

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 モノヴァー静注500mg、同静注1000mg
〔一 般 名〕 デルイソマルトース第二鉄
〔申 請 者 名〕 日本新薬株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 3 月 30 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年2月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] モノヴァー静注 500 mg、同静注 1000 mg

[一般名] デルイソマルトース第二鉄

[申請者] 日本新薬株式会社

[申請年月日] 令和3年3月30日

[剤形・含量] 1 バイアル中にデルイソマルトース第二鉄を鉄として 500 mg 又は 1,000 mg 含有する
水性注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]

分子式: $\text{Fe}_x(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_a\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_5)_y$

分子量: 130,000~180,000

化学名:

(日 本 名) 酸化第二鉄とオリゴ[α -D-グルコピラノシル-(1→6)]-D-グルシトールとの複合体

(英 名) Oligo[α -D-glucopyranosyl-(1→6)]-D-glucitol complex of iron(III) oxide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

鉄欠乏性貧血

[用法及び用量]

通常、体重 50 kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1,000 mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

通常、体重 50 kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20 mg/kg を上限として週 1 回点滴静注、又は

鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

なお、治療終了時までの総投与鉄量は、患者のヘモグロビン濃度及び体重に応じるが、鉄として 2,000 mg（体重 50 kg 未満の成人は 1,000 mg）を上限とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 3 年 11 月 29 日

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

申請品目

[販 売 名] モノヴァー静注 500 mg、同静注 1000 mg
[一 般 名] デルイソマルトース第二鉄
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 3 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にデルイソマルトース第二鉄を鉄として 500 mg 又は 1,000 mg 含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果] 鉄欠乏性貧血

[申請時の用法・用量] 1. 総投与量の決定

以下の (1) 又は (2) を用いて、患者の体重及びヘモグロビン濃度に応じて総投与量 (必要鉄量) を決定する。ただし、総投与量は鉄として 2000 mg を上限とする。

(1) 簡易早見表に基づく鉄としての総投与量 (mg)

	投与前ヘモグロビン濃度		体重	
	40 kg 以上	50 kg 以上	50 kg 以上	70 kg 以上
	50 kg 未満	70 kg 未満	70 kg 未満	70 kg 以上
10 g/dL 以上	750 mg	1000 mg	1000 mg	1500 mg
10 g/dL 未満	1000 mg	1500 mg	1500 mg	2000 mg

体重が 40 kg 未満の場合は (2) 内田らの式を用いて算出すること。

(2) 内田らの式に基づく鉄としての総投与量 (mg)

$$= [2.2 \times (16 - \text{投与前ヘモグロビン濃度 g/dL}) + 10] \times (\text{体重 kg})$$

2. 投与方法

以下のいずれかの投与方法で、1. で決定した総投与量になるように投与する。ただし、1 週間あたりの投与量は鉄として 1000 mg (体重 50 kg 未満の患者については体重 1 kg あたり最大 20 mg) を上限とする。

2.1 点滴静注する場合

通常成人には鉄として 1 回 1000 mg までを週 1 回又は 1 回 500 mg までを最大で週 2 回点滴静注する。

2.2 静脈内投与する場合

通常成人には鉄として 1 回 500 mg までを最大で週 2 回、緩徐に静脈内投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	38
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

鉄欠乏性貧血は、女性の性器出血、消化管出血等により鉄が欠乏し、ヘモグロビン（Hb）産生が低下することで生じる貧血である。動悸、息切れ、易疲労感等の貧血としての症状の他に、鉄欠乏による匙状爪や舌乳頭萎縮等を認める。鉄欠乏性貧血に対する治療は、原因疾患の治療及び鉄の補充が基本である。鉄の補充については、経口鉄剤が第一選択とされ、多量の出血で鉄の損失が多く経口鉄剤では補充が不足する場合や、副作用等により経口鉄剤が服用できない場合に静注鉄剤が選択される。

本薬は、デライソマルトース第二鉄を有効成分とする静注鉄剤である。本薬は鉄と直鎖状のオリゴ糖の安定性の高い複合体であり、静脈内投与後は、肝臓等の細網内皮系の細胞に取り込まれ、エンドリソソーム内で鉄が分離する。分離した鉄は、フェロポーチン（膜貫通タンパク質）を介して血中に移行し（Free Radic Biol Med 2013; 65: 1174-94）、循環血への遊離鉄の放出がコントロールされることから、申請者は遊離鉄による鉄関連の有害事象の発現割合が低く、新たな鉄欠乏性貧血治療薬となると期待し、開発した。

今般、申請者は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。なお、本薬は、2009年11月に欧州で承認され、2021年10月時点で、欧米を含む46の国又は地域において鉄欠乏性貧血等で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のデライソマルトース第二鉄は、デンマーク Pharmacosmos A/S により MF 登録番号 302MF10143 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は酸化第二鉄とポリ[α -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-D-グルシトールとの複合体である。原薬は暗赤褐色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び解離定数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、サイズ排除クロマトグラフィー、 $^1\text{H-NMR}$ 、動的光散乱、粉末 X 線回折、UV-VIS、メスバウアー分光及び透過型電子顕微鏡観察により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（鉄〈定性反応〉、イソマルトシド〈アンスロン硫酸法〉）、pH、密度、純度試験（塩化物〈電位差滴定法〉）、XXXXXXXXXX鉄〈原子吸光光度法〉）、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、微生物限度、分子量（サイズ排除クロマトグラフィー）、多分散度（サイズ排除クロマトグラフィー）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）及び定量法（鉄〈錯滴定法〉、イソマルトシド〈アンスロン硫酸法〉）が設定されている。

なお、審査の過程において、確認試験（イソマルトシド〈アンスロン硫酸法〉）が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、原薬を用いた光安定性試験は実施さ

れなかったが、原薬（粉末）に比べて高い反応性を示す水溶液¹⁾は光に安定であったことから、原薬は光に安定であると説明された。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30±2℃	65±5%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	60 カ月
	実生産 2 ロット			ポリエチレン袋（二重） ＋アルミニウム袋 ＋ファイバードラム	12 又は 36 カ月
	実生産 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ポリエチレン製ドラム	9 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2℃	75±5%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	6 カ月
				ポリエチレン袋（二重） ＋ポリエチレン製ドラム	

長期保存試験成績及び加速試験成績を比較した結果、アルミニウム袋²⁾の有無、ドラム素材の違いによる品質上の大きな差異は認められなかった。以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋及びアルミニウム袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、又は二重のポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、60 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬を鉄として 500 mg 又は 1,000 mg 含有する水性注射剤である。製剤には、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、調製、ろ過、充てん・打栓、巻き締め、最終滅菌、検査、包装・表示及び試験・保管からなる工程により製造される。

開発で得られた知見から以下の CQA が特定され、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
分子量	製造方法、規格及び試験方法
鉄	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
イソマルトシド	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
採取容量	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、工程及び工程が設定されている。

¹⁾ 水溶液として製剤が使用された。

²⁾ 湿度による粉末の塊（原薬の品質への影響はない）の発生を防ぐために採用された。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（鉄〈定性反応〉、イソマルトシド〈アンスロン硫酸法〉）、pH、密度、純度試験（塩化物〈電位差滴定法〉、XXXXXXXXXX鉄〈原子吸光光度法〉）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、分子量（サイズ排除クロマトグラフィー）及び定量法（鉄〈錯滴定法〉、イソマルトシド〈アンスロン硫酸法〉）が設定されている。

なお、審査の過程において、確認試験（イソマルトシド〈アンスロン硫酸法〉）が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の主な安定性試験					
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2°C	60±5%RH	塩素化ブチルゴム栓付き ガラスバイアル	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2°C	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、塩素化ブチルゴム栓付きのガラスバイアルで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、鉄欠乏性貧血ブタにおける本薬の貧血改善作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系及び消化器系に及ぼす影響が検討された。

なお、*in vivo* 試験では生理食塩液が溶媒として用いられ、安全性薬理試験には本薬開発初期の原薬である ABT-870³⁾ が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 鉄欠乏性貧血ブタに及ぼす影響（CTD 4.2.1.1-1）

鉄欠乏性貧血ブタ⁴⁾（各群 6 例）に溶媒又は本薬を鉄として 50 mg/kg 単回静脈内投与し、投与 1 及び 2 週後の血中 Hb 濃度、赤血球数及びヘマトクリット値を測定した。その結果、本薬群では、溶媒群と比較して投与 1 及び 2 週後の血中 Hb 濃度、赤血球数及びヘマトクリット値がいずれも上昇した。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 4 に示す。

³⁾ 本薬と同様にデリイソマルトースと鉄の複合体であるが、本薬と比較して不純物である遊離鉄の含有率が相対的に高い。

⁴⁾ 鉄剤を投与されていない Göttingen 雌性ミニブタを鉄無添加飼料で飼育することで作製した。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	ABT-870 投与量 ^{a)}	投与方法	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	マウス (雄各群 4 例)	Irwin 変法	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-1
	マウス (雄各群 10 例)	自発運動量	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-2
	マウス (雌雄各群 5 例)	ヘキソバルビタール 誘発催眠	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-3
	マウス (雄各群 10 例)	抗痙攣作用	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-4
	マウス (雄各群 10 例)	痙攣誘発作用	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-5
	マウス (雄各群 10 例)	抗侵害受容作用	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-6
	ラット (雄各群 6 例)	体温	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-7
心血管系 及び呼吸系	イヌ (雌各群 4 例)	心機能及び呼吸機能	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし ^{b)}	4.2.1.3-8
	イヌ (雄各群 5～6 例)	血圧及び心拍数	7.1、14.3 mg/kg (ボース投与) 7.1、21.3 mg/kg (点滴投与) 500 mg/body (点滴投与)	単回 静脈内	影響なし ^{b)}	参考 4.2.1.3-9
腎・泌尿 器系	ラット (雄各群 8 例)	尿及び電解質排泄	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし ^{c)}	4.2.1.3-10
消化器系	モルモット摘出回腸 (各群 3 標本)	回腸収縮	0、50、158、500 µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-11
	マウス (雄各群 10 例)	消化管運動	0、5、20、80 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-12

a) 鉄としての投与量

b) 80 mg/kg 群で一過性の心拍数増加が、500 mg/body 点滴静注群で平均血圧の緩やかな上昇及び頻脈がそれぞれ認められたが、正常動物に対する鉄剤投与による鉄過剰に伴う二次的な影響と考えられた。

c) 80 mg/kg 群で Na⁺排泄量の減少と尿中総タンパク量の増加を伴う尿量減少が認められたが、ラット単回投与毒性試験において 142 mg/kg まで尿中腎障害マーカーの変動が認められなかったことから、当該変化の生理的意義は低いと考えられた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

鉄欠乏性貧血は、生体内における鉄の欠乏により Hb 産生が低下し、血中 Hb 濃度が低下した状態である。効力を裏付ける試験において、本薬投与により鉄を補充することで血中 Hb 濃度等が上昇することが示され、本薬は鉄欠乏性貧血に対して効果を発揮すると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績を踏まえると、鉄欠乏性貧血に対する本薬の効果は期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績から、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系及び消化器系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、ウサギ及びイヌに本薬、本薬開発初期の原薬である ABT-870、スクロース鉄又は塩化第二鉄を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。ラット及びウサギの血清鉄 (Fe²⁺/Fe³⁺) 濃度の測定には、比色法が用いられ、定量下限値はそれぞれ 5.60 及び 2.80 µg/mL であった。イヌにおける血清中及び尿中の総鉄 (血清中デルイソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄) 濃度の測定には、誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析法が用いられ、血清中及び尿中の総鉄濃度の定量下限値はそれぞれ 1.00 及び 0.1 µg/mL であった。また、分布及び代謝に関する資料として、デキスト

ラン鉄⁵⁾ 静脈内投与時の薬物動態に関する公表文献が提出された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 イヌ単回投与試験 (CTD 4.2.2.5-1)

雄性イヌに ABT-870、既存の鉄剤（スクロース鉄及び塩化第二鉄）又は 5% dextrose⁶⁾ を単回静脈内投与したときの血清中の総鉄（血清中デリソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄）濃度⁷⁾ は表 5 のとおりであった。既存の鉄剤群と同様に、ABT-870 2.9 mg/kg 群において、投与 1 時間後に最大血清中総鉄濃度を示した後、低下した。

表 5 血清中総鉄^{a)}濃度 (µg/mL)

	投与量 ^{b)} (mg/kg)	例数	測定時点		
			投与 1 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
ABT-870	0.7	2	2.65	2.66	3.74
	2.9	2	9.95	3.96	3.12
スクロース鉄	0.7	2	4.69	3.44	3.12
	2.9	2	21.83	4.50	3.23
塩化第二鉄	0.7	2	5.03	2.45	2.71
5% dextrose ^{c)}	—	2	2.88	1.71	3.36

平均値

a) 血清中デリソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

b) 鉄としての投与量

c) ABT-870、スクロース鉄及び塩化第二鉄の溶解液

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄ラットに本薬を鉄として 2~32 mg/kg（雄：鉄として 2、6 及び 19 mg/kg、雌：鉄として 3、11 及び 32 mg/kg）を 1 日 1 回反復静脈内投与⁸⁾ したときの血清鉄（Fe²⁺/Fe³⁺）濃度は表 6 のとおりであり、概ね定量下限（5.60 µg/mL）未満であった。

表 6 血清鉄（Fe²⁺/Fe³⁺）濃度 (µg/mL)

性	投与量 ^{a)} (mg/kg)	例数	測定日	測定時点				
				投与前	投与 0.25 時間後	投与 0.5 時間後	投与 1 時間後	投与 12 時間後
雄	2	4	0 日目	BLQ	4.3±5.3	BLQ	BLQ	BLQ ^{b)}
			27 日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ ^{b)}
	6	4	0 日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ ^{b)}
			27 日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	19	4	0 日目	BLQ	4.9±3.4	1.8±3.6	3.5±4.1	BLQ
			27 日目	BLQ	3.0±3.5	2.6±5.1	BLQ	BLQ
雌	3	4	14 日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
			妊娠 17 日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	7.0±14.0
	11	4	14 日目	BLQ	BLQ	BLQ	1.7±3.4	BLQ
			妊娠 17 日目	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	32	4	14 日目	BLQ	7.4 ^{c)}	8.0±1.6	3.4 ^{c)}	BLQ
			妊娠 17 日目	BLQ	3.1 ^{c)}	BLQ	BLQ ^{c)}	BLQ

平均値±標準偏差、BLQ：Below limit of quantitation（定量下限未満）

a) 鉄としての投与量

b) 3 例、c) 2 例の平均値

⁵⁾ 鉄とデリソマルトースの複合体である本薬は、構成する糖の構造がデキストラン鉄と異なるものの、同じ鉄と糖の複合体であること、生体内挙動を決定する重要な物理的・化学的性質である複合体の分子量が類似（本薬 ■ kDa、デキストラン鉄：103~410 kDa）しており、生体内ではデキストラン鉄と同様に、血液中では分離せず細網内皮系が関与する挙動を示すと考えられたことから、デキストラン鉄の分布及び代謝に関する公表文献が参考資料として提出された。

⁶⁾ 本薬（原薬）、スクロース鉄及び塩化第二鉄の溶解液。

⁷⁾ 投与前の血清鉄濃度は測定されていない。

⁸⁾ 生殖発生毒性試験において検討されたため、雄では投与 27 日目、雌では投与 14 日目に交配した。

4.1.2.1 ウサギ反復投与試験（CTD 4.2.3.5.2-1）

毒性試験において、妊娠ウサギに本薬を反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。妊娠ウサギに本薬を鉄として 11、25 及び 43 mg/kg を妊娠 7～20 日目に 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血清鉄（Fe²⁺／Fe³⁺）濃度の薬物動態パラメータ（AUC_{last}）は表 7 のとおりであった。なお、投与前の血清鉄（Fe²⁺／Fe³⁺）濃度は全例で定量下限（2.80 µg/mL）未満であった。投与量の増加に伴い、血清鉄（Fe²⁺／Fe³⁺）濃度の AUC_{last} は上昇する傾向が認められ、43 mg/kg 群では反復投与により AUC_{last} が増加する傾向が認められた。

表 7 血清鉄（Fe²⁺／Fe³⁺）濃度の薬物動態パラメータ（µg/mL）

投与量 ^{a)} (mg/kg)	例数	測定日	AUC _{last} ^{b)} (µg·h/mL)
11	4	妊娠 7 日目	8.7±3.5
		妊娠 20 日目	—
25	4	妊娠 7 日目	40.3±49.0
		妊娠 20 日目	40.2±29.2
43	4	妊娠 7 日目	95.3±22.4 ^{c)}
		妊娠 20 日目	198±39.7 ^{c)}

