フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.6.4　薬物動態試験の概要文

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ (表 2.6.5.1) 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.3 吸収 3
2.6.4.3.1 正常ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の吸収 (試験番号：VFR 060/033441、表 2.6.5.2-1) 3
2.6.4.3.2 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 (試験番号：VFR 061/043161、表 2.6.5.2-2) 4
2.6.4.3.3 イヌの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の吸収 (試験番号：VFR 059/033758、表 2.6.5.2-3) 4
2.6.4.4 分布 4
2.6.4.4.1 正常ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の分布 (試験番号：VFR 060/033441、表 2.6.5.3-1) 4
2.6.4.4.2 貧血ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の分布 (試験番号：VFR 061/043161、表 2.6.5.3-2) 5
2.6.4.4.3 イヌの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の分布 (試験番号：VFR 059/033758、表 2.6.5.3-3) 5
2.6.4.5 代謝 6
2.6.4.5.1 α-アミラーゼ及びラット肝 S9 画分を用いたカルボキシマルトース第二鉄のリガンドの分解量の測定 (試験番号：SR-1099-01/E02、表 2.6.5.4) 6
2.6.4.6 排泄 6
2.6.4.6.1 正常ラットの筋肉内に単回投与した後の排泄 (試験番号：VFR 060/033441、表 2.6.5.5-1) 6
2.6.4.6.2 貧血ラットの筋肉内に単回投与した後の排泄 (試験番号：VFR 061/043161、表 2.6.5.5-2) 6
2.6.4.6.3 イヌの筋肉内に単回投与した後の排泄 (試験番号：VFR 059/033758、表 2.6.5.5-3) 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.8 その他 7
2.6.4.8.1 単回静脈内投与後のラット胎盤透過性及び乳汁移行 (試験番号：VFR 062/033271、表 2.6.5.7-1) 7
2.6.4.8.2 カルボキシマルトース第二鉄をラット母動物へ静脈内投与したときの乳汁を介した出生児への鉄の移行 (試験番号：SR-1077/E01、表 2.6.5.7-2) 7

2.6.4.8.3 カルボキシマルトース第二鉄に関する胎盤透過性の研究
(Malek, 2005、表 2.6.5.7-3) 8
2.6.4.9 考察及び結論 8

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ（表 2.6.5.1）

本薬の組織分布／鉄利用に関するデータは、鉄欠乏性貧血ラットにおける薬力学試験の一部として収集した（試験番号：SR-1075/E01）。さらに、ラット及びイヌを用いた 5 つの薬物動態／組織分布試験を実施した。その上、*in vitro* 代謝／分解試験を実施した。簡潔に言うと、以上のデータにより、本薬は標的組織（血球）や鉄の生理的体内貯蔵場所（肝臓及び脾臓）に鉄を効率的に運ぶ複合体であることが示された。本薬のリガンドは、α-アミラーゼやラット肝ホモジネート 9,000×g 上清画分（以下、S9 画分）とのインキュベーション後、速やかに単純な糖（グルコース、マルトース、マルトトリオース及びマルトテトラオース）に分解された。ラットにおける胎児分布試験及び乳汁移行試験により、本薬の胎盤透過と乳汁移行は限定されていることが示された。ヒト胎盤を用いた *in vitro* 潅流試験により、本薬由来の鉄は母体から胎児へ直接移行しないことが示された。

2.6.4.2 分析法

全ての非臨床薬物動態試験は、鉄の放射性同位体（^{59}Fe）を含む本薬を用いて実施したため、特異的な生体試料中濃度分析法の確立及び検証をすることはなかった。鉄の放射性同位体は、[redacted] を用いて本薬に組み入れた（以下、[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄）。[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄の放射化学的純度及び鉄含量は、使用前に検定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 正常ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の吸収（試験番号：VFR 060/033441、表 2.6.5.2-1）

鉄 5 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を、雌雄 Sprague-Dawley ラット（以下、SD ラット）の筋肉内及び静脈内に単回投与した。全血、血漿及び一部の組織中放射能濃度を雌雄各 3 例ずつ継時的に測定した。

静脈内投与後、全血中放射能濃度は投与後 16 時間に最低濃度となった。続いて、全血中平均放射能濃度は投与後 16 時間から 672 時間に着実に増加し、投与後 672 時間には最高濃度の約半分に達した。投与後 16 時間以降は、ほとんどの全血中放射能濃度が血球中に存在した。

筋肉内投与後、全血中放射能濃度は投与後 8 時間まで減少し、その後増加し、投与後 672 時間に最高濃度となった。投与後 168 時間から 672 時間で全血中放射能濃度は血球中放射能濃度に比例して増加し、増加速度は静脈内投与及び筋肉内投与いずれでも雌雄で同程度であった。筋肉内投与後 672 時間における全血中放射能濃度は、雄及び雌でそれぞれ静脈内投与後の約 21%及び 26%であった。投与後 672 時間において、投与量の約 45%の放射能が投与部位に残り、さらに投与部位周辺の結合組織から投与量の 11 ～ 13%の放射能が回収された。当試験では全

ての組織を回収しなかったため、筋肉内投与で投与量の約 25%の放射能が説明できなかったが、それらは組織コンパートメントに分布したと推定された。

2.6.4.3.2 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（試験番号：VFR 061/043161、表 2.6.5.2-2）

