

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

鉄欠乏性貧血治療剤

カルボキシマルトース第二鉄注射液

**フェインジェクト<sup>®</sup> 静注 500mg**

**Ferinject<sup>®</sup> solution for injection/infusion 500mg**

剤形	注射液（静脈内注射又は点滴静脈内注射）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（10mL）中にカルボキシマルトース第二鉄を鉄として500mg含有する
一般名	和名：カルボキシマルトース第二鉄（JAN） 洋名：Ferric carboxymaltose（JAN, INN, USAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 販売開始年月日：2020年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 TEL(03)3661-0277 FAX(03)3663-2352 受付時間 9：00～17：50（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.zeria.co.jp/">https://www.zeria.co.jp/</a>

本IFは2021年7月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。

I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	13

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	22
5. 分布	22
6. 代謝	23
7. 排泄	24

8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	24
11. その他	24

## 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	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
7. 相互作用	27
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	32

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
9. 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	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38

## XI. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	41

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	45

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	48
2. その他の関連資料	48

## 略語表

略語	省略していない表現	略語の内容
A <sub>e</sub>	cumulative urinary excretion of compound	累積尿中排泄量
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
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
CL <sub>ren</sub>	Renal Clearance	腎クリアランス
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	ヒトether-a-go-go関連遺伝子
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
T <sub>1/2</sub>	Elimination half-life at terminal phase	消失半減期
%A <sub>e</sub>	percentage of cumulative amount of drug excreted in urine	累積尿中排泄率



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

貧血とは、末梢血中のヘモグロビン濃度が低下した状態である。鉄欠乏性貧血はその中でも、鉄の欠乏によりヘモグロビン産生が低下して起こる貧血である。

鉄欠乏性貧血は世界で最も頻度の高い貧血である<sup>1)</sup>。鉄欠乏性貧血の原因として最も多いのは女性の性器出血（31.6%）であり、次いで女性の消化管出血（10.3%）、男性の消化管出血（6.5%）が高い割合を占めるとされている<sup>2)</sup>。

鉄欠乏性貧血は鉄剤の投与により治療でき<sup>3)</sup>、一般的に経口鉄剤での治療から開始される。静注鉄剤の適用は、「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版」において、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される<sup>3)</sup>。

静注鉄剤は、鉄過剰に陥らないよう、できるだけ短期間で計算された総投与鉄量を投与し、必要量に達すれば治療を打ち切ることが望ましいとされている<sup>3)</sup>。

本剤（カルボキシマルトース第二鉄）は、1回あたり鉄として500mgの投与を可能としたデキストラン非含有の静注鉄剤であり、週1回1～3回の投与で治療が終了することで、患者負担の軽減が期待される。

本剤はビフォーファーマ社により「鉄欠乏症」を対象に開発された。2007年に英国、ドイツ、スイス、2010年にフランスで「鉄欠乏症」として承認され、2013年に米国で「鉄欠乏性貧血」として承認された。2021年6月現在、世界84カ国で承認されている。

国内では、ゼリア新薬工業株式会社が臨床試験を実施し、2019年3月に「鉄欠乏性貧血」を効能・効果として製造販売承認を取得し、2020年9月に発売した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・ 経口鉄剤の投与が困難又は不適当な鉄欠乏性貧血患者を対象として、鉄として500mgを週1回投与する静注鉄剤である。

(10 ページ参照)

- ・ 国内第Ⅲ相試験（検証的試験）において、本剤は投与開始後12週時までのヘモグロビン最大変化量について、含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された。

(14, 15 ページ参照)

- ・ 投与開始前のヘモグロビン値及び体重から総投与鉄量（500mg、1,000mg又は1,500mg）を決定した。

(11 ページ参照)

- ・ 重大な副作用として過敏症が報告されている。主な副作用として血中リン減少（20.1%）、頭痛（4.3%）などが報告されている。添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(15, 17, 28, 30 ページ参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- ・ 本剤は水和された酸化第二鉄とデキストラン非含有カルボキシマルトースとの複合体である。

(3, 4 ページ参照)

- ・ 本剤を希釈しないで使用する場合、5分以上かけて緩徐に静注すること。本剤を希釈して使用する場合は、6分以上かけて点滴静注すること。希釈する場合は、1バイアルあたり100mLの生理食塩液で用時希釈し、生理食塩液以外の輸液は使用しないこと。

(11, 32 ページ参照)

## I. 概要に関する項目

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（過量投与防止についての適正使用のお知らせ） （「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和2年8月25日 保医発0825第1号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

(2020年9月1日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
過敏症	鉄過剰症 肝機能障害の悪化 低リン血症	妊婦での使用経験 体重25kg以上35kg未満の患者での使用経験
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（過量投与防止についての適正使用のお知らせ）の作成と提供



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

フェインジェクト®静注 500mg

(2) 洋名

Ferinject® solution for injection/infusion 500mg

(3) 名称の由来

鉄：Fer

注射：Inject

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カルボキシマルトース第二鉄（JAN）

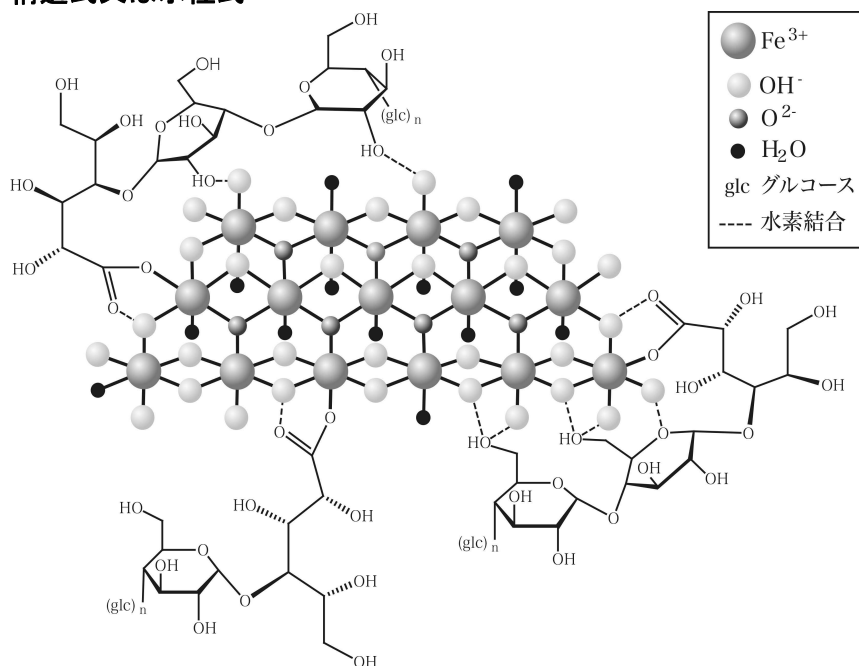
(2) 洋名（命名法）

Ferric carboxymaltose（JAN, INN, USAN）

(3) ステム（stem）

不明

### 3. 構造式又は示性式



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{Fe}_w([\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_a\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_x(\text{OH})_y\text{O}_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$

分子量：130,000～200,000

### 5. 化学名（命名法）又は本質

水和された酸化第二鉄とポリ[D-グルコピラノシル(1→4)]-D-グルコン酸との複合体  
Poly[D-glucoopyranosyl(1→4)]-D-gluconic acid complex of hydrated iron(III) oxide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究コード：VIT-45

国内開発コード：Z-213

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

褐色の無晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水への溶解性：水に「溶けやすい」であった。

エタノールへの溶解性：エタノール（99.9）に対する溶解性は 2mg/L（室温）であった。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：181～184℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

オクタノール/水分配係数は 0.11 以下である。

(7) その他の主な示性値

等電点：等電点（pI）を等電点電気泳動により測定した結果、pI は 6.1～7.4 であった。

浸透圧：5%鉄溶液での浸透圧は 286～366mOsm/L であった。

pH：5%鉄溶液の pH は約 5.7 である。

結晶多形：赤金鉱（ $\beta$ -FeOOH）以外の結晶構造を認めない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>4)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃±2℃/ 60%RH±5%RH	ポリエチレン袋	36ヵ月	乾燥減量値が増加したが、全ての項目で規格に適合した。
加速試験	40℃±2℃/ 75%RH±5%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	乾燥減量値及び分子量が増加したが、全ての項目で規格に適合した。
苛酷試験	50℃±2℃/ 75%RH±5%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	分子量が増加したが、全ての項目で規格に適合した。
	60℃±2℃/ 75%RH±5%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	6ヵ月保存した時点で分子量が増加し、規格外となった。その他の項目はすべて規格に適合した。
光安定性試験	120万lux・hr以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	ガラスシャーレ （開放）	—	全ての項目で規格に適合した。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

近赤外吸収スペクトルにより確認する。

判定：得られた解析データをリファレンスライブラリのデータと比較するとき、カルボキシマルトース第二鉄と一致する。

##### 定量法

鉄：滴定終点検出法

デキストリン：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（静注又は点滴静注ができ、点滴静注の場合は生理食塩液で用時希釈する。）

#### (2) 製剤の外観及び性状

性状：暗褐色の不透明な液

#### (3) 識別コード

該当資料なし

#### (4) 製剤の物性

pH：5.0～7.0

浸透圧比：1.0～1.3（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）：1 バイアル（10mL）中にカルボキシマルトース第二鉄を鉄として 500mg 含有する  
添加剤：pH 調整剤（水酸化ナトリウム、塩酸）

※本剤は、1 バイアルから確実に 10mL を抜き取ることができるように過量充填している。

#### (2) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当資料なし

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

鉄（Ⅱ）

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>5)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/65%RH	ブロモブチル製ゴム栓付き ガラスバイアル	36ヵ月	全ての項目で規格に適合した。
加速試験	40°C/75%RH	ブロモブチル製ゴム栓付き ガラスバイアル	6ヵ月	全ての項目で規格に適合した。
光安定性試験	120万lux・hr以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	ブロモブチル製ゴム栓付き ガラスバイアル	—	全ての項目で規格に適合した。
温度（冷蔵）に 対する安定性	5°C	ブロモブチル製ゴム栓付き ガラスバイアル	36ヵ月	全ての項目で規格に適合した。

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（含量）

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

#### 調製法

本剤は、希釈しない場合は静脈注射、希釈する場合は点滴静脈注射することができる。

希釈方法：他の薬剤と配合しないこと。希釈する場合は、1バイアルあたり100mLの生理食塩液で用時希釈し、生理食塩液以外の輸液は使用しないこと。鉄として2mg/mL未満に希釈してはならない。未使用分は廃棄し、分割使用は避けること。

#### 希釈後の安定性<sup>6)</sup>

本剤を生理食塩液で希釈し、ポリエチレン袋及びガラス瓶との適合性を試験した結果、25°C、72時間において化学的な変化を認めなかった。

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10mL×1 バイアル、10mL×5 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブロモブチルゴム

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

鉄欠乏性貧血

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適當な場合に限り使用すること。

(解説)

鉄剤には「経口鉄剤」と「静注鉄剤」があり、国内の治療指針<sup>3)</sup>では、一般的に経口鉄剤の投与から始めることが推奨されている。経口鉄剤の投与が困難又は不適當な場合に限り本剤を使用して頂くよう、「効能又は効果に関連する注意」に記載した。

<経口鉄剤の投与が困難又は不適當な場合<sup>3)</sup>>

- 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は間に合わない
- 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

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人に鉄として1回あたり500mgを週1回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として1,500mgとする。

(解説)

静注の場合の投与速度：本剤を希釈しないで使用する場合は、5分以上かけて緩徐に静注すること。

点滴静注の場合の投与速度：本剤を希釈して使用する場合は、6分以上かけて点滴静注すること。

希釈方法：他の薬剤と配合しないこと。希釈する場合は、1バイアルあたり100mLの生理食塩液で用時希釈し、生理食塩液以外の輸液は使用しないこと。鉄として2mg/mL未満に希釈してはならない。未使用分は廃棄し、分割使用は避けること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 総投与鉄量の設定根拠

