2024年2月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号　873222

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

鉄欠乏性貧血治療剤
処方箋医薬品[注)]
デルイソマルトース第二鉄静注

モノヴァー®静注500mg
モノヴァー®静注1000mg

MonoVer® for I.V. Injection

剤形	水性注射剤
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	モノヴァー静注500mg： 1バイアル（5mL）中にデルイソマルトース第二鉄を鉄として500mg含有 モノヴァー静注1000mg： 1バイアル（10mL）中にデルイソマルトース第二鉄を鉄として1000mg含有
一般名	和名：デルイソマルトース第二鉄（JAN） 洋名：Ferric Derisomaltose（JAN）
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：2022年3月28日 薬価基準収載年月日：2023年3月15日 販売開始年月日：2023年3月15日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372　　FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本ＩＦは2022年3月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
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、ＩＦ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ＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、　ＩＦ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ＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦ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ＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦ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（https://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ＩＦ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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ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．ＩＦとは

ＩＦ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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ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、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。

ＩＦ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．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦ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ＩＦを作成・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利用者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、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、ＩＦ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

ＩＦ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。ＩＦ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ＩＦ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、ＩＦ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.... 1
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..... 3
５．化学名（命名法）又は本質..... 3
６．慣用名、別名、略号、記号番号..... 3

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質..... 4
２．有効成分の各種条件下における安定性 4
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 4

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

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 8
２．効能又は効果に関連する注意 8
３．用法及び用量..... 8
４．用法及び用量に関連する注意 9
５．臨床成績..... 11

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 26
２．薬理作用..... 26

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移..... 27
２．薬物速度論的パラメータ 28
３．母集団（ポピュレーション）解析 .. 28
４．吸収..... 28
５．分布..... 28
６．代謝..... 29
７．排泄..... 29
８．トランスポーターに関する情報 29
９．透析等による除去率..... 29
10．特定の背景を有する患者 30
11．その他..... 30

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..... 31
２．禁忌内容とその理由..... 31
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 31
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 31
５．重要な基本的注意とその理由 31
６．特定の背景を有する患者に関する注意 31
７．相互作用..... 32

８．副作用..... 32
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 35
10．過量投与..... 36
11．適用上の注意..... 36
12．その他の注意..... 37

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験..... 38
２．毒性試験..... 39

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分..... 42
２．有効期間..... 42
３．包装状態での貯法..... 42
４．取扱い上の注意..... 42
５．患者向け資材..... 42
６．同一成分・同効薬..... 42
７．国際誕生年月日..... 42
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 ... 42
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 42
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 42
11．再審査期間..... 43
12．投薬期間制限に関する情報..... 43
13．各種コード..... 43
14．保険給付上の注意..... 43

Ⅺ．文献
１．引用文献..... 44
２．その他の参考文献..... 44

Ⅻ．参考資料
１．主な外国での発売状況 45
２．海外における臨床支援情報 46

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..... 50
２．その他の関連資料 50

略語一覧

語句略称	語句略称内容
ALP	Alkaline phoshatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	Alanin 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）
AUC	Area under the concentrationversus-time curve（血中濃度－時間曲線下面積）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
CCSI	Company Core Safety Information（企業中核安全性情報）
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）
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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version（ICH 国際医薬用語集日本語版）
NOAEL	No-observed adverse effect level（無毒性量）
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs（非ステロイド性抗炎症薬）
PT	Preferred term（基本語）
QTc	Corrected QT（補正 QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula（Fridericia 法により補正した QT 間隔）
RMP	Risk management plan（医薬品リスク管理計画）
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）
SOC	System organ class（器官別大分類）
$t_{1/2}$	Elimination half life（消失半減期）
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）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

デルイソマルトース第二鉄は、Pharmacosmos A/S 社（以下、PC社）がデキストラン鉄と比較してアナフィラキシー反応の潜在リスクを低減させることを目的として創製した酸化第二鉄とデルイソマルトースの強力なマトリックス組成の複合体である。

本剤は、デルイソマルトース第二鉄を有効成分とする注射剤であり、本薬の構成要素であるデルイソマルトースが平均分子量1000ダルトンの直鎖状オリゴ糖であるため、免疫原性が低いこと、遊離鉄が少なく鉄関連毒性が低いことから、高用量の鉄を急速に投与することができる。

本剤は、PC社により、欧州において分散型審査許可方式を経て欧州連合22ヵ国で登録され、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た。また、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（IDA）を適応として承認され、2021年1月現在、40ヵ国以上の国又は地域で承認されている。

国内においては、日本人IDA患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施し、臨床試験の結果から、IDAに対する有効性及び安全性が確認されたとして、2022年3月に「鉄欠乏性貧血」を効能・効果として承認された。

２．製品の治療学的特性

・日本人IDA患者において、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、IDAの原因疾患によらず静注鉄剤による治療が必要な患者に対して有効性が確認できた。また、含糖酸化鉄に比べ、早期にヘモグロビン濃度が上昇し、投与後12週まで効果が持続することが確認されている（「Ｖ．治療に関する項目」参照）。
・本剤は、含糖酸化鉄に比べ、1回あたりの投与量が多く、患者ごとに算出した必要な鉄量を短期間に少ない投与回数で投与することが可能である。
・本剤の投与は、経口鉄剤の投与が効果不十分の場合又は使用できない場合もしくは鉄の急速な補給を必要とする場合に限り使用すること（「Ｖ．治療に関する項目」参照）。
・重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーが報告されている（「Ⅷ．８．重大な副作用と初期症状」の項参照）。

３．製品の製剤学的特性

・本剤の構成要素であるデルイソマルトースは、平均分子量 1000 ダルトンの直鎖状オリゴ糖であるため、免疫原性が低いこと、遊離鉄が少なく鉄関連毒性が低いことから、高用量の鉄を急速に投与することができる。

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：モノヴァー®静注500mg、モノヴァー®静注 1000mg 過量投与防止についての適正使用のお知らせ （「ⅩⅢ．備考」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 5 年 3 月 14 日　保医発 0314 第 4 号） （「Ⅹ．１４．保険給付上の注意」の項参照）

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
有効性に関する検討事項		
（該当なし）		

↓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
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
（該当なし）

↓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
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の作成と提供「モノヴァー®静注 500mg、モノヴァー®静注 1000mg 過量投与防止についての適正使用のお知らせ」

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

モノヴァー®静注 500mg
モノヴァー®静注 1000mg

（２）洋名

MonoVer® for I.V. Injection

（３）名称の由来

海外販売名に由来する、mono-「1 回の」; 少ない投与回数をイメージ

２．一般名

（１）和名（命名法）

デルイソマルトース第二鉄（JAN）

（２）洋名（命名法）

Ferric Derisomaltose（JAN、INN）

（３）ステム

不明

３．構造式又は示性式

該当しない

４．分子式及び分子量

分子式：$Fe_x(C_6H_{11}O_5[C_6H_{10}O_5]_aC_6H_{13}O_5)_y$
分子量：130,000～180,000

５．化学名（命名法）又は本質

Oligo[α-D-glucopyranosyl-(1→6)]-D-glucitol complex of iron(Ⅲ) oxide
(1→6)-α-D-glucopyranan-(1→6)-D-glucitol iron(Ⅲ) complex（INN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

Iron isomaltoside 1000、FID-4000、NS-32
CAS 登録番号: 1345510-43-1

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

暗赤褐色の粉末である。

（２）溶解性

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性
水	1000	極めて溶けやすい
エタノール（96）	＜0.1	ほとんど溶けない
オクタノール	＜0.1	ほとんど溶けない

また、本品は pH 1（塩酸）及び pH 13（水酸化ナトリウム）の水溶液中で極めて溶けやすい。

（３）吸湿性

欧州薬局方の試験方法により検討した結果、重量が約 20%増加した。本品の吸水性は可逆的で、本品の構造には影響しない。

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融解する前に分解する。

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

該当しない

２．有効成分の各種条件下における安定性

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法　：(1) 鉄：定性反応
　　(2) イソマルトシド：紫外可視吸光度測定法
定量法　　：(1) 鉄：滴定終点検出法（指示薬法）
　　(2) イソマルトシド：紫外可視吸光度測定法

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

水性注射液（バイアル）

（２）製剤の外観及び性状

暗褐色の液

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

pH：5.0~7.0
浸透圧比：2.8

（５）その他

本剤の有効成分は酸素存在下で光により分解することから、不活性なガスとして窒素を選択し、バイアルのヘッドスペースを窒素で置換した。

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		モノヴァー静注 500mg	モノヴァー静注 1000mg
成分・含量 （1 バイアル中）	内容量	5mL	10mL
	有効成分	デルイソマルトース第二鉄を鉄として 500mg 含有する	デルイソマルトース第二鉄を鉄として 1000mg 含有する
	添加剤	pH 調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム）	

（２）電解質等の濃度

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

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

本剤の不純物プロファイルに、製剤特有の不純物は認められない。

６．製剤の各種条件下における安定性

試験	温度／湿度	光	保存形態		保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C 60±5%RH	暗所	一次包装形態[a]	正置 倒置	36ヵ月	規格内
加速試験	40±2°C 75±5%RH	暗所	一次包装形態[a]	正置 倒置	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	室温 成り行き	D65ランプ 近紫外蛍光ランプ	曝光 （一次包装形態[a]） 遮光 （一次包装形態[a]）[b]	横倒し	10日[c]	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、密度、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、分子量及び定量

a：無色のガラスバイアル、ブチルゴム製のゴム栓、アルミニウム製キャップ、フリップキャップ

b：アルミニウム箔で覆う（対照試料）

c：総照度 120 万 lx･hr（総近紫外放射エネルギー200W･h/m^2）

７．調製法及び溶解後の安定性

調製方法は、「Ⅷ．１１．適用上の注意」の項参照。

本剤 1 バイアルを生理食塩液と混合後の輸液バッグ中での安定性は、室温で 24 時間まで安定であることを確認している。

安定性の評価時に使用した点滴液については下表の通りである。

点滴液No.	生理食塩液輸液バッグ	輸液バッグの容量（mL）	容器の材質[a]	使用製剤	鉄濃度[b]（mg/mL）
1	ソフトバッグ	500	PE、ゴム	500mg 製剤	0.99
2	プラボトル	250	PE、ゴム	500mg 製剤	1.96
3	ソフトバッグ	250	PE、ゴム	1000mg 製剤	3.8
4	プラボトル	50	PE、ゴム	1000mg 製剤	16.7

測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、分子量

a：PE（ポリエチレン）

b：点滴液中の鉄濃度

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

〈モノヴァー静注500mg〉

5mL×5バイアル

〈モノヴァー静注1000mg〉

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：無色ホウケイ酸ガラス
ゴム栓：塩素化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類
特になし

12. その他
該当しない

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当な場合に限り使用すること。

〈解説〉

国内ガイドラインにおいて、静注鉄剤の適応は、①副作用が強く経口鉄剤を服用できない、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（炎症性腸疾患など）で鉄剤の内服が不適切、④消化管からの鉄吸収低下例、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。また、国内第Ⅲ相試験の対象患者は、経口鉄剤に不耐容、不応答又は急速な鉄補給が必要な場合の IDA 患者としていたことから設定した。

【参考】保険適用に係る留意事項通知（抜粋）

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、分娩に伴う大量出血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。（「Ｘ．１４．保険給付上の注意」の項参照）

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

通常、体重 50kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1000mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。

通常、体重 50kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20mg/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 500mg 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 2000mg（体重 50kg 未満の成人は 1000mg）を上限とする。