鉄 5 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を雌雄の鉄欠乏性貧血 SD ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した。全血、血漿及び一部の組織中放射能濃度を雌雄各 3 例ずつ継時的に測定した。鉄欠乏性貧血は、投与前の期間に鉄を含まない飼料を与えて惹起し、血中ヘモグロビン濃度の測定により確認した。

静脈内投与後、全血中放射能濃度は投与後 16 時間に最低濃度となった。続いて、全血中平均放射能濃度は投与後 16 時間から 504 時間に着実に増加し、投与後 672 時間までに最高濃度の約 2/3 に達した。投与後 672 時間では、雄及び雌でそれぞれ投与量の 91%及び 67%の放射能が血球中に存在した。投与後 24 時間以降は、ほとんどの全血中放射能が血球中に存在した。

筋肉内投与後、全血中放射能濃度は投与後 6 時間まで減少し、その後増加し、投与後 672 時間に最高濃度となった。筋肉内投与後 672 時間における血球中放射能濃度は、雄及び雌でそれぞれ静脈内投与後の約 37%及び 47%であった。

2.6.4.3.3 イヌの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の吸収（試験番号：VFR 059/033758、表 2.6.5.2-3）

鉄 50 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を 2 群の雄性ビーグル犬にそれぞれ静脈内（4 例）及び筋肉内（7 例）に単回投与した。静脈内投与後、全血及び血漿を継時的に採取し、投与後 168 時間及び 336 時間に 1 例ずつ、及び投与後 672 時間に 2 例から組織を採取した。筋肉内投与後、6 時間、24 時間、72 時間、168 時間及び 336 時間に 1 例ずつ、及び投与後 672 時間に 2 例から組織を採取した。加えて、全血、血漿及び排泄物を回収した。

静脈内投与後、全血中放射能濃度は半減期 3.2 時間で速やかに減少し、投与後 24 時間までに最低濃度となった。投与後 6 時間以降は、ほとんどの全血中放射能が血球中に存在した。投与後 28 日までに、投与量の 39%の放射能が血球中で回収された。

筋肉内投与後、投与部位の放射能は速やかに消失した。投与後 168 時間以降、投与量の 10%以下の放射能が投与部位に残り、投与量の 3%以下の放射能が筋肉内に残った。投与後 28 日では、投与量の 28%の放射能が血球中で回収された。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 正常ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の分布（試験番号：VFR 060/033441、表 2.6.5.3-1）

鉄 5 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を雌雄 SD ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した。全血、血漿及び一部の組織中放射能濃度を雌雄各 3 例ずつ継時的に測定した。

当試験で得た薬物動態データにより血漿からの消失クリアランスは速いことが示され、静脈内投与後 16 時間以降はわずかな量しか検出されなかった。筋肉内投与後、血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度を示し、その後減少し、投与後 24～48 時間に検出限界未満となった。続いて、放射能は、主要な鉄貯蔵組織（肝臓及び脾臓）に移行し、静脈内投与後 168 時間には雄及び雌でそれぞれ投与量の 39%及び 44%の放射能が肝臓に存在した。肝臓中放射能濃度は、投与後 672 時間には雄及び雌でそれぞれ投与量の 20%及び 29%に減少した。一方、血球中放射能濃度は、投与後 168 時間から 672 時間にかけて、雄及び雌でそれぞれ投与量の 30%から 75%及び 20%から 55%に着実に増加した。腸間膜リンパ節で高濃度の放射能が観察された。筋肉内投与後にも同様の分布が観察されたが、投与後 672 時間では雄及び雌でそれぞれ投与量の 59%及び 55%の放射能が投与部位及びその周辺組織に存在した。投与量の約 25%は説明不能であった。投与後 672 時間における血球中放射能は、雄及び雌でそれぞれ静脈内投与後の 21%及び 26%であった。

2.6.4.4.2 貧血ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の分布（試験番号：VFR 061/043161、表 2.6.5.3-2）

鉄 5 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を雌雄の鉄欠乏性貧血 SD ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した。全血、血漿及び一部の組織中放射能濃度を雌雄各 3 例ずつ継時的に測定した。

静脈内投与後、全ての測定時点において血球を除けば腸間膜リンパ節、肝臓及び脾臓から高い放射能が検出された。筋肉内投与後、全ての測定時点において血球及び投与部位を除けば肝臓及び脾臓から高い放射能が検出された。静脈内投与後 672 時間において雄及び雌でそれぞれ投与量の 91%及び 67%の放射能が血球に移行し、肝臓でもその比率で移行したことから、鉄利用に関して性差が存在する可能性が示唆された。筋肉内投与後 672 時間において雄及び雌でそれぞれ投与量の 27%及び 34%の放射能が血球に取り込まれ、投与量の 24 ～ 30%の放射能が投与部位に残った。肝臓及び脾臓の平均放射能濃度は、静脈内投与後では少なくとも 2 倍、筋肉内投与後ではそれぞれ 1.4 倍及び 3.5 倍、雄よりも雌で高かった。以上の鉄分布に関する明らかな性差は、雌で鉄欠乏食による鉄欠乏性貧血の惹起が難しかったことから、一部、雄と雌の鉄欠乏状態に差があったことによるものと考えられた。

