

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（1998年9月）に準拠して作成

鉄排泄剤

劇薬、処方箋医薬品

デスフェラル[®] 注射用 500mg
Desferal[®] for injection 500mg
注射用デフェロキサミンメシル酸塩

剤 形	注射剤
規 格 ・ 含 量	1バイアル中デフェロキサミンメシル酸塩（日局） 500mg
一 般 名	和名：デフェロキサミンメシル酸塩（JAN） 洋名：Deferoxamine Mesilate（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年3月22日 （販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 （販売名変更による） 発 売 年 月 日：1975年2月21日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
担当者の連絡先・電話番号 ・FAX 番号	

®：登録商標

本 IF は 2015 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	5
I-1 開発の経緯.....	1	V-1 効能又は効果.....	5
I-2 製品の特徴及び有用性.....	1	V-2 用法及び用量.....	5
II. 名称に関する項目	2	V-3 臨床成績.....	5
II-1 販売名.....	2	(1) 臨床効果.....	5
(1) 和名.....	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験.....	5
(2) 洋名.....	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験.....	6
(3) 名称の由来.....	2	(4) 検証的試験.....	6
II-2 一般名.....	2	1) 無作為化平行用量反応試験.....	6
(1) 和名（命名法）.....	2	2) 比較試験.....	6
(2) 洋名（命名法）.....	2	3) 安全性試験.....	6
II-3 構造式又は示性式.....	2	4) 患者・病態別試験.....	6
II-4 分子式及び分子量.....	2	(5) 治療的使用.....	6
II-5 化学名（命名法）.....	2	1) 使用成績調査・特別調査・	
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	市販後臨床試験.....	6
II-7 CAS 登録番号.....	2	2) 承認条件として実施予定の内容又は	
III. 有効成分に関する項目	3	実施した試験の概要.....	6
III-1 有効成分の規制区分.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	7
III-2 物理化学的性質.....	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	7
(1) 外観・性状.....	3	VI-2 薬理作用.....	7
(2) 溶解性.....	3	(1) 作用部位・作用機序.....	7
(3) 吸湿性.....	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	8
(5) 酸塩基解離定数.....	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法.....	8
(6) 分配係数.....	3	(1) 治療上有効な血中濃度.....	8
(7) その他の主な示性値.....	3	(2) 最高血中濃度到達時間.....	8
III-3 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	(3) 通常用量での血中濃度.....	8
III-4 有効成分の確認試験法.....	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度.....	8
III-5 有効成分の定量法.....	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ.....	8
IV. 製剤に関する項目	4	(1) 吸収速度定数.....	8
IV-1 剤形.....	4	(2) バイオアベイラビリティ.....	8
(1) 剤形の区別、規格及び性状.....	4	(3) 消失速度定数.....	8
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、		(4) クリアランス.....	8
粘度、比重、安定な pH 域等.....	4	(5) 分布容積.....	8
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び		(6) 血漿蛋白結合率.....	8
種類.....	4	VII-3 吸収.....	8
IV-2 製剤の組成.....	4	VII-4 分布.....	9
(1) 有効成分（活性成分）の含量.....	4	(1) 血液－脳関門通過性.....	9
(2) 添加物.....	4	(2) 胎児への移行性.....	9
IV-3 注射剤の調製法.....	4	(3) 乳汁中への移行性.....	9
IV-4 製剤の各種条件下における安定性.....	4	(4) 髄液への移行性.....	9
IV-5 溶解後の安定性.....	4	(5) その他の組織への移行性.....	9
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	4	VII-5 代謝.....	9
IV-7 製剤中の有効成分の確認試験法.....	4	(1) 代謝部位及び代謝経路.....	9
IV-8 製剤中の有効成分の定量法.....	4	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の	
IV-9 容器の材質.....	4	分子種.....	9
		(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	9
		(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	9
		(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	9

VII-6	排泄	9
	(1) 排泄部位	9
	(2) 排泄率	9
	(3) 排泄速度	9
VII-7	透析等による除去率	9
	(1) 腹膜透析	9
	(2) 血液透析	9
	(3) 直接血液灌流	9
VII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	10
VII-1	警告内容とその理由	10
VII-2	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	10
VII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	10
VII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	10
VII-5	慎重投与内容とその理由	11
VII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12
VII-7	相互作用	13
	(1) 併用禁忌とその理由	13
	(2) 併用注意とその理由	13
VII-8	副作用	13
	(1) 副作用の概要	13
	1) 重大な副作用と初期症状	13
	2) その他の副作用	14
	(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	14
	(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	15
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	15
VII-9	高齢者への投与	15
VII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
VII-11	小児等への投与	15
VII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	15
VII-13	過量投与	15
VII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	15
VII-15	その他の注意	16
VII-16	その他	16

IX.	非臨床試験に関する項目	17
IX-1	一般薬理	17
IX-2	毒性	18
	(1) 単回投与毒性試験	18
	(2) 反復投与毒性試験	18
	(3) 生殖発生毒性試験	18
	(4) その他の特殊毒性	18

X.	取扱い上の注意等に関する項目	19
X-1	有効期間又は使用期限	19
X-2	貯法・保存条件	19
X-3	薬剤取扱い上の注意点	19
X-4	承認条件	19
X-5	包装	19
X-6	同一成分・同効薬	19
X-7	国際誕生年月日	19
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	19
X-9	薬価基準収載年月日	19
X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	19
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	19
X-12	再審査期間	19
X-13	長期投与の可否	19
X-14	厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	19
X-15	保険給付上の注意	19

