

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

鉄排泄剤
注射用デフェロキサミンメシル酸塩

デスフェラル[®] 注射用 500mg
Desferal[®] for injection 500mg

剤形	注射剤
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	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：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） 販売開始年月日：1975年2月21日
製造販売（輸入）・ 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
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 7 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―

(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に審査・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。

目 次

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

(4) クリアランス	10
(5) 分布容積	10
(6) その他	10
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	10
(1) 解析方法	10
(2) パラメータ変動要因	10
VII-4. 吸収	11
VII-5. 分布	11
(1) 血液－脳関門通過性	11
(2) 血液－胎盤関門通過性	11
(3) 乳汁への移行性	11
(4) 髄液への移行性	11
(5) その他の組織への移行性	11
(6) 血漿蛋白結合率	11
VII-6. 代謝	11
(1) 代謝部位及び代謝経路	11
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	11
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	11
VII-7. 排泄	12
VII-8. トランスポーターに関する情報	12
VII-9. 透析等による除去率	12
VII-10. 特定の背景を有する患者	12
VII-11. その他	12
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
VIII-1. 警告内容とその理由	13
VIII-2. 禁忌内容とその理由	13
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	13
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	13
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	14
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
(1) 合併症・既往歴等のある患者	15
(2) 腎機能障害患者	16
(3) 肝機能障害患者	16
(4) 生殖能を有する者	16
(5) 妊婦	16
(6) 授乳婦	16
(7) 小児等	17
(8) 高齢者	17
VIII-7. 相互作用	17
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	17
VIII-8. 副作用	18
(1) 重大な副作用と初期症状	19
(2) その他の副作用	22
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
VIII-10. 過量投与	23
VIII-11. 適用上の注意	24
VIII-12. その他の注意	25
(1) 臨床使用に基づく情報	25

(2) 非臨床試験に基づく情報	25
-----------------	----

IX. 非臨床試験に関する項目	26
IX-1. 薬理試験	26
(1) 薬効薬理試験	26
(2) 安全性薬理試験	26
(3) その他の薬理試験	26
IX-2. 毒性試験	27
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	27
(3) 遺伝毒性試験	27
(4) がん原性試験	27
(5) 生殖発生毒性試験	28
(6) 局所刺激性試験	28
(7) その他の特殊毒性	28
X. 管理的事項に関する項目	29
X-1. 規制区分	29
X-2. 有効期間	29
X-3. 包装状態での貯法	29
X-4. 取扱い上の注意	29
X-5. 患者向け資材	29
X-6. 同一成分・同効薬	29
X-7. 国際誕生年月日	29
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	29
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	29
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
X-11. 再審査期間	29
X-12. 投薬期間制限に関する情報	29
X-13. 各種コード	29
X-14. 保険給付上の注意	29
XI. 文献	30
XI-1. 引用文献	30
XI-2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	32
XII-1. 主な外国での発売状況	32
XII-2. 海外における臨床支援情報	34
XIII. 備考	36
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	36
(1) 粉碎	36
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	36
XIII-2. その他の関連資料	36

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸、エデト酸
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
LD ₅₀	lethal dose 50%	半数致死量
LIC	liver iron concentration	肝鉄濃度
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

デスフェラルは、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迫試し、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、多くの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「デスフェラルバイアル」から新しい販売名「デスフェラル注射用」として承認・薬価収載された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. デスフェラルは、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。
（「VI-2.（1）作用部位・作用機序」、「VI-2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、眼障害、聴力障害、エルシニア感染症、ムーコル症、急性腎障害、腎尿細管障害が認められている。
（「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

