

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

HIF-PH阻害剤 ー腎性貧血治療剤ー  
バダデュスタット錠

**バフセオ<sup>®</sup>錠150mg**  
**バフセオ<sup>®</sup>錠300mg**  
VAFSEO<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠150mg：1錠中バダデュスタット150mg含有 錠300mg：1錠中バダデュスタット300mg含有
一般名	和名：バダデュスタット（JAN） 洋名：Vadadustat（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	錠150mg 製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 発売開始年月日：2020年8月26日 錠300mg 製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 発売開始年月日：2020年8月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	36
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	36
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	42
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	42
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	48
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	49
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	49
1. 販売名	9	5. 分布	50
2. 一般名	9	6. 代謝	51
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	53
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	53
5. 化学名（命名法）又は本質	9	9. 透析等による除去率	53
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	54
		11. その他	54
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	55
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	1. 警告内容とその理由	55
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	2. 禁忌内容とその理由	55
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
1. 剤形	13	5. 重要な基本的注意とその理由	55
2. 製剤の組成	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	56
3. 添付溶解液の組成及び容量	14	7. 相互作用	58
4. 力価	14	8. 副作用	59
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	10. 過量投与	62
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	11. 適用上の注意	62
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	12. その他の注意	62
9. 溶出性	14		
10. 容器・包装	14	IX. 非臨床試験に関する項目	63
11. 別途提供される資材類	15	1. 薬理試験	63
12. その他	15	2. 毒性試験	64
V. 治療に関する項目	16	X. 管理的事項に関する項目	68
1. 効能又は効果	16	1. 規制区分	68
2. 効能又は効果に関連する注意	16	2. 有効期間	68
3. 用法及び用量	16		
4. 用法及び用量に関連する注意	19		
5. 臨床成績	19		

3. 包装状態での貯法	68
4. 取扱い上の注意	68
5. 患者向け資材	68
6. 同一成分・同効薬	68
7. 国際誕生年月日	68
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	68
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	69
11. 再審査期間	69
12. 投薬期間制限に関する情報	69
13. 各種コード	69
14. 保険給付上の注意	69
<b>X I . 文献</b>	70
1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	71
<b>X II . 参考資料</b>	72
1. 主な外国での発売状況	72
2. 海外における臨床支援情報	72
<b>X III . 備考</b>	73
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	73
2. その他の関連資料	76

## 略語表

略語	略語内容
ACE	アンギオテンシン変換酵素
BCRP	乳がん耐性たん白質
CAMK2 $\alpha$	Ca <sup>2+</sup> /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ
CKD	慢性腎臓病
CL/F	見かけの全身クリアランス
eGFR	推算糸球体ろ過量
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子
FOB	機能観察総合評価法
HD-CKD	血液透析を実施中の慢性腎臓病
HIF	低酸素誘導因子
HIF-PH	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
mRNA	メッセンジャー RNA
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NDD-CKD	保存期慢性腎臓病
OAT	有機アニオントランスポーター
pBZD	末梢性ベンゾジアゼピン受容体
PD-CKD	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
PHD	プロリン水酸化酵素
SD ラット	Sprague Dawley ラット
TDI	時間依存的阻害
UGT	ヒトウリジン-5'-二リン酸- $\alpha$ -D-グルクロン酸転移酵素
VHL	Von-Hippel-Lindau
電子添文	電子化された添付文書

## I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

バフセオ錠（一般名：バダデュスタット）は、Akebia Therapeutics 社（米国マサチューセッツ州）で創製された経口投与可能な低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（以下、HIF-PH）阻害薬であり、日本における第Ⅲ相試験以降の開発は田辺三菱製薬株式会社が行っている。バダデュスタットは、プロリン水酸化酵素（以下、PHD）を阻害して低酸素誘導因子（以下、HIF）を安定化し、内因性のエリスロポエチン（以下、EPO）の産生を亢進すると報告されており<sup>1)</sup>、保存期及び透析期（腹膜透析を含む）の腎性貧血患者を対象とする、新規の経口投与腎性貧血治療薬である。

バダデュスタットは、非臨床試験においてヒト PHD に対する阻害作用を示し HIF- $\alpha$  のたん白発現量を増加させた。また、正常マウスへの 4 日間反復経口投与又は正常ラットへの単回経口投与により血中 EPO 濃度増加が認められ、28 日間までの反復経口投与により、赤血球造血亢進を示唆する血液学的パラメータの上昇が認められた。

また、保存期慢性腎臓病（以下、NDD-CKD）患者、腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下、PD-CKD）患者及び血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下、HD-CKD）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、初回用量として 1 日 1 回 300mg、維持用量として 1 日 1 回 150～600mg を投与した結果、いずれの病期の患者においても貧血治療に対する有効性が確認され、安全性及び忍容性も確認された。

以上の非臨床試験及び国内臨床試験の結果より、本剤は保存期及び透析期（腹膜透析を含む）の慢性腎臓病（以下、CKD）患者の貧血に対して有用な新規経口薬剤と判断し、2019 年 7 月に医薬品製造販売承認申請を行い、「腎性貧血」を効能・効果として 2020 年 6 月にバフセオ錠 150mg 及びバフセオ錠 300mg の製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) PHD 活性を阻害することで HIF- $\alpha$  を安定化し、内因性 EPO の産生を亢進することで、ヘモグロビン及び赤血球産生亢進作用を発揮する。（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) PHD1、PHD2 及び PHD3 に対する阻害作用及び HIF- $\alpha$  蛋白発現増加作用を示す（*in vitro*）。また、血中 EPO 濃度、ヘモグロビン濃度及び赤血球数増加作用を示す（*in vivo*）。（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 赤血球造血刺激因子（以下、ESA）からの切替えあるいは ESA 未治療の NDD-CKD、PD-CKD 及び HD-CKD 患者において、貧血改善維持効果を有すると考えられる。（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、血栓塞栓症<sup>注)</sup>（4.2%）、肝機能障害（頻度不明）があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

注) 有害事象に基づく発現頻度。

また、その他の副作用（1%以上）として、高血圧、下痢及び悪心が確認された。

CKD 患者を対象とした国内全臨床試験における副作用（臨床検査値の異常も含む）は、総症例数 481 例中 61 例（12.7%）に認められた。（承認時）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

## I. 概要に関する項目

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	(「I. 6. RMP の概要」「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

### 6. RMPの概要

#### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害 血栓塞栓症 高血圧	心血管系事象（血栓塞栓症を除く） 悪性腫瘍 網膜出血 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者における病態の進行	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材（パフセオ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名 :

バフセオ錠 150mg

バフセオ錠 300mg

## (2) 洋名 :

VAFSEO Tablets 150mg

VAFSEO Tablets 300mg

## (3) 名称の由来 :

特になし

## 2. 一般名

## (1) 和名 (命名法) :

バダデュスタット (JAN)

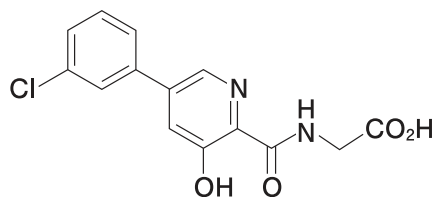
## (2) 洋名 (命名法) :

Vadadustat (JAN)

## (3) ステム (s t e m) :

HIF-PH 阻害剤 : -dustat

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :



分子量 :

306.70

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

[5-(3-Chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：MT-6548

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状<sup>2)</sup> :

白色の固体である。

(2) 溶解性<sup>2)</sup> :

溶媒	「日局」の溶解性の表現
メタノール	やや溶けにくい
エタノール	やや溶けにくい
テトラヒドロフラン	やや溶けやすい
2-メチルテトラヒドロフラン	やや溶けやすい
n-ヘプタン	極めて溶けにくい
ジメチルスルホキシド	やや溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性<sup>2)</sup> :

0~90%RHにおいて、吸湿は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点<sup>2)</sup> :

融点：174°C

(5) 酸塩基解離定数<sup>2)</sup> :

pKa：1.4、3.5、7.6

(6) 分配係数<sup>2)</sup> :

Log P：3.34

(7) その他の主な示性値 :

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分（バダデュスタット）の安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）における検体の保存方法及び試験結果を下表に示す<sup>3)</sup>。

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25°C/60%RH		ポリエチレン袋（二重）／ ポリエチレンドラム	48 ヶ月	規格内 (試験継続中)
	30°C/75%RH		ポリエチレン袋（二重）／ ポリエチレンドラム	48 ヶ月	規格内 (試験継続中)
加速試験*2	40°C/75%RH		ポリエチレン袋（二重）／ ポリエチレンドラム	6 ヶ月	規格内
苛酷試験*3	温度	80°C	—	12 日	規格内
	光	D65 ランプ	—	350W/m <sup>2</sup>	規格内

\*1. 試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、含量、水分、結晶形、粒子径

\*2. 試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、含量、水分、結晶形

\*3. 試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、含量、Peak Purity (UV)、結晶形（Peak Purity (UV) は規格値なし）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法<sup>4)</sup>

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法<sup>4)</sup>

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別：

フィルムコーティング錠

## (2) 製剤の外観及び性状：

販売名	バフセオ錠 150mg	バフセオ錠 300mg
性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ (mm)	約 8.1 (直径)	約 7.8 (短径) 約 12.9 (長径)
厚さ (mm)	約 4.4	約 6.0
重量 (mg)	約 239.2	約 474.6

## (3) 識別コード：

販売名	バフセオ錠 150mg	バフセオ錠 300mg
識別コード	VDT150	VDT300
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

## (4) 製剤の物性：

該当資料なし

## (5) その他：

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	バフセオ錠 150mg	バフセオ錠 300mg
有効成分 (1錠中)	バダデュスタット 150mg	バダデュスタット 300mg
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

## (2) 電解質等の濃度：

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

バフセオ錠 150mg 及びバフセオ錠 300mg の安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）における検体の保存方法及び試験結果を下表に示す<sup>5)</sup>。

バフセオ錠 150mg 及びバフセオ錠 300mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25°C/60%RH		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	48 ヶ月	規格内 (試験継続中)
加速試験*1	40°C/75%RH		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	6 ヶ月	規格内
苛酷試験*1	光	D65 ランプ	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr*2	規格内

\*1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出性、含量、水分、硬度

\*2. 積算照度及び積算紫外線エネルギーが 120 万 lx・h 及び 200W・h/m<sup>2</sup> 以上になるよう保存した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装 :

バフセオ錠 150mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

バフセオ錠 300mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量 :

該当しない

(4) 容器の材質 :

PTP 包装 : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔) + アルミニウム袋 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) + 紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

腎性貧血

<解説>

本剤の有効成分であるバダデュスタットは、NDD-CKD、PD-CKD 及び HD-CKD いずれの病期の貧血患者においても、切替え維持効果及び改善維持効果を有すると考えられる。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で 11g/dL 未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10g/dL 未満とする。

<解説>

国内臨床試験成績及び「2015年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」を基に設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

通常、成人にはバダデュスタットとして、1回 300mg を開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回 600mg までとする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

##### 1) 前治療として ESA 製剤を使用中の患者

前治療として ESA 製剤を使用中の患者における用量は、NDD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J01 試験、PD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J02 試験及び HD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J03 試験の結果に基づき検討した。

前治療 ESA 製剤からの切替え開始用量としてバダデュスタット 300mg を投与し、以降、Hb 濃度に応じてバダデュスタットの投与量を 150mg～600mg の範囲で適宜増減した結果、Hb 濃度の平均値は、いずれの試験においても、切替え後、急な変動を生じることなく、治験期間を通じて安定して推移した。24 週後の Hb 濃度の LSMean はそれぞれ 11.38g/dL、11.27g/dL 及び 10.59g/dL といずれも目標範囲内を維持し、24 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は 66.7% (44/66 名)、66.7% (22/33 名) 及び 75.4% (104/138 名) であった。バダデュスタットの 1 日平均投与量は、いずれの評価時点においても開始用量に比べ、治験実施計画書で規定した用量調節の段階で 1 段階 (150mg) 以上の差は見られず、20 週～24 週後の 1 日平均投与量の平均値は、420.02mg/日、363.87mg/日及び 375.36mg/日であった。また、20 週後のバダデュスタットの 1 日投与量の分布は、いずれの集団においても最低用量 (150mg) 又は最高用量 (600mg) に極端に偏ることはなかった。治験期間中、Hb 濃度の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、それぞれ 0.0%、2.6%及び 0.0%であり、Hb 濃度が 14.0g/dL (MT-6548-J01 試験 及び MT-6548-J02 試験) 又は 13.0g/dL



(MT-6548-J03 試験) を超える過剰な上昇が認められた被験者の割合は、それぞれ 0.0%、5.0%及び 1.9%であった。

以上より、前治療として ESA 製剤使用中の NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、バダデュスタットの切替え開始用量を 300mg、維持用量を下限 150mg、上限 600mg とし、増量幅を 150mg として Hb 濃度に応じて適宜増減することで安定した Hb 濃度のコントロールが可能と考えた。

前治療として ESA 製剤使用中の患者において、前治療 ESA 製剤の種類による影響を検討した。なお、前治療 ESA 製剤の種類は、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J02 試験では、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の 2 種類、MT-6548-J03 試験では、エポエチン製剤、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の 3 種類であった。前治療 ESA 製剤の種類別に Hb 濃度の推移を検討した結果、NDD-CKD、PD-CKD 又は HD-CKD 患者を問わず、Hb 濃度の平均値に前治療 ESA 製剤の種類による明らかな差は認められなかった。

前治療として ESA 製剤使用中の患者において、前治療 ESA 製剤の用量による影響を検討した。なお、前治療 ESA 製剤の用量は、中央値で 2 集団に区分して検討した（以降、前治療 ESA 製剤を低用量で使用していた集団を低用量集団、高用量で使用していた集団を高用量集団と記載）。NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも、低用量集団では、バダデュスタットに切替え後、Hb 濃度の平均値に急な変動が生じることなく、安定した推移が認められ、24 週後までには目標範囲に到達した。高用量集団においても、被験者の少なかったエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団を除き、バダデュスタットの用量を調節することにより、24 週後の Hb 濃度の平均値は、低用量集団と同様に目標範囲内に到達した。

以上の 24 週までの結果より、前治療 ESA 製剤の種類及び用量を問わず、バダデュスタットの切替え開始用量を 300mg とし、その後 Hb 濃度に応じて適宜用量を調節することで Hb 濃度を目標範囲内にコントロールすることは可能と考えた。

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の 52 週後までの結果から、前治療として ESA 製剤を使用中の患者における用量について追加検討した。

バダデュスタット群の Hb 濃度の平均値は、いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移した。52 週後の Hb 濃度の LSMean はそれぞれ 11.40g/dL 及び 10.39g/dL といずれも目標範囲内を維持し、52 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は、79.2%及び 75.7%であった。バダデュスタットの 1 日平均投与量は、いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し、48 週～52 週後の 1 日平均投与量は、403.67mg/日及び 367.65mg/日であった。48 週後のバダデュスタットの 1 日投与量の分布は、いずれも最低用量（150mg）又は最高用量（600mg）に偏ることはなかった。

また、前治療 ESA 製剤の用量別のバダデュスタット群の Hb 濃度の推移及びバダデュスタットの 1 日平均投与量の推移は、いずれの前治療 ESA 製剤からの切替えにおいても、前治療 ESA 製剤の用量によらず、24 週後以降 52 週後までおおむね変動なく推移した。

## V. 治療に関する項目

以上より、Hb 濃度及びバダデュスタットの投与量は、いずれの前治療 ESA 製剤の用量を問わず、24 週後以降 52 週後までおおむね変動がなく、52 週の結果を受けても 24 週までの検討結果と変わりはなかった。

### 2) ESA 製剤未使用患者

ESA 製剤未使用患者の用量は、NDD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J01 試験及び HD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J04 試験の結果に基づき検討した。