欧州では本剤の最大投与量は鉄として2,000mgとして承認され、米国では本剤の鉄としての最大投与量は1,500mgとして承認されている。国内における本剤の国内第Ⅲ相試験（検証的試験及び一般臨床試験）の鉄としての投与量は、米国での承認用法・用量を参考に1,500mgとした。

##### 1回投与鉄量

本剤の1回あたりの鉄投与量について、日本人鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第Ⅰb相試験において、本剤を鉄として100mg～1,000mgを単回静脈内投与後に認められた有害事象は、1,000mg群を含め全ての投与群でいずれも非重篤かつ一過性であり、1,000mgまで許容可能と考えた。国内における本剤の国内第Ⅲ相試験（検証的試験及び一般臨床試験）では、投与回数の調整のみにより500～1,500mg（投与回数1～3回）を投与できるよう、1回あたりの本剤の鉄投与量は500mgのみとした。



**国内第 I b 相試験の概要<sup>7)</sup>**

対象	18歳以上 65歳未満で体重 40kg 以上（1,000mg 群は 50kg 以上）の日本人鉄欠乏性貧血患者 24 例（各群 6 例）
方法	100mg 群、500mg 群、800mg 群及び 1,000mg 群の 4 群から成る 4 用量漸増試験であり、100mg 群から投与を開始し、当該用量の安全性及び忍容性が確認された後、新たな患者を対象に次投与群の投与を開始した。
結果	1 回投与鉄量として 100mg、500mg、800mg 及び 1,000mg を投与した時、800mg 群及び 1,000mg 群では発熱や頭痛の有害事象が発現したものの、いずれも非重篤かつ一過性であることから 1 回投与鉄量として 1,000mg までの投与は容認できると考えた。

**投与頻度**

海外の用法・用量を参考に、また日本人鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 I b 相試験における血清鉄濃度の推移も踏まえ、週 1 回とした。

**4. 用法及び用量に関連する注意**

**7. 用法及び用量に関連する注意**

7.1 本剤の投与に際しては、以下を参考に、過量投与にならないよう、総投与量（投与回数）に注意すること。なお、本剤の投与は週 1 回、1 回あたり鉄として 500mg（1 パイアル）とする。

本剤の鉄としての総投与量（投与回数）

		体重		
		25kg 以上 35kg 未満	35kg 以上 70kg 未満	70kg 以上
血中へモグロビン値	10.0g/dL 未満	500mg (500mg を 1 回投与)	1,500mg (週 1 回、1 回あたり 500mg を計 3 回投与)	1,500mg (週 1 回、1 回あたり 500mg を計 3 回投与)
	10.0g/dL 以上		1,000mg (週 1 回、1 回あたり 500mg を計 2 回投与)	

7.2 本剤を希釈しないで使用する場合は、5 分以上かけて緩徐に静注すること。本剤を希釈して使用する場合は、6 分以上かけて点滴静注すること。

7.3 35kg 未満の患者には点滴静注とすること。

7.4 血中へモグロビン値は本剤投与終了後 4 週程度まで上昇するため、再治療の必要性は、投与終了後 4 週以降を目安に血中へモグロビン値、血清フェリチン値、患者の状態等から、鉄過剰に留意して慎重に判断すること。[12.2、17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

7.1 本剤を投与する際、鉄過剰を避けるため総投与鉄量を算出する。投与前の血中へモグロビン値と患者の体重を元に投与する本剤の総投与量を算出し、投与量、投与回数を超えないように注意すること。

**総投与量**

本剤の「用法及び用量」は過量投与にならないように、「週 1 回、1 回あたり鉄として 500mg（1 パイアル）」とし、更に、1 治療あたりの上限を「鉄として 1,500mg」と設定している。

1 回に 2 パイアル以上を投与することや、他の静注鉄剤のような連日投与はできない。処方・投与する際には、十分に注意すること。



## V. 治療に関する項目

7.2 投与時間は、欧州で承認されている用法を参考に設定した。静注と点滴静注にて投与時間の設定が異なるため、注意すること。

投与方法	投与時間
静注	5分以上
点滴静注（生理食塩液で用時希釈）	6分以上

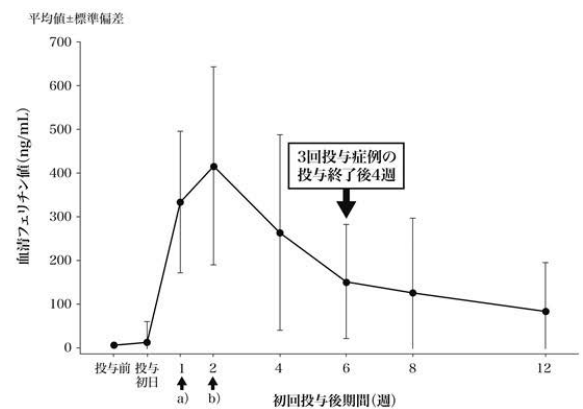
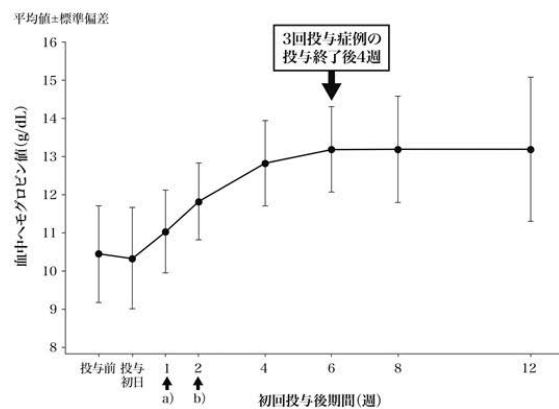
（希釈については「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

7.3 欧州で承認されている用量を参考に、35kg未満の患者は点滴静注のみの設定とした。また、体重が25kg未満の患者に、本剤1バイアル（鉄として500mg）を投与すると鉄過剰となる可能性がある。（過量投与については「VIII. 10. 過量投与」の項参照）

7.4 血中ヘモグロビン値は本剤投与終了後4週程度までは上昇傾向を示す。また、血清フェリチン値は本剤投与終了後4週程度までは、一過性に上昇し、高値を示し、貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性がある。以上の理由から、再治療の必要性を判断するには、本剤投与終了後4週以降を目安とした臨床検査結果、患者の状態等をもって、慎重に判断すること。

※国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験）

（本剤の初回投与日からの血中ヘモグロビン値、血清フェリチン値の推移）



投与開始12週までの血中ヘモグロビン値の推移<sup>⑧</sup>

投与開始12週までの血清フェリチン値の推移<sup>⑧</sup>

- a) 2回目の投与（総投与鉄量1,000mg及び1,500mgの被験者）  
 b) 3回目の投与（総投与鉄量1,500mgの被験者）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

資料区分	試験番号	試験の相	試験デザイン	目的	被験者数 (投与例)	対象患者
評価資料	Z213-01 <sup>7)</sup>	国内 I b	単回投与用量漸増法による単施設非盲検	安全性 忍容性 PK/PD	24	鉄欠乏性貧血患者
	Z213-02 <sup>9)</sup>	国内 III	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較	有効性 安全性	238 (本剤：119、 含糖酸化鉄：119)	過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者
	Z213-03 <sup>8)</sup>	国内 III	多施設共同非盲検非対照	安全性 有効性	39	消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者
参考資料	VIT-IV-CL-001 <sup>10)</sup>	海外 I / II	単施設非盲検単用量	鉄動態	6 (鉄欠乏性貧血：3、 腎性貧血：3)	鉄欠乏性貧血 または 腎性貧血患者
	VIRD-VIT-45-IM <sup>10)</sup>	海外 II	単施設非盲検単用量	鉄動態	4 (鉄欠乏性貧血：3、 腎性貧血：1)	鉄欠乏性貧血 または 腎性貧血患者
	VIT-IV-CL-02 <sup>11)</sup>	海外 I / II	無作為化単施設二重盲検プラセボ対照	PK/PD 安全性	32 (本剤：24、 プラセボ：8)	軽度鉄欠乏性貧血患者
	VIT-IV-CL-03 <sup>12)</sup>	海外 II	多施設共同非盲検非対照	PK/PD 安全性	46	中等度鉄欠乏性貧血患者

(2) 臨床薬理試験

「VII. 薬物動態に関する項目」参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（検証的試験）<sup>9)</sup>

目的：過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量を主要評価項目として、含糖酸化鉄に対する本剤の非劣性を検証する。

対象：18 歳以上 50 歳未満で体重 35kg 以上の過多月経を伴う日本人鉄欠乏性貧血患者 238 例  
（血中ヘモグロビン値：6.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満、血清フェリチン値：12ng/mL 未満）

#### 主な選択・除外基準

##### <選択基準>

- ・観察期における 2 回のスクリーニング検査で、平均血中ヘモグロビン値が 6.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満かつ 2 回の測定値の差が 1.0g/dL 未満
- ・1 回目のスクリーニング検査時の血清フェリチン値が 12ng/mL 未満
- ・1 回目のスクリーニング検査前 6 カ月間の各月経で連続して、以下の症状のいずれかを有している患者
  - ①経血の多い日のナプキン交換頻度（昼用ナプキン）が 1 時間以内
  - ②昼でも夜用ナプキンを使用する必要がある
  - ③タンポンのみでは経血を止められず、ナプキンとの併用が必要な日がある
  - ④月経初日から繰り返し凝血塊を認める

##### <除外基準>

- ・造血幹細胞異常、グロビン合成障害、赤血球破壊亢進、赤血球増殖障害、腎性貧血の患者
- ・鉄欠乏性貧血の主な原因が過多月経以外である患者
- ・経口鉄剤による治療を優先すべきと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
- ・血清リン 2.0mg/dL 未満
- ・1 回目のスクリーニング来院日から 2 回目のスクリーニング来院日までに月経を開始した患者
- ・1 回目のスクリーニング来院日前 4 週間（28 日間）以内に経口鉄剤（一般用医薬品を含む）を服用した患者
- ・1 回目のスクリーニング来院日前 8 週間（56 日間）以内に静注鉄剤、血液製剤、赤血球造血刺激因子（ESA）製剤、鉄キレート剤、骨髄抑制薬、黄体ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト・アンタゴニスト製剤又はエチステロン誘導体の投与を受けた患者
- ・投与開始日の体重が 35.0kg 未満の患者

投与方法：1 回投与鉄量として本剤群は 500mg を、含糖酸化鉄群は 80mg 又は 120mg を、治験薬投与前に選択した総投与鉄量（1,000mg 又は 1,500mg）に達するまで投与した。本剤群は緩徐に静注又は点滴静注し、含糖酸化鉄群は 2 分以上かけて徐々に静注した。

#### 本剤及び含糖酸化鉄の総投与鉄量

・観察期（投与開始前）の血中ヘモグロビン値が 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70kg 未満の場合	1,000mg
・観察期（投与開始前）の血中ヘモグロビン値が 6.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70kg 未満の場合 ・観察期（投与開始前）の血中ヘモグロビン値が 6.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70kg 以上の場合	1,500mg

主要評価項目：ベースラインから 12 週時までのヘモグロビン最大変化量

副次評価項目：ヘモグロビン値の推移、各評価時点のヘモグロビン変化量、有効割合、正常割合、鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の推移、投与割合、投与期間及び投与回数 等

安全性評価項目：有害事象、副作用、臨床検査値異常変動

解析計画：主要評価項目に対する主要解析では、ベースラインのヘモグロビン値及び体重を共変量とした共分散分析を行った。ヘモグロビン最大変化量の調整済み平均値の群間差（本剤群のヘモグロ

