

# リオナ錠 250mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は  
日本たばこ産業株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

**日本たばこ産業株式会社**

## リオナ錠 250mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	リオナ錠 250mg	有効成分	クエン酸第二鉄水和物
製造販売業者	日本たばこ産業株式会社	薬効分類	87219
提出年月		令和3年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
なし		<a href="#">鉄過剰症(慢性腎臓病における高リン血症の患者)</a>	3	<a href="#">妊婦における安全性(鉄欠乏性貧血の患者)</a>	5
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		6
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>		
<a href="#">市販直後調査(鉄欠乏性貧血)</a>		6
<a href="#">特定使用成績調査(慢性腎臓病における高リン血症患者に対する長期投与)</a>		6
<a href="#">特定使用成績調査(妊娠中の鉄欠乏性貧血患者)</a>		7
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		

### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		8
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>		
<a href="#">市販直後調査(鉄欠乏性貧血)による情報提供</a>		8
<a href="#">医療従事者向け資材(リオナ錠250mg を適正にご使用いただくために)の作成と提供</a>		8

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年8月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

氏名：日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長 寺 畠 正道

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成26年1月17日	薬効分類	87219
再審査期間	○慢性腎臓病患者における高リン血症の改善：8年間 ○鉄欠乏性貧血：4年間	承認番号	22600AMX00005000
国際誕生日	平成26年1月17日		
販売名	リオナ錠 250mg		
有効成分	クエン酸第二鉄水和物		
含量及び剤型	クエン酸第二鉄水和物を無水物として(クエン酸第二鉄として) 250 mg 含有する白色のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉 通常、成人には、クエン酸第二鉄として1回 500 mg を開始用量とし、1日3回食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日 6,000 mg とする。 〈鉄欠乏性貧血〉 通常、成人には、クエン酸第二鉄として1回 500 mg を1日1回食直後に経口投与する。患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回 500 mg を1日2回までとする。		
効能又は効果	○慢性腎臓病患者における高リン血症の改善 ○鉄欠乏性貧血		
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。		
備考	令和3年3月23日に鉄欠乏性貧血の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認取得		

変更の履歴

前回提出日：

令和3年3月31日

変更内容の概要：

2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動，特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）の【実施計画】を改訂

変更理由：

特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）実施計画書に従い登録期間を追記

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

重要な潜在的リスク
鉄過剰症（慢性腎臓病における高リン血症の患者）
<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>慢性腎臓病患者における高リン血症治療薬としての主要な国内臨床試験で、副作用として「血清フェリチン増加」が2.7%（801例中22例）認められた。そのうち、フェリチンが800 ng/mLを超過し、本剤の投与中止に至った症例が8例認められた。</li><li>鉄欠乏性貧血治療薬としての国内臨床試験では、鉄過剰リスクを示唆される結果は確認されなかった。</li><li>慢性腎臓病患者における高リン血症治療に対して、本剤の開始用量は1日1,500 mgで長期投与が想定され、臓器に鉄が蓄積し、鉄過剰症発症の可能性があると考えられる。一方で、鉄欠乏性貧血患者における貧血治療に対して、本剤の通常用量は、1日1回500 mgである。また、高リン血症患者ほどの長期投与が必要な患者は想定されないものと考えられる。</li></ul> <p>以上より、慢性腎臓病患者における高リン血症治療薬として、鉄過剰症を重要な潜在的なリスクとして設定する必要があると考えるが、鉄欠乏性貧血患者における貧血治療では、重要な潜在的リスクとして設定する必要はないと考える。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常の医薬品安全性監視活動</li><li>追加の医薬品安全性監視活動： 慢性腎臓病における高リン血症の患者に対する特定使用成績調査（長期）</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後においても長期的に、血清フェリチン等鉄関連検査値の推移及び関連する副作用発現状況を把握するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」、「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。
- 医療従事者向け資材の作成と提供（慢性腎臓病患者における高リン血症の改善）

【選択理由】

慢性腎臓病における高リン血症の患者に対して、本剤投与により臓器に鉄が蓄積し、鉄過剰症発症の可能性があると考えられるため、血清フェリチン等を定期的に測定し、鉄蓄積に注意する等の情報を、医療従事者に対し確実に提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

## 重要な不足情報

妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）

### 重要な不足情報とした理由：

- 本剤の臨床試験で妊婦の鉄欠乏性貧血患者に投与した事例はなく，妊婦に対する本剤の安全性は検討されていない。
- 妊婦の20%は貧血を発症し，そのうち鉄欠乏性貧血は77%～95%を占め，これらの治療には既承認の経口鉄剤が投与されている<sup>1)2)</sup>。したがって，製造販売後に本剤が妊婦へ投与される可能性がある。
- 妊婦へ本剤を投与した場合，胎児への影響を含めた本剤の安全性について情報収集することは重要と考える。

1) 日本産婦人科・新生児血液学会 HP 産婦人科・新生児血液 Q&A Q1-4. 妊婦貧血とはどんな病気ですか？

2) 日本鉄バイオサイエンス学会. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂 [第3版]. 響文社. 2015, 59-61

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 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：特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）

#### 【選択理由】

使用実態下では，国内臨床試験で使用経験がない妊婦へ投与される可能性があることから，妊婦における安全性を確認するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

