目次

2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理試験 4
2.4.2.3 安全性薬理試験 4
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.4.2.5 薬理総括 5
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.3.1 分析法 6
2.4.3.2 吸収 6
2.4.3.3 分布 6
2.4.3.4 代謝 6
2.4.3.5 排泄 6
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.4.3.7 薬物動態総括 7
2.4.4 毒性試験 8
2.4.4.1 単回投与毒性試験 8
2.4.4.2 反復投与毒性試験 8
2.4.4.3 遺伝毒性試験 9
2.4.4.4 がん原性試験 9
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 9
2.4.4.6 局所刺激性試験 10
2.4.4.7 その他の毒性試験 10
2.4.4.8 毒性総括 11
2.4.5 総括及び結論 13
2.4.6 参考文献一覧 14

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
NOAEL	no-observed adverse effect level：無毒性量

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

デルイソマルトース第二鉄は、水酸化第二鉄がデルイソマルトース（平均分子量 1000 Da のオリゴ糖）のマトリックスに結合した安定な複合体である[1)]。

医薬品製造販売承認申請書添付資料の作成にあたり、Pharmacosomos A/S 社が実施/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 ABT-870（開発初期段階の原薬）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） 薬理試験

効力を裏付ける試験として、鉄欠乏性貧血ブタにおけるデルイソマルトース第二鉄の影響を検討した。

安全性薬理試験として、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。イヌを用いた血圧及び心拍数に及ぼす影響を除いて、いずれも医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用に該当する試験は実施しなかった。

（2） 薬物動態試験

薬物動態試験として、ラット及びウサギを用いてデルイソマルトース第二鉄の吸収を、イヌを用いて初期製剤である ABT-870 の吸収及び排泄を評価した。投与経路は臨床投与経路と同じ静脈内とした。分布及び代謝については試験を実施していないが、これまで文献等で報告されているデキストラン鉄に関する多くの知見をもとに考察した。

（3） 毒性試験

毒性試験として、単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）、反復投与毒性試験（ラット、イヌ：4 週まで）、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）、抗原性試験（ラット、モルモット）及び光安全性試験を実施した。なお、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。単回投与毒性試験及び抗原性試験では、デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 の他、ABT-870 の構成成分であるデキストラン又はオリゴ糖、並びに既存の鉄製剤について試験を実施した。

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、抗原性試験における一部の試験を除いて、いずれも GLP を遵守して実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 鉄欠乏性貧血ブタにおける影響（試験番号 PH-032-001、資料番号 4.2.1.1-1、評価資料）

鉄剤投与無し、鉄無添加飼料で飼育した Göttingen 雌性ミニブタに、生理食塩液（対照）又はデルイソマルトース第二鉄（50 mg Fe/kg）を単回静脈内投与したところ、デルイソマルトース第二鉄群の 1 週、2 週のヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値は、対照群のそれぞれの値に対して有意に増加した。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当試験なし。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 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（試験番号 [redacted]-414/022313, [redacted]-415/022370, [redacted]-416/022314, [redacted]-417/022312, [redacted]-418/022311, [redacted]-419/022333, [redacted]-420/022645, [redacted]-422/022859, [redacted]-424/022570, [redacted]-421/022732, [redacted]-423/022306、資料番号 4.2.1.3-1, 4.2.1.3-2, 4.2.1.3-3, 4.2.1.3-4, 4.2.1.3-5, 4.2.1.3-6, 4.2.1.3-7, 4.2.1.3-8, 4.2.1.3-10, 4.2.1.3-11, 4.2.1.3-12、評価資料；試験番号 R&D/03/717、資料番号 4.2.1.3-9、参考資料）

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 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。その他、心血管系パラメータ及び呼吸系パラメータに影響を及ぼさなかった。

腎・泌尿器系の評価では、ラットに 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。

消化器系の評価では、モルモット摘出回腸に 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 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。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。

