フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.6.1　緒言

ゼリア新薬工業株式会社

2.6.1　緒言

カルボキシマトース第二鉄 (以下、本薬) は静脈内投与による鉄欠乏性貧血の治療を目的とした水和された酸化第二鉄と糖の複合体である。本薬は、部分酸化されたポリマルトースの殻に包含されて水和された酸化第二鉄から構成されており、毒性を示す懸念がある遊離鉄を輸送過程で生成することなく、生体利用可能な鉄を内因性の鉄輸送又は貯蔵タンパク質に放出制御する。本薬は、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である。

本薬は、デキストラン鉄と同様の安定性及び動態特性を有するが、臨床使用において免疫学的反応の誘因となる可能性が低い強固な鉄複合体であるとされている。本薬は、5%鉄 (鉄 50 mg / mL) 濃度の注射液として提供され、単回投与鉄量として 500 mg を週 1 回静脈内投与することができる。あらゆる場合において、鉄欠乏性貧血を改善するために必要な鉄の総投与量は、血中ヘモグロビン不足量及び推定全身貯蔵鉄量を用いて患者ごとに算出される。

本薬について、非臨床薬理学、薬物動態学及び毒性学の一連の包括的な試験を行った。各試験は、ICH 及びその他のガイドラインに従って実施し、主要な試験は GLP 基準に準拠して実施した。

非臨床薬理試験は、本薬の主要な薬力学的特性、すなわち、鉄欠乏動物において標的組織 (赤血球) に対する効果的な鉄の輸送能を明らかにすることを主な目的とした。このことが本薬の唯一固有の薬理学的性質であり、本薬は内因性分子であるグルコース、マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース及び鉄に分解されることが示されているため、詳細な副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は必要ないと考えられた。

安全性薬理データ (心電図及び血圧) は、イヌにおける反復投与毒性試験においても測定したが、本薬が心血管機能、呼吸機能及び腎機能並びに自発活動量及び体温に及ぼす影響を評価するために、個別の安全性薬理試験も実施した。

非臨床薬物動態試験は、鉄の放射性同位体を含む本薬を用い、ラット及びイヌで実施した。本薬投与後、赤血球への鉄の効率的な輸送と非標的組織への鉄の最小限の分布を鉄毒性の可能性とともに確認するために、鉄欠乏食給餌ラットで試験を行った。妊娠ラット又は授乳ラットを用い、本薬投与後の鉄の胎盤透過性及び乳汁移行性を評価した。

本薬の毒性プロファイルを明らかにするために、単回投与 (急性) 毒性、反復投与毒性 (13 及び 26 週) 及び生殖発生毒性試験を実施した。単回投与 (急性) 毒性試験はげっ歯類、反復投与毒性試験はラット及びイヌ、生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて行った。*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を実施したが、本薬の性質及び鉄補充療法としての使用の観点から、がん原性試験は実施しなかった。また、幼若動物を用いた試験は行わなかった。ほぼ全ての *in vivo* 試験は静脈内投与によって実施したが、臨床において将来的に筋肉内投与による使用も想定されるため、イヌ 13 週間筋肉内投与毒性試験を行った。本剤の局所刺激性を反復投与毒性試験の一部として評価するとともに、ウサギにおける局所刺激性試験において静脈内及び偶発的な曝露が起こりうる部位 (動脈内及び静脈周囲) を評価した。デキストラン鉄

に感作された可能性のある患者に対して本剤を投与することも考えられるため、本剤と抗デキストラン抗体との交差反応性についても評価した。潜在的不純物の毒性を詳細に検討する試験は行わなかった。

本薬について実施した非臨床試験から、本剤を鉄欠乏性貧血の治療に使用する際の効果について良好なプロファイルが示された。実施した試験及び毒性学的データは、本剤の臨床使用に対して適切なリスク評価を行うのに十分であると考えられる。

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.6.2　薬理試験の概要文

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 2
2.6.2.1 まとめ (表 2.6.3.1) 2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 (表 2.6.3.2) 2
2.6.2.3 副次的薬理試験 3
2.6.2.4 安全性薬理試験 (表 2.6.3.3) 3
2.6.2.4.1 hERG カリウムチャネルに対する作用 (VFR 0126) 3
2.6.2.4.2 覚醒イヌを用いたテレメトリー法による心血管系に対する作用の評価 (VFR 066/042584) 3
2.6.2.4.3 ラットを用いた Irwin 法による体温及び自発活動量を含む一般行動の評価 (VFR 067/042728) 4
2.6.2.4.4 覚醒ラットを用いた全身プレチスモグラフ法による呼吸器パラメータの評価 (VFR 068/042764) 4
2.6.2.4.5 覚醒ラットを用いた腎機能に対する作用の評価 (VFR 069/042797) 4
2.6.2.4.6 覚醒ラットを用いた腎機能に対する作用の評価 (再試験、VFR 0086/053340) 4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.6.2.6 考察及び結論 5
2.6.2.7 参考文献 6

