

## 再審査報告書

令和 5 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リオナ錠 250 mg
有 効 成 分 名	クエン酸第二鉄水和物
申 請 者 名	日本たばこ産業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① <u>慢性腎臓病患者における高リン血症の改善</u> ② 鉄欠乏性貧血
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① <u>慢性腎臓病患者における高リン血症の改善</u> <u>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。</u> ② 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。
承 認 年 月 日	① <u>平成 26 年 1 月 17 日</u> ② 令和 3 年 3 月 23 日
再 審 査 期 間	① <u>8 年</u> ② 4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	*令和 3 年 3 月 23 日（効能追加）の承認時に承認条件とされた。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リオナ錠 250 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	・鉄過剰症（慢性腎臓病における高リン血症の患者）	・妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での長期投与における有効性		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（慢性腎臓病における高リン血症患者に対する長期投与）</li> <li>・特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（慢性腎臓病における高リン血症患者に対する長期投与）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（リオナ錠 250 mg を適正にご使用いただくために）の作成と提供</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下で、1年以上の長期投与における安全性（特に鉄蓄積）及び有効性を確認する。
安全性検討事項	鉄過剰症
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液透析患者（HD）、腹膜透析患者（PD）、保存期慢性腎臓病患者（ND）
実施期間	平成27年1月から令和2年4月
目標症例数	血液透析患者1,000例、腹膜透析患者100例、保存期慢性腎臓病患者500例
観察期間	本剤の投与開始日より1年以上を観察期間とした。なお、本剤による治療を継続している場合、観察期間は最長2年までとした。
実施施設数	573施設
収集症例数	2,735例
安全性解析対象症例数	2,723例（HD：1,567例、PD：209例、ND：924例、その他：23例）
有効性解析対象症例数	2,367例（HD：1,378例、PD：183例、ND：783例、その他：23例）
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材「リオナ錠 250mg を適正にご使用いただくために」の作成と提供	
目的	医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
安全性検討事項	鉄過剰症（慢性腎臓病における高リン血症の患者）
具体的な方法	本剤納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼している。
実施期間	平成 26 年 5 月より継続中
備考	

### 4. 安全性

本剤の安全性について、再審査申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査における副作用発現割合は 19.5%（532/2,723 例）であり、承認時までの臨床試験<sup>1)</sup>における副作用発現割合 25.5%（204/801 例）を上回らなかった。また、観察期間 1 年以上の対象症例別の副作用等発現割合は、PD 患者 20.9%（23/110 例）、ND 患者 8.3%（32/386 例）、HD 患者 13.0%（128/986 例）及びその他（併用等）<sup>2)</sup> 20.0%（4/20 例）であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な潜在的リスクである鉄過剰症に関連する副作用について、特定使用成績調査における発現状況は、表 5 のとおりであった。鉄過剰症関連の副作用として、血清フェリチン増加 97 例（3.6%）、高フェリチン血症 26 例（1.0%）及び鉄過剰 2 例（0.1%）が認められた。このうち重篤とされたものは、血清フェリチン増加 4 例（転帰：回復 1 例、未回復 3 例）であった。鉄過剰症関連の副作用は、3 カ月以内までの発現割合は低く、3 カ月を超える本剤投与継続に伴い、増加する傾向がみられた（1 カ月以内：2 例、1 カ月超から 3 カ月以内：9 例、3 カ月超から 6 カ月以内：30 例、6 カ月超から 12 カ月以内：50 例、12 カ月超：34 例）。鉄過剰症については、本剤の添付文書に記載し、注意喚起しているため、新たな安全対策は必要ないと考えた。今後も継続して同様の情報収集に努めていくこととする。

表 5 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	2,723	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な潜在的リスク		
鉄過剰症 <sup>※1</sup>	4 (0.1)	121 (4.4)

MedDRA/J ver.23.0

※1 MedDRA/JPT：血清フェリチン増加、ヘモクロマトーシス、ヘモクロマトーシス形質、ヘモジデリン沈着症、遺伝性ヘモクロマトーシス、肝鉄症、高フェリチン血症、鉄過剰、脳ヘモジデリン沈着、脳表ヘモジデリン沈着症、肺血鉄症、心鉄過剰

#### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用報告は、未知<sup>3)</sup>・重

<sup>1)</sup> 国内第Ⅱ相臨床試験：GBA2-1 JTT-751、国内第Ⅲ相臨床試験：GBA4-1 JTT-751、GBA4-3 JTT-751、GBA4-4 JTT-751、GBA4-5 JTT-751、GBA4-6 JTT-751 及び GBA4-7 JTT-751

