

モノヴァー静注 500 mg
モノヴァー静注 1000 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
日本新薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本新薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	鉄欠乏性貧血について.....	2
1.5.3	治療の現状と問題点.....	2
1.5.4	開発の経緯.....	3
1.5.4.1	品質に関する試験.....	6
1.5.4.2	非臨床試験.....	6
1.5.4.2.1	薬理試験.....	6
1.5.4.2.2	薬物動態試験.....	7
1.5.4.2.3	毒性試験.....	7
1.5.4.3	臨床試験.....	9
1.5.4.3.1	海外臨床試験.....	9
1.5.4.3.2	国内臨床試験.....	10
1.5.5	特徴及び有用性.....	12
1.5.6	申請効能・効果、用法・用量.....	13
1.5.7	申請効能以外での開発について.....	13
1.5.8	参考文献.....	13

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

デルイソマルトース第二鉄は、Pharmacosmos A/S 社（以下、PC 社）がデキストラン鉄と比較してアナフィラキシー反応の潜在リスクを低減させることを目的として創製した水酸化第二鉄とデルイソマルトースの強力なマトリックス組成の複合体である。

NS-32 は、デルイソマルトース第二鉄を有効成分とする注射剤であり、本薬の構成要素であるデルイソマルトースが平均分子量 1000 ダルトンの直鎖状オリゴ糖であるため、免疫原性が低いこと、遊離鉄が少なく鉄関連毒性が低いことから、高用量の鉄を急速に投与することができる。

1.5.2 鉄欠乏性貧血について

鉄欠乏性貧血（IDA）はヘムの構成成分である鉄イオンが体内で不足し、ヘモグロビン合成が低下した結果、貧血となった状態を指す¹⁾。IDA は、世界で最も頻度の高い貧血であり²⁾、国内では女性の 8.5%が IDA であるとの報告がある³⁾。IDA の症状は、動悸、息切れ、顔面蒼白といった貧血としての症状のほか、匙状爪、舌乳頭萎縮、嚥下困難などの組織鉄欠乏の病態や異食症があり、疲れやすさ、作業量の減少などを訴えることもある。妊婦では、妊娠後期の IDA で早産をおこしやすく、低体重児の出産が多いといわれる^{4,5)}。IDA の原因は、月経のある女性では過多月経、子宮筋腫が多く、また、原因不明のことも多い。男性及び閉経後女性では、消化管出血が大部分を占める。妊娠中や授乳中の女性では、胎児の発育や母乳中へのラクトフェリンの分泌のために鉄の需要が増大し鉄欠乏に傾きやすい。その他、腎疾患、化学療法実施中の悪性腫瘍、うっ血性心不全、炎症性腸疾患に伴う IDA も多く認められる⁴⁾。

1.5.3 治療の現状と問題点

IDA の治療は原因となっている疾患の治療を行うとともに、血中ヘモグロビン濃度を正常値まで回復させ、さらに体内の貯蔵鉄を回復することである⁴⁾。治療には鉄剤の経口又は静脈内投与があり、外来患者の場合は経口療法から始めるのが一般的である。現在国内で利用できる経口鉄剤には、クエン酸第一鉄ナトリウム、硫酸鉄、フマル酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄などがある。しかし、経口鉄剤服用患者の 10～20%で主に悪心、便秘、腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状が認められ、まれに蕁麻疹や発疹が見られる。また、経口療法は、通常、貯蔵鉄の回復までに数ヵ月を要することからアドヒアランスの低下を招き、このため満足な治療成績が得られないことも多い^{4,6)}。

そのため、日本鉄バイオサイエンス学会作成の「鉄剤の適正使用による貧血治療指針」第 3 版（2015 年）（以下、「国内ガイドライン」）⁴⁾では静脈内投与鉄剤（静注鉄剤）の適用として、①副作用が強く経口鉄剤を服用できない、②出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない、③消化器疾患（炎症性腸疾患など）で鉄剤の内服が不適切、④消化管からの鉄吸収低下例、⑤透析や自己血輸血の際の鉄補給の場合と記載されている。現在国内で利用できる静注鉄剤には含糖酸化鉄製剤（フェジン静注）及び 2020 年 9 月に発売されたカルボキシマルトース第二鉄製剤（フェインジェクト静注）がある。

国内ガイドラインには、静脈内投与を開始するにあたっては、鉄過剰に陥らないよう患者ごとのヘモグロビン濃度及び体重から総鉄投与量を計算し、できるだけ短期間内に、計算された総鉄投与量を投与するように記載されている⁴⁾。

含糖酸化鉄製剤は、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、総鉄投与量の投与を達成するためには複数回の投与が必要である。外来診療において含糖酸化鉄による治療を完了するためには頻回の来院を必要とすることから、患者にとって来院する負担が大きく、実際に含糖酸化鉄製剤の適応とすべき患者に対しても可能な限り経口鉄剤が使用されているのが現状である⁴⁾。さらに、特異的に発生する副作用として低リン血症があり、低リン血症から骨軟化症を引き起こす症例が多数報告されている^{7,8)}。

また、カルボキシマルトース第二鉄製剤の総鉄投与量の上限は 1500 mg と設定されており、用法及び用量は鉄として週に 1 回 500 mg 投与であることから最大で 3 回投与が必要となる。カルボキシマルトース第二鉄製剤の国内臨床試験では多くの症例で血中リン濃度の低下が報告されており、含糖酸化鉄製剤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注意喚起されていることから低リン血症を重要な潜在的リスクとしている。なお、メタ解析をした海外論文⁹⁾では、カルボキシマルトース第二鉄製剤による低リン血症は、多くの患者で投与後 3 ヶ月以上にわたり持続することが報告されている。さらに、本剤とカルボキシマルトース第二鉄の低リン血症発現を比較した海外臨床試験の論文^{10,11)}では、本剤の低リン血症発現率はカルボキシマルトース第二鉄より有意に低いこと、本剤投与では長期持続する低リン血症は認められなかったことが報告されている。

1.5.4 開発の経緯

本剤は PC 社により、欧州において分散型審査許可方式を経て欧州連合 22 ヶ国で登録され、2009 年 11 月に経口鉄剤に不応答又は不耐容もしくは急速な鉄の補給を必要とする場合における鉄欠乏症を適応として承認された。また、米国では 2020 年 1 月に経口鉄剤に不応答又は不耐容な成人患者もしくは血液透析に依存しない慢性腎臓病成人患者における鉄欠乏性貧血を適応として承認され、2021 年 1 月現在、40 ヶ国以上の国又は地域で承認されている。

2016 年 12 月に日本新薬株式会社が PC 社と本剤の国内における独占的開発権及び独占的販売権のライセンス契約を締結した。国内開発では、PC 社が日本人 IDA 患者を対象とした国内第 I 相試験 (PK-IDA-01 試験) により安全性、薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) を検討し、静脈内ボラス投与で 500 mg まで、点滴静注で 1000 mg までの忍容性に問題がないこと、並びに PK/PD に民族差がないことを確認した。この結果を踏まえ、日本新薬株式会社は原因疾患として国内で最も多い過多月経に伴う IDA 患者を対象とし含糖酸化鉄との非劣性を検証する国内第 III 相試験 (NS32-P3-01 試験)、原因疾患として国内で 2 番目に多い消化管障害に伴う IDA 患者を対象とした国内第 III 相試験 (NS32-P3-02 試験) を実施した。さらに、分娩後に使用が想定されることから、分娩後出血に伴う IDA 患者を対象とした国内第 III 相試験 (NS32-P3-03 試験) を実施した。国内臨床試験の結果、本申請の効能・効果における推奨用法・用量、使用上の注意等の根拠となる有効性及び安全性に関する情報が確認でき、目的とする試験成績が得られたと判断し、製造販売承認申請することとした。

本剤の開発の経緯図を図 1.5.4-1 に示す。

資料 区分	試験項目		20 年以前	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	
品質	製剤:規格及び試験方法											
	製剤:安定性											継続中
非臨床	薬効薬理試験											
	安全性薬理試験											
	薬物動態試験(吸収・排泄)											
	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										
		生殖発生毒性試験										
		抗原性試験・光安全性試験										
臨床	第Ⅰ相	海外:PK-IBD-01(参考資料)										
		海外:PK-IBD-02(参考資料)										
		国内:PK-IDA-01(評価資料)										
	第Ⅲ相	海外:P-IDA-03 ECG substudy (参考資料)										
		国内:NS32-P3-01(評価資料)										
		国内:NS32-P3-02(評価資料)										
		国内:NS32-P3-03(評価資料)										

図 1.5.4-1 開発の経緯図

1.5.4.1 品質に関する試験

製剤の規格及び試験方法については、PC 社で設定された規格及び試験方法を参考とし、国内で試験を実施し、その成績に基づき設定した。製剤の安定性試験は、ICH ガイドラインに従って実施し、長期保存試験（24 箇月）及び加速試験（6 箇月）の成績より、本剤の有効期間を「室温 36 箇月間」と設定した。なお、長期保存試験は 36 箇月まで継続する予定である。

原薬の規格及び試験方法並びに安定性については、原薬等登録原簿「デルイソマルトース第二鉄」（MF 登録番号：302MF10143）を参照のこと。

1.5.4.2 非臨床試験

承認申請書添付資料の作成にあたり、PC 社が実施又は委託した安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の試験成績を用いた。これらの試験には

デルイソマルトース第二鉄又は開発初期段階の原薬 ABT-870 を用いた。さらに、デルイソマルトース第二鉄を用いた *in vivo* 薬効薬理試験及び毒性試験（生殖発生毒性試験、光安全性試験）を新たに実施し、評価資料として追加した。なお、分布及び代謝に関する薬物動態試験は実施せず、デキストラン鉄に関する公表文献の情報を活用した。

1.5.4.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験では、鉄欠乏性貧血ブタにデルイソマルトース第二鉄を投与したとき、投与後 1 週からヘモグロビン値の上昇が確認され、投与後早期から効果的に鉄が補充・利用されていることが示唆された。

安全性薬理試験では、ABT-870 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及ぼす影響を評価した。中枢神経系の評価では、マウス又はラットに ABT-870 を 5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で静脈内投与したところ、一般症状及び行動、自発運動量、ヘキソバルビタール誘発睡眠、抗痙攣作用、痙攣誘発作用、鎮痛作用及び体温のいずれにも影響を及ぼさなかった。心血管系及び呼吸系の評価では、イヌに ABT-870 を 5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量でボーラス投与したところ、80 mg Fe/kg で一過性に約 20% の心拍数増加が認められた。また、イヌに 500 mg Fe/animal の用量で点滴投与したところ、平均血圧の緩やかな上昇と同時に頻脈が認められた。これら血行動態への影響は鉄過剰に伴う二次的な影響であると考えられ、臨床使用では鉄欠乏患者に不足分の鉄を補給し、鉄過剰とならないように投与することから、臨床使用時における血行動態へ及ぼすリスクは低いと判断した。腎・泌尿器系の評価では、ラットに ABT-870 を 5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で静脈内投与したところ、80 mg Fe/kg で尿量の減少、尿中電解質の減少及び総蛋白の増加が認められたが、生物学的意義は低いと考えられた。消化器系の評価では、モルモット摘出回腸に ABT-870 を 50、158 及び 500 µg Fe/mL の濃度で曝露したところ、500 µg Fe/mL でわずかな収縮が認められたものの顕著な影響は認められず、鎮痙作用も示さなかった。マウスに ABT-870 を 5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で静脈内投与したところ、消化管運動に影響を及ぼさなかった。

1.5.4.2.2 薬物動態試験

デルイソマルトース第二鉄及び ABT-870 の薬物動態について、動物やヒト試料を用いた検討に加え、物理化学的性質が類似すると考えられるデキストラン鉄の公表文献等による知見も含めて評価した。

デルイソマルトース第二鉄を妊娠ウサギに反復静脈内投与すると、投与量に比例した血清中 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 曝露の増加が確認され、高用量において蓄積傾向が認められた。

デルイソマルトース第二鉄の分布及び代謝については試験を実施していないが、デキストラン鉄と同様の挙動を示すと推察される。デキストラン鉄をラット及びブタに投与すると、肝臓及び脾臓に高濃度に分布し、心臓、脾臓、リンパ節などへの分布も認められた。一方で、脳への移行性は小さいと考えられた。また、デキストラン鉄を妊娠動物（ラット、サル）に投与したところ、胎児への移行はわずかであった。デキストラン鉄は、静脈内投与後に細網内皮系細胞に取り込まれ、エンドリソソーム内で鉄が分離する。デルイソマルトース第二鉄はデルイソマルトースと鉄が強固に結合した安定複合体であることから、静脈内投与後は血中でほとんど分離せず、そのまま細網内皮系細胞のエンドリソソーム内に取り込まれ、鉄とデルイソマルトースに分離すると考えられる。

イヌに ABT-870 を静脈内投与したときの尿中排泄率は 3～8% であった。

デルイソマルトース第二鉄の有効成分は鉄であり、Cytochrome P450 による代謝を受けないことから、薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

1.5.4.2.3 毒性試験

デルイソマルトース第二鉄の毒性評価のために、デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験及び光安全性試験を実施した。局所刺激性試験は独立した試験を実施せず、反復投与毒性試験の一部を用いて評価を行った。がん原性試験は実施しなかった。

単回投与毒性試験では、ABT-870 の単回静脈内投与時の概略の致死量はマウスで 125 mg Fe/kg、ラットで 250 mg Fe/kg 超、イヌで 400 mg Fe/kg 超と判断した。イヌでは毒性兆候は認められず、マウスでは投与後早期に瀕死期安楽死処置した動物で肝臓の斑状あるいは顕著な小葉構造が認められた。ラットでは、活動性の低下、体重減少、黒色軟便、赤褐色尿、足部、顔面及び鼻口部の腫脹、尾部の打撲傷、粗毛が認められた。その他、複数の組織で変色が認められたが、ABT-870 に含まれる鉄成分の沈着によるものと考えられ、毒性学的意義は低いと判断した。なお、ラット反復静脈内投与による用量設定試験の単回静脈内投与群における最高用量 1000 mg Fe/kg でも死亡は認められなかった。

反復投与毒性試験では、ABT-870 の NOAEL はラット 4 週間反復投与毒性試験で 5 mg Fe/kg 未満、イヌ 4 週間反復投与毒性試験で 80 mg Fe/kg であった。ラットでは体重の低値、摂餌量の減少、赤褐色尿、足部の腫脹、前肢の脱毛、尾部の打撲傷、貧血、好中球数、単球数、ALT、AST、ALP、コレステロール及びビリルビンの増加、肝細胞の褐色色素沈着、クッパー細胞の過形成及び褐色色素沈着並びに多くの器官又は組織における変色、精巣の精細管上皮細胞の変性及び多核巨細胞、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並びに投与部位の静脈並び

に静脈周囲の壊死が認められた。変色は ABT-870 に由来する鉄の沈着に起因した変化であり、また、肝臓の変化は ABT-870 の鉄成分に起因する適応性変化であり、明らかな毒性変化ではないと考えられた。また、脾臓で赤血球系髄外造血の亢進、うっ血、脾臓重量の増加が認められたが、赤血球（ヘモグロビン及びヘマトクリット）の減少に伴う代償性変化として、赤血球のターンオーバーが促進、ビリルビンが上昇したことに関連した変化と考えられた。赤血球パラメータの変動は静脈内投与による鉄複合体の治療効果に反する所見とも考えられるが、類似した所見がデルイソマルトース第二鉄以外の静脈内投与鉄複合体（Ferinject）の毒性試験においても認められている。一方、イヌでは歯肉及び鼻の紅斑が認められたが、一過性の変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた。また、暗褐色尿が認められたが腎臓又はその他泌尿器系器官には関連を示唆する異常は認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。その他、肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝細胞の色素沈着、クッパー細胞の過形成及び褐色色素並びに多くの器官・組織で変色、褐色色素貪食マクロファージ又は組織への色素沈着が認められたが、ABT-870 に由来する鉄の沈着又は適応性の変化であることから毒性学的意義の低い変化と考えられた。

遺伝毒性試験では、ABT-870 の細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄を用いる小核試験のいずれも陰性を示し、遺伝毒性を示さないと判断した。

生殖発生毒性試験では、デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた受胎能、胚・胎児発生及び初期胚発生に関する試験で親動物に鼻周囲の赤色物質、鼻、顔面及び前肢の腫脹及び体重の低値が認められ、胎児では肩甲骨及び肋骨の弯曲が認められた。デルイソマルトース第二鉄のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では母動物の摂餌量の低値、便量の減少、体重増加量の低値及び早産又は流産が認められ、着床後死亡率の増加が認められた。また、胎児では外表、内臓及び骨格の奇形が認められた。デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物で一過性の顔面及び四肢の腫脹、摂餌量の減少及び体重の増加抑制が認められ、母体の体重低値に伴う乳汁量の減少に起因したと考えられる出生児の体重の低値が認められたが、母動物の生殖機能及び出生児の発達にはデルイソマルトース第二鉄投与の影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で認められた胎児の骨格変異又は奇形について、体表面積で補正したヒト等価用量と臨床最大投与量との比較に基づく安全域は、ラットの NOAEL に対しては 0.4 倍、ウサギの NOAEL に対しては 1.4 倍であった。これら胎児の骨格変異又は奇形は、母動物での鉄過剰により発生した母動物毒性に伴う二次的影響と考えられたが、臨床使用では鉄欠乏患者に不足分の鉄を補給し鉄過剰とならないように投与することから、臨床使用時における鉄過剰に起因する胎児の骨格変異又は奇形の発現リスクは低いものと判断した。

局所刺激性の評価では、ラット 4 週間反復投与毒性試験において投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死、出血、線維化、炎症、毛幹の肉芽腫及び内膜増生が認められたことから、ABT-870 は局所刺激性を示すと判断した。

抗原性試験では、ABT-870 のアナフィラキシー誘発性はオリゴデキストランより高く、デキストラン鉄及びデキストランより低かった。また、デルイソマルトース第二鉄の足浮腫の容積変化を既存の鉄製剤と比較した結果、低分子デキストラン鉄（LMWID*）及びスクロース鉄（IS*）

より低く、カルボキシマルトース鉄（FCM*）より高かった。高分子量及び低分子量のデキストラン鉄製剤では、アナフィラキシー反応及び用量依存性の副作用が認められているが、デルイソマルトース第二鉄は既存の鉄製剤と比較して抗原性は低いものと考えられた。

光安全性試験では、デルイソマルトース第二鉄はラットに光毒性を示唆する変化を誘発しなかった。

1.5.4.3 臨床試験

国内外で実施された臨床試験の各試験成績について、以下に概説する。

1.5.4.3.1 海外臨床試験

(1) 海外第 I 相試験（PK-IBD-01）：参考資料

外国人の炎症性腸疾患（IBD）患者 12 例を対象に、本剤を単回静脈内投与した際の PK 及び安全性の検討を目的として、クロスオーバー、非盲検試験を実施した。100 mg 先行群及び 200 mg 先行群の各群 6 例に第 1 期にて本剤 100 mg を 2 分かけて、又は 200 mg を 4 分かけて単回静脈内ボラス投与し、4 週間の間隔をあけて、第 2 期にて 200 mg 又は 100 mg を同様に投与した。

主要評価項目である PK について、AUC 及び C_{max} は用量依存性を示し、 t_{max} 、 k_e 及び $t_{1/2}$ は両群で同程度であった。尿中鉄排泄率（平均値）は両群とも投与量の約 1% で、投与された本剤のうち尿中に排泄される鉄の量はごくわずかであった。

安全性について、本剤 100 mg 又は 200 mg の静脈内ボラス投与時の忍容性が認められた。

(2) 海外第 I 相試験（PK-IBD-02）：参考資料

外国人の IBD に伴う IDA 患者 16 例を対象に、本剤の PK、PD 及び安全性の検討を目的として、非盲検試験を実施した。本剤 500 mg を約 2 分かけて単回静脈内ボラス投与、又は本剤 1000 mg を約 15 分かけて単回点滴静注した。

主要評価項目である PK について、AUC、 AUC_{0-t} 及び C_{max} については統計学的に有意な用量依存的増加、 k_e については統計学的に有意な用量依存的減少が認められた。

PD について、ヘモグロビン濃度以外の網状赤血球数、血清フェリチン値、TIBC 及び TSAT では、両群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた。

安全性について、本剤 500 mg の単回静脈内ボラス投与及び 1000 mg の単回点滴静注時の忍容性が認められた。

(3) 海外第 III 相試験（P-IDA-03 ECG substudy）：参考資料

外国人の IDA 患者を対象に、本剤の QTc 評価の検討を目的として、IDA 患者 32 例に本剤 1000 mg を単回点滴静注した後の心電図パラメータ及び血清中鉄濃度より QTc 評価を行った。

本剤投与による QTc 間隔延長作用は認められず、血清中鉄濃度と QTcF 変化量の間に統計学的に有意な相関は認められなかった。

1.5.4.3.2 国内臨床試験

(1) 国内第 I 相試験 (PK-IDA-01) : 評価資料

日本人 IDA 患者 24 例を対象に、本剤の安全性、PK 及び PD の検討を目的として、用量漸増試験を国内 1 施設で実施した。本剤 100 mg 及び 500 mg を約 2 分かけて静脈内ボラス投与、又は 750 mg 及び 1000 mg を約 15 分かけて点滴静脈内投与した。

主要評価項目である安全性について、有害事象の発現率は全体で 79.2% (19/24 例) であったが、ほとんどが軽度の事象であり、高度の有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

PK について、血清中総鉄の AUC 及び $C_{\max}$ は用量依存性を示し、1000 mg 点滴静注時の AUC 及び $C_{\max}$ は、500 mg 静脈内ボラス投与時の約 2 倍であった。 $t_{1/2}$ 、CL 及び V_z に用量依存性は認められなかった。

PD では、ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量は、投与後 168 時間でわずかに増加した。網状赤血球数及び血清フェリチン値のベースラインからの変化量は、おおむね本剤の投与量及び投与後の時間経過に伴い増加した。総鉄結合能 (TIBC) 及びトランスフェリン飽和度 (TSAT) のベースラインからの変化量は、投与直後におおむね投与量に伴い増加し、時間経過に伴い減少した。

これより、本剤 500 mg までの静脈内ボラス投与及び 1000 mg までの点滴静注の忍容性に問題がないこと、PK/PD に民族差がないことが認められたため、国内第 III 相試験を実施することとした。

(2) 国内第 III 相試験 (NS32-P3-01) : 評価資料

過多月経に伴う IDA 患者 356 例を対象に、本剤の含糖酸化鉄に対する非劣性を検証することを目的とした非盲検の並行群間非劣性試験を国内 41 施設で実施した。同意取得時のヘモグロビン濃度及び投与前の体重から簡易早見表 (体重 40 kg 未満の患者は内田らの式) に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量を投与した。本剤群 237 例では初回投与は 1 回 1000 mg (体重 50 kg 未満の患者では 1 kg あたり 20 mg) までを点滴静注し、初回投与で総鉄投与量に達していない場合は、翌週、総鉄投与量と初回投与量との差が 500 mg 超であれば点滴静注、500 mg 以下であれば静脈内ボラス投与した。含糖酸化鉄群 119 例では 1 回 120 mg までを週 2 回又は 3 回を目安に、点滴静注又は静脈内ボラス投与した。

主要評価項目であるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値 (標準偏差) は、本剤群 4.27 (1.32) g/dL、含糖酸化鉄群 4.40 (1.06) g/dL であった。ベースライン時のヘモグロビン濃度を共変量としたヘモグロビン濃度の最大変化量の最小二乗平均値は、本剤群 4.33 g/dL、含糖酸化鉄群 4.27 g/dL、群間差の最小二乗平均値の推定量の差 (95%信頼区間) は 0.06 (-0.13, 0.24) g/dL であり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンである -0.5 g/dL を上回ったことから、本剤の含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目であるヘモグロビン濃度変化量が最大となるまでの期間及び総鉄投与量を達成した被験者の割合、ベースラインのヘモグロビン濃度から 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合及びヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合及び鉄剤の薬力学的評価で用いられている血液学的パラメータ (ヘモグロビン濃度、血清

フェリチン値、TIBC、TSAT、血清鉄濃度)においても、含糖酸化鉄群に劣らない有効性が認められた。

安全性について、有害事象の発現率は含糖酸化鉄群に比べ本剤群の方が低かった。含糖酸化鉄群に比べて本剤群で発現率が高かった有害事象は、発熱、蕁麻疹であり、いずれも投与初期に発現し、軽度又は中等度で、いずれも対症療法又は無処置により回復したことより、忍容性は良好であった。

(3) 国内第 III 相試験 (NS-32-P3-02) : 評価資料

消化管障害に伴う IDA 患者 40 例を対象に、本剤投与（点滴静注又は静脈内ボラス投与）における有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験を国内 15 施設で実施した。同意取得時のヘモグロビン濃度及び投与前体重から簡易早見表（体重 40 kg 未満の患者は内田らの式）に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量を投与した。点滴静注群 10 例では、初回投与は 1 回 1000 mg（体重 50 kg 未満の患者では 1 kg あたり 20 mg）までを点滴静注し、初回投与で総鉄投与量に達していない場合は、翌週残りを投与（500 mg 超であれば点滴静注、500 mg 以下であれば静脈内ボラス投与）した。静脈内ボラス投与群 30 例では、初回投与量は 500 mg とし、その後 1 日 1 回最大 500 mg を 1 週間に 2 回の頻度で最小回数により総鉄投与量を分割投与した。

主要評価項目であるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は全体で 4.33 (1.58) g/dL であり、いずれの群でも投与前後のヘモグロビン濃度に有意差が認められた ($P<0.001$ 、対応のある t 検定)。

有効性及び安全性について、静脈内ボラス投与群と点滴静注群で大きな違いは認められなかった。また、NS32-P3-02 試験のみで対象とした高齢者、男性及び軽度から中等度の腎機能低下患者 (eGFR が 30~60 mL/分/1.73 m²) においても、本剤の有効性及び安全性が確認された。

