リオナ錠250mgに関する資料

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帰属するものであり，当該製品の適正使用に利用する以外の
営利目的に本資料を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
－鉄欠乏性貧血－

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本たばこ産業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 非臨床開発の経緯 5
1.5.2.2 臨床開発の経緯 5
1.5.2.3 海外における慢性腎臓病患者対象の開発 6
1.5.2.4 本邦における他の適応症の開発 6
1.5.3 本剤の有用性について 8
1.5.4 効能又は効果（案），用法及び用量（案） 8
1.5.5 参考文献 9

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
Hb	Hemoglobin, ヘモグロビン
QOL	Quality of life, 生活の質
WHO	World Health Organization, 世界保健機関

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

貧血とは血液中のヘモグロビン（Hb）値が減少している状態と定義され，世界保健機関（WHO）基準では成人女性では 12 g/dL，成人男性では 13 g/dL を下回る場合と規定されている[1]。鉄欠乏性貧血は生体内の鉄の欠乏により Hb 産生が低下して起こる最も頻度の高い貧血であり[2]，貧血患者の約 70%を占める[3]。

鉄欠乏性貧血に対する治療法は，鉄欠乏をきたす原因疾患の治療，及び不足している鉄の補充（鉄剤の投与）である。鉄剤には経口鉄剤と静注鉄剤があり，第一選択薬は経口鉄剤である[4]。現在本邦で使用できる経口鉄剤は，クエン酸第一鉄ナトリウム，乾燥硫酸鉄，フマル酸第一鉄及び小児用のピロリン酸第二鉄であり，そのうちクエン酸第一鉄ナトリウムが最も使用されている。

既存の経口鉄剤は，副作用として悪心，嘔吐，腹痛，下痢及び便秘などの消化器症状が発現する。これらの消化器症状は既存の経口鉄剤を服用した患者の 20%～30%に発現し[5]，副作用を経験すると患者の服薬アドヒアランスは著しく低下すると報告されている[6, 7]。特に，悪心及び嘔吐は食物の吸収を妨げ，食欲の低下から摂食障害となり，最終的に栄養不良に繋がる[8]。そのため，経口鉄剤投与に伴う悪心及び嘔吐の発現は，患者の QOL を低下させるだけでなく，赤血球の産生に必要な栄養素の不足を助長し，貧血治療の妨げになると考えられる。さらに，貧血が適正に治療されず重症化した場合は，組織の酸素欠乏を心肺機能の亢進により代償しなくてはならないため，動悸や狭心症様症状，下肢の間欠跛行，そして心不全症状が発現する[9]。

以上より，既存の経口鉄剤が有する悪心及び嘔吐の副作用並びにそれらに起因する諸問題を低減させる新規の経口鉄剤は，適切な鉄欠乏性貧血治療を提供しうることから，開発が強く望まれている。

JTT-751（以下，本剤）はクエン酸第二鉄水和物を有効成分とする製剤であり，消化管内で食事由来のリン酸イオンと結合して難溶性の沈殿を形成させることによりリンの吸収を抑制する高リン血症治療薬として，本邦では日本たばこ産業株式会社が 2014 年 1 月に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能又は効果で製造販売承認を取得している。

本剤の初回申請時に実施した臨床試験では，本剤を慢性腎臓病患者に投与した際に，血清フェリチン値の増加及び Hb 値の増加が認められた。さらに，貧血治療薬の赤血球造血刺激因子製剤及び静注鉄剤の使用量が減少した（初回申請資料，CTD2.5.5.10.2.1 項及び 2.5.5.10.2.2 項参照）。これらは，投与した本剤の成分である鉄が吸収され，体内で赤血球造血に利用された結果であると考えられた。よって，本剤は貧血の是正に寄与し，貧血改善効果を示す可能性が示唆された。また，本剤を慢性腎臓病患者に投与した国内の主要な臨床試験の安全性として，801 名中 204 名（25.5%）に副作用が認められた。器官別大分類別で最も発現率が高い副作用は胃腸障害で，その多くは下痢（10.1%）であり，既存の経口鉄剤の問題点である悪心及び嘔吐の発現率は 2%未満と低かった（初回申請資料，CTD1.8 参照）。

悪心及び嘔吐が発現する機序の一例として，化学療法剤（抗がん剤）により産生されるフリーラジカルが腸クロム親和性細胞を刺激し，粘膜障害を起こして嘔吐誘発物質であるセロトニンを

過剰に遊離させることが知られている[10, 11]。2 価鉄はフリーラジカルを発生させることが知られていることから[12], 2 価鉄を含有する経口鉄剤では抗がん剤と同様に，投与により発生するフリーラジカルの粘膜障害性刺激を介して悪心及び嘔吐を誘発すると推測される。3 価鉄を含有する製剤は，腸（管腔側）の十二指腸シトクロム b によってその一部が 2 価鉄に変換される[13, 14]ため，2 価鉄である硫酸第一鉄と比較して，消化管内で大量の鉄イオンを放出しないプロファイルを有すると報告されている[15]。よって，3 価鉄を含有する製剤投与後に上部消化管の管腔側に存在する 2 価鉄量は，2 価鉄を含有する製剤投与後と比較して少ないと考えた。そのため，3 価鉄を有効成分とする本剤は，既存の 2 価鉄製剤が有する悪心及び嘔吐の副作用が低減され，服薬アドヒアランスを向上させる新規の経口鉄剤として望ましいプロファイルを有すると考えた。

以上より，本剤は鉄補充により赤血球造血を亢進して貧血改善効果を示し，既存の経口鉄剤で発現頻度の高い悪心及び嘔吐の発現を低減できることが期待されたため，鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床試験を開始した。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 品質に関する試験

本申請にあたり，新たに実施した品質に関する試験はない。

1.5.2.1.2 非臨床試験

本申請にあたり，効力を裏付ける試験は実施していないが，文献報告を参照して，本剤の鉄欠乏性貧血改善の作用機序を考察した。本剤の投与により吸収された鉄は，血中のトランスフェリンに結合して生体内を循環し，その後，骨髄にて赤芽球に取り込まれ，Hb 合成に利用されることで貧血を改善すると考えられる[16-18]。

薬物動態の吸収に関する資料について，鉄の吸収には種差が大きいことが知られており[18-21]，本剤の実験動物データがヒトへの外挿性に乏しいと考えられるため，新たに実施した試験はない。

これらを除く薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の結果は，初回承認申請時に既に提出している。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

国内では鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床試験として，第 I 相臨床試験が 1 試験，第 II 相臨床試験が 1 試験，第 III 相臨床試験が 2 試験の合計 4 試験を実施した。

国内臨床試験及び国内申請にあたっては，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日），医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日），医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の助言に基づき実施した。

本申請に用いる臨床データパッケージを CTD2.5.1.4.2 項に，開発の経緯を図 1 に記載した。

1.5.2.3 海外における慢性腎臓病患者対象の開発

本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する KRX-0502 は，米国及び EU では Akebia Therapeutics 社（Keryx Biopharmaceuticals 社の 100%親会社）が開発している。米国では 2014 年 9 月に「成人の透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理」，2017 年 11 月に「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」，EU では 2015 年 9 月に「成人の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理」を適応として医薬品製造販売承認を取得している。さらに，台湾では Panion & BF Biotech 社が 2015 年 1 月に「成人の血液透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理」を適応として医薬品製造販売承認を取得している。

また，中国では Panion & BF Biotech 社と Shandong Weigao Panion Pharmaceutical 社が共同で高リン血症患者を対象として第 III 相臨床試験を実施中である。

1.5.2.4 本邦における他の適応症の開発

[redacted]株式会社が [redacted]を対象に，国内で第 III 相臨床試験を実施中である。

	開発段階	地域	対象	試験項目	試験番号
国内臨床試験（鉄欠乏性貧血）	第I相	日本	鉄欠乏性貧血患者	臨床薬理試験	GBX5-2
	第II相			用量反応試験	GBB2-1
	第III相			比較試験	GBB4-1
				一般臨床試験	GBB4-2
海外臨床試験（臨床薬理）	第I相	米国	健康成人男女	薬物相互作用試験	KRX-0502-101
					KRX-0502-102
					KRX-0502-103
					KRX-0502-104
					KRX-0502-105
					KRX-0502-106
海外臨床試験（高リン血症）	第II相	米国	保存期CKD患者	比較試験	KRX-0502-204
	第III相		末期腎疾患透析患者	長期投与継続試験	KRX-0502-307
海外臨床試験（鉄欠乏性貧血）	第II相	ｲｽﾗｴﾙ	保存期CKD患者	パイロット試験	KRX-0502-207
	第III相	米国		比較・長期投与試験	KRX-0502-306

治験開始日から治験終了日を記載

図 1　開発の経緯図

1.5.3 本剤の有用性について

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る。

本剤を 1 回 500 mg の用量で 1 日 1 回又は 2 回，7 週間経口投与することにより，鉄欠乏性貧血患者の Hb 値を上昇させ，貧血改善効果を示すことが確認された。その効果はクエン酸第一鉄ナトリウム（2 価鉄を含有する既存の経口鉄剤）と同程度であることが確認された。さらに本剤を 1 回 500 mg の用量で 1 日 1 回又は 2 回，最長 24 週間投与することで，血清フェリチン値の上昇が認められ，鉄補充効果を示すことが確認された。

安全性に関しては，クエン酸第一鉄ナトリウムとの比較試験において，既存の経口鉄剤で問題となる悪心及び嘔吐の副作用の発現率がクエン酸第一鉄ナトリウムと比較し有意に低く，悪心では 1/3 程度，嘔吐では 1/10 程度に低減された。その他の安全性については，既存の経口鉄剤と比較して問題となる新たなリスクは認められなかった。

以上より，本剤は既存の経口鉄剤と同様に貧血改善効果を示し，かつ既存の経口鉄剤で問題となる悪心及び嘔吐の副作用が低減できる，新規の有用な鉄欠乏性貧血治療薬になると考える。

1.5.4 効能又は効果（案），用法及び用量（案）

これまでに得られた試験成績から，以下の効能又は効果（案），用法及び用量（案）を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

効能又は効果（案）

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（案）

＜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）

1.5.5 参考文献

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. 2001.（CTD5.4-4）

2. 小松則夫, 片山直之, 冨山佳昭, 鳥本悦宏, 高後裕, 中尾眞二ほか. 専門医のための薬物療法 Q&A 血液. 中外医学社. 2011 Nov; 改訂 2 版: 2-6.（CTD5.4-7）

3. 生田克哉, 高後裕. 貧血（鉄欠乏性貧血, 悪性貧血など）. 診断と治療. 2012; 100 Suppl: 410-5.（CTD5.4-8）

4. 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. 2015; 改訂［第 3 版］.（CTD5.4-3）

5. 矢野尊啓. 鉄剤不耐容・不応性の鉄欠乏性貧血. 臨床雑誌内科. 2013; 112(2): 257-61.（CTD5.4-13）

6. 岡田定. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 日本内科学会雑誌. 2010; 99(6): 1220-5.（CTD5.4-14）

7. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Pak J Med Sci. 2016; 32(3): 604-7.（CTD5.4-15）

8. 小林由佳, 中西弘和. がん化学療法に伴う摂食障害（悪心嘔吐,味覚異常など）の対策. 静脈経腸栄養. 2013; 28(2): 627-34.（CTD5.4-16）

9. 猪口孝一. 貧血の定義・分類. 日本臨牀. 2017; 75 Suppl 1: 13-8.（CTD5.4-17）

10. 細見誠, 倉地果純, 後藤愛実, 西原雅美, 瀧内比呂也. がん化学療法・分子標的治療における栄養障害－消化管毒性を中心に－. 静脈経腸栄養. 2011; 26(5): 1233-9.（CTD5.4-21）

11. 南勝, 遠藤泰, 平藤雅彦. 嘔吐機構とセロトニン. 日本薬理学雑誌. 1996; 108(5): 233-42.（CTD5.4-22）

12. 大竹孝明, 生田克哉, 高後裕. 鉄と発癌. 日本内科学会雑誌. 2010; 99(6): 1277-81.（CTD5.4-23）

13. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B_{12}, and iron. Annu Rev Nutr. 2004; 24: 105-31.（CTD5.4-1）

14. Mladenka P, Hrdina R, Hübl M, Simůnek T. The fate of iron in the organism and its regulatory pathways. Acta Medica (Hradec Kralove). 2005; 48: 127-35.（CTD5.4-2）

15. Toblli JE, Cao G, Angerosa M. Ferrous sulfate, but not iron polymaltose complex, aggravates local and systemic inflammation and oxidative stress in dextran sodium sulfate-induced colitis in rats. Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 2585-97.（CTD5.4-24）

16. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. Medicines 2019. 6(85).（CTD4.3-1）

17. 岡田定. 鉄剤（経口・静注）の種類・特徴・開始時期と投与期間. 日本臨牀. 2017; 75 Suppl.1: 97-100.（CTD5.4-20）

18. Heinrich HC. Intestinal absorption of ^{59}Fe from neutron-activated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)-hydroxide-polymaltose complexes in man. Arzneimittelforschung. 1987; 37; 105-7.（CTD4.3-2）

19. Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. Arzneimittelforschung. 1987; 37:

107-12.（CTD4.3-3）

20. Schäfer S, Forth W. On the absorption of divalent and trivalent iron in living rats. Arzneimittelforschung. 1984; 34(11): 1570-4.（CTD4.3-4）

21. Moore CV, Dubach R, Minnich V, Roberts HK. Absorption of ferrous and ferric radioactive iron by human subjects and by dogs. J Clin Invest. 1944; 23(5): 755-67.（CTD4.3-5）

リオナ錠 250mg
－鉄欠乏性貧血－

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本たばこ産業株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における承認状況 3
1.6.2 外国の添付文書 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

JTT-751（以下，本剤）は本邦で 2014 年 1 月 17 日に最初に承認され，日本たばこ産業株式会社が「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能又は効果で製造販売承認を取得している。

2020 年 5 月現在，鉄欠乏性貧血治療薬として 1 ヵ国，高リン血症治療薬として 3 ヵ国で承認されている。外国における承認状況を表 1 に示す。

表 1　外国における承認状況（2020 年 5 月時点）

国名・地域名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能又は効果
米国	Auryxia	2014 年 9 月 5 日	錠剤，クエン酸第二鉄水和物 1 g（第二鉄として 210 mg）	成人の透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理
		2017 年 11 月 6 日		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
台湾	Nephoxil	2015 年 1 月 13 日	カプセル剤，500 mg（第二鉄として 105 mg）	成人の血液透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理
EU	Fexeric*	2015 年 9 月 23 日	錠剤，1 g（第二鉄として 210 mg）	成人の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理

*：EU（中央承認審査）で承認されたが，販売はされず，現在は承認を失効している。

1.6.2 外国の添付文書

米国の添付文書を別添 1，翻訳版を別添 2 に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AURYXIA* safely and effectively. See full prescribing information for AURYXIA.

AURYXIA (ferric citrate) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2014

INDICATIONS AND USAGE

Auryxia is a phosphate binder indicated for the control of serum phosphorus levels in adult patients with chronic kidney disease on dialysis (1)

Auryxia is an iron replacement product indicated for the treatment of iron deficiency anemia in adult patients with chronic kidney disease not on dialysis (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease on Dialysis:
  - Starting dose is 2 tablets orally 3 times per day with meals (2.1)
  - Adjust dose by 1 to 2 tablets as needed to maintain serum phosphorus at target levels, up to a maximum of 12 tablets daily. Dose can be titrated at 1-week or longer intervals. (2.1)
- Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Not on Dialysis:
  - Starting dose is 1 tablet orally 3 times per day with meals (2.2)
  - Adjust dose as needed to achieve and maintain hemoglobin goal, up to a maximum of 12 tablets daily (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 210 mg ferric iron, equivalent to 1 g ferric citrate (3)

CONTRAINDICATIONS

Iron overload syndromes (e.g., hemochromatosis) (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Iron overload: Monitor ferritin and TSAT. Patients may require a reduction in dose or discontinuation of intravenous iron. (5.1)
- Accidental overdose of iron-containing products is a leading cause of fatal poisoning in children under 6 years of age. Keep this product out of reach of children. In case of accidental overdose, call a doctor or poison control center immediately. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥5%) are discolored feces, diarrhea, constipation, nausea, vomiting, cough, abdominal pain, and hyperkalemia (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Keryx Biopharmaceuticals at 1-844-445-3799 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

When clinically significant drug interactions are expected, consider separation of the timing of administration. Consider monitoring clinical responses or blood levels of the concomitant medication (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 12/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosage for Hyperphosphatemia
- 2.2 Dosage for Iron Deficiency Anemia

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Iron Overload
- 5.2 Accidental Ingestion

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Hyperphosphatemia
- 14.2 Iron Deficiency Anemia

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease on Dialysis

Auryxia is indicated for the control of serum phosphorus levels in adult patients with chronic kidney disease on dialysis.

1.2 Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Not on Dialysis

Auryxia is indicated for the treatment of iron deficiency anemia in adult patients with chronic kidney disease not on dialysis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease on Dialysis

The recommended starting dose is 2 tablets orally 3 times per day with meals. Monitor serum phosphorus levels and titrate the Auryxia dose in decrements or increments of 1 to 2 tablets per day as needed to maintain serum phosphorus at target levels, up to a maximum dose of 12 tablets daily. Dose can be titrated at 1-week or longer intervals.

In a clinical trial, patients required an average of 8 to 9 tablets a day to control serum phosphorus levels.

2.2 Dosage for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Not on Dialysis

The recommended starting dose is 1 tablet orally 3 times per day with meals. Titrate the dose of Auryxia as needed to achieve and maintain hemoglobin at target levels, up to a maximum dose of 12 tablets daily.

