フェインジェクト静注 500 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はゼリア新薬工業株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ゼリア新薬工業株式会社

フェインジェクト静注 500 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

ゼリア新薬工業株式会社

目次

1.5.1 はじめに 2
1.5.1.1 鉄欠乏性貧血の定義、背景、病態 2
1.5.1.2 治療の現状 4
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 品質に関する開発の経緯 5
1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯 5
1.5.2.3 臨床試験に関する開発の経緯 6
1.5.2.4 特徴および有用性 8
1.5.2.5 参考文献 9

図

図 1.5.2.3-1. 国内の開発経緯図 8

表

表 1.5.1.1-1. 鉄欠乏性貧血と貧血のない鉄欠乏の診断基準 3
表 1.5.2.3-1. 簡易総投与鉄量算出表 7

1.5.1 はじめに

フェインジェクト静注 500 mg (以下、本剤) は Vifor (International) Inc. (以下、Vifor) が創製した静注用の鉄剤である。本剤は、細胞毒性を有する遊離鉄を放出するリスクを最小化しているため、既存製剤に比べ 1 回に多量投与が可能であり、少ない投与回数で必要な鉄量を補充できる薬剤である。

薬効分類は「鉄化合物製剤 (薬効分類番号 3222) 」である。

1.5.1.1 鉄欠乏性貧血の定義、背景、病態

1.5.1.1.1 鉄欠乏性貧血の発生機序、定義、診断、患者数

貧血とは、末梢血中のヘモグロビン濃度が低下した状態であり、世界保健機関の基準では、成人女性で 12 g/dL 未満、成人男性で 13 g/dL 未満と定義されている [1)]。平成 27 年の国民健康・栄養調査報告によれば、20 歳以上の日本人でヘモグロビン濃度が上記数値に該当する割合は、おおよそ女性 17%、男性 11%である [2)]。

貧血の中でも、鉄の欠乏によりヘモグロビン産生が低下して起こる貧血を、鉄欠乏性貧血と呼ぶ。鉄欠乏性貧血は世界で最も頻度の高い貧血であり、貧血のうち 50%を占める [3)]。鉄欠乏の指標である血清フェリチン値の疫学調査では、本邦の女性全体で、鉄欠乏が疑われる 15 ng/mL 未満を呈するのは約 20%であり、20 ~ 40 歳代女性では 40%以上に達する [4)]。月経が生じる年齢層を対象とした調査での鉄欠乏の頻度は、発展途上国が 30 ~ 70%であるのに対し、先進国では 20%を切ったことが報告されていることから、本邦の鉄欠乏および鉄欠乏性貧血の頻度は国際的にみて高率である。一方、男性全体で血清フェリチン値 15 ng/mL 未満を呈するのは 4.7%であり、年齢別にみると 60 歳以上で血清フェリチン値 15 ng/mL 未満を呈する割合がやや高い [4)]。

生体内の鉄代謝は半閉鎖的回路を構築しており、積極的な鉄の排泄機構はない。生体内に存在する 3 ~ 4 g の鉄のうち、約 65%はヘモグロビンとして赤血球内に存在しており、赤血球内の鉄のほとんどは再利用される。このように鉄代謝は巧妙に制御されているため、鉄収支のバランスが崩れなければ、生体内の鉄が欠乏することはない。なお、残りの約 30%は、貯蔵鉄として肝臓や脾臓に貯蔵される [5)]。

健康成人の場合、消化管からの鉄吸収は約 1 mg/日である。一方で、消化管上皮や皮膚上皮細胞の脱落などによって、吸収された量とほぼ同量の鉄が日ごとに喪失されるため、生体内の鉄収支のバランスは維持される。鉄収支のバランスが崩れる原因は、(1) 鉄の喪失、(2) 鉄供給の低下 [6)] の 2 つに大別できる。これらの原因によって、鉄収支が負に傾く状態が続くと、まず貯蔵鉄が減少し鉄欠乏状態となる。さらに鉄欠乏が進行し、貯蔵鉄が枯渇すると鉄欠乏性貧血が生じることとなる [6)]。特に、出血による鉄の喪失は鉄欠乏性貧血の原因として重要である。内田の報告によると、鉄欠乏性貧血の原因として最も多いのは女性の性器出血

(31.6%) であり、次いで女性の消化管出血 (10.3%) 、男性の消化管出血 (6.5%) が高い割合を占めるとされている [7)]。

鉄欠乏性貧血では、動悸、息切れ、顔面蒼白といった貧血としての症状のほかに、匙状爪、舌乳頭萎縮、嚥下困難などの組織鉄欠乏の病態や異食症、疲れやすさ、作業量の減少などの症状を呈する。さらに、鉄欠乏により、小児では発育発達障害、行動異常を起こし、成人でも感染症への罹患率が上昇することが知られている [1)]。

鉄欠乏性貧血は、前述のとおり、鉄の欠乏によりヘモグロビン産生が低下して起こる貧血である。したがって、鉄欠乏性貧血は貧血と鉄欠乏によって診断される。貧血の診断にはヘモグロビンが用いられ、成人男性では 13 g/dL 未満、成人女性では 12 g/dL 未満が貧血とされる [1)]。一方、鉄欠乏の診断指標として最も重要なのは血清フェリチンである。体内の貯蔵鉄量と血清フェリチン値はよく相関すると考えられており、血清フェリチン 12 ng/mL 未満は鉄欠乏とされるが、その特異度には限界があり、血清フェリチンが正常範囲であっても鉄欠乏が除外できない可能性も留意する必要があるといわれている [8)]。例えば、欧州クローン病・大腸炎会議は、炎症性腸疾患患者の貧血が、しばしば鉄欠乏性貧血と慢性炎症による貧血との合併した貧血であることを考慮し、炎症がある場合には血清フェリチン 100 ng/mL までを、炎症がない場合でも血清フェリチン 30 ng/mL までを鉄欠乏と診断するガイドラインを発出している [9)]。なお本邦では、日本鉄バイオサイエンス学会が、貧血診断の指標であるヘモグロビン、鉄欠乏の指標である血清フェリチンおよび総鉄結合能 (total iron binding capacity : TIBC) からなる鉄欠乏性貧血の診断基準を設けている (表 1.5.1.1-1) [8)]。同指標は、鉄欠乏性貧血だけではなく貯蔵鉄は枯渇しているものの貧血には至っていない「潜在性鉄欠乏」の診断にも用いられる。

表 1.5.1.1-1.　鉄欠乏性貧血と貧血のない鉄欠乏の診断基準

	ヘモグロビン g/dL	総鉄結合能 μg/dL	血清フェリチン ng/mL
鉄欠乏性貧血	< 12	≥ 360	< 12
貧血のない鉄欠乏	≥ 12	≥ 360 or < 360	< 12
正常	≥ 12	< 360	≥ 12

1.5.1.2　治療の現状

1.5.1.2.1　鉄欠乏性貧血の薬物治療

鉄欠乏性貧血は鉄剤の投与により治療できる[10)]。鉄剤には経口鉄剤と静注鉄剤があり、経口鉄剤での治療から始めるのが一般的である。

本邦で現在用いられる経口鉄剤は、クエン酸第一ナトリウム（フェロミア）、硫酸鉄（フェログラデュメット、テツクール）、フマル酸第一鉄（フェルム）、ピロリン酸第二鉄（インクレミン）が挙げられる。経口鉄剤を投与すると、ヘモグロビンは投与開始後 6 ～ 8 週間で正常化する。しかし、数ヶ月間服用し続けても血清フェリチン値が正常にならない例も多く、鉄の損失が多い患者では再発も早いため、このような場合には静注鉄剤に切り替える必要がある。また、経口鉄剤服用患者の 10～20%は副作用を訴える。大部分は消化器症状で、悪心、便秘、腹痛、下痢、および嘔吐であり、経口鉄剤を服用できない原因となる。まれに、蕁麻疹、発疹が見られる。

「鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 3 版」では、静注鉄剤の適用は、1）副作用が強く経口鉄剤が飲めない、2）出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない、3）消化器疾患で内服が不適切、4）鉄吸収が極めて悪い、5）透析や自己血輸血の際の鉄補給の場合とされる。また、静注鉄剤の投与にあたっては、鉄過剰に陥らないよう総投与鉄量を計算する必要があり、できるだけ短期間で計算された総投与鉄量を投与することとされる。総投与鉄量の計算では、総不足ヘモグロビン鉄量に不足貯蔵鉄量を加えるいくつかの計算式が挙げられており、いずれを用いても良いとされている[10)]。

1.5.1.2.2　既存の静注鉄剤の課題点

本邦で現在使用可能な静注鉄剤は含糖酸化鉄（フェジン静注 40 mg）のみである。過去に使用可能であったシデフェロン（フェリコン鉄静注液 50 mg）およびコンドロイチン硫酸・鉄コロイド（ブルタール）は、ショックや過敏症の副作用のために現在では製造販売されていない。

フェジン静注 40 mg は 1 管 2 mL 中、鉄として 40 mg に相当する含糖酸化鉄を含有する静注鉄剤である。pH 等の変化により配合変化が起こりやすいことが知られており、希釈する場合には、用時 10～20%のブドウ糖注射液で 5～10 倍とすることとされている。用法および用量は、鉄として、通常成人 1 日 40～120 mg（2～6 mL）を 2 分以上かけて徐々に静脈注射することとされている[11)]。

静注鉄剤はできるだけ短期間で計算された総投与鉄量を投与し、必要量に達すれば治療を打ち切ることが望ましい[10)]。しかし、1 日投与量が鉄として最大 120 mg であるフェジン静注 40 mg の場合、頻回の投与が必要となるために短期間で総投与鉄量までの投与ができないことがある。投与が長期化すると、総投与鉄量への意識が希薄になるなど漫然とした継続投与を助長し、鉄過剰をきたす恐れもある。

また、これまで一般的に使用されてきた総投与鉄量の算出法は、各患者の体重とヘモグロビン濃度に基づき計算する必要があるため、計算が煩雑で間違いが起こるおそれがある。

総投与鉄量まで誤りなく短期間で安全に投与できる製剤は、これらの課題を解決し得る。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する開発の経緯

本剤の原薬であるカルボキシマルトース第二鉄 (以下、本薬) の物理的化学的性質を解明し、規格及び試験方法を設定した。また、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施し、本薬が室温で[redacted]年間安定であることを確認した。

本薬を有効成分とする製剤を注射剤として開発し、規格及び試験方法を設定した。また、長期保存試験、加速試験及び光安定性試験を実施し、長期保存試験の結果[redacted]年間、加速試験の結果 6 箇月間安定であることを確認した。

1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験の概略

本薬の効力を裏付ける試験として、鉄欠乏食給餌ラットに ^{59}Fe で放射性標識したカルボキシマルトース第二鉄を単回静脈内投与し、標的組織 (赤血球) に鉄が効率的に分布するかどうかを検討した。その結果、投与後 14 日以降では、静脈内投与した鉄の大部分は赤血球中に取り込まれ、その残りの鉄が分布した主な貯蔵器官は肝臓であった。本薬の血清クリアランスは迅速で、投与後 24 時間の血清中に存在する投与した鉄は 1%以下であった。

安全性薬理試験において本薬の一般的な薬理作用は認められなかった。

本薬は制御された速度で生体に利用可能な鉄を鉄結合タンパク質へ遊離するように設計された鉄-炭水化物複合体であること及び本薬の分解産物 (水酸化鉄、マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース及びグルコース) は無害であることを考慮し、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

以上より、本薬は静脈内投与後の血清クリアランスが迅速で、効率的に赤血球へ生物学的に利用可能な鉄を分布させると推察された。また、本薬が臨床上問題となる副作用を誘発する可能性は低いと推察された。

1.5.2.2.2 薬物動態試験の概略

本薬の吸収、分布及び排泄は、ラット及びイヌに ^{59}Fe で放射性標識したカルボキシマルトース第二鉄を投与して検討した。静脈内投与後、血漿中放射能は速やかに消失した。静脈内投与後の全血中放射能は約 24 時間まで血漿と同様に減少したが、投与後 48 時間以降は本薬の標的である血球に取り込まれるため増加し、投与後 3 ~ 4 週間に最高濃度を示した。静脈内投与後の放射能は肝臓に取り込まれ、投与後 7 日以降、肝臓中放射能が減少し、血球中放

射能が増加した。筋肉内投与後 28 日間、尿及び糞中に放射能はほとんど排泄されなかった。筋肉内投与後の放射能の体内動態は静脈内投与後と類似していた。本薬の代謝は *in vitro* 試験により検討した。本薬のカルボキシマルトース部分は単純な糖へ加水分解された。以上より、本薬は標的組織（血球）に鉄を効率的に運ぶ複合体であると考えられた。

本薬の胎児分布及び乳汁移行は、妊娠中及び出産後ラットに ^{59}Fe で放射性標識したカルボキシマルトース第二鉄を投与して検討した。静脈内投与後の放射能の胎児分布率及び乳汁中濃度は、鉄の生理的な利用範囲以内と推測された。本薬の胎盤透過性を *in vitro* ヒト胎盤潅流試験により検討した結果、胎盤透過は検出されなかった。以上より、本薬投与後の胎児及び子動物の鉄過剰リスクは低いと考えられた。

1.5.2.2.3　毒性試験の概略

本剤の安全性試験として、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抗原性試験を実施した。本剤の静脈内投与における急性毒性は低く、ラット及びマウスにおける最大非致死量は 1,000 mg/kg を超えていた。ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、主な所見として慢性的な鉄過剰に伴う変化と考えられる肝臓の機能変化や病理組織学的変化が認められたが、無毒性量で投与された総鉄用量と臨床において一連の治療の際に投与される最大総鉄用量との間には 2.9~8.6 倍の安全域が認められた。遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験を実施したが、本剤は遺伝毒性を示さなかった。ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験では、本剤に特異的な有害作用は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験では、胎児の骨格形態の軽度な異常が認められ、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、F_1 出生児において体重増加量のわずかな減少が認められたが、いずれも本剤を投与された母動物の毒性に起因する二次的影響と考えられた。局所刺激性試験では、静脈内投与に加え静脈周囲及び動脈内投与についても検討したが、いずれも忍容性は良好であった。*in vitro* 血液適合性試験では、本剤は血球及び血漿に対して有害作用を示さなかった。抗原性試験では、本剤は抗デキストラン抗体と交差反応性を示さず、デキストラン鉄に感作された患者にも投与可能であると考えられた。以上、実施された非臨床安全性試験結果より、本剤の臨床使用用量において危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

その他、非臨床試験成績の詳細は第 2.4 項、第 2.6 項に示した。

1.5.2.3　臨床試験に関する開発の経緯

1.5.2.3.1　海外の開発

カルボキシマルトース第二鉄は Vifor により「鉄欠乏症」を対象に開発され、2007 年にオランダ、英国、ドイツ、スイス、2010 年にフランスで承認された。現在では韓国、シンガポ

ールを含む世界 75 か国で承認されている（販売名：Ferinject）。米国では 2013 年 Luitpold pharmaceuticals（以下、Luitpold）が「鉄欠乏性貧血」を対象として承認を取得した（販売名：Injectafer）。

欧州では、Vifor が 19[redacted]年[redacted]月に「鉄欠乏症」を対象とした本剤の開発を開始し、医薬品・医療製品規制庁の助言を基に臨床試験を実施した。第 I/II 相試験では、鉄欠乏性貧血患者を対象とした単回投与用量漸増試験（VIT-IV-CL-02 試験）で鉄として 1,000 mg までの忍容性を確認した。第 III 相試験では、本剤を鉄として単回 15 mg/kg（最大 1,000 mg）、患者ごとに Ganzoni 式で算出された総投与鉄量まで投与する用法および用量で、炎症性腸疾患に伴う鉄欠乏性貧血患者（VIT-IV-CL-008 試験）、産後貧血患者（VIT-IV-CL-009 試験および 1VIT03001 試験）を対象とした多施設共同無作為化非盲検試験を実施した。人工透析を受けている慢性腎不全に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした試験（VIT-IV-CL-015 試験）では、単回投与量は鉄として 200 mg であった。これらの試験結果から貧血の改善効果および貯蔵鉄の補充効果が確認され、安全性も認められた。これに基づき、経口鉄剤が無効または使用できない「鉄欠乏症」の治療の効能で、2007 年 07 月にオランダで最初に承認された。さらに、計算間違い等による過剰または過少投与の危険性が指摘されていた Ganzoni 式で算出した既存の静注鉄剤に対する、簡易総投与鉄量算出表（表 1.5.2.3-1）で算出した本剤の貧血改善効果の優越性を検証し（FER-IBD-07-COR 試験）、この結果に基づき 2010 年に総投与鉄量の算出方法を変更した。

表 1.5.2.3-1.　簡易総投与鉄量算出表

	患者の体重 35 kg 以上 70 kg 未満	患者の体重 70 kg 以上
ヘモグロビン値 10 g/dL 未満	1,500 mg	2,000 mg
ヘモグロビン値 10 g/dL 以上	1,000 mg	1,500 mg

米国では 2006 年 Luitpold が、重症の子宮出血、産後、炎症性腸疾患および人工透析患者の「鉄欠乏性貧血」を対象に、本剤の製造販売承認を申請した。その際の用量および用法は、欧州と同様に Ganzoni 式で算出された総投与鉄量まで単回投与鉄量として最大 1,000 mg の本剤を投与するものだった。しかし、本剤群の死亡率、心臓血管系有害事象および低リン血症の発現割合が経口鉄剤群に比べ高いという安全性上の懸念から承認を得られなかった。20[redacted]年[redacted]月に、より低用量（最大単回投与鉄量：750 mg、最大総投与鉄量：1,500 mg）の本剤の有効性および安全性を検討するための追加試験について米国食品医薬品局と協議し、合意した。この合意に従い、鉄欠乏性貧血かつ腎機能障害の患者を対象として、心血管安全性と有効性を既存の静注鉄剤（Venofer®）と比較する多施設共同非盲検試験（1VIT09030 試

験 ）、および経口鉄剤で十分な改善を得られない鉄欠乏性貧血患者を対象として、経口鉄剤または既存の静注鉄剤と有効性および安全性を比較する多施設共同無作為化試験（ 1VIT09031 試験 ）を実施した。1VIT09030 試験では、本剤と既存の静注鉄剤との間に安全性および貧血改善効果に差がないことを確認した｛ 死亡例（ 割合 ）； 本剤群：15 例（1.18%）、対照群：18 例（1.40%）｝。1VIT09031 試験では、本剤の経口鉄剤および既存の静注鉄剤に対する有意な貧血改善効果を検証し、心臓血管安全性複合エンドポイントによる安全性の評価で経口鉄剤および既存の静注鉄剤と同等であることを確認した。これらの結果に基づき、経口鉄剤が無効または使用できない、または保存期慢性腎臓病の「鉄欠乏性貧血」の治療の効能で、2013 年 01 月に承認された。

1.5.2.3.2　国内の開発

本邦では 20■年■ 月に、ゼリア新薬工業株式会社が Vifor との本剤の独占的な開発・販売権のライセンス契約を締結し、20■年■ 月より臨床試験を開始した。日本人での薬物動態／薬力学（PK/PD）試験である第 Ib 相臨床薬理試験（Z213-01 試験 ）、既存の静注鉄剤と有効性・安全性を比較する第 III 相検証的試験（Z213-02 試験 ）、本剤の治療対象となる患者集団での有効性・安全性を確認する第 III 相一般臨床試験（Z213-03 試験 ）を実施し、鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の有効性および安全性を確認した為、今回製造販売承認申請を行うこととした。国内の開発の経緯を図 1.5.2.3-1 に示す。

図 1.5.2.3-1.　国内の開発経緯図

資料区分	試験区分	試験種	試験番号	20■年	20■年	20■年	20■年
第5部	臨床試験	第Ib相臨床試験	Z213-01				
第5部	臨床試験	第III相臨床試験	Z213-02				
第5部	臨床試験	第III相臨床試験	Z213-03				

1.5.2.4　特徴および有用性

1.5.2.4.1　非臨床試験成績から見た特徴および有用性

本薬の効力を裏付ける試験及び薬物動態試験成績から、本薬は、鉄として約 20～40 mg/kg の投与量において各器官に鉄過剰を認めずに赤血球へ生物学的に利用可能な鉄を効率的に運搬することが示された。単回投与毒性試験では、本剤をラット又はマウスに鉄 1,000 mg/kg 投与しても死亡例は認められず、既存の非経口鉄複合体と比較して広い安全域を有している

ことが示された。また、反復投与毒性試験をはじめとしたその他の毒性試験で認められた変化は、実験動物で鉄過剰に関連して認められる予想された範囲のものであり、本剤に特異的な変化は認められなかった。

以上の非臨床試験成績から、本薬の有効性及び安全性は、既存の非経口鉄複合体と同等以上であると考えられ、本剤は非経口鉄補充剤として有用であると推定された。

1.5.2.4.2　臨床試験成績から見た特徴及び有用性

「鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 3 版」では、静注鉄剤の適用は経口鉄剤の投与が困難又は不適当である場合とされているが、経口鉄剤服用患者の 10～20%は副作用を訴え、その大部分が消化器症状である。よって、静注鉄剤は鉄欠乏性貧血治療における重要な選択肢である。また、静注鉄剤は鉄過剰に陥らないよう総投与鉄量を計算して、できるだけ短期間で計算された総投与鉄量を投与することとされる[10)]。

本邦で現在使用可能な静注鉄剤である含糖酸化鉄の 1 日最大投与鉄量は 120 mg であることから、中尾式などを用いて算出した総投与鉄量の投与には頻回の来院および投与が必要であり、患者の負担が大きく、総投与鉄量まで投与できないことがあった。本剤は、単回投与鉄量 500 mg の投与を可能とした製剤であり、最大 3 回かつ短期間で総投与鉄量までの投与が可能であり、患者負担を軽減するとともに確実に総投与鉄量までの投与を達成することが期待できる。

本邦で実施した第 III 相検証的試験（ Z213-02 試験 ）の成績から、投与開始前の被験者のヘモグロビン値と体重から決定される総投与鉄量（ 1,000 mg または 1,500 mg ）に達するまでの単回投与鉄量 500 mg の本剤の投与は、単回最大投与鉄量 120 mg の含糖酸化鉄の投与と有効性が同等であると判断された。また、被験者ごとに計算を必要としない簡便な総投与鉄量(1,000 mg または 1,500 mg) の決定方法で、臨床的に意味のある貧血の改善を確認した。

本邦で実施された臨床試験の併合解析から、本剤の安全性プロファイルに含糖酸化鉄と比べ問題となるものはなかった。

以上のことから、本剤は、経口鉄剤の投与が困難または不適当な鉄欠乏性貧血患者に対し、良好なベネフィット・リスクバランスを有し、新たな治療選択肢として有用であることが示唆された。

1.5.2.5　参考文献

1. WorldHealthOrganization. Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. 2001 Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01.3.pdf.
2. 厚生労働省. 平成 27 年国民健康・栄養調査報告. 平成 29 年 Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h27-houkoku-05.pdf.

3. Adamson JW. Iron deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. Harrison's principles of internal medicine. 2001:660-6. Epub 15th.
4. 厚生労働省. 平成 21 年国民健康・栄養調査報告. 平成 23 年; Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h21-houkoku-08.pdf
5. 小船雅義. 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の疫学・症状. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 3 版. 札幌市: 株式会社響文社; 2015. p. 9-13.
6. 川端浩. 鉄欠乏性貧血の原因.　鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 3 版. 札幌市: 株式会社響文社; 2015. p. 19-21.
7. 内田立身. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 2 版. 札幌: 株式会社響文社; 2009. p. 10-7.
8. 藤原亨、張替秀郎. 鉄欠乏性貧血の診断・診断基準. 鉄剤の適正使用による治療指針　改訂第 3 版 札幌市: 株式会社響文社; 2015. p. 22-6.
9. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Journal of Crohn's & colitis. 2015;9(3):211-22. Epub 2014/12/18.
10. 小船雅義. 鉄剤の臨床効果と使用上の注意. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 3 版. 札幌市: 株式会社響文社; 2015. p. 44-9.
11. 日医工株式会社. 静脈内注射液・鉄剤　フェジン静注 40 mg. 2014.

