目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 6
2.6.4.5 代謝 7
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9 考察及び結論 10
2.6.4.10 図表 10
2.6.4.11 参考文献 10

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point with measurable concentration：測定可能な最終測定時間点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
GD	gestation day：妊娠日

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

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。動物の系統として、ラットは SD を、ウサギは New Zealand White を、イヌは Beagle を使用した。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。文献情報の一部は排泄の項にも記載した。

（1） 吸収

イヌに ABT-870 を単回静脈内投与（2.9 mg Fe/kg）後の血清中鉄濃度は、コントロール群に比べて高かった。

ラットにデルイソマルトース第二鉄を 1 日 1 回反復静脈内投与（2～32 mg Fe/kg）した時の血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は、概ね定量下限の 5.60 μg/mL 未満であった。妊娠 7～20 日（GD 7～20）のウサギにデルイソマルトース第二鉄を 1 日 1 回反復静脈内投与（11～43 mg Fe/kg）すると、高用量では GD 7 に比べて GD 20 における鉄の曝露量が 2.1 倍となり、反復投与により蓄積する傾向を示した。

（2） 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。

鉄と糖の複合体のうち、鉄の保持が弱い複合体では、血液中で鉄が分離し、血中でトランスフェリンと相互作用する挙動を示すとされている。一方で、デキストラン鉄のように鉄を強く保持する複合体では、静脈内投与後に血液中では鉄が分離せず、細網内皮系の細胞に取り込まれてから鉄と糖が分離し、分離した鉄は直ちにタンパク質と結合し、ヘモジデリンやフェリチンといった生理学的な鉄の貯蔵形態となるか、輸送形態であるトランスフェリンになる [1)]。生体内挙動に影響する鉄を保持する強さは、複合体の分子量と関係し、100 kDa を超える分子量であれば鉄を強く保持するとされる [1)]。

鉄とデルイソマルトースの複合体である本薬は、構成する糖の構造がわずかにデキストラン鉄と異なるものの、同じ鉄と糖の複合体であること、生体内挙動を決定する重要な物理化学的性質である複合体の分子量が類似し、100 kDa を超えていることから、生体内ではデキストラン鉄と同様の挙動を示すと考えられる。デキストラン鉄に関して、次の内容が報告されている。

- 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。

（3） 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、分布試験と同様の理由から、物理化学的性質が類似するデキストラン鉄と同様の挙動を示すと考えられ、エンドリソソーム内

で分離し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。

（4） 排泄

ABT-870 を用いて実施したイヌの排泄試験では、ABT-870 投与群（静脈内投与 0.7 及び 2.9 mg Fe/kg）の尿中排泄率は 3～8%であった。

（5） 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。

2.6.4.2 分析法

ラット（[redacted]-103505 試験、資料番号 4.2.2.1-1、評価資料）及びウサギ（[redacted]-103507 試験、資料番号 4.2.2.1-2、評価資料）血清中の Fe^{2+}/Fe^{3+}の定量には比色法を用いた。この定量には、abcam の鉄測定キットを使用した。分光光度計で 593 nm での吸光度を測定し、700 nm における値を減算した。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（[redacted]06546_2 試験、資料番号 4.2.2.1-3、評価資料）及び尿中（[redacted]06546-01 試験、資料番号 4.2.2.1-4、評価資料）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。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ABT-870、 IS* （スクロース鉄）、塩化第二鉄を雄性イヌに単回静脈内投与後の血清中鉄濃度（試験番号[redacted]03-121、資料番号 4.2.2.5-1、評価資料）

雄性 Beagle イヌに ABT-870、 IS* 及び塩化第二鉄を単回静脈内投与した時の血清中鉄濃度について評価した（各 n=2）。ABT-870 と IS* は 0.7 及び 2.9 mg Fe/kg の投与量で、塩化第二鉄は 0.7 mg Fe/kg の投与量で静脈内投与し、投与後 1、8、24 時間の血清中鉄濃度を測定した（コントロール群には 5% dextrose を投与した）。

コントロール群における血清中鉄濃度は 1.71～3.36 µg/mL であったが、ABT-870 の 2.9 mg Fe/kg 投与後 1 時間では 9.95 µg/mL、 IS* の 2.9 mg Fe/kg 投与後 1 時間では 21.83 µg/mL となり、コントロール群より高い傾向を示した。いずれの群も、時間経過に伴い血清中鉄濃度は低下し、投与後 24 時間にはコントロール群と同程度となった。同時に検討した尿中鉄排泄率は ABT-870 群が IS* 群の約 2 倍であり（2.6.4.6.1 項参照）、ABT-870 群で血清中鉄濃度が IS* 群より低かったのは、尿中鉄排泄率が高かったことと相関していると考えられた。