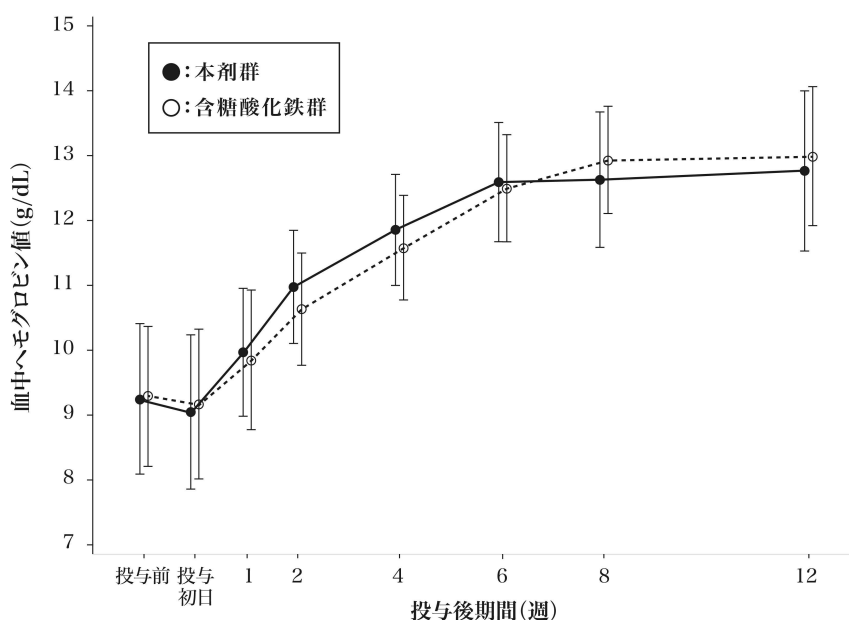
ビン最大変化量-含糖酸化鉄群のヘモグロビン最大変化量) の95%信頼区間の下限を求め、信頼区間の下限が非劣性の限界値である-1.0g/dL を上回っていた場合に、非劣性が検証されたとすることとした。

結果：投与開始12週後までの血中ヘモグロビン値の最大変化量(調整済み平均値)の群間差(本剤群 - 含糖酸化鉄群) [95%信頼区間] は-0.15g/dL [-0.35, 0.04] であり、本剤群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証された(非劣性限界値-1.0g/dL)。

#### 12週時までの血中ヘモグロビン値の最大変化量

	本剤群 (119例)	含糖酸化鉄群 (119例)
血中ヘモグロビン値の最大変化量の調整済み平均値 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	3.90g/dL [3.77, 4.04]	4.05g/dL [3.92, 4.19]
群間差 [95%信頼区間]	-0.15g/dL [-0.35, 0.04]	

a) 投与群を因子、ベースラインの血中ヘモグロビン値及び体重を共変量とした共分散分析  
平均値±標準偏差



投与開始12週後までの血中ヘモグロビン値の推移図

安全性：副作用の発現率は、本剤群 37.8% (45/119例)、含糖酸化鉄群 32.8% (39/119例) であった。本剤群での主な副作用は、血中リン減少 18.5% (22/119例)、頭痛 5.9% (7/119例) であった。死亡を含む重篤な副作用は両群ともに認められず、投与中止に至った副作用は、本剤群で発疹 1例、含糖酸化鉄群で血中リン減少 1例が認められた。

#### いずれかの群で2%以上に認められた副作用

	本剤群 (n=119)	含糖酸化鉄群 (n=119)
全副作用	45 (37.8)	39 (32.8)
血中リン減少	22 (18.5)	24 (20.2)
頭痛	7 (5.9)	2 (1.7)
月経過多	4 (3.4)	4 (3.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (3.4)	2 (1.7)
悪心	2 (1.7)	3 (2.5)

MedDRA/J ver.18.1  
発現例数 (発現割合%)

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### 一般使用成績調査（実施予定/調査計画案）

安全性検討事項	過敏症、鉄過剰症、肝機能障害の悪化、低リン血症、妊婦での使用経験、体重25kg以上35kg未満の患者での使用経験
試験の目的	鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式
目標症例数	1,000例（肝機能障害患者、35kg未満の患者、妊婦：各10例以上）
調査期間	2021年9月～2025年3月（登録期間：2021年9月～2024年12月）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"><li>患者背景（性別、年齢、体重、本剤の使用理由、合併症、妊娠の有無等）</li><li>投与開始時の肝機能、腎機能</li><li>本剤の投与状況（1回投与量、投与方法（静注/点滴静注）、投与回数等）</li><li>併用薬剤及び併用療法の状況（併用の有無、薬剤名、療法名、目的等）</li><li>有害事象（血清リン低下関連、鉄過剰関連、過敏症関連、その他：発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係）</li><li>臨床検査（ヘモグロビン、血清フェリチン、ALT、AST、血清リン等）</li><li>有効性（ヘモグロビン変化量、医師による総合評価）</li></ul>

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

### (7) その他

国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験）<sup>8)</sup>

目的：消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の投与開始後12週時までの安全性及び有効性を確認する。

対象：16歳以上で体重35kg以上の消化器障害に伴う日本人鉄欠乏性貧血患者 39例  
（血中ヘモグロビン値が、男性：6.0g/dL以上13.0g/dL未満、女性：6.0g/dL以上12.0g/dL未満、血清フェリチン値12ng/mL未満〈CRP値が基準値上限超の場合100ng/mL未満〉）

投与方法：本剤を1回投与鉄量として500mgを、1週間以上の投与間隔で、治験薬投与前に選択した総投与鉄量（1,000mg又は1,500mg）に達するまで緩徐に静注又は点滴静注した。

##### 本剤の総投与鉄量

・観察期（投与開始前）の血中ヘモグロビン値が10.0g/dL以上13.0g/dL未満（男性）又は10.0g/dL以上12.0g/dL未満（女性）かつ投与開始日の体重が70kg未満の場合	1,000mg
--	---------

<ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期（投与開始前）の血中ヘモグロビン値が 6.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満かつ投与開始日の体重が 70kg 未満の場合</li> <li>・観察期（投与開始前）の血中ヘモグロビン値が 6.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満（男性）又は 6.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満（女性）かつ投与開始日の体重が 70kg 以上の場合</li> </ul>	1,500mg
---	---------

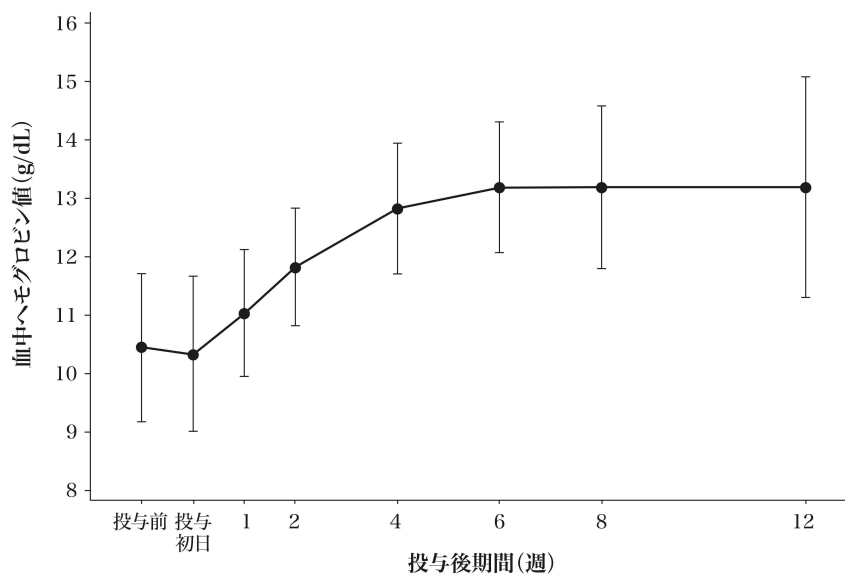
安全性評価項目：有害事象、副作用、臨床検査値異常変動

有効性評価項目：ベースラインから 12 週時までのヘモグロビン最大変化量、ヘモグロビン値の推移、有効割合、正常割合、鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の推移、投与割合、投与期間及び投与回数等

解析計画：解析対象とするすべてのデータについて、記述的な解析を行った。

結果：12 週時までのヘモグロビンの最大変化量の平均値 [95%信頼区間] は 3.31g/dL [2.89, 3.73] であった。

平均値±標準偏差



投与開始 12 週後までの血中ヘモグロビン値の推移図

安全性：副作用の発現率は、48.7%（19/39 例）で、主な副作用は、血中リン減少 23.1%（9/39 例）、蕁麻疹 5.1%（2/39 例）、発熱 5.1%（2/39 例）、肝機能検査値上昇 5.1%（2/39 例）であった。死亡を含む重篤な副作用は認められず、投与中止に至った副作用は、蕁麻疹、薬疹、呼吸困難各 1 例が認められた。

### 2 例以上に発現した副作用

	本剤群 (n=39)
全副作用	19 (48.7)
血中リン減少	9 (23.1)
蕁麻疹	2 (5.1)
発熱	2 (5.1)
肝機能検査値上昇	2 (5.1)

MedDRA/J ver.18.1  
発現例数（発現割合%）

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

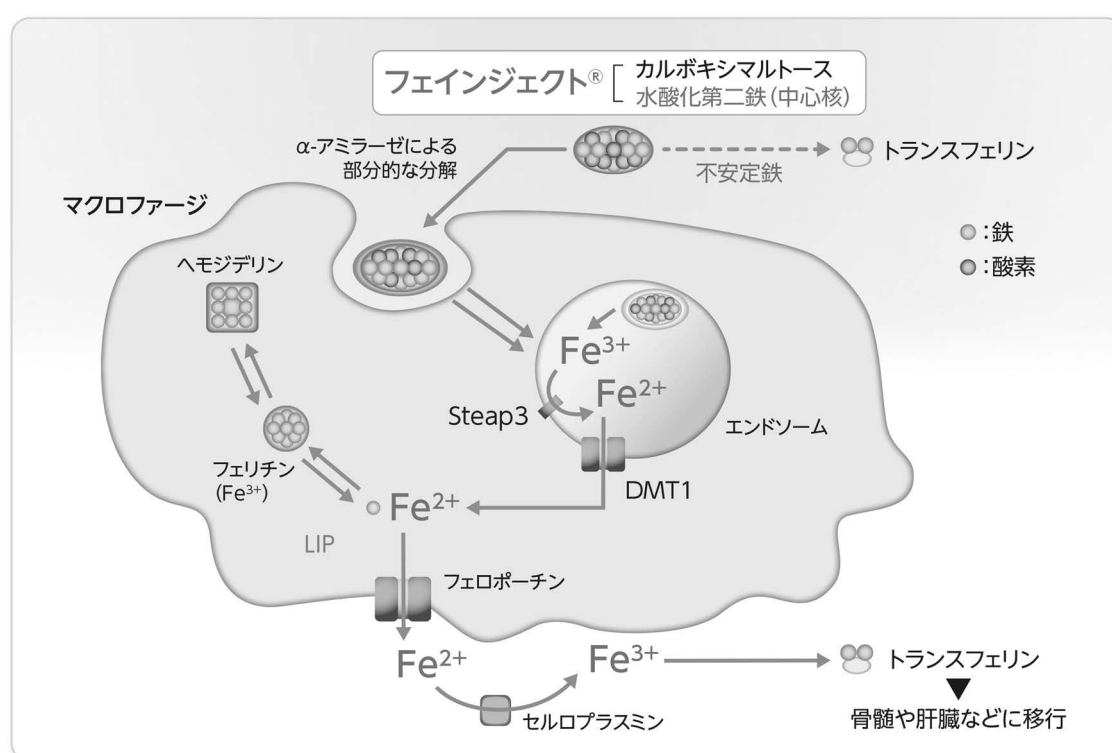
含糖酸化鉄（一般名）、クエン酸第一鉄ナトリウム製剤（一般名）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>13-16)</sup>

本剤は、マクロファージに取り込まれて分解された後、鉄は血漿トランスフェリンと結合して体内を循環する。トランスフェリンに結合した鉄は骨髄にて赤芽球に取り込まれ、ヘモグロビン合成に利用される。



DMT1 : Divalent Metal Transporter 1

LIP : labile iron pool

Steap3 : six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

造血作用<sup>17)</sup>

鉄欠乏食で飼育した貧血ラットに本剤を鉄として5mgを単回静脈内投与した結果、血中ヘモグロビン値が上昇した。

ヒトでの作用<sup>7)</sup>

18歳以上65歳未満で体重40kg以上(1,000mg群は50kg以上)の鉄欠乏性貧血患者24例に、本剤を鉄として100~1,000mgを1回、緩徐に静注又は点滴静注したとき、血清フェリチン値は用量依存的な増加が認められた。また、全ての群において、不飽和鉄結合能の低下傾向、血清トランスフェリンの緩やかな低下傾向が認められた。また、網状赤血球数の増加が認められた。

