

**エクゼイド特定使用成績調査
(CICL670A1402, 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、エクゼイド特定使用成績調査 (CICL670A1402, 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5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.....	2
List of figures.....	3
1 調査の要約.....	4
2 略語一覧.....	6
3 結果.....	6
3.1 症例構成.....	6
3.2 患者背景.....	8
3.3 安全性.....	12
3.3.1 副作用.....	12
3.3.2 重篤な副作用.....	33
3.3.3 重点調査項目.....	39
3.3.4 臨床検査値.....	46
3.3.5 特別な背景を有する患者.....	47
3.4 有効性.....	54
3.4.1 フェリチン値.....	54
3.4.2 自他覚症状.....	60
3.5 中止・脱落例.....	60
3.6 その他の解析.....	62
4 考察.....	62
4.1 調査結果及び結論.....	62
4.1.1 安全性.....	62
4.1.2 有効性.....	63
4.2 調査方法等の限界.....	63
4.3 結果の解釈.....	63
4.4 一般化可能性.....	64
5 結論.....	64

List of tables

Table 3-1	患者背景.....	9
Table 3-2	副作用発現状況.....	12
Table 3-3	発現時期別の副作用発現例数及び件数.....	13
Table 3-4	副作用の転帰.....	13
Table 3-5	要因別副作用発現頻度.....	16
Table 3-6	本剤投与開始前1年間の輸血量の副作用・感染症発現状況.....	20
Table 3-7	年齢別の副作用・感染症発現状況.....	23

Table 3-8	非高齢者及び高齢者の副作用・感染症の発現状況一覧表.....	26
Table 3-9	自他覚症状の有無別の副作用・感染症の発現状況.....	28
Table 3-10	合併症：糖尿病有無別の副作用・感染症の発現状況.....	31
Table 3-11	重篤な副作用の転帰.....	33
Table 3-12	要因別重篤な副作用発現頻度.....	36
Table 3-13	重点調査項目（有害事象）.....	39
Table 3-14	腎機能障害関連の副作用.....	40
Table 3-15	腎機能障害関連の重篤な副作用.....	40
Table 3-16	肝機能障害関連の副作用.....	41
Table 3-17	消化管障害関連の副作用.....	42
Table 3-18	消化管障害関連の重篤な副作用.....	42
Table 3-19	血球数減少関連の副作用.....	44
Table 3-20	血球数減少関連の重篤な副作用.....	44
Table 3-21	過敏症反応関連の副作用.....	45
Table 3-22	白血球数及び白血球分画の推移.....	45
Table 3-23	投与前後の臨床検査値.....	46
Table 3-24	腎障害を合併していない群及び合併している群の副作用・感染症の 発現状況.....	48
Table 3-25	腎障害を合併していない群及び合併している群の重篤な副作用・感 染症の発現状況.....	51
Table 3-26	肝障害を合併していない群及び合併している群の副作用・感染症の 発現状況.....	52
Table 3-27	フェリチン値の推移.....	58
Table 3-28	主な自他覚症状別の改善度.....	60
Table 3-29	使用成績調査での中止・脱落例数.....	61
Table 3-30	特定使用成績調査での中止・脱落例数.....	61
Table 3-31	特定使用成績調査での中止脱落理由.....	62

List of figures

Figure 3-1	症例構成図（安全性解析対象症例）.....	7
Figure 3-2	症例構成図（有効性解析対象症例）.....	8

1 調査の要約

調査の標題	エクジェイド®懸濁用錠 特定使用成績調査
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カ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、本邦における使用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、本剤の長期使用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作成した。</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を検討する。
調査デザイン	<p><観察期間></p> <p>投与開始1年後から投与開始5年後まで</p> <p>1症例につき「投与開始1年後から投与開始2年後まで（01調査票）」、「投与開始2年後から投与開始3年後まで（02調査票）」、「投与開始3年後から投与開始4年後まで（03調査票）」、及び「投与開始4年後から投与開始5年後まで（04調査票）」の4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：2008年6月16日～2012年3月31日</p> <p>調査期間：2008年6月16日～2016年3月30日（8年間）</p>
調査の要件	<p>本剤が納入され、当該調査に協力いただける施設</p> <p>本剤の使用成績調査が終了した時点で継続投与されていることが確認された症例で、引き続き本剤の投与が予定され、かつ、継続して追跡調査が可能な症例が確認された医療機関で実施した。</p>
対象患者及び施設	<p><調査の対象となる患者></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）患者で、かつ、本剤の使用成績調査が終了した時点で継続投与されていることが確認された症例で、引き続き本剤の投与が予定される症例</p>

	<p><予定症例数及び症例数設定の根拠></p> <p>300例</p> <p>当該調査は、観察期間1年の使用成績調査が終了した時点で継続投与されていることが確認された症例で、引き続き本剤の投与が予定され、かつ、継続して追跡調査が可能な症例を対象とすることとした。使用成績調査では1,000例を収集目標とし、1,000例の集計結果が得られるまで症例登録が継続された。国内1101試験における単回・反復投与の1年の治療継続率は53.8%（14/26例）であったため、使用成績調査（1,000例）の約半数は当該調査に継続的に組入れられると推測し、5年の継続投与症例として300例の収集が可能と判断した。</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（血液学的検査値、血液生化学検査、尿検査、その他）、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診療記録又は調査票の記載がデータ源となる。</p>
結果	<p>319例中70例（21.94%）に90件の副作用を認めた。使用成績調査の副作用発現頻度（48.48%）よりも低値であったが、当該調査は使用成績調査で忍容性が良好であった症例が組み込まれていることなどが原因として考えられる。</p> <p>当該調査で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加20件（6.27%）及び腎機能障害12件（3.76%）であった。腎障害関連（腎障害、腎不全、慢性腎臓病、腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン異常、血中尿素増加、血中尿素異常）の副作用が、合計で48件認められており、副作用発現件数90件に対して約半数を占めていた。</p>
考察	<p>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、本剤を長期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。</p>
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

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

当該特定使用成績調査（EXJ2-01）は、使用成績調査（EXJ1-01）からの継続投与例の調査である。本調査の契約が締結されている施設で、使用成績調査（EXJ-1-01）の投与開始から1年経過している症例（中止連絡を受けている症例は除く）を登録受付症例とした（689例）。調査責任/分担医師に聞き取りを行い、1年経過前の中止症例や調査協力不可等の理由から登録不可となった症例330例を除いた359例を登録確定症例とした。そのうち、2年目の調査票が回収された症例は326例であった。医師署名なし3症例、本剤使用期間が365日未満の3症例、登録不可症例1例を集計から除外し、319例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例として01調査票（2年目）319冊、02調査票（3年目）189冊、03調査票（4年目）129冊及び04調査票（5年目）93冊のデータを集計した。

319例の安全性解析対象症例のうち、フェリチン値未測定108例を除外した211例を、有効性解析対象症例（フェリチン値）とした。また、319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267例を除外した52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）

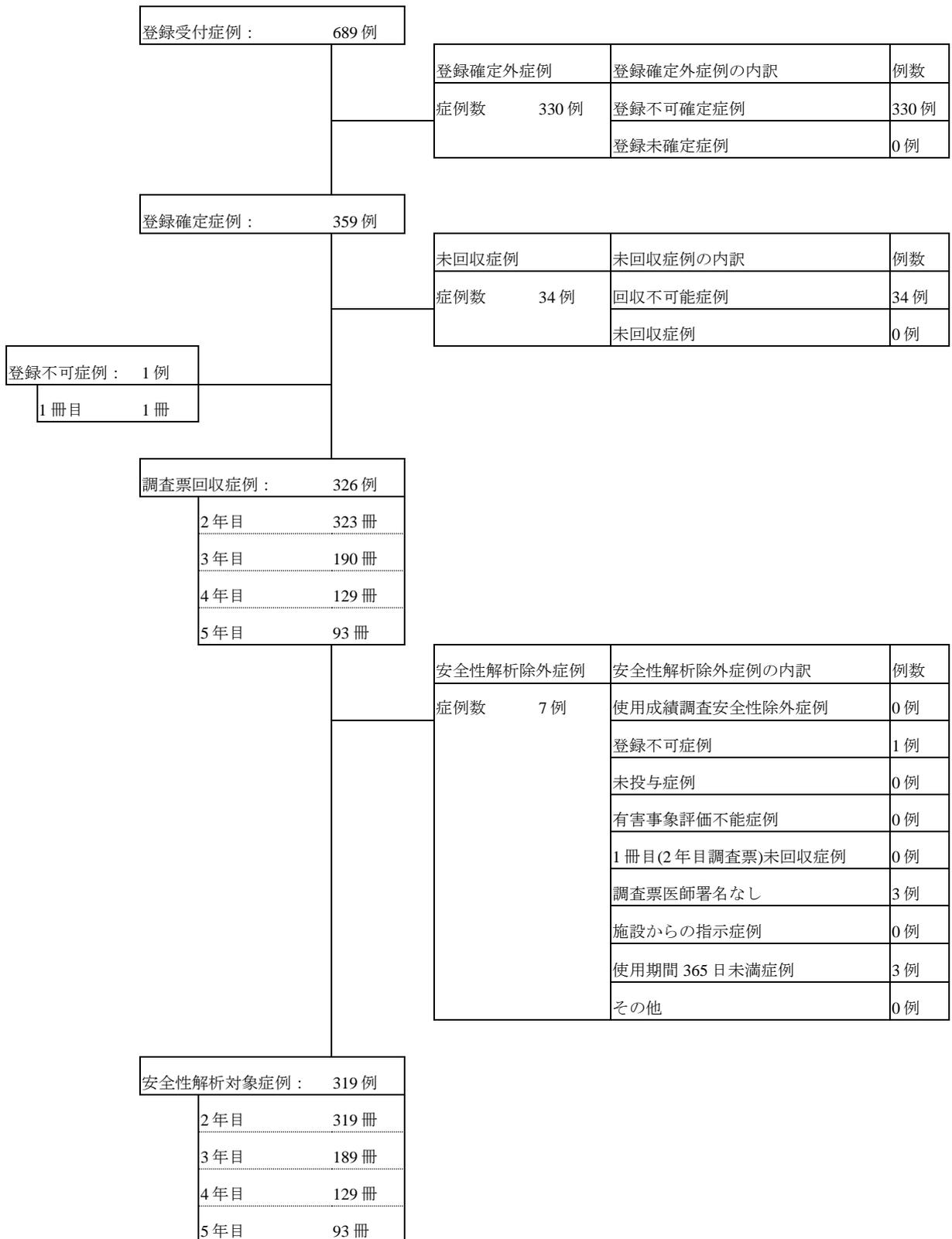
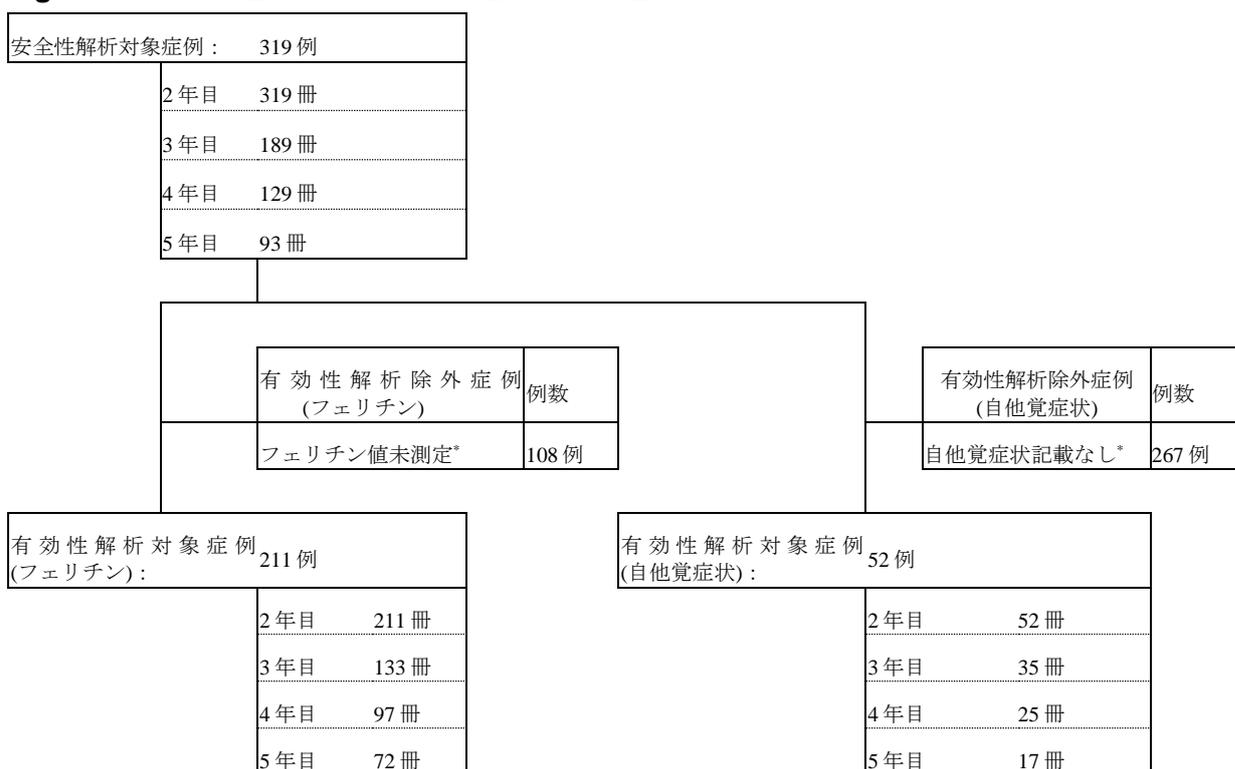