〈解説〉

7.用法及び用量に関連する注意

7.4 本剤を点滴静注する場合は、生理食塩液で希釈し 15 分以上かけて投与すること。静脈内投与する場合は､希釈せずもしくは生理食塩液で希釈して 2 分以上かけて緩徐に投与すること。［14.1.1 参照］

14.適用上の注意

14.1.1 本剤（100mg/mL）を希釈する場合は、生理食塩液で用時希釈すること。点滴静注の場合は総液量が最大 500mL まで、静脈内投与の場合は総液量が最大 20mL までとし、鉄として 1mg/mL 未満に希釈してはならない。［7.4 参照］

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

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投与鉄量を計算すること、計算された総投与鉄量をできるだけ短期間内に投与し、必要量に到達すれば治療を打ち切ることが望ましいと記載されている。国内第III相試験では、被験者ごとの総投与量を決定しやすいように、簡易早見表を用いた。この簡易早見表に設定した総投与鉄量は、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 40kg 未満の患者では、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投与鉄量を算出するよう設定した。いずれの臨床試験においても、最大総投与量は鉄として 2000mg であり、これを超える総投与量での有効性及び安全性は確認していないことから、総投与量の上限を鉄として 2000mg（体重 50kg 未満の患者では 1000mg）と記載することとした。

※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)
（算出された総投与鉄量の 1 の位を四捨五入）

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、総投与鉄量に注意すること。また、1回投与鉄量及び投与間隔は用法及び用量を踏まえ、適切に設定すること。

本剤の総投与鉄量

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

体重 40kg 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）

7.2 分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血の患者の総投与鉄量の決定には、妊娠前の体重、本剤投与前のヘモグロビン濃度に基づき算出すること。

7.3 再治療の必要性は、投与終了後 8 週以降を目安にヘモグロビン濃度、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 参照］

7.4本剤を点滴静注する場合は、生理食塩液で希釈し15分以上かけて投与すること。静脈内投与する場合は、希釈せずもしくは生理食塩液で希釈して2分以上かけて緩徐に投与すること。［14.1.1参照］

〈解説〉

7.1 本剤の過量投与は鉄過剰症につながることから、注意喚起のためにも総投与鉄量を投与前ヘモグロビン濃度及び体重ごとの表形式に記載した。

【参考】体重 40kg 未満の患者への総投与鉄量（mg）一覧

投与前ヘモグロビン濃度(g/dL)	体重(kg)															
	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
11	500	530	550	570	590	610	630	650	670	690	710	740	760	780	800	820
10	560	580	600	630	650	670	700	720	740	770	790	810	840	860	880	900
9	610	640	660	690	710	740	760	790	810	840	860	890	910	940	970	990
8	660	690	720	750	770	800	830	860	880	910	940	970	990	1000	1000	1000
7	720	750	770	800	830	860	890	920	950	980	1000	1000	1000	1000	1000	1000
6	770	800	830	860	900	930	960	990	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
5	820	860	890	920	960	990	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

※一の位を四捨五入

【参考】投与計画（1 週目、2 週目の投与量の決定）

（１）体重が 50kg 以上

（参考例）体重55kg、ヘモグロビン濃度9g/dLの患者の場合 ⇒ **モノヴァー総投与鉄量 1500mg**

①点滴静注の場合
（1回あたりの投与量上限：1000mg）
1週目投与量　1000mg
2週目投与量　500mg

②静脈内投与の場合
（1回あたりの投与量上限：500mg）
1週目（1回目）投与量　500mg
1週目（2回目）投与量　500mg
2週目（3回目）投与量　500mg

（２）体重が 50kg 未満

（参考例）体重45kg、ヘモグロビン濃度9g/dLの患者の場合 ⇒ **モノヴァー総投与鉄量 1000mg**

①点滴静注の場合
（1回あたりの投与量上限：900mg）
1週目投与量　900mg
2週目投与量　100mg

②静脈内投与の場合
（1回あたりの投与量上限：500mg）
1週目（1回目）投与量　500mg
1週目（2回目）投与量　500mg

（参考例）体重38kg、ヘモグロビン濃度9g/dLの患者の場合 ⇒ **モノヴァー総投与鉄量 970mg**
※一の位を四捨五入

①点滴静注の場合
（1回あたりの投与量上限：760mg）
1週目投与量　760mg
2週目投与量　210mg

②静脈内投与の場合
（1回あたりの投与量上限：500mg）
1週目（1回目）投与量　500mg
1週目（2回目）投与量　470mg

7.2 分娩後出血に伴う IDA 患者を対象とした NS32-P3-03 試験において、妊娠後期や産褥期の体重は妊娠前と比較して増加していることから総投与量を求める値に適さないと考え、妊娠前の体重を用いて総投与量を決定していたことから設定した。

7.3 患者によっては、再治療が必要となる場合が想定されることから、再治療開始の目安として設定した。国内第Ⅲ相試験では、いずれの試験もヘモグロビン濃度の平均値は徐々に増加し、Week 3～5 に正常域となった。その後はほぼ一定となり、NS32-P3-01 試験では Week 10（本剤投与終了後 9 週目）に最大値を示し、NS32-P3-02 試験及び NS32-P3-03 試験では最終評価時である Week 12 及び Week 8（本剤投与終了後 11 週目及び 7 週目）に最大値を示した。血清フェリチン値は Week 1～2 に最大値を示したのち徐々に減少し、NS32-P3-01 試験では Week 3（本剤投与終了後 2 週目）、NS32-P3-02 試験では Week 5（本剤投与終了後 4 週目）に、ほぼ正常域まで減少したのち、Week 12 まで正常域内を推移した。NS32-P3-03 試験では、最終評価時（Week 8、本剤投与終了後 7 週目）にほぼ正常域まで減少した。

7.4 静注鉄剤を急速に投与すると過敏症の発現リスクが高まることから、国内臨床試験で安全性を確認した投与速度にて投与するよう注意することとした。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

	相	試験番号	目的	対象患者	試験デザイン	資料区分
国内	Ⅰ	PK-IDA-01	薬物動態､薬力学及び安全性	日本人 IDA 患者 24 例	非盲検、単回投与、用量漸増	評価
	Ⅲ	NS32-P3-01	含糖酸化鉄に対する非劣性を検証 有効性及び安全性	過多月経に伴う日本人IDA患者 356 例 本剤　　：237例 含糖酸化鉄 ：119 例	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	評価
	Ⅲ	NS32-P3-02	有効性及び安全性	消化管障害に伴う日本人IDA患者 40例	オープンラベル、非対照、ランダム化	評価
	Ⅲ	NS32-P3-03	有効性及び安全性（乳汁中鉄濃度含む）	分娩後出血に伴う日本人IDA患者 21例	オープンラベル、非対照	評価
海外	Ⅰ	PK-IBD-01	薬物動態(血清中及び尿中）並びに安全性	外国人 IBD 患者 12 例	非盲検、ランダム化、クロスオーバー	参考
	Ⅰ	PK-IBD-02	薬物動態､薬力学及び安全性	IBDに伴う外国人IDA患者 16例	非盲検、ランダム化、単回投与	参考
	Ⅲ[a]	P-IDA-03 ECG substudy	QTc評価	外国人 IDA 患者 35 例	ランダム化、オープンラベル	参考

a：第Ⅲ相試験の一部として実施

（２）臨床薬理試験

１）単回投与試験（試験番号 PK-IDA-01 試験）[1)]

日本人 IDA 患者に本剤を鉄として 100mg 又は 500mg を静脈内投与もしくは 750mg 又は 1000mg を点滴静注したときの本剤の忍容性は良好であった。

２）薬力学的試験（試験番号 PK-IDA-01 試験、PK-IBD-02 試験）[2)]

日本人IDA患者に本剤を鉄として100mg又は500mgを単回静脈内投与もしくは750mg又は1000mgを単回点滴静注したPK-IDA-01試験及び外国人のIBDに伴うIDA患者に本剤を鉄として500mgを単回静脈内投与又は1000mgを単回点滴静注したPK-IBD-02試験にて､薬力学的パラメータとして、ヘモグロビン濃度、網状赤血球数、血清フェリチン値、TIBC、TSATを評価した｡ヘモグロビン濃度の増加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。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、いずれの試験も投与量の増加に伴った反応性の増加が認められた。また、PK-IDA-01試験において、本剤投与後1週間以内に網状赤血球数の増加が認められたことから、造血機能の改善が示唆された。

３）QTc評価試験（試験番号P-IDA-03）[3)]

海外第Ⅲ相試験で実施されたECG substudyにて、IDA患者32例に本剤を鉄として1000mgを単回点滴静注した後の心電図パラメータ及び血清中鉄濃度よりQTc評価を行った。

その結果、本剤投与による QTc 間隔延長作用は認められず、血清中 TI 濃度と QTcF 変化量の間に統計学的に有意な相関は認められなかった。

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

①国内第Ⅲ相：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）[4)]

【試験デザイン】

多施設、含糖酸化鉄対照、非盲検、並行群間、非劣性試験、ランダム化

【対象】

経口鉄剤に忍容性がない若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 IDA 患者

【投与例数】

356 例（本剤群 237 例、含糖酸化鉄群 119 例）

【目的】

経口鉄剤に忍容性がない若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 IDA 患者を対象に、本剤の含糖酸化鉄に対する非劣性を検証する。

【主な選択基準】

・過多月経に伴う IDA と診断された患者
（ヘモグロビン濃度 11.0g/dL 未満、血清フェリチン値 12ng/mL 未満、TIBC360μg/dL 以上）
・直近 2 周期の月経において少なくとも 1 周期は過多月経と診断されている患者
・18 歳以上で 49 歳以下の日本人女性
・過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容若しくは 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
*経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない患者を不応答とした。

【主な除外基準】

・過敏症の重症化リスクを有する患者
・肝機能障害患者、中等度以上の腎機能障害患者

【用法・用量】

いずれの群も、登録時のヘモグロビン濃度と体重を用いて、以下の簡易早見表に基づき決定した被験者ごとの総投与鉄量[*1]を投与した。

[*1]本治験の治療期（8週間）中に投与する鉄の総量

簡易早見表に基づく鉄としての総投与量（mg）

投与前 ヘモグロビン 濃度（g/dL）	体重 40kg未満	体重 40~50kg未満	体重 50~70kg未満	体重 70kg以上
10以上	内田らの式[*2]	750mg	1000mg	1500mg
10未満	内田らの式[*2]	1000mg	1500mg	2000mg

[*2]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)（算出された総投与鉄量の1の位を四捨五入）

【投与方法】

本剤群

初回投与は点滴静注とし、体重50kg以上の被験者には、1日1回1000mgを投与した。体重50kg未満の被験者には、体重1kgあたり20mgより算出される投与量（20mg/kg）が簡易早見表による総投与鉄量を下回るときは20mg/kgを、上回るときは簡易早見表による総投与鉄量の全量を投与した。総投与鉄量の残りは翌週の来院日に投与し、残りの投与量が500mg以下の場合には静脈

内投与、500mg超の場合は点滴静注とした。点滴静注は15分以上、静脈内投与は2分以上かけて行った（投与速度：最大250mg/分）。

含糖酸化鉄群
1 日あたりの最大投与量は 120mg とし、2 分以上かけて静脈内注射（点滴静注又は静脈内投与）した。また、1 週間に 2 回又は 3 回の頻度を目安に投与した。

【治療期間】
観察期：最大 6 週間、治療期：8 週間、追跡期：4 週間

【評価項目】
・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

・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
②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
③ヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合
④ヘモグロビン濃度が 12g/dL 以上となった被験者の割合
⑤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

