

目次

2.5	臨床に関する概括評価	3
2.5.1	製品開発の根拠	3
2.5.1.1	申請医薬品の特性	3
2.5.1.2	鉄欠乏性貧血（IDA）の臨床的・病態生理学的側面	3
2.5.1.3	申請医薬品の試験を行った科学的背景	4
2.5.1.4	臨床開発計画	5
2.5.1.5	規制当局によるガイダンスや助言	6
2.5.1.6	臨床データパッケージ	8
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	9
2.5.2.1	市販予定製剤と治験用製剤の相違	9
2.5.2.2	臨床試験で用いた鉄濃度の分析法	9
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	10
2.5.3.1	臨床薬理試験の概要	10
2.5.3.2	IDA 患者での薬物動態（PK）	10
2.5.3.3	薬力学（PD）	13
2.5.3.4	乳汁中鉄濃度への影響	14
2.5.4	有効性の概括評価	15
2.5.4.1	対象患者集団の特性	15
2.5.4.2	試験方法	17
2.5.4.3	有効性の主要な結果	21
2.5.4.4	部分集団解析	26
2.5.4.5	推奨される用法・用量	27
2.5.4.6	観察された効果の臨床的意義	29
2.5.5	安全性の概括評価	30
2.5.5.1	薬理学的分類に特徴的な有害事象	30
2.5.5.2	特定の有害事象をモニターするための特別な方法	30
2.5.5.3	動物における毒性学的情報	30
2.5.5.4	患者集団の特徴及び曝露の程度	30
2.5.5.5	有害事象	32
2.5.5.6	重篤な有害事象	35
2.5.5.7	臨床検査	35
2.5.5.8	部分集団における有害事象発現率の差異	36
2.5.5.9	投与量、投与方法、投与期間と有害事象	37
2.5.5.10	長期投与時の安全性	37
2.5.5.11	有害事象の予防、軽減、管理方法	37
2.5.5.12	過量投与、依存性、反跳現象及び乱用	38
2.5.5.13	世界における市販後使用経験	38
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	40
2.5.6.1	治療の背景	40
2.5.6.2	ベネフィット	41
2.5.6.3	リスク	42
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	42
2.5.7	参考文献	44

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AUC	area under the concentration-time curve : 血清中濃度－時間曲線下面積 AUC _{0-∞} : 0 時点から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積 AUC _{0-last} : 0 時点から測定可能な最終時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
ANCOVA	analysis of covariance : 共分散分析
CI	confidence interval : 信頼区間
C _{max}	maximal concentration : 最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein : C 反応性蛋白
eGFR	estimated glomerular filtration rate : 推定糸球体濾過量
ESA	erythropoiesis stimulating agent : 赤血球造血刺激因子製剤
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
FGF23	fibroblast growth factor 23 : 線維芽細胞増殖因子 23
IBD	inflammatory bowel disease : 炎症性腸疾患
IBI	derisomaltose (isomaltoside)-bound iron : デルイソマルトース (イソマルトシド) 結合鉄
ICSR	individual case safety report : 個別症例安全性報告
IDA	iron deficiency anemia : 鉄欠乏性貧血
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology : 国際医薬規制用語集
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs : 非ステロイド性抗炎症薬
PD	pharmacodynamic(s) : 薬力学
PK	pharmacokinetic(s) : 薬物動態
PT	preferred term : 基本語
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula : Fridericia 法により補正した QT 間隔
PMDA	pharmaceuticals and medical devices agency : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
SD	standard deviation : 標準偏差
SE	standard error : 標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries : MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	elimination half-life : 消失半減期
TBI	transferrin-bound iron : トランスフェリン結合鉄
TI	total iron : 総鉄
TIBC	total iron binding capacity : 総鉄結合能
t _{max}	time to maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間
TSAT	transferrin saturation : トランスフェリン飽和度
V _z	volume of distribution in the terminal phase : 最終状態での分布容積
λ _z	elimination rate constant : 消失速度定数

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の特性

本剤は Pharmacosmos A/S（以下、PC 社）が創製した静注鉄剤である。水酸化第二鉄と平均分子量 1000 ダルトンの低分子量オリゴ糖（デルイソマルトース）を強力なマトリックス組成の複合体とすることにより製造される。本剤は、分子量 1000 ダルトンの分岐のない直鎖状オリゴ糖（主として 3～5 個の免疫原性の低いグルコース単位から成る）を含有する。また、本剤は遊離鉄の血中濃度の上昇が最小限であるため、鉄関連毒性が低く、高用量の鉄を急速投与することができる。

2.5.1.2 鉄欠乏性貧血（IDA）の臨床的・病態生理学的側面

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^{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（IBD）に伴う IDA も多く認められる⁴⁾。以上の IDA の病態及び原因について、国内外で明らかな差は認められない^{4,5,6,7)}。

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⁾による IDA の診断基準を表 2.5.1.2-1 に示す。貧血診断の指標としてはヘモグロビン濃度（女性 12 g/dL 未満、男性 13 g/dL 未満）を用いるが、ヘモグロビン合成に必須の鉄が不足することに起因する IDA の診断には、貯蔵鉄欠乏の診断指標として血清フェリチン値（12 ng/mL 未満）が重要となる。さらに補助診断指標として血清フェリチン値に次いで特異性の高い総鉄結合能（TIBC、360 µg/dL 以上）を用いることとされている。血清フェリチン値は貯蔵鉄量の指標として有用で、鉄欠乏の最も鋭敏な指標と考えられているが、一方でその特異度には限界があり、炎症性腸疾患や産褥期などの炎症状態では高値を示すため正確に評価できないことが知られている。

表 2.5.1.2 -1 鉄欠乏性貧血と貧血のない鉄欠乏の診断基準

	ヘモグロビン濃度 ^a (g/dL)	TIBC (µg/dL)	血清フェリチン値 (ng/mL)
鉄欠乏性貧血	<12	≥360	<12
貧血のない鉄欠乏	≥12	≥360 または <360	<12
正常	≥12	<360	≥12

TIBC：総鉄結合能

a：国内ガイドラインにおけるヘモグロビン濃度の正常値は、成人男性で 13 g/dL 以上、成人女性で 12 g/dL 以上、思春期前小児、80 歳以上、妊娠前期・後期で 11 g/dL 以上、妊娠中期で 10.5 g/dL 以上である。

[5.4-4 「6 鉄欠乏性貧血の診断・診断基準」表 1 を引用]

「平成 30 年国民健康・栄養調査報告」⁸⁾によると、20 歳以上の調査対象のうち、女性でヘモグロビン濃度が 12 g/dL 未満に該当した割合は 14.0% (242/1731 例) で、特に 20 歳から 40 歳代が 20.4% (102/499 例) と高かった。男性でヘモグロビン濃度が 13 g/dL 未満に該当した割合は 9.2% (110/1200 例) で、60 歳以上が 13.9% (103/740 例) と高かった。また、国内ガイドライン⁴⁾によると、女性全体で血清フェリチン値 15 ng/mL 未満に該当した割合は約 22%で、20 歳から 40 歳代の女性では 40%以上と高かった。男性では、年齢が高いほど血清フェリチン値 15 ng/mL 未満に該当した割合が高かった。これらの結果は、20 歳から 40 歳代の日本人女性に見られる貧血のほとんどが鉄欠乏性であり、日本人男性に見られる IDA のほとんどは高齢者であることを示唆している^{8, 9, 10)}。

2.5.1.3 申請医薬品の試験を行った科学的背景

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させることである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。現在国内で使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, 9)}。

そのため、国内ガイドラインでは鉄剤静脈内投与の適用として、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⁴⁾。現在国内で使用できる静注鉄剤には、含糖酸化鉄（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（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記載されている⁴⁾。総鉄投与量の計算式として、国内では古くから中尾の式¹¹⁾が用いられており、含糖酸化鉄の添付文書にも記載されている。しかしながら、近年では中尾の式により計算した総鉄投与量は過量であるとの指摘があり、国内ガイドラインにおいても内田らによる計算式が推奨されている^{4, 12)}。また、カルボキシマルトース第二鉄ではこれらの計算式を使用せず、ヘモグロビン濃度及び体重から以下の表を参考に総鉄投与量を決定することとされている（表 2.5.1.3-1）。

表 2.5.1.3 -1 カルボキシマルトース第二鉄（フェインジェクト静注）の総鉄投与量と投与回数

血中ヘモグロビン濃度	体重		
	25 kg 以上 35 kg 未満	35 kg 以上 70 kg 未満	70 kg 以上
10.0 g/dL 未満	500 mg (500 mg を 1 回投与)	1500 mg (1 回 500 mg を週 1 回、3 回投与)	1500 mg (1 回 500 mg を週 1 回、3 回投与)
10.0 g/dL 以上		1000 mg (1 回 500 mg を週 1 回、2 回投与)	

含糖酸化鉄は、1回あたりの鉄としての投与量は最大 120 mg であることから、総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^{13,14)}。この低リン血症発現には、線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) 増加の関与が報告されている^{14,15,16,17,18)}。FGF23 増加により、腎近位尿細管でのリン再吸収抑制と、血中 1,25-水酸化ビタミン D [1,25 (OH)₂D] 濃度低下を介した腸管リン吸収の抑制が生じ、血中リン濃度が低下する。また、1,25 (OH)₂D 濃度低下は、血清カルシウムを低下させ、それに伴い副甲状腺ホルモン (PTH) が上昇することにより、更にリン再吸収が抑制される。持続する低リン血症は骨軟化症の発症リスクとなることから、投与の継続には注意が必要となる。

また、カルボキシマルトース第二鉄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¹⁷⁾では、カルボキシマルトース第二鉄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。

本剤は免疫原性の低い直鎖状オリゴ糖と鉄の安定性の高い複合体であり、遊離鉄が少ないため高用量を急速に投与できる。点滴静注で投与する場合は鉄として 1000 mg (体重 50 kg 未満の場合は 20 mg/kg) までは週 1 回投与可能で、総鉄投与量の上限は鉄として 2000 mg であるため、1 回又は 2 回で総鉄投与量を投与できる。点滴静注以外の投与方法として静脈内ボラス投与で投与することも可能で、その場合は鉄として 1 回 500 mg を最大で週 2 回投与できるため、1 週間あたりで点滴静注と同用量の鉄を補給することができる。本剤は含糖酸化鉄及びカルボキシマルトース第二鉄に比べて早期に総鉄投与量の全量を投与できることから、国内ガイドラインに記載されている「できるだけ短期間に総鉄投与量を投与すること」が可能となる。さらに、投与回数及び来院回数を減らすことは患者の負担を軽減できることから、治療の選択肢の一つとなることが期待される。また、海外論文^{18, 41)}では本剤による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、さらに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ことから、本剤は低リン血症及び潜在的な骨軟化症リスクの少ない治療選択肢としても期待される。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 海外での開発経緯

欧州では分散型審査許可方式を経て欧州連合 22 カ国で登録され、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。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た。2021 年現在、世界 40 カ国以上の国又は地域で承認されている。

2.5.1.4.2 国内での開発経緯

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、薬物動態及び薬力学を検討し、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、並びに薬物動態及び薬力学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 IDA の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。

2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言

国内臨床試験の実施に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と以下の相談を実施した（相談記録：1.13.2 参照）。

2.5.1.5.1 [redacted] 相談 ([redacted])

■は■、■相談を実施し、以下の助言を得た。

- ・ [] []であることを考慮すると、相談者が[]と説明している、[] []、[] []
[]することに特に異論はない。また、[]について、[] []することに特に異論はない。
- ・ 除外基準について、悪性腫瘍の患者は安全性評価が困難となる場合があることから、[] []
[]本剤の安全性を適切に評価するために、本試験ではがん化学療法中に限らず悪性腫瘍患者を除外することを勧める。
- ・ [] []の[]することに特に異論はない。
- ・ []について、[]（[]
[]）及び[]することが適切と考える。

2.5.1.5.2 [redacted] 相談 ([redacted])

■■■■■は■■■■■、■■■■■に基づいて■■■■■、■■■■■することの妥当性及び■■■■■
 ■■■■■の妥当性について、■■■■■、■■■■■の相談を実施し、以下の助言を得た。

- ・ 本剤は[]であること、[]成績([])等を踏まえると、[]([]) することについて、特に異論はない。
- ・ [] ([]) における[]について、[]ため、[] ([]) []する必要があると考える。

2.5.1.5.3 []相談 ([])

[] []の妥当性について、[]相談を実施し、以下の助言を得た。
[] ([]) []について、以下のように[]することに、特に異論はない。

- ・ []する。[] []する。
- ・ [] ([]) []とし []する []の場合は、[]とする。[] []行う。 [] ([])。
- ・ []とし、[]する。また、[] []する。
[] ([]) []について、以下のように[]することに、特に異論はない。

- ・ []する。[] []する。
[] ([]) []について、以下のように [] []することに、特に異論はない。

- ・ []とし、[] []する ([])。 [] ([])。
- ・ [] ([]) と同様とする。

2.5.1.5.4 []相談 ([])

[] []の妥当性について、[]相談を実施し、以下の助言を得た。

- ・ [] ([]) 及び [] ([]) ([]) 等) []することに、特に異論はない。

- ・ 提示された[]について、特に異論はない。また、[]
[]について、特に異論はない。なお、[]際
には、[]、[]等も含め、[]する必要が
あることに留意すること。
- ・ []について、[]
[]することに、特に異論はない。
- ・ []における[]は[]と考えているの
であれば、[]と考える。
- ・ []については、[]
[]等を踏まえ、[]することに留意すること。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

臨床評価に用いる臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示す。

日本人 IDA 患者を対象とした国内第 I 相及び第 III 相の臨床試験成績を評価資料とした。また、薬物動態及び薬力学評価の参考資料として、海外の第 I 相試験である PK-IBD-01 試験及び PK-IBD-02 試験を用いることとした。さらに、本剤の QTc 間隔への影響の評価は、ICH E14 ガイドラインに規定された QT/QTc 試験は鉄過剰症リスクのため実施していないことから、海外で実施された P-IDA-03 ECG substudy の結果を参考資料として用いることとした。

