

審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リオナ錠250 mg
[一般名] クエン酸第二鉄水和物
[申請者名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 令和2年5月15日

[審議結果]

令和3年2月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[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。

審査報告書

令和3年2月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] リオナ錠 250 mg
[一般名] クエン酸第二鉄水和物
[申請者] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 令和2年5月15日
[剤形・含量] 1錠中にクエン酸第二鉄水和物を無水物（クエン酸第二鉄）として 250 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の鉄欠乏性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

(下線部追加)

[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。

(下線部追加)

[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。

審査報告 (1)

令和2年12月22日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] リオナ錠 250 mg
 [一般名] クエン酸第二鉄水和物
 [申請者] 日本たばこ産業株式会社
 [申請年月日] 令和2年5月15日
 [剤形・含量] 1錠中にクエン酸第二鉄水和物を無水物（クエン酸第二鉄）として 250 mg 含有するフィルムコーティング錠
 [申請時の効能・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

(下線部追加)

- [申請時の用法・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2回食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1回 500 mg を1日1回投与できる。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

鉄欠乏性貧血は、女性の性器出血、消化管出血等により鉄が欠乏し、ヘモグロビン産生が低下することで生じる貧血である。動悸、息切れ、易疲労感等の貧血としての症状の他に、鉄欠乏による匙状爪、舌乳頭萎縮等を認めることがある。鉄欠乏性貧血に対する治療は原因疾患の治療及び鉄の補充が基本である。鉄の補充については、経口鉄剤が第一選択とされ、多量の出血で鉄の損失が多く経口鉄剤では補充が不足する場合や、副作用等により経口鉄剤が服用できない場合に静注鉄剤が選択される。

本剤は、3価鉄であるクエン酸第二鉄水和物を有効成分とする経口鉄剤であり、鉄還元酵素である十二指腸シトクロムb (Dcytb) によって2価鉄イオンに還元されて吸収される。本邦では、本剤は2014年1月に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は、2020年10月現在、成人の保存期慢性腎臓病患者における鉄欠乏性貧血の治療に対して米国で承認(2017年11月)されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ(「リオナ錠250mg」審査報告書(平成25年10月9日)参照)、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ(「リオナ錠250mg」審査報告書(平成25年10月9日)参照)、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ(「リオナ錠250mg」審査報告書(平成25年10月9日)参照)、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された国内臨床試験における血清鉄濃度の測定には、比色法が用いられた。

6.1.1 食事の影響 (CTD 5.3.3.4-1: 試験番号 GBX5-2 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤500mgを単回経口投与したときの鉄吸収に及ぼす食事の影響及び安全性を検討するため、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤 500 mg (以下の記載では、本剤の投与量はクエン酸第二鉄としての投与量を示す。) を空腹時又は食直後 (食事終了の 10 分後) に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 72 時間と設定された。

無作為に割り付けられた 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

空腹時投与に対する食直後投与の血清鉄濃度¹⁾ の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何最小二乗平均値の比 [90% 信頼区間] はそれぞれ 1.39 [1.17, 1.64] 及び 1.29 [0.96, 1.74] であり、空腹時投与と比較して食直後投与で高い傾向が認められた。

安全性について、空腹時投与及び食直後投与のいずれにおいても有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みである (「リオナ錠 250 mg」審査報告書 (平成 25 年 10 月 9 日) 参照)。なお、薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2~7: 試験番号 KRX-0502-101~106、参考資料) が新たに提出されたが、機構は、新たな薬物動態学的懸念は認められなかったことを確認した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

本剤は、消化管内での食事由来のリン酸と本剤に含まれる鉄が結合することで、リンの吸収を抑制する経口リン吸着薬として開発された品目であり、既承認効能である慢性腎臓病における高リン血症に対して食直後に投与することとされている (「リオナ錠 250 mg」審査報告書 (平成 25 年 10 月 9 日) 参照)。

申請者は、鉄欠乏性貧血に対しても本剤の用法を食直後と設定することについて、鉄吸収効率、副作用発現等の観点から、以下のように説明した。

鉄欠乏性貧血患者を対象とした食事の影響試験 (GBX5-2 試験) において、空腹時投与と比較して食直後投与で、血清鉄濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高い傾向が認められた (6.1.1 参照)。また、安全性について、空腹時投与と比較して食直後投与で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

以上より、鉄欠乏性貧血に対しても本剤の用法を食直後とすることが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

¹⁾ 各測定時点における血清鉄濃度をベースライン (本剤投与前) の血清鉄濃度で補正した濃度。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表1に示す国内臨床試験3試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験名	対象	試験デザイン	投与期間	群 (投与例数)	主な有効性評価項目
II	GBB2-1	鉄欠乏性貧血患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 (参照群のクエン酸第一鉄 Na 群は非盲検)	7週間	本剤： 250 mg/日群：22例 500 mg/日群：22例 1,000 mg/日群：24例 1,500 mg/日群：25例 プラセボ群：26例 (参照群) クエン酸第一鉄 Na 群：27例	投与終了時における Week 0 からの Hb 値の変化量
III	GBB4-1		無作為化 二重盲検 実薬対照	7週間	本剤： 500 mg/日群：174例 1,000 mg/日群：172例 クエン酸第一鉄 Na 群：172例	Week 7 におけるベースラインからの Hb 値の変化量
	GBB4-2		無作為化 非盲検 非対照	24週間	本剤： 500 mg/日群：36例 1,000 mg/日群：37例	各評価時点における血清フェリチン値及びベースラインからの変化量

7.1 第II相試験

7.1.1 国内第II相試験 (用量反応試験) (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 GBB2-1 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

成人の鉄欠乏性貧血患者 (表2) (目標症例数 120 例、各群 20 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された。なお、参照群として、非盲検下でクエン酸第一鉄 Na 群が設定された。

表2 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ser Visit (前観察期開始日) 及び Week 0 (治験薬投与開始前日) の Hb 値がともに 7.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で、その差が 1.0 g/dL 以下 • Ser Visit の総鉄結合能 (TIBC) が 360 µg/dL 以上又は血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ser Visit の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満 • 鉄欠乏の原因となる出血病変を有している場合、Week 0 前 8 週以内の、出血量に明らかな影響を及ぼす治療が一定でない患者 • 閉経前女性の場合、月経周期が 25 日以上 35 日以下ではない患者 • 肝機能障害を有する患者 • 急性の消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、限局性腸炎等の胃腸疾患 (慢性胃炎は除く) を合併する患者 • 胃又は十二指腸切除 (ポリープ切除等の内視鏡的切除術は除く) の既往がある患者 • 悪性腫瘍を合併又は 5 年以内に既往がある患者 • Ser Visit 前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者 • Ser Visit 前 12 週以内に輸血又は献血をした患者 • Ser Visit 前 12 週以内に赤血球造血刺激因子製剤、タンパク同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
--

用法・用量は、表3に従い、プラセボ又は本剤を食直後に7週間経口投与することとされた。なお、参照群のクエン酸第一鉄 Na は、100 mg²⁾ を1日1回朝食後に経口投与することとされた。

表3 用法・用量

	プラセボ群	本剤群			
		250 mg/日群	500 mg/日群	1,000 mg/日群	1,500 mg/日群
1回あたりの本剤投与量					
朝食直後	0 mg	250 mg	500 mg	500 mg	500 mg
昼食直後	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	500 mg
夜食直後	0 mg	0 mg	0 mg	500 mg	500 mg

²⁾ クエン酸第一鉄 Na の承認用量は 100~200 mg/日であるが、株式会社■■■■のデータベース (20■■年■■月~20■■年■■月) から算出したクエン酸第一鉄 Na の1日の平均処方量 (約 100 mg/日) を参考に設定された。