該当しない

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

設定されていない

（2）流通・使用上の制限事項

設定されていない

I-6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

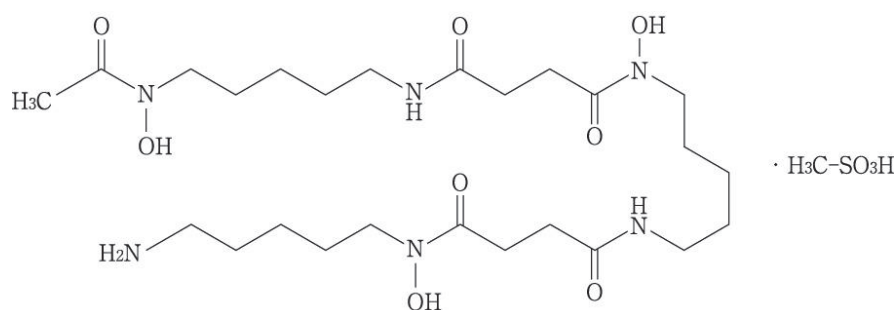
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名 デスフェラル注射用500mg
- (2) 洋名 Desferal[®] for injection 500mg
- (3) 名称の由来 特になし

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)
- (3) ステム alkaloids and organic bases:-ine

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$
 分子量: 656.79

Ⅱ-5. 化学名(命名法) 又は本質

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

Ⅱ-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

記号番号(開発コード): Ba-33, 112

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-2. 有効成分の 各種条件下における 安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温*、遮光	60ヵ月	ファイバードラム内に 二重ポリエチレン袋	60ヵ月まで 規格内で あった

測定項目：外観、類縁物質、水分、含量等

*室温：2～25℃

Ⅲ-3. 有効成分の 確認試験法、定量法

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

定量法：日本薬局方「デフェロキサミンメシル酸塩」定量法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- (1) 剤形の区別 凍結乾燥品。注射用水 5mL を加えて用時溶解して用いる注射用バイアル
- (2) 製剤の外観及び性状 白色～微黄白色の塊（凍結乾燥品）
無色～微黄色澄明（500mg / 5mL 注射用水）
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性 pH : 4.0 ～ 6.0（500mg / 5mL 注射用水）
浸透圧比（生理食塩水に対する比）：約 1（500mg / 5mL 注射用水）
- (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	デスフェラル注射用 500mg
有効成分	1 バイアル中デフェロキサミンメシル酸塩（日局）500mg

- (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

該当しない

IV-6. 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℃/60% RH	36ヵ月	ガラスバイアル	36 ヶ月まで規格内であった

測定項目：外観、類縁物質、含量、pH 等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

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。（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）
溶解後の安定性：該当資料なし

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

IV-9. 溶出性

該当しない

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

500mg × 5 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明ガラス
ゴム栓：ブチルゴム

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

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

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** 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。
- ・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、血清フェリチン値が継続的に高値を示す場合。[8.4 参照]
- 5.2** 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。

（解説）

5.1

- ・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。
- ・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-5. 重要な基本的注意とその理由」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。

- 5.2** 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。

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

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。

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠	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¹⁾。 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²⁾。 また、国内臨床治験例は 42 例であり、デスフェラルの投与量は症例により異なるが 1 日約 500mg～1,000mg で、主として筋注あるいは点滴静注された。最小投与量は、500mg/ 日、5 日間、最高投与量は、1000mg/ 日、約 100 日間で、全例に投与量に応じた鉄排泄（1.3～23mg/ 日）がみられ、症状の寛解を得た。しかし、長期連用した場合でも副作用を認めた例は 1 例もなかった。臨床所見においても、色素沈着の軽減、肝機能改善、血清鉄改善、血液像の改善をみており、アレルギー反応等の副作用はないと報告されている。 以上の臨床データを基にして本剤の用法及び用量を設定した。
V-4. 用法及び用量に 関連する注意	設定されていない
V-5. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない（2009 年 4 月より前の承認品目）
(2) 臨床薬理試験	該当資料なし
(3) 用量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験	
1) 有効性検証試験	該当資料なし
2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(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	該当しない
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

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 ヶ月が多くを占める。

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
# 一日尿中 排泄鉄量	平均	3mg 以上	12/14 (85.7)	16/17 (94.1)
		5mg 以上	10/14 (71.4)	14/17 (82.3)
		10mg 以上	4/14 (28.6)	10/17 (58.8)
	最高	3mg 以上	15/16 (93.8)	26/26 (100)
		5mg 以上	13/16 (81.3)	24/26 (92.3)
		10mg 以上	8/16 (50.0)	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

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学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³⁾。

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*)^{4,5)}。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⁶⁾、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⁴⁾。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⁷⁾。
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）⁸⁾。