表 2.5.1.6-1 臨床データパッケージ

	相	試験名	目的	対象患者	投与例数	資料区分
国内	I	PK-IDA-01	薬物動態、薬力学及び安全性	IDA 患者	24	評価
	III	NS32-P3-01	含糖酸化鉄に対する非劣性を検証 有効性及び安全性	過多月経に伴う IDA 患者	356 本剤 : 237 含糖酸化鉄 : 119	評価
	III	NS32-P3-02	有効性及び安全性	消化管障害に伴う IDA 患者	40	評価
	III	NS32-P3-03	有効性及び安全性（乳汁中鉄濃度含む）	分娩後出血に伴う IDA 患者	21	評価
海外	I	PK-IBD-01	薬物動態（血清中及び尿中）並びに安全性	IBD 患者	12	参考
	I	PK-IBD-02	薬物動態、薬力学及び安全性	IBD に伴う IDA 患者	16	参考
	III ^a	P-IDA-03 ECG substudy	QTc 評価	IDA 患者	35	参考

IDA：鉄欠乏性貧血、IBD：炎症性腸疾患

a：第 III 相試験の一部として実施

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違

本剤は、有効成分デルイソマルトース第二鉄（鉄濃度 100 mg/mL）を含む水性注射液である。

臨床試験では、1 アンプル中又は 1 バイアル中にデルイソマルトース第二鉄を鉄として 100 mg（1 mL）、500 mg（5 mL）又は 1000 mg（10 mL）含有する製剤を使用した。

市販予定の製剤は、臨床試験で使用した 500 mg 及び 1000 mg のバイアル製剤と同一である。

2.5.2.2 臨床試験で用いた鉄濃度の分析法

臨床薬理の評価で用いた臨床試験の鉄濃度は、以下の直接測定法を用いて測定した。国内第 I 相試験（PK-IDA-01 試験）及び海外第 III 相試験の ECG substudy 試験（P-IDA-03 ECG substudy 試験）では血清中の血清中総鉄（TI）及びデルイソマルトース結合鉄（IBI）を、NS32-P3-03 試験では乳汁中 TI を、いずれも誘導結合プラズマ質量分析により測定した。海外第 I 相試験（PK-IBD-01 試験）では、血清及び尿中の TI を黒鉛炉加熱原子吸光分析法により測定し、トランスフェリン結合鉄（TBI）を血液学検査装置により測定した。

なお、海外第 I 相試験（PK-IBD-02 試験）では IBI を含まない血清鉄を間接的に測定しており、測定法が異なることから、直接測定した他の試験結果と比較することはできない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の概要

本剤の薬物動態の評価には、PK-IDA-01 試験及び PK-IBD-01 試験、薬力学の評価には、PK-IDA-01 試験及び PK-IBD-02 試験を用いた。臨床試験の概要を表 2.5.3.1-1 に示す。なお、健康被験者を対象とした試験は、鉄過剰リスクがあるため実施していない。

上記の臨床薬理試験以外に、NS32-P3-03 試験で実施された乳汁中鉄濃度の成績を用いて、本剤の乳汁中移行を評価した。また、QTc 評価として、P-IDA-03 試験で実施された ECG substudy の成績を評価した。

表 2.5.3.1-1 臨床薬理試験の概要

試験番号 実施国	試験の目的	用法・用量、PK・PD 解析対象例数	添付資料 (CTD2.7.6)	資料 区分
PK-IDA-01 日本	IDA 患者における薬物動態、 薬力学及び安全性	100 mg 単回静脈内ボラス投与：6 例	5.3.4.2-1 (2.7.6.2)	評価
		500 mg 単回静脈内ボラス投与：6 例		
		750 mg 単回点滴静注：6 例		
		1000 mg 単回点滴静注：5 例		
PK-IBD-01 デンマーク	IBD 患者における薬物動態及 び安全性	100 mg 単回静脈内ボラス投与：12 例	5.3.3.2-1 (2.7.6.1)	参考
		200 mg 単回静脈内ボラス投与：11 例		
PK-IBD-02 インド	IBD に伴う IDA 患者における 薬物動態、薬力学及び安全性	500 mg 単回静脈内ボラス投与：8 例	5.3.4.2-2 (2.7.6.3)	参考
		1000 mg 単回点滴静注：7 例		

IDA：鉄欠乏性貧血、IBD：炎症性腸疾患

2.5.3.2 IDA 患者での薬物動態（PK）

IDA 患者における本剤投与後の血清中鉄濃度は、PK-IDA-01 試験及び PK-IBD-01 試験にて、TI、IBI 及び TBI を評価した。その結果、血清中 TI の大部分は IBI であることが示された。PK-IDA-01 試験の本剤単回投与後の TI 濃度平均（ベースライン補正值）の推移を図 2.5.3.2-1 に、PK-IDA-01 試験及び PK-IBD-01 試験の PK パラメータを表 2.5.3.2-1 に示す。

PK-IDA-01 試験は、日本人 IDA 患者 24 例（各コホート 6 例ずつ）に本剤を単回投与した際の PK、PD 及び安全性を非盲検試験にて検討した。コホート 1 で 100 mg、コホート 2 で 500 mg をそれぞれ約 2 分かけて単回静脈内ボラス投与し、コホート 3 で 750 mg、コホート 4 で 1000 mg をそれぞれ約 15 分かけて単回点滴静注した。

PK-IBD-01 試験は、外国人 IBD 患者 12 例に本剤を単回静脈内投与した際の PK 及び安全性をクロスオーバー、非盲検試験にて検討した。100 mg/200 mg 群（100 mg 先行群）及び 200 mg/100 mg 群（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。

両試験とも AUC 及び C_{max} は用量依存性を示し、1000 mg の点滴静注時の AUC 及び C_{max} は、500 mg の静脈内ボラス投与時の約 2 倍であった。 $t_{1/2}$ の平均値は 18.0～26.8 時間、 t_{max} の中央値は静脈内ボラス投与で 0.21～0.75 時間、点滴静注で 1 時間であった。

また、本剤 100 mg 単回静脈内ボラス投与後の PK パラメータは両試験で類似しており、本剤静脈内投与後の PK パラメータに民族差による影響はないことが示唆された。

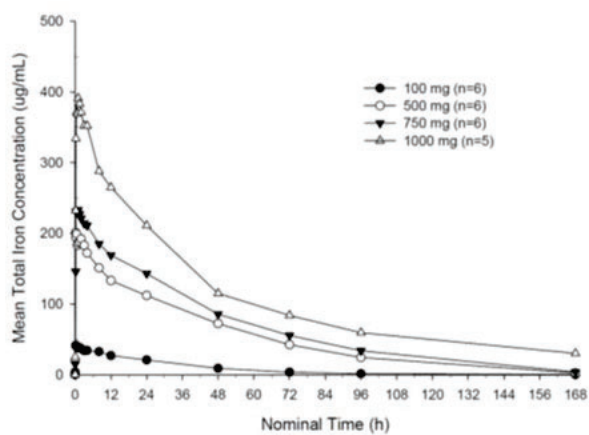
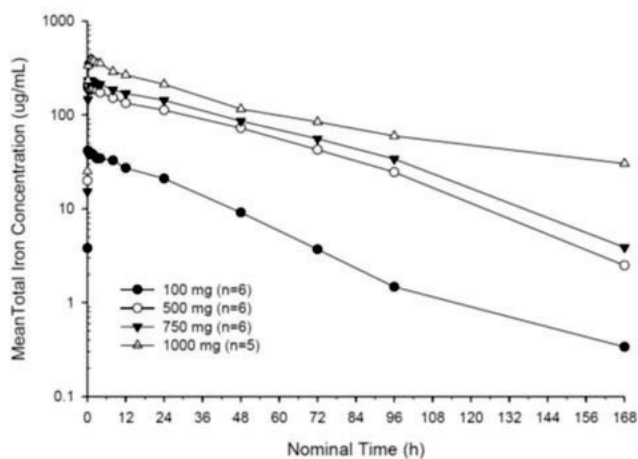
Linear Scale**Semi-Logarithmic Scale**

図 2.5.3.2-1 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TI 濃度推移（ベースライン補正值、平均値）（PK-IDA-01 試験）

[5.3.4.2-1 Figure 3 を引用]

表 2.5.3.2-1 本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TI の PK パラメータ
(ベースライン補正值、PK-IBD-01 試験、PK-IDA-01 試験)

薬物動態 パラメータ	PK-IBD-01 試験		PK-IDA-01 試験			
	静脈内ボラス投与		静脈内ボラス投与		点滴静注	
	100 mg (N=12)	200 mg (N=11)	100 mg (N=6)	500 mg (N=6)	750 mg (N=6)	1000 mg (N=5)
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	919 (22.4)	2160 (20.8)	1249 (22.1)	8461 (9.8)	10640 (15.4)	17730 (20.4) ^a
AUC _{0-last} (μg·hr/mL)	863 (24.1)	1940 (19.6)	1237 (22.3)	8375 (9.8)	10520 (15.5)	17080 (17.3)
C _{max} (μg/mL)	41.7 (49.4)	69.9 (26.2)	41.955 (26.7)	208.353 (14.1)	239.230 (20.3)	407.852 (10.8)
t _{max} (hr)	0.75 (0.08, 12.00)	0.50 (0.17, 1.50)	0.209 (0.167, 0.500)	0.250 (0.167, 2.000)	1.000 (0.250, 1.500)	1.000 (0.250, 2.000)
λ _z (1/hr)	0.0385 (11.5)	0.0327 (14.9)	0.03572 (21.4)	0.03043 (14.3)	0.02846 (7.1)	0.02585 (12.7) ^a
t _{1/2} (hr)	18.0 (11.5)	21.2 (14.9)	19.38 (21.5)	22.77 (14.3)	24.36 (7.2)	26.81 (12.8) ^a

幾何平均 (GCV%)、t_{max} は Median (Min, Max)

注：パラメータを算出する前に、ベースライン値（平均）で補正した。

a：N=4、1 例は消失速度定数関連パラメータ欠測のため不採用

[5.3.5.3-1 Table A3, Table A4, 5.3.4.2-1 Table 14.6.8 より改変]

2.5.3.2.1 分布

PK-IDA-01 試験において、日本人 IDA 患者に本剤 100～1000 mg を単回静脈内投与した際の V_z（平均値）は 1.940～2.475 L（概ね 30～40 mL/kg）であった（表 2.7.2.2.1.1-1）。ヒトの循環血液量は 70～80 mL/kg とされていること、ヒトのヘマトクリット値が約 50%であることから、血清のみに分布すると考えられた。

2.5.3.2.2 代謝

静注鉄化合物は網内系の細胞に取り込まれ、その後分解されると報告されており^{19,20}、本薬も同様に分解されると考えられる。分解して生じた鉄は細胞内貯蔵タンパクに結合して貯蔵されるか、造血のために骨髓に輸送される。

2.5.3.2.3 排泄

PK-IBD-01 試験において、外国人 IBD 患者に本剤 100 又は 200 mg を単回静脈内投与した際の尿中排泄率（平均値）はそれぞれ 0.86%又は 1.07%であり、投与された本剤のうち尿中排泄される量はごくわずかであった（2.7.2.2.1.2 (2) 項参照）。

2.5.3.2.4 内因性要因を考慮した PK

本剤の腎排泄は投与量の約 1%と低く、腎機能障害による影響は少ないと考える。

国内ガイドラインにおいて、小児では原則として静注療法は行わないと記載されていることから、小児患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.3.2.5 外因性要因を考慮した PK

薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない。

2.5.3.3 薬力学 (PD)

2.5.3.3.1 薬力学的パラメータの推移

日本人 IDA 患者を対象とした PK-IDA-01 試験及び外国人の IBD に伴う IDA 患者を対象とした PK-IBD-02 試験にて、薬力学的パラメータとして、ヘモグロビン濃度、網状赤血球数、血清フェリチン値、TIBC、トランスフェリン飽和度 (TSAT) を評価した。

ヘモグロビン濃度の増加には静注鉄剤投与後 1 週間以上の期間が必要で、PK-IDA-01 試験及び PK-IBD-02 試験の試験期間はそれぞれ 168 時間及び 72 時間であったことから、試験期間内にはわずかなヘモグロビン濃度の上昇しか認められなかった。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 については、いずれの試験も投与量の増加に伴った反応性の増加が認められた。

また、PK-IDA-01 試験において、本剤投与後 1 週間以内に網状赤血球数の増加が認められたことから、造血機能の改善が示唆された (図 2.5.3.3.1-1)。

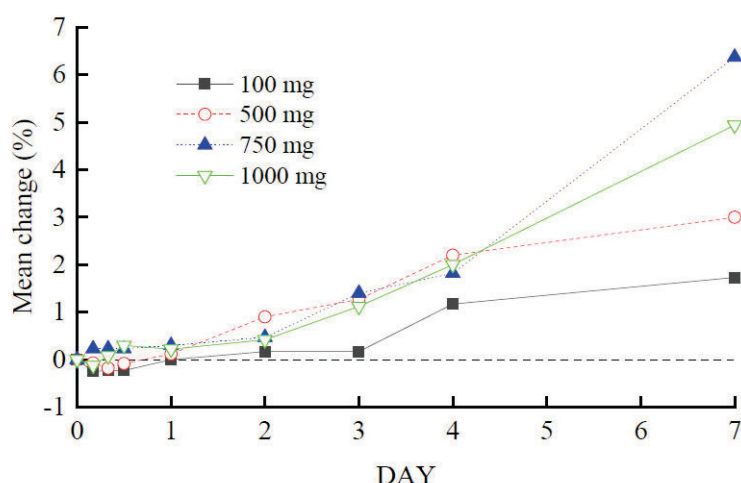


図 2.5.3.3.1-1 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の網状赤血球数のベースラインからの変化量 (PK-IDA-01 試験)

[5.3.5.3-2 図 2 を引用]

2.5.3.3.2 QTc 間隔への影響

海外第 III 相試験 (P-IDA-03 試験) で実施された ECG substudy にて、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。

その結果、本剤投与による QTc 間隔延長作用は認められず、血清中 TI 濃度と QTcF 変化量の間には統計学的に有意な相関は認められなかった。また、国内外での臨床試験及び海外製販後情報においても、催不整脈に関連した有害事象は認められていないことから、本剤の催不整脈作用のリスクは低いと考える。

