目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
GFAAS	graphite furnace atomic absorption spectrometry：黒鉛炉加熱原子吸光法
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
ICP-MS	inductively coupled plasma - mass spectrometry：誘導結合プラズマ質量分析
IDA	iron deficiency anemia：鉄欠乏性貧血
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
TBI	transferrin-bound iron：トランスフェリン結合鉄
TI	total iron：総鉄

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本剤は注射剤であり、静脈内投与するため、バイオアベイラビリティ、食事の影響及び生物学的同等性を検討する試験は実施していない。

臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤並びに臨床試験で用いた鉄分析方法について、以下に記載する。

2.7.1.1.1 臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤

NS-32 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。国内及び海外の臨床試験では、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（鉄濃度 100 mg/mL を 1 mL）、500 mg（鉄濃度 100 mg/mL を 5 mL）又は 1000 mg（鉄濃度 100 mg/mL を 10 mL）含有する製剤を使用した。また、国内の市販予定製剤は、デルイソマルトース第二鉄を鉄として 500 mg 又は 1000 mg 含有した製剤であり、国内の臨床試験で使用した 500 mg 及び 1000 mg の製剤と同一である。臨床試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1.1-1 国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の概要

国内/海外	相	試験番号	試験目的	剤形及び鉄としての含量
国内	第 I 相	PK-IDA-01	IDA 患者における薬物動態、薬力学及び安全性	注射剤（バイアル製剤） 100 mg、500 mg、1000 mg
	第 III 相	NS32-P3-01	過多月経に伴う IDA 患者における有効性及び安全性	注射剤（バイアル製剤） 500 mg、1000 mg
		NS32-P3-02	消化管障害に伴う IDA 患者における有効性及び安全性	
		NS32-P3-03	分娩後出血に伴う IDA 患者における有効性及び安全性	
海外	第 I 相	PK-IBD-01	IBD 患者における薬物動態（血清中及び尿中）並びに安全性	注射剤（アンプル製剤） 100 mg
		PK-IBD-02	IBD に伴う IDA 患者における薬物動態、薬力学及び安全性	注射剤（バイアル製剤） 500 mg
	臨床薬理（第 III 相）[a]	P-IDA-03 ECG substudy	IDA 患者における QTc 評価	注射剤（バイアル製剤） 1000 mg

IDA：鉄欠乏性貧血、IBD：炎症性腸疾患
a：P-IDA-03 ECG substudy 試験は、海外第 III 相臨床試験の一部として実施された。

2.7.1.1.2 臨床試験で用いた血清、尿及び乳汁中の鉄分析方法

国内臨床試験について、PK-IDA-01 試験では本剤投与後の血清中の総鉄（TI）及びイソマルトシド結合鉄（IBI）（以下、デルイソマルトース結合鉄）を、NS32-P3-03 試験では乳汁中の TI を、いずれも直接測定法を用いて測定した。

海外臨床試験について、PK-IBD-01 試験では血清中及び尿中の TI 及びトランスフェリン結合鉄（TBI）を、P-IDA-03 ECG substudy 試験では、本剤投与後の血清中の TI 及び IBI を、いずれも直接測定法を用いて測定した。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。試験ごとの分析方法を以下に示す。

表 2.7.1.1.2-1 臨床試験で用いた分析法の概要

	測定対象	分析法／機器	該当する臨床試験	試験番号	資料番号	評価／参考
血清	TI	ICP-MS	PK-IDA-01 P-IDA-03 ECG substudy	B175016B3-B	5.3.1.4-1	評価
		GFAAS	PK-IBD-01	2008-C/E-815 [a]	5.3.3.2-1	参考
				Batch 397	5.3.1.4-3	参考
	IBI	ICP-MS	PK-IDA-01 P-IDA-03 ECG substudy	175016B/4	5.3.1.4-2	評価
	TBI	ADVIA	PK-IBD-01	2008-C/E-815 [a]	5.3.3.2-1	参考
	血清鉄	分光光度法 [b]	PK-IBD-02	-	-	-
尿	TI	GFAAS	PK-IBD-01	2008-C/E-815 [a]	5.3.3.2-1	参考
	TBI	ADVIA	PK-IBD-01	2008-C/E-815 [a]	5.3.3.2-1	参考
乳汁	TI	ICP-MS	NS32-P3-03	F219-0001	5.3.1.4-4	評価

TI：総鉄、IBI：デルイソマルトース結合鉄、TBI：トランスフェリン結合鉄
ICP-MS：誘導結合プラズマ質量分析、GFAAS：黒鉛炉加熱原子吸光法
a：PK-IBD-01 試験の Clinical Trial Report 16.1.6 に添付
b：血清鉄を間接的に測定

（1） PK-IDA-01 試験／P-IDA-03 ECG substudy 試験

PK-IDA-01 試験及び P-IDA-03 ECG substudy 試験では、血清中の TI を誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）により測定した。また、固相抽出（SPE）カラムを通過した血清を ICP-MS で測定することで、血清中 IBI（治験総括報告書では NTBI と表記）を算出した。血清中 TI 及び IBI 濃度測定法のバリデーションの概要を表 2.7.1.1.2-2 に示す。TI と IBI の定量範囲はそれぞれ 0.5～250 μg/mL 及び 4～400 μg/mL であった。TI については 2 倍希釈が定量精度に影響しないことを確認した。IBI の算出にあたっては、SPE による体積変動と本剤の回収率を用いて補正した。これらの試験においては、TI から IBI を減じて TBI を算出した（TBI=TI-IBI）。

表 2.7.1.1.2-2 ICP-MS による血清中鉄濃度測定のバリデーションの概要

	定量範囲	希釈倍率	真度（%）	精度（%）	資料番号
TI	0.5～250 μg/mL	2 倍	−7.10～−5.30	1.72～7.70	5.3.1.4-1
IBI	4～400 μg/mL	-	−6.50～9.70	5.70～12.8	5.3.1.4-2

TI：総鉄、IBI：デルイソマルトース結合鉄
真度=（定量値−理論値）/理論値×100
精度=（標準偏差/平均値）×100

（2） PK-IBD-01 試験

PK-IBD-01 試験では、血清及び尿中の TI は黒鉛炉加熱原子吸光分析法（GFAAS）により測定し、血清及び尿中の TBI は血液学検査装置 ADVIA を用いて測定した。概要を表 2.7.1.1.2-3 に示す。IBI は TI から TBI を減じて算出した（IBI=TI-TBI）。なお、治験総括報告書においては TBI を「free iron」、IBI を「bound iron」と記載している。

表 2.7.1.1.2-3 GFAAS 及び ADVIA による血清及び尿中鉄濃度測定のバリデーションの概要

		分析法／機器	定量範囲（μmol/L）	希釈倍率	真度	精度（%）	資料番号
血清	TI	GFAAS	7.3～113.1	30 倍	1.00～1.04	6.1～10.2	
	TBI	ADVIA	1.0～179.0	-	1.032～1.046	1.8	5.3.3.2-1
尿	TI	GFAAS	1.0～10.126	40 倍	0.922～0.983	6.0～9.6	5.3.1.4-3
	TBI	ADVIA	1.0～179.0	-	0.865～0.917	2.3～6.3	

TI：総鉄、TBI：トランスフェリン結合鉄、GFAAS：黒鉛炉加熱原子吸光法
真度= 定量値/理論値
精度=（標準偏差/平均値）×100

（3） PK-IBD-02 試験

PK-IBD-02 試験では、血清鉄定量用試薬を用い分光光度法により間接的に血清鉄を定量した。

（4） NS32-P3-03 試験

NS32-P3-03 試験では、乳汁中の鉄濃度を ICP-MS を用いて測定した。概要を表 2.7.1.1.2-4 に示す。定量下限は 0.01 mg/L であり、0.01～10 mg/L の範囲で直線性が認められた。なお、乳汁中には内因性の鉄が含まれるため、検量線試料及び一部の QC 試料（LLQC、LQC）の調製にはブランク乳汁ではなく超純水を使用した。また、乳汁中鉄濃度は 10 倍希釈で 100 mg/L まで測定可能であった。乳汁中の鉄は、濃度域によらず -15°C 以下で 92 日間安定であった。

表 2.7.1.1.2-4 ICP-MS による乳汁中鉄濃度測定のバリデーションの概要

	定量範囲	希釈倍率	真度（%）	精度（%）	資料番号
乳汁	0.01～10 mg/L	10 倍	96～107	0～15	5.3.1.4-4

真度=（定量値/理論値）×100
精度=（標準偏差/平均値）×100

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

バイオアベイラビリティ、食事の影響及び生物学的同等性を検討する試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.2.4 特別な試験 32
2.7.2.5 付録 34

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 $AUC_{0\text{-}t}$：0 時点から t 時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}\infty}$：0 時点から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-end}}$：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
C_{max}	maximal concentration：最高血漿中濃度
CL	total body clearance：全身クリアランス
CV	coefficient of variation：分散係数
GCV	coefficient of variation of the geometric mean：幾何変動係数
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
IDA	iron deficiency anemia：鉄欠乏性貧血
k_e	elimination rate constant：消失速度定数
NTBI	non-transferrin bound iron：非トランスフェリン結合鉄
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPS	per-protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
QTcB	QT interval corrected with Bazett’s formula：Bazett 法により補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia’s formula：Fridericia 法により補正した QT 間隔
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
$t_{1/2}$	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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本剤の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の評価に用いる臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。なお、本剤は鉄とイソマルトオリゴ糖の複合体であるため、ヒト生体試料を用いた *in vitro* での薬物代謝試験及び薬物間相互作用試験は実施していない。

国内第 I 相の PK-IDA-01 試験では、日本人鉄欠乏性貧血（IDA）患者を対象に本剤の単回投与後の血清中の PK 及び PD を検討した。海外第 I 相の PK-IBD-01 試験では、炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に本剤の単回投与後の血清中及び尿中の PK を検討した。また、海外第 I 相の PK-IBD-02 試験では、IBD に伴う IDA 患者を対象に本剤の単回投与後の血清中の PK 及び PD を検討した。

表 2.7.2.1-1 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 単回静脈内ボーラス投与：6 例 500 mg 単回静脈内ボーラス投与：6 例 750 mg 単回点滴静注：6 例 1000 mg 単回点滴静注：5 例	5.3.4.2-1 (2.7.6.2)	評価
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 単回静脈内ボーラス投与：12 例 200 mg 単回静脈内ボーラス投与：11 例	5.3.3.2-1 (2.7.6.1)	参考
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 単回静脈内ボーラス投与：8 例 1000 mg 単回点滴静注：7 例	5.3.4.2-2 (2.7.6.3)	参考

IDA：鉄欠乏性貧血、IBD：炎症性腸疾患

本剤の PK 検討では、PK-IDA-01 試験及び PK-IBD-01 試験における、血清中の総鉄（TI）、イソマルトシド結合鉄（IBI）（以下、デルイソマルトース結合鉄）及びトランスフェリン結合鉄（TBI）を評価した。PK-IDA-01 試験では TI 及び IBI の測定値から TBI を算出し、PK-IBD-01 試験では TI 及び TBI の測定値から IBI を算出した。なお、PK-IBD-02 試験では間接測定法により血清鉄濃度を測定しているため、直接測定法を用いている上記 2 試験との PK に関する比較は行っていない。

本剤の PD 検討では、PK-IDA-01 試験及び PK-IBD-02 試験での本剤投与後のヘモグロビン濃度、網状赤血球数、血清フェリチン値、総鉄結合能（TIBC）及びトランスフェリン飽和度（TSAT）を鉄補給効果の指標として評価した。各評価項目と鉄補給との関係を以下に示す。

ヘモグロビン濃度

鉄はヘモグロビンの構成要素であることから、血液中のヘモグロビン濃度を測定することにより、間接的に鉄の補給効果を評価することが可能である。ただし、網状赤血球が骨髄で生成され血液中に移動して赤血球に成熟するまでに数日を要することから、国内の鉄剤の適正使用による貧血治療指針 第 3 版（以下、国内ガイドライン）には、鉄欠乏状態の患者に鉄剤投与後、血液中のヘモグロビン濃度が正常化するには 6～8 週間程度が必要と記載されている [1)]。

網状赤血球数

網状赤血球数は循環血中の未熟赤血球の割合であり、鉄欠乏状態では赤血球産生低下のため網状赤血球数は減少している。国内ガイドラインでは、経口鉄剤投与後、数日で網状赤血球数の増加が認められ、2 週間で最高値に達すると報告されている [1)]。

血清フェリチン値

フェリチンは鉄貯蔵蛋白である。血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量とよく相関することから鉄欠乏状態及び鉄過剰状態の診断に用いられている。国内ガイドラインでは、血清フェリチン値 12 ng/mL 未満で鉄欠乏状態、500 ng/mL 超で鉄過剰状態と記載されている。また、静注された鉄は網内系に一旦取り込まれた後に貯蔵鉄とヘモグロビンに分配されるため、静注鉄剤投与直後の血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量を正確に反映しない。そのため、血清フェリチン値は投与終了 2 週後以降に測定するのが良いと記載されている [1)]。

総鉄結合能（TIBC）

TIBC は、主要な鉄輸送タンパク質であるトランスフェリンを飽和させるのに必要な鉄の量を示している。鉄貯蔵量が少ない場合、肝臓はトランスフェリンをより多く産生し、利用可能な鉄を最大限に利用しようとするため TIBC は異常高値を示す。

トランスフェリン飽和度（TSAT）

TSAT は鉄が結合しているトランスフェリンの割合であり、血清鉄／TIBC×100%で算出される。TSAT の低下は、赤血球産生への鉄供給不足のマーカーとなり、鉄利用の程度の間接的な指標として利用されている。様々な試験で鉄の漸増投与による TSAT の有意な増加が報告されている [2)]。

また、本項では臨床薬理試験に加え、以下の 2 試験の成績について示した。

- 本剤の QTc 間隔への影響について、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が、海外で実施された P-IDA-03 ECG substudy の結果を QTc 評価の参考として示した（2.7.2.3.5 項参照）。
- 本剤の乳汁中移行について、国内第 III 相臨床試験（NS32-P3-03 試験）にて、分娩後出血に伴う IDA 患者に本剤を投与したときの乳汁中鉄濃度を測定し、乳汁中への移行を検討した（2.7.2.4.1 項参照）。

臨床薬理の評価に用いた全臨床試験の概要を 2.7.2.5 付録 表 2.7.2.5-1 に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬理試験の要約

2.7.2.2.1.1 国内第 I 相：IDA 患者における単回投与試験（試験番号 PK-IDA-01 試験）

（資料番号 5.3.4.2-1、評価資料）

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ーラス投与し、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。

IDA 患者の選択基準は、ヘモグロビン濃度が女性で 9 g/dL 以上 12 g/dL 未満、男性で 9 g/dL 以上 13 g/dL 未満、血清フェリチン値が 25 ng/mL 未満、TIBC が 360 µg/dL 以上であり、IDA 以外の貧血患者は治験から除外した。

人口統計学的及びベースライン特性のデータは群間で類似していた。被験者 24 例の年齢中央値（範囲）は 44 歳（23～56 歳）であり、18 例（75%）が女性であった。

PK 及び PD の解析対象例数は、100、500 及び 750 mg 投与は各 6 例、1000 mg 投与は 5 例（点滴静注の途中に投与を中止した 1 例を除外）であった。

（1） 薬物動態

1） 総鉄（TI）

本剤投与後の血清中 TI 濃度（ベースライン補正値）は、おおむね静脈内ボーラス投与の場合 0.25～0.5 時間後まで、点滴静注の場合は 1.0 時間後まで上昇した後、一相性のゆるやかな消失を示した（図 2.7.2.2.1.1-1）。

血清中 TI（ベースライン補正値）の AUC 及び C_{max} は、100 mg から 1000 mg まで投与量の増加に伴い増加した（表 2.7.2.2.1.1-1）。t_{max} の中央値は、100 mg 及び 500 mg の静脈内ボーラス投与でそれぞれ 0.209 及び 0.250 時間、並びに 750 mg 及び 1000 mg の点滴静注ではいずれも 1.000 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、100 mg では 19.38 時間、1000 mg では 26.81 時間となり、投与量の増加により延長した。これは、低用量では血清中 TI 濃度が早期にベースラインまで低下したためと考えられた。CL（幾何平均値）は 0.05642～0.08000 L/hr、V_z（幾何平均値）は 1.940～2.475 L であり、投与量に依存しないと考えられた。AUC の幾何変動係数（GCV%）は 9.8%～22.3%、C_{max} で 10.8%～26.7%であり、被験者間変動は小さかった。

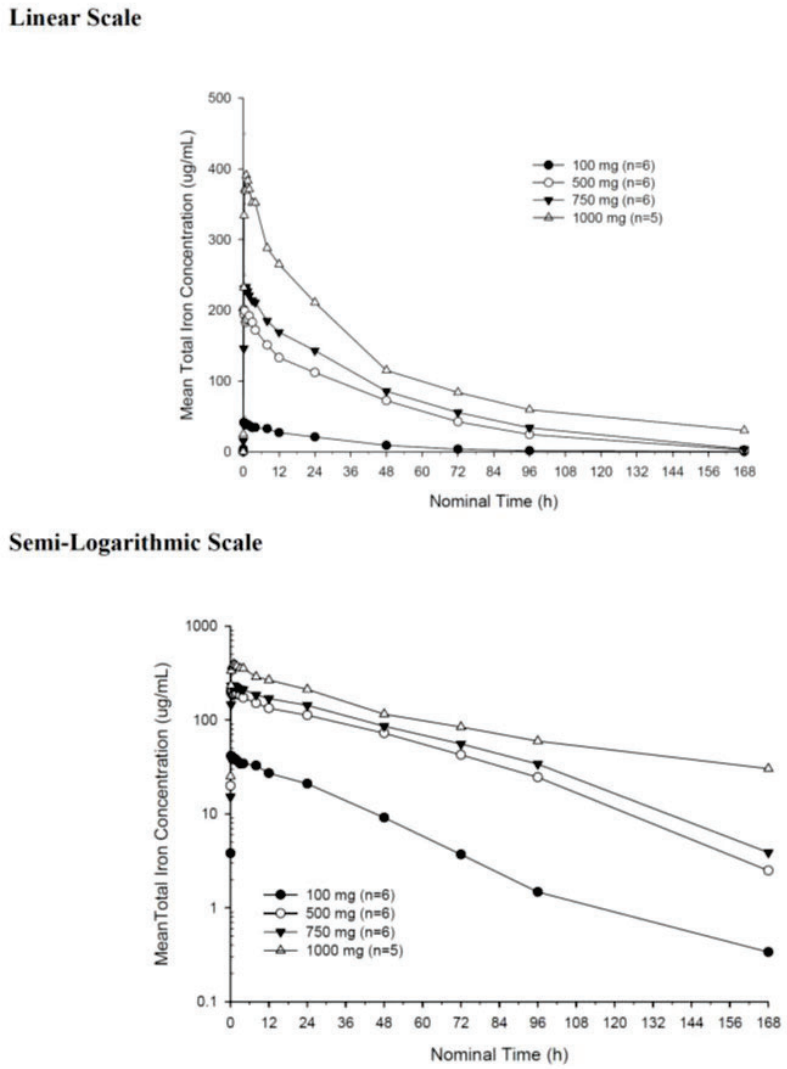


図 2.7.2.2.1.1-1 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TI 濃度推移（ベースライン補正値、平均値）（PK-IDA-01 試験）

［5.3.4.2-1 Figure 3 を引用］

表 2.7.2.2.1.1-1 IDA 患者に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（ベースライン補正値）（PK-IDA-01 試験）

用量	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	V_z (L)
100 mg	1249 (22.1)	1237 (22.3)	19.38 (21.5)	0.08000 (21.9)	41.955 (26.7)	0.209 (0.167, 0.500)	2.240 (31.9)
500 mg	8461 (9.8)	8375 (9.8)	22.77 (14.3)	0.05908 (9.9)	208.353 (14.1)	0.250 (0.167, 2.000)	1.940 (17.1)
750 mg	10640 (15.4)	10520 (15.5)	24.36 (7.2)	0.07043 (15.5)	239.230 (20.3)	1.000 (0.250, 1.500)	2.475 (17.7)
1000 mg	17730 [a] (20.4)	17080 (17.3)	26.81 [a] (12.8)	0.05642 [a] (20.4)	407.852 (10.8)	1.000 (0.250, 2.000)	2.182 [a] (9.7)

N=6（1000 mg は N=5）、幾何平均値 (GCV%)、t_{max} は Median (Min, Max)
CL：クリアランス
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

［5.3.4.2-1 Table 6 を引用］

2） デルイソマルトース結合鉄（IBI）

血清中 IBI 濃度は血清中 TI 濃度と同様の濃度推移を示した（図 2.7.2.2.1.1-2）。血清中 IBI（ベースライン補正値）の AUC 及び C_{max} は、血清中 TI と同様に、100 mg から 1000 mg まで投与量の増加に伴い増加した（表 2.7.2.2.1.1-2）。血清中 TI の大部分は IBI であり、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の IBI/TI 比（幾何平均値）は 0.69～1.17 であった。

t_{max}（中央値）は 0.334～1.500 hr であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 13.80～28.56 hr、CL（幾何平均値）は 0.06209～0.1153 L/hr、V_z（幾何平均値）は 1.934～2.560 L であり、投与量に依存しないと考えられた。AUC の GCV%は 15.0%～16.9%、C_{max} で 5.9%～17.1%であり、被験者間変動は小さかった。

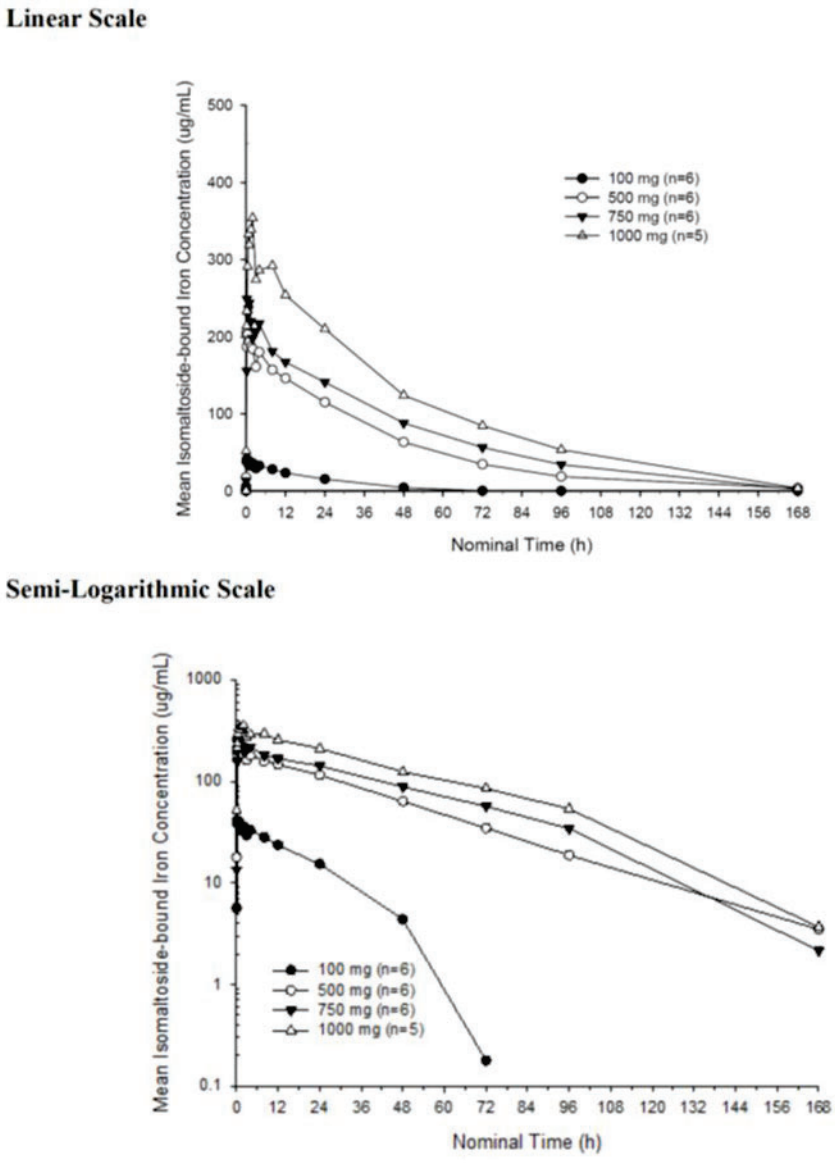


図 2.7.2.2.1.1-2 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 IBI 濃度推移
（ベースライン補正値、平均値）（PK-IDA-01 試験）

［5.3.4.2-1 Figure 4 を引用］

表 2.7.2.2.1.1-2 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 IBI の PK パラメータ（ベースライン補正値）（PK-IDA-01 試験）

用量	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	V_z (L)
100 mg	866.8 (15.5)	797.7 (15.5)	13.80 (5.6)	0.1153 (15.4)	43.321 (5.9)	0.625 (0.250, 0.750)	2.297 (12.5)
500 mg	8053 (15.7)	7892 (16.3)	28.56 (13.9)	0.06209 (15.8)	220.446 (17.0)	0.334 (0.167, 4.000)	2.560 (26.6)
750 mg	10360 (16.3)	10280 (16.9)	19.05 (33.7)	0.07237 (16.3)	280.043 (17.1)	0.625 (0.250, 1.000)	1.993 (47.0)
1000 mg	15580 (15.3)	15460 (15.0)	20.91 (20.5)	0.06416 (15.3)	403.158 (9.8)	1.500 (0.250, 2.000)	1.934 (26.1)

N=6（1000 mg は N=5）、幾何平均値 (GCV%)、t_{max} は Median (Min, Max)
CL：クリアランス

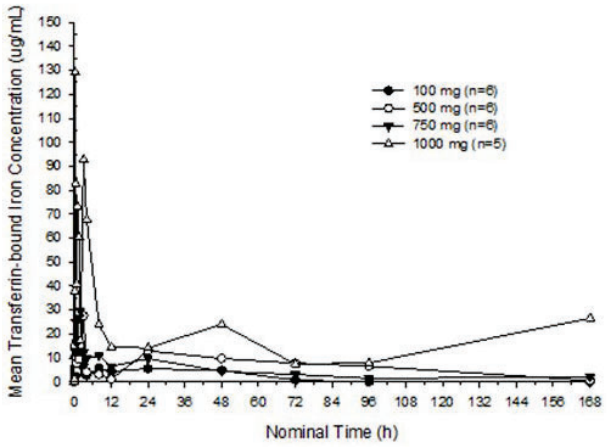
［5.3.4.2-1 Table 7 を引用］

3） トランスフェリン結合鉄（TBI）

血清中 TBI 濃度は、血清中 TI 濃度から血清中 IBI 濃度を減算することで算出した。その結果、マイナスの値（平均値や PK パラメータ算出には 0 として扱った）を伴うばらつきが認められ、消失相は不明確であった。これは、血清中 TI の大部分は IBI であることから、血清中 TI や血清中 IBI の測定誤差が TBI の算出に影響したためと考えられた（図 2.7.2.2.1.1-3）。

血清中 TBI の AUC_{0-last} 及び C_{max} からは、用量依存性を確認することはできなかった（表 2.7.2.2.1.1-3）。血清中 TBI 濃度の t_{max}（中央値）は、1.750～3.000 hr であった。AUC_{0-last} の GCV% は 47.4%～171.7%、C_{max} で 91.5%～156.1%であり、被験者間変動は大きかった。

Linear Scale



Semi-Logarithmic Scale

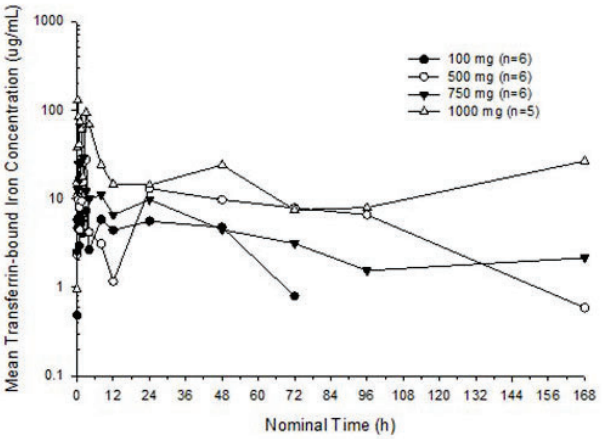


図 2.7.2.2.1.1-3　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TBI 濃度推移（ベースライン補正値、平均値）（PK-IDA-01 試験）

［5.3.4.2-1 Figure 5 を引用］

表 2.7.2.2.1.1-3　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TBI の PK パラメータ（各コホート N=6）（PK-IDA-01 試験）

用量	$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（hr）
100 mg	213.9（85.4）	10.670（121.3）	1.875（0.167, 24.000）
500 mg	740.1（47.4）	33.212（91.5）	3.000（0.167, 72.000）
750 mg	490.7（86.1）	39.087（145.4）	1.750（0.500, 48.000）
1000 mg	1926（171.7）	151.284（156.1）	3.000（0.250, 168.530）

N=6（1000 mg は N=5）、幾何平均値 (GCV%)、t_{max} は Median (Min, Max)
TBI を TI から IBI を減算することで算出した結果、マイナスの値（平均値及び PK パラメータの測定では 0 に設定）を伴うばらつきのある結果を示し、消失相は不明確であった。そのため、消失速度定数及び関連するパラメータは算出できず、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max} 及び t_{max} のみを算出した。

［5.3.4.2-1 Table 8 を引用］

（2） 薬力学

本剤 100～1000 mg 単回投与後 168 時間（Day 7）までのベースラインからの変化量の推移を、ヘモグロビン濃度（表 2.7.2.2.1.1-4、図 2.7.2.2.1.1-4）、網状赤血球数（表 2.7.2.2.1.1-5、図 2.7.2.2.1.1-5）、血清フェリチン値（表 2.7.2.2.1.1-6、図 2.7.2.2.1.1-6）、TIBC（表 2.7.2.2.1.1-7、図 2.7.2.2.1.1-7）及び TSAT（表 2.7.2.2.1.1-8、図 2.7.2.2.1.1-8）について、それぞれ図表で示す。

ヘモグロビン濃度の投与後 168 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、100 mg で 0.02（0.32）g/dL、500 mg で 0.37（0.83）g/dL、750 mg で 0.40（0.61）g/dL、1000 mg で 0.22（1.01）g/dL であり、わずかに増加した。

網状赤血球数の投与後 168 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、100 mg で 1.73（1.40）%、500 mg で 3.00（1.13）%、750 mg で 6.37（3.30）%、1000 mg で 4.94（2.75）%であり、投与量の増加及び投与後の時間経過に伴い増加した。

血清フェリチン値の投与後 168 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、100 mg で 12.33（10.33）μg/L、500 mg で 233.07（66.88）μg/L、750 mg で 213.17（36.17）μg/L、1000 mg で 410.64（97.46）μg/L であり、投与量の増加及び投与後の時間経過に伴い増加した。

TIBC の投与後 4 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、100 mg で 264.7（55.4）μg/dL、500 mg で 1510.7（146.8）μg/dL、750 mg で 1850.0（312.2）μg/dL、1000 mg で 2699.8（432.9）μg/dL であり、投与量の増加に伴い増加した。その後、時間経過とともに減少し、投与後 168 時間にはベースラインに戻った。

TSAT のベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、100 mg では投与後 8 時間に 13.08（8.29）%となり、投与後 72 時間にはベースラインに戻った。500 mg 及び 750 mg では投与後 4 時間から 48 時間まで、1000 mg では投与後 4 時間から 72 時間まで、変化量平均値が約 50%となり、その後時間経過とともに減少し、投与後 168 時間にはベースラインに戻った。

表 2.7.2.2.1.1-4　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際のヘモグロビン濃度推移及びベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

時点	100 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		750 mg 点滴静注群 (N=6)		1000 mg 点滴静注群 (N=5)	
	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)
ベースライン	10.20 (1.13)	—	10.20 (1.12)	—	9.72 (1.34)	—	10.66 (1.06)	—
投与後 4 時間	10.43 (1.03)	0.23 (0.32)	10.12 (1.13)	-0.08 (0.19)	9.85 (1.31)	0.13 (0.19)	10.92 (1.15)	0.26 (0.23)
投与後 8 時間	10.28 (0.73)	0.08 (0.42)	10.10 (1.02)	-0.10 (0.25)	9.72 (1.44)	0.00 (0.28)	10.78 (1.25)	0.12 (0.27)
投与後 12 時間	10.20 (0.73)	0.00 (0.46)	9.75 (1.03)	-0.45 (0.30)	9.48 (1.25)	-0.23 (0.33)	10.80 (1.13)	0.14 (0.51)
投与後 24 時間	10.33 (0.96)	0.13 (0.44)	10.05 (1.07)	-0.15 (0.24)	10.07 (1.49)	0.35 (0.45)	10.90 (1.14)	0.24 (0.42)
投与後 48 時間	10.22 (1.12)	0.02 (0.18)	9.88 (0.97)	-0.32 (0.33)	9.43 (1.47)	-0.28 (0.35)	10.64 (1.28)	-0.02 (0.54)
投与後 72 時間	10.60 (1.38)	0.40 (0.40)	9.82 (0.95)	-0.38 (0.26)	9.57 (1.50)	-0.15 (0.39)	10.42 (1.40)	-0.24 (0.75)
投与後 96 時間	10.17 (1.31)	-0.03 (0.28)	9.85 (0.91)	-0.35 (0.54)	9.75 (1.60)	0.03 (0.48)	10.66 (1.33)	0.00 (0.63)
投与後 168 時間 [a]	10.22 (1.02)	0.02 (0.32)	10.57 (0.54)	0.37 (0.83)	10.12 (1.06)	0.40 (0.61)	10.88 (1.14)	0.22 (1.01)

単位：g/dL、定量下限：3.5 mg/dL
a：Day 7 のデータ

［5.3.5.3-2 表 1 を引用］

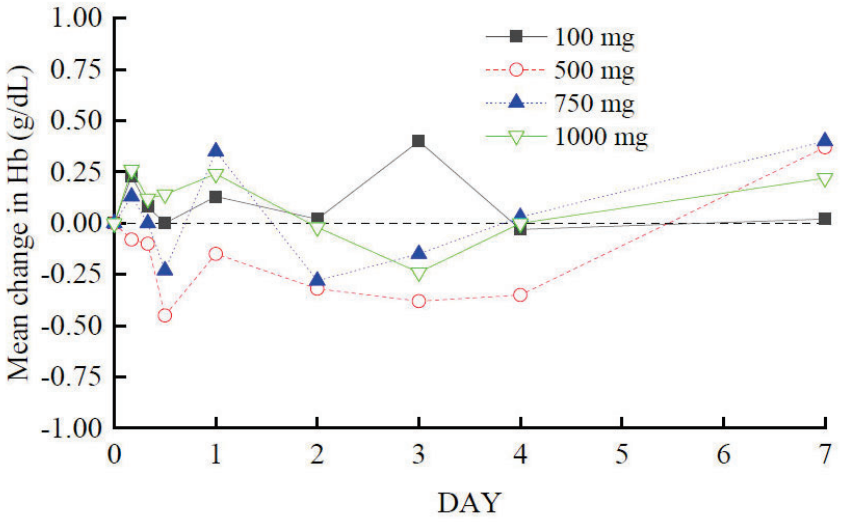


図 2.7.2.2.1.1-4　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際のヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

［5.3.5.3-2 図 1 を引用］

表 2.7.2.2.1.1-5　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の網状赤血球数推移及びベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

時点	100 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		750 mg 点滴静注群 (N=6)		1000 mg 点滴静注群 (N=5)	
	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)
ベースライン	1.43 (0.51)	—	1.47 (0.53)	—	1.38 (0.50)	—	1.26 (0.42)	—
投与後 4 時間	1.18 (0.55)	-0.25 (0.31)	1.40 (0.51)	-0.07 (0.23)	1.62 (0.57)	0.23 (0.36)	1.14 (0.24)	-0.12 (0.44)
投与後 8 時間	1.20 (0.32)	-0.23 (0.24)	1.28 (0.45)	-0.18 (0.18)	1.62 (0.47)	0.23 (0.36)	1.34 (0.30)	0.08 (0.47)
投与後 12 時間	1.20 (0.35)	-0.23 (0.23)	1.38 (0.49)	-0.08 (0.28)	1.62 (0.54)	0.23 (0.37)	1.56 (0.43)	0.30 (0.29)
投与後 24 時間	1.43 (0.47)	0.00 (0.39)	1.58 (0.71)	0.12 (0.28)	1.68 (0.51)	0.30 (0.26)	1.48 (0.61)	0.22 (0.23)
投与後 48 時間	1.60 (0.60)	0.17 (0.34)	2.37 (1.56)	0.90 (1.21)	1.85 (0.68)	0.47 (0.61)	1.68 (0.33)	0.42 (0.33)
投与後 72 時間	1.60 (0.94)	0.17 (0.83)	2.73 (2.16)	1.27 (1.72)	2.78 (0.90)	1.40 (0.77)	2.38 (0.43)	1.12 (0.54)
投与後 96 時間	2.60 (0.88)	1.17 (0.73)	3.67 (1.75)	2.20 (1.76)	3.20 (0.71)	1.82 (0.60)	3.26 (1.34)	2.00 (0.99)
投与後 168 時間 [a]	3.17 (1.55)	1.73 (1.40)	4.47 (1.50)	3.00 (1.13)	7.75 (3.51)	6.37 (3.30)	6.20 (2.88)	4.94 (2.75)

単位：%、定量下限：0.0%
a：Day 7 のデータ

［5.3.5.3-2 表 2 を引用］

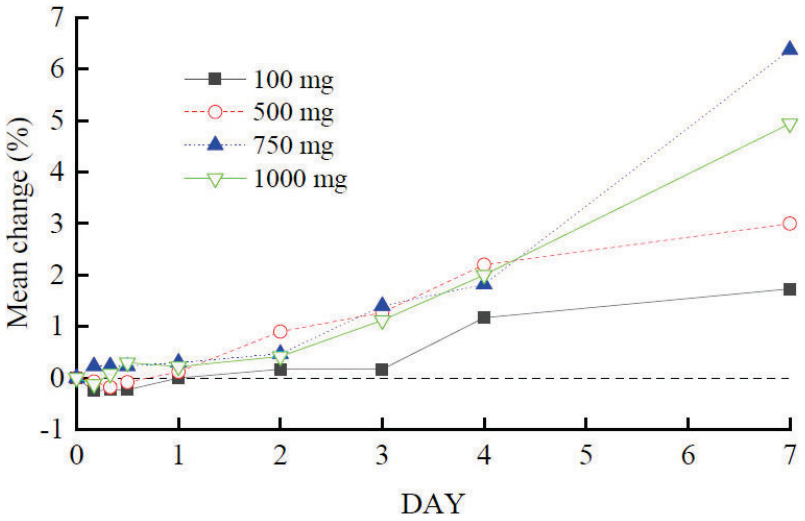


図 2.7.2.2.1.1-5　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の網状赤血球数のベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

［5.3.5.3-2 図 2 を引用］

表 2.7.2.2.1.1-6 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清フェリチン値推移及びベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

時点	100 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		750 mg 点滴静注群 (N=6)		1000 mg 点滴静注群 (N=5)	
	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)
ベースライン	8.67 (5.75)	—	5.10 (2.71)	—	6.33 (2.88)	—	5.36 (2.36)	—
投与後 4 時間	6.50 (2.95)	-2.17 (7.03)	5.63 (2.21)	0.53 (1.51)	6.83 (2.79)	0.50 (0.55)	5.36 (1.88)	0.00 (1.00)
投与後 8 時間	6.83 (1.94)	-1.83 (5.23)	8.17 (2.93)	3.07 (2.21)	10.50 (2.59)	4.17 (1.60)	11.20 (4.55)	5.84 (2.69)
投与後 12 時間	9.50 (2.66)	0.83 (4.40)	15.50 (4.72)	10.40 (3.00)	19.33 (1.37)	13.00 (3.52)	26.20 (7.79)	20.84 (5.44)
投与後 24 時間	20.17 (10.07)	11.50 (10.99)	64.67 (12.56)	59.57 (10.73)	67.83 (16.02)	61.50 (18.06)	108.80 (23.97)	103.44 (21.92)
投与後 48 時間	25.33 (8.78)	16.67 (9.03)	139.00 (36.45)	133.90 (34.22)	142.17 (26.54)	135.83 (28.49)	251.00 (65.49)	245.64 (63.45)
投与後 72 時間	26.83 (6.01)	18.17 (5.91)	180.33 (48.81)	175.23 (46.31)	189.00 (41.75)	182.67 (43.26)	320.20 (91.88)	314.84 (89.79)
投与後 96 時間	25.50 (6.25)	16.83 (6.62)	217.50 (49.58)	212.40 (47.64)	214.17 (46.50)	207.83 (47.51)	359.40 (78.31)	354.04 (75.98)
投与後 168 時間 [a]	21.00 (10.71)	12.33 (10.33)	238.17 (68.85)	233.07 (66.88)	219.50 (36.68)	213.17 (36.17)	416.00 (99.59)	410.64 (97.46)

単位：μg/L、定量下限：2.8 μg/L
a：Day 7 のデータ

［5.3.5.3-2 表 3 を引用］

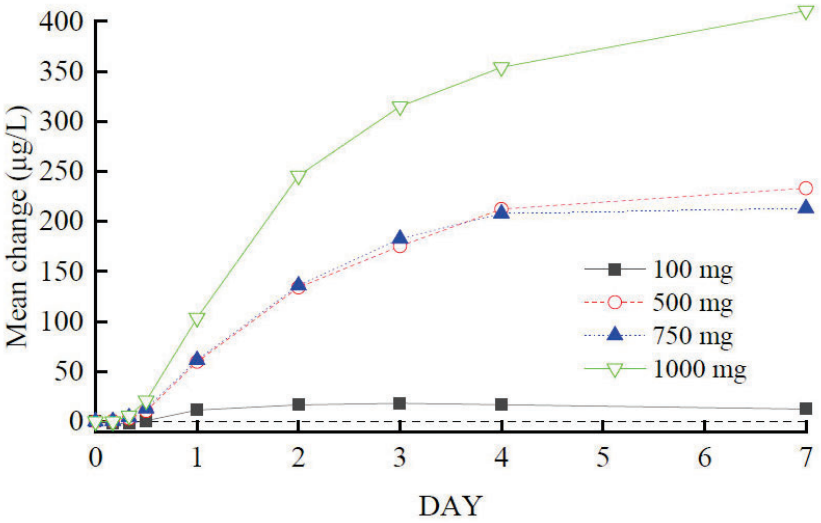


図 2.7.2.2.1.1-6 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清フェリチン値のベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

