2023 年 8 月改訂（第 13 版）

日本標準商品分類番号 87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

高リン血症治療剤
鉄欠乏性貧血治療剤
クエン酸第二鉄水和物錠

処方箋医薬品注)

リオナ®錠250mg

Riona® Tab.250mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 錠中に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
一般名	和名：クエン酸第二鉄水和物（JAN） 洋名：Ferric Citrate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014 年 1 月 17 日 薬価基準収載年月日：2014 年 4 月 17 日 販売開始年月日：2014 年 5 月 12 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本たばこ産業株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社　お客様相談室 TEL：0120-316-834　FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ https://www.torii.co.jp （医療関係者の皆さま）

本 IF は，2021 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け，IF 記載様式，IF 記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降，IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。

最新版の IF は，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では，2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF 記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると，製薬企業から提供された IF は，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は，PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目 …… 1

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
6. RMP の概要 …… 2

II. 名称に関する項目 …… 3

1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 …… 3

III. 有効成分に関する項目 …… 4

1. 物理化学的性質 …… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 4
3. 有効成分の確認試験法，定量法 …… 4
4. その他 …… 5

IV. 製剤に関する項目 …… 6

1. 剤形 …… 6
2. 製剤の組成 …… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 6
4. 力価 …… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 7
9. 溶出性 …… 8
10. 容器・包装 …… 8
11. 別途提供される資材類 …… 8
12. その他 …… 8

V. 治療に関する項目 …… 9
1. 効能又は効果 …… 9
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 9
3. 用法及び用量 …… 9
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 10
5. 臨床成績 …… 11

VI. 薬効薬理に関する項目 …… 47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 47
2. 薬理作用 …… 47

VII. 薬物動態に関する項目 …… 50
1. 血中濃度の推移 …… 50
2. 薬物速度論的パラメータ …… 51
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 52
4. 吸収 …… 52
5. 分布 …… 52
6. 代謝 …… 53
7. 排泄 …… 53
8. トランスポーターに関する情報 …… 53
9. 透析等による除去率 …… 53
10. 特定の背景を有する患者 …… 53
11. その他 …… 53

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 54
1. 警告内容とその理由 …… 54
2. 禁忌内容とその理由 …… 54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 54
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 60
7. 相互作用 …… 62
8. 副作用 …… 64
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 70
10. 過量投与 …… 70
11. 適用上の注意 …… 71
12. その他の注意 …… 72

IX. 非臨床試験に関する項目 …… 73
1. 薬理試験 …… 73
2. 毒性試験 …… 74

X. 管理的事項に関する項目 …… 77
1. 規制区分 …… 77
2. 有効期間 …… 77
3. 包装状態での貯法 …… 77
4. 取扱い上の注意 …… 77
5. 患者向け資材 …… 77
6. 同一成分・同効薬 …… 77
7. 国際誕生年月日 …… 77
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日 …… 77
9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 77
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 78
11. 再審査期間 …… 78
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 78
13. 各種コード …… 78
14. 保険給付上の注意 …… 78

XI. 文献 …… 79
1. 引用文献 …… 79
2. その他の参考文献 …… 81

XII. 参考資料 …… 82
1. 主な外国での発売状況 …… 82
2. 海外における臨床支援情報 …… 83

XIII. 備考 …… 85
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 85
2. その他の関連資料 …… 87

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リオナ錠 250 mg（以下，リオナ）は，クエン酸第二鉄水和物を有効成分とする薬剤である。リオナは，第二鉄（3 価鉄）のリン酸との結合作用に着目し，消化管内での食事由来のリン酸を鉄と結合させて難溶性の沈殿（リン酸第二鉄）を形成させることで，リンの消化管吸収を抑制する新規のリン吸着薬である。

リオナの有効成分であるクエン酸第二鉄水和物は，食品添加物に使用されるクエン酸第二鉄とは異なる製造法を用いることにより，比表面積が大きく，溶解速度が速いという特性を有している。したがって，リオナの速い溶解速度はリン吸着薬として適した特性と考えられる。

国内では日本たばこ産業株式会社及び鳥居薬品株式会社が Keryx Biopharmaceuticals 社（現 Akebia Therapeutics 社）より導入し，2009 年 2 月より開発を開始した。国内における高リン血症を有する慢性腎臓病（CKD：Chronic Kidney Disease）患者を対象とした臨床試験により，有効性及び安全性が示されたことから，2013 年 1 月に承認申請を行い，2014 年 1 月に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を効能又は効果として承認を取得した。

本剤製造販売開始後，「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」について 2,735 例の特定使用成績調査を実施し，2022 年 4 月に再審査申請を行った。その結果，2023 年 6 月に医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を取得した。

クエン酸第二鉄水和物製剤は，米国において「Auryxia®」の製品名で販売されている。2014 年に透析中の CKD 患者の高リン血症，2017 年に保存期の CKD 患者の鉄欠乏性貧血の治療薬として承認され，同剤の投与による CKD 患者の血清リン濃度の低下，血清ヘモグロビン値の上昇が認められている。

また，クエン酸第二鉄水和物製剤は，台湾において「拿百磷®」の製品名で販売されている。2015 年に透析中の CKD 患者の高リン血症の治療薬として承認され，同剤の投与による CKD 患者の血清リン濃度の低下が認められている。

鉄欠乏性貧血に対する治療法としては，鉄欠乏をきたす原因疾患の治療とともに，不足している鉄の補充（鉄剤の投与）があげられる。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，その服用が困難な場合などに静注鉄剤が適応となる [1)]。しかし既存の経口鉄剤は，副作用として主に消化器症状が認められ，副作用を経験すると患者の服薬アドヒアランスは低下すると報告されている [2,3)]。このような理由により，新規の経口鉄剤として消化器症状の軽減が期待される薬剤の開発が望まれていた。

以上のことから，リオナは鉄補充による貧血の改善効果，また既存の経口鉄剤にみられる消化器症状の軽減が期待されたため，新規の鉄欠乏性貧血治療薬として開発を開始した。鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内臨床試験により，有効性及び安全性が示されたことから，2020 年 5 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い，2021 年 3 月に「鉄欠乏性貧血」の効能又は効果の追加が承認された。

2. 製品の治療学的特性

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

- 透析期及び保存期の慢性腎臓病患者において血清リン濃度の低下効果が認められた（「V. 5. 臨床成績」の項参照）。
- 副作用（臨床検査値異常を含む）は 801 例中 204 例（25.5%）に認められた（承認時）。
  主な副作用は下痢（10.1%），便秘（3.2%），腹部不快感（2.5%），血清フェリチン増加（2.7%）であった（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）。

〈鉄欠乏性貧血〉

- 鉄欠乏性貧血患者において貧血及び鉄欠乏状態の改善効果が認められた（「V. 5. 臨床成績」の項参照）。
- 副作用（臨床検査値異常を含む）は 465 例中 130 例（28.0%）に認められた（承認時）。
  主な副作用は下痢（16.3%），悪心（9.7%），便秘（3.4%）であった（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

・ 水溶性の鉄を含有する製剤である。
比表面積を大きくすることで食品添加物のクエン酸第二鉄より速い溶解速度を実現した製剤である（「III. 4. その他」の項参照）。

・ 主成分は生体内に多く存在する第二鉄（3 価鉄）である（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」（令和 3 年 3 月 23 日 保医発 0323 第 3 号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく，安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リオナ®錠 250 mg

(2) 洋名

Riona® Tab. 250 mg

(3) 名称の由来

リンを（**お**）治す（**な**おす）という意味から Riona

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クエン酸第二鉄水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Ferric Citrate Hydrate（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_6H_8O_7$•*x*Fe•*y*H_2O

分子量：該当せず（クエン酸と第二鉄のモル比 *x* 及びクエン酸と水のモル比 *y* は，共に一定の整数値を採らないため）

5. 化学名（命名法）又は本質

クエン酸鉄（III）水和物

Iron（III）citrate hydrate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発コード：JTT-751

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微褐色～褐色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

各種相対湿度（11～93%），室温（25℃）下で保存した結果，吸湿性が認められた。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

明瞭な融点は示されなかった。

(5) 酸塩基解離定数

中和滴定において，明瞭な当量点は示されなかった。

(6) 分配係数

ほとんど水相（99%以上）に分配された（1-オクタノール／水）。

(7) その他の主な示性値

水溶液（1→1,000）の pH：2.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃・60%RH	アルミニウム袋内 ポリエチレン袋＋ ポリエチレン容器	60 ヵ月	規格内
加速試験		40℃・75%RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶 （開栓）	1 ヵ月	類縁物質の増加及び水分の減少が認められた。
	温度 湿度	60℃・75%RH		1 ヵ月	類縁物質及び水分の増加が認められた。
	光	昼光色蛍光ランプ 4,000 lx	ガラスシャーレ	300 時間 総照度：120 万 lx･hr （総近紫外放射エネルギー： 200 W･h/m^2 以上）	類縁物質の増加が認められた。
			ガラスシャーレ （アルミニウム箔で被覆）		規格内

測定項目：性状，確認試験，類縁物質，水分，定量

3. 有効成分の確認試験法，定量法

＜確認試験法＞

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

日局 定性反応：第二鉄塩，クエン酸塩

＜定量法＞

第二鉄：滴定終点検出法

クエン酸：液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム充填剤：スルホン化ポリスチレン（A），フェノキシエチルシリル化シリカゲル（B）

移動相：0.05 mol/L リン酸

4. その他

食品添加物のクエン酸第二鉄と本品の比較

試験項目	食品添加物のクエン酸第二鉄	本品
比表面積（m^2/g）	0.62	32.4～39.9
溶解性*)		
溶出試験第 1 液（%）〔pH 1.2〕	52	93～102
溶出試験第 2 液（%）〔pH 6.8〕	80	99～103

*）日局一般試験法の溶出試験法の第 2 法（パドル法）に基づき，クエン酸第二鉄の溶解性を毎分 100 回転のパドル回転数にて検討した。値は試験開始 10 分後に溶解した割合を示す。

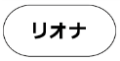
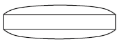
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状・剤形	外形			サイズ		
		上面	下面	側面	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）
リオナ錠 250 mg	白色のフィルムコーティング錠				約 14.9	約 6.9	約 4.6

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

trans-アコニット酸，シュウ酸，オキサル酢酸及びギ酸

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃・60%RH	60 ヵ月	PTP，アルミピロー	規格内
加速試験		40℃・75%RH	6 ヵ月		規格内
苛酷試験	温度	60℃	3 ヵ月	未包装：褐色ガラス瓶（開栓）	3ヵ月で分解生成物の増加が認められたが，1ヵ月までは規格内であった。
				PTP	分解生成物の増加が認められたが，規格内であった。
	温度湿度	40℃・75%RH	3 ヵ月	PTP	3ヵ月で溶出率の低下が認められたが,1ヵ月までは規格内であった。
	光	昼光色蛍光ランプ 2,000 lx	総照度：0，60 万及び 120 万 lx･hr 総近紫外放射エネルギー：200 W･h/m^2 以上	ガラスシャーレ	分解生成物の増加が認められた。
				ガラスシャーレ（アルミニウム箔で被覆）	規格内
				PTP	規格内
				PTP，アルミピロー	規格内

測定項目：性状，確認試験，純度試験（分解生成物），溶出性，定量

＜参考＞　無包装状態での安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃・60%RH	2 週間，1 及び 3 ヵ月	ガラスシャーレ	水分の増加が認められた。
30℃・75%RH			水分の増加が認められた。 3 ヵ月で溶出率の低下が認められた。

測定項目：性状，純度試験（分解生成物），溶出性，水分，定量

＜参考＞　無包装状態での硬度に及ぼす影響

保存条件	保存期間	保存形態	硬度結果*) 平均値（最小－最大）
25℃・60%RH	3 ヵ月	ガラスシャーレ	248 N（233 N－260 N）
30℃・75%RH			223 N（186 N－241 N）

試験方法：錠剤 10 個につき硬度を測定した。繰り返し数は 1 回とした。

*）本試験に供したロットの初期値（平均値）は 252 N であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

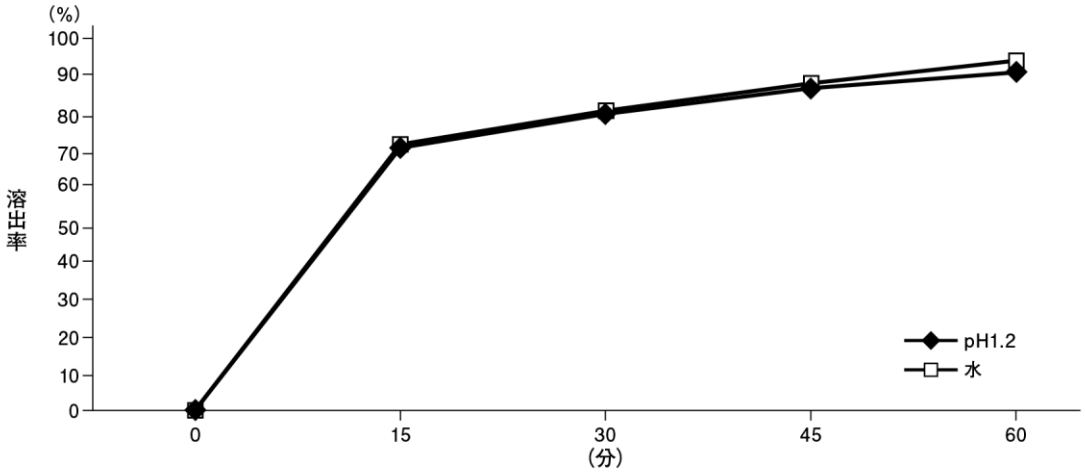
9. 溶出性

方法：日局一般試験法の溶出試験法の第 2 法（パドル法）

回転数 50 rpm

試験液 水，溶出試験第 1 液（pH 1.2）900 mL

結果：80%以上（45 分）



溶出率

溶出試験第 1 液（pH 1.2）及び水において溶出し，15 分後の溶出率は約 70%であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リオナ®錠 250 mg：100 錠（10 錠×10 PTP 包装）

500 錠（10 錠×50 PTP 包装）

1,000 錠（10 錠×100 PTP 包装）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔

アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

粉砕品安定性，簡易懸濁法，自動錠剤分包機での落下耐久性については「XIII. 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報」の項参照。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

〇鉄欠乏性貧血

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

（解説）

本剤は，食事由来のリン酸と消化管内で結合し，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し，血清リン濃度低下作用を示す薬剤である。そのため，毎食直後に服用することにより最大薬効が発揮されると考えられることから，食直後に投与すること。

〈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。

（解説）

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臨床薬理試験[4)]の結果, 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ものの，臨床的に意義のある違いはなく，明らかな食事の影響は認められなかった。鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相臨床試験[5,6)]では，本剤を 1 日 1 回又は 2 回食直後に経口投与することにより，本剤の有効性及び安全性が確認された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

血清リン濃度に基づく本剤の投与量の増減方法については，本剤を 1,500 mg/日から投与開始した後，日本透析医学会発行の「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[7)]」等を参考として，血清リン濃度が管理目標値内に達した際にはその投与量を維持し，管理目標値の上限を上回った場合は投与量を増量，下限を下回った場合には投与量を減量すること。なお，増量を行う場合には，増量幅を 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い，最高用量は 1 日あたりの用量で 6,000 mg までとすること。

本剤の用量調節に際しては，血清リン濃度をコントロールするために十分な透析量の確保やリン制限の食事指導を考慮した上で判断すること。

また，血清リン濃度の管理目標値は，「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[7)]」の最新版等を参考に設定すること。

＜参考＞　本剤の第 III 相臨床試験で規定した血清リン濃度に基づく用量調節基準

対象患者	血清リン濃度に基づく用量調節基準		
	減量	増減なし	増量
血液透析患者[注 1)]	< 3.5 mg/dL	3.5 mg/dL≦　≦6.0 mg/dL	> 6.0 mg/dL
腹膜透析患者[注 2)]	< 3.5 mg/dL	3.5 mg/dL≦　≦5.5 mg/dL	> 5.5 mg/dL
保存期慢性腎臓病患者[注 3)]	< 2.5 mg/dL	2.5 mg/dL≦　≦4.5 mg/dL	> 4.5 mg/dL

注 1）日本透析医学会「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」（2006 年発行）
注 2）KDOQI「clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease」（2003 年発行）
注 3）KDIGO「clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)」（2009 年発行）

〈鉄欠乏性貧血〉

本剤の 500 mg/日と 1,000 mg/日は，国内第 III 相比較試験 [5)]において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，国内第 III 相一般臨床試験 [6)]において十分な鉄補充効果を示した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

（解説）

〈慢性腎臓病における高リン血症の改善〉

本剤の投与開始時あるいは用量変更の際には，その用量における治療効果を確認する必要がある。増量を行う場合は，国内臨床試験で検討された増量幅である 1 日あたりの用量で 1,500 mg までとし，治療効果及び安全性を確認したうえで増量することを注意喚起する必要があると考え，設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■評価資料：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〉

試験区分	試験番号	対象投与例数	試験の概要	有効性	安全性
第 II 相	GBA2-1	血液透析患者 192 例	500 mg 錠の本剤[注1)] 3 用量（1,500 mg/日，3,000 mg/日，6,000 mg/日）を 28 日間投与したときの有効性・安全性を検討する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	○	○
	GBA2-2	血液透析患者 10 例	500 mg 錠の本剤[注1)] を高用量（7,500 mg/日[注2)]）で 14 日間投与したときの安全性を探索的に検討する，非盲検，非対照試験	—	○
第 III 相 比較	GBA4-1	血液透析患者 229 例	本剤[注3)] を適宜増減（1,500～6,000 mg/日）により 12 週間投与したときの有効性･安全性を検討する，無作為化，非盲検，実薬対照（セベラマー塩酸塩）並行群間比較試験	○	○
	GBA4-4	保存期慢性 腎臓病患者 90 例	本剤[注3)] を適宜増減（1,500～6,000 mg/日）により 12 週間投与したときの有効性･安全性を検討する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	○	○
第 III 相 一般	GBA4-3	腹膜透析患者 56 例	本剤[注3)] を適宜増減（1,500～6,000 mg/日）により 12 週間投与したときの有効性･安全性を検討する，非盲検，非対照試験	○	○
第 III 相 長期投与		腹膜透析患者 19 例	12 週間投与を終了後，最長 52 週間継続投与したときの安全性・有効性を検討する非盲検，非対照試験	○	○
	GBA4-5	血液透析患者 235 例	本剤[注3)] を適宜増減（1,500～6,000 mg/日）により 6 ヵ月投与したときの安全性・有効性を検討する，非盲検，非対照試験	○	○
	GBA4-6	血液透析患者 180 例	本剤[注3)] を適宜増減（1,500～6,000 mg/日）により 12 ヵ月投与したときの安全性･有効性を検討する，非盲検，非対照試験	○	○
	GBA4-7	保存期慢性 腎臓病患者 29 例	先行試験（GBA4-4）を終了後，最長 40 週間本剤[注3)] を継続投与したときの安全性・有効性を検討する，非盲検，非対照試験	○	○
BE	GBX5-1	健康成人男性 16 例	本剤（250 mg 錠）[注3)] とクエン酸第二鉄 500 mg 錠[注1)] との薬力学（PD）的同等性と安全性を検討する，単回経口投与，無作為化，クロスオーバー試験	PD	○

BE：生物学的同等性 PD：Pharmacodynamics

注 1）承認された製剤とは異なる製剤を使用

注 2）リオナ錠 250 mg の国内で承認された用法及び用量：〈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。

注 3）1 錠中クエン酸第二鉄を 250 mg（鉄として約 62 mg）含有

〈鉄欠乏性貧血〉

試験区分	試験番号	対象投与例数	試験の概要	有効性	安全性
第 I 相	GBX5-2	鉄欠乏性貧血患者 12 例	本剤 500 mg[注 1)] を空腹時及び食直後に単回経口投与し，鉄吸収に対する食事の影響を，血清鉄を指標に検討する，無作為化，非盲検，クロスオーバー試験	PD	○
第 II 相	GBB2-1	鉄欠乏性貧血患者 146 例	本剤[注 1)] 4 用量（250 mg/日[注 2)]，500 mg/日，1,000 mg/日，1,500 mg/日[注 2)]）を 7 週間投与したときの有効性・安全性を検討する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	○	○
第 III 相 比較	GBB4-1	鉄欠乏性貧血患者 518 例	本剤[注 1)] 2 用量（500 mg/日，1,000 mg/日）を 7 週間投与したときの有効性・安全性を検討する，多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照（クエン酸第一鉄ナトリウム）並行群間比較試験	○	○
第 III 相 一般	GBB4-2	鉄欠乏性貧血患者 73 例	本剤[注 1)] 2 用量（500 mg/日，1,000 mg/日）を最長 24 週間投与したときの有効性・安全性を検討する，多施設共同，無作為化，非盲検，非対照試験	○	○

PD：Pharmacodynamics

注 1）1 錠中クエン酸第二鉄を 250 mg（鉄として約 62 mg）含有

注 2）リオナ錠 250 mg の国内で承認された用法及び用量：〈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。

(2) 臨床薬理試験

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

該当資料なし

本剤の薬効であるリン吸着作用は，消化管内で鉄が食物由来のリン酸と結合し，難溶性の沈殿を形成させることにより糞中に排泄されリンの吸収を抑制する。更に鉄の吸収機構や体内に吸収された鉄の挙動は既知であることから，本剤による臨床薬理試験は実施していない。

薬力学的試験

生物学的同等性試験（GBX5-1）[8)]

本剤（250 mg 錠）及び第 II 相臨床試験（GBA2-1 及び GBA2-2）で用いたクエン酸第二鉄 500 mg を含む製剤(500 mg 錠)の薬力学的同等性及び安全性について, 健康成人男性 16 例(本剤先行投与群及び 500 mg 錠先行投与群各 8 例）を対象とし，それぞれ 3,000 mg（本剤 12 錠又は 500 mg 錠 6 錠）を単回経口投与する，無作為化非盲検，投与期 2 期のクロスオーバー試験により検討した。

本剤あるいは 500 mg 錠先行群とも，薬力学的評価項目である投与後の累積尿中リン排泄量（平均値±標準偏差）は両製剤それぞれで 511.98±60.15 mg 及び 507.00±69.74 mg であった。その対数値の平均値の比は 1.01 で, 各製剤投与時の累積尿中リン排泄量の対数値の平均値の差の 90% CI（log(0.96)～log(1.07)）は，薬力学的に同等と判断される log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

また，いずれの投与期においても有害事象は認められなかった。

〈鉄欠乏性貧血〉

鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床薬理試験（GBX5-2）[4)]

鉄欠乏性貧血患者を対象とし，本剤 500 mg を空腹時及び食直後に単回経口投与し，鉄吸収に対する食事の影響について，血清鉄を指標に無作為化，非盲検，投与群 2 群，投与期 2 期のクロスオーバー試験により検討した。

本剤 500 mg を食直後に単回経口投与した際, 本剤の投与による血清鉄濃度の上昇が認められ, 投与 4.000 時間後に C_{max}（250.8±86.9 μg/dL）に達した後，5.270 時間の半減期で低下した。投与 24 時間後の血清鉄濃度は 28.6±11.5 μg/dL であり，ベースライン値（25.5±7.4 μg/dL）付近まで低下した。

空腹時及び食直後のいずれの投与方法においても，本剤の投与による血清鉄濃度の上昇が認められ，空腹時投与に対する食直後投与の幾何最小二乗平均値の比とその 90%CI は，ΔC_{max} では 1.39（90%CI : 1.17～1.64），$\Delta AUC_{0\text{-}24}$ では 1.29（90%CI : 0.96～1.74）であった。ΔC_{max} 及び $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ について，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ものの，臨床的な意義があると考えられる程の違いはなかった。

本試験において有害事象の発現は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

該当資料なし

承認申請用量外で探索的に検討した結果を以下に示す。

高用量試験（GBA2-2）[9)]

【　目　的　】 血液透析患者を対象とし，国内用量反応試験での最大用量（6,000 mg/日）を超える高用量を 14 日間投与したときの安全性及び有効性について検討した。

【試験デザイン】 非盲検，非対照，固定用量

【　対　象　】 同意取得時の満年齢が 20 歳以上で血液透析を受けている慢性腎不全患者

【主な選択基準】
- 観察開始日の 12 週間以上前から安定して週 3 回の血液透析を受けている患者
- 観察開始日の血清リンが 3.5 mg/dL 以上の患者
- 観察開始日の血清 Ca（補正値）が 8.0 mg/dL 以上 11.0 mg/dL 以下の患者
- 高リン血症治療薬の治療を受け，観察開始前 4 週間の投与量が一定である患者

【主な除外基準】
- 消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患を合併している患者
- 胃又は十二指腸切除術の既往のある患者，あるいは観察開始前 3 ヵ月以内に消化管手術を受けた患者
- ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 300 ng/mL かつ TSAT が 50%を上回る患者
- 腎性貧血の治療において輸血療法を受けている患者あるいは観察開始日のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満の患者
- PTx 及び PEIT の施行が必要な患者, 若しくは観察開始前 6 ヵ月以内に PTx, PEIT を施行した患者

【 試 験 方 法 】 被験者 10 例に 1 日あたり 7,500 mg（15 錠/日）の本剤[注)]を 1 日 3 回（1 回あたり 5 錠），毎食直後に経口投与した。

〔投与期間〕 14 日間

注）1 錠中クエン酸第二鉄 500 mg を含有する製剤（500 mg 錠）

【 評 価 項 目 】 ＜安全性＞

有害事象及び副作用

＜有効性＞

- 投与開始日に対する各観察日及び最終観察日の血清リンの変化量
- 投与開始日に対する各観察日及び最終観察日の Ca×P 積，血清 Ca（補正値）の変化量

【 結 果 】

＜安全性＞

安全性解析対象 10 例中 7 例（70.0%）7 件に副作用が認められた。内訳は下痢が 5 例に 5 件，腹部不快感が 2 例に 2 件報告された。いずれも投与終了あるいは中止により回復した。
重篤な副作用，投与中止に至った副作用及び死亡はみられなかった。

＜有効性＞

血清リンの変化量（PPS※）

血清リンは投与 1 週後から低下し，投与開始日に対する血清リンの変化量（平均値±標準偏差，n=7）は，投与 1 週後及び 2 週後でそれぞれ-2.03±0.77 及び-1.79±1.41 mg/dL であった。

