2.6.1 緒言

デルイソマルトース第二鉄（本薬）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り、遊離鉄が極めて少ない[1)]。

2.6.1.1 鉄の生理作用

鉄はさまざまな生命活動において必須の微量栄養素である。鉄は遷移元素であり 2 価（Fe^{2+}）と 3 価（Fe^{3+}）の原子価状態を容易にとるため、酸化還元反応における電子授受媒体として有用であり、TCA 回路におけるエネルギー産生、DNA 合成・修復および呼吸鎖における電子伝達など、生命維持の根幹にかかわる反応に利用される。また、多細胞生物においてはヘモグロビンやミオグロビンなどにおいて酸素を直接配位・運搬するのに適切な構造を有する。その一方で、鉄は各種のフリーラジカル産生を触媒することから、鉄過剰状態では臓器障害をもたらす。そのため、細胞内では出来るだけすべての鉄をタンパクに結合させることでその毒性を軽減し、同時に必要最小限の量の鉄を取り入れるための厳密な出納調節機構（鉄代謝）が備わっている。

2.6.1.2 生体内の鉄代謝

生体内に含まれる鉄の総量は 3～4 g 程度であり、貯蔵鉄、血清鉄、ヘモグロビン鉄、組織鉄の形で存在している。

表 2.6.1.2-1 鉄の分布

種類	分布率	役割など
貯蔵鉄	20～30%	フェリチン、ヘモジデリンとして貯蔵。 鉄の解毒・中和に関与し、必要に応じて鉄を供給。
血清鉄	0.1%	血液中のトランスフェリンと結合した鉄。 細胞間の鉄の運搬に関与。
ヘモグロビン鉄	60～70%	血液中のヘモグロビンに含まれる鉄。 全身の酸素運搬に関与。
組織鉄	微量	筋肉、皮膚、粘膜、毛髪、爪などに含まれる。エネルギー代謝に関与。

食事により上部消化管から吸収された鉄は血管内でトランスフェリンと結合し、血清鉄として全身に運搬される。大部分（60～70%）は骨髄へと運搬されて赤血球のヘモグロビンの構成成分として骨髄での赤血球造血に寄与する（ヘモグロビン鉄）。産生された赤血球は全身循環して酸素を運搬するが、寿命（約 120 日）を迎えた老廃赤血球は肝臓や脾臓などの細網内皮系のマクロファージにより破壊される。この際、ヘモグロビンから取り出された鉄は再び血液中のトランスフェリンと結合して骨髄へ輸送され、ヘモグロビンの構成成分として赤血球合成に再利用される。残りは、筋肉や皮膚、粘膜、爪など全身の細胞で利用される（組織鉄）ほか、肝臓や脾臓でフェリチン（アポフェリチンと Fe^{3+}が結合した水溶性タンパク質）やヘモジデリン（細胞内でフェリチンが変性したもの）として蓄えられる（貯蔵鉄）。

生体には鉄を積極的に排泄する機構は存在せず、汗や粘膜、消化管上皮細胞の剥離などによるわずかな喪失しかない。この量は成人で 1 日 1〜2 mg 程度とわずかであり、この喪失量に相応する少量の鉄が食事を介して消化管から吸収され、収支のバランスが保たれている。ヘモグロビン合成には 1 日およそ 20 mg の鉄が利用されているが、この大部分は老廃化しマクロファージなどの細網内皮系で処理された赤血球由来の再利用鉄で賄われている。このように、生体内で利用される鉄は大部分がリサイクルされ、出納は極めてわずかであり、体内動態は半閉鎖系回路で維持されている。