In a clinical trial in patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD-NDD), patients required an average of 5 tablets per day to increase hemoglobin levels.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: Auryxia 210 mg ferric iron, equivalent to 1 g ferric citrate, film-coated, peach-colored, and oval-shaped tablet debossed with "KX52".

4 CONTRAINDICATIONS

Auryxia is contraindicated in patients with iron overload syndromes (e.g., hemochromatosis) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Iron Overload

Iron absorption from Auryxia may lead to excessive elevations in iron stores. Increases in serum ferritin and transferrin saturation (TSAT) levels were observed in clinical trials. In a 56-week safety and efficacy trial evaluating the control of serum phosphate levels in patients with chronic kidney disease on dialysis in which

concomitant use of intravenous iron was permitted, 55 (19%) of patients treated with Auryxia had a ferritin level >1500 ng/mL as compared with 13 (9%) of patients treated with active control.

Assess iron parameters (e.g., serum ferritin and TSAT) prior to initiating Auryxia and monitor iron parameters while on therapy *[see Contraindications (4), Overdosage (10) and Clinical Pharmacology (12.2)]*. Patients receiving intravenous iron may require a reduction in dose or discontinuation of intravenous iron therapy.

5.2 Risk of Overdosage in Children Due to Accidental Ingestion

Accidental ingestion and resulting overdose of iron-containing products is a leading cause of fatal poisoning in children under 6 years of age *[see Overdosage (10)]*. Advise patients of the risks to children and to keep Auryxia out of the reach of children.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to adverse reaction rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease on Dialysis

A total of 289 patients were treated with Auryxia and 149 patients were treated with active control (sevelamer carbonate and/or calcium acetate) during the 52-week, randomized, open-label, active control phase of a trial in patients on dialysis. A total of 322 patients were treated with Auryxia for up to 28 days in three short-term trials. Across these trials, 557 unique patients were treated with Auryxia; dosage regimens in these trials ranged from 210 mg to 2,520 mg of ferric iron per day, equivalent to 1 to 12 tablets of Auryxia.

Adverse reactions reported in more than 5% of patients treated with Auryxia in these trials included diarrhea (21%), discolored feces (19%), nausea (11%), constipation (8%), vomiting (7%), and cough (6%).

During the 52-week, active-control period, 61 patients (21%) on Auryxia discontinued study drug because of an adverse reaction, as compared to 21 patients (14%) in the active control arm. Patients who were previously intolerant to any of the active control treatments (calcium acetate and sevelamer carbonate) were not eligible to enroll in the study. Gastrointestinal adverse reactions were the most common reason for discontinuing Auryxia (14%).

Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Not on Dialysis

Across two trials, 190 patients with CKD-NDD were treated with Auryxia. This included a study of 117 patients treated with Auryxia and 116 patients treated with placebo in a 16-week, randomized, double-blind period and a study of 75 patients treated with Auryxia and 73 treated with placebo in a 12-week randomized double-blind period. Dosage regimens in these trials ranged from 210 mg to 2,520 mg of ferric iron per day, equivalent to 1 to 12 tablets of Auryxia.

Adverse reactions reported in at least 5% of patients treated with Auryxia in these trials are listed in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions Reported in Two Clinical Trials in at least 5% of patients receiving Auryxia

Body System Adverse Reaction	Auryxia % (N=190)	Placebo % (N=188)
Any Adverse Reaction	75	62
Metabolism and Nutrition Disorders		
Hyperkalemia	5	3
Gastrointestinal Disorders		
Discolored Feces	22	0
Diarrhea	21	12
Constipation	18	10
Nausea	10	4
Abdominal Pain	5	2

During the 16-week, placebo-control trial, 12 patients (10%) on Auryxia discontinued study drug because of an adverse reaction, as compared to 10 patients (9%) in the placebo control arm. Diarrhea was the most common adverse reaction leading to discontinuation of Auryxia (2.6%).

7 DRUG INTERACTIONS

Table 2:

Oral drugs that can be administered concomitantly with Auryxia

Amlodipine	Metoprolol
Aspirin	Pravastatin
Atorvastatin	Propranolol
Calcitriol	Sitagliptin
Clopidogrel	Warfarin
Digoxin	
Diltiazem	
Doxercalciferol	
Enalapril	
Fluvastatin	
Glimepiride	
Levofloxacin	
Losartan	

Oral drugs that have to be separated from Auryxia and meals

	Dosing Recommendations
Doxycycline	Take at least 1 hour before Auryxia
Ciprofloxacin	Take at least 2 hours before or after Auryxia

Oral medications not listed in Table 2

There are no empirical data on avoiding drug interactions between Auryxia and most concomitant oral drugs. For oral medications where a reduction in the bioavailability of that medication would have a clinically significant effect on its safety or efficacy, consider separation of the timing of the administration of the two drugs. The duration of separation depends upon the absorption characteristics of the medication concomitantly administered, such as the time to reach peak systemic levels and whether the drug is an immediate release or an extended release product. Consider monitoring clinical responses or blood levels of concomitant medications that have a narrow therapeutic range.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Auryxia use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. Animal reproduction studies have not been conducted using Auryxia. Skeletal and encephalic malformation was observed in neonatal mice when ferric gluconate was administered intraperitoneally to gravid dams on gestation days 7-9. However, oral administration of other ferric or ferrous compounds to gravid CD1-mice and Wistar-rats caused no fetal malformation.

An overdose of iron in pregnant women may carry a risk for spontaneous abortion, gestational diabetes and fetal malformation.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population 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 risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

The effect of Auryxia on the absorption of vitamins and other nutrients has not been studied in pregnant women. Requirements for vitamins and other nutrients are increased in pregnancy.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no human data regarding the effect of Auryxia in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Data from rat studies have shown the transfer of iron into milk by divalent metal transporter-1 (DMT-1) and ferroportin-1 (FPN-1). Hence, there is a possibility of infant exposure when Auryxia is administered to a nursing woman. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Auryxia and any potential adverse effects on the breastfed child from Auryxia or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Auryxia have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Auryxia included 292 subjects aged 65 years and older (104 subjects aged 75 years and older). Overall, the clinical study experience has not identified any obvious differences in responses between the elderly and younger patients in the tolerability or efficacy of Auryxia.

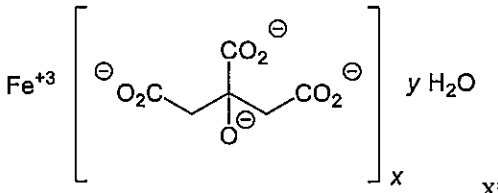
10 OVERDOSAGE

No data are available regarding overdose of Auryxia in patients. In patients with chronic kidney disease, the maximum dose studied was 2,520 mg ferric iron (12 tablets of Auryxia) per day. Iron absorption from Auryxia may lead to excessive elevations in iron stores, especially when concomitant intravenous iron is used *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

In clinical trials, one case of elevated iron in the liver as confirmed by biopsy was reported in a patient on dialysis administered intravenous iron and Auryxia.

11 DESCRIPTION

Auryxia (ferric citrate), a phosphate binder and iron replacement product, is known chemically as iron (+3), *x* (1, 2, 3-propanetricarboxylic acid, 2-hydroxy-), *y* (H_2O)



x=0.70 – 0.87, y = 1.9 – 3.3

Auryxia 210 mg ferric iron tablets for oral administration, equivalent to 1g ferric citrate, are film-coated, peach-colored, and oval-shaped tablets debossed with "KX52". The inactive ingredients are pregelatinized starch and calcium stearate. In addition, the film-coating contains the following inactive ingredients; hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and FD&C Yellow #6/Sunset Yellow FCF Aluminum Lake, FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake, and FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease on Dialysis

Ferric iron binds dietary phosphate in the GI tract and precipitates as ferric phosphate. This compound is insoluble and is excreted in the stool. By binding phosphate in the GI tract and decreasing absorption, ferric citrate lowers the phosphate concentration in the serum.

Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Not On Dialysis

Ferric iron is reduced from the ferric to the ferrous form by ferric reductase in the GI tract. After transport through the enterocytes into the blood, oxidized ferric iron circulates bound to the plasma protein transferrin, and can be incorporated into hemoglobin.

12.2 Pharmacodynamics

Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease on Dialysis

Auryxia reduces serum phosphorus levels and has also been shown to increase serum iron parameters, including ferritin, iron and TSAT. In dialysis patients treated with Auryxia for hyperphosphatemia in a 52-week study in which intravenous iron could also be administered, mean (SD) ferritin levels rose from 593 (293) ng/mL to 895 (482) ng/mL, mean (SD) TSAT levels rose from 31% (11) to 39% (17) and mean (SD) iron levels rose from 73

(29) mcg/dL to 88 (42) mcg/dL. In contrast, in patients treated with active control, these parameters remained relatively constant *[see Contraindications (4)* and *Warnings and Precautions (5.1)]*.

Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Not On Dialysis

Auryxia may increase hemoglobin levels and has also been shown to reduce serum phosphorus levels. In chronic kidney disease patients not on dialysis treated with Auryxia for iron deficiency anemia in a 16-week placebo-controlled study, mean (SD) phosphorus levels decreased from 4.23 (0.91) mg/dL at baseline to 3.72 (0.60) mg/dL. In comparison, in patients treated with placebo control, mean (SD) phosphorus levels decreased from 4.12 (0.68) mg/dL at baseline to 3.87 (0.68) mg/dL.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption and Distribution

Formal pharmacokinetic studies have not been performed with Auryxia. Examination of serum iron parameters has shown that there is systemic absorption of iron from Auryxia *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Drug Interaction Studies

In vitro
Of the drugs screened for an interaction with ferric citrate in vitro, only doxycycline showed the potential for interaction with at least 70% decrease in its concentration. This interaction can be avoided by spacing the administration of doxycycline and ferric citrate *[see Drug Interactions (7)]*.

In vivo
Six drug interaction studies (N=26-60/study) were conducted to establish the effects of Auryxia (administered as 3 x 2 g/day with meals) on the disposition of concomitantly orally administered clopidogrel, ciprofloxacin, digoxin, diltiazem, glimepiride and losartan in healthy subjects. With the exception of ciprofloxacin, Auryxia did not alter the systemic exposure of the tested drugs, as measured by the area under the curve (AUC) and Cmax of the tested drugs when either co-administered with Auryxia or given 2 hours later. Auryxia decreased the relative bioavailability of concomitantly administered ciprofloxacin by approximately 45%. However, there was no interaction when Auryxia and ciprofloxacin were taken 2 hours apart. Consequently, ciprofloxacin should be taken at least 2 hours before or after Auryxia is dosed *[see Drug Interactions (7)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Data from carcinogenesis studies have shown that ferric citrate is not carcinogenic in mice and rats when administered intramuscularly or subcutaneously. Ferric citrate was neither mutagenic in the bacterial reverse mutation assay (Ames test) nor clastogenic in the chromosomal aberration test in Chinese hamster fibroblasts.

The potential for ferric citrate to impair reproductive performance or to cause fetal malformation has not been evaluated.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease on Dialysis

The ability of Auryxia to lower serum phosphorus in patients with CKD on dialysis was demonstrated in randomized clinical trials: one 56-week, safety and efficacy trial, consisting of a 52-week active-controlled

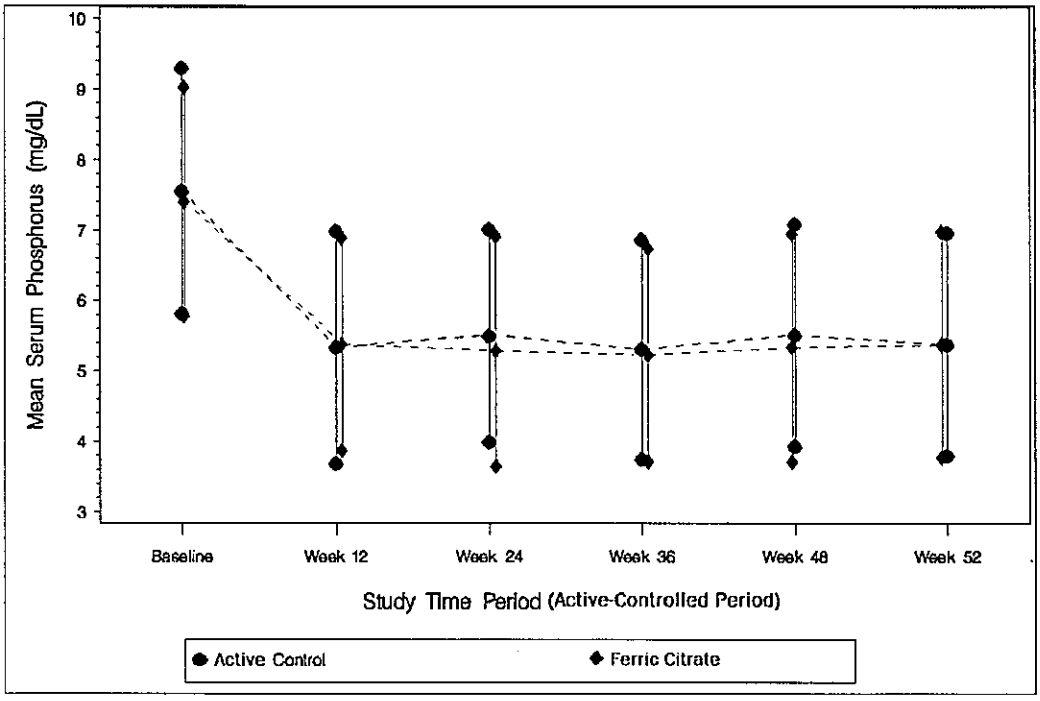
phase and a 4-week, placebo-controlled, randomized withdrawal period, and one 4-week open-label trial of different fixed doses of Auryxia. Both trials excluded subjects who had an absolute requirement for aluminum containing drugs with meals.

Study KRX-0502-304 (NCT 01191255)

Study KRX-0502-304 was a long-term, randomized, controlled, safety and efficacy trial. After the 2-week washout period during which phosphate binders were held, patients with a mean serum phosphorus of 7.5 mg/dL during washout were randomized 2:1 to Auryxia (N=292) or active control (calcium acetate and/or sevelamer carbonate; N=149). The majority (>96%) of subjects were on hemodialysis. The starting dose of Auryxia was 6 tablets/day, divided with meals. The starting dose of active control was the patient's dose prior to the washout period. The dose of phosphate binder was increased or decreased as needed to maintain serum phosphorus levels between 3.5 and 5.5 mg/dL, to a maximum of 12 tablets/day.

As shown in the figure below, serum phosphorus levels declined following initiation of therapy. The phosphorus lowering effect was maintained over 52 weeks of treatment.

Figure 1: Serum Phosphorus Control over 52 Weeks



Following completion of the 52-week active-controlled phase, Auryxia-treated patients were eligible to enter a 4-week placebo-controlled randomized withdrawal phase, in which patients were re-randomized in a 1:1 ratio to receive Auryxia (N=96) or placebo (N=96). During the placebo-controlled period, the serum phosphorus concentration rose by 2.2 mg/dL on placebo relative to patients who remained on Auryxia.

Table 3: Effect of Auryxia on serum phosphorus during randomized withdrawal

Primary Endpoint (Week 56)	Auryxia	Placebo	Treatment Difference (95% CI)	p-value
Serum phosphorus (mg/dL)				
Mean baseline (Week 52)	5.12	5.44		
Mean change from baseline (Week 56)	−0.24	1.79	−2.18 (−2.59, −1.77)	<0.0001[a]

[a] The LS mean treatment difference and p-value for the change in mean were created via an ANCOVA model with treatment as the fixed effect and Week-52 baseline (phosphorus) as the covariate. Between-treatment differences were calculated as the LS mean (Auryxia) – LS mean (placebo or active control).

Note: Analyses using ANCOVA with last observation carried forward. ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval.

Study KRX-0502-305 (NCT 01074125)

Following a 1- to 2-week washout from all phosphate-binding agents, 154 patients with hyperphosphatemia (mean serum phosphorus of 7.5 mg/dL) and CKD on dialysis were randomized in a 1:1:1 ratio to 1, 6, or 8 tablets/day of Auryxia for 4 weeks. Auryxia was administered with meals; subjects receiving 1 tablet/day were instructed to take it with their largest meal of the day, and subjects on 6 or 8 tablets/day took divided doses in any distribution with meals. Dose-dependent decreases in serum phosphorus were observed by Day 7 and remained relatively stable for the duration of treatment. The demonstrated reductions from baseline to Week 4 in mean serum phosphorus were significantly greater with 6 and 8 tablets/day than with 1 tablet/day ($p<0.0001$). Mean reduction in serum phosphorus at Week 4 was 0.1 mg/dL with 1 tablet/day, 1.9 mg/dL with 6 tablets/day, and 2.1 mg/dL with 8 tablets/day.

14.2 Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Not On Dialysis

Study KRX-0502-306 (NCT 02268994)

The efficacy of Auryxia for the treatment of iron deficiency anemia in adult patients with CKD not on dialysis was demonstrated in a 24-week study consisting of a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy period followed by an 8-week open-label safety extension period in which all patients remaining in the study, including the placebo group, received Auryxia. Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2, who were intolerant of or have had an inadequate therapeutic response to oral iron supplements, with Hgb ≥9.0 g/dL and ≤11.5 g/dL, serum ferritin ≤200 ng/mL and TSAT ≤25% were enrolled. Patients were randomized to treatment with either Auryxia (n=117) or placebo (n= 117). Dosing with Auryxia or placebo was initiated at 3 tablets/day with meals. Dose titration could occur at Weeks 4, 8 and 12 during Randomized Period, and at Weeks 18 and 20 during Safety Extension Period based on Hgb response. Use of oral or intravenous iron, erythropoiesis stimulating agents (ESAs) was not permitted at any time during the study.