(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

VII-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 | 該当資料なし |
| (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
該当資料なし

2) 併用薬の影響
「VIII -7. 相互作用」の項参照 |

VII-2. 薬物速度論的 パラメータ

- | | |
|------------|--------|
| (1) 解析方法 | 該当資料なし |
| (2) 吸収速度定数 | 該当資料なし |
| (3) 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) 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 | 該当資料なし |
| (2) パラメータ変動要因 | 該当資料なし |

VII-4. 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 μ 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 μ mol/L、鉄過剰症患者6.1 $\pm$ 1.28 μ mol/Lである⁹⁾。

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。」である。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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

(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-6. 代謝

該当資料なし

<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。

(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(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

VII-7. 排泄

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¹⁾。

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²⁾。

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

腹膜透析: 該当資料なし

血液透析: フェリオキサミンBは透析膜を通過する¹⁰⁾。

直接血液灌流: 該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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	設定されていない
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 無尿又は重篤な腎障害のある患者（透析中の患者を除く）[9.2.1 参照] 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照] （解説） 2.1 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。（「Ⅷ -6. (2) 腎機能障害患者」の項参照） 2.2 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。 2.3 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。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。（「Ⅷ -6. (5) 妊婦」の項参照）
Ⅷ-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「Ⅴ -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	設定されていない

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** 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。[8.3、9.1.1、9.1.2、9.2.2、11.1.2、11.1.3、13.1 参照]
- 8.2** 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。
- 8.3** 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。[8.1、11.1.2、11.1.3、13.1 参照]
- 8.4** 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。[5.1 参照]

(解説)

- 8.1** 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。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「VIII-10. 過量投与」の項参照）
- 8.2** 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。
- 8.3** 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。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「VIII-10. 過量投与」の項参照）
- 8.4** 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。（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

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. 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。[8.1、11.1.2、11.1.3、13.1 参照]

9.1.2 糖尿病患者

網膜病変があらわれやすい。[8.1、11.1.2、13.1 参照]

9.1.3 心機能不全のある患者

[10.2 参照]

(解説)

9.1.1 本剤による眼障害・聴力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。〔VIII -5. 重要な基本的注意とその理由〕、〔VIII -8. (1) 重大な副作用と初期症状〕、〔VIII -10. 過量投与〕の項参照)

9.1.2 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。〔VIII -5. 重要な基本的注意とその理由〕、〔VIII -8. (1) 重大な副作用と初期症状〕、〔VIII -10. 過量投与〕の項参照)

9.1.3 ビタミン C は、本剤との併用により鉄の排泄を促進する場合があるが¹⁴⁾、他方特に心臓での鉄の細胞毒性を増強する¹⁵⁾。そのため、併用する場合には本剤の治療開始数ヵ月 (約 6 ヶ月) 以降に 1 日 200mg 以下のビタミン C の併用を開始する¹⁶⁾。また、定期的に心機能をモニターし、心機能低下があらわれた場合にはビタミン C を中止する¹⁷⁾。〔VIII -7. (2) 併用注意とその理由〕の項参照)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 無尿又は重篤な腎障害のある患者（透析中の患者を除く）

投与しないこと。金属錯体の約半分は腎を介して排泄されるため、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。[2.1 参照]

9.2.2 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。[8.1、11.1.2、11.1.3、13.1 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 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。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ-10. 過量投与」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

（解説）

9.3.1 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) 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。[2.3 参照]

（解説）

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

（解説）

本剤は非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため、上記のように設定した。

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

定期的に身長、体重を測定すること。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。

(解説)

サラセミアによる慢性鉄過剰症では、その二次的症候として発育・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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与する必要があることから設定した。

VIII-7. 相互作用

(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. 相互作用

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
ビタミンC [9.1.3 参照]	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、併用に際しては心機能に注意すること。	機序は不明である。
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。

(解説)

- ・「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照
- ・これまで本剤とプロクロルペラジンとの相互作用の報告は外国文献で1報(2例)みられている。これは本剤の抗炎症効果をリウマチ様疾患患者7例で検討し、プロクロルペラジンを併用した2例に意識障害が出現したものである。*In vivo*、*in vitro* 試験の結果より、発現機序として、「本剤とプロクロルペラジンの相乗作用により脳脊髄液中に銅濃度上昇と鉄欠乏が生じ、ノルアドレナリン及びセロトニン作動神経系が障害されたため」と考察している。