【患者背景】

		本剤 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	合計 (N=355)
年齢（歳）	n	237	118	355
	Mean (SD)	41.5 (6.3)	42.4 (4.9)	41.8 (5.9)
	Median	43.0	44.0	43.0
	Min - Max	20 - 49	26 - 49	20 - 49
性別	n	237	118	355
女性	n (%)	237 (100.0)	118 (100.0)	355 (100.0)
体重（kg）	n	237	118	355
	Mean (SD)	56.29 (8.96)	57.46 (11.02)	56.68 (9.69)
	Median	55.40	54.95	55.20
	Min - Max	38.5 - 87.7	41.9 - 113.5	38.5 - 113.5
	<40	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.8)
	40～<50	52 (21.9)	25 (21.2)	77 (21.7)
	50～<70	164 (69.2)	82 (69.5)	246 (69.3)
	≧70	18 (7.6)	11 (9.3)	29 (8.2)
身長（cm）	n	237	118	355
	Mean (SD)	159.7 (5.9)	160.0 (5.6)	159.8 (5.8)
	Median	160.0	160.5	160.0
	Min - Max	141 - 175	145 - 175	141 - 175
BMI（kg/m^2）	n	237	118	355
	Mean (SD)	22.06 (3.23)	22.45 (4.03)	22.19 (3.51)
	Median	21.61	21.27	21.56
	Min - Max	15.4 - 35.2	16.7 - 43.8	15.4 - 43.8
過多月経の原因疾患	n	237	118	355
器質性過多月経	n (%)	146 (61.6)	78 (66.1)	224 (63.1)
非器質性過多月経	n (%)	91 (38.4)	40 (33.9)	131 (36.9)
静注鉄剤を使用する理由	n	237	118	355
過去2年間に経口鉄剤不耐容あり	n (%)	32 (13.5)	16 (13.6)	48 (13.5)
過去2年間に1ヵ月以上に及ぶ経口鉄剤不応答	n (%)	6 (2.5)	4 (3.4)	10 (2.8)
急速な鉄補給が必要	n (%)	199 (84.0)	98 (83.1)	297 (83.7)
ベースライン時のヘモグロビン濃度（g/dL）	n	237	118	355
	Mean (SD)	9.12 (1.15)	8.87 (1.29)	9.03 (1.20)
	Median	9.20	9.00	9.20

	Min - Max	5.0 - 11.5	5.4 - 11.4	5.0 - 11.5
	<8	35 (14.8)	31 (26.3)	66 (18.6)
	8～<10	141 (59.5)	57 (48.3)	198 (55.8)
	≧10	61 (25.7)	30 (25.4)	91 (25.6)
ベースライン時のeGFR（mL/min/1.73m^2）	n	237	118	355
	Mean (SD)	85.26 (13.53)	84.63 (13.27)	85.05 (13.43)
	Median	84.10	83.50	83.50
	Min - Max	61.3 - 139.5	59.4 - 130.2	59.4 - 139.5
	<60	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
	60～<90	161 (67.9)	82 (69.5)	243 (68.5)
	≧90	76 (32.1)	35 (29.7)	111 (31.3)

【結果】

・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

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、本剤群9.12（1.15）g/dL、含糖酸化鉄群8.87（1.29）g/dLであり、最終観察日までのヘモグロビン濃度の最大値の平均値（標準偏差）は、本剤群13.38（0.83）g/dL、含糖酸化鉄群13.27（0.99）g/dLであった。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、本剤群4.27（1.32）g/dL、含糖酸化鉄群4.40（1.06）g/dLであった。

ベースライン時のヘモグロビン濃度を共変量とした共分散分析（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-0.5g/dL を上回ったことから、本剤の含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された。

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）

	本剤（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
ベースライン以降の最大値		
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

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（本剤－含糖酸化鉄）					
	推定値	SE	95%信頼区間	推定値	SE	95%信頼区間	自由度	T値	P値
本剤（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-0.5g/dL を超える場合、本剤は含糖酸化鉄に対して統計学的に非劣性である。

・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、本剤群71.0（70.0, 71.0）日、含糖酸化鉄群72.0（71.0, 83.0）日であり、群間比で統計学的有意差が認められた（P=0.004、一般化Wilcoxon検定）。

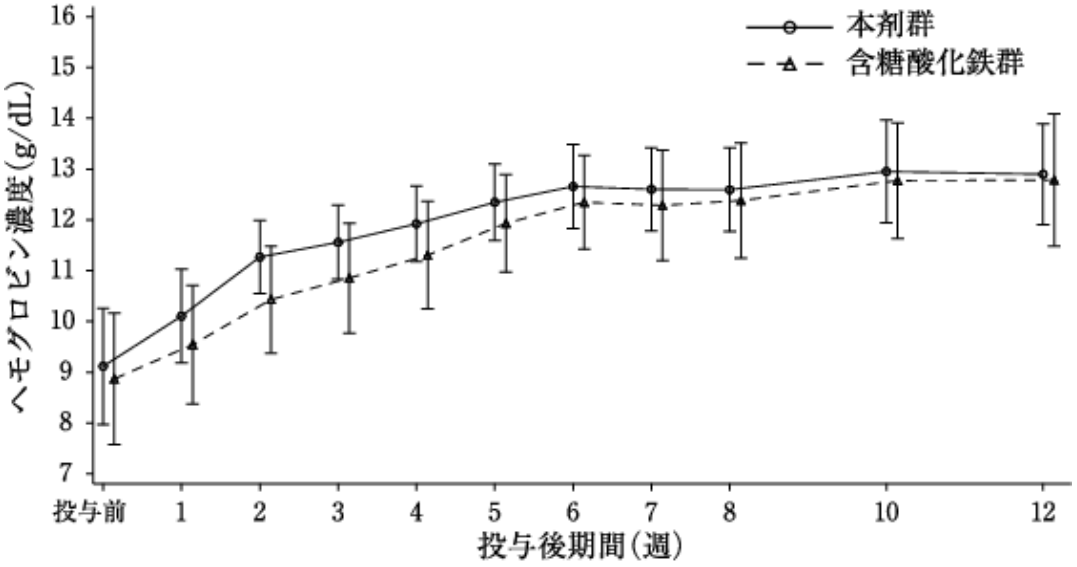
②ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量

本剤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。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12g/dL以上を維持していた。

ヘモグロビン濃度（g/dL）平均値の推移（FAS）

	本剤 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	9.12 (1.15)	118	8.87 (1.29)
Week 1	237	10.10 (0.92)	118	9.54 (1.16)
Week 2	235	11.27 (0.72)	118	10.43 (1.05)
Week 3	236	11.56 (0.73)	118	10.85 (1.08)
Week 4	236	11.92 (0.74)	118	11.31 (1.06)
Week 5	236	12.34 (0.75)	117	11.93 (0.96)
Week 6	236	12.66 (0.83)	117	12.35 (0.92)
Week 7	235	12.60 (0.82)	118	12.28 (1.09)
Week 8	234	12.60 (0.83)	117	12.38 (1.13)
Week 10	235	12.95 (1.01)	118	12.77 (1.14)
Week 12	234	12.90 (0.99)	118	12.78 (1.30)

ヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）



③ヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合

ヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合は経時的に増加し、本剤群では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。評価期間中に一度でもヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合は、本剤群97.5%、含糖酸化鉄群99.2%であった。

④ヘモグロビン濃度が12g/dL以上となった被験者の割合

ヘモグロビン濃度が12g/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。本剤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。治験期間全体でヘモグロビン濃度が12g/dL以上となった被験者の割合は、本剤群96.2%、含糖酸化鉄群90.7%であった。

⑤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
血清フェリチン値の平均値は、本剤群でWeek 1に、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。本剤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、Week 3以降に、おおむね国内ガイドラインで定められている正常範囲内（25～250ng/mL）となった。

血清フェリチン値（ng/mL）平均値の推移（FAS）

	本剤 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	237	3.56 (2.40)	118	3.11 (1.64)
Week 1	237	402.10 (207.99)	118	58.48 (29.05)
Week 2	235	369.33 (175.57)	118	97.81 (50.89)
Week 3	236	255.59 (128.64)	118	129.51 (63.32)
Week 4	236	182.02 (105.46)	118	131.57 (77.27)
Week 5	236	140.50 (82.67)	117	115.84 (76.23)
Week 6	236	121.40 (78.69)	117	98.74 (71.41)
Week 7	235	103.08 (71.46)	118	90.67 (63.57)
Week 8	234	86.31 (67.80)	117	110.35 (85.36)
Week 10	235	68.26 (60.18)	118	76.44 (59.26)
Week 12	234	52.33 (52.49)	118	54.42 (48.34)

副作用
副作用の発現率は本剤群46.8%（111/237例）、含糖酸化鉄群87.4%（104/119例）であった。いずれかの群で発現率5%以上の副作用は、発熱（本剤群：8.4%（20/237例）、含糖酸化鉄群：1.7%（2/119例））、蕁麻疹（8.0%（19/237例）、0.0%（0/119例））、低リン酸血症（5.9%（14/237例）、55.5%（66/119例））、血清フェリチン増加（5.5%（13/237例）、0.8%（1/119例））、血中リン減少（1.3%（3/237例）、25.2%（30/119例））であった。

②国内第Ⅲ相：消化管障害に伴う IDA 患者対象のオープンラベル試験（NS32-P3-02）[5)]
【試験デザイン】
多施設、非盲検、ランダム化（静脈内投与群：点滴静注群=3：1）

【対象】
消化管障害に伴う IDA 患者

【投与例数】
40 例（静脈内投与群 30 例、点滴静注群 10 例）

【目的】
経口鉄剤に忍容性がない若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 患者を対象に本剤投与時における有効性及び安全性を検討する。

【主な選択基準】
・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
（ヘモグロビン濃度 11.0g/dL 未満、血清フェリチン値（CRP が基準値超過の場合 : 100ng/mL 未満、CRP が基準値以下の場合：30ng/mL 未満）、TIBC360μg/dL 以上（TSAT 20%未満）[a)]
[a] 治験実施計画書の改訂により、試験の途中で TIBC 360μg/dL 以上から TSAT 20%未満に変更
・18 歳以上の日本人
・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
*経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない患者を不応答とした。

【主な除外基準】
・過敏症の重症化リスクを有する患者
・肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者

【用法・用量】
登録時のヘモグロビン濃度と体重を用いて、以下の簡易早見表に基づき決定した被験者ごとの総投与鉄量[*1]を投与した。
[*1]本治験の治療期（8週間）中に投与する鉄の総量

簡易早見表に基づく鉄としての総投与量（mg）

投与前 ヘモグロビン 濃度（g/dL）	体重 40kg未満	体重 40~50kg未満	体重 50~70kg未満	体重 70kg以上
10以上	内田らの式[*2]	750mg	1000mg	1500mg
10未満	内田らの式[*2]	1000mg	1500mg	2000mg

[*2]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)（算出された総投与鉄量の1の位を四捨五入）

【投与方法】
静脈内投与群
初回は投与量を500mgとし、その後1日1回最大500mgを1週間に2回の頻度で最小回数により総投与鉄量を分割投与した。投与は全て静脈内投与とし、2分以上かけて行った（投与速度は最大250mg/分）。

点滴静注群
初回投与は点滴静注とし、体重 50kg 以上の被験者には、1 日 1 回 1000mg を投与した。体重 50kg 未満の被験者には、体重 1kg あたり 20mg より算出される投与量（20mg/kg）が簡易早見表による総投与鉄量を下回るときは 20mg/kg を、上回るときは簡易早見表による総投与鉄量の全量を投与した。総投与鉄量の残りは翌週の来院日に投与し、残りの投与量が 500mg 以下の場合には静脈内投与、500mg 超の場合は点滴静注とした。点滴静注は 15 分以上、静脈内投与は 2 分以上かけて行った（投与速度：最大 250mg/分）。

