

貯法：冷所保存

有効期間：3年

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

承認番号	21900AMX00704000
販売開始	1975年2月

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)



### 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]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

#### 3.2 製剤の性状

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剤である。

販売名	デスフェラル注射用500mg
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）
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）

### 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

### 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。

### 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。

### 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<sup>1-3)</sup>。[5.1参照]

### 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]

#### 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]

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

### 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。

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（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、角膜炎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、腎尿管障害（頻度不明）

[13.1参照]

## 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 <sup>注)</sup>	—	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。

## 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。

## 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、ガリウムスキュ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。

## 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。

## 16. 薬物動態

### 16.2 吸収

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 μmol/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±0.30 μmol/L、鉄過剰症患者6.1±1.28 μmol/Lである<sup>4)</sup>（外国人のデータ）。

### 16.3 分布

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。

### 16.5 排泄

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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

また、フェリオキサミンBは透析膜を通過する<sup>7)</sup>（外国人のデータ）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 臨床試験

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ヵ月が多くを占める。

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)	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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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る<sup>8)</sup>。鉄と1：1で結合して、安定な水溶性のフェリオキサミンBを形成し、体内から排出される<sup>8)</sup>。

### 18.2 鉄キレート作用

フェリオキサミンBの安定度恒数は10<sup>31</sup>であり、EDTA（10<sup>25</sup>）よりも強い<sup>8,9)</sup>（*in vitro*）。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。

### 18.3 鉄除去作用

フェリチン及びヘモジデリンから鉄を除去するが<sup>10)</sup>、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<sup>8)</sup>。また、健康成人における検討ではトランスフェリンからの鉄はほとんど除去しなかった<sup>11)</sup>。

#### 18.4 肝臓における鉄排泄作用

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<sup>12)</sup> (ラット)。

#### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

デフェロキサミンメシル酸塩 (Deferoxamine Mesilate)

化学名

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

分子式

$C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$

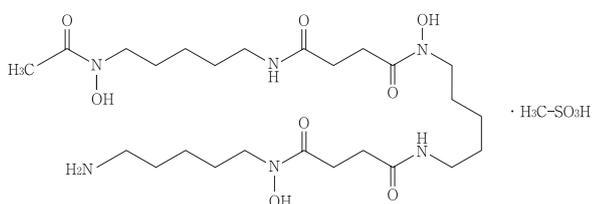
分子量

656.79

性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。

化学構造式



融点

約147℃ (分解)

#### 22. 包装

500mg×5バイアル

#### 23. 主要文献

- 1) Takatoku, M. et al. : Eur. J. Haematol. 2007;78 (6) :487-494 [20072718]
- 2) Malcovati, L. et al. : J. Clin. Oncol. 2005;23 (30) :7594-7603 [20080836]
- 3) Olivieri, N. F. et al. : New Engl. J. Med. 1994;331 (9) :574-578 [19941365]
- 4) Summers, M. R. et al. : Br. J. Haematol. 1979;42 (4) :547-555 [19790294]
- 5) Cumming, R. L. C. et al. : Br. J. Haematol. 1969;17 (3) :257-263 [19690071]
- 6) Keberle, H. : Iron metabolism, Int. Symp. Aix-en-Provence. 1963;600-602 [20160120]
- 7) Baker, L. R. I. et al. : Clin. Nephrol. 1976;6 (1) :326-328 [19760187]
- 8) Keberle, H. : Ann. New York Acad. Sci. 1964;119 (2) :758-768 [19640017]
- 9) Schwarzenbach, G. et al. : Helv. Chim. Acta. 1963;46 (4) :1390-1400 [19980707]
- 10) Wöhler, F. : Acta Haematol. 1963;30:65-87 [19962016]
- 11) Hallberg, L. et al. : Scand. J. Haematol. 1965;2:67-79 [19980709]
- 12) Hershko, C. : Blood. 1978;51 (3) :415-423 [19780177]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30  
(祝日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売

**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

(10)

