

原 著

クエン酸第二鉄水和物の鉄欠乏性貧血患者を対象とした 第Ⅲ相臨床試験の事後解析： 背景因子別の部分集団における有効性および 悪心発現患者における安全性の検討

井 上 峻¹・水戸部 祐子¹
伊 藤 恭子¹・有 田 好城²
百 枝 幹雄³・小 松 則夫⁴

要 旨

鉄欠乏性貧血（IDA）は貧血の中で最も多く、出血を呈する疾患による鉄需要の増大などが主な原因である。治療は一般的に経口鉄剤が第一選択として用いられ、貯蔵鉄の指標である血清フェリチン値を目安に治療が継続される。一方、経口鉄剤は悪心を含む消化器症状の副作用が発現する場合がある。本事後解析では、経口鉄剤であるクエン酸第二鉄水和物（FC）のIDA患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GBB4-1試験）について、有効性および安全性を後ろ向きに解析した。

IDAの原因によらずFC群のヘモグロビン（Hb）変化量はほぼ同程度であった。外科的適応で指標とされているHb値10g/dLの達成率は、ベースラインHb値が9g/dL未満の患者において、治療開始後3週時でFC 500mg群64.6%、FC 1000mg群84.1%であり、7週時では両群とも概ね達成した。一方で血清フェリチン値25ng/mLへの達成率は、7週時でFC 500mg群24.4%、FC 1000mg群45.2%であった。主に発現した副作用である悪心の約6割以上は2日以内に回復し、悪心が発現した患者のうち約8割以上に回復後の再発はみられなかった。

経口鉄剤による貧血治療では、副作用の発現は一時的であり、Hb値を指標とすると貯蔵鉄の充足は十分でなく、血清フェリチン値を目安とした治療の継続が重要である。

1：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部

2：日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 臨床開発部

3：社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 総合母子保健センター 愛育病院

4：順天堂大学医学部 内科学血液学講座

責任著者連絡先：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部 水戸部祐子

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

Tel：03-3231-7229 E-mail：yuko.mitobe@torii.co.jp

背景

貧血はヘモグロビン (hemoglobin ; Hb) 値が減少した状態で、世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) による貧血の診断基準¹⁾では女性はHb値12g/dL未満、男性はHb値13g/dL未満である。国内の貧血患者は女性で約14%、男性では約11%存在し、女性の中でも40歳代で最も多いことが報告²⁾されている。そのうち、体内の貯蔵鉄が不足することに起因する貧血が鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia ; IDA) であり、国内の貧血患者の約70%を占め³⁾、最も頻度が高い⁴⁾。IDAの主な原因は鉄供給の低下 (鉄の摂取不足、吸収不良など) および鉄の需要増大 (慢性的出血・失血、過多月経などの婦人科疾患など) とされている。貯蔵鉄欠乏の診断指標として最も重要なのは血清フェリチン値であり、総鉄結合能 (total iron binding capacity ; TIBC) は血清フェリチン値に次いで特異性が高く、補助診断指標として用いられる。日本人のIDAの診断基準⁵⁾は、Hb値を指標とする貧血であり、TIBC 360 μ g/dL以上、血清フェリチン値12ng/mL未満と定義される。IDAに至る前の潜在的鉄欠乏では、Hb値は正常であるが、血清フェリチン値が低下している。逆に、鉄欠乏性貧血の治療後の経過では、Hb値が正常化した後に血清フェリチン値が正常化する⁶⁾。血清フェリチン値の正常域は25~250ng/mLと比較的幅広く、12ng/mL未満は鉄欠乏で鉄が枯渇している状態、一方で500ng/mLを超えた場合は鉄過剰と診断される。日本人を対象とした疫学調査⁷⁾では、女性全体で血清フェリチン値15ng/mL未満を呈するのは約22%であり、特に20~40歳代女性では40%以上と報告されている。潜在的鉄欠乏状態では症状として、疲労感、集中力の低下、めまい、耳鳴り、頭痛などが発現する場合がある⁸⁾。

IDAに対する治療法は、鉄欠乏をきたす原

因疾患の治療、および不足している鉄の補充である。鉄の補充に用いられる鉄剤は経口鉄剤と静注鉄剤とがあり、第一選択薬は経口鉄剤が用いられる⁹⁾。経口鉄剤による治療を開始するとHb値は1~2週間で増加に転じ通常6~8週間で正常化するが、Hb値は貧血の診断指標であり貯蔵鉄の充足については判断ができない。貯蔵鉄の充足が十分でない状態で鉄補充を終了した場合、IDAが早期に再発する懸念がある。そのため貧血改善後も3~4カ月間の鉄剤の服薬を継続し、血清フェリチン値25ng/mL以上を確認した後に治療を終了することが推奨されている⁹⁾。しかしながら実臨床における貧血治療では血清フェリチン値の測定が十分に行われていない場合もある¹⁰⁾。その背景としてIDA治療における鉄充足の重要性が十分に周知されていないこと、鉄充足の評価指標として血清フェリチン値の認知が十分でないこと、また医療費節約を考慮した診療報酬の査定などが挙げられる。

経口鉄剤の主な副作用は悪心・嘔吐などの消化器症状であり、発現した消化器症状は服薬アドヒアランスに影響する因子として報告¹¹⁾されている。国内のIDA患者を対象としたアンケート調査¹²⁾では、経口鉄剤を処方された患者の約30%が悪心・嘔吐を経験しており、悪心・嘔吐を経験した患者の約70%では服薬アドヒアランスの低下が認められた。さらに、鉄剤治療における悪心・嘔吐の副作用は、患者QOLの減少や労働生産性の低下にも関連する報告¹³⁾がある。また、IDA治療を行う内科医および産婦人科医を対象としたアンケート調査¹⁴⁾では、経口鉄剤の薬剤選択で重視する点として、悪心・嘔吐の副作用の少なさ、貧血改善の早さ、貧血改善および貯蔵鉄の補充などが挙げられ、患者個々の治療方針に沿った治療が望まれている。

