

フェインジェクト静注 500 mg

第 2 部 CTDの概要

2.5 臨床に関する概括評価

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価	5
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	7
2.5.1.2 鉄欠乏性貧血の臨床的・病態的側面	7
2.5.1.2.1 鉄欠乏性貧血の病態	7
2.5.1.2.2 鉄欠乏性貧血の診断	8
2.5.1.3 鉄欠乏性貧血の治療	9
2.5.1.3.1 治療法	9
2.5.1.3.2 既存の静注鉄剤による治療の課題点	9
2.5.1.4 開発の経緯	10
2.5.1.4.1 海外の開発	10
2.5.1.4.2 本邦での開発	11
2.5.1.4.2.1 臨床データパッケージ	12
2.5.1.4.2.2 PMDA からの助言	13
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守	18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	18
2.5.2.1 本邦で実施した臨床試験で使用した製剤	18
2.5.2.2 本邦で実施した臨床試験で用いた総鉄分析法	18
2.5.2.3 VIT-IV-CL-001 試験（参考資料）	18
2.5.2.4 VIRD-VIR-45-IM 試験（参考資料）	20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	21
2.5.3.1 本邦での臨床試験（Z213-01 試験）	21
2.5.3.1.1 Z213-01 試験における薬物動態	21
2.5.3.1.2 Z213-01 試験における薬力学	24
2.5.3.2 海外臨床薬理試験（参考資料）	25
2.5.3.2.1 海外臨床試験における薬物動態	26
2.5.3.2.2 海外臨床試験における薬力学	28
2.5.3.3 免疫原性	32
2.5.3.4 臨床薬理に関する結論	33
2.5.4 有効性の概括評価	33
2.5.4.1 評価資料とする臨床試験	33
2.5.4.2 試験デザインの考察	33
2.5.4.2.1 試験デザイン	33
2.5.4.2.1.1 Z213-02 試験	33
2.5.4.2.1.2 Z213-03 試験	34

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.2.2	対象患者	34
2.5.4.2.2.1	Z213-02 試験	35
2.5.4.2.2.2	Z213-03 試験	35
2.5.4.2.3	有効性の評価項目および解析	36
2.5.4.3	主要な有効性の結果の考察	38
2.5.4.3.1	被験者背景	38
2.5.4.3.2	解析対象集団	38
2.5.4.3.3	累積投与鉄量および投与遵守状況	39
2.5.4.3.4	有効性主要評価項目:投与開始後 12 週時までのヘモグロビン 最大変化量	39
2.5.4.3.5	有効性副次評価項目	41
2.5.4.3.6	人口統計学的特性および他の基準値の特性の影響	42
2.5.4.4	有効性の結論	45
2.5.5	安全性の概括評価	45
2.5.5.1	静注鉄剤に見られる特徴的有害事象	46
2.5.5.2	安全性の評価方法	47
2.5.5.3	非臨床試験成績から得られた毒性学的情報	48
2.5.5.4	対象集団	48
2.5.5.5	暴露状況 (2.7.4.1.2)	50
2.5.5.6	有害事象	51
2.5.5.6.1	比較的よく見られる有害事象 (2.7.4.2.1.1)	51
2.5.5.6.2	死亡およびその他の重篤な有害事象	53
2.5.5.6.3	重要な有害事象	53
2.5.5.7	臨床検査	54
2.5.5.7.1	臨床検査値の変化 (2.7.4.3.1)	54
2.5.5.7.2	臨床検査の異常変動 (2.7.4.3.1)	54
2.5.5.8	部分集団解析	54
2.5.5.8.1	内因性要因 (2.7.4.5.1)	54
2.5.5.8.2	外因性要因	55
2.5.5.9	特に考慮すべき安全性事項	55
2.5.5.9.1	過敏症	55
2.5.5.9.2	低リン血症	56
2.5.5.9.3	過量投与	57
2.5.5.10	製造販売後の使用経験 (2.7.4.6)	57
2.5.5.11	安全性に関する結論	58
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	58
2.5.6.1	治療の背景	58

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.6.1.1	疾患または症状	58
2.5.6.1.2	現行の治療	59
2.5.6.2	ベネフィット	60
2.5.6.3	リスク	61
2.5.6.3.1	過敏症／アナフィラキシー反応	62
2.5.6.3.2	過量投与／鉄過剰症	62
2.5.6.3.3	肝障害患者に対する安全性	62
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	63
2.5.6.5	補遺	63
2.5.7	参考文献	64

表

表 2.5.1-1.	鉄欠乏性貧血と貧血のない鉄欠乏の診断基準	9
表 2.5.1-2.	簡易総投与鉄量算出表	11
表 2.5.1-3.	臨床データパッケージ	12
表 2.5.1-4.	対面助言時の相談ごとの実施時期、主要な相談内容・機構の 見解および相談後の対応	14
表 2.5.3.1-1.	Z213-01 試験における全血清鉄の PK パラメータ (ノンコ ンパートメント解析)	23
表 2.5.4.2-1.	有効性についての部分集団解析	38
表 2.5.4.3-1.	Z213-02 試験でのヘモグロビン最大変化量 共分散分析 (FAS)	40
表 2.5.4.3-2.	Z213-02 試験でのヘモグロビン最大変化量 (FAS)	40
表 2.5.4.3-3.	Z213-03 試験でのヘモグロビン最大変化量 (FAS)	41
表 2.5.5-1.	安全性評価に用いた臨床試験の要約	45
表 2.5.5.2-1.	本邦で実施した鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床試験の 安全性評価項目と調査時期	47
表 2.5.5.4-1.	本邦で実施した臨床試験の対象患者と主要な選択基準	49
表 2.5.5.4-2.	本邦で実施した臨床試験における被験者の性別および年齢 (安全性解析対象集団)	50
表 2.5.5.6-1.	有害事象の要約 (安全性解析対象集団)	51

図

図 2.5.3.1-1.	Z213-01 試験における全血清鉄の平均の推移	22
図 2.5.3.1-2.	Z213-01 試験における用量相関性の解析	24
図 2.5.3.2-1.	VIT-IV-CL-03 試験における全血清鉄の平均値の推移	27

2.5 臨床に関する概括評価

図 2.5.3.2-2.	VIT-IV-CL-02 試験における血清フェリチンの平均値の推移....	29
図 2.5.3.2-3.	VIT-IV-CL-03 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移.....	30
図 2.5.3.2-4.	VIT-IV-CL-03 試験における血清フェリチンの平均値の推移....	31
図 2.5.3.2-5.	VIT-IV-CL-03 試験における血清トランスフェリンの平均値 の推移	31
図 2.5.3.2-6.	VIT-IV-CL-03 試験における TSAT の平均値の推移.....	32

2.5 臨床に関する概括評価

略語および専門用語一覧

本概要で使用する略語および専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance
AST	Aspartate aminotransferase
AUC ₀₋₂₄	Area under the serum concentration-time curve from 0 to 24 hours
AUC ₀₋₇₂	Area under the serum concentration-time curve from 0 to 72 hours
AUC _{0-t}	Area under the serum concentration-time curve from 0 to the last measurable point
BMI	Body mass index
Ca	Calcium
Cl	Chloride
CL	Clearance
C _{max}	Maximum serum concentration
CRP	C-reactive protein
ESA	Erythropoiesis stimulating agents
FAS	Full analysis set
Fe	Iron
GCP	Good clinical practice
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase
GPT	Glutamic pyruvic transaminase
ICP-MS	Inductively coupled plasma - mass spectrometry
K	Potassium
LDH	Low-density lipoprotein
Max	Maximum
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
Min	Minimum
MRT	Mean residence time
n	Statistical number of observation
Na	Sodium
NC	Not calculated

2.5 臨床に関する概括評価

略語	省略していない表現
PD	Pharmacodynamics
PET	Positron emission tomography
pH	Hydrogen ion exponent
PK	Pharmacokinetics
PPS	Per protocol set
PSUR	Periodic safety update report
QT	ECG interval
QTc	Corrected QT interval
SD	Standard deviation
SmPC	Summary of product characteristics
SMQ	Standardised MedDRA queries
SUV	Standard uptake value
$t_{1/2}$	Elimination half-life at terminal phase
$t_{1/2}(\alpha)$	Elimination half-life until 72 hours after administration
TfR	Transferrin receptor
TIBC	Total iron binding capacity
$T_{\max}$	Time to reach the maximum serum concentration
TSAT	Transferrin saturation
UIBC	Unsaturated iron binding capacity
$V_{d,area}$	Distribution volume from Z phase
$V_{d,ss}$	Distribution volume at steady state
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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。

本剤は、静脈内投与後、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とされている¹⁾。本剤から分離した三価鉄は、この後、内因性鉄と同様のプロセスを辿る。すなわち、三価鉄は six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 という酵素により二価鉄に還元される。二価鉄は divalent metal transporter 1 などの鉄輸送体により細胞質の鉄プールへ輸送される。細胞質の鉄プールの鉄はミトコンドリアや標的タンパク質に輸送されるかフェロポーチンにより細胞外へ輸送され、生体内利用される。

薬効分類は「鉄化合物製剤 (薬効分類番号 3222) 」である。

2.5.1.2 鉄欠乏性貧血の臨床的・病態的側面

2.5.1.2.1 鉄欠乏性貧血の病態

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、世界保健機構の基準では、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²⁾。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、およそ女性 17%、男性 11%である³⁾。

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⁴⁾。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⁵⁾。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⁵⁾。

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

2.5 臨床に関する概括評価

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⁶⁾。

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) 鉄供給の低下の 2 つに大別できる⁷⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。

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²⁾。

2.5.1.2.2 鉄欠乏性貧血の診断

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²⁾。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⁹⁾。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を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¹⁰⁾。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 2.5.1-1)⁹⁾。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。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-1. 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

2.5.1.3 鉄欠乏性貧血の治療

2.5.1.3.1 治療法

鉄欠乏性貧血は鉄剤の投与により治療できる¹¹⁾。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、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、副作用が強く経口鉄剤が飲めない、出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない、消化器疾患で内服が不適切、鉄吸収が極めて悪い、または透析や自己血輸血の際の鉄補給の場合とされる¹¹⁾。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る、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¹¹⁾。含糖酸化鉄（フェジン静注 40 mg）の添付文書には、総投与鉄量の計算方法の参考として中尾式（式 2.5.1.3-1）が挙げられている¹²⁾。

式 2.5.1.3-1：中尾式

$$\text{必要鉄量 (mg)} = \{ 2.72 \times (16 - \text{ヘモグロビン値}) + 17 \} \times \text{体重 (kg)}$$

2.5.1.3.2 既存の静注鉄剤による治療の課題点

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

2.5 臨床に関する概括評価

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¹²⁾。

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¹¹⁾。しかし、1 日投与鉄量が最大 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、漫然とした継続投与を助長し、鉄過剰をきたすおそれもある。

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ことが必要で、その都度計算を要する煩雑さがあり、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。

2.5.1.4 開発の経緯

2.5.1.4.1 海外の開発

本剤は 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 年 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、単回投与鉄量は 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

2.5 臨床に関する概括評価

の静注鉄剤に対する、簡易総投与鉄量算出表（表 2.5.1-2）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 2.5.1-2. 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であった。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 年 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。

2.5.1.4.2 本邦での開発

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。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との対面助言に基づき、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

2.5 臨床に関する概括評価

患者に対する本剤の有効性及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。なお、総投与鉄量は、既存静注鉄剤で用いられている、患者ごとに体重とヘモグロビン濃度に基づき計算する方法ではなく、本剤の海外での用法および用量を参考とし、対面助言の結果に基づき、1,000 mg または 1,500 mg から選択する方法を採用することで誤投与が起きにくい方法とした。

2.5.1.4.2.1 臨床データパッケージ

臨床データパッケージは、本邦で実施した臨床試験 3 試験、および海外で実施した臨床薬理試験（参考資料）で構成した（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3. 臨床データパッケージ

資料 区分	試験番号	試験 の相	試験デザイン	目的	被験者数 (投与例)	対象患者
評価 資料	Z213-01	Ib	単回投与用量漸増法による単施設非盲検	安全性 忍容性 PK/PD	24	鉄欠乏性貧血患者
	Z213-02	III	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較	有効性 安全性	238 (本剤：119、 含糖酸化鉄：119)	過多月経を伴う 鉄欠乏性貧血患者
	Z213-03	III	多施設共同非盲検 非対照	安全性 有効性	39	消化器障害に伴う 鉄欠乏性貧血患者
参考 資料	VIT-IV-CL-001	I/II	単施設非盲検単用量	鉄動態	6 (鉄欠乏性貧血：3、 腎性貧血：3)	鉄欠乏性貧血または 腎性貧血患者
	VIRD-VIT-45-IM	II	単施設非盲検単用量	鉄動態	4 (鉄欠乏性貧血：3、 腎性貧血：1)	鉄欠乏性貧血または 腎性貧血患者
	VIT-IV-CL-02	I/II	無作為化単施設二重盲 検プラセボ対照	PK/PD 安全性	32 (本剤：24、 プラセボ：8)	軽度鉄欠乏性貧血 患者
	VIT-IV-CL-03	II	多施設共同非盲検 非対照	PK/PD 安全性	46	鉄欠乏性貧血患者

2.5.1.4.2.2 PMDA からの助言

本邦での開発の妥当性を協議するために、20■年■月■日、20■年■月■日、20■年■月■日および20■年■月■日に PMDA との対面助言を実施した。相談ごとに実施時期、主要な相談内容・機構の見解および相談後の対応を表 [2.5.1-4](#) に示した。相談ごとの対面助言記録は、1.13.2.1 ~ 1.13.2.3 に添付した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-4. 対面助言時の相談ごとの実施時期、主要な相談内容・機構の見解および相談後の対応

相談 (平成 年 月 日)	
主要な相談内容・機構の見解	相談後の対応
相談 相談にて相談した。 相談にて相談した。	相談 相談にて相談した。 相談にて相談した。
相談 (平成 年 月 日)	
主要な相談内容・機構の見解	相談後の対応
相談 相談にて相談した。 相談にて相談した。	相談 相談にて相談した。 相談にて相談した。

2.5 臨床に関する概括評価

[illegible]

2.5 臨床に関する概括評価

[illegible]

2.5 臨床に関する概括評価

相談内容・対応状況	
主要な相談内容・機構の見解	相談後の対応
[redacted] 相談 [redacted] ([redacted] 平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施)	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]を実施した。
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]を記録した。
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]を実施した。
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]を実施した。 [redacted]
[redacted]	[redacted]を組み入れた。

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請で評価資料として提出する臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、医薬品医療機器等法第14条第3項および第80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、標準業務手順書、ならびに治験実施計画書を遵守して実施された。また、参考資料として提出する臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則および実施国の規制要件を遵守して実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は静脈注射または点滴静脈注射のいずれかで使用される製剤であるため、本邦では、バイオアベイラビリティ、食事の影響および生物学的同等性を検討する試験は行っていない。なお、海外では、鉄の放射性同位体で標識した本剤を用いた鉄動態及び赤血球の取り込みが検討され、8時間以内に投与された大部分が骨髄、肝臓および脾臓に分配され、6～9日間で赤血球利用率が急速に増加したことが示された（VIT-IV-CL-001試験：参考資料）。さらに、静注以外での非経口投与について、筋肉注射を検討した（VIRD-VIR-45-IM試験：参考資料）。

2.5.2.1 本邦で実施した臨床試験で使用した製剤

本邦で実施した臨床試験では、2 mL バイアル（鉄として100 mgに相当するカルボキシマルトース第二鉄を含む）と10 mL バイアル（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む）の2種類の製剤を使用した。すべての臨床試験で使用した10 mL バイアル製剤は、添加物の組成を含めて本邦で市販予定の製剤と同一である。

2.5.2.2 本邦で実施した臨床試験で用いた総鉄分析法

本邦で実施した臨床試験では、血清及び尿中の総鉄濃度を誘導結合プラズマ質量分析法（以下、ICP-MS）で分析した。ICP-MSによる分析は十分な真度と精度を有することを確認した。また、保存安定性は分析されるまでの期間の安定性を保証するものであった。

2.5.2.3 VIT-IV-CL-001 試験（参考資料）

本剤の鉄動態に関するデータ、および赤血球への放射性標識鉄の取り込み（赤血球利用率：薬力学）に関するデータを得るために、鉄欠乏性貧血患者または鉄欠乏でない腎性貧血患者を対象に、単施設非盲検第I/II相試験を実施した。

2.5 臨床に関する概括評価

全 6 例の被験者は、ヘモグロビンが 90 ~ 130 g/L、血清フェリチンが 30.0 ng/mL 未満（鉄欠乏性貧血患者）または 200 ng/mL 未満（腎性貧血患者）という適格性基準を満たした。腎性貧血患者の血清フェリチンの適格基準値が高いことは、2004 年の慢性腎不全患者の貧血管理のための改訂版欧州ベストプラクティスガイドライン¹³⁾に沿ったものである。腎性貧血患者は臨床的に機能的鉄欠乏症を有するため、鉄需要の増加にもかかわらず血清フェリチンが正常または高値を示す^{4),14)}。