## 赤血球への取り込み作用

・貧血ラットにおける単回静脈内投与によるカルボキシマルトース第二鉄の作用<sup>18)</sup>

鉄欠乏食給餌ラット(雄性4匹)に<sup>59</sup>Fe放射性標識カルボキシマルトース第二鉄の鉄10mgを尾静脈内に投与し、投与後6、24、48、72、96時間、並びに1、2、3、4週間に血液サンプルを採取した。その結果、血清クリアランスは迅速で、24時間で1%以下となった。単回静脈内投与後14日及び28日には、それぞれ投与した鉄の76%及び87%が赤血球中に取り込まれた。また、投与後14日又は28日において、検討した器官(肝臓、脾臓及び腎臓等)のいずれも鉄過剰は認められず、全試験期間中に副作用は観察されなかった。

・貧血ラットの静脈内に単回投与した後の吸収、分布、排泄試験<sup>17)</sup>

鉄欠乏食給餌ラット(各群雌雄3匹)に<sup>59</sup>Fe放射性標識カルボキシマルトース第二鉄の鉄5mgを静脈内に投与し、投与後28日以内に静脈投与量の91%(雄)及び67%(雌)が赤血球中へ取り込まれ、この残りの大部分が肝臓に取り込まれた。

## (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>7)</sup>

18歳以上65歳未満で体重40kg以上(1,000mg群は50kg以上)の鉄欠乏性貧血患者24例に、本剤を鉄として100~1,000mgを1回、緩徐に静注又は点滴静注したときの血清鉄(カルボキシマルトース、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄)の薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

本剤単回静脈内投与時の血清鉄<sup>a)</sup>の薬物動態パラメータ

本剤投与量 <sup>b)</sup> (mg)	例数	AUC <sub>0-168h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
100	6	465 $\pm$ 88 <sup>c)</sup>	62.7 <sup>d)</sup>
500	6	3,400 $\pm$ 570	89.1 $\pm$ 93.0
800	6	6,560 $\pm$ 1,190	70.5 $\pm$ 28.0
1,000	6	8,680 $\pm$ 1,200	42.2 $\pm$ 24.2

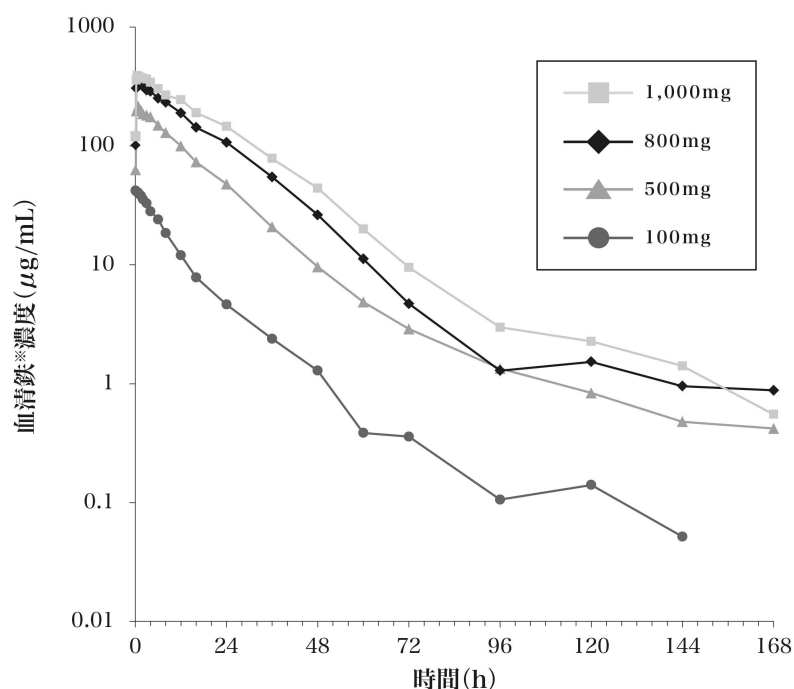
平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 血清中のカルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

b) 鉄としての投与量

c) AUC<sub>0-144h</sub>

d) 1例の値



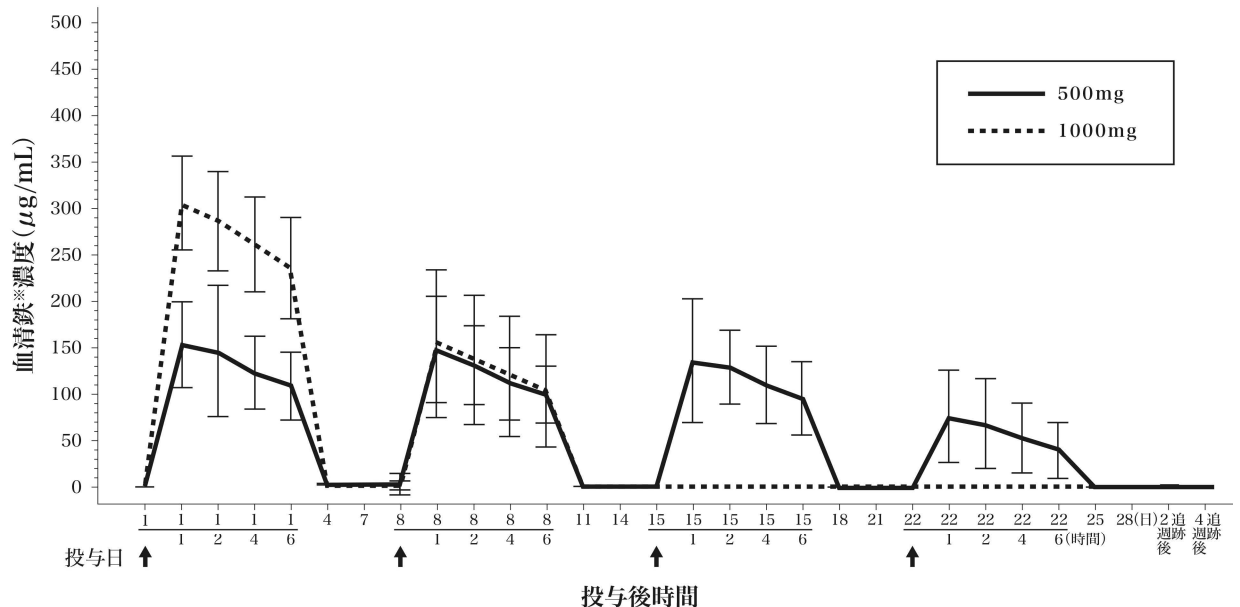
※血清鉄：カルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

本剤100~1,000mgを静脈内投与後の血清鉄の推移(平均、各群n=6)

2) 反復投与<sup>12)</sup>

消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者に、鉄として 500mg 又は 1,000mg の本剤を 4 週間(500mg 群) 又は 2 週間(1,000mg 群) まで週 1 回静脈内投与した(それぞれ 14 例、19 例)。初回投与後 1 時間以内に血清鉄(カルボキシマルトース、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄)濃度の急速な増加が観察された後、投与開始 6 時間後の採血時までゆっくりと減少し、7 日目にベースライン濃度まで低下した。血清鉄は 2 回目の投与日である 8 日目にも同様に推移し、500mg 群では 3 回目及び 4 回目投与時のパターン及び時間経過は、1 回目及び 2 回目と同様であった。

平均値±標準偏差



※血清鉄：カルボキシマルトースと結合した鉄、生体内の鉄結合性タンパク質と結合した鉄及び遊離鉄

本剤 500mg 又は 1,000mg を静脈内投与後の血清鉄の推移  
(平均、500mg 群 n=14、1,000mg 群 n=19)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数<sup>7)</sup>

α 相の消失半減期は 8.89~11.0 時間、β 相の消失半減期は 42.2~89.1 時間であった。(日本人鉄欠乏性貧血患者、本剤(鉄として 100、500、800、1,000mg)を単回投与、各群 6 例)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) クリアランス<sup>7)</sup>

投与量 100、500、800 及び 1,000mg でそれぞれ 4.77、2.47、2.05 及び 1.94mL/min であった。(日本人鉄欠乏性貧血患者、本剤(鉄として 100、500、800、1,000mg)を単回投与、各群 6例)

### (5) 分布容積<sup>7)</sup>

2.6~4.1L と推定された。(日本人鉄欠乏性貧血患者、本剤(鉄として 100、500、800、1,000mg)を単回投与、各群 6例)

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 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

<参考: ラット<sup>19)</sup>>

鉄 5mg に相当する [<sup>59</sup>Fe] カルボキシマルトース第二鉄を妊娠 12 日目の SD ラットに単回静脈内投与したところ、投与後 72 時間までの胎児及び胎盤中放射能濃度は低かったが、その後、[<sup>59</sup>Fe] カルボキシマルトース第二鉄は母動物内で生体内利用された形で胎児及び胎盤に分布したと推定され、投与後 7 日では投与量の 9.2%及び 3.1%の放射能がそれぞれ胎児及び胎盤から回収された。

<参考: *In vitro* ヒト胎盤灌流モデル<sup>20)</sup>>

*In vitro* ヒト胎盤灌流モデルにおいて、本剤の <sup>59</sup>Fe 標識体を鉄として約 0.6mg/mL (ヒトに 1 回あたり 500mg を投与したときの最高血清中鉄濃度の約 3 倍) 及びトランスフェリンを母体側回路へ添加した結果、胎児側回路から放射能は検出されなかった。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット<sup>19)</sup>>

鉄 5mg に相当する [<sup>59</sup>Fe] カルボキシマルトース第二鉄を出産 7 日目の SD ラットに単回静脈内投与したところ、出産 7 日目の投与後 1 時間における乳汁中放射能濃度は、血漿中濃度のわずか 2% であり、乳汁中放射能濃度が血漿中濃度を越えたのは投与後 24 時間のみであった（乳汁/血漿濃度比 1.39）。投与後 24 時間以降、乳汁中放射能濃度は血漿中より速く減少し、投与後 240 時間には検出限界未満となった。

#### (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

PET による鉄動態に関する評価で、本剤は血液へ急速に分布し、投与 8 時間後には、投与された鉄の大部分は血液から肝臓、脾臓、及び骨髄に移行した<sup>13)</sup>。

<参考：ラット<sup>21)</sup>>

鉄 5mg に相当する [<sup>59</sup>Fe] カルボキシマルトース第二鉄を雌雄 SD ラットの静脈内に単回投与したところ、血漿からの消失クリアランスが速いため、静脈内投与後 16 時間以降はわずかな量しか検出されなかった。放射能は肝臓及び脾臓に移行し、静脈内投与後 168 時間には雄及び雌でそれぞれ投与量の 39% 及び 44% の放射能が肝臓に存在した。肝臓中放射能濃度は、投与後 672 時間には雄及び雌でそれぞれ投与量の 20% 及び 29% に減少した。血球中放射能濃度は、投与後 168 時間から 672 時間にかけて、雄及び雌でそれぞれ投与量の 30% から 75% 及び 20% から 55% に増加した。腸間膜リンパ節では高濃度の放射能が観察された。

<参考：ラット<sup>17)</sup>>

鉄 5mg に相当する [<sup>59</sup>Fe] カルボキシマルトース第二鉄を雌雄の鉄欠乏性貧血 SD ラットの静脈内に単回投与したところ、全ての測定時点において血球を除けば腸間膜リンパ節、肝臓及び脾臓から高い放射能が検出された。静脈内投与後 672 時間において雄及び雌でそれぞれ投与量の 91% 及び 67% の放射能が血球に移行し、肝臓でも同様の比率で移行した。

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>13)</sup>

血中でカルボキシマルトースが  $\alpha$ -アミラーゼにより部分的に分解される。本剤及びカルボキシマルトースが部分的に分解された本剤は、細網内皮系の細胞に取り込まれた後、エンドリソソーム内で鉄が分離される。

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄<sup>7)</sup>

18歳以上65歳未満で体重40kg以上（1,000mg群は50kg以上）の鉄欠乏性貧血患者24例に、本剤を鉄として100～1,000mgを1回、緩徐に静注又は点滴静注したときの尿中鉄排泄量を用いて求めた薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。  
尿中に鉄はほとんど排泄されなかった。

