

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

徐放性鉄剤

フェルム[®]カプセル 100mg

Ferrum CAPSULES

剤 形	カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	なし
規 格 ・ 含 量	1 カプセル中フマル酸第一鉄 305.0mg (Fe ⁺⁺ (鉄) として 100mg) を含有する。
一 般 名	和 名：フマル酸第一鉄 洋 名：Ferrous fumarate
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	承 認 年 月 日：2009 年 7 月 1 日 薬価基準収載：2009 年 9 月 25 日 販 売 年 月 日：2009 年 9 月 25 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2014年2月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

Ⅰ IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目 -----	1	VI. 薬効薬理に関する項目 -----	9
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群..	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	9
II. 名称に関する項目 -----	2	VII. 薬物動態に関する項目 -----	10
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法.....	10
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	11
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	11
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	12
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	12
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報.....	12
III. 有効成分に関する項目 -----	3	8. 透析等による除去率	12
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 -----	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	13
3. 有効成分の確認試験法.....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	13
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
IV. 製剤に関する項目 -----	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 剤形.....	4	5. 慎重投与内容とその理由.....	13
2. 製剤の組成.....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4	7. 相互作用	14
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	8. 副作用.....	15
5. 調製法及び溶解後の安定性	4	9. 高齢者への投与	16
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	16
7. 溶出性	5	11. 小児等への投与	16
8. 生物学的試験法	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	13. 過量投与	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	14. 適用上の注意	16
11. 力価.....	6	15. その他の注意	17
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	16. その他.....	17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	IX. 非臨床試験に関する項目 -----	18
14. その他	6	1. 薬理試験	18
V. 治療に関する項目 -----	7	2. 毒性試験	18
1. 効能又は効果	7	X. 管理的事項に関する項目 -----	19
2. 用法及び用量	7	1. 規制区分	19
3. 臨床成績	7	2. 有効期間又は使用期限	19

3. 貯法・保存条件	19
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	19
5. 承認条件等.....	19
6. 包装.....	19
7. 容器の材質.....	19
8. 同一成分・同効薬.....	19
9. 国際誕生年月日	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
11. 薬価基準収載年月日	20
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	20
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその 内容.....	20
14. 再審査期間.....	20
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	20
16. 各種コード.....	20
17. 保険給付上の注意.....	20
X I. 文献-----	21
1. 引用文献	21
2. その他の参考文献.....	21
X II. 参考資料-----	22
1. 主な外国での発売状況.....	22
2. 海外における臨床支援情報	22
X III. 備考-----	22

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェルム・カプセルはスイスの Vifor (International) 社で開発された内服徐放性鉄剤で、カプセル中に直径約 1mm の徐放性顆粒を含む。

本剤の有効成分であるフマル酸第一鉄は、種々の鉄剤の中で最も単位重量当たりの鉄含量が高いので、少量の投与で十分な効果が期待できる。

日医工株式会社ではウエルファイド株式会社より、2001 年 6 月 1 日に販売権を承継した。また、長生堂製薬株式会社より、2005 年 12 月 15 日に製造承認を承継した。

医療事故防止のため、2009 年 7 月 1 日に製品名を「フェルム・カプセル」から「フェルムカプセル 100mg」に変更の承認を得て、2009 年 9 月 25 日より販売の運びとなった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 日 1 カプセルの服用で血色素量増加が認められる。
- (2) 鉄利用率が優れるフマル酸第一鉄製剤である。
- (3) 特殊コーティングを施した徐放性顆粒を含むカプセル剤である。
- (4) 副作用発現率は 3.39%である。

総症例数 2,184 例中 74 例 (3.39%) 91 件の副作用が報告されている。

主な副作用は嘔気・悪心 29 件 (1.33%)、腹痛 (上腹部痛、胃痛、胃不快感、胃重感を含む) 18 件 (0.82%)、嘔吐 10 件 (0.46%)、食欲不振 9 件 (0.41%) などである。

(承認時から 1982 年 4 月までの集計)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェルム®カプセル 100mg