バダデュスタットの開始用量として 300mg を投与し、以降、Hb 濃度に応じてバダデュスタットの投与量を 150mg～600mg の範囲で適宜増減した結果、バダデュスタット投与開始後、Hb 濃度の平均値は上昇し、いずれも 8 週後に目標範囲内に到達後、24 週後まで安定して推移した。24 週後の Hb 濃度の LSMean はそれぞれ 11.93g/dL 及び 10.89g/dL と目標範囲内を維持し、24 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は 69.7%及び 73.7%であった。バダデュスタットの 1 日平均投与量は、いずれの評価時点においても開始用量に比べ、治験実施計画書で規定した用量調節の段階のうち、1 段階 (150mg) 以上の差は見られず、20 週～24 週後の 1 日平均投与量の平均値は、335.82mg/日及び 332.29mg/日であった。また、20 週後のバダデュスタットの 1 日投与量の分布は、いずれの集団においても最低用量 (150mg) 又は最高用量 (600mg) に極端に偏ることはなかった。バダデュスタット投与開始初期において、Hb 濃度の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、MT-6548-J01 試験において 0～4 週で 5.8%、0～6 週で 0%、MT-6548-J04 試験において 0～4 週で 4.3%、0～6 週で 4.5%と小さく、治験期間を通じて Hb 濃度の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、それぞれ 5.8%及び 4.3%であった。また、治験期間中、Hb 濃度が 14.0g/dL (MT-6548-J01 試験) 又は 13.0g/dL (MT-6548-J04 試験) を超える過剰な上昇が認められた被験者の割合は、それぞれ 4.2%及び 4.2%であった。なお、PD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J02 試験の該当集団は 2 名のみであったため、PD-CKD 患者における貧血改善維持効果を十分に評価することは困難であったが、PD-CKD 患者の病態は NDD-CKD 患者と類似していること、目標 Hb 濃度が NDD-CKD 患者と同じであること及びバダデュスタットの貧血治療効果は PD-CKD 患者と NDD-CKD 患者で類似していたことから、PD-CKD 患者に対する用量は、NDD-CKD 患者と同様にすることは妥当と考えた。

以上の 24 週までの結果より、ESA 製剤未使用の NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、バダデュスタットの開始用量を 300mg、維持用量を下限 150mg、上限 600mg とし、増量幅を 150mg として Hb 濃度に応じて適宜増減することで安定した Hb 濃度のコントロールが可能と考えた。

MT-6548-J01 試験の 52 週後までの結果から、ESA 製剤未使用患者における用量について追加検討した。

バダデュスタット群の Hb 濃度の平均値は、いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移した。52 週後の Hb 濃度の LSMean は 11.60g/dL と目標範囲内を維持し、52 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は、71.4%であった。バダデュスタットの 1 日平均投与量は、24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し、48 週～52 週後の 1 日平均投与量は、335.65mg/日であった。48 週後のバダデュスタットの 1 日投与量の分布は、いずれも最低用量 (150mg) 又は最高用量 (600mg) に偏ることはなかった。

以上より、Hb 濃度及びバダデュスタットの投与量は、24 週後以降 52 週後までおおむね変動がなく、52 週の結果を受けても 24 週後までの検討結果と変わりはない。

3) まとめ

国内及び海外臨床試験の結果、バダデュスタットの 1 日 1 回投与により、NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で貧血治療効果が確認された。また、いずれの病期の患者、ESA 製剤による前治療の有無、前治療 ESA 製剤の種類・用量を問わず、バダデュスタットの開始用量を 300mg とし、以降、最高用量を 600mg とし、Hb 濃度に応じて用量を適宜増減することで、Hb 濃度を目標範囲内に維持することが示された。また、当該用量範囲において、バダデュスタットはおおむね安全かつ良好な忍容性を有することが示されたことから、本剤の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 増量する場合は、増量幅は 150mg とし、増量の間隔は 4 週間以上とすること。

7.2 休薬した場合は、1 段階低い用量で投与を再開すること。

<解説>

7.1 国内臨床試験において、4 週間に 1 回を超える頻度の増量及び 150mg を超える増量幅は、いずれも検討されていないため設定した。

7.2 国内臨床試験（MT-6548-J01 試験、MT-6548-J02 試験、MT-6548-J03 試験、MT-6548-J04 試験、CI-0021 試験、CI-0022 試験）において、Hb 値の上昇によりバダデュスタットを中断した場合には減量したうえで投与を再開することを規定しており、同用量での投与再開は検討されていないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

臨床試験については、国内で実施した第 I 相の 1 試験（MT-6548-J05 試験）、第 II 相の 2 試験（CI-0021 試験及び CI-0022 試験）及び第 III 相の 4 試験（MT-6548-J01 試験、MT-6548-J02 試験、MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）に加え、海外で実施した Thorough QT/QTc 試験（CI-0010 試験）及びエスノブリッジング試験（CI-0020 試験）の 2 試験を評価資料とした。海外で実施した第 I 相の計 15 試験及び第 II 相の計 5 試験は、参考資料とした。

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
国内	第 I 相	MT-6548-J05	経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験	健康成人男性（61 例）	単施設 ランダム化 非盲検 2 期又は 3 期ク ロスオーバー

## V. 治療に関する項目

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
国内	第Ⅱ相	CI-0021	NDD-CKD の腎性貧血患者を対象とした用量設定試験	NDD-CKD (Correction 集団) (実薬 37 例、プラセボ 14 例)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定
		CI-0022	HD-CKD の腎性貧血患者を対象とした用量設定試験	HD-CKD (Correction 集団) (実薬 45 例、プラセボ 15 例)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定
	第Ⅲ相	MT-6548-J01	NDD-CKD の腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験	NDD-CKD (Conversion 集団、Correction 集団) (実薬 151 例、ダルベポエチン 153 例)	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間比較
		MT-6548-J02	PD-CKD の腎性貧血患者を対象とした非盲検試験	PD-CKD (Conversion 集団、Correction 集団) (42 例)	多施設共同 非盲検 非対照
		MT-6548-J03	HD-CKD の腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験	HD-CKD (Conversion 集団) (実薬 162 例、ダルベポエチン 161 例)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較
	MT-6548-J04	HD-CKD の腎性貧血患者を対象とした非盲検試験	HD-CKD (Correction 集団) (24 例)	多施設共同 非盲検 非対照	
海外	第Ⅰ相	CI-0010	Thorough QT/QTc 試験	健康成人 (50 例)	単施設 ランダム化 一部二重盲検 プラセボ及び陽性対照 4 期 4 剤クロスオーバー
		CI-0020	エスノブリッジング試験	健康成人 (実薬 36 例、プラセボ 12 例)	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増

NDD-CKD：保存期慢性腎臓病、HD-CKD：血液透析を実施中の慢性腎臓病

PD-CKD：腹膜透析を実施中の慢性腎臓病

Conversion 集団：ESA 製剤で治療されている患者集団

Correction 集団：未治療又は ESA 製剤を一定期間 Wash-out した患者集団

### 参考資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
海外	第Ⅰ相	CI-0001	健康成人を対象とした単回投与試験	健康成人男性 (実薬 36 例、プラセボ 12 例)	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増

V. 治療に関する項目

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
海外	第 I 相	CI-0002	健康成人を対象とした反復投与試験	健康成人男性 (実薬 25 例、プラセボ 9 例)	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与
	第 II 相	CI-0003	NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験	NDD-CKD (22 例)	多施設共同 非盲検
	第 II 相	CI-0004	NDD-CKD の腎性貧血患者を対象としたパイロット試験	NDD-CKD (10 例)	多施設共同 非盲検 パイロット試験
	第 II 相	CI-0005	NDD-CKD の腎性貧血患者を対象とした反復投与試験	NDD-CKD (実薬 72 例、プラセボ 19 例)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照
	第 I 相	CI-0006	錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性 (8 例)	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 剤クロスオーバー
	第 II 相	CI-0007	NDD-CKD の腎性貧血患者を対象としたプラセボ対照試験	NDD-CKD (実薬 138 例、プラセボ 72 例)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較
	第 I 相	CI-0008	マスバランス試験	健康成人男性 (6 例)	単施設 非盲検
	第 I 相	CI-0009	血液透析前後の薬物動態試験	HD-CKD (12 例)	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 群クロスオーバー
	第 II 相	CI-0011	HD-CKD の腎性貧血患者を対象とした試験	HD-CKD (94 例)	多施設共同 非盲検
	第 I 相	CI-0012	硫酸第一鉄との薬物相互作用試験	健康成人男性 (10 例)	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 群クロスオーバー
	第 I 相	CI-0013	治験製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験/食事の影響試験	健康成人 (18 例)	単施設 ランダム化 非盲検 3 期 6 群クロスオーバー
	第 I 相	CI-0019	セレコキシブとの薬物相互作用試験	健康成人男性 (12 例)	単施設 非盲検 上乗せ
	第 I 相	CI-0024	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	中等度肝機能障害患者、肝機能正常者 (16 例)	多施設共同 非盲検 並行群間比較
	第 I 相	CI-0027	2 種類の Vadadustat 150mg 錠の生物学的同等性試験	健康成人 (50 例)	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 剤クロスオーバー

## V. 治療に関する項目

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	試験デザイン
海外	第 I 相	CI-0028	Vadadustat 150mg 錠と 450mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験	健康成人（54 例）	単施設 ランダム化 非盲検 3 期 6 群クロス オーバー
	第 I 相	CI-0029	プロベネシド、シクロスポリン及びリファンピシン <sup>a)</sup> との薬物相互作用試験	健康成人（40 例）	単施設 非盲検
	第 I 相	CI-0030	ロスバスタチン、スルファサラジン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験	健康成人（134 例）	単施設 非盲検 上乗せ
	第 I 相	CI-0031	ジゴキシン、アデホビル及びフロセミドとの薬物相互作用試験	健康成人（62 例）	単施設 非盲検 上乗せ
	第 I 相	CI-0033	ラベプラゾールとの薬物相互作用試験	健康成人（20 例）	単施設 非盲検 上乗せ

a) : バダデュスタットとシクロスポリンの間に薬物相互作用が認められなかったことから、リファンピシンとの薬物相互作用試験は実施しなかった。

### (2) 臨床薬理試験：

#### 1) 第 I 相反復漸増経口投与試験 [試験番号：CI-0020]<sup>6)</sup>

日本人健康成人 24 例を対象とし、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用について検討した。バダデュスタットを投与することにより血清中 EPO は増加し、EPO の増加は投与量に依存して増加する傾向が見られた。有害事象は、300mg 群の 1 例に軽度の皮膚刺激が認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断され、治療終了時まで回復した。治験中にその他の有害事象は報告されなかった。

薬物動態の結果は「VII. 1. (2) 2) 反復投与」を参照すること。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1 回 300mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 600mg までとする。」である。

#### 2) Thorough QT/QTc 試験 [試験番号：CI-0010]<sup>7)</sup> (外国人のデータ)

健康成人男女を対象として、バダデュスタット 600mg 及び 1200mg を単回経口投与した時の QT 間隔に及ぼす影響を検討した。その結果、両投与群のすべての時点においてプラセボで補正したベースラインからの Fridericia 法で補正した QT 間隔の変化量 ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) の 90%CI 上限は 10msec 未満であった。以上のことから、バダデュスタットが QTc 間隔を延長させるリスクは認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1 回 300mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 600mg までとする。」である。

## (3) 用量反応探索試験：

NDD-CKD の腎性貧血患者を対象とした用量設定試験 [試験番号：CI-0021]

目的	日本の第Ⅲ相臨床試験で用いる開始用量を決定するため、NDD-CKD の腎性貧血を有する日本人被験者を対象に、1日1回6週間のバダデュスタット経口投与と Hb 値の変化量との用量反応関係を評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
対象	NDD-CKD の腎性貧血患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上の日本人男女</li> <li>・ 推算糸球体ろ過量（以下、eGFR）（60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以下）に基づき、CKD と診断されている患者</li> <li>・ 現在透析治療を実施しておらず、スクリーニングから 3 ヶ月以内に透析治療を開始しないと想定される患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CKD 以外が原因の貧血又は活動性出血若しくは最近の失血があった患者</li> <li>・ 鎌状赤血球症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、造血器悪性腫瘍、骨髄腫、溶血性貧血、サラセミア又は赤芽球癆を有する患者</li> <li>・ スクリーニングの 4 週間前からスクリーニング期間中に赤血球輸血を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<p>[主要有効性評価期間（Week 1～6）]</p> <p>1日あたり 150mg、300mg 又は 600mg の固定用量で、バダデュスタット又はプラセボを投与した。治験薬の増量は不可としたが、以下の場合には治験薬の減量又は休薬を可能とした。</p> <p>-Hb 値が急速に上昇した場合（例えば、2 週間の変化量が 1g/dL を超えた場合）、1 錠減量する。</p> <p>-Hb 値が 13.0g/dL を超えた場合、Hb 値が 12.5g/dL 以下になるまで治験薬の投与を中断し、その後 1 錠減量したうえで投与を再開する。</p> <p>[用量調節維持期間（Week 7～16）]</p> <p>プラセボを投与されていた被験者は、Week 6 来院時にバダデュスタットに切替えた。その後、目標 Hb 値 10.0～12.0g/dL が達成できるように治験薬の用量を調節した。（例えば、Week 6 来院前にバダデュスタット又はプラセボを 2 錠服用していた被験者は、Week 6 来院後はバダデュスタットを 2 錠服用した）。その後、用量調節ガイドラインに従い、目標 Hb 値 10.0～12.0g/dL が達成できるように治験薬の用量を調節した。Week 6、8、10、12 及び 14 に中央検査機関で測定した Hb 値に基づき、用量調節を行った。</p>
主な評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>Hb 値の投与前平均値から主要有効性評価期間終了時（Week 6）までの平均変化量</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 目標 Hb 値 10.0～12.0g/dL に到達するまでに要したベースラインからの日数</li> <li>・ 主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）の平均 Hb 値</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>Hb 値及び Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量を下表に示す。</p>					
	<p>表 Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量</p>					
		バダデュスタット群			プラセボ群	
		150mg (N=12)	300mg (N=12)	600mg (N=13)	計 (N=37)	(N=14)
	投与前					
	Hb 値 (g/dL)	9.954 (0.6348)	9.554 (0.6988)	9.542 (0.7783)	9.680 (0.7152)	9.886 (0.5832)
	Week 6					
	Hb 値 (g/dL)	10.392 (0.7280)	10.675 (1.2693)	11.162 (1.1169)	10.754 (1.0844)	9.421 (0.9242)
	変化量 (g/dL)	0.438 (0.4593)	1.121 (0.9766)	1.619 (0.9191)	1.074 (0.9384)	-0.464 (0.5559)
	変化率 (%)	4.47 (4.720)	11.69 (10.037)	17.20 (10.079)	11.28 (9.981)	-4.81 (5.785)
<p>値：平均値 (SD)</p>						
<p>Hb 値の投与前平均値は、4つの群で同程度であった。6週間の主要有効性評価期間終了時では、バダデュスタットの3つの用量群のいずれにおいても Hb 値は上昇し、投与前平均値からの平均変化量はバダデュスタット 150mg 群、300mg 群及び 600mg 群でそれぞれ 0.438g/dL (4.47%)、1.121g/dL (11.69%) 及び 1.619g/dL (17.20%) であった。プラセボ群では、Hb 値の平均変化量は-0.464g/dL (-4.81%) であった。</p>						
<p>ANCOVA モデルを用いた解析を行った結果、バダデュスタット群における主要有効性評価期間終了時の平均 Hb 値は投与前平均値から用量依存的に上昇し、この上昇はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。</p>						
<p>&lt;安全性&gt;</p>						
<p>主要有効性評価期間：</p>						
<p>治験薬との関連ありと判断された有害事象 (SOC) は、胃腸障害、臨床検査及び血管障害であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象は、バダデュスタット群の 18.9% (7/37 名) で計 8 件認められた。これらの事象は、150mg 群の 8.3% (1/12 名) (嘔吐)、300mg 群の 25.0% (3/12 名) (悪心、悪心及び高血圧、高血圧が各 1 名ずつ)、600mg 群の 23.1% (3/13 名) (高血圧が 2 名、AST 増加が 1 名) で認められた。AST 増加 (45U/L；正常範囲は 10~40U/L) を認めた被験者の Week 4 の ALT は 25U/L (正常範囲は 5~40U/L) 及びビリルビンは 0.4mg/dL (正常範囲は 0.3~1.2mg/dL) であった。バダデュスタット群で認められた治験薬との関連ありと判断された有害事象はすべて、程度は軽度であった。プラセボ群で治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められなかった。</p>						
<p>用量調節維持期間：</p>						
<p>治験薬との関連ありと判断された有害事象 (SOC) は、胃腸障害、肝胆道系障害及び腎および尿路障害であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象は、バダデュスタット群の 8.1% (3/37 名) で計 4 件及びプラセボからバダデュスタット投与に切替えた群では 7.1% (1/14 名) で計 1 件認められた。これらの事象は、150mg 群の 16.7% (2/12 名) (嘔吐、頻尿)、300mg 群の 8.3% (1/12 名) (肝機能異常)、プラセボ→実薬 150mg 群の 20.0% (1/5 名) (下痢) で認められた。肝機能異常は重篤な副作用であった。その他に認められた治験薬との関連ありと判断された有害事象はすべて非重篤であり、程度は軽度であった。</p>						