表 2.6.4.3.1-1 ABT-870、 IS* 及び塩化第二鉄を雄性イヌに静脈内投与後の血清中鉄濃度

投与群	投与量	Time (hr)	Serum Fe (μg/mL)
Control（5% dextrose）	0 mg Fe/kg	1	2.88±0.38
		8	1.71±0.45
		24	3.36±0.50
ABT-870	0.7 mg Fe/kg	1	2.65±0.04
		8	2.66±0.06
		24	3.74±0.95
	2.9 mg Fe/kg	1	9.95±1.26
		8	3.96±1.38
		24	3.12±0.68
IS*	0.7 mg Fe/kg	1	4.69±1.48
		8	3.44±0.20
		24	3.12±0.41
	2.9 mg Fe/kg	1	21.83±2.74
		8	4.50±0.01
		24	3.23±0.27
塩化第二鉄	0.7 mg Fe/kg	1	5.03±0.05
		8	2.45±0.20
		24	2.71±0.29

［4.2.2.5-1 7.4 項 Table を改変］

2.6.4.3.2 ラットを用いた生殖発生毒性試験における薬物動態（試験番号[redacted]-103501、資料番号 4.2.3.5.1-1、評価資料）

雌雄 SD ラットにデルイソマルトース第二鉄を 1 日 1 回反復静脈内投与した時の薬物動態を評価した（各 n=4）。雄には 2、6 及び 19 mg Fe/kg の用量で 42 日間（交配前に 28 日間）投与し、day 0（投与初日）及び day 27（交配日）の血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度を測定した。雌には 3、11、32 mg Fe/kg の用量で 32～40 日間［交配前 14 日間～交配～GD 17］投与し、day 14（交配日）及び GD 17 の血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度を測定した。測定時点はいずれも投与前及び投与後 0.25、0.5、1、1.5、3、12 時間とした。血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は概ね定量下限の 5.60 μg/mL 未満であり、最高値（平均値）は 8.02 μg/mL（雌 32 mg Fe/kg 投与群 day 14 の 0.5 時間時点）であった。なお、32 mg Fe/kg 投与群の胎児 1 例（7.40 μg/mL）を除くと、いずれの群においても胎児の血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は定量下限未満であった。

2.6.4.3.3 ウサギを用いた生殖発生毒性試験における薬物動態（試験番号[redacted]-103502、資料番号 4.2.3.5.2-1、評価資料）

雌性ウサギ（New Zealand White）にデルイソマルトース第二鉄を 11、25 及び 43 mg Fe/kg の用量で、GD 7～GD 20 の間 1 日 1 回反復静脈内投与した時の薬物動態を評価した（各 n=3～4）。母動物の投与初日（GD 7）と最終日（GD 20）の投与前及び投与後 0.25、0.5、1、1.5、3、12 時間後、並びに GD 21 の胎児の血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度を測定した。

投与前の血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は、全群で定量下限（2.80 μg/mL）未満であった。血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は投与量に応じて増加したが、消失相が十分確認できなかったため、いずれの群においても半減期や消失パラメータ（クリアランス、分布容積）は算出できなかった。また、11 mg Fe/kg 投与群の投与最終日（GD 20）は、ほとんどの個体・時間点で定量下限を下回ったため、TK パラメ

ータを算出することはできなかった。AUC_{last}は投与量とともに増加した。25 mg Fe/kg 投与群では反復投与による影響は認められなかったが、43 mg Fe/kg 投与群では GD 20 の AUC_{last}は GD 7 より増加しており、反復投与によって蓄積する傾向が認められた。いずれの投与群も GD 21 の胎児血清中の Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は定量下限未満であった。

表 2.6.4.3.3-1 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した後の薬物動態パラメータ

	GD 7		GD 20	
投与量 (mg/kg)	C_0 (μg/mL)	AUC_{last} (μg·hr/mL)	C_0 (μg/mL)	AUC_{last} (μg·hr/mL)
11	4.37	8.66	NR	NR
25	7.72	40.3	6.73	40.2
43	14.8 [a]	95.3 [a]	20.5 [a]	198 [a]

平均値（n=4）、NR：Not reportable、C_0：initial concentration
投与前は全例が定量下限（2.80 μg/mL）未満
a：平均値（n=3）

