

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

鉄キレート剤

デフェラシロクス顆粒

デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」
デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」

DEFERASIROX Granules [SAWAI]

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	顆粒分包90mg : 1包中デフェラシロクス90mg含有 顆粒分包360mg : 1包中デフェラシロクス360mg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	製造販売承認年月日: 2020年2月17日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日: 2021年6月18日
販売開始年月日	販売開始年月日: 2021年9月15日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元: 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL: 0120-381-999、FAX: 06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト: https://med.sawai.co.jp/

本IFは2023年11月改訂の電子添文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してください。

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—

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て、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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	27
1. 販売名	3	8. 副作用	28
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	29
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	30
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	31
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	31
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	32
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	32
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	32
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	32
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	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	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	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	32
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	32
9. 溶出性	10	11. 再審査期間	33
10. 容器・包装	13	12. 投薬期間制限に関する情報	33
11. 別途提供される資材類	13	13. 各種コード	33
12. その他	14	14. 保険給付上の注意	33
V. 治療に関する項目	15	XI. 文献	34
1. 効能又は効果	15	1. 引用文献	34
2. 効能又は効果に関連する注意	15	2. その他の参考文献	35
3. 用法及び用量	15	XII. 参考資料	36
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 主な外国での発売状況	36
5. 臨床成績	16	2. 海外における臨床支援情報	36
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XIII. 備考	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	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	37
2. 薬理作用	18	2. その他の関連資料	37
VII. 薬物動態に関する項目	19		
1. 血中濃度の推移	19		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	22		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	23		
7. 排泄	23		
8. トランスポーターに関する情報	23		
9. 透析等による除去率	23		
10. 特定の背景を有する患者	23		
11. その他	24		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………
 デフェラシロクス顆粒分包90mg/顆粒分包360mg「サワイ」は、デフェラシロクスを含有する鉄キレート剤である。
 本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2020年2月
上市	2021年9月

2. 製品の治療学的特性……………
 1) 本剤は、「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)」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)
 2) 本剤の用法は、「1日1回投与」である。(V. -3. 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、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。(VI. -2. 参照)^{1, 2)}
 4) 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. 参照)

3. 製品の製剤学的特性……………
 特になし

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材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

(2024年12月2日時点)

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. 概要に関する項目

- 6. RMPの概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」

デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」

2) 洋名

DEFERASIROX Granules [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

デフェラシロクス(JAN)

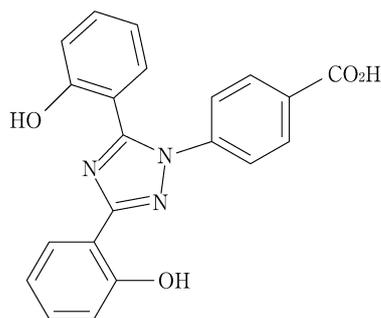
2) 洋名(命名法)

Deferasirox(JAN)

3) ステム(stem)

-ox : antacids, aluminium derivatives

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{15}N_3O_4$

分子量 : 373.36

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

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。

3) 吸湿性

水分：0.5%以下

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

5) 酸塩基解離定数

pKa 1=10.9、pKa 2=8.8、pKa 3=3.9、pKa 4=1.8³⁾

6) 分配係数

47(1-オクタノール/水系)

7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性³⁾

水：該当資料なし

液性(pH)：該当資料なし

光：

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	キセノンランプ照射下	120万Lux・hr	無包装	光に対して安定

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

その他：

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	60ヵ月	ポリエチレン袋(二重) / 金属ドラム	60ヵ月まで安定
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋(二重) / 金属ドラム	6ヵ月まで安定
苛酷試験	50℃ 30%RH以下	1ヵ月	無包装	熱及び湿度に対して安定
	50℃ 75%RH		無包装	
	60℃ 30%RH以下		無包装	
	60℃ 75%RH		無包装	

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法.....