クエン酸第二鉄水和物 (ferric citrate hydrate ; FC, リオナ[®], 鳥居薬品株式会社) は、3価鉄であるクエン酸第二鉄を有効成分と

する経口薬剤であり、国内では2014年1月に慢性腎臓病患者の高リン血症治療薬として承認され、2021年3月に鉄補充による貧血改善効果からIDA治療薬として適応追加されている。IDA患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験として、クエン酸第一鉄ナトリウム (sodium ferrous citrate ; SF) との比較を目的としたGBB4-1試験 (以下、本試験)¹⁵⁾ および貧血改善後の鉄補充効果の検討を目的としたGBB4-2試験¹⁶⁾ が実施された。本試験は、IDA患者をFC 500mg群 (174例)、FC 1000mg群 (172例) またはSF 100mg群 (171例) に無作為に割り付けし、7週間投与された。有効性に関して、主要評価項目である治療開始後7週時のベースラインからのHb変化量において、FC 500mgおよびFC 1000mgのSF 100mgに対する非劣性が検証された。また、安全性に関して、2%以上に発現した副作用はFC群 (FC 500mg群およびFC 1000mg群の合計) で下痢67名 (19.4%)、悪心34名 (9.8%)、便秘11名 (3.2%)、SF 100mg群で悪心49名 (28.7%)、下痢30名 (17.5%)、嘔吐21名 (12.3%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加4名 (2.3%)であった。なお、FC群の悪心・嘔吐の発現率 (10.4%) はSF 100mg群 (31.0%) と比較して有意に低かった。以上のことから、FCは既存経口鉄剤よりも悪心・嘔吐の副作用の少ないIDA治療薬として期待されている。

IDAの治療においては、治療開始時のHb値や治療目標とするHb値が患者ごとに異なり、IDAの原因となる原疾患も様々である。しかしながら、そのような日常診療で遭遇しうる患者個人の背景因子に即したFCの有効性に関する報告や、治療期間中に発現した悪心・嘔吐の特徴に関する報告は乏しい。そこで、実臨床で想定される患者背景による有効性、および悪心発現患者の安全性について明らかにすることを目的として、本試験の事後解析 (以下、本事後解析) を実施した。

I 方法

本試験 (jRCT2080223942)¹⁵⁾ は、多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験であり、IDA患者を対象にFCの有効性および安全性をSFと比較検討した。

なお、本試験は、ヘルシンキ宣言および関連規制の倫理的原則に従って実施した。治験実施計画書や説明・同意文書の内容および治験実施の可否は、各施設の治験審査委員会により承認された。また、試験開始に先立ち、患者からは文書により同意を取得した。

主な選択基準は、同意取得時の年齢が20歳以上、前観察期および投与開始時のHb値がいずれも7g/dL以上11g/dL未満かつその差が1g/dL以下、前観察期のTIBCが360 μ g/dL以上あるいは血清フェリチン値が12ng/mL未満とした。主な除外基準は、鉄欠乏以外が主たる原因である貧血、前観察期の血清リン濃度が2.5mg/dL未満、胃もしくは十二指腸切除の既往、その他治験担当医師が対象として不適切と判断した患者とした。本試験では投与開始時のHb値を動的割付因子として、患者をFC 500mg群 (鉄量として約120mg)、FC 1000mg群 (鉄量として約240mg)、もしくはSF 100mg群 (鉄量として100mg) の3群に1:1:1で無作為に割り付けた。

なお、本事後解析では本試験に組み入れられた女性の症例を対象とし、男性1例 (FC 500mg群) は除外した。

1. 有効性の解析

FCが投与された後、有効性の評価が少なくとも1回実施された症例をmodified intention-to-treat (mITT) と定義し、以下の有効性解析を実施した。IDA原因別のHb変化量では、IDAの原疾患を「器質性疾患 (子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症、子宮内膜ポリープ、双角子宮)」、「機能性過多月経 (過多月経)」および「原因不明 (偏食、原因不明)」の3つの部分集団に分け、治療開始後7週時のベー

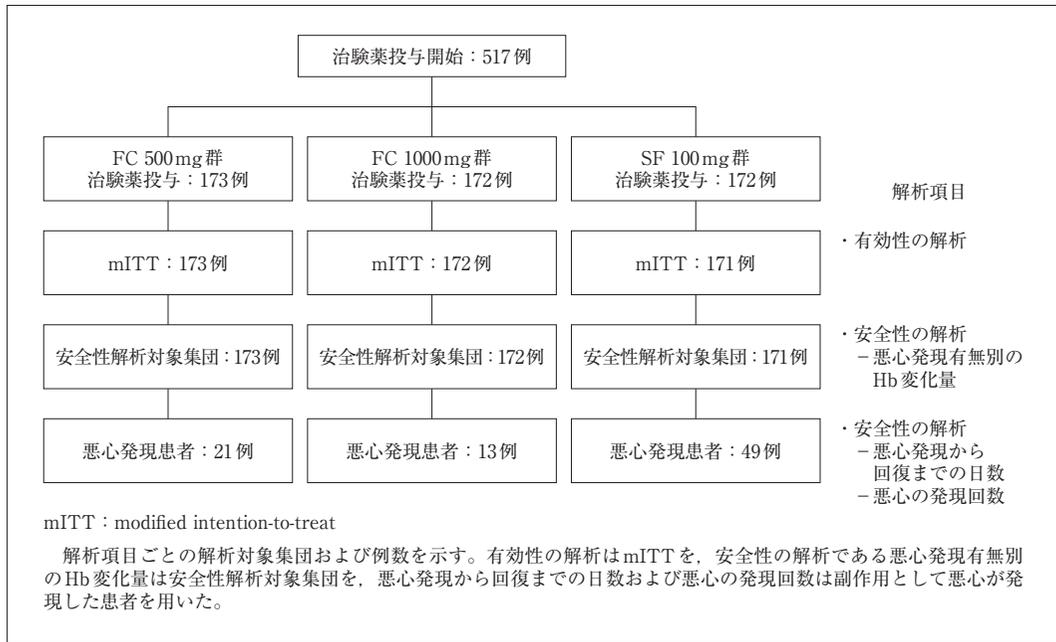


Figure 1 第Ⅲ相臨床試験 (GBB4-1試験) の事後解析デザイン

スラインからのHb変化量を示した。ベースラインHb値に関する解析は、ベースラインHb値を8g/dL未満, 8g/dL以上9g/dL未満, 9g/dL以上10g/dL未満および10g/dL以上の4つの部分集団に分け、ベースラインHb値別のHb値の推移では平均Hb値の推移を、ベースラインHb値別の目標Hb値の達成率では各目標Hb値 (Hb値12, 11, 10g/dL) への達成率を示した。血清フェリチン値25ng/mLへの達成率では、7週時に血清フェリチン値25ng/mLを達成した患者の割合を示した。