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。

●症例の概要¹⁸⁾

No	患者		投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由		経過及び処置	転帰
1	女・75歳	進行性 対称性 滑膜炎	総量 42g 約 3 週間	本剤投与終了前日、悪心を訴えたためプロクロルペラジン 5mg 投与。その後、29 時間で 4 回同様に悪心がみられ、その度にプロクロルペラジンが投与された。プロクロルペラジン最終投与 12 時間後（本剤中止 14 時間後）、嘔吐、傾眠が出現。その後悪化し、重度の意識障害が 3 日間続いた後回復。意識障害時、疼痛刺激にはほとんど反応を示さなかったが、focal sign、頭蓋内圧亢進を認めず、脳幹反応も正常。脳 CT 正常。EEG にて左右両半球に対称性に散発する徐波を認めた。	回復
2	男・58歳	多発性 関節炎	総量 36g	本剤投与終了前日、悪心を訴えたためプロクロルペラジン 12.5mg を投与。13 時間後に再度悪心のためプロクロルペラジンが投与された。その 2 時間以内に多弁となり、脱抑制を認め本剤中止。徐々に意識喪失が進行し、2 日間続いたが、4 日後意識は正常に回復。意識消失時は自発的に四肢を動かすが、疼痛刺激にほとんど反応せず。高度の両側性痙縮、自発性クローヌスが出現。Focal sign、頭蓋内圧亢進は認めず、脳幹反応も正常。脳 CT 正常。EEG にて徐波の散発を認めた。本剤中止 12 日後「眼の周りに輪が見える」と訴え、眼底検査にて色素性網膜症を認めた。	回復

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-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（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー、血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 眼障害（頻度不明）

水晶体混濁、視力低下、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、角膜混濁があらわれることがある。[8.1、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2.2、13.1 参照]

11.1.3 聴力障害（頻度不明）

難聴等の聴力障害、耳鳴、高音域での感音性難聴があらわれることがある。[8.1、8.3、9.1.1、9.2.2、13.1 参照]

11.1.4 エルシニア感染症（頻度不明）

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。

11.1.5 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。

11.1.6 急性腎障害、腎尿細管障害（頻度不明）

[13.1 参照]

（解説）

11.1.1 ショック、アナフィラキシー

本剤の投与により、国内外でショック、アナフィラキシー、血管浮腫が報告されたため、注意喚起のため記載した。

頻回輸血を要する鎌状赤血球貧血患者（6歳、少年）に、デフェロキサミン静脈内投与数分後に呼吸困難、鼻漏、血管浮腫がみられた。プレドニゾン／ジフェンヒドラミンの前投与によってもこれらの症状は予防できなかった¹⁹⁾。

また、頻回の輸血に対して2年間デフェロキサミン投与を受けているサラセミア患者（12.5歳、少年）に、局所疼痛、発赤の症状を伴う本剤に対する過敏反応がみられた。これらの症状は局所ステロイド剤や経口抗ヒスタミン薬によっても改善されず、数ヵ月後に重篤なアナフィラキシーを惹起した²⁰⁾。

《国内症例の概要》²¹⁾

患者	17 歳、女性	原疾患	超不安定ヘモグロビン症
副作用歴	デフェロキサミンの 静脈内投与により血管炎	合併症	副甲状腺機能低下、 性腺機能低下
投与方法	1 日量：500mg（11mg/kg）、持続皮下注（6 ～ 7hr）、5 回／週		
本剤を投与開始し1 ヶ月半後、高度の発赤・疼痛を伴う局所反応とショック症状（アナフィラキシー反応）を起こした。デフェロキサミンに対する皮内反応は強陽性で、LST も陽性のため以後の投与は中止した。			