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ（表 2.6.3.1）

非経口鉄剤の望ましく意図する薬理学的作用は、非標的組織が有害な鉄イオンに暴露されず、標的組織（赤血球）へ利用可能な鉄が効率的に分布されることである。カルボキシマルトース第二鉄の薬力学的主作用を検証する観点から、貧血動物での試験は本薬の臨床使用と最も関連することは明らかである。鉄欠乏食給餌ラットに ^{59}Fe で放射性標識された鉄を含むカルボキシマルトース第二鉄（鉄 10 mg/ラット、鉄 約 35 mg/kg 体重）を投与した試験を実施した。単回静脈内投与後 14 及び 28 日には、それぞれ投与した鉄の 76%及び 87%が赤血球中に取り込まれた。投与した鉄が他の組織にわずかに分布し、肝臓が利用されなかった鉄の主な貯蔵器官であった。これらのデータは、その後[redacted]で実施された貧血ラットを用いた組織分布試験で確認され、その貧血ラットにおいて静脈内投与量の鉄 5 mg（カルボキシマルトース第二鉄として）の 91%（雄）及び 67%（雌）が投与後 28 日以内に赤血球中へ取り込まれ、この残りの大部分は肝臓に取り込まれた。鉄欠乏食給餌動物で示されたカルボキシマルトース第二鉄複合体からの鉄の効率的な利用は貧血患者での試験でも確認され、投与後 24 日にカルボキシマルトース第二鉄として投与された鉄の 61～99%が貧血患者の赤血球中に取り込まれたことが示された（1）。

カルボキシマルトース第二鉄複合体の特性、鉄補充療法としての単独使用及び *in vitro* 分解試験で検証されている無害な副産物（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）への速い分解を考慮すると、予想される副次的薬理作用はないため、これらに関連した非臨床試験は実施しなかった。同様に、薬力学的薬物相互作用に関する非臨床試験も実施しなかった。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験（表 2.6.3.2）

貧血ラットにおける単回静脈内投与によるカルボキシマルトース第二鉄の効果（試験番号 SR-1075/E01）

本試験では、鉄欠乏食を給餌した 4 匹の雄性 OFA 系（SPF）正常ラットにおいてカルボキシマルトース第二鉄の薬理学的特性を検討した。^{59}Fe 放射性標識カルボキシマルトース第二鉄の鉄 10 mg を尾静脈内に投与し、投与後 6、24、48、72 及び 96 時間並びに 1、2、3 及び 4 週間に血液サンプルを採取した。動物 2 匹を 2 週間後に屠殺し、関連する器官での鉄沈着を評価した。残りの動物 2 匹の同器官を 4 週間後に評価した。血清クリアランスは迅速で、血清中には投与後 6 時間で投与した鉄の約 6%のみ、24 時間では 1%以下が存在した。カルボキシマルトース第二鉄の初期の血清鉄値は半減期 1.5 時間で消失し、平均滞留時間（MRT）は 2.1 時間と算出された。2 週間後で静脈内投与された鉄の 76%（n=4）が、4 週間後で 87%（n=2）が赤血球に回収された。投与後 14 日では、放射性標識鉄の約 11%が肝臓に、2%が脾臓に、1%が

腎臓に認められ、投与後 28 日ではそれぞれ 7%、1%及び 1%であった。検討した器官のいずれも 2 又は 4 週間後で鉄過剰は認められず、全試験期間中に副作用は観察されなかった。結論として、このラットモデルにおけるカルボキシマルトース第二鉄の薬理学的特性は、カルボキシマルトース第二鉄が静脈内投与に適した効果的な鉄剤であることを示した。

貧血ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の吸収、分布及び排泄試験 (試験番号 VFR061/043161)