Figure 3-2 症例構成図（有効性解析対象症例）

*「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91例であった。

3.2 患者背景

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 54.86 及び 44.83% であり、若干男性患者の方が多かった。受診区分では、ほとんどの患者は外来患者（93.73%）であり、入院患者は 6.27% 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 34.80、51.10 及び 0.31% であり、骨髄異形成症候群に本剤が投与される頻度がやや高かった。

年齢構成では、20歳未満～70歳以上に広く分布していたが、70歳以上の症例が 47.34% を占めていた。65歳未満の非高齢者及び65歳以上の高齢者は、それぞれ 42.32 及び 57.37% であり、高齢者に投与される頻度が高かった。なお、15歳未満への投与例は3例認められた。

合併症の区分では、皮膚障害を合併した症例が 4.70% 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 15～27% 前後で認められた。

本剤の長期投与時の平均1日投与量は、 14.3 ± 5.41 mg/kg (Mean \pm S.D., n=281) 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、長期投与時の平均投与期間は $1,054.0 \pm 520.09$ 日 (Mean \pm S.D., n=316) であった (投与開始から1年までの期間を含む)。

Table 3-1 患者背景

	患者背景要因	症例数	症例構成比
全体		319	100.00%
性別	男	175	54.86%
	女	143	44.83%
	妊娠なし	143	100.00%
	妊娠あり	0	0.00%
	不明・未記載	1	0.31%
受診区分*	入院	20	6.27%
	外来	299	93.73%
	不明・未記載	0	0.00%
本剤投与開始前	20 単位未満	42	13.17%
1 年間の輸血量	20～40 単位未満	73	22.88%
	40～60 単位未満	82	25.71%
	60～80 単位未満	32	10.03%
	80～100 単位未満	12	3.76%
	100 単位以上	14	4.39%
	不明・未記載	64	20.06%
原疾患	なし	207	64.89%
再生不良性貧血	あり	111	34.80%
原疾患	なし	155	48.59%
骨髄異形成症候群	あり	163	51.10%
原疾患	なし	317	99.37%
βサラセミア	あり	1	0.31%
原疾患	なし	318	99.69%
鎌状赤血球貧血	あり	0	0.00%
原疾患	なし	268	84.01%
その他	あり	50	15.67%
その他の内訳	赤芽球ろう	16	5.02%

	患者背景要因	症例数	症例構成比
	骨髄線維症	12	3.76%
	急性骨髄性白血病	2	0.63%
	その他	22	6.90%
原疾患	不明・未記載	1	0.31%
年齢	20歳未満	5	1.57%
	20～30歳未満	11	3.45%
	30～40歳未満	19	5.96%
	40～50歳未満	21	6.58%
	50～60歳未満	40	12.54%
	60～70歳未満	71	22.26%
	70歳以上	151	47.34%
	不明・未記載	1	0.31%
年齢（高齢者）	65歳未満	135	42.32%
	65歳以上	183	57.37%
	不明・未記載	1	0.31%
年齢（小児 1）	15歳未満	3	0.94%
	15歳以上	315	98.75%
	不明・未記載	1	0.31%
年齢（小児 2）	18歳未満	3	0.94%
	18歳以上	315	98.75%
	不明・未記載	1	0.31%
過敏症の有無	なし	301	94.36%
	あり	7	2.19%
	不明・未記載	11	3.45%
医薬品副作用歴	なし	286	89.66%
	あり	22	6.90%
	不明・未記載	11	3.45%
合併症の有無	なし	62	19.44%

	患者背景要因	症例数	症例構成比
	あり	253	79.31%
	不明・未記載	4	1.25%
合併症	なし	266	83.39%
腎障害	あり	49	15.36%
合併症	なし	260	81.50%
肝障害	あり	55	17.24%
合併症	なし	261	81.82%
心臓病	あり	54	16.93%
合併症	なし	246	77.12%
糖尿病	あり	69	21.63%
合併症	なし	228	71.47%
消化管障害	あり	87	27.27%
合併症	なし	300	94.04%
皮膚障害	あり	15	4.70%
合併症	なし	140	43.89%
その他	あり	175	54.86%
デスフェラル使用	なし	188	58.93%
	あり	130	40.75%
	不明・未記載	1	0.31%
自他覚症状	なし	260	81.50%
	あり	52	16.30%
	不明・未記載	7	2.19%
併用薬有無	なし	36	11.29%
	あり	283	88.71%
	不明・未記載	0	0.00%
本剤初回投与量	～5 mg/kg 以下	10	3.13%
	5 mg/kg 超～10 mg/kg 以下	83	26.02%
	10 mg/kg 超～15 mg/kg 以下	48	15.05%

患者背景要因	症例数	症例構成比
15 mg/kg 超～20 mg/kg 以下	99	31.03%
20 mg/kg 超～25 mg/kg 以下	41	12.85%
25 mg/kg 超～30 mg/kg 以下	3	0.94%
30 mg/kg 超～	0	0.00%
不明・未記載	35	10.97%

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。

319例中70例（21.94%）に90件の副作用を認めた。使用成績調査の副作用発現頻度（48.48%）よりも低値であったが、当該調査は使用成績調査で忍容性が良好であった症例が組み込まれていることなどが原因として考えられる。

当該調査で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加 20件（6.27%）及び腎機能障害 12件（3.76%）であった。腎障害関連（腎障害、腎不全、慢性腎臓病、腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン異常、血中尿素増加、血中尿素異常）の副作用が、合計で 48 件認められており、副作用発現件数 90 件に対して約半数を占めていた。

Table 3-2 副作用発現状況

	承認時		特定使用成績調査
	国内	海外	
症例数	26	652	319
副作用発現例数	15	284	70
副作用発現件数	43	552	90
副作用発現頻度 (%)	57.69	43.56	21.94

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。

長期投与時の副作用の半数（52.86%）が、投与開始後 2 年目（365～729 日）に発現し、3 年目（730～1,094 日）が 27.14%、4 年目（1,095～1,459 日）及び 5 年目（1,460～1,824 日）が各 11.43%

であった。調査期間を通じて、腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、及び皮膚障害について、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

	365～ 729日	730～ 1,094日	1,095～ 1,459日	1,460～ 1,824日	1,825日以 上	不明・ 未記載
副作用発現例数*	37	19	8	8	1	2
副作用発現件数	44	24	10	8	1	3
発現頻度 (%)	11.60	5.96	2.51	2.51	0.31	0.63
副作用の割合 (%) **	52.86	27.14	11.43	11.43	1.43	2.86

*：同一症例で複数の副作用発現を含む，**：総副作用発現例数 70 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 70 例のうち、回復及び軽快は、それぞれ 35 例及び 18 例であり、約 75% の副作用は回復若しくは軽快した。未回復の多くは、腎および尿路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 1 例は、腎不全であった。

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	319	319	319	319	319	319	319
副作用等の発現症例数	35	18	17	0	1	1	70
副作用等の発現件数	44	20	23	0	1	2	90
副作用等の発現症例率	10.97	5.64	5.33	0.00	0.31	0.31	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)						
血液およびリンパ系障害	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
貧血	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	3 (0.94)	-	1 (0.31)	-	-	-	4 (1.25)
食欲減退	2 (0.63)	-	1 (0.31)	-	-	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)

	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	319	319	319	319	319	319	319
副作用等の発現症例数	35	18	17	0	1	1	70
副作用等の発現件数	44	20	23	0	1	2	90
副作用等の発現症例率	10.97	5.64	5.33	0.00	0.31	0.31	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)						
胃腸障害	13 (4.08)	1 (0.31)	-	-	-	-	13 (4.08)
下痢	3 (0.94)	1 (0.31)	-	-	-	-	4 (1.25)
腹痛	3 (0.94)	-	-	-	-	-	3 (0.94)
胃腸障害	2 (0.63)	-	-	-	-	-	2 (0.63)
胃腸出血	2 (0.63)	-	-	-	-	-	2 (0.63)
上腹部痛	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
大腸炎	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
胃潰瘍	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
胃炎	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
歯肉出血	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
悪心	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
膵炎	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
肝機能異常	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.94)	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)	5 (1.57)
発疹	2 (0.63)	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)	4 (1.25)
そう痒症	1 (0.31)	-	-	-	-	1 (0.31)	2 (0.63)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
筋骨格痛	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
腎および尿路障害	6 (1.88)	8 (2.51)	7 (2.19)	-	1 (0.31)	-	22 (6.90)
腎機能障害	4 (1.25)	4 (1.25)	4 (1.25)	-	-	-	12 (3.76)
腎障害	2 (0.63)	3 (0.94)	1 (0.31)	-	-	-	6 (1.88)
腎不全	-	-	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-	2 (0.63)

	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	319	319	319	319	319	319	319
副作用等の発現症例数	35	18	17	0	1	1	70
副作用等の発現件数	44	20	23	0	1	2	90
副作用等の発現症例率	10.97	5.64	5.33	0.00	0.31	0.31	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
慢性腎臓病	-	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-	-	2 (0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
発熱	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
臨床検査	12 (3.76)	9 (2.82)	8 (2.51)	-	-	-	28 (8.78)
血中クレアチニン増加	7 (2.19)	9 (2.82)	4 (1.25)	-	-	-	20 (6.27)
血中尿素増加	1 (0.31)	1 (0.31)	2 (0.63)	-	-	-	4 (1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
血中クレアチニン異常	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
血中カリウム減少	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
血中尿素異常	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
血中尿酸増加	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
血小板数減少	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
白血球数減少	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
肝酵素上昇	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)

3.3.1.4 死亡症例

安全性解析対象症例 319 例のうち、死亡症例は 77 例報告された。死亡症例 77 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 1 例報告された（腎不全 1 件）。有害事象のうち、転帰が死亡で報告された主な事象は、骨髄異形成症候群が 11 件、状態悪化及び敗血症が 8 件、新生物進行が 6 件、脳出血、及び肺炎が各 5 件、感染、悪性新生物進行及び疾患進行が各 4 件であった。

3.3.1.5 患者背景要因別の安全性解析（副作用）

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，本剤投与開始前 1 年間の輸血量，原疾患（再生不良性貧血，骨髓異形成症候群， 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 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，優位水準 5% で，以下の項目に有意差を認めた。