11.1.2 眼障害

本剤を投与した症例で水晶体混濁²²⁾、視力低下²³⁾、夜盲・視野欠損等の網膜障害²⁴⁾、色覚異常²³⁾、霧視²³⁾、網膜色素変性²⁵⁾、視力消失²⁶⁾、視神経炎²⁵⁾、暗点²⁵⁾、角膜混濁²³⁾が発現した報告があるため記載した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (2) 腎機能障害患者」、「Ⅷ-10. 過量投与」の項参照）

11.1.3 聴力障害

本剤による聴覚障害の発現率は文献により様々であるが、主に高周波感音難聴が出現し、症状のないものが多い。海外での報告によるとサラセミアの患者について感音難聴を誘発するリスクファクターとして、①以前に 35mg/kg/24h を超える量を少なくとも 3 ヶ月投与されていたこと、②最高用量投与時の血清フェリチン値が < 2000 $\mu\text{g/L}$ であることがあげられている。さらに、この 2 つのリスクファクターから“治療係数 (TI) = 平均 1 日投与量 (mg/kg) / 血清フェリチン値 ($\mu\text{g/L}$) < 0.025” に調整することで、安全な用量が得られるという報告がある²⁷⁾。

一方、聴覚障害が出現した患者と出現しなかった患者との間で、本剤の投与量、血清フェリチン値ともに有意な差は認められず、本剤の投与量と血清フェリチン値の比についても有意な差は認めなかったとの報告がある。また、初期のヘモクロマトーシスの患者や、本剤の投与量が少ないか投与を受けていない輸血による鉄過剰の患者にも感音難聴がみられることから、キレート療法中の聴覚障害は、投与量よりもむしろ過剰な鉄による可能性があるといわれている²⁸⁾。以上のように聴覚障害のリスクファクターは明らかにされておらず、本剤投与中の患者について（特に中等度以上の鉄過剰のある患者）は、定期的に聴覚機能検査を行う必要がある。（「Ⅷ -5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ -6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ -6. (2) 腎機能障害患者」、「Ⅷ -10. 過量投与」の項参照）

●症例の概要²⁹⁾

No	患者		投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由		経過及び処置	転帰
1	男・37 歳	アルミニウム骨症	1g / 週 約 6 ヶ月 間	左膝関節及び左足関節部の持続性骨痛に本剤投与開始。6 ヶ月後（総投与量 64g 時）に難聴に気が付いた。オーディオグラムは感音性難聴を示した。直ちに投与中止したが、4 ヶ月後のオーディオグラムでは改善はみられていない。遺伝性難聴の家族歴なく、眼底所見の動脈硬化性変化を認めない。	不明

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ial (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。

11.1.4 エルシニア感染症

本剤投与に関連したエルシニア感染症は、海外でいくつか報告があり³⁰⁻³⁴⁾、そのメカニズムについては以下の可能性が考えられている。

一般に微生物の発育には鉄は必須のものであり、通常 siderophore (担鉄細胞) という低分子の鉄結合配位化合物を介してこれを利用している。エルシニアはこの siderophore を自らは産生しないため、その増殖に外因性の siderophore が必要となる。*Y. enterocolitica*、*Y. pseudotuberculosis* は siderophore を産生しえないが、siderophore のレセプターを有するため、本剤のような外因性 siderophore の供給がこれらエルシニアを増殖させると言われている。

そのほか Melby ら³⁰⁾ は、鉄過剰状態にある疾患はある種の感染に対する感受性が明らかに増加しており、*Y. enterocolitica* 敗血症の多くが鉄過剰症患者に発生していること、ヒト新鮮血清は殺菌作用を有するが、鉄投与によりトランスフェリンの飽和が 60 ～ 80% を超えるとこれを失うこと、などをエルシニア敗血症の発現理由としてあげている。

したがって、特に鉄過剰症に本剤が投与された場合、鉄過剰状態と本剤投与が相まって、エルシニアの増殖環境が高まり、重篤な敗血症等の感染症を生じる可能性が考えられる。

11.1.5 ムーコル症

本剤を慢性透析患者のアルミニウム過剰症、鉄過剰症に投与した場合に、致死性のムーコル症 (またはムコール症) が発現したとする文献が国内外で報告されている³⁵⁻³⁹⁾。