<確認試験法>

赤外吸収スペクトル測定法

<定量法>

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

顆粒剤

2) 製剤の外観及び性状

性状：白色

3) 識別コード

該当しない

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	デフェラシロクス顆粒分包 90mg「サワイ」	デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サワイ」
有効成分	デフェラシロクス	
	1包(0.145g)中 90mg	1包(0.58g)中 360mg
添加剤	クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、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	

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」

1) 加速試験⁴⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	分包(アルミニウムフィルム)/紙箱
ロット番号	①771G3S3826、②771G3S3827、③771G3S3828

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

試験実施：2023年3月

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の顆粒剤			白色の顆粒剤		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁵⁾

デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」は、360mg製剤と処方及び製法が同一の容れ目違いの製剤であるため、デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」の無包装下の安定性試験は、溶出試験のみを実施する。その他の試験項目は、360mg製剤の試験結果を適用する。

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
771G3S3826	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

IV. 製剤に関する項目

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
溶出試験	1回

結果

試験実施：2023年9月

試験項目	溶出試験
保存条件・期間	
イニシャル	適合
温度(13週)	変化なし
湿度(13週)	変化なし
室温(13週)	変化なし
光(120万lx・hr、200W・hr/m ²)	変化なし

●デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」

1) 加速試験⁶⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	分包(アルミニウムフィルム)/紙箱
ロット番号	①771G4S3826、②771G4S3827、③771G4S3828

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

試験実施：2023年3月

試験項目	ロット番号	イニシャル			6ヵ月後		
		①	②	③	①	②	③
性状		白色の顆粒剤			白色の顆粒剤		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁷⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
771G4S3826	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験	1回
定量試験	3回

結果

試験実施：2023年9月

試験項目 保存条件・期間	性状	溶出試験	定量試験※
イニシャル	白色の顆粒剤	適合	100.0
温度(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 101.2
湿度(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 101.6
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 100.9
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし	変化なし 100.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」

デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」は、デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」と同一処方、同一製造方法であり1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い製剤)である。また、用法及び用量も同一である。

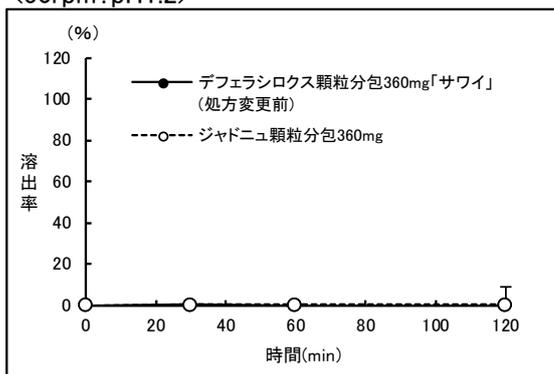
標準製剤との生物学的同等性はデフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」で確認されたことから、容れ目違い製剤であるデフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」と標準製剤についても同等であると判断した。

●デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」⁸⁾

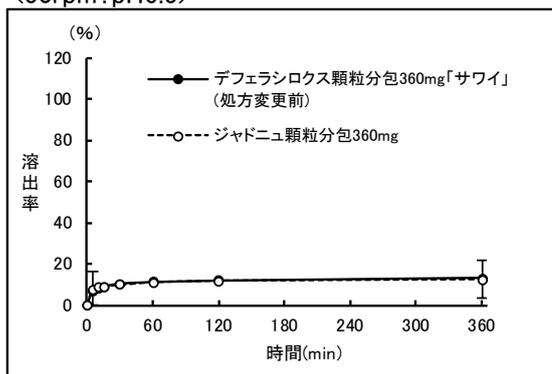
1) 【先発医薬品との比較】

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH6.5、50rpm : pH7.5、50rpm : 水、100rpm : pH7.5
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12 ベッセル
検体	試験製剤	デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サワイ」(ロット番号: 771G4 S3007、処方変更前)
	標準製剤	ジャドニユ顆粒分包 360mg(ロット番号: ACSB17029)
結果	<50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。	
	<50rpm : pH6.5> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。	
	<50rpm : pH7.5> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	
	<50rpm : 水> 規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。	
	<100rpm : pH7.5> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(60分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