<sup>2)</sup> 対象症例について、調査期間中に血液透析と腹膜透析を併用した場合等、使用理由が複数の場合等を「その他」とした。

<sup>3)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

篤 84 例 106 件、既知<sup>4)</sup>・重篤 32 例 35 件、未知・非重篤 310 例 392 件であり、感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用に関する症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 394 例 504 件<sup>5)</sup>であり、主な副作用<sup>6)</sup>は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	394	504	84	106	315	398
神経系障害	25	27	13	14	12	13
脳出血	3	3	3	3	0	0
脳梗塞	3	3	3	3	0	0
心臓障害	15	16	12	13	3	3
急性心筋梗塞	3	3	3	3	0	0
うっ血性心不全	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	147	164	9	11	138	153
変色便	64	64	0	0	64	64
変色歯	17	17	0	0	17	17
舌変色	15	15	0	0	15	15
口腔粘膜変色	11	11	0	0	11	11
皮膚および皮下組織障害	40	46	2	2	38	44
薬疹	11	11	1	1	10	10
腎および尿路障害	12	12	9	9	3	3
腎機能障害	5	5	4	4	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	34	34	8	8	26	26
死亡	4	4	4	4	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10	12	8	8	2	4
シャント閉塞	5	5	5	5	0	0

MedDRA/J version 24.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、再審査申請者は以下のように説明した。

### 5.1 全般改善度

有効性の評価は、調査担当医師が、全般改善度を「有効である」、「やや有効である」、「あまり有効でない」、「有効でない」、「判定不能」の 5 段階で評価し、「有効である」及び「やや有効である」を有効例、「あまり有効でない」及び「有効でない」を無効例として集計し、有効割合 (%) を算出した。

本調査の各対象患者の全般改善度による有効割合 (%) は表 7 のとおりであり、本剤により改善がみられた。

<sup>4)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>5)</sup> 今回の再審査対象に含まれない「鉄欠乏性貧血」を使用理由にした症例報告を含む。

<sup>6)</sup> 総数で 10 件以上、あるいは重篤 3 件以上の発現がみられた副作用をまとめた。

表7 全般改善度による有効割合

対象	調査症例数	全般改善度別の症例数					有効例数	無効例数	有効割合 (%)
		有効である	やや有効である	あまり有効でない	有効でない	判定不能			
全体	2,367	1,083	953	256	75	0	2,036	331	86.0
HD患者	1,478	739	565	137	37	0	1,304	174	88.2
PD患者	163	64	66	24	9	0	130	33	79.8
ND患者	440	180	193	50	17	0	373	67	84.8
その他*	286	100	129	45	12	0	229	57	80.1

\*対象症例について、調査期間中に血液透析と腹膜透析を併用した場合等、使用理由が複数の場合等を「その他」とした。

## 5.2 臨床検査値の変化量

本調査における有効性に関する臨床検査値（血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度、血清Ca・P積、血清 intact-PTH濃度）の推移は表8のとおりであった。

血清リン濃度、血清Ca・P積及び血清 intact-PTH濃度は本剤投与により減少し、改善がみられた。補正血清カルシウム濃度はわずかな上昇傾向がみられたが、一般社団法人日本透析医学会編集「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン2012」で推奨されている補正血清カルシウムの管理目標値（8.4～10.0mg/dL）内での推移であり、臨床的に意義のある変動ではないと考えた。

承認時と同様な結果が得られ、本剤の添付文書にはこれらの臨床検査値について、定期的に測定することを記載し、注意喚起しているため、新たな対応は必要ないと考えた。

表8 有効性に関する臨床検査値の推移

測定時期	血清リン測定値 mg/dL 平均値±SD	補正血清カルシウム濃度 mg/dL 平均値±SD	血清Ca・P積 (mg/dL) <sup>2</sup> 平均値±SD	血清 intact-PTH濃度 pg/mL 中央値 (Q1-Q3*)
投与開始時の測定値	6.14±1.41	9.04±0.78	55.36±13.36	180.0 (108.0-293.0)
投与12週後	5.32±1.39	9.11±0.75	48.25±12.82	158.5 (93.5-256.5)
投与24週後	5.16±1.34	9.09±0.71	46.71±12.03	157.0 (92.0-257.0)
投与36週後	5.24±1.37	9.07±0.73	47.45±12.57	159.0 (92.0-248.0)
投与52週後	5.21±1.30	9.11±0.73	47.44±12.20	148.0 (92.0-233.0)
投与104週後	5.25±1.29	9.10±0.70	47.69±11.87	150.0 (89.0-220.0)

\*Q1: 第1四分位点、Q3: 第3四分位点

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告及び研究報告はなかった。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上