The mean age of the patients was 65 years (range 26 to 93); 63% were female, 69% Caucasian, 30% were African American and <2% were other races.

The main efficacy outcome measure was the proportion of subjects achieving an increase in Hgb of ≥1.0 g/dL at any time point between baseline and the end of the 16-week Randomized Period.

Table 4: Efficacy of Auryxia in Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease (Not on Dialysis)

	Auryxia (N=117)	Placebo (N=115)	p-value
Proportion of patients achieving an increase in hemoglobin of ≥ 1.0 g/dL at any time point during the 16 week randomized period	52%	19%	<0.001

During the 16-week randomized period 49% of subjects in the Auryxia arm and 15% of subjects in the placebo arm ($p < 0.001$) had a mean change in hemoglobin from baseline ≥0.75 g/dL over any 4-week time period provided that an increase of at least 1.0 g/dL had occurred during that 4-week period. Increases in mean hemoglobin (0.75 ± 0.09 g/dL), serum ferritin (163 ± 9 ng/mL) and transferrin saturation (18 ± 1%) were observed from baseline during the 16-week randomized period in the Auryxia arm.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Tablets: Auryxia 210 mg ferric iron tablets equivalent to 1 g of ferric citrate are supplied as 200 tablets in 400-cc high-density polyethylene bottles. The 210 mg ferric iron tablets are film-coated, peach-colored, and oval-shaped tablets debossed with "KX52."

1 Bottle of 200-count 210 mg ferric iron tablets (NDC 59922-631-01)

16.2 Storage and Handling

Storage: Store at 20 to 25°C (68 to 77°F): excursions permitted to 15° to 30°C (59°F to 86°F) [See USP controlled room temperature]. Protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Dosing Recommendations

Instruct patients to take Auryxia as directed with meals and adhere to their prescribed diets. Instruct patients on concomitant medications that should be dosed apart from Auryxia *[see Dosage and Administration (2)]*. Advise patients not to chew or crush Auryxia because tablets may cause discoloration of mouth and teeth.

Adverse Reactions

Advise patients that Auryxia may cause discolored (dark) stools, but this staining of the stool is considered normal with oral medications containing iron.

Auryxia may cause diarrhea, nausea, constipation, vomiting, hyperkalemia, abdominal pain, and cough. Advise patients to report severe or persistent gastrointestinal symptoms to their physician *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Accidental Ingestion

Advise patients to keep this product out of the reach of children and to seek immediate medical attention in case of accidental ingestion by a child.

Manufactured for and Distributed by:

Keryx Biopharmaceuticals, Inc.
245 First Street
Suite 1400
Cambridge, MA 02142

Issued 12/2019 Rev 5.0

処方薬情報の重要事項

以下の概要は，AURYXIA の安全かつ有効な使用に必要な情報をすべて網羅しているわけではない。AURYXIA の添付文書全文を参照すること。

AURYXIA（クエン酸第二鉄）経口錠
米国における初回承認：2014 年

---------- 効能・効果 ----------

Auryxia は，成人の透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理に用いられるリン吸着薬である。（1）

Auryxia は，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用いられる鉄補充剤である。（1）

----------用法及び用量----------

- 透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症：
  - 1 回 2 錠を開始用量とし，1 日 3 回食中に経口投与する。（2.1）
  - 血清リン濃度を目標値で維持するために適宜 1～2 錠ずつ用量を調節するが，最高用量は 1 日 12 錠とする。用量増減は 1 週間以上の間隔をあけて行うことができる。（2.1）
- 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血：
  - 1 回 1 錠を開始用量とし，1 日 3 回食中に経口投与する。（2.2）
  - ヘモグロビン（Hb）値を目標値に到達，維持するために適宜用量を調節するが，最高用量は 1 日 12 錠とする。（2.2）

---------- 剤形・含量 ----------

錠剤：第二鉄 210 mg（クエン酸第二鉄水和物として 1 g）（3）

----------禁忌----------

鉄過剰症候群（例：ヘモクロマトーシス）（4）

----------警告及び使用上の注意 ----------

- 鉄過剰症：フェリチン値及びトランスフェリン飽和度（TSAT）をモニタリングすること。静注鉄剤の減量又は投与中止が必要となる場合がある。（5.1）
- 鉄含有製剤の誤飲による過量投与は，6 歳以下の小児の致死的中毒の主な原因である。本剤は子供の手の届かない所に保管すること。過失により過量投与が生じた場合は，直ちに医師又は中毒事故管理センターに連絡すること。（5.2）

---------- 副作用 ----------

最もよくみられる副作用（発現率 5%以上）は変色便，下痢，便秘，悪心，嘔吐，咳嗽，腹痛及び高カリウム血症である。（6.1）

副作用が疑われる場合は，Keryx Biopharmaceuticals（1-844-445-3799），FDA（1-800-FDA-1088

又は www.fda.gov/medwatch）のいずれかに連絡すること。

----------薬物相互作用----------

臨床的に重要な薬物相互作用が予想される場合は，投与時期をずらすことを考慮すること。臨床効果の観察又は併用薬の血中濃度のモニタリングを考慮すること。（7）

患者カウンセリングに関する情報は，17 を参照のこと。

改訂：2019 年 12 月

処方薬情報の詳細：目次*

処方薬情報の重要事項 1

1 効能・効果 5

1.1 透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症 5

1.2 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血 5

2 用法及び用量 5

2.1 透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症に対する用法及び用量 5

2.2 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血に対する用法及び用量 5

3 剤形・含量 5

4 禁忌 5

5 警告及び使用上の注意 5

5.1 鉄過剰症 5

5.2 誤飲による小児の過量投与のリスク 6

6 副作用 6

6.1 臨床試験での使用経験 6

7 薬物相互作用 8

8 特別な集団への投与 8

8.1 妊婦 8

8.2 授乳 9

8.4 小児等への投与 9

8.5 高齢者への投与 9

10 過量投与 9

11 性状 9

12 臨床薬理 10

12.1 作用機序 10

12.2 薬力学 10

12.3 薬物動態 11

13 非臨床毒性試験 11

13.1 がん原性，変異原性，受胎能の低下 11

14 臨床成績 12

14.1 透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症 12

14.2 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血 14

16 包装／貯法及び取り扱い 15
16.1 包装 15
16.2 貯法及び取り扱い 15
17 患者カウンセリングに関する情報 15

* 処方薬情報の詳細から省略した項目・下位項目は含まれていない。

処方薬情報の詳細

1 効能・効果

1.1 透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症

Auryxia は，成人の透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度を管理するために用いられる。

1.2 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血

Auryxia は，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用いられる。

2 用法及び用量

2.1 透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症に対する用法及び用量

1 回 2 錠を推奨開始用量とし，1 日 3 回食中に経口投与する。血清リン濃度のモニタリングを行い，血清リン濃度を目標値で維持するために適宜 1 日 1～2 錠ずつ Auryxia の用量を増減するが，最高用量は 1 日 12 錠とする。用量増減は 1 週間以上の間隔をあけて行うことができる。

臨床試験で血清リン濃度をコントロールするために患者が必要とした平均錠数は 1 日 8～9 錠であった。

2.2 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血に対する用法及び用量

1 回 1 錠を推奨開始用量とし，1 日 3 回食中に経口投与する。Hb 値を目標値に到達，維持するために適宜 Auryxia の用量を増減するが，最高用量は 1 日 12 錠とする。

保存期慢性腎臓病（CKD-NDD）患者を対象とする臨床試験で Hb 値を上昇させるために患者が必要とした平均錠数は 1 日 5 錠であった。

3 剤形・含量

錠剤：Auryxia 210 mg 第二鉄（クエン酸第二鉄水和物として 1 g）は，桃色，楕円形のフィルムコーティング錠であり，「KX52」と刻印されている。

4 禁忌

Auryxia は，鉄過剰症候群（例：ヘモクロマトーシス）のある患者には投与しないこと［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

5 警告及び使用上の注意

5.1 鉄過剰症

Auryxia からの鉄の吸収により，鉄貯蔵量が過剰に増加する可能性がある。臨床試験では血清フェリチン値及びトランスフェリン飽和度（TSAT）の上昇が認められた。透析中の慢性腎臓病患者を対象として血清リン濃度の管理を評価する 56 週間安全性・有効性試験（長期投与試験

[KRX-0502-304]）では，静注鉄剤を併用可能とした条件下であるが，フェリチン値が 1500 ng/mL 超となった患者は対照薬投与例の 13 名（9%）に対して，Auryxia 投与例は 55 名（19%）であった。

Auryxia 投与開始前には鉄関連検査値（例：血清フェリチン値，TSAT）を評価し，投与中には鉄関連検査値をモニタリングすること［禁忌（4），過量投与（10）及び臨床薬理（12.2）参照］。静注鉄剤の投与を受けている患者は，静注鉄剤の用量減量又は投与中止が必要となる場合がある。

5.2 誤飲による小児の過量投与のリスク

鉄含有製剤の誤飲とそれに伴う過量投与は，6 歳以下の小児の致死的中毒の主な原因である［過量投与（10）参照］。患者には小児に対するリスクについて説明し，Auryxia を子供の手の届かない所に保管するよう指導すること。

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験において認められる副作用発現率は，別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較できるものではなく，臨床現場で認められる発現率を反映するとは限らない。

<u>透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症</u>

透析患者を対象としたランダム割付，非盲検試験（KRX-0502-304 試験）の 52 週間の実薬対照期間中に，289 名が Auryxia の投与を受け，149 名が対照薬（炭酸セベラマー及び／又は酢酸カルシウム）の投与を受けた。短期試験 3 試験で合計 322 名が最大 28 日間 Auryxia の投与を受けた。これらの試験全体で Auryxia の投与を受けた患者は 557 名（重複なし）で，用法及び用量は第二鉄として 210～2520 mg/日（Auryxia として 1～12 錠）であった。

これらの試験で Auryxia 投与例の 5%を超えて報告された副作用は，下痢（21%），変色便（19%），悪心（11%），便秘（8%），嘔吐（7%）及び咳嗽（6%）であった。

52 週間の実薬対照期間中，Auryxia 群の 61 名（21%）が副作用のため治験薬の投与を中止したことに対し，対照薬群は 21 名（14%）であった。過去に対照薬（酢酸カルシウム及び炭酸セベラマー）のいずれかに不耐性であった患者は本試験への組み入れに不適格とした。Auryxia の投与中止理由として最も多かった副作用は消化器関連であった（14%）。

<u>保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血</u>

2 試験（第 III 相臨床試験［KRX-0502-306］のランダム期及び第 II 相臨床試験［KRX-0502-204］）で Auryxia の投与を受けた保存期慢性腎臓病患者は 190 名であった。これらの 2 試験のうち 1 試験（KRX-0502-306 試験）では，16 週間のランダム期，二重盲検下で，117 名が Auryxia，116 名がプラセボの投与を受け，もう 1 試験（KRX-0502-204 試験）では 12 週間のランダム期，二重盲検下で，75 名が Auryxia，73 名がプラセボの投与を受けた。これらの試験での用法及び用量は第二鉄として 210～2520 mg/日（Auryxia として 1～12 錠）であった。

これらの試験で Auryxia 投与例の 5%以上で報告された副作用を表 1 に示す。

表 1　臨床試験 2 試験（KRX-0502-306 試験，KRX-0502-204 試験）で Auryxia 投与例の 5%以上で報告された副作用

器官別大分類 副作用	**Auryxia 群（%）** **(N=190)**	プラセボ群（%） **(N=188)**
すべての副作用	75	62
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	5	3
胃腸障害		
変色便	22	0
下痢	21	12
便秘	18	10
悪心	10	4
腹痛	5	2

16 週間のランダム期（KRX-0502-306 試験）中，Auryxia 群の 12 名（10%）が副作用のため治験薬の投与を中止したことに対し，プラセボ対照群は 10 名（9%）であった。Auryxia の投与中止理由として最も多かった副作用は下痢であった（2.6%）。

7 薬物相互作用

表 2　Auryxia と併用投与可能な経口薬と Auryxia 及び食事とは時間帯を分けて投与する必要のある経口薬

Auryxia と併用投与可能な経口薬	
アムロジピン	メトプロロール
アスピリン	プラバスタチン
アトルバスタチン	プロプラノロール
カルシトリオール	シタグリプチン
クロピドグレル	ワルファリン
ジゴキシン	
ジルチアゼム	
ドキセルカルシフェロール	
エナラプリル	
フルバスタチン	
グリメピリド	
レボフロキサシン	
ロサルタン	

Auryxia 及び食事とは時間帯を分けて投与する必要のある経口薬	
	推奨投与方法
ドキシサイクリン	Auryxia 投与の 1 時間以上前に服用する。
シプロフロキサシン	Auryxia 投与の 2 時間以上前又は 2 時間以上後に服用する。

表 2 に記載されていない経口薬

Auryxia と多くの併用経口薬の薬物相互作用の回避に関する実証データはない。バイオアベイラビリティの低下が安全性又は有効性に臨床的に重要な影響を及ぼすと思われる経口薬については，併用する 2 剤の投与時期をずらすことを考慮すること。投与時期をずらした際の 2 剤の投与間隔は，最高全身濃度到達時間や即放性製剤か徐放性製剤かの違いなど，併用薬の吸収性に応じて決まる。治療域の狭い併用薬は臨床効果の観察又は血中濃度のモニタリングを考慮すること。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

本剤投与による重大な先天異常及び流産のリスクの判断材料となる妊婦への Auryxia の使用のデータはない。動物を用いた Auryxia の生殖試験は行っていない。妊娠 7～9 日の雌性動物にグルコン酸第二鉄を腹腔内投与したとき，新生児マウスで骨格奇形及び脳奇形が認められた。しかし，妊娠 CD1 マウス及び Wistar ラットに他の第二鉄化合物又は第一鉄化合物を経口投与しても胎児奇形は認められなかった。

妊婦の鉄剤の過量投与では，自然流産，妊娠糖尿病及び胎児奇形のリスクが生じる可能性がある。

適応患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。母体の健康状態又は医薬品の使用に関係なく，妊娠中の有害な転帰は生じる。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠症例における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び15%～20%である。

臨床上の留意事項

ビタミン及び他の栄養素の吸収に対する Auryxia の影響について妊婦を対象に検討する試験は行っていない。妊娠中はビタミン及び他の栄養素の必要量が増加する。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト母乳への Auryxia の影響，乳児への影響及び母乳産生への影響に関するヒトのデータはない。ラット試験のデータでは，二価金属輸送体 1（DMT-1）及びフェロポーチン 1（FPN-1）による乳汁中への鉄の移行が示されている。そのため，Auryxia を授乳婦に投与した際には乳児期曝露の可能性がある。発達面及び健康面での母乳中の栄養の有益性を，母体に対する Auryxia の臨床的必要性及び Auryxia 又は母体の基礎疾患により乳児に生じ得る有害な影響と合わせて考慮すること。

8.4 小児等への投与

小児患者に対する Auryxia の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

Auryxia の臨床試験に参加した 65 歳以上の被験者は 292 名（うち 75 歳以上 104 名）であった。全体として，臨床試験での使用経験では Auryxia の忍容性及び有効性において高齢患者と非高齢患者で明らかな差は認められていない。

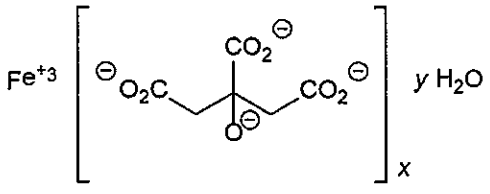
10 過量投与

患者における Auryxia の過量投与に関するデータはない。慢性腎臓病患者で検討した最大用量は第二鉄として 1 日 2520 mg（Auryxia として 12 錠）であった。Auryxia 由来の鉄の吸収により，特に静注鉄剤を併用している場合には鉄貯蔵量が過剰に増加する可能性がある［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

臨床試験では，静注鉄剤と Auryxia の併用投与を受けた透析中の患者において，生検により肝臓内鉄増加が確定診断された症例が 1 名報告された。

11 性状

Auryxia（クエン酸第二鉄）は，リン吸着薬かつ鉄補充剤であり，化学名が iron (+3), *x* (1, 2, 3-propanetricarboxylic acid, 2-hydroxy-), *y* (H_2O)である。



x=0.70 – 0.87, y = 1.9 – 3.3

Auryxia 210 mg 第二鉄経口錠（クエン酸第二鉄水和物として 1 g）は，桃色，楕円形のフィルムコーティング錠であり，「KX52」と刻印されている。添加物は，アルファー化デンプン及びステアリン酸カルシウムである。さらに，フィルムコートは添加物としてヒプロメロース，二酸化チタン，トリアセチン，FD&C Yellow #6／サンセットイエローFCF アルミニウムレーキ，FD&C Red #40／アルラレッド AC アルミニウムレーキ及び FD&C Blue #2／インジゴカルミンアルミニウムレーキを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症

第二鉄は消化管内で食事由来のリン酸と結合し，リン酸第二鉄として沈殿する。この化合物は不溶性であり糞中に排泄される。消化管内でリン酸と結合しその吸収を抑制することにより，クエン酸第二鉄は血清中リン酸濃度を低下させる。

保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血

第二鉄は，消化管内の鉄還元酵素の働きによって 3 価から 2 価に還元される。腸細胞を通って血中に輸送された後，再び酸化され 3 価となり，血漿タンパク質のトランスフェリンと結合して循環し，ヘモグロビンに取り込まれる。