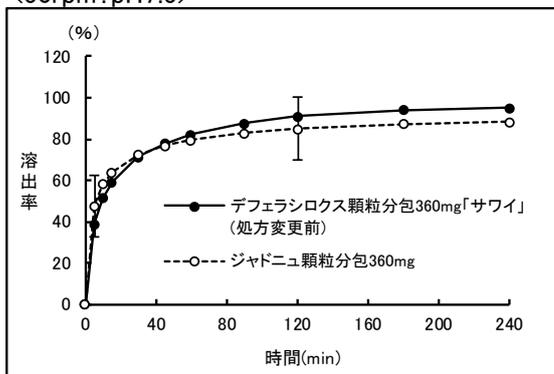
<50rpm: pH1.2>



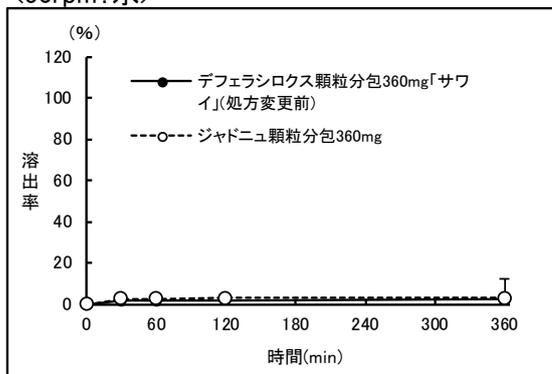
<50rpm: pH6.5>



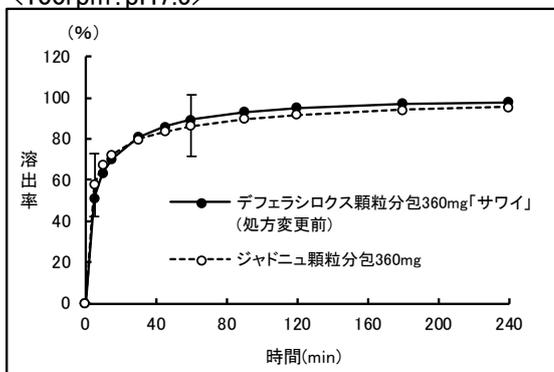
<50rpm: pH7.5>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH7.5>



([] : 判定基準の適合範囲)

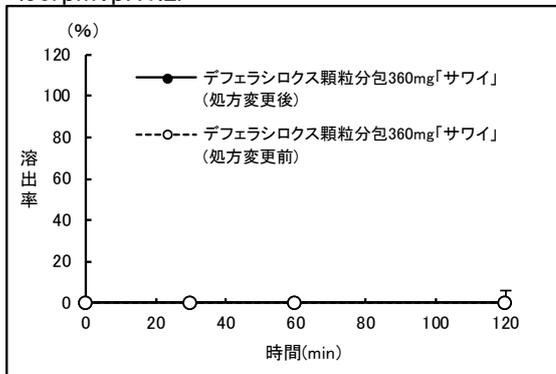
2) 【処方変更前後の比較】

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm: pH1.2、50rpm: pH6.5、50rpm: pH7.5、50rpm: 水、100rpm: pH7.5
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12 ベッセル
検体	試験製剤	デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サワイ」(ロット番号: 771G4S 3827、処方変更後)
検体	標準製剤	デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サワイ」(ロット番号: 621301、処方変更前)