2.5.3.4 乳汁中鉄濃度への影響

国内第 III 相試験（NS32-P3-03 試験）にて、分娩後に本剤を投与した被験者 21 例の乳汁中鉄濃度を投与後 2 週間まで測定した。本剤の投与量平均値（標準偏差）は 1381.0（269.5）mg、最低投与量 1000 mg、最高投与量 2000 mg であった。

投与後の乳汁中鉄濃度平均値は、0.5540～0.9770 mg/L（55.4～97.7 µg/100 mL）であり、日本新生児成育医学会ガイドライン²¹⁾に記載されている日本人の母乳中の鉄濃度（119±251 µg/100 mL）と比較して問題となる濃度ではなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価に用いた国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン	対象患者	有効性解析対象例数 (FAS)	主要評価項目	資料番号 (m2.7.6)
NS32-P3-01	オープンラベル 含糖酸化鉄対照 ランダム化 並行群間非劣性 試験	過多月経に伴う IDA 患者	本剤：237 例 含糖酸化鉄：118 例	投与後 12 週までの ヘモグロビン濃度の 最大変化量	5.3.5.1-1 (2.7.6.4)
NS32-P3-02	オープンラベル 非対照 ランダム化	消化管障害に伴う IDA 患者	本剤：40 例 静脈内ボラス投与 群：30 例 点滴静注群：10 例	投与後 12 週までの ヘモグロビン濃度の 最大変化量	5.3.5.2-1 (2.7.6.5)
NS32-P3-03	オープンラベル 非対照	分娩後出血に伴う IDA 患者	本剤：21 例	投与後 8 週までの ヘモグロビン濃度の 最大変化量	5.3.5.2-2 (2.7.6.6)

2.5.4.1 対象患者集団の特性

2.5.4.1.1 対象患者集団

選択・除外基準に関する詳細は 2.7.3.1.1.1 項に示した。

国内ガイドラインに記載された静注鉄剤の適用に準じて、いずれの試験も経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヶ月以上に及ぶ不応答が認められた、又は治験責任（分担）医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された IDA 患者を選択した。

国内の IDA 患者は、49 歳以下の女性患者が最も多く、IDA の主要な原因疾患は、女性では過多月経、子宮筋腫、消化管出血、男性では消化管出血が最も多いと報告されていることから、検証試験である NS32-P3-01 試験では最も対象患者の多い過多月経に伴う IDA 患者を対象とした。NS32-P3-02 試験では、性別を問わず、高齢者を含めた幅広い年齢層で静注鉄剤が適用となる消化管障害に伴う IDA 患者を対象とした。さらに、褥婦に対しても使用されることが想定されることから、NS32-P3-03 試験では分娩後出血に伴う IDA 患者を対象とした。

IDA の診断基準は、NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験では、国内ガイドライン、海外の炎症性腸疾患における鉄欠乏性貧血の診断と治療ガイドライン²²⁾ 及び海外臨床試験を参考に、ヘモグロビン濃度 11 g/dL 未満、TIBC 360 µg/dL 以上（NS32-P3-02 試験では試験中に TSAT 20%未満に変更）とした。血清フェリチン値は、NS32-P3-01 試験では 12 ng/mL 未満とし、NS32-P3-02 試験の消化管障害患者では炎症の程度が血清フェリチン値に影響することから、C 反応性蛋白（CRP）が基準値超過の場合は 100 ng/mL 未満、CRP が基準値以下の場合は 30 ng/mL 未満とした。NS32-P3-03 試験では、海外の妊娠及び産後における IDA の診断及び診療に関する論文^{23, 24, 25)} 及び海外臨床試験²⁶⁾ の選択基準を参考に妊娠 36 週時の血清フェリチン値が 25 ng/mL 未満、分娩後 24 時間から 48 時間未満のヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満と設定した。

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する詳細は 2.7.3.3.1.2 項に示した。

NS32-P3-01 試験の本剤群と含糖酸化鉄群の人口統計学的及び他の基準値の特性は、群間でおおむね同様であった。

NS32-P3-01 試験の本剤群では、年齢平均値が 41.5 歳の女性で、61.6%が器質性過多月経、38.4%が非器質性過多月経に伴う IDA 患者であった。NS32-P3-02 試験では年齢平均値が 58.0 歳で、男性が 47.5%であった。IDA の原因疾患となる消化管障害の分類は、IBD（潰瘍性大腸炎及びクローン病）47.5%、消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、NSAIDs 潰瘍など）27.5%、その他 25.0%であった。NS32-P3-03 試験では年齢平均値が 32.4 歳の分娩後出血に伴う IDA 患者の女性であった。いずれの試験も 83%以上の被験者が、静注鉄剤を必要とする理由として「急速な鉄補給を必要とするため」に該当した。

投与開始前のヘモグロビン濃度平均値は、NS32-P3-01 試験の本剤群で 9.12 g/dL、含糖酸化鉄群で 8.87 g/dL、NS32-P3-02 試験 9.43 g/dL、NS32-P3-03 試験 8.70 g/dL であり、投与開始前の血清フェリチン値平均値は、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 3.56 ng/mL、含糖酸化鉄群で 3.11 ng/mL、NS32-P3-02 試験 8.83 ng/mL、NS32-P3-03 試験 16.98 ng/mL であった。

また、NS32-P3-02 試験の静脈内ボラス投与群と点滴静注群の人口統計学的及び他の基準値の特性は、群間でおおむね同様であった。

2.5.4.1.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

市販後に本剤の投与対象となる IDA 患者は、国内臨床試験で対象とした原因疾患（過多月経、消化管障害、分娩後出血）以外の原因疾患に伴う場合が想定される。しかしながら、原因疾患に関わらず、IDA の診断や治療効果の判定には、ヘモグロビン濃度及び血清フェリチン値が指標として用いられ、治療方法にも差異はない。さらに、静注鉄剤による IDA の治療目的はヘモグロビン濃度の回復であることから、いずれの原因疾患に伴う IDA 患者にも鉄剤投与により同様の効果が期待される。なお、海外では慢性腎疾患、IBD、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が報告されており²⁷⁾、いずれの試験においても本剤投与による鉄の補給効果、貧血の改善効果及び安全性が確認されている。

臨床試験では、いずれの試験においても、鉄欠乏性以外の貧血患者、非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者、低リン血症リスク及び過敏症リスクが高い患者を安全性の観点から除外するとともに、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる感染症、悪性腫瘍、重篤な疾患（心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、精神疾患）の既往歴や合併症を有する患者、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）や輸血、静注鉄剤、外科治療などを試験開始前に一定期間使用していた患者を除外していた。重篤な過敏症リスクを有する患者については、市販後にも禁忌とする予定であるが、その他の除外患者については、市販後では投与される可能性がある。

また、臨床試験では腎性貧血を伴う可能性のある重度の腎機能障害患者を除外していた。NS32-03-02 試験では、軽度から中等度の腎機能障害患者〔推定糸球体濾過量（eGFR）が 30～60 mL/min/1.73 m²〕の被験者を組み入れており、これらの被験者に対しても本剤投与によりヘモグロビン濃度の上昇が確認された（2.5.4.4 参照）。しかしながら、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²⁸⁾ 及び日本腎臓学会による CKD 診療ガイドライン

2018²⁹⁾によると、腎性貧血を合併する慢性腎臓病患者では、IDA 患者とは鉄剤の補給方法、目標ヘモグロビン濃度、目安となる血清フェリチン値及び併用薬が異なると記載されていることから、腎性貧血を合併する IDA 患者は本剤の投与対象とはならないと考える。

2.5.4.2 試験方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

(1) NS32-P3-01 試験

NS32-P3-01 試験は、過多月経に伴う IDA 患者を対象に、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である。

患者ごとに必要とされる総鉄量を投与した場合、有効性は製剤間で同等であると考えられることから非劣性試験とした。対照薬としては、試験計画時に国内にて IDA を適応とする唯一の静注鉄剤であった含糖酸化鉄（フェジン静注）を選択した。含糖酸化鉄の 1 日最高投与量は 120 mg であり、患者ごとの総鉄投与量を投与するために必要な投与回数が本剤と大きく異なることと、識別不能性を確保できないことから、非盲検試験とした。

目標被験者数は 360 例とし、同意取得後、最大 6 週間の観察期を設定し、月経周期を 1 周期観察して適格性を確認した。治療期移行時に同意取得時のヘモグロビン濃度及び治療期開始時の体重を層別因子とした動的割付にて、本剤群と含糖酸化鉄群に 2 : 1 でランダムに割り付けた。

同意取得時から投与開始前までを観察期とし、投与開始から 8 週間を治療期、続く 4 週間を追跡期とした。対照群では、総鉄投与量が最大の 2000 mg の場合、治験薬投与期間として 8 週間必要であり、さらに投与終了後からヘモグロビン濃度上昇までの期間として 4 週間必要であることを考慮し、投与開始後 12 週間（治療期 8 週間、追跡期 4 週間）を有効性及び安全性の評価期間とした。

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。

(2) NS32-P3-02 試験

NS32-P3-02 試験は、消化管障害に伴う IDA 患者を対象に、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を検討することを目的としたオープンラベル試験である。目標被験者数は 40 例（男性比率約 50%）とし、同意取得後、最大 2 週間の観察期を設定し適格性を確認した。治療期移行時に同意取得時のヘモグロビン濃度及び治療期開始時の体重を層別因子とした動的割付にて、静脈内ボラス投与群と点滴静注群に 3 : 1 でランダムに割り付けた。

同意取得時から投与開始前までを観察期とし、投与開始から 8 週間を治療期、続く 4 週間を追跡期とした。NS32-P3-01 試験と同様に投与開始後 12 週間（治療期 8 週間、追跡期 4 週間）を有効性及び安全性の評価期間とした。

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）に基づき被験者ごとに決定した総鉄投与量を投与した。静脈内ボラス投与群では、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。点滴静注群では、NS32-P3-01 試験と同様の方法にて投与した。

(3) NS32-P3-03 試験

NS32-P3-03 試験は、分娩後出血に伴う IDA 患者を対象に、本剤投与における有効性及び安全性を検討することを目的としたオープンラベル試験である。

目標被験者数は 20 例とし、妊娠 36 週の妊婦を対象に文書による同意を取得した。分娩後 24 時間から 48 時間までの間に適格性が確認された被験者に本剤の投与を開始した。

同意取得から投与開始までを観察期とし、投与開始後 57 日（8 週間）までを治療期とした。

本剤を分娩後出血に伴う IDA 患者に投与した海外臨床試験²⁶⁾において、投与開始後 8 週でヘモグロビン濃度が一定に達していたことから、治療期の 8 週間を有効性及び安全性の評価期間とした。

被験者ごとの分娩後 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（NS32-P3-03 試験では体重 40 kg 未満の該当なし）。NS32-P3-01 試験と同様に、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。

2.5.4.2.2 用法・用量

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鉄投与量を計算すること、計算された総鉄投与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⁴⁾。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鉄投与量を決定し、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。

総鉄投与量は、簡易早見表（体重 40 kg 未満の患者は内田らの式）を用いて決定した（表 2.5.4.2.2-1）。簡易早見表は、試験計画当時の本剤の欧州製品概要の簡易早見表を参考とし、PMDA との対面助言の結果に基づき設定した。また、体重 40 kg 未満の患者は、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鉄投与量を算出するよう設定した（2.7.3.1.1.2 (1) 項参照）。

投与方法は、NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-03 試験では、初回投与を点滴静注のみ、NS32-P3-02 試験では、ランダム割付された群ごとに点滴静注又は静脈内ボラス投与を用いた。投与方法の概要を表 2.5.4.2.2-2 に示す。いずれの試験においても、過敏症の発現リスクを回避するため、PK-IDA-01 試験と同様に、点滴静注は 15 分以上、静脈内ボラス投与は 2 分以上かけて緩徐に投与することとした。

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 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的作用を検討した結果、静脈内ボラス投与で 500 mg まで、点滴静注で 1000 mg までの忍容性が認められた。投与量ごとの 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 相試験では以下の用法・用量を設定した。

1 回最大投与量については、欧州では点滴静注時で体重 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。しかし、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から、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。ただし、安全性を考慮して、欧州での承認用量を参考に体重 50 kg 未満の患者には 1 kg あたり 20 mg を上限とした (2.7.3.1.1.2 (2) 項参照)。

用法については、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。

これらの用法・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。

表 2.5.4.2.2-1 簡易早見表に基づく鉄としての総鉄投与量 (mg)

投与前 ヘモグロビン濃度	体重 40 kg 未満	体重 40～50 kg 未満	体重 50～70 kg 未満	体重 70 kg 以上
10 g/dL 以上	内田らの式*	750 mg	1000 mg	1500 mg
10 g/dL 未満	内田らの式*	1000 mg	1500 mg	2000 mg

*：内田らの式： $[2.2 \times (16 - \text{治療前患者ヘモグロビン濃度 (g/dL)}) + 10] \times \text{体重 (kg)}$

算出された総鉄投与量の 1 の位を四捨五入

NS32-P3-03 試験では、投与前ヘモグロビン濃度 10 g/dL 未満の患者のみを対象としている。

表 2.5.4.2.2-2 臨床試験で用いた投与方法の概要

	NS32-P3-01	NS32-P3-02	NS32-P3-03
総鉄投与量	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 ^{a)} に基づき決定		分娩後24～48時間未満のヘモグロビン濃度及び妊娠前の体重から、簡易早見表に基づき決定
初回投与が点滴静注のとき			
1回の最大投与量	1000 mg（体重 50 kg 未満の患者には 1 kg あたり 20 mg）		
初回投与	1回の最大投与量 ^b を1日1回点滴静注		1回の最大投与量 ^b を1日1回、分娩後 48 時間までに点滴静注
2回目の投与	残りの投与量（総鉄投与量-初回投与量）を初回投与の翌週に1日1回投与（500 mg 以下：静脈内ボラス投与、500 mg 超：点滴静注）		
初回投与が静脈内ボラス投与のとき			
1回の最大投与量		500 mg	
初回投与		1回の最大投与量を1日1回静脈内ボラス投与	
2回目以降の投与		残りの投与量（総鉄投与量-初回投与量）を週2回の頻度で最小回数により静脈内ボラス投与にて分割投与	