試験期間中、被験者に $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ で標識した本剤（鉄として 100 mg、放射能量 20 MBq 相当）を単回静脈注射した。放射性標識鉄の取り込みおよび鉄動態を測定するため、投与後 0 ~ 8 時間まで、肝臓、脾臓、骨髄および心室の陽電子放出断層撮影（PET）を実施した。薬力学的特性を明らかにするために、赤血球利用率を 24 日間の追跡期間中に血液試料で算出した。ヘモグロビン、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）および血清フェリチンのような鉄代謝に関するパラメータの測定と合わせ、ヒトにおける本剤の有効性に関する最初のデータが得られた。さらに予備的な安全性評価を実施した。ヘモグロビン、血清鉄、TIBC および血清フェリチンについて、治療前後の中央値、平均値、標準偏差、ならびに治療前後の変化を含む記述統計解析を行った。

この試験結果は Beshara らにより報告されている¹⁵⁾。

PET での鉄動態評価により、本剤の血液循環への急速な分布が観察された。投与後 8 時間には、投与された鉄の大部分が血中から肝臓、脾臓および骨髄に移行した。本剤の最終相の $t_{1/2}$ は約 16 時間と算出された^{16),17),18)}。本剤は、骨髄において、肝臓および脾臓より高い組織移行性を示した（SUV はそれぞれ約 60、27、および 16 であった）。血漿から骨髄への移行速度定数は、血中鉄濃度にかかわらず一定であり、本試験の投与量では骨髄への輸送系の飽和がなかったことが示された。骨髄への移行速度定数は、肝臓への移行速度定数の最大約 16 倍であった。

すべての被験者で、赤血球利用率は 6 日目から 9 日目まで急速に増加した。その後、赤血球利用率は緩やかに増加した。鉄欠乏性貧血患者は、投与後 24 日で 91 ~ 99% の赤血球利用率を示し、腎性貧血患者では 61 ~ 84% であった。ヘモグロビン（平均値 $\pm$ SD）はベースライン（ 117.7 ± 10.9 g/L）から 16 日目（ 126.0 ± 3.6 g/L）まで上昇し、残りの期間は安定していた。TSAT（平均値 $\pm$ SD）は 1 日目に著しく増加し（ベースライン時の $17.73 \pm 15.25\%$ に対して $74.18 \pm 22.62\%$ ）、2 日目にベースラインまで低下した。

静脈注射の場合、本剤（鉄として 100 mg 相当）は、良好な安全性および高い忍容性を示すと考えられた。

結論

PET での鉄動態評価で、本剤は血液への急速な分布が観察され、8 時間では、投与された鉄の大部分は血液から肝臓、脾臓および骨髄に移行した。本剤は、脾臓および肝臓に比べ、骨髄への組織移行性がより高いことが示された。標的臓器である脾臓および肝臓の細網内皮系による取り込みは、本剤の安全性を反映している。赤血球利用率は、最初の 6 ~ 9 日間に

2.5 臨床に関する概括評価

急速に増加し、鉄補充治療における本剤の潜在的有効性を示した。24 日後の鉄の赤血球利用率は、鉄欠乏性貧血患者（91～99%）で腎性貧血患者（61～84%）よりも高かった。静脈注射の場合、本剤（鉄として 100 mg 相当）は良好な忍容性を示した。

2.5.2.4 VIRD-VIR-45-IM 試験（参考資料）

3 例の鉄欠乏性貧血患者と 1 例の腎性貧血患者を対象に、本剤の有効性評価を目的とした単施設非盲検第 II 相臨床試験を実施した。 ^{59}Fe で標識された本剤を単回筋肉注射後、分布と赤血球への ^{59}Fe の取り込みを測定することで本剤の有効性を評価した。主要なパラメータとして、本剤の投与 160 日後まで血漿および赤血球中の ^{59}Fe の評価を実施した。副次的評価項目として、注射部位での ^{59}Fe 活性を測定した。本剤の安全性の評価のために、有害事象および臨床検査パラメータを記録した。

各被験者に、放射能量 0.2 MBq に相当する ^{59}Fe で標識された本剤の 2 mL 溶液（鉄として 100 mg、放射能量 0.2 MBq 相当）を臀部に筋肉注射した。

鉄動態および有効性評価のために、 ^{59}Fe の分布および赤血球への取り込みを測定した。血中の ^{59}Fe は投与後 0～96 時間、および投与後 160 日までの定められたポイントで測定した。注射部位の ^{59}Fe は投与後 15 分間に 2 回、その後は投与 1、2、3、4 および 6 時間後に測定した。血清および赤血球中の ^{59}Fe 測定のための血液採取と同時に 160 日目まで注射部位での測定を実施した。 ^{59}Fe の測定はガンマ線測定により行った。

結果は、各被験者のデータを別々に提示した。最終的な有効性パラメータは、血中放射能濃度に血液量を掛けて算出した値（血中の ^{59}Fe の総量）を投与した ^{59}Fe の量で割ることで算出した。血漿中の放射能半減期は、時間に対する放射能推移から算出し、記述統計解析を行った。注射部位での放射能半減期も記述統計解析を実施した。

さらに予備的な安全性評価を実施した。

この試験結果は 2.7.1 に要約した。放射性崩壊の物理的半減期で補正された ^{59}Fe の測定値は、すべての被験者で時間経過と共に減少した。3 例の被験者の血漿中の放射能推移は 2 コンパートメントモデルにより解析した。残りの 1 例は、1 コンパートメントモデルにより解析した。初期消失相は、速度的に（ $t_{1/2} = 0.6 \sim 5.4$ 時間）大きな個体差が認められた。最終消失相は被験者間での相違は小さく、 $t_{1/2}$ は 74～120 日であった。

赤血球への鉄の取り込みが反映された血液中 ^{59}Fe の解析から、4 例中 3 例でおよそ 160 日後に赤血球取り込みがプラトーに達したか飽和したことが示された。

結論

筋肉注射した場合、本剤は高い忍容性を示した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本邦では、フェインジェクト静注 500 mg (以下、本剤) の薬物動態および薬力学を確認するための鉄欠乏性貧血患者を対象とした単回投与用量漸増法による第 Ib 相臨床薬理試験 (Z213-01 試験) を実施した。海外では、本剤の単回投与での薬物動態および薬力学を検討した VIT-IV-CL-02 試験、および反復投与での薬物動態および薬力学を検討した VIT-IV-CL-03 試験が実施されている (参考資料)。

これまでの海外での使用経験からは催不整脈性のリスクは示唆されていない。また、鉄と糖の複合体である本剤の特性より QT/QTc 間隔延長の影響がある可能性は低いと考えられることから、海外も含め、これまでに QT/QTc 評価試験は実施されていない。なお、Z213-01 試験では登録された 24 例すべてにおいても臨床的に問題となる心電図所見は認められていない。

2.5.3.1 本邦での臨床試験 (Z213-01 試験)

2.5.3.1.1 Z213-01 試験における薬物動態

Z213-01 試験では、鉄欠乏性貧血患者を対象に本剤を単回静脈内投与 (鉄として 100、500、800、1,000 mg) した際の薬物動態を検討した。本剤の主要な薬物動態的評価項目は全血清鉄濃度 (本剤中の鉄を含む血清鉄濃度) とした。スクリーニング時、治験薬投与開始前 24 時間および治験薬投与開始前 10 分の 3 時点の平均値をベースライン値とし、本剤投与後の全血清鉄の定量値からベースライン値を引いた値を補正全血清鉄濃度とした。補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した $C_{\max}$ または AUC_{0-t} と投与量を対数変換し、その直線回帰式の傾きの点推定と 95%信頼区間を求めた。傾きの点推定値が 0.85 ~ 1.15 の範囲であれば、用量比例性ありと判定した。

補正全血清鉄濃度の平均値の推移図を投与群ごとに図 2.5.3.1-1 に示した。本剤を鉄として 100 ~ 1,000 mg 投与したいずれの群においても、投与開始後速やかに補正全血清鉄濃度は増加した。

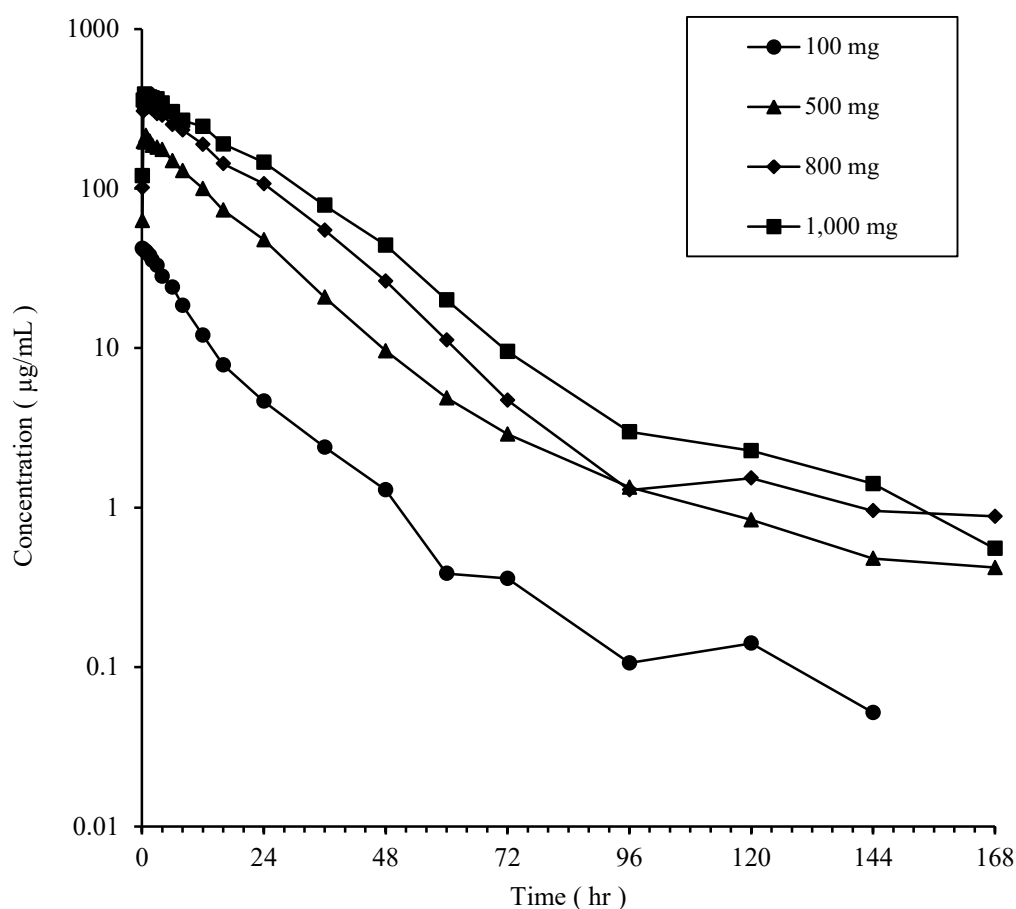


図 2.5.3.1-1. Z213-01 試験における全血清鉄の平均の推移

各群における全血清鉄の薬物動態パラメータを表 2.5.3.1-1 に示した $T_{\max}$ は、0.250 ~ 1.00 時間であった。その後、半減期 42.2 ~ 89.1 時間で消失した。投与量 100 mg における CL は 6 例中 5 例の最終相で消失を示す濃度ポイントが 3 ポイント以上得られなかったため、1 例のみからの算出となり、4.77 mL/min を示したが、投与量 500 ~ 1,000 mg における CL は 1.94 ~ 2.47 mL/min でほぼ一定であった。投与量 100 および 500 mg における $V_{d,ss}$ は、投与量 800 および 1,000 mg における $V_{d,ss}$ より高い傾向を示した。この差の原因として投与量 100 mg における $V_{d,ss}$ は 1 例のみからの算出値であったこと、投与量 500 mg における $V_{d,ss}$ は $3,480 \pm 1,680$ mL (mean $\pm$ SD) と比較的高いバラつきを示したことが考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.3.1-1. Z213-01 試験における全血清鉄の PK パラメータ (ノンコンパートメント解析)

Parameter: Serum iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Mean ($\pm\text{SD}$)	42.5 (6.2)	218 (27)	344 (64)	403 (45)
$T_{\max}$ (h)	Mean ($\pm\text{SD}$)	0.250 (0.258)	1.00 (0.39)	0.833 (0.342)	1.00 (0.61)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Mean ($\pm\text{SD}$)	465 (88)	3,400 (570)	6,560 (1190)	8,680 (1200)
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Mean ($\pm\text{SD}$)	386 (62)	2,610 (360)	4,710 (810)	5,860 (870)
AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Mean ($\pm\text{SD}$)	453 (100)	3,300 (540)	6,410 (1,180)	8,420 (1,130)
$t_{1/2}$ (h)	Mean ($\pm\text{SD}$)	62.7 (NC)	89.1 (93.0)	70.5 (28.0)	42.2 (24.2)
$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	Mean ($\pm\text{SD}$)	8.89 (1.50)	11.0 (1.4)	9.39 (2.68)	10.9 (2.5)
CL (mL/min)	Mean ($\pm\text{SD}$)	4.77 (NC)	2.47 (0.42)	2.05 (0.43)	1.94 (0.28)
$V_{d, \text{area}}$ (mL)	Mean ($\pm\text{SD}$)	25,800 (NC)	17,900 (16600)	12,200 (4100)	7,490 (5380)
$V_{d, \text{ss}}$ (mL)	Mean ($\pm\text{SD}$)	4,120 (NC)	3,480 (1,680)	2,760 (630)	2,620 (570)
MRT (h)	Mean ($\pm\text{SD}$)	14.4 (NC)	24.6 (14.7)	22.7 (2.7)	22.5 (1.8)

Source: Study Report Z213-01, Text Table 11.4.1.1-3 ~ 11.4.1.1-6

NC: not calculated

補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した $C_{\max}$ および AUC_{0-t} と投与量との相関性を図 2.5.3.1-2 に示した。投与鉄量と $C_{\max}$ を対数表記した際の直線回帰式の傾きは、0.99 (95%信頼区間: 0.92 ~ 1.06) で、用量比例性ありと判定した。また、投与鉄量と AUC_{0-t} を対数表記した際の直線回帰式の傾きは、1.27 (95%信頼区間: 1.19 ~ 1.35) で、高用量において用量比例以上の増加を認めた。

2.5 臨床に関する概括評価

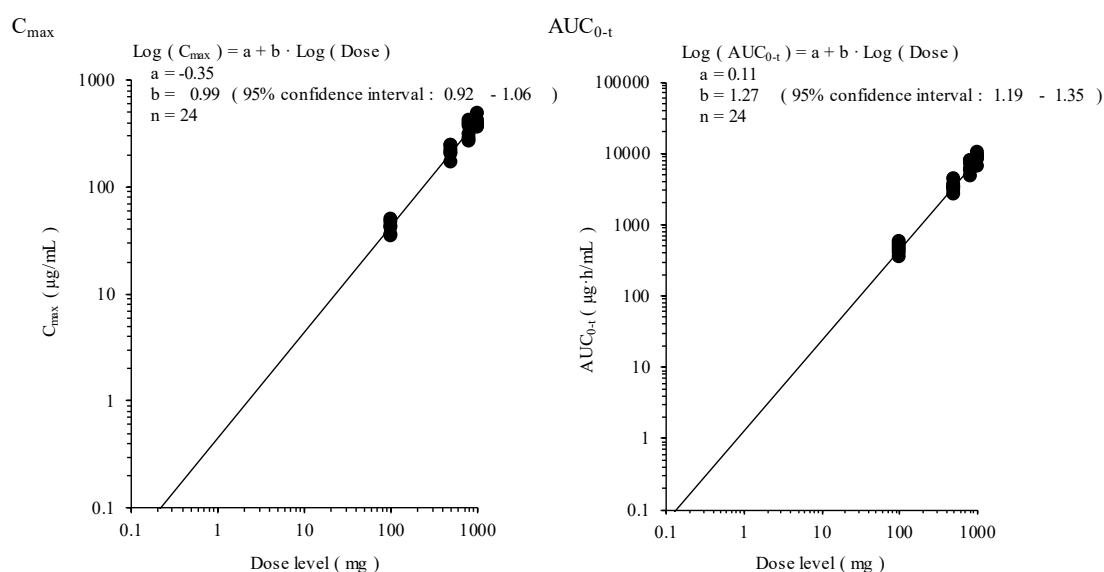


図 2.5.3.1-2. Z213-01 試験における用量相関性の解析

全ての投与群において、投与後 72 時間までに投与された鉄量の 0.1%が尿中に排泄され、全身クリアランスに対する腎クリアランスの割合は極めて小さく、尿中に鉄はほとんど排泄されなかった。

2.5.3.1.2 Z213-01 試験における薬力学

下記の薬力学的パラメータを Z213-01 試験で解析した。

- 血清フェリチン
- 血清トランスフェリン
- 不飽和鉄結合能 (UIBC)
- トランスフェリン飽和度 (TSAT)
- ヘモグロビン
- 網状赤血球数

血清フェリチン

血清フェリチン濃度の用量依存的な増加が認められた。

血清トランスフェリン

血清トランスフェリン濃度は、すべての投与群で緩やかな低下傾向が認められた。

2.5 臨床に関する概括評価

UIBC

UIBC は、500、800 および 1,000 mg 群では投与開始後速やかに低下し、100 mg 群では投与開始後緩やかに低下した。

TSAT

TSAT は、500、800 および 1,000 mg 群では投与開始後速やかに増加し、48 時間まではほぼ一定の値を保った後、低下した。100 mg 群では投与開始後緩やかに増加し、24 時間後に最大値 74.92%を示した。投与開始 120 時間後にはベースライン値まで低下した。