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1回 300mg を開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回 600mg までとする。」である。



HD-CKD の腎性貧血患者を対象とした用量設定試験 [試験番号：CI-0022]

目的	日本の第Ⅲ相臨床試験で用いる開始用量を決定するため、HD-CKD の腎性貧血を有する日本人被験者を対象に、1日1回6週間のバダデュスタット経口投与とHb値の変化量との用量反応関係を評価する。																																													
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験																																													
対象	HD-CKD の腎性貧血患者																																													
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20歳以上の日本人男女</li> <li>・ スクリーニングの8週以上前から、末期腎不全のために慢性維持血液透析を受けている患者</li> </ul>																																													
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CKD以外が原因の貧血又は活動性出血若しくは最近の失血があった患者</li> <li>・ 鎌状赤血球症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、造血器悪性腫瘍、骨髄腫、溶血性貧血、サラセミア又は赤芽球癆を有する患者</li> <li>・ スクリーニングの4週前からスクリーニング期間中に赤血球輸血を受けた患者</li> </ul>																																													
試験方法	<p>[主要有効性評価期間 (Week 1~6)]</p> <p>1日あたり150mg、300mg又は600mgの固定用量で、バダデュスタット又はプラセボを投与した。治験薬の増量は不可としたが、以下の場合には治験薬の減量又は休薬を可能とした。</p> <p>-Hb値が急速に上昇した場合 (例えば、2週間の変化量が1g/dLを超えた場合)、1錠減量する。</p> <p>-Hb値が13.0g/dLを超えた場合、Hb値が12.5g/dL以下になるまで治験薬の投与を中断し、その後1錠減量したうえで投与を再開する。</p> <p>[用量調節維持期間 (Week 7~16)]</p> <p>プラセボを投与されていた被験者は、Week 6来院時にバダデュスタットに切替えた。各被験者は、Week 6来院前と同じ錠数でWeek 6来院後の投与を開始した。その後、目標Hb値10.0~12.0g/dLが達成できるように治験薬の用量を調節した。</p>																																													
主な評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>Hb値の投与前平均値 {投与前の3つのHb値 (スクリーニングの2時点及びベースライン) の平均値} から主要有効性評価期間終了時 (Week 6) までの平均変化量</p> <p>副次評価項目：</p> <p>-目標Hb値10.0~12.0g/dLに到達するまでに要したベースラインからの日数</p> <p>-主要有効性評価期間終了時 (Week 6) 及び用量調節維持期間終了時 (Week 16) の平均Hb値</p>																																													
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>Hb値及びHb値の投与前平均値からWeek 6までの平均変化量を投与群ごとに下表に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 Hb値の投与前平均値からWeek 6までの平均変化量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">バダデュスタット群</th> <th rowspan="2">計 (N=44)</th> <th rowspan="2">プラセボ群 (N=14)</th> </tr> <tr> <th>150mg (N=15)</th> <th>300mg (N=15)</th> <th>600mg (N=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与前</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hb値 (g/dL)</td> <td>8.996 (0.5229)</td> <td>8.793 (0.5254)</td> <td>9.317 (0.6222)</td> <td>9.029 (0.5854)</td> <td>8.971 (0.6389)</td> </tr> <tr> <td>Week 6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hb値 (g/dL)</td> <td>8.707 (1.1708)</td> <td>8.827 (1.0938)</td> <td>9.793 (0.9627)</td> <td>9.093 (1.1629)</td> <td>7.486 (1.1286)</td> </tr> <tr> <td>変化量 (g/dL)</td> <td>-0.289 (0.8271)</td> <td>0.033 (0.8452)</td> <td>0.476 (0.8932)</td> <td>0.064 (0.8920)</td> <td>-1.486 (0.8150)</td> </tr> <tr> <td>変化率 (%)</td> <td>-3.47 (9.249)</td> <td>0.25 (9.921)</td> <td>5.28 (9.897)</td> <td>0.58 (10.122)</td> <td>-16.75 (8.713)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">値：平均値 (SD)</p>		バダデュスタット群			計 (N=44)	プラセボ群 (N=14)	150mg (N=15)	300mg (N=15)	600mg (N=14)	投与前						Hb値 (g/dL)	8.996 (0.5229)	8.793 (0.5254)	9.317 (0.6222)	9.029 (0.5854)	8.971 (0.6389)	Week 6						Hb値 (g/dL)	8.707 (1.1708)	8.827 (1.0938)	9.793 (0.9627)	9.093 (1.1629)	7.486 (1.1286)	変化量 (g/dL)	-0.289 (0.8271)	0.033 (0.8452)	0.476 (0.8932)	0.064 (0.8920)	-1.486 (0.8150)	変化率 (%)	-3.47 (9.249)	0.25 (9.921)	5.28 (9.897)	0.58 (10.122)	-16.75 (8.713)
	バダデュスタット群			計 (N=44)	プラセボ群 (N=14)																																									
	150mg (N=15)	300mg (N=15)	600mg (N=14)																																											
投与前																																														
Hb値 (g/dL)	8.996 (0.5229)	8.793 (0.5254)	9.317 (0.6222)	9.029 (0.5854)	8.971 (0.6389)																																									
Week 6																																														
Hb値 (g/dL)	8.707 (1.1708)	8.827 (1.0938)	9.793 (0.9627)	9.093 (1.1629)	7.486 (1.1286)																																									
変化量 (g/dL)	-0.289 (0.8271)	0.033 (0.8452)	0.476 (0.8932)	0.064 (0.8920)	-1.486 (0.8150)																																									
変化率 (%)	-3.47 (9.249)	0.25 (9.921)	5.28 (9.897)	0.58 (10.122)	-16.75 (8.713)																																									

## V. 治療に関する項目

結果	<p>Hb 値の投与前平均値は、4つの群で同程度であった。6週間の主要有効性評価期間終了時、バダデュスタットの3つの用量群におけるHb値の平均変化量（平均変化率）は、バダデュスタット150mg群で-0.289g/dL（-3.47%）、300mg群で0.033g/dL（0.25%）及び600mg群で0.476g/dL（5.28%）であり、用量依存的であった。また、プラセボ群では、Hb値の平均変化量（平均変化率）は-1.486g/dL（-16.75%）であった。</p> <p>ANCOVAモデルを用いた解析を行った結果、バダデュスタット群における主要有効性評価期間終了時のHb値の投与前平均値からの平均変化量は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>主要有効性評価期間：</p> <p>治験薬との関連ありと判断された有害事象（SOC）は胃腸障害のみで、被験者の6.7%（4/60名）で計4件認められた。このうちバダデュスタット300mg群では、被験者の20.0%（3/15名）に下痢{13.3%（2/15名）}又は軟便{6.7%（1/15名）}が認められ、600mg群では被験者の6.7%（1/15名）に下痢が認められた。バダデュスタット群において、治験薬との関連ありと判断された有害事象の程度はすべて軽度であった。プラセボ群で治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められなかった。</p> <p>用量調節維持期間：</p> <p>治験薬との関連ありと判断された有害事象（SOC）は胃腸障害のみで、2名の被験者で計3件認められた。これら3件はいずれも下痢で、プラセボからバダデュスタット150mg投与に切替えた群1名に1件及びプラセボからバダデュスタット600mg投与に切替えた群1名に2件認められた。バダデュスタット群では、治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められなかった。治験薬との関連ありと判断された有害事象の程度はすべて軽度であった。</p>
----	---

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1回300mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回600mgまでとする。」である。

### (4) 検証的試験：

#### 1) 有効性検証試験：

NDD-CKDの腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験  
[試験番号：MT-6548-J01]<sup>8)</sup>

目的	NDD-CKDの腎性貧血患者を対象に、Hb値を指標とし、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬としてバダデュスタットの非劣性を検証するとともに、バダデュスタットの長期投与時の安全性を検討する。 また、ESA製剤による治療を受けていない患者集団におけるバダデュスタットによるHb値の改善維持効果を検討するとともに、ESA製剤による治療を受けている患者集団におけるバダデュスタットによるHb値の切替え維持効果を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	NDD-CKDの腎性貧血患者（ESAによる前治療あり（Conversion集団）又はなし（Correction集団））
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得日に20歳以上の患者（性別は不問とする）</li> <li>同意取得日にCKD診療ガイド2012（日本腎臓学会編）に基づきCKDと診断されている患者</li> <li>スクリーニング期間のeGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前8週以降、透析治療を実施しておらず、治療期間中に透析治療を開始しないと想定される患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得日以降にCKD以外（鎌状赤血球症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、造血器悪性腫瘍、骨髄腫、溶血性貧血、サラセミア及び赤芽球癆等）が主因の貧血を有する患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前8週以降に活動性の出血又は失血があった患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前8週以降に赤血球輸血を受けた患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前8週以降に、テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者</li> </ul>

<p>試験方法</p>	<p>[投与方法]                  バダデュスタット錠：                  1日1回経口投与。食事の前後は問わないが、治療期間を通して可能な限り統一した。また、可能な限り治療期間を通して同じ時刻に服用した。                  ダルベポエチンアルファ注：                  皮下投与。                  [用量]                  バダデュスタット錠：                  (1) 初回投与量                  1日1回 300mg                  (2) 維持投与量                  1日1回 150～600mg とし、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。                  ダルベポエチンアルファ注：                  (1) 初回投与量                  Correction 集団：2週に1回 30<math>\mu</math>g                  Conversion 集団：使用中の ESA 製剤の種類や週あたりの投与量を基に、用量調節ガイドラインに従い初回投与量及び投与間隔を決定した。                  (2) 維持投与量                  1回 15～180<math>\mu</math>g、投与間隔は、1週に1回、2週に1回又は4週に1回とし、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。                  [試験期間]                  スクリーニング期間 最長 6 週間                  治療期間 52 週間                  後観察期間 2 週間</p>												
<p>主な評価項目</p>	<p>主要評価項目：                  治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値*<sup>1</sup>                  副次評価項目：                  1) 治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値*<sup>2</sup>                  2) 治療期間各時点の Hb 値                  3) 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0～13.0g/dL)、11.0g/dL 未満及び 13.0g/dL 以上の被験者の割合                  4) Correction 集団のみ：目標 Hb 値 (11.0～13.0g/dL) に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数                  5) Correction 集団のみ：Hb 値の上昇速度*<sup>1</sup>                  *<sup>1</sup>：治療期間 24 週固定データのみで評価                  *<sup>2</sup>：最終固定データのみで評価</p>												
<p>結果</p>	<p>&lt;有効性&gt;                  20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を下表に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バダデュスタット群 (n=151)</td> <td>10.44<math>\pm</math>0.91</td> <td>11.66<math>\pm</math>0.09 [11.49, 11.84]</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチンアルファ群 (n=153)</td> <td>10.52<math>\pm</math>0.88</td> <td>11.93<math>\pm</math>0.09 [11.76, 12.10]</td> </tr> <tr> <td>両群の差</td> <td>—</td> <td>-0.26<math>\pm</math>0.12 [-0.50, -0.02]</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与前：平均値<math>\pm</math>標準偏差、投与後：調整済み平均値<math>\pm</math>標準誤差、[ ]：両側 95%信頼区間</p>		投与前	投与後	バダデュスタット群 (n=151)	10.44 $\pm$ 0.91	11.66 $\pm$ 0.09 [11.49, 11.84]	ダルベポエチンアルファ群 (n=153)	10.52 $\pm$ 0.88	11.93 $\pm$ 0.09 [11.76, 12.10]	両群の差	—	-0.26 $\pm$ 0.12 [-0.50, -0.02]
	投与前	投与後											
バダデュスタット群 (n=151)	10.44 $\pm$ 0.91	11.66 $\pm$ 0.09 [11.49, 11.84]											
ダルベポエチンアルファ群 (n=153)	10.52 $\pm$ 0.88	11.93 $\pm$ 0.09 [11.76, 12.10]											
両群の差	—	-0.26 $\pm$ 0.12 [-0.50, -0.02]											

V. 治療に関する項目

結果

全集団において、20 週及び 24 週後の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は、バダデュスタット群で 11.66g/dL（11.49～11.84g/dL）、ダルベポエチンアルファ群で 11.93g/dL（11.76～12.10g/dL）であった。いずれの群も 20 週及び 24 週後の調整済み平均 Hb 値の両側 95%信頼区間は目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった。

また、20 週及び 24 週後のバダデュスタット群とダルベポエチンアルファ群との差の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は -0.26g/dL（-0.50～-0.02g/dL）であった。群間差（バダデュスタット群 - ダルベポエチンアルファ群）の両側 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージンである -0.75g/dL 以上であったため、バダデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。

なお、Conversion 集団では、投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、バダデュスタット群 11.41 ± 0.09g/dL（80 例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群 11.77 ± 0.08g/dL（82 例）であった。投与 48 週及び 52 週の平均 Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は、バダデュスタット群 60.0%（48/80 例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群 79.3%（65/82 例）であった。Correction 集団では、投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、バダデュスタット群 11.88 ± 0.09g/dL（71 例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群 12.04 ± 0.09g/dL（71 例）であった。投与 48 週及び 52 週の平均 Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は、バダデュスタット群 71.8%（51/71 例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群 77.5%（55/71 例）であった。

全集団において、48 週及び 52 週後の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は、バダデュスタット群で 11.54g/dL（11.38～11.69g/dL）、ダルベポエチンアルファ群で 11.63g/dL（11.48～11.77g/dL）であった。いずれの群も、48 週及び 52 週後の平均 Hb 値の 95%信頼区間は目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった。

52 週までの Hb 値の平均値の推移（Correction 集団、Conversion 集団）を下図に示す。

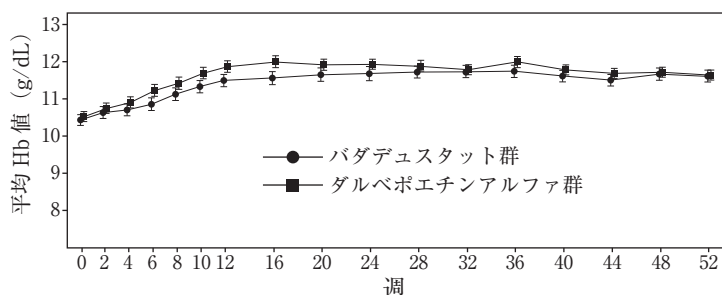


図 Hb 値の推移（Correction 集団）

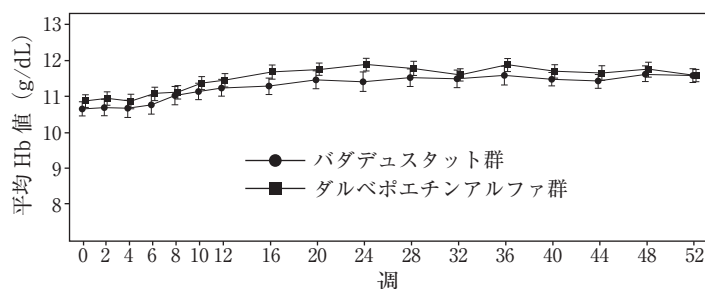


図 Hb 値の推移（Conversion 集団）

バダデュスタット群、ダルベポエチンアルファ群ともに Hb 値の平均値は上昇し、それぞれ 8 週後及び 6 週後に目標範囲内に到達後、52 週後まで目標範囲内を維持した。

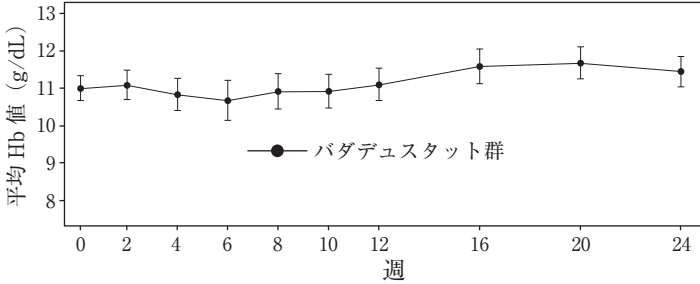
また、バダデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0g/dL）の被験者の割合は、それぞれ、投与前で 45.0%及び 52.4%、24 週後は 66.7%及び 82.7%、52 週後は 79.2%及び 76.6%であった。