2. 安全性の解析

FCが投与された後、安全性に関する調査が少なくとも1回実施された症例を安全性解析対象集団と定義し、悪心の副作用に着目して、以下の安全性解析を実施した。悪心発現から回復までの日数では、発現した悪心についてイベントごとに発現から回復までの日数を集計した。悪心の発現回数は、発現した悪心について患者ごとに発現回数を集計した。

悪心発現有無別のHb変化量は、悪心の発現有無で2つの部分集団に分け、7週時のベースラインからのHb変化量を示した。

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

Ⅱ 結果

1. 患者背景

本事後解析のデザインをFigure 1に、患者背景はIDA原因別をTable 1、ベースラインHb値別をTable 2に示した。mITTおよび安全性解析対象集団としてFC 500mg群173例, FC 1000mg群172例, SF 100mg群171例であった。

2. 有効性

IDA原因別におけるベースラインからの7週時のHb変化量 (g/dL, 中央値) は、FC 500mg群の「器質性疾患」で+2.80, 「機能性

Table 1 患者背景 (鉄欠乏性貧血原因別)

項目		FC 500mg (n=173)			FC 1000mg (n=172)			SF 100mg (n=171)		
		器質性疾患 (n=67)	機能性過多月経 (n=57)	原因不明 (n=49)	器質性疾患 (n=61)	機能性過多月経 (n=61)	原因不明 (n=50)	器質性疾患 (n=64)	機能性過多月経 (n=63)	原因不明 (n=44)
年齢 (歳)	Mean (S.D.)	44.1 (5.1)	40.0 (6.9)	38.7 (8.9)	43.8 (5.2)	39.5 (7.8)	39.8 (8.0)	42.7 (5.6)	39.0 (7.2)	37.7 (8.2)
原疾患, n ¹	子宮筋腫	50	-	-	45	-	-	41	-	-
	子宮腺筋症	16	-	-	18	-	-	26	-	-
	子宮内膜症	6	-	-	6	-	-	10	-	-
	子宮内膜ポリープ	1	-	-	2	-	-	0	-	-
	双角子宮	0	-	-	0	-	-	1	-	-
	過多月経	-	57	-	-	61	-	-	63	-
	偏食	-	-	0	-	-	0	-	-	1
	原因不明	-	-	49	-	-	50	-	-	43
Hb (g/dL)	Mean (S.D.)	9.10 (0.94)	9.21 (0.86)	9.48 (0.94)	9.00 (0.84)	9.18 (0.86)	9.62 (0.90)	8.96 (0.85)	9.32 (0.87)	9.52 (0.81)
MCV (fL)	Mean (S.D.)	71.1 (6.6)	71.5 (5.8)	71.3 (6.6)	71.8 (5.5)	71.5 (6.1)	72.0 (5.0)	71.2 (5.6)	72.4 (5.8)	72.5 (6.1)
血清フェリチン (ng/mL)	Mean (S.D.)	5.00 (5.83)	4.05 (1.98)	4.17 (2.23)	4.51 (3.00)	4.25 (2.39)	3.83 (1.80)	4.66 (3.51)	4.04 (2.07)	4.10 (3.19)
TIBC (μg/dL)	Mean (S.D.)	442.7 (50.0)	426.7 (47.0)	439.8 (48.2)	431.0 (44.0)	426.6 (40.0)	428.4 (49.2)	432.5 (36.1)	428.1 (43.5)	428.5 (42.9)
TSAT (%)	Mean (S.D.)	3.9 (2.6)	5.1 (7.0)	5.0 (3.8)	3.8 (2.1)	4.2 (1.8)	4.7 (2.4)	3.8 (1.6)	3.9 (1.9)	4.3 (2.0)
Hepcidin-25 (ng/L)	Mean (S.D.)	265.6 (469.4)	177.9 (112.3)	167.9 (47.8)	202.9 (197.5)	238.3 (466.3)	194.7 (191.3)	535.0 (2062.7)	233.1 (343.0)	303.9 (926.9)

1 : 鉄欠乏性貧血の原疾患に患者の重複あり

- : 該当せず

Hb : hemoglobin, MCV : mean corpuscular volume, TIBC : total iron binding capacity, TSAT : transferrin saturation, S.D. : standard deviation

鉄欠乏性貧血原因別の患者背景として年齢および原疾患, ベースライン時の各パラメータを示す。「器質性疾患」は原疾患として子宮筋腫, 子宮腺筋症, 子宮内膜症, 子宮内膜ポリープ, 双角子宮, 「機能性過多月経」は原疾患として過多月経, 「原因不明」は原疾患として偏食, 原因不明を含む。

過多月経」で+2.75, 「原因不明」で+2.80, FC 1000mg群の「器質性疾患」で+3.70, 「機能性過多月経」で+3.20, 「原因不明」で+2.90であった。IDAの原因にかかわらず, Hb値の上昇が認められた (Figure 2)。

ベースラインHb値別のHb推移は, ベースラインHb値によらずHb値が上昇し, ベース

ラインHb値が低いほど, Hb変化量は大きい傾向であった (Figure 3)。

ベースラインHb値別の目標Hb値の達成率は, 目標Hb値12g/dLの場合, FC 1000mg群はFC 500mg群と比較し目標値を達成する割合が高かった。目標Hb値11g/dLの場合, ベースラインHb値が低い患者ほど, FC 500mg群

Table 2 患者背景 (ベースラインHb値別)