平均値±標準偏差、—：血清中濃度に関するデータなし

a) 鉄としての投与量

b) 投与前の血清鉄（Fe²⁺／Fe³⁺）濃度は全例で定量下限（2.80 µg/mL）未満であった

c) 3 例

4.2 分布

4.2.1 ラット及びブタにおける組織分布（CTD 4.3-2～6〈参考資料〉）

- ・ 雄性ラット（5 例）にデキストラン鉄 100 mg/kg 又は生理食塩液⁹⁾ を 1 日 1 回 7 日間反復腹腔内投与したときの肝臓中及び心臓中の鉄濃度が検討された。生理食塩液投与と比較して、デキストラン鉄投与により肝臓中及び心臓中の鉄濃度が増加し、肝臓では主に肝実質細胞及びクッパー細胞、心臓では主にマクロファージに鉄が集積した（J Toxicol Environ Health 1997; 51: 235-44）。
- ・ 雄性ラット（2～4 例）にデキストラン鉄を鉄として 0.02、0.08 mg/g 又はデキストランを週 3 回 2 週間～7 カ月間反復筋肉投与したとき、コントロール群と比較して肝臓中及び脾臓中の鉄含有量の増加が認められた（Lab Invest 1969; 20: 119-26）。
- ・ 雄性ラット（6 例）にデキストラン鉄を週 3 回 4 週間反復腹腔内投与（総投与量 110 mg）したとき、コントロール群と比較して肝臓中、脾臓中及び心臓中の鉄含有量の増加が認められた。脳中の鉄含有量に変化は認められなかった（Biomaterials 2003; 16: 425-33）。
- ・ ブタ（15 例）にデキストラン鉄 200 mg を 1 日 1 回 25 日間反復経口投与したとき、投与 2～24 時間後では鉄は主に小腸や腸間膜及び全身のリンパ節に分布し、投与 3～7 日後では肝臓及び脾臓の鉄量が増加した。その後、各組織の鉄量は徐々に低下し、投与 25 日後にはほとんど認められなかった。また、デキストラン鉄 200 mg を筋肉内投与したとき、投与 7 日後に肝臓、脾臓、腸間膜及び全身のリンパ節への集積が認められた（Can J Comp Med 1977; 41: 318-25）。
- ・ ブタ（4～8 例）にデキストラン鉄 50 mg/kg を筋肉内投与したときの肝細胞、クッパー細胞及び内皮細胞の鉄濃度が検討された。コントロール群と比較して、肝細胞、クッパー細胞及び内皮細胞の鉄濃度は、それぞれ 5、62 及び 54 倍であった。デキストラン鉄投与後の各細胞のフェリチン濃度は投与 1～5 日後に最大となり、投与 10 日後には減少した（J Nutr 1987; 117: 312-20）。

⁹⁾ デキストラン鉄の溶解液。

4.2.2 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、デキストラン鉄は胎児への移行が確認されていることから（J Radiat Res 1983; 24: 137-47、Toxicology 1975; 5: 147-58 等）、本薬も胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があるとして説明している。

4.3 代謝

申請者は、本薬はデキストラン鉄と同様に、静脈内投与後、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（Free Radic Biol Med 2013; 65: 1174-94）と考えられると説明している。

4.4 排泄

4.4.1 イヌにおける尿中排泄（CTD 4.2.2.5-1）

雄性イヌに ABT-870 を鉄として 0.7 及び 2.9 mg/kg 単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの尿中排泄率は、投与鉄量の 3～8%であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。なお、本薬の乳汁への移行については、ヒトを対象とした臨床試験で確認された（6.2.2 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性を評価するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験及び光安全性試験）が実施された。

なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験では 5%ブドウ糖液が溶媒として用いられた。また、生殖発生毒性試験、一部の抗原性試験及び光安全性試験以外の試験では、本薬開発初期の原薬である ABT-870 が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット、及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 8）。

表 8 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 ^{a)} (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	ABT-870 0、20、80、125、250	死亡：125（雄 1/5 例、雌 1/5 例）、250（雄 3/5 例、雌 1/5 例）肝臓の斑状あるいは顕著な小葉構造 ≥ 125：便量の低値 250：体重の軽微な低値	125	4 2 3 1-3
雌雄ラット (SD)	静脈内	ABT-870 0、20、80、125、250	≥ 20：褐色尿、リンパ節の黄色/褐色/赤色化 250：前立腺の褐色化、精巣の暗色化	>250	4 2 3 1-4
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	ABT-870 50→100→200→400 ^{b)}	400：前肢・口・耳の赤色/黄色化、流涎（雌）	>400	参考 4 2 3 1-7

a) 鉄としての量

b) 単回投与後、次回投与までに 48 時間以上の休薬期間を設けた

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 9）。主な毒性所見として、

過剰鉄に起因する所見(ラット及びイヌ:多くの器官又は組織における変色並びに肝臓及び腎臓の変化)及び体重の低値(ラット)が認められた。ラット及びイヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験での無毒性量は、それぞれ鉄として 5 mg/kg/日未満及び 80 mg/kg/日であった。ラット及びイヌの無毒性量で投与された総投与鉄量(ラット: 60 mg/kg 未満、イヌ: 960 mg/kg) から算出されるヒト等価用量 (HED)¹⁰⁾ は 9.7 mg/kg 未満及び 533.3 mg/kg であり、臨床において予定する鉄としての最大総投与量 (2,000 mg) と比較して、それぞれ 0.3 倍未満及び 14.9 倍であった¹¹⁾。

表 9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (3 回/週)	ABT-870 0、5、20、80	≥5: 体重の低値、摂餌量の低値(雄)、鉄色素食マクロファージ、血中鉄量の高値、肝臓クッパー細胞の過形成及び褐色色素沈着、多数臓器の変色・色素沈着^{b)} ≥20: 血中コレステロールの高値、肝臓重量の高値、肝細胞の褐色色素沈着、脾臓の赤血球系髄外造血の亢進、精巣の多核巨細胞、投与部位の静脈及び静脈周囲の壊死・出血・線維化・炎症・毛幹の肉芽腫 80: 血中好中球数・単球数の高値、血中赤血球数・血中 Hb 濃度・ヘマトクリットの高値(雌)、血中 ALT・AST・ALP・ビリルビンの高値、脾臓重量の高値・うっ血、前立腺・精囊重量の低値、精巣の精細管上皮細胞及び精囊の小型化、精巣上体の生殖細胞の変性、前立腺及び精囊のびまん性の萎縮、投与部位の静脈及び静脈周囲の内膜増生	<5	4.2.3.2-2
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間 (3 回/週)	ABT-870 0、5、20、80	≥5: 多数臓器の変色・色素沈着^{c)}、肝臓クッパー細胞の過形成・褐色色素、投与部位の間質マクロファージ・静脈及び静脈周囲の褐色色素沈着 ≥20: 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝細胞の色素沈着 80: 飼育ゲージ中のトレイにおける褐色の液体/乾燥物、摂餌量の軽微な低値(雄)、血中鉄濃度・ALP・AST・中性脂肪の高値、γ-GTP の高値(雄)、血清アルブミンの低値(雌)、結膜の黄色化、肝臓重量の高値	80 ^{d)}	4.2.3.2-4

a) 鉄としての量

b) 大部分は間質又は髄洞リンパ節での変化であり、変性性変化は認められなかった。5 及び 20 mg/kg 投与群では、色素沈着が認められた器官、組織の数は 80 mg/kg 投与群と比較して少なく、リンパ組織で最も多く認められた。80 mg/kg 群では褐色色素食マクロファージも認められた。沈着した色素は Perl's Prussian Blue 法により Fe (III) を含むことが確認された。なお、これらの色素沈着は、肝臓、肺、心臓、腎臓、副腎、脾臓、気管、胸腺、脾臓、リンパ節(下顎部、腸間膜、縦隔部、脾、腸骨、頸部、気管支、腋窩、腎、膝窩、仙骨、鼠径及び肝)、舌、食道、腺胃、前胃、十二指腸、結腸、盲腸、直腸、空腸、回腸、唾液腺、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮頸部、子宮、膣、眼球、下垂体、甲状腺、上皮小体、乳腺、脳、坐骨神経及び投与部位で認められた。

c) 80 mg/kg 群では褐色色素食マクロファージ又は組織への褐色色素沈着が確認され、リンパ節では髄洞間質への色素沈着が認められた。褐色色素沈着に関連した組織変化は 80 mg/kg 群に比べて 20 mg/kg 群では少なかったが、リンパ組織では顕著な変化が認められた。5 mg/kg 群では肝臓のみで影響が認められた。沈着した色素は Perl's Prussian Blue 法により Fe (III) を含むことが確認された。なお、これら色素沈着は、肝臓、胆嚢、肺、心臓、腎臓、副腎、脾臓、胸腺、脾臓、リンパ節(下顎部、腸間膜、縦隔部、脾、腸骨、頸部、気管支、腋窩、腎、膝窩、仙骨、鼠径及び咽頭後)、口腔、舌、食道、胃(胃底部及び幽門部)、十二指腸、結腸、盲腸、直腸、空腸、回腸、唾液腺、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮頸部、子宮、膣、眼球、下垂体、甲状腺、上皮小体、脳、大動脈及び投与部位で認められた。

d) 当該試験で認められた所見は鉄成分に起因する変化であり、鉄成分には関連しない変化として明らかな毒性所見は認められなかったため、無毒性量は 80 mg/kg と判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄小核試験が実施され(表 10)、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

¹⁰⁾ 「Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers」に基づき、換算係数はラット 6.2 及びイヌ 1.8 を用いて算出した。

¹¹⁾ 比較に用いた臨床での鉄としての最大総投与量は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験) における患者の体重(それぞれ 56.3±9.0 kg 及び 56.4±12.7 kg (平均値±標準偏差)) を参考に、臨床において予定する鉄としての最大総投与量 2,000 mg を体重 56 kg で換算した投与量 (35.7 mg/kg) が用いられた。

表 10 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰 突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	ABT-870 0 ^{a)} 、100、333、1,000、3,330、 5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA				
	哺乳類細胞を用い る染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3 時間)	ABT-870 0 ^{a)} 、1,250、2,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9+ (3 時間)			
			S9- (22 時間)			
in vivo	げっ歯類を用いる 小核試験	雄マウス (CD-1) 骨髄		ABT-870 0 ^{b)} 、500、1,000、2,000 (静脈内、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 水

b) 生理食塩液

5.4 がん原性試験

本薬の遺伝毒性試験結果が陰性であったこと、臨床投与期間は短期に限られることから、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（平成 9 年 4 月 14 日付け薬審第 315 号）に基づき、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 11）。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験において、胎児の骨化遅延、ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、胎児の外表奇形・内臓奇形・骨格奇形が認められた。

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験において、鉄としての無毒性量（ラット：3 mg/kg/日、ウサギ：11 mg/kg/日）で投与された総投与鉄量（ラット：96 mg/kg、ウサギ：154 mg/kg）から算出されるヒト等価用量（HED）¹²⁾ は、ラット 15.5 mg/kg 及びウサギ 49.7 mg/kg であり、臨床において予定する鉄としての最大総投与量（2,000 mg）と比較して、それぞれ 0.4 倍及び 1.4 倍であった¹³⁾。

¹²⁾ 「Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers」に基づき、換算係数はラット 6.2 及びウサギ 3.1 を用いて算出した。

¹³⁾ 比較に用いた臨床での鉄としての最大総投与量は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験）における患者の体重（それぞれ 56.3±9.0 kg 及び 56.4±12.7 kg〈平均値±標準偏差〉）を参考に、臨床において予定する鉄としての最大総投与量 2,000 mg を体重 56 kg で換算した投与量（35.7 mg/kg）が用いられた。

表 11 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験	雄 ラット (SD)	静脈内	雄：交配 28 日前～剖検時 (1 回/日、計 63～64 回投与)	雄： 0 ^{b)} 、2、6、19	親動物： ≥6：摂餌量の低値を伴う体重の低値・体重の増加抑制 19：鼻周囲の赤色物質、全身の黄色化、下顎部/腋窩部リンパ節の暗赤色化又は腫大、精巢上体尾部・精巢上体・精巢・下垂体重量の低値	受胎能、着床までの初期胚発生（雄）： 親動物（一般毒性）：2 親動物（生殖能）：19	4.2.3.5.1-1
	雌 ラット (SD)	静脈内	雌：交配 14 日前～妊娠 17 日 (1 回/日、計 32～44 回投与)	雌 0 ^{b)} 、3、11、32	母動物： ≥11：鼻周囲の赤色物質、摂餌量の低値を伴う体重の低値・体重の増加抑制、下顎部/腋窩部リンパ節の暗赤色化又は腫大、下垂体重量の低値 32：乳腺の黄色化 胎児： ≥11：肋骨の湾曲 32：肩甲骨の湾曲	受胎能、着床までの初期胚発生、胚・胎児発生（雌）： 親動物（一般毒性）：3 親動物（生殖能）：32 胚・胎児発生：3	
胚・胎児発生に関する試験	雌 ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7～20 日 (1 回/日)	0 ^{b)} 、11、25、43	母動物： 死亡：43 (2/22 例) 流産・早産：43 (6/22 例) 43：便量の低値、体重低値、体重増加量の低値、摂餌量の低値、平均妊娠子宮重量の低値 胎児： ≥25：平均胎児重量の低値、外表奇形（ドーム頭、胸部領域の縮小、手根又は足根湾曲、口蓋裂、小舌症、骨盤領域の縮小及び高アーチ状口蓋）、内臓奇形（脳の小形化及び気管軟骨帯の欠損） 43：着床後胚死亡率の増加、平均生存胎児数の減少、内臓奇形（水頭症、前庭肺動脈幹）、骨格奇形（頭蓋骨奇形（大泉門の大型化）、胸骨分節の未骨化（第 5 分節及び／又は第 6 分節の未骨化）及び舌骨体及び／又は舌骨弓の未骨化の比率の増加）	親動物（一般毒性）：25 胚・胎児発生：11	4.2.3.5.2-1
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (SD)	静脈内	母動物： 妊娠 7 日～分娩後 20 日 (3 回/週)	0 ^{b)} 、3、11、32	母動物： 32：一過性の顔面・四肢の腫脹、摂餌量の低値を伴う体重の低値傾向・体重増加の抑制 F1 出生児： 32：体重の低値	母動物（一般毒性）：11 F1 出生児の発生：11	4.2.3.5.3-1

a) 鉄としての量

b) 生理食塩液

5.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施されていない。ABT-870 を用いたラット及びイヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 表 9 参照）において局所刺激性の評価を実施し、ABT-870 は鉄として 50 mg/mL 以上の濃度で局所刺激性を示すと判断された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 抗原性試験

ABT-870、類縁鉄製剤及び ABT-870 の糖成分（デキストラン又はオリゴ糖）のアナフィラキシー誘発性を比較検討することを目的として、ラット及びモルモットを用いた抗原性試験が実施され（表 12）、