ヘモグロビン

8 日間の観察期間中には、100 mg ~ 1,000 mg いずれの投与群においても顕著なヘモグロビン増加は認められなかった。ヘモグロビンの増加を確認できなかった理由は、観察期間が短かったこと、および頻回にわたる採血が考えられた。単回投与後、8 日間の観察期間中にヘモグロビンの回復まで認められないことは、海外で実施された試験¹⁹⁾と同様であった。

網状赤血球数

網状赤血球数は、すべての投与群で投与開始後 24 時間から増加を始め、100 および 500 mg 群では投与開始後 120 時間に、800 および 1,000 mg 群では投与開始後 168 時間に最大値を示した。

本剤投与後、血清フェリチンの増加、UIBC の低下および TSAT の増加が認められ、その値は投与量に依存した。血清トランスフェリンは、すべての投与群で緩やかな低下傾向を認め、鉄欠乏状態の回復を示している可能性が考えられた。貧血の指標であるヘモグロビンの増加は確認できなかったが、網状赤血球数は増加していたことより、造血機能の改善が確認できた。

2.5.3.2 海外臨床薬理試験（参考資料）

海外（ドイツ、リトアニアおよびロシア）の鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤を静脈内投与した時の薬物動態学的、薬力学的および安全性のデータを得るために、鉄として 100 ~ 1,000 mg 相当の本剤を単回投与する第 I/II 相用量設定試験（VIT-IV-CL-02 試験）および単回投与鉄量 500 または 1,000 mg で総投与鉄量まで本剤を投与する第 I/II 相用量設定試験（VIT-IV-CL-03 試験）を実施した。また、本剤の放射標識体を静脈内に投与した VIT-IV-CL-001 試験により、本剤の鉄動態を検討した。

VIT-IV-CL-02 試験および VIT-IV-CL-03 試験では、被験者のヘモグロビンと体重から Ganzoni 式^{20),21)}で算出した必要鉄量に基づき、各用量群での適格性を判断した。VIT-IV-CL-03

2.5 臨床に関する概括評価

試験では、単回投与鉄量 500 または 1,000 mg のいずれかの用量で反復投与を行う 2 群を設定し、そのうち 1 つに被験者を無作為に割付けた。

2.5.3.2.1 海外臨床試験における薬物動態

いずれの試験でも、主要な薬物動態的評価項目は全血清鉄濃度（本剤中の鉄を含む血清鉄濃度）であった。

VIT-IV-CL-02 試験では、全血清鉄濃度に関する薬物動態パラメータを算出した。VIT-IV-CL-02 試験では、全血清鉄濃度を投与前日から投与後 8 日目までに数回測定した。VIT-IV-CL-03 試験では、全血清鉄濃度を $T_{\max}$ 付近と底値となるタイミングで測定した。すべての変数は、記述統計で要約した。AUC および $C_{\max}$ の用量比例性を、体重あたりの投与量で調整したパラメータでの分散分析（ANOVA）で評価した。

VIT-IV-CL-02 試験では、鉄として 100～1,000mg の本剤を軽度鉄欠乏性貧血患者に単回静脈注射または点滴静脈注射した。全血清鉄濃度は本剤の投与後、急速に増加した。 $T_{\max}$ は、必ずしも投与直後とは限らなかった。本剤の用量の増加は $T_{\max}$ の遅延をもたらし、鉄として 800 mg～1,000 mg の用量では $T_{\max}$ は約 1 時間かそれ以上遅延した。 $C_{\max}$ および AUC、特に AUC については、比例的ではないが用量依存的に増加した。高用量で用量直線性から外れたのは、主に 3 例の被験者の薬物動態プロファイルが原因であった。

ノンコンパートメント分析では、MRT は 24 時間未満であり、血清中の半減期は 10.5～19.0 時間であった。CL は 2.6～3.4 mL/min であった。 $V_{d,ss}$ は 2.6～4.7 L であった。全血清鉄の薬物動態プロファイルをより良く特徴づけるために 100 mg 群では 24 時間、500、800 および 1,000 mg 群では 72 時間までのデータを使用し、薬物動態パラメータを求めた。その結果、24 時間又は 72 時間までの全血清鉄濃度から算出した $C_{\max}$ および $T_{\max}$ を定量下限までの全血清鉄濃度から算出した $C_{\max}$ および $T_{\max}$ と比較したところ、すべての投与群で同様であった。一方、24 時間または 72 時間までの全血清鉄濃度から算出した $t_{1/2}$ 、MRT、 $V_{d,ss}$ は、定量下限までの全血清鉄濃度から算出した値よりもわずかに低かった。

本剤は 1 相性に消失した。本試験で使用した尿中の鉄濃度のアッセイ方法は、低濃度の全尿中鉄を正確に定量できなかったため、真の全尿中鉄濃度および腎クリアランスを確実に評価することはできなかった。しかしながら、鉄の腎排泄は無視できるほど小さく、本剤の全体的な排泄に寄与しないと考えられた。

消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者を対象とした VIT-IV-CL-03 試験では、投与開始後遅くとも 1 時間以内に全血清鉄濃度の速やかな増加が観察された（500 mg 群：154.1 µg/mL、1,000 mg 群：306.4 µg/mL、[図 2.5.3.2-1](#)）。1,000 mg 群の全血清鉄濃度は、500 mg 群と比較してほぼ 2 倍であり、投与量の上昇に伴い、全血清鉄濃度が上昇した。全血清鉄濃度の減少は緩慢で、7 日目にベースライン濃度まで低下した（両群：0.94 µg/mL）。

2.5 臨床に関する概括評価

2 回目及び 3 回目の投与時にも、投与後、速やかに全血清鉄濃度が最大値まで増加し、11 日目までにベースライン濃度に戻る同様のパターンが観察された。1,000 mg 群では被験者の必要鉄量に合わせて用量を調整したため、血清鉄濃度の上昇は、500 mg 群と同程度であった。

最終投与は被験者の必要鉄量に合わせて用量を調整したため、血清鉄濃度の上昇は顕著でなかった。2 週間および 4 週間後の追跡来院時における両群の血清鉄濃度は、投与前の値と同程度だった。

本剤の投与を繰り返しても、次の投与時までには全血清鉄はベースラインまで低下しており、蓄積性の懸念は少ない。よって、1 週間は適切な投与間隔と考えられる。

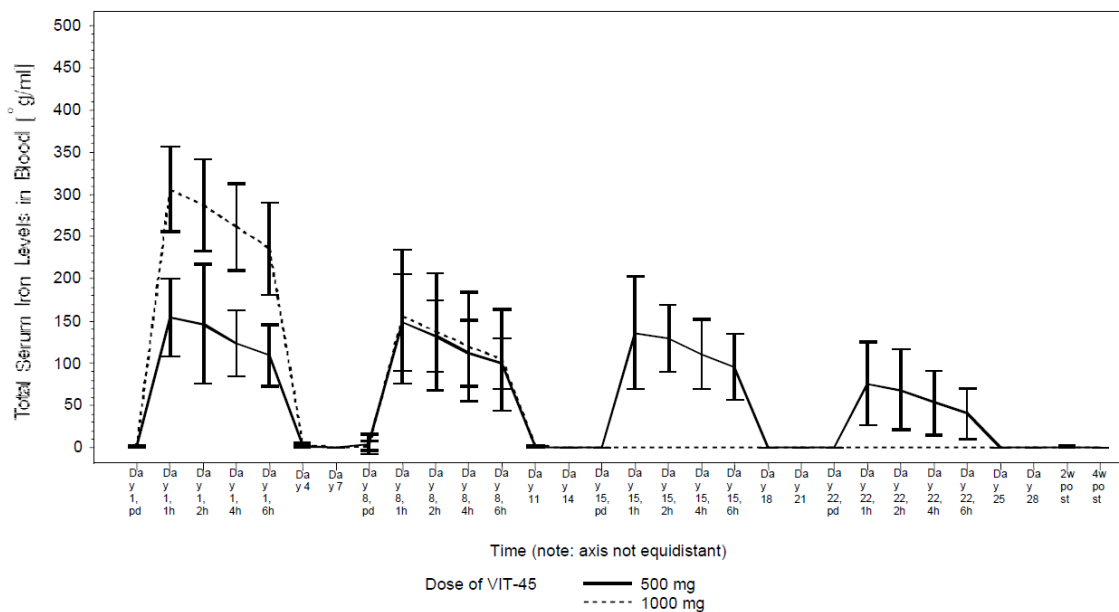


図 2.5.3.2-1. VIT-IV-CL-03 試験における全血清鉄の平均値の推移

鉄動態（吸収）

6 例（鉄欠乏性貧血 3 例、腎性貧血 3 例）の被験者に $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ で標識された本剤を静脈内に投与し、PET により鉄動態を評価した。その結果、鉄は血液循環へ急速に分布した（VIT-IV-CL-001 試験、2.5.2）。投与後 8 時間には、投与された鉄の大部分が血中から肝臓、脾臓、および骨髄に移行した（2.7.1 および引用文献 15）。本剤の取り込みは、脾臓および肝臓に比べ骨髄ではるかに高かった。赤血球利用率は投与後 6～9 日で急速に増加し、24 日での鉄欠乏性貧血患者（91～99%）の赤血球利用率は、腎性貧血患者（61～84%）よりも大きかった。これらの結果をスクロース鉄の類似研究と比較すると、同様の患者群における利用率は類似していることが示されている¹⁸⁾。VIT-IV-CL-001 試験での鉄動態学的所見は、VIT-IV-CL-02 試験および VIT-IV-CL-03 試験の結果と一致する。

2.5 臨床に関する概括評価

鉄動態（分布）

VIT-IV-CL-02 試験および VIT-IV-CL-03 試験での PK 解析により、鉄の暴露量は本剤として投与する鉄量にほぼ比例して増加することが確認された（ C_{max} 、500 mg 投与時 150 $\mu\text{g/mL}$ 、1,000 mg 投与時 320 $\mu\text{g/mL}$ 、VIT-IV-CL-03 試験）。

鉄動態（代謝）

本剤の糖鎖部分は、解糖系によって代謝される。本剤の分解生成物は、鉄、グルコース、($\alpha 1 \rightarrow 4$) グルコース 2 量体であるマルトース、オリゴマーであるマルトトリオースおよびマルトテトラオースである（2.6 および 2.4）。

鉄動態（排泄）

VIT-IV-CL-001 試験において、本剤の鉄としての最終相の $t_{1/2}$ はスクロース鉄の約 6 時間に対して、約 16 時間と算出された。VIT-IV-CL-02 試験および VIT-IV-CL-03 試験では、本剤の鉄として半減期 7～18 時間の一相性の排泄パターンを示した。腎排泄は無視できた。反復投与による鉄の蓄積は認められなかった。

薬物動態学的薬物相互作用

本剤と相互作用を示す薬物は知られていない。経口鉄剤は併用すべきでない。

2.5.3.2.2 海外臨床試験における薬力学

下記の薬力学的パラメータを VIT-IV-CL-02 試験および VIT-IV-CL-03 試験で算出した。

- ヘモグロビン
- 血清フェリチン
- 血清トランスフェリン
- TSAT

VIT-IV-CL-02 試験では、血清トランスフェリン受容体濃度（TfR）、網状赤血球数および UIBC も評価した。

本剤の反復投与の有効性を評価するため、VIT-IV-CL-03 試験で本剤の反復投与後にヘモグロビンが 20 g/L 以上上昇した患者、および各薬力学的パラメータが正常範囲に達した患者（ヘモグロビン：男性 140～180 g/L、女性 120～160 g/L；血清フェリチン：20～500 $\mu\text{g/L}$ ；TSAT：16～45%）の被験者数および被験者割合を評価した。

すべてのパラメータの測定値ならびに算出された変化量および割合は、幾何平均および幾何標準偏差を含む記述統計によって集計した。

2.5 臨床に関する概括評価

VIT-IV-CL-02 試験での薬力学的評価は、鉄として 100～1,000 mg の本剤を単回投与した後から 8 日間の観察期間中、ヘモグロビンは有意な変化を示さなかった。スクリーニング時のヘモグロビンは、本剤群 (90～125 g/L) とプラセボ群 (94～125 g/L) で同様であった。投与後のヘモグロビンは、本剤群で 88～137 g/L、およびプラセボ群で 99～130 g/L の範囲であった。軽度鉄欠乏性貧血患者では、単回投与かつ短期間でのヘモグロビンの改善は期待できなかった。

血清フェリチン濃度は、用量比例的ではないものの用量依存的に増加し、投与後約 48～120 時間にピークが認められた。プラセボ投与後の変化は認められなかった。投与群ごとの血清フェリチンの平均濃度の濃度-時間曲線を図 2.5.3.2-2 に示す。観察期間を通して、本剤投与による血清トランスフェリン濃度または TfR への影響はなかった。

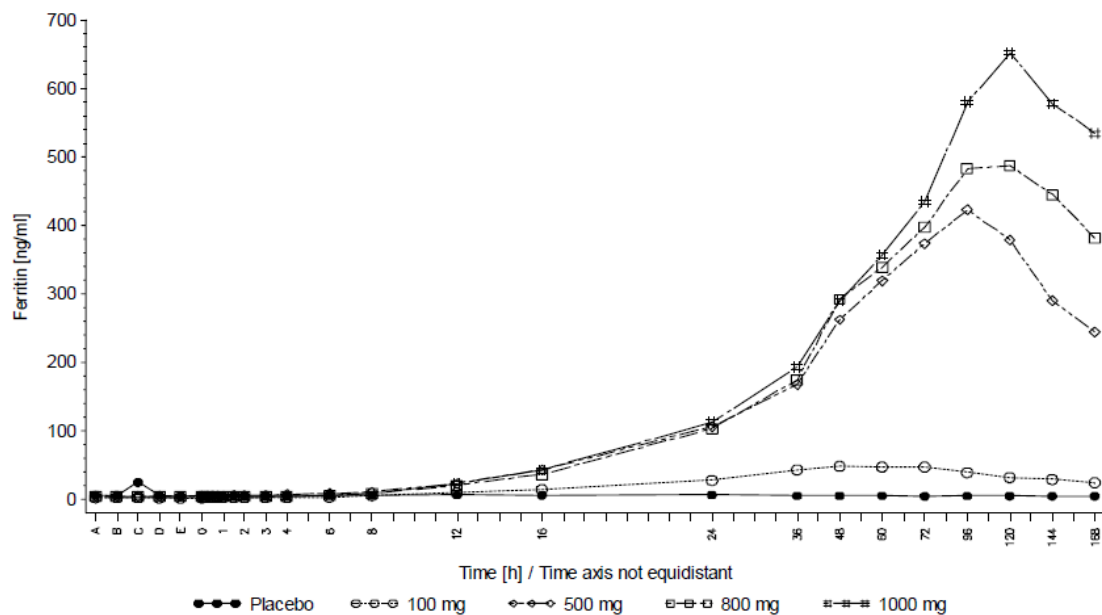


図 2.5.3.2-2. VIT-IV-CL-02 試験における血清フェリチンの平均値の推移

5%未満の UIBC または 95%を超える TSAT が示すように、鉄として 500、800 および 1,000 mg の本剤投与後の血清の鉄結合能は、本剤の投与直後すぐに飽和していると考えられた。鉄として 100 mg の本剤用量でのみ、血清の鉄結合能は完全には飽和しなかった。観察期間の終了時点においても、500 mg 群で約 1/3、800 および 1,000 mg 群では半分のタンパクが鉄結合に利用されており、このことは、治療された貧血患者での正常な所見と考えられた。

網状赤血球数は、8 日後に本剤群で明らかに増加した。追跡調査来院時には、プラセボ群では 12%だったのに対し、本剤群では 24～35%であった。この薬力学的効果は、鉄の単回投与後の貧血患者における造血機能の賦活化を示している。

VIT-IV-CL-03 試験での薬力学的特性の分析は、すべてのパラメータが鉄補充における期待通りの反応を示した。鉄を反復投与すると、被験者の 97%以上がヘモグロビンで 10 g/L 以上

2.5 臨床に関する概括評価

の臨床的に意味のある上昇を示した。7 日目以降のすべての時点で、ヘモグロビンの平均値は両群のベースラインより増加していた (図 2.5.3.2-3)。14 日目までに、500 mg 群の 30%、1,000 mg 群の 31%が少なくとも 1 時点で 20 g/L 以上のヘモグロビン増加を認めた。4 週後の追跡来院時点で、ヘモグロビンが正常化した被験者割合は、500 mg 群で 37%、1,000 mg 群で 48%であり、少なくとも 1 時点でヘモグロビンが 20 g/L 以上増加した被験者割合は、500 mg 群で 75%、1,000 mg 群で 73%であった。

