

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1998に準拠して作成(一部2018に準拠)

徐放型鉄剤 乾燥硫酸鉄錠 フェロ・グラデュメット[®]錠105mg Fero-Gradumet[®] Tablets

剤形	錠剤（フィルム錠）
規格・含量	1錠中 乾燥硫酸鉄 325.0mg（鉄として105mg）
一般名	和名：乾燥硫酸鉄 洋名：Dried Ferrous Sulfate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1964年11月
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2023年7月改訂の電子化された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。

I F 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。

3. I F の様式・作成・発行

規格は A 4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I F は日病薬が策定した「I F 記載要領」に従って記載するが、本 I F 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には I F が改訂・発行される。

4. I F の利用にあたって

I F 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて I F の内容を充実させ、I F の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床成績等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報) 等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に I F 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤型 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 4
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 6
7. 混入する可能性のある夾雑物 6
8. 溶出試験 7
9. 生物学的試験法 8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
11. 製剤中の有効成分の定量法 8
12. 力価 8
13. 容器の材質 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9

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	12
2. 薬理作用	12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	15
6. 排泄	16
7. 透析等による除去率	16

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	17
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
5. 重要な基本的注意とその理由	17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	20
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
10. 過量投与	21
11. 適用上の注意	21
12. その他の注意	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	23
2. 毒性	24

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	26
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	26
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

XI. 文 献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	27
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	27
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

鉄欠乏性貧血には鉄の投与が有効なことは古くから知られており、その治療に種々の鉄剤が用いられている。しかし、経口鉄剤には嘔気、嘔吐、食欲不振などの胃腸症状の副作用の発現頻度が高く、その副作用を軽減するために種々の製剤学的工夫がなされてきた。

フェロ・グラデュメットは米国アボット ラボラトリーズで開発された製剤で1錠中、乾燥硫酸鉄を鉄として105 mgを含有する徐放錠で、急激に高濃度の鉄を胃腸粘膜に接触させないように作られたものである。このため、鉄を持続的かつ効率的に吸収させることができ、胃腸に対する負担を少なくすることが確かめられている。

フェロ・グラデュメットは1964年9月9日に承認され、同年11月より発売された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年6月に販売名を「フェロ・グラデュメット」から、「フェロ・グラデュメット錠105 mg」に変更した。

2023年7月、マイラン EPD 合同会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管した。

2. 製品の特徴及び有用性

- ・錠剤を構成する多孔性のプラスチック格子（グラデュメット）の間に硫酸鉄を含有し、内服後、消化管内で物理的拡散により鉄を徐々に放出する。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）
- ・胃の中で急速に鉄を放出することがないので、胃粘膜に対する刺激が少なく、鉄吸収効率の高い空腹時にも投与することができる。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）
- ・副作用
本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、国内文献を参考に集計した。712例中43例(6.0%)に副作用がみられ、主なものは悪心・嘔吐(2.8%)、食欲不振(0.8%)、腹痛(0.7%)等の消化器症状であった。（「VIII-8. 副作用」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名 フェロ・グラデュメット[®]錠 105 mg
- (2) 洋名 Fero-Gradumet[®] Tablets
- (3) 名称の由来 “ferro”（二価の鉄）と “gradually melt”（徐放）を合わせてフェロ・グラデュメット（Fero-Gradumet）と命名．鉄が徐々に放出されることを意味している．

2. 一般名

- (1) 和名 乾燥硫酸鉄
- (2) 洋名 Dried Ferrous Sulfate

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

$\text{FeSO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

5. 化学名

Dried Ferrous Sulfate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

A-731（治験番号）

7. CAS 登録番号

7782-63-0

7720-78-7（無水物）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

規制区分なし

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

帯灰白色の粉末

(2) 溶解性

新たに煮沸し冷去した水にゆっくり、しかしほぼ完全に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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（旋光度、吸光度など）

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

本品は鉄塩の定性反応及び硫酸塩の定性反応を呈する。

5. 有効成分の定量法




滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤型

(1) 剤形の区別及び性状

赤色のフィルム錠

販売名	上面	下面	側面	外観・色調
フェロ・ グラデュメット錠 105 mg				赤色 フィルム錠 徐放錠
直径：9.9 mm, 厚さ：3.8 mm, 重量：413mg				

