

**リオナ錠 250mg  
に係る医薬品リスク管理計画書**

**日本たばこ産業株式会社**

リオナ錠 250mgに係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リオナ錠250mg	有効成分	クエン酸第二鉄水和物
製造販売業者	日本たばこ産業株式会社	薬効分類	87219
提出年月日	令和5年7月10日		

1.1. 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】
なし	<u>鉄過剰症(慢性腎臓病における高リン血症の患者)</u>	<u>妊婦における安全性(鉄欠乏性貧血の患者)</u>
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
追加の医薬品安全性監視活動
<u>特定使用成績調査(妊娠中の鉄欠乏性貧血患者)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<u>通常のリスク最小化活動</u>
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本たばこ産業株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 26 年 1 月 17 日	薬効分類	87219
再審査期間	○慢性腎臓病患者における 高リン血症の改善：8年間 ○鉄欠乏性貧血：4年間	承認番号	22600AMX00005000
国際誕生日	平成 26 年 1 月 17 日		
販売名	リオナ錠 250 mg		
有効成分	クエン酸第二鉄水和物		
含量及び剤形	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 含有する白色のフィルムコーティング錠		
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。		
効能又は効果	○慢性腎臓病患者における高リン血症の改善 ○鉄欠乏性貧血		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。		
備考	○令和 3 年 3 月 23 日：鉄欠乏性貧血の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認取得 ○令和 5 年 6 月 28 日：慢性腎臓病患者における高リン血症の改善の効能・効果における再審査結果通知		

## 変更の履歴

### 前回提出日：

令和4年7月1日

### 変更内容の概要：

1. 1.1 安全性検討事項、重要な潜在的リスク（鉄過剰症（慢性腎臓病における高リン血症の患者））、リスク最小化活動の内容及びその選択理由の「医療従事者向け資材の作成と提供（慢性腎臓病患者における高リン血症の改善）」の削除。
2. 4. リスク最小化計画の概要の追加のリスク最小化活動として規定した「医療従事者向け資材（リオナ錠 250mg を適正にご使用いただくために）の作成と提供」の削除。
3. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の追加の医薬品安全性監視活動として規定した「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）」の削除。
4. 5.3 リスク最小化計画の一覧の追加のリスク最小化活動として規定した「医療従事者向け資材の作成と提供（慢性腎臓病患者における高リン血症の改善）」の削除。
5. 医薬品リスク管理計画書の新様式への変更（軽微変更）。
6. 1.1 安全性検討事項、4. リスク最小化計画の概要及び5.3 リスク最小化計画の一覧の「添付文書」を「電子化された添付文書」に記載変更（軽微変更）。
7. 特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血）の実施計画書に係る変更（軽微変更）（添付資料）。

### 変更理由：

1. 2. 4. 再審査結果に伴い、追加のリスク最小化活動を終了するため。
3. 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）が終了したため。
5. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更。
6. 添付文書の電子化に伴う記載整備。
7. 記載整備。

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

重要な潜在的リスク
<b>鉄過剰症（慢性腎臓病における高リン血症の患者）</b>
<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>慢性腎臓病患者における高リン血症治療薬としての主要な国内臨床試験で、副作用として「血清フェリチン増加」が2.7%（801例中22例）認められた。そのうち、フェリチンが800 ng/mLを超過し、本剤の投与中止に至った症例が8例認められた。</li><li>鉄欠乏性貧血治療薬としての国内臨床試験では、鉄過剰リスクを示唆される結果は確認されなかった。</li><li>慢性腎臓病患者における高リン血症治療に対して、本剤の開始用量は1日1,500 mgで長期投与が想定され、臓器に鉄が蓄積し、鉄過剰症発症の可能性があると考えられる。一方で、鉄欠乏性貧血患者における貧血治療に対して、本剤の通常用量は、1日1回500 mgである。また、高リン血症患者ほどの長期投与が必要な患者は想定されないものと考えられる。</li></ul> <p>以上より、慢性腎臓病患者における高リン血症治療薬として、鉄過剰症を重要な潜在的なリスクとして設定する必要があると考えるが、鉄欠乏性貧血患者における貧血治療では、重要な潜在的リスクとして設定する必要はないと考える。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での情報収集を行い、本剤投与に伴う鉄過剰関連の副作用発現状況を把握するため。</p>

	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書</u>の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」，「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul>
	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>慢性腎臓病における高リン血症の患者に対して，本剤投与により臓器に鉄が蓄積し，鉄過剰症発症の可能性があると考えられるため，血清フェリチン等を定期的に測定し，鉄蓄積に注意する等の情報を，医療従事者に対し確実に提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）	
	<p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本剤の臨床試験で妊婦の鉄欠乏性貧血患者に投与した事例はなく，妊婦に対する本剤の安全性は検討されていない。</li> <li>• 妊婦の20%は貧血を発症し，そのうち鉄欠乏性貧血は77%～95%を占め，これらの治療には既承認の経口鉄剤が投与されている<sup>1)2)</sup>。したがって，製造販売後に本剤が妊婦へ投与される可能性がある。</li> <li>• 妊婦へ本剤を投与した場合，胎児への影響を含めた本剤の安全性について情報収集することは重要と考える。</li> </ul> <p>1) 日本産婦人科・新生児血液学会 HP 産婦人科・新生児血液 Q&amp;A Q1-4. 妊婦貧血とはどんな病気ですか？  2) 日本鉄バイオサイエンス学会. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂 [第3版]. 響文社. 2015, 59-61</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 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）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下では，国内臨床試験で使用経験がない妊婦へ投与される可能性があることから，妊婦における安全性を確認するため。</p>

	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書</u>の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し、妊婦へ本剤投与に関する注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

## 1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常 of 医薬品安全性監視活動</b>	
<p><b>通常 of 医薬品安全性監視活動の概要：</b></p> <p>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</p>	
<b>追加 of 医薬品安全性監視活動</b>	
<b>特定使用成績調査（妊娠中の鉄欠乏性貧血患者）</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重要な不足情報：妊婦における安全性（鉄欠乏性貧血の患者）</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の使用実態下における妊婦への投与状況及び胎児への影響を含めた安全性を確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>調査実施期間：3年間（登録期間：1.5年間）</p> <p>目標症例数：100例</p> <p>実施方法：中央登録方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>鉄欠乏性貧血患者を対象とした試験*において，比較的高頻度で発現した副作用は「下痢」（16.3%，76/465例），「悪心」（9.7%，45/465例）及び「便秘」（3.4%，16/465例）であった。</p> <p>妊婦における副作用の傾向が，当該臨床試験で検討された患者群と同様かを検討す</p>

	<p>ることが出来るように、比較的高頻度である3%の確率で発現する副作用を95%の確率で少なくとも1例以上で発現する症例数として、100例と設定した。</p> <p>* GBB4-1試験, GBB4-2試験及びGBB2-1試験 (500mg群, 1000mg群のみ)</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>「安全性定期報告」により定期的な報告を行い、調査終了時に最終的な報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置, 及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について、検討を行う。</li> <li>• 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について、検討を行う。</li> <li>• 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について、検討を行う。</li> </ul>
--	--

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし
------

### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>
<b>通常のリスク最小化活動の概要：</b> 電子化された添付文書による情報提供
<b>追加のリスク最小化活動</b>
該当なし

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 (鉄欠乏性貧血)	該当なし	承認取得から 6ヵ月後	終了	作成済み (2021年11 月提出)
特定使用成績調査(妊娠 中の鉄欠乏性貧血患者)	100例	安全性定期報 告提出時、調 査終了時	実施中	安全性定期 報告時、調 査終了時

### 5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子化された添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査(鉄欠乏性貧血)	承認取得から6ヵ月後	終了