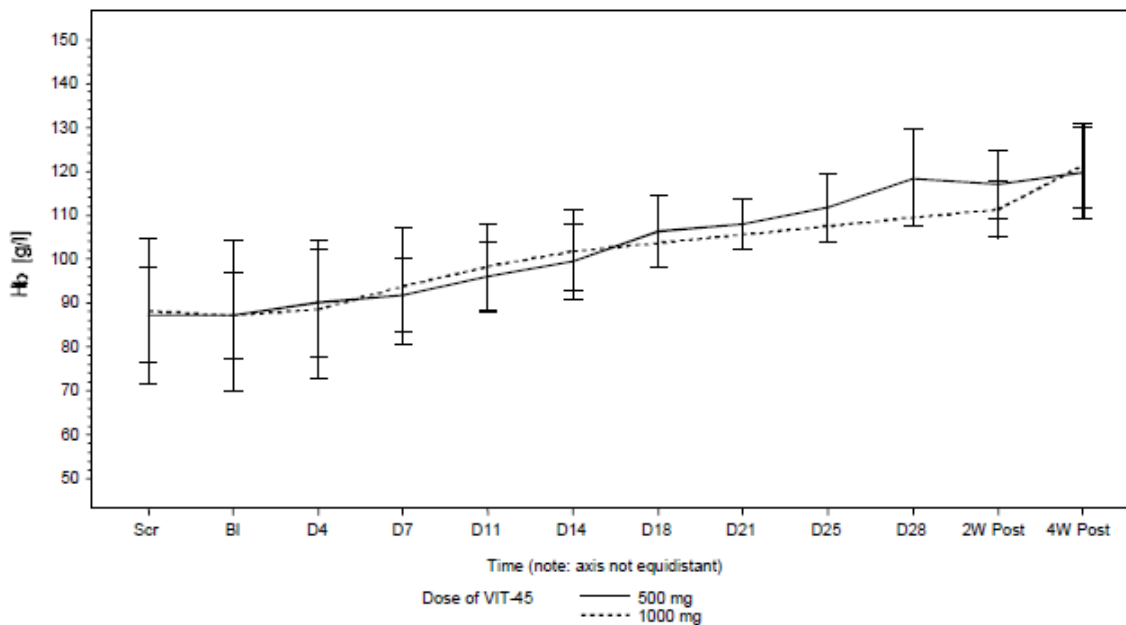


図 2.5.3.2-3. VIT-IV-CL-03 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移

両群共に、血清フェリチンはベースラインから急速に増加し、4 日目以降のすべての時点で有意に高値を示した (図 2.5.3.2-4)。血清フェリチンの平均値は、4 日目から 28 日目または 2 週後の追跡来院時まで 100 ~ 500 μ g/L の目標範囲内にあった。4 週後の追跡来院時、平均血清フェリチン値は目標範囲を下回ったが、正常範囲内であった。1,000 mg 群の被験者は、治療期開始後の 2 週間血清フェリチン値が高値を示し、この期間、多くの被験者の血清フェリチン値が正常範囲の上限を超えていた。

2.5 臨床に関する概括評価

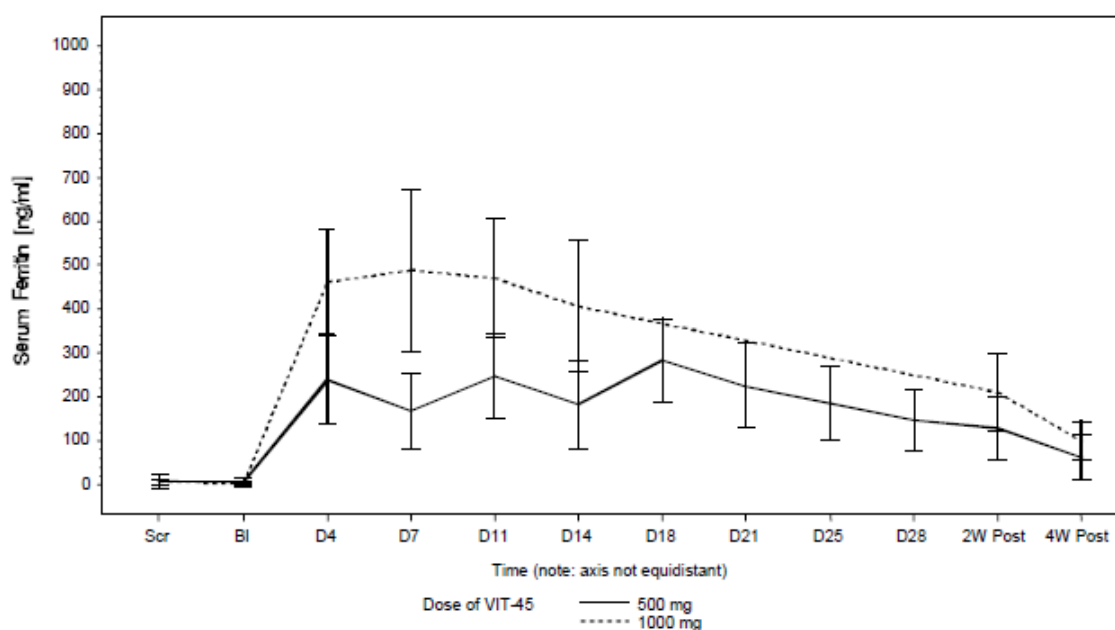


図 2.5.3.2-4. VIT-IV-CL-03 試験における血清フェリチンの平均値の推移

血清トランスフェリンの平均値は、両群共にベースライン時に高値だった（500 mg 群で 3.4 g/L および 1,000 mg 群で 3.3 g/L）。血清トランスフェリンの平均値は、両群で時間と共に徐々に減少した（図 2.5.3.2-5）。14 日目の平均値は 500 mg 群および 1,000 mg 群でそれぞれ 2.8 g/L および 2.5 g/L であり、4 週後の追跡来院時の平均値は、それぞれ 2.5 g/L および 2.3 g/L であった。

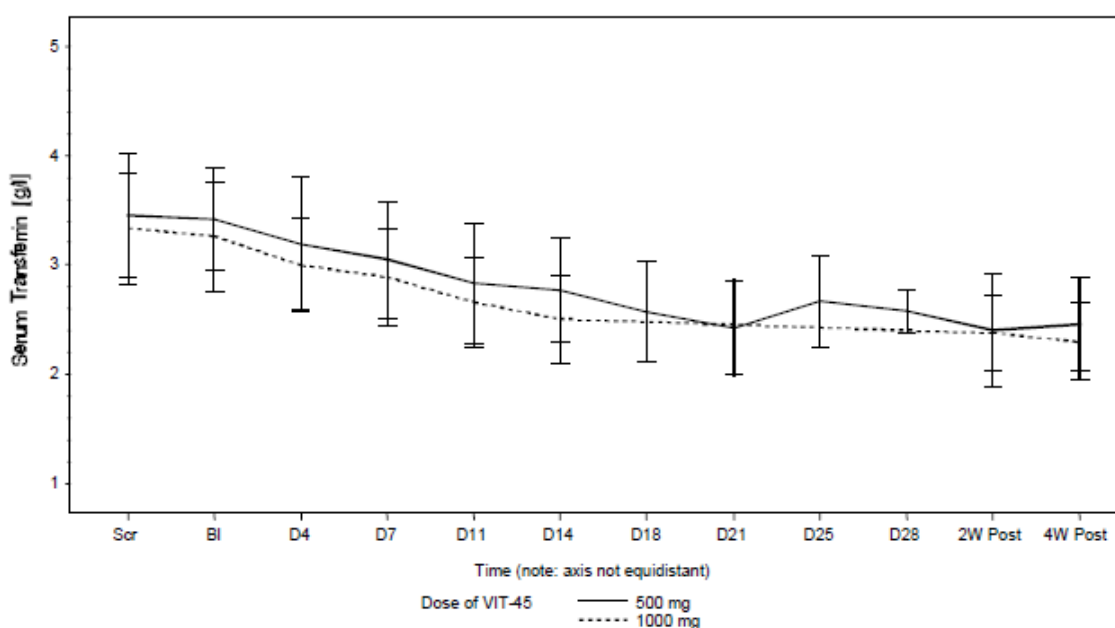


図 2.5.3.2-5. VIT-IV-CL-03 試験における血清トランスフェリンの平均値の推移

2.5 臨床に関する概括評価

スクリーニング時には、1 例を除くすべての被験者の TSAT が 16%未満であった。投与後のすべての時点（25 日目の 500 mg 群を除く）で、TSAT が有意に増加した。両群共に、TSAT は減少しきる前に、次の本剤の投与によって増加した。（図 2.5.3.2-6）。4 週後の追跡来院時には、TSAT の平均値は、500 mg 群で 41.0%、および 1,000 mg 群では 39.1%であった。

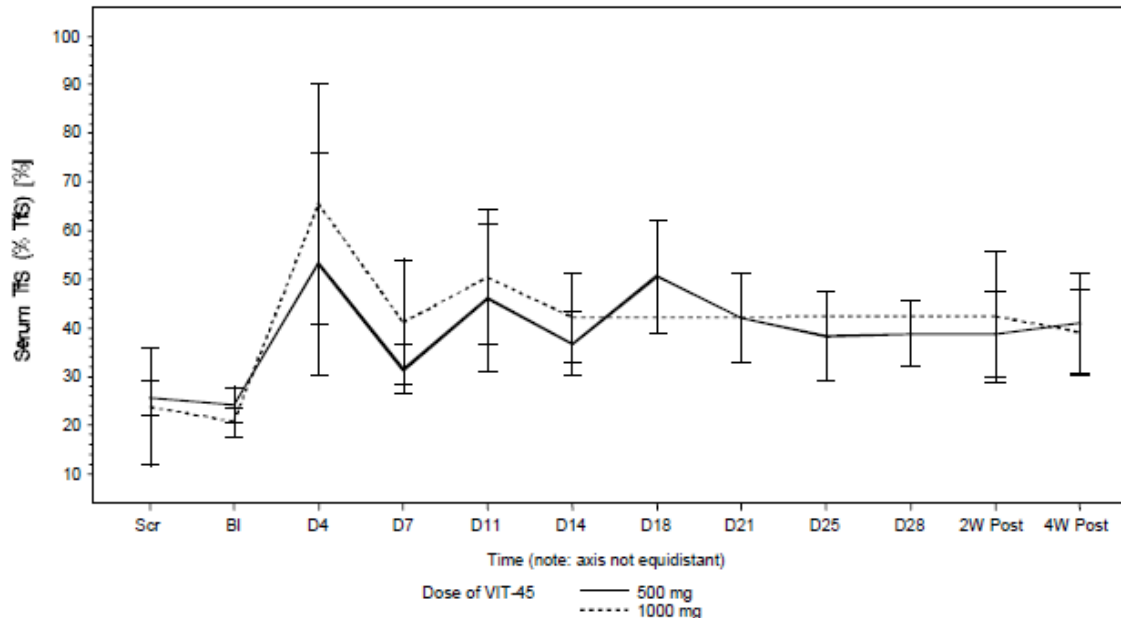


図 2.5.3.2-6. VIT-IV-CL-03 試験における TSAT の平均値の推移

投与開始 4 週後の追跡来院時まで、両群の薬力学的所見は同等であった。濃度-時間曲線から分かるように、鉄として 500 mg の本剤を週に 1 回 4 週間にわたって投与された被験者は、鉄として 1,000 mg の本剤を週に 1 回 2 週間にわたって投与された被験者と、鉄欠乏の補充においてはほとんど同様の反応を示した。1,000 mg 群の被験者への初回投与直後の全血清鉄濃度および血清フェリチンが高い値であった点で違いが観察された。1,000 mg 群の 2 回目の投与後には、それ以上の増加は観察されなかった。これは、1,000 mg 群の 2 回目の投与時点では、ほとんどの被験者の必要鉄量が 2,000 mg 未満であったことを反映し、ほとんどの被験者の投与量が 1,000 mg 未満であったためである。結論として、鉄欠乏性貧血患者へ本剤として鉄を静脈内に投与した際の薬力学的反応すなわち有効性は、総投与鉄量に依存する。1 週間の投与間隔は、生体が血液中から鉄を吸収するのに十分な期間である。

2.5.3.3 免疫原性

主に内因性アミラーゼによって容易に加水分解され得る $\alpha 1 \rightarrow 4$ グリコシド結合を含む本剤などの多糖複合体は、一般に免疫原性はない。本剤の糖鎖部は $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合で結合したグルコースとグルコン酸残基で構成され、容易にオリゴグルコース単位へ分解される。したがって、

2.5 臨床に関する概括評価

主に $\alpha 1 \rightarrow 6$ 炭水化物単位からなるデキストラン鉄の場合と同じように、本剤が免疫原性を有するとは考えにくい。本剤の低い免疫原性は、臨床経験によってさらに支持されている。非臨床試験では、本剤は単独でアナフィラキシー反応を誘導せず、デキストラン誘発性アナフィラキシーショック反応を導く抗デキストラン抗体との交差反応も示さなかった。本剤の安全面の詳細については、2.5.5 項を参照のこと。

2.5.3.4 臨床薬理に関する結論

本剤を鉄として 100～1,000 mg 単回投与した時の忍容性が確認された。全血清鉄の AUC は用量比例的ではなかったものの、 $C_{\max}$ は用量比例的であることが認められた。また、1 週間の投与間隔は、十分な期間であることも示された。

薬力学の検討から、本剤の単回投与での造血機能の改善が示された。また反復投与後 4 週間で貧血の改善も認められた。本剤投与後の血清フェリチン、TSAT および UIBC の推移から、体内の鉄動態の改善も示唆された。

以上から、本剤は鉄欠乏性貧血患者の鉄補充に安全で有効な鉄複合体であると考えることができた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 評価資料とする臨床試験

鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の有効性は、本邦で実施した第 III 相検証的試験（以下、Z213-02 試験）および第 III 相一般臨床試験（以下、Z213-03 試験）の 2 試験の成績に基づいて評価した。なお、海外で実施した臨床試験の有効性成績は Cada らにより報告されている²²⁾。

2.5.4.2 試験デザインの考察

2.5.4.2.1 試験デザイン

2.5.4.2.1.1 Z213-02 試験

Z213-02 試験は、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の有効性および安全性を、含糖酸化鉄と比較する並行群間非盲検試験として、本邦の 24 施設で実施した。本剤は海外では既に承認されていることから、対象の選択基準、有効性評価項目、評価基準、および試験期間等は、海外で実施された臨床試験を参考に試験デザインを決定した。なお、対象の選択基準の設定に関しては、本邦の「鉄剤の適正使用による貧血治療指針」に記載されている、婦人科疾患を背景とした貧血で治療を開始すべきヘモグロビン値²³⁾も考慮した。含糖酸

2.5 臨床に関する概括評価

化鉄に対する非劣性を検証することを主要な目的とすることから、主要評価項目は、本剤および含糖酸化鉄の有効性を過小評価することが無いように、評価時期を定めず 12 週時までのヘモグロビン最大変化量とした。なお、投与中止しても、治験を中止しない限り、継続して有効性および安全性を評価した。試験期間の設定に関しては、対照薬である含糖酸化鉄が本剤に比べて総投与鉄量の投与完了に長期間を要することを考慮し、6 週間の治療期および 6 週間の後観察期を含む 12 週間とした。

目標被験者数は 200 例（1 群 100 例）とし、被験者を本剤群と含糖酸化鉄群に中央登録を用いた動的割付により 1:1 に無作為に割付けた（割付因子：ヘモグロビン値（2 回のスクリーニングの平均）、体重（投与開始日））。目標被験者数の設定根拠は、2.7.3.1.1 に記載した。

観察期（最長 84 日間）後、適格被験者を本剤群または含糖酸化鉄群に無作為に割り付けた。割り付けられた治験薬を、投与開始前のヘモグロビン値と体重から決定された総投与鉄量（1,000 mg または 1,500 mg）に達するまで、本剤は単回投与鉄量 500 mg を 1 週間以上の投与間隔で、含糖酸化鉄は単回投与鉄量 80 mg または 120 mg を週に 2～3 回の投与間隔で投与した。投与開始 1、2、4、6、8、12 週後に、有効性および安全性を評価した。

2.5.4.2.1.2 Z213-03 試験

Z213-03 試験は、消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の安全性および有効性を確認する一般臨床試験として、本邦の 12 施設で実施した。有効性評価項目、評価基準、および試験期間等は Z213-02 試験と可能な限り同様にして試験デザインを決定した。ただし、男性も対象となる一般臨床試験であることから、選択基準で定めたヘモグロビン値上限を世界保健機構の定める貧血の基準値²⁾である成人女性 12.0 g/dL 未満、成人男性 13.0 g/dL 未満に変更した。

観察期（最長 32 日間）後、適格被験者に投与開始前のヘモグロビン値と体重から決定された総投与鉄量（1,000 mg または 1,500 mg）に達するまで、本剤を単回投与鉄量 500 mg、1 週間以上の投与間隔で投与した。投与開始 1、2、4、6、8、12 週後に、有効性および安全性を評価した。

2.5.4.2.2 対象患者

本邦で実施した臨床試験では、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者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。以下に示した、鉄欠乏性貧血の治療方針、および実臨床での鉄欠乏性貧血の原因疾患の実状から、本剤の有効性に関して、試験対象集団と製造販売後に実際に本剤の使用が想定される集団との間に差はないと考える。

鉄欠乏性貧血は、過多月経、子宮筋腫、消化管出血など様々な疾患が原因となり発症する可能性がある。しかし、どのような原因によって発症したとしても、鉄欠乏性貧血の本質は「鉄欠乏に起因して貧血が生じている状態」であり、鉄欠乏性貧血の治療方針は「体外から

2.5 臨床に関する概括評価

の鉄の補充」である。よって、鉄欠乏状態が改善されれば原因疾患にかかわらず貧血症状は改善することが期待される。なお海外では、様々な原因疾患に伴う鉄欠乏性貧血患者に対して本剤の有効性を確認する臨床試験が実施され、原因疾患に依らず、投与鉄量に依存してヘモグロビンが増加することが確認されている²²⁾。