2.6.4.4.3 イヌの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の分布（試験番号：VFR 059/033758、表 2.6.5.3-3）

鉄 50 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を 2 群の雄性ビーグル犬にそれぞれ静脈内（4 例）及び筋肉内（7 例）に単回投与した。静脈内投与後、全血及び血漿を継時的に採取し、投与後 168 時間及び 336 時間に 1 例ずつ、及び投与後 672 時間に 2 例から組織を採取した。筋肉内投与後、6 時間、24 時間、72 時間、168 時間及び 336 時間に 1 例ずつ、及び投与後 672 時間に 2 例から組織を採取した。加えて、全血、血漿及び排泄物を回収した。

イヌにおける[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄の投与後 168 ～ 672 時間の放射能分布プロファイルは静脈内投与及び筋肉内投与で本質的に同様であった。投与後 6～336 時間の間に投与量の 50%以上の放射能が肝臓に、投与後 168～672 時間の間に投与量の 5～20%の放射能が脾臓に、筋肉内及び静脈内投与後 672 時間までにそれぞれ投与量の約 30%及び 39%の放射能が血球に分布した。筋肉内投与ではラットと異なり、放射能の多くが投与部位に留まらず、投与後 672 時間では投与量の 10%未満の放射能しか投与部位に残らなかった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 α-アミラーゼ及びラット肝 S9 画分を用いたカルボキシマルトース第二鉄のリガンドの分解量の測定（試験番号：SR-1099-01/E02、表 2.6.5.4）

本薬のリガンド（カルボキシマルトース）がマルトテトラオース、マルトトリオース、マルトース及びグルコースなどのオリゴ糖に分解することを確認するため、*in vitro* で α-アミラーゼ及びラット肝 S9 画分との反応後の本薬のリガンド分解生成物を検討した。α-アミラーゼ添加後 60 分で本薬のリガンドの約 70%が、主にマルトトリオース、マルトース及びグルコースに分解された。ラット肝 S9 画分との反応により、マルトテトラオースの分解物と同様の反応産物が生成することが示され、反応 15 時間後には添加した本薬のリガンドの 47%が分解された。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 正常ラットの筋肉内に単回投与した後の排泄（試験番号：VFR 060/033441、表 2.6.5.5-1）

鉄 5 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を雌雄 SD ラットの筋肉内に単回投与した。全血、血漿及び排泄物中放射能濃度を雌雄各 3 例ずつ継時的に測定した。

筋肉内投与後の放射能の尿中排泄は、雄及び雌いずれにおいても最初の測定期間で低く、投与後 24 時間以降は検出限界未満であった。尿中排泄率は雄及び雌いずれにおいても投与量のわずか 0.05%で、糞中排泄は投与後 168 時間の間検出されなかった。

2.6.4.6.2 貧血ラットの筋肉内に単回投与した後の排泄（試験番号：VFR 061/043161、表 2.6.5.5-2）

鉄 5 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を雌雄の鉄欠乏性貧血 SD ラットの筋肉内に単回投与した。全血、血漿及び排泄物中放射能濃度を雌雄各 3 例ずつ継時的に測定した。

筋肉内投与後の放射能の尿中排泄は、最初の測定期間で最も低く、投与後 24 時間以降は検出限界未満であった。投与後 168 時間までの尿中排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量のわずか 0.07%及び 0.06%であった。鉄欠乏性貧血ラットでは糞中に放射能が検出されたが、投与後 168 時間までの糞中排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量のわずか 0.52%及び 0.61%であった。

2.6.4.6.3 イヌの筋肉内に単回投与した後の排泄（試験番号：VFR 059/033758、表 2.6.5.5-3）

鉄 50 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を雄性ビーグル犬の筋肉内（7 例）に単回投与した。筋肉内投与後、6 時間、24 時間、72 時間、168 時間及び 336 時間に 1 例ずつ、及び投与後 672 時間に 2 例から組織を採取した。加えて、全血、血漿及び排泄物（4 例）を回収した。

筋肉内投与後、放射能の尿中排泄は投与後 672 時間にわたって無視できる程度であり、2 例のイヌにおける投与後 24 時間までの尿中排泄率は、それぞれ投与量のわずか 0.20%及び 0.16%であった。筋肉内投与後 672 時間にわたって糞中に放射能は定量できなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.4.8 その他

2.6.4.8.1 単回静脈内投与後のラット胎盤透過性及び乳汁移行（試験番号：VFR 062/033271、表 2.6.5.7-1）

鉄 5 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を妊娠 12 日目及び出産 7 日目の SD ラットに単回静脈内投与した。

妊娠 12 日目の投与後、血漿中放射能濃度は投与後 0.5 時間から 6 時間で 285.4 µg eq./g から 55.45 µg eq./g へ低下し、速やかに消失した。母動物の肝臓中放射能は、投与後 6 時間で最高濃度 263.1 µg eq./g となり、肝臓に速やかに取り込まれた。母動物の脾臓中放射能は、投与後 24 時間で最高濃度 650.9 µg eq./g となり、脾臓に速やかに取り込まれた。投与後 72 時間までの胎児及び胎盤中放射能濃度は低かったが、投与後 7 日では投与量の 9.2%及び 3.1%の放射能がそれぞれ胎児及び胎盤から回収された。

