 $\mu\text{mol/L}$ 、鉄濃度を 1 $\mu\text{mol/L}$ の条件下で算出した。

2) Fe (III) に対する選択性 (*in vitro*)^{17), 18)}

デフェラシロクスの各種金属との親和性を検討したところ、Fe (III) に高い選択性を有していた。その親和性の順位は鉄キレート剤に典型的なものであった。

Fe (III) > Al (III) >> Cu (II) >> Zn (II) > Fe (II) >> Mg (II) > Ca (II)

デフェラシロクスと各種金属の錯体全生成定数

化学種	Mg (II)	Ca (II)	Zn (II)	Fe (II)	Cu (II)	Al (III)	Fe (III)
ML	7.6 ^a	5.5 ^a	13.3 ^a	11.5 ^a 10.1 ^b	18.8 ^a	19.8 ^a	23.3 ^a 22.0 ^b
MLH						24.1 ^a	27.5 ^a 24.3 ^b
ML ₂			17.5 ^a 16.0 ^b	— 14.0 ^c	23.9 ^a	34.0 ^a	38.6 ^a 36.9 ^b
ML ₂ H						39.4 ^a	44.4 ^a 41.2 ^b
ML ₂ H ₂						44.7 ^a	48.7 ^a 43.4 ^b

錯体の全生成定数を対数値で表した ($\log \beta$)

a : DMSO 水溶液 (モル分率 0.20) で測定。値は対数値で、標準偏差は 0.1 以下である。例えば、Fe (III) と Cu (II) との ML₂ 錯体生成の全生成定数との間には 15 桁ほどの違いがある。

b : DMSO モル分率を 0 に外挿したときの水での値。

c : 酸化還元電位 $E_{1/2}$ (Fe (III) L₂/Fe (II) L₂) = -0.58V と Fe (III) L₂ の $\log \beta$ の値より求めた。

〔試験方法〕

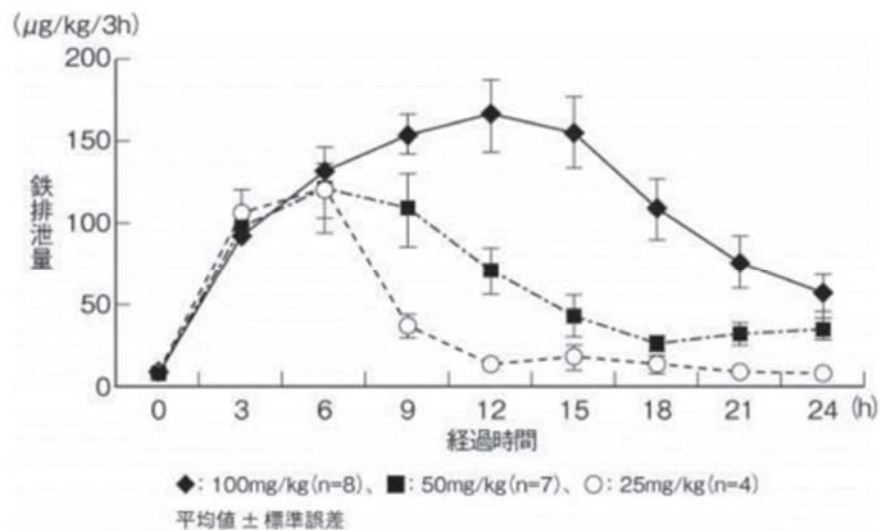
デフェラシロクスと各種金属との錯体の全生成定数を電位差滴定法及び分光光度法により検討した。

3) 鉄排泄経路 (ラット) ¹⁹⁾

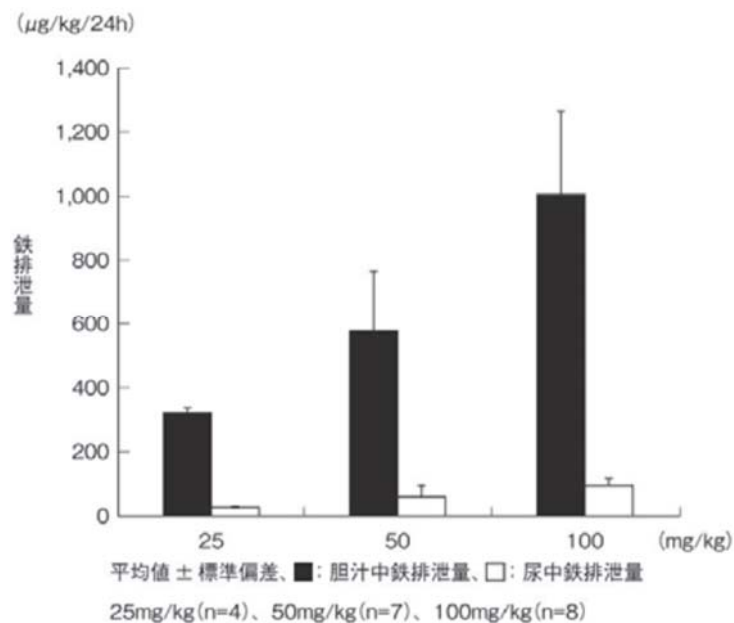
非鉄負荷胆管カニューレ処置ラットにデフェラシロクス 25、50 又は 100mg/kg を経口投与したところ、投与後 3 時間以内に鉄排泄の促進がみられ、総鉄排泄量は用量依存的であった。鉄は主に胆汁を介して排泄された。

また、デフェラシロクス投与後 24 時間の総鉄排泄量も、用量依存的に増加した。

デフェラシロクス投与後のラット胆汁中への投与量別鉄排泄量 (単回経口投与)



デフェラシロクス投 24 時間後の総鉄排泄量の用量反応性



〔試験方法〕

25、50 及び 100mg/kg のデフェラシロクスを胆管カニューレ処置ラットに経口投与した。胆汁及び尿の対照検体を投与前 3 時間にわたり採取した。投与後、胆汁は 24 時間にわたり 3 時間おきに採取し、尿はその全期間にわたって採取した。胆汁及び尿中の鉄含量を測定した。

4) 鉄排泄経路 (マーモセット)