［5.3.5.3-2 図 3 を引用］

表 2.7.2.2.1.1-7 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TIBC 推移及びベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

時点	100 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		750 mg 点滴静注群 (N=6)		1000 mg 点滴静注群 (N=5)	
	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)
ベースライン	375.3 (42.1)	—	390.7 (62.8)	—	355.0 (39.1)	—	412.6 (36.4)	—
投与後 4 時間	640.0 (57.3)	264.7 (55.4)	1901.3 (124.1)	1510.7 (146.8)	2205.0 (332.0)	1850.0 (312.2)	3112.4 (458.3)	2699.8 (432.9)
投与後 8 時間	636.7 (122.1)	261.3 (105.1)	1747.2 (103.5)	1356.5 (105.7)	1986.8 (288.7)	1631.8 (268.7)	2822.2 (481.5)	2409.6 (455.7)
投与後 12 時間	607.8 (108.7)	232.5 (89.2)	1563.8 (64.7)	1173.2 (103.5)	1825.5 (230.2)	1470.5 (213.5)	2600.8 (352.7)	2188.2 (324.1)
投与後 24 時間	527.5 (55.8)	152.2 (37.0)	1358.8 (94.3)	968.2 (98.0)	1636.8 (199.4)	1281.8 (178.8)	2201.2 (429.4)	1788.6 (403.6)
投与後 48 時間	449.0 (46.9)	73.7 (22.7)	1013.5 (84.1)	622.8 (82.1)	1104.8 (152.9)	749.8 (131.7)	1532.2 (254.0)	1119.6 (225.2)
投与後 72 時間	430.7 (43.6)	55.3 (27.8)	771.0 (73.3)	380.3 (67.2)	841.7 (99.8)	486.7 (78.8)	1130.0 (203.5)	717.4 (177.2)
投与後 96 時間	385.0 (37.1)	9.7 (13.6)	572.7 (54.4)	182.0 (51.9)	642.0 (81.0)	287.0 (63.8)	821.2 (161.5)	408.6 (129.9)
投与後 168 時間 [a]	372.5 (35.4)	-2.8 (20.4)	397.7 (49.0)	7.0 (44.7)	360.7 (50.3)	5.7 (21.9)	419.2 (49.3)	6.6 (31.5)

単位：μg/dL、定量下限：10.8 μg/dL
a：Day 7 のデータ

［5.3.5.3-2 表 4 を引用］

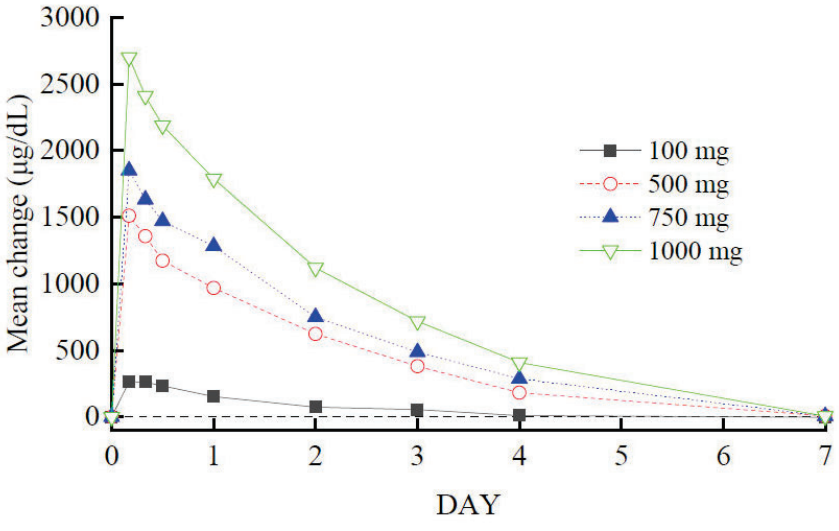


図 2.7.2.2.1.1-7 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TIBC のベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

［5.3.5.3-2 図 4 を引用］

表 2.7.2.2.1.1-8　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TSAT 推移及びベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

時点	100 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=6)		750 mg 点滴静注群 (N=6)		1000 mg 点滴静注群 (N=5)	
	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)	Mean(SD)	変化量 Mean(SD)
ベースライン	46.30 (0.00)	—	46.30 (0.00)	—	46.30 (0.00)	—	46.30 (0.00)	—
投与後 4 時間	58.17 (3.82)	11.87 (3.82)	97.67 (2.42)	51.37 (2.42)	98.33 (2.16)	52.03 (2.16)	99.40 (0.55)	53.10 (0.55)
投与後 8 時間	59.38 (8.29)	13.08 (8.29)	99.33 (0.52)	53.03 (0.52)	99.50 (0.55)	53.20 (0.55)	99.60 (0.55)	53.30 (0.55)
投与後 12 時間	55.55 (7.95)	9.25 (7.95)	99.33 (0.52)	53.03 (0.52)	99.67 (0.52)	53.37 (0.52)	99.60 (0.55)	53.30 (0.55)
投与後 24 時間	58.72 (9.25)	12.42 (9.25)	99.67 (0.52)	53.37 (0.52)	99.83 (0.41)	53.53 (0.41)	100.00 (0.00)	53.70 (0.00)
投与後 48 時間	50.08 (9.27)	3.78 (9.27)	98.17 (2.64)	51.87 (2.64)	99.50 (0.55)	53.20 (0.55)	99.80 (0.45)	53.50 (0.45)
投与後 72 時間	46.30 (0.00)	0.00 (0.00)	88.50 (11.74)	42.20 (11.74)	92.83 (9.04)	46.53 (9.04)	98.60 (0.55)	52.30 (0.55)
投与後 96 時間	46.30 (0.00)	0.00 (0.00)	57.27 (11.26)	10.97 (11.26)	76.33 (16.19)	30.03 (16.19)	63.00 (9.30)	16.70 (9.30)
投与後 168 時間 [a]	46.30 (0.00)	0.00 (0.00)	46.30 (0.00)	0.00 (0.00)	46.30 (0.00)	0.00 (0.00)	50.18 (5.72)	3.88 (5.72)

単位：%、定量下限：46.3%
a：Day 7 のデータ

［5.3.5.3-2 表 5 を引用］

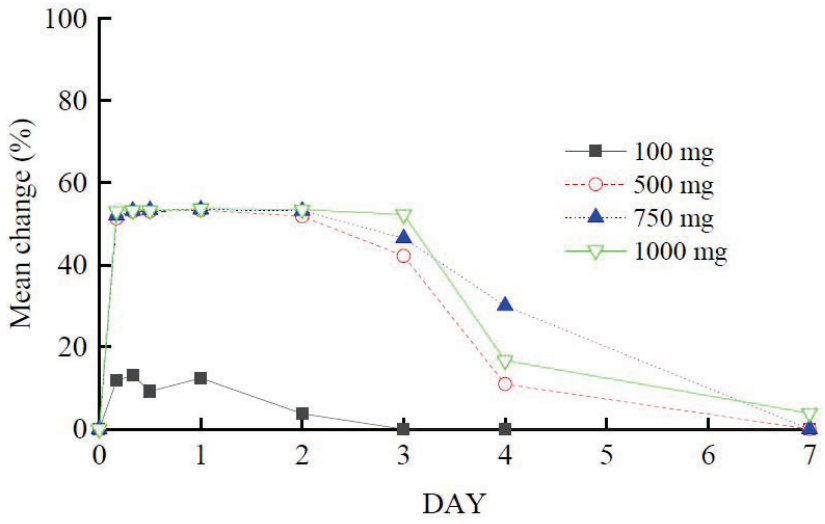


図 2.7.2.2.1.1-8　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TSAT のベースラインからの変化量（PK-IDA-01 試験）

［5.3.5.3-2 図 5 を引用］

2.7.2.2.1.2 海外第 I 相：IBD 患者における単回投与試験（試験番号：PK-IBD-01 試験）

（資料番号 5.3.3.2-1、参考資料）

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ーラス投与し、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。

患者の選択基準は、IBD と診断され、ヘモグロビン濃度が男性 8.9～15.3 g/dL、女性 8.9～13.7 g/dL、血清フェリチン値が 800 µg/L 未満、TSAT が 30%未満の患者とした。鉄の絶対的・機能的欠乏以外の要因による貧血患者は治験から除外した。

人口統計学的及びベースライン特性のデータは群間で類似していた。全例が白人で、年齢中央値（範囲）は 36 歳（24～69 歳）であり、7 例（58.3%）が女性であった。

100 mg 先行群の 1 例が 100 mg 投与後に試験を中止したことから、PK 解析対象例数は 100 mg 投与 12 例、200 mg 投与 11 例であった。

（1） 血清中薬物動態

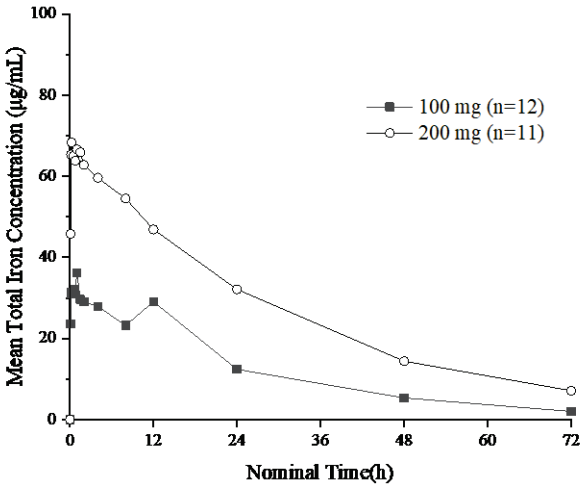
本試験では、本剤投与後の血清中の TI 及び TBI を測定し、TI から TBI を減算して IBI を算出した。

1） 総鉄（TI）

本剤 100 mg 及び 200 mg を単回静脈内ボーラス投与後の血清中 TI 濃度の推移図を図 2.7.2.2.1.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.1.2-1 に示す。なお、本項に示す TI 濃度の PK パラメータは、PK-IDA-01 試験と同様にベースライン補正した TI 濃度を用いて算出した（5.3.5.3-1 参照）。

血清中 TI（ベースライン補正値）の $AUC_{0-\infty}$［幾何平均値（GCV%）］は、100 mg 投与で 919（22.4）µg·hr/mL、200 mg 投与で 2160（20.8）µg·hr/mL、C_{max}［幾何平均値（GCV%）］は、100 mg 投与で 41.7（49.4）µg/mL、200 mg 投与で 69.9（26.2）µg/mL であり、いずれも投与量増加に伴い増加する傾向が認められたが、その他のパラメータ（t_{max}、λ_z 及び $t_{1/2}$）の値は、100 mg 投与と 200 mg 投与で類似していた。

Normal scale



Logarithmic scale

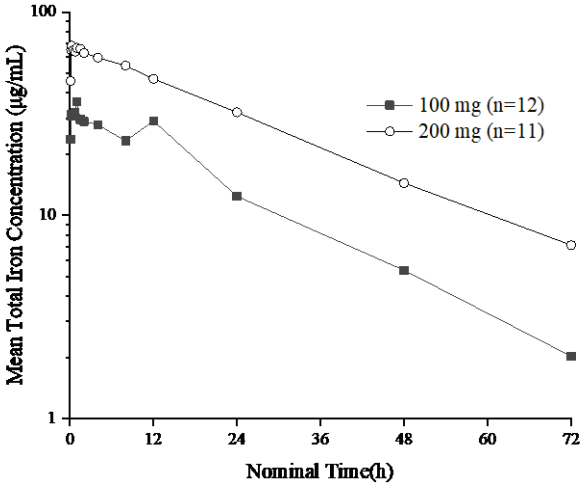


図 2.7.2.2.1.2-1 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TI 濃度推移（ベースライン補正値、平均値）（PK-IBD-01 試験）

［5.3.5.3-1 Figure 1 を引用］

表 2.7.2.2.1.2-1 IBD 患者に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（ベースライン補正値）（PK-IBD-01 試験）

	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	AUC_{0-last} (µg·hr/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (hr)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
100 mg	919 (22.4)	863 (24.1)	41.7 (49.4)	0.75 (0.08, 12.00)	0.0385 (11.5)	18.0 (11.5)
200 mg	2160 (20.8)	1940 (19.6)	69.9 (26.2)	0.50 (0.17, 1.50)	0.0327 (14.9)	21.2 (14.9)

幾何平均値 (GCV%)、t_{max} は Median (Min, Max)
100 mg：N=12、200 mg：N=11

［5.3.5.3-1 Table A3, A4 を改変］

2） デルイソマルトース結合鉄（IBI）及びトランスフェリン結合鉄（TBI）

ベースライン補正をしていない血清中の IBI 及び TBI の PK パラメータを表 2.7.2.2.1.2-2 に示す。

IBI においては、200 mg 投与時の $AUC_{0\text{-end}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は 100 mg 投与時と比較しておおむね 2 倍以上増加した。一方、t_{max}、k_e 及び $t_{1/2}$ は両投与量で同程度であった。

TBI においては、200 mg 投与時の $AUC_{0\text{-end}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は 100 mg 投与時よりも約 50%～60%高かった。一方、t_{max}、k_e 及び $t_{1/2}$ は両投与量で同程度であった。

表 2.7.2.2.1.2-2 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中の IBI 及び TBI の PK パラメータ（幾何平均値、PK-IBD-01 試験）

		$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·day/mL)	$AUC_{0\text{-end}}$ (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (min)	k_e (1/day)	$t_{1/2}$ (day)
IBI	100 mg	37.0 (22)	33.7 (23)	35.6 (47)	38 (15, 240)	0.80 (11)	0.87 (12)
	200 mg	89.2 (24)	78.5 (19)	68.6 (27)	30 (8, 91)	0.74 (20)	0.94 (29)
TBI	100 mg	6.81 (81) [a]	3.46 (19)	2.12 (33)	240 (15, 720)	0.27 (46) [a]	2.59 (108) [a]
	200 mg	9.49 (70)	5.36 (14)	3.02 (14)	240 (11, 718)	0.31 (52)	2.24 (118)

幾何平均値 (CV%)、t_{max} は Median (Min, Max)
100 mg：N=12、200 mg：N=11
a：N=11

［5.3.3.2-1 Table 7, 8, Appendix16.2 Table 8 を改変］

（2） 尿中薬物動態

本剤投与後の尿中の IBI 及び TBI 濃度を表 2.7.2.2.1.2-3 に示す。

尿中の IBI 及び TBI 濃度はいずれも投与後初期（0～8 時間）から少量が検出されたが、48 時間以降ではほとんど検出されなかった。尿中鉄排泄率平均値（範囲）は、100 mg 群で投与量の 0.86%（0.6%～1.1%）、200 mg 群で投与量の 1.07%（0.7%～1.4%）であった。

表 2.7.2.2.1.2-3 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与後の尿中の IBI 及び TBI 濃度推移（PK-IBD-01 試験）

		尿中 IBI (μmol/L)		尿中 TBI (μmol/L)	
		100 mg (N=12)	200 mg (N=11)	100 mg (N=12)	200 mg (N=11)
ベースライン	Mean (SD)	2.8 (0.0)	2.8 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
	Median	2.8	2.8	1.0	1.0
	Min, Max	2.8, 2.8	2.8, 2.8	1.0, 1.0	1.0, 1.0
0～8 時間	Mean (SD)	17.8 (6.6)	37.0 (10.7)	3.6 (5.5)	2.2 (1.2)
	Median	17.3	37.8	1.2	1.8
	Min, Max	8.7, 29.8	19.9, 58.6	1.0, 20.0	1.0, 4.6
8～24 時間	Mean (SD)	3.5 (0.9)	6.2 (2.1)	1.0 (0.0)	1.9 (0.9)
	Median	3.1	5.5	1.0	1.6
	Min, Max	2.8, 5.5	4.4, 10.4	1.0, 1.0	1.0, 3.4
24～48 時間	Mean (SD)	2.8 (0.0)	2.9 (0.3)	1.0 (0.1)	1.0 (0.0)
	Median	2.8	2.8	1.0	1.0
	Min, Max	2.8, 2.8	2.8, 3.8	1.0, 1.2	1.0, 1.1
48～72 時間後	Mean (SD)	2.8 (0.0)	2.8 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
	Median	2.8	2.8	1.0	1.0
	Min, Max	2.8, 2.8	2.8, 2.8	1.0, 1.0	1.0, 1.0

定量下限（IBI：2.8 μmol/L、TBI：1.0 μmol/L）以下の場合は定量下限値を用いて算出

［5.3.3.2-1 Appendix16.2 Table 10, 11 を改変］

2.7.2.2.1.3 海外第 I 相：IBD に伴う IDA 患者における単回投与試験（試験番号：PK-IBD-02 試験）

（資料番号 5.3.4.2-2、参考資料）

外国人の IBD に伴う IDA 患者 16 例（各群 8 例）に本剤を単回静脈内投与した際の PK、PD 及び安全性を非盲検試験にて検討した。500 mg 群では本剤 500 mg を約 2 分かけて単回静脈内ボーラス投与、1000 mg 群では約 15 分かけて単回点滴静注した。

患者の選択基準は、IBD と診断され、ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 未満、TSAT が 20%未満の患者とした。IDA 以外の貧血患者は治験から除外した。

人口統計学的及びベースライン特性のデータは群間で類似していた。全例がアジア人で、年齢中央値（範囲）は 43 歳（20～64 歳）であり、8 例（50%）が女性であった。

解析対象例数（PPS）は、500 mg 群 8 例、1000 mg 群 7 例（投与不備のあった 1 例を除外）であった。

（1） 薬物動態

本剤 500 mg 単回静脈内ボーラス投与及び 1000 mg 単回点滴静注後の血清鉄の PK パラメータを表 2.7.2.2.1.3-1 に示す。

AUC、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} では用量依存的に増加、k_e では用量依存的に減少し、いずれも統計学的に有意であった。$t_{1/2}$ には用量依存的な延長が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった。

表 2.7.2.2.1.3-1 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与後の血清鉄濃度推移（PPS）（PK-IBD-02 試験）

	AUC (mg·hr/dL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (mg·hr/dL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	k_e (1/hr)
500 mg 静脈内ボーラス投与群	27.054 (30.67)	19.174 (30.12)	34.64 (44.44)	448 (22.42)	2.53 (0.50, 4.05)	0.0200 (46.0133)
1000 mg 点滴静注群	80.309 (66.15)	35.957 (12.86)	83.08 (82.64)	681 (20.66)	2.25 (0.73, 3.20)	0.0083 (50.5476)
P-value [a]	0.0320	< 0.0001	0.0926	0.0030	0.5237	0.0116

幾何平均値（CV%）、t_{max} は Median (Min, Max)
500 mg：N=8、1000 mg：N=7
PK パラメータは血清中濃度からベースライン値（投与 30 分前及び投与時の濃度の平均値）を差し引いた値を用いて算出した。マイナスの値及び定量下限（10 μg/dL）未満の値は欠測値とした。
a：対応のない t 検定、t_{max} は Wilcoxon-Mann-Whitney U 検定

［5.3.4.2-2 Table 5 を引用］

（2） 薬力学

本剤 500 mg 単回静脈内ボーラス投与後及び 1000 mg 単回点滴静注後 72 時間までのベースラインからの変化量の推移を、ヘモグロビン濃度（表 2.7.2.2.1.3-2、図 2.7.2.2.1.3-1）、網状赤血球数（表 2.7.2.2.1.3-3、図 2.7.2.2.1.3-2）、血清フェリチン値（表 2.7.2.2.1.3-4、図 2.7.2.2.1.3-3）、TIBC（表 2.7.2.2.1.3-5、図 2.7.2.2.1.3-4）及び TSAT（表 2.7.2.2.1.3-6、図 2.7.2.2.1.3-5）について、それぞれ図表で示す。

ヘモグロビン濃度は、投与後 72 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）が 500 mg 群で 0.28（0.65）g/dL、1000 mg 群で 0.75（0.78）g/dL であり、両群ともわずかに増加したが、統計学的に有意な増加及び群間差は認められなかった。

網状赤血球数は、投与後の時間経過に伴い増加した。網状赤血球数の投与後 72 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、500 mg 群で 0.52（0.76）%、1000 mg 群で 0.35（0.54）%であり、両群とも投与後 72 時間にベースラインからの統計学的に有意な増加が認められたが、投与後 72 時間の変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった。

血清フェリチン値は、投与量の増加及び投与後の時間経過に伴い増加した。両群とも投与後 24、48 及び 72 時間に、ベースラインからの統計学的に有意な増加が認められ、血清フェリチン値の投与後 72 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は 500 mg 群で 275.63（114.48）ng/mL、1000 mg 群で 433.4（177.61）ng/mL であり、投与後 72 時間の変化量に統計学的に有意な群間差が認められた。

TIBC は、投与直後（投与後 4 時間）にベースラインからの変化量は最大値を示した後、時間経過に伴い減少した。TIBC の投与後 4 時間におけるベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、500 mg で 116.00（116.47）µg/dL、1000 mg で 342.14（154.71）µg/dL であり、投与量の増加に伴い増加した。TIBC は、500 mg 群では投与後 4、8 及び 24 時間で、1000 mg 群では投与後 4、8、24 及び 48 時間でベースラインから統計学的に有意な増加が認められた。投与後 72 時間の変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった。

TSAT のベースラインからの変化量平均値（標準偏差）は、投与後 4 時間には 500 mg では最大値 68.75（34.19）%を示した後、時間経過に伴い減少した。1000 mg では投与後 4 時間で 86.00（4.80）%、投与後 24 時間で最大値 87.14（6.07）%を示した後、減少した。TSAT は、両群ともすべての測定時点（投与後 4、8、24、48、72 時間）でベースラインから統計学的に有意に増加しており、投与後 72 時間の変化量に統計学的に有意な群間差が認められた。

表 2.7.2.2.1.3-2 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際のヘモグロビン濃度の推移（PPS）（PK-IBD-02 試験）

時点		ヘモグロビン濃度 (g/dL)		ベースラインからの変化 (g/dL)	
		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	6	6		
	Mean (SD)	9.23 (2.10)	10.48 (2.29)		
	Median	9.90	10.55		
投与後 4 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	9.00 (2.05)	10.77 (2.10)	0.02 (0.43)	0.42 (0.85)
	P-value [a]	-	-	0.9216	0.3502
投与後 8 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	9.03 (2.05)	10.67 (2.19)	0.04 (0.49)	0.27 (0.65)
	P-value [a]	-	-	0.8605	0.5183
投与後 24 時間	n	8	6	6	5
	Mean (SD)	9.43 (1.84)	10.45 (1.58)	0.22 (0.29)	0.58 (0.53)
	P-value [a]	-	-	0.4756	0.2863
投与後 48 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	9.74 (1.80)	11.87 (1.91)	0.47 (0.60)	1.67 (2.43)
	P-value [a]	-	-	0.0963	0.0023
投与後 72 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	9.60 (1.51)	11.14 (1.86)	0.28 (0.65)	0.75 (0.78)
	P-value [a]	-	-	0.3265	0.1201
	P-value [b]	-	-	0.3096	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 7 を引用］

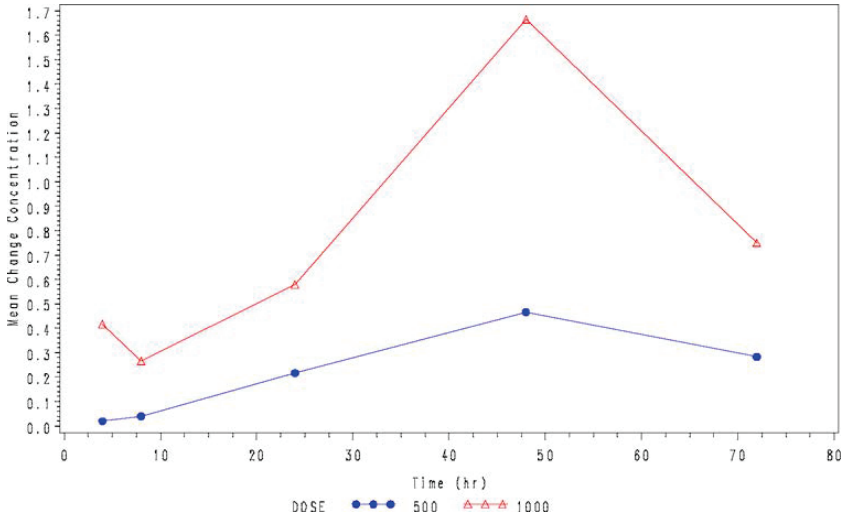


図 2.7.2.2.1.3-1 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際のヘモグロビンの平均変化量(g/dL)推移（PK-IBD-02 試験）

［5.3.4.2-2 Figure 3 を引用］

表 2.7.2.2.1.3-3 IBD に伴う 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推移（PPS）（PK-IBD-02 試験）

時点		網状赤血球数 (%)		ベースラインからの変化 (%)	
		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	6	6		
	Mean (SD)	1.63 (1.01)	1.62 (0.59)		
	Median	1.05	1.55		
投与後 4 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	1.58 (0.64)	1.80 (0.59)	-0.06 (0.49)	0.08 (0.41)
	P-value [a]	-	-	0.8477	0.6263
投与後 8 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	1.68 (0.92)	1.44 (0.54)	0.08 (0.22)	-0.25 (0.10)
	P-value [a]	-	-	0.6115	0.1189
投与後 24 時間	n	8	6	6	5
	Mean (SD)	1.81 (0.84)	1.67 (0.69)	0.33 (0.26)	-0.06 (0.18)
	P-value [a]	-	-	0.0650	0.7263
投与後 48 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	1.78 (0.70)	1.96 (0.87)	0.20 (0.58)	0.18 (0.37)
	P-value [a]	-	-	0.2547	0.2712
投与後 72 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	2.08 (0.60)	2.10 (0.79)	0.52 (0.76)	0.35 (0.54)
	P-value [a]	-	-	0.0071	0.0413
	P-value [b]	-	-	0.4619	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

[5.3.4.2-2 Table 6 を引用]

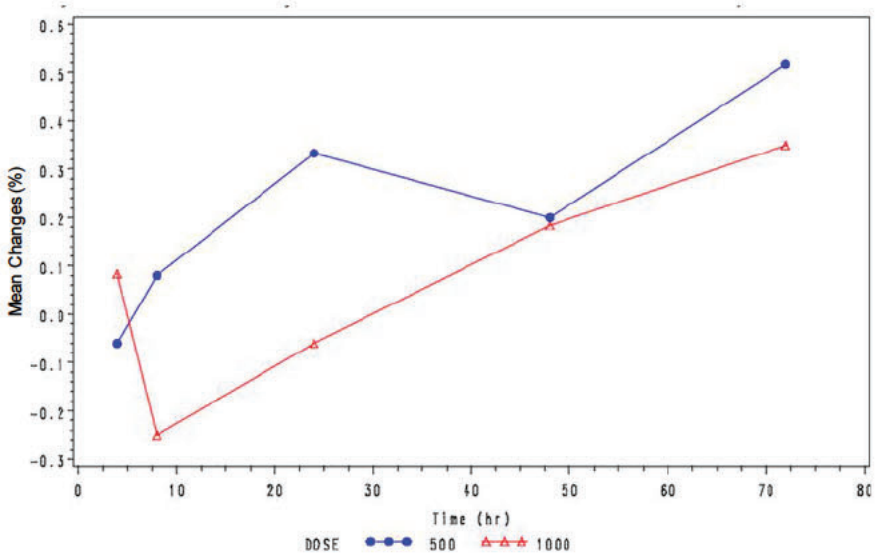


図 2.7.2.2.1.3-2 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の網状赤血球数の平均変化量(%)推移（PK-IBD-02 試験）

[5.3.4.2-2 Figure 2 を改変]

表 2.7.2.2.1.3-4 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清フェリチン値の推移（PPS）（PK-IBD-02 試験）

時点		血清フェリチン値 (ng/mL)		ベースラインからの変化 (ng/mL)	
		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	8	7		
	Mean (SD)	14.13 (18.04)	21.43 (16.52)		
	Median	6.50	17.00		
投与後 4 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	17.50 (20.86)	22.29 (17.55)	3.38 (3.74)	0.86 (2.12)
	P-value [a]	-	-	0.7685	0.9223
投与後 8 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	22.75 (20.41)	27.00 (20.10)	8.63 (5.26)	5.57 (6.19)
	P-value [a]	-	-	0.6174	0.9826
投与後 24 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	134.50 (77.48)	147.86 (70.86)	120.38 (65.64)	126.43 (62.70)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	0.0050
投与後 48 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	252.25 (102.56)	377.57 (132.07)	238.13 (94.21)	356.14 (132.10)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 72 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	289.75 (121.74)	454.86 (183.81)	275.63 (114.48)	433.43 (177.61)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
	P-value [b]	-	-	0.0029	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 8 を引用］

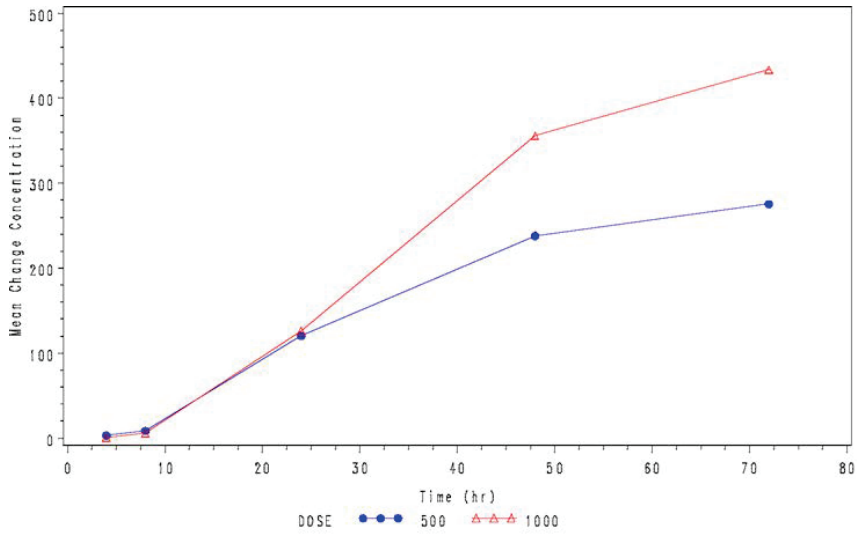


図 2.7.2.2.1.3-3 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清フェリチン値の平均変化量(ng/mL)推移（PK-IBD-02 試験）

［5.3.4.2-2 Figure 4 を引用］

表 2.7.2.2.1.3-5 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TIBC の推移（PPS）（PK-IBD-02 試験）

時点		TIBC (μg/dL)		ベースラインからの変化 (μg/dL)	
		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	8	7		
	Mean (SD)	401.13 (117.46)	381.14 (74.01)		
	Median	367.50	366.00		
投与後 4 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	517.13 (63.00)	723.29 (154.16)	116.00 (116.47)	342.14 (154.71)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 8 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	513.00 (68.93)	645.86 (132.49)	111.88 (73.77)	264.71 (130.21)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 24 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	478.00 (95.43)	644.29 (89.25)	76.88 (28.53)	263.14 (55.42)
	P-value [a]	-	-	0.0003	<0.0001
投与後 48 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	417.88 (99.15)	549.14 (53.15)	16.75 (40.03)	168.00 (47.18)
	P-value [a]	-	-	0.3061	0.0002
投与後 72 時間	n	7	7	7	7
	Mean (SD)	388.14 (124.70)	449.00 (51.22)	-14.71 (46.41)	67.86 (53.36)
	P-value [a]	-	-	0.5956	0.0896
	P-value [b]	-	-	0.0793	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 9 を引用］

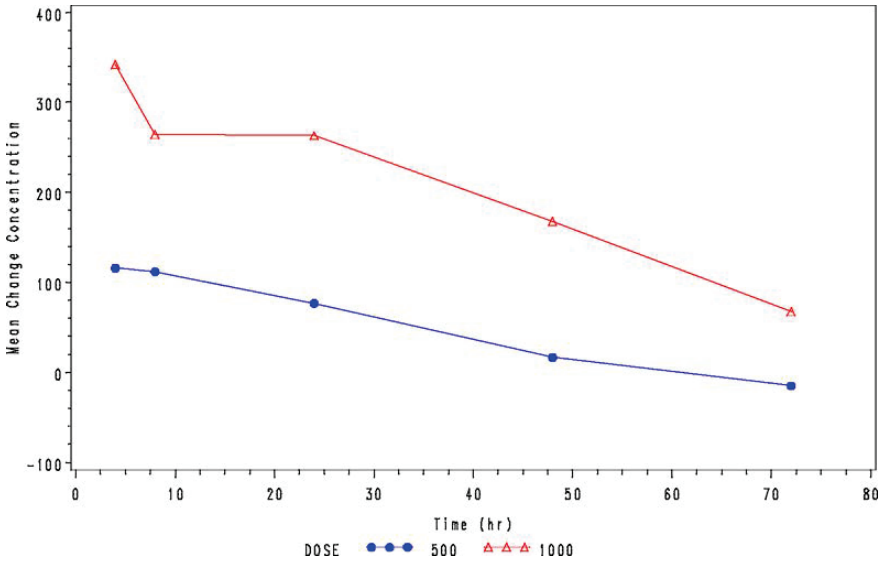


図 2.7.2.2.1.3-4 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TIBC の平均変化量(μg/dL)推移（PK-IBD-02 試験）

［5.3.4.2-2 Figure 5 を引用］

表 2.7.2.2.1.3-6 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TSAT の推移（PPS）（PK-IBD-02 試験）

時点		TSAT (%)		ベースラインからの変化(%)	
		500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg 静脈内ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	8	7		
	Mean (SD)	19.88 (30.76)	10.29 (6.16)		
	Median	7.00	11.00		
投与後 4 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	88.63 (20.93)	96.29 (3.68)	68.75 (34.19)	86.00 (4.80)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 8 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	88.0 (21.91)	95.86 (3.98)	68.13 (34.94)	85.57 (4.69)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 24 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	88.00 (23.04)	97.43 (0.53)	68.13 (33.55)	87.14 (6.07)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 48 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	62.13 (26.95)	96.86 (0.38)	42.25 (22.31)	86.57 (6.29)
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 72 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	38.50 (17.43)	82.43 (14.80)	18.63 (33.06)	72.14 (16.20)
	P-value [a]	-	-	0.0122	<0.0001
	P-value [b]	-	-	<0.0001	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 10 を引用］

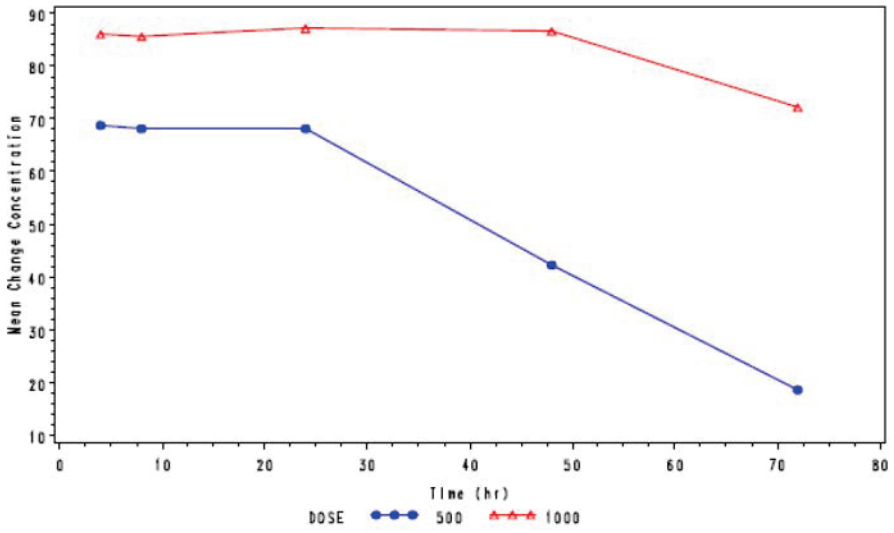


図 2.7.2.2.1.3-5 IBD に伴う IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の TSAT の平均変化量(%)推移（PK-IBD-02 試験）

［5.3.4.2-2 Figure 6 を引用］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性

2.7.2.3.1.1 分布、代謝、排泄

（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（おおむね 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） 代謝

本剤は鉄とイソマルトオリゴ糖の複合体であるため、ヒト生体試料を用いた *in vitro* での薬物代謝試験は実施していない。

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[3,4]、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、造血のために骨髄に輸送される。

（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）。

2.7.2.3.1.2 単回投与時の薬物動態

外国人 IBD 患者を対象とした PK-IBD-01 試験及び日本人 IDA 患者を対象とした PK-IDA-01 試験の本剤単回投与後の TI 値（ベースライン補正値）の PK パラメータを表 2.7.2.3.1.2-1 に示す。

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 の静脈内ボーラス投与時の約 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ーラス投与で 0.21～0.75 時間、点滴静注で 1 時間であった。

また、本剤 100 mg 単回静脈内ボーラス投与後の 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。

表 2.7.2.3.1.2-1 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
（ベースライン補正値、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			
	静脈内ボーラス投与		静脈内ボーラス投与		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)
$AUC_{0-\infty}$ (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, A4, 5.3.4.2-1 Table 14.6.8 を改変］

2.7.2.3.1.3 薬物動態の用量比例性

（1） 血清中薬物動態

PK-IDA-01 試験では、評価した用量範囲（100～1000 mg）において、TI の PK パラメータは投与量に伴って増加した。そこで、パワーモデル解析を用いて $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の用量比例性を統計学的に評価した（表 2.7.2.3.1.3-1）。

パワーモデル解析の結果、C_{max} はすべての用量範囲で用量比例性を示し、傾きは 0.9419 と 1.0 に近く、90%信頼区間（CI）は 1 の値を含んでいた。AUC の傾きも 1.115～1.119 と 1.0 に近く、90%CI は 1 よりもわずかに高かった。しかし、いずれのパラメータについても傾きの 90%CI の範囲は事前に規定した範囲（0.9031, 1.097）には含まれなかった。

表 2.7.2.3.1.3-1 用量比例性の要約：パワーモデル（PK 解析対象集団、PK-IDA-01 試験）

パラメータ		n	傾き			切片			決定係数
			推定値	SE	90%CI	推定値	SE	90%CI	
TI	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	22	1.119	0.04455	(1.042, 1.196)	1.990	0.2708	(1.523, 2.457)	0.9693
	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	23	1.115	0.04234	(1.042, 1.188)	2.002	0.2590	(1.556, 2.447)	0.9706
	C_{max} (μg/mL)	23	0.9419	0.04937	(0.8570, 1.027)	- 0.5967	0.3020	(-1.116, -0.07710)	0.9455

［5.3.4.2-1 Table 9 を引用］

2.7.2.3.2 内因性要因

日本人 IDA 患者（PK-IDA-01 試験）及び外国人 IBD 患者（PK-IBD-01 試験）の PK パラメータが類似していたことから、民族差による影響は少ないと考える（2.7.2.3.1.2 項参照）。

また、本剤の腎排泄は投与量の約 1%と低く（2.7.2.3.1.1（3）項参照）、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。

2.7.2.3.3 外因性要因

薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない。

2.7.2.3.4 薬力学特性

ヘモグロビン濃度の上昇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（2.7.2.2.1.1 (2) 項、2.7.2.2.1.3 (2) 項参照）。

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、投与量の増加に伴った反応性の増加が認められ、その応答性は PK-IDA-01 試験と PK-IBD-02 試験との間で大きな違いは認められなかった。このことから、PD に民族差による影響はないことが示唆された。

なお、IDA 患者を対象とした国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験、NS32-P3-03 試験）において、被験者ごとの必要鉄量を点滴静注又は静脈内ボーラス投与し、投与後最長 12 週までの薬力学的パラメータを測定したところ、いずれの試験においてもヘモグロビン濃度平均値は投与後経時的に上昇し、Week 5 には国内ガイドラインで定められた正常値（12.0 g/dL 以上）まで回復することが確認された（2.7.3.3.2.2 (4) 項参照）。また、血清フェリチン値平均値は、Week 1～2 に一過性に最大値まで上昇した後は減少し、Week 3～5（NS32-P3-03 試験では Week 8）で正常範囲内（25～250 ng/mL）となった（2.7.3.3.2.2（5）項参照）。NS32-P3-01 試験のヘモグロビン濃度推移図を表 2.7.2.3.4-1 に、血清フェリチン値推移図を表 2.7.2.3.4-2 に示す。

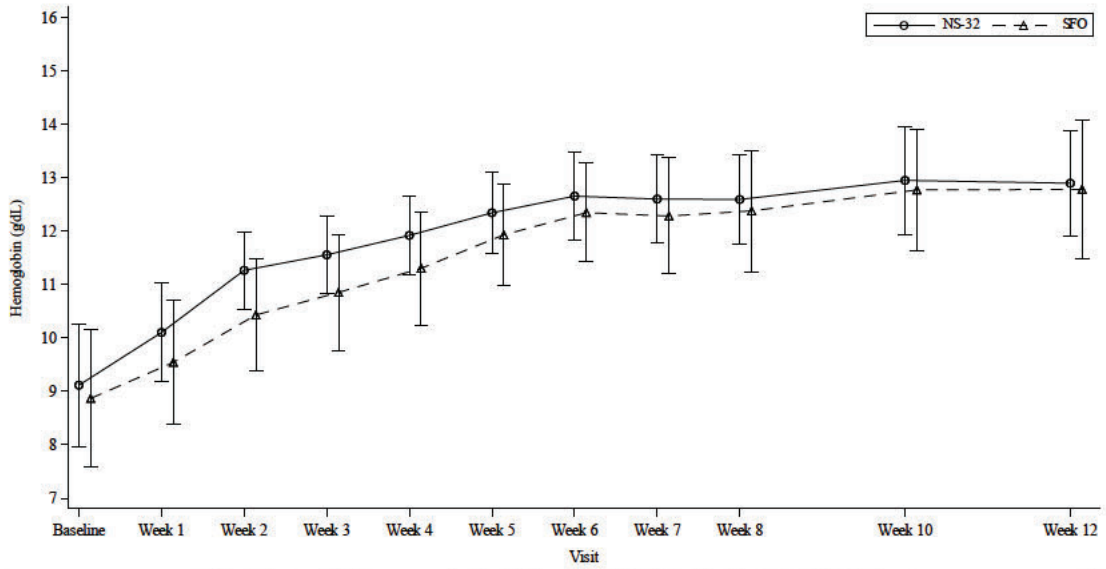


図 2.7.2.3.4-1 過多月経に伴う IDA 患者対象の含糖酸化鉄対照比較試験（NS32-P3-01 試験）におけるヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）

