

原 著

クエン酸第二鉄水和物を用いた 経口鉄剤不耐容の鉄欠乏性貧血患者を対象とした RIO-SWITCH研究の事後解析： 治療継続患者および治療再開患者における クエン酸第二鉄水和物の影響

井 上 峻¹・平 池 修²
丸 山 彩¹・入 山 高 行²
森 蘭 代²・水戸部 祐 子¹
大須賀 穰²

要 旨

鉄欠乏性貧血（IDA）は最も多くみられる貧血である。経口鉄剤は悪心・嘔吐など消化器系副作用の頻度が高く、服薬アドヒアランス低下や治療中断が課題である。また貧血や鉄剤の副作用によりQOLが低下する。われわれは既存の経口鉄剤不耐容のIDA患者でクエン酸第二鉄水和物錠（FC）への切り替えの有用性をすでに報告したが（RIO-SWITCH研究）、切り替え時期別の検討は行っていない。本解析ではRIO-SWITCH研究の結果を用いて治療中の切り替え患者（治療継続群：n=5）、治療中断後の切り替え患者（治療再開群：n=16）のQOLや鉄動態を後方視的に解析した。

鉄剤服用時の最もひどかった時の悪心の程度（中央値）は治療継続群で11段階の評価で6.0から3.0へ、治療再開群で5.5から1.0へ低下した。FC治療前のSF-36v2スコアは治療継続群で治療再開群より低く、身体機能、体の痛み、全体的健康感で特に低値だったがFC治療後は両群で改善した。ヘモグロビン（Hb）値は両群で上昇した。血清フェ

1：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部 2：東京大学医学系研究科 産婦人科学講座

責任著者連絡先：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部 水戸部祐子

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

Tel：0120-316-834（代表） E-mail：yuko.mitobe@torii.co.jp

リチン値は治療再開群では十分に改善しなかった。

以上から、薬剤切り替えにより悪心の低減および貧血が改善し、QOL向上との関連が示唆された。一般的に貯蔵鉄量は貧血改善の後に回復するため、IDA治療においてはHb値に加え血清フェリチン値による鉄欠乏のモニタリングが望ましい。

背景

貧血は血液中のヘモグロビン (hemoglobin: Hb) 値が減少している状態と定義され¹⁾、本邦における貧血患者の割合は女性で約14%、男性で約11%であり、特に40歳代女性で最も多い²⁾。鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia: IDA) はHb合成の過程における鉄不足に起因し、その診断基準は、成人女性の場合Hb値12g/dL未満、成人男性の場合13g/dL未満の貧血であり、総鉄結合能 (total iron binding capacity: TIBC) 360 μ g/dL以上、血清フェリチン値12ng/mL未満とされている³⁾。血清フェリチン値は体内の貯蔵鉄量と相関すると考えられており、貯蔵鉄欠乏の診断指標として有用である。日本人を対象とした疫学調査では、20~40歳代の女性の40%以上が血清フェリチン値15ng/mL未満を呈すると報告されている⁴⁾。TIBCは血清フェリチン値に次いで鉄欠乏の診断に有用な指標であり、鉄欠乏状態により増加し、栄養不良状態・加齢・炎症により低下する。

IDAの治療では、鉄欠乏をきたす原因疾患の治療と同時に鉄の補充が行われる。鉄剤治療開始後、Hb値は通常6~8週で正常化することが多く、血清フェリチン値はHb値が上昇した後に徐々に上昇する。IDAによる倦怠感、集中力低下などの不定愁訴はHb値の増加に先立って改善することがあるが、Hb値および血清フェリチン値の正常化を待たずに鉄剤治療を中止した場合にはIDAが再発する可能性が高い³⁾。

鉄補充療法の第一選択薬とされている経口鉄剤では³⁾、主な副作用として悪心・嘔吐など

の消化器症状が発現する。IDAの診療目的で医療機関を受診した女性患者において、経口鉄剤を処方された患者のうち約30%が悪心・嘔吐を経験しており、更に悪心・嘔吐を経験した患者のうち約70%が治療を中断または中止していた⁵⁾。また経口鉄剤による悪心・嘔吐は患者の生活の質 (quality of life: QOL) を低下させ、労働生産性に影響を与えることが報告されている⁶⁾。

経口鉄剤の1つであるクエン酸第二鉄水和物錠 (ferric citrate hydrate: FC, リオナ[®], 鳥居薬品株式会社) を用いたIDA患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、悪心および嘔吐の副作用発現率はFC 500mgで12.1%および2.9%, FC 1000mgで7.6%および0%, 比較対照薬のクエン酸第一鉄ナトリウム100mgで28.7%および12.3%であった⁷⁾。われわれは、経口鉄剤による悪心・嘔吐の副作用が原因で治療継続が困難 (不耐容) であったIDA患者30例を対象に、FCへの切り替えの有用性を検討した (RIO-SWITCH研究)。切り替え後の治療期間中の服薬率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は93.92 $\pm$ 8.11%であり、予定したIDA治療を完遂し貧血が改善すると同時に、悪心の程度およびQOLの改善が認められた⁸⁾。RIO-SWITCH研究の対象患者において、過去に悪心・嘔吐を起こした経口鉄剤 (以降、既存経口鉄剤とする) の最終投与時期は、FC切り替えの前3日以内から52週以上前まで幅広い分布であった。すなわちIDAの通院加療中に悪心・嘔吐を起こした患者のみならず、過去に受けたIDA治療で悪心・嘔吐を経験し治療中断期間が長期にわたった患者が含まれていたと考えられる。今回われわれはRIO-SWITCH研究の結果

を用いて、(1)IDA治療継続中に薬剤を切り替えた場合、また(2)IDA治療を中断した後に再び治療が開始された場合におけるQOLの変化および体内の鉄動態を評価するため後方視的に解析を実施した。

I 方法

1. RIO-SWITCH研究デザイン

RIO-SWITCH研究(jRCTs031210634)は既存経口鉄剤不耐容患者に対するFCへの切り替えの有用性を検討した多施設共同・非盲検・非対照・単群試験である⁸⁾。対象患者は悪心・嘔吐の副作用により既存経口鉄剤の服用が困難で、他の経口鉄剤への切り替えを必要とする成人女性のIDA患者(Hb値11.0g/dL未満)30例とした。主な除外基準は妊娠中または授乳中の患者、過去にFCの服薬経験のある患者あるいは鉄剤以外の薬剤で悪心・嘔吐のある患者であった⁸⁾。

同意取得後にFCへの切り替えを行い、用法・用量は添付文書に従い、通常、クエン酸第二鉄として1日1回500mg(鉄量として約120mg)を食直後に投与した。投与期間は4週間とし、4週時のHb値が11.0g/dL未満の場合のみ8週間とした。各患者において最終の評価が行われた時点を研究治療終了時とした。

RIO-SWITCH研究はヘルシンキ宣言および臨床研究法、臨床研究法施行規則(厚生労働省令)、適用されるすべての規制に従って実施された。研究計画書や説明・同意文書の内容および研究実施の可否は、東京大学臨床研究審査委員会の承認を得ており(審査番号:2021506SP)、登録時にすべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

2. 事後解析対象患者

本解析では、同意取得日より前に使用していた経口鉄剤の最終投与時期がFC切り替え前3日以内の患者(以降、治療継続群とする)およびFC切り替え前52週以上前の患者(以降、

治療再開群とする)を対象とした。

3. 評価項目

1) 鉄剤を服薬した時の最もひどかった時の悪心の程度および鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障

既存経口鉄剤を用いた過去の治療(以降、過去治療とする)、FC治療による悪心の程度および悪心・嘔吐による生活への支障を評価するために患者アンケートを実施した。悪心の程度を「鉄剤を服薬した時の最もひどかった時の悪心の状態」が「全くなかった」を0、「これ以上考えられないほどひどかった」を10とし、合計11段階で評価した。鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障は、10項目の日常生活における支障の中から当てはまるものを複数回答を可とし回答を得た。いずれにも該当しない場合には「生活への支障はなし」を選択肢とした。なお、悪心の程度が「全くなかった(0)」と回答した患者からは、鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障についての回答は収集しなかった。患者アンケートの実施時期は同意取得時、4週時および8週時であり、同意取得時の回答を過去治療の評価、研究治療終了時の回答をFC治療の評価とした。過去治療時およびFC治療時における悪心の程度の中央値を算出し、またFC治療時に悪心の程度を「全くなかった(0)」と回答した患者数を集計した。過去治療時とFC治療時それぞれにおいて悪心・嘔吐による具体的な支障を訴えた回答者数を集計した。

2) 健康関連QOL

Short-Form 36-Item Health Survey v2(SF-36v2)を用いて健康関連QOLを評価した^{9)~11)}。SF-36v2は同意取得時、4週時および8週時に取得し、同意取得時のスコアをベースライン値とした。ベースラインおよび研究治療終了時の8つの下位尺度[PF:身体機能, RP:日常役割機能(身体), BP:体の痛み, GH:全体的健康感, VT:活力, SF:社会生活機能, RE:日常役割機能(精神), MH:心

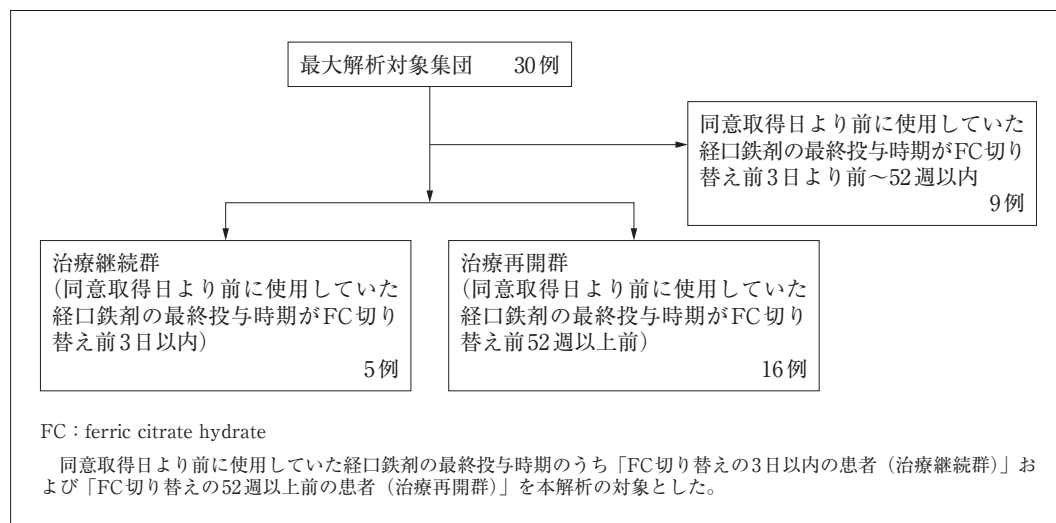


Figure 1 症例構成

の健康]について国民標準値に基づき得点をスコア化し、下位尺度ごとに平均値および標準偏差を算出した。本解析ではFC治療前後で5ポイント以上スコアが変化した場合に臨床的意義のある変化とみなした¹²⁾。

3) 赤血球関連検査値・鉄関連検査値

同意取得時、4週時および8週時に採血し、赤血球関連検査値としてHb値、赤血球数 (red blood cell : RBC)、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (mean corpuscular volume : MCV)、平均赤血球血色素量 (mean corpuscular hemoglobin : MCH)、平均赤血球血色素濃度 (mean corpuscular hemoglobin concentration : MCHC) を、鉄関連検査として血清鉄、血清フェリチン、TIBCおよびトランスフェリン飽和度 (transferrin saturation : TSAT) を測定した。各検査値は同意取得時の値をベースライン値とした。本解析ではベースラインおよび研究治療終了時の検査値につき平均値および標準偏差を算出した。血清フェリチン値については、ベースラインから研究治療終了時の変化量の平均値および標準偏差を算出し、また研究治療終了時の血清フェリチン値が25ng/mL以上に達した患者数を算出した。

4) 服薬率

以下の式を用いて服薬率を算出した。

$$\text{服薬率 (\%)} = \frac{\text{実際に服薬した日数 (日)}}{\text{計画された投与期間 (日)}} \times 100$$

症例ごとに服薬率を算出した後に平均値および標準偏差を算出した。

4. 統計解析

すべての解析は、SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

II 結果

1. 症例構成および患者背景

症例構成をFigure 1に、患者背景をTable 1に示した。解析対象となる集団の例数は治療継続群で5例、治療再開群で16例であった (Figure 1)。IDAの原因となる併存疾患は両群とも子宮平滑筋腫が最も多かった (Table 1)。ベースライン時のHbは治療再開群と治療継続群で同程度であった。治療再開群のベースライン時の血清フェリチン、MCV、血清鉄、TSATは、治療継続群と比較して低値であっ

Table 1 患者背景

項目	治療継続群 (n=5)	治療再開群 (n=16)
満年齢 (歳), 平均値±標準偏差	42.0±7.9	43.3±7.0
月経の有無, n (%)		
なし (閉経している)	0 (0.0)	0 (0.0)
あり (閉経していない)	5 (100.0)	16 (100.0)
IDAの原因となる併存疾患 (複数選択可), n (%)		
異常子宮出血	5 (100.0)	16 (100.0)
子宮平滑筋腫	5 (100.0)	10 (62.5)
子宮腺筋症	0 (0.0)	2 (12.5)
子宮内膜ポリープ	0 (0.0)	1 (6.3)
子宮内膜異常	0 (0.0)	1 (6.3)
その他*	0 (0.0)	2 (12.5)
過去治療の経口鉄剤, n (%)		
クエン酸第一鉄ナトリウム	3 (60.0)	12 (75.0)
乾燥硫酸鉄	0 (0.0)	4 (25.0)
溶性ピロリン酸第二鉄	1 (20.0)	0 (0.0)
フマル酸第一鉄	1 (20.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン値 (g/dL), 平均値±標準偏差	8.72±0.42	8.94±0.77
RBC (×10 ⁴ /μL), 平均値±標準偏差	373.6±45.8	431.1±47.7
ヘマトクリット (%), 平均値±標準偏差	28.40±3.08	30.24±2.15
MCV (fL), 平均値±標準偏差	76.90±11.71	71.07±9.88
MCH (pg), 平均値±標準偏差	23.66±3.60	21.08±3.68
MCHC (%), 平均値±標準偏差	30.92±2.88	29.59±1.79
血清フェリチン (ng/mL), 平均値±標準偏差	17.06±17.20	5.59±1.85
血清鉄 (μg/dL), 平均値±標準偏差	92.8±111.2	15.8±5.9
TIBC (μg/dL), 平均値±標準偏差	440.80±40.66	464.88±55.59
TSAT (%), 平均値±標準偏差	19.66±22.67	3.44±1.24

* : その他の内訳 : 月経過多1例, 機能性過多月経1例

IDA : iron deficiency anemia, RBC : red blood cell, MCV : mean corpuscular volume, MCH : mean corpuscular hemoglobin, MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration, TIBC : total iron binding capacity, TSAT : transferrin saturation

治療継続群と治療再開群の患者背景として年齢および月経の有無, IDAの原因となる併存疾患, 過去治療の経口鉄剤, ベースライン時の赤血球関連検査値・鉄関連検査値を示す。

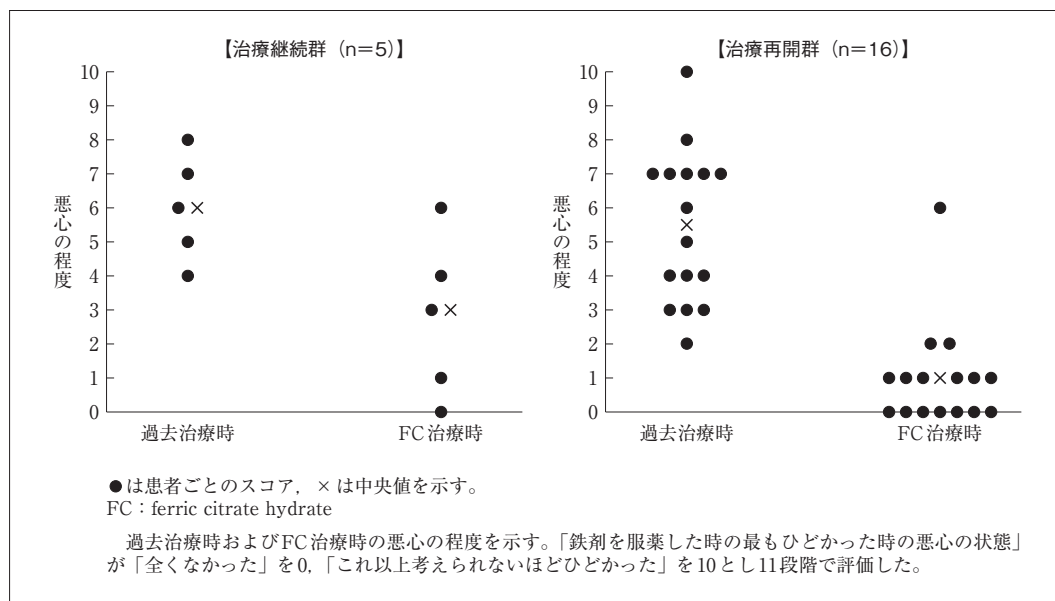


Figure 2 鉄剤を服薬した時の最もひどかった時の悪心の程度

た (Table 1)。FCによる治療開始後、4週時のHbが11.0g/dLに到達し研究治療を終了した症例は、治療継続群で5例中4例、治療再開群で16例中12例であった。8週まで研究治療を継続した症例は、治療継続群で5例中1例、治療再開群で16例中4例であった。

2. 鉄剤を服薬した時の最もひどかった時の悪心の程度、鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障および健康関連QOL

治療継続群の鉄剤を服薬した時の最もひどかった時の悪心の程度 (中央値) は過去治療時で6.0、FC治療時で3.0であった。治療継続群の5例中4例で過去治療時と比較してFC治療時の方が悪心の程度が低く、FC治療時に悪心の程度が「全くなかった (0)」と回答した患者は5例中1例だった。治療再開群の鉄剤を服薬した時の最もひどかった時の悪心の程度 (中央値) は過去治療時で5.5、FC治療時で1.0であった。治療再開群の16例全例で過去治療時と比較しFC治療時の方が悪心の程度が低く、FC治療時に悪心の程度が「全くなかった (0)」と回答した患者は16例中7

例だった (Figure 2)。鉄剤服用時に悪心または嘔吐があった患者における鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障は、治療継続群ではFC治療時に「食欲がなくなる」「笑顔でいられなくて無愛想になり人間関係に支障がでる」「だるくて何もできない時間が長くなる」「外出を楽しめない」「悪心・嘔吐が来るといふ精神的ストレスに襲われる」「友人や家族との会話を楽しめなくなる」と回答した症例数が過去治療時と比較して減少した。治療再開群では、10の具体的な支障のすべてで過去治療時と比較してFC治療時の回答症例数が減少し、FC治療時は9例中7例が「生活への支障はなし」と回答した (Table 2)。

治療継続群のベースライン時のSF-36v2下位尺度のスコアは、治療再開群のスコアと比較し低い傾向にあり、PF、BPおよびGHでその傾向が顕著であった。治療継続群における研究治療終了時のRP、BP、VT、SF、REはベースライン時から5ポイント以上上昇した。治療再開群における研究治療終了時のRP、VT、SF、REはベースライン時から5ポイン

Table 2 鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障

	治療継続群		治療再開群	
	過去治療 (n=5)	FC治療* (n=4)	過去治療 (n=16)	FC治療* (n=9)
食欲がなくなる	2	0	5	1
仕事に集中できなくなる	2	2	6	1
家事に集中できなくなる	1	1	5	0
笑顔でいられなくて無愛想になり人間関係に支障がでる	1	0	2	0
だるくて何もできない時間が長くなる	2	0	10	0
外出を楽しめない	1	0	3	0
悪心・嘔吐が来るという精神的ストレスに襲われる	2	1	9	1
夜中に吐き気で目覚めることがあり、ぐっすり眠れない	0	1	2	0
友人や家族との会話を楽しめなくなる	1	0	2	0
各種イベントの予定が入れられない	0	0	1	0
生活への支障はなし	1	1	1	7

患者アンケートの回答数を示す（複数回答可）

*：「鉄剤を服薬した時の最もひどかった時の悪心の程度」（11段階）が0（全くなかった）以外の患者の回答（治療継続群：5例中4例，治療再開群：16例中9例）

FC：ferric citrate hydrate

治療継続群と治療再開群の鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障を示す。

ト以上上昇した（Figure 3）。

3. 赤血球関連検査値・鉄関連検査値

治療継続群および治療再開群ともに研究治療終了時のHb，ヘマトクリット，RBC，MCVおよびMCHはベースライン時と比較して上昇した（Figure 4）。両群ともに研究治療終了時の血清鉄およびTSATはベースライン時と比較して上昇し，TIBCは低下した（Figure 5）。研究治療終了時の血清フェリチンは両群ともにベースライン時と比較し上昇し，ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は治療継続群で13.74±15.41ng/mL，治療再開群で13.21±6.58ng/mLであったが，研究治療終了時の値は治療再開群の方が治療継続群よりも低値であった（Figure 5）。研究治療終了時に血清フェリチン値25ng/mLに到達した患者は治療継続群で5例中4例，治療再開群で16例中4例であった。

4. 服薬率

服薬率（平均値±標準偏差）は治療継続群で89.08±10.93%，治療再開群で95.29±7.27%であった。

Ⅲ 考 察

本解析はRIO-SWITCH研究の結果を用い，治療継続群および治療再開群におけるQOLの変化および体内の鉄動態を評価した。

1. 治療継続群

治療継続群の服薬率は良好であり，Hb値，血清鉄および血清フェリチン値が上昇し，IDAの改善が認められた。

ベースライン時のSF-36v2スコアは，すべての下位尺度において国民標準値である50ポイントを下回り，更に治療継続群は治療再開群と比較しFC切り替え時点のQOLが低い傾

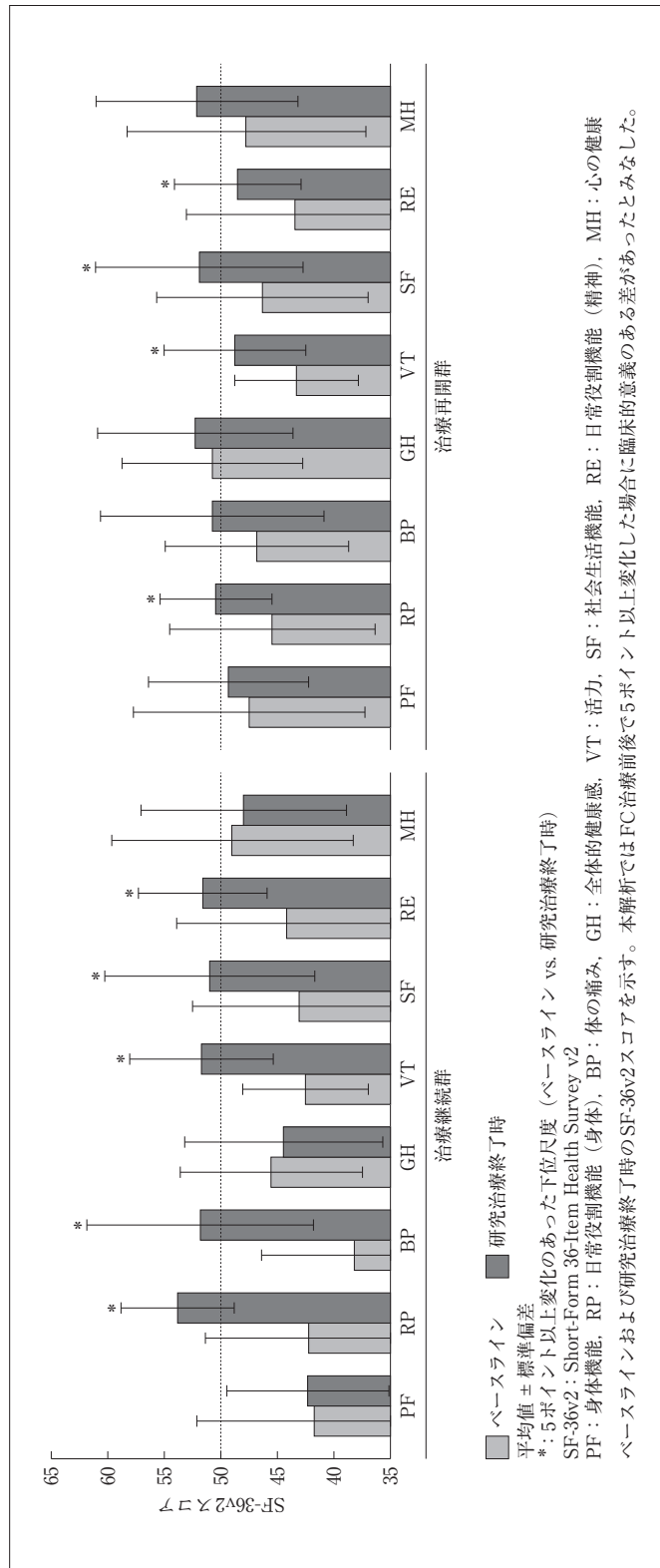


Figure 3 SF-36v2スコアの変化

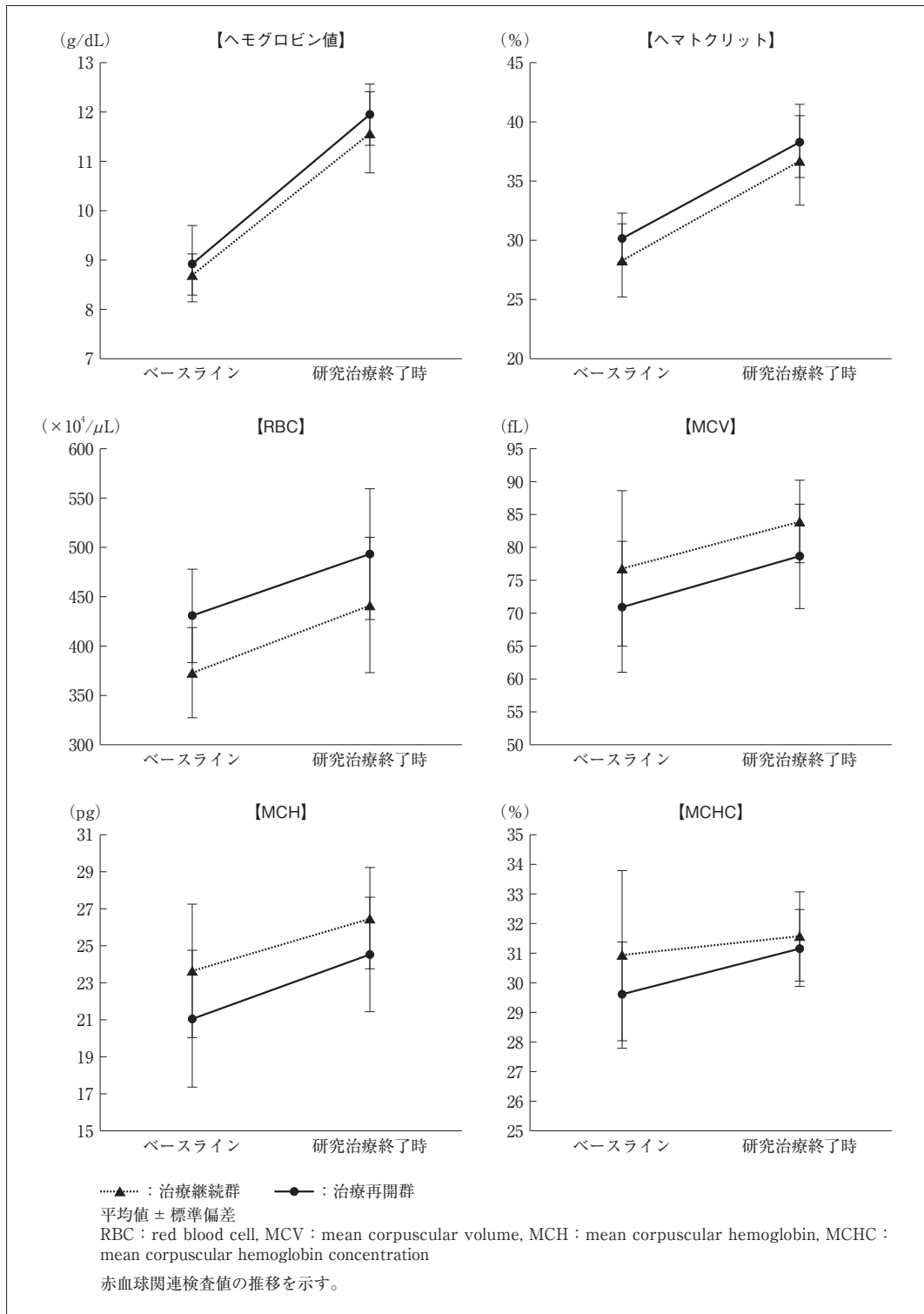


Figure 4 赤血球関連検査値の推移

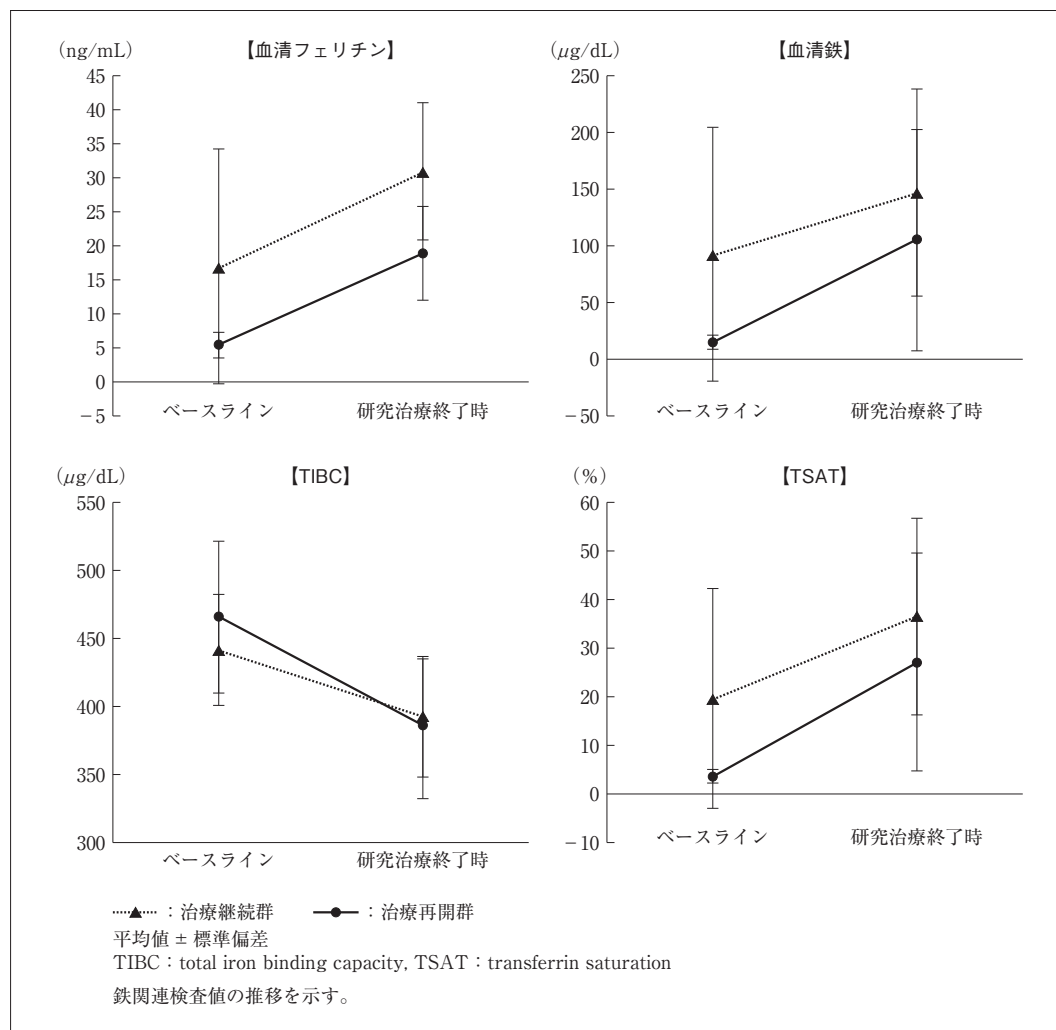


Figure 5 鉄関連検査値の推移

向にあった。IDAがQOLを低下させた可能性に加え、治療継続群ではFC切り替え前3日以内に既存経口鉄剤を服用していることから、貧血治療あるいは経口鉄剤による悪心・嘔吐がQOL低下へ影響したと考えられる。

FC治療後にSF-36v2下位尺度のうちRP, BP, VT, SF, REのスコアが上昇した。IDA患者に対する鉄補充はQOLを改善することがすでに報告されており¹³⁾、RIO-SWITCH研究においても同様に、FC治療を継続することでHb値が上昇し、QOLの改善に関連した可

能性がある。またFC治療時の最もひどかった時の悪心の程度が過去治療時より低下したこと、鉄剤服用後の悪心・嘔吐による具体的な支障の回答症例数が減少したことを踏まえると、悪心による日常生活の支障が低減されたこともQOLの変化に影響した可能性が考えられる。SF-36v2は特に仕事やふだんの活動に対する身体的な問題や、体の痛み、家族・友人などとのつきあいに関する身体的あるいは心理的な妨げが改善する傾向にあり、この結果は患者アンケートで得られた鉄剤服用後

の悪心・嘔吐による具体的な支障の改善にも沿う結果であった。

以上より、IDA 治療継続中におけるFCへの薬剤切り替えは、悪心の低減およびHb値の改善に加え患者のQOLを向上させ、経口鉄剤不耐容患者に対する有用な選択肢になり得ると考える。

2. 治療再開群

治療再開群の服薬率は良好であった。ベースライン時のHb値は治療再開群と治療継続群とで同程度であったが、ベースライン時のMCVは治療再開群の方が治療継続群と比べ低値であった。また治療再開群のベースライン時の血清フェリチン値、血清鉄およびTSATは治療継続群より低値であり、治療再開群は鉄欠乏が進行した状態でFCへの切り替えが行われたと言える。これは、治療再開群は少なくとも52週間は経口鉄剤によるIDA治療を受けておらず、治療中断期間が長期であったことが要因であると考えられた。

研究治療終了時のHb値は治療再開群で治療継続群と同程度まで上昇した。過去治療時には全例が悪心・嘔吐を経験したが、治療再開後には悪心の程度は16例全例で低下、またうち7例が悪心の程度は「全くなかった(0)」と回答したことから、副作用の低減により鉄剤が継続して服薬されHb値が改善したと考えられた。

一方で、研究治療終了時の血清フェリチン値は治療再開群の方が治療継続群より低値であり、血清フェリチン値の正常域の下限と言われる25ng/mL³⁾に到達した患者割合は治療再開群の方が低かった。しかし、治療による血清フェリチン値の変化量は両群で同程度であり、治療再開群においても更に治療が継続された場合には血清フェリチン値の十分な回復が見込まれる。FCの鉄補充効果を評価した第Ⅲ相臨床試験では、Hb値改善後も血清フェリチン値を指標にFCを継続投与することで、ほとんどの患者で十分な鉄補充効果が得られ

たことが報告されている¹⁴⁾。国内のIDA治療における血清フェリチンの測定は、Hbの測定と比べ実施割合が低いことから¹⁵⁾、貧血患者の貯蔵鉄不足は見過ごされている可能性がある。また貧血治療において血清フェリチン値の正常化を目標とした場合、最低3～6カ月間の継続的な鉄補給が推奨されている¹⁶⁾。

以上より、IDA治療を中断し再び治療が開始された際のFCへの薬剤切り替えは、悪心の程度を低減させ、Hb値を改善させるが、今回の治療期間においては血清フェリチン値の改善が不十分であった。

まとめ

経口鉄剤不耐容患者に対するFCへの薬剤切り替えにおいては、悪心の低減およびHb値の上昇に加えQOLが改善したと考えられた。

IDAの治療中断期間が長期にわたり鉄欠乏が進行した場合には、貯蔵鉄の改善に時間を要することが示され、Hb値を指標とした経口鉄剤治療では貯蔵鉄量の回復が不十分である可能性がある。貧血治療においては速やかな治療着手に加え、血清フェリチンをモニタリングしながら治療を継続する必要性が示唆された。

利益相反

井上 峻、丸山 彩、水戸部祐子は鳥居薬品株式会社の社員である。平池 修、入山高行、森 蘭代、大須賀 穰は開示すべき利益相反はない。

RIO-SWITCH研究は鳥居薬品株式会社の資金提供により実施した。本解析は鳥居薬品株式会社が実施し、本論文の作成ならびに投稿に関わる費用は鳥居薬品株式会社が負担した。

引用文献

- 1) World Health Organization. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. 2024.

- 2) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2020.
- 3) 日本鉄バイオサイエンス学会編. 鉄欠乏性貧血の診療指針. 大阪, フジメディカル出版; 2024.
- 4) 厚生労働省. 平成21年国民健康・栄養調査報告. 2011.
- 5) 百枝幹雄. 鉄欠乏性貧血およびその治療の現状と課題—患者アンケート調査から—. 産科と婦人科 2021; 7: 871-8.
- 6) Ito K, Mitobe Y, Inoue R, Momoeda M. Impact of nausea/vomiting on EQ-5D-5L utility scores in patients taking iron preparations for heavy menstrual bleeding or anemia. *BMC Womens Health*. 2023; 23: 505.
- 7) Komatsu N, Arita K, Mitsui H, et al. Efficacy and safety of ferric citrate hydrate compared with sodium ferrous citrate in Japanese patients with iron deficiency anemia: a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Int J Hematol*. 2021; 114: 8-17.
- 8) Hiraike O, Maruyama A, Mitobe Y, et al. A Multicenter Single-Arm Study of Switching to Ferric Citrate Hydrate for Iron Deficiency Anemia in Patients Intolerant to Oral Iron: RIO-SWITCH. *Adv Ther*. 2025; 42: 2150-67.
- 9) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 1037-44.
- 10) Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 1045-53.
- 11) 福原俊一, 鈴鴨よしみ. SF-36v2日本語マニュアル [第4版]. 京都, Qualitest; 2004, 2019.
- 12) Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003; 41: 582-92.
- 13) Ando K, Morita S, Higashi T, et al. Health-related quality of life among Japanese women with iron-deficiency anemia. *Qual Life Res*. 2006; 15: 1559-63.
- 14) 小松則夫, 秋澤忠男, 有田好城ほか. 鉄欠乏性貧血患者を対象としたFerric Citrate Hydrateの鉄補充効果. 臨床血液 2021; 62: 1583-92.
- 15) Kosugi M, Takezawa R, Shiota S, et al. Clinical management of iron deficiency anemia in Japan: iron prescription patterns, treatment effectiveness, and assessments. *Int J Hematol*. 2024; 120: 167-78.
- 16) 岡田 定. 鉄剤(経口・静注)の種類・特徴・開始時期と投与期間. 日本臨牀 2017; 75(増刊号1): 97-100.

**Post-hoc Analysis from the RIO-SWITCH Study of Ferric Citrate Hydrate
for Iron Deficiency Anemia in Patients Intolerant to Oral Iron :
Subgroup Analysis of Continuous Treatment or Restarted Treatment**

Ryo Inoue¹, Osamu Wada-Hiraike², Aya Maruyama¹, Takayuki Iriyama²,
Mayuyo Mori-Uchino², Yuko Mitobe¹ and Yutaka Osuga²

1 : Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

2 : Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokyo

Corresponding author : Yuko Mitobe
Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.
3-4-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan
E-mail : yuko.mitobe@torii.co.jp

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common type of anemia. Oral iron preparations cause gastrointestinal side effects such as nausea and vomiting, which can lead to poor medication adherence and treatment interruption. Moreover, decreases of QOL due to anemia and side effects of iron preparations were reported. Previously, we reported the efficacy of switching to ferric citrate hydrate tablets (FCs) in patients with IDA who were intolerant to oral iron preparations (RIO-SWITCH study). However, the efficacy was not analyzed in terms of the timing of switching. In the present study, QOL and iron metabolism were analyzed retrospectively in patients who switched during treatment (treatment continuation group : n=5) and those who switched after treatment interruption (treatment restart group : n=16) using data from RIO-SWITCH study. The median score of the worst nausea when taking iron preparations decreased from 6.0 to 3.0 in the treatment continuation group and from 5.5 to 1.0 in the treatment restart group on a zero to ten scale. SF-36v2 scores were lower in the treatment continuation group than in the treatment restart group at baseline, particularly in physical functioning, bodily pain, and general health. After treatment with FCs, the SF-36v2 scores were improved in both groups. Hemoglobin levels increased in both groups. Serum ferritin values were not adequately improved in the treatment restart group. Based on the above, the switching of oral iron preparation relieved nausea and improved anemia, suggesting its association with improved QOL. Serum ferritin levels, as an indicator of iron storage, increase following anemia improvement. In the IDA treatment, monitoring of serum ferritin levels is recommended as well as hemoglobin.

(受理日 : 2025年4月22日)