項目	FC 500mg (n = 173)			FC 1000mg (n = 172)			SF 100mg (n = 171)						
	Hb <8 g/dL (n = 14)	Hb 8<-9 g/dL (n = 51)	Hb 9<-10 g/dL (n = 68)	Hb ≥10 g/dL (n = 40)	Hb <8 g/dL (n = 18)	Hb 8<-9 g/dL (n = 46)	Hb 9<-10 g/dL (n = 69)	Hb ≥10 g/dL (n = 39)	Hb <8 g/dL (n = 18)	Hb 8<-9 g/dL (n = 41)	Hb 9<-10 g/dL (n = 72)	Hb ≥10 g/dL (n = 40)	
年齢 (歳)	Mean (S.D.)	41.4 (6.5)	42.3 (6.9)	41.8 (6.8)	38.7 (8.3)	42.4 (6.7)	42.1 (6.6)	40.8 (7.9)	39.8 (7.3)	43.6 (4.2)	41.5 (7.0)	39.2 (7.6)	38.6 (7.3)
原疾患, n ¹	子宮筋腫	4	17	22	7	4	17	21	3	6	11	18	6
	子宮腺筋症	1	7	4	4	3	5	6	4	4	10	8	4
	子宮内膜症	0	1	2	3	0	1	3	2	3	2	4	1
	子宮内膜ポリープ	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	双角子宮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	過多月経	6	15	28	8	6	18	28	9	5	16	25	17
	偏食	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
原因不明	2	12	15	20	5	6	16	23	2	6	22	13	
Hb (g/dL)	Mean (S.D.)	7.51 (0.23)	8.50 (0.31)	9.45 (0.29)	10.45 (0.32)	7.63 (0.20)	8.55 (0.29)	9.48 (0.26)	10.39 (0.31)	7.65 (0.29)	8.54 (0.28)	9.42 (0.29)	10.34 (0.30)
MCV (fL)	Mean (S.D.)	62.8 (3.4)	68.9 (5.5)	72.6 (5.3)	75.1 (5.7)	65.2 (4.8)	69.5 (4.7)	72.5 (4.8)	76.2 (3.7)	64.3 (3.6)	69.7 (4.3)	72.4 (5.1)	77.1 (4.1)
血清フェリチン (ng/mL)	Mean (S.D.)	3.79 (2.12)	4.16 (4.26)	3.86 (1.67)	6.08 (6.08)	2.79 (1.19)	3.89 (1.97)	4.41 (2.10)	4.94 (3.60)	2.91 (1.25)	4.24 (3.18)	4.14 (2.63)	5.24 (3.57)
TIBC (μg/dL)	Mean (S.D.)	439.3 (36.4)	434.8 (48.5)	438.4 (51.8)	434.9 (49.2)	436.4 (37.7)	433.6 (36.0)	423.5 (46.1)	428.3 (51.3)	438.0 (40.9)	427.0 (38.4)	432.2 (44.1)	424.8 (36.0)
TSAT (%)	Mean (S.D.)	6.2 (13.8)	3.0 (0.9)	4.2 (2.1)	6.7 (4.3)	2.7 (0.6)	3.5 (1.3)	4.0 (1.5)	6.2 (2.9)	2.9 (1.2)	3.3 (1.1)	3.8 (1.6)	5.3 (2.2)
Hepcidin-25 (ng/L)	Mean (S.D.)	162.7 (21.4)	184.2 (115.2)	175.9 (110.3)	313.2 (591.7)	355.5 (842.2)	197.5 (141.2)	197.8 (178.8)	192.7 (211.7)	196.4 (128.4)	606.3 (2466.1)	187.3 (92.4)	510.4 (1293.3)

1 : 鉄欠乏性貧血の原疾患に患者の重複あり

Hb : hemoglobin, MCV : mean corpuscular volume, TIBC : total iron binding capacity, TSAT : transferrin saturation, S.D. : standard deviation

ベースラインHb値別の患者背景として年齢および原疾患, ベースライン時の各パラメータを示す。組み入れ基準はHb値7g/dL以上11g/dL未満であり, ベースラインHb値を8g/dL未満, 8g/dL以上9g/dL未満, 9g/dL以上10g/dL未満および10g/dL以上の4つの部分集団に分けた。