NS-32 群：N=237、SFO（含糖酸化鉄群）：N=118

[5.3.5.3-3 Figure 4_1 を引用]

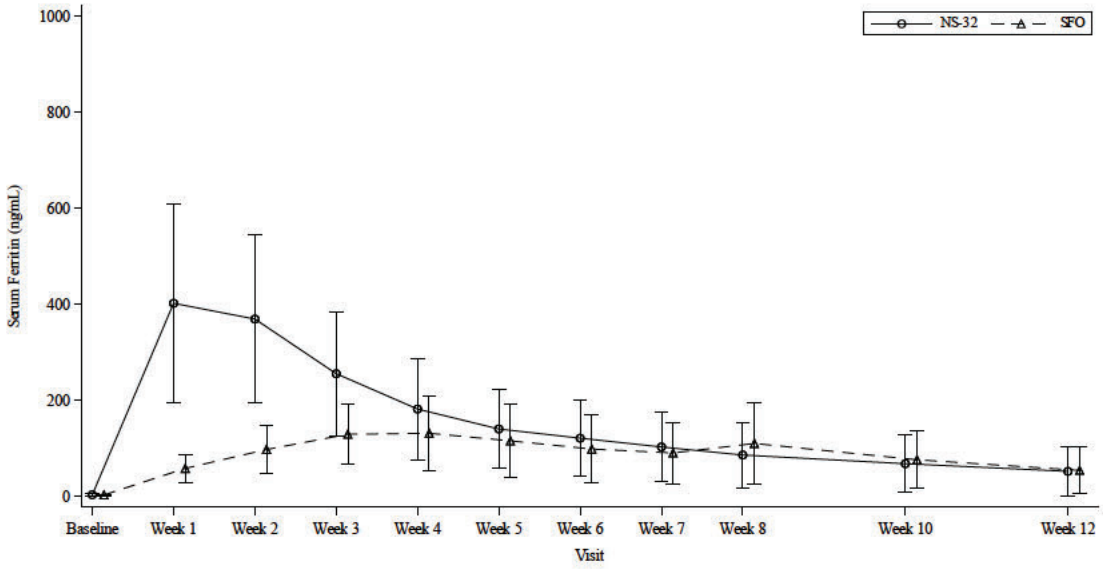


図 2.7.2.3.4-2 過多月経に伴う IDA 患者対象の含糖酸化鉄対照比較試験（NS32-P3-01 試験）における血清フェリチン値（Mean±SD）の推移図（FAS）

NS-32 群：N=237、SFO（含糖酸化鉄群）：N=118

[5.3.5.3-3 Figure 4_2 を引用]

2.7.2.3.5 ECG substudy：IDA 患者におけるオープンラベル試験で実施した本剤の QTc 評価（試験番号：P-IDA-03 ECG substudy）

（資料番号 5.3.4.2-3、参考資料）

P-IDA-03 ECG substudy は、海外第 III 相臨床試験である P-IDA-03 試験の ECG substudy として実施された。この ECG substudy では、経口鉄剤に忍容性がない、もしくは効果不十分又は急速な鉄補給を必要とする IDA 患者を対象に、本剤 1000 mg を単回点滴静注後の心電図パラメータとそれに対応した時間における血清中の TI、TBI 及び NTBI を用いて、本剤の QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。なお、Fridericia 補正による QTc（QTcF）間隔、Bazett 補正による QTc（QTcB）間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の測定は、中央測定（心臓専門医及び心電図解析者には、治療情報は非開示）により実施した。

P-IDA-03 試験に登録した医療機関のうち、あらかじめ選択した 10 施設で登録されたヘモグロビン濃度 11 g/dL 以下、TSAT 20%未満、血清フェリチン値 100 ng/mL 未満の選択基準を満たす 18 歳以上の IDA 患者 35 例のうち、スクリーニング時に心拍数 50 bpm 未満又は 90 bpm 超、PR 間隔 210 ms 以上、QRS 持続期間 109 ms 超及び QTcF 450 ms 以上に該当する患者、並びに心房細動、心房粗動、心室早期興奮、心室ペーシングなどの所見や QTc 評価に影響する可能性のある心電図所見を有する患者を除外した。

35 例中、選択及び除外基準を満たし ECG データの解析が可能な 32 例（女性 24 例、男性 8 例）を ECG 解析対象集団とした。

各心電図パラメータのベースラインからの変化量、外れ値及び異常所見の発現率を表 2.7.2.3.5-1 に示す。

本剤 1000 mg 単回投与後の QTcF のベースラインからの平均変化量は 3.4 ms であり、臨床的に問題となる QTcF 延長は認められなかった。また、他の心電図パラメータにおいても本剤投与による影響は認められなかった。異常所見については、T 波逆転 2 例、第二度心ブロック 1 例が認められたが、いずれも臨床的に問題となる異常所見ではないと判定された。

表 2.7.2.3.5-1 ベースラインからの変化量、外れ値及び異常所見の発現率
（P-IDA-03 ECG substudy）

			N=32
心拍数	ベースラインからの平均変化量	bpm	3.5
	頻脈外れ値（>100 bpm かつベースラインから 25%増）	n(%)	1 (3%)
	徐脈外れ値（<50 bpm かつベースラインから 25%減）	n(%)	0
PR	ベースラインからの平均変化量	ms	-2.0
	外れ値（>200 ms かつベースラインから 25%以上増）	n(%)	1 (3%)
QRS	ベースラインからの平均変化量	ms	-0.8
	外れ値（>100 ms かつベースラインから 25%以上増）	n(%)	0
QT	ベースラインからの平均変化量	ms	-2.9
	>500 ms	n(%)	0
QTcF	ベースラインからの平均変化量	ms	3.4
	>500 ms	n(%)	0
	>480 ms	n(%)	0
	増加量 >30～60 ms	n(%)	2 (6%)
	増加量 >60 ms	n(%)	0
QTcB	ベースラインからの平均変化量	ms	6.9
	>500 ms	n(%)	0
	>480 ms	n(%)	1 (3%)
	増加量 >30～60 ms	n(%)	1 (3%)
	増加量 >60 ms	n(%)	1 (3%)
異常所見	心房細動	n(%)	0
	心房粗動	n(%)	0
	U 波異常	n(%)	0
	ST 部分下降	n(%)	0
	ST 部分上昇	n(%)	0
	T 波逆転	n(%)	2 (6%)
	第二度心ブロック	n(%)	1 (3%)
	第三度心ブロック	n(%)	0
	完全右脚ブロック	n(%)	0
	完全左脚ブロック	n(%)	0
	心筋梗塞	n(%)	0

ベースライン時の外れ値、異常所見は含まない
ms：ミリ秒、bpm：1 分あたりの拍数

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Table 5-2 を引用］

次に血清中 TI 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量の関係について、線形混合効果モデルを用いた解析結果を図 2.7.2.3.5-1、表 2.7.2.3.5-2 及び表 2.7.2.3.5-3 に示す。血清中 TI 濃度と QTcF 変化量（ベースライン補正値）との間にわずかながら負の傾きを示す相関が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった（P=0.0842）。また、本剤 1000 mg 投与時の C_{max} における推定 QTcF 変化量（ベースライン補正値）は 0.586 ms（90%両側信頼区間上限 2.050 ms）であった。血清中 TBI 及び NTBI と QTcF 変化量との関係についても同様の結果であった。

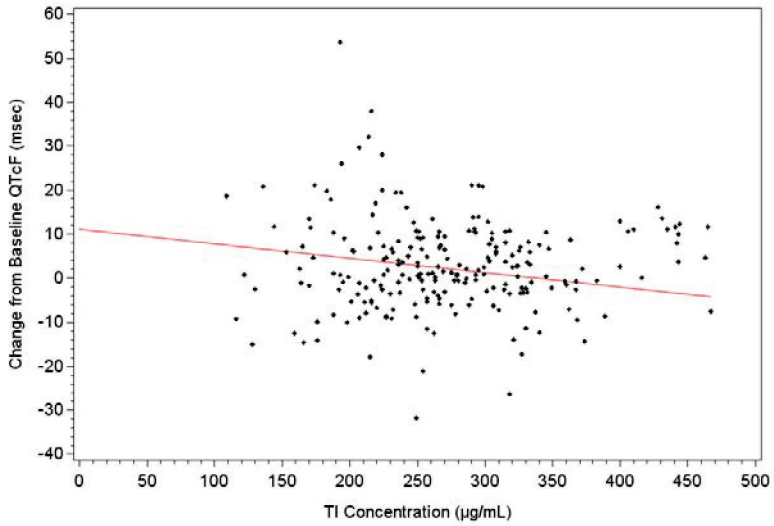


図 2.7.2.3.5-1 ベースラインからの QTcF 変化量と血清中 TI 濃度の関係
（P-IDA-03 ECG substudy）

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Figure 5-6 を引用］

表 2.7.2.3.5-2 ベースラインからの QTcF 変化量と血清中 TI 濃度の関係
（線形混合モデルによる推定値）（P-IDA-03 ECG substudy）

	推定値	標準誤差	P 値	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
切片	3.5020	4.5993	0.4521	-5.874	12.8781
傾き	-0.0326	0.0183	0.0842	-0.0698	0.0047

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Table 5-3 を引用］

表 2.7.2.3.5-3 ベースラインからの QTcF 変化量と血清中 TI 濃度の関係
（本剤 1000 mg 投与時の C_{max} における推定値）（P-IDA-03 ECG substudy）

投与量	平均C_{max} (µg/mL)	平均C_{max}における QTcF平均変化量の 予測値 (ms)	信頼区間下限 (ms)	信頼区間上限 (ms)
1000 mg	317.171	0.586	-0.963	2.050

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Table 5-4 を引用］

以上、ECG substudy において、本剤投与による QTc 間隔延長作用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。

2.7.2.4 特別な試験

分娩後出血に伴う IDA 患者を対象に有効性及び安全性を検討した第 III 相オープンラベル試験（NS32-P3-03 試験）において、本剤投与による鉄の乳汁中移行を評価した。

2.7.2.4.1 国内第 III 相：分娩後出血に伴う IDA 患者におけるオープンラベル試験（試験番号：NS32-P3-03）

（資料番号 5.3.5.2-2、評価資料）

NS32-P3-03 試験では、20 歳以上 40 歳未満の分娩後出血に伴う IDA 患者 21 例を対象に、NS-32 の有効性及び安全性を検討する目的で、オープンラベル試験を国内 5 施設で実施した。本試験では、本剤を投与した被験者の乳汁中鉄濃度及びその乳汁を摂取した新生児の健康状態についても確認した。

対象は、分娩後 24 時間までの分娩に伴う出血量が 500 mL 以上で、分娩後 24 時間から 48 時間までの投与前ヘモグロビン濃度が 10.0 g/dL 未満、妊娠 36 週時の血清フェリチン値が 25.0 ng/mL 未満の IDA 患者のうち、妊娠中の経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ月以上に及ぶ不応答が認められた、又は分娩後に治験責任（分担）医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された患者を対象とした。

本剤の投与は、分娩後 48 時間まで（Day 1）に 1 回目の投与を行い、必要に応じて 7 日後（Day 8）に 2 回目の投与を実施した。総鉄投与量は、妊娠前体重が 40～50 kg 未満の被験者 6 例に 1000 mg、50～70 kg 未満の被験者 14 例に 1500 mg、70 kg 以上の被験者 1 例に 2000 mg を投与した。1 回目の投与（Day 1）では 1 回の最大投与量 1000 mg（体重 50 kg 未満の場合は 1 kg あたり 20 mg）を 15 分以上かけて点滴静注した。2 回目の投与（Day 8）は、残りの投与量（総鉄投与量－1 回目の投与量）が 500 mg 以下の場合は 2 分以上かけて静脈内ボーラス投与、500 mg 超の場合は 15 分以上かけて点滴静注した。

被験者 21 例の年齢中央値（範囲）は 32 歳（24～39 歳）、妊娠前体重の平均値（最小値～最大値）は 53.73（42.0～75.0）kg であった。

分娩後に乳汁分泌が確認された被験者 21 例の Day 4 時点の乳汁中鉄濃度の平均値（標準偏差）は、0.9770（0.4821）mg/L であり、Day 15 まで 0.55～0.75 mg/L を維持していた（表 2.7.2.4.1-1）。

本剤投与後の乳汁中鉄濃度は、日本新生児成育医学会ガイドライン [5)] に記載されている日本人の母乳中鉄濃度（119 ± 251 μg/100 mL）と比較して問題となる濃度ではなかった。

また、本剤を投与した被験者の乳汁を摂取した新生児に、本剤投与による副作用は認められなかった（2.7.6.6.5.2 項参照）。

表 2.7.2.4.1-1 本剤投与後の乳汁中鉄濃度の推移（NS32-P3-03 試験）

Visit	n	乳汁中鉄濃度 (mg/L)		
		Mean (SD)	Median	Min, Max
Day 4	21	0.9770 (0.4821)	0.7930	0.400 - 2.250
Day 8	21	0.5540 (0.2738)	0.4790	0.181 - 1.340
Day 11	21	0.7467 (0.3353)	0.6340	0.400 - 1.680
Day 15	21	0.6588 (0.3470)	0.5720	0.257 - 1.570

Day1 を初回投与日とする

［5.3.5.2-2 Table 31 を引用］

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 実施国	試験の目的	試験の デザイン	対象 年齢中央値（範囲） 被験者数（性別）	用法・用量、PK·PD 解析対象例数	血清中総鉄の薬物動態パラメータ 幾何平均（GCV%）、t_{max} は Median (Min, Max)				添付資料
					C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	
PK-IDA-01 日本	薬物動態、薬力学及び安全性	非盲検、用量漸増	IDA 患者 44（23～56）歳 24 例（男 6/女 18）	100 mg 単回静脈内ボーラス投与：6 例	41.955 (26.7)	0.209 (0.167, 0.500)	1249 (22.1)	19.38 (21.5)	5.3.4.2-1 5.3.5.3-2
				500 mg 単回静脈内ボーラス投与：6 例	208.353 (14.1)	0.250 (0.167, 2.000)	8461 (9.8)	22.77 (14.3)	
				750 mg 単回点滴静注：6 例	239.230 (20.3)	1.000 (0.250, 1.500)	10640 (15.4)	24.36 (7.2)	
				1000 mg 単回点滴静注：5 例	407.852 (10.8)	1.000 (0.250, 2.000)	17730 (20.4)	26.81 (12.8)	
PK-IBD-01 デンマーク	薬物動態及び安全性	非盲検、ランダム化、クロスオーバー	IBD 患者 36（24～69）歳 12 例（男 5/女 7）	100 mg 単回静脈内ボーラス投与：12 例	41.7 (49.4)	0.75 (0.08, 12.00)	919 (22.4)	18.0 (11.5)	5.3.3.2-1 5.3.5.3-1
				200 mg 単回静脈内ボーラス投与：11 例	69.9 (26.2)	0.50 (0.17, 1.50)	2160 (20.8)	21.2 (14.9)	
PK-IBD-02 インド	薬物動態、薬力学及び安全性	非盲検、ランダム化	IBD に伴う IDA 患者 43（20～64）歳 16 例（男 8/女 8）		血清鉄の薬物動態パラメータ				5.3.4.2-2
					(μg/dL)	(hr)	(mg·hr/dL)	(hr)	
				500 mg 単回静脈内ボーラス投与：8 例	448 (22.42)	2.53 (0.50, 4.05)	27.054 (30.67)	34.64 (44.44)	
				1000 mg 単回点滴静注：7 例	681 (20.66)	2.25 (0.73, 3.20)	80.309 (66.15)	83.08 (82.64)	
P-IDA-03 ECG substudy 米国	QTc 評価		IDA 患者 32 例（男 8/女 24）	1000 mg 単回点滴静注：32 例	-	-	-	-	5.3.4.2-3
NS32-P3-03 日本	有効性及び安全性（乳汁中鉄濃度含む）	オープンラベル	分娩後出血に伴う IDA 患者 32（24～39）歳 21 例（女 21）	総鉄投与量［1000 mg（6 例）、1500 mg（14 例）、2000 mg（1 例）］を 1 回最大投与量 1000 mg（体重 50 kg 未満には 20 mg/kg）にて、2 回に分割して投与（点滴静注/静脈内ボーラス投与）[a]	-	-	-	-	5.3.5.2-2

IDA：鉄欠乏性貧血、IBD：炎症性腸疾患

a：被験者の投与前ヘモグロビン濃度及び妊娠前体重から決定した総鉄投与量（1000 mg, 1500 mg 又は 2000 mg）を投与した。1 回目は 1 回最大投与量 1000 mg（体重 50 kg 未満の場合は 1 kg あたり 20 mg）を点滴静注した。1 回の最大投与量では総鉄投与量に達しない場合は、残りの投与量を 7 日後に投与した（残りの投与量が 500 mg 以下の場合は静脈内ボーラス投与、500 mg 超の場合は点滴静注）。

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザインの概観 3
2.7.3.1.1.1 対象患者の選択 5
2.7.3.1.1.2 治療方法 7
2.7.3.1.1.3 休薬基準 11
2.7.3.1.1.4 併用禁止薬・併用制限薬・併用禁止療法 12
2.7.3.1.2 有効性評価項目 12
2.7.3.1.3 統計解析方法 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（試験番号 NS32-P3-01、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料） 15
2.7.3.2.2 国内第 III 相試験（試験番号 NS32-P3-02、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料） 17
2.7.3.2.3 国内第 III 相試験（試験番号 NS32-P3-03、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料） 19
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1 試験対象集団 20
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 20
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 21
2.7.3.3.1.3 総鉄投与量 23
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 26
2.7.3.3.2.1 主要評価項目：ヘモグロビン濃度の最大変化量 26
2.7.3.3.2.2 副次評価項目 28
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 41
2.7.3.3.3.1 ベースライン時のヘモグロビン濃度 41
2.7.3.3.3.2 体重 42
2.7.3.3.3.3 性別 42
2.7.3.3.3.4 IDA の原因疾患 43
2.7.3.3.3.5 高齢者 43
2.7.3.3.3.6 腎機能障害患者 44
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 44
2.7.3.4.1 総鉄投与量の決定方法 44
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 46
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 47
2.7.3.6 付録 48

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
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
EPDS	Edinburgh postnatal depression scale：エディンバラ産後うつ病自己調査票
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
IBD	inflammatory bowel disease：炎症性腸疾患
IDA	iron deficiency anemia：鉄欠乏性貧血
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
SmPC	summary of product characteristics：欧州製品概要
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

2.7.3 臨床的有効性

NS-32 の有効性は、国内第 III 相試験である NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験の成績を用いて評価した。これらの試験の概要を 2.7.3.6 付録 表 2.7.3.6-1 に示す。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 試験デザインの概観

（1） NS32-P3-01 試験

経口鉄剤に忍容性がないもしくは効果不十分、又は急速な鉄補給を必要とする過多月経に伴う鉄欠乏性貧血（IDA）患者を対象に、NS-32 の含糖酸化鉄に対する非劣性を検証することを目的に非盲検にて並行群間非劣性試験を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1.1-1 に示す。

患者ごとに必要とされる総鉄量を投与した場合、静注鉄剤の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 IDA を適応とする国内で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（Vs）のヘモグロビン濃度及び治療期開始時（V0）の体重を層別因子とした動的割付にて、NS-32 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（Vs）から投与開始前までを観察期とし、投与開始時から V8 終了時までの 8 週間を治療期、V8 以降 Vf2 までの 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、治験薬投与期間が 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から、有効性の評価期間は 12 週間（治療期 8 週間、追跡期 4 週間）とした。

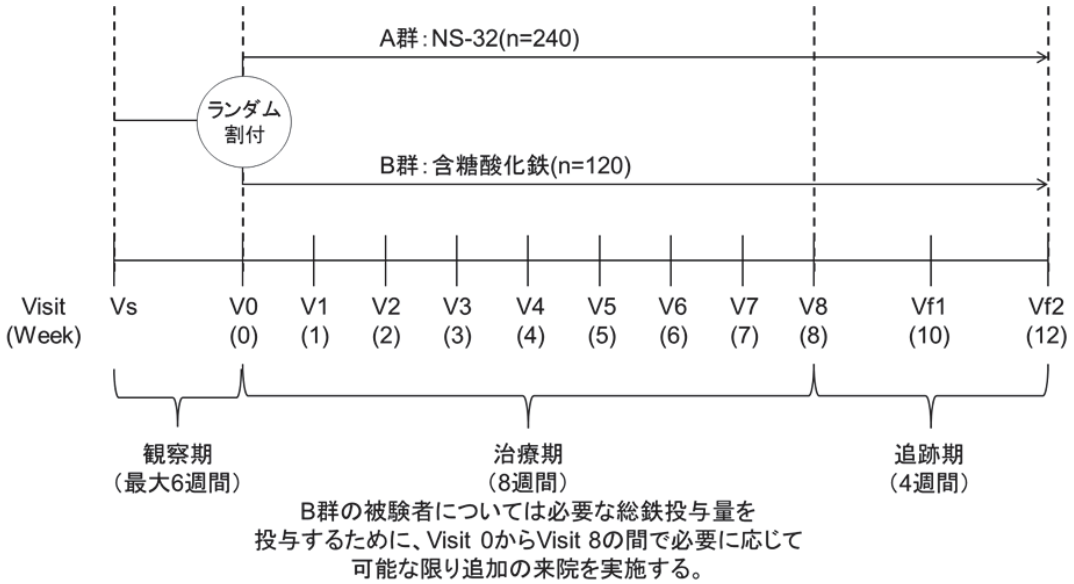


図 2.7.3.1.1-1 試験デザイン（NS32-P3-01 試験）

［5.3.5.1-1 Figure 1 を引用］

（2） NS32-P3-02 試験

経口鉄剤に忍容性がないもしくは効果不十分、又は急速な鉄補給を必要とする消化管障害に伴う IDA 患者を対象に NS-32 投与（点滴静注又は静脈内ボーラス投与）における有効性及び安全性を検討することを目的に、オープンラベル試験を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1.1-2 に示す。

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（Vs）のヘモグロビン濃度及び治療期開始時（V0）の体重を層別因子とした動的割付にて、静脈内ボー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。有効性評価期間は、NS32-P3-01 試験と同じ投与開始後 12 週間（治療期 8 週間、追跡期 4 週間）とした。

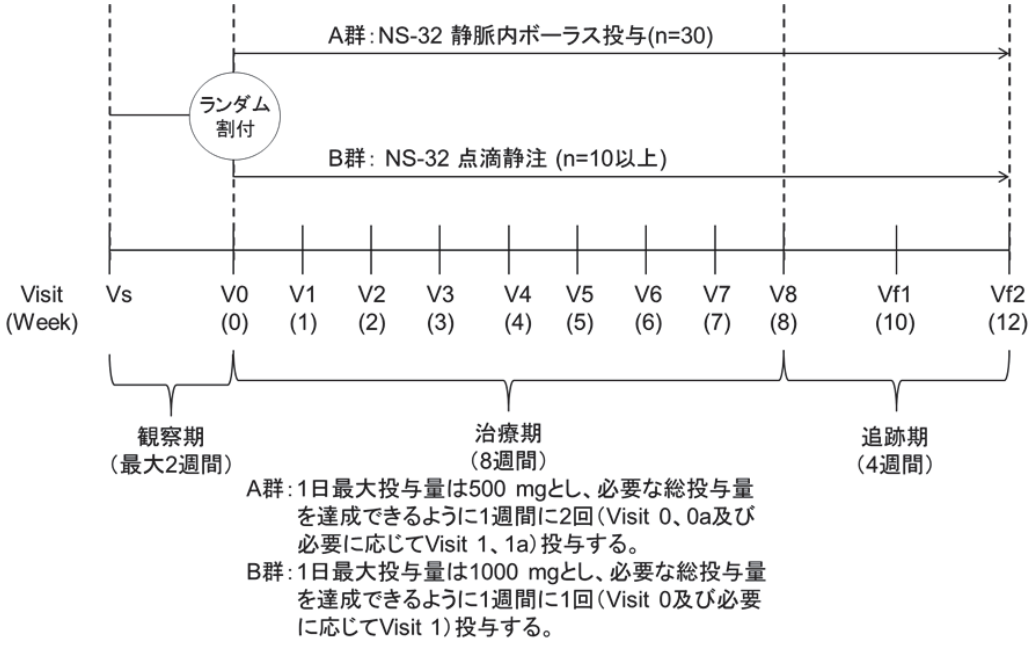


図 2.7.3.1.1-2 試験デザイン（NS32-P3-02 試験）

Visit 0a：V0 と V1 の間に追加で来院、Visit 1a：V1 と V2 の間に追加で来院

［5.3.5.2-1 Figure 1 を引用］

（3） NS32-P3-03 試験

経口鉄剤に忍容性がないもしくは効果不十分、又は急速な鉄補給を必要とする分娩後出血に伴う IDA 患者を対象に NS-32 投与における有効性及び安全性を検討することを目的に、オープンラベル試験を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1.1-3 に示す。

目標被験者数は 20 例とし、妊娠 36 週の妊婦を対象に同意取得を行った。分娩後 24 時間から 48 時間までに適格性が確認された被験者に NS-32 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 [1)]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、評価期間は 8 週間とした。

治療期では、NS-32 の有効性及び被験者と被験者から授乳をうけた新生児の安全性を確認した。また、NS-32 投与後の鉄の乳汁中移行を検討するため、授乳婦の乳汁中鉄濃度を測定した。

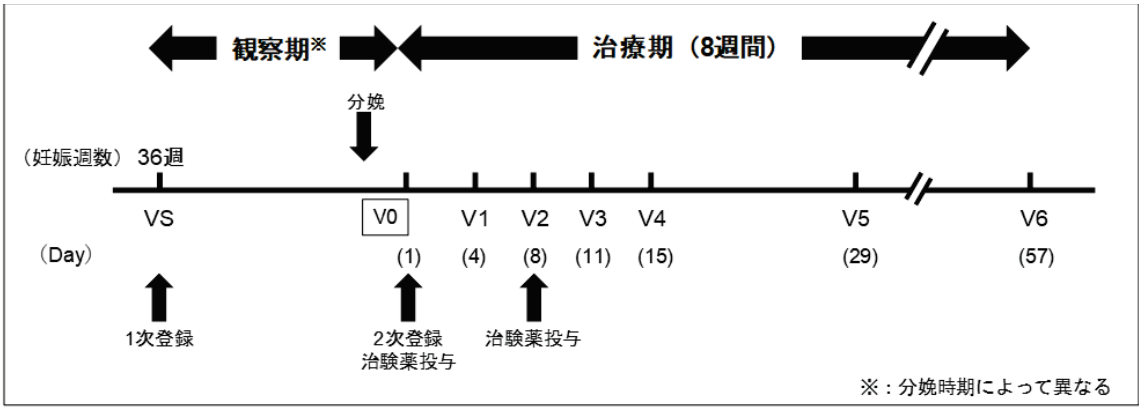


図 2.7.3.1.1-3 試験デザイン（NS32-P3-03 試験）

［5.3.5.2-2 Figure 1 を引用］

2.7.3.1.1.1 対象患者の選択

（1） 選択基準

各試験の主な選択基準を表 2.7.3.1.1.1-1 に示す。

いずれの試験も、経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ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。これは、日本鉄バイオサイエンス学会が 2015 年に発行した「鉄剤の適正使用による貧血治療指針」[2)]（以下、「国内ガイドライン」）において、静注鉄剤の適用は①副作用が強く経口鉄剤が飲めない、②出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない、③消化器疾患で内服が不適切、④鉄吸収が極めて悪い、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ことから設定した。

IDA の原因疾患としては、NS32-P3-01 試験では過多月経、NS32-P3-02 試験では消化管障害、NS32-P3-03 試験では分娩後出血を選択した。国内ガイドラインによると、国内の IDA 患者の主要な原因疾患は、女性では過多月経（17.9%）、子宮筋腫（14.6%）、消化管出血（11.7%）が大部分を占め、男性では消化管出血（54.6%）が最も多いと報告されている。また、国内 IDA 患者は、49 歳以下の女性患者が最も多いことから [3)]、NS32-P3-01 試験では過多月経に伴う 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。

年齢は、臨床現場で本剤の投与対象と想定される各対象患者の年齢を設定した。

IDA の診断基準としては、NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では国内ガイドラインの診断基準及び海外臨床試験 [4,5)]の選択基準をもとに、ヘモグロビン濃度、血清フェリチン値、総鉄結合能（TIBC）の値を設定した。そのうち、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、海外の炎症性腸疾患（IBD）における鉄欠乏性貧血の診断と治療ガイドライン [6)]を参考として、C 反応性蛋白（CRP）の正常基準値を指標に血清フェリチン値を

設定した。また、国内ガイドラインにおいて「TIBC は栄養状態・加齢・炎症により低下する」と記載されていることから、海外臨床試験[7]の選択基準を参考に、試験の途中で TIBC をトランスフェリン飽和度（TSAT）に変更した。NS32-P3-03 試験では、褥婦は非妊娠時に比べ血液の組成比や量が変化しており、また、産褥期は炎症状態のため血清フェリチン値が正確に評価できないと考えられることから、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[8, 9, 10]や海外臨床試験[1]の選択基準を参考に、ヘモグロビン濃度及び血清フェリチン値の基準値を設定した。

表 2.7.3.1.1.1-1　主な選択基準

		NS32-P3-01	NS32-P3-02	NS32-P3-03
対象		過多月経に伴う IDA	消化管障害に伴う IDA	分娩後出血に伴う IDA
年齢		18 歳以上 49 歳以下	18 歳以上	20 歳以上 40 歳未満
性別		女性	問わない	女性
静注鉄剤の適用		過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ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患者		妊娠 36 週時点で妊娠中に経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ月以上に及ぶ不応答が認められた、又は分娩後に急速な鉄補給が必要であると治験責任（分担）医師に判断された患者
IDA の原因疾患		過多月経に伴う IDA と診断された患者（直近 2 周期の月経において少なくとも 1 周期は過多月経の診断基準に該当）	消化管障害による消化管出血が確認され IDA と診断された患者	分娩後 24 時間までの分娩に伴う出血量が 500 mL 以上で IDA と診断された患者
IDA 診断	ヘモグロビン濃度	11.0 g/dL 未満		10.0 g/dL 未満 （分娩後 24～48 時間の検査値）
	血清フェリチン値	12 ng/mL 未満	CRP が基準値超過の場合、100 ng/mL 未満 CRP が基準値以下の場合、30 ng/mL 未満	25.0 ng/mL 未満 （妊娠 36 週の検査値）
	TIBC	360 µg/dL 以上	360 µg/dL 以上 （TSAT 20%未満）[a]	-

CRP：C 反応性蛋白、TIBC：総鉄結合能、TSAT：トランスフェリン飽和度
a：治験実施計画書の改訂により、試験の途中で TIBC 360 µg/dL 以上から TSAT 20%未満に変更

（2）　除外基準

各試験の主な除外基準を表 2.7.3.1.1.1-2 に示す。

いずれの試験においても、鉄欠乏以外の原因による貧血を有する患者、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た。

また、重度の腎機能障害を有する患者は腎性貧血を合併している可能性があり、薬効評価に影響を及ぼすことが懸念されることから、比較試験である NS32-P3-01 試験では推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の腎機能障害患者を除外した。オープンラベル試験である NS32-

P3-02 試験では、eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者のみ除外し、軽度から中等度の腎機能低下患者を含める設定とした。

表 2.7.3.1.1.1-2 主な除外基準

	NS32-P3-01	NS32-P3-02	NS32-P3-03
原疾患	・鉄欠乏以外の原因による貧血を有する患者 ・鉄過剰又は鉄利用障害を有する患者		
過敏症、アレルギー	・過敏症を重症化させるリスクを有する患者 ・静注鉄剤又は治験薬のいずれかの成分に対するアレルギーの既往を有する患者		
前治療	・同意取得前 8 週間以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与又は輸血を受けた患者 ・同意取得前 4 週間以内に鉄剤の静脈内投与を受けた患者 ・治験責任（分担）医師により、外科的治療が優先されると判断された患者 [a] ・同意取得前 8 週間以内に治験薬の評価に影響を与える可能性のある外科療法を受けた患者 [b] ・同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加した患者		
	同意取得前 8 週間以内に以下の薬剤を使用した患者 ・性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト ・テストステロン誘導体 ・卵胞ホルモン・黄体ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル ・子宮内黄体ホルモン放出システム ・排卵誘発剤 ・トラネキサム酸	なし	・輸血による治療が予定されている患者 ・妊婦に対する投与が警告、禁忌、原則禁忌又は慎重投与に指定されている医薬品（一般用医薬品を含む）を妊娠期間中に使用した患者
既往歴 合併症	・悪性腫瘍の既往歴・合併症を有する又は疑われる患者 ・重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患又は精神疾患を有する患者 ・薬物乱用又はアルコール依存症の既往歴・合併症を有する患者 ・活動性の急性又は慢性感染症を有する患者 ・試験の完了を妨げる又は患者にとって治験参加が容認できない潜在的リスクがあると判断された患者		
	なし	なし	・多胎妊娠の患者 ・溶血、肝機能異常及び血小板減少が確認される（HELLP 症候群）患者
腎機能	・eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の患者	・eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者	なし
肝機能	・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	・低リン血症リスクを有する患者		
妊娠	・妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者		なし

eGFR：推定糸球体濾過量
a：NS32-P3-03 試験の帝王切開を除く
b：NS32-P3-02 試験の内視鏡的止血を除く

2.7.3.1.1.2 治療方法

各試験の投与量及び投与方法の概要を表 2.7.3.1.1.2-1 に示す。なお、本剤の投与量は、いずれも鉄としての投与量を示している。

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することと記載されている [2)]。そのため、いずれの試験においても、投与開始前に患者ごとに必要な総鉄投与量

を決定し、初回に 1 回の最大投与量を投与することにより総鉄投与量を短期間内に最小回数で投与するよう計画した。

総鉄投与量の決定には、簡易早見表（体重 40 kg 未満の患者では内田らの式）を用いた。1 回の最大投与量は、点滴静注では 1000 mg（体重 50 kg 未満の患者には 1 kg あたり 20 mg）、静脈内ボーラス投与では 500 mg とした。初回投与は、NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-03 試験では投与方法を統一するために点滴静注のみに限定し、NS32-P3-02 試験では、あらかじめランダム割付して静脈内ボーラス投与と点滴静注を比較した。

表 2.7.3.1.1.2-1 投与量及び投与方法の概要

	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[a] 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 回目以降の投与	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：静脈内ボーラス投与、500 mg 超：点滴静注）		
初回投与が静脈内ボーラス投与のとき			
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回静脈内ボーラス投与	
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ーラス投与にて分割投与	

NS-32 は、静脈内ボーラス投与は 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ーラス投与した（点滴静注又は静脈内ボーラス投与は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。

以下に投与量及び投与方法の詳細及び設定根拠を示す。

（1） 総鉄投与量

いずれの試験においても、総鉄投与量の決定には、体重 40 kg 以上の患者では簡易早見表を用い、体重 40 kg 未満の患者では内田らの式[11] に基づき算出する方法を用いた（表 2.7.3.1.1.2-2）。簡易早見表は、試験計画当時の本剤の欧州製品概要（SmPC）[12] の簡易早見表（表 2.7.3.1.1.2-3）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、安全性の観点から計算式を用いて個別に総鉄投与量を算出するよう設定した。計算式は、含糖酸化鉄（フェジン静注）で用いられている中尾の式[13] ではなく、国内ガイドラインで推奨されている内田らの式を用いることとした。NS32-P3-01 試験

及び NS32-P3-02 試験では同意取得時のヘモグロビン濃度及び投与前の体重、NS32-P3-03 試験では分娩後 24 時間以降 48 時間未満のヘモグロビン濃度及び妊娠前の体重を用いた。なお、NS32-P3-03 試験では、分娩後 24 時間以降 48 時間未満のヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の患者のみを対象とした。

簡易早見表に設定した総鉄投与量は、内田らの式より算出した投与量（表 2.7.3.1.1.2-4）とおおむね類似しており、鉄補給治療のための安全で有効な投与量であると考えた。

表 2.7.3.1.1.2-2 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×（16－治療前患者ヘモグロビン濃度 (g/dL)）＋10］×体重 (kg)
算出された総鉄投与量の 1 の位を四捨五入

表 2.7.3.1.1.2-3 参考とした欧州製品概要（2017 年版）の簡易早見表

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

総鉄投与量は、簡易早見表又は Ganzoni の式を用いて算出

［5.4-45 を引用］

表 2.7.3.1.1.2-4 内田らの式を用いて算出した総鉄投与量（mg）一覧表

投与前ヘモグロビン濃度（g/dL）	体重					
	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg
12	560	750	940	1130	1320	1500
11	630	840	1050	1260	1470	1680
10	700	930	1160	1390	1620	1860
9	760	1020	1270	1520	1780	2030
8	830	1100	1380	1660	1930	2210
7	890	1190	1490	1790	2090	2380
6	960	1280	1600	1920	2240	2560
5	1030	1370	1710	2050	2390	2740

内田らの式：［2.2×（16－治療前患者ヘモグロビン濃度 (g/dL)）＋10］×体重 (kg)
算出された総鉄投与量の 1 の位を四捨五入

（2） 用法・用量

日本人 IDA 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（PK-IDA-01 試験）において、NS-32 の 100 mg 又は 500 mg の単回静脈内ボーラス投与、並びに 750 mg 又は 1000 mg の単回点滴静注による安全性、薬物動態及び薬力学を検討した結果、静脈内ボーラス投与で 500 mg まで、点滴静注で 1000 mg までの忍容性に問題がないこと、薬物動態及び薬力学に民族差がないことが確認された。血清中総鉄濃度の AUC 及び C_{max} はおおむね用量依存的に増加し、1000 mg 点滴静注時の AUC 及び C_{max} は、500 mg 静脈内ボーラス投与時の約 2 倍であった。t_{max}（中央値）は 500 mg の静脈内ボーラス投与で 0.25 時間、1000 mg の点滴静注で 1.0 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 22.8 時間と 26.8

時間であった。また、いずれの用量群においても投与後 7 日目には、網状赤血球数の明らかな増加が認められ、投与された鉄が赤血球造血に利用されていることが示唆された（2.7.2.2.1.1 項参照）。

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

投与方法は、点滴静注及び緩徐な静脈内ボーラス投与を用いることとした。点滴静注は、本剤の 1 回最大投与量を投与することにより、国内ガイドラインにて推奨されている静注鉄剤の短期間での投与が可能となる。また、投与回数を減らすことにより、投与頻度増加に伴うリスクを軽減することが期待される。静脈内ボーラス投与は、本剤を希釈なしに投与することが可能で、点滴静注よりも短い注入時間でより簡便に投与できることから、外来が主となる IDA 治療において医療上のニーズがあると考えた。

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、静脈内ボーラス投与時で 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 [14, 15]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、静脈内ボーラス投与時 500 mg までとした。ただし、安全性を考慮して、体重 50 kg 未満の患者には 1 kg あたり 20 mg を上限とした。

用法については、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、静脈内ボー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。

なお、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、SmPC や国内第 I 相臨床試験と同様に、点滴静注は 15 分以上、静脈内ボーラス投与は 2 分以上かけて緩徐に投与することとした。

臨床試験ごとの治験薬の投与方法を以下に示す。

1） NS32-P3-01 試験

NS-32 群

初回投与は、点滴静注にて投与した。初回投与時（Day 1）の 1 回投与量は、体重 50 kg 以上の患者には 1000 mg、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算出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。

初回投与で総鉄投与量の全量を投与できない場合は、翌週（Day 8～10）に 1 回、総鉄投与量と初回投与量の差を 2 回目として投与した。2 回目の投与量が 500 mg 以下の場合は静脈内ボーラス投与とし、500 mg 超の場合は点滴静注とした。点滴静注は 15 分以上、静脈内ボーラス投与は 2 分以上かけて投与した（投与速度：最大 250 mg/分）。

含糖酸化鉄群

対照薬である含糖酸化鉄の投与方法は、製造販売承認された用法・用量に準じ設定した。

治験責任（分担）医師が患者ごとに最適な投与方法（点滴静注又は静脈内ボーラス投与）を選択し、1 日の最大投与量を 120 mg として、2 分以上かけて投与した。治療期（8 週間）の早期に投与完了できるよう、規定来院日の間に 1〜2 回の追加来院を設け、週 2〜3 回の頻度を目安に投与した。

2） NS32-P3-02 試験

静脈内ボーラス投与群

初回投与（Day 1）は 500 mg を静脈内ボーラス投与した。1 日あたりの最大投与量は 500 mg とし、患者ごとの総鉄投与量を 1 週間に 2 回の頻度（4 回投与の場合、Day 1 に加え、Day 2〜7 の間に 1 回、Day 8〜14 の間に 2 回）で投与できるよう、規定来院日の間に 1 回の追加来院を設け投与した。静脈内ボーラス投与は 2 分以上かけて投与した（投与速度：最大 250 mg/分）。

点滴静注群

NS32-P3-01 試験の NS-32 群の投与方法と同じ方法にて投与した。

3） NS32-P3-03 試験

分娩後 48 時間までに点滴静注にて初回投与（Day 1）を開始した。

初回投与時の 1 回投与量は、妊娠前体重が 50 kg 以上の患者には 1000 mg を投与した。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妊娠前体重から算出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（本試験では後者の該当はなく、体重 50 kg 未満の患者には 20 mg/kg が投与された）。初回投与で総鉄投与量の全量を投与できない場合は、翌週（Day 8〜10）に 1 回、総鉄投与量と初回投与量の差を 2 回目として投与した。2 回目の投与量が 500 mg 以下の場合は静脈内ボーラス投与とし、500 mg 超の場合は点滴静注とした。点滴静注は 15 分以上、静脈内ボーラス投与は 2 分以上かけて投与した（投与速度：最大 250 mg/分）。

2.7.3.1.1.3 休薬基準

NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では安全性の観点から、血清リン濃度と血清フェリチン値に基づいた休薬基準を設定した（表 2.7.3.1.1.3-1）。血清リン濃度は、医学的に重要な低リン血症の判定基準［有害事象共通用語基準（CTCAE）Version 4.0］に従い、2.0 mg/dL 未満を休薬基準とした。血清フェリチン値は、鉄剤投与の継続性を判断する重要な検査項目と位置づけられており、輸血後鉄過剰症の診療ガイド[16)]で鉄過剰の診断基準とされている 500 ng/mL 以上を休薬基準として設定した。また、それぞれの値の正常値（血清リン値は臨床検査基準値下限以上、血清フェリチン値は 250 ng/mL 未満）を再開基準とした。