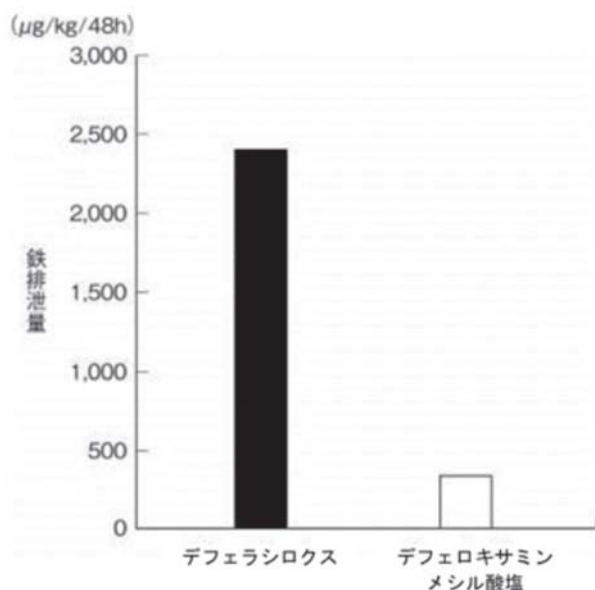
鉄負荷マーモセットにデフェラシロクス 14、28、56 又は 112mg/kg (150 μ mol IBE*/kg) を経口投与したところ、用量依存的な鉄排泄作用が認められ、主に糞中に排泄された。¹⁹⁾ また、デフェラシロクス (経口) 又はデフェロキサミンメシル酸塩 (皮下) の 150 μ mol IBE/kg をそれぞれ投与したときの鉄排泄量を比較すると、デフェラシロクスはデフェロキサミンメシル酸塩に比較して、高い鉄排泄量を示した。²⁰⁾

* : IBE (Iron Binding Equivalent、鉄結合当量)

1 原子の Fe (III) を配位するのに必要なキレート剤の分子数を考慮した投与量。

150 μ mol IBE/kg はデフェラシロクス 300 μ mol/kg (112mg/kg) 、デフェロキサミンメシル酸塩 150 μ mol/kg (98.4mg/kg) に相当する。

デフェラシロクス及びデフェロキサミンメシル酸塩の鉄排泄量の比較



〔試験方法〕

鉄負荷マーモセットにデフェラシロクス 14、28、56 又は 112mg/kg (150 μ mol IBE/kg) (経口) 又はデフェロキサミンメシル酸塩 98.4mg/kg (150 μ mol IBE/kg) (皮下) を投与した。糞及び尿を 48 時間まで採取し、糞中及び尿中の鉄排泄量を測定した。

5) 除去される鉄の起源 (ラット) ²¹⁾

過剰輸血ラットに対し、200mg/kg のデフェラシロクスを経口投与したところ、細網内皮系細胞及び肝細胞の双方から鉄の除去が認められた。また、細網内皮系細胞由来及び肝細胞由来のいずれの鉄も糞中に排泄された。

〔試験方法〕

細網内皮系細胞及び肝細胞の鉄に選択的なプローブとして、それぞれ [⁵⁹Fe] 標識赤血球及び [⁵⁹Fe] 標識フェリチンを調製した。過剰輸血ラットに上記プローブを静脈内投与した後、200mg/kg のデフェラシロクスを経口投与し、放射性鉄の組織分布及び糞尿への排泄量を測定した。

6) 肝臓鉄及び心臓鉄への影響

①肝臓鉄への影響（ラット）²²⁾

鉄負荷ラットにおけるデフェラシロクス 12 週間経口投与による肝臓鉄の除去作用をデフェロキサミンメシル酸塩皮下投与と比較した。デフェラシロクスでは全観察期間にわたって肝臓鉄の継続的な低下が認められた。

1 原子の Fe (III) を配位するのに必要なキレート剤の分子数を考慮した投与量 (IBE) での比較では、デフェラシロクス (80 μ mol IBE/kg) は約 2 倍量のデフェロキサミンメシル酸塩 (150 μ mol IBE/kg) と同程度の肝臓鉄除去作用を示した。

デフェラシロクス及びデフェロキサミンメシル酸塩の肝臓鉄への影響

	用量			n	肝臓鉄 (μ g/g)	減少率 (%)
	(mg/kg)	(μ mol/kg)	IBE (μ mol/kg)			
非鉄負荷対照群		—		4	177 \pm 16	—
溶媒対照群		—		4	1,256 \pm 83	—
デフェラシロクス	59.7	160	80	4	596 \pm 72	53
デフェロキサミン メシル酸塩	98.4	150	150	4	523 \pm 110	58

平均値 \pm 標準誤差

〔試験方法〕

0.1%トリメチルヘキサノイルフェロセンを加えた餌をラットに 5 週間与えて鉄負荷した。キレート剤投与開始の 1 週間前にラットの餌を標準の餌に変更した。キレート剤はデフェラシロクス (経口)、デフェロキサミンメシル酸塩 (皮下) を 12 週間投与した。投与終了時に動物を殺処分し、肝臓における鉄含量を測定した。

②肝臓鉄への影響（マーモセット）²³⁾

非鉄負荷雄マーモセットにデフェラシロクス 20、40 又は 80mg/kg を 1 日 1 回 39 週間経口投与したところ、肝臓の鉄含量は対照群と比較して、それぞれ 79%、87%及び 95% 低下した。一方、肝臓の銅及び亜鉛含量は低下しなかった。

〔試験方法〕

マーモセットに 20、40 又は 80mg/kg のデフェラシロクスを 39 週間経口投与した。投与終了時に肝臓の鉄、銅及び亜鉛の濃度を測定した。

③肝臓鉄及び心臓鉄への影響（スナネズミ）²⁴⁾

鉄負荷スナネズミにおけるデフェラシロクスの肝臓及び心臓の鉄除去作用について検討したところ、デフェラシロクスは心臓鉄を 20.5%低下させた。心重量、心筋肥大及び線維化は対照群と比べて変化は認められなかった。また、肝臓鉄を 51.0%低下させた。

〔試験方法〕

8～10 週齢のスナネズミに週 1 回 200mg/kg のデキストラン鉄を 10 週間皮下投与して鉄負荷し、その後 13 日間の安定化期間を設けた。キレート剤投与前の鉄負荷の状態を確認するために 5 例を殺処分した。1 群 8 匹の動物にデフェラシロクスの 100mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。投与は週 5 日で 12 週間継続した。また、8 匹の対照群を設定した。投与終了時に動物は殺処分の後、心臓と肝臓の鉄含量を測定した。

④心筋培養細胞への影響（*in vitro*）²⁵⁾

鉄負荷新生児ラット心筋細胞において、デフェラシロクスは 20 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ で、蓄積した細胞内の鉄を除去した。また、鉄負荷により亢進した心筋細胞内の活性酸素種の産生を抑制した。さらに、デフェラシロクスは 100 $\mu\text{mol/L}$ で、鉄負荷により減弱した心筋の収縮反応を改善した。