治験薬が投与された 146 例（プラセボ群 26 例、250 mg/日群 22 例、500 mg/日群 22 例、1,000 mg/日群 24 例、1,500 mg/日群 25 例及びクエン酸第一鉄 Na 群 27 例）が、安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与が 1 週間未満の 1 例（500 mg/日群）を除いた 145 例（プラセボ群 26 例、250 mg/日群 22 例、500 mg/日群 21 例、1,000 mg/日群 24 例、1,500 mg/日群 25 例及びクエン酸第一鉄 Na 群 27 例）が Full analysis set (FAS) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は、プラセボ群 1 例（Week 7 の Hb 値が 6.0 g/dL 未満）、500 mg/日群 1 例（有害事象）及び 1,000 mg/日群 1 例（被験者からの申し出）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与終了時における Week 0 からの Hb 値の変化量」は表 4 のとおりであり、用量依存的に増加する傾向が認められ、プラセボ群と比較して本剤各群で統計学的な有意差が認められた（本剤各群 $p < 0.0001$ 、Williams 検定、有意水準片側 2.5%）。

表 4 投与終了時における Week 0 からの Hb 値の変化量 (g/dL) (FAS)

	プラセボ群 (26 例)	本剤群				(参照群) クエン酸 第一鉄 Na 群 (27 例)
		250 mg/日群 (22 例)	500 mg/日群 (21 例)	1,000 mg/日群 (24 例)	1,500 mg/日群 (25 例)	
Week 0 の Hb 値 (平均値±標準偏差)	9.20±1.03	9.45±0.93	8.96±0.97	9.68±0.87	9.38±1.14	9.21±0.89
投与終了時の Hb 値 (平均値±標準偏差)	9.01±1.28	11.66±0.94	11.76±1.03	12.80±0.79	12.84±1.25	12.42±0.92
Hb 値の変化量 (平均値±標準偏差)	-0.18±1.28	2.21±0.94	2.80±1.05	3.12±0.95	3.46±1.42	3.21±1.02
Hb 値の変化量 (調整済み平均値)	-0.18	2.21	2.80	3.12	3.46	
p 値 ^{a)}		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

a) プラセボ群に対する Williams 検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象は、プラセボ群 53.8% (14/26 例)、250 mg/日群 45.5% (10/22 例)、500 mg/日群 90.9% (20/22 例)、1,000 mg/日群 62.5% (15/24 例)、1,500 mg/日群 76.0% (19/25 例) 及びクエン酸第一鉄 Na 群 74.1% (20/27 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 5 のとおりであった。副作用は、プラセボ群 15.4% (4/26 例)、250 mg/日群 22.7% (5/22 例)、500 mg/日群 59.1% (13/22 例)、1,000 mg/日群 29.2% (7/24 例)、1,500 mg/日群 52.0% (13/25 例) 及びクエン酸第一鉄 Na 群 48.1% (13/27 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 6 のとおりであった。

表 5 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (26 例)	本剤群				(参照群) クエン酸 第一鉄 Na 群 (27 例)
		250 mg/日群 (22 例)	500 mg/日群 (22 例)	1,000 mg/日群 (24 例)	1,500 mg/日群 (25 例)	
全有害事象	53.8 (14)	45.5 (10)	90.9 (20)	62.5 (15)	76.0 (19)	74.1 (20)
下痢	11.5 (3)	31.8 (7)	50.0 (11)	33.3 (8)	40.0 (10)	33.3 (9)
悪心	19.2 (5)	9.1 (2)	54.5 (12)	16.7 (4)	24.0 (6)	40.7 (11)
鼻咽頭炎	15.4 (4)	4.5 (1)	13.6 (3)	8.3 (2)	12.0 (3)	14.8 (4)
嘔吐	3.8 (1)	0 (0)	0 (0)	8.3 (2)	12.0 (3)	3.7 (1)
尿中血陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.0 (3)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	4.2 (1)	0 (0)	11.1 (3)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	4.2 (1)	0 (0)	7.4 (2)
不正子宮出血	7.7 (2)	4.5 (1)	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver. 19.0

発現割合% (発現例数)

表6 いずれかの群で2例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (26例)	本剤群				(参照群) クエン酸 第一鉄Na群 (27例)
		250 mg/日群 (22例)	500 mg/日群 (22例)	1,000 mg/日群 (24例)	1,500 mg/日群 (25例)	
全副作用	15.4 (4)	22.7 (5)	59.1 (13)	29.2 (7)	52.0 (13)	48.1 (13)
下痢	3.8 (1)	22.7 (5)	22.7 (5)	16.7 (4)	24.0 (6)	29.6 (8)
悪心	7.7 (2)	4.5 (1)	36.4 (8)	12.5 (3)	24.0 (6)	37.0 (10)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	8.0 (2)	3.7 (1)
尿中血陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	4.2 (1)	0 (0)	11.1 (3)

MedDRA/J ver.19.0
発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、500 mg/日群 4.5% (1/22例) に認められた下痢及び悪心であり、いずれも副作用と判断されたが、転帰は回復であった。

7.2 第III相試験

7.2.1 国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 GBB4-1 <20■■年■■月~2019年■■月>)

成人の鉄欠乏性貧血患者 (表7) (目標症例数 480 例、各群 160 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 50 施設で実施された。

表7 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Ser Visit 及び Week 0 の Hb 値がともに 7.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で、その差が 1.0 g/dL 以下 ・ Ser Visit の TIBC が 360 µg/dL 以上又は血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満
<p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Ser Visit の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満 ・ 鉄欠乏の原因となる出血病巣を有している場合、Week 0 前 8 週以内の、出血量に明らかな影響を及ぼす治療が一定でない患者 ・ 閉経前女性の場合、月経周期が 24 日以下又は 39 日以上患者 ・ 肝機能障害を有する患者 ・ 急性の消化性潰瘍、慢性潰瘍性大腸炎、限局性腸炎等の胃腸疾患 (慢性胃炎は除く) を合併する患者 ・ 胃又は十二指腸切除 (ポリープ切除等の内視鏡的切除術は除く) の既往がある患者 ・ 悪性腫瘍を合併又は 5 年以内に既往がある患者 ・ Ser Visit 前 4 週以内に経口鉄剤又は静注鉄剤の投与を受けた患者 ・ Ser Visit 前 12 週以内に輸血又は献血をした患者 ・ Ser Visit 前 12 週以内に赤血球造血刺激因子製剤、タンパク同化ホルモン、エンアント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者

用法・用量は、本剤 500 mg を 1 日 1 回朝食直後、本剤 500 mg を 1 日 2 回朝夕食直後又はクエン酸第一鉄 Na 100 mg³⁾ を 1 日 1 回朝食後に、それぞれ 7 週間経口投与するとされた。

無作為に割り付けられた 518 例 (500 mg/日群 174 例、1,000 mg/日群 172 例及びクエン酸第一鉄 Na 群 172 例) 全例に治験薬が投与され、重複登録が確認された 1 例を除いた 517 例 (500 mg/日群 174 例、1,000 mg/日群 172 例及びクエン酸第一鉄 Na 群 171 例) が modified Intention-to-treat (mITT) 及び安全性解析対象集団とされ、mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 9 例 (500 mg/日群 1 例、1,000 mg/日群 4 例及びクエン酸第一鉄 Na 群 4 例) であり、中止理由の内訳は「有害事象」8 例 (500 mg/日群 1 例、1,000 mg/日群 4 例及びクエン酸第一鉄 Na 群 3 例) 及び「適格性の判定不能」1 例 (クエン酸第一鉄 Na 群) であった。

³⁾株式会社■■■■のデータベース (20■■年■■月~20■■年■■月) から算出したクエン酸第一鉄 Na の 1 日の平均処方量 (約 100 mg/日) を参考に設定された。