本剤は、静脈内ボラス投与は2分以上、点滴静注は15分以上かけて投与（投与速度：最大 250 mg/分）

NS32-P3-01試験の対照群は、含糖酸化鉄を1回の最大投与量120 mg、1週間に2回又は3回の頻度を目安に点滴静注又は静脈内ボラス投与した（点滴静注又は静脈内ボラス投与は2分以上かけて投与した）。

a：体重 40 kg 未満の患者では内田らの式を用いて算出

b：体重 50 kg 未満の患者には、「体重 1 kg あたり 20 mg より算出される投与量（20 mg/kg）」が「ヘモグロビン濃度及び体重から決定される総鉄投与量」を下回るときは 20 mg/kg を、上回るときは総鉄投与量の全量を投与した。

2.5.4.2.3 有効性評価項目

鉄剤投与による IDA の治療目的はヘモグロビン濃度の回復であることから、海外臨床試験を参考に、いずれの試験においても主要評価項目は有効性評価期間におけるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量とした。

有効性評価期間は NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験で 12 週間、NS32-P3-03 試験で 8 週間とした。NS32-P3-01 試験では対照薬の投与期間 8 週とヘモグロビン濃度上昇期間 4 週を考慮して 12 週と設定し、NS32-P3-02 試験も同じ評価期間とした。NS32-P3-03 試験では、分娩後出血に伴う IDA 患者を対象とした海外臨床試験²⁶⁾において、本剤投与後 8 週でヘモグロビン濃度の推移が一定に達していたことから、評価期間として 8 週を設定した。

また、主な副次評価項目として、ヘモグロビン濃度変化量が最大となるまでの期間、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、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、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）の推移について検討した。ヘモグロビン濃度 2 g/dL 以上の上昇は、鉄剤投与による改善効果の指標として設定し、ヘモグロビン濃度 12 g/dL 以上は、国内ガイドラインにおける正常値の基準であり、ヘモグロビン濃度の回復の指標として設定した。

2.5.4.2.4 統計解析方法

いずれの試験も有効性の解析対象集団は FAS とした。

主要評価項目のベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量について、NS32-P3-01 試験では、投与群間の比較（本剤群－含糖酸化鉄群）にベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用い、群間差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージン -0.5 g/dL を上回った場合に非劣性が検証されたとすることとした。NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験では、投与前後の比較として対応のある t 検定を行った。

2.5.4.2.5 非劣性マージンの妥当性

非劣性マージン -0.5 g/dL は、静注鉄剤であるカルボキシマルトース第二鉄（Ferinject）の海外臨床試験³⁰⁾、ヘモグロビン濃度の変化量を主要評価項目として用いた本剤の海外臨床試験^{31,32,33)}と同じ値とした。臨床的に意義のあるヘモグロビン濃度変化量を $1\sim 2$ g/dL とし、その $1/2$ を非劣性マージンとして用いることは妥当と考える。

2.5.4.3 有効性の主要な結果

2.5.4.3.1 主要評価項目：ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量

各試験におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量を表 2.5.4.3.1-1 に示す。

NS32-P3-01 試験におけるヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、ベースラインで本剤群 9.12 (1.15) g/dL 及び含糖酸化鉄群 8.87 (1.29) g/dL で、投与後 12 週までの最大値は、それぞれ 13.38 (0.83) g/dL 及び 13.27 (0.99) g/dL、最大変化量は 4.27 (1.32) g/dL 及び 4.40 (1.06) g/dL であった。最小二乗平均の推定値の差（本剤群－含糖酸化鉄群）は 0.06 (95%信頼区間： $-0.13, 0.24$) g/dL であり、95%信頼区間の下限があらかじめ設定した非劣性マージン -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。

NS32-P3-02 試験におけるベースライン値は 9.43 (1.04) g/dL、投与後 12 週までの最大値は 13.75 (1.30) g/dL、最大変化量は 4.33 (1.58) g/dL であり、投与前後で有意差が認められた ($P<0.001$ 、対応のある t 検定)。最大変化量は、NS32-P3-01 試験と同程度であった。

NS32-P3-03 試験におけるベースライン値は 8.70 (0.96) g/dL、投与後 8 週までの最大値は 13.47 (0.49) g/dL、最大変化量は 4.77 (0.94) g/dL であり、投与前後で有意差が認められた ($P<0.001$ 、対応のある t 検定)。

表 2.5.4.3.1-1 ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量 (g/dL) (FAS)

		NS32-P3-01		NS32-P3-02 (N=40)	NS32-P3-03 (N=21)
		NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)		
ベースライン値	n	237	118	40	21
	Mean (SD)	9.12 (1.15)	8.87 (1.29)	9.43 (1.04)	8.70 (0.96)
	Median	9.20	9.00	9.25	8.70
	Min - Max	5.0 - 11.5	5.4 - 11.4	7.1 - 11.4	6.5 - 9.9
投与後の最大値	n	237	118	40	21
	Mean (SD)	13.38 (0.83)	13.27 (0.99)	13.75 (1.30)	13.47 (0.49)
	Median	13.40	13.40	13.60	13.50
	Min - Max	9.5 - 16.0	9.2 - 15.0	11.1 - 16.8	12.3 - 14.2
ベースラインからの 最大変化量	n	237	118	40	21
	Mean (SD)	4.27 (1.32)	4.40 (1.06)	4.33 (1.58)	4.77 (0.94)
	Median	4.20	4.40	4.05	4.60
	Min - Max	0.3 - 8.0	1.4 - 6.6	1.2 - 8.7	3.4 - 7.2
p-value ^a		-	-	<0.001	<0.001
95% CI		-	-	3.82 - 4.83	4.34 - 5.20
最大変化量の最小二 乗平均値及び群間比 較 ^b	Estimate	4.33	4.27		
	SE	0.05	0.08	-	-
	95% CI	4.22 - 4.44	4.12 - 4.42		
	Estimate	0.06			
	SE	0.10			
	95% CI	-0.13 - 0.24		-	-
	p-value	0.547			

NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は投与開始後 12 週まで、NS32-P3-03 試験は投与開始後 8 週までに認められた最大変化量

a : 対応のある t 検定

b : ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル解析

[5.3.5.1-1 Table10, Table11、5.3.5.2-1 Table 10、5.3.5.2-2 Table 10 を改変]

また、NS32-P3-02 試験で 1 回最大 500 mg までを週 2 回の頻度で静脈内ボラス投与した群「静脈内ボラス投与群」と、1 回最大 1000 mg（ただし、体重 50 kg 未満の患者では、1 kg あたり 20 mg まで）を 1 回点滴静注し、残りの用量を翌週投与（1 回の投与量が 500 mg 超の場合は点滴静注、500 mg 以下の場合は静脈内ボラス投与）した群「点滴静注群」の投与後 12 週までのヘモグロビン濃度の最大変化量は、静脈内ボラス投与群で 4.27 (1.18) g/dL であり、点滴静注群 4.49 (2.52) g/dL と同程度の上昇が認められた（表 2.5.4.3.1-2）。

表 2.5.4.3.1-2 ヘモグロビン濃度の最大変化量 (g/dL) (NS32-P3-02、FAS)

	静脈内ボラス投与群 (N=30)	点滴静注群 (N=10)	全体 (N=40)
ベースライン値			
n	30	10	40
Mean (SD)	9.41 (0.96)	9.46 (1.31)	9.43 (1.04)
Median	9.35	9.20	9.25
Min – Max	7.4 - 11.1	7.1 - 11.4	7.1 - 11.4
投与後の最大値			
n	30	10	40
Mean (SD)	13.68 (1.24)	13.95 (1.53)	13.75 (1.30)
Median	13.55	13.60	13.60
Min – Max	11.1 - 16.8	12.1 - 16.2	11.1 - 16.8
ベースラインからの最大変化量			
n	30	10	40
Mean (SD)	4.27 (1.18)	4.49 (2.52)	4.33 (1.58)
Median	4.15	3.80	4.05
Min – Max	2.1 - 6.5	1.2 - 8.7	1.2 - 8.7
P 値 ^a	<0.001	<0.001	<0.001
95 %CI	3.83, 4.71	2.69, 6.29	3.82, 4.83

a: 対応のある t 検定

[5.3.5.2-1 Table 10 を引用]

2.5.4.3.2 主な副次評価項目

(1) ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間

ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間の中央値 (95%信頼区間) は、評価期間を 12 週間とした NS32-P3-01 試験では、本剤群 71.0 (70.0, 71.0) 日、含糖酸化鉄群 72.0 (71.0, 83.0) 日であり、統計学的有意差が認められた (P=0.004、一般化 Wilcoxon 検定)。評価期間を 12 週間とした NS32-P3-02 試験では、72.0 (71.0, 85.0) 日で、静脈内ボラス投与群で 72.0 (71.0, 85.0) 日、点滴静注群で 84.5 (22.0, 85.0) 日であった。評価期間を 8 週間とした NS32-P3-03 試験では、57.0 (55.0, 57.0) 日であった。

(2) ヘモグロビン濃度の変化量が 2 g/dL 以上上昇した被験者割合の推移

ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合はいずれの試験においても経時的に増加し、NS32-P3-01 試験の本剤群では Week 2 で 50%以上となり、Week 5 までは含糖酸化鉄群に比べて割合が高かった。評価期間中に一度でもヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合は、NS32-P3-01 試験の本剤群 97.5%、含糖酸化鉄群 99.2%、NS32-P3-02 試験で 97.5% (静脈内ボラス投与群 100.0%、点滴静注群 90.0%)、NS32-P3-03 試験で 100.0%であった。

(3) ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者割合の推移

NS32-P3-01 試験では、ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合は両群で経時的に高まった。本剤群は含糖酸化鉄群に比べて早期に割合が高くなり、Week 6 以降は 80%以上であった。治験期間全体では NS32-P3-01 試験で 96.2%、NS32-P3-02 試験で 95.0% (静脈内ボラス投与群 93.3%、点滴静注群 100.0%) であった。

(4) ヘモグロビン濃度の推移

NS32-P3-01 試験では、本剤群の方が含糖酸化鉄群よりも早期にヘモグロビン濃度の平均値が上昇した（表 2.5.4.3.2-1、図 2.5.4.3.2-1）。NS32-P3-02 試験においても NS32-P3-01 試験結果と同様の推移を示した。NS32-P3-02 試験における投与群別では、静脈内ボラス投与群と点滴静注群で同様の推移を示した。NS32-P3-03 試験では NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験に比べて全ての測定時点でヘモグロビン濃度の平均値は若干高かった。いずれの試験においても、本剤群は Week 5 以降、最終測定時（12 週又は 8 週）までヘモグロビン濃度の平均値は 12 g/dL 以上を維持していた。

表 2.5.4.3.2-1 ヘモグロビン濃度 (g/dL) 平均値の推移 (FAS)

	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32		含糖酸化鉄		(N=40)		(N=21)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	9.12 (1.15)	118	8.87 (1.29)	40	9.43 (1.04)	21	8.70 (0.96)
Day 4	-	-	-	-	-	-	21	9.07 (1.05)
Week 1	237	10.10 (0.92)	118	9.54 (1.16)	40	10.23 (0.84)	21	10.72 (1.22)
Week 2	235	11.27 (0.72)	118	10.43 (1.05)	38	11.26 (0.82)	21	11.86 (0.78)
Week 3	236	11.56 (0.73)	118	10.85 (1.08)	39	12.02 (0.87)	-	-
Week 4	236	11.92 (0.74)	118	11.31 (1.06)	39	12.35 (0.99)	21	12.80 (0.70)
Week 5	236	12.34 (0.75)	117	11.93 (0.96)	39	12.62 (1.13)	-	-
Week 6	236	12.66 (0.83)	117	12.35 (0.92)	38	12.82 (1.18)	-	-
Week 7	235	12.60 (0.82)	118	12.28 (1.09)	38	12.99 (1.38)	-	-
Week 8	234	12.60 (0.83)	117	12.38 (1.13)	40	12.93 (1.49)	21	13.40 (0.48)
Week 10	235	12.95 (1.01)	118	12.77 (1.14)	40	13.26 (1.38)	-	-
Week 12	234	12.90 (0.99)	118	12.78 (1.30)	40	13.31 (1.63)	-	-

[5.3.5.1-1 Table 16、5.3.5.2-1 Table 16、5.3.5.2-2 Table 15 を改変]

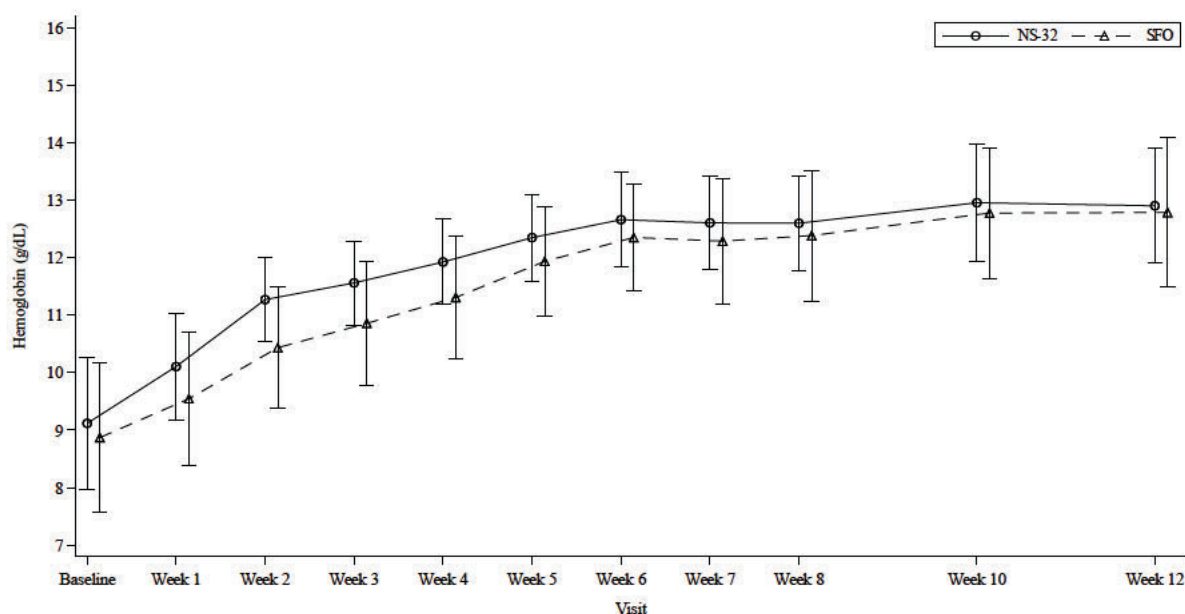


図 2.5.4.3.2-1 ヘモグロビン濃度 (Mean±SD) の推移図 (FAS) (NS32-P3-01 試験)