【治療期間】
観察期：最大 2 週間、治療期：8 週間、追跡期：4 週間

【評価項目】
・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

・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
　②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
　③ヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合
　④ヘモグロビン濃度が 12g/dL 以上となった被験者の割合
　⑤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

【患者背景】

		静脈内投与群 (N=30)	点滴静注群 (N=10)	合計 (N=40)
年齢（歳）	n	30	10	40
	Mean (SD)	57.9 (18.8)	58.1 (15.5)	58.0 (17.8)
	Median	59.0	63.0	61.5
	Min - Max	27 - 89	32 - 75	27 - 89
	<65	19 (63.3)	5 (50.0)	24 (60.0)
	≧65	11 (36.7)	5 (50.0)	16 (40.0)
性別	n	30	10	40
男性	n (%)	14 (46.7)	5 (50.0)	19 (47.5)
女性	n (%)	16 (53.3)	5 (50.0)	21 (52.5)
体重（kg）	n	30	10	40
	Mean (SD)	53.94 (11.47)	63.59 (13.94)	56.36 (12.67)
	Median	54.75	63.00	56.80
	Min - Max	28.1 - 78.9	47.6 - 96.8	28.1 - 96.8
	<40	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
	40～<50	7 (23.3)	2 (20.0)	9 (22.5)
	50～<70	17 (56.7)	6 (60.0)	23 (57.5)
	≧70	3 (10.0)	2 (20.0)	5 (12.5)
身長（cm）	n	30	10	40
	Mean (SD)	160.4 (8.5)	161.4 (6.1)	160.7 (7.9)
	Median	161.5	161.5	161.5
	Min - Max	137 - 180	154 - 170	137 - 180
BMI（kg/m^2）	n	30	10	40
	Mean (SD)	20.88 (3.68)	24.38 (5.12)	21.75 (4.30)
	Median	20.45	22.87	21.07
	Min - Max	10.2 - 29.3	20.1 - 37.3	10.2 - 37.3
IDAの背景疾患	n	30	10	40
IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）	n (%)	15 (50.0)	4 (40.0)	19 (47.5)
消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、NSAIDs潰瘍等）	n (%)	8 (26.7)	3 (30.0)	11 (27.5)
その他	n (%)	7 (23.3)	3 (30.0)	10 (25.0)
静注鉄剤を使用する理由	n	30	10	40
過去2年間に経口鉄剤不耐容あり	n (%)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
過去2年間に1ヵ月以上に及ぶ経口鉄剤不応答	n (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)
急速な鉄補給が必要	n (%)	28 (93.3)	7 (70.0)	35 (87.5)
ベースライン時のヘモグロビン濃度（g/dL）	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
	<8	2 (6.7)	1 (10.0)	3 (7.5)
	8～<10	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)
	≧10	10 (33.3)	3 (30.0)	13 (32.5)
ベースライン時のeGFR（$mL/min/1.73m^2$）	n	30	10	40
	Mean (SD)	78.89 (21.92)	67.72 (20.52)	76.10 (21.87)
	Median	76.45	70.35	73.55
	Min - Max	31.3 - 123.4	33.7 - 106.2	31.3 - 123.4
	<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30～<60	5 (16.7)	3 (30.0)	8 (20.0)
	60～<90	17 (56.7)	6 (60.0)	23 (57.5)
	≧90	8 (26.7)	1 (10.0)	9 (22.5)

【結果】

・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

ベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（SD）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）。投与12週までのヘモグロビン濃度の最大変化量はNS32-P3-01試験と同程度であった。最大変化量（SD）は、静脈内投与群で4.27（1.18）g/dL、点滴静注群で4.49（2.52）g/dLとなり、両群で同程度の上昇が認められた。

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）

	静脈内投与群 （N=30）	点滴静注群 （N=10）	合計 （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
ベースライン以降の最大値			
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

・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72.0（71.0, 85.0）日であり、静脈内投与群で72.0（71.0, 85.0）日、点滴静注群で84.5（22.0, 85.0）日であった。

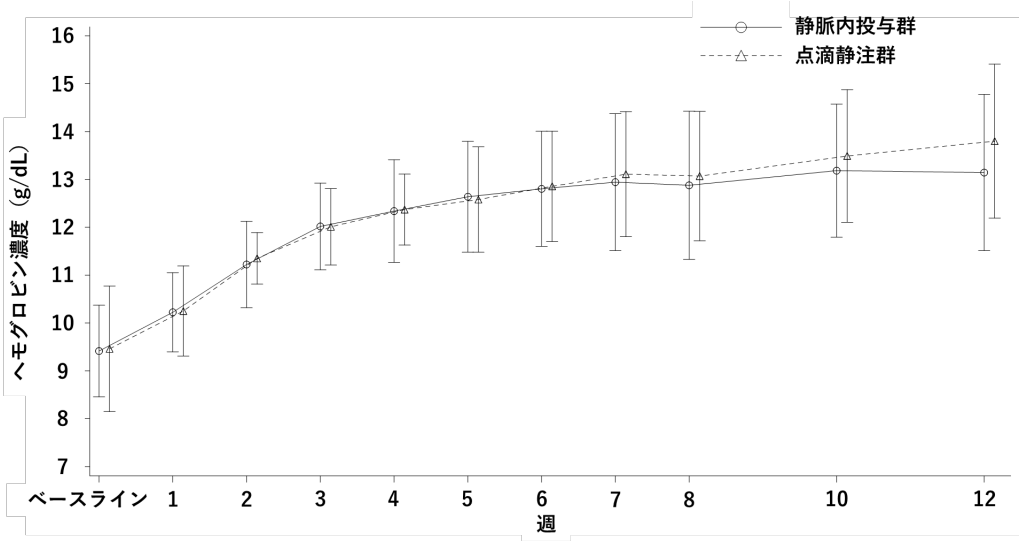
②ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量

本試験においてもNS32-P3-01試験結果と同様の推移を示した。投与群別では、静脈内投与群と点滴静注群で同様の推移を示した。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12g/dL以上を維持していた。

ヘモグロビン濃度（g/dL）平均値の推移（FAS）

	静脈内投与群 (N=30)		点滴静注群 (N=10)		合計 (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)

ヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）



③ヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合
ヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合は経時的に増加した。評価期間中に一度でもヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合は、97.5%（静脈内投与群100.0%、点滴静注群90.0%）であった。

④ヘモグロビン濃度が12g/dL以上となった被験者の割合
ヘモグロビン濃度が12g/dL以上となった被験者の割合は95.0%（静脈内投与群93.3%、点滴静注群100.0%）であった。

⑤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
血清フェリチン値の平均値は、Week 1～2に最大となった後、経時的に減少した。本剤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、Week 5以降に、おおむね国内ガイドラインで定められている正常範囲内（25～250ng/mL）となった。

血清フェリチン値（ng/mL）平均値の推移（FAS）

	静脈内投与群 (N=30)		点滴静注群 (N=10)		本剤 (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)

副作用
副作用の発現率は、全体で 30.0%（12/40 例）であり、静脈内投与群は 30.0%（9/30 例）、点滴静注群は 30.0%（3/10 例）であった。全体で発現率 5%以上の副作用は、低リン酸血症 10.0%（4/40 例）、蕁麻疹 7.5%（3/40 例）、発熱 5.0%（2/40 例）であった。

③国内第Ⅲ相：分娩後出血に伴う IDA 患者対象のオープンラベル試験（NS32-P3-03）[6)]
【試験デザイン】
単群、非対照、オープンラベル試験

【対象】
経口鉄剤に忍容性がない若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

【投与例数】
21 例

【目的】
経口鉄剤に忍容性がない若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、本剤投与における有効性及び安全性を検討する。

【主な選択基準】
・分娩後 24 時間までの分娩に伴う出血量が 500mL 以上で IDA と診断された患者
（ヘモグロビン濃度 10.0g/dL 未満（分娩後 24～48 時間の検査値）、血清フェリチン値 25.0ng/mL 未満（妊娠 36 週の検査値））
・20 歳以上 40 歳未満の日本人女性
・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
*経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない患者を不応答とした。

【主な除外基準】
・過敏症の重症化リスクを有する患者

【用法・用量】
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体重を用いて、以下の簡易早見表に基づき決定した被検者ごとの総投与鉄量[*1]を投与した。
[*1] 本治験の治療期（8週間）中に投与する鉄の総量

簡易早見表に基づく鉄としての総投与量（mg）

投与前 ヘモグロビン 濃度（g/dL）	体重 40kg未満	体重 40~50kg未満	体重 50~70kg未満	体重 70kg以上
10未満	内田らの式[*2]	1000mg	1500mg	2000mg

[*2]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)（算出された総投与鉄量の1の位を四捨五入）

【投与方法】
初回投与は点滴静注とし、分娩後48時間までに妊娠前体重50kg以上の被験者には、1日1回1000mgを投与した。妊娠前体重50kg未満の被験者には、体重1kgあたり20mgより算出される投与量（20mg/kg）が簡易早見表による総投与鉄量を下回るときは20mg/kgを、上回るときは簡易早見表による総投与鉄量の全量を投与した。総投与鉄量の残りは初回投与の7日後（Day 8）に投与し、残りの投与量が500mg以下の場合には静脈内投与、500mg超の場合は点滴静注とした。
点滴静注は 15 分以上、静脈内投与は 2 分以上かけて行った（投与速度は最大 250mg/分）

【治療期間】
観察期：約 5 週間（妊娠 40 週で出産の場合）、治療期：8 週間

【評価項目】

・主要評価項目

ベースライン*から初回投与後8週間までのヘモグロビン濃度の最大変化量

・副次評価項目

①ベースライン*からヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間

②ベースライン*のヘモグロビン濃度から2g/dL以上上昇した被験者の割合

③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

④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：分娩後 24~48 時間

【患者背景】

		本剤 (N=21)
年齢（歳）	n	21
	Mean (SD)	32.4 (4.3)
	Median	32.0
	Min - Max	24 - 39
性別	n	21
女性	n (%)	21 (100.0)
体重（kg）	n	21
	Mean (SD)	60.70 (8.52)
	Median	61.00
	Min - Max	48.4 - 78.4
妊娠前体重（kg）	n	21
	Mean (SD)	53.73 (7.67)
	Median	54.00
	Min - Max	42.0 - 75.0
	<40	0 (0.0)
	40 to <50	6 (28.6)
	50 to <70	14 (66.7)
	>=70	1 (4.8)
身長（cm）	n	21
	Mean (SD)	158.0 (7.0)
	Median	158.0
	Min - Max	146 - 172
BMI（kg/m^2）	n	21
	Mean (SD)	24.30 (3.16)
	Median	23.11
	Min - Max	19.6 - 33.1
静注鉄剤を使用する理由	n	21
妊娠中に経口鉄剤不耐容あり	n (%)	1 (4.8)
妊娠中に1ヵ月以上に及ぶ経口鉄剤不応答	n (%)	0 (0.0)
急速な鉄補給が必要	n (%)	20 (95.2)
出産形態	n	21
経腟分娩	n (%)	12 (57.1)
帝王切開	n (%)	9 (42.9)
分娩後24時間までの出血量（mL）	n	21
	Mean (SD)	844.1 (375.4)
	Median	696.0
	Min - Max	500 - 1652
ベースライン時のヘモグロビン濃度（g/dL）	n	21
	Mean (SD)	8.70 (0.96)
	Median	8.70
	Min - Max	6.5 - 9.9
	<8	4 (19.0)
	8～<10	17 (81.0)