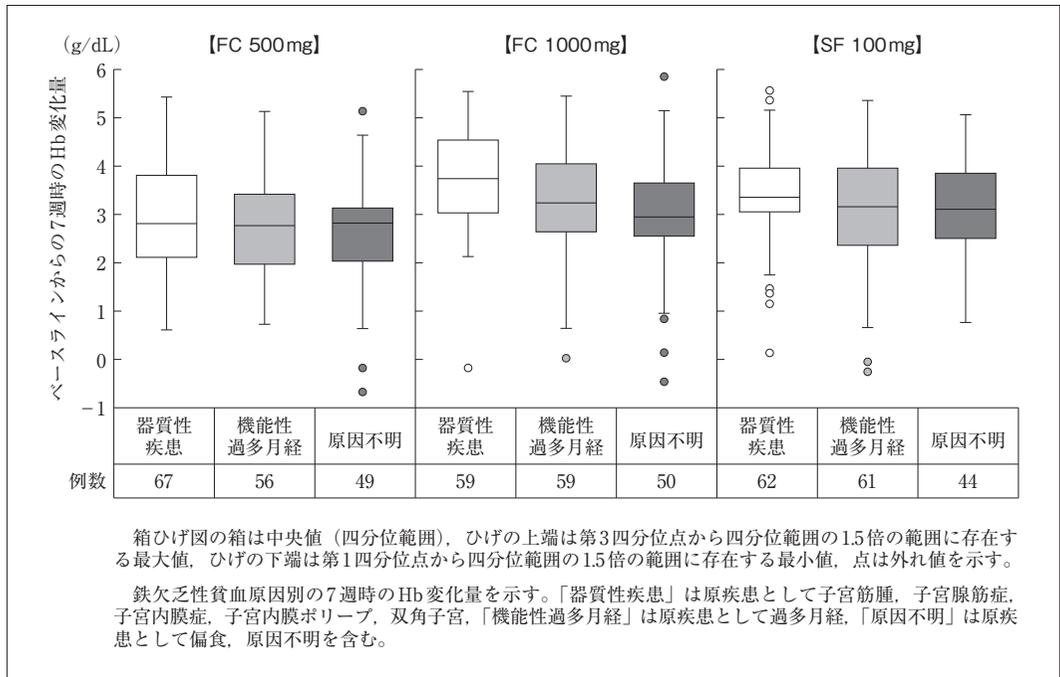


Figure 2 鉄欠乏性貧血原因別のHb変化量（7週時）

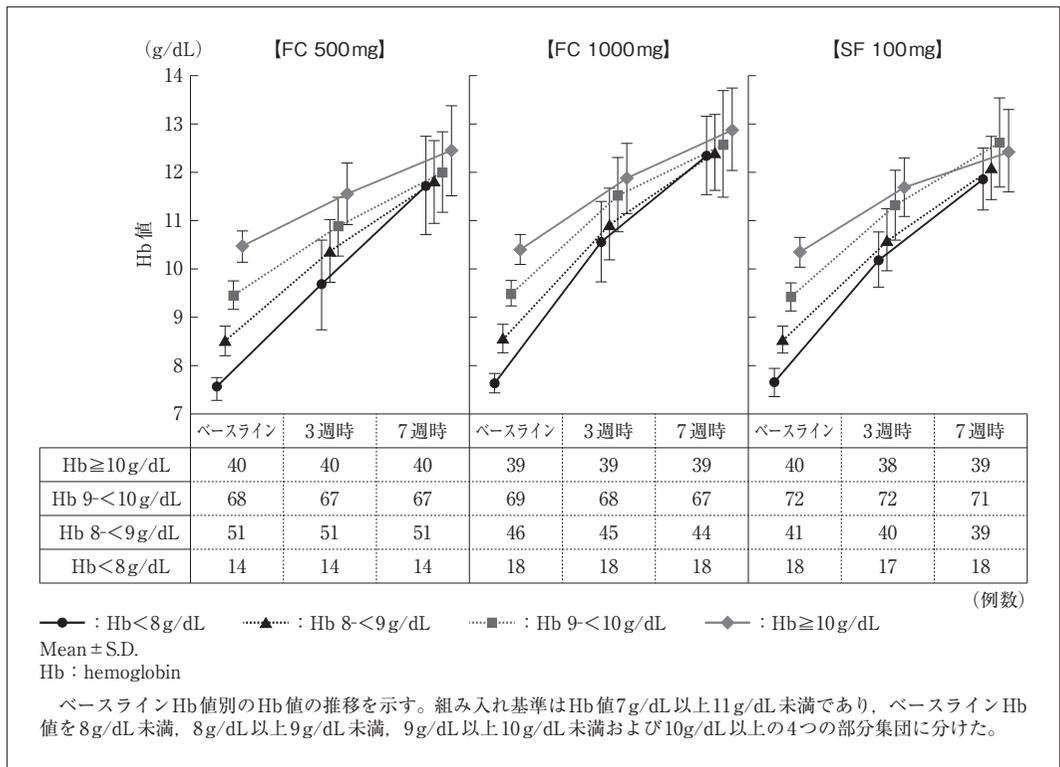


Figure 3 ベースラインHb値別のHb値の推移

と比べFC 1000mg群の方が目標値を達成する割合が高かった。目標Hb値10g/dLの場合、7週時ではFC 500mg群とFC 1000mg群の達成率に違いはなかったが、3週時のベースラインHb値9g/dL未満の患者では、FC 500mg群と比べFC 1000mg群の方が目標値を達成する割合（FC 500mg群：64.6%，FC 1000mg群：84.1%）が高かった（Figure 4）。

7週時の血清フェリチン値25ng/mLへの達成率は、FC 500mg群で24.4%，FC 1000mg群で45.2%であった（Figure 5）。

3. 安全性

悪心発現患者の悪心の発現から回復までの日数は、投与群にかかわらず約6割以上は2日以内に回復していた〔Figure 6-(a)〕。悪心発現患者の試験期間内に悪心を発現した回数は、約8割以上は1回のみであり、再び悪心の訴えのあった患者は1~2割程度であった〔Figure 6-(b)〕。悪心発現有無別のベースラインからの7週時のHb変化量（g/dL，中央値）は、FC 500mg群の悪心発現ありで+2.55，悪心発現なしで+2.80，FC 1000mg群の悪心発現ありで+2.60，悪心発現なしで+3.30であった。悪心発現の有無にかかわらず、Hb値の上昇が認められた（Figure 7）。

Ⅲ 考 察

本事後解析は、IDA患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験結果を用い、FCの有効性および安全性について後ろ向き解析により検討した。

IDAの原因別の解析においては、IDAの原因にかかわらず、どの集団においてもベースラインからの7週時のHb変化量は3g/dL程度上昇する結果が得られた。IDAの主な原因としては大きく2つに分類され、鉄供給の低下（鉄の摂取不足，吸収不良），鉄の需要増大（慢性の出血・失血，過多月経などの婦人科疾患）とされている⁵⁾。本事後解析のIDAの原因の「器質性疾患」および「機能性過多月経」は鉄

の需要増大に該当する。本事後解析により、鉄の需要増大に起因するIDAにおいてFC投与によるHb値の上昇が確認された。一方、鉄供給の低下に起因するIDA患者は「原因不明」に一部含まれていると考えられるが、本試験においては胃もしくは十二指腸切除の既往のある患者などの鉄の吸収不良にあたる患者は除外されたことから、それらの既往以外の患者と考えられた。

ベースラインHb値別の解析においては、今回の対象である7g/dL以上11g/dL未満の貧血患者では、ベースラインHb値にかかわらずHb値の上昇が確認され、特にベースラインHb値が低いほどベースラインからの7週時のHb変化量が大きい傾向にあることが示された。

目標Hb値への達成率に着目した解析では、治療期間および投与量によって目標とするHb値への達成率に違いが認められた。WHOの貧血の診断基準¹⁾を参考として目標Hb値を12g/dLとした場合では、いずれのベースラインHb値であってもFC 1000mg群は、FC 500mg群と比較して高い達成率であり、既報¹⁵⁾と同様の結果であった。同様に、鉄剤の適正使用による貧血治療指針⁵⁾において、非妊娠女性で過多月経や不正出血等の明らかな婦人科症候がある場合の貧血の診断基準を参考として目標Hb値を11g/dLとした場合では、ベースラインHb値が低い集団でFC 500mg群と比較してFC 1000mg群の方が目標値に到達する割合が高い傾向にあった。また、周術期輸血の基準¹⁷⁾を参考として目標Hb値を10g/dLとした場合では、ベースラインHb値9g/dL未満の集団の3週時において、FC 1000mg群はFC 500mg群と比較して高い達成率であった。国内のIDAにおけるFCの用法用量は、通常500mg/日を基本とし、最大1000mg/日であり、今回の結果から目標とするHb値および治療期間を考慮して個別にFCの投与量を決定する必要があると考えられた。