医療従事者に対し，妊婦へ本剤投与に関する注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく、安全対策の検討及び実行	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>市販直後調査（鉄欠乏性貧血）</b>	
<b>【実施期間】</b> 承認取得から6ヵ月間 <b>【評価、報告の予定時期】</b> 調査終了から2ヵ月以内	
<b>特定使用成績調査（慢性腎臓病における高リン血症患者に対する長期投与）</b>	
<b>【安全性検討事項】</b> 重要な潜在的リスク：鉄過剰症 <b>【目的】</b> 本剤の使用実態下で、1年以上の長期投与における安全性（特に鉄蓄積）及び有効性を確認する。 <b>【実施計画】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実施期間：調査開始後約5年（登録期間は調査開始後3年）</li> <li>・ 目標症例数：血液透析患者1,000例、腹膜透析患者100例、保存期慢性腎臓病患者500例</li> <li>・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年以上とし、最大2年間</li> <li>・ 重点調査事項：鉄関連検査、赤血球関連検査、肝機能検査、腎機能検査</li> <li>・ 調査項目：患者背景、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法（透析以外）、臨床検査値及び透析実施状況、併用薬剤評価、総合臨床評価、有害事象、臨床検査（有害事象）</li> </ul> <b>【実施計画の根拠】</b> 慢性腎臓病における高リン血症患者に対し、本剤は製造販売後で長期間の投与が想定されるため、特定使用成績調査（長期投与）を実施する。 慢性腎臓病患者における高リン血症治療薬としての主要な国内臨床試験で、副作用として「血清フェリチン増加」が22例認められている。鉄過剰に基づくと考えられる有害事象の発現や肝機能検査値の変化は認められなかったものの、本剤投与により臓器に鉄が蓄積し、鉄過剰症発症の可能性が考えられるため、血清フェリチン等鉄関連検査値及び肝機能検査値の推移を検討する。 臨床試験において、本剤の成分である鉄が吸収され、体内で造血に利用された結果に基づく変化と考えられるヘモグロビンの増加が認められている。赤血球やヘモグロビンの	



	<p>増加に関連する重篤な副作用は確認されなかったものの、本剤投与により過剰造血が引き起こされる可能性があるため、赤血球関連検査値の推移を検討する。</p> <p>さらに、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者における腎機能への影響を確認するため、腎機能検査値の推移を検討する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 調査開始 1.5 年終了時点でデータ固定し、中間解析を実施のうえ報告書を作成する。</li> <li>・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 長期投与におけるリスク要因が明確になった場合には、添付文書改訂等安全対策の検討を行う。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
<p><b>特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重要な不足情報：妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の使用実態下における妊婦への投与状況及び胎児への影響を含めた安全性を確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>調査実施期間：3 年間（登録期間：1.5 年間）</p> <p>目標症例数：100 例</p> <p>実施方法：中央登録方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>鉄欠乏性貧血患者を対象とした試験*において、比較的高頻度で発現した副作用は「下痢」（16.3%，76/465例），「悪心」（9.7%，45/465例）及び「便秘」（3.4%，16/465例）であった。</p> <p>妊婦における副作用の傾向が、当該臨床試験で検討された患者群と同様かを検討することが出来るように、比較的高頻度である3%の確率で発現する副作用を95%の確率で少なくとも1例以上で発現する症例数として、100例と設定した。</p> <p>* GBB4-1試験， GBB4-2試験及びGBB2-1試験（500mg群， 1000mg群のみ）</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>「安全性定期報告」により定期的な報告を行い、調査終了時に最終的な報告を行う。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置，及びその開始の決定基準】</b></p>

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について、検討を行う。</li> <li>• 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について、検討を行う。</li> <li>• 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について、検討を行う。</li> </ul>
--	---

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし
------

### 4 リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
市販直後調査（鉄欠乏性貧血）による情報提供	
<b>【実施期間】</b>	承認取得から6ヵ月間
<b>【評価，報告の予定時期】</b>	調査終了から2ヵ月以内
<b>医療従事者向け資材（リオナ錠 250mg を適正にご使用いただくために）の作成と提供</b>	
<b>【安全性検討事項】</b>	鉄過剰症（慢性腎臓病における高リン血症の患者）
<b>【目的】</b>	本剤の安全性及び適正使用に関する情報提供を行うことで、本剤に対する医療従事者の確実な理解を促すため。
<b>【具体的内容】</b>	医療従事者へ資材を配布，説明し，資材の活用を依頼する。
<b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b>	安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し，リスク最小化策の内容について検討を行う。

## 5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく，安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査 (鉄欠乏性貧血)	該当なし	承認取得から 6 ヵ月後	実施中	市販直後調査終了 から 2 ヵ月以内
特定使用成績調査 (慢性腎臓病にお ける高リン血症患 者に対する長期投 与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液透析患者：125 例/1,000 例</li> <li>・ 腹膜透析患者：13 例/100 例</li> <li>・ 保存期慢性腎臓病患者：63 例/500 例</li> </ul> (中間報告書作成時，本剤投与 6 ヵ月以上 of 使用症例として)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告提出時</li> <li>・ 中間報告書作成時</li> <li>・ 最終報告書作成時</li> </ul>	実施中*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中間報告書作成済 (2016 年 12 月提出)</li> <li>・ 開始後 6 年目 (最終報告書作成時)</li> </ul>
特定使用成績調査 (妊娠中 of 鉄欠乏性貧血患者)	100 例	安全性定期報告提出時，調査終了時	計画中	安全性定期報告時，調査終了時

\*本医薬品リスク管理計画書策定以前より開始

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし
------

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（鉄欠乏性貧血）	実施期間：承認取得から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了 から2ヵ月以内	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供 (慢性腎臓病患者における高リン血症の改善)	安全性定期報告提出時	実施中*

\*本医薬品リスク管理計画書策定以前より開始