

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成



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	ジャドニユ顆粒分包 90mg : 1包中デフェラシロクス 90mg を含有 ジャドニユ顆粒分包 360mg : 1包中デフェラシロクス 360mg を含有
一般名	和名 : デフェラシロクス (JAN) 洋名 : Deferasirox (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2017年 7月 3日 薬価基準収載年月日 : 2017年 11月 29日 販売開始年月日 : 2017年 11月 29日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 受付時間: 月～金 9:00～17:30 (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://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

® : 登録商標

本 IF は 2021 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V-5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-10. 容器・包装	6
I-1. 開発の経緯	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	6
I-2. 製品の治療学的特性	2	(2) 包装	6
I-3. 製品の製剤学的特性	2	(3) 予備容量	6
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(4) 容器の材質	6
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-11. 別途提供される資材類	6
(1) 承認条件	2	IV-12. その他	6
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	7
I-6. RMP の概要	2	V-1. 効能又は効果	7
II. 名称に関する項目	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	7
II-1. 販売名	3	V-3. 用法及び用量	8
(1) 和名	3	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 洋名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3) 名称の由来	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	8
II-2. 一般名	3	V-5. 臨床成績	10
(1) 和名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 洋名 (命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	11
(3) システム	3	(3) 用量反応探索試験	12
II-3. 構造式又は示性式	3	(4) 検証的試験	14
II-4. 分子式及び分子量	3	1) 有効性検証試験	14
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	3	2) 安全性試験	16
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 患者・病態別試験	17
III. 有効成分に関する項目	4	(6) 治療的使用	19
III-1. 物理化学的性質	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成 績調査、使用成績比較調査)、製造販売後デー タベース調査、製造販売後臨床試験の内容	19
(1) 外観・性状	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した 調査・試験の内容	20
(2) 溶解性	4	(7) その他	21
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
(5) 酸塩基解離定数	4	VI-2. 薬理作用	23
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	23
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	28
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	29
IV. 製剤に関する項目	5	VII-1. 血中濃度の推移	29
IV-1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	29
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	29
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	32
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	32
(4) 製剤の物性	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	34
(5) その他	5	(1) 解析方法	34
IV-2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	34
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	5	(3) 消失速度定数	34
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	34
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	34
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	34
IV-4. 力価	5	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	34
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	5	(1) 解析方法	34
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	5	(2) パラメータ変動要因	34
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	5		
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	5		
IV-9. 溶出性	6		

VII-4. 吸収	35	IX-2. 毒性試験	54
VII-5. 分布	35	(1) 単回投与毒性試験	54
(1) 血液-脳関門通過性	35	(2) 反復投与毒性試験	54
(2) 血液-胎盤関門通過性	35	(3) 遺伝毒性試験	55
(3) 乳汁への移行性	36	(4) がん原性試験	55
(4) 髄液への移行性	36	(5) 生殖発生毒性試験	56
(5) その他の組織への移行性	37	(6) 局所刺激性試験	56
(6) 血漿蛋白結合率	37	(7) その他の特殊毒性	57
VII-6. 代謝	38	X. 管理的事項に関する項目	58
(1) 代謝部位及び代謝経路	38	X-1. 規制区分	58
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	38	X-2. 有効期間	58
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	38	X-3. 包装状態での貯法	58
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	38	X-4. 取扱い上の注意	58
VII-7. 排泄	39	X-5. 患者向け資材	58
VII-8. トランスポーターに関する情報	39	X-6. 同一成分・同効薬	58
VII-9. 透析等による除去率	39	X-7. 国際誕生年月日	58
VII-10. 特定の背景を有する患者	40	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
VII-11. その他	41	X-9. 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	58
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	42	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	58
VIII-1. 警告内容とその理由	42	X-11. 再審査期間	58
VIII-2. 禁忌内容とその理由	42	X-12. 投薬期間制限に関する情報	58
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42	X-13. 各種コード	59
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42	X-14. 保険給付上の注意	59
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	43	XI. 文献	60
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44	XI-1. 引用文献	60
(1) 合併症・既往歴等のある患者	44	XI-2. その他の参考文献	61
(2) 腎機能障害患者	44	XII. 参考資料	62
(3) 肝機能障害患者	45	XII-1. 主な外国での発売状況	62
(4) 生殖能を有する者	45	XII-2. 海外における臨床支援情報	65
(5) 妊婦	45	XIII. 備考	68
(6) 授乳婦	45	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	68
(7) 小児等	46	(1) 粉碎	68
(8) 高齢者	46	(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	68
VIII-7. 相互作用	47	XIII-2. その他の関連資料	68
(1) 併用禁忌とその理由	47	(別紙)	
(2) 併用注意とその理由	47	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	69
VIII-8. 副作用	49	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	71
(1) 重大な副作用と初期症状	49	別紙3 デフェラシロクス懸濁用錠の使用成績調査における 輸血による慢性鉄過剰症を対象とした副作用の 種類別発現状況一覧	74
(2) その他の副作用	50	別紙4 デフェラシロクス懸濁用錠の特定使用成績調査に おける輸血による慢性鉄過剰症を対象とした 副作用の種類別発現状況一覧	77
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51		
VIII-10. 過量投与	52		
VIII-11. 適用上の注意	52		
VIII-12. その他の注意	52		
(1) 臨床使用に基づく情報	52		
(2) 非臨床使用に基づく情報	52		
IX. 非臨床試験に関する項目	53		
IX-1. 薬理試験	53		
(1) 薬効薬理試験	53		
(2) 安全性薬理試験	53		
(3) その他の薬理試験	53		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
¹⁴ C	carbon-14 isotope	放射性炭素同位体 (炭素 14)
AA	aplastic anaemia	再生不良性貧血
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid	α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	—	投与後 24 時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	最終測定時点までの AUC
Ca	calcium	カルシウム
CI	confidence interval	信頼区間
Cl	chloride	塩素
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBA	diamond-blackfan anemia	ダイヤモンドブラックファン貧血
DFO	deferrioxamine	デフェロキサミン
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
dw	dry weight	乾燥重量
EU	European Union	欧州連合
Fe	iron	鉄
Fe-[デフェラシロクス] ₂	iron-bound deferasirox, or iron complex of deferasirox	鉄結合型デフェラシロクス、又はデフェラシロクスの鉄鎖体
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
hERG	Human <i>ether-à-go-go</i> related gene	ヒト I _{Kr} 関連遺伝子
IBE	Iron binding equivalent	鉄結合当量 (1 原子の鉄を完全に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。すなわち、150 μ mol の鉄を完全に配位するには、150 μ mol のデフェロキサミン、300 μ mol のデフェラシロクス、450 μ mol のデフェリプロンが必要で、これらが 150 μ mol IBE に相当する)
ICL670	compound designation of Deferasirox	デフェラシロクスの社内化合物名称
ITT	Intent-to-treat (population)	ITT (集団)
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIC	liver iron content	肝臓の乾燥重量(dw) 1g あたりの鉄含有量(肝鉄濃度)
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology	ICH 国際医薬品用語集
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities terminology -Japan	ICH 国際医薬品用語集 日本語版
Mg	magnesium	マグネシウム
Na	sodium	ナトリウム
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	N-メチル-D-アスパラギン酸
NTBI	Non-transferrin binding iron	トランスフェリン非結合鉄
po	—	経口投与
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
QTc	QT interval corrected for heart rate	—
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TIBC	total iron-binding capacity	総鉄結合能
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRF	transferrin	トランスフェリン
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP- グルクロン酸転移酵素
UIBC	unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
$\mu\text{g/mL}$	microgram per milliliter (mass concentration unit)	マイクログラム/ミリリットル (重量濃度単位)
$\mu\text{mol/L}$	micromole per liter (molar concentration unit)	マイクロモル/リットル (モル濃度単位)

I. 概要に関する項目

I-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。

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。

デフェラシロクスは、ノバルティス社において発見された 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、デフェラシロクス 2 分子が錯体を形成する鉄キレート剤である。

デフェラシロクスを有効成分とする鉄キレート剤 (販売名: エクジェイド懸濁用錠^{注)}) は、2008 年 4 月に「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)」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。しかし、エクジェイド懸濁用錠では、懸濁の手間や空腹時投与の必要性等の利便性の悪さ及び懸濁液の食味の悪さが継続的な鉄キレート療法の障害になっていることから、服薬の利便性を考慮し、水に懸濁することなくそのまま服用可能な顆粒剤が開発され、2012 年 9 月より顆粒剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する海外第 I 相臨床試験 (F2106 試験) が開始された。その結果、懸濁用錠のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けるために空腹時投与の必要があったが、顆粒剤のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けないことから食事の摂取にかかわらず投与可能であることが示された。本邦では 2015 年 4 月に懸濁用錠及び顆粒剤との生物学的同等性試験 (F1102 試験) が開始され、その結果、顆粒剤 900mg と懸濁用錠 1,500mg は生物学的に同等であることが証明された。

以上のように、顆粒剤は懸濁用錠と有効性及び安全性は同等であり、さらに利便性及びアドヒアランスの向上が期待できると考え、顆粒剤 (ジャドニユ顆粒分包) の製造販売承認申請を行い、2017 年 7 月に製造販売承認を取得した。

なお、エクジェイド懸濁用錠「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)」に対し、2019 年 6 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

注) 2020 年 3 月経過措置期間満了

I -2. 製品の治療学的特性

- (1) ジャドニュ顆粒分包は、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-1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (2) ジャドニュ顆粒分包は、食事の摂取にかかわらず服用可能である。(「I-1. 開発の経緯」、「V-3. 用法及び用量」、「VII-1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照)
- (3) 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-2. (2)薬効を裏付ける試験成績 1)、2)」の項参照)
- (4) 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-2. (2)薬効を裏付ける試験成績 3)～6)」の項参照)
- (5) 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-5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照)
- (6) 副作用
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（ファンコニー症候群、尿細管壊死）、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）、視神経炎が報告されている。(「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

I -3. 製品の製剤学的特性

- (1) ジャドニュ顆粒分包は、水に懸濁することなく服用可能な製剤である。(「I-1. 開発の経緯」の項参照)

I -4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I -5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1)承認条件 該当しない
- (2)流通・使用上の制限事項 該当しない

I -6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名

ジャドニュ顆粒分包 90mg、ジャドニュ顆粒分包 360mg

(2) 洋名

JADENU[®] Granules Sachet

(3) 名称の由来

EXJADE (デフェラシロクス懸濁用錠) の JADE に新剤型であることから、NEW (NU) を加え、JADENU と命名した。

II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デフェラシロクス (JAN)

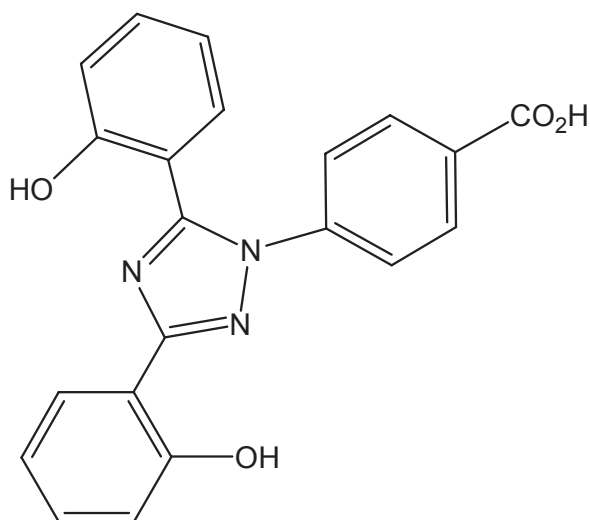
(2) 洋名 (命名法)

Deferasirox (JAN)

(3) ステム

antacids, aluminium derivatives : -ox

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₁₅N₃O₄

分子量 : 373.36

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

記号番号 (開発コード) : ICL670、ICL670-NXA、ICL670-NXB、CGP72670

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-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。

各種溶媒に対する溶解度 (25 ± 0.2°C)

溶媒名	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の表現
水	0.02	ほとんど溶けない
クエン酸塩緩衝液 pH3.0	<0.01	ほとんど溶けない
クエン酸塩緩衝液 pH5.0	<0.01	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 pH6.8	0.03	ほとんど溶けない
ホウ酸塩緩衝液 pH8.0	0.45	極めて溶けにくい
ホウ酸塩緩衝液 pH9.0	3.4	溶けにくい
ホウ酸塩緩衝液 pH10.0	4.7	溶けにくい
メタノール	7.5	溶けにくい
エタノール (95)	8.1	溶けにくい
アセトン	17	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

25°C/92% RH に 1 日保存条件下、又は 25°C/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°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa1 = 10.9、pKa2 = 8.8、pKa3 = 3.9、pKa4 = 1.8

(6) 分配係数

47 (1 - オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存 試験	25°C 60%RH	ポリエチレン袋 (二重) / 金属ドラム	36 ヶ月	規格内であった
加速試験	40°C 75%RH	ポリエチレン袋 (二重) / 金属ドラム	6 ヶ月	規格内であった
苛酷試験	50°C < 30% RH	無包装	1 ヶ月	規格内であった
	50°C 75% RH	無包装		
	60°C < 30% RH	無包装		
	60°C 75% RH	無包装		
	キセノンランプ 照射下	無包装	120 万 Lux・hr 200W・h/m ²	規格内であった

測定項目 : 性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の 確認試験法、定量法

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

定量法 : 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジャドニュ顆粒分包 90mg	ジャドニュ顆粒分包 360mg
性状	白色の顆粒	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ジャドニュ顆粒分包 90mg	ジャドニュ顆粒分包 360mg
有効成分	1包 (0.162g) 中 デフェラシロクス 90mg	1包 (0.648g) 中 デフェラシロクス 360mg
添加物	クロスボビドン、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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 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。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

ジャドニュ顆粒分包の安定性試験結果

	保存条件	保存形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	アルミラミネートフィルム による分包包装	36ヵ月	規格内であった
中間的試験	30°C/75% RH	同上	36ヵ月	規格内であった
加速試験	40°C/75% RH	同上	6ヵ月	規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	≥ 120 万 Lux・hr ≥ 200W・h/m ²	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性	<p>試験法：パドル法 試験液：ポリソルベート 20 を含む pH6.8 のリン酸塩緩衝液 900mL 回転数：75rpm 測定法：液体クロマトグラフィー</p>
IV-10. 容器・包装	
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2)包装	<p>ジャドニユ顆粒分包 90mg 30 包 ジャドニユ顆粒分包 360mg 30 包</p>
(3)予備容量	該当しない
(4)容器の材質	分包：アルミラミネートフィルム
IV-11. 別途提供される資材類	該当資料なし
IV-12. その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 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）

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1** 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。
- 5.2** 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。
- 5.3** 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。
- ・人赤血球濃厚液約 100mL/kg 以上（成人では約 40 単位以上に相当）の輸血を受けた場合。
 - ・輸血による慢性鉄過剰症の所見として、血清フェリチンが継続的に高値を示す場合。[8.7 参照]

（解説）

- 5.1** 注射用鉄キレート剤による治療が不適当なために十分な治療効果が期待できない貧血患者に対し、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設定した。
- 5.2** 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に対して、体内鉄蓄積量の減少又は体内鉄蓄積量増加の抑制を目的として本剤を使用することが臨床上有用であることから設定した。
- 5.3** ・肝鉄濃度〔肝臓の乾燥重量（dw）1g あたりの鉄含有量、以下 LIC とする〕7mg 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ため、換算した LIC 7mg Fe/g dw に達する輸血量である人赤血球濃厚液約 100mL/kg 以上を、本剤による治療開始の目安として設定した。
- ・過去の総輸血量だけでは、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が困難であるため、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本剤による治療開始の目安として設定した。なお、血清フェリチンの具体的な値については、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

V-3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 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。

(解説)

デフェラシロクス懸濁用錠は、バイオアベイラビリティが食事の影響を受けることが認められているため、空腹時に経口投与することが規定されていたが、本剤は F2106 試験において食事の影響を受けないことが確認されていることから、本剤の投与において食事に関する制限は設けていない。

(2)用法及び用量の設定 経緯・根拠

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、デフェラシロクス懸濁用錠の用量*である 20mg/kg 及び 30mg/kg はそれぞれ本剤の 12mg/kg 及び 18mg/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ため、本用量を設定した。

*: デフェラシロクス懸濁用錠は 1 日 1 回 20mg/kg 投与において、輸血による慢性鉄過剰症に対する有効性と安全性が確認されたことから、用法用量を「1 日 1 回 20mg/kg」と設定された。一方、30mg/kg を超える用量での長期投与における臨床試験は限られており、有効性及び安全性プロファイルが不明であることから、デフェラシロクス懸濁用錠の治療開始用量として、「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」と設定した。

V-4. 用法及び用量に 関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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 6mg/kg を投与することを考慮すること。

7.2 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。[9.3.2、16.6.1 参照]

7.3 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 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。

7.4 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。[9.2.2 参照]

7.5 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。[9.3.1、9.3.2 参照]

(解説)

7.1、7.3、7.4については、生物学的同等性試験により本剤の3mg/kg及び6mg/kgはデフェラシロクス懸濁用錠の用量である5mg/kg及び10mg/kgに相当することが確認されているため、これらの対応する用量に設定した。

7.1 デフェラシロクス懸濁用錠の海外臨床試験成績では、輸血量が7mL/kg/月未満の患者（輸血による鉄摂取量が少ない患者）に対し、デフェラシロクス懸濁用錠10mg/kg（本剤6mg/kgに相当）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なかった。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7mL/kg/月未満（成人では4単位/月未満に相当）の患者には本剤6mg/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。

7.2 海外において、健康成人及び肝機能障害を有する患者を対象に、デフェラシロクス懸濁用錠20mg/kgを単回投与し、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を検討したところ、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び高度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する患者のAUCが、健康成人と比べてそれぞれ1.2倍、1.8倍及び2.8倍に増加した。このことから、本剤の暴露量の増加による副作用の発現頻度上昇等のリスクを予防するために設定した。（「VII-10. 2肝機能障害患者における薬物動態」、「VIII-6. (3)肝機能障害患者」の項参照）