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

(5) 酸価, ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中乾燥硫酸鉄を鉄として 105 mg 含有

(2) 添加物

メチルアクリレート・メチルメタクリレート, 乳糖水和物, ポビドン, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, エチルセルロース, 酸化チタン, アルブミン, ソルビタン脂肪酸エステル, ヒマシ油, サッカリンナトリウム水和物, 赤色 3 号, 黄色 5 号

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

・各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室 温	39 ヶ月	PTP ガラス瓶密栓	変化なし
40℃ 50℃	6 ヶ月 3 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし
40℃・75%RH	6 ヶ月	PTP ガラス瓶密栓	変化なし
40℃・70%RH	2 ヶ月	秤量瓶開栓	1 ヶ月目にやや暗赤色化。 含量, 溶出率は変化なし
40℃・80%RH	1 ヶ月	秤量瓶開栓	経時的に色調変化し, 1 ヶ月後膨潤

無包装状態の安定性¹⁾

【試験項目及び試験方法】

(1) 温度・湿度に対する安定性試験 (40°C、70%RH)

保存条件：40°C、70%RH

測定時期：2、4、8 週

保存形態：秤量瓶開栓

試験項目：性状（錠剤の大きさ、色相または表面状態等の外観）、鉄溶出試験、鉄含量

(2) 温度・湿度に対する安定性試験 (40°C、80%RH)

保存条件：40°C、80%RH

測定時期：1、2、4 週

保存形態：秤量瓶開栓

試験項目：性状（錠剤の大きさ、色相または表面状態等の外観）、鉄溶出試験

【試験結果】

試験結果を以下の表に示す。本剤を 40°C、70%RH、秤量瓶開栓で 8 週間保存した安定性試験では、4 週目にやや暗赤色になったが、含量、溶出率は変化無しであった。40°C、80%RH、秤量瓶開栓、保存期間 4 週では、経時的に色調変化し、4 週後に膨潤を認めた。

表 1. 温度・湿度に対する安定性試験結果 (40°C、70%RH)

試験項目	検体 (測定回)		開始時		2 週		4 週		8 週	
	性状	UK008	(1)	正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化
(2)			正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
(3)			正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
UK009		(1)	正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
		(2)	正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
		(3)	正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
UK010		(1)	正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
		(2)	正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
		(3)	正	常	変化なし		やや暗赤色化		やや暗赤色化	
溶出率	UK008	平均	11.6	26.4	12.1	24.9	14.8	26.1	15.6	28.8
			63.4	82.4	68.3	86.6	66.5	89.3	65.2	86.4
	UK009	平均	15.1	27.7	16.0	29.2	15.0	27.0	11.9	23.1
			65.3	81.3	66.1	85.8	61.5	84.1	62.9	86.2
	UK010	平均	14.1	27.6	13.0	28.3	11.4	21.7	12.1	23.4
			66.3	83.7	66.0	87.7	66.5	83.7	65.1	89.2
鉄含量 (対表示量%)	UK008	平均	103.11		-		-		102.69	
	UK009	平均	100.93		-		-		101.14	
	UK010	平均	102.91		-		-		102.97	

注：表中、性状：正常＝赤色フィルムコート錠。鉄溶出試験結果の左上、右上、左下、右下の数値はそれぞれ ½時間、1 時間、4 時間、7 時間後の対表示量溶出%を示している。(社内資料)

表 2. 温度・湿度に対する安定性試験結果 (40℃、80%RH)

試験項目	検体	開始時		1 週		2 週		4 週	
性状	UK008	正 常		やや暗赤色化		赤褐色化		褐色化、膨潤	
	UK009	正 常		やや暗赤色化		赤褐色化		褐色化、膨潤	
	UK010	正 常		やや暗赤色化		赤褐色化		褐色化、膨潤	
溶出率	UK008	11.6	26.4	12.0	24.2	13.4	25.6	-	-
		63.4	82.4	63.0	86.4	66.1	91.9	-	-
	UK009	15.1	27.7	11.2	22.3	12.9	24.6	-	-
		65.3	81.3	66.2	87.5	68.6	90.7	-	-
	UK010	14.1	27.6	10.0	25.1	13.1	27.3	-	-
		66.3	83.7	65.4	89.3	69.3	88.6	-	-