有効性について、主要評価項目である「Week 7におけるベースライン⁴⁾からのHb値の変化量」は表8のとおりであり、いずれの本剤群においても、Hb値の変化量の最小二乗平均値の群間差（本剤各群－クエン酸第一鉄Na群）の95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性限界値である-1.00 g/dL⁵⁾を上回ったことから、クエン酸第一鉄Na群に対する非劣性が検証された。Per protocol set (PPS) (500 mg/日群 173 例、1,000 mg/日群 169 例及びクエン酸第一鉄Na群 165 例)⁶⁾を対象に同様の解析を行い、「Week 7におけるベースラインからのHb値の変化量」の群間差 [95%信頼区間]（本剤各群－クエン酸第一鉄Na群）は500 mg/日群-0.38 [-0.57, -0.20] (g/dL) 及び1,000 mg/日群 0.19 [0.00, 0.38] (g/dL) であり、mITTを対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

表8 Week 7におけるベースラインからのHb値の変化量 (g/dL) (mITT)

	本剤群		クエン酸第一鉄Na群 (171例)
	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (172例)	
ベースラインのHb値	9.25±0.92 (174例)	9.24±0.89 (172例)	9.24±0.87 (171例)
Week 7のHb値	11.99±0.90 (173例)	12.55±0.95 (168例)	12.35±0.85 (167例)
Week 7におけるベースラインからのHb値の変化量 最小二乗平均値 [95%信頼区間] ^{a), b)}	2.75 [2.62, 2.88]	3.29 [3.15, 3.42]	3.11 [2.97, 3.24]
Hb値の変化量の最小二乗平均値の群間差 (本剤各群－クエン酸第一鉄Na群) [95%信頼区間] ^{a), b), c)}	-0.36 [-0.55, -0.18]	0.18 [-0.01, 0.37]	

平均値±標準偏差

- a) Week 3とWeek 7の両時点の有効性に関するデータが得られていない被験者は除外された (500 mg/日群 1例、1,000 mg/日群 1例及びクエン酸第一鉄Na群 2例)
b) 投与群、解析 Visit (Scr Visit, Week 0, Week 3, Week 7)、投与群と解析 Visitの交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、被験者内で無構造共分散を仮定した、反復測定混合効果モデルを用いて算出
c) 固定順序法により、検定の多重性を調整 (1,000 mg/日群、500 mg/日群の順)、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象は、500 mg/日群 48.9% (85/174例)、1,000 mg/日群 48.8% (84/172例) 及びクエン酸第一鉄Na群 63.7% (109/171例) に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表9のとおりであった。副作用は、500 mg/日群 29.9% (52/174例)、1,000 mg/日群 29.1% (50/172例) 及びクエン酸第一鉄Na群 42.1% (72/171例) に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた副作用は表10のとおりであった。

表9 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群		クエン酸 第一鉄Na群 (171例)		本剤群		クエン酸 第一鉄Na群 (171例)
	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (172例)			500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (172例)	
全有害事象	48.9 (85)	48.8 (84)	63.7 (109)	上腹部痛	0.6 (1)	1.2 (2)	0.6 (1)
下痢	24.1 (42)	27.9 (48)	23.4 (40)	湿疹	0.6 (1)	1.2 (2)	0 (0)
悪心	15.5 (27)	10.5 (18)	32.7 (56)	不規則月経	0.6 (1)	1.2 (2)	0 (0)
上咽頭炎	9.2 (16)	7.0 (12)	11.1 (19)	胃腸炎	1.1 (2)	0.6 (1)	1.2 (2)
便秘	4.6 (8)	3.5 (6)	0 (0)	不正子宮出血	1.1 (2)	0 (0)	1.8 (3)
上気道感染	1.7 (3)	1.7 (3)	0 (0)	腹部不快感	0.6 (1)	0 (0)	1.8 (3)
嘔吐	5.2 (9)	1.2 (2)	15.2 (26)	γ-GTP増加	0 (0)	0 (0)	3.5 (6)
頭痛	1.1 (2)	1.2 (2)	1.8 (3)	血中ブドウ糖増加	0 (0)	0 (0)	1.2 (2)
月経過多	0.6 (1)	1.2 (2)	1.8 (3)	傾眠	0 (0)	0 (0)	1.2 (2)

MedDRA/J ver.21.0

発現割合% (発現例数)

⁴⁾ 治験薬投与前かつ Day -1 に最も近い時点。

⁵⁾ 国内第II相試験 (GBB2-1) におけるクエン酸第一鉄Na群とプラセボ群の差の約 1/3 である 1.00 g/dL と設定された。

⁶⁾ mITT から 11 例 (500 mg/日群 1 例 (Week 7 又は中止時までの治験薬の服薬率が 75%未満)、1,000 mg/日群 3 例 (Week 7 又は中止時までの治験薬の服薬率が 75%未満) 及びクエン酸第一鉄Na群 7 例 (Week 7 又は中止時までの治験薬の服薬率が 75%未満 6 例、適格性判定不能 1 例、併用制限薬の休薬 1 例及び治験薬服用未確認 1 例、重複あり)) を除外した。

表 10 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	本剤群		クエン酸 第一鉄 Na 群 (171 例)		本剤群		クエン酸 第一鉄 Na 群 (171 例)
	500 mg/日群 (174 例)	1,000 mg/日群 (172 例)			500 mg/日群 (174 例)	1,000 mg/日群 (172 例)	
全副作用	29.9 (52)	29.1 (50)	42.1 (72)	月経過多	0 (0)	1.2 (2)	1.2 (2)
下痢	17.8 (31)	20.9 (36)	17.5 (30)	頭痛	1.1 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)
悪心	12.1 (21)	7.6 (13)	28.7 (49)	嘔吐	2.9 (5)	0 (0)	12.3 (21)
便秘	2.9 (5)	3.5 (6)	0 (0)	γ-GTP 増加	0 (0)	0 (0)	2.3 (4)
上腹部痛	0.6 (1)	1.2 (2)	0.6 (1)				

MedDRA/J ver.21.0
発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、500 mg/日群 0.6% (1/174 例：頭痛)、1,000 mg/日群 0.6% (1/172 例：変形性関節症) 及びクエン酸第一鉄 Na 群 0.6% (1/171 例：腎盂腎炎) に認められ、500 mg/日群で認められた頭痛は副作用と判断されたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、500 mg/日群 0.6% (1/174 例：悪心)、1,000 mg/日群 2.3% (4/172 例：下痢 2 例、頭痛、悪心、下腹部痛、湿疹、上腹部痛〈各 1 例〉、重複あり) 及びクエン酸第一鉄 Na 群 1.2% (2/171 例：悪心、頭痛及び嘔吐〈各 1 例〉、重複あり) に認められ、いずれも副作用と判断されたが、転帰は回復であった。

7.2.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 GBB4-2 <20 年 月~20 年 月>)

成人の鉄欠乏性貧血患者 (表 11) (目標症例数 70 例、各群 35 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検非対照試験が国内 31 施設で実施された。

表 11 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 前観察期間において測定された Hb 値について、以下の基準のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> Ser Visit 1 (事前検査 1 回目) 及び Ser Visit 2 (事前検査 2 回目) の Hb 値がともに 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で、その差が 1.0 g/dL 以下 Ser Visit 1、Ser Visit 2 及び Ser Visit 3 (事前検査 3 回目) の Hb 値がともに 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で、Ser Visit 2 及び Ser Visit 3 の Hb 値の差が 1.0 g/dL 以下 Ser Visit 1 の血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満 ただし、慢性腎臓病 (CKD) を合併する場合、eGFR が 60 mL/min/1.73m²未満かつ血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 未満 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 消化管から明らかな慢性的出血が認められている患者 Ser Visit 1 の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満又は 4.5 mg/dL 以上 肝機能障害を有する患者 (AST 又は ALT が 100 IU/L 以上等) 又は C 型慢性肝炎を合併する患者 急性の消化性潰瘍、慢性潰瘍性大腸炎、限局性腸炎等の胃腸疾患 (慢性胃炎は除く) を合併する患者 胃又は十二指腸切除 (ポリープ切除等の内視鏡的切除術は除く) の既往がある患者 悪性腫瘍を合併又は 5 年以内に既往がある患者 高度な心疾患を合併している患者 Ser Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤、静注鉄剤又は鉄含有高リン血症治療薬の投与を受けた患者 Ser Visit 1 前 12 週以内に輸血又は献血をした患者 Ser Visit 1 前 12 週以内に赤血球造血刺激因子製剤、タンパク同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
--