#### 国内第I b 相試験における尿中パラメータ

薬物動態パラメータ 平均値	100mg 群 (n=6)	500mg 群 (n=6)	800mg 群 (n=6)	1,000mg 群 (n=6)
A <sub>e</sub> (μg)	92.3	563	947	1190
%A <sub>e</sub> (%)	0.1	0.1	0.1	0.1
AUC <sub>0-∞</sub> (μg・時間/mL)	350	3,470	6,730	8,730
CL <sub>ren</sub> (mL/分)	0.00441	0.00274	0.00251	0.00226

100mg 群の AUC<sub>0-∞</sub>、CL<sub>ren</sub> は 1 例のみからの算出  
各患者の調査時点ごとの全尿中鉄濃度及び尿量を測定し、濃度に尿量を乗じて尿中鉄排泄量を算出した。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当しない

### 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 鉄欠乏状態にない患者〔鉄過剰を来すおそれがある〕

2.2 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1. 生体内の鉄代謝は半閉鎖的回路を構築しており、積極的な鉄の排泄機構はない。そのため、鉄欠乏状態にない患者に投与すると、ほとんど体外に排泄されず鉄過剰の状態になる。鉄過剰になると、様々な臓器（特に、肝臓、心臓、脾臓など）に沈着し、各臓器に機能障害をもたらすことが懸念されている。そのため、「鉄欠乏状態にない患者」は「禁忌」に設定した。

本剤投与前に、鉄欠乏性貧血であることを確認すること。

2.2. 本剤を含めた静注鉄剤はアナフィラキシー等の生命を脅かす過敏症反応を引き起こす可能性がある。本剤に対して過敏症を起こしたことのある患者においては、再度、本剤を投与することで、同様の過敏症反応が発現するおそれがあるため、本剤の投与に際しては、問診等を十分に行い、本剤に対して過敏症の既往歴のない患者であることを確認すること。

（本剤の成分については「Ⅳ. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

（過敏症については「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症を合併している患者

溶血を誘発するおそれがある。

（解説）

発作性夜間ヘモグロビン尿症を合併している患者の鉄欠乏貧血治療に本剤（静注鉄剤）を用いた場合、急速に骨髄へ鉄が供給され、赤血球造血が亢進することで、重症の溶血発作を起こすおそれがある。そのため、投与の可否を十分に検討した上で、慎重に投与すること<sup>22)</sup>。

なお、溶血発作が起きた場合、赤血球輸血やハプトグロビン点滴などで適切な処置をすること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 発作性夜間ヘモグロビン尿症の定義<sup>23)</sup>

発作性夜間ヘモグロビン尿症（Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria : PNH）は、*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による血管内溶血（クームス陰性）を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血（aplastic anemia、AA）を代表とする後天性骨髄不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は国内例では稀であるが、PNH に特徴的な合併症であり、急性白血病への移行もある。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

本剤投与による肝機能の悪化に注意すること。鉄過剰により肝機能障害が悪化する可能性がある。肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.3.1 参照]

（解説）

肝臓は鉄貯蔵の標的器官であり、他の臓器に影響を与える前に鉄を蓄積する傾向にある。そのため、鉄過剰になると、肝臓に蓄積された貯蔵鉄が遊離鉄となり、過剰な活性酸素（ROS）が産生され、肝臓の損傷をもたらすと言われている<sup>24)</sup>。

「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版」においても、慢性肝障害や肝硬変症を合併する鉄欠乏性貧血の場合、鉄剤により病状が悪化する可能性があるため鉄剤は必要最低限が望ましいと記載されている<sup>25)</sup>。

以上のことから、肝機能障害患者では、鉄過剰により肝機能障害が悪化する可能性が考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与し、症状の増悪が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、肝機能障害患者の対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験が不足している。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において過量投与で胎児の奇形が報告されており、母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と考えられている<sup>1),2)</sup>。また、ラットで胎盤通過性が報告されている<sup>3)</sup>。

（解説）

国内において、妊娠又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験を実施していないことから、欧州における動物での試験結果を参考に設定した。

#### 生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）<sup>26,27)</sup>

生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）では奇形（水頭症、骨格異常）が認められたが、母動物において鉄過剰の状態にあり関連する毒性が発現している。また、母動物が鉄過剰の状態であっても胎児においては鉄過剰にはならないとの知見が得られていること、類薬（Ferastral（鉄-ポリ〔ソルビトール-グルコン酸〕複合体等））において同様の所見が認められており、一般的機序として、母動物における鉄過剰とそれに伴う毒性発現による二次的影響と考えられていることから、本試験の結果も同様の二次的影響と考えている。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）



**血液－胎盤関門通過性<sup>19)</sup>**

（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）

**(6) 授乳婦**

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行が認められている<sup>4)</sup>。

（解説）

国内において、授乳婦を対象とした臨床試験を実施していないことから、欧州におけるヒトでの臨床試験を参考に設定した。

**分娩後貧血女性を対象とした臨床試験（海外）**

海外において、分娩後貧血の女性を対象とした臨床試験において、週1回投与し、最大で鉄として1,000mgまで投与し、母乳中の鉄濃度を測定した。その結果、ベースライン（投与前）から2週目（投与後）までに増加しましたが、濃度としては無視できるほどの量（ $\leq 1\%$ ）であった。限定的ではあるものの授乳中の女性のデータに基づけば、本剤が母乳育児のリスクになるとは考えにくいと判断された。

**(7) 小児等**

**9.7 小児等**

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内において、小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

**(8) 高齢者**

設定されていない

**7. 相互作用**

**(1) 併用禁忌とその理由**

設定されていない

**(2) 併用注意とその理由**

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

（解説）

国内臨床試験では、ショックやアナフィラキシー等の重篤な過敏症は認められなかった。過敏症として、蕁麻疹3件、湿疹、薬疹、発疹が各1件ずつ認められた。

しかし、静注鉄剤は、アナフィラキシー等の生命を脅かす過敏症を引き起こす可能性が考えられている。

また、海外において、本剤投与による報告があることから、「重大な副作用」の「過敏症」に記載した。

本剤の投与中および投与終了後、過敏症の徴候および症状が現れた場合には、適切な処置を行うこと。

（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上	0.1%～1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛（4.3%）	倦怠感	
肝臓		γ GTP増加、肝機能検査値上昇		
消化器		上腹部痛、悪心		
皮膚		蕁麻疹		
その他	血中リン減少（20.1%）	発熱、月経過多		背部痛、投与部位疼痛

（解説）

国内臨床試験で2件以上発現した副作用を「その他の副作用」に記載した。

また、市販直後調査期間中に、本剤との関連性が否定できない症例が収集されたことから、2021年7月に「倦怠感」、「背部痛」、「投与部位疼痛」を追加した。

<国内臨床試験>副作用発現状況一覧（承認時）

国内で実施された臨床試験（承認時）において、承認された用法及び用量での投与症例における副作用発現症例数・頻度は以下のとおりです。

	国内第Ⅰb相試験	国内第Ⅲ相試験		合計
	臨床薬理 (500mg)	検証的試験 (過多月経を伴う 鉄欠乏性貧血)	一般臨床試験 (消化器障害に伴う 鉄欠乏性貧血)	
解析対象症例数	6	119	39	164
副作用等の発現症例数	2	45	19	66
副作用等の発現症例率 (%)	33.3	37.8	48.7	40.2

副作用の種類	副作用発現症例数（発現率：%）			
神経系障害				
頭痛		7 (5.9)		7 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難			1 (2.6)	1 (0.6)
胃腸障害				
上腹部痛		1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
下痢			1 (2.6)	1 (0.6)
変色便		1 (0.8)		1 (0.6)
悪心		2 (1.7)		2 (1.2)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹		1 (0.8)		1 (0.6)
蕁麻疹			1 (2.6)	1 (0.6)
発疹		1 (0.8)		1 (0.6)
蕁麻疹		1 (0.8)	2 (5.1)	3 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害				
四肢痛		1 (0.8)		1 (0.6)
生殖系および乳房障害				
月経困難症		1 (0.8)		1 (0.6)
月経過多		4 (3.4)		4 (2.4)
性器出血		1 (0.8)		1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位内出血		1 (0.8)		1 (0.6)
倦怠感			1 (2.6)	1 (0.6)
浮腫		1 (0.8)		1 (0.6)
発熱		1 (0.8)	2 (5.1)	3 (1.8)
臨床検査				
血中尿酸増加			1 (2.6)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)		1 (0.6)
血中カリウム増加		1 (0.8)		1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		4 (3.4)		4 (2.4)
肝機能検査異常		2 (1.7)	2 (5.1)	4 (2.4)
血中リン減少	2 (33.3)	22 (18.5)	9 (23.1)	33 (20.1)
尿中蛋白陽性			1 (2.6)	1 (0.6)

MedDRA/J Ver.18.1

(承認時までの国内第Ⅰb相試験（500mg）、国内第Ⅲ相試験（検証的試験、一般臨床試験）の集計)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

##### 12.1 血清リン値

血清リン値は本剤投与後に低下する傾向があるため、低リン血症の発現に注意すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

##### 12.2 血清フェリチン値

血清フェリチン値は本剤投与後に高値を示すことから、本剤投与終了後4週程度は貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性があることに注意すること。[7.4 参照]

(解説)

12.1 国内第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、血清リン減少の傾向がみられた。ただし、いずれも一過性かつ無症候性であり、ほとんどの症例が本剤投与終了後に改善し、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験（2試験）での血清リン値（mg/dL）の時期別の分布状況

投与開始後時点	本剤投与群（158例）		
	1.0mg/dL未満	1.0以上2.5mg/dL未満	2.5mg/dL以上
投与前	0%（0/158例）	1.9%（3/158例）	98.1%（155/158例）
1日目	0%（0/158例）	5.7%（9/158例）	94.3%（149/158例）
第1週	0%（0/158例）	67.9%（106/158例）	32.1%（50/158例）
第2週	1.3%（2/157例）	92.4%（145/157例）	6.4%（10/157例）
第4週	8.3%（13/157例）	85.3%（133/157例）	6.4%（10/157例）
第6週	5.1%（8/157例）	78.2%（122/157例）	16.7%（26/157例）
第8週	1.9%（3/157例）	63.1%（99/157例）	35.0%（55/157例）
第12週	0.6%（1/157例）	28.0%（44/157例）	71.3%（112/157例）

(過量投与については「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

12.2 血清フェリチン値は、体内の貯蔵鉄の指標として有用とされているが、本剤投与直後、一過性に上昇し、高値を示すことから、本剤投与終了後4週程度は貯蔵鉄量を正確に反映しない可能性がある。本剤の効果や再治療の必要性の確認のために血清フェリチン値を測定する場合は、投与終了後4週間以降に行うこと。

(再治療の必要性については「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

### 10. 過量投与

#### 13. 過量投与

##### 13.1 症状

鉄過剰症があらわれることがある。また、長期的な低リン血症により骨軟化症に至ることがある<sup>5)</sup>。

##### 13.2 処置

鉄排泄剤の投与等、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(解説)

##### 13.1 鉄過剰症

生体内の鉄代謝は半閉鎖的回路を構築しており、積極的な鉄の排泄機構がないことから、誤って過量投与した場合、ほとんどが体外に排泄されず鉄過剰の状態になる。鉄過剰となると、様々な臓器（特に、肝臓、心臓、膵臓など）に鉄が付着して、各臓器に機能障害を引き起こす。

本剤投与時に算出した総投与鉄量を遵守し、漫然と投与しないこと。また、再治療の必要性を検討する場合は、血中ヘモグロビン値や血清フェリチン値などを測定し、鉄欠乏状態であることを確認すること。

##### 長期的な低リン血症による骨軟化症

本剤を投与すると、血中の線維芽細胞増殖因子23（FGF23）が一過性に増加する。その結果、近位尿細管でのリン再吸収が抑制され、低リン血症が生じると考えられている。