7.3 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が一般的に認識され、また、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ることから、血清フェリチンの推移を指標として設定した。本剤による治療の際には、血清フェリチンの推移、患者の状態（安全性、輸血量等）、治療目的（体内鉄蓄積量の維持又は減少）を考慮して用量調節を行い、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3～6mg/kgごとに増量又は減量することを推奨する。また、血清フェリチンが500ng/mLを下回って本剤を投与した経験は限られており、本剤の過剰な鉄除去による影響が不明であることから、注意喚起のために設定した。

7.4 国内外の臨床試験で血清クレアチニンの増加が高頻度に認められていることから、血清クレアチニンについて十分に観察し、適切な用量調節を行うために設定した。

異常が認められた場合には、本項に従い減量・休薬等適切な処置を行うこと。（「VIII-6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

7.5 国内外において、肝トランスアミナーゼ上昇等の肝機能検査値異常が副作用として認められていることから、より注意深く肝機能をモニタリングする必要があるため、肝機能検査（血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALP）の具体的な測定時期及び頻度を設定した。異常が認められた場合には、本項に従い休薬し、適切な処置を行うこと。（「VIII-6. (3)肝機能障害患者」の項参照）

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第 I 相 (外国)	F2106	健康被験者 48 例	非盲検 ランダム化 2 アーム 12 群 (各アーム 6 群) クロスオーバー	食事の影響	アーム 1： デフェラシロクス顆粒：1,200mg 単回経口投与(絶食時、アップルソース、 ヨーグルト) アーム 2： デフェラシロクス顆粒：1,200mg 単回経口投与(絶食時、低脂肪、高脂 肪食)	◎
第 I 相 (国内)	F1102 Part 2	健康被験者 96 例	非盲検 ランダム化 2 群 クロスオーバー	生物学的同等性	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 単回経口投与	◎
第 I 相 (国内)	F1102 Part 1	健康被験者 97 例	非盲検 ランダム化 6 群 クロスオーバー	生物学的同等性	デフェラシロクス顆粒：990mg、1,080 mg デフェラシロクス懸濁用錠：1,500mg 単回経口投与	○
第 I 相 (外国)	F2104	健康被験者 21 例	非盲検 ランダム化 4 群 クロスオーバー	相対バイオアベ イラビリティ	デフェラシロクス顆粒：400mg、800 mg、1,200mg デフェラシロクス懸濁用錠：1,500mg 単回経口投与	○
第 I 相 (外国)	F2105	健康被験者 46 例	非盲検 ランダム化 2 群 クロスオーバー	生物学的同等性	デフェラシロクス顆粒：1,200mg デフェラシロクス懸濁用錠：1,500mg 単回経口投与	○

◎：評価資料、○：参考資料

<参考>デフェラシロクス懸濁用錠 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第 I 相 (外国)	0104	β サラセミア患者 23 例	二重盲検 プラセボ対照 漸増法 並行群間比較	安全性 忍容性 薬物動態 鉄排泄量	デフェラシロクス懸濁用錠：10、20、 40mg/kg プラセボ 単回経口投与 反復経口投与(11日間)	◎
第 I 相 (国内)	1101	難治性貧血患者 26 例	非盲検 非対照 用量漸増	安全性 忍容性 薬物動態 鉄排泄量	デフェラシロクス懸濁用錠：5、10、 20、30mg/kg 単回経口投与 反復経口投与(7日間)	◎
第 II 相 (外国)	0106	小児 β サラセミア 患者 40 例	非盲検	有効性 安全性 薬物動態	デフェラシロクス懸濁用錠：10mg/kg (40mg/kg まで用量調整可) 経口投与 48 週間	◎
第 II 相 (外国)	0108	β サラセミア患者、 難治性貧血患者 184 例	非盲検	有効性 安全性	デフェラシロクス懸濁用錠：5、10、 20、30mg/kg (40mg/kg まで用量調 整可) 経口投与 1 年間 (52 週)	◎
第 II 相 (外国)	0109	鎌状赤血球 貧血患者 (2 歳以上) 195 例	非盲検 デフェロキサミン 対照	有効性 安全性 薬物動態	デフェラシロクス懸濁用錠：5、10、 20、30mg/kg (40mg/kg まで用量調 整可) 経口投与 デフェロキサミン：20～30、25～35、 35～50、 \geq 50mg/kg/日 皮下注射 1 年間 (52 週)	◎

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第Ⅲ相 (外国)	0107	βサラセミア患者 (2歳以上) 586例	非盲検 実薬（デフェロキサミン）対照	有効性 安全性 薬物動態	デフェラシロクス懸濁用錠：5、10、20、30mg/kg（40mg/kgまで用量調整可） 経口投与 デフェロキサミン：20～30、25～35、35～50、≥50mg/kg/日 皮下注射 1年間（52週）	◎
第Ⅰ相 (外国)	2101	健康被験者 21例	非盲検 ランダム化 2群 クロスオーバー	絶対バイオアベイラビリティ	デフェラシロクス：130mg（静脈内投与）、375mg（経口投与） 単回投与	○
第Ⅰ相 (外国)	2102	健康被験者 16例	非盲検 ランダム化 2群 クロスオーバー	ジゴキシンとの薬物間相互作用	ジゴキシン0.25mg（初回のみ0.5mg） 8日間投与後、デフェラシロクス懸濁用錠20mg/kg 単回経口投与	○
第Ⅰ相 (外国)	2122	健康被験者 182例	単盲検 実薬、プラセボ対照	QT間隔への影響	デフェラシロクス懸濁用錠：20、40mg/kg モキシフロキサシン：400mg 単回経口投与	○
第Ⅱ相 (外国)	0105	βサラセミア患者 71例	非盲検 実薬（デフェロキサミン）対照 並行群間比較	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	デフェラシロクス懸濁用錠：10、20mg/kg 経口投与 デフェロキサミン：40mg/kg 皮下注射 48週間	○
第Ⅱ相 (外国)	0105E2	βサラセミア患者 51例*	非盲検 非対照	有効性 安全性 忍容性	デフェラシロクス懸濁用錠：10、20mg/kg 経口投与 デフェロキサミン患者は長期試験でデフェラシロクス懸濁用錠に変更可能 3年（143日）	○
第Ⅱ相 (外国)	0115	βサラセミア患者 6例	非盲検	[¹⁴ C] 標識したデフェラシロクスを用いたADME	デフェラシロクス懸濁用錠：1,000mg 反復経口投与 (14日間、ただし [¹⁴ C] デフェラシロクスは単回経口投与)	○

*：デフェロキサミンからデフェラシロクス懸濁用錠に変更した19例を除く

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相試験（0104試験、外国人・懸濁用錠のデータ）¹⁾

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（2122試験、外国人・懸濁用錠のデータ）²⁾

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。

(3)用量反応探索試験

1) 国内第 I 相臨床試験 (1101 試験、懸濁用錠のデータ)^{3,4)}

目的：輸血による鉄過剰症患者を対象に、デフェラシロクス懸濁用錠 5、10、20、30mg/kg を単回・反復投与時の安全性及び忍容性、薬物動態及び鉄排泄量について検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験																									
実施国	日本																									
対象	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																									
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上で、これまでに 35 単位（7,000mL）以上の輸血を施行した患者 ・血清フェリチン値 1,000ng/mL 以上の患者 																									
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始予定日前 4 週間以内にデフェロキサミン療法を受けた患者 ・ALT > 250U/L、血清クレアチニン > 正常値上限 ・尿中蛋白 / クレアチニン比率 > 0.5mg/mg ・血清学的な慢性 B 型肝炎ウイルス感染、臨床的な活性型 C 型肝炎ウイルス感染が認められた患者 ・コントロール不良の消化器系の問題（下痢、便秘又は出血）がある患者 ・白内障、鉄キレート剤に関連した臨床的に問題となる眼障害の既往を有する患者 																									
試験方法	試験は単回投与期、反復投与期、及び継続投与期で構成され、単回及び反復投与を終了した被験者で本剤の継続投与を希望する場合に限り、継続投与を実施した。デフェラシロクス懸濁用錠 5、10、20、30mg/kg を 1 日 1 回朝食 30 分前に、単回（day1）、ならびに反復（day8 より 7 日間）経口投与した。																									
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																									
副次評価項目	デフェラシロクス懸濁用錠の薬物動態及び鉄排泄量																									
結果	有効性	<p>鉄の排泄経路は主に糞中で、尿中への排泄量は糞中の 5～10%程度であった。デフェラシロクス懸濁用錠 5、10、20、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り、総鉄排泄量は投与量の増加に伴って増加した。</p> <p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量 (mg/kg)</th> <th colspan="3">鉄排泄 (mg/kg/日)</th> </tr> <tr> <th>糞中铁排泄</th> <th>尿中铁排泄</th> <th>総鉄排泄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 (n=6)</td> <td>0.0690 ± 0.0975 *</td> <td>0.00450 ± 0.00080</td> <td>0.0738 ± 0.0977 *</td> </tr> <tr> <td>10 (n=7)</td> <td>0.120 ± 0.118</td> <td>0.0131 ± 0.0035</td> <td>0.133 ± 0.117</td> </tr> <tr> <td>20 (n=6)</td> <td>0.326 ± 0.117</td> <td>0.0158 ± 0.0021</td> <td>0.342 ± 0.118</td> </tr> <tr> <td>30 (n=7)</td> <td>0.582 ± 0.385</td> <td>0.0231 ± 0.0114</td> <td>0.605 ± 0.387</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± 標準偏差 *: n=5</p>		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
	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																							
安全性	<p>デフェラシロクスの忍容性は良好で、有害事象の報告はまれかつ重症度は軽度であった。</p> <p>副作用（臨床検査値の異常を含む）発現率は、単回投与時 15.4%（4/26 例）、反復投与時 23.1%（6/26 例）で、主な副作用は単回投与期で下痢 2 例（7.7%）、1 週間反復投与期で下痢、悪心、血中クレアチニン増加が各 2 例（7.7%）であった。継続投与期は 21 例中 11 例（52.4%）に副作用が発現し、主なものは、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。</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。

2) 海外第Ⅱ相臨床試験 (0105 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患者を対象に、デフェラシロクス懸濁用錠 10mg/kg 及び 20mg/kg 反復投与時の安全性及び忍容性、肝鉄濃度 (LIC) に対する影響を、デフェロキサミン (DFO) 40mg/kg/日と比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験																								
実施国	イタリア																								
対象	DFO による治療歴のある、輸血による鉄過剰症を伴う β サラセミア患者 71 例																								
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前に DFO 30mg/kg/日以上による治療を 4 週間以上受けた患者 18 歳以上、体重 35kg 以上の患者 血清フェリチン値 2,000ng/mL 以上 8,000ng/mL 以下、又は登録前年の LIC が 5mg/kg dw 以上 15mg/kg dw 以下 																								
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ALT と AST 平均値が > 250U/L クレアチニンクリアランス < 80mL/min 高血圧症患者、ジゴキシン・A-V 伝導時間を延長させる抗不整脈薬の治療を要する患者、房室ブロック、臨床的に問題となる QT 間隔延長を認める患者 白内障、鉄キレート剤に関連した臨床的に問題となる眼障害の既往を有する患者 																								
試験方法	被験者をデフェラシロクス懸濁用錠 10mg/kg、20mg/kg 群又は DFO 40mg/kg 群に 1 : 1 : 1 の比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 回経口投与、DFO は 40mg/kg を週 5 日、1 回 8~12 時間かけて皮下投与した。																								
主要評価項目	デフェラシロクス懸濁用錠 10mg/kg、20mg/kg の安全性及び忍容性を DFO 40mg/kg と比較する。																								
副次評価項目	デフェラシロクス懸濁用錠の有効性:LIC (SQUID)、鉄代謝マーカー (フェリチン、鉄、TRF、TRF 飽和度)																								
結果	<p>有効性</p> <p>LIC のベースラインからの減少は、デフェラシロクス懸濁用錠 20mg/kg 群と DFO 40mg/kg 群で同様であった (LIC 変化量はそれぞれ -2.1mg Fe/g dw 及び -2.0mg Fe/g dw)。</p> <p>デフェラシロクス懸濁用錠及び DFO 投与量別肝鉄濃度 (LIC) の変化</p> <table border="1"> <caption>平均値 ± 標準偏差 (LIC mg Fe/g dw)</caption> <thead> <tr> <th>時間 (週)</th> <th>デフェラシロクス懸濁用錠 10mg/kg/日</th> <th>デフェラシロクス懸濁用錠 20mg/kg/日</th> <th>デフェロキサミン 40mg/kg/日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>~8.5</td> <td>~8.5</td> <td>~8.5</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>~8.0</td> <td>~7.5</td> <td>~6.5</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>~8.0</td> <td>~7.0</td> <td>~6.5</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>~8.0</td> <td>~6.5</td> <td>~6.0</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>~8.0</td> <td>~6.5</td> <td>~6.0</td> </tr> </tbody> </table>	時間 (週)	デフェラシロクス懸濁用錠 10mg/kg/日	デフェラシロクス懸濁用錠 20mg/kg/日	デフェロキサミン 40mg/kg/日	ベースライン	~8.5	~8.5	~8.5	12	~8.0	~7.5	~6.5	24	~8.0	~7.0	~6.5	36	~8.0	~6.5	~6.0	48	~8.0	~6.5	~6.0
	時間 (週)	デフェラシロクス懸濁用錠 10mg/kg/日	デフェラシロクス懸濁用錠 20mg/kg/日	デフェロキサミン 40mg/kg/日																					
ベースライン	~8.5	~8.5	~8.5																						
12	~8.0	~7.5	~6.5																						
24	~8.0	~7.0	~6.5																						
36	~8.0	~6.5	~6.0																						
48	~8.0	~6.5	~6.0																						
安全性	悪心及び嘔吐を除いて、有害事象の発現率及び重症度などはデフェラシロクス懸濁用錠群及び DFO 群で大きな差はみられなかった。デフェラシロクス懸濁用錠群では、副作用として悪心及び嘔吐が報告されたのに対し、DFO 群では報告されなかった。																								

- 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。
- 注 3) デフェロキサミンメシル酸塩 (デスフェール注射用 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (0107 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 ≤ LIC < 10</td> <td>1 ≤ 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 ≤ LIC < 10	1 ≤ 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 ≤ LIC < 10	1 ≤ 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%、DFO 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 DFO 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)、DFO 群 58.9% (112/190 例) であり、デフェラシロクス懸濁用錠の DFO 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 DFO 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>DFO 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	DFO 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	DFO 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																																		

結果	安全性	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 DFO 群と同様であった。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、発疹ならびに胃腸障害（悪心、腹痛、下痢、嘔吐など）、血中クレアチニン増加であった。副作用発現頻度は、36.5%（108/296 例）であった。主な副作用は、血中クレアチニン増加 9.8%（29/296 例）、発疹 5.7%（17/296 例）、悪心 5.4%（16/296 例）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。

2) 海外第 II 相試験 (0109 試験、外国人・懸濁用錠のデータ)⁷⁾

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 (DFO) 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症患者 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 DFO 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、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）。</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 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>\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)	DFO 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)	DFO 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 DFO 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>Figure 1: LIC Change (mg Fe/g dw) by Dose (mg/kg)</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><25</td> <td>~2.5</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>25-35</td> <td>~-1.5</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>35-50</td> <td>~-3.5</td> <td>~-3.5</td> </tr> <tr> <td>≥50</td> <td>~-8.5</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)	<25	~2.5	~0.5	25-35	~-1.5	~0.5	35-50	~-3.5	~-3.5	≥50	~-8.5	~-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)														
<25	~2.5	~0.5															
25-35	~-1.5	~0.5															
35-50	~-3.5	~-3.5															
≥50	~-8.5	~-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。

2) 安全性試験

海外長期投与試験 (0105E2 試験、外国人・懸濁用錠のデータ)⁸⁾

目的：デフェラシロクス懸濁用錠長期投与の安全性、忍容性及び有効性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、非対照試験（先の並行群間比較試験 0105、0105E1 試験からの継続投与試験）、第 IIa 相試験	
実施国	イタリア	
対象	デフェロキサミン（DFO）による治療歴のある、輸血による鉄過剰症を伴う β サラセミア患者 51 例	
主な登録基準	0105 試験を完了した患者、及び 0105 試験を最終被験者が完了し安全性及び忍容性の検討が終了するまでその他の被験者の治療を延長した 0105E1 試験を完了した患者	
試験方法	0105 試験のデフェラシロクス懸濁用錠をそのまま継続した。DFO 群であった患者は、デフェラシロクス懸濁用錠に切り替え、投与量は組み入れ時の肝鉄濃度（LIC、SQUID で測定）によって決定した。投与期間は 3 年とした。	
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	
副次評価項目	有効性（LIC [SQUID]、血清フェリチンなど）	
結果	有効性	中間集計の結果、デフェラシロクス懸濁用錠平均 1 日用量 17.5～20mg/kg による 3 年間のキレート療法により、鉄収支は安定して維持された。
	安全性	最長 152 週間の長期投与で、臨床的な安全性の問題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。

(5)患者・病態別試験

1) 海外第II a 相試験 (小児) (0106 試験、外国人・懸濁用錠のデータ)⁹⁾

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) 推移の推定値</caption> <thead> <tr> <th>経過時間</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>~5.5</td> <td>~6.0</td> </tr> <tr> <td>4週</td> <td>~6.0</td> <td>~5.0</td> <td>~5.5</td> </tr> <tr> <td>12週</td> <td>~6.5</td> <td>~5.5</td> <td>~6.0</td> </tr> <tr> <td>24週</td> <td>~7.0</td> <td>~6.0</td> <td>~6.5</td> </tr> <tr> <td>36週</td> <td>~7.5</td> <td>~6.5</td> <td>~7.0</td> </tr> <tr> <td>48週</td> <td>~8.0</td> <td>~7.0</td> <td>~7.5</td> </tr> </tbody> </table>	経過時間	小児期(2~11歳)	青年期(12~17歳)	全体	ベースライン	~6.5	~5.5	~6.0	4週	~6.0	~5.0	~5.5	12週	~6.5	~5.5	~6.0	24週	~7.0	~6.0	~6.5	36週	~7.5	~6.5	~7.0	48週	~8.0	~7.0	~7.5
	経過時間	小児期(2~11歳)	青年期(12~17歳)	全体																									
ベースライン	~6.5	~5.5	~6.0																										
4週	~6.0	~5.0	~5.5																										
12週	~6.5	~5.5	~6.0																										
24週	~7.0	~6.0	~6.5																										
36週	~7.5	~6.5	~7.0																										
48週	~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-6.(7)小児等」の項参照。