本薬は既存の鉄製剤と比較して抗原性は低いものと判断された。

表 12 抗原性試験

試験内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
アナフィラキシー反応試験	雌雄 ラット (SD)	ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン又はデキストランを、デキストラン又はオリゴ糖の量として 500 mg/kg 単回腹腔内投与し、その後静脈内投与したエバンスブルー色素の血管外漏出を評価した。	ラットにおけるアナフィラキシー反応性誘発性は、デキストラン、デキストラン鉄及び ABT-870、オリゴデキストランの順に高かった。	参考 4.2.3.7.1-2
	雄 モルモット (HA)	ウサギデキストラン抗血清を皮内投与した上で、以下の被験物質を単回腹腔内投与し、その後静脈内投与したエバンスブルー色素の血管外漏出を評価した。 ・ ABT-870 : 450 mg/kg ・ オリゴデキストラン : 450 mg/kg ・ デキストラン : 450 mg/kg ・ デキストラン鉄 : 605 mg/kg	ウサギデキストラン抗血清に対する PCA 反応性は、デキストラン、デキストラン鉄、ABT-870、オリゴデキストランの順に高かった。	参考 4.2.3.7.1-4
	雄 ヘアレス モルモット	ウサギデキストラン抗血清を皮内投与した上で、以下の被験物質を単回静脈内投与し、その後静脈内投与したエバンスブルー色素の血管外漏出を評価した。 ・ ABT-870 : 477 mg/kg (鉄として 155 mg/kg) ・ デキストラン鉄 : 654 mg/kg (鉄として 155 mg/kg) ・ オリゴ糖 : 450 mg/kg ・ オリゴデキストラン : 450 mg/kg ・ デキストラン : 450 mg/kg ・ グルコン酸鉄 : 鉄として 155 mg/kg	ウサギデキストラン抗血清に対する PCA 反応性は、デキストラン、デキストラン鉄、オリゴ糖及び ABT-870、グルコン酸鉄及びオリゴデキストランの順に高かった。	参考 4.2.3.7.1-5
	雄 ヘアレス モルモット	ウサギデキストラン抗血清を皮内投与した上で、以下の被験物質を単回静脈内投与し、その後静脈内投与したエバンスブルー色素の血管外漏出を評価した。 ・ ABT-870 : 351 mg/kg (鉄として 150 mg/kg) ・ スクロース鉄 : 2,108 mg/kg (鉄として 150 mg/kg) ・ デキストラン鉄 : 576 mg/kg (鉄として 150 mg/kg) ・ グルコン酸鉄 : 2,352 mg/kg (鉄として 150 mg/kg) ・ オリゴデキストラン : 450 mg/kg ・ デキストラン : 450 mg/kg	ウサギデキストラン抗血清に対する PCA 反応性は、スクロース鉄・デキストラン鉄・グルコン酸鉄・デキストラン、ABT-870、オリゴデキストランの順に高かった。	参考 4.2.3.7.1-6
	雄 ヘアレス モルモット	生理食塩液又は ABT-870 (鉄として 25 mg) を 2 週間 (3 回/週) 反復腹腔内投与した。最終投与 2 週後に、ABT-870 を感作期間と同用量で静脈内投与し、生死及び一般状態を観察した。	ABT-870 はモルモットにおいて全身性アナフィラキシー反応を示さなかった。	参考 4.2.3.7.1-7
足浮腫容積の測定	雄 ラット (SD)	本薬、低分子デキストラン鉄、スクロース鉄、カルボキシマルトース鉄又はデキストランを、鉄濃度 2% として 0.1 mL ずつ右後肢足底部に単回投与し、右後肢容積を測定した	足容積の増加は、デキストラン・低分子デキストラン鉄・スクロース鉄、本薬、カルボキシマルトース鉄の順に高かった。	参考 4.2.3.7.1-3

5.7.2 光安全性試験

ラットを用いた光安全性試験が実施され (表 13)、光毒性を示唆する所見は認められなかった。

表 13 抗原性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雄 ラット (SD)	本薬を鉄として 0 ^{a)} 、100、300 又は 1,000 mg/kg 単回静脈内投与し、投与 2 分後から 60 分間人工光 (300~780 nm、約 10 J/cm ²) を照射した。照射前、照射終了後 30 分、投与後 1、2 及び 3 日に耳介及び背部皮膚の肉眼的観察、投与後 3 日に眼球/視神経、背部皮膚、耳介の病理組織学的検査を実施	本薬投与に起因した所見は認められなかった。	4.2.3.7.7-1

a) 生理食塩液

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 ABT-870 を用いた毒性評価について

本薬の毒性を評価することを目的として実施された一部の毒性試験 (単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び抗原性試験) において、本薬と同じデルイソマルトースと鉄の複合体である ABT-870 を用いて試験が実施された。申請者は、以下の理由から、ABT-870 を用いた非臨床試験成績を踏まえて本薬の毒性評価を行うことは妥当である旨を説明している。

- ・ 本薬及び ABT-870 は、いずれも鉄とデライソマルトースの複合体であり、ABT-870 は本薬と比較してデライソマルトースに対する鉄の混合比のみが異なること。
- ・ 本薬及び ABT-870 のデライソマルトースの平均分子量はいずれも 1,000 Da であり、同等の化合物と考えられること。
- ・ ABT-870 は本薬に比べてグルコース／鉄原子比が高く、鉄－デライソマルトース複合体の見かけの最大分子量が小さく、遊離鉄の含有率が相対的に高い。遊離鉄は生理条件下で酸化還元反応を示すため酸化ストレスによる毒性が報告されている。したがって、本薬と比較して ABT-870 を用いた非臨床毒性試験では遊離鉄による影響が大きく、ABT-870 では本薬と比較して過剰鉄に起因した毒性が強く認められると想定されること。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与規定について

機構は、本薬のラット受胎能及び着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験で胎児の骨化遅延が、ウサギ胚・胎児発生に関する試験で胎児の外表奇形・内臓奇形・骨格奇形がそれぞれ認められ、ヒト等価用量（HED）と臨床最大投与量の比較に基づく安全域は十分ではないことから、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の理由から、当該所見は過剰鉄に起因したものであり、本薬の臨床使用時において鉄過剰に起因して胚胎児毒性が認められるリスクは低く、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することは妥当である旨を説明した。

- ・ ラット受胎能及び着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験並びにウサギ胚・胎児発生に関する試験では、鉄欠乏状態ではない正常動物を用いて検討されていることから、母動物は本薬投与により鉄過剰の状態にあり、過剰鉄に関連する所見が認められていること。
- ・ 胚胎児所見が認められた母動物において過剰鉄に起因した体重増加抑制が認められていること等から、胎児の骨格変異又は奇形は、母動物での過剰鉄に起因した所見であると考えられること。
- ・ 本薬が適切な患者に投与され（7.R.4 参照）かつ用法・用量が遵守される（7.R.5 参照）ことを前提とすれば、本薬投与後に鉄過剰となる懸念は低いこと（7.R.2.2 参照）。
- ・ 静注鉄剤であるカルボキシマルトース第二鉄及びスクロース鉄を用いた生殖発生毒性試験でも同様の所見が認められており（「フェインジェクト静注 500 mg」審査報告書〈平成 31 年 1 月 18 日〉及び U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Venofer Review）、毒性所見の質及びリスクは本薬と同等であると考えられること。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された国内臨床試験では、申請製剤と同一処方の 100 mg/mL 製剤が用いられた。

臨床薬理試験（PK-IDA-01 試験）における血清中の総鉄（血清中デライソマルトース結合鉄、生体内

の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄）及びデルイソマルトース結合鉄濃度は、いずれも誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）法により測定され、定量下限値は血清中総鉄濃度は $0.5 \mu\text{g/mL}$ 及び血清中デルイソマルトース結合鉄濃度は $4 \mu\text{g/mL}$ であった。また、国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）における乳汁中総鉄（血清中デルイソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄）濃度は ICP-MS 法により測定され、定量下限値は $1 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床薬理試験（CTD 5.3.4.2-1:試験番号 PK-IDA-01 <2017 年 1 月～2017 年 6 月>）

20 歳以上 65 歳未満の日本人鉄欠乏性貧血患者¹⁴⁾（目標症例数 24 例）を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、非盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を鉄として 100、500、750 及び 1,000 mg を単回静脈内投与¹⁵⁾することとされた。

本薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団、有害事象（呼吸窮迫、潮紅及び蕁麻疹）により中止した 1 例を除く 23 例が薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団とされた。

本薬単回静脈内投与時の薬物動態について、ベースライン値¹⁶⁾で補正した血清中総鉄¹⁷⁾濃度及び血清中デルイソマルトース結合鉄濃度は図 1 及び図 2 のように推移し、薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

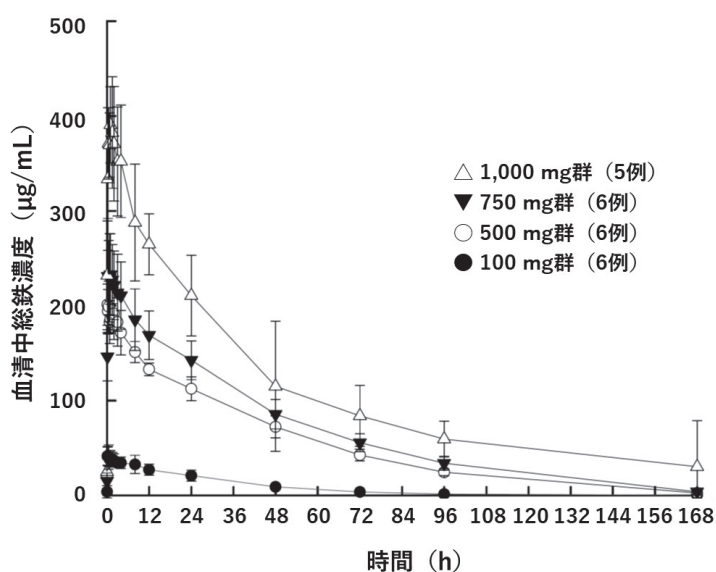


図 1 本薬単回静脈内投与時の血清中総鉄濃度推移（ベースライン値補正、平均値±標準偏差）

¹⁴⁾ 以下の基準を全て満たす患者。

- ・ 血中 Hb 濃度が、男性 9.0 以上 13.0 g/dL 未満、女性 9.0 以上 12.0 g/dL 未満
- ・ 血清フェリチン値 25 ng/mL 未満
- ・ 総鉄結合能（TIBC）濃度が 360 $\mu\text{g/dL}$ 以上
- ・ 体重 50 kg 以上

¹⁵⁾ 100 mg 群及び 500 mg 群は、希釈せずに、約 2 分かけて静脈内注射することとされた。

750 mg 群及び 1,000 mg 群は、100 mL の生理食塩液で希釈し、約 15 分かけて点滴静注することとされた。

¹⁶⁾ 各投与群における投与 30 分前及び治験薬投与時の濃度の平均値。

¹⁷⁾ 血清中デルイソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄。

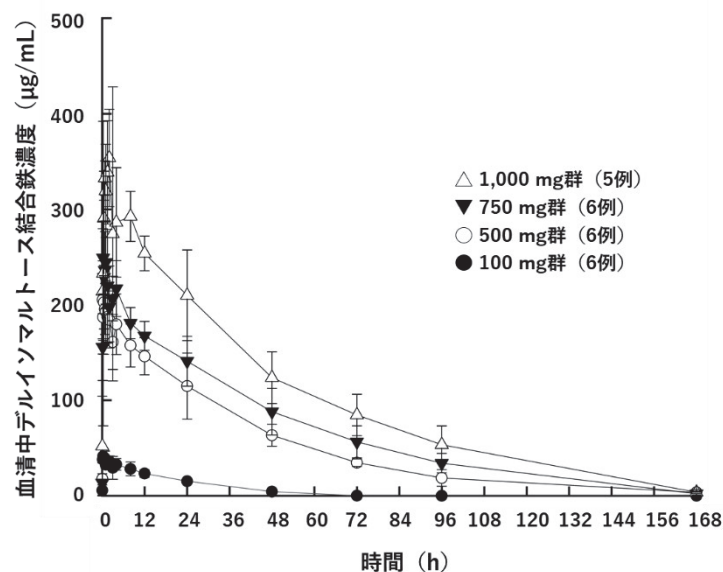


図2 本薬単回静脈内投与時の血清中デライソマルトース結合鉄濃度推移（ベースライン値補正、平均値±標準偏差）

表 14 本薬単回静脈内投与時の血清中総鉄濃度及び血清中デライソマルトース結合鉄濃度の薬物動態パラメータ（ベースライン値補正）

本薬投与量 ^{a)} (mg)	例数	血清中総鉄 ^{b)}		血清中デライソマルトース結合鉄	
		AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
100	6	1,274±292.2	19.7±3.9	875.0±126.5	13.8±0.8
500	6	8,495±834.2	23.0±3.3	8,137±1,310	28.8±3.8
750	6	10,750±1,668	24.4±1.8	10,480±1,671	20.0±6.8
1,000	5	18,030±3,987 ^{c)}	27.0±3.6 ^{c)}	15,720±2,338	21.2±4.1

平均値±標準偏差

a) 鉄としての投与量

b) 血清中デライソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

c) 4 例

薬力学について、血清フェリチン値の推移は図3のとおりであった。また、血中Hb濃度の増加までは認められなかったが、網状赤血球数の増加が認められた。また、トランスフェリン飽和度（TSAT）及び総鉄結合能（TIBC）は、投与開始後に増加が認められ、投与168時間後には概ね投与前値に低下した。

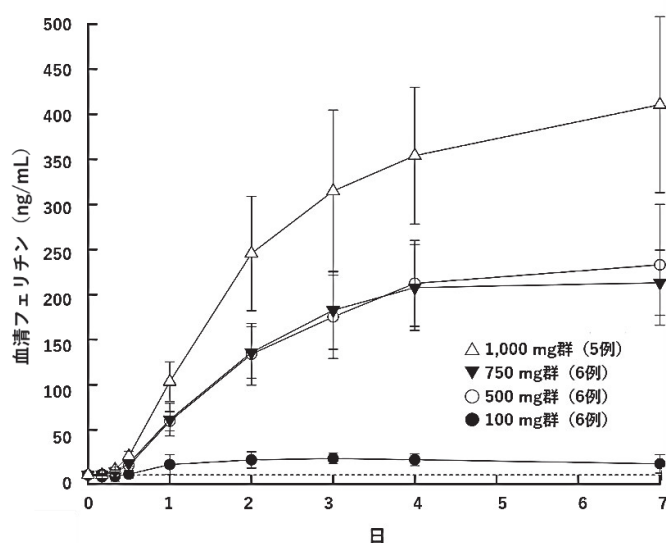


図3 本薬単回静脈内投与時の血清フェリチン値推移（平均値±標準偏差）

安全性について、有害事象は、本薬 100 mg 群 16.7% (1/6 例：蕁麻疹)、500 mg 群 100% (6/6 例：血清の褐色変色〈6 例〉、C-反応性蛋白〈CRP〉増加及び頭痛〈各 1 例〉、重複あり)、750 mg 群 100% (6/6 例：血清の褐色変色〈6 例〉、頭痛〈2 例〉及び眼瞼浮腫〈1 例〉、重複あり) 及び 1,000 mg 群 100% (6/6 例：血清の褐色変色〈6 例〉、発熱、CRP 増加、頭痛、そう痒症及び蕁麻疹〈各 2 例〉、視力障害、腹部不快感、消化不良、悪心、倦怠感、血清フェリチン増加、頭部不快感、鼻閉塞、呼吸窮迫、鼻漏、気管狭窄、皮膚変色及び潮紅〈各 1 例〉、重複あり) に認められ、500 mg 群の CRP 増加以外は、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1,000 mg 群で 1 例（呼吸窮迫、潮紅及び蕁麻疹）に認められ、重症度は、呼吸窮迫及び蕁麻疹は中等度、潮紅は軽度であり、転帰はいずれも回復であった。

6.2.2 分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 NS32-P3-03 <2019 年 8 月～2020 年 1 月>）

20 歳以上の分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの乳汁中総鉄濃度が検討された。

用法・用量は、被験者の血中 Hb 濃度及び体重に応じて算出した総投与鉄量まで、静脈内注射又は点滴静注することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.3 参照。

分娩後に乳汁分泌が確認された 21 例における本薬投与後の乳汁中総鉄¹⁸⁾ 濃度は、表 15 のとおりであった。日本人の母乳中鉄濃度¹⁹⁾ ($119 \pm 251 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$)（「新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017」日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会鉄剤投与のガイドライン改訂ワーキング・グループ）と同程度であり、本薬投与後の乳汁中総鉄濃度の上昇は問題となる濃度ではなかった。

表 15 本薬静脈内投与時の乳汁中総鉄濃度 ($\mu\text{g}/100 \text{ mL}$)

本薬総投与量 ^{a)} (mg)	乳汁中総鉄 ^{b)}			
	測定時点 ^{c)}			
	4 日目	8 日目	11 日目	15 日目
1,000～2,000	97.7±48.2	55.4±27.4	74.7±33.5	65.9±34.7

いずれの時点も 21 例の平均値±標準偏差、

a) 鉄としての総投与量

b) 血清中デルイソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

c) 被験者（母親）の本薬初回投与日を 1 日目

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学について、臨床薬理試験（PK-IDA-01 試験）成績に基づき、以下のように説明した。

本薬 100～1,000 mg を単回静脈内投与後、ベースライン値で補正した血清中総鉄濃度及び血清中デルイソマルトース結合鉄濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、概ね用量の増加に伴って増加し、投与 168 時間後には血清中総鉄濃度及び血清中デルイソマルトース結合鉄濃度は投与前値に低下した。