ムーコル症発症における本剤の役割については、現時点では不明な点が多い。

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。

11.1.6 急性腎障害、腎尿細管障害

国内外で“急性腎不全”及び“腎尿細管障害”の報告があり、また、CCDS^{注)}に記載されたことから設定した。(「Ⅷ-10. 過量投与」の項参照)

●症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性 年齢	使用理由 (合併症)			
男性 70代	鉄過剰症 (再生不良性 貧血、腎障 害、中耳炎)	1,000mg 4日間	腎不全 投与開始前日：クレアチニン値：1.3mg/dL。 投与開始日：月に8～10単位の輸血。血清フェ リチン値：10,000ng/mL超。 (夕刻)本剤1,000mg/日投与 開始。投与開始時は原疾患進行 (再生不良性貧血)の悪化のた め入院中。 投与2日目：発熱、クレアチニン上昇、聴力 低下が発現。 投与3日目：クレアチニン値：1.7mg/dL。 投与4日目：投薬継続していたが、体温39 度まで上昇し、投与中止。 (投与中止日)クレアチニン値は5.0mg/dLま で上昇。 中止3日後：クレアチニン値：4.8mg/dL。 不明 発熱及びクレアチニン上昇は回 復。	国内 症例 自発 報告
併用薬：シクロスポリン				

注) CCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート)

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であり、本剤のCCDSはスイス ノバルティ
 ス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製
 品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情
 報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
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)}	—	低血圧、頻脈
胃腸	—	下痢、腹痛、嘔気、嘔吐
肝臓	—	黄疸、肝機能障害 (AST、ALT 上 昇等)
過敏症	発疹	紅斑、蕁麻疹
筋骨格系障害	—	筋痙攣、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	疼痛	硬結
その他	—	血清Ca低下、副甲状腺機能亢進症 の悪化

注) 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) 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。

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。

設定されていない

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

眼障害、聴力障害、腎障害が報告されている。[8.1、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2.2、11.1.2、11.1.3、11.1.6 参照]

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能である。

(解説)

海外で過量投与の報告があり、また本剤の CCDS に記載されていることから、過量投与の徴候、症状及び処置について設定した。 (「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (2) 腎機能障害患者」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

溶液が乳濁した場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射時

- (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。
 - ・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、小児等には特に注意すること。
 - ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ・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。

14.3 薬剤投与中の注意

14.3.1 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)

14.3.2 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)

14.1 検査結果では、溶解液に乳濁は認められていないが、万一溶液が乳濁した場合には使用しないよう念のため本項を記載している。

14.2.1 注射部位の疼痛、硬結を起こすことがあることを注意喚起し、組織・神経等への影響を避けるための注意事項を設定した。

14.3.1 本剤を投与中の患者でガリウムシンチグラフィーを行ったところ、本剤とガリウムが錯体を形成し、急速に尿中排泄されるためシンチグラフィーが得られなかったとの報告⁴⁰⁾に基づいて設定した。

14.3.2 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。

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 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

（解説）

15.1.1 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。

15.1.2 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可能性がある。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。

15.1.3 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。

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。

(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

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

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*)。

(3) その他の薬理試験

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. 毒性試験

(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 (雌雄各10/群)	オス	1820	273
	メス	2000	290
ラット (雌雄各10/群)	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（雌雄各10/群）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（雌雄各15/群）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⁴¹⁾。

イヌ（雌雄各3/群）にデフェロキサミンメシル酸塩20、100、200及び400mg/kg/日を6ヵ月間週に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⁴²⁾。

(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

試験	投与期間 動物種 (性別、n/ 群)	投与経路	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/ 日)
胚・胎児発生に 関する試験	妊娠 7 ～ 12 日 マウス (雌、180mg/kg/ 日 : n=11、540mg/kg/ 日 : n=9) ⁴²⁾	皮下投与	180 及び 540mg/kg/ 日	—
	妊娠 6 ～ 14 日 ウサギ (雌、n=15) ⁴²⁾	皮下投与	200mg/kg/ 日	—
	妊娠 9 ～ 14 日 ラット (雌、n=25 ～ 26/群) ⁴³⁾	皮下投与	400mg/kg 及び 100mg/kg を 1 日 2 回投与	—
	妊娠 7 ～ 12 日 マウス (雌、n=12 ～ 13/群) ⁴³⁾	皮下投与	0、100、 450mg/kg を 1 日 2 回投与	—