2.4.2.5 薬理総括

効力を裏付ける試験において、鉄欠乏性貧血ブタにデルイソマルトース第二鉄を投与することにより投与後 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。国内臨床試験（2.7.3.3.2.2（4）項参照）においても、デルイソマルトース第二鉄の静脈内投与後 1 週からヘモグロビン値の上昇が認められ、投与後 5 週以降は 12 g/dL 以上を維持していた。すなわち、臨床においても静脈内投与されたデルイソマルトース第二鉄によって効果的に鉄が補充され、経時的にヘモグロビン値を上昇させると推察された。

安全性薬理の評価では、臨床使用にあたり特別に注意を要する作用は認められなかった。

以上より、デルイソマルトース第二鉄は鉄を補充することでヘモグロビン値を上昇させた。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

ラット及びウサギ血清中のFe^{2+}/Fe^{3+}の定量はabcamの鉄測定キットを用いた比色法で実施した。バリデーションでは、選択性、直線性、定量下限、真度、精度、及び安定性について確認し、すべての項目で基準を満たした。定量範囲はラット血清で 5.60～60.00 μg/mL、ウサギ血清で 2.80～40.00 μg/mL であった。

イヌ血清及び尿中の総鉄の定量には ICP 発光分光分析法を用いた。バリデーションでは、直線性、定量下限、真度、精度、及び安定性について確認し、すべての項目で基準を満たした。定量範囲は血清で 1.00～15.00 μg/mL、尿で 100～5000 ng/mL であった。

2.4.3.2 吸収

2.4.3.2.1 ABT-870 又はデルイソマルトース第二鉄を投与後の血清中鉄濃度：単回及び反復（試験番号[redacted]03-121、[redacted]-103501、[redacted]-103502、資料番号 4.2.2.5-1、4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-1、評価資料）

イヌに ABT-870 を単回静脈内投与すると、血清中鉄濃度が上昇し、時間経過とともに低下した。ラット及び妊娠ウサギにデルイソマルトース第二鉄を反復静脈内投与すると血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度が上昇し、ウサギでは投与量に応じた増加と、高用量において蓄積傾向が認められた。

2.4.3.3 分布

デルイソマルトース第二鉄を用いた分布試験は実施していないが、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に関して、次の内容が報告されている[2-8]。デルイソマルトース第二鉄についても、同様の挙動を示すと考えられる。

- ラット及びブタを用いた検討において、デキストラン鉄は投与後、肝臓及び脾臓に高濃度に分布し、心臓、膵臓、リンパ節などの組織にも分布が認められた。一方、脳では鉄濃度の変化が認められず、脳への移行性は小さいと考えられた。
- 妊娠中のラット及びサルを用いた検討において、デキストラン鉄の胎児への分布はわずかであった。

2.4.3.4 代謝

デルイソマルトース第二鉄を用いた代謝試験は実施していないが、物理化学的性質が類似すると考えらえるデキストラン鉄と同様に、エンドリソソーム内で遊離された鉄がトランスフェリンと結合し、骨髄へと運搬されて赤血球合成に利用されると推察される[9]。

2.4.3.5 排泄

2.4.3.5.1 ABT-870 の尿中排泄 （試験番号[redacted]03-121、資料番号 4.2.2.5-1、評価資料）

ABT-870 を用いて実施したイヌの排泄試験では、ABT-870 投与群の尿中排泄率は 3～8%であった。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

デルイソマルトース第二鉄を用いた薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。本剤の薬効成分が鉄であること、また本剤が Cytochrome P450 によって代謝されないことから、他剤が本剤に、あるいは本剤が他剤に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.4.3.7 薬物動態総括

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検討した結果に加え、物理化学的性質が類似すると考えらえ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 Fe^{2+}/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なかった。デルイソマルトース第二鉄とデキストラン鉄は非常に類似した物理化学的性質を有すると考えられており、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、膵臓、リンパ節などに分布するが、脳への移行性は小さいとの報告がある。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緩徐に遊離される。

ABT-870 を用いて実施したイヌの排泄試験では、ABT-870 投与群の尿中排泄率は 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。

2.4.4 毒性試験

デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 について、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。なお、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。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