フェインジェクト静注 500 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ゼリア新薬工業株式会社

1.6.1 外国における使用状況

2018 年 12 月 31 日現在、本剤は、英国、スイス、米国を含む 75 ヵ国で承認されている。主要国の承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1. 主要国の承認状況

国名	効能・効果	許可年月日
英国	鉄欠乏症	2007 年 07 月 19 日
ドイツ *	鉄欠乏症	2007 年 08 月 21 日
スイス*	鉄欠乏症	2007 年 11 月 23 日
フランス*	鉄欠乏症	2010 年 05 月 03 日
米国	鉄欠乏性貧血	2013 年 07 月 25 日

*本剤の審査は、英国を参照加盟国（RMS : reference member state）とした分散承認審査で実施された。

1.6.2　主要国の添付文書

以下に、米国添付文書（USPI）および欧州連合製品情報概要（SPC）の原文および対訳比較表を示す。

1.6.2.1 米国添付文書 – 原文・翻訳

INJECTAFER (ferric carboxymaltose injection) For intravenous use	INJECTAFER (注入用カルボキシマルトース鉄剤) 静脈内投与用
1 INDICATIONS AND USAGE Injectafer is indicated for the treatment of iron deficiency anemia in adult patients: • who have intolerance to oral iron or have had unsatisfactory response to oral iron; • who have non–dialysis-dependent chronic kidney disease.	**1 効能および効果** Injectafer は、以下の成人患者における鉄欠乏性貧血の治療薬として適応する。 • 経口鉄剤では忍容性が不良または効果が不十分な患者 • 慢性腎疾患の非透析患者
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION For patients weighing 50 kg (110 lb) or more: Give Injectafer in two doses separated by at least 7 days. Give each dose as 750 mg for a total cumulative dose not to exceed 1500 mg of iron per course. For patients weighing less than 50 kg (110 lb): Give Injectafer in two doses separated by at least 7 days. Give each dose as 15 mg/kg body weight for a total cumulative dose not to exceed 1500 mg of iron per course. The dosage of Injectafer is expressed in mg of elemental iron. Each mL of Injectafer contains 50 mg of elemental iron. Injectafer treatment may be repeated if iron deficiency anemia reoccurs. Administer Injectafer intravenously, either as an undiluted slow intravenous push or by infusion. When administering as a slow intravenous push, give at the rate of approximately 100 mg (2 mL) per minute. When administered via infusion, dilute up to 750 mg of iron in no more than 250 mL of sterile 0.9% sodium chloride injection, USP, such that the concentration of the infusion is not less than 2 mg of iron per mL and administer over at least 15 minutes. When added to an infusion bag containing 0.9% sodium chloride injection, USP, at concentrations ranging from 2 mg to 4 mg of iron per mL, Injectafer solution is physically and chemically stable for 72 hours when stored at room temperature. To maintain stability, do not dilute to concentrations less than 2 mg iron/mL. Inspect parenteral drug products visually for the absence of particulate matter and discoloration prior to administration. The product contains no preservatives. Each vial of Injectafer is intended for single-use only. Any unused drug remaining after injection must be discarded. Avoid extravasation of Injectafer since brown discoloration of the extravasation site may be long lasting. Monitor for extravasation. If extravasation occurs, discontinue the Injectafer administration at	**2 用法および用量** 体重が 50 kg (110 ポンド) 以上の患者では、本剤を 7 日間以上あけて 2 回投与する。1 回の投与量は 750 mg とし、1 コースあたりの総投与量は 1,500 mg 以下とする。 体重が 50 kg (110 ポンド) 未満の患者では、本剤を 7 日間以上あけて 2 回投与する。1 回の投与量は体重 1 kg あたり 15 mg とし、1 コースあたりの総投与量は 1,500 mg 以下とする。 Injectafer の投与量は鉄量 (mg) で表す。Injectafer 1 mL には鉄元素が 50 mg 含まれている。鉄欠乏性貧血が再発した場合は、Injectafer による治療を繰り返してもよい。 Injectafer は希釈せずにゆっくりと静脈注射するか、または点滴静脈注射する。ゆっくりと静脈注射する場合は、約 100 mg (2 mL) /分の速度で投与する。点滴静脈注射する場合は、250 mL 以下の無菌の 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) に最大 750 mg の鉄を希釈して、鉄濃度を 2 mg/mL 以上に調整し、これを 15 分間以上かけて投与する。 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) 入りの点滴バッグに添加する場合は、鉄濃度を 2 ～ 4 mg/mL の範囲にする。Injectafer 溶液は室温保存で 72 時間物理学的にも化学的にも安定である。この安定性を保つため、鉄濃度を 2 mg/mL 未満に希釈してはならない。 非経口製剤については、投与前に粒子や変色がないことを目視で確認する。本剤には保存剤は含まれない。Injectafer のバイアル 1 本は 1 回使用分となっている。注入後に使い残しがあった場合は必ず廃棄する。

that site.	漏出部の茶色の変色が長く続くことがあるので、注入時、Injectafer を漏出しないようにする。漏出がないように監視するが、漏出が生じた場合は、その部位からの Injectafer の投与を中止する。
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS 750 mg iron / 15 mL single-use vial	**3 剤形および含量** 1 回投与用鉄 750 mg 含有 15 mL バイアル
4 CONTRAINDICATIONS Hypersensitivity to Injectafer or any of its components [see *Warnings and Precautions (5.1)*] .	**4 禁忌** Injectafer または本剤に含まれるいずれかの成分に対する過敏症 [*警告および使用上の注意（5.1 項）* 参照]
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS **5.1 Hypersensitivity Reactions** **Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic-type reactions, some of which have been life-threatening and fatal, have been reported in patients receiving Injectafer. Patients may present with shock, clinically significant hypotension, loss of consciousness, and/or collapse. Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity during and after Injectafer administration for at least 30 minutes and until clinically stable following completion of the infusion. Only administer Injectafer when personnel and therapies are immediately available for the treatment of serious hypersensitivity reactions.** [see *Adverse Reactions (6.1 and 6.2)*] . In clinical trials, serious anaphylactic/anaphylactoid reactions were reported in 0.1% (2/1,775) of subjects receiving Injectafer. Other serious or severe adverse reactions potentially associated with hypersensitivity which included, but not limited to, pruritus, rash, urticaria, wheezing, or hypotension were reported in 1.5% (26/1,775) of these subjects.	**5 警告および使用上の注意** **5.1 過敏性反応** **Injectafer 投与患者において、アナフィラキシー型反応を含む重篤な過敏性反応が報告されている。これには生命を脅かす症例および死亡症例も複数例含まれている。ショック、臨床的に重大な低血圧、意識消失および虚脱を示す場合もある。Injectafer の投与中および投与終了後 30 分以上は、臨床的に安定するまで、過敏症の徴候および症状の有無を観察すること。重篤な過敏性反応に迅速に対応できる薬剤および人員が確保できている場合にしか、Injectafer を投与してはならない。**[*副作用（6.1 項および 6.2 項）* 参照] 臨床試験では、Injectafer を投与した被験者の 0.1%（1,775 例中 2 例）で、重篤なアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応が報告された。また、被験者の 1.5%（1,775 例中 26 例）で、そう痒症、発疹、蕁麻疹、喘鳴または低血圧など過敏性反応と関連する可能性のある重篤または重度な副作用が報告された。
5.2 Hypertension In clinical studies, hypertension was reported in 3.8% (67/1,775) of subjects in clinical trials 1 and 2. Transient elevations in systolic blood pressure, sometimes occurring with facial flushing, dizziness, or nausea were observed in 6% (106/1,775) of subjects in these two clinical trials. These elevations generally occurred immediately after dosing and resolved within 30 minutes. Monitor patients for signs and symptoms of hypertension following each Injectafer administration [*see Dosage and Administration (2)*] .	**5.2 高血圧** 臨床試験 1 および 2 では、被験者の 3.8%（1,775 例中 67 例）で高血圧が報告された。顔面潮紅、浮動性めまいまたは悪心を伴う収縮期血圧の一時的な上昇が、これら 2 試験の被験者の 6%（1,775 例中 106 例）で認められた。これらの上昇は通常投与直後に生じたが、30 分以内に回復した。Injectafer の投与後は、毎回高血圧の徴候および症状について患者を観察すること [*用法および用量（2 項）* 参照] 。

5.3 Laboratory Test Alterations
In the 24 hours following administration of Injectafer, laboratory assays may overestimate serum iron and transferrin bound iron by also measuring the iron in Injectafer.

6 ADVERSE REACTIONS
The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Hypertension [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Lab Test Alterations [see Warnings and Precautions (5.3)]

6.1 Adverse Reactions in Clinical Trials
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other clinical trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.
In two randomized clinical studies [Studies 1 and 2, *See Clinical Studies (14)*], a total of 1,775 patients were exposed to Injectafer 15 mg/kg body weight up to a maximum single dose of 750 mg of iron on two occasions separated by at least 7 days up to a cumulative dose of 1500 mg of iron.
Adverse reactions reported by ≥1% of treated patients are shown in the following table.

Table 1. Adverse reactions reported in ≥1% of Study Patients in Clinical Trials 1 and 2

Term	Injectafer (N=1775) %	Pooled Comparators[a] (N=1783) %	Oral iron (N=253) %
Nausea	7.2	1.8	1.2
Hypertension	3.8	1.9	0.4
Flushing/Hot Flush	3.6	0.2	0.0
Blood Phosphorus Decrease	2.1	0.1	0.0
Dizziness	2.0	1.2	0.0
Vomiting	1.7	0.5	0.4
Injection Site Discoloration	1.4	0.3	0.0
Headache	1.2	0.9	0.0
Alanine Aminotransferase Increase	1.1	0.2	0.0
Dysgeusia	1.1	2.1	0.0
Hypotension	1.0	1.9	0.0
Constipation	0.5	0.9	3.2

[a] Includes oral iron and all formulations of IV iron other than Injectafer

Other adverse reactions reported by ≥0.5% of treated patients include abdominal pain, diarrhea, gamma glutamyl transferase increased, injection site pain/irritation, rash, paraesthesia, sneezing. Transient decreases in laboratory blood phosphorus levels (<2 mg/dL) have been observed in 27% (440/1,638) patients in clinical

5.3 臨床検査値の変化
Injectafer の投与後 24 時間は、本剤中の鉄も測定されるので、臨床検査において血清鉄およびトランスフェリンに結合した鉄の値が高く見積もられる可能性がある。

6 副作用
以下の副作用については、添付文書の他の項目で詳細に考察する。

- 過敏性反応 [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- 高血圧 [警告および使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- 臨床検査値の変化 [警告および使用上の注意 (5.3 項) 参照]

6.1 臨床試験における副作用
臨床試験は幅広く多様な条件で実施されたので、観察された副作用発現割合を直接他の臨床試験の発現割合とは比較できず、また臨床現場で観察される発現割合を反映していない可能性がある。
2 つの無作為化臨床試験 (試験 1 および 2 : *臨床試験 (14 項)* 参照) において、計 1,775 例の被験者に体重 1 kg あたり 15 mg の Injectafer を投与した。最大投与量は 1 回 750 mg を 7 日間以上あけて 2 回投与した場合で、鉄の累積投与量は 1,500 mg であった。
投与された被験者の 1%以上で報告された副作用を下表に示す。

表 1　　臨床試験 1 および 2 の被験者の 1%以上で報告された副作用

副作用用語	Injectafer (1,775 例) %	比較製剤の合計[a] (1,783 例) %	経口鉄剤 (253 例) %
悪心	7.2	1.8	1.2
高血圧	3.8	1.9	0.4
潮紅／ほてり	3.6	0.2	0.0
血中リン減少	2.1	0.1	0.0
浮動性めまい	2.0	1.2	0.0
嘔吐	1.7	0.5	0.4
注射部位変色	1.4	0.3	0.0
頭痛	1.2	0.9	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.1	0.2	0.0
味覚異常	1.1	2.1	0.0
低血圧	1.0	1.9	0.0
便秘	0.5	0.9	3.2

[a] 経口鉄剤および Injectafer 以外の静脈内投与用のすべての鉄剤を含む。

この他、投与された被験者の 0.5%以上で報告された副作用には、腹痛、下痢、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、注射部位痛／刺激感、発疹、錯感覚およびくしゃみが含まれた。臨床検査によって、血中リンの一過性の減少 (2 mg/dL 未満) が、臨床試

trials.	験被験者の 27% (1,638 例中 440 例) で認められた。
6.2 Post-marketing Experience Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The following serious adverse reactions have been most commonly reported from the post-marketing spontaneous reports with Injectafer: urticaria, dyspnea, pruritus, tachycardia, erythema, pyrexia, chest discomfort, chills, angioedema, back pain, arthralgia, and syncope. One case of hypophosphatemic osteomalacia was reported in a subject who received 500 mg of Injectafer every 2 weeks for a total of 16 weeks. Partial recovery followed discontinuation of Injectafer.	**6.2 市販後の使用経験** これらの副作用は自発的に報告されたものなので、頻度の推定や薬剤投与との因果関係の立証について、必ずしも信頼できるとは言えない。以下は、Injectafer の市販後に多かった自発的に報告された重篤な副作用である：蕁麻疹、呼吸困難、そう痒症、頻脈、紅斑、発熱、胸部不快感、悪寒、血管浮腫、背部痛、関節痛および失神。500 mg の Injectafer を 2 週間おきに計 16 週間投与した被験者 1 例において、低リン酸血症性骨軟化症が報告された。Injectafer の投与を中止すると軽快した。
7 DRUG INTERACTIONS Formal drug interaction studies have not been performed with Injectafer.	**7 薬物相互作用** Injectafer に関して、正式な薬物相互作用試験は実施していない。
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS **8.1 Pregnancy** Pregnancy Category C	**8 特定集団における使用** **8.1 妊娠** FDA 胎児危険度分類：カテゴリーC
Risk Summary Adequate and well controlled studies in pregnant women have not been conducted. However, animal reproduction studies have been conducted with ferric carboxymaltose. In these studies, administration of ferric carboxymaltose to rabbits during the period of organogenesis caused fetal malformations and increased implantation loss at maternally toxic doses of approximately 12% to 23% of the human weekly dose of 750 mg (based on body surface area). The incidence of major malformations in human pregnancies has not been established for Injectafer. However, all pregnancies, regardless of exposure to any drug, has a background rate of 2 to 4% for major malformations, and 15 to 20% for pregnancy loss. Injectafer should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.	*リスクに関する要約* 妊婦を対象に適切および十分に管理された臨床試験は実施していない。しかし、カルボキシマルトース鉄については、動物での生殖能試験を実施している。このうちカルボキシマルトース鉄をウサギの器官形成期に投与した試験では、胎児の奇形が発現し、流産が増加した。母体の毒性用量はヒトでの 1 週間あたりの投与量である 750 mg の約 12～23%であった (体表面積に基づく) 。Injectafer に関して、ヒト妊娠中の主要な奇形の発現割合については立証されていない。しかし、薬剤曝露の有無にかかわらず、すべての妊娠において、主要な奇形の発現割合は 2～4%、流産割合は 15～20%である。Injectafer による潜在的な母体へのベネフィットが胎児へのリスクに優ると考えられる場合にしか、本剤を使用すべきではない。
Animal Data Administration of ferric carboxymaltose to rats as a one-hour intravenous infusion up to 30 mg/kg/day iron on gestation days 6 to 17 did not result in adverse embryofetal findings. This daily dose in rats is approximately 40% of the human	*動物試験のデータ* ラットにおいて、妊娠日数 6～17 日に、1 日最大 30 mg/kg の鉄を含むカルボキシマルトース鉄を毎日 1 時間かけて静脈内に投与した。しかし、胚胎児に有害な所見は認めら

weekly dose of 750 mg based on body surface area. In rabbits, ferric carboxymaltose was administered as a one-hour infusion on gestation days 6 to 19 at iron doses of 4.5, 9, 13.5, and 18 mg/kg/day. Malformations were seen starting at the daily dose of 9 mg/kg (23% of the human weekly dose of 750 mg). Spontaneous abortions occurred starting at the daily iron dose of 4.5 mg/kg (12% of the human weekly dose based on body surface area). Pre-implantation loss was at the highest dose. Adverse embryofetal effects were observed in the presence of maternal toxicity. A pre- and post-natal development study was conducted in rats at intravenous doses up to 18 mg/kg/day of iron (approximately 23% of the weekly human dose of 750 mg on a body surface area basis). There were no adverse effects on survival of offspring, their behavior, sexual maturation or reproductive parameters.	れなかった。この 1 日投与量は、ヒトでの週あたり投与量である 750 mg の約 40%である (体表面積に基づく) 。ウサギにおいて、妊娠日数 6～19 日に、1 日 4.5、9、13.5 および 18 mg/kg の鉄を含むカルボキシマルトース鉄を、毎日 1 時間かけて静脈内に投与した。1 日投与量 9 mg/kg 以上において奇形が確認された (ヒトの週あたり投与量である 750 mg の 23%) 。また、1 日投与量 4.5 mg/kg 以上において自然流産が確認された (体表面積に基づき、ヒトの週あたり投与量の 12%) 。さらに、最大投与量では着床前流産が生じた。母体への毒性が確認された場合に胚胎児への有害な作用も認められた。 ラットに 1 日あたり最大 18 mg/kg (体表面積に基づき、ヒトの週あたり投与量である 750 mg の 23%) の鉄を静脈内投与し、出生前後の発達を評価する試験を実施した。新生児の生存、行動、性成熟または生殖パラメータに対して、有害な作用は認められなかった。
8.3 Nursing Mothers A study to determine iron concentrations in breast milk after administration of Injectafer (n=11) or oral ferrous sulfate (n=14) was conducted in 25 lactating women with postpartum iron deficiency anemia. Mean breast milk iron levels were higher in lactating women receiving Injectafer than in lactating women receiving oral ferrous sulfate.	**8.3 授乳中の母親** 出産後に鉄欠乏性貧血になった授乳中の女性 25 例を対象に、Injectafer (11 例) または経口硫酸鉄 (14 例) を投与して、母乳中の鉄濃度を測定する試験を実施した。母乳中の平均鉄濃度は、Injectafer 群のほうが経口硫酸鉄群より高かった。
8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.	**8.4 小児での使用** 小児患者における安全性および有効性は確立されていない。
8.5 Geriatric Use Of the 1,775 subjects in clinical studies of Injectafer, 50% were 65 years and over, while 25% were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.	**8.5 高齢者での使用** Injectafer の臨床試験の被験者 1,775 例のうち、50%が 65 歳以上で、また 25%が 75 歳以上であった。これら高齢者と若年の被験者で、安全性または有効性に差は認められなかった。また、これまで報告された臨床での使用経験からも相違はみられない。しかし、高齢者には感受性が高い患者もいることは無視できない。
10 OVERDOSAGE Excessive dosages of Injectafer may lead to accumulation of iron in storage sites potentially leading to hemosiderosis. A patient who received Injectafer 18,000 mg over 6 months developed	**10 過量投与** Injectaferの過量投与によって、貯蔵部位で鉄が蓄積し、その結果ヘモジデリン沈着症となる可能性がある。18,000 mgのInjectaferを6

hemosiderosis with multiple joint disorder, walking disability and asthenia. Hypophosphatemic osteomalacia was reported in a patient who received Injectafer 4000 mg over 4 months. Partial recovery followed discontinuation of Injectafer. [*see Post-marketing Experience (6.2)*].

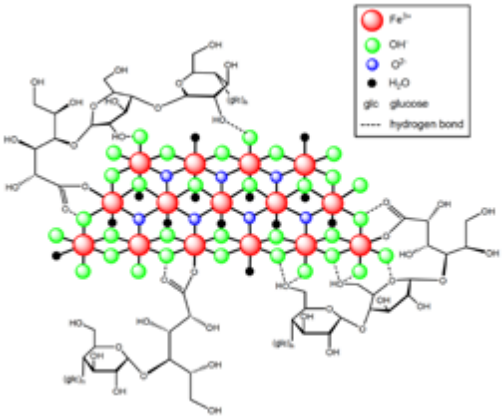
カ月かけて投与された患者では、多関節障害、歩行障害および無力症を伴うヘモジデリン沈着症が生じた。4,000 mgのInjectaferを4カ月かけて投与された患者では、低リン酸血症性骨軟化症が報告された。Injectaferの投与を中止すると軽快した。 [*市販後の使用経験（6.2項）* 参照]

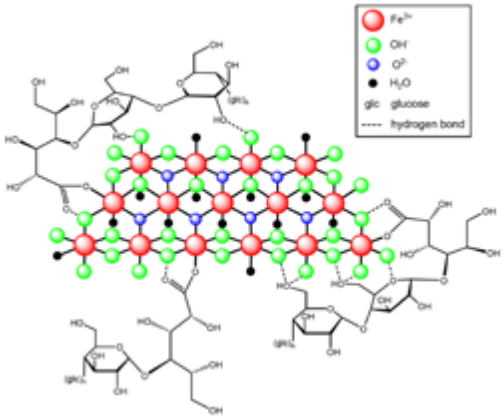
11 DESCRIPTION

Ferric carboxymaltose, an iron replacement product, is an iron carbohydrate complex with the chemical name of polynuclear iron (III) hydroxide 4 (R) -(poly - (1 → 4) – *O* – α – D – glucopyranosyl) – oxy – 2 (R) ,3 (S) ,5 (R) ,6 – tetrahydroxy - hexanoate. It has a relative molecular weight of approximately 150,000 Da corresponding to the following empirical formula: $[FeO_x(OH)_y(H_2O)_z]_n[\{(C_6H_{10}O_5)_m(C_6H_{12}O_7)\}_l]_k$, where $n \approx 10^3$, $m \approx 8$, $l \approx 11$, and $k \approx 4$
(*l* represents the mean branching degree of the ligand).
The chemical structure is presented below:

11 性状

鉄補充剤であるカルボキシマルトース鉄は鉄・炭水化物複合体で、化学名は多核鉄 (III) 水酸化物4 (R) - (ポリ - (1 → 4) – *O* – α - D-グルコピラノシル) - オキシ – 2 (R) ,3 (S) ,5 (R),6-テトラヒドロキシ-ヘキサン酸である。相対分子量は約150,000 Daで、以下の実験式に相当する。
$[FeO_x(OH)_y(H_2O)_z]_n[\{(C_6H_{10}O_5)_m(C_6H_{12}O_7)\}_l]_k$,
ここで、$n \approx 10^3$、$m \approx 8$、$l \approx 11$、および $k \approx 4$ である。
(*l* はリガンドの平均分岐度を示す)
以下に化学構造を示す。





Injectafer (ferric carboxymaltose injection) is a dark brown, sterile, aqueous, isotonic colloidal solution for intravenous injection. Each mL contains 50 mg iron as ferric carboxymaltose in water for injection. Injectafer is available in 15 mL single-use vials. Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid may have been added to adjust the pH to 5.0-7.0.

Vial closure is not made with natural rubber latex.

Injectafer (注入用カルボキシマルトース鉄剤) は、静脈内投与用の茶褐色、無菌、水溶性、等張コロイド溶液である。注射用水に溶解したカルボキシマルトース鉄として、1 mL あたり 50 mg の鉄を含む。1 回投与用の 15 mL バイアル入りが利用できる。塩化ナトリウムおよび/または塩酸を添加して、pH が 5.0 ~ 7.0 に調整されているものもある。
バイアルの施栓系は天然ゴムラテックス製ではない。

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ferric carboxymaltose is a colloidal iron (III) hydroxide in complex with carboxymaltose, a carbohydrate polymer that releases iron.

12 臨床薬理

12.1 作用機序

カルボキシマルトース鉄は、カルボキシマルトースとの複合体中にコロイド状の水酸化鉄 (III) を含んでいる。カルボキシマル

	トースは鉄を放出する炭水化物重合体である。
12.2 Pharmacodynamics Using positron emission tomography (PET) it was demonstrated that red cell uptake of ^{59}Fe and ^{52}Fe from Injectafer ranged from 61% to 99%. In patients with iron deficiency, red cell uptake of radio-labeled iron ranged from 91% to 99% at 24 days after Injectafer dose. In patients with renal anemia red cell uptake of radio-labeled iron ranged from 61% to 84% after 24 days Injectafer dose.	**12.2 薬力学** 陽電子放出断層撮影（PET）では、赤血球がInjectaferから^{59}Feと^{52}Feを61～99%取り込むことが示された。Injectafer投与後24日間で、鉄欠乏症患者では放射性標識した鉄の赤血球への取込みは91 ～ 99%であったが、腎性貧血患者での取込みは61 ～ 84%であった。
12.3 Pharmacokinetics After administration of a single dose of Injectafer of 100 to 1,000 mg of iron in iron deficient patients, maximum iron levels of 37 µg/mL to 333 µg/mL were obtained respectively after 15 minutes to 1.21 hours post dose. The volume of distribution was estimated to be 3 L. The iron injected or infused was rapidly cleared from the plasma, the terminal half-life ranged from 7 to 12 hours. Renal elimination of iron was negligible.	**12.3 薬物動態** 鉄欠乏症患者に100 ～ 1,000 mgのInjectaferを単回投与した。投与15分後から1.21時間後に、それぞれ鉄の最高血中濃度として37 µg/mLから333 µg/mLが示された。分布容積は3 Lと推定された。 静脈内に投与した鉄は急速に血漿中から除去され、終末相半減期は7 ～ 12時間であった。鉄の腎臓での排泄は否定できる。
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility** Carcinogenicity studies have not been performed with ferric carboxymaltose. Ferric carboxymaltose was not genotoxic in the following genetic toxicology studies: *in vitro* microbial mutagenesis (Ames) assay, *in vitro* chromosome aberration test in human lymphocytes, *in vitro* mammalian cell mutation assay in mouse lymphoma L5178Y/TK+/- cells, *in vivo* mouse micronucleus test at single intravenous doses up to 500 mg/kg. In a combined male and female fertility study, ferric carboxymaltose was administered intravenously over one hour to male and female rats at iron doses of up to 30 mg/kg. Animals were dosed 3 times per week (on Days 0, 3, and 7). There was no effect on mating function, fertility or early embryonic development. The dose of 30 mg/kg in animals is approximately 40% of the human dose of 750 mg based on body surface area.	**13 非臨床毒性** **13.1 発癌性、変異原性および生殖毒性** カルボキシマルトース鉄について、発癌性試験は実施されていない。 以下の遺伝毒性試験では、カルボキシマルトース鉄の遺伝毒性は示されなかった：*in vitro*微生物変異原性（エームス）試験、ヒトリンパ球における*in vitro*染色体異常試験、マウスリンパ腫L5178Y/TK+/-細胞における*in vitro*哺乳類細胞変異試験、最大500 mg/kgを単回静脈内投与する*in vivo*マウス小核試験。 雌雄ラットを対象とした生殖能試験において、最大30 mg/kgの鉄を含むカルボキシマルトース鉄を週3回1時間かけて静脈内に投与した（投与開始0、3および7日目）。しかし、生殖機能、受胎能または初期胎児発達に影響は認められなかった。この動物における30 mg/kgの投与量は、ヒトへの投与量である750 mgの約40%である（体表面積に基づく）。
14 CLINICAL STUDIES The safety and efficacy of Injectafer for treatment of iron deficiency anemia were evaluated in two randomized, open-label, controlled clinical trials (Trial 1 and Trial 2). In these two trials, Injectafer	**14 臨床試験** 鉄欠乏性貧血の治療におけるInjectaferの安全性および有効性について、2つの無作為化非盲検対照試験を実施した（試験1および

was administered at a dose of 15 mg/kg body weight up to a maximum single dose of 750 mg of iron on two occasions separated by at least 7 days up to a cumulative dose of 1,500 mg of iron.

14.1 Trial 1: Iron Deficiency Anemia in Patients Who Are Intolerant to Oral Iron or Have Had Unsatisfactory Response to Oral Iron

Trial 1 was a randomized, open-label, controlled clinical study in patients with iron deficiency anemia who had an unsatisfactory response to oral iron (Cohort 1) or who were intolerant to oral iron (Cohort 2) during the 14 day oral iron run-in period. Inclusion criteria prior to randomization included hemoglobin (Hb) <12 g/dL, ferritin ≤100 ng/mL or ferritin ≤300 ng/mL when transferrin saturation (TSAT) ≤30%. Cohort 1 subjects were randomized to Injectafer or oral iron for 14 more days. Cohort 2 subjects were randomized to Injectafer or another IV iron per standard of care [90% of subjects received iron sucrose]. The mean age of study patients was 43 years (range, 18 to 94); 94% were female; 42% were Caucasian, 32% were African American, 24% were Hispanic, and 2% were other races. The primary etiologies of iron deficiency anemia were heavy uterine bleeding (47%) and gastrointestinal disorders (17%).

Table 2 shows the baseline and the change in hemoglobin from baseline to highest value between baseline and Day 35 or time of intervention.

Table 2. Mean Change in Hemoglobin From Baseline to the Highest Value Between Day 35 or Time of Intervention (Modified Intent-to-Treat Population)

Hemoglobin (g/dL) Mean (SD)	Cohort 1		Cohort 2	
	Injectafer (N=244)	Oral Iron (N=251)	Injectafer (N=245)	IV SC[a] (N=237)
Baseline	10.6 (1.0)	10.6 (1.0)	9.1 (1.6)	9.0 (1.5)
Highest Value	12.2 (1.1)	11.4 (1.2)	12.0 (1.2)	11.2 (1.3)
Change (from baseline to highest value)	1.6 (1.2)	0.8 (0.8)	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)
p-value	0.001		0.001	

SD=standard deviation; [a]: Intravenous iron per standard of care

Increases from baseline in mean ferritin (264.2 ± 224.2 ng/mL in Cohort 1 and 218.2 ± 211.4 ng/mL

2 ）。これら 2 試験では体重 1 kg あたり 15 mg の Injectafer を投与した。最大投与量は 1 回 750 mg を 7 日間以上あけて 2 回投与した場合で、鉄の累積投与量は 1,500 mg であった。

14.1 試験 1：経口鉄剤で忍容性が不良または十分な効果が得られない鉄欠乏性貧血患者

試験 1 は、14 日間の経口鉄剤導入期間において十分な効果が得られなかった（コホート 1）または忍容性が不良（コホート 2）の鉄欠乏性貧血患者を対象とした、無作為化非盲検対照試験である。無作為割付前の選択基準として、ヘモグロビン（Hb）値が 12 g/dL 未満、フェリチン値が 100 ng/mL 以下、またはトランスフェリン飽和度（TSAT）が 30%以下の場合はフェリチン値が 300 ng/mL 以下が含まれた。コホート 1 の被験者を 14 日間以上 Injectafer または経口鉄剤のいずれかを投与する群に無作為に割り付けた。コホート 2 の被験者は、Injectafer 群、または標準治療に従って別の静脈内投与用鉄剤を投与する群（被験者の 90%が鉄スクロース）に無作為に割り付けた。被験者の平均年齢は 43 歳であった（範囲：18～94 歳）。また、94%が女性で、42%が白人、32%がアフリカ系アメリカ人、24%がヒスパニック系、そして 2%が他の人種であった。鉄欠乏性貧血の主な原因は過多月経（47%）および胃腸障害（17%）である。

表 2 に、ヘモグロビンのベースライン値とベースラインから投与開始 35 日目または何らかの介入時までの最高値までの変化を示す。

表 2　35 日目または介入時までに示されたヘモグロビンのベースライン値から最高値までの平均変化（修正 Intent-to-Treat 集団）

ヘモグロビン（g/dL）平均値（SD）	コホート 1		コホート 2	
	Injectafer（244 例）	経口鉄剤（251 例）	Injectafer（245 例）	標準治療[a]（237 例）
ベースライン	10.6 (1.0)	10.6 (1.0)	9.1 (1.6)	9.0 (1.5)
最高値	12.2 (1.1)	11.4 (1.2)	12.0 (1.2)	11.2 (1.3)
変化（ベースラインから最高値まで）	1.6 (1.2)	0.8 (0.8)	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)
p 値	0.001		0.001	

SD = 標準偏差、[a] 標準治療に従った静脈内投与用鉄剤

Injectafer 群では、35 日目に、平均フェリチ

in Cohort 2), and transferrin saturation (13 ± 16% in Cohort 1 and 20 ± 15% in Cohort 2) were observed at Day 35 in Injectafer-treated patients.