そこで、鉄欠乏性貧血の原因として最大の割合を占める疾患を対象として、鉄欠乏性貧血に対する本剤の治療効果を検証することとした（Z213-02 試験）。本邦での鉄欠乏性貧血患者のうち、原因として最も高い割合を占めるのは過多月経（15.8%）であった⁸⁾。ただし、過多月経が原因疾患である患者は比較的若年の女性に限られる。そのため、PMDA と相談し、Z213-02 試験に加えて、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（Z213-03 試験）を実施した（XXXXXXXXXX）。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⁸⁾、Z213-02 試験では安全性および有効性を確認できない集団を補う集団として適切であると考えた。

以上より、Z213-02 試験と Z213-03 試験の成績を併せて評価することで、実臨床で本剤の使用が想定される患者での、本剤の安全性および有効性を広く確認することが可能である。

なお、慢性腎不全患者への静注鉄剤投与の考え方は、本邦においても海外においても、他の患者集団と異なることから、腎性貧血を併存する患者は対象から除外した。

2.5.4.2.2.1 Z213-02 試験

Z213-02 試験の主要な選択基準は、2 回のスクリーニング検査のヘモグロビン値の差が 1.0 g/dL 未満かつ平均値が 6.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満、血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満、および過多月経の 18 歳以上 50 歳未満の患者とした。主要な除外基準は、造血幹細胞異常患者、グロビン合成障害患者、赤血球破壊亢進患者、経口鉄剤による治療を優先すべき患者、初回スクリーニング来院日前 4 週間以内に経口鉄剤（一般用医薬品を含む）を服用した患者、初回スクリーニング来院日前 8 週間以内に静注鉄剤、血液製剤、赤血球造血刺激因子（ESA）製剤、鉄キレート剤、骨髄抑制薬、黄体ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト・アンタゴニスト製剤、またはエチステロン誘導体の投与を受けた患者とした。

2.5.4.2.2.2 Z213-03 試験

Z213-03 試験の主要な選択基準は、スクリーニング時のヘモグロビン値が女性で 6.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満、男性で 6.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満、血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満（スクリーニング時の CRP 値が中央測定機関の基準値上限を超えた場合は、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満）、および鉄欠乏性貧血の原因が消化器障害である 16 歳以上の患者とした。主要な除外基準は、造血幹細胞異常患者、グロビン合成障害患者、赤血球破壊亢進患者、経口鉄剤による治療を優先すべき患者、スクリーニング来院日前 4 週間以内に経口鉄剤

2.5 臨床に関する概括評価

(一般用医薬品を含む) を服用した患者、スクリーニング来院日前 8 週間以内に静注鉄剤、血液製剤、ESA 製剤、鉄キレート剤の投与を受けた患者、および閉経前の女性とした。

2.5.4.2.3 有効性の評価項目および解析

3) 有効性解析対象集団

Z213-02 試験の有効性の主要解析集団は、GCP 不遵守例、治験薬投与後の安全性評価項目が全くない症例、治験薬投与後の有効性評価項目が全くない症例、および 2 回のスクリーニングのヘモグロビンの平均値が 11.0 g/dL 以上であることが判明した症例を、投与例から除いた集団 (FAS) とした。Z213-03 試験での有効性の解析集団は、GCP 不遵守例、治験薬投与後の安全性評価項目が全くない症例、治験薬投与後の有効性評価項目が全くない症例、およびスクリーニング時のヘモグロビン値が女性の場合 12.0 g/dL 以上、男性の場合 13.0 g/dL 以上であることが判明した症例を、投与例から除いた集団 (FAS) とした。また、Z213-02 試験では、治験実施計画書に適合した部分集団 (PPS1 および PPS2) についても解析した。PPS1 は、選択基準に合致していないことが治験薬投与後に判明した症例、除外基準に抵触していることが治験薬投与後に判明した症例、併用禁止薬剤・療法を使用、または併用制限薬剤違反をした症例を FAS から除いた集団と定義した。PPS2 は、治験薬の投与割合が 80%以下の症例を PPS1 から除いた集団と定義した。

4) 有効性主要評価項目

Z213-02 試験での有効性主要評価項目は、ベースラインから 12 週時までのヘモグロビン最大変化量とした。Z213-03 試験では同項目を有効性評価項目の一つとして設定していたが、本項では有効性主要評価項目として併せて評価した。

5) 有効性副次評価項目

本項では、Z213-02 試験で設定した有効性副次評価項目および Z213-03 試験で設定した有効性評価項目のうち、以下を有効性副次評価項目として評価した。

- 有効割合 (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した)
- 正常割合 (女性についてはヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合、男性についてはヘモグロビン値が 13.0 g/dL 以上となった場合を正常とした)
- 12 週時のヘモグロビン変化量
- 血清フェリチン値の推移

6) 解析方法

Z213-02 試験の主要評価項目の解析では、ベースラインのヘモグロビン値および体重を共変量とした共分散分析を行った。ヘモグロビン最大変化量の差 (本剤群のヘモグロビン最大変化量-含糖酸化鉄群のヘモグロビン最大変化量) の 95%信頼区間の下限を求め、信頼区間の下限が非劣性の限界値 (-1.0 g/dL) を上回っていた場合に、非劣性が検証されたとすることとした。

2.5 臨床に関する概括評価

試験全体の第一種の過誤確率を 5.0%以下に抑えるために固定順序法を用い、本剤群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証できた場合にのみ、優越性の検証を行うこととした。ヘモグロビン最大変化量の差の 95%信頼区間の下限が 0.0 を上回っていた場合に、優越性が検証されたとすることとした。

なお、非劣性の限界値の設定については 2.7.3.1.1.4 に記載した。

7) 部分集団解析

Z213-02 試験および Z213-03 試験共に、ヘモグロビン最大変化量、有効割合、および正常割合について、各種人口統計学的特性および他のベースラインの疾患特性による部分集団解析を行った。解析した部分集団を試験別に表 2.5.4.2-1 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2-1. 有効性についての部分集団解析

部分集団	Z213-02	Z213-03
性別（男性/女性）	-	X
ヘモグロビン値（ベースライン）	X	X
体重（投与開始日）	X	X
ヘモグロビン値（ベースライン）× 体重（投与開始日）	X	-
年齢（同意取得日）	X	X
BMI（投与開始日）	X	X
併存疾患の有無	X	X
併存疾患治療薬剤の使用の有無	X	X
過多月経の原因疾患 ¹	X	-
過多月経治療薬剤の使用の有無	X	-
月経血量に影響を及ぼすことが知られている外科的治療の有無	X	-
投与開始日に選択した総投与鉄量	X	X
消化器障害の原因疾患 ²	-	X
消化器障害治療薬剤の使用の有無	-	X
炎症の有無（CRP 異常高値の有無）	-	X

X：部分集団解析を実施した

1 子宮筋腫／子宮腺筋症／子宮内膜増殖症／子宮内膜ポリープ／血液凝固障害／その他

2 消化管出血／吸収障害／炎症性腸疾患／その他

2.5.4.3 主要な有効性の結果の考察

本邦で実施した試験成績の詳細は、2.7.3.2 および 2.7.3.3 に記載した。

2.5.4.3.1 被験者背景

有効性解析対象集団の被験者背景は、性別は女性が 123/158 例、男性が 35/158 例であり、年齢は 17 ～ 81 歳で、若年の女性が大部分を占めた。国民健康・栄養調査報告における血色素量の分布³⁾および血清フェリチン値の分布⁵⁾を考慮すると、製造販売後に実際に本剤の使用が想定される集団と同様であると考ええる。

なお、試験ごとの被験者背景は、2.7.3.2.1 および 2.7.3.2.2 に記載した。

2.5.4.3.2 解析対象集団

Z213-02 試験では、適格例 238 例が、本剤群および含糖酸化鉄群に 119 例ずつ割付けられ、割付完了例の全例が FAS となった。FAS のうち試験完了例は 235 例（本剤群 119 例、含糖

2.5 臨床に関する概括評価

酸化鉄群 116 例)で、治験中止例は 3 例(含糖酸化鉄群 3 例)であった。また、治験薬投与中止例は 3 例(本剤群 1 例、含糖酸化鉄群 2 例)であった。除外基準違反の 1 例(含糖酸化鉄群 1 例)、併用禁止薬剤・療法違反の 4 例(本剤群 2 例、含糖酸化鉄群 2 例)を PPS1 および PPS2 から除外した。治験薬の投与割合が 80%以下の 16 例(本剤群 3 例、含糖酸化鉄群 13 例)を PPS2 から除外した。

PPS1 および PPS2 の解析結果は、いずれも FAS を用いた解析と同様の傾向であったため、本項には示さなかった。

Z213-03 試験では、適格例 39 例の全例が FAS となった。FAS のうち治験完了例は 38 例で、治験中止例は 1 例であった。また、治験薬投与中止例は 3 例であった。

2.5.4.3.3 累積投与鉄量および投与遵守状況

Z213-02 試験および Z213-03 試験での累積投与鉄量の平均値の、選択した総投与鉄量に対する割合は、いずれの群のいずれの総投与鉄量においても、9 割以上であった(2.7.3.3.1.3)。

治験薬の投与割合が 80%を超えた症例における、含糖酸化鉄群での治験薬投与回数は、総投与鉄量 1,000 mg の被験者でも大部分が 6 ~ 10 回、総投与鉄量 1,500 mg の被験者では大部分が 11 ~ 15 回であったのに対し、本剤群での治験薬投与回数は最大 3 回であった。また、治験薬投与期間は、含糖酸化鉄群では、総投与鉄量 1,000 mg の被験者が 37 日前後、総投与鉄量 1,500 mg の被験者が 40 日前後であったのに対し、本剤群では、総投与鉄量 1,000 mg の被験者が 9 日前後、総投与鉄量 1,500 mg の被験者が 18 日前後であった。

2.5.4.3.4 有効性主要評価項目：投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量

Z213-02 試験での、投与群を因子、ベースラインのヘモグロビン値と体重を共変量とする共分散分析による、調整済み平均値、調整済み平均値の 95%信頼区間、調整済み平均値の群間差(本剤群のヘモグロビン最大変化量-含糖酸化鉄群のヘモグロビン最大変化量)および調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間を表 2.5.4.3-1 に示した。

ヘモグロビン最大変化量の調整済み平均値は、本剤群 3.90 g/dL、含糖酸化鉄群 4.05 g/dL で、群間差は-0.15 g/dL であった。調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間の下限は-0.35 g/dL であり、非劣性の限界値-1.0 g/dL を上回ったため、非劣性が検証された。ただし、ヘモグロビン最大変化量の差の 95%信頼区間の下限が 0.0 を上回っていないため、優越性は検証されなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.3-1. Z213-02 試験でのヘモグロビン最大変化量 共分散分析 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)									Missing
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	ANCOVA			
								LSMean	95%CI for LSMean	Difference of LSMean and 95%CI	
Z-213	119	119	3.93	1.19	1.5	3.83	7.7	3.90	(3.77 , 4.04)	-0.15	0
Saccharated ferric oxide	119	119	4.03	1.18	1.2	3.83	6.9	4.05	(3.92 , 4.19)	(-0.35 , 0.04)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
The analysis of covariance using the arm as factor, the baseline hemoglobin (continuous quantity) and body weight (continuous quantity) as covariates
LSMean: Least Square Mean
Difference of LSMean = LSMean of " Z-213 " - LSMean of " Saccharated ferric oxide "

Z213-02 試験および Z213-03 試験のヘモグロビン最大変化量について、要約統計量および平均値の 95%信頼区間を表 2.5.4.3-2 および表 2.5.4.3-3 に示した。

本剤群のヘモグロビン最大変化量の平均値 (95%信頼区間) は、Z213-02 試験で 3.93 g/dL (3.71,4.14)、Z213-03 試験で 3.31 g/dL (2.89,3.73) であり、Z213-03 試験に比べ Z213-02 試験で高かった。

Z213-02 試験および Z213-03 試験では、鉄欠乏性貧血の原因疾患 (過多月経および消化器障害)、性別、年齢、およびベースラインのヘモグロビン値が異なっていた。これらの人口統計学的特性および他の基準値の特性がヘモグロビン最大変化量に与える影響については、2.5.4.3.6 で考察した。なお、Z213-02 試験および Z213-03 試験でベースラインのヘモグロビン値が異なったのは、選択基準のヘモグロビン値上限が異なるためである (2.5.4.2.1)。

表 2.5.4.3-2. Z213-02 試験でのヘモグロビン最大変化量 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)								Missing
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	Difference of Mean and 95%CI	
Z-213	119	119	3.93	1.19	1.5	3.83	7.7	(3.71 , 4.14)	-0.10	0
Saccharated ferric oxide	119	119	4.03	1.18	1.2	3.83	6.9	(3.82 , 4.24)	(-0.40 , 0.20)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
Difference of Mean = Mean of " Z-213 " - Mean of " Saccharated ferric oxide "

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.3-3. Z213-03 試験でのヘモグロビン最大変化量 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Z-213	39	39	3.31	1.31	0.4	3.25	6.2	(2.89 , 3.73)	0

Maximum amount of change in hemoglobin

= “Maximum hemoglobin level after the start of administration of the investigational product” – “Baseline hemoglobin level”

2.5.4.3.5 有効性副次評価項目

有効性副次評価項目における Z213-02 試験および Z213-03 試験の差についても、有効性主要評価項目と同様に、両試験の被験者背景の違いである、鉄欠乏性貧血の原因疾患（過多月経および消化器障害）、性別、年齢、およびベースラインのヘモグロビン値を考慮する必要がある。これらの人口統計学的特性および他の基準値の特性が与える影響については、[2.5.4.3.6](#) で考察した。

有効割合

Z213-02 試験で、試験期間中に一度でも有効となった被験者割合は、本剤群、含糖酸化鉄群共に 97.5%であり、ほとんどの被験者でヘモグロビン値の改善を認めた。なお、有効割合の推移をみると、4 週時までは本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ高かったことから、含糖酸化鉄群に比べ本剤群で早期に貧血の改善があることが示唆された。

Z213-03 試験で、試験期間中に一度でも有効となった被験者割合は 84.6%であり、大部分の被験者がヘモグロビン値の改善を認めた。

正常割合

Z213-02 試験で、試験期間中に一度でも正常となった被験者割合は、本剤群 91.6%、含糖酸化鉄群 95.0%であり、ほとんどの被験者で貧血が回復した。正常割合の推移をみると、2 週時および 4 週時は本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ高かったことから、有効割合と同様に本剤群で早期に貧血の改善があることが示唆された。

Z213-03 試験で、試験期間中に一度でも正常となった被験者割合は 76.9%であり、大半の被験者で貧血が改善した。

12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量

Z213-02 試験の 12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量は、本剤群で 3.56 g/dL、含糖酸化鉄群で 3.71 g/dL であった。本剤群、含糖酸化鉄群のいずれにおいても、12 週時までへ

2.5 臨床に関する概括評価

モグロビン変化量を維持したことから、本剤群および含糖酸化鉄群の貧血の改善は、少なくとも 12 週時までは持続することが示唆された。

Z213-03 試験での 12 週時のヘモグロビン変化量は 2.84 g/dL であり、貧血の改善が少なくとも 12 週時までは持続することが示唆された。

血清フェリチン値の推移

血清フェリチン値は、本剤群ではいずれの試験でも 2 週時に最大となり、Z213-02 試験で 359.30 ng/mL、Z213-03 試験では 417.56 ng/mL であった。その後徐々に低下し、12 週時には Z213-02 試験で 80.30 ng/mL、Z213-03 試験では 84.59 ng/mL であった。

含糖酸化鉄群では、投与開始後緩やかに上昇を続け 6 週時に最大 (219.47 ng/mL) となり、12 週時は 94.17 ng/mL であった。

血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量の指標として有用であるが、静注鉄剤投与直後には一過性に上昇し、貯蔵鉄量を正確に反映しないことが知られている¹⁴⁾。本邦で実施したいずれの試験、いずれの群においてもフェリチン値が一過性に上昇する傾向が認められた。

12 週時においてもベースラインよりも高い値を示しており、血清フェリチン値の正常範囲内⁹⁾にあることから、貯蔵鉄が補充されたと考えられる。

2.5.4.3.6 人口統計学的特性および他の基準値の特性の影響

血清フェリチン値を除くいずれの評価項目でも、Z213-02 試験の成績が Z213-03 試験の成績と比べ良好であった。そのため、Z213-02 試験および Z213-03 試験の試験間で違いのあった人口統計学的特性および他の基準値として、鉄欠乏性貧血の原因疾患 (過多月経および消化器障害)、性別、年齢、およびベースラインのヘモグロビン値について考察した。

さらに、12 週時までのヘモグロビン最大変化量についての部分集団解析において、Z213-02 試験および Z213-03 試験で共通して影響のあった「投与開始日に選択した総投与鉄量」、ならびに Z213-03 試験でのみ影響のあった「消化器障害に対する治療薬剤の有無」、および「炎症の有無」について考察した。

