

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] フェインジェクト静注500mg
[一 般 名] カルボキシマルトース第二鉄
[申 請 者 名] ゼリア新薬工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 3 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、以下のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
27	11	250mL の生理食塩液で希釈し 6 分以上かけて投与	100mL の生理食塩液で希釈し 6 分以上かけて投与

以上

審査報告書

平成 31 年 1 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] フェインジェクト静注 500 mg

[一 般 名] カルボキシマルトース第二鉄

[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 3 月 29 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にカルボキシマルトース第二鉄を鉄として 500 mg 含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]

分子式: $\text{Fe}_w([\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_a \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_x(\text{OH})_y\text{O}_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$

分子量: 130,000~200,000

化学名:

(日 本 名)

水和された酸化第二鉄とポリ[D-グルコピラノシル(1→4)]-D-グルコン酸との複合体

(英 名)

Poly[D-glucopyranosyl(1→4)]-D-gluconic acid complex of hydrated iron(III) oxide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の鉄欠乏性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

鉄欠乏性貧血

[用法及び用量]

通常、成人に鉄として 1 回あたり 500 mg を週 1 回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として 1,500 mg とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成30年12月26日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] フェインジェクト静注500 mg
[一 般 名] カルボキシマルトース第二鉄
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成30年3月29日
[剤形・含量] 1バイアル中にカルボキシマルトース第二鉄を鉄として500 mg含有する注射剤
[申請時の効能・効果] 鉄欠乏性貧血
[申請時の用法・用量] 「ヘモグロビン値10 g/dL以上」かつ「体重70 kg未満」の場合は、総投与鉄量1,000 mgに達するまで、週に1回1バイアル（鉄として500 mg）を静脈内に投与する。それ以外の場合は、総投与鉄量1,500 mgに達するまで、週に1回1バイアル（鉄として500 mg）を静脈内に投与する。ただし、体重35 kg未満の場合は、1バイアル（鉄として500 mg）を1回のみ点滴静脈注射する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 11	
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	28
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

鉄欠乏性貧血は、女性の性器出血や消化管出血等により鉄が欠乏し、ヘモグロビン産生が低下することで生じる貧血である。動悸、息切れ、易疲労感等の貧血としての症状の他に、鉄欠乏による匙状爪や舌乳頭萎縮等を認める。鉄欠乏性貧血に対する治療は鉄の補充が基本であり、鉄剤（経口鉄剤又は静注鉄剤）が投与される。鉄剤のうち静注鉄剤は、消化器疾患等による多量の出血で鉄の損失が多く経口鉄剤では補充が不足する場合や、副作用等により経口鉄剤が服用できない場合に選択される。

フェインジェクト静注500 mgは、鉄複合体であるカルボキシマルトース第二鉄（以下、「本薬」）を有効成分とする静注鉄剤である。本薬は安定性の高い鉄複合体であり、静脈内投与後は、肝臓等の細網内皮系の細胞に取り込まれ、エンドリソソーム内で鉄が分離する。分離した鉄は、フェロポーチン（膜貫通タンパク質）を介して血中に移行するため、循環血への遊離鉄の放出がコントロールされることから、申請者は比較的少ない投与回数の鉄欠乏性貧血治療薬となることを期待し、本薬の開発を開始した。

今般、申請者は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。なお、本薬は、2007年7月に英国で承認され、2018年12月時点で、欧米を含む75カ国において鉄欠乏性貧血等で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のカルボキシマルトース第二鉄は、スイスのVifor (International) Inc.により原薬等登録原簿（以下、「MF」）（MF登録番号229MF10211）に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は褐色の粉末であり、性状、溶解性、等電点、XXXXXXXXXX、融点、吸湿性、pH、結晶多形及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、X線回折 XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXにより確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（鉄、デキストリン）、性状（外観）、確認試験（近赤外吸収スペクトル）、pH、純度試験（XXXXXXXXXX〈電位差滴定法〉、XXXXXXXXXX〈ガスクロマトグラフィー〉）、乾燥減量、エンドトキシン、微生物限度試験、分子量及び定量法（鉄〈滴定終点検出法〉、デキストリン〈高速液体クロマトグラフィー〔以下、「HPLC」〕〉）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

¹⁾ Free Radic Biol Med. 65: 1174-1194, 2013

表1 原薬の主な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	5ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋	■カ月
加速試験	5ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1Eガイドラインに基づき、ポリエチレン袋に入れ、これを■■■■■■■■■■で室温保存するとき、■カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル中にカルボキシマルトース第二鉄1,800 mg（鉄として500 mg）を含有する注射剤である。製剤には、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■■■■■■■、包装・表示、試験・保管からなる工程により製造される。なお、■■■■■■■■■■、■■■■及び■■■■■■■■■■が重要工程とされ、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（鉄、デキストリン）、性状（外観）、確認試験（鉄〈呈色反応〉、デキストリン〈薄層クロマトグラフィー〉、分子量〈HPLC〉）、pH、純度試験（■■■■■■■■■■〈電位差滴定法〉、■■■■■■■■■■〈酸化還元滴定法〉）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（鉄〈錯滴定法〉、デキストリン〈HPLC〉）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の主な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3ロット	30℃	65%RH	プロモブチル製ゴム栓付きガラスバイアル	■カ月
加速試験	12ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1Eガイドラインに基づき、プロモブチル製ゴム栓付きガラスバイアルで、室温保存するとき36カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の効力を裏付ける試験として、鉄欠乏性貧血ラットにおける血中ヘモグロビン値の上昇作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎・泌尿器系に及ぼす影響が検

討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 鉄欠乏性貧血ラットにおける鉄補充による血中ヘモグロビン値の上昇作用（CTD 4.2.1.1-VFR061：試験番号 VFR061/043161）

鉄欠乏性貧血ラットに本薬の [^{59}Fe] 標識体を鉄として5 mg単回静脈内投与したときの、投与後3～28日の血中ヘモグロビン値が測定された。なお、鉄欠乏性貧血ラットは、雄性及び雌性ラットでは鉄欠乏食をそれぞれ約3週間及び約10週間給餌することにより作製された²⁾。また、本薬投与後も鉄欠乏食が継続された。

血中ヘモグロビン値は表3のとおりであり、雌雄いずれにおいても経時的に血中ヘモグロビン値が上昇する傾向が認められた。

表3 本薬の [^{59}Fe] 標識体を単回静脈内投与後の血中ヘモグロビン値 (g/L)								
本薬投与量 ^{a)} (mg)	性別	例数	本薬投与後日数					
			3日	5日	7日	14日	21日	28日
5	雄	3	109±5	111±10	116±1	119±1	126±8	111±5
	雌	3	110±5	111±3	128±4	133±4	139±5	132±7

平均値±標準偏差
a) 鉄としての投与量

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表4に示す試験成績が提出された。

表4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量 ^{a)}	投与経路	所見 ^{b)}	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (雌雄各群4例)	Irwin 法（一般症状、直腸温、行動）	30、90 mg/kg	静脈内	影響はなし ラットにおける中枢神経系に対する無影響量は90 mg/kgと判断された（安全域9.9倍）	4.2.1.3-VFR067 (VFR067/042728試験)
心血管系	HEK293細胞 (各4標本)	hERG カリウム電流	0.04、0.38、 0.99、3.10 % (mV)	<i>in vitro</i>	0.99% (mV) でhERGカリウム電流を有意に抑制（抑制率29%）した	4.2.1.3-VFR0126 (VFR0126試験)
	イヌ (雌雄各群3例)	動脈圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数、心電図	30、90 mg/kg	静脈内	影響はなし イヌにおける心血管系に対する無影響量は90 mg/kgと判断された（安全域9.9倍）	4.2.1.3-VFR066 (VFR066/042584試験)
呼吸系	ラット (雌雄各群8例)	呼吸数、1回換気量、分時換気量等	30、90 mg/kg	静脈内	影響はなし ラットにおける呼吸系に対する無影響量は90 mg/kgと判断された（安全域9.9倍）	4.2.1.3-VFR068 (VFR068/042764試験)
腎・泌尿器系	ラット (雌雄各群8例)	尿量	30、90 mg/kg	静脈内	影響はなし ^{c)} ラットにおける腎・泌尿器系に対する無影響量は30 mg/kgと判断された（安全域3.3倍）	4.2.1.3-VFR0086 (VFR0086/053340試験)

a) 鉄としての投与量

b) 安全域は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第III相試験（Z213-02試験及びZ213-03試験）における女性患者の体重（55.42±8.79 kg〈平均値±標準偏差〉）を参考に、臨床において予定する1回あたりの鉄としての投与量500 mgを体重55 kgで換算した投与量（9.1 mg/kg）と比較して算出された

c) 90 mg/kg群でNa⁺及びCl⁻排泄量の減少を伴う尿量減少が認められたが、血中尿素及びクレアチニン量の変動は認められず、腎機能に顕著な影響は及ぼさないと考えられた

²⁾ モデル作製にあたり、雌雄ラットを用いて鉄欠乏食給餌による血中ヘモグロビン値の推移を検討した試験において、雌性ラットでは雄性ラットと比較して鉄欠乏食給餌による血中ヘモグロビン値の減少が緩やかであったため、雄性ラットでは約3週間、雌性ラットでは約10週間鉄欠乏食を給餌することとした。
なお、雌性ラットでは雄性ラットと比較して鉄貯蔵量が高いことが報告されており（Biol Trace Elem Res 160: 258-267, 2014、Biochimica et Biophysica Acta 297: 70-80, 1973 等）、雌性ラットでは雄性ラットよりも鉄貯蔵量が高いために血中ヘモグロビン値の減少が緩やかになったと、申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

鉄欠乏性貧血は、生体内における鉄の欠乏によりヘモグロビン産生が低下し、血中ヘモグロビン値が低下した状態である。

効力を裏付ける試験において、本薬投与後3日から21日にかけて、鉄欠乏性貧血ラットの血中ヘモグロビン値は経時的に上昇した。なお、雄性ラットにおいて投与後28日には投与後5日と同程度まで血中ヘモグロビン値が減少したが、これは本薬単回静脈内投与後も鉄欠乏食の給餌を継続したことによる。

以上より、本薬投与により鉄を補充することで血中ヘモグロビン値が上昇することが示され、本薬は鉄欠乏性貧血に対して効果を発揮すると考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績や申請者の考察等を踏まえると、鉄欠乏性貧血に対して本薬により鉄を補充することで血中ヘモグロビン値の上昇が期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

機構は、今般提出された安全性薬理試験成績から、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎・泌尿器系に対し薬理作用を示す可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬の [^{59}Fe] 標識体を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。本薬の [^{59}Fe] 標識体投与時における放射能の測定にはシンチレーションカウンター法が用いられた。また、本薬のカルボキシマルトースの分解生成物に係る測定には高速液体クロマトグラフィー示差屈折率検出器 (HPLC-RID) が用いられた。なお、非臨床薬物動態試験において用いられた鉄欠乏性貧血ラットは、雄性及び雌性ラットでは鉄欠乏食をそれぞれ約3週間及び約10週間給餌することにより作製された。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回静脈内投与試験 (CTD 4.2.2.2-VFR059、4.2.2.2-VFR060及び4.2.2.2-VFR061：試験番号 VFR059/033758、VFR060/033441及びVFR061/043161)