〔試験方法〕

新生児ラット心筋細胞を用いて、鉄負荷による細胞内の鉄、活性酸素種の産生亢進及び心筋収縮反応の減弱に対するデフェラシロクスの作用を検討した。

(3) 作用発現時間・持続時間

「該当資料なし」

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

「該当資料なし」

(2) 最高血中濃度到達時間

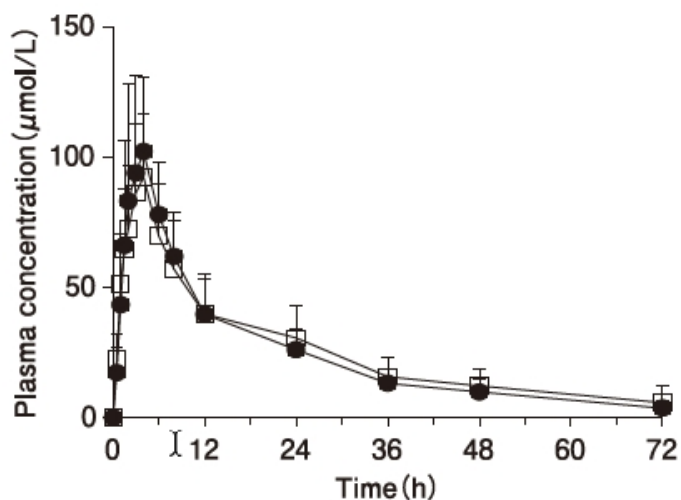
「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（生物学的同等性試験）²⁶⁾

健康成人（96例）に、デフェラシロクス懸濁用錠 1,500mg 及びデフェラシロクス顆粒 900mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態をクロスオーバー法により比較した。懸濁用錠 1,500mg に対する顆粒 900mg の C_{max} 及び AUC_{last} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり生物学的に同等であった。本剤はデフェラシロクスのバイオアベイラビリティが高められた製剤であり、本剤の 12mg/kg はデフェラシロクス懸濁用錠の 20mg/kg に相当することが生物学的同等性試験により確認されている。

健康成人（96例）にデフェラシロクス懸濁用錠及び顆粒を単回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)



□ : デフェラシロクス懸濁用錠 1,500mg (n=96) 、

● : デフェラシロクス顆粒 900mg (n=95)

健康成人にデフェラシロクス顆粒及び懸濁用錠を単回経口投与したときの
血漿中デフェラシロクス濃度推移

薬物動態パラメータ	デフェラシロクス 顆粒900mg (n=95)	デフェラシロクス 懸濁用錠1,500mg (n=96)	幾何平均値の比 ^e [90%信頼区間]
C _{max} (μmol/L)	116±31.4	97.1±24.8	1.19 [1.14~1.24]
AUC _{last} (μmol·h/L)	1,720±452	1,810±561	0.95 [0.92~0.99]
AUC _{inf} (μmol·h/L)	1,800±511 ^b	1,830±611 ^c	0.97 [0.93~1.01]
T _{max} ^a (h)	3.0 (1.5~8.0)	4.0 (1.0~8.0)	NA
t _{1/2} (h)	18.1±9.7	23.4±34.4 ^d	NA
平均滞留時間 (h)	18.3±3.4	20.3±4.3	NA
消失速度定数 (h ⁻¹)	0.0452±0.0152	0.0433±0.0162	NA

平均値±標準偏差

a : 中央値 (最小値~最大値) 、 b : n=87、 c : n=79、 d : n=89

e : デフェラシロクス顆粒 900mg/デフェラシロクス懸濁用錠 1,500mg

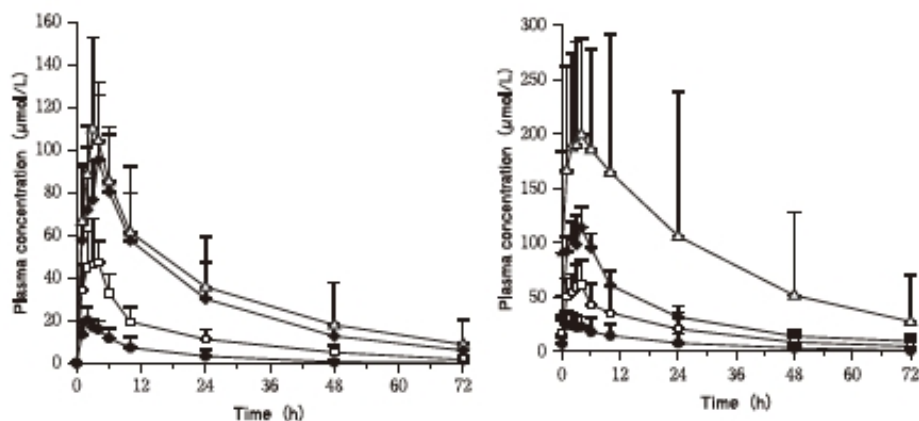
NA : not applicable

注1) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。
注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

2) 単回・反復投与時 (懸濁用錠のデータ) ^{3), 4)}

輸血による鉄過剰症を伴う骨髓異形成症候群や再生不良性貧血などの難治性貧血患者 (26例) に、デフェラシロクス懸濁用錠 5、10、20、30mg/kg を単回及び1日1回7日間反復経口投与し、投与後72時間までのデフェラシロクスの血漿中濃度を測定したところ、デフェラシロクスの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のように推移した。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。

日本人の輸血による鉄過剰症患者（26例）にデフェラシロクス懸濁用錠 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)

日本人の輸血による鉄過剰症患者にデフェラシロクス懸濁用錠 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の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (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*
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

T_{max} 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。

* : n=6

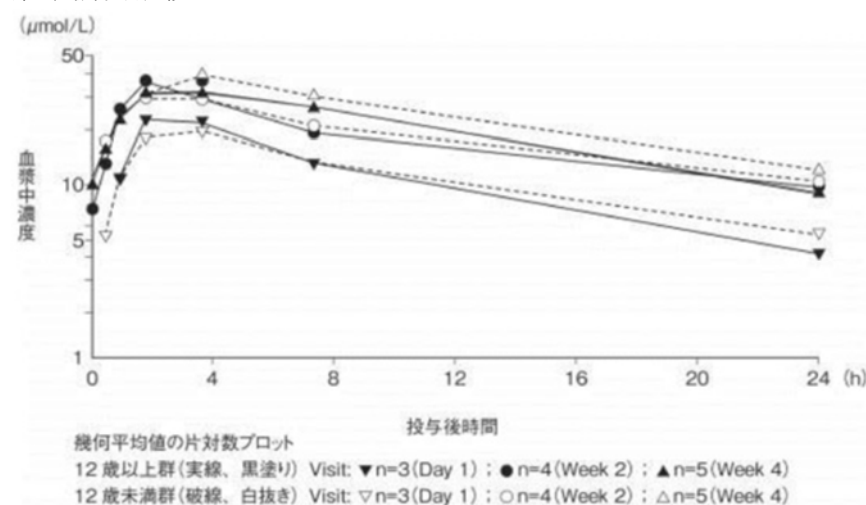
注1) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量は18mg/kgを超えないこと。」である。
注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