XI.	文献	20
XI-1	引用文献	20
XI-2	その他の参考文献	20

XII.	参考資料	21
XII-1	主な外国での発売状況	21

XIII.	備考	24
XIII-1	その他の関連資料	24

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

デスフェラールは、スイス・バーゼルのCIBA社、チューリッヒのETH有機化学研究所、及び特殊植物学研究所により共同開発された鉄排泄剤である。1957年から63年にかけて、これらの機関でActinomycetesの代謝産物の研究が行われ、その結果*Streptomyces pilosus*菌株の代謝産物であるフェリオキサミンBと呼ばれる赤褐色の鉄キレート化合物を得た。この物質から3価の鉄イオンを除去するとデフェロキサミンBが得られる。そのメタンスルホン酸塩がデスフェラールである。

本剤は1963年にスイスで初めて発売された。国内では、一般毒性試験、催奇形性試験及び吸収代謝・排泄等の薬効薬理試験を追試し、臨床医家からの要望に対し、サンプル供給を行って臨床的に使用されてきた。しかし、一日も早く本剤を国内導入するよう強い要望が多く、医療関係者から寄せられ、国内資料の不足を外国資料にて補足した形で承認申請を行い、1975年に鉄排泄剤として発売され、現在に至る。その後、医療事故防止に係る販売名に関する一般原則に従って販売名称変更の申請を行い、2007年3月に「デスフェラールバイアル」から新しい販売名「デスフェラール注射用」として承認・薬価収載された。

I-2. 製品の特徴及び有用性

- 1) デスフェラールは、国内で唯一の注射用鉄キレート剤である。
- 2) デスフェラールは、3価の鉄イオンと特異的に結合して、安定なキレート化合物（フェリオキサミンB）を形成し体内から排泄される。
- 3) 承認時まで及び承認時以降の調査の累計598例中29例（4.9%）に30件の副作用が認められている。その内訳は、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の肝機能障害7件（1.2%）、けん怠感等の全身症状5件（0.8%）、水晶体混濁等の視力障害4件（0.5%）、発疹等の皮膚障害3件（0.5%）、難聴等の聴力障害2件（0.3%）、骨痛等の筋・骨格系障害2件（0.3%）等であった。

II. 名称に関する項目

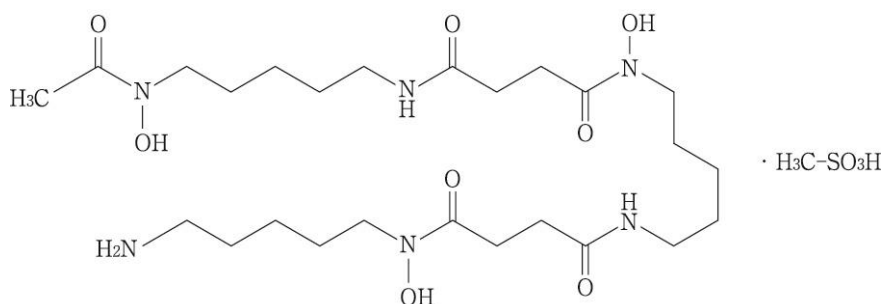
II-1. 販売名

- (1) 和名 デスフェラル注射用500mg
(2) 洋名 Desferal®for injection 500mg
(3) 名称の由来 該当資料なし

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) デフェロキサミンメシル酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法) Deferoxamine Mesilate (JAN)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

C₂₅H₄₈N₆O₈ · CH₄O₃S
656.79

II-5. 化学名 (命名法)

N-[5-(Acetylhydroxyamino)pentyl]-*N'*-(5-{3-[(5-aminopentyl)hydroxycarbonyl]-propanoylamino}pentyl)-*N'*-hydroxysuccinamide monomethanesulfonate

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : Ba-33, 112

II-7. CAS 登録番号

138-14-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール（99.5）、2-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

92%RHで吸湿性を認める。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約147℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.5～5.5である（日本薬局方）。

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温*、遮光	60 ヶ月	ファイバードラム内に 二重ポリエチレン袋	安定

測定項目：外観、類縁物質、水分、含量等

*室温：2～25℃

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「デフェロキサミンメシル酸塩」確認試験法による

Ⅲ-5. 有効成分の定量法

日本薬局方「デフェロキサミンメシル酸塩」定量法による

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- (1) 剤形の区別、規格及び性状
- (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

区別：用時溶解して用いる注射用バイアル
性状：白色～微黄白色の塊（凍結乾燥品）

注射用水5mLを加えて溶解するとき、溶液は無色～微黄色澄明である。
また、pH及び浸透圧比は以下のとおりである。

	pH	浸透圧比 (生理食塩水に対する比)
500mg/ 5mL注射用水	4.0～6.0	約1

- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量
- (2) 添加物

1バイアル中デフェロキサミンメシル酸塩（日局）500mgを含有する。

なし

IV-3. 注射剤の調製法

筋肉内投与、点滴静注いずれの場合も、本剤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。
調製時：溶液が乳濁した場合には使用しないこと。

IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60%RH	36ヵ月	ガラスバイアル	安定

測定項目：外観、類縁物質、含量、pH等

IV-5. 溶解後の安定性

該当資料なし

IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

IV-7. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

IV-8. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV-9. 容器の材質

バイアル：無色透明ガラス
ゴム栓：ブチルゴム

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

下記疾患における尿中への鉄排泄増加
 原発性ヘモクロマトーシス
 続発性ヘモクロマトーシス

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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値を参考にすること。