表 2.7.3.1.1.3-1 休薬基準及び再開基準

休薬基準	血清リン濃度	2.0 mg/dL 未満
	血清フェリチン値	500 ng/mL 以上
再開基準	血清リン濃度	臨床検査基準値下限以上
	血清フェリチン値	250 ng/mL 未満

2.7.3.1.1.4 併用禁止薬・併用制限薬・併用禁止療法

いずれの試験も、薬効評価に影響を与える薬剤（鉄剤、ESA、鉄キレート剤）の併用、並びに療法（輸血、手術）を禁止した。

表 2.7.3.1.1.4-1 併用薬及び併用療法

	NS32-P3-01 試験	NS32-P3-02 試験	NS32-P3-03 試験
併用禁止薬	1)治験薬以外の鉄剤（市販のサプリメントを含む） 2)ESA 3)鉄キレート剤 4)本剤以外の治験薬		
併用制限薬	有害事象及び原疾患の悪化に対する治療を目的として併用する場合のみ使用を可能とする 1)性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト、テストステロン誘導体 2)卵胞ホルモン・黄体ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル 3)子宮内黄体ホルモン放出システム 4)排卵誘発剤 5)トラネキサム酸（医療用医薬品を月経期間中に 1 日 750 mg を超えて投与する場合）	なし	授乳しない場合又は有益性や評価への影響を踏まえ治験責任医師が必要と判断した場合のみ使用を可能とする ・授乳を避けさせること又は授乳しないことが望ましいと添付文書に記載されている医薬品
併用禁止療法	1)輸血 2)過多月経の原因疾患に対する外科療法	1)輸血 2)内視鏡的止血を含む消化管障害に対する手術	1)輸血 2)手術（帝王切開を除く）

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

2.7.3.1.2 有効性評価項目

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、NS32-P3-01 試験では対照群との非劣性を検証することとした。

また、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、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、ヘモグロビン濃度の回復の指標として、国内ガイドラインにおける正常値の基準を用いて設定した。

NS32-P3-03 試験では、産後うつに鉄欠乏が寄与していることが報告されているため[17,18]、エディンバラ産後うつ病自己調査票（EPDS）の調査を設定した。本邦においては一般的に EPDS の合計点が 30 点中 9 点以上であればうつ病としてスクリーニングされることから、評価項目は 9 点以上の被験者の割合とした。

有効性評価期間は NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験で 12 週、NS32-P3-03 試験で 8 週とした。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[1)]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。

表 2.7.3.1.2-1 有効性評価項目の概要

	NS32-P3-01	NS32-P3-02	NS32-P3-03
ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量	●	●	●
ベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間	○	○	○
ヘモグロビン濃度がベースラインより 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	○	○	×
ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量	○	○	○
ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量	○	○	○
ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量	○	○	○
ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量	○	○	○
ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量	○	○	○
治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合	○	○	○
初回投与後の EPDS の合計点が 9 以上の割合	×	×	○

●：主要評価項目、○：副次評価項目
EPDS：エディンバラ産後うつ病自己調査票
有効性評価期間：NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は 12 週間、NS32-P3-03 試験は 8 週間
ベースライン：NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は投与開始日の投与前の値、NS32-P3-03 試験は分娩後 24 時間以降 48 時間未満の投与前の値

2.7.3.1.3 統計解析方法

以下の統計解析を、NS32-P3-01 試験では NS-32 及び含糖酸化鉄の投与群別に、NS32-P3-02 試験では静脈内ボーラス投与及び点滴静注の投与群別並びに NS-32 全体、NS32-P3-03 試験では NS-32 全体について実施した。

（1） 主要評価項目：ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量

ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量に対して、記述統計量を求めた。NS32-P3-01 試験では、投与群間の比較（NS-32 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） 非劣性マージンの設定

非劣性マージンは、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[19]及び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[20, 21]で用いられた非劣性マージンと同じ -0.5 g/dL とした。この値は、原因疾患を問わず臨床的意義があるヘモグロビン濃度の変化量（1～2 g/dL）の 1/2 から設定した。

（3） 副次評価項目

1） ベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間

ヘモグロビン濃度の変化量が最大となった時点をイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線の推定を行った。NS32-P3-01 試験では、投与群間の比較として一般化 Wilcoxon 検定を行った。

2） 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

各測定時点の割合、いずれかの時点で閾値を達成した割合を算出した。

3） ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合

各測定時点の割合、いずれかの時点で閾値を達成した割合を算出した。

4） ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度、血清フェリチン値、TIBC、TSAT 又は血清鉄濃度の変化量

各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量に対して記述統計量を求めた。また、測定値の推移図を示した。

5） 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合

簡易早見表を用いて患者ごとに決定した総鉄投与量の投与を治療期間中に達成した患者数の割合を算出した。また、NS32-P3-01 試験では、投与群別の割合の差の比較として、Fisher の直接確率計算法を行った。

6） 初回投与後の EPDS の合計点が 9 以上の割合

各測定時点の割合、いずれかの時点で閾値を達成した割合を算出した。

（4） ベースライン

NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では、投与開始日の投与前の値とし、NS32-P3-03 試験では、分娩後 24 時間以降 48 時間未満の投与前の値とした。

（5） サブグループ解析

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、いずれの試験もベースライン時のヘモグロビン濃度、ベースライン時の体重（NS32-P3-03 試験では妊娠前体重）、IDA の原因疾患別、総鉄投与量別に解析した。また NS32-P3-02 試験のみ、性別、年齢、ベースライン時の eGFR についても解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（試験番号 NS32-P3-01、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

18 歳以上 49 歳以下の過多月経に伴う IDA 患者（目標被験者数 360 例：NS-32 群 240 例、含糖酸化鉄群 120 例）を対象に、NS-32 の有効性及び安全性を検討する目的で、含糖酸化鉄対照の非盲検並行群間非劣性試験を国内 41 施設で実施した。

本試験では、最大 6 週間の観察期、8 週間の治療期及び 4 週間の追跡期を設定し、治療期及び追跡期の 12 週間を有効性及び安全性の評価期間とした。

過多月経に伴う IDA と診断された患者のうち、過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ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患者を対象とした。IDA の診断基準は、ヘモグロビン濃度 11 g/dL 未満、血清フェリチン値 12 ng/mL 未満、TIBC 360 μg/dL 以上とした。

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に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量を投与した。NS-32 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ーラス投与した。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ーラス投与した。

治験薬が投与された全例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 119 例）を安全性解析対象集団とし、有効性データのない 1 例を除いた NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 118 例を FAS とした。

人口統計学的及び他の基準値の特性は両群でおおむね類似していた。FAS における年齢の中央値は NS-32 群 43 歳、含糖酸化鉄群 44 歳、ベースライン時（V0）のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 9.12（1.15）g/dL、含糖酸化鉄群 8.87（1.29）g/dL であった。

安全性解析対象集団における実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 1226.4（341.9）mg、含糖酸化鉄群 1103.1（291.0）mg であった。

主要評価項目であるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 4.27（1.32）g/dL、含糖酸化鉄群 4.40（1.06）g/dL であった（表 2.7.3.2.1-1）。ベースライン時のヘモグロビン濃度を共変量とした ANCOVA を用いて群間比較した結果、最小二乗平均値の推定量の差（95%信頼区間）は、0.06（-0.13, 0.24）g/dL であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージン -0.5 g/dL を上回ったことから、NS-32 の含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された（表 2.7.3.2.1-2）。

表 2.7.3.2.1-1 NS32-P3-01 試験の主要評価項目：ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量（g/dL）（FAS）

	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)
ベースライン値		
n	237	118
Mean (SD)	9.12 (1.15)	8.87 (1.29)
Median	9.20	9.00
Min - Max	5.0 - 11.5	5.4 - 11.4
投与後の最大値		
n	237	118
Mean (SD)	13.38 (0.83)	13.27 (0.99)
Median	13.40	13.40
Min - Max	9.5 - 16.0	9.2 - 15.0
ベースラインからの最大変化量		
n	237	118
Mean (SD)	4.27 (1.32)	4.40 (1.06)
Median	4.20	4.40
Min - Max	0.3 , 8.0	1.4 , 6.6

［5.3.5.1-1 Table 10 を引用］

表 2.7.3.2.1-2 NS32-P3-01 試験の主要評価項目：ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量の群間比較（FAS）

治療群	最小二乗平均値			群間差（NS-32 –含糖酸化鉄）					
	推定量	SE	95%信頼区間	推定量	SE	95%信頼区間	自由度	T 値	P 値
NS-32 (N = 237)	4.33	0.05	4.22 - 4.44	0.06	0.10	-0.13 , 0.24	352	0.602	0.547
含糖酸化鉄 (N = 118)	4.27	0.08	4.12 - 4.42						

ベースライン値を共変量とした投与群による ANCOVA モデルを用いて、ベースラインからの最大変化量を分析した。群間差の 95%信頼区間の下限値が -0.5 g/dL を超える場合、NS-32 は含糖酸化鉄に対して統計学的に非劣性である。

［5.3.5.1-1 Table 11 を引用］

副次評価項目のうち、12 週の評価期間においてヘモグロビン濃度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、NS-32 群 71.0（70.0, 71.0）日、含糖酸化鉄群 72.0（71.0, 83.0）日であり、群間で統計学的有意差が認められた（P=0.004、一般化 Wilcoxon 検定）。

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が 50%を超えたのは、NS-32 群で Week 2、含糖酸化鉄群で Week 3 であり、評価期間全体での割合は、NS-32 群 97.5%、含糖酸化鉄群 99.2%であった。

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増加は NS-32 群の方が含糖酸化鉄群よりも早く、評価期間全体での割合は、NS-32 群 96.2%の方が含糖酸化鉄群 90.7%よりも高かった。

NS-32 群のヘモグロビン濃度（平均値）は、含糖酸化鉄群よりも 1 週間早く 12 g/dL を超え、いずれの群も Week 6 以降は最終評価時点（Week 12）まで、12 g/dL 超を維持していた。

血清フェリチン値の変化量平均値は、NS-32 群で Week 1、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。NS-32 投与後の血清フェリチン値（平均値）は投与終了 2 週間後（Week

3）から Week 12 まで、おおむね国内ガイドラインに記載の正常範囲内（25～250 ng/mL）で推移した。

TSAT の変化量平均値は、NS-32 群で Week 1、含糖酸化鉄群で Week 8 に最大となった。いずれの群も TSAT（平均値）は、Week 12 時点で約 20%を維持していた。

血清鉄の変化量平均値は、NS-32 群で Week 1、含糖酸化鉄群で Week 8 に最大となった。いずれの群も血清鉄の変化量平均値は、Week 12 時点で約 50 μg/dL を維持していた。

TIBC は、両群ともベースライン時が最も高く、TIBC（平均値）が IDA の診断基準（≧360 μg/dL）を下回ったのは、NS-32 群で Week 2、含糖酸化鉄群で Week 3 であった。いずれの群も Week 12 時点で 360 μg/dL 未満を維持していた。

治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合は、NS-32 群 92.8%、含糖酸化鉄群 43.2%であり、群間で統計学的有意差が認められた（P<0.001、Fisher の直接確率計算法）。

2.7.3.2.2 国内第 III 相試験（試験番号 NS32-P3-02、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

18 歳以上の消化管障害に伴う IDA 患者（目標被験者数 40 例以上：静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例以上）を対象に、NS-32 の有効性及び安全性を検討する目的で、オープンラベル試験を国内 15 施設で実施した。

本試験では、最大 2 週間の観察期、8 週間の治療期及び 4 週間の追跡期を設定し、治療期及び追跡期の 12 週間を有効性及び安全性の評価期間とした。

消化管障害に伴う IDA と診断された患者のうち、過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ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患者を対象とした。IDA の診断基準は、ヘモグロビン濃度 11g/dL 未満、血清フェリチン値（CRP が基準値超過の場合）100 ng/mL 未満、（CRP が基準値以下の場合）30 ng/mL 未満、TIBC 360 μg/dL 以上（試験中に TSAT 20%未満に変更）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に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量を投与した。静脈内ボーラス投与群では、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、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ーラス投与）した。

治験薬が投与された全例 40 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例）を FAS 及び安全性解析対象集団とした。

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、点滴静注群で体重平均値が高い以外は群間でおおむね類似していた。FAS における年齢の中央値は 61.5 歳で、男性は 47.5%であった。ベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、9.43（1.04）g/dL であった。

安全性解析対象集団における実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は、全体で 1253.3（346.6）mg、静脈内ボーラス投与群 1237.7（350.2）mg、点滴静注群 1300.0（349.6）mg であった。

主要評価項目であるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は、全体で 4.33（1.58）g/dL、静脈内ボーラス投与群 4.27（1.18）g/dL、点滴静注群 4.49（2.52）

g/dL であり、いずれも投与前後値に有意差が認められた（P<0.001、対応のある t 検定）（表 2.7.3.2.2-1）。

表 2.7.3.2.2-1 NS32-P3-02 試験の主要評価項目：ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量（g/dL）（FAS）

	NS-32 静脈内ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
ベースライン			
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
対応のある t 検定	<0.001	<0.001	<0.001
95 %信頼区間	3.83, 4.71	2.69, 6.29	3.82, 4.83

［5.3.5.2-1 Table 10 を引用］

副次評価項目のうち、12 週の評価期間においてヘモグロビン濃度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、静脈内ボーラス投与群 72.0（71.0, 85.0）日、点滴静注群 84.5（22.0, 85.0）日であった。

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が 50%を超えたのは Week 3 であり、評価期間全体での割合は、静脈内ボーラス投与群 100.0%、点滴静注群 90.0%であった。

ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合が 50%を超えたのは Week 3 であり、評価期間全体での割合は、静脈内ボーラス投与群 93.3%、点滴静注群 100.0%であった。

ヘモグロビン濃度（平均値）は両群で同様の推移を示し、両群とも Week 3 に 12 g/dL を超え、最終評価時点（Week 12）まで、12 g/dL 超を維持していた。

血清フェリチン値の変化量平均値は、静脈内ボーラス投与群で Week 2、点滴静注群で Week 1 に最大となった後、経時的に減少した。両群とも血清フェリチン値（平均値）は Week 5 から Week 12 まで、おおむね正常範囲内（25～250 ng/mL）で推移した。

両群とも TSAT の変化量平均値は Week 1 に最大となり、TSAT（平均値）は Week 12 時点で約 20%を維持していた。

両群とも血清鉄の変化量平均値は、Week 1 に最大となり、Week 12 時点で約 50 µg/dL を維持していた。

TIBC（平均値）は、静脈内ボーラス投与群では Week 1、点滴静注群ではベースライン時が最も高く、両群とも Week 2 から Week 12 時点まで 360 μg/dL 未満を推移した。

治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合は、静脈内ボーラス投与群 100.0%、点滴静注群 90.0%であった。

2.7.3.2.3 国内第 III 相試験（試験番号 NS32-P3-03、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料）

20 歳以上 40 歳未満の分娩後出血に伴う IDA 患者（目標被験者数 20 例）を対象に、NS-32 の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験を国内 5 施設で実施した。

本試験では、約 5 週間の観察期、8 週間の治療期を設定し、治療期の 8 週間を有効性及び安全性の評価期間とした。

妊娠 36 週時の血清フェリチン値が 25.0 ng/mL 未満、分娩後 24 時間までの分娩に伴う出血量が 500 mL 以上、分娩後 24 時間から 48 時間までのヘモグロビン濃度が 10.0 g/dL 未満の IDA 患者のうち、妊娠中の経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ月以上に及ぶ不応答が認められた、又は分娩後に治験責任（分担）医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された患者を対象とした。

被験者ごとの分娩後 24 時間以降 48 時間までのヘモグロビン濃度及び妊娠前体重から簡易早見表に基づき決定した総鉄投与量を投与した。初回投与は 1 回 1000 mg（体重 50 kg 未満の患者では 1 kg あたり 20 mg）までを点滴静注し、初回投与で総鉄投与量に達していない場合は、翌週残りを投与（500 mg 超であれば点滴静注、500 mg 以下であれば静脈内ボーラス投与）した。

治験薬が投与された全例 21 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。

FAS における年齢の中央値は 32 歳で、ベースライン（分娩後 24 時間から 48 時間まで）のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、8.70（0.96）g/dL であった。

安全性解析対象集団における実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は、1381.0（269.5）mg であった。

主要評価項目であるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は、4.77（0.94）g/dL であり、投与前後値に有意差が認められた（P<0.001、対応のある t 検定）（表 2.7.3.2.3-1）。

表 2.7.3.2.3-1 NS32-P3-03 試験の主要評価項目：ベースラインからヘモグロビン濃度の最大変化量（g/dL）（FAS）

		NS-32 (N=21)
ベースライン	n	21
	Mean (SD)	8.70 (0.96)
	Median	8.70
	Min - Max	6.5 - 9.9
投与後の最大値	n	21
	Mean (SD)	13.47 (0.49)
	Median	13.50
	Min - Max	12.3 - 14.2
ベースラインからの最大変化量	n	21
	Mean (SD)	4.77 (0.94)
	Median	4.60
	Min - Max	3.4 - 7.2
	対応のある t 検定	<0.001
	95 %信頼区間	4.34, 5.20

［5.3.5.2-2 Table 10 を引用］

副次評価項目のうち、Day 57（8 週）までの評価期間において、ヘモグロビン濃度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、57.0（55.0, 57.0）日であった。

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は、Day 8（Week 1）には 42.9%に達し、Day 29（Week 4）以降は、100.0%であった。

ヘモグロビン濃度（平均値）の推移は、Week 4 に 12 g/dL を超え、最終評価時点（Week 8）まで、12 g/dL 超を維持していた。

血清フェリチン値の変化量平均値は、Week 1 に最大となった後、経時的に減少した。血清フェリチン値（平均値）は Week 8 に正常範囲（25～250 ng/mL）付近まで減少した。

TSAT の変化量平均値は Day 4 に最大となり、TSAT（平均値）は Week 8 時点で 20%以上を維持していた。

血清鉄の変化量平均値は、Day 4 に最大となり、Week 8 時点で 50 μg/dL 以上を維持していた。

TIBC（平均値）は、Day 4 に最大となり、Week 8 時点で 264.3 μg/dL まで減少した。

治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合は、100.0%であった。

治療期間における EPDS の合計点が 9 以上の割合は 9.5%（2/21 例）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

各試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1-1 に示す。

NS32-P3-01 試験では、投与開始前に同意を撤回した NS-32 群の 1 例を除いた 356 例（NS-32 群：237 例、含糖酸化鉄群：119 例）に治験薬を投与した。そのうち、NS-32 群 16 例（6.7%）、含糖酸化鉄群 3 例（2.5%）が治験薬の投与を中止した。NS32-P3-02 試験では 40 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例）に NS-32 を投与し、1 例（2.5%、点滴静注群）が投与を中止し

た。NS32-P3-03 試験では、投与開始前に同意を撤回した 1 例を除いた 21 例に治験薬を投与し、投与中止例は認められなかった。

NS32-P3-01 試験では、治験薬が投与された全例 356 例を安全性解析対象集団とし、有効性に関する解析データがない含糖酸化鉄群 1 例を除いた 355 例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 118 例）を FAS とした。NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験では NS-32 が投与された全例（NS32-P3-02 試験 40 例、NS32-P3-03 試験 21 例）を安全性解析対象集団及び FAS とした。

表 2.7.3.3.1.1-1 被験者の内訳

	NS32-P3-01		NS32-P3-02	NS32-P3-03
	NS-32	含糖酸化鉄		
ランダム化例数 [a]	238	119	40	22
試験完了例数	235 (98.7)	118 (99.2)	40 (100.0)	21 (95.5)
試験中止例数	3 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (4.5)
有害事象の発現	1	0	0	0
治験計画の不遵守	1	0	0	0
同意の撤回	1	0	0	1
治験責任（分担）医師の判断	0	1	0	0
投与例数	237 (99.6)	119 (100.0)	40 (100.0)	21 (95.5)
投与完了例数	221 (92.9)	116 (97.5)	39 (97.5)	21 (95.5)
投与中止例数	16 (6.7)	3 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)
有害事象の発現	15	3	1	0
治験責任（分担）医師の判断	1	0	0	0

例数（「ランダム化例数」に対する割合%）
a：NS32-P3-03 試験は 2 次登録例数

［5.3.5.1-1 Table 5、5.3.5.2-1 Table 5、5.3.5.2-2 Table 5 を改変］

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

各試験に組み込まれた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示す。

NS32-P3-01 試験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 NS-32 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 NS-32 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 であった。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 試験のボーラス投与群 30 例と点滴静注群 10 例の人口統計学的及び他の基準値の特性は、群間でおおむね類似しており、投与開始前のヘモグロビン濃度平均値は、ボーラス投与群 9.41 g/dL、点滴静注群 9.46 g/dL であった（5.3.5.2-1 Table 8 参照）。

表 2.7.3.3.1.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（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)		
年齢 (歳)	Mean (SD)	41.5 (6.3)	42.4 (4.9)	58.0 (17.8)	32.4 (4.3)
	Median	43.0	44.0	61.5	32.0
	Min - Max	20 - 49	26 - 49	27 - 89	24 - 39
性別　男性	n (%)	-	-	19 (47.5)	-
女性	n (%)	237 (100.0)	118 (100.0)	21 (52.5)	21 (100.0)
人種　アジア人	n (%)	237 (100.0)	118 (100.0)	40 (100.0)	21 (100.0)
体重 (kg)[a]	Mean (SD)	56.29 (8.96)	57.46 (11.02)	56.36 (12.67)	53.73 (7.67)
	Median	55.40	54.95	56.80	54.00
	Min - Max	38.5 - 87.7	41.9 - 113.5	28.1 - 96.8	42.0 - 75.0
<40	n (%)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
40 to <50	n (%)	52 (21.9)	25 (21.2)	9 (22.5)	6 (28.6)
50 to <70	n (%)	164 (69.2)	82 (69.5)	23 (57.5)	14 (66.7)
>=70	n (%)	18 (7.6)	11 (9.3)	5 (12.5)	1 (4.8)
身長 (cm)	Mean (SD)	159.7 (5.9)	160.0 (5.6)	160.7 (7.9)	158.0 (7.0)
	Median	160.0	160.5	161.5	158.0
	Min - Max	141 - 175	145 - 175	137 - 180	146 - 172
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	22.06 (3.23)	22.45 (4.03)	21.75 (4.30)	24.30 (3.16)
	Median	21.61	21.27	21.07	23.11
	Min - Max	15.4 - 35.2	16.7 - 43.8	10.2 - 37.3	19.6 - 33.1
IDA の背景疾患					
過多月経	n (%)	237 (100.0)	118 (100.0)	-	-
器質性過多月経	n (%)	146 (61.6)	78 (66.1)	-	-
非器質性過多月経	n (%)	91 (38.4)	40 (33.9)	-	-
消化管障害	n (%)	-	-	40 (100.0)	-
炎症性腸疾患（IBD）	n (%)	-	-	19 (47.5)	-
消化性潰瘍	n (%)	-	-	11 (27.5)	-
その他	n (%)	-	-	10 (25.0)	-
分娩後出血	n (%)	-	-	-	21 (100.0)
静注鉄剤を使用する理由					
経口鉄剤不耐容[b]	n (%)	32 (13.5)	16 (13.6)	4 (10.0)	1 (4.8)
経口鉄剤不応答が 1 ヵ月以上[b]	n (%)	6 (2.5)	4 (3.4)	1 (2.5)	0 (0.0)
急速な鉄補給が必要	n (%)	199 (84.0)	98 (83.1)	35 (87.5)	20 (95.2)
ベースライン時のヘモグロビン濃度 (g/dL)	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
<8	n (%)	35 (14.8)	31 (26.3)	3 (7.5)	4 (19.0)
8 to <10	n (%)	141 (59.5)	57 (48.3)	24 (60.0)	17 (81.0)
>= 10	n (%)	61 (25.7)	30 (25.4)	13 (32.5)	-
ベースライン時の血清フェリチン値 (ng/mL)	Mean (SD)	3.56 (2.40)	3.11 (1.64)	8.83 (7.93)	16.98 (8.24)
	Median	3.10	2.90	7.05	14.00
	Min - Max	1.0 - 19.7	1.0 - 8.9	1.0 - 34.1	4.5 - 42.0
ベースライン時の eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	Mean (SD)	85.26 (13.53)	84.63 (13.27)	76.10 (21.87)	94.24 (24.23)
	Median	84.10	83.50	73.55	85.00
	Min - Max	61.3 - 139.5	59.4 - 130.2	31.3 - 123.4	45.0 - 157.2
< 30	n (%)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)
30 to < 60	n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (20.0)	1 (4.8)
60 to < 90	n (%)	161 (67.9)	82 (69.5)	23 (57.5)	12 (57.1)
>=90	n (%)	76 (32.1)	35 (29.7)	9 (22.5)	8 (38.1)

ベースライン：NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は投与開始日の投与前の値、NS32-P3-03 試験は分娩後 24 時間以降 48 時間未満の投与前の値

a：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

b：NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は過去 2 年間、NS32-P3-03 試験は妊娠期間中

［5.3.5.1-1 Table 8, 19、5.3.5.2-1 Table 8, 19、5.3.5.2-2 Table 8, 16、5.3.5.3-3 Table 3 を改変］

2.7.3.3.1.3 総鉄投与量

各試験で用いた FAS における総鉄投与量について表 2.7.3.3.1.3-1 に示す。

被験者ごとのヘモグロビン濃度や体重から簡易早見表及び内田らの式に基づき決定した総鉄投与量（計画総鉄投与量）は、いずれの試験も、また NS-32 群及び含糖酸化鉄群ともに、80%以上の被験者で 1000 mg 又は 1500 mg であった。

治療期間内に実際に投与した累積投与量（実総鉄投与量）は、NS-32 群では 1000～＜1500 mg 又は 1500～＜2000 mg の割合が高かったが、含糖酸化鉄群では＜1000 mg 又は 1000～＜1500 mg の割合が高かった。実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 1226.4（341.9）mg、含糖酸化鉄群で 1111.7（276.4）mg、NS32-P3-02 試験 1253.3（346.6）mg、NS32-P3-03 試験 1381.0（269.5）mg であった。NS-32 では、計画総鉄投与量の平均 96.8%～100%の投与量を投与できたが、含糖酸化鉄では平均 88.3%の投与量を投与した。

また、投与回数平均値は、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 1.65 回、含糖酸化鉄群で 9.72 回、NS32-P3-02 試験の点滴静注群で 1.70 回、静脈内ボーラス投与群で 2.57 回、NS32-P3-03 試験では 2.00 回であり、NS-32 群ではほとんどの被験者で 1 回又は 2 回の投与で完了した（2.7.4.1.2 項参照）

表 2.7.3.3.1.3-1 総鉄投与量（FAS）

	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験	NS32-P3-03 試験
	NS-32 群 (N=237)	含糖酸化鉄群 (N=118)	(N=40)	(N=21)
計画総鉄投与量別 n(%)				
750 mg	12 (5.1)	4 (3.4)	2 (5.0)	-
1000 mg	99 (41.8)	53 (44.9)	15 (37.5)	6 (28.6)
1500 mg	111 (46.8)	52 (44.1)	17 (42.5)	14 (66.7)
2000 mg	12 (5.1)	9 (7.6)	3 (7.5)	1 (4.8)
個々の計算値 [a]	3 (1.3)	0(0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
実総鉄投与量 カテゴリ別 n(%)				
750 mg	12 (5.1)	4 (3.4)	2 (5.0)	-
1000 mg	101 (42.6)	38 (32.2)	16 (40.0)	6 (28.6)
1500 mg	102 (43.0)	7 (5.9)	16 (40.0)	14 (66.7)
2000 mg	10 (4.2)	2 (1.7)	3 (7.5)	1 (4.8)
上記以外 [b]	12 (5.1)	67 (56.8)	3 (7.5)	0 (0.0)
実総鉄投与量 用量別 n(%)				
<1000 mg	23 (9.7)	29 (24.6)	4 (10.0)	0 (0.0)
1000 to <1500 mg	102 (43.0)	77 (65.3)	17 (42.5)	6 (28.6)
1500 to <2000 mg	102 (43.0)	10 (8.5)	16 (40.0)	14 (66.7)
>=2000 mg	10 (4.2)	2 (1.7)	3 (7.5)	1 (4.8)
実総鉄投与量 (mg)				
Mean (SD)	1226.4 (341.9)	1111.7 (276.4)	1253.3 (346.6)	1381.0 (269.5)
Median	1000.0	1000.0	1040.0	1500.0
Min - Max	33 - 2000	360 - 2000	680 - 2000	1000 - 2000
実総鉄投与量/計画総鉄投与量 (%)				
Mean (SD)	96.80 (13.70)	88.33 (15.84)	99.17 (5.27)	100.00 (0.00)
Median	100.00	96.00	100.00	100.00
Min - Max	1.7 - 100.0	18.0 - 104.0	66.7 - 100.0	100.0 - 100.0

a：内田らの式を用いて計算した被験者ごとの総鉄投与量

b：投与量のカテゴリ分類（750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合

［5.3.5.1-1 Table 9、5.3.5.2-1 Table 9、5.3.5.2-2 Table 9 を改変］

また、計画総鉄投与量別の実総鉄投与量について表 2.7.3.3.1.3-2（NS32-P3-01 試験）、表 2.7.3.3.1.3-3（NS32-P3-02 試験）、表 2.7.3.3.1.3-4（NS32-P3-03 試験）に示す。

NS32-P3-01 試験では、1000 mg 投与を計画した被験者のうち 1000 mg 投与を完了したのは、NS-32 群で 99 例中 93 例（93.9%）、含糖酸化鉄群で 53 例中 37 例（69.8%）、1500 mg 投与を計画した被験者のうち 1500 mg 投与を完了したのは、NS-32 群で 111 例中 102 例（91.9%）、含糖酸化鉄群で 52 例中 7 例（13.5%）であり、NS-32 群ではほとんどの被験者が計画した総鉄投与量の全量を投与していた。

NS32-P3-02 試験では、ほとんどの被験者において、静脈内ボーラス投与群及び点滴静注群ともに計画した通りの総鉄投与量が投与された。また、NS32-P3-03 試験では、全例で計画した通りの総鉄投与量が投与された。

表 2.7.3.3.1.3-2 NS32-P3-01 試験における計画総鉄投与量別の総鉄投与量（FAS）

		サブグループ				
	合計	体重<40	Hb≧10 かつ 体重 40～<50	Hb<10 かつ 体重 40～<50、又は Hb≧10 かつ体重 50～<70	Hb<10 かつ 体重 50～<70、又は Hb≧10 かつ体重≧70	Hb<10 かつ体重≧70
計画総鉄投与量		個々の計算値 [b]	750 mg	1000 mg	1500 mg	2000 mg
NS-32	N=237	N=3	N=12	N=99	N=111	N=12
実総鉄投与量	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カテゴリ別患者数						
750 mg	12 (5.1)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	101 (42.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	93 (93.9)	7 (6.3)	1 (8.3)
1500 mg	102 (43.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (91.9)	0 (0.0)
2000 mg	10 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (83.3)
上記以外 [a]	12 (5.1)	3 (100.0)	0 (0.0)	6 (6.1)	2 (1.8)	1 (8.3)
用量別患者数						
<1000 mg	23 (9.7)	2 (66.7)	12 (100.0)	6 (6.1)	2 (1.8)	1 (8.3)
1000～<1500 mg	102 (43.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	93 (93.9)	7 (6.3)	1 (8.3)
1500～<2000 mg	102 (43.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (91.9)	0 (0.0)
≧2000 mg	10 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (83.3)
含糖酸化鉄	N=118	N=0	N=4	N=53	N=52	N=9
実総鉄投与量	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カテゴリ別患者数						
750 mg	4 (3.4)	-	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	38 (32.2)	-	0 (0.0)	37 (69.8)	1 (1.9)	0 (0.0)
1500 mg	7 (5.9)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.5)	0 (0.0)
2000 mg	2 (1.7)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
上記以外 [a]	67 (56.8)	-	0 (0.0)	16 (30.2)	44 (84.6)	7 (77.8)
用量別患者数						
<1000 mg	29 (24.6)	-	4 (100.0)	15 (28.3)	8 (15.4)	2 (22.2)
1000～<1500 mg	77 (65.3)	-	0 (0.0)	38 (71.7)	37 (71.2)	2 (22.2)
1500～<2000 mg	10 (8.5)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.5)	3 (33.3)
≧2000 mg	2 (1.7)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

Hb：ヘモグロビン濃度（g/dL）、体重：kg
a：投与量のカテゴリ分類（750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合
b：内田らの式を用いて算出

［5.3.5.1-1 Table 14.3-2 を引用］

表 2.7.3.3.1.3-3 NS32-P3-02 試験における計画総鉄投与量別の総鉄投与量（FAS）

		サブグループ				
	合計	体重<40	Hb≧10 かつ 体重 40～<50	Hb<10 かつ 体重 40～ <50、又は Hb ≧10 かつ体重 50～<70	Hb<10 かつ 体重 50～ <70、又は Hb ≧10 かつ体重 ≧70	Hb<10 かつ体重≧70
計画総鉄投与量		個々の計算値 [b]	750 mg	1000 mg	1500 mg	2000 mg
NS-32 ボーラス	N=30	N=3	N=2	N=11	N=12	N=2
実総鉄投与量	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カテゴリ別患者数						
750 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	11 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
上記以外 [a]	3 (10.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
用量別患者数						
<1000 mg	4 (13.3)	2 (66.7)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000～<1500 mg	12 (40.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500～<2000 mg	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)
≧2000 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
NS-32 点滴静注	N=10	N=0	N=0	N=4	N=5	N=1
実総鉄投与量	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カテゴリ別患者数						
750 mg	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	5 (50.0)	-	-	4 (100.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
1500 mg	4 (40.0)	-	-	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)
2000 mg	1 (10.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
上記以外 [a]	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
用量別患者数						
<1000 mg	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000～<1500 mg	5 (50.0)	-	-	4 (100.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
1500～<2000 mg	4 (40.0)	-	-	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)
≧2000 mg	1 (10.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

Hb：ヘモグロビン濃度（g/dL）、体重：kg
a：投与量のカテゴリ分類（750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合
b：内田らの式を用いて算出

［5.3.5.2-1 Table 14.3-2 を引用］

表 2.7.3.3.1.3-4 NS32-P3-03 試験における計画総鉄投与量別の総鉄投与量（FAS）

		サブグループ			
治療群：NS-32	合計	Hb < 10 かつ 体重 <40	Hb < 10 かつ 体重 40～<50	Hb < 10 かつ 体重 50～<70	Hb < 10 かつ 体重≧70
計画総鉄投与量		個々の計算値 [b]	1000 mg	1500 mg	2000 mg
	N=21	N=0	N=6	N=14	N=1
実総鉄投与量	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カテゴリ別患者数					
1000 mg	6 (28.6)	-	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	14 (66.7)	-	0 (0.0)	14 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	1 (4.8)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
上記以外 [a]	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Hb：分娩後 24 時間以降 48 時間未満ののヘモグロビン濃度（g/dL）、体重：妊娠前体重（kg）
a：投与量のカテゴリ分類（1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合
b：内田らの式を用いて算出

［5.3.5.2-2 Table 14.3-2 を引用］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：ヘモグロビン濃度の最大変化量

各試験の主要評価項目であ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 2.7.3.3.2.1-1 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 NS-32 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（NS-32 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、NS-32 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 2.7.3.3.2.1-1 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	NS32-P3-03
		NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	(N=40)	(N=21)
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 Table 10, 11、5.3.5.2-1 Table 10、5.3.5.2-2 Table 10 を改変］

また、NS32-P3-02 試験で最大 500 mg までを週 2 回の頻度で静脈内ボーラス投与した群（静脈内ボーラス投与群）と最大 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ーラス投与）した群（点滴静注群）のヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.3.3.2.1-2 に示す。

投与 12 週までのヘモグロビン濃度の最大変化量は、静脈内ボーラス投与群で 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 2.7.3.3.2.1-2 ヘモグロビン濃度の最大変化量（g/dL）（NS32-P3-02、FAS）

	静脈内ボーラス投与群 (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
投与前後の比較			
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］

2.7.3.3.2.2 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 12 週間の NS32-P3-01 試験では、NS-32 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）（表 2.7.3.3.2.2-1、図 2.7.3.3.2.2-1）。評価期間 12 週間の NS32-P3-02 試験では、72.0（71.0, 85.0）日、評価期間 8 週間の NS32-P3-03 試験では、57.0（55.0, 57.0）日であった。

表 2.7.3.3.2.2-1 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（日）（FAS）

	NS32-P3-01		NS32-P3-02	NS32-P3-03
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	(N=40)	(N=21)
n	237	118	40	21
Median	71.0	72.0	72.0	57.0
95%CI	70.0, 71.0	71.0, 83.0	71.0, 85.0	55.0, 57.0
P 値 [a]	0.004		-	-

Kaplan-Meier 法を用いた中央値と 95%信頼区間
評価期間は、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
a：一般化 Wilcoxon 検定

[5.3.5.1-1 Table 15、5.3.5.2-1 Table 15、5.3.5.2-2 Table 13 を改変]

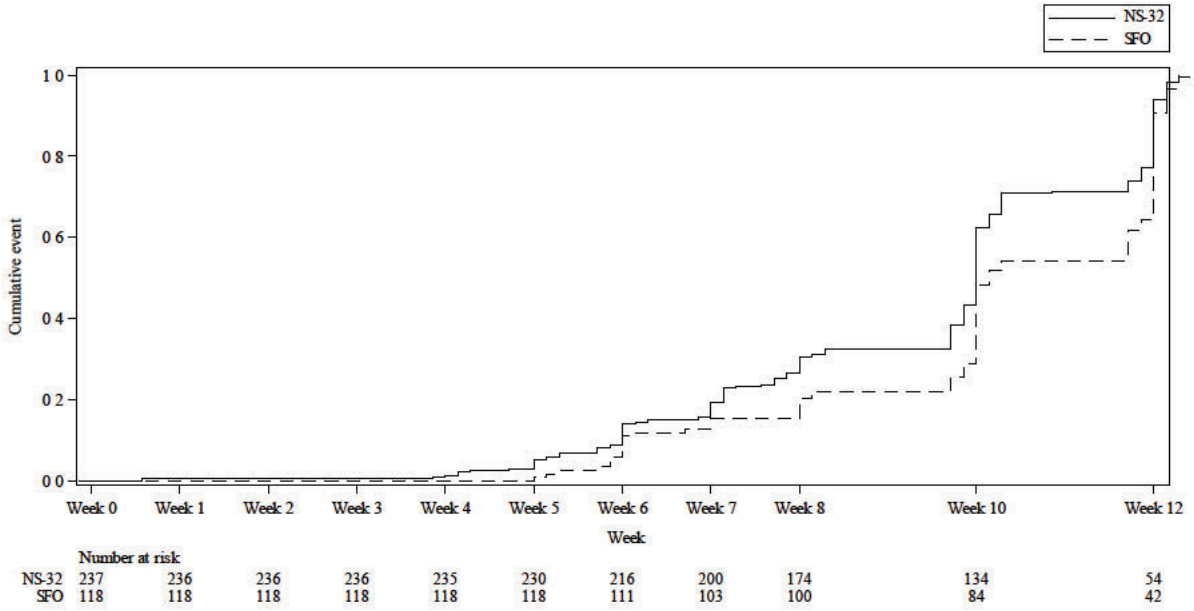


図 2.7.3.3.2.2-1 ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（NS32-P3-01 試験）

SFO：含糖酸化鉄

[5.3.5.1-1 Figure 2 を引用]

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の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、静脈内ボーラス投与群で 72（71.0, 85.0）日、点滴静注群で 84.5（22.0, 85.0）日であった（表 2.7.3.3.2.2-2、図 2.7.3.3.2.2-2）。

表 2.7.3.3.2.2-2 投与方法別の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（日）（FAS）（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)	点滴静注群 (N=10)	全体 (N=40)
n	30	10	40
Median	72.0	84.5	72.0
95%CI	71.0, 85.0	22.0, 85.0	71.0, 85.0

Kaplan-Meier 法を用いた中央値と 95%信頼区間

[5.3.5.2-1 Table 15 を引用]

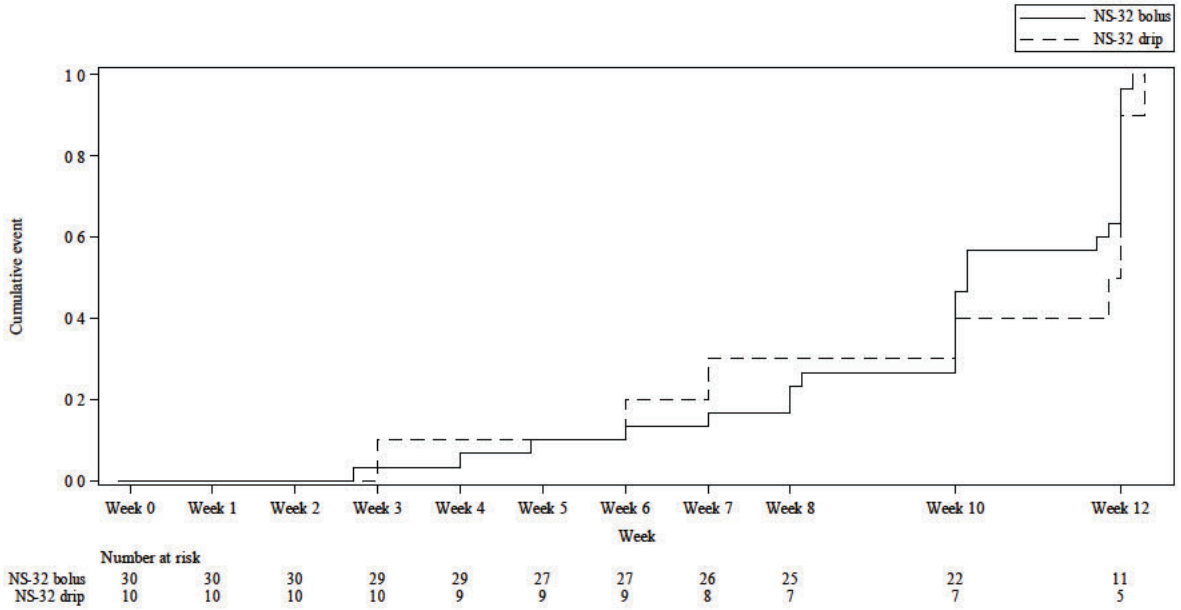


図 2.7.3.3.2.2-2 投与方法別のヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（NS32-P3-02 試験）