- 本剤投与開始前 1 年間の輸血量 (p=0.0315)
- 年齢 (p=0.0068)
- 年齢（高齢者） (p=0.0274)
- 自他覚症状 (p=0.0437)

以下，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	319	100.00%	70	90	21.94%	-	-
性別						P= 0.2183	-
男	175	54.86%	33	46	18.86%		
女	143	44.83%	36	43	25.17%		
妊娠なし	143	100.00%	36	43	25.17%		
妊娠あり	0	0.00%	0	0	-		

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	
	不明・未記載	1	0.31%	1	1	100.00%	-	-
受診区分	入院	20	6.27%	6	8	30.00%	P= 0.4027	-
	外来	299	93.73%	64	82	21.40%		
	不明・未記載	0	0.00%	0	0	-		
本剤投与開始前	20 単位未満	42	13.17%	6	7	14.29%	-	P= 0.0315
1 年間の輸血量	20~40 単位未満	73	22.88%	16	22	21.92%		
	40~60 単位未満	82	25.71%	16	21	19.51%		
	60~80 単位未満	32	10.03%	10	12	31.25%		
	80~100 単位未満	12	3.76%	5	7	41.67%		
	100 単位以上	14	4.39%	5	7	35.71%		
	不明・未記載	64	20.06%	12	14	18.75%	-	-
原疾患	なし	207	64.89%	45	56	21.74%	P= 0.8877	-
再生不良性貧血	あり	111	34.80%	25	34	22.52%		
原疾患	なし	155	48.59%	35	45	22.58%	P= 0.8924	-
骨髄異形成症候群	あり	163	51.10%	35	45	21.47%		
原疾患	なし	317	99.37%	70	90	22.08%	P= 1.0000	-
βサラセミア	あり	1	0.31%	0	0	0.00%		
原疾患	なし	318	99.69%	70	90	22.01%	-	-
鎌状赤血球貧血	あり	0	0.00%	0	0	-		
原疾患	なし	268	84.01%	60	79	22.39%	P= 0.8529	-
その他	あり	50	15.67%	10	11	20.00%		
その他の内訳	赤芽球ろう	16	5.02%	4	4	25.00%	-	-
	骨髄線維症	12	3.76%	3	4	25.00%		
	急性骨髄性白血病	2	0.63%	0	0	0.00%		
	その他	22	6.90%	3	3	13.64%		
原疾患	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	-
年齢	20 歳未満	5	1.57%	1	1	20.00%	-	P= 0.0068
	20~30 歳未満	11	3.45%	2	3	18.18%		

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	
	30～40 歳未満	19	5.96%	4	5	21.05%		
	40～50 歳未満	21	6.58%	1	1	4.76%		
	50～60 歳未満	40	12.54%	7	7	17.50%		
	60～70 歳未満	71	22.26%	10	16	14.08%		
	70 歳以上	151	47.34%	44	55	29.14%		
	不明・未記載	1	0.31%	1	2	100.00%	-	-
年齢（高齢者）	65 歳未満	135	42.32%	21	26	15.56%	P= 0.0274	-
	65 歳以上	183	57.37%	48	62	26.23%		
	不明・未記載	1	0.31%	1	2	100.00%	-	-
年齢（小児 1）	15 歳未満	3	0.94%	0	0	0.00%	P= 1.0000	-
	15 歳以上	315	98.75%	69	88	21.90%		
	不明・未記載	1	0.31%	1	2	100.00%	-	-
年齢（小児 2）	18 歳未満	3	0.94%	0	0	0.00%		-
	18 歳以上	315	98.75%	69	88	21.90%		
	不明・未記載	1	0.31%	1	2	100.00%	-	-
過敏症の有無	なし	301	94.36%	64	83	21.26%	P= 0.1773	-
	あり	7	2.19%	3	3	42.86%		
	不明・未記載	11	3.45%	3	4	27.27%	-	-
医薬品副作用歴	なし	286	89.66%	62	77	21.68%	P= 0.2904	-
	あり	22	6.90%	7	12	31.82%		
	不明・未記載	11	3.44%	1	1	9.09%	-	-
合併症の有無	なし	62	19.44%	8	11	12.90%	P= 0.0604	-
	あり	253	79.31%	61	78	24.11%		
	不明・未記載	4	1.25%	1	1	25.00%	-	-
合併症	なし	266	83.39%	56	74	21.05%	P= 0.4519	-
腎障害	あり	49	15.36%	13	15	26.53%		
合併症	なし	260	81.50%	55	72	21.15%	P= 0.4770	-
肝障害	あり	55	17.24%	14	17	25.45%		

	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
合併症	なし	261	81.82%	54	68	20.69%	P= 0.2787	-
心臓病	あり	54	16.93%	15	21	27.78%		
合併症	なし	246	77.12%	49	64	19.92%	P= 0.1373	-
糖尿病	あり	69	21.63%	20	25	28.99%		
合併症	なし	228	71.47%	53	71	23.25%	P= 0.4462	-
消化管障害	あり	87	27.27%	16	18	18.39%		
合併症	なし	300	94.04%	65	83	21.67%	P= 0.7484	-
皮膚障害	あり	15	4.70%	4	6	26.67%		
合併症	なし	140	43.89%	24	31	17.14%	P= 0.0755	-
その他	あり	175	54.86%	45	58	25.71%		
デスフェラル使用	なし	188	58.93%	42	52	22.34%	P= 0.8914	-
	あり	130	40.75%	28	38	21.54%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	-
自他覚症状	なし	260	81.50%	51	66	19.62%	P= 0.0437	-
	あり	52	16.30%	17	21	32.69%		
	不明・未記載	7	2.19%	2	3	28.57%	-	-
併用薬有無	なし	36	11.29%	4	5	11.11%	P= 0.1327	-
	あり	283	88.71%	66	85	23.32%		
	不明・未記載	0	0.00%	0	0	-	-	-
本剤初回投与量	～5 mg/kg 以下	10	3.13%	1	1	10.00%	-	P= 0.9650
	5 mg/kg 超～10 mg/kg 以下	83	26.02%	19	25	22.89%		
	10 mg/kg 超～15 mg/kg 以下	48	15.05%	11	12	22.92%		
	15 mg/kg 超～20 mg/kg 以下	99	31.03%	21	29	21.21%		
	20 mg/kg 超～25 mg/kg 以下	41	12.85%	8	12	19.51%		
	25 mg/kg 超～30 mg/kg 以下	3	0.94%	1	1	33.33%		
	30 mg/kg 超～	0	0.00%	0	0	-		
	不明・未記載	35	10.97%	9	10	25.71%	-	-

3.3.1.5.1 本剤投与開始前1年間の輸血量

本剤投与開始前1年間の輸血量別の副作用・感染症発現状況を「Table 3-6」に示す。

本剤投与開始前1年間の輸血量単位の副作用発現頻度は、20単位未満～60単位未満で14.29%～21.92%、60～100単位以上で31.25%～41.67%であり、本剤投与開始前1年間の輸血量が多いほど、概ね副作用発現頻度が高かった。本剤投与開始前1年間の輸血量別に発現している副作用に大きな偏りはなかった。

他の要因で調整解析を実施した結果，“年齢”，“年齢（高齢者）”，“本剤初回投与量”で有意差が認められなかった。このことより，“本剤投与開始前1年間の輸血量”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。

一概に評価できないが、輸血量が多い患者は少ない患者に比べて、原疾患が進行し状態が悪いことが想像され、そのため本剤投与前の輸血量が多い患者では副作用発現頻度が高かったことが考えられる。

Table 3-6 本剤投与開始前1年間の輸血量の副作用・感染症発現状況

	20単位未満	20～40単位未満	40～60単位未満	60～80単位未満	80～100単位未満	100単位以上	不明・未記載	合計
調査症例数	42	73	82	32	12	14	64	319
副作用等の発現症例数	6	16	16	10	5	5	12	70
副作用等の発現件数	7	22	21	12	7	7	14	90
副作用等の発現症例率	14.29	21.92	19.51	31.25	41.67	35.71	18.75	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
血液およびリンパ系障害	-	-	1 (1.22)	-	-	-	-	1 (0.31)
貧血	-	-	1 (1.22)	-	-	-	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	2 (4.76)	-	1 (1.22)	1 (3.13)	-	-	-	4 (1.25)
食欲減退	1 (2.38)	-	1 (1.22)	1 (3.13)	-	-	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	1 (2.38)	-	-	-	-	-	-	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
咳嗽	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
胃腸障害	1 (2.38)	2 (2.74)	1 (1.22)	1 (3.13)	2 (16.67)	2 (14.29)	4 (6.25)	13 (4.08)
下痢	-	1 (1.37)	-	-	1 (8.33)	1 (7.14)	1 (1.56)	4 (1.25)
腹痛	-	-	-	1 (3.13)	1 (8.33)	-	1 (1.56)	3 (0.94)
胃腸障害	-	-	1 (1.22)	-	-	-	1 (1.56)	2 (0.63)

	20 単位未 満	20~40 単 位未満	40~60 単 位未満	60~80 単 位未満	80~100 単位未満	100 単位 以上	不明・未 記載	合 計
調査症例数	42	73	82	32	12	14	64	319
副作用等の発現症例数	6	16	16	10	5	5	12	70
副作用等の発現件数	7	22	21	12	7	7	14	90
副作用等の発現症例率	14.29	21.92	19.51	31.25	41.67	35.71	18.75	21.94

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)							
胃腸出血	-	1 (1.37)	-	-	-	1 (7.14)	-	2 (0.63)
上腹部痛	-	-	-	-	1 (8.33)	-	-	1 (0.31)
大腸炎	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
胃潰瘍	-	-	-	-	-	1 (7.14)	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
胃炎	-	-	-	-	-	-	1 (1.56)	1 (0.31)
歯肉出血	-	-	-	-	-	-	1 (1.56)	1 (0.31)
悪心	-	-	-	-	1 (8.33)	-	-	1 (0.31)
膵炎	1 (2.38)	-	-	-	-	-	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
肝機能異常	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	-	1 (1.37)	2 (2.44)	-	-	1 (7.14)	1 (1.54)	5 (1.56)
発疹	-	1 (1.37)	1 (1.22)	-	-	1 (7.14)	1 (1.54)	4 (1.25)
そう痒症	-	-	1 (1.22)	-	-	1 (7.14)	-	2 (0.63)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	1 (1.22)	-	-	-	-	1 (0.31)
筋骨格痛	-	-	1 (1.22)	-	-	-	-	1 (0.31)
腎および尿路障害	1 (2.38)	5 (6.85)	4 (4.88)	6 (18.75)	1 (8.33)	2 (14.29)	3 (4.69)	22 (6.90)
腎機能障害	1 (2.38)	3 (4.11)	2 (2.44)	3 (9.38)	1 (8.33)	2 (14.29)	-	12 (3.76)
腎障害	-	1 (1.37)	2 (2.44)	1 (3.13)	-	-	2 (3.13)	6 (1.88)
腎不全	-	1 (1.37)	-	1 (3.13)	-	-	-	2 (0.63)
慢性腎臓病	-	-	-	1 (3.13)	-	-	1 (1.56)	2 (0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	-	-	1 (1.56)	1 (0.31)
発熱	-	-	-	-	-	-	1 (1.56)	1 (0.31)

	20 単位未 満	20~40 単 位未満	40~60 単 位未満	60~80 単 位未満	80~100 単位未満	100 単位 以上	不明・未 記載	合 計
調査症例数	42	73	82	32	12	14	64	319
副作用等の発現症例数	6	16	16	10	5	5	12	70
副作用等の発現件数	7	22	21	12	7	7	14	90
副作用等の発現症例率	14.29	21.92	19.51	31.25	41.67	35.71	18.75	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
臨床検査	2 (4.76)	9 (12.33)	8 (9.76)	3 (9.38)	2 (16.67)	-	4 (6.25)	28 (8.78)
血中クレアチニン増加	2 (4.76)	5 (6.85)	8 (9.76)	1 (3.13)	2 (16.67)	-	2 (3.13)	20 (6.27)
血中尿素増加	-	1 (1.37)	2 (2.44)	1 (3.13)	-	-	-	4 (1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (1.22)	-	-	-	-	1 (0.31)
血中クレアチニン異常	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
血中カリウム減少	1 (2.38)	-	-	-	-	-	-	1 (0.31)
血中尿素異常	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
血中尿酸増加	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (3.13)	-	-	-	1 (0.31)
血小板数減少	-	-	-	-	-	-	1 (1.56)	1 (0.31)
白血球数減少	-	-	-	1 (3.13)	-	-	-	1 (0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	-	-	1 (1.56)	1 (0.31)
肝酵素上昇	-	1 (1.37)	-	-	-	-	-	1 (0.31)