本薬の薬力学について、血清フェリチン値、TSAT 及び TIBC の増加が認められたことから、鉄欠乏状態の回復傾向を示したと考える。また、鉄欠乏状態の患者に鉄剤投与後、血中 Hb 濃度が正常化するには数週間程度必要とされており（「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」〈日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015〉）、本薬単回静脈内投与 168 時間後までの評価期間では血中

¹⁸⁾ 血清中デルイソマルトース結合鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄。

¹⁹⁾ 母乳中の鉄濃度は母体の鉄貯蔵量とは関係なく一定であると報告（J Pediatr 1977; 91: 36-9）されている。

Hb 濃度の増加は認められなかったが、網状赤血球数の増加が認められたことから、本薬投与による造血機能改善を示唆するものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

臨床薬理試験（PK-IDA-01 試験）において、本薬 100～1,000 mg を単回静脈内投与後、いずれの群においても、ベースライン値で補正した血清中総鉄濃度及び血清中デルイソマルトース結合鉄濃度は上昇し、投与 168 時間後までには投与前まで低下したことを確認した。一方、血清フェリチン値は、本薬投与により上昇した後は、投与 168 時間後までに減少傾向は認められなかったことから、予定する臨床用法・用量で本薬を投与した際に鉄過剰となる可能性について、国内第 III 相試験における血清フェリチン値及び安全性も踏まえた上で検討する必要がある。本薬投与に伴う血清フェリチン値の上昇に伴う鉄過剰症のリスクの有無については、引き続き 7.R.2.2 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 16 に示す国内臨床試験 3 試験が提出された。提出された臨床試験における総投与鉄量を表 17 に示した。

表 16 有効性及び安全性に関する国内臨床試験の概略

相	試験名	対象	試験デザイン	投与期間	群（投与例数）	主な有効性評価項目
III	NS32-P3-01	過多月経に伴う鉄欠乏性貧血患者	無作為化 非盲検 実薬対照	8 週間	本薬群：237 例 含糖酸化鉄群：119 例	ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量
	NS32-P3-02	消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者	無作為化 非盲検 非対照	8 週間	本薬静脈内注射群：30 例 本薬点滴静注群：10 例	ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量
	NS32-P3-03	分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者	非盲検 非対照	8 週間	本薬投与例：21 例	ベースラインから投与開始後 8 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量

表 17 本薬及び対照薬の総投与鉄量

投与前の血中 Hb 濃度	体重 40 kg 未満	体重 40～50 kg 未満	体重 50～70 kg 未満	体重 70 kg 以上
10 g/dL 以上	以下の計算式 ^{a)} に基づき算出された総投与鉄量（10 未満四捨五入） <計算式> [2.2×（16－投与前の血中 Hb 濃度）＋10] × 体重	750 mg	1,000 mg	1,500 mg
10 g/dL 未満		1,000 mg	1,500 mg	2,000 mg

a) 「鉄欠乏性貧血の静注療法における鉄投与量の再検討」（臨床血液 1996; 37: 123-8）に基づく算出式

7.1 過多月経に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 NS32-P3-01 <2019 年 2 月～ 月>）

18 歳以上 49 歳以下の過多月経に伴う鉄欠乏性貧血患者（表 18）（目標症例数 360 例²⁰⁾：本薬群 240 例及び含糖酸化鉄群 120 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 41 施設で実施された。

²⁰⁾ 本薬群の安全性データを多く収集するために、本薬群と含糖酸化鉄群の被験者数比を 2：1 とした。本薬の海外臨床試験を参考に血中 Hb 濃度変化量の標準偏差を 1.5 g/dL と仮定し、非劣性限界値を -0.5 g/dL、有意水準両側 5% の下、検出力を 80% 確保するために必要な症例数は 321 例であり、脱落例を考慮して目標症例数は 360 例と設定された。

表 18 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>

- ・直近 2 周期の月経において、少なくとも 1 周期は以下のいずれにも該当している患者
 - ・月経時に凝血塊を伴う
 - ・月経時に①～③のいずれかの症状が 1 日以上続く
 - ①パッドの取り換え頻度が 1 日 10 回以上
 - ②夜用ナプキン取り換え頻度が昼間も含め 1 日 3 回以上
 - ③タンポンとパッドの併用頻度が 1 日 3 回以上
- ・過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容若しくは 1 カ月以上に及ぶ不応答（経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない）が認められた、又は治験担当医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された患者
- ・血中 Hb 濃度 11.0 g/dL 未満の患者
- ・血清フェリチン値 12 ng/mL 未満の患者
- ・総鉄結合能（TIBC）360 µg/dL 以上の患者

<主な除外基準>

- ・鉄欠乏性貧血の主な原因が過多月経以外である患者
- ・鉄過剰又は鉄利用障害を有する患者（例：血色素症、ヘモジデリン沈着症等）
- ・活動性の急性又は慢性感染症を有する患者（白血球数、CRP 等に基づき臨床的に判断）
- ・過敏症を重症化させるリスクを有する患者（例：関節リウマチ、重症アトピー性皮膚炎、全身性脂肪細胞症、重症喘息、重症湿疹、全身性エリテマトーデス、全身性炎症疾患、薬剤アレルギーを有する患者）
- ・8 週間以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与又は輸血を受けた患者
- ・4 週間以内に鉄剤の静脈内投与を受けた患者
- ・8 週間以内に以下の薬剤を使用した患者
 - ・性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト
 - ・テストステロン誘導体
 - ・卵胞ホルモン・黄体ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル
 - ・子宮内黄体ホルモン放出システム
 - ・排卵誘発剤
 - ・トラネキサム酸（月経期間中に 1 日 750 mg 超）
- ・推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/分/1.73 m² 未満の患者
- ・非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超）
- ・低リン血症リスクを有する患者（血清リン濃度が基準値未満）

本試験では、最大 6 週間の観察期、8 週間の投与期及び 4 週間の後観察期が設定され、治験薬投与による有効性の評価は投与期及び後観察期の 12 週間とされた。

投与期における用法・用量は、本薬又は含糖酸化鉄を、被験者の血中 Hb 濃度及び体重に応じて算出した総投与鉄量（表 17）まで、表 19 の基準に従い投与することとされた。

表 19 本薬及び対照薬の用法・用量

	本薬群	含糖酸化鉄群
1 回あたりの投与量 ^{a)}	初回投与 体重 50 kg 以上：1,000 mg 体重 50 kg 未満：総投与鉄量又は 20 mg/kg（総投与鉄量を下回る場合） 2 回目の投与：総投与鉄量－初回投与量	40～120 mg ^{b)}
投与間隔	週 1 回	週 2 回又は 3 回 ^{c)}
投与回数	総投与鉄量まで最大 2 回	総投与鉄量まで複数回 ^{c)}
投与方法	・ 初回投与は点滴静注とし、1 パリアル（500 又は 1,000 mg）を最大 500 mL の生理食塩液で用時希釈し、15 分以上かけて投与 ・ 2 回目の投与 ・ 投与鉄量が 500 mg 超の場合は、点滴静注とし、1 パリアル（500 又は 1,000 mg）を最大 500 mL の生理食塩液で用時希釈し、15 分以上かけて投与。 ・ 投与鉄量が 500 mg 以下の場合は、静脈内注射とし、1 パリアル（500 mg）を希釈せずに又は 20 mL 以下の生理食塩液で用時希釈し、2 分以上かけて投与（投与速度は最大 250 mg/分）	希釈せずに又は 10～20% のブドウ糖注射液で 5～10 倍に用時希釈し、2 分以上かけて投与

a) 鉄としての投与量

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

c) 可能な範囲で 8 週間の投与期内の早期に投与完了することとされた。

治験薬が投与された 356 例（本薬群 237 例及び含糖酸化鉄群 119 例）が安全性解析対象集団とされ、有効性に関して解析すべきデータがない含糖酸化鉄群 1 例を除いた 355 例（本薬群 237 例及び含糖酸化

鉄群 118 例) が Full Analysis Set (FAS) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は、本薬群 3 例 (有害事象、試験計画の不遵守及び同意撤回〈各 1 例〉) 及び含糖酸化鉄群 1 例 (治験担当医師の判断) であった。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」は表 20 のとおりであった。血中 Hb 濃度の最大変化量の最小二乗平均値の群間差 (本薬群－含糖酸化鉄群) の 95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性限界値である $-0.5 \text{ g/dL}^{21)}$ を上回ったことから、本薬群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された。Per protocol set (PPS) (本薬群 222 例及び含糖酸化鉄群 93 例)²²⁾ を対象に同様の解析を行い、「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は、本薬群 4.33 [4.22, 4.43] (g/dL) 及び含糖酸化鉄群 4.27 [4.11, 4.43] (g/dL)、血中 Hb 濃度の最大変化量の最小二乗平均値の群間差 (本薬群－含糖酸化鉄群) [95%信頼区間] は 0.06 [$-0.13, 0.25$] (g/dL) であったことから、FAS を対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

表 20 ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量 (g/dL) (FAS)

	本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (118 例)
ベースラインの血中 Hb 濃度	9.12±1.15	8.87±1.29
投与開始後 12 週時までの最大血中 Hb 濃度	13.38±0.83	13.27±0.99
血中 Hb 濃度の最大変化量 ^{a)}	4.33±0.05	4.27±0.08
血中 Hb 濃度の最大変化量の群間差 (本薬群－含糖酸化鉄群) [95%信頼区間] ^{a)}	0.06 [$-0.13, 0.24$]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインの血中 Hb 濃度を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象は、本薬群 66.2% (157/237 例) 及び含糖酸化鉄群 90.8% (108/119 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 21 のとおりであった。副作用は、本薬群 46.8% (111/237 例) 及び含糖酸化鉄群 87.4% (104/119 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は表 22 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)		本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)
全有害事象	66.2 (157)	90.8 (108)	背部痛	2.5 (6)	0 (0)
上咽頭炎	14.3 (34)	15.1 (18)	肝機能異常	2.1 (5)	1.7 (2)
発熱	11.4 (27)	2.5 (3)	高フェリチン血症	2.1 (5)	0 (0)
蕁麻疹	8.9 (21)	0.8 (1)	γ -GTP 増加	1.7 (4)	2.5 (3)
低リン酸血症	5.9 (14)	55.5 (66)	血中リン減少	1.3 (3)	25.2 (30)
頭痛	5.9 (14)	5.0 (6)	腹部不快感	1.3 (3)	2.5 (3)
血清フェリチン増加	5.5 (13)	0.8 (1)	溢出	0.8 (2)	3.4 (4)
倦怠感	3.8 (9)	3.4 (4)	便秘	0.8 (2)	2.5 (3)
発疹	3.8 (9)	0 (0)	軟便	0.8 (2)	2.5 (3)
湿疹	3.4 (8)	0.8 (1)	口内炎	0.4 (1)	2.5 (3)
下痢	3.0 (7)	1.7 (2)	浮動性めまい	0.4 (1)	3.4 (4)
関節痛	3.0 (7)	0 (0)	不正子宮出血	0.4 (1)	2.5 (3)
悪心	2.5 (6)	3.4 (4)	血管痛	0 (0)	3.4 (4)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (発現例数)

²¹⁾ 類薬 (カルボキシマルトース第二鉄) の海外臨床試験における非劣性マージンの設定及び本薬の海外臨床試験における非劣性限界値を参考に、非劣性限界値を -0.5 g/dL と設定された。

²²⁾ FAS から「処置違反・処置不遵守の被験者」に該当した 40 例 (本薬群 15 例及び含糖酸化鉄群 25 例) を除外した。

表 22 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)		本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)
全副作用	46.8 (111)	87.4 (104)	関節痛	2.5 (6)	0 (0)
発熱	8.4 (20)	1.7 (2)	悪心	2.1 (5)	2.5 (3)
蕁麻疹	8.0 (19)	0 (0)	肝機能異常	2.1 (5)	1.7 (2)
低リン酸血症	5.9 (14)	55.5 (66)	高フェリチン血症	2.1 (5)	0 (0)
血清フェリチン増加	5.5 (13)	0.8 (1)	γ -GTP 増加	1.7 (4)	2.5 (3)
頭痛	4.2 (10)	3.4 (4)	血中リン減少	1.3 (3)	25.2 (30)
発疹	3.0 (7)	0 (0)	溢出	0.8 (2)	2.5 (3)
倦怠感	2.5 (6)	2.5 (3)	血管痛	0 (0)	3.4 (4)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群にのみ 0.8%（2/237 例：結腸癌及び挫傷〈各 1 例〉）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本薬群 6.3%（15/237 例：蕁麻疹〈7 例〉、発熱及び発疹〈各 3 例〉、悪心、アナフィラキシー様反応及び頭痛〈各 2 例〉、上腹部痛、不快感、倦怠感、過敏症、関節痛、筋痙攣、傾眠及びアレルギー性皮膚炎〈各 1 例〉、重複あり）及び含糖酸化鉄群 2.5%（3/119 例：倦怠感、悪寒、上咽頭炎及び不快気分〈各 1 例〉、重複あり）に認められ、含糖酸化鉄群で認められた 1 例（上咽頭炎）を除き、いずれも副作用と判断されたが、転帰は回復であった。

7.2 消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験(CTD 5.3.5.2-1:試験番号 NS32-P3-02 <2019 年 2 月～20 年 月>)

18 歳以上の消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者（表 23）（目標症例数 40 例²³⁾〈男女比約 50%〉）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された。

表 23 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>

- ・過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容若しくは 1 カ月以上に及ぶ不応答（経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない）が認められた、又は治験担当医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された患者
- ・血中 Hb 濃度 11.0 g/dL 未満の患者
- ・血清フェリチン値 100 ng/mL 未満（CRP が基準値超過の場合）又は 30 ng/mL 未満（CRP が基準値以下の場合）の患者
- ・TIBC360 μ g/dL 以上の患者（試験途中で TSAT20%未満の患者に変更）

<主な除外基準>

- ・鉄欠乏性以外の原因による貧血を有する患者
- ・鉄過剰又は鉄利用障害を有する患者（例：血色素症、ヘモジデリン沈着症等）
- ・活動性の急性又は慢性感染症を有する患者（白血球数、CRP 等に基づき臨床的に判断）
- ・過敏症を重症化させるリスクを有する患者（例：関節リウマチ、重症アトピー性皮膚炎、全身性脂肪細胞症、重症喘息、重症湿疹、全身性エリテマトーデス、全身性炎症疾患、薬剤アレルギーを有する患者）
- ・8 週間以内に ESA の投与又は輸血を受けた患者
- ・4 週間以内に鉄剤の静脈内投与を受けた患者
- ・eGFR が 30 mL/分/1.73 m² 未満の患者
- ・非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超）の患者
- ・低リン血症リスクを有する患者（血清リン濃度が基準値未満）

本試験では、最大 2 週間の観察期、8 週間の投与期及び 4 週間の後観察期が設定され、治験薬投与による有効性の評価は投与期及び後観察期の 12 週間とされた。なお、静脈内注射群及び点滴静注群に 3 : 1 の割合で無作為割付を行うこととされた。

投与期における本薬の用法・用量は、被験者の血中 Hb 濃度及び体重に応じて算出した総投与鉄量（表

²³⁾ 鉄欠乏性貧血患者を対象とした本薬の海外臨床試験における消化管障害患者の血中 Hb 濃度変化量（ 2.62 ± 1.19 g/dL〈平均値±標準偏差〉）を参考に、被験者数 30 例、有意水準両側 5%の場合、対応のある t 検定による検出力は 99.9%以上となり、設定された。また、当該例数は 10%の発現頻度の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出可能な例数である。

17) まで、表 24 の基準に従い投与することとされた。

表 24 本薬の用法・用量^{a)}

	静脈内注射群	点滴静注群
1 回あたりの投与量	初回投与：500 mg 2 回目以降の投与：最大 500 mg	初回投与 体重 50 kg 以上：最大 1,000 mg 体重 50 kg 未満：20 mg/kg 2 回目の投与：総投与鉄量－初回投与量
投与間隔	週 2 回	週 1 回
投与回数	総投与鉄量まで複数回	総投与鉄量まで最大 2 回
投与方法	・ 1 バイアル (500 mg) を希釈せずに又は 20 mL 以下の生理食塩液で用時希釈し、2 分以上かけて投与 (投与速度は最大 250 mg/分)	・ 1 バイアル (500 又は 1,000 mg) を最大 500 mL の生理食塩液で用時希釈し、15 分以上かけて投与 ・ 2 回目の投与は、投与鉄量が 500 mg 超の場合は点滴静注とし、1 バイアル (500 mg) を最大 500 mL の生理食塩液で用時希釈し、15 分以上かけて投与。500 mg 未満の場合は静脈内注射とし、1 バイアル (500 mg) を希釈せずに又は 20 mL 以下の生理食塩液で用時希釈し、2 分以上かけて投与 (投与速度は最大 250 mg/分)

a) 鉄としての投与量

無作為化された 40 例 (静脈内注射群 30 例及び点滴静注群 10 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例はいなかった。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」は表 25 のとおりであった。