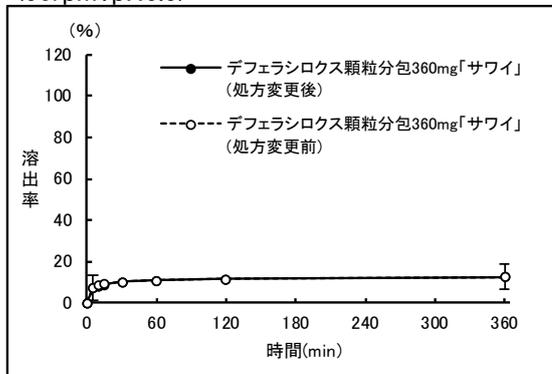
IV. 製剤に関する項目

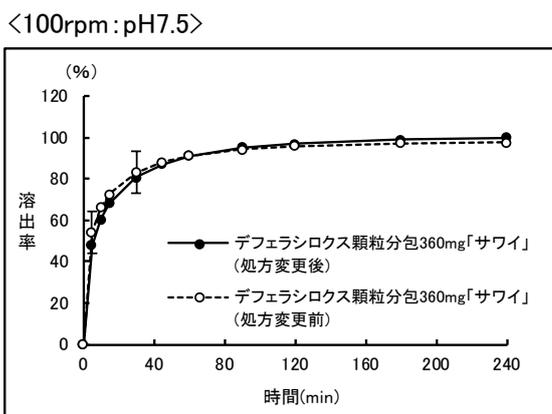
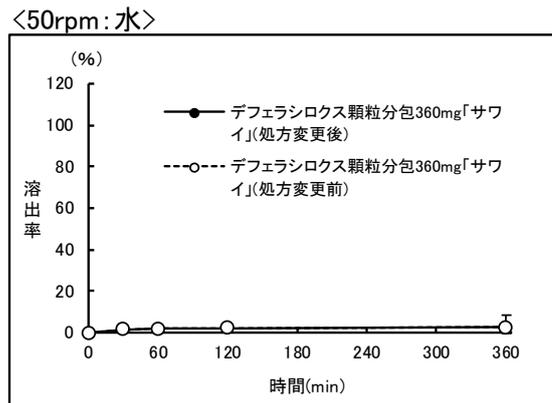
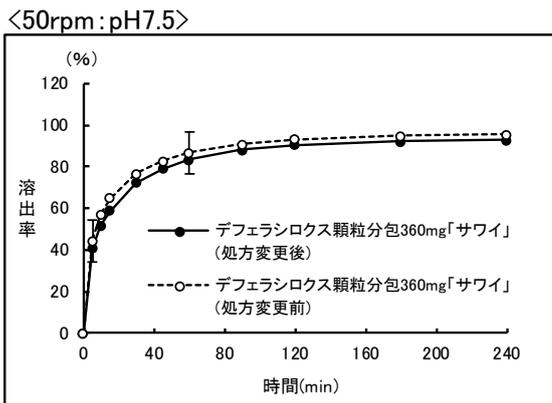
<p>結果</p>	<p><50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(120 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12 個中1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.5> 標準製剤が規定された試験時間(360 分)における平均溶出率の1/2 の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12 個中1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH7.5> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(60分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(60分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12 個中1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 規定された試験時間(360 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12 個中1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH7.5> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12 個中1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>
<p>結論</p>	<p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>

<50rpm : pH1.2>



<50rpm : pH6.5>





([] : 判定基準の適合範囲)

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

該当資料なし

2) 包装

22. 包装
 <デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」>
 30包(10包×3)
 <デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」>
 30包(10包×3)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

[分包]アルミニウムフィルム

[ピロー]ポリプロピレンフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. その他.....
 該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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)

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]

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。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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。

V. 治療に関する項目

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]

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

17.1.1 国内第I相臨床試験

輸血による鉄過剰症患者(26例)にデフェラシロクス懸濁用錠5~30mg/kgを1日1回7日間反復経口投与したとき、尿及び糞中への鉄排泄は以下の通りであった⁹⁾。

デフェラシロクス懸濁用錠を1日1回7日間反復経口投与時の鉄排泄

投与量 (mg/kg)	鉄排泄(mg/kg/日)		
	糞中鉄排泄	尿中鉄排泄	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

(平均値±標準偏差)

※n=5

副作用発現頻度は、23.1%(6/26例)であった。主な副作用は、下痢7.7%(2/26例)、悪心7.7%(2/26例)及び血中クレアチニン増加7.7%(2/26例)であった。

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験(0107試験)

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

βサラセミア患者にデフェラシロクス懸濁用錠(5~30mg/kg)及びデフェロキサミン(20~50mg/kg以上)を1年間投与したとき、有効率はそれぞれ52.9%(146/276例)及び66.4%(184/277例)であった^{10,11)}。