12.2 薬力学

透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症

Auryxia は血清リン濃度を低下させると同時に，フェリチン，鉄及び TSAT 等の血清中の鉄関連検査値を上昇させることも明らかになっている。静注鉄剤も投与可能とした 52 週間試験で高リン血症に対して Auryxia の投与を受けた透析患者では，血清フェリチン値の平均値（SD）は 593（293）ng/mL から 895（482）ng/mL に上昇し，TSAT の平均値（SD）は 31%（11）から 39%（17）に上昇し，鉄濃度の平均値（SD）は 73（29）μg/dL から 88（42）μg/dL に上昇した。一方，対照薬の投与を受けた患者ではこれらの検査値は比較的一定のままであった［禁忌（4）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血

Auryxia は Hb 値を上昇させる可能性があると同時に，血清リン濃度を低下させることも明らか

になっている。16 週間プラセボ対照試験で鉄欠乏性貧血に対して Auryxia の投与を受けた保存期慢性腎臓病患者では，リン濃度の平均値（SD）はベースライン時の 4.23（0.91） mg/dL から 3.72（0.60） mg/dL まで低下した。一方，プラセボの投与を受けた患者では，リン濃度の平均値（SD）はベースライン時の 4.12（0.68） mg/dL から 3.87（0.68） mg/dL まで低下した。

12.3 薬物動態

吸収及び分布

Auryxia の正式な薬物動態試験は行っていない。血清鉄パラメータの検討では，Auryxia 由来の鉄が全身に吸収されることが示されている［禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.1）及び臨床薬理（12.2）参照］。

薬物相互作用試験

In vitro

In vitro でのクエン酸第二鉄との相互作用の有無を確認した薬剤のうち，ドキシサイクリンのみが相互作用の可能性を示し，濃度が 70%以上低下した。この相互作用は，間隔をあけてドキシサイクリンとクエン酸第二鉄を投与することによって回避することができる［薬物相互作用（7）参照］。

In vivo

健康被験者を対象として，併用投与される経口薬（クロピドグレル，シプロフロキサシン，ジゴキシン，ジルチアゼム，グリメピリド及びロサルタン）の体内動態に対する Auryxia（1 回 2 g を 1 日 3 回食直前に投与）の影響を明らかにするため，6 試験の薬物相互作用試験（各試験 26～60 名）を行った。検討した薬剤の濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} から考察を行った結果，Auryxia と併用投与した場合又は Auryxia の 2 時間後に投与した場合，シプロフロキサシンを除く検討したすべての薬剤の全身曝露量は変化がなかった。Auryxia は，併用投与されたシプロフロキサシンの相対バイオアベイラビリティを約 45%低下させた。しかし，Auryxia とシプロフロキサシンの投与時期を 2 時間ずらした場合には相互作用は認められなかった。そのため，シプロフロキサシンは Auryxia 投与の 2 時間以上前又は 2 時間以上後に服用すること［薬物相互作用（7）参照］。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性，変異原性，受胎能の低下

がん原性試験のデータでは，マウス及びラットに筋肉内又は皮下投与したとき，クエン酸第二鉄はがん原性を示さないことが明らかになっている。クエン酸第二鉄は，細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）で変異原性を示さず，チャイニーズハムスター線維芽細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性を示さなかった。

クエン酸第二鉄が生殖能を低下させる可能性又は胎児奇形を起こす可能性については検討していない。

14 臨床成績

14.1 透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症

Auryxia が透析中の慢性腎臓病患者の血清リン濃度を低下させることは，52 週間の実薬対照期間と 4 週間のプラセボ対照期間からなる 56 週間の安全性・有効性評価試験（KRX-0502-304 試験）及び Auryxia を各固定用量で投与する 4 週間の非盲検試験（KRX-0502-305 試験）により確認された。いずれの試験も食事中にアルミニウム含有製剤を絶対的に必要とする被験者は除外した。

KRX-0502-304 試験（NCT 01191255）

KRX-0502-304 試験は，ランダム割付，実薬・プラセボ対照，長期安全性・有効性評価試験であった。リン吸着薬を休薬する 2 週間の休薬期間の後，休薬中の平均血清リン濃度：7.5 mg/dL の患者を 2:1 の割合で Auryxia 群（292 名）又は対照薬群（酢酸カルシウム及び／又は炭酸セベラマー）（149 名）のいずれかにランダムに割り付けた。被験者の大多数（96%超）が血液透析患者であった。Auryxia の開始用量は 6 錠／日とし，食中又は食後に分割投与した。対照薬の開始用量は，休薬期間の前に患者が使用していた用量とした。リン吸着薬の用量は，血清リン濃度が 3.5～5.5 mg/dL に維持されるように適宜増減したが，最高用量は 12 錠／日とした。

下図に示すように，血清リン濃度は投与開始後に低下した。リン低下作用は 52 週間の投与期間中維持された。

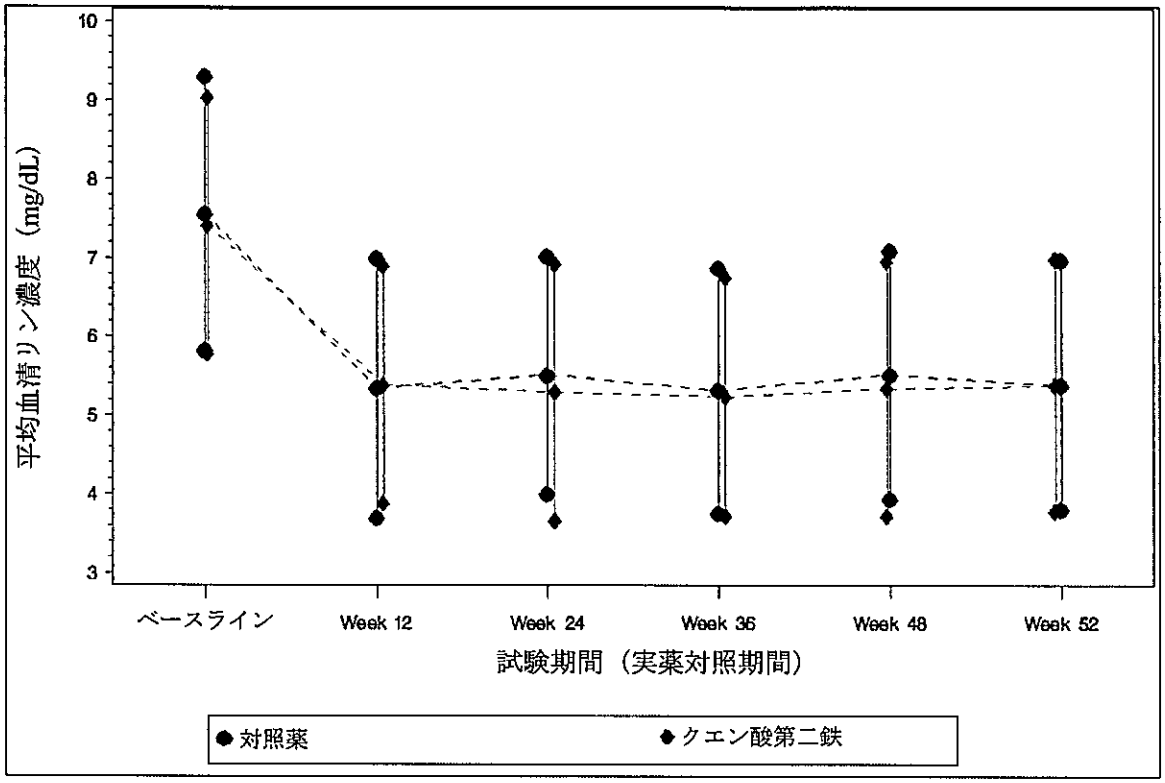


図 1　52 週後までの血清リン濃度の管理図

52 週間実薬対照期間の終了後，Auryxia 群の患者は 4 週間のプラセボ対照期間に参加できるものとした。この期間では，患者を 1:1 の割合で Auryxia 群（96 名）又はプラセボ群（96 名）のいずれかに再度ランダムに割り付けた。プラセボ対照期間中，プラセボ群では Auryxia 投与継続群と比較して血清リン濃度が 2.2 mg/dL 上昇した。

表 3　プラセボ対照期間中の血清リン濃度に対する Auryxia の影響

主要評価項目（Week 56）	Auryxia 群	プラセボ群	投与群間の差 (95% CI)	p 値
血清リン濃度（mg/dL）				
ベースライン平均値（Week 52）	5.12	5.44		
ベースラインからの平均変化量（Week 56）	−0.24	1.79	−2.18 (−2.59, −1.77)	<0.0001[a]

a：LS 平均値の群間差及び平均値の変化量の p 値は，投与群を固定効果，Week 52 のベースライン値（リン）を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。投与群間の差は，「LS 平均値（Auryxia）－LS 平均値（プラセボ又は対照薬）」として算出した。

注：解析には Last Observation Carried Forward 法による ANCOVA を用いた。
ANCOVA=共分散分析；CI=信頼区間

KRX-0502-305 試験（NCT 01074125）

すべてのリン吸着薬を 1～2 週間休薬した後，透析中の慢性腎臓病に伴う高リン血症（平均血清リン濃度：7.5 mg/dL）患者 154 名を 1:1:1 の割合で Auryxia の 1 日 1 錠投与群，1 日 6 錠投与群又は 1 日 8 錠投与群のいずれかにランダムに割り付け，4 週間投与した。Auryxia は食中又は食後に投与した。特に，1 日 1 錠投与群の被験者には 1 日のうちで最も量の多い食事の摂取時に服用するよう指導し，1 日 6 錠又は 8 錠投与群の被験者は 1 回の服用錠数を問わず食中又は食後に分割服用した。Day 7 までに用量依存的な血清リン濃度低下が認められ，投与期間中，比較的安定したまま推移した。ベースラインから Week 4 までの平均血清リン濃度の低下量は 1 日 1 錠投与群と比較して 1 日 6 錠及び 1 日 8 錠投与群で有意に大きかった（$p<0.0001$）。Week 4 の血清リン濃度の平均低下量は，1 日 1 錠投与群が 0.1 mg/dL，1 日 6 錠投与群が 1.9 mg/dL，1 日 8 錠投与群が 2.1 mg/dL であった。

14.2 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血

KRX-0502-306 試験（NCT 02268994）

成人の保存期慢性腎臓病患者の鉄欠乏性貧血の治療における Auryxia の有効性を 24 週間で確認した。本試験は，16 週間のランダム割付，二重盲検プラセボ対照有効性評価期間とその後の 8 週間の非盲検安全性継続投与期間（プラセボ群を含む試験継続患者全例に Auryxia を投与）から構成された。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満，経口鉄補充療法に不耐性であるか，経口鉄補充療法で十分な治療効果が得られず，Hb 値が 9.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下，血清フェリチン値が 200 ng/mL 以下，TSAT が 25%以下の患者を組み入れた。患者を Auryxia 群（117 名）又はプラセボ群（117 名）のいずれかにランダムに割り付けた。Auryxia 又はプラセボの投与は 1 日 3 錠の食中又は食後投与から開始した。ランダム期中の Week 4，Week 8 及び Week 12，安全性継続投与期間中の Week 18 及び Week 20 に，Hb 値に基づき用量調整可能とした。試験期間中は，時期を問わず経口鉄剤，静注鉄剤及び赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は許可しなかった。

患者の平均年齢は 65 歳（範囲：26～93 歳）で，女性 63%，白人 69%，アフリカ系アメリカ人 30%，その他の人種 2%未満であった。

有効性の主要評価項目は，ベースラインから 16 週間ランダム期終了時までのいずれかの評価時点で Hb 値の 1.0 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合とした。

表 4 保存期慢性腎臓病に伴う鉄欠乏性貧血に対する Auryxia の有効性

	Auryxia 群 (N=117)	プラセボ群 (N=115)	p 値
16 週間ランダム期中のいずれかの評価時点で Hb 値の 1.0 g/dL 以上の増加が認められた患者の割合	52%	19%	<0.001

16 週間ランダム期中，任意の 4 週間にわたり Hb 値のベースラインからの平均変化量が 0.75 g/dL 以上，かつその期間中に 1.0 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合は，Auryxia 群 49%，プラ

セボ群 15%であった（p<0.001）。16 週間ランダム期中，Auryxia 群では Hb 値（0.75 ± 0.09 g/dL），血清フェリチン値（163 ± 9 ng/mL）及び TSAT（18 ± 1%）の平均値のベースラインからの上昇が認められた。

16 包装／貯法及び取り扱い

16.1 包装

錠剤：Auryxia 210 mg 第二鉄錠（クエン酸第二鉄水和物として 1 g）は，400 cc 高密度ポリエチレンボトルに 200 錠入りで供給される。210 mg 第二鉄錠は桃色，楕円形のフィルムコーティング錠であり，「KX52」と刻印されている。

1 ボトルに 210 mg 第二鉄錠 200 錠入り（NDC 59922-631-01）

16.2 貯法及び取り扱い

貯法：20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。変動の許容範囲は 15°C～30°C（59°F～86°F）である［USP 管理室温参照］。湿気を避けること。

17 患者カウンセリングに関する情報

推奨投与方法

患者には Auryxia を指示に従って食中に服用し，各自の規定食を遵守するよう指導すること。患者には Auryxia との間隔をあけて投与すべき併用薬について指導すること［用法及び用量（2）参照］。口及び歯が変色する原因になる可能性があるため，患者には Auryxia を噛んだりつぶしたりしないよう指導すること。

副作用

Auryxia の服用で変色便（暗色便）が認められる可能性があるが，このような便の着色は鉄含有の経口薬では正常であると考えられる旨を患者に説明すること。

Auryxia の投与により，下痢，悪心，便秘，嘔吐，高カリウム血症，腹痛及び咳嗽が生じる可能性がある。胃腸症状が重症化又は持続した場合には担当医に報告するよう患者に指導すること［副作用（6.1）参照］。

誤飲

本剤は子供の手の届かない所に保管し，小児の誤飲が発生した場合には直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

製造販売元：

Keryx Biopharmaceuticals, Inc.

245 First Street

Suite 1400

Cambridge, MA 02142

2019 年 12 月発行改訂第 5.0 版

リオナ錠250mg
－鉄欠乏性貧血－

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.7　同種同効品一覧表

日本たばこ産業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

リオナ錠250mg及び鉄欠乏性貧血治療薬として現在国内で使用されている代表的な同種同効品の一覧表を表 1 に示す。

表 1　同種同効品一覧表

販売名	リオナ錠250mg	フェロミア錠50mg フェロミア顆粒8.3%	フェルムカプセル100mg	フェロ・グラデュメット錠105mg
一般的名称	クエン酸第二鉄水和物 (Ferric Citrate Hydrate)	クエン酸第一鉄ナトリウム (Sodium Ferrous Citrate)	フマル酸第一鉄 (Ferrous Fumarate)	乾燥硫酸鉄 (Dried Ferrous Sulfate)
会社名	日本たばこ産業株式会社	サンノーバ株式会社	日医工株式会社	マイラン EPD 合同会社
効能又は効果	1. 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善 2. 鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血
添付文書改訂日	―	2014年6月改訂（第11版）	2014年2月改訂（第2版）	2019年3月改訂（第5版）

**2014年6月改訂（第11版）
*2009年7月改訂

日本標準商品分類番号
873222

可溶性の非イオン型鉄剤

フェロミア®錠50mg
フェロミア®顆粒8.3%

Ferromia®

〈クエン酸第一鉄ナトリウム製剤〉

	錠50mg	顆粒8.3%
承認番号	16100AMZ04321000	21900AMX01276000
薬価収載	1986年11月	2007年12月
販売開始	1986年12月	1986年12月
再審査結果	1995年6月	

*〔貯　　法〕 室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

【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
〔過剰症を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意する。〕

【組成・性状】

1.組成

錠 50 mg：1錠中にクエン酸第一鉄ナトリウム470.9mg（鉄として50mg）を含有する白色の胃溶性フィルムコート錠である。
添加物としてカルメロース、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

顆粒8.3%：1.2g中にクエン酸第一鉄ナトリウム941.8mg（鉄として100mg）を含有する緑白色～緑黄白色の顆粒である。
添加物としてアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、香料を含有する。

2.製剤の性状

販売名	剤形識別コード	外形 表	外形 裏	外形 側面	性状
フェロミア錠50mg	フィルムコート錠	S 301			白色
	S301	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 10.3	550	5.0	
フェロミア顆粒8.3%	顆粒剤				緑白色～緑黄白色

【効能・効果】

鉄欠乏性貧血

【用法・用量】

錠 50 mg：通常成人は、鉄として1日100～200mg（2～4錠）を1～2回に分けて食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

顆粒8.3%：通常成人は、鉄として1日100～200mg（1.2～2.4g）を1～2回に分けて食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

**【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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
〔病態を悪化させることがある。〕

(2)発作性夜間血色素尿症の患者
〔溶血を誘発し病態を悪化させることがある。〕

(3)鉄含有製剤（鉄剤、MRI用肝臓造影剤等）投与中の患者
〔過剰症を起こすおそれがある。〕

2.重要な基本的注意

本剤投与中は、適宜血液検査を実施し、過量投与にならないよう注意する。

3.相互作用

**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
セフジニル	セフジニルの吸収を約10分の1に阻害することがあるので、3時間以上間隔を空けて本剤を投与すること。	相手薬剤と高分子鉄キレートを形成し、相手薬剤の吸収を阻害する。
キノロン系抗菌剤 塩酸シプロフロキサシン ノルフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物 スパルフロキサシン等	抗菌剤の吸収を阻害することがある。	
テトラサイクリン系抗生物質	相互に吸収を阻害する。	相手薬剤と高分子鉄キレートを形成し、相互に吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシンナトリウム水和物 リオチロニンナトリウム等	チロキシンの吸収を阻害するおそれがある。	相手薬剤と高分子鉄キレートを形成し、相手薬剤の吸収を阻害するおそれがある。
制酸剤	鉄の吸収を阻害することがある。	*in vitro*試験において、pHの上昇により、難溶性の鉄重合体を形成することが報告されている。
タンニン酸を含有する食品	鉄の吸収を阻害するおそれがある。	*in vitro*試験において、タンニン酸と高分子鉄キレートを形成することが報告されている。