用法・用量は、本剤 500 mg を 1 日 1 回朝食直後又は本剤 500 mg を 1 日 2 回朝夕食直後に、それぞれ 24 週間経口投与することとされた。なお、Week 8 以降は、治験責任医師又は治験分担医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断した場合⁷⁾ は、「効果十分」として、次回予定来院日までに治験薬の投与を終了することとされた。

無作為に割り付けられた 73 例 (500 mg/日群 36 例及び 1,000 mg/日群 37 例) 全例に治験薬が投与され、mITT 及び安全性解析対象集団とされ、mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 47 例

⁷⁾ 以下を目安に判断とされた。

- CKD を合併しない場合、血清フェリチン値が 25.0 ng/mL 以上
- CKD を合併する場合、血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 以上

(500 mg/日群 23 例及び 1,000 mg/日群 24 例) であり、中止理由の内訳は「効果十分」41 例 (500 mg/日群 20 例及び 1,000 mg/日群 21 例)、「有害事象」3 例 (500 mg/日群 2 例及び 1,000 mg/日群 1 例)、「効果不十分」1 例 (500 mg/日群) 及び「医師判断」2 例 (1,000 mg/日群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「各測定時点における血清フェリチン値及びベースライン⁸⁾からの変化量」は表 12 のとおりであった。

表 12 各測定時点における血清フェリチン値及びベースラインからの変化量 (ng/mL) (mITT)

投与群		ベースライン	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	投与終了時
500 mg/日群	例数	36	36	35	31	25	18	13	36
	血清フェリチン値	12.00±9.17	28.70±14.98	30.21±14.97	30.20±14.37	39.56±18.69	45.25±19.30	40.58±17.91	41.64±19.10
	ベースラインからの変化量	—	16.70±12.05	18.24±9.78	19.00±9.31	27.77±13.16	33.21±18.27	27.62±11.09	29.65±13.80
1,000 mg/日群	例数	37	37	37	31	26	18	13	37
	血清フェリチン値	11.14±8.27	27.21±10.32	33.96±27.91	42.69±39.04	44.65±39.30	50.54±50.43	63.25±74.22	50.81±48.69
	ベースラインからの変化量	—	16.07±8.93	22.82±25.16	30.57±36.03	32.75±35.74	39.38±45.99	50.88±69.50	39.68±44.65

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、500 mg/日群 58.3% (21/36 例) 及び 1,000 mg/日群 67.6% (25/37 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 13 のとおりであった。副作用は、500 mg/日群 11.1% (4/36 例) 及び 1,000 mg/日群 10.8% (4/37 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、便秘 (500 mg/日群 2 例及び 1,000 mg/日 0 例) 及びヘモグロビン増加 (500 mg/日群 0 例及び 1,000 mg/日群 2 例) であった。

表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	500 mg/日群 (36 例)	1,000 mg/日群 (37 例)		500 mg/日群 (36 例)	1,000 mg/日群 (37 例)
全有害事象	58.3 (21)	67.6 (25)	ヘモグロビン増加	0 (0)	5.4 (2)
上咽頭炎	8.3 (3)	16.2 (6)	高血圧	0 (0)	5.4 (2)
悪心	2.8 (1)	8.1 (3)	嘔吐	0 (0)	5.4 (2)
下痢	2.8 (1)	5.4 (2)	便秘	13.9 (5)	2.7 (1)
頭痛	2.8 (1)	5.4 (2)	浮動性めまい	5.6 (2)	0 (0)
挫傷	0 (0)	5.4 (2)	上気道感染	5.6 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.21.0

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、500 mg/日群 2.8% (1/36 例: 変形性関節症) 及び 1,000 mg/日群 8.1% (3/37 例: 急性膵炎、イレウス、急性腎盂腎炎、急性心筋梗塞〈各 1 例〉、重複あり) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、500 mg/日群 5.6% (2/36 例: 便秘、下痢、肝酵素上昇、倦怠感〈各 1 例〉、重複あり) 及び 1,000 mg/日群 2.7% (1/37 例: 腹部膨満) に認められ、500 mg/日群の肝酵素上昇及び倦怠感並びに 1,000 mg/日群の腹部膨満は副作用とされ、転帰は、肝酵素上昇は未回復、倦怠感及び腹部膨満は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討から、鉄欠乏性貧血に対する本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験) における有効性 (貧血改善効果) について

7.R.1.1.1 主要評価項目等の結果について

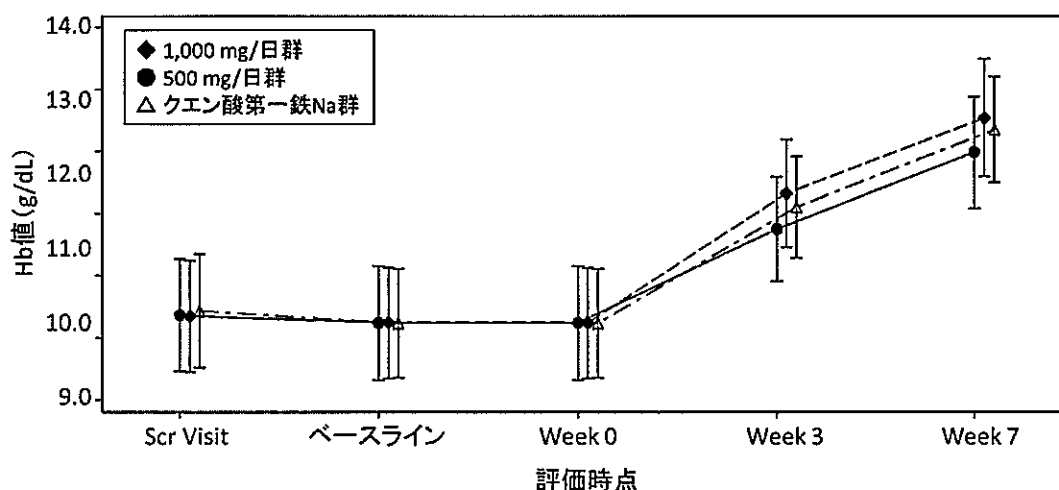
⁸⁾ 治験薬投与前かつ Day -1 に最も近い時点。

申請者は、鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の貧血改善効果を検討した国内第 III 相試験（GBB4-1 試験）における主要評価項目等の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

主要評価項目について、経口鉄剤による治療では Hb 値の正常化に 6~8 週間を要することから（「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」〈日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015〉）、「Week 7 におけるベースラインからの Hb 値の変化量」と設定した。また、対照薬は、本邦の経口鉄剤として広く用いられているクエン酸第一鉄 Na とした。

「Week 7 におけるベースラインからの Hb 値の変化量」は、本剤 500 mg/日群及び本剤 1,000 mg/日群のいずれにおいても、Hb 値の変化量の最小二乗平均値の群間差（本剤各群ークエン酸第一鉄 Na 群）の 95%信頼区間の下限值が、事前に設定された非劣性限界値（-1.00 g/dL）を上回ったことから、クエン酸第一鉄 Na 群に対する非劣性が検証された（7.2.1 表 8 参照）。

主な副次評価項目について、「Hb 値の推移」は図 1 のとおりであった。



評価時点		Scr Visit	ベースライン	Week 0	Week 3	Week 7
例数	1,000 mg/日群	172	172	172	170	168
	500 mg/日群	174	174	174	173	173
	クエン酸第一鉄 Na 群	170	171	171	167	167