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⁴²⁾。

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⁴³⁾。

(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

X-1. 規制区分

製 剤：デスフェラル注射用 500mg 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：デフェロキサミンメシル酸塩 劇薬

X-2. 有効期間

3年

X-3. 包装状態での貯法

冷所保存

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：なし
 くすりのしおり：有り
 その他の患者向け資材：なし

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

デスフェラル注射用 500mg

履歴	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
旧販売名 デスフェラル バイアル	1974 年 9 月 6 日	(49AM 輸) 第 82 号	1975 年 1 月 1 日	1975 年 2 月 21 日
販売名変更 デスフェラル 注射用 500mg	2007 年 3 月 22 日	21900AMX00704000	2007 年 6 月 15 日	1975 年 2 月 21 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

該当しない

X-11. 再審査期間

該当しない

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 システム用コード
デスフェラル 注射用 500mg	3929402D1036	3929402D1036	108546402	620005182

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

XI-1. 引用文献

- 1) Cumming, R. L. C. et al.:Br. J. Haematol. 1969; 17(3) : 257-263(PMID : 5806435) [19690071]
- 2) Keberle, H.:Iron metabolism, Int. Symp. Aix-en-Provence 1963; 600-602 [20160120]
- 3) 高後裕:血液・腫瘍科 2007; 55(5) : 498-506 [20080840]
- 4) Keberle, H.:Ann. New York Acad. Sci. 1964; 119(2) : 758-768(PMID : 14219455) [19640017]
- 5) Schwarzenbach, G. et al.:Helv. Chim. Acta 1963; 46(4) : 1390-1400 [19980707]
- 6) Wöhler, F.:Acta Haematol. 1963; 30: 65-87(PMID : 14064792) [19962016]
- 7) Hallberg, L. et al.:Scand. J. Haematol. 1965; 2: 67-79(PMID : 14293617) [19980709]
- 8) Hershko, C.:Blood 1978; 51(3) : 415-423(PMID : 623907) [19780177]
- 9) Summers, M. R. et al.:Br. J. Haematol. 1979; 42(4) : 547-555(PMID : 476006) [19790294]
- 10) Baker, L. R. I. et al.:Clin. Nephrol. 1976; 6(1) : 326-328(PMID : 954239) [19760187]
- 11) Takatoku, M. et al.:Eur. J. Haematol. 2007; 78(6) : 487-494(PMID : 17391310) [20072718]
- 12) Malcovati, L. et al.:J. Clin. Oncol. 2005; 23(30) : 7594-7603(PMID : 16186598) [20080836]
- 13) Olivieri, N. F. et al.:New Engl. J. Med. 1994; 331(9) : 574-578(PMID : 8047081) [19941365]
- 14) O'Brien, R.T.:Ann. N. Y. Acad. Sci. 1974; 232: 221-225(PMID : 4528431) [19740133]
- 15) Dukes, M.N.G. :Meyler's Side Effects of Drugs 1992; 550-555 [19962465]
- 16) Modell, B.:Desferrioxamine 1984; 401(40) : 217-241 [19950662]
- 17) Nienhuis, A.W.:Ann. Intern. Med. 1979; 91(6) : 883-897(PMID : 391118) [19790262]
- 18) Blake, D.R. et al.: Q. J. Med. 1985; 56(219) : 345-355(PMID: 4095247) [19851018]
- 19) Critchlow, M.E. et al.:J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 87(I/II) : 276 [19911527]
- 20) Vania, A. et al.:Int. Cong. Thalass. 1989; 134 [20210090]
- 21) 横田俊一郎 他: 日本小児科学会雑誌 1990; 94(9) : 2035-2040 [19900467]
- 22) Bloomfield, S.E. et al.: J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 1978; 15(3) : 154-156(PMID: 739345) [19780210]
- 23) Rubinstein, M. et al.: Lancet 1985; 1(8432) : 817-818(PMID: 2858690) [19850989]
- 24) Davies, S.C. et al.: Lancet 1983; 2(8343) : 181-184(PMID: 6135026) [19830978]
- 25) Lakhanpal, V. et al.: Ophthalmology 1984; 91(5) : 443-451(PMID: 6739047) [19841061]
- 26) Altmann, P. et al.: Lancet 1988; 1(8593) : 1012-1015(PMID: 2896867) [19881365]
- 27) Porter, J.B. et al.:Br. J. Haematol. 1989; 73(3) : 403-409(PMID : 2605127) [19891453]
- 28) Cohen, A. et al.:J. Pediatr. 1990; 117(2 Pt 1) : 326-330(PMID : 2380834) [19901397]
- 29) 梅谷直樹 他:日本腎臓学会誌 1988; 30(2) : 143-150(PMID : 3386018) [19880092]