3.3.1.5.2 年齢

年齢別の副作用・感染症の発現状況を「Table 3-7」に示す。

年齢別の副作用発現頻度は 20 歳未満～60 歳未満が 4.76%～21.05%，60 歳以上～70 歳以上が 14.08%～29.14%であった。発現頻度の大きな違いは認められないものの、高齢になるにつれ、副作用発現頻度が上昇する傾向を示した。他の要因で調整解析を実施した結果，“合併症”，“合併症：腎障害”，“合併症：心臓病”，“合併症：糖尿病”，“合併症：その他”，“自他覚症状”，“本剤初回投与量”で有意差が認められなかった。このことより，“年齢”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た。

各年齢群で発現した副作用は、本剤投与により発現することが予想される腎機能障害、消化管障害等であった。70歳以上で血中クレアチニン増加は10.60%であり、70歳未満での発現率(0%~9.09%)と比べて、若干発現率が高かった。

60歳を超えると、腎障害関連の副作用発現頻度が増加する傾向にあった。一概に評価できないが、加齢による生理機能の低下が原因と考えられる。高齢になると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 3-7 年齢別の副作用・感染症発現状況

	20歳未満	20~30歳未満	30~40歳未満	40~50歳未満	50~60歳未満	60~70歳未満	70歳以上	不明・未記載	合計
調査症例数	5	11	19	21	40	71	151	1	319
副作用等の発現症例数	1	2	4	1	7	10	44	1	70
副作用等の発現件数	1	3	5	1	7	16	55	2	90
副作用等の発現症例率	20.00	18.18	21.05	4.76	17.50	14.08	29.14	100.00	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)								
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
貧血	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	-	-	1 (5.26)	-	-	-	3 (1.99)	-	4 (1.25)
食欲減退	-	-	1 (5.26)	-	-	-	2 (1.32)	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	-	1 (1.41)	-	-	1 (0.31)
咳嗽	-	-	-	-	-	1 (1.41)	-	-	1 (0.31)
胃腸障害	-	-	1 (5.26)	-	3 (7.50)	3 (4.23)	5 (3.31)	1 (100.00)	13 (4.08)
下痢	-	-	1 (5.26)	-	-	1 (1.41)	2 (1.32)	-	4 (1.25)
腹痛	-	-	-	-	1 (2.50)	-	1 (0.66)	1 (100.00)	3 (0.94)
胃腸障害	-	-	-	-	1 (2.50)	1 (1.41)	-	-	2 (0.63)
胃腸出血	-	-	-	-	-	-	2 (1.32)	-	2 (0.63)
上腹部痛	-	-	-	-	-	1 (1.41)	-	-	1 (0.31)
大腸炎	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)

	20歳未満	20～30歳未満	30～40歳未満	40～50歳未満	50～60歳未満	60～70歳未満	70歳以上	不明・未記載	合計
調査症例数	5	11	19	21	40	71	151	1	319
副作用等の発現症例数	1	2	4	1	7	10	44	1	70
副作用等の発現件数	1	3	5	1	7	16	55	2	90
副作用等の発現症例率	20.00	18.18	21.05	4.76	17.50	14.08	29.14	100.00	21.94
胃潰瘍	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
胃炎	-	-	-	-	1 (2.50)	-	-	-	1 (0.31)
歯肉出血	-	-	1 (5.26)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
悪心	-	-	-	-	-	-	-	1 (100.00)	1 (0.31)
膵炎	-	-	-	-	-	1 (1.41)	-	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
肝機能異常	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.00)	-	-	-	-	2 (2.82)	2 (1.32)	-	5 (1.57)
発疹	1 (20.00)	-	-	-	-	2 (2.82)	1 (0.66)	-	4 (1.25)
そう痒症	-	-	-	-	-	-	2 (1.32)	-	2 (0.63)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
筋骨格痛	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
腎および尿路障害	-	1 (9.09)	-	-	4 (10.00)	3 (4.23)	14 (9.27)	-	22 (6.90)
腎機能障害	-	1 (9.09)	-	-	3 (7.50)	2 (2.82)	6 (3.97)	-	12 (3.76)
腎障害	-	-	-	-	1 (2.50)	1 (1.41)	4 (2.65)	-	6 (1.88)
腎不全	-	-	-	-	-	-	2 (1.32)	-	2 (0.63)
慢性腎臓病	-	-	-	-	-	-	2 (1.32)	-	2 (0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	-	1 (1.41)	-	-	1 (0.31)
発熱	-	-	-	-	-	1 (1.41)	-	-	1 (0.31)
臨床検査	-	1 (9.09)	2 (10.53)	1 (4.76)	-	3 (4.23)	21 (13.91)	-	28 (8.78)
血中クレアチニン増加	-	1 (9.09)	-	1 (4.76)	-	2 (2.82)	16 (10.60)	-	20 (6.27)
血中尿素増加	-	-	-	-	-	2 (2.82)	2 (1.32)	-	4 (1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)

	20歳未満	20～30歳未満	30～40歳未満	40～50歳未満	50～60歳未満	60～70歳未満	70歳以上	不明・未記載	合計
調査症例数	5	11	19	21	40	71	151	1	319
副作用等の発現症例数	1	2	4	1	7	10	44	1	70
副作用等の発現件数	1	3	5	1	7	16	55	2	90
副作用等の発現症例率	20.00	18.18	21.05	4.76	17.50	14.08	29.14	100.00	21.94
血中クレアチニン異常	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
血中カリウム減少	-	1 (9.09)	-	-	-	-	-	-	1 (0.31)
血中尿素異常	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
血中尿酸増加	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (5.26)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
血小板数減少	-	-	-	-	-	1 (1.41)	-	-	1 (0.31)
白血球数減少	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	1 (5.26)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
肝酵素上昇	-	-	-	-	-	-	1 (0.66)	-	1 (0.31)

3.3.1.5.3 年齢（高齢者）

非高齢者及び高齢者別の副作用・発現状況一覧表を「Table 3-8」に示す。

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15.56及び26.23%であり、高齢者での副作用発現頻度が高かった。他の要因で調整解析を実施した結果、“本剤初回投与量”で有意差が認められなかった。このことより“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た。

両群で発現した副作用は、本剤投与により発現することが予想される腎機能障害、消化管障害等であったが、非高齢者群で血中クレアチニン増加が2.22%であったのに対し、高齢者群で9.29%と発現率が高かった。

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、副作用発現頻度が高齢者で若干頻度高く報告された可能性も考えられる。高齢者は副作用発現のリスクが高いため、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 3-8 非高齢者及び高齢者の副作用・感染症の発現状況一覧表

	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	135	183	1	319
副作用等の発現症例数	21	48	1	70
副作用等の発現件数	26	62	2	90
副作用等の発現症例率	15.56	26.23	100.00	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
貧血	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	1 (0.74)	3 (1.64)	-	4 (1.25)
食欲減退	1 (0.74)	2 (1.09)	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.74)	-	-	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.74)	-	-	1 (0.31)
胃腸障害	5 (3.70)	7 (3.83)	1 (100.00)	13 (4.08)
下痢	1 (0.74)	3 (1.64)	-	4 (1.25)
腹痛	1 (0.74)	1 (0.55)	1 (100.00)	3 (0.94)
胃腸障害	1 (0.74)	1 (0.55)	-	2 (0.63)
胃腸出血	-	2 (1.09)	-	2 (0.63)
上腹部痛	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
大腸炎	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
胃潰瘍	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
胃炎	1 (0.74)	-	-	1 (0.31)
歯肉出血	1 (0.74)	-	-	1 (0.31)
悪心	-	-	1 (100.00)	1 (0.31)
痔炎	1 (0.74)	-	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
肝機能異常	-	1 (0.55)	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.48)	3 (1.64)	-	5 (1.57)

	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	135	183	1	319
副作用等の発現症例数	21	48	1	70
副作用等の発現件数	26	62	2	90
副作用等の発現症例率	15.56	26.23	100.00	21.94

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
発疹	2	(1.48)	2	(1.09)	-	4	(1.25)
そう痒症	-		2	(1.09)	-	2	(0.63)
筋骨格系および結合組織障害	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)
筋骨格痛	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)
腎および尿路障害	7	(5.19)	15	(8.20)	-	22	(6.90)
腎機能障害	5	(3.70)	7	(3.83)	-	12	(3.76)
腎障害	2	(1.48)	4	(2.19)	-	6	(1.88)
腎不全	-		2	(1.09)	-	2	(0.63)
慢性腎臓病	-		2	(1.09)	-	2	(0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.74)	-		-	1	(0.31)
発熱	1	(0.74)	-		-	1	(0.31)
臨床検査	6	(4.44)	22	(12.02)	-	28	(8.78)
血中クレアチニン増加	3	(2.22)	17	(9.29)	-	20	(6.27)
血中尿素増加	1	(0.74)	3	(1.64)	-	4	(1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)
血中クレアチニン異常	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)
血中カリウム減少	1	(0.74)	-		-	1	(0.31)
血中尿素異常	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)
血中尿酸増加	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.74)	-		-	1	(0.31)
血小板数減少	1	(0.74)	-		-	1	(0.31)
白血球数減少	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.74)	-		-	1	(0.31)
肝酵素上昇	-		1	(0.55)	-	1	(0.31)

3.3.1.5.4 自覚症状

自覚症状有無別の副作用・発現状況一覧表を「Table 3-9」に示す。

自覚症状「無」群及び「有」群の副作用発現頻度は、それぞれ 19.62 及び 32.69% であり、自覚症状「有」群の副作用発現頻度が高かった。他の要因で調整解析を実施した結果、“本剤初回投与量”で調整した解析では有意差が認められなかったことから、“自覚症状”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た。

両群共に発現している副作用は、腎機能障害、消化管障害、皮膚障害、臨床検査値異常であった。

Table 3-9 自覚症状の有無別の副作用・感染症の発現状況

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	260	52	7	319
副作用等の発現症例数	51	17	2	70
副作用等の発現件数	66	21	3	90
副作用等の発現症例率	19.62	32.69	28.57	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
血液およびリンパ系障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
貧血	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	3 (1.15)	-	1 (14.29)	4 (1.25)
食欲減退	3 (1.15)	-	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	-	-	1 (14.29)	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
胃腸障害	10 (3.85)	3 (5.77)	-	13 (4.08)
下痢	3 (1.15)	1 (1.92)	-	4 (1.25)
腹痛	2 (0.77)	1 (1.92)	-	3 (0.94)
胃腸障害	2 (0.77)	-	-	2 (0.63)
胃腸出血	1 (0.38)	1 (1.92)	-	2 (0.63)
上腹部痛	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
大腸炎	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	260	52	7	319
副作用等の発現症例数	51	17	2	70
副作用等の発現件数	66	21	3	90
副作用等の発現症例率	19.62	32.69	28.57	21.94