Ca×P 積，血清 Ca（補正値）の変化量

投与 1 週後から Ca×P 積の低下がみられたが，血清 Ca（補正値）に対する影響はみられなかった。

※Per Protocol Set：治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して投与 2 週後の評価が得られた症例

＊ リオナ錠 250 mg の国内で承認された用法及び用量：〈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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

(a) 無作為化並行用量反応試験（GBA2-1）[10)]

【 目 的 】 血液透析患者を対象とし，本剤 1 日用量として 1,500 mg，3,000 mg，6,000 mg あるいはプラセボを 28 日間投与したときの用量反応性及び安全性を検討した。

【試験デザイン】 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較

【 対 象 】 同意取得時の満年齢が 20 歳以上で，血液透析を受けている慢性腎不全患者

【主な選択基準】
- 観察開始日の 12 週間以上前から安定して週 3 回の血液透析を受けている患者
- 高リン血症治療薬の治療を受け，観察開始前 4 週間の投与量が一定である患者
- 高リン血症治療薬の投与を中止し，-1 週観察日の血清リンが 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者

【主な除外基準】
- 消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患を合併している患者
- 胃又は十二指腸切除術の既往のある患者，あるいは観察開始前 3 ヵ月以内に消化管手術を受けた患者
- ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 300 ng/mL を上回る患者
- 腎性貧血の治療において輸血療法を受けている患者あるいは観察開始日のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満の患者
- 観察期間において，-1 週観察日の血清 Ca（補正値）が 11.0 mg/dL を超える患者

・ PTx 及び PEIT の施行が必要な患者，若しくは観察開始前 6 ヵ月以内に PTx，PEIT を施行した患者

【 試 験 方 法 】 被験者 192 例を本剤[注)] 3 用量（1,500 mg，3,000 mg，6,000 mg/日）あるいはプラセボ投与の 4 群に無作為に割付け，それぞれ 1 日 3 回，毎食直後に経口投与した。
〔投与期間〕4 週間（28 日間）

注）1 錠中クエン酸第二鉄 500 mg を含有する製剤（500 mg 錠）

【 評 価 項 目 】 ＜有効性＞

主要評価項目

投与開始日に対する 4 週観察日の血清リンの変化量

副次的評価項目

投与開始日に対する 2 週観察日の血清リンの変化量，2 週及び 4 週観察日の血清リン≦6.0 mg/dL 達成率等

＜安全性＞

有害事象及び副作用

【 結 果 】

＜有効性＞

主要評価項目（PPS※）

4 週観察日の血清リンの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で 0.00±1.11 mg/dL，1,500 mg/日群で -1.29±1.17 mg/dL，3,000 mg/日群で-2.21±1.27 mg/dL，6,000 mg/日群で-4.10±1.09 mg/dL であった（図 1）。

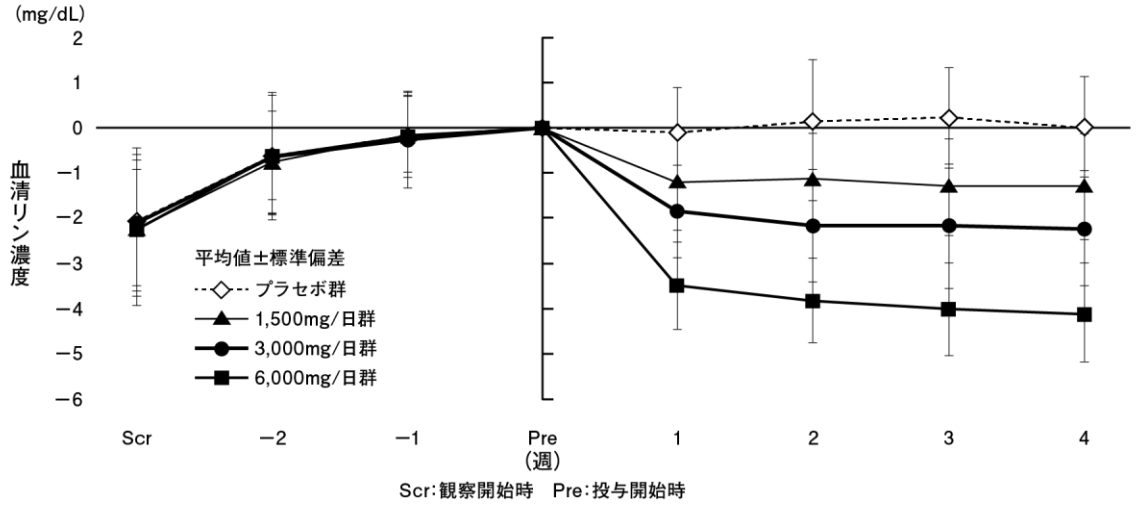


図 1　血清リン濃度の推移

最大対比法による用量反応性の検討では，直線型（3，1，-1，-3）において統計学的に有意（$p < 0.0001$）であり，6,000 mg/日まで用量反応性が認められた。
また，平均値の差の検定によるプラセボ群との比較では，本剤のすべての用量群で 4 週観察日の血清リンに有意な低下が認められた（共分散分析 すべて $p < 0.0001$，表 1）。

表１　4 週観察日の血清リン（平均値±標準偏差）及び用量反応性の検定*）

投与群	例数	血清リン（mg/dL）		変化量（mg/dL）	検定結果（最大対比法）
		投与開始日	4 週観察日		
プラセボ	37	7.75±1.17	7.75±1.28	0.00±1.11	p < 0.0001
1,500 mg/日	40	7.82±1.12	6.53±1.08	-1.29±1.17	
3,000 mg/日	38	7.93±1.28	5.72±1.40	-2.21±1.27	
6,000 mg/日	27	7.95±1.39	3.85±1.23	-4.10±1.09	

*）血清リンの変化量は用量に従い単調に増加するという対比（-3，-1，1，3）を仮定した。

副次的評価項目（**PPS**※）

2 週観察日の血清リンの変化量

プラセボ群で 0.13±1.37 mg/dL，1,500 mg/日群で-1.13±1.00 mg/dL，3,000 mg/日群で-2.17±1.24 mg/dL，6,000 mg/日群で-3.82±0.94 mg/dL で，いずれも 4 週観察日と同程度の血清リンの低下が認められ，6,000 mg/日まで最大対比法により用量反応性が示された（$p < 0.0001$）。また，平均値の差の検定によるプラセボ群との比較では，いずれも 2 週観察日の血清リンに有意な低下が認められた（共分散分析 すべて $p < 0.0001$）。

2 週及び 4 週観察日の血清リン≦6.0 mg/dL 達成率

プラセボ群では 6.8%及び 5.4%, 1,500 mg/日群では 29.8%及び 40.0%, 3,000 mg/日群では 59.1%及び 65.8%, 6,000 mg/日群では 97.3%及び 96.3%であった。

※治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して投与 2 週又は 4 週後の評価が得られた症例

＜安全性＞

安全性解析対象 192 例（プラセボ群：48 例，1,500 mg/日群：49 例，3,000 mg/日群：50 例，6,000 mg/日群：45 例）中，本剤群の 30 例 40 件（1,500 mg/日群：6 例 10 件，3,000 mg/日群：7 例 8 件，6,000 mg/日群：17 例 22 件）に本剤による副作用と判断された事象が発現した。主な副作用は，下痢 15 例（10.4%），便秘 4 例（2.8%），腹痛及び血中アルミニウム増加各 3 例（2.1%），腹部不快感及び腹部膨満が各 2 例（1.4%）であった。

重篤な副作用，投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。

鉄関連検査（血清鉄，血清フェリチン値，TIBC，TSAT 及び CHr）において，本剤投与によるものと考えられる変動を認めたが，その程度は軽度であった。

(b) 実薬対照比較試験（GBA4-1）[11)]

【　目　的　】血液透析患者を対象とし, 本剤 1,500～6,000 mg/日を 12 週間投与したときの有効性及び安全性をセベラマー塩酸塩との比較により検討した。

【試験デザイン】多施設共同，無作為化，非盲検，実薬対照，並行群間比較（個体内用量増減法）

【　対　象　】同意取得時の満年齢が 20 歳以上で，高リン血症を呈する維持血液透析施行中の CKD 患者

【主な選択基準】
- 観察開始日の 12 週間以上前から安定して週 3 回の血液透析を受けている患者
- 高リン血症治療薬の治療を受け，観察開始前 4 週間の投与量が一定である患者
- 高リン血症治療薬の投与を中止し，-1 週観察日の血清リンが 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者

【主な除外基準】
- 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎，腸閉塞等の胃腸疾患を合併している患者
- 胃又は腸切除術の既往のある患者, あるいは観察開始前 3 ヵ月以内に消化管手術を受けた患者

- 高度な便秘を有する患者，あるいは重度の消化管運動障害を有する患者
- ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者，あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 500 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者
- 腎性貧血の治療において輸血療法を受けている患者
- -1 週観察日の血清 Ca（補正値）が 8.0 mg/dL 未満，あるいは 11.0 mg/dL を超えている患者
- PTx 及び PEIT の施行が必要な患者, あるいは観察開始前 6 ヵ月以内に PTx, PEIT を施行した患者

【試験方法】 被験者 230 例を本剤（116 例）あるいはセベラマー塩酸塩（以下，セベラマー：114 例）群に無作為に割付け，それぞれ以下の用量で 1 日 3 回（本剤：毎食直後，セベラマー：毎食直前）経口投与した。
用量は「血清リンに基づく用量調節の基準」に従い，それぞれの最大用量までの範囲で適宜増減し調節した。
〔本剤〕開始用量 1,500 mg/日，最大用量 6,000 mg/日
〔セベラマー〕開始用量 3,000 mg/日又は 6,000 mg/日，最大用量 9,000 mg/日
〔投与期間〕12 週間（84 日間）
投与を開始した本剤群 116 例及びセベラマー群 113 例のうち，それぞれ 102 例及び 97 例がすべての投与及び観察を完了した。

【評価項目】 ＜有効性＞
主要評価項目
投与開始日に対する投与終了時の血清リンの変化量
副次的評価項目
投与終了時の血清リンの目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下，3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）達成率等
＜安全性＞
有害事象及び副作用

【結果】

＜有効性＞
主要評価項目（FAS※）
投与終了時の血清リンの変化量は，本剤群で-2.53 mg/dL（95%CI：-2.83～-2.22 mg/dL），セベラマー群で-2.40 mg/dL（95%CI : -2.68～-2.12 mg/dL）であり，群間の差の最小 2 乗平均は-0.10 mg/dL（95%CI : -0.39～0.20 mg/dL）であった。
群間の差における 95%CI の上限（0.20 mg/dL）は 1.0 mg/dL を下回ったため，本剤群のセベラマー群に対する非劣性が検証された（表 2）。

表 2　投与終了時の血清リン及び変化量（平均値±標準偏差）

投与群	例数	平均処方量（mg/日）	血清リン（mg/dL）		変化量（mg/dL）	解析結果[注 1)]
			投与開始日（95%CI）	投与終了時（95%CI）		群間差[注 2)]（95%CI）
本剤	115	2,691	7.84±1.19（7.62～8.06）	5.31±1.23（5.09～5.54）	-2.53±1.65（-2.83～-2.22）	-0.10（-0.39～0.20）
セベラマー	110	4,595	7.81±1.36（7.55～8.06）	5.40±1.07（5.20～5.60）	-2.40±1.48（-2.68～-2.12）	

注 1）投与群を要因，投与開始日の血清リンを共変量とした共分散分析
注 2）最小 2 乗平均値

副次的評価項目（FAS※）

血清リンは本剤群，セベラマー群ともに投与開始後速やかに低下した(図 2)。

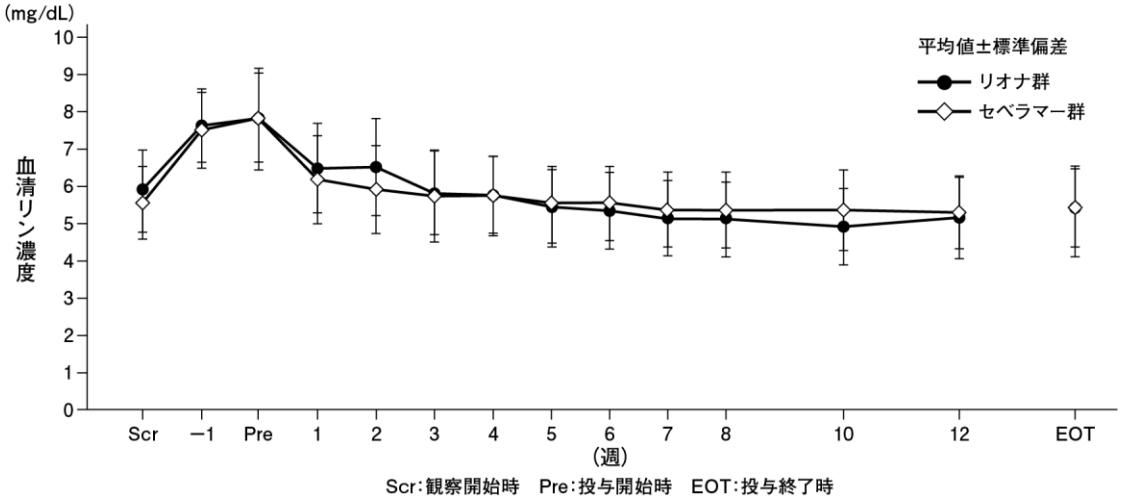


図 2　血清リン濃度の推移

投与終了時の血清リンの目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成率は，本剤群 75.7%（95%CI : 66.8～83.2%），セベラマー群 75.5%（95%CI : 66.3～83.2%）であった（群間差 0.2%，95%CI : -13.0～13.2%）。

※Full Analysis Set：治験薬が投与され，有効性に関する評価が少なくとも 1 回実施された症例

＜安全性＞

安全性解析対象 229 例（本剤群：116 例，セベラマー群：113 例）中，本剤群の副作用は 29 例（25.0%）35 件，セベラマー群は 32 例（28.3%）36 件であった。本剤群の主な副作用は，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。

一方, セベラマー群の主な副作用は便秘 21 例 (18.6%), 腹部不快感及び腹部膨満がそれぞれ 4 例 (3.5%) であった。

重篤な副作用は認められず，投与中止に至った副作用は，本剤群でヘモグロビン増加 3 件，下痢及び腹痛が各 1 件，セベラマー群は発疹，腹部膨満，胃炎が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

鉄関連検査（血清鉄，血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT）において，本剤に含まれる鉄の吸収によるものと考えられる変動を認めたが，中止基準（血清フェリチン値≧800 ng/mL）に該当して中止に至った症例は認められず，また，鉄過剰症に関連する有害事象の発現や肝機能検査値の変化などは認められなかった。

血清フェリチン値（平均値±標準偏差）は，投与開始時の 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。

(c) プラセボ対照比較試験（GBA4-4）[12)]

【　目　的　】保存期慢性腎臓病患者を対象とし, 本剤 1,500～6,000 mg/日を 12 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

【試験デザイン】多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較（個体内用量増減法）

【　対　象　】同意取得時の満年齢が 20 歳以上で，高リン血症を呈する保存期慢性腎臓病患者

【主な選択基準】
- 観察開始日の 12 週間以上前から，CKD 進展抑制を目的とした治療（蛋白質の摂取制限などの食事療法を含む）がなされている患者
- 観察開始日時点において CKD stage 3～5 の患者（観察開始日の血液生化学的検査にて測定したクレアチニン値を用いて CKD stage を判定する）
- 高リン血症治療薬の治療を受けている場合，観察開始前 4 週間の投与量が一定である患者
- -2 週観察日（-1 週観察日に来院した場合，-1 週観察日を含む）あるいは投与開始日のいずれかの血清リンが 5.0 mg/dL 以上の患者

【主な除外基準】
- 観察開始 4 ヵ月以内に維持透析療法の導入，あるいは腎移植を予定している患者
- 観察開始 3 ヵ月以内に急性腎不全，急速進行性糸球体腎炎（RPGN）等を罹患した患者
- 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患を合併している患者
- 胃又は十二指腸切除術の既往のある患者，あるいは観察開始前 3 ヵ月以内に消化管手術を受けた患者
- ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 500 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者
- 腎性貧血の治療において輸血療法を受けている患者
- -2 週観察日の血清リンが 8.0 mg/dL 以上の患者
- -2 週観察日の血清 Ca（補正値）が 8.0 mg/dL 未満あるいは 11.0 mg/dL を超えている患者
- PTx 及び PEIT の施行が必要な患者，あるいは以前に PTx，PEIT を施行した患者

【試験方法】 被験者 90 例を本剤群（60 例：開始用量 1,500 mg/日，最大用量 6,000 mg/日）あるいはプラセボ群（30 例）に無作為に割付け，それぞれ 1 日 3 回，毎食直後に経口投与した。

本剤群の用量は 2 週観察日より 3,000 mg/日に，4 週観察日以降は，「血清リンに基づく服薬数量調節の基準」及び有害事象の発現等を考慮し，1,500～6,000 mg/日の範囲内で適宜増減により調節した。

〔投与期間〕12 週間（84 日間）

投与を開始した本剤群 60 例及びプラセボ群 30 例のうち，それぞれ 46 例及び 23 例が 12 週間すべての投与及び観察を完了した。

【評価項目】 ＜有効性＞

<u>主要評価項目</u>

投与開始日に対する投与終了時の血清リンの変化量

<u>副次的評価項目</u>

投与終了時の血清リン，血清リンの目標値（2.5 mg/dL 以上 4.5 mg/dL 以下）達成率等

＜安全性＞

有害事象及び副作用

【結果】

＜有効性＞

<u>主要評価項目（FAS※）</u>

投与開始日に対する投与終了時の血清リンの変化量は本剤群で-1.29 mg/dL（95%CI：-1.63～-0.96 mg/dL），プラセボ群 0.06 mg/dL（95%CI：-0.20～0.31 mg/dL）であり，群間の差の最小 2 乗平均は-1.31 mg/dL

（95%CI : -1.80～-0.82 mg/dL）であった。群間の差における 95%CI の上限は-0.82 mg/dL であり，0.0 mg/dL を超えなかったことから，本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 3）。

表 3　投与終了時の血清リン及び変化量（平均値±標準偏差）

投与群	例数	血清リン（mg/dL）		変化量（mg/dL）	解析結果[注 1)]
		投与開始日（95%CI）	投与終了時（95%CI）		群間差[注 2)]（95%CI）
本剤	57	5.66±0.75（5.46～5.86）	4.37±1.27（4.03～4.70）	-1.29±1.28（-1.63～-0.96）	-1.31（-1.80～-0.82）
プラセボ	29	5.57±0.63（5.33～5.81）	5.62±0.89（5.29～5.96）	0.06±0.67（-0.20～0.31）	

注 1）投与群を要因，投与開始日の血清リンを共変量とした共分散分析
注 2）最小 2 乗平均値

副次的評価項目（FAS※）

本剤投与後血清リンの低下が認められ，4 週観察日以降は目標値上限（4.5 mg/dL）を下回って推移した。投与終了時の血清リンは 4.37 mg/dL であり，投与開始日と比べて有意に低下した（Paired t 検定 p < 0.0001）。一方，プラセボ群の投与終了時の血清リンは 5.62 mg/dL で，投与開始日と比べて有意な差は認められなかった（Paired t 検定 p = 0.6611，図 3）。

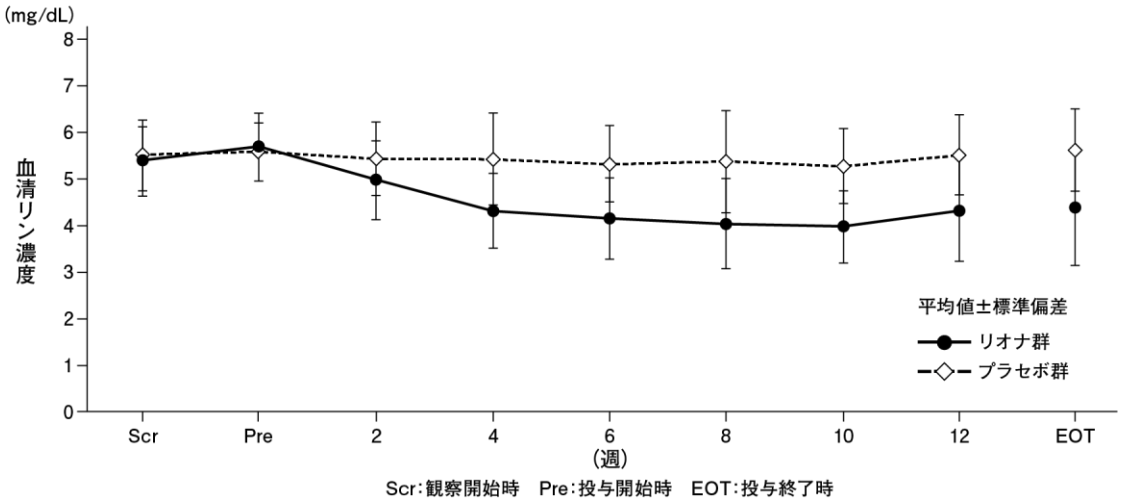


図 3　血清リン濃度の推移

投与終了時の血清リンの目標値（2.5 mg/dL 以上 4.5 mg/dL 以下）達成率は，本剤群 64.9%（95%CI : 51.1～77.1%），プラセボ群 6.9%（95%CI : 0.8～22.8%）であった。群間の差は 58.0%（95%CI : 36.9～74.4%）であり，投与終了時の血清リンの目標値達成率において，本剤投与終了時の血清リンの目標値はプラセボ群に対し統計学的に有意に高い達成率を示した（Fisher's 直接確率検定 p < 0.0001）。

※治験薬が投与され，有効性に関する評価が少なくとも 1 回実施された症例

＜安全性＞

安全性解析対象 90 例（本剤群：60 例，プラセボ群：30 例）中，本剤群 19 例（31.7%）に 35 件，プラセボ群では 8 例（26.7%）に 12 件の副作用が報告された。

発現頻度の高かった副作用は下痢が 8 例（13.3%），便秘が 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。一方プラセボ群では，腹部不快感が 3 例（10.0%），下痢，便秘及び悪心がそれぞれ 2 例（6.7%）であった。

重篤な副作用は，本剤群で十二指腸潰瘍が 1 件認められた。投与中止に至った副作用は，本剤群で十二指腸潰瘍及び胃腸障害が各 1 件，プラセボ群で発疹が 1 件であった。本剤群で低ナトリウム血症による死亡が 1 例に認められたが，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

鉄関連検査（血清鉄，血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT）において，本剤に含まれる鉄の吸収によるものと考えられる変動を認めたが，中止基準（血清フェリチン値≧800 ng/mL）に該当して中止に至った症例は認められず，また，鉄過剰症に関連する有害事象の発現や肝機能検査値の変化などは認められなかった。

血清フェリチン値は，投与開始時 69.00±50.92 ng/mL，投与終了時 204.01±106.54 ng/mL であった。

〈鉄欠乏性貧血〉

(a) 鉄欠乏性貧血患者を対象とした用量反応試験（GBB2-1）[13)]

【　目　的　】鉄欠乏性貧血患者を対象として，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検群間比較試験にて，本剤の用量反応性及び安全性を検討する。また，参照群としてクエン酸第一鉄ナトリウム群を設定し，本剤の有効性及び安全性について臨床的有用性を探索的に検討した。

【試験デザイン】多施設共同，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験

クエン酸第一鉄ナトリウム群は非盲検下で投与

【　対　象　】鉄欠乏性貧血患者

【主な選択基準】
- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 65 歳未満の外来通院が可能な患者
- 観察開始日及び治験薬投与開始前日のヘモグロビン値がともに 7.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 g/dL 以下の患者
- 観察開始日の TIBC が 360 μg/dL 以上あるいは血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満の患者

【主な除外基準】
- 鉄欠乏以外が主たる原因である貧血を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（観察開始日の MCV が 85 fL 以上など）
- 観察開始日の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者
- 閉経前の女性患者の場合, 治験薬投与開始前直近 2 回の月経周期のいずれかが 25 日以上 35 日以下ではない患者
- 肝機能障害を有する患者（観察開始日の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上など），又は C 型慢性肝炎を合併する患者
- 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患（慢性胃炎は除く）を合併する患者
- 発作性夜間血色素尿症を合併する患者
- 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者
- 観察開始日前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者
- 女性患者の場合，妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（観察開始日の妊娠検査又は治験薬投与開始前日の問診で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者，あるいは同意取得から投与開始 9 週後のフォローアップ時又は中止後検査まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった妊娠可能な患者。男性患者の場合，治験薬投与開始後から投与開始 9 週後のフォローアップ時又は中止後検査まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった患者

【試験方法】 被験者 146 例を本剤 4 用量（250 mg，500 mg，1,000 mg，1,500 mg/日）あるいはプラセボ投与，クエン酸第一鉄ナトリウム投与の 6 群に無作為に割付け，本剤及びプラセボ群では 1 日 3 回，本剤若しくはプラセボを毎食直後に経口投与した。クエン酸第一鉄ナトリウム群では 1 日 1 回，朝食後にクエン酸第一鉄ナトリウム製剤 100 mg を経口投与した。

〔投与期間〕 7 週間（49 日間）

【評価項目】 ＜有効性＞

<u>主要評価項目</u>

投与終了時における治験薬投与開始前日からのヘモグロビン値の変化量

<u>副次的評価項目</u>

- 各観察日における赤血球関連検査値及び治験薬投与開始前日からの変化量
- 各観察日における鉄関連検査値及び治験薬投与開始前日からの変化量
- 各観察日におけるヘモグロビン値の目標値（女性 : 12.0 g/dL 以上, 男性 : 13.0 g/dL 以上）への到達率
- 治験薬投与開始前日から各観察日までのヘモグロビン値の 1 日平均変化量

＜安全性＞

- 有害事象及び副作用
- バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

【　結　果　】

＜有効性＞

主要評価項目

投与終了時のヘモグロビン値の変化量は，プラセボ群で-0.18 g/dL（95%CI：-0.70～0.33 g/dL），250 mg 群で 2.21 g/dL（95%CI：1.80～2.63 g/dL），500 mg 群で 2.80 g/dL（95%CI：2.32～3.27 g/dL），1,000 mg 群で 3.12 g/dL（95%CI：2.72～3.52 g/dL）及び 1,500 mg 群で 3.46 g/dL（95%CI：2.88～4.05 g/dL）であった。