(4) 国内第 III 相試験 (NS32-P3-03) : 評価資料

分娩後出血に伴う IDA 患者 21 例を対象に、本剤投与における有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験を国内 5 施設で実施した。被験者ごとの分娩後 24 時間以降 48 時間未満の投与前のヘモグロビン濃度及び妊娠前体重から簡易早見表に基づき決定した総鉄投与量を投与した。初回投与は 1 回 1000 mg（体重 50 kg 未満の患者では 1 kg あたり 20 mg）までを点滴静注し、初回投与で総鉄投与量に達していない場合は、翌週残りを投与（500 mg 超であれば点滴静注、500 mg 以下であれば静脈内ボラス投与）した。

主要評価項目であるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は 4.77 (0.94) g/dL であり、投与前後のヘモグロビン濃度に有意差が認められた ($P<0.001$ 、対応のある t 検定)。

安全性について、有害事象の発現率は被験者で 85.7% (18/21 例)、新生児で 23.8% (5/21 例) であり、問題となる事象は認められなかった。また、NS-32 を投与した被験者の乳汁中铁濃度の測定及び乳汁を摂取した新生児の健康状態について観察し、いずれも問題となる上昇及び所見は認められなかった。

1.5.5 特徴及び有用性

- ・ 本剤は、国内第 III 相試験（NS32-P3-01）において、ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量において含糖酸化鉄との非劣性が検証され、IDA の原因疾患によらず静注鉄剤による治療が必要な患者に対して有効性が確認できた。また、含糖酸化鉄に比べ、早期にヘモグロビン濃度が上昇し、投与後 12 週まで効果が持続することが明らかになった。
- ・ 本剤は、含糖酸化鉄に比べ、1 回あたりの投与量が多く、患者ごとに算出した必要な鉄量を短期間に少ない投与回数で投与することが可能である。
- ・ 安全性評価では、本剤の投与による発熱及び過敏症に関連する有害事象の発現割合が含糖酸化鉄に比べて高かったが、重篤な事象はなく、一般的処置で対処可能であった。
- ・ 本剤は、含糖酸化鉄及びカルボキシマルトース第二鉄と比べて、低リン血症の発現割合が低く、また長期的な低リン血症は認められていないことから、静注鉄剤特有の低リン血症によるリスクを回避して IDA の治療が可能となる。

以上より、本剤は経口鉄剤投与が不十分又は使用できない、もしくは鉄の急速な補給を必要とする IDA 患者に対し、少ない投与回数で短期間に総鉄投与量を投与することができ、鉄欠乏状態を早期に解消し鉄欠乏性貧血を改善することから、有用かつ新たな治療の選択肢の一つとしてなり得る。

1.5.6 申請効能・効果、用法・用量

日本新薬株式会社は、本剤を以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。申請区分は「（１）新有効成分含有医薬品」である。

一般名	デルイソマルトース第二鉄（Ferric Derisomaltose）（JAN）
販売名（案）	モノヴァー静注 500 mg、モノヴァー静注 1000 mg
申請効能・効果（案）	鉄欠乏性貧血
申請用法・用量（案）	通常、体重 50 kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1000 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 2000 mg（体重 50 kg 未満の成人は 1000 mg）を上限とする。

1.5.7 申請効能以外での開発について

デルイソマルトース第二鉄に関して、申請効能以外を対象とした開発を行っていない。

1.5.8 参考文献

1. 小松則夫. 鉄欠乏性貧血. 治療. 2010;92:2321-8.
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123:615-24.
3. 内田立身, 河内康憲, 坂本幸裕, 井垣俊郎, 小笠原望, 刈米重夫, ほか. 日本人女性における鉄欠乏の頻度と成因にかんする研究-1981 年～1991 年の福島・香川両県での成績. 臨血. 1992;33:1661-5.
4. 日本鉄バイオサイエンス学会. 治療指針作成委員会 編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂【第 3 版】. 響文社. 2015.
5. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372:1832-43.
6. 川端浩. 鉄欠乏性貧血の病態と診断, 治療法の進歩. 最新医. 2014;69:2069-75.
7. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide another from of FGF23-related hypophosphatemia. Bone. 2009;45:814-6.
8. 矢部正浩, 島田祐子, 横野政代, 倉島裕子, 山形睦美, 山口広美, ほか. 含糖酸化鉄の 2 週間経静脈投与で低リン血症を生じた 1 例. 日静脈経腸栄会誌. 2018;33:1044-9.
9. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2021;87:2256-73.
10. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, Thomsen LL, Carpenter TO, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. JAMA. 2020;323:432-43.

11. Schaefer B, Zoller H, Wolf M. Risk factors for and effects of persistent and severe hypophosphatemia following ferric carboxymaltose. J Clin Endocrinol Metab. In press 2021 Nov 25.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Ferric derisomaltose は、欧州では分散型審査許可方式を経て 2009 年 11 月に承認され、米国では 2020 年 1 月に承認された。2021 年 1 月現在、欧米主要 6 カ国（米・英・独・仏・加・豪）を含む 40 カ国以上の国又は地域で承認されている。主要国の承認状況を表 1.6-1 に、欧州及び米国における詳細な効能・効果及び用法・用量を表 1.6-2 に示す。

参考として、本剤の欧州製品概要（summary of product characteristics ; SmPC）の原文及び和訳を別添 1 及び別添 2 に、米国における添付文書の原文及び和訳を別添 3 及び別添 4 に示す。

表 1.6-1 主要国における承認状況

国名	販売名	効能・効果	承認日
英国	Monofer	以下の状態にある成人の鉄欠乏症の治療 ・ 経口鉄剤では効果不十分又は使用できない場合 ・ 臨床的に鉄の速やかな補給を必要とする場合 鉄欠乏症の診断は臨床検査に基づいて行うこと。	2010/1/18
ドイツ	Monofer		2011/3/24
フランス	Monover		2016/3/25
オーストラリア	Monofer		2017/12/4
カナダ	Monoferic	経口鉄剤に不耐容又は不応答な成人の鉄欠乏性貧血の治療 診断は臨床検査に基づいて行うこと。	2018/6/22
米国	Monoferic	以下の場合の成人の鉄欠乏性貧血の治療 ・ 経口鉄剤に不耐容又は反応不十分な患者 ・ 非透析依存性の慢性腎疾患（NDD-CKD）患者	2020/1/16

表 1.6-2 欧州及び米国における効能・効果及び用法・用量

	欧州	米国
出典	欧州製品概要（2020 年 5 月版）	米国添付文書（2020 年 7 月版）
効能・効果	以下の状態にある成人の鉄欠乏症の治療 ・ 経口鉄剤では効果不十分又は使用できない場合 ・ 臨床的に鉄の速やかな補給を必要とする場合 鉄欠乏症の診断は臨床検査に基づいて行うこと。	以下の場合の成人の鉄欠乏性貧血の治療 ・ 経口鉄剤に不耐容又は反応不十分な患者 ・ 非透析依存性の慢性腎疾患（NDD-CKD）患者
用法・用量	Monofer の投与は以下のステップで行う (1) 患者に必要な鉄量を決定する (2) 鉄投与量を算出し投与する (3) 鉄補給後の評価を行った後、上記のステップを繰り返すことができる。 (1) 患者に必要な鉄量を決定する 必要な鉄量は、(i) 簡略表又は (ii) Ganzoni の式のいずれかを用いて決定する。鉄量は mg（元素鉄として）で表記する。[簡略表及び Ganzoni の式は表脚注参照] (iii) 固定用量の投与 1000 mg の固定用量を投与した後「(3) 鉄補給後の評価」を行い、更なる鉄投与の必要性を評価する。体重 50 kg 未満の患者では、簡略表又は Ganzoni の式を用いて必要な鉄量を算出する。	体重 50 kg 以上の患者には、Monoferic として 1000 mg を 20 分以上かけて単回静脈内投与する。鉄欠乏性貧血が再発した場合には再投与する。 体重 50 kg 未満の患者には、Monoferic として 20 mg/kg を 20 分以上かけて単回静脈内投与する。鉄欠乏性貧血が再発した場合には再投与する。 Monoferic の投与量は、元素鉄として mg で表す。Monoferic 1 mL 中に鉄として 100 mg を含有する。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Monofer 100 mg/mL solution for injection/infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One millilitre of solution contains 100 mg iron as ferric derisomaltose

1 mL vial/ampoule contains 100 mg iron as ferric derisomaltose

2 mL vial/ampoule contains 200 mg iron as ferric derisomaltose

5 mL vial/ampoule contains 500 mg iron as ferric derisomaltose

10 mL vial/ampoule contains 1000 mg iron as ferric derisomaltose

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection/infusion.

Dark brown, non-transparent solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Monofer is indicated for the treatment of iron deficiency in the following conditions:

- When oral iron preparations are ineffective or cannot be used
- Where there is a clinical need to deliver iron rapidly

The diagnosis must be based on laboratory tests.

4.2 Posology and method of administration

Monitor carefully patients for signs and symptoms of hypersensitivity reactions during and following each administration of Monofer. Monofer should only be administered when staff trained to evaluate and manage anaphylactic reactions is immediately available, in an environment where full resuscitation facilities can be assured. The patient should be observed for adverse effects for at least 30 minutes following each Monofer injection (see section 4.4).

Each IV iron administration is associated with a risk of a hypersensitivity reaction. Thus, to minimise risk the number of single IV iron administrations should be kept to a minimum.

Posology

The posology of Monofer follows a stepwise approach: [1] determination of the individual iron need and [2] calculation and administration of the iron dose(s). The steps can be repeated after [3] post-iron repletion assessments.

Step 1: Determination of the iron need:

The iron need can be determined using either the Simplified Table (i) or the Ganzoni formula below (ii). The iron need is expressed in mg elemental iron.

i. Simplified Table:

Table 1. Simplified Table

Hb (g/dL)	Hb (mmol/L)	Patients with bodyweight <50 kg	Patients with bodyweight 50 kg to <70 kg	Patients with bodyweight ≥70 kg
≥10	≥6.2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Ganzoni formula:

Table 2. Ganzoni formula

$\text{Iron need [mg iron]} = \text{Body weight [kg]}^{(A)} \times (\text{Target Hb [g/dL]}^{(D)} - \text{Actual Hb [g/dL]}^{(B)}) \times 2.4 + \text{Iron for iron stores [mg iron]}^{(C)}$				
--	--	--	--	--

- (A) It is recommended to use the patient's ideal body weight for obese patients or pre-pregnancy weight for pregnant women.
For all other patients use actual body weight. Ideal body weight may be calculated in a number of ways e.g. by calculating weight at BMI 25 i.e. ideal body weight = 25 * (height in m)²
- (B) To convert Hb [mM] to Hb [g/dL] you should multiply Hb [mM] by factor 1.61145
- (C) For a person with a body weight above 35 kg, the iron stores are 500 mg or above. Iron stores of 500 mg are at the lower limit normal for small women. Some guidelines suggest using 10-15 mg iron /kg body weight.
- (D) Default Hb target is 15 g/dL in the Ganzoni formula. In special cases such as pregnancy consider using a lower haemoglobin target.

iii. Fixed iron need:

A fixed dose of 1000 mg is given and the patient is re-evaluated for further iron need according to "Step 3: Post-iron repletion assessments". For patients weighing less than 50 kg use the Simplified table or Ganzoni formula for iron need calculation.

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

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

The total dose per week should not exceed 20 mg iron/kg bodyweight.

A single Monofer infusion should not exceed 20 mg iron/kg body weight.

A single Monofer bolus injection should not exceed 500 mg iron.

Step 3: Post-iron repletion assessments:

Re-assessment including blood tests should be performed by the clinician based on the individual patient's condition. To evaluate the effect of IV iron treatment, the Hb level should be re-assessed no earlier than 4 weeks post final Monofer administration to allow adequate time for erythropoiesis and iron utilisation. In the event the patient requires further iron repletion, the iron need should be recalculated.

Children and adolescents:

Monofer is not recommended for use in children and adolescents < 18 years due to insufficient data on safety and efficacy.

Method of administration:

Monofer must be administered by the intravenous route either by injection or by infusion.

Monofer should not be administered concomitantly with oral iron preparations, since the absorption of oral iron might be decreased (see section 4.5).

Intravenous bolus injection:

Monofer may be administered as an intravenous bolus injection up to 500 mg up to three times a week at an administration rate of up to 250 mg iron/minute. It may be administered undiluted or diluted in maximum 20 mL sterile 0.9% sodium chloride.

Table 3: Administration rates for intravenous bolus injection

Volume of Monofer	Equivalent iron dose	Administration rate/ Minimum administration time	Frequency
≤5 mL	≤500 mg	250 mg iron/minute	1-3 times a week

Intravenous infusion:

The iron need required may be administered in a single Monofer infusion up to 20 mg iron/kg body weight or as weekly infusions until the cumulative iron need has been administered.

If the iron need exceeds 20 mg iron/kg body weight, the dose must be split in two administrations with an interval of at least one week. It is recommended whenever possible to give 20 mg iron/kg body weight in the first administration. Dependent on clinical judgement the second administration could await follow-up laboratory tests.

Table 4: Administration rates for intravenous infusion

Iron dose	Minimum administration time
≤1000 mg	More than 15 minutes
>1000 mg	30 minutes or more

Monofer should be infused undiluted or diluted in sterile 0.9% sodium chloride. For stability reasons, Monofer should not be diluted to concentrations less than 1 mg iron/mL (not including the volume of the ferric derisomaltose solution) and never diluted in more than 500 mL. Please refer to section 6.3 and 6.6.

Injection into dialyser:

Monofer may be administered during a haemodialysis session directly into the venous limb of the dialyser under the same procedures as outlined for intravenous bolus injection.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, to Monofer or any of its excipients listed in section 6.1
- Known serious hypersensitivity to other parenteral iron products
- Non-iron deficiency anaemia (e.g. haemolytic anaemia)
- Iron overload or disturbances in utilisation of iron (e.g. haemochromatosis, haemosiderosis)
- Decompensated liver disease

4.4 Special warnings and precautions for use

Parenterally administered iron preparations can cause hypersensitivity reactions including serious and

potentially fatal anaphylactic/anaphylactoid reactions. Hypersensitivity reactions have also been reported after previously uneventful doses of parenteral iron complexes. There have been reports of hypersensitivity reactions which progressed to Kounis syndrome (acute allergic coronary arteriospasm that can result in myocardial infarction, see section 4.8).

The risk is enhanced for patients with known allergies including drug allergies, including patients with a history of severe asthma, eczema or other atopic allergy.

There is also an increased risk of hypersensitivity reactions to parenteral iron complexes in patients with immune or inflammatory conditions (e.g. systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis).

Monofer should only be administered when staff trained to evaluate and manage anaphylactic reactions is immediately available, in an environment where full resuscitation facilities can be assured. Each patient should be observed for adverse effects for at least 30 minutes following each Monofer injection. If hypersensitivity reactions or signs of intolerance occur during administration, the treatment must be stopped immediately. Facilities for cardio respiratory resuscitation and equipment for handling acute anaphylactic/anaphylactoid reactions should be available, including an injectable 1:1000 adrenaline solution. Additional treatment with antihistamines and/or corticosteroids should be given as appropriate.

In patients with compensated liver dysfunction, parenteral iron should only be administered after careful benefit/risk assessment. Parenteral iron administration should be avoided in patients with hepatic dysfunction (alanine aminotransferase and/or aspartate aminotransferase > 3 times upper limit of normal) where iron overload is a precipitating factor, in particular Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Careful monitoring of iron status is recommended to avoid iron overload.

Parenteral iron should be used with caution in case of acute or chronic infection.

Monofer should not be used in patients with ongoing bacteraemia.

Hypotensive episodes may occur if intravenous injection is administered too rapidly.

Caution should be exercised to avoid paravenous leakage when administering Monofer. Paravenous leakage of Monofer at the injection site may lead to irritation of the skin and potentially long lasting brown discolouration at the site of injection. In case of paravenous leakage, the administration of Monofer must be stopped immediately.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As with all parenteral iron preparations the absorption of oral iron is reduced when administered concomitantly.

Large doses of parenteral iron (5 mL or more) have been reported to give a brown colour to serum from a blood sample drawn four hours after administration.

Parenteral iron may cause falsely elevated values of serum bilirubin and falsely decreased values of serum calcium.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled trials of Monofer in pregnant women. A careful risk/benefit evaluation is therefore required before use during pregnancy and Monofer should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Iron deficiency anaemia occurring in the first trimester of pregnancy can in many cases be treated with oral iron. Treatment with Monofer should be confined to second and third trimester if the benefit is judged to outweigh the potential risk for both the mother and the foetus.

Foetal bradycardia may occur following administration of parenteral irons. It is usually transient and a consequence of a hypersensitivity reaction in the mother. The unborn baby should be carefully monitored during intravenous administration of parenteral irons to pregnant women.

Breast-feeding

A clinical study showed that transfer of iron from Monofer to human milk was very low. At therapeutic

doses of Monofer no effects on the breastfeed newborns/infants are anticipated.

Fertility

There are no data on the effect of Monofer on human fertility. Fertility was unaffected following Monofer treatment in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The table presents the adverse drug reactions (ADRs) reported during Monofer treatment in clinical trials and in-market experience.

Acute severe hypersensitivity reactions may occur with parenteral iron preparations. They usually occur within the first few minutes of administration and are generally characterised by the sudden onset of respiratory difficulty and/or cardiovascular collapse; fatalities have been reported. Other less severe manifestations of immediate hypersensitivity, such as urticaria and itching may also occur. In pregnancy, associated foetal bradycardia may occur with parenteral iron preparations.

Fishbane reaction characterised by flushing in the face, acute chest and/or back pain and tightness sometimes with dyspnea in association with IV iron treatment may occur (frequency uncommon). This may mimic the early symptoms of an anaphylactoid/anaphylactic reaction. The infusion should be stopped and the patient's vital signs should be assessed. These symptoms disappear shortly after the iron administration is stopped. They typically do not reoccur if the administration is restarted at a lower infusion rate.

Distant skin discolouration has also been reported post marketing following IV iron administration.

Adverse drug reactions observed during clinical trials and post-marketing experience

System Organ Class	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1000 to <1/100)	Rare (≥1/10000 to <1/1000)	Not known
Immune system disorders		Hypersensitivity, including severe reactions	Anaphylactoid/ anaphylactic reactions	
Nervous system disorders		Headache, paraesthesia, dysgeusia, blurred vision, loss of consciousness, dizziness, fatigue	Dysphonia, seizure, tremor, altered mental status,	
Cardiac disorders		Tachycardia	Arrhythmia	Kounis syndrome
Vascular disorders		Hypotension, hypertension		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Chest pain, dyspnoea, bronchospasm		
Gastrointestinal disorders	Nausea	Abdominal pain, vomiting, dyspepsia, constipation, diarrhoea		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Pruritus, urticaria, flushing, sweating, dermatitis	Angioedema	Distant skin discolouration
Metabolism and nutritional disorders		Hypophosphataemia		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain, myalgia, arthralgia, muscle spasms		
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions*	Pyrexia, chills/shivering, infection, local phlebotic reaction, skin exfoliation	Malaise, influenza like illness**	
Investigations		Hepatic enzyme increased		

* Includes the following preferred terms, i.e. injection site erythema, -swelling, -burning, -pain, -bruising, -discolouration,

-extravasation, -irritation, -reaction.

** Influenza like illness whose onset may vary from a few hours to several days

Description of selected adverse reactions

Delayed reactions may also occur with parenteral iron preparations and can be severe. They are characterised by arthralgia, myalgia and sometimes fever. The onset varies from several hours up to four days after administration. Symptoms usually last two to four days and settle spontaneously or following the use of simple analgesics.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose

The ferric derisomaltose in Monofer has a low toxicity. The preparation is well tolerated and has a minimal risk of accidental overdosing.

Overdose may lead to accumulation of iron in storage sites eventually leading to haemosiderosis. Monitoring of iron parameters such as serum ferritin may assist in recognising iron accumulation. Supportive measures such as chelating agents can be used

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Iron parenteral preparation, ATC code: B03AC

Monofer solution for injection is a colloid with strongly bound iron in spheroidal iron-carbohydrate particles.

The Monofer formulation contains iron in a complex that enables a controlled and slow release of bioavailable iron to iron-binding proteins with little risk of free iron.

Each particle consists of a matrix of iron (III) atoms and derisomaltose with an average molecular weight of 1000 Da and a narrow molecular weight distribution that is almost devoid of mono- and disaccharides.

INN name: Ferric derisomaltose (also known as iron (III) isomaltoside 1000).

The chelation of iron (III) with carbohydrate confers to the particles a structure resembling ferritin that is suggested to protect against the toxicity of unbound inorganic iron (III).

The iron is available in a non-ionic water-soluble form in an aqueous solution with pH between 5.0 and 7.0.

Evidence of a therapeutic response can be seen within a few days of administration of Monofer as an increase in the reticulocyte count. Due to the slow release of bioavailable iron serum ferritin peaks within days after an intravenous dose of Monofer and slowly returns to baseline after weeks.

Clinical efficacy

The efficacy of Monofer has been studied in the different therapeutic areas necessitating IV iron to correct iron deficiency. The main trials are described in more detail below.

Iron deficiency anaemia outside CKD

The P-Monofer-IDA-01 trial was an open-label, comparative, randomised, multi-centre, non-inferiority trial conducted in 511 patients with IDA randomised 2:1 to either Monofer or iron sucrose. 90% of recruited patients were females. The dosing of Monofer was performed according to the Simplified Table as described in section 4.2 above and dosing of iron sucrose was calculated according to Ganzoni and administered as 200 mg infusions. The primary endpoint was the proportion of patients with an Hb increase ≥ 2 g/dL from baseline at any time between weeks 1 to 5. A higher proportion of patients treated with Monofer compared to iron sucrose reached the primary endpoint, 68.5% vs 51.6%,

respectively (FAS, $p < 0.0001$).

The P-Monofer-IDA-03 trial was an open-label, comparative, randomised, multi-centre trial conducted in 1512 patients with IDA randomised 2:1 to either Monofer 1000 mg infused over 20 min (1009 subjects) or iron sucrose administered as 200 mg IV injections repeated up to a cumulative dose of 1000 mg (503 subjects). For the co-primary efficacy endpoint the change from baseline to week 8 in Hb was 2.49 g/dL in the Monofer group and 2.49 g/dL in the iron sucrose group. The estimated treatment difference [95% CI] of iron isomaltoside - iron sucrose was 0.00 g/dL [-0.13; 0.13]. Since the lower bound of the 95% CI for the treatment difference was above -0.5 g/dL, non-inferiority was concluded. For the co-primary safety endpoint, a total of 3 treatment emergent serious or severe hypersensitivity reactions in 989 subjects (0.3%) were adjudicated and confirmed by the adjudication committee in the iron isomaltoside group. The 95% CI was [0.06%; 0.88%] and as the upper bound was <3%, the primary safety objective was considered met. In the iron sucrose group 2 treatment emergent serious or severe hypersensitivity reactions in 494 subjects (0.4%) were adjudicated and confirmed by the adjudication committee. The risk difference between iron isomaltoside and iron sucrose was estimated to -0.10% [95% CI: -0.91; 0.71].

Nephrology

Non-dialysis-dependent chronic kidney disease

The P-Monofer-CKD-02 trial was an open-label, comparative, randomised, multi-centre, non-inferiority trial conducted in 351 iron deficient non-dialysis dependent (NDD) chronic kidney disease (CKD) patients, randomised 2:1 to either Monofer or oral iron sulphate administered as 100 mg elemental oral iron twice daily (200 mg daily) for 8 weeks. The patients in the Monofer group were randomised to infusion of 1000 mg single dose or bolus injections of 500 mg. Monofer was non-inferior to oral iron at week 4 ($p < 0.001$) and also sustained a superior increase in Hb compared to oral iron from week 3 until the end of trial at week 8 ($p = 0.009$ at week 3).

The P-Monofer-CKD-04 trial was an open-label, comparative, randomised, multi-centre trial conducted in 1538 NDD-CKD patients with IDA randomised 2:1 to either Monofer 1000 mg infused over 20 min (1027 subjects) or iron sucrose administered as 200 mg IV injections repeated up to a cumulative dose of 1000 mg (511 subjects). For the co-primary efficacy endpoint, the change from baseline to week 8 in Hb was 1.22 g/dL in the Monofer group and 1.14 g/dL in the iron sucrose group. The estimated treatment difference was 0.08 g/dL [95% CI: -0.06; 0.23]. Since the lower bound of the 95% CI was above -0.5 g/dL, non-inferiority was concluded. For the co-primary safety endpoint, a total of 3 treatment emergent serious or severe hypersensitivity reactions in 1019 subjects (0.3%) were adjudicated and confirmed by the adjudication committee in the iron isomaltoside group. The 95% CI was [0.06%; 0.86%] and as the upper bound was <3%, the primary safety objective was considered met. No treatment emergent serious or severe hypersensitivity reactions were adjudicated and confirmed by the adjudication committee in the iron sucrose group. The risk difference between iron isomaltoside and iron sucrose was estimated to 0.29% [95% CI: - 0.19; 0.77].

Haemodialysis-dependent chronic kidney disease

The P-Monofer-CKD-03 trial was an open-label, comparative, randomised, multi-centre, non-inferiority trial conducted in 351 haemodialysis patients randomised 2:1 to either Monofer or iron sucrose. Patients were randomised to either a single injection of 500 mg or 500 mg in split doses of Monofer or 500 mg iron sucrose in split doses. Both treatments showed similar efficacy with more than 82% of patients with Hb in the target range (non-inferiority, $p = 0.01$).