出産 7 日目の投与後 1 時間における乳汁中放射能濃度は、血漿中濃度のわずか 2%であった。乳汁中放射能濃度が血漿中濃度を超えたのは投与後 24 時間のみであった（乳汁／血漿濃度比 1.39）。投与後 24 時間における乳汁／血漿濃度時間曲線下面積比が 0.09 であったことより、本薬から乳汁への鉄の移行は非常に低いことが示唆された。投与後 24 時間以降、乳汁中放射能濃度は血漿中より速く減少し、投与後 240 時間には検出限界未満となった。

2.6.4.8.2 カルボキシマルトース第二鉄をラット母動物へ静脈内投与したときの乳汁を介した出生児への鉄の移行（試験番号：SR-1077/E01、表 2.6.5.7-2）

鉄 10 mg に相当する[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄（鉄として約 35 mg/kg に相当）を SD ラットに単回静脈内投与したときの出生児及び乳汁中の放射能を 4 週間にわたって測定した。乳汁中放射能量は、全ての時点で投与量の 1%未満であった。出産後 28 日では、投与した

放射能のほとんどが母動物に残り、血中及び肝臓中でそれぞれ投与量の 22.6%及び 32.7%であった。出産後 28 日では、投与量の 12.2%の放射能が出生児の死体から回収された。

2.6.4.8.3 カルボキシマルトース第二鉄に関する胎盤透過性の研究（Malek, 2005、表 2.6.5.7-3）

In vitro ヒト胎盤潅流モデルにおいて、[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を母体側回路へ添加した結果、最終濃度は鉄として約 0.6 mg/mL (11 mmol/L、鉄欠乏性貧血患者にフェインジェクト静注 500 mg を投与したときの最高血清中濃度の約 3 倍) となった。胎児側回路から鉄の放射能は検出されなかった。胎盤としての機能に変化はなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

本薬の吸収、分布及び排泄に関する試験により、*in vivo* における本薬の体内動態が明らかになった。ラット (正常及び鉄欠乏性貧血) 及びイヌにおける吸収、分布及び排泄に関する試験で得た主な知見は以下のとおりである。

静脈内投与後、検討した全ての動物種で放射能は速やかに血漿から消失した。全血中放射能濃度は投与後 24 時間にわたって低下したが、その後、投与後 3～4 週間で最高濃度になるまで着実に増加した。静脈内投与後、血球中放射能濃度の増加に伴い肝臓中放射能濃度は増加し、その後低下した。筋肉内投与後 28 日の間、検討した動物種では尿及び糞中に放射能は排泄されなかった。本薬の筋肉内投与後の吸収、分布及び排泄パターンは、ラットで投与後 28 日にわたって投与部位及びその周辺組織に大部分の放射能が残ったことを除けば、静脈内投与後と同様であった。

In vitro の分解試験により、本薬のリガンドは、*in vivo* で、主に α-アミラーゼの作用により単純な糖 (グルコース、マルトース、マルトトリオース及びマルトテトラオース) に速やかに分解されることが示唆された。胎盤は本薬投与後の鉄の過剰暴露から胎児を守るバリアとして機能すると考えられた。乳汁を介した出生児への本薬由来の鉄の移行は限定的であった。

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.6.5　薬物動態試験の概要表

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 薬物動態試験：吸収 4
2.6.5.3 薬物動態試験：分布 7
2.6.5.4 薬物動態試験：代謝 12
2.6.5.5 薬物動態試験：排泄 13
2.6.5.6 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 16
2.6.5.7 薬物動態試験：その他 17

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5.1. (1/2)

試験の分類	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載場所 (Section)
吸収	SD ラット	筋肉内及び静脈内投与	[redacted]	適	VFR 060/033441	4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
	SD ラット (鉄欠乏性貧血)	筋肉内及び静脈内投与	[redacted]	適	VFR 061/043161	4.2.1.1、4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
	ビーグル犬	筋肉内及び静脈内投与	[redacted]	適	VFR 059/033758	4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
分布	SD ラット	筋肉内及び静脈内投与	[redacted]	適	VFR 060/033441	4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
	SD ラット (鉄欠乏性貧血)	筋肉内及び静脈内投与	[redacted]	適	VFR 061/043161	4.2.1.1、4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
	ビーグル犬	筋肉内及び静脈内投与	[redacted]	適	VFR 059/033758	4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
代謝	α-アミラーゼ及びラット肝 S9 画分	*In vitro*	Vifor International Inc.	非	SR-1099-01/E02	4.2.2.4
排泄	SD ラット	筋肉内投与	[redacted]	適	VFR 060/033441	4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
	SD ラット (鉄欠乏性貧血)	筋肉内投与	[redacted]	適	VFR 061/043161	4.2.1.1、4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5
	ビーグル犬	筋肉内投与	[redacted]	適	VFR 059/033758	4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、SD ラット：Sprague-Dawley ラット、S9：ホモジネート 9,000×g 上清、[redacted]