NS-32 bolus：静脈内ボーラス投与群、NS-32 drip：点滴静注群

[5.3.5.2-1 Figure 2 を引用]

（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高まった（表 2.7.3.3.2.2-3）。NS32-P3-01 試験の NS-32 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。NS32-P3-02 試験では NS32-P3-01 試験と同程度の増加を示し、評価期間全体では NS32-P3-01 試験と NS32-P3-02 試験ともに 97.5%であった。NS32-P3-03 試験では Week 2 で 95.2%となり、Week 4 及び 8 では 100.0%であった。

表 2.7.3.3.2.2-3 ヘモグロビン濃度がベースラインから 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合（FAS）

	NS32-P3-01		NS32-P3-02	NS32-P3-03
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	(N=40)	(N=21)
Day 4	-	-	-	1 (4.8)
Week 1	16 (6.8)	2 (1.7)	1 (2.5)	9 (42.9)
Week 2	122 (51.5)	34 (28.8)	17 (42.5)	20 (95.2)
Week 3	143 (60.3)	62 (52.5)	27 (67.5)	-
Week 4	177 (74.7)	80 (67.8)	33 (82.5)	21 (100.0)
Week 5	200 (84.4)	98 (83.1)	34 (85.0)	-
Week 6	204 (86.1)	109 (92.4)	32 (80.0)	-
Week 7	209 (88.2)	108 (91.5)	31 (77.5)	-
Week 8	213 (89.9)	113 (95.8)	33 (82.5)	21 (100.0)
Week 10	215 (90.7)	113 (95.8)	36 (90.0)	-
Week 12	220 (92.8)	113 (95.8)	36 (90.0)	-
評価期間中 [a]	231 (97.5)	117 (99.2)	39 (97.5)	21 (100.0)

a：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

［5.3.5.1-1 Table 17、5.3.5.2-1 Table 17、5.3.5.2-2 Table 14 を改変］

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の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、静脈内ボーラス投与群と点滴静注群ともに Week 2 には 40%を、Week 4 には 80%を超えており、群間で増加の傾向は類似していた（表 2.7.3.3.2.2-4）。評価期間全体では、静脈内ボーラス投与群 100.0%、点滴静注群 90.0%であった。

表 2.7.3.3.2.2-4 投与方法別のヘモグロビン濃度がベースラインから 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合（FAS）（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)	点滴静注群 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Week 1	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
Week 2	13 (43.3)	4 (40.0)	17 (42.5)
Week 3	22 (73.3)	5 (50.0)	27 (67.5)
Week 4	25 (83.3)	8 (80.0)	33 (82.5)
Week 5	27 (90.0)	7 (70.0)	34 (85.0)
Week 6	26 (86.7)	6 (60.0)	32 (80.0)
Week 7	23 (76.7)	8 (80.0)	31 (77.5)
Week 8	25 (83.3)	8 (80.0)	33 (82.5)
Week 10	28 (93.3)	8 (80.0)	36 (90.0)
Week 12	27 (90.0)	9 (90.0)	36 (90.0)
評価期間中 [a]	30 (100.0)	9 (90.0)	39 (97.5)

a：投与開始後 12 週まで

［5.3.5.2-1 Table 17 を引用］

また、参考のために、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について追加解析を行った。

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）は、NS32-P3-01 試験の本剤群 17.0（16.0, 22.0）日、含糖酸化鉄群 22.0（22.0, 29.0）日であり、本剤群の方が含糖酸化鉄群より短かった（表 2.7.3.3.2.2-5、図 2.7.3.3.2.2-3）。

表 2.7.3.3.2.2-5 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（日）（FAS）

	NS32-P3-01		NS32-P3-02	NS32-P3-03
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	(N=40)	(N=21)
n	237	118	40	21
打ち切り(%)	6 (2.5)	1 (0.8)	1 (2.5)	0 (0.0)
Median	17.0	22.0	22.0	14.0
95%CI	16.0, 22.0	22.0, 29.0	15.0, 22.0	10.0, 15.0
P 値 [a]	0.002		-	-

Kaplan-Meier 法を用いた中央値と 95%信頼区間
評価期間は、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
a：一般化 Wilcoxon 検定

[5.3.5.3-3 Table 4_6 を引用]

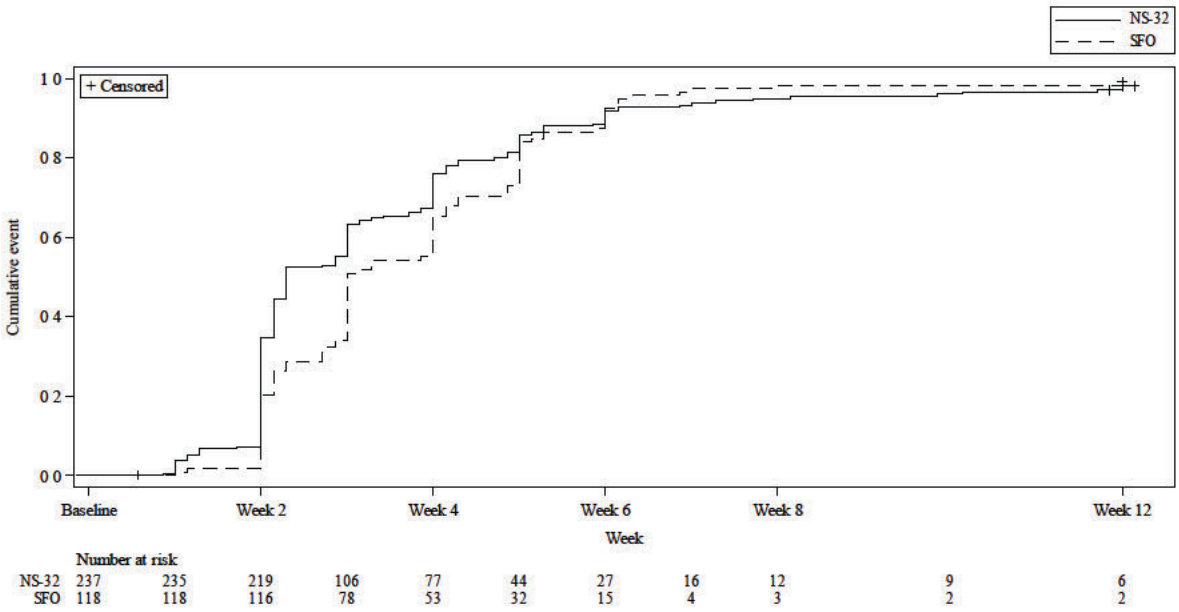


図 2.7.3.3.2.2-3 ヘモグロビン濃度がベースラインから初めて 2 g/dL 以上上昇するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（NS32-P3-01 試験）

SFO：含糖酸化鉄

[5.3.5.3-3 Figure 4_6 を引用]

（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（表 2.7.3.3.2.2-6）。NS-32 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。NS32-P3-02 試験では NS32-P3-01 試験と同程度であり、治験期間全体では NS32-P3-01 試験で 96.2%、NS32-P3-02 試験で 95.0%であった。

表 2.7.3.3.2.2-6 ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合（FAS）

	NS32-P3-01		NS32-P3-02
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	NS-32 (N=40)
Week 1	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	38 (16.0)	4 (3.4)	6 (15.0)
Week 3	74 (31.2)	15 (12.7)	20 (50.0)
Week 4	117 (49.4)	33 (28.0)	28 (70.0)
Week 5	165 (69.6)	67 (56.8)	28 (70.0)
Week 6	191 (80.6)	88 (74.6)	25 (62.5)
Week 7	192 (81.0)	78 (66.1)	31 (77.5)
Week 8	192 (81.0)	87 (73.7)	30 (75.0)
Week 10	206 (86.9)	96 (81.4)	34 (85.0)
Week 12	205 (86.5)	98 (83.1)	35 (87.5)
評価期間中 [a]	228 (96.2)	107 (90.7)	38 (95.0)

a：投与開始後 12 週まで

［5.3.5.1-1 Table 18、5.3.5.2-1 Table 18 を改変］

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の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、静脈内ボーラス投与群と点滴静注群ともに経時的に高まり、同程度の割合を示した（表 2.7.3.3.2.2-7）。評価期間全体では、静脈内ボーラス投与群 93.3%、点滴静注群 100.0%であった。

表 2.7.3.3.2.2-7 投与方法別のヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合（FAS）（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)	点滴静注群 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Week 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	5 (16.7)	1 (10.0)	6 (15.0)
Week 3	14 (46.7)	6 (60.0)	20 (50.0)
Week 4	20 (66.7)	8 (80.0)	28 (70.0)
Week 5	21 (70.0)	7 (70.0)	28 (70.0)
Week 6	19 (63.3)	6 (60.0)	25 (62.5)
Week 7	23 (76.7)	8 (80.0)	31 (77.5)
Week 8	23 (76.7)	7 (70.0)	30 (75.0)
Week 10	25 (83.3)	9 (90.0)	34 (85.0)
Week 12	26 (86.7)	9 (90.0)	35 (87.5)
評価期間中 [a]	28 (93.3)	10 (100.0)	38 (95.0)

a：投与開始後 12 週まで

［5.3.5.2-1 Table 18 を引用］

また、参考のために、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について追加解析を行った。

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）は、NS32-P3-01 試験の本剤群 29.0（29.0, 30.0）日、含糖酸化鉄群 36.0（36.0, 38.0）日であり、本剤群の方が含糖酸化鉄群より短かった（表 2.7.3.3.2.2-8、図 2.7.3.3.2.2-4）。

表 2.7.3.3.2.2-8　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（日）（FAS）

	NS32-P3-01		NS32-P3-02	NS32-P3-03
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	(N=40)	(N=21)
n	237	118	40	21
打ち切り(%)	9 (3.8)	11 (9.3)	2 (5.0)	0 (0.0)
Median	29.0	36.0	26.0	27.0
95%CI	29.0, 30.0	36.0, 38.0	22.0, 29.0	16.0, 30.0
P 値 [a]	<0.001		-	-

Kaplan-Meier 法を用いた中央値と 95%信頼区間
評価期間は、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
a：一般化 Wilcoxon 検定

[5.3.5.3-3 Table 4_7 を引用]

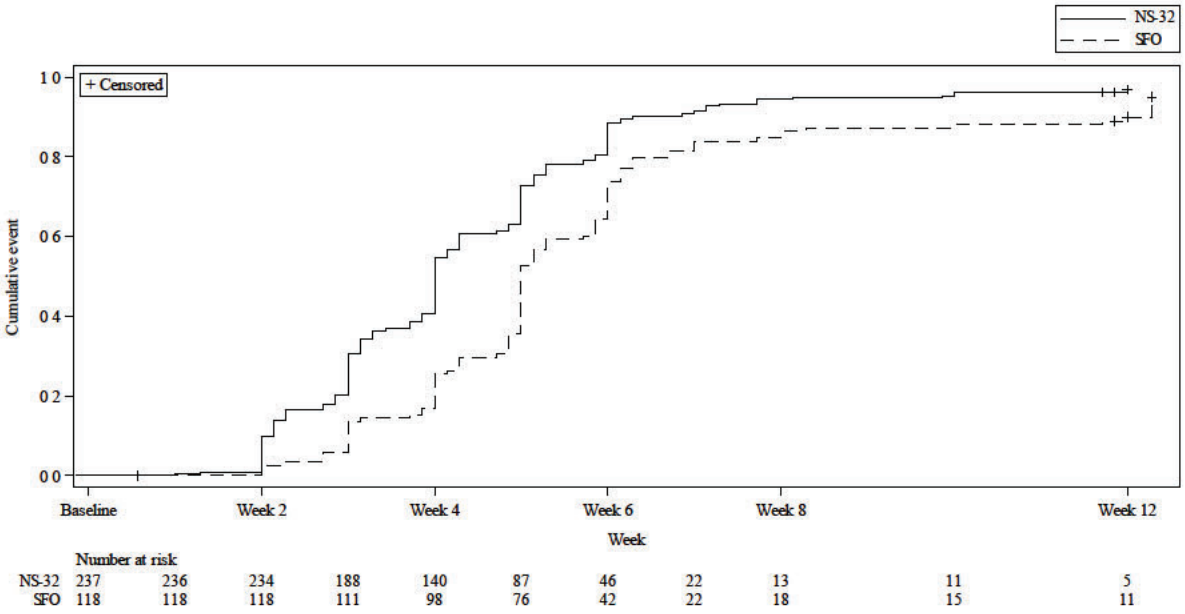


図 2.7.3.3.2.2-4　ヘモグロビン濃度が初めて 12 g/dL 以上となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（NS32-P3-01 試験）

SFO：含糖酸化鉄

[5.3.5.3-3 Figure 4_7 を引用]

（4） ヘモグロビン濃度の推移

NS32-P3-01 試験では、NS-32 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 2.7.3.3.2.2-9、図 2.7.3.3.2.2-5）。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-P3-03 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が若干高かった。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 2.7.3.3.2.2-9 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 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)		(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]

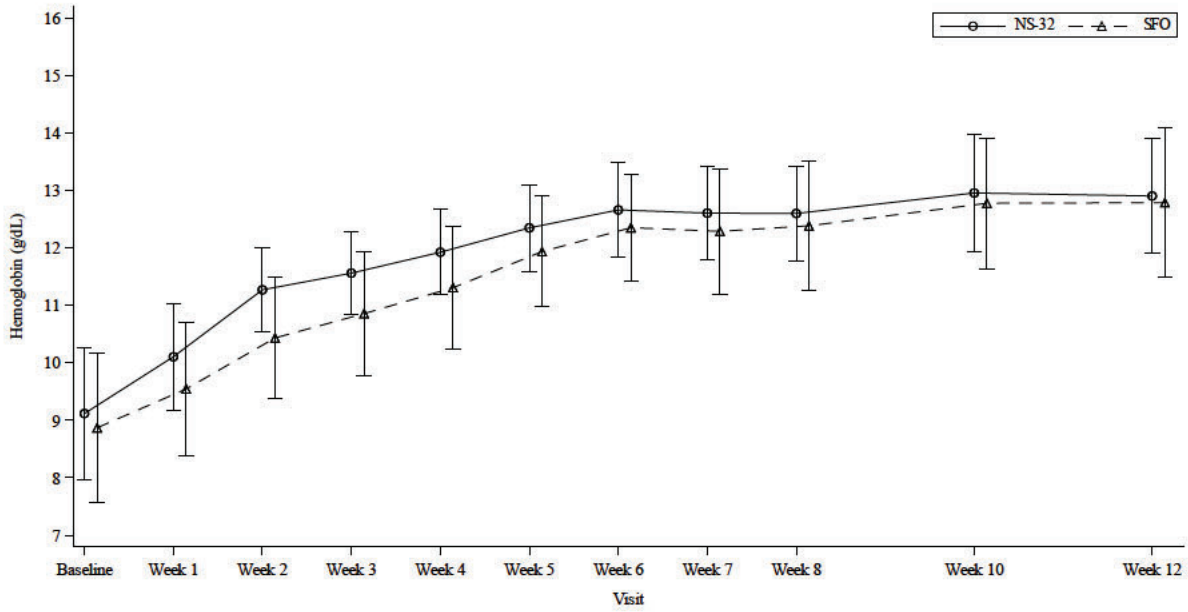


図 2.7.3.3.2.2-5 ヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）（NS32-P3-01 試験）

SFO：含糖酸化鉄

[5.3.5.3-3 Figure 4_1 を引用]

また、NS32-P3-02 試験の投与群別のヘモグロビン濃度推移では、静脈内ボーラス投与群と点滴静注群で、同様の推移を示した（表 2.7.3.3.2.2-10、図 2.7.3.3.2.2-6）。いずれの投与群においても、本剤投与開始 Week 3 以降、最終測定時（12 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 2.7.3.3.2.2-10　投与方法別のヘモグロビン濃度（g/dL）平均値の推移（FAS）
（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)		点滴静注群 (N=10)		全体 (N=40)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	9.41 (0.96)	10	9.46 (1.31)	40	9.43 (1.04)
Week 1	30	10.22 (0.83)	10	10.25 (0.94)	40	10.23 (0.84)
Week 2	28	11.22 (0.90)	10	11.35 (0.54)	38	11.26 (0.82)
Week 3	29	12.02 (0.91)	10	12.01 (0.80)	39	12.02 (0.87)
Week 4	29	12.34 (1.07)	10	12.37 (0.74)	39	12.35 (0.99)
Week 5	29	12.64 (1.16)	10	12.58 (1.10)	39	12.62 (1.13)
Week 6	29	12.80 (1.20)	9	12.86 (1.15)	38	12.82 (1.18)
Week 7	28	12.94 (1.43)	10	13.11 (1.31)	38	12.99 (1.38)
Week 8	30	12.88 (1.55)	10	13.07 (1.35)	40	12.93 (1.49)
Week 10	30	13.18 (1.39)	10	13.49 (1.39)	40	13.26 (1.38)
Week 12	30	13.14 (1.63)	10	13.80 (1.61)	40	13.31 (1.63)

[5.3.5.2-1 Table 16 を引用]

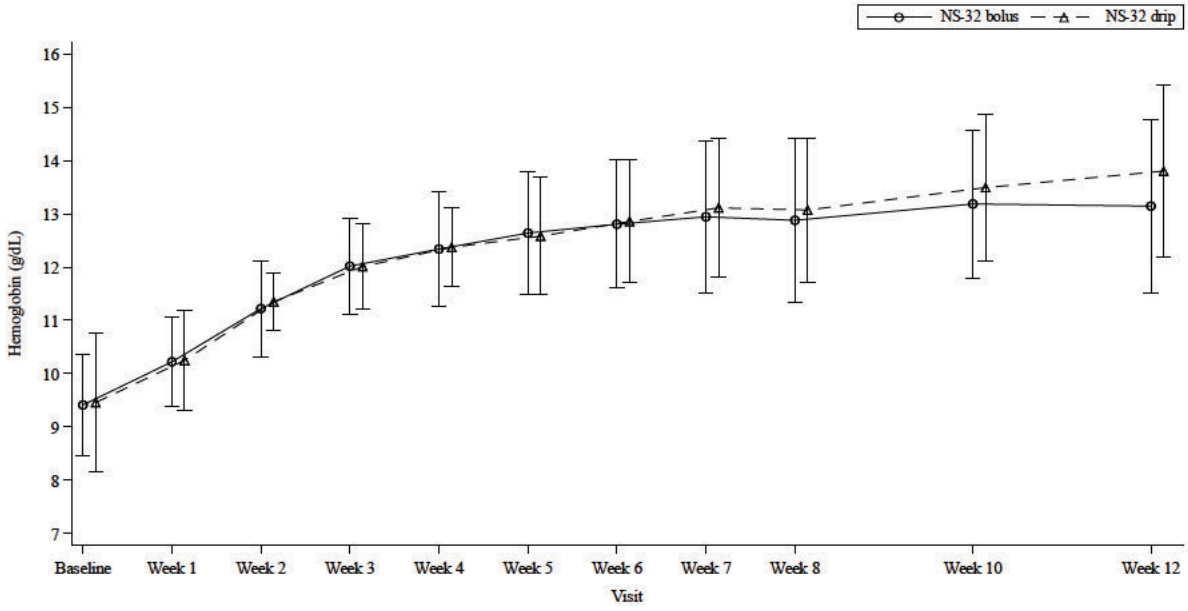


図 2.7.3.3.2.2-6　投与方法別のヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）
（NS32-P3-02 試験）

NS-32 bolus：NS-32 ボーラス群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

[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、NS-32 群ではいずれの試験においても Week 1～2 に、含糖酸化鉄群では Week 4 に最大となった後、経時的に減少した（表 2.7.3.3.2.2-11、図 2.7.3.3.2.2-7）。

いずれの試験においても NS-32 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に記載の正常範囲内（25～250 ng/mL）となった。

表 2.7.3.3.2.2-11 血清フェリチン値（ng/mL）平均値の推移（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)					
	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］

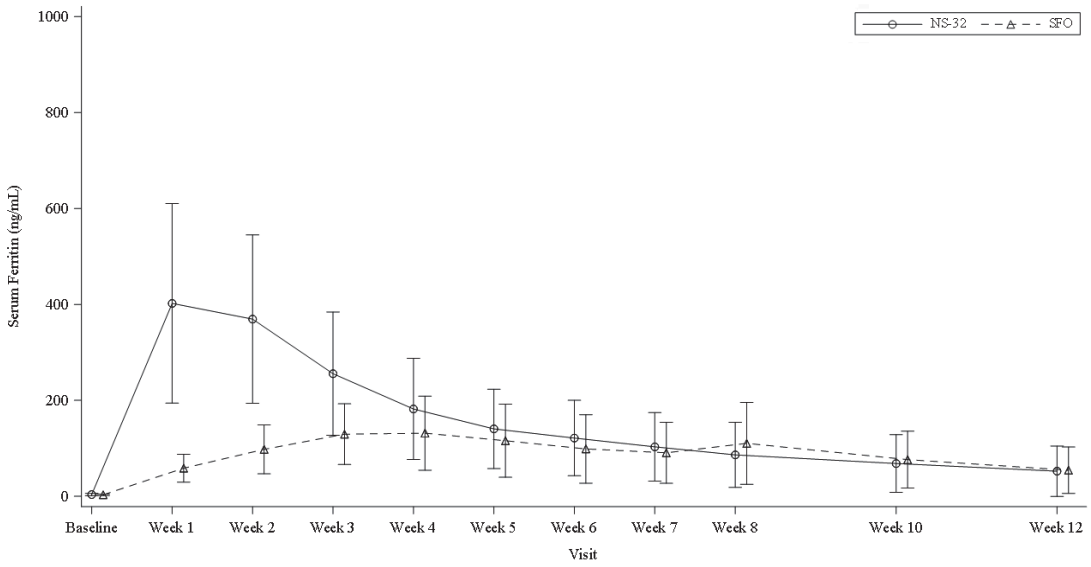


図 2.7.3.3.2.2-7 血清フェリチン値（Mean±SD）の推移図（FAS）（NS32-P3-01 試験）

SFO：含糖酸化鉄

［5.3.5.3-3 Figure 4_2 を引用］

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の血清フェリチン値（平均値）の推移は、静脈内ボーラス投与群では Week 2 に、点滴静注群では Week 1 に最大となった後、経時的に減少し、最大時の血清フェリチン値（平均値）は同程度であった（表 2.7.3.3.2.2-12、図 2.7.3.3.2.2-8）。いずれの投与群においても、本剤投与開始 Week 5 以降、おおむね正常範囲内（25～250 ng/mL）となった。

表 2.7.3.3.2.2-12　投与方法別の血清フェリチン値（ng/mL）平均値の推移（FAS）（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)		点滴静注群 (N=10)		全体 (N=40)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	8.78 (8.00)	10	8.99 (8.17)	40	8.83 (7.93)
Week 1	30	385.20 (130.87)	10	517.70 (274.56)	40	418.33 (183.05)
Week 2	28	521.79 (407.52)	10	504.10 (276.74)	38	517.13 (374.00)
Week 3	29	393.10 (215.91)	10	375.90 (246.17)	39	388.69 (220.81)
Week 4	29	277.28 (147.52)	10	316.70 (207.25)	39	287.39 (162.82)
Week 5	29	217.33 (130.55)	10	256.61 (172.61)	39	227.40 (141.13)
Week 6	29	189.49 (114.47)	9	213.59 (156.18)	38	195.20 (123.68)
Week 7	29	165.70 (117.85)	10	191.35 (126.65)	39	172.28 (119.00)
Week 8	30	141.77 (105.21)	10	168.32 (113.32)	40	148.41 (106.44)
Week 10	30	120.00 (96.43)	10	142.65 (98.61)	40	125.67 (96.21)
Week 12	30	113.96 (101.99)	10	128.10 (96.29)	40	117.50 (99.56)

[5.3.5.2-1 Table 19 を引用]

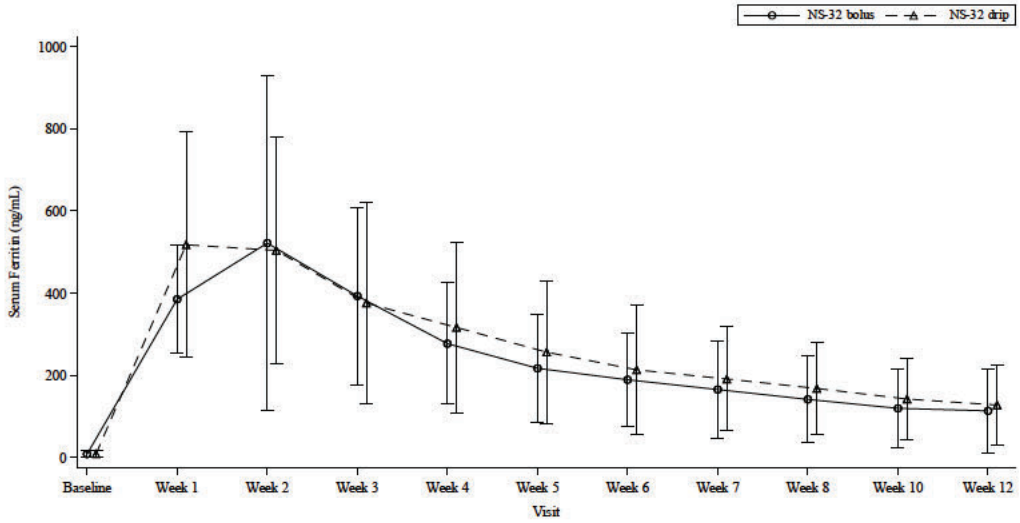


図 2.7.3.3.2.2-8　投与方法別の血清フェリチン値（Mean±SD）の推移図（FAS）（NS32-P3-02 試験）

NS-32 bolus：NS-32 ボーラス群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

[5.3.5.2-1 Figure 4 を引用]

（6） TSAT の推移

TSAT の平均値は、NS-32 群ではいずれの試験においても Week 1 までに、含糖酸化鉄群では Week 8 に最大となった（表 2.7.3.3.2.2-13）。NS-32 群では、いずれの試験においても、投与後から最終評価時点（Week 12 又は Week 8）まで 20%以上を維持していた。

表 2.7.3.3.2.2-13 TSAT（%）平均値の推移（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)					
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	3.9 (2.8)	118	3.9 (2.6)	40	6.1 (6.4)	21	9.9 (7.1)
Day 4	-	-	-	-	-	-	20	70.8 (23.5)
Week 1	237	40.2 (14.9)	118	13.8 (17.4)	40	61.5 (22.2)	21	25.9 (7.7)
Week 2	235	36.1 (12.4)	118	19.4 (18.7)	38	33.3 (13.0)	21	37.8 (8.6)
Week 3	236	30.2 (10.1)	118	19.7 (13.1)	39	31.4 (11.5)	-	-
Week 4	236	29.1 (10.2)	118	20.7 (10.4)	39	30.2 (12.1)	21	35.3 (10.6)
Week 5	236	28.8 (9.9)	117	20.8 (9.1)	39	28.1 (10.4)	-	-
Week 6	236	28.4 (10.1)	117	24.2 (13.3)	38	27.7 (9.7)	-	-
Week 7	235	26.0 (10.3)	118	22.2 (11.2)	39	28.1 (12.6)	-	-
Week 8	234	25.1 (9.6)	117	27.3 (17.0)	40	29.1 (13.9)	21	38.7 (7.0)
Week 10	235	24.6 (10.7)	118	22.7 (11.0)	40	28.7 (12.4)	-	-
Week 12	234	21.9 (10.2)	118	23.5 (15.0)	40	25.8 (11.0)	-	-

［5.3.5.1-1 Table 20、5.3.5.2-1 Table 20、5.3.5.2-2 Table 17 を改変］

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の TSAT（平均値）は、静脈内ボーラス投与群及び点滴静注群ともに Week 1 に最大値を示した後、Week 12 まで 20%以上を維持していた（表 2.7.3.3.2.2-14）。Week 1 の TSAT 平均値は静脈内ボーラス投与群の方が高かった。

表 2.7.3.3.2.2-14 投与方法別の TSAT（%）平均値の推移（FAS）（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)		点滴静注群 (N=10)		全体 (N=40)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	5.1 (3.7)	10	9.0 (11.0)	40	6.1 (6.4)
Week 1	30	67.3 (21.5)	10	44.3 (14.1)	40	61.5 (22.2)
Week 2	28	32.6 (12.7)	10	35.5 (14.4)	38	33.3 (13.0)
Week 3	29	30.5 (10.7)	10	33.9 (14.0)	39	31.4 (11.5)
Week 4	29	29.1 (10.8)	10	33.4 (15.4)	39	30.2 (12.1)
Week 5	29	28.0 (10.7)	10	28.2 (10.1)	39	28.1 (10.4)
Week 6	29	26.3 (10.1)	9	32.2 (7.3)	38	27.7 (9.7)
Week 7	29	26.4 (10.8)	10	32.9 (16.6)	39	28.1 (12.6)
Week 8	30	28.7 (14.5)	10	30.1 (12.6)	40	29.1 (13.9)
Week 10	30	27.5 (13.2)	10	32.3 (9.2)	40	28.7 (12.4)
Week 12	30	24.3 (11.5)	10	30.3 (8.3)	40	25.8 (11.0)

［5.3.5.2-1 Table 20 を引用］

（7） 血清鉄の推移

血清鉄の平均値は、NS-32 群ではいずれの試験においても Week 1 までに、含糖酸化鉄群では Week 8 に最大となった（表 2.7.3.3.2.2-15）。NS-32 群及び含糖酸化鉄群のいずれも、最終評価時点（Week 12）で約 70 μg/dL（NS32-P3-03 試験では Week 8 で約 100 μg/dL）であり、中央測定及び測定施設の定めた正常範囲内（NS32-P3-01 及び NS32-P3-02 試験：女性 40～180 μg/dL、男性 50～200 μg/dL、NS32-P3-03 試験の全施設：70～170 μg/dL）を維持していた。

表 2.7.3.3.2.2-15 血清鉄（μg/dL）平均値の推移（FAS）

	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)		(N=40)		(N=21)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	16.5 (10.9)	118	16.6 (11.0)	40	23.9 (23.2)	21	39.5 (26.4)
Day 4	-	-	-	-	-	-	21	431.9 (151.0)
Week 1	237	166.2 (137.9)	118	54.5 (69.2)	40	377.4 (267.8)	21	100.3 (33.8)
Week 2	235	117.2 (43.8)	118	71.9 (76.4)	38	115.7 (86.5)	21	123.4 (29.8)
Week 3	236	86.4 (30.7)	118	65.7 (42.8)	39	90.0 (28.5)	-	-
Week 4	236	80.4 (28.7)	118	69.5 (69.3)	39	83.5 (31.4)	21	95.1 (29.5)
Week 5	236	79.1 (25.2)	117	65.3 (26.9)	39	75.4 (25.5)	-	-
Week 6	236	79.0 (26.9)	117	79.7 (67.4)	38	73.7 (21.4)	-	-
Week 7	235	71.6 (27.3)	118	67.7 (32.4)	39	75.8 (30.0)	-	-
Week 8	234	69.4 (24.6)	117	82.3 (49.6)	40	79.7 (33.5)	21	101.9 (18.8)
Week 10	235	72.0 (32.0)	118	69.0 (31.4)	40	81.2 (39.5)	-	-
Week 12	234	65.1 (27.4)	118	74.0 (48.1)	40	73.2 (26.4)	-	-

［5.3.5.1-1 Table 21、5.3.5.2-1 Table 21、5.3.5.2-2 Table 18 を改変］

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の血清鉄（平均値）は、静脈内ボーラス投与群及び点滴静注群ともに Week 1 に最大値を示した後、Week 12 まで正常範囲内を維持していた（表 2.7.3.3.2.2-16）。Week 1 の血清鉄平均値は静脈内ボーラス投与群の方が高かった。

表 2.7.3.3.2.2-16 投与方法別の血清鉄（μg/dL）平均値の推移（FAS）（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)		点滴静注群 (N=10)		全体 (N=40)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	20.3 (13.6)	10	34.7 (39.5)	40	23.9 (23.2)
Week 1	30	446.5 (275.5)	10	170.2 (49.4)	40	377.4 (267.8)
Week 2	28	116.2 (96.8)	10	114.3 (51.4)	38	115.7 (86.5)
Week 3	29	88.7 (26.4)	10	93.7 (35.1)	39	90.0 (28.5)
Week 4	29	81.6 (28.9)	10	89.3 (39.0)	39	83.5 (31.4)
Week 5	29	76.0 (26.3)	10	73.4 (24.1)	39	75.4 (25.5)
Week 6	29	71.0 (23.0)	9	82.2 (12.6)	38	73.7 (21.4)
Week 7	29	71.7 (23.9)	10	87.7 (42.6)	39	75.8 (30.0)
Week 8	30	79.6 (33.2)	10	80.1 (36.2)	40	79.7 (33.5)
Week 10	30	79.1 (43.9)	10	87.4 (22.2)	40	81.2 (39.5)
Week 12	30	68.8 (27.0)	10	86.2 (20.6)	40	73.2 (26.4)

［5.3.5.2-1 Table 21 を引用］

（8） TIBC の推移

TIBC の平均値は、NS32-P3-01 試験では両群ともベースライン時が最も高く、IDA の診断基準下限値である 360 μg/dL を下回ったのは、NS-32 群で Week 2、含糖酸化鉄群で Week 3 で、それ以降、Week 12 時点まで 360 μg/dL 未満を維持していた（表 2.7.3.3.2.2-17）。NS32-P3-02 試験では Week 1、NS32-P3-03 試験では Day 4 に最も高く、Week 2 以降最終評価時点（Week 12 又は Week 8）まで 360 μg/dL 未満を維持していた。

表 2.7.3.3.2.2-17 TIBC（μg/dL）平均値の推移（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)					
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	425.7 (38.5)	118	425.1 (38.4)	40	410.7 (48.0)	21	411.4 (58.1)
Day 4	-	-	-	-	-	-	20	598.7 (146.2)
Week 1	237	396.7 (113.8)	118	402.5 (46.1)	40	555.8 (207.3)	21	387.7 (45.4)
Week 2	235	324.2 (35.3)	118	374.2 (50.3)	38	332.3 (75.2)	21	327.8 (31.0)
Week 3	236	288.5 (32.7)	118	342.2 (39.8)	39	293.2 (35.7)	-	-
Week 4	236	279.5 (33.8)	118	328.8 (75.8)	39	281.0 (41.2)	21	269.7 (30.0)
Week 5	236	279.9 (33.1)	117	321.1 (38.1)	39	272.2 (36.7)	-	-
Week 6	236	283.1 (35.5)	117	326.1 (56.5)	38	273.7 (46.4)	-	-
Week 7	235	280.5 (36.7)	118	314.1 (37.4)	39	277.3 (48.1)	-	-
Week 8	234	284.2 (37.6)	117	311.9 (40.2)	40	280.6 (46.0)	21	264.3 (25.9)
Week 10	235	299.6 (42.7)	118	316.1 (44.9)	40	290.4 (48.5)	-	-
Week 12	234	310.2 (45.6)	118	325.3 (45.0)	40	297.4 (49.3)	-	-

［5.3.5.1-1 Table 22、5.3.5.2-1 Table 22、5.3.5.2-2 Table 19 を改変］

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の TIBC（平均値）は、静脈内ボーラス投与群及び点滴静注群ともに Week 1 に最大値を示した後、Week 12 まで 360 μg/dL 未満を維持していた（表 2.7.3.3.2.2-18）。Week 1 の TIBC 平均値は静脈内ボーラス投与群の方が高かった。

表 2.7.3.3.2.2-18 投与方法別の TIBC（μg/dL）平均値の推移（FAS）（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与群 (N=30)		点滴静注群 (N=10)		全体 (N=40)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	410.7 (49.1)	10	410.4 (47.1)	40	410.7 (48.0)
Week 1	30	611.1 (210.6)	10	389.6 (48.7)	40	555.8 (207.3)
Week 2	28	336.2 (82.8)	10	321.5 (50.0)	38	332.3 (75.2)
Week 3	29	296.8 (35.6)	10	282.7 (35.7)	39	293.2 (35.7)
Week 4	29	283.9 (43.1)	10	272.6 (35.9)	39	281.0 (41.2)
Week 5	29	275.3 (38.3)	10	263.1 (31.6)	39	272.2 (36.7)
Week 6	29	277.5 (47.7)	9	261.2 (42.0)	38	273.7 (46.4)
Week 7	29	280.4 (51.3)	10	268.2 (38.1)	39	277.3 (48.1)
Week 8	30	285.7 (46.0)	10	265.0 (44.9)	40	280.6 (46.0)
Week 10	30	294.9 (49.8)	10	276.6 (44.1)	40	290.4 (48.5)
Week 12	30	299.8 (50.2)	10	290.1 (48.2)	40	297.4 (49.3)

［5.3.5.2-1 Table 22 を引用］

（9） 総鉄投与量を達成した割合

治療期間中に総鉄投与量を達成した割合は、含糖酸化鉄群では 43.2%であったのに対し、NS-32 群では 92.8%～100.0%でほとんどの被験者で計画した総鉄投与量の全量を投与することができた（表 2.7.3.3.2.2-19）。含糖酸化鉄群では、主に血清リン濃度減少による休薬のため、実際に投与された総鉄投与量は計画した総鉄投与量の約 88%であった（表 2.7.3.3.1.3-1）。

NS32-P3-02 試験の投与群別では、治療期間中に総鉄投与量を達成した割合は、静脈内ボーラス投与群 100%、点滴静注群 90%であった（5.3.5.2-1 Table 23）。

表 2.7.3.3.2.2-19 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合（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)		
治療期に総鉄投与量を達成した例数(%)	220 (92.8)	51 (43.2)	39 (97.5)	21 (100.0)
p-value [a]	<0.001		-	-

a：群間比較：Fisher の直接確率計算法

［5.3.5.1-1 Table 23、5.3.5.2-1 Table 23、5.3.5.2-2 Table 20 を改変］

（10） エディンバラ産後うつ病自己調査票（EPDS）の合計点が 9 以上の割合

NS32-P3-03 試験において、EPDS の合計点が 9 以上の割合は、Day 15 で 9.5%（2/21 例）、Day 29 で 4.8%（1/21 例）、試験期間全体で 9.5%（2/21 例）であった（5.3.5.2-2 Table 21）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

各試験における患者背景別のヘモグロビン濃度の最大変化量を以下に示す。また、各試験における患者背景別の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 12 g/dL 以上となった被験者の割合について、5.3.5.3-3 Table 5 に示した。

2.7.3.3.3.1 ベースライン時のヘモグロビン濃度

各試験におけるベースライン時のヘモグロビン濃度別のヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.3.3.3.1-1 に示す。

いずれの試験においても、最大変化量はベースライン時のヘモグロビン濃度の低いカテゴリの方が大きかった。また、NS-32 群のカテゴリごとの最大変化量は試験間で同程度であった。

NS32-P3-01 試験での最大変化量は 8 g/dL 未満のカテゴリでは NS-32 群の方が含糖酸化鉄群より大きく、10 g/dL 以上のカテゴリでは含糖酸化鉄群の方が NS-32 群より大きかったが、問題となる差異ではなかった。

また、NS32-P3-01 試験の副次評価項目（ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合、12.0 g/dL 以上となった被験者の割合）では、いずれのベースライン時のヘモグロビン濃度においても有効性が示唆された（表 2.7.3.6-2、表 2.7.3.6-3）。

表 2.7.3.3.3.1-1 ベースライン時ヘモグロビン濃度別のヘモグロビン濃度の最大変化量（g/dL）（FAS）

ベースライン時のヘモグロビン濃度	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32		含糖酸化鉄					
	N	LS Mean (SE) [a]	N	LS Mean (SE) [a]	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
<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)	-	-

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

［5.3.5.1-1 Table 12、5.3.5.2-1 Table 11、5.3.5.2-2 Table 11 を改変］

2.7.3.3.3.2 体重

NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験のベースライン時の体重別、並びに NS32-P3-03 試験の妊娠前体重別のヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.3.3.3.2-1 に示す。

いずれの試験においても、例数が少ない 40 kg 未満及び 70 kg 以上のカテゴリ以外のヘモグロビン濃度の最大変化量は体重に関わらず同程度であった。NS32-P3-01 試験では、いずれの体重カテゴリにおいても NS-32 群と含糖酸化鉄群の間で最大変化量に問題となる差異はなかった。

表 2.7.3.3.3.2-1 体重別のヘモグロビン濃度の最大変化量（g/dL）（FAS）

体重	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32		含糖酸化鉄					
	N	LS Mean (SE) [a]	N	LS Mean (SE) [a]	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
<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 (-)

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
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
a：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 Table 14、5.3.5.2-1 Table 13、5.3.5.2-2 Table 12 を改変］

2.7.3.3.3.3 性別

NS32-P3-02 試験における性別のヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.3.3.3.3-1 に示す。

ヘモグロビン濃度の最大変化量は、男性の方が女性よりも大きかった。また、最大ヘモグロビン濃度平均値は男性 14.14 g/dL、女性 13.40 g/dL であり、それぞれヘモグロビン濃度の正常値内（男性 13 g/dL 以上、女性 12 g/dL 以上）であることから、性別に関係なく本剤によるヘモグロビン濃度の回復効果が示された。

表 2.7.3.3.3.3-1 性別のヘモグロビン濃度（NS32-P3-02 試験、FAS）

	N	ヘモグロビン濃度（g/dL）		
		ベースライン時	投与後の最大値	最大変化量
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
男性	19	9.48 (1.19)	14.14 (1.47)	4.66 (1.84)
女性	21	9.38 (0.91)	13.40 (1.05)	4.02 (1.28)

投与開始後 12 週までに認められた最大変化量

［5.3.5.2-1 Table 14 を引用］

2.7.3.3.3.4 IDA の原因疾患

IDA の原因疾患別のヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.3.3.3.4-1 に示す。

NS-32 投与後のヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は、IDA の原因疾患が過多月経の NS32-P3-01 試験で 4.27（1.32）g/dL、消化管障害の NS32-P3-02 試験で 4.33（1.58）g/dL と原因疾患に関わらず同程度であった。原因疾患が分娩後出血の NS32-P3-03 試験では、ベースライン時のヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満の患者のみを組み入れており、最大変化量は 4.77（0.94）g/dL と他の 2 試験よりわずかに大きかった。