注 1：表中、性状：正常＝赤色フィルムコート錠。鉄溶出試験結果の左上、右上、左下、右下の数値はそれぞれ ½時間、1 時間、4 時間、7 時間後の対表示量溶出%を示している。

注 2：溶出率の開始時値は平均値を示した。なお、4 週経過品は商品価値を失なう程度の顕著な外観変化を示したので溶出試験を省略した。

(社内資料)

本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

8. 溶出試験

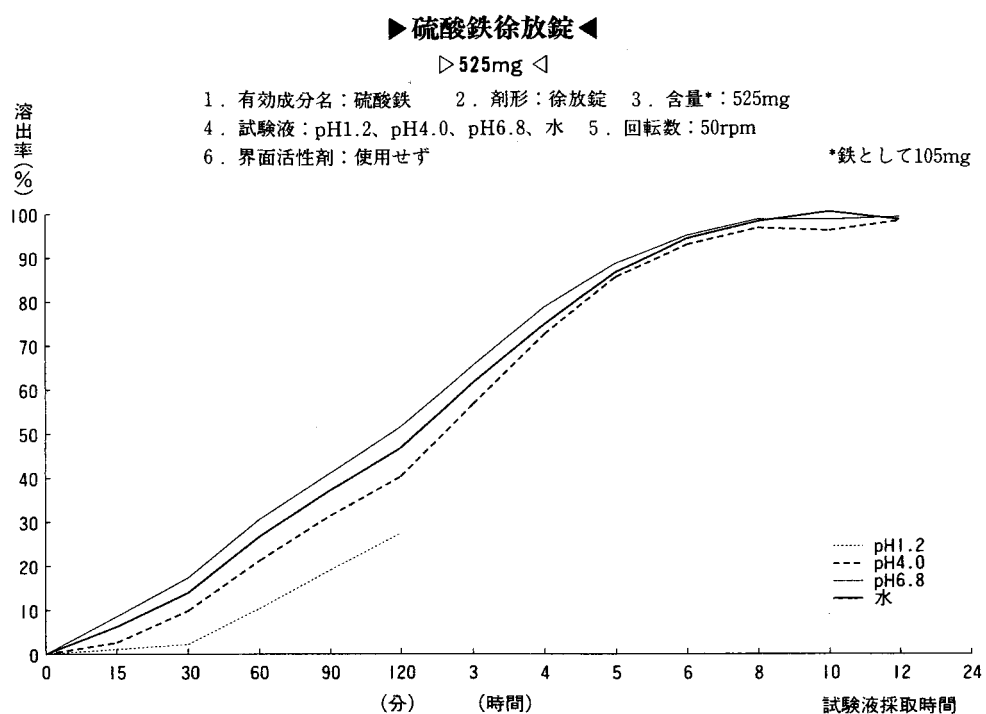
<参考：日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 No.22，平成 17 年 2 月版>

溶出規格（試験液：水）

表示量*	規定時間	溶出量
105 mg	60 分	10～40%
	2 時間	30～60%
	6 時間	75%以上

*鉄として

溶出曲線測定例



9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 日局「第一鉄塩の定性反応」による

(2) 日局「硫酸塩の定性反応」による

11. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法

12. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

13. 容器の材質

P T P : P V C (ポリ塩化ビニルフィルム) , アルミニウム

瓶 : (容器) ガラス, (キャップ) 金属

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

鉄として、通常成人1日105～210mgを1～2回に分けて、空腹時に、又は副作用が強い場合には、食事直後に、経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

248例について実施された臨床試験で、鉄欠乏性貧血に対する有効率は84% (209/248)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
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他

比較試験（外国データ）²⁾

鉄欠乏性貧血を対象とした二重盲検比較試験において、フェロ・グラデュメット*と従来の硫酸第一鉄錠を鉄として 105 mg/日、28 日間分 2 投与した結果、ヘモグロビン、ヘマトクリット値では両者の間に有意差はなかった。副作用は、従来の硫酸第一鉄錠投与群（20 例）中 16 例にみられたが、徐放錠投与群（20 例）では 6 例、偽薬投与群（20 例）では 5 例にみられたにすぎなかった。