SFO : 含糖酸化鉄

[5.3.5.3-3 Figure 4_1 を引用]

(5) 血清フェリチン値の推移

血清フェリチン値の平均値は、いずれの試験も本剤群で Week 1～2 に、含糖酸化鉄群で Week 4 に最大となった後、経時的に減少した（表 2.5.4.3.2-2、図 2.5.4.3.2-2）。

本剤投与後の血清フェリチン値（平均値）の上昇は一過性であり、NS32-P3-01 試験では Week 3 以降、NS32-P3-02 試験では Week 5 以降、NS32-P3-03 試験では Week 8 に、おおむね国内ガイドラインで定められている正常範囲内（25～250 ng/mL）となった。

表 2.5.4.3.2-2 血清フェリチン値（ng/mL）平均値の推移（FAS）

	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32		含糖酸化鉄		(N=40)		(N=21)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	3.56 (2.40)	118	3.11 (1.64)	40	8.83 (7.93)	21	16.98 (8.24)
Day 4	-	-	-	-	-	-	21	595.87 (197.48)
Week 1	237	402.10 (207.99)	118	58.48 (29.05)	40	418.33 (183.05)	21	662.45 (236.74)
Week 2	235	369.33 (175.57)	118	97.81 (50.89)	38	517.13 (374.00)	21	621.29 (261.86)
Week 3	236	255.59 (128.64)	118	129.51 (63.32)	39	388.69 (220.81)	-	-
Week 4	236	182.02 (105.46)	118	131.57 (77.27)	39	287.39 (162.82)	21	353.07 (177.54)
Week 5	236	140.50 (82.67)	117	115.84 (76.23)	39	227.40 (141.13)	-	-
Week 6	236	121.40 (78.69)	117	98.74 (71.41)	38	195.20 (123.68)	-	-
Week 7	235	103.08 (71.46)	118	90.67 (63.57)	39	172.28 (119.00)	-	-
Week 8	234	86.31 (67.80)	117	110.35 (85.36)	40	148.41 (106.44)	21	252.27 (150.50)
Week 10	235	68.26 (60.18)	118	76.44 (59.26)	40	125.67 (96.21)	-	-
Week 12	234	52.33 (52.49)	118	54.42 (48.34)	40	117.50 (99.56)	-	-

[5.3.5.1-1 Table 19、5.3.5.2-1 Table 19、5.3.5.2-2 Table 16 を改変]

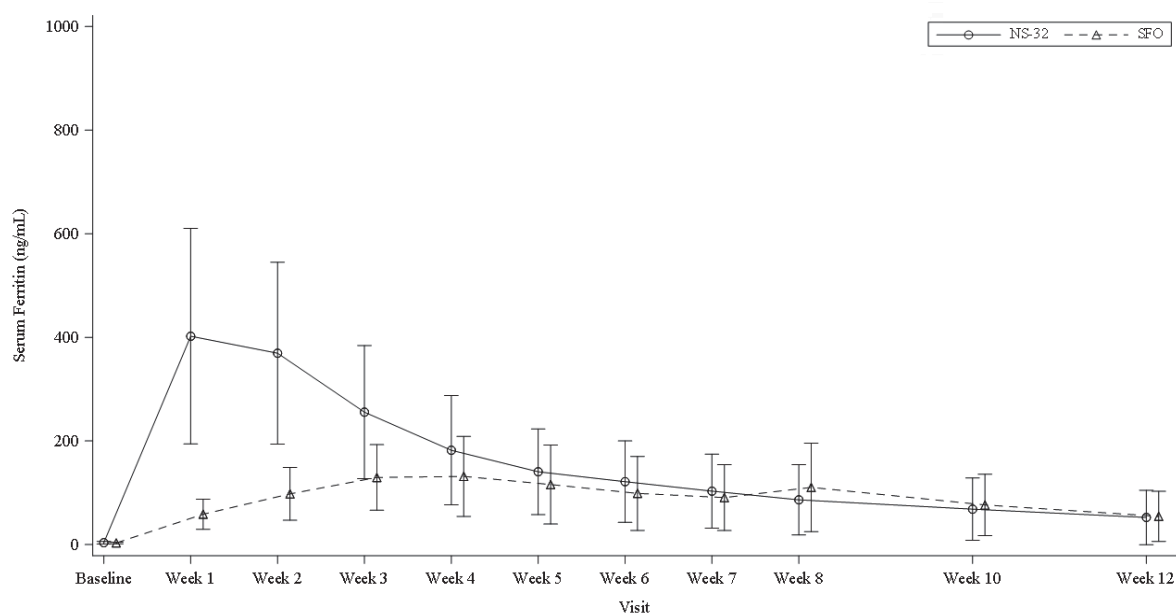


図 2.5.4.3.2-2 血清フェリチン値（Mean±SD）の推移図（FAS）（NS32-P3-01 試験）

SFO：含糖酸化鉄

[5.3.5.3-3 Figure 4_2 を引用]

2.5.4.4 部分集団解析

評価期間内のヘモグロビン濃度の最大変化量を患者背景別に部分集団解析した結果の概要を、表 2.5.4.4-1 に、詳細を 2.7.3.3.3 項に示す。いずれの部分集団解析においても、ヘモグロビン濃度は上昇していることが示された。また、副次評価項目（ベースラインよりヘモグロビン濃度が 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 g/dL 以上となった被験者の割合）の部分集団解析においても有効性が示され、いずれの集団においても IDA に対して鉄が補給され貧血改善効果が確認された。

NS32-P3-02 試験の男性 19 例では女性 21 例と比べてヘモグロビン濃度の最大変化量が大きい傾向が認められた（男性 4.66 g/dL、女性 4.02 g/dL）。「平成 30 年国民健康・栄養調査報告」⁸⁾によるヘモグロビン濃度の平均値は、男性 14.8 g/dL、女性 13.1 g/dL と男性で高く、WHO 貧血診断基準においても男性の基準値は女性に比べて 1 g/dL 高く設定されている（男性 13 g/dL 未満、女性 12 g/dL 未満）。臨床試験では、ヘモグロビン濃度のベースライン値が男女で同程度であったため、男性の投与後の最大変化量が大きくなったと考えられる。

NS32-P3-02 試験の 65 歳以上の高齢患者 16 例で、65 歳未満の患者 24 例と比べてヘモグロビン濃度の最大変化量が小さくなることはなかった。また、いずれの試験においても体重による影響は認められなかった。

IDA の原因疾患別のヘモグロビン濃度の最大変化量は、過多月経（NS32-P3-01 試験）と消化管障害（NS32-P3-02 試験）では同程度であったが、分娩後出血（NS32-P3-03 試験）では他の疾患よりわずかに大きかった。これは、NS32-P3-03 試験では、選択基準におけるヘモグロビン濃度を他試験よりも低い 10 g/dL 未満としていたため、ベースライン値が低くなったことが影響したと考えられる。消化管障害の中でも消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、NSAIDs による潰瘍等）ではヘモグロビン濃度の最大変化量が大きく、IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）では小さい傾向が認められた。これは、IBD のように炎症を伴う疾患では慢性疾患に伴う貧血の可能性、持続的な出血があった可能性がヘモグロビン濃度の最大変化量に影響したと思われる。また、IBD 患者 19 例のうち 14 例が女性であったことも要因のひとつであると考えられる。

ベースライン時のヘモグロビン濃度別では、いずれの試験においてもヘモグロビン濃度が低いほどヘモグロビン濃度の最大変化量が大きかった。

ベースライン時の eGFR 濃度別では、NS32-P3-02 試験において、腎機能が正常である 90 mL/分/1.73 m² 以上の患者と比べて、中等度の腎機能障害を示す 30～60 mL/分/1.73 m² 未満の患者でヘモグロビン濃度の最大変化量が小さくなることはなかった。

表 2.5.4.4-1 患者背景別のヘモグロビン濃度の最大変化量 (g/dL)

	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32		含糖酸化鉄		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
	N	LS Mean (SE) ^a	N	LS Mean (SE) ^a				
性別								
男性	-	-	-	-	19	4.66 (1.84)	-	-
女性	237	4.33 (0.05)	118	4.27 (0.08)	21	4.02 (1.28)	21	4.77 (0.94)
年齢 ^b								
65 歳未満	237	4.33 (0.05)	118	4.27 (0.08)	24	4.12 (1.58)	21	4.77 (0.94)
65 歳以上	-	-	-	-	16	4.63 (1.58)	-	-
体重 ^c								
<40 kg	3	5.40 (0.03)	0	-	3	4.90 (1.77)	0	-
40~<50 kg	52	4.13 (0.13)	25	4.19 (0.18)	9	3.98 (0.85)	6	4.53 (0.31)
50~<70 kg	164	4.36 (0.06)	82	4.32 (0.09)	23	4.27 (1.78)	14	4.97 (1.05)
≥70 kg	18	4.55 (0.24)	11	4.00 (0.32)	5	4.84 (1.73)	1	3.40 (-)
IDA の原因疾患								
過多月経	237	4.33 (0.05)	118	4.27 (0.08)	-	-	-	-
器質性過多月経	146	4.40 (0.08)	78	4.33 (0.10)	-	-	-	-
非器質性過多月経	91	4.21 (0.07)	40	4.18 (0.11)	-	-	-	-
消化管障害	-	-	-	-	40	4.33 (1.58)	-	-
炎症性腸疾患 ^d	-	-	-	-	19	3.65 (1.20)	-	-
消化性潰瘍 ^d	-	-	-	-	11	5.15 (1.69)	-	-
その他	-	-	-	-	10	4.70 (1.69)	-	-
分娩後出血	-	-	-	-	-	-	21	4.77 (0.94)
ベースライン時のヘモグロビン濃度								
<8 g/dL	35	6.01 (0.13)	31	5.28 (0.14)	3	6.00 (2.61)	4	6.15 (1.22)
8~<10 g/dL	141	4.42 (0.07)	57	4.48 (0.11)	24	4.63 (1.32)	17	4.45 (0.49)
≥10 g/dL	61	2.94 (0.10)	30	3.30 (0.14)	13	3.37 (1.33)	-	-
ベースライン時の eGFR (mL/分/1.73 m ²)								
30~<60	-	-	-	-	8	4.16 (1.60)	-	-
60~<90	-	-	-	-	23	4.55 (1.73)	-	-
≥90	-	-	-	-	9	3.89 (1.16)	-	-

NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は投与開始後 12 週まで、NS32-P3-03 試験は投与開始後 8 週までに認められた最大変化量

a : ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル解析

b : 年齢の選択基準は、NS32-P3-01 試験 18 歳以上 49 歳以下、NS32-P3-02 試験 18 歳以上、NS32-P3-03 試験 20 歳以上 40 歳未満とした。

c : NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験はベースライン時体重、NS32-P3-03 試験は妊娠前体重

d : 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、NSAIDs による潰瘍等）

[5.3.5.1-1 Table 11~14、5.3.5.2-1 Table 10~14、5.3.5.2-2 Table 10~12、5.3.5.3-3 Table 5_6_1, 5_7_1 を
改変]

2.5.4.5 推奨される用法・用量

2.5.4.5.1 総鉄投与量の決定方法

国内第 III 相試験では、総鉄投与量は被験者ごとに投与前のヘモグロビン濃度及び体重を用いて簡易早見表（体重 40 kg 未満の患者は内田らの式）より決定した（2.5.4.2.2 項参照）。実際に投与した本剤群の総鉄投与量の平均値は 1226.4~1381.0 mg、最大総鉄投与量は 2000 mg であった。簡易早見表により決定した総鉄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。

有効性評価では、NS32-P3-01 試験で投与後 12 週までのヘモグロビン濃度の最大変化量において、含糖酸化鉄との非劣性が検証され、NS32-P3-02 試験及び 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最大変化量が認められた。

また、NS32-P3-01 試験の総鉄投与量別、投与前ヘモグロビン濃度別又は体重別の部分集団解析では、いずれの部分集団においても、含糖酸化鉄群に劣らないヘモグロビン濃度の上昇が認められた。

さらに、いずれの試験においても、総鉄投与量別の有害事象発現率に大きな違いはなく、2000 mg を投与した被験者においても明らかに発現率が高まる事象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、本剤の総鉄投与量を決定することは、適切であると考ええる。なお、総鉄投与量の上限は 2000 mg（体重 50 kg 未満の患者では 1000 mg）とする。

2.5.4.5.2 推奨される用法・用量

国内第 III 相試験で用いた用法・用量は 2.5.4.2.2 項に示した。

NS32-P3-01 試験において、投与開始時に最大投与量 1000 mg まで（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、その翌週に総鉄投与量の残りの用量を投与したとき、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、安全性においても本剤投与で問題は認められなかった。また、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の有効性・安全性を検討した結果、点滴静注群と比較して、問題となる差異は認められないことが示された。さらに、同じ総鉄投与量ごとに投与方法別の有効性を解析した結果、いずれの投与方法においても評価期間中のヘモグロビン濃度の最大値は正常値下限を超えており、投与方法による大きな違いはないことが示された。

これらの成績を踏まえ、以下の用法・用量を設定した。静脈内ボラス投与（静脈内投与）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投与できることが特長であり、外来が主となる IDA 治療において医療上のニーズが高いと考えている。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。

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。

2.5.4.6 観察された効果の臨床的意義

IDA の治療目的はヘモグロビン濃度を上昇させることであることから、12 週間におけるベースラインからのヘモグロビン濃度最大変化量を含糖酸化鉄と比較した。その結果、過多月経に伴う IDA 患者を対象とした NS32-P3-01 試験において、ベースライン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 であった。最小二乗平均の推定値の差（本剤群 - 含糖酸化鉄群）は 0.06（95%信頼区間：-0.13, 0.24）g/dL で、95%信頼区間の下限があらかじめ設定した非劣性マージン -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。