Oncology

Cancer related anaemia

The P-Monofer-CIA-01 trial was an open-label, comparative, randomised, multi-centre, non-inferiority trial conducted in 350 cancer patients with anaemia randomised 2:1 to either Monofer or oral iron sulphate administered as 100 mg elemental oral iron twice daily (200 mg daily) for 12 weeks. The patients in the Monofer group were randomised to either an infusion of max 1000 mg single doses over 15 min or bolus injections of 500 mg over 2 min. The primary endpoint was change in Hb concentrations from baseline to week 4. Monofer was non-inferior to oral iron at week 4 ($p < 0.001$) and a faster onset of the Hb response was observed with infusion of Monofer.

Gastroenterology

Inflammatory bowel disease

The P-Monofer-IBD-01 trial was an open-label, comparative, randomised, multi-centre, non-inferiority trial conducted in 338 inflammatory bowel disease (IBD) patients randomised 2:1 to receive either Monofer or oral iron sulphate administered as 100 mg elemental oral iron twice daily for 8 weeks (200 mg daily). The patients in the Monofer group were randomised to either an infusion of max 1000 mg single doses over 15 min or bolus injections of 500 mg over 2 min. A modified Ganzoni formula was used to calculate the IV iron need with a target Hb of only 13 g/dL resulting in an average iron dose of 884 mg elemental iron compared to oral iron administered as 200 mg oral iron sulfate once daily for 8 weeks (11,200 mg elemental oral iron in total). The primary endpoint was change in Hb concentrations from baseline to week 8. The patients had mild to moderate disease activity. Non-inferiority in change of Hb to week 8 could not be demonstrated. The dose-response relationship observed with Monofer suggests that the true iron demand of IV iron was underestimated by the modified Ganzoni formula. The Hb response (Hb increase ≥ 2 g/dL) rate was 93% for patients receiving >1000 mg Monofer.

Women's health

Postpartum

The P-Monofer-PP-01 trial was an open-label, comparative, randomised, single-centre trial conducted in 200 healthy women with postpartum haemorrhage exceeding 700 mL and ≤ 1000 mL or PPH >1000 mL and Hb >6.5 g/dL measured >12 hours after delivery. The women were randomised 1:1 to receive either a single dose of 1200 mg Monofer or standard medical care. The primary endpoint was the aggregated change in physical fatigue within 12 weeks postpartum. The difference in aggregated change in physical fatigue score within 12 weeks postpartum was -0.97 ($p=0.006$), in favour of Monofer.

5.2 Pharmacokinetic properties

The Monofer formulation contains iron in a strongly bound complex that enables a controlled and slow release of bioavailable iron to iron-binding proteins with little risk of free iron toxicity. After administration of a single dose of Monofer of 100 to 1000 mg of iron in pharmacokinetic studies, the iron injected or infused was cleared from the plasma with a half-life that ranged from 1 to 4 days. Renal elimination of iron was negligible.

Following intravenous administration, ferric derisomaltose is rapidly taken up by the cells in the reticuloendothelial system (RES), particularly in the liver and spleen from where iron is slowly released.

Circulating iron is removed from the plasma by cells of the reticuloendothelial system which split the complex into its components of iron and derisomaltose. The iron is immediately bound to the available protein moieties to form hemosiderin or ferritin, the physiological storage forms of iron, or to a lesser extent, to the transport molecule transferrin. This iron, which is subject to physiological control, replenishes haemoglobin and depleted iron stores.

Iron is not easily eliminated from the body and accumulation can be toxic. Due to the size of the complex, Monofer is not eliminated via the kidneys. Small quantities of iron are eliminated in urine and faeces.

Derisomaltose is either metabolised or excreted.

5.3 Preclinical safety data

Iron complexes have been reported to be teratogenic and embryocidal in non-anaemic pregnant animals at high single doses above 125 mg iron/kg body weight. The highest recommended dose in clinical use is 20 mg iron/kg body weight.

In a fertility study with Monofer in rats no effects on male reproductive performance and spermatogenic parameters were found at dose level tested.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Water for injections

Sodium hydroxide (for pH adjustment)

Hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6

6.3 Shelf life

Shelf life of ampoules as packaged for sale

3 years

Shelf life of vials as packaged for sale

3 years

Shelf life after first opening of the container (undiluted):

From a microbiological point of view, unless the method of opening precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Shelf life after dilution with sterile 0.9% sodium chloride:

From a microbiological point of view, the product should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

For storage conditions of the reconstituted and diluted solution, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type 1 glass ampoule.

Pack sizes: 5 x 1 mL, 10 x 1 mL, 5 x 2 mL, 10 x 2 mL, 2 x 5 mL, 5 x 5 mL, 2 x 10 mL, 5 x 10 mL

Type 1 glass vial with chlorobutyl rubber stopper and aluminium cap.

Pack sizes: 1 x 1 mL, 5 x 1 mL, 10 x 1 mL, 5 x 2 mL, 10 x 2 mL, 1 x 5 mL, 2 x 5 mL, 5 x 5 mL,
1 x 10 mL, 2 x 10 mL, 5 x 10 mL

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Inspect vials/ampoules visually for sediment and damage before use. Use only those containing sediment-free, homogeneous solution.

Monofer is for single use only and any unused solution should be disposed of in accordance with local requirements.

Monofer must only be mixed with sterile 0.9% sodium chloride. No other intravenous dilution solutions should be used. No other therapeutic agents should be added. For dilution instructions, see section 4.2.

The reconstituted solution for injection should be visually inspected prior to use. Use only clear solutions without sediment.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<[To be completed nationally]>

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 2009-11-26

Date of latest renewal: 2014-11-26

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

2020-05-26

欧州製品概要

▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより新規安全性情報の迅速な確認が可能になる。医療従事者は、副作用の疑いがあればこれを報告することが求められる。副作用の報告方法については4.8項を参照されたい。

1 医薬品の名称

Monofer 注射液 100 mg/mL

2 定性的及び定量的組成

1 mL中にFerric derisomaltoseとして100 mgの鉄を含有する。

1 mLバイアル／アンプルは、Ferric derisomaltoseとして100 mgの鉄を含有する。

2 mLバイアル／アンプルは、Ferric derisomaltoseとして200 mgの鉄を含有する。

5 mLバイアル／アンプルは、Ferric derisomaltoseとして500 mgの鉄を含有する。

10 mLバイアル／アンプルは、Ferric derisomaltoseとして1000 mgの鉄を含有する。

全ての添加物の一覧は6.1項を参照のこと。

3 剤形

注射剤

暗褐色、不透明な液

4 臨床の詳細

4.1 効能・効果

Monoferの適応は、以下の状態にある鉄欠乏症の治療である。

- 経口鉄剤が効果不十分又は使用できない場合
- 臨床的に鉄の急速な補給を必要とする場合

診断は臨床検査値に基づいて下すこと。

4.2 用法・用量

Monoferの投与中及び投与終了後には、過敏症反応の徴候及び症状を注意深くモニターすること。Monoferの投与は、十分な蘇生用設備が確保できる環境において、アナフィラキシー反応の評価と管理についてトレーニングを受けたスタッフが即座に対応できる場合に限って行うこと。Monoferの投与終了後、少なくとも30分間は副作用を観察すること（4.4項参照）。

鉄の静脈内投与には常に過敏症反応のリスクが伴う。したがって、リスクを最小に抑えるため、投与回数は最小限に保つこと。

用法・用量：

Monoferの投与は以下のステップで行う（1）患者に必要な鉄量を決定する（2）鉄投与量を算出し投与する。（3）鉄補給後の評価を行った後、上記のステップを繰り返すことがで

きる。

Step 1 : 患者に必要な鉄量を決定する

必要な鉄量は、以下に示す (i) 簡略表又は (ii) Ganzoniの式のいずれかを用いて決定する。

鉄量はmg (元素鉄として) で表記する。

i. 簡略表

表1. 簡略表

ヘモグロビン (g/dL)	ヘモグロビン (mmol/L)	体重 50 kg 未満 の患者	体重 50 kg 以上 70 kg 未満の患者	体重 70 kg 以上の 患者
≥10	≥6.2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Ganzoniの式

表2. Ganzoniの式

必要な鉄量 = 体重 ^(A) × (目標ヘモグロビン濃度 ^(D) - 実際のヘモグロビン濃度 ^(B)) × 2.4 + 貯蔵鉄 ^(C)				
[mg]	[kg]	[g/dL]		[mg]

(A) 肥満患者には理想体重を、妊婦には妊娠前の体重を用いることが推奨される。その他の患者では実際の体重を用いる。理想体重の算出方法は多数ある。例えばBMIを25として体重を算出する場合、理想体重 = 25 × (身長 [m])²。

(B) ヘモグロビン濃度 [mmol/L] を [g/dL] に変換するには、[mmol/L] に係数1.61145をかける。

(C) 体重が35 kgを超える場合、貯蔵鉄量は500 mg以上とする。貯蔵鉄量500 mgは小柄な女性の基準値下限である。一部のガイドラインでは鉄として10~15 mg/kg (体重) の使用を推奨している。

(D) Ganzoniの式による目標ヘモグロビン濃度のデフォルトは15 g/dLである。妊娠のような特別な場合にはより低い目標ヘモグロビン濃度の使用を考慮する。

iii. 固定用量の投与

1000 mgの固定用量を投与した後「Step 3 : 鉄補給後の評価」を行い、更なる鉄投与の必要性を評価する。体重50 kg未満の患者では、簡略表又はGanzoniの式を用いて必要な鉄量を算出する。

Step 2 : Step 患者ごとの鉄投与量を算出し投与する

上記で求めた必要な鉄量に基づき、下記に留意した上で必要な量のMonoferを投与する。

1週間あたりの総投与量として患者の体重1 kgあたり20 mgを超えないこと。

点滴静注の場合、1回投与量として患者の体重1 kgあたり20 mgを超えないこと。

静脈内ボラス投与の場合、1回投与量として500 mgを超えないこと。

Step 3 : 鉄補給後の評価

患者の状況に応じて、血液検査を含む再評価を行う。静注鉄剤の効果を評価するためには、造血及び鉄利用に必要な期間を考慮し、Monoferの最終投与から4週後以降のヘモグロビン濃度を測定する。患者に更なる鉄投与が必要な場合は、必要な鉄量を再度算出する。

小児及び未成年者：

安全性及び有効性に関するデータが十分でないことから、小児及び18歳未満の未成年者にMonoferを使用することは推奨されない。

投与方法：

Monoferは、注射又は点滴により静脈内に投与する。

経口鉄剤の吸収が低下する可能性があるため、Monoferと経口鉄剤の併用は避けること（4.5項参照）。

静脈内ボラス投与：

Monoferは、最大500 mg、週3回までを、鉄として250 mg/分以下の速度であれば静脈内ボラス投与してよい。未希釈のまま、又は20 mL以下の生理食塩液に希釈して投与してよい。

表3. 静脈内ボラス投与の速度

Monoferの容量	鉄投与量	投与速度	投与間隔
≤5 mL	≤500 mg	250 mg/分	週あたり1～3回

点滴静注：

Monoferは、鉄として最大体重1 kgあたり20 mgを単回点滴静注、又は患者の必要な鉄量に達するまで毎週点滴静注してよい。

必要な鉄量が患者の体重1 kgあたり鉄として20 mgを超える場合、投与を2回に分け、投与間隔を1週間以上開けること。可能であれば、初回の投与量は鉄として20 mg/kgとすることが望ましい。臨床的判断により、2回目の投与をフォローアップの臨床検査結果が判明するまで待ってもよい。

表4. 点滴静注の速度

鉄投与量	投与時間
≤1000 mg	15分超
>1000 mg	30分以上

Monoferは、未希釈のまま又は生理食塩液で希釈して点滴静注する。安定性上の理由により、Monoferを鉄として1 mg/mL未満（本剤溶液の容量を含まない）には希釈しないこと。また、500 mLを超える容量には希釈しないこと。6.3項及び6.6項を参照のこと。

透析装置への注入：

Monoferは、静脈内ボラス投与と同じ手順により、血液透析施行中に透析装置に直接注入してよい。

4.3 禁忌

- 有効成分又は6.1項に示す添加物のいずれかに過敏症の場合。
- 他の静注鉄剤に重篤な過敏症のあることが判明している場合。
- 非鉄欠乏性貧血（溶血性貧血など）。
- 鉄過剰症又は鉄利用障害（ヘモクロマトーシス、ヘモジデリン沈着症など）。
- 非代償性肝疾患。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

静注鉄剤投与により、重篤で致死的なアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応を含む過敏症反応が現れることがある。以前問題なく投与された用量であっても、その後、過敏症反応が発現したとの報告もある。コーニス症候群（心筋梗塞を引き起こす可能性のある急性アレルギー性冠動脈攣縮、4.8項参照）に進行した過敏症反応の報告がある。

アレルギー歴（薬物アレルギーを含む）のある患者（重度の喘息、湿疹又は他のアトピー性アレルギーの既往歴を有する患者を含む）ではリスクが高まる。

免疫疾患や炎症性疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど）を有する患者では、静注鉄剤に対する過敏症反応のリスクが高い。

Monoferの投与は、十分な蘇生用設備が確保できる環境において、アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応の評価と管理についてトレーニングを受けたスタッフが即座に対応できる場合に限って行うこと。Monoferの投与終了後、少なくとも30分間は副作用を観察すること。投与中に過敏症反応や不耐容の徴候が現れた場合、直ちに投与を中止すること。心肺蘇生用設備及び急性アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応に対処するための機器（注射用1：1000アドレナリン溶液を含む）が利用可能である必要がある。必要に応じ、抗ヒスタミン薬及び／又は副腎皮質ステロイドによる治療を追加実施する。

代償性肝機能障害のある患者に非経口鉄剤を投与する前には、リスク・ベネフィット評価を慎重に行う必要がある。また、鉄過剰を増悪因子とする肝機能障害（アラニンアミノトランスフェラーゼ及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの基準値上限の3倍超）を有する患者、特に晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）の場合には非経口鉄剤を投与しないこと。鉄状態を慎重にモニタリングし、鉄過剰を避けることが推奨される。

急性又は慢性感染の場合、静注鉄剤の投与は慎重に行うこと。

菌血症に罹患している患者に対しては、Monoferの投与を避けること。

静脈注射の注入速度が速すぎる場合、低血圧エピソードが現れることがある。

Monoferを投与するときは、静脈周囲へ漏出しないよう注意すること。注射部位でMonoferが静脈周囲へ漏出した場合、皮膚に刺激が生じたり、注射部位の褐色変化が長時間持続したりすることがある。静脈周囲へ漏出した場合にはMonoferの投与を直ちに中止すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用の形態

他の静注鉄剤と同じく、経口鉄剤の併用により、経口鉄剤の吸収が低下する。

静注鉄剤の大量投与（5 mL以上）により、投与4時間後に採血した検体の血清が褐色に変色したとの報告がある。

静注鉄剤の投与で、血清ビリルビンの偽上昇及び血清カルシウムの偽低下が現れることがある。

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

妊婦を対象としたMonoferの臨床試験は実施していない。そのため、妊娠中の患者に使用する前には、リスク・ベネフィット評価を慎重に行う必要があり、明らかな必要性がない場合はMonoferを妊娠中に使用しないこと。

妊娠第一期に生じる鉄欠乏性貧血の多くは経口鉄剤で治療可能である。Monoferの投与は、妊娠第二期及び第三期に限定し、母親及び胎児の両者において、ベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合に行うこと。

非経口鉄の投与後に胎児徐脈が発生する可能性がある。これは通常一過性であり、母親の

過敏症反応の結果である。妊娠中の女性への非経口鉄の静脈内投与中は、胎児を注意深く監視すること。

授乳

臨床試験では、Monoferからの鉄のヒト乳汁中への移行は非常に少ないことが示されている。Monoferの臨床用量における新生児／幼児への授乳に対する影響は予期されていない。

受胎能

Monoferがヒトの受胎能に影響を及ぼすデータはない。動物試験でMonoferを投与したときには受胎能への影響は認められなかった（5.3項参照）。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

運転能力及び機械操作能力への影響を検討する試験は実施されていない。

4.8 好ましくない影響

臨床試験中及び市販後に報告されたMonoferの副作用を以下の表に示す。

静注鉄剤の投与により、急性で重度の過敏症反応が現れることがある。これらは投与後数分以内に発現し、一般に、呼吸困難及び／又は心血管虚脱が突然発症することが特徴であり、死亡例の報告もある。軽度又は中等度の、その他の即時型過敏症（蕁麻疹及びそう痒等）が発現することもある。妊婦では、静注鉄剤の投与時に胎児徐脈が発現することがある。

静注鉄剤では、顔面潮紅、急性の胸痛及び／又は背部痛、緊張（呼吸困難を伴うこともある）を主徴とするフィッシュベイン反応が発現することがあり（発現頻度は低頻度）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応の初期症状に似た症状を呈することがある。このような場合には点滴投与を中止し、バイタルサインを評価すること。鉄剤の投与中止後、症状はすぐに消失する。通常、点滴速度を下げて投与を再開したときには症状の再発はみられない。

静注鉄剤投与後の遠隔皮膚変色も市販後に報告されている。

臨床試験中及び市販後に報告された副作用

器官別大分類	高頻度 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)	低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)	まれ ($\geq 1/10000 \sim < 1/1000$)	頻度不明
免疫系障害		過敏症（重度の反応を含む）	アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応	
神経系障害		頭痛、錯感覚、味覚異常、霧視、意識消失、浮動性めまい、疲労	発声障害、発作、振戦、精神状態変化	
心臓障害		頻脈	不整脈	コーニス症候群
血管障害		低血圧、高血圧		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		胸痛、呼吸困難、気管支痙攣		
胃腸障害	悪心	腹痛、嘔吐、消化不良、便秘、下痢		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒、蕁麻疹、潮紅、発汗、皮膚炎	血管浮腫	遠隔皮膚変色
代謝および栄養障害		低リン酸血症		
筋骨格系および結合組織障害		背部痛、筋肉痛、関節痛、筋痙攣		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応*	発熱、悪寒／戦慄、感染症、局所静脈炎性反応、皮膚剥脱	倦怠感、インフルエンザ様疾患**	
臨床検査		肝酵素上昇		

*以下の基本語（注射部位の紅斑、腫脹、灼熱感、疼痛、出血、変色、漏出、刺激感、反応を含む）。

**インフルエンザ様疾患は投与後数時間から数日に発現することもある。

特定の副作用

静注鉄剤の投与により遅延型反応が発現することがあり、重症化することがある。その特徴は、関節痛、筋肉痛であり、時に発熱もみられる場合がある。発現時期は、投与後数時間から4日と幅広い。症状は、通常2日から4日続き、自然消失、又は一般的な鎮痛薬の使用後に回復する。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いのある情報を報告することは重要であり、これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスが継続的に監視される。医療従事者には、医薬品副作用報告システムを通じて、副作用の疑いのある情報を報告することが求められる。

4.9 過量投与

MonoferのFerric derisomaltoseの毒性は低い。製剤の忍容性は良好であり、偶発的な過量投与のリスクは極めて低い。

過量投与により貯蔵部位に鉄が蓄積し、やがてヘモジデリン沈着症に至る可能性がある。血清フェリチンなど、鉄パラメータのモニタリングが、鉄蓄積の検出に役立つことがある。キレート剤などの支持療法を実施してもよい。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：非経口鉄製剤、ATCコード：B03AC

Monofer注射液は鉄が強固に結合した鉄分子-オリゴ糖複合体のコロイド粒子である。

Monoferの製剤は、複合体内に鉄を含有し、このため鉄は制御されながら緩徐に放出されて鉄結合タンパク質に利用され、遊離鉄のリスクはほとんどない。

この粒子は、鉄（III）原子のマトリックスと糖（Derisomaltose）で構成される。Derisomaltoseの平均分子量は1000 Daであり、分子量のばらつきは小さく、単糖及び二糖をほぼ含まない。

国際一般名称（INN）はferric derisomaltoseである（iron (III) isomaltoside 1000として知られている）。

オリゴ糖による鉄（III）のキレートにより、非結合性無機鉄（III）の毒性に対して保護的なフェリチンに類似した粒子構造をとる。

Monoferの鉄は、pH 5.0～7.0の水溶液中で水溶性非イオン型である。

Monoferの投与から2～3日以内に、網状赤血球数の増加から治療への反応をみることができる。鉄が緩徐に放出されることにより、血清フェリチン濃度は、Monoferの静脈内投与から数日後にピークに達し、数週間かけて緩徐にベースラインに戻る。

有効性

Monoferの有効性は、鉄欠乏の補正に静注鉄剤を必要とする様々な治療領域を対象として検討されてきた。主な試験の詳細を以下に示す。

CKD以外の鉄欠乏性貧血

P-IDA-01試験は、鉄欠乏性貧血患者を対象に実施された多施設共同、非盲検、無作為化、非劣性比較試験である。本試験では、被験者511例をMonofer群又はスクロース鉄群のいずれかに、ランダム比2：1にて無作為に割り付けた。被験者のうち90%が女性であった。Monoferは、簡略化した表（上記4.2項に記載）に従って投与した。スクロース鉄の投与量はGanzoniの式により算出し、200 mgを点滴投与した。主要評価項目は、Week 1からWeek 5までのいずれかの時点においてヘモグロビン濃度がベースラインから2 g/dL以上増加した被験者の割合とした。Monofer群ではスクロース鉄群と比較して、主要評価項目を達成した被験者の割合が高かった（68.5% vs 51.6%、FAS：p < 0.0001）。

P-IDA-03試験は、鉄欠乏性貧血患者を対象に実施された多施設共同、非盲検、無作為化比較試験である。本試験では被験者1512例をMonofer群（1000 mgを20分かけて点滴静注：1009例）又はスクロース鉄群（1回200 mgを計1000 mg静脈注射：503例）のいずれかに、ランダム比2：1にて無作為に割り付けた。有効性の主要評価項目であるベースラインからWeek 8までのヘモグロビン濃度変化量は、Monofer群で2.49 g/dL、スクロース鉄群で2.49 g/dLであった。両投与群間の差の推定値（及び95%信頼区間）は0.00（-0.13～0.13）g/dLであった。投与群間差の95%信頼区間の下限値が-0.5 g/dLを上回ったため、非劣性が検証された。安全性の主要評価項目について、Monofer群の989例中3例（0.3%）において、adjudication committeeにより確認された治験薬投与下に発現した重篤又は重度の過敏症反応が発現した。発現率の95%信頼区間は0.06%～0.88%であり、上限が閾値として設定した3%を下回ったため安全性の主要目的が達成された。スクロース鉄群では494例中2例（0.4%）において、adjudication committeeにより確認された治験薬投与下に発現した重篤又は重度の過敏症反応が発現した。Monofer群とスクロース鉄群との推定リスク差（及び95%信頼区間）は-0.10（-0.91～0.71）ポイントであった。

腎臓疾患

血液透析に依存しない慢性腎臓病 (NDD-CKD)

P-CKD-02試験は、鉄欠乏性貧血を有する血液透析に依存しない慢性腎臓病 (NDD-CKD) 患者を対象に実施された多施設共同、非盲検、無作為化、非劣性比較試験である。本試験では、被験者351例をMonofer群又は経口硫酸鉄群〔経口鉄剤100 mgを1日2回 (200 mg) 連日8週間投与〕のいずれかに、ランダム比2:1にて無作為に割り付けた。Monofer群では被験者をさらに、1000 mgを単回投与する群及び500 mgを静脈内ボラス投与する群に無作為化した。Monofer群ではWeek 4時点で経口硫酸鉄群に対して非劣性を示した ($p<0.001$) ほか、Week 3から治験終了時 (Week 8) まで経口硫酸鉄群と比較してヘモグロビン濃度に有意な増加を継続して示した (Week 3時点で $p=0.009$)。

P-CKD-04試験は、鉄欠乏性貧血を有するNDD-CKD患者を対象に実施された多施設共同、非盲検、無作為化比較試験である。本試験では、被験者1538例をMonofer群 (1000 mgを20分かけて点滴静注: 1027例) 又はスクロース鉄群 (1回200 mgを計1000 mg静脈注射: 511例) のいずれかに、ランダム比2:1にて無作為に割り付けた。有効性の主要評価項目であるベースラインからWeek 8までのヘモグロビン変化量は、Monofer群で1.22 g/dL、スクロース鉄群で1.14 g/dLであった。両投与群間の差の推定値 (及び95%信頼区間) は0.08 (-0.06~0.23) g/dLであった。投与群間差の95%信頼区間の下限値が-0.5 g/dLを上回ったため、非劣性が検証された。安全性の主要評価項目について、Monofer群の1019例中3例 (0.3%) において、adjudication committeeにより確認された治験薬投与下に発現した重篤又は重度の過敏症反応が発現した。発現率の95%信頼区間は0.06%~0.86%であり、上限が閾値として設定した3%を下回ったため安全性の主要目的が達成された。スクロース鉄群ではadjudication committeeにより確認された治験薬投与下に発現した重篤又は重度の過敏症反応は発現しなかった。Monofer群とスクロース鉄群との推定リスク差 (及び95%信頼区間) は0.29 (-0.19~0.77) ポイントであった。

血液透析依存性慢性腎臓病

P-CKD-03試験は、血液透析を受けている患者を対象に実施された多施設共同、非盲検、無作為化、非劣性比較試験である。本試験では、被験者351例をMonofer群又はスクロース鉄群のいずれかに、ランダム比2:1にて無作為に割り付けた (Monoferは500 mgを単回又は分割投与、スクロース鉄は500 mgを分割投与)。両群とも、被験者の82%超でヘモグロビン濃度が目標範囲内となり、有効性は同様であった (非劣性、 $p=0.01$)。

がん

がんに関連した貧血

P-CIA-01試験は、貧血を有するがん患者を対象に実施された多施設共同、非盲検、無作為化、非劣性比較試験である。本試験では、被験者350例をMonofer群又は経口硫酸鉄群〔経口鉄剤100 mgを1日2回 (200 mg) 連日12週間投与〕のいずれかに、ランダム比2:1にて無作為に割り付けた。Monofer群では被験者をさらに、最大1000 mgを15分間かけて点滴静注として単回投与する群及び500 mgを2分間かけて静脈内ボラス投与する群に無作為化した。主要評価項目は、ベースラインからWeek 4までのヘモグロビン濃度の変化とした。Week 4時点でMonofer群は経口硫酸鉄群に対して非劣性を示し ($p<0.001$)、またMonoferを投与したときにはヘモグロビンの増加がより早期に検出された。