（裏面につづく）

4.副 作 用

総症例5,939例中、487例（8.20%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐	上腹部不快感、胃・腹痛、下痢、食欲不振、便秘、胸やけ	腹部膨満感	
過敏症[注]		発疹	瘙痒感	光線過敏症
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等	Al-Pの上昇等	
精神神経系			頭痛、めまい	
その他			倦怠感、浮腫	

注）このような場合には投与を中止すること。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6.小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7.臨床検査結果に及ぼす影響

潜血反応で偽陽性となることがある。

**8.過量投与

(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。

(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。

（①②）

9.適用上の注意

薬剤交付時（錠）

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に刺入し、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報告されている）

10.その他の注意

(1)本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

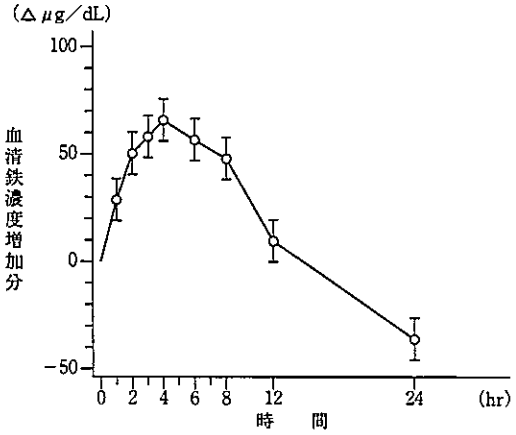
(2)本剤の投与により歯が一時的に着色（茶褐色）することがある。その場合には、重曹等で歯磨きを行う。

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

【薬物動態】

1.血清鉄濃度

健康成人男子18名に、本剤2錠（鉄として100mg）を食後単回経口投与した時の血清鉄の推移は投与1時間後から上昇がみられ、3～4時間後にピークに達し、12時間後に投与前値に復した。（③）



本剤2錠を食後経口投与後の血清鉄濃度
△：投与前値に対する増加分

経口投与時の薬物動態パラメータ

ΔC_{max} (μg／dL)	t_{max} (hr)	ΔAUC (μg・hr／dL)
69.0±12.7	3.9±0.5	605±161

(Mean±S.E., n=18)

本剤投与24時間後の血清鉄濃度が投与前より低下しているが、これは他の鉄剤でも同様にみられる現象で、生理的な日内変動の範囲内にあり、血清中の鉄の貯蔵鉄プールへの移行が高まったことによるものと考えられる。

2.胎児への移行

母体から胎児への鉄の移行については、胎盤の生理的調節機能が働いてトランスフェリン鉄として移行される。即ち、母体のトランスフェリン鉄は、胎盤組織内に入り胎盤フェリチンとなる。次に胎盤を通過し、胎児トランスフェリン鉄となる。

なお、本薬は動物実験（妊娠ラット）において、血中、胎盤、胎児、羊水中への吸収、移行が類薬（硫酸鉄水和物）に比べて良好であった。（④）

3.乳汁中への移行

血中から乳汁中への鉄の移行については、血中のトランスフェリン鉄が乳汁中へ移行した後、ラクトフェリンとなる。なお、本薬は、動物実験（授乳ラット）において、乳汁中への移行が類薬（硫酸鉄水和物）に比べて良好であった。（⑤）

【臨床成績】

臨床効果

鉄欠乏性貧血に対する一般臨床試験において貧血症状（倦怠感、動悸、息切れ、めまい）の改善、及び末梢血液学的所見（ヘモグロビン、血清鉄、TIBC、血清フェリチン、赤血球数、ヘマトクリット値）の改善が認められた。

	改善以上
貧血症状の改善	98／110（89.1%）
末梢血液学的所見の改善	117／161（72.7%）

ヘモグロビン濃度の改善及び有用度は、1日200mg投与群が1日100mg投与群より有意に高く、錠剤と顆粒剤の比較においては、ヘモグロビン濃度上昇効果、貧血症状に対する効果ともに差は認められなかった。（⑥⑦）

また、本剤は二重盲検試験により有用性が認められている。（⑧）

(参考)
医薬品の使用成績調査の実施方法に関するパイロットスタディにおいて、対象545例について妊婦と非妊婦の副作用発現頻度を比較したところ、差は認められなかった。(⑨)
また、使用成績調査について、胎児・新生児の追跡調査を行った結果、特に問題は認められなかった。

妊娠、非妊娠別副作用発現率

	妊婦	非妊婦
調査症例数	340	205
副作用発現例数	26	15
発現率(%)	7.65	7.32

また、高齢者と非高齢者の副作用発現頻度を比較する目的でパイロットスタディを実施した。対象1,254例において、60歳以上と60歳未満の副作用を比較したところ、男女別で両群間に発現率の差は認められなかった。しかし、性別では女性の頻度が高かった。(⑩)

副作用発現状況の性・年齢比較

	男			女			合計
	60歳以上	60歳未満	計	60歳以上	60歳未満	計	
症例数	139	130	269	206	779	985	1,254
副作用発現例数	11	9	20	22	115	137	157
副作用発現件数	14	10	24	29	170	199	223
副作用発現率(%)	7.91	6.92	7.43	10.67	14.76	13.91	12.52

【薬効薬理】

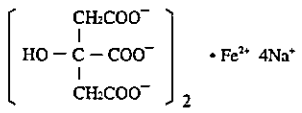
1.作用機序
吸収された鉄は血漿トランスフェリンと結合し、体内を循環する。トランスフェリンに結合した鉄は骨髄にて赤芽球にとりこまれ、ヘモグロビン合成に利用される。(⑪⑫)

2.胃酸分泌に影響されることなく血清鉄を上昇させる
健康なラット及びウサギ並びに貧血ウサギにおいて、本薬は硫酸鉄水和物あるいはフマル酸第一鉄とほぼ同等の血清鉄上昇効果を示した。イヌにおいて、本剤は食後投与でも血清鉄の上昇を示した。
さらに、本薬の血清鉄上昇効果は、胃酸分泌を抑制したラットにおいても認められ、胃酸の影響を比較的受けにくい。(⑬)

3.ヘモグロビンと貯蔵鉄の回復により貧血状態を改善する
鉄欠乏食で飼育した溝血貧血ラットに、本薬30mg/kg/日を18日間連続投与した後、顕著なヘモグロビン回復効果が認められた。また、肝臓及び脾臓中の鉄含有量がそれぞれ対照に比べて有意に上昇し、貯蔵鉄補充効果が認められた。さらに血清鉄及び血清鉄飽和率の低下並びに総鉄結合能の上昇を改善した。(⑭)

【有効成分に関する理化学的知見】

一 般 名：クエン酸第一鉄ナトリウム
(Sodium Ferrous Citrate)
化 学 名：tetrasodium biscitrato iron (Ⅱ)
分 子 式：$C_{12}H_{10}FeNa_4O_{14}$
分 子 量：526.01
構 造 式：



物理化学的性状：
クエン酸第一鉄ナトリウムは緑白色～帯黄緑白色の結晶性の粉末である。
本品は水に溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。
本品は希塩酸、希硝酸又は希硫酸に溶ける。
本品は光によって徐々に褐色となる。

*【取扱い上の注意】

*1.錠PTP包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること。
*2.錠バラ包装は開栓後、湿気を避けて保存すること。
*3.顆粒分包はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること。
*4.顆粒バラ包装は開栓後、光を遮り湿気を避けて保存すること(顆粒は光により変色、湿気により吸湿することがある)。

【包　装】

フェロミア錠50mg……100錠(PTP)・500錠(PTP・バラ)
1000錠(PTP)
フェロミア顆粒8.3%……100g・500g・720g(1.2g×2×300)

**【主要文献】

文献請求番号

① 今井一彰ら：中毒研究, 11, 271 (1998) FEA-0137
**② Balmadrid, C. et al.：Emerg. Med., 41, 36 (2009) FEA-0188
③ 宮尾誠一ら：臨牀と研究, 61, 2049 (1984) FEA-0018
④ 有吉敏彦ら：薬物動態, 10, 830 (1995) FEA-0123
⑤ Arizono, K. et al.：Trace Elements Electrol., 13, 167 (1996) FEA-0135
⑥ 高橋隆一ら：臨牀と研究, 62, 3055 (1985) FEA-0020
⑦ 溝口秀昭ら：治療, 66, 1507 (1984) FEA-0019
⑧ 前川　正ら：臨牀と研究, 62, 2615 (1985) FEA-0021
⑨ 佐伯俊学ら：医薬品研究, S, 137 (1992) FEA-0095
⑩ 武藤良知ら：臨牀と研究, 69, 2685 (1992) FEA-0094
⑪ 刈米重夫：代謝, 18, 373 (1981) FEA-0107
⑫ 内田立身：鉄欠乏性貧血, 新興医学出版 4 (1984) FEA-0108
⑬ 佐野賀敏ら：基礎と臨床, 19, 563 (1985) FEA-0013
⑭ 佐野賀敏ら：基礎と臨床, 19, 573 (1985) FEA-0014

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

製造販売元　サンノーバ株式会社
群馬県太田市世良田町3038-2
販 売 元　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10
D18250-4



CODE DI-T-FA115

＊2014年2月改訂（第2版）
2009年9月作成

日本標準商品分類番号
873222

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

承認番号	22100AMX01639000
薬価収載	2009年9月
販売開始	2009年9月

徐放性鉄剤

フェルム®カプセル100mg

Ferrum CAPSULES

フマル酸第一鉄カプセル

【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［鉄過剰症となる。］

【組成・性状】

1．組　成
フェルムカプセル100mgは1カプセル中にフマル酸第一鉄305.0mg（Fe^{++}（鉄）として100mg）を含有する。
添加物として白糖，トウモロコシデンプン，セラック，タルク，ポビドン，ステアリン酸を含有する。
また，カプセル本体にゼラチン，酸化チタン，青色1号を含有する。

2．製剤の性状
本品は青色（キャップ）／淡青色（ボディ）の硬カプセル剤である。
内容物として，直径約1mmの徐放性の茶褐色の顆粒を含む。

販売名	号数	形　状	本体コード	包装コード
フェルムカプセル100mg	1		㉗593	㉗593

【効能・効果】

鉄欠乏性貧血

【用法・用量】

通常成人は1日1回1カプセルを経口投与する。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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。］
(2) 発作性夜間血色素尿症の患者［溶血を誘発するおそれがある。］

2．重要な基本的注意
本剤投与中は，適宜血液検査を実施し，過量投与にならないよう注意すること。

3．相互作用
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
テトラサイクリン系抗生物質 セフジニル ニューキノロン系抗菌剤	同時に服用することを避ける。	キレートを形成し，相互に薬剤の吸収が阻害される。
甲状腺ホルモン製剤		難溶性の複合体を形成し，相互に薬剤の吸収が阻害される。
制酸剤		制酸剤が消化管のpHを上昇させ，また，不溶性の塩を形成することにより本剤の吸収を阻害する。
タンニン酸を含有するもの （濃い緑茶，コーヒー等）	同時に服用することを避ける。	不溶性の塩を形成し，本剤の吸収を阻害することがある。

4．副作用
総症例数2,184例中74例（3.39%）91件の副作用が報告されている。主な副作用は嘔気・悪心29件（1.33%），腹痛（上腹部痛，胃痛，胃不快感，胃重感を含む）18件（0.82%），嘔吐10件（0.46%），食欲不振9件（0.41%）などである。（承認時から1982年4月までの集計）

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気・嘔吐，食欲不振，胃・腹痛，下痢，便秘等	上腹部不快感	
過敏症注）		瘙痒感	発疹等
その他	心窩部痛		

注）このような場合には投与を中止すること。

5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量に留意すること。

6．臨床検査結果に及ぼす影響
潜血反応で偽陽性となることがある。

7．過量投与
＊(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。
本剤は徐放性のため症状が持続することがある。
(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。

8．適用上の注意
薬剤交付時
＊1）本剤は徐放性製剤であり，また，本剤の成分が口腔内（歯，舌等）に付着することがあるので，カプセルの内容物を砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのままかまずに服用するように指導すること。
2）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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

9．その他の注意
(1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。
(2) 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。

【臨床成績】

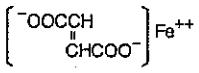
鉄欠乏性貧血に対する一般臨床試験において，血色素量，赤血球数，ヘマトクリット値，血清鉄等の改善及び自覚症状（動悸，息切れ，眩暈，倦怠感，頭痛等）の改善が認められている[1,2]。
また，二重盲検試験において本剤の有用性が認められている[3]。

【薬効薬理】

造血作用[1]
貯蔵鉄量を補充し造血作用を示す。
フマル酸第一鉄は鉄欠乏性貧血に対し血色素量の増加（4週間で血液100mL当たり約2g）及びヘマトクリット値の上昇（2週間で5％以上，4週間で10％以上）を来す。一般に血色素量増加は投与1週間後に著明にあらわれ，特に投与前値の低いものほどその増加は顕著である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フマル酸第一鉄
化学名：Ferrous fumarate



分子式：$C_4H_2FeO_4$
分子量：169.90
性　状：フマル酸第一鉄は，フマル酸と第一鉄イオンの結合した無水塩で，赤橙色～赤褐色の粉末でにおい及び味はない。
X線回折では結晶構造を示し，その鉄含有量は33%である。
280℃でも熔融しない。希硫酸に溶けにくく（25℃で0.14%），水又はエタノール(95)にほとんど溶けない（0.01%以下）。酸に溶解してフマル酸を遊離する。

【包　　装】

フェルムカプセル100mg
100カプセル（10カプセル×10；PTP）
500カプセル（10カプセル×50；PTP）

【主要文献】

1）山梨政行　他：新薬と臨床，25(11)，1963(1976)
2）倉根理一　他：新薬と臨床，26(2)，299(1977)
3）山田外春　他：新薬と臨床，26(3)，497(1977)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社　お客様サポートセンター
〒930-8583　富山市総曲輪1丁目6番21
TEL. (0120)517-215
Fax (076)442-8948

製造販売元
日医工株式会社
NICHI-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21
提携　Vifor (International) Inc. (スイス)

705440/R6

＊＊2019年3月改訂(第5版)
＊2017年2月改訂
貯法：室温保存
使用期限：ラベル，ケースに記載

徐放型鉄剤

フェロ・グラデュメット®錠105mg

＜硫酸鉄徐放錠＞

®登録商標

日本標準商品分類番号
873222

承認番号
22100AMX01333000
薬価収載
2009年9月
販売開始
1964年11月
再評価結果
1980年8月

Fero-Gradumet®

■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.〕

■組成・性状＊

販売名	フェロ・グラデュメット錠105mg		
成分・含量	1錠中乾燥硫酸鉄を鉄として105mg		
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		
剤形	赤色のフィルム錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	9.9	3.8	0.41

■効能・効果
鉄欠乏性貧血

■用法・用量
鉄として，通常成人1日105～210mg(1～2錠)を1～2回に分けて，空腹時に，また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.

■使用上の注意＊＊
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(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.〕
(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.〕
(3)腸管に憩室または強度の狭窄のある患者およ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，憩室部位の壊疽および腸閉塞をきたすことがある.〕
＊＊(4)高齢者又は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(「適用上の注意」の項参照).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.〕

2. 相互作用
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.	甲状腺ホルモン製剤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	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.	これらの薬剤と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.	テトラサイクリン系抗生物質とキレートを形成する.
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または消化管の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.

3. 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.

	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(注)			発疹，蕁麻疹，そう痒感
肝臓			肝機能異常

注：このような場合には投与を中止すること.

4. 高齢者への投与
高齢者では用量に留意すること.〔一般に高齢者では生理機能が低下している.〕

5. 臨床検査結果に及ぼす影響
潜血反応で偽陽性となることがある.