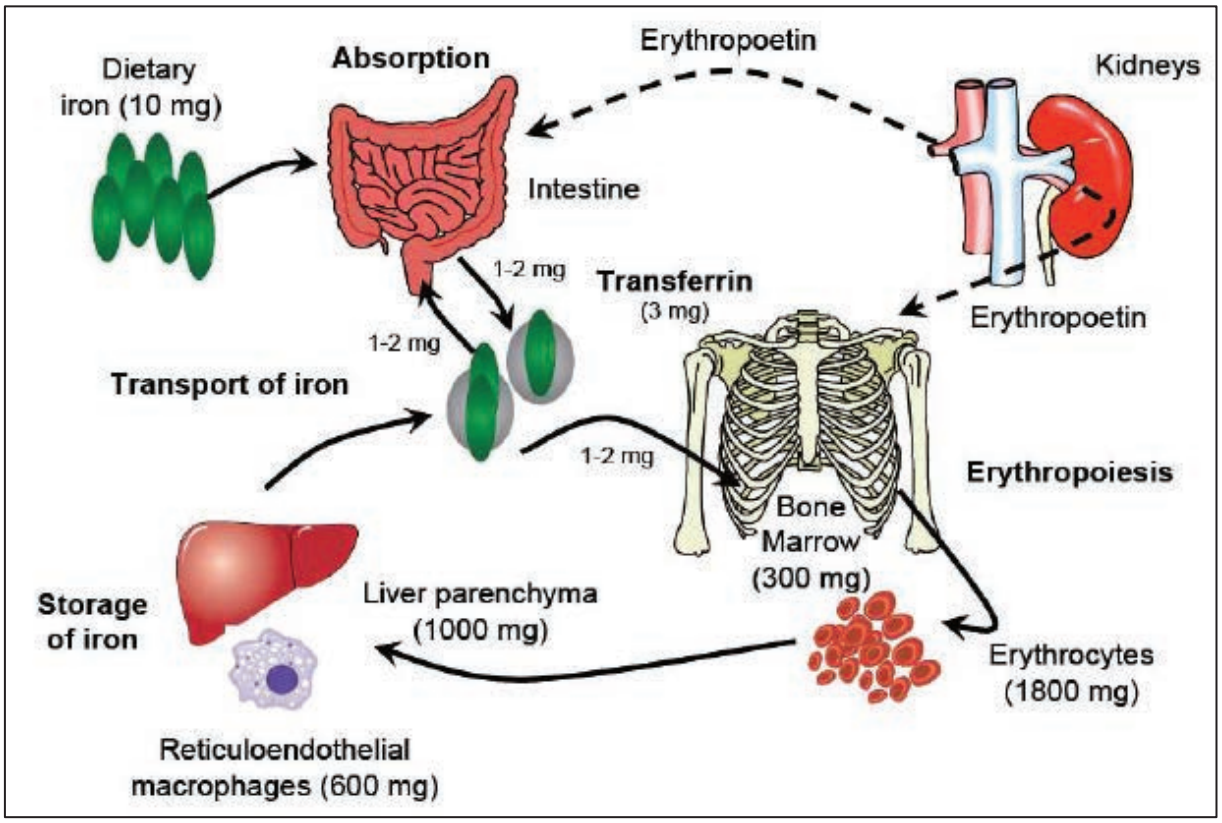


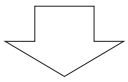
図 2.6.1.2-1　生体内の鉄代謝 [2)]

2.6.1.3　鉄欠乏性貧血

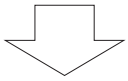
生体内の鉄代謝は基本的には半閉鎖系回路で厳密に制御されているため、通常は生体内の鉄量が減ることはほとんどない（2.6.1.2 項）。しかし、鉄需要の増大（成長期の小児や妊娠女性）、鉄供給の低下（鉄摂取量の不足、鉄吸収不良）、鉄喪失（月経、婦人科疾患、消化管障害による出血など）が起こると、生体内の鉄の絶対量が減少する。ヘモグロビン合成には鉄が不可欠であり、鉄不足状態ではヘモグロビン合成が障害され鉄欠乏性貧血が生じることになる。

体内鉄は、貯蔵鉄、血清鉄、ヘモグロビン鉄、組織鉄の順番で消費される。貯蔵鉄や血清鉄の減少ではヘモグロビンは低下せず貧血症状は呈しない（潜在性鉄欠乏）が、さらに鉄欠乏が進行すると、ヘモグロビン鉄が減少してヘモグロビン合成が障害され、鉄欠乏性貧血の発症に至る。

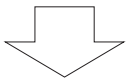
貯蔵鉄の減少		
細網内皮系の貯蔵鉄が減少し、トランスフェリン産生が亢進する。	フェリチン：↓ 血清鉄：→ ヘモグロビン：→	前潜在性鉄欠乏 自覚症状（貧血）なし



血清鉄の減少		
貯蔵鉄が尽き、トランスフェリンで運搬する鉄がなくなる。	フェリチン：↓ 血清鉄：↓ ヘモグロビン：→	潜在性鉄欠乏 自覚症状（貧血）なし



ヘモグロビン鉄の減少		
ヘモグロビン含有量の少ない、小型で菲薄な赤血球が産生される（小球性低色素性）。酸素運搬能が低下する。	フェリチン：↓ 血清鉄：↓ ヘモグロビン：↓	鉄欠乏性貧血 徐々に貧血症状が出現 （低酸素に伴う症状）



組織鉄の減少		
細胞の代謝低下が生じる。	フェリチン：↓ 血清鉄：↓ ヘモグロビン：↓	重度の鉄欠乏性貧血 組織の鉄欠乏症状が出現

図 2.6.1.3-1 鉄欠乏性貧血の進行

鉄欠乏性貧血では、赤血球 1 個あたりのヘモグロビン量が減少し、赤血球が小さくなって小球性低色素性となるのが特徴である。さらには、ヘモグロビンによる全身組織への酸素供給の低下をもたらし、組織での低酸素状態を引き起こすだけではなく、生体内の多くの現象（細胞分裂、DNA 合成、酸化還元反応、薬物代謝など）に影響を与える。動悸、息切れ、めまい、易疲労感等の貧血症状（低酸素症状）の他に、組織鉄欠乏を伴う進行状態では匙状爪や舌乳頭萎縮等の身体的所見を認める。

鉄欠乏性貧血に対する治療は、鉄欠乏をきたした原因疾患を特定して治療するとともに、貧血症状に対して欠乏した鉄を補充することが基本である。鉄の補充療法として経口鉄剤又は静注鉄剤が投与される。静注鉄剤は、多量の出血で鉄の損失が多く経口鉄剤では補充が不足する場合や、副作用等により経口鉄剤が服用できない場合に選択される。

2.6.1.4 ABT-870

ABT-870 は、本薬の開発初期段階の原薬であり、従来の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開発された、鉄－デルイソマルトース複合体である。

デキストラン鉄は、鉄とデキストランの結合が強固であることから生体内での鉄の分離が緩やかであり、遊離鉄による毒性がほとんどない利点を有するが、構成するデキストランに起因する重篤なアナフィラキシー反応を示す可能性がある。一方、ABT-870 を構成するデルイソマルトースは、米国薬局方の Dextran 1 をベースに水素化した直鎖状のオリゴ糖である。主として 3～5 分子のグルコースを構造単位とする糖鎖から成り、平均分子量は 1000 Da である。高分子量デキストラン（分子量 40000 又は 70000）を点滴静注する際に、事前に分子量 1000 Da のオリゴ糖である Dextran 1 を投与してアナフィラキシー反応を予防すること[3,4,5]、さらに、デキストランと異なり直鎖状で分岐のない構造であることから、デルイソマルトースの免疫学的活性は低く、デルイソマルトースに起因するアナフィラキシーの潜在リスクは低いと考えられる。