消化器疾患

炎症性腸疾患

P-IBD-01試験は、炎症性腸疾患 (IBD) 患者を対象に実施された多施設共同、非盲検、無作為化、非劣性比較試験である。本試験では、被験者338例をMonofer群又は経口硫酸鉄群〔経口鉄剤100 mgを1日2回 (200 mg) 連日8週間投与〕のいずれかに、ランダム比2:1にて無作為に割り付けた。Monofer群では被験者をさらに、最大1000 mgを15分間かけて点滴静注

として単回投与する群及び500 mgを2分間かけて静脈内ボラス投与する群に無作為化した。ヘモグロビン濃度の目標値13 g/dL達成に必要な静脈内投与量をGanzoniの式（修正版）を用いて算出したところ、平均で884 mgであった。経口硫酸鉄群では、硫酸鉄200 mgが連日8週間経口投与された（総投与量11,200 mg）。主要評価項目は、ベースラインからWeek 8までのヘモグロビン濃度の変化とした。被験者の疾患活動度は軽度から中等度であった。Week 8までのヘモグロビン濃度の変化には非劣性は示されなかった。Monofer群では用量反応性が認められたことから、静注鉄剤の実際の必要量がGanzoniの式（修正版）では少なく見積もられていたことが示唆される。Monoferの投与量が1000 mgを上回った被験者のうち93%で2 g/dL以上のヘモグロビン濃度の増加が認められた。

婦人科

分娩後

P-PP-01試験は、700 mL超～1000 mLの分娩後出血が認められた健常女性及び1000 mLを上回る分娩後出血が認められ、かつ分娩後12時間超を経過した時点でのヘモグロビン濃度が6.5 g/dLを上回った健常女性を対象に実施された単施設、無作為化、非盲検比較試験である。本試験では、被験者200例をMonofer 1200 mgの単回投与群又は標準治療群のいずれかに、ランダム比1：1にて無作為に割り付けた。主要評価項目は、分娩から12週間後までの身体的疲労感の総合的变化とした。分娩から12週間後までの身体的疲労感の総合的变化の群間差は-0.97（ $p=0.006$ ）であり、Monofer 群の優越性が示された。

5.2 薬物動態特性

Monoferの製剤は、複合体内に強固に結合した鉄を含有し、このため鉄は制御されながら緩徐に放出されて鉄結合タンパク質に利用され、遊離鉄の毒性のリスクはほとんどない。薬物動態試験においてMonoferを点滴又は注射として100～1000 mg単回投与したときの半減期は1～4日であった。腎排泄された鉄は微量であった。

静脈内への投与後、Ferric derisomaltoseは網内系細胞（特に肝臓及び脾臓の網内系細胞）に速やかに取り込まれ、これらの細胞から鉄が緩徐に放出される。

網内系細胞は、複合体を鉄とderisomaltoseに分離し、血漿から循環鉄を取り込む。鉄は直ちにタンパク質に結合し、多くはヘモジデリン又はフェリチンとして貯蔵され、ごく一部は輸送分子のトランスフェリンとなる。生理的制御の下、この鉄によりヘモグロビンと枯渇した貯蔵鉄は補給される。

鉄は体内から排泄されにくいため、蓄積により毒性が現れることもある。Monoferはその複合体の径から、腎排泄されないが、少量の鉄が尿及び便中に排泄される。

Derisomaltoseは代謝されるか、又は排泄される。

5.3 非臨床安全性データ

報告によると、非貧血性妊娠動物に125 mg Fe/kgを超える高用量を投与したとき、鉄複合体に催奇形性及び胎児毒性のあることが示されている。臨床で推奨される最高用量は鉄として20 mg/kgである。ラットを用いた受胎能試験においては、検討したMonoferの用量で、雄の生殖能及び精子形成パラメータに対する影響は示されなかった。

6 薬剤の詳細

6.1 添加物の一覧

注射用水

水酸化ナトリウム（pH調整用）

希塩酸（pH調整用）

6.2 配合禁忌

6.6項に記載された医薬品以外と本医薬品を混合しないこと。

6.3 使用期間

販売用として包装されたアンプルの使用期間

3年

販売用として包装されたバイアルの使用期間

3年

容器開封後の使用時間（未希釈）：

微生物学的観点から、開封方法に微生物の混入・汚染リスクがない場合を除き、本製品は直ちに使用する。

直ちに使用しない場合、保管時間及び保管条件の責任は利用者にある。

生理食塩液で希釈後の使用時間：

微生物学的観点から、本製品は直ちに使用する。

6.4 保管に関する特別な注意事項

本医薬品では特別な貯法の必要性はない。

希釈した溶液の貯法については6.3項を参照のこと。

6.5 容器の特徴と中身

1型ガラス製アンプル

包装単位：5×1 mL、10×1 mL、5×2 mL、10×2 mL、2×5 mL、5×5 mL、2×10 mL、5×10 mL

クロロブチルゴム製の栓及びアルミニウム製のキャップ付きの1型ガラス製バイアル

包装単位：1×1 mL、5×1 mL、10×1 mL、5×2 mL、10×2 mL、1×5 mL、2×5 mL、5×5 mL、1×10 mL、2×10 mL、5×10 mL

全ての包装単位が市販されていない場合がある。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意事項

使用前にバイアル／アンプルを検査し沈殿物や損傷の確認を行う。溶液が均質で沈殿物のみられないバイアル／アンプルのみを使用する。

本剤は使い切りとし、未使用溶液は地域の規制要件に従って廃棄すること。

本剤と混合するのは生理食塩液に限ること。これ以外の静注用希釈液は使用しない。他の治療用医薬品を加えないこと。希釈に関しては4.2項を参照のこと。

注射のため溶解した液は、使用前に目視により検査すること。沈殿物のみられない清澄な溶液のみを使用する。

7 販売承認保有者

Pharmacosmos A/S

Roervangsvej 30

DK-4300 Holbaek

Denmark

8 販売承認番号

< [国ごとに記載すること] >

9 初回承認日／承認改定日

初回承認日：2009年11月26日

最新の改定日：2014年11月26日

10 本文改訂日

2020年5月26日

MONOFERRIC- ferric derisomaltose injection, solution
Pharmacosmos Therapeutics Inc.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MONOFERRIC safely and effectively. See Full Prescribing Information for MONOFERRIC.

MONOFERRIC (ferric derisomaltose) injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2020

----- **INDICATIONS AND USAGE** -----

MONOFERRIC is an iron replacement product indicated for the treatment of iron deficiency anemia in adult patients:

- who have intolerance to oral iron or have had unsatisfactory response to oral iron. (1)
- who have non-hemodialysis dependent chronic kidney disease. (1)

----- **DOSAGE AND ADMINISTRATION** -----

- For patients weighing 50 kg or more: Administer 1,000 mg of Monoferric as an intravenous infusion.
- For patients weighing less than 50 kg: Administer Monoferric as 20 mg/kg actual body weight as an intravenous infusion.
- Repeat Monoferric treatment if iron deficiency anemia reoccurs. (2)

----- **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** -----

- Injection: 1,000 mg iron /10 mL (100 mg/mL) single-dose vial (3)
- Injection: 500 mg iron/5 mL (100 mg/mL) single-dose vial (3)
- Injection: 100 mg iron/mL single-dose vial (3)

----- **CONTRAINDICATIONS** -----

Serious hypersensitivity to Monoferric or any of its components. (4)

----- **WARNINGS AND PRECAUTIONS** -----

- Hypersensitivity Reactions: Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity during and after Monoferric administration for at least 30 minutes and until clinically stable following completion of the infusion. (5.1)
- Iron Overload: Do not administer Monoferric to patients with iron overload. (5.2)

----- **ADVERSE REACTIONS** -----

Most commonly reported adverse reactions (incidence $\geq 1\%$) are rash and nausea. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pharmacosmos at 1-888-828-0655 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

2.2 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

5.2 Iron Overload

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Post-marketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Monoferic is indicated for the treatment of iron deficiency anemia (IDA) in adult patients:

- who have intolerance to oral iron or have had unsatisfactory response to oral iron
- who have non-hemodialysis dependent chronic kidney disease (NDD-CKD)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

For patients weighing 50 kg or more: Administer 1,000 mg of Monoferic by intravenous infusion over at least 20 minutes as a single dose. Repeat dose if iron deficiency anemia reoccurs.

For patients weighing less than 50 kg: Administer Monoferic as 20 mg/kg actual body weight by intravenous infusion over at least 20 minutes as a single dose. Repeat dose if iron deficiency anemia reoccurs.

The dosage of Monoferic is expressed in mg of elemental iron. Each mL of Monoferic contains 100 mg of elemental iron.

Only administer Monoferic when personnel and therapies are immediately available for the treatment of serious hypersensitivity reactions (*Warnings and Precautions* (5.1)) .

2.2 Preparation and Administration

Inspect parenteral drug products visually for the absence of particulate matter and discoloration prior to

administration. The product contains no preservatives.

Each vial of Monoferric is single-dose only. Discard unused portion.

- Withdraw the appropriate volume of Monoferric and dilute in 100 mL to 500 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- Final diluted concentration should be more than 1 mg iron/mL.
- Compatibility of Monoferric with other drugs has not been established. Monoferric should not be mixed with or physically added to solutions containing other drugs.
- Administer the prepared solution via intravenous infusion over at least 20 minutes.
- Following dilution with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, Monoferric solution may be stored at room temperature for up to 8 hours.
- Extravasation of Monoferric may cause brown discoloration at the extravasation site which may be long lasting. Monitor for extravasation. If extravasation occurs, discontinue the Monoferric administration at that site.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Monoferric is a sterile, dark brown, non-transparent aqueous solution available as:

- Injection: 1,000 mg iron/10 mL (100 mg/mL) single-dose vial
- Injection: 500 mg iron/5 mL (100 mg/mL) single-dose vial
- Injection: 100 mg iron/mL single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

Monoferric is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity to Monoferric or any of its components (*see Warnings and Precautions (5.1), Description (11)*). Reactions have included shock, clinically significant hypotension, loss of consciousness, and/or collapse.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic-type reactions, some of which have been life-threatening and fatal, have been reported in patients receiving Monoferric. Patients may present with shock, clinically significant hypotension, loss of consciousness, and/or collapse. Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity during and after Monoferric administration for at least 30 minutes and until clinically stable following completion of the infusion. Only administer Monoferric when personnel and therapies are immediately available for the treatment of serious hypersensitivity reactions. Monoferric is contraindicated in patients with prior serious hypersensitivity reactions to Monoferric or any of its components (*see Contraindications (4)*). In clinical trials in patients with IDA and CKD, serious or severe hypersensitivity were reported in 0.3% (6/2008) of the Monoferric treated subjects. These included 3 events of hypersensitivity in 3 patients; 2 events of infusion-related reactions in 2 patients and 1 event of asthma in one patient.

5.2 Iron Overload

Excessive therapy with parenteral iron can lead to excess iron storage and possibly iatrogenic hemosiderosis or hemochromatosis. Monitor the hematologic response (hemoglobin and hematocrit) and iron parameters (serum ferritin and transferrin saturation) during parenteral iron therapy. Do not administer Monoferric to patients with iron overload (*see Overdosage (10)*).

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections

of the labeling:

- Hypersensitivity Reactions (*see Warnings and Precautions (5.1)*) .
- Iron Overload (*see Warnings and Precautions (5.2)*) .

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other clinical trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety of Monoferric was evaluated in 3008 patients with iron deficiency anemia enrolled in two randomized, actively-controlled trials. Trial 1 enrolled adult patients with iron deficiency anemia with intolerance to oral iron or had an unsatisfactory response to oral iron with a clinical need for repletion of iron stores. Eligible subjects were required to have a baseline hemoglobin of ≤ 11 g/dL, transferrin saturation (TSAT) of less than 20% and serum ferritin level of < 100 ng/mL. Trial 2 enrolled adult patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease (CKD) with iron deficiency anemia (*see Clinical Studies (14)*). Eligible subjects also had to have serum ferritin ≤ 200 μ g/L or ≤ 300 ng/mL if TSAT $\leq 30\%$.

Trial 1 and Trial 2

In the two randomized, actively-controlled clinical trials, Trial 1 and Trial 2 (*see Clinical Studies (14)*) , patients were randomized in a 2:1 ratio to intravenous Monoferric (n = 2008) or intravenous iron sucrose (n = 1000) respectively. Monoferric was administered as a single intravenous infusion of 1000 mg diluted in 100 mL 0.9 % sodium chloride and given over approximately 20 minutes (approximately 50 mg iron/min). Iron sucrose was administered as 200 mg undiluted intravenous injections over approximately 2-5 minutes and repeated according to standard practice or physician choice up to a maximum of five times (1000 mg) within the first two weeks starting at baseline.

The data described below reflect exposure to Monoferric in 2008 patients exposed to a 1000 mg single intravenous dose of Monoferric. The mean cumulative intravenous Iron exposure was 984 mg.

Trial 1 included 1483 patients with iron deficiency anemia in the safety analysis that had intolerance to oral iron or have had unsatisfactory response to oral iron or with a clinical need for rapid repletion of iron stores. Trial 2 included 1525 patients in the safety analysis who had non-dialysis dependent CKD. The mean (SD) age of the combined study population was 56.4 (18.3) years. The majority of patients were women (75.7%).

Adverse reactions were reported in 8.6% (172/2008) of patients treated with Monoferric.

Adverse reactions related to treatment and reported by $\geq 1\%$ of the treated patients in the combined analysis of Trial 1 and 2 are listed in Table 1.

Table 1. Adverse Reactions ($\geq 1\%$) in Patients Receiving Monoferric in Clinical Trials 1 and 2

	Monoferric (N = 2008) N (%)	Iron sucrose (N = 1000) N (%)
Adverse Reaction		
Nausea	24 (1.2)	11 (1.1)
Rash	21 (1)	1 (0.1)

Adjudicated serious or severe hypersensitivity reactions were reported in 6/2008 (0.3%) patients in the Monoferric group.

Hypophosphatemia (serum phosphate < 2.0 mg/dL) was reported in 3.5% of Monoferric-treated patients in Trials 1 & 2.

6.2 Post-marketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The following adverse reactions have been most commonly reported from the post-marketing spontaneous reports with Monoferric:

Cardiac disorders: Tachycardia

Gastrointestinal disorders: Abdominal pain, nausea and vomiting, constipation, diarrhea

General disorders and administration site conditions: Fatigue, pyrexia, chest pain, chills, Fishbane reaction, extravasation, influenza like symptoms, injection site reactions

Immune System disorders: Anaphylactic/anaphylactoid reaction, hypersensitivity

Investigations: Hepatic enzymes increased

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Back pain, muscle spasms, arthralgia, myalgia

Nervous system disorders: Dizziness, headache, paresthesia, dysgeusia, seizure, loss of consciousness, syncope

Psychiatric disorders: Anxiety

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Dyspnea, cough

Skin and subcutaneous tissue disorders: Erythema, urticaria, discoloration skin, rash, pruritus, sweating

Vascular disorders: Hypertension, hypotension, flushing, phlebitis

Extravasation of Monoferric at the injection site that may lead to irritation of the skin and potentially long lasting brown discoloration at the site of injection has also been reported.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Monoferric use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Published studies on the use of intravenous iron products in pregnant women have not reported an association with adverse developmental outcomes. However, these studies cannot establish or exclude the absence of any drug-related risk during pregnancy because the studies were not designed to assess for the risk of major birth defects (*see Data*). There are risks to the mother and fetus associated with untreated iron deficiency anemia (IDA) in pregnancy as well as risks to the fetus associated with maternal severe hypersensitivity reactions (*see Clinical Considerations*). Iron complexes have been reported to be teratogenic and embryocidal in non-iron depleted pregnant animals. The findings in animals may be due to iron overload and may not be applicable to patients with iron deficiency. Animal reproduction studies of ferric derisomaltose administered to rats and rabbits during the period of organogenesis caused adverse developmental outcomes including structural abnormalities and embryo-fetal mortality at doses approximately 0.09 and 0.4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 1000 mg, respectively, based on body surface area (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Untreated iron deficiency anemia (IDA) in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes such as post-partum anemia. Adverse pregnancy outcomes associated with IDA includes increased risk for preterm delivery and low birth weight.

Fetal/Neonatal adverse reactions

Severe adverse reactions including circulatory failure (severe hypotension, shock including in the context of anaphylactic reaction) may occur in pregnant women with parenteral iron products (such as Monoferric) which may cause fetal bradycardia, especially during the second and third trimester.

Data

Animal Data

Iron complexes have been reported to be teratogenic and embryocidal in non-anemic pregnant animals at single doses above 125 mg iron/kg body weight. The highest recommended dose in human clinical use is 20 mg iron/kg body weight.

In a combined fertility and embryo-fetal development study in rats, ferric derisomaltose was administered intravenously to female rats 14 days prior to cohabitation and through gestation day (GD) 17 at doses of 3, 11, and 32 mg Fe/kg/day. The doses of 11 and 32 mg Fe/kg/day (approximately 0.1 and 0.3 times the MRHD of 1000 mg, based on body surface area (BSA)) resulted in an increase in the incidence of skeletal developmental delays.

Ferric derisomaltose was administered intravenously to pregnant rabbits during organogenesis, from GD7 to GD20, at doses of 11, 25 and 43 mg Fe/kg/day. The dose of 43 mg Fe/kg/day (approximately 0.8 times the MRHD of 1000 mg, based on BSA) resulted in increased maternal mortality, abortion, and premature delivery, and increased postimplantation loss. Adverse developmental findings at this dose included fetal mortality, reduced fetal weights, and fetal developmental variations and malformations (including domed head, cleft palate, macroglossia, hydrocephaly, small brain). Fetal malformations and reduced fetal weights were also noted in the 25 mg Fe/kg/day group (approximately 0.5 times the MRHD based on BSA).

8.2 Lactation

Risk Summary

The available data on the use of Monoferric in lactating women demonstrate that iron is present in breast milk. However, the data do not inform the potential exposure of iron for the breastfed child or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Monoferric in addition to any potential adverse effects on the breastfed child from the drug or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Monitor breastfed children for gastrointestinal toxicity (constipation, diarrhea).

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 3934 patients in clinical studies of Monoferric, 29% were 65 years and over, while 13% were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

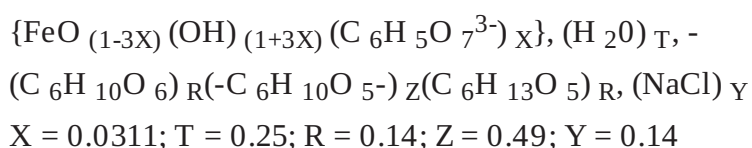
10 OVERDOSAGE

Excessive dosages of Monoferric may lead to accumulation of iron in storage sites potentially leading to hemosiderosis and hemochromatosis. Avoid use of Monoferric in patients with iron overload (*see Warnings and Precautions (5.2)*) .

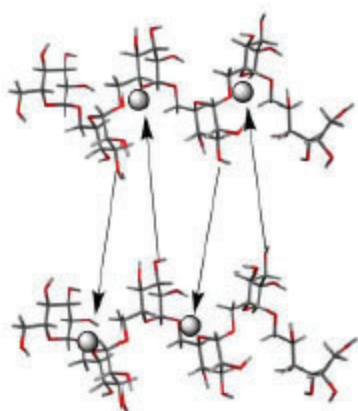
11 DESCRIPTION

Monoferric is an iron replacement product containing ferric derisomaltose for intravenous infusion. Ferric derisomaltose is an iron carbohydrate complex with a matrix structure composed of interchanging layers of ferric hydroxide and the carbohydrate derisomaltose. Derisomaltose consists of linear, hydrogenated isomaltooligosaccharides with an average molecular weight of 1000 Da and a narrow molecular weight distribution that is almost devoid of mono- and disaccharides.

Ferric derisomaltose has an average molecular weight of 155,000 Da and has the following empirical formula:



Iron atoms placed in the electronegative cavities of the 3-D structure between and within the derisomaltose molecules. A schematic representation is presented below



Monoferric is a sterile, dark brown, non-transparent aqueous solution with pH 5.0-7.0, containing ferric derisomaltose dissolved in water for injections and filled into Type I glass vials.

Each 1 mL of solution contains 100 mg of elemental iron as ferric derisomaltose in water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ferric derisomaltose is a complex of iron (III) hydroxide and derisomaltose, an iron carbohydrate oligosaccharide that releases iron. Iron binds to transferrin for transport to erythroid precursor cells to be incorporated into hemoglobin.

12.2 Pharmacodynamics

Serum ferritin peaks approximately 7 days after an intravenous dose of Monoferric and slowly returns to stable levels after about 4 weeks.

Cardiac Electrophysiology

Electrocardiogram (ECG) monitoring for QT prolongation was performed in a sub-study in 35 patients randomized to Monoferric in Trial 1. No large mean increase in QTc (i.e. >20 ms) interval was detected at the 1000 mg single dose of Monoferric.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of total iron (derisomaltose-bound plus transferrin-bound iron) were evaluated in adult patients with IDA.

After a single dose of Monoferric, maximum concentration (C_{max}) and area under the concentration time curve (AUC) of serum total iron increased approximately proportionally over the 100 to 1000 mg dose range. After a 1000 mg single dose, the C_{max} and AUC_{inf} of total iron (geometric mean and CV%) of serum total iron were 408 (10.5) µg/mL and 17730 (22.1) µg.h /mL.

Distribution

Circulating iron is removed from the plasma by cells of the reticuloendothelial system. The iron is bound to the available protein moieties to form hemosiderin or ferritin, the physiological storage forms of iron, or to a lesser extent, to the transport molecule transferrin.

Elimination

After a single 1000 mg Monoferric dose, the mean (CV%) half-life of serum total iron is 27 (13.3%) hr.

Excretion

Due to the size of the complex, Monoferric is not excreted via the kidneys. Small quantities of iron are excreted in urine and feces.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted.

Iron oligosaccharide, an earlier formulation of ferric derisomaltose, was not genotoxic in an *in vitro* bacterial reverse mutation assay, an *in vitro* chromosomal aberrations test and an *in vivo* mouse micronucleus assay.

In a combined fertility and embryo-fetal development study in rats, ferric derisomaltose was administered intravenously to male rats 28 days prior to mating and through cohabitation and to female rats 14 days prior to cohabitation and through GD 17. Doses administered were 2, 6, or 19 mg Fe/kg/day in males and 3, 11, or 32 mg Fe/kg/day in females. There was no effect on male or female fertility in rats at up to 19 mg Fe/kg/day (approximately 0.2 times the MRHD of 1000 mg, based on BSA) in males and up to 32 mg Fe/kg/day (approximately 0.3 times the MRHD of 1000 mg based on BSA) in females.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of Monoferric for treatment of iron deficiency anemia (IDA) were evaluated in two randomized, open-label, actively-controlled clinical trials performed in a total of 3050 patients with IDA of different etiology. Trial 1 included patients with IDA who had intolerance to oral iron or who had had unsatisfactory response to oral iron or for whom there was a clinical need for rapid repletion of iron stores. Trial 2 included patients with IDA who had non-dialysis dependent chronic kidney disease (NDD-CKD). In these two 8-Week trials, patients were randomized 2:1 to treatment with Monoferric or iron sucrose. Monoferric was intravenously administered as a single dose of 1000 mg.

Iron Deficiency Anemia in Patients Who Had Intolerance to Oral Iron or Who Had Unsatisfactory Response to Oral Iron

In Trial 1 (NCT02940886) 1512 adult patients with IDA caused by different etiologies, who had documented intolerance or lack of response to oral iron or screening hemoglobin (Hb) measurement sufficiently low to require repletion of iron stores were randomized in a 2:1 ratio to treatment with Monoferric or iron sucrose. Adult patients aged ≥ 18 years with baseline Hb ≤ 11 g/dL, TSAT < 20 %, and s-ferritin < 100 ng/mL were eligible for enrollment. The median age of patients was 44 years (range 18-91) and 89 % were women.

The efficacy of Monoferric was established based upon the change in Hb from baseline to week 8. Non-inferiority was demonstrated for change in Hb from baseline to Week 8 (Table 2).

Table 2. Change in Hemoglobin Endpoints in Trial 1

Trial 1	Monoferric N = 1009	Iron sucrose N = 503	Difference
Mean change in Hb from Baseline to Week 8 Mean * (95% CI), g/dL (Primary endpoint)	2.49 (2.41;2.56)	2.49 (2.38;2.59)	Estimate [†] : 0.00 (95% CI -0.13;0.13) Non-inferiority confirmed

* Least square mean

[†] The estimate is from a mixed model for repeated measures with treatment, week, treatment-by-week and stratum as fixed effects and baseline Hb and baseline-by-week as covariates.

Iron Deficiency Anemia in Patients with Non-Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD)

Trial 2 (NCT02940860) was a randomized controlled trial in 1538 patients with NDD-CKD who were randomized in a 2:1 ratio to treatment with Monoferric or iron sucrose respectively. Adult patients aged ≥ 18 years with Hb ≤ 11 g/dL, s-ferritin ≤ 100 ng/mL (or ≤ 300 ng/mL if TSAT ≤ 30 %), chronic renal impairment with eGFR between 15-59 mL/min, and either no ESAs or ESAs at a stable dose (± 20 %) for 4 weeks before randomization were eligible for enrollment. The median age of patients was 69 years (range 25-97), 63% were female.

The efficacy of Monoferric was established based upon the demonstration of non-inferiority for change in hemoglobin from baseline to Week 8 (Table 3).

