リオナ錠 250mg
－鉄欠乏性貧血－

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.4 非臨床試験の概括評価

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3
2.4. 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概要 4
2.4.1.1 JTT-751 について 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理試験 4
2.4.2.3 安全性薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 5
2.4.6 参考文献 6

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

2.4. 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概要

2.4.1.1 JTT-751 について

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・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，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 CTD2.5.5.10.2.2 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）。

以上，本剤は鉄補充により貧血改善効果を有し，かつ既存の 2 価鉄製剤が有する悪心及び嘔吐の副作用が軽減され，服薬アドヒアランスの向上に寄与する新規の鉄欠乏性貧血治療薬になりうると考え，その開発に着手した。今回の承認申請にあたって，効力を裏付ける非臨床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。また，薬物動態の吸収に関する資料について，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，新たな非臨床試験は実施しなかった。これらを除く薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験については，初回承認申請時に提出した資料で評価可能であると判断し，新たな資料は提出しない。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

本剤の効力を裏付ける試験は実施していない。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する。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[1-3]。

2.4.2.2 副次的薬理試験

本申請にあたり，新たに実施した副次的薬理試験はない。

2.4.2.3 安全性薬理試験

本剤の安全性は確立しており，鉄欠乏性貧血治療薬としての臨床推奨用量が高リン血症治療薬としての承認用量未満であることから，本申請にあたり，新たな安全性薬理試験は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

本申請にあたり，新たに実施した非臨床薬物動態試験はない。なお，実験動物（ラット及びイヌ）では，ヒトに比べて消化管内で 3 価鉄を 2 価鉄に還元する活性が高いことが知られている。実験動物とヒトとの消化管内の鉄還元環境の違いを考慮すると，3 価鉄化合物である本剤を実験動物に経口投与したデータはヒトへの外挿性に乏しいと考えられる[3-6]。このことから，本剤を実験動物に経口投与した際の試験結果を薬物動態試験の吸収に関する非臨床試験の項に記載する意義は低いと考え，薬物動態試験の吸収に関する非臨床試験資料については「該当資料なし」とした。

2.4.4 毒性試験

本剤の安全性は確立しており，鉄欠乏性貧血治療薬としての臨床推奨用量が高リン血症治療薬としての承認用量未満であることから，本申請にあたり，新たな毒性試験は実施していない。

2.4.5 総括及び結論

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する。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。

2.4.6 参考文献

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

2. 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)

3. 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)

4. 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)

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

6. 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)