表 2.6.5.1. (2/2) (続き)

試験の分類	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載場所 (Section)
薬物動態学的薬物相互作用	該当なし					
その他						
胎盤透過性及び乳汁移行性	SD ラット	静脈内投与	[redacted]	適	VFR 062/033271	4.2.2.7
乳汁移行性	SD ラット	静脈内投与	Vifor International Inc.	非	SR-1077/E01	4.2.2.7
胎盤透過性	胎盤潅流	*In vitro*	[redacted]	非	Malek, 2005[1]	4.2.2.7

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、SD ラット：Sprague-Dawley ラット、[redacted]

1 Malek A (2005) Investigation of the placental permeability for the iron drug VIT-45. [redacted]

2.6.5.2 薬物動態試験：吸収

表 2.6.5.2-1. ラット

試験番号：VFR 060/033441　　記載場所：4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	ラット						ラット					
性別／動物数	雄／3 匹、雌／3 匹						雄／3 匹、雌／3 匹					
給餌	飽食						飽食					
投与形態	溶液						溶液					
投与方法	単回静脈内投与						単回筋肉内投与					
投与量 (mg)	鉄 5 mg 相当						鉄 5 mg 相当					
測定対象試料	全血、血漿						全血、血漿					
測定法	シンチレーションカウンター						シンチレーションカウンター					
薬物動態パラメータ	全血		血漿		赤血球		全血		血漿		赤血球	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (h)	0.083	0.083	0.083	0.083	672	672	672	672	1	1	672	672
C_{max} (µg eq./g)	242.9	269.9	417.3	481.4	342.3	316.2	24.69	27.53	12.12	14.60	71.80	81.61
AUC_{672} (µg eq.·h/g)	54839	50052	1560	1881	135840	127057	12855	12733	60	91	33011	34100
$T_{1/2}$ (h)	b	b	b	25.1	b	b	b	b	2.4	7.6	b	b

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、AUC：濃度時間曲線下面積、$T_{1/2}$：消失半減期

b = 終末相の半減期は推定できなかった。

追加情報：鉄 5 mg に相当するカルボキシマルトース第二鉄をラットに静脈内及び筋肉内投与したとき、有害作用は現れなかった。

表 2.6.5.2-2.　鉄欠乏性貧血ラット

試験番号：VFR 061/043161　記載場所：4.2.1.1、4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	ラット (鉄欠乏性貧血)						ラット (鉄欠乏性貧血)					
性別／動物数	雄／3 匹、雌／3 匹						雄／3 匹、雌／3 匹					
給餌	飽食						飽食					
投与形態	溶液						溶液					
投与方法	単回静脈内投与						単回筋肉内投与					
投与量 (mg)	鉄 5 mg 相当						鉄 5 mg 相当					
測定対象試料	全血、血漿						全血、血漿					
測定法	シンチレーションカウンター						シンチレーションカウンター					
薬物動態パラメータ	全血		血漿		赤血球		全血		血漿		赤血球	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (h)	0.5	0.25	0.5	0.25	336	504	672	672	1	2	672	672
C_{max} (µg eq./g)	184.1	238.8	282.2	401.0	381.5	424.4	37.07	67.46	5.764	4.923	138.7	187.9
AUC_{672} (µg eq.·h/g)	76310	73340	1575	2354	215200	197600	17830	28360	11.65	119.5	65850	80390
$T_{1/2}$ (h)	b	b	2.7	2.8	b	b	b	b	b	b	b	b

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、AUC：濃度時間曲線下面積、$T_{1/2}$：消失半減期

b = 終末相の半減期は推定できなかった。

追加情報：鉄 5 mg に相当するカルボキシマルトース第二鉄をラットに静脈内及び筋肉内投与したとき、有害作用は現れなかった。

表 2.6.5.2-3.　イヌ

試験番号：VFR 059/033758　　記載場所：4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	イヌ		イヌ	
性別／動物数	雄／4 匹		雄／7 匹	
給餌	投与後 2 時間に給餌		投与後 2 時間に給餌	
投与形態	溶液		溶液	
投与方法	単回静脈内投与		単回筋肉内投与	
投与量 (mg)	鉄 50 mg 相当		鉄 50 mg 相当	
測定対象試料	全血、血漿		全血、血漿	
測定法	シンチレーションカウンター		シンチレーションカウンター	
薬物動態パラメータ	全血	血漿	全血	血漿
T_{max} (h)	0.00	0.00	504	0.5
C_{max} (µg eq./g)	44.41	76.92	12.51	3.700
AUC_{672} (µg eq.·h/g)	8981	72.89	6097	23.51
$T_{1/2}$ (h)	3.2[a]	3.1	5.2[a]	5.9