表 25 ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量 (g/dL) (FAS)

	静脈内注射群 (30 例)	点滴静注群 (10 例)	本薬群全体 (40 例)
ベースラインの血中 Hb 濃度	9.41±0.96	9.46±1.31	9.43±1.04
投与開始後 12 週時までの最大血中 Hb 濃度	13.68±1.24	13.95±1.53	13.75±1.30
血中 Hb 濃度の最大変化量	4.27±1.18	4.49±2.52	4.33±1.58

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、静脈内注射群 60.0% (18/30 例) 及び点滴静注群 60.0% (6/10 例) に認められ、本薬群全体で 2 例以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。副作用は、静脈内注射群 30.0% (9/30 例) 及び点滴静注群 30.0% (3/10 例) に認められ、本薬群全体で 2 例以上に認められた副作用は表 27 のとおりであった。

表 26 本薬群全体で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	静脈内注射群 (30 例)	点滴静注群 (10 例)	本薬群全体 (40 例)
全有害事象	60.0 (18)	60.0 (6)	60.0 (24)
上咽頭炎	23.3 (7)	0 (0)	17.5 (7)
低リン酸血症	10.0 (3)	10.0 (1)	10.0 (4)
発熱	10.0 (3)	0 (0)	7.5 (3)
蕁麻疹	3.3 (1)	20.0 (2)	7.5 (3)
下痢	6.7 (2)	0 (0)	5.0 (2)
膀胱炎	6.7 (2)	0 (0)	5.0 (2)
頭痛	6.7 (2)	0 (0)	5.0 (2)
高血圧	0 (0)	20.0 (2)	5.0 (2)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (発現例数)

表 27 本薬群全体で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	静脈内注射群 (30 例)	点滴静注群 (10 例)	本薬群全体 (40 例)
全副作用	30.0 (9)	30.0 (3)	30.0 (12)
低リン酸血症	10.0 (3)	10.0 (1)	10.0 (4)
蕁麻疹	3.3 (1)	20.0 (2)	7.5 (3)
発熱	6.7 (2)	0 (0)	5.0 (2)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、静脈内注射群のみに 10.0% (3/30 例：出血性腸憩室、胃癌及びイレウス〈各 1 例〉) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、静脈内注射群 0% (0/30 例) 及び点滴静注群 10% (1/10 例：蕁麻疹) に認められ、副作用と判断されたが、転帰は回復であった。

7.3 分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2: 試験番号 NS32-P3-03 <2019 年 8 月～20 年 月>)

20 歳以上の分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者 (表 28) (目標症例数 20 例²⁴⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

表 28 主な選択基準・除外基準

＜主な選択基準＞ ・分娩予定日の年齢が 40 歳未満 ・妊娠中に経口鉄剤への不耐容若しくは 1 カ月以上に及ぶ不応答 (経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない) が認められた、又は分娩後に急速な鉄補給が必要となる可能性があると治験担当医師に判断された患者 ・妊娠 36 週 0 日から 36 週 6 日の患者 ・分娩後 48 時間までに本薬の投与が可能な患者 ・妊娠 36 週の血清フェリチン値 25.0 ng/mL 未満の患者 ・分娩後 24 時間までの分娩に伴う出血量が 500 mL 以上の患者 ・分娩後 24 時間から 48 時間までの血中 Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満の患者 ＜主な除外基準＞ ・鉄欠乏性以外の原因による貧血を有する患者 ・鉄過剰又は鉄利用障害を有する患者 (例：血色素症、ヘモジデリン沈着症等) ・過敏症を重症化させるリスクを有する患者 (例：関節リウマチ、重症アトピー性皮膚炎、全身性脂肪細胞症、重症喘息、重症湿疹、全身性エリテマトーデス、全身性炎症疾患、薬剤アレルギーを有する患者) ・溶血、肝機能異常及び血小板減少が確認される (HELLP 症候群) の患者 ・輸血による治療が予定されている患者 ・8 週間以内に ESA の投与又は輸血を受けた患者 ・4 週間以内に鉄剤の静脈内投与を受けた患者 ・非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者 (ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超) ・低リン血症リスクを有する患者 (血清リン濃度が基準値未満)	
--	--

本試験では、約 5 週間の観察期及び 8 週間の投与期が設定された。

投与期における本薬の用法・用量は、被験者の血中 Hb 濃度及び体重に応じて算出した総投与鉄量 (表 17) まで、表 29 の基準に従い投与することとされた。

表 29 本薬の用法・用量^{a)}

本薬投与例	
1 回あたりの投与量	初回投与 体重 50 kg 以上：最大 1,000 mg 体重 50 kg 未満：20 mg/kg
	2 回目の投与：総投与鉄量－初回投与量 なお、総投与鉄量及び 1 回あたりの投与量は、妊娠前の体重に基づき判断された
投与間隔	週 1 回
投与回数	総投与鉄量まで最大 2 回
投与方法	・初回は分娩後 48 時間までに投与 ・1 パリアル (500 又は 1,000 mg) を最大 500 mL の生理食塩液で用時希釈し、15 分以上かけて投与 ・2 回目の投与は、投与鉄量が 500 mg 超の場合は点滴静注とし、1 パリアル (500 mg) を最大 500 mL の生理食塩液で用時希釈し、15 分以上かけて投与。500 mg 未満の場合は静脈内注射とし、1 パリアル (500 mg) を希釈せず又は 20 mL 以下の生理食塩液で用時希釈し、2 分以上かけて投与 (投与速度は最大 250 mg/分)

a) 鉄としての投与量

本試験に組み入れられた 22 例中、本薬が投与された 21 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、

²⁴⁾ 褥瘡を対象とした本薬の海外臨床試験における血中 Hb 濃度変化量 (3.6±1.4 g/dL (平均値±標準偏差)) を参考に、被験者数 20 例、有意水準両側 5% の場合、対応のある t 検定による検出力は 99.9% 以上となり、設定された。また、当該例数は発現頻度 14% の副作用を 95% 以上の確率で少なくとも 1 件以上検出可能な例数である。

FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例（同意撤回）であった。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから投与開始後 8 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」は表 30 のとおりであった。

表 30 ベースラインから投与開始後 8 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量 (g/dL) (FAS)

	本薬投与例 (21 例)
ベースラインの血中 Hb 濃度	8.70±0.96
投与開始後 8 週時までの最大血中 Hb 濃度	13.47±0.49
血中 Hb 濃度の最大変化量	4.77±0.94

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 85.7% (18/21 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 31 のとおりであった。副作用は 33.3% (7/21 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は肝酵素上昇 (3 例) であった。

表 31 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬投与例 (21 例)		本薬投与例 (21 例)
全有害事象	85.7 (18)	肝酵素上昇	14.3 (3)
便秘	19.0 (4)	紅斑	14.3 (3)
創合併症	19.0 (4)	痔核	9.5 (2)
乳腺炎	14.3 (3)		

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (発現例数)

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

被験者 (母親) から授乳がなされた新生児における安全性²⁵⁾ について、有害事象は 23.8% (5/21 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は新生児黄疸 (3 例) であった。副作用は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (新生児黄疸) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討の結果、鉄欠乏性貧血に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者における有効性について

7.R.1.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本薬の貧血改善効果を検討した国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験) における主要評価項目等の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

鉄欠乏性貧血の治療目的は血中 Hb 濃度の回復であることから、「血中 Hb 濃度の最大変化量」を主要評価項目に設定し、既存の静注鉄剤である含糖酸化鉄を対照薬とした。含糖酸化鉄の 1 日最高投与量は 120 mg であり、本薬と静脈内投与回数が異なること等から非盲検試験とした。評価期間は、含糖酸化鉄の投与期間 (総投与鉄量が最大の 2,000 mg の場合、8 週間) 及び投与終了後から Hb 濃度上昇までの期間を考慮し、12 週間 (8 週間の投与期及び 4 週間の後観察期) とした。

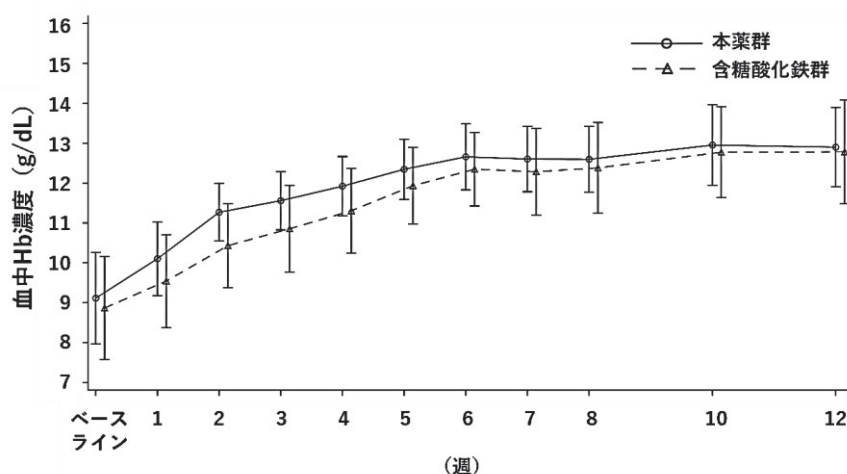
以上より、主要評価項目は「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」

²⁵⁾ 新生児 21 例全例に授乳され、被験者 (母親) の乳汁摂取授乳開始から治験薬投与後 28 日までの安全性 (乳汁を初めて摂取した時点以降に新たに発現した事象の確認及び乳汁の摂取開始時に認められた事象の悪化の確認) が検討された。

と設定した。

主要評価項目である「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量（最小二乗平均値±標準誤差）」は、本薬群 4.33 ± 0.05 g/dL 及び含糖酸化鉄群 4.27 ± 0.08 g/dL であり、群間差（本薬群－含糖酸化鉄群）の 95%信頼区間 $[-0.13, 0.24]$ の下限値が、事前に設定された非劣性限界値である -0.5 g/dL を上回ったことから、本薬群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された（7.1 表 20 参照）。

主な副次評価項目について、血中 Hb 濃度の推移は図 4 のとおりであり、「投与開始後 12 週時までに血中 Hb 濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合」は、本薬群 97.5%（231/237 例）及び含糖酸化鉄群 99.2%（117/118 例）であった。また、いずれの群も 6 週以降は血中 Hb 濃度の平均値は 12 g/dL 以上で推移し、「投与開始後 12 週時までに血中 Hb 濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合」は、本薬群 96.2%（228/237 例）及び含糖酸化鉄群 90.7%（107/118 例）であった。



評価時点 (週)		ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12
例数	本薬群	237	237	235	236	236	236	236	235	234	235	234
	含糖酸化鉄群	118	118	118	118	118	117	117	118	117	118	118

図 4 血中 Hb 濃度の推移 (NS32-P3-01 試験、FAS、平均値±標準偏差)

機構は、以下のように考える。

過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験) において、対照薬を含糖酸化鉄とし、主要評価項目を「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」と設定したことについて、問題はない。本薬群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証されたこと等から、本薬の鉄欠乏性貧血患者に対する有効性は示された。

7.R.1.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験) における主な患者背景別の「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」は表 32 のとおりであった。体重 40 kg 未満の被験者は限られていることに留意する必要があるが、いずれの集団においても、本薬群は含糖酸化鉄群と比較して劣る傾向は認められなかった。なお、ベースラインの血中 Hb 濃度が 8 g/dL 未満の患者集団では、8 g/dL 以上の患者集団に比べて Week 2 までの血中 Hb 濃度の増加量が大きかったが、それ以降は血中 Hb 濃度が同様の推移を示し、Week 4～6 から Week 12 まで 12 g/dL 以上を維持した。これは、ベースラインの血中 Hb

濃度が 8 g/dL 未満の患者集団では、8 g/dL 以上の患者集団に比べて網状赤血球数が Week 1 で高くなっていることから、投与された鉄は速やかに造血に利用された結果、Week 2 までの血中 Hb 濃度の増加量が大きくなったと考える。

表 32 患者背景別のベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量 (NS32-P3-01 試験、FAS)

背景因子	区分		本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (118 例)
ベースラインの体重 (kg)	40 未満	ベースライン	8.13±2.72 (3)	– (0)
		投与後の最大値	13.53±0.46 (3)	– (0)
		最大変化量	5.40±2.26 (3)	– (0)
	40 以上 50 未満	ベースライン	9.05±1.07 (52)	8.61±1.39 (25)
		投与後の最大値	13.10±0.88 (52)	12.98±1.26 (25)
		最大変化量	4.04±1.27 (52)	4.38±0.89 (25)
	50 以上 70 未満	ベースライン	9.11±1.15 (164)	9.00±1.29 (82)
		投与後の最大値	13.44±0.77 (164)	13.38±0.91 (82)
		最大変化量	4.33±1.29 (164)	4.38±1.13 (82)
	70 以上	ベースライン	9.49±0.92 (18)	8.47±1.02 (11)
		投与後の最大値	13.67±1.02 (18)	13.06±0.84 (11)
		最大変化量	4.18±1.47 (18)	4.59±0.98 (11)
ベースラインの 血中 Hb 濃度 (g/dL)	8.0 未満	ベースライン	7.12±0.77 (35)	7.13±0.65 (31)
		投与後の最大値	13.13±0.83 (35)	12.41±1.09 (31)
		最大変化量	6.01±0.82 (35)	5.27±0.79 (31)
	8.0 以上 10.0 未満	ベースライン	9.05±0.54 (141)	9.02±0.54 (57)
		投与後の最大値	13.46±0.83 (141)	13.52±0.75 (57)
		最大変化量	4.41±0.97 (141)	4.49±0.84 (57)
	10.0 以上	ベースライン	10.41±0.34 (61)	10.37±0.37 (30)
		投与後の最大値	13.35±0.81 (61)	13.68±0.76 (30)
		最大変化量	2.94±0.79 (61)	3.31±0.71 (30)
原因疾患	器質性過多月経	ベースライン	8.97±1.25 (146)	8.67±1.37 (78)
		投与後の最大値	13.29±0.90 (146)	13.15±1.10 (78)
		最大変化量	4.32±1.41 (146)	4.48±1.10 (78)
	非器質性過多月経	ベースライン	9.34±0.92 (91)	9.25±1.03 (40)
		投与後の最大値	13.52±0.68 (91)	13.49±0.70 (40)
		最大変化量	4.18±1.15 (91)	4.25±0.98 (40)
総投与鉄量 (mg)	1,000 未満	ベースライン	9.73±0.76 (23)	9.10±1.03 (29)
		投与後の最大値	12.68±1.02 (23)	13.12±0.99 (29)
		最大変化量	2.95±1.32 (23)	4.02±1.02 (29)
	1,000 以上 1,500 未満	ベースライン	9.45±1.21 (102)	8.88±1.40 (77)
		投与後の最大値	13.37±0.74 (102)	13.29±1.00 (77)
		最大変化量	3.92±1.16 (102)	4.41±1.03 (77)
	1,500 以上 2,000 未満	ベースライン	8.63±1.00 (102)	8.19±1.06 (10)
		投与後の最大値	13.51±0.77 (102)	13.56±0.80 (10)
		最大変化量	4.88±1.14 (102)	5.37±0.90 (10)
	2,000 以上	ベースライン	9.23±0.68 (10)	8.0, 9.0 ^{a)} (2)
		投与後の最大値	13.80±0.95 (10)	11.6, 14.5 ^{a)} (2)
		最大変化量	4.57±1.16 (10)	3.6, 5.5 ^{a)} (2)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 2 例の個別値

機構は、患者背景別の有効性について、一部の集団では症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.2 消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者における有効性について