【結果】

・主要評価項目：ベースラインから初回投与後8週間までのヘモグロビン濃度の最大変化量
ベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（SD）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）。

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）

	本剤 （N=21）
ベースライン値	
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

・副次評価項目

①ベースラインから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、57.0（55.0, 57.0）日であった。

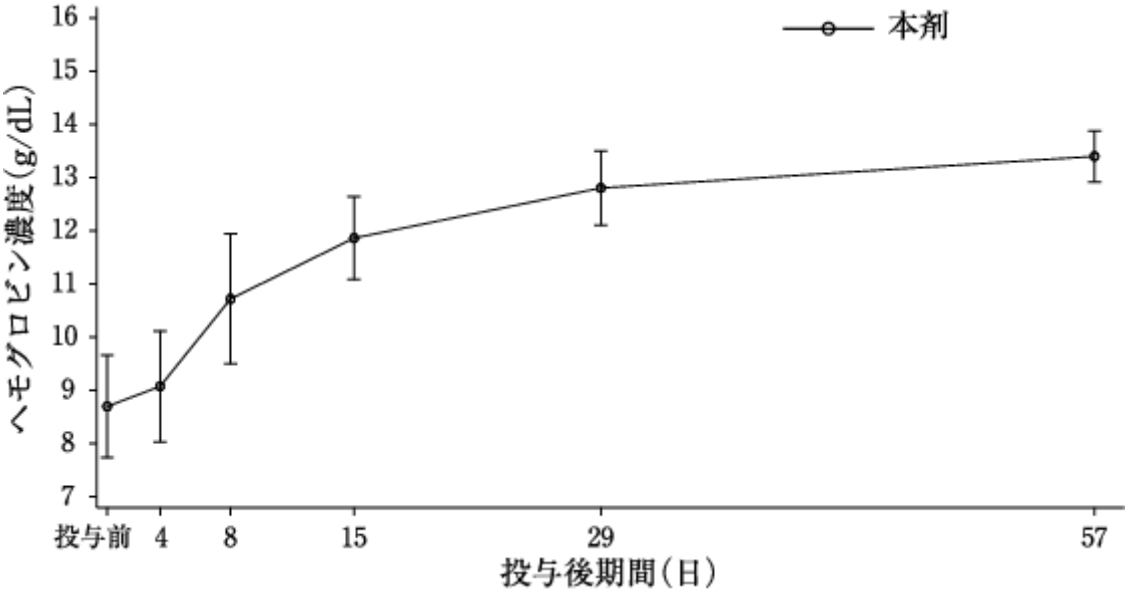
②ベースラインのヘモグロビン濃度から2g/dL以上上昇した被験者の割合
ヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合は経時的に増加した。評価期間中に一度でもヘモグロビン濃度がベースラインより2g/dL以上上昇した被験者の割合は、100.0%であった。

③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
本試験では、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の平均値は若干高かった。Day 29以降、最終測定時（8週）までヘモグロビン濃度の平均値は12g/dL以上を維持していた。

ヘモグロビン濃度（g/dL）平均値の推移（FAS）

	本剤 (N=21)	
	n	Mean (SD)
Baseline	21	8.70 (0.96)
Day 4	21	9.07 (1.05)
Day 8	21	10.72 (1.22)
Day 15	21	11.86 (0.78)
Day 29	21	12.80 (0.70)
Day 57	21	13.40 (0.48)

ヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）



④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
血清フェリチン値の平均値は、本剤群でDay 8に最大となった後、経時的に減少した。本剤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、Day 57に、おおむね国内ガイドラインで定められている正常範囲内（25～250ng/mL）となった。

血清フェリチン値（ng/mL）平均値の推移（FAS）

	本剤 (N=21)	
	n	Mean (SD)
Baseline	21	16.98 (8.24)
Day 4	21	595.87 (197.48)
Day 8	21	662.45 (236.74)
Day 15	21	621.29 (261.86)
Day 29	21	353.07 (177.54)
Day 57	21	252.27 (150.50)

副作用
副作用の発現率は、被験者 33.3%（7/21 例）であり、新生児では認められなかった。5%以上発現した副作用は、肝酵素上昇 14.3%（3/21 例）であった。

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
「Ⅴ．５．（６）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」の項参照。

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

一般使用成績調査（実施予定）

目的	使用実態下における鉄欠乏性貧血患者に対する本薬の安全性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	鉄欠乏性貧血患者
目標症例数	安全性解析対象集団として 504 例（肝機能障害を有する患者、妊婦の患者、体重 40kg 未満の患者：各 10 例）
観察機関	1 症例あたり 12 週間
主な調査項目	・患者背景：性、年齢、鉄欠乏性貧血の原因疾患、既往歴、合併症等 ・本薬の投与状況（1日投与量、投与方法、投与日）、終了・中止（脱落）時の状況 ・妊娠の有無、妊娠週数 ・臨床検査値（血中ヘモグロビン濃度、血清フェリチン値、血清鉄、TIBC 又は不飽和鉄結合能、血清リン濃度） ・有害事象（事象名、発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬以外の要因、処置等） ・過敏症、肝機能障害、鉄過剰症

（７）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

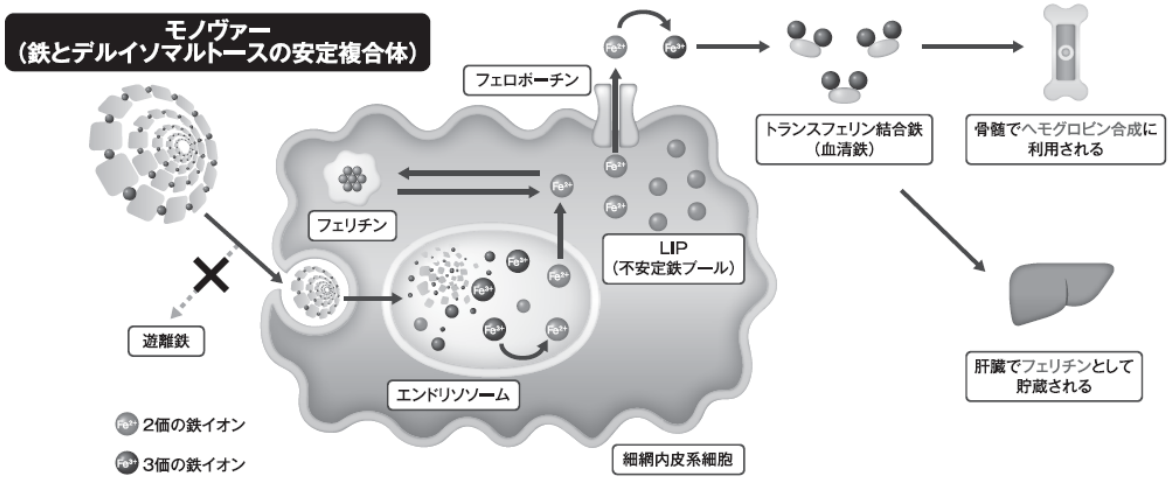
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

含糖酸化鉄
カルボキシマルトース第二鉄

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

本薬は鉄とデルイソマルトースの複合体であり、静脈内投与後は細網内皮系の細胞に取り込まれる[7]。デルイソマルトースから分離した鉄はトランスフェリンと結合して骨髄へと運搬され、ヘモグロビン合成に利用される[8),9)]。



（２）薬効を裏付ける試験成績

造血作用[10)]

鉄欠乏性貧血ブタ（Göttingen 雌性ミニブタ）に生理食塩液（対照）又は本薬（50 mg Fe/kg）を単回静脈内投与した。本薬群の投与後 1 週及び 2 週のヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値は、対照群のそれぞれの値に対して有意に高かった（$P<0.01$、反復測定分散分析後の Student の t 検定）。

（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

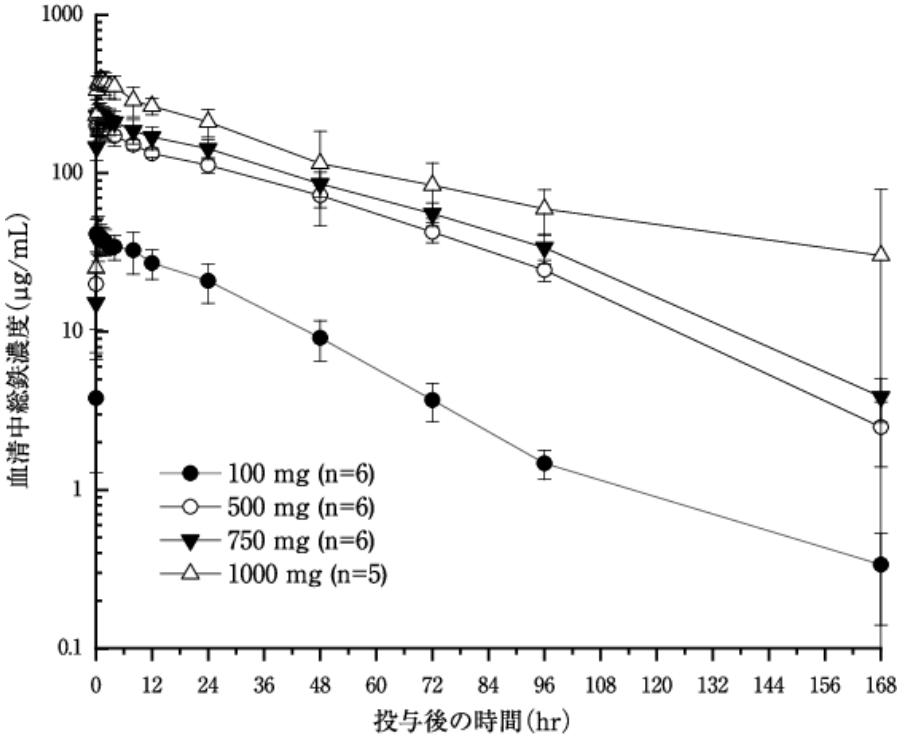
（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

日本人鉄欠乏性貧血患者 24 例に、本剤を鉄として 100mg 又は 500mg を約 2 分かけて単回静脈内投与、750mg 又は 1000mg を約 15 分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

本剤を鉄として 100mg、500mg を静脈内投与、750mg、1000mg を
点滴静注したときの血清中総鉄[注 1)] 濃度推移（平均値）



注 1）総鉄：デルイソマルトース、生体内の鉄結合性タンパク質（トランスフェリン等）と結合した鉄及び遊離鉄

本剤を鉄として 100mg、500mg を静脈内投与、750mg、1000mg を
点滴静注したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）
100mg	42.0（26.7）	0.209 （0.167,0.500）	19.4（21.5）	1250（22.1）
500mg	208（14.1）	0.250 （0.167,2.000）	22.8（14.3）	8460（9.8）
750mg	239（20.3）	1.000 （0.250,1.500）	24.4（7.2）	10600（15.4）
1000mg	408（10.8）[注 2)]	1.000 （0.250,2.000）[注 2)]	26.8（12.8）[注 3)]	17700（20.4）[注 3)]

N=6、幾何平均（変動係数%）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）
注2）N=5、注3）N=4

（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
日本人 IDA 患者 24 例（各コホート 6 例ずつ）に本剤を鉄として 100mg 又は 500mg を約 2 分かけて単回静脈内投与、750mg 又は 1000mg を約 15 分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント法を用いて算出した[1)]。