(2) 洋名

Ferrum CAPSULES

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フマル酸第一鉄 (JAN)

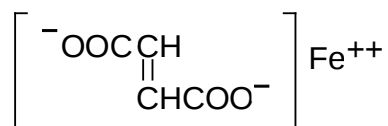
(2) 洋名 (命名法)

Ferrous fumarate (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$

分子量 : 169.90

5. 化学名 (命名法)

Ferrous fumarate (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

141-01-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フマル酸第一鉄は、フマル酸と第一鉄イオンの結合した無水塩で、赤橙色～赤褐色の粉末でにおい及び味はない。

X線回折では結晶構造を示し、その鉄含有量は33%である。

(2) 溶解性

希硫酸に溶けにくく(25℃で0.14%)、水又はエタノール(95)にほとんど溶けない(0.01%以下)。

酸に溶解してフマル酸を遊離する。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

280℃でも熔融しない。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a : pK_1=3.0, pK_2=4.4$

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光性なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 第一鉄塩の定性反応

本品に塩酸試液を加え加温し溶解後、ろ過する。ろ液は、第一鉄塩の定性反応を呈する。

(2) 紫外線による蛍光確認

本品に希塩酸を加え加熱、冷後、結晶をろ取し、乾燥後、レゾルシン及び硫酸を加え加熱、冷後、水酸化ナトリウム溶液にてアルカリ性とし、この液に紫外線(主波長365nm)を照射するとき、液は緑色の蛍光を発する。

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：522nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

	色調 剤形	形 状	本体コード 識別コード
フェルムカプセル 100mg	青色（キャップ） / 淡青色（ボディ） 硬カプセル剤（1号）		本体：  593 包装：  593
	内容物として、直径約 1mm の徐放性の茶褐色の顆粒を含む。		

(2) 製剤の物性

製剤均一性試験（質量偏差試験）	判定値：15.0%以下	試験結果：1.9%～3.5%
-----------------	-------------	----------------

(3) 識別コード

（「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照）

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中にフマル酸第一鉄 305.0mg (Fe⁺⁺ (鉄) として 100mg) を含有する。

(2) 添加物

添加目的	添加物
賦形剤	白糖, トウモロコシデンプン
コーティング剤	セラック, タルク, ポビドン, ステアリン酸
カプセル本体	ゼラチン, 酸化チタン, 青色 1 号

(3) その他

該当記載事項なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	結果
2～8℃, 40%RH 遮光下	PTP	27 ヶ月	変化なし
室温* 遮光下	PTP	27 ヶ月	変化なし
25℃, 80%RH 遮光下	PTP	12 ヶ月	12 ヶ月目に極僅かなカプセルの収縮と 溶出率の規格内での増加傾向がみられた。

* : 8～34℃, 29～100%RH

試験項目：外観, 溶出試験, 定量等

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出規格

フェルムカプセル 100mg は、日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたフマル酸第一鉄徐放カプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。)