デフェラシロクス懸濁用錠の副作用発現頻度は、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。

V. -5. -3) 参照

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 患者・病態別試験

17.1.3 海外第Ⅱ相臨床試験(0108試験)

難治性貧血患者及びβサラセミア患者にデフェラシロクス懸濁用錠(5~30mg/kg)を1年間投与したときの有効率は50.5%(93/184例)であった^{12,13)}。

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。

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………

鉄排泄作用：デフェラシロクス以外の化合物はない¹⁴⁾

2. 薬理作用……………

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

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^{1, 2)}。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 肝臓鉄への影響

デフェラシロクスは、ラット及びマーモセットへの経口投与により、主要な鉄貯蔵臓器である肝臓の鉄濃度を低下させる^{15, 16)}。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 輸血による鉄過剰症

輸血による鉄過剰症患者(26例)にデフェラシロクス懸濁用錠5~30mg/kgを単回及び1日1回7日間反復経口投与したとき、血漿中デフェラシロクスの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁹⁾。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。

輸血による鉄過剰症患者にデフェラシロクス懸濁用錠を単回及び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 (μ mol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μ mol·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±標準偏差を示す。

※n=6

16.1.2 健康成人

健康成人(96例)にデフェラシロクス懸濁用錠1,500mg及びデフェラシロクス顆粒900mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態をクロスオーバー法により比較した。懸濁用錠1,500mgに対する顆粒900mgのCmax及びAUC_{clast}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり生物学的に同等であった¹⁷⁾。

デフェラシロクス顆粒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、デフェラシロクス顆粒の12mg/kgはデフェラシロクス懸濁用錠の20mg/kgに相当することが生物学的同等性試験により確認されている。

健康成人にデフェラシロクス懸濁用錠及び顆粒を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Cmax (μ mol/L)	AUC _{clast} (μ mol·h/L)
デフェラシロクス懸濁用錠1,500mg (n=96)	97.1±24.8	1,810±561
デフェラシロクス顆粒900mg (n=95)	116±31.4	1,720±452

平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

<生物学的同等性試験>

●デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」

デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」は、デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」と同一処方、同一製造方法であり1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い製剤)である。また、用法及び用量も同一である。

標準製剤との生物学的同等性はデフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」で確認されたことから、容れ目違い製剤であるデフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」と標準製剤についても同等であると判断した。

●デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」^{18, 19)}

目的

デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」(処方変更前の製剤、以下同様)について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」とジャドニュ顆粒分包360mgを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1包(デフェラシロクスとして360mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中デフェラシロクス濃度を測定する。

採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」(ロット番号:771G4S3007)
標準製剤	ジャドニュ顆粒分包360mg(ロット番号:ACSB17029)

評価

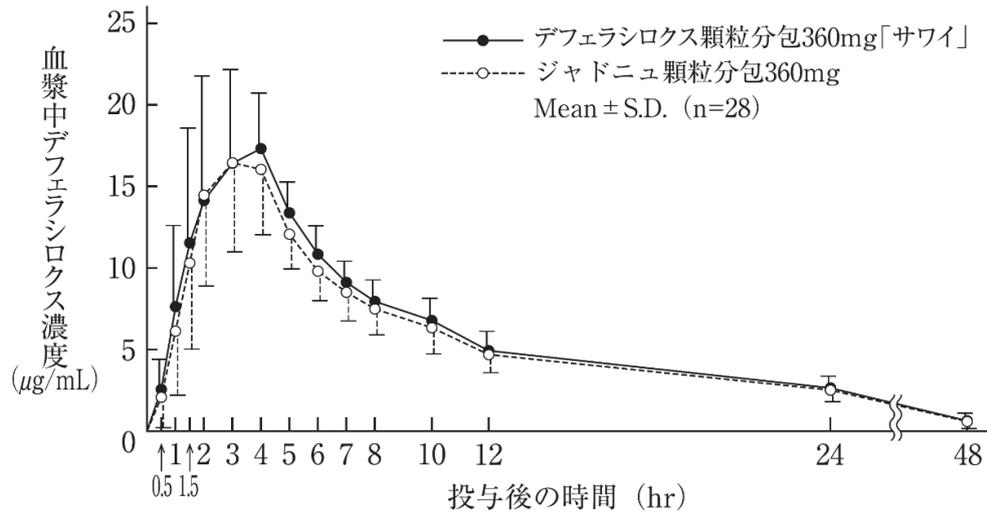
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1包投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (μg·hr/mL)
デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」	19.7±4.3	3.3±1.1	12.8±3.0	203.4±39.6
ジャドニュ顆粒分包360mg	18.0±3.6	3.1±1.0	13.1±3.2	191.7±35.0