2.6.1.5 本薬と ABT-870

本薬は、ABT-870 と同一の出発物質、試薬、機器及び製造過程で製造された鉄－デルイソマルトース複合体である。本薬と ABT-870 の比較を表 2.6.1.5-1 に示す。

表 2.6.1.5-1 本薬と ABT-870 の比較

	本薬 （申請品）	ABT-870 （開発初期段階の原薬）
原材料	同一（デルイソマルトース、塩化鉄）	
製造工程	同一の出発物質、試薬、機器を使用、製造過程も同等 （[redacted]）	
有効成分の組成		
鉄の理論混合比	[redacted]%	[redacted]%
デルイソマルトース含量 （グルコース／鉄原子比）	[redacted]	[redacted]
見かけの最大分子量	[redacted] kDa	[redacted] kDa
遊離鉄含有量	[redacted]%	[redacted]%

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のみが異なる。ABT-870 は本薬に比べてグルコース／鉄原子比が高く、鉄－デルイソマルトース複合体の見かけの最大分子量が小さく、遊離鉄の含有率が相対的に高い。遊離鉄は生理条件下で酸化還元反応を示すため、酸化ストレスによる毒性を引き起こす可能性が高い。ABT-870 は本薬よりも遊離鉄濃度が相対的に高いため、ABT-870 を用いた非臨床試験では本薬を用いた場合よりも毒性が高くなり、本薬を用いて同様の試験を実施しても新たな安全性情報は得られにくいと考えた。このため、ABT-870 を用いた非臨床試験成績を用いて本薬の承認申請を行うことは妥当であると判断した。

2.6.1.6 既存の静注鉄剤（デキストラン鉄）の知見の活用：分布・代謝及び生体内での鉄利用

本薬は、オリゴ糖としてデルイソマルトース（2.6.1.4 項参照）を用い、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る。そのため、本薬は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おり、デキストラン鉄の分布及び代謝に関する知見は本薬にも適用できると考えた（[redacted]相談）。

本薬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。分離した鉄はフェロポーチン（膜貫通タンパク質）を介して血中に移行し、トランスフェリンと結合して主に骨髄に輸送されてヘモグロビン産生に利用される。

細網内皮系での鉄処理能力（600 mg）、トランスフェリンによる鉄運搬量（3 mg）、骨髄での鉄保持能力（300 mg）及び造血能（1 日におよそ 20 mg）など、生体内で利用される鉄量には限界がある（2.6.1.2 項参照）。そのため、これらを上回った鉄はヘモグロビン産生に当面必要ではないとされ、主に肝臓や脾臓でフェリチン（一部はヘモジデリン）として貯蔵される（貯蔵鉄）。貯蔵鉄は血清鉄が低下した際の鉄供給源であり、血清鉄不足を感知して貯蔵鉄から速やかに鉄が放出される。放出された鉄はトランスフェリンによって骨髄へと運搬され、ヘモグロビン産生に利用される。本薬も静脈内投与後に細網内皮系に取り込まれた後は、このような生体内の鉄代謝によって鉄放出がコントロールされていると考えられる。

2.6.1.7 非臨床試験の収集

本薬の非臨床試験では、本薬及び ABT-870（2.6.1.4 項及び 2.6.1.5 項参照）を用いた。

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、本薬又は ABT-870 を用いた。さらに、本薬を用いた *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（[redacted]相談）。

2.6.1.8 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. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. Pharmaceutics. 2011;3:12-33. ＜資料番号 4.3-10＞

3. Richter, W. Built-in hapten inhibition of anaphylaxis by the low molecular weight subfraction of a B512 dextran fraction of MW 3,400. Int. Arch. Allergy. 1973;45:930-6. ＜資料番号 4.3-11＞

4. Ljungström KG. Safety of dextran in relation to other colloids--ten years experience with hapten inhibition. Infusionsther Transfusionsmed. 1993;20:206-10. ＜資料番号 4.3-12＞

5. Hedin H, Ljungström KG. Prevention of dextran anaphylaxis. Ten years experience with hapten dextran. Int Arch Allergy Immunol. 1997;113:358-9. ＜資料番号 4.3-13＞

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 11
2.6.2.6 考察及び結論 11
2.6.2.7 図表 12
2.6.2.8 参考文献 12

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ANOVA	analysis of variance：分散分析
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

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

（1） 効力を裏付ける試験

鉄欠乏性貧血ブタにデルイソマルトース第二鉄を単回静脈内投与したときの影響を検討した。

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、投与後 1 週、2 週のヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値を評価した。結果、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） 副次的薬理試験

該当試験なし。

（3） 安全性薬理試験

安全性薬理試験において、ABT-870 が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した。また、その他の器官系に及ぼす影響として、腎・泌尿器系及び消化器系に及ぼす影響について検討した。

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 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 で約 20%の一過性の心拍数増加が認められた。また、イヌに 500 mg Fe/例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。

（4） 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 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）

（1） 方法

鉄剤投与されていない Göttingen 雌性ミニブタを鉄無添加飼料で飼育することで鉄欠乏性貧血ブタを作製した。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、投与後 1 週、2 週のヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値を測定した。主要評価項目をヘモグロビン値、副次的評価項目を赤血球数、ヘマトクリット値とし、ヘモグロビン値を指標にデルイソマルトース第二鉄の有効性を評価した。