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
胃潰瘍	-	1 (1.92)	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
胃炎	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
歯肉出血	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
悪心	-	1 (1.92)	-	1 (0.31)
膵炎	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
肝機能異常	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.54)	-	-	5 (1.57)
発疹	3 (1.15)	-	-	4 (1.25)
そう痒症	1 (0.38)	-	-	2 (0.63)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (1.92)	-	1 (0.31)
筋骨格痛	-	1 (1.92)	-	1 (0.31)
腎および尿路障害	12 (4.62)	10 (19.23)	-	22 (6.90)
腎機能障害	7 (2.69)	5 (9.62)	-	12 (3.76)
腎障害	4 (1.54)	2 (3.85)	-	6 (1.88)
腎不全	1 (0.38)	1 (1.92)	-	2 (0.63)
慢性腎臓病	-	2 (3.85)	-	2 (0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
発熱	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
臨床検査	25 (9.62)	3 (5.77)	-	28 (8.78)
血中クレアチニン増加	19 (7.31)	1 (1.92)	-	20 (6.27)
血中尿素増加	2 (0.77)	2 (3.85)	-	4 (1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (1.92)	-	1 (0.31)

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	260	52	7	319
副作用等の発現症例数	51	17	2	70
副作用等の発現件数	66	21	3	90
副作用等の発現症例率	19.62	32.69	28.57	21.94

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
血中クレアチニン異常	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
血中カリウム減少	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
血中尿素異常	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
血中尿酸増加	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
血小板数減少	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
白血球数減少	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
肝酵素上昇	-	-	1	(1.92)	-	1	(0.31)

3.3.1.5.5 合併症：糖尿病

合併症：糖尿病の有無別の副作用・感染症の発現状況を「Table 3-10」に示す。

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 19.92 及び 28.99%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。

合併症：糖尿病「有」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、皮膚障害及び臨床検査値異常であった。合併症：糖尿病「無」群では、腎および尿路障害は 6.10%であったが、合併症：糖尿病「有」群では 10.14%であり発現率が高かったが、その他は概ね発現傾向は同様であった。

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。

Table 3-10 合併症：糖尿病有無別の副作用・感染症の発現状況

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	246	69	4	319
副作用等の発現症例数	49	20	1	70
副作用等の発現件数	64	25	1	90
副作用等の発現症例率	19.92	28.99	25.00	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
血液およびリンパ系障害	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
貧血	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	2 (0.81)	2 (2.90)	-	4 (1.25)
食欲減退	1 (0.41)	2 (2.90)	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
胃腸障害	10 (4.07)	3 (4.35)	-	13 (4.08)
下痢	3 (1.22)	1 (1.45)	-	4 (1.25)
腹痛	2 (0.81)	1 (1.45)	-	3 (0.94)
胃腸障害	2 (0.81)	-	-	2 (0.63)
胃腸出血	1 (0.41)	1 (1.45)	-	2 (0.63)
上腹部痛	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
大腸炎	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
胃潰瘍	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	-	1 (1.45)	-	1 (0.31)
胃炎	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
歯肉出血	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
悪心	-	1 (1.45)	-	1 (0.31)
膣炎	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
肝機能異常	1 (0.41)	-	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.22)	2 (2.90)	-	5 (1.57)

	なし	あり	不明・未記載	合計				
調査症例数	246	69	4	319				
副作用等の発現症例数	49	20	1	70				
副作用等の発現件数	64	25	1	90				
副作用等の発現症例率	19.92	28.99	25.00	21.94				
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
発疹	2	(0.81)	2	(2.90)	-	4	(1.25)	
そう痒症	1	(0.41)	1	(1.45)	-	2	(0.63)	
筋骨格系および結合組織障害	-		1	(1.45)	-	1	(0.31)	
筋骨格痛	-		1	(1.45)	-	1	(0.31)	
腎および尿路障害	15	(6.10)	7	(10.14)	-	22	(6.90)	
腎機能障害	8	(3.25)	4	(5.80)	-	12	(3.76)	
腎障害	4	(1.63)	2	(2.90)	-	6	(1.88)	
腎不全	1	(0.41)	1	(1.45)	-	2	(0.63)	
慢性腎臓病	2	(0.81)	-		-	2	(0.63)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
発熱	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
臨床検査	21	(8.54)	6	(8.70)	1	(25.00)	28	(8.78)
血中クレアチニン増加	15	(6.10)	4	(5.80)	1	(25.00)	20	(6.27)
血中尿素増加	4	(1.63)	-		-	4	(1.25)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
血中クレアチニン異常	-		1	(1.45)	-	1	(0.31)	
血中カリウム減少	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
血中尿素異常	-		1	(1.45)	-	1	(0.31)	
血中尿酸増加	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-		1	(1.45)	-	1	(0.31)	
血小板数減少	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
白血球数減少	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	
肝酵素上昇	1	(0.41)	-		-	1	(0.31)	

3.3.2 重篤な副作用

319例中、9例（2.82%）に13件の重篤な副作用が認められた。報告された重篤な副作用は、胃腸出血及び腎不全が各2件、腹痛、大腸炎、出血性胃潰瘍、膵炎、腎機能障害、血中クレアチニン異常、血中尿素異常、血小板数減少、及び白血球数減少が各1件であった。

3.3.2.1 重篤な副作用の転帰

重篤な副作用の転帰を「Table 3-11」に示す。

重篤な副作用の転帰は、回復が7件であり、約半数が回復の転帰であったが、未回復及び死亡がそれぞれ5件及び1件であった。なお、転帰が死亡で報告された1例1件は、腎不全のための死亡であった。

Table 3-11 重篤な副作用の転帰

	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	319	319	319	319	319	319	319
重篤な副作用等の発現症例数	5	0	3	0	1	0	9
重篤な副作用等の発現件数	7	0	5	0	1	0	13
重篤な副作用等の発現症例率	1.57	0.00	0.94	0.00	0.31	0.00	2.82
重篤な副作用等の種類	重篤な副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-	-	-
貧血	-	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	-	-	-
低ナトリウム血症	-	-	-	-	-	-	-
食欲減退	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	-	-	-
咳嗽	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	5 (1.57)	-	-	-	-	-	5 (1.57)
胃腸出血	2 (0.63)	-	-	-	-	-	2 (0.63)
腹痛	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)

	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	319	319	319	319	319	319	319
重篤な副作用等の発現症例数	5	0	3	0	1	0	9
重篤な副作用等の発現件数	7	0	5	0	1	0	13
重篤な副作用等の発現症例率	1.57	0.00	0.94	0.00	0.31	0.00	2.82
重篤な副作用等の種類	重篤な副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
大腸炎	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
膵炎	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
上腹部痛	-	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	-	-	-
胃潰瘍	-	-	-	-	-	-	-
胃炎	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	-	-	-	-	-	-	-
歯肉出血	-	-	-	-	-	-	-
悪心	-	-	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	-	-	-	-	-	-	-
肝機能異常	-	-	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	-	-	-	-	-	-	-
発疹	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	2 (0.63)	-	1 (0.31)	-	3 (0.94)
腎不全	-	-	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-	2 (0.63)
腎機能障害	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
腎障害	-	-	-	-	-	-	-
慢性腎臓病	-	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	-	-	-
発熱	-	-	-	-	-	-	-

	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	319	319	319	319	319	319	319
重篤な副作用等の発現症例数	5	0	3	0	1	0	9
重篤な副作用等の発現件数	7	0	5	0	1	0	13
重篤な副作用等の発現症例率	1.57	0.00	0.94	0.00	0.31	0.00	2.82
重篤な副作用等の種類	重篤な副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
臨床検査	1 (0.31)	-	2 (0.63)	-	-	-	3 (0.94)
血中クレアチニン異常	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
血中尿素異常	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
血小板数減少	-	-	1 (0.31)	-	-	-	1 (0.31)
白血球数減少	1 (0.31)	-	-	-	-	-	1 (0.31)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	-	-	-	-	-	-	-
血中カリウム減少	-	-	-	-	-	-	-
血中尿素増加	-	-	-	-	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	-	-	-
肝酵素上昇	-	-	-	-	-	-	-

3.3.2.2 患者背景要因別の安全性解析（重篤な副作用）

当該調査の要因別の重篤な副作用発現頻度を「Table 3-12」に示す。

性別，受診区分，本剤投与開始前 1 年間の輸血量，原疾患（再生不良性貧血，骨髓異形成症候群，β サラセミア，鎌状赤血球貧血，その他），年齢，高齢者，年齢（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 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。

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% で有意差のある項目はなかった。

Table 3-12 要因別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		319	100.00%	9	13	2.82%	-	-
性別	男	175	54.86%	5	7	2.86%	P= 1.0000	-
	女	143	44.83%	4	6	2.80%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%		
受診区分	入院	20	6.27%	1	1	5.00%	P= 0.4459	-
	外来	299	93.73%	8	12	2.68%		
	不明・未記載	0	0.00%	0	0	-		
本剤投与開始前	20 単位未満	42	13.17%	1	1	2.38%	P = 0.9579	-
1 年間の輸血量	20~40 単位未満	73	22.88%	4	7	5.48%		
	40~60 単位未満	82	25.71%	0	0	0.00%		
	60~80 単位未満	32	10.03%	2	3	6.25%		
	80~100 単位未満	12	3.76%	0	0	0.00%		
	100 単位以上	14	4.39%	1	1	7.14%		
	不明・未記載	64	30.06%	1	1	1.56%		
原疾患	なし	207	64.89%	7	11	3.38%	P= 0.5034	-
再生不良性貧血	あり	111	34.80%	2	2	1.80%		
原疾患	なし	155	48.59%	4	4	2.58%	P= 1.0000	-
骨髄異形成症候群	あり	163	51.10%	5	9	3.07%		
原疾患	なし	317	99.37%	9	13	2.84%	P= 1.0000	-
βサラセミア	あり	1	0.31%	0	0	0.00%		
原疾患	なし	318	99.69%	9	13	2.83%		-
鎌状赤血球貧血	あり	0	0.00%	0	0	-		
原疾患	なし	268	84.01%	7	11	2.61%	P= 0.6367	-
その他	あり	50	15.67%	2	2	4.00%		
その他の内訳	赤芽球ろう	16	5.02%	0	0	0.00%		-
	骨髄線維症	12	3.76%	1	1	8.33%		-

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	
急性骨髄性白血病	2	0.63%	0	0	0.00%			
その他	22	6.90%	1	1	4.55%			
原疾患	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	-
年齢	20歳未満	5	1.57%	0	0	0.00%	-	P = 0.1551
	20～30歳未満	11	3.45%	0	0	0.00%		
	30～40歳未満	19	5.96%	0	0	0.00%		
	40～50歳未満	21	6.58%	0	0	0.00%		
	50～60歳未満	40	12.54%	1	1	2.50%		
	60～70歳未満	71	22.26%	2	2	2.82%		
	70歳以上	151	47.34%	6	10	3.97%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	
年齢（高齢者）	65歳未満	135	42.32%	3	3	2.22%	P= 0.7380	-
	65歳以上	183	57.37%	6	10	3.28%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	-
年齢（小児1）	15歳未満	3	0.94%	0	0	0.00%	P= 1.0000	-
	15歳以上	315	98.75%	9	13	2.86%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	-
年齢（小児2）	18歳未満	3	0.94%	0	0	0.00%	-	-
	18歳以上	315	98.75%	9	13	2.86%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	-
過敏症の有無	なし	301	94.36%	8	12	2.66%	P= 1.0000	-
	あり	7	2.19%	0	0	0.00%		
	不明・未記載	11	3.45%	1	1	9.09%	-	-
医薬品副作用歴	なし	286	89.66%	8	12	2.80%	P= 0.4914	-
	あり	22	6.90%	1	1	4.55%		
	不明・未記載	11	3.45%	0	0	0.00%	-	-
合併症の有無	なし	62	19.44%	2	2	3.23%	P= 0.6921	-
	あり	253	79.31%	7	11	2.77%		