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、AUC：濃度時間曲線下面積、$T_{1/2}$：消失半減期

a = 投与後 6 時間までで算出した。

追加情報：鉄 50 mg に相当するカルボキシマルトース第二鉄をイヌに静脈内及び筋肉内投与したとき、有害作用は現れなかった。

2.6.5.3 薬物動態試験：分布

表 2.6.5.3-1. ラット

試験番号：VFR 060/033441　　記載場所：4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	ラット								ラット							
給餌	飽食								飽食							
投与形態	溶液								溶液							
投与量 (mg)	鉄 5 mg 相当								鉄 5 mg 相当							
核種、比活性	^{59}Fe、[redacted] cpm/mg Fe								^{59}Fe、[redacted] cpm/mg Fe							
採取時間	168、336、504、672 時間								6、24、72、168、336、504、672 時間							
	単回静脈内投与後の平均放射能濃度 (µg eq./g)								単回筋肉内投与後の平均放射能濃度 (µg eq./g)							
投与後時間 (h)	168	336	504	672	168	336	504	672	168	336	504	672	168	336	504	672
性別／動物数	雄／3 匹				雌／3 匹				雄／3 匹				雌／3 匹			
赤血球	169.9	218.8	231.5	342.3	151.0	221.3	235.3	316.2	47.49	39.26	59.96	71.80	31.52	57.57	60.96	81.61
肝臓	114.9	111.2	69.60	52.39	188.9	191.2	146.2	120.1	12.85	8.550	12.73	17.36	27.26	40.82	37.77	38.56
脾臓	241.1	182.8	110.4	102.5	398.0	346.2	388.4	321.4	71.06	31.41	26.15	24.95	165.3	199.1	110.2	100.1
腎臓	11.37	14.41	13.91	14.77	11.38	14.42	17.06	18.23	2.622	2.138	4.662	3.642	2.645	4.512	4.266	5.709
筋肉 (投与部位)	--	--	--	--	--	--	--	--	26.81	29.10	22.34	33.26	25.05	26.29	34.38	26.21
	単回静脈内投与後の平均分布率 (% total dose)								単回筋肉内投与後の平均分布率 (% total dose)							
赤血球	29.8	43.8	57.7	75.1	20.0	33.2	39.8	55.2	6.2	7.6	11.7	12.3	4.1	8.0	8.2	10.5
肝臓	38.5	28.8	22.8	20.4	43.8	38.0	34.5	29.2	2.8	2.4	3.4	4.9	5.5	8.0	7.5	8.4
脾臓	4.2	2.4	1.5	1.6	4.1	3.7	4.5	3.5	0.9	0.4	0.3	0.4	1.5	2.0	1.1	1.1
腎臓	0.6	0.8	0.8	0.9	0.5	0.6	0.7	0.9	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2
筋肉 (投与部位)	--	--	--	--	--	--	--	--	42.6	47.1	39.9	45.7	44.4	43.0	57.6	44.3

追加情報：他の組織中濃度も測定したが、本表には掲載しなかった。

表 2.6.5.3-2.　鉄欠乏性貧血ラット

試験番号：VFR 061/043161　記載場所：4.2.1.1、4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	ラット (鉄欠乏性貧血)								ラット (鉄欠乏性貧血)							
給餌	飽食								飽食							
投与形態	溶液								溶液							
投与量 (mg)	鉄 5 mg 相当								鉄 5 mg 相当							
核種、比活性	^{59}Fe、[redacted] cpm/mg Fe								^{59}Fe、[redacted] cpm/mg Fe							
採取時間	168、336、504、672 時間								6、24、72、168、336、504、672 時間							
	単回静脈内投与後の平均放射能濃度 (µg eq./g)								単回筋肉内投与後の平均放射能濃度 (µg eq./g)							
投与後時間 (h)	168	336	504	672	168	336	504	672	168	336	504	672	168	336	504	672
性別／動物数	雄／3 匹				雌／3 匹				雄／3 匹				雌／3 匹			
赤血球	321.6	381.5	366.7	372.1	230.9	334.9	424.4	398.5	83.57	103.4	119.5	138.7	65.58	112.6	185.4	187.9
肝臓	91.01	53.11	31.80	24.39	217.7	171.5	107.0	94.07	5.272	5.594	5.558	4.785	19.30	19.94	21.49	14.17
脾臓	233.1	127.7	100.0	60.14	392.6	241.4	247.9	167.8	37.08	26.87	21.80	15.71	98.62	107.4	49.77	57.23
腎臓	15.31	16.51	17.90	15.64	15.60	16.93	26.30	17.83	2.751	3.930	4.230	3.938	3.795	6.212	6.906	8.345
筋肉 (投与部位)	--	--	--	--	--	--	--	--	23.86	22.23	24.18	11.01	7.285	18.16	17.34	13.84
	単回静脈内投与後の平均分布率 (% total dose)								単回筋肉内投与後の平均分布率 (% total dose)							
赤血球	58.44	78.96	89.21	90.80	33.98	55.04	64.63	66.63	12.58	17.51	23.30	27.34	10.49	19.40	25.82	33.62
肝臓	27.52	16.84	10.91	9.52	42.37	32.61	21.96	19.21	1.83	2.08	2.07	1.75	4.25	4.46	4.67	3.58
脾臓	3.33	2.01	1.42	1.00	4.07	2.33	2.33	1.56	0.70	0.46	0.33	0.34	1.17	1.16	0.54	0.65
腎臓	0.85	1.03	1.14	1.11	0.66	0.75	1.13	0.79	0.17	0.26	0.27	0.28	0.19	0.25	0.32	0.45
筋肉 (投与部位)	--	--	--	--	--	--	--	--	53.3	50.5	54.2	24.3	16.0	40.2	35.6	29.7