3) 小児における薬物動態試験 (0106 試験、外国人・懸濁用錠のデータ) ¹¹⁾

小児βサラセミア患者 (2~17 歳) に、デフェラシロクス懸濁用錠 10mg/kg (40mg/kg まで用量調節可) を反復経口投与し、単回及び2週間、4週間後のデフェラシロクスの血漿中濃度を測定 (非盲検試験) した。その結果、薬物動態パラメータを12歳未満群と12歳以上群で比較したとき、両群間に大きな差はみられなかった。

なお、母集団薬物動態解析の結果から、小児にデフェラシロクス懸濁用錠を投与したときのAUCは年齢とともに増加 (2歳に比べて18歳で約2倍に増加) するが、成人になると年齢によって大きな変化はみられないことが示唆された。

外国人小児βサラセミア患者におけるデフェラシロクス懸濁用錠反復経口投与後の血漿中濃度推移



外国人小児βサラセミア患者におけるデフェラシロクス懸濁用錠反復経口投与後の薬物動態パラメータ

	グループ	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与 (day1)	12歳以上 (n=10)	27.51±11.03	282.61±82.81	11.52 ^a ±6.48
	12歳未満 (n=8)	28.81±10.19	281.07±94.29	8.78 ^a ±1.96
反復投与 (投与2週間後)	12歳以上 (n=10)	33.48±8.46	450.72±146.95	12.74 ^b ±4.54
	12歳未満 (n=9)	40.10±17.32	482.53±226.04	13.40 ^c ±6.12
反復投与 (投与4週間後)	12歳以上 (n=10)	46.62±11.73	619.19±235.06	13.35 ^c ±8.62
	12歳未満 (n=9)	40.79±13.55	536.15±231.62	10.84 ^c ±3.41

平均値±標準偏差

a : n=6、b : n=8、c : n=7

注1) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

注3) 小児への投与については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 小児等への投与」の項参照。

4) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人・懸濁用錠のデータ) ²⁷⁾

軽度 (Child-Pugh 分類クラス A)、中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害を有する患者 (それぞれ 6 例) にデフェラシロクス懸濁用錠を単回経口投与したときの AUC は、健康成人 (6 例) に比べそれぞれ 1.2 倍及び 1.8 倍に増加した。高度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害を有する患者は 1 例のみであったが、AUC は健康成人の 2.8 倍であった。

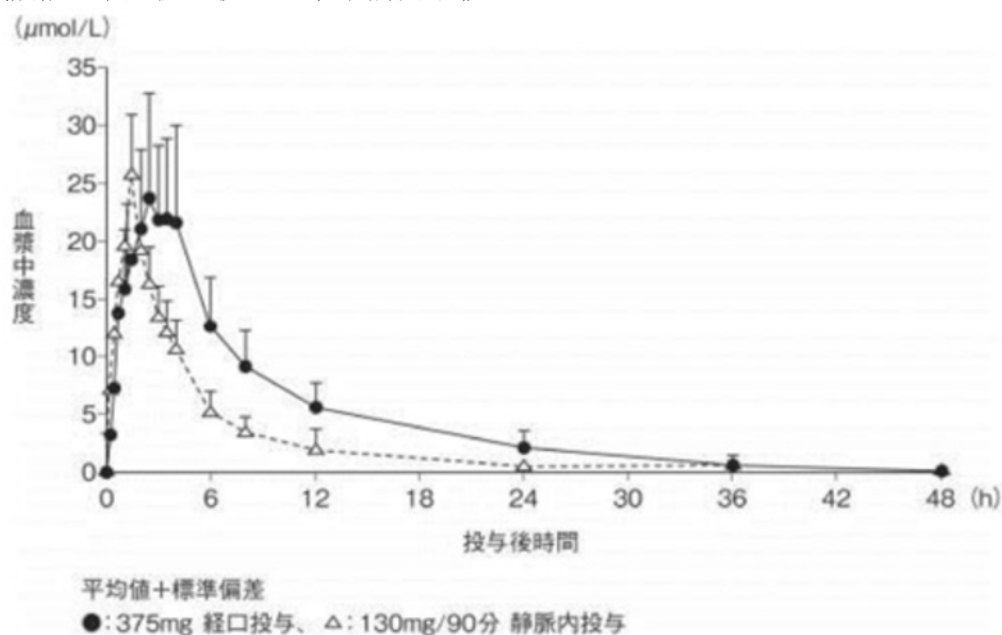
注1) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量は18mg/kgを超えないこと。」、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉は「高度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害のある患者への投与は避けることが望ましい。なお、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害のある患者では、開始用量を約半量に減量すること。」である。(「慎重投与」(2)、「薬物動態」の「肝機能障害患者における薬物動態」の項参照)
注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。
注3) 肝機能障害患者への投与については、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意」並びに「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」の項参照。

5) 健康成人におけるデフェラシロクス懸濁用錠単回経口投与及びデフェラシロクス静脈内投与時の薬物動態の比較 (2101 試験、外国人・懸濁用錠のデータ) ²⁸⁾、²⁹⁾

健康成人を対象に、デフェラシロクス懸濁用錠 375mg (約 5mg/kg) 単回経口投与及びデフェラシロクス 130mg/90 分単回静脈内投与し、投与後 48 時間までのデフェラシロクスの血漿中濃度を測定 (非盲検ランダム化 2 処置 2 期クロスオーバー試験) したときの、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のように推移した。

絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 73.5%であった。

外国人健康成人におけるデフェラシロクス懸濁用錠単回経口投与及び静脈内単回投与後の血漿中濃度推移



外国人健康成人におけるデフェラシロクス懸濁用錠単回経口投与及び静脈内単回投与後の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ (n=17)	375mg 経口投与	130mg/90分 静脈内投与
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	26.32±8.54	25.76±5.08
T_{max}^a (h)	2.50 (1.00~4.00)	1.50 (1.50~2.00)
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	208.03±76.80	100.14±29.07
AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	223.68±82.28	104.33±25.60 ^b
$t_{1/2}$ (h)	8.42±2.76	4.05±1.46 ^b
クリアランス (L/h)	—	3.53±0.87 ^b
分布容積 (L)	—	14.37±2.69 ^b
バイオアベイラビリティ (%)	73.49±19.58 ^b (44.06~108.95)	—

a : T_{max} は中央値 (最小値~最大値)、それ以外は平均値±標準偏差 (最小値~最大値)

b : n=16

注1) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

注2) デフェラシロクス懸濁用錠の30mg/kg、20mg/kg、10mg/kgは、それぞれ本剤の18mg/kg、12mg/kg、6mg/kgに相当する。

(4) 中毒域

「該当資料なし」

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人のデータ)³⁰⁾

①低脂肪食と高脂肪食

健康成人 (24例) にデフェラシロクス顆粒 1,200mg を低脂肪食もしくは高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時に対する C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 0.89 及び 0.96、 AUC_{last} の幾何平均比はそれぞれ 0.91 及び 1.19 であった。