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

（理由）

- 1) 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）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、治療開始の目安として記載した。
- 2) 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。また、血清フェリチン値が1,000又は2,500ng/mLを超えた場合に、臓器障害や生存期間に影響することが示唆されている（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。これらのことから、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治療開始の目安として記載した。

V-2. 用法及び用量

本剤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1000mg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1000mg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。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

原発性ヘモクロマトーシス22例、続発性ヘモクロマトーシス35例での1日尿中排泄鉄量は下表のとおりである。1日投与量、投与期間は500～1,000mg、3週～3カ月が多くを占める。

疾患名		原発性ヘモクロマトーシス	続発性ヘモクロマトーシス				
症例数		22	35				
#	平均	3mg 以上	12/14 (85.7)				
		5mg 以上	10/14 (71.4)				
		10mg 以上	4/14 (28.6)				
	最高	3mg 以上	15/16 (93.8)				
		5mg 以上	13/16 (81.3)				
		10mg 以上	8/16 (50.0)				
		16/17 (94.1)	14/17 (82.3)	10/17 (58.8)	26/26 (100)	24/26 (92.3)	19/26 (73.1)

#：一日平均量及び/又は一日最高量の記載があるものを母数とし、分子は各排泄量以上を認めた例数の累計

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験	
1) 無作為化平行用 量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・ 特別調査・ 市販後臨床試験	該当しない
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した 試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

鉄キレート剤（デフェラシロクス）

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

生体の過剰な鉄を除去することは、遺伝性ヘモクロマトーシスやサラセミア、鎌状赤血球症などの遺伝性貧血や、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome ; MDS）などの骨髄不全における赤血球輸血後の慢性鉄過剰症に対するもっとも有効な支持療法である。鉄過剰が進行すると、原疾患にかかわらず、肝臓・心臓その他諸臓器の臓器障害が生じ、最終的には臓器不全により早期に死亡することが知られている。過剰な鉄を除去する治療法として、大別すると瀉血療法と薬物療法がある。前者は遺伝性ヘモクロマトーシスや貧血のない二次性鉄過剰症、後者は瀉血を施行しえない状態の患者に対して、長期間輸血に伴う輸血後鉄過剰症の治療に主に利用される。骨髄不全と総称される一連の疾患では、生体が必要な赤血球を自己骨髄で産生できないため、定期的に体外から赤血球を補給する必要がある。この体外から負荷された赤血球にはヘモグロビン鉄が大量に含まれているため、通常自己の赤血球産生と崩壊により生じる鉄と、わずかの消化管からの吸収鉄で構成される生体鉄代謝のバランスが崩れ、体外への能動的鉄排泄能をもたない生体は輸血後鉄過剰症をひき起こす。輸血後鉄過剰症では、肝不全・心不全など生命予後を左右する合併症や、糖尿病・副腎・甲状腺障害、思春期以前では成長障害や性徴不全などがひき起こされる¹⁾。

デフェロキサミンメシル酸塩は、3価の鉄に対して選択的に強い親和性を示す6座のキレート剤であり、鉄と1:1で結合し、尿及び胆汁へほぼ同程度の割合で排出させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 3価の鉄イオンと結合して安定な水溶性のフェリオキサミンBを形成する。その安定度恒数は 10^{31} であり、EDTA (10^{25}) よりも強い (*in vitro*)^{2,3)}。理論的にはデフェロキサミンメシル酸塩100mgは3価の鉄イオン8.5mgと結合する。
2. フェリチン及びヘモジデリンから鉄を除去するが⁴⁾、ヘモグロビン鉄とは反応せず (*in vitro*)、ミオグロビン又は呼吸系酵素中のポルフィリン鉄とは反応しないと考えられている²⁾。また、生体内ではトランスフェリンからの鉄はほとんど除去しない⁵⁾。
3. 肝実質細胞内でフェリチンもしくはヘモジデリン鉄と結合し、胆汁を介して排泄され、肝細胞外では網内細胞由来の鉄と結合し、腎を介して排泄されるが、この肝細胞外での鉄結合はトランスフェリンの鉄結合能飽和後においてのみ認められる (ラット)⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

- | | |
|-------------------|--------|
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 該当資料なし |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 該当資料なし |
| (3) 通常用量での血中濃度 | 該当資料なし |
| (4) 中毒症状を発現する血中濃度 | 該当資料なし |

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- | | |
|-----------------|------------------------------------|
| (1) 吸収速度定数 | 該当資料なし |
| (2) バイオアベイラビリティ | 該当資料なし |
| (3) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (4) クリアランス | 該当資料なし |
| (5) 分布容積 | 該当資料なし |
| (6) 血漿蛋白結合率 | ヒト血清中におけるデフェロキサミンの蛋白結合率は10%以下であった。 |

VII-3. 吸収

外国人のデータ

健康成人及び輸血性鉄過剰症患者にデフェロキサミンメシル酸塩10mg/kgを1回静脈内投与した場合、3分後の血漿中濃度は80～130 $\mu\text{mol/L}$ であり、血漿中消失半減期5～10分で速やかに低下する。一方、フェリオキサミンBはデフェロキサミンメシル酸塩投与後数分以内に血漿中に認められ、30分後に最高に達し、この間の平均血漿中フェリオキサミンB濃度は、健康成人 $2.5 \pm 0.30 \mu\text{mol/L}$ 、鉄過剰症患者 $6.1 \pm 1.28 \mu\text{mol/L}$ である⁷⁾。