溶出規格

表示量*	規定時間	溶出率
100mg	6 時間	10～40%
	10 時間	30～60%
	24 時間	60%以上

*鉄として

(2) 溶出試験²⁾

試験条件

試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水

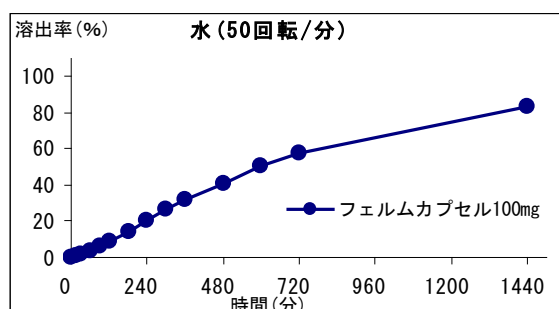
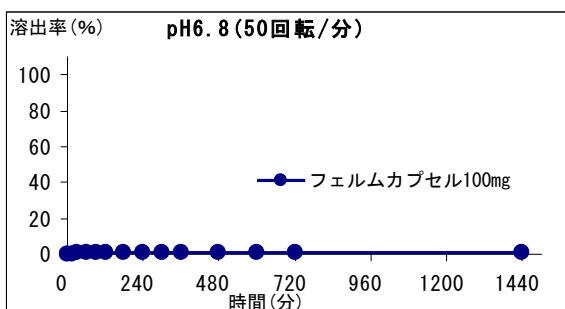
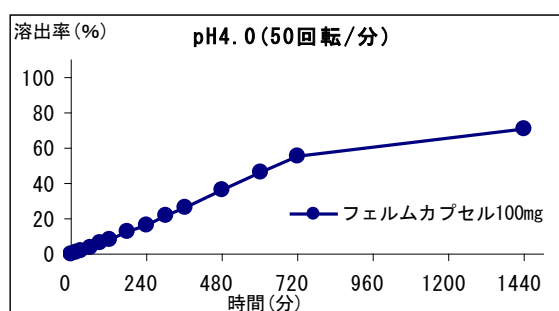
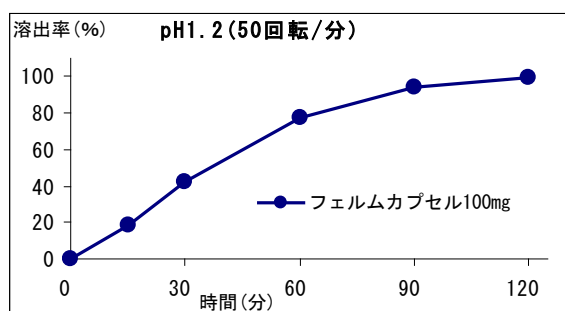
回転数：50回転/分

<判定>

- ・ pH1.2 (50回転/分) の条件では、120分以内に平均80%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50回転/分) の条件では、1440分以内に平均80%以上溶出しなかった。
- ・ pH6.8 (50回転/分) の条件では、1440分以内に平均80%以上溶出しなかった。
- ・ 水 (50回転/分) の条件では、1440分以内に平均80%以上溶出した。

フェルムカプセル 100mg は品質再評価における「フマル酸第一鉄 徐放性カプセル剤 305mg」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=12)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 第一鉄塩の確認〔日局第一鉄塩の定性反応による〕

- 1) ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム試液による呈色反応
- 2) 水酸化ナトリウム試液による沈殿反応
- 3) 1,10-フェナントロリン-水和物のエタノール(95)溶液(1→50)による呈色反応

(2) フマル酸の確認

- 1) 加熱すると昇華する
- 2) レソルシノール及び硫酸添加・加熱後のアルカリ化による蛍光反応
- 3) 熱時臭素試液による呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)液による滴定

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

鉄欠乏性貧血

2. 用法及び用量

通常成人は1日1回1カプセルを経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果³⁾

鉄欠乏性貧血に対する効果

内科的鉄欠乏性貧血患者31名, 外科的手術後及び出血性患者で貧血の認められた12名の計43名に本剤を1日1カプセル4週間投与して以下の結果を得た。

	投与前	2週間後	4週間後
血色素 (g/dL)	10.64±1.43	10.95±1.29 (+2.9%)	12.36±2.01 (+16.2%)
赤血球 (×10 ⁴ /cm ²)	378.16±47.32	394.09±50.72 (+4.2%)	405.98±6.09 (+7.3%)
ヘマトクリット値 (%)	34.14±3.37	36.05±3.60 (+5.6%)	38.26±4.94 (+12.1%)

() 内は上昇率

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験⁴⁾

徐放性フマル酸第一鉄カプセルの鉄欠乏性貧血に対する有用性の検討

鉄欠乏性貧血患者389例を対象に, 本剤の1日1回投与による臨床的有用性を評価した。対象患者を3グループに分け, プラセボ, 非徐放性フマル酸第一鉄及び徐放性硫酸第一鉄製剤を各対照薬として2剤間の群間比較(二重盲検試験)を実施した。その結果, 本剤の有用性が確認された。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群