Table 3. Change in Hemoglobin Endpoints in Trial 2

Trial 2	Monoferric N = 1027	Iron sucrose N = 511	Difference
Mean change in Hb from Baseline to Week 8 Mean * (95% CI), g/dL (Primary endpoint)	1.22 (1.14;1.31)	1.14 (1.03;1.26)	Estimate [†] : 0.08 (95% CI -0.06;0.23) Non-inferiority confirmed

* Least square mean

[†] The estimate is from a mixed model for repeated measures with treatment, week, treatment-by-week and stratum as fixed effects and baseline Hb and baseline-by-week as covariates.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Monoferric injection is a sterile, dark brown, non-transparent aqueous solution supplied in cartons as

single-dose vials (10 mL, 5 mL or 1 mL) in the following configurations:

Vial size	Number of vials per carton	NDC
1,000 mg/10 mL	1	73594-9310-1
500 mg/5 mL	1	73594-9305-1
100 mg/mL	5	73594-9301-2

16.2 Storage and Handling

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F). See the USP controlled room temperature.

Do not freeze.

When added to an infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, Monoferic solution may be stored for up to 8 hours at room temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Prior History of Allergies to Parenteral Iron Products

Question patients regarding any prior history of reactions to parenteral iron products (*see Warnings and Precautions (5.1)*) .

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to report any signs and symptoms of hypersensitivity that may develop during and following Monoferic administration, such as rash, itching, dizziness, lightheadedness, swelling and breathing problems (*see Warnings and Precautions (5.1)*) .

Distributed by: Pharmacosmos Therapeutics Inc., Morristown, NJ 07960

Monoferic is manufactured under license from Pharmacosmos A/S, Denmark

米国添付文書 2020 年 7 月改訂版（和訳）

全処方情報

1 効能及び効果

Monoferric は成人患者の鉄欠乏性貧血（IDA）の治療に適応とされる。

- ・ 経口鉄剤に不耐容又は反応不十分な患者
- ・ 非透析依存性の慢性腎疾患（NDD-CKD）患者

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

体重 50 kg 以上の患者：Monoferric として 1000 mg を 20 分以上かけて単回静脈内投与する。
IDA が再発した場合には再投与する。

体重 50 kg 未満の患者：Monoferric として 20 mg/kg を 20 分以上かけて単回静脈内投与する。
IDA が再発した場合には再投与する。

Monoferric の投与量は、元素鉄として mg で表す。Monoferric 1 mL 中に鉄として 100 mg を含有する。

Monoferric は、重篤な過敏症反応に迅速に対応できる薬剤及び人員が確保できている場合にのみ投与すること【警告及び使用上の注意（5.1）参照】。

2.2 調製及び投与

非経口製剤については、投与前に粒子状物質や変色がないことを目視で確認する。本剤には保存剤は含まれない。

Monoferric のバイアル 1 本は 1 回使用分となっている。未使用溶液は廃棄すること。

- ・ Monoferric を適当量とり、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）100 mL～500 mL で希釈する。
- ・ 最終希釈濃度は鉄として 1 mg/mL 以上とする。
- ・ Monoferric と他の製剤との配合性は確立していない。Monoferric は、他の薬物を含む溶液と混ぜたり、物理的に加えてはならない。
- ・ 調製した溶液を少なくとも 20 分以上かけて点滴静注する。
- ・ 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）で希釈後、Monoferric 溶液は室温で 8 時間まで保存することができる。
- ・ Monoferric の血管外漏出は、血管外漏出部位に褐色の変色を引き起こし、これが長期間持続することがある。血管外漏出がないように監視し、血管外漏出が生じた場合は、その部位からの Monoferric の投与を中止する。

3 剤形及び含量

Monoferric は、滅菌された暗褐色の不透明な水溶液である：

- ・ 注射剤：鉄 1000 mg/10 mL（100 mg/mL）1 回投与用バイアル
- ・ 注射剤：鉄 500 mg/5 mL（100 mg/mL）1 回投与用バイアル
- ・ 注射剤：鉄 100 mg/mL 1 回投与用バイアル

4 禁忌

Monoferric は、Monoferric 又はその成分に対する重篤な過敏症の既往歴がある患者には禁忌であ

る【警告及び使用上の注意 (5.1)、性状 (11) を参照】。反応には、ショック、臨床的に重大な低血圧、意識消失、及び/又は虚脱がある。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

Monoferric 投与患者において、アナフィラキシー様反応を含む重篤な過敏反応が報告されており、その一部は生命を脅かす及び致死的なものであった。患者はショック、臨床的に重大な低血圧、意識消失、及び/又は虚脱を呈することがある。Monoferric 投与中及び投与後少なくとも 30 分間及び投与終了後臨床的に安定するまで、過敏症の徴候及び症状がないか患者を観察すること。重篤な過敏症反応に迅速に対応できる薬剤及び人員が確保できている場合にのみ、本剤を投与すること。Monoferric は、Monoferric 又はその成分に対する重篤な過敏症反応の既往がある患者には禁忌である【禁忌 (4) 参照】。IDA 及び CKD 患者を対象とした臨床試験において、Monoferric を投与した被験者の 0.3% (6/2008 例) に重篤又は高度な過敏症が報告された。その内訳は、過敏症が 3 例 3 件、注入に伴う反応が 2 例 2 件、喘息が 1 例 1 件であった。

5.2 鉄過剰

非経口鉄による過剰治療は、過剰な鉄貯蔵と、おそらく医原性のヘモジデリン沈着症又はヘモクロマトーシスを引き起こす可能性がある。非経口鉄療法中は、血液学的反応（ヘモグロビン及びヘマトクリット）及び鉄パラメータ（血清フェリチン及びトランスフェリン飽和度）を観察する。鉄過剰症の患者には Monoferric を投与しないこと【過量投与 (10) 参照】。

6 副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、添付文書の他の箇所でより詳細に考察する：

- ・ 過敏症反応【警告及び使用上の注意 (5.1) 参照】
- ・ 鉄過剰症【警告及び使用上の注意 (5.2) 参照】

6.1 臨床試験の使用経験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、観察された副作用発現率は、他の臨床試験の発現率と直接比較することはできず、臨床現場で観察された発現率を反映していない可能性がある。

Monoferric の安全性は、2 件の無作為化実薬対照試験に登録された IDA 患者 3008 例を対象に評価された。試験 1 では、経口鉄剤に不耐容又は経口鉄剤に反応不十分で臨床的に鉄剤の補給が必要な IDA の成人患者を組み入れた。適格被験者は、ベースラインのヘモグロビン値が ≤ 11 g/dL、トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20%未満、血清フェリチン値が <100 ng/mL である必要があった。試験 2 には、IDA を伴う非透析依存性の慢性腎疾患 (CKD) の成人患者を組み入れた【臨床試験 (14) 参照】。適格被験者はまた、血清フェリチン値 ≤ 100 ng/mL*、又は TSAT $\leq 30\%$ の場合は ≤ 300 ng/mL でなければならなかった。

試験 1 及び試験 2

ランダム化、実薬対照臨床試験である試験 1 及び試験 2【臨床試験 (14) 参照】では、患者をそれぞれ 2 : 1 の割合で Monoferric 静脈内投与 (2008 例) 又はスクロース鉄静脈内投与 (1000 例) にランダム化した。Monoferric 1000 mg は、0.9%塩化ナトリウム 100 mL で希釈し、約 20 分間かけて単回点滴静注した (約 50 mg/分)。鉄スクロースは、200 mg を無希釈で約 2~5 分間かけて静脈内注射し、ベースライン時から最初の 2 週間以内に、標準診療又は医師の選択に従って最大 5 回

* 米国添付文書 (2020 年 1 月版) の誤植であることを Pharmacosmos A/S に確認し、和訳版では修正して記載

(1000 mg) まで繰り返し投与された。

以下に述べるデータは、Monoferric 1000 mg の単回点滴静注を受けた 2008 例の患者の Monoferric への曝露を反映している。平均累積静脈内鉄曝露量は 984 mg であった。

試験 1 では、経口鉄剤に不耐容又は経口鉄剤に反応不十分で、臨床的に鉄剤の補給が必要な IDA の IDA 患者 1483 例を安全性解析の対象とした。試験 2 は、非透析依存性の CKD 患者 1525 例を安全性解析対象とした。試験対象集団の平均年齢（標準偏差）は 56.4 歳（18.3 歳）であった。患者の大半は女性であった（75.7%）。

副作用は Monoferric を投与した患者の 8.6%（172/2008 例）で報告された。

試験 1 と 2 を併合した解析において、投与に関連し、投与患者の 1%以上で報告された副作用を表 1 に示す。

表 1 臨床試験 1 及び 2 で Monoferric を投与した患者で 1%以上発現した副作用

副作用	Monoferric (N = 2008) n (%)	スクロース鉄 (N = 1000) n (%)
悪心	24 (1.2)	11 (1.1)
発疹	21 (1.0)	1 (0.1)

Monoferric 群の 2008 例中 6 例（0.3%）に重篤又は高度な過敏症反応が報告された。

試験 1 及び 2 では、低リン酸血症（血清リン酸値が 2.0 mg/dL 未満）が Monoferric 投与患者の 3.5%で報告された。

6.2 市販後の使用経験

これらの副作用は規模が不明な集団から任意に報告されるため、頻度の確実な推定や薬剤投与との因果関係の立証について、必ずしも信頼できるとは言えない。以下の副作用は、Monoferric の市販後の自発報告で最も一般的に報告されている：

心臓障害：頻脈

胃腸障害：腹痛、悪心・嘔吐、便秘、下痢

一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱、胸痛、悪寒、フィッシュベイン反応、溢出、インフルエンザ様症候群、注射部位反応

免疫系障害：アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応、過敏症

臨床検査：肝酵素上昇

筋骨格系および結合組織障害：背部痛、筋痙攣、関節痛、筋肉痛

神経系障害：浮動性めまい、頭痛、錯感覚、味覚異常、痙攣発作、意識消失、失神

精神障害：不安

呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、咳嗽

皮膚および皮下組織障害：紅斑、蕁麻疹、皮膚変色、発疹、そう痒症、発汗

血管障害：高血圧、低血圧、潮紅、静脈炎

また、注射部位に Monoferric が血管外漏出を起こし、皮膚に刺激を与え、注射部位に長期間持続する褐色変色を生じることが報告されている。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦における **Monoferric** の使用については、薬物に関連する重大な先天異常、流産、母体又は胎児への有害な転帰のリスクを評価するためのデータはない。妊婦に対する静注鉄剤の使用に関する公表された研究では、有害な発達上の転帰との関連は報告されていない。しかし、これらの試験は、重大な先天異常のリスクを評価するようにデザインされていないため（データ参照）、妊娠中に薬剤に関連したリスクがないことの立証や除外はできない。妊娠中の未治療の IDA には、母親と胎児へのリスク、及び母親の重度の過敏症反応に関連する胎児へのリスクが伴う（*臨床医学的考察*を参照）。鉄複合体は、鉄を欠乏させていない妊娠動物において催奇形性及び胎児毒性を示すことが報告されている。動物での所見は鉄過剰によるものである可能性があり、鉄欠乏の患者には適用できない可能性がある。ラット及びウサギに器官形成期に投与した **ferric derisomaltose** の動物生殖試験では、体表面積（BSA）換算でヒトの最大推奨用量（MRHD）1000 mg のそれぞれ約 0.09 及び 0.4 倍の用量で、器質的異常及び胚・胎児死亡などの有害な発生毒性が認められた（データ参照）。

指定集団における重大な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。妊娠中の有害転帰は、母親の健康状態や薬物の使用に関係なく生じる。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%と推定されている。

臨床医学的考察

疾患に関連する母体及び／又は胚／胎児のリスク

妊娠中の未治療の IDA は、分娩後貧血のような有害な母体転帰と関連する。IDA に関連する有害な妊娠転帰には、早産及び低出生体重のリスクの増加が含まれる。

胎児/新生児の副作用

循環不全（重度の低血圧、アナフィラキシー反応を含むショック）を含む重度の副作用は、特に妊娠第二期、第三期に胎児の徐脈を引き起こす可能性のある非経口鉄製剤（**Monoferric** のような）を投与した妊婦で起こる可能性がある。

データ

動物データ

鉄複合体は、125 mg Fe/kg を超える単回投与で、非貧血の妊娠動物に催奇形性及び胎児毒性を示すことが報告されている。ヒトの臨床で推奨される最大用量は鉄として 20 mg/kg である。

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、雌ラットに交配 14 日前から妊娠（GD）17 日目まで、3、11 及び 32 mg Fe/kg/日の **ferric derisomaltose** を静脈内投与した。11 及び 32 mg Fe/kg/日の用量（BSA 換算で MRHD 1000 mg の約 0.1 及び 0.3 倍）は、骨格発達遅延の発生率の増加をもたらした。

妊娠ウサギに、妊娠 7～20 日の器官形成期に、11、25 及び 43 mg Fe/kg/日の **ferric derisomaltose** を静脈内投与した。43 mg Fe/kg/日（BSA 換算で MRHD 1000 mg の約 0.8 倍）の投与により、母体死亡率、流産、早産が増加し、着床後胚死亡が増加した。この用量での有害な発生所見では、胎児死亡、胎児重量の減少、胎児の発生変異及び奇形（ドーム頭、口蓋裂、小舌症*、水頭症、脳の

* 米国添付文書（2020 年 1 月版）の誤植であることを Pharmacosmos A/S に確認し、和訳版では修正して記載

小型化を含む)も認められた。また、25 mg Fe/kg/日群 (BSA 換算で MRHD の約 0.5 倍) では、胎児奇形及び胎児重量の減少も認められた。

8.2 授乳

リスクの要約

授乳中の女性における Monoferric の使用に関する利用可能なデータは、母乳中に鉄が存在することを示している。しかし、母乳を与えられた子供の鉄への曝露の可能性や、母乳生産への影響については、データからは明らかにされていない。母乳育児の発達面及び健康面での有益性は、母親の臨床的な Monoferric の必要性に加えて、母乳を与えられている乳児に対する薬物又は母親の基礎疾患による有害作用の可能性も考慮すべきである。

臨床医学的考察

母乳を与えられた小児に胃腸毒性 (便秘、下痢) がないか観察する。

8.4 小児への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

Monoferric の臨床試験に参加した患者 3934 例のうち、29%が 65 歳以上、13%が 75 歳以上であった。これらの患者と若年被験者の間では、安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。また、他の報告された臨床経験では、高齢患者と若年患者の間で反応の差は確認されていない。しかしながら、一部の高齢者の感受性が高いことは否定できない。

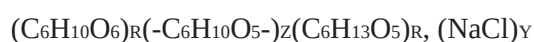
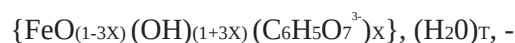
10 過量投与

Monoferric の過剰投与は、貯蔵部位への鉄の蓄積を招き、ヘモジデリン沈着症及びヘモクロマトーシスを引き起こす可能性がある。鉄過剰症の患者には本剤の使用を避けること【警告及び使用上の注意 (5.2) 参照】。

11 性状

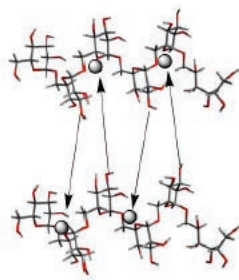
本剤は、ferric derisomaltose を含む点滴静注用鉄剤である。Ferric derisomaltose は、水酸化第二鉄と炭水化物 derisomaltose の交換層からなるマトリックス構造を有する鉄炭水化物複合体である。Derisomaltose は、平均分子量 1000 Da の直鎖状の水素化イソマルトオリゴ糖と、単糖と二糖をほとんど含まない狭い分子量分布である。

Ferric derisomaltose の平均分子量は 155,000 Da であり、以下の実験式を有する:



$$X = 0.0311; T = 0.25; R = 0.14; Z = 0.49; Y = 0.14$$

鉄原子は、derisomaltose 分子間と内部の三次元構造の電気陰性キャビティの中にある。概略図を以下に示す。



Monoferic は pH 5.0～7.0 の滅菌した暗褐色の不透明な水溶液で、注射用水に溶解した ferric derisomaltose を I 型ガラス瓶に充填したものである。

1 mL 中に注射用水中に ferric derisomaltose として鉄元素 100 mg を含む。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Ferric derisomaltose は、鉄 (III) 水酸化物と鉄を放出する鉄炭水化物オリゴ糖である derisomaltose の複合体である。鉄はトランスフェリンに結合し、赤血球前駆細胞に輸送され、ヘモグロビンに取り込まれる。

12.2 薬力学

血清フェリチンは Monoferic の静脈内投与から約 7 日後にピークに達し、約 4 週間後にはゆっくりと安定したレベルに戻る。

心臓電気生理学

QT 延長の心電図 (ECG) モニタリングは、試験 1 で Monoferic 群に無作為に割り付けられた 35 例の患者を対象とした sub-study で実施された。Monoferic 1000 mg 単回投与では、QTc 間隔の大きな平均増加 (>20 ms) は検出されなかった。

12.3 薬物動態

総鉄 (derisomaltose 結合鉄+トランスフェリン結合鉄) の薬物動態を IDA 成人患者で評価した。

Monoferic の単回投与後、最高濃度 ($C_{\max}$) 及び血清中総鉄の濃度時間曲線下面積 (AUC) は、100～1000 mg の用量範囲でほぼ比例して増加した。1000 mg 単回投与後の血清中総鉄の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} (幾何平均及び CV%) は 408 (10.5) $\mu\text{g/mL}$ 及び 17730 (22.1) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

分布

循環血中の鉄は、網内系の細胞によって血漿から除去される。鉄は、利用可能なタンパク質部分に結合して、ヘモジデリン又はフェリチン、鉄の生理学的貯蔵形態、又は輸送分子トランスフェリンを形成する。

消失

Monoferic 単回 1000 mg 投与後の血清中総鉄の平均半減期 (CV%) は 27 時間 (13.3%) である。

排泄

複合体の大きさのために、Monoferic は腎臓を介して排泄されない。少量の鉄は尿や糞中に排泄される。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性試験は実施されていない。

鉄オリゴ糖は初期の製剤であるが、細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、交配 28 日前及び交配期間中の雄ラットに、並びに交配期間 14 日前から妊娠 17 日目までの雌ラットに、ferric derisomaltose を静脈内投与した。投与量は、雄で 2、6 又は 19 mg Fe/kg/日、雌で 3、11 又は 32 mg Fe/kg/日であった。ラットでは、19 mg Fe/kg/日（BSA 換算で MRHD 1000 mg の約 0.2 倍）まで、雌では 32 mg Fe/kg/日（BSA 換算で MRHD 1000 mg の約 0.3 倍）まで、雌雄の受胎能に対する影響は認められなかった。

14 臨床試験

鉄欠乏性貧血（IDA）の治療に対する Monoferric の安全性と有効性は、異なる病因の IDA を有する合計 3050 例の患者で実施された 2 件の無作為化非盲検実薬対照試験で評価された。試験 1 には、経口鉄剤に不耐容、経口鉄剤に反応不十分、又は鉄貯蔵の急速な補給が臨床的に必要な IDA 患者を組み入れた。試験 2 は、非透析依存性慢性腎疾患（NDD-CKD）を伴う IDA 患者を対象とした。これら 2 件の 8 週間の試験では、患者は Monoferric 又はスクロース鉄による治療に 2 : 1 でランダムに割り付けられた。Monoferric 1000 mg は単回静脈内投与された。

経口鉄剤に不耐容又は反応不十分な IDA 患者

試験 1（NCT02940886）では、様々な病因による IDA の成人患者 1512 例を対象とした。経口鉄への不耐性又は反応欠如又は鉄貯蔵の補給を必要とするほど十分に低いヘモグロビン（Hb）測定値が確認された患者が、Monoferric 又はスクロース鉄による治療に 2 : 1 の比率で無作為に割り付けられた。ベースライン Hb ≤ 11 g/dL、TSAT < 20%、及び血清フェリチン < 100 ng/mL の 18 歳以上の成人患者を登録に適格とした。患者の年齢中央値は 44 歳（範囲 18～91 歳）で、89%が女性であった。

Monoferric の有効性は、ベースラインから 8 週目までの Hb の変化に基づいて確立した。ベースラインから 8 週時までの Hb の変化について非劣性が検証された（表 2）。

表 2 試験 1 におけるヘモグロビンのエンドポイントの変化

試験 1	Monoferric N = 1009	スクロース鉄 N = 503	群間差
ベースラインから 8 週目までのヘモグロビンの平均変化量 Mean ¹ (95% CI)、g/dL (主要評価項目)	2.49 (2.41;2.56)	2.49 (2.38;2.59)	推定値 ² :0.00(95% CI -0.13;0.13) 非劣性確認

1 : 最小二乗平均

2 : 推定値は、投与、週、週ごとの投与、層ごとの反復測定を固定効果とし、ベースライン時のヘモグロビン値と週ごとのベースライン値を共変量とする混合モデルから得た。

非透析依存性慢性腎疾患（NDD-CKD）を伴う IDA 患者

試験 2（NCT02940860）は、NDD-CKD 患者 1538 例を対象としたランダム化比較試験であり、Monoferric 又はスクロース鉄による治療にそれぞれ 2:1 の比率でランダム化された。Hb ≤ 11 g/dL、血清フェリチン ≤ 100 ng/mL（TSAT ≤ 30% の場合は ≤ 300 ng/mL）、eGFR が 15～59 mL/分の慢性腎

機能障害、及び ESA なし又は無作為化前 4 週間に安定用量（+/-20%）の ESA のいずれかの 18 歳以上の成人患者を登録に適格とした。患者の年齢中央値は 69 歳（範囲 25～97 歳）で、63%が女性であった。

Monoferic の有効性は、ベースラインから 8 週目までのヘモグロビン変化量の非劣性を示すことに基づいて検証された（表 3）。

表 3 試験 2 におけるヘモグロビンのエンドポイントの変化

試験 2	Monoferic N = 1027	スクロース鉄 N = 511	群間差
ベースラインから 8 週目までのヘモグロビンの平均変化量 Mean ¹ (95% CI)、g/dL (主要評価項目)	1.22 (1.14;1.31)	1.14 (1.03;1.26)	推定値 ² :0.08(95% CI -0.06;0.23) 非劣性確認

1：最小二乗平均

2：推定値は、投与、週、週ごとの投与、層ごとの反復測定を固定効果とし、ベースライン時のヘモグロビン値と週ごとのベースライン値を共変量とする混合モデルから得た。

16 包装／貯法及び取扱い

16.1 包装

Monoferic 注射液は、滅菌した暗褐色の不透明な水性の液で、次のような構成の単回投与用バイアル（10 mL、5 mL 又は 1 mL）としてカートンで供給される：

バイアルサイズ	1 カートン当たりのバイアル数	NDC
1,000 mg/10 mL	1	73594-9310-1
500 mg/5 mL	1	73594-9305-1
100 mg/mL	5	73594-9301-2

16.2 貯法及び取扱い

20°～25°C（68°～77°F）で保存し、15°～30°C（59°～86°F）の範囲までは逸脱を許可する。USP 室温調節参照。

凍結しないこと。

0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）の入った輸液バッグに加えると、Monoferic 溶液は室温で 8 時間まで保存することができる。

17 患者向け情報

FDA が承認した患者ラベル（患者情報）を読むよう患者に助言する。

非経口鉄製品に対するアレルギーの既往歴

非経口鉄製剤に対する反応の既往歴【警告及び使用上の注意（5.1）参照】について患者に質問すること。

過敏症反応

発疹、そう痒、浮動性めまい、頭部ふらふら感、腫脹、呼吸障害など、Monoferic 投与中及び投与後に発現する可能性のある過敏症の徴候及び症状を報告するよう患者に助言する【警告及び使用上の注意（5.1）参照】。

配布元: Pharmacosmos Therapeutics Inc., Morristown, NJ 07960

MonoferriC はデンマークの Pharmacosmos A/S からのライセンスに基づいて製造される。

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す。

現在、国内で販売されている鉄欠乏性貧血を効能・効果とする静脈内注射用鉄剤は、含糖酸化鉄とカルボキシマルトース第二鉄である。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	モノヴァー静注 500 mg モノヴァー静注 1000 mg	フェジン静注 40 mg	フェインジェクト静注 500 mg
一般名	デルイソマルトース第二鉄	含糖酸化鉄	カルボキシマルトース第二鉄
会社名	日本新薬株式会社	日医工株式会社	ゼリア新薬工業株式会社
効能又は効果	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血
添付文書作成日		2014 年 10 月改訂（第 3 版）	2021 年 7 月改訂（第 4 版）

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること

規制区分：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	21900AMX00101000
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年7月

静脈内注射液・鉄剤

フェジン® 静注40mg

FESIN

含糖酸化鉄注射液

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 鉄欠乏状態にない患者〔鉄過剰症を来すおそれがある。〕
2. 重篤な肝障害のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕
3. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組 成

フェジン静注40mgは1管（2 mL）中鉄として40mgに相当する含糖酸化鉄を含有する。

2. 製剤の性状

本品は暗褐色、粘性の水溶液である。

pH	9.0～10.0
浸透圧比	約5（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

鉄欠乏性貧血

【用法・用量】

本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に限り使用すること。

必要鉄量を算出して投与するが、鉄として、通常成人1日40～120 mg（2～6 mL）を2分以上かけて徐々に静脈内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の投与に際しては、あらかじめ必要鉄量を算出し、投与中も定期的に血液検査を行い、フェリチン値等を確認するなど、過量投与にならないよう注意すること。

＜参考：必要鉄量の算出法＞

あらかじめ総投与鉄量を算定して治療を行うことにより、鉄の過剰投与による障害が避けられるとともに、不足鉄量を補うことができる。なお、とくに鉄欠乏性貧血では利用可能な貯蔵鉄が零に近いので、鉄必要量の他に貯蔵鉄をも加算する必要がある。