使用成績を表 1、表 2、表 3 に示す

*Fero-Gradumet Filmtab（1 錠中 52.5 mg 含有）

表 1 ヘモグロビン（g/dL）

使用薬剤	例数	投与前*	投与後*	増加量*	増加量の 95% 信頼限界
フェロ・ グラデュメット	17	9.6	12.0	2.4	1.8～2.9
硫酸第一鉄	7	9.5	12.5	3.0	2.2～3.6
偽薬	19	10.0	11.1	1.1	0.7～1.5

*印いずれも平均値

表 2 ヘマトクリット値（%）

使用薬剤	例数	投与前	投与後	増加量	増加量の 95% 信頼限界
フェロ・ グラデュメット	17	25.8	31.9	6.2	5.0～7.3
硫酸第一鉄	7	26.6	34.7	8.1	6.5～9.8
偽薬	19	26.3	28.8	2.6	1.7～3.6

注) 本剤の承認された用法及び用量は「鉄として、通常成人 1 日 105～210mg を 1～2 回に分けて、空腹時に、又は副作用が強い場合には、食事直後に、経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

表 3 副作用

副作用の種類	フェロ・グラデュメット (20 例中 6 例)	硫酸第一鉄 (20 例中 16 例)	偽薬 (20 例中 5 例)
腹 部 痙 攣	5	12	2
下 痢	4	10	4
便 秘	1	3	0
嘔 気・嘔 吐	0	1	1

注) 本剤の承認された用法及び用量は「鉄として、通常成人 1 日 105~210mg を 1~2 回に分けて、空腹時に、又は副作用が強い場合には、食事直後に、経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

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

鉄化合物製剤：クエン酸第一鉄ナトリウム，フマル酸第一鉄，溶性ピロリン酸第二鉄

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

吸収された鉄は血漿トランスフェリンによって骨髄やその他の臓器へ運ばれる。移行した鉄はヘモグロビンの成分として利用される³⁾。

(2) 効力を裏付ける試験成績

1) 造血作用⁴⁾

瀉血により貧血状態にした離乳雄ラットを硫酸鉄添加食餌で飼育したところ，鉄の一日摂取量に比例した血色素量の増加がみられた。

2) 臨床薬理⁵⁾

鉄欠乏性貧血患者 10 例に本剤を投与（一日投与鉄量：平均 184 mg，投与日数：平均 37 日）したところ，赤血球数は平均 $280 \times 10^4/\text{mm}^3$ が $436 \times 10^4/\text{mm}^3$ に，血清鉄値は平均 $55 \mu\text{g}/\text{dL}$ が $159 \mu\text{g}/\text{dL}$ にそれぞれ回復し，血色素量は平均 4.9g/日増加した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法⁶⁾

正常人及び鉄欠乏性貧血患者にフェロ・グラデュメット錠 105 mg 1 錠（105 mg）投与時の血清鉄の変動は図 1 のとおりである。

6 時間、12 時間を頂点として、24 時間にはほとんど旧値に復する傾向を有するものが大部分である。

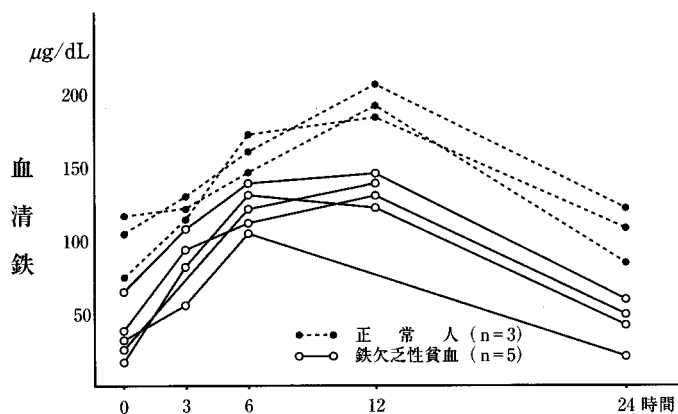


図 1 投与後血清鉄の変動

血清中濃度 [本剤 1 錠（鉄として 105mg）投与後の血清鉄]

対象	Tmax (h)	Cmax (μg/dL)	t _{1/2}
健康成人	12	約 200	データなし
鉄欠乏性貧血患者	6~12	120~130	データなし