結果	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>52 週までのバダデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群の副作用発現割合は、13.2% (20/151 名) 及び 4.6% (7/153 名) であった。発現割合が 5%以上の副作用は両群で認められなかった。発現割合が 1%以上の副作用は、バダデュスタット群では下痢 4.0% (6/151 名)、悪心 2.0% (3/151 名)、腹部不快感 1.3% (2/151 名)、ダルベポエチンアルファ群では高血圧 1.3% (2/153 名) であった。重篤な副作用は、両群で認められなかった。本治験では、副作用がダルベポエチンアルファ群と比較してバダデュスタット群に多く認められた。副作用の内訳の発現割合に両群で差が認められた副作用は下痢であった。</p>
----	---

PD-CKD の腎性貧血患者を対象とした非盲検試験 [試験番号：MT-6548-J02 試験]<sup>9)</sup>

目的	PD-CKD の腎性貧血患者を対象とし、バダデュスタットの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検
対象	PD-CKD の腎性貧血患者 (ESA による前治療あり (Conversion 集団) 又はなし (Correction 集団))
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得日に 20 歳以上の患者 (性別は不問とする)</li> <li>同意取得日に CKD 診療ガイド 2012 (日本腎臓学会編) に基づき CKD と診断されている患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前 4 週以上腹膜透析治療を受けている患者。ただし、血液透析治療と併用している患者を除く</li> <li>治療期間中に血液透析治療を開始しないと想定される患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得日以降に CKD 以外 (鎌状赤血球症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、造血器悪性腫瘍、骨髄腫、溶血性貧血、サラセミア及び赤芽球癆等) が主因の貧血を有する患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前 8 週以降に赤血球輸血を受けた患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前 8 週以降に、テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<p>[投与方法]</p> <p>1 日 1 回経口投与。食事の前後は問わないが、治療期間を通して可能な限り統一した。また、可能な限り治療期間を通して同じ時刻に服用した。</p> <p>[用量]</p> <p>(1) 初回投与量 1 日 1 回 300mg</p> <p>(2) 維持投与量 1 日 1 回 150~600mg とし、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。</p> <p>[試験期間]</p> <p>スクリーニング期間 最長 6 週間 治療期間 24 週間 後観察期間 2 週間</p>
主な評価項目	<p>主要な評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値</li> <li>治療期間各時点の Hb 値</li> <li>治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0g/dL)、11.0g/dL 未満及び 13.0g/dL 以上の被験者の割合</li> <li>Correction 集団のみ：目標 Hb 値 (11.0~13.0g/dL) に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数</li> <li>Correction 集団のみ：Hb 値の上昇速度</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

主な評価項目	<p>その他の評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Correction 集団のみ：治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量</li> <li>2) Correction 集団のみ：治療期間各時点の Hb 値がベースラインより 1.0g/dL 以上上昇した被験者の割合</li> <li>3) ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合</li> </ol>						
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を下表に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値 (g/dL)</p> <table border="1" data-bbox="580 573 1342 685"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>パダデュスタット群 (n=41)</td> <td>10.89±1.12</td> <td>11.35±0.17 [10.99, 11.70]</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与前：平均値±標準偏差、投与後：調整済み平均値±標準誤差、[ ]：両側 95%信頼区間</p> <p>20 週及び 24 週後の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は、11.35g/dL（10.99～11.70g/dL）であり、目標範囲内（11.0～13.0g/dL）であった。</p> <p>24 週までの Hb 値の平均値の推移（Conversion 集団）を下図に示す。</p> <div style="text-align: center;">  <p>図 Hb 値の推移（Conversion 集団、n=40）</p> </div> <p>Conversion 集団において、Hb 値の平均値は、ESA 製剤からの切替え後に急な変動を認めることなく推移し、24 週後までおおむね目標範囲内を維持した。Correction 集団の被験者は 2 名のみであったが、いずれの被験者も Hb 値は上昇した。</p> <p>また、全集団において Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0g/dL）の被験者の割合は、投与 20 週及び 24 週で 64.3%（27/42 例）であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現割合は、11.9%（5/42 名）であった。発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった。発現割合が 1%以上の副作用は、下痢 4.8%（2/42 名）、睡眠障害 2.4%（1/42 名）、網膜出血 2.4%（1/42 名）、心筋虚血 2.4%（1/42 名）であった。重篤な副作用の発現割合は、2.4%（1/42 名）であった。1 名で認められた心筋虚血については、治験医師によって因果関係ありと評価されたが、企業は被験薬との合理的な因果関係が示されないことから、関連性を否定した。</p>		投与前	投与後	パダデュスタット群 (n=41)	10.89±1.12	11.35±0.17 [10.99, 11.70]
	投与前	投与後					
パダデュスタット群 (n=41)	10.89±1.12	11.35±0.17 [10.99, 11.70]					

HD-CKD の腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験  
 [試験番号：MT-6548-J03]<sup>10)</sup>

目的	HD-CKD の腎性貧血を有し、ESA 製剤による治療を受けている患者を対象に、Hb 値を指標とし、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬としてバダデュスタットの非劣性を検証するとともに、バダデュスタットの長期投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	血液透析を実施中の HD-CKD の腎性貧血を有し、ESA 製剤による治療を受けている患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意取得日に 20 歳以上の患者（性別は不問とする）</li> <li>・ 同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）に基づき CKD と診断されている患者</li> <li>・ スクリーニング期間開始日前 12 週以上、週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者。ただし、在宅血液透析を実施している患者及び腹膜透析を併用している患者を除く</li> <li>・ スクリーニング期間開始日前 8 週以降、同一の ESA 製剤を同一の経路、同一の間隔（該当する ESA 製剤の添付文書に従った投与間隔であること）、以下の用量で投与を受けている患者（用量）           <ul style="list-style-type: none"> <li>・ エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）及びエポエチンカプタ（遺伝子組換え）：週あたり 9000 国際単位以下</li> <li>・ ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：週あたり 60<math>\mu</math>g 以下</li> <li>・ エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週あたり 250<math>\mu</math>g 以下</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意取得日以降に CKD 以外（鎌状赤血球症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、造血器悪性腫瘍、骨髄腫、溶血性貧血、サラセミア及び赤芽球癆等）が主因の貧血を有する患者</li> <li>・ スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者</li> <li>・ スクリーニング期間開始日前 8 週以降に赤血球輸血を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<p>[投与方法]</p> <p>バダデュスタット錠：        1 日 1 回経口投与。食事の前後は問わないが、治療期間を通して可能な限り統一した。また、可能な限り治療期間を通して同じ時刻に投与した。</p> <p>ダルベポエチンアルファ注：        静脈内投与。投与は原則前透析中 2 日後の透析日に行った。</p> <p>[用量]</p> <p>バダデュスタット錠：        (1) 初回投与量            1 日 1 回 300mg        (2) 維持投与量            1 日 1 回 150～600mg とし、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。</p> <p>ダルベポエチンアルファ注：        (1) 初回投与量            切替え前にダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量            切替え前のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与量を切替え初回用量とし、切替え前の投与間隔を継続した。            切替え前にエポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）、ポエチンカプタ（遺伝子組換え）又はエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量及び投与間隔は、切替え前の投与量の合計から決定した。</p> <p>(2) 維持投与量            1 回 5～180<math>\mu</math>g、投与間隔は、1 週に 1 回、2 週に 1 回又は 4 週に 1 回とし、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。</p>

## V. 治療に関する項目

試験方法	<p>[試験期間]</p> <p>スクリーニング期間 最長 6 週間</p> <p>治療期間 52 週間（治療期間 I 期：24 週、治療期間 II 期：28 週）</p> <p>後観察期間 2 週間</p>																																																																		
主な評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値（治療期間 24 週固定データのみで評価）</p> <p>副次評価項目：</p> <p>1) 治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値（最終固定データのみで評価）</p> <p>2) 治療期間各時点の Hb 値</p> <p>3) 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0g/dL）、10.0g/dL 未満及び 12.0g/dL 以上の被験者の割合</p>																																																																		
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を下表に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値</p> <table border="1" data-bbox="580 757 1342 1003"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バダデュスタット群 (n=160)</td> <td>10.74±0.72</td> <td>10.61±0.08 [10.45, 10.76]</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチンアルファ群 (n=160)</td> <td>10.74±0.72</td> <td>10.65±0.08 [10.50, 10.80]</td> </tr> <tr> <td>両群の差</td> <td>—</td> <td>-0.05±0.11 [-0.26, 0.17]</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与前：平均値±標準偏差、投与後：調整済み平均値±標準誤差、[ ]：両側 95%信頼区間</p> <p>20 週及び 24 週後の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は、バダデュスタット群で 10.61g/dL（10.45～10.76g/dL）、ダルベポエチンアルファ群で 10.65g/dL（10.50～10.80g/dL）であった。いずれの群も 20 週及び 24 週後の調整済み平均 Hb 値の両側 95%信頼区間は目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）であった。</p> <p>また、20 週及び 24 週後のバダデュスタット群とダルベポエチンアルファ群との差の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は -0.05g/dL（-0.26～0.17g/dL）であった。群間差（バダデュスタット群 - ダルベポエチンアルファ群）の両側 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージンである -0.75g/dL 以上であったため、バダデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。</p> <p>48 週及び 52 週後の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は、バダデュスタット群で 10.42g/dL（10.27～10.56g/dL）、ダルベポエチンアルファ群で 10.62g/dL（10.49～10.76g/dL）であった。いずれの群も、48 週及び 52 週後の平均 Hb 値の 95%信頼区間は目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）であった。52 週までの Hb 値の平均値の推移を下図に示す。</p> <div data-bbox="587 1688 1331 1989"> <table border="1"> <caption>図 Hb 値の推移 (推定値)</caption> <thead> <tr> <th>週</th> <th>バダデュスタット群 (g/dL)</th> <th>ダルベポエチンアルファ群 (g/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>2</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>4</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>6</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>8</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>10</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>12</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>16</td><td>10.74</td><td>10.74</td></tr> <tr><td>20</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>24</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>28</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>32</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>36</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>40</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>44</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>48</td><td>10.61</td><td>10.65</td></tr> <tr><td>52</td><td>10.42</td><td>10.62</td></tr> </tbody> </table> </div> <p style="text-align: center;">図 Hb 値の推移</p>		投与前	投与後	バダデュスタット群 (n=160)	10.74±0.72	10.61±0.08 [10.45, 10.76]	ダルベポエチンアルファ群 (n=160)	10.74±0.72	10.65±0.08 [10.50, 10.80]	両群の差	—	-0.05±0.11 [-0.26, 0.17]	週	バダデュスタット群 (g/dL)	ダルベポエチンアルファ群 (g/dL)	0	10.74	10.74	2	10.74	10.74	4	10.74	10.74	6	10.74	10.74	8	10.74	10.74	10	10.74	10.74	12	10.74	10.74	16	10.74	10.74	20	10.61	10.65	24	10.61	10.65	28	10.61	10.65	32	10.61	10.65	36	10.61	10.65	40	10.61	10.65	44	10.61	10.65	48	10.61	10.65	52	10.42	10.62
	投与前	投与後																																																																	
バダデュスタット群 (n=160)	10.74±0.72	10.61±0.08 [10.45, 10.76]																																																																	
ダルベポエチンアルファ群 (n=160)	10.74±0.72	10.65±0.08 [10.50, 10.80]																																																																	
両群の差	—	-0.05±0.11 [-0.26, 0.17]																																																																	
週	バダデュスタット群 (g/dL)	ダルベポエチンアルファ群 (g/dL)																																																																	
0	10.74	10.74																																																																	
2	10.74	10.74																																																																	
4	10.74	10.74																																																																	
6	10.74	10.74																																																																	
8	10.74	10.74																																																																	
10	10.74	10.74																																																																	
12	10.74	10.74																																																																	
16	10.74	10.74																																																																	
20	10.61	10.65																																																																	
24	10.61	10.65																																																																	
28	10.61	10.65																																																																	
32	10.61	10.65																																																																	
36	10.61	10.65																																																																	
40	10.61	10.65																																																																	
44	10.61	10.65																																																																	
48	10.61	10.65																																																																	
52	10.42	10.62																																																																	

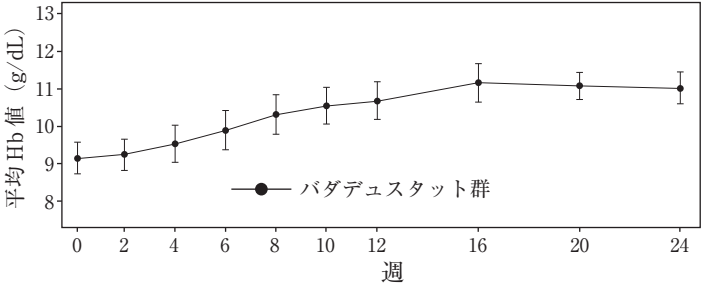


結果	<p>バダデュスタット群、ダルベポエチンアルファ群ともに Hb 値の平均値は ESA 製剤からの切替え後に急な変動なく推移し、52 週間にわたり目標範囲内を維持した。また、バダデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群の Hb 値が目標範囲内 (10.0~12.0g/dL) の被験者の割合は、それぞれ、投与前で 81.5% (132/162 例) 及び 78.9% (127/161 例)、投与 48 週及び 52 週で 64.2% (104/162 例) 及び 83.9% (135/161 例) であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>52 週までのバダデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群の副作用発現割合は、11.1% (18/162 名) および 3.7% (6/161 名) であった。発現割合が 5%以上の副作用は両群で認められなかった。発現割合が 1%以上の副作用は、バダデュスタット群で下痢 2.5% (4/162 名)、悪心 1.9% (3/162 名)、高血圧 1.2% (2/162 名)、腹部不快感 1.2% (2/162 名)、嘔吐 1.2% (2/162 名)、ダルベポエチンアルファ群で下痢 1.2% (2/161 名)、肝機能異常 1.2% (2/161 名) であった。重篤な副作用は、両群で認められなかった。本試験では、副作用がダルベポエチンアルファ群と比較してバダデュスタット群に多く認められたが、副作用の内訳の発現割合に両群で大きな差は認められなかった。</p>
----	---

HD-CKD の腎性貧血患者を対象とした非盲検試験 [試験番号：MT-6548-J04]<sup>11)</sup>

目的	血液透析期慢性腎臓病の貧血を有し、ESA 製剤による治療を受けていない患者を対象に、バダデュスタットによる Hb 値の改善維持効果及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検
対象	HD-CKD の腎性貧血患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得日に 20 歳以上の患者 (性別は不問とする)</li> <li>同意取得日に CKD 診療ガイド 2012 (日本腎臓学会編) に基づき CKD と診断されている患者</li> <li>週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者。ただし、在宅血液透析を実施している患者及び腹膜透析を併用している患者を除く</li> <li>スクリーニング期間開始日前に少なくとも以下の期間 ESA 製剤の投与を受けていない患者。ただし、ESA 製剤の投与を受けている患者は、同意取得後に投与を中止し、スクリーニング期間開始日前に少なくとも以下の期間 Wash-out を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチンベータ (遺伝子組換え) 及びエポエチンカプタ (遺伝子組換え) : 1 週間</li> <li>ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) : 2 週間</li> <li>エポエチンベータベゴル (遺伝子組換え) : 4 週間</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得日以降に CKD 以外 (鎌状赤血球症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、造血器悪性腫瘍、骨髄腫、溶血性貧血、サラセミア及び赤芽球癆等) が主因の貧血を有する患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前 8 週以降に赤血球輸血を受けた患者</li> <li>スクリーニング期間開始日前 8 週以降に、テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<p>[投与方法]</p> <p>1 日 1 回経口投与。食事の前後は問わないが、治療期間を通して可能な限り統一した。また、可能な限り治療期間を通して同じ時刻に服用した。</p> <p>[用量]</p> <p>(1) 初回投与量 1 日 1 回 300mg</p> <p>(2) 維持投与量 1 日 1 回 150~600mg とし、用量調節ガイドラインに従い適宜増減した。</p> <p>[試験期間]</p> <p>スクリーニング期間 最長 6 週間 治療期間 24 週間 後観察期間 2 週間</p>