（2） 成績

経時的分散分析の結果、群×時間の交互作用に有意差が認められたため、投与後 1 週及び 2 週について Student の t 検定を行った。結果、デルイソマルトース第二鉄群の投与後 1 週及び 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高かった（P<0.01）。

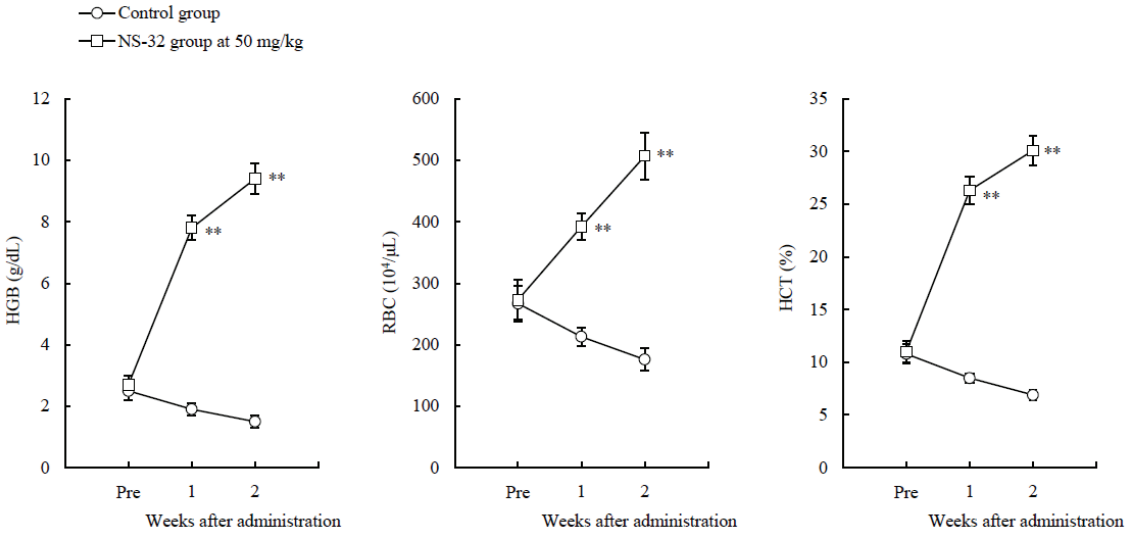


図 2.6.2.2.1-1 鉄欠乏性貧血ブタに対する作用

Control：対照、NS-32：デルイソマルトース第二鉄、単回静脈内投与
HGB：ヘモグロビン値、RBC：赤血球数、HCT：ヘマトクリット値
**P<0.01（student's t-test after repeated measures ANOVA、対照群との比較、n=6）

［4.2.1.1-1 Fig.1 を引用］

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当試験なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

ABT-870 について、ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」の示す安全性薬理コアバッテリー及び補足的安全性薬理試験を実施した。実施された試験の概要を表 2.6.2.4-1 に示す。

イヌ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。

表 2.6.2.4-1 ABT-870 を用いた安全性薬理試験の概要

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	GLP適用	試験番号
中枢神経系						
一般症状及び行動	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：4	適	[redacted]-414/022313
自発運動量	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	適	[redacted]-415/022370
ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：5 雌：5	適	[redacted]-416/022314
抗痙攣作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	適	[redacted]-417/022312
痙攣誘発作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	適	[redacted]-418/022311
鎮痛作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	適	[redacted]-419/022333
体温	ラット/Wistar	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：6	適	[redacted]-420/022645
心血管系及び呼吸系						
心機能及び呼吸機能	イヌ/ビーグル	静脈内	0, 5, 20, 80	雌：4	適	[redacted]-422/022859
血圧及び心拍数	イヌ/ビーグル	静脈内	7.1, 14.3（ボーラス投与） 7.1, 21.3（点滴投与） 500 mg Fe/例（点滴投与）	雄：5-6	不適	[redacted]/03/717
腎・泌尿器系						
尿及び電解質排泄	ラット/Wistar	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：8	適	[redacted]-424/022570
消化器系						
回腸収縮	モルモット摘出回腸	*In vitro*	0, 50, 158, 500 μg Fe/mL	3 例	適	[redacted]-421/022732
消化管運動	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	適	[redacted]-423/022306

2.6.2.4.1 中枢神経系

2.6.2.4.1.1 一般症状及び行動に及ぼす影響（試験番号[redacted]-414/022313、資料番号 4.2.1.3-1、評価資料）

1 群あたり各 4 例の雄性 ICR CD-1 マウスに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で尾静脈から単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）し、一般症状及び行動に及ぼす作用について Irwin 変法を用いて検討した。投与開始から 5、15、30、60、120 分及び 24 時間後に Irwin 変法を用いた評価を行い、動物の生死確認及び一般症状観察については投与開始から 7 日間毎日行った。その結果、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量まで一般症状及び行動に影響を及ぼさず、死亡例も認められなかった。

以上、マウスの一般症状及び行動に関する無影響量は 80 mg Fe/kg であると考えられた。

2.6.2.4.1.2 自発運動量に及ぼす影響（試験番号[redacted]-415/022370、資料番号 4.2.1.3-2、評価資料）

1 群あたり各 10 例の雄性 ICR CD-1 マウスに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で尾静脈から単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）し、自発運動量に及ぼす影響を検討した。投与 5 分後に各々のマウスをフォトセル装備の測定ケージに移し替え、10 分間隔で計 1 時間の自発運動量を測定した。

その結果、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量まで、媒体群と比較して自発運動量に有意な影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.3 ヘキソバルビタール誘発睡眠に及ぼす影響（試験番号[redacted]-416/022314、資料番号 4.2.1.3-3、評価資料）