(Mean±S.D., n=28)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-48hr}	log(1.06)	log(1.01) ~ log(1.10)
Cmax	log(1.09)	log(1.02) ~ log(1.17)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

健康成人(24例)にデフェラシロクス顆粒1,200mgを低脂肪食もしくは高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時に対するC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.89及び0.96、AUC_{last}の幾何平均比はそれぞれ0.91及び1.19であった²⁰⁾。また、健康成人(24例)にデフェラシロクス顆粒1,200mgをアップルソースもしくはヨーグルトに混和して単回経口投与したとき、空腹時に水で投与した時に対するC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.97及び0.98、AUC_{last}の幾何平均比はそれぞれ1.01及び1.00であった²⁰⁾(外国人のデータ)。(本剤の承認された用法及び用量は、デフェラシロクスとして12mg/kgを1日1回である。)

VIII. -7. 参照

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3) 消失速度定数

デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」を健康成人男子に1包(デフェラシロクスとして360mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{18,19)}

0.057±0.014hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

VII. -5. 参照

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人(17例)にデフェラシロクス懸濁用錠375mg(約5mg/kg)を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは73.5%であった²¹⁾(外国人のデータ)。

5. 分布

16.3 分布

デフェラシロクスの血漿蛋白結合率は約99%であり、主な結合蛋白は血清アルブミンである^{22,23)}(*in vitro*)。

健康成人(17例)にデフェラシロクス130mgを静脈内投与したときの分布容積は14Lであった²¹⁾(外国人のデータ)。

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

VIII. -6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 参照

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

VII. -5. 参照

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

デフェラシロクスは主にUGT1A1及びUGT1A3によりグルクロン酸抱合を受け、また一部CYP1A2及びCYP2D6により酸化代謝を受ける^{24,25)} (*in vitro*)。

βサラセミア患者(5例)に¹⁴C]デフェラシロクス懸濁用錠1,000mg(約15mg/kg)を経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体(総放射能のAUCの約90%)であり、血漿中に認められた主代謝物はデフェラシロクスのアシルグルクロン酸抱合体(総放射能のAUCの約3%)であった²⁶⁾。糞中に排泄された放射能の多くは未変化体であり、酸化代謝物はわずかであった(投与量の約8%) (外国人のデータ)。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1)参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

VII. -6. -1)参照

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

βサラセミア患者(5例)に¹⁴C]デフェラシロクス懸濁用錠1,000mg(約15mg/kg)を経口投与したとき、投与後168時間までに投与量の約84%が糞中に排泄され、約8%が尿中に排泄された²⁶⁾ (外国人のデータ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他.....
 該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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ンナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者で認められる。

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

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²⁷⁾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 $1.0\text{mg}/\text{mg}$ 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 $2,500\text{ng}/\text{mL}$ 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^{28~30)}。[5.3参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者

重篤な胃腸出血が発現するおそれがある。

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]

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]

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)。

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。

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。

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。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)を強力に誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール リトナビル等	健康成人にリファンピシンを反復投与後にデフェラシロクス懸濁用錠を併用投与した場合、デフェラシロクスのAUCが44%低下したとの報告がある。	これらの薬剤のUGT誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
消化管潰瘍を誘発する可能性のある薬剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤 副腎皮質ステロイド剤 経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。

8. 副作用

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。

1) 重大な副作用と初期症状

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]

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薬し、適切な処置を行うこと。投与を再開する場合には、低用量から開始すること。

9. 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。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意
設定されていない

12. その他の注意.....