雌雄の正常及び鉄欠乏性貧血ラットに本薬の [^{59}Fe] 標識体を鉄として 5 mg、雄性の正常イヌに本薬の [^{59}Fe] 標識体を鉄として 50 mg をそれぞれ単回静脈内投与したときの全血中の放射能濃度が検討された。いずれにおいても全血中の放射能濃度は、投与 16～24 時間後に最低値を示し、投与後 672 時間にかけて再び増加した³⁾。なお、正常及び鉄欠乏性貧血ラットにおける全血中の放射能濃度にいずれも明らかな性差は認められなかった。

³⁾ 本薬投与直後は [^{59}Fe] 標識体が肝臓に取り込まれたため全血中放射能濃度は低下し、その後肝臓に取り込まれた [^{59}Fe] 標識体が赤血球に取り込まれたために全血中放射能濃度が上昇したと、申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布（CTD 4.2.2.2-VFR060及び4.2.2.2-VFR061：試験番号 VFR060/033441及びVFR061/043161）

雌雄の正常及び鉄欠乏性貧血ラットに本薬の⁵⁹Fe 標識体を鉄として5 mg単回静脈内投与したときの、投与168、336、504及び672時間後における各組織中の放射能濃度が検討された⁴⁾。静脈内投与後の放射能濃度は、いずれのラットにおいても主に血球⁵⁾、肝臓及び脾臓に認められ、肝臓及び脾臓においては経時的に減少し、血球では経時的に上昇した。

一般的に生体内に取り込まれた鉄は、一部は肝臓及び脾臓に貯蔵され、大部分の鉄はヘモグロビンの構成成分として骨髄での赤血球造血に利用される。赤血球が破壊された後は、肝臓及び脾臓から鉄が供給されて新たな赤血球造血に利用される（「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版」）。したがって、本薬による鉄の赤血球利用が示されたと申請者は説明している。

4.2.2 胎盤透過性（CTD 4.2.2.7- 及び4.2.2.7-VFR062：試験番号 、 及びVFR062/033271）

in vitro ヒト胎盤灌流モデルにおいて、本薬の⁵⁹Fe 標識体を鉄として約 0.6 mg/mL（鉄欠乏性貧血患者に本薬を1回あたり 500 mgを投与したときの最高血清中鉄濃度の約3倍）及びトランスフェリン（鉄輸送タンパク）を母体側回路へ添加した結果、胎児側回路から放射能は検出されなかった。

妊娠ラットに、本薬の⁵⁹Fe 標識体を鉄として5 mg（臨床において予定する1回あたりの鉄としての投与量〈500 mg〉と比較して、1.7倍⁶⁾）を妊娠12日目に単回静脈内投与したときの母体及び胎児の組織中放射能濃度が測定された。投与後72時間までの胎児の放射能濃度は胎盤中放射能濃度よりも低かった。投与後7日では胎児及び胎盤それぞれに投与放射能の9.2%及び3.1%が移行し、胎盤透過性が確認された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*における代謝物の検討（CTD 4.2.2.4-SR-1099：試験番号 SR-1099-01/E02）

本薬は、血中でカルボキシマルトースが α -アミラーゼにより部分的に分解される。本薬及びカルボキシマルトースが部分的に分解された本薬は、細網内皮系の細胞に取り込まれた後、エンドリソソーム内で鉄が分離されるとされている¹⁾。

本薬に α -アミラーゼ又はラット肝S9画分を添加したとき、 α -アミラーゼ添加60分後にカルボキシマルトースの68.8%が、ラット肝S9画分との反応15時間後にカルボキシマルトースの47.1%が、主にマルトリオース、マルトース及びグルコースに分解した。申請者は、本薬のカルボキシマルトースは生体内で主に α -アミラーゼにより分解されることが確認されたと説明している。

⁴⁾ VFR060/033441 試験：脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、下垂体、胸腺、筋肉、精巣上体、精巣、卵巣、胃、小腸、大腸、腸間膜リンパ節及び血液（全血、血漿、血球）における放射能濃度が検討された。

VFR061/043161 試験：脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、下垂体、胸腺、筋肉、精巣、精巣上体、卵巣、胃、小腸、大腸、腸間膜リンパ節及び血液（全血、血漿、血球）における放射能濃度が検討された。

⁵⁾ 全血における放射能（% dose）と血球中放射能量はほぼ同程度であった。

⁶⁾ 検討に用いられたラットの平均体重（314.3 g〈10例の平均値〉）から換算した投与鉄量 15.9 mg/kg と、臨床での鉄としての最大総投与量から検討された。

比較に用いた臨床での最大総投与鉄量は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第III相試験（Z213-02試験及びZ213-03試験）における女性患者の体重（55.42±8.79 kg〈平均値±標準偏差〉）を参考に、臨床において予定する1回あたりの鉄としての投与量 500 mgを体重 55 kgで換算した投与量（9.1 mg/kg）が用いられた。

4.4 排泄（CTD 4.2.2.2-VFR060及び4.2.2.2-VFR061：試験番号 VFR060/033441及びVFR061/043161）

雌雄の正常ラット及び鉄欠乏性貧血ラットに本薬の [^{59}Fe] 標識体を鉄として5 mgを単回筋肉内投与したときの尿中及び糞中の放射能の排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。正常ラットにおいて、投与後168時間までの尿中放射能排泄率は雌雄とも0.05%、糞中放射能排泄率は雌雄とも認められなかった。なお、投与後168時間までの投与部位には63.7～67.0%の放射能が残存した。

鉄欠乏性貧血ラットにおいて、投与後168時間までの尿中放射能排泄率は雄及び雌でそれぞれ0.07%及び0.06%、糞中放射能排泄率は雄及び雌でそれぞれ0.52%及び0.61%であった。なお、投与部位には52.9～65.4%の放射能が残存した。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（抗原性試験）が実施された。本薬の遺伝毒性試験結果が陰性であったこと、非臨床薬物動態試験から本薬中の鉄のリガンドであるカルボキシマルトースは糖（マルトテトラオース、マルトトリオース、マルトース、グルコース等）に分解すると考えられること及び本薬は補充療法として使用されることから、本薬のがん原性試験は実施されていない。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウス、ラット及びイヌを用いた静脈内投与試験が実施された（表5）。特記すべき急性毒性症状は認められなかった。

表5 単回投与毒性試験

	投与経路	本薬の用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 ^{a)} (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ICR)	静脈内	1,000、2,000	死亡 ^{c)} ：2,000（雄3/5例、雌2/5例） ≥1,000：脾臓大型化	2,000	4.2.3.1- VFR035
雌雄 ラット (SD)	静脈内	1,000	1,000：脾臓大型化、四肢腫脹、肢端の暗調化・腫脹、立毛	>1,000	4.2.3.1- VFR034
雌雄 ラット (SD)	静脈内 持続注入 ^{b)}	60、120、240	≥120：白血球・好中球数の軽度高値、血中ALT・ASTの高値 240：血中総タンパク・グロブリンの高値、血中電解質の変動、脾臓の褐変	>240	4.2.3.1- VFR033
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内 持続注入 ^{b)}	60、120、240	≥60：白血球数の軽度増加、血中ALT・AST・ALPの軽微増加 ≥120：リンパ節の暗調化 240：血中電解質の変動、APTT延長	>240	4.2.3.1- VFR032

a) 鉄としての投与量

b) 1時間かけて投与された

c) 一般状態悪化及び体重減少が認められた

5.2 反復投与毒性試験

ラット（13及び26週間）及びイヌ（13及び26週間）における反復静脈内投与毒性試験が実施された（表6）。主な毒性所見は、鉄過剰による肝臓、脾臓、腎臓及び赤血球の変化であった。なお、ラット及びイヌの無毒性量は、臨床において予定する鉄としての最大総投与量（1,500 mg）と比較して、ラットで2.9

～4.3倍、イヌで4.3～8.6倍であった⁷⁾。

表6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 ^{a)} (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内 持続注入 ^{b)}	13週 (1回/週)	0 ^{c)} 、9、30、 90	≥9：肝臓・脾臓の重量高値、肝臓・腎臓・リンパ節における鉄含有色素沈着 ≥30：体重増加抑制（雄）、赤血球系パラメータ低値（雄）、血漿中鉄濃度高値、血中グロブリン・ALP・ALT・AST・総ビリルビン・尿素の高値、脾臓大型化、脾臓における鉄含有色素沈着 90：腎臓・肺の重量高値	9	4.2.3.2-VFR042
雌雄 ラット (SD)	静脈内	13週 (3回/週)	0 ^{c)} 、3、9、 30、90	≥3：肝臓における鉄含有色素沈着、肝臓・脾臓の重量高値 ≥9：体重増加抑制 ≥30：赤血球系パラメータ低値、血漿中鉄濃度高値、腎臓の重量高値、腎臓・副腎における鉄含有色素沈着 90：摂餌量低値、血中ALP・ALT・AST・尿素の高値、脾臓における鉄含有色素沈着	9	4.2.3.2-VFR071
雌雄 ラット (SD)	静脈内	26週 (3回/週) ＋ 休薬6週	0 ^{c)} 、3、9、 30	死亡^{d)}：0（雄2/15例）、30（雄1/15例） ≥3：血漿中鉄濃度高値、肝臓・腎臓・脾臓中鉄濃度の高値、肝臓・脾臓・腎臓における鉄含有色素沈着 ≥9：赤血球数低値等、肝臓・脾臓の重量高値、副腎における鉄含有色素沈着、尾（投与部位）の血管周囲の炎症性細胞浸潤 30：体重増加抑制、摂餌量低値、赤血球系パラメータ低値、血中ALP・ALT・AST・尿素の高値等、腎臓の重量高値、副腎の重量低値 回復性：ほとんどなし	3	4.2.3.2-VFR072
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内 持続注入 ^{b)}	13週 (1回/週)	0 ^{c)} 、9、30、 90	≥9：肝臓・脾臓・腎臓中鉄濃度の高値、肝臓の重量高値、肝臓における鉄含有色素沈着・髄外造血 ≥30：一過性の液状便、赤血球系パラメータ低値、APTT延長、血漿中鉄濃度高値、血中総タンパク低値、肝臓肥大、肝臓の血管周囲の線維化、脾臓における鉄含有色素沈着・髄外造血 90：眼/歯茎の黄変、血中アルブミン減少、腎臓における鉄含有色素沈着、肝細胞壊死	9	4.2.3.2-VFR041
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	26週 (3回/週) ＋ 休薬6週	0 ^{c)} 、3、9、 30	≥3：肝臓・脾臓・腎臓中鉄濃度の高値、肝臓の重量高値、肝臓・脾臓における鉄含有色素沈着 ≥9：血小板数高値、血中総タンパク・アルブミン・総コレステロールの低値 30：赤血球系パラメータ低値、APTT延長、腎臓における鉄含有色素沈着 回復性：ほとんどなし	9	4.2.3.2-VFR070
雌雄 イヌ (ビーグル)	筋肉内	13週 (1回/日)	0 ^{c)} 、8.75、 35、70	≥8.75：血中総タンパク低値、肝臓・腎臓中鉄濃度の高値、肝臓・脾臓における鉄含有色素沈着 ≥35：血中総コレステロール低値、血漿中鉄濃度高値、脾臓中の鉄濃度の高値、肝臓の重量高値、前肢（投与部位）に軽度な腫脹及び痙攣形成、リンパ節における鉄含有色素沈着 70：腎臓における鉄含有色素沈着	70	4.2.3.2-VFR057

a) 鉄としての投与量

b) 1時間かけて投与された

c) 生理食塩液

d) 死因はいずれも本薬又は生理食塩液の投与に起因しないと判断された

⁷⁾ 各毒性試験における無毒性量で投与された総投与鉄量と臨床での鉄としての最大総投与量から検討された。
 なお、比較に用いた臨床での鉄としての最大総投与量は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）における女性患者の体重（55.42±8.79 kg〈平均値±標準偏差〉）を参考に、臨床において予定する鉄としての最大総投与量 1,500 mg を体重 55 kg で換算した投与量（27.3 mg/kg）が用いられた。