1 群あたり雌雄各 5 例の ICR CD-1 マウスに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）した。投与直後にヘキソバルビタールナトリウムを 100 mg/kg の用量で単回腹腔内投与（10 mL/kg）し、ヘキソバルビタール誘発睡眠に及ぼす影響を評価した。

その結果、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量までヘキソバルビタール誘発睡眠に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.4 抗痙攣作用に及ぼす影響（試験番号[redacted]-417/022312、資料番号 4.2.1.3-4、評価資料）

1 群あたり各 10 例の雄性 ICR CD-1 マウスに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）した。各投与の 5 分後にマウスを観察し、運動失調の程度をスコア化した。観察終了直後にメトラゾール投与あるいは電気ショック刺激を行うことで痙攣発作を誘発し、抗痙攣作用を評価した。

（1） メトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響

メトラゾール 85 mg/kg を皮下投与（10 mL/kg）し、30 分間観察した。間代性痙攣発作は、少なくとも 5 秒間持続する痙攣症状と定義した。媒体群と比べて、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量まで抗痙攣作用を示さなかった。なお、全ての群において運動失調の兆候は認められなかった。

（2） 電気ショック誘発痙攣に及ぼす影響

各マウスに耳電極を介して電気ショックを与え、強直性痙攣及び間代性痙攣の有無を 1 分間観察した。媒体群と比べて、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量まで抗痙攣作用を示さなかった。なお、全ての群において運動失調の兆候は認められなかった。

以上、ABT-870 はマウスの抗痙攣作用に影響を与えないと判断した。

2.6.2.4.1.5 痙攣誘発作用に及ぼす影響（試験番号[redacted]-418/022311、資料番号 4.2.1.3-5、評価資料）

1 群あたり各 10 例の雄性 ICR CD-1 マウスに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）した。各投与の 5 分後にメトラゾール投与あるいは電気ショック刺激を行い、痙攣発作を誘発した。

（1） メトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響

メトラゾール 55 mg/kg を皮下投与（10 mL/kg）し、30 分間観察した。間代性痙攣発作は、少なくとも 5 秒間持続する痙攣症状と定義した。媒体群と比べて、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量まで痙攣誘発作用を示さず、観察終了まで死亡例は認められなかった。

（2） 電気ショック誘発痙攣に及ぼす影響

耳電極を介して電気ショックを与えることで痙攣誘発作用を評価した。媒体群と比べて、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量まで痙攣誘発作用を示さず、観察終了時まで死亡例は認められなかった。

以上、ABT-870 はマウスの痙攣誘発作用に影響を与えないと判断した。

2.6.2.4.1.6 鎮痛作用に及ぼす影響（試験番号[redacted]-419/022333、資料番号 4.2.1.3-6、評価資料）

1 群あたり各 10 例の雄性 ICR CD-1 マウスに ABT‐870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で尾静脈から単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）した。各投与の 5 分後に酢

酸投与（酢酸ライジング試験）あるいは尾部の圧刺激（テイルクリップ試験）を行い、誘発される疼痛反応を評価した。

（1） 酢酸ライジング試験

0.5%（v/v）酢酸（0.25 mL）を単回腹腔内投与し、25 分間のライジング回数を評価した。ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量までライジング回数に影響を及ぼさなかった。

（2） テイルクリップ試験

尾部に対する圧刺激によって誘発される疼痛反応を評価した。ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量までマウスの疼痛反応に影響を及ぼさなかった。

以上、ABT-870 はマウスの鎮痛作用に影響を及ぼさないと判断した。

2.6.2.4.1.7 体温に及ぼす影響（試験番号 [redacted]-420/022645、資料番号 4.2.1.3-7、評価資料）

1 群あたり各 6 例の雄性 Wistar ラットに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で尾静脈から単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）し、直腸温を測定することで正常体温に及ぼす影響を検討した。投与 1 及び 2 時間前並びに投与直前に投与前測定を行い、投与 15、30、60、120 分後に投与後測定を行った。

ABT-870 は 20 mg Fe/kg の用量まで正常体温に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。80 mg Fe/kg の用量では投与 30 分後に、媒体群と比較して有意な体温低下が認められた。しかしながら、投与 30 分後と投与前の体温に変化が認められなかったことから、80 mg Fe/kg の投与 30 分後で認められた体温低下については生物学的意義の乏しい変化であると考えられた。

以上、ABT-870 はラットの体温に影響を及ぼさないと判断した。

2.6.2.4.2 心血管系及び呼吸系

2.6.2.4.2.1 心機能及び呼吸機能に及ぼす影響（試験番号 [redacted]-422/022859、資料番号 4.2.1.3-8、評価資料）

4 例の雌性ビーグル犬にプロポフォール麻酔下で ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で橈側皮静脈よりボーラス投与（1.6 mL/kg、約 60 秒）し、心血管系パラメータ（カテーテルを介した観血法による収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、左室収縮期圧、左室圧最大増加速度、心電図、大腿血流量及び大腿動脈抵抗）及び呼吸系パラメータ（気管チューブに接続した呼吸流量計による分時呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量）に及ぼす影響を検討した。なお、試験では全動物に対して漸増投与を行い、各用量の投与は各々30 分以上の間隔をあけて実施した。