本剤の投与終了後、血中リン減少は速やかに改善されるが、漫然と投与を継続することで血中リン減

少が長期化すると、二次性の骨軟化症に至ることが想定される。本剤の投与量については、本剤投与時に算出した総投与鉄量を遵守し、漫然と投与しないこと。

### 13.2 鉄過剰症

排泄機構がないので、体内の鉄を速やかに減らす必要がある場合は、鉄キレート剤等を用いることも検討すること。

#### 長期的な低リン血症による骨軟化症

本剤の投与終了（中止）後に、血中リンは速やかに改善されるが、必要と判断される場合は、リンの補充を行うこと。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 希釈方法

他の薬剤と配合しないこと。希釈する場合は、1バイアルあたり100mLの生理食塩液で用時希釈し、生理食塩液以外の輸液は使用しないこと。鉄として2mg/mL未満に希釈してはならない。未使用分は廃棄し、分割使用は避けること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周辺に皮膚の炎症及び長期にわたる色素沈着を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

（解説）

##### 14.1.1 他の薬剤との配合

本剤は他の薬剤と配合することは想定していない。

#### 希釈

本剤は「生理食塩液」で希釈すること。

本剤 1 バイアルあたり生理食塩液 100mL で希釈すること。

濃度は鉄として 2mg/mL 以上で希釈すること。

本剤を、鉄として 2mg/mL 未満に希釈すると、多核鉄（Ⅲ）水酸化物とカルボキシマルトースとの間の平衡が妨げられ、その結果、溶液の pH 低下や多核鉄（Ⅲ）成分が高分子量の大きい沈殿物を形成する可能性がある。安定性を保つため鉄として 2mg/mL 未満に希釈しないこと。

調製時期は用時希釈である。

本剤に保存料は含まれていない。微生物学的観点から希釈は用時希釈すること。

#### 分割使用

本剤には保存料が含まれていない。1 バイアルで 1 回使用分となっているので、分割使用は避けること。また、未使用分は廃棄すること。

#### 14.2 本剤投与の際は、血管外（静脈周囲）に漏出しないよう十分注意すること。漏出した場合、漏出部位周辺に皮膚の炎症や長期にわたって褐色に色素沈着することがある。

投与開始後、注射部位を注意深く観察し、浮腫、紅斑、かゆみや痛みなどが認められた場合は、血管外（静脈周囲）に本剤が漏出している可能性が考えられるので、本剤の投与を直ちに中止すること。

<血管外への漏出が疑われる状況>

- ・注射部位に浮腫、紅斑および漏出がみられる
- ・点滴がスムーズに流れない、あるいは点滴速度が低下する
- ・本剤投与中に抵抗が感じられる
- ・吸引した際、血液の逆流が発生しない

**12. その他の注意**

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

試験系	動物種	投与量（又は濃度） /投与経路	結果
心血管系 (hERG カリウムチャンネル に対する作用) <sup>30)</sup>	HEK293 細胞	鉄 0.04、0.38、0.99、 3.10% (m/V) <i>in vitro</i>	濃度依存的な hERG カリウム電流の 抑制作用は認められなかった。
心血管系 (テレメトリー法) <sup>31)</sup>	イヌ	鉄 30、90mg/kg /静脈内	心血管系 (QT 間隔及び心電図形態) に対する作用は認められなかった。
中枢神経系 [Irwin 法試験 (体温及び 自発活動量の評価を含 む)] <sup>32)</sup>	ラット	鉄 30、90mg/kg /静脈内	行動及び一般状態、自発活動量、体 温に影響を及ぼさなかった。
呼吸器系 (覚醒ラットを用いたプレ チスモグラフィ法) <sup>33)</sup>	ラット	鉄 30、90mg/kg /静脈内	呼吸器系 (呼吸数、1 回換気量、分時 換気量) に対する作用は認められな かった。
腎・泌尿器系 <sup>34,35)</sup>	ラット	鉄 30、90mg/kg /静脈内	尿量及び電解質排泄の低下が認めら れたが、血中尿素及びクレアチニン 値に変動は認められず、腎機能に顕 著な影響は及ぼさないと考えられ た。

#### (3) 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

動物種	投与経路	投与量 (鉄 mg/kg)	概略の致死量 (鉄 mg/kg)	主な所見
マウス	静脈内 <sup>36)</sup>	1,000、 2,000	2,000	死亡：鉄 2,000mg/kg (雄 3/5 例、雌 2/5 例) ≥鉄 1,000mg/kg：脾臓の大型化
ラット	静脈内 <sup>37)</sup>	1,000	>1,000	鉄 1,000mg/kg：脾臓の大型化、四肢の腫脹、肢端の 暗調化・腫脹、立毛
	静脈内持続 注入 (1 時間) <sup>38)</sup>	60、120、 240	>240	≥鉄 120mg/kg：総白血球数及び好中球数の軽度増 加、血中 ALT・AST の上昇 鉄 240mg/kg：血中総タンパク・グロブリンの高値、 血中電解質の変動、脾臓の褐変
イヌ	静脈内持続 注入 (1 時間) <sup>39)</sup>	60、120、 240	>240	≥鉄 60mg/kg：血中 ALT・AST・ALP の軽微上昇、 総白血球数の軽度増加 ≥鉄 120mg/kg：リンパ節の暗調化 鉄 240mg/kg：APTT の延長、血中電解質の変動

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (鉄 mg/kg/週)	無毒性量 (鉄 mg/kg/週)	主な所見
ラット	静脈内 持続注入 (1時間) <sup>40)</sup>	13週	0、9、30、90； 1回/週	9	<p>≥鉄 9mg/kg/週：肝臓・脾臓の重量高値、肝臓・腎臓・リンパ節における鉄含有色素沈着</p> <p>≥鉄 30mg/kg/週：体重増加抑制(雄)、赤血球系パラメータ低値(雄)、血漿中鉄濃度の高値、血中グロブリン・ALP・ALT・AST・総ビリルビン・尿素の上昇、脾臓の大型化、脾臓における鉄含有色素沈着</p> <p>鉄 90mg/kg/週：腎臓・肺の重量高値</p>
	静脈内 急速注入 <sup>41)</sup>	13週*	0、3、9、30、90 (0、1、3、10、30； 3回/週)*	9 (免疫毒性：90)	<p>≥鉄 3mg/kg/週：肝臓における鉄含有色素沈着、肝臓・脾臓の重量高値</p> <p>≥鉄 9mg/kg/週：体重増加抑制</p> <p>≥鉄 30mg/kg/週：赤血球系パラメータ低値、血漿中鉄濃度の高値、腎臓の重量高値、腎臓・副腎における鉄含有色素沈着</p> <p>鉄 90mg/kg/週：摂餌量低値、血中ALP・ALT・AST・尿素の上昇、脾臓における鉄含有色素沈着</p>
	静脈内 急速注入 <sup>42)</sup>	26週 +6週回復	0、3、9、30 (0、1、3、10； 3回/週)	3	<p>死亡：鉄 0mg/kg/週(雄 2/15例)、鉄 30mg/kg/週(雄 1/15例)</p> <p>≥鉄 3mg/kg/週：血漿中鉄濃度の高値、肝臓・腎臓・脾臓中鉄濃度の高値、肝臓・脾臓・腎臓における鉄含有色素沈着</p> <p>≥鉄 9mg/kg/週：赤血球数低値等、肝臓・脾臓の重量高値、副腎における鉄含有色素沈着、尾(投与部位)の血管周囲の炎症性細胞浸潤</p> <p>鉄 30mg/kg/週：体重増加量抑制、摂餌量低値、赤血球系パラメータ低値、血中ALP・ALT・AST・尿素の上昇等、腎臓の重量高値、副腎の重量低値</p> <p>回復性：ほとんどなし</p>



動物種	投与経路	投与期間	投与量 (鉄 mg/kg/週)	無毒性量 (鉄 mg/kg/週)	主な所見
イヌ	静脈内 持続注入 (1時間) <sup>43)</sup>	13週	0、9、30、90； 1回/週	9	<p>≥鉄 9mg/kg/週：肝臓・脾臓・腎臓中铁濃度の高値、肝臓の重量高値、肝臓における鉄含有色素沈着・髓外造血</p> <p>≥鉄 30mg/kg/週：一過性の液状便、赤血球系パラメータ低値、APTT 延長、血漿中铁濃度の高値、血中総タンパク低値、肝臓の血管周囲の線維化、脾臓における鉄含有色素沈着・髓外造血</p> <p>鉄 90mg/kg/週：眼/歯茎の黄変、血中アルブミン減少、腎臓における鉄含有色素沈着、肝細胞壊死</p>
	静脈内 急速注入 <sup>44)</sup>	26週 +6週回復 (13週中間 剖検)	0、3、9、30 (0、1、3、10； 3回/週)	9 (13及び26週)	<p>≥鉄 3mg/kg/週：肝臓・脾臓・腎臓中铁濃度の高値、肝臓の重量高値、肝臓・脾臓における鉄含有色素沈着</p> <p>≥鉄 9mg/kg/週：血小板数高値、血中総タンパク・アルブミン・総コレステロールの低値</p> <p>鉄 30mg/kg/週：赤血球系パラメータ低値、APTT 延長、腎臓における鉄含有色素沈着</p> <p>回復性：ほとんどなし</p>

\*鉄 9、30 及び 90mg/kg/週 (鉄 3、10 及び 30mg/kg、3 回/週) の 4 週間免疫毒性試験を含む

### (3) 遺伝毒性試験<sup>45-48)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験のいずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (鉄 mg/kg/日)	無毒性量 (鉄 mg/kg/日)	主な所見
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	静脈内 <sup>49)</sup>	0、3、9、30-週 3 回 雄-交配前 4 週間 雌-交配前 2 週間 及び妊娠 0 又は 1、 3 及び 7 日	親動物：9 生殖能：30 胚：30	<p>≥鉄 3mg/kg/日：組織の橙変(鉄の沈着)</p> <p>鉄 30mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量低値</p> <p>受胎率又は生殖能パラメータに及ぼす影響なし</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (鉄 mg/kg/日)	無毒性量 (鉄 mg/kg/日)	主な所見
胚及び胎 児発生	ラット	静脈内 <sup>26)</sup>	0、3、9、30-毎日 (妊娠 6~17 日)	母動物：3 胚・胎児：9	母動物 ≥鉄 9mg/kg/日組織の橙変・褐変(鉄の沈着)、体重増加抑制 鉄 30mg/kg/日：摂餌量低値 胎児 鉄 30mg/kg/日：肋骨の肥厚・弯曲 胚・胎児の生存又は成長に及ぼす影響なし
	ウサギ	静脈内 <sup>27)</sup>	0、4.5、9、13.5、 18-毎日(妊娠 6~ 19 日)	母動物：9 胚・胎児： 4.5	母動物 死亡：鉄 4.5mg/kg/日(2/22 例)、鉄 13.5mg/kg/日(2/22 例)、鉄 18mg/ kg/日(2/10 例) ≥鉄 9mg/kg/日：組織の橙変(鉄の沈 着) ≥鉄 13.5mg/kg/日：流産(偶発的な 所見を除く)、摂餌量低値 胎児 ≥鉄 9mg/kg/日：ドーム頭、趾骨の未 骨化(胚・胎児の生存又は成長に及 ぼす影響なし) 鉄 13.5mg/kg/日：水頭症、頭蓋中央 の不完全骨化、大泉門の大型化等 (胚・胎児の生存又は成長に及ぼす 影響なし) 鉄 18mg/kg/日：着床前胚損失率の高 値、平均着床数・生存胎児数の低値、 両側前肢・四肢の屈曲
出生前及 び出生後 の発生並 びに母体 機能	ラット	静脈内 <sup>50)</sup>	0、3、9、18-毎日 (妊娠 6~19 日)、そ の後授乳 1、4、7、 10、14 日	母動物：9 F <sub>1</sub> 及び F <sub>2</sub> 出生児：18	母動物 ≥鉄 3mg/kg/日：組織の橙変 鉄 18mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌 量低値 F <sub>1</sub> 出生児 鉄 18mg/kg/日：体重増加抑制(一過 性) F <sub>2</sub> 出生児 影響なし