［4.2.3.5.2-1 Text Table 1 を改変］

2.6.4.4 分布

デルイソマルトース第二鉄に対する非臨床分布試験は実施していない。デルイソマルトース第二鉄とデキストラン鉄は共通の製造工程に基づく非常に類似した物理化学的性質を有するため、デキストラン鉄の分布に関する知見は本剤にも適用できると考えられる。以下にデキストラン鉄の分布について説明する。

2.6.4.4.1 文献情報：ラットにおけるデキストラン鉄の分布

Tipnis ら[2)]は、ラットにデキストラン鉄 100 mg/kg を 7 日間反復腹腔内投与した。コントロール群（生理食塩液投与）と比較して、肝臓（3084 vs 105 μg/g）及び心臓（471 vs 80 μg/g）の鉄濃度が著しく増加することが確認された。鉄は肝実質細胞及びクッパー細胞、心臓ではマクロファージに集積した。

Pechet ら[3)]は、ラットにデキストラン鉄（Imferon）を 0.02 又は 0.08 mg Fe/g で週 3 回、2 週間～7 ヵ月間反復筋肉内投与した（総投与量は 0.2～1.2 mg Fe/g）。鉄は最初に細網内皮系及び肝実質細胞に分布した。総投与量 0.4 mg Fe/g 以上の用量では、膵臓及び心臓にも鉄が分布することが確認された。コントロール群（デキストラン投与）の肝臓及び膵臓の鉄量はそれぞれ 36～72 mg/100g と 0 mg/100 g であったが、デキストラン鉄投与群では、筋肉内投与後それぞれ 117～629 mg/100 g 及び 8～44 mg/100 g となり、鉄濃度の増加が認められた。

Legssyer ら[4)]は、ラットにデキストラン鉄を 4 週間（鉄としての総投与量 110 mg）反復腹腔内投与した。コントロール群と比較して、肝臓（4490 vs 187.7 μg/g tissue）、脾臓（5333 vs 466.4 μg/g tissue）、心臓（54.7 vs 26.8 μg/g tissue）で鉄含有量の増加が認められた。一方、脳の鉄の含有量に変化は認められなかった。なお、デキストラン鉄以外の静注鉄剤についても検討したところ、同様の結果であった。

2.6.4.4.2 文献情報：ブタにおけるデキストラン鉄の分布

Thoren-Tolling ら[5]は、出生直後のブタにデキストラン鉄 200 mg Fe^{3+}を経口投与した。投与後 2～24 時間では鉄は主に小腸や腸間膜及び全身のリンパ節に分布し、投与後 3～7 日では肝臓及び脾臓の鉄量が増加した。その後、各組織への集積は徐々に低下し、投与 25 日後にはほとんど認められなくなった。また、デキストラン鉄 200 mg Fe^{3+}を筋肉内投与したとき、投与後 7 日においても肝臓、脾臓、腸間膜及び全身のリンパ節への集積が認められた。

Caperna ら[6]は、出生直後のブタにデキストラン鉄 50 mg Fe/kg を筋肉内投与し、肝細胞、クッパー細胞及び内皮細胞への集積を検討した。投与後 1 日の鉄濃度はコントロール動物と比較して、それぞれ 5、62 及び 54 倍であった。デキストラン鉄投与後の各細胞のフェリチン濃度は投与後 1 又は 5 日に最大となり、投与後 10 日には減少した。フェリチン及びフェリチンと結合した鉄濃度は肝細胞よりクッパー細胞及び内皮細胞で高かったが、肝臓に占める各細胞の割合を元に算出したところ、投与後 1 又は 5 日の肝臓中鉄のうち 30～40%が肝細胞に存在していた。

2.6.4.4.3 文献情報：胎児及び胎盤移行性

Djaldetti ら[7]は、妊娠 10 日のマウスに ^{55}Fe-デキストラン鉄（Imferon）1.7 mg を腹腔内投与した。妊娠 12～15 日の胎児の肝臓及び血液に放射能（^{55}Fe）が検出された。

Takahashi ら[8]は、妊娠 18 日のラットに ^{59}Fe-デキストラン鉄を単回静脈内投与（3.7 mg Fe）した。投与後 240 分までに胎児に移行した放射能（^{59}Fe）は投与量の 0.055%であった。