2) 海外第Ⅱ相臨床試験 (0108 試験、外国人・懸濁用錠のデータ)¹⁰⁾

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 ・ βサラセミア患者：登録前 12 ヶ月間の 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"> <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"> <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 ≤ LIC < 10</td> <td>1 ≤ 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 ≤ LIC < 10	1 ≤ 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 ≤ LIC < 10	1 ≤ 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	有効性	<p>主評価項目</p> <p>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"> <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、便秘ならびに皮膚発疹であった。</p> <p>難治性貧血患者でのデフェラシロクス懸濁用錠の副作用発現頻度は、64.6% (64/99 例) であった。主な副作用は、下痢 25.3% (25/99 例)、悪心 19.2% (19/99 例)、血中クレアチニン増加 16.2% (16/99 例) 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

(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ジヤドニユ顆粒分包では実施していない。

同一成分のデフェラシロクス懸濁用錠で使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験を実施しているため、以下に記載する。

1) デフェラシロクス懸濁用錠使用成績調査：終了

目的：慢性鉄過剰症患者にデフェラシロクス懸濁用錠を使用実態下で経口投与したときの安全性及び有効性の検討、並びに問題点等を迅速に把握する。

調査方式	中央登録方式
症例数	調査票等回収症例数 2,941 例 (目標症例数 1,000 例) 安全性解析対象症例数 2,894 例 有効性解析対象症例数 1,728 例 (フェリチン値)・399 例 (自他覚症状)
調査期間	調査期間：2008 年 6 月～2012 年 3 月、観察期間：1 年
主な評価項目	安全性 副作用、重篤な副作用 有効性 フェリチン値の推移 など
主な試験結果	安全性 2,894 例中 1,403 例 (48.5%) に 2,273 件の副作用を認めた。主な副作用は、血中クレアチニン増加 263 件 (9.1%)、腎機能障害 257 件 (8.9%)、下痢 186 件 (6.4%)、悪心 147 件 (5.1%)、腎障害 134 件 (4.6%)、発疹 123 件 (4.3%)、食欲減退 86 件 (3.0%)、肝機能異常 81 件 (2.8%)、血中尿素増加 67 件 (2.3%)、肝障害 48 件 (1.7%)、血中 Al-p 増加 49 件 (1.7%)、全身性皮疹 47 件 (1.6%)、腹部不快感 40 件 (1.4%)、嘔吐 36 件 (1.2%)、発熱、AST 増加、及び ALT 増加はそれぞれ 32 件 (1.1%) であった。2,894 例中、168 例 (5.8%) に 241 件の重篤な副作用が認められた。主な重篤な副作用は、腎機能障害が 23 件、発熱及び発疹が各 12 件、血中クレアチニン増加、肝機能異常及び肝障害が各 11 件、下痢が 10 件であった。 有効性 デフェラシロクス懸濁用錠投与前後のフェリチン値及び自他覚症状について検討を行った結果、有効性解析対象 1,728 例のフェリチン値の変化量の平均値±標準偏差 (中央値) は $-292.9 \pm 5,023.7 (-180.2)$ ng/mL であり、フェリチン値が減少した症例率は 58.3% (1,008/1,728 例) であった。自他覚症状も、症状が確認された 399 例において、デフェラシロクス懸濁用錠投与後に 29.3% (218/743 件) の改善が見られた。

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。

2) デフェラシロクス懸濁用錠特定使用成績調査：終了

目的：慢性鉄過剰症患者にデフェラシロクス懸濁用錠を使用実態下で経口投与したときの安全性及び有効性を検討する。

調査方式	中央登録方式
症例数	調査票等回収症例数 326 例 (目標症例数 300 例) 安全性解析対象症例数 319 例 有効性解析対象症例数 211 例 (フェリチン値)・52 例 (自他覚症状)
調査期間	調査期間：2008 年 6 月～2016 年 3 月 (8 年間)、観察期間：投与開始 1 年後から投与開始 5 年後まで
主な評価項目	安全性 副作用、重篤な副作用 有効性 フェリチン値の推移 など
主な試験結果	安全性 319 例中 70 例 (21.9%) に 90 件の副作用を認めた。主な副作用は、血中クレアチニン増加 20 件 (6.3%) 及び腎機能障害 12 件 (3.8%) であった。319 例中、9 例 (2.8%) に 13 件の重篤な副作用が認められた。報告された重篤な副作用は、胃腸出血及び腎不全が各 2 件、腹痛、大腸炎、出血性胃潰瘍、肺炎、腎機能障害、血中クレアチニン異常、血中尿素異常、血小板数減少、及び白血球数減少が各 1 件であった。 有効性 デフェラシロクス懸濁用錠投与前後のフェリチン値の変化量の平均値±標準偏差 (中央値) は $-702.7 \pm 4,073.5 (-907.0)$ ng/mL であり、フェリチン値が減少した症例率は 68.7% (145/211 例) であった。大きなばらつきは認められるが、減少傾向であることが認められた。なお、本調査では使用成績調査で忍容性が良好であった患者が登録されているが、デフェラシロクス懸濁用錠長期投与によりフェリチン値をより低下させることが示唆された。

3) デフェラシロクス懸濁用錠製造販売後臨床試験：終了

目的：国内第 I 相試験（1101 試験）からの継続投与症例におけるデフェラシロクス懸濁用錠の安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験
実施国	日本
実施期間	2008 年 4 月～2008 年 9 月、観察期間：6 ヶ月
対象	国内第 I 相臨床試験（1101 試験）の反復投与が完了した被験者のうち、継続投与を希望した患者 21 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上で、これまでに 35 単位（7,000mL）以上の輸血を施行した患者 ・血清フェリチン値 1,000ng/mL 以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始予定日前 4 週間以内にデフェロキサミン療法を受けた患者 ・ALT > 250U/L、血清クレアチニン > 正常値上限 ・尿中蛋白 / クレアチニン比率 > 0.5mg/mg ・血清学的な慢性 B 型肝炎ウイルス感染、臨床的な活性型 C 型肝炎ウイルス感染が認められた患者 ・コントロール不良の消化器系の問題（下痢、便秘又は出血）がある患者 ・白内障、鉄キレート剤に関連した臨床的に問題となる眼障害の既往を有する患者
試験方法	5mg/kg、10mg/kg、20mg 及び 30mg/kg を 1 日 1 回朝食 30 分前に水に懸濁して反復経口投与する。安全性及び有効性に依り用量調整すること。
主な評価項目	安全性
主な試験結果	<p>安全性</p> <p>21 例中 15 例（71.4%）に副作用が認められた。用量群ごとの発現例数は、5mg/kg 群で 5 例中 1 例、10mg/kg 群で 5 例中 3 例、20mg/kg 群で 11 例全例であった。最も高頻度に見られた副作用は血中クレアチニン増加が 7 例で、次いで尿中 β_2 ミクログロブリン増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 6 例であった。中等度の副作用は血中クレアチニン増加 3 例（いずれも 20mg/kg 群）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 2 例（いずれも 20mg/kg 群）、高尿酸血症 1 例（5mg/kg 群）、腹部不快感 1 例（10mg/kg 群）、血中リン減少、尿中ブドウ糖陽性、C 型肝炎、脊椎圧迫骨折、及び背部痛はいずれも 1 例（20mg/kg 群）にみられた。重度の副作用は、間質性腎炎及び咽頭潰瘍がいずれも 1 例（20mg/kg 群）にみられた。</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。

2) 承認条件として 実施予定の内容又は 実施した調査・ 試験の内容

該当資料なし

(7)その他

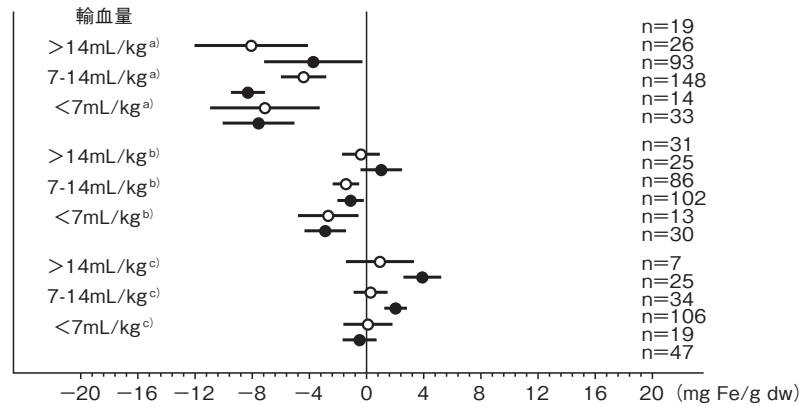
海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験

(0106、0107、0108 及び 0109 の計 4 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、LICを指標に、投与1年後のLICが7mg Fe/g dw未滿に減少した場合を有効（治療開始前のLICが10mg Fe/g dw以上の場合、開始前と比較して1年で3mg Fe/g dw以上の減少を有効）と定義し、有効率を評価した。

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（0106、0107、0108 及び 0109 の計 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¹¹⁾。

デフェラシロクス懸濁用錠及びデフェロキサミンを1年間投与時のLIC変化量

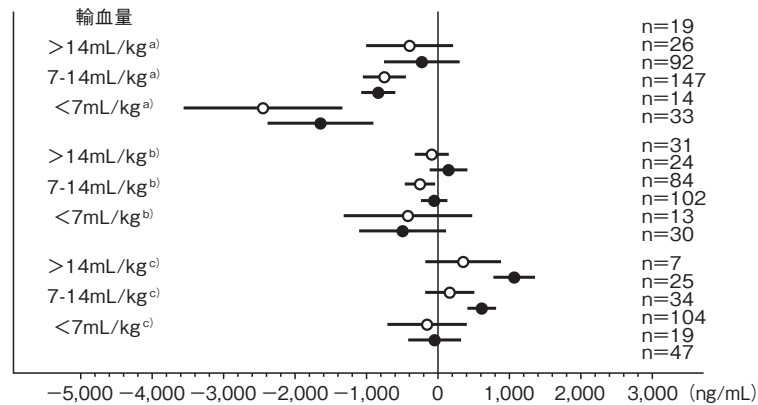


● デフェラシロクス、○ デフェロキサミン (平均値及び95%信頼区間)

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未滿
- 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未滿

デフェラシロクス懸濁用錠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未滿
- 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未滿

<参考>投与量別鉄排泄効果（海外との比較）^{1,3,4)}

国内臨床試験における日本人の投与量別鉄排泄量と海外第 I 相試験*における外国人の投与量別鉄排泄量を比較検討した結果、大きな違いは認められなかった。

*: 海外第 I 相試験（0104 試験）

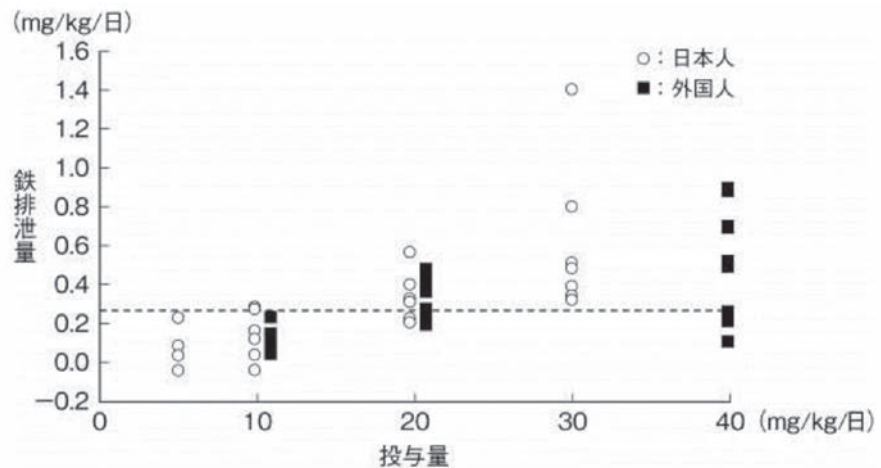
対象：外国人の輸血による鉄過剰症を伴うβサラセミア患者 23 例中、プラセボ投与群を除いた 18 例

方法：デフェラシロクス懸濁用錠 10、20、40mg/kg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、鉄排泄量を算出

デフェラシロクス懸濁用錠投与量別鉄排泄効果（日本人と外国人の比較）

デフェラシロクス 懸濁用錠投与量	国内第 I 相臨床試験（1101 試験）		海外第 I 相試験（0104 試験）	
	n	鉄排泄（mg/kg/日）	n	鉄排泄（mg/kg/日）
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



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。

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-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

VI-2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

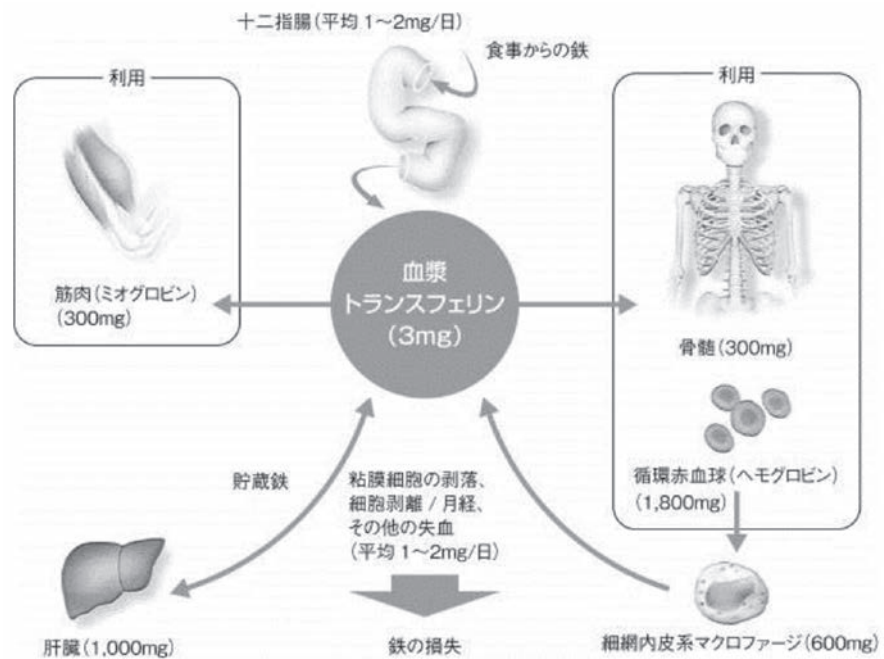
成人では、食事により平均 1~2mg/日の鉄を摂取しており、消化管での細胞脱落及び出血によりほぼ同量の鉄が排泄されバランスが保たれている¹²⁾。

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 μ mol/L、鉄濃度を1 μ 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) = -0.58 V と Fe(III) L₂ の $\log \beta$ の値より求めた。

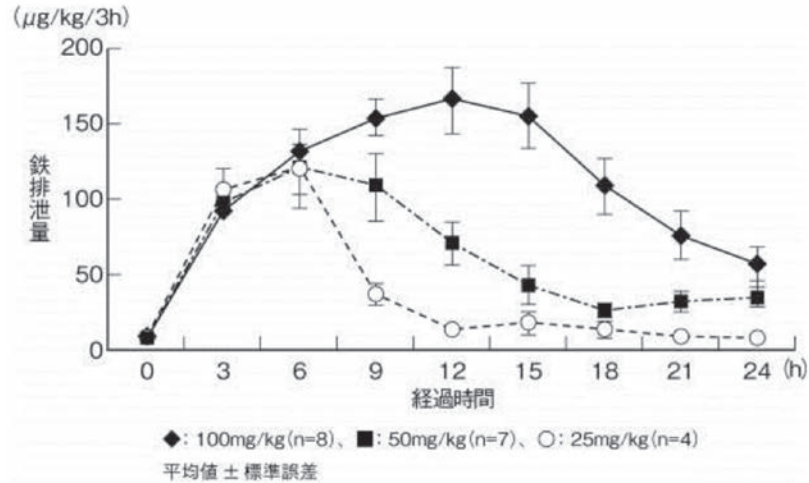
[試験方法]

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。

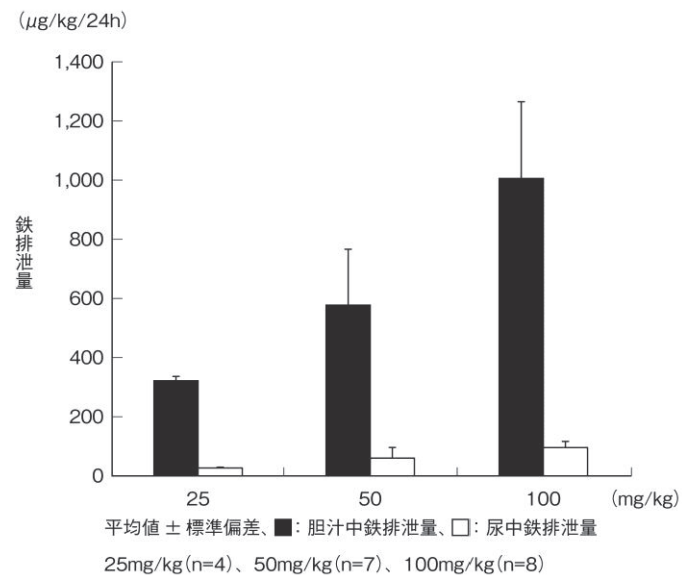
3) 鉄排泄経路 (ラット)¹⁹⁾

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与 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。

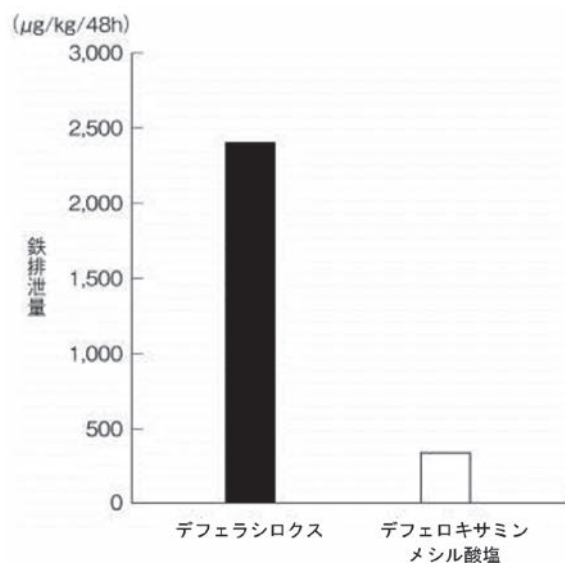
4) 鉄排泄経路 (マーモセット)