本試験は、鉄欠乏食の給餌によって貧血状態にした雌雄 3 匹ずつの SD ラットにおいて ^{59}Fe 放射性標識カルボキシマルトース第二鉄の薬物動態を検討するために計画された。静脈内投与量の鉄 5 mg (カルボキシマルトース第二鉄として) の 91% (雄) 及び 67% (雌) が投与後 28 日以内に赤血球中へ取り込まれ、この残りの大部分が肝臓に取り込まれたことが本試験で示された。等量の筋肉内投与によって赤血球に分布した割合は、投与後 28 日に雌雄ともに約 30%であり、約 24～30%が投与部位に残存していた。また、静脈内投与によって雌雄ラットで少なくとも投与後 168 時間以降ではヘモグロビン値の上昇が一部、認められた。雄ラットでは投与後 504 時間から 672 時間でヘモグロビン値の低下が認められた。

2.6.2.3 副次的薬理試験

非臨床試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験 (表 2.6.3.3)

2.6.2.4.1 hERG カリウムチャネルに対する作用 (VFR 0126)

hERG カリウムチャネル発現細胞を用いたホールセルパッチクランプ法によって、カルボキシマルトース第二鉄 (鉄 0.04、0.38、0.99 及び 3.10% [m/V]) の hERG カリウム電流に及ぼす影響を検討した。本剤は、鉄 0.99% (m/V) の濃度で hERG カリウム電流を有意に抑制した (抑制率; 28.55%) が、鉄 0.04、0.38 及び最高濃度である 3.10% (m/V) では影響を及ぼさず、濃度依存的な hERG カリウム電流への影響は認められなかった。一方、テルフェナジン (陽性対照、50 nmol/L) は hERG カリウム電流を抑制した (抑制率; 71.59%) 。

2.6.2.4.2 覚醒イヌを用いたテレメトリー法による心血管系に対する作用の評価 (VFR 066/042584)

ビーグル犬 (雄性 3 例、雌性 3 例) に対する本剤の鉄 30 及び 90 mg/kg の単回静脈内投与は、いずれの個体においても動脈圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) 及び心拍数に影響を及ぼさなかった。また、投与に関連して、心室再分極に対する作用を示唆する QT 間隔の延長は認められず、心電図異常 (リズム又は形態の変化) も認められなかった。

本試験における無影響量は鉄 90 mg/kg であり、1 回の投与鉄量 (鉄 500 mg、55 kg の患者で鉄 9.1 mg/kg に相当する量) に対する安全域は 9.9 倍であった。

2.6.2.4.3　ラットを用いた Irwin 法による体温及び自発活動量を含む一般行動の評価 (VFR 067/042728)

Wistar ラット (雄性 4 例、雌性 4 例) に対する本剤の鉄 30 及び 90 mg/kg の単回静脈内投与は、行動及び一般状態に影響を及ぼさなかった。また、自発活動量、体温、血漿鉄及び総鉄結合能に影響を及ぼさなかった。

本試験における無影響量は鉄 90 mg/kg であり、1 回の投与鉄量 (鉄 500 mg、55 kg の患者で鉄 9.1 mg/kg に相当する量) に対する安全域は 9.9 倍であった。

2.6.2.4.4　覚醒ラットを用いた全身プレチスモグラフ法による呼吸器パラメータの評価 (VFR 068/042764)

Wistar ラット (雄性 8 例、雌性 8 例) に対する本剤の鉄 30 及び 90 mg/kg の単回静脈内投与は、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。なお、硫酸モルヒネ 20 mg/kg の静脈内投与は、雌雄いずれのラットにおいても呼吸数、1 回換気量及び分時換気量を有意に低下させたことから、試験系は適切であった。

本試験における無影響量は鉄 90 mg/kg であり、1 回の投与鉄量 (鉄 500 mg、55 kg の患者で鉄 9.1 mg/kg に相当する量) に対する安全域は 9.9 倍であった。

2.6.2.4.5　覚醒ラットを用いた腎機能に対する作用の評価 (VFR 069/042797)

Wistar ラット (雄性 8 例、雌性 8 例) に対する本剤の鉄 90 mg/kg の単回静脈内投与は、投与後 1~5 時間に尿量を減少させ、雄性と比較し雌性での程度が大きかった。本作用は、鉄 30 mg/kg の投与によっては雌雄共に認められなかった。なお、フルセミドは尿量を増加させたことから、試験系は適切であった。しかし、尾静脈穿刺部位からの尿サンプルの血液汚染の影響の可能性が考えられたため、再試験 (VFR 0086/053340) を実施した。

2.6.2.4.6　覚醒ラットを用いた腎機能に対する作用の評価 (再試験、VFR 0086/053340)