NS32-P3-01 試験では器質性過多月経と非器質性過多月経で最大変化量は同程度であった。また、NS-32 群と含糖酸化鉄群で疾患別の最大変化量に大きな差はなかった。

NS32-P3-02 試験の消化管障害のうち IBD 患者は、消化性潰瘍の患者及びその他の消化管障害患者よりも最大変化量が小さかった。

表 2.7.3.3.3.4-1 IDA の原因疾患別のヘモグロビン濃度の最大変化量（g/dL）（FAS）

IDA の原因疾患別	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32		含糖酸化鉄					
	N	LS Mean (SE) [a]	N	LS Mean (SE) [a]	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
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)	-	-
IBD	-	-	-	-	19	3.65 (1.20)	-	-
消化性潰瘍	-	-	-	-	11	5.15 (1.69)	-	-
その他	-	-	-	-	10	4.70 (1.69)	-	-
分娩後出血	-	-	-	-	-	-	21	4.77 (0.94)

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

IBD（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）

a：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 Table 11, 13、5.3.5.2-1 Table 10, 12、5.3.5.2-2 Table 10 を改変］

2.7.3.3.3.5 高齢者

NS32-P3-02 試験でのみ、65 歳以上の患者 16 例に本剤が投与された。NS32-P3-02 試験の年齢別のヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.3.3.3.5-1 に示す。

投与後 12 週までの最大値は年齢区分に関わらず 13.0 g/dL を超え、ヘモグロビン濃度の最大変化量に年齢による影響は認められなかった。

表 2.7.3.3.3.5-1 年齢別のヘモグロビン濃度（NS32-P3-02、FAS）

同意取得時年齢	N	ヘモグロビン濃度（g/dL）		
		ベースライン時	投与後の最大値	最大変化量
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
65 歳未満	24	9.51 (1.10)	13.63 (1.30)	4.12 (1.58)
65 歳以上	16	9.29 (0.96)	13.93 (1.32)	4.63 (1.58)

投与開始後 12 週までに認められた最大変化量

［5.3.5.3-3 Table 5_6_1 を引用］

2.7.3.3.3.6 腎機能障害患者

臨床試験では、除外基準により重度の腎機能障害（ベースライン時の eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満）患者は対象から除外していた。NS32-P3-02 試験で中等度の腎機能障害（ベースライン時の eGFR が 30～60 mL/分/1.73 m^2 未満）の被験者が 8 例含まれた。NS32-P3-02 試験のベースライン時の腎機能別のヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.3.3.3.6-1 に示す。

中等度の腎機能障害患者においても、他の患者群と同様に投与後 12 週までの最大値は 13.0 g/dL を超え、ヘモグロビン濃度の上昇が認められた。

表 2.7.3.3.3.6-1 ベースライン時腎機能別のヘモグロビン濃度（NS32-P3-02、FAS）

ベースライン時の eGFR (mL/分/1.73 m^2)	N	ヘモグロビン濃度（g/dL）		
		ベースライン時	投与後の最大値	最大変化量
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
30～<60	8	9.71 (1.18)	13.88 (1.50)	4.16 (1.60)
60～<90	23	9.44 (0.98)	13.99 (1.29)	4.55 (1.73)
≧90	9	9.13 (1.11)	13.02 (0.95)	3.89 (1.16)

投与開始後 12 週までに認められた最大変化量

［5.3.5.3-3 Table 5_7_1 を引用］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 総鉄投与量の決定方法

国内ガイドラインには、IDA 患者に静注鉄剤の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に必要な鉄の総鉄投与量を必ず計算するよう記載されている。そのため、臨床試験では、被験者ごとの総鉄投与量を決定しやすいように、SmPC の簡易早見表と国内ガイドラインで推奨されている内田らの式を用いて算出した総鉄投与量をもとに、日本人の体格にあった簡易早見表を作成した（表 2.7.3.1.1.2-2）。この簡易早見表に設定した総鉄投与量は、内田らの式より算出した投与量とおおむね類似しており、鉄補給治療のための安全で有効な投与量であると考えた。また、体重 40 kg 未満の患者は、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。

国内第 III 相試験の各試験において、この簡易早見表を用いて決定し、投与した本剤群の実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（表 2.7.3.3.1.3-1）。計画した総鉄投与量を全量投与した患者の割合は、本剤群の 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（表 2.7.3.3.2.2-19）。

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最大変化量において、最小二乗平均値の推定量の差（95%信頼区間）は、0.06（-0.13, 0.24）g/dL であり、含糖酸化鉄との非劣性が検証された（表 2.7.3.3.2.1-1）。総鉄投与量別のヘモグロビン濃度の最大変化量について、表 2.7.3.4.1-1 に示すように、いずれの総鉄投与量においても、臨床的に意義のあるヘモグロビン濃度の上昇が確認された。

表 2.7.3.4.1-1　実総鉄投与量別のヘモグロビン濃度最大変化量（g/dL）（FAS）

実総鉄投与量	NS32-P3-01				NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	NS-32		含糖酸化鉄					
	N	LS Mean (SE) [a]	N	LS Mean (SE) [a]	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
<1000 mg	23	3.20 (0.21)	29	3.83 (0.19)	4	4.43 (1.48)	0	-
1000～<1500 mg	102	4.08 (0.07)	77	4.20 (0.08)	17	3.62 (1.25)	6	4.53 (0.31)
1500～<2000 mg	102	4.91 (0.08)	10	5.04 (0.24)	16	4.73 (1.73)	14	4.97 (1.05)
≧2000 mg	10	4.65 (0.37)	2	4.13 (0.87)	3	6.00 (0.89)	1	3.40 (-)

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

［5.3.5.3-3 Table 5_5_1 を引用］

また、NS32-P3-01 試験の投与前ヘモグロビン濃度別又は体重別のサブグループ解析では、いずれのサブグループにおいても、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（表 2.7.3.3.3.1-1、表 2.7.3.3.3.2-1）。

さらに、いずれの試験においても、実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（2.7.4.2.1.1（4）項）。

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。

総鉄投与量の決定方法

投与前 ヘモグロビン濃度	体重			
	40kg未満	40 kg以上 50 kg未満	50 kg以上 70 kg未満	70 kg以上
10 g/dL以上	下記の計算式を用いて算出する。	750 mg	1000 mg	1500 mg
10 g/dL未満		1000 mg	1500 mg	2000 mg

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

2.7.3.4.2 推奨用法・用量

国内第 III 相試験で用いた用法・用量は 2.7.3.1.1.2（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、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（2.7.3.3.2.1 項、2.7.4.2.1.1 項）。

また、静脈内ボーラス投与は、本剤を希釈なしに投与することが可能で、点滴静注よりも短い注入時間で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。NS32-P3-02 試験において、初回投与を静脈内ボーラス投与とした場合の有効性・安全性を検討した。その結果、静脈内ボーラス投与群と点滴静注群で、有効性及び安全性に問題となる差異は認められなかった（2.7.3.3.2 項、2.7.4.2.1.1（1）2）項）。また、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、いずれの投与方法で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（12 g/dL）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（表 2.7.3.4.2-1）。

なお、患者背景別サブグループ解析では、様々な IDA の原因疾患（過多月経、消化管障害、分娩後出血）の患者において、さらに男性、高齢者、中等度の腎機能障害の患者においても本剤の有効性及び安全性が認められたことから、用法・用量の調節は不要であると考える（2.7.3.3.3 項、2.7.4.5.1 項）。

表 2.7.3.4.2-1 投与方法別のヘモグロビン濃度の最大値（g/dL）（FAS）

総鉄投与量	投与方法	NS32-P3-01		NS32-P3-02		NS32-P3-03	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
750 mg	750 mg を点滴静注 1 回	12	12.77 (0.48)	0	-	-	-
	500 mg と 250 mg に分割してボーラス投与（2 回/週）	-	-	2	14.70 (0.85)	-	-
1000 mg	20 mg/kg を点滴静注 1 回、翌週に残りをボーラス投与 1 回	32	13.27 (0.75)	2	12.85 (1.06)	6	13.40 (0.70)
	1000 mg を点滴静注 1 回	55	13.41 (0.70)	2	12.95 (0.92)	0	-
	500 mg 2 回に分割してボーラス投与（2 回/週）	-	-	11	13.51 (0.99)	-	-
1500 mg	1000 mg を点滴静注 1 回、翌週に 500 mg をボーラス投与 1 回	100	13.50 (0.77)	4	14.63 (1.54)	14	13.51 (0.41)
	500 mg 3 回に分割してボーラス投与（2 回/週）	-	-	12	13.40 (1.31)	-	-
2000 mg	1000 mg を点滴静注 1 回、翌週に 1000 mg を点滴静注 1 回	10	13.80 (0.95)	1	16.20 (-)	1	13.20 (-)
	500 mg 4 回に分割してボーラス投与（2 回/週）	-	-	2	14.35 (0.64)	-	-

総鉄投与量カテゴリ外（内田らの式による投与量）の投与例、中止例、投与漏れによる用量変更例は含まず

［5.3.5.3-3 Table 5_8 を引用］

これらの成績から、点滴静注又は緩徐な静脈内ボーラス投与（静脈内投与）の投与方法を設定し、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ようにした。

推奨用法・用量

通常、体重 50 kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1000 mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。 通常、体重 50 kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20 mg/kg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。 なお、治療終了時までの総投与鉄量は、患者のヘモグロビン濃度及び体重に応じるが、鉄として 2000 mg（体重 50 kg 未満の成人は 1000 mg）を上限とする。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

被験者ごとの体重とヘモグロビン濃度から決定される総鉄投与量を投与することで治療は完結するため、長期投与試験は実施していない。

国内臨床試験においては、ほとんどの被験者で投与開始 2 週間以内に本剤の投与は完了し、最終評価時の投与開始 12 週間後までヘモグロビン濃度は国内ガイドラインで規定されている正常値（女性 12 g/dL 以上、男性 13 g/dL 以上）を維持していた。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要表

試験番号 フェーズ ［資料番号］	施設数 （実施国） 実施年月	デザイン	対象	目的	被験者数 投与例数 【FAS】	用法・用量	主要評価項目	資料の取扱い進行状況
NS32-P3-01 試験 国内第 III 相 ［5.3.5.1-1］	41 施設 （日本） 2019/2 - 20[redacted]	オープンラベル、含糖酸化鉄対照、並行群間、非劣性試験、ランダム化	過多月経に伴う IDA 患者[a]	有効性、安全性	NS-32：237例【237例】 含糖酸化鉄：119 例【118 例】	【総鉄投与量】 投与前ヘモグロビン濃度及び体重から、簡易早見表に基づき決定 【1回の最大投与量】 NS-32：1000 mg（体重50 kg未満の患者には、最大20 mg/kg） 含糖酸化鉄：120 mg 【投与方法、投与回数】 NS-32： 1日1回、1回の最大投与量を点滴静注した[b]。総鉄投与量が1回の最大投与量を超えた場合、残りは翌週の来院日に投与した（500 mg以下：静脈内ボーラス投与、500 mg超：点滴静注）。 含糖酸化鉄： 1週間に2回又は3回の頻度を目安に投与した。2分以上かけて点滴静注又は静脈内ボーラス投与した。	ヘモグロビン濃度の最大変化量	評価完了
NS32-P3-02 試験 国内第 III 相 ［5.3.5.2-1］	15 施設 （日本） 2019/2 - 20[redacted]	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[a]	有効性、安全性	NS-32：40例（ボーラス投与群：30 例【30 例】 点滴静注群：10 例【10 例】）	【総鉄投与量】 投与前ヘモグロビン濃度及び体重から、簡易早見表に基づき決定 【1回の最大投与量】 ボーラス投与群：500 mg 点滴静注群：1000 mg（体重50 kg未満の患者については、最大20 mg/kg） 【投与方法、投与回数】 ボーラス投与群： 初回は投与量を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： 1日1回、1回の最大投与量を点滴静注した[b]。総鉄投与量が1回の最大投与量を超えた場合、残りは翌週の来院日に投与した（500 mg以下：静脈内ボーラス投与、500 mg超：点滴静注）。	ヘモグロビン濃度の最大変化量	評価完了

表 2.7.3.6-1　有効性の評価に用いた臨床試験の概要表（続き）

試験番号 フェーズ ［資料番号］	施設数 （実施国） 実施年月	デザイン	対象	目的	被験者数 投与例数 【FAS】	用法・用量	主要評価項目	資料の取扱い 進行状況
NS32-P3-03 試験 国内第 III 相 ［5.3.5.2-2］	5 施設 （日本） 2019/8 - 20[redacted]	オープンラベル、非対照	分娩後出血に伴う IDA 患者 [a]	有効性、安全性 乳汁中鉄濃度測定	NS-32：21例 【21例】	【総鉄投与量】 分娩後24時間以降（48時間未満）のヘモグロビン濃度及び妊娠前の体重から、簡易早見表に基づき決定 【1回の最大投与量】 1000 mg（体重50 kg未満の患者については、最大20 mg/kg） 【投与方法、投与回数】 総鉄投与量を、1日1回、1回の最大投与量を分娩後48時間までに点滴静注した[b]。総鉄投与量が1回の最大投与量を超えた場合、残りは1回目投与の翌週の来院日に投与した（500 mg以下：静脈内ボーラス投与、500 mg超：点滴静注）。	ヘモグロビン濃度の最大変化量	評価完了

NS-32 は、静脈内ボーラス投与は 2 分以上、点滴静注は 15 分以上かけて投与した（投与速度は最大 250 mg/分）。

a：経口鉄剤に忍容性がないもしくは効果不十分、又は急速な鉄補給を必要とする IDA 患者

b：NS32-P3-01 試験の体重 50 kg 未満の被験者には、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算出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。

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×（16－治療前患者ヘモグロビン濃度 (g/dL)）＋10］×体重 (kg)
算出された総鉄投与量の 1 の位を四捨五入

表 2.7.3.6-2 ヘモグロビン濃度がベースラインから 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合_サブグループ（ベースライン時のヘモグロビン濃度）別解析（NS32-P3-01、FAS）

	ベースライン時のヘモグロビン濃度（g/dL）別					
	<8		8～<10		≧10	
	NS-32 (N=35)	含糖酸化鉄 (N=31)	NS-32 (N=141)	含糖酸化鉄 (N=57)	NS-32 (N=61)	含糖酸化鉄 (N=30)
Week 1	8 (22.9)	1 (3.2)	8 (5.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	33 (94.3)	20 (64.5)	86 (61.0)	14 (24.6)	3 (4.9)	0 (0.0)
Week 3	34 (97.1)	23 (74.2)	103 (73.0)	37 (64.9)	6 (9.8)	2 (6.7)
Week 4	35 (100.0)	27 (87.1)	122 (86.5)	43 (75.4)	20 (32.8)	10 (33.3)
Week 5	35 (100.0)	30 (96.8)	136 (96.5)	53 (93.0)	29 (47.5)	15 (50.0)
Week 6	35 (100.0)	29 (93.5)	137 (97.2)	57 (100.0)	32 (52.5)	23 (76.7)
Week 7	35 (100.0)	30 (96.8)	135 (95.7)	55 (96.5)	39 (63.9)	23 (76.7)
Week 8	35 (100.0)	31 (100.0)	137 (97.2)	56 (98.2)	41 (67.2)	26 (86.7)
Week 10	34 (97.1)	31 (100.0)	139 (98.6)	54 (94.7)	42 (68.9)	28 (93.3)
Week 12	35 (100.0)	30 (96.8)	138 (97.9)	56 (98.2)	47 (77.0)	27 (90.0)
評価期間中 [a]	35 (100.0)	31 (100.0)	140 (99.3)	57 (100.0)	56 (91.8)	29 (96.7)

n (%)
a：投与開始後 12 週まで

［5.3.5.3-3 Table 5_1_1 を引用］

表 2.7.3.6-3 ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合_サブグループ（ベースライン時のヘモグロビン濃度）別解析（NS32-P3-01、FAS）

	ベースライン時のヘモグロビン濃度（g/dL）別					
	<8		8～<10		≧10	
	NS-32 (N=35)	含糖酸化鉄 (N=31)	NS-32 (N=141)	含糖酸化鉄 (N=57)	NS-32 (N=61)	含糖酸化鉄 (N=30)
Week 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)
Week 2	1 (2.9)	0 (0.0)	26 (18.4)	1 (1.8)	11 (18.0)	3 (10.0)
Week 3	4 (11.4)	1 (3.2)	47 (33.3)	8 (14.0)	23 (37.7)	6 (20.0)
Week 4	8 (22.9)	0 (0.0)	75 (53.2)	15 (26.3)	34 (55.7)	18 (60.0)
Week 5	18 (51.4)	4 (12.9)	103 (73.0)	37 (64.9)	44 (72.1)	26 (86.7)
Week 6	24 (68.6)	13 (41.9)	119 (84.4)	48 (84.2)	48 (78.7)	27 (90.0)
Week 7	21 (60.0)	11 (35.5)	117 (83.0)	40 (70.2)	54 (88.5)	27 (90.0)
Week 8	22 (62.9)	10 (32.3)	121 (85.8)	50 (87.7)	49 (80.3)	27 (90.0)
Week 10	25 (71.4)	16 (51.6)	126 (89.4)	51 (89.5)	55 (90.2)	29 (96.7)
Week 12	20 (57.1)	17 (54.8)	130 (92.2)	53 (93.0)	55 (90.2)	28 (93.3)
評価期間中 [a]	31 (88.6)	22 (71.0)	138 (97.9)	56 (98.2)	59 (96.7)	29 (96.7)

n (%)
a：投与開始後 12 週まで

［5.3.5.3-3 Table 5_1_2 を引用］

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 14
2.7.4.2.1.2 死亡 21
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 21
2.7.4.2.1.4 重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 24
2.7.4.2.1.6 過敏症/アレルギー反応に関連する有害事象 25
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.3.1 試験期間を通しての臨床検査値の推移 28
2.7.4.3.2 臨床検査値の異常変動 28
2.7.4.3.2.1 血清リン濃度の減少 29
2.7.4.3.2.2 血清フェリチン値の上昇 31
2.7.4.3.2.3 肝機能検査値の上昇 33
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 36
2.7.4.4.1 バイタルサイン 36
2.7.4.4.2 心電図 36
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.7.4.5.1 内因性要因 37
2.7.4.5.2 外因性要因 40
2.7.4.5.3 薬物相互作用 40
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 40
2.7.4.5.5 過量投与 41
2.7.4.5.6 薬物乱用 41
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 41
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 41
2.7.4.6 市販後データ 41
2.7.4.7 付録 45

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALP	alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index：ボディマス指数
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
CRP	C-reactive protein：C 反応性蛋白
CTCAE	common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
EMA	european medicines agency：欧州医薬品庁
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
ICSR	individual case safety report：個別症例安全性報告
IDA	iron deficiency anemia：鉄欠乏性貧血
MCH	mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：ICH 国際医薬用語集
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
PSUR	periodic safety update report：定期的安全性最新報告
PT	preferred term：基本語
SMQ	standardised MedDRA queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TIBC	total iron binding capacity：総鉄結合能
TSAT	transferrin saturation：トランスフェリン飽和度
ULN	upper limits of normal：正常基準値上限
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

NS-32 の安全性は、国内第 III 相試験である NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験、並びに国内第 I 相試験である PK-IDA-01 試験の成績を用いて評価した。これらの試験の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示す。また、海外臨床試験の安全性情報を含む製販後の安全性情報について、最新の定期安全性最新報告（PSUR）を用いて評価した。

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

フェーズ	試験番号	対象患者	安全性解析対象例数	資料番号 資料の取扱い
国内第 III 相	NS32-P3-01	過多月経に伴う IDA 患者	NS-32：237例 含糖酸化鉄：119 例	5.3.5.1-1 評価資料
	NS32-P3-02	消化管障害に伴う IDA 患者	NS-32：40例 静脈内ボーラス投与群：30 例 点滴静注群：10 例	5.3.5.2-1 評価資料
	NS32-P3-03	分娩後出血に伴う IDA 患者	NS-32：21例 被験者21例、新生児21例	5.3.5.2-2 評価資料
国内第 I 相	PK-IDA-01	IDA 患者	NS-32：24 例 100 mg 単回静脈内ボーラス投与群：6 例 500 mg 単回静脈内ボーラス投与群：6 例 750 mg 単回点滴静注群：6 例 1000 mg 単回点滴静注群：6 例	5.3.4.2-1 評価資料

（1） 試験デザイン

1） NS32-P3-01 試験

NS32-P3-01 試験では、過多月経に伴う IDA 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、含糖酸化鉄対照の非盲検並行群間非劣性試験を国内 41 施設で実施した。

本試験では、最大 6 週間の観察期、8 週間の治療期及び 4 週間の追跡期を設定した。

対象は、過多月経に伴う IDA と診断された患者のうち、過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ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患者とした。IDA の診断基準は、ヘモグロビン濃度 11 g/dL 未満、血清フェリチン値 12 ng/mL 未満、総鉄結合能（TIBC）360 μg/dL 以上とした。

投与前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）に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量を投与した。NS-32 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、翌週、残りの投与量を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ーラス投与にて投与した。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ーラス投与した。

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。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 119 例）であった。

2） NS32-P3-02 試験

NS32-P3-02 試験では、18 歳以上の消化管障害に伴う IDA 患者を対象に、NS-32 の有効性及び安全性を検討する目的で、オープンラベル試験を国内 15 施設で実施した。

本試験では、最大 2 週間の観察期、8 週間の治療期及び 4 週間の追跡期を設定した。

対象は、消化管障害に伴う IDA と診断された患者のうち、過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ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患者とした。IDA の診断基準は、ヘモグロビン濃度 11 g/dL 未満、血清フェリチン値（CRP が基準値超過の場合）100 ng/mL 未満、（CRP が基準値以下の場合）30 ng/mL 未満、TIBC 360 μg/dL 以上［試験中にトランスフェリン飽和度（TSAT）20%未満に変更］とした。

投与前のヘモグロビン濃度及び体重から簡易早見表（体重 40kg 未満の場合は内田らの式）に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量を投与した。静脈内ボーラス投与群では、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 試験と同じ方法にて投与した。

治験薬投与の休薬基準及び再開基準は、NS32-P3-01 試験と同じ基準を用いた。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例 40 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例）であった。

3） NS32-P3-03 試験

NS32-P3-03 試験では、20 歳以上 40 歳未満の分娩後出血に伴う IDA 患者を対象に、NS-32 の有効性及び安全性を検討する目的で、オープンラベル試験を国内 5 施設で実施した。

本試験では、約 5 週間の観察期、8 週間の治療期を設定した。

対象は、妊娠 36 週時の血清フェリチン値が 25 ng/mL 未満、分娩後 24 時間までの分娩に伴う出血量が 500 mL 以上、分娩後 24 時間から 48 時間までのヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満の IDA 患者のうち、妊娠中の経口鉄剤への不耐容もしくは 1 ヵ月以上に及ぶ不応答が認められた、又は分娩後に治験責任（分担）医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された患者とした。

被験者ごとの分娩後 24 時間以降 48 時間未満の投与前のヘモグロビン濃度及び妊娠前体重から簡易早見表（体重 40 kg 未満の場合は内田らの式）に基づき決定した総鉄投与量を投与した（本試験では体重 40 kg 未満に該当する被験者はいなかった）。初回投与は点滴静注を用い、NS32-P3-01 試験と同じ方法にて投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例 21 例及び治験薬が投与された被験者の乳汁を摂取した新生児 21 例であった。

4） PK-IDA-01 試験

PK-IDA-01 試験では、20 歳以上 65 歳未満の日本人 IDA 患者を対象に、NS-32 の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、非盲検にて単回投与試験を国内 1 施設で実施した。

IDA 患者の診断基準は、ヘモグロビン濃度が女性で 9 g/dL 以上 12 g/dL 未満、男性で 9 g/dL 以上 13 g/dL 未満、血清フェリチン値が 25 ng/mL 未満、TIBC が 360 μg/dL 以上とした。

コホート 1 で 100 mg、コホート 2 で 500 mg をそれぞれ単回静脈内ボーラス投与し、コホート 3 で 750 mg、コホート 4 で 1000 mg をそれぞれ単回点滴静注した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例 24 例（各コホート 6 例）であった。

（2） 安全性評価項目

安全性評価項目は、いずれの試験も、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び標準 12 誘導心電図であった。

静注鉄剤投与時には、過敏症を伴うことがあることから、すべての試験において、投与開始から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、NS32-P3-03 試験では、NS-32 を投与した被験者の乳汁中鉄濃度の測定及び乳汁を摂取した新生児の健康状態についても観察した。

臨床検査項目のうち、ヘモグロビン濃度、血清フェリチン値、TSAT、TIBC、血清鉄（PK-IDA-01 試験以外）、網状赤血球数（PK-IDA-01 試験のみ）は有効性及び薬力学的評価項目として評価した。

1） 評価期間

有害事象の評価期間は、国内第 III 相の各試験では初回投与開始後から 8 週後の来院日までとした。なお、NS32-P3-03 試験の新生児では、治験薬を投与された被験者の乳汁を初めて摂取した時点から V5（Day 29）の来院日までとした。PK-IDA-01 試験では、投与開始後から 7 日後の来院日までとした。

臨床検査及びバイタルサインの評価期間は、NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では投与後 12 週の来院日まで、NS32-P3-03 試験では投与後 8 週の来院日まで、PK-IDA-01 試験では投与後 7 日の来院日までとした。

2） 有害事象

発現した各有害事象について、重篤度、程度、転帰、治験薬との因果関係、有害事象の発現に伴う治験薬投与の変更に関する対応、対症療法等の情報を収集し評価した。

有害事象の程度は、「軽度」「中等度」及び「高度」に分類した（表 2.7.4.1.1-2）。

表 2.7.4.1.1-2 有害事象の程度分類

	国内第 III 相試験	PK-IDA-01 試験
軽度	通常一過性で、必要に応じて最小限の治療又は治療的介入のみを行い、日常生活の活動に支障をきたさない程度	被験者の通常の機能レベルを著しく妨げることはないが、不快感を生じさせることがある
中等度	通常、特定の治療的介入を行うことで緩和され、日常生活の活動に支障をきたすものの、著しい又は永続的な機能不全に陥るおそれのない程度	ある程度の機能障害を引き起こし不快感及び／又は困難を生じさせるが、健康に害はない
高度	臨床状態に著しい影響を及ぼす、又は集中的な治療的介入が必要であり、日常生活の活動を不可能にする程度	重大な機能障害又は無能力化を引き起こし、被験者に害を与える

治験薬との因果関係判定基準は、国内第 III 相の各試験では、「関連あり」と「関連なし」の 2 分類とし、「関連あり」を副作用とした。時間的に明白な相関関係（薬剤の投与中止を含む）があり、かつ当該薬剤による可能性が除外できない場合を「関連あり」とした。PK-IDA-01 試験では、「関連あり」、「関連している可能性あり」、「おそらく関連なし」及び「関連なし」の 4 分類とし、「関連あり」及び「関連している可能性あり」を副作用とした。

また、有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。国内第 III 相の各試験では Version 22.0、PK-IDA-01 試験では Version 19.1 を用いた。なお、PK-IDA-01 試験では、報告名「血清の褐色変色」について、Version 19.1 では読み替え用語がなかったため、統計解析上の理由から、MedDRA/PT「有害事象」としている。

3） 過敏症反応の調査

国内第 III 相の各試験では、投与開始時から投与後 30 分以上、過敏症反応の有無を観察した。また、過敏症/アレルギー反応に関連する有害事象は、アナフィラキシー関連の 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、全体及び Group A～E 別に要約した。各 Group に該当する MedDRA PT 名を表 2.7.4.1.1-3 に示す。

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語

Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語

Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語

Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語

Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語

表 2.7.4.1.1-3 過敏症に関連する有害事象と定義した有害事象（MedDRA/PT）

分類	該当するMedDRA/PT（Ver.22.0）
Group A	アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、 アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、循環虚脱、透析膜反応、 コーニス症候群、ショック、1型過敏症
Group B	急性呼吸不全、喘息、気管支浮腫、気管支痙攣、心肺機能窮迫、胸部不快感、息詰まり、 息詰まり感、口周囲浮腫、咳嗽、チアノーゼ、呼吸困難、過換気、喉頭障害による呼吸困難、 喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、口腔腫脹、鼻閉塞、口腔浮腫、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、 呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、可逆性気道閉塞、異物感、くしゃみ、上気道性喘鳴、舌腫脹、 頻呼吸、咽喉絞扼感、舌浮腫、気管閉塞、気管浮腫、上気道閉塞、喘鳴
Group C	アレルギー性浮腫、血管浮腫、紅斑、眼球浮腫、眼そう痒症、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、 潮紅、全身紅斑、注入部位蕁麻疹、口唇浮腫、口唇腫脹、眼充血、浮腫、眼窩周囲浮腫、そう痒症、 アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹、 皮膚腫脹、腫脹、顔面腫脹、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹
Group D	血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、心停止、心肺停止、心血管不全、拡張期低血圧、 低血圧
Group E	失神、刺激無反応、意識消失、痙攣発作

PK-IDA-01 試験では、以下の時点で過敏症の症状（蕁麻疹、浮腫、気管支痙攣、低血圧、心肺停止、失神、無反応又は意識消失）の有無を観察した。

- 点滴静注時：投与の約 0～10 分前、投与中、投与終了の 5、15 分後、投与終了後 4 時間中に 30 分ごと、及び投与終了の 4、8、24 時間後
- 静脈内ボーラス投与時：投与の約 0～10 分前、投与終了の 5、15 分後、投与終了後 4 時間中に 30 分ごと、及び投与終了の 4、8、24 時間後

4） 臨床検査

いずれの試験も既定の来院時に一般的な臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）項目について測定した。既定の来院を以下に示す。

NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験：スクリーニング時、投与前、1、2、3、4、5、6、7、8、10 及び 12 週後

NS32-P3-03 試験：スクリーニング時（妊娠 36 週時）、分娩後 24 時間以降 48 時間未満かつ投与前、4 日後、1、2、4 及び 8 週後

PK-IDA-01 試験：スクリーニング時、投与前、24、48、72、96 時間後及び 7 日後

NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では臨床検査測定機関で中央一括測定し、NS32-P3-03 試験及び PK-IDA-01 試験では治験実施医療機関で測定した。

臨床検査値のベースライン値は、初回投与日の投与前（NS32-P3-03 試験は分娩後 24 時間以降 48 時間未満かつ投与前）の測定値とした。

5） バイタルサイン

いずれの試験もすべての来院時にバイタルサイン（血圧及び脈拍数）を測定した。治験薬投与時には、以下の測定時点に測定した。

国内第 III 相の各試験

- 点滴静注時：投与の約 0～10 分前、投与中、投与終了の 5～15 分後、投与終了の 20～40 分後
- 静脈内ボーラス投与時：投与の約 0～10 分前、投与終了の 5～15 分後、投与終了の 20～40 分後

PK-IDA-01 試験

- 点滴静注時：投与の約 0～10 分前、投与中、投与終了の 5、15 分後、投与終了後 4 時間中に 30 分ごと、及び投与終了の 4、8、24 時間後
- 静脈内ボーラス投与時：投与の約 0～10 分前、投与終了の 5、15 分後、投与終了後 4 時間中に 30 分ごと、及び投与終了の 4、8、24 時間後

バイタルサインのベースライン値は、いずれの試験も投与開始日の投与の約 0～10 分前の測定値とした。

6） 心電図検査

いずれの試験も標準 12 誘導心電図を実施した。NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では、投与前、8 週後、NS32-P3-03 試験では、スクリーニング時（妊娠 36 週時）、分娩後 24 時間以降 48 時間未満かつ投与前、8 週後に測定した。PK-IDA-01 試験では、投与日（投与前、投与終了直後、2～5、15、30 分後、1、2、3、6 時間後）、投与 24 時間後、7 日後に測定した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（1） 曝露状況

国内第 III 相の各試験の安全性解析対象集団における曝露量及び曝露量別被験者数を表 2.7.4.1.2-1 に、投与回数及び投与期間を表 2.7.4.1.2-2～4 に示す。

実際に投与した鉄の総量（実総鉄投与量）の平均値（標準偏差）は、NS32-P3-01 試験では NS-32 群で 1226.4 (341.9) mg、含糖酸化鉄群で 1103.1 (291.0) mg、NS32-P3-02 試験では 1253.3 (346.6) mg、NS32-P3-03 試験では 1381.0（269.5） mg であった。NS-32 の投与量は、主に NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では 1000 mg 及び 1500 mg、NS32-P3-03 試験では 1500 mg であり、含糖酸化鉄の投与量は主に 1000 mg 以上 1500 mg 未満であった。

投与回数平均値（標準偏差）は、NS32-P3-01 試験では NS-32 群で 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 試験の静脈内ボーラス投与群では 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 NS-32 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。

また、計画総鉄投与量の 80%以上を投与した被験者における投与期間の平均値 (標準偏差) は、NS32-P3-01 試験では NS-32 群で 6.25（3.82）日、含糖酸化鉄群で 47.53（11.79）日、NS32-P3-02 試験では静脈内ボーラス投与群で 6.83（3.30）日、点滴静注群で 6.44（3.09）日、NS32-P3-03 試験では 8.52（0.98）日であった。

PK-IDA-01 試験では、100 mg 又は 500 mg を単回静脈内ボーラス投与した被験者が各 6 例、750 mg を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。

表 2.7.4.1.2-1 国内第 III 相試験の曝露量及び曝露量別被験者数

	NS32-P3-01		NS32-P3-02			NS32-P3-03
	NS-32	含糖酸化鉄	静脈内ボーラス投与	点滴静注	全体	NS-32
N	237	119	30	10	40	21
実総鉄投与量(mg)						
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
実総鉄投与量　カテゴリ別 n(%)						
750 mg	12 (5.1)	4 (3.4)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	-
1000 mg	101 (42.6)	38 (31.9)	11 (36.7)	5 (50.0)	16 (40.0)	6 (28.6)
1500 mg	102 (43.0)	7 (5.9)	12 (40.0)	4 (40.0)	16 (40.0)	14 (66.7)
2000 mg	10 (4.2)	2 (1.7)	2 (6.7)	1 (10.0)	3 (7.5)	1 (4.8)
上記以外 [a]	12 (5.1)	68 (57.1)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
実総鉄投与量　用量別 n(%)						
<1000 mg	23 (9.7)	30 (25.2)	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (10.0)	0 (0.0)
1000～<1500 mg	102 (43.0)	77 (64.7)	12 (40.0)	5 (50.0)	17 (42.5)	6 (28.6)
1500～<2000 mg	102 (43.0)	10 (8.4)	12 (40.0)	4 (40.0)	16 (40.0)	14 (66.7)
≧2000 mg	10 (4.2)	2 (1.7)	2 (6.7)	1 (10.0)	3 (7.5)	1 (4.8)

実総鉄投与量＝投与した鉄の合計

a：投与量のカテゴリ分類（750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合

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

表 2.7.4.1.2-2 投与回数及び投与期間（NS32-P3-01 試験）

	NS-32					含糖酸化鉄				
	全体	<1000 mg	1000~ <1500 mg	1500~ <2000 mg	2000 mg	全体	<1000 mg	1000~ <1500 mg	1500~ <2000 mg	≧2000 mg
投与回数										
n	237	23	102	102	10	119	30	77	10	2
Mean	1.65	1.09	1.39	2.00	2.00	9.72	7.07	10.00	14.10	17.00
(SD)	(0.49)	(0.29)	(0.51)	(0.00)	(0.00)	(2.54)	(1.96)	(1.26)	(1.20)	(0.00)
Median	2.00	1.00	1.00	2.00	2.00	9.00	7.00	9.00	14.00	17.00
Min.	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0	1.0	9.0	13.0	17.0
Max.	3.0	2.0	3.0	2.0	2.0	17.0	12.0	14.0	16.0	17.0
投与回数別被験者数 n(%)										
1 回	84 (35.4)	21 (91.3)	63 (61.8)	0	0	1 (0.8)	1 (3.3)	0	0	0
2 回	152 (64.1)	2(8.7)	38 (37.3)	102(100.0)	10 (100.0)	0	0	0	0	0
3 回	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	2 (1.7)	2 (6.7)	0	0	0
4 回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6-10 回	0	0	0	0	0	80 (67.2)	26 (86.7)	54 (70.1)	0	0
11-15 回	0	0	0	0	0	33 (27.7)	1 (3.3)	23 (29.9)	9 (90.0)	0
16-20 回	0	0	0	0	0	3 (2.5)	0	0	1 (10.0)	2 (100.0)
投与期間（日）[a]										
n	223	17	94	102	10	97	17	68	10	2
Mean	6.25	1.82	4.17	8.71	8.20	47.53	37.18	49.54	49.80	55.50
(SD)	(3.82)	(2.32)	(3.89)	(1.86)	(0.63)	(11.79)	(14.19)	(10.23)	(9.65)	(0.71)
Median	8.00	1.00	1.00	8.00	8.00	55.00	31.00	55.00	55.50	55.50
Min.	1.0	1.0	1.0	7.0	8.0	15.0	15.0	29.0	30.0	55.0
Max.	24.0	8.0	16.0	24.0	10.0	59.0	59.0	59.0	59.0	56.0

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

［5.3.5.3-3 Table 1 を引用］

表 2.7.4.1.2-3 投与群別の投与回数及び投与期間（NS32-P3-02 試験）

	静脈内ボーラス投与					点滴静注				
	全体	<1000 mg	1000~<1500 mg	1500~<2000 mg	2000 mg	全体	<1000 mg	1000~<1500 mg	1500~<2000 mg	≧2000 mg
投与回数										
n	30	4	12	12	2	10	0	5	4	1
Mean	2.57	2.00	2.08	3.00	4.00	1.70	-	1.40	2.00	2.00
(SD)	(0.63)	(0.00)	(0.29)	(0.00)	(0.00)	(0.48)		(0.55)	(0.00)	(.)
Median	2.50	2.00	2.00	3.00	4.00	2.00	-	1.00	2.00	2.00
Min.	2.0	2.0	2.0	3.0	4.0	1.0	-	1.0	2.0	2.0
Max.	4.0	2.0	3.0	3.0	4.0	2.0		2.0	2.0	2.0
投与回数別被験者数 n(%)										
1 回	0	0	0	0	0	3 (30.0)	-	3 (60.0)	0	0
2 回	15 (50.0)	4 (100.0)	11 (91.7)	0	0	7 (70.0)	-	2 (40.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
3 回	13 (43.3)	0	1 (8.3)	12 (100.0)	0	0	-	0	0	0
4 回	2 (6.7)	0	0	0	2 (100.0)	0	-	0	0	0
5 回	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
投与期間（日）[a]										
n	30	4	12	12	2	9	-	4	4	1
Mean	6.83	5.00	5.00	8.75	10.00	6.44	-	4.50	8.00	8.00
(SD)	(3.30)	(2.16)	(3.52)	(2.05)	(1.41)	(3.09)		(4.04)	(0.00)	(.)
Median	7.50	5.50	4.00	8.00	10.00	8.00	-	4.50	8.00	8.00
Min.	2.0	2.0	2.0	8.0	9.0	1.0	-	1.0	8.0	8.0
Max.	15.0	7.0	15.0	15.0	11.0	8.0		8.0	8.0	8.0

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

［5.3.5.3-3 Table 1 を引用］

表 2.7.4.1.2-4 投与回数及び投与期間（NS32-P3-03 試験）

		全体	1000~<1500 mg	1500~<2000 mg	2000 mg
投与回数	n	21	6	14	1
	Mean (SD)	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	2.00 (.)
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min., Max.	2.0, 2.0	2.0, 2.0	2.0, 2.0	2.0, 2.0
投与回数別被験者数 n(%)	1 回	0	0	0	0
	2 回	21 (100.0)	6 (100.0)	14 (100.0)	1 (100.0)
	3 回	0	0	0	0
投与期間（日）[a]	n	21	6	14	1
	Mean (SD)	8.52 (0.98)	8.50 (0.84)	8.64 (1.01)	7.00 (.)
	Median	8.00	8.00	8.00	7.00
	Min., Max.	7.0, 10.0	8.0, 10.0	7.0, 10.0	7.0, 7.0

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

［5.3.5.3-3 Table 1 を引用］

(2) 休薬基準に該当した被験者の割合

NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では、総鉄投与量の投与を完了する前に血清リン濃度及び血清フェリチン値が休薬基準に該当した場合は次の投与を休薬し、検査値が回復し再開基準を満たした後、投与を再開した。

試験期間中に 1 回でも休薬基準である「血清リン濃度が 2.0 mg/dL 未満」又は「血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上」となった被験者の割合は、NS32-P3-01 試験では NS-32 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（表 2.7.4.1.2-5）。また、休薬基準を設定していなかった NS32-P3-03 試験では、上記の休薬基準に該当した被験者の割合は 90.5%であった。NS-32 群では主に血清フェリチン値の休薬基準に、含糖酸化鉄群では血清リンの休薬基準に該当した。

そのうち、総鉄投与量の投与を完了する前に休薬基準に該当し休薬が必要となったのは、血清リン濃度の休薬基準では、含糖酸化鉄群で 72.3%（86/119 例）であり、NS-32 群では認められなかった。また、血清フェリチン値の休薬基準では、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 0.8%（2/237 例）のみであり、含糖酸化鉄群では認められなかった（表 2.7.4.2.1.4-2 参照）。NS-32 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おり休薬に至らなかったが、血清リン濃度減少又は血清フェリチン値上昇に関連する安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.3.2.1 項、2.7.4.3.2.2 項参照）。

表 2.7.4.1.2-5　休薬基準に該当した被験者の割合

	NS32-P3-01		NS32-P3-02	NS32-P3-03
	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=119)	(N=40)	(N=21)
休薬基準に該当した被験者の割合	77 (32.5)	99 (83.2)	25 (62.5)	19 (90.5)
血清リン＜2.0 mg/dL に該当	20 (8.4)	99 (83.2)	14 (35.0)	0 (0.0)
血清フェリチン≧500 ng/mL に該当	64 (27.0)	1 (0.8)	23 (57.5)	19 (90.5)

NS32-P3-03 試験では休薬基準を設定していなかった。

［5.3.5.1-1 Table 14.3.5-8、5.3.5.2-1 Table 14.3.5-8、5.3.5.3-3 Table 2 を改変］

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第 III 相の各試験に組み込まれた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。NS32-P3-01 試験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 NS-32 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、炎症性腸疾患（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。

また、NS32-P3-02 試験の静脈内ボーラス投与群及び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（5.3.5.2-1 Table 8 参照）。