Beliles ら[9]は、妊娠動物にデキストラン鉄を反復投与した時の組織分布について検討した。妊娠後期（妊娠 26、28、30 日）のウサギにデキストラン鉄 50 mg Fe/kg を 3 回反復静脈内投与したとき、母体と胎児の肝臓と腎臓の鉄濃度は著しく増加したが、分娩直後から有意に低下し、出生後 6 週間の時点では、コントロール動物（生理食塩液投与）の出生児と同等となった。妊娠 17、18、19 及び 20 日のラットにデキストラン鉄 200 mg Fe/kg を 4 回反復静脈内投与したとき、胎児の肝臓の鉄濃度は分娩時に増加したが、出生後 4 週間で正常範囲に戻った。

Cotes ら[10]は母体投与後の胎児における鉄の分布を、サルを用いて検討した。妊娠中のサルに ^{59}Fe-デキストラン鉄（約 32～105 mg Fe /kg）の持続静脈内投与を 1 回行い、母体及び胎児における分布を妊娠 133～148 日（投与後 1-5 週間）に確認した。^{59}Fe-デキストラン鉄を投与後、母体に投与された鉄の 0.28～4.5%（0.95-11.5 mg）が胎児に移行した。母動物の細網内皮系への集積が多く、胎児組織への集積はわずかであった。

2.6.4.5 代謝

デルイソマルトース第二鉄に関する非臨床代謝試験は実施していない。デルイソマルトース第二鉄とデキストラン鉄は共通の製造工程に基づく非常に類似した物理化学的性質を有するため、デキストラン鉄の代謝に関する知見は本剤にも適用できると考えられる。デキストラン鉄は静脈内投与後、マクロファージのエンドサイトーシスによって主に肝臓及び脾臓の細網内皮系細胞に速やかに取り込まれ、エンドリソソーム内で鉄が分離する[11]。分離した鉄はフェリチン又はトランスフェリンに結合され、その後ヘモグロビンの構成要素として赤血球合成に利用されるか、又は貯蔵鉄となる。デルイソマルトース第二鉄は製剤中での鉄とデルイソマルトースとの結合が強

いことから [12]、血中ではほとんど分離せずに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。なお、分離した鉄は、必要に応じて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 [1, 11]。

生体内における鉄の取り込み、分布及び排泄メカニズムを図 2.6.4.5-1 に示す。

通常、成人は体内に 3〜4 g の鉄を含有している。健康成人では、汗や尿、消化管上皮細胞の剥離、月経による出血などにより 1 日平均 1〜2 mg の鉄喪失があり、この喪失量に相当する鉄を食事から摂取する必要がある [13]。第二鉄（Fe^{3+}）は第二鉄還元酵素によって第一鉄（Fe^{2+}）に還元され、二価金属輸送体と結合した後、十二指腸及び小腸の上部空腸の上皮細胞から吸収される。生体内の鉄は赤血球のヘモグロビンや肝実質細胞、網内系マクロファージ、骨髄などに存在している。