投与終了時のヘモグロビン値の変化量は本剤 250 mg 以上の投与群でプラセボ群に対して有意に大きかった（Williams 検定：250 mg 群，500 mg 群，1,000 mg 群及び 1,500 mg 群はいずれも $p < 0.0001$，vs.プラセボ群）。投与量の増加に伴うヘモグロビン値の上昇が認められた。

なお，クエン酸第一鉄ナトリウム群の投与終了時のヘモグロビン値の変化量は，3.21 g/dL（95%CI：2.80～3.61 g/dL）であった（図 4）。

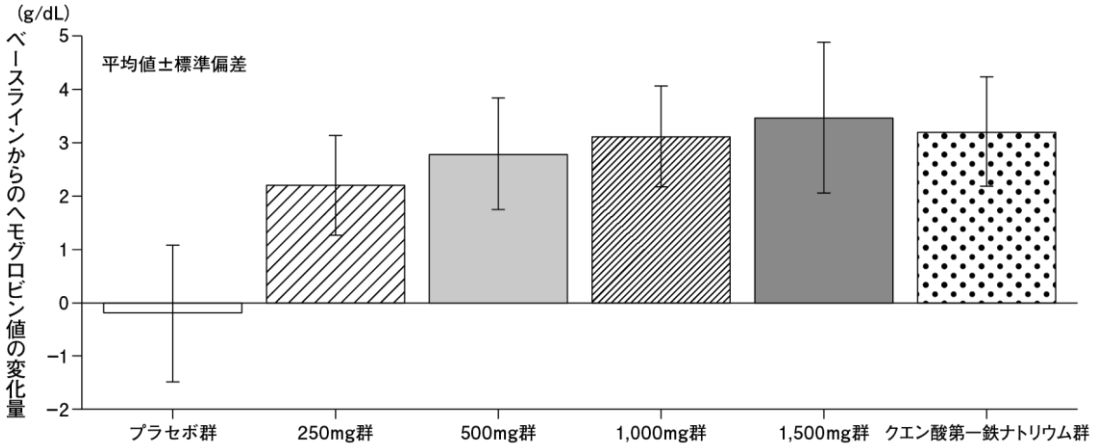


図 4　投与終了時におけるヘモグロビン値の変化量

副次的評価項目

ヘモグロビン値の推移

本剤のいずれの投与群でも，投与開始後にヘモグロビン値は経時的に上昇した。プラセボ群のヘモグロビン値に明らかな変動は認められなかった。なお，クエン酸第一鉄ナトリウム群では，投与開始後にヘモグロビン値は経時的に上昇した（図 5）。

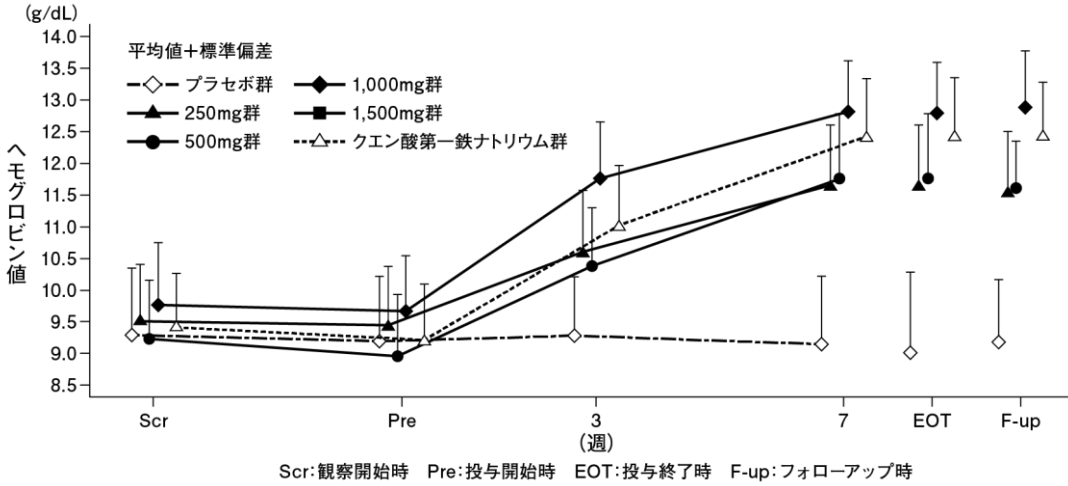


図 5　ヘモグロビン値の推移

＜安全性＞

副作用

安全性解析対象 146 例（プラセボ群：26 例，250 mg 群：22 例，500 mg 群：22 例，1,000 mg 群：24 例，1,500 mg 群:25 例及びクエン酸第一鉄ナトリウム群 27 例）中, 副作用は, プラセボ群で 26 例中 4 例（15.4%）に 4 件，250 mg 群で 22 例中 5 例（22.7%）に 6 件，500 mg 群で 22 例中 13 例（59.1%）に 18 件，1,000 mg 群で 24 例中 7 例（29.2%）に 9 件，1,500 mg 群で 25 例中 13 例（52.0%）に 19 件発現した。クエン酸第一鉄ナトリウム群では 27 例中 13 例（48.1%）に 23 件発現した。

本剤群合計の 93 例における主な副作用は，下痢 20 例（21.5%），悪心 18 例（19.4%），嘔吐 3 例（3.2%），便秘 3 例（3.2%），尿中血陽性 2 例（2.2%），下腹部痛 2 例（2.2%）であった。プラセボ群よりも 5 ポイント以上発現率が高かった副作用は下痢及び悪心であった。本剤の用量の増加に伴い発現頻度が明らかに増加した副作用はなかった。

クエン酸第一鉄ナトリウム群における主な副作用は，悪心 10 例（37.0%），下痢 8 例（29.6%），便秘 3 例（11.1%），嘔吐 1 例（3.7%），上腹部痛 1 例（3.7%）であった。高度と判定された副作用は，認められなかった。中等度の副作用は，500 mg 群で上腹部痛及び下痢がそれぞれ 1 例に認められた。

重篤な副作用は認められず，投与中止に至った副作用は，500 mg 群で下痢及び悪心が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

(b) 鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相比較試験（GBB4-1）[5)]

【　目　的　】鉄欠乏性貧血患者を対象として，本剤の有効性及び安全性を，クエン酸第一鉄ナトリウムを対照としたランダム割付二重盲検群間比較試験法により検討した。

【試験デザイン】多施設共同，実薬対照，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験

【　対　象　】鉄欠乏性貧血患者

【主な選択基準】
- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の外来通院が可能な患者
- 観察開始日及び治験薬投与開始前日のヘモグロビン値（治験実施医療機関で測定）がともに 7.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 g/dL 以下の患者
- 観察開始日の TIBC が 360 μg/dL 以上あるいは血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満の患者

【主な除外基準】
- 鉄欠乏以外が主たる原因である貧血を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（観察開始日の MCV が 85 fL 以上など）
- 観察開始日の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者
- 閉経前の女性患者の場合, 治験薬投与開始前直近 2 回の月経周期のいずれかが 24 日以下又は 39 日以上の患者
- 肝機能障害を有する患者（観察開始日の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上など），又は C 型慢性肝炎を合併する患者
- 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患（慢性胃炎は除く）を合併する患者
- 発作性夜間血色素尿症を合併する患者
- 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者
- 観察開始日前 4 週以内に経口鉄剤あるいは静注鉄剤の投与を受けた患者
- 女性患者の場合，妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（観察開始日の妊娠検査又は治験薬投与開始前日の問診で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者，あるいは同意取得から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった妊娠可能な患者。男性患者の場合，治験薬投与開始後から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった患者

【試験方法】 被験者 518 例を本剤 2 用量（500 mg，1,000 mg/日）あるいはクエン酸第一鉄ナトリウム 100 mg 投与の 3 群に無作為に割付け, 本剤又は本剤プラセボを 1 日 2 回食直後（原則として，朝夕食直後）に経口投与し，クエン酸第一鉄ナトリウム錠又はクエン酸第一鉄ナトリウム錠プラセボを 1 日 1 回食後（原則として，朝食後）に経口投与した。〔投与期間〕7 週間（49 日間）

【評価項目】 ＜有効性＞

<u>主要評価項目</u>

7 週観察日のベースラインからのヘモグロビン値の変化量

<u>重要な副次的評価項目</u>

各観察日のヘモグロビン値の目標値*への累積到達率

*：被験者の性別及び同意取得時の満年齢に応じて，ヘモグロビン値の目標値を下記のとおり設定した。

20 歳以上 80 歳未満の男性：13.0 g/dL 以上
20 歳以上 80 歳未満の女性：12.0 g/dL 以上
80 歳以上の男性及び女性：11.0 g/dL 以上

<u>副次的評価項目</u>

- 各観察日の赤血球関連検査値及びベースラインからの変化量
- 各観察日の鉄関連検査値及びベースラインからの変化量
- 各観察日のベースラインからのヘモグロビン値の改善が 1.0 g/dL 以上の累積達成率及び 2.0 g/dL 以上の累積達成率

＜安全性＞

- 有害事象及び副作用
- バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

【　結　果　】

＜有効性＞

主要評価項目

mITT※1 の 7 週観察日のベースラインからのヘモグロビン値の変化量について，算出された最小二乗平均値の投与群間差（本剤群-クエン酸第一鉄ナトリウム群）は，500 mg 群で-0.36 g/dL（95%CI：-0.55～-0.18 g/dL），1,000 mg 群で 0.18 g/dL（95%CI：-0.01～0.37 g/dL）であった。いずれの投与群間差でも 95%CI の下限が非劣性マージンとして設定した-1.00 g/dL を上回り，クエン酸第一鉄ナトリウム群に対する 500 mg 群及び 1,000 mg 群の非劣性が検証された（表 4）。

※1 Modified Intention-to-treat：部分修正された治療意図の原理による解析

表 4　クエン酸第一鉄ナトリウムに対する非劣性の検証結果（ヘモグロビン値の変化量に対する MMRM 解析結果）

観察日	Step	投与群	例数	ベースラインからの変化量（g/dL）		クエン酸第一鉄ナトリウム群との群間差（g/dL）	
				最小二乗平均	最小二乗平均の 95%CI	最小二乗平均	最小二乗平均の 95%CI
7 週観察日	Step 1	本剤 1,000 mg	171	3.29	3.15～3.42	0.18	-0.01～0.37
		クエン酸第一鉄ナトリウム	169	3.11	2.97～3.24	－	－
	Step 2	本剤 500 mg	173	2.75	2.62～2.88	-0.36	-0.55～-0.18
		クエン酸第一鉄ナトリウム	169	3.11	2.98～3.24	－	－

MMRM：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
応答変数：7週観察日のベースラインからのヘモグロビン値の変化量
固定効果：投与群，解析Visit，投与群と解析Visitの交互作用
共変量：ヘモグロビンのベースライン値

重要な副次的評価項目

mITT のヘモグロビン値の目標値への累積到達率のロジスティック回帰分析において，クエン酸第一鉄ナトリウム群に対する各本剤群のオッズ比及びその 95%CI は，3 週観察日では 500 mg 群及び 1,000 mg 群でそれぞれ 0.50（95%CI：0.32～0.76）及び 1.83（95%CI：1.27～2.62），7 週観察日ではそれぞれ 0.46（95%CI：0.35～0.61）及び 1.80（95%CI：1.33～2.43）であった（表 5）。

ヘモグロビン値の目標値への累積到達率は，3 週観察日では 500 mg 群及び 1,000 mg 群で，それぞれ 9.3%及び 22.8%，7 週観察日ではそれぞれ 51.5%及び 79.1%であった。一方，クエン酸第一鉄ナトリウム群は，3 週観察日では 16.0%，7 週観察日では 72.1%であった。

いずれの観察日においても，ヘモグロビン値の目標値への累積到達率は 1,000 mg 群で最も高く，次いでクエン酸第一鉄ナトリウム群，500 mg 群の順であった（表 6）。

表 5　ヘモグロビン値の目標値への累積到達率のロジスティック回帰分析

観察日	項目	本剤500 mg群 （N = 174） vs. クエン酸第一鉄 ナトリウム群 （N = 171）	本剤1,000 mg群 （N = 172） vs. クエン酸第一鉄 ナトリウム群 （N = 171）	本剤1,000 mg群 （N = 172） vs. 本剤500 mg群 （N = 174）
3 週観察日	オッズ比 95%CI	0.50 0.32～0.76	1.83 1.27～2.62	3.69 1.85～7.36
7 週観察日	オッズ比 95%CI	0.46 0.35～0.61	1.80 1.33～2.43	3.88 2.34～6.43

応答変数：7週観察日又は3週観察日でのベースラインからのヘモグロビン値の目標値への到達の有無（到達：1，未到達：0）
固定効果：投与群
共変量：ヘモグロビンのベースライン値
ヘモグロビン値の目標値：20歳以上80歳未満の男性≧13.0 g/dL，20歳以上80歳未満の女性≧12.0 g/dL，80歳以上の男性及び女性≧11.0 g/dL（ただし，組み入れ患者の最高齢は66歳であった）

表 6　ヘモグロビン値の目標値への累積到達率の度数集計

観察日	投与群	例数	累積到達率（%）	標準誤差	95%CI
3 週観察日	本剤 500 mg	174	9.3	2.21	4.96～13.63
	本剤 1,000 mg	172	22.8	3.21	16.50～29.06
	クエン酸第一鉄 ナトリウム	171	16.0	2.83	10.45～21.55
7 週観察日	本剤 500 mg	174	51.5	3.80	44.01～58.90
	本剤 1,000 mg	172	79.1	3.28	72.68～85.56
	クエン酸第一鉄 ナトリウム	171	72.1	3.59	65.02～79.11

ヘモグロビン値の目標値：20歳以上80歳未満の男性≧13.0 g/dL，20歳以上80歳未満の女性≧12.0 g/dL，80歳以上の男性及び女性≧11.0 g/dL（ただし，組み入れ患者の最高齢は66歳であった）

副次的評価項目

各観察日のヘモグロビン値の改善が 1.0 g/dL 以上の累積達成率及び 2.0 g/dL 以上の累積達成率

ヘモグロビン値が 1.0 g/dL 以上改善した累積達成率は，3 週観察日では本剤 500 mg 群及び 1,000 mg 群でそれぞれ 75.3%及び 90.1%，7 週観察日ではそれぞれ 94.3%及び 93.6%であった。クエン酸第一鉄ナトリウム群では 3 週観察日では 87.7%，7 週観察日では 95.3%であった。

また，ヘモグロビン値が 2.0 g/dL 以上改善した累積達成率は，3 週観察日では本剤 500 mg 群及び 1,000 mg 群でそれぞれ 27.6%及び 56.4%，7 週観察日ではそれぞれ 79.9%及び 89.5%であった。クエン酸第一鉄ナトリウム群では 3 週観察日では 46.2%，7 週観察日では 87.7%であった。

ヘモグロビン値の推移

本剤のいずれの投与群でも，投与開始後にヘモグロビン値は経時的に上昇した。クエン酸第一鉄ナトリウム群でも，投与開始後にヘモグロビン値は経時的に上昇した（図 6）。

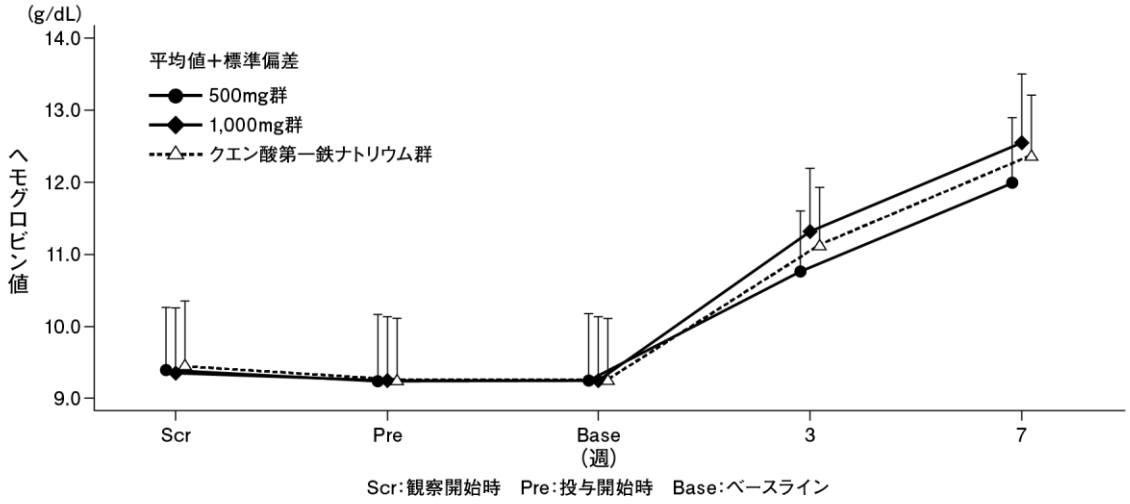


図 6　ヘモグロビン値の実測値の推移

赤血球関連検査値の推移

本剤の投与開始後，骨髄の赤血球造血の程度を反映する網状赤血球数の 3 週観察日をピークとした増加を伴い，ヘモグロビン値が上昇した。本剤の投与により赤血球造血が亢進し，貧血状態が改善していることが確認された。また，本剤の投与開始後，MCV が上昇した。赤血球が小球性（MCV 低値）であった鉄欠乏性貧血患者に対して本剤を投与することにより，正球性の赤血球が造血されると考えられた。

鉄関連検査値の推移

本剤の投与開始後，体内の鉄貯蔵の指標である血清フェリチン値は上昇し，血中の鉄イオンの輸送を担っているトランスフェリンが鉄と結合できる総鉄量の指標である TIBC は低下した。また，循環鉄の直接的な指標とされている血清鉄は上昇した。本剤の投与により鉄欠乏状態が改善していることが確認された。

＜安全性＞

副作用

安全性解析対象 517 例（500 mg 群：174 例，1,000 mg 群 172 例，クエン酸第一鉄ナトリウム群 171 例）中，副作用は，500 mg 群で 174 例中 52 例（29.9%）に 85 件，1,000 mg 群で 172 例中 50 例（29.1%）に 78 件，クエン酸第一鉄ナトリウム群では 171 例中 72 例（42.1%）に 150 件発現した。

本剤群合計の 346 例における主な副作用は，下痢が 67 例（19.4%），悪心が 34 例（9.8%），便秘が 11 例（3.2%）であった。

クエン酸第一鉄ナトリウム群の 171 例における主な副作用は，悪心が 49 例（28.7%），下痢が 30 例（17.5%），嘔吐が 21 例（12.3%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 4 例（2.3%）であった。

中等度と判定された副作用は，500 mg 群で 3 例（1.7%）に 3 件，1,000 mg 群で 2 例（1.2%）に 5 件，クエン酸第一鉄ナトリウム群で 6 例（3.5%）に 12 件認められた。その内訳は，500 mg 群で悪心，嘔吐及び頭痛が各 1 例（0.6%），1,000 mg 群で下痢，悪心，上腹部痛，下腹部痛及び頭痛が各 1 例（0.6%），クエン酸第一鉄ナトリウム群で嘔吐が 4 例（2.3%），悪心が 3 例（1.8%），下痢，頭痛及び傾眠が各 1 例（0.6%）であった。

重篤な副作用は，500 mg 群で頭痛が 1 件認められた。投与中止に至った副作用は，500 mg 群で悪心が 1 件，1,000 mg 群で下痢が 2 件，頭痛，悪心，下腹部痛，湿疹及び上腹部痛が各 1 件，クエン酸第一鉄ナトリウム群で悪心，頭痛及び嘔吐が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

特に注目すべき副作用

「悪心」の副作用は，500 mg 群 174 名中 21 名（12.1%），1,000 mg 群 172 名中 13 名（7.6%），本剤群合計では 346 名中 34 名（9.8%）に発現した。

「嘔吐」の副作用は，500 mg 群で 174 名中 5 名（2.9%），1,000 mg 群での発現はなく，本剤群合計では 346 名中 5 名（1.4%）に発現した。

「悪心又は嘔吐」の副作用は，500 mg 群で 174 名中 23 名（13.2%），1,000 mg 群で 172 名中 13 名（7.6%），本剤群合計では 346 名中 36 名（10.4%）に発現した。

2) 安全性試験

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

(a) 6 ヵ月長期投与試験（GBA4-5）[14)]

【　目　的　】 血液透析患者を対象とし，本剤 1,500～6,000 mg/日を長期（28 週間）投与したときの安全性及び有効性について検討した。

【試験デザイン】 多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験（個体内用量増減法）

【　対　象　】 同意取得時の満年齢が 20 歳以上で，高リン血症を呈する維持血液透析施行中の CKD 患者

【主な選択基準】
- 観察開始日の 12 週間以上前から安定して週 3 回の血液透析を受けている患者
- 高リン血症治療薬の治療を受けている場合，観察開始日の血清リンが 3.5 mg/dL 以上，10.0 mg/dL 未満の患者，又は高リン血症治療がなされていない場合，観察開始日の血清リンが 6.1 mg/dL 以上，10.0 mg/dL 未満の患者

【主な除外基準】
- 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患を合併している患者
- 胃又は十二指腸切除術の既往のある患者，あるいは観察開始前 3 ヵ月以内に消化管手術を受けた患者
- ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者，あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 500 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者
- 腎性貧血の治療において輸血療法を受けている患者
- 観察開始日の血清 Ca（補正値）が 8.0 mg/dL 未満，あるいは 11.0 mg/dL を超えている患者
- PTx 及び PEIT の施行が必要な患者，あるいは観察開始前 6 ヵ月以内に PTx，PEIT を施行した患者

【試験方法】 被験者 235 例に本剤（開始用量 1,500 mg/日，最大用量 6,000 mg/日）を 1 日 3 回，毎食直後に経口投与した。
用量は「血清リンに基づく用量調節の基準」及び有害事象の発現等を考慮しながら，1,500～6,000 mg/日の範囲で適宜増減により調節した。
〔投与期間〕28 週間
投与を開始した 235 例中，186 例がすべての投与及び観察を終了した。

【評価項目】 ＜安全性＞
有害事象及び副作用
＜有効性＞
血清リンの推移

【結果】
＜安全性＞
安全性解析対象 234 例中副作用と判断されたのは 46 例（19.7%）の 55 件であった。
主な副作用は下痢が 21 例（9.0%），血清フェリチン増加が 6 例（2.6%），腹部不快感が 5 例（2.1%）であった。血清フェリチン増加については，いずれの症例においても血清フェリチン増加に起因した明らかな臨床症状は認められず，また，治験薬投与終了後，回復又は軽快が確認された。
重篤な副作用は認められず，投与中止に至った副作用は，赤血球増加症が 4 件，下痢が 3 件，ヘモグロビン増加及びヘマトクリット増加が各 1 件であった。脳出血による死亡が 1 例認められたが，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
鉄関連検査（血清鉄，血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT）において，本剤に含まれる鉄の吸収によるものと考えられる変動を認めたが，中止基準（血清フェリチン値≧800 ng/mL）に該当して中止に至った症例は認められず，また，鉄過剰症に関連する有害事象の発現や肝機能検査値の変化などは認められなかった。

＜有効性＞
血清リンの推移（FAS※）
血清リンの推移を図 7 に示したとおり，投与開始後用量調節に伴って経時的に低下し，5 週観察日で 5.44±1.21 mg/dL となり，投与開始日の値※※（5.52±1.17 mg/dL）を下回った。その後，10 週観察日には 4.98±1.02 mg/dL まで低下し，以後 5.0 mg/dL 前後で推移し，28 週観察日では 4.99±1.12 mg/dL であった。投与終了時の値（5.12±1.35 mg/dL）は管理目標値上限を下回り，血清リンは適切にコントロールされた。

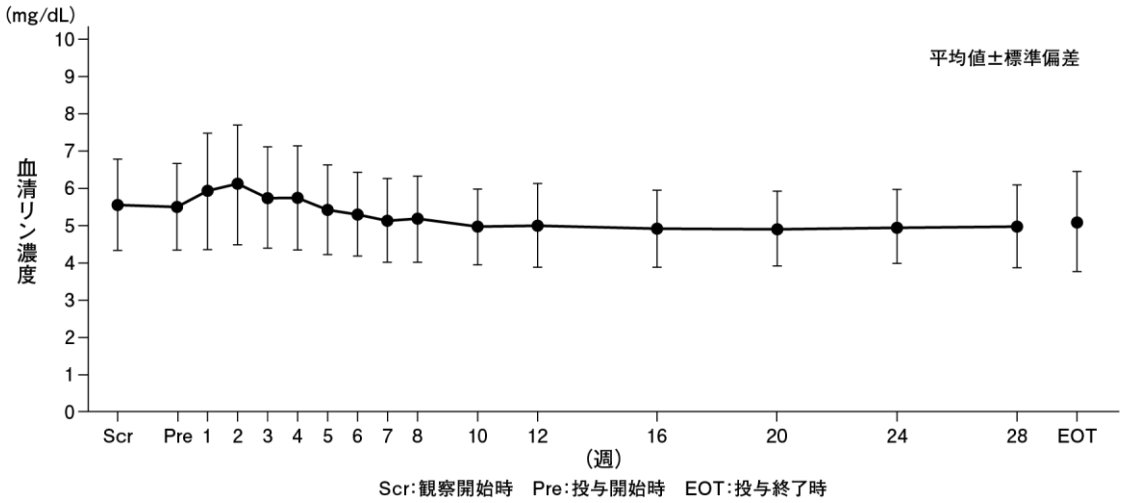


図 7　血清リン濃度の推移

※　治験薬が投与され，有効性に関する評価が少なくとも 1 回実施された症例
※※前治療薬（高リン血症治療薬）：使用率 99.1%（229/231 例）からの切り替えに際して，休薬期間を設けなかった。

(b) 12 ヵ月長期投与試験（GBA4-6）[15)]