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 150 μ mol IBE/kg 投与時の鉄排泄量の比較



デフェラシロクス投与群 (n=3~8)、デフェロキサミンメシル酸塩投与群 (n=4~6)

[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 (静脈内) 及びデフェラシロクス (200mg/kg、経口) を投与し、放射性鉄の組織分布及び糞尿への排泄量を測定した。ラットは細網内皮系細胞由来及び幹細胞由来の鉄排泄量測定にそれぞれ 4 匹を供した。

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 (雄雌 4 匹) に 0、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 匹を殺処分した。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 μ 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 μ 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**

鉄排泄の経時変化（ラット）^{19,26)}

非鉄負荷胆管カニューレ処置ラットモデルを用いて、デフェラシロクス投与後 48 時間の胆汁への鉄排泄の経時変化を検討した。胆管カニューレ処置ラットに 25、50 又は 100mg/kg のデフェラシロクスを経口投与すると、投与後 3 時間以内に鉄排泄の促進がみられ、6 時間から 12 時間までの平均鉄排泄量は用量依存的であった。50mg/kg 及び 100mg/kg では 24 時間を超える持続的な鉄排泄が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

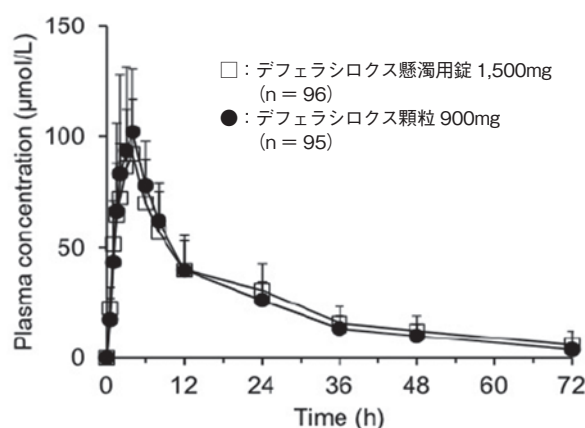
該当資料なし

1) 単回投与（生物学的同等性試験、F1102 試験 Part2）²⁷⁾

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 をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、両剤のデフェラシロクスの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表の通りであった。懸濁用錠に対する顆粒の C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であり、生物学的同等性が認められた。

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。

日本人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



日本人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。

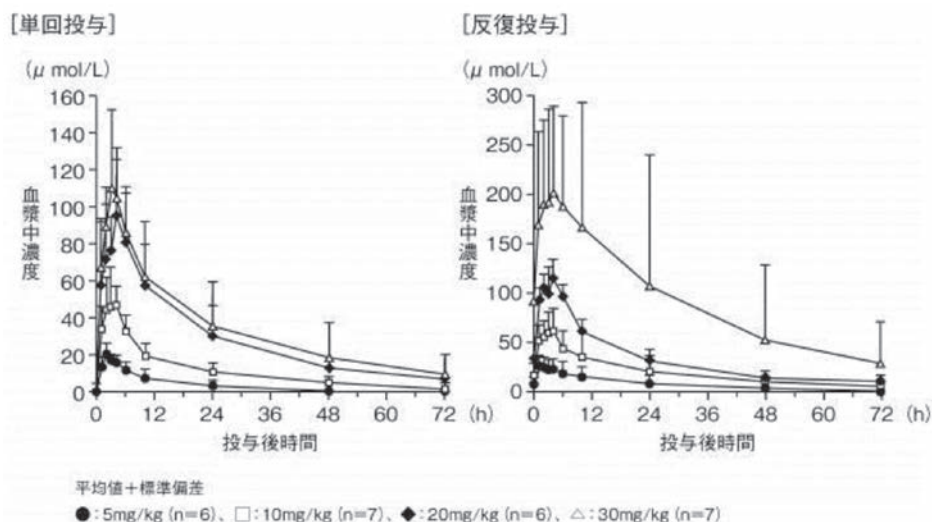
注 2) デフェラシロクス懸濁用錠の 30mg/kg、20mg/kg、10mg/kg は、それぞれ本剤の 18mg/kg、12mg/kg、6mg/kg に相当する。

2) 単回・反復投与時 (1101 試験、懸濁用錠のデータ)^{3,4)}

輸血による鉄過剰症を伴う骨髄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 (非盲検用量漸増試験) 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血漿中デフェラシロクス濃度推移



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)	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*
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

*: n=6

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。

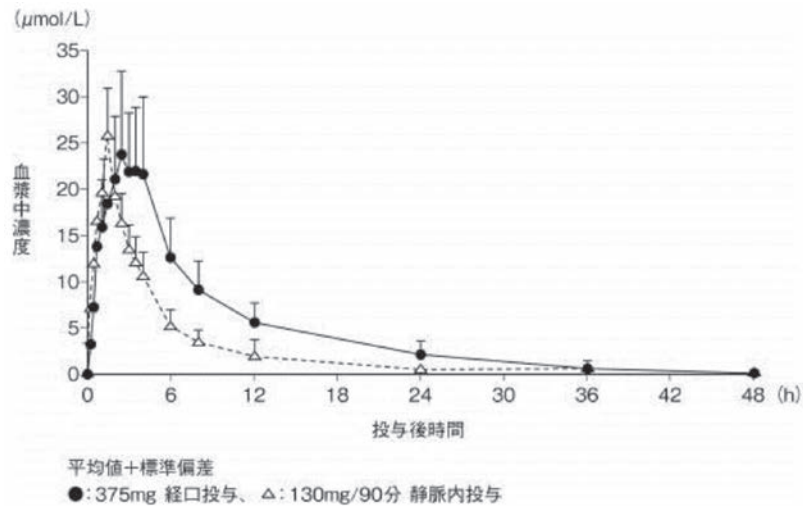
注 2) デフェラシロクス懸濁用錠の 30mg/kg、20mg/kg、10mg/kg は、それぞれ本剤の 18mg/kg、12mg/kg、6mg/kg に相当する。

**3) 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} (μmol/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} (μmol·h/L)	208.03 ± 76.80	100.14 ± 29.07
AUC _{inf} (μmol·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。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (F2106 試験、外国人のデータ)³⁰⁾

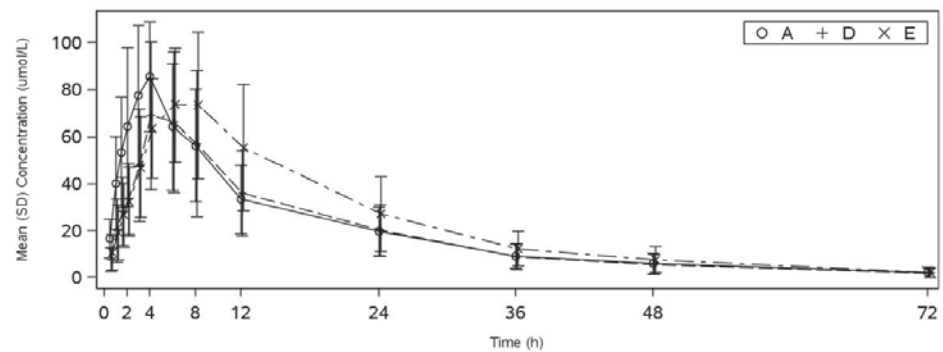
①低脂肪食と高脂肪食

健康成人 24 例に、デフェラシロクス顆粒 1,200mg を 3 期クロスオーバーデザインにて、空腹時 (10 時間以上絶食後)、低脂肪食 (450kcal) 摂取後又は高脂肪食 (1,000kcal) 摂取後に単回経口投与し、食事の影響を検討した。

その結果、空腹時投与及び低脂肪食摂取後に投与したとき、血漿中デフェラシロクス濃度の T_{max} 中央値はいずれも 4 時間で、血漿中濃度推移は同様であった。空腹時投与と比較したときの低脂肪食摂取後の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比は 0.89 及び 0.91 で、デフェラシロクス顆粒のバイオアベイラビリティは低脂肪食の影響を受けないことが示された。

一方、高脂肪食摂取後に投与したときの T_{max} 中央値は 6 時間で、空腹時投与と比較し吸収がやや遅延した。また、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比は 0.96 及び 1.19 で、高脂肪食摂取により本剤のバイオアベイラビリティがわずかに増加することが示唆されたが、その程度は薬物動態パラメータの個体間変動の範囲内であることから臨床的な影響はないと考えられた。

外国人健康成人にデフェラシロクス顆粒 1,200mg を空腹時、低脂肪食又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した時の血漿中デフェラシロクス濃度推移



A: 絶食時投与、D: 低脂肪食、E: 高脂肪食
図は平均値±標準偏差

外国人健康成人にデフェラシロクス顆粒 1,200mg を空腹時、低脂肪食又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時 (n=24)	低脂肪食摂取後 (n=24)	高脂肪食摂取後 (n=23)
C _{max} (µmol/L)	92.8 ± 28.1	83.1 ± 29.3	89.2 ± 26.1
AUC _{last} (µmol·h/L)	1,347 ± 504	1,256 ± 544	1,624 ± 619
AUC _{inf} (µmol·h/L)	1,398 ± 541 *	1,306 ± 586	1,677 ± 648
T _{max} (h)	4.0 (1.5~8.0)	4.0 (4.0~12.0)	6.0 (1.5~12.0)
t _{1/2} (h)	19.6 ± 28.2	13.2 ± 5.5	13.1 ± 3.3
空腹時に対する C _{max} の幾何平均比 [90% CI]	—	0.89 [0.79~1.00]	0.96 [0.85~1.08]
空腹時に対する AUC _{last} の幾何平均比 [90% CI]	—	0.91 [0.84~0.99]	1.19 [1.10~1.29]
空腹時に対する AUC _{inf} の幾何平均比 [90% CI]	—	0.90 [0.83~0.98]	1.18 [1.08~1.28]

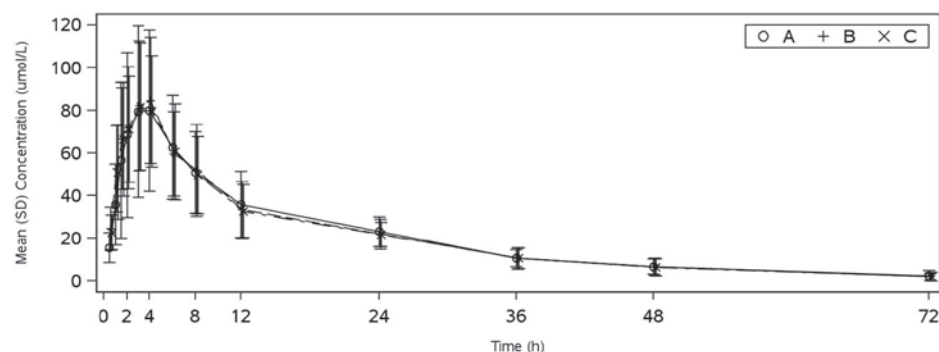
T_{max} は中央値 (範囲)、その他は平均値±標準偏差
*: n=23

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。

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 3 期クロスオーバーデザインにて、空腹時（10 時間以上絶食後）に水とともに、あるいはアップルソース又はヨーグルトに混和して単回経口投与し、食事の影響を検討した。その結果、いずれの投与においても血漿中デフェラシロクス濃度の T_{max} 中央値は 3 時間で、血漿中濃度推移は同様であった。空腹時（水）投与に対するアップルソース混和時及びヨーグルト混和時の 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 であり、デフェラシロクス顆粒の吸収はこれらの食物の影響を受けないことが示された。

外国人健康成人にデフェラシロクス顆粒 1,200mg を空腹時に水とともに、あるいはアップルソース又はヨーグルトに混和して単回経口投与した時の血漿中デフェラシロクス濃度推移



A: 絶食時投与、B: アップルソース、C: ヨーグルト
図は平均値±標準偏差

外国人健康成人にデフェラシロクス顆粒 1,200mg を空腹時に水とともに、あるいはアップルソース又はヨーグルトに混和して単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時 (n=24)	アップルソース (n=24)	ヨーグルト (n=24)
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	94.9 ± 39.3	89.9 ± 29.6	90.7 ± 28.2
AUC_{last} ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$)	1,399 ± 463	1,407 ± 443	1,383 ± 402
AUC_{inf} ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$)	1,483 ± 484 ^a	1,460 ± 455	1,431 ± 415 ^b
T_{max} (h)	3.05 (2.00~8.00)	3.01 (1.00~6.00)	3.06 (1.50~6.00)
$t_{1/2}$ (h)	14.9 ± 9.4	14.1 ± 4.0	14.5 ± 6.0
空腹時に対する C_{max} の幾何平均比 [90% CI]	—	0.97 [0.89~1.06]	0.98 [0.90~1.07]
空腹時に対する AUC_{last} の幾何平均比 [90% CI]	—	1.01 [0.94~1.09]	1.00 [0.93~1.08]
空腹時に対する AUC_{inf} の幾何平均比 [90% CI]	—	0.98 [0.92~1.05]	0.97 [0.91~1.04]

T_{max} は中央値（範囲）、その他は平均値±標準偏差

^a: n=21、^b: n=23

2) 併用薬の影響 (2102 試験、外国人のデータ)³¹⁾

健康成人 16 例にジゴキシシン 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シンの薬物動態に影響しないと考えられた。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

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。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

日本人健康成人 95 例に、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消失速度定数(平均値±標準偏差)は $0.0452 \pm 0.0152 \text{ h}^{-1}$ であった。

(4)クリアランス

外国人のデータ²⁸⁾

健康成人 17 例にデフェラシロクス 130mg/90 分単回静脈内投与したとき、血漿クリアランス(平均値±標準偏差)は $3.53 \pm 0.87\text{L/h}$ であった。

(5)分布容積

外国人のデータ²⁸⁾

健康成人 17 例にデフェラシロクス 130mg/90 分単回静脈内投与したとき、分布容積(平均値±標準偏差)は $14.37 \pm 2.69\text{L}$ であった。

(6)その他

特になし

VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

母集団薬物動態解析には非線形混合効果モデルを用いた。薬物動態パラメータに対する共変量(年齢、性別、体重、人種、臨床検査値、試験効果など)の影響を検討した。解析ソフトウェアとして NONMEM (version V) を用いた。

(2)パラメータ変動要因

デフェラシロクス懸濁用錠の海外第 I 相臨床試験(0104 試験)、海外第 II 相臨床試験(0105 試験、0106 試験)及び海外第 III 相臨床試験(0107 試験)で得られた血漿中デフェラシロクス濃度、ならびに鉄とデフェラシロクスの複合体である $\text{Fe} \cdot [\text{デフェラシロクス}]_2$ の血漿中濃度のデータを用い、母集団薬物動態解析を実施した。

その結果、デフェラシロクスのクリアランスに対しては体重、性別、血清クレアチニン及び試験効果、分布容積に対しては体重及び試験効果、吸収速度定数に対しては年齢が、統計的に有意な共変量であることが示された。一方、ベースラインの肝機能検査値及び人種はデフェラシロクスの薬物動態に影響しないことが示された³²⁾。

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。

VII-4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

外国人のデータ²⁸⁾

健康成人 17 例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たときの AUC_{inf} の比から計算した絶対バイオアベイラビリティの平均値は、73.5%であった。デフェラシロクス顆粒の絶対バイオアベイラビリティを評価する試験は実施していないが、上記の通りデフェラシロクス懸濁用錠の絶対バイオアベイラビリティの平均値が 73.5%であったこと、ならびにデフェラシロクス顆粒とデフェラシロクス懸濁用錠の生物学的同等性試験において懸濁用錠 1,500mg と顆粒剤 900mg の AUC_{last} の比が 0.95 であったことを踏まえると、デフェラシロクス顆粒の絶対バイオアベイラビリティは約 100% ($73.5 \times 1,500 \div 900 \times 0.95 = 116$) と推定される。

2) 吸収部位

該当資料なし

3) 吸収率

該当資料なし

4) 腸肝循環

該当資料なし

<参考> 動物データ (ラット)

胆管カニューレを施したラットに [¹⁴C] デフェラシロクス 10mg/kg を単回投与したとき、24 時間以内に投与した放射能の 78.2% が胆汁中に回収された。さらに、この胆汁を別のラットの十二指腸内に注入したとき、注入した放射能の 39% が吸収されたことから、総腸肝循環量は最初に静脈内投与した用量の 30.5% と算出された。

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> 動物データ (ラット)

ラットに [¹⁴C] デフェラシロクス 10mg/kg を非絶食下に単回経口投与したとき、脳内濃度は検出限界 (0.2nmol/g) 未満であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> 動物データ (ラット、ウサギ)

・ラット

妊娠 13 日目及び 17 日目のラットに [¹⁴C] デフェラシロクス 30mg/kg を単回経口投与し、胎児移行性について検討した。妊娠 13 日目のラットに投与後 1 ~ 24 時間の胎児中放射能濃度は母動物の血液に比べて 1/13 ~ 1/26 であり、妊娠 17 日目のラットに投与後 2 時間の時点では約 1/6 であった。

組織	妊娠 13 日目			妊娠 17 日目			
	臓器・組織内濃度 (nmol/g)			臓器・組織内濃度 (nmol/g)			
	1h	8h	24h	1h	2h	8h	24h
血液	9.76	1.39	0.15	8.41	11.2	1.57	nd
胎盤	3.60	3.91	0.49	4.21	6.09	0.68	nd
胎児	0.37	0.11	0.01	nd	1.96	nd	nd

nd : 検出限界 (0.18nmol/g) 未満

・ウサギ

妊娠 17 日目のウサギに [¹⁴C] デフェラシロクス 40mg/kg を単回経口投与したとき、胎児中放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 1~2% に相当した。

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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

授乳中ラットに [¹⁴C] デフェラシロクスを 10mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁移行を検討したとき、放射能は迅速かつ高率に乳汁に移行した。(「VIII-6. (6)授乳婦」の項参照)