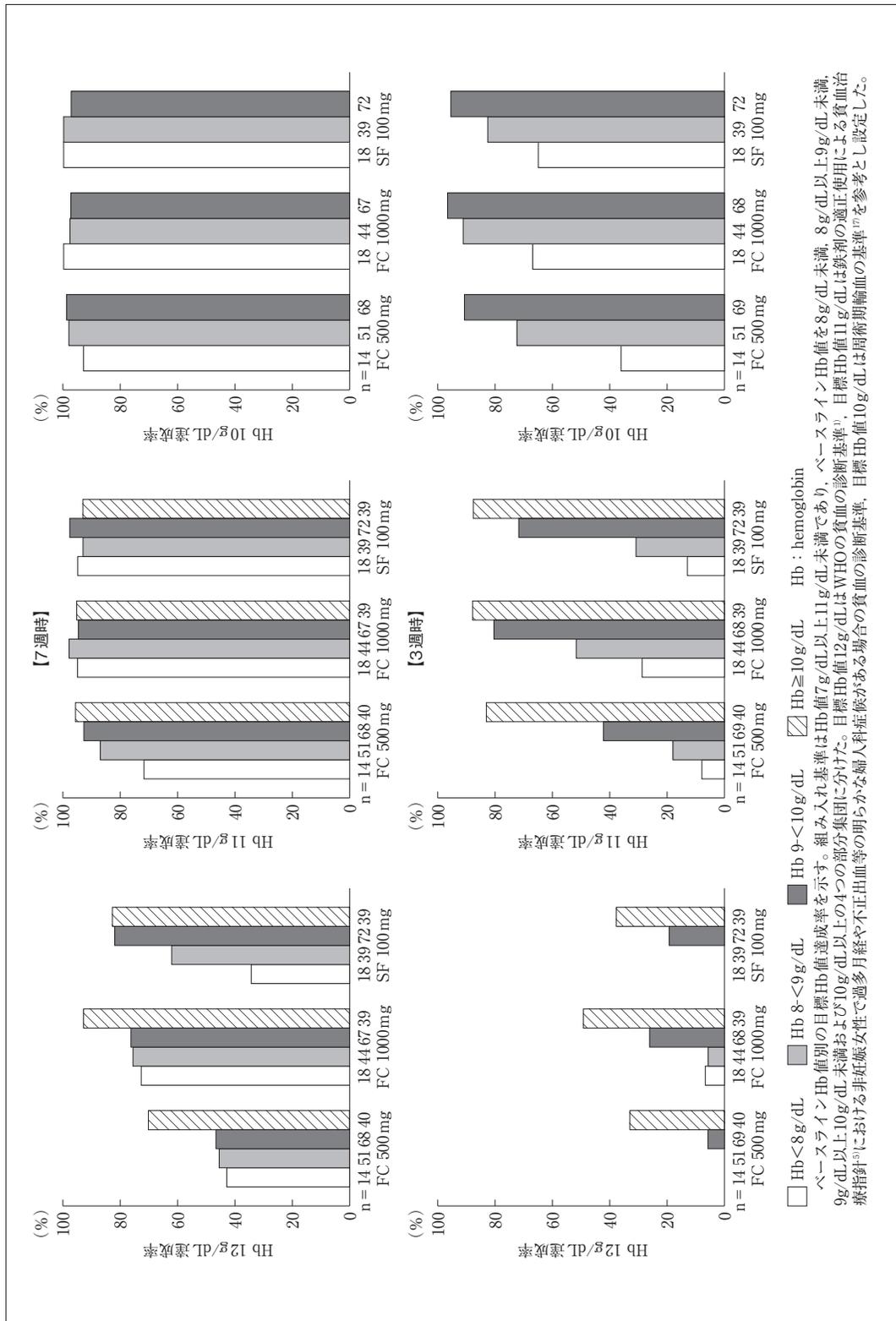


Figure 4 ベースラインHb値別の目標Hb値達成率

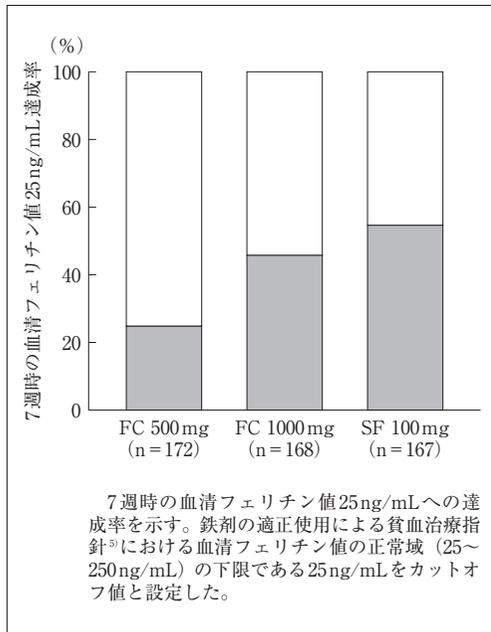


Figure 5 血清フェリチン値25ng/mLへの達成率 (7週時)

血清フェリチン値の正常域の下限である25ng/mLをカットオフ値とした解析では、7週時に血清フェリチン値25ng/mLに到達した患者の割合は、FC 500mg群で24.4%、FC 1000mg群で45.2%であり、7週時でHb値が目標値に達していた場合でも、7割以上 (FC 500mg群) または半数以上 (FC 1000mg群) で鉄補充は不十分であることが示された。血清フェリチン値25ng/mL達成有無別で解析したところ、達成しなかった患者ではIDAの原因として「機能的過多月経」が多い傾向にあり (data not shown)、異常子宮出血により体内の鉄が流出したことが達成しなかった原因の1つと考えられる。しかしながら、本試験では出血量の測定は実施しておらず、原因を解明するにはさらなる研究が必要である。FCの鉄補充効果を検討した試験では、投与後5~6カ月後でほとんどの患者において鉄補充効果が十分であることが報告¹⁶⁾されている。そのため、既報⁹⁾のとおり、IDA患者に

対して経口鉄剤を投与する際には、貧血改善を確認した後も3~4カ月間の継続投与が必要であり、不足した貯蔵鉄を満たして血清フェリチン値25ng/mL以上を確認した後に治療を終了する必要があると考えられる。

本試験における悪心の副作用発現率はFC 500mg群12.1%、FC 1000mg群7.6%、SF 100mg群28.7%であり、SF (クエン酸第一鉄ナトリウム、2価鉄) とFC (クエン酸第二鉄水和物、3価鉄) で発現率に違いがあることが報告¹⁵⁾されている。鉄剤による悪心・嘔吐の発現は十二指腸および空腸の腸クロム親和性細胞 (enterochromaffin cells; EC細胞) に存在するセロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) やサブスタンスPによる延髄の嘔吐中枢への求心的な刺激によって引き起こされると考えられているが、クエン酸第一鉄の投与ではEC細胞の過形成が誘導される一方で、クエン酸第二鉄の投与では誘導されないことが報告¹⁸⁾されている。EC細胞の過形成には、小腸内に局在する2価鉄によって発生した酸化ストレスが関与している可能性があると考えられていることを踏まえると、悪心発現率の違いも小腸内の2価鉄の量の違いに起因している可能性が考えられる。本事後解析では、安全性の観点で悪心が発現した患者を抽出し解析を実施した。悪心の発現から回復までの日数を解析したところ、投与群にかかわらず発現した悪心の約6割以上は2日以内に回復したことを確認した。悪心の発現から回復までの日数にSFとFCの違いは見受けられなかった。Machidaら¹⁸⁾の報告によると悪心・嘔吐の発現は小腸内に局在した2価鉄による酸化ストレスに起因している可能性があることから、クエン酸第一鉄とクエン酸第二鉄とで発現した悪心の消失過程に違いはなく、悪心の発現から回復までの日数はSFとFCとで同等であったと推測される。また悪心の発現回数は投与群にかかわらず、再び悪心の訴えがあったのは1~2割程度であり、SFとFCの違