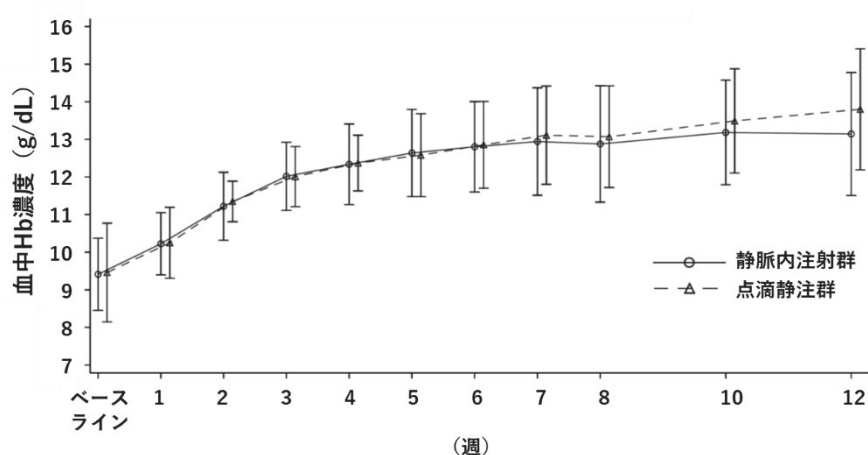
7.R.1.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、鉄欠乏性貧血の主な原因疾患の一つである消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本薬の貧血改善効果を検討した国内第 III 相試験 (NS32-P3-02 試験) における主要評価項目等の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

主要評価項目は、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）と同様に「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」と設定し、非盲検非対照とした。なお、本薬の投与方法（静脈内注射及び点滴静注）別の有効性等を確認するため、静脈内注射群と点滴静注群を設定した。

主要評価項目である「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量（平均値±標準偏差）」は、 4.33 ± 1.58 g/dL（静脈内注射群： 4.27 ± 1.18 g/dL、点滴静注群： 4.49 ± 2.52 g/dL）であり、本薬投与により血中 Hb 濃度の増加が認められた（7.2 表 25 参照）。

主な副次評価項目について、血中 Hb 濃度の推移は図 5 のとおりであり、「投与開始後 12 週時までに血中 Hb 濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合」は静脈内注射群 100%（30/30 例）及び点滴静注群 90.0%（9/10 例）であった。また、いずれの群も 3 週以降は血中 Hb 濃度の平均値は 12 g/dL 以上で推移し、「投与開始後 12 週時までに血中 Hb 濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合」は、静脈内注射群 93.3%（28/30 例）及び点滴静注群 100%（10/10 例）であった。



評価時点 (週)		ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12
例数	静脈内注射群	30	30	28	29	29	29	29	28	30	30	30
	点滴静注群	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10

図 5 血中 Hb 濃度の推移（NS32-P3-02 試験、FAS、平均値±標準偏差）

機構は、消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験）において、本薬静脈内注射又は点滴静注により Hb 値が上昇し、投与 3 週以降は概ね一定で推移したことを確認した。

7.R.1.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験）における主な患者背景別の「ベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」は表 33 のとおりであった。一部の集団は例数が限られていることに留意する必要があるが、いずれの集団においても本薬投与により血中 Hb 濃度が上昇した。なお、NS32-P3-01 試験と同様に、ベースラインの血中 Hb 濃度が 8 g/dL 未満の患者集団では、8 g/dL 以上の患者集団に比べて Week 2 までの血中 Hb 濃度の増加量が大きかったが、網状赤血球数の推移も踏まえると、投与された鉄が速やかに造血に利用された結果、Week 2 までの血中 Hb 濃度の増加量が大きくなったと考える。

表 33 患者背景別のベースラインから投与開始後 12 週時までの血中 Hb 値の最大変化量 (NS32-P3-02 試験、FAS)

背景因子	区分		静脈内注射群 (30 例)	点滴静注群 (10 例)	本薬群全体 (40 例)
性	男性	ベースライン	9.64±1.04 (14)	9.02±1.59 (5)	9.48±1.19 (19)
		投与後の最大値	13.87±1.39 (14)	14.88±1.57 (5)	14.14±1.47 (19)
		最大変化量	4.23±1.22 (14)	5.86±2.81 (5)	4.66±1.84 (19)
	女性	ベースライン	9.21±0.86 (16)	9.90±0.93 (5)	9.38±0.91 (21)
		投与後の最大値	13.52±1.11 (16)	13.02±0.79 (5)	13.40±1.05 (21)
		最大変化量	4.31±1.18 (16)	3.12±1.28 (5)	4.02±1.28 (21)
年齢	65 歳未満	ベースライン	9.52±1.00 (19)	9.50±1.57 (5)	9.51±1.10 (24)
		投与後の最大値	13.68±1.29 (19)	13.46±1.49 (5)	13.63±1.30 (24)
		最大変化量	4.16±1.18 (19)	3.96±2.84 (5)	4.12±1.58 (24)
	65 歳以上	ベースライン	9.24±0.89 (11)	9.42±1.18 (5)	9.29±0.96 (16)
		投与後の最大値	13.69±1.21 (11)	14.44±1.55 (5)	13.93±1.32 (16)
		最大変化量	4.45±1.20 (11)	5.02±2.34 (5)	4.63±1.58 (16)
ベースラインの体重 (kg)	40 未満	ベースライン	9.43±1.10 (3)	– (0)	9.43±1.10 (3)
		投与後の最大値	14.33±2.16 (3)	– (0)	14.33±2.16 (3)
		最大変化量	4.90±1.77 (3)	– (0)	4.90±1.77 (3)
	40 以上 50 未満	ベースライン	9.33±1.17 (7)	8.9,9.1 ^{a)} (2)	9.26±1.03 (9)
		投与後の最大値	13.34±1.09 (7)	12.1,13.6 ^{a)} (2)	13.23±1.04 (9)
		最大変化量	4.01±0.90 (7)	3.2,4.5 ^{a)} (2)	3.98±0.85 (9)
	50 以上 70 未満	ベースライン	9.44±0.90 (17)	9.48±1.67 (6)	9.45±1.10 (23)
		投与後の最大値	13.60±1.23 (17)	14.07±1.53 (6)	13.72±1.30 (23)
		最大変化量	4.16±1.21 (17)	4.58±3.02 (6)	4.27±1.78 (23)
	70 以上	ベースライン	9.47±1.25 (3)	9.2,10.5 ^{a)} (2)	9.62±1.02 (5)
		投与後の最大値	14.30±0.46 (3)	16.2,13.2 ^{a)} (2)	14.46±1.13 (5)
		最大変化量	4.83±1.17 (3)	7.0,2.7 ^{a)} (2)	4.84±1.73 (5)
ベースラインの 血中 Hb 濃度 (g/dL)	8.0 未満	ベースライン	7.4, 7.6 ^{a)} (2)	7.10 ^{b)} (1)	7.37±0.25 (3)
		投与後の最大値	13.2, 11.1 ^{a)} (2)	15.80 ^{b)} (1)	13.37±2.35 (3)
		最大変化量	5.8, 3.5 ^{a)} (2)	8.70 ^{b)} (1)	6.00±2.61 (3)
	8.0 以上 10.0 未満	ベースライン	9.03±0.48 (18)	9.08±0.55 (6)	9.04±0.49 (24)
		投与後の最大値	13.53±1.15 (18)	14.10±1.67 (6)	13.68±1.28 (24)
		最大変化量	4.51±1.10 (18)	5.02±1.91 (6)	4.63±1.32 (24)
	10.0 以上	ベースライン	10.49±0.34 (10)	11.00±0.46 (3)	10.61±0.42 (13)
		投与後の最大値	14.26±1.13 (10)	13.03±0.67 (3)	13.98±1.15 (13)
		最大変化量	3.77±1.20 (10)	2.03±0.76 (3)	3.37±1.33 (13)
原因疾患	炎症性腸疾患	ベースライン	9.34±1.05 (15)	10.10±0.94 (4)	9.50±1.05 (19)
		投与後の最大値	13.23±1.38 (15)	12.88±0.83 (4)	13.15±1.27 (19)
		最大変化量	3.89±1.13 (15)	2.78±1.18 (4)	3.65±1.20 (19)
	消化性潰瘍	ベースライン	9.46±0.73 (8)	8.50±1.21 (3)	9.20±0.93 (11)
		投与後の最大値	14.13±0.98 (8)	14.93±1.86 (3)	14.35±1.23 (11)
		最大変化量	4.66±1.08 (8)	6.43±2.60 (3)	5.15±1.69 (11)
	その他	ベースライン	9.51±1.10 (7)	9.57±1.65 (3)	9.53±1.19 (10)
		投与後の最大値	14.16±0.89 (7)	14.40±1.39 (3)	14.23±0.99 (10)
		最大変化量	4.64±1.28 (7)	4.83±2.81 (3)	4.70±1.69 (10)
ベースラインの eGFR (mL/分/1.73 m ²)	30 以上 60 未満	ベースライン	9.44±1.24 (5)	10.17±1.12 (3)	9.71±1.18 (8)
		投与後の最大値	13.46±1.54 (5)	14.57±1.42 (3)	13.88±1.50 (8)
		最大変化量	4.02±1.21 (5)	4.40±2.42 (3)	4.16±1.60 (8)
	60 以上 90 未満	ベースライン	9.62±0.81 (17)	8.93±1.32 (6)	9.44±0.98 (23)
		投与後の最大値	14.07±1.15 (17)	13.77±1.73 (6)	13.99±1.29 (23)
		最大変化量	4.45±1.22 (17)	4.83±2.87 (6)	4.55±1.73 (23)
	90 以上	ベースライン	8.96±1.05 (8)	10.50 ^{b)} (1)	9.13±1.11 (9)
		投与後の最大値	13.00±1.02 (8)	13.20 ^{b)} (1)	13.02±0.95 (9)
		最大変化量	4.04±1.14 (8)	2.70 ^{b)} (1)	3.89±1.16 (9)
総投与鉄量 (mg)	1,000 未満	ベースライン	10.33±0.56 (4)	– (0)	10.33±0.56 (4)
		投与後の最大値	14.75±1.71 (4)	– (0)	14.75±1.71 (4)
		最大変化量	4.43±1.48 (4)	– (0)	4.43±1.48 (4)
	1,000 以上 1,500 未満	ベースライン	9.52±1.04 (12)	10.20±1.14 (5)	9.72±1.09 (17)
		投与後の最大値	13.50±0.95 (12)	12.96±0.72 (5)	13.34±0.90 (17)
		最大変化量	3.98±1.12 (12)	2.76±1.22 (5)	3.62±1.25 (17)
	1,500 以上 2,000 未満	ベースライン	9.10±0.83 (12)	8.60±1.22 (4)	8.98±0.93 (16)
		投与後の最大値	13.40±1.31 (12)	14.63±1.54 (4)	13.71±1.42 (16)
		最大変化量	4.30±1.19 (12)	6.03±2.60 (4)	4.73±1.73 (16)

	2,000 以上	ベースライン	8.2,9.5 ^{a)} (2)	9.20 ^{b)} (1)	8.97±0.68 (3)
		投与後の最大値	13.9,14.8 ^{a)} (2)	16.20 ^{b)} (1)	14.97±1.16 (3)
		最大変化量	5.7,5.3 ^{a)} (2)	7.00 ^{b)} (1)	6.00±0.89 (3)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 2 例の個別値、b) 1 例の個別値

機構は、患者背景別の有効性について、一部の集団では症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.3 分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者における有効性について

7.R.1.3.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、鉄欠乏性貧血の原因疾患の一つである分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本薬の貧血改善効果を検討した国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）における主要評価項目等の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

主要評価項目は、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）と同様に「血中 Hb 濃度の最大変化量」と設定し、消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験）と同様に非盲検非対照とした。なお、有効性評価期間は、分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした本薬の海外臨床試験²⁶⁾において、本薬投与後 21 日には血中 Hb 濃度の平均値が 12 g/dL に到達し、投与後 8 週までには血中 Hb 濃度及び血清フェリチン値が概ね一定であったこと（Vox Sang 2017; 112: 219-28）から、8 週と設定した。

主要評価項目である「ベースラインから投与開始後 8 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量（平均値±標準偏差）」は 4.77±0.94 g/dL であり、本薬投与により血中 Hb 濃度の増加が認められた（7.3 表 30 参照）。

主な副次評価項目について、血中 Hb 濃度の推移は図 6 のとおりであり、「投与開始後 8 週時までに血中 Hb 濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合」は 100%（21/21 例）であった。また、4 週以降は血中 Hb 濃度の平均値は 12 g/dL 以上で推移した。

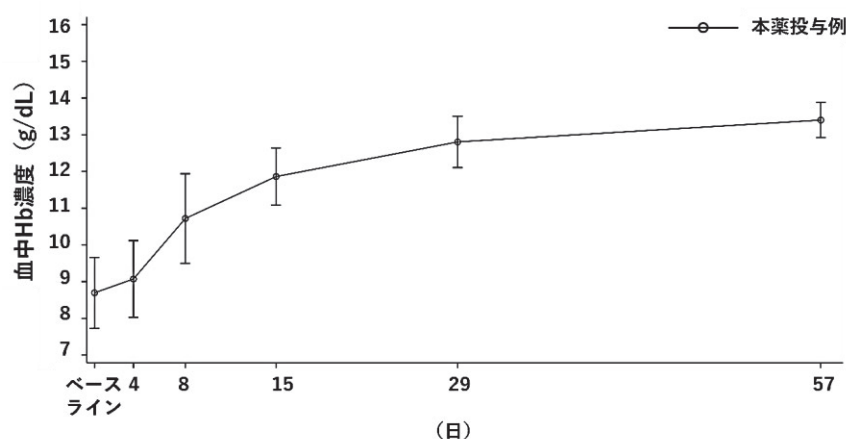


図 6 血中 Hb 濃度の推移（NS32-P3-03 試験、FAS、各時点 21 例の平均値±標準偏差）

機構は、分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）において、本薬投与により Hb 値が上昇したことを確認した。

²⁶⁾ 分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、デルイソマルトース第二鉄を有効成分とする静注鉄剤を鉄として 1,200 mg 単回投与したときの有効性及び安全性を、既存の経口鉄剤を投与したときの有効性及び安全性と比較した海外臨床試験。

7.R.1.3.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）における主な患者背景別の「ベースラインから投与開始後 8 週時までの血中 Hb 濃度の最大変化量」は表 34 のとおりであった。症例数が限られていることに留意する必要があるが、いずれの集団においても本薬投与により血中 Hb 濃度が上昇した。なお、NS32-P3-01 試験と同様に、ベースラインの血中 Hb 濃度が 8 g/dL 未満の患者集団では、8 g/dL 以上の患者集団に比べて血中 Hb 濃度の増加量が大きかったが、網状赤血球数の推移も踏まえると、投与された鉄が速やかに造血に利用された結果、Week 2 までの血中 Hb 濃度の増加量が大きくなったと考える。

表 34 患者背景別のベースラインから投与開始後 8 週時までの血中 Hb 値の最大変化量（NS32-P3-03 試験、FAS）

背景因子	区分		本薬投与例 (21 例)
妊娠前の体重 (kg)	40 以上 50 未満	ベースライン	8.87±0.53 (6)
		投与後の最大値	13.40±0.70 (6)
		最大変化量	4.53±0.31 (6)
	50 以上 70 未満	ベースライン	8.54±1.09 (14)
		投与後の最大値	13.51±0.41 (14)
		最大変化量	4.97±1.05 (14)
	70 以上	ベースライン	9.80 ^{a)} (1)
		投与後の最大値	13.20 ^{a)} (1)
		最大変化量	3.40 ^{a)} (1)
ベースラインの 血中 Hb 濃度 (g/dL)	8.0 未満	ベースライン	7.08±0.62 (4)
		投与後の最大値	13.23±0.73 (4)
		最大変化量	6.15±1.22 (4)
	8.0 以上 10.0 未満	ベースライン	9.08±0.53 (17)
		投与後の最大値	13.52±0.43 (17)
		最大変化量	4.45±0.49 (17)
総投与鉄量 (mg)	1,000 以上 1,500 未満	ベースライン	8.87±0.53 (6)
		投与後の最大値	13.40±0.70 (6)
		最大変化量	4.53±0.31 (6)
	1,500 以上 2,000 未満	ベースライン	8.54±1.09 (14)
		投与後の最大値	13.51±0.41 (14)
		最大変化量	4.97±1.05 (14)
	2,000 以上	ベースライン	9.80 ^{a)} (1)
		投与後の最大値	13.20 ^{a)} (1)
		最大変化量	3.40 ^{a)} (1)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 1 例の個別値

機構は、患者背景別の有効性について、いずれの集団も症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討の結果、鉄欠乏性貧血に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 有害事象の発現状況について