本試験は VFR 069/042797 の試験計画と同様に実施し、試験系確認のためにフルセミドを用いた。本剤の鉄 90 mg/kg の単回静脈内投与は、投与後 5 時間まで Na^+及び Cl^-排泄量の減少を伴って尿量を減少させたが、雄性での程度が大きかった。本作用は、30 mg/kg の投与では雌雄共に認められなかった。投与によって血漿中尿素及びクレアチニン値に変動は認められず、本剤は腎機能に影響を及ぼさなかった。

本試験における無影響量は鉄 30 mg/kg であり、1 回の投与鉄量 (鉄 500 mg、55 kg の患者で鉄 9.1 mg/kg に相当する量) に対する安全域は 3.3 倍であった。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

非臨床試験は実施していない。

2.6.2.6　考察及び結論

鉄欠乏食給餌ラットでの効力を裏付ける試験において、カルボキシマルトース第二鉄は赤血球へ生物学的に利用可能な鉄を分布させる効率的な方法であることが明確に示された。投与された鉄の血清クリアランスはカルボキシマルトース第二鉄投与後に迅速であり、鉄の顕著な取り込みが認められたその他器官は肝臓のみ（投与後 14 及び 28 日：それぞれ投与量の 11 及び 7%）であった。また、脾臓及び腎臓でわずかな取り込みが認められた。これらの所見は、他の非経口鉄剤投与後の鉄分布の公表データとよく一致している。カルボキシマルトース第二鉄の評価と同じモデルにおける鉄の赤血球への取り込みの値は、貧血ラットへの投与後 14 日にスクロース鉄で 80%、デキストラン鉄で 64%と示されている（2）。この赤血球への取り込みに関する同じ効率性が[redacted]で実施された鉄欠乏食給餌ラットでの薬物動態試験で確認され、この鉄欠乏食給餌ラットでは投与後 28 日以内に静脈内投与量の鉄 5 mg（カルボキシマルトース第二鉄として）のうち 91%（雄）及び 67%（雌）が赤血球に取り込まれ、その残りの大部分が肝臓に取り込まれたことが示された。また、雌雄ラットで少なくとも静脈内投与後 168 時間以降ではヘモグロビン値の上昇が認められ、一部、貧血が改善されたと考えられた。雄ラットでは投与後 504 時間から 672 時間でヘモグロビン値の低下が認められたが、これは鉄欠乏食による飼育条件が継続しているため、貧血が進行したと考えられた。陽電子放出断層撮影法（PET）を用いたヒトの試験でもカルボキシマルトース第二鉄複合体（24 日後 61 及び 91%の間）から貧血患者の赤血球への鉄の非常に効率的な移行が示されている（1）。

安全性薬理試験においてカルボキシマルトース第二鉄の一般的な薬理作用は認められなかった。

カルボキシマルトース第二鉄の構造、生物学的性質及び適応症（鉄補充療法）、及びこの分解産物の無毒性を考慮し、薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。唯一認識される相互作用は、非経口鉄剤が経口鉄剤からの鉄吸収を減少させうることである。従って、カルボキシマルトース第二鉄を経口鉄剤と併用投与するべきではない。

結論として、鉄欠乏性貧血において非経口的に投与された鉄を赤血球に分布させる効率的な方法としてカルボキシマルトース第二鉄の利用を支持する結果が十分に得られた。カルボキシマルトース第二鉄の副次的薬理学的及び安全性薬理学的作用は臨床用途では起こりえない。唯一臨床上関連する相互作用は、カルボキシマルトース第二鉄及び他の非経口鉄剤が経口的に投与された鉄の吸収を減少させることである。従って、カルボキシマルトース第二鉄を経口鉄剤と併用投与するべきではない。

2.6.2.7 参考文献

1. Beshara S, Sörenson J, Lubberink M, Tolmachev V, Långström B, Antoni G, et al. Pharmacokinetics and red cell utilisation of $^{52}Fe/^{59}Fe$-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. Brit J Haematol. 2003;120:853-859.
2. Vifor Scientific Report No.SR-1005/E01. Structure and pharmacodynamic relationship of parenteral iron preparations. [redacted] 19[redacted].