硫酸第一鉄

クエン酸第一鉄

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

十二指腸と空腸上部から吸収された鉄はトランスフェリンと結合し運搬される。

トランスフェリン結合鉄は骨髄で赤芽球に取り込まれ、ヘム合成に使用される。

摂取された鉄の一部はアポフェリチンと結合しフェリチン（鉄貯蔵タンパク）となり、貯蔵される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 貯蔵鉄量の補充と造血作用³⁾

フマル酸第一鉄は鉄欠乏性貧血、低色素性貧血等に対し血色素量の増加（4週間で血液100mL当たり約2g）及びヘマトクリット値の上昇（2週間で5%以上、4週間で10%以上）を来す。一般に血色素量増加は投与1週間後に著明にあらわれ、特に投与前値の低いものほどその増加は顕著である。

2) 徐放性フマル酸第一鉄の胃障害に対する作用⁶⁾

家兎を48時間水だけ与えて絶食させ、これに徐放性フマル酸第一鉄製剤（フェルム・カプセル）及び非徐放性フマル酸第一鉄等の他の鉄剤を投与し、胃障害をそれぞれ胃損傷指数及び胃潰瘍指数として検討した結果、本剤は対照薬剤に比較して損傷指数、潰瘍指数ともに有意に低く、明らかに徐放性効果による胃障害の軽減が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

定められていない。

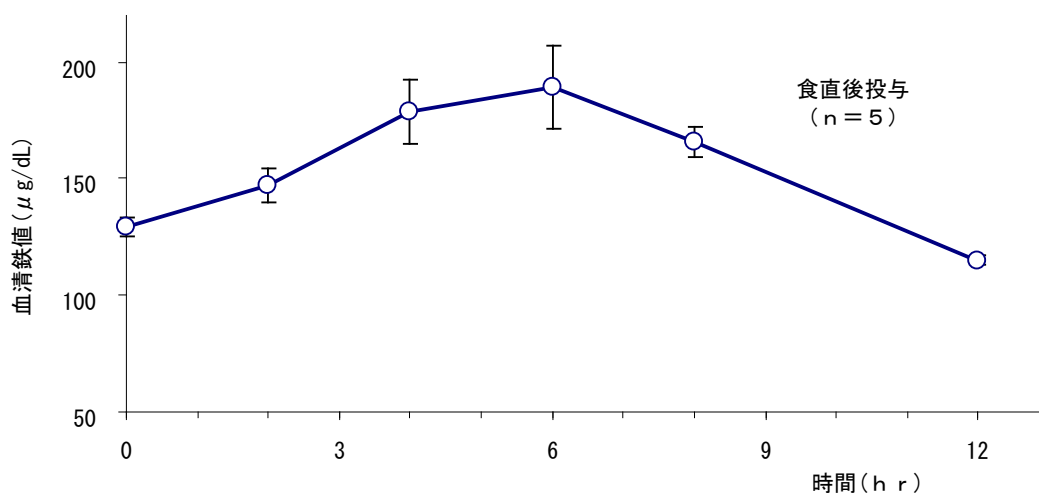
血清鉄正常値（男性：60～200 $\mu\text{g/dL}$ ，女性：50～160 $\mu\text{g/dL}$ ）が治療上必要な血中濃度と考えられる。⁵⁾

(2) 最高血中濃度到達時間⁷⁾

4～6 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁷⁾

健康成人男子 5 名（平均血清フェリチン 138ng/mL）にフェルムカプセル 100mg 1 カプセル食直後投与した時，血清鉄値は徐々に上昇し，4～6 時間後最高濃度に達し，12 時間後ほぼ投与前値に復した。



フェルムカプセル 100mg 投与後の血清鉄値の推移

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

（「VIII - 7. 相互作用」の項参照）

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率⁸⁾

血液中の鉄はトランスフェリン（血漿タンパク）と結合して存在する。

3. 吸収⁸⁾

鉄吸収：体内の鉄欠乏時には消化管での鉄吸収は増加し，鉄過剰時には消化管からの鉄吸収が抑制される。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