14.2 Trial 2: Iron Deficiency Anemia in Patients with Non–Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease

Trial 2 was a randomized, open-label, controlled clinical study in patients with non–dialysis-dependent chronic kidney disease. Inclusion criteria included hemoglobin (Hb) ≤11.5 g/dL, ferritin ≤100 ng/mL or ferritin ≤300 ng/mL when transferrin saturation (TSAT) ≤30%. Study patients were randomized to either Injectafer or Venofer. The mean age of study patients was 67 years (range, 19 to 96); 64% were female; 54% were Caucasian, 26% were African American, 18% Hispanics, and 2% were other races.

Table 3 shows the baseline and the change in hemoglobin from baseline to highest value between baseline and Day 56 or time of intervention.

Table 3. Mean Change in Hemoglobin From Baseline to the Highest Value Between Baseline and Day 56 or Time of Intervention (Modified Intent-to-Treat Population)

Hemoglobin (g/dL) Mean (SD)	Injectafer (N=1249)	Venofer (N=1244)
Baseline	10.3 (0.8)	10.3 (0.8)
Highest Value	11.4 (1.2)	11.3 (1.1)
Change (from baseline to highest value)	1.1 (1.0)	0.9 (0.92)
Treatment Difference (95% CI)	0.21 (0.13, 0.28)	

Increases from baseline in mean ferritin (734.7 ± 337.8 ng/mL), and transferrin saturation (30 ± 17%) were observed at Day 56 in Injectafer-treated patients.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NDC 0517-0650-01 750 mg iron/15 mL Single-Use Vial Individually boxed
NDC 0517-0650-02 750 mg iron/15 mL Single-Use Vial Packages of 2
Store at 20 °C to 25 °C (68 °F to 77 °F) ; excursions permitted to 15 °C to 30 °C (59 °F to 86 °F). [See the USP controlled room temperature] . Do not freeze.

ン値 (コホート 1 : 264.2 ± 224.2 ng/mL、コホート 2 : 218.2 ±211.4 ng/mL) およびトランスフェリン飽和度 (コホート 1 : 13 ± 16%、コホート 2 : 20 ± 15%) がベースラインから上昇した。

14.2 試験 2 : 慢性腎疾患の非透析患者における鉄欠乏性貧血

試験 2 は、慢性腎疾患の非透析患者における無作為化非盲検対照試験である。選択基準として、ヘモグロビン (Hb) 値が 11.5 g/dL 以下、フェリチン値が 100 ng/mL 以下、またはトランスフェリン飽和度 (TSAT) が 30%以下の場合はフェリチン値が 300 ng/mL 以下が含まれた。被験者を Injectafer 群または Venofer 群のいずれかに無作為に割り付けた。被験者の平均年齢は 67 歳であった (範囲 : 19 ~ 96 歳) 。また、64%が女性で、54%が白人、26%がアフリカ系アメリカ人、18%がヒスパニック系、そして 2%が他の人種であった。

表 3 に、ヘモグロビンのベースライン値とベースラインから投与開始 56 日目または何らかの介入時までの最高値までの変化を示す。

表 3　56 日目または介入時までに示されたヘモグロビンのベースライン値から最高値までの平均変化 (修正 Intent-to-Treat 集団)

ヘモグロビン (g/dL) 平均値 (SD)	Injectafer (1,249例)	Venofer (1,244例)
ベースライン	10.3 (0.8)	10.3 (0.8)
最高値	11.4 (1.2)	11.3 (1.1)
変化 (ベースラインから最高値まで)	1.1 (1.0)	0.9 (0.92)
治療差 (95%信頼区間)	0.21 (0.13, 0.28)	

Injectafer 群では、56 日目に、平均フェリチン値 (734.7 ± 337.8 ng/mL) およびトランスフェリン飽和度 (30 ± 17%) がベースラインから上昇した。

16 供給／保存および取扱い方法

NDC 0517-0650-01 : 1 回投与用鉄 750 mg 含有 15 mL バイアル (1 本入り)
NDC 0517-0650-02 : 1 回投与用鉄 750 mg 含有 15 mL バイアル (2 本入り)
20 ~ 25 °C (68 ~ 77 °F) で保存する。15 ~ 30 °C (59～86 °F) の範囲までは逸脱を許可する。 [米国薬局方「室温調節 (Controlled room temperature) 」参照] 凍結禁止

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION • Question patients regarding any prior history of reactions to parenteral iron products. • Advise patients of the risks associated with Injectafer. • Advise patients to report any signs and symptoms of hypersensitivity that may develop during and following Injectafer administration, such as rash, itching, dizziness, lightheadedness, swelling and breathing problems [*see Warnings and Precautions (5)*] . Injectafer is manufactured under license from Vifor (International) Inc, Switzerland.	**17 患者カウンセリング情報** • 患者には、非経口投与の鉄剤に関するこれまでの使用経験を尋ねる。 • Injectafer と関連するリスクについて患者に説明する。 • Injectafer の投与中および投与後に、次の過敏性反応の徴候および症状が生じた場合は必ず報告するように患者に説明する。発疹、そう痒、浮動性めまい、頭部ふらふら感、腫脹および呼吸障害など [*警告および使用上の注意 (5 項)* 参照] 。 Injectafer はスイスの Vifor (International) Inc.社からライセンスを取得して製造されている。

1.6.2.2 欧州連合製品情報概要– 原文・翻訳

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Ferinject 50 mg iron/mL solution for injection/infusion.	1. 医薬品名 Ferinject 鉄 50 mg/mL 含有注入／点滴用溶液。
2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION One mL of solution contains 50 mg of iron as ferric carboxymaltose. Each 2 mL vial contains 100 mg of iron as ferric carboxymaltose. Each 10 mL vial contains 500 mg of iron as ferric carboxymaltose. Each 20 ml vial contains 1,000 mg of iron as ferric carboxymaltose. One mL of solution contains up to 5.5 mg (0.24 mmol) sodium, see section 4.4. For the full list of excipients, see section 6.1.	**2. 定性的および定量的組成** 溶液 1 mL に鉄 50 mg がカルボキシマルトース鉄として含まれている。 2 mL バイアル 1 本には鉄 100 mg がカルボキシマルトース鉄として含まれている。 10 mL バイアル 1 本には鉄 500 mg がカルボキシマルトース鉄として含まれている。 20 mL バイアル 1 本には鉄 1,000 mg がカルボキシマルトース鉄として含まれている。 溶液 1 mL には最大 5.5 mg (0.24 mmol) のナトリウムが含まれている (4.4 項参照) 。全添加物の一覧表は 6.1 項を参照されたい。
3. PHARMACEUTICAL FORM Solution for injection/infusion. Dark brown, non-transparent, aqueous solution.	**3. 剤形** 静脈注射／点滴静脈注射用溶液。茶褐色、不透明の水溶性溶液。
4. CLINICAL PARTICULARS **4.1 Therapeutic indications** Ferinject is indicated for treatment of iron deficiency when oral iron preparations are ineffective or cannot be used. The diagnosis must be based on laboratory tests.	**4. 臨床情報** **4.1 効能および効果** Ferinject は経口鉄剤が無効の、または使用できない鉄欠乏症の治療薬として適応する。 必ず臨床検査の結果に基づいて診断を下すこと。
4.2 Posology and method of administration Monitor carefully patients for signs and symptoms of hypersensitivity reactions during and following each administration of Ferinject. Ferinject should only be administered when staff trained to evaluate and manage anaphylactic reactions is immediately available, in an environment where full resuscitation facilities can be assured. The patient should be observed for adverse effects for at least 30 minutes following each Ferinject injection (see section 4.4). <u>Posology</u> The posology of Ferinject follows a stepwise approach: [1] determination of the individual iron need, [2] calculation and administration of the iron dose (s) , and [3] post – iron repletion assessments. These steps are outlined below: *Step 1: Determination of the iron need* The individual iron need for repletion using Ferinject is determined based on the patient's body weight and haemoglobin (Hb) level. Refer to Table 1 for determination of the iron need:	**4.2 用法および用量** Ferinject の投与中および投与後は毎回、過敏性反応の兆候および症状がないか患者を注意深く監視すること。 Ferinject は、アナフィラキシー反応の評価および治療を行うための訓練を受けた医療従事者が直ちに対応できる場合にのみ、完全な蘇生設備が確保された環境において投与すること。Ferinject の投与後は毎回 30 分以上、患者に副作用がないか観察すること (4.4 項参照) 。 <u>用量</u> Ferinject の用量は段階的な方法に従う : [1] 各患者の必要鉄量の決定、 [2] 鉄用量の計算と投与、および [3] 鉄補充後の評価。これらの段階の手順を以下に概説する : *ステップ1 : 必要鉄量の決定* Ferinject での鉄補充の際の各患者の必要鉄量

Table 1: Determination of the iron need

Hb		Patient body weight		
g/dL	mmol/L	below 35 kg	35 kg to <70 kg	70 kg and above
<10	<6.2	500 mg	1,500 mg	2,000 mg
10 to <14	6.2 to <8.7	500 mg	1,000 mg	1,500 mg
≥14	≥8.7	500 mg	500 mg	500 mg

Iron deficiency must be confirmed by laboratory tests as stated in 4.1.

Step 2: Calculation and administration of the maximum individual iron dose (s)

Based on the iron need determined above the appropriate dose (s) of Ferinject should be administered taking into consideration the following:

A single Ferinject administration should not exceed:

- 15 mg iron/kg body weight (for administration by intravenous injection) or 20 mg iron/kg body weight (for administration by intravenous infusion)
- 1,000 mg of iron (20 mL Ferinject)

The maximum recommended cumulative dose of Ferinject is 1,000 mg of iron (20 mL Ferinject) per week.

Step 3: Post-iron repletion assessments

Re-assessment should be performed by the clinician based on the individual patient's condition. The Hb level should be re-assessed no earlier than 4 weeks post final Ferinject administration to allow adequate time for erythropoiesis and iron utilisation. In the event the patient requires further iron repletion, the iron need should be recalculated using Table 1 above. (See section 5.1.)

Special Population – patients with haemodialysis - dependent chronic kidney disease

A single maximum daily injection dose of 200 mg iron should not be exceeded in haemodialysis - dependent chronic kidney disease patients (see also section 4.4) .

Paediatric population

The use of Ferinject has not been studied in children, and therefore is not recommended in children under 14 years.

Method of administration

Ferinject must only be administered by the intravenous route:

- by injection, or
- by infusion, or
- during a haemodialysis session undiluted directly into the venous limb of the dialyser.

Ferinject must not be administered by the subcutaneous or intramuscular route.

は、患者の体重とヘモグロビン (Hb) 値に基づいて決定する。必要鉄量の決定は表 1 を参照のこと：

表 1：必要鉄量の決定

Hb		患者体重		
g/dL	mmol/L	35 kg未満	35 kg以上70 kg未満	70 kg以上
10未満	6.2未満	500 mg	1,500 mg	2,000 mg
10以上14未満	6.2以上8.7未満	500 mg	1,000 mg	1,500 mg
14以上	8.7以上	500 mg	500 mg	500 mg

4.1 項で述べるとおり、鉄欠乏を必ず臨床検査の結果で確認する。

ステップ 2：各患者の最大鉄用量の計算と投与

上記で決定した必要鉄量に基づいて、以下を考慮して適切な用量の Ferinject を投与する：

Ferinject の単回投与量は以下を超えない：

- 体重 1 kg あたり鉄として 15 mg (静脈注射の場合) 、又は体重 1 kg あたり鉄として 20 mg (点滴静脈注射の場合)
- 鉄として 1,000 mg (Ferinject 20 mL)

Ferinject の最大推奨累積投与量は、週に鉄として 1,000 mg (Ferinject 20 mL) 。

ステップ3：鉄補充後の評価

再評価は、各患者の状態に基づいて臨床医が行うべきである。赤血球産生および鉄の利用に十分な時間をとるため、Ferinject の最終投与の 4 週間後以降に Hb 値の再評価を実施する。患者が更なる鉄補充を必要とする場合、上記の表 1 を用いて必要鉄量を再計算する。(5.1 項参照)

特別な患者集団 -血液透析に依存する慢性腎疾患患者

血液透析に依存する慢性腎疾患患者の場合、鉄の最大投与量は 1 日 1 回 200 mg を超過してはならない (4.4 項も参照) 。

小児患者集団

Ferinject の小児に対する投与については研究が行われていないため、14 歳未満の患者への投与は推奨できない。

投与法

Ferinject は静脈内への投与専用である：

- 静脈注射
- 点滴静脈注射
- 血液透析中に透析装置の静脈側血液回路に無希釈液を直接注入

Intravenous injection
Ferinject may be administered by intravenous injection using undiluted solution. The maximum single dose is 15 mg iron/kg body weight but should not exceed 1,000 mg iron. The administration rates are as shown in Table 2:

Table 2: Administration rates for intravenous injection of Ferinject

Volume of Ferinject required			Equivalent iron dose			Administration rate / Minimum administration time
2	to	4 mL	100	to	200 mg	No minimal prescribed time
>4	to	10 mL	>200	to	500 mg	100 mg iron / min
>10	to	20 mL	>500	to	1,000 mg	15 minutes

Intravenous infusion
Ferinject may be administered by intravenous infusion, in which case it must be diluted. The maximum single dose is 20 mg iron/kg body weight, but should not exceed 1,000 mg iron.
For infusion, Ferinject must only be diluted in sterile 0.9% m/V sodium chloride solution as shown in Table 3. Note: for stability reasons, Ferinject should not be diluted to concentrations less than 2 mg iron/mL (not including the volume of the ferric carboxymaltose solution) .

Table 3: Dilution plan of Ferinject for intravenous infusion

Volume of Ferinject required			Equivalent iron dose			Maximum amount of sterile 0.9% m/V sodium chloride solution	Minimum administration time
2	to	4 mL	100	to	200 mg	50 mL	-
>4	to	10 mL	>200	to	500 mg	100 mL	6 minutes
>10	to	20 mL	>500	to	1,000 mg	250 mL	15 minutes

4.3 Contraindications
The use of Ferinject is contraindicated in cases of:
- hypersensitivity to the active substance, to Ferinject or any of its excipients listed in section 6.1.
- known serious hypersensitivity to other parenteral iron products.
- anaemia not attributed to iron deficiency, e.g. other microcytic anaemia
- evidence of iron overload or disturbances in the utilisation of iron

4.4 Special warnings and precautions for use
Hypersensitivity reactions
Parenterally administered iron preparations can cause hypersensitivity reactions including serious and potentially fatal anaphylactic/anaphylactoid reactions. Hypersensitivity reactions have also been reported after previously uneventful doses of

Ferinject を皮下投与または筋肉内投与してはならない。

静脈注射
Ferinject は無希釈で静脈注射することができる。最大単回投与量は体重 1 kg あたり鉄として 15 mg、ただし 1,000 mg 以下。投与速度を表 2 に示す。

表 2：Ferinject の静脈注射での投与速度

Ferinject必要量			鉄換算量			投与速度/最短投与時間
2	~	4 mL	100	~	200 mg	制限なし
>4	~	10 mL	>200	~	500 mg	鉄として100 mg/分
>10	~	20 mL	>500	~	1,000 mg	15分

点滴静脈注射
Ferinject は、希釈する場合は点滴静脈注射することができる。最大単回投与量は体重 1 kg あたり鉄として 20 mg、ただし 1,000 mg 以下。

点滴静脈注射の場合、Ferinject は無菌 0.9% m/V 塩化ナトリウム溶液のみを使用して以下の表 3 のとおり希釈すること。注記：安定性の観点から、鉄濃度を 2 mg/mL 未満に希釈してはならない (カルボキシマルトース鉄の体積は含まない) 。
表 3：Ferinject を点滴静脈注射する場合の希釈法

Ferinject必要量			鉄換算量			0.9%塩化ナトリウム溶液の最大量	最短投与時間
2	~	4 mL	100	~	200 mg	50 mL	-
>4	~	10 mL	>200	~	500 mg	100 mL	6分
>10	~	20 mL	>500	~	1,000 mg	250 mL	15分

4.3 禁忌
以下の場合は Ferinject の投与を禁忌とする：
- Ferinject の有効成分、または 6.1 項に記載される Ferinject の添加物のいずれかに対する過敏症がある
- その他の非経口鉄剤に対する既知の重篤な過敏症がある
- 鉄欠乏症に起因しない貧血（例えば小球性貧血）である
- 鉄過剰または鉄利用障害を示すエビデンスがある

4.4 特別な警告および使用上の注意
過敏性反応
非経口投与する鉄剤は、重篤な生命を脅かす可能性のあるアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応などの過敏性反応を引き起こすことがある。非経口鉄複合体を過去に問題の

parenteral iron complexes. The risk is enhanced for patients with known allergies including drug allergies, including patients with a history of severe asthma, eczema or other atopic allergy. There is also an increased risk of hypersensitivity reactions to parenteral iron complexes in patients with immune or inflammatory conditions (e.g. systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) . Ferinject should only be administered when staff trained to evaluate and manage anaphylactic reactions are immediately available, in an environment where full resuscitation facilities can be assured. Each patient should be observed for adverse effects for at least 30 minutes following each Ferinject administration. If hypersensitivity reactions or signs of intolerance occur during administration, the treatment must be stopped immediately. Facilities for cardio respiratory resuscitation and equipment for handling acute anaphylactic/anaphylactoid reactions should be available, including an injectable 1:1000 adrenaline solution. Additional treatment with antihistamines and/or corticosteroids should be given as appropriate. *Hepatic or renal impairment* In patients with liver dysfunction, parenteral iron should only be administered after careful benefit/risk assessment. Parenteral iron administration should be avoided in patients with hepatic dysfunction where iron overload is a precipitating factor, in particular Porphyria Cutanea Tarda (PCT) . Careful monitoring of iron status is recommended to avoid iron overload. No safety data on haemodialysis-dependent chronic kidney disease patients receiving single doses of more than 200 mg iron are available. *Infection* Parenteral iron must be used with caution in case of acute or chronic infection, asthma, eczema or atopic allergies. It is recommended that the treatment with Ferinject is stopped in patients with ongoing bacteraemia. Therefore, in patients with chronic infection a benefit/risk evaluation has to be performed, taking into account the suppression of erythropoiesis. *Extravasation* Caution should be exercised to avoid paravenous leakage when administering Ferinject. Paravenous leakage of Ferinject at the injection site may lead to irritation of the skin and potentially long lasting brown discolouration at the site of injection. In case of paravenous leakage, the administration of	なかった投与量で投与した後に過敏性反応が出現したという報告もある。 重篤な喘息、湿疹またはその他のアトピー性アレルギーの既往がある患者を含め、薬物アレルギーなどの既知のアレルギーを有する患者ではリスクが高くなる。 免疫性疾患または炎症性疾患 (例：全身性エリテマトーデス、関節リウマチ) の患者においても、非経口鉄複合体に対する過敏性反応のリスクは高くなる。 Ferinject は、アナフィラキシー反応の評価および治療を行うための訓練を受けた医療従事者が直ちに対応できる場合にのみ、完全な蘇生設備が確保された環境において投与すること。Ferinject の投与後は毎回 30 分以上、患者に副作用がないか観察すること。投与中に過敏性反応または不耐性の兆候が認められた場合は、直ちに投与を中止すること。心肺蘇生設備および 1：1000 のアドレナリン注射剤を含めた急性アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応に対応するための備品を用意すること。必要に応じて、抗ヒスタミン剤および／またはコルチコステロイドを投与すること。 *肝臓又は腎臓機能障害* 肝機能不全患者の場合、鉄剤の非経口投与は必ず入念にベネフィット／リスクを評価してから行う。鉄過剰が増悪因子となる肝機能不全、特に晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) の患者への鉄の非経口投与は避けるべきである。鉄過剰を引き起こさないために鉄状態を綿密に観察することを推奨する。 血液透析に依存する慢性腎疾患患者に 200 mg 以上の鉄を単回投与した場合の安全性データはない。 *感染症* 急性または慢性感染症、喘息、湿疹、アトピー性アレルギーの場合、非経口鉄剤は慎重に使用すること。菌血症が進行中の患者に対する Ferinject の投与は中止することを推奨する。したがって、慢性感染症患者の場合、赤血球の産生が抑制されることを視野に入れてベネフィット／リスク評価を行うこと。 *血管外への漏出* Ferinject を投与する際には静脈外に漏出しないよう注意する。注入部位において Ferinject が静脈外に漏出すると、皮膚刺激や茶色の変色が長期にわたって生じることがある。静脈

Ferinject must be stopped immediately. *Excipients* One mL of undiluted Ferinject contains up to 5.5 mg (0.24 mmol) of sodium. This has to be taken into account in patients on a sodium-controlled diet. *Paediatric population* The use of Ferinject has not been studied in children.	外に漏出した場合は Ferinject の投与を直ちに中止すること。 *添加物* 無希釈の Ferinject 1 ml には最大 5.5 mg (0.24 mmol) のナトリウムが含まれている。減塩食事療法を行っている患者の場合は、この点を考慮すること。 *小児患者集団* 小児に対する Ferinject の投与に関する研究は行われていない。
4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction The absorption of oral iron is reduced when administered concomitantly with parenteral iron preparations. Therefore, if required, oral iron therapy should not be started for at least 5 days after the last injection of Ferinject.	**4.5 別の医薬品との相互作用およびその他の相互作用** 他の非経口鉄剤と同じく、併用投与した経口鉄剤の吸収率は低下する。したがって経口鉄剤が必要な場合は Ferinject を最終投与後 5 日間以上あけて投与を開始する。
4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There are limited data from the use of Ferinject in pregnant women (see section 5.1) . A careful benefit/risk evaluation is required before use during pregnancy and Ferinject should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Iron deficiency occurring in the first trimester of pregnancy can in many cases be treated with oral iron. Treatment with Ferinject should be confined to the second and third trimester if the benefit is judged to outweigh the potential risk for both the mother and the foetus. Animal data suggest that iron released from Ferinject can cross the placental barrier and that its use during pregnancy may influence skeletal development in the fetus (see section 5.3) . Breast-feeding Clinical studies showed that transfer of iron from Ferinject to human milk was negligible (≤1%). Based on limited data on breast-feeding women it is unlikely that Ferinject represents a risk to the breast-fed child. Fertility There are no data on the effect of Ferinject on human fertility. Fertility was unaffected following Ferinject treatment in animal studies (see section 5.3).	**4.6 受胎能、妊娠、授乳** 妊娠 妊婦への Ferinject 投与の情報は限定的である (5.1 項参照) 。妊婦に投与する前には入念なベネフィット／リスク評価を行う必要があり、また Ferinject は明らかに必要な場合を除いて妊婦に投与すべきではない。 妊娠第 I 期に発症する鉄欠乏症は、多くの場合経口鉄剤によって治療することができる。Ferinject の投与によるベネフィットが母体および胎児の双方に対する潜在的リスクを上回ると考えられる場合は、妊娠第 II、III 期に限定して投与するべきである。 動物データは、Ferinject から放出された鉄が胎盤関門を通過できること、また妊娠中に Ferinject を投与すると胎児の骨格発達に影響を与える可能性があることを示している (5.3 項参照) 。 授乳 臨床試験の結果、Ferinject からヒトの乳汁中に移行する鉄は微量 (1%以下) であることが明らかになった。授乳中の女性に関する限られたデータに基づけば、Ferinject が乳児に対するリスクとなる可能性は低い。 受胎能 Ferinject がヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。動物試験の結果、Ferinject を投与しても受胎能に対する影響はなかった (5.3 項参照) 。
4.7 Effects on ability to drive and use machines Ferinject is unlikely to impair the ability to drive	**4.7 自動車の運転および機械操作に対する影響**

and use machines.

4.8 Undesirable effects

Table 4 presents the adverse drug reactions (ADRs) reported during clinical studies in which 7,391 subjects received Ferinject, as well as those reported from the post-marketing experience (see table footnotes for details).

The most commonly reported ADR is nausea (occurring in 2.9% of the subjects), followed by injection/infusion site reactions, hypophosphataemia, headache, flushing, dizziness and hypertension. Injection/infusion site reactions comprise several ADRs which individually are either uncommon or rare. In clinical trials, the minimum serum phosphorous values were obtained after approximately 2 weeks, and 4 to 12 weeks following Ferinject treatment the values had returned to those within the range of baseline. The most serious ADR is anaphylactoid reactions (rare)

Table 4: Adverse drug reactions observed during clinical trials and post-marketing experience.

System Organ Class	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1000 to <1/100)	Rare (≥1/10000 to <1/1000)
Immune system disorders		Hypersensitivity	Anaphylactoid reactions
Metabolism and nutritional disorders	Hypophosphataemia		
Nervous system disorders	Headache, dizziness	Paraesthesia, dysgeusia	Loss of consciousness[1]
Psychiatric disorders			Anxiety[2]
Cardiac disorders		Tachycardia	
Vascular disorders	Flushing, hypertension	Hypotension	Phlebitis, syncope[2], presyncope[2]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea	Bronchospasm[2]
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting, dyspepsia, abdominal pain, constipation, diarrhoea	Flatulence
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus, urticaria, erythema, rash[3]	Angioedema[2], pallor[2], and face oedema[1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia, back pain, arthralgia, pain in extremity, muscle spasms	
General disorders and administration site conditions	Injection/infusion site reactions[4]	Pyrexia, fatigue, chest pain, oedema peripheral, chills	Malaise, influenza like illness[2]
Investigations		Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood lactate dehydrogenase increased, blood alkaline phosphatase increased	

1 ADRs exclusively reported in the post-marketing setting.

2 ADRs reported in the post-marketing setting which were also observed in the clinical setting.

3 Includes the following preferred terms: rash (individual ADR determined to be uncommon) and rash erythematous, -generalised, -macular, -maculo-papular, -pruritic (all individual ADRs determined to be rare) .

4 Includes the following preferred terms: injection/infusion site -pain, -haematoma, -discolouration, -extravasation, -irritation, -reaction, (all individual ADRs determined to be uncommon) and -paraesthesia (individual ADR determined to be rare) .