5.3 遺伝毒性試験

*In vitro*試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンパ腫細胞（L5178Y/TK^{+/+}）を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo*試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された（表7）。いずれの試験も結果は陰性であり、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表7 遺伝毒性試験

		試験系	代謝活性化 (処理)	本薬の濃度・用量 ^{a)}	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames）	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9－／＋	0、5、15、50、150、500、 1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1- VFR029
		大腸菌： CM891	S9－／＋			
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	S9－／＋ (－：3、21時間) (＋：3時間)	0、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1- VFR028
	ほ乳類培養細胞を用いる突然変異試験	L5178Yマウスリンパ腫細胞	S9－／＋ (－：3、24時間) (＋：3時間)	0、78.125、156.25、312.5、 625、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性 ^{c)}	4.2.3.3.1- VFR030
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄マウス（ICR） 骨髄		0 ^{b)} 、125、250、500 mg/kg (静脈内、1回/日、単回)	陰性	4.2.3.3.2- VFR031

a) *in vivo*試験は鉄としての投与量

b) 生理食塩液

c) 細胞毒性は、625 µg/mL以上の濃度で観察されたが（S9－／＋）、濃度依存性はなかった

5.4 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表8）。胚・胎児発生に関する試験では奇形（水頭症、骨格異常）が認められたが、①母動物において鉄過剰の状態にあり関連する毒性が発現していること、②母動物が鉄過剰の状態であっても胎児においては鉄過剰にはならないとの知見が得られていること（4.2.2参照）、③類薬（Ferastral（鉄－ポリ〔ソルビトール-グルコン酸〕複合体等）において同様の所見が認められており、一般的機序として、母動物における鉄過剰とそれに伴う毒性発現による二次的影響と考えられることから、母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と判断された。ラットを用いた1日1回投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では出生児の出生後1～10日までの体重増加抑制が認められた。ラットF1出生児の発生に対する本薬の無毒性量は臨床において予定する鉄としての最大総投与量（1,500 mg）の約6.3倍であった⁸⁾。

⁸⁾ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において無毒性量で投与された総投与鉄量と臨床での鉄としての最大総投与量から検討された。

なお、比較に用いた臨床での鉄としての最大総投与量は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Z213-02試験及びZ213-03試験）における女性患者の体重（55.42±8.79 kg〈平均値±標準偏差〉）を参考に、臨床において予定する鉄としての最大総投与量 1,500 mg を体重 55 kg で換算した投与量（27.3 mg/kg）が用いられた。

表8 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生	雌雄ラット (SD)	静脈内持続注入 ^{b)}	雄：交配4週間～交配期間（2週間） 雌：交配2週間～交配期間（2週間）～妊娠1週間（3回/週）	0 ^{c)} 、3、9、30	≥3：組織の橙変（鉄の沈着） 30：体重増加抑制、摂餌量低値 受胎率又は生殖能パラメータへの影響なし	親動物（一般毒性）：9 親動物（受胎能、生殖能、初期胚発生）：30	4.2.3.5.1-VFR050
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	静脈内持続注入 ^{b)}	妊娠6日～17日（1回/日）	0 ^{c)} 、3、9、30	母動物： ≥9：組織の橙変・褐変（鉄の沈着）等、体重増加抑制 30：摂餌量低値 胎児： 30：肋骨の肥厚・弯曲 ^{d)}	母動物（一般毒性）：3 胚・胎児発生：9	4.2.3.5.2-VFR048
	雌ウサギ (NZW)	静脈内持続注入 ^{b)}	妊娠6日～19日（1回/日）	0 ^{c)} 、4.5、9、13.5、18	母動物： 死亡：4.5（2/22例）、13.5（2/22例）、18（2/10例） ≥4.5：流産 ^{e)} ≥9：組織の橙変（鉄の沈着） ≥13.5：摂餌量低値 胎児 ^{d)} ： ≥9：ドーム頭、趾骨の未骨化 13.5：水頭症、頭蓋中央の不完全骨化、大泉門の大型化等 18：着床前胚損失率高値、平均着床数・生存胎児数の低値、両側前肢・四肢の屈曲	母動物（一般毒性）：9 胚・胎児発生：4.5	4.2.3.5.2-VFR049
出生前及び出生後の発生・母体機能	雌ラット (SD)	静脈内持続注入 ^{b)}	母動物： 妊娠6日～19日、分娩後1、4、7、10、14日（1回/日）	0 ^{c)} 、3、9、18	母動物： ≥3：組織の橙変 18：体重増加抑制、摂餌量低値 F1出生児： 18：体重増加抑制 F2出生児： 影響なし	母動物（一般毒性、生殖能）：9 F1出生児の発生、生殖能 ^{f)} ：9 F2出生児の発生：18	4.2.3.5.3-VFR052

a) 鉄としての投与量

b) 1時間かけて投与

c) 生理食塩液

d) 母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と判断された

e) 本薬4.5 mg/kg/日群：1/22例、本薬9 mg/kg/日群：1/22例、本薬13.5 mg/kg/日群：2/22例、本薬18 mg/kg/日群：1/10例

f) 無影響量

5.5 局所刺激性試験

ウサギの単回投与局所刺激性試験（静脈内、静脈周囲及び動脈内）及びヒト血液を用いた血液適合性試験が実施され、局所忍容性は良好であると判断された（表9）。

表9 局所刺激性試験試験系

	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	静脈内	本薬を鉄として50 mg/mLを単回投与	なし	4.2.3.6-VFR063
	静脈周囲	本薬を鉄として50 mg/mLを単回投与	なし	4.2.3.6-VFR055
	動脈内	本薬を鉄として50 mg/mLを単回投与	なし	4.2.3.6-VFR054
血液適合性 (ヒト)	—	(溶血反応) 血液5 mLに5 w/v%の本薬1.25 mLを加え37℃で1時間インキュベート (血漿適合性) 血漿5 mLに5 w/v%の本薬0.5 mLを加え室温で1時間インキュベート	溶血なし 凝集、沈殿、凝固なし	4.2.3.6-VFR065

5.6 その他の試験

5.6.1 抗原性試験

モルモットを用いた抗原性試験が実施され、本薬は抗デキストラン抗体と交差反応性はなかった（表10）。

表10 抗原性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
モルモット (DH)	デキストラン-ウシ血清アルブミン結合物で免疫化したウサギ血清を皮内投与し、本薬を鉄として150 mg/kgをエバンスブルーとともに静脈内投与	受身皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった。	4.2.3.7-VFR043

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬の反復静脈内投与毒性試験における無毒性量は、臨床において予定する鉄としての最大総投与量（1,500 mg）と比較して、ラットで2.9～4.3倍、イヌで4.3～8.6倍と安全域が狭いが、鉄過剰に伴う事象以外の毒性所見は認められていない。また、生殖発生毒性試験で認められた奇形（水頭症、骨格異常）については、母動物は血中の鉄が正常値の範囲にある状態で本薬が投与されており、蓄積性の鉄過剰の状態であったことを踏まえると、母動物の鉄蓄積の鉄過剰に伴う毒性の二次的影響であると考えられた。本薬の用法・用量が遵守され適正に使用されれば、臨床において安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、非臨床毒性試験において、認められた毒性所見は鉄過剰に伴うものであるとの申請者の説明は理解する。なお、生殖発生毒性試験で認められた奇形（水頭症、骨格異常）について、添付文書において情報提供が必要と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された国内臨床試験では、申請製剤と同一処方の500 mg/10 mL製剤が用いられた。なお、臨床薬理試験（Z213-01試験）では、100 mg/2 mL製剤⁹⁾も用いられた。

臨床薬理試験（Z213-01試験）における血清中及び尿中の鉄（カルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄）濃度は誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）法により測定され、血清中及び尿中の鉄濃度の定量下限値はいずれも0.05 µg/mLであった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床薬理試験（CTD 5.3.4.2-1：試験番号 Z213-01 <20■年■月～20■年■月>）

18歳以上65歳未満の日本人鉄欠乏性貧血患者¹⁰⁾（目標症例数24例：各群6例）を対象に、本薬単回静脈

⁹⁾ 500 mg/10 mL 製剤と同一処方であり、バイアルサイズ及び充填量のみが異なる製剤

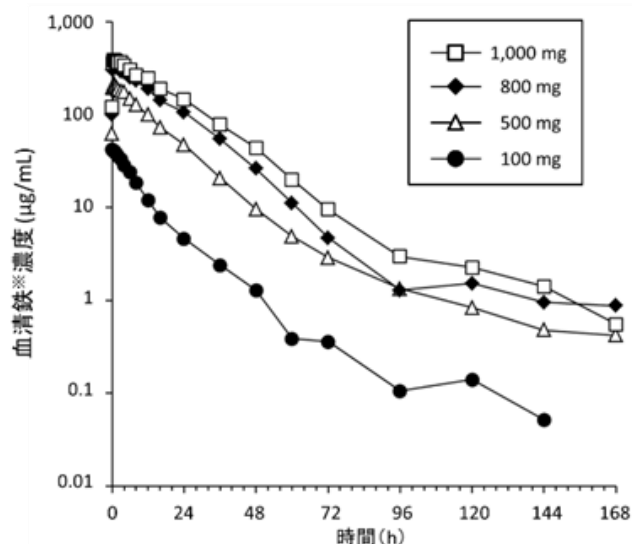
¹⁰⁾ 以下の基準を全て満たす患者

- ・スクリーニング検査で、血中ヘモグロビン値が男性 9.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満、女性 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満
- ・スクリーニング検査時の血清フェリチン値が 20.0 ng/mL 未満
- ・スクリーニング検査時のトランスフェリン飽和度が 20%未満