6. 過量投与

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．

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．

7. 適用上の注意

(1)服用時

1)本剤は徐放錠であるので，噛まずに服用させること．

2)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)薬剤交付時

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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕

8. その他の注意

(1)本剤の投与により，便が黒色を呈することがある．

(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．

(3)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．

■薬物動態

血清中濃度[1]

〔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

■臨床成績

248例についての臨床成績は次のとおりである．

対象疾患	有効率
鉄欠乏性貧血	84%(209/248)

■薬効薬理

1. 造血作用[2]

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1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[3]

鉄欠乏性貧血患者10名に本剤を投与(一日投与鉄量：平均184mg，投与日数：平均37日)したところ，赤血球数は平均$280\times10^4/mm^3$が$436\times10^4/mm^3$に，血清鉄値は平均55μg/dLが159μg/dLにそれぞれ回復し，血色素量は平均4.9g/日増加した．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：乾燥硫酸鉄　(Dried Ferrous Sulfate)

分子式：$FeSO_4\cdot xH_2O$

性　状：帯灰白色の粉末．新たに煮沸し冷却した水にゆっくり，しかしほぼ完全に溶ける．

■包装**

フェロ・グラデュメット錠105mg　100錠(10錠×10)　500錠(バラ)
500錠(10錠×50)

■主要文献

1)伊藤宗元，ほか：臨牀と研究，41：1871，1964

2)Mahoney，A. W. & Hendricks，D. G.：Nutr. Metab.，20：222，1976

3)刈米重夫，ほか：診療，17：1683，1964

■文献請求先*

マイランEPD合同会社　くすり相談室

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837

製造販売元

*マイランEPD合同会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

S701165R6

リオナ錠250mg
－鉄欠乏性貧血－

第1部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本たばこ産業株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能又は効果（案） 3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1 用法及び用量（案） 3
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠 3
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5
1.8.3.1 禁忌 5
1.8.3.2 重要な基本的注意 5
1.8.3.3 特定の背景を有する患者に関する注意 6
1.8.3.4 相互作用 7
1.8.3.5 副作用 9
1.8.3.6 過量投与 9
1.8.3.7 適用上の注意 10
1.8.3.8 その他の注意 10
1.8.4 参考文献 11

1.8 添付文書（案）

別添 1 に添付文書（案）を示した。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

鉄欠乏性貧血

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤は鉄欠乏性貧血患者を対象に，クエン酸第一鉄ナトリウムを対照とした比較試験［GBB4-1］（以下，GBB4-1 試験）及び一般臨床試験［GBB4-2］（以下，GBB4-2 試験）を実施し，有効性及び安全性を確認した。

GBB4-1 試験では，主要評価項目（Week 7 の Baseline からの Hb 値の変化量）において，クエン酸第一鉄ナトリウム 100 mg/日に対する本剤 500 mg/日及び 1000 mg/日の非劣性が示され，本剤は既存の経口鉄剤と同程度の貧血改善効果を有することが確認された。

GBB4-2 試験では，主要評価項目（血清フェリチン値及び Baseline からの変化量の推移）において，本剤 500 mg/日及び 1000 mg/日で血清フェリチン値は上昇した。また，Week 24 までに治験担当医師より十分な鉄補充効果が得られたと判断された被験者の割合は，本剤 500 mg/日では 82.9%，1000 mg/日では 77.8%であり，本剤の鉄補充効果が確認された。

安全性に関しては，いずれの試験においても大きな問題は認められなかった。

以上の臨床試験結果より，鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたため，効能又は効果（案）を「鉄欠乏性貧血」と設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

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。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の用法及び用量は，鉄欠乏性貧血患者を対象にした臨床薬理試験［GBX5-2］（以下，GBX5-2 試験），用量反応試験［GBB2-1］（以下，GBB2-1 試験），GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験の成績を基に設定した。

1.8.2.2.1 用法

GBX5-2 試験では，鉄欠乏性貧血患者を対象に本剤 500 mg を空腹時若しくは食直後に単回経口投与した結果，本剤投与による血清鉄濃度の上昇は食直後投与の方が空腹時投与に比べて高い傾向を示した。安全性については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。GBB2-1 試験，GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験では，本剤を食直後に経口投与した結果，本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より，本剤の用法（案）は「食直後に経口投与する」と設定した。

1.8.2.2.2 用量

GBB2-1 試験では，本剤を 250 mg/日から 1500 mg/日までの範囲で 7 週間食直後に経口投与した。本剤のいずれの用量においてもプラセボと比較して，投与終了時の Hb 値の変化量は有意に大きく，本剤の投与量の増加に伴う Hb 値の上昇が認められた。また，500 mg/日又は 1000 mg/日で投与した際の投与終了時の Hb 値の変化量は，参照群のクエン酸第一鉄ナトリウム 100 mg/日と同程度であった（500 mg/日：2.59 g/dL［95% CI：2.16～3.01 g/dL］，1000 mg/日：3.33 g/dL［95% CI：2.93～3.73 g/dL］，参照群：3.15 g/dL［95% CI：2.78～3.52 g/dL］）。加えて，本剤の用量の増加に伴い発現頻度が明らかに増加した有害事象及び副作用は認められず，本剤 1500 mg/日までの安全性に問題がないことが確認された。

GBB2-1 試験の結果を踏まえ，GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験では，本剤の投与量として 500 mg/日及び 1000 mg/日の 2 用量を設定した。

GBB4-1 試験では，本剤を 1 回 500 mg の用量で 1 日 1 回又は 2 回，7 週間食直後に経口投与した。主要評価項目である Week 7 の Hb 変化量を基に算出された最小二乗平均値の投与群間差（本剤の各投与群 – クエン酸第一鉄ナトリウム群）が，500 mg/日で−0.36 g/dL（95% CI：−0.55～−0.18 g/dL），1000 mg/日で 0.18 g/dL（95% CI：−0.01～0.37 g/dL）であり，95% CI の下限が非劣性マージンである−1.00 g/dL を上回ったため，クエン酸第一鉄ナトリウム 100 mg/日に対する本剤 500 mg/日及び 1000 mg/日の非劣性が検証された。また，いずれの用量においても安全性に大きな問題は認められず，本剤 500 mg/日と 1000 mg/日で有害事象及び副作用の発現率に明らかな差は認められなかった。

GBB4-2 試験では，本剤を 1 回 500 mg の用量で 1 日 1 回又は 2 回，最長で 24 週間食直後に経口投与した。本剤 500 mg/日と 1000 mg/日のいずれにおいても血清フェリチン値及び Hb 値の上昇が認められた。加えて，Week 24 までに治験担当医師より十分な鉄補充効果が得られたと判断された被験者の割合は，500 mg/日で 82.9%，1000 mg/日で 77.8%であり，本剤の鉄補充効果が確認された。また，安全性に大きな問題は認められず，本剤 500 mg/日と 1000 mg/日で有害事象及び副作用の発現率に明らかな差は認められなかった。

GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験の結果から，本剤の 500 mg/日と 1000 mg/日は貧血改善効果でクエン酸第一鉄ナトリウムに対する非劣性を示し，十分な鉄補充効果を発揮した。また，本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。これらを踏まえ，本剤の 500 mg/日と 1000 mg/日のいずれも臨床用量として妥当であると考えられた。

本剤の臨床試験で投与量の増加に伴う安全性上の懸念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ことを踏まえ［1］，本剤の通常用量は 500 mg/日が適切であると機構の意見を受領した。

さらに，胃腸障害等の副作用が認められた場合，出血量が多く早急に貧血改善を必要とする場合等，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されることは可能と考えると機構の意見を受領した。

以上を踏まえ，鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の用法及び用量（案）は，「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。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は，最新のリオナ錠 250mg の添付文書内容（2020 年 3 月改訂，第 1 版）に，今回効能追加する「鉄欠乏性貧血」の臨床試験結果を基に関連する注意を加えた。

1.8.3.1 禁忌

1.8.3.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈鉄欠乏性貧血〉
2.2 鉄欠乏状態にない患者（鉄過剰症を来すおそれがある）

1.8.3.1.2 禁忌（案）の設定根拠

2.1 は，現行の添付文書から変更なし。
2.2 は，既存の鉄製剤を参考に，本剤でも鉄の過剰投与に注意する必要があるため，設定した。

1.8.3.2 重要な基本的注意

1.8.3.2.1 重要な基本的な注意（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
8. 重要な基本的注意 〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉 **8.1** 本剤は，定期的に血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を測定しながら投与すること。血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるい	8.1 - 8.2 現行の添付文書から変更なし。 8.3 ヘモグロビン値や血清フェリチン値等の臨床検査値に留意するよう注意喚起を行うため，設定した。

は悪化がみられた場合には，活性型ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し，カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には，カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また，二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には，活性型ビタミンD製剤，カルシウム製剤，カルシウム受容体作動薬の投与あるいは他の適切な治療法を考慮すること。 **8.2** 本剤投与中は血清フェリチン値等を定期的に測定し，鉄過剰に注意すること。また，ヘモグロビン値等を定期的に測定し，特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には，過剰造血に注意すること。[9.1.2，9.1.4，9.1.5 参照] **〈鉄欠乏性貧血〉** **8.3** 本剤投与中は，ヘモグロビン値，血清フェリチン値等を適宜測定し，鉄過剰に注意すること。[9.1.2 参照]	

1.8.3.3 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.3.1 合併症・既往歴等のある患者（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者 〈効能共通〉 **9.1.1 消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者** 病態を悪化させるおそれがある。 **9.1.2 他の鉄含有製剤投与中の患者** 鉄過剰症を引き起こすおそれがある。［8.2，8.3 参照］ **9.1.3 発作性夜間血色素尿症の患者** 溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがある。 〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉 **9.1.4 ヘモクロマトーシス等の鉄過剰である患者** 病態を悪化させるおそれがある。［8.2 参照］ **9.1.5 血清フェリチン値等から鉄過剰が疑われる患者**	現行の添付文書から変更なし。

鉄過剰症を引き起こすおそれがある。［8.2 参照］	

1.8.3.3.2 肝機能障害患者（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 C 型慢性肝炎等の肝炎患者** 病態を悪化させるおそれがある。	現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.3.3 妊婦（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.3.4 授乳婦（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.3.5 小児等（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.3.6 高齢者（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.4 相互作用

1.8.3.4.1 相互作用（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
10. 相互作用 **10.2 併用注意（併用に注意すること）**	海外薬物相互作用試験成績に基づき，キノロン系抗菌剤を併用する際の服用タ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キノロン系抗菌剤 シプロフロキサシン等［16.7参照］	これら薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，同時に服用させないなど注意すること。	これら薬剤と結合し，吸収を減少させるおそれがある。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等	これら薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ドキシサイクリン塩酸塩水和物等		
セフジニル		
抗パーキンソン剤 レボドパ・ベンセラジド塩酸塩等		
エルトロンボパグ オラミン		
経口アルミニウム製剤[注)] 水酸化アルミニウムゲル 合成ケイ酸アルミニウム	他のクエン酸製剤との併用で血中アルミニウム濃度が上昇したとの報告があるので，同時に服用させないなど注意すること。	クエン酸との併用により，吸収が促進されるとの報告がある。

注）透析療法を受けている患者には投与禁忌である。

イミングについて明確に記載した。

1.8.3.5 副作用

1.8.3.5.1 その他の副作用（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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。

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢（12.4%），悪心，便秘</td><td>腹部不快感，嘔吐，腹部膨満，腹痛，上腹部痛，排便回数増加，胃腸障害，下腹部痛，十二指腸潰瘍，便通不規則</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血清フェリチン増加[注)]，ヘモグロビン増加，血中アルミニウム増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，ヘマトクリット増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>赤血球増加症[注)]，食欲減退，頭痛，高血圧，肝機能異常，湿疹，そう痒症，月経過多，倦怠感</td></tr>
</table>

注）高リン血症患者を対象とした臨床試験で認められた副作用

</td><td>既承認の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善を対象とした国内臨床試験の集計に鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内臨床試験の集計を加味した。</td></tr>
</table>

1.8.3.6 過量投与

1.8.3.6.1 過量投与（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	既存経口鉄製剤の使用上の注意を参考にして設定した。

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。	

1.8.3.7 適用上の注意

1.8.3.7.1 適用上の注意（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** 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。 **14.2 薬剤投与時の注意** **14.2.1** 腹部の X 線又は MRI 検査で，本剤が存在する胃腸管の画像に未消化錠が写る可能性がある。 **14.2.2** 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。	現行の添付文書から変更なし。

1.8.3.8 その他の注意

1.8.3.8.1 その他の注意（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
15. その他の注意 **15.2 非臨床試験に基づく情報** イヌを用いたクエン酸第二鉄水和物の長期反復投与毒性試験において，最大臨床用量の鉄として慢性腎臓病における高リン血症の改善の約 5 倍，鉄欠乏性貧血の約 30 倍に相当する用量より，鉄の過剰蓄積に伴う肝臓の組織障害（慢性炎症巣，細胆管の増生及び肝実質の線維化）が認められた。これらの変化は休薬による回復性はなく，休薬期間中に病態の進行が認められた。	現行の添付文書より，効能及び効果毎に最大臨床用量との差を追記した。

1.8.4 参考文献

1. 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. 2015; 改訂［第 3 版］. (CTD5.4-3)

20XX 年 XX 月改訂（第 X 版）
2020 年 3 月作成

日本標準商品分類番号
87219

貯　　法：室温保存
有効期間：60 箇月

高リン血症治療剤
鉄欠乏性貧血治療剤

承認番号	22600AMX00005000
販売開始	2014 年 5 月

クエン酸第二鉄水和物錠

リオナ®錠250mg

処方箋医薬品(注)

Riona® Tab.250mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈鉄欠乏性貧血〉
2.2 鉄欠乏状態にない患者（鉄過剰症を来すおそれがある）

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（1 錠中）	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
添加剤	セルロース，ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー，ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体，ヒドロキシプロピルセルロース，クロスポビドン，ステアリン酸 Ca，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，ポリエチレングリコール

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形	 上面　　 側面
サイズ	長径 約 14.9 mm，短径 約 6.9 mm，厚さ 約 4.6 mm

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
本剤は，血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので，食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
7.1 本剤投与開始時又は用量変更時には，1～2 週間後に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
7.2 増量を行う場合は，増量幅をクエン酸第二鉄として 1 日あたりの用量で 1,500 mg までとし，1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

8. 重要な基本的注意
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
8.1 本剤は，定期的に血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を測定しながら投与すること。血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるいは悪化がみられた場合には，活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し，カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には，カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また，二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤，カルシウム受容体作動薬の投与あるいは他の適切な治療法を考慮すること。
8.2 本剤投与中は血清フェリチン値等を定期的に測定し，鉄過剰に注意すること。また，ヘモグロビン値等を定期的に測定し，特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には，過剰造血に注意すること。［9.1.2，9.1.4，9.1.5 参照］
〈鉄欠乏性貧血〉
8.3 本剤投与中は，ヘモグロビン値，血清フェリチン値等を適宜測定し，鉄過剰に注意すること。［9.1.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
〈効能共通〉
9.1.1 消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者
病態を悪化させるおそれがある。
9.1.2 他の鉄含有製剤投与中の患者
鉄過剰症を引き起こすおそれがある。［8.2，8.3 参照］
9.1.3 発作性夜間血色素尿症の患者
溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがある。
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
9.1.4 ヘモクロマトーシス等の鉄過剰である患者
病態を悪化させるおそれがある。［8.2 参照］
9.1.5 血清フェリチン値等から鉄過剰が疑われる患者
鉄過剰症を引き起こすおそれがある。［8.2 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 C 型慢性肝炎等の肝炎患者
病態を悪化させるおそれがある。
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。
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。
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。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
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
キノロン系抗菌剤[1)2)] シプロフロキサシン等[16.7参照]	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，同時に服用させないなど注意すること。	これら薬剤と結合し，吸収を減少させるおそれがある。
甲状腺ホルモン剤[3)] レボチロキシン等	これら薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	
テトラサイクリン系抗生物質[4)-6)] テトラサイクリン塩酸塩 ドキシサイクリン塩酸塩水和物等		
セフジニル[7)]		
抗パーキンソン剤 レボドパ・ベンセラジド塩酸塩等		
エルトロンボパグ オラミン		
経口アルミニウム製剤[注] 水酸化アルミニウムゲル 合成ケイ酸アルミニウム	他のクエン酸製剤との併用で血中アルミニウム濃度が上昇したとの報告があるので，同時に服用させないなど注意すること。	クエン酸との併用により，吸収が促進されるとの報告がある。

注）透析療法を受けている患者には投与禁忌である。

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。

11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満
胃腸障害	下痢（12.4%），悪心，便秘	腹部不快感，嘔吐，腹部膨満，腹痛，上腹部痛，排便回数増加，胃腸障害，下腹部痛，十二指腸潰瘍，便通不規則
臨床検査		血清フェリチン増加[注]，ヘモグロビン増加，血中アルミニウム増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，ヘマトクリット増加
その他		赤血球増加症[注]，食欲減退，頭痛，高血圧，肝機能異常，湿疹，そう痒症，月経過多，倦怠感

注）高リン血症患者を対象とした臨床試験で認められた副作用

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。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 腹部のX線又はMRI検査で，本剤が存在する胃腸管の画像に未消化錠が写る可能性がある。

14.2.2 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いたクエン酸第二鉄水和物の長期反復投与毒性試験において，最大臨床用量の鉄として慢性腎臓病における高リン血症の改善の約5倍，鉄欠乏性貧血の約30倍に相当する用量より，鉄の過剰蓄積に伴う肝臓の組織障害（慢性炎症巣，細胆管の増生及び肝実質の線維化）が認められた。これらの変化は休薬による回復性はなく，休薬期間中に病態の進行が認められた。

16. 薬物動態

16.2 吸収

〈鉄欠乏性貧血〉

16.2.1 食事の影響

鉄欠乏性貧血患者12例に本剤500 mgを空腹時又は食直後に単回経口投与したときの，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のΔC_{max}及び$\Delta AUC_{0\text{-}24h}$は，空腹時投与と比較して食直後投与でそれぞれ39%及び29%増加した[9)]。

16.7 薬物相互作用

健康成人男性に本剤2 g（クエン酸第二鉄水和物として2 g）と各薬剤を併用したときの各薬剤の薬物動態に及ぼすクエン酸第二鉄の影響を表1に示す[9)]（外国人データ）。[10.2参照]

表1 各薬剤の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	併用薬投与量	例数	薬物動態パラメータ	試験薬単独投与時の曝露量に対する幾何平均比[90%信頼区間]	
				同時投与時	2時間後投与時
シプロフロキサシン	500 mg	26	C_{max}	58.47 [50.93, 67.12]	125.93 [109.70, 144.57]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	57.50 [50.93, 64.91]	106.21 [94.08, 119.90]
ジゴキシン	0.25 mg	30	C_{max}	105.46 [91.47, 121.59]	120.93 [104.88, 139.43]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	102.94 [94.67, 111.93]	85.21 [78.37, 92.66]
グリメピリド	4 mg	35	C_{max}	103.14 [87.67, 121.33]	145.27 [123.49, 170.90]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	97.88 [93.96, 101.97]	102.93 [98.81, 107.23]
ロサルタン	100 mg	59	C_{max}	93.08 [82.89, 104.53]	118.09 [105.15, 132.61]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	99.10 [94.93, 103.45]	93.37 [89.42, 97.49]
ジルチアゼム	30 mg	36	C_{max}	98.01 [90.60, 106.04]	93.70 [86.61, 101.37]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	100.18 [94.25, 106.49]	90.03 [84.70, 95.70]
クロピドグレル	75 mg	35	C_{max}	103.03 [90.55, 117.24]	162.38 [142.71, 184.76]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	102.43 [94.92, 110.55]	119.15 [110.50, 128.48]