（２）吸収速度定数
該当しない

（３）消失速度定数
消失半減期は「Ⅶ．１．（２）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

（４）クリアランス
0.05642～0.08000L/hr[1)]

（５）分布容積
1.940～2.475L[1)]

（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
本薬に対する非臨床分布試験は実施していない。本薬とデキストラン鉄は共通の製造工程に基づく非常に類似した物理化学的性質を有するため、デキストラン鉄の分布に関する知見は本剤にも適用できると考えられる。デキストラン鉄の分布に関する知見を＜参考＞に記載した。

（１）血液－脳関門通過性
＜参考＞[11)]

ラットを用いた検討において、デキストラン鉄を投与後、脳では鉄濃度の変化が認められず、脳への移行性は小さいと考えられた。

（２）血液－胎盤関門通過性

＜参考＞[12)]

マウス、ラット、ウサギ、サルを用いた検討において、デキストラン鉄が胎児へ移行することが確認された。

（３）乳汁への移行性

分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血患者 21 例に、本剤を Day1 に鉄として 840～1000mg、Day8 に鉄として 40～1000mg 投与した時の乳汁中鉄濃度（平均値）は、Day4 で 0.98mg/L であり、Day15 まで 0.55～0.75mg/L を推移し、問題となる上昇は認められなかった[6)]。

（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

＜参考＞[11,13)]

ラット及びブタを用いた検討において、デキストラン鉄は投与後、肝臓及び脾臓に高濃度に分布し、心臓、膵臓、リンパ節などの組織にも分布が認められた。

（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

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[7)]。

＜参考＞

本剤は鉄とデルイソマルトース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が、静注鉄化合物は細網内皮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[14, 15)]、本剤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。

（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

７．排泄

炎症性腸疾患患者 12 例に本剤を鉄として 100mg 及び 200mg を単回静脈内投与したときの尿中鉄排泄率（平均値）は約 1%であった[16)]（外国人データ）。

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

該当資料なし

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 鉄欠乏状態にない患者［鉄過剰を来すおそれがある。］

〈解説〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症状を発現する可能性があるため設定した。

2.2 鉄欠乏状態にない患者に本剤を投与すると、鉄過剰症を引き起こすおそれがあるため設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」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．４．用法及び用量に関連する注意」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診療の参照ガイドの治療指針において、発作性夜間ヘモグロビン尿症の鉄欠乏性貧血患者に非経口薬を用いた場合、重症の溶血発作を起こすことが報告されていることから設定した。

（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。

〈解説〉

鉄過剰による肝機能障害の悪化は、静注鉄剤全般の潜在的リスクであることから設定した。

（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。海外で妊婦に本剤を静脈内投与したとき、胎児の徐脈が報告されている[17]。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、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[18),19)]。デキストラン鉄が胎児へ移行することが確認されていることから[12)]、本剤も胎児へ移行する可能性がある。

〈解説〉
国内では妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。海外では妊娠中期及び後期の妊婦に本剤を静脈内投与した際、経口鉄剤と比較して良好な忍容性が認められたが、海外市販後データにおいて一部の妊婦で胎児の徐脈が観察された。また、ラット及びウサギを用いた本剤の生殖発生毒性試験、並びにデキストラン鉄の胎盤移行性試験の結果に基づき設定した。

（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。ヒトの母乳中へ移行することが認められている。［16.3 参照］

〈解説〉
授乳婦に対して本剤を投与したとき、母乳中への移行が認められたことから設定した。なお、国内臨床試験における母乳中の鉄濃度は、一般的な母乳中の鉄濃度を超えるものではなかった。
（「Ⅶ. ５（３）乳汁への移行性」の項を参照）

（７）小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉
小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。

（８）高齢者
設定されていない

７．相互作用
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〉
国内外臨床試験において過敏症が報告されていることから、海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC、CCSI）を参考に、特に注意を要する副作用として設定した。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器			ほてり
消化器		腹部不快感、下痢、悪心	腹痛、上腹部痛、便秘
肝臓	肝酵素上昇	肝機能異常	
代謝異常	低リン酸血症	血清フェリチン増加、高フェリチン血症	食欲減退
筋骨格系		関節痛、背部痛	筋肉痛
精神神経系		頭痛	傾眠
呼吸器			呼吸困難
皮膚	蕁麻疹	湿疹、紅斑、そう痒症、発疹	皮膚変色
その他	発熱	倦怠感、月経過多	溢出、注射部位変色、顔面浮腫、疲労、血圧上昇、CRP増加

〈解説〉

国内臨床試験（NS32-P3-01 試験 237 例、NS32-P3-02 試験 40 例及び NS32-P3-03 試験 21 例）で副作用として認められたものを記載した。

〈参考情報〉

国内臨床試験において認められた副作用一覧表（承認時）

	NS32-P3-01 試験	NS32-P3-02 試験	NS32-P3-03 試験	合計
評価症例数	237	40	21	298
発現例数	111	12	7	130
発現率	46.8%	30.0%	33.3%	43.6%

	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験		NS32-P3-03 試験		合計	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
心臓障害	0	0.0	1	2.5	0	0.0	1	0.3
動悸	0	0.0	1	2.5	0	0.0	1	0.3
眼障害	4	1.7	0	0.0	0	0.0	4	1.3
硝子体浮遊物	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
結膜充血	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
眼瞼紅斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
眼瞼浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
胃腸障害	17	7.2	1	2.5	0	0.0	18	6.0
悪心	5	2.1	0	0.0	0	0.0	5	1.7
下痢	3	1.3	1	2.5	0	0.0	4	1.3
腹部不快感	3	1.3	0	0.0	0	0.0	3	1.0
腹痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
上腹部痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
便秘	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
軟便	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	31	13.1	3	7.5	0	0.0	34	11.4
発熱	20	8.4	2	5.0	0	0.0	22	7.4

	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験		NS32-P3-03 試験		合計	
倦怠感	6	2.5	1	2.5	0	0.0	7	2.3
溢出	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
顔面浮腫	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
疲労	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
末梢性浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
悪寒	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
注入部位変色	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
注入部位血管外漏出	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
注射部位変色	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
肝胆道系障害	5	2.1	0	0.0	0	0.0	5	1.7
肝機能異常	5	2.1	0	0.0	0	0.0	5	1.7
免疫系障害	3	1.3	0	0.0	0	0.0	3	1.0
アナフィラキシー様反応	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
過敏症	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
臨床検査	30	12.7	0	0.0	5	23.8	35	11.7
血清フェリチン増加	13	5.5	0	0.0	0	0.0	13	4.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.7	0	0.0	1	4.8	5	1.7
肝酵素上昇	2	0.8	0	0.0	3	14.3	5	1.7
肝機能検査異常	4	1.7	0	0.0	0	0.0	4	1.3
血中リン減少	3	1.3	0	0.0	0	0.0	3	1.0
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	4.8	3	1.0
肝機能検査値上昇	2	0.8	0	0.0	1	4.8	3	1.0
血圧上昇	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
Ｃ－反応性蛋白増加	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
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	0	0.0	1	0.3
楕円赤血球存在	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
代謝および栄養障害	22	9.3	4	10.0	0	0.0	26	8.7
低リン酸血症	14	5.9	4	10.0	0	0.0	18	6.0
高フェリチン血症	5	2.1	0	0.0	0	0.0	5	1.7
食欲減退	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
低カリウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	12	5.1	0	0.0	0	0.0	12	4.0
関節痛	6	2.5	0	0.0	0	0.0	6	2.0
背部痛	3	1.3	0	0.0	0	0.0	3	1.0
筋肉痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
筋痙縮	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
神経系障害	12	5.1	1	2.5	0	0.0	13	4.4
頭痛	10	4.2	1	2.5	0	0.0	11	3.7
傾眠	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
感覚鈍麻	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3

	NS32-P3-01 試験		NS32-P3-02 試験		NS32-P3-03 試験		合計	
生殖系および乳房障害	4	1.7	0	0.0	0	0.0	4	1.3
月経過多	4	1.7	0	0.0	0	0.0	4	1.3
月経困難症	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦郭障害	3	1.3	0	0.0	0	0.0	3	1.0
呼吸困難	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
呼吸異常	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	39	16.5	4	10.0	1	4.8	44	14.8
蕁麻疹	19	8.0	3	7.5	0	0.0	22	7.4
発疹	7	3.0	0	0.0	0	0.0	7	2.3
湿疹	4	1.7	0	0.0	0	0.0	4	1.3
紅斑	3	1.3	1	2.5	0	0.0	4	1.3
そう痒症	3	1.3	0	0.0	0	0.0	3	1.0
皮膚変色	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
水疱	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
皮膚剥脱	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
皮脂欠乏症	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
アレルギー性皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
薬疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
接触皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	0.3
血管障害	2	0.8	0	0.0	1	4.8	3	1.0
ほてり	2	0.8	0	0.0	0	0.0	2	0.7
潮紅	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	0.3

MedDRA/J（ver.22.0）により集計。

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。［17.1.1-17.1.3 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。［7.3 参照］

〈解説〉

12.1 血清リン値は、国内臨床試験において Week 2 後に一過性に低下したことから記載した。

12.2 血清フェリチン値は、NS32-P3-01 試験では Week 1 に最大値を示し、Week 3 以降に正常基準値内を推移した。NS32-P3-02 試験では Week 2 に最大値を示し、Week 5 以降に正常基準値内を推移した。静注された鉄は細網内皮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、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ため、設定した。

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[20)]。

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 鉄過剰症は、類薬の情報及び海外の添付文書等（米国添付文書、SmPC、CCSI）の記載内容を参考に設定した。長期的な低リン血症や骨軟化症は、本剤では国内外臨床試験及び海外市販後使用でも発現が認められておらず、海外の添付文書等にも記載はないが、類薬で症例報告されていることから記載した。

13.2 類薬の情報及び CCSI の記載内容を参考に設定した。

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 本剤（100mg/mL）を希釈する場合は、生理食塩液で用時希釈すること。点滴静注の場合は総液量が最大 500mL まで、静脈内投与の場合は総液量が最大 20mL までとし、鉄として 1mg/mL 未満に希釈してはならない。［7.4 参照］

14.1.2 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。希釈後にやむを得ず保存する場合は、室温で保存し、8 時間以内に投与を終了すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と生理食塩液以外の輸液や他の静注用薬剤等との配合又は同じラインでの同時注入は避けること。

14.2.2 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 国内外臨床試験において生理食塩液を用いて 14.1.1 に示した用時希釈された溶液で投与されていることから記載した。また、本剤 100 倍希釈溶液の室温安定性データに基づき、米国添付文書で「最終希釈濃度は鉄として 1mg/mL 以上とする。」と記載されていることから、同様に設定した。

14.1.2 本剤は 1 回使い切り仕様のバイアルであり、抗菌性保存剤を含有していないため、一般的な注射用製剤に準じ設定した。

14.1.3 本剤に各種微生物を添加した条件下で 12 時間以降に大腸菌の増殖が認められ、8 時間では認められていないというデータに基づき、米国添付文書で「0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）の入った輸液バッグに加えると、Monoferric 溶液は室温で 8 時間まで保存することができる。」と記載されていることから、同様に設定した。

14.2.1 本剤を生理食塩液以外の輸液や他の静注用薬剤と混合した際の配合変化に関するデータがないことから設定した。

14.2.2 静注鉄剤に一般的に必要な手技的注意事項である。国内外臨床試験において事例が報告されており、美容的観点から患者の QOL に大きく影響するため、SmPC、米国添付文書の内容を参考に設定した。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を鉄として 500mg 以上投与した場合、血清が褐色を呈することが報告されている[1)]。