・総投与鉄量（貯蔵鉄を加えた鉄量）

患者のヘモグロビン値Xg/dLと体重Wkgより算定する。（中尾式¹⁾による。ただし、Hb値：16g/dLを100%とする）

$$\text{総投与鉄量 (mg)} = [2.72(16 - X) + 17]W$$

総投与鉄量 [mg] 一覧

治療前Hb値 g/dL	5	6	7	8	9	10	11	12	13
体重kg									
20	940	880	830	780	720	670	610	560	500
30	1,410	1,330	1,240	1,160	1,080	1,000	920	840	750
40	1,880	1,770	1,660	1,550	1,440	1,330	1,220	1,120	1,010
50	2,350	2,210	2,070	1,940	1,800	1,670	1,530	1,390	1,260
60	2,820	2,650	2,490	2,330	2,160	2,000	1,840	1,670	1,510
70	3,280	3,090	2,900	2,710	2,520	2,330	2,140	1,950	1,760

1管2 mL中鉄として40mg含有

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 発作性夜間血色素尿症の患者
〔溶血を誘発することがある。〕

- (2) 腎障害のある患者

〔腎障害が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に限り使用すること。
- (2) 効果が得られない場合には投与を中止し、合併症などについて検索すること。

3. 副作用

総症例635例中44例（6.93%）、63件の副作用が報告されている。主な副作用は頭痛12件（1.89%）、悪心7件（1.10%）、発熱7件（1.10%）等であった。（フェジン®の再評価結果）

- (1) 重大な副作用（頻度不明）

1) ショック

ショック様症状（脈拍異常、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状及び不快感、胸内苦悶感、悪心・嘔吐等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 骨軟化症

長期投与により、骨痛、関節痛等を伴う骨軟化症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- (2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満
過 敏 症	発疹	
肝 臓	AST (GOT), ALT (GPT) の上昇	
消 化 器		悪心、嘔気
精神神経系		頭痛、頭重、めまい、倦怠感
そ の 他	低リン血症 ²⁾ 、四肢のしびれ感、疼痛（四肢痛、関節痛、背部痛、胸痛等）、着色尿 ³⁾	発熱、熱感、悪寒、心悸亢進、顔面潮紅

**注：尿中に黒色の顆粒を認めることがある。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意すること。

5. 適用上の注意

- (1) 投与経路・注射速度

静脈内にのみ使用すること。なお、注射速度に留意すること。（「用法・用量」の項参照）

- (2) 注射時

注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周辺に色素沈着を、また、疼痛、知覚異常、腫脹等の局所刺激を起こすことがある。このような場合には、温湿布を施し（疼痛、腫脹等の急性炎症症状が強い場合には冷湿布により急性症状がおさまった後）、マッサージ等をして吸収を促進させる等適切な処置を行うこと。

- (3) 希釈時

pH等の変化により配合変化が起こりやすいので、他の薬剤との配合に際しては注意すること。なお、本剤を希釈する必要がある場合には、通常、用時10～20%のブドウ糖注射液で5～10倍にすること。

(4) アンブルカット時

本剤はワンポイントカットアンブルを使用しているので、アンブル枝部のマークを上にして反対方向に折ること。なお、アンブルカット時の異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭し、カットすること。

【臨床成績】

本態性低色素性貧血患者に2～6 mLを連続投与した場合、1日当たり0.181～0.527g/dL (13例の平均0.341g/dL)、また間歇的に投与した場合、0.089～0.329g/dL (7例の平均0.152g/dL) のヘモグロビン増加が認められている。また、術後貧血患者に2 mLを連続投与した場合、1日当たり0.6～1.7% (8例の平均1.1%) のヘモグロビンの増加が認められている。^{4,5)}

【薬効薬理】

ヒトでの作用

鉄欠乏性貧血患者 (米国人) に⁵⁹Fe-含糖酸化鉄を静脈内投与した場合、赤血球内ヘモグロビン鉄として利用される。投与後10～14日で赤血球内⁵⁹Feは最高となる。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：含糖酸化鉄 (Saccharated Ferric Oxide)

組成式： $[\text{Fe}(\text{OH})_3]_m[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}]_n$

性状：帯赤褐色～暗褐色の粉末で、においはなく、味は甘い。
水に極めて溶けやすく、メタノール、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

【包装】

フェジン静注40mg

2 mL×10管

2 mL×50管

【主要文献】

- 1) 中尾喜久 他：日本臨牀，14，843 (1956)
- 2) 今村健三郎 他：医学のあゆみ，121，413 (1982)
- 3) E.Beutler：Lab.Clinic Med.,51，415 (1958)
- 4) 河北靖夫 他：診療，9，689 (1956)
- 5) 鮫島 博：臨床と研究，44，418 (1967)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120) 517-215

Fax (076) 442-8948

**2021年7月改訂（第4版）
*2020年9月改訂

貯 法：室温保存（凍結を避けて保存）
有効期間：3年

鉄欠乏性貧血治療剤
カルボキシマルトース第二鉄注射液

処方箋医薬品^注

フェインジェクト[®] 静注500mg
Ferinject[®] solution for injection/infusion 500mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

873222

承認番号

23100AMX00290000

販売開始

2020年9月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 鉄欠乏状態にない患者〔鉄過剰を来すおそれがある〕
2.2 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	フェインジェクト静注500mg
有 効 成 分	1 バイアル（10mL）中にカルボキシマルトース第二鉄を鉄として500mg含有する
添 加 剤	pH調整剤

3.2 製剤の性状

販 売 名	フェインジェクト静注500mg
性 状	暗褐色の不透明な液
pH	5.0～7.0
浸 透 圧 比	1.0～1.3（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

鉄欠乏性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に限り使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人に鉄として1回あたり500mgを週1回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として1,500mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1 本剤の投与に際しては、以下を参考に、過量投与にならないよう、総投与量（投与回数）に注意すること。なお、本剤の投与は週1回、1回あたり鉄として500mg（1バイアル）とする。

本剤の鉄としての総投与量（投与回数）

		体重		
		25kg以上 35kg未満	35kg以上 70kg未満	70kg以上
血中ヘモグロビン値	10.0g/dL未満	500mg (500mgを1回投与)	1,500mg (週1回、1回あたり500mgを計3回投与)	1,500mg (週1回、1回あたり500mgを計3回投与)
	10.0g/dL以上		1,000mg (週1回、1回あたり500mgを計2回投与)	

7.2 本剤を希釈しないで使用する場合は、5分以上かけて緩徐に静注すること。本剤を希釈して使用する場合は、6分以上かけて点滴静注すること。

7.3 35kg未満の患者には点滴静注とすること。

7.4 血中ヘモグロビン値は本剤投与終了後4週程度まで上昇するため、再治療の必要性は、投与終了後4週以降を目安に血中ヘモグロビン値、血清フェリチン値、患者の状態等から、鉄過剰に留意して慎重に判断すること。〔12.2、17.1.1、17.1.2 参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症を合併している患者
溶血を誘発するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

本剤投与による肝機能の悪化に注意すること。鉄過剰により肝機能障害が悪化する可能性がある。肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。〔16.3.1 参照〕

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行が認められている⁴⁾。

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上	0.1%～1%未満	頻度不明
** 精神神経系		頭痛（4.3%）	倦怠感	
肝臓		γGTP増加、肝機能検査値上昇		
消化器		上腹部痛、悪心		
皮膚		蕁麻疹		
** その他	血中リン減少（20.1%）	発熱、月経過多		背部痛、投与部位疼痛

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 血清リン値

血清リン値は本剤投与後に低下する傾向があるため、低リン血症の発現に注意すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

12.2 血清フェリチン値

血清フェリチン値は本剤投与後に高値を示すことから、本剤投与終了後4週程度は貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性があることに注意すること。〔7.4 参照〕

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

鉄排泄剤の投与等、症状に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈方法

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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

本剤単回静脈内投与時の血清鉄^{注1)}の薬物動態パラメータ

本剤投与量 (mg)	例数	AUC _{0-168h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
100	6	465±88 ^{注3)}	62.7 ^{注4)}
500	6	3,400±570	89.1±93.0
800	6	6,560±1,190	70.5±28.0
1,000	6	8,680±1,200	42.2±24.2

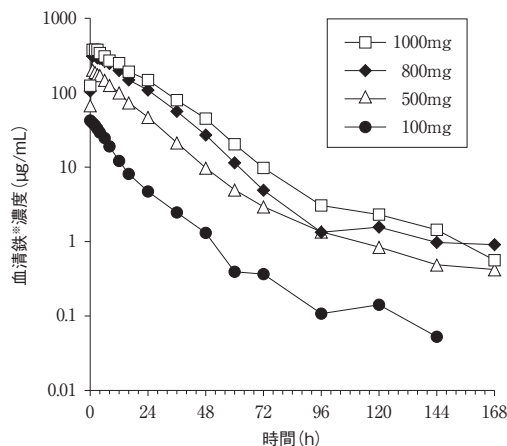
平均値±標準偏差

注1) 血清中のカルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

注2) 鉄としての投与量

注3) AUC_{0-14h}

注4) 1例の値



※ 血清鉄：カルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

本剤100～1,000mgを静脈内投与後の血清鉄の推移（各群6例の平均値）

16.3 分布

16.3.1 正常ラット及び鉄欠乏性貧血ラット

正常ラット及び鉄欠乏性貧血ラットに本剤の⁵⁹Fe標識体を鉄として5mg単回静脈内投与したとき、いずれのラットにおいても、静脈内投与後の放射能は主に血球、肝臓及び脾臓に認められ、肝臓及び脾臓においては経時的に減少し、血球では経時的に上昇した^{7), 8)}。[9.3 参照]

16.3.2 妊娠ラット

妊娠ラットに、本剤の⁵⁹Fe標識体を鉄として5mgを妊娠12日目に単回静脈内投与したとき、投与後72時間までの胎児の放射能濃度は胎盤中放射能濃度よりも低かった。投与後7日では胎児及び胎盤それぞれに投与放射能の9.2%及び3.1%が移行した³⁾。

16.3.3 ヒト胎盤灌流モデル

In vitroヒト胎盤灌流モデルにおいて、本剤の⁵⁹Fe標識体を鉄として約0.6mg/mL（ヒトに1回あたり500mgを投与したときの最高血清中鉄濃度の約3倍）及びトランスフェリンを母体側回路へ添加した結果、胎児側回路から放射能は検出されなかった⁹⁾。

16.4 代謝

血中でカルボキシマルトースが α -アミラーゼにより部分的に分解される。本剤及びカルボキシマルトースが部分的に分解された本剤は、細網内皮系の細胞に取り込まれた後、エンドリソソーム内で鉄が分離される¹⁰⁾。

16.5 排泄

尿中に鉄はほとんど排泄されなかった⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（検証的試験）

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

本剤及び含糖酸化鉄の総投与鉄量

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

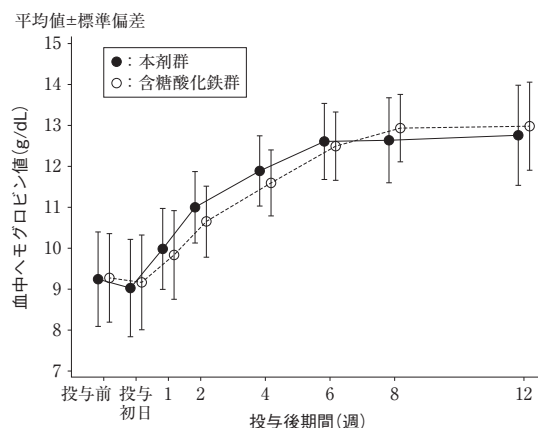
投与開始12週後までの血中ヘモグロビン値の最大変化量（調整済み平均値）の群間差（本剤群-含糖酸化鉄群）[95%信頼区間]は-0.15g/dL [-0.35,0.04]であり、本剤群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された（非劣性限界値-1.0g/dL）。

12週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量

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

注) 投与群を因子、ベースラインの血中ヘモグロビン値及び体重を共変量とした共分散分析

投与開始12週後までの血中ヘモグロビン値の推移図は以下のとおりであった。



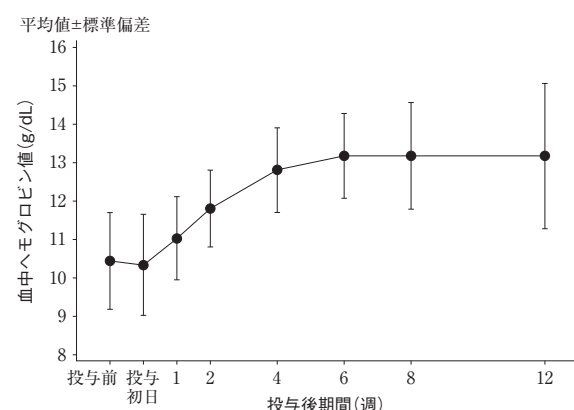
副作用の発現率は、本剤群37.8% (45/119例)、含糖酸化鉄群32.8% (39/119例)であった。本剤群での主な副作用は、血中リン減少18.5% (22/119例)、頭痛5.9% (7/119例)であった¹¹⁾。[7.4、12.1 参照]

17. 1.2 国内第Ⅲ相試験 (一般臨床試験)

16歳以上で体重35kg以上の消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者 (血中ヘモグロビン値が、男性：6.0g/dL以上13.0g/dL未満、女性：6.0g/dL以上12.0g/dL未満、血清フェリチン値12ng/mL未満 (CRP値が基準値上限超の場合100ng/mL未満)) 39例を対象に、本剤を1回あたり鉄として500mgを週に1回、下記の基準に基づく総投与鉄量 (鉄として1,000mg又は1,500mg) まで静脈内投与する非対照非盲検試験を実施した。本剤は、1回あたり鉄として500mgを週に1回、緩徐に静注又は点滴静注することとされた。

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

投与開始12週後までの血中ヘモグロビン値の推移図は以下のとおりであった。



副作用の発現率は、48.7% (19/39例) で、主な副作用は、血中リン減少23.1% (9/39例)、蕁麻疹5.1% (2/39例)、発熱5.1% (2/39例)、肝機能検査値上昇5.1% (2/39例)であった¹²⁾。[7.4、12.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 造血作用

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

18.3 ヒトでの作用

18歳以上65歳未満で体重40kg以上 (1,000mg群は50kg以上) の鉄欠乏性貧血患者24例に、本剤を鉄として100~1,000mgを1回、緩徐に静注又は点滴静注したとき、血清フェリチン値は用量依存的な増加が認められた。また、全ての群において、不飽和鉄結合能の低下傾向、血清トランスフェリンの緩やかな低下傾向が認められた。また、網状赤血球数の増加が認められた⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

化学名：水和された酸化第二鉄とポリ [D-グルコピラノシル (1→4)] -D-グルコン酸との複合体
(Poly [D-glucopyranosyl(1→4)] -D-gluconic acid complex of hydrated iron(III) oxide)

分子式： $\text{Fe}_w([\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_a\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_x(\text{OH})_y\text{O}_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$

分子量：130,000~200,000

性状：カルボキシマルトース第二鉄は褐色の粉末である。水に溶けやすい。

21. 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。

22. 包装

〈フェインジェクト静注500mg〉
10mL×1バイアル、10mL×5バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：ラットを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 (試験番号：VFR048/002163) (承認年月日：2019年3月26日、CTD2.6.6.6.3)
- 社内資料：ウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 (試験番号：VFR049/004349) (承認年月日：2019年3月26日、CTD2.6.6.6.4)
- 社内資料：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：VFR062/033271) (承認年月日：2019年3月26日、CTD2.6.4.8.1)
- 社内資料：産後貧血患者を対象とした多施設共同無作為非盲検試験 (試験番号：VIT-IV-CL-009)
- Yuichiro Shimizu. et al.: Bone. 2009;45:814-816.
- 社内資料：Z-213の鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第Ⅰb相試験 (試験番号：Z213-01) (承認年月日：2019年3月26日、CTD2.7.6.2.1.1)
- 社内資料：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：VFR060/033441) (承認年月日：2019年3月26日、CTD2.6.4.4.1)
- 社内資料：貧血ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の吸収、分布及び排泄試験 (試験番号：VFR061/043161) (承認年月日：2019年3月26日、CTD2.6.2.2, 2.6.4.4.2)
- Malek A. Arzneimittelforschung. 2010;60(6a):354-361.
- Koskenkorva-Frank TS. et al.: Free Radic Biol Med. 2013;65:1174-1194
- Katsuya Ikuta. et al.: Int J Hematol. 2019;109(1):41-49
- Katsuya Ikuta. et al.: Int J Hematol. 2019;109(1):50-58
- Geisser P. et al.: Pharmaceutics. 2011; 3 (1):12-33.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

製造販売元
ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11

目次

1.8	添付文書（案）	2
1.8.1	効能又は効果（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.1	効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）	2
1.8.1.2	効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠	2
1.8.2	用法及び用量（案）及びその設定根拠	3
1.8.2.1	用法及び用量（案）	3
1.8.2.2	用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠	4
1.8.3	その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠	6

1.8 添付文書（案）

NS-32 の添付文書（案）を別添 1 に示す。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）

<効能又は効果（案）>

鉄欠乏性貧血

<効能又は効果に関連する注意（案）>

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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

(1) 効能又は効果（案）の設定根拠

鉄欠乏性貧血（IDA）は過多月経、子宮筋腫、消化管出血、分娩後出血、腎疾患、慢性心不全、がん化学療法など様々な原因により発症する疾患であるが、日本鉄バイオサイエンス学会が 2015 年に発行した「鉄剤の適正使用による貧血治療指針」（以下、「国内ガイドライン」）には、これらの原因疾患に関係なく「IDA に対する治療は不足している鉄を補給することにある」と記載されている。このような現状や、国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験、NS32-P3-03 試験）及び海外臨床試験において、様々な原因疾患に伴う IDA 患者で、本剤の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえ、申請する効能又は効果（案）は「鉄欠乏性貧血」と設定した。以下に、国内外の臨床試験成績の概要を示す。

- ・過多月経に伴う IDA 患者を対象とした NS32-P3-01 試験の主要評価項目である投与後 12 週までのヘモグロビン濃度の最大変化量において、対照群である含糖酸化鉄群との非劣性が検証された。また、副次評価項目であるヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間、ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上上昇した被験者割合、ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者割合、並びにヘモグロビン濃度の平均値推移の結果から、含糖酸化鉄に比べて早期にヘモグロビン濃度が上昇することが明らかとなり、本剤の方が含糖酸化鉄よりも早期に改善効果を得られることが示唆された。
- ・消化管障害に伴う IDA 患者を対象とした NS32-P3-02 試験、分娩後出血に伴う IDA 患者を対象とした NS32-P3-03 試験においても、NS32-P3-01 試験と同程度のヘモグロビン濃度の最大変化量が確認された。
- ・NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験において、安全性プロファイルは同様であった。いずれの試験も重篤又は高度な副作用は認められなかった。本剤の既知の副作用である蕁麻疹、発熱は、いずれも軽度・中等度で無処置又は対症療法により回復し、管理可能であった。
- ・国内第 III 相試験の部分集団解析（IDA の原因疾患、ベースライン時のヘモグロビン濃度、体重、年齢、性別、ベースライン時の腎機能別、総投与量別）において、いずれの部分集団においても本剤の有効性及び安全性が確認された。

- ・海外では慢性腎疾患、炎症性腸疾患、慢性心不全、がん化学療法、分娩後出血等を原因とする様々な原因疾患による IDA 患者を対象とした臨床試験の成績が報告されており、いずれの試験においても本剤投与による鉄の補給効果及び安全性が確認されている。

（2） 効能又は効果に関連する注意（案）

国内ガイドラインにおいて、静注鉄剤の適応は、①副作用が強く経口鉄剤を服用できない、②出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない、③消化器疾患（炎症性腸疾患など）で鉄剤の内服が不適切、④消化管からの鉄吸収低下例、⑤透析や自己血輸血の際の鉄補給の場合と記載されている。また、国内第 III 相試験の対象患者は、経口鉄剤に不耐容、不応答又は急速な鉄補給が必要な場合の IDA 患者としていたことから設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

<用法及び用量（案）>

<6.用法及び用量（案）>

通常、体重 50kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1000mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

通常、体重 50kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20mg/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 500mg 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 2000mg（体重 50kg 未満の成人は 1000mg）を上限とする。

<7.用法及び用量に関連する注意（案）>

7.1 本剤の投与に際しては、以下を参考に、過量投与にならないよう、総投与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			
	40kg 未満	40kg 以上 50kg 未満	50kg 以上 70kg 未満	70kg 以上
10g/dL 以上	下記の計算式を用いて算出する。	750mg	1000mg	1500mg
10g/dL 未満		1000mg	1500mg	2000mg

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

7.2 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。

7.3 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。[12.2 参照]

7.4 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。[14.1.1 参照]

1.8.2.2 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

(1) 総投与量の決定（案）の設定根拠

国内ガイドラインには、IDA 患者に静注鉄剤を投与する場合、鉄過剰に陥らないよう患者ごとの総投与鉄量を計算すること、計算された総投与鉄量をできるだけ短期間内に投与し、必要量に到達すれば治療を打ち切ることが望ましいと記載されている。そのため、国内第 III 相試験では、投与開始前に患者ごとにヘモグロビン濃度及び体重から必要な総投与量を決定し、最小回数で投与できるように 1 回の最大投与量を上限として分割して投与することとした。

国内第 III 相試験では、被験者ごとの総投与量を決定しやすいように、簡易早見表を用いた。簡易早見表は、欧州製品概要 (SmPC) の簡易早見表を参考に、PMDA との対面助言の結果に基づき、日本人の体格にあった簡易早見表を作成した。この簡易早見表に設定した総投与鉄量は、内田らの式より算出した投与量とおおむね類似しており、鉄補給治療のための安全で有効な投与量であると考えた。また、体重 40 kg 未満の患者では、わずかな体格差が必要投与量に影響するため、安全性の観点から内田らの式を用いて個別に総投与鉄量を算出するよう設定した。

国内第 III 相試験の各試験において、この簡易早見表を用いて決定し、投与した本剤群の総投与量の平均値は 1226.4～1381.0 mg、最大総投与量は 2000 mg であった。計画した総投与量を全量投与した患者の割合は、本剤群では 92.8%～100%であり、ほとんどの患者で必要な鉄量の投与を達成することができた。

これらの総投与量を投与した国内第 III 相試験において、本剤の有効性及び安全性が示され (1.8.1.2 (1) 項参照)、さらに、総投与量別、投与前ヘモグロビン濃度別又は体重別により、有効性及び安全性に問題となる影響は認められなかった。

以上から、臨床試験で使用した簡易早見表（体重 40 kg 未満の患者では内田らの式）を用いて、本剤の総投与量を決定することは適切であると考えた。なお、いずれの臨床試験においても、最大総投与量は鉄として 2000 mg であり、これを超える総投与量での有効性及び安全性は確認していないことから、総投与量の上限を鉄として 2000 mg（体重 50 kg 未満の患者では 1000 mg）と記載することとした。

(2) 投与方法（案）の設定根拠

日本人 IDA 患者を対象とした国内第 I 相試験 (PK-IDA-01 試験) において、本剤の 100 mg 又は 500 mg の単回静脈内ボラス投与、並びに 750 mg 又は 1000 mg の単回点滴静注による安全性、薬物動態及び薬力学を検討した結果、静脈内ボラス投与で 500 mg まで、点滴静注で 1000 mg までの忍容性に問題がないこと、薬物動態及び薬力学に民族差がないことが確認された。血清中総鉄濃度の AUC 及び C_{max} はおおむね用量依存的に増加し、1000 mg 点滴静注時の AUC 及び C_{max} は、500 mg 静脈内ボラス投与時の約 2 倍であった。

国内第 I 相試験の結果より民族差がないことが示されたことから、欧州で承認されていた用法・用量及び海外の使用実態を参考に国内第 III 相試験の用法・用量を設定した。

投与方法は、点滴静注及び緩徐な静脈内ボラス投与を用いることとした。点滴静注は、本剤の 1 回最大投与量を投与することにより、国内ガイドラインにて推奨されている静注鉄剤の短期間での投与が可能となる。また、投与回数を減らすことにより、投与頻度増加に伴うリスクを軽

減することが期待される。静脈内ボラス投与は、本剤を希釈なしに投与することが可能で、点滴静注よりも短い注入時間でより簡便に投与できることから、外来が主となる IDA 治療において医療上のニーズがあると考えた。

静脈内投与された鉄剤は、マクロファージにより捕食され、2 週間程度の期間をかけてトランスフェリンに供給され赤血球造血に利用される。欧州では 1 回最大投与量が、点滴静注時で体重 1 kg あたり 20 mg、静脈内ボラス投与時で 500 mg にて承認されていたが、マクロファージの処理能力から 1 回 1000 mg を超える用量を投与することの有用性には根拠がないとされていることを考慮し、国内第 III 相試験での 1 回最大投与量は、国内第 I 相試験で忍容性が認められた用量を用い、点滴静注時 1000 mg まで、静脈内ボラス投与時 500 mg までとした。なお、安全性を考慮して、体重 50 kg 未満の患者には 1 kg あたり 20 mg を上限とした。

用法は、海外では主に 1 週間あたり 1000 mg まで投与されている実態があるため、点滴静注は 1 回 1000 mg を週 1 回、静脈内ボラス投与は分割投与しても有効性及び安全性に差異はないと考えられることから 1 回 500 mg を 1 週間に 2 回投与することとした。

これら用法・用量の設定は、国内市販後に本剤が投与される患者の多くが外来治療であることを考慮しても、来院負担は小さいと考えられ、適切であると判断した。

この用法・用量において投与を行った国内第 III 相試験において、有効性及び安全性が確認され（1.8.1.2 (1) 項参照）、さらに、NS32-P3-02 試験において、初回投与を静脈内ボラス投与とした場合でも、初回投与が点滴静注の場合と有効性及び安全性に問題となる差異は認められないことが示された。

以上から、臨床試験で使用した用法・用量を申請投与方法として用いることとした。点滴静注又は静脈内投与のそれぞれで用法用量を設定することで、医師が患者の状態や来院状況等に適した投与方法を選択できると考える。