## V. 治療に関する項目

<p>主な評価項目</p>	<p>主要な評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値</li> <li>2) 治療期間各時点の Hb 値</li> <li>3) 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0g/dL）、10.0g/dL 未満及び 12.0g/dL 以上の被験者の割合</li> <li>4) 目標 Hb 値（10.0～12.0g/dL）に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数</li> <li>5) Hb 値の上昇速度</li> </ol> <p>その他の評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量</li> <li>2) 治療期間各時点の Hb 値がベースラインより 1.0g/dL 以上上昇した被験者の割合</li> <li>3) ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合</li> </ol>						
<p>結果</p>	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を下表に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値</p> <table border="1" data-bbox="580 824 1342 936"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>パダデュスタット群 (n=23)</td> <td>9.30±0.67</td> <td>10.75±0.19 [10.35, 11.14]</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与前：平均値±標準偏差、投与後：調整済み平均値±標準誤差、[ ]：両側 95%信頼区間</p> <p>20 週及び 24 週後の調整済み平均 Hb 値（両側 95%信頼区間）は、10.75g/dL（10.35～11.14g/dL）であり、目標範囲内（10.0～12.0g/dL）であった。</p> <p>24 週までの Hb 値の平均値の推移を下図に示す。</p>  <p style="text-align: center;">図 Hb 値の推移</p> <p>Hb 値の平均値は上昇し、8 週後に目標範囲内に到達後、24 週後まで目標範囲内（10.0～12.0g/dL）を維持した。</p> <p>また、Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0g/dL）の被験者の割合は、投与前で 16.7%（4/24 例）、投与 20 週及び 24 週は 58.3%（14/24 例）であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現割合は、8.3%（2/24 名）であった。発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった。発現割合が 1%以上の副作用は、下痢 4.2%（1/24 名）、嘔吐 4.2%（1/24 名）であった。重篤な副作用は認められなかった。</p>		投与前	投与後	パダデュスタット群 (n=23)	9.30±0.67	10.75±0.19 [10.35, 11.14]
	投与前	投与後					
パダデュスタット群 (n=23)	9.30±0.67	10.75±0.19 [10.35, 11.14]					

### 2) 安全性試験：

NDD-CKD 又は HD-CKD の腎性貧血患者を対象とした長期投与試験を実施した。試験結果は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照。

(5) 患者・病態別試験：

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験を実施した（いずれも海外データ）。試験結果は「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照。

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

保存期、腹膜透析期及び血液透析期の腎性貧血患者を対象とした特定使用成績調査を実施中（使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HIF-PH 阻害薬（ロキサデュスタット、ダプロデュスタット、エナロデュスタット、モリデュスタットナトリウム）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書又は電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

PHD は、正常酸素濃度下において、HIF- $\alpha$  を水酸化して分解を促す。一方、低酸素濃度下では PHD の活性が低下するため、HIF- $\alpha$  が安定化し、EPO の遺伝子発現を上昇させる<sup>12,13)</sup>。その結果、赤血球産生が亢進する。バダデュスタットは、PHD 活性を阻害することで HIF- $\alpha$  を安定化し、内因性 EPO の産生を亢進することで、ヘモグロビン及び赤血球産生亢進作用を発揮する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) PHD 阻害作用

##### ① HIF-PH 阻害作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

ヒト組換え PHD のアイソフォーム PHD1、PHD2 及び PHD3 に対するバダデュスタットの阻害作用を評価した。PHD は HIF-1 $\alpha$  上の 2 つのプロリン残基（P402 及び P564）を水酸化する。HIF-1 $\alpha$  は水酸化されることによって Von-Hippel-Lindau（以下、VHL）に結合する。時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー転移法を用いて水酸化 HIF-1 $\alpha$  と VHL の結合量を指標として、バダデュスタットの PHD 阻害作用を評価した。バダデュスタットは各ヒト組換え PHD 活性を濃度依存的に阻害した。ヒト PHD1、PHD2 及び PHD3 に対する 50%阻害濃度（以下、IC<sub>50</sub>）値を下表に示す。バダデュスタットはいずれの PHD アイソフォームに対しても、同程度の阻害能を有していた。

表 バダデュスタットのヒト PHD1、PHD2 及び PHD3 阻害作用

アイソフォーム	IC <sub>50</sub> (nmol/L)の幾何平均値*	95%CI
PHD1	15.36	11.96 ~ 19.73
PHD2	11.83	8.20 ~ 17.07
PHD3	7.63	7.21 ~ 8.07

\* : IC<sub>50</sub> は非線形回帰により算出した (n = 3)

##### ② HIF- $\alpha$ 蛋白発現増加作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

PHD の阻害によって生じる HIF- $\alpha$  の蛋白発現について検討した。ヒト肝臓由来細胞株である Hep3B 細胞及び HUVEC を用いて、バダデュスタットによる HIF-1 $\alpha$  及び HIF-2 $\alpha$  蛋白発現量に及ぼす影響を評価した。Hep3B 細胞及び HUVEC にバダデュスタットを 3、10 及び 30 $\mu$ mol/L で 6 時間、又は 10 及び 30 $\mu$ mol/L で 24 時間、それぞれ処理し、バダデュスタットによる内在性 PHD 活性阻害の結果生じる HIF-1 $\alpha$  及び HIF-2 $\alpha$  蛋白発現量をウエスタンブロットにて評価した。HIF-1 $\alpha$  及び HIF-2 $\alpha$  蛋白のシグナル強度を glyceraldehyde-3-phosphatedehydrogenase

(GAPDH) 又は actin 蛋白のシグナル強度で補正して平準化し、溶媒対照を 1.0 とした相対シグナル強度比を算出し、下表に示した。HIF-1 $\alpha$  に関してはいずれの細胞でもシグナル強度増加が見られ、蛋白発現量が増加した。シグナル強度増加は処理 6 時間でより顕著に認められた。HIF-2 $\alpha$  は Hep3B 細胞では反応が乏しく、HUVEC でのみ明確な変動が認められた。

表 Hep3B 細胞及び HUVEC における HIF-1 $\alpha$  及び HIF-2 $\alpha$  蛋白のシグナル強度比

細胞	発現蛋白	処置時間 (時間)	バダデュスタット( $\mu\text{mol/L}$ )		
			3	10	30
Hep3B	HIF-1 $\alpha$	6	4.7	10.2	18.9
		24	NT	3.1	3.0
	HIF-2 $\alpha$	6	1.3	1.4	1.4
		24	NT	1.0	1.2
HUVEC	HIF-1 $\alpha$	6	1.3	178.3	1706.9
		24	NT	4.2	16.5
	HIF-2 $\alpha$	6	2.0	1.7	8.6
		24	NT	82.6	27.6

NT : Not tested、それぞれの溶媒対照を 1.0 とした相対シグナル強度比を表に示した (n = 1 又は 2)

2) 造血作用

① ラットにおける血中 EPO 濃度増加作用 (単回投与)<sup>16)</sup>

正常ラットにおけるバダデュスタット単回経口投与時の血中 EPO 濃度に及ぼす影響を評価した。7 週齢の雄性 Sprague Dawley ラットにバダデュスタットを単回経口投与 (50 及び 150mg/kg/日) した。投与前、投与後 1、3、6、24、及び 72 時間に、血中 EPO 濃度を ELISA にて測定した。バダデュスタットはいずれの投与量においても、投与後 6 時間をピークとして投与後 3~24 時間の血中 EPO 濃度を上昇させ、その上昇は投与後 72 時間では消失した。

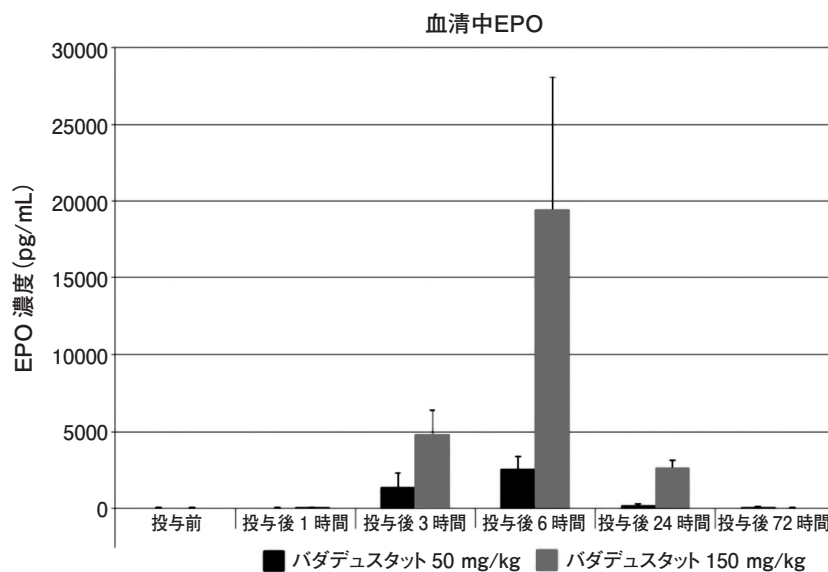


図 正常ラットにおけるバダデュスタット単回投与による血中 EPO 濃度 (n = 3、平均値±標準偏差)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ② ラットにおける血中 EPO 濃度増加作用 (2 週間反復投与)

正常ラットにおけるバダデュスタット 14 日間反復経口投与時の血中 EPO に及ぼす影響を評価した。7 週齢の雄性 Sprague Dawley ラット (以下、SD ラット) にバダデュスタットを 14 日間反復経口投与 (1 日 1 回投与、30 及び 90mg/kg/日) した。血中 EPO 濃度は、投与 1 日目及び 14 日目の投与後 3、6、12 及び 24 時間と投与 7 日目の投与後 6 及び 12 時間に ELISA にて測定した。血液学的パラメータは投与 7 又は 8 日目及び投与 14 又は 15 日目に測定した。バダデュスタットはいずれの投与量においても、血中 EPO 濃度を上昇させた。30mg/kg/日投与群では、投与 1 日目の投与後 6 時間で最も血中 EPO 濃度が高く、対照群よりも約 5 倍高値であった。90mg/kg/日投与群では、投与 1 日目の投与後 12 時間で最も血中 EPO 濃度が高く、対照群よりも 146 倍高値であった。いずれの用量においても、血中 EPO 濃度はバダデュスタット投与 1 日目に高く、投与 7 日目及び 14 日目に低下する傾向が認められた。

### ③ ヒトにおける EPO 濃度増加 (外国人のデータ)<sup>17)</sup>

NDD-CKD 患者にバダデュスタット 500mg を単回投与したとき、投与後 8 及び 12 時間で CKD ステージ 3 及びステージ 4 共に EPO 濃度の上昇が認められた。投与後 24 時間に EPO 濃度はベースラインに戻った。

表 EPO 濃度の増加

EPO (mIU/mL)		CKD ステージ 3	CKD ステージ 4	合計
		n=10	n=12	n=22
ベースライン		23.14±15.00	21.65±15.84	22.33±15.12
変化値	8 時間	6.16±9.97	12.07±11.13	9.38±10.80
	12 時間	5.41±7.66	11.09±8.71	8.51±8.56
	24 時間	-1.44±5.71	2.08±5.57	0.48±5.79

数値は平均値±標準偏差

### ④ ラットにおけるヘモグロビン濃度及び赤血球数増加作用<sup>16)</sup>

正常ラット (7 週齢の雄性 SD ラット) にバダデュスタットを 14 日間反復経口投与 (1 日 1 回投与、30 及び 90mg/kg/日) した際のヘモグロビン濃度及び赤血球パラメータに及ぼす影響を評価した。90mg/kg/日投与群ではいずれも対照群と比較して、投与 14 又は 15 日目に赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン値 (Hb)、ヘマトクリット値 (Hct)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、赤血球容積粒度分布幅 (RDW)、及び網状赤血球数 (Ret) が有意に増加した。同様の変化は、投与 7 又は 8 日目にも認められた。30mg/kg/日投与群では投与 14 又は 15 日目に Hb 値のみ有意に増加した。

表 正常ラットにおけるバダデュスタット 14 日間反復経口投与による血液学的パラメータ

パラメータ	用量 (mg/kg)	平均値±標準偏差	%変化
RBC ( $10^6/\mu\text{L}$ )	0	7.453±0.233	-
	30	7.718±0.497	3.6
	90	8.793±0.638**	18.0
Hb (g/dL)	0	14.87±0.66	-
	30	15.75±0.7*	5.9
	90	19.85±1.09**	33.6
Hct (%)	0	43.58±1.37	-
	30	45.63±2.04	4.7
	90	59.18±3.92††	35.8
MCV (fL)	0	58.48±0.96	-
	30	59.21±1.67	1.3
	90	67.42±3.52††	15.3
MCH (pg)	0	19.95±0.49	-
	30	20.44±0.72	2.5
	90	22.65±0.99††	13.6
MCHC (g/dL)	0	34.11±0.72	-
	30	34.51±0.54	1.2
	90	33.6±0.77	-1.5
RDW (%)	0	14.1±0.88	-
	30	14.3±0.51	1.4
	90	19.21±1.43**	36.2
PLT ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0	1170.4±147.7	-
	30	1049.8±126.3	-10.3
	90	846.3±117.6**	-27.7
Ret ( $10^9/\mu\text{L}$ )	0	313.61±36.78	-
	30	308.4±84.37	-1.7
	90	706.17±117.66†	125.2

N=10~12

%変化は対照群と比較した変化率を示す

\*p&lt;0.05、\*\* p&lt;0.001 (Dunnett の多重比較)

† p&lt;0.01、†† p&lt;0.001 (Dunn の多重比較)

⑤ NDD-CKD 患者におけるヘモグロビン濃度増加作用<sup>8)</sup>

NDD-CKD 患者 (ESA 製剤による前治療あり又はなし) を対象に、バダデュスタット又はダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) を 24 週間投与した (バダデュスタットの投与量は開始用量として 1 日 1 回 300mg、維持用量として 1 日 1 回 150mg ~600mg)。結果は下表のとおりであった。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

## VI. 薬効薬理に関する項目

表 20 週及び 24 週の平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)

	投与前	投与後
バダデュスタット群 (n=151)	10.44±0.91	11.66±0.09 [11.49, 11.84]
ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 群 (n=153)	10.52±0.88	11.93±0.09 [11.76, 12.10]
両群の差	—	-0.26±0.09 [-0.50, -0.02]

投与前：平均値±標準偏差、投与後：調整済み平均値±標準誤差、[ ]は両側 95% 信頼区間

### ⑥ PD-CKD 患者におけるヘモグロビン濃度増加作用<sup>9)</sup>

PD-CKD 患者 (ESA 製剤による前治療あり又はなし) を対象に、バダデュスタットを 24 週間投与した (バダデュスタットの投与量は開始用量として 1 日 1 回 300mg、維持用量として 1 日 1 回 150mg~600mg)。結果は下表のとおりであった。

表 20 週及び 24 週の平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)

	投与前	投与後
バダデュスタット群 (n=41)	10.89±1.12	11.35±0.17 [10.99, 11.70]

投与前：平均値±標準偏差、投与後：調整済み平均値±標準誤差、[ ]は両側 95% 信頼区間

### ⑦ HD-CKD 患者におけるヘモグロビン濃度増加作用

#### ⑦-1) 国内第Ⅲ相試験 (実薬対照二重盲検試験：検証的試験)<sup>10)</sup>

HD-CKD 患者 (ESA 製剤による前治療あり) を対象に、バダデュスタット又はダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) を 24 週間投与した (バダデュスタットの投与量は開始用量として 1 日 1 回 300mg、維持用量として 1 日 1 回 150mg~600mg)。結果は次表のとおりであった。

表 20 週及び 24 週の平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)

	投与前	投与後
バダデュスタット群 (n=160)	10.74±0.72	10.61±0.08 [10.45, 10.76]
ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 群 (n=160)	10.74±0.72	10.65±0.08 [10.50, 10.80]
両群の差	—	-0.05±0.11 [-0.26, 0.17]

投与前：平均値±標準偏差、投与後：調整済み平均値±標準誤差、[ ]は両側 95% 信頼区間

#### ⑦-2) 国内第Ⅲ相試験 (非盲検試験)<sup>11)</sup>

HD-CKD 患者 (ESA 製剤による前治療なし) を対象に、バダデュスタットを 24 週間投与した (バダデュスタットの投与量は開始用量として 1 日 1 回 300mg、維持用量として 1 日 1 回 150mg~600mg)。結果は下表のとおりであった。