②アップルソースとヨーグルト

健康成人 (24例) にデフェラシロクス顆粒 1,200mg をアップルソースもしくはヨーグルトに混和して単回経口投与したとき、空腹時に水で投与した時に対する C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 0.97 及び 0.98、 AUC_{last} の幾何平均比はそれぞれ 1.01 及び 1.00 であった。

注1) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回、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18mg/kgを超えないこと。」である。

2) 併用薬の影響（外国人のデータ）³¹⁾

健康成人 16 例にジゴキシン 0.25mg を 8 日間投与後（初回投与のみ 0.5mg）にデフェラシロクス懸濁用錠 20mg/kg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は生物学的同等性の基準内であったことから、デフェラシロクスはジゴキシンの薬物動態に影響しないと考えられた。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用」の項参照）

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

「該当資料なし」

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「該当資料なし」

(2) 吸収速度定数

「該当資料なし」

(3) バイオアベイラビリティ²⁸⁾

（外国人のデータ）

健康成人（17 例）にデフェラシロクス懸濁用錠 375mg（約 5mg/kg）を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 73.5%であった。

(4) 消失速度定数

「該当資料なし」

(5) クリアランス

「該当資料なし」

(6) 分布容積²⁸⁾

（外国人のデータ）

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) 血漿蛋白結合率^{32), 33)}

(*in vitro*)

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。

3. 吸収

「該当資料なし」

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「該当資料なし」

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

(4) 髄液への移行性

「該当資料なし」

(5) その他の組織への移行性

「該当資料なし」

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁴⁾

「該当資料なし」

<参考>

(外国人のデータ)

βサラセミア患者（5例）に [¹⁴C] デフェラシロクス懸濁用錠 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。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%）。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種^{35), 36)}

(*in vitro*)

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「該当資料なし」

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「該当資料なし」

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「該当資料なし」

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「該当資料なし」

(2) 排泄率^{34), 37)}

(外国人のデータ)

βサラセミア患者 (5 例) に [¹⁴C] デフェラシロクス懸濁用錠 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。

<参考>

[¹⁴C] デフェラシロクス 10mg/kg を静脈内投与したラットから投与後 24 時間までに排泄された胆汁を、別のラットに十二指腸内投与したところ、胆汁中に排泄された放射能の約 39% が投与後 48 時間までに再吸収された。

(3) 排泄速度

「該当資料なし」

7. トランスポーターに関する情報

「該当資料なし」

8. 透析等による除去率

「該当資料なし」

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

デフェラシロクス製剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミンナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 50,000/mm³未満の患者で認められる。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度の腎機能障害のある患者 [腎機能障害が悪化するおそれがある。]
- (3) 全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者 [重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (4) 全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者 [重篤な副作用が発現するおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

〈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相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」（7）の項参照）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 1 ヶ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 6mg/kg を投与することを考慮すること。
- (2) 高度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者への投与は避けることが望ましい。なお、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害のある患者では、開始用量を約半量に減量すること。（「慎重投与」（2）、「薬物動態」の「肝機能障害患者における薬物動態」の項参照）
- (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 3～6mg/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 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 6mg/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 6mg/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。
- (5) 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、投与開始前、投与開始後 1 ヶ月間は 2 週毎、投与開始 1 ヶ月以降は 4 週毎に血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALP の測定を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼ等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本剤によらないと判明し、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. 慎重投与内容とその理由

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。また、血中濃度の上昇が報告されている。〕（「用法及び用量に関連する使用上の注意」（2）、「薬物動態」の「肝機能障害患者における薬物動態」の項参照）
- (3) 血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者〔重篤な胃腸出血が発現するおそれがある。〕
- (4) 高齢者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- (5) 高リスク骨髄異形成症候群の患者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- (6) 進行した悪性腫瘍の患者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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・経験を持つ医師が使用すること。また、本剤の投与にあたっては、最新の情報¹⁾を参考にし、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本剤を投与すること。
- (2) 尿蛋白を4週毎に測定し、尿蛋白/クレアチニン比が $1.0\text{mg}/\text{mg}$ 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ため、十分な水分補給を行うこと。
- (4) デフェラシロクス製剤の投与により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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 血清フェリチンが $1,000$ 又は $2,500\text{ng}/\text{mL}$ を超えた場合は、臓器障害や生存期間に影響することが示唆されている。^{38) ~40)}

7. 相互作用

本剤は主に UGT1A1 及び UGT1A3 により代謝されるので、本剤の血中濃度は UGT に影響を及ぼす薬剤により影響を受ける可能性がある。

本剤は CYP3A4 の弱い誘導作用を有することから、CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。また、本剤は CYP1A2 及び CYP2C8 の阻害作用を有することから、CYP1A2 又は CYP2C8 で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

(1) 併用禁忌とその理由

「該当しない」

(2) 併用注意とその理由

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。健康成人にデフェラシロクス懸濁用錠とミダゾラム（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ことが考えられる。
レパグリニド トレプロスチニル	これらの薬剤の AUC 及び C_{max} が上昇し、これらの薬剤の副作用が発現するおそれがある。健康成人にデフェラシロクス懸濁用錠を反復投与後にレパグリニドを併用投与した場合、レパグリニドの AUC が 131%、 C_{max} が 62% 増加したとの報告がある。	本剤の CYP2C8 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が抑制されることが考えられる。
テオフィリン	健康成人にデフェラシロクス懸濁用錠とテオフィリンを併用投与した場合、テオフィリンの AUC が 84% 上昇したとの報告がある。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンの血中濃度を測定し、テオフィリンの用量を調節すること。	本剤の CYP1A2 阻害作用により、テオフィリンの代謝が阻害されることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) を強力に誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール リトナビル等	健康成人にリファンピシンを反復投与後にデフェラシロクス懸濁用錠を併用投与した場合、デフェラシロクスの AUC が 44% 低下したとの報告がある。	これらの薬剤の UGT 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
消化管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 経ロビスホスホネート等	デフェラシロクス懸濁用錠投与中に消化管穿孔、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。
コレスチラミン	健康成人においてデフェラシロクス懸濁用錠投与 4 時間及び 10 時間後にコレスチラミンを投与した場合、デフェラシロクスの AUC が 45% 低下したとの報告がある。	コレスチラミンの吸着作用により本剤の吸収が阻害されるおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内第Ⅰ相臨床試験において、デフェラシロクス懸濁用錠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、デフェラシロクス懸濁用錠の投与を受けた 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、デフェラシロクス懸濁用錠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、デフェラシロクス懸濁用錠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。