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
6~12 時間後（図 1 参照）
- (3) 通常用量での血中濃度
図 1 参照
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ⁷⁾

<参考>

正常人，鉄欠乏患者，原発性もしくは二次性鉄沈着症患者での⁵⁹FeSO₄ 1 mg (5 μCi) 経口投与後のFeの吸収率，便中排泄率，貯留率は次のとおりであった。(2週間までの値)

表4 ⁵⁹FeSO₄ 1 mg (5 μCi) 経口投与後のFeの吸収率，便中排泄率，貯留率

		吸収率 (投与量に対する%)	便中排泄率 (吸収量に対する%)	貯留率 (投与量に対する%)
正常人		17~47	23~64	9~27
鉄欠乏患者		42~83	2~17	37~78
鉄沈着症患者	原発性	46~86	2~34	37~83
	二次性	23~60	35~73	9~39

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

消化管 (主として十二指腸)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁸⁾

血漿を介する鉄の流れは、成人で1日計30~40 mgに達する(約0.46 mg/kg体重)、鉄の主要な生体内循環は、赤血球系及び細網内皮系細胞である(図2)。血漿鉄の約80%が赤血球系骨髄に移行し、新しい赤血球に取り込まれる。赤血球は通常で約120日間循環し、その後細網内皮系で壊される。このとき、鉄の一部分は直ちに血漿中に復帰しトランスフェリンと結合するが、一部は細網内皮系細胞の貯蔵フェリチン中に組み込まれ、遅れて循環血液に戻る。

ヒトにおける鉄代謝の最も著しい特徴は体内での貯蔵の保持度である。正常人では1年に総量のわずか10%、すなわち1日約1 mgが失われるにすぎない。このうち2/3は胃腸管からの赤血球溢出、胆汁中の鉄、剥脱粘膜細胞中の鉄として排泄される。残り1/3は、落屑皮膚及び尿中の鉄に相当する。男性における鉄の生理的喪失は、少ない場合は鉄欠乏症のヒトの1日0.5 mg、多い場合でも過剰の鉄摂取時の1日1.5~2 mgまでで、比較的狭い範囲で変動する。女性ではこのほかに月経による喪失が加わる。これは平均1日約0.5 mgの喪失であるが、月経が正常である女性の10%は1日2 mg以上を失っている。妊娠は鉄の必要量を大きく増加させる。他の原因として献血、胃粘膜から出血を起こす抗炎症薬の使用、出血を伴う胃腸疾患などである。まれな例はヘモジデリン尿で、これは血管内溶血に続いて現れる。また肺鉄症では、鉄が肺内に沈着して生体の他の部分に利用されなくなる。

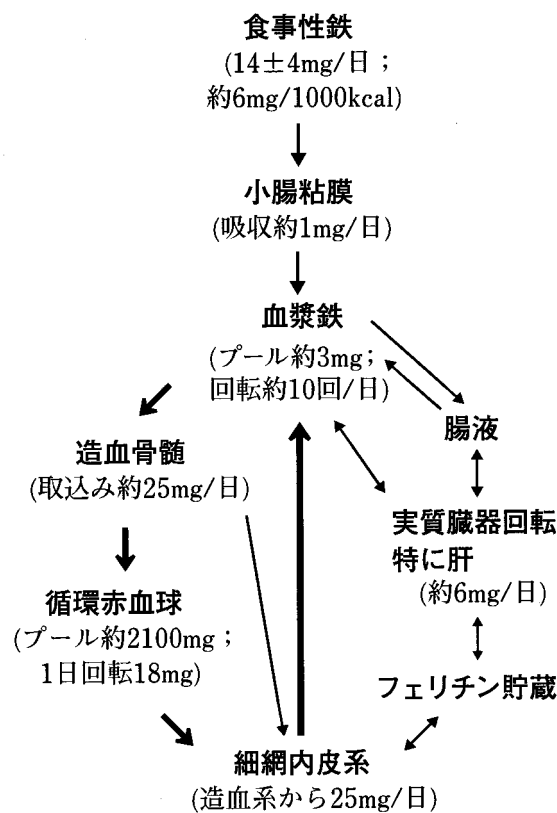


図2 ヒトの鉄代謝経路(排泄は除く)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

吸収後、骨髄へ移行しヘモグロビンの成分として利用されるため、代謝物は存在しない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路 参照