【　目　的　】 血液透析患者を対象とし，本剤 1,500～6,000 mg/日を長期（52 週間）投与したときの安全性及び有効性について検討した。

【試験デザイン】 多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験（個体内用量増減法）

【　対　象　】 同意取得時の満年齢が 20 歳以上で，高リン血症を呈する維持血液透析施行中の CKD 患者

【主な選択基準】
- 観察開始日の 12 週間以上前から安定して週 3 回の血液透析を受けている患者
- 高リン血症治療薬の治療を受けている場合，観察開始日の血清リンが 3.5 mg/dL 以上，10.0 mg/dL 未満の患者，又は高リン血症治療がなされていない場合，観察開始日の血清リンが 6.1 mg/dL 以上，10.0 mg/dL 未満の患者

【主な除外基準】
- 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患を合併している患者
- 胃又は十二指腸切除術の既往のある患者，あるいは観察開始前 3 ヵ月以内に消化管手術を受けた患者
- ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者，あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 500 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者
- 腎性貧血の治療において輸血療法を受けている患者
- 観察開始日の血清 Ca（補正値）が 8.0 mg/dL 未満，あるいは 11.0 mg/dL を超えている患者
- PTx 及び PEIT の施行が必要な患者，あるいは観察開始前 6 ヵ月以内に PTx，PEIT を施行した患者

【 試 験 方 法 】 被験者 180 例に本剤（開始用量 1,500 mg/日，最大用量 6,000 mg/日）を 1 日 3 回，毎食直後に経口投与した。用量は「血清リンに基づく用量調節の基準」及び有害事象の発現等を考慮しながら，1,500～6,000 mg/日の範囲で適宜増減により調節した。
〔投与期間〕52 週間
投与を開始した 180 例中，128 例がすべての投与及び観察を終了した。

【 評 価 項 目 】 ＜安全性＞

有害事象及び副作用

＜有効性＞

血清リンの推移

【 結 果 】

＜安全性＞

安全性解析対象 180 例中，副作用と判断されたのは 49 例（27.2%）59 件であった。

主な副作用は，下痢が 21 例（11.7%），血清フェリチン増加が 6 例（3.3%）であった。

重篤な副作用は腹痛が 1 件であった。投与中止に至った副作用は，ヘモグロビン増加が 3 件，下痢が 2 件，血清フェリチン増加，肝機能異常及び血中アルミニウム増加が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

鉄関連検査（血清鉄，血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT）において，本剤に含まれる鉄の吸収によるものと考えられる変動がみられ，5 例が中止基準（血清フェリチン値≧800 ng/mL）に該当して中止に至ったが，鉄過剰症に関連する有害事象の発現や肝機能検査値の変化などは認められなかった。

また，血清フェリチン値は，投与開始時 85.65±81.01 ng/mL，28 週時 239.30±162.78 ng/mL 及び投与終了時 246.71±169.30 ng/mL であった。

＜有効性＞

血清リンの推移（FAS※）

血清リンの推移を図 8 に示したとおり，投与開始後用量調節に伴って経時的に低下し，5 週観察日で 5.27±1.04 mg/dL となり，投与開始日の値※※（5.53±1.24 mg/dL）を下回った。その後，10 週観察日には 5.04±0.88 mg/dL まで低下し，以後 5.0 mg/dL 前後で推移し，28 週観察日では 5.18±1.13 mg/dL，52 週観察日では 5.26±1.05 mg/dL であった。3 週観察日以降管理目標値上限を下回って推移し，血清リンは適切にコントロールされた。

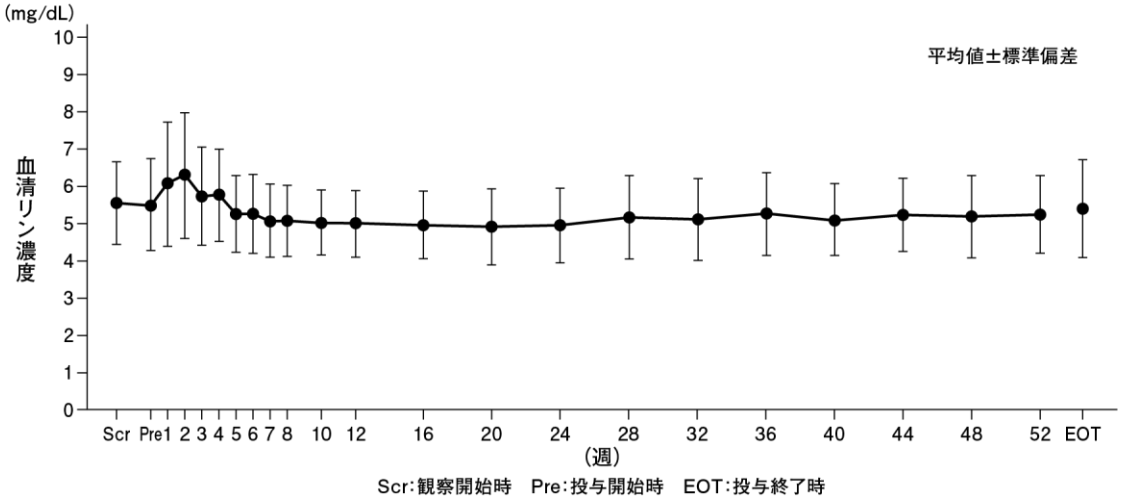


図 8 血清リン濃度の推移

※ 治験薬が投与され，有効性に関する評価が少なくとも 1 回実施された症例

※※前治療薬（高リン血症治療薬）：使用率は 98.9%（178/180 例）からの切り替えに際して，休薬期間を設けなかった。

(c) プラセボ対照比較試験の継続投与試験（GBA4-7）[16)]

【 目 的 】 保存期慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検比較試験（GBA4-4）を終了し，継続投与が可能な被験者を対象に，本剤 1,500～6,000 mg/日を長期投与したときの安全性及

び有効性について検討した。

【試験デザイン】 多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験（個体内用量増減法）

【　対　象　】 先行する二重盲検比較試験（GBA4-4）に参加した高リン血症を呈する保存期慢性腎臓病患者で，12 週間の二重盲検投与期を完了した患者

【主な選択基準】 GBA4-4 試験の 12 週観察日までに得られた調査結果を踏まえ，治験薬の継続投与が可能であると判断された被験者

【主な除外基準】
- GBA4-4 試験において，重篤な副作用を発現した患者
- GBA4-4 試験における 12 週観察日時点において，維持透析療法の導入，あるいは腎移植を計画しており，治験薬の継続投与に支障があると判断された患者

【試験方法】 先行する 12 週間二重盲検投与期間を完了した計 69 例（本剤開始群：46 例，プラセボ開始群：23 例）のうち，29 例（本剤開始群：18 例，プラセボ開始群：11 例）が継続投与に移行し，本剤（開始用量 1,500 mg/日，最大用量 6,000 mg/日）を 1 日 3 回，毎食直後に経口投与した。

用量は血清リンの管理目標値（2.5～4.5 mg/dL）内の維持を目標に，有害事象の発現等を考慮しながら，1,500～6,000 mg/日の範囲で適宜増減により調節した。

〔投与期間〕40 週間（GBA4-4 での投与期間を含めた総投与期間：最長 52 週間）

投与を開始した 29 例のうち，計 12 例（本剤開始群：8 例，プラセボ開始群：4 例）がすべての投与及び観察を終了した。

【評価項目】 **＜安全性＞**

有害事象及び副作用

＜有効性＞

血清リンの推移等

【　結　果　】

＜安全性＞

安全性解析対象計 29 例中副作用は 13 例（44.8%）21 件であった。

主な副作用は本剤開始群 18 例で便秘 6 例（33.3%），腹部膨満 3 例（16.7%），下痢 2 例（11.1%）で，プラセボ開始群 11 例では血清フェリチン増加 2 例（18.2%）であった。

重篤な副作用は胃ポリープ及び結腸ポリープが各 1 件であった。投与中止に至った副作用は，血清フェリチン増加及び赤血球増加症が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

鉄関連検査（血清鉄，血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT）において，本剤に含まれる鉄の吸収によるものと考えられる変動がみられ，1 例が血清フェリチン増加により投与中止に至ったが，その他の臨床検査や生理検査を含め，鉄過剰症と関連する有害事象は認められなかった。

継続投与試験における血清フェリチン値は，投与開始時 72.33±61.86 ng/mL，28 週時 334.00±172.46 ng/mL 及び投与終了時 373.39±166.04 ng/mL であった。

＜有効性＞

血清リンの推移（FAS※）

先行試験（GBA4-4）でプラセボ開始群における継続投与終了時（52 週又は継続投与中止時観察日）の血清リンは 4.77±0.78 mg/dL，先行試験で本剤開始群における継続投与終了時（52 週又は継続投与中止時観察日）の血清リンは 4.63±1.06 mg/dL であり，本剤を最長 40 週あるいは 52 週間投与した場合，血清リンは目標値内をほぼ推移した（図 9）。

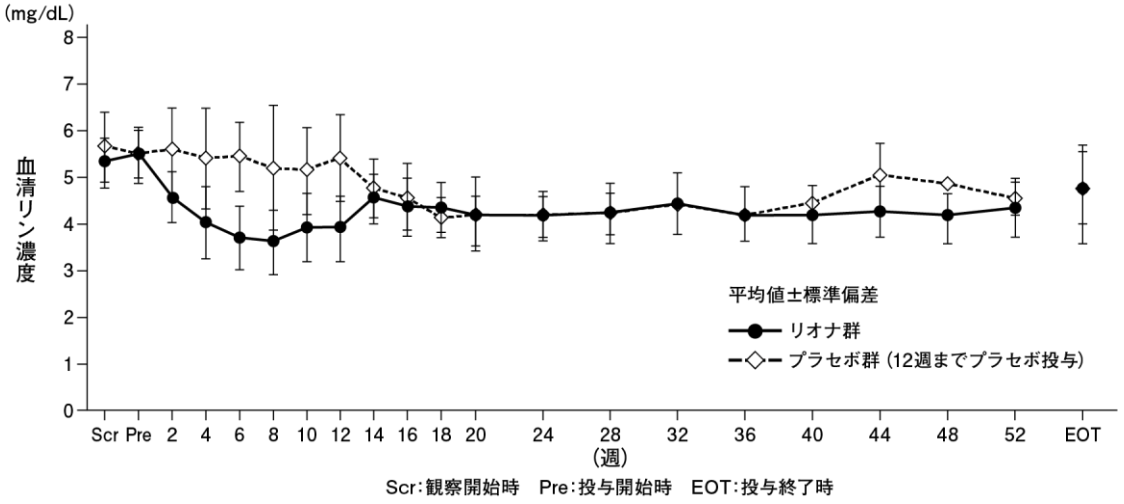


図 9　血清リン濃度の推移

※治験薬が投与され，有効性に関する評価が少なくとも 1 回実施された症例

(5) 患者・病態別試験

(a) 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験（GBA4-3）[17)]

【　目　的　】 腹膜透析患者を対象とし, 本剤 1,500～6,000 mg/日を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。さらに，12 週投与期を完了し継続投与が可能な被験者に継続して長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。

【試験デザイン】 多施設共同，非盲検，非対照（個体内用量増減法）

【　対　象　】 同意取得時の満年齢が 20 歳以上で, 高リン血症を呈する腹膜透析施行中の CKD 患者

【主な選択基準】 ■12 週間投与期

- 観察開始日の 12 週間以上前から安定して同一の治療内容による腹膜透析を受けている患者
- 高リン血症治療薬の治療を受け，観察開始前 4 週間の投与量が一定である患者
- 高リン血症治療薬の投与を中止し，-2 週観察日（-1 週観察日に来院した場合，-1 週観察日を含む）あるいは投与開始日のいずれかの血清リンが 5.6 mg/dL 以上の患者

■継続投与期

本治験の 12 週間投与を完了した被験者のうち, 治験薬の継続投与が可能であると判断された患者

【主な除外基準】 ■12 週間投与期

- 観察開始前 4 週間以内にカテーテルトラブル，腹膜炎，カテーテル感染症等が発生し，腹膜透析継続に支障がある患者
- 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患を合併している患者
- 胃又は十二指腸切除術の既往のある患者，あるいは観察開始前 3 ヵ月以内に消化管手術を受けた患者
- ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者，あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 500 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者
- 腎性貧血の治療において輸血療法を受けている患者
- -2 週観察日の血清リンが 10.0 mg/dL 以上の患者
- -2 週観察日の血清 Ca（補正値）が 8.0 mg/dL 未満，あるいは 11.0 mg/dL を超えている患者
- PTx 及び PEIT の施行が必要な患者，あるいは観察開始前 6 ヵ月以内に PTx，PEIT を施行した患者

■継続投与期

投与開始後に重篤な副作用を発現した患者

【試験方法】 ■12 週投与期

被験者 56 例に本剤（開始用量 1,500 mg/日，最大用量 6,000 mg/日）を 1 日 3 回，毎食直後に経口投与した。用量は 2 週観察日より 3,000 mg/日に，4 週観察日以降は，「血清リンに基づく用量調節の基準」及び有害事象の発現等を考慮し，1,500～6,000 mg/日の範囲内で適宜増減により調節した。

■継続投与期

開始用量は 12 週観察時点の用量を考慮して決定し，その後血清リンの管理目標値（3.5～5.5 mg/dL）内の維持を目標に有害事象の発現等を考慮しながら，1,500～6,000 mg/日の範囲で適宜増減により調節した。

〔投与期間〕最長 52 週間（12 週間投与期＋40 週間継続投与期）

投与を開始した 56 例のうち 47 例が 12 週間投与期を終了し，そのうち 19 例が継続投与を開始し，13 例が全 52 週間の投与を終了した。

【評価項目】 ＜有効性＞

<u>主要評価項目（12 週投与期）</u>

投与開始日に対する投与終了時の血清リンの変化量

<u>副次的評価項目</u>

12 週投与期～投与終了時までの血清リン，投与終了時の血清リンの目標値達成率等

継続投与期－血清リン等

＜安全性＞

有害事象及び副作用

【結果】

＜有効性＞

<u>主要評価項目（FAS※）</u>

血清リンは投与開始日 6.75 mg/dL（95%CI：6.46～7.04 mg/dL）に対し，12 週投与終了時で 4.49 mg/dL（95%CI：4.24～4.75 mg/dL）と低下がみられた。投与開始日に対する投与終了時の血清リン変化量は -2.26 mg/dL（95%CI：-2.58～-1.93 mg/dL）となり，血清リンは投与開始日に比べて統計学的に有意に低下した（Paired t 検定 $p < 0.0001$）。

副次的評価項目（FAS※）

投与開始後血清リンの低下が認められ，2 週観察日の値は 5.75 mg/dL となった。その後用量調節に伴い更に低下し，4 週（4.81 mg/dL）から 12 週観察日（4.42 mg/dL）まで管理目標値内で適切にコントロールされていた（図 10）。

継続投与開始後の血清リンは，用量調節に伴い 28 週観察日で 4.62 mg/dL，52 週観察日で 5.29 mg/dL と，血清リンの管理目標値内で適切にコントロールされた。

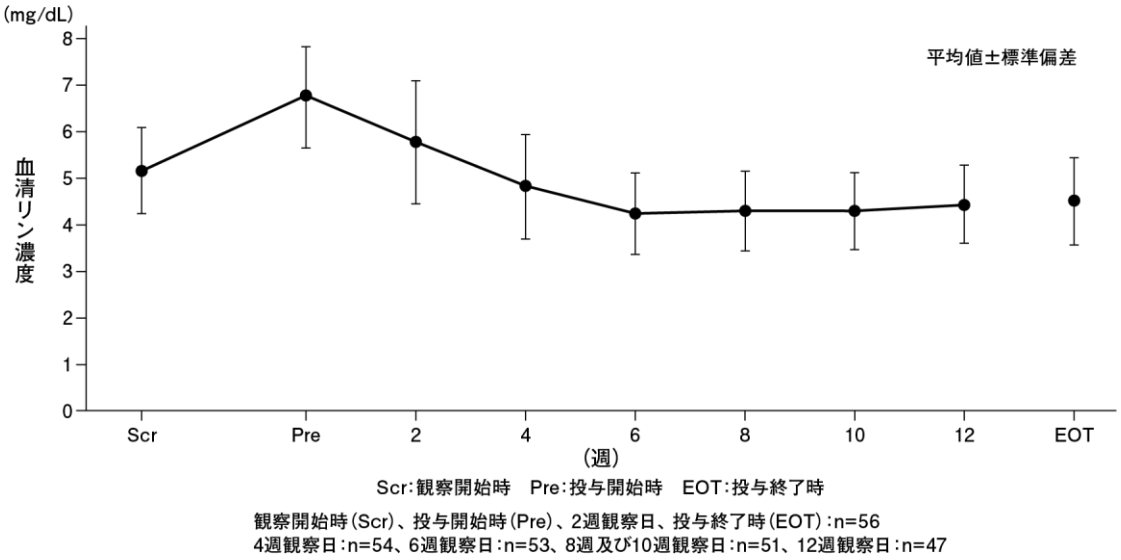


図 10　血清リン濃度の推移

※ 治験薬が投与され，有効性に関する評価が少なくとも 1 回実施された症例

＜安全性＞

■12 週間投与期

安全性解析対象 56 例中，副作用と判断されたのは 21 例（37.5%）32 件であった。

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。

重篤な副作用は肝機能異常が 1 件報告された。投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。

■継続投与期

安全性解析対象 19 例中，副作用と判断されたのは 11 例（57.9%）20 件であった。

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%），高血圧 2 例（10.5%）であった。

重篤な副作用は認められず，投与中止に至った副作用は血清フェリチン増加が 3 件であった。死亡は認められなかった。

鉄関連検査（血清鉄，血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT）において，本剤に含まれる鉄の吸収によるものと考えられる変動を認め，継続投与において，中止基準（血清フェリチン値≧800 ng/mL）に該当して中止に至った症例が 2 例認められたが，鉄過剰症に関連する有害事象の発現や肝機能値の変化などは認められなかった。

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，28 週時 472.28±161.79 ng/mL 及び投与終了時 488.74±152.05 ng/mL であった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

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）[18]（終了）

調査の目的	リオナ®錠250 mg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。
調査方式	中央登録方式
症例数	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 調査票回収症例数：2,735例
調査期間等	調査期間：2015年1月～2020年4月 観察期間：1年以上とし，最大2年間
主な評価項目	安全性：副作用・感染症発現状況 他 有効性：総合臨床評価 他

【　結　果　】

＜安全性＞

■血液透析患者

安全性解析対象症例1,567例において副作用は323例（20.6%）に認められた。

主な副作用は下痢56例（3.6%），血清フェリチン増加49例（3.1%），ヘモグロビン増加33例（2.1%），便秘28例（1.8%），悪心19例（1.2%），腹部不快感，変色便，赤血球増加症，高血圧が各12例（0.8%），高フェリチン血症11例（0.7%），腹部膨満9例（0.6%）であった。

血清フェリチン及びヘモグロビン等臨床検査値の推移は表7の通りであった。

表 7　血液透析患者における血清フェリチン及びヘモグロビン等臨床検査値の推移

検査時期	血清鉄（μg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	TSAT（%） 平均値（標準偏差） 症例数	血清フェリチン（ng/mL） 中央値（Q1,Q3） 症例数	ヘモグロビン（g/dL） 平均値（標準偏差） 症例数
投与開始時	56.2（27.6） 1,309	21.97（12.09） 1,228	44.50（21.40, 88.10） 1,214	10.67（1.22） 1,550
投与4週間後	76.1（37.7） 881	30.35（14.19） 793	58.20（33.50, 111.00） 751	11.18（1.25） 1,257
投与12週間後	75.0（31.2） 888	31.63（13.49） 815	84.20（46.00, 143.00） 784	11.51（1.38） 1,143
投与16週間後	76.3（31.0） 774	32.78（13.27） 719	101.00（54.30, 176.80） 689	11.40（1.39） 1,063
投与24週間後	75.2（30.6） 678	32.76（13.68） 637	114.00（66.30, 181.00） 613	11.18（1.28） 943
投与28週間後	73.9（28.4） 810	32.13（12.63） 755	117.00（68.00, 183.00） 739	11.18（1.30） 1,038
投与36週間後	72.9（28.1） 802	31.59（11.83） 753	120.70（72.00, 198.30） 721	11.19（1.31） 991
投与52週間後	72.2（29.9） 760	31.65（12.79） 715	121.90（73.50, 197.00） 685	11.21（1.19） 920
投与76週間後	72.5（31.4） 638	31.59（13.19） 606	118.40（71.10, 210.00） 595	11.13（1.26） 759
投与104週間後	71.6（36.3） 586	31.41（13.35） 556	124.00（71.00, 223.00） 554	11.21（1.23） 694
中止時	69.3（33.0） 228	29.69（14.05） 209	117.60（47.10, 236.00） 198	11.18（1.69） 328

■腹膜透析患者

安全性解析対象症例209例において副作用は51例（24.4%）に認められた。

主な副作用は血清フェリチン増加14例（6.7%），下痢13例（6.2%），高フェリチン血症5例（2.4%），便秘3例（1.4%），肝機能異常，高血圧及び倦怠感が各2例（1.0%）であった。

血清フェリチン及びヘモグロビン等臨床検査値の推移は表8の通りであった。

表 8　腹膜透析患者における血清フェリチン及びヘモグロビン等臨床検査値の推移

検査時期	血清鉄（μg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	TSAT（%） 平均値（標準偏差） 症例数	血清フェリチン（ng/mL） 中央値（Q1,Q3） 症例数	ヘモグロビン（g/dL） 平均値（標準偏差） 症例数
投与開始時	75.9（31.2） 167	30.30（13.77） 166	95.15（51.00, 167.80） 172	10.54（1.26） 200
投与4週間後	88.0（35.6） 124	34.86（14.02） 119	104.30（65.00, 168.20） 114	10.99（1.25） 170
投与12週間後	87.8（37.2） 108	35.60（15.26） 106	141.50（72.00, 207.00） 102	11.39（1.44） 144
投与16週間後	92.2（39.3） 93	38.05（15.85） 88	155.00（96.95, 243.15） 88	11.43（1.35） 124
投与24週間後	90.7（33.8） 92	37.24（13.03） 87	156.20（95.00, 290.00） 87	11.28（1.33） 110
投与28週間後	92.8（38.5） 107	38.27（15.47） 103	208.95（130.10, 300.10） 106	11.22（1.20） 131
投与36週間後	92.5（33.7） 96	39.88（12.43） 90	222.10（127.80, 312.80） 92	11.04（1.21） 121
投与52週間後	87.6（40.2） 79	37.60（16.70） 77	217.00（131.00, 349.00） 83	11.15（1.32） 102
投与76週間後	93.3（31.4） 61	41.13（14.26） 60	223.55（146.00, 347.00） 62	11.37（1.23） 78
投与104週間後	82.2（40.2） 47	37.24（17.78） 47	262.10（209.55, 405.60） 48	11.21（1.26） 64
中止時	96.7（44.5） 44	43.69（19.76） 40	228.20（138.70, 412.75） 44	11.22（1.24） 59

■保存期慢性腎臓病患者

安全性解析対象症例924例において副作用は151例（16.3%）に認められた。

主な副作用は下痢42例（4.5%），血清フェリチン増加31例（3.4%），便秘14例（1.5%），悪心10例（1.1%），高フェリチン血症9例（1.0%），腎機能障害5例（0.5%）であった。

血清フェリチン及びヘモグロビン等臨床検査値の推移は表9の通りであった。

表 9　保存期慢性腎臓病患者における血清フェリチン及びヘモグロビン等臨床検査値の推移

検査時期	血清鉄（μg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	TSAT（%） 平均値（標準偏差） 症例数	血清フェリチン（ng/mL） 中央値（Q1,Q3） 症例数	ヘモグロビン（g/dL） 平均値（標準偏差） 症例数
投与開始時	71.6（32.5） 579	27.58（12.52） 522	82.65（43.00, 147.20） 598	10.37（1.32） 919
投与4週間後	78.7（31.6） 384	31.44（13.28） 350	108.00（62.15, 169.75） 404	10.73（1.33） 697
投与12週間後	84.0（30.6） 319	33.64（13.48） 291	123.60（79.00, 185.50） 340	11.04（1.47） 544
投与16週間後	86.1（32.4） 269	34.55（14.11） 241	130.00（85.20, 190.10） 283	11.04（1.49） 466
投与24週間後	83.9（31.5） 238	33.85（14.64） 216	144.30（85.50, 212.05） 248	11.00（1.43） 418
投与28週間後	85.2（37.8） 260	35.30（15.45） 234	161.00（88.00, 249.00） 269	10.95（1.43） 431
投与36週間後	88.3（33.6） 255	36.11（14.75） 226	162.00（93.00, 254.00） 261	11.06（1.35） 410
投与52週間後	86.0（33.0） 187	35.67（14.66） 165	171.20（91.10, 256.30） 196	11.19（1.41） 319
投与76週間後	85.5（34.1） 131	36.08（15.24） 117	166.20（88.85, 294.65） 132	11.33（1.39） 217
投与104週間後	82.5（31.5） 126	33.61（13.85） 115	186.00（84.90, 281.50） 121	11.41（1.47） 192
中止時	78.7（36.7） 184	35.11（16.29） 162	175.50（91.10, 306.30） 195	10.57（1.60） 337

＜有効性＞

全般改善度の「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た。

■血液透析患者

有効性解析対象症例 1,378 例において有効例は 1,217 例（88.3%）であった。

血清リン濃度，血清補正カルシウム及び intact PTH 濃度の推移は表 10 の通りであった。

表 10　血液透析患者における有効性に関連する臨床検査値の推移

検査時期	血清リン（mg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	血清補正カルシウム濃度（mg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	intact PTH（pg/mL） 中央値（Q1,Q3） 症例数
投与開始時	6.58（1.39） 1,369	9.09（0.80） 1,346	175.0（106.0, 267.0） 982
投与4週間後	5.80（1.46） 1,139	9.13（0.75） 1,080	161.0（97.0, 244.0） 621
投与12週間後	5.55（1.44） 1,057	9.14（0.74） 1,007	149.0（90.0, 236.0） 649
投与16週間後	5.48（1.36） 985	9.13（0.71） 943	147.0（88.0, 228.0） 613
投与24週間後	5.29（1.35） 887	9.14（0.70） 834	144.0（86.0, 221.0） 524
投与28週間後	5.33（1.38） 974	9.13（0.70） 955	152.0（92.0, 226.0） 655
投与36週間後	5.38（1.40） 933	9.09（0.74） 915	144.0（90.0, 221.0） 601
投与52週間後	5.32（1.33） 875	9.12（0.74） 852	145.0（94.0, 218.0） 606
投与76週間後	5.40（1.27） 738	9.10（0.68） 724	155.0（92.0, 230.0） 563
投与104週間後	5.37（1.30） 690	9.09（0.70） 675	150.0（89.0, 216.0） 531
中止時	5.35（1.67） 271	9.19（0.76） 251	155.0（95.0, 233.0） 141