Ferinject が自動車の運転または機械の使用能力を低下させる可能性は低い。

4.8　好ましくない作用

Ferinject を 7,391 名の患者に投与した臨床試験および市販後経験から報告された副作用 (ADR) を表 4 に示す（詳細は表の下の注釈を参照されたい）。

最も多く報告されている ADR は悪心で (患者の 2.9%) 、次いで注射部位反応、低リン血症、頭痛、顔面紅潮、めまい、高血圧が多く報告されている。注射部位反応には、個々の頻度は「少ない」または「まれ」と報告されている複数の ADR が含まれている。臨床試験では、Ferinject 投与の約 2 週間後に血清リンが最低値となり、4～12 週間後に値がベースラインの範囲内に戻った。最も重篤な ADR はアナフィラキシー様反応で、頻度はまれである。

表 4：臨床試験および市販後経験で認められた副作用

器官別大分類	多い	少ない	まれ
	(≥1/100、<1/10)	(≥1/1,000、<1/100)	(≥1/10,000, <1/1,000)
免疫系障害	–	過敏症	アナフィラキシー様反応
代謝および栄養障害	低リン酸血症	–	–
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	錯感覚、味覚異常	意識喪失[1]
精神疾患			不安神経症[2]
心臓障害	–	頻脈	–
血管障害	顔面潮紅、高血圧	低血圧	静脈炎、失神[2]、失神寸前[2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	–	呼吸困難	気管支痙攣[2]
胃腸障害	悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、便秘、下痢	鼓腸
皮膚および皮下組織障害	–	そう痒症、蕁麻疹、紅斑、発疹[3]	血管性浮腫[2]、蒼白[2]、顔面浮腫[1]
筋骨格系および結合組織障害	–	筋肉痛、背部痛、関節痛、四肢痛、筋痙縮	–
一般・全身障害および投与部位の状態	注射/注入部位反応[4]	発熱、疲労、胸痛、末梢性浮腫、疼痛、悪寒	倦怠感、インフルエンザ様疾患[2]
臨床検査	–	ALT増加、AST増加、γGT増加、血中LDH増加、血中アルカリホスファターゼ増加	–

1 市販後においてのみ報告された ADR。

2 臨床試験でも認められ、市販後でも報告された ADR。

3 次の基本語を含む：発疹 (個別での ADR 頻度は「少ない」とされる) 、全身性紅斑性発疹、斑状紅斑性発疹、斑点状丘疹性紅斑性発疹、そう痒性紅斑性発疹 (個別での ADR 頻度はすべて「まれ」とされる) 。

4 次の基本語を含む：注射部位痛、注射部位紫斑、注射部位変色、注射部位滲出、注射部位刺激、注射部位反応 (個別での ADR はすべて「少ない」とされる) および、注射部位感覚異常（個別での ADR 頻度は「まれ」とさ

Note: ADR = Adverse drug reaction. Reporting of suspected adverse reactions Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: United Kingdom Yellow Card Scheme Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard Malta ADR Reporting Website: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal	れる）。 注記：ADR＝副作用。 副作用の疑いに関する報告 医薬品の承認後に、副作用の疑いを報告することは重要である。そのような報告により、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的に監視できる。医療従事者は、以下を通じて副作用の疑いを報告することが求められる。 イギリス Yellow Card Scheme ウェブサイト：www.mhra.gov.uk/yellowcard マルタ ADR Reporting ウェブサイト： www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal
4.9 Overdose Administration of Ferinject in quantities exceeding the amount needed to correct iron deficit at the time of administration may lead to accumulation of iron in storage sites eventually leading to haemosiderosis. Monitoring of iron parameters such as serum ferritin and transferrin saturation may assist in recognising iron accumulation. If iron accumulation has occurred, treat according to standard medical practice, e.g. consider the use of an iron chelator.	**4.9 過量投与** 鉄欠乏症の治療に必要な量を超える用量の Ferinject を投与すると、貯蔵部位に鉄が蓄積し、結果的にヘモジデリン沈着症が発現する可能性がある。鉄の蓄積を知るには、血清フェリチン濃度やトランスフェリン飽和度などの鉄パラメータを監視することが有用である。鉄が蓄積した場合は、例えば鉄キレート剤を投与するなど、標準的治療により対応すること。
5. Pharmacological properties **5.1 Pharmacodynamic properties** Pharmacotherapeutic group: Iron trivalent, parenteral preparation, ATC code: B03AC Ferinject solution for injection/infusion is a colloidal solution of the iron complex ferric carboxymaltose. The complex is designed to provide, in a controlled way, utilisable iron for the iron transport and storage proteins in the body (transferrin and ferritin, respectively) . Red cell utilisation of ^{59}Fe from radio-labelled Ferinject ranged from 91% to 99% in subjects with iron deficiency (ID) and 61% to 84% in subjects with renal anaemia at 24 days post-dose. Ferinject treatment of patients with ID anaemia results in an increase in reticulocyte count and serum ferritin levels to within normal ranges. *Clinical efficacy and safety* The efficacy and safety of Ferinject has been studied in different therapeutic areas necessitating intravenous iron to correct iron deficiency. The main studies are described in more detail below. *Cardiology*	**5. 薬理学的特性** **5.1 薬力学的特性** 薬物療法分類：三価鉄、非経口剤、ATC コード：B03AC 注入／点滴用 Ferinject 溶液は、鉄複合体カルボキシマルトース鉄のコロイド溶液である。この複合体は、体内における鉄輸送タンパク質（トランスフェリン）と鉄貯蔵タンパク質（フェリチン）として利用可能な鉄を制御された方法で供給するよう設計されている。 投与の 24 日後の放射線標識された Ferinject から放出された ^{59}Fe の赤血球利用率は、鉄欠乏症（ID）患者が 91%～99%、腎性貧血患者が 61%～84%であった。 鉄欠乏性貧血患者に対する Ferinject の投与により、網状赤血球数および血中フェリチン濃度は正常値まで上昇する。 *臨床的有効性および安全性* Ferinject の有効性および安全性は、鉄欠乏を治療するために鉄の静脈内投与を必要とする

Chronic heart failure Study CONFIRM-HF was a double-blind, randomised, 2-arm study comparing Ferinject (n = 150) vs. placebo (n = 151) in subjects with chronic heart failure (CHF) and ID for a treatment period of 52 weeks. At Day 1 and Week 6 (correction phase), subjects received either Ferinject according to a simplified dosing grid using baseline Hb and body weight at screening (see section 4.2), placebo or no dose. At Weeks 12, 24, and 36 (maintenance phase) subjects received Ferinject (500 mg iron) or placebo if serum ferritin was <100 ng/mL or 100 - 299 ng/mL with TSAT <20%, or no dose. The treatment benefit of Ferinject vs. placebo was demonstrated with the primary efficacy endpoint, the change in the 6-minute walk test (6MWT) from baseline to Week 24 (p=0.002). This effect was sustained throughout the study to Week 52 (p<0.001).	様々な治療領域で研究されている。以下に主な研究の詳細を示す。 *心臓病学* *慢性心不全* CONFIRM-HF 試験は、52 週間の治療期間で慢性心不全 (CHF) および ID の患者を対象として Ferinject (n = 150) とプラセボ (n = 151) を比較する二重盲検無作為化並行群間試験であった。1 日目および 6 週目 (治療期) に、被験者は、ベースライン Hb およびスクリーニング時の体重 (4.2 項参照) を用いた簡易用量グリッドに基づき Ferinject 又はプラセボの投与を受けたか、無治療だった。12、24、36 (維持期) 週時、血清フェリチンが 100 ng/mL 未満又は TSAT 20%未満且つ血清フェリチンが 100～299 ng/mL の場合、(鉄として 500 mg の) Ferinject 又はプラセボを投与したか、無治療だった。プラセボに対する Ferinject の治療ベネフィットが、6 分間歩行テスト (6MWT) のベースラインから 24 週時までの変化が主要評価項目で示された (p = 0.002) 。本効果は 52 週時まで試験期間を通して維持された (p<0.001) 。
Nephrology *Haemodialysis-dependent chronic kidney disease* Study VIT-IV-CL-015 was an open-label, randomised parallel group study comparing Ferinject (n = 97) to iron sucrose (n = 86) in subjects with ID anaemia undergoing haemodialysis. Subjects received Ferinject or iron sucrose 2 - 3 times per week in single doses of 200 mg iron directly into the dialyser until the individually calculated cumulative iron dose was reached (mean cumulative dose of iron as Ferinject: 1,700 mg) . The primary efficacy endpoint was the percentage of subjects reaching an increase in Hb of ≥1.0 g/dL at 4 weeks after baseline. At 4 weeks after baseline, 44.1% responded to treatment with Ferinject (i.e. Hb increase of ≥1.0 g/dL) compared to 35.3% for iron sucrose (p=0.2254) .	*腎臓病学* *血液透析に依存する慢性腎疾患患者* VIT-IV-CL-015 試験は、血液透析を受けている鉄欠乏性貧血患者に対する Ferinject 投与 (n = 97) と鉄スクロース投与 (n = 86) を比較した無作為化非盲検並行群間比較試験である。被験者は、1 回投与量 200 mg の鉄を透析装置に直接注入することにより、個々に計算された鉄の累積投与量に到達するまで (Ferinject としての鉄の平均累積投与量:1,700 mg) Ferinject または鉄スクロースを週 2～3 回投与された。有効性の主要評価項目は、ベースラインの 4 週間後に 1.0 g/dL 以上の Hb 上昇が認められる被験者の割合とした。ベースラインの 4 週間後、Ferinject による治療に反応した (≥1.0 g/dL の Hb 上昇を認めた) 被験者は 44.1%、鉄スクロースによる治療に反応した被験者は 35.3%であった (p＝0.2254) 。
Non-dialysis-dependent chronic kidney disease Study 1VIT04004 was an open-label, randomised active-control study, evaluating the safety and efficacy of Ferinject (n = 147) vs. oral iron (n = 103). Subjects in the Ferinject group received 1,000 mg of iron at baseline and 500 mg of iron at days 14 and 28, if TSAT was <30% and serum ferritin was <500 ng/mL at the respective visit. Subjects in the oral iron arm received 65 mg iron TID as ferrous sulphate from baseline to day 56.	*血液透析に依存していない慢性腎疾患患者* 1VIT04004 試験は、Ferinject (n = 147) と経口鉄剤 (n = 103) の安全性および有効性を評価した無作為化非盲検実薬対照試験である。Ferinject 群の被験者にはベースライン時に鉄量にして 1,000 mg を投与し、14 日目および 28 日目の来院時に TSAT が 30%未満、血清フェリチン濃度が 500 ng/mL 未満であった場合

Subjects were followed-up until day 56. The primary efficacy endpoint was the percentage of subjects achieving an increase in Hb of ≥1.0 g/dL anytime between baseline and end of study or time of intervention. This was achieved by 60.54% of subjects receiving Ferinject vs. 34.7% of subjects in the oral iron group (p<0.001). Mean haemoglobin change to day 56/end of study was 1.0 g/dL in the Ferinject group and 0.7 g/dL in the oral iron group (p=0.034, 95% CI: 0.0, 0.7).	は、各来院時に鉄として 500 mg を投与した。経口鉄剤群の被験者には、ベースライン時から 56 日目まで、1 日 3 回鉄として 65 mg の硫酸第一鉄を投与した。被験者は 56 日目まで経過観察した。有効性の主要評価項目は、ベースライン時から試験終了時まで、または治療介入時のいずれかの時点の間で 1.0 g/dL 以上の Hb 上昇を認めた被験者の割合とした。Ferinject 群の 60.54%、経口鉄剤群の 34.7%の被験者がこのエンドポイントに到達した (p<0.001) 。56 日目／試験終了時までの平均ヘモグロビン変化量は、Ferinject 群が 1.0 g/dL、経口鉄剤群が 0.7 g/dL であった (p=0.034、95%信頼区間：0.0、0.7) 。
Gastroenterology *Inflammatory bowel disease* Study VIT-CL-IV-008 was a randomised, open-label study which compared the efficacy of Ferinject vs. oral ferrous sulphate in reducing ID anaemia in subjects with inflammatory bowel disease (IBD) . Subjects received either Ferinject (n=111) in single doses of up to 1,000 mg iron once per week until the individually calculated iron dose (per Ganzoni formula) was reached (mean cumulative iron dose: 1,490 mg), or 100 mg iron BID as ferrous sulphate (n = 49) for 12 weeks. Subjects receiving Ferinject showed a mean increase in Hb from baseline to Week 12 of 3.83 g/dL, which was non-inferior to 12 weeks of twice daily therapy with ferrous sulphate (3.75 g/dL, p=0.8016). Study FER-IBD-07-COR was a randomised, open-label study comparing the efficacy of Ferinject vs. iron sucrose in subjects with remitting or mild IBD. Subjects receiving Ferinject were dosed according to a simplified dosing grid using baseline Hb and body weight (see Section 4.2) in single doses up to 1,000 mg iron, whereas subjects receiving iron sucrose were dosed according to individually calculated iron doses using the Ganzoni formula in doses of 200 mg iron until the cumulative iron dose was reached. Patients were followed-up for 12 weeks. 65.8% of patients receiving Ferinject (n = 240; mean cumulative iron dose: 1,414 mg) vs. 53.6% receiving iron sucrose (n = 235; mean cumulative dose 1,207 mg; p=0.004) had responded at Week 12 (defined as Hb increase ≥2 g/dL) . 83.8% of Ferinject-treated patients vs. 75.9% of iron sucrose - treated patients achieved a Hb increase ≥2 g/dL or had Hb within normal limits at Week 12 (p = 0.019) .	*消化器病学* *炎症性腸疾患* VIT-CL-IV-008 試験は、炎症性腸疾患 (IBD) 患者における鉄欠乏性貧血の減少について Ferinject と経口硫酸第一鉄の有効性を比較した無作為化非盲検試験である。被験者には、鉄量にして 1 回 1,000 mg までの Ferinject (n＝111) を週 1 回、個々に (Ganzoni 式により) 計算した投与鉄量に達するまで (鉄の平均累積投与量：1,490 mg) 投与するか、あるいは 1 日 2 回鉄として 100 mg の硫酸第一鉄 (n＝49) を 12 週間投与した。Ferinject を投与された被験者は、ベースライン時から 12 週目までで平均 3.83 g/dL の Hb 上昇を示し、1 日 2 回の硫酸第一鉄の 12 週間投与した群 (3.75 g/dL) と比較して劣らなかった (p＝0.8016) 。 FER-IBD-07-COR 試験は、寛解型または軽度 IBD 患者における Ferinject とスクロース鉄の有効性を比較した無作為化非盲検試験である。Ferinject 群の被験者には、鉄として 1 回 1,000 mg までとして、ベースラインの Hb 値と体重を用いた簡易用量グリッド (4.2 項参照) に基づく投与量を投与し、スクロース鉄群の被験者には、Ganzoni 式を用いて個々に計算した鉄投与量に基づき鉄の累積投与量に到達するまで鉄として 1 回 200 mg を投与した。被験者は 12 週間経過観察した。12 週目で、Ferinject を投与された被験者の 65.8% (n ＝ 240、鉄の平均累積投与量：1,414 mg) 、鉄スクロースを投与された被験者の 53.6% (n ＝ 235、鉄の平均累積投与量：1,207、p＝0.004) が治療に対する反応 (2 g/dL 以上の Hb 上昇と定義) を示した。Ferinject 群の 83.8%、スクロース鉄群の 75.9%の被験者が 12 週目に Hb

	上昇≥2 g/dL に達したか、Hb が正常値となった（p＝0.019）。
Women's health *Post partum* Study VIT-IV-CL-009 was a randomised open-label non-inferiority study comparing the efficacy of Ferinject (n = 227) vs. ferrous sulphate (n = 117) in women suffering from post-partum anaemia. Subjects received either Ferinject in single doses of up to 1,000 mg iron until their individually calculated cumulative iron dose (per Ganzoni formula) was reached, or 100 mg of iron as oral ferrous sulphate BID for 12 weeks. Patients were followed-up for 12 weeks. The mean change in Hb from baseline to Week 12 was 3.37 g/dL in the Ferinject group (n = 179; mean cumulative iron dose: 1,347 mg) vs. 3.29 g/dL in the ferrous sulphate group (n = 89) , showing non-inferiority between the treatments, showing normal limits at Week 12 (p=0.019).	*女性の健康* *産後* VIT-IV-CL-009 試験は、産後貧血患者における Ferinject (n ＝ 227) と硫酸第一鉄 (n ＝ 117) の有効性を比較した無作為化非盲検非劣性試験である。被験者には、個々に計算した鉄の累積投与量 (Ganzoni 式による) に到達するまで鉄として 1 回 1,000 mg まで Ferinject を投与するか、あるいは 1 日 2 回鉄として 100 mg の経口硫酸第一鉄を 12 週間投与した。被験者は 12 週間経過観察した。ベースライン時から 12 週目までの Hb の平均変化量は、Ferinject 群 (n = 179、鉄の平均累積投与量：1,347 mg) が 3.37 g/dL、硫酸第一鉄群 (n = 89) が 3.29 g/dL で、両治療群間の非劣性が示され、12 週時での正常範囲を示した (p = 0.019) 。
Pregnancy Intravenous iron medicines should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Treatment with Ferinject should be confined to the second and third trimester if the benefit is judged to outweigh the potential risk for both the mother and the foetus, see section 4.6. Limited safety data in pregnant women are available from study FER – ASAP – 2009 - 01, a randomised, open - label study comparing Ferinject (n=121) vs. oral ferrous sulphate (n=115) in pregnant women in the second and third trimester with ID anaemia for a treatment period of 12 weeks. Subjects received Ferinject in cumulative doses of 1,000 mg or 1,500 mg of iron (mean cumulative dose: 1,029 mg iron) based on Hb and body weight at screening, or 100 mg of oral iron BID for 12 weeks. The incidence of treatment - related adverse events was similar between Ferinject treated women and those treated with oral iron (11.4% Ferinject group; 15.3% oral iron group). The most commonly reported treatment-related adverse events were nausea, upper abdominal pain and headache. Newborn Apgar scores as well as newborn iron parameters were similar between treatment groups.	*妊婦* 静脈用鉄剤は、明らかに必要な場合を除き、妊娠中は使用しない。Ferinject での治療は、母親と胎児の両方の潜在的なリスクを上回ると判断された場合に、妊娠第 II、III 期に限定するべきである。(第 4.6 節参照) 。 妊娠中の女性での安全性についての限定的なデータは、Ferinject (n = 121) と経口硫酸第一鉄 (n = 115) を 12 週間の試験期間で、鉄欠乏性貧血の妊娠第 II、III 期妊婦で比較した無作為化非盲検試験 FER - ASAP - 2009 – 01 試験の結果が利用可能である。被験者は、スクリーニング時の Hb および体重に基づき、鉄として累積投与量 1,000 mg または 1,500 mg (鉄の平均累積投与量：1,029 mg) の Ferinject、または 12 週間 1 日 2 回、鉄として 100 mg の経口鉄剤を投与された。治療関連の有害事象の発現割合は、Ferinject で治療された被験者と経口鉄剤で治療された被験者の間で類似していた (Ferinject 群 11.4%、経口鉄剤群 15.3%) 。最も頻繁に報告された治療関連の有害事象は、悪心、上腹部痛、および頭痛であった。新生児 Apgar スコアおよび新生児の鉄パラメータは、治療群間で類似していた。
Ferritin monitoring after replacement therapy There is limited data from study VIT-IV-CL-008	**補充療法後のフェリチンモニタリング** フェリチン濃度は補充後 2 ～ 4 週間で急速に

which demonstrates that ferritin levels decrease rapidly 2-4 weeks following replacement and more slowly thereafter. The mean ferritin levels did not drop to levels where retreatment might be considered during the 12 weeks of study follow up. Thus, the available data does not clearly indicate an optimal time for ferritin retesting although assessing ferritin levels earlier than 4 weeks after replacement therapy appears premature. Thus, it is recommended that further re-assessment of ferritin should be made by the clinician based on the individual patient's condition.	低下し、その後は徐々に減少することが示されているのは、VIT-IV-CL-008 試験の限定的なデータのみである。フェリチンの平均値は、12 週間の試験フォローアップ中に再治療が考慮されるレベルまで低下しなかった。したがって、補充療法後 4 週より早期のフェリチンレベルを評価するのは時期尚早と思われるが、入手可能なデータは、フェリチンの再検査に最適な時間を明確に示していない。したがって、個々の患者の状態に基づいて臨床医によってフェリチンの更なる再評価が行われるべきであることが推奨される。
5.2 Pharmacokinetic properties Positron emission tomography demonstrated that ^{59}Fe and ^{52}Fe from Ferinject was rapidly eliminated from the blood, transferred to the bone marrow, and deposited in the liver and spleen. After administration of a single dose of Ferinject of 100 to 1,000 mg of iron in ID patients, maximum total serum iron levels of 37 µg/mL up to 333 µg/mL are obtained after 15 minutes to 1.21 hours respectively. The volume of the central compartment corresponds well to the volume of the plasma (approximately 3 litres). The iron injected or infused was rapidly cleared from the plasma, the terminal half-life ranged from 7 to 12 hours, the mean residence time (MRT) from 11 to 18 hours. Renal elimination of iron was negligible.	**5.2 薬物動態学的特性** 陽電子放出断層撮影を行った結果、Ferinject の ^{59}Fe と ^{52}Fe は迅速に血中から排泄されて骨髄へと移行し、肝臓と脾臓に蓄積された。鉄欠乏症患者に Ferinject (鉄として 100 ~ 1,000 mg) を単回投与すると、血清中の最大総鉄濃度はそれぞれ 15 分 ~ 1.21 時間後に 37 µg/mL ~ 333 µg/mL であった。中心コンパートメントの分布容積は血漿の体積 (約 3 リットル) に見合っている。 注射または点滴した鉄は迅速に血漿中から排泄され、終末相半減期は 7 ~ 12 時間、平均滞留時間 (MRT) は 11 ~ 18 時間であった。腎排泄される鉄は微量であった。
5.3 Preclinical safety data Preclinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat dose toxicity and genotoxicity. Preclinical studies indicate that iron released from Ferinject does cross the placental barrier and is excreted in milk in limited, controlled amounts. In reproductive toxicology studies using iron replete rabbits Ferinject was associated with minor skeletal abnormalities in the fetus. In a fertility study in rats, there were no effects on fertility for either male or female animals. No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of Ferinject. No evidence of allergic or immunotoxic potential has been observed. A controlled in-vivo test demonstrated no cross-reactivity of Ferinject with anti-dextran antibodies. No local irritation or intolerance was observed after intravenous administration.	**5.3 前臨床安全性データ** 従来型の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験から得られた前臨床データに基づけば、ヒトに対する特段の危険有害性は認められなかった。前臨床試験の結果は Ferinject から放出された鉄は胎盤関門を通過し、また乳汁中に排泄されるのは一定の僅かな量であることを示している。鉄充足ウサギを用いた生殖毒性試験の結果、Ferinject は胎児の軽度骨格異常と関連していた。ラットを用いた受胎能試験の結果、雌雄ともに受胎能に対する影響は認められなかった。Ferinject の潜在的発がん性を評価するための長期動物試験は行われていない。潜在的なアレルギー誘発性または免疫毒性を示すエビデンスは得られていない。管理された in-vivo 試験の結果、Ferinject と抗デキストラン抗体との交差反応性は認められなかった。静脈内投与後に局所刺激性または不耐性が生じることはなかった。

6. Pharmaceutical particulars **6.1 List of excipients** Sodium hydroxide (for pH adjustment) Hydrochloric acid (for pH adjustment) Water for injections	**6. 薬理学的情報** **6.1 添加物一覧表** 水酸化ナトリウム (pH 調節用) 塩酸 (pH 調節用) 注射用水
6.2 Incompatibilities This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6. The compatibility with containers other than polyethylene and glass is not known.	**6.2 配合禁忌** 本剤は 6.6 項に記載するものを除いて他の医薬品と混合してはならない。 ポリエチレンまたはガラス以外の容器との適合性は不明である。
6.3 Shelf life *Shelf life of the product as packaged for sale:* 3 years. *Shelf life after first opening of the container:* From a microbiological point of view, preparations for parenteral administration should be used immediately. *Shelf life after dilution with sterile 0.9% m/V sodium chloride solution:* From a microbiological point of view, preparations for parenteral administration should be used immediately after dilution with sterile 0.9% m/V sodium chloride solution.	**6.3 有効期間** *販売用に包装された本剤の有効期間：* 3 年間。 *容器の初回開封後の有効期間：* 微生物学的観点から非経口投与剤は直ちに使用すべきである。 *無菌 0.9%m/V 塩化ナトリウム溶液による希釈後の有効期間：* 微生物学的観点から、非経口投与剤は無菌 0.9%m/V 塩化ナトリウムによる希釈後、直ちに使用すべきである。
6.4 Special precautions for storage Store in the original package in order to protect from light. Do not store above 30 °C. Do not freeze.	**6.4 保管に関する特別な注意** 光から保護するために原包装のままで保管すること。30℃以上で保管してはならない。冷凍してはならない。
6.5 Nature and contents of container Ferinject is supplied in a vial (type I glass) with a stopper (bromobutyl rubber) and an aluminium cap as: - 2 ml solution containing 100 mg iron. Available in pack sizes of 1, 2 and 5 vials - 10 ml solution containing 500 mg iron. Available in pack sizes of 1, 2 and 5 vials - 20 ml solution containing 1,000 mg iron. Available in a pack size of 1 vial. Not all pack sizes may be marketed.	**6.5 容器の性質と成分** Ferinject は、栓 (ブロモブチルゴム) およびアルミニウムキャップ付きバイアル (I 型ガラス) で、以下の形態で提供される。 - 鉄 100 mg 含有溶液 2 mL 入りバイアル。1、2、5 本入り包装。 - 鉄 500 mg 含有溶液 10 mL 入りバイアル。1、2、5 本入り包装。 - 鉄 1,000 mg 含有溶液 20 mL 入りバイアル。1 本入り包装。 全サイズの包装が市販されているわけではない。
6.6 Special precautions for disposal and other handling Inspect vials visually for sediment and damage before use. Use only those containing sediment-free, homogeneous solution. Each vial of Ferinject is intended for single use only. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local	**6.6 廃棄およびその他の取り扱いに関する特別な注意** 使用する前に沈殿、破損がないことを目視で確認する。沈殿がなく均質な溶液が入ったバイアルのみを使用すること。 Ferinject のバイアルは単回使用専用である。使用しなかった製剤や廃棄物はすべて地域の

requirements. Ferinject must only be mixed with sterile 0.9% m/V sodium chloride solution. No other intravenous dilution solutions and therapeutic agents should be used, as there is the potential for precipitation and/or interaction. For dilution instructions, see section 4.2.	要求事項に従って処分する。 Ferinject は無菌 0.9%m/V 塩化ナトリウム溶液以外と混合してはならない。他の静脈内投与用希釈液や治療薬を使用してはならない。沈殿および／または相互作用が生じる可能性がある。希釈法については 4.2 項を参照されたい。
7. Marketing authorisation holder Vifor France SA 100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex France Tel. +33 (0)1 41 06 58 90 Fax +33 (0)1 41 06 58 99	**7. 市販承認取得者** Vifor France SA 100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex France 電話　+33(0)1 41 06 58 90 ファックス　+33(0)1 41 06 58 99
8. Marketing authorisation number (s) United Kingdom: PL 15240/0002 Malta: MA869/00101 (2 ml); MA869/00102 (10 ml); MA869/00103 (20 ml)	**8. 市販承認番号** イギリス：PL 15420/0002 マルタ：MA869/00101 (2 ml); MA869/00102 (10 ml); MA869/00103 (20 ml)
9. Date of first authorisation/renewal of the authorization Date of first authorisation: United Kingdom: 19.07.2007 Malta: 09.04.2010 Date of latest renewal: 18.06.2012	**9. 最初の市販承認日／市販承認更新日** 最初の市販承認日： イギリス：2007 年 7 月 19 日 マルタ：2010 年 4 月 9 日 最新の市販承認更新日：2012 年 6 月 18 日
10. Date of revision of the text United Kingdom: March 2017 Malta: March 2017	**10. 本文改訂日** イギリス：2017 年 3 月 マルタ：2017 年 3 月

COMPANY CORE DATA SHEET

FERRIC CARBOXYMALTOSE SOLUTION FOR INFUSION/INJECTION 50 MG IRON PER ML



2～44頁を削除

フェインジェクト静注 500 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

ゼリア新薬工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1.　同種同効品一覧表

一般名称	カルボキシマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	クエン酸第一鉄ナトリウム製剤
販売名	フェインジェクト®静注 500 mg	フェジン®静注 40 mg	フェロミア®錠 50 mg フェロミア®顆粒 8.3%
会社名	ゼリア新薬工業株式会社	日医工株式会社	エーザイ株式会社
承認年月日	-	2007 年 2 月 14 日	1986 年 9 月 25 日 2007 年 8 月 31 日
再審査結果 通知日	-	-	1995 年 6 月
効能・効果	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血	**鉄欠乏性貧血**
効能・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。	-	-
警告	-	-	-
禁忌	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 鉄欠乏状態にない患者［鉄過剰症を来すおそれがある］ 2.2 重篤な肝障害のある患者［症状が増悪するおそれがある］ 2.3 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1. 鉄欠乏状態にない患者［鉄過剰を来すおそれがある。］ 2. 重篤な肝障害のある患者［肝障害を増悪させるおそれがある。］ 3. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 鉄欠乏状態にない患者 ［過剰症を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意する。］