（1） 血圧、心拍数、左室収縮期圧及び心収縮力に及ぼす影響

媒体投与により、平均血圧、左室収縮期圧及び左室圧最大増加速度のごくわずかな上昇が認められた。ABT-870 は 20 mg Fe/kg の用量まで、媒体投与と比較して、血圧、心拍数、左室収縮期圧及び左室圧最大増加速度に影響を及ぼさなかった。80 mg Fe/kg では一過性の心拍数増加（約 20%）が生じたが、投与終了後 5 分以内に投与前の数値まで回復した。同用量では、心拍数増加を反映

した左室圧最大増加速度の一過性の増加とそれに続くわずかな減少も認められた。平均血圧及び左室収縮期圧については、媒体投与と比較して ABT-870 による影響は認められなかった。

（2） 大腿血流量及び大腿動脈抵抗に及ぼす影響

媒体及び ABT-870 は平均大腿血流量及び大腿動脈抵抗に影響を及ぼさなかった。ABT-870 投与後、いずれの用量においても平均大腿血流量の軽微な上昇と大腿動脈抵抗の低下が認められたが、媒体投与後に認められた変化と同程度であった。また、経時的な大腿血流量の低下と大腿動脈抵抗の増加が見られたが、これらは麻酔による生理学的状態の変化に起因するものであると考えられた。

（3） 呼吸系パラメータに及ぼす影響

媒体及び ABT-870 はいずれの呼吸系パラメータに影響を及ぼさなかった。ABT-870 投与後、分時呼吸数とそれに続く分時換気量の増加が記録されたが、両変化は軽微であり、実験中における麻酔深度の変化による変動範囲内に収まる程度であった。

（4） 心電図に及ぼす影響

ABT-870 は 80 mg Fe/kg で一過性の心拍数増加を反映した PR 及び QT 間隔の一時的な短縮が認められたが、媒体投与と比較して、QRS、QTcb（Bazett 補正式）、QTcf（Fridericia 補正式）及び QTcv（Van de Water 補正式）に影響を及ぼさなかった。

以上、ABT-870 は 80 mg Fe/kg では、約 20%の一過性の心拍数増加をもたらしたが、その他の心血管系及び呼吸系パラメータについて、いずれの用量においても影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2.2 血圧及び心拍数に及ぼす影響（試験番号 [redacted]/03/717、資料番号 4.2.1.3-9、参考資料）

鉄製剤である ABT-870 及びスクロース鉄（ IS* ）、並びにデキストラン系媒体であるオリゴデキストラン（ OD* ）の血圧及び心拍数に及ぼす影響を比較検討した。

5～6 例の雄性ビーグル犬にペントバルビタール麻酔下で ABT-870、 IS* 及び OD* を静脈内ボーラス投与（30 秒）又は 10 分間点滴投与した。投与量は、ボーラス投与では、ABT-870 と IS* とも 7.1 及び 14.3 mg Fe/kg、点滴投与では、ABT-870 と IS* とも 7.1 及び 21.3 mg Fe/kg 並びに 500 mg Fe/例とした。 OD* については、ABT-870 に含まれるデキストラン系媒体の影響を検討するため、ABT-870 と同容量で投与した。カテーテルを介した観血法により各投与後における動脈圧パラメータ（平均血圧、収縮期血圧、拡張期血圧）及び心拍数に及ぼす影響を評価した。

ABT-870 はボーラス投与において 14.3 mg Fe/kg まで、点滴投与において 21.3 mg Fe/kg まで、平均血圧及び心拍数に顕著な影響を及ぼさなかった。500 mg Fe/例の点滴投与で、平均血圧の緩やかな上昇と同時に頻脈が認められた。

IS* はボーラス投与において 7.1 mg Fe/kg で平均血圧の増加が、14.3 mg Fe/kg では平均血圧及び心拍数に二相性変化が認められた。点滴投与においては、7.1 mg Fe/kg で心拍数の増加が、21.3 mg Fe/kg で平均血圧の二相性変化と心拍数の増加及び頻脈が認められた。500 mg Fe/例では、用量依存的に有意な心拍数の増加と血圧低下が認められた。

OD* はすべての用量において、平均血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

以上、OD* による平均血圧及び心拍数への影響が認められなかったことから、ABT-870 及び IS* による心血管系への影響は、被験物質が含有する鉄成分に起因するものであると考えられた。

2.6.2.4.3 腎/泌尿器系

2.6.2.4.3.1 尿及び電解質排泄に及ぼす影響（試験番号 [redacted]-424/022570、資料番号 4.2.1.3-10、評価資料）

1 群あたり各 8 例の雄性 Wistar ラットに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で尾静脈から単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）し、尿量、尿電解質（Na^+、K^+、Cl^-）及び尿中蛋白に及ぼす影響を検討した。尿量は投与後 1、2、3、4、5、24 時間時点で測定し、尿電解質及び尿中蛋白は投与直後から投与後 5 時間までの蓄積尿を用いて測定した。

ABT-870 は 20 mg Fe/kg の用量まで、媒体群と比較し、尿量及び尿中電解質・蛋白分泌に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。80 mg Fe/kg では尿量の減少（投与後 2～5 時間）、尿中 Na^+の減少及び総蛋白の増加（投与後 5 時間）が認められた。また、統計学的に有意ではないが、尿量減少（投与後 1 時間）及び尿中 Cl^-の減少（投与後 5 時間）も認められた。

2.6.2.4.4 消化器系

2.6.2.4.4.1 回腸収縮に及ぼす影響（試験番号 [redacted]-421/022732、資料番号 4.2.1.3-11、評価資料）

モルモット摘出回腸に ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、50、158 及び 500 µg Fe/mL の濃度で曝露し、単独または作動薬（アセチルコリン、ヒスタミン、5-ヒドロキシトリプタミン及び塩化バリウム）に対する鎮痙作用を検討した。作動薬に対する作用については、ABT-870 または媒体の曝露前と曝露 2 分後における、作動薬による摘出回腸の収縮長を測定することで評価した。ABT-870 を単独曝露した際、最高濃度の 500 µg Fe/mL で摘出回腸のわずかな収縮が認められたが、作動薬による摘出回腸の収縮反応に対しては 500 µg Fe/mL の濃度まで影響を及ぼさなかった。