表 20 週及び 24 週の平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)

	投与前	投与後
バダデュスタット群 (n=23)	9.30±0.67	10.75±0.19 [10.35, 11.14]

投与前：平均値±標準偏差、投与後：調整済み平均値±標準誤差、[ ]は両側 95%  
信頼区間

## (3) 作用発現時間・持続時間：

## 1) ラットにおける血中 EPO 濃度増加作用の発現と持続

正常 SD ラットにバダデュスタットを単回経口投与 (50 及び 150mg/kg) して投与前、投与後 1、3、6、24、及び 72 時間の血中 EPO 濃度を測定した試験では、投与後 3 時間から濃度上昇がみられ、6 時間がピークで、24 時間でも上昇がみられたが、72 時間では消失した。(「VI. 2. (2) 2) ①ラットにおける血中 EPO 濃度増加作用 (単回投与)」の項参照)

## 2) ヒトにおける血中 EPO 濃度増加作用の発現と持続

NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験において、バダデュスタット 500mg を単回投与したとき、投与後 8 時間及び 12 時間に平均 EPO の上昇が認められた。また、EPO は投与後 24 時間にはベースライン値まで低下した。(「VI. 2. (2) 2) ③ヒトにおける EPO 濃度増加」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

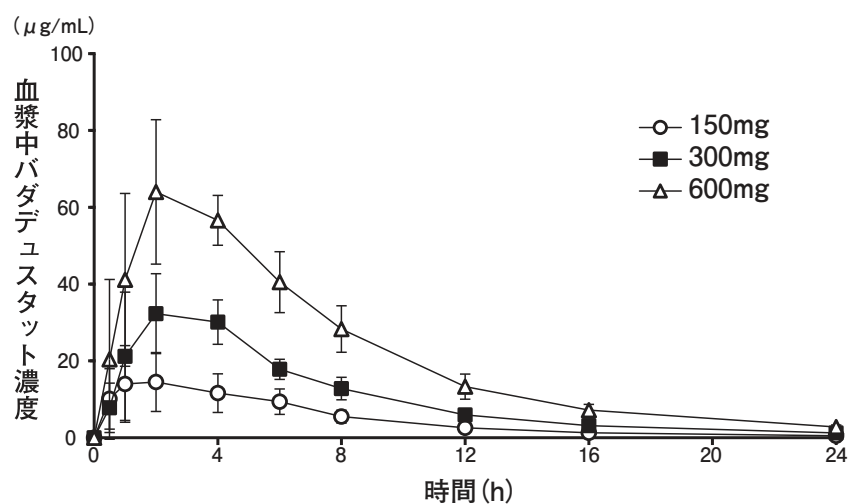
#### (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

##### 1) 単回投与

健康成人に、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の投与 1 日目の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>6)</sup>。



健康成人にバダデュスタットを 10 日間反復投与した際の投与 1 日目の血漿中濃度推移 (n=6、平均値±標準偏差)

健康成人にバダデュスタットを 10 日間反復投与した際の投与 1 日目の薬物動態パラメータ

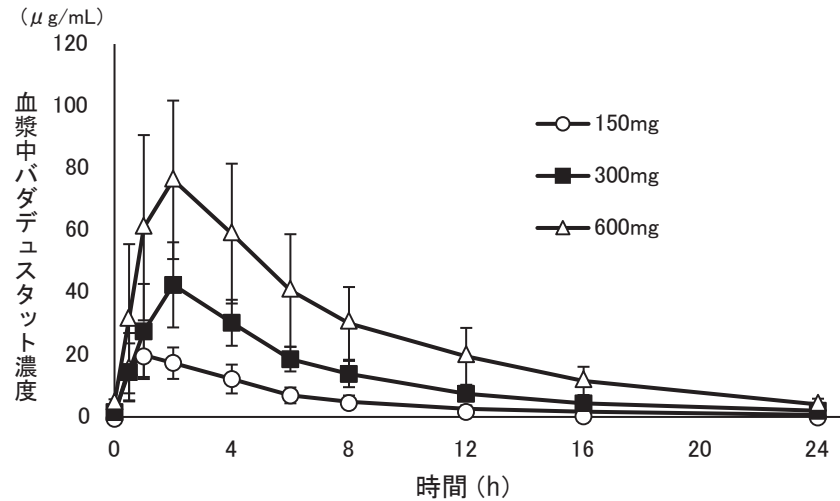
投与量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)
150mg	17.9±5.2	1.52 (1.00-6.12)	113±38.3
300mg	39.6±6.9	2.28 (0.97-3.95)	241±29.8
600mg	69.0±11.2	2.00 (1.98-4.02)	513±101

n=6、平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1 回 300mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 600mg までとする。」である。

##### 2) 反復投与

健康成人に、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの、投与 10 日目の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下表のとおりであった<sup>6)</sup>。母集団薬物動態解析の結果、反復投与後 3 日までには定常状態に達した<sup>18)</sup>。



健康成人にバダデュスタットを10日間反復投与した際の投与10日目の血漿中濃度推移 (n=6、平均値±標準偏差)

健康成人にバダデュスタット投与10日目の薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
150mg	24.2±5.0	0.750 (0.450-3.93)	123±30.5	5.96±0.914
300mg	44.3±10.8	1.99 (1.95-4.00)	289±75.3	6.14±0.763
600mg	84.8±22.3	1.98 (0.98-4.00)	624±205	6.07±0.419

n=6、平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1回300mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回600mgまでとする。」である。

### 3) NDD-CKD 患者

NDD-CKD 患者に、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を1日1回6週間反復経口投与したときの、投与4週目の投与直前の本剤の未変化体及び代謝物の血漿中濃度は下表のとおりであった<sup>19)</sup>。

NDD-CKD 患者におけるバダデュスタット投与4週目の投与直前の血漿中濃度 (ng/mL)

投与量	n	未変化体	O-グルクロン酸 抱合体	アシルグルクロン酸 抱合体
150mg	12	5,530.9±4,168.9	3,914.7±5,772.4	0.0±0.0
300mg	12	12,955.8±9,771.7	12,358.6±7,586.7	2.0±6.8
600mg	13	19,291.5±9,325.3	16,586.2±12,363.4	9.0±16.4

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1回300mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回600mgまでとする。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4) HD-CKD 患者

HD-CKD 患者に、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したときの、投与 4 週目の投与直前の本剤の未変化体及び代謝物の血漿中濃度は下表のとおりであった<sup>20)</sup>。

HD-CKD 患者におけるバダデュスタット投与 4 週目の投与直前の血漿中濃度 (ng/mL)

投与量	n	未変化体	O-グルクロン酸 抱合体	アシルグルクロン酸 抱合体
150mg	12	7,512.9±8,675.5	10,285.0±5,649.1	2.0±4.7
300mg	13	10,660.7±7,004.9	16,737.7±7,411.1	2.8±5.4
600mg	13	16,667.7±8,490.3	41,792.3±23,938.0	12.5±18.3

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1 回 300mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 600mg までとする。」である。

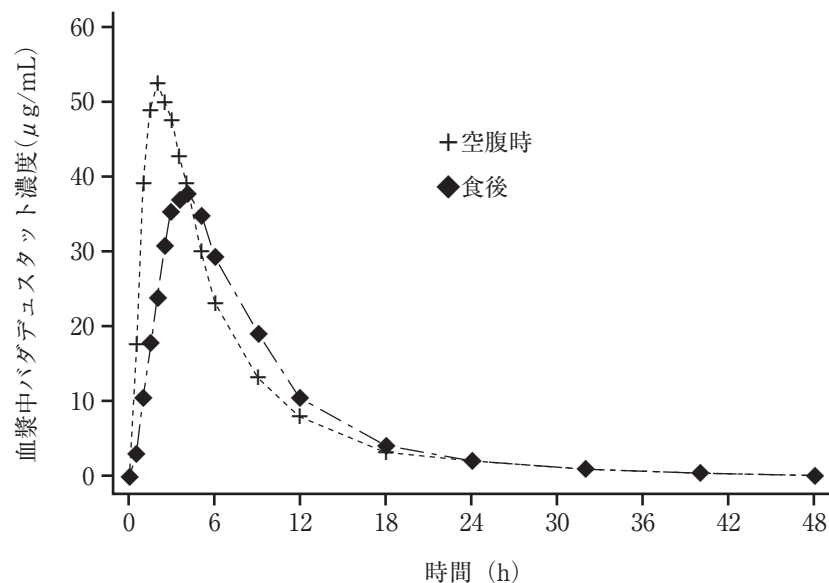
(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響 (外国人のデータ)

健康成人に、バダデュスタット 450mg を空腹時又は食後に単回投与した時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 (%) (食後/空腹時) とその 90% 信頼区間は、73% [68%、79%] 及び 94% [90%、98%] であった。空腹時と比較して、バダデュスタットの  $t_{max}$  の中央値は食後投与で約 1.5 時間延長した<sup>21)</sup>。



健康成人に、バダデュスタット 450mg を空腹時又は食後に単回投与した時の血漿中濃度推移 (n=52、平均値)

健康成人における空腹時又は食後投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・h/mL)
空腹時	63.1±14.58	2.00 (0.97-6.00)	371±100.0
食後	46.3±12.17	3.52 (1.03-8.97)	351±101.3

n=52、平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値（最小値-最大値）

2) バダデュスタットの薬物動態に及ぼす影響

① 鉄含有製剤（経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤）<sup>22)</sup>

国内第 I 相経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験（MT-6548-J05 試験）において、本邦で汎用されている経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を投与したときのバダデュスタットの PK 及び安全性に及ぼす影響について、健康成人男性を対象とした単回投与、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験により検討した。経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤は添付文書の用法に従い投与した。

また、硫酸第一鉄との薬物相互作用試験（CI-0012 試験）において、健康成人男性（外国人）を対象として硫酸第一鉄 325mg 錠（鉄として 65mg）を経口投与したときのバダデュスタットの PK に及ぼす影響を非盲検、単回投与、ランダム化、2 期 2 群、クロスオーバー試験により検討した。

結果を以下の表に示す。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

バダデュスタットの薬物動態に及ぼす経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の影響

併用薬	n	鉄含有量	バダデュスタット用量	バダデュスタットの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
硫酸第一鉄製剤 <sup>a)</sup>	10	65mg	450mg	49.3 [37.8-64.4]	46.3 [37.1-57.8]
クエン酸第一鉄ナトリウム製剤	21 <sup>b)</sup>	200mg	150mg	48.66 [40.55-58.39]	44.79 [38.14-52.60]
硫酸鉄徐放錠	20	210mg	150mg	8.09 [6.20-10.57]	10.31 [8.03-13.25]
クエン酸第二鉄水和物錠	21 <sup>b)</sup>	2000mg <sup>c)</sup>	150mg	36.25 [30.21-43.51]	31.10 [26.49-36.53]
スクロキシ水酸化鉄チュアブル錠	20	1000mg	150mg	57.95 [49.91-67.28]	45.99 [40.79-51.85]

a) : 外国人のデータ、b) : 併用投与時は n=20、c) : クエン酸第二鉄としての投与量

② プロベネシド及びシクロスポリンとの併用（外国人のデータ）<sup>22)</sup>

プロベネシド及びシクロスポリンとの薬物相互作用試験（CI-0029 試験）において、健康成人男女を対象として、バダデュスタットの PK に及ぼすシクロスポリン（乳がん耐性たん白質（以下、BCRP）及び有機アニオントランスポーター（以下、OAT）P1B1 の阻害薬）及びプロベネシド（ヒトウリジン-5'-ニリン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素（以下、UGT）及び OAT1/OAT3 の阻害薬）の影響を第 I 相、2 パート（2 剤 2 期クロスオーバー又は上乗せ試験）、非盲検試験により検討した。結果を以下の表に示す。

VII. 薬物動態に関する項目

バダデユスタットの薬物動態に及ぼすプロベネシド及びシクロスポリンの影響

併用薬	n	併用薬用量	バダデユスタット用量	バダデユスタットの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
プロベネシド	18	500mg	300mg	未変化体	
				102.79 [94.95-111.28]	182.13 [171.08-193.89]
				O-グルクロン酸抱合体	
				110.38 [105.06-115.97]	226.39 [208.92-245.33]
シクロスポリン	20	500mg	300mg	81.76 [76.02-87.93]	116.89 [109.32-124.99]

3) 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

① スルファサラジン (サラゾスルファピリジン) (外国人データ) <sup>22)</sup>

スルファサラジン 500mg を単独投与又はバダデユスタット (600mg QD) と併用投与したときのスルファサラジンの PK パラメータの統計解析結果を以下に示す。

スルファサラジンの薬物動態に及ぼすバダデユスタットの影響

併用薬	n	併用薬用量	バダデユスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
スルファサラジン	26	500mg	600mg	スルファサラジン (不活性体)	
				275.32 [233.07-325.22]	457.87 [378.24-554.28]
				スルファピリジン (活性代謝物)	
				84.81 [77.51-92.78]	98.53 [90.76-106.97]
				メサラミン (活性代謝物)	
				119.13 [86.69-163.71]	139.10 [110.01-175.89]

② ロスバスタチン (外国人のデータ) <sup>22)</sup>

ロスバスタチン 20mg を単独投与又はバダデユスタット (600mg QD) と併用投与したときのロスバスタチンの PK パラメータの統計解析結果を以下に示す。

ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響

併用薬	n	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
ロスバスタチン	33	20mg	600mg	274.80 [246.28-306.62]	246.86 [227.08-268.36]

③ シンバスタチン (外国人のデータ) <sup>22)</sup>

シンバスタチン 40mg を単独投与又はバダデュスタット (600mg QD) と併用投与したときのシンバスタチンの PK パラメータの統計解析結果を以下に示す。

シンバスタチンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響

併用薬	n	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
シンバスタチン	23	40mg	600mg	シンバスタチン	
				123.15 [104.55-145.05]	194.56 [169.77-222.97]
				β-ヒドロキシシンバスタチン アシッド体 (活性代謝物)	
				291.84 [260.40-327.07]	246.21 [218.73-277.15]

④ アトルバスタチン (外国人データ) <sup>22)</sup>

アトルバスタチン 40mg を単独投与又はバダデュスタット (600mg QD) と併用投与したときのアトルバスタチンの PK パラメータの統計解析結果を以下に示す。

アトルバスタチンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響

併用薬	n	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
アトルバスタチン	24	40mg	600mg	アトルバスタチン	
				100.45 [85.30-118.30]	142.05 [135.42-149.00]
				o-ヒドロキシアトルバスタチン	
				91.20 [80.47-103.36]	112.01 [106.91-117.36]
				p-ヒドロキシアトルバスタチン	
				230.48 [192.41-276.08]	167.57 [155.95-180.06]

VII. 薬物動態に関する項目

⑤フロセミド（外国人のデータ）<sup>22)</sup>

フロセミド 40mg を単独投与又はバダデュスタット（600mg QD）と併用投与したときのフロセミドの PK パラメータの統計解析結果を以下に示す。

フロセミドの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響

併用薬	n	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%） [90%信頼区間] 併用／単独	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
フロセミド	22	40mg	600mg	171.25 [136.63-214.66]	209.21 [187.07-233.97]

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

健康成人に、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの、投与 10 日目の消失速度定数（n=6、平均値±標準偏差）は、それぞれ  $0.119 \pm 0.0184 \text{ h}^{-1}$ 、 $0.114 \pm 0.0145 \text{ h}^{-1}$  及び  $0.115 \pm 0.00786 \text{ h}^{-1}$  であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバダデュスタットとして、1 回 300mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 600mg までとする。」である。

(4) クリアランス：

健康成人に、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの、投与 10 日目の見かけの全身クリアランス（以下、CL/F）（n=6、平均値±標準偏差）は、それぞれ  $1.29 \pm 0.355 \text{ L/h}$ 、 $1.1 \pm 0.293 \text{ L/h}$  及び  $1.04 \pm 0.294 \text{ L/h}$  であった（「VII. 1. (2) 2) 反復投与」の項参照）。

(5) 分布容積：

健康成人に、バダデュスタット 150mg、300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの、投与 10 日目の末端消失相における見かけの分布容積（V<sub>z</sub>/F）（n=6、平均値±標準偏差）は、それぞれ  $10.8 \pm 2.09 \text{ L}$ 、 $9.73 \pm 2.53 \text{ L}$  及び  $9.16 \pm 2.78 \text{ L}$  であった（「VII. 1. (2) 2) 反復投与」の項参照）。