投与後時間 (h)	濃度 (nmol/L) 平均値、n=4 (CV%)		乳汁 / 血漿比
	乳汁	血漿	
0.5	25,446 (41)	11,498 (17)	2.2
2	52,905 (25)	4,557 (33)	11.6
4	24,829 (48) ^b	1,019 (41)	24.4
8	9,584 (22) ^b	578 (23)	16.6
24	893 (54) ^b	89.3 (59)	10.0
48	51.0 (34)	48.4 ^a	1.1
72	59.6 (49) ^b	23.6 ^a	2.5

^a: 1 例のみで検出限界 (16.8nmol/L) 以上の濃度が認められた。残る 3 例は検出限界未満であった。

^b: n=3

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

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。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

雄性ラットに [¹⁴C] デフェラシロクス 10mg/kg を非絶食下に単回経口投与し、臓器・組織中放射能濃度を測定した。投与後 4 時間の時点で、大部分の臓器及び組織中放射能濃度は血液中濃度と同等以下であった。吸収及び排泄に関与する臓器である腎臓、肝臓及び腸管では、高い放射能濃度が認められた。

組織	放射能濃度 (nmol/g)	
	4 時間	24 時間
血液	0.81	nd
唾液腺	*	nd
甲状腺	nd	nd
胸腺	*	nd
肺	0.83	nd
心臓	0.73	nd
肝臓	10.9	nd
膵臓	*	nd
白色脂肪	nd	nd
褐色脂肪	*	nd
副腎	*	nd
腎臓皮質	12.6	*
腎臓髄質	1.81	nd
精巣	0.58	nd
筋肉	nd	nd
骨髄	nd	nd
皮膚	*	0.97
脳	nd	nd
腺胃	1.46	nd
小腸	7.13	nd
大腸	9.04	nd
涙腺	0.52	nd
鼻介骨	0.53	nd
強膜	nd	nd
赤脾髄	nd	nd
硝子体	0.81	nd

nd: 検出限界 (0.2nmol/g) 未満、*: 検出限界と定量限界 (0.5nmol/g) の間

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro のデータ^{33,34)}

ヒト血漿中での蛋白結合率は、デフェラシロクス 4~80 μg/mL の濃度範囲で約 99% であった。デフェラシロクスの主な結合蛋白は血清アルブミンであり、ヒト血清アルブミン (40g/L) に対する蛋白結合率はデフェラシロクス 10~105 μg/mL の濃度範囲で、98~99% 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。

VII-6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

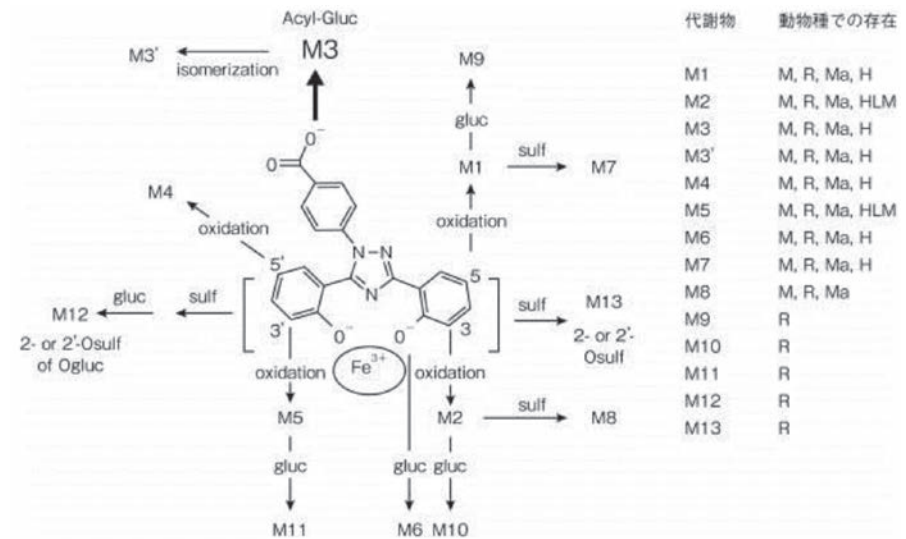
1) 代謝部位

主として肝臓

2) 代謝経路^{35,36)}

動物及びヒトにおけるデフェラシロクスの主代謝経路はグルクロン酸抱合であり、副次的代謝経路として、一部は水酸化代謝を受ける。デフェラシロクスからアシルグルクロン酸抱合体 (M3) への直接的なグルクロン酸抱合は主として UGT1A1 及び UGT1A3 などの UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) によるものであった。

動物及びヒトにおける代謝経路 (マウス、ラット、マーモセット *in vitro*)



凡例:

Acyl-Gluc : デフェラシロクスのアシルグルクロン酸抱合体
 gluc : O- グルクロン酸抱合
 sulf : O- 硫酸抱合
 Fe³⁺ : 鉄錯体 Fe-[デフェラシロクス]₂ における Fe³⁺ イオンの位置

M : マウス
 R : ラット
 Ma : マーモット
 H : ヒト
 HLM : ヒト肝ミクロソーム

(2)代謝に関与する酵素 (CYP等)の分子種、寄与率

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*)。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

吸収された後、初回通過効果を受ける。

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物アシルグルクロン酸抱合体 M3 は、胆汁中に分泌され小腸内に放出されると、脱グルクロン酸化されデフェラシロクスとして再吸収を受ける (腸肝循環)。

水酸化体 M1、M2 の鉄排泄作用はデフェラシロクスの約 1/6 であった。

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主に糞中へ排泄される。

2) 排泄率及び排泄速度

外国人のデータ^{37,38)}

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。

外国人βサラセミア患者における [¹⁴C] デフェラシロクス経口投与後の尿中及び糞中累積排泄率

投与後時間 (h)	尿	糞	合計
0～24	5.1 ± 2.5	10.1 ± 17.8	15.2 ± 20.2
0～72	7.5 ± 2.9	80.2 ± 2.7	87.7 ± 3.3
0～168	7.6 ± 2.9	83.9 ± 3.1	91.5 ± 1.1

投与量に対する割合（%）の平均値±標準偏差

VII-8. トランスポーターに関する情報

トランスポーターによる輸送 (*in vitro*)³⁹⁾

- Caco-2 細胞単層膜を用いた透過性試験の結果、透過性が高いことが示された。また、トランスポーターの阻害剤を用いた検討の結果、デフェラシロクスは薬物排出トランスポーターである MRP2 又は BCRP の基質である可能性が示唆された。一方、鉄とデフェラシロクスの複合体である Fe-[デフェラシロクス]₂ の透過性は非常に低く、薬物トランスポーターの基質である可能性は低いと考えられた。
- cRNA 注入によりトランスポーターを発現させた細胞を用いた検討の結果、hOCT1、OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 はデフェラシロクスの取り込みには関与しないことが示唆された。
- MDR1 (P-糖蛋白質)、BCRP 及び MRP2 を発現した昆虫又は哺乳動物細胞から精製した膜小胞を用いてこれらトランスポーターによるデフェラシロクスの輸送を検討した結果、デフェラシロクスは MRP2 及び BCRP の基質であり、これらのトランスポーターによって能動的に輸送されることが示された。一方、MDR1 による輸送は認められなかった。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

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。

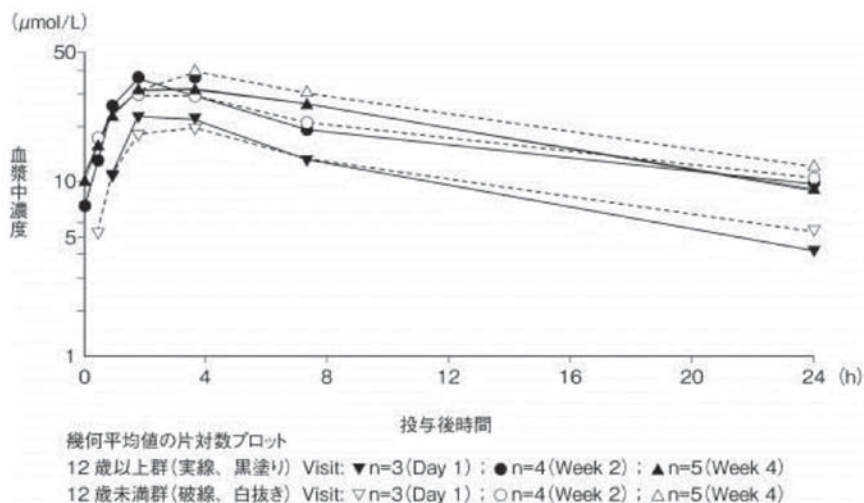
VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 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)⁹⁾

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	Cmax (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol·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-6. (7) 小児等」の項参照。

2) 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)⁴⁰⁾

肝機能正常者 (健康成人) 及び軽度 (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 20mg/kg を単回経口投与したときの AUC は、健康成人に比べそれぞれ 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。(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

肝機能正常者に対する肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	肝機能正常 (n=6)	肝機能障害		
		軽度 (n=6)	中等度 (n=6)	高度 (n=1)
AUCinf ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	932.119 (48.49)	1,084.400 (41.16)	1,644.901 (25.68)	2,584.290
AUClast ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	907.014 (49.93)	1,040.822 (42.91)	1,615.550 (25.84)	2,444.610
Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	65.665 (36.04)	79.798 (9.03)	80.143 (27.10)	48.300
Tmax (h)	3.000 (1.50~3.00)	3.000 (1.00~4.00)	3.500 (2.00~4.02)	4.000
t _{1/2} (h)	15.154 (38.73)	13.945 (37.85)	12.464 (17.57)	21.560

Tmax は中央値 (範囲)、その他のパラメータは幾何平均値 (CV%)

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) 肝機能障害患者への投与については「V-4. 用法及び用量に関連する注意」ならびに「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照。

VII-11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。

(解説)

国内外で肝障害、腎障害、胃腸出血の重篤例が報告されており、また死亡に至った症例も報告されていることから、重篤な副作用の発現をより一層注意する必要があるため設定した。

※高リスク骨髄異形成症候群（MDS）とは：国際予後判定システム（IPSS）⁴¹⁾で提唱しているリスク群のうち、Intermeditate-2（Int-2）及びHighを高リスク骨髄異形成症候群と考えている。IPSSでは、MDSの3つの予後因子〔骨髄における芽球の比率、核型、血液中の3系統（白血球、赤血球、血小板）における血球減少〕の配点に基づいて、MDSを4つのリスク群（Low、Int-1、Int-2、High）に分類している。

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 高度の腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.3 全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者 [9.1.2 参照]
- 2.4 全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者 [9.1.3 参照]

(解説)

2.1 過敏症状の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため設定した。

2.2 国内外において、高度の腎機能障害*のある患者で腎機能が悪化し死亡に至った症例が報告されている。高度の腎機能障害のある患者に本剤を投与した場合、致死的な腎機能障害が発現するおそれがあるため設定した。（「Ⅷ-6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

*：高度の腎機能障害とは、血清クレアチニンが施設基準値上限の2倍を超えている又はクレアチニンクリアランス（推算値）が40mL/分未満が該当すると考えている。

2.3 全身状態が悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者では、全身状態が悪いため重篤な副作用を発現し死亡に至るおそれがあるため設定した。（「Ⅷ-6. (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

2.4 全身状態が悪い進行した悪性腫瘍の患者では、全身状態が悪いため重篤な副作用を発現し死亡に至るおそれがあるため設定した。（「Ⅷ-6. (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

Ⅷ-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅷ-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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）を行うこと。[11.1.6、11.1.7 参照]
- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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。[5.3 参照]

(解説)

- 8.1 本剤は輸血による慢性鉄過剰症でかつ注射用鉄キレート剤による治療が不適当な患者に対し投与が推奨される。また、本剤をより適切な患者に投与することが推奨されることから、最新の情報⁴²⁾を参考に設定した。
- 8.2 デフェラシロクス製剤の使用経験において、腎臓に関する副作用である急性腎障害、腎尿細管障害が認められたことから、血清クレアチニン以外の検査項目として尿蛋白を、その検査頻度とあわせて設定した。異常が認められたときには、本項に従い休薬し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 下痢や嘔吐時には、腎臓に対する影響を考慮して十分な水分補給が必要であることから設定した。
- 8.4 デフェラシロクス製剤の使用経験において、難聴及び水晶体混濁、視神経炎が副作用として認められたことから、聴力検査及び眼科的検査（眼底検査を含む）をその検査頻度とあわせて設定した。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 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るため、他の鉄キレート剤との併用には注意するよう設定した。
- 8.6 デフェラシロクス製剤の使用経験において、めまい、疲労、難聴、水晶体混濁ならびに視神経炎が副作用として認められたことから、自動車の運転等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。
- 8.7 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の公表論文において、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1,000ng/mLを超えていた⁴³⁾こと、原疾患が骨髄異形成症候群で、血清フェリチンが1,000ng/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従い生存期間が短縮していた⁴⁴⁾こと、原疾患がβサラセミアで、血清フェリチンが2,500ng/mLを超えると生命に関わる心障害（心不全を伴う心筋症）の発現リスクが高くなる⁴⁵⁾ことが報告されている。これらの報告は、血清フェリチンが1,000ng/mL又は2,500ng/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いるため、慢性鉄過剰症の治療開始の目安となると考えられる。そのため、参考となる情報を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。（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血小板数 50,000/mm³ 未満の患者

重篤な胃腸出血が発現するおそれがある。

9.1.2 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。[2.3 参照]

9.1.3 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。[2.4 参照]

(解説)

9.1.1 デフェラシロクス製剤の使用経験において、血小板数 50,000/mm³ 未満の患者では重篤な胃腸出血が発現する傾向が認められたことから設定した。

9.1.2 高リスク骨髄異形成症候群の患者では、重篤な副作用を発現するおそれがあることから設定した。(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

9.1.3 進行した悪性腫瘍の患者では、重篤な副作用を発現するおそれがあることから設定した。(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害のある患者

投与しないこと。腎機能が悪化するおそれがある。[2.2 参照]

9.2.2 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。[7.4 参照]

(解説)

9.2.1 「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2 デフェラシロクス製剤の使用経験において、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、デフェラシロクス製剤投与により腎機能が悪化する傾向が認められたことにより設定した。(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害のある患者

投与を避けることが望ましい。また、血中濃度の上昇が報告されている。
[7.5、16.6.1 参照]

9.3.2 軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の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。
[7.2、7.5、16.6.1 参照]

(解説)

デフェラシロクス製剤の使用経験において、すでに肝機能障害がある患者では、デフェラシロクス製剤投与により肝機能障害が悪化する傾向が認められた。また、海外において軽度 (Child-Pugh 分類クラス A)、中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) 及び高度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害を有する患者の AUC が、健康成人と比べてそれぞれ 1.2 倍、1.8 倍及び 2.8 倍に増加したことにより設定した。(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-10. 2) 肝機能障害患者における薬物動態」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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)。

(解説)

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。デフェラシロクス製剤の製造販売後において、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。妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する本剤の投与は、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行うよう設定した。ラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する非臨床試験において、高用量投与 (母動物に対する致死量) により骨格変異を有する胎児数及び死産児数の増加が認められたことから注意を喚起した。

ラット及びウサギを用いた胎盤通過の有無を確認する非臨床試験において、胎児への移行が認められたことから注意を喚起した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで母乳中へ移行することが報告されている。

(解説)

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おらず、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。また、ラットを用いた非臨床試験において、デフェラシロクスはラット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ことから注意喚起した。(「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 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、小児患者の曝露量の方が成人の曝露量に比べて約 20 ～ 30% 低かったとの報告がある。

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 小児の投与量については、体重の変化を考慮すること。

(解説)

9.7.1 デフェラシロクス懸濁用錠の海外臨床試験において、デフェラシロクス懸濁用錠を小児（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を、成人 β サラセミア患者の曝露量と比較した場合、小児患者におけるデフェラシロクス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。

9.7.2 2 歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、2 歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

9.7.3 成長期であり、体重の変化が予測されるため、体重を測定し、用法及び用量の項に従って、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。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。重篤な副作用が発現するおそれがある。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。

(解説)

高齢者で重篤な胃腸出血の報告があること、一般的に生理機能が低下しているため重篤な副作用を発現するおそれがあることから設定した。なお、海外臨床試験において、デフェラシロクス懸濁用錠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）が認められた。特に、65 歳以上の高齢者では、下痢が 33.3%（30 例中 10 例）、嘔吐が 13.3%（30 例中 4 例）認められ、他の年齢別患者集団と比較して高い傾向を示した。以上のことから高齢者へ本剤を投与する場合には、消化器症状に関連する副作用（特に下痢）に十分に注意しながら行うよう、注意を喚起した。

VIII-7. 相互作用

10. 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

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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と考えられる。
レパグリニド トレプロスチニル	これらの薬剤の AUC 及び Cmax 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%、Cmax 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と考えられる。
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と考えられる。
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 経口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。
コレステラミン	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 時間後にコレステ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。	コレステ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。

(解説)

・ **アルミニウム含有制酸剤**

本剤は、デフェラシロクス2分子が3個の鉄と錯体を形成する鉄キレート剤である。鉄を含めた金属とデフェラシロクスとの錯体形成を調べた化学実験において、デフェラシロクスは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¹⁸⁾。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、併用注意として設定した。

・ **CYP3A4 で代謝される薬剤**

CYP3A4 への影響を検討するため、デフェラシロクス懸濁用錠とミダゾラムの併用投与の臨床試験を行った⁴⁶⁾。その結果、デフェラシロクス懸濁用錠と併用投与時にミダゾラムの Cmax が 23% 低下し、AUCinf が 17% 低下したことから、デフェラシロクス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、ミダゾラムと、CYP3A4 で代謝される他の薬剤であるシクロスポリン、シンバスタチン、経口避妊薬等について、本剤併用投与により代謝が促進され、効果が減弱される可能性があることから、併用注意として設定した。