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	
	不明・未記載	4	1.25%	0	0	0.00%	-	-
合併症	なし	266	83.39%	8	10	3.01%	P= 1.0000	-
腎障害	あり	49	15.36%	1	3	2.04%		
合併症	なし	260	81.50%	8	12	3.08%	P= 1.0000	-
肝障害	あり	55	17.24%	1	1	1.82%		
合併症	なし	261	81.82%	7	11	2.68%	P= 0.6549	-
心臓病	あり	54	16.93%	2	2	3.70%		
合併症	なし	246	77.12%	6	7	2.44%	P= 0.4166	-
糖尿病	あり	69	21.63%	3	6	4.35%		
合併症	なし	228	71.47%	7	11	3.07%	P= 1.0000	-
消化管障害	あり	87	27.27%	2	2	2.30%		
合併症	なし	300	94.04%	9	13	3.00%	P= 1.0000	-
皮膚障害	あり	15	4.70%	0	0	0.00%		
合併症	なし	140	43.89%	4	4	2.86%	P= 1.0000	-
その他	あり	175	54.86%	5	9	2.86%		
デスフェラルール使用	なし	188	58.93%	4	5	2.13%	P= 0.4947	-
	あり	130	40.75%	5	8	3.85%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0	0.00%	-	-
自他覚症状	なし	260	81.50%	7	11	2.69%	P= 0.6485	-
	あり	52	16.30%	2	2	3.85%		
	不明・未記載	7	2.19%	0	0	0.00%	-	-
併用薬有無	なし	36	11.29%	2	3	5.56%	P= 0.2694	-
	あり	283	88.71%	7	10	2.47%		
	不明・未記載	0	0.00%	0	0	-	-	-
本剤初回投与量	～5mg/kg 以下	10	3.13%	0	0	0.00%	-	P = 0.4242
	5 mg/kg 超～10 mg/kg 以下	83	26.02%	2	4	2.41%		
	10 mg/kg 超～15 mg/kg 以下	48	15.05%	1	1	2.08%		

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
15 mg/kg 超～20 mg/kg 以下	99	31.03%	3	4	3.03%		
20 mg/kg 超～25 mg/kg 以下	41	12.85%	2	2	4.88%		
25 mg/kg 超～30 mg/kg 以下	3	0.94%	0	0	0.00%		
30 mg/kg 超～	0	0.00%	0	0	-		
不明・未記載	35	10.97%	1	2	2.86%	-	-

3.3.3 重点調査項目

報告された重点調査項目を「Table 3-13」に示す。

本剤の長期投与により、腎機能障害、肝機能障害、消化管障害及び血球数減少症が各分冊で多く報告された。その他の重点調査項目については、0～2件の範囲であり、本剤投与開始1年以降の報告頻度は低かった。

以下、各重点調査項目の副作用及び重篤な副作用について詳述した。

Table 3-13 重点調査項目（有害事象）

集計対象の調査票	01 調査票 (1～2年)			02 調査票 (2～3年)			03 調査票 (3～4年)			04 調査票 (4～5年)		
	無	有	不明									
重点調査項目												
腎機能障害	244	75	0	147	42	0	100	29	0	71	22	0
肝機能障害	292	27	0	166	23	0	113	16	0	81	12	0
消化管障害	300	19	0	177	12	0	118	11	0	88	5	0
眼障害	317	2	0	187	2	0	127	2	0	92	1	0
聴覚障害	317	2	0	187	2	0	127	2	0	92	1	0
血球数減少	289	30	0	175	14	0	117	12	0	86	7	0
白血球破碎性血管炎	319	0	0	189	0	0	129	0	0	93	0	0
過敏性反応	317	2	0	187	2	0	127	2	0	93	0	0
無顆粒球症	318	1	0	189	0	0	129	0	0	93	0	0
上記以外	224	95	0	134	55	0	93	36	0	62	31	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 3-14」及び「Table 3-15」に示す。

319 例中、腎機能障害関連の副作用が 49 件、重篤な副作用が 5 件発現した。主な腎機能障害関連の副作用は、腎機能障害、血中クレアチニン増加であった。49 件の副作用のうち、33 件（67.35%）は回復又は軽快した。

腎機能障害関連の副作用発現頻度が高値であったことから、本剤の長期投与の際にも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。

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 3-14 腎機能障害関連の副作用

	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							
低ナトリウム血症	1	-	-	-	-	-	1
腎および尿路障害							
腎機能障害	4	4	4	-	-	-	12
腎障害	2	3	1	-	-	-	6
腎不全	-	-	1	-	1	-	2
慢性腎臓病	-	1	1	-	-	-	2
臨床検査							
血中クレアチニン増加	7	9	4	-	-	-	20
血中尿素増加	1	1	2	-	-	-	4
血中クレアチニン異常	-	-	1	-	-	-	1
血中尿素異常	-	-	1	-	-	-	1
合計	15	18	15	-	1	-	49

Table 3-15 腎機能障害関連の重篤な副作用

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
腎および尿路障害							
腎不全	-	-	1	-	1	-	2
腎機能障害	-	-	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	-	-	1	-	-	-	1
血中尿素増加	-	-	1	-	-	-	1
合計	-	-	4	-	1	-	5

3.3.3.2 肝機能障害

肝機能障害関連の副作用を「Table 3-16」に示す。

319 例中、肝機能関連の副作用が 5 件発現した。肝機能異常，AST 増加， γ -GTP，血中 Al-p 増加，及び肝酵素上昇が各 1 件であった。回復 2 件及び未回復が 3 件であった。なお、重篤な副作用は認められなかった。

当該調査は使用成績調査からの継続調査であるため、本剤に対する忍容性が良好で長期投与が可能な症例が当該調査に組み込まれている。そのため、特定使用成績調査では肝機能障害関連の副作用発現頻度が低かったものと考えられる。しかしながら、本剤は肝代謝型の薬剤であり、本剤の長期投与によっても肝機能障害を惹起させる恐れがある。

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 3-16 肝機能障害関連の副作用

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
肝胆道系障害							
肝機能異常	-	-	1	-	-	-	1
臨床検査							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1	-	-	-	1
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	-	-	-	-	-	1
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	1	-	-	-	1
肝酵素上昇	1	-	-	-	-	-	1
合計	2	-	3	-	-	-	5

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 3-17」及び「Table 3-18」に示す。

319 例中、消化管障害関連の副作用が 17 件、重篤な副作用が 5 件発現した。17 件の副作用すべてが回復又は軽快であった。主な消化管障害関連の副作用は、下痢、腹痛、胃腸障害及び胃腸出血であった。

本剤を長期投与した際にも、消化管障害が散見された。消化管障害関連の副作用は、回復する頻度が高いが、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」、「消化管穿孔」、「胃腸出血」及び「食欲不振」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 3-17 消化管障害関連の副作用

	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							
下痢	3	1	-	-	-	-	4
腹痛	3	-	-	-	-	-	3
胃腸障害	2	-	-	-	-	-	2
胃腸出血	2	-	-	-	-	-	2
上腹部痛	1	-	-	-	-	-	1
大腸炎	1	-	-	-	-	-	1
胃潰瘍	1	-	-	-	-	-	1
出血性胃潰瘍	1	-	-	-	-	-	1
胃炎	1	-	-	-	-	-	1
悪心	1	-	-	-	-	-	1
合計	16	1	-	-	-	-	17

Table 3-18 消化管障害関連の重篤な副作用

	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							
胃腸出血	2	-	-	-	-	-	2
腹痛	1	-	-	-	-	-	1

大腸炎	1	-	-	-	-	-	1
出血性胃潰瘍	1	-	-	-	-	-	1
合計	5	-	-	-	-	-	5

3.3.3.4 眼障害

特定使用成績調査では、眼障害関連の副作用は認められなかった。

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。また、本剤を1年間投与した使用成績調査でも、発現頻度は低いものの眼障害が認められている。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、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ヵ月毎）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。

3.3.3.5 聴覚障害

特定使用成績調査では、聴覚障害関連の副作用は認められなかった。

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。また、本剤を1年間投与した使用成績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、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ヵ月毎）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。

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 3-19」及び「Table 3-20」に示す。

副作用として血小板数減少、貧血及び白血球数減少が各1件であった。重篤な副作用は血小板数減少及び白血球数減少が各1件であった。副作用の転帰は血小板数減少の1件は未回復であったが、その他2件は回復であった。

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、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」を記載している。

Table 3-19 血球数減少関連の副作用

	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							
貧血	1	-	-	-	-	-	1
臨床検査							
血小板数減少	-	-	1	-	-	-	1
白血球数減少	1	-	-	-	-	-	1
合計	2	-	1	-	-	-	3

Table 3-20 血球数減少関連の重篤な副作用

	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							
血小板数減少	-	-	1	-	-	-	1
白血球数減少	1	-	-	-	-	-	1
合計	2	-	1	-	-	-	2

3.3.3.7 白血球破碎性血管炎

特定使用成績調査では、白血球破碎性血管炎は認められなかった。なお、本剤を1年間投与した使用成績調査でも、白血球破碎性血管炎は認められなかった。

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

過敏症反応関連の副作用を「Table 3-21」に示す。

副作用として発疹が4件報告されたが、不明・未記載の1件を除き、3件で回復又は軽快した。また、アナフィラキシー様反応や皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等は認められなかった。なお、過敏性反応関連の重篤な副作用は発現していなかった。

本剤投与により、皮膚症状が惹起されることが知られている。添付文書の重大な副作用の項に「ショック、アナフィラキシー様症状、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 3-21 過敏症反応関連の副作用

	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	合計
皮膚および皮下組織障害							
発疹	2	1	-	-	-	1	4
合計	2	1	-	-	-	1	4

3.3.3.9 無顆粒球症

白血球数及び白血球分画の、投与前後の比較を「Table 3-22」に示す。

特定使用成績調査では、無顆粒球症は認められなかった。

本剤投与前後の白血球数及び好中球の比較では、大幅に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」を記載している。

Table 3-22 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)	2,866.54 ± 2300.523	2395.00	5,425.02 ± 14014.787	2745.00	2,558.47 ± 13,647.435	40.35
好中球 (%)	48.60 ± 17.937	48.90	51.88 ± 21.245	53.50	3.27 ± 21.234	3.40
リンパ球 (%)	40.33 ± 18.384	39.00	33.94 ± 20.695	30.80	-6.39 ± 20.419	-7.00
好酸球 (%)	2.26 ± 3.342	1.00	2.41 ± 3.546	1.00	0.15 ± 3.645	0.00
好塩基球 (%)	0.73 ± 1.715	0.10	0.81 ± 1.519	0.30	0.07 ± 1.809	0.00

単球 (%)	7.59 ± 4.824	6.90	8.67 ± 8.459	7.00	1.08 ± 8.381	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比較を「Table 3-23」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推移した。本剤投与により、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推移した。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、特定使用成績調査（長期投与時）の臨床検査値の推移は、使用成績調査の臨床検査値の推移と類似していた。

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 3-23 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)	208	215.23 ± 63.328	218.00	227.73 ± 82.800	228.00	12.50 ± 80.348	12.50
ヘモグロビン (g/dL)	266	7.20 ± 1.788	6.90	7.89 ± 2.237	7.50	0.68 ± 2.161	0.40
ヘマトクリット (%)	259	21.48 ± 5.409	20.80	23.40 ± 7.000	22.20	1.92 ± 6.759	1.10
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	228	13.38 ± 30.679	4.95	15.21 ± 38.042	4.80	1.83 ± 29.967	-0.20
白血球数 (/μL)	154	2,866.54 ± 2,300.523	2,395.00	5,425.02 ± 14,014.787	2,745.00	2,558.47 ± 13,647.435	40.35
血液生化学検査							
血清クレアチニン (mg/dL)	273	0.92 ± 0.812	0.79	1.23 ± 0.885	1.00	0.31 ± 0.824	0.21
BUN (mg/dL)	244	18.72 ± 8.047	16.80	25.98 ± 15.062	22.05	7.27 ± 12.276	5.00
AST (IU/L)	249	36.85 ± 28.241	30.00	33.80 ± 45.170	22.00	-3.05 ± 48.529	-6.00