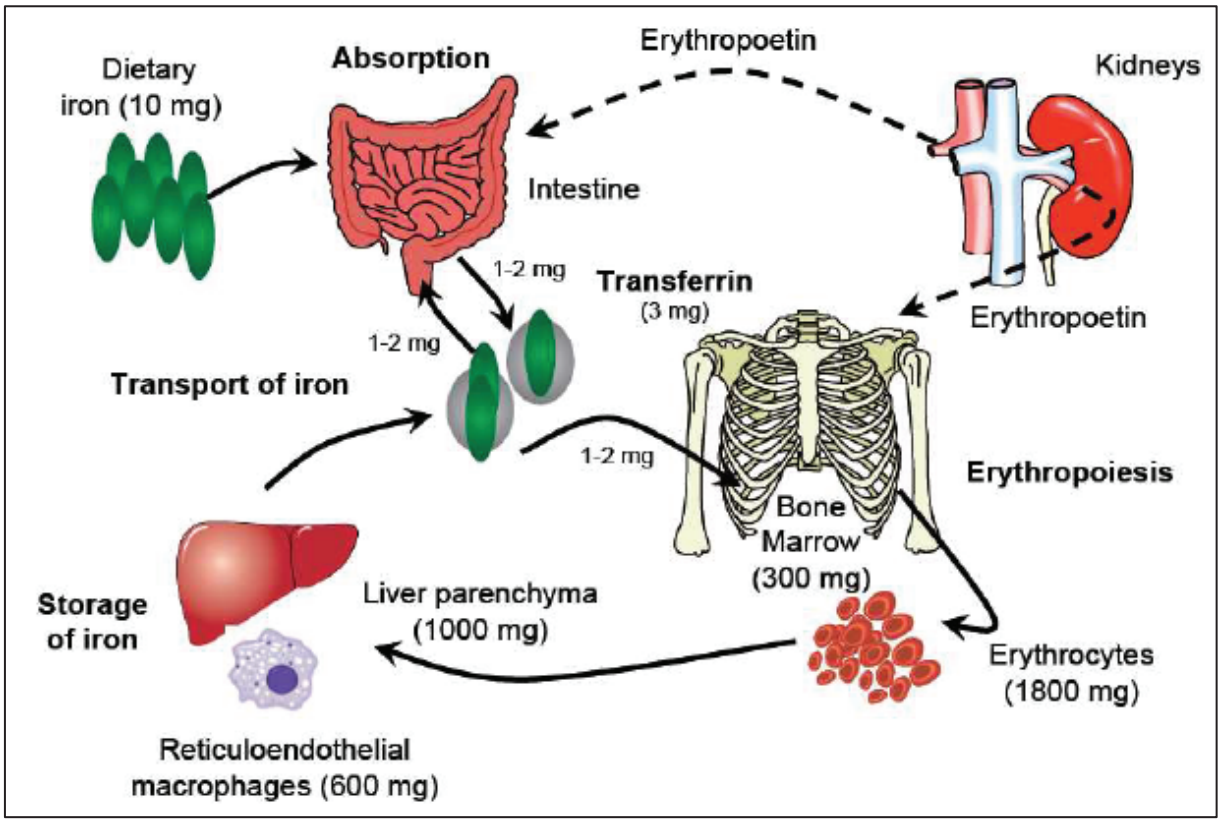


図 2.6.4.5-1　生体内における鉄の主な輸送経路（鉄代謝）[1)]

図中に一般的な健康成人における各組織の鉄含量と 1 日あたりのおよその変化量を示した。

非ヘモグロビン関連鉄は、フェリチンと細胞内複合体を形成し、主に肝細胞、骨髄及び脾臓に存在する。消化管から吸収された鉄や、細胞内貯蔵から放出された鉄は、膜貫通タンパク質であるフェロポーチンを介して血漿に輸送され、トランスフェリンと結合して骨髄に輸送され赤血球合成に利用される。老化した赤血球は細網内皮系のマクロファージによって破壊され、取り出された鉄の大部分は再び血管内に輸送されてトランスフェリンと結合し、生体内で再利用される。

細胞間鉄輸送は、鉄に高い親和性で結合し、生理学的条件下で可溶化する血漿タンパク質であるトランスフェリンによってコントロールされており、トランスフェリンに結合した鉄は、細胞

の表面にあるトランスフェリン受容体に結合しエンドサイトーシスによって細胞内に移動する。細胞内の酸性条件によって結合体は乖離し、鉄は細胞質に遊離され、フェリチンと結合する。

赤血球合成には、主に赤血球の産生に関わる骨髄及び様々なモジュレーター器官が関与する。例えば、腎臓は、低酸素状態で血液の酸素運搬能力を高めるためにエリスロポエチンを分泌して赤血球合成を亢進させる[14]。また、低酸素状態のマウス小腸では、Hypoxia inducible factor 2α の発現が増加し、鉄の腸管吸収が亢進するとの報告がある[15, 16]。ヘモグロビンは、生体内における鉄の最大の貯蔵器官であり、ヘモグロビンの構成要素として赤血球合成に利用される前の鉄は、骨髄への送達のために大部分がトランスフェリンに結合している。肝臓のホルモンであるヘプシジンもモジュレーターとして機能し、フェロポーチンによる鉄の放出を阻害することによって鉄の恒常性を調節している。ヘプシジンの発現は鉄濃度、炎症性刺激、赤血球鉄の必要性及び低酸素症によって調節されているとの報告がある[13]。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ABT-870、 IS* （スクロース鉄）、塩化第二鉄を雄性イヌに静脈内投与後の鉄の尿中排泄（試験番号 [redacted]03-121、資料番号 4.2.2.5-1、評価資料）

雄 Beagle イヌに ABT-870、 IS* （スクロース鉄）及び塩化第二鉄を単回静脈内投与した時の尿中鉄排泄について評価した（各 n=2）。ABT-870 と IS* は 0.7 及び 2.9 mg Fe/kg の投与量で、塩化第二鉄は 0.7 mg Fe/kg の投与量で静脈内投与し、投与後 0～8 時間及び 8～24 時間における尿中への鉄排泄量を測定した。尿が排泄されなかった ABT-870 群の 1 例（0.7 mg Fe/kg）を除いて、鉄製剤を投与したすべてのイヌで鉄が尿中に排泄され、投与した鉄に対する尿中に排泄された鉄の割合（尿中排泄率）は、0.7 mg Fe/kg の投与量では ABT-870 群及び IS* 群において同等（3～4%）で、塩化第二鉄群（<1%）よりやや高かった。2.9 mg Fe/kg の投与量では、ABT-870 群（7～8%）は IS* 群（4～5%）の約 2 倍であった。