内投与時の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内1施設で実施された。用法・用量は、本薬を鉄として100 mg、500 mg、800 mg又は1,000 mgを単回静脈内投与¹¹⁾することとされた。

本薬が投与された24例（各群6例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬投与前から静脈内投与後の血清鉄¹²⁾濃度は図1のように推移し、本薬投与後の血清鉄の薬物動態パラメータは表11のとおりであった。本薬静脈内投与後72時間までの尿中鉄排泄率は、いずれの投与群においても本薬投与鉄量の約0.1%であり、尿中に鉄はほとんど排泄されなかった。



※血清鉄：カルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

図1 本薬単回静脈内投与時の血清鉄濃度推移（平均値±標準偏差）

表11 本薬単回静脈内投与時の血清鉄^{a)}の薬物動態パラメータ

本薬投与量 ^{b)} (mg)	例数	AUC _{0-168h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
100	6	465±88 ^{c)}	62.7 ^{d)}
500	6	3,400±570	89.1±93.0
800	6	6,560±1,190	70.5±28.0
1,000	6	8,680±1,200	42.2±24.2

平均値±標準偏差

a) 血清中のカルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

b) 鉄としての投与量

c) AUC_{0-144h}

d) 1例の値

薬力学について、血清フェリチン値（鉄貯蔵タンパク）の推移は図2のとおりであり、用量依存的な増加が認められた。また、全ての群において、不飽和鉄結合能の低下傾向、血清トランスフェリン（鉄輸送タンパク）の緩やかな低下傾向が認められた。また、血中ヘモグロビン濃度の増加までは認められなかったが、網状赤血球数の増加が認められた。

¹¹⁾ 100 mg 群は、本薬 2 mL（鉄として 100 mg）を希釈せずに、1 分かけて静注することとされた。

500 mg 群、800 mg 群及び 1,000 mg 群は、それぞれ本薬 10、16 及び 20 mL（鉄として 500、800 及び 1,000 mg）を生理食塩液で希釈し総量 250 mL とし、15 分かけて静注することとされた。

¹²⁾ 血清中のカルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

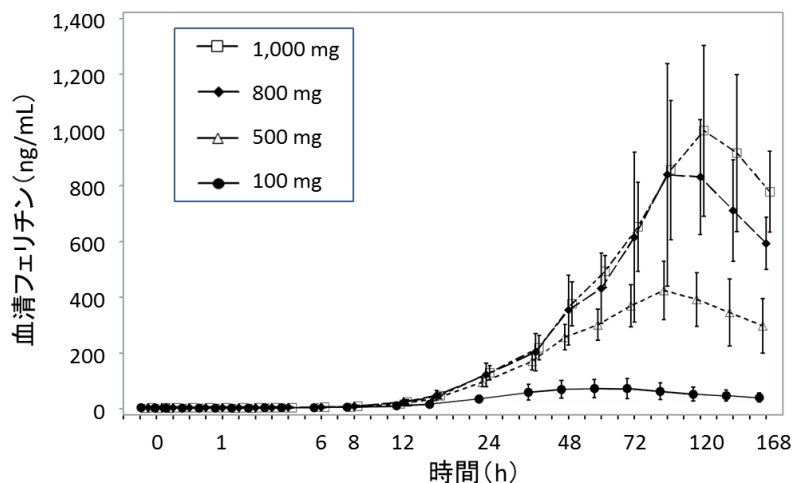


図2 本薬単回静脈内投与時の血清フェリチン値の推移（平均値±標準偏差）

安全性について、有害事象は、本薬100 mg群0%（0/6例）、500 mg群33.3%（2/6例：「血中リン減少」2例）、800 mg群100%（6/6例：「血中リン減少」5例及び「頭痛・上腹部痛・発熱・血中リン減少」1例）及び1,000 mg群100%（6/6例：「血中リン減少」3例、「頭痛・発熱・血中リン減少」「膀胱炎・血中リン減少」及び「蕁麻疹・血中リン減少」各1例）に認められ、1,000 mg群の「膀胱炎」以外は全て本薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）であった。いずれの群においても死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学について以下のように説明した。

臨床薬理試験（Z213-01試験）において本薬100～1,000 mgを静脈内投与したときの血清鉄¹²濃度は、用量の増加に伴って上昇し、用量比以上のAUC_{0-168h}の増加が認められたが、静脈内投与168時間後には概ね投与前値に低下した。

また、本薬の薬力学について、用量依存的な血清フェリチン値の増加、血清トランスフェリンの緩やかな低下傾向等が認められたことから、鉄欠乏状態の回復傾向を示したと考える。また、単回静脈内投与では血中ヘモグロビン濃度の増加は認められなかったが、網状赤血球数の増加が認められたことは、本薬投与による造血機能改善を示唆するものとする。

機構は、臨床薬理試験（Z213-01試験）において、本薬単回静脈内投与後に上昇した血清フェリチン値が投与168時間後までに投与開始時点の値まで減少していないが、当該試験において臨床的に特段問題となる有害事象及び副作用は認められていないことを確認した。本薬投与後の血清フェリチン値及び鉄過剰については、7.R.2.4で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験2試験が提出された（表12）。提出された臨床試験における総投与鉄量を表13に、有効性評価項目の定義を表14に示した。

表12 有効性及び安全性に関する評価資料（国内臨床試験）の概略

相試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群（投与例数）	主な評価項目
第III相 Z213-02試験	過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者（18歳以上）	非盲検 並行群間比較	6週間	本薬群：119例 含糖酸化鉄群：119例	ベースラインから投与開始後12週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量
第III相 Z213-03試験	消化器症状に伴う鉄欠乏性貧血患者（16歳以上）	非盲検 非対照	6週間	本薬群：39例	安全性評価

表13 本薬及び対照薬の総投与鉄量

・ 観察期における血中ヘモグロビン値 ^{a)} が10 g/dL以上かつ投与開始日の体重が70 kg未満の場合	1,000 mg
・ 観察期における血中ヘモグロビン値 ^{a)} が10 g/dL未満かつ投与開始日の体重が70 kg未満の場合	1,500 mg
・ 投与開始日の体重が70 kg以上の場合	

a) Z213-02試験：2回のスクリーニング検査日における平均血中ヘモグロビン値

Z213-03試験：スクリーニング検査日における血中ヘモグロビン値

表14 主な有効性の評価項目及び評価方法

血中ヘモグロビン値の最大変化量 (g/dL)	「投与開始後の最大血中ヘモグロビン値」－「ベースラインの血中ヘモグロビン値 ^{a)} 」
有効割合 (%)	ベースラインの血中ヘモグロビン値 ^{a)} からの最大変化量が+2.0 g/dL以上となった患者の割合
正常割合 (%)	最大血中ヘモグロビン値が、女性では12.0 g/dL以上、男性では13.0 g/dL以上となった患者の割合

a) Z213-02試験：観察期における2回のスクリーニング検査日及び投与開始日の3時点における平均血中ヘモグロビン値

Z213-03試験：観察期におけるスクリーニング検査日及び投与開始日の2時点における平均血中ヘモグロビン値

7.1 過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第III相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 Z213-02 <20■年■月～20■年■月>）

18歳以上50歳未満の過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者（表15）（目標症例数200例：各群100例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験が国内24施設で実施された。

表15 主な選択・除外基準

<選択基準> ・ 観察期における2回のスクリーニング検査で、平均血中ヘモグロビン値が6.0 g/dL以上11.0 g/dL未満かつ2回の測定値の差が1.0 g/dL未満 ・ 1回目のスクリーニング検査時の血清フェリチン値が12 ng/mL未満 ・ 1回目のスクリーニング検査前6カ月間の各月経で連続して、以下の症状のいずれかを有している患者 ①経血の多い日のナプキン交換頻度（昼用ナプキン）が1時間以内 ②昼でも夜用ナプキンを使用する必要がある ③タンポンのみでは経血を止められず、ナプキンとの併用が必要な日がある ④月経初日から繰り返し凝血塊を認める <除外基準> ・ 造血幹細胞異常、グロビン合成障害、赤血球破壊亢進、赤血球増殖障害、腎性貧血の患者 ・ 鉄欠乏性貧血の主な原因が過多月経以外である患者 ・ 経口鉄剤による治療を優先すべきと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 ・ 血清リン2.0 mg/dL未満 ・ 1回目のスクリーニング来院日から2回目のスクリーニング来院日まで月に月経を開始した患者 ・ 1回目のスクリーニング来院日前4週間（28日間）以内に経口鉄剤（一般用医薬品を含む）を服用した患者 ・ 1回目のスクリーニング来院日前8週間（56日間）以内に静注鉄剤、血液製剤、赤血球造血刺激因子（ESA）製剤、鉄キレート剤、骨髓抑制薬、黄体ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト・アンタゴニスト製剤又はエチステロン誘導体の投与を受けた患者 ・ 投与開始日の体重が35.0 kg未満の患者

本試験では、観察期¹³⁾、6週間の投与期及び6週間の後観察期が設定され、治験薬投与による有効性及び安全性の評価は投与期及び後観察期の12週間とされた。

投与期における用法・用量は、本薬又は含糖酸化鉄を、被験者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じ

¹³⁾ 最大 84 日間とされ、以下の規定に従い 2 回のスクリーニング検査が実施された。

- ・ 月経開始日（被験者からの問診）を 1 日目として 8～38 日目の間に、2 回のスクリーニング検査を実施
- ・ 1 回目のスクリーニング検査日から 3 日後以降に 2 回目のスクリーニング検査を実施

て算出した総投与鉄量（表13）まで、表16の基準に従い投与することとされた。

表16 投与期における本薬及び対照薬の用法・用量^{a)}

		本薬群	含糖酸化鉄群
1回投与量		500 mg	80又は120 mg ^{c)}
投与間隔		週1回	週2回又は3回 ^{d)}
投与回数	総投与鉄量1,000 mgの場合	1回500 mg×2回 ^{b)}	総投与鉄量まで複数回 ^{e)}
	総投与鉄量1,500 mgの場合	1回500 mg×3回 ^{b)}	総投与鉄量まで複数回 ^{e)}
投与方法	静脈内注射	希釈せずに5分以上かけて投与	希釈せずに又は10～20%のブドウ糖注射液で5～10倍に用時希釈し、2分以上かけて投与
	点滴静注	100 mLの生理食塩液で用事希釈し、6分以上かけて投与	—

a) 鉄としての投与量

b) 本薬は1週間おきに来院し投与することとされたが、予定来院日に本薬を投与できない場合は、投与間隔は1週間以上空け、6週間の投与期に投与することとされた。

c) 最終投与日は40～120 mgの範囲内で、規定した総投与鉄量を超えないよう1回投与鉄量が調整された。

d) 事前に規定した含糖酸化鉄の投与予定来院日に投与できない場合は、6週間の投与期に可能な範囲で投与することとされた。

e) 1回投与鉄量及び投与回数の例は以下のとおり。

- ・ 総投与鉄量1,000 mgの場合は計13回（1回投与鉄量80 mgを12回投与、1回投与鉄量40 mgを1回投与）
- ・ 総投与鉄量1,500 mgの場合は計13回（1回投与鉄量120 mgを12回投与、1回投与鉄量60 mgを1回投与）又は計19回（1回投与鉄量80 mgを18回投与、1回投与鉄量60 mgを1回投与）