注) 本剤の効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス又は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「本剤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5 mL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1000mg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1000mg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。

VII-4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	該当資料なし
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし
(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
VII-5. 代謝	<p><参考>動物のデータ デフェロキサミンメシル酸塩の代謝産物には、3種見出されており、主代謝産物は、アミノ基がカルボキシル基に置換されたものである。</p>
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位	<p>外国人のデータ デフェロキサミンメシル酸塩500mgを1日2回筋肉内投与した場合、主としてフェリオキサミンBの形で尿中及び糞便中へ排泄され、ヘモクロマトーシス患者のデフェロキサミンメシル酸塩投与後に増加する総排泄鉄量(尿及び糞便中)の30～50%が糞便中に認められる⁸⁾。 健康成人及びヘモクロマトーシス患者に500mgを1回筋肉内投与した場合、12時間までの尿中排泄率は未変化体及びフェリオキサミンBとして健康成人平均33.1%、患者60.5%であり、そのほとんどが3時間以内に排泄される⁹⁾。</p>
(2) 排泄率	「VII-6. (1) 排泄部位」の項参照
(3) 排泄速度	「VII-6. (1) 排泄部位」の項参照
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	フェリオキサミンBは透析膜を通過する ¹⁰⁾ 。
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

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

なし

VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 無尿又は重篤な腎障害のある患者（透析中の患者を除く）〔金属錯体の約半分は腎を介して排泄されるため、無尿又は重篤な腎障害のある患者では、排泄が遅延する。なお透析膜は通過するので透析患者には投与可能である。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(解説)

1. デフェロキサミンメシル酸塩は3価の鉄イオンと結合して、水溶性で安定なフェリオキサミンBを形成し、主として尿中及び糞便中に排泄される。無尿又は重篤な腎障害のある患者では排泄機構が障害されており、フェリオキサミンBが尿中に有効に排泄されないため設定した。なおフェリオキサミンBは透析膜を通過するので、透析患者には投与可能である。
2. 一般にある薬剤に過敏症を呈した例に、同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な症状を生じる可能性もあるため投与禁忌である。
3. 動物実験で胎児の骨格異常が認められたとの報告がある。妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 腎機能障害のある患者（透析中の患者を含む）〔眼障害、聴力障害等の副作用があらわれやすい。〕
- (2) 血清フェリチン値の低い患者〔血清フェリチン値が2,000ng/mL以下の患者では眼障害、聴力障害等の副作用があらわれやすい。〕
- (3) 重篤な肝障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (4) 糖尿病患者〔網膜病変があらわれやすい。〕

（解説）

- (1) 本剤の高用量を持続的に（注入ポンプを用い12～24時間かけて）静脈内又は皮下投与した例や、透析患者の鉄過剰症、アルミニウム過剰症に対して投与された例において、網膜・視神経障害や難聴等の重要な副作用が報告されている。これらの副作用の原因についてはまだ十分に解明されていないが、特に高用量持続投与を行った場合や、透析患者あるいは腎機能の低下している患者に投与された場合には、本剤が体内に長く停滞すると考えられ、これら感覚神経系等の副作用が発現しやすいものと考えられる。
- (2) 本剤による眼障害・聴力障害は「VIII-5. (1) 1) 重大な副作用と初期症状」の項にも記載されているが、これらの感覚器障害は血清フェリチン値が低い患者に高用量を投与した場合、より発現しやすいとの報告があり、注意喚起のため設定した。
- (3) ヘモクロマトーシスの患者に本剤を投与し、肝機能が改善されたとする報告も多いが、アルミニウム除去に用いた例で肝機能悪化例も報告されており、重篤な肝障害のある患者に本剤を投与する場合には、定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与する必要がある。
- (4) 長期間本剤の投与を受けている患者において、ブドウ糖負荷試験での血糖値が126mg/dL以上の症例に電気生理学的検査等での眼科的異常例が多いとの報告がある。糖尿病はその合併症として全身の血管障害を呈するが、特に細小血管症（microangiopathy）が基礎となって網膜症を生じやすく、糖尿病患者における網膜症の発生頻度は30%を超えるといわれる。
したがって、糖尿病患者に本剤を投与した場合、網膜病変を生じやすい可能性があるため、慎重に投与する必要がある。

注）本剤の効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス又は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「本剤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5 mL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1000mg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1000mg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。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 原発性ヘモクロマトーシスの治療には、まず瀉血療法を行うべきである。本剤は貧血、低蛋白血症等で瀉血療法が困難な場合にのみ適用すること。
- (2) まれに視力障害、聴力障害があらわれることがあるので、投与に際しては定期的に眼科的検査及び聴力検査を行うこと。
- (3) 本剤投与中、特に投与開始初期には尿中鉄排泄量及び血清フェリチン値を定期的に検査し、用法及び用量の調整を行うこと。
- (4) 低血清フェリチン値の小児に対し、高用量を使用した場合、成長遅延、骨成長発育障害があらわれやすいとの報告があるので、小児に投与する場合は定期的に身長、体重を測定すること。
- (5) 本剤投与中にめまい、視覚・聴覚障害を訴える患者には、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないこと。
- (6) 血清フェリチン値が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¹¹⁻¹³⁾。

(解説)