<参考>⁹⁾

雌羊（ロシア産；8匹）に⁵⁹Feを静脈内投与及び経口投与し，鉄の乳汁中移行を調べた。

両投与経路とも鉄は容易に乳汁中に移行し，静脈内投与時の母乳中铁濃度は8～12時間でピークに達し，血漿中濃度と同様であった。

経口投与した場合，吸収量の約0.3%が乳汁中に移行し，母乳中濃度のピークは6～8日後にみられ，初乳の濃度が高かった。

母乳中铁は容易に乳児に吸収され赤血球に入った。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性⁵⁾

鉄の分布：体重70kgの成人の体内鉄プールは3.5gで，その2/3の約2.5gはヘム鉄（うち2.3gはヘモグロビン鉄，0.14gがミオグロビン鉄）であり，1/3の約1gが貯蔵鉄であり，そのうち0.5gずつがフェリチンとヘモジデリンに含まれている。前者はFe³⁺がアポフェリチンに結合したものであり，後者の顆粒は変性したフェリチンに脂質，多糖類，タンパク，銅，Caなどが結合したものである。

血液中の鉄はトランスフェリンに結合して運搬されるが，その総量は約4mgにすぎない。

5. 代謝⁵⁾

鉄の代謝：食事中的鉄のうち約 5～10%にあたる 0.6～1.5mg が，毎日十二指腸と空腸上部から吸収される。ヘム鉄はそのまま， Fe^{3+} は Fe^{2+} に還元されて吸収され，上皮細胞内で Fe^{3+} に変換されトランスフェリン（以下 Tf）と結合して血中に出る。成人では 1 日 0.5～1.5mg（平均 1mg）が便，汗，尿中に失われ，吸収量とほぼバランスを保っている。

Tf 結合鉄は骨髄で赤芽球表面の Tf レセプターと結合して，主にエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれ，鉄は Tf と離れてヘム合成に使われ，Tf は細胞を出て再利用される。摂取された鉄の一部はアポフェリチンと結合し，赤芽球の成熟後に細胞を離れる。

一方，末梢赤血球は 120 日の寿命で崩壊していくから，血液量 5,000mL の成人では，毎日約 50mL の血液中の赤血球が主に網内系のマクロファージによって壊され，放出される約 25mg の鉄は貯蔵鉄となり，やがて Tf と結合して骨髄の赤芽球に運ばれ，造血に再利用される。

成人女性の場合，月経の出血による鉄喪失量は月平均血液 45mL であり，1 日 1.5mL（鉄として 0.75mg）が上記男性の代謝量に加わる。また，成長期（乳幼児期，思春期など），妊・分娩（この全期間中の総喪失量約 1g）時にはさらに余分な鉄需要が生ずる。

（1）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

（5）活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

（1）排泄部位及び経路

該当資料なし

（2）排泄率

該当資料なし

（3）排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

鉄欠乏状態にない患者〔鉄過剰症となる。〕

<解説>

鉄代謝は閉鎖系であり，成人では1日0.5～1.5mg（平均1mg）が便，汗，尿中に失われ，食物中より約1mgの鉄を吸収することによりバランスを保っている。従って鉄欠乏状態にない患者に本剤を投与した場合，鉄過剰症に陥る可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

（1）消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患のある患者〔消化管粘膜を刺激し，潰瘍や炎症を増悪するおそれがある。〕

（2）発作性夜間血色素尿症の患者〔溶血を誘発するおそれがある。〕

<解説>

（1）潰瘍性大腸炎や限局性腸炎の機序は不明であるが，鉄剤を内服すると症状の悪化をみることがある。腸管粘膜の虚血により，酸素ラジカルや過酸化水素の産生が亢進し，粘膜障害性の強い・OH（ヒドロキシラジカル）を産生すると考えられる。経口的に投与された鉄イオンがこの反応を促進し，潰瘍性大腸炎の症状発現を誘発した可能性があるとする報告がある。^{10, 11)}

（2）発作性夜間血色素尿症は尿中への鉄喪失に由来する鉄欠乏性貧血の合併などに対する鉄投与も考慮されている。ただし，本症患者における補体感受性赤血球の産生クローンが大きい場合，鉄補充や造血刺激のための薬物療法は易溶血クローンが増し，かえって溶血発作を誘発することになる可能性がある。¹²⁾