ランダム化された238例（本薬群119例及び含糖酸化鉄群119例）全例に治験薬が投与され、Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は含糖酸化鉄群の3例であり、中止理由の内訳は「有害事象以外の原因による被験者又は代諾者からの申し出」2例及び「その他の理由により、治験の継続は困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断」1例であった。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから投与開始後12週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」は表17のとおりであった。本薬群と含糖酸化鉄群の、血中ヘモグロビン値の最大変化量の調整済み平均値の群間差（本薬群－含糖酸化鉄群）の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値（－1.0 g/dL）を上回ったことから、本薬群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された。

表17 ベースラインから投与開始後12週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量（g/dL）（FAS）

	本薬群 (119例)	含糖酸化鉄群 (119例)
ベースラインの血中ヘモグロビン値	9.20±1.15	9.25±1.08
投与開始後12週時までの最大血中ヘモグロビン値	13.12±0.82	13.28±0.80
血中ヘモグロビン値の最大変化量	3.93±1.19	4.03±1.18
血中ヘモグロビン値の最大変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間] ^{a)}	3.90 [3.77, 4.04]	4.05 [3.92, 4.19]
血中ヘモグロビン値の最大変化量の調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]	-0.15 [-0.35, 0.04]	

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインの血中ヘモグロビン値及び体重を共変量とした共分散分析

安全性について、投与期及び後観察期における有害事象の発現割合は、本薬群58.8%（70/119例）及び含糖酸化鉄群58.0%（69/119例）、副作用の発現割合は本薬群37.8%（45/119例）及び含糖酸化鉄群32.8%（39/119例）であった。いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用は表18及び表19のとおりであった。

表18 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（投与期及び後観察期）（安全性解析対象集団）

	本薬群 (119例)	含糖酸化鉄群 (119例)
全有害事象	58.8 (70)	58.0 (69)
血中リン減少	18.5 (22)	20.2 (24)
鼻咽頭炎	15.1 (18)	16.0 (19)
頭痛	8.4 (10)	4.2 (5)
月経過多	3.4 (4)	5.0 (6)
γ-GTP増加	3.4 (4)	1.7 (2)
肝機能検査異常	3.4 (4)	1.7 (2)
咽頭炎	3.4 (4)	0.8 (1)
齦歯	3.4 (4)	0 (0)
腹部不快感	2.5 (3)	1.7 (2)
口腔ヘルペス	2.5 (3)	0.8 (1)
背部痛	1.7 (2)	3.4 (4)
悪心	1.7 (2)	2.5 (3)
月経困難症	0.8 (1)	2.5 (3)
下痢	0 (0)	4.2 (5)

MedDRA/J ver.18.1

発現割合%（発現例数）

表19 いずれかの群で2%以上に認められた副作用（投与期及び後観察期）（安全性解析対象集団）

	本薬群 (119例)	含糖酸化鉄群 (119例)
全副作用	37.8 (45)	32.8 (39)
血中リン減少	18.5 (22)	20.2 (24)
頭痛	5.9 (7)	1.7 (2)
月経過多	3.4 (4)	3.4 (4)
γ-GTP増加	3.4 (4)	1.7 (2)
悪心	1.7 (2)	2.5 (3)

MedDRA/J ver.18.1

発現割合%（発現例数）

死亡例及び重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本薬群0.8%（1/119例：「発疹」）及び含糖酸化鉄群0.8%（1/119例：「血中リン減少」）に認められ、いずれも副作用と判断され、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

7.2 消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第III相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 Z213-03 <20■年■月～20■年■月>）

16歳以上の消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者（表20）（目標症例数30例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内12施設で実施された。

表20 主な選択基準・除外基準

<選択基準>

- ・観察期におけるスクリーニング検査で、血中ヘモグロビン値が男性6.0 g/dL以上13.0 g/dL未満、女性6.0 g/dL以上12.0 g/dL未満
- ・スクリーニング検査時の血清フェリチン値が12 ng/mL未満。ただし、スクリーニング時のCRP値が中央測定機関の基準値上限を超えた場合は、血清フェリチン値が100 ng/mL未満
- ・鉄欠乏性貧血の原因を消化器障害（消化管出血、吸収不良症候群等の症状・所見）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者

<除外基準>

- ・造血幹細胞異常、グロビン合成障害、赤血球破壊亢進、赤血球増殖障害、腎性貧血の患者
- ・経口鉄剤による治療を優先すべきと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
- ・閉経前の（同意取得前1年間に月経を経験した）女性患者
- ・血清リン2.0 mg/dL未満
- ・スクリーニング来院日前4週間（28日間）以内に経口鉄剤（一般用医薬品を含む）を服用した患者
- ・スクリーニング来院日前8週間（56日間）以内に静注鉄剤、血液製剤、赤血球造血刺激因子（ESA）製剤、又は鉄キレート剤の投与を受けた患者
- ・投与開始日の体重が35.0 kg未満の患者

本試験では、観察期¹⁴⁾、6週間の投与期及び6週間の後観察期が設定され、治験薬投与による有効性及び安全性の評価は投与期及び後観察期の12週間とされた。

投与期における本薬の用法・用量は、被験者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じて算出した総投与鉄量（表13）まで、表21の基準に従い投与することとされた。

表21 投与期における本薬の用法・用量^{a)}

1回投与量		500 mg
投与間隔		週1回
投与回数	総投与鉄量1,000 mgの場合	1回500 mg×2回 ^{b)}
	総投与鉄量1,500 mgの場合	1回500 mg×3回 ^{b)}
投与方法	静脈内注射	希釈せずに5分以上かけて投与
	点滴静注	100 mLの生理食塩液で用事希釈し、6分以上かけて投与

a) 鉄としての投与量

b) 本薬は1週間おきに来院し投与することとされたが、予定来院日に本薬を投与できない場合は、投与間隔は1週間以上空け、6週間の投与期内に投与することとされた。

本試験に組み入れられた39例全例に本薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は1例（「有害事象が原因による被験者又は代諾者からの申し出」）であった。

有効性について、「ベースラインから投与開始後12週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」は表22のとおりであった。

表22 ベースラインから投与開始後12週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量（g/dL）（FAS）

	本薬群 (39例)
ベースラインの血中ヘモグロビン値	10.39±1.27
投与開始後12週時までの最大血中ヘモグロビン値	13.70±1.24
血中ヘモグロビン値の最大変化量	3.31±1.31

平均値±標準偏差

安全性について、投与期及び後観察期における有害事象の発現割合は71.8%（28/39例）、副作用の発現割合は48.7%（19/39例）であった。2例以上に認められた有害事象は表23のとおりであった。2例以上に認められた副作用は、「血中リン減少」9例、「発熱」、「蕁麻疹」及び「肝機能検査異常」各2例であった。

表23 2例以上に認められた有害事象（投与期及び後観察期）（安全性解析対象集団）

	本薬群 (39例)		本薬群 (39例)
全有害事象	71.8 (28)	肝機能検査異常	5.1 (2)
血中リン減少	23.1 (9)	咽頭炎	5.1 (2)
鼻咽頭炎	10.3 (4)	便秘	5.1 (2)
発熱	10.3 (4)	インフルエンザ	5.1 (2)
蕁麻疹	5.1 (2)	尿中蛋白陽性	5.1 (2)

MedDRA/J ver.18.1

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は5.1%（2/39例：「血便排泄」及び「出血性腸憩室」各1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は7.7%（3/39例：「蕁麻疹」、「薬疹」及び「呼吸困難」各1例）に認められ、いずれも副作用と判断され、重症度は中等度であり、転帰は回復であった。

¹⁴⁾ 最大 32 日間とされ、スクリーニング検査が実施された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討から、鉄欠乏性貧血に対する本薬の有効性は示されたと考える。本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 国内第 III 相試験（Z213-02 試験）における有効性について

7.R.1.1.1 主要評価項目について

申請者は、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（Z213-02 試験）における主要評価項目の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

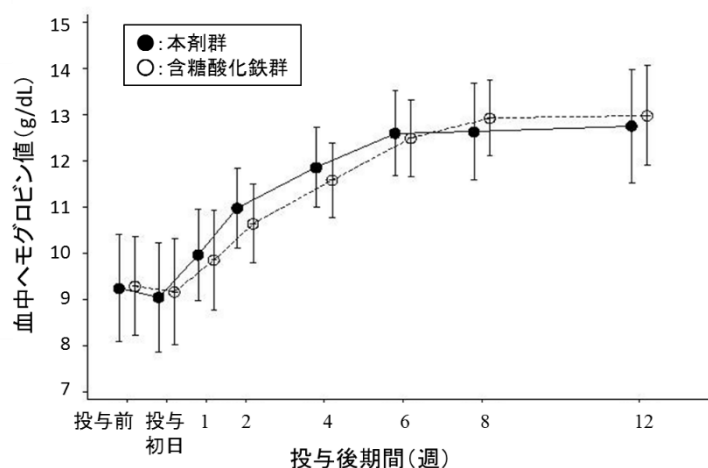
鉄欠乏性貧血患者に本薬を投与する目的は、鉄を補充することによりヘモグロビン値を改善することであるため、「血中ヘモグロビン値の変化量」を主要評価項目に設定した。国内第 III 相試験（Z213-02 試験）における対照薬は既存の静注鉄剤である含糖酸化鉄としたが、本薬よりも 1 回あたりの鉄投与量が少ないことから、含糖酸化鉄群において予定する総投与鉄量までの投与回数は本薬群より多くなり、投与期間を要すると考えられた。したがって、評価期間は含糖酸化鉄群のヘモグロビン値の上昇に十分な期間を考慮し、投与開始後 12 週間とした。

以上より、国内第 III 相試験（Z213-02 試験）の主要評価項目は「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」と設定した。

国内第 III 相試験（Z213-02 試験）において、主要評価項目である「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」の調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]（本薬群－含糖酸化鉄群）は -0.15 g/dL [$-0.35, 0.04$] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値（ -1.0 g/dL ）を上回ったことから、本薬群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された。

7.R.1.1.2 主な副次評価項目について

国内第 III 相試験（Z213-02 試験）における「ヘモグロビン値の推移」は図 3 のとおりであり、いずれの群も血中ヘモグロビン値は経時的に上昇し、本薬群では投与 6 週以降、含糖酸化鉄群では投与 8 週以降は概ね一定で推移した。