カルボキシマルトース第二鉄の添付文書では、過多月経に伴う IDA 患者を対象とした国内臨床試験において、ベースラインのヘモグロビン濃度と体重を共変量とした 12 週間におけるベースラインからのヘモグロビン濃度最大変化量の最小二乗平均値は、カルボキシマルトース第二鉄群で 3.90 g/dL、含糖酸化鉄群で 4.05 g/dL、最小二乗平均の推定値の差（カルボキシマルトース第二鉄群 - 含糖酸化鉄群）は -0.15（95%信頼区間：-0.35, 0.04）g/dL と、NS32-P3-01 試験の結果と同程度のヘモグロビン濃度の上昇が報告されている。

最大変化量となるまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群 71.0（70.0, 71.0）日、含糖酸化鉄群 72.0（71.0, 83.0）日であったことから本剤群の方が含糖酸化鉄群よりも早期に改善効果を得られる可能性が示唆された。

また、静注鉄剤の評価に用いられている臨床的に意義のあるヘモグロビン濃度の変化量は 2 g/dL であることから、ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上上昇した割合の推移を含糖酸化鉄と比較した。その結果、評価期間中に一度でも 2 g/dL 以上上昇した割合は、本剤群 97.5%、含糖酸化鉄群 99.2% で、両群ともほぼ全例で効果が認められた。さらに、Week 5 までに 2 g/dL 以上上昇した割合は本剤群の方が含糖酸化鉄群よりも高く、ヘモグロビン濃度がベースラインから初めて 2 g/dL 以上上昇するまでの期間の中央値（95%信頼区間）が本剤群 17.0（16.0, 22.0）日、含糖酸化鉄群 22.0（22.0, 29.0）日であったことから、本剤群では含糖酸化鉄群より早期に改善効果が得られる可能性が示唆された。

国内ガイドラインにおけるヘモグロビン濃度の正常値である 12.0 g/dL 以上となった割合の推移を含糖酸化鉄と比較した結果、評価期間中に一度でも 12 g/dL 以上となった割合は、本剤群 96.2%、含糖酸化鉄群 90.7% で、本剤群の方がやや高かった。さらに、本剤群は含糖酸化鉄群に比べて早期に割合が高くなり、Week 6 以降には 80%以上の被験者が正常値まで回復した。ヘモグロビン濃度が初めて 12 g/dL 以上となるまでの期間の中央値（95%信頼区間）が本剤群 29.0（29.0, 30.0）日、含糖酸化鉄群 36.0（36.0, 38.0）日であったことから、本剤群では含糖酸化鉄群より早期に改善効果が得られる可能性が示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価には国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験）と国内第 I 相試験（PK-IDA-01 試験）を用いた。また、海外の臨床試験及び製販後の安全性情報を含む定期的安全性最新報告（PSUR）を用いて評価した。

2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象

国内ガイドラインでは、静注鉄剤を使用時には、アレルギーやアナフィラキシーの副作用や過量投与による鉄過剰に注意するよう記載されている。また、国内既承認の静注鉄剤である含糖酸化鉄及びカルボキシマルトース第二鉄の添付文書では、ショック、アナフィラキシーや過敏症、低リン血症、長期的な低リン血症による骨軟化症について注意喚起されている。

静注鉄剤を必要な総投与量を超えて投与した場合、体内に積極的な鉄の排泄機構がないことから鉄過剰となり、血中に遊離鉄が増え、肝臓、心臓、脾臓などの臓器にヘモジデリンが沈着、肝硬変や心不全、糖尿病などの機能障害を起こすおそれがある。輸血後鉄過剰症の診療ガイド³⁴⁾では、鉄過剰の指標として血清フェリチン値が用いられており、炎症反応がないにも関わらず血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上となる場合は注意が必要で、血清フェリチン値が 500～1000 ng/mL で「鉄過剰の初期」、1000 ng/mL 以上で「鉄過剰」の目安となると記載されている。また、国内ガイドラインでは、血清フェリチン値が 500 ng/mL を超えた場合に「鉄過剰」と診断されるが、鉄剤投与直後は血清フェリチン値が高く、貯蔵鉄量を正確に反映しないと記載されている。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

すべての試験において、投与による過敏症反応について観察し、過敏症/アレルギー反応に関連する有害事象の発現について評価した。

また、低リン血症や鉄過剰とならないよう、NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では、休薬基準を設定して血清リン濃度と血清フェリチン値をモニターした。休薬基準は、血清リン濃度 2.0 mg/dL 未満又は血清フェリチン値 500 ng/mL 以上とし、再開基準は、血清リン値が臨床検査基準値下限以上及び血清フェリチン値 250 ng/mL 未満とした。

NS32-P3-03 試験では、本剤を投与した被験者の乳汁中铁濃度を測定するとともに、乳汁を摂取した新生児の健康状態についても観察した。

2.5.5.3 動物における毒性学的情報

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いるが、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。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

評価に用いた国内臨床試験の対象患者集団はいずれも IDA 患者であった。国内第 III 相試験では、経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヶ月以上に及ぶ不応答が認められた、又は治験責任（分担）医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された IDA 患者を対象とし、IDA の原因疾患としては、

NS32-P3-01 試験で過多月経、NS32-P3-02 試験で消化管障害、NS32-P3-03 試験で分娩後出血を選択した。PK-IDA-01 試験では、原因疾患の調査は行われなかった。いずれの試験もヘモグロビン濃度、TIBC、血清フェリチン値等から鉄欠乏であることを確認し、鉄欠乏性以外の貧血患者を除外した。また、いずれの試験においても、非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者、低リン血症リスク及び過敏症リスクを有する患者を安全性の観点から除外するとともに、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる感染症、悪性腫瘍、重篤な疾患（心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、精神疾患）の既往歴や合併症を有する患者、ESA や輸血、静注鉄剤、外科治療などを試験開始前に一定期間使用していた患者を除外した。

NS32-P3-01 試験の過多月経及び NS32-P3-03 試験の分娩後出血は、その疾患特性から妊娠可能な年齢の女性に限定した。NS32-P3-02 試験では性別、年齢を問わず幅広い患者を対象としたことから、約 50%が男性で、27 歳から 89 歳までの IDA 患者が組み入れられた。また、NS32-P3-02 試験では軽度から中等度の腎機能低下患者（eGFR が 30～60 mL/分/1.73 m²）の患者も対象とした。

2.5.5.4.2 曝露の程度

国内第 III 相試験で、被験者ごとのヘモグロビン濃度及び体重から簡易早見表（体重 40 kg 未満の場合は内田らの式）に基づき総鉄投与量を決定したところ、本剤群及び含糖酸化鉄群ともに、80%以上の被験者で計画時の総鉄投与量は 1000 mg 又は 1500 mg であった。

実総鉄投与量、投与回数、投与期間を表 2.5.5.4.2-1 に示す。実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は、NS32-P3-01 試験で本剤群 1226.4 (341.9) mg、含糖酸化鉄群 1103.1 (291.0) mg、NS32-P3-02 試験で 1253.3 (346.6) mg、NS32-P3-03 試験で 1381.0 (269.5) mg であった。

投与回数の平均値（標準偏差）は、NS32-P3-01 試験で本剤群 1.65 (0.49) 回に対し、含糖酸化鉄群では 9.72 (2.54) 回であった。NS32-P3-02 試験の静脈内ボラス投与群では 2.57 (0.63) 回、点滴静注群で 1.70 (0.48) 回、NS32-P3-03 試験では全例が 2 回であった。全試験で本剤群の最高投与回数は 4 回であり、含糖酸化鉄群では 17 回であった。

表 2.5.5.4.2 -1 国内第 III 相試験の曝露量

	NS32-P3-01		NS32-P3-02			NS32-P3-03
	NS-32	含糖酸化鉄	ボーラス	点滴静注	全体	
実総鉄投与量(mg)						
n	237	119	30	10	40	21
Mean	1226.4	1103.1	1237.7	1300.0	1253.3	1381.0
(SD)	(341.9)	(291.0)	(350.2)	(349.6)	(346.6)	(269.5)
Median	1000.0	1000.0	1040.0	1250.0	1040.0	1500.0
Min., Max	33, 2000	80, 2000	680, 2000	1000, 2000	680, 2000	1000, 2000
投与回数						
n	237	119	30	10	40	21
Mean (SD)	1.65 (0.49)	9.72 (2.54)	2.57 (0.63)	1.70 (0.48)	2.35 (0.70)	2.00 (0.00)
Median	2.00	9.00	2.50	2.00	2.00	2.00
Min., Max.	1.0, 3.0	1.0, 17.0	2.0, 4.0	1.0, 2.0	1.0, 4.0	2.0, 2.0
投与期間（日） ^a						
n	223	97	30	9	39	21
Mean (SD)	6.25 (3.82)	47.53 (11.79)	6.83 (3.30)	6.44 (3.09)	6.74 (3.22)	8.52 (0.98)
Median	8.00	55.00	7.50	8.00	8.00	8.00
Min., Max	1.0, 24.0	15.0, 59.0	2.0, 15.0	1.0, 8.0	1.0, 15.0	7.0, 10.0

a : 計画総鉄投与量の 80%以上を投与した被験者の初回投与日から最終投与日までの期間

[5.3.5.1-1 Table 27、5.3.5.2-1 Table 24、5.3.5.2-2 Table 22、5.3.5.3-3 Table 1 を改変]

試験期間中に休薬基準に該当した被験者の割合は、NS32-P3-01 試験では本剤群で 32.5%、含糖酸化鉄群で 83.2%、NS32-P3-02 試験では 62.5%であった。本剤群では主に血清フェリチンの休薬基準に、含糖酸化鉄群では血清リンの休薬基準に該当した。しかしながら、本剤群ではほとんどの被験者が休薬基準に該当する前に総鉄投与量の投与を完了していたため、休薬に至らなかった。

PK-IDA-01 試験では、100 mg 又は 500 mg の単回静脈内ボーラス投与をした被験者が各 6 例、750 mg の点滴静注した被験者が 6 例、1000 mg を点滴静注した被験者が 5 例であった。また、1000 mg 投与中に投与を中止した 1 例の曝露量は 197 mg であった。

2.5.5.5 有害事象

国内第 III 相の各試験の有害事象発現率の要約を表 2.5.5.5-1 に示す。有害事象発現率は NS32-P3-01 試験で本剤群 66.2% (157/237 例)、含糖酸化鉄群 90.8% (108/119 例)、NS32-P3-02 試験で 60.0% (24/40 例)、NS32-P3-03 試験の被験者で 85.7% (18/21 例)、新生児で 23.8% (5/21 例) であった。副作用発現率は NS32-P3-01 試験では本剤群で 46.8% (111/237 例)、含糖酸化鉄群で 87.4% (104/119 例)、NS32-P3-02 試験で 30.0% (12/40 例)、NS32-P3-03 試験の被験者で 33.3% (7/21 例)、新生児で 0.0% (0/21 例) であった。本剤群での有害事象及び副作用発現率は含糖酸化鉄群よりも低かった。死亡は認められず、重篤な有害事象は NS32-P3-01 試験の本剤群、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験 (新生児) で発現したが、いずれも因果関係は否定された。NS32-P3-01 試験において中止に至った有害事象は本剤群 6.3%、含糖酸化鉄群 2.5%に、休薬に至った有害事象は本剤群 1.7%、含糖酸化鉄群 72.3%に認められた。

PK-IDA-01 試験では、有害事象発現率は 100 mg のボーラス投与で 16.7% (1/6 例)、500 mg のボーラス投与、750 mg 又は 1000 mg の点滴静注で、いずれも 100% (6/6 例) であった。

表 2.5.5.5-1 国内第 III 相試験における有害事象発現率の要約

	NS32-P3-01		NS32-P3-02			NS32-P3-03	
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=119)	ボーラス (N=30)	点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)	被験者 (N=21)	新生児 (N=21)
有害事象	157 (66.2)	108 (90.8)	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)	18 (85.7)	5 (23.8)
副作用	111 (46.8)	104 (87.4)	9 (30.0)	3 (30.0)	12 (30.0)	7 (33.3)	0 (0.0)
有害事象の程度 ^a							
軽度	144 (60.8)	103 (86.6)	13 (43.3)	6 (60.0)	19 (47.5)	18 (85.7)	4 (19.0)
中等度	12 (5.1)	5 (4.2)	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
高度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	2 (9.5)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	15 (6.3)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用	15 (6.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬に至った有害事象	4 (1.7)	86 (72.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用	4 (1.7)	86 (72.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

a: 同一の被験者で複数の程度が発現した場合、一番重い程度として集計した。

[5.3.5.1-1 Table 29、5.3.5.2-1 Table 26、5.3.5.2-2 Table 23 を改変]

2.5.5.5.1 比較的良好にみられる有害事象

国内第 III 相試験のいずれかで 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.5.5.5.1-1 に示す。

国内第 III 相試験で共通して発現した有害事象は、発熱、下痢、紅斑であった。NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験で高頻度（発現率 5%以上）に発現した有害事象は、上咽頭炎、発熱、蕁麻疹、低リン酸血症、頭痛であった。それ以外に高頻度に発現した有害事象は、NS32-P3-01 試験においては、血清フェリチン増加、NS32-P3-02 試験においては、膀胱炎及び高血圧、NS32-P3-03 試験においては、便秘、創合併症、紅斑、肝酵素上昇、乳腺炎及び痔核であった。

高頻度に発現した副作用は、NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験のいずれにおいても、発熱、蕁麻疹、低リン酸血症、NS32-P3-01 試験においては、血清フェリチン増加、NS32-P3-03 試験においては、肝酵素上昇であった。

また、PK-IDA-01 試験において、5%以上に認められた有害事象は、有害事象（血清の褐色変色）75.0%、頭痛 20.8%、C-反応性蛋白増加、蕁麻疹が各 12.5%、発熱、そう痒症が各 8.3%であった。

表 2.5.5.5.1-1 国内第 III 相試験において比較的良好にみられる有害事象及び副作用
(いずれかの試験で 5%以上)