2.6.4.6.2 文献情報：デキストラン鉄を雌性サルに静脈内投与後の尿中排泄

Cotes ら[10]は雌性サル（妊娠、非妊娠、各 n=1）にデキストラン鉄（Imferon）を静脈内投与後の排泄について検討した。^{59}Fe-Imferon を 100 mg Fe/kg で静脈内投与後 3 日間の鉄の総尿中排泄率は 0.14～0.15%であった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用に関する臨床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。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当試験なし。

2.6.4.9 考察及び結論

デルイソマルトース第二鉄及びABT-870の薬物動態について、動物やヒト試料を用いた検討に加え、物理化学的性質が類似すると考えら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いる。デキストラン鉄の分布については、以下のような知見が報告されており、デルイソマルトース第二鉄も同様の分布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、リンパ節などへの分布も認められた。一方、脳への移行性は小さいと考えられた。
- 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。

デルイソマルトース第二鉄の代謝については試験を実施しなかった。分布試験と同様の理由から、デルイソマルトース第二鉄はデキストラン鉄と同様の挙動を示すと推察される。デキストラン鉄は、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。遊離された鉄は、トランスフェリンと結合し、骨髄へと運搬されてヘモグロビンの構成要素として赤血球合成に利用されるか、貯蔵鉄となる。老化した赤血球はマクロファージによって破壊され、ヘモグロビンから取り出された鉄の大部分は再び血管内に輸送され、トランスフェリンと結合して生体内で再利用される。

イヌ試験では、ABT-870を静脈内投与した時の排泄について評価した。ABT-870は　IS*　と比較して尿中に多くの遊離鉄が排泄された。

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。

2.6.4.10 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

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

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＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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. Djaldetti M, Notti I, Fishman P, Bessler H. Transfer of iron-dextran across the placenta. Acta Haematol. 1975;53:292-9. ＜資料番号 4.3-14＞

8. 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＞

9. Beliles RP, Palme AK. The effect of massive transplacental iron loading . Toxicology. 1975;5:147-58. ＜資料番号 4.3-15＞

10. 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＞

11. 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＞

12. 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＞

13. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell. 2004;117:285-97. ＜資料番号 4.3-16＞

14. Raja KB, Pippard MJ, Simpson RJ, Peters　TJ. Relationship between erythropoiesis and the enhanced intestinal uptake of ferric iron in hypoxia in the mouse. Br J Haematol. 1986;64:587-93. ＜資料番号 4.3-17＞

15. Matak P, Zumerle S, Mastrogiannaki M, Balkhi SE, Delga S, Mathieu JRR, et al. Copper deficiency leads to anemia, duodenal hypoxia, upregulation of HIF-2α and altered expression of iron absorption genes in mice. PLoS One. 2013;8:e59538. ＜資料番号 4.3-18＞

16. Latunde-Dada GO, Xiang L, Simpson RJ, McKie AT. Duodenal cytochrome b (Cybrd 1) and HIF-2α expression during acute hypoxic exposure in mice. Eur J Nutr. 2011;50:699-704.
＜資料番号 4.3-19＞

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 5
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 6
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 8
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 8
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 8
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 8
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 8
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 8
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 8
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 8
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 9
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 10
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 10
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 10
2.6.5.17 参考文献 10

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ferric derisomaltose、ABT-870

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
分析法/バリデーション	比色定量		[redacted][a]（アメリカ）	[redacted]-103505	4.2.2.1-1（評価資料）
	比色定量		[redacted][a]（アメリカ）	[redacted]-103507	4.2.2.1-2（評価資料）
	ICP 発光分光分析法		[redacted]（アメリカ）	[redacted]06546_2	4.2.2.1-3（評価資料）
	ICP 発光分光分析法		[redacted]（アメリカ）	[redacted]06546-01	4.2.2.1-4（評価資料）
吸収	イヌ	静脈内	[redacted][b]（アメリカ）	[redacted]03-121	4.2.2.5-1（評価資料）
	ラット	静脈内	[redacted][a]（アメリカ）	[redacted]-103501	4.2.3.5.1-1（評価資料）
	ウサギ	静脈内	[redacted][a]（アメリカ）	[redacted]-103502	4.2.3.5.2-1（評価資料）
分布	該当試験なし				
代謝	該当試験なし				
排泄	イヌ	静脈内	[redacted][b]（アメリカ）	[redacted]03-121	4.2.2.5-1（評価資料）
薬物相互作用	該当試験なし				

a：現在の[redacted]
b：現在の[redacted]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