■腹膜透析患者

有効性解析対象症例 183 例において有効例は 145 例（79.2%）であった。

血清リン濃度，血清補正カルシウム及び intact PTH 濃度の推移は表 11 の通りであった。

表 11　腹膜透析患者における有効性に関連する臨床検査値の推移

検査時期	血清リン（mg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	血清補正カルシウム濃度（mg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	intact PTH（pg/mL） 中央値（Q1,Q3） 症例数
投与開始時	6.16（1.37） 177	9.21（0.80） 175	189.5（105.5, 365.0） 120
投与4週間後	5.60（1.22） 156	9.29（0.70） 151	193.0（89.0, 294.0） 89
投与12週間後	5.42（1.44） 133	9.31（0.66） 131	169.5（84.0, 289.5） 80
投与16週間後	5.06（1.21） 116	9.24（0.70） 116	150.0（94.5, 271.5） 72
投与24週間後	5.38（1.42） 105	9.29（0.77） 105	167.5（84.5, 330.5） 76
投与28週間後	5.38（1.32） 119	9.30（0.79） 118	183.0（105.0, 298.0） 77
投与36週間後	5.34（1.26） 111	9.33（0.71） 110	170.5（83.5, 254.0） 68
投与52週間後	5.35（1.15） 95	9.33（0.88） 94	183.0（82.0, 269.0） 63
投与76週間後	5.22（1.15） 75	9.23（0.73） 75	174.0（96.0, 268.0） 53
投与104週間後	5.14（1.28） 62	9.40（0.72） 64	146.0（95.0, 210.0） 46
中止時	5.44（1.42） 48	9.16（0.56） 46	201.0（126.0, 320.0） 27

■保存期慢性腎臓病患者

有効性解析対象症例 783 例において有効例は 655 例（83.7%）であった。

血清リン濃度，血清補正カルシウム及び intact PTH 濃度の推移は表 12 の通りであった。

表 12　保存期慢性腎臓病患者における有効性に関連する臨床検査値の推移

検査時期	血清リン（mg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	血清補正カルシウム濃度（mg/dL） 平均値（標準偏差） 症例数	intact PTH（pg/mL） 中央値（Q1,Q3） 症例数
投与開始時	5.34（1.04） 781	8.91（0.72） 765	219.0（116.5, 361.5） 324
投与4週間後	4.94（1.13） 602	8.94（0.69） 590	208.0（119.0, 324.0） 208
投与12週間後	4.77（1.10） 484	8.97（0.80） 473	200.0（115.0, 304.0） 194
投与16週間後	4.89（1.15） 413	8.94（0.69） 400	208.0（120.0, 337.0） 161
投与24週間後	4.79（1.19） 379	8.93（0.68） 372	203.0（121.0, 339.0） 171
投与28週間後	4.86（1.16） 405	8.95（0.73） 398	225.5（136.0, 362.0） 174
投与36週間後	4.87（1.26） 386	8.94（0.71） 377	208.0（111.0, 324.0） 181
投与52週間後	4.81（1.20） 308	9.03（0.65） 302	171.0（97.5, 292.0） 144
投与76週間後	4.88（1.26） 213	9.00（0.75） 208	189.0（111.0, 273.0） 103
投与104週間後	4.86（1.16） 193	9.04（0.69） 187	155.0（98.0, 254.0） 103
中止時	5.29（1.81） 288	8.88（0.82） 278	245.0（122.0, 408.0） 115

特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）（実施中）

【　目　的　】 リオナ®錠 250 mg 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。

【目標症例数】 100 例

2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

(7) **その他**

〈鉄欠乏性貧血〉

鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相一般臨床試験（GBB4-2）[6)]

【　目　的　】 鉄欠乏性貧血患者を対象として，本剤の鉄補充効果を，非盲検，非対照試験により検討した。

【試験デザイン】 多施設共同，ランダム化，非盲検，非対照試験

【　対　象　】 鉄欠乏性貧血患者（CKD を合併する患者を含む）

【主な選択基準】
- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の外来通院が可能な患者
- 前観察期間において測定されたヘモグロビン値について，以下の基準のいずれかを満たす患者

  a）観察開始日及び事前検査 2 回目のヘモグロビン値がいずれも 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 g/dL 以下の患者

  b）観察開始日，事前検査 2 回目及び事前検査 3 回目のヘモグロビン値がいずれも 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，事前検査 2 回目及び事前検査 3 回目のヘモグロビン値の差が 1.0 g/dL 以下の患者

・ 観察開始日の血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満の患者。ただし，CKD を合併する場合，観察開始日の eGFRcre が 60 mL/min/1.73m^2 未満かつ血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 未満の患者

【主な除外基準】
・ 鉄欠乏以外が主たる原因である貧血を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
・ 消化管から明らかな慢性の出血が認められている患者，若しくは治験参加期間中に過多月経を伴う婦人科疾患に対する外科的療法を予定している患者
・ 観察開始日の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満若しくは 4.5 mg/dL 以上の患者
・ 治験参加期間中に維持透析療法の導入（シャント作製術やカテーテル埋没術等の施行を含む）若しくは腎移植を予定している患者
・ 観察開始日前 3 ヵ月以内に急性腎障害を罹患した患者
・ 肝機能障害を有する患者（観察開始日の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上など），又は C 型慢性肝炎を合併する患者
・ 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患（慢性胃炎は除く）を合併する患者
・ 発作性夜間血色素尿症を合併する患者
・ 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者
・ 高度な心疾患（NYHA 分類において III 度以上のうっ血性心不全や心筋梗塞等の入院治療が必要な血管病変を有する等）を合併している患者
・ 観察開始日前 6 ヵ月以内に入院治療を有する脳血管疾患（脳梗塞，脳出血等）又は心血管疾患（急性心筋梗塞，不安定狭心症等）を発症した患者
・ 観察開始日前 2 週以内に鉄非含有高リン血症治療薬の投与を受けた患者
・ 観察開始日前 4 週以内に経口鉄剤，静注鉄剤あるいは鉄含有高リン血症治療薬の投与を受けた患者
・ 女性患者の場合，妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（観察開始日の妊娠検査又は治験薬投与開始前日の問診で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者，あるいは同意取得から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった妊娠可能な患者。男性患者の場合，治験薬投与開始後から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった患者

【試験方法】 被験者 73 例（CKD 患者 42 例, CKD を合併していない患者 31 例）を本剤 2 用量（500 mg, 1,000 mg/日）に無作為に割付け，500 mg 群は 1 日 1 回，1,000 mg 群は 1 日 2 回治験薬を食直後に経口投与した。

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，500 mg 群で 55.6%（20/36 例）及び 1,000 mg 群で 56.8%（21/37 例）が効果十分と判断され中止した。

〔投与期間〕最長 24 週間（168 日間）

【 評 価 項 目 】 ＜有効性＞

主要評価項目

血清フェリチン値及びベースラインからの変化量の推移

副次的評価項目

- 各観察日の赤血球関連検査値及びベースラインからの変化量
- 各観察日の鉄関連検査値*及びベースラインからの変化量

  *：血清フェリチン値を除く。

その他の調査項目

- 鉄補充効果判定
- 血清フェリチン値の目標値への累積到達率
- FGF23，NT-proBNP 及び腎機能関連検査値

＜安全性＞

- 有害事象及び副作用
- バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

【 結 果 】

＜有効性＞

主要評価項目

ベースライン及び投与終了時での血清フェリチン値の平均値は 500 mg 群で 12.00 ng/mL 及び 41.64 ng/mL，1,000 mg 群で 11.14 ng/mL 及び 50.81 ng/mL であり，ベースラインから投与終了時の血清フェリチン値の平均変化量は 500 mg 群で 29.65 ng/mL，1,000 mg 群で 39.68 ng/mL であった（図 11）。

CKD を合併していない患者のベースライン及び投与終了時での血清フェリチン値の平均値は，500 mg 群で 5.17 ng/mL 及び 30.33 ng/mL，1,000 mg 群で 4.91 ng/mL 及び 26.74 ng/mL であり，ベースラインから投与終了時の血清フェリチン値の平均変化量は 500 mg 群で 25.16 ng/mL，1,000 mg 群で 21.84 ng/mL であった（図 12）。

CKD 患者のベースライン及び投与終了時での血清フェリチン値の平均値は，500 mg 群で 16.87 ng/mL 及び 49.72 ng/mL，1,000 mg 群で 15.88 ng/mL 及び 69.15 ng/mL であり，ベースラインから投与終了時の血清フェリチン値の平均変化量は 500 mg 群で 32.85 ng/mL，1,000 mg 群で 53.27 ng/mL であった（図 13）。

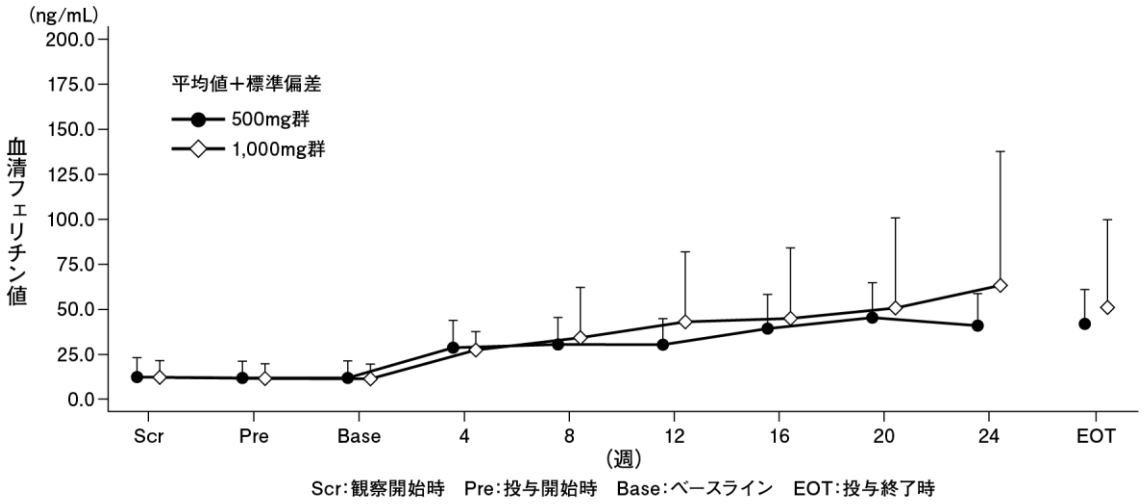


図 11　血清フェリチン値の推移（全体）

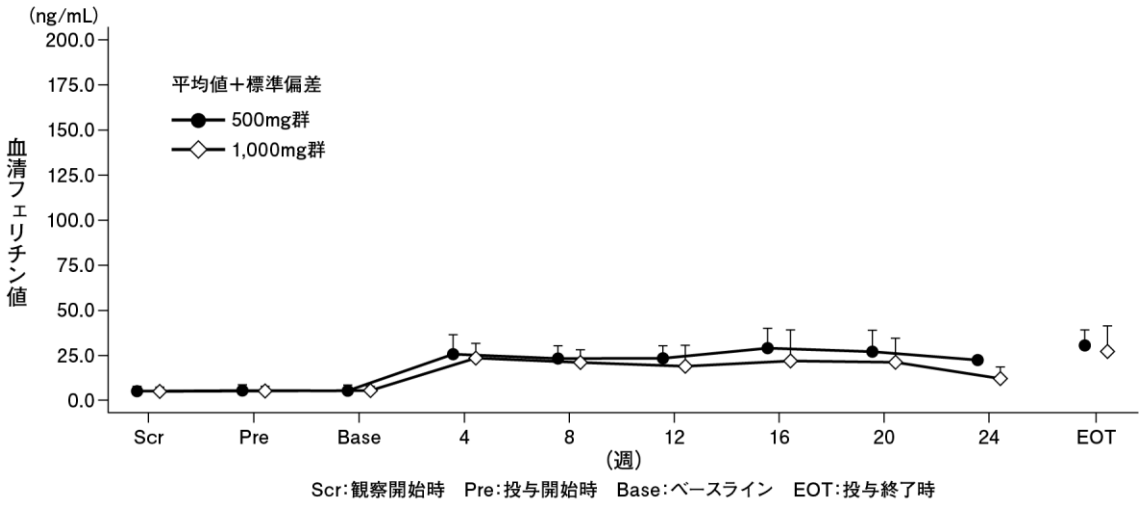


図 12　血清フェリチン値の推移（CKD を合併していない患者）

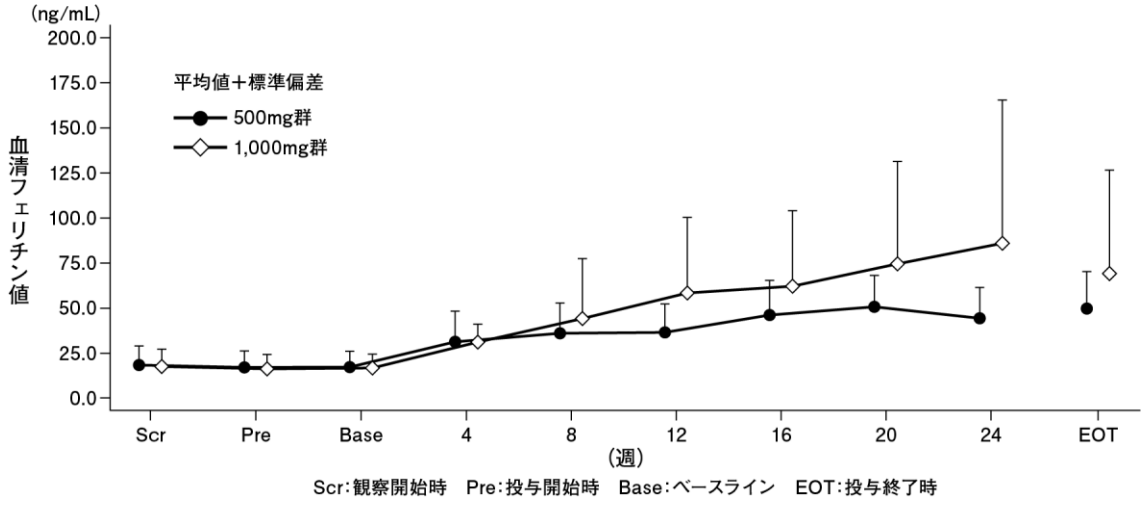


図 13　血清フェリチン値の推移（CKD 患者）

副次的評価項目

ヘモグロビン値の推移

ベースライン及び投与終了時でのヘモグロビン値の平均値は 500 mg 群で 9.84 g/dL 及び 12.22 g/dL，1,000 mg 群で 9.86 g/dL 及び 12.33 g/dL であり，ベースラインから投与終了時のヘモグロビン値の平均変化量は 500 mg 群で 2.38 g/dL，1,000 mg 群で 2.47 g/dL であった。

CKD を合併していない患者のベースライン及び投与終了時でのヘモグロビン値の平均値は，500 mg 群で 9.40 g/dL 及び 12.87 g/dL，1,000 mg 群で 9.40 g/dL 及び 12.78 g/dL であり，ベースラインから投与終了時のヘモグロビン値の平均変化量は 500 mg 群で 3.47 g/dL，1,000 mg 群で 3.38 g/dL であった。

CKD 患者のベースライン及び投与終了時でのヘモグロビン値の平均値は，500 mg 群で 10.15 g/dL 及び 11.75 g/dL，1,000 mg 群で 10.22 g/dL 及び 12.00 g/dL であり，ベースラインから投与終了時のヘモグロビン値の平均変化量は 500 mg 群で 1.60 g/dL，1,000 mg 群で 1.78 g/dL であった。

<u>その他の調査項目</u>

鉄補充効果判定

8 週観察日以降に，治験担当医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断し，効果十分として治験薬の投与を終了（効果十分により中止）した被験者，24 週観察日又は中止時検査（効果十分による中止を除く）に治験担当医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断した被験者を，効果十分例と定義した。

効果十分例は，500 mg 群で 35 例中 29 例（82.9%），1,000 mg 群で 36 例中 28 例（77.8%）であった（図 14）。CKD 合併の有無別での効果十分例は，CKD を合併していない患者では，500 mg 群で 15 例中 15 例（100%），1,000 mg 群で 16 例中 13 例（81.3%）であり（図 15），CKD 患者では，500 mg 群で 20 例中 14 例（70.0%），1,000 mg 群で 20 例中 15 例（75.0%）であった（図 16）。CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも効果十分例の割合は高かった。

また，投与期間に応じて，効果十分例の割合は増加した。

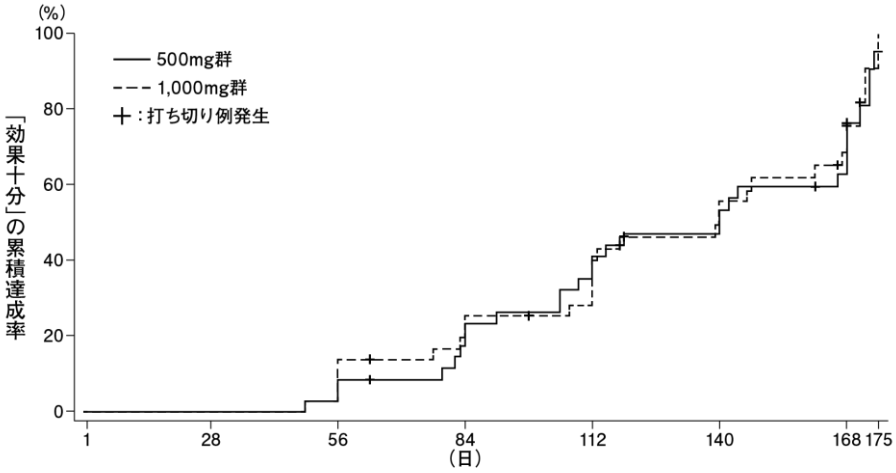


図 14　「効果十分」の累積達成率の Kaplan-Meier 曲線（全体）

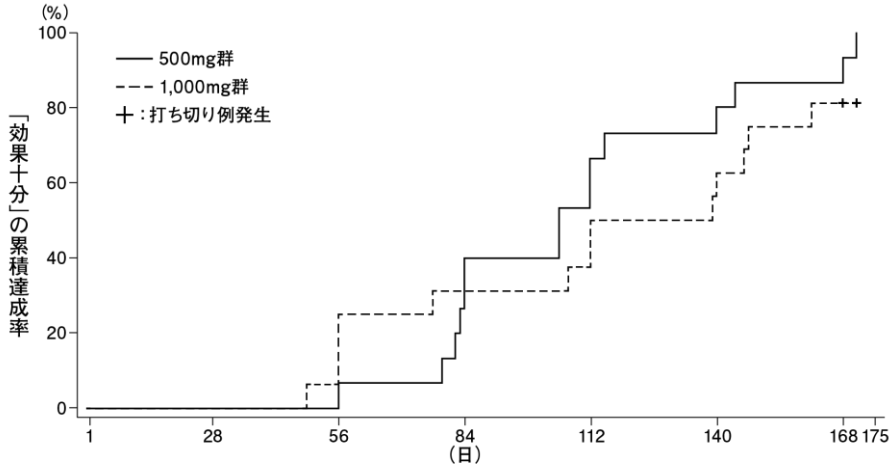


図 15　「効果十分」の累積達成率の Kaplan-Meier 曲線（CKD を合併していない患者）

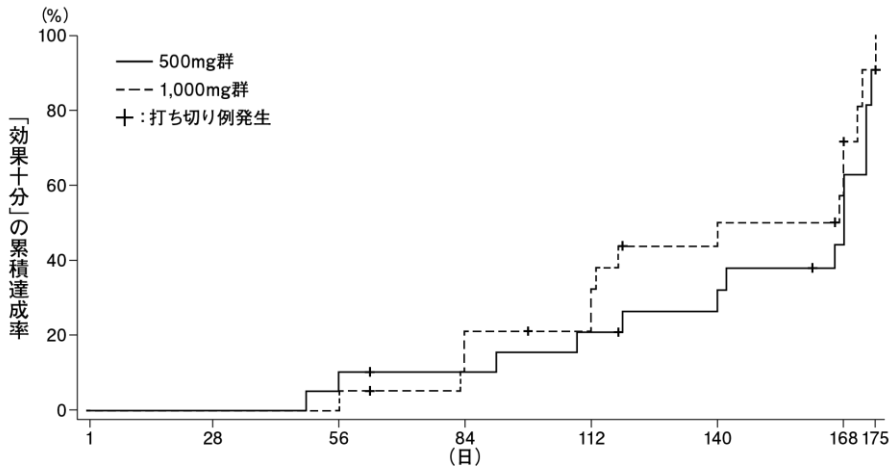


図 16　「効果十分」の累積達成率の Kaplan-Meier 曲線（CKD 患者）

＜安全性＞

副作用

安全性解析対象 73 例（500 mg 群：36 例，1,000 mg 群：37 例）中，副作用は，8 例（11.0%）に 12 件発現した。各群別では，500 mg 群で 36 例中 4 例（11.1%）に 5 件，1,000 mg 群で 37 例中 4 例（10.8%）に 7 件発現した。

本剤群合計の 73 例における主な副作用は，便秘及びヘモグロビン増加が各 2 例（2.7%）であった。

高度と判定された副作用は認められなかった。中等度と判定された副作用は，本剤群合計で 73 例中 3 例（4.1%）に認められた。各群別では，500 mg 群で 36 例中 2 例（5.6%）に 2 件，1,000 mg 群で 37 例中 1 例（2.7%）に 2 件認められた。その内訳は，500 mg 群で倦怠感及び肝機能異常が各 1 例（2.8%），1,000 mg 群で腹部膨満が 1 例（2.7%）であった。

重篤な副作用は認められず，投与中止に至った副作用は，本剤群で肝酵素上昇，倦怠感及び腹部膨満が各 1 件であった。死亡は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

（日局）沈降炭酸カルシウム，炭酸ランタン水和物，セベラマー塩酸塩，ビキサロマー，スクロオキシ水酸化鉄

〈鉄欠乏性貧血〉

クエン酸第一鉄ナトリウム，フマル酸第一鉄，乾燥硫酸鉄，含糖酸化鉄，カルボキシマルトース第二鉄，溶性ピロリン酸第二鉄

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

本剤は，本剤に含まれる鉄が消化管内で食事由来のリン酸と結合し，難溶性の沈殿を形成させることにより，糞中へのリン排泄を促進させ，消化管からのリン吸収を抑制することで，血清リン濃度を低下させる[19]。

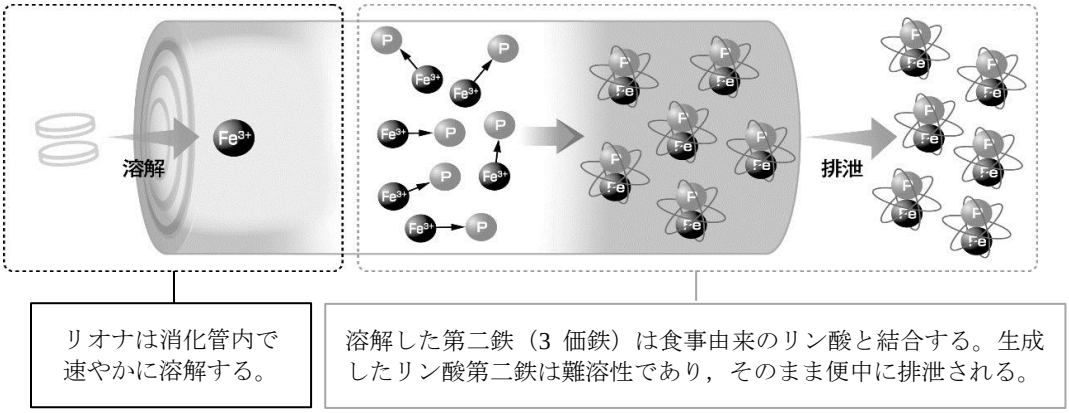


図 1　慢性腎臓病患者における高リン血症の改善の作用機序

〈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[20]。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[21]。

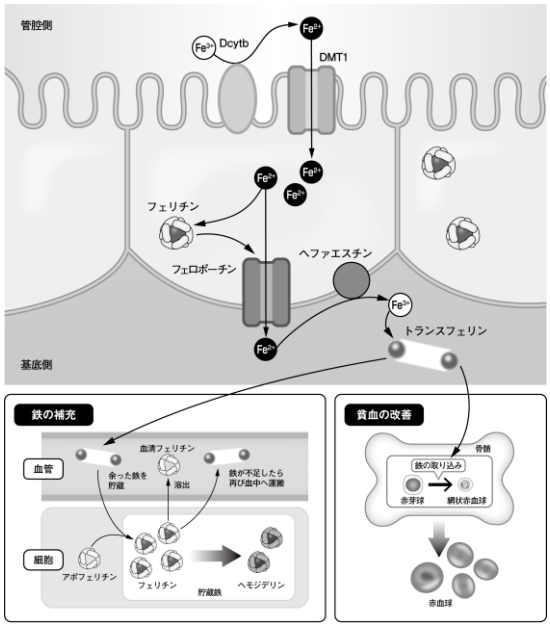


図 2　鉄欠乏性貧血改善の作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) リン吸収抑制作用（ラット）[19, 22)]

クエン酸第二鉄水和物の *in vivo* におけるリン吸収抑制作用を，正常ラットを用いて検討した。

ラット（各群：n = 8～9）にクエン酸第二鉄水和物（0.3，1，3%）を 7 日間混餌投与した結果，対照群（正常食）と比較して用量の増加に伴った糞中リン排泄量の増加，リン吸収量の減少及び尿中リン排泄量の減少が確認され，高用量群での血清リン濃度の低下が確認された（表 1）。