PK-IDA-01 試験では、平均年齢 41.3 歳で、女性が 75.0%であった。IDA の原因疾患についての調査は行われなかった（5.3.4.2-1 Table 5 参照）。

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		NS32-P3-01		NS32-P3-02 (N=40)	NS32-P3-03 (N=21)
		NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=119)		
年齢 (歳)	Mean (SD)	41.5 (6.3)	42.3 (5.1)	58.0 (17.8)	32.4 (4.3)
	Median	43.0	44.0	61.5	32.0
	Min - Max	20 - 49	25 - 49	27 - 89	24 - 39
性別　男性	n (%)	-	-	19 (47.5)	-
女性	n (%)	237 (100.0)	119 (100.0)	21 (52.5)	21 (100.0)
人種　アジア人	n (%)	237 (100.0)	119 (100.0)	40 (100.0)	21 (100.0)
体重 (kg)[a]	Mean (SD)	56.29 (8.96)	57.37 (11.01)	56.36 (12.67)	53.73 (7.67)
	Median	55.40	54.90	56.80	54.00
	Min - Max	38.5 - 87.7	41.9 - 113.5	28.1 - 96.8	42.0 - 75.0
<40	n (%)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
40 to <50	n (%)	52 (21.9)	26 (21.8)	9 (22.5)	6 (28.6)
50 to <70	n (%)	164 (69.2)	82 (68.9)	23 (57.5)	14 (66.7)
>=70	n (%)	18 (7.6)	11 (9.2)	5 (12.5)	1 (4.8)
身長 (cm)	Mean (SD)	159.7 (5.9)	159.9 (5.6)	160.7 (7.9)	158.0 (7.0)
	Median	160.0	160.0	161.5	158.0
	Min - Max	141 - 175	145 - 175	137 - 180	146 - 172
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	22.06 (3.23)	22.42 (4.03)	21.75 (4.30)	24.30 (3.16)
	Median	21.61	21.25	21.07	23.11
	Min - Max	15.4 - 35.2	16.7 - 43.8	10.2 - 37.3	19.6 - 33.1
IDA の原因疾患					
過多月経	n (%)	237 (100.0)	119 (100.0)	-	-
器質性過多月経	n (%)	146 (61.6)	78 (65.5)	-	-
非器質性過多月経	n (%)	91 (38.4)	41 (34.5)	-	-
消化管障害	n (%)	-	-	40 (100.0)	-
炎症性腸疾患（IBD）	n (%)	-	-	19 (47.5)	-
消化性潰瘍	n (%)	-	-	11 (27.5)	-
その他	n (%)	-	-	10 (25.0)	-
分娩後出血	n (%)	-	-	-	21 (100.0)
静注鉄剤を使用する理由					
経口鉄剤不耐容[b]	n (%)	32 (13.5)	16 (13.4)	4 (10.0)	1 (4.8)
経口鉄剤不応答が 1 ヵ月以上[b]	n (%)	6 (2.5)	4 (3.4)	1 (2.5)	0 (0.0)
急速な鉄補給が必要	n (%)	199 (84.0)	99 (83.2)	35 (87.5)	20 (95.2)
ベースライン時のヘモグロビン濃度 (g/dL)	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
<8	n (%)	35 (14.8)	31 (26.1)	3 (7.5)	4 (19.0)
8 to <10	n (%)	141 (59.5)	58 (48.7)	24 (60.0)	17 (81.0)
>= 10	n (%)	61 (25.7)	30 (25.2)	13 (32.5)	-
ベースライン時の血清フェリチン値 (ng/mL)	Mean (SD)	3.56 (2.40)	3.13 (1.64)	8.83 (7.93)	16.98 (8.24)
	Median	3.10	2.90	7.05	14.00
	Min - Max	1.0 - 19.7	1.0 - 8.9	1.0 - 34.1	4.5 - 42.0
ベースライン時の推定糸球体濾過量（eGFR）($mL/min/1.73\ m^2$)	Mean (SD)	85.26 (13.53)	84.63 (13.21)	76.10 (21.87)	94.24 (24.23)
	Median	84.10	83.50	73.55	85.00
	Min - Max	61.3 - 139.5	59.4 - 130.2	31.3 - 123.4	45.0 - 157.2
< 30	n (%)	-	-	0 (0.0)	-
30 to < 60	n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (20.0)	1 (4.8)
60 to < 90	n (%)	161 (67.9)	83 (69.7)	23 (57.5)	12 (57.1)
>=90	n (%)	76 (32.1)	35 (29.4)	9 (22.5)	8 (38.1)

ベースライン：NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は投与開始日の投与前の値、NS32-P3-03 試験は分娩後 24 時間以降 48 時間未満の投与前の値

a：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

b：NS32-P3-01 試験、NS32-P3-02 試験は過去 2 年間、NS32-P3-03 試験は妊娠期間中

［5.3.5.1-1 Table 14.1-2、5.3.5.2-1 Table 14.1-2、5.3.5.2-2 Table 14.1-2、5.3.5.3-3 Table 3 を改変］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

各臨床試験での有害事象発現率の概要を表 2.7.4.2.1-1 及び表 2.7.4.2.1-2 に示す。

有害事象発現率は NS32-P3-01 試験では NS-32 群で 66.2%（157/237 例）、含糖酸化鉄群で 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 NS-32 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。NS-32 群での有害事象及び副作用発現率は含糖酸化鉄群に比べて低かった。

重篤な有害事象は NS32-P3-01 試験の NS-32 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 NS-32 との因果関係は否定された。NS32-P3-01 試験における中止に至った有害事象発現率は NS-32 群 6.3%、含糖酸化鉄群 2.5%、休薬に至った有害事象発現率は NS-32 群 1.7%、含糖酸化鉄群 72.3%であった。

PK-IDA-01 試験の有害事象発現率は、100 mg 投与群で 16.7%（1/6 例）、500 mg、750 mg、1000 mg 投与群では 100.0%（6/6 例）であった。

表 2.7.4.2.1-1 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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)

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］

表 2.7.4.2.1-2 PK-IDA-01 試験における有害事象発現率の要約

	100 mg ボーラス (N=6)	500 mg ボーラス (N=6)	750 mg 点滴静注 (N=6)	1000 mg 点滴静注 (N=6)	全体 (N=24)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	19 (79.2)
副作用	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	19 (79.2)
有害事象の程度					
軽度	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	19 (79.2)
中等度	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (12.5)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
重篤な有害事象	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)

［5.3.4.2-1 Table 10 を引用］

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

各試験の有害事象を以下に示す。試験間の比較は、IDA の原因疾患別解析にて記載する（2.7.4.5.1（2）項）。

（1） 因果関係別有害事象

1） NS32-P3-01 試験

NS32-P3-01 試験のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

有害事象発現率は NS-32 群で 66.2%、含糖酸化鉄群で 90.8%、副作用発現率は NS-32 群で 46.8%、含糖酸化鉄群で 87.4%であった。

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、上咽頭炎（NS-32 群：14.3%、含糖酸化鉄群：15.1%）、発熱（11.4%、2.5%）、蕁麻疹（8.9%、0.8%）、低リン酸血症（5.9%、55.5%）、頭痛（5.9%、5.0%）、血清フェリチン増加（5.5%、0.8%）、血中リン減少（1.3%、25.2%）であった。

いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、発熱（NS-32 群：8.4%、含糖酸化鉄群：1.7%）、蕁麻疹（8.0%、0.0%）、低リン酸血症（5.9%、55.5%）、血清フェリチン増加（5.5%、0.8%）、血中リン減少（1.3%、25.2%）であった。

NS-32 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、発熱及び蕁麻疹で、含糖酸化鉄群の方が NS-32 群よりも 5%以上発現率が高かった事象は、低リン酸血症及び血中リン減少であった。

表 2.7.4.2.1.1-1 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象一覧（因果関係別）
（NS32-P3-01 試験）

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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)
倦怠感	9 (3.8)	4 (3.4)	6 (2.5)	3 (2.5)
発疹	9 (3.8)	0 (0.0)	7 (3.0)	0 (0.0)
湿疹	8 (3.4)	1 (0.8)	4 (1.7)	0 (0.0)
下痢	7 (3.0)	2 (1.7)	3 (1.3)	0 (0.0)
関節痛	7 (3.0)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)
悪心	6 (2.5)	4 (3.4)	5 (2.1)	3 (2.5)
背部痛	6 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
肝機能異常	5 (2.1)	2 (1.7)	5 (2.1)	2 (1.7)
高フェリチン血症	5 (2.1)	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	3 (2.5)	4 (1.7)	3 (2.5)
血中リン減少	3 (1.3)	30 (25.2)	3 (1.3)	30 (25.2)
腹部不快感	3 (1.3)	3 (2.5)	3 (1.3)	1 (0.8)
溢出	2 (0.8)	4 (3.4)	2 (0.8)	3 (2.5)
便秘	2 (0.8)	3 (2.5)	2 (0.8)	0 (0.0)
軟便	2 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (0.4)	4 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
不正子宮出血	1 (0.4)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.4)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	4 (3.4)

［5.3.5.1-1 Table 30 を引用］

2） NS32-P3-02 試験

NS32-P3-02 試験の全体で 5%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。

有害事象発現率は 60.0%（静脈内ボーラス投与群 60.0%、点滴静注群 60.0%）、副作用発現率は 30.0%（それぞれ 30.0%、30.0%）であった。

全体で 5%以上発現した有害事象は、上咽頭炎 17.5%（静脈内ボーラス投与群 23.3%、点滴静注群 0.0%）、低リン酸血症 10.0%（10.0%、10.0%）、発熱 7.5%（10.0%、0.0%）、蕁麻疹 7.5%（3.3%、20.0%）、下痢、膀胱炎、頭痛が各 5.0%（6.7%、0.0%）、高血圧 5.0%（0.0%、20.0%）であった。

全体で 5%以上発現した副作用は、低リン酸血症 10.0%（10.0%、10.0%）、蕁麻疹 7.5%（3.3%、20.0%）、発熱 5.0%（6.7%、0.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-2 全体で 5%以上発現した有害事象一覧（因果関係別）（NS32-P3-02 試験）

MedDRA/J ver.22.0 PT	有害事象			副作用		
	ボーラス (N=30)	点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)	ボーラス (N=30)	点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)	9 (30.0)	3 (30.0)	12 (30.0)
上咽頭炎	7 (23.3)	0 (0.0)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)
発熱	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)
蕁麻疹	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)
下痢	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
膀胱炎	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
高血圧	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.2-1 Table 27 を引用］

3） NS32-P3-03 試験

NS32-P3-03 試験の被験者及び新生児のいずれかで 5%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

有害事象の発現率は被験者 85.7%、新生児 23.8%であり、副作用の発現率は被験者 33.3%で新生児では認められなかった。

5%以上発現した有害事象は、被験者で便秘、創合併症が各 19.0%、肝酵素上昇、乳腺炎、紅斑が各 14.3%、痔核 9.5%であり、新生児では新生児黄疸 14.3%であった。

被験者で 5%以上発現した副作用は、肝酵素上昇 14.3%であった。

表 2.7.4.2.1.1-3 被験者又は新生児のいずれかで 5%以上発現した有害事象一覧（因果関係別）（NS32-P3-03 試験）

MedDRA/J ver.22.0 PT	被験者（N=21）		新生児（N=21）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	18 (85.7)	7 (33.3)	5 (23.8)	0 (0.0)
便秘	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	3 (14.3)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)

［5.3.5.2-2 Table 24 を引用］

4） PK-IDA-01 試験

PK-IDA-01 試験で発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

有害事象の発現率は全体で 79.2%（19/24 例）であり、100 mg のボーラス投与では 16.7%（1/6 例）、500 mg のボーラス投与、750 mg 又は 1000 mg の点滴静注では、いずれも 100%（6/6 例）であった。

全体で、最も高頻度に報告された有害事象は MedDRA/PT「有害事象」で 75.0%に認められた。これは、血清の褐色変色を示しており、500、750、1000 mg 群で全例に認められた。その他に全体

で 3 例以上に報告された有害事象は、頭痛 20.8%、C-反応性蛋白増加、蕁麻疹が各 12.5%であった。500 mg 群の C-反応性蛋白増加 1 例以外は全て本剤との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.1-4　有害事象一覧（PK-IDA-01 試験）

MedDRA ver.19.1 PT	100 mg (N=6)	500 mg (N=6)	750 mg (N=6)	1000 mg (N=6)	全体 (N=24)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	19 (79.2)
有害事象 [a]	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (75.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (20.8)
蕁麻疹	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (12.5)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3	3 (12.5)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (8.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (8.3)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
血清フェリチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
鼻閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
気管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)

a：MedDRA/PT「有害事象」は、本試験では「血清の褐色変色」を示す。

［5.3.4.2-1 Table 11 を引用］

（2）　程度別の有害事象

いずれの試験も、ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

高度と判断された事象は、重篤な有害事象に該当した NS32-P3-01 試験 NS-32 群の結腸癌及び NS32-P3-02 試験の出血性腸憩室のみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中等度の有害事象は、NS32-P3-01 試験では、NS-32 群で 5.1%（12/237 例）発現し、発熱 2.5%、蕁麻疹 1.7%、倦怠感、挫傷、関節痛、筋痙縮、湿疹が各 0.4%であった。含糖酸化鉄群では 4.2%（5/119 例）発現し、上腹部痛、倦怠感、悪寒、血圧上昇、子宮平滑筋腫、頭痛、不快気分が各 0.8%であった。NS32-P3-02 試験では、静脈内ボーラス投与群でのみ 13.3%（4/30 例）発現し、イレウス、発熱、胃癌、前立腺炎が各 3.3%であった。NS32-P3-03 試験では、新生児で発現した新生児黄疸 4.8%（1/21 例）のみであった。PK-IDA-01 試験では、500 mg 群で頭痛 16.7%（1/6 例）、1000 mg 群で 33.3%（2/6 例）に発現し、蕁麻疹 33.3%、気管狭窄、鼻閉塞、呼吸窮迫が各 16.7%であった。

（3） 発現時期別の有害事象

1） NS32-P3-01 試験

いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象について、初回発現時期別の発現率を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。

全有害事象の発現率は、NS-32 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。NS-32 群の発熱、蕁麻疹は投与後早期（1 週以内）に発現し、含糖酸化鉄群の低リン酸血症、血中リン減少は＞2 週に発現する傾向が認められた。両群とも上咽頭炎は時期に関係なく発現した。

表 2.7.4.2.1.1-5 いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象の初回発現時期別発現率（NS32-P3-01 試験）

	NS-32（N=237）				含糖酸化鉄（N=119）			
発現時期	≦1 週	1 週～≦2 週	2 週～≦4 週	4 週～≦8 週	≦1 週	1 週～≦2 週	2 週～≦4 週	4 週～≦8 週
時期別評価例数	237	236	236	236	119	118	118	118
全発現例数	97 (40.9)	51 (21.6)	55 (23.3)	45 (19.1)	16 (13.4)	15 (12.7)	82 (69.5)	71 (60.2)
上咽頭炎	10 (4.2)	3 (1.3)	10 (4.2)	13 (5.5)	0 (0.0)	4 (3.4)	4 (3.4)	10 (8.5)
発熱	25 (10.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)
蕁麻疹	18 (7.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
頭痛	12 (5.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	5 (2.1)	9 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (37.3)	38 (32.2)
血清フェリチン増加	0 (0.0)	11 (4.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (20.3)	16 (13.6)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1-13 を引用］

2） NS32-P3-02 試験

全体で発現率 5%以上の有害事象について、初回発現時期別の発現率を表 2.7.4.2.1.1-6 に示す。

有害事象の発現時期に群間で明らかな違いは認められなかった。

発熱、下痢、蕁麻疹は投与後早期（2 週以内）に、低リン酸血症は 2 週以降に発現する傾向が認められた。上咽頭炎、頭痛は時期に関係なく発現した。

表 2.7.4.2.1.1-6 全体で発現率 5%以上の有害事象の初回発現時期別発現率（NS32-P3-02 試験）

	ボーラス(N=30)				点滴静注(N=10)			
発現時期	≦1 週	1 週～≦2 週	2 週～≦4 週	4 週～≦8 週	≦1 週	1 週～≦2 週	2 週～≦4 週	4 週～≦8 週
時期別評価例数	30	30	30	30	10	10	10	10
全発現例数	10 (33.3)	5 (16.7)	9 (30.0)	9 (30.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	3 (30.0)
上咽頭炎	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
発熱	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-13 を引用］

3） NS32-P3-03 試験

被験者及び新生児で発現率 5%以上の有害事象について、初回発現時期別の発現率を表 2.7.4.2.1.1-7 に示す。

被験者、新生児ともに有害事象の初発発現率は、1 週以内で最も高かった。

表 2.7.4.2.1.1-7 発現率 5%以上の有害事象の初回発現時期別発現率（NS32-P3-03 試験）

	被験者（N=21）				新生児（N=21）			
発現時期	≦1 週	1 週～≦2 週	2 週～≦4 週	4 週～≦8 週	≦1 週	1 週～≦2 週	2 週～≦4 週	4 週～≦8 週 [a]
時期別評価例数	21	21	21	21	21	21	21	21
全発現例数	13 (61.9)	6 (28.6)	3 (14.3)	6 (28.6)	4 (19.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)
便秘	3 (14.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (9.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT

a：新生児の評価期間は V5（Day 29±2）まで

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1-11 を引用］

（4） 総鉄投与量別の有害事象

1） NS32-P3-01 試験

いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象について、総鉄投与量別の発現率を表 2.7.4.2.1.1-8 に示す。

NS-32 群及び含糖酸化鉄群ともに全発現率は、いずれの総鉄投与量でも同程度であった。NS-32 群で総鉄投与量 2000 mg 群を投与した 10 例中 2 例以上に発現したのは、発熱及び血清フェリチン増加であった。

表 2.7.4.2.1.1-8 いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象の総鉄投与量別の有害事象発現率（NS32-P3-01 試験）

	NS-32（N=237）				含糖酸化鉄（N=119）			
総鉄投与量	<1000 mg	1000～<1500 mg	1500～<2000 mg	2000 mg	<1000 mg	1000～<1500 mg	1500～<2000 mg	2000 mg
投与量別評価例数	23	102	102	10	30	77	10	2
全発現例数	17 (73.9)	64 (62.7)	69 (67.6)	7 (70.0)	27 (90.0)	70 (90.9)	9 (90.0)	2 (100.0)
上咽頭炎	5 (21.7)	14 (13.7)	15 (14.7)	0 (0.0)	4 (13.3)	12 (15.6)	2 (20.0)	0 (0.0)
発熱	1 (4.3)	16 (15.7)	7 (6.9)	3 (30.0)	1 (3.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	6 (26.1)	9 (8.8)	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (8.7)	8 (7.8)	3 (2.9)	1 (10.0)	2 (6.7)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (4.3)	2 (2.0)	10 (9.8)	1 (10.0)	18 (60.0)	42 (54.5)	6 (60.0)	0 (0.0)
血清フェリチン増加	1 (4.3)	4 (3.9)	6 (5.9)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	6 (20.0)	22 (28.6)	1 (10.0)	1 (50.0)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1-17、5.3.5.3-3 Table 6_3 を改変］

2） NS32-P3-02 試験

全体で発現率 5%以上の有害事象について、総鉄投与量別の発現率を表 2.7.4.2.1.1-9 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-9 全体で発現率 5%以上の有害事象の総鉄投与量別の発現率
（NS32-P3-02 試験 全体）

総鉄投与量	<1000 mg	1000～<1500 mg	1500～<2000 mg	2000 mg
投与量別評価例数	4	17	16	3
全発現例数	4 (100.0)	10 (58.8)	8 (50.0)	2 (66.7)
上咽頭炎	2 (50.0)	2 (11.8)	3 (18.8)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (12.5)	1 (33.3)
発熱	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (6.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
膀胱炎	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (33.3)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-19 を引用］

3） NS32-P3-03 試験

被験者で発現率 5%以上の有害事象について、総鉄投与量別の発現率を表 2.7.4.2.1.1-10 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-10 発現率 5%以上の有害事象の総鉄投与量別の発現率
（NS32-P3-03 試験 被験者）

総鉄投与量	<1000 mg	1000～<1500 mg	1500～<2000 mg	2000 mg
投与量別評価例数	0	6	14	1
全発現例数	-	5 (83.3)	12 (85.7)	1 (100.0)
便秘	-	1 (16.7)	3 (21.4)	0 (0.0)
創合併症	-	1 (16.7)	2 (14.3)	1 (100.0)
乳腺炎	-	1 (16.7)	2 (14.3)	0 (0.0)
肝酵素上昇	-	1 (16.7)	1 (7.1)	1 (100.0)
紅斑	-	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	-	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1-14 を引用］

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡に至った有害事象はいずれの試験においても認められなかった。

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧表を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 0.8%（2/237 例）、NS32-P3-02 試験の静脈内ボーラス投与群で 10.0%（3/30 例）、NS32-P3-03 試験の新生児で 9.5%（2/21 例）認められた。発現した事象は、新生児黄疸 2 例、結腸癌、挫傷、出血性腸憩室、胃癌、イレウスが各 1 例であり、因果関係はいずれも否定された。NS32-P3-01 試験の含糖酸化鉄群、NS32-P3-02 試験の点滴静注群及び PK-IDA-01 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象一覧

試験名 投与群	被験者 ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	発現時投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS32-P3-01 NS-32 群	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1500	結腸癌	62	31	関連なし	高度	重篤	-	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1000/1000	1000	挫傷	24	34	関連なし	中等度	重篤	-	回復
NS32-P3-02 ボーラス群	[redacted]	4[redacted] 男	1000/1000	1000	出血性腸憩室	26	60	関連なし	高度	重篤	-	回復
	[redacted]	5[redacted] 女	1500/1500	1500	胃癌	48	38	関連なし	中等度	重篤	-	未回復
	[redacted]	5[redacted] 男	1500/1500	1500	イレウス	12	76	関連なし	中等度	重篤	-	軽快
NS32-P3-03	[redacted] 新生児	0 女	1500/1500	1000	新生児黄疸	3	25	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
	[redacted] 新生児	0 男	1500/1500	1000	新生児黄疸	4	4	関連なし	中等度	重篤	継続	回復

a：被験者識別コードの「NS32P301-」「NS32P302-」「NS32P303-」は省略
b：同意取得時の年齢（NS32-P3-03 は発現時の年齢）
c：被験者に投与された実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累積投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：被験者の治験薬投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.1-1 14.3.3、5.3.5.2-1 14.3.3、5.3.5.2-2 14.3.3 を改変］

2.7.4.2.1.4 重要な有害事象

（1） 中止に至った有害事象

NS32-P3-01 試験における投与中止に至った有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.4-1 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は、NS-32 群で 6.3%（15/237 例）であり、含糖酸化鉄群の 2.5%（3/119 例）よりも高かった。1%以上発現した投与中止に至った有害事象は、NS-32 群の蕁麻疹 3.0%、発熱、発疹が各 1.3%であった。中止に至った有害事象は対症療法又は無処置によりいずれも回復した。

NS32-P3-02 試験における投与中止に至った有害事象は、点滴静注群の蕁麻疹 1 例のみであった。NS32-P3-03 試験では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

PK-IDA-01 試験では、1000 mg 群の 1 例において、点滴静注の開始から 2 分後、呼吸窮迫及び潮紅が発現したため、本剤の投与を中止した。この被験者では投与終了後、蕁麻疹も発現した。いずれも非重篤で、呼吸窮迫及び蕁麻疹は中等度、潮紅は軽度であった。これらの事象はすべて回復し、本剤との因果関係は関連ありと判定された。

表 2.7.4.2.1.4-1 投与中止に至った有害事象発現率（NS32-P3-01 試験）

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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
投与中止に至った有害事象	15 (6.3)	3 (2.5)	15 (6.3)	2 (1.7)
蕁麻疹	7 (3.0)	0 (0.0)	7 (3.0)	0 (0.0)
発疹	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
発熱	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
悪心	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
頭痛	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)
上腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
不快気分	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.1-1 Table 32, Table 14.3.1-11 を改変］

（2） 休薬に至った有害事象

NS32-P3-01 試験における休薬に至った有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.4-2 に示す。

休薬に至った有害事象の発現率は、NS-32 群で 1.7%（4/237 例）であり、含糖酸化鉄群の 72.3%（86/119 例）よりも低かった。1%以上発現した休薬に至った有害事象は、NS-32 群で発熱 1.3%、含糖酸化鉄群で低リン酸血症 49.6%、血中リン減少 22.7%であった。

NS32-P3-02 試験において休薬に至った有害事象は、静脈内ボーラス投与群の蕁麻疹 1 例のみであった。NS32-P3-03 試験では休薬に至った有害事象は認められなかった。

NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験では、総鉄投与量の投与を完了する前に血清リン濃度及び血清フェリチン値が休薬基準に該当した場合は次の投与を休薬することとしていた（2.7.4.1.2 (2) 項参照）。含糖酸化鉄群では、試験期間中に血清リン濃度が休薬基準に該当した被験者のほとんどが、低リン酸血症（49.6%）又は血中リン減少（22.7%）で休薬したが、NS-32 群ではそれにより休薬した被験者は認められなかった。また、試験期間中に血清フェリチン値が休薬基準に該当した被験者では、NS-32 群の血清フェリチン増加（0.8%）のみで休薬し、含糖酸化鉄群ではそれにより休薬した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4-2 休薬に至った有害事象発現率（NS32-P3-01 試験）

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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
休薬に至った有害事象	4 (1.7)	86 (72.3)	4 (1.7)	86 (72.3)
発熱	3 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.8)
血清フェリチン増加	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	27 (22.7)	0 (0.0)	27 (22.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	59 (49.6)	0 (0.0)	59 (49.6)
異常感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)

［5.3.5.1-1 Table 33, Table 14.3.1-12 を改変］

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第 III 相の各試験において発現した有害事象の器官別大分類（SOC）別の発現率を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。

いずれの試験でも NS-32 群で発現率が 10%以上であったのは、「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」であった。このうち、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で含糖酸化鉄群よりも発現率が高かったのは、「皮膚および皮下組織障害」であった。

表 2.7.4.2.1.5-1 器官別大分類別の有害事象発現率

MedDRA/J ver.22.0 SOC	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全発現例数	157 (66.2)	108 (90.8)	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)	18 (85.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	6 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
胃腸障害	28 (11.8)	18 (15.1)	7 (23.3)	0 (0.0)	7 (17.5)	6 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (17.3)	19 (16.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (10.0)	1 (4.8)
肝胆道系障害	5 (2.1)	2 (1.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
免疫系障害	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	44 (18.6)	21 (17.6)	9 (30.0)	0 (0.0)	9 (22.5)	5 (23.8)
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.0)	1 (0.8)	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (5.0)	4 (19.0)
臨床検査	30 (12.7)	34 (28.6)	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (5.0)	5 (23.8)
代謝および栄養障害	22 (9.3)	66 (55.5)	3 (10.0)	2 (20.0)	5 (12.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	18 (7.6)	1 (0.8)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
神経系障害	20 (8.4)	13 (10.9)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (4.8)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	8 (3.4)	5 (4.2)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	51 (21.5)	9 (7.6)	2 (6.7)	3 (30.0)	5 (12.5)	6 (28.6)
血管障害	4 (1.7)	5 (4.2)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.0)	1 (4.8)

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

2.7.4.2.1.6 過敏症/アレルギー反応に関連する有害事象

日本鉄バイオサイエンス学会の「鉄剤の適正使用による貧血治療指針」[1)]（以下、「国内ガイドライン」）や国内既承認の静注鉄剤である含糖酸化鉄（フェジン注）やカルボキシマルトース第二鉄（フェインジェクト静注）の添付文書には、静注鉄剤による治療において注意が必要な副作用として「過敏症/アレルギー反応」が記載されている。

そのため、いずれの試験においても、投与による過敏症発現の有無について調査を行った。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）を、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（表 2.7.4.1.1-3 参照）、全体及びグループ別に解析を行った。

国内第 III 相の各試験における過敏症に関連する有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1.6-1 に、有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.6-2 に、PK-IDA-01 試験における過敏症に関連する有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.6-3 に示す。また、発現症例ごとの詳細一覧は表 2.7.6.4.6.3-8（NS32-P3-01 試験）、表 2.7.6.5.5.3-6（NS32-P3-02 試験）、表 2.7.6.6.5.3-4（NS32-P3-03 試験）に示す。

過敏症に関連する有害事象の発現率は、NS32-P3-01 試験では NS-32 群 16.5%であり、含糖酸化鉄群 2.5%より高かった。NS32-P3-02 試験では、全体の発現率は 10.0%で、点滴静注群 20.0%は、静脈内ボーラス投与群 6.7%より高かった。NS32-P3-03 試験における発現率は 19.0%であった。PK-IDA-01 試験では、全体の発現率は 20.8%で、1000 mg 群 50.0%が、100 mg 群 16.7%、500 mg 群 0%、750 mg 群 16.7%より高かった。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しなかった。また、いずれの試験も主な過敏症に関連する有害事象は皮膚反応であり、蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒症であった。

国内第 III 相試験の各試験における過敏症に関連する有害事象の発現状況を 5.3.5.3-3 Table 9 に、蕁麻疹の発現状況を表 2.7.4.2.1.6-4 に示す。NS-32 群で発現し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。また、これらの事象のほとんどが、初回投与でのみ発現し、投与の継続により再発しなかった。

NS32-P3-01 試験の NS-32 群 2 例で、初回投与により軽度のアナフィラキシー様反応が発現し、翌週の 2 回目の投与を中止した。1 例は 1000 mg の点滴静注後、アナフィラキシー様反応（発疹と呼吸困難等の症状）が発現し、対症療法を実施して回復した。1 例は 910 mg の点滴静注の開始 3 分後からアナフィラキシー様反応（咳、腹痛、紅潮等）が発現し、無処置で回復した。

以上、国内臨床試験で投与初期に皮膚反応を主とした過敏症反応やアナフィラキシー様反応が認められたが、いずれも軽度で無処置又は対症療法により回復したことから、投与後に十分に観察して適切に処置することで管理可能であると考える。また、臨床試験では静注鉄剤又は本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある被験者や過敏症を重症化させるリスクのある被験者は除外していたこと、市販後においても過敏症が報告されていることから（2.7.4.6（3）項参照）、添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

表 2.7.4.2.1.6-1 過敏症に関連す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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過敏症に関連する有害事象	39 (16.5)	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)	4 (19.0)
Group A に関連する有害事象	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B に関連する有害事象	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group C に関連する有害事象	36 (15.2)	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)	4 (19.0)
Group D に関連する有害事象	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group E に関連する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連する重篤又は高度な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B + Group C	37 (15.6)	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)	4 (19.0)
Group B + Group D	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B + Group C + Group D	37 (15.6)	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)	4 (19.0)

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語
Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語
Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語
Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語
Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語

［5.3.5.1-1 Table 34、5.3.5.2-1 Table 31、5.3.5.2-2 Table 26 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-2 過敏症に関連する有害事象一覧（国内第 III 相試験）

MedDRA/J ver.22.0 SOC PT	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過敏症に関連する有害事象	39 (16.5)	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)	4 (19.0)
眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	35 (14.8)	3 (2.5)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)	4 (19.0)
蕁麻疹	21 (8.9)	1 (0.8)	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
発疹	9 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (1.3)	1 (0.8)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (14.3)
そう痒症	3 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

上記以外に NS32-P3-01 試験の NS-32 群で、MedDRA/PT「過敏症」1 例が発現した。

［5.3.5.1-1 Table 35、5.3.5.2-1 Table 32、5.3.5.2-2 Table 27 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-3 過敏症に関連する有害事象一覧（PK-IDA-01 試験）

MedDRA ver.19.1 SOC PT	100 mg (N=6) n (%)	500 mg (N=6) n (%)	750 mg (N=6) n (%)	1000 mg (N=6) n (%)	合計 (N=24) n (%)
過敏症に関連する有害事象	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (20.8)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (8.3)
鼻閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (16.7)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (8.3)
蕁麻疹	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (12.5)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)

［5.3.4.2-1 Table 13 を引用］

表 2.7.4.2.1.6-4 蕁麻疹の発現状況

	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)
有害事象　発現例数 n(%)	21 (8.9)	1 (0.8)	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
有害事象　発現件数	22	1	1	2	3	0
副作用 n(%)	19 (8.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
重篤な有害事象 n(%)	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 n(%)	7 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
休薬に至った有害事象 n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
軽度 n(%)	17 (7.2)	1 (0.8)	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
中等度 n(%)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高度 n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初回投与～発現の期間 [a]	2.8 (3.7)日	18.0 (-)日	8.0 (-)日	1.0 (0.0)日	3.3 (4.0)日	-
直前投与～発現の期間 [a]	1.7 (1.7)日	4.0 (-)日	2.0 (-)日	1.0 (0.0)日	1.3 (0.6)日	-
持続期間 [b]	5.7 (7.3)日	15.0 (-)日	15.0 (-)日	1.0 (0.0)日	5.7 (8.1)日	-
転帰　回復　n(%)[c]	21 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	-
対症療法あり　n(%)[c]	13 (61.9)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	-

a：Mean（SD）、投与と同日に発現した場合は、当該の投与後に発現したこととして取り扱い、1 日とする
b：Mean（SD）、発現日～転帰日までの日数
c：発現例数に対する割合

［5.3.5.1-1 Table 30, 32、5.3.5.2-1 Table 27, 29, 30、5.3.5.2-2 Table 24、5.3.5.3-3 Table 9 を改変］

また、静注鉄剤の投与により遅延型反応として発熱、関節痛、筋肉痛などが発現することが知られている。NS32-P3-01 試験では、NS-32 群で発熱 11.4%、関節痛 3.0%、背部痛 2.5%が認められた。このうち、国内第 III 相試験の各試験における発熱の発現状況について表 2.7.4.2.1.5-6 に示す。

発熱の有害事象発現率は、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 11.4%、含糖酸化鉄群で 2.5%、NS32-P3-02 試験で 7.5%、NS32-P3-03 試験で 4.8%であった。NS-32 群の発現症例の多くは初回投与の約 2～5 日後に発現し、2～4 日で回復した。一方、含糖酸化鉄群の発現症例では、投与開始から平均 40 日後に発現し、2 日で回復した。

NS-32 群では、発現後に投与を継続した症例で再発は認められなかった。また、いずれも軽度又は中等度で無処置又は解熱鎮痛剤投与などの一般的な対症療法により全例回復していることから、十分な観察と適切な処置により管理は可能と考える。

表 2.7.4.2.1.6-5　発熱の発現状況

	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)
有害事象　発現例数 n(%)	27 (11.4)	3 (2.5)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	1 (4.8)
有害事象　発現件数	27	4	3	0	3	1
副作用 n(%)	20 (8.4)	2 (1.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 n(%)	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 n(%)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬に至った有害事象 n(%)	3 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度 n(%)	21 (8.9)	3 (2.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (4.8)
中等度 n(%)	6 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
高度 n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初回投与～発現の期間 [a]	5.0 (5.0)日	40.3 (16.4)日	1.7 (1.2)日	-	1.7 (1.2)日	49.0 (-)日
直前投与～発現の期間 [a]	4.4 (3.5)日	12.3 (18.8)日	1.0 (0.0)日	-	1.0 (0.0)日	42.0 (-)日
持続期間 [b]	2.7 (1.2)日	2.0 (0.0)日	4.0 (2.6)日	-	4.0 (2.6)日	1.0 (-)日
転帰　回復　%[c]	27 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	-	3 (100.0)	1 (100.0)
対症療法あり　%[c]	14 (51.9)	0 (0.0)	2 (66.7)	-	2 (66.7)	1 (100.0)

a：Mean（SD）、投与と同日に発現した場合は、当該の投与後に発現したこととして取り扱い、1 日とする
b：Mean（SD）、発現日～転帰日までの日数
c：発現例数に対する割合

［5.3.5.1-1 Table 30, 32, 33、5.3.5.2-1 Table 27、5.3.5.2-2 Table 24、5.3.5.3-3 Table 9 を改変］

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は、NS32-P3-01 試験は 2.7.6.4.6.3 項、NS32-P3-02 試験は 2.7.6.5.5.3 項、NS32-P3-03 試験は 2.7.6.6.5.3 項に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　試験期間を通しての臨床検査値の推移

国内第 III 相の各試験において、血液学的検査のうち、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH 及び MCHC の平均値は、いずれの群も投与開始後、徐々に上昇した。網状赤血球は Week 1 に一過性に上昇した。その他の検査項目の平均値推移に問題となる変化は認められなかった。

生化学検査のうち、血清リン濃度の平均値は、含糖酸化鉄群で減少が認められた。その他の検査項目の平均値推移に問題となる変化は認められなかった。

尿検査に問題となる異常は認められなかった。

2.7.4.3.2　臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動として、投与後最悪値が統計解析計画書で規定の Grade 2 以上を示し、かつベースライン時の Grade より悪化した被験者の割合（いずれかの群で 2 例以上）を表 2.7.4.3.2-1 に示す。

NS-32 群では、いずれの試験においても主にリン減少（2.5 mg/dL 未満）、リンパ球数減少（800/mm^3 未満）、γ-GTP 上昇（基準値上限の 2.5 倍超）、含糖酸化鉄群では主にリン減少、リンパ球数減少、補正カルシウム減少（8.0 mg/dL 未満）の異常変動が認められた。

表 2.7.4.3.2-1 臨床検査値の異常変動（いずれかの群で 2 例以上）

		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)
評価例数		237	118	30	10	40	21
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
白血球数	減少	13 (5.5)	11 (9.3)	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)	0 (0.0)
好中球数	減少	15 (6.3)	9 (7.6)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
リンパ球数	減少	21 (8.9)	16 (13.6)	7 (23.3)	0 (0.0)	7 (17.5)	3 (14.3)
ALT	上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
γ-GTP	上昇	9 (3.8)	2 (1.7)	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (5.0)	1 (4.8)
血清アミラーゼ	上昇	4 (1.7)	1 (0.8)	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)	1 (4.8)
リパーゼ	上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (10.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
補正カルシウム	減少	1 (0.4)	13 (11.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
リン	減少	67 (28.3)	108 (91.5)	25 (83.3)	4 (40.0)	29 (72.5)	2 (9.5)

［5.3.5.1-1 Table 36, 37、5.3.5.2-1 Table 33, 34、5.3.5.2-2 Table 28, 29 を改変］

2.7.4.3.2.1 血清リン濃度の減少

国内第 III 相の各試験において認められた血清リン濃度の減少について検討した。

（1） 試験期間中を通しての血清リン濃度の推移

血清リン濃度の平均値は、NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-03 試験の NS-32 群では、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～Week 6 に、NS32-P3-02 試験の NS-32 群では Week 2 に、臨床検査基準値下限（2.5 mg/dL）を下回った（表 2.7.4.3.2.1-1）。

また、NS32-P3-01 試験における血清リン濃度の有害事象共通用語基準（CTCAE）ver. 4.0 Grade 別の被験者数の推移を表 2.7.4.3.2.1-2 に示す。NS-32 群では、Week 2 及び 3 で Grade 2（2.0～2.5 mg/dL 未満）、Grade 3（1.0～2.0 mg/dL 未満）に該当する被験者が認められたが、Week 4 以降は 95%以上の被験者が Grade 1 以上（2.5 mg/dL 以上）を示した。一方、含糖酸化鉄群では、試験期間を通して Grade 2 及び 3 に該当する被験者が多く認められ、Week 4 及び 5 には、Grade 4（1.0 mg/dL 未満）の被験者も 1 例ずつ認められた。

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 NS-32 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（表 2.7.4.3.2.1-2、5.3.5.3-3 Table 7 参照）。

表 2.7.4.3.2.1-1 国内第 III 相試験における血清リン濃度（mg/dL）平均値の推移

	NS32-P3-01				NS32-P3-02 (N=40)		NS32-P3-03 (N=21)	
	NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=119)					
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	3.45 (0.48)	119	3.44 (0.44)	40	3.36 (0.49)	21	3.64 (0.66)
Day 4	-	-	-	-	-		21	3.80 (0.46)
Week 1	237	3.21 (0.48)	118	3.22 (0.49)	40	3.05 (0.53)	21	3.60 (0.75)
Week 2	235	2.94 (0.61)	118	2.61 (0.68)	38	2.34 (0.69)	21	3.31 (0.51)
Week 3	236	3.13 (0.62)	118	2.19 (0.72)	39	2.63 (0.73)	-	-
Week 4	236	3.29 (0.56)	118	1.91 (0.74)	39	2.96 (0.79)	21	3.97 (0.51)
Week 5	236	3.41 (0.56)	117	1.94 (0.69)	39	3.07 (0.69)	-	-
Week 6	236	3.47 (0.54)	117	2.33 (0.71)	38	3.26 (0.75)	-	-
Week 7	235	3.51 (0.46)	118	2.57 (0.65)	39	3.30 (0.57)	-	-
Week 8	234	3.53 (0.48)	117	2.58 (0.76)	40	3.28 (0.59)	21	4.21 (0.37)
Week 10	235	3.51 (0.45)	118	2.90 (0.70)	40	3.45 (0.57)	-	-
Week 12	234	3.48 (0.48)	118	3.19 (0.45)	40	3.35 (0.59)	-	-

［5.3.5.1-1 Table 14.3.5-2、5.3.5.2-1 Table 14.3.5-2、5.3.5.2-2 Table 14.3.5-2 を改変］

表 2.7.4.3.2.1-2 血清リン濃度カテゴリ別の被験者数の推移（NS32-P3-01 試験）

	リン濃度(mg/dL)カテゴリ別の被験者数(%)									
	NS-32					含糖酸化鉄				
	N	≧Grade 1 ≧2.5	Grade 2 2.0 to <2.5	Grade 3 1.0 to <2.0	Grade 4 <1.0	N	≧Grade 1 ≧2.5	Grade 2 2.0 to <2.5	Grade 3 1.0 to <2.0	Grade 4 <1.0
Baseline	237	235 (99.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	119	119 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 1	237	220 (92.8)	17 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	113 (95.8)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	235	184 (78.3)	37 (15.7)	14 (6.0)	0 (0.0)	118	68 (57.6)	29 (24.6)	21 (17.8)	0 (0.0)
Week 3	236	197 (83.5)	28 (11.9)	11 (4.7)	0 (0.0)	118	49 (41.5)	18 (15.3)	51 (43.2)	0 (0.0)
Week 4	236	223 (94.5)	8 (3.4)	5 (2.1)	0 (0.0)	118	26 (22.0)	16 (13.6)	75 (63.6)	1 (0.8)
Week 5	236	226 (95.8)	8 (3.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	117	21 (17.9)	30 (25.6)	65 (55.6)	1 (0.9)
Week 6	236	228 (96.6)	7 (3.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	117	50 (42.7)	27 (23.1)	40 (34.2)	0 (0.0)
Week 7	235	234 (99.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	75 (63.6)	16 (13.6)	27 (22.9)	0 (0.0)
Week 8	234	231 (98.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	117	66 (56.4)	23 (19.7)	28 (23.9)	0 (0.0)
Week 10	235	234 (99.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	91 (77.1)	14 (11.9)	13 (11.0)	0 (0.0)
Week 12	234	232 (99.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	111 (94.1)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価期間中 [a]	237	169 (71.3)	48 (20.3)	20 (8.4)	0 (0.0)	118	10 (8.5)	9 (7.6)	97 (82.2)	2 (1.7)

a：評価期間中の最悪値を Grade 別に解析、投与後のデータがない場合は解析対象から徐外

［5.3.5.3-3 Table 7 を引用］

（2） 血清リン濃度減少に関連する有害事象

血清リン濃度減少に関連する有害事象（低リン酸血症又は血中リン減少と定義）として報告されたのは、NS32-P3-01 試験 NS-32 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（表 2.7.4.3.2.1-3）。