図 1 Hb 値の推移（平均値±標準偏差）（GBB4-1 試験、mITT）

機構は、以下のように考える。

鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験（GBB4-1 試験）において、対照薬をクエン酸第一鉄 Na とし、主要評価項目を「Week 7 におけるベースラインからの Hb 値の変化量」と設定したことについて、問題はない。本剤各群のクエン酸第一鉄 Na 群に対する非劣性が検証されたこと等から、本剤の鉄欠乏性貧血患者に対する有効性は示された。

7.R.1.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（GBB4-1 試験）における主な患者背景別の「Week 7 におけるベースラインからの Hb 値の変化量」は表 14 のとおりであった。男性及び 65 歳以上の被験者は限られていることから、検討には限界があるものの、いずれの集団においても、本剤各群はクエン酸第一鉄 Na 群に比べて劣る傾向は認められなかった。

表 14 患者背景別の Week 7 におけるベースラインからの Hb 値の変化量^{a)} (g/dL) (GBB4-1 試験、mITT)

		本剤群		クエン酸第一鉄 Na 群 (167 例)
		500 mg/日群 (173 例)	1,000 mg/日群 (168 例)	
性	男性	3.20 (1)	—	—
	女性	2.74±1.05 (172)	3.29±1.16 (168)	3.12±1.04 (167)
年齢	65 歳未満	2.75±1.05 (173)	3.30±1.17 (167)	3.12±1.04 (167)
	65 歳以上	—	2.90 (1)	—
体重	55 kg 未満	2.66±1.01 (89)	3.24±1.14 (94)	2.91±1.05 (86)
	55 kg 以上	2.84±1.08 (84)	3.36±1.20 (74)	3.33±0.99 (81)
原疾患	性器出血を伴う婦人科疾患 ^{b)}	2.80±1.04 (123)	3.43±1.11 (118)	3.15±1.07 (123)
	その他 ^{c)}	2.62±1.06 (50)	2.96±1.23 (50)	3.01±0.96 (44)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) Week 3 と Week 7 の両時点の有効性に関するデータが得られていない被験者は除外された (500 mg/日群 1 例、1,000 mg/日群 1 例及びクエン酸第一鉄 Na 群 2 例)

b) 子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、月経過多、子宮内膜ポリープ、双角子宮、過長月経

c) 偏食、加齢による摂取量不足による鉄欠乏、摂取量不足による鉄欠乏、原因不明

機構は、患者背景別の有効性について、臨床現場で比較的多い消化管出血に伴う鉄欠乏性貧血患者は試験から除外されていたこと、検討された集団のうち、一部の集団では症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.2 国内第 III 相試験 (GBB4-2 試験) における有効性 (鉄補充効果) について

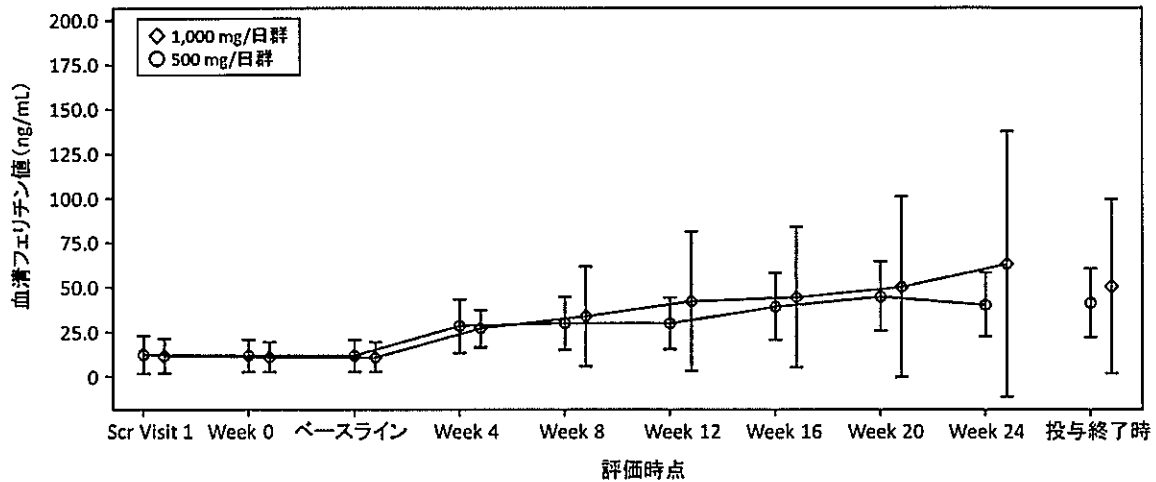
7.R.1.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の鉄補充効果を検討した国内第 III 相試験 (GBB4-2 試験) における主要評価項目等の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

主要評価項目について、貯蔵鉄の指標として最も重要なのは血清フェリチン値であることから (「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第 3 版」〈日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015〉)、 「各評価時点における血清フェリチン値及びベースラインからの変化量」とした。十分な貯蔵鉄の補充には Hb 値の改善後も更に 3~4 カ月間の経口鉄剤の継続投与が必要とされていることから、評価期間は、鉄欠乏状態の改善が十分達成できる期間を考慮し、24 週間と設定した。

「各評価時点における血清フェリチン値及びベースラインからの変化量」は、表 12 及び図 2 のとおりであり、いずれの投与群においても、本剤投与開始後に血清フェリチン値の上昇が認められた。また、「各評価時点における Hb 値及びベースラインからの変化量」は表 15 のとおりであり、いずれの投与群においても、本剤投与開始後に Hb 値の上昇が認められた。

なお、Week 16 以降に血清フェリチン値及び Hb 値がやや低下する傾向が認められたが、Week 8 以降は鉄補充効果が得られたと判断された場合は、次回予定来院日までに治験薬の投与を終了することとされており (7.2.2 参照)、Week 16 以降は、鉄補充効果が十分得られず継続投与が必要と判断された被験者のみの血清フェリチン値及び Hb 値が反映されたためである。ただし、投与が継続された被験者においても、本剤投与によりベースラインから血清フェリチン値及び Hb 値は上昇し、投与期間の長期化に伴い低下する傾向はないことを確認した。



評価時点	Scr Visit 1	Week 0	ベースライン	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	投与終了時	
例数	1,000 mg/日群	37	37	37	37	37	31	26	18	13	37
	500 mg/日群	36	36	36	36	35	31	25	18	13	36

図 2 血清フェリチン値 (平均値±標準偏差) (GBB4-2 試験、mITT)

表 15 各評価時点における Hb 値及びベースラインからの変化量 (g/dL) (mITT)

		ベースライン	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	投与終了時
1,000 mg/日群	例数	37	37	37	31	26	18	13	37
	Hb 値	9.86±0.73	11.25±1.09	12.09±1.25	12.20±1.45	12.04±1.46	11.72±1.35	11.15±1.33	12.33±1.57
	ベースラインからの変化量	—	1.38±1.31	2.23±1.61	2.27±1.84	2.12±1.82	1.73±1.54	1.02±1.43	2.47±1.97
500 mg/日群	例数	36	36	35	31	25	18	13	36
	Hb 値	9.84±0.82	11.05±0.72	11.86±0.90	12.35±1.13	12.24±1.14	11.93±0.81	11.92±0.98	12.22±1.10
	ベースラインからの変化量	—	1.21±1.04	2.04±1.35	2.48±1.59	2.36±1.63	2.05±1.18	2.04±1.38	2.38±1.50

平均値±標準偏差

機構は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相試験 (GBB4-2 試験) において、血清フェリチン値及び Hb 値が上昇したことを確認した。

7.R.1.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (GBB4-2 試験) における主な患者背景別の「血清フェリチン値」は表 16 のとおりであった。患者背景に起因してベースラインの血清フェリチン値に違いはあるものの、いずれの集団においても、本剤投与により血清フェリチン値が上昇し、患者背景別の有効性に特段問題となる傾向は認められなかった。