鉄欠乏性貧血の原因疾患

Z213-02 試験および Z213-03 試験で実施した投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量についての本剤群の部分集団解析で、ヘモグロビン最大変化量 (95%信頼区間) に 0.5 g/dL 以上差があったのは、Z213-03 試験の「消化管出血」(なし (29/39 例) が 3.06 g/dL (2.60,3.52)、あり (10/39 例) が 4.04 g/dL (3.07,5.00))、「吸収不良症候群」(なし (35/39 例) が 3.36 g/dL (2.90,3.82)、あり (4/39 例) が 2.85 g/dL (1.44,4.26))、「炎症性腸疾患」(なし (12/39 例) が 3.79 g/dL (2.90,4.68)、あり (27/39 例) が 3.10 g/dL (2.61,3.58)) の部分集団であった。有効割合に 10%以上差があったのは、Z213-03 試験の「吸収不良症候群」(なし (35/39 例) が 85.7%、あり (4/39 例) が 75.0%) の部分集団であった。正常割

2.5 臨床に関する概括評価

合に 10%以上差があったのは、Z213-02 試験の「子宮筋腫」(なし (66/119 例) で 98.5%、あり (53/119 例) で 83.0%)、Z213-03 試験の「消化管出血」(なし (29/39 例) が 69.0%、あり (10/39 例) が 100%)、「炎症性腸疾患」(なし (12/39 例) が 100%、あり (27/39 例) が 66.7%) の部分集団であった。

鉄欠乏性貧血の原因疾患による差異は、Z213-03 試験の全被験者数が 39 例と少数であり、消化器障害の原因疾患の部分集団では被験者数もさらに少ない上に偏りがあることから、鉄欠乏性貧血の原因疾患と本剤による治療効果との関連性を考察することは困難である。

ただし Z213-03 試験では、慢性疾患に伴う二次性貧血を併存する患者を除外していないため、消化器障害の原因疾患が炎症性腸疾患等の慢性疾患である場合、慢性疾患に伴う貧血の影響は無視できない。しかし、たとえ慢性疾患に伴う貧血を併存していたとしても鉄欠乏で低下した分のヘモグロビンの増加は期待できるとされ¹¹⁾、実際に本剤の投与によりヘモグロビン値の改善が認められている。

性別

Z213-02 試験および Z213-03 試験で実施した投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量についての部分集団解析では、ヘモグロビン最大変化量 (95%信頼区間) は全例女性である Z213-02 試験で 3.93 g/dL (3.71,4.14)、Z213-03 試験の女性で 2.64 g/dL (1.15,4.12)、男性で 3.39 g/dL (2.93,3.84) であった。Z213-03 試験の女性でヘモグロビン最大変化量が小さかったが、被験者が 4 例で範囲が大きかった点を考慮すると、顕著な差はなかった。有効割合および正常割合についての部分集団解析でも顕著な差は認められなかった。よって、性別による顕著な影響はないと考える。

年齢

Z213-03 試験で実施した投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量についての部分集団解析で、高齢者を含む 60 歳以上のヘモグロビン最大変化量 (95%信頼区間) は 3.69 g/dL (2.94, 4.44) であり、20 歳未満の 3.65 g/dL および 20 歳以上 60 歳未満の 3.05 g/dL (2.50, 3.59) と比較して同様または高かった。Z213-02 試験の 3.93 g/dL (3.71,4.14) と同様であった。有効割合および正常割合についての部分集団解析でも顕著な差は認められなかった。よって、年齢による顕著な影響はないと考える。

ベースラインのヘモグロビン値

Z213-02 試験および Z213-03 試験で実施した投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量についての部分集団解析では、8.0 g/dL 未満の部分集団 (Z213-02 試験の本剤群で 5.46 g/dL、Z213-03 試験の本剤群で 4.45 g/dL)、8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の部分集団 (Z213-02 試験の本剤群で 4.01 g/dL、Z213-03 試験の本剤群で 3.98 g/dL)、10.0 g/dL 以上の部分集団 (Z213-02 試験の本剤群で 2.93 g/dL、Z213-03 試験の本剤群で 2.82 g/dL) の順でヘモグロビン最大変化量が大きかった。Z213-03 試験の 8.0 g/dL 未満の部分集団が 1 例であったことを考

2.5 臨床に関する概括評価

慮して部分集団ごとに見ると、Z213-02 試験と Z213-03 試験で顕著な差は認められなかった。有効割合についての部分集団解析でも同様の傾向を認めた。

一方で、正常割合についての部分集団解析では、10.0 g/dL 以上の部分集団 (Z213-02 試験の本剤群で 97.0%、Z213-03 試験の本剤群で 91.3%) 、8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の部分集団 (Z213-02 試験の本剤群で 94.1%、Z213-03 試験の本剤群で 60.0%) 、8.0 g/dL 未満の部分集団 (Z213-02 試験の本剤群で 72.2%、Z213-03 試験の本剤群で 0.0% (ただし 1/39 例)) の順で正常割合が高かった。

よって、ベースラインのヘモグロビン値が低いほどヘモグロビンの増加量は大きかった。また、ベースラインのヘモグロビン値が高いほどヘモグロビンの増加量は小さかったが、ベースラインの高低にかかわらず、いずれも貧血は改善することが示唆された。

なお、ベースラインのヘモグロビン値が低いほど正常割合が低い要因は、以下のように考えられる。まず、ベースラインのヘモグロビン値が低い集団は、鉄欠乏性貧血の原因疾患により鉄収支のバランスが大きく負に傾いていることが予想される。加えて、Z213-02 試験では、出血量に影響を与える薬剤および療法を併用禁止または併用制限していたことから、静注鉄剤の補充によっても鉄収支のバランスが正常化に至らなかった可能性がある。

投与開始日に選択した総投与鉄量

「投与開始日に選択した総投与鉄量」の部分集団解析では、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量と有効割合については、総投与鉄量が 1,500 mg の部分集団で、正常割合については、総投与鉄量が 1,000 mg の部分集団で高かった。総投与鉄量は、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ており、体重による影響は認められていないことから、「ベースラインのヘモグロビン値」と同様の傾向を示したと考える。

消化器障害に対する治療薬剤の有無、および炎症の有無

「消化器障害に対する治療薬剤の有無」では治療薬剤なしで、「炎症の有無」では炎症なしで、ヘモグロビン最大変化量が大きかった。よって、これらの特性はヘモグロビン最大変化量に影響を与えることが示唆されるが、Z213-03 試験の全被験者数が 39 例と少数であり、部分集団では被験者数もさらに少ない上に偏りがあることから、これらの特性と本剤による治療効果との関連性を考察することは困難であると考ええる。

以上より、ベースラインのヘモグロビン値が投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量に影響を与えることが示唆された。ただし、ベースラインのヘモグロビン値が高い集団では、ヘモグロビン最大変化量は小さくとも貧血が回復していることから、実臨床における貧血治療に影響を与える人口統計学的特性および他の基準値の特性はないと考える。ただし、「鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂第 3 版」に従い、鉄欠乏性貧血の原因疾患の治療を優先すると共に、原因疾患が慢性疾患である場合には、本剤の治療効果を判断する上で慢性疾患に伴う貧血との併存の有無を考慮することが必要である ^{11),24)}。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.4 有効性の結論

過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした Z213-02 試験で、有効性主要評価項目である投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量について、含糖酸化鉄に対する本剤の非劣性が検証された。

消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした Z213-03 試験で、男性および年齢が高めの鉄欠乏性貧血患者での、本剤の投与開始後 12 週時までの有効性が確認された。

本剤は、含糖酸化鉄に比べ、短期間かつ少ない投与回数で投与を完了することが可能であり、早期に貧血を改善することが期待できる。

以上から、鉄欠乏性貧血患者に対し、本剤を単回投与鉄量 500 mg で、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）まで投与することが有効であることが確認された。なお、用量を適宜増減して使用すべき集団はない。

2.5.5 安全性の概括評価

鉄欠乏性貧血患者に対するフェインジェクト静注 500 mg（以下、本剤または Z-213）の臨床的安全性は、主に本邦で実施した第 Ib 相臨床薬理試験（Z213-01 試験）、第 III 相検証的試験（Z213-02 試験）、第 III 相一般臨床試験（Z213-03 試験）の 3 試験の成績に基づいて評価した。なお、海外で実施した臨床試験の概要は、Cada らの報告²¹⁾にまとめられている。

安全性評価に用いた臨床試験の要約を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1. 安全性評価に用いた臨床試験の要約

試験番号 相 目的	試験 デザイン	投与量、投与方法、投与期間	CTD 番号
Z213-01 第 Ib 相 PK/PD	非盲検 非対照 用量漸増	本剤 単回投与鉄量：100、500、800、および 1,000 mg 希釈または無希釈で単回静脈注射	5.3.4.2.1

2.5 臨床に関する概括評価

試験番号 相 目的	試験 デザイン	投与量、投与方法、投与期間	CTD 番号
Z213-02 第 III 相 有効性/ 安全性	無作為化 非盲検 並行群間 比較	本剤 単回投与鉄量：500 mg 総投与鉄量：投与開始前の被験者の体重およびヘモグロビン値により決定（1,000 mg または 1,500 mg） 無希釈で静脈注射または希釈して点滴静脈注射 最長 6 週間 対照薬（含糖酸化鉄） 単回投与鉄量：80 mg または 120 mg 総投与鉄量：投与開始前の被験者の体重およびヘモグロビン値により決定（1,000 mg または 1,500 mg） 希釈または無希釈で静脈注射 最長 6 週間	5.3.5.1.1
Z213-03 第 III 相 安全性/ 有効性	非盲検 非対照	本剤 単回投与鉄量：500 mg 総投与鉄量：投与開始前の被験者の体重およびヘモグロビン値により決定（1,000 mg または 1,500 mg） 無希釈で静脈注射または希釈して点滴静脈注射 最長 6 週間	5.3.5.2.1

2.5.5.1 静注鉄剤に見られる特徴的有害事象

現在、本邦で使用されている静注鉄剤は含糖酸化鉄（フェジン静注 40 mg）のみであり、重大な副作用としてショックおよび骨軟化症が挙げられている。骨軟化症は慢性低リン血症の症状であると考えられる。

過去にはシデフェロン（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）が使用されたが、ショックを含む過敏症の副作用のために製造販売を中止した。

よって、低リン血症およびアナフィラキシー（ショック）を含む過敏症は静注鉄剤で認められる特徴的な有害事象であると考えた。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.2 安全性の評価方法

本邦で実施した臨床試験における安全性評価項目および調査時期を表 2.5.5.2-1 に示す。

表 2.5.5.2-1. 本邦で実施した鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床試験の安全性評価項目と調査時期

試験番号 安全性評価項目	ベース ライン	～1 週	～2 週	～4 週	～6 週	～8 週	～12 週	中止時
Z213-01								
有害事象	-	X	X ³⁾	-	-	-	-	X
臨床検査	X	X ¹⁾	X ³⁾	-	-	-	-	X
心電図	X	X ²⁾	X ³⁾	-	-	-	-	X
Z213-02								
有害事象	-	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X
Z213-03								
有害事象	-	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 投与 3 日後に実施

2) 投与後 1、72 時間に実施

3) 投与 7 日後に実施

低リン血症および過敏症の事象は、上記の有害事象の評価に加え以下のように収集した。

低リン血症は、血中リン濃度が 2.5 mg/dL 以下の状態であり、1.0 mg/dL 以下となると症状が現れることが知られる²⁵⁾。Z213-02 試験および Z213-03 試験では、一般的に高度の低リン血症と言われる 1.0 mg/dL を下回った場合、または中等度であっても低リン状態として 1.5 mg/dL 未満が 2 回の連続した検査で継続する場合には休薬することとし、基準範囲内に戻った場合を投与再開基準に設定した。さらに、血清リンについて、低リン血症の重症度で 3 つのカテゴリ (1.0 mg/dL 未満 / 1.0 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満 / 2.5 mg/dL) に分け、度数および割合を時期別に示した。

過敏症のうちの重篤なアナフィラキシー反応は、投与後短時間での発現割合が高い²⁶⁾ことから、投与前後にバイタルを測定することで評価し、本剤の投与後 30 分は被験者を院内に留めた。

有害事象は MedDRA/J Ver 20.0 を用いて、症例報告書に記載された有害事象名 (医師記載名) を器官別大分類、基本語に読み替えた。なお、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定

2.5 臨床に関する概括評価

されたものを副作用とし、治験薬投与中止に至った有害事象を「重要な有害事象」、治験薬投与中止に至った副作用を「重要な副作用」とした。

臨床検査データは、要約統計量（平均値、標準偏差、範囲、ベースラインからの変化の平均値）および被験者ごとのベースラインおよび調査時期ごとの推移表を用いて検討した。また、基準値を逸脱し、かつ各調査時期の変動が $\pm 25\%$ 以上（AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、クレアチニン、尿酸、尿素窒素、総コレステロール、およびCRPは $+25\%$ 、アルブミンは -25% 、Na、K、Cl、およびCaは $\pm 10\%$ ）を超えて変動した場合を臨床的に重要と考えられる変動と定義し、表にまとめた。

2.5.5.3 非臨床試験成績から得られた毒性学的情報

非臨床試験での詳細な結果は、2.4項および2.6項に記載した。

2.5.5.4 対象集団

本邦で実施した臨床試験における対象患者および主要な選択基準を表 2.5.5.4-1 に、安全性解析対象集団に含まれる被験者の性別および年齢を表 2.5.5.4-2 に示した。すべての臨床試験で、本剤または含糖酸化鉄を少なくとも1回投与されたすべての被験者を安全性解析対象とした。

各試験の安全性解析の対象は、Z213-01 試験および Z213-02 試験では比較的若年の女性患者を多く含む集団、Z213-03 試験では年齢が高めの患者や男性患者を多く含む集団であり、本臨床パッケージで、製造販売後に本剤の投与が予想される鉄欠乏性貧血患者の集団全体をカバーできると考える。ただし、男性は Z213-01 試験の2例および Z213-03 試験の35例の計37例、高齢者は Z213-03 試験の9例のみであり、これらのデータは限定的である。また、鉄欠乏性貧血の原因疾患は、過多月経および消化器障害に限られる。

なお、本邦で実施した臨床試験では以下の患者を対象から除外しており、これらの患者集団への安全性は確立されていない。

- ・ 造血幹細胞異常（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など）、グロビン合成障害（サラセミア）、赤血球破壊亢進（溶血性貧血など）、赤芽球増殖障害（悪性貧血、葉酸欠乏性貧血など）、または腎性貧血患者
- ・ 投与開始日の体重が35.0 kg未満の患者
- ・ スクリーニング時の臨床検査で、以下の基準にいずれか1つでも該当する患者
 - ・ AST：中央測定機関の基準値上限 $\times 1.25$ 以上
 - ・ ALT：中央測定機関の基準値上限 $\times 1.25$ 以上
 - ・ 血清リン：2.0 mg/dL未満

2.5 臨床に関する概括評価

- 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 以上
- 喘息またはアトピー性皮膚炎を併存する患者
- 薬物に対する過敏症を併存または既往歴を有する患者
- 悪性腫瘍を併存または経過観察中の患者
- 重篤な肝臓疾患、腎臓疾患、血液疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、または精神神経系疾患を併存している患者
- 投与開始日に感染症（肝炎ウイルス感染など）を併存、または感染症の疑いがある患者
- 妊婦、授乳婦、治験期間中に妊娠を希望する、または適切な避妊を遵守できない患者

表 2.5.5.4-1. 本邦で実施した臨床試験の対象患者と主要な選択基準

	Z213-01 試験	Z213-02 試験	Z213-03 試験
対象患者	鉄欠乏性貧血患者	過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者	消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者
主要な選択基準	• 18 歳以上 65 歳未満 • ヘモグロビン値： (女) 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 (男) 9.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満 • 血清フェリチン値： 20.0 ng/mL 未満 • トランスフェリン飽和度： 20%未満	• 18 歳以上 50 歳未満の女性 • 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	• 16 歳以上 • ヘモグロビン値 (女) 6.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 (男) 6.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満 • 血清フェリチン値： 12 ng/mL 未満 (CRP 値が中央測定機関の基準値上限を超えた場合は、100 ng/mL 未満)

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.4-2. 本邦で実施した臨床試験における被験者の性別および年齢（安全性解析対象集団）

Study No.		Z213-01	Z213-02				Z213-03
Item / Arm		Z-213	Z-213	Saccharated ferric oxide	Total		Z-213
Number of subjects valid for analysis set		24 (%)	119 (%)	119 (%)	238 (%)		39 (%)
Sex	Female	22 (91.7)	119 (100.0)	119 (100.0)	238 (100.0)		4 (10.3)
	Male	2 (8.3)	-				35 (89.7)
Age (year)	n	24	119	119	238		39
	Mean	34.3	41.3	41.4	41.4		47.9
	SD	9.1	6.2	6.1	6.1		18.0
	Max	50	49	49	49		81
	Median	36.0	43.0	43.0	43.0		44.0
	Min	21	22	19	19		17
	Missing	0	0	0	0		0
	< 20 years	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)		1 (2.6)
	20 years <=						
	< 30 years	10 (41.7)	10 (8.4)	5 (4.2)	15 (6.3)		5 (12.8)
	30 years <=						
	< 40 years	4 (16.7)	26 (21.8)	24 (20.2)	50 (21.0)		9 (23.1)
	40 years <=						
	< 50 years	9 (37.5)	83 (69.7)	89 (74.8)	172 (72.3)		8 (20.5)
	50 years <=						
	< 60 years	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (2.6)
	60 years <=						
	< 70 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		9 (23.1)
	70 years <=						
	< 80 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		5 (12.8)
	80 years <=						
		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (2.6)