(6) その他：

該当資料なし



### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法：

構築した基本モデルは、一次吸収過程を有する、吸収ラグタイムを考慮した線形 2-コンパートメントモデルで記述できた。また、既知の共変量として食事の影響はラグタイム、一次吸収速度定数及びバイオアベイラビリティに、体重はクリアランス（CL/F 及び Q/F：コンパートメント間の見かけの分布容積）及び分布容積（V2/F：見かけの中央コンパートメント分布容積及び V3/F：見かけの末梢コンパートメント分布容積）に対してアロメトリー関数で、eGFR は CL/F に対して線形の関係で組み込まれた。基本モデルを用いて、下記に示す共変量による影響の有無を変数増加法、変数減少法により検討した。

- 被験者背景（性別、年齢、BMI、人種、民族、日本人の有無）
- 臨床検査値（ALT、AST、総ビリルビン）
- 併用薬（鉄を含まないリン酸吸着剤、鉄を含むリン酸吸着剤、鉄剤及び鉄を含むリン酸吸着剤、OAT1/OAT3 阻害薬）

#### (2) パラメータ変動要因：

##### 1) 腎機能障害

母集団薬物動態解析の結果、eGFR の増加に伴いバダデュスタットの CL/F は増加することが見いだされ、eGFR と AUC は逆相関することが示された。血漿中における主要代謝物である O-グルクロン酸抱合体の曝露量は健康成人と比較して高いと考えられた。

##### 2) 人種（日本人及び白人）

人種はバダデュスタットの AUC に影響を及ぼす共変量として見いだされなかった。

##### 3) 肝機能障害

肝機能の指標である総ビリルビンはバダデュスタットの AUC に影響を与える共変量として見いだされ、総ビリルビンの増加に伴いバダデュスタットの AUC は増加することが示唆された。

##### 4) 年齢

年齢は統計的に有意な共変量として見いだされなかった。

##### 5) 性別

性別は統計的に有意な共変量として見いだされなかった。

##### 6) 体重

体重は統計学的に有意な共変量として見いだされた。体重とバダデュスタットの AUC は逆相関することが示された。

### 4. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット、イヌ>

ラット及びイヌにバダデュスタットを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの  $AUC_{0-\infty}$  から算出したバイオアベイラビリティは、ラット及びイヌにおいてそれぞれ 75%~117%<sup>23)</sup> 及び 93%~154%<sup>24)</sup> であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

<参考：ラット、イヌ>

ラット及びイヌに $^{14}\text{C}$ 標識バダデュスタットを  $60\text{mg/kg}$  の用量で単回経口投与したときの脳への移行性は低く、それぞれの脳における  $C_{\text{max}}$  は血漿における  $C_{\text{max}}$  の約  $1/50$ <sup>25)</sup> 及び約  $1/100$ <sup>26)</sup> であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性<sup>27)</sup>：

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット（妊娠 18 日目）に $^{14}\text{C}$ 標識バダデュスタットを  $50\text{mg/kg}$  の用量で単回経口投与したときの羊水中放射能濃度は投与後 8 時間に、胎児を含むそのほかの組織中放射能濃度は投与後 1 時間に最も高い値を示した。投与後 24 時間には、組織中放射能濃度は血液からの消失と共に  $C_{\text{max}}$  の 8%以下まで減少し、胎児における組織については定量下限以下まで低下した。投与後 1 及び 8 時間における母体の肝、腎皮質及び腎髄質以外の胎児を含む組織中放射能濃度は、母体血液よりも低かった。

(3) 乳汁への移行性<sup>28)</sup>：

該当資料なし

<参考：ラット>

分娩後 11 日の授乳ラットに $^{14}\text{C}$ 標識バダデュスタットを  $50\text{mg/kg}$  の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度比は、投与後 8 時間に 14.49 と最大値を示した。また、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  の乳汁／母体血漿比は 6.13 であった。

また、ラットにバダデュスタットを 0、20、40 及び  $80\text{mg/kg/日}$  の用量で妊娠 6 日から哺育 20 日まで反復経口投与したところ、出生児では  $80\text{mg/kg/日}$  において出生時から離乳後初期まで体重の有意な低値が認められた。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考：ラット、イヌ>

ラットに $^{14}\text{C}$ 標識バダデュスタットを  $60\text{mg/kg}$  の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿を含む組織中放射能濃度は投与後 2 時間に最も高い値を示した。腎臓及び肝臓の  $C_{\text{max}}$  は血漿と同等若しくは 2 倍程度であり、そのほかの組織については、いずれも血漿より低い  $C_{\text{max}}$  を示した。組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度の消失と共に速やかに低下し、半減期は 2.3 時間～6.7 時間であった<sup>25)</sup>。

イヌに $^{14}\text{C}$ 標識バダデュスタットを  $60\text{mg/kg}$  の用量で単回経口投与したときの眼球中放射能濃度は投与後 4 時間に、血液及び血漿を含むそのほかの組織中放射能濃度は投与後 2 時間に最も高い値を示した。肝臓及び腎臓の  $C_{\text{max}}$  は血漿の約 2 及び約 1.5 倍であり、そのほか組織については、いずれも血漿より低い  $C_{\text{max}}$  を示した。精巣及び副腎における組織中放射能濃度はそれぞれ半減期 19.5 及び 14.9 時間でやや緩やかに消失し、そのほかの組織で

は血漿中放射能濃度の消失と共に速やかに低下し、半減期は 3.8 時間～8.3 時間であった<sup>26)</sup>。

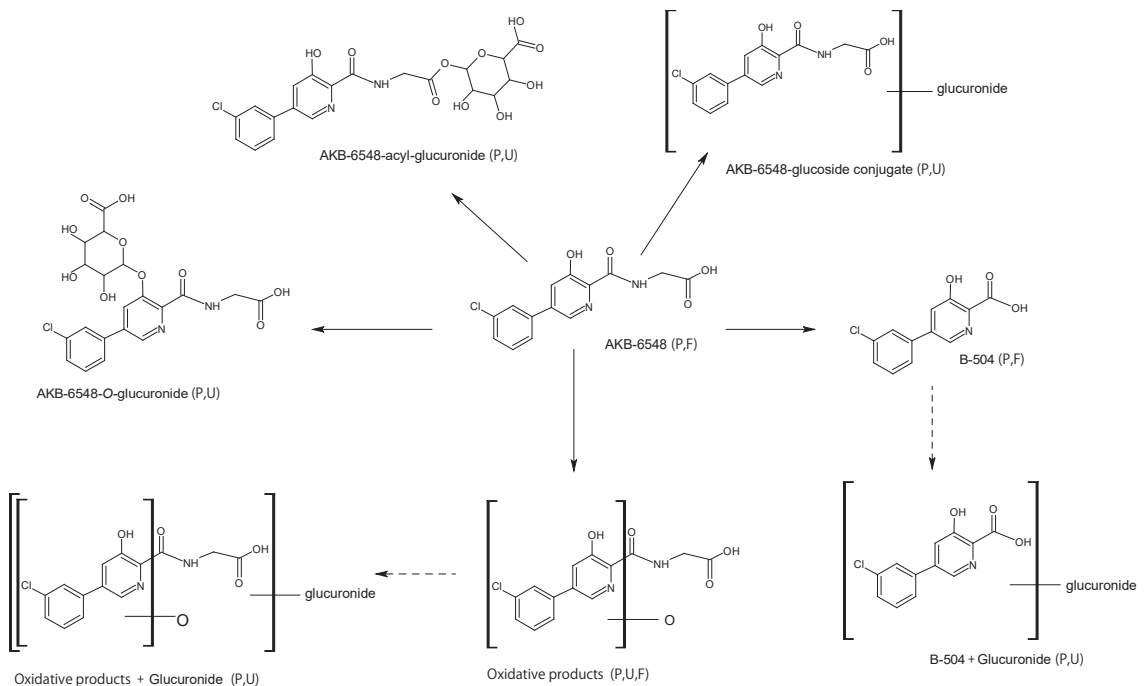
#### (6) 血漿蛋白結合率：

バダデュスタットのヒト血漿蛋白結合率は 99%を上回り、100 $\mu$ g/mL までの臨床的に重要な濃度における濃度依存性は認められなかった。また、血漿蛋白結合率は CKD の有無によらず高かった (> 99%)<sup>29)</sup>。(in vitro)

## 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人（外国人、6 例）に、<sup>14</sup>C 標識バダデュスタット 650mg を単回経口投与したときの血漿中には、未変化体、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体として存在し、それぞれ血漿中の総放射能の 75.0%、14.9%及び 0.047%を占めた<sup>30)</sup>。したがって、ヒト血漿中における主要代謝物は O-グルクロン酸抱合体であると考えられた。一方、糞中に排泄された放射能の約 65%は脱グリシン体である B504 であった。



バダデュスタットの推定代謝経路

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率<sup>31)</sup>：

##### 1) P450 による代謝

ヒト肝ミクロソームにバダデュスタットを添加しインキュベートした結果、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下、NADPH）存在下あるいは非存在下で、基質（バダデュスタット）の顕著な減少は認められなかったことから、バダデュスタットの代謝におけるシトクロム P450 の寄与は小さいことが示唆された。

2) UGT による代謝

ヒト肝、腎及び小腸ミクロソームを用いたバダデュスタットの代謝に関する検討より、肝及び腎ミクロソームにおいて O-グルクロン酸抱合体が検出され、小腸ミクロソームにおいてはアシルグルクロン酸抱合体と推定されるピークが検出された。

UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 及び UGT2B17) の発現系ミクロソームを用いて、バダデュスタットの代謝に関与する UGT 分子種の検討を行った。O-グルクロン酸抱合体は、UGT1A1、UGT1A7、UGT1A8 及び UGT1A9 で生成することが確認され、その生成速度はそれぞれ 3.6、25、6.6 及び 78pmol/mg/min であった<sup>32)</sup>。一方、バダデュスタットのアシルグルクロン酸抱合体は、UGT1A1 及び UGT2B7 でそれぞれ生成することが確認され、その生成速度はそれぞれ 1.3 及び 1.1pmol/mg/min であった。

3) P450 に対する阻害

バダデュスタットの CYP1A2、CYP2C19、及び CYP2D6 に対する IC<sub>50</sub> は 344、459 及び 580µmol/L であった。バダデュスタットの CYP3A4/5 に対する IC<sub>50</sub> 値はテストステロンを基質とした場合 861µmol/L、ミダゾラムを基質とした場合 764µmol/L であった。CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害定数 (Ki) 値はそれぞれ 110µmol/L、25.1µmol/L 及び 48.6µmol/L であった。NADPH 存在下、又は非存在下のプレインキュベーションにより、バダデュスタット (33.3、208 及び 1300µmol/L) の時間依存的阻害 (以下、TDI) 作用を検討した結果、CYP2B6 及び CYP3A4/5 活性残存率は、1300µmol/L において NADPH 非存在下に比べて NADPH 存在下でわずかに減少した。O-グルクロン酸抱合体の CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対する IC<sub>50</sub> 値はいずれの分子種においても >600µmol/L であった。また、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対する O-グルクロン酸抱合体の TDI 作用はないことが示唆された。

4) P450 に対する誘導

バダデュスタットは検討濃度範囲 (1.12~130µmol/L) において、CYP1A2 のメッセンジャー RNA (以下、mRNA) 発現量及び代謝活性、CYP3A4 mRNA 発現量及び CYP3A4/5 代謝活性の上昇倍率は 2 倍未満又は陽性対照の 20%未満であり、いずれのドナー由来の肝細胞においても濃度依存的な増加を示さなかった。また、CYP3A4 mRNA 発現量及び CYP3A4/5 代謝活性の減少が見られた。CYP3A4 mRNA 発現量の減少は 65µmol/L で最小値を示し、3 名のドナー由来の肝細胞において溶媒対照の 0.0569、0.384 及び 0.234 倍の発現量であった。CYP3A4/5 代謝活性の低下は 130µmol/L で最小値を示し、3 名のドナー由来の肝細胞において溶媒対照の 0.0555、0.277 及び 0.155 倍の代謝活性であった。バダデュスタットによる CYP2B6 mRNA 発現量の増加倍率は 3 名のドナー由来の肝細胞において最大値で 4.19、14.6 及び 7.98 倍であった。一方、CYP2B6 代謝活性の上昇倍率は 3 名のドナー由来の肝細胞において最大値で 2.23、2.47 及び 1.61 倍であり陽性対照 (フェノバルビタール) の上昇倍率の約 10%又はそれ以下であった。

5) UGT に対する阻害

バダデュスタット (0.4~400µg/mL) の UGT1A1 に対する IC<sub>50</sub> 値は 110µg/mL (358.7µmol/L) であった。また、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対する IC<sub>50</sub> 値はいずれの分子種においても >400µg/mL (1304µmol/L) であった。

O-グルクロン酸抱合体 (0.3~600 $\mu$ mol/L) の UGT1A1 及び UGT1A9 に対する IC<sub>50</sub> 値はいずれの分子種においても >600 $\mu$ mol/L であった。

#### 6) UGT に対する誘導

バダデュスタット (1.12~130 $\mu$ mol/L) による UGT1A1 の mRNA 発現量の増加倍率は最大で 1.68、5.48 及び 2.43 を示した。また、UGT1A1 代謝活性の上昇倍率は最大で 1.18、0.870 及び 0.892 倍であった。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

ラット及びイヌにバダデュスタットを単回経口投与したときの血漿中バダデュスタット濃度はそれぞれ 0.5 時間~2.0 時間、0.4 時間~0.5 時間で C<sub>max</sub> に到達し、その半減期は 1.1 時間~2.3 時間及び 3.2 時間~4.2 時間であった。このことから、バダデュスタットは経口投与後速やかに吸収され、速やかに消失することが示された。また、静脈内投与後の全身クリアランスは肝血流量より低く、初回通過効果を受けにくいことが推察された。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

バダデュスタットは各ヒト組換え PHD 活性を濃度依存的に阻害し、ヒト PHD1、PHD2 及び PHD3 に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 15.36nmol/L、11.83nmol/L 及び 7.63nmol/L であった。

また、O-グルクロン酸抱合体はヒト組換え PHD2 活性を濃度依存的に阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 2.31 $\mu$ mol/L であった。O-グルクロン酸抱合体の PHD2 阻害に対する IC<sub>50</sub> 値は未変化体に比べおよそ 195 倍であった。

## 7. 排泄

### (外国人のデータ)

健康成人 (外国人、6 例) に、<sup>14</sup>C 標識バダデュスタット 650mg を単回経口投与した後、未変化体及び代謝物は尿及び糞中にそれぞれ 58.9%及び 26.9%排泄され、総排泄率は 85.9%であった。糞中に排泄された放射能のうち未変化体が 35%を占め、投与量の約 10%に相当し、吸収されなかったバダデュスタットが糞中排泄されたものと考えられた。尿中では、ほとんどの放射能が O-グルクロン酸抱合体由来であった。バダデュスタットのヒト尿中排泄率は 1%未満であった<sup>30)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

本剤は、OAT1 及び OAT3 の基質であり、BCRP 及び OAT3 を阻害する。

## 9. 透析等による除去率

HD-CKD 患者における血液透析がバダデュスタットの PK に及ぼす影響を検討するため、血液透析開始前 4 時間又は血液透析終了後 2 時間にバダデュスタット 450mg を投与したときの PK を検討した。血液透析開始前 4 時間に投与した場合、血液透析終了後 2 時間に投与した場合と比較して AUC は 23%高く、C<sub>max</sub> は 4.6%高かったが、これらのパラメータの幾何平均値の比の 90% CI は 100%を含む範囲であり、顕著な差ではないと考えられた。血液透析前後にバダデュスタットを投与した場合のバダデュスタット及び O-グルクロン酸抱合体の C<sub>max</sub> 及び AUC に顕著な差は認められなかった。(「VII. 10. 腎機能障害者 (外国人のデータ)」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者（外国人のデータ）

保存期及び HD-CKD 患者に、バダデュスタットをそれぞれ 500mg 及び 450mg を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを 600mg 投与時に比例計算した結果は、下表のとおりであり、血液透析の影響はほとんどなかった<sup>33)</sup>。

表 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

腎機能障害患者	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
保存期ステージ 3	10	53.7	648	7.1
保存期ステージ 4	12	51.8	693	8.5
血液透析実施中 透析前投与	12	49.6	595	9.1
血液透析実施中 透析後投与	12	51.5	527	9.6