表 16 患者背景別の血清フェリチン値 (ng/mL) (GBB4-2 試験、mITT)

		500 mg/日群 (36 例)		1,000 mg/日群 (37 例)	
		ベースライン	投与終了時	ベースライン	投与終了時
性	男性	16.56±8.70 (7)	43.87±11.18 (7)	17.18±7.60 (4)	53.73±37.23 (4)
	女性	10.90±9.07 (29)	41.11±20.68 (29)	10.40±8.15 (33)	50.46±50.36 (33)
年齢	65 歳未満	6.50±4.10 (20)	32.61±10.48 (20)	7.21±6.01 (21)	33.43±20.61 (21)
	65 歳以上	18.87±9.17 (16)	52.94±21.62 (16)	16.28±8.15 (16)	73.63±64.38 (16)
体重	55 kg 未満	9.92±7.78 (17)	41.11±18.34 (17)	12.54±9.55 (17)	50.64±32.10 (17)
	55 kg 以上	13.85±10.09 (19)	42.13±20.25 (19)	9.95±7.04 (20)	50.96±60.20 (20)
CKD 合併	無	5.17±2.63 (15)	30.33±8.52 (15)	4.91±1.89 (16)	26.74±14.00 (16)
	有	16.87±9.07 (21)	49.72±20.57 (21)	15.88±8.12 (21)	69.15±57.48 (21)
原疾患	性器出血を伴う婦人科疾患 ^{a)}	5.22±2.84 (11)	31.35±9.79 (11)	5.05±1.64 (8)	31.76±17.25 (8)
	その他 ^{b)}	14.98±9.42 (25)	46.17±20.55 (25)	12.81±8.59 (29)	56.07±53.30 (29)

平均値±標準偏差 (評価例数)

- a) 子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、月経過多、子宮内膜ポリープ、双角子宮、過長月経
 b) 偏食、加齢による摂取量不足による鉄欠乏、摂取量不足による鉄欠乏、原因不明

機構は、患者背景別の有効性について、臨床現場で比較的患者数が多い消化管出血に伴う鉄欠乏性貧血患者は臨床試験から除外されていたこと、検討された集団のうち、一部の集団では症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、国内臨床試験で認められた事象はいずれも、本邦における本剤の現行の添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認効能である慢性腎臓病における高リン血症と比較して鉄欠乏性貧血において安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められていないこと等から、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 有害事象の発現状況について

申請者は、国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験) における安全性について、以下のよう

に説明した。
 国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験) における、7 週までの有害事象及び副作用の発現状況について、クエン酸第一鉄 Na 群と比較して本剤各群で有害事象等の発現割合が高い傾向は認められず、本剤各群で認められた事象は、いずれも軽度又は中等度であった (7.2.1 表 9 及び表 10 参照)。500 mg/日群と 1,000 mg/日群で有害事象及び副作用の発現割合及び認められた事象に臨床的に問題となるような違いはなかった。

また、国内第 III 相試験 (GBB4-2 試験) における、最長 24 週までに認められた主な有害事象等の発現割合及び認められた事象 (7.2.2 表 13 参照) は、国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験) の本剤各群と比較し、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。高度と判定された有害事象が、1,000 mg/日群の 1 例 (急性心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。500 mg/日群と 1,000 mg/日群で有害事象及び副作用の発現割合及び認められた事象に臨床的に問題となるような違いはなかった。

国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験) の本剤各群で認められた主な有害事象は、悪心及び下痢を中心とした胃腸障害関連の事象であった (GBB4-1 試験: 500 mg/日群 35.1% (61/174 例) 及び 1,000 mg/日群 34.9% (60/172 例)、GBB4-2 試験: 500 mg/日群 19.4% (7/36 例) 及び 1,000 mg/日群 32.4% (12/37 例))。投与中止に至った有害事象の多くは胃腸障害関連の事象によるものであったが、いずれも軽度又は中等度であり、投与中止等の処置を行うことで回復した。

機構は、本剤の安全性について、国内第 III 相試験（GBB4-1 試験）において、クエン酸第一鉄 Na 群と比較して本剤各群で臨床的に問題となる傾向はないことを確認した。また、国内第 III 相試験（GBB4-2 試験）において認められた有害事象は、国内第 III 相試験（GBB4-1 試験）と比較し、臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。

7.R.2.2 時期別の有害事象の発現状況について

申請者は、時期別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）における投与時期別の有害事象の発現状況は表 17 及び表 18 のとおりであった。投与初期に胃腸障害関連の有害事象が比較的多く発現する傾向が認められた。本剤の投与期間の長期化に伴う有害事象の増加は認められなかった。

表 17 投与期間別の有害事象の発現状況（GBB4-1 試験、安全性解析対象集団）

	1～7日		8～14日		15～21日		22～28日	
	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (172例)	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (172例)	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (171例)	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (171例)
全有害事象	29.3 (51)	27.9 (48)	14.4 (25)	9.3 (16)	9.2 (16)	7.6 (13)	8.0 (14)	9.9 (17)
いずれかの群で5例以上に認められた有害事象								
下痢	15.5 (27)	20.3 (35)	6.9 (12)	3.5 (6)	3.4 (6)	2.9 (5)	5.7 (10)	5.3 (9)
悪心	12.6 (22)	4.7 (8)	2.3 (4)	1.2 (2)	1.7 (3)	2.3 (4)	0.6 (1)	1.2 (2)
上咽頭炎	1.1 (2)	0.6 (1)	1.7 (3)	1.2 (2)	2.3 (4)	0.6 (1)	1.1 (2)	1.2 (2)
便秘	3.4 (6)	1.7 (3)	1.1 (2)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
嘔吐	2.9 (5)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
	29～35日		36～42日		43～49日		全期間	
	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (171例)	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (170例)	500 mg/日群 (125例)	1,000 mg/日群 (123例)	500 mg/日群 (174例)	1,000 mg/日群 (172例)
全有害事象	2.9 (5)	8.2 (14)	6.9 (12)	4.7 (8)	7.2 (9)	1.6 (2)	48.9 (85)	48.8 (84)
いずれかの群で5例以上に認められた有害事象								
下痢	1.1 (2)	2.9 (5)	1.1 (2)	1.8 (3)	1.6 (2)	0 (0)	24.1 (42)	27.9 (48)
悪心	0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)	0.8 (1)	15.5 (27)	10.5 (18)
上咽頭炎	0.6 (1)	3.5 (6)	0.6 (1)	0 (0)	2.4 (3)	0 (0)	9.2 (16)	7.0 (12)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	4.6 (8)	3.5 (6)
嘔吐	0.6 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	5.2 (9)	1.2 (2)

MedDRA/J ver.21.0

発現割合% (発現例数)

表 18 投与時期別の有害事象の発現状況（GBB4-2 試験、安全性解析対象集団）

	1～7日		8～14日		15～21日		22～28日		29～56日	
	500 mg/日群 (36例)	1,000 mg/日群 (37例)	500 mg/日群 (36例)	1,000 mg/日群 (37例)	500 mg/日群 (36例)	1,000 mg/日群 (37例)	500 mg/日群 (36例)	1,000 mg/日群 (37例)	500 mg/日群 (35例)	1,000 mg/日群 (37例)
全有害事象	8.3 (3)	8.1 (3)	11.1 (4)	5.4 (2)	13.9 (5)	8.1 (3)	5.6 (2)	8.1 (3)	11.4 (4)	24.3 (9)
いずれかの群で5例以上に認められた有害事象										
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (2)	2.7 (1)
便秘	2.8 (1)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	57～84日		85～112日		113～140日		141日～		全期間	
	500 mg/日群 (35例)	1,000 mg/日群 (37例)	500 mg/日群 (32例)	1,000 mg/日群 (32例)	500 mg/日群 (29例)	1,000 mg/日群 (28例)	500 mg/日群 (20例)	1,000 mg/日群 (22例)	500 mg/日群 (36例)	1,000 mg/日群 (37例)
全有害事象	11.4 (4)	27.0 (10)	12.5 (4)	25.0 (8)	20.7 (6)	32.1 (9)	5.0 (1)	13.6 (3)	58.3 (21)	67.6 (25)
いずれかの群で5例以上に認められた有害事象										
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.4 (3)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	8.3 (3)	16.2 (6)
便秘	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.9 (5)	2.7 (1)