・ **レバグリニド、トレプロスチニル**

海外で健康成人を対象としたデフェラシロクス懸濁用錠と CYP2C8 の基質であるレバグリニドの併用試験を行った⁴⁷⁾。その結果、レバグリニドの AUCinf 及び Cmax は 2.3 倍及び 1.6 倍に増加し、t_{1/2} は延長した。したがって、本剤と CYP2C8 により代謝される薬剤（レバグリニド及びトレプロスチニル）を併用することにより、その薬剤の代謝が抑制され血中濃度が上昇する可能性があることから、併用注意として設定した。

・ **テオフィリン**

健康成人を対象にデフェラシロクス懸濁用錠と CYP1A2 の基質であるテオフィリンの併用試験を行った⁴⁸⁾。その結果、テオフィリンの Tmax 及び Cmax は変化しなかったものの、AUCinf は 1.84 倍に増加し、t_{1/2} は延長した。したがって、本剤とテオフィリン等の CYP1A2 によって代謝される薬剤を併用することにより、その薬剤の代謝が抑制され血中濃度が上昇する可能性があることから、併用注意として設定した。

・ **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**

健康成人を対象としたデフェラシロクス懸濁用錠と UGT 誘導薬剤（リファンピシン）の併用試験⁴⁹⁾において、デフェラシロクスの AUC が 44% 低下したことから、UGT を強力に誘導する薬剤と併用することで本剤の UGT による代謝が促進される可能性が示唆された。この結果より、リファンピシンと UGT を強力に誘導する他の薬剤であるフェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等について、本剤併用投与により本剤の代謝が促進され、効果が減弱される可能性があることから、併用注意として設定した。

・ **消化管潰瘍を誘発する可能性のある薬剤**

デフェラシロクス懸濁用錠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していた患者において、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。消化管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ことから、併用注意として設定した。

・ **抗凝血剤**

デフェラシロクス懸濁用錠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。

・ **コレステラミン**

海外で健康成人を対象にデフェラシロクス懸濁用錠とコレステラミンの併用試験を行った⁵⁰⁾。デフェラシロクス投与 4 時間及び 10 時間後にコレステラミンを投与したところ、デフェラシロクスの AUCinf 及び Cmax は、本剤単独投与時の 55%、88% に低下し、t_{1/2} は短縮した。したがって、本剤とコレステラミンを併用することにより、胆汁中に排泄された本剤の未変化体及び抱合代謝物がコレステラミンと結合し、本剤の再吸収が阻害される可能性があるため、併用注意として設定した。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血管神経性浮腫、アナフィラキシー等の異常があらわれることがある。

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）、腎尿細管障害（ファンコニー症候群、尿細管壊死）（0.1%～1%未満）

11.1.3 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。

11.1.4 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）

11.1.5 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）

11.1.6 聴力障害（難聴）（0.1%～1%未満）

[8.4 参照]

11.1.7 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）

[8.4 参照]

(解説)

11.1.1 デフェラシロクス製剤の使用経験において、過敏症反応が認められた。その内訳は、アナフィラキシー反応、血管浮腫、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であった。本剤投与中はアナフィラキシー症状や血管神経性浮腫等の過敏症反応に十分注意すること。

11.1.2 デフェラシロクス製剤の使用経験において、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）が認められた。本剤投与中は急性腎障害に十分注意すること。

11.1.3 デフェラシロクス製剤の使用経験において、肝炎や肝不全が認められた。肝不全を発現した症例の多くは、肝硬変や多臓器不全等、重大な合併症を有する患者に発現した。本剤投与中は肝不全に十分注意すること。

11.1.4 デフェラシロクス製剤の使用経験において、消化管穿孔、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血が認められた。本剤投与中は消化管穿孔等の胃腸障害に十分注意すること。

11.1.5 デフェラシロクス製剤の使用経験において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が認められた。また、国内外の製造販売後の使用経験において、多形紅斑が認められた。本剤投与中は皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑に十分注意すること。

11.1.6 デフェラシロクス製剤の使用経験において、聴力低下、難聴、突発難聴が認められた。本剤投与中は聴力障害に十分注意すること。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.7 デフェラシロクス製剤の使用経験において、水晶体混濁や初期の白内障、視神経炎が認められた。本剤投与中は眼障害に十分注意すること。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用					
	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～0.1%未満	頻度不明
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、急性膵炎	食道炎	—
肝胆道系障害	—	臨床検査値異常 (AST、ALT、 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	—	発疹 ^{注)} 、そう痒症	色素沈着障害	—	白血球破砕性血管炎、蕁麻疹、脱毛症
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) 重度な発疹があらわれたときには休業し、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。

(解説)

サラセミア患者、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、鎌状赤血球貧血患者を対象としたデフェラシロクス懸濁用錠の海外臨床試験における副作用及びCCDS*に基づいて、その主な症状及び検査値異常を記載した。

*: CCDS (企業中核データシート: company core data sheet)

スイスノバルティスファーマ社が作成している各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されている。

- 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
別紙 1 参照
- 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
別紙 2 参照
- 3) デフェラシロクス懸濁用錠の使用成績調査における輸血による慢性鉄過剰症を対象とした副作用の種類別発現状況一覧
別紙 3 参照
- 4) デフェラシロクス懸濁用錠の特定使用成績調査における輸血による慢性鉄過剰症を対象とした副作用の種類別発現状況一覧
別紙 4 参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1** 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。
- 12.2** 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。

(解説)

- 12.1** 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られる。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いるため、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。以上のことから、化学的便潜血検査について、注意を喚起した。
- 12.2** デフェラシロクスが、血清鉄（Fe）及び不飽和鉄結合能（UIBC）の比色法による測定系に影響を及ぼす（測定値が見かけ上、高値を示す）との報告⁵¹⁾があることから注意を喚起した。

<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^{52,53)}

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⁵¹⁾

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。

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。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。

(解説)

デフェラシロクス懸濁用錠の海外臨床試験において、鉄過剰のβサラセミア患者に対する80mg/kgの単回投与で軽度の悪心及び下痢が認められたとの報告がある。また、海外において、投薬過誤により37.4mg/kg/日の投与を受けた11歳の女性患者で腹痛、黄疸、暗色尿が発現、肝トランスアミナーゼ増加も認められ、軽症の肝炎と診断され、投与を中止したところ、5日後に症状が消失したとの自発報告がある。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あらわれる可能性があるため、その場合には投与を中止し、嘔吐の誘発又は胃洗浄、対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤を透析で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く、理論的には透析で除去できるとは考えにくい。(「VII-5. (6)血漿蛋白結合率」の項参照)

VIII-11. 適用上の注意

設定されていない

VIII-12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

(解説)

15.1.1 デフェラシロクス製剤の使用経験において、血球減少の発現が認められた。その多くは、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの血液疾患の患者において発現し、原疾患の悪化が血球減少の原因と考えられた。本剤服用にあたっては、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し、また、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に再開するよう、注意を喚起した。

15.1.2 本剤とビタミンCの併用については十分な試験が行われていない。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⁵⁴⁾があることから注意して併用するよう、注意を喚起した。

(2)非臨床使用に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	試験系 (n)	デフェランロクスの濃度、投与用量及び投与方法	試験結果
食餌中の鉄の取り込みに及ぼす作用			
腸管吸収	ラット (4)	40mg/kg 1日2回、2週間 po (週5日)	食餌中铁分の吸収を増加させない
中枢神経系に及ぼす作用			
受容体結合試験	ラット脳膜 仔ウシ網膜 (<i>in vitro</i>)	10 μ mol/L	α 1-、 α 2-及び β -アドレナリン受容体、5-HT1-、5-HT2-及び5-HT3セロトニン、ヒスタミン-1、ムスカリン、 μ -型オピオイド、ベンゾジアゼピン、アデノシン-1、GABA-A、GABA-B及びニューロキニン-1受容体、AMPA及びNMDA受容体、NMDA受容体グリシン結合部位：相互作用なし カイニン酸とNMDA受容体のチャンネル部位：非常に弱い相互作用
包括的行動評価	マウス (4)	30、100、300、1,000mg/kg po	30mg/kg：影響なし 100～1,000mg/kg：一時的で僅かな運動失調と僅かな頭部振戦 (300 < 1,000mg/kg)
摂餌量及び摂水量	ラット (7)	30、100、300、1,000mg/kg po	摂餌量：1,000mg/kg 減少 (1日目) 摂水量：影響なし
ロータロッド試験	ラット (4)	30、100、300、1,000mg/kg po	影響なし
体温	ラット (4)	30、100、300、1,000mg/kg po	影響なし
アポモルフィン誘発性低体温	マウス (9)	30、100、300、1,000mg/kg po	影響なし
アポモルフィン誘発性クライミング	マウス (10)	30、100、300、1,000mg/kg po	影響なし
エタノール誘発性睡眠時間	マウス (15)	30、100、300、1,000mg/kg po	影響なし
ステップスルー型受動回避試験	マウス (20)	30、100、300、1,000mg/kg po	100、1,000mg/kg：有意な影響 パラメータは増悪効果を示す
運動能	ラット (4/5)	30、100、300、1,000mg/kg po	影響なし
心血管系及び呼吸系に及ぼす作用			
心血管系、呼吸系	ラット (4)	100、300、1,000mg/kg 十二指腸内	動脈圧、心拍数、心電図、呼吸数、1回呼吸量及び毎分呼吸量に変化なし
摘出心房	モルモット (4) (<i>in vitro</i>)	30、100、300 μ mol/L	100 μ mol/L 以上で収縮力上昇； 300 μ mol/L で心拍数の低下
単離プルキンエ線維	ヒツジ (4) (<i>in vitro</i>)	21、64、193 μ mol/L	21 μ mol/L 以上で活動電位短縮及び脱分極最大速度低下 64 μ mol/L 以上で上昇振幅減少
摘出心臓	ウサギ (3) (<i>in vitro</i>)	0.3、0.9、3、9、30 μ mol/L	30 μ mol/L で冠動脈灌流量、閾刺激電流増加及びペースメーカー活性減少
hERG (パッチクランプ)	HEK293細胞 (6) (<i>in vitro</i>)	250 μ mol/L	影響なし
テレメトリー試験	イヌ (4)	100、300mg/kg po	300mg/kg で心拍数の増加、QTcには変化なし (最大無影響量 100mg/kg)
腎機能に及ぼす作用			
腎機能	ラット (6)	100、300、1,000mg/kg po	Na ⁺ 、Cl ⁻ 、K ⁺ の腎排泄、尿量への影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスに 1,000mg/kg、ラットに 500mg/kg 以上量で単回経口投与した結果、死亡又は瀕死の状態が認められた。マウスに単回静脈内投与した結果、150mg/kg で死亡が認められた。ラットでは最高 75mg/kg まで静脈内投与したが死亡は認められなかった。

動物種 (性別：n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)
マウス (雄雌：各 3 ^{*1} 、各 2 ^{*2})	経口	50、250、500、1,000	500	1,000
マウス (雄雌：各 5)	静脈内	5、25、50、150	50	150
ラット (雄雌：各 3)	経口	50、250、500、1,000	雌 250 雄 500	雌 500 雄 1,000
ラット (雄雌：各 3)	静脈内	5、25、50、75	75	>75

※1：主試験

※2：追加試験 (1,000mg/kg を除く)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路・投与期間 (性別：n/群)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量
マウス	経口・4週間比較 (雌 5)	134、268 (標準飼料)	—
	経口・4週間用量設定 (雄雌：各 8)	10、30、100、200 (10倍量鉄添加飼料)	100mg/kg/日
	経口・4週間反復用量設定 (雄雌：各 10)	100、300、600 → 450 (10倍量鉄添加飼料) 100、600 (標準飼料)	<最大耐容量> 300mg/kg/日 (鉄添加飼料)
ラット	経口・2週間用量設定 (雄雌：各 5)	200、400、800 (標準飼料)	—
	経口・4週間比較 (雌 5)	135、270 (標準飼料)	—
	経口・4週間 (雄雌：各 10)	100 (鉄負荷 [腹腔内] 条件下及び鉄非負荷条件下)	—
	経口・4週間、 4週間 回復性試験 (雄雌：各 16)	10、30、100 (標準飼料)	10mg/kg/日
	経口・4週間探索 (雄 10)	100 (10倍量鉄添加飼料)、 100 (標準飼料)	—
	経口・26週間、 4週間 回復性試験 (雄雌：各 20、 [†] 各 30)	30、80、180 [†] (鉄添加飼料)	<無作用量> 30mg/kg/日 (雌)
	2週間静脈内持続投与 (雄雌：各 5)	13.5、27、54 (標準飼料)	—
マーモ セット	経口・2週間 (雄雌：各 2)	100、200、400 (標準飼料)	100mg/kg/日
	経口・2週間 (雄雌：各 10)	400 (鉄負荷 [腹腔内])	400mg/kg/日
	経口・4週間、 4週間 回復性試験 (雄雌：各 4、 [§] 各 6)	25、65、130 [§] (標準飼料)	<無作用量> 65mg/kg/日 (雄) 130mg/kg/日 (雌)
	経口・4週間嗜好性 (雄 2)	200 (標準飼料)、 200 (10倍量鉄添加飼料)	—
	経口・39週間、 4週間 回復性試験 (雄雌：各 4、*各 6)	20、40、80* (標準飼料)、 80 (3倍量鉄添加飼料)	40mg/kg/日 (標準飼料)
	2週間静脈内投与 (雄雌：各 5)	2、5、10 (標準飼料)	10mg/kg/日

・マウス [100、300、600 → 450mg/kg (10 倍量鉄添加飼料) 及び 100、600mg/kg (標準飼料)、4 週間反復用量設定、経口投与]

デフェラシロクス投与により、鉄添加飼料群では重度の一般状態の変化及び体重減少を伴う死亡/瀕死状態 (600 → 450mg/kg/日投与群) が多く観察された。300mg/kg/日以上以上の投与群で、血液学的及び血液生化学的検査値異常、並びに血清鉄、不飽和鉄結合能 (UIBC) 及び総鉄結合能 (TIBC) の増加が認められた。600 → 450mg/kg/日投与群 (鉄添加飼料群) の雌雄において、腎臓、肝臓及び脾臓重量の増加、並びに胸腺重量の減少がみられ、剖検において、脾臓腫大及び胸腺小型化が観察された。標準飼料群においても、100mg/kg/日以上以上の投与群で死亡/瀕死状態がみられ、100mg/kg/日投与群の雄では、鉄添加飼料群と同様の一般状態の変化、筋振戦、脱水症及び横臥、体重減少、血液学的及び血液生化学的検査値異常、組織鉄濃度の減少、雌雄の肝臓及び雌の腎臓重量の増加並びに雌雄の胸腺重量の減少が認められた。

100 及び 300mg/kg/日投与群 (鉄添加飼料群) における投与 1 日と 24 日の暴露量は同等であったが、600 → 450mg/kg/日投与群 (鉄添加飼料群) の 24 日目の暴露量は投与 1 日よりも低かった。同じ投与量で AUC を比較した場合、標準飼料群の暴露量の方が高かった。最大耐容量は 300mg/kg/日 (鉄添加飼料群) であると判断した。

・ラット [30、80、180mg/kg (鉄添加飼料)、26 週間、4 週間回復、経口投与]

すべての投与群で薬理作用あるいは毒性変化が認められた。180mg/kg/日投与群でデフェラシロクス投与に関連した死亡がみられたことから、180mg/kg/日は最大耐容量を上回る用量と判断した。80mg/kg/日以上以上の投与群で眼及び胃に、180mg/kg/日投与群で腎臓、副腎及び脾臓に病理組織学的変化が認められた。白内障を除き、すべての変化の回復性もしくは回復傾向が認められた。30mg/kg/日投与群の雄において、血液学的、血液生化学的及び尿検査値、及び臓器重量の軽微な変化が、並びに、水晶体の初期の変化が認められた。雌の無作用量は 30mg/kg/日であったが、雄の無作用量は求められなかった。

・マーモセット [20、40、80mg/kg (標準飼料)、80mg/kg (3 倍量鉄添加飼料)、39 週間、4 週間回復、経口投与]

80mg/kg/日投与群 (両飼料群) では、一般状態、体重及び摂餌量に影響がみられ、その結果、3 匹の動物が死亡/瀕死状態に至った。また、これらの動物では、デフェラシロクス投与に関連する病理組織学的変化として、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、並びに髄質尿細管及びボーマン嚢腔の拡張が認められた。多くの変化が主として死亡例にみられたことから、回復性の評価は困難であった。20mg/kg/日投与群の雌を除き、すべての用量で著明な肝臓及び腎臓中鉄濃度の減少が認められた。この所見 (期待される薬理作用と一致する) を除き、40mg/kg/日投与群における変化は軽微であったことから、40mg/kg/日が無毒性量と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性 (*in vitro*、ラット)

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として、ネズミチフス菌・大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*) 及び培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及びチャイニーズハムスター V79 細胞 (*in vitro*)・ラット骨髄並びに肝臓 (*in vivo*、経口) を用いた小核試験を行い検討した結果、遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性 (ラット、マウス)

ラットを用いた 104 週間がん原性試験及びトランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験において、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種 (性別：n/群)	投与経路・ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量
受胎能及び 初期胚発生	ラット (雌雄： 各 25)	経口・ 雄：交配前 28 日 間及び剖検 まで 雌：交配前 14 日 ～妊娠 6 日	7.5、25、 75	雄動物：25mg/kg/日（一般毒性） 75mg/kg/日 （生殖発生毒性） 雌動物：75mg/kg/日 （一般毒性、生殖発生毒性） 胚発生：75mg/kg/日
胚・胎児 発生	ラット (雌 25)	経口・ 妊娠 6～17 日	10、30、 100	母動物：30mg/kg/日 （一般毒性、生殖発生毒性） 胚・胎児発生：30mg/kg/日 催奇形性なし
	ウサギ (雌 20)	経口・ 妊娠 7～20 日	5、20、 50	<無作用量> 母動物：20mg/kg/日（一般毒性） 50mg/kg/日 （生殖発生毒性、胚・胎児発生） 催奇形性なし
出生前及び 出生後発生 並びに 母動物の 機能	ラット (雌 25)	経口・妊娠 6 日 ～分娩後 20 日	10、30、 90	<無作用量> F ₀ 母動物毒性、胎児の成長・生存、 F ₁ 動物：30mg/kg/日