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤投与中は，適宜血液検査を実施し，過量投与にならないよう注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 セフジニル ニューキノロン系抗菌剤	同時に服用することを避ける。	キレートを形成し、相互に薬剤の吸収が阻害される。
甲状腺ホルモン製剤		難溶性の複合体を形成し、相互に薬剤の吸収が阻害される。
制酸剤		制酸剤が消化管の pH を上昇させ、また、不溶性の塩を形成することにより本剤の吸収を阻害する。
タンニン酸を含有するもの (濃い緑茶、コーヒー等)		不溶性の塩を形成し、本剤の吸収を阻害することがある。

<解説>

- (1) テトラサイクリン系抗生物質：テトラサイクリン系抗生物質は 2 価陽イオンとキレートを形成する。第一鉄イオンは難溶性のキレートを形成し、フェルムカプセル 100mg、テトラサイクリン系抗生物質とも吸収が阻害され作用が減弱される。^{13~16)}
- (2) セフジニル：鉄剤（硫酸鉄）とセフジニル（セフェム系抗生物質）との併用により、セフジニルの吸収が阻害され、効果が減弱するとの研究報告に基づき、追加記載した（1994 年 6 月厚生省薬務局安全課事務連絡）。相互作用の機序として、セフジニルと鉄剤がキレートを形成し、これが腸管からの吸収を阻害するものと考えられている。^{17, 18)}
- (3) ニューキノロン系抗菌剤：硫酸鉄製剤とノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン等との併用により、これら薬剤の吸収が阻害されとの報告がある。^{19~23)}
- (4) 甲状腺ホルモン製剤：硫酸鉄製剤と甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシン）を併用すると、甲状腺ホルモン製剤の効果が低下するとの報告がある。²⁴⁾
- (5) 制酸剤：制酸剤の併用により消化管の pH が上昇し、鉄が吸収されやすい二価鉄へ還元されるのを防ぐことから鉄吸収を抑制すると考えられている。一方、水酸化アルミニウムゲル、アルサルミン、SM 散、メサフィリンを併用しても鉄吸収は抑制されず、水酸化アルミニウムゲルではむしろ吸収を増加するという報告もある。^{25, 26)}
- (6) タンニン酸を含有するもの：タンニン酸が鉄と不溶性塩を形成し鉄の吸収が阻害されるという実験結果がある。一方、臨床で用いられる鉄剤は徐放性で 1 日 100~200mg という大量に服用されるため、女性や貧血患者のように体内の鉄が不足し、鉄吸収率の亢進した状況下ではお茶などのタンニン含有飲料を摂取した場合でも、タンニン酸と未反応の鉄が効率よく吸収され、水だけで服用した場合と変わらない鉄吸収率を示すという臨床報告もある。^{27~30)}

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例数 2,184 例中 74 例 (3.39%) 91 件の副作用が報告されている。主な副作用は嘔気・悪心 29 件 (1.33%)、腹痛 (上腹部痛, 胃痛, 胃不快感, 胃重感を含む) 18 件 (0.82%)、嘔吐 10 件 (0.46%)、食欲不振 9 件 (0.41%) などである。(承認時から 1982 年 4 月までの集計)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当記載事項なし

(3) その他の副作用

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気・嘔吐, 食欲不振, 胃・腹痛, 下痢, 便秘等	上腹部不快感	
過敏症 ^{注)}		そう痒感	発疹等
その他	心窩部痛		

注) このような場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	承認時以降の累計	合計
調査症例数①	250	1,934	2,184
副作用発現症例数②	20	54	74
副作用発現件数	24	67	91
副作用発現症例率 (②/①×100) (%)	8.00	2.79	3.39