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.6.3　薬理試験の概要表

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 安全性薬理試験 5

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

表 2.6.3.1 薬理試験　一覧表 (1/2)　　被験物質：カルボキシマルトース第二鉄 (デキストリン鉄)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所 (Section)
効力を裏付ける試験	カルボキシマルトース第二鉄から赤血球及び特定器官内への放射性標識鉄の取り込み ラット/OFA、雄性 4 例	静脈内	Vifor (International) Inc.	SR-1075/E01	4.2.1.1
	カルボキシマルトース第二鉄から赤血球及び特定器官内への放射性標識鉄の取り込み ラット/SD、各群雌雄 3 例	静脈内及び筋肉内	[redacted]	VFR061/043161	4.2.1.1
副次的薬理試験	非臨床試験は実施していない				
安全性薬理試験	hERG カリウムチャネルに対する作用 HEK-293 細胞、4 細胞/処置濃度	*in vitro*	[redacted]	VFR0126	4.2.1.3
	心血管系 イヌ/ビーグル、各群雌雄 3 例	静脈内	[redacted]	VFR066/042584	4.2.1.3
	Irwin 法試験 ラット/Wistar、各群雌雄 4 例	静脈内	[redacted]	VFR067/042728	4.2.1.3
	呼吸器系 ラット/Wistar、各群雌雄 8 例	静脈内	[redacted]	VFR068/042764	4.2.1.3

表 2.6.3.1 薬理試験　一覧表 (2/2)　　被験物質：カルボキシマルトース第二鉄 (デキストリン鉄)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所 (Section)
安全性薬理試験 (続き)	腎・泌尿器系 ラット/Wistar、各群雌雄 8 例	静脈内	[redacted]	VFR069/042797	4.2.1.3
	腎・泌尿器系 (再試験) ラット/Wistar、各群雌雄 8 例	静脈内	[redacted]	VFR0086/053340	4.2.1.3
薬力学的薬物相互作用試験	非臨床試験は実施していない				

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

表 2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (1/1)　　被験物質：カルボキシマルトース第二鉄 (デキストリン鉄)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg ^{59}Fe)	性別、動物数/群数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
血液、肝臓、脾臓及び腎臓	ラット/OFA	静脈内	10 [a]	雄性 4 例	血清中半減期は 1.5 時間であった。 平均血清滞留時間は 2.1 時間であった。 14 日目での% ^{59}Fe は赤血球で 76%、肝臓で 11%、脾臓で 2%、腎臓で 1%であった。 28 日目での% ^{59}Fe は赤血球で 87%、肝臓で 7%、脾臓で 1%、腎臓で 1%であった。	非	SR-1075/E01
全ての主要器官	ラット/SD	静脈内及び筋肉内	5	各群雌雄 3 例/計 4 群 (静脈内) 、各群雌雄 3 例/計 7 群 (筋肉内)	静脈内投与量の鉄 5 mg の 91% (雄性) 及び 67% (雌性) が赤血球に取り込まれ、残りは肝臓に分布した。筋肉内投与後に血球に分布した割合は雌雄ともに約 30%であった。	適	VFR061/043161

[a] それぞれの動物に [redacted] mg ^{59}Fe/mL 溶液を [redacted] mL ずつ投与した。これは、動物当たり [redacted] の用量に相当した。

2.6.3.3　安全性薬理試験

表 2.6.3.3 安全性薬理試験 (1/1)　　被験物質：カルボキシマルトース第二鉄 (デキストリン鉄)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
hERG カリウムチャネル	HEK293 細胞	*in vitro*	鉄 0.04、0.38、0.99、3.10% (m/V)	4 細胞/処置濃度	鉄 0.99% (m/V) の濃度で hERG カリウム電流を有意に抑制したが、鉄 0.04、0.38 及び最高濃度である 3.10% (m/V) では hERG カリウム電流に影響を及ぼさなかった。	適	VFR 0126
心血管系	イヌ/ビーグル	静脈内	鉄 30、90 mg/kg	雄性 3 例 雌性 3 例	動脈圧に影響を及ぼさず、毒性兆候は認められなかった。	適	VFR 066/042584
Irwin 法試験	ラット/ Wistar	静脈内	鉄 30、90 mg/kg	雄性 4 例 雌性 4 例	行動及び一般状態に影響を及ぼさなかった。自発活動量、体温、血漿鉄又は総鉄結合能に影響を及ぼさなかった。	適	VFR 067/042728
呼吸器系	ラット/ Wistar	静脈内	鉄 30、90 mg/kg	雄性 8 例 雌性 8 例	呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。	適	VFR 068/042764
腎・泌尿器系	ラット/ Wistar	静脈内	鉄 30、90 mg/kg	雄性 8 例 雌性 8 例	腎機能障害の兆候は認められなかった。	適	VFR 069/042797
腎・泌尿器系	ラット/ Wistar	静脈内	鉄 30、90 mg/kg	雄性 8 例 雌性 8 例	腎機能障害の兆候は認められなかった。	適	VFR 0086/053340