以上、ABT-870 はモルモット摘出回腸の収縮に影響を及ぼさないと判断した。

2.6.2.4.4.2 消化管運動に及ぼす影響（試験番号 [redacted]-423/022306、資料番号 4.2.1.3-12、評価資料）

1 群あたり各 10 例の雄性 ICR CD-1 マウスに ABT-870 を 0（媒体：生理食塩液）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で尾静脈から単回静脈内投与（10 mL/kg、1 mL/分）し、消化管運動に及ぼす影響を検討した。媒体または被験物質の投与 5 分後、各マウスに 5%（w/v）の活性炭懸濁液 0.25 mL を経口投与した。活性炭懸濁液の投与 30 分後、マウスを頚椎脱臼により安楽死処置し消化管全体

を摘出した。消化管運動に及ぼす影響は、活性炭が胃幽門括約筋から盲腸に向かって移動した距離を測定し、消化管全長に対する割合（炭末輸送率）で評価した。

その結果、ABT-870 は 80 mg Fe/kg の用量まで、媒体と比較して炭末輸送率に有意な影響を及ぼさなかった。

以上、ABT-870 は消化管運動に影響を及ぼさないと判断した。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。

2.6.2.6 考察及び結論

デルイソマルトース第二鉄は、多核性の水酸化第二鉄がイソマルトシド（平均分子量 1000 Da のオリゴ糖）のマトリックスに強く結合した安定な複合体である [1)]。デルイソマルトース第二鉄はイソマルトシドと鉄との結合が強いことから、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、鉄とイソマルトシド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 [2, 3)]。

鉄欠乏性貧血は、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貧血となった状態である。そのため、鉄欠乏性貧血の治療方針は、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である。

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ており、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により投与後 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。

安全性薬理試験において、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。

心血管系について、麻酔下のイヌを用いた GLP 試験及び非 GLP 試験を実施した。GLP 試験では、ボーラス投与時、20 mg Fe/kg の用量まで血行動態、心筋収縮、心電図、末梢血管系の状態、血管抵抗及び呼吸系パラメータのいずれにも影響を及ぼさなかった。80 mg Fe/kg では、約 20%の一過性の心拍数増加が認められたが、投与終了後 5 分以内に回復した。非 GLP 試験では、ボーラス投与時の 14.3 mg Fe/kg、点滴投与時の 21.3 mg Fe/kg の用量まで、平均血圧及び心拍数に生理学的な影響を及ぼさなかった。点滴投与時の 500 mg Fe/例では、頻脈と同時に緩やかな昇圧反応が認められた。両試験で認められた血行動態への影響は、オリゴデキストラン製剤（ OD* ）では認められなかったことから、ABT-870 に含まれるデキストラン系媒体の影響ではなく、鉄過剰に伴

う二次的な影響であると考えられた（2.6.2.4.2.2 項参照）。安全性薬理試験では十分な鉄を保持する正常かつ健康な動物を用いて実施されたため鉄過剰状態を引き起こしていると考えられるが、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血行動態へ及ぼすリスクは低いと判断した。

hERG チャネル電流に及ぼす影響を検討していないが、麻酔下イヌを用いた GLP 試験において、80 mg Fe/kg の用量まで補正後 QT 間隔に影響が認められなかったことから、QT 間隔延長リスクは低いと考えられる。腎・泌尿器系について、ABT-870 はラットにおいて、80 mg Fe/kg で投与後 2～5 時間の尿量の有意な減少を引き起こし、同用量では尿中 Na^+排泄量の有意な減少と尿中総蛋白の有意な増加が認められた。一方、ラット単回静脈内投与による ABT-870 と塩化第二鉄との毒性比較試験（2.6.6.2.6 項参照）では、ABT-870 は 142 mg Fe/kg の用量まで尿中の腎障害マーカーを変化させなかったことから、80 mg Fe/kg の用量で認められた尿量、尿中電解質及び尿中総蛋白の変化の生物学的意義は低いと考えられた。

その他、ABT-870 は中枢神経系及び消化器系の機能に影響を及ぼさなかった。

以上、安全性薬理の観点からは鉄欠乏性貧血の治療のためにデルイソマルトース第二鉄を使用することは問題ないと考えられた。

これらのことから、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、鉄欠乏性貧血に対して効果を発揮すると考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

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. 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＞

3. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. Pharmaceutics. 2011;3:12-33. ＜資料番号 4.3-10＞

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.3.6 参考文献 7

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

一覧表（1/2）

被験物質：ABT-870, ferric derisomaltose

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
効力を裏付ける試験					
貧血改善作用	鉄欠乏性貧血ミニブタ	静脈内	日本バイオリサーチセンター	PH-032-001	4.2.1.1-1（評価資料）
副次的薬理試験：該当試験なし					
安全性薬理試験					
一般状態及び行動に及ぼす影響	マウス	静脈内	[redacted]（イギリス）	[redacted]-414/022313	4.2.1.3-1（評価資料）
自発運動量に及ぼす影響	マウス	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]-415/022370	4.2.1.3-2（評価資料）
ヘキソバルビタール誘発睡眠に及ぼす影響	マウス	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]-416/022314	4.2.1.3-3（評価資料）
抗痙攣作用に及ぼす影響	マウス	静脈内	[redacted]（イギリス）	[redacted]-417/022312	4.2.1.3-4（評価資料）
痙攣誘発作用に及ぼす影響	マウス	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]-418/022311	4.2.1.3-5（評価資料）
鎮痛作用に及ぼす影響	マウス	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]-419/022333	4.2.1.3-6（評価資料）
体温に及ぼす影響	ラット	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]-420/022645	4.2.1.3-7（評価資料）
心機能及び呼吸機能に及ぼす影響	イヌ	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]-422/022859	4.2.1.3-8（評価資料）
血圧及び心拍数に及ぼす影響	イヌ	静脈内	[redacted]（アメリカ）	[redacted]/ 03/717	4.2.1.3-9（参考資料）