申請者は、主な臨床試験における本薬の安全性について、以下のように説明した。

過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）における有害事象及び副作用の発現状況について、含糖酸化鉄群と比較して本薬群で有害事象等の発現割合が高い傾向は認められず、また、本薬群で特定の事象の発現割合が高くなる傾向もなかった（7.1 表 21 及び表 22 参照）。一方、投与中止に至った有害事象は、含糖酸化鉄群（2.5%〈3/119 例〉）と比較して本薬群でやや高い傾向が認められ（6.3%〈15/237 例〉）、その多くは過敏症に関連する有害事象であった（7.1 参照）。

消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験）における有害事象及び副作用の発現状況について、静脈内注射群と点滴静注群で臨床的に問題となるような違いは認められなかった。また、本薬群全体の有害事象等の発現割合及び認められた事象（7.2 表 26 参照）は、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）の本薬群と比較し、臨床的に問題となるような違いはなかった。

分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）における本薬投与例の有害事象等の発現割合は、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）の本薬群と比較し高い傾向が認められたが、創合併症、乳腺炎等の被験者背景に起因した有害事象の発現によるものと考えられた。これらの患者背景に関連した有害事象を除き、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）の本薬群と比較して特定の事象の発現割合が高くなる傾向はなかった（7.3 表 31 参照）。また、被験者（母親）から授乳がなされた新生児における安全性についても、臨床的に問題となるような事象は認められなかった。

なお、各臨床試験における総投与鉄量別の有害事象の発現割合は表 35 のとおりであった。一部の集団は例数が限られていることに留意する必要があるが、総投与鉄量の増加に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 35 総投与鉄量別の有害事象の発現状況

総投与鉄量 (mg)	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験	NS32-P3-03 試験
	本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)	本薬群全体 (40 例)	本薬投与例 (21 例)
全体	66.2 (157/237)	90.8 (108/119)	60.0 (24/40)	85.7 (18/21)
1000 未満	73.9 (17/23)	90.0 (27/30)	100 (4/4)	—
1,000 以上 1,500 未満	62.7 (64/102)	90.9 (70/77)	58.8 (10/17)	83.3 (5/6)
1,500 以上 2,000 未満	67.6 (69/102)	90.0 (9/10)	50.0 (8/16)	85.7 (12/14)
2,000 以上	70.0 (7/10)	100 (2/2)	66.7 (2/3)	100 (1/1)

発現割合%（発現例数／各区分の評価例数）

機構は、本薬の安全性について、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）において、含糖酸化鉄群と比較して本薬群で有害事象等の発現割合が高い傾向は認められず、本薬群で特定の事象の発現割合が高くなる傾向はないことを確認した。ただし、投与中止に至った有害事象が含糖酸化鉄群と比較して本薬群でやや高い傾向が認められ、その多くは過敏症に関連する有害事象であったことから、7.R.2.4 で引き続き検討する。また、国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）において被験者背景に起因した有害事象が認められたものの、国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、本薬投与により臨床的に特段問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.2 血清フェリチン値及び鉄過剰について

申請者は、本薬投与後の血清フェリチン値について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）における血清フェリチン値の推移は表 36 のとおりであった。いずれの臨床試験においても本薬群の血清フェリチン値は、個体間変動が大きいことに留意が必要であるが、投与開始後 1～2 週にかけて上昇し、その後は徐々に低下し、最終評価時点まで概ね正常範囲内（25～250 ng/mL）で推移した。

表 36 血清フェリチン値の推移 (ng/mL) (FAS)

	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験			NS32-P3-03 試験
	本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (118 例)	静脈内注射群 (30 例)	点滴静注群 (10 例)	本薬群全体 (40 例)	本薬投与例 (21 例)
ベースライン	3.6±2.4 (237)	3.1±1.6 (118)	8.8±8.0 (30)	9.0±8.2 (10)	8.8±7.9 (40)	17.0±8.2 (21)
第 1 週	402.1±208.0 (237)	58.5±29.1 (118)	385.2±130.9 (30)	517.7±274.6 (10)	418.3±183.1 (40)	662.5±236.7 (21)
第 2 週	369.3±175.6 (235)	97.8±50.9 (118)	521.8±407.5 (28)	504.1±276.7 (10)	517.1±374.0 (38)	621.3±261.9 (21)
第 3 週	255.6±128.6 (236)	129.5±63.3 (118)	393.1±215.9 (29)	375.9±246.2 (10)	388.7±220.8 (39)	—
第 4 週	182.0±105.5 (236)	131.6±77.3 (118)	277.3±147.5 (29)	316.7±207.3 (10)	287.4±162.8 (39)	353.1±177.5 (21)
第 5 週	140.5±82.7 (236)	115.8±76.2 (117)	217.3±130.6 (29)	256.6±172.6 (10)	227.4±141.1 (39)	—
第 6 週	121.4±78.7 (236)	98.7±71.4 (117)	189.5±114.5 (29)	213.6±156.2 (9)	195.2±123.7 (38)	—
第 7 週	103.1±71.5 (235)	90.7±63.6 (118)	165.7±117.9 (29)	191.4±126.7 (10)	172.3±119.0 (39)	—
第 8 週	86.3±67.8 (234)	110.4±85.4 (117)	141.8±105.2 (30)	168.3±113.3 (10)	148.4±106.4 (40)	252.3±150.5 (21)
第 10 週	68.3±60.2 (235)	76.4±59.3 (118)	120.0±96.4 (30)	142.7±98.6 (10)	125.7±96.2 (40)	
第 12 週	52.3±52.5 (234)	54.4±48.3 (118)	114.0±102.0 (30)	128.1±96.3 (10)	117.5±99.6 (40)	

平均値±標準偏差 (各時点の評価例数)

また、国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験) において、試験期間中に休薬基準「血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上」に該当した被験者の割合は、国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験) の本薬群で 27.0% (64/237 例) 及び含糖酸化鉄群で 0.8% (1/119 例)、国内第 III 相試験 (NS32-P3-02 試験) の静脈内注射群で 60.0% (18/30 例) 及び点滴静注群で 50.0% (5/10 例) 並びに国内第 III 相試験 (NS32-P3-03 試験) の本薬投与例で 90.5% (19/21 例) であり、本薬投与において比較的多く認められた。本薬投与により血清フェリチン値に関する休薬基準に該当した被験者計 106 例について、2 例を除き、総鉄投与量の投与を完了した後に休薬基準に該当した。血清フェリチン値上昇に関連する有害事象²⁷⁾ は、国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験) の本薬群で 7.6% (18/237 例：血清フェリチン増加〈13 例〉及び高フェリチン血症〈5 例〉) 及び含糖酸化鉄群で 0.8% (1/119 例：血清フェリチン増加) に認められた。本薬投与により認められた血清フェリチン値増加に関連する有害事象は、いずれも非重篤かつ軽度であり、無処置で軽快又は回復した。国内第 III 相試験 (NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験) では、本薬投与による血清フェリチン値上昇に関連する有害事象は認められなかった。

なお、本邦では、一般的に血清フェリチン値が 500 ng/mL を超えた場合「鉄過剰」とされるが、鉄剤投与直後は血清フェリチン値が上昇することから、貯蔵鉄量を正確に反映しないとされている (「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」〈日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015〉)。国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験) において、第 4 週及び第 8 週に血清フェリチン値が 500 ng/mL を超えた割合は、国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験) の本薬群で 2.1% (5/236 例) 及び 0% (0/234 例)、含糖酸化鉄群で 0% (0/118 例) 及び 0.9% (1/117 例)、国内第 III 相試験 (NS32-P3-02 試験) の静脈内注射群で 13.8% (4/29 例) 及び 0% (0/30 例)、点滴静注群で 30.0% (3/10 例) 及び 0% (0/10 例) 並びに国内第 III 相試験 (NS32-P3-03 試験) の本薬投与例で 14.3% (3/21 例) 及び 9.5% (2/21 例) であった。また、鉄過剰症の有害事象は認められなかった。

以上より、国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験) において、本薬投与により血清フェリチン値の上昇が認められ、休薬基準「血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上」に該当した被験者が比較的多く認められたものの、臨床的に特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、本薬の添付文書において本薬投与後に血清フェリチン値が高値を示すことを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

²⁷⁾ 血清フェリチン値上昇に関連する有害事象として、MedDRA PT「血清フェリチン増加」及び「高フェリチン血症」を検討した。

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、本薬投与により認められた血清フェリチン値の上昇は一過性であり、認められた血清フェリチン値上昇に関連する有害事象は非重篤かつ軽度であったことを確認した。また、予定する用法・用量で本薬を投与されるのであれば、鉄過剰となる可能性は低いものの、添付文書において本薬投与後に血清フェリチン値が一過性に高値を示すことを注意喚起するとの申請者の対応は妥当である。

7.R.2.3 血清リンへの影響について

申請者は、本薬投与後の血清リンへの影響について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）における血清リン濃度の推移は表 37 のとおりであった。いずれの臨床試験においても、血清リン濃度は本薬投与 2 週後に低下し、その後ベースラインと同程度まで回復した。また、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験）において、試験期間中に休薬基準「血清リン濃度が 2.0 mg/dL 未満」に該当した被験者の割合は、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）の本薬群で 8.4%（20/237 例）及び含糖酸化鉄群で 83.2%（99/119 例）並びに国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験）の静脈内注射群で 40.0%（12/30 例）及び点滴静注群で 20.0%（2/10 例）であり、含糖酸化鉄群に比較して本薬群は少なかった。いずれの臨床試験においても、本薬群では総投与鉄量の投与を完了する前に「血清リン濃度が 2.0 mg/dL 未満」に該当した被験者は認められなかった。国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）では、血清リンに関する休薬基準は設定していなかったが、試験期間中に「血清リン濃度が 2.0 mg/dL 未満」に該当した被験者は認められなかった。

表 37 血清リン濃度の推移 (mg/dL) (安全性解析対象集団)

	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験		NS32-P3-03 試験	
	本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)	静脈内注射群 (30 例)	点滴静注群 (10 例)	本薬群全体 (40 例)	本薬投与例 (21 例)
ベースライン	3.45±0.48 (237)	3.44±0.44 (119)	3.41±0.49 (30)	3.20±0.48 (10)	3.36±0.49 (40)	3.64±0.66 (21)
第 1 週	3.21±0.48 (237)	3.22±0.49 (118)	3.09±0.56 (30)	2.90±0.43 (10)	3.05±0.53 (40)	3.60±0.75 (21)
第 2 週	2.94±0.61 (235)	2.61±0.68 (118)	2.21±0.63 (28)	2.71±0.76 (10)	2.34±0.69 (38)	3.31±0.51 (21)
第 3 週	3.13±0.62 (236)	2.19±0.72 (118)	2.54±0.72 (29)	2.89±0.73 (10)	2.63±0.73 (39)	—
第 4 週	3.29±0.56 (236)	1.91±0.74 (118)	2.87±0.86 (29)	3.21±0.53 (10)	2.96±0.79 (39)	3.97±0.51 (21)
第 5 週	3.41±0.56 (236)	1.94±0.69 (117)	2.99±0.76 (29)	3.33±0.35 (10)	3.07±0.69 (39)	—
第 6 週	3.47±0.54 (236)	2.33±0.71 (117)	3.22±0.79 (29)	3.39±0.61 (9)	3.26±0.75 (38)	—
第 7 週	3.51±0.46 (235)	2.57±0.65 (118)	3.28±0.61 (29)	3.35±0.47 (10)	3.30±0.57 (39)	—
第 8 週	3.53±0.48 (234)	2.58±0.76 (117)	3.24±0.63 (30)	3.38±0.45 (10)	3.28±0.59 (40)	4.21±0.37 (21)
第 10 週	3.51±0.45 (235)	2.90±0.70 (118)	3.43±0.62 (30)	3.52±0.38 (10)	3.45±0.57 (40)	
第 12 週	3.48±0.48 (234)	3.19±0.45 (118)	3.28±0.58 (30)	3.54±0.62 (10)	3.35±0.59 (40)	

平均値±標準偏差 (各時点の評価例数)

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、血清リン濃度減少に関連する有害事象²⁸⁾ は表 38 のとおりであった。本薬投与により認められた血清リン濃度減少に関連する有害事象は投与開始後 8～22 日に認められ、いずれも非重篤かつ軽度であり、無処置で軽快又は回復した。

表 38 血清リン濃度減少に関連する有害事象 (安全性解析対象集団)

	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験		NS32-P3-03 試験	
	本薬群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (119 例)	静脈内注射群 (30 例)	点滴静注群 (10 例)	本薬群全体 (40 例)	本薬投与例 (21 例)
低リン酸血症	5.9 (14)	55.5 (66)	10.0 (3)	10.0 (1)	10.0 (4)	0 (0)
血中リン減少	1.3 (3)	25.2 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合 (%) (発現例数)

²⁸⁾ 血清リン濃度減少に関連する有害事象として、MedDRA PT「低リン酸血症」及び「血中リン減少」を検討した。

なお、含糖酸化鉄では、本邦の添付文書において長期投与による骨軟化症について注意喚起されており、同じく静注鉄剤であるカルボキシマルトース第二鉄では、海外において低リン血症に関連した「骨軟化症」が報告されており、本邦の添付文書において注意喚起されている（「フェインジェクト静注 500 mg」審査報告書〈平成 31 年 1 月 18 日〉参照）。本薬の国内臨床試験では低リン血症に起因した骨軟化症を疑う有害事象は認められなかった。海外で実施された、本薬とカルボキシマルトース第二鉄における低リン血症の発現割合を比較した 2 つの臨床試験（JAMA 2020; 323: 432-43）において、血清リン濃度が 2.0 mg/dL 未満となった被験者の割合は本薬群で 7.9% 及び 8.1%、カルボキシマルトース群で 75.0% 及び 73.7% と本薬群で有意に低く、2 試験統合解析による重度の低リン血症（血清リン濃度 ≤ 1 mg/dL）の発現割合は、本薬群 0%、カルボキシマルトース第二鉄群 11.3% であった。また、低リン血症の発現に関与している血中の線維芽細胞増殖因子 23（iFGF23）濃度及び尿中リン排泄率が、カルボキシマルトース群では本薬群と比較して有意に増加していたことから、現時点では本薬の低リン血症に伴う骨軟化症を発症する懸念はないと判断され、骨軟化症に関連する注意喚起はなされていない。したがって、本薬の用法・用量が遵守されれば骨軟化症の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、本薬投与後に血清リン濃度が低下したものの、いずれも無処置により軽快又は回復したことから、臨床的に問題となるような低リン血症が持続する懸念は低い。ただし、本薬の添付文書において本薬投与後に血清リン値が低下することを注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査等において本薬投与後の血清リン濃度低下の発現状況を情報収集する必要がある。

7.R.2.4 過敏症に関連する有害事象について

申請者は、本薬投与後の過敏症に関連する有害事象²⁹⁾の発現状況について、以下のように説明した。

過敏症に関連する有害事象の発現割合について、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）では、本薬群で 16.5%（39/237 例：蕁麻疹〈21 例〉、発疹〈9 例〉、紅斑及びそう痒症〈各 3 例〉、呼吸困難、顔面浮腫及びアナフィラキシー様反応〈各 2 例〉、眼瞼浮腫及び血圧低下〈各 1 例〉、重複あり）及び含糖酸化鉄群で 2.5%（3/119 例：蕁麻疹、紅斑及びそう痒症〈各 1 例〉）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。本薬群で認められた過敏症に関連する有害事象は、投与初日に比較的多く認められたが、投与継続又は必要に応じて治験薬の投与を中止し、転帰はいずれも回復であった。

国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験）では、静脈内注射群で 6.7%（2/30 例：蕁麻疹及び紅斑〈各 1 例〉）及び点滴静注群で 20.0%（2/10 例：蕁麻疹〈2 例〉）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、認められた過敏症に関連する有害事象は、3 例は投与初日に、1 例は投与 8 日目に認められ、2 例は治験薬の投与を継続、残る 2 例は治験薬の投与を休薬（1 例）及び中止（1 例）し、転帰はいずれも回復であった。

国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）では、本薬投与例で 19.0%（4/21 例：紅斑〈3 例〉、そう痒症及び潮紅〈各 1 例〉、重複あり）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかつ

²⁹⁾ 過敏症に関連する有害事象として、アナフィラキシーに関連する MedDRA SMQ の PT を元に設定された事象、MedDRA PT「失神」、「刺激無反応」、「意識消失」及び「痙攣発作」を検討した。

た。認められた過敏症に関連する有害事象は、1 例を除き、投与初期（投与初日～5 日目）に認められたが、本薬は投与継続され、転帰は回復であった。本薬投与終了後に認められた 1 例（そう痒症³⁰⁾）の転帰は未回復であった。