（試験番号 [redacted]-5379, [redacted]-5319、資料番号 4.2.3.1-3, 4.2.3.1-4、評価資料；試験番号 [redacted]01-140, [redacted]01-162, [redacted]03-120, [redacted]03-129, [redacted]01-126、資料番号 4.2.3.1-1, 4.2.3.1-2, 4.2.3.1-5, 4.2.3.1-6, 4.2.3.1-7、参考資料）

マウスに ABT-870 を静脈内投与した際の概略の致死量は 125 mg Fe/kg であり、死亡又は安楽死処置動物では体重の減少、便量の減少並びに肝臓の斑状あるいは顕著な小葉構造が認められた。

ラットに ABT-870 を静脈内投与した際の概略の致死量は 250 mg Fe/kg 超であり、活動性の低下、黒色軟便、赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹、顔面及び鼻口部の腫脹、尾の打撲傷、皮膚及び口部の暗色化、粗毛が認められた。なお、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。

イヌに ABT-870 を静脈内投与した際の概略の致死量は 400 mg Fe/kg 超であり、前肢、口及び耳の赤色/黄色化並びに流涎が認められたが、明確な毒性兆候は認められなかった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて ABT-870 を最長 4 週間まで静脈内投与して評価した。

2.4.4.2.1 ラット反復投与毒性試験（試験番号 [redacted]-5320、資料番号 4.2.3.2-2、評価資料；試験番号 [redacted]01-127、資料番号 4.2.3.2-1、参考資料）

ABT-870 の 5 回反復静脈内投与毒性試験（用量：15.625、31.25、62.5、125 及び 250 mg Fe/kg、1 回あたり 48 時間以上の間隔を空け投与）において、ABT-870 投与に起因した死亡は認められなかった。15.625 mg Fe/kg 以上の投与群で赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹、前肢の脱毛、尾の打撲傷並びに投与期間中の体重の減少が認められ、無毒性量（NOAEL）は 15.625 mg Fe/kg 未満と判断した。ABT-870 の 4 週間反復静脈内投与毒性試験（用量：0、5、20 及び 80 mg Fe/kg、週 3 回投与）において、5 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値、摂餌量の減少、肝臓の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いて変色が認められ、20 mg Fe/kg 以上ではコレステロールの増加、肝細胞の褐色色素沈着、脾臓における赤血球系髄外造血の亢進、精巣の多核巨細胞、投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死が認められた。また、80 mg Fe/kg では貧血、好中球数、単球数、ALT、AST、ALP 及びビリルビンの増加並びに精巣の精細管上皮細胞及び精巣上体の生殖細胞の変性、前立腺及び精嚢のびまん性の萎縮が認められた。以上より、5 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値が認められたことから、NOAEL は 5 mg Fe/kg 未満と判断した。

2.4.4.2.2 イヌ反復投与毒性試験（試験番号[redacted]-2693、資料番号 4.2.3.2-4、評価資料；試験番号[redacted]03-143、資料番号 4.2.3.2-3、参考資料）

ABT-870 の 2 週間反復静脈内投与毒性試験（用量：50 mg Fe/kg、週 3 回投与）において、歯肉及び鼻の一過性の紅斑、暗褐色尿、心臓、腎臓、肝臓の血管周囲及び間質食細胞における暗色色素沈着が認められたが、忍容性のある変化であった。ABT-870 の 4 週間反復静脈内投与毒性試験（用量：0、5、20 及び 80 mg Fe/kg、週 3 回投与）において、ABT-870 投与に起因した肝臓の重量増加、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沈着が認められ、その他、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。これらの変化は 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ことから、NOAEL は 80 mg Fe/kg と判断した。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

（試験番号[redacted]01-141, [redacted]01-142, [redacted]01-143、資料番号 4.2.3.3.1-1, 4.2.3.3.1-2, 4.2.3.3.2-1、評価資料）

ABT-870 の *in vitro* 試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験のいずれも陰性であった。また、ABT-870 の *in vivo* 試験としてマウス骨髄を用いる小核試験を実施した結果、陰性であった。以上より、ABT-870 は遺伝毒性を示さないと判断した。