以上のことから，クエン酸第二鉄水和物は *in vivo* においてリン吸収抑制作用を有することが示された。

表 1　正常ラットにおけるリン吸収抑制作用

投与群	平均リン吸収量（mg/day）	平均糞中リン排泄量（mg/day）	平均尿中排泄量（mg/day）	血清リン濃度（mg/dL）
正常食	78±6	176±17	24.5±3.6	9.4±0.4
0.3%クエン酸第二鉄水和物混餌	78±9	189±12	21.2±3.2	9.3±0.6
1%クエン酸第二鉄水和物混餌	61±8‡	195±19	11.2±2.3§§	9.2±0.3
3%クエン酸第二鉄水和物混餌	37±7‡	207±19‡	0.6±0.4§§	7.7±0.3‡
3%炭酸カルシウム混餌	43±7**	213±11**	0.3±0.3##	7.5±0.7**

平均値±標準偏差（n = 8～9）
‡：p < 0.01 正常食群 vs. 1%クエン酸第二鉄水和物群，3%クエン酸第二鉄水和物群（Dunnett の多重比較検定）
**：p < 0.01 正常食群 vs. 3%炭酸カルシウム群（Student の t 検定）
§§：p < 0.01 正常食群 vs. 1%クエン酸第二鉄水和物群，3%クエン酸第二鉄水和物群（Steel の多重比較検定）
##：p < 0.01 正常食群 vs. 3%炭酸カルシウム群（Welch の検定）

ラットにクエン酸第二鉄水和物（2.3%）及び炭酸ランタン（0.3，1，3%）を 7 日間混餌投与した。なお，混餌含有率2.3%のクエン酸第二鉄水和物を含む飼料中の鉄重量と混餌含有率1%の炭酸ランタンを含む飼料中のランタン重量は同程度である。

平均リン吸収量に対し，2.3%クエン酸第二鉄水和物群において正常食群と比較して有意に低値を示した（表 2）。

表 2　平均リン吸収量に対する作用（平均値±標準偏差）

群名	平均リン吸収量（mg/day）
正常食	56±8
0.3%炭酸ランタン	66±5
1%炭酸ランタン	60±8
3%炭酸ランタン	52±12
2.3%クエン酸第二鉄水和物	36±4‡

n = 5
‡：p < 0.01 正常食群 vs. 2.3%クエン酸第二鉄水和物群（Dunnett の多重比較検定）

平均尿中リン排泄量に対しては，2.3%クエン酸第二鉄水和物において，正常食群と比較して有意に低値を示した（表 3）。

表 3　平均尿中リン排泄量に対する作用（平均値±標準偏差）

群名	平均尿中リン排泄量（mg/day）
正常食	26±3
0.3%炭酸ランタン	28.4±3.2
1%炭酸ランタン	27.0±3.5
3%炭酸ランタン	15±1§
2.3%クエン酸第二鉄水和物	1.5±0.4§

n = 5
§：$p < 0.05$ 正常食群 vs. 3%炭酸ランタン及び 2.3%クエン酸第二鉄水和物群（Steel の多重比較検定）

2) **腎不全モデルラットにおける各種作用（ラット）**[19)]

高リン血症モデルであるアデニン誘発腎不全ラットを用いて，クエン酸第二鉄水和物の血清リン濃度，カルシウム×リン積及び血清 intact-PTH 濃度，血清 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度，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に対する影響を検討した。

(a) **血清リン濃度，カルシウム×リン積及び血清 intact-PTH 濃度の低下作用（ラット）**

ラットにアデニン食を給餌して作製したアデニン誘発腎不全ラットにクエン酸第二鉄水和物（1%又は 3%）を 35 日間混餌投与した結果，アデニン負荷により上昇した血清リン濃度，カルシウム×リン積及び血清 intact-PTH 濃度は，クエン酸第二鉄水和物の用量の増加に伴い低下した。血清 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度は有意な変動を示さなかった。

(b) **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（ラット）**

アデニン誘発腎不全ラットにクエン酸第二鉄水和物（1%又は 3%）を 35 日間投与後，採取した大動脈，腎臓及び心臓におけるカルシウム沈着量を測定し，更に大動脈，副甲状腺，大腿骨について病理組織学的評価を実施した。その結果，腎臓及び大動脈におけるカルシウム沈着量の減少と大動脈石灰化（鉱質沈着）の程度の軽減と頻度の低下が認められた。

さらに，副甲状腺過形成の程度の軽減と頻度の低下と，骨組織の多孔，線維化及び類骨形成の程度の軽減が認められた。

以上のことから，クエン酸第二鉄水和物は，高リン血症の合併症である異所性石灰化，二次性副甲状腺機能亢進症及び腎性骨異栄養症に対する進展抑制作用を有することが示された。

(3) **作用発現時間・持続時間**

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

該当資料なし

〈鉄欠乏性貧血〉

鉄欠乏性貧血患者 12 例に本剤 500 mg を食直後に単回経口投与したとき，血清鉄濃度は投与 4.0 時間後にピークに達し，投与 24 時間後に投与前値付近となった（表 1）。ベースライン値を基準とした血清鉄濃度変化量の最大値（ΔC_{max}）及び投与開始時から投与 24 時間後までの血清鉄濃度変化量－時間曲線下面積（$\Delta AUC_{0\text{-}24}$）を示す[4]（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）。

表 1　鉄欠乏性貧血患者に本剤 500 mg を食直後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

t_{max}（hr）	ΔC_{max}（μg/dL）	$\Delta AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/dL）
4.000（2.00 - 6.00）	225.3±86.2	1883.8±1,126.1

平均値±標準偏差，t_{max}：中央値（最小値-最大値）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

該当資料なし

〈鉄欠乏性貧血〉

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 $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ 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[4]。しかしながら，食直後投与と空腹時投与の間で，臨床的に意義のある違いはなく，明らかな食事の影響は認められなかった（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）。

2) 併用薬の影響

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時の各薬剤の薬物動態に及ぼすクエン酸第二鉄の影響を示す[23]（外国人データ）。

本剤を食前に投与し，シプロフロキサシンを食直後に併用した場合，本剤とシプロフロキサシンの間に薬物相互作用が認められた。

本剤を食前に投与し，ジゴキシン，グリメピリド，ロサルタン，ジルチアゼム及びクロピドグレルの各薬剤を食直後に併用した場合，本剤非併用時と比べて，各薬剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな変動はなかった。

一方，本剤を食前に投与し，各薬剤を食後 2 時間後に併用した場合，本剤非投与時と比べて，各薬剤の血漿中濃度が変化する可能性が考えられた。しかしながら，これらの各薬剤が本邦において食間投与されることは一般的ではないこと，本剤は食直後に投与されることから，海外薬物相互作用試験で認められた各試験薬剤の血中濃度の軽度な変化に関する臨床的意義は低いと考えられた（表 2）。

表 2　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%CI]	
				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]

3) 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[20]。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

本剤の有効成分に含まれる 3 価鉄は腸管で 2 価鉄に還元されてから吸収されるため，吸収後の体内挙動についてはクエン酸第一鉄など他の既存鉄化合物と同様であると考えられる。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

文献において，ラットに ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として 0.75 mg ^{59}Fe/kg）を経口投与し，各組織の放射能濃度を測定したところ，他の組織と比較して脳への分布は低くほとんど移行しなかったとの報告がある [24]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

文献において，妊娠 18 日目のラットに ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として 0.75 mg ^{59}Fe/kg）を経口投与後，母体組織及び子宮，胎盤，胎児，羊膜を摘出して各組織中放射能濃度を測定したところ，投与 3 時間以降において胎児/血漿中濃度比は 10 以上の，また，胎児/胎盤中濃度比は約 2～3 の値を示し，^{59}Fe は胎盤を容易に通過し，能動的に輸送されていることが示唆されたとの報告がある [25]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

文献において，授乳期ラットに ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として 0.75 mg ^{59}Fe/kg）を経口投与後の乳汁中の放射能濃度を測定した結果，投与 3 時間後に最大となり，12 時間後以降低下し，また，乳汁中/血漿中放射能濃度比は 3 時間後以降 0.5 以上であり，乳汁への移行が示唆されたとの報告がある [26]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

文献において，ラットに ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として 0.75 mg ^{59}Fe/kg）を経口投与し，各組織の放射能濃度を測定したところ，投与 24 時間後の組織分布は，脾臓が最も高く，次いで血液＞骨（骨髄を含む）＞肝臓＞腎臓＞肺の順であった。脳や筋肉への分布は低くほとんど移行しなかったとの報告がある [24]。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

＜参考：ラット＞

文献において，ラットに ^{59}Fe-クエン酸第一鉄（鉄として 0.75 mg ^{59}Fe/kg）を経口投与し，尿中及び糞中の放射能濃度を測定した結果, 投与 7 日間で尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 0.33%, 及び 39.27%排泄され, ^{59}Fe-硫酸第一鉄（鉄として 1.5 mg ^{59}Fe/kg）では，0.32%及び 53.88%が排泄されたとの報告がある [24]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

＜参考＞

鉄の吸収機構に関する文献から，本剤に含まれる 3 価の鉄イオンは，十二指腸で，鉄還元酵素である Dcytb（duodenal cytochrome b）により 2 価鉄イオンとなり, 2 価鉄イオンのトランスポーターである DMT1（divalent metal transporter 1）を介して腸管細胞内に取り込まれるとの報告がある [20]。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

医薬品における一般的な注意事項であり，本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては，重篤な過敏症の症状が発現するおそれがあることから設定した。

〈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）

（解説）

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）
高リン血症患者では，低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症が発現するおそれがあることから，「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 [7]」において，慢性腎臓病患者の血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を定期的に測定することを基本事項とし，その管理目標値を定めている。本剤の投与に際しては定期的に血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を測定することにより，これらの発症に注意すること。血清リン，血清カルシウム，血清 PTH 濃度の管理目標値や測定頻度，更に管理目標値を逸脱した場合の対応については学会のガイドライン等，最新の情報を参考とし，これら症状の発現や悪化がみられた場合は適切な措置を行うこととした。
国内臨床試験においては，有効性の評価項目である血清リン濃度の他，本剤投与後の各評価時点で血清カルシウム及び血清 intact-PTH 濃度を測定した。血液透析（GBA4-1，4-5，4-6），腹膜透析（GBA4-3）及び保存期慢性腎臓病（GBA4-4，4-7）の患者を対象とした国内第 III 相臨床試験における血清カルシウム及び血清 intact-PTH 濃度について，臨床的に意義のある変動は認められなかった。

血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH 濃度の変動

対象患者	試験番号（例数）	投与期間	血清カルシウム濃度（mg/dL）（平均値±標準偏差）注 1)		血清 intact-PTH 濃度（pg/mL）（中央値）注 2)	
			投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時
血液透析患者	GBA4-1（115）	12 週間	8.84±0.53	9.17±0.65	230.0	177.0
	GBA4-5（231）	28 週間	9.16±0.61	8.98±0.67	146.0	191.0
	GBA4-6（180）	52 週間	9.19±0.57	8.98±0.61	132.0	185.0
腹膜透析患者	GBA4-3（56）	12 週間	9.09±0.64	9.41±0.55	240.5	177.5
	GBA4-3（19）*	52 週間	9.13±0.55	9.22±0.70	276.0	236.0
保存期慢性腎臓病患者	GBA4-4（57）	12 週間	8.61±0.52	8.82±0.57	246.0	193.0
	GBA4-7（18）**	52 週間	8.61±0.42	8.66±0.54	311.5	288.0

注 1）血液透析及び腹膜透析における管理目標値：8.4～10.0 mg/dL
注 2）血液透析及び腹膜透析における管理目標値：60～240 pg/mL
*：12 週間投与終了後継続投与，**：GBA4-4（12 週間投与）からの継続投与

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
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。

（解説）
本剤の主成分である鉄が吸収されることにより，血清フェリチン値やヘモグロビン値等が増加するおそれがある。

血液透析患者，保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした国内臨床試験で，本剤の主成分である鉄が吸収された結果と考えられる血清フェリチン値の増加が認められている。本剤投与開始後血清フェリチン値は増加し，投与 28 週以降ほぼ一定の値で推移した（図 1-1～図 1-3）。また，血液透析患者対象の長期投与試験における平均処方量別の血清フェリチン値の推移は，平均処方量が多い集団においてより高値を示した（図 2）。
国内の主要な臨床試験で安全性評価の対象とした 801 例において，副作用と判断された血清フェリチン増加は 22 例（2.7%）だった。なお，鉄過剰に基づくと考えられる有害事象の発現や肝機能検査値の変化は認められなかった。また，国内臨床試験において，血清フェリチン値が 800 ng/mL 以上の値を示した場合は本剤の投与を中止するよう基準が設定された。本基準に該当した症例は 8 例であったが，いずれも鉄過剰に基づくと考えられる有害事象の発現や肝機能検査値の変化は認められなかった。

血液透析患者，保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした国内臨床試験で，本剤の主成分である鉄が吸収された結果と考えられるヘモグロビン値の増加が認められている。本剤投与開始後いずれの患者群においてもヘモグロビン値は増加し，本剤投与 12 週から 52 週までほぼ一定の値で推移した（図 3-1～図 3-3）。本剤投与開始 12 週以降ヘモグロビン値の大きな変動は認められなかったが，その理由は，腎性貧血治療のための併用薬が調節され，貧血のコントロールが行われた結果と考えられる。
国内の主要な臨床試験で安全性評価の対象とした 801 例において，副作用と判断された赤血球関連検査項目について，ヘモグロビン増加は 10 例（1.2%），赤血球増加症は 6 例（0.7%），ヘマトクリット増加は 4 例（0.5%）であった。
ヘモグロビン増加，赤血球増加症及びヘマトクリット増加については，本剤の投与中止又は減量等により各検査値の低下が認められ，ヘモグロビンや赤血球の増加に関連する重篤な副作用は認められなかった。

以上のことを踏まえ，鉄過剰及び過剰造血に注意するため血清フェリチン値及びヘモグロビン値等の血液検査を定期的に実施することとした。

本剤の長期投与における血清フェリチン値及びヘモグロビン値の推移

	血液透析患者 [15)]	保存期慢性腎臓病患者 [12, 16)]	腹膜透析患者 [17)]
対象	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 180 例	高リン血症を呈する保存期慢性腎臓病患者 90 例（本剤 60 例，プラセボ 30 例），12 週以降は継続して本剤投与が可能と判断された 29 例（本剤開始群 18 例，プラセボ開始群 11 例）	高リン血症を呈する腹膜透析施行中の慢性腎臓病患者 56 例，12 週以降は継続して本剤投与が可能と判断された 19 例
投与量 投与方法 投与期間	本剤の投与を 1,500 mg/日から開始し，最大 6,000 mg/日の範囲で適宜増減を行った。 投与方法は，1 日 3 回，毎食直後に経口投与を行った。 投与期間は 52 週間とした。	本剤の投与を 1,500 mg/日から開始し，2 週観察日より 3,000 mg/日に，4 週観察日以降は，1,500～6,000 mg/日の範囲内で適宜増減を行った。 投与方法は，1 日 3 回，毎食直後に経口投与を行った。 投与期間は最長 52 週間とした。	