1) 臨床使用に基づく情報

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。

2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし
2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. -6. -5) 参照
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジャドニユ顆粒分包90mg/顆粒分包360mg

同効薬：鉄排泄作用

デフェラシロクス以外の化合物はない¹⁴⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製品名	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
デフェラシロクス顆粒分包 90mg「サワイ」	2020年2月17日	30200AMX00337000	2021年6月18日	2021年9月15日
デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サワイ」	2020年2月17日	30200AMX00338000	2021年6月18日	2021年9月15日

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	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番号	レセプト電算処理 システム用コード
デフェラシロクス顆粒分包 90mg「サワイ」	3929008D1049	3929008D1049	128683001	622868301
デフェラシロクス顆粒分包 360mg「サワイ」	3929008D2045	3929008D2045	128684701	622868401

14. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献
- 1) Heinz, U. et al. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999 ; 38(17) : 2568-2570
- 2) Hershko, C. et al. : *Blood*, 2001 ; 97(4) : 1115-1122
- 3) 医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック) <<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>> (2024/12/2 アクセス)
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」
- 9) 国内第 I 相試験(懸濁用錠)(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.2.1)
- 10) Cappellini, M. D. et al. : *Blood*, 2006 ; 107(9) : 3455-3462
- 11) 海外第 III 相臨床試験(0107試験)(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.4.2, 2.7.6.4)
- 12) Porter, J. et al. : *Eur. J. Haematol.*, 2008 ; 80(2) : 168-176
- 13) 海外第 II 相臨床試験(0108試験)(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要 2.7.4.2)
- 14) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2024/12/2 アクセス)
- 15) 鉄負荷ラットにおける肝臓鉄への影響(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3.1.4)
- 16) 非鉄負荷マーモセットにおける肝臓鉄への影響(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.3.3.2)
- 17) 懸濁用錠と顆粒の生物学的同等性(健康成人)(ジャドニユ顆粒分包 : 2017年7月3日承認、審査報告書)
- 18) 田中孝典他 : *診療と新薬*, 2021 ; 58(6) : 441-447
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」
- 20) 顆粒での食事の影響(ジャドニユ顆粒分包 : 2017年7月3日承認、審査報告書)
- 21) 外国健康成人血漿中濃度推移(懸濁用錠)(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.3.1)
- 22) 血漿蛋白質との結合(蛋白結合率)(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.3.5)
- 23) 結合蛋白の同定(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.3.5)
- 24) UDP-グルクロン酸転移酵素による抱合代謝(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要2.4.4.4.1)
- 25) チトクロムP450による代謝(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要2.4.4.4.1)
- 26) 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)(エクジェイド懸濁用錠 : 2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.3.7, 2.7.6.2)

- 27) 三谷絹子他：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(令和1年度)：輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド2020：1-52
- 28) Takatoku, M. et al. : Eur. J. Haematol., 2007 ; 78(6) : 487-494
- 29) Malcovati, L. et al. : J. Clin. Oncol., 2005 ; 23(30) : 7594-7603
- 30) Olivieri, N. F. et al. : New Engl. J. Med., 1994 ; 331(9) : 574-578
- 31) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

XIII. 備考

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

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

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験>

●デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」

デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」は、デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」と同一処方、同一製造方法であり1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い製剤)であるため、360mg製剤の試験結果を適用する。

●デフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」³¹⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤1包をビーカーにとり、お湯(約55℃)20mLを注ぎ、攪拌して懸濁・崩壊状態を確認する。
2. 得られた液をシリンジで吸い取り、チューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を確認する。

使用器具

シリンジ：テルフィードEDシリンジ 20mL(テルモ)

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr.(外径2.7mm)](JMS)

ロット番号	771G4S3826
試験回数	1回

結果

試験実施：2023年3月

崩壊・懸濁状態	均一に懸濁した
チューブ通過性	通過した
チューブ通過液のpH	約6.6

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・自動車運転等は注意してください・お知らせ指導箋

医療関係者向け資料

- ・デフェラシロクス顆粒分包90mg/360mg「サワイ」適正使用のお願い

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