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	カルボキシマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	クエン酸第一鉄ナトリウム製剤
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。	**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。** 必要鉄量を算出して投与するが、鉄として、通常成人 1 日 40 ~ 120 mg (2 ~ 6 mL) を 2 分以上かけて徐々に静脈内注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 **< 参考：必要鉄量の算出法 >** あらかじめ総投与鉄量を算定して治療を行うことにより、鉄の過剰投与による障害が避けられるとともに、不足鉄量を補うことができる。なお、とくに鉄欠乏性貧血では利用可能な貯蔵鉄が零に近いので、鉄必要量の他に貯蔵鉄をも加算する必要がある。 **・総投与鉄量** (貯蔵鉄を加えた鉄量) 患者のヘモグロビン値 X g/dL と体重 W kg より算定する。(中尾式による。ただし，Hb 値 : 16 g/dL を 100%とする) 総投与鉄量 (mg) = [2.72 (16-X) + 17] W	**錠 50 mg：通常成人は、鉄として 1 日 100 ~ 200 mg (2 ~ 4 錠) を 1 ~ 2 回に分けて食後経口投与する。** **なお、年齢、症状により適宜増減する。** **顆粒 8.3%：通常成人は、鉄として 1 日 100 ~ 200 mg (1.2 ~ 2.4 g) を 1 ~ 2 回に分けて食後経口投与する。** **なお、年齢、症状により適宜増減する。**
用法・用量に関連する使用上の注意	-	本剤の投与に際しては、あらかじめ**必要鉄量を算出**し、投与中も定期的に血液検査を行い、フェリチン値等を確認するなど、**過量投与にならないよう注意する**こと。	-

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	カルボキシマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	クエン酸第一鉄ナトリウム製剤
使用上の注意	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 腎性貧血を合併している患者 腎性貧血を合併している患者に対する安全性は確立していない。（国内臨床試験において腎性貧血を合併している患者への投与経験はない。） 9.2 腎機能障害患者 国内臨床試験において腎機能障害患者への投与経験はない。 9.3 肝機能障害患者 国内臨床試験において肝機能障害患者への投与経験はない。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（特に妊娠第1三半期）には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 9.6 授乳婦 授乳婦への投与では、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。	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 発作性夜間血色素尿症の患者 [溶血を誘発することがある。] (2) 腎障害のある患者 [腎障害が悪化するおそれがある。] **2. 重要な基本的注意** **(1) 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。** (2) 効果が得られない場合には投与を中止し、合併症などについて検索すること。	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 消化性潰瘍、慢性潰瘍性大腸炎、限局性腸炎等の胃腸疾患のある患者 [病態を悪化させることがある。] (2) 発作性夜間血色素尿症の患者 [溶血を誘発し病態を悪化させることがある。] (3) 鉄含有製剤（鉄剤、MRI用肝臓造影剤等）投与中の患者 [過剰症を起こすおそれがある。] **2. 重要な基本的注意** 本剤投与中は、適宜血液検査を実施し、過量投与にならないよう注意する。

1.7 同種同効品一覧表

<table>
<tr><th>一般名称</th><th>カルボキシマルトース第二鉄</th><th>含糖酸化鉄</th><th>クエン酸第一鉄ナトリウム製剤</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（ 続き ）</td><td></td><td></td><td>
3.　相互作用

＊＊併用注意（ 併用に注意すること ）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>セフジニル</td><td>セフジニルの吸収を約10分の１に阻害することがあるので、３時間以上間隔を空けて本剤を投与すること。</td><td rowspan="2">相手薬剤と高分子鉄キレートを形成し、相手薬剤の吸収を阻害する。</td></tr>
<tr><td>キノロン系抗菌剤
塩酸シプロフロキサシン
ノルフロキサシン
トスフロキサシントシル酸塩水和物
スパルフロキサシン等</td><td>抗菌剤の吸収を阻害することがある。</td></tr>
<tr><td>テトラサイクリン系抗生物質</td><td>相互に吸収を阻害する。</td><td>相手薬剤と高分子鉄キレートを形成し、相互に吸収を阻害する。</td></tr>
<tr><td>甲状腺ホルモン製剤
レボチロキシンナトリウム水和物
リオチロニンナトリウム等</td><td>チロキシンの吸収を阻害するおそれがある。</td><td>相手薬剤と高分子鉄キレートを形成し、相手薬剤の吸収を阻害するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>制酸剤</td><td>鉄の吸収を阻害することがある。</td><td>in vitro試験において、pHの上昇により、難溶性の鉄重合体を形成することが報告されている。</td></tr>
<tr><td>タンニン酸を含有する食品</td><td>鉄の吸収を阻害するおそれがある。</td><td>in vitro試験において、タンニン酸と高分子鉄キレートを形成することが報告されている。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	カルボキシマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	クエン酸第一鉄ナトリウム製剤
使用上の注意 (続き)	11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 アナフィラキシー反応等の過敏性反応 (頻度不明) 重篤な生命を脅かす可能性のあるアナフィラキシー反応などの過敏性反応を引き起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	**3. 副作用** 総症例 635 例中 44 例 (6.93%) 、63 件の副作用が報告されている。主な副作用は頭痛 12 件 (1.89%) 、悪心 7 件 (1.10%) 、発熱 7 件 (1.10%) 等であった。 (フェジン®の再評価結果) (1) **重大な副作用** (頻度不明) 1) **ショック** ショック様症状 (脈拍異常、血圧低下、呼吸困難等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状及び不快感、胸内苦悶感、悪心・嘔吐等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **2) 骨軟化症** 長期投与により、骨痛、関節痛等を伴う骨軟化症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止すること。	**3. 副作用**

1.7 同種同効品一覧表

<table>
<tr><th>一般名称</th><th>カルボキシマルトース第二鉄</th><th>含糖酸化鉄</th><th>クエン酸第一鉄ナトリウム製剤</th></tr>
<tr>
<td>使用上の注意
（続き）</td>
<td>
11.2　その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>GGT 増加、肝機能検査値上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>上腹部痛、悪心</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>血中リン減少、発熱、月経過多</td></tr>
</table>
</td>
<td>
（2）　その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>0.1%～5%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、嘔気</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、頭重、めまい、倦怠感</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>低リン血症、四肢のしびれ感、疼痛（四肢痛、関節痛、背部痛、胸痛等）、着色尿^{注）}</td><td>発熱、熱感、悪寒、心悸亢進、顔面潮紅</td></tr>
</table>
注）：尿中に黒色の顆粒を認めることがある。
</td>
<td>
総症例 5,939 例中、487 例（8.20%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）
<table>
<tr><th></th><th>5％以上</th><th>0.1～5％未満</th><th>0.1％未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐</td><td>上腹部不快感、胃･腹痛、下痢、食欲不振、便秘、胸やけ</td><td>腹部膨満感</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症^{注）}</td><td></td><td>発疹</td><td>瘙痒感</td><td>光線過敏症</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等</td><td>Al-Pの上昇等</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>倦怠感、浮腫</td><td></td></tr>
</table>
注）このような場合には投与を中止すること。
</td>
</tr>
</table>

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	カルボキシマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	クエン酸第一鉄ナトリウム製剤
使用上の注意 (続き)	9.7　小児等 小児に対する安全性は確立していない (国内臨床試験において小児への投与経験はない) 。	**4.　高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意すること。	**4.　高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。 **5.　小児等への投与** 小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない) 。

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	カルボキシマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	クエン酸第一鉄ナトリウム製剤
使用上の注意 (続き)	14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 希釈方法 希釈する場合は生理食塩液で用時希釈し、生理食塩液以外の輸液は使用しないこと。鉄として 2 mg/mL 未満に希釈してはならない。 14.1.2 その他の注意事項 分割使用は避けること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与経路 静脈内にのみ投与すること。希釈しない場合は静脈注射、希釈する場合は点滴静脈注射することができる。 14.2.2 投与速度 希釈しない場合、5 分以上かけて静脈注射する。希釈する場合は、6 分以上かけて点滴静脈注射する。 14.2.3 その他の注意事項 注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周辺に皮膚の炎症及び長期にわたる色素沈着を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は、投与を直ちに中止すること。	**5. 適用上の注意** (1) **投与経路・注射速度** 静脈内にのみ使用すること。なお、注射速度に留意すること。 (「用法・用量」の項参照) (2) **注射時** 注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周辺に色素沈着を、また、疼痛，知覚異常，腫脹等の局所刺激を起こすことがある。このような場合には、温湿布を施し (疼痛、腫脹等の急性炎症症状が強い場合には冷湿布により急性症状がおさまった後) 、マッサージ等をして吸収を促進させる等適切な処置を行うこと。	**9. 適用上の注意** 薬剤交付時 (錠) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている) **10. その他の注意** (1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。 (2) 本剤の投与により歯が一時的に着色 (茶褐色) することがある。その場合には、重曹等で歯磨きを行う。 (3) 動物実験において、大量のアロプリノールとの併用で肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	カルボキシマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	クエン酸第一鉄ナトリウム製剤
使用上の注意 (続き)		(3) **希釈時** pH 等の変化により配合変化が起こりやすいので、他の薬剤との配合に際しては注意すること。なお、本剤を希釈する必要がある場合には、通常、用時 10～20%のブドウ糖注射液で 5～10 倍にすること。 (4) **アンプルカット時** 本剤はワンポイントカットアンプルを使用しているので、アンプル枝部のマークを上にして反対方向に折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭し、カットすること。	
添付文書の作成年月日	-	2014 年 10 月改訂 (第 3 版)	2014 年 6 月改訂 (第 11 版)
備考	-	対照薬	-

フェインジェクト静注 500 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

ゼリア新薬工業株式会社

1.8　添付文書（ 案 ）

最新の添付文書を参照すること

フェインジェクト静注 500 mg

添付文書（ 案 ）

ゼリア新薬工業株式会社

yyyy 年 mm 月作成

日本標準商標分類番号
873222

貯　　法　室温保存 (凍結を避けて保存)
有効期間　3 年

承認番号	
販売開始	

鉄欠乏性貧血治療剤
カルボキシマルトース第二鉄注射液

フェインジェクト®静注 500mg

Ferinject solution for injection/infusion 500mg

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

2.　禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1　鉄欠乏状態にない患者 [鉄過剰を来すおそれがある]

2.2　本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3.　組成・性状

3.1　組成

販　売　名	フェインジェクト静注 500 mg
有効成分	1 バイアル (10 mL) 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
添　加　剤	pH 調整剤

3.2　性状

販　売　名	フェインジェクト静注 500 mg
性　　状	暗褐色の不透明な液
pH	5.0 ~ 7.0
浸透圧	286 ~ 366 mOsm/L

4.　効能又は効果

鉄欠乏性貧血

5.　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。

6.　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。

7.　用法及び用量に関連する注意

7.1　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)	

7.2　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。

7.3　35 kg 未満の患者には点滴静注とすること。

7.4　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。[12.2 及び 17 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　発作性夜間ヘモグロビン尿症を合併している患者

溶血を誘発するおそれがある。

9.3　肝機能障害患者

鉄過剰により肝機能障害が悪化する可能性があるため、本剤投与による肝機能の悪化に注意すること。[16.3 参照]肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において過量投与で胎児の奇形が報告されており、母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と考えられている[1,2)]。また、ラットで胎盤通過性が報告されている[3)]。

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。ヒトの乳汁中への移行が認められている[4]。

9.7 小児等
小児を対象とした臨床試験は実施していない。

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 過敏症（頻度不明）
ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上
精神神経系		頭痛（4.3%）
肝臓		γGTP 増加、肝機能検査値上昇
消化器		上腹部痛、悪心
皮膚		蕁麻疹
その他	血中リン減少（20.1%）	発熱、月経過多

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 血清リン値
血清リン値は本剤投与後に低下する傾向があるため、低リン血症の発現に注意すること。[17.1参照]

12.2 血清フェリチン値
血清フェリチン値は本剤投与後に高値を示すことから、本剤投与終了後 4 週程度は貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性があることに注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状
鉄過剰症があらわれることがある。また、長期的な低リン血症により骨軟化症に至ることがある[5]。

13.2 処置
鉄排泄剤の投与等、症状に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈方法
他の薬剤と配合しないこと。希釈する場合は、1 バイアルあたり 100 mL の生理食塩液で用時希釈し、生理食塩液以外の輸液は使用しないこと。鉄として 2 mg/mL 未満に希釈してはならない。未使用分は廃棄し、分割使用は避けること。

14.2 薬剤投与時の注意
注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周辺に皮膚の炎症及び長期にわたる色素沈着を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

16. 薬物動態

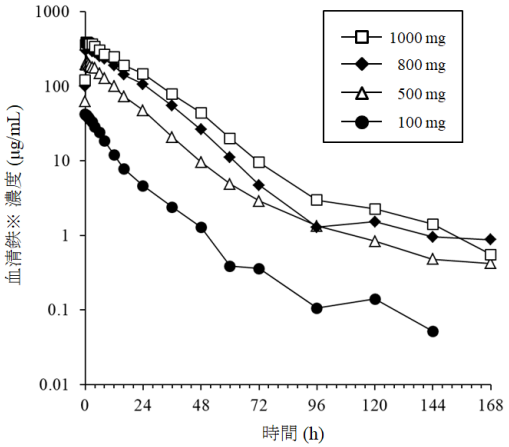
16.1 血中濃度
18 歳以上 65 歳未満で体重 40 kg 以上（1,000 mg 群は 50 kg 以上）の鉄欠乏性貧血患者 24 例に、本剤を鉄として 100 ～ 1,000 mg を 1 回、緩徐に静注又は点滴静注したときの血清鉄（カルボキシマルトース、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄）の薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった[6]。

本剤単回静脈内投与時の血清鉄[a]の薬物動態パラメータ

本剤投与量[b]（mg）	例数	$AUC_{0\text{-}168h}$（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) $AUC_{0\text{-}144h}$
d) 1 例の値



※ 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

本剤 100 ～ 1,000 mg を静脈内投与後の血清鉄の推移（各群 6 例の平均値）

16.3 分布
正常ラット及び鉄欠乏性貧血ラットに本剤の ^{59}Fe 標識体を鉄として 5 mg 単回静脈内投与したとき、いずれのラットにおいても、静脈内投与後の放射能は主に血球、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[7,8]。

妊娠ラットに、本剤の ^{59}Fe 標識体を鉄として 5 mg を妊娠 12 日目に単回静脈内投与したとき、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%が移行した [3)]。

In vitro ヒト胎盤灌流モデルにおいて、本剤の ^{59}Fe 標識体を鉄として約 0.6 mg/mL (ヒトに 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 [9)]。

16.4 代謝

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。本剤及びカルボキシマルトースが部分的に分解された本剤は、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 [10)]。

16.5 排泄

尿中に鉄はほとんど排泄されなかった [6)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験 (検証的試験) [11)]

18 歳以上 50 歳未満で体重 35 kg 以上の過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者 (血中ヘモグロビン値 : 6.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満、血清フェリチン値 : 12 ng/mL 未満) 238 例を対象に、本剤又は含糖酸化鉄を、下記の基準に基づく総投与鉄量 (鉄として 1,000 mg 又は 1,500 mg) まで静脈内投与する無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。本剤群は、1 回あたり鉄として 500 mg を週に 1 回、緩徐に静注又は点滴静注することとされた。

本剤及び含糖酸化鉄の総投与鉄量

・観察期 (投与開始前) の血中ヘモグロビン値が 10.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70 kg 未満の場合	1,000 mg
・観察期 (投与開始前) の血中ヘモグロビン値が 6.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70 kg 未満の場合 ・観察期 (投与開始前) の血中ヘモグロビン値が 6.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70 kg 以上の場合	1,500 mg

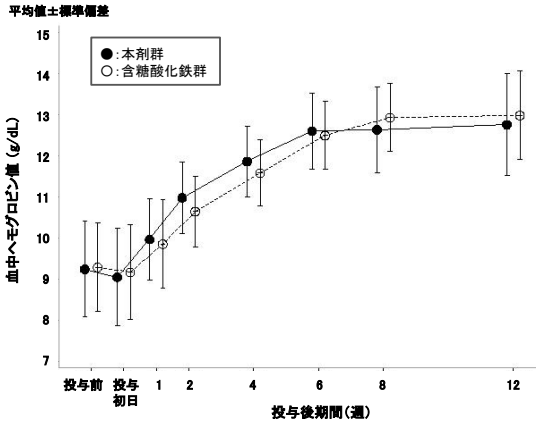
投与開始 12 週後までの血中ヘモグロビン値の最大変化量 (調整済み平均値) の群間差 (本剤群 - 含糖酸化鉄群) (95%信頼区間) は-0.15 g/dL (-0.35,0.04) であり、本剤群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された (非劣性限界値-1.0 g/dL)。

12 週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量

	本剤群 (119 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)
血中ヘモグロビン値の最大変化量の調整済み平均値 [a)] (95%信頼区間)	3.90 g/dL (3.77,4.04)	4.05 g/dL (3.92,4.19)
群間差 (95%信頼区間)	-0.15 g/dL (-0.35,0.04)	

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

投与開始 12 週後までの血中ヘモグロビン値の推移図は以下のとおりであった。



副作用の発現率は、本剤群 37.8% (45/119 例) 、含糖酸化鉄群 32.8% (39/119 例) であった。本剤群での主な副作用は、血中リン減少 18.5% (22 /119 例)、頭痛 5.9% (7/119 例) であった。

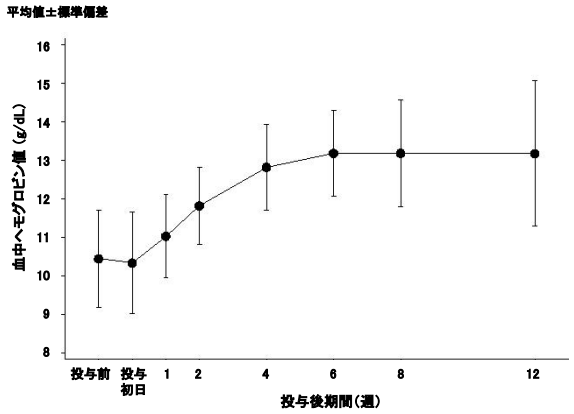
17.1.2 国内第 III 相試験 (一般臨床試験) [12)]

16 歳以上で体重 35 kg 以上の消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者 (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、血清フェリチン値 12 ng/mL 未満 〈 CRP 値が基準値上限超の場合 100 ng/mL 未満 〉) 39 例を対象に、本剤を 1 回あたり鉄として 500 mg を週に 1 回、17.1.1 と同じ基準に基づき総投与鉄量 (鉄として 1,000 mg 又は 1,500 mg) まで静脈内投与する非対照非盲検試験を実施した。本剤は、1 回あたり鉄として 500 mg を週に 1 回、緩徐に静注又は点滴静注することとされた。

本剤の総投与鉄量

・観察期 (投与開始前) の血中ヘモグロビン値が 10.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満 (男性) 又は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 (女性) かつ投与開始日の体重が 70 kg 未満の場合	1,000 mg
・観察期 (投与開始前) の血中ヘモグロビン値が 6.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70 kg 未満の場合 ・観察期 (投与開始前) の血中ヘモグロビン値が 6.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満 (男性) 又は 6.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 (女性) かつ投与開始日の体重が 70 kg 以上の場合	1,500 mg

投与開始 12 週後までの血中ヘモグロビン値の推移図は以下のとおりであった。



副作用の発現率は、48.7% (19/39 例) で、主な副作用は、血中リン減少 23.1% (9/39 例) 、蕁麻疹 5.1% (2/39 例) 、発熱 5.1% (2/39 例) 、肝機能検査値上昇 5.1% (2/39 例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、マクロファージに取り込まれて分解された後、鉄は血漿トランスフェリンと結合して体内を循環する。トランスフェリンに結合した鉄は骨髄にて赤芽球に取り込まれ、ヘモグロビン合成に利用される [13)]。

18.2 造血作用

鉄欠乏食で飼育した貧血ラットに本剤を鉄として 5 mg を単回静脈内投与した結果、血中ヘモグロビン値が上昇した [8)]。

18.3 ヒトでの作用

18 歳以上 65 歳未満で体重 40 kg 以上 (1,000 mg 群は 50 kg 以上) の鉄欠乏性貧血患者 24 例に、本剤を鉄として 100 ~ 1,000 mg を 1 回、緩徐に静注又は点滴静注したとき、血清フェリチン値は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の緩やかな低下傾向が認められた。また、網状赤血球数の増加が認められた [6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名： カルボキシマルトース第二鉄 (Ferric carboxymaltose)

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

分子式： $Fe_w([C_6H_{10}O_5]_aC_6H_{11}O_7)_x(OH)_yO_z \cdot nH_2O$

分子量： 130,000 ~ 200,000 Da

性　状： カルボキシマルトース第二鉄は褐色の粉末である。水に溶けやすい。

22. 包装

フェインジェクト静注 500 mg

10 mL X 1 バイアル、10 mL X 5 バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料: VFR048/002163 (承認年月日: △年△月△日、CTD 2.6.6.6.3)
2) 社内資料: VFR049/004349 (承認年月日: △年△月△日、CTD 2.6.6.6.4)
3) 社内資料: VFR062/033271 (承認年月日: △年△月△日、CTD 2.6.4.8.1)
4) 社内資料 : VIT-IV-CL-009 試験
5) Yuichiro Shimizu et al , Bone, 2009;45:814–16.
6) 社内資料 : Z213-01 試験 (承認年月日 : △年△月△日、CTD 2.7.6.2.1.1)
7) 社内資料: VFR060/033441 (承認年月日: △年△月△日、CTD 2.6.4.4.1)
8) 社内資料: VFR061/043161 (承認年月日: △年△月△日、CTD 2.6.2.2, 2.6.4.4.2)
9) Malek A. Arzneimittelforschung. 2010;60(6a):354-61.
10) Koskenkorva-Frank TS et al. Free Radic Biol Med. 2013;65:1174-94
11) Katsuya Ikuta et al. Int J Hematol. 2019;109(1):41-49
12) Katsuya Ikuta et al. Int J Hematol. 2019;109(1):50-58
13) Geisser P et al. Pharmaceutics. 2011;3(1):12-33.

24. 文献請求先及び製品情報お問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社　お客様相談室
〒103-8351　東京都中央区日本橋小舟町 10-11
TEL (03) 3661 – 0277
FAX (03) 3663 – 2352
受付時間　9:00 ~ 17:50 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社
〒103-8351　東京都中央区日本橋小舟町 10-11

製造販売元
ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11

1.8.1 効能・効果（ 案 ）およびその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（ 案 ）

鉄欠乏性貧血

1.8.1.2 「効能・効果（ 案 ）」の設定根拠

鉄欠乏性貧血は過多月経、子宮筋腫、消化管出血、悪性腫瘍など様々な疾患が原因となり発症する可能性がある。よって、その診断時には、基礎疾患をそのままにして鉄欠乏性貧血の治療を行っても有効・適切な治療とは言えないため、その原因を精査することが重要であるとされている[1)]。一方で、鉄欠乏性貧血の治療方針は、その原因に依らず鉄の補充とされている[2)]。PMDA からも[redacted]相談対面助言にて、[redacted]、Z-213（ 以下、本剤 ）の有効性および安全性を評価することが必要と助言された。

本邦の鉄欠乏性貧血の原因別割合によると、女性の性器出血は 31.6%と最も高い割合を占めている[1)]ため、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者は、本邦の鉄欠乏性貧血患者を代表する集団であると言える。しかし、この集団は比較的若年の女性に限られる。本剤は、若年の女性に限らず、広く鉄欠乏性貧血患者での使用が想定される薬剤であるため、高齢者や男性を含む患者集団での安全性および有効性も別途確認することが適切である。本邦で、女性の性器出血に次いで大きな割合を占める鉄欠乏性貧血の原因は消化管出血であり、全体の 16.8%（ 女性：10.3%、男性：6.5% ）を占めている[1)]。男性および閉経後女性の鉄欠乏性貧血患者のほとんどは消化管出血が原因であると言われており[1)]、消化管出血を原因とした鉄欠乏性貧血患者は、若年の女性以外の鉄欠乏性貧血患者を代表する集団である。さらに、胃切除による鉄摂取不足は、本邦の鉄欠乏性貧血全体の 1.8%（ 女性：0.7%、男性：1.1% ）を占めることが知られている[1)]。そのため、消化管出血や胃切除による鉄摂取不足などを包含する、消化器の障害全般を対象とすることで、本剤の安全性および有効性をより広く確認することが可能だと考えた。

以上より、鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の有効性は、本邦で実施した過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした第 III 相検証的試験（ Z213-02 試験 ）および消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした第 III 相一般臨床試験（ Z213-03 試験 ）の成績に基づいて評価した。また、鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の安全性については、2 つの臨床試験に加え第 Ib 相臨床薬理試験（ Z213-01 試験 ）の成績に基づいて評価した。

以下に、各試験成績を示す。

1) 第 Ib 相臨床薬理試験 (Z213-01 試験)

鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤を単回投与 (鉄として 100 mg、500 mg、800 mg、1,000 mg) した際の、安全性、忍容性、薬物動態および薬力学を検討した。

被験者のうち男性は 2 例、女性は 22 例であった。平均年齢 (範囲) 、平均体重 ± 標準偏差は、34.3 歳 (21 ~ 50 歳) 、53.74 ± 6.14 kg であった。またベースラインのヘモグロビンの平均値 ± 標準偏差は、10.461 ± 0.912 g/dL であった。

有害事象は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 0/6 例 (0%) 、2/6 例 (33.3%) 、6/6 例 (100.0%) および 6/6 例 (100.0%) に認められた。最も多く発現した有害事象は「血中リン減少」で、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 2、6 および 6 例の計 14 例に認められた。いずれの症例も重症度は軽度で処置不要であり、血中リン減少に起因する臨床症状は発現しておらず、発現 20 ~ 71 日目に全例で回復した。その他で複数例に認められた有害事象は「頭痛」および「発熱」であった。「頭痛」と「発熱」の両方が発現した症例が、800 および 1,000 mg 群にそれぞれ 1 例認められた。重症度は、800 mg 群の 1 例では 2 事象ともに中等度で処置が施され、1,000 mg 群の 1 例では 2 事象ともに軽度であった。

重篤な有害事象および治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 第 III 相検証的試験 (Z213-02 試験)

過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、含糖酸化鉄を対照薬とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。本剤の 1 回投与鉄量を 500 mg とし、両群ともに被験者ごとに選択された総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) に達するまで投与した。主要目的は、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量を主要評価項目として、含糖酸化鉄に対する本剤の非劣性を検証することであった。主な副次目的は、本剤群と含糖酸化鉄群でヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合および正常割合を比較すること、ならびに有害事象および副作用の発現割合を比較することであった。

被験者は全員が女性で、平均年齢 (範囲) 、平均体重 ± 標準偏差は、本剤群 41.3 歳 (22 ~ 49 歳) 、55.74 ± 9.22 kg、含糖酸化鉄群 41.4 歳 (19 ~ 49 歳) 、55.23±8.49 kg であった。またベースラインのヘモグロビンの平均値 ± 標準偏差は、本剤群 9.198 ± 1.148 g/dL、含糖酸化鉄群 9.253 ± 1.076 g/dL であった。

ヘモグロビン最大変化量の調整済み平均値 (95%信頼区間) は、本剤群 3.90 g/dL (3.77, 4.04) 、含糖酸化鉄群 4.05 g/dL (3.92, 4.19) であった。調整済み平均値の群間差 (95%信頼区間) は-0.15 g/dL (-0.35, 0.04) であり、95%信頼区間の下限が非劣性の限界値-1.0 g/dL を上回ったため、本剤の含糖酸化鉄に対する非劣性が認められた。

ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とする、ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合は、両群ともに 97.5% (116/119 例) であった。ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合を正常とする、ヘモグロビン最大値に基づく正常割合は、本剤群 91.6% (109/119 例) 、含糖酸化鉄群 95.0% (113/119 例) であった。