評価時点 (週)	投与前	投与初日	1 ^{a)}	2 ^{b)}	4	6	8	12
例数	119	119	119	119	119	119	119	119
	119	119	119	119	119	119	119	116

a) 2 回目の投与 (総投与鉄量 1,000 mg 及び 1,500 mg の被験者)

b) 3 回目の投与 (総投与鉄量 1,500 mg の被験者のみ)

図 3 血中ヘモグロビン値の推移 (国内第 III 相試験 〈Z213-02 試験〉、FAS、平均値±標準偏差)

また、「有効割合」(ベースラインの血中ヘモグロビン値からの最大変化量が+2.0 g/dL 以上となった患者の割合) 及び「正常割合」(血中ヘモグロビン値が最大 12.0 g/dL 以上になった患者の割合) は表 24 のとおりであり、いずれも含糖酸化鉄群と比較して劣る傾向はなかった。

表 24 有効割合と正常割合 (国内第 III 相試験 〈Z213-02 試験〉、FAS)

	本薬群 (119 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)
有効割合	97.5 % (116 例)	97.5 % (116 例)
正常割合	91.6 % (109 例)	95.0 % (113 例)

括弧内は各基準を達成した例数

7.R.1.1.3 患者背景別の有効性について

国内第 III 相試験 (Z213-02 試験) における主な患者背景別の「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」は表 25 のとおりであった。いずれの集団においても、含糖酸化鉄群と比較して劣る傾向はなかった。

表 25 患者背景別のベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量 (国内第 III 相試験 〈Z213-02 試験〉、FAS)

背景因子	区分	本薬群 (119 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	3.37±1.21 (17)	3.81±1.27 (16)
	18.5 以上 25 未満	4.00±1.13 (86)	4.07±1.18 (83)
	25 以上	4.11±1.41 (16)	4.03±1.17 (20)
ベースラインの 血中ヘモグロビン値 (g/dL)	8.0 未満	5.46±1.06 (18)	5.55±0.71 (18)
	8.0 以上 10.0 未満	4.01±0.90 (68)	4.19±0.88 (64)
	10.0 以上	2.93±0.77 (33)	3.00±0.84 (37)
総投与鉄量 ^{a)} (mg)	1,000	2.92±0.73 (36)	2.99±0.82 (34)
	1,500	4.36±1.09 (83)	4.44±1.04 (85)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 観察期における各被験者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じて算出された総投与鉄量

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（Z213-02 試験）の対照群を含糖酸化鉄とし、主要評価項目を「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」と設定したことについて、特段の問題はない。国内第 III 相試験（Z213-02 試験）において、本薬群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証されたこと等から、本薬の鉄欠乏性貧血に対する有効性は示された。

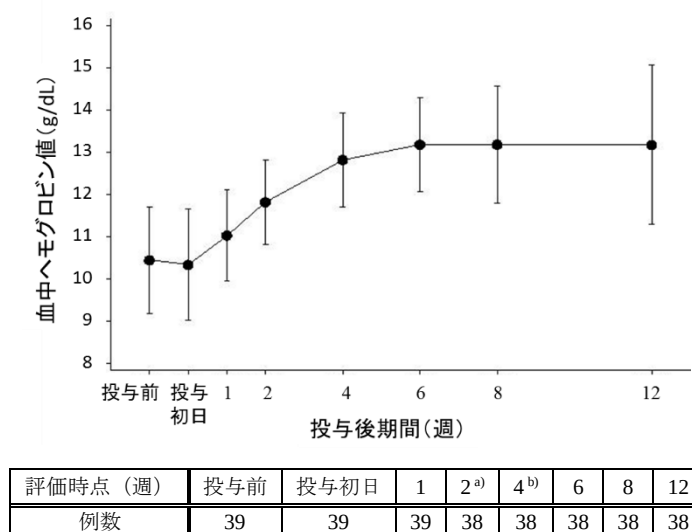
また、患者背景別の有効性について、現時点で特定の集団で本薬の有効性が含糖酸化鉄群と比較し明らかに低くなる傾向は認められていないと考える。

7.R.1.2 国内第 III 相試験（Z213-03 試験）における有効性について

7.R.1.2.1 主な有効性評価項目について

消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（Z213-03 試験）において、有効性評価項目である「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」（平均値±標準偏差）は、 3.31 ± 1.31 g/dL であり、国内第 III 相試験（Z213-02 試験）における本薬群（ 3.93 ± 1.19 g/dL）と同程度であった。

国内第 III 相試験（Z213-03 試験）における「ヘモグロビン値の推移」は図 4 のとおりであり、血中ヘモグロビン値は経時的に上昇し、投与 6 週以降は概ね一定で推移した。



a) 2 回目の投与（総投与鉄量 1,000 mg 及び 1,500 mg の被験者）

b) 3 回目の投与（総投与鉄量 1,500 mg の被験者のみ）

図 4 血中ヘモグロビン値の推移（国内第 III 相試験〈Z213-03 試験〉、FAS、平均値±標準偏差）

また、「有効割合」（ベースラインの血中ヘモグロビン値からの最大変化量が+2.0 g/dL 以上となった患者の割合）及び「正常割合」（血中ヘモグロビン値が、女性では最大 12.0 g/dL 以上、男性では最大 13.0 g/dL 以上になった患者の割合）は表 26 のとおりであった。

表 26 有効割合と正常割合（国内第 III 相試験〈Z213-03 試験〉、FAS）

	本薬群 (39 例)
有効割合	84.6% (33 例)
正常割合	76.9% (30 例)

括弧内は各基準を達成した例数

7.R.1.2.2 患者背景別の有効性について

国内第 III 相試験（Z213-03 試験）における主な患者背景別の「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量」は表 27 のとおりであった。症例数が限られていることから、検討には限界があるものの、患者背景別の有効性に特段問題となる傾向は認められなかった。

表 27 患者背景別のベースラインから投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量
（国内第 III 相試験〈Z213-03 試験〉、FAS）

背景因子	区分	本薬群 (39 例)
年齢	65 歳未満	3.09±1.30 (30)
	65 歳以上	4.04±1.14 (9)
性別	男性	3.39±1.34 (35)
	女性	2.64±0.93 (4)
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	2.73±0.92 (4)
	18.5 以上 25 未満	3.35±1.29 (26)
	25 以上	3.47±1.56 (9)
ベースラインの 血中ヘモグロビン値 (g/dL)	8.0 未満	4.45 (1)
	8.0 以上 10.0 未満	3.98±1.27 (15)
	10.0 以上	2.82±1.15 (23)
総投与鉄量 ^{a)} (mg)	1,000	2.92±1.22 (19)
	1,500	3.68±1.32 (20)
鉄欠乏性貧血の原因である 消化器障害（重複あり）	炎症性腸疾患	3.10±1.24 (27)
	消化管出血	4.04±1.35 (10)
	その他 ^{b)}	2.85±0.89 (4)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 観察期における各被験者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じて算出された総投与鉄量

b) 胃切除後症候群 2 例、短腸症候群 1 例、萎縮性胃炎 1 例

機構は、血中ヘモグロビン値は経時的に上昇し、投与 6 週以降は概ね一定で推移することを確認した。

また、患者背景別の有効性について、各集団における症例数は限られていることに留意する必要があるものの、現時点で特定の集団で本薬の有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないと考える。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、鉄欠乏性貧血における本薬の認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）における有害事象の発現状況について

申請者は、国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）における安全性について、以下のよう

に説明した。
国内第 III 相試験（Z213-02 試験）における本薬の有害事象及び副作用の発現状況について、含糖酸化鉄群と比べて問題となるような違いは認められなかった（表 18 及び表 19）。また、死亡例及び重篤な有害事象はいずれの群においても認められなかった。

国内第 III 相試験（Z213-03 試験）において本薬投与後の有害事象の発現割合は、国内第 III 相試験（Z213-02 試験）の本薬群における有害事象の発現割合と比較し高い傾向にあったが、鉄欠乏性貧血の原因疾患の違いに起因すると考えられた。国内第 III 相試験（Z213-03 試験）において 2 例以上に認められた有害事象は表 23 のとおりであり、認められた事象は国内第 III 相試験（Z213-02 試験）と比較し、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。死亡例は認められず、重篤な有害事象（「血便排

泄」及び「出血性腸憩室」各 1 例) は本薬との因果関係は否定された。

機構は、本薬の安全性について、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験) において、含糖酸化鉄群と比較して本薬群で特段問題となる傾向はないことを確認した。また、国内第 III 相試験 (Z213-03 試験) において認められた有害事象は、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験) と比較し、臨床的に特段問題となるような違いはないことを確認した。

7.R.2.2 血中リン減少について

申請者は、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) において、本薬群及び含糖酸化鉄群で比較的多く認められた有害事象「血中リン減少」について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) の本薬群及び含糖酸化鉄群で認められた「血中リン減少」はいずれも軽度であり、無症候性であった。

国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) の併合解析における血清リン値について、血清リン値の範囲別 (1.0 mg/dL 未満、1.0 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満、2.5 mg/dL 以上) の患者割合を時期別に表 28 に示した。本薬群は投与開始後第 1 週から第 4 週にかけて、含糖酸化鉄群は投与開始後第 1 週から第 6 週にかけて、血清リン値の基準値下限 (2.5 mg/dL) 未満の患者割合が増加したが、以降は基準値 (2.5 mg/dL 以上) に回復する患者の増加傾向が確認され、投与第 12 週時点では両群ともに 70%以上の患者が無処置で基準値に回復した。

表 28 血清リン値 (mg/dL) の時期別の分布状況 (国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) の併合解析)

投与開始後 時点	本薬群 (158 例)			含糖酸化鉄群 (119 例)		
	1.0 未満	1.0 以上 2.5 未満	2.5 以上	1.0 未満	1.0 以上 2.5 未満	2.5 以上
投与前	0 (0/158)	1.9 (3/158)	98.1 (155/158)	0 (0/119)	2.5 (3/119)	97.5 (116/119)
1 日目	0 (0/158)	5.7 (9/157)	94.3 (149/157)	0 (0/119)	1.7 (2/119)	98.3 (117/119)
第 1 週	0 (0/158)	67.9 (106/158)	32.1 (50/158)	0 (0/119)	16.8 (20/119)	83.2 (99/119)
第 2 週	1.3 (2/157)	92.4 (145/157)	6.4 (10/157)	0 (0/119)	63.0 (75/119)	37.0 (44/119)
第 4 週	8.3 (13/157)	85.3 (133/157)	6.4 (10/157)	10.9 (13/119)	77.3 (92/119)	11.8 (14/119)
第 6 週	5.1 (8/157)	78.2 (122/157)	16.7 (26/157)	12.7 (15/119)	76.3 (90/119)	11.0 (13/119)
第 8 週	1.9 (3/157)	63.1 (99/157)	35.0 (55/157)	1.7 (2/119)	70.6 (84/119)	27.7 (33/119)
第 12 週	0.6 (1/157)	28.0 (44/157)	71.3 (112/157)	0 (0/116)	12.9 (15/116)	87.1 (101/116)