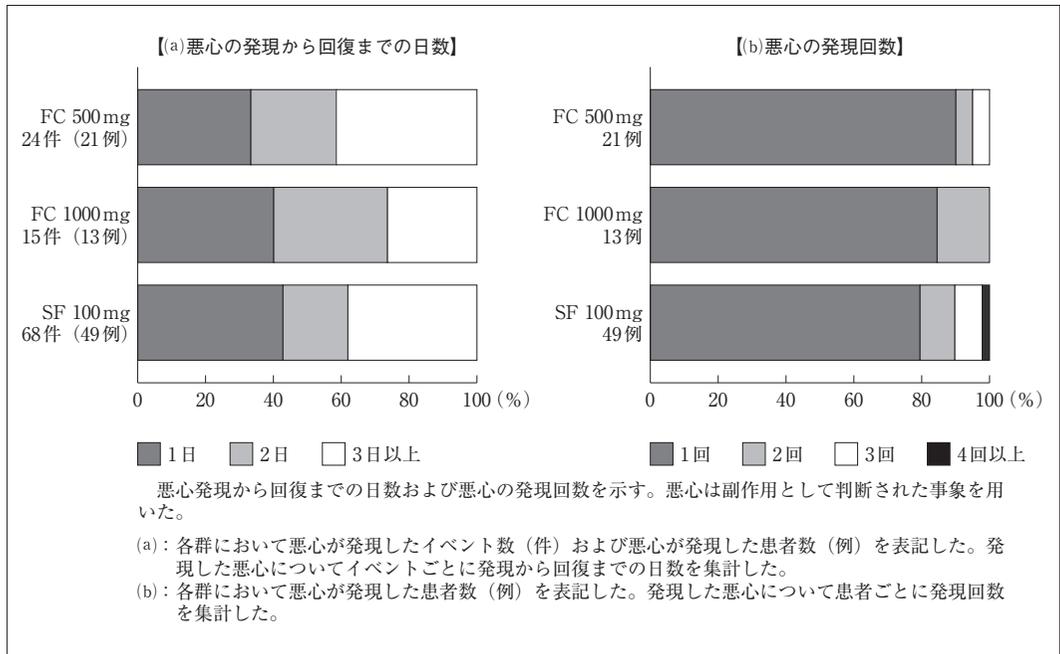


Figure 6 悪心発現から回復までの日数および悪心の発現回数（副作用）

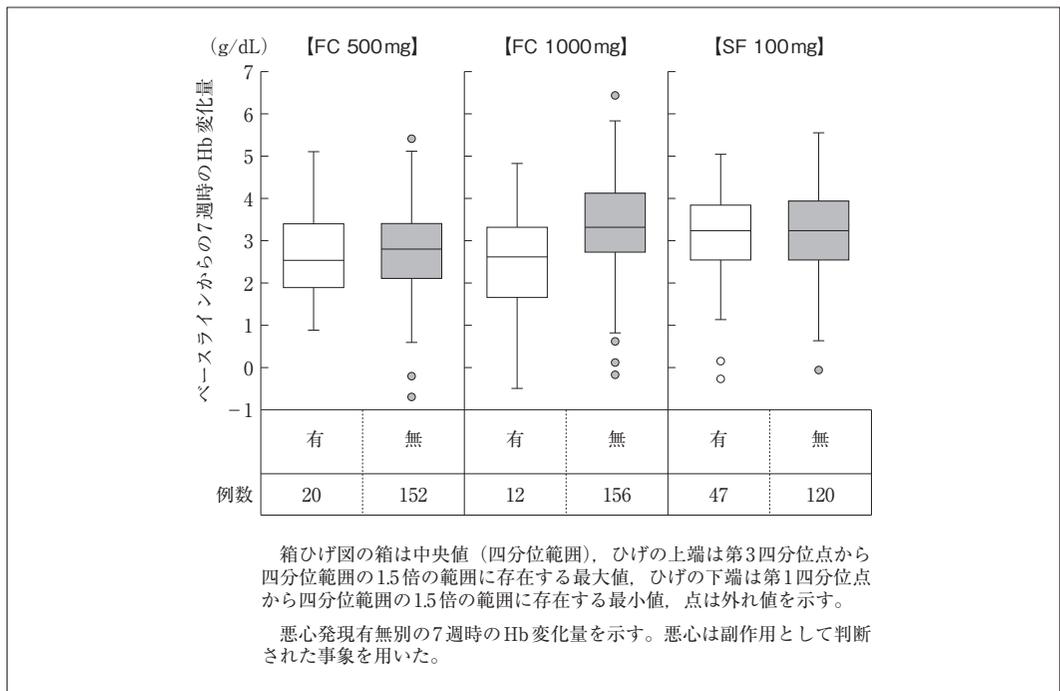


Figure 7 悪心発現有無別のHb変化量（7週時）

いはなかった。なお、悪心発現有無別の有効性の解析では、悪心の有無によらず、いずれの群においてもHb値が3g/dL程度上昇した。悪心・嘔吐の発現は服薬アドヒアランスの低下に影響すると報告¹¹⁾があるが、本試験で発現した悪心の重症度はほとんどが軽度であり発現期間も短く、悪心発現患者の平均服薬率も投与群にかかわらず90%程度であったため、Hb値の上昇に悪心の発現は影響しなかったと考える。悪心が発現したとしても鉄剤の服薬を継続することができた場合は十分なHb値の上昇が期待できる。

本事後解析の限界は以下のとおりである。

1) 後ろ向きに実施した解析のため、各解析項目の部分集団に例数の偏りが生じている。また、事後解析かつ部分集団の例数の偏り等を鑑み検定を実施していない。2) 女性のみを解析対象としているため、男性のIDAの特徴は分析できていない。3) IDAの原因が器質性疾患と分類された症例には、それらの基礎疾患による過多月経（器質性過多月経）が併存している可能性があるが、調査票の分類上特定できていない。そのため過多月経の有無による検討は機能性過多月経に限定した。