（デフェラシロクス懸濁用錠の承認時までの集計）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー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) **急性腎障害**（頻度不明）、**腎尿細管障害**（0.1%～1%未満）：急性腎障害、腎尿細管障害（ファンコニー症候群、尿細管壊死）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) **消化管穿孔**（頻度不明）、**胃潰瘍**（多発性潰瘍を含む）、**十二指腸潰瘍**、**胃腸出血**（いずれも 0.1%～1%未満）：消化管穿孔、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) **皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）、**多形紅斑**（いずれも頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **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。
- 7) **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。

(3) 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
代謝及び 栄養障害	食欲不振	-	-	-	-
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 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、 急性膵炎	食道炎
肝胆道系 障害	-	-	臨床検査値異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、 ALP、LDH、血中ビ リルビンの増加)	胆石症	-
皮膚及び 皮下組織 障害	白血球破砕性 血管炎、蕁麻疹、 脱毛症	-	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デフェラシロクス懸濁用錠の臨床試験に基づき分類した。

注2) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「該当資料なし」

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

「該当資料なし」

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー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。

その他の副作用

発疹、そう痒症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。

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。

9. 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、デフェラシロクス製剤の投与によって、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。

10. 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。〕

11. 小児等への投与

- (1) デフェラシロクス懸濁用錠の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) 国内における小児の使用経験は少ない。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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 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。
- (2) 本剤投与中に血清鉄及び不飽和鉄結合能の測定値が見かけ上、高値を示す可能性がある。

<参考>Fe 及び UIBC の測定原理並びにデフェラシロクスが Fe 及び UIBC の測定値に影響を及ぼすメカニズム

・ Fe 及び UIBC の測定原理^{41), 42)}

Fe：検体中の鉄はグロブリン中のトランスフェリンと結合している。このトランスフェリンと結合している Fe^{3+} を酸性下で遊離させ、還元剤（アスコルビン酸）で Fe^{2+} に還元する。 Fe^{2+} は 2-ニトロソ-5-(N-プロピル-N-スルホプロピルアミノ)-フェノール (Nitroso-PSAP) とキレート化合物を作り発色する。この色素を比色して検体中の鉄量を求める。

UIBC：検体中では約 1/3 のトランスフェリンが鉄と結合し、残り 2/3 は鉄と結合していない遊離トランスフェリンとして存在している。この遊離トランスフェリンの鉄結合能を UIBC と言う。UIBC 値は検体に既知過剰量の鉄を加えて、遊離トランスフェリンを鉄で飽和させ、残余鉄量を 2-ニトロソ-5-(N-プロピル-N-スルホプロピルアミノ)-フェノール [Nitroso-PSAP] を用いて測定し、既知過剰鉄量から差し引いて求める。

・ デフェラシロクスが Fe 及び UIBC の測定値に影響を及ぼすメカニズム⁴³⁾

Fe：トランスフェリン結合鉄とデフェラシロクス結合鉄が区別なく測定される。

UIBC：試薬中の鉄とデフェラシロクスが結合し残余鉄が減少する。

13. 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デフェラシロクス懸濁用錠 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。

14. 適用上の注意

「該当資料なし」

15. その他の注意

(1) 因果関係は明らかではないが、デフェラシロクス製剤の投与中に好中球減少、血小板減少、貧血増悪等の血球減少が、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。

16. その他

「該当資料なし」

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験
「該当資料なし」

(3) 安全性薬理試験
「該当資料なし」

(4) その他の薬理試験
「該当資料なし」

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験
「該当資料なし」

(2) 反復投与毒性試験
「該当資料なし」

(3) 生殖発生毒性試験
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」
を参照すること

(4) その他の特殊毒性
「該当資料なし」

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：デフェラシロクス顆粒分包 90mg「サンド」 劇薬、処方箋医薬品
デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サンド」 劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：デフェラシロクス 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：包装に表示（3年）

3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「特になし」

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法」を参照すること。

「患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り」

(3) 調剤時の留意点について

「特になし」

5. 承認条件等

「該当しない」

6. 包装

デフェラシロクス顆粒分包 90mg「サンド」：30包

デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サンド」：30包

7. 容器の材質

分包：アルミラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ジャドニユ顆粒分包 90mg・360mg、エクジェイド懸濁用錠 125mg・500mg

(ノバルティスファーマ株式会社)

同効薬：デフェロキサミンメシル酸塩

9. 国際誕生年月日

2005年11月2日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

デフェラシロクス顆粒分包 90mg「サンド」

製造販売承認年月日：2019年8月15日

承認番号：30100AMX00178000

デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サンド」

製造販売承認年月日：2019年8月15日

承認番号：30100AMX00179000

11. 薬価基準収載年月日

デフェラシロクス顆粒分包 90mg 「サンド」

2020年 6月 19日

デフェラシロクス顆粒分包 360mg 「サンド」

2020年 6月 19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「該当しない」

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「該当しない」

14. 再審査期間

「該当しない」

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
デフェラシロクス顆粒分包 90mg 「サンド」	1281590010101	3929008D1030	622815901
デフェラシロクス顆粒分包 360mg 「サンド」	1281606010101	3929008D2037	622816001