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

精子数、精子運動能、雄の受胎能及び雌の受胎能への影響は、いずれの用量においても認められなかった。雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 25mg/kg/日、雄親動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 75mg/kg/日、雌親動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量は 75mg/kg/日と判断した。また、胚発生に対する無毒性量は 75mg/kg/日と判断した。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

ラット

100mg/kg/日の投与により、母動物の死亡及び毒性がみられ、胎児で骨格変異である過剰肋骨並びに過剰腰椎及び椎体の増加が認められた。母動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量は 30mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 30mg/kg/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

ウサギ

50mg/kg/日投与群で、母動物に軟便、糞排泄減少、無便及びケージ受け皿上の赤色物質、摂餌量及び体重減少、並びに体重増加の抑制が認められた。なお、生殖パラメータ並びにウサギ胎児の外表、内臓及び骨格発生には影響を及ぼさなかった。母動物の一般毒性に対する無作用量は 20mg/kg/日と判断した。また、母動物の生殖発生毒性及び胚・胎児発生に対する無作用量は 50mg/kg/日と判断した。最終投与 24 時間後に採取した胎児組織中において、デフェラシロクスは検出されなかった。催奇形性は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）

90mg/kg/日投与群で死亡児数の増加及び生後 0 日の出生児の体重減少が認められた。F₀ 母動物毒性及び胎児の成長及び生存に関する無作用量は 30mg/kg/日と判断した。F₁ 動物の体重、形態、機能、行動、学習/記憶及び受胎能に対する無作用量は 30mg/kg/日と判断した。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性（ウサギ）

ウサギを用い 5mg/kg 静脈内投与による局所刺激性試験を行った結果、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性（ラット）

1 群雌雄各 10 匹のラットを用い、6、20 及び 60mg/kg/ 日の 4 週間経口投与による免疫毒性試験を行った結果、感作動物の免疫パラメータについて対照動物と比較した場合、用量依存的な白血球数減少及び抗キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）IgG 抗体の力価の低下、並びに 60mg/kg/ 日投与群の雄における末梢血中及び組織中 B 細胞の減少が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：ジャドニュ顆粒分包 90mg、360mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 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															
X-2. 有効期間	3年															
X-3. 包装状態での貯法	室温保存															
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない															
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り															
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：エクジェイド懸濁用錠（2020年3月経過措置期間満了） 同効薬：デフェロキサミンメシル酸塩															
X-7. 国際誕生年月日	2005年11月2日															
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジャドニュ顆粒分包 90mg</td> <td>2017年7月3日</td> <td>22900AMX00588000</td> <td>2017年11月29日</td> <td>2017年11月29日</td> </tr> <tr> <td>ジャドニュ顆粒分包 360mg</td> <td>2017年7月3日</td> <td>22900AMX00589000</td> <td>2017年11月29日</td> <td>2017年11月29日</td> </tr> </tbody> </table>		製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	ジャドニュ顆粒分包 90mg	2017年7月3日	22900AMX00588000	2017年11月29日	2017年11月29日	ジャドニュ顆粒分包 360mg	2017年7月3日	22900AMX00589000	2017年11月29日	2017年11月29日
	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日												
ジャドニュ顆粒分包 90mg	2017年7月3日	22900AMX00588000	2017年11月29日	2017年11月29日												
ジャドニュ顆粒分包 360mg	2017年7月3日	22900AMX00589000	2017年11月29日	2017年11月29日												
X-9. 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															
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	ジャドニュ顆粒分包：該当しない <参考>エクジェイド懸濁用錠 再審査結果通知年月日：2019年6月5日（厚生労働省薬生薬審発0605第1号） 再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない。															
X-11. 再審査期間	ジャドニュ顆粒分包：該当しない <参考>エクジェイド懸濁用錠 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）8年：2008年4月16日～2016年4月15日															
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。															

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理コード
ジャドニユ 顆粒分包 90mg	3929008D1022	3929008D1022	125732801	622573201
ジャドニユ 顆粒分包 360mg	3929008D2029	3929008D2029	125733501	622573301

X-14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) Nisbet-Brown, E. et al. : Lancet 2003; 361(9369): 1597-1602
(PMID : 12747879) | [20076346] |
| 2) Sechaud, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2009; 47(5): 321-327
(PMID : 19473594) | [20170481] |
| 3) 社内資料 : 国内第 I 相試験 (懸濁用錠)
(2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6-2.2.1) | [20081244] |
| 4) Miyazawa, K. et al. : Int. J. Hematol. 2008; 88(1): 73-81
(PMID : 18597054) | [20083775] |
| 5) Piga, A. et al. : Haematologica 2006; 91(7): 873-880
(PMID : 16818273) | [20076348] |
| 6) Cappellini, M.D. et al. : Blood 2006; 107(9): 3455-3462
(PMID : 16352812) | [20076349] |
| 7) Vichinsky, E. et al. : Br. J. Haematol. 2007; 136(3): 501-508
(PMID : 17233848) | [20076350] |
| 8) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (O105E2 試験)
(2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.3-2.4.1) | [20081257] |
| 9) Galanello, R. et al. : Haematologica 2006; 91(10): 1343-1351
(PMID : 17018383) | [20081243] |
| 10) Porter, J. et al. : Eur. J. Haematol. 2008; 80(2): 168-176
(PMID : 18028431) | [20080837] |
| 11) 社内資料 : 海外第 II 相及び第 III 相試験 (4 試験併合) (懸濁用錠)
(2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.3-3.2.5.2) | [20081252] |
| 12) Andrews, N.C. : N. Engl. J. Med. 1999; 341(26): 1986-1995
(PMID : 10607817) | [20081238] |
| 13) 高後裕 : 三輪血液病学 2006; 第 3 版 : 163-171 | [20160114] |
| 14) Breuer, W. et al. : Transfus. Sci. 2000; 23(3): 185-192
(PMID : 11099894) | [20081240] |
| 15) Liu, Z.D. et al. : Med. Res. Rev. 2002; 22(1): 26-64 (PMID : 11746175) | [20081234] |
| 16) Steinhauser, S. et al. : Eur. J. Inorg. Chem. 2005; (11): 2262 | [20081241] |
| 17) Steinhauser, S. et al. : Eur. J. Inorg. Chem. 2004; (21): 4177-4192 | [20081242] |
| 18) Heinz, U. et al. : Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999; 38(17): 2568-2570
(PMID : 10508341) | [20080838] |
| 19) Nick, H. et al. : Curr. Med. Chem. 2003; 10(12): 1065-1076
(PMID : 12678677) | [20081235] |
| 20) Sergejew, T. et al. : Br. J. Haematol. 2000; 110(4): 985-992
(PMID : 11054093) | [20081568] |
| 21) Hershko, C. et al. : Blood 2001; 97(4): 1115-1122 (PMID : 11159545) | [20080839] |
| 22) 社内資料 : 鉄負荷ラットにおける肝臓鉄への影響
(2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2-2.3.1.4) | [20081253] |
| 23) 社内資料 : 非鉄負荷マーマセットにおける肝臓鉄への影響
(2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2-2.3.3.2) | [20081254] |
| 24) Wood, J.C. et al. : Transl. Res. 2006; 148(5): 272-280
(PMID : 17145573) | [20081236] |
| 25) Glickstein, H. et al. : Blood 2006; 108(9): 3195-3203
(PMID : 16835377) | [20081237] |
| 26) 社内資料 : 非鉄負荷胆管カニューレ処置ラットにおける鉄排泄
(2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.6.2-2.3.1.1.1) | [20170479] |
| 27) 社内資料 : 懸濁用錠と顆粒の生物学的同等性 (健康成人)
(2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6-1.2.4) | [20170106] |

- 28) 社内資料：外国健康成人血漿中濃度推移（懸濁用錠）
（2008年4月16日承認、CTD2.7.2-3.1） [20081245]
- 29) Séchaud, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2008; 48(8): 919-925
（PMID : 18508948） [20090113]
- 30) 社内資料：顆粒での食事の影響（2017年7月3日承認、CTD2.7.6-1.1.1）
 [20170107]
- 31) Sechaud, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46(10): 519-526
（PMID : 18826866） [20170484]
- 32) 社内資料：デフェラシロクス懸濁用錠の母集団薬物動態解析
（2008年4月16日承認、CTD2.7.2-3.8.8） [20170108]
- 33) 社内資料：血漿蛋白質との結合（蛋白結合率）
（2008年4月16日承認、CTD2.7.2-3.5） [20081247]
- 34) 社内資料：結合蛋白の同定（2008年4月16日承認、CTD2.7.2-3.5）
 [20081248]
- 35) 社内資料：UDP- グルクロン酸転移酵素による抱合代謝
（2008年4月16日承認、CTD2.4-4.4.1） [20081249]
- 36) 社内資料：チトクロム P450 による代謝
（2008年4月16日承認、CTD2.4-4.4.1） [20081250]
- 37) 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）（2008年4月16日承認、CTD2.7.2-3.7） [20081251]
- 38) Waldmeier, F. et al. : Drug Metab. Dispos. 2010; 38(5): 808-816
（PMID : 20097723） [20170480]
- 39) 社内資料：トランスポーターによる輸送
（2008年4月16日承認、CTD2.6.4-3.1） [20170109]
- 40) 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） [20120551]
- 41) Greenberg, P. et al. : Blood 1997; 89(6): 2079-2088
（PMID : 9058730） [20095609]
- 42) 三谷絹子, et al. : 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特
発性造血障害に関する調査研究班（令和1年度）：輸血後鉄過剰症診療の参
照ガイド 2020: 1-52 [20210078]
- 43) Takatoku, M. et al. : Eur. J. Haematol. 2007; 78(6): 487-494
（PMID : 17391310） [20072718]
- 44) Malcovati, L. et al. : J. Clin. Oncol. 2005; 23(30): 7594-7603
（PMID : 16186598） [20080836]
- 45) Olivieri, N.F. et al. : New Engl. J. Med. 1994; 331(9): 574-578
（PMID : 8047081） [19941365]
- 46) 社内資料：ミダゾラムとの薬物間相互作用
（2008年4月16日承認、CTD2.7.2-3.9.2） [20081657]
- 47) 社内資料：デフェラシロクスとレパグリニドとの相互作用
（外国人のデータ） [20120552]
- 48) 社内資料：デフェラシロクスとテオフィリンとの相互作用 [20110135]
- 49) 社内資料：リファンピシンの相互作用／エクジェイド [20102587]
- 50) 社内資料：デフェラシロクスとコレステラミンとの相互作用 [20110136]
- 51) 生田克哉 他：日本検査血液学会雑誌 2011; 12（学術集會号）：S145
 [20160115]
- 52) 「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（2020
年12月改訂版）（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/340066_14A2X00015000034_A_02_07）
- 53) 「クイックオート ネオ UIBC 不飽和鉄結合能キット AU リエージェント用」
添付文書（2021年2月改訂版）
（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/340066_14A2X00015000029_A_02_06）
- 54) Nienhuis, A.W. et al. : Ann. Intern. Med. 1979; 91(6): 883-897
（PMID : 391118） [19790262]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での 発売状況

2017年7月現在、デフェラシロクス製剤は米国、EUを含む世界100以上の国又は地域で承認されている。
本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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）

6. 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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2020年7月時点）

国名	米国
販売会社	Novartis
販売名	JADENU® (deferasirox) tablets, for oral use JADENU® Sprinkle (deferasirox) granules, for oral use
剤形・規格	錠剤：90mg、180mg、360mg 顆粒：90mg、180mg、360mg
発売年月	2015年10月
効能又は効果	<p>【輸血による慢性鉄過剰症の治療】 2歳以上の患者における、輸血による慢性鉄過剰症（輸血性ヘモジデロシス）。</p> <p>【輸血非依存性サラセミア症候群による慢性鉄過剰症の治療】 10歳以上の患者における、輸血非依存性サラセミア症候群による慢性鉄過剰症〔肝鉄濃度(LIC) 5mg Fe/g dw 以上かつ血清フェリチン 300µg/L を超えた場合〕。</p> <p>・他の鉄キレート剤との併用における JADENU の安全性及び有効性は確立していない。</p>
用法及び用量	<p>【輸血による鉄過剰】 JADENU による治療は輸血による慢性鉄過剰症と診断された患者にのみ考慮される。診断の基準は、少なくとも赤血球濃厚液の輸血を 100mL/kg（体重 40kg の患者であれば 20 単位、40kg を超える患者であれば 20 単位以上）受け、かつ、血清フェリチンが一貫して 1,000µg/L を超えることである。</p> <p>初回投与量： eGFR が 60mL/min/1.73m² を超える 2 歳以上の患者における推奨初回投与量は 14mg/kg、1 日 1 回、経口投与である。投与量 (mg/kg/日) は錠剤又は顆粒分包の規格を基に、最も近い量とする。 用量を計算する際に、小児患者の体重の経時変化を考慮すること。</p> <p>投与中： <ul style="list-style-type: none"> ・毎月血清フェリチンをモニターし、必要に応じて 3～6 ヶ月ごとに血清フェリチンの値に基づいて JADENU の投与量を調節する。 ・フェリチンが減少傾向を認めるまで最小有効用量を使用する。 ・個々の患者の反応及び治療目標に合わせて、3.5 又は 7mg/kg 単位で用量を調整する。 </p>

- 21mg/kg で適切にコントロールできない患者（例：血清フェリチンが持続的に 2,500 μ g/L を超えており、経時的に減少傾向を示さない）では、28mg/kg までの増量を考慮する。28mg/kg を超える用量は推奨されない。
- 血清フェリチンの値に基づいて用量を調整する。
- 血球数、肝機能、腎機能、フェリチンを毎月モニターする。
- 体重減少の原因となりうる嘔吐、下痢、長期にわたる経口摂取量の減少などの急性疾患を発症した小児患者では JADENU の投与を中止し、モニターの頻度をあげる。経口摂取量や体重が正常に回復した際は、腎機能評価に基づき必要に応じて投与を再開する。

【輸血非依存性サラセミア症候群による慢性鉄過剰症】

JADENU による治療は、輸血非依存性サラセミア症候群の患者で、LIC 5mg Fe/g dw 以上かつ血清フェリチン 300 μ g/L を超えた場合にのみ考慮される。

初回投与：

- eGFR が 60mL/min/1.73m² を超える患者における推奨初回投与量は 7mg/kg、1日1回、経口投与である。投与量 (mg/kg/日) は錠剤又は顆粒分包の規格を基に、最も近い量とする。
- ベースラインの LIC が 15mg Fe/g dw を超える場合は、4週間後に投与量を 14mg/kg/日に増量することを考慮する。

治療期間中：

- 毎月血清フェリチンをモニターし、治療に対する患者の反応を評価し、過剰キレート化のリスクを最小限に抑える。
血清フェリチンが 300 μ g/L を下回った場合は休薬し、LIC を測定し、3mg Fe/g dw 未満に低下しているか判定すること。
- フェリチンが減少傾向を認めるまで最小有効用量を使用する。
- LIC を 6ヵ月ごとにモニターする。
- 治療開始 6ヵ月後、LIC が 7mg Fe/g dw を超えた場合、最大 14mg/kg/日まで増量する。14mg/kg/日を超えないこと。
- 治療開始 6ヵ月後、LIC が 3~7mg Fe/g dw であれば、7mg/kg/日を超えない投与量での治療を継続する。
LIC が 3mg Fe/g dw を下回った場合は、JADENU の投与を中止し、LIC のモニターを継続する。
- 血球数、肝機能、腎機能、フェリチンを毎月モニターする。
- 体重減少の原因となりうる嘔吐、下痢、長期にわたる経口摂取量の減少などの急性疾患を発症した小児患者では、モニターの頻度をあげる。経口摂取量や体重が正常に回復するまで JADENU の投与中止を考慮する。

再度 LIC が 5mg Fe/g dw 以上に上昇した場合は治療を再開する。

◆投与方法

JADENU tablets は 1日1回、水又は他の液体で、毎日同じ時間に服用することが望ましい。JADENU tablets は、空腹時又は軽食（脂肪含有量が 7%未満で約 250 カロリー未満）とともに服用することができる。軽食の例としては、全粒小麦イングリッシュマフィン 1つとゼリー 1個 (0.5 オンス) とスキムミルク (8 液体オンス)、又は、七面鳥サンドイッチ (全粒小麦パンと 2 オンスの七面鳥、レタス、トマト、マスタード 1 パック)。アルミニウム含有制酸薬剤と一緒に JADENU tablets を服用しないこと。

錠剤の嚥下が困難な患者には、JADENU tablets を粉砕し、やわらかい食べ物（例：ヨーグルト又はアップルソース）と投与直前に混ぜて経口投与することができる。90mg 1錠の粉砕には、鋸歯状面を有する市販の粉砕機の使用は避けること。直ちに全量摂取し、後で使用するために保存しないこと。

JADENU Sprinkle granules は空腹時又は軽食とともに服用することができる。

JADENU Sprinkle granules の投与量全量をやわらかい食べ物（例：ヨーグルト又はアップルソース）と投与直前に混ぜて経口投与する。

JADENU Sprinkle granules は 1日1回、毎日同じ時間に服用することが望ましい。アルミニウム含有制酸薬剤と一緒に JADENU Sprinkle granules を服用しないこと。

現在 EXJADE でキレート療法を受けており JADENU に変更する患者は、約 30% 低い用量として、錠剤又は顆粒分包の規格を基に、最も近い投与量に変更する。以下の表に JADENU へ変更する際の投与量の追加情報を示す。

	EXJADE	JADENU
輸血による慢性鉄過剰症の治療		
開始用量	20mg/kg/日	14mg/kg/日
継続用量	5-10mg/kg	3.5-7mg/kg
最大投与量	40mg/kg/日	28mg/kg/日
輸血非依存性サラセミア症候群による慢性鉄過剰症		
開始用量	10mg/kg/日	7mg/kg/日
継続用量	5-10mg/kg	3.5-7mg/kg
最大投与量	20mg/kg/日	14mg/kg/日

(2020 年 7 月改訂)