〈解説〉

15.1 国内臨床試験（PK-IDA-01 試験）で、500mg 以上の投与群全例に認められており、CCSI にも記載があることから、設定した。

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

（2）安全性薬理試験 [21)]

安全性薬理試験には開発初期段階の原薬である ABT-870 を用いた。
ABT-870 と本薬では、デルイソマルトースに対する鉄の理論混合比が異なっており、ABT-870 は本薬に比べてグルコース／鉄原子比が高く、見かけの最大分子量が小さく、遊離鉄の含有率が相対的に高い。遊離鉄は生理条件下で酸化還元反応を示すため、酸化ストレスによる毒性を引き起こす可能性が高い。そのため、ABT-870 を用いた非臨床試験では本薬を用いた場合よりも毒性が高くなり、本薬を用いて同様の試験を実施しても新たな安全性情報は得られにくいと考えたため、本薬による試験は実施していない。

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系					
一般症状及び行動	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：4	なし
自発運動量	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし
ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：5 雌：5	なし
抗痙攣作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし
痙攣誘発作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし
鎮痛作用	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし
体温	ラット/Wistar	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：6	なし
心血管系及び呼吸系					
心機能及び呼吸機能	イヌ/ビーグル	静脈内	0, 5, 20, 80	雌：4	80mg Fe/kg：心拍数の一過性の増加（~20%、~5分）、左室圧最大増加速度の一過性の増加とそれに続くわずかな減少
血圧及び心拍数	イヌ/ビーグル	静脈内	7.1, 14.3（ボーラス投与） 7.1, 21.3（点滴投与） 500mg Fe/例（点滴投与）	雄：5-6	500mg Fe/例（点滴投与）：平均血圧及び心拍数の一過性の上昇
腎・泌尿器系					
尿及び電解質排泄	ラット/Wistar	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：8	80mg Fe/kg：尿量の減少（投与後2～5時間）、尿中Na^+の減少及び総蛋白の増加（投与後5時間）

消化器系					
回腸収縮	モルモット摘出回腸	*in vitro*	0, 50, 158, 500 μg Fe/mL	3 例	なし
消化管運動	マウス/ICR CD-1	静脈内	0, 5, 20, 80	雄：10	なし

（３）その他の薬理試験
該当資料なし

２．毒性試験
毒性評価のうち、生殖発生毒性試験、抗原性試験（足浮腫試験）、光安全性試験は本薬を投与し、それ以外の試験には ABT-870 を投与した。ABT-870 については「Ⅸ．１．（２）安全性薬理試験」の項参照。

（１）単回投与毒性試験 [22)]

動物種/系統	投与経路	投与量（mg Fe/kg）	最大非致死量（mg Fe/kg）	概略の致死量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	主な所見
マウス/CD-1	静脈内	0, 20, 80, 125, 250	80	125	雄:5, 雌:5	≧125：死亡又は安楽死処置、肝臓の斑状あるいは小葉構造、便量の減少 250：一時的な体重減少
ラット/SD	静脈内	0, 20, 80, 125, 250	250	>250	雄:5, 雌:5	≧20：褐色尿、リンパ節の変色 250：前立腺/精巣の変色
イヌ/ビーグル	静脈内	50, 100, 200, 400 (用量漸増)	400	>400	雄:1, 雌:1	400：前足、口、耳の赤/黄変、流涎

（２）反復投与毒性試験 [23)]

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量（mg Fe/kg）	性別及び動物数/群	無毒性量（mg Fe/kg）	主な所見
ラット/SD	静脈内	5 回	15.625, 31.25, 62.5, 125, 250	雄:3	<15.625	≧15.625 : 赤褐色尿、足部の暗色化・腫脹、前肢の脱毛、尾部の打撲傷、体重減少 ≧62.5 : 足部・口部の暗色化 ≧125 : 顔面・鼻口部の腫脹、皮膚の暗色化
ラット/SD	静脈内	週 3 回 4 週間	0, 5, 20, 80	雄:5, 雌:5	<5	≧5：体重の減少、摂餌量の減少、鉄色素貪食マクロファージ、鉄量の増加、肝臓のクッパー細胞の過形成・褐色色素沈着、多数臓器の変色 ≧20：コレステロールの増加、肝臓重量の増加、肝細胞の褐色色素沈着、脾臓の赤血球系髄外造血の亢進、精巣の多核巨細胞、投与部位

						の静脈・静脈周囲の壊死・出血・線維化・炎症、毛幹の肉芽腫 80 : 好中球数・単球数・ALT・AST・ALP・ビリルビンの増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、脾臓のうっ血、脾臓重量の増加、前立腺・精嚢重量の減少、精嚢の小型化、精巣の精細管上皮細胞及び精巣上体の生殖細胞の変性、前立腺・精嚢のびまん性の萎縮、投与部位の内膜増生
イヌ/ビーグル	静脈内	週3回 2週間	50	雄:2, 雌:2	50	50 : 歯肉・鼻の一過性の紅斑、暗褐色尿、血尿、タンパク尿、心臓・腎臓・肝臓の血管周囲・間質食細胞の暗色色素沈着
イヌ/ビーグル	静脈内	週3回 4週間	0, 5, 20, 80	雄:3, 雌:3	80	80 : トレイ上の褐色の液体又は乾燥物、摂餌量の低下、鉄濃度・ALP・AST・中性脂肪の増加、結膜の黄色化、リンパ節の髄洞間質への色素沈着

（３）遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）[24)]

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及び静脈内投与によるマウス小核試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であった。

（４）がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施していない。本薬は遺伝毒性を示さず、また非遺伝毒性的機序による発がん性は本薬の臨床投与期間として想定される 2 週間以内で発現することは考えにくいことから、がん原性試験は不要と判断した。なお、ラット及びイヌを用いた最長 4 週間の反復投与毒性試験では増殖性変化は認められていない。

（５）生殖発生毒性試験

１）受胎及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）[18)]

雌雄 SD ラットに本薬（雄：0、2、6、19mg Fe/kg、雌：0、3、11、32mg Fe/kg）を雄には交配前に 28 日間連日投与し､解剖前日までの交配期間を通して計 63～64 日､雌には交配前の 14 日間、交配期間及び妊娠 17 日まで計 32～44 日の間、1 日 1 回静脈内投与した。親動物では雄の 6mg Fe/kg 以上の投与群並びに雌の 11mg Fe/kg 以上の投与群において体重及び摂餌量の低値が認められ、雌の 32mg Fe/kg 投与群では妊娠期間中も同変化が認められたことから、親動物の全身毒性に対する NOAEL（無毒性量）は雄で 2mg Fe/kg、雌で 3mg Fe/kg と判断した。生殖機能には本薬投与に起因した変化は認められなかったことから、親動物の生殖機能に対する NOAEL は雄で 19mg Fe/kg、雌で 32mg Fe/kg と判断した。胚・胎児発生において、本薬投与に起因した奇形及び外表又は内臓の発達遅延は認められなかったが、骨格の発達遅延を示唆する変化として、肩甲骨の弯曲及び肋骨の弯曲が 11mg Fe/kg 以上の投与群の胎児で認められたことから、胚・胎児に対する NOAEL は 3mg Fe/kg と判断した。

２）胚及び胎児発生に関する試験（ウサギ）[19)]

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬（投与量：0、11、25、43mg Fe/kg）を 1 日 1 回反復耳介静脈投与した試験では、43mg Fe/kg 投与群において死亡、流産及び早産が増加したことから母動物の全身毒性及び生殖機能に対する NOAEL は 25mg Fe/kg と判断した。また、25mg Fe/kg 以上の投与群では胎児奇形が、43mg Fe/kg 投与群では骨格変異が認められたことから、胚・胎児発生に対する NOAEL は 11mg Fe/kg と判断した。

３）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）[25)]
妊娠 SD ラットに本薬（投与量：0、3、11、32mg Fe/kg）を妊娠 7 日から分娩まで 1 日 1 回、その後授乳 20 日まで週 3 回、反復静脈内投与した試験では、32mg Fe/kg 投与群において一過性の顔面及び肢の腫脹、摂餌量の減少及び体重の増加抑制が認められた。出生児では 32mg Fe/kg 投与群において体重の低値が認められた。母動物の一般状態、生殖機能及び出生児に対する NOAEL は 11mg Fe/kg であると判断した。

（６）局所刺激性試験（ラット、イヌ）[26)]
ABT-870の局所刺激性については、ラット及びイヌを用いた低速静脈内投与による週3回、4週間反復投与毒性試験（投与量：0、5、20、80mg Fe/kg、投与液濃度はいずれも50mg Fe/mL）の一部として評価した。ラットを用いた試験では、20mg Fe/kg以上の投与群で投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死、出血、線維化、炎症及び毛幹の肉芽腫が、80mg Fe/kg投与群では内膜増生が認められた。イヌを用いた試験では局所刺激性を示す所見は認められなかった。ABT-870は50mg Fe/mLの濃度以上で局所刺激性を示すと判断した。

（７）その他の特殊毒性
１）抗原性試験（ラット、モルモット）[27)]
ABT-870 又は本薬、ABT-870 の構成成分であるデキストラン又はオリゴ糖、並びに類縁鉄製剤について、ラット及びモルモットを用いてアナフィラキシー反応誘発作用及び浮腫誘発作用を検討した。ABT-870 はアナフィラキシー誘発性が認められ、反応性はオリゴデキストランより高く、デキストラン鉄及びデキストランより低かった。また、デルイソマルトース第二鉄の浮腫誘発作用はデキストラン及び既存の鉄製剤である低分子デキストラン鉄及びスクロース鉄に比べて低く、一方でカルボキシマルトース鉄よりは高かった。

２）光安全性試験（ラット）[28)]
雄 SD ラットに本薬（投与量：0、100、300、500mg Fe/kg）を単回静脈内投与し、投与 2 分後から約 60 分間人工光（300～780nm、約 10J/cm^2）を照射した。その結果、一般状態、皮膚反応及び眼の病理学的検査において光毒性を示唆する所見は認められなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：モノヴァ一静注 500mg：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
　　モノヴァ一静注 1000mg：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
凍結を避けること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

６．同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：含糖酸化鉄、カルボキシマルトース第二鉄

７．国際誕生年月日

2009 年 12 月 31 日（デンマーク）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
モノヴァ一静注 500mg	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00183000	2023 年 3 月 15 日	2023 年 3 月 15 日
モノヴァ一静注 1000mg	2022 年 3 月 28 日	30400AMX00184000	2023 年 3 月 15 日	2023 年 3 月 15 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

11. 再審査期間

8 年：2022 年 3 月 28 日～2030 年 3 月 27 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

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
モノヴァー静注 500mg	3222405A1026	3222405A1026	129265701	622926501
モノヴァー静注 1000mg	3222405A2022	3222405A2022	129266401	622926601

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 5 年 3 月 14 日保医発 0314 第 4 号）
以下抜粋