(2) 排泄率

2. 薬物速度論的パラメータ (2) バイオアベイラビリティ 参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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）

鉄欠乏状態にない患者 [鉄過剰症をきたすおそれがある。]

<解説>

鉄過剰症を発現するおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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 消化性潰瘍、慢性潰瘍性大腸炎、限局性腸炎等の胃腸疾患のある患者

消化管粘膜を刺激し、潰瘍や炎症を増悪するおそれがある。

9.1.2 発作性夜間血色素尿症の患者

溶血を誘発することがある。

9.1.3 腸管に憩室又は強度の狭窄のある患者及び腸管の運動機能が低下している患者

錠剤の通過が妨げられ、憩室部位の壊疽及び腸閉塞をきたすことがある。

9.1.4 嚥下障害のある患者

本剤が口腔内や食道に停留し、潰瘍形成に至った症例が認められている。[14.1.3 参照]
また誤嚥により本剤が気管や気管支に停留し、気管や気管支の粘膜障害（びらん、出血、浮腫等）、気管支狭窄に至った症例が認められている。

<解説>

9.1.1 鉄は消化管を刺激するため、消化管に炎症や潰瘍のある患者では増悪するおそれがある。

9.1.2 鉄剤投与により溶血発作を誘発するとの報告がある。

9.1.3 本剤は多孔性のプラスチック格子の間隙に硫酸鉄を含有させた徐放性鉄剤である。プラスチック格子は腸管内で崩壊せず、そのまま糞便中に排泄される。このため腸管の狭窄や憩室、運動機能低下のある患者では、本剤の通過が妨げられ、腸閉塞、憩室部位の壊疽等の重篤な症状を発現するおそれがある。

9.1.4 特に高齢者や嚥下障害のある患者では、本剤が口腔内や食道に停留し、潰瘍形成に至った症例が認められているので、服用にあたっては十分量の水とともに服用し、直ちに飲み下すよう注意させること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 本剤が口腔内や食道に停留し、潰瘍形成に至った症例が認められている。[14.1.3 参照] また誤嚥により本剤が気管や気管支に停留し、気管や気管支の粘膜障害（びらん、出血、浮腫等）、気管支狭窄に至った症例が認められている。

9.8.2 用量に留意すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

必要に応じて減量するなど用量に注意する。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン製剤 乾燥甲状腺 リオチロニン レボチロキシン	これらの薬剤の吸収が阻害され、作用が減弱することがあるので、できるだけ投与間隔をあけるなど注意すること。	難溶性の複合体を形成することが考えられている。
セフジニル ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン シプロフロキサシン等		キレートを形成する。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ドキシサイクリン ミノサイクリン	相互に吸収が阻害され、作用が減弱することがあるので、できるだけ投与間隔をあけるなど注意すること。	
制酸剤	本剤の吸収が阻害されるおそれがある。	難溶性の複合体の形成又は消化管のpHの上昇によると考えられている。
タンニン酸を含有する食品等		難溶性の複合体を形成する。

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

設定されていない

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、胃部不快感	下痢、便秘	
過敏症			発疹、蕁麻疹、そう痒感
肝臓			肝機能異常

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

なし（頻度，患者背景が明確となる調査を実施していない）

基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

なし（頻度，患者背景が明確となる調査を実施していない）

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^(注)			発疹，蕁麻疹， そう痒感

注：このような場合には投与を中止すること。

確立した試験法はない。十分な問診を行い投与する。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は胃粘膜刺激による悪心、嘔吐、腹痛、血性下痢、吐血等の消化器症状である。また、頻脈、血圧低下、チアノーゼ等がみられる。重症の場合は、昏睡、ショック、肝壊死、肝不全に至ることがある。
本剤は徐放錠のため症状が持続することがある。

13.2 処置

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

<解説>

過量投与の症状は服用後 30 分～数時間のうちに発現することが多い。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.1.2 本剤は徐放錠であるので、嚙んだり、砕いたりせずに服用するよう指導すること。
- 14.1.3 本剤が口腔内や食道に停留し、潰瘍形成に至った症例が認められているので、服用にあたっては十分量の水とともに服用し、直ちに飲み下すよう注意させること。[9.1.4、9.8.1 参照]

