

鉄キレート剤

劇薬・処方箋医薬品※

日本標準商品分類番号

873929

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]

デフェラシロクス顆粒

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

	90mg	360mg
承認番号	30200AMX00337000	30200AMX00338000
薬価収載	2021年6月	2021年6月
販売開始	2021年9月	2021年9月

※注意一医師等の処方箋により使用すること

【警告】

デフェラシロクス製剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミ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。

3) 本剤による治療を開始するにあたっては、下記の総輸血量及び血清フェリチンを参考にすること。

- 1) 人赤血球濃厚液約 $100\text{mL}/\text{kg}$ 以上(成人では約40単位以上に相当)の輸血を受けた場合。
- 2) 輸血による慢性鉄過剰症の所見として、血清フェリチンが継続的に高値を示す場合。〔重要な基本的注意〕7)の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【用法・用量】

通常、デフェラシロクスとして $12\text{mg}/\text{kg}$ 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 $18\text{mg}/\text{kg}$ を超えないこと。

【組成・性状】

・組成

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	

・製剤の性状

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」
剤形	顆粒剤	
性状	白色	

【効能・効果】

輸血による慢性鉄過剰症(注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 1) 輸血による慢性鉄過剰症の治療は、まず注射用鉄キレート剤による治療を考慮し、本剤は血小板減少や白血球減少を併発していて注射による出血や感染のおそれがある患者、あるいは頻回の通院治療が困難な場合など、連日の鉄キレート剤注射を実施することが不適当と判断される患者に使用すること。
- 2) 本剤は、原疾患の支持療法のために現在及び今後も継続して頻回輸血を必要とする患者に使用すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 1ヵ月あたりの輸血量が人赤血球濃厚液 $7\text{mL}/\text{kg}$ 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 $6\text{mg}/\text{kg}$ を投与することを考慮すること。
- 2) 高度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害のある患者への投与は避けることが望ましい。なお、中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害のある患者では、開始用量を約半量に減量すること。〔慎重投与〕2)の項参照)
- 3) 投与開始後は血清フェリチンを毎月測定すること。用量調節にあたっては、患者の血清フェリチンの推移を3~6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3~6 mg/kg の間で段階的に増減を行うこと。なお、本剤投与により血清フェリチンが継続して $500\text{ng}/\text{mL}$ を下回った患者での使用経験は少ないので、本剤による過剰な鉄除去には注意すること。
- 4) 本剤投与によって血清クレアチニンの増加があらわれることがあるので、投与開始前に血清クレアチニンを2回測定し、投与開始後は4週毎に測定すること。腎機能障害のある患者や、腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者では、腎機能が悪化するおそれがあるため、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 $6\text{mg}/\text{kg}$ 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 $6\text{mg}/\text{kg}$ 減量すること。減量後も更に血清クレアチニンの増加が認められる場合には休薬すること。

5)本剤投与によって肝機能検査値異常があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始後1ヵ月間は2週毎、投与開始1ヵ月以降は4週毎に血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、Al-P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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1)腎機能障害のある患者及び腎機能を低下させる薬剤を投与中の患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- 2)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、血中濃度の上昇が報告されている。〕(「用法・用量に関連する使用上の注意」2)の項参照)
- 3)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。〕
- 4)高齢者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- 5)高リスク骨髄異形成症候群の患者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- 6)進行した悪性腫瘍の患者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1)本剤は難治性貧血の治療について十分な知識・経験を持つ医師が使用すること。また、本剤の投与にあたっては、最新の情報¹⁾を参考にし、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。
- 2)尿蛋白を4週毎に測定し、尿蛋白/クレアチニン比が1.0mg/mgを超えた場合は休薬すること。
- 3)下痢又は嘔吐を発現した場合は、腎機能が悪化するおそれがあるので、十分な水分補給を行うこと。
- 4)デフェラシロクス製剤の投与により難聴及び水晶体混濁、視神経炎が報告されているので、投与開始前及び投与後は定期的(6ヵ月毎)に聴力検査及び眼科的検査(眼底検査を含む)を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
- 5)本剤と他の鉄キレート剤療法との併用は、安全性が確立されていないため、推奨されない。
- 6)本剤投与中にめまい、視覚・聴力障害があらわれることがあるので、患者に注意喚起し、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。
- 7)血清フェリチンが1,000又は2,500ng/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。