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究（平成20年度）：輸血後鉄過剰症の診療ガイド（令和1年改訂版）
- 2) 社内資料：安定性試験に関する資料
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験
- 4) Miyazawa, K. et al. : *Int. J. Hematol.* 88(1), 73(2008)
- 5) Cappellini, M.D. et al. : *Blood* 107(9), 3455(2006)
- 6) Porter, J. et al. : *Eur. J. Haematol.* 80(2), 168(2008)
- 7) 社内資料：海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（4試験併合）
- 8) Nisbet-Brown, E. et al. : *Lancet* 361(9369), 1597(2003)
- 9) Sechaud, R. et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 47(5), 321(2009)
- 10) Vichinsky, E. et al. : *Br. J. Haematol.* 136(3), 501(2007)
- 11) Galanello, R. et al. : *Haematologica* 91(10), 1343(2006)
- 12) Andrews, N.C. : *N. Engl. J. Med.* 341(26), 1986(1999)
- 13) 高後裕：三輪血液病学 163(2006)
- 14) Breuer, W. et al. : *Transfus. Sci.* 23(3), 185(2000)
- 15) Liu, Z.D. et al. : *Med. Res. Rev.* 22(1), 26(2002)
- 16) Steinhauser, S. et al. : *Eur. J. Inorg. Chem.* (11), 2262(2005)
- 17) Steinhauser, S. et al. : *Eur. J. Inorg. Chem.* (21), 4177(2004)
- 18) Heinz, U. et al. : *Angewandte Chemie(International Ed. in English)* 38(17), 2568(1999)
- 19) Nick, H. et al. : *Curr. Med. Chem.* 10(12), 1065(2003)
- 20) Sergejew, T. et al. : *Br. J. Haematol.* : 110(4), 985(2000)
- 21) Hershko, C. et al. : *Blood* 97(4), 1115(2001)
- 22) 社内資料：鉄負荷ラットにおける肝臓鉄への影響
- 23) 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
- 24) Wood, J.C. et al. : *Transl. Res.* 148(5), 272(2006)
- 25) Glickstein, H. et al. : *Blood* 108(9), 3195(2006)
- 26) 社内資料：懸濁用錠と顆粒の生物学的同等性（健康成人）
- 27) 社内資料：デフェラシロクスの薬物動態に対する肝機能障害の影響（懸濁用錠）
- 28) 社内資料：外国健康成人血漿中濃度推移（懸濁用錠）
- 29) Séchaud, R. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 48(8), 919(2008)
- 30) 社内資料：顆粒での食事の影響
- 31) Sechaud, R. et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 46(10), 519(2008)
- 32) 社内資料：血漿蛋白質との結合（蛋白結合率）
- 33) 社内資料：結合蛋白の同定

- 34) 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
(懸濁用錠)
- 35) 社内資料：UDP-グルクロン酸転移酵素による抱合代謝
- 36) 社内資料：チトクロム P450 による代謝
- 37) Waldmeier, F. et al. : Drug. Metab. Dispos. 38(5), 808(2010)
- 38) Takatoku, M. et al. : Eur. J. Haematol. 78(6), 487(2007)
- 39) Malcovati, L. et al. : J. Clin. Oncol. 23(30), 7594(2005)
- 40) Olivieri, N. F. et al. : New Engl. J. Med. 331(9), 574(1994)
- 41) 「クイックオート ネオ Fe 鉄キット AU リエージェント用」添付文書
(2016年12月改訂版) (https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/340066_14A2X00015000034_A_02_04)
- 42) 「クイックオート ネオ UIBC 不飽和鉄結合能キット」添付文書
(2014年6月改訂版) (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/340066_14A2X00015000029_A_08_05)
- 43) 生田克哉ほか：日本検査血液学会雑誌 12 (学術集会号) , S145(2011)

2. その他の参考文献

「特になし」

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

「該当資料なし」

2. 海外における臨床支援情報

「該当資料なし」

XⅢ. 備考

その他の関連資料

別紙1 デフェラシロクス懸濁用錠の国内臨床試験における副作用発現一覧

副作用発現頻度（国内 1101 試験、単回投与）

	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	30mg/kg	合計
安全性評価例数	N=6	N=7	N=6	N=7	N=26
副作用発現例数（発現率）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全事象	1 (16.7)	0	0	3 (42.9)	4 (15.4)
胃腸障害	0	0	0	2 (28.6)	2 (7.7)
下痢	0	0	0	2 (28.6)	2 (7.7)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
倦怠感	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
肝機能異常	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.8)
全身性そう痒症	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.8)
蕁麻疹	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.8)

副作用発現頻度（国内 1101 試験、反復投与）

	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	30mg/kg	合計
安全性評価例数	N=6	N=7	N=6	N=7	N=26
副作用発現例数（発現率）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全事象	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (23.1)
胃腸障害	0	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (15.4)
下痢	0	0	0	2 (28.6)	2 (7.7)
悪心	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	2 (7.7)
胃炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)
口内炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)
嘔吐	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
臨床検査	1 (16.7)	0	0	1 (14.3)	2 (7.7)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	1 (14.3)	2 (7.7)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
倦怠感	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
浮腫	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
発熱	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
肝胆道系障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)
肝機能異常	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
低血糖症	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
神経系障害	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)
頭痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.8)

副作用発現頻度（国内 1101 試験、継続投与）

	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	合計
安全性評価例数	N=5	N=5	N=11	N=21
副作用発現例数（発現率）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全事象	0	1 (20.0)	10 (90.9)	11 (52.4)
臨床検査	0	0	7 (63.6)	7 (33.3)
血中クレアチニン増加	0	0	6 (54.5)	6 (28.6)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	0	0	4 (36.4)	4 (19.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (27.3)	3 (14.3)
血中リン減少	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
胃腸障害	0	0	2 (18.2)	2 (9.5)
腹痛	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
口唇炎	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
嘔吐	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
C型肝炎	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
代謝および栄養障害	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
高血糖	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
低リン酸血症	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
背部痛	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
腎および尿路障害	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
間質性腎炎	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
咽頭潰瘍	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
皮下出血	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
色素沈着障害	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)