追加情報：他の組織中濃度も測定したが、本表には掲載しなかった。

表 2.6.5.3-3.　イヌ

試験番号：VFR 059/033758　　記載場所：4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	イヌ							イヌ						
給餌	投与後 2 時間に給餌							投与後 2 時間に給餌						
投与形態	溶液							溶液						
投与量 (mg)	鉄 50 mg 相当							鉄 50 mg 相当						
核種、比活性	^{59}Fe、[redacted] cpm/mg Fe							^{59}Fe、[redacted] cpm/mg Fe						
採取時間	168、336、672 時間							6、24、72、168、336、672 時間						
	単回静脈内投与後の放射能濃度 (µg eq./g)							単回筋肉内投与後の放射能濃度 (µg eq./g)						
投与後時間 (h)	168	336	672	672				6	24	72	168	336	672	672
性別／動物数	雄／4 匹 (濃度はそれぞれ n=1 で示した)							雄／7 匹 (濃度はそれぞれ n=1 で示した)						
赤血球	--	21.94	43.18	36.72				ND	ND	ND	6.606	9.250	26.820	34.080
肝臓	103	75.23	37.61	37.32				75.770	92.310	81.840	74.910	84.060	49.060	47.650
脾臓	27.65	28.28	37.90	42.88				1.027	5.867	8.392	19.000	29.700	18.580	36.070
腎臓	1.517	1.326	1.872	1.472				ND	ND	0.700	0.970	1.283	2.205	1.571
筋肉 (投与部位)	--	--	--	--				142.900	71.570	57.760	12.040	23.010	35.660	16.650
	単回静脈内投与後の分布率 (% total dose)							単回筋肉内投与後の分布率 (% total dose)						
赤血球	--	21.81	43.87	34.17				ND	ND	ND	5.84	7.26	27.33	28.37
肝臓	66.73	49.96	25.23	25.13				58.35	70.62	54.12	52.63	54.06	36.19	31.70
脾臓	8.23	7.45	14.67	20.63				0.13	1.19	1.48	7.72	7.64	3.52	11.31
腎臓	0.16	0.17	0.26	0.21				ND	ND	0.08	0.13	0.12	0.24	0.14
筋肉 (投与部位)	--	--	--	--				15.92	7.64	4.98	1.08	2.58	3.23	1.02

ND = not detected

追加情報：他の組織中濃度も測定したが、本表には掲載しなかった。

2.6.5.4　薬物動態試験：代謝

表 2.6.5.4

試験番号：SR-1099-01/E02　　記載場所：4.2.2.4

目的	分解生成物の決定					
反応系	ブタ膵液由来 α-アミラーゼ、ラット肝 S9 画分					
分析機器	示差屈折率検出器を装備した HPLC					
α-アミラーゼによる分解生成物（4～6 回の反応における平均値、単位はパーセント（%））						
α-アミラーゼ添加量	反応時間	マルトテトラオース	マルトトリオース	マルトース	グルコース	合計
50 mg	2 分	ND	1.23	1.68	0.3	3.0
50 mg	5 分	ND	ND	2.28	0.6	2.9
100 mg	5 分	ND	1.0	2.18	0.4	3.6
500 mg	5 分	ND	ND	2.78	1.0	3.7
50 mg	60 分	ND	0.67	2.03	0.5	3.2
500 mg	60 分	ND	ND	3.2	1.3	4.4[a]
ラット肝 S9 画分による分解生成物（ 単位はパーセント（%））						
	20 分	0.56	0.39	0.16	0.0	1.1
	2 時間	0.68	0.59	0.44	0.25	2.0
	5 時間	0.57	0.76	0.65	0.36	2.3
	15 時間	0.02	0.62	1.26	1.30	3.2[b]
	24 時間	0.00	0.43	0.95	1.70	3.1

S9：ホモジネート 9,000×g 上清、HPLC：高速液体クロマトグラフ、ND = not detected

a: この値はリガンド濃度の 69%に相当した。b: この値はリガンド濃度の 47%に相当した。

2.6.5.5　薬物動態試験：排泄

表 2.6.5.5-1.　　ラット

試験番号：VFR 060/033441　　記載場所：4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	ラット				ラット				
性別／動物数	雄／3 匹、雌／3 匹				雄／3 匹、雌／3 匹				
給餌	飽食				飽食				
投与形態	溶液				溶液				
投与方法	単回静脈内投与				単回筋肉内投与				
投与量（mg）	鉄 5 mg 相当				鉄 5 mg 相当				
測定法	シンチレーションカウンター				シンチレーションカウンター				
	投与後 168 時間までの累積排泄率（% of dose）				投与後 168 時間までの累積排泄率（% of dose）				
排泄経路	尿	糞	死骸	合計	尿	糞	投与部位	死骸	合計
雄	SS	SS	SS	--	0.05	ND	63.72	30.61	94.33
雌	SS	SS	SS	--	0.05	ND	66.98	26.51	93.49