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
ALT (IU/L)	250	44.01 ± 30.235	36.00	31.75 ± 41.188	19.50	-12.26 ± 46.864	-14.50
γ-GTP (IU/L)	176	64.08 ± 72.177	42.50	49.58 ± 78.260	29.00	-14.50 ± 99.939	-10.00
Al-p (IU/L)	207	324.55 ± 154.244	283.00	349.57 ± 212.291	288.00	25.03 ± 182.970	7.00
LDH (IU/L)	239	237.44 ± 144.322	203.00	278.96 ± 320.353	203.00	41.52 ± 302.658	-2.00
総ビリルビン (mg/dL)	220	0.78 ± 0.489	0.62	0.93 ± 0.960	0.70	0.15 ± 0.848	0.00
尿検査							
尿蛋白 (mg/dL)	7	53.57 ± 72.369	15.00	57.71 ± 41.656	42.00	4.14 ± 55.125	2.00
尿中クレアチニン (mg/dL)	1	80.80	80.80	92.10	92.10	11.30	11.30

3.3.5 特別な背景を有する患者

3.3.5.1 小児

3.3.5.1.1 15 歳未満

15 歳未満の小児は 3 例収集されたが、副作用は認められなかった。1 例に重篤な有害事象として、急性膵炎、胆石症、移植片対宿主病、AST 増加、ALT 増加、BUN 増加、γ-GTP 増加が認められたが、全て因果関係は否定され、転帰は全て回復であった。

3.3.5.1.2 18 歳未満

18 歳未満の症例は 3 例収集されたが、副作用は認められなかった。1 例に重篤な有害事象として、急性膵炎、胆石症、移植片対宿主病、AST 増加、ALT 増加、BUN 増加、γ-GTP 増加が認められたが、全て因果関係は否定され、転帰は全て回復であった。

3.3.5.2 高齢者

65 歳以上の高齢者の副作用発現頻度は 26.23% であり、重篤な副作用は 3.28% であった。「3.3.1.5.3 年齢（高齢者）」に副作用に関して詳述した。発現していた重篤な副作用は非高齢者群で 3 例 3 件、高齢者群で 6 例 10 件であった。両群共に主な重篤な副作用は消化管障害、腎機能障害、及び臨床検査値異常であり、発現傾向に大きな違いはなかった。

高齢者は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。

3.3.5.3 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

腎障害を合併していない群及び腎障害を合併している群の副作用・感染症の発現状況及び腎障害を合併していない群及び腎障害を合併している群の重篤な副作用・感染症の発現状況をそれぞれ「Table 3-24」及び「Table 3-25」に示す。

腎障害を合併していない群及び腎障害を合併している群の副作用発現頻度は 21.05 及び 26.53% であった。重篤な副作用発現頻度は、それぞれ 3.01 及び 2.04% であり、大きな違いはなかった。SOC 腎および尿路障害の副作用は腎障害を合併していない群で 4.89% であったが、腎障害を合併している群で 18.37% であり、腎障害を合併している群で発現頻度が高かった。

当該特定使用成績調査では、本剤の長期投与により腎機能障害の悪化させるような結果が認められた。臨床試験の結果等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ため、特段の対策は不要と判断した。

Table 3-24 腎障害を合併していない群及び合併している群の副作用・感染症の発現状況

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	266	49	4	319
副作用等の発現症例数	56	13	1	70
副作用等の発現件数	74	15	1	90
副作用等の発現症例率	21.05	26.53	25.00	21.94
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例（件数）率（%）			
血液およびリンパ系障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
貧血	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	4 (1.50)	-	-	4 (1.25)
食欲減退	3 (1.13)	-	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)

	なし	あり	不明・未記載	合 計
調査症例数	266	49	4	319
副作用等の発現症例数	56	13	1	70
副作用等の発現件数	74	15	1	90
副作用等の発現症例率	21.05	26.53	25.00	21.94

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
胃腸障害	13	(4.89)	-	-	13	(4.08)	
下痢	4	(1.50)	-	-	4	(1.25)	
腹痛	3	(1.13)	-	-	3	(0.94)	
胃腸障害	2	(0.75)	-	-	2	(0.63)	
胃腸出血	2	(0.75)	-	-	2	(0.63)	
上腹部痛	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
大腸炎	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
胃潰瘍	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
出血性胃潰瘍	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
胃炎	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
歯肉出血	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
悪心	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
膵炎	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
肝胆道系障害	-		1	(2.04)	-	1	(0.31)
肝機能異常	-		1	(2.04)	-	1	(0.31)
皮膚および皮下組織障害	5	(1.88)	-	-	5	(1.57)	
発疹	4	(1.50)	-	-	4	(1.25)	
そう痒症	2	(0.75)	-	-	2	(0.63)	
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
筋骨格痛	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
腎および尿路障害	13	(4.89)	9	(18.37)	-	22	(6.90)
腎機能障害	9	(3.38)	3	(6.12)	-	12	(3.76)
腎障害	3	(1.13)	3	(6.12)	-	6	(1.88)
腎不全	1	(0.38)	1	(2.04)	-	2	(0.63)

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	266	49	4	319
副作用等の発現症例数	56	13	1	70
副作用等の発現件数	74	15	1	90
副作用等の発現症例率	21.05	26.53	25.00	21.94

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
慢性腎臓病	-	2	(4.08)	-	2	(0.63)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)		
発熱	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)		
臨床検査	23	(8.65)	4	(8.16)	1	(25.00)	28	(8.78)
血中クレアチニン増加	17	(6.39)	2	(4.08)	1	(25.00)	20	(6.27)
血中尿素増加	4	(1.50)	-	-	-	-	4	(1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.38)	-	-	-	-	1	(0.31)
血中クレアチニン異常	-	-	1	(2.04)	-	-	1	(0.31)
血中カリウム減少	1	(0.38)	-	-	-	-	1	(0.31)
血中尿素異常	-	-	1	(2.04)	-	-	1	(0.31)
血中尿酸増加	-	-	1	(2.04)	-	-	1	(0.31)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.38)	-	-	-	-	1	(0.31)
血小板数減少	1	(0.38)	-	-	-	-	1	(0.31)
白血球数減少	1	(0.38)	-	-	-	-	1	(0.31)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.38)	-	-	-	-	1	(0.31)
肝酵素上昇	1	(0.38)	-	-	-	-	1	(0.31)

Table 3-25 腎障害を合併していない群及び合併している群の重篤な副作用・感染症の発現状況

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	266	49	4	319
重篤な副作用等の発現症例数	8	1	0	9
重篤な副作用等の発現件数	10	3	0	13
重篤な副作用等の発現症例率	3.01	2.04	0.00	2.82

重篤な副作用等の種類	重篤な副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）				
胃腸障害	5	(1.88)	-	-	5 (1.57)
胃腸出血	2	(0.75)	-	-	2 (0.63)
腹痛	1	(0.38)	-	-	1 (0.31)
大腸炎	1	(0.38)	-	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	1	(0.38)	-	-	1 (0.31)
膵炎	1	(0.38)	-	-	1 (0.31)
腎および尿路障害	2	(0.75)	1 (2.04)	-	3 (0.94)
腎不全	1	(0.38)	1 (2.04)	-	2 (0.63)
腎機能障害	1	(0.38)	-	-	1 (0.31)
臨床検査	2	(0.75)	1 (2.04)	-	3 (0.94)
血中クレアチニン異常	-	-	1 (2.04)	-	1 (0.31)
血中尿素異常	-	-	1 (2.04)	-	1 (0.31)
血小板数減少	1	(0.38)	-	-	1 (0.31)
白血球数減少	1	(0.38)	-	-	1 (0.31)

3.3.5.5 肝障害を合併する患者

肝障害を合併していない群及び肝障害を合併している群の副作用・感染症の発現状況を「Table 3-26」に示す。

肝障害を合併しない群及び肝障害を合併する群の副作用発現頻度は、それぞれ 21.15 及び 25.45%であった。なお、肝障害を合併する群では、重篤な副作用が 1 例 1 件（腎機能障害）認められた。

肝障害を合併する群で発現した副作用は発現件数が 1~4 件であり、主な副作用は腎機能障害関連であった。当該特定使用成績調査の結果では、本剤の長期投与により、肝障害を合併する患

者で、肝機能障害関連の副作用発現頻度が上昇または肝機能障害を悪化させるような結果ではなかった。

本剤の長期投与では、肝障害を合併しない群及び肝障害を合併する群の副作用発現頻度に違いは認められなかったが、本剤投与により肝機能の低下が惹起される可能性が高いため、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 3-26 肝障害を合併していない群及び合併している群の副作用・感染症の発現状況

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	260	55	4	319
副作用等の発現症例数	55	14	1	70
副作用等の発現件数	72	17	1	90
副作用等の発現症例率	21.15	25.45	25.00	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
血液およびリンパ系障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
貧血	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
代謝および栄養障害	2 (0.77)	2 (3.64)	-	4 (1.25)
食欲減退	1 (0.38)	2 (3.64)	-	3 (0.94)
低ナトリウム血症	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
胃腸障害	11 (4.23)	2 (3.64)	-	13 (4.08)
下痢	3 (1.15)	1 (1.82)	-	4 (1.25)
腹痛	2 (0.77)	1 (1.82)	-	3 (0.94)
胃腸障害	2 (0.77)	-	-	2 (0.63)
胃腸出血	2 (0.77)	-	-	2 (0.63)
上腹部痛	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
大腸炎	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
胃潰瘍	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
出血性胃潰瘍	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
胃炎	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	260	55	4	319
副作用等の発現症例数	55	14	1	70
副作用等の発現件数	72	17	1	90
副作用等の発現症例率	21.15	25.45	25.00	21.94
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
歯肉出血	-	1 (1.82)	-	1 (0.31)
悪心	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
膵炎	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
肝機能異常	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.54)	1 (1.82)	-	5 (1.57)
発疹	3 (1.15)	1 (1.82)	-	4 (1.25)
そう痒症	1 (0.38)	1 (1.82)	-	2 (0.63)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
筋骨格痛	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
腎および尿路障害	16 (6.15)	6 (10.91)	-	22 (6.90)
腎機能障害	8 (3.08)	4 (7.27)	-	12 (3.76)
腎障害	5 (1.92)	1 (1.82)	-	6 (1.88)
腎不全	2 (0.77)	-	-	2 (0.63)
慢性腎臓病	1 (0.38)	1 (1.82)	-	2 (0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
発熱	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
臨床検査	24 (9.23)	3 (5.45)	1 (25.00)	28 (8.78)
血中クレアチニン増加	17 (6.54)	2 (3.64)	1 (25.00)	20 (6.27)
血中尿素増加	4 (1.54)	-	-	4 (1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
血中クレアチニン異常	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)
血中カリウム減少	-	1 (1.82)	-	1 (0.31)
血中尿素異常	1 (0.38)	-	-	1 (0.31)

	なし	あり	不明・未記載	合計
調査症例数	260	55	4	319
副作用等の発現症例数	55	14	1	70
副作用等の発現件数	72	17	1	90
副作用等の発現症例率	21.15	25.45	25.00	21.94

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
血中尿酸増加	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
血小板数減少	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
白血球数減少	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	
血中アルカリホスファターゼ増加	-		1	(1.82)	-	1	(0.31)
肝酵素上昇	1	(0.38)	-	-	1	(0.31)	

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211例であった。

投与前後のフェリチン値を「Table 3-27」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

211例のフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は $-702.71 \pm 4,073.501$ （ -907.00 ）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、68.72%（145/211例）であった。使用成績調査で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。使用成績調査での結果に比べて当該調査でのフェリチン値の平均値が減少したのは、当該調査では使用成績調査より本剤の曝露期間が長いこと、当該調査では使用成績調査で忍容性が良好であった症例が組み込まれていること等が要因として考えられる。

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、 $-544.84 \pm 4,166.381$ （ -695.50 ）ng/mL、 $-2,504.29 \pm 2,155.946$ （ $-2,448.20$ ）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。また、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、66.49%（129/194例）及び94.12%（16/17例）であった。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。