国内臨床試験で発生した副作用は、MedDRA/J version (8.0) に読み替えて表示した。

別紙 2 デフェラシロクス懸濁用錠の海外におけるβサラセミア、難治性貧血、鎌状赤血球貧血患者を対象とした臨床試験副作用一覧

疾患	βサラセミア		難治性貧血		鎌状赤血球貧血		海外試験合計	
安全性評価例数	N=421		N=99		N=132		N=652	
副作用発現例数（発現率）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全事象	169	(40.1)	64	(64.6)	51	(38.6)	284	(43.6)
胃腸障害	84	(20.2)	47	(47.5)	40	(30.3)	171	(26.2)
悪心	27	(6.4)	19	(19.2)	16	(12.1)	62	(9.5)
下痢*	19	(4.5)	24	(24.2)	12	(9.1)	55	(8.4)
腹痛*	21	(5.0)	8	(8.1)	5	(3.8)	34	(5.2)
嘔吐	11	(2.6)	11	(11.1)	7	(5.3)	29	(4.4)
上腹部痛*	14	(3.3)	4	(4.0)	5	(3.8)	23	(3.5)
便秘	12	(2.9)	3	(3.0)	2	(1.5)	17	(2.6)
消化不良	6	(1.4)	5	(5.1)	0		11	(1.7)
腹部膨満	5	(1.2)	3	(3.0)	1	(0.8)	9	(1.4)
腹部不快感*	2	(0.5)	0		4	(3.0)	6	(0.9)
軟便*	4	(1.0)	1	(1.0)	0		5	(0.8)
胃炎	1	(0.2)	3	(3.0)	0		4	(0.6)
鼓腸	0		1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.3)
下腹部痛*	0		0		1	(0.8)	1	(0.2)
腸雑音異常*	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
排便回数増加*	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
胃潰瘍	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
消化管運動過剰*	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
過敏性腸症候群	0		1	(1.0)	0		1	(0.2)
食道痛	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
急性膵炎	0		0		1	(0.8)	1	(0.2)
歯の知覚過敏	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
胃不快感*	0		0		1	(0.8)	1	(0.2)
臨床検査	68	(16.2)	14	(14.1)	8	(6.1)	90	(13.8)
血中クレアチニン増加*	45	(10.7)	12	(12.1)	6	(4.5)	63	(9.7)
トランスアミナーゼ上昇	7	(1.7)	1	(1.0)	0		8	(1.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.0)	0		2	(1.5)	6	(0.9)
血中クレアチニン異常*	3	(0.7)	0		0		3	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0		1	(0.8)	2	(0.3)
尿中β ₂ ミクログロブリン増加*	2	(0.5)	0		0		2	(0.3)
血中ビリルビン増加	1	(0.2)	0		1	(0.8)	2	(0.3)
尿中アルブミン陽性*	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ	0		0		1	(0.8)	1	(0.2)
血中アミラーゼ増加	0		0		1	(0.8)	1	(0.2)
血中カルシウム減少	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
心雑音	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
凝固時間延長	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
心電図QT延長	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
心電図T波逆転	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
心拍数増加	0		1	(1.0)	0		1	(0.2)
リパーゼ増加	0		0		1	(0.8)	1	(0.2)
血清フェリチン増加	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
尿中蛋白/クレアチニン比増加	0		1	(1.0)	0		1	(0.2)

疾患	βサラセミア	難治性貧血	鎌状赤血球貧血	海外試験合計
安全性評価例数	N=421	N=99	N=132	N=652
副作用発現例数（発現率）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	44 (10.5)	7 (7.1)	6 (4.5)	57 (8.7)
発疹*	22 (5.2)	4 (4.0)	3 (2.3)	29 (4.4)
そう痒性皮膚疹*	8 (1.9)	0	1 (0.8)	9 (1.4)
斑状丘疹状皮膚疹*	6 (1.4)	0	1 (0.8)	7 (1.1)
そう痒症*	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (2.3)	5 (0.8)
丘疹*	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.8)	3 (0.5)
色素沈着障害*	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
皮膚変色*	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
寝汗	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
痒疹*	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
全身性そう痒症*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
紅斑性皮膚疹*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
斑状皮膚疹*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
皮膚病変*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
蕁麻疹*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	14 (3.3)	6 (6.1)	3 (2.3)	23 (3.5)
頭痛	8 (1.9)	4 (4.0)	3 (2.3)	15 (2.3)
浮動性めまい	3 (0.7)	0	0	3 (0.5)
味覚異常	1 (0.2)	1 (1.0)	0	2 (0.3)
灼熱感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
蟻走感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
意識消失	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
精神運動亢進	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
傾眠*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	8 (1.9)	6 (6.1)	2 (1.5)	16 (2.5)
疲労*	1 (0.2)	2 (2.0)	0	3 (0.5)
倦怠感*	0	1 (1.0)	1 (0.8)	2 (0.3)
末梢性浮腫*	1 (0.2)	1 (1.0)	0	2 (0.3)
発熱*	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
無力症*	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
死亡	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
熱感*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
肉芽腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
注射部位疼痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
浮腫*	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	8 (1.9)	6 (6.1)	0	14 (2.1)
蛋白尿*	6 (1.4)	2 (2.0)	0	8 (1.2)
腎機能障害*	0	3 (3.0)	0	3 (0.5)
糖尿	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
血尿	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
腎不全*	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
眼障害	6 (1.4)	1 (1.0)	3 (2.3)	10 (1.5)
眼痛	1 (0.2)	1 (1.0)	0	2 (0.3)
白内障	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
眼沈着物	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
眼の赤み	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
眼部腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
水晶体混濁	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
黄斑症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)

疾患	βサラセミア	難治性貧血	鎌状赤血球貧血	海外試験合計
安全性評価例数	N=421	N=99	N=132	N=652
副作用発現例数 (発現率)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高眼圧症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
視覚障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.5)	8 (1.2)
関節痛	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
背部痛	1 (0.2)	0	1 (0.8)	2 (0.3)
反応性関節炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
骨痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
腓骨部痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
筋痙縮	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
筋痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
夜間痙攣	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心臓障害	5 (1.2)	1 (1.0)	1 (0.8)	7 (1.1)
動悸	2 (0.5)	1 (1.0)	0	3 (0.5)
不整脈	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
期外収縮	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心室肥大	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
肝胆道系障害	6 (1.4)	0	0	6 (0.9)
脂肪肝	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
肝炎	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
胆石症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
肝臓痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.2)	3 (3.0)	1 (0.8)	5 (0.8)
回転性めまい	0	1 (1.0)	1 (0.8)	2 (0.3)
ろう	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
聴力低下*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
突発難聴*	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
精神障害	4 (1.0)	1 (1.0)	0	5 (0.8)
不安	2 (0.5)	1 (1.0)	0	3 (0.5)
不眠症*	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
錯覚	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
パニック発作	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
睡眠障害*	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	2 (2.0)	2 (1.5)	5 (0.8)
咽喉頭疼痛*	1 (0.2)	1 (1.0)	0	2 (0.3)
気管支痙攣	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
肺血栓症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
咽喉刺激感*	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.5)	1 (1.0)	0	3 (0.5)
水分過負荷*	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
食欲亢進	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
潜伏テタニー	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	0	1 (0.8)	2 (0.3)
リンパ節症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
好中球減少症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	0	1 (0.8)	2 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
結核	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
血管障害	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
低血圧	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

疾患	β サラセミア	難治性貧血	鎌状赤血球貧血	海外試験合計
安全性評価例数	N=421	N=99	N=132	N=652
副作用発現例数 (発現率)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
社会環境	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
治療非遵守	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
外科および内科処置	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
血液製剤輸注	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)

海外臨床試験で発生した副作用は、日本語に翻訳する際 MedDRA/J version (10.1) の基本語にて読みかえた。

* : これらの副作用については、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、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (1) 副作用の概要」の項に記載した。

PT (併合した PT)

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・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・斑状丘疹状皮疹・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)

製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1