**XII-2. 海外における
臨床支援情報**

1) 妊娠に関する海外情報

本邦における本剤の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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）。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2020年7月改訂)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no studies with the use of JADENU in pregnant women to inform drug-associated risks. Administration of deferasirox to rats during pregnancy resulted in decreased offspring viability and an increase in renal anomalies in male offspring at doses that were about or less than the recommended human dose on a mg/m² basis. No fetal effects were noted in pregnant rabbits at doses equivalent to the human recommended dose on an mg/m² basis. JADENU should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies had a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In embryo-fetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received oral deferasirox during the period of organogenesis at doses up to 100 mg/kg/day in rats and 50 mg/kg/day in rabbits (1.2 times the maximum recommended human dose (MRHD) on an mg/m² basis). These doses resulted in maternal toxicity but no fetal harm was observed. In a prenatal and postnatal developmental study, pregnant rats received oral deferasirox daily from organogenesis through lactation day 20 at doses of 10, 30, and 90 mg/kg/day (0.1, 0.3, and 1.0 times the MRHD on a mg/m² basis). Maternal toxicity, loss of litters, and decreased offspring viability occurred at 90 mg/kg/day (1.0 times the MRHD on a mg/m² basis), and increases in renal anomalies in male offspring occurred at 30 mg/kg/day (0.3 times the MRHD on a mg/m² basis). 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> No data are available regarding the presence of JADENU or its metabolites in human milk, the effects of the drug on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. Deferasirox and its metabolites were excreted in rat milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in a breastfeeding child from deferasirox and its metabolites, a decision should be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	C* (2019年11月)

*: デフェラシロクス製剤の分類

<参考>オーストラリアの分類の概要: Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

9.7.1 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、小児患者の曝露量の方が成人の曝露量に比べて約 20 ~ 30% 低かったとの報告がある。

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 小児の投与量については、体重の変化を考慮すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年7月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use <i>Transfusional Iron Overload</i> The safety and effectiveness of JADENU have been established in pediatric patients 2 years of age and older for the treatment of transfusional iron overload [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>]. Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients less than 2 years of age for the treatment of transfusional iron overload. Pediatric approval for treatment of transfusional iron overload was based on clinical studies of 292 pediatric patients 2 years to less than 16 years of age with various congenital and acquired anemias. Seventy percent of these patients had beta-thalassemia [see <i>Indications and Usage (1), Dosage and Administration (2.1), Clinical Studies (14)</i>]. In those clinical studies, 173 children (ages 2 to < 12 years) and 119 adolescents (ages 12 to < 17 years) were exposed to deferasirox. A trial conducted in treatment naïve pediatric patients, 2 to < 18 years of age with transfusional iron overload (NCT02435212) did not provide additional relevant information about the safety or effectiveness of the deferasirox granules dosage form (JADENU Sprinkle) compared to the deferasirox oral tablets for suspension dosage form (Exjade).</p> <p><i>Iron Overload in Non-Transfusion-Dependent Thalassemia Syndromes</i> The safety and effectiveness of JADENU have been established in patients 10 years of age and older for the treatment of chronic iron overload with non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) syndromes [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>]. Safety and effectiveness have not been established in patients less than 10 years of age with chronic iron overload in NTDT syndromes. Pediatric approval for treatment of NTDT syndromes with liver iron (Fe) concentration (LIC) of at least 5 mg Fe per gram of dry weight and a serum ferritin greater than 300 mcg/L was based on 16 pediatric patients treated with deferasirox therapy (10 years to less than 16 years of age) with chronic</p>

出典	記載内容
<p data-bbox="531 987 721 1043">米国の添付文書 (2020年7月改訂)</p>	<p data-bbox="754 203 1445 338">iron overload and NTDT. Use of JADENU in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of deferasirox in adult and pediatric patients [see <i>Indications and Usage (1.2), Dosage and Administration (2.2), Clinical Studies (14)</i>].</p> <p data-bbox="754 342 1445 757">In general, risk factors for deferasirox-associated kidney injury include preexisting renal disease, volume depletion, overchelation, and concomitant use of other nephrotoxic drugs. Acute kidney injury, and acute liver injury and failure has occurred in pediatric patients. In a pooled safety analysis, pediatric patients with higher deferasirox exposures had a greater probability of renal toxicity and decreased renal function, resulting in increased deferasirox exposure and progressive renal toxicity/kidney injury. Higher rates of renal AEs have been identified among pediatric patients receiving Exjade doses greater than 25 mg/kg/day equivalent to 17.5 mg/kg/day JADENU when their serum ferritin values were less than 1,000 mcg/L [see <i>Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.1, 5.6), Adverse Reactions (6.1, 6.2)</i>].</p> <p data-bbox="754 790 1445 846"><i>Monitoring recommendations for all pediatric patients with Transfusional Iron Overload and NTDT</i></p> <p data-bbox="754 851 1445 952">It is recommended that serum ferritin be monitored every month to assess the patient's response to therapy and to minimize the risk of overchelation [see <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>].</p> <p data-bbox="754 956 1445 1169">Monitor renal function by estimating GFR using an eGFR prediction equation appropriate for pediatric patients and evaluate renal tubular function. Monitor renal function more frequently in pediatric patients in the presence of renal toxicity risk factors, including episodes of dehydration, fever and acute illness that may result in volume depletion or decreased renal perfusion. Use the minimum effective dose [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p data-bbox="754 1173 1445 1480">Interrupt JADENU in pediatric patients with transfusional iron overload, and consider dose interruption in pediatric patients with non-transfusion-dependent iron overload, for acute illnesses, which can cause volume depletion, such as vomiting, diarrhea, or prolonged decreased oral intake, and monitor more frequently. Resume therapy as appropriate, based on assessments of renal function, when oral intake and volume status are normal. Evaluate the risk benefit profile of continued JADENU use in the setting of decreased renal function. Avoid use of other nephrotoxic drugs [see <i>Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p data-bbox="754 1514 1086 1536"><i>Juvenile Animal Toxicity Data</i></p> <p data-bbox="754 1541 1445 1845">Renal toxicity was observed in adult mice, rats, and marmoset monkeys administered deferasirox at therapeutic doses. In a neonatal and juvenile toxicity study in rats, deferasirox was administered orally from postpartum Day 7 through 70, which equates to a human age range of term neonate through adolescence. Increased renal toxicity was identified in juvenile rats compared to adult rats at a dose based on mg/m² approximately 0.4 times the recommended dose of 20 mg/kg/day. A higher frequency of renal abnormalities was noted when deferasirox was administered to non-iron overloaded animals compared to iron overloaded animals.</p>

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉碎	該当資料なし
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし
XIII-2. その他の関連資料	該当資料なし

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=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=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。

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)
リバーゼ増加	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)
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)
そう痒性皮疹	8	(1.9)	0		1	(0.8)	9	(1.4)
斑状丘疹状皮疹	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)

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	(%)
全身性そう痒症	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
紅斑性皮疹	1	(0.2)	0		0		1	(0.2)
斑状皮疹	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)
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)
腓脛部痛	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)

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	(%)
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)
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。

デフェラシロクス懸濁用錠の使用成績調査における輸血による慢性鉄過剰症を対象とした副作用の種類別発現状況一覧

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=2,894	
副作用発現例数（発現率）	n	(%)
全事象	1,403	(48.48)
感染症および寄生虫症	22	(0.76)
肺炎	3	(0.10)
気管支炎	2	(0.07)
胃腸炎	2	(0.07)
敗血症性ショック	2	(0.07)
蜂巣炎	1	(0.03)
膀胱炎	1	(0.03)
毛包炎	1	(0.03)
消化管感染	1	(0.03)
C型肝炎	1	(0.03)
感染	1	(0.03)
ムコール症	1	(0.03)
鼻咽頭炎	1	(0.03)
偽膜性大腸炎	1	(0.03)
腎盂腎炎	1	(0.03)
敗血症	1	(0.03)
敗血症性塞栓	1	(0.03)
ウイルス感染	1	(0.03)
サイトメガロウイルス性腸炎	1	(0.03)
細菌感染	1	(0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.07)
悪性新生物進行	2	(0.07)
血液およびリンパ系障害	20	(0.69)
血小板減少症	4	(0.14)
無顆粒球症	3	(0.10)
貧血	3	(0.10)
汎血球減少症	3	(0.10)
赤芽球癆	2	(0.07)
血球減少症	2	(0.07)
好塩基球増加症	1	(0.03)
好酸球増加症	1	(0.03)
リンパ節炎	1	(0.03)
好中球減少症	1	(0.03)
免疫系障害	4	(0.14)
過敏症	3	(0.10)
移植片対宿主病	1	(0.03)
内分泌障害	1	(0.03)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.03)
代謝および栄養障害	108	(3.73)
食欲減退	86	(2.97)
脱水	4	(0.14)
高カリウム血症	3	(0.10)
低血糖	3	(0.10)

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=2,894	
副作用発現例数（発現率）	n	(%)
低カリウム血症	3	(0.10)
糖尿病	2	(0.07)
高尿酸血症	2	(0.07)
高アルカリホスファターゼ血症	2	(0.07)
低カルシウム血症	1	(0.03)
低ナトリウム血症	1	(0.03)
高クレアチニン血症	1	(0.03)
精神障害	2	(0.07)
抑うつ気分	1	(0.03)
不眠症	1	(0.03)
神経系障害	26	(0.90)
浮動性めまい	7	(0.24)
味覚異常	6	(0.21)
頭痛	4	(0.14)
傾眠	4	(0.14)
振戦	2	(0.07)
味覚消失	1	(0.03)
脳出血	1	(0.03)
頭部不快感	1	(0.03)
感覚鈍麻	1	(0.03)
錯感覚	1	(0.03)
感覚障害	1	(0.03)
眼障害	8	(0.28)
霧視	2	(0.07)
白内障	1	(0.03)
結膜出血	1	(0.03)
複視	1	(0.03)
水晶体混濁	1	(0.03)
光視症	1	(0.03)
視力障害	1	(0.03)
耳および迷路障害	12	(0.41)
耳鳴	3	(0.10)
難聴	2	(0.07)
聴覚障害	2	(0.07)
感音性難聴	1	(0.03)
メニエール病	1	(0.03)
聴力低下	1	(0.03)
突発性難聴	1	(0.03)
感音性聴力低下	1	(0.03)
心臓障害	5	(0.17)
不整脈	1	(0.03)
心停止	1	(0.03)
心不全	1	(0.03)
動悸	1	(0.03)
心嚢内出血	1	(0.03)

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=2,894	
副作用発現例数（発現率）	n	(%)
血管障害	2	(0.07)
低血圧	1	(0.03)
深部静脈血栓症	1	(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(0.48)
間質性肺疾患	2	(0.07)
口腔咽頭痛	2	(0.07)
急性呼吸不全	1	(0.03)
発声障害	1	(0.03)
労作性呼吸困難	1	(0.03)
鼻出血	1	(0.03)
しゃっくり	1	(0.03)
咽頭痛	1	(0.03)
胸水	1	(0.03)
喘鳴	1	(0.03)
上気道の炎症	1	(0.03)
肺腫瘍	1	(0.03)
胃腸障害	453	(15.65)
下痢	186	(6.43)
悪心	147	(5.08)
腹部不快感	40	(1.38)
嘔吐	36	(1.24)
便秘	20	(0.69)
腹痛	19	(0.66)
上腹部痛	12	(0.41)
腹部膨満	11	(0.38)
口内炎	9	(0.31)
胃腸障害	7	(0.24)
十二指腸潰瘍	4	(0.14)
胃潰瘍	4	(0.14)
胃腸出血	4	(0.14)
胃炎	3	(0.10)
出血性十二指腸潰瘍	2	(0.07)
消化不良	2	(0.07)
嚥下障害	2	(0.07)
食道潰瘍	2	(0.07)
上部消化管出血	2	(0.07)
心窩部不快感	2	(0.07)
軟便	2	(0.07)
下腹部痛	1	(0.03)
異常便	1	(0.03)
アフタ性潰瘍	1	(0.03)
腹水	1	(0.03)
腸炎	1	(0.03)
変色便	1	(0.03)
出血性胃潰瘍	1	(0.03)
消化管穿孔	1	(0.03)
舌炎	1	(0.03)
吐血	1	(0.03)

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=2,894	
副作用発現例数（発現率）	n	(%)
食道炎	1	(0.03)
下部消化管出血	1	(0.03)
食道破裂	1	(0.03)
消化管運動過剰	1	(0.03)
口の感覚鈍麻	1	(0.03)
口の錯感覚	1	(0.03)
胃腸潰瘍	1	(0.03)
胃粘膜紅斑	1	(0.03)
肝胆道系障害	137	(4.73)
肝機能異常	81	(2.80)
肝障害	48	(1.66)
高ビリルビン血症	3	(0.10)
急性胆嚢炎	2	(0.07)
胆管炎	1	(0.03)
急性胆管炎	1	(0.03)
肝炎	1	(0.03)
黄疸	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	226	(7.81)
発疹	123	(4.25)
全身性皮疹	47	(1.62)
そう痒症	17	(0.59)
薬疹	9	(0.31)
湿疹	7	(0.24)
蕁麻疹	5	(0.17)
全身紅斑	5	(0.17)
紅斑	4	(0.14)
中毒性皮疹	4	(0.14)
多形紅斑	3	(0.10)
痒疹	3	(0.10)
丘疹性皮疹	2	(0.07)
そう痒性皮疹	2	(0.07)
ステイブンス・ジョンソン症候群	2	(0.07)
ざ瘡	1	(0.03)
脱毛症	1	(0.03)
皮膚血管炎	1	(0.03)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.03)
紫斑	1	(0.03)
紅斑性皮疹	1	(0.03)
全身性そう痒症	1	(0.03)
色素沈着障害	1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	6	(0.21)
関節痛	3	(0.10)
筋萎縮	1	(0.03)
筋痙縮	1	(0.03)
骨粗鬆症	1	(0.03)
腎および尿路障害	412	(14.24)
腎機能障害	257	(8.88)
腎障害	134	(4.63)

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=2,894	
副作用発現例数（発現率）	n	(%)
腎不全	8	(0.28)
蛋白尿	5	(0.17)
慢性腎臓病	5	(0.17)
急性腎不全	5	(0.17)
着色尿	1	(0.03)
血尿	1	(0.03)
夜間頻尿	1	(0.03)
頻尿	1	(0.03)
後天性ファンコニー症候群	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	78	(2.70)
発熱	32	(1.11)
倦怠感	17	(0.59)
浮腫	12	(0.41)
末梢性浮腫	7	(0.24)
顔面浮腫	3	(0.10)
無力症	2	(0.07)
胸部不快感	1	(0.03)
状態悪化	1	(0.03)
死亡	1	(0.03)
薬物相互作用	1	(0.03)
異常感	1	(0.03)
全身性浮腫	1	(0.03)
突然死	1	(0.03)
炎症	1	(0.03)
臨床検査	391	(13.51)
血中クレアチニン増加	263	(9.09)
血中尿素増加	67	(2.32)
血中アルカリフォスファターゼ増加	49	(1.69)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32	(1.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32	(1.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28	(0.97)
尿中蛋白陽性	18	(0.62)
血小板数減少	15	(0.52)
血中乳酸脱水素酵素増加	14	(0.48)
血中ビリルビン増加	12	(0.41)
尿蛋白	11	(0.38)
白血球数減少	11	(0.38)
好酸球数増加	9	(0.31)
血清フェリチン増加	8	(0.28)
ヘモグロビン減少	5	(0.17)
赤血球数減少	4	(0.14)
好塩基球数増加	3	(0.10)
C-反応性蛋白増加	3	(0.10)
ヘマトクリット減少	3	(0.10)
リンパ球数減少	3	(0.10)
単球数増加	3	(0.10)
白血球数増加	3	(0.10)

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=2,894	
副作用発現例数（発現率）	n	(%)
単球数減少	2	(0.07)
好酸球百分率増加	2	(0.07)
腎機能検査異常	2	(0.07)
アミラーゼ増加	1	(0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.03)
血中クレアチニン異常	1	(0.03)
血中铁増加	1	(0.03)
好酸球数減少	1	(0.03)
尿中血陽性	1	(0.03)
肝機能検査異常	1	(0.03)
好中球数減少	1	(0.03)
好中球数増加	1	(0.03)
体重減少	1	(0.03)
体重増加	1	(0.03)
尿中クレアチニン増加	2	(0.07)
好塩基球百分率増加	1	(0.03)
好中球百分率増加	1	(0.03)
リンパ球百分率減少	1	(0.03)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.03)
尿量減少	1	(0.03)
自己抗体陽性	1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.03)
圧迫骨折	1	(0.03)

デフェラシロクス懸濁用錠の特定使用成績調査における輸血による慢性鉄過剰症を対象とした副作用の種類別発現状況一覧

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=319	
副作用発現例数 (発現率)	n	(%)
全事象	70	(21.94)
血液およびリンパ系障害	1	(0.31)
貧血	1	(0.31)
代謝および栄養障害	4	(1.25)
食欲減退	3	(0.94)
低ナトリウム血症	1	(0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.31)
咳嗽	1	(0.31)
胃腸障害	13	(4.08)
下痢	4	(1.25)
腹痛	3	(0.94)
胃腸障害	2	(0.63)
胃腸出血	2	(0.63)
上腹部痛	1	(0.31)
大腸炎	1	(0.31)
胃潰瘍	1	(0.31)
出血性胃潰瘍	1	(0.31)
胃炎	1	(0.31)
歯肉出血	1	(0.31)
悪心	1	(0.31)
膵炎	1	(0.31)
肝胆道系障害	1	(0.31)
肝機能異常	1	(0.31)
皮膚および皮下組織障害	5	(1.57)
発疹	4	(1.25)
そう痒症	2	(0.63)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.31)
筋骨格痛	1	(0.31)
腎および尿路障害	22	(6.90)
腎機能障害	12	(3.76)
腎障害	6	(1.88)
腎不全	2	(0.63)
慢性腎臓病	2	(0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.31)
発熱	1	(0.31)

疾患	輸血による慢性鉄過剰症	
安全性評価例数	N=319	
副作用発現例数 (発現率)	n	(%)
臨床検査	28	(8.78)
血中クレアチニン増加	20	(6.27)
血中尿素増加	4	(1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.31)
血中クレアチニン異常	1	(0.31)
血中カリウム減少	1	(0.31)
血中尿素異常	1	(0.31)
血中尿酸増加	1	(0.31)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.31)
血小板数減少	1	(0.31)
白血球数減少	1	(0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.31)
肝酵素上昇	1	(0.31)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

JAD00003ZG0001(GM)