MedDRA/J ver.21.0

発現割合% (発現例数)

機構は、国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）において、投与初期に胃腸障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向であるものの、投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められないことを確認した。

7.R.2.3 患者背景別の有害事象について

申請者は、患者背景別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）における、主な患者背景別の有害事象の発現状況は表 19 のとおりであった。

体重について、国内第 III 相試験（GBB4-1 試験）の有害事象の発現割合は、55 kg 未満と 55 kg 以上で同程度であったのに対し、国内第 III 相試験（GBB4-2 試験）では、55 kg 以上で 55 kg 未満より高い傾向が認められたが、特定の有害事象が多い傾向は認められなかった。

また、CKD 合併の有無について、国内第 III 相試験（GBB4-2 試験）の有害事象の発現割合は、CKD 合併有では CKD 合併無より高い傾向が認められたが、副作用の発現割合は CKD 合併有：11.9%（5/42 例）及び CKD 合併無：9.7%（3/31 例）であり、大きな違いは認められなかった。

その他、性、年齢及び原疾患の影響について、特段問題となる傾向は認められなかった。

表 19 患者背景別の有害事象の発現状況（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験、安全性解析対象集団）

		GBB4-1 試験		GBB4-2 試験	
		500 mg/日群 (174 例)	1,000 mg/日群 (172 例)	500 mg/日群 (36 例)	1,000 mg/日群 (37 例)
性	男性	— ^{a)}		57.1 (4/7)	75.0 (3/4)
	女性	— ^{a)}		58.6 (17/29)	66.7 (22/33)
年齢	65 歳未満	— ^{a)}		55.0 (11/20)	61.9 (13/21)
	65 歳以上	— ^{a)}		62.5 (10/16)	75.0 (12/16)
体重	55 kg 未満	52.2 (47/90)	50.5 (49/97)	47.1 (8/17)	58.8 (10/17)
	55 kg 以上	45.2 (38/84)	46.7 (35/75)	68.4 (13/19)	75.0 (15/20)
CKD 合併	無	— ^{a)}		46.7 (7/15)	56.3 (9/16)
	有	— ^{a)}		66.7 (14/21)	76.2 (16/21)
原疾患	性器出血を伴う婦人科疾患 ^{a)}	50.0 (62/124)	45.9 (56/122)	54.5 (6/11)	75.0 (6/8)
	その他 ^{b)}	46.0 (23/50)	56.0 (28/50)	60.6 (15/25)	65.5 (19/29)

MedDRA/J ver.21.0

発現割合%（発現例数／各患者集団の評価例数）

- a) 子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、月経過多、子宮内膜ポリープ、双角子宮、過長月経
- b) 偏食、加齢による摂取量不足による鉄欠乏、摂取量不足による鉄欠乏、原因不明
- c) 男性及び 65 歳以上の被験者が 1 例のみであったため、性別及び年齢での解析は未実施

機構は、消化管出血に伴う鉄欠乏性貧血患者は臨床試験から除外されていたこと、検討された集団のうち、一部の集団では症例数は限られていることに留意する必要があるものの、臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.4 血中リンへの影響について

本剤は、消化管内での食事由来のリン酸と本剤に含まれる鉄が結合することで、リンの吸収を抑制する薬剤であり、「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果で承認されている（「リオナ錠 250 mg」審査報告書〈平成 25 年 10 月 9 日〉参照）。申請者は、鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤を投与した際の血清リンへの影響について、国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）に基づき、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）における本剤の 1 日あたりの用量は、既承認効能の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善に係る承認推奨用量（1,500～6,000 mg/日）よりも低い。国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）において、「血中リン減少」が 1 例（GBB4-1 試験の 500 mg/日群）に認められ、副作用と判断されたが、軽度であった。また、時期別の血清リン濃度は表 20 のとおりであり、本剤投与開始後に低下する傾向は認められず、試験期間を通して一定で推移した。

表 20 時期別の血清リン値 (mg/dL) (GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験、安全性解析対象集団)

	GBB4-1 試験		GBB4-2 試験	
	500 mg/日群	1,000 mg/日群	500 mg/日群	1,000 mg/日群
Week 0	3.50±0.45 (174)	3.55±0.50 (172)	3.61±0.58 (36)	3.33±0.57 (37)
Week 3 又は 4 ^{a)}	3.59±0.47 (174)	3.61±0.52 (170)	3.56±0.58 (36)	3.45±0.51 (37)
Week 7 又は 8 ^{a)}	3.62±0.50 (173)	3.65±0.51 (168)	3.68±0.46 (35)	3.40±0.52 (37)
Week 16			3.59±0.52 (30)	3.38±0.48 (32)
Week 24			3.61±0.49 (20)	3.44±0.49 (21)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験) は Week 3 及び Week 7、国内第 III 相試験 (GBB4-2 試験) は Week 4 及び Week 8

以上より、鉄欠乏性貧血患者に対する本剤 500 mg/日及び 1,000 mg/日投与時の血清リン濃度への影響はないことが確認された。

機構は、国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験) において、本剤投与後に臨床的に問題となるような血清リン値の低下は認められなかったことを確認した。

7.R.2.5 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本剤の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本剤の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告 (PSUR/PBRER、調査期間：2018年9月23日から2019年9月22日) から、本剤の国内外での発売以降、当該 PSUR の集計時点 (2019年9月22日) までの累計曝露は、全世界で最大 65,315 人・年と推定された。これまでに得られた臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本剤の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、現時点までの国内外の本剤の安全性情報からは、特段問題となる事象は認められていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

鉄欠乏性貧血に対する治療は、鉄欠乏をきたす原因疾患の治療及び鉄の補充が基本である。鉄剤には、経口鉄剤と静注鉄剤があるが、経口鉄剤が第一選択とされ、静注鉄剤は経口鉄剤が適さない場合に用いられる。既存の経口鉄剤は、副作用として、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘等の消化器症状が認められ (臨床雑誌内科 112:257-61, 2013)、患者のアドヒアランスに影響することが報告されている (Pak J Med Sci 32: 604-7, 2016)。

本剤は、3 価鉄であるクエン酸第二鉄水和物を有効成分とする経口鉄剤であり、鉄還元酵素である Dcytb によって 2 価鉄イオンに還元されて吸収される。国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験) の成績から、鉄欠乏性貧血患者における有効性が示され、安全性に大きな問題は認められず、国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験) においてクエン酸第一鉄 Na 群より悪心及び嘔吐の発現が低い傾向があることから、有用な鉄欠乏性貧血治療薬になると考える。

機構は、国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験) において、本剤の有効性は示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えられた (7.R.2 参照) ことから、本剤は鉄欠乏性貧血に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、臨床試験から除外されていたものの、臨床現場で比較的患者数が多い消化管出血に伴う鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の投与について、以下のように説明した。