- 30) Melby, K. et al.:Br. Med. J. 1982; 285 (6340): 467-468(PMID : 6809127)
[19820826]
- 31) Gordts, B. et al.:Lancet 1984; 1 (8367): 41-42(PMID : 6140358)
[19962467]
- 32) Robins-Browne, R.M. et al.:Lancet 1983; 2 (8363): 1372(PMID :
6139711) [19830987]
- 33) Scharnetzky, M. et al.:Lancet 1984; 1 (8380): 791(PMID : 6143103)
[19841020]
- 34) Chiu, H.Y. et al.:Br. Med. J. 1986: 292 (6513): 97(PMID : 3080107)
[19861221]
- 35) Veis, R. et al.:Kidney Int. 1987; 31(1): 247 [19871313]
- 36) Eiser, A.R. et al.:Am. J. Kid. Dis. 1987; 10(1): 71-73(PMID :
3605086) [19871375]
- 37) Windus, D.W. et al.:Ann. Intern. Med. 1987; 107(5): 678-680(PMID :
3662280) [19871382]
- 38) 久永修一 他:腎と透析 1988; 24(5): 865-870 [19880406]
- 39) 佐々木津:臨床血液 1996; 37(2): 152-157 [19960327]
- 40) Nagamachi, S. et al.:Ann. Nucl. Med. 1988; 2(1): 35-39(PMID : 3275103)
[19880850]
- 41) 高山昭三:基礎と臨床 1970; 4(1): 99-112 [19700102]
- 42) Editorial(Ciba Pharmaceutical Co.):Clin. Pharmacol. Ther. 1969; 10
(4): 595-596(PMID : 5815783) [19690061]
- 43) 高山昭三:基礎と臨床 1970; 4(1): 113-132 [19700103]

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

2020 年 12 月現在、デスフェラルは米国、欧州など世界 60 カ国以上で承認されている。

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

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

6. 用法及び用量

本剤 1 パリアル（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。

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（2021年11月時点）
（米国）

販売名（販売会社）	発売年月	剤形・規格
Desferal [®] (Novartis)	1968年4月	凍結乾燥剤： 500mg
効能又は効果		
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 ・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。		
用法及び用量		
●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 本剤投与経路は、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の量	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

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の量	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

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の量	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

(2021 年 7 月改訂)

XII-2. 海外における 臨床支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

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、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021 年 7 月改訂)	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility Long-term carcinogenicity studies in animals have not been performed with Desferal. Cytotoxicity may occur, since Desferal has been shown to inhibit DNA synthesis <i>in vitro</i>. Delayed ossification in mice and skeletal anomalies in rabbits were observed after Desferal was administered in daily doses up to 4.5 times the maximum daily human dose. No adverse effects were observed in similar studies in rats. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Desferal should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Nursing Mothers It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Desferal is administered to a nursing woman.

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	該当資料なし

2) 小児等への投与に関する海外情報

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、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

定期的に身長、体重を測定すること。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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021 年 7 月改訂)	Pediatric Use Pediatric patients receiving Desferal should be monitored for body weight and growth every 3 months. Safety and effectiveness in pediatric patients under the age of 3 years have not been established (see INDICATIONS AND USAGE, WARNINGS, PRECAUTIONS/Drug Interactions/Vitamin C, and ADVERSE REACTIONS).

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの 通過性

該当しない

XIII-2. その他の関連資料

該当資料なし

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

DES00002ZG0001 (GM)