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
消化器系	21 (8.40)	63 (3.26)	84 (3.85)
嘔吐	3 (1.20)	7 (0.36)	10 (0.46)
嘔気 (悪心)	3 (1.20)	26 (1.34)	29 (1.33)
胃痛	4 (1.60)	1 (0.05)	5 (0.23)
上腹部痛	1 (0.40)	1 (0.05)	2 (0.09)
胃重感	—	3 (0.16)	3 (0.14)
胃障害	1 (0.40)	—	1 (0.05)
胸やけ	1 (0.40)	3 (0.16)	4 (0.18)
食欲不振	4 (1.60)	5 (0.26)	9 (0.41)
胃不快感	2 (0.80)	3 (0.31)	8 (0.37)
上腹部不快感	—	1 (0.05)	1 (0.05)
下痢気味	1 (0.40)	5 (0.26)	6 (0.27)
便秘	1 (0.40)	3 (0.16)	4 (0.18)
腹部膨満感	—	2 (0.10)	2 (0.09)
その他	3 (1.20)	4 (0.21)	7 (0.32)
心窩部痛	2 (0.80)	1 (0.05)	3 (0.14)
そう痒感	1 (0.40)	1 (0.05)	2 (0.09)
頭痛	—	1 (0.05)	1 (0.05)
口腔不快口唇炎	—	1 (0.05)	1 (0.05)

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用：そう痒感，発疹等の過敏症が現れることがあるので，発現した場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量に留意すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

該当記載事項なし

11. 小児等への投与

該当記載事項なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

潜血反応で偽陽性となることがある。

<解説>

鉄剤全般の注意。グアヤック法，オルトトリジン法などペルオキシダーゼ様作用を応用した方法では検査前3日間の鉄剤の服用中止は必須条件であるが，免疫学的方法ではこれが不要とされている。

13. 過量投与

(1) **症状：**主な症状は胃粘膜刺激による悪心，嘔吐，腹痛，血性下痢，吐血等の消化器症状である。また，頻脈，血圧低下，チアノーゼ等がみられる。重症の場合は，昏睡，ショック，肝壊死，肝不全に至ることがある。

本剤は徐放性のため症状が持続することがある。

(2) **処置：**服用初期には催吐，胃洗浄が有効である。その他に下剤，鉄排泄剤（デフェロキサミン）等の投与を行う。血圧低下や循環虚脱があらわれた場合には，昇圧剤，輸液等による対症療法を行う。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

(1) 本剤は徐放性製剤であり，また，本剤の成分が口腔内（歯，舌等）に付着することがあるので，カプセルの内容物を砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのままかまずに服用するように指導すること。

(2) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

- (1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。
- (2) 動物実験において、大量のアロプリノールの併用で肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。

<解説>

- (1) これは吸収されない鉄によるもので無害である。ただし、消化管出血による黒色タール便とは区別すること。
- (2) 動物実験において、鉄剤とアロプリノールの併用投与で肝の鉄貯蔵量が増加するとの報告 (Powell, 1966) がある。

なお、相互作用の成書 (Stockley, I.H.編) では「いくつかの国では動物実験の結果よりアロプリノールの製造会社は相互作用を問題にしているが、たとえ併用する場合でも特別な注意は必要ない」旨の記載がされている。^{31, 32)}

16. その他

該当記載事項なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

LD50 (mg Fe⁺⁺/kg)

		経口	皮下	腹腔内
dd 系 マウス	♂	680	410	250
	♀	720	400	210
Wistar 系 マウス	♂	3,850	595	185
	♀	4,000	500	208

中毒症状は、マウス、ラットともに差異はみられず、行動不活発、呼吸促進、流涙などが認められた。

死亡例の剖検では胃壁に薬剤の沈着、肺のうっ血、腹水が主な所見であった。

(2) 反復投与毒性試験³⁴⁾、³⁵⁾

長期毒性試験：

Wistar 系ラットに 40mg Fe⁺⁺/kg/day, 125mg Fe⁺⁺/kg/day, 400mg Fe⁺⁺/kg/day, 3 ヶ月間経口投与した結果、最大無作用量は 125mg Fe⁺⁺/kg/day であると推定された。これは臨床常用量の約 60 倍に相当する量である。

また、各臓器の組織学的検査を行った結果、各臓器に特記すべき病理学的変化は見出されなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	フェルムカプセル 100mg	なし
有効成分	フマル酸第一鉄	なし