(6) 局所刺激性試験<sup>51-54)</sup>

ウサギ静脈、静脈周囲及び動脈刺激性において投与部位周囲の皮膚反応は認められなかった。また、ヒト血液・血漿適合性において溶血や血漿の有害反応は認められなかった。

(7) 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：フェインジェクト®静注 500mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意 — 医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：カルボキシマルトース第二鉄

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存（凍結を避けて保存）

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2007年6月18日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年3月26日  
承認番号：23100AMX00290000  
薬価基準収載年月日：2020年8月26日  
販売開始年月日：2020年9月1日

### 9. 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

### 10. 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

## X. 管理的事項に関する項目

### 11. 再審査期間

8年（2019年3月26日～2027年3月25日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：3222404A1021

個別医薬品コード（YJコード）：3222404A1021

HOT番号（9桁）：126766201

レセプト電算処理システム用コード：622676601

### 14. 保険給付上の注意

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和2年8月25日 保医発0825第1号）抜粋

- ① 本製剤の効能・効果に関連する注意において、「本剤は経口鉄剤の投与が困難又は不適當な場合に限り使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本製剤は、原則として血中Hb値が8.0g/dL未満の患者に投与することとし、血中Hb値が8.0g/dL以上の場合は、手術前等早期に高用量の鉄補充が必要であって、含糖酸化鉄による治療で対応できない患者にのみ投与すること。

なお、本製剤投与前の血中Hb値及び血中Hb値が8.0g/dL以上の場合は本製剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること。

## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Adamson JW. Iron deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. *Harrison's principles of internal medicine*. 2001:660-666. Epub 15th.
- 2) 内田立身. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会, 著, 編集. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 改訂第2版. 響文社. 10-17. 2009.
- 3) 小船雅義. 鉄剤の臨床効果と使用上の注意. 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会, 著, 編集. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 改訂第3版. 響文社. 44-49. 2015.
- 4) 社内資料: 有効成分の安定性試験
- 5) 社内資料: 製剤の安定性試験
- 6) 社内資料: 希釈後の安定性 (試験番号: SR-1088/E02)
- 7) 承認時評価資料: Z-213 の鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 I b 相試験 (試験番号: Z213-01) (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.7.6.2.1.1),  
Ikuta K. et al.: *Int J Hematol*. 2018;107(5):519-527. (PMID : 29357079)
- 8) 承認時評価資料: Z-213 の消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第III相試験 (一般臨床試験) (試験番号: Z213-03) (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.7.6.2.1.3),  
Ikuta K. et al.: *Int J Hematol*. 2019;109(1):50-58. (PMID : 30194568)
- 9) 承認時評価資料: Z-213 の過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第III相試験 (検証的試験) (試験番号: Z213-02) (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.7.6.2.1.2),  
Ikuta K. et al.: *Int J Hematol*. 2019;109(1):41-49. (PMID : 30039442)
- 10) Beshara S. et al.: *Br J Haematol*. 2003;120(5):853-859. (PMID : 12614222)
- 11) Geisser P. et al.: *Arzneimittelforschung*. 2010;60(6a):362-372. (PMID : 20648928)
- 12) Geisser P. et al.: *Arzneimittelforschung*. 2010;60(6a):373-385. (PMID : 20648929)
- 13) Koskenkorva-Frank TS et al. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1174-1194. (PMID : 24036104)
- 14) Funk F. et al.: *Arzneimittelforschung*. 2010;60(6a):345-353. (PMID : 20648926)
- 15) Toblli JE. et al.: *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2475-2491. (PMID : 25525337)
- 16) Geisser P. et al.: *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33. (PMID : 24310424)
- 17) 社内資料: 貧血ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の吸収、分布及び排泄試験 (試験番号: VFR061/043161) (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.6.2.2, 2.6.4.4.2)
- 18) 社内資料: 貧血ラットにおける単回静脈内投与によるカルボキシマルトース第二鉄の効果 (試験番号: SR-1075/E01) (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.6.2.2)
- 19) 社内資料: 単回静脈内投与後のラット胎盤透過性及び乳汁移行 (試験番号: VFR062/033271) (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.6.4.8.1)
- 20) Malek A. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(6a):354-361. (PMID : 20648927)
- 21) 社内資料: 正常ラットの筋肉内及び静脈内に単回投与した後の分布 (試験番号: VFR060/033441) (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.6.4.4.1)
- 22) 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班 (研究代表者 荒井俊也). 荒井俊也, 黒川峰夫 編. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 平成 28 年度改訂版. 21. 2017.
- 23) 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班 (研究代表者 荒井俊也). 荒井俊也, 黒川峰夫 編. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 平成 28 年度改訂版. 3. 2017.

- 24) Anderson ER. et al. *Compr Physiol*. 2013;3(1):315-330. (PMID : 23720289)
- 25) 宮西浩嗣. 加藤淳二. 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患、病態に、どのように使用するか ii 消化器内科：消化器内科疾患における鉄剤使用. 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会, 著, 編集. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 改訂第3版. 響文社. 54-55. 2015.
- 26) 社内資料：ラットを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号：VFR048/002163）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.6.3、2.6.7.9.2）
- 27) 社内資料：ウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号：VFR049/004349）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.6.4、2.6.7.9.4）
- 28) 社内資料：産後貧血患者を対象とした多施設共同無作為非盲検試験（試験番号：VIT-IV-CL-009）
- 29) Shimizu Y et al. *Bone*, 2009;45(4):814-816. (PMID : 19555782)
- 30) 社内資料：hERG カリウムチャネルに対する作用（試験番号：VFR0126）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.2.4.1、2.6.3.3）
- 31) 社内資料：覚醒イヌを用いたテレメトリー法による心血管系に対する作用の評価（試験番号：VFR066/042584）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.2.4.2、2.6.3.3）
- 32) 社内資料：ラットを用いた Irwin 法による体温及び自発活動量を含む一般行動の評価（試験番号：VFR067/042728）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.2.4.3、2.6.3.3）
- 33) 社内資料：覚醒ラットを用いた全身プレチスモグラフ法による呼吸器パラメータの評価（試験番号：VFR068/042764）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.2.4.4、2.6.3.3）
- 34) 社内資料：覚醒ラットを用いた腎機能に対する作用の評価（試験番号：VFR069/042797）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.2.4.5、2.6.3.3）
- 35) 社内資料：覚醒ラットを用いた腎機能に対する作用の評価（再試験）（試験番号：VFR0086/053340）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.2.4.6、2.6.3.3）
- 36) 社内資料：マウス急性静脈内投与毒性試験（試験番号：VFR035/003710/AC）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.2.1、2.6.7.3）
- 37) 社内資料：ラット急性静脈内投与毒性試験（試験番号：VFR034/003711/AC）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.2.3、2.6.7.3）
- 38) 社内資料：ラット単回静脈内持続注入毒性試験（試験番号：VFR033/000038）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.2.4、2.6.7.3）
- 39) 社内資料：イヌ単回静脈内持続注入毒性試験（試験番号：VFR032/000037）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.2.5、2.6.7.3）
- 40) 社内資料：ラット13週間静脈内持続注入毒性試験（週1回投与）（試験番号：VFR042/993363）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.3.1、2.6.7.5.1）
- 41) 社内資料：ラット13週間静脈内急速注入毒性試験（週3回投与）（試験番号：VFR071/043284）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.3.2、2.6.7.5.2）
- 42) 社内資料：ラット26週間静脈内急速注入毒性試験（週3回投与）（試験番号：VFR072/052022）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.3.3、2.6.7.5.3）
- 43) 社内資料：イヌ13週間静脈内持続注入毒性試験（週1回投与）（試験番号：VFR041/993362）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.3.4、2.6.7.5.4）
- 44) 社内資料：イヌ26週間静脈内急速注入毒性試験（週3回投与）（試験番号：VFR070/042337）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.3.7、2.6.7.5.6）
- 45) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号：VFR029/985223）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.4.1）
- 46) 社内資料：哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験（試験番号：VFR028/992094）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.4.2）

- 47) 社内資料：哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験（試験番号：VFR030/992265）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.4.3）
- 48) 社内資料：マウスを用いる小核試験（試験番号：VFR031/992700）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.4.4）
- 49) 社内資料：ラットを用いた静脈内持続注入投与による受胎能及び着床までの初期胚発生への影響に関する試験（試験番号：VFR050/004685）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.6.1、2.6.7.8.1）
- 50) 社内資料：ラットを用いた静脈内持続注入投与による出生前及び出生後の発生への影響に関する試験（試験番号：VFR052/013368）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.6.5、2.6.7.10.1）
- 51) 社内資料：ウサギにおける静脈内投与による刺激性試験（試験番号：VFR063/032140）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.7.1）
- 52) 社内資料：ウサギにおける動脈内投与による刺激性試験（試験番号：VFR054/032138）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.7.1）
- 53) 社内資料：ウサギにおける静脈周囲投与による刺激性試験（試験番号：VFR055/032139）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.7.1）
- 54) 社内資料：Priour らの方法による血液適合性試験（試験番号：VFR065/033243）（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.6.6.7.5）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、経口鉄剤が無効又は投与できない鉄欠乏症を対象に、2007年にオランダ、英国、ドイツ、スイス、2010年にフランスで承認された。また、経口鉄剤では忍容性が不良又は効果が不十分もしくは保存期慢性腎疾患の成人鉄欠乏性貧血患者を対象に、2013年に米国で承認された。2021年6月現在では、世界84カ国で承認されている（販売名：Ferinject, Injectafer, Iroprem, RENEGYenegy solution for injection/infusion）。

国内における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果：鉄欠乏性貧血

用法及び用量：通常、成人に鉄として1回あたり500mgを週1回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として1,500mgとする。

外国における販売名、効能・効果及び用法・用量

国名	米国
販売名	INJECTAFER
効能・効果	Injectafer は、以下の成人患者における鉄欠乏性貧血の治療薬として適応する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口鉄剤では忍容性が不良又は効果が不十分な患者</li> <li>・慢性腎疾患の非透析患者</li> </ul>
用法・用量	<p>1.推奨用量</p> <p>体重が50kg以上の患者における推奨用量は、本剤750mgを7日間以上あけて2回静脈内投与し、1コースあたりの累積総投与量は鉄として1,500mgとする。あるいは、体重が50kg以上の患者では、投与量を体重1kgあたり15mgとし、最大1,000mgを静脈内に単回投与することができる。体重が50kg未満の患者における推奨用量は、1回の投与量を体重1kgあたり15mgとし、7日間以上あけて2回静脈内投与する。Injectafer 1mLには鉄元素が50mg含まれている。</p> <p>2.調製と投与</p> <p>Injectaferは希釈せずにゆっくりと静脈注射するか、又は点滴静脈注射する。点滴静脈注射する場合は、250mL以下の無菌の0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）に最大1,000mgの鉄を希釈して、鉄濃度を2mg/mL以上に調整し、これを15分間以上かけて投与する。0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）入りの点滴バッグに添加する場合は、鉄濃度を2～4mg/mLの範囲にする。Injectafer溶液は室温保存で72時間物理学的にも化学的にも安定である。この安定性を保つため、鉄濃度を2mg/mL未満に希釈してはならない。非経口製剤については、投与前に粒子や変色がないことを目視で確認する。本剤には保存剤は含まれない。Injectaferのバイアル1本は1回使用分となっている。Injectafer 750mgをゆっくりと静脈注射する場合は、約100mg（2mL）/分の速度で投与する。Injectafer 1,000mgの場合は、15分以上かけてゆっくりと静脈注射します。漏出部の茶色の変色が長く続くことがあるので、注入時、Injectaferを漏出しないようにする。漏出がないように監視するが、漏出が生じた場合は、その部位からのInjectaferの投与を中止する。注入後に使い残しがあった場合は必ず廃棄する。</p> <p>3.再治療の安全性評価モニタリング</p> <p>鉄欠乏性貧血が再発した場合は、Injectaferによる治療を繰り返してもよい。治療を繰り返す必要がある場合、血清リン酸塩低下のリスクがある患者の血清リン酸塩値を監視すること。</p>