バリデーション試験（1/2）

被験物質：ferric derisomaltose

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲（μg/mL）	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
ラット血清	Fe^{2+}/Fe^{3+}	比色定量	5.60～60.00	選択性：10個体のブランク血清で確認 直線性：真度±20%以内（定量下限は±25%以内） 定量下限：5.60 μg/mL 日内及び日間変動：真度±20%以内（定量下限は±25%以内）、精度20%以下（定量下限は25%以下） 希釈：66.67倍希釈で影響なし 血清中安定性確認：室温20時間20分 凍結（−70°C）・融解（室温）6回繰り返し 凍結（−70°C）210 日間	[redacted]-103505	4.2.2.1-1 （評価資料）
ウサギ血清	Fe^{2+}/Fe^{3+}	比色定量	2.80～40.00	選択性：10個体のブランク血清で確認 直線性：真度±20%以内（定量下限は±25%以内） 定量下限：2.80 μg/mL 日内及び日間変動：真度±20%以内（定量下限は±25%以内）、精度20%以下（定量下限は25%以下） 希釈：133.33倍希釈で影響なし 血清中安定性確認：室温20時間 凍結（−70°C）・融解（室温）6回繰り返し 凍結（−70°C）225 日間	[redacted]-103507	4.2.2.1-2 （評価資料）

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

バリデーション試験（2/2）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲（μg/mL）	バリデーション結果	試験番号	CTD記載箇所
イヌ血清	Total Iron	ICP 発光分光分析法	1.00～15.0	直線性：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：1 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内）、精度15%以下（定量下限は20%以下） 希釈：5倍 マトリックス効果：10個体、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 血清中安定性確認：室温25時間 凍結（−20°C）・融解（室温）6回繰り返し 凍結（−20°C）13日間	[redacted]06546_2	4.2.2.1-3 （評価資料）
イヌ尿	Total Iron	ICP 発光分光分析法	0.1～5.0	直線性：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：0.1 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内）、精度15%以下（定量下限は20%以下） 希釈：50倍 マトリックス効果：8個体、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 尿中安定性確認：室温26時間 凍結（−80°C）・融解（室温）6回繰り返し 凍結（−80°C）32日間	[redacted]06546-01	4.2.2.1-4 （評価資料）

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 イヌに単回投与後の血清中鉄濃度

被験物質：ABT-870
CTD における記載箇所：4.2.2.5-1
試験番号：[redacted]03-121

動物種		イヌ/ Beagle					
性別（雄/雌）/ 動物数		雄/2					
摂餌条件		投与前絶食（一晩）、投与後 8 時間に摂餌、飲水自由					
溶媒/投与形態		5% dextrose					
投与物質 / 投与方法		ABT-870 / 静脈内投与			IS* / 静脈内投与		$FeCl_3$ / 静脈内投与
投与量（mg Fe/kg）		0	0.7	2.9	0.7	2.9	0.7
試料		血清					
鉄濃度 [a]（μg/mL）	1 hr	2.88	2.65	9.95	4.69	21.83	5.03
	8 hr	1.71	2.66	3.96	3.44	4.50	2.45
	24 hr	3.36	3.74	3.12	3.12	3.23	2.71

IS* ：スクロース鉄
a：平均値（n=2）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラットを用いた生殖発生毒性試験（トキシコキネティクス試験）