- (1) 原発性ヘモクロマトーシスでは鉄沈着量も多く瀉血療法が第一選択である。瀉血で問題となるのは蛋白などの血漿成分の減少と貧血である。特に肝硬変による低蛋白血症のため瀉血が継続できない場合等はキレート療法が第一選択となる。
- (2) 水晶体混濁（白内障）、網膜・視神経障害の視力障害、及び難聴等の聴力障害が報告されているので、眼科的検査として視力検査、視野検査、眼底検査、色覚検査、光眼底検査、蛍光電気生理学的検査等、又、聴力検査として純音聴力検査、語音聴力検査等を早期発見の目的で定期的に検査する必要がある。
- (3) 本来、用法及び用量は、個々の患者の鉄蓄積の重篤度による治療過程の中で設定し、最小有効量が適応されるべきである。本剤による鉄キレート療法のレスポンスを評価するためには、投与開始初期は尿中排泄量及び血清フェリチン値を定期的に検査し、徐々に増量して本剤の有効量を確立することが重要である。
- (4) サラセミアによる慢性鉄過剰症では、その二次的症狀として発育・成長障害が報告されているが、本剤投与患者での骨異常、成長遅延等の報告もみられることから注意喚起のため設定した。
- (5) 本剤投与により、めまい、けん怠感、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。
- (6) 類薬（デフェラシロクス）で血清フェリチン値の上昇による影響とその値について記載¹¹⁻¹³⁾があることから、注意喚起のために設定した。

注) 本剤の効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス又は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「本剤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5 mL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1000mg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1000mg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。

Ⅷ-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

なし

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンC	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ので、併用際には心機能に注意すること。	機序は不明である。 危険因子：心機能不全のある患者
プロクロルペラジン	一過性の意識障害があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

Ⅷ-8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時まで及び承認時以降の調査の累計598例中29例（4.9%）に30件の副作用が認められている。その内訳は、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の肝機能障害7件（1.2%）、けん怠感等の全身症状5件（0.8%）、水晶体混濁等の視力障害4件（0.5%）、発疹等の皮膚障害3件（0.5%）、難聴等の聴力障害2件（0.3%）、骨痛等の筋・骨格系障害2件（0.3%）等であった。

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫があらわれることがある。観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 眼障害：水晶体混濁、視力低下（0.5%未満）、夜盲、色覚異常、視野欠損、霧視、網膜色素変性、視力消失、視神経炎、暗点、角膜混濁（頻度不明）があらわれることがある。観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与（2）」の項参照）
- 3) 聴力障害：難聴等の聴力障害（0.5%未満）、耳鳴、高音域での感音性難聴（頻度不明）があらわれることがある。観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与（2）」の項参照）
- 4) エルシニア感染症（0.5%未満）：エルシニア敗血症等の感染症（*Y.enterocolitica*, *Y.pseudotuberculosis*による）を起こすことがある。発熱、下痢、腹痛等の症状があらわれた場合には投与を中止し、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 5) ムーコル症（頻度不明）：ムーコル症等の重症真菌感染症があらわれることがある。観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 急性腎不全、腎尿細管障害（頻度不明）：急性腎不全、腎尿細管障害があらわれることがある。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。

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満
血液	血小板減少、白血球数減少	—
神経系	めまい、頭痛、痙攣	—
循環器 ^{注1)}	低血圧、頻脈	—
胃腸	下痢、腹痛、嘔吐	嘔気
肝臓	黄疸	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等）
過敏症 ^{注2)}	紅斑、蕁麻疹	発疹
筋骨格系障害	筋痙縮、関節痛	骨痛
腎臓	血尿、乏尿、血中クレアチニン増加	—
全身症状	発熱	けん怠感
注射部位・適用部位	硬結	疼痛
その他	血清Ca低下、副甲状腺機能亢進症の悪化	—

注1) 静脈内投与により、このような症状があらわれることがあるので、点滴静注の場合の注入速度に注意すること。

注2) このような場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用頻度のまとめ（昭和53年1月まで）

対象	時期	承認時までの調査	承認時以降の調査 (昭和53年1月31日まで)	計
調査施設数		47	108	155
調査症例数		99	232	331
副作用発現症例数		2	11	13
副作用発現件数		2	12	14
副作用発現症例率		2.02%	4.74%	3.93%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	承認時以降の調査	計
消化器系	0	1 (0.43)	1 (0.30)
嘔気	0	1 (0.43)	1 (0.30)
皮膚	1 (1.01)	0	1 (0.30)
発疹	1 (1.01)	0	1 (0.30)
筋・骨格系	1 (1.01)	2 (0.86)	3 (0.91)
骨痛	0	1 (0.43)	1 (0.30)
筋力低下	0	1 (0.43)	1 (0.30)
注射部位の疼痛	1 (1.01)	0	1 (0.30)
泌尿器系	0	2 (0.86)	2 (0.60)
尿路感染症の増悪	0	2 (0.86)	2 (0.60)
感覚器系	0	1 (0.43)	1 (0.30)
水晶体混濁	0	1 (0.43)	1 (0.30)
肝・胆管系	0	2 (0.86)	2 (0.60)
肝機能障害	0	2 (0.86)	2 (0.60)
全身症状	0	4 (1.72)	4 (1.21)
全身倦怠感	0	2 (0.86)	2 (0.60)
全身不快感	0	1 (0.43)	1 (0.30)
全身刺激感	0	1 (0.43)	1 (0.30)

