

再審査報告書

令和 8 年 4 月 30 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	塩野義製薬株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①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。 ②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平成 26 年 1 月 17 日 ②令和 3 年 3 月 23 日（効能・効果、用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	①8 年 ②4 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	※再審査申請後の令和 7 年 12 月 1 日に日本たばこ産業株式会社より医薬品製造販売承認が承継された。

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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性検討事項及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満た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		
・該当なし		

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"> ・特定使用成績調査（慢性腎臓病における高リン血症患者に対する長期投与）※ ・特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（慢性腎臓病における高リン血症患者に対する長期投与）※ 	<ul style="list-style-type: none"> ・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※

下線部：今回の再審査対象

※「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に係る再審査終了（再審査結果通知日：令和 5 年 6 月 28 日）に伴い、医薬品リスク管理計画書から削除された（令和 5 年 7 月 10 日）。

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

特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）	
目的	本剤の使用実態下における妊婦への投与状況及び胎児への影響を含めた安全性を確認する。
安全性検討事項	妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与する鉄欠乏性貧血患者のうち、妊娠中に本剤を投与開始し、同意を取得できた患者
実施期間	令和 3 年 10 月から令和 6 年 9 月
目標症例数	100 例
観察期間	<p>妊娠中に本剤を投与開始した日から以下のいずれかに該当する日までを観察期間とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠終了まで投与継続の場合：妊娠終了日まで ・妊娠終了前に投与終了の場合：本剤の投与を終了した日まで <p>追跡調査 分娩・出生児の状況に関する追跡調査への協力が可能とされた症例に対して、追跡調査を実施した。なお、有害事象については出産日から 7 日以内（出産日を 0 日）に胎児・出生児に発現したものを収集対象とした。</p>
実施施設数	35 施設
収集症例数	151 例

安全性解析対象症例数	149 例（妊婦）、129 例（出生児）
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項とされた本剤の重要な不足情報である「妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）」に関して、特定使用成績調査（以下、「本調査」）の安全性解析対象（妊婦）における副作用発現割合は 4.7%（7/149 例）であり、発現した副作用は表 4 のとおりであった。本調査で認められた重篤な副作用は胎児死亡の 1 例（0.7%）であった¹⁾。また、追跡調査が可能であった安全性解析対象症例（出生児）129 例において、副作用の発現は認められなかった。承認時の臨床試験²⁾における副作用発現割合は 28.0%（130/465 例）であった。妊婦及び出生児を安全性解析対象とした本調査と承認時の臨床試験では患者背景等が異なることに留意する必要があるが、本調査における副作用発現割合は承認時の臨床試験における副作用発現割合と比べて高くなく、胎児死亡以外には発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表 4 特定使用成績調査（妊婦）における副作用（基本語別）

副作用	発現症例数（発現割合（%））
胃腸障害	6（4.0）
上腹部痛	1（0.7）
便秘	3（2.0）
下痢	1（0.7）
悪心	2（1.3）
皮膚および皮下組織障害	1（0.7）
手皮膚炎	1（0.7）
妊娠、産褥および周産期の状態	1（0.7）
胎児死亡	1（0.7）

MedDRA/J version (26.1)

副作用発現に影響を及ぼす要因³⁾について検討した結果、最終観察時のヘモグロビン値が「< 11.0 g/dL」の症例において副作用の発現割合が高い傾向（7.8%、4/51 例）であったが（発現した副作用：悪心、便秘、胎児死亡の各 1 例及び悪心と上腹部痛を認めた 1 例）、副作用の集積状況等

¹⁾ 胎児死亡と本剤との因果関係を特定することは困難と判断され、引き続き同様の事例について情報収集に努めることとされた。

²⁾ JTT-751 第 II 相臨床試験（試験名 GBB2-1、本剤 500 mg 及び 1,000 mg 投与群のみ）、JTT-751 第 III 相臨床試験（試験名 GBB4-1）及び JTT-751 第 III 相臨床試験（試験名 GBB4-2）の併合解析であり、これらの試験では、妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある女性患者を除外基準に設定した。

³⁾ 年齢、妊娠区分、合併症の有無、投与期間、投与開始時及び最終観察時の臨床検査値（血清フェリチン値、ヘモグロビン値）等

から追加の安全対策は不要と考えた。

安全性解析対象（妊婦）における臨床検査値（ヘモグロビン値、血清フェリチン値、赤血球数）の推移については表5のとおりであり、本剤投与開始時より各測定値の増加が認められた。また、各臨床検査値の推移に関連する副作用等は認められず、鉄過剰等の懸念は認められなかった。なお、分娩に関して76.0%（98/129例）は自然分娩であり、出産状況は正常新生児が97.7%（126/129例）であった。

以上から、本剤の安全性については、現時点で新たな懸念事項はなく、特段の対応は不要と判断した。

表5 安全性解析対象（妊婦）における臨床検査値の推移

検査項目		投与開始時（測定値）	最終観察時（測定値）
ヘモグロビン値（g/dL）	症例数	143	122
	平均値±SD	10.3±0.7	11.1±1.2
	中央値（Q1-Q3）※	10.4（9.9-10.7）	11.2（10.6-11.8）
血清フェリチン値（ng/mL）	症例数	40	46
	平均値±SD	14.2±19.1	22.6±32.7
	中央値（Q1-Q3）※	6.8（5.1-12.5）	14.1（8.6-22.0）
赤血球数（×10 ⁴ /μL）	症例数	140	120
	平均値±SD	365.6±35.5	386.5±42.5
	中央値（Q1-Q3）※	361.0（341.5-384.0）	380.0（366.0-414.0）

※ Q1：第1四分位点、Q3：第3四分位点

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用⁴⁾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82例116件（重篤10例16件、非重篤74例100件）、予測できる重篤な副作用は3例4件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数3件以上）は表6のとおりであった。なお、感染症報告はなかった。

いずれの副作用症例報告に関しても、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、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、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（基本語別）

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	82	116	10	16	74	100
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	10	0	0	8	10
呼吸困難	3	4	0	0	3	4
胃腸障害	29	34	1	2	28	32
舌変色	6	6	0	0	6	6
変色便	4	4	0	0	4	4
口腔粘膜変色	4	4	0	0	4	4
変色歯	4	4	0	0	4	4

⁴⁾ 再審査対象の鉄欠乏性貧血の他、適応が不明の症例及び適応外使用の症例への本剤投与症例に発現した副作用も集計対象に加えている。

嚥下障害	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	14	14	0	0	14	14
蕁麻疹	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	5	5	2	2	3	3
着色尿	3	3	0	0	3	3
臨床検査	10	11	1	1	9	10
血中リン増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 27.1

5. 有効性

有効性に関する製造販売後調査等は実施されていない。

6. 措置報告及び研究報告

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は実施していない。

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、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性検討事項及び追加の医薬品監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上