鉄欠乏性貧血治療の実臨床では副作用による服薬アドヒアランスの低下は治療上の課題であり、悪心・嘔吐は治療中の生活の質や労働生産性にも影響しうる可能性がある。そのため、実臨床においては副作用により服薬アドヒアランスを低下させず、服薬を継続できる鉄剤が望まれている。今回の結果からは鉄剤の副作用の発現は一時的であり、貧血改善（Hb値の上昇）のみを指標とすると、患者への鉄補充は十分でないことが示された。貧血治療においては血清フェリチン値を指標として鉄が充足されるまで服薬継続が必要である。

結 論

IDA治療における経口鉄剤服薬は、IDAの原因やベースラインHb値にかかわらずHb値を上昇させ、目標とするHb値および治療期間の設定が投与量決定の目安になると考えられた。また、治療の終了にあたってはHb値の改善のみでは十分でなく、貯蔵鉄の指標である血清フェリチン値の改善を確認できるまで服薬の継続が必要である。経口鉄剤の主な副作用である悪心は、発現期間が短く、再び発現する割合も低く、服薬の継続はHb値を上昇させた。

利益相反

井上 峻、水戸部 祐子、伊藤 恭子は鳥居薬品株式会社、有田好城は日本たばこ産業株式会社の社員である。百枝幹雄は鳥居薬品株式会社からコンサルティング費を、小松則夫は鳥居薬品株式会社、日本たばこ産業株式会社からコンサルティング費を受領した。

本試験および本事後解析は、鳥居薬品株式会社および日本たばこ産業株式会社の資金提供により実施した。

参 考 文 献

- 1) World Health Organization. Iron deficiency anaemia : assessment, prevention and control. A guide for programme managers. 2001.
- 2) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2020.
- 3) 生田克哉, 高後 裕. 貧血（鉄欠乏性貧血, 悪性貧血など）. 診断と治療 2012; 100(Suppl.): 410-5.
- 4) 鳥本悦宏, 高後 裕. A 鉄欠乏性貧血. In: 小松則夫ほか（編）, 専門医のための薬物療法Q & A 血液 [改訂2版]. 東京, 中外医学社: 2011. p.2-6.
- 5) 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針改

- 訂 [第3版]. 2015.
- 6) 張替秀郎. 鉄代謝と鉄欠乏性貧血—最近の知見—. 日内会誌 2015 ; **104** : 1383-8.
 - 7) 厚生労働省. 平成21年国民健康・栄養調査報告. 2011.
 - 8) Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 ; **397** : 233-48.
 - 9) 岡田 定. 鉄剤 (経口・静注) の種類・特徴・開始時期と投与期間. 日本臨牀 2017 ; **75** (増刊号1) : 97-100.
 - 10) 岡田 定. 潜在性鉄欠乏症の診断と治療. 診断と治療 2019 ; **107** : 569-71.
 - 11) Gerekliloglu C, Asma S, Korur A, et al. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Pak J Med Sci*. 2016 ; **32** : 604-7.
 - 12) 百枝幹雄. 鉄欠乏性貧血およびその治療の現状と課題—患者アンケート調査から—. 産科と婦人科 2021 ; **88** : 871-8.
 - 13) 百枝幹雄. 過多月経・貧血症状を呈する鉄剤服用患者のQOL及び労働生産性に悪心・嘔吐が及ぼす影響. 日本女性医学学会雑誌 2022 ; **30** : 105.
 - 14) 百枝幹雄. 鉄欠乏性貧血およびその治療の現状と課題—医師アンケート調査から—. 産科と婦人科 2021 ; **88** : 1131-7.
 - 15) Komatsu N, Arita K, Mitsui H, et al. Efficacy and safety of ferric citrate hydrate compared with sodium ferrous citrate in Japanese patients with iron deficiency anemia : a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Int J Hematol*. 2021 ; **114** : 8-17.
 - 16) 小松則夫, 秋澤忠男, 有田好城ほか. 鉄欠乏性貧血患者を対象としたferric citrate hydrateの鉄補充効果. 臨床血液 2021 ; **62** : 1583-92.
 - 17) 厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針 (平成31年3月). 2019.
 - 18) Machida T, Hiraide S, Yamamoto T, et al. Ferric Citrate Hydrate Has Little Impact on Hyperplasia of Enterochromaffin Cells in the Rat Small Intestine Compared to Sodium Ferrous Citrate. *Pharmacology*. 2022 ; **107** : 574-83.

**Post-hoc Analysis of A Phase III Clinical Trial of Ferric Citrate Hydrate
in Patients with Iron Deficiency Anemia :
Efficacy in Baseline Characteristic Subgroups and Safety in Patients with Nausea**

Ryo Inoue¹, Yuko Mitobe¹, Kyoko Ito¹, Kojo Arita², Mikio Momoeda³ and Norio Komatsu⁴

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

2 : Clinical Development Department, Pharmaceutical Div., Japan Tobacco Inc.

3 : Department of Obstetrics and Gynecology, Aiiku Hospital

4 : Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine

Corresponding author : Yuko Mitobe

Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

3-4-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan

Tel : +81-3-3231-7229 E-mail : yuko.mitobe@torii.co.jp

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common type of anemia and is mainly caused by increased iron demand due to diseases associated with hemorrhage. Oral iron preparation is generally used as the first choice for IDA treatment, and the treatment should be monitored based on the serum ferritin level which is an indicator of stored iron. On the other hand, oral iron may have gastrointestinal side effects, including nausea. In this *post-hoc* analysis, the efficacy and safety of ferric citrate hydrate (FC) were retrospectively evaluated in a phase III study of patients with IDA (GBB4-1).

Hemoglobin (Hb) change in the FC group was similar regardless of IDA cause. Among those with baseline Hb levels below 9g/dL, the achievement rate of the target Hb level (10g/dL), which is the Hb level needed before surgery, was 64.6% and 84.1% in the FC 500mg and FC 1000mg subgroups, respectively, at Week 3, and almost 100% at Week 7. On the other hand, the achievement rate of the target serum ferritin level (25ng/mL) was only 24.4% and 45.2% in the FC 500mg and FC 1000mg subgroups, respectively, at Week 7. Nausea, which is the most common side effect of FC, disappeared within 2 days in approximately 60% or more of patients and did not recur in approximately 80% or more of patients.

In the treatment of anemia with oral iron, the side effects are temporary. It is important to monitor the effect of treatment for IDA based on not only Hb level but also serum ferritin level.

(受理日：2023年6月22日)