1991年8月の臨床成績調査結果では、副作用は267例（鉄排泄目的62例、アルミニウム排泄目的165例、その他40例）中16例（5.99%）に認められた。その内訳は、白血球減少1例、敗血症（Yersinia感染症）1例、GOT、GPT上昇等の肝機能障害5例、全身発疹1例、かゆみ1例、鉄欠乏性貧血1例、視力障害3例、難聴1例、聴力障害1例、気分不良が1例であった。そのうち、鉄排泄目的で使用された群での副作用の発現は2例（3.23%）で、白血球減少1例、敗血症（Yersinia感染症）1例であった。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	該当資料なし
VIII-9. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で、胎児の骨格異常が認められたとの報告がある。〕
VIII-11. 小児等への投与	「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-13. 過量投与	<p>徴候、症状：本剤の過量投与により、眼障害、聴力障害、腎障害が報告されている。</p> <p>処置：本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお、本剤は血液透析により除去される。</p>
VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<p>(1) 筋肉内注射時：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 注射部位の疼痛、硬結を起こすことがある。 2) 組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 筋肉内投与は必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には特に注意すること。 2. 神経走行部位を避けるよう注意すること。 3. 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 <p>(2) 調製時：溶液が乳濁した場合には使用しないこと。</p> <p>(3) 本剤投与中にクエン酸ガリウム静注によるシンチグラフィーを行う場合は、本剤の投与はあらかじめ中止しておくこと。(本剤とクエン酸ガリウムがキレートを形成し、急速に尿中に排泄されるため、ガリウムスキャンイメージが得られない場合がある)</p>

Ⅷ-15. その他の注意

- (1) 外国で高用量静注療法により間質性肺炎、呼吸困難・チアノーゼを伴う急性呼吸窮迫症候群（ARDS）があらわれたとの報告がある。
- (2) 外国でアルミニウム過剰症の患者への投与（本効能又は効果は国内では未承認）により、神経症状（痙攣等）の悪化、透析性認知症の誘発・悪化がみられたとの報告がある。
- (3) 外国で運動・感覚神経障害（脱力・感覚異常）があらわれたとの報告がある。
- (4) 尿がフェリオキサミンB（赤褐色）により、着色することがある。

（解説）

- (1) 外国でサラセミアの患者に本剤を高用量（120～200mg/kg以上）静注投与後に間質性肺炎を認めたとの報告がある。
- (2) アルミニウム過剰症の患者に本剤を使用した場合、血清中のアルミニウムが本剤とキレートを形成し、組織に沈着していたアルミニウムが一度に血中に放出され、一時的に血清アルミニウムレベルが上昇する場合がある。その結果アルミニウムによる中毒症状（認知症症状）が悪化する場合がある。
- (3) 外国でサラセミア患者に本剤を高用量（120mg/kg/日）で静脈内投与したところ、神経障害が見られたとの報告がある。
- (4) 本剤による尿の着色は、本剤が鉄イオンと結合してフェリオキサミンB（赤褐色を呈する）を形成したことに由来するものである。

注）本剤の効能又は効果は「原発性ヘモクロマトーシス又は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「本剤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5 mL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1000mg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1000mg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。

Ⅷ-16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

呼吸・循環器系及び腎機能に対する作用

- 1) イヌ（無麻酔及び麻酔下）にデフェロキサミンメシル酸塩10mg/kg、麻酔下ネコにデフェロキサミンメシル酸塩30mg/kg、麻酔下ウサギにデフェロキサミンメシル酸塩30mg/kgを静脈内投与したとき、血圧が低下した。
- 2) イヌにデフェロキサミンメシル酸塩4～5mg/kg及び10mg/kg、ネコにデフェロキサミンメシル酸塩10mg/kgを静脈内投与したとき、末梢血管抵抗が低下した。
- 3) Langendorff法によるネコ摘出心臓を用いた検討で、デフェロキサミンメシル酸塩は18 μ g/mLの濃度まで心拍出量、拍動数、冠循環に影響を与えなかった (*in vitro*) 。
- 4) 麻酔下イヌにデフェロキサミンメシル酸塩300mg/kgを点滴静注したとき、ヒスタミン遊離によると考えられる著明な血液濃縮（ヘマトクリット値の増加）が認められた。
- 5) 麻酔下ウサギにデフェロキサミンメシル酸塩30mg/kgを静脈内投与したとき、呼吸に影響を認めなかった。
- 6) ウサギ、ネコにおいてデフェロキサミンメシル酸塩30mg/kg静脈内投与は、エピネフリン、ハイパーテンシン、アセチルコリンの血圧上昇作用に対して影響を及ぼさなかった。
- 7) イヌにデフェロキサミンメシル酸塩10mg/kgを静脈内投与したとき、糸球体濾過率、腎血漿流量が軽度低下した。この所見は、デフェロキサミンメシル酸塩反復投与により回復した。

中枢神経系に対する作用

ウサギにデフェロキサミンメシル酸塩100mg/kgを静脈内投与したとき、体温に影響は認められなかった。

自律神経系に対する作用

- 1) ウサギ摘出腸管、心臓及び動脈、ならびにモルモット摘出子宮を用いた検討で、デフェロキサミンメシル酸塩は100 μ g/mLの濃度まで収縮反応、自動運動に影響は認められなかった (*in vitro*) 。
- 2) モルモット摘出腸管に対し、デフェロキサミンメシル酸塩100 μ g/mLは抗ヒスタミン作用を示さなかった (*in vitro*) 。

その他の作用

デフェロキサミンメシル酸塩は100 μ g/mLの濃度まで抗菌作用、抗糸状菌作用、抗寄生虫作用を示さなかった (*in vitro*) 。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (LD₅₀, mg/kg)