MedDRA/J ver.22.0 PT	有害事象			副作用		
	NS32-P3-01 NS-32 群 (N=237)	NS32-P3-02 全体 (N=40)	NS32-P3-03 被験者 (N=21)	NS32-P3-01 NS-32 群 (N=237)	NS32-P3-02 全体 (N=40)	NS32-P3-03 被験者 (N=21)
	過多月経	消化管障害	分娩後出血	過多月経	消化管障害	分娩後出血
発現例数 (%)	157 (66.2)	24 (60.0)	18 (85.7)	111 (46.8)	12 (30.0)	7 (33.3)
上咽頭炎	34 (14.3)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	27 (11.4)	3 (7.5)	1 (4.8)	20 (8.4)	2 (5.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	21 (8.9)	3 (7.5)	0 (0.0)	19 (8.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
低リン酸血症	14 (5.9)	4 (10.0)	0 (0.0)	14 (5.9)	4 (10.0)	0 (0.0)
頭痛	14 (5.9)	2 (5.0)	0 (0.0)	10 (4.2)	1 (2.5)	0 (0.0)
血清フェリチン増加	13 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	7 (3.0)	2 (5.0)	1 (4.8)	3 (1.3)	1 (2.5)	0 (0.0)
血中リン減少	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (1.3)	1 (2.5)	3 (14.3)	3 (1.3)	1 (2.5)	0 (0.0)
便秘	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (19.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (14.3)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (14.3)
膀胱炎	2 (0.8)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.1-1 Table 30、5.3.5.2-1 Table 27、5.3.5.2-2 Table 24 を改変]

2.5.5.5.2 対照と比較し頻度の高い事象

NS32-P3-01 試験のいずれかの群で 5%以上発現した有害事象を表 2.5.5.5.2-1 に示す。

本剤群の方が含糖酸化鉄群よりも 5%以上発現率が高かった事象は、発熱（11.4%、2.5%）及び蕁麻疹（8.9%、0.8%）で、含糖酸化鉄群の方が本剤群よりも 5%以上発現率が高かった事象は、低リン酸血症（5.9%、55.5%）、血中リン減少（1.3%、25.2%）であった。

本剤群で発現した発熱、蕁麻疹は、いずれも投与後初期に発現し、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。

また、低リン酸血症又は血中リン減少のいずれかを発現した割合は、本剤群 7.2%、含糖酸化鉄群 80.7%であり、本剤投与による低リン血症のリスクは含糖酸化鉄と比べて明らかに低いことが示された。

表 2.5.5.5.2-1 NS32-P3-01 試験のいずれかの群で 5%以上発現した有害事象一覧

MedDRA/J ver.22.0 PT	有害事象		副作用	
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=119)	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=119)
発現例数 (%)	157 (66.2)	108 (90.8)	111 (46.8)	104 (87.4)
上咽頭炎	34 (14.3)	18 (15.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	27 (11.4)	3 (2.5)	20 (8.4)	2 (1.7)
蕁麻疹	21 (8.9)	1 (0.8)	19 (8.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	14 (5.9)	66 (55.5)	14 (5.9)	66 (55.5)
頭痛	14 (5.9)	6 (5.0)	10 (4.2)	4 (3.4)
血清フェリチン増加	13 (5.5)	1 (0.8)	13 (5.5)	1 (0.8)
血中リン減少	3 (1.3)	30 (25.2)	3 (1.3)	30 (25.2)

[5.3.5.1-1 Table 30 を引用]

2.5.5.6 重篤な有害事象

2.5.5.6.1 死亡及び重篤な有害事象

いずれの試験も死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、NS32-P3-01 試験において、本剤群で結腸癌、挫傷が各 1 例、NS32-P3-02 試験において、静脈内ボラス投与群で出血性腸憩室、胃癌、イレウスが各 1 例、NS32-P3-03 試験において、新生児で新生児黄疸 2 例が認められた。発現した事象は、いずれも本剤との因果関係が否定された。NS32-P3-01 試験における含糖酸化鉄群、NS32-P3-02 試験における点滴静注群及び PK-IDA-01 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.2 その他の重要な有害事象

NS32-P3-01 試験において、投与中止に至った有害事象発現率は、本剤群で 6.3%であり、含糖酸化鉄群の 2.5%よりも高かった。本剤群では、主に蕁麻疹、発熱、発疹の発現により投与を中止したが、投与中止後いずれの事象も回復した。休薬に至った有害事象発現率は、本剤群 1.7%であり、含糖酸化鉄群 72.3%よりも低かった。含糖酸化鉄群では、主に低リン酸血症、血中リン減少の発現により休薬した。休薬基準では、リン濃度の他に血清フェリチン値を設定していたが、血清フェリチン増加で休薬したのは、本剤群の 2 例のみであった。

2.5.5.6.3 過敏症/アレルギー反応に関連する有害事象

過敏症/アレルギー反応に関連する有害事象（以下、過敏症に関連する有害事象）として、アナフィラキシー関連 SMQ に失神、刺激無反応、意識消失、痙攣発作を加えた事象と定義し解析を行った。いずれの試験においても過敏症に関連する重篤又は高度な有害事象は発現せず、発現した事象は主に蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒症であった。これらの事象の多くは軽度で、投与初日から 1 週間以内に発現し、対症療法又は無処置により回復した。NS32-P3-01 試験で本剤群の方が含糖酸化鉄群よりも発現率が高かった主な有害事象は蕁麻疹及び発疹であった（2.7.4.2.1.6 項参照）。

2.5.5.7 臨床検査

2.5.5.7.1 血清リン濃度

血清リン濃度の平均値は、NS32-P3-01 試験の本剤群及び NS32-P3-03 試験では、試験期間中を通してベースライン値から大きく変動することはなかった。NS32-P3-01 試験の含糖酸化鉄群では Week 3～6 に、NS32-P3-02 試験では Week 2 に、臨床検査基準値下限（2.5 mg/dL）を下回った。

評価期間中に一度でも血清リン濃度が 2.0 mg/dL 未満（Grade 3 以上）となったのは、NS32-P3-01 試験の本剤群 8.4%（20/237 例）、含糖酸化鉄群 83.9%（99/118 例）、NS32-P3-02 試験 35.0%（14/40 例）で、NS32-P3-03 試験では認められなかった。また、含糖酸化鉄群では、1.0 mg/dL 未満（Grade 4）となった被験者が 1.7%（2/118 例）認められた（2.7.4.3.2.1 項参照）。

2.5.5.7.2 血清フェリチン値

いずれの試験においても本剤投与後の血清フェリチン値の平均値は一過性に上昇し、NS32-P3-01 試験では Week 3 以降、NS32-P3-02 試験では Week 5 以降、NS32-P3-03 試験では Week 8 に、お

おむね正常範囲内（25～250 ng/mL）となった。一方、含糖酸化鉄群では、試験期間を通してほぼ正常範囲内を推移した。

評価期間中に一度でも血清フェリチン値が 500 ng/mL を超えた割合は、NS32-P3-01 試験において本剤群で 27.0%（64/237 例）、含糖酸化鉄群で 0.8%（1/118 例）、NS32-P3-02 試験では 57.5%（23/40 例）、NS32-P3-03 試験では 90.5%（19/21 例）であった。しかしながら、投与直後の血清フェリチン値は貯蔵鉄量を正確に反映しないことが知られており、Week 4 及び Week 8 において血清フェリチン値が 500 ng/mL を超えた割合は、NS32-P3-01 試験において本剤群で 2.1%及び 0.0%、含糖酸化鉄群で 0.0%及び 0.9%、NS32-P3-02 試験では 17.9%及び 0.0%、NS32-P3-03 試験では 14.3%及び 9.5%であった（2.7.4.3.2.2 項参照）。また、鉄過剰症の有害事象は認められなかった。

2.5.5.7.3 肝機能検査値

いずれの試験においても、肝機能検査値（ALT、AST 及び γ -GTP）の平均値は、若干の上昇は認められるものの、おむね試験期間中を通して臨床検査正常基準値内を推移した。

ALT 及び AST は、いずれの試験においても、評価期間中に Grade 3 以上の異常変動は認められなかった。 γ -GTP では、評価期間中に Grade 3 以上の異常変動が、NS32-P3-01 試験において本剤群で 2 例（0.8%）、含糖酸化鉄群で 1 例（0.8%）、NS32-P3-02 試験では 1 例（2.5%）に認められ、NS32-P3-03 試験では認められなかった（2.7.4.3.2.3 項参照）。

2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率の差異

患者背景（性別、年齢、体重、ベースライン時のヘモグロビン濃度）、IDA の原因疾患別、アレルギー関連の既往歴・合併症の有無別、ベースライン時の腎機能別に有害事象の発現率を比較した（2.7.4.5 項参照）。

NS32-P3-02 試験における性別の有害事象発現率は、男性 42.1%（8/19 例）、女性 76.2%（16/21 例）であり、女性の方が高かった。女性で発現率が高かった有害事象は、主に上咽頭炎（女性 28.6%、男性 5.3%）、発熱（14.3%、0%）、蕁麻疹（14.3%、0%）であった。

NS32-P3-02 試験における年齢カテゴリ別の有害事象発現率は、65 歳以上 43.8%（7/16 例）、65 歳未満 70.8%（17/24 例）であり、65 歳以上の方が低かった。65 歳以上でのみ 2 例以上に認められた事象は、膀胱炎 12.5%（2/16 例）であった。

NS32-P3-01 試験におけるベースライン時ヘモグロビン濃度別の有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。低リン酸血症及び血中リン減少の発現率は、すべてのベースライン時ヘモグロビン濃度カテゴリにおいて、本剤群の方が含糖酸化鉄群より低かった。

その他の体重別及びアレルギー関連の既往歴・合併有無別、ベースライン時の腎機能別（NS32-P3-02 試験のみ）では、いずれの試験においても、部分集団により有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。

IDA の原因疾患別有害事象では、分娩後出血で発現率が高かったが、過多月経（器質性過多月経、非器質性過多月経）、消化管障害（IBD、消化性潰瘍、その他）では、発現率は同程度であった。

2.5.5.9 投与量、投与方法、投与期間と有害事象

2.5.5.9.1 投与量

PK-IDA-01 試験では、100 mg 又は 500 mg の単回静脈内ボラス投与、750 mg 又は 1000 mg の単回点滴静注時の安全性を確認した。血清の褐色変色以外で 2 例以上に認められたのは、750 mg 群で頭痛 2 例、1000 mg 群で頭痛、蕁麻疹、C-反応性蛋白増加、発熱、そう痒症の各 2 例であった。いずれも軽度又は中等度で、無処置又は対症療法により回復又は軽快した。

国内第 III 相試験ではいずれの試験においても、総鉄投与量別 (<1000 mg、1000～<1500 mg、1500～<2000 mg、2000 mg) の有害事象発現率は同程度であった。

2.5.5.9.2 投与方法

NS32-P3-02 試験では、投与方法として静脈内ボラス投与と点滴静注を比較した。

いずれの投与方法でも全有害事象発現率、全副作用発現率は同程度であった。静脈内ボラス投与群のみで 5%以上発現した有害事象は、上咽頭炎、発熱、下痢、膀胱炎、頭痛で、点滴静注群でのみ 5%以上発現した有害事象は、蕁麻疹、高血圧であった。

2.5.5.9.3 投与期間

投与回数の平均値(投与期間の平均値)は、本剤群の点滴静注群で 1.65～2.00 回(6.25～8.52 日)、静脈内ボラス投与群で 2.57 回(6.83 日)であり、最高投与回数は 4 回であった。含糖酸化鉄群では、投与回数の平均値(投与期間の平均値)は、9.72 回(47.53 日)で最高投与回数は 17 回であった。

発現時期別の有害事象発現率は、本剤群では投与開始後から 1 週以内、含糖酸化鉄群では 2 週から 4 週以内で最も高かった。本剤群では主に投与後早期(1 週以内)に発熱や蕁麻疹、投与後 1 週から 2 週以内に血清フェリチン増加が認められた。含糖酸化鉄群では、主に投与後 2 週から 8 週以内に低リン酸血症及び血中リン減少が認められた。

2.5.5.10 長期投与時の安全性

臨床試験において本剤の投与は主に、静脈内ボラス投与(週 2 回投与)で最大 4 回、点滴静注(週 1 回投与)で最大 2 回であり、2 週間以内に総鉄投与量の投与が完了した。総鉄投与量を達成すれば投与を打ち切ることから、長期間投与することは想定していない。

2.5.5.11 有害事象の予防、軽減、管理方法

海外の静注鉄剤に対する過敏症反応についての最小化と管理のガイダンス³⁵⁾によると、過敏症反応のリスク因子として、静注鉄剤に対する過敏症の既往歴、複数の薬物アレルギー、重度のアトピー、全身性炎症性疾患の合併症が挙げられており、このような患者ではベネフィットが上回る場合に使用することが述べられている。また、速い鉄注入速度がリスク因子であることから緩徐に注入することが推奨されている。

投与開始後に急性アナフィラキシー反応/過敏症が発現することに備えて、薬剤を準備するなど管理できる体制を整備して治療することが望ましい。投与中に過敏症反応や耐容できない徴候が

現れた場合は直ちに投与を中止する。さらに、投与後少なくとも 30 分間は過敏症症状の有無を観察することが推奨されている。

2.5.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.12.1 過量投与

いずれの試験においても、本剤群で総鉄投与量（最大 2000 mg）又は 1 回投与量 1000 mg を超える過量投与は認められなかった。

鉄を過量投与した場合、鉄過剰となりヘモクロマトーシスやヘモジデリン沈着症に至るおそれがあることから、添付文書の過量投与の項において注意喚起する必要があると考える。

2.5.5.12.2 依存性、乱用、反跳現象

いずれの試験においても、依存性、乱用、反跳現象を疑わせる有害事象は認められなかった。

2.5.5.13 世界における市販後使用経験

本剤は欧州で 2009 年 11 月に最初に承認され、2021 年 1 月現在 40 カ国以上の国及び地域で承認されている。米国では 2020 年 1 月に承認された。市販後の累積推定投与数は、投与量を鉄として 500 mg とした場合、4,150,647 患者/年である。また、臨床試験での累積曝露数は 4197 例である。

個別症例報告書（ICSR）の累積数は 4013 件で、そのうち重篤な副作用は 1649 件報告された。これまでに 100 件以上報告された重篤な副作用は、呼吸困難 495 件、アナフィラキシー様反応 293 件、胸部不快感 207 件、潮紅 198 件、妊娠時の母体の曝露 182 件、悪心 176 件、低血圧 160 件、紅斑 143 件、背部痛 133 件、浮動性めまい 131 件、過敏症 121 件、胸痛 121 件、意識消失 111 件、頻脈 103 件、倦怠感 102 件であった。