海外の最新の定期的安全性最新報告（PSUR、調査期間：2020 年 1 月 2 日から 2021 年 1 月 1 日）では、これまで報告された 4,013 件の安全性報告のうち、過敏症に関連する重篤な有害事象は、アナフィラキシー様反応（293 件）、潮紅（198 件）、紅斑（143 件）、過敏症（121 件）等であった。

以上より、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）で認められた過敏症に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、必要に応じて投与中止等し回復したが、海外の市販後において過敏症に関連する重篤な有害事象が報告されていること等から、本薬の添付文書の重大な副作用項で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、本薬投与により認められた過敏症に関連する有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象が認められていないことを確認した。ただし、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）において、含糖酸化鉄群と比較して本薬群で投与中止に至った過敏症に関連する有害事象の発現割合が高いこと、海外における本薬の製造販売後の安全性情報等を踏まえ、本邦における添付文書において注意喚起する必要がある。

7.R.2.5 海外における製造販売後の安全性情報について

申請者は、本薬の海外における製造販売後の安全性情報について、PSUR から、以下のように説明した。

本薬の最新の PSUR（調査期間：2020 年 1 月 2 日から 2021 年 1 月 1 日）では、海外で本薬が最初に承認された日（国際誕生日：2009 年 12 月 31 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬の海外での発売以降、当該 PSUR の集計時点までの累計曝露は、全世界で 4,150,647 人/年と推定された。また、臨床試験での累積曝露は、4,197 例であった。これまでに得られた臨床試験における安全性データ、公表論文及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

海外の製造販売後の安全性情報で、妊婦において本薬投与による胎児の徐脈が確認されている。なお、本邦では妊婦を対象とした臨床試験は実施していないが、海外において実施された製造販売後の臨床試験³¹⁾において、妊娠中期及び後期の妊婦において本薬投与により胎児の徐脈が確認されていない。したがって、本薬の添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意喚起するとともに、製造販売後調査等において妊婦の鉄欠乏性貧血患者に対して本薬が投与された場合の安全性を情報収集する。

機構は、海外における製造販売後の安全性情報について、現時点では国内外の臨床試験で認められた安全性と比較し、臨床的に問題となるような事象は認められていないことを確認した。また、本薬は妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に

³⁰⁾ そう痒症の 1 例は本薬投与終了後（投与開始日を 1 日目として 40 日目）に発現し、本薬との因果関係は否定された。

³¹⁾ 標準的な経口鉄剤を 4 週間投与しても鉄欠乏症が認められる妊婦（妊娠 14～21 週）を対象に、本薬を鉄として 1,000 mg（妊娠前体重 50 kg 未満は 20 mg/kg）単回投与又は 2 回投与（単回投与 6 又は 12 週後に鉄欠乏症が認められた場合のみ）したときの有効性及び安全性を、既存の経口鉄剤（フマル酸第一鉄及びアスコルビン酸）を投与した時の有効性及び安全性と比較した海外臨床試験。

のみ投与するが（5.R 参照）、海外の製造販売後の安全性情報を踏まえ、胎児の徐脈について、本邦における添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等において妊婦の鉄欠乏性貧血患者における有害事象の発現状況等の安全性を情報収集するとの申請者の対応は妥当と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

鉄欠乏性貧血に対する治療は、原因疾患の治療に加え、鉄の補充が基本である。鉄剤には経口鉄剤と静注鉄剤があり、一般的には経口鉄剤で治療が行われ、経口鉄剤の投与が困難又は不適當な場合に静注鉄剤が投与される。本邦における静注鉄剤は含糖酸化鉄及びカルボキシマルトース第二鉄がある。含糖酸化鉄は 1 回あたりの鉄としての投与量は最大 120 mg であることから、総投与鉄量を投与するためには、週に数回の投与が数カ月間必要である。カルボキシマルトース第二鉄は 1 回あたり鉄としての投与量は 500 mg で、週に 1 回投与であるが、臨床試験において血中リン濃度の低下が認められている（「フェインジェクト静注 500 mg」審査報告書〈平成 31 年 1 月 18 日〉参照）。

本薬はデルイソマルトース第二鉄を有効成分とする静注鉄剤であり、1 回あたり鉄としての投与量は最大 1,000 mg であることから、短期間に少ない回数で必要量（総投与鉄量）が投与可能である。国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）の成績から、本薬は鉄欠乏性貧血患者に対する有効性が示され、安全性について大きな問題は認められなかったことから、経口鉄剤の投与が効果不十分若しくは使用できない又は鉄の急速な補給を必要とする鉄欠乏性貧血に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性も許容可能であることから（7.R.2 参照）、鉄欠乏性貧血患者に対する本薬の有用性は示されたと考える。本薬は、経口鉄剤の投与が困難又は不適當な鉄欠乏性貧血患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明した。

鉄欠乏性貧血は過多月経、子宮筋腫、消化管出血、悪性腫瘍等の様々な疾患が原因となるが、鉄欠乏性貧血の治療は、原因疾患の治療に加え、鉄の補充とされている（「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」〈日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015〉）。過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）、消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-02 試験）及び分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）において、それぞれ鉄欠乏性貧血患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の効能・効果を「鉄欠乏性貧血」とすることは妥当と考える。

なお、静注鉄剤の適応は、副作用が強く経口鉄剤を服用できない、出血等で鉄の損失が多く経口鉄剤では間に合わない、炎症性腸疾患等の消化器疾患で鉄剤の内服が不適切等の場合であることから、本薬の添付文書の〈効能・効果に関連する注意〉の項で、経口鉄剤の投与が効果不十分若しくは使用できない場合又は鉄の急速な補給を必要とする場合に限り、本薬を投与するよう注意喚起する。

機構は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び

NS32-P3-03 試験)において、本薬の有効性は示され(7.R.1 参照)、認められたベネフィットを踏まえる
と安全性も許容可能であることから(7.R.2 参照)、本薬の効能・効果を申請のとおり「鉄欠乏性貧血」
と設定することは差し支えないと考える。また、本薬の添付文書において本薬は経口鉄剤の投与が困難
又は適さない場合に限り使用する旨を注意喚起することは妥当であるとする。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験(NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験)における本薬の用法・用
量は、以下の観点から設定した。

① 総投与鉄量について

欧州における承認用法・用量では、本薬の最大投与量は、鉄として 2,000 mg とし、体重及び血中 Hb
濃度等に基づき設定するとされている。一方、米国における承認用法・用量では、1,000 mg(体重 50 kg
未満の患者は 20 mg/kg)を単回投与し、再発した場合のみ再投与することとされている。

本邦では、鉄欠乏性貧血患者に静注鉄剤を投与する場合、鉄過剰に陥らないよう、総投与鉄量を計算
することとされている(「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」〈日本鉄バイオサイエンス
学会治療指針作成委員会 2015〉)。国内第 III 相試験(NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-
03 試験)における総投与鉄量は、本邦における総投与鉄量の考え方と類似しており、かつ国内臨床試験
計画時に既に本薬が承認されていた欧州における承認用法・用量を参考に、日本人の体格を考慮して設
定した(表 17 参照)。なお、体重 40 kg 未満の患者では、わずかな体重差が必要となる鉄量に影響する
ため、過剰投与にならないよう、公表文献で報告されている算出式³²⁾(臨床血液 1996; 37: 123-8)に基
づき総投与鉄量を算出するよう設定した。

② 投与方法及び 1 回あたりの投与鉄量について

日本人鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 I 相試験(PK-IDA-01 試験)において、本薬 1 回あたり
の投与鉄量として、点滴静注では 1,000 mg まで、静脈内注射では 500 mg までの安全性が確認された
(6.2.1 参照)。点滴静注では、1 回あたりの投与鉄量が最大 1,000 mg であることから、より投与回数が
少ない。また、静脈内注射は、希釈なしに投与することが可能であり、かつ点滴静注よりも短い注入時
間で投与可能であることから、外来診療が主となる鉄欠乏性貧血治療において利便性が高い。したがっ
て、本薬の製造販売承認後にいずれの投与方法も選択できるよう、国内第 III 相試験(NS32-P3-01 試験、
NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験)では、本薬を点滴静注又は静脈内注射したときの有効性及び安
全性を検討することとした。また、本薬の投与頻度について、海外臨床試験や欧州における承認用法・
用量から、鉄として 1 週あたり 1,000 mg を超えないこととし、静脈内注射は 1 回 500 mg を週 2 回、点
滴静注は 1 回 1,000 mg(体重 50 kg 未満の患者の場合は 20 mg/kg)を週 1 回投与とした。

なお、本薬の静脈内注射及び点滴静注における投与速度について、それぞれ海外臨床試験において安
全性が確認され、欧州で承認されている投与速度(静脈内注射: 250 mg/分〈最小投与時間を 2 分〉、点
滴静注: 本薬を鉄として最大 1,000 mg を、最大 500 mL の生理食塩液で希釈し、15 分以上かけて投与)
に準じて設定した。

³²⁾ 総投与鉄量 = $[2.2 \times (16 - \text{投与前の血中 Hb 濃度}) + 10] \times \text{体重}$

以上から設定された用法・用量にて検討した国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性に臨床上大きな問題は見られなかったことから（7.R.2 参照）、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）に準じて、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）では、いずれの臨床試験においても血中 Hb 濃度は本薬投与後に徐々に増加し、概ね 3～5 週で 12 g/dL に達した（7.R.1 図 4～6 参照）。その後はほぼ一定となり、それぞれ 10 週（本薬投与終了後 9 週）、12 週及び 8 週（本薬投与終了後 11 週及び 7 週）に最大値を示した。また、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）における血清フェリチン値は 1～2 週に最大値を示した後、徐々に減少し、それぞれ 3 週（本薬投与終了後 2 週）、5 週（本薬投与終了後 4 週）及び 8 週（本薬投与終了後 7 週）にはほぼ正常範囲内（25～250 ng/mL）まで減少した（7.R.2.2 表 36 参照）。したがって、本薬の再投与については、投与終了後 8 週以降を目安に、血中 Hb 濃度、血清フェリチン値等から鉄補充効果を確認し、判断することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性も許容可能であることから（7.R.2 参照）、本薬の用法・用量を国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）に準じて設定することは差し支えない。また、再投与の必要性について、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）における血中 Hb 濃度及び血清フェリチン値の推移を踏まえ、投与終了後 8 週以降の血中 Hb 濃度、血清フェリチン値等を目安に判断するよう注意喚起することが適切である。

7.R.6 製造販売後の検討について

申請者は、製造販売後に表 39 のような一般使用成績調査を計画している。

表 39 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における鉄欠乏性貧血患者に対する本薬の安全性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	鉄欠乏性貧血患者
目標症例数	504 例（肝機能障害を有する患者、妊婦の患者、体重 40 kg 未満の患者：各 10 例）
観察期間	1 症例あたり 12 週間
主な調査項目	- 患者背景：性、年齢、鉄欠乏性貧血の原因疾患、既往歴、合併症等 - 本薬の投与状況（1 日投与量、投与方法、投与日）、終了・中止（脱落）時の状況 - 妊娠の有無、授乳の有無 - 臨床検査値（血中 Hb 濃度、血清フェリチン値、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）又は不飽和鉄結合能） - 有害事象（事象名、発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬以外の要因、処置等） - 過敏性反応／過敏症、肝機能障害、鉄過剰症

機構は、使用成績調査では、血清リン濃度についても情報収集し、検討する必要があると考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の鉄欠乏性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は鉄欠乏性貧血に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年2月15日

申請品目

〔販 売 名〕 モノヴァー静注 500 mg、同静注 1000 mg
〔一 般 名〕 デルイソマルトース第二鉄
〔申 請 者〕 日本新薬株式会社
〔申請年月日〕 令和3年3月30日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

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

1.2 安全性について

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

- ・ 国内第Ⅲ相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）において認められた本薬投与による血清リン濃度の低下について、臨床的に問題となるような低リン血症が持続する懸念は低いものの、本薬の添付文書において本薬投与後に血清リン値が低下することを注意喚起すると機構の判断は妥当である。
- ・ 長期的な血清リン値の低下に伴う骨軟化症のリスクについても、本薬の添付文書において注意喚起が必要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬の添付文書の「臨床検査結果に及ぼす影響」の項において、血清リン値は本薬投与後に低下する傾向があるため低リン血症の発現に注意すること、「過量投与」の項において、長期的な低リン血症により骨軟化症に至ることがある旨を注意喚起するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、これを了承した。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断につ

いて、専門委員から支持された。

機構は、本薬の【効能・効果】は承認申請どおり設定するとともに、＜効能・効果に関連する注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能・効果】

鉄欠乏性貧血

＜効能・効果に関連する注意＞

本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に限り使用すること。

1.4 用法・用量について

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

機構は、本薬の【用法・用量】、＜用法・用量に関連する注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

【用法・用量】

通常、体重 50 kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1,000 mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

通常、体重 50 kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20 mg/kg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

なお、治療終了時までの総投与鉄量は、患者のヘモグロビン濃度及び体重に応じるが、鉄として 2,000 mg（体重 50 kg 未満の成人は 1,000 mg）を上限とする。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本剤の投与に際しては、以下を参考に、過量投与にならないよう、総投与鉄量に注意すること。また、1 回投与鉄量及び投与間隔は用法及び用量を踏まえ、適切に設定すること。

本剤の総投与鉄量

投与前 ヘモグロビン濃度	体重			
	40 kg 未満	40 kg 以上 50 kg 未満	50 kg 以上 70 kg 未満	70 kg 以上
10g/dL 以上	下記の計算式 を用いて算出 する。	750 mg	1,000 mg	1,500 mg
10g/dL 未満		1,000 mg	1,500 mg	2,000 mg

体重 40 kg 未満の患者における総投与鉄量 (mg) = $[2.2 \times (16 - \text{投与前ヘモグロビン濃度}) + 10] \times (\text{体重})$

- 分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血の患者の総投与鉄量の決定には、妊娠前の体重、本剤投与前のヘモグロビン濃度に基づき算出すること。
- 再治療の必要性は、投与終了後 8 週以降を目安にヘモグロビン濃度、血清フェリチン値、患者の

状態等から、鉄過剰に留意して慎重に判断すること。

- ・ 本剤を点滴静注する場合は、生理食塩液で希釈し 15 分以上かけて投与すること。静脈内投与する場合は、希釈せずもしくは生理食塩液で希釈して 2 分以上かけて緩徐に投与すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、また、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 製造販売後調査において、血清リン値についても情報収集するとの機構の判断は妥当である。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 40 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 42 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資料の作成と提供

表 42 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における鉄欠乏性貧血患者に対する本薬の安全性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	鉄欠乏性貧血患者
目標症例数	安全性解析対象集団として 504 例（肝機能障害を有する患者、妊婦の患者、体重 40 kg 未満の患者：各 10 例）
観察期間	1 症例あたり 12 週間
主な調査項目	・ 患者背景：性、年齢、鉄欠乏性貧血の原因疾患、既往歴、合併症等 ・ 本薬の投与状況（1 日投与量、投与方法、投与日）、終了・中止（脱落）時の状況 ・ 妊娠の有無、妊娠週数 ・ 臨床検査値（血中 Hb 濃度、血清フェリチン値、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）又は不飽和鉄結合能、血清リン濃度） ・ 有害事象（事象名、発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬以外の要因、処置等） ・ 過敏症、肝機能障害、鉄過剰症

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 3.2.P.5.4 及び CTD 3.2.P.8.3 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

承認申請者

- ・ 試験報告書及び申請資料の品質管理を適切に実施していなかったため、申請資料に誤記載が散見された。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新有効成分含有医薬品としての申請であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

鉄欠乏性貧血

[用法・用量]

通常、体重 50 kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1,000 mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

通常、体重 50 kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20 mg/kg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

なお、治療終了時までの総投与鉄量は、患者のヘモグロビン濃度及び体重に応じるが、鉄として 2,000 mg（体重 50 kg 未満の成人は 1,000 mg）を上限とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABT-870	—	本薬開発初期の原薬
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	Below limit of quantitation	定量下限未満
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ESA	Erythropoiesis stimulating agents	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ -GTP	Gamma glutamyltransfesease	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
ICP	Inductively coupled plasma	誘導結合プラズマ
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
TIBC	Total iron-binding capacity	総鉄結合能
TSAT	Transferrin saturation	トランスフェリン飽和度
UV	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外吸収スペクトル
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象

本剤	—	モノヴァー静注 500 mg、同静注 1000 mg
本薬	—	デルイソマルトース第二鉄