被験者の割合% (各血清リン値の範囲における症例数/各時点における各群の総症例数)

以上より、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) において認められた「血中リン減少」はいずれも一過性かつ無症候性であり、血清リン値が低下した症例のほとんどは本薬投与終了後の治療期または後観察期に回復したことから、臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。

なお、含糖酸化鉄では、本邦の添付文書において長期投与による骨軟化症について注意喚起されており、本薬でも海外において低リン血症に関連した「骨軟化症」が報告¹⁵⁾されているが、本薬の用法・用量が遵守されれば骨軟化症の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) において、本薬投与後に一定期間、血清リン値が低下したものの、含糖酸化鉄群でも血清リン値が低下しており、本薬及び含糖酸化鉄群のいずれにおいても何らかの医学的処置を要した症例はなかったことから、本薬投与後に臨床的に問題となるような低

¹⁵⁾ Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 35: 391-393, 2016

リン血症が持続する懸念は低い。ただし、本薬の添付文書において本薬投与後に血清リン値が低下することについて情報提供が必要と考える。また、国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）では血清リン 2.0 mg/dL 未満の患者は除外されていたこと（表 15）等から、製造販売後調査等において本薬投与後の血清リン値の低下に伴う骨軟化症等の有害事象の発現状況について情報収集が必要と考える。

7.R.2.3 過敏症に関連する事象の発現状況について

申請者は、本薬投与後の過敏症に関連する事象の発現状況について、以下のように説明した。

過敏症に関連する有害事象について、国内第 III 相試験（Z213-02 試験）では、本薬群で 4.2%（5/119 例：「蕁麻疹」、「発疹」、「湿疹」、「接触皮膚炎」及び「日光皮膚炎」各 1 例）に認められ、「発疹」1 例は投与中止となったが、いずれも重症度は軽度であり、認められた事象に対する治療薬の投与等により回復した。国内第 III 相試験（Z213-03 試験）では、過敏症に関連する有害事象は 10.3%（4/39 例：「蕁麻疹」3 例、「薬疹」及び「発疹」各 1 例〈重複あり〉）に認められ、「蕁麻疹」1 例及び「薬疹」1 例は投与中止となったが、重症度はいずれも中等度であり、認められた事象に対する治療薬の投与等により回復した。アナフィラキシーの有害事象は、国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）で認められなかった。

海外の最新の定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」、調査期間：2017 年 1 月 2 日～2018 年 1 月 1 日）における過敏症に関連する有害事象は 989 例であった。報告頻度が多い事象は、「蕁麻疹」、「そう痒症」、「発疹」等であった。アナフィラキシー反応の有害事象は 33 例であった。

以上より、国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）で認められた過敏症に関する有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、必要に応じて投与中止等し、本薬投与終了後に回復したことから、大きな問題はないと考える。過敏症（アナフィラキシー等）について、海外の市販後において報告されていることから、本薬の添付文書の重大な副作用項に記載する。

機構は、国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）において、過敏症に関連する有害事象も重篤な事象が認められていないこと、アナフィラキシーの有害事象が認められていないことを確認した。過敏症（アナフィラキシー等）について、海外の市販後において報告されていることを踏まえ、本邦における本薬の添付文書の重大な副作用項に記載するとの申請者の対応は妥当と考える。

7.R.2.4 血清フェリチン値及び鉄過剰について

申請者は、本薬投与後の血清フェリチン値について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）における血清フェリチン値の推移は表 29 のとおりであった。国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）における本薬群の血清フェリチン値（平均値）は、それぞれ投与開始後 2 週目に 359.3 ng/mL、417.6 ng/mL まで上昇し、その後徐々に低下した。血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量の指標として有用とされているが、一般的に静注鉄剤投与直後に血清フェリチン値は一過性に上昇し、貯蔵鉄量を正確に反映しないことが報告されている（「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」〈日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015〉）。投与開始後 12 週時は、国内第 III 相試験（Z213-02 試験）における含糖酸化鉄群と同様に、投与開始前の値よりも高い値を示したことから、貯蔵鉄が補充されたと考えられる。

表 29 血清フェリチン値 (ng/dL) の推移
(国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験)、安全性解析対象集団)

投与開始後 時点	国内第 III 相試験 (Z213-02 試験)		国内第 III 相試験 (Z213-03 試験)
	本薬群	含糖酸化鉄群	本薬群
投与前	4.3±1.2 (119 例)	4.5±1.4 (119 例)	11.9±24.1 (39 例)
第 1 週	267.9±102.9 (117 例)	80.8±52.1 (119 例)	334.8±161.1 (39 例)
第 2 週	359.3±138.2 (119 例)	130.5±70.5 (119 例)	417.6±226.1 (38 例)
第 4 週	286.3±152.7 (118 例)	186.0±93.2 (119 例)	265.1±223.8 (38 例)
第 6 週	186.4±137.4 (118 例)	219.5±124.2 (118 例)	152.7±130.8 (38 例)
第 8 週	122.2±81.3 (119 例)	134.8±84.3 (119 例)	128.0±170.5 (38 例)
第 12 週	80.3±72.7 (119 例)	94.2±79.4 (116 例)	84.6±110.6 (38 例)

平均値±標準偏差

また、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) における血清フェリチン値について、休薬基準として設定した 1,000 ng/mL 以上又は 2 回連続 500 ng/mL 以上となった症例は、本薬群で 15 例 (Z213-02 試験 6 例及び Z213-03 試験 9 例、いずれも総投与鉄量まで本薬を投与完了した後に該当)、含糖酸化鉄群では 0 例であった。本薬群で休薬基準に該当した 15 例中、1 例は血清フェリチン値が減少傾向にあるものの投与開始後 12 週時において 500 ng/mL 以上であったが、11 例は、投与開始後 12 週時には血清フェリチン値は正常範囲内¹⁶⁾ (20~250 ng/mL) に回復し、3 例は投与開始後 12 週時の血清フェリチン値は 500 ng/mL 未満であった。なお、ヘモジデリン沈着の有害事象は認められなかった。

以上より、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) で認められた血清フェリチン値の上昇は、本薬投与終了後に回復傾向が認められ、臨床的に特段問題となる事象は認められていないと考える。ただし、含糖酸化鉄群よりも高い血清フェリチン値が認められており、本邦における本薬の添付文書において注意喚起する。

機構は、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) において、本薬投与により認められた血清フェリチン値の上昇は一過性であり、臨床的に大きな問題にはならないと考える。ただし、本薬の添付文書において本薬投与後に血清フェリチン値が高値を示すことについて注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.5 海外における本薬の市販後の安全性情報

申請者は、海外における市販後の安全性について、以下のように説明した。

本薬の PSUR (調査期間: 2017 年 1 月 2 日~2018 年 1 月 1 日) では、これまでに集積された副作用に関する安全性データが含まれており、全世界で約 6,655,306 人年と推定された。現時点までに得られた臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は見られなかった。

機構は、現時点までの海外における本薬の市販後情報からは、新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

¹⁶⁾ 「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 2 版」の規定に基づき、当該臨床試験における判断基準を設定した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

鉄欠乏性貧血に対する治療は鉄の補充が基本である。鉄剤には経口鉄剤と静注鉄剤があり、一般的には経口鉄剤で治療が行われ、経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に静注鉄剤が投与される。本邦における静注鉄剤は含糖酸化鉄のみであり、含糖酸化鉄では1回あたりの鉄としての投与量は最大120 mgであることから、週に数回の投与が必要である。

本薬はカルボキシマルトース第二鉄を有効成分とする静注鉄剤であり、1回あたり鉄としての投与量は500 mgであることから、週に1回のみの投与である。

国内第III相試験（Z213-02試験及びZ213-03試験）の成績から、本薬は鉄欠乏性貧血患者に対する有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことから、鉄欠乏性貧血に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、国内第III相試験（Z213-02試験及びZ213-03試験）において本薬の有効性は示され（7.R.1）、安全性も許容可能であることから（7.R.2）、鉄欠乏性貧血患者に対する本薬の有用性は示されたと考える。本薬は、経口鉄剤の投与が困難又は不適当な鉄欠乏性貧血患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明した。

鉄欠乏性貧血は過多月経、子宮筋腫、消化管出血、悪性腫瘍等の様々な疾患が原因となるが、鉄欠乏性貧血の治療は、原因によらず鉄の補充とされている（「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版」〈日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015〉）。本邦における鉄欠乏性貧血の原因は、女性の性器出血が最も多く、次いで消化管出血が多いことから、国内第III相試験（Z213-02試験）では、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした。過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者は比較的若年の女性に限られることから、国内第III相試験（Z213-03試験）では、過多月経以外の原因疾患を有する患者について評価する目的で、消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした。国内第III相試験（Z213-02試験及びZ213-03試験）において、それぞれ鉄欠乏性貧血患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の効能・効果を「鉄欠乏性貧血」とすることは妥当と考える。なお、本薬の添付文書の＜効能・効果に関連する注意＞の項で、経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に限り、本薬を投与するよう注意喚起する。

機構は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第III相試験（Z213-02試験及びZ213-03試験）において本薬の有効性は示され（7.R.1）、認められたベネフィットを踏まえると安全性も許容可能であることから（7.R.2）、本薬の効能・効果を申請のとおり「鉄欠乏性貧血」と設定することは差し支えないと考える。また、本薬の添付文書において本薬は経口鉄剤の投与が困難又は適さない場合に限り使用する旨を注意喚起することは妥当であると考え。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

欧州では本薬の最大投与量は鉄として 2,000 mg として承認されている。一方、米国では、欧米で実施された臨床試験（本薬の最大投与量は鉄として 2,000～3,000 mg）において、本薬群は対照群に比べて死亡例及び重篤な有害事象（特に心血管系有害事象）が多く認められたことから、新たに鉄欠乏性貧血患者を対象として、本薬の鉄としての投与量 1,500 mg と対照群（静注鉄剤又は経口鉄剤）の安全性及び有効性を比較した 2 つの臨床試験（1VIT09030 試験及び 1VIT09031 試験）が実施された。これらの臨床試験（1VIT09030 試験及び 1VIT09031 試験）において、本薬投与と死亡や心血管系リスクに関連した有害事象は認められなかったことから、米国では本薬の鉄としての最大投与量は 1,500 mg として承認された。

欧米におけるこれらの経緯を踏まえ、本邦における本薬の国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）の鉄としての投与量は、米国での承認用法・用量を参考に 1,500 mg とした¹⁷⁾。

また、本薬の 1 回あたりの鉄投与量について、日本人鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床薬理試験（Z213-01 試験）において、本薬を鉄として 100 mg～1,000 mg を単回静脈内投与後に認められた有害事象は、1,000 mg 群を含め全ての投与群でいずれも非重篤かつ一過性であり、1,000 mg まで許容可能と考えた。本邦における本薬の国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）では、投与回数の調整のみにより 500～1,500 mg（投与回数 1～3 回）を投与できるよう、1 回あたりの本薬の鉄投与量は 500 mg のみとした。投与頻度については、海外の用法・用量を参考に、また日本人鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床薬理試験（Z213-01 試験）における血清鉄¹²⁾濃度の推移（6.R）も踏まえ、週 1 回とした。