3. 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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
レバグリニド 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バグリニドを併用投与した場合、レバグリニドの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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

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

2) その他の副作用

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

	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(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDH、血中ビリルビンの増加)、胆石症
皮膚及び皮下組織障害	白血球破砕性血管炎、蕁麻疹、脱毛症、発疹 ^{注)} 、そう痒症、色素沈着障害
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加、蛋白尿
全身障害	発熱、浮腫、疲労

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔ラットにおいて、高用量で胎児の骨格変異の発現頻度

(100mg/kg/日)及び死産児数(90mg/kg/日)が増加したとの報告がある。動物実験において、胎児へ移行したとの報告がある(ラット・30mg/kg投与・母体の15%量の移行、ウサギ・40mg/kg投与・母体の1.2%量の移行。)

2) 本剤服用中は授乳を避けさせること。〔ラットで母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 1) 化学的便潜血検査で、本剤により排泄された鉄により偽陽性を示す可能性がある。
- 2) 本剤投与中に血清鉄及び不飽和鉄結合能の測定値が見かけ上、高値を示す可能性がある。

9. 過量投与

海外において、鉄過剰の β サラセミア患者における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。

- 1) **徴候、症状**: 急性の症状として悪心、嘔吐、頭痛及び下痢があらわれる可能性がある。
- 2) **処置**: 催吐又は胃洗浄並びに対症療法等の適切な処置を行うこと。

10. その他の注意

1) 因果関係は明らかではないが、デフェラシロクス製剤の投与中に好中球減少、血小板減少、貧血増悪等の血球減少が、主として骨髄不全を合併しやすい血液疾患患者においてあらわれたとの報告がある。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、原因が明らかでない血球減少があらわれた場合には休薬すること。

本剤による治療の再開については、血球減少の原因が本剤以外の要因であることが判明した場合とすること。

2) 類薬であるデフェロキサミンと1日500mg以上(経口)のビタミンCとの併用では、心機能の低下がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

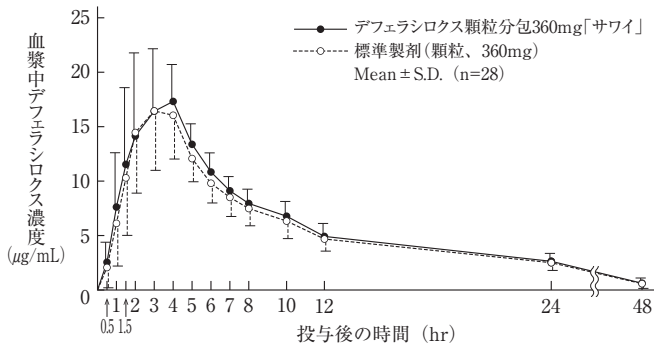
デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男性にそれぞれ1包(デフェラシロクスとして360mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中デフェラシロクス濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

なお、デフェラシロクス顆粒分包360mg「サワイ」と容れ目違いであるデフェラシロクス顆粒分包90mg「サワイ」についても標準製剤と生物学的に同等であると判断された。

各製剤1包投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
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
標準製剤(顆粒、360mg)	18.0 ± 3.6	3.1 ± 1.0	13.1 ± 3.2	191.7 ± 35.0

(Mean ± S.D., n=28)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax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。

【薬効薬理】

デフェラシロクスは3価の鉄イオンに選択的な鉄キレート剤である。デフェラシロクスにより、体内に蓄積した鉄は胆汁を介して排泄される。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

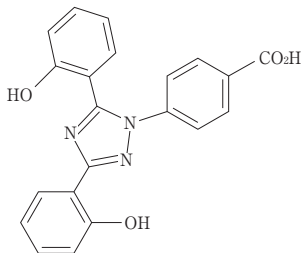
一般名：デフェラシロクス (Deferasirox)

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

分子式：C₂₁H₁₅N₃O₄

分子量：373.36

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。アセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

分包包装したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、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。^{4)、5)}

【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)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

- 1) 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
- 2) 沢井製薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]
- 3) Hershko, C. et al., Blood, **97**(4), 1115(2001).
- 4)、5) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

H01 B210602

① ② ③ ④