2.5.5.5 暴露状況（2.7.4.1.2）

Z213-01 試験では、すべての被験者が 100 ~ 1,000 mg までのいずれかの総投与鉄量を 1 回の投与で完了した。Z213-02 試験および Z213-03 試験の本剤群では、55 例の被験者が総投与鉄量 1,000 mg、103 例の被験者が総投与鉄量 1,500 mg であった。含糖酸化鉄群では、34 例の被験者が総投与鉄量 1,000 mg、85 例の被験者が総投与鉄量 1,500 mg であった。総投与鉄量をを超えて治験薬を投与された被験者はおらず、総投与鉄量に対する治験薬の投与割合が 80% を超えた被験者は、Z213-02 試験の本剤群で 116/119 例（97.5%）、含糖酸化鉄群で 106/119 例（89.1%）であり、Z213-03 試験の本剤群では 35/39 例（89.7%）であった。治験薬の投与

2.5 臨床に関する概括評価

割合が 80%を超えた症例の治験薬投与回数および投与期間の平均値は、Z213-02 試験の本剤群で 2.7 回および 15.4 日、含糖酸化鉄群で 12.0 回および 39.3 日であり、Z213-03 試験の本剤群では 2.5 回および 12.2 日であった。

2.5.5.6 有害事象

併合解析における有害事象の要約を表 2.5.5.6-1 に示した。

3 試験併合での本剤群の有害事象発現例数（発現割合）は 112/182 例（61.5%）、副作用は 78/182 例（42.9%）であった。死亡例はなく、その他の重篤な有害事象は 2/182 例（1.1%）に発現したがいずれも副作用ではなかった。

本剤群の有害事象および副作用の発現割合は、含糖酸化鉄群に比べ高かった。しかし、発現した有害事象および副作用のほとんどは、軽度または中等度で処置を必要としなかった。

以上より、鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の鉄として 100～1,000 mg の単回投与、および投与開始前の被験者の体重およびヘモグロビン値により決定された総投与鉄量（1,000 mg または 1,500 mg）に達するまでの単回投与鉄量 500 mg の投与は、安全で忍容性は良好であった。

表 2.5.5.6-1. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Arm		Z-213		Saccharated ferric oxide	
Number of subjects valid for analysis set		182	(%)	119	(%)
AEs	Number of incidence subjects	112	(61.5)	69	(58.0)
	95%CI for incidence proportion	(54.1, 68.6)		(48.6, 66.9)	
ADRs	Number of incidence subjects	78	(42.9)	39	(32.8)
	95%CI for incidence proportion	(35.6, 50.3)		(24.5, 41.9)	
Serious AEs	Number of incidence subjects	2	(1.1)	0	(0.0)
Serious ADRs	Number of incidence subjects	0	(0.0)	0	(0.0)
Significant AEs	Number of incidence subjects	4	(2.2)	1	(0.8)
Significant ADRs	Number of incidence subjects	4	(2.2)	1	(0.8)

ADRs: AEs judged as causally related to the investigational product

Significant AEs : AEs leading to discontinuation of administration

Significant ADRs : ADRs leading to discontinuation of administration

2.5.5.6.1 比較的によく見られる有害事象（2.7.4.2.1.1）

8) 併合解析での本剤の有害事象および副作用

器官別大分類で発現割合が 5%以上であった本剤群の有害事象は、「臨床検査」が 59/182 例（32.4%）、「感染症および寄生虫症」が 41/182 例（22.5%）、「胃腸障害」が 18/182 例

2.5 臨床に関する概括評価

(9.9%)、「神経系障害」が14/182例(7.7%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が11/182例(6.0%)、および「皮膚および皮下組織障害」が10/182例(5.5%)であった。「感染症および寄生虫症」は全例で治験薬との因果関係が否定された。

基本語で発現割合が2%以上であった本剤群の有害事象は、「血中リン減少」が45/182例(24.7%)、「ウイルス性上気道感染」が22/182例(12.1%)、「頭痛」が13/182例(7.1%)、「発熱」が8/182例(4.4%)、「咽頭炎」が6/182(3.3%)、「インフルエンザ」、「齲歯」、「蕁麻疹」、「月経過多」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「尿中蛋白陽性」、および「肝機能検査上昇」がそれぞれ4/182例(2.2%)であった。基本語で発現割合が2%以上であった本剤群の副作用は、「血中リン減少」が45/182例(24.7%)、「頭痛」が9/182例(4.9%)、「発熱」が5/182例(2.7%)、「蕁麻疹」、「月経過多」および「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」が4/182例(2.2%)であった。

試験ごとにみると、本剤群の有害事象の発現割合に試験間で10%以上の差はなかった。Z213-02試験およびZ213-03試験において、発現割合に5%以上差があった基本語別の有害事象は、「頭痛」、「便秘」、および「発熱」であり、Z213-02試験で「頭痛」が、Z213-03試験で「便秘」および「発熱」が多かった。本剤群で発現割合に5%以上差があった基本語別の副作用は「頭痛」のみであったが、重症度は軽度または中等度で、いずれも処置なく概ね短期間で回復していることから、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

9) 対照薬との比較

含糖酸化鉄群の有害事象は69/119例(58.0%)、副作用は39/119例(32.8%)であった。3試験併合での本剤群の有害事象は112/182例(61.5%)、副作用は78/182例(42.9%)であり、含糖酸化鉄群に比べ発現割合が高かった。

最も発現割合の高かった有害事象は両群共に「血中リン減少」で本剤群45/182例(24.7%)、含糖酸化鉄群24/119例(20.2%)に認められ、すべて副作用と判断された。

器官別大分類で、含糖酸化鉄群に比べ本剤群で3%以上発現割合の高かった有害事象は、「臨床検査」(本剤群59/182例(32.4%)、含糖酸化鉄群27/119例(22.7%))、「神経系障害」(本剤群14/182例(7.7%)、含糖酸化鉄群5/119例(4.2%))および「皮膚および皮下組織障害」(本剤群10/182例(5.5%)、含糖酸化鉄群1/119例(0.8%))であった。

「臨床検査」、「神経系障害」および「皮膚および皮下組織障害」の重症度は、いずれも軽度または中等度で、概ね短期間で回復していることから、臨床的に問題となる事象ではないと考える。一方、含糖酸化鉄群では「一般・全身障害および投与部位の状態」(本剤群11/182例(6.0%)、含糖酸化鉄群12/119例(10.1%))および「生殖系および乳房障害」(本剤群8/182例(4.4%)、含糖酸化鉄群9/119例(7.6%))の発現割合が本剤群に比べ3%以上高かった。含糖酸化鉄群は本剤群に比べ治験薬の投与回数が多いため、投与部位に関連する事象を多く含む「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合が高くなったと考えられる。なお、Z213-02試験における本剤群の「生殖系および乳房障害」の発現割合に含糖酸化鉄群との差はなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

以上より、本剤と含糖酸化鉄の安全性に顕著な差はない。

10) 重症度別の有害事象および副作用

有害事象の多くは、軽度または中等度と判断された事象であった。高度と判断された事象は、重篤な有害事象に該当した本剤群の1例1件（出血性腸憩室）のみであった。本事象の治験薬との因果関係は否定された。

解析対象例数に対する割合が2%以上の副作用の多くは軽度と判断され、中等度と判断された副作用は、本剤群で3例4件（蕁麻疹が2件、頭痛および発熱がそれぞれ1件）、含糖酸化鉄群で4例4件（月経困難症が2件、腹部不快感および注射部位反応がそれぞれ1件）であった。なお、副作用の中に高度と判断された事象はなかった（2.7.4.2.1.1）。

11) 有害事象の発現時期

3試験併合での本剤群の有害事象を時期別にみると、4週時来院日から6週時来院日前日までの有害事象の発現割合が最も高かった（22/157例（14.0%））。基本語別で比較的良好に見られた事象のうち、「ウイルス性上気道感染」は試験期間中を通し発現し、発現時期での特徴はなかったが、「頭痛」は投与開始日から1週時来院日前日までの発現割合が高く、「血中リン減少」は4週時来院日から6週時来院日前日までの発現割合が高かった。

2.5.5.6.2 死亡およびその他の重篤な有害事象

本邦で実施した臨床試験で死亡および死亡につながるおそれのある有害事象はなかった。その他の重篤な有害事象は2例で報告された（「血便排泄」および「出血性腸憩室」）。いずれも「胃腸障害」に分類される事象であり、消化器障害の原因疾患によるものと考えられたことから、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

2.5.5.6.3 重要な有害事象

重要な有害事象は、本剤群で4例4件（「発疹」、「蕁麻疹」、「薬疹」および「呼吸困難」）、含糖酸化鉄群で1例1件（「血中リン減少」）発現した。本剤群の重要な有害事象のうち3例は「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象であり、アナフィラキシーや過敏症のMedDRA標準検索式（SMQ）に含まれることから、2.5.5.9.1でも併せて考察した。いずれの事象も副作用と判断されたが、いずれも重症度は軽度または中等度で、概ね短期間で回復していることから、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

2.5.5.7 臨床検査

2.5.5.7.1 臨床検査値の変化 (2.7.4.3.1)

血清リン以外の検査項目では、注目すべき変動は認められなかった。

Z213-02 試験および Z213-03 試験を併合解析した結果、調査時期別の血清リンの頻度集計において、本剤群では、4 週時に最多の 13/157 例 (8.3%) が 1.0 mg/dL 未満となり、12 週時までに 2.5 mg/dL 以上となるのは 112/157 例 (71.3%)、1.0 mg/dL 以上となるのが 156/157 例 (99.4%) であった。含糖酸化鉄群では、6 週時に最多の 15/119 例 (12.7%) が 1.0 mg/dL 未満となり、12 週時までに 2.5 mg/dL 以上となるのは 101/116 例 (87.1%)、1.0 mg/dL 以上となるのが 116/116 例 (100%) であった。

血清リンは、両群共に投与後に低下した後、ほとんどの症例で 12 週時までに回復または軽快する傾向を認めた。この間、処置を必要とした症例はおらず自然回復が期待できること、また血清リンの低下に伴う症状の発現がなかったことから、「血中リン減少」は臨床的に問題となる事象ではないと考える。

2.5.5.7.2 臨床検査の異常変動 (2.7.4.3.1)

Z213-02 試験および Z213-03 試験を併合解析した結果、血清鉄と血清リンを除く臨床検査値で異常変動「あり」がいずれかの投与群で 10%以上であった項目は、リンパ球 (本剤群 23.6%、含糖酸化鉄群 20.2%)、 γ -GTP (本剤群 18.7%、含糖酸化鉄群 21.8%)、CRP (本剤群 17.6%、含糖酸化鉄群 5.9%)、好中球 (本剤群 11.5%、含糖酸化鉄群 11.8%)、AST (本剤群 11.0%、含糖酸化鉄群 5.0%)、ALT (本剤群 10.4%、含糖酸化鉄群 8.4%)、K (本剤群 10.4%、含糖酸化鉄群 10.1%) であった。ただし、症状を認めた症例や処置を要した症例はいなかった。

CRP の異常変動ありの発現割合が本剤群で高いが、これは Z213-03 試験の被験者に炎症性腸疾患などの炎症性疾患を消化器障害の原因疾患とする被験者が含まれたためであると考えられる。

2.5.5.8 部分集団解析

2.5.5.8.1 内因性要因 (2.7.4.5.1)

対象が女性の Z213-02 試験および対象が主に男性の Z213-03 試験の 2 試験間で、本剤群の発現割合が異なる基本語別の有害事象は、「頭痛」、「便秘」、および「発熱」であった。Z213-02 試験では「頭痛」の発現割合が、Z213-03 試験では「便秘」および「発熱」の発現割合が高かった。加えて、内因性要因として、性別、ヘモグロビン値 (ベースライン)、および体重 (投与開始日) の部分集団について 3 試験を併合解析したところ、「感染症およ

2.5 臨床に関する概括評価

「寄生虫症」の有害事象の発現割合がヘモグロビン値（ベースライン）が 8.0 g/dL 以上、および体重（投与開始日）が 70 kg 以上の部分集団で、「胃腸障害」の有害事象の発現割合が男性、ヘモグロビン値（ベースライン）が 8.0 g/dL 未満、および体重（投与開始日）が 70 kg 以上の部分集団で、「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現割合が男性で、ならびに「臨床検査」の有害事象の発現割合が体重（投与開始日）が 70 kg 以上の部分集団で高かった。本剤の投与による有害事象の発現リスクは、患者背景の違いによって多少の差がある可能性が示唆されたが、以下の理由により、生じる有害事象が臨床的に問題になるとは考えにくく、本剤の安全性に関して、懸念すべき内因性要因の影響はないと考える。

「感染症および寄生虫症」の有害事象は、すべての事象が治験薬との因果関係を否定されている。

「胃腸障害」の有害事象の発現割合が男性および体重の重い被験者で高い傾向は、試験の対象患者により考察できる。すなわち、消化器疾患が鉄欠乏性貧血の原因である Z213-03 試験に男性が多く組み入れられ、また Z213-03 試験の被験者の平均体重±標準偏差は 64.86±11.04 kg であった一方、過多月経が鉄欠乏性貧血の原因である Z213-02 試験の被験者の平均体重±標準偏差は 55.74±9.22 kg であった。

「頭痛」の発現が Z213-02 試験で多かったこと、「便秘」および「発熱」の発現が Z213-03 試験で多かったこと、「臨床検査値」の有害事象が体重の重い被験者で多かったことについては、データが限定的であることから本邦で実施した臨床試験成績から考察することは難しい。しかし、いずれの有害事象も重症度は軽度または中等度であり、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

2.5.5.8.2 外因性要因

本邦で実施した臨床試験においては、外因性要因の影響は検討しなかった。

2.5.5.9 特に考慮すべき安全性事項

静注鉄剤投与で認められる特徴的な副作用として過敏症、低リン血症について評価した。また、鉄は主に肝臓および脾臓に蓄積され、ほとんど体外に排泄されないため、過量投与についても評価した。

2.5.5.9.1 過敏症

重篤な過敏症であるアナフィラキシー反応と過敏症に分けて評価した。

1) アナフィラキシー反応

2.5 臨床に関する概括評価

本剤の非臨床試験成績では、本剤の投与経験のあるラットへ本剤を投与してもアナフィラキシー反応は発現しなかった。また、本剤の糖鎖部位は、構造的にも、容易に内因性の糖残基に分解されることから、免疫原性があるとは考えにくい(2.5.3)。

アナフィラキシー (SMQ) 広域検索に含まれる基本語では、本剤群で「喘息」が 1/182 例 (0.5%)、「咳嗽」が 2/182 例 (1.1%)、「呼吸困難」が 1/182 例 (0.5%)、「蕁麻疹」が 4/182 例 (2.2%)、「発疹」が 2/182 例 (1.1%)、「浮腫」が 1/182 例 (0.5%)、含糖酸化鉄群で「紅斑」が 1/119 例 (0.8%) に発現した。このうち、「呼吸困難」、「蕁麻疹」、「発疹」、および「浮腫」の全例は、治験薬との因果関係がありと判断された。しかし、アナフィラキシー (SMQ) (broad) に該当する症例はなかった。

2) 過敏症

過敏症 (SMQ) に含まれる基本語では、本剤群で「蕁麻疹」が 4/182 例 (2.2%)、「発疹」が 2/182 例 (1.1%)、「接触皮膚炎」、「薬疹」、「湿疹」および「日光皮膚炎」がそれぞれ 1/182 例 (0.5%) に発現し、「蕁麻疹」、「薬疹」および「湿疹」の全例、「発疹」のうち 1 例は、治験薬との因果関係がありと判断された。一方で、含糖酸化鉄群では「歯肉腫脹」が 1/119 例 (0.8%) に発現したが、治験薬との因果関係は否定されている。よって、本剤の過敏症のリスクは含糖酸化鉄よりも高いことが示唆されるが、本データのみで判断することは難しい。

しかし、いずれも重症度は軽度または中等度であり、必要に応じて治療されたのち、回復を確認していることから、適切な処置を行えば、患者が重大な不利益を被る可能性は低いと考える。また、本剤の投与中および投与後は十分な観察を行い、これらの事象の兆候が見られた際には、投与を中止するなど適切な対応をとることが必要である。

2.5.5.9.2 低リン血症

「血中リン減少」は本剤群の 45/182 例 (24.7%)、含糖酸化鉄群の 24/119 例 (20.2%) で発現し、そのすべてが治験薬と因果関係ありと判断された。

本剤投与後、多くの症例で血中リンが低下したものの、何らかの臨床症状を認めた症例や、治験薬の投与中止等の休薬以外の対応が必要な症例はなかった。また、Z213-02 試験および Z213-03 試験の被験者で 12 週時の評価があった症例 157 例のうち 112 例 (71.3%) は 12 週時には正常値 (2.5 mg/dL 以上) であった。45/157 例 (28.7%) は 12 週時においても正常値まで回復していなかったが、ほとんどの被験者で軽快する傾向が認められた。よって、本剤の投与による早期の「血中リン減少」は、無症候性であり、長期化するリスクも低いいため、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

ただし、含糖酸化鉄の重大な副作用として、漫然と投与された結果生じた慢性低リン血症の症状である骨軟化症が報告されている。また、本剤でも骨軟化症の症例が文献報告されている²⁷⁾ことから、慢性低リン血症を防ぐためにも、用法および用量を遵守することが必要である。