1) 本剤の長期投与における血清フェリチン値の推移

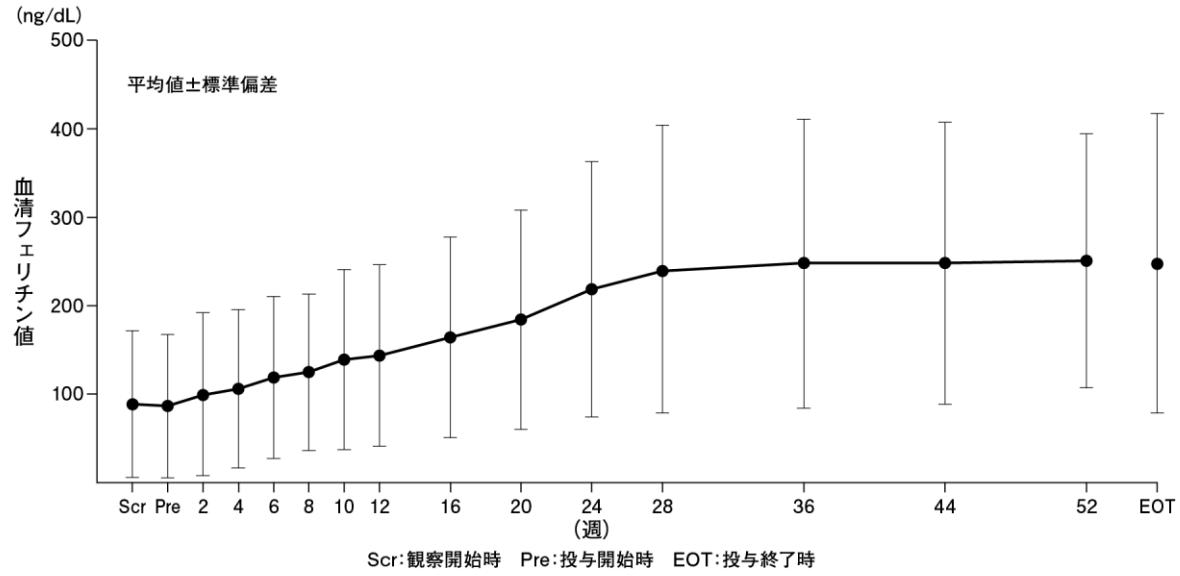


図 1-1 血液透析患者

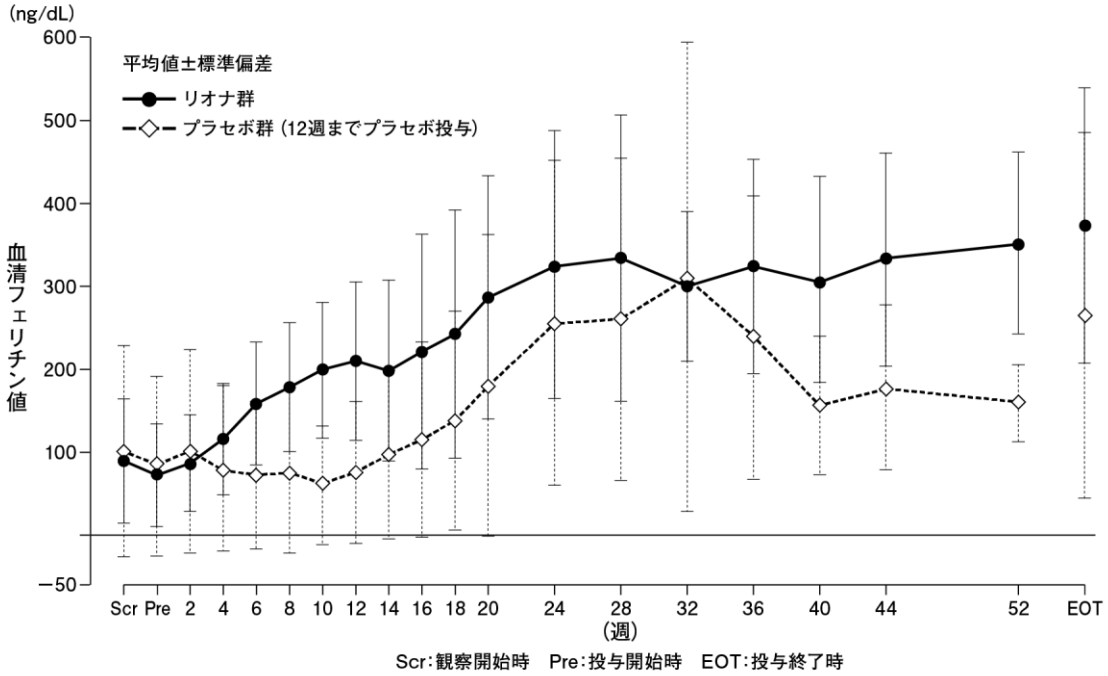


図 1-2 保存期慢性腎臓病患者

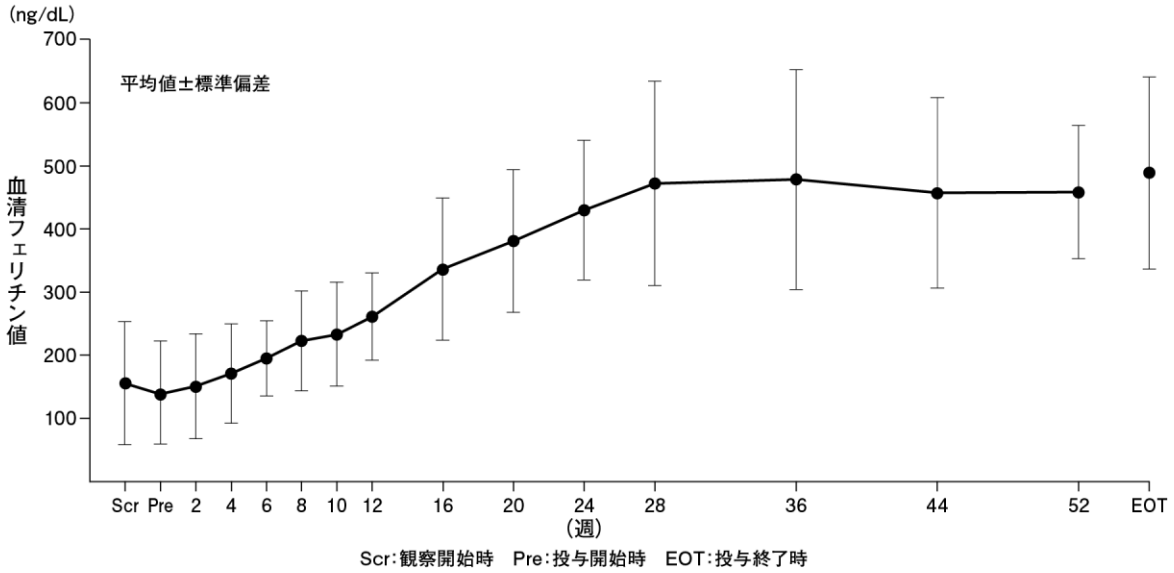


図 1-3 腹膜透析患者

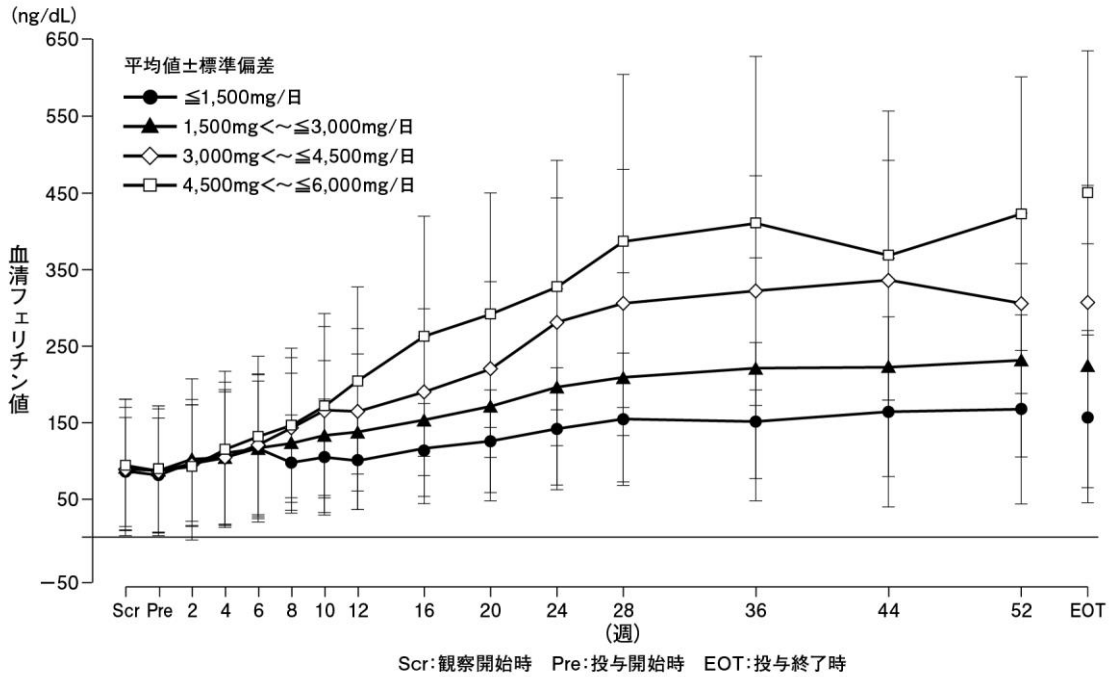


図 2 血液透析患者（平均処方量別）

2) 本剤の長期投与におけるヘモグロビン値の推移

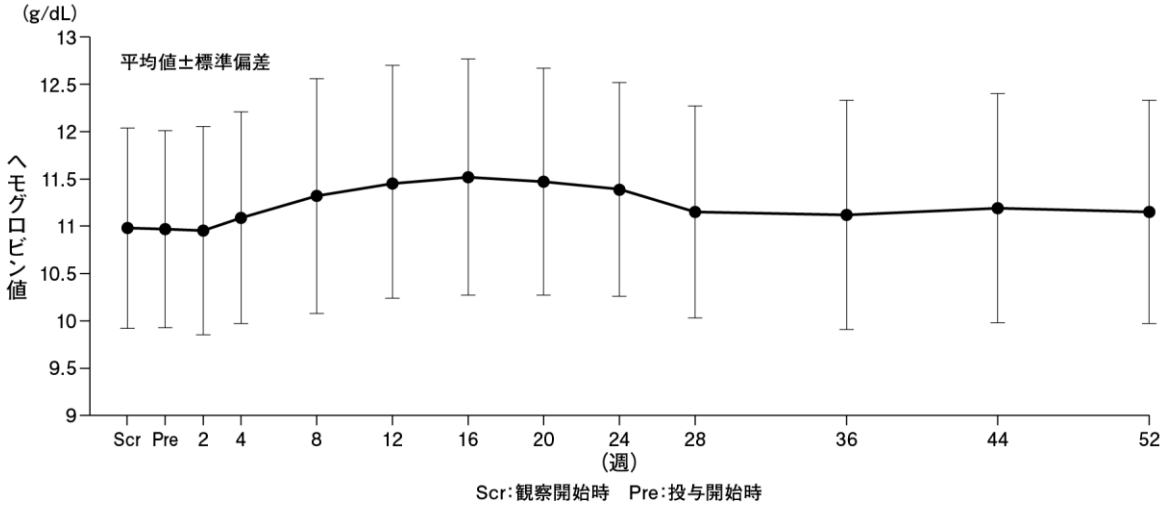


図 3-1 血液透析患者

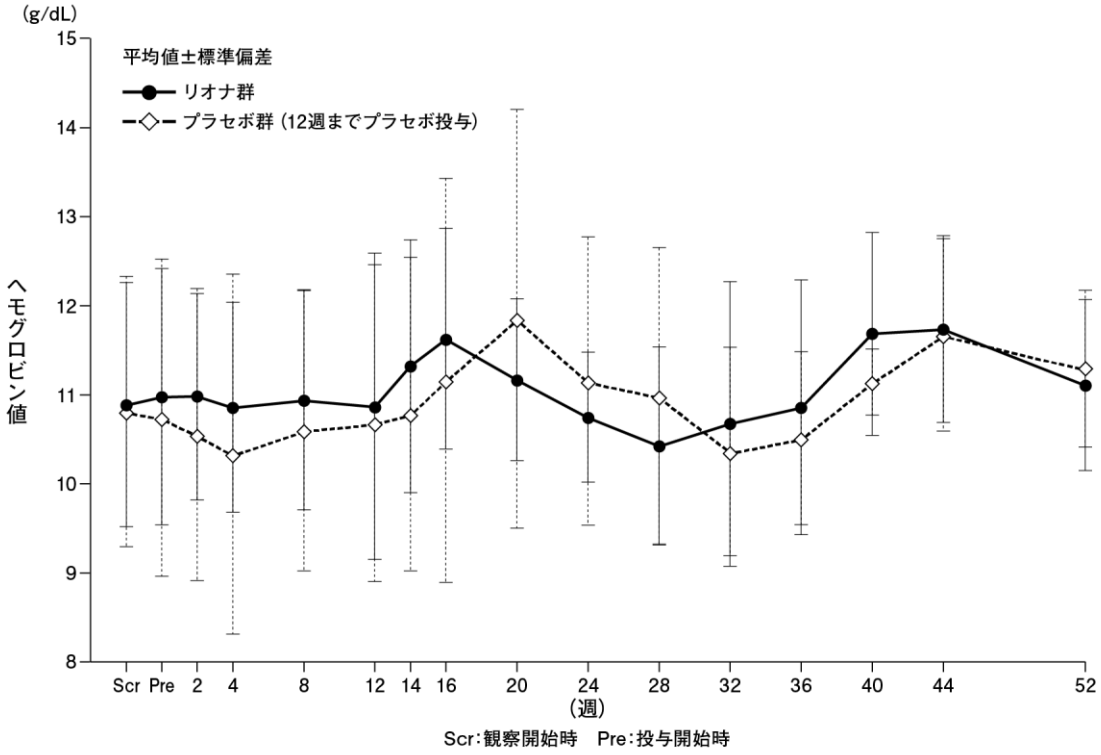


図 3-2 保存期慢性腎臓病患者

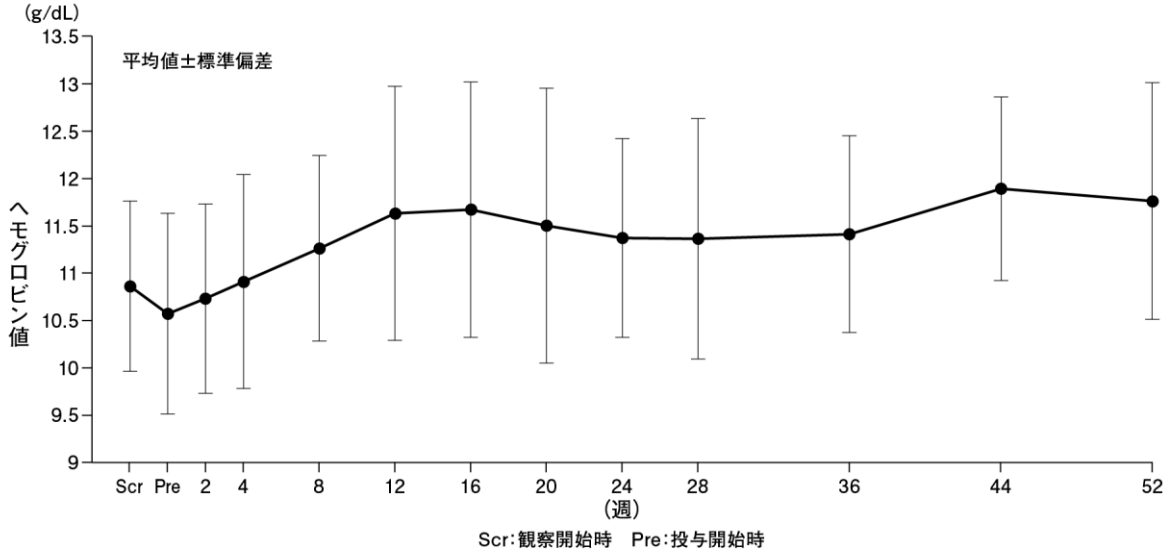


図 3-3 腹膜透析患者

〈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。

（解説）
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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）
本剤投与により胃腸粘膜に潰瘍や炎症のある患者の病態を悪化させるおそれがあるため設定した。
既存の経口鉄剤でこれらの患者に対して慎重投与とされている。また，国内臨床試験では，消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患を合併している患者は試験の対象から除外した。
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の主要な臨床試験において，安全性評価対象とした 801 例中，十二指腸潰瘍 2 例（0.2%）が副作用として報告されている。
鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内の主要な臨床試験において，安全性評価対象とした 465 例に消化性潰瘍，炎症性腸疾患の副作用は報告されなかった。

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。

（解説）
他の鉄含有製剤投与中の患者では，本剤の投与により鉄過剰症を起こすおそれがあるため設定した。

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。

（解説）
発作性夜間血色素尿症の患者に，鉄剤を投与した場合に，溶血発作を起こすことがあるとの報告がある[27]。
本剤の国内における臨床試験では発作性夜間血色素尿症を合併している患者は試験対象から除外した。
本剤投与により溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがあるため設定した。

〈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。
9.1.5 血清フェリチン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。

（解説）
既存の鉄含有製剤では，ヘモクロマトーシス等の鉄過剰である患者の病態を悪化させる可能性があると報告されていることから[28]，鉄過剰症及び鉄過剰状態にある患者に本剤を投与すると病態を悪化させるおそれがある[29]。
国内第 III 相臨床試験では，ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者及び血清フェリチン値が 500 ng/mL を超えている患者を試験対象から除外した。また，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の主要な臨床試験において，安全性評価対象計とした 801 例中，血清フェリチン増加 22 例（2.7%）が副作用として報告されている。
鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内の主要な臨床試験において，安全性評価対象とした 465 例に鉄過剰症に関連した副作用は報告されなかった。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(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。

（解説）
既存の鉄含有製剤では，C 型慢性肝炎等の肝炎患者の病態を悪化させる可能性があると報告されていることから[28, 30]設定した。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦
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。

（解説）
本剤の臨床試験において妊婦に対する安全性は確立していない。
なお，文献において，他の鉄化合物（クエン酸第一鉄ナトリウム）を妊娠ラットに経口投与した試験において，鉄の胎児への移行が認められたとの報告がある[25]。

(6) 授乳婦

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。

（解説）

本剤の臨床試験において妊婦に対する安全性は確立していない。

なお，文献において，他の鉄化合物（クエン酸第一鉄ナトリウム）を授乳期ラットに経口投与した試験において，鉄の乳汁への分泌が認められたとの報告がある[26]。

(7) 小児等

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。

（解説）

本剤の小児等への投与における安全性は確立していない。

国内臨床試験では，満 20 歳以上の患者を対象としており，小児，幼児，新生児，低体重児に関する使用経験がない。

(8) 高齢者

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。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いと考えられるので，高齢者に投与する場合は，副作用の症状等について十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 シプロフロキサシン等	これら薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，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 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	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。	
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へは投与禁忌である。

（解説）

海外薬物相互作用試験（シプロフロキサシン）［KRX-0502-101］[31)]において，食前にクエン酸第二鉄製剤，食直後にシプロフロキサシンを投与した場合，クエン酸第二鉄製剤非併用時に比べてシプロフロキサシンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} が低下し，さらに，食前にクエン酸第二鉄製剤を投与し，食後 2 時間後にシプロフロキサシンを投与した場合，KRX-0502 非併用時に比べてシプロフロキサシンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} が上昇した（外国人データ）。そのため，既存の経口鉄製剤の添付文書において注意が記載されており，同時に服用させないなど注意する必要がある（「VII. 1. (4). 2) 併用薬の影響」の項参照）。

鉄化合物と甲状腺ホルモン剤（レボチロキシン等），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）及びセフジニルを併用した場合，これら薬剤の吸収を低下させることによりその作用を減弱させるおそれがある [32-36)]ため，既存の経口鉄製剤の添付文書において注意が記載されている。

レボドパ，レボドパ・ベンセラジド配合剤及びエルトロンボパグ オラミンに関しても，これら薬剤の添付文書に鉄剤との相互作用に関する注意が記載されている。さらに，クエン酸第二鉄水和物を含む人工胃液を用いた *in vitro* 試験において，ベンセラジド及びレボドパと不溶性の沈殿を形成したことから，本剤との併用によりこれら薬剤の吸収を減少させるおそれがある。以上のことから，本剤とこれら薬剤を併用する場合，併用薬の作用についても注意すること。

経口アルミニウム製剤（水酸化アルミニウムゲル，合成ケイ酸アルミニウム）に関しては，クエン酸製剤との併用により血中アルミニウム濃度が上昇するおそれがあることから，既存のクエン酸製剤の添付文書において注意が記載されている。本剤と併用する場合は間隔をあけるなど，同時に服用させないよう注意する必要がある。

＜参考＞

米国の添付文書では，空腹時であれば 1 時間程度で胃内容物は小腸に移動するため，本剤投与の 1 時間以上前にドキシサイクリンを服用すれば，薬物相互作用の影響が最小になるとの判断をし，ドキシサイクリンは「本剤投与の 1 時間以上前に服用する」と注意喚起されている。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

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

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験における副作用一覧

安全性解析対象例数	1,266
副作用発現例数(%)	334(26.4)

副作用名	高リン試験併合[*1] (n=801)		IDA 試験併合[*2] (n=465)		高リン・IDA 併合 (n=1,266)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
合計	204	25.5	130	28.0	334	26.4
感染症および寄生虫症	3	0.4	0	0.0	3	0.2
上咽頭炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1
腹膜炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1
皮下組織膿瘍	1	0.1	0	0.0	1	0.1
血液およびリンパ系障害	6	0.7	0	0.0	6	0.5
赤血球増加症	6	0.7	0	0.0	6	0.5
代謝および栄養障害	4	0.5	0	0.0	4	0.3
食欲減退	3	0.4	0	0.0	3	0.2
低カリウム血症	1	0.1	0	0.0	1	0.1
精神障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1
不眠症	1	0.1	0	0.0	1	0.1
神経系障害	2	0.2	3	0.6	5	0.4
頭痛	0	0.0	3	0.6	3	0.2
浮動性めまい	1	0.1	0	0.0	1	0.1
味覚不全	1	0.1	0	0.0	1	0.1
眼障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1
黄視症	1	0.1	0	0.0	1	0.1
心臓障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1
動悸	1	0.1	0	0.0	1	0.1
血管障害	5	0.6	0	0.0	5	0.4
高血圧	4	0.5	0	0.0	4	0.3
起立性低血圧	1	0.1	0	0.0	1	0.1
胃腸障害	152	19.0	120	25.8	272	21.5
下痢	81	10.1	76	16.3	157	12.4
悪心	7	0.9	45	9.7	52	4.1
便秘	26	3.2	16	3.4	42	3.3
腹部不快感	20	2.5	1	0.2	21	1.7
嘔吐	6	0.7	7	1.5	13	1.0
腹部膨満	10	1.2	2	0.4	12	0.9
腹痛	7	0.9	0	0.0	7	0.6
上腹部痛	2	0.2	4	0.9	6	0.5
排便回数増加	6	0.7	0	0.0	6	0.5
胃腸障害	4	0.5	0	0.0	4	0.3
下腹部痛	1	0.1	2	0.4	3	0.2
十二指腸潰瘍	2	0.2	0	0.0	2	0.2
便通不規則	2	0.2	0	0.0	2	0.2
消化不良	1	0.1	0	0.0	1	0.1
おくび	0	0.0	1	0.2	1	0.1
変色便	1	0.1	0	0.0	1	0.1
硬便	1	0.1	0	0.0	1	0.1
胃ポリープ	1	0.1	0	0.0	1	0.1
大腸ポリープ	1	0.1	0	0.0	1	0.1
直腸しぶり	1	0.1	0	0.0	1	0.1
腹膜透析排液混濁	1	0.1	0	0.0	1	0.1
軟便	0	0.0	1	0.2	1	0.1
肝胆道系障害	4	0.5	2	0.4	6	0.5
肝機能異常	4	0.5	2	0.4	6	0.5
皮膚および皮下組織障害	5	0.6	2	0.4	7	0.6
湿疹	1	0.1	1	0.2	2	0.2
そう痒症	2	0.2	0	0.0	2	0.2

副作用名	高リン試験併合 (n=801)		IDA 試験併合 (n=465)		高リン・IDA 併合 (n=1,266)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
発疹	1	0.1	0	0.0	1	0.1
斑状皮疹	1	0.1	0	0.0	1	0.1
蕁麻疹	0	0.0	1	0.2	1	0.1
生殖系および乳房障害	0	0.0	3	0.6	3	0.2
月経過多	0	0.0	2	0.4	2	0.2
不規則月経	0	0.0	1	0.2	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.1	1	0.2	2	0.2
倦怠感	1	0.1	1	0.2	2	0.2
臨床検査	47	5.9	5	1.1	52	4.1
血清フェリチン増加	22	2.7	0	0.0	22	1.7
ヘモグロビン増加	10	1.2	2	0.4	12	0.9
血中アルミニウム増加	5	0.6	0	0.0	5	0.4
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0.5	1	0.2	5	0.4
ヘマトクリット増加	4	0.5	0	0.0	4	0.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1	0	0.0	1	0.1
血中重炭酸塩増加	1	0.1	0	0.0	1	0.1
血中カルシウム増加	1	0.1	0	0.0	1	0.1
血中カリウム減少	1	0.1	0	0.0	1	0.1
血中リン減少	0	0.0	1	0.2	1	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.1	0	0.0	1	0.1
肝酵素上昇	0	0.0	1	0.2	1	0.1
肝機能検査値上昇	1	0.1	0	0.0	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	1	0.1	0	0.0	1	0.1
高アルミニウム血症	1	0.1	0	0.0	1	0.1

＊1：承認時までの GBA2-1 試験，GBA4-1 試験，GBA4-3 試験，GBA4-4 試験，GBA4-5 試験，GBA4-6 試験，GBA4-7 試験を併合。
＊2：承認時までの GBB2-1 試験の本剤 500 mg 及び 1,000 mg 投与群，GBB4-1 試験，GBB4-2 試験を併合
（MedDRA/J Ver. 22.1）

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験における副作用一覧〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

安全性解析対象例数	801
副作用発現例数(%)	204(25.5)

副作用名	血液透析患者 (n=674)		保存期慢性腎臓病患者(n=71)		腹膜透析患者 (n=56)		全体 (n=801)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
合計	154	22.8	25	35.2	25	44.6	204	25.5
血液およびリンパ系障害	5	0.7	1	1.4	0	0.0	6	0.7
赤血球増加症	5	0.7	1	1.4	0	0.0	6	0.7
心臓障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
動悸	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
眼障害	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
黄視症	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
胃腸障害	115	17.1	20	28.2	17	30.4	152	19.0
腹部不快感	15	2.2	3	4.2	2	3.6	20	2.5
腹部膨満	5	0.7	4	5.6	1	1.8	10	1.2
腹痛	6	0.9	1	1.4	0	0.0	7	0.9
下腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
上腹部痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0	2	0.2
結腸ポリープ	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.1
便秘	13	1.9	9	12.7	4	7.1	26	3.2
下痢	69	10.2	8	11.3	4	7.1	81	10.1
十二指腸潰瘍	0	0.0	2	2.8	0	0.0	2	0.2
消化不良	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
変色便	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
硬便	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
排便回数増加	2	0.3	1	1.4	3	5.4	6	0.7
胃ポリープ	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.1
胃腸障害	3	0.4	1	1.4	0	0.0	4	0.5
悪心	2	0.3	1	1.4	4	7.1	7	0.9
嘔吐	3	0.4	0	0.0	3	5.4	6	0.7
直腸しぶり	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
便通不規則	2	0.3	0	0.0	0	0.0	2	0.2
腹膜透析排液混濁	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.1
倦怠感	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.1
肝胆道系障害	2	0.3	1	1.4	1	1.8	4	0.5
肝機能異常	2	0.3	1	1.4	1	1.8	4	0.5
感染症および寄生虫症	1	0.1	1	1.4	1	1.8	3	0.4
鼻咽頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
腹膜炎	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
皮下組織膿瘍	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.1
傷害，中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
高アルミニウム血症	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
臨床検査	34	5.0	4	5.6	9	16.1	47	5.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.1
血中アルミニウム増加	4	0.6	0	0.0	1	1.8	5	0.6
血中重炭酸塩増加	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
血中カルシウム増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
血中カリウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	0.4	1	1.4	0	0.0	4	0.5
ヘマトクリット増加	4	0.6	0	0.0	0	0.0	4	0.5
ヘモグロビン増加	10	1.5	0	0.0	0	0.0	10	1.2
肝機能検査異常	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
血清フェリチン増加	12	1.8	3	4.2	7	12.5	22	2.7
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
代謝および栄養障害	2	0.3	1	1.4	1	1.8	4	0.5
低カリウム血症	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
食欲減退	2	0.3	1	1.4	0	0.0	3	0.4
神経系障害	1	0.1	1	1.4	0	0.0	2	0.2
浮動性めまい	1	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1
味覚異常	0	0.1	1	1.4	0	0.0	1	0.1
精神障害	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1
不眠症	0	0.0	0	0.0	1	1.8	1	0.1

副作用名	血液透析患者 (n=674)		保存期慢性腎臓病患者(n=71)		腹膜透析患者 (n=56)		全体 (n=801)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	4	0.6	0	0.0	1	1.8	5	0.6
湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
そう痒症	1	0.1	0	0.0	1	1.8	2	0.2
発疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
斑状皮疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1
血管障害	1	0.1	1	1.4	3	5.4	5	0.6
高血圧	0	0.0	1	1.4	3	5.4	4	0.5
起立性低血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1

（承認時までの GBA2-1 試験，GBA4-1 試験，GBA4-3 試験，GBA4-4 試験，GBA4-5 試験，GBA4-6 試験，GBA4-7 試験を併合。）
（MedDRA/J Ver. 22.1）

国内臨床試験における副作用一覧〈鉄欠乏性貧血〉

安全性解析対象例数	465
副作用発現例数(%)	130(28.0)

副作用名	全体 (n=465)	
	例数	発現率(%)
合計	130	28.0
神経系障害	3	0.6
頭痛	3	0.6
胃腸障害	120	25.8
下痢	76	16.3
悪心	45	9.7
便秘	16	3.4
嘔吐	7	1.5
上腹部痛	4	0.9
腹部膨満	2	0.4
下腹部痛	2	0.4
腹部不快感	1	0.2
おくび	1	0.2
軟便	1	0.2
肝胆道系障害	2	0.4
肝機能異常	2	0.4
皮膚および皮下組織障害	2	0.4
湿疹	1	0.2
蕁麻疹	1	0.2
生殖系および乳房障害	3	0.6
月経過多	2	0.4
不規則月経	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.2
倦怠感	1	0.2
臨床検査	5	1.1
ヘモグロビン増加	2	0.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.2
血中リン減少	1	0.2
肝酵素上昇	1	0.2

（承認時までの GBB2-1 試験の本剤 500 mg 及び 1,000 mg 投与群，GBB4-1 試験，GBB4-2 試験を併合。）
（MedDRA/J Ver. 22.1）

基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

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 7 試験で認められた計 204 例の副作用について，被験者の背景別の副作用発現頻度を示した。

国内臨床試験における患者背景別副作用発現頻度〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

				全体 (n= 801)	
				例数	発現率(%)
合計				204	25.5
背景別					
背景			n	例数	発現率(%)
性別		男性	520	134	25.8
		女性	281	70	24.9
年齢		65 歳未満	485	125	25.8
		65 歳以上	316	79	25.0
合併症	軽度肝疾患	有	103	27	26.2
		無	698	177	25.4
	心疾患	有	317	81	25.6
		無	484	123	25.4
	脳血管疾患	有	71	21	29.6
		無	730	183	25.1
	高血圧	有	736	189	25.7
		無	65	15	23.1
	二次性副甲状腺機能亢進症	有	699	176	25.2
		無	102	28	27.5
	腎性貧血	有	773	197	25.5
		無	28	7	25.0
	便秘	有	395	86	21.8
		無	406	118	29.1
	下痢	有	26	6	23.1
		無	775	198	25.5
前治療薬	ビタミン D 製剤	使用有	622	161	25.9
		使用無	179	43	24.0
	シナカルセト*	使用有	135	40	29.6
		使用無	595	139	23.4
	Ca 製剤	使用有	587	141	24.0
		使用無	214	63	29.4

＊シナカルセト 効能又は効果（臨床試験時）：維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

（承認時までの GBA2-1 試験，GBA4-1 試験，GBA4-3 試験，GBA4-4 試験，GBA4-5 試験，GBA4-6 試験，GBA4-7 試験を併合。）

（MedDRA/J Ver. 22.1）

〈鉄欠乏性貧血〉

鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相比較試験（GBB4-1）で認められた計 102 例の副作用について，過去の静注・経口鉄剤投与経験の有無別の副作用発現頻度を示した。

また，鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相一般臨床試験（GBB4-2）で認められた計 8 例の副作用について，CKD 合併の有無別の副作用発現頻度を示した。

鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相比較試験（GBB4-1）における過去の鉄剤投与経験の有無別副作用発現頻度〈鉄欠乏性貧血〉

			全体 (n= 346)	
			例数	発現率(%)
合計			102	29.5
背景別				
背景			n	例数	発現率(%)
前治療薬	鉄剤	使用有	210	63	30.0
		使用無	136	39	28.7

鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相一般臨床試験（GBB4-2）における CKD 合併の有無別副作用発現頻度〈鉄欠乏性貧血〉

			全体 (n= 73)	
			例数	発現率(%)
合計			8	11.0
背景別				
背景			n	例数	発現率(%)
合併症	CKD	有	42	5	11.9
		無	31	3	9.7

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。重度の場合は，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。その他に下痢，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。

（解説）
既存経口鉄製剤の使用上の注意を参考にして設定した。鉄剤の過量投与については，大量の鉄剤を服用後30 分～数時間で症状を発現することが多く，初期症状としては悪心，嘔吐，腹痛，血性下痢，吐血等の消化器症状が発現する。また，鉄中毒症状として，頻脈，血圧低下，チアノーゼ等が認められることがある。重症の場合は，中枢神経系の抑制及び心血管虚脱が起こり，昏睡，ショックなどが発現する。また，吸収された鉄が肝損傷を引き起こし，肝壊死，肝不全を発現する場合もある。
処置としては，下記のような処置方法がある。
消化管除染：
服用初期には催吐，胃洗浄が有効である。20 mg/kg 以上の鉄を摂取した場合，又は中毒の徴候がある場合，胃洗浄が推奨される。その他に下剤の投与を行う。
キレート療法：
鉄の排泄を促進させるためにデフェロキサミンメシル酸塩注等のキレート剤を投与する。
その他対処療法：
血圧低下，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[37,38]。

11. **適用上の注意**

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。

（解説）
平成 8 年 3 月 27 日付薬連発第 240 号に従い，PTP 包装の薬剤に共通の一般的注意事項として記載した。薬剤交付時には，PTP シートより取り出して服用するよう指導すること。

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。

（解説）
既存の経口鉄剤において，未消化錠が X 線に写るとの報告がある[39]。

14.2.2 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

（解説）
本剤の成分である鉄により便が黒色を呈することがあるため，本剤投与に際しては，患者に対して説明しておく必要がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

イヌを用いて本剤 400，1,000 及び 2,000 mg/kg/day を，3 又は 7 週間の用量漸増期間と合わせて合計 42 週間混餌投与し，投与期間終了後 2 ヵ月間の休薬期間を設け，毒性学的影響及び回復性について検討した。

その結果，400 mg/kg/day 以上の投与群において褐色色素の沈着（鉄沈着），1,000 mg/kg/day 以上の投与群において慢性炎症巣がみられ，その程度には用量依存性が認められた。

2 ヵ月間回復試験では, 1,000 mg/kg/day 以上の投与群において, 肝臓における鉄沈着の持続（1,000 mg/kg/day）ないし亢進（2,000 mg/kg/day）がみられた。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。

肝臓の組織障害がみられた 1,000 mg/kg/day は，鉄として約 231 mg Fe/kg/day であることから，これを臨床用量に算出すると，本剤の慢性腎臓病における高リン血症の改善の最大臨床用量（1,488 mg Fe/day）と比較して約 5 倍，鉄欠乏性貧血の最大臨床用量（248 mg Fe/day）の約 30 倍となる。

231 mg Fe/kg/day×0.54×60 kg÷1,488 mg＝5.03（約 5 倍）

- 0.54：体表面積換算係数 [33)]
- 60 kg：First in Human Dose を計算する際のヒト体重 [40)]
- 1,488 mg Fe/day：本剤の慢性腎臓病における高リン血症の改善の最大臨床用量（鉄）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

＜参考：マウス，ラット，ウサギ，イヌ＞

本剤由来の鉄の体内挙動は，クエン酸第一鉄ナトリウムなど他の既存鉄化合物と同様であると考えられることから，本剤の安全性薬理については公表されている他の鉄化合物（クエン酸第一鉄ナトリウム）の情報を参照した[41-43]。

クエン酸第一鉄ナトリウムをマウスあるいはラットに投与した安全性薬理試験において，最大用量の1,000 mg/kg（約 100 mg Fe/kg）まで，中枢神経系に対する明らかな影響はみられず，心血管系に対しては1,000 mg/kg で一過性の軽度血圧上昇がみられた。その他の腎・泌尿器系，血液系（ウサギ）に対しては1,000 mg/kg の用量まで重篤な影響はみられなかった。