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

（6）モノヴァー静注 500mg 及び同静注 1000mg

① 本製剤の効能又は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当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、分娩に伴う大量出血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）社内資料：国内第 I 相試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.7.6.2）
2）社内資料：薬力学的試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD2.7.2.3.4）
3）社内資料：QTc 評価試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD2.7.2.3.5）
4）社内資料：国内第 III 相試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD2.7.6.4）
5）社内資料：国内第 III 相試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD2.7.6.5）
6）社内資料：国内第 III 相試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD2.7.6.6）
7）Koskenkorva-Frank TS, *et al*.:Free Radic Biol Med. 2013;65:1174-94（PMID：24036104）
8）Jahn MR, *et al*.:Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:480-91（PMID：21439379）
9）Geisser P, *et al*.:Pharmaceutics. 2011;3:12-33（PMID：24310424）
10）社内資料：鉄欠乏性貧血ブタを用いた貧血改善作用（2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2.2）
11）社内資料：ラットにおけるデキストラン鉄の分布（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.4.4.1）
12）社内資料：非臨床試験におけるデキストラン鉄の胎盤移行性（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.4.4.3）
13) 社内資料：ブタにおけるデキストラン鉄の分布（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.4.4.2）
14）Henderson PA, Hillman RS. Characteristics of iron dextran utilization in man. Blood. 1969;34:357-75（PMID：5804025）
15）Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. J Am Soc Nephrol. 2004;15:S93‐8（PMID：15585603）
16）社内資料：海外第 I 相試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.7.6.1）
17）社内資料：市販後データ（妊婦への投与）（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.7.4.6）
18）社内資料：ラット受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.6.1.1）
19）社内資料：ウサギ胚・胎児発生試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.6.2.1）
20）Shimizu Y, *et al*.:Bone. 2009;45:814‐6（PMID：19555782）
21）社内資料：安全性薬理試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.2.4）
22）社内資料：単回投与毒性試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.2）
23）社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.3）
24）社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.4）
25）社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.6.3）
26）社内資料：局所刺激性試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.7）
27）社内資料：抗原性試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.8.1）
28）社内資料：ラット光安全性試験（承認年月日：2022 年 3 月 28 日、CTD 2.6.6.8.7.1）

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

デルイソマルトース第二鉄は、2021年1月現在、欧米主要6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）や米国を含む40ヵ国以上の国又は地域で承認されている。

主要国における承認状況

国名	販売名	効能・効果	承認日
英国	Monofer	以下の状態にある成人の鉄欠乏症の治療 ·経口鉄剤では効果不十分又は使用できない場合 ·臨床的に鉄の速やかな補給を必要とする場合 鉄欠乏症の診断は臨床検査に基づいて行うこと。	2010/1/18
ドイツ	Monofer		2011/3/24
フランス	Monover		2016/3/25
オーストラリア	Monofer		2017/12/4
カナダ	Monoferric	経口鉄剤に不耐容又は不応答な成人の鉄欠乏性貧血の治療 診断は臨床検査に基づいて行うこと。	2018/6/22
米国	Monoferric	以下の場合の成人の鉄欠乏性貧血の治療 ·経口鉄剤に不耐容又は反応不十分な患者 ·非透析依存性の慢性腎疾患（NDD-CKD）患者	2020/1/16

欧州及び米国における効能・効果及び用法・用量

	欧州	米国
出典	SmPC（2023 年 4 月版）	米国添付文書（2022 年 2 月版）
効能・効果	以下の状態にある成人の鉄欠乏症の治療 ・経口鉄剤では効果不十分又は使用できない場合 ・臨床的に鉄の速やかな補給を必要とする場合 鉄欠乏症の診断は臨床検査に基づいて行うこと。	以下の場合の成人の鉄欠乏性貧血の治療 ・経口鉄剤に不耐容又は反応不十分な患者 ・非透析依存性の慢性腎疾患（NDD-CKD）患者
用法・用量	Monoferの投与は以下のステップで行う。 （1）患者に必要な鉄量を決定する。 （2）鉄投与量を算出し投与する。 （3）鉄補給後の評価を行った後、上記のステップを繰り返すことができる。 （1）患者に必要な鉄量を決定する 必要な鉄量は、（i）簡略表又は（ii）Ganzoniの式のいずれかを用いて決定する。鉄量はmg（元素鉄として）で表記する。［簡略表及びGanzoniの式は表脚注参照］ （iii）固定用量の投与 1000mgの固定用量を投与した後「（3）鉄補給後の評価」を行い、更なる鉄投与の必要性を評価する。体重50kg未満の患者では、簡略表又はGanzoniの式を用いて必要な鉄量を算出する。 （2）患者ごとの鉄投与量を算出し投与する 上記で求めた必要な鉄量に基づき、下記に留意した上で必要な量のMonoferを投与する。 ・1週間あたりの総投与量として患者の体重1kgあたり20mgを超えないこと ・点滴静注の場合、1回投与量として患者の体重1kgあたり20mgを超えないこと ・静脈内ボーラス投与の場合、1回投与量として500mgを超えないこと （3）鉄補給後の評価 患者の状況に応じて、血液検査を含む再評価を行う。静注鉄剤の効果を評価するためには、造血及	体重50kg以上の患者には、Monofericとして1000mgを20分以上かけて単回静脈内投与する。鉄欠乏性貧血が再発した場合には再投与する。 体重50kg未満の患者には、Monofericとして20mg/kgを20分以上かけて単回静脈内投与する。鉄欠乏性貧血が再発した場合には再投与する。 Monofericの投与量は、元素鉄としてmgで表す。Monoferric 1mL中に元素鉄として100mgを含有する。

	び鉄利用に必要な期間を考慮し、Monoferの最終投与から4週後以降のヘモグロビン濃度を測定する。患者に更なる鉄投与が必要な場合は、必要な鉄量を再度算出する。	

(i) 簡略表

ヘモグロビン (g/dL)	ヘモグロビン (mmol/L)	体重50kg未満の患者	体重50kg以上 70 kg 未満の患者	体重70kg以上の患者
≧10	≧6.2	500mg	1000mg	1500mg
<10	<6.2	500mg	1500mg	2000mg

(ii) Ganzoni の式

必要な鉄量［mg］＝体重［kg］ (A) ×（目標ヘモグロビン濃度［g/dL］ (D) –実際のヘモグロビン濃度［g/dL］） (B) ×2.4+貯蔵鉄［mg］ (C)

(A) 肥満患者には理想体重を、妊婦には妊娠前の体重を用いることが推奨される。その他の患者では実際の体重を用いる。理想体重の算出方法は多数ある。例えばBMIを25として体重を算出する場合、理想体重＝25×（身長［m］）^{2}。

(B) ヘモグロビン濃度［mmol/L］を［g/dL］に変換するには、［mmol/L］に係数1.61145をかける。

(C) 体重が35kgを超える場合、貯蔵鉄量は500mg以上とする。貯蔵鉄量500mgは小柄な女性の基準値下限である。一部のガイドラインでは鉄として10～15mg/kg（体重）の使用を推奨している。

(D) Ganzoniの式による目標ヘモグロビン濃度のデフォルトは15g/dLである。妊娠のような特別な場合にはより低い目標ヘモグロビン濃度の使用を考慮する。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4.効能又は効果
鉄欠乏性貧血

6.用法及び用量
通常、体重 50kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1000mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。
通常、体重 50kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20mg/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 500mg 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 2000mg（体重 50kg 未満の成人は 1000mg）を上限とする。

2．海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、SmPC や米国添付文書とは異なる。

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。海外で妊婦に本剤を静脈内投与したとき、胎児の徐脈が報告されている[17]。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、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[18),19)]。デキストラン鉄が胎児へ移行することが確認されていることから[12)]、本剤も胎児へ移行する可能性がある。

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。ヒトの母乳中へ移行することが認められている。［16.3 参照］

出典	記載内容
SmPC （2023年4月版）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There is only limited data from the use of Ferric derisomaltose in pregnant women from one study with 100 exposed pregnant women. A careful risk/benefit evaluation is therefore required before use during pregnancy. Iron deficiency anaemia occurring in the first trimester of pregnancy can in many cases be treated with oral iron. Treatment with Ferric derisomaltose should be confined to 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. Breast-feeding A clinical study showed that transfer of iron from Ferric derisomaltose to human milk was very low. At therapeutic doses of Ferric derisomaltose no effects on the breastfeed newborns/infants are anticipated. Fertility There are no data on the effect of Ferric derisomaltose on human fertility. Fertility was unaffected following Ferric derisomaltose treatment in animal studies (see section 5.3).

出典	記載内容
米国添付文書 （2022年2月版）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no available data on Monoferric use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Published studies on the use of intravenous iron products in pregnant women have not reported an association with adverse developmental outcomes. However, these studies cannot establish or exclude the absence of any drugrelated 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 (IDA) in pregnancy as well as risks to the fetus associated with maternal severe hypersensitivity reactions (*see Clinical Considerations)* . Iron complexes have been reported to be teratogenic and embryocidal in non-iron depleted pregnant animals. The findings in animals may be due to iron overload and may not be applicable to patients with iron deficiency. Animal reproduction studies of ferric derisomaltose administered to rats and rabbits during the period of organogenesis caused adverse developmental outcomes including structural abnormalities and embryo-fetal mortality at doses approximately 0.09 and 0.4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 1000 mg, respectively, based on body surface area (*see Data)* . 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 (IDA) in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes such as post-partum anemia. Adverse pregnancy outcomes

	associated with IDA includes increased risk for preterm delivery and low birth weight. *Fetal/Neonatal adverse reactions* Severe adverse reactions including circulatory failure (severe hypotension, shock including in the context of anaphylactic reaction) may occur in pregnant women with parenteral iron products (such as Monoferric) which may cause fetal bradycardia, especially during the second and third trimester. Data *Animal Data* Iron complexes have been reported to be teratogenic and embryocidal in non-anemic pregnant animals at single doses above 125 mg iron/kg body weight. The highest recommended dose in human clinical use is 20 mg iron/kg body weight. In a combined fertility and embryo-fetal development study in rats, ferric derisomaltose was administered intravenously to female rats 14 days prior to cohabitation and through gestation day (GD) 17 at doses of 3, 11, and 32 mg Fe/kg/day. The doses of 11 and 32 mg Fe/kg/day (approximately 0.1 and 0.3 times the MRHD of 1000 mg, based on body surface area (BSA)) resulted in an increase in the incidence of skeletal developmental delays. Ferric derisomaltose was administered intravenously to pregnant rabbits during organogenesis, from GD7 to GD20, at doses of 11, 25 and 43 mg Fe/kg/day. The dose of 43 mg Fe/kg/day (approximately 0.8 times the MRHD of 1000 mg, based on BSA) resulted in increased maternal mortality, abortion, and premature delivery, and increased postimplantation loss. Adverse developmental findings at this dose included fetal mortality, reduced fetal weights, and fetal developmental variations and malformations (including domed head, cleft palate, microglossia, hydrocephaly, small brain). Fetal malformations and reduced fetal weights were also noted in the 25 mg Fe/kg/day group (approximately 0.5 times the MRHD based on BSA). **8.2 Lactation** Risk Summary The available data on the use of Monoferric in lactating women demonstrate that iron is present in breast milk. However, the data do not inform the potential exposure of iron for the breastfed child or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Monoferric in addition to any potential adverse effects on the breastfed child from the drug or from the underlying maternal condition. Clinical Considerations Monitor breastfed children for gastrointestinal toxicity (constipation, diarrhea).

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、SmPC や米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
SmPC （2023年4月版）	**4.2 Posology and method of administration** *Children and adolescents:* Ferric derisomaltose is not recommended for use in children and adolescents < 18 years due to insufficient data on safety and efficacy.

出典	記載内容
米国添付文書 （2022年2月版）	**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

（1）粉砕

該当しない

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

2. その他の関連資料

モノヴァー®静注 500mg、モノヴァー®静注 1000mg 過量投与防止についての適正使用のお知らせ
https://www.pmda.go.jp/RMP/www/530263/1b55f083-1e48-459b-a9c3-d6ae0a56601b/530263_32224A1A1026_02_002RMPm.pdf