(3) 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1) 7.1 項

本剤の過量投与は鉄過剰症につながることから、注意喚起のためにも総投与鉄量を投与前ヘモグロビン濃度及び体重ごとの表形式に記載した。

2) 7.2 項

分娩後出血に伴う IDA 患者を対象とした NS32-P3-03 試験において、妊娠後期や産褥期の体重は妊娠前と比較して増加していることから総投与量を求める値に適さないと考え、妊娠前の体重を用いて総投与量を決定していたことから設定した。

3) 7.3 項

患者によっては、再治療が必要となる場合が想定されることから、再治療開始の目安として設定した。

国内ガイドラインには、ヘモグロビン濃度の正常域は成人男性 13 g/dL 以上、成人女性 12 g/dL 以上であり、鉄剤投与後、網状赤血球が骨髄で生成され血液中に移動して赤血球に成熟するまでには数日を要すると記載されている。また、血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量とよく相関し、その正常域は 25～250 ng/mL であること、静注された鉄は細網内皮系に一旦取り込まれた後に貯

蔵鉄とヘモグロビンに分配され、静注鉄剤投与直後の血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量を正確に反映しないため、投与終了2週後に測定するのが良いことが記載されている。

国内第Ⅲ相試験では、いずれの試験もヘモグロビン濃度の平均値は徐々に増加し、Week 3～5に正常域となった。その後はほぼ一定となり、NS32-P3-01 試験では Week 10（本剤投与終了後9週目）に最大値を示し、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験では最終評価時である Week 12 及び Week 8（本剤投与終了後11週目及び7週目）に最大値を示した。血清フェリチン値は Week 1～2に最大値を示したのち徐々に減少し、NS32-P3-01 試験では Week 3（本剤投与終了後2週目）、NS32-P3-02 試験では Week 5（本剤投与終了後4週目）に、ほぼ正常域まで減少したのち、Week 12 まで正常域内を推移した。NS32-P3-03 試験では、最終評価時（Week 8、本剤投与終了後7週目）にほぼ正常域まで減少した。

以上から、本剤の鉄補給効果を確認するには、投与終了後8週以降を目安にすることがよいと考えた。

4) 7.4 項

静注鉄剤を急速に投与すると過敏症の発現リスクが高まることから、国内臨床試験で安全性を確認した投与速度にて投与するよう注意することとした。

1.8.3 その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠

表 1.8.3-1 禁忌（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症状を発現する可能性があるため設定した。
2.2 鉄欠乏状態にない患者〔鉄過剰を来すおそれがある。〕	鉄欠乏状態にない患者に本剤を投与すると、鉄過剰症を引き起こすおそれがあるため設定した。

表 1.8.3-2 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症を合併している患者 溶血を誘発するおそれがある。	発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイドの治療指針において、発作性夜間ヘモグロビン尿症の鉄欠乏性貧血患者に非経口薬を用いた場合、重症の溶血発作を起こすことが報告されていることから設定した。
9.3 肝機能障害患者 本剤投与による肝機能の悪化に注意すること。鉄過剰により肝機能障害が悪化する可能性がある。肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	鉄過剰による肝機能障害の悪化は、静注鉄剤全般の潜在的リスクであることから設定した。

表 1.8.3-2 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。海外で妊婦に本剤を静脈内投与したとき、胎児の徐脈が報告されている¹⁾。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、胎児の奇形が認められており、母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と考えられている^{2),3)}。デキストラン鉄が胎児へ移行することが確認されていることから⁴⁾、本剤も胎児へ移行する可能性がある。	国内では妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。海外では妊娠中期及び後期の妊婦に本剤を静脈内投与した際、経口鉄剤と比較して良好な忍容性が認められたが、海外市販後データにおいて一部の妊婦で胎児の徐脈が観察された。また、ラット及びウサギを用いた本剤の生殖発生毒性試験、並びにデキストラン鉄の胎盤移行性試験の結果に基づき設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの母乳中へ移行することが認められている。[16.3 参照]	授乳婦に対して本剤を投与したとき、母乳中への移行が認められたことから設定した。なお、国内臨床試験における母乳中の鉄濃度は、一般的な母乳中の鉄濃度を超えるものではなかった。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。

表 1.8.3-3 副作用（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
11.1 重大な副作用 11.1.1 過敏症（頻度不明） ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。	国内外臨床試験において過敏症が報告されていることから、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC、CCSI）を参考に、特に注意を要する副作用として設定した。
11.2 その他の副作用 【その他の副作用の表は別添 1 参照】	国内臨床試験（NS32-P3-01 試験 237 例、NS32-P3-02 試験 40 例及び NS32-P3-03 試験 21 例）で副作用として認められたものを記載した。

表 1.8.3-4 臨床検査結果に及ぼす影響（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 12.1 血清リン値 血清リン値は本剤投与後に低下する傾向があるため、低リン血症の発現に注意すること。[17.1.1-17.1.3 参照] 12.2 血清フェリチン値 血清フェリチン値は本剤投与後に高値を示すことから、本剤投与終了後 4 週程度は貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性があることに注意すること。[7.3 参照]	血清リン値は、国内臨床試験において Week 2 後に一過性に低下したことから記載した。 血清フェリチン値は、NS32-P3-01 試験では Week 1 に最大値を示し、Week 3 以降に正常基準値内を推移した。NS32-P3-02 試験では Week 2 に最大値を示し、Week 5 以降に正常基準値内を推移した。静注された鉄は細網内皮系に一旦取り込まれた後に貯蔵鉄とヘモグロビンに分配され、静注鉄剤投与直後の血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量を正確に反映しないため、設定した。

表 1.8.3-5 過量投与（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
13. 過量投与	
13.1 症状 鉄過剰症があらわれることがある。また、長期的な低リン血症により骨軟化症に至ることがある ⁵⁾ 。	鉄過剰症は、類薬の情報及び海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC、CCSI）の記載内容を参考に設定した。長期的な低リン血症や骨軟化症は、本剤では国内外臨床試験及び海外市販後使用でも発現が認められておらず、海外の添付文書等にも記載はないが、類薬で症例報告されていることから記載した。
13.2 処置 鉄排泄剤の投与等、症状に応じて適切な処置を行うこと。	類薬の情報及び CCSI の記載内容を参考に設定した。

表 1.8.3-6 適用上の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
14. 適用上の注意	
14.1 薬剤調製時の注意	
14.1.1 本剤（100 mg/mL）を希釈する場合は、生理食塩液で用時希釈すること。点滴静注の場合は総液量が最大 500 mL まで、静脈内投与の場合は総液量が最大 20 mL までとし、鉄として 1 mg/mL 未満に希釈してはならない。[7.4 参照]	本剤を希釈する場合は、国内外臨床試験において生理食塩液を用いて左記に示した用時希釈された溶液で投与されていることから記載した。また、本剤 100 倍希釈溶液の室温安定性データに基づき、米国添付文書で「最終希釈濃度は鉄として 1 mg/mL 以上とする。」と記載されていることから、同様に設定した。
14.1.2 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。	本剤は 1 回使い切り仕様のバイアルであり、抗菌性保存剤を含有していないため、一般的な注射用製剤に準じ設定した。
14.1.3 調製後は速やかに使用すること。希釈後にやむを得ず保存する場合は、室温で保存し、8 時間以内に投与を終了すること。	本剤に各種微生物を添加した条件下で 12 時間以降に大腸菌の増殖が認められ、8 時間では認められていないというデータに基づき、米国添付文書で「0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）の入った輸液バッグに加えると、Monoferric 溶液は室温で 8 時間まで保存することができる。」と記載されていることから、同様に設定した。
14.2 薬剤投与時の注意	
14.2.1 本剤と生理食塩液以外の輸液や他の静注用薬剤等との配合又は同じラインでの同時注入は避けること。	本剤を生理食塩液以外の輸液や他の静注用薬剤と混合した際の配合変化に関するデータがないことから設定した。
14.2.2 注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周辺に皮膚の炎症及び長期にわたる色素沈着を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は、適切な処置を行うこと。	静注鉄剤に一般的に必要な手技的注意事項である。国内外臨床試験において事例が報告されており、美容的観点から患者の QOL に大きく影響するため、SmPC、米国添付文書の内容を参考に設定した。

表 1.8.3-7 その他の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床試験に基づく情報 本剤を鉄として 500 mg 以上投与した場合、血清が褐色を呈することが報告されている。	国内臨床試験（PK-IDA-01 試験）で、500 mg 以上の投与群全例に認められており、CCSI にも記載があることから、設定した。

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

貯法：室温保存（凍結を避けて保存）

有効期間：3 年

鉄欠乏性貧血治療剤
処方箋医薬品^{注)}

デルイソマルトース第二鉄静注

モノヴァー[®]静注 500mg

モノヴァー[®]静注 1000mg

MonoVer for I.V. Injection

日本標準商品分類番号
873222

	モノヴァー静注 500mg	モノヴァー静注 1000mg
承認番号		
販売開始		

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 鉄欠乏状態にない患者〔鉄過剰を来すおそれがある。〕

3.組成・性状

3.1 組成

販売名		モノヴァー静注 500mg	モノヴァー静注 1000mg
成分・含量 (1 バイアル中)	内容量	5mL	10mL
	有効成分	デルイソマルトース第二鉄を鉄として 500mg 含有する	デルイソマルトース第二鉄を鉄として 1000mg 含有する
	添加剤	pH 調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム）	

3.2 製剤の性状

剤形	水性注射液（バイアル）
性状	暗褐色の液
pH	5.0～7.0
浸透圧比	2.8

4.効能又は効果

鉄欠乏性貧血

5.効能又は効果に関連する注意

本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に限り使用すること。

6.用法及び用量

通常、体重 50kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1000mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

通常、体重 50kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20mg/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 500mg 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 2000mg（体重 50kg 未満の成人は 1000mg）を上限とする。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与に際しては、以下を参考に、過量投与にならないよう、総投与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			
	40kg 未満	40kg 以上 50kg 未満	50kg 以上 70kg 未満	70kg 以上
10g/dL 以上	下記の計算式を用いて算出する。	750mg	1000mg	1500mg
10g/dL 未満		1000mg	1500mg	2000mg

体重 40kg 未満の患者における総投与鉄量 (mg) = [2.2 × (16 - 投与前ヘモグロビン濃度 g/dL) + 10] × (体重 kg)

7.2 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。

7.3 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。[12.2 参照]

7.4 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。[14.1.1 参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症を合併している患者
溶血を誘発するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。海外で妊婦に本剤を静脈内投与したとき、胎児の徐脈が報告されている¹⁾。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と考えられている^{2), 3)}。デキストラン鉄が胎児へ移行することが確認されていることから⁴⁾、本剤も胎児へ移行する可能性がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの母乳中へ移行することが認められている。[16.3 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器			ほてり
消化器		腹部不快感、下痢、悪心	腹痛、上腹部痛、便秘
肝臓	肝酵素上昇	肝機能異常	
代謝異常	低リン酸血症	血清フェリチン増加、高フェリチン血症	食欲減退
筋骨格系		関節痛、背部痛	筋肉痛
精神神経系		頭痛	傾眠
呼吸器			呼吸困難
皮膚	蕁麻疹	湿疹、紅斑、そう痒症、発疹	皮膚変色
その他	発熱	倦怠感、月経過多	溢出、注射部位変色、顔面浮腫、疲労、血圧上昇、CRP増加

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 血清リン値

血清リン値は本剤投与後に低下する傾向があるため、低リン血症の発現に注意すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

12.2 血清フェリチン値

血清フェリチン値は本剤投与後に高値を示すことから、本剤投与終了後 4 週程度は貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性があることに注意すること。[7.3 参照]

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

鉄排泄剤の投与等、症状に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤（100mg/mL）を希釈する場合は、生理食塩液で用時希釈すること。点滴静注の場合は総液量が最大 500mL まで、静脈内投与の場合は総液量が最大 20mL までとし、鉄として

1mg/mL 未満に希釈してはならない。[7.4 参照]

14.1.2 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。希釈後にやむを得ず保存する場合は、室温で保存し、8 時間以内に投与を終了すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と生理食塩液以外の輸液や他の静注用薬剤等との配合又は同じラインでの同時注入は避けること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

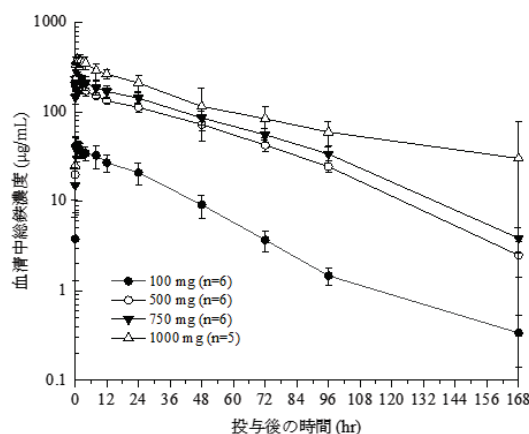
本剤を鉄として 500mg 以上投与した場合、血清が褐色を呈することが報告されている⁶⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

20 歳以上 65 歳未満で体重 50kg 以上の日本人鉄欠乏性貧血患者 24 例に、本剤を鉄として 100mg 又は 500mg を約 2 分かけて単回静脈内投与、750mg 又は 1000mg を約 15 分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

本剤を鉄として 100mg、500mg を静脈内投与、750mg、1000mg を点滴静注したときの血清中総鉄^{注1)}濃度推移（平均値）



本剤を鉄として 100mg、500mg を静脈内投与、750mg、1000mg を点滴静注したときの血清中総鉄^{注1)}の薬物動態パラメータ

投与鉄量	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
100 mg	42.0 (26.7)	0.209 (0.167,0.500)	19.4 (21.5)	1250 (22.1)
500 mg	208 (14.1)	0.250 (0.167,2.000)	22.8 (14.3)	8460 (9.8)
750 mg	239 (20.3)	1.000 (0.250,1.500)	24.4 (7.2)	10600 (15.4)
1000 mg	408 (10.8) ^{注2)}	1.000 (0.250,2.000) ^{注2)}	26.8 (12.8) ^{注3)}	17700 (20.4) ^{注3)}

6 例、幾何平均（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）

注 1) 総鉄：デルイソマルトース、生体内の鉄結合性タンパク質（トランスフェリン等）と結合した鉄及び遊離鉄

注 2) 5 例、注 3) 4 例

16.3 分布

鉄欠乏性貧血患者 24 例に本剤を鉄として 100～1000mg を投与したときの分布容積（平均値）は、1.940～2.475L であった⁶⁾。分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者 21 例に、本剤を Day1 に鉄として 840～1000mg、Day8 に鉄として 40～1000mg 投与した時の乳汁中鉄濃度（平均値）は、Day4 で 0.98mg/L であり、Day15 まで 0.55～0.75mg/L を推移した⁷⁾。

16.4 代謝

本剤は、細網内皮系の細胞に取り込まれた後、エンドリソソーム内で鉄が分離される⁸⁾。

16.5 排泄

炎症性腸疾患患者 12 例に本剤を鉄として 100mg 及び 200mg を単回静脈内投与したときの尿中鉄排泄率（平均値）は約 1% であった⁹⁾（外国人データ）。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（NS32-P3-01 試験）

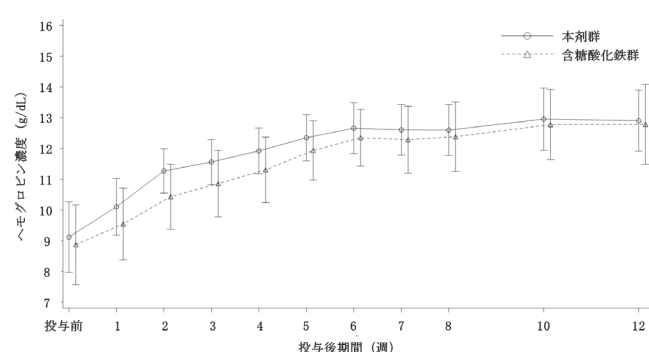
18 歳以上 49 歳以下の経口鉄剤に忍容性がない若しくは効果不十分、又は急速な鉄補給を必要とする過多月経に伴う鉄欠乏性貧血患者（ヘモグロビン濃度：11.0g/dL 未満、血清フェリチン値：12ng/mL 未満）355 例を対象に、患者のヘモグロビン濃度及び体重に応じて総投与鉄量を決定し、本剤又は含糖酸化鉄を静脈内投与する無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。本剤群の初回投与は、1 回あたり鉄として最大 1000mg（体重 50kg 未満の場合は 20mg/kg）を点滴静注することとし、2 回目の投与は、総投与量と初回投与量の差を緩徐に静脈内投与又は点滴静注することとした。投与開始 12 週後までのヘモグロビン濃度の最大変化量（調整済み平均値）の群間差（本剤群-含糖酸化鉄群）[95%信頼区間] は 0.06g/dL [-0.13,0.24] であり、本剤群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された（非劣性限界値-0.5g/dL）¹⁰⁾。

12 週時までのヘモグロビン濃度の最大変化量

	本剤群 (237 例)	含糖酸化鉄群 (118 例)
ヘモグロビン濃度の最大変化量の調整済み平均値 ^{注)} [95%信頼区間]	4.33g/dL [4.22,4.44]	4.27g/dL [4.12,4.42]
群間差 [95%信頼区間]	0.06g/dL [-0.13,0.24]	

注) 投与群を因子、ベースラインのヘモグロビン濃度を共変量とした共分散分析

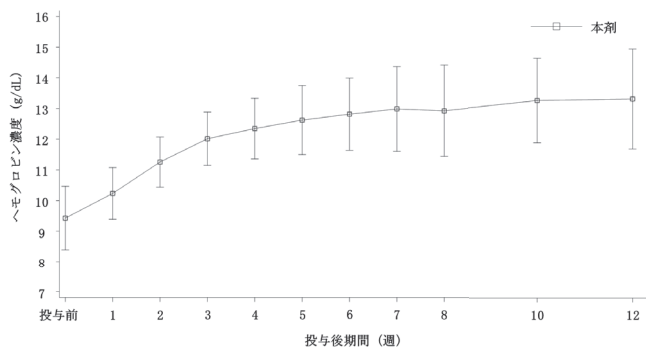
投与開始 12 週後までのヘモグロビン濃度の推移図は以下のとおりであった。



副作用の発現率は、46.8%（111/237 例）であった。主な副作用（発現率 5%以上）は、発熱 8.4%（20/237 例）、蕁麻疹 8.0%（19/237 例）、低リン酸血症 5.9%（14/237 例）、血清フェリチン増加 5.5%（13/237 例）であった。[12.1 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（NS32-P3-02 試験）

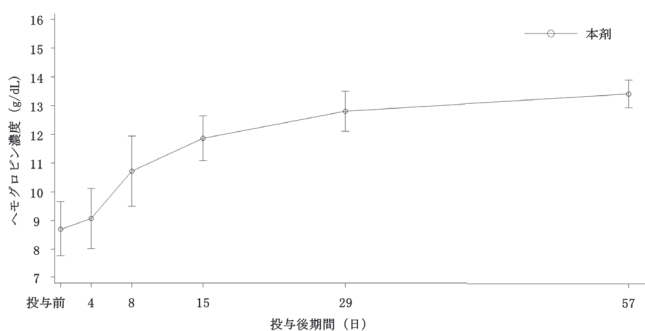
18 歳以上の経口鉄剤に忍容性がない若しくは効果不十分、又は急速な鉄補給を必要とする消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血患者（ヘモグロビン濃度：11.0g/dL 未満、血清フェリチン値：30ng/mL 未満（CRP が基準値上限超の場合 100ng/mL 未満））40 例を対象に、患者のヘモグロビン濃度及び体重に応じて総投与鉄量を決定し、本剤を静脈内投与（被験者を A 群と B 群に 3:1 の割合でランダム割付）するオープンラベル試験を実施した。A 群では初回投与は鉄として 500mg とし、その後 1 日 1 回最大 500mg を 1 週間に 2 回の頻度で最小回数により、総投与量を分割して静脈内投与した。B 群では初回投与は、1 回あたり鉄として最大 1000mg（体重 50kg 未満の場合は 20mg/kg）を点滴静注することとし、2 回目の投与は、総投与量と初回投与量の差を緩徐に静脈内投与又は点滴静注することとした。投与開始 12 週後までのヘモグロビン濃度の最大変化量 [95%信頼区間] は全体：4.33g/dL [3.82,4.83]、A 群（30 例）：4.27g/dL [3.83,4.71]、B 群（10 例）：4.49g/dL [2.69,6.29] であった¹¹⁾。投与開始 12 週後までのヘモグロビン濃度の推移図は以下のとおりであった。



副作用の発現率は、30.0% (12/40 例) であった。主な副作用（発現率 5%以上）は、低リン酸血症 10.0% (4/40 例)、蕁麻疹 7.5% (3/40 例)、発熱 5.0% (2/40 例) であった。[12.1 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（NS32-P3-03 試験）

20 歳以上かつ分娩予定日に 40 歳未満の経口鉄剤に忍容性がない若しくは効果不十分、又は急速な鉄補給を必要とする分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者（妊娠 36 週の血清フェリチン値：25.0ng/mL 未満、分娩後 24 時間から 48 時間までのヘモグロビン濃度：10g/dL 未満、分娩後 24 時間までの分娩に伴う出血量：500mL 以上）21 例を対象に、患者の分娩後（24 時間以降 48 時間未満）のヘモグロビン濃度及び妊娠前の体重に応じて総投与鉄量を決定し、本剤を静脈内投与するオープンラベル試験を実施した。初回投与は、1 回あたり鉄として最大 1000mg（体重 50kg 未満の場合は 20mg/kg）を点滴静注することとし、分娩後 48 時間までに点滴静注を開始することとした。2 回目の投与は、総投与量と初回投与量の差を緩徐に静脈内投与又は点滴静注することとした。投与開始 8 週間までのヘモグロビン濃度の最大変化量 [95%信頼区間] は 4.77g/dL [4.34,5.20] であった⁷⁾。投与開始 8 週間までのヘモグロビン濃度の推移図は以下のとおりであった。



副作用の発現率は、33.3% (7/21 例) で、主な副作用（発現率 5%以上）は、肝酵素上昇 14.3% (3/21 例) であった。[12.1 参照]

18.薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は鉄とデルイソマルトースの複合体であり、静脈内投与後は細網内皮系の細胞に取り込まれる⁸⁾。デルイソマルトースか

ら分離した鉄はトランスフェリンと結合して骨髄へと運搬され、ヘモグロビン合成に利用される^{12),13)}。

18.2 造血作用

鉄欠乏性貧血ブタに本剤を静脈内投与することにより、ヘモグロビン濃度の上昇が認められた¹⁴⁾。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デルイソマルトース第二鉄

(Ferric Derisomaltose) (JAN)

化学名：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

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

分子式：Fe_x(C₆H₁₁O₅[C₆H₁₀O₅]_xC₆H₁₃O₅)_y

分子量：130,000～180,000

性状：本品は暗赤褐色の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール (96) にほとんど溶けない。

20.取扱い上の注意

凍結を避けること。

22.包装

〈モノヴァー静注 500mg〉

5mL×5 パイアル

〈モノヴァー静注 1000mg〉

10mL×5 パイアル

23.主要文献

- 市販後データ（妊婦への投与）（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.4.6）
- ラット受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.6.6.1.1）
- ウサギ胚・胎児発生試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.6.6.2.1）
- 非臨床試験におけるデキストラン鉄の胎盤移行性（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.4.4.3）
- Shimizu Y, *et al.*:Bone. 2009;45:814-6
- 国内第Ⅰ相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.2）
- 国内第Ⅲ相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.6）
- Koskenkorva-Frank TS, *et al.*:Free Radic Biol Med. 2013;65:1174-94
- 海外第Ⅰ相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.1）
- 国内第Ⅲ相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.4）
- 国内第Ⅲ相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.5）
- Jahn MR, *et al.*:Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:480-91
- Geisser P, *et al.*:Pharmaceutics. 2011;3:12-33
- 鉄欠乏性貧血ブタを用いた貧血改善作用（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.2.2）

24.文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

モノヴァーは Pharmacosmos A/S の登録商標であり、本製品は
Pharmacosmos A/S からライセンスを受けています。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和2年1月9日付 薬生薬審発 0109 第1号「医薬品の一般的名称について」による。

JAN :

(日本名) デルイソマルトース第二鉄

(英名) Ferric Derisomaltose

化学名 :

(日本名) 酸化第二鉄とポリ[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) Poly[α -D-glucopyranosyl-(1→6)]-D-glucitol complex of iron(III) oxide

1.9.2 INN

国際一般名 (INN) については、Recommended INN: List 72 (WHO Drug Information, 2014, Vol.28) の 396 ページに収載されている。

INN : Ferric Derisomaltose

化学名 : (1→6)- α -D-glucopyranan-(1→6)-D-glucitol iron(III) complex

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	酸化第二鉄とポリ[アルファ-D-グルコピラノシル-(1→6)]-D-グルシトールとの複合体
構造式	
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 1000 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 2000 mg（体重 50 kg 未満の成人は 1000 mg）を上限とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：デルイソマルトース第二鉄 製剤：モノヴァー静注 500 mg（1 バイアル（5 mL）中、デルイソマルトース第二鉄を鉄として 500 mg 含有） モノヴァー静注 1000 mg（1 バイアル（10 mL）中、デルイソマルトース第二鉄を鉄として 1000 mg 含有）