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（2年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

（3）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 カプセル（10 カプセル×10；PTP）

500 カプセル（10 カプセル×50；PTP）

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン，アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：硫酸鉄，クエン酸第一鉄ナトリウム

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
フェルムカプセル 100mg	2009 年 7 月 1 日	22100AMX01639000

旧販売名	承認年月日	承認番号
フェルム・カプセル	1978 年 5 月 12 日	(53AM 輸) 82

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
フェルムカプセル 100mg	2009 年 9 月 25 日

旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置
フェルム・カプセル	1979 年 4 月 19 日	2010 年 6 月 30 日迄

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9 桁) コード
フェルムカプセル 100mg	3222010N2022	620729301	107293803

17. 保険給付上の注意

特になし

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 山梨政行：新薬と臨床 25 (11) , 1963-1966, 1976
- 4) 山田外春ほか：新薬と臨床 26 (3) , 497-515, 1977
- 5) 臨床検査法提要 第 31 版 金原出版 , 599-603, 1998
- 6) 高橋順一ほか：新薬と臨床 25 (12) , 2137-2144, 1976
- 7) 石橋丸應ほか：薬局 38 (11) , 1647, 1987
- 8) 鳥本悦宏ほか：CURRENT THERAPY 18 (5) , 879-883, 2000
- 9) 菅原和信ほか：薬剤の母乳への移行 南山堂, 214-215, 1984
- 1 0) 野村武彦：CURRENT THERAPY 1 (1) , 93, 1983
- 1 1) 河井昌彦：住友病医誌 19, 179, 1992
- 1 2) 八幡義人：医学と薬学 26 (3) , 465, 1991
- 1 3) Heinrich,H.C.et al. : Naturwissen-schaften, 60, 524, 1973
- 1 4) Greenberger,N.J. : Ann.Intern.Med., 74, 792, 1971
- 1 5) Neuvonen,P.J.et al. : BMJ, 4, 532, 1970
- 1 6) Neuvonen,P.J.et al. : Clin.Pharmacol., 7, 357, 1974
- 1 7) Ueno,K.et al. : Pharmacology and Therapeutics, 54 (5) , 473, 1993
- 1 8) 新岡琢也ほか：臨床薬理 26, 145, 1995
- 1 9) Polk,R.E.et al. : Antimicrobial Agents Chemother., 33 (11) , 1841, 1989
- 2 0) Kara,M.et al. : Br.J.Clin.Pharmac., 31, 257, 1991
- 2 1) Campbell,N.R.C.et al. : Br.J.Clin.Pharmac., 33, 115, 1992
- 2 2) 金光敬二ほか：Chemotherapy, 42 (1) , 6, 1994
- 2 3) 柴孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 44 (3) , 180, 1996
- 2 4) Campbell,N.R.C.et al.:Ann.Intern.Med., 117, 1010, 1992
- 2 5) Hall,G.J.L.et al. : Med.J.Aust., 2, 95, 1969
- 2 6) O'Neil-Cutting et al.,JAMA, 255, 1468, 1986
- 2 7) 渡辺晃伸：内科 21, 149, 1968
- 2 8) 石橋丸應：病院薬学 13, 88, 1987
- 2 9) 原田契一：日本薬剤師会雑誌 38, 1145, 1986
- 3 0) 石橋丸應ほか：薬局 39, 245, 1988
- 3 1) Powell,L.W. : Am.Rheum.Dis, 25, 697, 1966
- 3 2) Stockley,I.H. : Drug Interaction(5th ed.), p769, 1999
- 3 3) 平林真樹ほか：新薬と臨床 25 (10) , 1757, 1976
- 3 4) 平林真樹ほか：新薬と臨床 25 (10) , 1765, 1976
- 3 5) 倉田自章ほか：新薬と臨床 25 (10) , 1777, 1976

2. その他の参考文献

なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

Ferrum Hausmann S.R.Capsules [Vifor (International) 社 (スイス)]

スイスをはじめ、ドイツ、タイ、ベルギー、インドネシアなど世界 10 数カ国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし