

**エクゼイド使用成績調査
(CICL670A1401, 輸血による慢性鉄過剰症) の
最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、エクゼイド使用成績調査 (CICL670A1401, 輸血による慢性鉄過剰症) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2008年6月～2016年4月までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2016年7月改訂 (第10版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

輸血による慢性鉄過剰症 (注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合)

【用法及び用量】

通常、デフェラシロクスとして 20mg/kg を1日1回、水 100mL 以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量は 30mg/kg を超えないこと。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

Table of contents

Table of contents.....	2
List of tables.....	3
List of figures.....	4
1 調査の要約.....	5
2 略語一覧.....	6
3 結果.....	7
3.1 症例構成.....	7
3.2 患者背景.....	9
3.3 安全性.....	13
3.3.1 副作用.....	13
3.3.2 重篤な副作用.....	45
3.3.3 重点調査項目.....	51
3.3.4 臨床検査値.....	65
3.3.5 特別な背景を有する患者.....	66
3.4 有効性.....	69
3.4.1 フェリチン値.....	69
3.4.2 自他覚症状.....	74
3.4.3 自他覚症状とフェリチン値.....	74
3.5 中止・脱落例.....	77
3.6 その他の解析.....	79
3.6.1 フェリチン値と副作用発現率.....	79
4 考察.....	79
4.1 調査結果及び結論.....	79
4.1.1 安全性.....	79
4.1.2 有効性.....	80
4.2 調査方法等の限界.....	80
4.3 結果の解釈.....	80
4.4 一般化可能性.....	80
5 結論.....	80

List of tables

Table 3-1	患者背景	10
Table 3-2	副作用発現状況	13
Table 3-3	発現時期別の副作用発現例数及び件数	14
Table 3-4	副作用の転帰	14
Table 3-5	要因別副作用発現頻度	27
Table 3-6	非高齢者もしくは高齢者で 1%以上の頻度で認められた副作用	32
Table 3-7	高齢者での投与前後の臨床検査値	33
Table 3-8	15歳未満の患者もしくは 15歳以上の患者で 1%以上の頻度で認められた副作用	35
Table 3-9	18歳未満の患者に 1%以上の頻度で認められた副作用	36
Table 3-10	腎障害を合併しない患者若しくは合併する患者で 1%以上の頻度で認められた副作用	39
Table 3-11	腎障害を合併する患者の投与前後の臨床検査値の比較.....	40
Table 3-12	併用薬剤（上位 20 位）の種類別副作用発現状況.....	42
Table 3-13	シクロスポリン併用例での腎機能障害関連の副作用.....	43
Table 3-14	要因別の重篤な副作用発現頻度	46
Table 3-15	重点調査項目（有害事象）	52
Table 3-16	腎機能障害関連の副作用件数	52
Table 3-17	腎機能障害関連の重篤な副作用件数	53
Table 3-18	肝機能障害関連の副作用件数	54
Table 3-19	肝機能障害関連の重篤な副作用件数	55
Table 3-20	消化管障害関連の副作用件数	56
Table 3-21	消化管障害関連の重篤な副作用件数	57
Table 3-22	眼障害関連の副作用件数	58
Table 3-23	眼障害関連の重篤な副作用件数	59
Table 3-24	聴覚障害関連の副作用件数	60
Table 3-25	聴覚障害関連の重篤な副作用件数	60
Table 3-26	血球数減少関連の副作用件数	61
Table 3-27	血球数減少関連の重篤な副作用件数	61
Table 3-28	過敏症関連の副作用件数	62
Table 3-29	過敏症関連の重篤な副作用件数	63
Table 3-30	無顆粒球症関連の副作用件数	64
Table 3-31	無顆粒球症関連の重篤な副作用件数	64
Table 3-32	白血球数及び白血球分画の推移	65
Table 3-33	投与前後の臨床検査値	65
Table 3-34	肝機能障害を合併しない患者もしくは合併する患者で 1%以上の頻度で認められた副作用	68

Table 3-35	肝障害を合併する患者の投与前後の臨床検査値の比較.....	69
Table 3-36	フェリチン値の推移	72
Table 3-37	主な自他覚症状別の改善度	74
Table 3-38	自他覚症状の本剤投与後評価別のフェリチン値の推移.....	75
Table 3-39	中止・脱落例数	78
Table 3-40	中止・脱落理由	78

List of figures

Figure 3-1	症例構成図（安全性解析対象症例）	8
Figure 3-2	症例構成（有効性解析対象症例）	9

1 調査の要約

調査の標題	エクジェイド®懸濁用錠 使用成績調査
キーワード	日本, エクジェイド懸濁用錠, デフェラシロクス, 鉄過剰症, 非介入
根拠及び背景	<p>デフェラシロクスは、輸血による慢性鉄過剰症の治療薬として、現在、欧州連合、米国、スイス及び中国など、100ヵ国以上で承認されている。本邦では2007年3月27日に医薬品製造販売承認申請を行い、2008年4月16日に「輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」の効能・効果で、エクジェイド®懸濁用錠 125 mg 及びエクジェイド®懸濁用錠 500 mg（以下、本剤）が承認された。</p> <p>承認条件は付与されなかったものの、本邦における投与経験が少なかったことから、一定期間、全例を対象とした調査（EXJ-1-01：使用成績調査）を実施し、また、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を確認する調査（EXJ-2-01：特定使用成績調査）を実施する旨、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に提言した。2008年6月16日に本剤を発売し、全例調査である使用成績調査、並びに使用成績調査からの継続調査である特定使用成績調査を開始した。今般、調査が終了したため当該調査の総括報告書を提出する。</p>
調査の課題及び目的	慢性鉄過剰症患者に本剤を使用実態下で経口投与したときの安全性及び有効性の検討、並びに問題点等を迅速に把握する。
調査デザイン	<p>観察期間</p> <p>投与開始から1年間</p> <p>1症例につき「投与開始から0.5年（01調査票）」及び「0.5年から1年（02調査票）」の2冊の調査票を用いて調査することとした。</p> <p>調査期間</p> <p>登録期間：発売日～症例登録期間終了（2012年3月31日）</p> <p>調査期間：発売日～調査期間終了（2012年3月31日）</p> <p><調査票記入対象症例の調査期間></p> <p>発売日～2012年3月31日</p>
調査の要件	<p>調査対象医療機関</p> <p>本剤が納入され、当該調査に協力いただける施設</p>
対象患者及び施設	<p>対象患者</p> <p>輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）の患者</p> <p>予定症例数</p> <p>1,000例</p>
調査項目及びデータ源	<p>以下を調査項目として、調査票に記入することとした。</p> <p>患者背景、自覚症状、輸血頻度、本剤投与状況、併用薬剤、臨床検査、視覚検査・聴覚検査、妊娠の有無、有害事象、重点調査項目</p> <p>当該調査では実施医療機関の通常の診療記録又は調査票の記載がデータ源となる。</p>
結果	2,894例中1,403例（48.48%）に2,273件の副作用を認めた。なお、承認時の副作用発現頻度は国内57.69%及び海外43.56%であった。

	<p>当該調査で報告された主な副作用は、血中クレアチニン増加 263 件 (9.09%)、腎機能障害 257 件 (8.88%)、下痢 186 件 (6.43%)、悪心 147 件 (5.08%)、腎障害 134 件 (4.63%)、発疹 123 件 (4.25%)、食欲減退 86 件 (2.97%)、肝機能異常 81 件 (2.80%)、血中尿素増加 67 件 (2.32%)、肝障害 48 件 (1.66%)、血中 Al-p 増加 49 件 (1.69%)、全身性皮疹 47 件 (1.62%)、腹部不快感 40 件 (1.38%)、嘔吐 36 件 (1.24%)、発熱、AST 増加、及び ALT 増加はそれぞれ 32 件 (1.11%) であった。本剤投与により腎機能障害、肝機能障害、消化管障害及び皮膚障害などが主に発現することは予測されており、当該調査でも同様の結果であった。</p> <p>重点調査項目の副作用及び特別な背景を有する患者での安全性では、特記すべき事項は認められなかった。</p>
考察	本剤の安全性について承認時までの臨床試験結果と類似しているものと考えている。
販売承認取得者	ノバルティス ファーマ株式会社

2 略語一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
AST	Asparate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Al-p	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構

3 結果

3.1 症例構成

使用成績調査の症例構成を「Figure 3-1」及び「Figure 3-2」に示す。

調査開始から2016年4月15日までに、3,384例が登録された。1施設当たりの平均症例数は4.3人であり、1施設あたりで最小登録例数は1例、最多登録例数は37例であった。回収不可能症例448例（登録のみ症例を含む）を除き、2,941例の調査票を回収した。2,941例には登録不可症例5症例の調査票冊数も含まれる。当該調査は、01調査票（投与開始～0.5年）及び02調査票（0.5年～1年）の2つの調査票から構成されている。登録不可症例5例、未投与症例3例、有害事象評価不能症例7例、重複症例3例、01分冊未回収だが02分冊が回収された症例1例、調査票医師署名なし33例、及び施設からの指示1例の計47例（重複あり）を集計から除外し、2,894例を安全性解析対象症例とした。なお、症例構成図にはないが、01分冊は安全性解析対象症例として採用したが、02分冊において、有害事象評価不能もしくは調査票医師署名が無かったため、02分冊14冊を安全性解析除外分冊データとして除外した。

2,894例の安全性解析対象症例のうち、フェリチン値未測定1,166例を除外した1,728例を、有効性解析対象症例（フェリチン値）とした。

また、2,894例の安全性解析対象症例のうち、自他覚症状の記載がない2,495例を除外した399例を、有効性解析対象症例（自他覚症状）とした。

Figure 3-1 症例構成図（安全性解析対象症例）

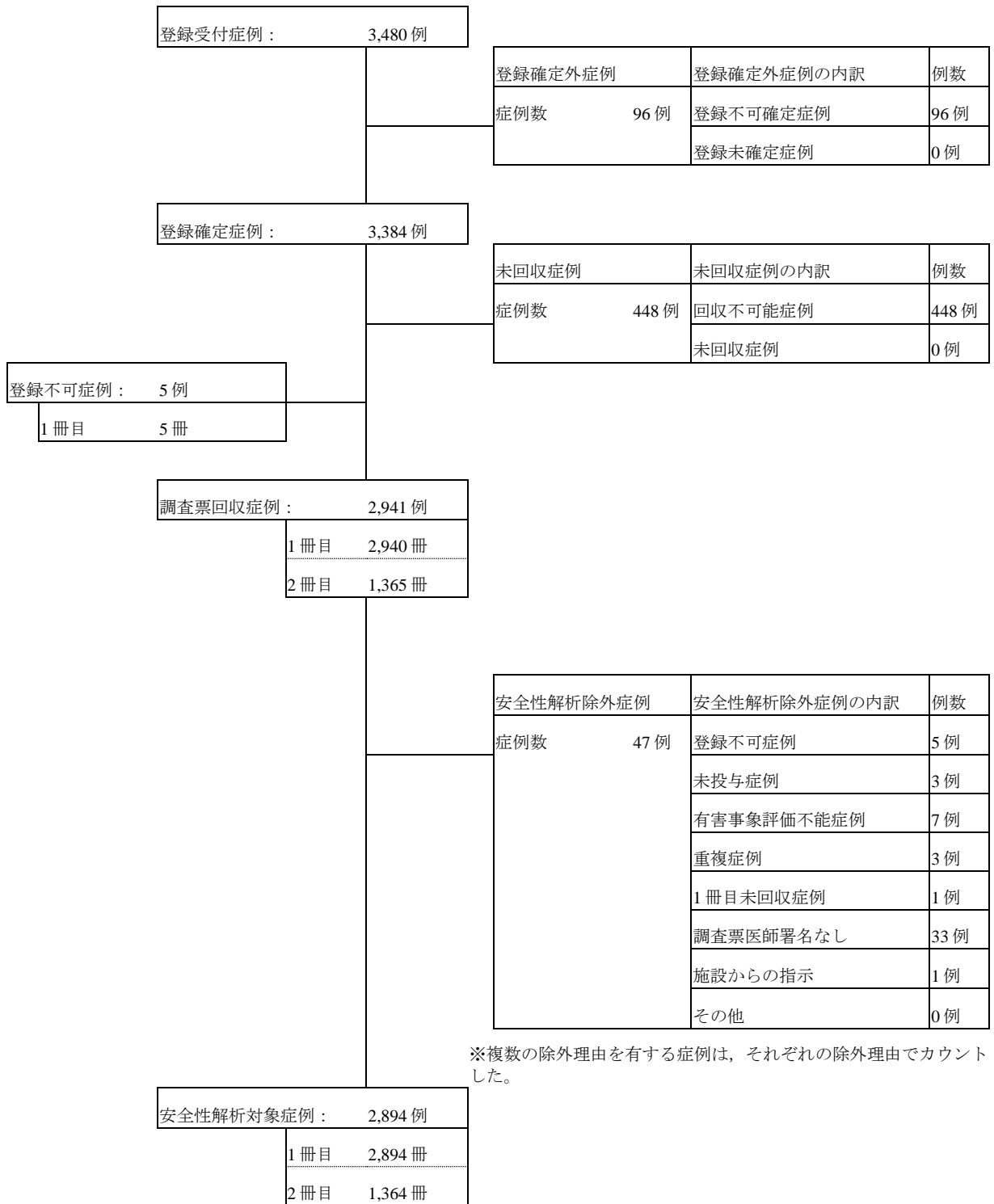
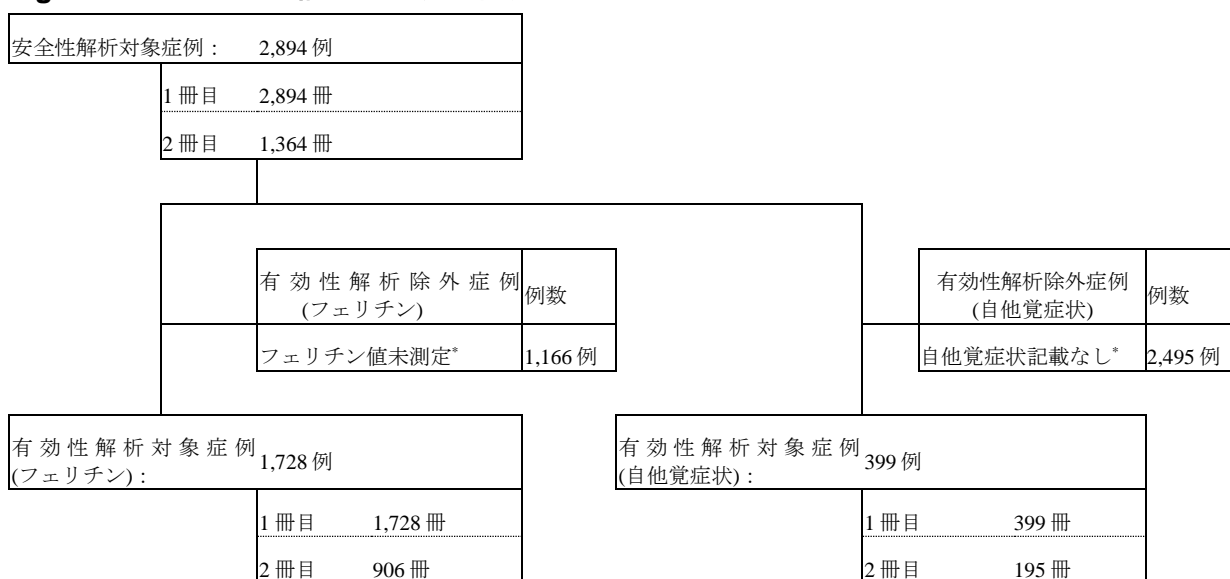


Figure 3-2 症例構成（有効性解析対象症例）

*「フェリチン値未測定」と「自他覚症状記載なし」の両方に該当する有効性解析除外の症例は 1,017 例であった。

3.2 患者背景

安全性解析対象 2,894 例の患者背景を「Table 3-1」に示す。

性別では、男性と女性が、それぞれ 57.71 及び 42.02% であり、若干男性患者の方が多かったものの、大きな違いは認められなかった。体重については、男性 (n=1,500) 及び女性 (n=1,081) で、それぞれ 58.0 ± 11.00 kg (Mean \pm S.D.) 及び 47.4 ± 9.61 kg (Mean \pm S.D.) で、男性は女性より平均値で約 10 kg 重かった。

受診区分では、多くの患者は外来患者 (80.44%) であり、入院患者は 19.45% であった。

原疾患の区分では、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び β サラセミアが、それぞれ 25.29, 51.97 及び 0.28% であり、骨髄異形成症候群に本剤が投与される頻度が高かった。なお、鎌状赤血球貧血の症例は、認められなかった。

年齢構成では、20 歳未満～70 歳以上に広く分布していた。65 歳未満の非高齢者及び 65 歳以上の高齢者は、それぞれ 34.69 及び 64.51% であり、高齢者に投与される頻度が高かった。なお、15 歳未満の小児への投与例も、1.66% 認められ、18 歳未満の症例の割合は 2.18% であった。

合併症の区分では、皮膚障害を合併した症例が 3.11% で腎障害、肝障害、心臓病、糖尿病及び消化管障害を合併した症例が、おおよそ 16～23% 前後で認められた。

本剤の平均 1 日投与量は、 14.2 ± 5.40 mg/kg (Mean \pm S.D., n=2,566) であり、承認用量 (20 mg/kg/day) より減量して処方された症例が多かった。また、本剤の平均使用期間は 201.6 ± 141.17 日 (Mean \pm S.D., n=2,871) であり、非常に広範囲に分布していた。投与初期 (60 日未満) で本剤投与を中止する症例も多く認められた (27.33%) 一方で、長期間 (360 日以上) 投与された症例も多く (23.88%) 認められた。

Table 3-1 患者背景

患者背景要因		症例数	症例構成比
全体		2,894	100.00%
性別	男	1,670	57.71%
	女	1,216	42.02%
	妊娠なし	989	81.33%
	妊娠あり	0	0.00%
	不明・未記載	8	0.28%
受診区分*	入院	563	19.45%
	外来	2,328	80.44%
	不明・未記載	3	0.10%
本剤投与開始前	20 単位未満	380	13.13%
1 年間の輸血量	20～40 単位未満	590	20.39%
	40～60 単位未満	547	18.90%
	60～80 単位未満	290	10.02%
	80～100 単位未満	123	4.25%
	100 単位以上	109	3.77%
	不明・未記載	855	29.54%
原疾患	なし	2,160	74.64%
再生不良性貧血	あり	732	25.29%
原疾患	なし	1,388	47.96%
骨髄異形成症候群	あり	1,504	51.97%
原疾患	なし	2,884	99.65%
βサラセミア	あり	8	0.28%
原疾患	なし	2,892	99.93%
鎌状赤血球貧血	あり	0	0.00%
原疾患	なし	2,164	74.78%
その他	あり	728	25.16%

患者背景要因		症例数	症例構成比
その他の内訳	赤芽球ろう	140	4.84%
	骨髄線維症	117	4.04%
	急性骨髄性白血病	156	5.39%
	その他	322	11.13%
原疾患	不明・未記載	2	0.07%
年齢	20歳未満	73	2.52%
	20～30歳未満	88	3.04%
	30～40歳未満	108	3.73%
	40～50歳未満	171	5.91%
	50～60歳未満	290	10.02%
	60～70歳未満	621	21.46%
	70歳以上	1,520	52.52%
	不明・未記載	23	0.79%
年齢（高齢者）	65歳未満	1,004	34.69%
	65歳以上	1,867	64.51%
	不明・未記載	23	0.79%
年齢（小児1）	15歳未満	48	1.66%
	15歳以上	2,823	97.55%
	不明・未記載	23	0.79%
年齢（小児2）	18歳未満	63	2.18%
	18歳以上	2,808	97.03%
	不明・未記載	23	0.79%
過敏症の有無	なし	2,637	91.12%
	あり	76	2.63%
	不明・未記載	181	6.25%
医薬品副作用歴	なし	2,545	87.94%
	あり	199	6.88%
	不明・未記載	150	5.18%

患者背景要因		症例数	症例構成比
合併症の有無	なし	647	22.36%
	あり	2,216	76.57%
	不明・未記載	31	1.07%
合併症	なし	2,377	82.14%
腎障害	あり	486	16.79%
合併症	なし	2,353	81.31%
肝障害	あり	510	17.62%
合併症	なし	2,274	78.58%
心臓病	あり	589	20.35%
合併症	なし	2,282	78.85%
糖尿病	あり	581	20.08%
合併症	なし	2,185	75.50%
消化管障害	あり	678	23.43%
合併症	なし	2,773	95.82%
皮膚障害	あり	90	3.11%
合併症	なし	1,285	44.40%
その他	あり	1,578	54.53%
デスフェラルール使用	なし	2,020	69.80%
	あり	858	29.65%
	不明・未記載	16	0.55%
自他覚症状*2	なし	2,463	85.11%
	あり	399	13.79%
	不明・未記載	32	1.11%
併用薬有無	なし	308	10.64%
	あり	2,586	89.36%
	不明・未記載	0	0.00%
本剤初回投与量	～5mg/kg 以下	138	4.77%
	5mg/kg 超～10mg/kg 以下	707	24.43%

患者背景要因	症例数	症例構成比
10mg/kg 超～15mg/kg 以下	497	17.17%
15mg/kg 超～20mg/kg 以下	897	31.00%
20mg/kg 超～25mg/kg 以下	312	10.78%
25mg/kg 超～30mg/kg 以下	26	0.90%
30mg/kg 超～	7	0.24%
不明・未記載	310	10.71%

3.3 安全性

3.3.1 副作用

3.3.1.1 副作用発現状況

副作用発現状況を「Table 3-2」に示す。

2,894 例中 1,403 例 (48.48%) に 2,273 件の副作用を認めた。なお、承認時の副作用発現頻度は国内 57.69% 及び海外 43.56% であった。

当該調査で報告された主な副作用は、血中クレアチニン増加 263 件 (9.09%)、腎機能障害 257 件 (8.88%)、下痢 186 件 (6.43%)、悪心 147 件 (5.08%)、腎障害 134 件 (4.63%)、発疹 123 件 (4.25%)、食欲減退 86 件 (2.97%)、肝機能異常 81 件 (2.80%)、血中尿素増加 67 件 (2.32%)、肝障害 48 件 (1.66%)、血中 Al-p 増加 49 件 (1.69%)、全身性皮疹 47 件 (1.62%)、腹部不快感 40 件 (1.38%)、嘔吐 36 件 (1.24%)、発熱、AST 増加、及び ALT 増加はそれぞれ 32 件 (1.11%) であった。本剤投与により腎機能障害、肝機能障害、消化管障害及び皮膚障害などが主に発現することは予測されており、当該調査でも同様の結果であった。

Table 3-2 副作用発現状況

	承認時		使用成績調査	合計
	国内	海外		
症例数	26	652	2,894	3,572
副作用発現例数	15	284	1,403	1,702
副作用発現件数	43	552	2,273	2,868
副作用発現頻度 (%)	57.69	43.56	48.48	47.65

3.3.1.2 副作用の発現時期

発現時期別の副作用発現例数及び件数を「Table 3-3」に示す。

副作用の多くは本剤投与初期に発現し、投与開始～60日までの副作用発現頻度は10.88～16.07%であった。その後は、4.08～5.94%の副作用発現頻度の範囲であった。一概に評価できないが、下痢、悪心等の胃腸障害及び発疹、全身性皮疹等の皮膚障害については、投与初期（投与開始～60日まで）に発現が多く認められた。一方、肝機能障害、腎機能障害及び臨床検査値異常については、調査期間を通じて、いずれの時期でも散見された。

Table 3-3 発現時期別の副作用発現例数及び件数

	～15日	16～30日	31～60日	61～90日	91～120日	121～240日	241日以上	不明・未記載
副作用発現例数*	465	315	344	159	118	172	120	58
副作用発現件数	605	434	449	196	135	232	142	80
発現頻度 (%)	16.07	10.88	11.89	5.49	4.08	5.94	4.15	2.00
副作用の割合 (%) **	33.14	22.45	22.52	11.33	8.41	12.26	8.56	6.13

*：同一症例で複数の副作用発現を含む，**：総副作用発現例数 1,403 例に対する割合

3.3.1.3 副作用の転帰

副作用の転帰を「Table 3-4」に示す。

副作用発現症例数 1,403 例のうち、回復及び軽快は、それぞれ 907 例及び 335 例であり、88.52%の副作用は回復若しくは軽快した。未回復の多くは、腎機能障害及び臨床検査値異常であった。なお、転帰が死亡で報告された副作用は 18 件で内訳は腎不全が 2 件、血中クレアチニン増加、敗血症性ショック、敗血症性塞栓、ムコール症、血球減少症、低血糖、脳出血、心停止、心嚢内出血、急性呼吸不全、胸水、胃腸障害、下部消化管出血、胆管炎、死亡及び突然死がそれぞれ 1 件であった。一方で、後遺症ありの症例は認められなかった。

Table 3-4 副作用の転帰

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)						
感染症および寄生虫症	12 (0.41)	6 (0.21)	1 (0.03)	-	2 (0.07)	1 (0.03)	22 (0.76)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
肺炎	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)	3 (0.10)
気管支炎	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	-	2 (0.07)
胃腸炎	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
敗血症性ショック	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)	-	2 (0.07)
蜂巣炎	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
膀胱炎	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
毛包炎	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
消化管感染	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
C型肝炎	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
感染	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
ムコール症	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
鼻咽頭炎	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
偽膜性大腸炎	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
腎盂腎炎	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
敗血症	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
敗血症性塞栓	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
ウイルス感染	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
細菌感染	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
悪性新生物進行	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
血液およびリンパ系障害	9 (0.31)	1 (0.03)	9 (0.31)	-	1 (0.31)	-	20 (0.69)
血小板減少症	2 (0.07)	-	2 (0.07)	-	-	-	4 (0.14)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
無顆粒球症	2 (0.07)	-	1 (0.03)	-	-	-	3 (0.10)
貧血	2 (0.07)	-	1 (0.03)	-	-	-	3 (0.10)
汎血球減少症	-	1 (0.03)	2 (0.07)	-	-	-	3 (0.10)
赤芽球癆	-	-	2 (0.07)	-	-	-	2 (0.07)
血球減少症	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)	-	2 (0.07)
好塩基球増加症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
好酸球増加症	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
リンパ節炎	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
好中球減少症	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
免疫系障害	2 (0.07)	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	4 (0.14)
過敏症	2 (0.07)	1 (0.03)	-	-	-	-	3 (0.10)
移植片対宿主病	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
内分泌障害	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
代謝および栄養障害	71 (2.45)	20 (0.69)	16 (0.55)	-	1 (0.03)	-	108 (3.73)
食欲減退	59 (2.04)	16 (0.55)	11 (0.38)	-	-	-	86 (2.97)
脱水	2 (0.07)	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	4 (0.14)
高カリウム血症	2 (0.07)	-	1 (0.03)	-	-	-	3 (0.10)
低血糖	2 (0.07)	-	-	-	1 (0.03)	-	3 (0.10)
低カリウム血症	3 (0.10)	-	-	-	-	-	3 (0.10)
糖尿病	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
高尿酸血症	-	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
高アルカリホスファターゼ血症	-	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
低カルシウム血症	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
低ナトリウム血症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
高クレアチニン血症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
精神障害	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
抑うつ気分	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
不眠症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
神経系障害	20 (0.69)	2 (0.07)	3 (0.10)	-	1 (0.03)	-	26 (0.90)
浮動性めまい	4 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.07)	-	-	-	7 (0.24)
味覚異常	5 (0.17)	-	1 (0.03)	-	-	-	6 (0.21)
頭痛	4 (0.14)	-	-	-	-	-	4 (0.14)
傾眠	3 (0.10)	1 (0.03)	-	-	-	-	4 (0.14)
振戦	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
味覚消失	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
脳出血	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
頭部不快感	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
感覚鈍麻	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
錯感覚	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
感覚障害	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
眼障害	3 (0.10)	1 (0.03)	4 (0.14)	-	-	-	8 (0.28)
霧視	-	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
白内障	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
結膜出血	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
複視	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
水晶体混濁	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
光視症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
視力障害	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
耳および迷路障害	5 (0.17)	4 (0.14)	3 (0.10)	-	-	-	12 (0.41)
耳鳴	1 (0.03)	2 (0.07)	-	-	-	-	3 (0.10)
難聴	-	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
聴覚障害	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	-	2 (0.07)
感音性難聴	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
メニエール病	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
聴力低下	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
突発性難聴	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
感音性聴力低下	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
心臓障害	2 (0.07)	-	-	-	2 (0.07)	1 (0.03)	5 (0.17)
不整脈	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
心停止	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
心不全	-	-	-	-	-	1 (0.03)	1 (0.03)
動悸	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
心嚢内出血	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
血管障害	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
低血圧	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
深部静脈血栓症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (0.35)	2 (0.07)	-	-	2 (0.07)	-	14 (0.48)
間質性肺疾患	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
口腔咽頭痛	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
急性呼吸不全	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
発声障害	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
労作性呼吸困難	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
鼻出血	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
しゃっくり	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
喉頭痛	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
胸水	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
喘鳴	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
上気道の炎症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
肺腫瘍	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
胃腸障害	308 (10.64)	103 (3.56)	44 (1.52)	-	2 (0.07)	2 (0.07)	453 (15.65)
下痢	136 (4.70)	35 (1.21)	15 (0.52)	-	-	-	186 (6.43)
悪心	98 (3.39)	35 (1.21)	13 (0.45)	-	-	1 (0.03)	147 (5.08)
腹部不快感	29 (1.00)	9 (0.31)	2 (0.07)	-	-	-	40 (1.38)
嘔吐	25 (0.86)	5 (0.17)	6 (0.21)	-	-	-	36 (1.24)
便秘	11 (0.38)	4 (0.14)	5 (0.17)	-	-	-	20 (0.69)
腹痛	17 (0.59)	2 (0.07)	-	-	-	-	19 (0.66)
上腹部痛	8 (0.28)	4 (0.14)	-	-	-	-	12 (0.41)
腹部膨満	7 (0.24)	2 (0.07)	2 (0.07)	-	-	-	11 (0.38)
口内炎	7 (0.24)	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)	9 (0.31)
胃腸障害	2 (0.07)	2 (0.07)	2 (0.07)	-	1 (0.03)	-	7 (0.24)
十二指腸潰瘍	3 (0.10)	1 (0.03)	-	-	-	-	4 (0.14)
胃潰瘍	-	3 (0.10)	1 (0.03)	-	-	-	4 (0.14)
胃腸出血	3 (0.10)	-	1 (0.03)	-	-	-	4 (0.14)
胃炎	2 (0.07)	1 (0.03)	-	-	-	-	3 (0.10)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	-	2 (0.07)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
消化不良	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	-	2 (0.07)
嚥下障害	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
食道潰瘍	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
上部消化管出血	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
心窩部不快感	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
軟便	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
下腹部痛	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
異常便	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
アフタ性潰瘍	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
腹水	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
腸炎	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
変色便	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
出血性胃潰瘍	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
消化管穿孔	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
舌炎	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
吐血	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
食道炎	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
下部消化管出血	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
食道破裂	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
消化管運動過剰	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
口の感覚鈍麻	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
口の錯感覚	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
胃腸潰瘍	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
胃粘膜紅斑	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
肝胆道系障害	75 (2.59)	38 (1.31)	23 (0.79)	-	1 (0.03)	-	137 (4.73)
肝機能異常	49 (1.69)	17 (0.59)	15 (0.52)	-	-	-	81 (2.80)
肝障害	21 (0.73)	20 (0.69)	7 (0.24)	-	-	-	48 (1.66)
高ビリルビン血症	2 (0.07)	1 (0.03)	-	-	-	-	3 (0.10)
急性胆嚢炎	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
胆管炎	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
急性胆管炎	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
肝炎	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
黄疸	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	186 (6.43)	35 (1.21)	9 (0.31)	-	-	1 (0.03)	226 (7.81)
発疹	101 (3.49)	17 (0.59)	4 (0.14)	-	-	1 (0.03)	123 (4.25)
全身性皮疹	41 (1.42)	6 (0.21)	-	-	-	-	47 (1.62)
そう痒症	11 (0.38)	5 (0.17)	1 (0.03)	-	-	-	17 (0.59)
薬疹	9 (0.31)	-	-	-	-	-	9 (0.31)
湿疹	5 (0.17)	2 (0.07)	-	-	-	-	7 (0.24)
蕁麻疹	5 (0.17)	-	-	-	-	-	5 (0.17)
全身紅斑	3 (0.10)	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	5 (0.17)
紅斑	3 (0.10)	-	1 (0.03)	-	-	-	4 (0.14)
中毒性皮疹	4 (0.14)	-	-	-	-	-	4 (0.14)
多形紅斑	3 (0.10)	-	-	-	-	-	3 (0.10)
痒疹	2 (0.07)	1 (0.03)	-	-	-	-	3 (0.10)
丘疹性皮疹	-	2 (0.07)	-	-	-	-	2 (0.07)
そう痒性皮疹	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
ステイブンス・ジョンソン症候群	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	-	2 (0.07)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
ざ瘡	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
脱毛症	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
皮膚血管炎	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
アレルギー性皮膚炎	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
紫斑	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
紅斑性皮疹	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
全身性そう痒症	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
色素沈着障害	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.07)	3 (0.10)	-	-	-	1 (0.03)	6 (0.21)
関節痛	2 (0.07)	1 (0.03)	-	-	-	-	3 (0.10)
筋萎縮	-	-	-	-	-	1 (0.03)	1 (0.03)
筋痙縮	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
骨粗鬆症	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
腎および尿路障害	199 (6.88)	98 (3.39)	116 (4.01)	-	2 (0.07)	2 (0.07)	412 (14.24)
腎機能障害	123 (4.25)	59 (2.04)	73 (2.52)	-	-	2 (0.07)	257 (8.88)
腎障害	65 (2.25)	34 (1.17)	35 (1.21)	-	-	-	134 (4.63)
腎不全	-	1 (0.03)	5 (0.17)	-	2 (0.07)	-	8 (0.28)
蛋白尿	2 (0.07)	-	3 (0.10)	-	-	-	5 (0.17)
慢性腎臓病	2 (0.07)	2 (0.07)	1 (0.03)	-	-	-	5 (0.17)
急性腎不全	3 (0.10)	2 (0.07)	-	-	-	-	5 (0.17)
着色尿	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
血尿	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
夜間頻尿	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
頻尿	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
後天性ファンコニー症候群	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (1.94)	13 (0.45)	7 (0.24)	-	2 (0.07)	-	78 (2.70)
発熱	26 (0.90)	4 (0.14)	2 (0.07)	-	-	-	32 (1.11)
倦怠感	11 (0.38)	4 (0.14)	2 (0.07)	-	-	-	17 (0.59)
浮腫	10 (0.35)	2 (0.07)	-	-	-	-	12 (0.41)
末梢性浮腫	5 (0.17)	2 (0.07)	-	-	-	-	7 (0.24)
顔面浮腫	1 (0.03)	2 (0.07)	-	-	-	-	3 (0.10)
無力症	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
胸部不快感	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
状態悪化	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
死亡	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
薬物相互作用	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
異常感	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
全身性浮腫	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
突然死	-	-	-	-	1 (0.03)	-	1 (0.03)
炎症	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
臨床検査	215 (7.43)	63 (2.18)	150 (5.18)	-	1 (0.03)	3 (0.10)	391 (13.51)
血中クレアチニン増加	126 (4.35)	41 (1.42)	94 (3.25)	-	1 (0.03)	1 (0.03)	263 (9.09)
血中尿素増加	28 (0.97)	7 (0.24)	32 (1.11)	-	-	-	67 (2.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	23 (0.79)	3 (0.10)	23 (0.79)	-	-	-	49 (1.69)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (0.90)	2 (0.07)	4 (0.14)	-	-	-	32 (1.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (0.76)	3 (0.10)	7 (0.24)	-	-	-	32 (1.11)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (0.76)	2 (0.07)	4 (0.14)	-	-	-	28 (0.97)
尿中蛋白陽性	10 (0.35)	2 (0.07)	6 (0.21)	-	-	-	18 (0.62)
血小板数減少	7 (0.24)	1 (0.03)	7 (0.24)	-	-	-	15 (0.52)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (0.21)	1 (0.03)	6 (0.21)	-	-	1 (0.03)	14 (0.48)
血中ビリルビン増加	10 (0.35)	2 (0.07)	-	-	-	-	12 (0.41)
尿蛋白	6 (0.21)	-	5 (0.17)	-	-	-	11 (0.38)
白血球数減少	8 (0.28)	1 (0.03)	2 (0.07)	-	-	-	11 (0.38)
好酸球数増加	6 (0.21)	1 (0.03)	2 (0.07)	-	-	-	9 (0.31)
血清フェリチン増加	6 (0.21)	2 (0.07)	-	-	-	-	8 (0.28)
ヘモグロビン減少	3 (0.10)	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	5 (0.17)
赤血球数減少	2 (0.07)	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	4 (0.14)
好塩基球数増加	2 (0.07)	-	1 (0.03)	-	-	-	3 (0.10)
C-反応性蛋白増加	2 (0.07)	1 (0.03)	-	-	-	-	3 (0.10)
ヘマトクリット減少	2 (0.07)	-	1 (0.03)	-	-	-	3 (0.10)
リンパ球数減少	2 (0.07)	-	1 (0.03)	-	-	-	3 (0.10)
単球数増加	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-	-	3 (0.10)
白血球数増加	3 (0.10)	-	-	-	-	-	3 (0.10)
単球数減少	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
好酸球百分率増加	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-	-	-	2 (0.07)
腎機能検査異常	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)	2 (0.07)
アミラーゼ増加	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
血中クレアチニン異常	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894	2,894
副作用等の発現症例数	907	335	343	0	14	10	1,403
副作用等の発現件数	1,376	419	449	0	18	11	2,273
副作用等の発現症例率	31.34	11.58	11.85	0.00	0.48	0.35	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
血中鉄増加	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
好酸球数減少	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
尿中血陽性	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
肝機能検査異常	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
好中球数減少	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
好中球数増加	-	-	1 (0.03)	-	-	-	1 (0.03)
体重減少	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
体重増加	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
尿中クレアチニン増加	2 (0.07)	-	-	-	-	-	2 (0.07)
好塩基球百分率増加	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
好中球百分率増加	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
リンパ球百分率減少	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
尿量減少	1 (0.03)	-	-	-	-	-	1 (0.03)
自己抗体陽性	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)
圧迫骨折	-	1 (0.03)	-	-	-	-	1 (0.03)

3.3.1.4 死亡症例

安全性解析対象症例 2,844 例のうち、死亡症例は 640 例報告された。640 例のうち、転帰が死亡であった事象は 783 件であった。転帰が死亡であった主な有害事象は肺炎が 92 件、悪性新生物進行が 84 件、疾患進行が 57 件、敗血症が 44 件、新生物進行が 34 件、及び骨髄異形成症候群が 31 件であった。

死亡症例 640 例のうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象による死亡症例は 14 例報告された。14 例のうち、転帰が死亡であった事象は 18 件であり、内訳は腎不全が 2 件、血中クレアチニン増加、敗血症性ショック、敗血症性塞栓、ムコール症、血球減少症、低血糖、脳出血、心停止、心嚢内出血、急性呼吸不全、胸水、胃腸障害、下部消化管出血、胆管炎、死亡及び突然死がそれぞれ 1 件であった。

3.3.1.5 要因別・副作用発現頻度

当該調査の要因別副作用発現頻度を「Table 3-5」に示す。

性別、受診区分、本剤開始前 1 年間の輸血量、原疾患（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、 β サラセミア、鎌状赤血球貧血、その他）、年齢、高齢者、小児（15 歳未満）、過敏症、医薬品副作用歴、合併症、合併症：腎障害、合併症：肝障害、合併症：心臓病、合併症：糖尿病、合併症：消化管障害、合併症：皮膚障害、合併症：その他、デスフェラルール使用、自覚症状、併用薬、本剤初回投与量について、安全性の要因別集計及び検定を行った。検定については、Fisher 直接確率計算法（以下、Fisher 検定と略す）又は要因の水準が 3 つ以上で順位のある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準を両側 5% とした。

なお、有意差が認められた要因についてそれぞれ他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。ただし、年齢はそれらに関連する要因（年齢（高齢者）、及び年齢（15 歳未満））と調整解析を行っていない。また、合併症はそれらに関連する要因（合併症：腎障害、合併症：肝障害、合併症：心臓病、合併症：糖尿病、合併症：消化管障害、合併症：皮膚障害、合併症：その他）と調整解析を行っていない。

要因別に副作用の発現頻度を比較したところ、有意水準 5% で、以下の 14 項目に有意差を認めた。

- 受診区分 (p<0.0001)
- 原疾患・再生不良性貧血 (p=0.0130)
- 原疾患・その他 (p=0.0004)
- 年齢 (p=0.0303)
- 年齢（高齢者） (p=0.0188)
- 年齢（15 歳未満） (p=0.0001)
- 過敏症 (p=0.0023)
- 医薬品副作用歴 (p<0.0001)
- 合併症 (p<0.0001)
- 合併症：腎障害 (p<0.0001)
- 合併症：その他 (p=0.0007)

- デスフェラル使用 (p=0.0005)
- 併用薬 (p<0.0001)
- 本剤初回投与量 (p<0.0001)

以下に、有意差が認められた項目及び合併症：糖尿病について、詳述する。

Table 3-5 要因別副作用発現頻度

患者背景要因	症例数	症例 構成比	副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
全体	2,894	100.00%	1,403	2,273	48.48%	-	-	
性別	男	1,670	57.71%	786	1,227	47.07%	P= 0.0970	-
	女	1,216	42.02%	611	1,039	50.25%		
	妊娠なし	989	81.33%	506	870	51.16%	-	-
	妊娠あり	0	0.00%	0	0	-		
	不明・未記載	8	0.28%	6	7	75.00%	-	-
受診区分	入院	563	19.45%	215	321	38.19%	P< 0.0001	-
	外来	2,328	80.44%	1,188	1,952	51.03%		
	不明・未記載	3	0.10%	0	0	0.00%	-	-
本剤投与開始前	20 単位未満	380	13.13%	194	322	51.05%	-	P= 0.2425
1 年間の輸血量	20~40 単位未満	590	20.39%	317	534	53.73%		
	40~60 単位未満	547	18.90%	296	497	54.11%		
	60~80 単位未満	290	10.02%	151	235	52.07%		
	80~100 単位未満	123	4.25%	58	84	47.15%		
	100 単位以上	109	3.77%	44	71	40.37%		
	不明・未記載	855	29.54%	343	530	40.12%	-	-
原疾患	なし	2,160	74.64%	1,017	1,654	47.08%	P= 0.0130	-
再生不良性貧血	あり	732	25.29%	384	612	52.46%		
原疾患	なし	1,388	47.96%	666	1,052	47.98%	P= 0.6550	-
骨髄異形成症候群	あり	1,504	51.97%	735	1,214	48.87%		
原疾患	なし	2,884	99.65%	1,397	2,258	48.44%	P= 1.0000	-

患者背景要因	症例数	症例構成比	副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
βサラセミア	あり	8	0.28%	4	8	50.00%		
原疾患	なし	2,892	99.93%	1,401	2,266	48.44%	-	-
鎌状赤血球貧血	あり	0	0.00%	0	0	-		
原疾患	なし	2,164	74.78%	1,090	1,782	50.37%	P= 0.0004	-
その他	あり	728	25.16%	311	484	42.72%		
その他の内訳	赤芽球ろう	140	4.84%	90	147	64.29%	-	-
	骨髄線維症	117	4.04%	44	72	37.61%		
	急性骨髄性白血病	156	5.39%	58	84	37.18%		
	その他	322	11.13%	120	181	37.27%		
原疾患	不明・未記載	2	0.07%	2	7	100.00%	-	-
年齢	20歳未満	73	2.52%	21	30	28.77%	-	P= 0.0303
	20～30歳未満	88	3.04%	36	58	40.91%		
	30～40歳未満	108	3.73%	50	75	46.30%		
	40～50歳未満	171	5.91%	77	120	45.03%		
	50～60歳未満	290	10.02%	137	223	47.24%		
	60～70歳未満	621	21.46%	318	519	51.21%		
	70歳以上	1,520	52.52%	751	1,228	49.41%		
	不明・未記載	23	0.79%	13	20	56.52%	-	-
年齢（高齢者）	65歳未満	1,004	34.69%	456	720	45.42%	P= 0.0188	-
	65歳以上	1,867	64.51%	934	1,533	50.03%		
	不明・未記載	23	0.79%	13	20	56.52%	-	-
年齢（小児1）	15歳未満	48	1.66%	10	16	20.83%	P= 0.0001	-
	15歳以上	2,823	97.55%	1,380	2,237	48.88%		
	不明・未記載	23	0.79%	13	20	56.52%	-	-
年齢（小児2）	18歳未満	63	2.18%	16	23	25.40%	-	-
	18歳以上	2,808	97.03%	1,374	2,230	48.93%		
	不明・未記載	23	0.79%	13	20	56.52%	-	-
過敏症の有無	なし	2,637	91.12%	1,255	2,045	47.59%	P= 0.0023	-

患者背景要因	症例数	症例 構成比	副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
	あり	76	2.63%	50	82	65.79%		
	不明・未記載	181	6.25%	98	146	54.14%	-	-
医薬品副作用歴	なし	2,545	87.94%	1,197	1,915	47.03%	P< 0.0001	-
	あり	199	6.88%	129	240	64.82%		
	不明・未記載	150	5.18%	77	118	51.33%	-	-
合併症の有無	なし	647	22.36%	265	397	40.96%	P< 0.0001	-
	あり	2,216	76.57%	1,121	1,850	50.59%		
	不明・未記載	31	1.07%	17	26	54.84%	-	-
合併症	なし	2,377	82.14%	1,097	1,764	46.15%	P< 0.0001	-
腎障害	あり	486	16.79%	289	483	59.47%		
合併症	なし	2,353	81.31%	1,126	1,839	47.85%	P= 0.2042	-
肝障害	あり	510	17.62%	260	408	50.98%		
合併症	なし	2,274	78.58%	1,081	1,725	47.54%	P= 0.0712	-
心臓病	あり	589	20.35%	305	522	51.78%		
合併症	なし	2,282	78.85%	1,093	1,773	47.90%	P= 0.2851	-
糖尿病	あり	581	20.08%	293	474	50.43%		
合併症	なし	2,185	75.50%	1,049	1,682	48.01%	P= 0.4547	-
消化管障害	あり	678	23.43%	337	565	49.71%		
合併症	なし	2,773	95.82%	1,337	2,155	48.21%	P= 0.2839	-
皮膚障害	あり	90	3.11%	49	92	54.44%		
合併症	なし	1,285	44.40%	577	909	44.90%	P= 0.0007	-
その他	あり	1,578	54.53%	809	1,338	51.27%		
デスフェラルール使用	なし	2,020	69.80%	936	1,491	46.34%	P= 0.0005	-
	あり	858	29.65%	459	768	53.50%		
	不明・未記載	16	0.55%	8	14	50.00%	-	-
自他覚症状	なし	2,463	85.11%	1,180	1,874	47.91%	P= 0.1451	-
	あり	399	13.79%	207	367	51.88%		
	不明・未記載	32	1.11%	16	32	50.00%	-	-

患者背景要因	症例数	症例 構成比	副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
併用薬有無	なし	308	10.64%	108	182	35.06%	P< 0.0001	-
	あり	2,586	89.36%	1,295	2,091	50.08%		
	不明・未記載	0	0.00%	0	0	-	-	-
本剤初回投与量	～5mg/kg 以下	138	4.77%	51	82	36.96%	-	P< 0.0001
	5mg/kg 超～10mg/kg 以下	707	24.43%	312	473	44.13%		
	10mg/kg 超～15mg/kg 以下	497	17.17%	226	356	45.47%		
	15mg/kg 超～20mg/kg 以下	897	31.00%	474	792	52.84%		
	20mg/kg 超～25mg/kg 以下	312	10.78%	182	301	58.33%		
	25mg/kg 超～30mg/kg 以下	26	0.90%	11	26	42.31%		
	30mg/kg 超～	7	0.24%	4	8	57.14%		
	不明・未記載	310	10.71%	143	235	46.13%	-	-

3.3.1.5.1 受診区分

入院及び外来患者の副作用発現頻度は、それぞれ 38.19 及び 51.03%であり、有意に入院患者の副作用発現頻度が低かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“受診区分”の副作用発現頻度に対する影響については統計的に否定することはできなかった。

受診区分によって発現している副作用に大きな違いはなく、本剤投与により発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。

入院患者の副作用発現頻度が低かった原因は不明であるが、入院患者は外来患者に比べて、よりコントロールされた状況下（生活習慣、食事の量、食事の時間、本剤及び併用薬の投与タイミング等）にあったため、副作用発現頻度が低かった可能性が考えられる。

3.3.1.5.2 原疾患：再生不良性貧血

原疾患が再生不良性貧血でない患者と再生不良性貧血の患者の副作用発現頻度は、それぞれ 47.08 及び 52.46%であり、再生不良性貧血の患者で副作用発現頻度が有意に高かった。調整した解析では“本剤投与開始前 1 年間の輸血量”，“原疾患：その他”で有意差が認められなかったことから，“原疾患：再生不良性貧血”で有意差が認められたのは、交絡の存在によるものであったと考えられる。

再生不良性貧血の患者及びそれ以外の患者で発現している副作用に大きな違いはなく、本剤投与により発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。

3.3.1.5.3 原疾患：その他

原疾患が再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及びβサラセミアの患者とその他の原疾患を有する患者の副作用発現頻度は、それぞれ50.37及び42.72%であり、その他の原疾患患者で、有意に副作用発現頻度が低かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“原疾患:その他”の副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

その他の原疾患の内訳で多く報告された原疾患は、赤芽球ろう、骨髄線維症及び急性骨髄性白血病の患者であり、それぞれの副作用発現頻度は、64.29、37.61及び37.18%であった。本剤の適応として当初より想定していた再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及びβサラセミア患者の副作用発現頻度は、それぞれ52.46、48.87及び50.00%であり、赤芽球ろう、骨髄線維症及び急性骨髄性白血病の副作用発現頻度はこれらより高頻度若しくは低頻度と様々であった。赤芽球ろう、骨髄線維症、急性骨髄性白血病及びいづれにも属さない原疾患患者の主な副作用も、本剤投与により発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。

3.3.1.5.4 年齢

20歳未満、20～30歳未満、30～40歳未満、40～50歳、50～60歳未満、60～70歳未満、及び70歳以上の副作用発現頻度は、それぞれ28.77、40.91、46.30、45.03、47.24、51.21、及び49.41%であり、年齢が高くなるほど、副作用発現頻度が高い傾向を示した。調整した解析でも有意差が認められたことから、“年齢”の副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

副作用発現頻度を比較すると、食欲減退、下痢、腎障害、腎機能障害及び各種検査値異常が、若干年齢が高くなるほど頻度高く報告されたものの、大きな違いは認められなかった。一般的に高齢者は生理機能が低下しており、副作用に対するリスクが高いため、添付文書の警告欄及び慎重投与の項に「高齢者」を設け、さらに高齢者への投与の項に「患者の状態を観察しながら慎重に投与する」旨を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

3.3.1.5.5 年齢（高齢者）

年齢（65歳未満の非高齢者及び65歳以上の高齢者）の副作用発現頻度は、それぞれ45.42及び50.03%であり、有意に高齢者での副作用発現頻度が高かった。調整した解析では“受診区分”、

“本剤投与開始前 1 年間の輸血量”，“原疾患：その他”で有意差が認められなかったことから，“年齢（高齢者）”で有意差が認められたのは，交絡の存在によるものであったと考えられる。

非高齢者もしくは高齢者で，1%以上の頻度で認められた副作用を「Table 3-6」に，高齢者の本剤投与前後の臨床検査値を「Table 3-7」に示す。

非高齢者及び高齢者で認められた主な副作用は，本剤投与により発現が予測される腎機能障害，肝機能障害，消化管障害及び臨床検査値異常であった。また，食欲減退も高齢者では若干頻度高く報告された。副作用発現頻度を比較すると，食欲減退，下痢，腎障害，腎機能障害及び各種検査値異常が，若干高齢者で頻度高く報告されたものの，大きな違いは認められなかった。一概に評価できないが，加齢による生理機能の低下により，腎機能障害，肝機能障害及び各種臨床検査値異常が高齢者で若干頻度高く報告されたものと考えられる。また，加齢による基礎代謝の低下や運動量の低下により，食欲減退及び消化管障害等が頻度高く報告されたものと思われる。

高齢者の臨床検査値については，本剤投与後，肝機能障害関連の検査値（血中 Al-p 及び血中 LDH 等）が増加した。一般的に高齢者は生理機能が低下しており，副作用に対するリスクが高いため，添付文書の警告欄及び慎重投与の項に「高齢者」を設け，さらに高齢者への投与の項に「患者の状態を観察しながら慎重に投与する」旨を記載し，医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-6 非高齢者もしくは高齢者で 1%以上の頻度で認められた副作用

	非高齢者 (65 歳未満)	高齢者(65 歳以上)	不明・未記載	合計				
調査症例数	1,004	1,867	23	2,894				
副作用等の発現症例数	456	934	13	1,403				
副作用等の発現件数	720	1,533	20	2,273				
副作用等の発現症例率	45.42	50.03	56.52	48.48				
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
代謝および栄養障害	21	(2.09)	64	(3.43)	1	(4.35)	86	(2.97)
食欲減退	21	(2.09)	64	(3.43)	1	(4.35)	86	(2.97)
胃腸障害	130	(12.95)	234	(12.53)	3	(13.04)	367	(12.68)
下痢	54	(5.38)	130	(6.96)	2	(8.70)	186	(6.43)
悪心	62	(6.18)	84	(4.50)	1	(4.35)	147	(5.08)
腹部不快感	16	(1.59)	24	(1.29)	-	-	40	(1.38)
嘔吐	17	(1.69)	19	(1.02)	-	-	36	(1.24)
肝胆道系障害	43	(4.28)	86	(4.61)	-	-	129	(4.46)
肝機能異常	28	(2.79)	53	(2.84)	-	-	81	(2.80)
肝障害	15	(1.49)	33	(1.77)	-	-	48	(1.66)

	非高齢者 (65歳未満)	高齢者(65歳以上)	不明・未記載	合計			
調査症例数	1,004	1,867	23	2,894			
副作用等の発現症例数	456	934	13	1,403			
副作用等の発現件数	720	1,533	20	2,273			
副作用等の発現症例率	45.42	50.03	56.52	48.48			
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)						
皮膚および皮下組織障害	58 (5.78)	107 (5.73)	1 (4.35)	166 (5.74)			
発疹	42 (4.18)	81 (4.34)	-	123 (4.25)			
全身性皮疹	19 (1.89)	27 (1.45)	1 (4.35)	47 (1.62)			
腎および尿路障害	127 (12.65)	256 (13.71)	4 (17.39)	387 (13.37)			
腎機能障害	86 (8.57)	167 (8.94)	4 (17.39)	257 (8.88)			
腎障害	41 (4.08)	93 (4.98)	-	134 (4.63)			
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (1.29)	18 (0.96)	1 (4.35)	32 (1.11)			
発熱	13 (1.29)	18 (0.96)	1 (4.35)	32 (1.11)			
臨床検査	98 (9.76)	230 (12.32)	1 (4.35)	329 (11.37)			
血中クレアチニン増加	80 (7.97)	182 (9.75)	1 (4.35)	263 (9.09)			
血中尿素増加	17 (1.69)	50 (2.68)	-	67 (2.32)			
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (1.00)	39 (2.09)	-	49 (1.69)			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.70)	25 (1.34)	-	32 (1.11)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.70)	25 (1.34)	-	32 (1.11)			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.60)	22 (1.18)	-	28 (0.97)			

Table 3-7 高齢者での投与前後の臨床検査値

臨床検査	症例数	投与前		投与後		変化量	
		Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med
血液学的検査							
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	1,340	227.85 ± 80.472	228.50	233.71 ± 86.470	235.00	5.86 ± 55.188	4.00
ヘモグロビン (g/dL)	1,541	7.33 ± 1.504	7.20	7.57 ± 3.503	7.40	0.25 ± 3.370	0.10
ヘマトクリット (%)	1,523	22.06 ± 4.533	21.70	22.49 ± 5.175	22.10	0.44 ± 4.979	0.20
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	1,382	26.33 ± 458.709	5.50	18.79 ± 243.404	4.50	-7.54 ± 216.545	-0.20
白血球数 (/μL)	1,132	4,218.02 ± 11,661.010	2,500.00	6,809.04 ± 19,679.030	2,700.00	2,591.03 ± 16,868.892	5.60

臨床検査	症例数	投与前		投与後		変化量	
		Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med
血液生化学検査							
血清クレアチニン (mg/dL)	1,605	1.07 ± 0.983	0.89	1.30 ± 1.149	1.02	0.24 ± 0.669	0.12
BUN (mg/dL)	1,368	21.90 ± 12.363	19.05	27.61 ± 16.727	23.00	5.71 ± 14.678	3.15
AST (IU/L)	1,406	35.43 ± 25.660	29.00	39.97 ± 129.449	26.00	4.54 ± 130.189	-2.00
ALT (IU/L)	1,416	42.55 ± 38.090	31.00	41.41 ± 105.271	25.00	-1.15 ± 108.377	-4.00
γ-GTP (IU/L)	945	77.10 ± 128.184	42.00	69.19 ± 99.907	36.00	-7.90 ± 113.391	-4.00
Al-p (IU/L)	1,132	329.01 ± 189.753	284.50	360.88 ± 236.424	303.50	31.87 ± 205.077	8.00
LDH (IU/L)	1,366	265.02 ± 206.023	213.05	309.82 ± 388.572	220.00	44.80 ± 349.209	1.00
総ビリルビン (mg/dL)	1,218	0.79 ± 0.506	0.63	1.03 ± 2.655	0.74	0.23 ± 2.628	0.09
尿検査							
尿蛋白 (mg/dL)	45	57.15 ± 192.540	15.00	63.49 ± 190.845	15.00	6.34 ± 31.947	0.60
尿中クレアチニン (mg/dL)	20	131.89 ± 169.491	93.80	139.36 ± 133.711	112.00	7.46 ± 90.776	1.85

3.3.1.5.6 年齢（小児）

15歳未満の小児及び15歳以上の成人の副作用発現頻度は、それぞれ20.83及び48.88%であり、有意に小児での副作用発現頻度が低かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“年齢（小児）”の副作用発現頻度に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

15歳未満もしくは15歳以上の患者で認められた副作用を「Table 3-8」に示す。

小児48例中10例に16件の副作用が認められた。報告された副作用は、下痢4件、悪心及び腎機能障害が各3件、腹痛が2件、血中クレアチニン増加、肝障害、ALT増加及びAST増加が各1件であった。小児に発現した副作用も、成人で主に認められている副作用である腎機能障害、肝機能障害及び消化管障害であり、小児に特異的な副作用は認められなかった。

一概に評価できないが、小児で副作用発現頻度が低かった原因として0歳～6歳未満の小児も登録されていることから、自覚症状等に対する表現力の欠如の可能性も考えられた。

Table 3-8 15歳未満の患者もしくは15歳以上の患者で1%以上の頻度で認められた副作用

	小児 (15歳未満)	成人 (15歳以上)	不明・未記載	合計
調査症例数	48	2,823	23	2,894
副作用等の発現症例数	10	1,380	13	1,403
副作用等の発現件数	16	2,237	20	2,273
副作用等の発現症例率	20.83	48.88	56.52	48.48
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
代謝および栄養障害	-	85 (3.01)	1 (4.35)	86 (2.97)
食欲減退	-	85 (3.01)	1 (4.35)	86 (2.97)
胃腸障害	6 (12.50)	367 (13.00)	3 (13.04)	376 (12.99)
下痢	4 (8.33)	180 (6.38)	2 (8.70)	186 (6.43)
悪心	3 (6.25)	143 (5.07)	1 (4.35)	147 (5.08)
腹部不快感	-	40 (1.42)	-	40 (1.38)
嘔吐	-	36 (1.28)	-	36 (1.24)
腹痛	2 (4.17)	17 (0.60)	-	19 (0.66)
肝胆道系障害	1 (2.08)	128 (4.53)	-	129 (4.46)
肝機能異常	-	81 (2.87)	-	81 (2.80)
肝障害	1 (2.08)	47 (1.66)	-	48 (1.66)
皮膚および皮下組織障害	-	165 (5.84)	1 (4.35)	166 (5.74)
発疹	-	123 (4.36)	-	123 (4.25)
全身性皮疹	-	46 (1.63)	1 (4.35)	47 (1.62)
腎および尿路障害	3 (6.25)	380 (13.46)	4 (17.39)	387 (13.37)
腎機能障害	3 (6.25)	250 (8.86)	4 (17.39)	257 (8.88)
腎障害	-	134 (4.75)	-	134 (4.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	31 (1.10)	1 (4.35)	32 (1.11)
発熱	-	31 (1.10)	1 (4.35)	32 (1.11)
臨床検査	1 (2.08)	319 (11.30)	1 (4.35)	321 (11.09)
血中クレアチニン増加	1 (2.08)	261 (9.25)	1 (4.35)	263 (9.09)
血中尿素増加	-	67 (2.37)	-	67 (2.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	49 (1.74)	-	49 (1.69)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.08)	31 (1.10)	-	32 (1.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.08)	31 (1.10)	-	32 (1.11)

3.3.1.5.7 年齢（18歳未満）

18歳未満及び18歳以上の副作用発現頻度は、それぞれ25.40及び48.93%であった。

18歳未満で認められた副作用を「Table 3-9」に示す。

18歳未満63例中16例に23件の副作用が認められた。報告された副作用は、下痢、悪心、及び腎機能障害が各4件、腹痛、血中クレアチニン増加、及びALT増加が各2件、胃腸障害、肝障害、発疹、腎障害、AST増加が各1件であった。18歳未満に発現した副作用も、18歳以上で主に認められている副作用である腎機能障害、肝機能障害及び消化管障害であり、18歳未満に特異的な副作用は認められなかった。

Table 3-9 18歳未満の患者に1%以上の頻度で認められた副作用

	小児 (18歳未満)	18歳以上	不明・未記載	合計
調査症例数	63	2,808	23	2,894
副作用等の発現症例数	16	1,374	13	1,403
副作用等の発現件数	23	2,230	20	2,273
副作用等の発現症例率	25.40	48.93	56.52	48.48

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
代謝および栄養障害	-	85	(3.03)	1	(4.35)	86	(2.97)	
食欲減退	-	85	(3.03)	1	(4.35)	86	(2.97)	
胃腸障害	8	(12.70)	372	(13.25)	3	(13.04)	383	(13.23)
下痢	4	(6.35)	180	(6.41)	2	(8.70)	186	(6.43)
悪心	4	(6.35)	142	(5.06)	1	(4.35)	147	(5.08)
腹部不快感	-	40	(1.42)	-	-	40	(1.38)	
嘔吐	-	36	(1.28)	-	-	36	(1.24)	
腹痛	2	(3.17)	17	(0.61)	-	19	(0.66)	
胃腸障害	1	(1.59)	6	(0.21)	-	7	(0.24)	
肝胆道系障害	1	(1.59)	128	(4.56)	-	129	(4.46)	
肝機能異常	-	81	(2.88)	-	-	81	(2.80)	
肝障害	1	(1.59)	47	(1.67)	-	48	(1.66)	
皮膚および皮下組織障害	1	(1.59)	164	(5.84)	1	(4.35)	166	(5.74)
発疹	1	(1.59)	122	(4.34)	-	123	(4.25)	
全身性発疹	-	46	(1.64)	1	(4.35)	47	(1.62)	
腎および尿路障害	5	(7.94)	378	(13.46)	4	(17.39)	387	(13.37)
腎機能障害	4	(6.35)	249	(8.87)	4	(17.39)	257	(8.88)
腎障害	1	(1.59)	133	(4.74)	-	134	(4.63)	

	小児 (18歳未満)	18歳以上	不明・未記載	合計				
調査症例数	63	2,808	23	2,894				
副作用等の発現症例数	16	1,374	13	1,403				
副作用等の発現件数	23	2,230	20	2,273				
副作用等の発現症例率	25.40	48.93	56.52	48.48				
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
一般・全身障害および投与部位の状態	-	31	(1.10)	1	(4.35)	32	(1.11)	
発熱	-	31	(1.10)	1	(4.35)	32	(1.11)	
臨床検査	2	(3.17)	318	(11.32)	1	(4.35)	321	(11.09)
血中クレアチニン増加	2	(3.17)	260	(9.26)	1	(4.35)	263	(9.09)
血中尿素増加	-	67	(2.39)	-	-	67	(2.32)	
血中アルカリホスファターゼ増加	-	49	(1.75)	-	-	49	(1.69)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.17)	30	(1.07)	-	32	(1.11)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.59)	31	(1.10)	-	32	(1.11)	

3.3.1.5.8 過敏症

過敏症の無い患者と過敏症を有する患者の副作用発現頻度は、それぞれ 47.59 及び 65.79% であり、有意に過敏症を有する患者での副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“過敏症”の副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

過敏症の無い患者と過敏症を有する患者で発現している副作用発現傾向に大きな違いはなかったが、過敏症を有する患者で蕁麻疹、下痢、発疹、全身性皮疹といった過敏性反応の副作用発現率が若干高かった。

過敏症を有する患者で副作用発現頻度が高くなった原因は不明であるが、過敏症を有する患者で特異的に認められた副作用がないことから、特段の安全対策は必要ではないと考える。本剤投与に対する過敏反応には注意する必要があるため、添付文書の禁忌の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を設け、医師及び医療関係者に注意喚起している。

3.3.1.5.9 医薬品副作用歴

医薬品副作用歴の無い患者及び医薬品副作用歴を有する患者の副作用発現頻度は、それぞれ 47.03 及び 64.82% であり、有意に医薬品副作用歴を有する患者の副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“医薬品副作用歴”の副作用発現割合に対する影響については統計的に否定することはできなかった。

医薬品副作用歴を有する患者の主な副作用は、腎機能障害 28 件 (14.07%)，血中クレアチニン増加 24 件 (12.06%)，下痢 15 件 (7.54%)，悪心，発疹，腎障害及び食欲減退が各 14 件 (7.04%)，肝機能異常 11 件 (5.53%) であり，本剤投与により発現が予測される腎機能障害，肝機能障害，消化管障害及び臨床検査値異常であった。両群で発現している副作用は類似しており，医薬品副作用歴の有する患者で特異的に発現する副作用は認められなかった。一般的に医薬品副作用歴を有する患者は，身体的に医薬品に対して過敏であり，結果的に医薬品副作用歴を有する患者の副作用発現頻度が高くなった可能性も考えられる。

3.3.1.5.10 合併症

合併症の無い患者及び合併症を有する患者の副作用発現頻度は，それぞれ 40.96 及び 50.59% であり，有意に合併症を有する患者の副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから，“合併症の有無”の副作用発現割合に対する影響については，統計的に否定することはできなかった。

合併症を有する患者の主な副作用は，腎機能障害 209 件 (9.43%)，血中クレアチニン増加 207 件 (9.34%)，下痢 154 件 (6.95%)，悪心 113 件 (5.10%)，腎障害 105 件 (4.74%)，発疹 92 件 (4.15%)，食欲減退 70 件 (3.16%) であった。副作用の種類としては，本剤投与により予想される，腎機能障害，肝機能障害，消化管障害及び皮膚障害であった。

3.3.1.5.11 合併症：腎障害

腎障害を合併しない患者及び腎障害を合併する患者の副作用発現頻度は，それぞれ 46.15 及び 59.47% であり，有意に腎障害を合併する患者の副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから，“合併症：腎障害”の副作用発現割合に対する影響については，統計的に否定することはできなかった。

腎障害を合併しない患者もしくは腎障害を合併する患者で，1%以上の頻度で認められた副作用を「Table 3-10」に，腎障害を合併する患者の投与前後の臨床検査値の比較を「Table 3-11」示す。

両群に認められた副作用の種類は，本剤投与によって発現が予測される，腎機能障害，肝機能障害，消化管障害，皮膚障害及び臨床検査値異常であった。しかしながら，腎障害を合併する患者では，腎障害，腎機能障害，血中クレアチニン増加及び BUN 増加が頻度高く認められた。また，腎障害を合併する患者の臨床検査値においても，本剤投与後に血清クレアチニン，BUN，及び尿蛋白が若干増加した。このことは，腎障害を合併する患者に本剤を投与した際，腎機能障害を更に悪化させる恐れがあることを示唆している。本剤は腎排泄型の薬剤ではないものの（尿中に約 8% 排泄），腎機能障害患者では尿中排泄機能も低下している可能性があり，未変化体の曝露量が増加する可能性がある。そのため，副作用発現頻度の増加や更なる腎機能の低下を惹起す

る可能性もある。腎機能障害患者に本剤を投与する際には、慎重に投与する必要があるが、腎機能障害の悪化が認められた際には、本剤の投与中止等を考慮する必要がある。

本剤投与により、腎機能の低下が惹起される可能性があり、添付文書の警告欄及び慎重投与の項に「腎障害患者」を設け、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-10 腎障害を合併しない患者若しくは合併する患者で1%以上の頻度で認められた副作用

	腎障害無	腎障害有	不明・未記載	合計				
調査症例数	2,377	486	31	2,894				
副作用等の発現症例数	1,097	289	17	1,403				
副作用等の発現件数	1,764	483	26	2,273				
副作用等の発現症例率	46.15	59.47	54.84	48.48				
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
代謝および栄養障害	64	(2.69)	20	(4.12)	2	(6.45)	86	(2.97)
食欲減退	64	(2.69)	20	(4.12)	2	(6.45)	86	(2.97)
胃腸障害	302	(12.71)	61	(12.55)	4	(12.90)	367	(12.68)
下痢	145	(6.10)	39	(8.02)	2	(6.45)	186	(6.43)
悪心	129	(5.43)	16	(3.29)	2	(6.45)	147	(5.08)
腹部不快感	37	(1.56)	3	(0.62)	-		40	(1.38)
嘔吐	28	(1.18)	8	(1.65)	-		36	(1.24)
肝胆道系障害	97	(4.08)	31	(6.38)	1	(3.23)	129	(4.46)
肝機能異常	60	(2.52)	20	(4.12)	1	(3.23)	81	(2.80)
肝障害	37	(1.56)	11	(2.26)	-		48	(1.66)
皮膚および皮下組織障害	145	(6.10)	20	(4.12)	1	(3.23)	166	(5.74)
発疹	107	(4.50)	15	(3.09)	1	(3.23)	123	(4.25)
全身性皮疹	40	(1.68)	7	(1.44)	-		47	(1.62)
腎および尿路障害	277	(11.65)	108	(22.22)	7	(22.58)	392	(13.55)
腎機能障害	185	(7.78)	68	(13.99)	4	(12.90)	257	(8.88)
腎障害	95	(4.00)	36	(7.41)	3	(9.68)	134	(4.63)
慢性腎臓病	-		5	(1.03)	-		5	(0.17)
一般・全身障害および投与部位の状態	37	(1.56)	10	(2.06)	-		47	(1.62)
発熱	28	(1.18)	4	(0.82)	-		32	(1.11)
倦怠感	11	(0.46)	6	(1.23)	-		17	(0.59)
臨床検査	251	(10.56)	79	(16.26)	3	(9.68)	333	(11.51)

	腎障害無	腎障害有	不明・未記載	合計				
調査症例数	2,377	486	31	2,894				
副作用等の発現症例数	1,097	289	17	1,403				
副作用等の発現件数	1,764	483	26	2,273				
副作用等の発現症例率	46.15	59.47	54.84	48.48				
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)							
血中クレアチニン増加	197	(8.29)	63	(12.96)	3	(9.68)	263	(9.09)
血中尿素増加	50	(2.10)	17	(3.50)	-	-	67	(2.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	33	(1.39)	16	(3.29)	-	-	49	(1.69)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	(1.18)	4	(0.82)	-	-	32	(1.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27	(1.14)	5	(1.03)	-	-	32	(1.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	19	(0.80)	9	(1.85)	-	-	28	(0.97)
血中乳酸脱水素酵素増加	9	(0.38)	5	(1.03)	-	-	14	(0.48)

Table 3-11 腎障害を合併する患者の投与前後の臨床検査値の比較

臨床検査	症例数	投与前		投与後		変化量	
		Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med
血液生化学検査							
血清クレアチニン (mg/dL)	425	2.02 ± 2.115	1.32	2.32 ± 2.216	1.54	0.30 ± 1.110	0.15
BUN (mg/dL)	372	32.11 ± 19.547	27.35	37.36 ± 23.337	30.00	5.25 ± 20.779	2.60
尿検査							
尿蛋白 (mg/dL)	24	101.32 ± 261.749	28.00	105.29 ± 256.994	26.25	3.98 ± 39.258	0.05
尿中クレアチニン (mg/dL)	11	90.69 ± 61.097	80.80	87.91 ± 68.617	88.00	-2.78 ± 59.368	0.00

3.3.1.5.12 合併症：その他

その他の合併症を有さない患者及びその他の合併症を有する患者の副作用発現頻度は、それぞれ 44.90 及び 51.27% で、有意にその他の合併症を有する患者の副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“合併症：その他”の副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

その他の合併症を有する患者に認められた副作用の種類は、本剤投与によって発現が予測される、腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であったが、その他の合併症を有する患者では、全般的に個々の副作用発現頻度が高かった。

3.3.1.5.13 デスフェラル使用歴

本剤の同種・同効品であるデスフェラルの使用歴の有無別に、副作用の発現頻度を比較した。デスフェラルの使用歴がない患者及びデスフェラルの使用歴がある患者の副作用発現頻度は、それぞれ 46.34 及び 53.50% で、有意にデスフェラルの使用歴がある患者の副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“デスフェラル使用歴”の副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

デスフェラル使用歴のある患者では、食欲減退、腎機能障害及び発熱の発現頻度が、若干高値を示したものの、両群に発現した副作用の種類は類似していた。デスフェラルの投与により、腎機能障害、肝機能障害、まれに聴覚及び視覚障害が発現することが知られている。しかしながら当該調査結果では、デスフェラル使用歴のある患者で若干腎機能障害の頻度が高かったものの、両群で肝機能障害、聴覚障害及び視覚障害が認められており、デスフェラル使用歴の有無により発現する副作用の種類は類似していた。

3.3.1.5.14 併用薬

併用薬のない患者及び併用薬のある患者の副作用発現頻度は、それぞれ 35.06 及び 50.08% で、有意に併用薬のある患者の副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“併用薬有無”の副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

併用薬のある患者に認められた主な副作用の種類は、本剤投与によって発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。個々の副作用について、一般的に併用薬のある患者で、副作用の発現頻度が高い事象が多かった。一般的に併用薬のある患者は併用薬のない患者と比べ全身症状が良好でないことから頻度高く報告されたものと考えられる。

併用薬のある 2,586 例は、おおよそ 918 種類併用薬剤を使用しており、主な併用薬は、消化性潰瘍剤、代謝性医薬品、たん白同化ステロイド、化学療法剤、プレドニゾロン製剤、利尿剤、H₂遮断薬、冠血管拡張剤、無機塩製剤及び合成ビタミン D 剤であった。これらのうち、多くの併用薬は、腎機能障害、肝機能障害、消化管障害を惹き起こす可能性がある。本剤を投与した際に腎機能障害、肝機能障害、消化管障害を惹き起こす場合があるため、併用薬剤毎に副作用の発現率を検討した。また、疾患特異的に免疫抑制剤等の腎機能に影響する薬剤との併用が考えられるため、併用薬と腎障害関連の副作用の関係性についても検討した。併用薬剤（上位 20 位）の種類別副作用発現状況を「Table 3-12」に示す。副作用の発現率はおおよそ 40～60% であり、併用薬によって、大幅に副作用発現率が上昇する傾向は認められておらず、併用薬剤によって相乗的に副作用発現率が高くなることはなかった。また、安全性解析対象 2,894 例では腎機能障害関連に

関する副作用発現は23.74%であったが、ネオーラル（シクロスポリン）、ザイロリック（アロプリノール）及びアルファロール（アルファカルシドール）併用群では約33%～40%であった。

Table 3-12 併用薬剤（上位20位）の種類別副作用発現状況

併用薬剤種類 (上位20位)	症例数	症例構成比	副作用発現			腎機能障害に関連する副作用発現		
			症例数	件数	発現率	症例数	件数	発現率
薬剤名	2,894	100.00%	1,403	2,273	48.48%	688	785	23.77%
プリモボラン	669	23.12%	367	583	54.86%	215	236	32.14%
ネオーラル	573	19.80%	342	553	59.69%	226	264	39.44%
グラケー	389	13.44%	202	334	51.93%	116	134	29.82%
ランックス	359	12.40%	186	306	51.81%	105	121	29.25%
バクタ	354	12.23%	175	254	49.44%	105	116	29.66%
プレドニン	342	11.82%	188	296	54.97%	100	116	29.24%
タケプロン	308	10.64%	150	246	48.70%	72	78	23.38%
ウルソ	207	7.15%	116	181	56.04%	59	61	28.50%
ガスターD	203	7.01%	112	209	55.17%	61	74	30.05%
ムコスタ	201	6.95%	118	197	58.71%	58	66	28.86%
イトリゾール	189	6.53%	85	125	44.97%	48	50	25.40%
アドナ	180	6.22%	104	187	57.78%	58	65	32.22%
アルファロール	177	6.12%	100	169	56.50%	59	71	33.33%
プレドニゾロン	174	6.01%	72	121	41.38%	36	40	20.69%
ザイロリック	170	5.87%	100	149	58.82%	62	72	36.47%
マグミット	154	5.32%	86	156	55.84%	39	43	25.32%
ジフルカン	153	5.29%	76	111	49.67%	46	50	30.07%
クラビット	149	5.15%	86	149	57.72%	47	53	31.54%
アルダクトン A	148	5.11%	69	124	46.62%	36	41	24.32%
パリエット	145	5.01%	76	104	52.41%	41	43	28.28%
なし	308	10.64%	108	182	35.06%	35	39	11.36%

また、再生不良性貧血及び骨髓異形性症候群の治療に、シクロスポリン（ネオーラル）が投与される場合があり、シクロスポリンの投与によって腎機能障害をさらに悪化させる可能性も危惧されたことから、シクロスポリンが併用されている症例の腎機能障害の発現状況について、別途検討した。シクロスポリン併用例での腎機能障害関連の副作用を「Table 3-13」に示す。

シクロスポリンを併用していない患者及び併用している患者の副作用発現頻度は、それぞれ 19.83 及び 39.05% で、シクロスポリンを併用している患者で副作用発現頻度が高かった。腎障害、腎機能障害、血中クレアチニン増加及び BUN 増加の発現頻度も、シクロスポリンを併用している患者で高かった。

これらの結果から、本剤と腎機能を低下させる可能性のある他剤との併用により、腎機能障害関連の副作用を誘発する恐れがあり、注意が必要と考えられる。

腎機能を低下させる薬剤と本剤の併用投与により、腎機能の低下が惹起される可能性が高いため、添付文書の慎重投与の項に「腎機能を低下させる薬剤との併用を避ける」旨を設け、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-13 シクロスポリン併用例での腎機能障害関連の副作用

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	2,305	589	-	2,894
副作用等の発現症例数	458	230	-	688
副作用等の発現件数	517	268	-	785
副作用等の発現症例率	19.87	39.05	-	23.77

副作用等の種類	副作用等の種別発現症例（件数）率（%）						
	なし	あり	不明・未記載	合計			
代謝および栄養障害	2 (0.09)	4 (0.68)	-	6 (0.21)			
高カリウム血症	1 (0.04)	2 (0.34)	-	3 (0.10)			
低カルシウム血症	1 (0.04)	-	-	1 (0.03)			
低ナトリウム血症	-	1 (0.17)	-	1 (0.03)			
高クレアチニン血症	-	1 (0.17)	-	1 (0.03)			
腎および尿路障害	261 (11.32)	149 (25.30)	-	410 (14.17)			
腎機能障害	165 (7.16)	92 (15.62)	-	257 (8.88)			
腎障害	81 (3.51)	53 (9.00)	-	134 (4.63)			
腎不全	6 (0.26)	2 (0.34)	-	8 (0.28)			
蛋白尿	5 (0.22)	-	-	5 (0.17)			
慢性腎臓病	3 (0.13)	2 (0.34)	-	5 (0.17)			
急性腎不全	3 (0.13)	2 (0.34)	-	5 (0.17)			

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	2,305	589	-	2,894
副作用等の発現症例数	458	230	-	688
副作用等の発現件数	517	268	-	785
副作用等の発現症例率	19.87	39.05	-	23.77

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
血尿	1	(0.04)	-	-	1	(0.03)	
後天性ファンコニー症候群	1	(0.04)	-	-	1	(0.03)	
臨床検査	208	(9.02)	86	(14.60)	-	294	(10.16)
血中クレアチニン増加	182	(7.90)	81	(13.75)	-	263	(9.09)
血中尿素増加	44	(1.91)	23	(3.90)	-	67	(2.32)
尿中蛋白陽性	12	(0.52)	6	(1.02)	-	18	(0.62)
尿蛋白	10	(0.43)	1	(0.17)	-	11	(0.38)
腎機能検査異常	1	(0.04)	1	(0.17)	-	2	(0.07)
血中クレアチニン異常	1	(0.04)	-	-	-	1	(0.03)
尿量減少	-	-	1	(0.17)	-	1	(0.03)

※)腎機能障害に関連する副作用のみ集計した。

3.3.1.5.15 本剤初回投与量

本剤初回投与量別の副作用発現頻度に、有意差が認められた。副作用発現頻度は 5 mg/kg 以下が 36.96%，5 mg/kg 超～10 mg/kg 以下が 44.13%，10 mg/kg 超～15 mg/kg 以下が 45.47%，15 mg/kg 超～20 mg/kg 以下が 52.84%，20 mg/kg 超～25 mg/kg 以下が 58.33%，25 mg/kg 超～30 mg/kg 以下が 42.31%，30 mg/kg 超が 57.14%であった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“本剤初回投与量”の副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

副作用の種類は、各用量範囲で数例～数十例分布しており、一概に評価できないが、器官別大分類では全般的に初回投与量が増加するにつれて、副作用発現頻度が高くなる傾向であった。

3.3.1.5.16 合併症：糖尿病

糖尿病を合併しない患者及び糖尿病を合併する患者の副作用発現頻度は、それぞれ 47.90 及び 50.43%であり、糖尿病を合併する患者の副作用発現頻度が高かったが、有意な差はなかった。

糖尿病を合併する患者に認められた副作用の種類は、本剤投与によって発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であったが、腎機能障害、腎障

害、及び血中クレアチニン増加は糖尿病を合併する患者で副作用発現頻度が高かった。鉄キレート剤であるデスフェラルでは、糖尿病患者の糖尿病性網膜症を悪化するおそれがあることから糖尿病患者は慎重投与になっている。このことも鑑みて、眼障害にも着目したが、本調査では糖尿病性網膜症は認められなかった。

3.3.2 重篤な副作用

3.3.2.1 重篤な副作用

当該調査で、2,894 例中、168 例 (5.81%) に 241 件の重篤な副作用が認められた。主な重篤な副作用は、腎機能障害が 23 件、発熱及び発疹が各 12 件、血中クレアチニン増加、肝機能異常及び肝障害が各 11 件、下痢が 10 件であった。

3.3.2.2 要因別・重篤な副作用発現頻度

当該調査の要因別副作用発現頻度を「Table 3-14」に示す。

性別、受診区分、本剤開始前 1 年間の輸血量、原疾患（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、 β サラセミア、鎌状赤血球貧血、その他）、年齢、高齢者、小児（15 歳未満）、過敏症、医薬品副作用歴、合併症、合併症・腎障害、合併症・肝障害、合併症・心臓病、合併症・糖尿病、合併症・消化管障害、合併症・皮膚障害、合併症・その他、デスフェラル使用、自他覚症状、併用薬、本剤初回投与量について、安全性の要因別集計及び検定を行った。検定については、Fisher 検定又は要因の水準が 3 つ以上で順位のある要因について Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準を両側 5% とした。

なお、有意差が認められた要因についてそれぞれ他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。ただし、年齢はそれらに関連する要因（年齢（高齢者）、及び年齢（15 歳未満））と調整解析を行っていない。また、合併症はそれらに関連する要因（合併症：腎障害、合併症：肝障害、合併症：心臓病、合併症：糖尿病、合併症：消化管障害、合併症：皮膚障害、合併症：その他）と調整解析を行っていない。

要因別に副作用の発現頻度を比較したところ、有意水準 5% で、以下の 8 項目に有意差を認めた。

- 過敏症 (p=0.0039)
- 合併症 (p=0.0002)
- 合併症：腎障害 (p=0.0001)
- 合併症：その他 (p=0.0198)

- デスフェラル使用 (p=0.0235)
- 自他覚症状 (p=0.0279)
- 併用薬 (p=0.0003)
- 本剤初回投与量 (p=0.0225)

以下に、有意差が認められた項目、について、詳述する。

なお、調整解析の結果については、添付資料「調整解析結果報告書 エクジェイド®懸濁用錠 125・500 mg 使用成績調査 再審査申請」を参照。

Table 3-14 要因別の重篤な副作用発現頻度

患者背景要因	症例数	症例 構成比	重篤な副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
全体	2,894	100.00%	168	241	5.81%	-	-	
性別	男	1,670	57.71%	92	138	5.51%	P= 0.4212	-
	女	1,216	42.02%	76	103	6.25%		
	不明・未記載	8	0.28%	0	0	0.00%		
受診区分	入院	563	19.45%	30	39	5.33%	P= 0.6879	-
	外来	2,328	80.44%	138	202	5.93%		
	不明・未記載	3	0.10%	0	0	0.00%		
本剤投与開始前	20 単位未満	380	13.13%	25	35	6.58%	-	P= 0.8294
1年間の輸血量	20~40 単位未満	590	20.39%	31	43	5.25%		
	40~60 単位未満	547	18.90%	37	56	6.76%		
	60~80 単位未満	290	10.02%	17	23	5.86%		
	80~100 単位未満	123	4.25%	6	9	4.88%		
	100 単位以上	109	3.77%	6	10	5.50%		
	不明・未記載	855	29.54%	46	65	5.38%	-	-
原疾患	なし	2,160	74.64%	121	176	5.60%	P= 0.4114	-
再生不良性貧血	あり	732	25.29%	47	65	6.42%		
原疾患	なし	1,388	47.96%	85	124	6.12%	P= 0.5246	-
骨髄異形成症候群	あり	1,504	51.97%	83	117	5.52%		
原疾患	なし	2,884	99.65%	167	240	5.79%	P= 0.3808	-

患者背景要因	症例数	症例構成比	重篤な副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
βサラセミア	あり	8	0.28%	1	1	12.50%		
原疾患	なし	2,892	99.93%	168	241	5.81%	-	-
鎌状赤血球貧血	あり	0	0.00%	0	0	-		
原疾患	なし	2,164	74.78%	127	177	5.87%	P= 0.8551	-
その他	あり	728	25.16%	41	64	5.63%		
その他の内訳	赤芽球ろう	140	4.84%	12	18	8.57%	-	-
	骨髄線維症	117	4.04%	7	15	5.98%		
	急性骨髄性白血病	156	5.39%	7	8	4.49%		
	その他	322	11.13%	15	23	4.66%		
原疾患	不明・未記載	2	0.07%	0	0	0.00%	-	-
年齢	20歳未満	73	2.52%	2	2	2.74%	-	P= 0.0971
	20～30歳未満	88	3.04%	3	5	3.41%		
	30～40歳未満	108	3.73%	6	10	5.56%		
	40～50歳未満	171	5.91%	6	6	3.51%		
	50～60歳未満	290	10.02%	19	28	6.55%		
	60～70歳未満	621	21.46%	33	45	5.31%		
	70歳以上	1,520	52.52%	97	141	6.38%		
	不明・未記載	23	0.79%	2	4	8.70%		
年齢（高齢者）	65歳未満	1,004	34.69%	53	76	5.28%	P= 0.4506	-
	65歳以上	1,867	64.51%	113	161	6.05%		
	不明・未記載	23	0.79%	2	4	8.70%		
年齢（小児1）	15歳未満	48	1.66%	0	0	0.00%	P= 0.1117	-
	15歳以上	2,823	97.55%	166	237	5.88%		
	不明・未記載	23	0.79%	2	4	8.70%		
年齢（小児2）	18歳未満	63	2.18%	1	1	1.59%	-	-
	18歳以上	2,808	97.03%	165	236	5.88%		
	不明・未記載	23	0.79%	2	4	8.70%		
過敏症の有無	なし	2,637	91.12%	147	216	5.57%	P= 0.0039	-

患者背景要因	症例数	症例 構成比	重篤な副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
	あり	76	2.63%	11	12	14.47%		
	不明・未記載	181	6.25%	10	13	5.52%	-	-
医薬品副作用歴	なし	2,545	87.94%	141	205	5.54%	P= 0.0828	-
	あり	199	6.88%	17	26	8.54%		
	不明・未記載	150	5.18%	10	10	6.67%		
合併症の有無	なし	647	22.36%	19	30	2.94%	P= 0.0002	-
	あり	2216	76.57%	148	209	6.68%		
	不明・未記載	31	1.07%	1	2	3.23%		
合併症	なし	2377	82.14%	119	172	5.01%	P= 0.0001	-
腎障害	あり	486	16.79%	48	67	9.88%		
合併症	なし	2,353	81.31%	135	195	5.74%	P= 0.6039	-
肝障害	あり	510	17.62%	32	44	6.27%		
合併症	なし	2,274	78.58%	124	175	5.45%	P= 0.0936	-
心臓病	あり	589	20.35%	43	64	7.30%		
合併症	なし	2,282	78.85%	128	186	5.61%	P= 0.3214	-
糖尿病	あり	581	20.08%	39	53	6.71%		
合併症	なし	2,185	75.50%	119	179	5.45%	P= 0.1329	-
消化管障害	あり	678	23.43%	48	60	7.08%		
合併症	なし	2,773	95.82%	161	233	5.81%	P= 0.6483	-
皮膚障害	あり	90	3.11%	6	6	6.67%		
合併症	なし	1,285	44.40%	60	92	4.67%	P= 0.0198	-
その他	あり	1,578	54.53%	107	147	6.78%		
デスフェラル使用	なし	2,020	69.80%	104	148	5.15%	P= 0.0235	-
	あり	858	29.65%	63	92	7.34%		
	不明・未記載	16	0.55%	1	1	6.25%		
自他覚症状	なし	2,463	85.11%	133	191	5.40%	P= 0.0279	-
	あり	399	13.79%	33	47	8.27%		
	不明・未記載	32	1.11%	2	3	6.25%		

患者背景要因	症例数	症例構成比	重篤な副作用発現			検定結果		
			症例数	件数	発現率	Fisher	Mann-Whitney	
併用薬有無	なし	308	10.64%	5	5	1.62%	P= 0.0003	-
	あり	2,586	89.36%	163	236	6.30%		-
	不明・未記載	0	0.00%	0	0	-		-
本剤初回投与量	～5mg/kg 以下	138	4.77%	9	15	6.52%	-	P= 0.0225
	5mg/kg 超～10mg/kg 以下	707	24.43%	34	43	4.81%		
	10mg/kg 超～15mg/kg 以下	497	17.17%	20	32	4.02%		
	15mg/kg 超～20mg/kg 以下	897	31.00%	63	91	7.02%		
	20mg/kg 超～25mg/kg 以下	312	10.78%	23	33	7.37%		
	25mg/kg 超～30mg/kg 以下	26	0.90%	3	5	11.54%		
	30mg/kg 超～	7	0.24%	1	1	14.29%		
	不明・未記載	310	10.71%	15	21	4.84%		

重篤度が不明な 6 件は集計に含めていない

3.3.2.2.1 過敏症

過敏症無及び過敏症を有する患者の重篤な副作用発現頻度は、それぞれ 5.57 及び 14.47%で、有意に過敏症を有する患者の重篤な副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“過敏症の有無”の重篤な副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

過敏症の無い患者及び過敏症を有する患者では、それぞれ 147 例 216 件及び 11 例 12 件の重篤な副作用が認められたが、両群共に消化管障害、肝機能障害、腎機能障害及び皮膚障害等が発現しており、発現している重篤な副作用に大きな違いはなかった。

一般に、過敏症を有する患者では、薬剤性の過敏症を惹起しやすいため、本剤においても添付文書の禁忌の項に「本剤に対する過敏症」を設け、注意喚起している。

3.3.2.2.2 合併症

合併症の無い患者及び合併症を有する患者の重篤な副作用発現頻度は、それぞれ 2.94 及び 6.68%で、有意に合併症を有する患者の重篤な副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“合併症の有無”の重篤な副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

合併症の無い患者及び合併症を有する患者では、それぞれ 19 例 30 件及び 148 例 209 件の重篤な副作用が認められたが、両群共に消化管障害、肝機能障害、腎機能障害及び皮膚障害等が発現しており、発現している重篤な副作用に大きな違いはなかった。

3.3.2.2.3 合併症：腎障害

腎障害を合併しない患者及び腎障害を合併する患者の重篤な副作用発現頻度は、それぞれ 5.01 及び 9.88 %で、有意に腎障害を合併する患者の重篤な副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“合併症：腎障害”の重篤な副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

重篤な副作用の種類でも、腎障害を合併している患者で、腎機能障害及び腎機能関連の臨床検査値異常が頻度高く認められた。このことは、腎障害を合併する患者に本剤を投与した際、腎機能障害が悪化する可能性があることを示唆している。本剤は腎排泄型の薬剤ではないものの（尿中に約 8%排泄）、腎障害患者では尿中排泄機能低下に伴い、本剤曝露量が増加する可能性が高い。そのため、重篤な副作用発現頻度の増加や更なる腎機能の低下を惹起する可能性もある。腎機能障害患者に本剤を投与する際には、慎重に投与する必要があるが、腎機能障害の悪化が認められた際には、本剤の投与中止等を考慮する必要がある。

本剤投与により、腎機能の低下が惹起される可能性があるため、添付文書の警告欄及び慎重投与の項に「腎障害患者」を、禁忌の項に「高度の腎機能障害患者」を設け、医師及び医療関係者に注意喚起している。

3.3.2.2.4 合併症：その他

合併症：その他を合併しない患者及び合併症・その他を合併する患者の重篤な副作用発現頻度は、それぞれ 4.67 及び 6.78%で、有意に合併症・その他を有する患者の重篤な副作用発現頻度が高かった。調整した解析では“本剤投与開始前 1 年間の輸血量”，“併用薬の有無”で有意差が認められなかったことから，“合併症：その他”で有意差が認められたのは、交絡の存在によるものであったと考えられる。

3.3.2.2.5 デスフェラル使用

デスフェラルの使用歴がない患者及びデスフェラルの使用歴がある患者の副作用発現頻度は、それぞれ 5.15 及び 7.34%で、有意にデスフェラルの使用歴がある患者の重篤な副作用発現頻度が高かった。調整した解析では“本剤初回投与量”で有意差が認められなかったことから，“デスフェラル使用”で有意差が認められたのは、交絡の存在によるものであったと考えられる。

本剤と同種同効薬であるデスフェラルの投与により、腎機能障害、肝機能障害、まれに聴覚及び視覚障害が発現することが知られている。しかしながら当該調査結果では、デスフェラル使用歴のある患者で若干腎機能障害の頻度が高かったものの、両群で肝機能障害、聴覚障害及び視覚障害が認められており、デスフェラル使用歴の有無により発現する副作用の種類は類似していた。

3.3.2.2.6 自他覚症状

自他覚症状を有さない患者及び自他覚症状を有する患者の重篤な副作用発現頻度は、それぞれ 5.40 及び 8.27% で、有意に自他覚症状を有する患者の重篤な副作用発現頻度が高かった。調整した解析では“合併症の有無”，“合併症：腎障害”，“デスフェラル使用”で有意差が認められなかったことから，“自他覚症状”で有意差が認められたのは、交絡の存在によるものであったと考えられる。

自他覚症状を有する患者及び自他覚症状を有さない患者の主な重篤な副作用は本剤投与によって発現が予測される、腎機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。自他覚症状を有する患者のみに特異的に発現した重篤な副作用は認められなかった。

3.3.2.2.7 併用薬

併用薬のない患者及び併用薬のある患者の重篤な副作用発現頻度は、それぞれ 1.62 及び 6.30% で、有意に併用薬のある患者の重篤な副作用発現頻度が高かった。調整した解析でも有意差が認められたことから、“併用薬”の重篤な副作用発現割合に対する影響については、統計的に否定することはできなかった。

両群ともに主な重篤な副作用は本剤投与によって発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害、及び臨床検査値異常であった。個々の副作用について、全般的に併用薬のある患者で、重篤な副作用の発現頻度が高い事象が多かった。併用薬の中には、肝機能及び腎機能障害を惹起する薬剤も多く含まれており、それらの薬剤との併用により、相加的にこれらの重篤な副作用の発現頻度が増加した可能性も考えられる。

添付文書の相互作用の項に、本剤の代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤等との併用のリスクを記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

3.3.3 重点調査項目

報告された重点調査項目を「Table 3-15」に示す。

副作用の発現頻度と同様、腎機能障害、肝機能障害及び消化管障害が多く報告された。また、疾患特異的な各種血球減少症も、多く報告された。

Table 3-15 重点調査項目（有害事象）

集計対象の調査票	01 調査票（～0.5年）			02 調査票（0.5～1年）		
	無	有	不明	無	有	不明
重点調査項目	2,894			1,364		
腎機能障害	2,130	764	0	1,024	340	0
肝機能障害	2,430	463	1	1,192	172	0
消化管障害	2,380	514	0	1,237	127	0
眼障害	2,868	25	1	1,345	18	1
聴覚障害	2,883	11	0	1,354	9	1
血球数減少	2,614	279	1	1,251	113	0
白血球破碎性血管炎	2,892	2	0	1,364	0	0
過敏性反応	2,665	229	0	1,353	11	0
無顆粒球症	2,826	67	1	1,339	25	0

3.3.3.1 腎機能障害

腎機能障害関連の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-16」及び「Table 3-17」に示す。

2,894 例中、腎機能関連の副作用が 785 件、重篤な副作用が 58 件発現した。主な腎機能障害は、腎障害、腎機能障害、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加であった。785 件の副作用のうち、523 件は回復又は軽快した。

腎機能障害関連の副作用が全体の 34.54%（785/2,273 件）を占めていることから、本剤投与により腎機能障害が惹き起こされる可能性が高いことが示唆された。このうち、58 件が重篤な副作用として認められていることから、腎機能障害の副作用が発現した際には、注意が必要である。

なお、添付文書の副作用の項に「急性腎不全」や「腎尿細管障害」等を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-16 腎機能障害関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
代謝および栄養障害							
高カリウム血症	2	-	1	-	-	-	3
低カルシウム血症	-	1	-	-	-	-	1
低ナトリウム血症	1	-	-	-	-	-	1

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
高クレアチニン血症	1	-	-	-	-	-	1
腎および尿路障害							
腎機能障害	123	59	73	-	-	2	257
腎障害	65	34	35	-	-	-	134
腎不全	-	1	5	-	2	-	8
蛋白尿	2	-	3	-	-	-	5
慢性腎臓病	2	2	1	-	-	-	5
急性腎不全	3	2	-	-	-	-	5
血尿	1	-	-	-	-	-	1
後天性ファンコニー症候群	1	-	-	-	-	-	1
臨床検査							
血中クレアチニン増加	126	41	94	-	1	1	263
血中尿素増加	28	7	32	-	-	-	67
尿中蛋白陽性	10	2	6	-	-	-	18
尿蛋白	6	-	5	-	-	-	11
腎機能検査異常	-	1	-	-	-	1	2
血中クレアチニン異常	1	-	-	-	-	-	1
尿量減少	1	-	-	-	-	-	1
合計	373	150	255	-	3	4	785

Table 3-17 腎機能障害関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
代謝および栄養障害							
低カルシウム血症	-	1	-	-	-	-	1
低ナトリウム血症	1	-	-	-	-	-	1
高クレアチニン血症	1	-	-	-	-	-	1
腎および尿路障害							
腎機能障害	10	6	7	-	-	-	23
腎障害	4	2	1	-	-	-	7
腎不全	-	-	3	-	2	-	5
急性腎不全	2	2	-	-	-	-	4
慢性腎臓病	-	1	-	-	-	-	1

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
臨床検査							
血中クレアチニン増加	5	1	4	-	1	-	11
血中尿素増加	-	-	3	-	-	-	3
尿中蛋白陽性	-	-	1	-	-	-	1
合計	23	13	19	-	3	-	58

重篤度が不明な1件は集計に含めていない

3.3.3.2 肝機能障害

肝機能障害関連の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-18」及び「Table 3-19」に示す。

2,894 例中、肝機能関連の副作用が 296 件、重篤な副作用が 28 件発現した。主な肝機能障害は、肝機能異常、肝障害、血中 Al-p 増加、ALT 増加、及び AST 増加であった。296 件の副作用のうち、232 件は回復又は軽快した。

肝機能障害関連の副作用が全体の 13.02% (296/2,273 件) を占めていた。本剤投与により、肝機能障害が惹き起こされる可能性が高いことが示唆された。このうち、28 件が重篤な副作用として認められていることから、肝機能障害の副作用が発現した際には、注意が必要である。本剤は、肝で代謝（抱合及び酸化）され、胆汁中に排泄される薬剤であるため、肝及び胆管系に負荷がかかる。そのため、肝機能障害関係の副作用の発現頻度が高いものと考えられる。

なお、添付文書の副作用の項に「肝炎」や「肝不全」等を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-18 肝機能障害関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
感染症および寄生虫症							
C型肝炎	1	-	-	-	-	-	1
胃腸障害							
異常便	-	-	1	-	-	-	1
腹水	1	-	-	-	-	-	1
肝胆道系障害							
肝機能異常	49	17	15	-	-	-	81
肝障害	21	20	7	-	-	-	48
高ビリルビン血症	2	1	-	-	-	-	3

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
急性胆嚢炎	2	-	-	-	-	-	2
胆管炎	-	-	-	-	1	-	1
急性胆管炎	1	-	-	-	-	-	1
肝炎	-	-	1	-	-	-	1
黄疸	1	-	-	-	-	-	1
臨床検査							
血中アルカリホスファターゼ増加	23	3	23	-	-	-	49
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	2	4	-	-	-	32
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	3	7	-	-	-	32
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22	2	4	-	-	-	28
血中ビリルビン増加	10	2	-	-	-	-	12
肝機能検査異常	-	-	1	-	-	-	1
トランスアミナーゼ上昇	1	-	-	-	-	-	1
合計	182	50	63	-	1	-	296

Table 3-19 肝機能障害関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
胃腸障害							
腹水	1	-	-	-	-	-	1
肝胆道系障害							
肝機能異常	5	5	1	-	-	-	11
肝障害	4	7	-	-	-	-	11
急性胆嚢炎	2	-	-	-	-	-	2
胆管炎	-	-	-	-	1	-	1
急性胆管炎	1	-	-	-	-	-	1
臨床検査							
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	1	-	-	-	1
合計	13	12	2	-	1	-	28

3.3.3.3 消化管障害

消化管障害関連の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-20」及び「Table 3-21」に示す。

2,894 例中、消化管障害関連の副作用が 523 件、重篤な副作用が 41 件発現した。主な消化管障害は、下痢、悪心、腹部不快感及び嘔吐であった。523 件の副作用のうち、469 件は回復又は軽快した。

消化管障害関連の副作用は全体の 23.01% (523/2,273 件) を占めていた。消化管障害関連の副作用発現頻度が高値であったことから、本剤投与により消化管障害が惹き起こされる可能性が高いことが示唆された。消化管障害関連の副作用は、回復又は軽快する割合が高いが、一方で、下痢や嘔吐など、水分を喪失する副作用が発現した場合、腎機能の低下を惹き起こす可能性もあるため、注意が必要である。

なお、添付文書の警告欄に消化管障害に関する注意事項を、重要な基本的注意の項に「下痢又は嘔吐を発現した場合、腎機能が悪化するおそれがあるので、十分な水分補給を行う」旨を、副作用の項に「胃潰瘍」、「十二指腸潰瘍」、「食欲不振」及び「胃腸出血」等を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-20 消化管障害関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
感染症および寄生虫症							
胃腸炎	2	-	-	-	-	-	2
偽膜性大腸炎	-	-	1	-	-	-	1
胃腸障害							
下痢	136	35	15	-	-	-	186
悪心	98	35	13	-	-	1	147
腹部不快感	29	9	2	-	-	-	40
嘔吐	25	5	6	-	-	-	36
便秘	11	4	5	-	-	-	20
腹痛	17	2	-	-	-	-	19
上腹部痛	8	4	-	-	-	-	12
腹部膨満	7	2	2	-	-	-	11
胃腸障害	2	2	2	-	1	-	7
十二指腸潰瘍	3	1	-	-	-	-	4
胃潰瘍	-	3	1	-	-	-	4
胃腸出血	3	-	1	-	-	-	4
胃炎	2	1	-	-	-	-	3
出血性十二指腸潰瘍	1	1	-	-	-	-	2
消化不良	1	1	-	-	-	-	2

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
嚥下障害	2	-	-	-	-	-	2
食道潰瘍	2	-	-	-	-	-	2
上部消化管出血	2	-	-	-	-	-	2
心窩部不快感	2	-	-	-	-	-	2
軟便	1	-	1	-	-	-	2
下腹部痛	1	-	-	-	-	-	1
異常便	-	-	1	-	-	-	1
腸炎	-	1	-	-	-	-	1
変色便	-	-	1	-	-	-	1
出血性胃潰瘍	-	1	-	-	-	-	1
消化管穿孔	-	1	-	-	-	-	1
吐血	1	-	-	-	-	-	1
食道炎	-	1	-	-	-	-	1
下部消化管出血	-	-	-	-	1	-	1
食道破裂	1	-	-	-	-	-	1
消化管運動過剰	-	1	-	-	-	-	1
胃腸潰瘍	1	-	-	-	-	-	1
胃粘膜紅斑	-	1	-	-	-	-	1
合計	358	111	51	-	2	1	523

Table 3-21 消化管障害関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
感染症および寄生虫症							
胃腸炎	1	-	-	-	-	-	1
偽膜性大腸炎	-	-	1	-	-	-	1
胃腸障害							
下痢	8	1	1	-	-	-	10
嘔吐	2	1	1	-	-	-	4
胃腸出血	2	-	1	-	-	-	3
悪心	3	-	-	-	-	-	3
腹痛	2	-	-	-	-	-	2
十二指腸潰瘍	2	-	-	-	-	-	2

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
出血性十二指腸潰瘍	1	1	-	-	-	-	2
食道潰瘍	2	-	-	-	-	-	2
上部消化管出血	2	-	-	-	-	-	2
上腹部痛	-	1	-	-	-	-	1
胃潰瘍	-	1	-	-	-	-	1
胃腸障害	-	-	-	-	1	-	1
消化管穿孔	-	1	-	-	-	-	1
吐血	1	-	-	-	-	-	1
食道炎	-	1	-	-	-	-	1
下部消化管出血	-	-	-	-	1	-	1
食道破裂	1	-	-	-	-	-	1
胃粘膜紅斑	-	1	-	-	-	-	1
合計	27	8	4	-	2	-	41

3.3.3.4 眼障害

眼障害関連の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-22」及び「Table 3-23」に示す。

2,894 例中、眼障害関連の副作用が 8 件、重篤な副作用が 2 件発現した。8 件の副作用のうち、4 件は回復又は軽快したが、未回復も 4 件認められた。

海外臨床試験や類薬で、まれに眼障害が発現する旨、報告されている。当該調査でも発現頻度は低いものの、眼障害が認められており、また、眼障害については軽快や回復が望めない障害も多いことから、注意が必要である。なお、当該調査では、転帰が「後遺症あり」となった眼障害は認められなかった。

なお、添付文書の重要な基本的注意の項に「水晶体混濁、視神経炎が報告されているため、投与開始前及び投与後は定期的に（6 ヶ月毎）に眼科的検査（眼底検査を含む）を実施する」旨、及び「視覚障害があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意する」旨、重大な副作用として「水晶体混濁、視神経炎」を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-22 眼障害関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
眼障害							
霧視	-	1	1	-	-	-	2

白内障	-	-	1	-	-	-	1
結膜出血	1	-	-	-	-	-	1
複視	1	-	-	-	-	-	1
水晶体混濁	-	-	1	-	-	-	1
光視症	1	-	-	-	-	-	1
視力障害	-	-	1	-	-	-	1
合計	3	1	4	-	-	-	8

Table 3-23 眼障害関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
眼障害							
水晶体混濁	-	-	1	-	-	-	1
視力障害	-	-	1	-	-	-	1
合計	-	-	2	-	-	-	2

3.3.3.5 聴覚障害

聴覚障害関連の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-24」及び「Table 3-25」に示す。2,894 例中、聴覚障害関連の副作用が 12 件、重篤な副作用が 1 件発現した。12 件の副作用のうち、9 件は回復又は軽快したものの、未回復も 3 件認められた。

海外臨床試験や類薬で、まれに聴覚障害が発現する旨、報告されている。当該調査でも発現頻度は低いものの、聴覚障害が認められた。聴覚障害関連の副作用は、回復又は軽快する頻度が高いが、一方で、回復や軽快が望めない場合には重大な障害につながる可能性が高いため、注意が必要な副作用であると考えている。なお、当該調査では、転帰が「後遺症あり」となった聴覚障害は認められなかった。

なお、添付文書の重要な基本的注意の項に「難聴が報告されているため、投与開始前及び投与後は定期的に（6 ヶ月毎）に聴力検査を実施する」旨、及び「聴力障害があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意する」旨を、重大な副作用の項に「聴力障害（難聴）」を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-24 聴覚障害関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
耳および迷路障害							
耳鳴	1	2	-	-	-	-	3
難聴	-	1	1	-	-	-	2
聴覚障害	1	1	-	-	-	-	2
感音性難聴	-	-	1	-	-	-	1
メニエール病	1	-	-	-	-	-	1
聴力低下	1	-	-	-	-	-	1
突発性難聴	-	-	1	-	-	-	1
感音性聴力低下	1	-	-	-	-	-	1
合計	5	4	3	-	-	-	12

Table 3-25 聴覚障害関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
耳および迷路障害							
感音性難聴	-	-	1	-	-	-	1
合計	-	-	1	-	-	-	1

3.3.3.6 血球数減少

血球数減少関連の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-26」及び「Table 3-27」に示す。

2,894 例中、血球数減少関連の副作用が 63 件、重篤な副作用が 21 件発現した。63 件の副作用のうち、39 件は回復又は軽快したもの、未回復も 23 件認められた。

主な血球数減少は、血小板数減少及び白血球数減少であった。本剤の適応患者は輸血を必要とする患者であり、疾病特異的な血球系の減少が発現する可能性がある。本剤が血球系の減少を助長しているか否かは、明確に判断できないが、海外臨床試験及び当該調査でも血球系の減少が報告されていることから、状態に応じて本剤休薬等の措置が必要である。

なお、添付文書のその他の注意の項に「定期的に血液検査を実施し、原因が明らかでない血球減少があらわれた場合、本剤を休薬する」旨、及び「本剤による治療の再開の場合、血球系の減少が本剤以外の要因であることが判明した場合に限る」を記載し、注意喚起している。

Table 3-26 血球数減少関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
血液およびリンパ系障害							
血小板減少症	2	-	2	-	-	-	4
無顆粒球症	2	-	1	-	-	-	3
貧血	2	-	1	-	-	-	3
汎血球減少症	-	1	2	-	-	-	3
赤芽球癆	-	-	2	-	-	-	2
血球減少症	1	-	-	-	1	-	2
好中球減少症	-	-	1	-	-	-	1
臨床検査							
血小板数減少	7	1	7	-	-	-	15
白血球数減少	8	1	2	-	-	-	11
ヘモグロビン減少	3	1	1	-	-	-	5
赤血球数減少	2	1	1	-	-	-	4
ヘマトクリット減少	2	-	1	-	-	-	3
リンパ球数減少	2	-	1	-	-	-	3
単球数減少	1	-	1	-	-	-	2
好酸球数減少	1	-	-	-	-	-	1
好中球数減少	1	-	-	-	-	-	1
合計	34	5	23	-	1	-	63

Table 3-27 血球数減少関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
血液およびリンパ系障害							
無顆粒球症	2	-	-	-	-	-	2
貧血	1	-	1	-	-	-	2
赤芽球癆	-	-	2	-	-	-	2
汎血球減少症	-	1	1	-	-	-	2
血小板減少症	1	-	1	-	-	-	2
血球減少症	-	-	-	-	1	-	1
臨床検査							
血小板数減少	3	-	-	-	-	-	3

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
白血球数減少	3	-	-	-	-	-	3
ヘモグロビン減少	2	-	-	-	-	-	2
ヘマトクリット減少	1	-	-	-	-	-	1
赤血球数減少	1	-	-	-	-	-	1
合計	14	1	5	-	1	-	21

3.3.3.7 白血球破碎性血管炎

白血球破碎性血管炎関連として、皮膚血管炎が重篤な副作用として 1 件認められたが、本剤の投与を中止し、発現後約 1 か月で軽快した。

なお、添付文書のその他の副作用の項に当該副作用を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

3.3.3.8 過敏症反応

海外において、本剤発売後にアナフィラキシー様反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、過敏反応及び蕁麻疹が報告されたため、当該事象を重点調査項目として設定した。過敏症関連の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-28」及び「Table 3-29」に示す。

2,894 例中、過敏性反応に関連する副作用が 210 件、重篤な副作用が 29 件発現した。主な過敏性反応は、発疹、全身性皮疹であった。210 件の副作用のうち、204 件は回復又は軽快したものの、スティーブンス・ジョンソン症候群など、死亡につながる恐れのある副作用も認められていることから、過敏症反応には十分な注意が必要である。なお、当該調査で認められたスティーブンス・ジョンソン症候群の 2 件については、いずれも回復・軽快した。

添付文書の重大な副作用の項に「ショック、アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑」を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-28 過敏症関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
免疫系障害							
過敏症	2	1	-	-	-	-	3
皮膚および皮下組織障害							
発疹	101	17	4	-	-	1	123
全身性皮疹	41	6	-	-	-	-	47

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
薬疹	9	-	-	-	-	-	9
湿疹	5	2	-	-	-	-	7
蕁麻疹	5	-	-	-	-	-	5
中毒性皮膚疹	4	-	-	-	-	-	4
多形紅斑	3	-	-	-	-	-	3
そう痒性皮膚疹	2	-	-	-	-	-	2
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	1	-	-	-	-	2
アレルギー性皮膚炎	-	-	1	-	-	-	1
紅斑性皮膚疹	1	-	-	-	-	-	1
一般・全身障害および投与部位の状態							
顔面浮腫	1	2	-	-	-	-	3
合計	175	29	5	-	-	1	210

Table 3-29 過敏症関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
免疫系障害							
過敏症	3	-	-	-	-	-	3
皮膚および皮下組織障害							
発疹	11	-	1	-	-	-	12
全身性皮膚疹	3	1	-	-	-	-	4
多形紅斑	3	-	-	-	-	-	3
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	1	-	-	-	-	2
中毒性皮膚疹	2	-	-	-	-	-	2
アレルギー性皮膚炎	-	-	1	-	-	-	1
湿疹	-	1	-	-	-	-	1
蕁麻疹	1	-	-	-	-	-	1
合計	24	3	2	-	-	-	29

3.3.3.9 無顆粒球症

海外において、本剤発売後に無顆粒球症が報告されたため、当該事象を重点調査項目として設定した。無顆粒球症の副作用及び重篤な副作用を、それぞれ「Table 3-30」及び「Table 3-31」に示す。また、白血球数及び白血球分画の、投与前後の比較を「Table 3-32」に示す。

当該調査で副作用として、無顆粒球症が8件報告され、そのうち5件が重篤な副作用として報告された。副作用8件中4件は回復又は軽快したが、3件は未回復であった。

本剤投与前後の白血球数及び好中球数の比較では、減少する傾向は認められず、また両者とも基準値範囲内での変動であった。当該副作用の発現頻度は低いものの、無顆粒球症が発現した場合には重篤な副作用として報告される可能性も高いため、定期的に血液検査を実施し、本剤の投与中止などを考慮する必要がある。なお、添付文書のその他の注意の項に「定期的に血液検査を実施し、原因が明らかでない血球減少があらわれた場合、本剤を休薬する」旨、及び「本剤による治療の再開の場合、血球系の減少が本剤以外の要因であることが判明した場合に限る」を記載し、注意喚起している。

Table 3-30 無顆粒球症関連の副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
血液およびリンパ系障害							
無顆粒球症	2	-	1	-	-	-	3
汎血球減少症	-	1	2	-	-	-	3
血球減少症	1	-	-	-	1	-	2
合計	3	1	3	-	1	-	8

Table 3-31 無顆粒球症関連の重篤な副作用件数

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
血液およびリンパ系障害							
無顆粒球症	2	-	-	-	-	-	2
汎血球減少症	-	1	1	-	-	-	2
血球減少症	-	-	-	-	1	-	1
合計	2	1	1	-	1	-	5

Table 3-32 白血球数及び白血球分画の推移

	投与前		投与後		変化量	
	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med
白血球数 (μL)	4,008.51 ± 10,463.772	2,410.00	6,173.02 ± 18,784.847	26,000.00	2,164.50 ± 16,028.267	1.40
好中球 (%)	48.49 ± 20.632	49.00	50.43 ± 22.123	52.00	1.94 ± 18.328	1.20
リンパ球 (%)	38.13 ± 20.623	35.60	33.73 ± 21.106	30.80	-4.40 ± 17.886	-3.00
好酸球 (%)	2.30 ± 3.684	1.00	2.23 ± 3.670	1.00	-0.07 ± 3.508	0.00
好塩基球 (%)	0.76 ± 1.712	0.00	0.79 ± 2.234	0.00	0.03 ± 2.080	0.00
単球 (%)	7.84 ± 6.660	6.00	8.11 ± 7.745	6.50	0.27 ± 7.094	0.00

3.3.4 臨床検査値

投与前後で臨床検査が実施された症例の、投与前後の臨床検査値の平均値を「Table 3-33」に示す。

本剤の適応疾患は輸血を必要とする疾患であるため、血液学的検査は一般的な基準値下限を逸脱していた。本剤投与により、各種血球減少症が報告されているが、投与前後の血液学的検査値の平均値・中央値に著明な変化は認められなかった。

血液生化学検査では、一般的な基準値範囲内若しくは基準値上限の軽度逸脱付近であった。本剤投与により、肝機能検査値及び腎機能検査値の増加が報告されているが、投与前後の血液生化学検査の平均値・中央値に、著明な変化は認められなかった。

全般的に投与前後の臨床検査値の平均値・中央値に著明な変化を認めなかったが、個々の検査値のベースラインが異なること、中央測定でないため測定方法が異なる可能性があること、すべての検査値に極めて大きなバラつきを認めたこと、投与前後で採血された症例のみのデータであることから、副作用（自覚症状・他覚所見）発現状況と臨床検査値の推移に違いが散見されたものと思われる。なお、添付文書の【警告】、【用法及び用量】及び【使用上の注意】に、肝機能検査値及び腎機能検査値の定期的な測定を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-33 投与前後の臨床検査値

臨床検査	症例数	投与前		投与後		変化量	
		Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med
血液学的検査							
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	2,040	226.82 ± 94.544	226.00	234.11 ± 102.075	232.00	7.29 ± 56.060	4.00
ヘモグロビン (g/dL)	2,372	7.43 ± 1.862	7.20	7.73 ± 3.233	7.40	0.30 ± 2.927	0.10

臨床検査	症例数	投与前		投与後		変化量	
		Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med
ヘマトクリット (%)	2,342	22.27 ± 5.572	21.60	23.01 ± 6.304	22.10	0.74 ± 5.226	0.40
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	2,113	35.51 ± 731.716	4.50	27.45 ± 517.551	4.00	-8.06 ± 232.335	-0.10
白血球数 (/μL)	1,733	4,008.51 ± 10,463.772	2,410.00	6,173.02 ± 18,784.847	2600.00	2,164.50 ± 16,028.267	1.40
血液生化学検査							
血清クレアチニン (mg/dL)	2,495	1.02 ± 1.037	0.81	1.24 ± 1.222	0.95	0.22 ± 0.719	0.10
BUN (mg/dL)	2,117	20.61 ± 11.962	18.00	25.68 ± 16.689	21.10	5.07 ± 14.085	3.00
AST (IU/L)	2,185	37.53 ± 32.649	29.00	38.33 ± 106.130	25.00	0.80 ± 107.614	-3.00
ALT (IU/L)	2,193	48.36 ± 58.528	33.00	41.88 ± 90.588	26.00	-6.48 ± 98.297	-5.00
γ-GTP (IU/L)	1,529	88.08 ± 172.021	43.00	78.51 ± 153.996	36.00	-9.57 ± 142.306	-4.00
Al-p (IU/L)	1,791	357.12 ± 334.704	297.00	386.17 ± 350.317	313.00	29.05 ± 274.043	8.00
LDH (IU/L)	2,134	259.59 ± 196.950	213.00	294.12 ± 344.615	215.00	34.53 ± 307.390	-1.00
総ビリルビン (mg/dL)	1,917	0.84 ± 0.980	0.63	1.05 ± 2.611	0.70	0.20 ± 2.331	0.03
尿検査							
尿蛋白 (mg/dL)	76	43.93 ± 151.149	15.00	45.36 ± 148.832	15.00	1.43 ± 30.010	0.00
尿中クレアチニン (mg/dL)	33	109.30 ± 139.622	90.50	114.43 ± 118.760	83.00	5.13 ± 98.206	0.14

3.3.5 特別な背景を有する患者

3.3.5.1 小児（15歳未満）

小児 48 例中 10 例に 16 件の副作用が認められた。報告された副作用は、下痢 4 件、悪心、及び腎機能障害が各 3 件、腹痛 2 件、血中クレアチニン増加、肺水腫、肝障害、急性腎不全、ALT 増加及び AST 増加が各 1 件であった。小児に発現した副作用も、成人で主に認められている副作用である腎機能障害、肝機能障害及び消化管障害であり、小児に特異的な副作用は認められなかった。「3.3.1.5.6 年齢（小児）」に詳述している。

3.3.5.2 高齢者

65 歳以上の高齢者の副作用発現頻度は 50.03%であり、主な副作用は、本剤投与により発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害及び臨床検査値異常であった。重篤な副作用は 6.15%であった。「3.3.1.5.5 年齢（高齢者）」に詳述している。

3.3.5.3 妊産婦

当該調査で、妊産婦の症例は認められなかった。

3.3.5.4 腎障害を合併する患者

腎障害を合併する患者の副作用発現頻度は 59.47%であり、重篤な副作用は 9.88%であった。主な副作用は本剤投与によって発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。しかしながら、腎障害を合併する患者では、腎障害、腎機能障害、血中クレアチニン増加及び BUN 増加が頻度高く認められた。

なお、「3.3.1.5.11 合併症：腎障害」及び「3.3.2.2.3 合併症・腎障害」に詳述している。

3.3.5.5 肝障害を合併する患者

肝障害を合併する患者の副作用発現頻度は 50.98%であり、重篤な副作用は 6.27%であった。

肝機能障害を合併しない患者もしくは肝障害を合併する患者で、1%以上の頻度で認められた副作用を「Table 3-34」に、肝障害を合併する患者の投与前後の臨床検査値の比較を「Table 3-35」示す。

両群に認められた副作用の種類は、本剤投与によって発現が予測される、腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。しかしながら、肝障害を合併する患者では、肝機能異常及び肝障害が若干頻度高く認められた。また、肝障害を合併する患者の臨床検査値においても、本剤投与後に AST、Al-p、LDH 及び総ビリルビン値が軽度であるが増加していた。このことは、肝障害を合併する患者に本剤を投与した際、肝機能障害を更に悪化させる可能性があることを示唆している。さらに、本剤は肝で代謝（グルクロン酸抱合、一部が CYP1A2 や CYP2D6 によって酸化）を受ける薬剤であることから、肝機能障害を有する患者では、未変化体の曝露量が増加する可能性がある。そのため、副作用発現頻度の増加や更なる肝機能の低下を惹起する可能性もある。肝機能障害患者に本剤を投与し、肝機能障害の悪化を認めた場合、本剤を休薬する等の措置が必要である。

本剤投与により、肝機能の低下が惹起される可能性があり、添付文書の警告欄及び慎重投与の項に「肝障害患者」を設け、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-34 肝機能障害を合併しない患者もしくは合併する患者で1%以上の頻度で認められた副作用

	肝障害無	肝障害有	不明・未記載	合計				
調査症例数	2,353	510	31	2,894				
副作用等の発現症例数	1,126	260	17	1,403				
副作用等の発現件数	1,839	408	26	2,273				
副作用等の発現症例率	47.85	50.98	54.84	48.48				
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)							
代謝および栄養障害	73	(3.10)	11	(2.16)	2	(6.45)	86	(2.97)
食欲減退	73	(3.10)	11	(2.16)	2	(6.45)	86	(2.97)
胃腸障害	295	(12.54)	68	(13.33)	4	(12.90)	367	(12.68)
下痢	149	(6.33)	35	(6.86)	2	(6.45)	186	(6.43)
悪心	116	(4.93)	29	(5.69)	2	(6.45)	147	(5.08)
腹部不快感	32	(1.36)	8	(1.57)	-		40	(1.38)
嘔吐	25	(1.06)	11	(2.16)	-		36	(1.24)
肝胆道系障害	96	(4.08)	32	(6.27)	1	(3.23)	129	(4.46)
肝機能異常	60	(2.55)	20	(3.92)	1	(3.23)	81	(2.80)
肝障害	36	(1.53)	12	(2.35)	-		48	(1.66)
皮膚および皮下組織障害	136	(5.78)	29	(5.69)	1	(3.23)	166	(5.74)
発疹	105	(4.46)	17	(3.33)	1	(3.23)	123	(4.25)
全身性発疹	34	(1.44)	13	(2.55)	-		47	(1.62)
腎および尿路障害	307	(13.05)	73	(14.31)	7	(22.58)	387	(13.37)
腎機能障害	206	(8.75)	47	(9.22)	4	(12.90)	257	(8.88)
腎障害	104	(4.42)	27	(5.29)	3	(9.68)	134	(4.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(1.06)	7	(1.37)	-		32	(1.11)
発熱	25	(1.06)	7	(1.37)	-		32	(1.11)
臨床検査	275	(11.69)	51	(10.00)	3	(9.68)	329	(11.37)
血中クレアチニン増加	218	(9.26)	42	(8.24)	3	(9.68)	263	(9.09)
血中尿素増加	60	(2.55)	7	(1.37)	-		67	(2.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	40	(1.70)	9	(1.76)	-		49	(1.69)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31	(1.32)	1	(0.20)	-		32	(1.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31	(1.32)	1	(0.20)	-		32	(1.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24	(1.02)	4	(0.78)	-		28	(0.97)

Table 3-35 肝障害を合併する患者の投与前後の臨床検査値の比較

臨床検査	症例数	投与前		投与後		変化量	
		Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med
血液生化学検査							
AST (IU/L)	395	52.78 ± 42.518	42.00	55.62 ± 182.618	33.00	2.84 ± 185.911	-7.00
ALT (IU/L)	396	69.87 ± 75.254	54.00	61.27 ± 160.421	35.50	-8.60 ± 169.600	-11.00
γ-GTP (IU/L)	309	116.99 ± 226.104	58.00	94.23 ± 177.367	44.00	-22.76 ± 124.724	-7.00
Al-p (IU/L)	352	417.90 ± 497.573	341.50	419.57 ± 349.589	339.50	1.67 ± 302.246	2.00
LDH (IU/L)	388	269.89 ± 207.428	221.50	309.56 ± 399.336	223.00	39.67 ± 355.178	-2.00
総ビリルビン (mg/dL)	357	0.97 ± 1.422	0.70	1.08 ± 1.418	0.78	0.11 ± 0.682	0.09

3.4 有効性

3.4.1 フェリチン値

本剤の効能及び効果は、「輸血による慢性鉄過剰症」であり、デフェラシロクスは体内に蓄積した鉄を、キレート作用によって胆汁より排泄する。そのため、水溶性の鉄貯蔵蛋白濃度（フェリチン値）を測定することにより、本剤投与前後の体内に蓄積した鉄量を推定することができる。

本剤投与前後で、フェリチン値が測定できた症例数は 1,728 例であった。

本剤投与前後のフェリチン値を「Table 3-36」に示す。以下に有効性解析対象症例全体、及び特別な患者背景を有する患者に分けてフェリチン値の変化量を詳述した。

3.4.1.1 全般

1,728 例のフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は $-292.90 \pm 5,023.748$ （-180.20）ng/mL であり、大きなばらつきは認められるものの、血清フェリチンの減少が認められた。また、フェリチン値が減少した症例率は、58.33%（1,008/1,728 例）であった。なお、観察期間終了時もしくは投与終了時点で血清フェリチン値維持目標である 500～1,000 ng/mL に合致していた症例は 14.35%（248/1,728 例）であった。

3.4.1.2 輸血

本剤投与中に輸血を行った症例及び輸血を行わなかった症例のそれぞれのフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は、 $-113.59 \pm 4,672.660$ （-127.70）ng/mL、 $-1,676.26 \pm 7,525.619$ （-690.00）ng/mL であった。大きなばらつきが認められているが、両群共に血清フェリチンの平均値の減少を示したものの、輸血を行った群での変化量が輸血を行わなかった群に比べて小さかった。これは、本剤の鉄排泄作用の一方で、輸血により鉄が吸収されるため、輸血を併用した患者

ではフェリチン値の変化量が小さかったと考えられる。輸血を行った症例及び輸血を行わなかった症例でのフェリチン値が減少した症例率は、56.02% (852/1,512 例) 及び 76.65% (128/167 例) であった。

3.4.1.3 原疾患別

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、 β サラセミア、赤芽球ろう、骨髄線維症、急性骨髄性白血病、及びその他の原疾患でのそれぞれのフェリチン値の変化量の平均値 \pm SD (中央値) は、それぞれ $-551.84 \pm 2,920.449$ (-463.00) ng/mL, $-112.00 \pm 2,555.990$ (-56.00) ng/mL, 36.11 ± 483.398 (120.60) ng/mL, $-551.30 \pm 2,730.783$ (-156.00) ng/mL, $1,485.23 \pm 8,389.604$ (76.5) ng/mL, $-1,624.28 \pm 1,4749.300$ (-263.00) ng/mL, 及び $-922.50 \pm 7,760.633$ (-370.00) ng/mL であった。 β サラセミア及び骨髄線維症患者では鉄過剰に伴う血清フェリチン値の上昇を示したが、その他は血清フェリチンの減少が認められた。各疾患でのフェリチン値が減少した症例率は再生不良性貧血で 70.86% と最も高く、 β サラセミアで最も低く 12.50% であり、それ以外は 43.94%~64.77% であった。

β サラセミア及び骨髄線維症患者では鉄過剰に伴う血清フェリチン値の上昇を示したが、他の疾患群に比べ症例数も少ないことから、本上昇が疾患特異的であるか否かを判断することができなかった。その他の疾患群では血清フェリチン値の低下を認めており、本剤の効果が疾患の種類によって異なることはないと考えている。

3.4.1.4 高齢者

高齢者及び非高齢者でのフェリチン値の変化量の平均値 \pm SD (中央値) は、 $-143.68 \pm 4,856.673$ (-70) ng/mL, $-570.75 \pm 5,337.076$ (-384.00) ng/mL であった。大きなばらつきが認められているが、両群共に血清フェリチン値の平均値の減少を示したものの、高齢者での変化量が非高齢者に比べて小さかった。高齢者及び非高齢者でのフェリチン値が減少した症例率は、53.83% (598/1,111) 及び 66.67% (406/609 例) であった。

大きなばらつきが認められるものの、非高齢者でより血清フェリチン値を低下させた要因として、高齢者では生理機能が低下しているため、本剤の鉄除去能 (本剤と鉄がキレートを形成し排泄する能力) も低下していた可能性が考えられる。

3.4.1.5 小児 (15 歳未満)

小児及び 15 歳以上の成人でのフェリチン値の変化量の平均値 \pm SD (中央値) は、 $-21.74 \pm 4,602.578$ (-156) ng/mL 及び $-300.24 \pm 5,043.802$ (-180.40) ng/mL であった。両群共に、血清フェリチン値の減少を示した。小児及び 15 歳以上の成人でのフェリチン値が減少した症例率は、63.64% (21/33) 及び 58.27% (983/1,687 例) であった。

本剤の鉄除去能に関して、見かけ上、成人で優れている結果であったものの、小児の症例数が極端に少なかったことから、一概に比較できるものではないと考える。

3.4.1.6 18歳未満

18歳未満及び18歳以上の患者でのフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は、 $-137.46 \pm 4,094.005$ (-394.55) ng/mL 及び $-298.83 \pm 5,056.854$ (-180.00) ng/mL であった。両群共に、血清フェリチン値の減少を示した。18歳未満及び18歳以上の患者でのフェリチン値が減少した症例率は、64.29% (27/42) 及び 58.22% (977/1,678例) であった。

本剤の鉄除去能に関して、見かけ上、18歳以上で優れている結果であったものの、18歳未満の症例数が極端に少なかったことから、一概に比較できるものではないと考える。

3.4.1.7 合併症：腎障害

腎障害を合併する患者及び腎障害を合併しない患者でのフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は、 $-58.78 \pm 2,793.644$ (-91.00) ng/mL 及び $-331.05 \pm 5,419.840$ (-192.00) ng/mL であった。両群共に、血清フェリチン値の減少を示した。腎障害を合併する患者及び腎障害を合併しない患者でのフェリチン値が減少した症例率は、55.05% (169/307例) 及び 58.74% (823/1,401) であった。

血清フェリチン値の変化量としては、腎障害を合併しない群でよりフェリチン値を低下させたものの、その症例率に大きな違いは認められなかった。

3.4.1.8 合併症：肝障害

肝障害を合併する患者及び肝障害を合併しない患者でのフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は、 $-280.05 \pm 4,766.150$ (-309.60) ng/mL 及び $-282.57 \pm 5,112.582$ (-157.00) ng/mL であった。両群共に、血清フェリチン値の減少を示した。肝障害を合併する患者及び肝障害を合併しない患者でのフェリチン値が減少した症例率は、61.09% (190/311例) 及び 57.41% (802/1,397例) であった。

本剤の主な排泄経路は胆汁排泄であり、本剤と鉄のキレートも胆汁排泄されると予想されることから、肝障害を合併しない患者での鉄除去能が優れていると推測した。しかしながら、本調査の結果からは、血清フェリチン値の変化量及び減少の症例割合ともに、両群で大きな違いは認められなかった。

Table 3-36 フェリチン値の推移

	フェリチン値投与前後の変化量						フェリチン値投与前後の増減					
	投与前		投与後		変化量		減少		増加		不変	
	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	Mean ± S.D.	Med	n	%	n	%	n	%
輸血の有無別							980	58.06	701	41.53	7	0.41
輸血有	3,228.81 ± 4,699.586	2,199.00	3,115.22 ± 4,037.295	2,038.20	-113.59 ± 4,672.660	-127.70	852	56.02	662	43.52	7	0.46
輸血無	4,236.05 ± 7,680.442	2,996.00	2,559.79 ± 2,141.129	2,000.00	-1,676.26 ± 7,525.619	-690.00	128	76.65	39	23.35	0	0.00
原疾患別							1,007	58.38	711	41.22	7	0.41
再生不良性貧血	3,576.87 ± 3,145.817	2,582.00	3,025.03 ± 3,857.837	1,935.60	-551.84 ± 2,920.049	-463.00	321	70.86	129	28.48	3	0.66
骨髄異形成症候群	2,932.05 ± 2,598.932	2,093.00	2,820.05 ± 2,896.795	1,995.00	-112.00 ± 2,555.990	-56.00	482	52.79	428	46.88	3	0.33
βサラセミア	2,403.71 ± 1,416.574	2,180.00	2,439.83 ± 1,479.813	2,205.50	36.11 ± 483.398	120.60	1	12.50	7	87.50	0	0.00
赤芽球ろう	3,928.58 ± 2,974.348	3,050.00	3,377.28 ± 2,828.120	2,708.90	-551.30 ± 2730.783	-156.00	45	52.94	40	47.06	0	0.00
骨髄線維症	3,422.05 ± 3,917.802	2,192.00	4,907.28 ± 8,632.505	2,443.35	1,485.23 ± 8,389.604	76.50	29	43.94	36	54.55	1	1.52
急性骨髄性白血病	4,930.91 ± 17,292.692	2,270.00	3,306.62 ± 3,912.381	2,000.00	-1,624.28 ± 14,749.300	-263.00	45	61.64	28	38.36	0	0.00
その他の原疾患	4,087.41 ± 7,749.521	2,479.25	3,164.90 ± 4,002.154	2,150.60	-922.50 ± 7,760.633	-370.00	114	64.77	61	34.66	1	0.57
高齢者							1,004	58.37	709	41.22	7	0.41
非高齢者 (65歳未満)	3,596.10 ± 4,853.068	2,454.00	3,025.35 ± 4,407.795	1,908.00	-570.75 ± 5,337.076	-384.00	406	66.67	200	32.84	3	0.49
高齢者 (65歳以上)	3,182.17 ± 5187.904	2,150.00	3,038.49 ± 3,559.216	2,063.90	-143.68 ± 4,856.673	-70.00	598	53.83	509	45.81	4	0.36
小児 1							1,004	58.37	709	41.22	7	0.41

	フェリチン値投与前後の変化量						フェリチン値投与前後の増減					
	投与前		投与後		変化量		減少		増加		不変	
	Mean±S.D.	Med	Mean±S.D.	Med	Mean±S.D.	Med	n	%	n	%	n	%
小児（15歳未満）	3,877.01 ± 4,804.994	2,256.00	3,855.28 ± 8,390.317	1,261.70	-21.74 ± 4,602.578	-156.00	21	63.64	12	36.36	0	0.00
非小児（15歳以上）	3,318.00 ± 5,080.209	2,226.00	3,017.77 ± 3,741.243	2,017.00	-300.24 ± 5,043.802	-180.40	983	58.27	697	41.32	7	0.41
小児 2							1,004	58.37	709	41.22	7	0.41
小児（18歳未満）	3,561.24 ± 4,312.554	2,297.50	3,423.78 ± 7,475.054	1,428.85	-137.46 ± 4,094.005	-394.55	27	64.29	15	35.71	0	0.00
非小児（18歳以上）	3,322.91 ± 5,092.891	2,226.00	3,024.07 ± 3,749.515	2,017.75	-298.83 ± 5,056.854	-180.00	977	58.22	694	41.36	7	0.42
腎障害の有無							992	58.08	709	41.51	7	0.41
なし	3,261.63 ± 5,422.120	2,164.00	2,930.57 ± 3,871.930	1,944.00	-331.05 ± 5,419.840	-192.00	823	58.74	571	40.76	7	0.50
あり	3,601.83 ± 3,123.534	2,540.00	3,543.05 ± 3,946.400	2,349.00	-58.78 ± 2,793.644	-91.00	169	55.05	138	44.95	0	0.00
肝障害の有無							992	58.08	709	41.51	7	0.41
なし	3,125.49 ± 5,349.073	2,093.00	2,842.92 ± 3,522.855	1,940.00	-282.57 ± 5,112.582	-157.00	802	57.41	591	42.30	4	0.29
あり	4,208.98 ± 3,561.431	2,992.10	3,928.92 ± 5,150.518	2,502.00	-280.05 ± 4,766.150	-309.60	190	61.09	118	37.94	3	0.96
全症例							1,008	58.33	713	41.26	7	0.41
	3,329.57 ± 5,064.230	2,233.00	3,036.67 ± 3,874.483	2,006.30	-292.90 ± 5,023.748	-180.20	1,008	58.33	713	41.26	7	0.41

3.4.2 自他覚症状

主な自他覚症状別の改善度を「Table 3-37」に示す。

調査票の自他覚症状の改善度にチェックされた件数を集計した。

自他覚症状が記載された症例は 399 例であった。確認された自他覚症状 743 件のうち、改善、不変、及び悪化を示したものが、それぞれ 29.34% (218/743 件) , 62.58% (465/743 件) , 及び 7.13% (53/743 件) であった。主な自他覚症状のうち、肝機能異常、肝障害、及び血清フェリチン値は約半数で症状が改善していた。その他の主な自他覚症状は約 12%~43%が改善していた。

Table 3-37 主な自他覚症状別の改善度

主な自他覚症状名 (PT)	件数	その後の経緯			
		改善	不変	悪化	不明・未記載
色素沈着障害	182	42	132	7	1
肝障害	82	34	45	3	0
糖尿病	57	7	46	4	0
肝機能異常	56	26	27	3	0
倦怠感	55	11	42	2	0
血清フェリチン増加	31	14	11	6	0
心不全	25	5	18	2	0
呼吸困難	23	10	10	3	0
全体*	743	218	465	53	7

*すべての自他覚症状別の改善度を示しているため、主な自他覚症状の合計件数とは違っている。

3.4.3 自他覚症状とフェリチン値

自他覚症状の経緯が判定でき、フェリチン値の測定も行われた症例について、自他覚症状 (SOC) の投与後評価別のフェリチン値の推移を「Table 3-38」に示す。

代謝および栄養障害は、症状が改善したにもかかわらず、投与後のフェリチン値の平均値が増加していたが、その他の自他覚症状が改善した症例は、投与後フェリチン値の平均値が投与前に比べて、減少していた。これらの結果より、データのバラつきが多いため、一概には言えないが、本剤の除鉄効果が自他覚症状が改善に寄与する可能性が示唆された。

Table 3-38 自他覚症状の本剤投与後評価別のフェリチン値の推移

自他覚症状 (SOC名)	投与後		件数	フェリチン値				Paired t test
	評価	輸血有無		開始時 (平均±標準偏差)		終了時 (平均±標準偏差)		
心臓障害	改善	あり	8	5,713.67	± 2,786.835	2,808.58	± 2,692.143	P= 0.1175
		なし	1	1,208.80	± -	406.50	± -	-
		不明 未記載	1	-	± -	-	± -	-
	不変	あり	29	4,934.36	± 2,561.990	4,666.38	± 2,948.160	P= 0.5358
		なし	3	5,593.83	± 3,019.377	3,879.87	± 1,703.058	P= 0.1858
		不明 未記載	0	-	± -	-	± -	-
	悪化	あり	6	3,372.90	± 1,745.281	3,153.50	± 471.640	P= 0.8479
		なし	1	-	± -	-	± -	-
		不明 未記載	0	-	± -	-	± -	-
一般・全身障害および投与部位の状態	改善	あり	15	6,048.88	± 3,719.124	4220.13	± 2,752.308	P= 0.1029
		なし	2	2,979.50	± 2,857.419	1360.50	± 1,158.948	P= 0.4063
		不明 未記載	0	-	± -	-	± -	-
	不変	あり	37	4,889.57	± 4,259.951	6,080.90	± 6,257.837	P= 0.2987
		なし	3	1,388.50	± 686.601	1,200.00	± 386.080	P= 0.5381
		不明 未記載	3	1,306.50	± 188.798	2,265.00	± 883.883	P= 0.4262
	悪化	あり	6	3,860.60	± 3,117.063	4,339.80	± 2,687.921	P= 0.6251
		なし	0	-	± -	-	± -	-
		不明 未記載	0	-	± -	-	± -	-
肝胆道系障害	改善	あり	40	5,004.08	± 2,388.503	4,596.61	± 5,371.849	P= 0.6657
		なし	7	4,659.64	± 2,721.549	2,060.98	± 983.065	P= 0.0635
	不明 未記載	1	1,824.00	± -	1,703.00	± -	-	

自他覚症状 (SOC名)	投与後		件数	フェリチン値				Paired t test
	評価	輸血有無		開始時 (平均±標準偏差)		終了時 (平均±標準偏差)		
臨床検査	不変	あり	42	5,199.01 ± 3,543.244	4,267.02 ± 2,116.716	P=	0.0944	
		なし	8	5,086.36 ± 2,740.235	3,978.82 ± 2,792.540	P=	0.0797	
		不明 未記載	0	- ± -	- ± -		-	
	悪化	あり	4	5,000.00 ± 1,900.496	8,185.48 ± 4,868.192	P=	0.1409	
		なし	0	- ± -	- ± -		-	
		不明 未記載	0	- ± -	- ± -		-	
	代謝および栄養障 害	改善	あり	16	3,554.69 ± 1,756.774	2,467.60 ± 1,974.850	P=	0.0008
			なし	0	- ± -	- ± -		-
			不明 未記載	1	2,339.00 ± -	538.00 ± -		-
不変		あり	12	19,550.67 ± 48,841.355	5,613.33 ± 7,659.807	P=	0.3419	
		なし	1	4,341.00 ± -	4,805.00 ± -		-	
		不明 未記載	0	- ± -	- ± -		-	
悪化		あり	4	2,432.50 ± 1,714.256	1,846.75 ± 1,234.278	P=	0.6103	
		なし	0	- ± -	- ± -		-	
		不明 未記載	0	- ± -	- ± -		-	
代謝および栄養障 害	改善	あり	11	5,493.26 ± 2,296.187	5,815.09 ± 8,036.166	P=	0.9050	
		なし	2	4,136.00 ± -	2,544.00 ± -		-	
		不明 未記載	1	948.00 ± -	362.00 ± -		-	
	不変	あり	36	12,097.33 ± 28,786.011	5,722.80 ± 5,083.121	P=	0.2097	
		なし	15	6,161.18 ± 2,934.974	4,924.14 ± 2,555.376	P=	0.0081	
		不明 未記載	0	- ± -	- ± -		-	
	悪化	あり	5	2,305.00 ± -	4,010.00 ± -		-	

自他覚症状 (SOC名)	投与後		件数	フェリチン値						Paired t test
	評価	輸血有無		開始時 (平均±標準偏差)			終了時 (平均±標準偏差)			
		なし	0	-	±	-	-	±	-	-
		不明 未記載	1	-	±	-	-	±	-	-
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	改善	あり	8	6,299.03	±	7,035.301	2,601.18	±	2,495.956	P= 0.1455
		なし	1	1,208.80	±	-	406.50	±	-	-
		不明 未記載	0	-	±	-	-	±	-	-
	不変	あり	9	5,664.87	±	4,759.914	3,690.48	±	2,702.040	P= 0.2018
		なし	1	2,133.80	±	-	1,666.10	±	-	-
		不明 未記載	0	-	±	-	-	±	-	-
	悪化	あり	3	-	±	-	-	±	-	-
		なし	0	-	±	-	-	±	-	-
		不明 未記載	0	-	±	-	-	±	-	-
皮膚および皮下組 織障害	改善	あり	32	5,296.79	±	4,410.014	4,873.68	±	3,647.789	P= 0.4773
		なし	1	8,530.00	±	-	7,390.00	±	-	-
		不明 未記載	2	4,887.00	±	-	1,165.20	±	-	-
	不変	あり	86	7,825.58	±	21,204.592	5,129.13	±	5,198.786	P= 0.3132
		なし	10	4,596.20	±	2,104.216	3,400.77	±	1,777.001	P= 0.0187
		不明 未記載	5	2,915.10	±	814.728	1,269.00	±	1,033.790	P= 0.0597
	悪化	あり	7	3,067.55	±	2,010.124	4,671.45	±	3,436.997	P= 0.1317
		なし	1	-	±	-	-	±	-	-
		不明 未記載	1	3,090.00	±	-	3,194.00	±	-	-

3.5 中止・脱落例

当該調査での中止・脱落例数を「Table 3-39」に、中止・脱落理由を「Table 3-40」に示す。

2,894 例中、1,856 例（64.13%）の中止・脱落例を認めた。主な中止・脱落理由は、副作用の発現及び死亡であった。01 分冊（投与開始～0.5 年）及び 02 分冊（0.5～1 年）の中止・脱落率は、それぞれ 50.62%（1,465 例）及び 13.51%（391 例）であった。

副作用のため中止・脱落した症例は、2,894 例中 21.77%（630 例）であり、当該調査の副作用発現例数（1,403 例）あたりの中止・脱落率は 44.90%であった。すなわち、本剤が投与された症例のうち、約半数に副作用が発現し、そのうち、さらに約半数が中止・脱落例であったこととなる。脱落理由「死亡」については、主に原疾患進行や随伴症状の悪化による死亡や高齢に起因する死亡であった。

中止・脱落理由「その他」のうち、多くは患者自己都合による中止・脱落であった。また、移植のため、本剤を中止した症例も散見された。

Table 3-39 中止・脱落例数

	症例数	中止・脱落例		
		01 調査票 (～0.5 年)	02 調査票 (0.5～1 年)	合計
再生不良性貧血	732	299	101	400
骨髄異形成症候群	1,504	783	196	979
βサラセミア	8	2	1	3
その他	728	425	104	529
全体*	2,894	1,465	391	1,856

*：重複症例あり

Table 3-40 中止・脱落理由

中止脱落理由	例数
死亡	674
副作用の発現	630
症状悪化	263
その他	233
合併症の悪化または偶発症の発現	225
症状の軽快	188
転院	173
受診無	21

中止脱落理由	例数
中止・脱落例数 合計	1,856

*：重複カウントあり

3.6 その他の解析

3.6.1 フェリチン値と副作用発現率

フェリチン値が一度でも 500 ng/mL を下回った症例は 133 例報告された。133 例の副作用発現率は 37.59% であり、過剰な除鉄による副作用発現率の増加は認められなかった。

添付文書では、「本剤投与により血清フェリチンが継続して 500 ng/mL を下回った患者での使用経験は少ないので、本剤による過剰な鉄除去には注意すること」旨を記載している。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

4.1.1 安全性

2,894 例中 1,403 例 (48.48%) に 2,273 件の副作用を認めた。なお、承認時の副作用発現頻度は国内 57.69% 及び海外 43.56% であった。

当該調査で報告された主な副作用は、血中クレアチニン増加 263 件 (9.09%)、腎機能障害 257 件 (8.88%)、下痢 186 件 (6.43%)、悪心 147 件 (5.08%)、腎障害 134 件 (4.63%)、発疹 123 件 (4.25%)、食欲減退 86 件 (2.97%)、肝機能異常 81 件 (2.80%)、血中尿素増加 67 件 (2.32%)、肝障害 48 件 (1.66%)、血中 Al-p 増加 49 件 (1.69%)、全身性皮疹 47 件 (1.62%)、腹部不快感 40 件 (1.38%)、嘔吐 36 件 (1.24%)、発熱、AST 増加、及び ALT 増加はそれぞれ 32 件 (1.11%) であった。本剤投与により腎機能障害、肝機能障害、消化管障害及び皮膚障害などが主に発現することは予測されており、当該調査でも同様の結果であった。

重点調査項目の副作用及び特別な背景を有する患者での安全性では、特記すべき事項は認められなかった。

以上のことから、使用実態下では副作用の発現率が異なる事象はあるものの、主な副作用は本剤投与で発現することが予想されていた事象であり、臨床試験で得られた安全性プロファイルと比較して、特記すべき事項は認められず、本剤を投与した際の安全性について、現時点では新たな対応は必要ないと考えている。

4.1.2 有効性

本剤投与前後のフェリチン値及び自他覚症状について検討を行った結果、1,728例のフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は $-292.90 \pm 5,023.748$ （-180.20）ng/mLであり、フェリチン値が減少した症例率は58.33%（1,008/1,728例）であった。観察期間終了時もしくは投与終了時点で血清フェリチン値維持目標である500～1,000 ng/mLに合致していた症例は14.35%（248/1,728例）であった。また、自他覚症状も投与後29.34%程度改善した。

データに大きなバラつきはあるものの、使用実態下で患者背景が多様な患者に本剤を投与した際も、本剤が概ね有効であることを示唆していた。

4.2 調査方法等の限界

調査途中に医師の異動により、再調査を継続できなかった症例や調査担当医師による協力拒否により、調査データの一部が入手できない症例のデータも、解析対象患者に含めた。一般診療下の調査のため、併用薬や併用療法、輸血量、本剤の投与間隔、臨床検査値の測定方法等が異なることの影響を一定にすることは出来なかった。また、対照群との比較試験ではないため、本剤の薬効や有害事象を検討することは限界があった。

4.3 結果の解釈

本剤の安全性について、当該調査で発現した有害事象は、本剤投与により発現が予測される腎機能障害、肝機能障害、消化管障害及び皮膚障害等であった。承認時までの臨床試験結果と類似しているものと考えている。

4.4 一般化可能性

本調査は協力が得られた医療機関での全例調査であり、2,894例が安全性解析対象症例、1,728例が有効性解析対象症例（フェリチン値）と少ない例数ではないため、本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映している。

5 結論

当該調査の結果より、鉄過剰症患者を対象とした本剤の安全性及び有効性に関して、現時点で新たな対応は必要ないと考えている。

今後も副作用自発報告等で安全性情報を収集し、適切な措置（添付文書の改訂等）を講じることとする。