SS = not determined; ND = not detected

表 2.6.5.5-2.　鉄欠乏性貧血ラット

試験番号：VFR 061/043161　記載場所：4.2.1.1、4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	ラット (鉄欠乏性貧血)				ラット (鉄欠乏性貧血)				
性別／動物数	雄／3 匹、雌／3 匹				雄／3 匹、雌／3 匹				
給餌	飽食				飽食				
投与形態	溶液				溶液				
投与方法	単回静脈内投与				単回筋肉内投与				
投与量 (mg)	鉄 5 mg 相当				鉄 5 mg 相当				
測定法	シンチレーションカウンター				シンチレーションカウンター				
	投与後 168 時間までの累積排泄率 (% of dose)				投与後 168 時間までの累積排泄率 (% of dose)				
排泄経路	尿	糞	死骸	合計	尿	糞	投与部位	死骸	合計
雄	ND	ND	ND	--	0.07	0.52	65.38	30.37	96.34
雌	ND	ND	ND	--	0.06	0.61	52.87	44.38	97.93

ND = not determined

表 2.6.5.5-3.　イヌ

試験番号：VFR 059/033758　　記載場所：4.2.2.2、4.2.2.3、4.2.2.5

動物種	イヌ				イヌ			
性別／動物数	雄／4 匹				雄／4 匹			
給餌	投与後 2 時間に給餌				投与後 2 時間に給餌			
投与形態	溶液				溶液			
投与方法	単回静脈内投与				単回筋肉内投与			
投与量（mg）	鉄 50 mg 相当				鉄 50 mg 相当			
測定法	シンチレーションカウンター				シンチレーションカウンター			
	投与後 672 時間までの累積排泄率（% of dose）				投与後 672 時間までの累積排泄率（% of dose）			
排泄経路	尿	糞	死骸	合計	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
イヌ 1 例目	ND	ND	ND	--	0.20	0.00	0.00	0.20
イヌ 2 例目	ND	ND	ND	--	0.00	0.00	0.00	0.00
イヌ 3 例目	ND	ND	ND	--	0.16	0.00	0.00	0.16
イヌ 4 例目	ND	ND	ND	--	0.00	0.00	0.00	0.00

ND = not determined

2.6.5.6　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.5.7　薬物動態試験：その他

表 2.6.5.7-1.　胎盤透過性及び乳汁移行性 (1/2)

試験番号：VFR 062/033271　　記載場所：4.2.2.7

乳汁移行性					
動物種	ラット				
投与日／動物数	出産後 7 日目に投与／15 匹				
投与形態	溶液				
投与方法	単回静脈内投与				
投与量 (mg)	鉄 5 mg 相当				
測定法	シンチレーションカウンター				
	血漿及び乳汁中放射能濃度 (µg eq./g)				
投与後時間 (h)	1	6	24	120	240
血漿	259.8	29.63	1.491	0.995	0.566
乳汁	4.483	7.965	2.067	0.654	ND
乳汁：血漿比	0.02	0.27	1.39	0.66	ND

ND = not detectable

表 2.6.5.7-1.　胎盤透過性及び乳汁移行性 (2/2) (続き)

試験番号：VFR 062/033271　　記載場所：4.2.2.7

胎盤透過性					
動物種	ラット				
投与日／動物数	妊娠後 12 日目に投与／10 匹				
投与形態	溶液				
投与方法	単回静脈内投与				
投与量 (mg)	鉄 5 mg 相当				
測定法	シンチレーションカウンター				
	分布率 (% of dose)				
投与後時間 (h)	0.5	6	24	72	168
胎盤	0.373	0.245	0.387	0.829	3.139
胎児	NC	0.04	0.13	0.62	9.22

NC = not calculated

表 2.6.5.7-2.　乳汁移行性

試験番号：SR-1077/E01　　記載場所：4.2.2.7

乳汁移行性	
動物種	ラット
投与日／動物数	出産後 1 日目に投与／4 匹
投与形態	溶液
投与方法	単回静脈内投与
投与量（mg）	鉄 10 mg 相当
測定法	シンチレーションカウンター
	乳汁 1 日量中の移行率（% of dose）
8 日目	0.65
12 日目	0.46
16 日目	0.36
20 日目	0.43

コメント：乳汁からの放射能回収率は検討したいずれの時点でも低かった。投与後 28 日では投与量の 22%、33%及び 12.2%が、それぞれ赤血球、肝臓及び出生児に存在した。当試験により、本薬を静脈内投与した後の鉄の乳汁を介した出生児への移行は制限されていることが示された。

表 2.6.5.7-3.　*In vitro* 胎盤透過性

試験番号：Malek, 2005[1]　　記載場所：4.2.2.7

動物種	ヒト
実験系	胎盤潅流法
実験回数	4 回
投与形態	溶液
投与方法	潅流
投与量（mg/mL）	1.67 mg/mL のトランスフェリンと共に鉄として約 0.6 mg/mL（11 mmol/L）の[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を母体側回路へ添加
測定法	シンチレーションカウンター
結果	母動物から胎児への鉄移行はなかった。グルコース濃度と乳酸生成量の測定により評価した胎盤の代謝プロファイルに影響はなかった。胎盤特異的なホルモンであるヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）及びヒト胎盤性ラクトゲン（hPL）濃度に変化はなかった。

[1] Malek, A (2005). Investigation of the placental permeability for the iron drug VIT-45. [redacted]