胃腸管系に対しては，鉄の消化管への直接作用と考えられるラットでの下痢（300 及び 1,000 mg/kg : 用量増加に伴う頻度増加），胃粘膜の軽度出血とびらん，マウスでの胃腸管輸送能の促進（1,000 mg/kg），またイヌにおける下痢（94.2 及び 941.8 mg/kg），嘔吐（941.8 mg/kg）が認められた。

いずれも重篤なものではないとされた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

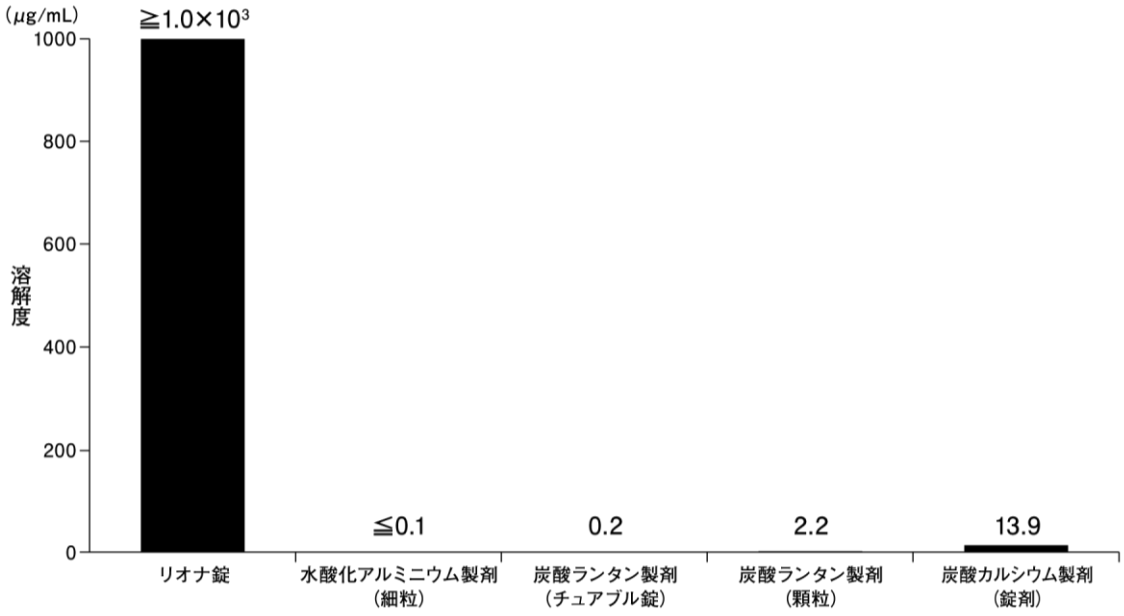
(4) その他の試験

1) 各種高リン血症治療剤の溶解度

リオナ錠，水酸化アルミニウム製剤[注)]（細粒），炭酸ランタン製剤（チュアブル錠，顆粒）及び炭酸カルシウム製剤（錠剤）の水への溶解度を室温で測定した[44]。

リオナ錠は，水への高い溶解度を示した。

注）水酸化アルミニウム製剤は透析療法施行患者へは投与禁忌

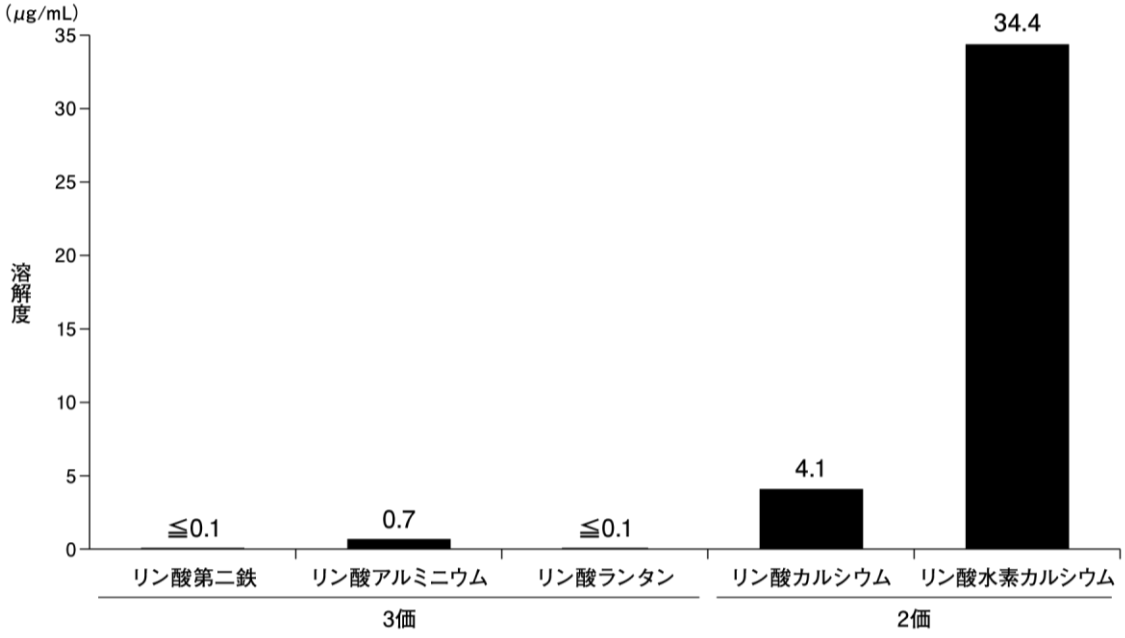


各種高リン血症治療剤の溶解度

2) 各種リン酸塩の溶解度

クエン酸第二鉄水和物（本剤），水酸化アルミニウム製剤，炭酸ランタン製剤，及び炭酸カルシウム製剤は消化管内で溶解し，それぞれ消化管内のリン酸と結合し，リン酸第二鉄，リン酸アルミニウム，リン酸ランタン，リン酸カルシウム（又はリン酸水素カルシウム）を生成し沈殿するものと考えられる[45]。そこで，これらの水に対する溶解度を室温で測定し，比較検討を実施した[46]。

3 価の陽イオンとリン酸が結合したリン酸第二鉄，リン酸アルミニウム及びリン酸ランタンは，2 価の陽イオンとリン酸が結合したリン酸カルシウム，リン酸水素カルシウムと比較して水に対する低い溶解度を示した。



各種リン酸塩の溶解度

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

＜参考：ラット，イヌ＞

ラット及びイヌにおけるクエン酸第二鉄水和物（以下，クエン酸第二鉄）の反復投与試験成績から，それぞれの概略の致死量は 3,500 mg/kg（767 mg Fe/kg）及び 2,800 mg/kg（613 mg Fe/kg）を上回る投与量と推察された。

(2) 反復投与毒性試験

動物種 性・数/群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
ラット 雌雄各 5	経口投与 4 週間	0, 500, 2,000, 3,500	3,500 mg/kg/日まで毒性学的変化は認められなかった。
ラット 雌雄各 10	経口投与 13 週間	0, 500, 1,400, 2,800	2,800 mg/kg/日まで毒性学的変化は認められなかった。 クエン酸第二鉄の薬理作用によると思われる血清リン濃度上昇，尿中リン排泄量の減少の他，鉄関連検査値の変動（2,800 mg/kg/日）がみられたが，いずれも 1 ヵ月の休薬により回復性が認められた。
ラット 雌雄各 15	経口投与 32 週間	0, 500, 1,000/1,400 注), 2,000/2,800 注)	2,800 mg/kg/日まで毒性学的変化はみられなかった。 2,800 mg/kg/日群で各組織に鉄沈着が認められたが，組織障害性の変化はなく，毒性学的意義はないと考えられた。
イヌ 雌雄各 2	経口投与 4 週間	0, 500QD, 500BID, 1,000QD, 1,000BID	1,000 mg/kg/日まで毒性学的変化はみられなかった。
イヌ 雌雄各 4	経口投与 16 週間	0, 500, 1,200, 2,800	2,800 mg/kg/日群で以下の変化が認められた。 ・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，結合組織の好塩基性変化（鉄沈着） ・食道，胃及び大腸 - 粘膜組織のびらん及び炎症性変化 ・肝臓 - 重量増加，クッパー細胞及び慢性炎症巣中に集簇するマクロファージの褐色色素沈着（鉄沈着），慢性炎症巣，細胆管の増生 ・腹水，膵臓の浮腫 臓器・組織の鉄沈着及び肝臓の所見を除き 1 ヵ月の休薬により，いずれの変化も回復又は回復傾向が認められた。 500，1,200 mg/kg/日群でみられた所見はいずれも毒性学的意義は乏しいと考えられた。
イヌ 雌雄各 4	経口投与 42 週間	0, 400, 1,000, 2,000	1,000 mg/kg/日以上で，肝臓に鉄の過剰蓄積に起因する組織障害性の病理組織学的変化及び肝関連検査値の変動（肝鉄過剰症）がみられ，2,000 mg/kg/日群で，同変化に連続して全身状態の悪化を呈する個体が認められた。この肝臓の変化に，回復性は認められなかった。

QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回分割投与
注）1,000 あるいは 2,000 mg/kg/日を 6 週間投与後，第 7 週より 1,400 あるいは 2,800 mg/kg/日に増量した。
「投与量」下線部は NOAEL：no-observed adverse effect level 無毒性量

(3) 遺伝毒性試験 [47, 48)]

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないが，クエン酸第二鉄を用いた *in vitro* における遺伝毒性について，細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれにおいても陰性であった。

(4) がん原性試験 [49)]

本剤を用いたがん原性試験は実施されていないが，マウスにクエン酸第二鉄の最大耐用量（雄：220 mg/kg/day；36～41 mg Fe/kg/day，雌：160 mg/kg/day；26～30 mg Fe/kg/day）までを 96 週間飲水投与した結果，雌雄ともにがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

＜参考：OECD レポート＞

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが，複数の鉄化合物について，ラットを用いた経口投与試験（投与期間：交配前から分娩後 5 日まで）により，雌雄親動物の生殖能（受胎能，妊娠，出産及び哺育能（分娩後 4～5 日まで））並びに F1 児の出生前の発生及び出生後 4～5 日までの発生・発育に及ぼす影響が調べられ，鉄化合物の生殖発生毒性が包括的に評価されている。対象とした鉄化合物の中で最も低い投与量で試験した塩化第一鉄の NOAEL は 500 mg/kg/day（220 mg Fe/kg/day），1,000 mg/kg/day までを投与した硫酸第一鉄七水和物の NOAEL は 1,000 mg/kg/day（200 mg Fe/kg/day）とされている。

NOAEL：no-observed adverse effect level 無毒性量

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リオナ錠 250 mg　　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：クエン酸第二鉄水和物

2. 有効期間

有効期間：60 箇月

3. 包装状態での貯法

気密容器，室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：**〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉**

（日局）沈降炭酸カルシウム，炭酸ランタン水和物，セベラマー塩酸塩，ビキサロマー，スクロオキシ水酸化鉄

〈鉄欠乏性貧血〉

クエン酸第一鉄ナトリウム，フマル酸第一鉄，乾燥硫酸鉄，含糖酸化鉄，カルボキシマルトース第二鉄，溶性ピロリン酸第二鉄

7. 国際誕生年月日

2014 年 1 月 17 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
製造販売承認	2014 年 1 月 17 日	22600AMX00005000	2014 年 4 月 17 日	2014 年 5 月 12 日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2021 年 3 月 23 日

効能又は効果：

鉄欠乏性貧血

用法及び用量：

〈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。

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

再審査結果通知年月日 2023 年 6 月 28 日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

2014 年 1 月 17 日～2022 年 1 月 16 日（終了）

〈鉄欠乏性貧血〉

2021 年 3 月 23 日～2025 年 3 月 22 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード （YJ コード）	レセプト電算処理 システム用コード	HOT（13 桁）番号
リオナ錠 250 mg	2190033F1022	2190033F1022	622306901	1230697010101（100 錠）
				1230697010102（500 錠）
				1230697010103（1,000 錠）

14. 保険給付上の注意

本製剤を「鉄欠乏性貧血」に用いる場合は，安全性等の理由により他剤の使用が困難な場合など，その必要性を考慮すること。

（令和 3 年 3 月 23 日付 保医発 0323 第 3 号）

XI. 文献

1. 引用文献

1) 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会編 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂（第 3 版）2015 ［RIO-052］

2) 岡田 定 ：鉄欠乏性貧血の治療指針.
日本内科学会雑誌. 2010, 99, 1220-1225 ［RIO-053］

3) Gereklioglu C, *et.al*. ：Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia.
Pak J Med Sci. 2016, 32, 604-607（PMID：27375698） ［RIO-054］

4) 社内資料 ：鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内臨床薬理試験（GBX5-2 試験）
（2021 年 3 月 23 日承認，CTD2.7.6.2） ［RIO-047］

5) 社内資料 ：鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相比較試験（GBB4-1 試験）
（2021 年 3 月 23 日承認，CTD2.7.6.10） ［RIO-049］

6) 社内資料 ：鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 III 相一般臨床試験（GBB4-2 試験）
（2021 年 3 月 23 日承認，CTD2.7.6.11） ［RIO-050］

7) 日本透析医学会 ：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.
日本透析学会誌. 2012, 45, 4, 301-356 ［RIO-018］

8) 社内資料 ：国内生物学的同等性試験（GBX5-1 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.4） ［RIO-019］

9) 社内資料 ：血液透析患者を対象とした国内第 II 相高用量試験（GBA2-2 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.3） ［RIO-020］

10) 社内資料 ：血液透析患者を対象とした国内第 II 相用量反応試験（GBA2-1 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.2） ［RIO-021］

11) 社内資料 ：血液透析患者を対象とした国内第 III 相比較試験（GBA4-1 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.5） ［RIO-009］

12) 社内資料 ：保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内第 III 相比較試験（GBA4-4 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.9） ［RIO-012］

13) 社内資料 ：鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第 II 相用量反応試験（GBB2-1 試験）
（2021 年 3 月 23 日承認，CTD2.7.6.9） ［RIO-055］

14) 社内資料 ：血液透析患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験（GBA4-5 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.6） ［RIO-022］

15) 社内資料 ：血液透析患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験（GBA4-6 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.7） ［RIO-010］

16) 社内資料 ：保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内第 III 相継続投与試験（GBA4-7 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.10） ［RIO-013］

17) 社内資料 ：腹膜透析患者を対象とした国内第 III 相一般臨床試験（GBA4-3 試験）
（2014 年 1 月 17 日承認，CTD2.7.6.8） ［RIO-011］

18) 社内資料 ：再審査報告書（2023 年 5 月 12 日） ［RIO-063］

19) Iida A, *et.al*. ：Ferric Citrate Hydrate, a New Phosphate Binder, Prevents the Complications of Secondary Hyperparathyroidism and Vascular Calcification.
Am J Nephrol. 2013, 37, 346-358（PMID：23548309） ［RIO-014］

20) Donovan A, *et.al.* : The ins and outs of iron homeostasis.
Physiology. 2006, 21, 115-123（PMID：16565477） ［RIO-008］
21) 社内資料 : 薬理試験
（2021 年 3 月 23 日承認，CTD2.4.2.1） ［RIO-051］
22) 社内資料 : JTT-751 及び炭酸ランタンの正常ラットを用いたリン吸収抑制作用の検討
［RIO-023］
23) 社内資料 : 海外第 I 相薬物相互作用試験
（2021 年 3 月 23 日承認，CTD2.7.2.2） ［RIO-048］
24) 有吉 敏彦 他 : ラットにおける ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ^{59}Fe-硫酸第一鉄の吸収，分布および排泄.
薬物動態. 1987, 2, 1, 3-10 ［RIO-024］
25) 有吉 敏彦 他 : ラットにおける ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ^{59}Fe-硫酸第一鉄の胎児移行性.
薬物動態. 1995, 10, 6, 830-836 ［RIO-025］
26) Arizono K, *et.al.* : Study on the incorporation of ^{59}Fe-sodium ferrous citrate into the blood, milk, and each tissue of maternal and neonatal rats after dosing to lactating rats.
Trace Elements and Electrolytes. 1996, 13, 4, 167-171 ［RIO-026］
27) 発作性夜間ヘモグロビン尿症　診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究　研究代表者 小澤敬也 ［RIO-029］
28) 輸血後鉄過剰症の診療ガイド. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究（平成 20 年度） ［RIO-027］
29) Walter H. : Clinical Aspects of iron Use in the Anemia of Kidney Disease.
J Am Soc Nephrol. 2007, 18, 382-393（PMID：17229908） ［RIO-028］
30) 日本透析医学会 : 透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン.
日本透析学会誌. 2011, 44, 6, 481-531 ［RIO-030］
31) 社内資料 : 海外第 I 相薬物相互作用試験（KRX-0502-101 試験）
（2021 年 3 月 23 日承認，CTD2.7.6.3） ［RIO-057］
32) Lehto P, *et.al.* : The effect of ferrous sulphate on absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin.
Br J Clin Pharmacol. 1994, 37, 82-85（PMID：8148225） ［RIO-002］
33) 石橋 丸應 他 : 薬の生体内動態（12）.
薬局. 1987, 38, 1807-1813 ［RIO-004］
34) Gothoni G, *et.al.* : Iron-tetracycline interaction: effect of time interval between the drugs.
Acta Med Scand. 1972, 191, 409-411（PMID：5031537） ［RIO-005］
35) Neuvonen PJ, *et.al.* : Inhibitory effect of various iron salts on the absorption of tetracycline in man.
Eur J Clin Pharmacol. 1974, 7, 357-360（PMID：4213690） ［RIO-006］
36) 新岡 琢也 他 : 血清直接注入 HPLC 法による血清中 Cefdinir（CFDN）測定法の確立と薬物相互作用解析への応用.
臨床薬理. 1995, 26, 145-146 ［RIO-007］
37) 今井 一彰 他 : 鉄剤大量服用により遷延性肝障害を生じた急性鉄中毒の一例
中毒研究. 1998, 11, 271-274 ［RIO-058］
38) Balmadrid C, *et.al.* : Recognizing and Managing Iron Toxicity
Emerg Med. 2009, 41, 36-41 [RIO-059]
39) 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会編 鉄剤の適正使用による貧血治療指針（第 2 版）2009 ［RIO-031］

40) Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. FDA, July 2005, Pharmacology and Toxicology. ［RIO-032］
41) 佐野 賀敏 他 : クエン酸第一鉄ナトリウムの一般薬理作用（第 1 報）－中枢神経系，循環器系，血液系および摘出平滑筋に及ぼす影響－.
基礎と臨床. 1985, 19, 1, 577-587 ［RIO-033］
42) 堀野 一郎 他 : Ferricon（デキストリンクエン酸鉄（III）複合体）の一般薬理作用.
基礎と臨床. 1975, 9, 12, 44-53 ［RIO-034］
43) 佐野 賀敏 他 : クエン酸第一鉄ナトリウムの一般薬理作用（第 2 報）－消化器系に及ぼす影響－.
基礎と臨床. 1985, 19, 1, 588-592 ［RIO-035］
44) 社内資料 : JTT-751 の特性解明－各種高リン血症治療剤の溶解度－ ［RIO-036］
45) 社内資料 : JTT-751 のリン結合作用－生成沈殿物中のリン含量及び鉄含量の測定－ ［RIO-037］
46) 社内資料 : JTT-751 の特性解明－各種リン酸塩の溶解度－ ［RIO-038］
47) 石館 基 他 : I 食品添加物の変異原性試験成績（その 4）－昭和 57 年度 厚生省試験研究費によるー.
Toxicology forum. 1983, 6, 6, 671-678 ［RIO-039］
48) 高橋 美加 他 : OECD 化学物質対策の動向（第 14 報）－第 23 回，第 24 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2006 年済州，2007 年パリ）.
化学生物総合管理. 2008, 4, 2, 225-236 ［RIO-040］
49) Inai K, *et.al*. : Tumorigenicity Study of Ferric Citrate Administered Orally to Mice.
Food Chem Toxicol. 1994, 32, 6, 493-498（PMID：8045453） ［RIO-041］

2. その他の参考文献

「CKD 診療ガイド」：日本腎臓学会（2012）
「CKD-MBD の診断，検査法，予防及び治療に関する KDIGO 診療ガイドライン」: Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）（2009，2017 改訂版）
「2015 年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」日本透析医学会（2016）

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果，用法及び用量

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

4. 効能又は効果

〇慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

〇鉄欠乏性貧血

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。

外国での承認状況（2023 年 8 月時点）

国名	米国
販売名	Auryxia®
会社名	Akebia Therapeutics 社
発売年	2014 年
剤形	経口剤：錠剤
含量	1 錠中にクエン酸第二鉄として 1 g（第二鉄として 210 mg）を含有
効能又は効果	・透析を受けている慢性腎臓病患者の高リン血症 ・透析を受けていない慢性腎臓病患者の鉄欠乏性貧血
用法及び用量	・透析を受けている慢性腎臓病患者の高リン血症 推奨開始用量は 1 回 2 錠を 1 日 3 回，食事とともにそのまま飲み込む。口や歯が変色する可能性があるため，錠剤を噛んだり砕いたりしないこと。血清リン濃度を監視し，目標レベルで維持するため，必要に応じて 1 日あたり 1～2 錠ずつ，最大 12 錠までで用量を漸増すること。用量を漸増する場合は 1 週間以上の間隔を空けて行うこと。 ・透析を受けていない慢性腎臓病患者の鉄欠乏性貧血 推奨開始用量は 1 回 1 錠を 1 日 3 回，食事とともにそのまま飲み込む。口や歯が変色する可能性があるため，錠剤を噛んだり砕いたりしないこと。ヘモグロビンの目標レベルを達成及び維持するため，必要に応じて最大 1 日あたり 12 錠までで用量を増量すること。

国名	台湾
販売名	拿百磷®
会社名	Panion & BF Biotech 社
発売年	2015 年
剤形	経口剤：カプセル剤
含量	1 錠中にクエン酸第二鉄として 500 mg（第二鉄として 105 mg）を含有
効能又は効果	血液透析を受けている成人慢性腎臓病患者における高リン血症の制御
用法及び用量	推奨開始用量は 4 g/日で，1 日 3 回，食事中または食直後に摂取する。以後は，患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが，最大用量は 6 g/日とする。

2. **海外における臨床支援情報**

妊婦に関する海外情報（FDA）

本邦における記載は以下のとおりであり，米国の添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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責性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書（2021 年 3 月）	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.

小児等に関する記載

本邦における記載は以下のとおりであり，米国の添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2021年3月）	The safety and efficacy of Auryxia have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており，あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり，加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

【 試 験 条 件 】

検体：粉砕しシャーレに入れる

保存条件：25°C，60%RH

試験期間：1，2，3 及び 4 週間

測定項目：性状（外観），純度試験（分解生成物），水分，定量

【 結 果 】

測定項目	測定時期				
	開始時	1 週間	2 週間	3 週間	4 週間
性状（外観）	淡褐色の粉末	淡褐色の粉末	白色の粉末	淡褐色の粉末	淡褐色の粉末
純度試験（分解生成物）	適合	適合	適合	適合	適合
水分（%）	11.1	14.0	13.9	13.9	13.9
定量（対表示量%）	99.2	96.8	97.2	97.5	97.2

適合：規格を満たした

注意：本試験結果は，粉砕品の有効性，安全性，品質の保証及び使用の推奨をするものではない。また，実施の条件等により結果が異なる可能性もある。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【 試 験 方 法 】

崩壊懸濁試験：

シリンジのピストン部を抜き取り，シリンジ内にリオナ錠を 1 錠または 2 錠入れてピストンを戻し、55°C の温湯 20 mL または常温の水 20 mL を吸い取り，筒先に蓋をして 5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し，崩壊・懸濁の状況を観察した。さらに 5 分間放置後，同様の操作を行った。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養カテーテル 8Fr.チューブの注入端より，約 2～3 mL/秒の速度で注入した。チューブはベッドの上の患者を想定し，体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし，他端（注入端）を 30 cm の高さにセットした。懸濁液の注入は，シリンジ出口を上向きあるいは下向きにして行い，その後，水 5 mL でシリンジ及びチューブ内の沈殿物を洗浄した。

【　結　果　】

崩壊懸濁試験

試料	温度	結果	
		5 分	10 分
リオナ錠 1 錠	温湯（55°C）	A	B
	水（常温）	A	A
リオナ錠 2 錠	温湯（55°C）	C	A
	水（常温）	A	A

A：錠剤は崩壊。シリンジ横転後，シリンジ内に沈殿物あり。
B：錠剤は崩壊。シリンジ横転後，シリンジ内に沈殿物及び少量の固まりあり。
C：錠剤は崩壊不良。錠剤様の固まりがあり。

通過性試験

試料	温度	結果	
		5 分	10 分
リオナ錠 1 錠	温湯（55°C）	A	A
	水（常温）	A	A
リオナ錠 2 錠	温湯（55°C）	B	A
	水（常温）	A	A

A：8Fr.チューブを通過。器具内に閉塞なし。水洗浄後，シリンジ内に少量の残留物があり。
B：8Fr.チューブを通過。器具内に閉塞なし。水洗浄後でも，シリンジ内に錠剤の崩壊不良による固まりあり。

注意：本試験結果簡易懸濁法を実施した際の有効性，安全性，品質の保証及び使用の推奨をするものではない。また，実施の条件等により結果が異なる可能性もある。

(3) 自動錠剤分包機での落下耐久性

【試 験 方 法】

自動錠剤分包機により連続 50 包の分包を行い，分包の中の錠剤の外観を肉眼にて観察した。

【　結　果　】

分包機名	1 包あたりの錠剤数	カセット位置	割れ・欠け数量
リトリア II SE YS-TR-160FDX II SE	1 錠/包	最上段	0/50 包
	4 錠/包	最上段	0/50 包
		中段	0/50 包
		最下段	0/50 包
	8 錠/包	最上段	0/50 包
プラウド YS-TR-260FDS II	1 錠/包	最上段	0/50 包
	4 錠/包	最上段	0/50 包
		中段	0/50 包
		最下段	0/50 包
	8 錠/包	最上段	0/50 包

注意：本試験結果は有効性，安全性，品質の保証及び使用の推奨をするものではない。また，実施の条件等により結果が異なる可能性もある。

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/ より検索

RIO13AA-D06
RIODB001L