動物	性	皮下	静脈内
マウス	オス	1820	273
	メス	2000	290
ラット	オス	5550	360
	メス	5500	330

(2) 反復投与毒性試験

ラットにデフェロキサミンメシル酸塩20、50、100、200及び300mg/kg/日を35日間静脈内投与した反復投与毒性試験では、200mg/kg/日以上投与群で投与直後より軽度の眼球突出、瞳孔散大、呼吸困難等の症状がみられ、その後脱力状態が数分続いた後、摂水行動を始め、正常に回復した。また、尿検査では200mg/kg/日以上投与群において、沈渣中の白血球数がやや増加、血液学的検査では、200mg/kg/日以上投与群の雄及び50mg/kg/日以上投与群の雌のヘモグロビン、ヘマトクリット値がやや低下する傾向にあったが、他の検査成績には変化を認めなかった。臓器重量では、下垂体の軽度増加、甲状腺の軽度減少がみられた。病理組織学的検査では300mg/kg/日投与群で白内障がみられた以外、本剤の影響と考えられる異常は認められなかった。

デフェロキサミンメシル酸塩をラットに0、60、100、400、1000mg/kg、マウスに0、5、15、50、150、450、1350mg/kgを1日2回24週間皮下投与した反復投与毒性試験において、ラット雌では60mg/kgで白内障及び腎の色素沈着、マウスでは、150mg/kgで白内障、50mg/kgで腎の色素沈着が認められたが、体重、臓器重量、血液学的、生化学的検査には異常は認められなかった¹⁴⁾。

イヌにデフェロキサミンメシル酸塩20、100、200及び400mg/kg/日を6か月間週に6回皮下投与した試験では、消化管及び膀胱粘膜に炎症が認められた。また、100mg/kg/日以上全ての投与群で白内障の発現がみられた¹⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

マウスの妊娠7～12日にデフェロキサミンメシル酸塩180及び540mg/kg/日を皮下投与した試験では、用量依存的に胎児の胸骨及び指骨の骨化異常又は骨化遅延がみられた。また、ウサギの妊娠6～14日にデフェロキサミンメシル酸塩200mg/kg/日を皮下投与した試験では、胎児の骨格系に異常が認められた¹⁵⁾。

国内では、ラットの妊娠9～14日にデフェロキサミンメシル酸塩400mg/kg及び100mg/kgを1日2回皮下投与した試験では、骨格、体重等において胎児に著明な異常は認められなかった。生後発育についても、異常は認められなかった。また、マウスの妊娠7～12日にデフェロキサミンメシル酸塩0、100、450mg/kgを1日2回皮下投与した試験においても、異常は観察されなかった¹⁶⁾。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1. 有効期間又は使用期限	有効期間：3年（安定性試験結果に基づく） 包装に表示の使用期限内に使用すること
X-2. 貯法・保存条件	冷所保存
X-3. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 注意—医師等の処方箋により使用すること (2) 本剤は、劇薬であり、また処方箋医薬品である
X-4. 承認条件	該当しない
X-5. 包装	デスフェラル注射用500mg：5バイアル
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：デフェラシロクス
X-7. 国際誕生年月日	1962年12月1日（ニュージーランド）
X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日：2007年3月22日 承認番号：21900AMX00704000 <参考> 旧販売名：デスフェラルバイアル 承認年月日：1974年9月6日 承認番号：(49AM輸) 第82号
X-9. 薬価基準収載年月日	2007年6月15日（販売名変更による）
X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11. 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
X-12. 再審査期間	該当しない
X-13. 長期投与の可否	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
X-14. 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	3929402D1028
X-15. 保険給付上の注意	該当しない

XI . 文献

XI -1. 引用文献

- 1) 高後裕 : 血液・腫瘍科 55 (5), 498, 2007 [EXJS00011]
- 2) Keberle, H. : Ann. New York Acad. Sci. 119 (2), 758, 1964 [DESM00139]
- 3) Schwarzenbach, G. et al. : Helv. Chim. Acta 46, 1390, 1963 [DESF00059]
- 4) Wöhler, F. : Acta Haematol. 30, 65, 1963 [DESM00042]
- 5) Hallberg, L. et al. : Scand. J. Haematol. 2, 67, 1965 [DESM00289]
- 6) Hershko, C. : Blood 51 (3), 415, 1978 [DESM00841]
- 7) Summers, M. R. et al. : Br. J. Haematol. 42 (4), 547, 1979 [DESM00893]
- 8) Cumming, R. L. C. et al. : Br. J. Haematol. 17 (3), 257, 1969 [DESM00598]
- 9) Keberle, H. : Iron metabolism, Int. Symp. Aix-en-Provence pp600-602, 1963 [DESM00126]
- 10) Baker, L. R. I. et al. : Clin. Nephrol. 6 (1), 326, 1976 [DESM00904]
- 11) Takatoku, M. et al. : Eur. J. Haematol. 78 (6), 487, 2007 [EXJS00004]
- 12) Malcovati, L. et al. : J. Clin. Oncol. 23 (30), 7594, 2005 [EXJS00001]
- 13) Olivieri, N. F. et al. : New Engl. J. Med. 331 (9), 574, 1994 [EXJS00003]
- 14) 高山昭三 : 基礎と臨床 4 (1), 99, 1970 [DESJ00046]
- 15) Editorial (Ciba Pharmaceutical Co.) : Clin. Pharmacol. Ther. 10 (4), 595, 1969 [DESM00587]
- 16) 高山昭三 : 基礎と臨床 4 (1), 113, 1970 [DESJ00047]