[redacted]（アメリカ）：現[redacted]（アメリカ）
[redacted]（イギリス）：現[redacted]（アメリカ）

一覧表（2/2）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
安全性薬理試験（続き）					
尿及び電解質排泄に及ぼす影響	ラット	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]- 424/022570	4.2.1.3-10 （評価資料）
回腸収縮に及ぼす影響	*in vitro*（モルモット摘出回腸）	*in vitro*	[redacted]イギリス）	[redacted]- 421/022732	4.2.1.3-11 （評価資料）
消化管運動に及ぼす影響	マウス	静脈内	[redacted]イギリス）	[redacted]- 423/022306	4.2.1.3-12 （評価資料）
薬力学的薬物相互作用試験：該当試験なし					

[redacted]（イギリス）：現[redacted]（アメリカ）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 *In vivo* 試験成績

2.6.3.2.1.1 鉄欠乏性貧血ブタにおける影響

被験物質：ferric derisomaltose

試験項目	試験系 投与経路 投与量	試験成績					試験番号 （CTD 記載箇所）
		測定項目	試験物質	投与後の経過週数（週）			
				0	1	2	
貧血改善作用	鉄欠乏性貧血ミニブタ （Göttingen、雌性） 静脈内（単回） 50 mg Fe/kg	ヘモグロビン （g/dL）	媒体（対照）	2.5 ± 0.3	1.9 ± 0.2	1.5 ± 0.2	PH-032-001 （4.2.1.1-1、評価資料）
			デルイソマルトース第二鉄	2.7 ± 0.3	7.8 ± 0.4 [a]	9.4 ± 0.5 [a]	
		赤血球 （10^4/μL）	媒体（対照）	267 ± 29	213 ± 15	176 ± 19	
			デルイソマルトース第二鉄	273 ± 32	392 ± 21 [a]	507 ± 38 [a]	
		ヘマトクリット （%）	媒体（対照）	10.8 ± 0.9	8.5 ± 0.4	6.9 ± 0.5	
			デルイソマルトース第二鉄	11.0 ± 1.0	26.3 ± 1.3 [a]	30.1 ± 1.4 [a]	

結果は平均値±標準誤差（n=6）で示す。
媒体：生理食塩液
a：P<0.01（Student’s t-test after repeated measures ANOVA、媒体群との比較）

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当試験なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 中枢神経系

被験物質：ABT-870

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号（CTD 記載箇所）
一般症状及び行動（Irwin 変法）	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：4	なし	適	[redacted]-414/022313（4.2.1.3-1、評価資料）
自発運動量	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし	適	[redacted]-415/022370（4.2.1.3-2、評価資料）
ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：5 雌：5	なし	適	[redacted]-416/022314（4.2.1.3-3、評価資料）
抗痙攣作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし	適	[redacted]-417/022312（4.2.1.3-4、評価資料）
痙攣誘発作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし	適	[redacted]-418/022311（4.2.1.3-5、評価資料）
鎮痛作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし	適	[redacted]-419/022333（4.2.1.3-6、評価資料）
体温	ラット/Wistar	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：6	なし	適	[redacted]-420/022645（4.2.1.3-7、評価資料）

2.6.3.4.2 心血管系及び呼吸系

被験物質：ABT-870

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号（CTD 記載箇所）
心機能及び呼吸機能	イヌ/Beagle	静脈内	0, 5, 20, 80	雌：4	80 mg Fe/kg：心拍数の一過性の増加（~20%、~5 分）、左室圧最大増加速度の一過性の増加とそれに続くわずかな減少	適	[redacted]-422/022859（4.2.1.3-8、評価資料）
血圧及び心拍数	イヌ/Beagle	静脈内	7.1, 14.3（ボーラス投与） 7.1, 21.3（点滴投与） 500 mg Fe/例（点滴投与）	雄：5～6	500 mg Fe/例（点滴投与）：平均血圧及び心拍数の一過性の上昇	不適	[redacted]/03/717（4.2.1.3-9、参考資料）

2.6.3.4.3 腎・泌尿器系

被験物質：ABT-870

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号（CTD 記載箇所）
尿及び電解質排泄	ラット/Wistar	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：8	80 mg Fe/kg：尿量の減少（投与後 2～5 時間）、尿中 Na^+の減少及び総蛋白の増加（投与後 5 時間）	適	[redacted]-424/022570（4.2.1.3-10、評価資料）

2.6.3.4.4 消化器系

被験物質：ABT-870

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号（CTD 記載箇所）
回腸収縮	モルモット摘出回腸	*In vitro*	0, 50, 158, 500 μg Fe/mL	3 例	なし	適	[redacted]-421/022732（4.2.1.3-11、評価資料）
消化管運動	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし	適	[redacted]-423/022306（4.2.1.3-12、評価資料）

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。

2.6.3.6 参考文献

該当なし。