16.8 その他

クエン酸第二鉄水和物に含まれる3価鉄イオンは腸上皮細胞の還元酵素により一部が2価鉄イオンに還元され吸収される[10)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

17.1.1 国内第III相試験（血液透析患者）[11)]

高リン血症を呈する維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500 mgから開始し，1日6,000 mgまでの範囲で適宜増減し12週間投与した。その結果，有効性解析対象115例において，血清リン値（平均値±標準偏差）は，投与開始時7.84±1.19 mg/dLに対して，投与終了時では5.31±1.23 mg/dLと低下が認められた（図1）。
また，血清フェリチン値（平均値±標準偏差）は，投与開始時76.79±72.42 ng/mLに対して，投与終了時では147.62±104.68 ng/mLであった。

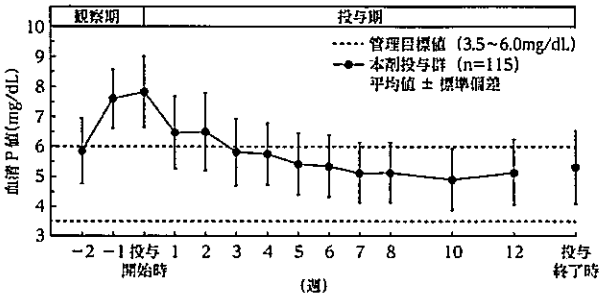


図1 血清リン値の推移（維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者）

安全性解析対象116例のうち，29例（25.0%）に副作用が発現した。主な副作用は，下痢12例（10.3%），腹部不快感及びヘモグロビン増加がそれぞれ4例（3.4%）であった。

17.1.2 国内第III相試験（血液透析患者，長期投与試験）[12]

高リン血症を呈する維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500 mgから開始し，1日6,000 mgまでの範囲で適宜増減し52週間投与した。その結果，有効性解析対象180例において，血清リン値は，投与開始時5.53±1.24 mg/dLに対して，投与終了時では5.42±1.32 mg/dLと低下が維持された。
また，血清フェリチン値は，投与開始時85.65±81.01 ng/mLに対して，28週時では239.30±162.78 ng/mLと上昇し，その後は同程度の値で推移し，投与終了時では246.71±169.30 ng/mLであった。
安全性解析対象180例のうち，49例（27.2%）に副作用が発現した。主な副作用は，下痢21例（11.7%），血清フェリチン増加6例（3.3%）であった。

17.1.3 国内第III相試験（腹膜透析患者）[13]

(1) 12週間投与期
高リン血症を呈する腹膜透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500 mgから開始し，1日6,000 mgまで適宜増減し12週間投与した。その結果，有効性解析対象56例において，血清リン値は，投与開始時6.75±1.09 mg/dLに対して，投与終了時では4.49±0.94 mg/dLと低下が認められた。
安全性解析対象56例のうち，21例（37.5%）に副作用が発現した。主な副作用は，便秘，下痢がそれぞれ4例（7.1%），排便回数増加，悪心，嘔吐がそれぞれ3例（5.4%）であった。

(2) 継続投与期
12週間投与期を完了し，継続投与が可能な患者を対象に，本剤を最長52週間継続投与した。その結果，有効性解析対象（継続投与）19例において，継続投与終了時の血清リン値は，5.18±0.95 mg/dLと低下が維持された。
また，継続投与例における血清フェリチン値は，投与開始時138.64±81.60 ng/mLに対して，28週時では472.28±161.79 ng/mLと上昇し，その後はほぼ同程度の値で推移し，継続投与終了時では488.74±152.05 ng/mLであった。
安全性解析対象19例のうち，11例（57.9%）に副作用が発現した。主な副作用は，血清フェリチン増加7例（36.8%），悪心3例（15.8%）であった。

17.1.4 国内第III相試験（保存期慢性腎臓病患者）[14,15]

(1) 12週間投与期
高リン血症を呈する透析導入前の保存期慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500 mgから開始して1日6,000 mgまでの範囲で適宜増減し，プラセボを対照に12週間投与した。その結果，有効性解析対象86例（本剤57例，プラセボ29例）において，本剤投与群の血清リン値は，投与開始時5.66±0.75 mg/dLに対して，投与終了時では4.37±1.27 mg/dLと低下が認められた（図2）。

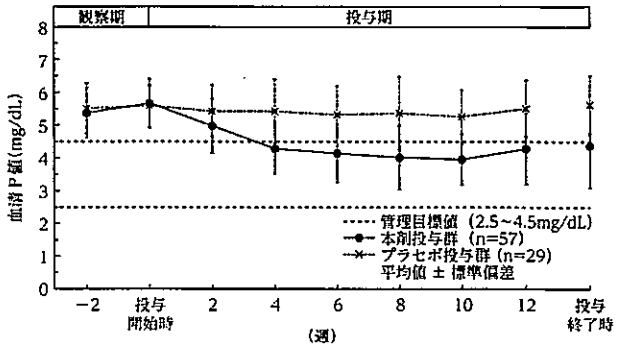


図2 血清リン値の推移（保存期慢性腎臓病患者）

本剤投与群で安全性解析対象60例のうち，19例（31.7%）で副作用が発現した。主な副作用は，下痢8例（13.3%），便秘7例（11.7%），腹部不快感及び腹部膨満がそれぞれ3例（5.0%）であった。

(2) 継続投与期
12週間投与期を完了し，継続投与が可能な患者を対象に，本剤を最長52週間継続投与した。その結果，有効性解析対象18例において，投与終了時の血清リン値は，4.63±1.06 mg/dLと低下が維持された。
また，継続投与試験における血清フェリチン値は，投与開始時では72.33±61.86 ng/mL，28週時では334.00±172.46 ng/mL及び継続投与終了時では373.39±166.04 ng/mLであった。
本剤投与群で安全性解析対象18例のうち，8例（44.4%）で副作用が発現した。主な副作用は，便秘6例(33.3%)，腹部膨満3例(16.7%)，下痢2例（11.1%）であった。

〈鉄欠乏性貧血〉

17.1.5 国内第III相試験（鉄欠乏性貧血患者）[16]

鉄欠乏性貧血患者を対象とし，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ナトリウムを1日100 mg朝食後に，それぞれ7週間投与した。その結果，有効性解析対象517例（本剤500 mg/日群173例，本剤1,000 mg/日群172例，クエン酸第一鉄ナトリウム群171例）において，投与7週時のベースラインからのヘモグロビン値の変化量は表1のとおりであり，本剤各群のクエン酸第一鉄ナトリウム群に対する非劣性が示された。

表1 鉄欠乏性貧血患者における7週時のベースラインからのヘモグロビン値の変化量

	本剤群		クエン酸第一鉄ナトリウム群
	500 mg/日群（173例）	1,000mg/日群（172例）	（171例）
ベースラインのヘモグロビン値	9.25±0.92（174例）	9.24±0.89（172例）	9.24±0.87（171例）
Week 7のヘモグロビン値	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ヘモグロビン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]
ヘモグロビン値の変化量の最小二乗平均値の群間差（本剤各群−クエン酸第一鉄ナトリウム群）［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ナトリウム群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（本剤1,000 mg/日群，本剤500 mg/日群の順），有意水準両側5%

本剤投与群で安全性解析対象346例のうち，102例（29.5%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢67例（19.4%），悪心34例（9.8%），便秘11例（3.2%）であった。なお，高リン血症を合併していない鉄欠乏性貧血患者では，本剤投与期間を通じて，いずれの

投与群でも血清リン値の変動はなかった。

17.1.6 国内第 III 相試験（鉄欠乏性貧血患者，一般臨床試験）[17]
鉄欠乏性貧血患者を対象とし，本剤 500 mg を 1 日 1 回朝食直後又は本剤 500 mg を 1 日 2 回朝夕食直後に最長 24 週間投与し，貧血改善後の鉄補充効果を検討した。その結果，有効性解析対象 73 例（本剤 500 mg/日群 36 例，本剤 1,000 mg/日群 37 例）において，本剤 500 mg/日群の血清フェリチン値は，投与開始時 12.00±9.17 ng/dL に対して，投与終了時では 41.64±19.10 ng/dL と上昇が認められた。また，本剤 1,000 mg/日群の血清フェリチン値は，投与開始時 11.14±8.27 ng/dL に対して，投与終了時では 50.81±48.69 ng/dL と上昇が認められた。ヘモグロビン値は，いずれの投与群でも本剤投与開始後に上昇した。
なお，投与 8 週目以降は，治験責任医師又は治験分担医師が血清フェリチン値を参考に十分な鉄補充効果が得られたと判断した場合は，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，本剤 500 mg/日群で 55.6%（20/36 例）及び本剤 1,000 mg/日群で 56.8%（21/37 例）が効果十分と判断され中止した。
安全性解析対象 73 例のうち，8 例（11.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，便秘及びヘモグロビン増加がそれぞれ 2 例（2.7%）であった。なお，高リン血症を合併していない鉄欠乏性貧血患者では，本剤投与期間を通じて，いずれの投与群でも血清リン値の変動はなかった。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
クエン酸第二鉄水和物は，消化管内でリン酸と結合して消化管からのリン吸収を抑制することにより，血清リン濃度低下作用を示す[18]。
〈鉄欠乏性貧血〉
クエン酸第二鉄水和物は，十二指腸シトクロム b により 2 価鉄イオンに還元されて消化管から吸収される[10]。吸収された鉄は，血中のトランスフェリンに結合して生体内を循環する。その後，骨髄にて赤芽球に取り込まれ，ヘモグロビン合成に利用されることで貧血を改善する[19]。

18.2 作用・効果
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
18.2.1 血清リン濃度，カルシウム×リン積及び血清 PTH 濃度の低下作用[18]
アデニン誘発腎不全ラットにおいて，クエン酸第二鉄水和物の混餌投与（1%又は 3%）により，血清リン濃度，カルシウム×リン積及び血清 PTH 濃度の低下作用が認められた。
18.2.2 異所性石灰化，二次性副甲状腺機能亢進症及び腎性骨異栄養症の進展抑制作用[18]
アデニン誘発腎不全ラットにおいて，クエン酸第二鉄水和物の混餌投与（1%又は 3%）により，腎臓及び大動脈におけるカルシウム沈着量が減少し，大動脈における石灰化（鉱質沈着）の抑制，副甲状腺過形成の抑制，並びに骨組織の多孔，線維化及び類骨形成の抑制が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：クエン酸第二鉄水和物 (Ferric Citrate Hydrate)
化学名：クエン酸鉄(III)水和物 (Iron(III)citrate hydrate)
分子式：$C_6H_8O_7 \cdot xFe \cdot yH_2O$
性状：微褐色～褐色の粉末。塩酸に溶けやすく，水に極めて溶けにくく，エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意
アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

22. 包装
100 錠［10 錠(PTP)×10］
500 錠［10 錠(PTP)×50］
1,000 錠［10 錠(PTP)×100］

23. 主要文献

1) Lehto P, et al. : Br J Clin. Pharmacol. 1994 ; 37 : 82-85 [RIO-002]
2) 宮崎浩行，他：病院薬学.1995 ; 21 : 488-494 [RIO-003]
3) Campbell NR, et al. : Ann Intern Med. 1992 ; 117 : 1010-1013 [RIO-001]
4) 石橋丸應，他：薬局.1987 ; 38 : 1807-1813 [RIO-004]
5) Gothoni G, et al. : Acta Med Scand. 1972 ; 191 : 409-411 [RIO-005]
6) Neuvonen PJ, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1974 ; 7 : 357-360 [RIO-006]
7) 新岡琢也，他：臨床薬理. 1995 ; 26 : 145-146 [RIO-007]
8) 社内資料：GBX5-2 試験（RIO 承認年月日：20XX 年 XX 月 XX 日, CTD2.7.6.2) [RIO-047]
9) 社内資料：薬物相互作用試験（RIO 承認年月日：20XX 年 XX 月 XX 日, CTD2.7.2.2) [RIO-048]
10) Donovan A, et al. : Physiology. 2006 ; 21 : 115-123 [RIO-008]
11) 社内資料：GBA4-1 試験（RIO 承認年月日：2014 年 1 月 17 日, CTD2.7.6.5) [RIO-009]
12) 社内資料：GBA4-6 試験（RIO 承認年月日：2014 年 1 月 17 日, CTD2.7.6.7) [RIO-010]
13) 社内資料：GBA4-3 試験（RIO 承認年月日：2014 年 1 月 17 日, CTD2.7.6.8) [RIO-011]
14) 社内資料：GBA4-4 試験（RIO 承認年月日：2014 年 1 月 17 日, CTD2.7.6.9) [RIO-012]
15) 社内資料：GBA4-7 試験（RIO 承認年月日：2014 年 1 月 17 日, CTD2.7.6.10) [RIO-013]
16) 社内資料：GBB4-1 試験（RIO 承認年月日：20XX 年 XX 月 XX 日, CTD2.7.6.10) [RIO-049]
17) 社内資料：GBB4-2 試験（RIO 承認年月日：20XX 年 XX 月 XX 日, CTD2.7.6.11) [RIO-050]
18) Iida A, et al. : Am J Nephrol. 2013 ; 37 : 346-358 [RIO-014]
19) 社内資料：薬理試験（RIO 承認年月日：20XX 年 XX 月 XX 日, CTD2.4.2.1) [RIO-051]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL　0120-316-834
FAX　03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社　医薬事業部　医薬情報部
〒103-0023　東京都中央区日本橋本町 3-4-1

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.2 販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

リオナ錠250mg
－鉄欠乏性貧血－

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.9　一般的名称に係る文書

日本たばこ産業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 JAN 3
1.9.2 INN 3
1.9.3 添付資料 3

1.9 一般的名称に係る文書

JTT-751 の医薬品一般的名称（JAN）は，「医薬品の一般的名称について（平成 23 年 7 月 29 日付　薬食審査発 0729 第 3 号）」により通知された。

1.9.1 JAN

（日本名）：クエン酸第二鉄水和物

（英　名）：Ferric Citrate Hydrate

（化学名）：［英　名］Iron(III) citrate hydrate

［日本名］クエン酸鉄（III）水和物

1.9.2 INN

該当せず

1.9.3 添付資料

(1) 医薬品の一般的名称について（平成 23 年 7 月 29 日　薬食審査発 0729 第 3 号）

薬食審査発 0729 第 3 号
平 成 23 年 7 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

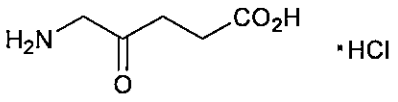
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

別表１　INNとの整合性が図られる可能性のあるもの
（平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

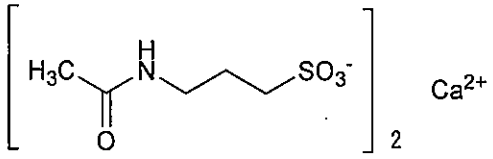
登録番号：　　**22-3-A4**
JAN（日本名）：アミノレブリン酸塩酸塩
JAN（英　名）：Aminolevulinic Acid Hydrochloride



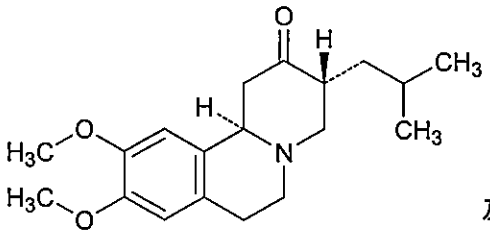
登録番号：　　**22-4-A 2**
JAN（日本名）：クエン酸第二鉄水和物
JAN（英　名）：Ferric Citrate Hydrate

別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号：　　**22-3-B4**
JAN（日本名）：アカンプロサートカルシウム
JAN（英　名）：Acamprosate Calcium



登録番号：　　**22-3-B5**
JAN（日本名）：テトラベナジン
JAN（英　名）：Tetrabenazine

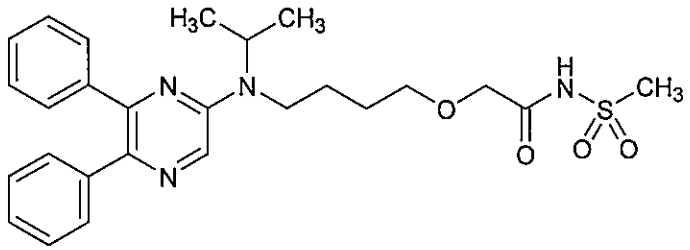


及び鏡像異性体

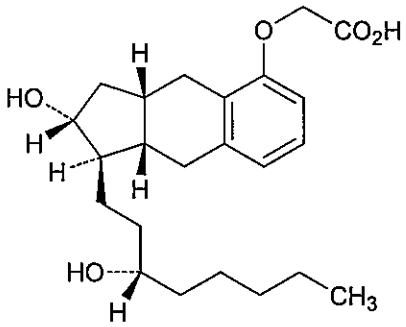
登録番号：　　**22-3-B11**
JAN（日本名）：エルパモチド
JAN（英　名）：Elpamotide