国名	欧州連合																									
販売名	Ferinject																									
効能・効果	Ferinject は経口鉄剤が無効の、又は使用できない鉄欠乏症の治療薬として適応する。 必ず臨床検査の結果に基づいて診断を下すこと。																									
用法・用量	<p>Ferinject の投与中及び投与後は毎回、過敏性反応の兆候及び症状がないか患者を注意深く監視すること。</p> <p>Ferinject は、アナフィラキシー反応の評価及び治療を行うための訓練を受けた医療従事者が直ちに対応できる場合にのみ、完全な蘇生設備が確保された環境において投与すること。Ferinject の投与後は毎回 30 分以上、患者に副作用がないか観察すること（4.4 項参照）。</p> <p><u>用量</u></p> <p>Ferinject の用量は段階的な方法に従う：[1] 各患者の必要鉄量の決定、[2] 鉄用量の計算と投与、及び [3] 鉄補充後の評価。これらの段階の手順を以下に概説する：</p> <p><u>ステップ 1：必要鉄量の決定</u></p> <p>Ferinject での鉄補充の際の各患者の必要鉄量は、患者の体重とヘモグロビン（Hb）値に基づいて決定する。必要鉄量の決定は表 1 を参照のこと：</p> <p><b>表 1：必要鉄量の決定</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Hb</th> <th colspan="3">患者体重</th> </tr> <tr> <th>g/dL</th> <th>mmol/L</th> <th>35kg 未満</th> <th>35kg 以上 70kg 未満</th> <th>70kg 以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 未満</td> <td>6.2 未満</td> <td>500mg</td> <td>1,500mg</td> <td>2,000mg</td> </tr> <tr> <td>10 以上 14 未満</td> <td>6.2 以上 8.7 未満</td> <td>500mg</td> <td>1,000mg</td> <td>1,500mg</td> </tr> <tr> <td>14 以上</td> <td>8.7 以上</td> <td>500mg</td> <td>500mg</td> <td>500mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.1 項で述べるとおり、鉄欠乏を必ず臨床検査の結果で確認する。</p> <p><u>ステップ 2：各患者の最大鉄用量の計算と投与</u></p> <p>上記で決定した必要鉄量に基づいて、以下を考慮して適切な用量の Ferinject を投与する：Ferinject の単回投与量は以下を超えない：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重 1kg あたり鉄として 15mg（静脈注射の場合）、又は体重 1kg あたり鉄として 20mg（点滴静脈注射の場合）</li> <li>・鉄として 1,000mg（Ferinject 20mL）</li> </ul> <p>Ferinject の最大推奨累積投与量は、週に鉄として 1,000mg（Ferinject 20mL）。</p> <p><u>ステップ 3：鉄補充後の評価</u></p> <p>再評価は、各患者の状態に基づいて臨床医が行うべきである。赤血球産生及び鉄の利用に十分な時間をとるため、Ferinject の最終投与の 4 週間後以降に Hb 値の再評価を実施する。患者が更なる鉄補充を必要とする場合、上記の表 1 を用いて必要鉄量を再計算する（5.1 項参照）。</p> <p><u>特別な患者集団 - 血液透析に依存する慢性腎疾患患者</u></p> <p>血液透析に依存する慢性腎疾患患者の場合、鉄の最大投与量は 1 日 1 回 200mg を超過してはならない（4.4 項も参照）。</p> <p><u>小児患者集団</u></p> <p>Ferinject の小児に対する投与については研究が行われていないため、14 歳未満の患者への投与は推奨できない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>Ferinject は静脈内への投与専用である：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・静脈注射</li> <li>・点滴静脈注射</li> <li>・血液透析中に透析装置の静脈側血液回路に無希釈液を直接注入</li> </ul> <p>Ferinject を皮下投与又は筋肉内投与してはならない。</p>	Hb		患者体重			g/dL	mmol/L	35kg 未満	35kg 以上 70kg 未満	70kg 以上	10 未満	6.2 未満	500mg	1,500mg	2,000mg	10 以上 14 未満	6.2 以上 8.7 未満	500mg	1,000mg	1,500mg	14 以上	8.7 以上	500mg	500mg	500mg
Hb		患者体重																								
g/dL	mmol/L	35kg 未満	35kg 以上 70kg 未満	70kg 以上																						
10 未満	6.2 未満	500mg	1,500mg	2,000mg																						
10 以上 14 未満	6.2 以上 8.7 未満	500mg	1,000mg	1,500mg																						
14 以上	8.7 以上	500mg	500mg	500mg																						

XII. 参考資料

静脈注射

Ferinject は無希釈で静脈注射することができる。最大単回投与量は体重 1kg あたり鉄として 15mg、ただし 1,000mg 以下。投与速度を表 2 に示す。

表 2 : Ferinject の静脈注射での投与速度

Ferinject 必要量	鉄換算量	投与速度/最短投与時間
2 ~ 4mL	100 ~ 200mg	制限なし
>4 ~ 10mL	>200 ~ 500mg	鉄として 100mg/分
>10 ~ 20mL	>500 ~ 1,000mg	15 分

点滴静脈注射

Ferinject は、希釈する場合は点滴静脈注射することができる。最大単回投与量は体重 1kg あたり鉄として 20mg、ただし 1,000mg 以下。

点滴静脈注射の場合、Ferinject は無菌 0.9%*m/V* 塩化ナトリウム溶液のみを使用して以下の表 3 のとおり希釈すること。注記：安定性の観点から、鉄濃度を 2mg/mL 未満に希釈してはならない（カルボキシマルトース鉄の体積は含まない）。

表 3 : Ferinject を点滴静脈注射する場合の希釈法

Ferinject 必要量	鉄換算量	0.9%塩化ナトリウム溶液の最大量	最短投与時間
2 ~ 4mL	100 ~ 200mg	50mL	—
>4 ~ 10mL	>200 ~ 500mg	100mL	6 分
>10 ~ 20mL	>500 ~ 1,000mg	250mL	15 分

また、承認国一覧を以下に示す。

承認国一覧

1	オランダ	22	韓国	43	パキスタン	64	ウルグアイ
2	英国	23	アルゼンチン	44	メキシコ	65	ジャマイカ
3	デンマーク	24	ハンガリー	45	ホンジュラス	66	サウジアラビア
4	スロバキア共和国	25	スロベニア	46	米国	67	香港
5	ポルトガル	26	ブルガリア	47	チリ	68	ベネズエラ
6	ドイツ	27	ロシア	48	エクアドル	69	ドミニカ共和国
7	エストニア	28	キプロス	49	ボリビア	70	ニカラグア
8	スイス	29	ルーマニア	50	エルサルバドル	71	インドネシア
9	オーストリア	30	ノルウェー	51	コスタリカ	72	フィリピン
10	リヒテンシュタイン	31	ルクセンブルク	52	グアテマラ	73	オマーン
11	チェコ共和国	32	オーストラリア	53	インド	74	カタール
12	ラトビア	33	レバノン	54	ウクライナ	75	パナマ
13	アイルランド	34	イスラエル	55	バングラデシュ	76	パレスチナ
14	スペイン	35	イタリア	56	クウェート	77	ナミビア
15	スウェーデン	36	シンガポール	57	カザフスタン	78	アラブ首長国連邦
16	ギリシャ	37	ニュージーランド	58	南アフリカ	79	バーレーン
17	フィンランド	38	ペルー	59	コロンビア	80	日本
18	ポーランド	39	トルコ	60	ヨルダン	81	アルジェリア
19	アイスランド	40	ブラジル	61	ブルネイ	82	チュニジア
20	フランス	41	イラン	62	モロッコ	83	タイ
21	ベルギー	42	クロアチア	63	ベラルーシ	84	マレーシア

(2021年6月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

国内における『特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」「授乳婦』の項の記載は以下の通りであり、外国とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において過量投与で胎児の奇形が報告されており、母動物における鉄過剰に伴う毒性の二次的影響と考えられている<sup>1),2)</sup>。また、ラットで胎盤通過性が報告されている<sup>3)</sup>。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行が認められている<sup>4)</sup>。

米国添付文書における記載（2020年2月）

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

Published studies on the use of ferric carboxymaltose in pregnant women have not reported an association with ferric carboxymaltose and adverse developmental outcomes. However, these studies cannot establish or exclude the absence of any drug-related risk during pregnancy because the studies were not designed to assess for the risk of major birth defects (*see Data*). There are risks to the mother and fetus associated with untreated iron deficiency anemia in pregnancy (*see Clinical Considerations*).

In animal reproduction studies, administration of ferric carboxymaltose to rabbits during the period of organogenesis caused adverse developmental outcomes including fetal malformations and increased implantation loss at maternally toxic doses of approximately 12% to 23% of the human weekly dose of 750 mg (based on body surface area).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically-recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

##### Clinical Considerations

##### *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk*

Untreated iron deficiency anemia in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes such as post-partum anemia. Adverse pregnancy outcomes associated with iron deficiency anemia include increased risk for preterm delivery and low birth weight.

##### Data

##### *Human Data*

Published data from randomized controlled studies, prospective observational studies and retrospective studies on the use of ferric carboxymaltose in pregnant women have not reported an association with ferric carboxymaltose and adverse developmental outcomes. However, these studies cannot establish or exclude the absence of any drug-related risk during pregnancy because of methodological limitations, including that the studies were not primarily designed to capture safety data nor designed to assess the risk of major birth defects. Maternal adverse events reported in these studies are similar to those reported during clinical trials in adult males and non-pregnant females [*see Adverse Reactions (6.1)*].

*Animal Data*

Administration of ferric carboxymaltose to rats as an one-hour intravenous infusion up to 30 mg/kg/day iron on gestation days 6 to 17 did not result in adverse embryonic or fetal findings. This daily dose in rats is approximately 40% of the human weekly dose of 750 mg based on body surface area. In rabbits, ferric carboxymaltose was administered as a one-hour infusion on gestation days 6 to 19 at iron doses of 4.5, 9, 13.5, and 18 mg/kg/day. Malformations were seen starting at the daily dose of 9 mg/kg (23% of the human weekly dose of 750 mg). Spontaneous abortions occurred starting at the daily iron dose of 4.5 mg/kg (12% of the human weekly dose based on body surface area). Pre-implantation loss was at the highest dose. Adverse embryonic or fetal effects were observed in the presence of maternal toxicity.

A pre-and post-natal development study was conducted in rats at intravenous doses up to 18 mg/kg/day of iron (approximately 23% of the weekly human dose of 750 mg on a body surface area basis). There were no adverse effects on survival of offspring, their behavior, sexual maturation or reproductive parameters.

欧州連合製品情報概要における記載（2020年7月）

**4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

Pregnancy

There are limited data from the use of Ferinject in pregnant women (see section 5.1). A careful benefit/risk evaluation is required before use during pregnancy and Ferinject should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Iron deficiency occurring in the first trimester of pregnancy can in many cases be treated with oral iron. Treatment with Ferinject should be confined to the second and third trimester if the benefit is judged to outweigh the potential risk for both the mother and the foetus.

Foetal bradycardia may occur following administration of parenteral irons. It is usually transient and a consequence of a hypersensitivity reaction in the mother. The unborn baby should be carefully monitored during intravenous administration of parenteral irons to pregnant women.

Animal data suggest that iron released from Ferinject can cross the placental barrier and that its use during pregnancy may influence skeletal development in the fetus (see section 5.3).

Breast-feeding

Clinical studies showed that transfer of iron from Ferinject to human milk was negligible ( $\leq 1\%$ ). Based on limited data on breast-feeding women it is unlikely that Ferinject represents a risk to the breast-fed child.

Fertility

There are no data on the effect of Ferinject on human fertility. Fertility was unaffected following Ferinject treatment in animal studies (see section 5.3).

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3

<参考> 分類の概要

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect

harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

#### 小児等に関する記載

国内における『特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」』の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び欧州製品概要とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州連合製品情報概要 (2020年7月)	Paediatric population The use of Ferinject has not been studied in children, and therefore is not recommended in children under 14 years.
米国の添付文書 (2020年2月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・過量投与防止についての適正使用のお知らせ

上記資料については弊社医療関係者向けホームページに掲載しておりますので、ご参照ください。

ゼリア新薬医療関係者向けサイト「ZERIA Medical Site」:

<https://medical.zeria.co.jp/>