2.5.5.9.3 過量投与

本邦で実施した臨床試験では、本剤群および含糖酸化鉄群のいずれにも総投与鉄量を超えて投与された症例はなかった（2.7.4.1.2）。

本剤は医療機関で投与される薬剤であり、総投与鉄量の投与を最大でも3回、約2週間で完了することから、誤って過量投与されるリスクは小さいと考える。

ただし、本剤の欧州製品概要書²⁸⁾には、以下の記載があり、過量投与には十分注意が必要である。

過量投与により鉄の蓄積が生じヘモジデリン沈着が起こる場合がある。血清フェリチンおよびトランスフェリン飽和度などの鉄動態パラメータを監視し、鉄の蓄積に注意する。鉄の蓄積が起こった場合は、標準的な医療に従い治療する。鉄キレーターの使用も検討すること。

2.5.5.10 製造販売後の使用経験（2.7.4.6）

本項は、製造販売後の定期安全性最新報告（以下、PSUR）第■版（2018年■月■日作成）に基づき、評価した。ただし、本邦での申請用量および用法が、単回投与鉄量500 mg、総投与鉄量の最大が1,500 mgであるのに対し、米国では単回投与鉄量の最大は750 mg、欧州では単回投与鉄量の最大は1,000 mg、総投与鉄量の最大は2,000 mgである。また、本邦および米国での適応症が鉄欠乏性貧血であるのに対し、欧州での適応症は鉄欠乏症である。

本剤は、2007年7月6日にオランダで最初に承認されて以降、2018年1月1日までに75ヵ国で承認されている。

臨床試験で本剤の投与を受けた8,485例のうち607例906件で重篤な有害事象が発現した。副作用と判断された事象は11例（0.1%）であった。臨床試験で本剤の暴露を受けた新生児341例のうち10例12件で重篤な有害事象が発現したが、副作用と判断された事象はなかった。

本剤を鉄100 mgを1単位とすると、販売されたのは■■■■■であり、本剤の使用調査で得られた1人当たりの年間累積投与鉄量の平均（■■■■ mg）で除すと、暴露された患者数は6,655,306患者年と推定された。

製造販売後（世界で最初の承認から2018年1月1日まで）に報告された重篤な副作用は9,798件、PSURの調査期間内に報告された副作用は6,046件で、そのうち1,884件が重篤であった。

海外で実施された臨床試験では、「低リン血症」、「頭痛」、「めまい」、「潮紅」、「高血圧」、「悪心」および「注射部位反応」がよく見られた副作用であった（1～10%）。「過敏症」、「錯感覚」、「味覚異常」、「頻脈」、「低血圧」、「呼吸困難」、「嘔吐」、「消化不良」、「腹部痛」、「便秘」、「下痢」、「そう痒症」、「蕁麻疹」、「紅斑」、「発疹」、「筋肉痛」、「背部痛」、「関節痛」、「四肢痛」、「筋硬直」、「発熱」、「疲労」、

2.5 臨床に関する概括評価

「胸痛」、「末梢性浮腫」、「疼痛」、「悪寒」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」および「血中アルカリホスファターゼ増加」が低頻度（0.1～1%）で、「アナフィラキシー反応」および「倦怠感」はまれに発現した（0.01～0.1%）。副作用の発現傾向は、本邦で実施した試験で「蕁麻疹」の発現割合が高かったことを除き、ほぼ本邦で実施した試験成績と同様であった。ただし、本邦で発現のなかった「アナフィラキシー反応」の発現があった。アナフィラキシー反応は、静注鉄剤の安全性上の懸念であることが広く知られていることから、本邦でも本剤に対する過敏症の認められた患者に対する投与は避けるべきである。

2.5.5.11 安全性に関する結論

鉄欠乏性貧血患者を対象とした第Ⅰb相臨床薬理試験（Z213-01試験）における、本剤の鉄として100～1,000 mgの単回投与の忍容性は良好であった。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）における本剤の安全性に、含糖酸化鉄と比べ特に問題となるものはなかった。

以上より、本剤を鉄欠乏性貧血患者に、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、単回投与鉄量 500 mg で投与する用法および用量での安全性に特に危惧される点は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

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を治療の対象とする静注鉄剤である。

2.5.6.1.1 疾患または症状

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⁴⁾。ただし、本邦では鉄欠乏性貧血の疫学調査は実施されていないことから、鉄欠乏性貧血の有病率等は不明である。以下には、本邦で実施された貧血と鉄欠乏に関する疫学調査の結果から、本邦の鉄欠乏性貧血の特徴を記載した。

2.5 臨床に関する概括評価

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世界保健機構の貧血の基準²⁾（女性で 12 g/dL 未満、男性で 13 g/dL 未満）に該当する割合は、およそ女性 17%、男性 11%である³⁾。

平成 21 年の国民健康・栄養調査報告によれば、鉄欠乏の指標である血清フェリチン値は、鉄欠乏または貯蔵鉄の減少が認められる 15 ng/mL 未満を呈するのは、本邦の女性全体で 22.8%であり、20～40 歳代女性に限ると 40%を超える⁵⁾。月経が生じる年齢層を対象とした調査での鉄欠乏の割合は、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、本邦の鉄欠乏の割合は国際的にみて高率である⁶⁾。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⁵⁾。

鉄欠乏性貧血は、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²⁾。生命予後に影響を与える疾患ではないが、生活の質を下げる疾患であると言える。

2.5.6.1.2 現行の治療

「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」では、鉄剤の投与による鉄欠乏性貧血の治療は、以下のように記載されている¹¹⁾。

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。経口鉄剤は、成人に鉄として 1 日 50～210 mg を 1～2 回に分けて投与すると、投与開始後 6～8 週間でヘモグロビンを正常化する。しかし、数カ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、および嘔吐である。まれに、蕁麻疹、発疹が見られる。

静注鉄剤の適用は、副作用が強く経口鉄剤が飲めない、出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない、消化器疾患で内服が不適切、鉄吸収が極めて悪い、または透析や自己血輸血の際の鉄補給の場合である。なお、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る、できるだけ短期間で計算された総投与鉄量を投与する。

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。

2.5 臨床に関する概括評価

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 倍に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内注射することとされている¹²⁾。

前述のとおり、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¹²⁾。しかし、1 日投与鉄量が最大 120 mg であるフェジン静注 40 mg の場合、頻回の来院および投与が必要となるために患者の負担が大きく、短期間に総投与鉄量までの投与ができないことがある。さらに、投与が長期化すると、漫然とした継続投与を助長し、鉄過剰をきたすおそれもある²⁹⁾。

単回投与鉄量が多い製剤は、総投与鉄量までの投与回数を減らすことで患者の負担を減らし、また誤りなく短期間に投与を完了させることで過量投与を予防することができる。

2.5.6.2 ベネフィット

有効性が既存の静注鉄剤に対し同等であり、かつ既存の静注鉄剤に比べ早期に貧血の改善が見込める。

- Z213-02 試験で、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量について、含糖酸化鉄に対する本剤の非劣性が検証された。(2.5.4.3.4)
- 投与開始後 4 週時までの有効割合および正常割合は、含糖酸化鉄に比べ本剤で高かった(2.5.4.3.5)

既存の静注鉄剤に比べ、半分以下の投与回数および投与期間で総投与鉄量の投与を完了できることから、患者負担が少なく、かつ過量投与を起こしにくいことが期待できる。

- Z213-02 試験で、本剤と含糖酸化鉄の累積投与鉄量の平均値に差はなかった(2.5.4.3.3)
- 含糖酸化鉄に比べ、本剤は少ない投与回数かつ短期間で、総投与鉄量までの投与を完了した(2.5.4.3.3)

より簡便な方法で総投与鉄量を決定できる。

- 既存の静注鉄剤では患者ごとに、中尾式などを用いて総投与鉄量を求める必要があった
- 投与開始前のヘモグロビン値と体重から、1,000 mg または 1,500 mg のいずれかを総投与鉄量とする方法とした
- 総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) の投与で、臨床的に意味のある貧血の改善を確認した(2.5.4.3.5)

2.5 臨床に関する概括評価

本剤の有効性は、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) に加え、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) の成績に基づき評価した。

Z213-02 試験は実施可能性の観点から非盲検の実薬対照試験とし、有効性主要評価項目として、客観的に評価可能な指標である「投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量」を設定した。両群共に投与中止例は少なく (2.7.3.3.1.2)、投与割合も高く (2.7.3.3.1.3)、また過多月経の原因疾患以外での患者背景に偏りもなかった (2.7.3.2.1) ことから、比較可能性は担保された試験と考える。

Z213-03 試験は非対照一般臨床試験として実施した。客観的に評価可能な指標を有効性評価項目にしたうえで、Z213-02 試験と同様の試験デザインで実施しており、有効性を確認するために十分なデザインであったと考える。

鉄欠乏性貧血の治療方針は「体外からの必要鉄量の補充」であり、鉄欠乏状態が改善されれば原因疾患にかかわらず貧血症状は改善することが期待される。過多月経を伴う鉄欠乏性貧血を対象とした 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 Z213-03 試験の被験者を併せた患者背景は、実臨床で本剤の使用が想定される患者と同様であると考え (2.5.4.3.1)。ただし、鉄欠乏性貧血は、慢性疾患に伴う貧血や腎性貧血と合併することが知られる^{24),30)}。一般臨床試験として実施した Z213-03 試験では、積極的に慢性疾患に伴う貧血を除外していないことから、慢性疾患に伴う貧血を合併した患者を含んだ可能性が考えられたが、本剤の投与によりヘモグロビン値の改善が認められた。なお、日本透析医学会よりガイドラインが発出されている腎性貧血を合併する鉄欠乏性貧血患者への鉄補充療法³¹⁾は、今回製造販売承認申請する用法および用量とは異なるため、腎性貧血を合併する鉄欠乏性貧血患者は、本申請における本剤の対象とはならない。

2.5.6.3 リスク

本剤の安全性プロファイルに、既存の静注鉄剤に比べ問題となるものはなかった。

- 3 試験併合での本剤の有害事象発現例数 (発現割合) は 112/182 例 (61.5%)、副作用は 78/182 例 (42.9%) であった。死亡例はなく、その他の重篤な有害事象は 2/182 例 (1.1%) に発現したがいずれも副作用ではなかった (2.5.5.6)。
- 含糖酸化鉄の有害事象発現例数 (発現割合) は 69/119 例 (58.0%)、副作用は 39/119 例 (32.8%) であった。死亡例およびその他の重篤な有害事象もなかった (2.5.5.6)。
- 最も発現割合の高かった有害事象は両群とも「血中リン減少」であったが、いずれも無症候性であり、本剤群でみられた事象のほとんどが本剤投与終了後の治療期または後観察期中に回復または改善が認められ、長期化するリスクも低いため、臨床的に問題となる事象ではない (2.5.5.9.2)

2.5 臨床に関する概括評価

- 含糖酸化鉄群に比べ、本剤群で3%以上発現割合が高かった有害事象（「臨床検査」、「神経系障害」および「皮膚および皮下組織障害」）の重症度は軽度または中等度で処置を必要としなかった（2.5.5.6.1）。

以降では含糖酸化鉄（販売名：フェジン静注 40 mg）の添付文書および本剤の欧州製品概要書（SmPC）も参考に、本剤のリスクおよび不足情報について記載した。

2.5.6.3.1 過敏症／アナフィラキシー反応

本邦で実施した臨床試験でアナフィラキシー反応（SMQ）（broad）に該当する症例はなかった。過敏症（SMQ）の副作用は本剤で8/182例（4.4%）に認められたが、いずれも重症度は軽度または中等度であった（2.5.5.9.1）。

本剤のSmPCでは、本剤または本剤の添加物に過敏症の既往歴のある患者は禁忌とされており、海外で実施された試験ではアナフィラキシー反応が認められている（2.7.4.6.3）。よって、本剤の本邦での使用においても、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とし、過敏症を「重要な特定されたリスク」とした。日常診療下での発現状況を把握するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を行い、通常の添付文書による注意喚起を行うことでリスクを最小化できると考える。

2.5.6.3.2 過量投与／鉄過剰症

本邦で実施した臨床試験では過量投与はなかった（2.7.4.1.2）。本剤は500 mgの単回投与鉄量を最大3回、約2週間の短期間投与で、総投与鉄量の投与を可能とすることから、誤って過量投与されるリスクは小さい。一方で、含糖酸化鉄に比べ単回投与鉄量が多いため、鉄欠乏状態にない患者に誤って投与された場合、鉄過剰となりヘモジデリン沈着症を来すおそれがある。

含糖酸化鉄では、鉄欠乏状態にない患者は鉄過剰症を来すおそれがあるために禁忌とされていることから、本剤の本邦での使用においても鉄欠乏状態にない患者は禁忌とし、過量投与により生じる鉄過剰症を「重要な潜在的リスク」とした。日常診療下での発現状況を把握するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を行い、通常の添付文書による注意喚起に加え、医療関係者向けの適正使用資材にて注意喚起を行うことでリスクを最小化できると考える。

2.5.6.3.3 肝障害患者に対する安全性

本邦で実施した臨床試験では肝障害患者を除外したため、情報はない。

2.5 臨床に関する概括評価

「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版」では、慢性肝障害や肝硬変症に合併する鉄欠乏性貧血の場合は、鉄剤により病状が悪化する可能性があるため鉄剤は投与しないとされる¹¹⁾。

また鉄は主に肝臓に蓄積され、肝機能障害患者では鉄過剰負荷により肝機能障害が悪化する可能性が懸念される。

以上を踏まえ、肝機能障害患者における肝機能障害の悪化が、本剤のベネフィット・リスクに影響を及ぼす可能性を考慮し、「重要な潜在的リスク」とした。日常診療下での発現状況を把握するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を行い、通常の添付文書による注意喚起を行うことでリスクを最小化できると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

「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また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¹¹⁾。

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共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。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1. 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. *Free Radic Biol Med*. 2013, 65:1174-94
2. World Health Organization. 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.
3. 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/eiyoudl/h27-houkoku-05.pdf>.
4. Adamson JW. Iron deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. *Harrison's principles of internal medicine*. 2001:660-6. Epub 15th.
5. 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/eiyoudl/h21-houkoku-08.pdf>
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 日医工株式会社. 静脈内注射液・鉄剤 フェジン静注 40 mg. 2014.
13. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19 Suppl 2:ii1-47. Epub 2004/06/23.
14. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *The New England journal of medicine*. 1987;316(2):73-8. Epub 1987/01/08.

2.5 臨床に関する概括評価

15. Beshara S, Sorensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Langstrom B, Antoni G, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ -labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *British journal of haematology*. 2003;120(5):853-9. Epub 2003/03/05.
16. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittel-Forschung*. 1992;42(12):1439-52. Epub 1992/12/01.
17. Danielson BG, Salmonson T, Derendorf H, Geisser P. Pharmacokinetics of iron(III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung*. 1996;46(6):615-21. Epub 1996/06/01.
18. Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, Lubberink M, Tolmachev V, Valind S, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of iron(III) hydroxide-sucrose complex in anaemic patients: a study using positron emission tomography. *British journal of haematology*. 1999;104(2):296-302. Epub 1999/03/02.
19. Geisser P, Banke-Bochita, J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia. *Arzneimittel-Forschung*. 2010;60:362-72.
20. Ganzoni AM. Eisen-Dextran intravenos: therapeutische und experimentelle Moglichkeiten. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1970;100:301-3.
21. Rhyner K, Ganzoni AM. Die therapeutische Infusion von Eisen-III-Hydroxyd-Kohlenhydrat-Komplexen. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1972;102:561-5.
22. Cada D, Levien T, Baker D. Ferric Carboxymaltose. *Hospital Pharmacy*. 2014;49(1):52-9.
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. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第２版. 札幌市: 株式会社響文社; 2009. p. 50-1.
24. 川端浩. 鉄欠乏性貧血と鑑別すべき二次性貧血. 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. 27-9.
25. 柴垣有吾監修. リン代謝異常. 病気がみえる 腎・泌尿器. 東京都港区: 株式会社メディックメディア; 平成 24 年. p. 100-1.
26. 一般社団法人日本アレルギー学会. アナフィラキシーの誘因. 東京都台東区: 一般社団法人日本アレルギー学会; 2014.
27. Sangros Sahun MJ, Goni Girones E, Camarero Salazar A, Estebanez Estebanez C, Lozano Martinez ME. Symptomatic hypophosphataemic osteomalacia secondary to the treatment with iron carboxymaltose detected in bone scintigraphy. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2016;35(6):391-3.
28. Vifor Pharma UK Limited. Summary of Product Characteristics Ferinject (ferric carboxymaltose). 2017; Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24167>
29. .日医工株式会社. フェジン静注 40mg 適正使用のお願い. 2013; Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000143849.pdf>.

2.5 臨床に関する概括評価

30. 倉賀野隆裕、中西健. 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. 鉄剤
の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版. 札幌: 株式会社響文社; 2015. p. 50-3.
31. 山本裕康、西慎一、友雅司、政金生人、齋藤和英、南学正臣、服部元史、鈴木隆浩、森田智
視、芦田明、伊藤恭彦、倉賀野隆裕、小松康宏、酒井謙、椿原美治、鶴屋和彦、林晃正、平
方秀樹、本田浩一. 鉄の評価と補充療法. 日本透析医学会雑誌. 2016;49(2):127-35.