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

- 15.1.1 本剤の投与により、便が黒色を呈することがある。
- 15.1.2 鉄放出後のプラスチック格子は、そのまま糞便中に排泄される。

<解説>

- 15.1.1 吸収されていない鉄により、便が黒色化する。
- 15.1.2 本剤はグラデュメット型製剤であり、多孔性の不溶性プラスチック格子の間に硫酸鉄を含有させている。消化管内で物理的拡散により鉄を放出した後、プラスチック格子は糞便中に排泄される。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験において、大量のアロプリノールの併用で肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。

<解説>

動物実験において、大量のアロプリノール（臨床用量換算で 300 mg/kg）との併用で肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。機序としては、アロプリノールが肝臓から貯蔵鉄の遊離（代謝）を促すキサンチンオキシダーゼを阻害するためと考えられている。

しかし、現時点でヒトにおいて鉄代謝に影響がみられたとの報告はないこと、通常用量でアロプリノールは鉄代謝に影響を及ぼすほど強度なキサンチンオキシターゼ阻害を発生させないことなどから、アロプリノールが鉄代謝に及ぼす臨床的な影響は少ないものと考えられている。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系

クラーレ無動化（人口呼吸下）ネコの連合領野，運動領野に皮質電極を，海馬，淡蒼球に深部電極を設置した．硫酸第一鉄 10.5 mg～52.5 mg/kgの静脈内注入後，各部位の脳波は低電位，サイクル数の減少を認めた．C₁–C₂ 脊髄ネコの屈曲反射に対し本剤の 10.5 mg/kg以上の静脈内投与では経度ながら亢進する傾向を示した．マウスのヘキサビタールの正向反射消失及びペンテトラゾール痙攣致死作用では，本剤の 10.5 mg/kgで影響を認めなかった．

(2) 自立神経系

ヘキサビタール麻酔ネコの呼吸及び血圧に対し，硫酸第一鉄の静脈内投与はイヌにけると同様に一過性の降圧作用を示し，次いで昇圧を示した．増量投与時の降圧作用は持続性となり，100 mg/kg静脈内投与で動物は死亡した．硫酸第一鉄 10.5 mg/kgはノルアドレナリン及びアドレナリンの昇圧作用に対し，頸部交感神経末端の電気刺激による昇圧作用に対しては 52.5 mg/kgの静脈内注射により抑制作用を示したが，迷走神経刺激による降圧作用に対しては影響を及ぼさなかった．ウサギの摘出耳介血管に対し硫酸第一鉄 10⁻³g/mLで非可逆性の収縮を示した．

(3) 呼吸，循環系

ペントバルビタール麻酔下のイヌ 2 匹（雄，雌各 1 匹）に硫酸鉄 1.05 mg～84 mg/kgの静脈内投与による影響をポリグラフィ的に検討した結果，呼吸は投与直後より一過性に亢進し，後回復に向った．頸動脈圧は投与直後，下降を示した．股動脈流量は経度の減少を示した．心電図（I，II誘導）では低電位発現し，II誘導で伝導障害像を示した．

(4) 骨格筋

ラットの腓腹筋支配神経の電気刺激による筋収縮に対し，硫酸第一鉄の 52.5 mg/kg（静脈内投与）は影響を及ぼさなかった．

(5) 摘出臓器

マグヌス法により摘出腸管（モルモット）に対する作用を検討した結果，腸管自身，アセチルコリン，塩化バリウム，ヒスタミン，ニコチンによる腸管収縮に対し，硫酸第一鉄の 10⁻⁵～10⁻⁴g/mLは影響を及ぼさなかった．

回盲部ウサギ摘出腸管運動に対して硫酸第一鉄の 10⁻⁵～10⁻⁴g/mLで影響をみななかったが，十二指腸部に対しては収縮作用をあらわした．また，アドレナリンによる腸管抑制作用に対して本剤は 10⁻⁵g/mLで拮抗的に作用した．摘出ラット胃に対して，硫酸第一鉄 10⁻⁵g/mLは弛緩的に作用し，摘出モルモット輸精管に対するノルアドレナリンの収縮に対し本剤の 5×10⁻⁵g/mLで抑制的に作用した．摘出ラット子宮運動及びアセチルコリンの収縮に対し，硫酸鉄 10⁻⁵～10⁻⁴g/mLは影響を及ぼさなかった．