このうち、休薬に至った血清リン濃度減少に関連する有害事象は、含糖酸化鉄群の低リン酸血症 49.6%、血中リン減少 22.7%であり、NS-32 群では認められなかった。

いずれの事象も非重篤、軽度であった。NS-32 群では、いずれも無処置により軽快又は回復した。含糖酸化鉄群では、多くが休薬後、無処置により軽快又は回復し、未回復の症例が 2 例認められた。

また、いずれの試験においても骨軟化症を疑う有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.3.2.1-3　血清リン濃度減少に関連する有害事象一覧

MedDRA/J ver.22.0 PT	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血清リン濃度減少に関連する有害事象	17 (7.2)	96 (80.7)	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	14 (5.9)	66 (55.5)	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)	0 (0.0)
血中リン減少	3 (1.3)	30 (25.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-3 Table 8 を引用］

（3）　血清リン濃度減少に関する結論

含糖酸化鉄やカルボキシマルトース第二鉄で発現する低リン血症については、線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）の増加が関与することが報告されている[2,3,4,5,6]。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 $(OH)_2$ D］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 $(OH)_2$ D 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。

NS32-P3-01 試験では、NS-32 群は含糖酸化鉄群より血清リン濃度減少（2.0 mg/dL 未満）の割合が低く、血清リン濃度減少に関連する有害事象の発現率が低かった（NS-32 群 7.2%、含糖酸化鉄群 80.7%）。また、発現した有害事象は、いずれも軽度で無処置で回復していることから、臨床上問題とはならず、骨軟化症を生じるリスクは小さいと考える。

2.7.4.3.2.2　血清フェリチン値の上昇

血清フェリチン値は貯蔵鉄の指標となることから、有効性評価項目として測定している。国内第 III 相の各試験において認められた血清フェリチン値の上昇について、以下に示す。

（1）　試験期間中を通しての血清フェリチン値の推移

NS32-P3-01 試験での FAS における血清フェリチン値の平均値（標準偏差）は、投与後上昇し、NS-32 群では Week 1 に最大値 402.10（207.99）ng/mL、含糖酸化鉄群では Week 4 に最大値 131.57（77.27）ng/mL となった後、経時的に減少した。NS32-P3-02 試験では、Week 2 に最大値 517.13（374.00）ng/mL、NS32-P3-03 試験では、Week 1 に最大値 662.45（236.74）ng/mL を示した（表 2.7.3.3.2.2-11）。いずれの試験においても NS-32 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、平均値はおおむね正常範囲内（25～250 ng/mL）となった。

また、NS32-P3-02 試験の投与群別の血清フェリチン値平均値の推移は、静脈内ボーラス投与群では Week 2 に最大値 521.79（407.52）ng/mL、点滴静注群では Week 1 に最大値 517.70（274.56）ng/mL を示し、最大値平均値は同程度であった（表 2.7.3.3.2.2-12）。

NS32-P3-01 試験における血清フェリチン値のカテゴリ別の被験者数の推移を表 2.7.4.3.2.2-1 に示す。血清フェリチン値のカテゴリは、国内ガイドラインにおける貯蔵鉄の指標としての基準に

準じ、25 ng/mL 未満（鉄の減少）、25～250 ng/mL 未満（正常）、250～500 ng/mL 未満（鉄の増加）、500 ng/mL 以上（鉄過剰）に分類した。

NS-32 群では、Week 1 に被験者の 65.4%が 250～500 ng/mL 未満に、19.4%が 500 ng/mL 以上に該当した。試験期間の推移とともにこれらに該当する被験者数は減少し、Week 6 には約 90%の被験者が 25～250 ng/mL 未満の正常範囲内となった。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。

評価期間中に血清フェリチン値が 500 ng/mL を超えたのは、NS32-P3-01 試験の NS-32 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 57.5%（23/40 例）、NS32-P3-03 試験で 90.5%（19/21 例）であった（表 2.7.4.3.2.2-1、5.3.5.3-3 Table 7 参照）。

表 2.7.4.3.2.2-1 血清フェリチン値カテゴリ別の被験者数の推移
（NS32-P3-01 試験：安全性解析対象集団）

	血清フェリチン値(ng/mL)カテゴリ別の被験者数(%)									
	NS-32					含糖酸化鉄				
	N	<25	25 to <250	250 to <500	>=500	N	<25	25 to <250	250 to <500	>=500
Baseline	237	237 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	119	119 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 1	237	3 (1.3)	33 (13.9)	155 (65.4)	46 (19.4)	118	10 (8.5)	108 (91.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	235	1 (0.4)	56 (23.8)	141 (60.0)	37 (15.7)	118	1 (0.8)	114 (96.6)	3 (2.5)	0 (0.0)
Week 3	236	2 (0.8)	131 (55.5)	92 (39.0)	11 (4.7)	118	2 (1.7)	110 (93.2)	6 (5.1)	0 (0.0)
Week 4	236	3 (1.3)	188 (79.7)	40 (16.9)	5 (2.1)	118	2 (1.7)	106 (89.8)	10 (8.5)	0 (0.0)
Week 5	236	4 (1.7)	206 (87.3)	25 (10.6)	1 (0.4)	117	2 (1.7)	109 (93.2)	6 (5.1)	0 (0.0)
Week 6	236	7 (3.0)	212 (89.8)	16 (6.8)	1 (0.4)	117	4 (3.4)	108 (92.3)	5 (4.3)	0 (0.0)
Week 7	235	15 (6.4)	209 (88.9)	11 (4.7)	0 (0.0)	118	15 (12.7)	100 (84.7)	3 (2.5)	0 (0.0)
Week 8	234	25 (10.7)	201 (85.9)	8 (3.4)	0 (0.0)	117	13 (11.1)	97 (82.9)	6 (5.1)	1 (0.9)
Week 10	235	58 (24.7)	172 (73.2)	5 (2.1)	0 (0.0)	118	20 (16.9)	96 (81.4)	2 (1.7)	0 (0.0)
Week 12	234	86 (36.8)	147 (62.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	118	34 (28.8)	83 (70.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
評価期間中 [a]	237	1 (0.4)	19 (8.0)	153 (64.6)	64 (27.0)	118	0 (0.0)	98 (83.1)	19 (16.1)	1 (0.8)

a：評価期間中の最悪値をカテゴリ別に解析、投与後のデータがない場合は解析対象から徐外

［5.3.5.3-3 Table 7 を引用］

（2） 血清フェリチン値上昇に関連する有害事象

NS-32 群で血清フェリチン値上昇に関連する有害事象（血清フェリチン増加又は高フェリチン血症と定義）として報告されたのは、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 7.6%（18/237 例）、含糖酸化鉄群で 0.8%（1/119 例）で、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験では認められなかった（表 2.7.4.3.2.2-2）。発現した有害事象は、いずれも非重篤、軽度で対症療法なしで回復又は軽快した。休薬に至ったのは NS-32 群 0.8%であった。有害事象を発現した被験者の血清フェリチン値上昇は、いずれも一過性であり Week 12 までに正常範囲内（25～250 ng/mL）までに回復した。

表 2.7.4.3.2.2-2 血清フェリチン値上昇に関連する有害事象一覧

MedDRA/J ver.22.0 PT	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血清フェリチン値上昇に関連する有害事象	18 (7.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清フェリチン増加	13 (5.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高フェリチン血症	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-3 Table 8 を引用］

（3） 血清フェリチン値上昇に関する結論

国内ガイドラインでは、血清フェリチン値の正常範囲はおよそ 25～250 ng/mL で、500 ng/mL を超えると鉄過剰状態であると記載されている。一方で、静注鉄剤投与直後の血清フェリチン値は一過性に上昇し、貯蔵鉄量を正確に反映しないことが記載されている。

国内第 III 相のいずれの試験においても、NS-32 群で血清フェリチン値が 500 ng/mL を超える症例が認められた。

しかしながら、いずれも一過性の上昇であり Week 12 には正常範囲内となった。また、いずれの血清フェリチン値上昇に関連する有害事象も軽度で、対症療法なしで回復又は軽快した。以上から、本剤投与後に認められる血清フェリチン値上昇は、臨床上問題とならないと考える。

2.7.4.3.2.3 肝機能検査値の上昇

国内第 III 相の各試験において認められた肝機能検査値の上昇について、以下に示す。

（1） 試験期間中を通しての肝機能検査値の推移

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。

NS32-P3-01 試験における肝機能検査値の CTCAE の Grade 別の被験者数の推移を表 2.7.4.3.2.3-1～3 に示す。NS-32 群では ALT で Grade 2 を示す被験者が 2 例認められたが、両群とも ALT 及び AST ともに評価期間を通して Grade 3 以上の問題となる異常変動は認められなかった。

一方、γ-GTP は、各測定時点において NS-32 群では 1.3%～2.1%が、含糖酸化鉄群では 0.8%～1.7%が、Grade 2 以上の異常変動を示した。また、Grade 3 以上の γ-GTP 異常変動を示した被験者は、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 2 例（0.8%）、含糖酸化鉄群で 1 例（0.8%）、NS32-P3-02 試験で 1 例（2.5%）認められ、NS32-P3-03 試験では認められなかった（表 2.7.4.3.2.3-3、5.3.5.3-3 Table 7 参照）。

表 2.7.4.3.2.3-1 ALT の Grade 別の被験者数の推移（NS32-P3-01 試験）

	ALT Grade 別の被験者数(%)									
	NS-32					含糖酸化鉄				
	N	正常	Grade 1	Grade 2	≧Grade 3	N	正常	Grade 1	Grade 2	≧Grade 3
Baseline	237	235 (99.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	119	119 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 1	237	226 (95.4)	10 (4.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	235	227 (96.6)	7 (3.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	118	118 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 3	236	233 (98.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	118 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	236	232 (98.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 5	236	232 (98.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	117	115 (98.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 6	236	230 (97.5)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	117	116 (99.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 7	235	233 (99.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	234	229 (97.9)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	117	115 (98.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 10	235	231 (98.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	118 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	234	228 (97.4)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価期間中 [a]	237	214 (90.3)	21 (8.9)	2 (0.8)	0 (0.0)	118	113 (95.8)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

正常「≦正常基準値上限（ULN）」、Grade 1「ULN＜,≦3×ULN」、Grade 2「3×ULN＜,≦5×ULN」、≧Grade 3「＞5×ULN」

a：評価期間中の最悪値を Grade 別に解析、投与後のデータがない場合は解析対象から徐外

［5.3.5.3-3 Table 7 を引用］

表 2.7.4.3.2.3-2 AST の Grade 別の被験者数の推移（NS32-P3-01 試験）

	AST Grade 別のカテゴリ別の被験者数(%)									
	NS-32					含糖酸化鉄				
	N	正常	Grade 1	Grade 2	≧Grade 3	N	正常	Grade 1	Grade 2	≧Grade 3
Baseline	237	236 (99.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	119	119 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 1	237	228 (96.2)	9 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	235	231 (98.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 3	236	234 (99.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	236	233 (98.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 5	236	235 (99.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	117	116 (99.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 6	236	235 (99.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	117	117 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 7	235	231 (98.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	117 (99.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	234	232 (99.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	117	115 (98.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 10	235	234 (99.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	118 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	234	230 (98.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	118 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価期間中 [a]	237	218 (92.0)	19 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	118	111 (94.1)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

正常「≦正常基準値上限（ULN）」、Grade 1「ULN<,≦3×ULN」、Grade 2「3×ULN<,≦5×ULN」、≧Grade 3「>5×ULN」

a：評価期間中の最悪値を Grade 別に解析、投与後のデータがない場合は解析対象から徐外

［5.3.5.3-3 Table 7 を引用］

表 2.7.4.3.2.3-3 γ-GTP の Grade 別の被験者数の推移（NS32-P3-01 試験）

	γ-GTP Grade 別のカテゴリ別の被験者数(%)									
	NS-32					含糖酸化鉄				
	N	正常	Grade 1	Grade 2	≧Grade 3	N	正常	Grade 1	Grade 2	≧Grade 3
Baseline	237	232 (97.9)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	119	115 (96.6)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 1	237	217 (91.6)	15 (6.3)	4 (1.7)	1 (0.4)	118	114 (96.6)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	235	212 (90.2)	19 (8.1)	3 (1.3)	1 (0.4)	118	112 (94.9)	5 (4.2)	1 (0.8)	0 (0.0)
Week 3	236	218 (92.4)	14 (5.9)	4 (1.7)	0 (0.0)	118	111 (94.1)	6 (5.1)	1 (0.8)	0 (0.0)
Week 4	236	216 (91.5)	17 (7.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	118	108 (91.5)	9 (7.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Week 5	236	216 (91.5)	16 (6.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	117	105 (89.7)	11 (9.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
Week 6	236	214 (90.7)	17 (7.2)	5 (2.1)	0 (0.0)	117	100 (85.5)	16 (13.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
Week 7	235	215 (91.5)	16 (6.8)	4 (1.7)	0 (0.0)	118	105 (89.0)	12 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.8)
Week 8	234	215 (91.9)	14 (6.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	117	102 (87.2)	13 (11.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
Week 10	235	214 (91.1)	17 (7.2)	4 (1.7)	0 (0.0)	118	105 (89.0)	11 (9.3)	2 (1.7)	0 (0.0)
Week 12	234	215 (91.9)	15 (6.4)	4 (1.7)	0 (0.0)	118	104 (88.1)	13 (11.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
評価期間中 [a]	237	203 (85.7)	25 (10.5)	7 (3.0)	2 (0.8)	118	100 (84.7)	16 (13.6)	1 (0.8)	1 (0.8)

正常「≦正常基準値上限（ULN）」、Grade 1「ULN<,≦2.5×ULN」、Grade 2「2.5×ULN<,≦5×ULN」、≧Grade 3「>5×ULN」

a：評価期間中の最悪値を Grade 別に解析、投与後のデータがない場合は解析対象から徐外

［5.3.5.3-3 Table 7 を引用］

（2） 肝機能に関連する有害事象

国内第 III 相の各試験で発現した肝機能に関連する有害事象（SOC「肝胆道系障害」に該当する有害事象及び SOC「臨床検査」のうち肝機能関連の有害事象）を表 2.7.4.3.2.3-4 に示す。肝機能に関連する有害事象発現率は、NS32-P3-01 試験の NS-32 群で 8.0%（19/237 例）、含糖酸化鉄群で 4.2%（5/119 例）、NS32-P3-02 試験で 7.5%（3/40 例）、NS32-P3-03 試験で 23.8%（5/21 例）であった。いずれの有害事象も非重篤、軽度であった。中止に至った事象はなく、休薬に至ったのは NS32-P3-01 試験 NS-32 群の肝機能検査異常 1 例、含糖酸化鉄群の肝機能異常 1 例であった。発現した有害事象は、いずれも無処置でほとんどの事象は軽快又は回復したが、未回復の症例も認められた。

表 2.7.4.3.2.3-4 肝機能に関連する有害事象一覧

MedDRA/J ver.22.0 PT	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝機能に関連する有害事象 [a]	19 (8.0)	5 (4.2)	2 (6.7)	1 (10.0)	3 (7.5)	5 (23.8)
肝機能異常	5 (2.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
肝機能検査異常	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (4.8)
肝機能検査値上昇	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
肝線維化マーカー上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a：SOC「肝胆道系障害」に該当する有害事象及び SOC「臨床検査」のうち肝機能に関連する有害事象

［5.3.5.3-3 Table 8 を引用］

（3） 肝機能検査値の上昇に関する結論

NS32-P3-01 試験において、肝機能に関連する有害事象の発現率が含糖酸化鉄群よりも高かったが、発現した有害事象は、いずれも軽度であり、ほとんどが無処置で軽快又は回復していることから臨床上問題ないと考える。しかしながら、一般的に鉄剤投与時は鉄過剰による肝機能障害の悪化に注意が必要とされていることから、肝機能障害患者に対しては慎重に投与するよう添付文書において注意喚起する必要があると考える。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、心拍数）の異常変動集計を表 2.7.4.4.1-1 に示す。

NS32-P3-01 試験では、収縮期血圧低下の異常変動が認められた被験者の割合は、含糖酸化鉄群21.8%の方が NS-32 群 12.7%よりも高かった。有害事象として、NS-32 群で血圧上昇 2 例、血圧低下 1 例、含糖酸化鉄群で血圧上昇 1 例が認められた。NS-32 群の血圧上昇 2 例は、いずれも初回投与後に一過性に発現し、因果関係は否定されなかった。血圧低下 1 例は初回投与時に呼吸困難、蕁麻疹を発現した症例で投与翌日に発現し、本剤との因果関係は否定された。いずれも軽度で無処置により回復した。含糖酸化鉄群の血圧上昇 1 例は中等度で対症療法により軽快した。

また、NS32-P3-02 試験では、他の試験と比べて収縮期血圧上昇が認められた被験者の割合が27.5%であった。有害事象として軽度の高血圧と診断された被験者が 2 例認められたが、いずれも因果関係は否定された。

NS32-P3-03 試験ではバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

以上、臨床試験において本剤投与により問題となるバイタルサインへの影響は示されなかった。

表 2.7.4.4.1-1 バイタルサインの異常変動

		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)
評価例数		237	119	30	10	40	21
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
収縮期血圧 (mmHg)	≧140 かつ≧BL+20	11 (4.6)	9 (7.6)	8 (26.7)	3 (30.0)	11 (27.5)	1 (4.8)
	<100 かつ≦BL-20	30 (12.7)	26 (21.8)	5 (16.7)	1 (10.0)	6 (15.0)	4 (19.0)
拡張期血圧 (mmHg)	≧90 かつ≧BL+20	9 (3.8)	7 (5.9)	5 (16.7)	2 (20.0)	7 (17.5)	1 (4.8)
心拍数 (bpm)	≧100 かつ≧BL+15	9 (3.8)	6 (5.0)	4 (13.3)	1 (10.0)	5 (12.5)	1 (4.8)
	<60 かつ≦BL-15	17 (7.2)	13 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)

BL:ベースライン

［5.3.5.1-1 Table 38、5.3.5.2-1 Table 35、5.3.5.2-2 Table 30 を改変］

2.7.4.4.2 心電図

標準 12 誘導心電図では、いずれの試験においても臨床上問題となる異常は認められなかった。

心臓障害及び催不整脈作用に関連する有害事象（SMQ「トルサード ド ポアント/QT 延長」に該当する事象）は、NS32-P3-02 試験 NS-32 群の動悸 1 例及び NS32-P3-01 試験含糖酸化鉄群の不整脈 1 例のみであった。

また、海外臨床試験（P-IDA-03 試験）の ECG substudy で実施した QTc 間隔の延長に関する評価の結果、本剤の QTc 間隔延長作用は認められなかった（2.7.2.3.5 項参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

（1） 患者背景別

NS-32 群における性別、年齢別、体重別、ベースライン時のヘモグロビン濃度別の有害事象発現率の一覧を表 2.7.4.5.1-1 に示す。

NS32-P3-02 試験の性別の有害事象発現率は、女性 76.2%（16/21 例）の方が男性 42.1%（8/19 例）よりも高かった。女性で男性より発現率が 5%以上高かった事象は、主に上咽頭炎（女性 28.6%、男性 5.3%）、発熱、蕁麻疹が各（14.3%、0%）、膀胱炎、頭痛が各（9.5%、0%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-18）。

NS32-P3-02 試験の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）の方が 65 歳未満 70.8%（17/24 例）より低かった。65 歳以上でのみ 2 例以上に認められたのは、膀胱炎 12.5%（2/16 例）のみであった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-17）。

体重カテゴリ別及びベースライン時のヘモグロビン濃度別では、評価例数が少なく比較困難な群もあるが、おおむねサブグループ間で有害事象発現率は同程度であった。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おいて、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（表 2.7.4.5.1-2）。

表 2.7.4.5.1-1 患者背景別の有害事象発現率

	NS32-P3-01		NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
性別						
男性	-	-	19	8 (42.1)	-	-
女性	237	157 (66.2)	21	16 (76.2)	21	18 (85.7)
年齢別						
<65 歳	237	157 (66.2)	24	17 (70.8)	21	18 (85.7)
≧65 歳	-	-	16	7 (43.8)	-	-
体重 [a]						
<40 kg	3	2 (66.7)	3	3 (100.0)	0	-
40～<50 kg	52	31 (59.6)	9	7 (77.8)	6	5 (83.3)
50～<70 kg	164	109 (66.5)	23	11 (47.8)	14	12 (85.7)
≧70 kg	18	15 (83.3)	5	3 (60.0)	1	1 (100.0)
ベースライン時のヘモグロビン濃度						
<8 g/dL	35	22 (62.9)	3	2 (66.7)	4	4 (100.0)
8～<10 g/dL	141	89 (63.1)	24	15 (62.5)	17	14 (82.4)
≧10 g/dL	61	46 (75.4)	13	7 (53.8)	-	-

a：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

［5.3.5.1-1 Table14.3.1-14,-16、5.3.5.2-1 Table14.3.1-14,-16,-17,-18、5.3.5.2-2 Table14.3.1-12,-13 を改変］

表 2.7.4.5.1-2 ベースライン時ヘモグロビン濃度別有害事象発現率
（NS32-P3-01 試験で 5%以上発現した有害事象）

MedDRA/J ver.22.0 PT	NS-32 群			含糖酸化鉄群		
	<8 g/dL (N=35)	8 to <10 g/dL (N=141)	≧10 g/dL (N=61)	<8 g/dL (N=31)	8 to <10 g/dL (N=58)	≧10 g/dL (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	22 (62.9)	89 (63.1)	46 (75.4)	28 (90.3)	56 (96.6)	24 (80.0)
上咽頭炎	4 (11.4)	19 (13.5)	11 (18.0)	5 (16.1)	10 (17.2)	3 (10.0)
発熱	5 (14.3)	18 (12.8)	4 (6.6)	1 (3.2)	2 (3.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (2.9)	15 (10.6)	5 (8.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	8 (5.7)	6 (9.8)	18 (58.1)	36 (62.1)	12 (40.0)
頭痛	1 (2.9)	7 (5.0)	6 (9.8)	2 (6.5)	4 (6.9)	0 (0.0)
血清フェリチン増加	0 (0.0)	10 (7.1)	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	7 (22.6)	15 (25.9)	8 (26.7)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1-14, 5.3.5.3-3 Table 6_4 を改変］

（2） IDA の原因疾患別

IDA の原因疾患別の有害事象発現率を表 2.7.4.5.1-3 に、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.1-4 に示す。

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（表 2.7.4.5.1-3）。

いずれの試験においても発現した有害事象は、発熱、下痢、紅斑であった（表 2.7.4.5.1-4）。

高頻度（発現率 5%以上）に発現した副作用は、過多月経及び消化管障害患者では発熱、蕁麻疹及び低リン酸血症であった。それ以外に高頻度に発現した副作用は、過多月経患者で血清フェリチン増加、分娩後出血患者で肝酵素上昇であった。

表 2.7.4.5.1-3 IDA の原因疾患別有害事象発現率

IDA の原因疾患	NS32-P3-01		NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
過多月経	237	157 (66.2)	-	-	-	-
器質性過多月経	146	93 (63.7)	-	-	-	-
非器質性過多月経	91	64 (70.3)	-	-	-	-
消化管障害	-	-	40	24 (60.0)	-	-
IBD [a]	-	-	19	12 (63.2)	-	-
消化性潰瘍 [a]	-	-	11	7 (63.6)	-	-
その他	-	-	10	5 (50.0)	-	-
分娩後出血	-	-	-	-	21	18 (85.7)

a：IBD（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 14.3.1-15、5.3.5.2-1 Table 14.3.1-15、5.3.5.2-2 Table 24 を改変］

表 2.7.4.5.1-4 IDA の原因疾患別有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）

	有害事象			副作用		
	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
MedDRA/J ver.22.0 PT	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	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)
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)
高血圧	0 (0.0)	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)

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

（3） ベースライン時の腎機能別

ベースライン時の eGFR 別の有害事象発現率を表 2.7.4.5.1-5 に示す。

軽度（60～90 mL/分/1.73 m^2 未満）及び中等度（30～60 mL/分/1.73 m^2 未満）の腎機能障害患者において、腎機能正常患者（90 mL/分/1.73 m^2 以上）より有害事象及び副作用の発現率が高まることはなかった。

表 2.7.4.5.1-5 腎機能別の有害事象及び副作用発現率（NS32-P3-02）

ベースライン時の eGFR(mL/min/1.73 m^2)	N	有害事象	副作用
		n (%)	n (%)
30～< 60	8	5 (62.5)	2 (25.0)
60～<90	23	14 (60.9)	6 (26.1)
≧90	9	5 (55.6)	4 (44.4)

［5.3.5.3-3 Table 6_2 を引用］

（4） アレルギー関連の既往歴・合併症の有無別

臨床試験では、静注鉄剤や本剤の成分にアレルギー歴のある患者及び過敏症を重症化させるリスクを有する患者（例：関節リウマチ、重症アトピー性皮膚炎、全身性肥満細胞症、重症喘息、重症湿疹、全身性エリテマトーデス、全身性炎症疾患、薬剤アレルギーを有する患者）を除外していたが、軽度なアレルギー疾患（季節性アレルギー、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎など）の既往歴や合併症を有する患者は含まれていたことから、アレルギー関連の既往歴・合併症の有無別に有害事象発現率を検討した。

アレルギー関連の既往歴・合併症の有無別の有害事象発現率を表 2.7.4.5.1-6 に示す。なお、事象ごとの発現率は、過敏症関連の有害事象についてのみ抜粋して表示した。

その結果、アレルギー関連の既往歴・合併症の有無別で有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5.1-6 アレルギー関連の既往歴・合併症有無別の有害事象発現率

MedDRA/J ver.22.0 PT	NS32-P3-01		NS32-P3-02		NS32-P3-03	
	あり (N=94)	なし (N=143)	あり (N=18)	なし (N=22)	あり (N=9)	なし (N=12)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	68 (72.3)	89 (62.2)	10 (55.6)	14 (63.6)	8 (88.9)	11 (91.7)
発熱	11 (11.7)	16 (11.2)	1 (5.6)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
蕁麻疹	11 (11.7)	10 (7.0)	1 (5.6)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (2.1)	7 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (16.7)
そう痒症	2 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
呼吸困難	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
過敏症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

過敏症関連の有害事象（MedDRA/PT「過敏症」及び「発熱」を含む）のみ抜粋して表示

［5.3.5.3-3 Table 6_1 を引用］

2.7.4.5.2 外因性要因

NS-32 初回投与が点滴静注時と静脈内ボーラス投与時で、有害事象の発現率は同程度であった（表 2.7.4.2.1.1-2 参照）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用の検討試験は実施していない。

国内ガイドラインには、経口鉄剤と静注鉄剤の併用は、経口鉄剤の吸収が阻害されることから推奨されないと記載されている。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験では、妊婦に対する臨床経験はない。海外では、妊娠 14 週 0 日から 19 週 0 日の妊婦を対象とした第 IV 相臨床試験を実施中である。

授乳婦に対しては、国内第 III 相試験（NS32-P3-03）において、授乳婦 21 例に投与を行い、乳汁中鉄濃度を測定した結果、問題となる鉄濃度ではないことが示された（2.7.2.4.1 項参照）。また、本剤を投与した被験者の乳汁を摂取した新生児において、本剤投与に関連する副作用は認められなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

いずれの試験においても、NS-32 投与群で総鉄投与量（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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤投与により、薬物乱用又は依存性を疑わせる有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤投与により、離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤投与により、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を与えると考えられるような有害事象は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

NS-32（Ferric derisomaltose）は、欧州で 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て以来、欧州以外でも 20 カ国以上で承認され、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ている。

Pharmacosmos A/S（以下、PC 社）による PSUR（集積期間 2019/1/2～2020/1/1：5.3.6-1 及び 2020/1/2～2021/1/1：5.3.6-2）で報告された安全性情報、論文報告及び過敏症反応に関するレビュー並びに海外第 IV 相臨床試験について以下に要約する。

（1） 定期的安全性最新報告

市販後の曝露量は、投与量を鉄として 500 mg とした場合、2020/1/2～2021/1/1 までの市販後推定投与数は 935,054 患者/年で、累積推定投与数は 4,150,647 患者/年であった。また、臨床試験での累積曝露数は 4197 例であった。

2020 年の集積期間中に報告された個別症例安全性報告（ICSR）は 833 件であり、このうち重篤な副作用は 257 件であった。累積 ICSR 数は 4013 件で、そのうち重篤な副作用は 1649 件であり、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（5.3.6-2 Appendix 2）。集積期間中に新しい安全上の懸念は確認されなかった。

（2） 安全性に関する論文報告

本剤の安全性に関連する論文情報について以下に示す。

1） 過敏症

FERWON trials [7)]

FERWON trials では、本剤の重篤又は重度の過敏症反応（adjudication committee により厳密に判定）の発現リスクについて、スクロース鉄と比較した。IDA 患者 1512 例を対象とした臨床試験 [8)] 及び慢性腎臓病（CKD）患者 1538 例を対象とした臨床試験 [9)]の計 3008 例における重篤又は重度の過敏症反応の発現率は、本剤群 0.3%、スクロース鉄群 0.2%といずれも低かった。また、心血管系の有害事象発現率は本剤群 2.5%の方がスクロース鉄群 4.1%よりも有意に低かった（P=0.018）。

PHOSPHARE trials [6)]

PHOSPHARE trial では、本剤の重篤又は重度の過敏症反応の発現リスクについて、カルボキシマルトース第二鉄と比較した。IDA 患者を対象とした臨床試験 2 報の計 242 例（本剤群 125 例、カルボキシマルトース第二鉄群 117 例）における重篤又は重度の過敏症反応の発現率は、本剤群 0.8%（眼瞼腫脹 1 例）、カルボキシマルトース第二鉄群 1.7%（呼吸困難、腫脹が各 1 例）であった。

Meta-analysis [10)]

IDA 患者を対象とした 21 の臨床試験の 8599 例の安全性データをメタ解析し、静注鉄剤による重篤又は重度の過敏症反応の発現リスクを評価した。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%よりも低かった。

FERWON-EXT trials [11)]

FERWON-EXT trials では、IDA 又は CKD 患者対象の 3 つのランダム化臨床試験 [8, 9, 12)]を終了した患者から継続して登録された計 103 例の患者を対象に、本剤 1000 mg の再投与による安全性及び有効性を 6 ヵ月間評価した。主要評価項目の副作用発現率は 4.9%（5/102 例、7 件）で、いずれも軽度及び中等度であり、高度又は重篤な副作用は認められなかった。また、本剤の再投与により重篤又は高度の過敏症反応は認められなかった。

2） 骨軟化症と低リン血症

骨軟化症と症候性の低リン血症については、カルボキシマルトース第二鉄で注意喚起されていることから、本剤の低リン血症の発現率について、カルボキシマルトース第二鉄を対照薬とする比較試験（PHOSPHARE trial）を実施し、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検証された。

PHOSPHARE trials [6)]

PHOSPHARE trial では、低リン血症の発現率をカルボキシマルトース第二鉄群と比較した。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かった（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[13]。また、両試験をあわせた計 242 例において、高度な低リン血症（血清リン濃度≦1.0 mg/dL）は、カルボキシマルトース第二鉄群で 11.3%に発現したが、本剤群では認められなかった（P<0.001）。

Meta-analysis（Schafer）[5]

臨床試験 42 報のメタ解析により、本剤又はカルボキシマルトース第二鉄投与後の低リン血症発現リスクを評価した。低リン血症発現率は、本剤群 4%（95%信頼区間 2%～5%）の方がカルボキシマルトース第二鉄群 47%（95%信頼区間 36%～58%）よりも有意に低かった（P<0.001）。試験期間終了時（最大 3 ヵ月）に、カルボキシマルトース第二鉄群の 0～45%の患者で低リン血症が持続していた。

二重盲検臨床試験（Emrich et.al）[14]

ドイツで実施された IDA の女性患者 26 例を対象とした二重盲検ランダム化臨床試験において、同用量（1000 mg）の本剤又はカルボキシマルトース第二鉄を単回投与後の低リン血症発現率を比較した。主要評価項目である低リン血症発現率は、本剤群 8%（1/13 例）の方が、カルボキシマルトース第二鉄群 75%（9/12 例）よりも有意に低かった（P=0.001）。

3） 妊婦への投与

Retrospective register study [15]

スウェーデンで実施されたレトロスペクティブ・レジストリー研究において、妊娠中の本剤投与による母子に対する有効性及び安全性を対照群（本剤の投与なし）と比較した。鉄欠乏症又は IDA の妊婦 213 例に本剤 1000 mg 又は 1500 mg を単回投与した結果、副作用が 4.7%（10/213 例）認められた。副作用はすべて軽度の過敏症反応（Fishbane 反応）であり、数分以内に無処置で消失し、再投与による再発は認められなかった。用量と副作用発現率との間に関連性は認められなかった。分娩時及び分娩後の母体及び胎児のアウトカムは対照群と同等であった。

（3） 過敏症反応に関するレビュー

2019 年の集積期間中に報告された ICSR のうち、MedDRA の PT「過敏症」及び各 SMQ 検索に該当した報告数を表 2.7.4.6-1 に、Ring & Messmer 分類[16] 別の報告数を表 2.7.4.6-2 に示す。

報告された過敏症イベントの多くは Grade II に分類され、反応が軽度であることが示された。

表 2.7.4.6-1 2019 年の MedDRA 検索基準別 ICSR 件数

MeDRA 検索基準	ICSR 件数
PT「過敏症」	65
SMQ「血管浮腫（狭域）」	85
SMQ「血管浮腫（広域）」	174
SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」	80
SMQ「アナフィラキシー反応（広域）」	532

［5.3.6-1 Table 13 を引用］

表 2.7.4.6-2 Ring & Messmer 分類別 ICSR 件数

Grade	症状	ICSR 件数
評価不能		25
I	皮膚症状及び/又は軽度の発熱反応	38
II	測定可能であるが、生命を脅かすことはない 心血管系反応（頻脈、低血圧） 消化管障害（悪心） 呼吸器障害	399
III	ショック、生命を脅かす平滑筋の痙攣（気管支、子宮）	26
IV	心停止及び/又は呼吸停止	8
“YES” の総症例数		496

［5.3.6-1 Table 14、5.4-36 Table 1 を改変］

（4） 妊婦への投与

海外において、妊娠 14 週から 21 週の妊婦を対象とした第 IV 相臨床試験[17)] が実施された。この試験では、標準的な経口治療を 4 週間実施後に鉄欠乏症を示す妊婦を対象に、本剤を 1000 mg（妊娠前体重 50 kg 未満には 20 mg/kg）投与し、フマル酸第一鉄及びアスコルビン酸を投与した経口鉄群と有効性及び安全性を比較した。6 週目又は 12 週目に鉄欠乏症を示せば、本剤の追加投与が可能であった。副作用発現率に群間で差は認められなかった。重篤な副作用は、本剤群の重度な過敏症 1 例と経口鉄/本剤追加群の中等度の過敏症 1 例で、いずれも本剤の投与中止により回復した。ベースラインから 18 週目までの低リン血症の発現割合は、本剤群 1.0%（1/99 例）、経口鉄群 3.1%（3/101 例）であった。妊娠 26 週以降の本剤追加投与により、胎児徐脈の発現は認められなかった。

また、2019 年の集積期間中に妊娠例は 73 例確認されており、うち 13 例が正常分娩、60 例は報告なしであった。このうち、紅潮及び胸部重圧感を発現した妊婦 1 例並びに咳嗽及び背部痛を発現した妊婦 1 例では、いずれも胎児の徐脈を伴っていたことから帝王切開を施行した。胎児の徐脈は回復し、出生に問題はなかった。

2019 年の集積期間中に報告された妊娠例の ICSR のうち、MedDRA の PT「過敏症」及び各 SMQ 検索に該当した報告数を表 2.7.4.6-3 に、Ring & Messmer 分類[16)]別の報告数を表 2.7.4.6-4 に示す。

報告された過敏症イベントの多くは Grade II に分類され、反応が軽度であることが示された。

表 2.7.4.6-3 2019 年の妊娠中の MedDRA 検索基準別 ICSR 件数

MeDRA 検索基準	ICSR 件数
PT「過敏症」	3
SMQ「血管浮腫（狭域）」	3
SMQ「血管浮腫（広域）」	8
SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」	11
SMQ「アナフィラキシー反応（広域）」	54

［5.3.6-1 Table 18 を引用］

表 2.7.4.6-4 妊娠中の Ring & Messmer 分類別 ICSR 件数

Grade	症状	ICSR 件数
評価不能		7
I	皮膚症状及び/又は軽度の発熱反応	0
II	測定可能であるが、生命を脅かすことはない 心血管系反応（頻脈、低血圧） 消化管障害（悪心） 呼吸器障害	46
III	ショック、生命を脅かす平滑筋の痙攣（気管支、子宮）	1
IV	心停止及び/又は呼吸停止	0
“YES” の総症例数		54

［5.3.6-1 Table 19、5.4-36 Table 1 を改変］

2.7.4.7 付録

該当なし

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験で引用した文献

1. 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＞
2. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the dialysis patients' response to IV iron with elevated ferritin (DRIVE) Study. J Am Soc Nephrol. 2007;18:975-84. ＜資料番号 5.4-41＞
3. Henderson PA, Hillman RS. Characteristics of iron dextran utilization in man. Blood. 1969;34:357-75. ＜資料番号 5.4-19＞
4. 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＞
5. 日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会鉄剤投与のガイドライン改訂ワーキング・グループ. 新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017 早産児・低出生体重児の重症貧血予防と神経発達と成長の向上を目的として. 日新生児成育医会誌. 2019;31:159-85. ＜資料番号 5.4-21＞

2.7.3 臨床的有効性で引用した文献

1. 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＞
2. 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＞
3. 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＞
4. Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2017;92:286-91.【P-IDA-01 study】＜資料番号 5.4-42＞
5. Dahlerup JF, Jacobsen BA, van der Woude J, Bark LÅ, Thomsen LL, Lindgren S. High-dose fast infusion of parenteral iron isomaltoside is efficacious in inflammatory bowel disease patients with iron-deficiency anaemia without profound changes in phosphate or fibroblast growth factor 23. Scand J Gastroenterol. 2016;51:1332-8.【P-IBD-02 study】＜資料番号 5.4-43＞
6. 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＞
7. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzer C, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). Am J Gastroenterol. 2013;108:1877-88. 【P-IBD-01 study】＜資料番号 5.4-44＞

8. 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＞

9. Api O, Breymann C, Cetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. Turk J Obstet Gynecol. 2015;12:173-81. ＜資料番号 5.4-24＞

10. 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＞

11. 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＞

12. Summary of product characteristics. Pharmacosmos A/S. 2007.＜資料番号 5.4-45＞

13. 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＞

14. 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＞

15. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl Med. 1999;341:1986-95. ＜資料番号 5.4-40＞

16. 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＞

17. Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Farahani Z, Ebrahiminasab O. The efficacy of early iron supplementation on postpartum depression, a randomized double-blind placebo-controlled trial. Eur J Nutr. 2017;56:901-8. ＜資料番号 5.4-46＞

18. Albacar G, Sans T, Martín-Santos R, García-Esteve L, Guillamat R, Sanjuan J, et al. An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression. J Affect Disord. 2011;131:136-42. ＜資料番号 5.4-47＞

19. 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＞

20. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayr 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＞

21. 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＞

2.7.4　臨床的安全性で引用した文献

1. 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＞

2. 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＞

3. 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＞

4. 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＞

5. 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＞

6. 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＞

7. 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＞

8. 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＞

9. Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, Belo D, Thomsen LL, Wolf M. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. Nephrol Dial Transplant. 2021;36:111-20.【P-CKD-04 study】＜資料番号 5.4-48＞

10. 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＞

11. Achebe MM, Glaspy J, Kalra PA, Auerbach M, Thomsen LL, Bhandari S. A 6 month extension trial evaluating safety and efficacy of ferric derisomaltose in patients with iron deficiency anemia: The FERWON-EXT trial. Am J Hematol. 2020;95:E276-9. ＜資料番号 5.4-50＞

12. Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2017;92:286-91.【P-IDA-01 study】＜資料番号 5.4-42＞

13. 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＞

14. Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, Seiler-Mussler S, Ukena C, Kaddu-Mulindwa D, et al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled HOMe aFers study. BMC Med. 2020;18:178. ＜資料番号 5.4-52＞

15. Wesström J. Safety of intravenous iron isomaltoside for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2020;301:1127-31. ＜資料番号 5.4-53＞

16. 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＞

17. Final study report (Section 1~13, 15), Intravenous iron isomaltoside versus oral iron supplementation for treatment of iron deficiency in pregnancy: a randomised, comparative, open-label trial.【P-PREG-01 study】, 21 May 2021 Version1.0. ＜資料番号 5.4-54＞

2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

1. Nordfjeld K, Andreasen H, Thomsen LL. Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease. Drug Des Devel Ther. 2012;6:43-51.＜資料番号 5.4-49＞

2. 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＞

3. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayr 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＞

4. 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＞

5. 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＞

6. Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2017;92:286-91.【P-IDA-01 study】＜資料番号 5.4-42＞

7. 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＞

8. 日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会鉄剤投与のガイドライン改訂ワーキング・グループ. 新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017 早産児・低出生体重児の重症貧血予防と神経発達と成長の向上を目的として. 日新生児成育医会誌. 2019;31:159-85. ＜資料番号 5.4-21＞

9. 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＞