本剤は、胃腸粘膜に潰瘍や炎症のある患者の病態を悪化させる可能性があることから、既承認の経口鉄剤と同様に、添付文書において「消化性潰瘍、炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者」に対して慎重に投与するよう注意喚起している。そのため、本剤の国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）は、急性の消化性潰瘍、慢性潰瘍性大腸炎、限局性腸炎等の胃腸疾患（慢性胃炎は除く）を合併する鉄欠乏性貧血患者を除外して実施された。一方、臨床現場では、経口鉄剤の投与が可能な消化管出血に伴う鉄欠乏性貧血の場合には、既存の経口鉄剤による治療がなされており、本剤もこれらの患者に対して有効性が期待できると考える。安全性については、既承認効能の慢性腎臓病における高リン血症の患者を対象とした特定使用成績調査において、胃十二指腸潰瘍や炎症性腸疾患等を含む胃腸障害の合併症の有無別で副作用を比較したところ（合併症有 1,302 例及び合併症無 1,421 例）、胃腸障害の合併症を有する患者集団で副作用の発現割合の上昇や、特有の事象が認められなかったことを確認した。したがって、消化管出血に伴う鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の有効性は期待でき、安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）成績及び申請者の説明を踏まえ、本剤の効能・効果を「鉄欠乏性貧血」とすることに特段問題はないと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）における本剤の用量は、国内第 II 相試験（GBB2-1 試験）において、参照群として設定したクエン酸第一鉄 Na 群と同程度の Hb 値の変化量が認められた 500 mg/日及び 1,000 mg/日（7.1.1 表 4 参照）を設定した。また、用法は、鉄欠乏性貧血患者対象の食事の影響試験（GBX5-2 試験）成績（6.R.1 参照）を踏まえ、食直後に経口投与することとした。

上記の用法・用量を設定した国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）において、500 mg/日群及び 1,000 mg/日群のいずれも有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。本剤の通常用量は、より確実にかつ早期に有効性を得るために、1,000 mg/日とすることが適切と考える。特に、ベースラインの Hb 値が比較的低い患者、出血量が多く早急に貧血改善を必要とする患者、外科的治療を控え可能な限り早期の Hb 値改善が求められる患者等においては、1,000 mg/日の投与が有用と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）において、500 mg/日群及び 1,000 mg/日群が設定され、いずれの群においても、本剤の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能である（7.R.2 参照）。以下の点等を踏まえると、500 mg/日群で管理可能な患者も一定数存在しており、全ての鉄欠乏性貧血患者に対して本剤の通常用量として一律に 1,000 mg/日と設定する合理性は乏しい。

- ・ 国内第 III 相試験（GBB4-1 試験）において、「本剤投与開始後 Week 7 までの Hb 値上昇の推移」は、500 mg/日群と 1,000 mg/日群で同程度であったこと（7.R.1.1.1 図 1 参照）。
- ・ 国内第 III 相試験（GBB4-2 試験）において、「Week 24 までに効果十分により投与終了した被験者

の割合」は、500 mg/日群 55.6% (20/36 例) 及び 1,000 mg/日群 56.8% (21/37 例) と同程度であったこと。また、「Week 24 又は中止時の鉄関連検査値等に基づき評価した鉄補充効果 (治験担当医師による判定)」について、「効果十分」と判定された被験者の割合は、500 mg/日群 82.9% (29/35 例) 及び 1,000 mg/日群 77.8% (28/36 例) と同程度であったこと。

本剤の臨床試験においては、本剤各群で主に認められた胃腸障害関連の有害事象について、投与量の増加に伴う発現割合の上昇は認められなかったものの、一般的に経口鉄剤による胃腸障害の副作用は投与量に相関して増える傾向があるため (「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版」 (日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015))、安全性の観点から投与される鉄量は少ない方が望ましいと考えること。

一方、出血量が多く早急に貧血改善を必要とする場合等、本剤 1,000 mg/日の投与を必要とする患者が存在するとの申請者の説明は理解できる。既存の経口鉄剤においても、患者の状態に応じて医師により投与量を調整されている (「鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版」 (日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 2015))。したがって、本剤の通常用量は 500 mg/日とし、患者の状態に応じて 1,000 mg/日も選択できるように設定することが適切である。

なお、国内第 III 相試験 (GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験) では、用量調整は設定されず、試験期間を通して 500 mg/日又は 1,000 mg/日 (1 回 500 mg を 1 日 2 回) のいずれかが投与されたが、国内第 II 相試験 (GBB2-1 試験) において、250 mg/日群でもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められていること等を踏まえると、悪心等の副作用が認められた場合等、患者の状態に応じて本剤 250~1,000 mg/日の範囲で用量を選択することは可能と考える。また、本剤投与中は Hb 値、血清フェリチン値等を適宜測定し、鉄過剰に注意する必要がある。

用法・用量については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、鉄欠乏性貧血患者の中には妊婦の患者が一定数存在しており、妊婦の鉄欠乏性貧血に対して既承認の経口鉄剤が投与されているが、本剤を妊婦に投与した情報は非常に限定的であることから、本剤の妊婦への投与状況及び副作用の発現状況を把握するために、製造販売後に表 21 に示す特定使用成績調査を計画している。

表 21 特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	使用実態下における妊婦への投与状況及び安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	妊娠中の鉄欠乏性貧血患者
目標症例数	100 例
調査期間	3 年間
1 症例あたりの観察期間	本剤を投与開始した日から以下いずれかに該当する日まで <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠終了日まで ・ 妊娠終了日までに投与終了した場合は、投与終了日まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 (年齢、妊娠週数、合併症等) ・ 本剤投与状況 (投与量、投与開始・終了日、等) ・ 妊娠中の鉄剤投与歴 ・ 併用薬 ・ 臨床検査値 (Hb 値、血清フェリチン値) ・ 有害事象 (発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等)

機構は、製造販売後に妊婦の鉄欠乏性貧血患者における本剤投与時の安全性を確認するとの申請者の考えは理解する。

製造販売後の検討事項については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (I) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の鉄欠乏性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は鉄欠乏性貧血における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月2日

申請品目

[販売名] リオナ錠 250 mg
[一般名] クエン酸第二鉄水和物
[申請者] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 令和2年5月15日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、用法・用量について、専門委員から、鉄欠乏性貧血に対する本剤の通常用量は500 mg/日とし、副作用が認められた場合は減量することが可能となるよう、本剤250 mg/日の用量も選択できるようにすることは適切である等の意見が出され、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の効能・効果を承認申請どおり設定するとともに、用法・用量は、以下のように設定することが適切と判断した。また、本剤投与中はHb値、血清フェリチン値等を適宜測定し、鉄過剰に注意するよう、添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

【効能・効果】

鉄欠乏性貧血

【用法・用量】

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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 分娩及び出生児に対する影響についても情報収集する必要がある。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 24 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・ 該当なし	・ 鉄過剰症（慢性腎臓病における高リン血症の患者）	・ 妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（鉄欠乏性貧血） ・ 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） ・ 特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供（鉄欠乏性貧血） ・ 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）

表 24 特定使用成績調査実施計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における妊婦への投与状況並びに妊婦及び胎児における安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	妊娠中の鉄欠乏性貧血患者
目標症例数	100 例
調査期間	3 年間
1 症例あたりの観察期間	本剤を投与開始した日から以下いずれかに該当する日まで <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠終了日まで ・ 妊娠終了日までに投与終了した場合は、投与終了日まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、妊娠週数、合併症等） ・ 本剤投与状況（投与量、投与開始・終了日、等） ・ 妊娠中の鉄剤投与歴 ・ 併用薬 ・ 臨床検査値（Hb 値、血清フェリチン値等） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等） ・ 分娩及び出生児に対する影響（出産日（妊娠週）、出産形態、出産状況、輸血の有無、出生児の性・体重・身長、出生児のアプガースコア、出生児の異常の有無、等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・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

(下線部追加)

[用法・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。

(下線部追加)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine 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 concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
Dcytb	Duodenal cytochrome b	十二指腸シトクロム b
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
mITT	modified Intention-to-treat	—
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
Scr Visit	Screening Visit	前観察期開始日
Scr Visit 1~3	Screening Visit 1~3	事前検査 1~3 回目
TIBC	Total iron-binding capacity	総鉄結合能
TSAT	Transferrin saturation	トランスフェリン飽和度
Week 0	—	治験薬投与開始前日
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
ベースライン	—	治験薬投与前かつ Day -1 に最も近い時点
本剤	—	リオナ錠 250 mg