有害事象の発現割合は、本剤群 58.8% (70/119 例) 、含糖酸化鉄群 58.0% (69/119 例) 、副作用の発現割合は、本剤群 37.8% (45/119 例) 、含糖酸化鉄群 32.8% (39/119 例) であり、群間で大きな違いはみられなかった。

死亡およびその他の重篤な有害事象はなく、治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤群では「発疹」、含糖酸化鉄群では「血中リン減少」の各群 1 例 1 件が認められた。両事象ともに治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが、いずれも重症度は軽度で処置なしに回復したことから、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

3) 第 III 相一般臨床試験 (Z213-03 試験)

消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした多施設共同非対照非盲検試験を実施した。1 回投与鉄量を 500 mg とし、被験者ごとに選択された総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) に達するまで投与した。主な目的は、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量、ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合および正常割合、ならびに有害事象および副作用の発現割合を検討することであった。

被験者は女性 4 例、男性 35 例であり、平均年齢 (範囲) 、平均体重 ± 標準偏差は、それぞれ 47.9 歳 (17 ~ 81 歳) 、64.86 ± 11.04 kg であった。またベースラインのヘモグロビンの平均値 ± 標準偏差は、10.392 ± 1.267 g/dL であった。

ヘモグロビン最大変化量の平均値 (95%信頼区間) は、3.31 g/dL (2.89,3.73) であった。ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とする、ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合は 84.6% (33 例) であった。ヘモグロビン値が男性 13.0 g/dL、女性 12.0 g/dL 以上となった場合を正常とする、ヘモグロビン最大値に基づく正常割合は 76.9% (30 例) であった。

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。

重篤な有害事象は 2 例 2 件 (血便排泄および出血性腸憩室) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、重篤な副作用には該当していない。なお、本治験では死亡に至った有害事象を認めなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は 3 例 3 件 (蕁麻疹、薬疹および呼吸困難) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「あり」と医師に判断されており、治験薬投与中止に至った副作用の発現件数も 3 例 3 件となった。いずれの副作用も重症度は軽度または中等度であり、治療ののち短期間で回復したことを確認している。

Z213-01 試験、Z213-02 試験および Z213-03 試験の安全性併合解析の結果、本邦で実施したたすべての臨床試験において、死亡および死亡につながるおそれのある有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、Z213-03 試験においてのみ認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、重篤な副作用はすべての試験を通してなかった。本剤群で認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、「発疹」、「蕁麻疹」、「薬疹」

および「呼吸困難」であった。含糖酸化鉄群では、「血中リン減少」であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。

以上の臨床試験結果から、特定の成因に限らず、広範な鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の有効性および安全性が確認された。これより、効能・効果 (案) を「鉄欠乏性貧血」と設定した。

1.8.2　用法・用量（ 案 ）およびその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（ 案 ）

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。

1.8.2.2　「用法・用量（ 案 ）」の設定根拠

第 III 相検証的試験（ Z213-02 試験 ）および第 III 相一般臨床試験（ Z213-03 試験 ）で設定した用法・用量で、本剤の有効性および安全性が確認されたため（ 1.8.1.2 参照 ）、1.8.2.1 に示す用法・用量（ 案 ）は妥当と判断している。なお、2 試験での総投与鉄量および 1 回投与鉄量の設定根拠は以下のとおりである。

1)　総投与鉄量

本剤は海外で広く使用されていることを踏まえ、本剤の海外で承認されている用量を参考に設定した。ただし、アジア諸国および欧州で承認されている本剤の総投与鉄量は最大 2,000 mg である。一方、米国では、欧米で実施された臨床試験（ 本剤の総投与鉄量の最大は鉄として 2,000 ~ 3,000 mg ）において、本剤は対照群に比べて死亡例および重篤な有害事象（ 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、本剤の総投与鉄量 1,500 mg と対照群（ 静注鉄剤又は経口鉄剤 ）の安全性および有効性を比較した 2 つの臨床試験（ 1VIT09030 試験および 1VIT09031 試験 ）が実施された。これらの臨床試験（ 1VIT09030 試験および 1VIT09031 試験 ）において、本剤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、米国では本剤の総投与鉄量は最大 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、米国の基準を超えないよう、総投与鉄量の最大を 1,500mg に設定した。

2)　1 回投与鉄量

本邦での第 Ib 相臨床薬理試験（ Z213-01 試験 ）では、1 回投与鉄量として 100 mg、500 mg、800 mg および 1,000 mg を投与した。800 mg 群および 1,000 mg 群では発熱や頭痛の有害事象が発現したものの、いずれも非重篤かつ一過性であることから 1 回投与鉄量として 1,000 mg までの投与は容認できると考えた。また、アジア諸国および欧州では 1 回投与鉄量として最大 1,000 mg が承認されている。しかし、米国での承認用量は、1 回投与鉄量として最大 750 mg であることから、本邦でも 1 回投与鉄量としての最大は 750 mg 以下とすることが妥当と考えた。

1) に示すとおり、総投与鉄量として 1,000 mg または 1,500 mg のいずれかを選択できることから、1 回投与鉄量の違いによる臨床現場での誤投与を避けるため、投与回数の調整

のみによりそれぞれの総投与鉄量に対応できるよう、1 回投与鉄量を一律 500 mg に設定した。

1.8.2.3　使用上の注意（ 案 ）およびその設定根拠

使用上の注意（ 案 ）およびその設定根拠を表 1.8.3-1 に示す。

表 1.8.3-1　　使用上の注意およびその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（ 案 ）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>2. 禁忌（ 次の患者には投与しないこと ）
2.1　鉄欠乏状態にない患者［ 鉄過剰症を来すおそれがある ］</td><td>鉄はほとんど体外に排泄されないことから、過剰投与には注意する必要があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>2.2　本剤に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 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または不適当な場合に限り使用すること。</td><td>本邦の治療指針 [2]に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1　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 ）
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">体重</th></tr>
<tr><th>25 kg 以上
35 kg 未満</th><th>35 kg 以上
70 kg 未満</th><th>70 kg 以上</th></tr>
<tr><td rowspan="2">血中ヘモグロビン値</td><td>10.0
g/dL
未満</td><td rowspan="2">500 mg
（ 500 mg を
1 回投与 ）</td><td>1,500 mg
（ 1 回 500 mg
を週 1 回、
3 回投与 ）</td><td rowspan="2">1,500 mg
（ 1 回 500 mg
を週 1 回、
3 回投与 ）</td></tr>
<tr><td>10.0
g/dL
以上</td><td>1,000 mg
（ 1 回 500 mg
を週 1 回、
2 回投与 ）</td></tr>
</table>
7.2　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。</td><td>企業中核データシート（ CCDS ）および本剤の国内臨床試験結果に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（ 案 ）	設定根拠
7.3　35 kg 未満の患者には点滴静注とすること。	欧州の承認用法・用量において、複数の海外臨床試験の事後解析により、本剤の点滴静脈注射での 1 回投与あたりの用量は「体重 1 kg あたり鉄として 20 mg」と設定されている。本申請製剤は鉄として 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、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の鉄欠乏性貧血患者であれば 1 回あたり本剤 500 mg を点滴静注することが可能と考え設定した。
7.4　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。[12.2 及び 17 参照]	欧州の添付文書において、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。国内臨床試験においても、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。再治療の必要性は鉄過剰に留意して慎重に判断する必要があることから設定した。

使用上の注意（ 案 ）	設定根拠
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　発作性夜間ヘモグロビン尿症を合併している患者 溶血を誘発するおそれがある。	発作性夜間ヘモグロビン尿症診療参照ガイド平成 28 年度改訂版（ 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ ）の治療指針において、発作性夜間ヘモグロビン尿症の鉄欠乏貧血に非経口薬を用いた場合、急速に骨髄への鉄の供給がなされるため赤血球造血が亢進し、重症の溶血発作を起こす事が報告された旨が記載されている。また、鉄欠乏性貧血に対して承認されている既存の鉄剤では、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者への投与は慎重投与とされており、既存薬と同様の注意喚起が必要であるため設定した。
9.3　肝機能障害患者 鉄過剰により肝機能障害が悪化する可能性があるため、本剤投与による肝機能の悪化に注意すること。[16.3 参照]肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	鉄過剰により肝機能障害が悪化する可能性があるため、また、本邦では、肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。
9.5　妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において過量投与で胎児の奇形が報告されており、母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と考えられている。また、ラットで胎盤通過性が報告されている。	本邦では、妊婦を対象とした臨床試験を実施していないため、企業中核データシート（ CCDS ）および本剤の非臨床試験結果に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（ 案 ）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.6　授乳婦
授乳婦への投与では、治療上の有益性およ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。ヒトの乳汁中への移行が認められている。</td><td>本邦では、授乳婦を対象とした臨床試験を実施していないため、企業中核データシート（ CCDS ）に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7　小児等
小児を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>本邦では、小児を対象とした臨床試験を実施していないため。</td></tr>
<tr><td>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　過敏症（ 頻度不明 ）
ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。</td><td>企業中核データシート(CCDS)、本剤の国内臨床試験結果および類薬の情報に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2　その他の副作用
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛（4.3%）</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>γGTP 増加、肝機能検査値上昇</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>上腹部痛、悪心</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>血中リン減少（20.1%）</td><td>発熱、月経過多</td></tr></table></td><td>本邦で実施した臨床試験で、本剤の申請用法・用量で 2 件以上発現した副作用に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>12. 臨床検査結果に及ぼす影響
12.1　血清リン値
血清リン値は本剤投与後に低下する傾向があるため、低リン血症の発現に注意すること。[17.1 参照]
12.2　血清フェリチン値
血清フェリチン値は本剤投与後に高値を示すことから、本剤投与終了後 4 週程度は貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性があることに注意すること。</td><td>本邦の治療指針[2)]および本邦で実施した臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（ 案 ）	設定根拠
13. 過量投与 13.1　症状 鉄過剰症があらわれることがある。また、長期的な低リン血症により骨軟化症に至ることがある。 13.2　処置 鉄排泄剤の投与等、症状に応じて適切な処置を行うこと。	類薬の情報および企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。
14. 適用上の注意 14.1　薬剤調製時の注意 14.1.1　希釈方法 他の薬剤と配合しないこと。希釈する場合は、1バイアルあたり 100 mL の生理食塩液で用時希釈し、生理食塩液以外の輸液は使用しないこと。鉄として 2 mg/mL 未満に希釈してはならない。未使用分は廃棄し、分割使用は避けること。	企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。
14.2　薬剤投与時の注意 注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周辺に皮膚の炎症及び長期にわたる色素沈着を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は、適切な処置を行うこと。	企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。

1.8.3　参考文献

1. 内田立身. 鉄欠乏性貧血の治療指針.鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 2 版. 札幌: 株式会社響文社; 2009. p. 10-7.
2. 小船雅義. 鉄剤の臨床効果と使用上の注意. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 3 版. 札幌市: 株式会社響文社; 2015. p. 44-9.

フェインジェクト静注 500 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係わる文書

ゼリア新薬工業株式会社

1.9　一般的名称に係わる文書

(1) JAN

日本名：カルボキシマルトース第二鉄

英　名：Ferric Carboxymaltose

(2) INN

ferric carboxymaltose

フェインジェクト静注 500 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ゼリア新薬工業株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>Poly[D-glucopyranosyl (1→4)]-D-gluconic acid complex of hydrated iron(III) oxide
(カルボキシマルトース第二鉄)</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>$Fe_w([C_6H_{10}O_5]_aC_6H_{11}O_7)_x(OH)_yO_z \cdot nH_2O$</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>鉄欠乏性貧血</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：カルボキシマルトース第二鉄
製剤：フェインジェクト静注 500 mg (1 バイアル (10 mL) 中、鉄として 500 mg に相当するカルボキシマルトース第二鉄を含有する)</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量
(鉄 mg/kg)</th><th>概略の致死量
(鉄 mg/kg)</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>静脈内</td><td>雌
雄</td><td>1000、2000</td><td>2000</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>雌
雄</td><td>1000</td><td>>1000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>雌
雄</td><td>60、120、240</td><td>>240</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路
投与期間
投与頻度</th><th>性</th><th>投与量
(鉄 mg/kg/週)</th><th>無毒性量
(鉄 mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内
13 週間
週 1 回</td><td>雌
雄</td><td>9、30、90</td><td>9</td><td><鉄 30 mg/kg/週以上>
体重増加量減少、赤血球数減少、赤血球関連項目の変動、血中 ALP・ALT・AST・ビリルビン・尿素増加。尿中電解質減少。</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内
13 週間
週 3 回</td><td>雌
雄</td><td>3、9、
30、90</td><td>9</td><td><鉄 30 mg/kg/週以上>
体重増加量減少、赤血球数減少、赤血球関連項目の変動、血中 ALT・AST 増加、尿中電解質減少。
<鉄 90 mg/kg/週>
血中 ALP・ビリルビン・尿素増加、尿量増加。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

イヌ	静脈内 13 週間 週 1 回	雌 雄	9、30、90	9	<鉄 30 mg/kg/週以上> 赤血球数減少、赤血球関連項目の変動、APTT 延長、血中 AST 増加、血中総タンパク減少、肝臓の血管周囲の線維化。 <鉄 90 mg/kg/週> 血中 ALP 増加、肝細胞壊死。

慢性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (鉄 mg/kg/週)	無毒性量 (鉄 mg/kg/週)	主な所見
ラット	静脈内 26 週間 週 3 回	雌 雄	3、9、30	3	<鉄 9 mg/kg/週以上> 赤血球数減少、赤血球関連項目の変動。 <鉄 30 mg/kg/週> 体重増加量減少、血中 ALP・ALT・AST・ビリルビン・尿素増加。尿中電解質減少。
イヌ	静脈内 26 週間 週 3 回	雌 雄	3、9、30	9	<鉄 30 mg/kg/週> 赤血球数減少、赤血球関連項目の変動、APTT 延長、血中総タンパク減少。

副作用

副作用発現率：78/182 例 (42.9%)　　臨床検査異常発現率：55/182 例 (30.2%)

副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
頭痛	9	血中リン減少	45
発熱	5	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4
月経過多	4	肝機能検査値上昇	3
蕁麻疹	4	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
上腹部痛	3	血中カリウム増加	1

会社　ゼリア新薬工業株式会社　製剤：輸入

フェインジェクト静注 500 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

ゼリア新薬工業株式会社

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
第3部(モジュール3) 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬 (カルボキシマルトース第二鉄、Vifor (international) Inc.)						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	Vifor (International) Inc.	NOMENCLATURE (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.1.1.1	WHO	International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)	-	海外	WHO Drug Information, Vol.22, No.1:2008	評価
3.2.S.1.1.2	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長	医薬品の一般的名称について	-	国内	薬生薬審発1209第1号 平成28年12月9日	評価
3.2.S.1.2	Vifor (International) Inc.	STRUCTRE (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.1.3	Vifor (International) Inc.	GENERAL PROPERTIES (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	Vifor (International) Inc.	MANUFACTURER (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.2.2	Vifor (International) Inc.	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.2.3	ゼリア新薬工業株式会社	原材料の管理 (カルボキシマルトース第二鉄、Vifor (international) Inc.)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	ゼリア新薬工業株式会社	重要工程及び重要中間体の管理 (カルボキシマルトース第二鉄、Vifor (international) Inc.)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	ゼリア新薬工業株式会社	プロセス・バリデーション / プロセス評価 (カルボキシマルトース第二鉄、Vifor (international) Inc.)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	ゼリア新薬工業株式会社	製造工程開発の経緯 (カルボキシマルトース第二鉄、Vifor (international) Inc.)	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	Vifor (International) Inc.	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS (FCM, VIFOR (INTERNATIONAL) INC)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.3.2	Vifor (International) Inc.	Impurities	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.3.2-1	Vifor (International) Inc.	Impurity Profile of VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.3.2-2	Vifor (International) Inc.	Summary Risk Assessment and Control Strategy of Elemental Impurities in Ferinject (VIT-45)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	Vifor (International) Inc.	SPECIFICATIONS (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2	Vifor (International) Inc.	METHOD (FERINJECT®, VIFOR (INTERNATIONAL) INC.)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.1	Vifor (International) Inc.	Characteristics VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.2	Vifor (International) Inc.	Method for the identification of VIT-45 API by [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.3	Vifor (International) Inc.	Identification of [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.4	Vifor (International) Inc.	Identification of [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.5	Vifor (International) Inc.	[redacted] of Ferinject (VIT-45 API and FP) (old method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.6	Vifor (International) Inc.	[redacted] of Ferinject (VIT-45) Drug Substance (DS) and Drug Product(DP) (standard method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.7	Vifor (International) Inc.	[redacted] of Ferinject (VIT-45) Drug Substance (DS) and Drug Product(DP) (alternative method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.8	Vifor (International) Inc.	Preparation of the VIT-45 test solution	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.9	Vifor (International) Inc.	pH measurement of the VIT-45 test solution	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.10	Vifor (International) Inc.	[redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.11	Vifor (International) Inc.	[redacted] DS and DP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.2.12	Vifor (International) Inc.	Determination of [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.13	Vifor (International) Inc.	Assay for [redacted] (DS and DP)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.2.14	Vifor (International) Inc.	Assay of [redacted] (VIT-45 DS and DP)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3	Vifor (International) Inc.	Validation of Analytical Procedures	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.1	Vifor (International) Inc.	Validation report on the identification of [redacted] with [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.2	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Identification of Iron in VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.3	Vifor (International) Inc.	Validation report for Identification of [redacted] in VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.4	Vifor (International) Inc.	Validation report for Identification of [redacted] in VIT-45 API Appendix 1 to VBL-1832-01/E01, version 01	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.5	Vifor (International) Inc.	Validation report on the determination of the [redacted] of VIT-45 API (Ferinject®)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.6	Vifor (International) Inc.	VALIDATION REPORT ON THE [redacted] DETERMINATION OF FERINJECT DRUG SUBSTANCE (STANDARD METHOD)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.7	Vifor (International) Inc.	VALIDATION REPORT ON THE [redacted] DETERMINATION OF FERINJECT DRUG SUBSTANCE (ALTERNATIVE METHOD)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.8	Vifor (International) Inc.	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES-VALIDATION REPORT ON THE DETERMINATION OF [redacted] OF VIT-45(FERINJECT®)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.9	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Potentiometric Determination of the [redacted] in VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.10	Vifor (International) Inc.	Validation Report on [redacted] Tests for VIT-45 Powder (API) [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.3.11	Vifor (International) Inc.	VIT-45 Powder (API) [redacted] (Ferinject®)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.12	Vifor (International) Inc.	Validation Report for the Test for [redacted] in VIT-45 Powder (API) [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.13	Vifor (International) Inc.	Validation Report for Determination of [redacted] in VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.14	Vifor (International) Inc.	Validation report for the [redacted] in VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.3.15	Vifor (International) Inc.	Validation report for the [redacted] in VIT-45 API	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.4	Vifor (International) Inc.	BATCH ANALYSES (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.4.5	Vifor (International) Inc.	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS (FERINJECT®, FERRIC CARBOXYMALTOSE)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	Vifor (International) Inc.	REFERENCE STANDARDS AND MATERIALS (FERINJECT, VIFOR (INTERNATIONAL) INC.)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6.1	Vifor (International) Inc.	Container Closure System	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.7安定性						
3.2.S.7.1	Vifor (International) Inc.	Stability Summary and Conclusions	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.7.2	Vifor (International) Inc.	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT(FERINJECT®, VIFOR (INTERNATIONAL) INC.)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.S.7.3	Vifor (International) Inc.	Stability Data	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P 製剤 (フェインジェクト静注500 mg)						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	ゼリア新薬工業株式会社	製剤及び処方 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	ゼリア新薬工業株式会社	製剤成分 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	ゼリア新薬工業株式会社	製剤 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外 国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	ゼリア新薬工業株式会社	製剤工程の開発の経緯 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	ゼリア新薬工業株式会社	容器及び施栓系 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	ゼリア新薬工業株式会社	微生物学的観点からみた特徴 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	ゼリア新薬工業株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	ゼリア新薬工業株式会社	製造者 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外 国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	ゼリア新薬工業株式会社	製造処方 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	ゼリア新薬工業株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	ゼリア新薬工業株式会社	重要工程及び重要中間体の管理 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	ゼリア新薬工業株式会社	プロセス・バリデーション / プロセス評価 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	Vifor (International) Inc.	Specifications	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.4.2	Vifor (International) Inc.	Analytical Procedures	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.4.3	Vifor (International) Inc.	Validation of Analytical Procedures	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.4.4	Vifor (International) Inc.	Justification of Specifications	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.4.5	Vifor (International) Inc.	Excipients of human or animal origin	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.4.6	Vifor (International) Inc.	Novel Excipients	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	Vifor (International) Inc.	Specifications	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2	Vifor (International) Inc.	Analytical Procedures	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.5	Vifor (International) Inc.	Identification of [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.6	Vifor (International) Inc.	Identification of [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.7	Vifor (International) Inc.	[redacted] of Ferinject (VIT-45 API and FP) (old method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.8	Vifor (International) Inc.	[redacted] of Ferinject (VIT-45) Drug Substance (DS) and Drug Product (DP) (standard method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.9	Vifor (International) Inc.	[redacted] of Ferinject (VIT-45) Drug Substance (DS) and Drug Product (DP) (alternative method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.10	Vifor (International) Inc.	[redacted] of Ferrum Solutions	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.11	Vifor (International) Inc.	[redacted] DS and DP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.12	Vifor (International) Inc.	Assay of [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.13	Vifor (International) Inc.	Assay for [redacted] (DS and DP)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.2.14	Vifor (International) Inc.	Assay of [redacted] (VIT-45 DS and DP)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3	Vifor (International) Inc.	Validation of Analytical Procedures	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.1	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Identification of [redacted] in VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.2	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Identification of [redacted] in VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.3	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Identification of [redacted] in VIT-45 FP Appendix	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.4.1	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Determination of the [redacted] of [redacted] in VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.4.2	Vifor (International) Inc.	Validation Report on the [redacted] of Ferinject Drug Product (Standard Method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.3.4.3	Vifor (International) Inc.	Validation Report on the [redacted] of Ferinject Drug Product (Alternative Method)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.5	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Potentiometric Determination of the [redacted] in VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.6	Vifor (International) Inc.	Validation Report on Determination of the [redacted] in VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.7	Vifor (International) Inc.	Addendum to VBL-1012-01/D01 T E01	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.8	Vifor (International) Inc.	Validation report for the [redacted] in VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.9	Vifor (International) Inc.	Validation report for the Identification and Determination of [redacted] in VIT-45 FP (5%m/V)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.4	Vifor (International) Inc.	Batch Analyses	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.5	Vifor (International) Inc.	Characterisation of Impurities	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.5.1	Vifor (International) Inc.	Impurities in VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.5.2	Vifor (International) Inc.	Compatibility of VIT-45 FP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.6	Vifor (International) Inc.	Justification of specifications	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.6-1	[redacted] , Vifor (International) Inc.	Analysis Report Characterization of Iron complex samples Using [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	Vifor (International) Inc.	Reference Standard or Materials	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	Vifor (International) Inc.	Container Closure System of Drug Product	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1	Vifor (International) Inc.	Stability Summary and Conclusion	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.2	Vifor (International) Inc.	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3	Vifor (International) Inc.	Stability Data	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備						
3.2.A.1	ゼリア新薬工業株式会社	製造施設及び設備 (フェインジェクト静注500 mg、ゼリア新薬工業株式会社)	-	海外 国内	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価						
3.2.A.2	ゼリア新薬工業株式会社	外来性感染性物質の安全性評価 (フェインジェクト静注500 mg、注射剤、[redacted])	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-1	Vifor (International) Inc.	Adventitious Agents Safety Evaluation	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.A.3 添加剤						
3.2.A.3	ゼリア新薬工業株式会社	添加剤	-	海外	社内資料	評価
3.3 参考文献						
3.3-1	Cornell RM and Schwertmann U (1996)	The iron oxides. Structure, properties, reactions, occurrence and uses.	-	海外	VCH Verlagsgesellschaft mbH. Weinheim, Germany.	参考
3.3-2	Cakić MD, Nikolić GS and Ilić LA (2002)	FTIR spectra of iron(III) complexes with dextran, pullulan and inulin oligomers.	-	海外	Bull Chem Technol Macedonia. 21:135-146.	参考
3.3-3	Kudasheva DS (2003)	Structure and chemistry of iron-carbohydrate complexes used as parenteral preparations.	-	海外	Ph.D. thesis Polytechnic University Brooklyn. New York, USA.	参考
3.3-4	[redacted]	Mineralogical identification of sample "VIT -45" with X-ray diffraction and determination of the specific surface area.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-5	[redacted]	Report on combined thermogravimetric / mass spectrometric measurements of the thermally induced evolution of volatile species, in particular of water, of the Vifor compound VIT-45.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-6	Geisser P, Baer M, Schaub E (1992)	Structure / histotoxicity relationship of parenteral iron preparations.	-	海外	Arzneimittel-Forschung / Drug Research. 42(Ⅱ):1439-1452.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-7	Fontecave M and Pierre JL (1993)	Fer et peroxide d'hydrogène: aspects chimiques d'un problème biologique fondamental.	-	海外	Bull Soc Chim Fr. 130:77-85.	参考
3.3-8	Hornemann T (2002)	Determination of the isoelectric point of different Ferrum solutions.	-	海外	Report of the Institute of Clinical Chemistry. University Hospital Zurich. 23 October 2002.	参考
3.3-9	Funk F, Long GJ, Hautot D, Büchi R, Christl I and Weidler PG (2001)	Physical and chemical characterization of therapeutic iron containing materials: a study of several superparamagnetic drug formulations with the β-FeOOH or ferrihydrite structure.	-	海外	Hyp Interact. 136:73-95.	参考
3.3-10	[redacted]	Aquatic chemistry: chemical equilibria and rates in natural waters.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-11	[redacted]	Iron oxides in the laboratory. Preparation and characterization.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-12	[redacted]	Measurement of [redacted] of iron compounds.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-13	[redacted]	Determination of the amount of degradation products of the ligand of VIT - 45 using [redacted]	-	海外	[redacted]	参考
3.3-14	[redacted]	Measurement of [redacted] of iron compounds.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-15	[redacted]	Measurement of [redacted] of iron compounds.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-16	Nissim JA , Robson JM (1949)	Preparation and standardisation of saccharated Iron oxide for intravenous administration.	-	海外	The Lancet. 686-689.	参考
3.3-17	[redacted]	Teilband Hämatologie und Humangenetik.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-18	W. Schneider (1988)	Iron hydrolysis and the biochemistry of iron - The interplay of hydroxide and biogenic ligands.	-	海外	Chimia 42:9-20.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-19	-	Report on a study of the biological effect of silicones [redacted] and certain organo-silicon compounds.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-20	Council of Europe (2002)	Methods of analysis, Chapter 2.6.14. Bacterial endotoxins.	-	海外	European Pharmacopoeia. 4th Editon:140-147.	参考
3.3-21	Vifor (International) Inc	Module 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product Ferinject (VIT-45)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-22	Vifor (International) Inc	Module 3.2.P.2 Pharmaceutical Development Ferinject (VIT-45)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-23	Vifor (International) Inc	Module 3.2.P.3 Manufacture Ferinject (VIT-45)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-24	[redacted]	Validation Report Summary Ferinject - [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-25	[redacted]	Validation Report Summary Ferinject 10m l Vials [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-26	Vifor (International) Inc	VIT-45 FP diluted in 0.9% NaCl solution in [redacted] glass bottles	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-27	[redacted]	Validation Plan [redacted] Ferinject 5% Fe Filling volume 10 ml [redacted]	-	海外	[redacted]	参考
3.3-28	Council of Europe (2005)	Methods of analysis, Chapter 3.2.9. Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and for freeze-dried powders.	-	海外	European Pharmacopoeia. 5th Editon:316-317.	参考
3.3-29	United States Pharmacopeial Convention, Inc. (2005)	General Chapters <381> Elastomeric closures for injections.	-	海外	USP28-NF23. 2309.	参考
3.3-30	[redacted]	Extractables from pharmaceutical rubber closures Compound FM 257.	-	海外	[redacted]	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-31	Council of Europe (2005)	Methods of analysis, Chapter 3.1.5. Polyethylene with additives for containers for parenteral preparations and for ophthalmic preparations.	-	海外	European Pharmacopoeia. 5th Editon:279-282.	参考
3.3-32	Council of Europe (2005)	Methods of analysis, Chapter 3.1.8. Silicone oil used as a lubricant.	-	海外	European Pharmacopoeia. 5th Editon:287-288.	参考
3.3-33	[redacted]	Sab Simplex, Suspension.	-	海外	[redacted]	参考
3.3-34	Council of Europe (2005)	Methods of analysis, Chapter 2.9.17. Test for extractable volume of parenteral preparations.	-	海外	European Pharmacopoeia. 5th Editon:243-244.	参考
3.3-35	Council of Europe (2005)	Methods of analysis, Chapter 2.6.1. Sterility.	-	海外	European Pharmacopoeia. 5th Editon:145-149.	参考
3.3-36	Council of Europe (2005)	Methods of analysis, Chapter [redacted]	-	海外	European Pharmacopoeia. 5th Editon [redacted]	参考
3.3-37	United States Pharmacopeial Convention, Inc. (2005)	General Chapters <1> Injections.	-	海外	USP28-NF23. 2201-2204.	参考
3.3-38	United States Pharmacopeial Convention, Inc. (2005)	General Chapters <71> Sterility tests.	-	海外	USP28-NF23. 2251-2256.	参考
3.3-39	United States Pharmacopeial Convention, Inc. (2005)	General Chapters [redacted] in injections.	-	海外	USP28-NF23. [redacted]	参考
3.3-40	United States Pharmacopeial Convention, Inc. (2005)	General Chapters [redacted] test.	-	海外	USP28-NF23. [redacted]	参考