毒性 ^b	単回投与毒性					
	動物種		静脈内			
	マウス（雌雄）		概略の致死量：125 mg Fe/kg			
	ラット（雌雄）		概略の致死量：>250 mg Fe/kg ^a			
	イヌ（雌雄）		概略の致死量：> 400 mg Fe/kg			
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg Fe/kg)	無毒性量 (mg Fe/kg)	主な所見
	ラット	5 回 ^c	静脈内	15.625, 31.25, 62.5, 125, 250	< 15.625	≧15.625：赤褐色尿、足部の暗色化・腫脹、前肢の脱毛、尾部の打撲傷、体重減少 ≧62.5：足部・口部の暗色化 ≧125：顔面・鼻口部の腫脹、皮膚の暗色化
		週 3 回 4 週間	静脈内	0, 5, 20, 80	< 5	≧5：体重の減少、摂餌量の減少、鉄色素貪食マクロファージ、鉄量の増加、肝臓のクッパー細胞の過形成・褐色色素沈着、多数臓器の変色・色素沈着 ≧20：コレステロールの増加、肝臓重量の増加、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・静脈周囲の壊死・出血・線維化・炎症、毛幹の肉芽腫 80：好中球数・単球数・ALT・AST・ALP・ビリルビンの増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、脾臓のうっ血、脾臓重量の増加、前立腺・精囊重量の減少、精囊の小型化、精巣の精細管上皮細胞及び精巣上体の生殖細胞の変性、前立腺・精囊のびまん性の萎縮、投与部位の内膜増生
	イヌ	週 3 回 2 週間	静脈内	50	50	50：歯肉・鼻の一過性の紅斑、暗褐色尿、血尿、タンパク尿、心臓・腎臓・肝臓の血管周囲・間質食細胞の暗色色素沈着
週 3 回 4 週間		静脈内	0, 5, 20, 80	80	80：トレイ上の褐色の液体又は乾燥物、摂餌量の低下、鉄濃度・ALP・AST・中性脂肪の増加、結膜の黄色化、リンパ節の髄洞間質への色素沈着	
副作用	【国内臨床試験成績】					
	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）130/298＝43.6%					
	副作用の種類		発現率		臨床検査異常変動の種類	
	発熱		7.4%（22/298 例）		血清フェリチン増加	
	蕁麻疹		7.4%（22/298 例）		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	
	低リン酸血症		6.0%（18/298 例）		肝酵素上昇	
	血清フェリチン増加		4.4%（13/298 例）		肝機能検査異常	
会社	頭痛		3.7%（11/298 例）		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	
	等		等		等	
会社	日本新薬株式会社					

a：ラット単回静脈内投与毒性試験の最高用量 250 mg Fe/kg で死亡なく、ラット反復静脈内投与による用量設定試験の単回静脈内投与群における最高用量 1000 mg Fe/kg でも死亡なし。

b：毒性評価には開発初期段階の原薬である ABT-870 を用いた。ABT-870 と本薬では、デルイソマルトースに対する鉄の理論混合比（ABT-870：■%、本薬：■%）が異なっており、ABT-870 は本薬に比べてグルコース／鉄原子比が高く（■、■）、見かけの最大分子量が小さく（■ kDa、■ kDa）、遊離鉄の含有率が相対的に高い（■%、■%）。

c：1 回あたり 48 時間以上の間隔を空け 5 回反復投与

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	報種 類	評価/ 参考
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	名称	国内	評価
3.2.S.1.2	構造	国内	評価
3.2.S.1.3	一般特性	国内	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	製造業者	国内	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	国内	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	国内	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	国内	評価
3.2.S.3.2	不純物	国内	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	国内	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	国内	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	国内	評価

3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	国内	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	国内	評価

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方			
3.2.P.1	製剤及び処方	国内	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2	製剤開発の経緯	国内	評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1	製造者	国内	評価
3.2.P.3.2	製造処方	国内	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	評価
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	国内	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	国内	評価
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	国内	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	国内	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
3.2.P.6	標準品又は標準物質	国内	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系			
3.2.P.7	容器及び施栓系	国内	評価
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	国内	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	国内	評価

3.2.A その他

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
3.3-1	Jahn MR, Andreasen HB, F tterer S, Nawroth T, Sch nemann V, Kolb U, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:480-91.
3.3-2	F tterer S. Physicochemical characterization, biological distribution and pharmacological safety of nanoparticular iron complex drugs for parenteral administration. Dissertation zur Erlangung des Grades, 2014.
3.3-3	F tterer S, Andrusenko I, Kolb U, Hofmeister W, Langguth P. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD). J Pharm Biomed Anal. 2013;86:151-60.
3.3-4	London E. The molecular formula and proposed structure of the iron-dextran complex, imferon. J Pharm Sci. 2004;93:1838-46.
3.3-5	K stele X, Sturm C, Kl fers P. ¹³ C NMR spectroscopy as a tool for the in situ characterisation of iron-supplementing preparations. Eur J Pharm Biopharm. 2014;86:469-77.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.1.1-1	Effects of NS-32 administered intravenously on hemoglobin concentration in minipigs with iron deficiency anemia【PH-032-001】	国内	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.1.3-1	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: irwin dose range in mice following intravenous administration【-414/022313】	海外	評価
4.2.1.3-2	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: assessment of locomotor activity in mice following intravenous administration【-415/022370】	海外	評価
4.2.1.3-3	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: assessment of hexobarbital sleeping time in mice following intravenous administration【-416/022314】	海外	評価
4.2.1.3-4	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: assessment of anticonvulsant activity in mice following intravenous administration【-417/022312】	海外	評価
4.2.1.3-5	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: assessment of proconvulsant activity in mice following intravenous administration【-418/022311】	海外	評価
4.2.1.3-6	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: assessment of analgesic activity in mice following intravenous administration【-419/022333】	海外	評価
4.2.1.3-7	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: assessment of body temperature in rats following intravenous administration【-420/022645】	海外	評価
4.2.1.3-8	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: cardiovascular and respiratory evaluation in the anesthetized dog following intravenous administration【-422/022859】	海外	評価
4.2.1.3-9	Effects of ABT-870 on mean arterial pressure and heart rate: comparison to IS* and OD*【/03/717】	海外	参考
4.2.1.3-10	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: assessment of urine and electrolyte excretion in rats following intravenous administration【-424/022570】	海外	評価
4.2.1.3-11	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: effects on the isolated guinea-pig ileum【-421/022732】	海外	評価
4.2.1.3-12	Iron(III) - hydroxide oligosaccharide: charcoal propulsion test in mice following intravenous administration【-423/022306】	海外	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.1-1	Validation of a colorimetric procedure for the quantification of total iron in rat serum 【-103505】	海外	評価
4.2.2.1-2	Validation of a colorimetric procedure for the quantification of total iron in rabbit serum 【-103507】	海外	評価
4.2.2.1-3	Validation of an ICP-AES method for the determination of total iron in dog serum 【06546 2】	海外	評価
4.2.2.1-4	Validation of an ICP-AES method for the determination of total iron in dog urine 【06546-01】	海外	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.5-1参照	Urine iron excretion following single dose intravenous ABT-870 administration in male beagle dogs 【03-121】	海外	評価
4.2.3.5.1-1参照	An intravenous (bolus) study of the effects of iron isomaltoside solution on fertility and embryo-fetal development in rats 【-103501】	海外	評価
4.2.3.5.2-1参照	An intravenous (bolus) study of the effects of iron isomaltoside solution on embryo/fetal development in rabbits 【-103502】	海外	評価

4.2.2.3 分布

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.5-1	Urine iron excretion following single dose intravenous ABT-870 administration in male beagle dogs 【03-121】	海外	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.1-1	Acute toxicity test report 【01-140】	海外	参考
4.2.3.1-2	Acute toxicity test report 【01-162】	海外	参考
4.2.3.1-3	Iron oligosaccharide: a single dose intravenous injection toxicity study in CD-1 mice 【-5379】	海外	評価
4.2.3.1-4	Iron oligosaccharide: a single dose intravenous injection toxicity study in sprague-dawley rats 【-5319】	海外	評価
4.2.3.1-5	Single dose intravenous dosage range-finding toxicity study of ABT-870 in male rats 【03-120】	海外	参考
4.2.3.1-6	Acute intravenous toxicity study of ABT-870 in male rats 【03-129】	海外	参考
4.2.3.1-7	Intravenous escalating dose range-finding toxicity study of iron oligosaccharide in dogs 【01-126】	海外	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-1	Five-day intravenous dosage range-finding toxicity study of iron oligosaccharide in male rats【01-127】	海外	参考
4.2.3.2-2	Iron oligosaccharide: a 4-week intravenous injection toxicity study in sprague-dawley rats 【-5320】	海外	評価
4.2.3.2-3	Dose tolerance in beagle dogs following bolus intravenous administration of ABT-870 【03-143】	海外	参考
4.2.3.2-4	Iron oligosaccharide: a 4-week intravenous injection toxicity study in beagle dogs 【-2693】	海外	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.3.1-1	<i>Salmonella - scherichia Coli</i> / mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay with iron oligosaccharide 【01-141】	海外	評価
4.2.3.3.1-2	Chromosomal aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes with iron oligosaccharide 【01-142】	海外	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.3.2-1	<i>In vivo</i> mouse micronucleus assay with iron oligosaccharide 【01-143】	海外	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.5.1-1	An intravenous (bolus) study of the effects of iron isomaltoside solution on fertility and embryo-fetal development in rats 【-103501】	海外	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.5.2-1	An intravenous (bolus) study of the effects of iron isomaltoside solution on embryo/fetal development in rabbits 【-103502】	海外	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.5.3-1	A study for effects of NS-32 (FDI-4001) administered intravenously on pre- and postnatal development including maternal function in rats 【TX10972】	国内	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-2参照	Iron oligosaccharide: a 4-week intravenous injection toxicity study in sprague-dawley rats 【-5320】	海外	評価
4.2.3.2-4参照	Iron oligosaccharide: a 4-week intravenous injection toxicity study in beagle dogs 【-2693】	海外	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.7.1-1	Anaphylaxis study of dextran formulations in rats 【99-180】	海外	評価
4.2.3.7.1-2	Anaphylaxis study of dextran formulations in rats 【00-111】	海外	参考
4.2.3.7.1-3	Monofer [®] , LMWID*, iron sucrose, FCM* : screening for oedema inducing effect in the rat paw oedema assay 【2243】	海外	参考
4.2.3.7.1-4	Passive cutaneous anaphylaxis study of dextran formulations in guinea pigs 【99-181】	海外	参考
4.2.3.7.1-5	Passive cutaneous anaphylaxis study of dextran/oligosaccharide formulations in guinea pigs 【00-212】	海外	参考
4.2.3.7.1-6	Passive cutaneous anaphylaxis study of iron oligosaccharide in guinea pigs 【01-158】	海外	参考
4.2.3.7.1-7	Active systemic anaphylaxis study of iron oligosaccharide in guinea pigs 【01-157】	海外	参考

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.7.7-1	Photosafety study of NS-32 in rats 【TX10947】	国内	評価

4.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
4.3-1	Jahn MR, Andreasen HB, F tterer S, Nawroth T, Sch nemann V, Kolb U, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. <i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2011;78:480-91.
4.3-2	Tipnis UR, He GY, Khan MF. Differential induction of polyamine oxidase activity in liver and heart of iron-overloaded rats. <i>J Toxicol Environ Health.</i> 1997;51:235-44.
4.3-3	Pechet GS. Parenteral iron overload. Organ and cell distribution in rats. <i>Lab Invest.</i> 1969;20:119-26.
4.3-4	Legssyer R, Geisser P, McArdle H, Crichton RR, Ward RJ. Comparison of injectable iron complexes in their ability to iron load tissues and to induce oxidative stress. <i>Biometals.</i> 2003;16:425-33.
4.3-5	Thor n-Tolling K, J nsson L. Cellular distribution of orally and intramuscularly administered iron dextran in newborn piglets. <i>Can J Comp Med.</i> 1977;41:318-25.
4.3-6	Caperna TJ, Failla ML, Steele NC, Richards MP. Accumulation and metabolism of iron-dextran by hepatocytes, Kupffer cells and endothelial cells in the neonatal pig liver. <i>J Nutr.</i> 1987;117:312-20.
4.3-7	Takahashi S, Kubota Y, Matsuoka O. Placental transfer of ⁵⁹ Fe in rats after intravenous injection of ⁵⁹ Fe-iron dextran at near term. <i>J Radiat Res.</i> 1983;24:137-47.
4.3-8	Cotes PM, Moss GF, Muir AR, Scheuer PJ. Distribution of iron in maternal and foetal tissues from pregnant rhesus monkeys treated with a single intravenous infusion of [⁵⁹ Fe] iron dextran . <i>Br J Pharmacol Chemother.</i> 1966;26:633-48.
4.3-9	Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. <i>Free Radic Biol Med.</i> 2013;65:1174-94.
4.3-10	Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. <i>Pharmaceutics.</i> 2011;3:12-33.
4.3-11	Richter, W. Built-in Hapten Inhibition of Anaphylaxis by the Low Molecular Weight Subfraction of a B 512 Dextran Fraction of Mw 3,400. <i>Int. Arch. Allergy.</i> 1973;45:930-6.
4.3-12	Ljungstrom KG. Safety of dextran in relation to other colloids--ten years experience with hapten inhibition. <i>Infusionsther Transfusionsmed.</i> 1993;20:206-10.
4.3-13	Hedin H, Ljungstrom KG. Prevention of dextran anaphylaxis. Ten years experience with hapten dextran. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 1997;113:358-9.
4.3-14	Djaldetti M, Notti I, Fishman P, Bessler H. Transfer of iron-dextran across the placenta. <i>Acta Haematol.</i> 1975;53:292-9.
4.3-15	Beliles RP, Palme AK. The effect of massive transplacental iron loading . <i>Toxicology.</i> 1975;5:147-58.
4.3-16	Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. <i>Cell.</i> 2004;117:285-97.
4.3-17	Raja KB, Pippard MJ, Simpson RJ, Peters TJ. Relationship between erythropoiesis and the enhanced intestinal uptake of ferric iron in hypoxia in the mouse. <i>Br J Haematol.</i> 1986;64:587-93.
4.3-18	Matak P, Zumerle S, Mastrogiannaki M, Balkhi SE, Delga S, Mathieu JRR, et al. Copper deficiency leads to anemia, duodenal hypoxia, upregulation of HIF-2 α and altered expression of iron absorption genes in mice. <i>PLoS One.</i> 2013;8:e59538.
4.3-19	Latunde-Dada GO, Xiang L, Simpson RJ, McKie AT. Duodenal cytochrome b (Cybrd 1) and HIF-2 α expression during acute hypoxic exposure in mice. <i>Eur J Nutr.</i> 2011;50:699-704.
4.3-20	Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs. <i>Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol .</i> 2007;80:473-96.
4.3-21	Kimmel CA, Garry MR, DeSesso JM. Relationship between bent long bones, bent scapulae, and wavy ribs: malformations or variations . <i>Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol .</i> 2014;101:379-92.

4.3-22	De Schaepdrijver L, Delille P, Geys H, Boehringer-Shahidi C, Vanhove C. In vivo longitudinal micro-CT study of bent long limb bones in rat offspring. Reprod Toxicol. 2014;46:91-7.
4.3-23	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [Homepage on Internet]. フェインジェクト静注500 mg申請資料概要. 非臨床概要(3)毒性. 平成31年1月承認. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190314002/index.html
4.3-24	Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healt [homepage on the Internet]. U.S. Food and Drug Administration; [update July 2005]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers
4.3-25	Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3631-40.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-1	Validation of an ICP-MS assay for the quantitation of iron in human serum 【B175016B3-B】	海外	評価	無
5.3.1.4-2	Validation of an ICP-MS assay for the quantitation of nontransferrin bound iron in human serum 【175016B/4】	海外	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of a GFAAS assay for the determination of MonoFer in human urine and serum 【Batch 397】	海外	参考	無
5.3.1.4-4	NS-32 validation of an analytical method for the determination of Iron concentration in human breast milk using ICP-MS 【F219-0001】	国内	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.2-1	An open-label, randomised, cross-over, single centre, pharmacokinetic trial of iron oligosaccharide 100 mg and 200 mg administered by intravenous bolus dose to subjects with inflammatory bowel disease 【PK-IBD-01】	海外	参考	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.4.2-1	Phase I dose-escalation trial of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of iron isomaltoside (Monofer) administered as single bolus injections or infusions in Japanese subjects with iron deficiency anemia 【PK-IDA-01】	国内	評価	有
5.3.4.2-2	Open-label pharmacokinetic study of iron isomaltoside 1000 (Monofer) administered by 500 mg intravenous bolus injection or 1000 mg intravenous infusion to subjects with inflammatory bowel disease 【PK-IBD-02】	海外	参考	無
5.3.4.2-3	A phase III, randomised, open-label, comparative safety and efficacy trial of intravenous iron isomaltoside (Monofer) and iron sucrose in subjects with iron deficiency anaemia who are intolerant or unresponsive to oral iron therapy or in whom the haemoglobin measurement in Investigators' opinion were sufficiently low as to require rapid repletion of iron stores to minimize the risk of receiving a blood transfusion 【P-IDA-03 ECG substudy】	海外	参考	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.1-1	Confirmatory open-label saccharated iron oxide-controlled study of NS-32 in patients with iron deficiency anemia associated with menorrhagia (Phase III) 【NS32-P3-01】	国内	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1	Open-label study (Phase III) of NS-32 in Patients with iron deficiency anemia associated with gastrointestinal diseases 【NS32-P3-02】	国内	評価	有
5.3.5.2-2	A Phase III, open-label study to evaluate NS-32 in subjects with iron deficiency anemia associated with postpartum hemorrhage 【NS32-P3-03】	国内	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3-1	Pharmacokinetic analysis of total iron for the clinical study entitled "An open-label, randomized, cross-over, single centre, pharmacokinetic trial of iron oligosaccharide 100 mg and 200 mg administered by intravenous bolus dose to subjects with inflammatory bowel disease." (Clinical study No.PK-IBD-01, Protocol No. COSMOS01)【BP-32-001】	国内	評価	無
5.3.5.3-2	NS-32の臨床第I相試験「Phase I dose-escalation trial of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of iron isomaltoside (Monofer) administered as single bolus injections or infusions in Japanese subjects with iron deficiency anemia」(治験識別番号:PK-IDA-01)における薬力学評価項目の追加解析	国内	評価	無
5.3.5.3-3	国内第III相試験の申請用追加解析	国内	評価	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.6-1	Periodic safety update report 2019/1/2-2020/1/1	海外	参考	無
5.3.6-2	Periodic safety update report 2020/1/2-2021/1/1	海外	参考	無

5.3.7 患者データ表及び症例記録

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-

5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
5.4-1	小松則夫. 鉄欠乏性貧血. 治療. 2010;92:2321-8.
5.4-2	Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123:615-24.
5.4-3	内田立身, 河内康憲, 坂本幸裕, 井垣俊郎, 小笠原望, 刈米重夫, ほか. 日本人女性における鉄欠乏の頻度と成因にかんする研究-1981年～1991年の福島・香川両県での成績-. 臨血. 1992;33:1661-5.
5.4-4	日本鉄バイオサイエンス学会. 治療指針作成委員会 編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂【第3版】. 響文社. 2015.
5.4-5	Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372:1832-43.
5.4-6	Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. Am Fam Physician. 2013;87:98-104.
5.4-7	Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007;75:671-8.
5.4-8	厚生労働省. 平成30年国民健康・栄養調査報告.
5.4-9	川端浩. 鉄欠乏性貧血の病態と診断, 治療法の進歩. 最新医. 2014;69:2069-75.
5.4-10	日本鉄バイオサイエンス学会. 治療指針作成委員会 編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂【第2版】. 響文社. 2009.
5.4-11	中尾喜久, 衣笠恵士, 前川正, 北村正, 今村幸雄, 吉場朗, ほか. 鉄欠乏性貧血の治療. 日本臨牀. 1956;14:843-52.
5.4-12	内田立身, 河内康憲, 渡辺礼香, 西原利男, 三宅隆明. 鉄欠乏性貧血の静注療法における鉄投与量の再検討. 臨血. 1996;37:123-8.
5.4-13	Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide another from of FGF23-related hypophosphatemia. Bone. 2009;45:814-6.
5.4-14	矢部正浩, 島田祐子, 横野政代, 倉島裕子, 山形睦美, 山口広美, ほか. 含糖酸化鉄の2週間経静脈投与で低リン血症を生じた1例. 日静脈経腸栄会誌. 2018;33:1044-9.
5.4-15	福本誠二. リン調節ホルモン, 線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) の作用と作用異常. 日内会誌. 2011;100:3649-54.
5.4-16	Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26:266-75.
5.4-17	Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2021;87:2256-73.
5.4-18	Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, Thomsen LL, Carpenter TO, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. JAMA. 2020;323:432-43.
5.4-19	Henderson PA, Hillman RS. Characteristics of iron dextran utilization in man. Blood. 1969;34:357-75.
5.4-20	Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. J Am Soc Nephrol. 2004;15:S93-8.
5.4-21	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. 新生児に対する鉄剤投与のガイドライン2017 早産児・低出生体重児の重症貧血予防と神経発達と成長の向上を目的として. 日新生児成育医会誌. 2019;31:159-85.

5.4-22	Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2007;13:1545-53.
5.4-23	Breyman C, Honegger C, Hsli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. <i>Arch Gynecol Obstet</i> . 2017;296:1229-34.
5.4-24	Api O, Breyman C, Cetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. <i>Turk J Obstet Gynecol</i> . 2015;12:173-81.
5.4-25	Breyman C, Bian X, Blanco-Capito L, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. <i>J Perinat Med</i> . 2011;39:113-21.
5.4-26	Holm C, Thomsen LL, Norgaard A, Langhoff-Roos J. Single-dose intravenous iron infusion or oral iron for treatment of fatigue after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. <i>Vox Sang</i> . 2017;112:219-28. 【P-PP-01 study】
5.4-27	Kalra PA, Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer) in the management of patients with iron deficiency anemia. <i>Int J Nephrol Renovasc Dis</i> . 2016;9:53-64.
5.4-28	日本透析医学会編. 2015年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌. 2016;49:89-158.
5.4-29	第6章 腎性貧血. 日本腎臓学会, editors. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社; p. 38-40.
5.4-30	Public Assessment Report Mutual Recognition Procedure Ferinject 50 mg iron/ml solution for injection/infusion (Ferric carboxymaltose) Procedure No: UK/H/0894/001/E/001 Available from: https://products.mhra.gov.uk
5.4-31	Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayer J, et al, A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2016;31:646-55. 【P-CKD-02 study】
5.4-32	Birgegard G, Henry D, Glaspy J, Chopra R, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside versus oral iron sulfate in patients with nonmyeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy: The PROFOUND trial. <i>Pharmacotherapy</i> 2016;36:402-14. 【P-CIA-01 study】
5.4-33	Auerbach M, Henry D, Derman RJ, Achebe MM, Thomsen LL, Glaspy J. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. <i>Am J Hematol</i> . 2019;94:1007-14. 【P-IDA-03 study】
5.4-34	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究（平成20年度）輸血後鉄過剰症の診療ガイド.
5.4-35	Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. <i>Haematologica</i> . 2014;99:1671-6.
5.4-36	Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. <i>Lancet</i> . 1977;309:466-9.
5.4-37	Wolf M, Auerbach M, Kalra PA, Glaspy J, Thomsen LL, Bhandari S. Safety of ferric derisomaltose and iron sucrose in patients with iron deficiency anemia: The FERWON-IDA/NEPHRO trials. <i>Am J Hematol</i> . 2021;96:E11-5. 【FERWON trials】
5.4-38	Pollock RF, Biggar P. Indirect methods of comparison of the safety of ferric derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2020;13:187-95.
5.4-39	Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i> . 2016;2016:57-66.
5.4-40	Andrews NC. Disorders of iron metabolism. <i>N Engl Med</i> . 1999;341:1986-95.
5.4-41	Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the dialysis patients' response to IV iron with elevated ferritin (DRIVE) Study. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2007;18:975-84.

5.4-42	Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. <i>Am J Hematol.</i> 2017;92:286-91. 【P-IDA-01 study】
5.4-43	Dahlerup JF, Jacobsen BA, van der Woude J, Bark L, Thomsen LL, Lindgren S. High-dose fast infusion of parenteral iron isomaltoside is efficacious in inflammatory bowel disease patients with iron-deficiency anaemia without profound changes in phosphate or fibroblast growth factor 23. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2016;51:1332-8. 【P-IBD-02 study】
5.4-44	Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzner C, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). <i>Am J Gastroenterol.</i> 2013;108:1877-88. 【P-IBD-01 study】
5.4-45	Summary of product characteristics. Pharmacosmos A/S. 2007.
5.4-46	Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Farahani Z, Ebrahimasab O. The efficacy of early iron supplementation on postpartum depression, a randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Eur J Nutr.</i> 2017;56:901-8.
5.4-47	Albacar G, Sans T, Mart n-Santos R, Garc a-Estev e L, Guillamat R, Sanjuan J, et al. An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression. <i>J Affect Disord.</i> 2011;131:136-42.
5.4-48	Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, Belo D, Thomsen LL, Wolf M. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2021;36:111-20. 【P-CKD-04 study】
5.4-49	Nordfjeld K, Andreassen H, Thomsen LL. Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2012;6:43-51.
5.4-50	Achebe MM, Glaspy J, Kalra PA, Auerbach M, Thomsen LL, Bhandari S. A 6 month extension trial evaluating safety and efficacy of ferric derisomaltose in patients with iron deficiency anemia: The FERWON-EXT trial. <i>Am J Hematol.</i> 2020;95:E276-9.
5.4-51	Schaefer B, Zoller H, Wolf M. Risk factors for and effects of persistent and severe hypophosphatemia following ferric carboxymaltose. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> In press 2021 Nov 25.
5.4-52	Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, Seiler-Mussler S, Ukena C, Kaddu-Mulindwa D, et al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose - the randomized controlled HOME aFers study. <i>BMC Med.</i> 2020;18:178.
5.4-53	Wesstr m J. Safety of intravenous iron isomaltoside for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy. <i>Arch Gynecol Obstet.</i> 2020;301:1127-31.
5.4-54	Final study report (Section 1 13, 15), Intravenous iron isomaltoside versus oral iron supplementation for treatment of iron deficiency in pregnancy: a randomised, comparative, open-label trial. 【P-PREG-01 study】 , 21 May 2021 Version1.0.