以上から設定された用法・用量にて検討した国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）において、本薬の有効性は示され（7.R.1）、安全性に臨床的大きな問題は見られなかったことから（7.R.2）、国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）に準じて、本薬の申請用法・用量を設定した（投与方法〈静注投与及び点滴静脈内投与〉については、7.R.5.2）。

体重 35 kg 未満の患者に対する本薬の投与について、国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）では、体重 35 kg 未満の患者は本薬 1,000 mg を投与すると過剰投与になる可能性があると考えられたことから、試験対象から除外した。欧州における本薬の承認用法・用量において、複数の海外臨床試験の事後解析により、本薬の点滴静脈注射での 1 回投与あたりの用量が「体重 1 kg あたり鉄として 20 mg」と設定された。今般申請された製剤は鉄として 500 mg 含有する製剤であり、欧州での承認用法・用量等を踏まえると、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の鉄欠乏性貧血患者であれば 1 回あたり本薬 500 mg を点滴静注することが可能と考える。

7.R.5.2 本薬の投与方法について

申請者は、本薬の投与方法（静脈内注射又は点滴注射）について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）における本薬の投与方法について、静脈内注射は 23 例（Z213-02 試験：23 例）、点滴静注は 135 例（Z213-02 試験：96 例及び Z213-03 試験：39 例）であった。ベースラインからの投与開始後 12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量（平均値±標準偏差）は、静脈内注射により投与された症例では 3.98±1.28 g/dL、点滴静注により投与された症例では

¹⁷⁾ 国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）においても、本薬投与による死亡例及び心血管系リスクに関連した有害事象は認められなかった。

3.74±1.24 g/dL であり、有効性に大きな差は認められなかった。安全性について、静脈内注射により投与された症例での有害事象は 82.6% (19/23 例) 及び副作用は 69.6% (16/23 例)、点滴静注により投与された症例での有害事象は 58.5% (79/135 例) 及び副作用は 35.6% (48/135 例) であり、点滴静注に比較して静脈内注射で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。認められた有害事象のうち、「血中リン減少」の発現割合について、静脈内注射で 56.5% (13/23 例) 及び点滴静注で 13.3% (18/135 例) と、点滴静注に比較して静脈内注射で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、臨床的に問題となるような事象は認められず (7.R.2.2)、また、血清リン値の推移は表 30 のとおりであり、投与方法により大きな差は認められなかった。

表 30 本薬の投与方法別の血清リン値 (mg/dL) の推移
(国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) の併合解析)

投与開始後時点	静脈注射	点滴静注
投与前	3.33±0.47 (23 例)	3.31±0.43 (135 例)
第 1 週	2.17±0.52 (22 例)	2.23±0.53 (134 例)
第 2 週	1.66±0.49 (23 例)	1.60±0.44 (134 例)
第 4 週	1.45±0.54 (22 例)	1.51±0.59 (134 例)
第 6 週	1.68±0.66 (23 例)	1.83±0.77 (133 例)
第 8 週	2.03±0.71 (23 例)	2.23±0.86 (134 例)
第 12 週	2.70±0.77 (23 例)	2.79±0.74 (134 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

なお、本薬の静脈内注射及び点滴静注における投与速度について、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) では、それぞれ海外臨床試験において安全性が確認された投与速度 (静脈内注射: 100 mg/分 (最小投与時間を 5 分)、点滴静注: 本薬を鉄として 500 mg 投与する場合、250 mL の生理食塩液で希釈し 6 分以上かけて投与) に準じて設定した。ただし、点滴静注時に希釈する生理食塩液について、本薬は 2 mg/mL 未満に希釈すると、多核鉄 (III) 水酸化物とカルボキシマルトースとの間の平衡が妨げられ、多核鉄 (III) 成分は高分子量の大きい沈殿物を形成する可能性があるため、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) では、本薬を鉄として 500 mg を 100 mL の生理食塩液で希釈した。

機構は、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) において、本薬の有効性は示され (7.R.1)、認められたベネフィットを踏まえると安全性も許容可能であることから (7.R.2)、申請時の用法・用量を記載整備した上で、国内第 III 相試験 (Z213-02 試験及び Z213-03 試験) に準じて本薬の用法・用量を設定することが妥当と考える。

また、欧州における本薬の承認用法・用量において、複数の海外臨床試験の事後解析により、本薬の点滴静脈注射での 1 回投与あたりの用量が「体重 1 kg あたり鉄として 20 mg」と設定された。今般申請された製剤は鉄として 500 mg 含有する製剤であり、欧州での承認用法・用量等を踏まえると、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の鉄欠乏性貧血患者であれば 1 回あたり本薬 500 mg を点滴静注することが可能と考える。海外臨床試験成績等を踏まえ、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者に対して、本薬の鉄としての総投与量を 500 mg と設定することは差し支えないと考える。

ただし、本邦において体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者に対する臨床試験成績はないことから、製造販売後調査等において安全性等の情報収集が必要と考える。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明した。

鉄は主に肝臓に貯蔵されることから、鉄過剰により肝機能が悪化する可能性がある。海外の市販後情報では、肝機能障害患者で特有の有害事象は認められていないが、肝機能障害患者を有する患者に対する本薬の投与経験が限られていることから、製造販売後に安全性を確認する必要があると説明した。

機構は、製造販売後に肝機能障害患者を有する患者における安全性を確認するとの申請者の考えは理解する。7.R.1～7.R.5における検討を踏まえ、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者及び肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないことから、製造販売後調査等において安全性等を確認する必要があると考える。また、本薬投与後のアナフィラキシー、過敏症に関連する有害事象、血清リン値の低下に伴う骨軟化症等の有害事象、鉄過剰に関連する有害事象の発現状況等について製造販売後に情報収集が必要と考える。

なお、製造販売後の検討事項については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の鉄欠乏性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は鉄欠乏性貧血における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 1 月 18 日

申請品目

〔販 売 名〕	フェインジェクト静注 500 mg
〔一 般 名〕	カルボキシマルトース第二鉄
〔申 請 者〕	ゼリア新薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 3 月 29 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断について、専門委員から支持され、機構は、本薬の【効能又は効果】、＜効能又は効果に関連する注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能又は効果】

鉄欠乏性貧血

＜効能又は効果に関連する注意＞

本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に限り使用すること。

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断について、専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・本剤による再治療を行う際は、鉄過剰とならないように、安全性の観点からも再治療の可否を考慮する必要がある。

機構は、以下のように考える。

欧州の添付文書において、本剤による再治療の必要性は、本剤の最終投与後 4 週以降に血中ヘモグロビン値、フェリチン値等を評価し、判断する旨が記載されている。国内第 III 相試験（Z213-02 試験及び Z213-03 試験）においても、血中ヘモグロビン値は本剤投与終了後 4 週程度まで上昇し、その後概ね一定で推移した（図 3 及び図 4）。したがって、本剤による再治療を行う必要性については、本薬投与終了後 4 週以降を目安に、血中ヘモグロビン値、血清フェリチン値、患者の状態等に応じ、鉄過剰に留意して慎重に判断する必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬の【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する注意＞を整備するよう申請者に求めたところ、以下のように適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法及び用量】

通常、成人に鉄として 1 回あたり 500 mg を週 1 回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として 1,500 mg とする。

＜用法及び用量に関連する注意＞

1. 本剤の投与に際しては、以下を参考に、過量投与にならないよう、総投与量（投与回数）に注意すること。

本剤の鉄としての総投与量（投与回数）

		体重		
		25 kg 以上 35 kg 未満	35 kg 以上 70 kg 未満	70 kg 以上
血中ヘモグロビン値	10.0 g/dL 未満	500 mg (500 mg を 1 回投与)	1,500 mg (1 回 500 mg を週 1 回、3 回投与)	1,500 mg (1 回 500 mg を週 1 回、3 回投与)
	10.0 g/dL 以上		1,000 mg (1 回 500 mg を週 1 回、2 回投与)	

2. 本剤を希釈しないで使用する場合、5 分以上かけて緩徐に静注すること。本剤を希釈して使用する場合は、6 分以上かけて点滴静注すること。
3. 35 kg 未満の患者には点滴静注とすること。
4. 血中ヘモグロビン値は本剤投与終了後 4 週程度まで上昇するため、再治療の必要性は、投与終了後 4 週以降を目安に血中ヘモグロビン値、血清フェリチン値、患者の状態等から、鉄過剰に留意して慎重に判断すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の

判断について、専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・鉄欠乏性貧血は妊婦にも比較的多く認められること等から、妊婦の鉄欠乏性貧血患者に対して本剤が投与された場合の安全性についても情報収集する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査計画を再考するよう申請者に求めたところ、適切に対応された。

機構は、審査報告（1）及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 33 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・過敏症	・鉄過剰症 ・肝機能障害の悪化 ・低リン血症	・妊婦での使用経験 ・体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者での使用経験
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の作成及び提供

表 33 使用成績調査実施計画（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
対象患者	鉄欠乏性貧血患者
調査方法	中央登録方式
予定症例数	1,000 例（肝機能障害：10 例以上、体重 35kg 未満：10 例以上、妊婦：10 例以上）
調査期間	5 年間（登録期間：4 年 9 カ月間）
観察期間	12 週間
主な調査項目	・患者背景（性別、年齢、体重、鉄欠乏性貧血の原因疾患、合併症、妊娠の有無、投与開始時の肝機能、腎機能等） ・本薬の投与状況（1 回投与量、投与方法〈緩徐に静注/点滴静注〉、投与回数等） ・併用薬及び併用療法の状況（併用の有無、薬剤名、療法名、目的等） ・有害事象（血清リン低下関連、鉄過剰関連、過敏症/アナフィラキシー関連、その他：発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・臨床検査（血中ヘモグロビン値、血清フェリチン、ALT、AST、血清リン等） ・有効性（血中ヘモグロビン値の変化量、医師による総合評価）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

鉄欠乏性貧血

[用法・用量]

通常、成人に鉄として 1 回あたり 500 mg を週 1 回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として 1,500 mg とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial tromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CRP	C-reactive protein	C－反応性蛋白
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DH	Dunkin hartley	－
ESA	Erythropoiesis stimulating agents	赤血球造血刺激因子
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ -GTP	Gamma glutamyltransfesase	γ －グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒトether-a-go-go関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RID	HPLC-refractive index detector	高速液体クロマトグラフィー－示差屈折率検出器
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E	Evaluation of stability data	安定性データの評価に関するガイドライン（平成15年6月3日付け 医薬審発第0603004号）
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
ICR	Institute of Cancer Research	－
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
m/v	Mass/volume percent	質量／体積パーセント
MF	Master file	原薬等登録原簿
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	－
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－	フェインジェクト静注500 mg
本薬	－	カルボキシマルトース第二鉄