2019 年の報告期間中に報告された ICSR のうち、MedDRA の PT「過敏症」は 65 件、SMQ「血管浮腫（狭域）」は 85 件、SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」は 80 件であった。報告された過敏症イベントの多くは Ring & Messmer 分類³⁶⁾の Grade II に分類され、反応が軽度であることが示された。

海外の論文報告³⁷⁾によると、adjudication committee により厳密に過敏症反応を判定した場合の本剤投与後の重篤又は重度の過敏症発現率は 0.3%であった。また、海外で実施された臨床試験の安全性データをメタ解析し、静注鉄剤による過敏症反応の発現リスクを比較した論文³⁸⁾において、重篤又は重度の過敏症反応の発現率は、本剤群 0.6%で、スクロース鉄群 1.6%、カルボキシマルトース第二鉄群 1.5%よりも低いことが報告された。

本剤の低リン血症への影響についての海外の報告¹⁸⁾では、IDA 患者を対象とした臨床試験 2 報（123 例及び 122 例）において、血清リン濃度が<2.0 mg/dL となった割合は、本剤群で 7.9%及び 8.1%、カルボキシマルトース第二鉄群で 75.0%及び 73.7%と、いずれの試験においても本剤群で有意に低く（いずれも $P<0.001$ ）、カルボキシマルトース第二鉄群では、最終観察日の Day 35 においても 40%以上の患者が低リン血症であった。一方、本剤群では低リン血症が長期持続する患者

は認められなかった⁴¹⁾。さらに、高度な低リン血症（血清リン濃度 ≤ 1.0 mg/dL）の発現率は、カルボキシマルトース第二鉄群で 11.3%であったが、本剤群では認められなかった。

また、海外のメタ解析の論文¹⁷⁾において、カルボキシマルトース第二鉄による低リン血症患者の多くで、低リン血症状態が投与後 3 ヶ月以上持続したことが報告されている。

以上から、低リン血症に伴う骨軟化症を発症するリスクは本剤のクラスエフェクトではないことが報告された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

IDA の疾患、診断基準、発症率等の説明は [2.5.1.2 項](#) に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

IDA に対して国内で行われている治療についての説明は [2.5.1.3 項](#) に示した。

国内ガイドラインにおいて、IDA 患者への鉄剤投与は経口療法から始め、静脈鉄剤は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に使用することと記載されている。また、経口鉄剤と静注鉄剤の使い分け及び切替えについて、外来患者では経口療法から始めるのが一般的であるが、最初から重度又は中等度の貧血がある場合、鉄の損失が多く経口療法では治療が間に合わない場合、入院で連日の注射が可能である場合、消化器疾患の場合などは、はじめから静注療法を行うことと記載されている。特に、消化管障害に伴う IDA 患者では、経口鉄剤により腸管炎症の増悪や消化器関連の副作用が懸念されること、経口鉄剤により便が黒色となることで潰瘍の病勢判断が困難となることから、最初から静注鉄剤を使用するよう推奨されている。

国内第 III 相試験では、登録された患者の 84% 以上で静注鉄剤の使用理由は「急速な鉄補給を必要とする」であり、鉄の損失が多く経口鉄剤では治療が間に合わない場合に、急速な鉄補給ができる静注鉄剤が必要とされていることが示された。

また、国内ガイドラインには、静注鉄剤を使用する場合には、計算した必要鉄量をできるだけ短期間に投与し、必要鉄量を投与したら治療を打ち切ることと記載されている。

これまで国内で主に使用されてきた含糖酸化鉄は、1 回あたりの鉄としての投与量が最大 120 mg であるため、必要鉄量を投与するために頻回の投与が必要となり、治療が長期化することがあった。一方、本剤は 1 回あたりの鉄としての投与量が多く（最大 1000 mg）、総鉄投与量も投与前ヘモグロビン濃度及び体重に応じた投与量（最大 2000 mg、体重 50 kg 未満では最大 1000 mg）まで投与が可能であることから、患者ごとに必要な鉄量を短期間で投与することが可能である。

国内第 III 相試験の用法・用量については [2.5.4.2.2 項](#) に、推奨用法・用量に関する臨床情報の解析は [2.7.3.4 項](#) に示した。なお、本剤の国内における用法・用量（案）と欧米での用法・用量には多くの違いがある（表 2.5.6.1.2-1）。欧州では、国内第 III 相試験開始時には総鉄投与量の算出に簡易早見表（体重 50 kg 以上）及び海外で一般的に使用されている Ganzoni の式を用いていたが、2020 年 2 月に簡易早見表に体重 50 kg 未満のカテゴリが追加され（表 2.5.6.1.2-2）、さらに固定用量が追加された。米国では、総鉄投与量の算出は固定用量のみであり、投与方法は、FDA との協議及び静注鉄剤は点滴静注で用いられているという医療の現状を踏まえて、点滴静注のみで設定されている。また、点滴静注による最大単回投与量は、欧州では 20 mg/kg、米国では 1000 mg（体重 50 kg 未満では 20 mg/kg）である。国内では文献情報 ^{39,40)} から 1 回に 1000 mg を超える投与量の有用性は期待できないと考えられたこと及び多くの臨床試験で安全性が確認されていることを踏まえ、1000 mg（体重 50 kg 未満では 20 mg/kg）を上限とした。

表 2.5.6.1.2-1 本剤の国内における用法・用量（案）及び欧米における用法・用量

	国内		欧州（2020 年 2 月）		米国（2020 年 1 月）	
総鉄投与量の算出	簡易早見表（体重 40 kg 未満は内田らの式）		1. 簡易早見表 2. Ganzoni の式 3. 固定用量 50 kg 以上：1000 mg 50 kg 未満：簡易早見表 又は Ganzoni の式		1. 固定用量 50 kg 以上：1000 mg 50 kg 未満：20 mg/kg	
投与方法	点滴静注	ボラス	点滴静注	ボラス	点滴静注	ボラス
最大単回投与量	1000 mg (20 mg/kg ^a)	500 mg	20 mg/kg	500 mg	1000 mg (20 mg/kg ^a)	—
最大単回投与量での投与頻度	1 回/週	～2 回/週	1 回/週	～3 回/週	単回	—

a：体重 50 kg 未満の場合

表 2.5.6.1.2-2 欧州の簡易早見表（2020 年 2 月改訂版）

投与前ヘモグロビン濃度（g/dL）	体重 50 kg 未満	体重 50～70 kg 未満	体重 70 kg 以上
10 以上	500 mg	1000 mg	1500 mg
10 未満	500 mg	1500 mg	2000 mg

2.5.6.2 ベネフィット

NS32-P3-01 試験の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において、本剤の含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された。国内第 III 相試験 3 試験におけ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が 4.27～4.77 g/dL であったことから、鉄欠乏性貧血となるそれぞれの原因疾患で有効性が確認された。さらに、過多月経及び消化管障害における原因疾患、年齢、性別、体重及び eGFR の部分集団においても有効性が確認された。また、NS32-P3-02 試験において検討した静脈内ボラス投与での有効性については、点滴静注と比較して同程度のヘモグロビン濃度の上昇が認められた。

ヘモグロビン濃度の平均値の推移はいずれの試験においても、本剤群は Week 5 以降、最終測定時（12 週又は 8 週）まで 12 g/dL 以上を維持していた。また、最大変化量となるまでの期間は、本剤群は含糖酸化鉄群より短く、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。

ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合及びヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合は本剤群で含糖酸化鉄群に比べて早期に高くなった。また、初めて 2 g/dL 以上上昇するまでの期間及び初めて 12 g/dL 以上となるまでの期間は、いずれも本剤群の方が含糖酸化鉄群より短かった。

総鉄投与量を達成した被験者の割合は国内第 III 相試験 3 試験の本剤群で 92.8%～100.0%、含糖酸化鉄群で 43.2%であり、NS32-P3-01 試験における平均投与量は本剤群で 1226.4 mg、含糖酸化鉄群で 1103.1 mg であった。また、投与回数平均値は NS32-P3-01 試験で本剤群 1.65 回に対し、含糖酸化鉄群では 9.72 回であった。NS32-P3-02 試験の静脈内ボラス投与群では 2.57 回、点滴静注群で 1.70 回、NS32-P3-03 試験では全例 2 回であったことから、本剤は含糖酸化鉄に比べて少ない投与回数で総鉄投与量の全量を投与できることが確認された。

血清リンが2.0 mg/dL未満となった割合は、NS32-P3-01試験において本剤群で8.4% (20/237例)、含糖酸化鉄群で83.9% (99/118例)、NS32-P3-02試験では35.0% (14/40例)、NS32-P3-03試験では0.0% (0/21例)であった。低リン酸血症及び血中リン減少の有害事象発現率は、NS32-P3-01試験の本剤群で7.2% (17/237例)、含糖酸化鉄群で80.7% (96/119例)、NS32-P3-02試験10.0% (4/40例)で、NS32-P3-03試験では認められなかった。また、NS32-P3-01試験のベースライン時ヘモグロビン濃度別の解析においても一貫して、含糖酸化鉄群よりも本剤群の方が低リン酸血症及び血中リン減少の有害事象発現率は低かった。以上より、本剤は含糖酸化鉄と比べて低リン血症のリスクは低いと考えられる。

2.5.6.3 リスク

本剤投与により発熱及び蕁麻疹の発現割合が含糖酸化鉄群に比べて高かったが、既知のリスクであること、すべてが非重篤で程度は軽度又は中等度であり、無処置で回復した症例が多く、対処療法はすべてが一般的処置であったことから重大なリスクではないと考えられる。

本剤の特定されたリスクである過敏症に関連する有害事象はいずれの国内第III相試験においても重篤又は高度な有害事象は発現せず、主な事象は蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒症であった。これらの事象の多くは軽度で、投与初日から1週間以内に発現し、対症療法又は無処置により回復したことから重大なリスクではないと考えられる。なお、海外臨床試験の安全性データをメタ解析した論文³⁸⁾において、重篤又は高度の過敏症反応の発現率は、他の静注鉄剤と同程度以下であることが報告されている。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は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で含糖酸化鉄に対する非劣性が検証され、鉄欠乏性貧血となる原因疾患に依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。副次評価項目として設定したヘモグロビン濃度がベースラインより2 g/dL以上上昇した被験者の割合、ヘモグロビン濃度が12 g/dL以上となった被験者の割合及びヘモグロビン濃度の平均値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し、投与後12週まで効果が持続することが明らかとなり、このことは臨床的に意義があるものと考えられる。

本剤は1回投与量が1日最大1000 mg（体重50 kg未満の患者には1 kgあたり20 mg）であり、点滴静注又は静脈内ボラス投与のいずれかの方法において鉄欠乏性貧血患者に1週間に1000 mgの鉄を補給することができる。既存薬であるカルボキシマルトース第二鉄は1週間に最大500 mg、含糖酸化鉄は1回最大120 mgの鉄を補給することと比較すると、本剤は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るため、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が可能となると考える。

安全性においては、本剤投与により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群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ことから重大なリスクではないと考えられる。

また、含糖酸化鉄及びカルボキシマルトース第二鉄の添付文書では低リン血症の発現に注意することが記載されているが、臨床試験において本剤は含糖酸化鉄と比べて血清リンが 2.0 mg/dL 未満となった割合が低いことが示され、また、海外において本剤は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率が低いことが報告されていることから¹⁸⁾、静注鉄剤特有の低リン血症によるリスクを回避して鉄欠乏性貧血の治療が可能となる。

以上より、本剤を鉄欠乏性貧血の治療に使用することについて、ベネフィットがリスクを上回るものとする。

2.5.7 参考文献

1. 小松則夫. 鉄欠乏性貧血. 治療. 2010;92:2321-8. <資料番号 5.4-1>
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. <資料番号 5.4-2>
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. <資料番号 5.4-3>
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. <資料番号 5.4-4>
5. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372:1832-43. <資料番号 5.4-5>
6. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. Am Fam Physician. 2013;87:98-104. <資料番号 5.4-6>
7. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007;75:671-8. <資料番号 5.4-7>
8. 厚生労働省. 平成 30 年国民健康・栄養調査報告. <資料番号 5.4-8>
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. <資料番号 5.4-9>
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. <資料番号 5.4-10>
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. <資料番号 5.4-11>
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. <資料番号 5.4-12>
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. <資料番号 5.4-13>
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. <資料番号 5.4-14>
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. <資料番号 5.4-15>
16. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26:266-75. <資料番号 5.4-16>
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. <資料番号 5.4-17>
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. <資料番号 5.4-18>
19. Henderson PA, Hillman RS. Characteristics of iron dextran utilization in man. Blood. 1969;34:357-75. <資料番号 5.4-19>
20. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. J Am Soc Nephrol. 2004;15:S93-8. <資料番号 5.4-20>

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. 日新生児成育医学会誌. 2019;31:159-85. <資料番号 5.4-21>
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. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1545-53. <資料番号 5.4-22>
23. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296:1229-34. <資料番号 5.4-23>
24. Api O, Breymann C, Cetiner M, Demir C, Ecdar T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015;12:173-81. <資料番号 5.4-24>
25. Breymann 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. *J Perinat Med*. 2011;39:113-21. <資料番号 5.4-25>
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. *Vox Sang*. 2017;112:219-28. 【P-PP-01 study】 <資料番号 5.4-26>
27. Kalra PA, Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer®) in the management of patients with iron deficiency anemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:53-64. <資料番号 5.4-27>
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. <資料番号 5.4-28>
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. <資料番号 5.4-29>
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> <資料番号 5.4-30>
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. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:646-55. 【P-CKD-02 study】 <資料番号 5.4-31>
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. *Pharmacotherapy*. 2016;36:402-14. 【P-CIA-01 study】 <資料番号 5.4-32>
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. *Am J Hematol*. 2019;94:1007-14. 【P-IDA-03 study】 <資料番号 5.4-33>
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. <資料番号 5.4-34>
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. *Haematologica*. 2014;99:1671-6. <資料番号 5.4-35>
36. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;309:466-9. <資料番号 5.4-36>

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. *Am J Hematol*. 2021;96:E11-5. 【FERWON trials】 <資料番号 5.4-37>
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. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:187-95. <資料番号 5.4-38>
39. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:57-66. <資料番号 5.4-39>
40. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl Med*. 1999;341:1986-95. <資料番号 5.4-40>
41. 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. <資料番号 5.4-51>