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±SD（中央値）は、それぞれ $-1,945.81 \pm 3221.193$ （ $-1,274.30$ ）ng/mL、 $207.69 \pm 4,716.182$ （ -555.00 ）ng/mL、 $-5,096.70$ （ $-5,096.70$ ）ng/mL、 $-1,826.66 \pm 1,951.906$ （ $-2,448.20$ ）ng/mL、 $423.08 \pm 2,442.366$ （ -170.00 ）ng/mL、 $-2,077.05 \pm 3,316.402$ （ $-2,077.05$ ）ng/mL、及び $-905.08 \pm 2,491.538$ （ $-1,230.35$ ）ng/mLであった。 β サラセミア及び骨髄線維症患者ではフェリチン値の投与前後の平均値が上昇を示したが、中央値は減少していた。その他は血清フェリチンの平均値・中央値共に減少していた。各疾患でのフェリチン値が減少した症例率は β サラセミア100%（1/1例）を除くと、50.00%～78.57%であった。

本剤の鉄除去能について、見かけ上、各疾患で違いがあるように見受けられたが、データに大きなバラつきがあること、各疾患の症例数に違いが認められることから、一概に比較できるものではないと考える。

3.4.1.4 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±SD（中央値）は、 $-454.11 \pm 3,926.877$ （ -702.00 ）ng/mL、 $-1,062.29 \pm 4,291.668$ （ $-1,055.00$ ）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、69.92%（86/123）及び67.82%（59/87例）であった。

大きなばらつきが認められるものの、高齢者で血清フェリチン値の変化量が小さかった要因として、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±SD（中央値）は、 $-2,706.95 \pm 365.928$ ($-2,706.95$) ng/mL 及び $-686.83 \pm 4,097.778$ (-892.85) 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、100.00% (2/2例) 及び 68.75% (143/208例) であった。

本剤の鉄除去能に関して、見かけ上、小児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。

3.4.1.5.1 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、 $-2,706.95 \pm 365.928$ ($-2,706.95$) ng/mL 及び $-686.83 \pm 4,097.778$ (-892.85) 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、100.00% (2/2例) 及び 68.75% (143/208例) であった。

本剤の鉄除去能に関して、見かけ上、18歳未満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。

3.4.1.6 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、 $-531.68 \pm 2,285.284$ (-733.00) ng/mL 及び $-701.27 \pm 4,327.709$ (-907.00) 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、64.52% (20/31例) 及び 69.49% (123/177) 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こと、各群の症例数に違いが認められることより、一概に比較することができるものではないと考えられる。

3.4.1.7 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、 $-1,906.96 \pm 3,659.803$ ($-1,445.80$) ng/mL 及び $-373.78 \pm 4,136.675$ (-682.00) 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、80.49% (33/41例) 及び 65.87% (110/167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、肝障害を合併する患者でより血清フェリチン値を減少させた。しかしながらデー

タに大きなバラつきが認められること、症例数が少ないことから、一概に比較することができるものではないと考える。

Table 3-27 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												
輸血有	3,072.33 ± 2,403.312	2,239.50	2,524.49 ± 3,764.103	1,423.00	-544.84 ± 4,166.381	-695.50	129	66.49	65	33.51	0	0.00
輸血無	3,916.04 ± 2,660.694	3,372.00	1,411.75 ± 1,054.885	1,255.10	-2,504.29 ± 2,155.946	-2,448.20	16	94.12	1	5.88	0	0.00
原疾患別												
再生不良性貧血	3,657.38 ± 3,139.693	2,717.00	1,711.57 ± 1,629.114	1,169.80	-1,945.81 ± 3,221.193	-1,274.30	57	75.00	19	25.00	0	0.00
骨髄異形成症候群	2,757.18 ± 1,829.679	2,123.20	2,964.87 ± 4,734.027	1,688.40	207.69 ± 4,716.182	-555.00	69	65.71	36	34.29	0	0.00
βサラセミア	5,240.00	5,240.00	143.30	143.30	-5,096.70	-5,096.70	1	100.00	0	0.00	0	0.00
赤芽球ろう	3,195.44 ± 1,807.637	3,055.00	1,368.79 ± 648.781	1,238.90	-1,826.66 ± 1,951.906	-2,448.20	7	77.78	2	22.22	0	0.00
骨髄線維症	2,809.78 ± 1,157.020	2,670.50	3,232.85 ± 2,059.557	2,736.15	423.08 ± 2,442.366	-170.00	4	50.00	4	50.00	0	0.00
急性骨髄性白血病	3,519.00 ± 3,029.245	3,519.00	1,441.95 ± 287.156	1,441.95	-2,077.05 ± 3,316.402	-2,077.05	1	50.00	1	50.00	0	0.00
その他の原疾患	3,717.54 ± 2,751.083	2,974.50	2,812.47 ± 3,138.071	1,255.20	-905.08 ± 2,491.538	-1,230.35	11	78.57	3	21.43	0	0.00
高齢者												
非高齢者（65歳未満）	3,535.22 ± 2,974.120	2,515.00	2,472.93 ± 3,333.809	1,395.00	-1,062.29 ± 4,291.668	-1,055.00	59	67.82	28	32.18	0	0.00
高齢者（65歳以上）	2,836.43 ± 1,908.572	2,234.00	2,382.32 ± 3,842.807	1,416.00	-454.11 ± 3,926.877	-702.00	86	69.92	37	30.08	0	0.00
小児 1												
							145	69.05	65	30.95	0	0.00

	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）	3,328.75 ± 387.141	3,328.75	621.80 ± 21.213	621.80	-2,706.95 ± 365.928	-2,706.95	2	100.00	0	0.00	0	0.00
非小児（15歳以上）	3,123.98 ± 2,437.387	2,252.50	2,437.15 ± 3,645.732	1,423.00	-686.83 ± 4,097.778	-892.85	143	68.75	65	31.25	0	0.00
小児 2							145	69.05	65	30.95	0	0.00
小児（18歳未満）	3,328.75 ± 387.141	3,328.75	621.80 ± 21.213	621.80	-2,706.95 ± 365.928	-2,706.95	2	100.00	0	0.00	0	0.00
非小児（18歳以上）	3,123.98 ± 2,437.387	2,252.50	2,437.15 ± 3,645.732	1,423.00	-686.83 ± 4,097.778	-892.85	143	68.75	65	31.25	0	0.00
腎障害の有無							143	68.75	65	31.25	0	0.00
なし	3,104.77 ± 2,509.166	2,203.30	2,403.50 ± 3,826.817	1,383.00	-701.27 ± 4,327.709	-907.00	123	69.49	54	30.51	0	0.00
あり	3,099.86 ± 1,790.616	2,790.00	2,568.18 ± 2,442.439	1,710.00	-531.68 ± 2,285.284	-733.00	20	64.52	11	35.48	0	0.00
肝障害の有無							143	68.75	65	31.25	0	0.00
なし	2,848.03 ± 1,876.890	2,191.30	2,474.25 ± 3,960.078	1,390.00	-373.78 ± 4,136.675	-682.00	110	65.87	57	34.13	0	0.00
あり	4,146.82 ± 3,754.901	3,139.00	2,239.87 ± 1,949.747	1,827.40	-1,906.96 ± 3,659.803	-1,445.80	33	80.49	8	19.51	0	0.00
全症例							145	68.72	66	31.28	0	0.00
	3,140.30 ± 2,429.134	2,329.00	2,437.60 ± 3,633.035	1,416.00	-702.71 ± 4,073.501	-907.00	145	68.72	66	31.28	0	0.00

3.4.2 自他覚症状

主な自他覚症状別の改善度を「Table 3-28」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52例であった。確認された自他覚症状271件のうち、改善、不変、及び悪化を示したものが、それぞれ37.64%（102/271件）、60.52%（164/271件）、及び1.11%（3/271件）であった。主な自他覚症状のうち肝障害は約8割が改善し、肝機能異常、血清フェリチン増加、及び鉄過剰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14%～30%が改善していた。

Table 3-28 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	75	18	55	0	2
血清フェリチン増加	36	16	17	3	0
糖尿病	27	4	23	0	0
肝障害	27	21	6	0	0
肝機能異常	17	8	9	0	0
心不全	16	4	12	0	0
鉄過剰	9	5	4	0	0
全体*	271	102	164	3	2

*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。

3.5 中止・脱落例

使用成績調査での中止・脱落例数を「Table 3-29」、特定使用成績調査での中止・脱落例数を「Table 3-30」、特定使用成績調査での中止・脱落理由を「Table 3-31」に示す。

当該調査では319例中、226例（70.85%）の中止・脱落例を認め、01分冊（1年～2年）、02分冊（2～3年）、03分冊（3～4年）及び04分冊（4～5年）の中止・脱落率はそれぞれ36.68%、16.93%、11.29%及び5.96%であった。主な中止・脱落理由は、死亡、症状の軽快、副作用の発現、症状の悪化及び転院であった。特定使用成績調査の中止・脱落率（70.85%）は、使用成績調査の中止・脱落率（64.13%）と類似した傾向を示し、本剤の1年以上の継続投与でも約半数の患者が中止・脱落となった。しかし、各分冊の脱落率を比較すると、使用成績調査の01分冊（投与開始～0.5年）は50.62%と約半数が中止・脱落となったが、その後は中止脱落率が減少する傾向であった。

Table 3-29 使用成績調査での中止・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 3-30 特定使用成績調査での中止・脱落例数

	症例数	中止・脱落例				合計
		01 調査票 (1~2 年)	02 調査票 (2~3 年)	03 調査票 (3~4 年)	04 調査票 (4~5 年)	
再生不良性貧血	111	37	17	13	7	74
骨髄異形成症候群	163	59	32	15	11	117
βサラセミア	1	0	0	0	0	0
その他	50	22	6	9	2	39
全体*	319	117	54	36	19	226

*：重複症例あり

Table 3-31 特定使用成績調査での中止脱落理由

中止脱落理由	例数
死亡	81
症状の軽快	48
副作用の発現	39
症状悪化	38
転院	31
合併症の悪化または偶発症の発現	30
その他	27
受診無	9
中止・脱落例数 合計	226

※重複カウントあり

3.6 その他の解析

該当しない。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

4.1.1 安全性

319例中70例（21.94%）に90件の副作用を認めた。使用成績調査の副作用発現頻度（48.48%）よりも低値であったが、当該調査は使用成績調査で忍容性が良好であった症例が組み込まれていることなどが原因として考えられる。

当該調査で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加 20件（6.27%）及び腎機能障害 12件（3.76%）であった。腎障害関連（腎障害、腎不全、慢性腎臓病、腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン異常、血中尿素増加、血中尿素異常）の副作用が、合計で 48 件認められており、副作用発現件数 90 件に対して約半数を占めていた。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腎機能障害であり、本剤の長期投与により発現頻度が上昇する副作用や長期投与により新たに発現する副作用は認められず、かつ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なかったことから、本剤を長期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

211例のフェリチン値の変化量の平均値±SD（中央値）は $-702.71 \pm 4,073.501$ （ -907.00 ）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、68.72%（145/211例）であった。使用成績調査で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%（1,008/1728例）であった。当該調査では、使用成績調査で忍容性が良好であった患者が登録されているものの、本剤長期投与により、フェリチン値をより低下させることが示唆された。

フェリチン値の減少、及び自覚症状の改善も確認され、概ね本剤の鉄過剰症に対する有効性が示唆された。

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、解析対象症例に含めた。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、本剤の有効性や安全性を比較検証していない。

4.3 結果の解釈

本調査は使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的としている。一般診療下の調査のため、承認時の臨床試験とは、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が、臨床試験の結果と同様な傾向を示すか検討した。本剤の安全性について、本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。これらの結果は、承認時までの臨床試験結果と同様な傾向をしているものと考えている。

本剤の有効性については、データに大きなバラつきが認められたが、臨床試験の結果と同様に概ねフェリチン値を下げる傾向を示していた。

4.4 一般化可能性

本調査は使用成績調査（全例調査）で1年以上の継続投与された症例のうち、継続して協力が得られた医療機関で実施した調査であるが、本調査の収集された症例の患者背景が使用成績調査（全性調査）と大きく変わらないため、概ね、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、本剤を長期投与した際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。