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-SR-1075	Vifor (International) Inc.	Pharmacology of a single dose of intravenously administered VIT- 45 in anaemic rats	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.1-VFR061	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the anaemic rat after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-VFR066	[redacted]	VIT-45 - Telemetric evaluation of cardiovascular effects in the conscious dog (single intravenous administration)	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-VFR067	[redacted]	VIT-45 - Irwin dose-range in rats, including body temperature and locomotor assessment (single intravenous administration)	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-VFR068	[redacted]	VIT-45 - Evaluation of respiratory parameters in the conscious rat using whole body bias flow plethysmography (single intravenous administration)	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-VFR069	[redacted]	VIT-45- Assessment of effects on renal function in the conscious rat (single intravenous administration)	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-VFR0086	[redacted]	VIT-45 - Assessment of effects on renal function in the conscious rat (single intravenous administration) (Repeat Study)	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
VFR0126	[redacted]	VIT-45: Effects on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK-293 Cells	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-VFR059	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the dog after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.2-VFR060	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the normal (non-anaemic) rat after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.2-VFR061	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the anaemic rat after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-VFR059	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the dog after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.3-VFR060	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the normal (non-anaemic) rat after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.3-VFR061	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the anaemic rat after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-SR-1099	Vifor (International) Inc.	Determination of the amount of degradation products of the ligand of VIT-45 using [redacted] homogenate	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-VFR059	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the dog after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.5-VFR060	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the normal (non-anaemic) rat after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.5-VFR061	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - Absorption, distribution and excretion studies in the anaemic rat after single intramuscular or single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-Malek	[redacted]	Investigation of the placental permeability for the iron drug VIT-45	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.7-SR-1077	Vifor (International) Inc.	Intravenous administration of ^{59}Fe labelled VIT-45 to rat dams : transport of iron through the milk to the offspring	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.7-VFR062	[redacted]	^{59}Fe-VIT-45 - placental transfer and milk secretion studies in the rat after single intravenous dosing	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-SR-1026	Vifor (International) Inc.	Toxicity and histotoxicity of intravenously administered VIT-45 in NMRI mice	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.1-VFR032	[redacted]	Iron dextrin complex - single dose pilot toxicity study by intravenous infusion administration to beagle dogs followed by a 7 day observation period	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.1-VFR033	[redacted]	Iron dextrin complex - single dose pilot toxicity study by intravenous infusion administration to cd rats followed by a 7 day observation period	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.1-VFR034	[redacted]	Iron dextrin complex - acute intravenous toxicity to the rat (highest non-lethal/ lowest lethal dose)	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.1-VFR035	[redacted]	Iron dextrin complex - acute intravenous toxicity to the mouse (highest non-lethal/ lowest lethal dose)	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-VFR041	[redacted]	Iron dextrin complex – toxicity study by intravenous infusion administration to beagle dogs for 13 weeks	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-VFR042	[redacted]	Iron dextrin complex – toxicity study by intravenous infusion administration to cd rats for 13 weeks	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-VFR056	[redacted]	VIT-45 – preliminary toxicity study by daily intramuscular administration to beagle dogs for 2 weeks	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.2-VFR057	[redacted]	VIT-45 – toxicity study by daily intramuscular administration to beagle dogs for 13 weeks	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-VFR070	[redacted]	VIT-45 – chronic toxicity study by intravenous (bolus) administration to beagle dogs three times per week for 26 weeks followed by a 6 week recovery period	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-VFR071	[redacted]	VIT-45 – toxicity study by intravenous (bolus) administration to cd rats three times per week for 13 weeks	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-VFR072	[redacted]	VIT-45 – chronic toxicity study by intravenous (bolus) administration to CD rats three times per week for 26 weeks followed by a 6 week recovery period	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro試験						
4.2.3.3.1-VFR028	[redacted]	Fe dextrinate - in vitro mammalian chromosome aberration test in human lymphocytes	19[redacted]~19[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.3.1-VFR029	[redacted]	Fe dextrinate - bacterial mutation assay	19[redacted]~19[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.3.1-VFR030	[redacted]	Fe dextrinate - mammalian cell mutation assay	19[redacted]~19[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験						
4.2.3.3.2-VFR031	[redacted]	Fe dextrinate - mouse micronucleus test	19[redacted]~19[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-VFR050	[redacted]	Iron dextrin complex - study of effects on fertility and early embryonic development to implantation in cd rats by intravenous infusion administration	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-VFR045	[redacted]	Iron dextrin complex - preliminary study of embryo-fetal toxicity in the cd rat by intravenous infusion administration	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.5.2-VFR046	[redacted]	Iron dextrin complex - preliminary study of embryo-fetal toxicity in the rabbit by intravenous infusion administration	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.5.2-VFR048	[redacted]	Iron dextrin complex - study of effects on embryo-fetal toxicity in rats by intravenous infusion administration	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.5.2-VFR049	[redacted]	Iron dextrin complex - study of effects on embryo-fetal toxicity in the rabbit by intravenous infusion administration	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.5.3 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						
4.2.3.5.3-VFR052	[redacted]	Iron dextrin complex - study of effects on pre- and post-natal development in cd rats by intravenous infusion administration	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6-SR-1076	Vifor (International) Inc.	Absorption, discoloration and local tolerance of VIT-45 in piglets	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.6-SR-1089	Vifor (International) Inc.	Muscular retention of iron after a single intramuscular dose of VIT-45 in the piglet	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.6-SR-1091	Vifor (International) Inc.	Muscular retention of iron products after a single intramuscular dose of iron in the piglet	~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.6-VFR054	[redacted]	VIT-45 - intra-arterial tolerance study in the rabbit	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.6-VFR055	[redacted]	VIT-45 - perivenous tolerance in the rabbit	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.6-VFR063	[redacted]	VIT-45 - intravenous tolerance study in the rabbit	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.6-VFR065	[redacted]	VIT-45 - haemocompatibility test: method of prieur et al	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
4.2.3.7.1-VFR037	[redacted]	Iron dextrin injection and Venofer preliminary assessment of potential for anaphylactic reaction in guinea-pigs sensitised to dextran	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.1-VFR043	[redacted]	Dextran antigenicity to the rabbit	19[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.1-VFR072	[redacted]	VIT-45 - chronic toxicity study by intravenous (bolus) administration to CD rats three times per week for 26 weeks followed by a 6 week recovery period	20[redacted]~20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-1	ICH Guideline for Topic M3 (2000)	Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals.	-		CPMP/ICH/286/95 modification (2000 November 16).	参考
4.3-2	Vifor Pharma AG (19[redacted])	Structure and pharmacodynamic relationship of parenteral iron preparations.	-	海外	Vifor Scientific Report no. [redacted] 19[redacted]	参考
4.3-3	Crichton RR, Danielson BG, Geisser P (2005)	-	-	海外	Iron therapy, with special emphasis on intravenous administration. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG; 2005.	参考
4.3-4	Hillman RS (1996)	Hemopoietic agents	-	海外	In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw Hill; 1996. p.1317-1325. .	参考
4.3-5	Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM (2001)	A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer®) vs iron gluconate (Ferrlecit®) in haemodialysis patients treated with rHuEpo.	-	海外	Nephrol Dial Transplant. 16:1239-1244.	参考
4.3-6	Faich G, Strobos J (1999)	Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans.	-	海外	Am J Kid Dis. 33:464-470.	参考
4.3-7	Beshara S, Sörensen J, Lubberink V, Tolmachev V,Långström B, Antoni G, Danielson BG, Lundqvist H (2003)	Pharmacokinetics and red cell utilisation of $^{52}Fe/^{59}Fe$ labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography.	-	海外	Brit J Hamatol. 120:853-859.	参考
4.3-8	Iancu TC, Rabinowitz H, Brissot P, Guillouzo A, Deugnier Y, Bourel M (1985)	Iron overload of the liver in the baboon. An ultrastructural study.	-	海外	J Hepatol. 1:261-275.	参考
4.3-9	Britton RS, Tavill AS, Bacon BR (1994)	Mechanisms of iron toxicity.	-	海外	In: Brock JH, et.al.,editors. Iron metabolism in health and disease. London: W.B Saunders Company Ltd; 1994. p. 311-351.	参考
4.3-10	ICH Guideline for Topic S7A (2000)	Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals.	-	海外	CPMP/ICH/539/00 (2000 November 16).	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-11	ICH Guideline for Topic S7B (2005)	Note for guidance on the nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals.	-	海外	CHMP/ICH/423/02 (2005 May 25).	参考
4.3-12	Martindale W (2000)	Nutritional agents and vitamins.	-	海外	In: Parfitt K, editor. The Extra Pharmacopoeia. 32nd. Pharmaceutical Press; 1999. p.1346-1348.	参考
4.3-13	Ljungström K-G, et. al. (1983)	Adverse reactions to dextran in Sweden 1970-1979.	-	海外	Acta Chir Scand. 149:253-262.	参考
4.3-14	Sunderman FW (1971)	Metal carcinogenesis in experimental animals.	-	海外	Fd Cosmet Toxicol. 9:105-120.	参考
4.3-15	Vifor Pharma AG (19[redacted])	Transport of intravenously injected ^{59}Fe labelled iron sucrose of rat dams through the milk to the offspring.	-	海外	Vifor Scientific Report No. SR-1020/E01. 19[redacted]	参考
4.3-16	Romeu A, Alemany M, Arola L (1986)	Net transfer of essential metals from mother to fetus in the second half of pregnancy in the rat.	-	海外	Biol Neonate. 49:204-210.	参考
4.3-17	[redacted]	Investigation of the placental permeability for the iron drug VIT-45.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-18	Karlefors T, Norden Å (1958)	Studies on iron-dextran complex.	-	海外	Acta Med Scand Suppl. 342:1-54.	参考
4.3-19	Will G (1968)	The absorption, distribution and utilisation of intramuscularly administered iron-dextran: A radio-isotope study.	-	海外	Br J Haematol. 14:395-406.	参考
4.3-20	Keen CL, Lönnerdal B, Clegg M, Hurley LS (1981)	Developmental changes in composition of rat milk: trace elements, minerals, protein, carbohydrate and fat.	-	海外	J Nutr. 111:226-230.	参考
4.3-21	Djeha A, Brock JH (1992)	Effect of transferrin, lactoferrin and chelated iron on human T-lymphocytes.	-	海外	Br J Haematol. 80:235-241.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-22	Martin LE, Bates CM, Beresford CR, Donaldson JD, McDonald FF, Dunlop D, Sheard P, London E, Twigg GD (1955)	The pharmacology of an iron-dextran intramuscular haematinic.	-	海外	Brit J Pharmacol. 10:375-382.	参考
4.3-23	[redacted]	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). Iron dextran.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-24	[redacted]	Acute toxicity study with [redacted] in rats and mice.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-25	Weaver LC, Gardier RW, Robinson VB, Bunde CA (1961)	Comparative toxicology of iron compounds.	-	海外	Am J Med Sci. 241:296-302.	参考
4.3-26	Geisser P, Baer M, Schaub E (1992).	Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations.	-	海外	Arzneim Forsch Drug Res. 42:1439-1452.	参考
4.3-27	Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).	Note for guidance on repeated dose toxicity.	-	海外	CPMP/SWP/1042/99. London, 2000 July 27.	参考
4.3-28	Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC (2004)	Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism.	-	海外	Cell. 117:285-297.	参考
4.3-29	[redacted]	Toxicity study by intravenous infusion administration to beagle dogs for 13 weeks.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-30	[redacted]	Toxicity study by intravenous infusion administration to CD rats for 13 weeks.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-31	Whittaker P, Hines FA, Robl MG, Dunkel VC (1996)	Histopathological evaluation of liver, pancreas, spleen, and heart from iron-overloaded Sprague-Dawley rats.	-	海外	Toxicol Pathol. 24:558-563.	参考
4.3-32	ICH Guideline for Topic S2A.	Note for guidance on genotoxicity: Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals.	-	海外	CPMP/ICH/141/95. EMEA, London, 1996 April 1.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-33	ICH Guideline for Topic S2B	Note for guidance on genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals.	-	海外	CPMP/ICH/174/95. EMEA, London, 1998 March.	参考
4.3-34	Fielding J (1962)	Sarcoma induction by iron-carbohydrate complexes.	-	海外	Br Med J. 1:1800-1803.	参考
4.3-35	Haddow A, Horning ES (1960)	On the carcinogenicity of an iron-dextran complex.	-	海外	J Nat Cancer Inst. 24:109-127.	参考
4.3-36	Haddow A, Roe FJC, Mitchley BCV (1964)	Induction of sarcomata in rabbits by intramuscular injection of iron-dextran ("Imferon").	-	海外	Br Med J. 1:1593-1594.	参考
4.3-37	Hann H-WL, Stahlhut MW, Blumberg BS (1988)	Iron nutrition and tumor growth: Decreased tumour growth in iron-deficient mice.	-	海外	Cancer Res. 48:4168-4170.	参考
4.3-38	Hann H-WL, Stahlhut MW, Menduke H (1991)	Iron enhances tumor growth.	-	海外	Cancer. 68:2407-2410.	参考
4.3-39	Hercberg S, Preziosi P, Galan P (2001)	Iron deficiency in Europe.	-	海外	Public Health Nutr. 4:537-545.	参考
4.3-40	Huang X (2003)	Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence of iron as a carcinogenic metal.	-	海外	Mutation Res. 533:153-171.	参考
4.3-41	ICH Guideline for Topic S1A (1995)	Note for guidance on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals.	-	海外	CPMP/ICH/140/95. EMEA, London, 1995 November 29.	参考
4.3-42	Lundin PM (1961)	The carcinogenic action of complex iron preparations.	-	海外	Br J Cancer. 15:838-847.	参考
4.3-43	MacKinnon AE, Bancewicz J (1973)	Sarcoma after injection of intramuscular iron.	-	海外	Br Med J. 2:277-279.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-44	Morgan RW, Elcock M (1995)	Artificial implants and soft tissue sarcomas.	-	海外	J Clin Epidemiol. 48:545-549.	参考
4.3-45	Nakamura T, Shimizu Y, Okumura N, Matsui T, Hyon S-H, Shimamoto T (1994)	Tumorigenicity of poly-L-lactide (PLLA) plates compared with medical-grade polyethylene.	-	海外	J Biomed Mater Res. 28:17-25.	参考
4.3-46	Nakamura T, Shimizu Y, Takimoto Y, Tsuda T, Li Y-H, Kiyotani T, Teramachi M, Hyon S-H, Ikada Y, Nishiya K (1998)	Biodegradation and tumorigenicity of implanted plates made from a copolymer of ε-caprolactone and L-lactide in rat.	-	海外	J Biomed Mater Res. 42:475-484.	参考
4.3-47	Richmond HG (1959)	Induction of sarcoma in the rat by iron-dextran complex.	-	海外	Br Med J. 1:947-949.	参考
4.3-48	Selby JV, Friedman GD (1988)	Epidemiologic evidence of an association between body iron stores and risk of cancer.	-	海外	Int J Cancer. 41:677-682.	参考
4.3-49	Ullén H, Augustsson K, Gustavsson C, Steineck G (1997)	Supplementary iron intake and risk of cancer: reversed causality?	-	海外	Cancer Lett. 114:215-216.	参考
4.3-50	Weinbren K, Salm R, Greenberg G (1978)	Intramuscular injections of iron compounds and oncogenesis in man.	-	海外	Br Med J. 1:683-685.	参考
4.3-51	Beliles RP, Palmer AK (1975)	The effect of massive transplacental iron loading.	-	海外	Toxicology. 5:147-158.	参考
4.3-52	Bothwell TH, Pribilla WF, Mebust W, Finch CA (1958)	Iron metabolism in the pregnant rabbit. Iron transport across the placenta.	-	海外	Am J Physiol. 193:615-622.	参考
4.3-53	Bothwell TH, Finch CA (1962)	-	-	海外	Iron metabolism. 1st ed. London: J and A. Churchill Ltd; 1962. p.16-17.	参考
4.3-54	Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, Taylor PR (1988)	Body iron stores and the risk of cancer.	-	海外	N Engl J Med. 319:1047-1052.	参考
4.3-55	Dollery C (1999).	Iron salts, iron-dextran complex and iron-sorbitol-citrate.	-	海外	In: Dollery C, editor.Therapeutic Drugs. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; p.178-183.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-56	-	Historical control data for skeletal anomalies in New Zealand white rabbits. Period November 1997 to August 2001.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-57	ICH Guideline for Topic S5A (1994)	Note for guidance on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for medicinal products.	-	海外	CPMP/ICH/386/95. EMEA, London–1994 March .	参考
4.3-58	ICH Guideline for Topic S5B(M) (2000)	Note for guidance on reproductive toxicology: toxicity on male fertility. Addendum to ICH Topic S5A: Note for guidance on reproductive technology: Detection of toxicity to reproduction for medicinal products.	-	海外	CPMP/ICH/136/95 modification. EMEA, London, 2000 November 16.	参考
4.3-59	McArdle HJ, Danzeisen R, Fosset C, Gambling L (2003)	The role of the placenta in iron transfer from mother to fetus and the relationship between iron status and fetal outcome.	-	海外	Biometals 16:161-167.	参考
4.3-60	Murray MJ, Stein N (1971)	Contribution of maternal rat iron stores to fetal iron in maternal iron deficiency and overload.	-	海外	J Nutr. 101:1583-1587.	参考
4.3-61	Nandakumaran M, Dashti HM, Al-Zaid NS (2002)	Maternal-fetal transport kinetics of copper, selenium, magnesium and iron in perfused human placental lobule: in vitro study.	-	海外	Mol Cell Biochem. 231:9-14.	参考
4.3-62	Shepard TH (1989)	-	-	海外	Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. London:The Johns Hopkins University Press; 1989. p.356.	参考
4.3-63	Srai SKS, Bomford A, McArdle HJ (2002)	Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake.	-	海外	Best Pract Res Clin Haematol. 15:243-259.	参考
4.3-64	Wong CT, Morgan EH (1973)	Placental transfer of iron in the guinea pig.	-	海外	Quart J Exp Physiol. 58:47-58.	参考
4.3-65	[redacted]	Study of effects on embryo-foetal toxicity in Crl:CD®BR rats by intravenous infusion.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-66	[redacted]	Study of effects on embryo-foetal toxicity in the rabbit by intravenous administration.	-	海外	[redacted]	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-67	Khera KS (1985)	Maternal toxicity: A possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species.	-	海外	Teratology. 31:129-153.	参考
4.3-68	Nishimura M, Iizuka M, Iwaki S, Kast A (1982)	Repairability of drug-induced "wavy ribs" in rat offspring.	-	海外	Arzneim Forsch Drug Res. 32:1518-1522.	参考
4.3-69	Flodh H, Magnusson G, Malmfors T (1977)	Teratological, peri- and postnatal studies on Ferastral®, an iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex.	-	海外	Scand J Haematol. Suppl 32 :69-86.	参考
4.3-70	Schmitz H, Schaub E, Mű ller A (1976)	Intramuscular iron therapy.	-	海外	Schweizer Archiv fűr Tierheilkunde. 118:441-479.	参考
4.3-71	Kraft D, Hedin H Richter W, Scheiner O Rumpold, H, Devey ME (1982)	Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran-reactive antibodies in human reactors and non reactors to clinical dextran.	-	海外	Allergy 37:481-489.	参考
4.3-72	Michael B, et. al. (2002)	Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: Adverse reactions compared to placebo and iron dextran.	-	海外	Kidney Int. 61:1830-1839.	参考
4.3-73	Arakatsu Y, Ashwell G, Kabat EA (1966)	Immunochemical studies on dextrans. V. Specificity and cross-reactivity with dextrans of the antibodies formed in rabbits to isomaltonic and isomaltotrionic acids coupled to bovine serum albumin.	-	海外	J Immunology. 97:858-866.	参考
4.3-74	Richter W, Kågedal L (1972)	Preparation of dextran-protein conjugates and studies of their immunogenicity.	-	海外	Int Arch Allergy. 42:885-902.	参考
4.3-75	Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).	Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts	-	海外	CPMP/SWP/4446/00. Corrigendum, 2002 December 17.	参考
4.3-76	ICH Guideline for Topic Q3C (1997)	Impurities: Guideline for residual solvents.	-	海外	1997 July 17.	参考
4.3-77	[redacted] (20[redacted])	Impurity profile of VIT-45	-	海外	Vifor Document VaP-1702/E02 [redacted] valid from 20[redacted]	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-78	[redacted] (20[redacted])	Impurities in VIT-45 FP.	-	海外	Vifor Document VaP-1703/E01 [redacted] valid from 20[redacted]	参考
4.3-79	McGeachin RL, Akin JR (1982)	Amylase levels in the tissues and body fluids of several primate species.	-	海外	Comp Biochem Physiol. 72A:267-269.	参考
4.3-80	Terada T, Nakanuma Y (1991)	Immunohistochemical demonstration of pancreatic α-amylase and trypsin in intrahepatic bile ducts and peribiliary glands.	-	海外	Hepatology. 14:1129-1135.	参考
4.3-81	Whitten RO, Chandler WL, Thomas MGE, Clayson KJ, Fine JS (1988)	Survey of α-amylase activity and isoamylases in autopsy tissue.	-	海外	Clin Chem. 34:1552-1555.	参考
4.3-82	Yuge O, Morio M, Fukui T, Fujii K, Kikuchi H, Takahashi S (1983)	Maltotriose and maltotetraose excreted in urine following intravenous administration of maltose to human volunteers.	-	海外	Jpn J Surg. 13:296-303.	参考
4.3-83	-	-	-	海外	Summary Basis of Approval. Humatrope (Somatropin), Eli-Lilly, Indianapolis, IN 46285, USA. NDA 19-640. 1986 December 24.	参考
4.3-84	Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC (1995)	-	-	海外	Grundlagen der Versuchstierkunde Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1995	参考
4.3-85	Ringler DH, Dabich L (1979)	Hematology and Clinical Biochemistry.	-	海外	In: Baker HJ, Lindsey JR, Wesibroth SH, editors. The Laboratory rat Vo1. Biology and Diseases. Academic Press, NY, 1979. p.105-121	参考
4.3-86	Pschyrembel W (1986)	-	-	海外	Pschyrembel Klinisches Wö rterbuch. Walter de Gruyter & Co. Berlin, 1986. p.212	参考
4.3-87	K Schmidt-Nielsen (1984)	Metabolic rate and body size	-	海外	Scaling: why is animal size so important? Cambridge University Press, 1984. p.56-64	参考
4.3-88	Bengele HH, Palmacci S, Rogers J, Jung CW, Crenshaw, J and Josephsen L. (1994)	Biodistribution of an ultrasmall superparamagnetic iron oxide colloid, BMS 180549, by different routes of administration.	-	海外	Magnetic Resonance Imaging. 12(3):433-442.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-89	Beresford CR, Golberg L, Smith JP (1957)	Local effects and mechanism of absorption of iron preparations administered intramuscularly.	-	海外	Brit J Pharmacol. 12:107-114.	参考
4.3-90	[redacted]	Absorption, distribution and excretion studies in the dog after single intramuscular or single intravenous dosing	-	海外	[redacted]	参考
4.3-91	[redacted]	-	-	海外	[redacted]	参考
4.3-92	Tilney NL (1971)	Patterns of lymphatic drainage in the adult laboratory rat.	-	海外	J Anal. 109(3):369-383.	参考
4.3-93	[redacted]	Absorption, distribution and excretion studies in the normal (non-anaemic) rat after single intramuscular or single intravenous dosing	-	海外	[redacted]	参考
4.3-94	[redacted] (20[redacted])	Suitability of the ferrocene test protocol for the determination of the total iron-binding capacity (TIBC) in rat serum in the presence of VIT-45	-	海外	SR-1101-01/E01, Vifor (International) Inc., 20[redacted]	参考
4.3-95	Ceriotti F, Ceriotti G (1980).	Improved direct specific determination of serum iron and total iron binding capacity.	-	海外	Clin Chem. 26:327-331.	参考
4.3-96	Irwin S (1968)	Comprehensive observational assessment: I a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse.	-	海外	Psychopharmacologia (Berl.). 13:222-257.	参考
4.3-97	-	Determination of ferritin, transferrin, iron and UIBC in human serum (Assay methods performance verification report)	-	海外	[redacted]	参考
4.3-98	RAMSAY WNM (1958).	Plasma iron	-	海外	Adv Clin Chem. 1: 1-39.	参考
4.3-99	Van De Water A, Verheyen J, Xionneux R, Reneman RS (1989)	An improved method to correct QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate.	-	海外	J Pharmacological Methods 22:207-217	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-100	-	-	-	海外	[redacted] Insert, 25.04.9b (V1).	参考
4.3-101	Dunnett CW (1955).	A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control.	-	海外	The American Statistical Association Journal. 50:1096-1121.	参考
4.3-102	Dunnett CW (1964).	New tables for multiple comparisons with a control.	-	海外	Biometrics. 20:482-491.	参考
4.3-103	Williams DA (1971)	A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control.	-	海外	Biometrics. 27:103-117.	参考
4.3-104	Williams DA (1972)	The comparison of several dose levels with a zero dose control.	-	海外	Biometrics. 28:519-531.	参考
4.3-105	Fisher RA (1973).	The Exact Treatment of 2 x 2 Tables in: Statistical Methods for Research Workers	-	海外	14th edition, pp 96-97 Hafner Publishing company, New York, USA	参考
4.3-106	Lipschitz EL, Hadidian A, Kerposar A (1943).	Bioassay of diuretics.	-	海外	J Pharm exp Ther. 79:97-110.	参考
4.3-107	Fisher RA (1950)	The exact treatment of 2 x 2 tables: Statistical methods for research workers, para. 21.02.	-	海外	Oliver and Boyd, Edinburgh	参考
4.3-108	-	Identifikation und Bestimmung von [redacted] in Ferrum Präparaten (Identification and determination of [redacted] in ferrum preparations)	-	海外	Vifor (International) Inc. IPV-1807/D02, 20[redacted]	参考
4.3-109	-	Herstellung von Fe-Prüflösungen aus pulverförmigen Ferrum Präparation (Production of iron solutions using powder of ferrum preparations)	-	海外	Vifor (International) Inc. AA-1451/D02, 20[redacted]	参考
4.3-110	Dallman PR (1986).	Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency.	-	海外	Annu Rev Nutr. 6:13-40.	参考
4.3-111	Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW (2000).	Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy.	-	海外	Pediatrics. 105:E51.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-112	Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG (1989).	Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development.	-	海外	Pediatrics. 84:7-17.	参考
4.3-113	Felt BT, Lozoff B (1996)	Brain iron and behavior of rats are not nomalized by treatment of iron deficiency anemia during early development.	-	海外	J Nutr. 126:693-701.	参考
4.3-114	Scholl TO (2005)	Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant.	-	海外	Am J Clin Nutr. 81:1218S-1222S.	参考
4.3-115	Casanueva E, Viteri FE (2003)	Iron and oxidative stress in pregnancy.	-	海外	J Nutr. 133(Suppl 2):1700S-1708S.	参考
4.3-116	Bernotti S, Seidman E, Sinnett D, Brunet S, Dionne S, Delvin E, Levy E (2003)	Inflammatory reaction without endogeneous antioxidant response in Caco-2 cells exposed to iron/ascorbate-mediated lipid peroxidation.	-	海外	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 285:G898-G906.	参考
4.3-117	Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP (2001)	Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis.	-	海外	Aliment Pharmacol Ther. 15:1989-1999.	参考
4.3-118	Schneider H, Panigel M, Dancis J (1972)	Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium, and leucine.	-	海外	Am J Obstet Gynecol. 114:822-828.	参考
4.3-119	Di Santo S, Malek A, Sager R, Andres AC, Schneider H (2003)	Trophoblast viability in perfused term placental tissue and explant cultures limits to 7-24 hours.	-	海外	Placenta. 24:882-894.	参考
4.3-120	Malek A, Bersinger NA, Di Santo S, Mueller MD et al. (2006)	C-reactive protein production in term human placental tissue.	-	海外	Placenta. 27:619-625.	参考
4.3-121	Malek A, Sager R, Altermatt HJ, Gaeng D, Leiser R, Schneider H (1996)	Glucose consumption and lactate production of human placental tissue under different conditions of in vitro incubation.	-	海外	J Soc Gynecol Investig. 3:113-120.	参考
4.3-122	Malek A, Sager R, Lang AB, Schneider H (1997)	Protein transport across the in vitro perfused human placenta.	-	海外	Am J Reprod Immunol. 38:263-271.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-123	Brodie BB, Axelrod J, Soberman R, Levy BB (1949)	The estimation of antipyrine in biological materials.	-	海外	J Biol Chem. 179:25-29.	参考
4.3-124	Schmolling J, Brunken M, Richter O, Ulrich U, Schmidt S, Krebs D (2001)	Photoradiation of perfused placental tissue--a suitable in vitro model for photodynamic therapy?	-	海外	Arch Gynecol Obstet. 265:199-203.	参考
4.3-125	Bajoria R, Fisk NM (1998)	Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro.	-	海外	Pediatr Res. 43:621-628.	参考
4.3-126	Miller RK, Wier PJ, Maulik D, di Sant'Agnese PA (1985)	Human placenta in vitro: characterization during 12 h of dual perfusion.	-	海外	Contrib Gynecol Obstet. 13:77-84.	参考
4.3-127	Yip R (2001)	Iron.	-	海外	Present knowledge in nutrition. 8th ed. 311-328.	参考
4.3-128	Perry GS, Yip R, Zyrkowski C (1995)	Nutritional risk factors among low-income pregnant US women: The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Pregnancy Nutrition Surveillance System, 1979 through 1993.	-	海外	Sem Perinatol. 19:211-221.	参考
4.3-129	Scholl TO, Hediger ML (1994)	Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome.	-	海外	Am J Clin Nutr. 59(suppl): 492S-501S.	参考
4.3-130	Institute of Medicine, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation (1990).	Iron nutrition during pregnancy.	-	海外	Nutrition During Pregnancy. 272-298.	参考
4.3-131	AHSF Drug Information (1996).	Iron Dextran.	-	海外	984-986.	参考
4.3-132	Grigor MR, Carne A, Geursen A, Flint DJ (1988)	Effect of extended lactation and diet on transferrin concentrations in rat milk.	-	海外	J Nutr. 118:669-674.	参考
4.3-133	McGuire MK, Littleton AW, Schulze KJ, Rasmussen KM (1995)	Pre- and postweaning food restrictions interact to determine reproductive success and milk volume in rats.	-	海外	J Nutr. 125:2400-2406.	参考
4.3-134	Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lönnerdal B, Dewey KG (1991)	Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study.	-	海外	Am J Clin Nutr. 53:457-465.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-135	Pass D, Freeth G (1993)	The rat.	-	海外	ANZCCART news, Vol. 6, No. 4.	参考
4.3-136	Thulesen J, Poulsen SS, Nexo E, Raaberg L (1993)	Epidermal growth factor in rat milk is dependent on insulin.	-	海外	Endocrine reglations. 27:139-144.	参考
4.3-137	Zavaleta N, Nombera J, Rojas R, Hambraeus L, Gislason J, Lönnerdal B (1995)	Iron and lactoferrin in milk of anemic mothers given iron supplements.	-	海外	Nutrition Res. 15:681-690.	参考
4.3-138	Laboratory animal resource center of the university of California San Francisco. (2002).	The rat, Laboratory aniamal data.	-	海外	61-65.	参考
4.3-139	Gulbis B, Jauniaux E, Decuyper J, Thiry P, Jurkovic D, Campbell S (1994)	Distribution of iron and iron-binding proteins in first-trimester human pregnancies.	-	海外	Obstetrics and Gynaecology. 84(2):289-293.	参考
4.3-140	Levack VM, Pottinger H, Ham GJ, Harrison JD (1994)	The fetal transfer of ruthenium, cerium, plutonium and americium. Proceedings of 17th, IRPA Regional Congress.	-	海外	6-10th June, 1994, Nuclear Technology Publishing.	参考
4.3-141	Levack VM, Pottinger H, Harrison JD (1994)	Placental transfer of ruthenium in rat and guinea-pig.	-	海外	International Journal of Radiation Biology. 66:809-814.	参考
4.3-142	Rao R, Georgieff MK (2001)	Neonatal iron nutrition.	-	海外	Sernin Neonatol. 6:425-435.	参考
4.3-143	Seligman PA, Schleicher RB, Allen RH (1979)	Isolation and characterization of the transferrin receptor from human placenta.	-	海外	J Biol Chem. 254:9943-9946.	参考
4.3-144	Singla PN, Gupta VK, Agarwal KN (1985)	Storage iron in human foetal organs.	-	海外	Acta Paediatr Seand. 74:701-706.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-145	International Commission on Radiological Protection (2002).	Doses to the Embryo and Fetus from Intakes of Radionuclides by the Mother.	-	海外	Publication. 88:21-47.	参考
4.3-146	Taconic Biosciences, Inc. (2017)	Growth chart	-	海外	https://www.taconic.com/mouse-model/nmri	参考
4.3-147	Dacie JV, Lewis SM (1963)	Practical Haematology.	-	海外	3rd ed. p.28 and/or p.140.	参考
4.3-148	Proctor RR ,Rapaport SI (1961)	The partial thromboplastin time with kaolin.	-	海外	Am J Clin Path. 36:212-219.	参考
4.3-149	Quick AJ (1942)	The Haemorrhagic Diseases and the Physiology of Haemostasis.	-	海外	p.24-43. Lea & Fibiger, Philadelphia.	参考
4.3-150	Bothwell TH, Charlton BW, Cook JD, Finch CA et al. (1979)	Iron metabolism in man.	-	海外	Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 144 and 188	参考
4.3-151	Macart M ,Gerbaut L (1984)	Evaluation of an improved coomassie dye binding method for urinary protein assay.	-	海外	Clin Chimica Acta. 141:77-84.	参考
4.3-152	Kruskal WH, Wallis WA (1952)	Use of ranks in one-criterion variance analysis.	-	海外	J Amer Statist Ass. 47:583-621.	参考
4.3-153	Kruskal WH, Wallis WA (1953)	Errata.	-	海外	J Amer Statist Ass. 48:907-912.	参考
4.3-154	Shirley E (1977)	A non-parametric equivalent of Williams' test for contrasting increasing dose levels of a treatment.	-	海外	Biometrics. 33:386-389.	参考
4.3-155	Mantel N (1963)	Chi-square tests with one degree of freedom; Extensions of the Mantel Haenszel procedure.	-	海外	J Amer Statist Ass. 58:690-700	参考
4.3-156	Bartlett MS (1937)	Properties of sufficiency and statistical tests.	-	海外	Proc Roy Soc A. 160:268-282.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-157	Dunn OJ (1964)	Multiple comparisons using rank sums.	-	海外	Technometrics. 6:241-252.	参考
4.3-158	Angervall L, Carlström E (1963)	Theoretical criteria for the use of relative organ weights and similar ratios in biology.	-	海外	Journal of Theoretical Biology. 4:254-259.	参考
4.3-159	[redacted]	The F1 approximate parametric test for monotonicity.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-160	[redacted]	The H1 approximate non-parametric test for monotonicity.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-161	Wilcoxon F (1945)	Individual comparisons by ranking methods.	-	海外	Biometrics Bulletin. 1:80-83.	参考
4.3-162	Dacie JV, Lewis SM (1984)	Basic haematological techniques.	-	海外	Practical Haematology. 6th ed. Edinburgh. Churchill Livingstone;1984.p.35.	参考
4.3-163	Dacie JV, Lewis SM (1984)	Blood cell cytochemistry and supplementary techniques.	-	海外	Practical Haematology. 6th ed. Edinburgh. Churchill Livingstone;1984.p.109.	参考
4.3-164	Owren PA (1959)	A new method for controlling anticoagulant therapy.	-	海外	Lancet. ii:754-758.	参考
4.3-165	Steel RGD (1959)	A multiple comparison rank sum test: treatments versus control.	-	海外	Biometrics. 15:560-572.	参考
4.3-166	Cochran WG, Cox GM (1957)	-	-	海外	Experimental Designs. 2nd ed. New York: Wiley;1957	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-167	Conrad ME (2004)	Toxicity, Iron.	-	海外	http://www.emedicine.com/med/topic1189.htm	参考
4.3-168	Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch SM, Frei B (1994)	The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo.	-	海外	Biochem J. 300:799-803.	参考
4.3-169	[redacted]	VIT-45: Toxicity study by intravenous (bolus) administration to CD Rats three times per week for 13 weeks.	-	海外	[redacted]	参考
4.3-170	Klaasen CD (2001)	Toxic responded of the liver	-	海外	Casarett & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional;2001, p.479-480	参考
4.3-171	Galloway SM, Deasy DA, Bean CL, Kraynak AR, Armstrong MJ, Bradley MO (1987)	Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity.	-	海外	Mutation Research: 189:15-25.	参考
4.3-172	Evans HJ, O'riordan ML (1975)	Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests.	-	海外	Mutation Research. 31:135-148.	参考
4.3-173	Harnden DG, Klinger HP (1985)	Historical introduction. Nomenclature for normal chromosomes and constitutional chromosomes aberrations.	-	海外	An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel:S. Karger AG; 1985. p.1-42.	参考
4.3-174	Heddle JA, Bodycote DJ (1970)	On the formation of chromosomal aberrations.	-	海外	Mutation Research. 9:117-126.	参考
4.3-175	Natarajan AT, Tates AD, van Buul PPW, Meijers M, de Vogel N (1976)	Cytogenetic effects of mutagens/carcinogens after activation in a microsomal system in vitro.	-	海外	Mutation Research. 37:83-90.	参考
4.3-176	Nowell PC (1960)	Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes.	-	海外	Cancer Research. 20:462-466.	参考
4.3-177	Satya-Prakash KL, Hsu TC, Pathak S (1981)	Chromatid lesions and chromatid core morphology.	-	海外	Cytogenetics and Cell Genetics. 30:248-252.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-178	Scott D, Dean BJ, Danford ND, Kirkland DJ (1990)	Metaphase chromosome aberration assays in vitro.	-	海外	In: Kirkland DJ, editor. Basic mutagenicity tests: UKEMS recommended procedures. UKEMS sub-committee on guidelines for mutagenicity testing. Report. Part I revised. Cambridge: Cambridge University Press; 1990. p. 62-86.	参考
4.3-179	Maron DM, Ames BN (1983)	Revised methods for the Salmonella mutagenicity test.	-	海外	Mutation Research. 113:173-215.	参考
4.3-180	Ames BN, McCann J, Yamasaki E (1975)	Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test.	-	海外	Mutation Research. 31:347-364.	参考
4.3-181	Gatehouse DG, Rowland LR, Wilcox P, Callander RD, Forster R (1990)	Bacterial mutation assays.	-	海外	In: Kirkland DJ, editor. Basic mutagenicity tests: UKEMS recommended procedures. UKEMS Sub-Committee on guidelines for mutagenicity testing. Report. Part I revised. Cambridge: Cambridge University Press; 1990. p. 13-61.	参考
4.3-182	Green MHL (1984)	Mutagen testing using trp^+ reversion in Escherichia coli.	-	海外	Handbook of Mutagenicity Test Procedures. Second edition, p.161. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.	参考
4.3-183	Mahon GAT, Green MHL, Middleton B, Mitchell I de G, Robinson WD, Tweats DJ (1989)	Analysis of data from microbial colony assay.	-	海外	In: Kirkland DJ, editor. Statistical evaluation of mutagenicity test data. UKEMS sub-committee on guidelines for mutagenicity testing. Report, Part III. Cambridge: Cambridge University Press;1989. p.26.	参考
4.3-184	Amacher DE, Paillet SC, Ray VA (1979)	Point mutations at the thymidine kinase locus in L5I78Y mouse lymphoma cells. I. Application to genetic toxicological testing.	-	海外	Mutation Research. 64:391.	参考
4.3-185	Amacher DE, Paillet S, Turner GN, Ray VA, Salsburg DS (1980)	Point mutations at the thymidine kinase locus in L5I78Y mouse lymphoma cells. II. Test validation and interpretation.	-	海外	Mutation Research. 72:447.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-186	Amacher DE, Turner GN (1980)	The detection of carcinogens from several chemical classes as mutagens in a modified L5I78Y TK mutation assay.	-	海外	Environmental Mutagenesis. 2:254.	参考
4.3-187	Clive D, Spector J-AFS (1975)	Laboratory procedure for assessing specific locus mutations at the TK locus in cultured L5I78Y mouse lymphoma cells.	-	海外	Mutation Research. 31:17-29.	参考
4.3-188	Clive D, Johnson KO, Spector J-AFS, Batson AG, Brown MMM (1979)	Validation and characterization of the L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagen assay system.	-	海外	Mutation Research. 59:61-108.	参考
4.3-189	Cole J, Arlett CF, Green MHL (1976)	The fluctuation test as a more sensitive system for determining induced mutation in L5I78Y mouse lymphoma cells.	-	海外	Mutation Research. 41:377-386.	参考
4.3-190	Cole J, Arlett CF, Green MHL, Lowe J, Muriel W (1983)	A comparison of the agar cloning and microtitration techniques for assaying cell survival and mutation frequency in L5178Y mouse lymphoma cells.	-	海外	Mutation Research. 111:371-386.	参考
4.3-191	Robinson WD, Green MHL, Cole J, Healy MJR, Garner RC, Gatehouse D (1989)	Statistical evaluation of bacterial/mammalian fluctuation tests.	-	海外	In: Kirkland DJ, editor. Statistical evaluation of mutagenicity test data. UKEMS sub-committee on guidelines for mutagenicity testing. Report, Part III. Cambridge: Cambridge University Press;1989. p.102.	参考
4.3-192	Agresti A, Mehta CR, Patel NR (1990)	Exact inference for contingency tables with ordered categories.	-	海外	Journal of the American Statistical Association. 85:453.	参考
4.3-193	Boller K, Schmid W (1970)	Chemical mutagenesis in mammals. The Chinese hamster bone marrow as an in vivo test system. Haematological findings after treatment with Trenimon (translation).	-	海外	Humangenetik. 11:35.	参考
4.3-194	Gibbons JD (1985)	Nonparametric Statistical Inference, 2nd edition	-	海外	Marcel Dekker, New York	参考
4.3-195	Hull RM (1995)	Guideline limit volumes for dosing animals in the preclinical stage of safety evaluation.	-	海外	Human & Experimental Toxicology. 14:305-307.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-196	MacGregor JT, Heddle JA, Hite M, Margolin BH, Ramel C, Salamone MF, Tice RR, Wild D (1987)	Guidelines for the conduct of micronucleus assays in mammalian bone marrow erythrocytes.	-	海外	Mutation Research. 189:103-112.	参考
4.3-197	Matter B, Schmid W (1971)	Trenimon-induced chromosomal damage in bone marrow cells of six mammalian species, evaluated by the micronucleus test.	-	海外	Mutation Research. 12:417-425.	参考
4.3-198	Mavournin KH, Blakey DH, Cimino MC, Salamone MF, Heddle JA (1990)	The in vivo micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the US Environmental Protection Agency Gene-Tox Program.	-	海外	Mutation Research. 239:29-80.	参考
4.3-199	Morrison V, Ashby J (1995)	High resolution rodent bone marrow micronucleus assays of 1,2-dimethylhydrazine: implication of systemic toxicity and individual responders.	-	海外	Mutagenesis. 10:129-135.	参考
4.3-200	Schmid W (1976)	The micronucleus test for cytogenetic analysis.	-	海外	In: Hollander A, editor. Chemical Mutagens Principles and Methods for their Detection Volume 4. New York:Plenum Press; 1976. p. 3l.	参考
4.3-201	von Ledebur M, Schmid W (1973)	The micronucleus test. Methodological aspects.	-	海外	Mutation Research. 19:109-117.	参考
4.3-202	Hollander M, Wolfe DA (1973)	The one-way lay out.	-	海外	In: Hollander M, Wolfe DA, editors. Nonparametric statistical methods. J. Wiley and Sons, New York; 1973. p.114-132.	参考
4.3-203	Snedecor GW, Cochan WG (1967)	Statistical methods. 8th ed.	-	海外	The Iowa State University Press.	参考
4.3-204	Dal Negro G, Cristofori P (1996)	A new approach for evaluation of the in vitro haemolytic potential of a solution of a new medicine	-	海外	Comp Haematol Int. 6:35-41	参考
4.3-205	Prieur DJ, Young DM, Davis RD Homan ER. (1973)	Procedures for preclinical toxicologic evaluation of cancer chemotherapeutic agents.	-	海外	Cancer Chemother Rep. 4:1-39.	参考
4.3-206	Bannerman RM, O'Brien JRP, Witts LJ (1962)	Studies in iron metabolism. IV: Iron absorption in experimental iron deficiency	-	海外	Blood. 20:532-546.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3 参考文献						
4.3-207	-	Test for iron absorption	-	海外	British Pharmacopoeia; 1973. p.254 and A126.	参考
4.3-208	Doctor S, Rind H, Gladtke E (1968)	Die enterale Eisenabsorption bei gesunden und kranken Kindern	-	海外	Münch Med Wschr. 110:2860-2865.	参考
4.3-209	Höglund S, Reizenstein P (1969)	Studies in iron absorption IV. Effect of humoral factors on iron absorption	-	海外	Blood. 34:488-495.	参考
4.3-210	-	Iron dextran injection.	-	海外	United States Pharmacopoiea XVIII; 346.	参考
4.3-211	Awouters F, Niemegeers CJE, Janssen PAJ (1975)	Cinnarazine and flunarizine, potent inhibitors of anaphylactic shock in guinea-pigs.	-	海外	Arch Int Pharmacodyn. 217:38-43.	参考
4.3-212	Brocklehurst W E (1967)	Passive cutaneous anaphylaxis (PCA)	-	海外	In: in Weir DM, editor. Handbook of Experimental Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1967. p. 745-751.	参考