2.4.4.4 がん原性試験

デルイソマルトース第二鉄のがん原性試験は実施していない。本薬は遺伝毒性を示さず、また非遺伝毒性的機序による発がん性は本薬の臨床投与期間として想定される 2 週間以内で発現することは考えにくいことから、がん原性試験は不要と判断した。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（試験番号[redacted]-103501、資料番号 4.2.3.5.1-1、評価資料）

デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた試験（用量：雄 0、2、6、19 mg Fe/kg、雌 0、3、11、32 mg Fe/kg）では、交配前から受胎、受胎から着床、器官形成期までを含む投与期間を設定し、胚・胎児発生を含めた評価を実施した。雄の 6 mg Fe/kg 以上の投与群、雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値が認められ、胚・胎児の発生では雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群で肩甲骨及び肋骨の弯曲が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生はいずれの用量においても異常は認められなかった。以上より、親動物の全身毒性に対する NOAEL は雄で 2 mg Fe/kg、雌で 3 mg Fe/kg、受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は雄で 19 mg Fe/kg、雌で 32 mg Fe/kg、胚・胎児に対する NOAEL は 3 mg Fe/kg と判断した。

2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験（試験番号[redacted]-103502、資料番号 4.2.3.5.2-1、評価資料）

デルイソマルトース第二鉄のウサギを用いた試験（用量：0、11、25、43 mg Fe/kg）では、43 mg Fe/kg 投与群において投与期間中に母動物の摂餌量の低値、便量の減少、体重増加量の低値が認められ、また、早産又は流産が認められた。胚・胎児発生では、25 mg Fe/kg 以上の投与群で胎児体重の低値、外表及び内臓の奇形が、43 mg Fe/kg 投与群で着床後死亡率の増加及び骨格奇形が認められた。以上より、母動物の全身毒性及び生殖機能に対する NOAEL は 25 mg Fe/kg、胚・胎児発生に対する NOAEL は 11 mg Fe/kg と判断した。

2.4.4.5.3 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（試験番号 TX10972、資料番号 4.2.3.5.3-1、評価資料）

デルイソマルトース第二鉄の妊娠ラットを用いた試験（用量：0、3、11、32 mg Fe/kg）では、32 mg Fe/kg 投与群において一過性の顔面及び肢の腫脹、摂餌量の減少及び体重の増加抑制が認められた。出生児では 32 mg Fe/kg 投与群において体重の低値が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに出生児に対する NOAEL は 11 mg Fe/kg であると判断した。

2.4.4.6 局所刺激性試験

（試験番号[redacted]-5320, [redacted]-2693、資料番号 4.2.3.2-2, 4.2.3.2-4、評価資料）

独立した局所刺激性試験は実施せず、ABT-870 のラット 4 週間反復投与毒性試験及びイヌ 4 週間反復静脈内投与試験の一部として評価した。イヌでは局所刺激性を示唆する変化は認められなかったが、ラットでは 20 mg Fe/kg 以上の投与群（投与液濃度はいずれも 50 mg Fe/mL）で ABT-870 投与に起因したと考えられる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 50 mg Fe/mL の濃度以上で局所刺激性を示すと判断した。

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 抗原性試験（試験番号[redacted]99-180、資料番号 4.2.3.7.1-1、評価資料；試験番号[redacted]00-111, 2243, [redacted]99-181, [redacted]00-212, [redacted]01-158, [redacted]01-157、資料番号 4.2.3.7.1-2, 4.2.3.7.1-3, 4.2.3.7.1-4, 4.2.3.7.1-5, 4.2.3.7.1-6, 4.2.3.7.1-7、参考資料）

ABT-870 又はデルイソマルトース第二鉄、ABT-870 の構成成分であるデキストラン又はオリゴ糖、並びに既存の鉄製剤（LMWID*、 IS* 及び FCM* ）について、ラット及びモルモットを用いてアナフィラキシー反応誘発作用及び浮腫誘発作用を検討した。ABT-870 はアナフィラキシー誘発性が認められ、反応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浮腫誘発作用はデキストラン及び既存の鉄製剤である LMWID* 及び IS* に比べて低く、一方で FCM* よりは高かった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.4.7.2 光安全性試験（試験番号 TX10947、資料番号 4.2.3.7.7-1、評価資料）

デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた *in vivo* 光安全性試験において、光毒性は認められなかった。

2.4.4.8 毒性総括

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、前立腺及び精嚢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、類似した所見が本薬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、初期胚発生及び胚・胎児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。

以上、一連の毒性試験を通じ、デルイソマルトース第二鉄は鉄過剰に伴う種々の毒性変化を示した。それらは非経口鉄製剤としてほぼ予想される変化であるものの、臨床使用時には鉄過剰となるリスクは低いと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

デルイソマルトース第二鉄は、水酸化第二鉄がデルイソマルトースのマトリックスに結合した安定な複合体であり、鉄欠乏性貧血治療剤として開発された。鉄欠乏性貧血は、過多月経、消化管出血、分娩後出血など様々な原因により生体内の鉄が欠乏し、血中のヘモグロビン産生が低下することで生じる貧血である。そのため、鉄欠乏性貧血に対する治療では、鉄欠乏を引き起こしている原因疾患を治療するとともに、貧血に対して不足している鉄を補充しヘモグロビン値を回復させることが重要となる。

効力を裏付ける試験において、鉄欠乏性貧血ブタに本薬を投与したとき、投与後 1 週からヘモグロビン値の上昇が確認され、国内臨床試験においても本薬投与後 1 週からヘモグロビン値の上昇が認められた。

本薬は、デキストラン鉄と共通の製造工程を経て製造された鉄－デルイソマルトース複合体であり、デキストラン鉄と非常に類似した物理化学的性質を有していると考えられる。そのため、本薬投与後の体内挙動（分布・代謝）及び鉄利用についてはデキストラン鉄の知見を活用した。本薬は、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ている。分離した鉄はトランスフェリンと結合し主に骨髄に輸送されてヘモグロビン産生に利用されるか、貯蔵鉄となる。非臨床試験・臨床試験ともに、本薬を静脈内投与するとヘモグロビン値は徐々に上昇したが、いったん貯蔵鉄となった鉄が徐々にヘモグロビン産生に利用されたためと考えられ、本薬投与により効果的に鉄が補充・利用されていることが示唆された。

安全性薬理の評価では、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。本薬の臨床使用にあたり特別に注意を要する作用は認められなかった。

毒性の評価では、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。十分な鉄を保持する正常かつ健康な動物を用いた一連の毒性試験を通じ、本薬は鉄過剰に伴う種々の毒性変化を示し、それらは非経口鉄製剤としてほぼ予想されるものであった。鉄欠乏性貧血患者に対する使用時には鉄過剰となるリスクは低いと考えられ、本薬の臨床使用にあたり特別に注意を要する毒性は認められなかった。

以上、本薬はその投与によりヘモグロビン値を回復させ、鉄欠乏性貧血の治療に寄与すると考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

1. Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, Nawroth T, Schünemann 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. ＜資料番号 4.3-1＞

2. Tipnis UR, He GY, Khan MF. Differential induction of polyamine oxidase activity in liver and heart of iron-overloaded rats. J Toxicol Environ Health. 1997;51:235-44. ＜資料番号 4.3-2＞

3. Pechet GS. Parenteral iron overload. Organ and cell distribution in rats. Lab Invest. 1969;20:119-26. ＜資料番号 4.3-3＞

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. Biometals. 2003;16:425-33. ＜資料番号 4.3-4＞

5. Thorén-Tolling K, Jönsson L. Cellular distribution of orally and intramuscularly administered iron dextran in newborn piglets. Can J Comp Med. 1977;41:318-25. ＜資料番号 4.3-5＞

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. J Nutr. 1987;117:312-20. ＜資料番号 4.3-6＞

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. J Radiat Res. 1983;24:137-47. ＜資料番号 4.3-7＞

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 . Br J Pharmacol Chemother. 1966;26:633-48. ＜資料番号 4.3-8＞

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. Free Radic Biol Med. 2013;65:1174-94. ＜資料番号 4.3-9＞