2. 毒性

(1) 急性毒性

LD ₅₀ (mg/kg)	
動物種	投与経路
ICR-JCL 系マウス (雄)	経口

(2) 亜急性毒性

SD 系雄ラットに硫酸第一鉄の 10, 30, 100, 300, 1,000 mg/kg を 1 日 1 回, 31 日間連日経口投与し型の如く亜急性毒性検査を行った結果, 硫酸第一鉄 300 mg/kg 投与群では体重増加の抑制と飼料摂取量の抑制を認めた. 更に, 剖検所見として経度な胃粘膜の出血巣を 10 例中 2 例に認め, 本剤の大量投与による胃の刺激性を示唆した.

1,000 mg/kg 投与群では総蛋白及びアルブミンの減少を伴う体重の増加抑制, 貧血傾向に加え, 12 匹中 5 匹の途中死亡例を認め, 剖検所見において可成り強い胃粘膜の出血を認め, 臓器重量において肝重量の増加, 甲状腺及び胸腺重量の減少を認めた. 各投与群について, その他の諸検査においては特記すべき影響を認めなかった. 硫酸第一鉄の 100 mg/kg は経口投与の最大安全量, 300 mg~1,000 mg/kg は中毒量と考えられる.

(3) 慢性毒性

該当資料なし

(4) 生殖試験

妊娠マウス (妊娠 7 日~12 日), 妊娠ラット (妊娠 9 日~14 日) に乾燥硫酸第一鉄を 120, 380, 1,200 mg/kg/日経口投与したが, 催奇形性作用は認められなかった.

(5) その他の特殊毒性

耐容性

イヌにおける嘔吐発現を指標として硫酸第一鉄徐放錠の消化器系耐容性を 5%硫酸第一鉄溶液と比較した時, 硫酸第一鉄溶液の最大耐薬量は 14 mg/kg であったが, 徐放錠は 36 mg/kg 以上であり, 徐放形は溶液形よりおよそ 2~1.5 倍の耐容性を示した.

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

500錠 [10錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

500錠 [瓶、バラ]

6. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分薬：(硫酸鉄) テツクール徐放錠 100 mg (あすか製薬=武田)

(2) 同効薬：クエン酸第一鉄ナトリウム

フマル酸第一鉄

溶性ピロリン酸第二鉄

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フェロ・グラデュメット錠 105 mg	2009年6月26日 (販売名変更による)	22100AMX01333

注：旧販売名

フェロ・グラデュメット 承認年月日：1964年9月9日，13900AZY00460000

9. 薬価基準収載年月日

販 売 名	薬価基準収載年月日
フェロ・グラデュメット錠 105 mg	2009年9月25日(販売名変更による)

注：旧販売名

フェロ・グラデュメット (2010年6月30日経過措置期間満了) : 1965年11月1日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：2005年1月20日

再評価結果の内容：効能・効果及び用法・用量の変更なし

12. 再審査期間

昭和55年3月以前の承認のため, 再審査対象品目に該当せず.

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない.

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販 売 名	薬価基準収載年月日	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
フェロ・グラデュメット錠 105 mg	2009年9月25日 (販売名変更による)	3222007G1033

注：旧販売名

フェロ・グラデュメット 3222007G1025

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：無包装状態の安定性試験（フェロ・グラデュメット錠）
- 2) Webster, J. J. :Curr. therap. Res. 1962 ; 4:130,
- 3) 熊谷洋ほか：臨床薬理学大系. 1975 ; 11A : 16-52
- 4) Mahoney, A. W. and Hendricks, D. G. :Nutr. Metabol. 1976 ; 20:222
- 5) 刈米重夫, ほか:診療, 1964 ; 17:1683
- 6) 伊藤宗元, ほか:臨牀と研究, 1964 ; 41:1871
- 7) Boender, C. A. , et al. :Brit. J. Haemat, 1969 ; 17:45
- 8) 高折修二, ほか監訳:グッドマン・ギルマン薬理書, 第10版, 廣川書店, 2003 ; P.1907

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