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

本邦における効能・効果、用法・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。

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。

【効能又は効果】

下記疾患における尿中への鉄排泄増加

原発性ヘモクロマトーシス

続発性ヘモクロマトーシス

【用法及び用量】

本剤 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 5 mL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1000mg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1000mg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。

(米国)

販売名 (会社)	発売年	剤形
Desferal® (ノバルティスファーマ)	1968年	凍結乾燥剤： 500mg、2g
効能・効果		
急性鉄中毒の治療及び輸血依存性貧血による慢性鉄過剰症の治療		
●急性鉄中毒 本剤は急性鉄中毒の補助的治療薬であり、標準的治療であるトコンシロップによる催吐、胃洗浄、吸引及び気道確保、輸液・輸血・酸素・昇圧薬投与によるショックのコントロール、アシドーシス補正などに代わるものではない。		
●慢性鉄過剰症 <ul style="list-style-type: none">・本剤は、頻回の輸血による続発性鉄過剰症（サラセミアなどの慢性貧血の治療で生じる）患者において、鉄排泄を促進する。・本剤による長期治療は、肝臓への鉄の蓄積を遅らせ、肝線維症への進行を遅延又は阻止する。・比較的鉄の過剰が少ない3歳以下の患者では、本剤による血中からの鉄の動員が相対的に少ない。このような患者には、著しい鉄の動員（例えば鉄1mg/日以上）がみられないかぎり、通常は本剤を投与すべきでない。・原発性ヘモクロマトーシスの治療には瀉血療法が選択されるため、本剤は適応とならない。		
用法・用量		
●急性鉄中毒 筋肉内投与 筋肉内投与が望ましい投与経路でありショックを呈していないすべての患者に用いること。初期投与量は1000mgとする。その後は4時間毎に500mgを2回投与してもよい。以降は効果発現の程度に応じて500mgを4～12時間毎に投与する。ただし、1日量は6000mgを超えないこと。筋肉内投与時の溶解法は表1を参照。		
静脈内投与 本投与経路は、心血管虚脱の患者に対してのみ用い、緩徐に投与すること。初回1000mg投与時は、投与速度は15mg/kg/時を超えないこと。その後も静脈内投与が必要な場合は、より遅い静注速度とし125mg/時を超えないこと。静脈内投与時の溶解法は表2を参照。溶解された注射液は生理食塩水（0.9%NaCl、0.45%NaClなど）、ブドウ糖液、又は乳酸リンゲル液に加えて溶液を調整する。 初回1000mg投与（静注速度は15mg/kg/時を超えないこと）の後は、500mgを1回あたり4時間かけて2回投与してもよい。以降は効果発現の程度に応じて500mgを4～12時間かけて投与する。1日量は6000mgを超えないこと。 患者の状態が許容できれば、できるだけ速やかに静脈内投与を中止し、筋肉内投与に切り替える。		
●慢性鉄過剰症 皮下投与 小型携帯用持続皮下注入ポンプを使用して、1日投与量1000～2000mg（20～40mg/kg/日）を8～24時間かけて投与する。注入時間は個々の患者に応じて決めること。同程度の鉄が排泄されるのに注入時間が8～12時間と短い患者もいれば、24時間以上の患者もいる。皮下投与時の溶解法は表3を参照。		
静脈内投与 本剤の標準的な推奨投与方法は、8～12時間かけて緩徐に皮下投与することであるが、静脈ラインが確保されている患者では、本剤1日量を静脈内投与することもできる。標準用量は、小児では20～40mg/kg/日（成長が止まるまで平均用量は40mg/kg/日を超えないこと）、成人では40～50mg/kg/日を8～12時間かけ週に5～7日投与（平均用量は60mg/kg/日を超えないこと）、である。静脈内投与速度は15mg/kg/時を超えないこと。静脈内投与時の溶解法は表2を参照。 コンプライアンスが不良の患者では、本剤を同日の輸血前又は輸血後に投与してもよい（例えば、輸血日に1gを4時間以上）。ただし、この方法で投与した場合、鉄バランスへの寄与には限界がある。本剤と輸血の併用は、発疹、アナフィラキシー、低血圧などの副作用の判断を誤る可能性があるため、本剤を輸血と同時に投与すべきではない。		
筋肉内投与 1日量として500～1000mgを筋肉内投与することもできる。1日投与量は1000mgを超えないこと。筋肉内投与時の溶解法は表1を参照。		

表1 筋肉内投与時の調製

本剤を注射用水に溶解

バイアルサイズ	溶解に必要な注射用水量	溶解後の薬剤含有量	溶解後の最終濃度 (/mL)
500mg	2mL	500mg/2.35mL	213mg/mL
2g	8mL	2g/9.4mL	213mg/mL

表2 静脈内投与時の調製

本剤を注射用水に溶解

バイアルサイズ	溶解に必要な注射用水量	溶解後の薬剤含有量	溶解後の最終濃度 (/mL)
500mg	5mL	500mg/5.3mL	95mg/mL
2g	20mL	2g/21.1mL	95mg/mL

表3 皮下投与時の調製

本剤を注射用水に溶解

バイアルサイズ	溶解に必要な注射用水量	溶解後の薬剤含有量	溶解後の最終濃度 (/mL)
500mg	5mL	500mg/5.3mL	95mg/mL
2g	20mL	2g/21.1mL	95mg/mL

2011年12月改訂

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料

特になし

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 〒105-6333

DES00001ZG0001 (EL)