被験物質：ferric derisomaltose
CTD における記載箇所：4.2.3.5.1-1
試験番号：[redacted]-103501

動物種	ラット（SD）					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄/ 4			雌/ 4		
摂餌条件	非絶食					
溶媒/投与形態	生理食塩液					
投与方法	1 日 1 回反復静脈内投与、 42 日間（交配前に最低 28 日間投与）			1 日 1 回反復静脈内投与、 32～40 日間（交配前 14 日間～交配～GD17）		
投与量（mg Fe/kg）	2、6、19			3、11、32		
試料	血清					
測定（対象）物質	Fe^{2+}/Fe^{3+}					
測定法	比色定量					
	測定日	測定時間	平均値 ± SD	測定日	測定時間	平均値 ± SD
	Day 0 [a]	0.25 hr	2 mg/kg：4.27 ± 5.31	Day 14 [a] （交配日）	0.25 hr	32 mg/kg：7.36 (n=2)
			19 mg/kg：4.87 ± 3.38		0.5 hr	32 mg/kg：8.02 ± 1.59
		0.5 hr	19 mg/kg：1.80 ± 3.59		1 hr	11 mg/kg：1.68 ± 3.37
		1 hr	19 mg/kg：3.50 ± 4.11			32 mg/kg：3.39 (n=2)
	Day 27 [a] （交配日）	0.25 hr	19 mg/kg：3.03 ± 3.50		1.5 hr	32 mg/kg：3.11 ± 3.60
		0.5 hr	19 mg/kg：2.56 ± 5.11	GD 17	0.25 hr	32 mg/kg：3.09 (n=2)
					12 hr	3 mg/kg：7.00 ± 14.0

GD：妊娠日齢　a：投与初日を 0 日目として起算（交配日は雄が Day 27、雌が Day 14）、要約統計量は定量下限（5.60 µg/mL）未満の個体の値を 0 として算出した
母動物について表中に示した測定時間以外は全個体で定量下限未満
胎児については 32 mg Fe/kg 投与群の胎児 1 例（7.40 µg/mL）を除くと、いずれの群においても胎児の血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は定量下限未満

2.6.5.4.2　ウサギを用いた生殖発生毒性試験（トキシコキネティクス試験）

被験物質：ferric derisomaltose
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-1
試験番号：[redacted]-103502

動物種	ウサギ（New Zealand White）					
性別（雄/雌）/ 動物数	雌/4		雌/4		雌/3	
摂餌条件	非絶食					
溶媒/投与形態	生理食塩液					
投与方法	静脈内投与、1 日 1 回、GD 7～20					
投与量（mg Fe/kg）	11		25		43	
試料	血清					
測定（対象）物質	Fe^{2+}/Fe^{3+}					
測定法	比色定量					
PK パラメータ	GD 7	GD 20	GD 7	GD 20	GD 7	GD 20
C_0 （μg/mL）	4.37 ± 0.0563	NR	7.72 ± 0.458	6.73 ± 1.47	14.8 ± 0.600	20.5 ± 3.80
C_{max} （μg/mL）	5.66 ± 2.26	NR	9.04 ± 3.47	7.62 ± 2.74	15.8 ± 4.70	21.5 ± 4.6
t_{max} （hr）	0.88 ± 0.72	NR	3.3 ± 5.8	0.38 ± 0.14	0.30 ± 0.10	0.80 ± 0.60
AUC_{last} （μg·hr/mL）	8.66 ± 3.49	NR	40.3 ± 49.0	40.2 ± 29.2	95.3 ± 22.4	198 ± 39.7

各値は平均値± SD
C_0：initial concentration 、GD：妊娠日齢、NR：血漿中濃度が定量下限（2.80 μg/mL）未満の測定時点が多かったため算出不能

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当試験なし。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当試験なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.4 項参照。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当試験なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当試験なし。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当試験なし。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当試験なし。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当試験なし。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1　イヌに単回投与後の尿中排泄率

被験物質：ABT-870
CTD における記載箇所：4.2.2.5-1
試験番号：[redacted]03-121

動物種		イヌ/ Beagle					
性別（雄/雌）/ 動物数		雄/2					
摂餌条件		投与前絶食（一晩）、投与後 8 時間に摂餌、飲水自由					
溶媒/投与形態		5% dextrose					
投与物質 / 投与方法		ABT-870 / 静脈内投与			IS* / 静脈内投与		$FeCl_3$ / 静脈内投与
投与量（mg Fe/kg）		0	0.7	2.9	0.7	2.9	0.7
試料		尿					
鉄の尿中排泄率（%）[a]							
0-8 hr	個体 1	— [b]	2.89	6.98	0.42	3.63	0.00 [b]
	個体 2	0.00	— [b]	0.00 [b]	2.96	0.00 [b]	0.02
8-24 hr	個体 1	0.00	0.50	0.37	3.55	0.91	0.40
	個体 2	0.00	— [b]	8.06	0.59	4.18	0.15
0-24 hr	個体 1	— [c]	3.39	7.35	3.97	4.54	0.40
	個体 2	— [c]	— [b]	8.06	3.55	4.18	0.18

IS*　：スクロース鉄
a：投与した鉄に対する尿中の鉄量の割合　　b：尿排泄なし（尿排泄量 0 mL）　　c：尿中鉄排泄率の記載なし

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当試験なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当試験なし。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当試験なし。

2.6.5.17 参考文献

該当なし。