登録番号：　　**22-3-B12**
JAN（日本名）：ペギネサチド酢酸塩
JAN（英　名）：Peginesatide Acetate

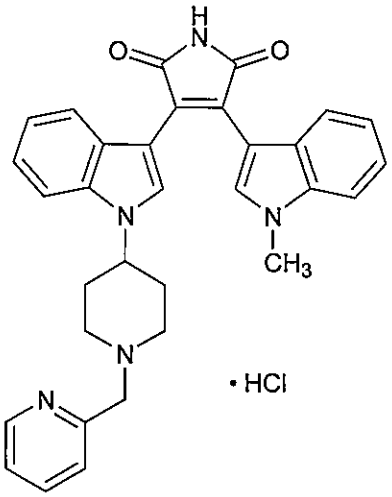
登録番号：　　**22-4-B1**
JAN（日本名）：セレキシパグ
JAN（英　名）：Selexipag



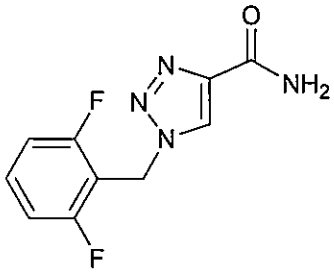
登録番号：　　**22-4-B5**
JAN（日本名）：トレプロスチニル
JAN（英　名）：Treprostinil



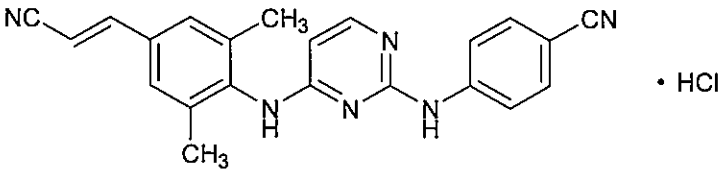
登録番号：　　**22-4-B7**
JAN（日本名）：エンザスタウリン塩酸塩
JAN（英　名）：Enzastaurin Hydrochloride



登録番号：　　**22-4-B9**
JAN（日本名）：ルフィナミド
JAN（英　名）：Rufinamide



登録番号：　　**22-4-B10**
JAN（日本名）：リルピビリン塩酸塩
JAN（英　名）：Rilpivirine Hydrochloride



リオナ錠250mg
－鉄欠乏性貧血－

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>Iron(III) citrate hydrate
（別名：クエン酸第二鉄水和物）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式・
化学式</td><td>$C_6H_8O_7 \cdot x Fe \cdot y H_2O$</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>慢性腎臓病患者における高リン血症の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td>製剤：リオナ錠 250mg（1 錠中，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）</td></tr>
<tr><td>毒 性</td><td>単回投与毒性
最大耐用量で反復投与毒性試験を実施したため，単回投与毒性試験は実施していない。概略の致死量は，ラットで 3500 mg/kg，イヌで 2800 mg/kg を上回ると考えられる。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/day)</th><th>無毒性量
(mg/kg/day)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット
(雄雌)</td><td>13 週</td><td>経口
(混餌投与)</td><td>0, 500, 1400, 2800</td><td>2800</td><td>毒性所見なし
・鉄吸収に基づく鉄関連検査値(フェリチン，血清鉄，TIBC，UIBC 及び TSAT）の変化 (2800 mg/kg)
・同血液学的検査値の変化（2800 mg/kg)
・同各種組織への鉄沈着：
盲腸及び結腸（500 mg/kg 以上），
脾臓（500 mg/kg 以上），
肝臓(雌:1400 mg/kg以上, 雄:2800 mg/kg)，
腎臓（雄：1400 mg/kg 以上），
腸間膜リンパ節（雄：2800 mg/kg)
・消化管粘膜に対する局所刺激性に関連した病理組織学的変化（500 mg/kg 以上）</td></tr>
<tr><td></td><td>32 週</td><td>経口
(混餌投与)</td><td>0, 500, 1000/1400*, 2000/2800**

*,**:6 週まで 1000 mg/kg, 2000 mg/kg, 7 週以降 1400 mg/kg, 2800 mg/kg を投与</td><td>2000/2800</td><td>毒性所見なし
・鉄吸収に基づく鉄関連検査値の変化 (500 mg/kg 以上)
・同血液学的検査値の変化（500 mg/kg 以上)
・同各種組織への鉄沈着：
消化管（主に結腸 500 mg/kg 以上），
脾臓（500 mg/kg 以上），
肝臓（500 mg/kg 以上），
腎臓（500 mg/kg 以上）
腸間膜リンパ節，縦隔リンパ節
（500 mg/kg 以上）
・消化管粘膜に対する局所刺激性に関連した病理組織学的変化（500 mg/kg 以上）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	イヌ（雄雌）	16 週	経口（混餌投与）	0, 500, 1200, 2800	1200	2800 mg/kg 群： ・死亡・切迫殺例なし（～2800 mg/kg） ・水様便，体重減少 ・血清フェリチン及び血清鉄濃度上昇，UIBC 低下 ・AST，ALT 及び ALP 活性上昇，総蛋白，アルブミン及び総コレステロール濃度低下 ・消化管 - 粘膜下組織における褐色色素の沈着と結合組織の好塩基性変化（鉄沈着） ・食道，胃及び大腸 - 粘膜組織の糜爛及び炎症性変化 ・肝臓 - 重量増加，集簇マクロファージ褐色色素沈着（鉄沈着），慢性炎症巣，細胆管の増生 ・腹水，膵臓の浮腫 1200 mg/kg 群： ・水様便 ・血清フェリチン濃度上昇（軽度） ・消化管（小腸，大腸） - 粘膜下組織における褐色色素の沈着と結合組織の好塩基性変化（鉄沈着），雄 1 例の大腸粘膜組織にごく軽度炎症性変化 ・肝臓 - 重量増加，集簇マクロファージ褐色色素沈着（鉄沈着），慢性炎症巣，細胆管の増生（いずれも低率，軽度所見） 500 mg/kg 群： ・肝臓 - 集簇マクロファージ褐色色素沈着（鉄沈着），慢性炎症巣，細胆管の増生（いずれも低率，ごく軽度所見）
		42 週	経口（混餌投与）	0, 400, 1000, 2000	400	400 mg/kg 以上：軟便／水様便等の消化器症状 1000 mg/kg 以上：鉄吸収に伴う臨床検査値及び組織変化（鉄沈着），肝臓の病理組織学的変化及び肝関連臨床検査値の変動 2000 mg/kg 群：鉄の過剰蓄積に連続した肝障害発現による全身状態の悪化（切迫殺；雄 1 例）

副作用

主要な国内臨床試験における副作用発現率
副作用発現例数（204 例）／臨床例数（801 例）（25.5%）
臨床検査値の副作用発現例数（47 例）／臨床例数（801 例）（5.9%）

副作用の種類	例数	発現率（%）	臨床検査値の副作用	例数	発現率（%）
下痢	81	10.1	血清フェリチン増加	22	2.7
便秘	26	3.2	ヘモグロビン増加	10	1.2
腹部不快感	20	2.5	血中アルミニウム増加	5	0.6
血清フェリチン増加	22	2.7	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0.5
腹部膨満	10	1.2	ヘマトクリット増加	4	0.5
ヘモグロビン増加	10	1.2			

会　社	日本たばこ産業株式会社　原体：輸入，製剤：製造

（変更）

化学名・別名	
構造式・化学式	
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
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒 性	
副作用	主要な国内臨床試験（慢性腎臓病患者における高リン血症の改善　第 II 相臨床試験：GBA2-1 試験　第 III 相臨床試験：GBA4-1 試験，GBA4-3 試験，GBA4-4 試験，GBA4-5 試験，GBA4-6 試験及び GBA4-7 試験）（鉄欠乏性貧血　第 II 相臨床試験：GBB2-1 試験　第 III 相臨床試験：GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験）における副作用発現率注1) 副作用発現例数（334 例）／臨床例数（1266 例）（26.4%） 臨床検査値の副作用発現例数（52 例）／臨床例数（1266 例）（4.1%）
会 社	

副作用の種類	例数	発現率（%）	臨床検査値の副作用	例数	発現率（%）
下痢	157	12.4	血清フェリチン増加	22	1.7
悪心	52	4.1	ヘモグロビン増加	12	0.9
便秘	42	3.3	血中アルミニウム増加	5	0.4
腹部不快感	21	1.7	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	0.4
嘔吐	13	1.0	ヘマトクリット増加	4	0.3

注 1）GBB2-1 試験は 500 mg 群及び 1000 mg 群のデータのみ集計した

下線部：変更（追記）箇所

リオナ錠250mg
－鉄欠乏性貧血－

第1部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.12　添付資料一覧

日本たばこ産業株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
3.1　第3部（モジュール3）目次					
3.1	該当資料なし				
3.2　データ又は報告書					
3.2.S　原薬					
3.2.S	該当資料なし				
3.2.P　製剤					
3.2.P	該当資料なし				
3.2.A　その他					
3.2.A	該当資料なし				
3.2.R　各極の要求資料					
3.2.R	該当資料なし				
3.3　参考文献					
3.3	該当資料なし				

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別
4.1　第4部（モジュール4）目次					
4.1	該当資料なし				
4.2　試験報告書					
4.2.1　薬理試験					
4.2.1	該当資料なし				
4.2.2　薬物動態試験					
4.2.2	該当資料なし				
4.2.3　毒性試験					
4.2.3	該当資料なし				

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3 参考文献				
4.3-1	A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders	Yiannikourides A, et al.	Medicines 2019. 6(85)	参考
4.3-2	Intestinal absorption of ^{59}Fe from neutron-activated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)-hydroxide-polymaltose complexes in man	Heinrich HC	Arzneimittelforschung. 1987; 37: 105-7	参考
4.3-3	Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves	Dietzfelbinger H	Arzneimittelforschung. 1987; 37: 107-12.	参考
4.3-4	On the absorption of divalent and trivalent iron in living rats	Schäfer S, et al.	Arzneimittelforschung. 1984; 34(11): 1570-4	参考
4.3-5	Absorption of ferrous and ferric radioactive iron by human subjects and by dogs	Moore CV, et al.	J Clin Invest. 1944; 23(5): 755-67	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.1　第5部（モジュール5）目次						
5.1	該当資料なし					
5.2　全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	評価	－
5.3　臨床試験報告書						
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1	該当資料なし					
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2	該当資料なし					
5.3.1.3　*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3	該当資料なし					
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4	該当資料なし					

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1	該当資料なし					
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2	該当資料なし					
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3	該当資料なし					
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1	該当資料なし					
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2	該当資料なし					
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3	該当資料なし					

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4-1	JTT-751 臨床薬理試験 －鉄欠乏性貧血患者を対象とした食事の影響に関する検討－[GBX5-2]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (国内)	国内	評価	有
5.3.3.4-2	Drug-Drug Interaction Study of KRX-0502 (Ferric Citrate) With Ciprofloxacin [KRX-0502-101]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4-3	Drug-Drug Interaction Study of KRX-0502 (Ferric Citrate) With Digoxin [KRX-0502-102]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4-4	Drug-Drug Interaction Study of KRX-0502 (Ferric Citrate) With Glimepiride [KRX-0502-103]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4-5	Drug-Drug Interaction Study of KRX-0502 (Ferric Citrate) With Losartan [KRX-0502-104]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4-6	Drug-Drug Interaction Study of KRX-0502 (Ferric Citrate) With Diltiazem [KRX-0502-105]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	無
5.3.3.4-7	Drug-Drug Interaction Study of KRX-0502 (Ferric Citrate) With Clopidogrel [KRX-0502-106]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5	該当資料なし					
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1	該当資料なし					
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2	該当資料なし					

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	JTT-751 用量反応試験 －鉄欠乏性貧血患者を対象とした用量反応性の検討－[GBB2-1]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他15施設 (国内)	国内	評価	有
5.3.5.1-2	JTT-751 比較試験 －鉄欠乏性貧血患者を対象としたJTT-751のクエン酸第一鉄ナトリウムとの比較試験－[GBB4-1]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～2019年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他49施設 (国内)	国内	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	JTT-751 一般臨床試験 －鉄欠乏性貧血患者を対象とした鉄補充効果の検討－[GBB4-2]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他30施設 (国内)	国内	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3	該当資料なし					
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	A Phase 2 Study of KRX-0502 (ferric citrate) in Managing Serum Phosphorus and Iron Deficiency in Anemic Subjects with Stage III to V Chronic Kidney Disease Not on Dialysis [KRX-0502-204]	2012年11月16日 ～2013年10月29日	[redacted] 他26施設 (米国)	海外	参考	無
5.3.5.4-2	A Phase 2 Pilot Study of KRX-0502 (Ferric Citrate Coordination Complex) in Treating Iron Deficiency Anaemia in Patients with Stage 3-5 Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) [KRX-0502-207]	2014年5月5日 ～2014年8月31日	[redacted] 他2施設 (イスラエル)	海外	参考	無
5.3.5.4-3	A Phase 3 Study of KRX-0502 (ferric citrate) for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Adult Subjects with Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease [KRX-0502-306]	2014年10月3日 ～2016年1月15日	[redacted] 他31施設 (米国)	海外	参考	無
5.3.5.4-4	A Long-term Safety Extension Trial of KRX-0502 (Ferric Citrate) in Patients With End-Stage Renal Disease (ESRD) on Dialysis [KRX-0502-307]	2012年8月14日 ～2014年6月4日	[redacted] 他38施設 (米国)	海外	参考	無

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	第9回新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	2019年9月23日 ～2020年9月22日	－	国内	参考	－
5.3.6-2	定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）第9版	2019年9月24日 ～2020年9月23日	－	国内・海外	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 症例一覧表						
5.3.7.1	該当資料なし					
5.3.7.2 副作用一覧表						
5.3.7.2-1	副作用一覧表	－	－	－	評価	－
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	評価	－
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表						
5.3.7.4-1	臨床検査異常値一覧表	－	－	－	評価	－
5.3.7.5 臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5	該当資料なし					

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4 参考文献				
5.4-1	New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B_{12}, and iron	Koury MJ, et al.	Annu Rev Nutr. 2004; 24: 105-31	参考
5.4-2	The fate of iron in the organism and its regulatory pathways	Mladenka P, et al.	Acta Medica (Hradec Kralove). 2005; 48: 127-35	参考
5.4-3	鉄剤の適正使用による貧血治療指針	日本鉄バイオサイエンス学会	2015; 改訂［第3版］	参考
5.4-4	Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control	World Health Organization	A guide for programme managers. 2001	参考
5.4-5	鉄欠乏性貧血の検査と診断	塩崎宏子ほか	日本内科学会雑誌. 2010; 99(6): 1213-9	参考
5.4-6	平成29年国民健康・栄養調査報告	厚生労働省	平成30年12月	参考
5.4-7	専門医のための薬物療法Q&A血液	小松則夫ほか	中外医学社. 2011 Nov; 改訂2版: 2-6	参考
5.4-8	貧血（鉄欠乏性貧血，悪性貧血など）	生田克哉ほか	診断と治療. 2012; 100 Suppl: 410-5	参考
5.4-9	鉄剤の適正使用による貧血治療指針	日本鉄バイオサイエンス学会	2009; 改訂［第2版］	参考
5.4-10	鉄代謝と鉄欠乏性貧血－最近の知見－	張替秀郎	日本内科学会雑誌. 2015; 104(7): 1383-8	参考
5.4-11	フェジン静注40mg 添付文書	日医工株式会社	第3版	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-12	フェインジェクト静注500mg 添付文書	ゼリア新薬工業株式会社	第1版	参考
5.4-13	鉄剤不耐容・不応性の鉄欠乏性貧血	矢野尊啓	臨床雑誌内科. 2013; 112(2): 257-61	参考
5.4-14	鉄欠乏性貧血の治療指針	岡田定	日本内科学会雑誌. 2010; 99(6): 1220-5	参考
5.4-15	Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia	Gereklioglu C, et al.	Pak J Med Sci. 2016; 32(3): 604-7	参考
5.4-16	がん化学療法に伴う摂食障害（悪心嘔吐,味覚異常など）の対策	小林由佳ほか	静脈経腸栄養. 2013; 28(2): 627-34	参考
5.4-17	貧血の定義・分類	猪口孝一	日本臨牀. 2017; 75 Suppl 1: 13-8	参考
5.4-18	鉄欠乏性貧血についての患者定量調査報告書	株式会社インテージヘルスケア	2019年10月18日	参考
5.4-19	鉄欠乏性貧血についての医師定量調査報告書	株式会社インテージヘルスケア	2019年10月18日	参考
5.4-20	鉄剤（経口・静注）の種類・特徴・開始時期と投与期間	岡田定	日本臨牀. 2017; 75 Suppl 1: 97-100	参考
5.4-21	がん化学療法・分子標的治療における栄養障害－消化管毒性を中心に－	細見誠ほか	静脈経腸栄養. 2011; 26(5): 1233-9	参考
5.4-22	嘔吐機構とセロトニン	南勝ほか	日本薬理学雑誌. 1996; 108(5): 233-42	参考
5.4-23	鉄と発癌	大竹孝明ほか	日本内科学会雑誌. 2010; 99(6): 1277-81	参考
5.4-24	Ferrous sulfate, but not iron polymaltose complex, aggravates local and systemic inflammation and oxidative stress in dextran sodium sulfate-induced colitis in rats	Toblli JE, et al.	Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 2585-97	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-25	血液製剤の使用指針	厚生労働省医薬・生活衛生局	平成29年3月	参考
5.4-26	2015年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」	社団法人日本透析医学会	日本透析医学会雑誌. 2016; 49(2): 89-158	参考
5.4-27	クイックオート ネオ Fe 添付文書	株式会社シノテスト	第5版	参考