1.12 添付資料一覧

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2.1	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	評価
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1.1 VIT-IV-CL-001 治験総括報告書	Vifor (International) Inc.	A single-centre controlled isotope study of intravenous iron supplementation with 52-Fe(III)- and/or 59-Fe(III)-hydroxide dextrin complex (iron dextrinate, iron polymaltose) in iron deficient and in stable iron-replete renal failure patients treated with	19[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.1.2 VIRD-IV-45-IM 治験総括報告書	Vifor (International) Inc.	A SINGLE-CENTRE ISOTOPE STUDY OF INTRAMUSCULAR IRON SUPPLEMENTATION WITH 59Fe VIT-45 IN IRON DEFICIENT VOLUNTEERS AND STABLE IRON-REPLETE RENAL FAILURE PATIENT VOLUNTEERS	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1 Z213PK001 最終報告書	ゼリア新薬工業株式会社	Z-213のICP-MSによるヒト全血清鉄濃度測定法バリデーション	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4.2 Z213PK002 最終報告書	ゼリア新薬工業株式会社	Z-213のICP-MSによるヒト全血清鉄の長期保存安定性試験	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4.3 Z213PK003 最終報告書	ゼリア新薬工業株式会社	Z-213のICP-MSによるヒト尿中鉄濃度測定法バリデーション	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4.4 Z213PK004 最終報告書	ゼリア新薬工業株式会社	Z-213のICP-MSによるヒト尿中鉄の長期保存安定性試験	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4.5 Z213PK005 最終報告書	ゼリア新薬工業株式会社	「Z-213の鉄欠乏性貧血患者を対象とした第Ib相試験 - 安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討 -」における薬物動態解析	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1 Z-213-01 治験総括報告書	ゼリア新薬工業株式会社	Z-213の鉄欠乏性貧血患者を対象とした第Ib相試験 - 安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討 -	20[redacted]~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.4.2.2 VIT-IV-CL-02 治験総括報告書	Vifor (International) Inc.	Ascending Dose Study To Investigate The Pharmacokinetics, Safety And Tolerability Of VIT-45 Following Single I.V. Doses (Four Dose Levels) In Volunteers With Mild Iron Deficiency Anaemia	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4.2.3 VIT-IV-CL-03 治験総括報告書	Vifor (International) Inc.	A MULTICENTRE, OPEN-LABEL, PHASE I/II, PHARMACODYNAMIC AND SAFETY STUDY OF VIT-45 GIVEN IN MULTIPLE DOSES FOR UP TO 4 WEEKS TO PATIENTS WITH MODERATE, STABLE IRON DEFICIENCY ANAEMIA SECONDARY TO A GASTROINTESTINAL DISORDER	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1 Z213-02 治験総括報告書	ゼリア新薬工業株式会社	Z-213の過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした第III相試験	20[redacted]~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1 Z213-03 治験総括報告書	ゼリア新薬工業株式会社	Z-213の消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした一般臨床試験	20[redacted]~ 20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	ゼリア新薬工業株式会社	出力報告書	-	国内	社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	Vifor (International) Inc.	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	ゼリア新薬工業株式会社	症例一覧表	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2	ゼリア新薬工業株式会社	有害事象一覧表	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.3	ゼリア新薬工業株式会社	重篤な有害事象一覧表	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4	ゼリア新薬工業株式会社	臨床検査異常値一覧表	-	国内	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.4 参考文献						
5.4-1	Adamson	Iron deficiency and Other Hypoproliferative Anemias	-	海外	Harrison's principles of internal medicine. 2001:660-6. Epub 15th.	参考
5.4-2	Allan	慢性疾患に伴う貧血(鉄利用障害性貧血)	-	国内	http://merckmanual.jp/ mmpej/sec11/ch130/ ch130d.html.	参考
5.4-3	Beshara et al	Pharmacokinetics and red cell utilization of iron(III) hydroxide-sucrose complex in anaemic patients: a study using positron emission tomography	-	海外	Br J Haematol, 1999; 104 (2), 296-302.	参考
5.4-4	Beshara et al	Pharmacokinetics and red cell utilization of 52Fe/59Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography	-	海外	Br J Haematol, 2003; 120 (5), 853-9.	参考
5.4-5	Cada et al	Ferric Carboxymaltose	-	海外	Hospital Pharmacy, 2014; 49 (1), 52-69.	参考
5.4-6	Danielson et al	Pharmacokinetics of iron(III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers	-	海外	Arzneimittelforschung, 1996; 146 (6), 615-21.	参考
5.4-7	Dignass et al	European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases	-	海外	J Crohns Colitis, 2015; 9 (3), 211- 22.	参考
5.4-8	Eschbach et al	Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial	-	海外	N Engl J Med, 1987; 316 (2), 73-8.	参考
5.4-9	Ganzoni	Eisen-Dextran intravenos: therapeutische und experimentelle Moglichkeiten	-	海外	Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1970; 100, 301-03.	参考
5.4-10	Geisser et al	Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations	-	海外	Arzneimittelforschung, 1992; 42 (12), 1439-52.	参考
5.4-11	Geisser et al	Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia	-	海外	Arzneimittelforschung, 2010; 60, 362-72.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.4 参考文献						
5.4-12	Locatelli et al	Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure	-	海外	Nephrol Dial Transplant, 2004; 19 Suppl 2, ii1-47.	参考
5.4-13	Rhyner et al	Die therapeutische Infusion von Eisen-III-Hydroxyd-Kohlenhydrat-Komplexen	-	海外	Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1972; 102, 561-65.	参考
5.4-14	Sangros et al	Symptomatic hypophosphataemic osteomalacia secondary to the treatment with iron carboxymaltose detected in bone scintigraphy	-	海外	Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2016; 35 (6), 391-93.	参考
5.4-15	Vifor Pharma UK Limited	Ferinject (ferric carboxymaltose) Summary of Product Characteristics	-	海外	https://www.medicines.org. uk/emc/medicine/24167	参考
5.4-16	World Health Organization	Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers.	-	海外	http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/66914/1/ WHO_NHD_01.3.pdf.	参考
5.4-17	厚生労働省	第2部 身体状況調査の結果	-	国内	平成21年 国民健康・栄養調査報告, 76-109	参考
5.4-18	厚生労働省	第2部 身体状況調査の結果	-	国内	平成27年 国民健康・栄養調査報告, 112--170	参考
5.4-19	山本 裕康 他	鉄の評価と補充療法	-	国内	日本透析医学会雑誌, 2016; 49 (2), 127-35.	参考
5.4-20	柴垣　有吾	リン代謝異常	-	国内	病気がみえる 腎・泌尿器 平成24年; 100-01.	参考
5.4-21	小船　雅義	鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の疫学・症状	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第3版, 9-13.	参考
5.4-22	小船　雅義	鉄剤の臨床効果と使用上の注意	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第3版, 44-49.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.4 参考文献						
5.4-23	杉村　基	各領域別鉄剤使用方法：どのように疾患、病態に、どのように使用するか (5) 産婦人科：妊婦貧血、過多月経などに伴う貧血への鉄剤使用	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第2版, 50-51.	参考
5.4-24	川端　浩	鉄欠乏性貧血の原因	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第3版, 19-21.	参考
5.4-25	川端　浩	鉄欠乏性貧血と鑑別すべき二次性貧血	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第3版, 27-29.	参考
5.4-26	倉賀野　隆裕　他	各領域別鉄剤使用法：どのような疾患、病態に、どのように使用するか 1 腎臓内科：慢性腎臓病 (CKD) の貧血におけるエリスロポエチンと鉄剤の使用	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第3版, 50-53.	参考
5.4-27	藤原　亨　他	鉄欠乏性貧血の診断・診断基準	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第3版, 22-26.	参考
5.4-28	内田　立身	鉄欠乏性貧血の治療指針	-	国内	鉄剤の適正使用による 貧血治療指針 改訂第2版, 10-17.	参考
5.4-29	日医工株式会社	フェジン静注40mg適正使用のお願い	-	国内	-	参考
5.4-30	日医工株式会社	フェジン静注40mg添付文書(2014年10月改訂版)	-	国内	-	参考
5.4-31	日本アレルギー学会	アナフィラキシーの誘因	-	国内	アナフィラキシー ガイドライン. 2014; 5-9.	参考
5.4-32	Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S , et al.	The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress.	-	海外	Free Radic Biol Med, 2013, 65:1174-94	参考