平均値、ステージ 3 : eGFR が 30~59mL/min、ステージ 4 : 30mL/min 未満でかつ透析治療を開始していない

肝機能障害患者（外国人のデータ）

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）にバダデュスタット 450mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。正常肝機能者と中等度肝機能障害患者で明確な差はなかった<sup>34)</sup>。

表 肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
正常肝機能者	8	52.6 ± 14.74	397 ± 72.01
中等度肝機能障害患者	8	52.9 ± 11.73	436 ± 155.5
正常肝機能者との比 (%) [90%信頼区間]		102.46 [79.28, 132.43]	105.89 [82.47, 135.95]

平均値 ± 標準偏差

11. その他

薬物相互作用：In vitro 試験

バダデュスタットは BCRP、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 の基質であり、BCRP、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 に対して阻害作用を有する<sup>46)</sup>。バダデュスタットの代謝物 O-グルクロン酸抱合体は MRP2、OATP1B3 及び OAT3 の基質であり、OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を有する<sup>46)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

**1. 警告**

**本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1 参照]**

## &lt;解説&gt;

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では血栓塞栓症の副作用は認められなかった。しかし、本剤の作用機序から血栓塞栓症が発現する可能性が考えられること、同一の作用機序を有する類薬で血栓塞栓症に関する注意喚起が添付文書の警告の項に設定されていること等を踏まえ、本剤でも血栓塞栓症リスクについて設定した。

## 2. 禁忌内容とその理由

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## &lt;解説&gt;

本剤による過敏症の発現を強く示唆する症例は得られていないものの、過敏症が時に重篤な結果に至ることを鑑み、一般的事項として設定した。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

**8. 重要な基本的注意**

**8.1** 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

**8.2** 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある<sup>35~37)</sup>。

**8.3** ヘモグロビン濃度が、4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量又は休薬する等、適切な処置を行うこと。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 血液透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤から本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。
- 8.5 本剤投与により肝機能障害があらわれるおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.6 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。
- 8.7 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

### <解説>

- 8.1 本剤投与開始後、ヘモグロビン濃度が安定するまではヘモグロビン濃度の変動に注意する必要があるため、国内臨床試験成績をもとに設定した。
- 8.2 ESA 製剤による腎性貧血の治療において、目標 Hb 濃度を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度の上昇が報告されていることから、本剤を適正に使用するにあたり、注意喚起が必要と判断して設定した。
- 8.3 国内臨床試験成績及びガイドライン等の最新情報を基に設定した。
- 8.4 血液透析患者を対象とした国内臨床試験において、ESA 製剤から本剤に切替え後、ヘモグロビン濃度が一時的に低下する傾向が認められていることから、切替え後はヘモグロビン濃度の低下に留意するよう注意喚起が必要と判断して設定した。
- 8.5 海外臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない肝機能障害（トランスアミナーゼ値の高値）が約 4500 名中 27 名に認められた。このうち 1 名は、Hy's Law に該当する症例（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍あるいはそれ以上の上昇、かつ血清総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の上昇を示した症例）であり、また、別の 1 名は、**rechallenge** 陽性の症例〔投与後に発生した有害事象（トランスアミナーゼ値の上昇）が、薬剤投与を再開した後に再現した症例〕であった。なお、これら 2 名を含む全ての被験者で認められた肝機能障害は、本剤投与中止後に回復した。以上のことを踏まえ、肝機能障害に対する注意喚起を設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.6 本剤投与により血圧が上昇する場合があります、血圧の推移に十分注意しながら投与する必要があるため設定した。
- 8.7 造血には、十分な鉄の存在が必要と判断して設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者  
本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。
  - 9.1.2 高血圧症を合併する患者  
血圧が上昇するおそれがある。
  - 9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者  
本剤の血管新生促進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがある。



**9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者**

本剤の血管新生促進作用により網膜出血があらわれるおそれがある。

<解説>

- 9.1.1 本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるため設定した。
- 9.1.2 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるため設定した。
- 9.1.3 本剤の血管新生促進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがあるため設定した。
- 9.1.4 本剤の血管新生促進作用により網膜出血があらわれるおそれがあるため設定した。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において本剤又はその代謝物の胎盤通過性が認められている。ラットにおいて本剤の最大臨床用量の1.7倍の曝露量で、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の低値に伴う胎児体重の低値及び骨化不全が認められている。

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないこと、また、非臨床試験（ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験）の結果を踏まえて設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦：

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。また、ラットの母動物において本剤の最大臨床用量の1.2倍の曝露量で、出生時から離乳後初期まで出生児体重の有意な低値が認められている。

<解説>

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないこと、また、非臨床試験（ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）において、本剤の乳汁への移行が認められ、最高用量で出生時から離乳後初期まで出生児体重の低値が認められたことから設定した。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者：

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

バダデュスタットは主としてグルクロン酸抱合代謝を受ける。[16.4.1、16.4.2 参照] バダデュスタットは、OAT1 及び OAT3 の基質であり、BCRP 及び OAT3 に対して阻害作用を有する。また、バダデュスタットの代謝物 O-グルクロン酸抱合体は、OAT3 の基質であり、OAT3 に対して阻害作用を有する。[16.7.1 参照]

<解説>

本剤は主としてグルクロン酸抱合代謝を受ける。（「Ⅶ. 6. 代謝」の項参照）

本剤は、OAT1 及び OAT3 の基質であり BCRP 及び OAT3 に対して阻害作用を有すること、また、本剤の代謝物 O-グルクロン酸抱合体は、OAT3 の基質であり OAT3 に対して阻害作用を有することが示された。（「Ⅶ. 11. その他 薬物相互作用：In vitro 試験」の項参照）トランスポーター蛋白（BCRP 及び OAT3）を阻害する薬剤との併用により、血中濃度に影響を及ぼす可能性があるため、設定した。（「Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤） [16.7.2 参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の服用前後 2 時間以上あけて投与すること。	本剤を鉄含有剤と同時投与したところ、本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が低下した。本剤とこれらの薬剤がキレートを形成し、本剤の吸収を抑制すると考えられている。
プロベネシド [16.7.2 参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をプロベネシドと併用したところ、本剤の未変化体及び代謝物 O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$ が上昇した。プロベネシドの OAT1 及び OAT3 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン シンバスタチン アトルバスタチン サラゾスルファピリジン 等 [16.7.3 参照]	本剤と併用した場合、これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をこれらの薬剤と併用したところ、これらの薬剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が上昇した。本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
OAT3 の基質となる薬剤 フロセミド メトトレキサート 等 [16.7.3 参照]	本剤と併用した場合、これらの薬剤の作用を増強するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をフロセミドと併用したところ、フロセミドの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が上昇した。本剤の OAT3 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

## &lt;解説&gt;

- 1) 多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤）

薬物相互作用試験において、経口鉄含有製剤との併用により、本剤の吸収が妨げられるとの報告がある。また、国内第Ⅲ相試験結果において、経口鉄含有製剤を本剤と 2 時間以上間隔をあけて投与した結果、本剤の有効性の減弱は認められなかったことから設定した。また、鉄以外の多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等）を含有する経口製剤においても本剤の吸収が妨げられる可能性は否定できないため、経口鉄含有製剤と同様に設定した。（「VII. 1. (4) 2) バダデュスタットの薬物動態に及ぼす影響」の項参照）

- 2) プロベネシド

薬物相互作用試験において、プロベネシドの OAT1 及び OAT3 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため、設定した。（「VII. 1. (4) 2) バダデュスタットの薬物動態に及ぼす影響」の項参照）

- 3) BCRP の基質となる薬剤

薬物相互作用試験において、本剤との併用により、BCRP の基質となる薬剤 {ロスバスタチン、シンバスタチン（及びその活性代謝物である $\beta$ -ヒドロキシシンバスタチンアシッド体）、アトルバスタチン、サラゾスルファピリジン} の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため、設定した。なお、サラゾスルファピリジンの活性代謝物であるスルファピリジン及びメサラミンについては、サラゾスルファピリジンと同様な血漿中濃度上昇は認められていない。（「VII. 1. (4) 3) 併用薬の薬物動態に及ぼす影響」の項参照）

- 4) OAT3 の基質となる薬剤

薬物相互作用試験において、本剤との併用により、OAT3 の基質となる薬剤（フロセミド）の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため、設定した。（「VII. 1. (4) 3) 併用薬の薬物動態に及ぼす影響」の項参照）

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状：

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血栓塞栓症<sup>注)</sup> (4.2%)</p> <p>脳梗塞 (0.4%)、シャント閉塞 (1.0%) 等の血栓塞栓症があらわれることがある。 [1.参照]</p> <p>注) 有害事象に基づく発現頻度。</p> <p>11.1.2 肝機能障害 (頻度不明)</p> <p>AST、ALT、総ビリルビンの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]</p>
---

<解説>

- 11.1.1 本剤の作用機序から血栓塞栓症が発現する可能性が考えられること、同一の作用機序を有する類薬で血栓塞栓症に関する重大な副作用が認められていることから記載した。なお、国内臨床試験において本剤の血栓塞栓症に関する副作用は認められていないため、有害事象に基づく発現頻度を記載した。
- 11.1.2 海外臨床試験で報告されている肝機能障害は (約 4500 名中 27 名)、いずれも準重篤として報告されている症例であり、Hy's law に該当する症例及び rechallenge 陽性の症例を含むことから、特に注意を要するものと判断して記載した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系		睡眠障害、傾眠	
眼		網膜出血	
耳		回転性めまい	
循環器	高血圧	動悸	
血液		赤血球増加症	
消化器	下痢、悪心	腹部不快感、嘔吐、軟便、胃炎、胃腸炎、口内炎	食欲減退
皮膚		発疹、そう痒症、湿疹、紅斑、脱毛症、冷汗	
泌尿器		頻尿	
臨床検査		血清フェリチン減少、トランスフェリン飽和度低下、血中クレアチニン増加	
その他		倦怠感、胸部不快感、乳頭痛、末梢性浮腫	

<解説>

国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験成績及び国内副作用症例の集積に基づき記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

バダデュスタットの国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における副作用発現割合（臨床検査値異常変動を含む）

	NDD	HD	PD	計
対象症例数	202	237	42	481
副作用の発現症例数（%）	30(14.9)	26(11.0)	5(11.9)	61(12.7)
副作用の種類*	発現例数（%）			
	NDD	HD	PD	計
感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
胃腸炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
赤血球増加症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
睡眠障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
神経系障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
傾眠	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
眼障害	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
網膜出血	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
耳および迷路障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
回転性めまい	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
心臓障害	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
動悸	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
血管障害	5(2.5)	2(0.8)	0(0.0)	7(1.5)
高血圧	5(2.5)	2(0.8)	0(0.0)	7(1.5)
胃腸障害	15(7.4)	18(7.6)	2(4.8)	35(7.3)
下痢	7(3.5)	10(4.2)	2(4.8)	19(4.0)
悪心	5(2.5)	3(1.3)	0(0.0)	8(1.7)
腹部不快感	2(1.0)	2(0.8)	0(0.0)	4(0.8)
嘔吐	1(0.5)	3(1.3)	0(0.0)	4(0.8)
軟便	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
胃炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
口内炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
肝胆道系障害	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
肝機能異常	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
皮膚および皮下組織障害	3(1.5)	4(1.7)	0(0.0)	7(1.5)
蕁麻疹	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
そう痒症	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
湿疹	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
脱毛症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
冷汗	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
腎および尿路障害	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
頻尿	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
生殖系および乳房障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
乳頭痛	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類※	発現例数 (%)			
	NDD	HD	PD	計
一般・全身障害および投与部位の状態	2(1.0)	1(0.4)	0(0.0)	3(0.6)
倦怠感	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
末梢性浮腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
胸部不快感	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
臨床検査	2(1.0)	2(0.8)	0(0.0)	4(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
血中クレアチニン増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
血清フェリチン減少	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
トランスフェリン飽和度低下	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)

※副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.22.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示。  
NDD：保存期慢性腎臓病、HD：血液透析を実施中の慢性腎臓病、PD：腹膜透析を実施中の慢性腎臓病

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 13. 過量投与

##### 13.1 症状

本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

##### 13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

<解説>

過量投与に対する注意喚起を行うため設定した。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP 包装の薬剤服用時の一般的注意喚起として設定した。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験<sup>38)</sup>：

## 1) 中枢神経系に対する作用

ラットを用いた機能観察総合評価法（以下、FOB）による一般状態及び行動観察では、120、180 及び 360mg/kg で投与後 8 時間にのみ排便量が減少したが、最高用量の 360mg/kg においても一般症状及び行動、並びに神経系に関連する評価パラメータに影響が認められなかった。

## 2) 心血管系に対する作用

バダデュスタットはヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）電流を、9.5～284.4 $\mu$ mol/L のすべての処理濃度で阻害したが、濃度依存性は明確でなく、阻害率は 23%でプラトーに達した。

覚醒下ラットを用いたテレメトリー試験では、最低用量の 120mg/kg 以上で心拍数の増加が、180mg/kg 以上では血圧の軽度な低下及び体温の低下が認められた。覚醒下イヌを用いたテレメトリー試験では、最低用量の 60mg/kg 以上で心拍数の増加及び血圧の低下が認められたが、最高用量の 360mg/kg まで心電図パラメータ、体温及び活動量には影響が認められなかった。

## 3) 呼吸器系への影響

覚醒下ラットにおいて呼吸数、分時換気量、一回換気量を測定した結果、最高用量の 360mg/kg で投与後 8～9 時間に一回換気量及び分時換気量を増加させたが、呼吸数には影響が認められなかった。

## 4) 腎／泌尿器系への影響

ラットを用いた腎排泄パラメータ及び水分摂取量への影響の評価では、最高用量の 360mg/kg まで腎機能に影響が認められなかった。

## (3) その他の薬理試験：

## 副次的薬理試験（参考情報）

## 1) 各種受容体等に対する選択性

副次的薬理試験として、各種受容体等に対するリガンド結合阻害作用及び酵素阻害作用を評価した。バダデュスタットは 10 $\mu$ mol/L の濃度で、末梢性ベンゾジアゼピン受容体（以下、pBZD）に対するリガンドの結合を 70%阻害した。また、アンギオテンシン変換酵素（以下、ACE）及び Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ（以下、CAMK2 $\alpha$ ）の酵素活性を 10 $\mu$ mol/L でそれぞれ 60%及び-89%阻害した。ACE についてはバダデュスタット自体が測定系に影響を及ぼした可能性も示唆された。その他の受容体等に対しては、10 $\mu$ mol/L の濃度で 50%以上又は-50%以下の阻害作用を示さなかった。

## 2) ACE 及び pBZD に対する作用

pBZD 及び ACE に対する作用の濃度依存性を検討した結果、バダデュスタットは 300 $\mu$ mol/L まで pBZD に作用しなかったが、ACE に対して濃度依存的な阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 72 $\mu$ mol/L であった。CAMK2 $\alpha$  については、バダデュスタットは中枢移

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

行性が低いこと（組織分布試験で脳内最高濃度は、血漿中最高濃度に対してラット及びイヌで、それぞれ 1/50 及び 1/100、FOB による一般状態及び行動観察及び毒性試験で行動所見が認められなかったことから濃度依存性の評価を実施しなかった。

### 3) ラット肺動脈圧に対する作用

本剤が HIF 安定化作用に基づき肺高血圧症を引き起こすリスクを評価するために、バダデュスタットの 30 及び 90mg/kg/日をラットに 29 日間反復経口投与し、テレメトリー測定により、肺動脈圧に対する影響を検討した。その結果、90mg/kg/日において有意な肺動脈圧の上昇が認められたが、右心肥大の指標である Fulton index（右心房と右心室の合計重量/左心房、左心室及び心室中隔の合計重量）にはいずれの用量でも影響は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>39)</sup>：

ラット（0～2000mg/kg）及びイヌ（300 及び 700mg/kg）を用いて、単回経口投与毒性試験を実施した。概略の致死量は、ラットでは 2000mg/kg 超、イヌでは 700mg/kg 超であった。主な毒性変化は、ラットでは体重減少、RBC 数、Hb 値、Hct 値、血小板数、WBC 数及び好中球数の高値、トリグリセリドの高値、肝臓の空胞化及び炎症など、イヌでは嘔吐であった。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>40)</sup>：

1) ラットを用いた 7 日間、14 日間、4 週間、3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験  
ラットを用いた 7 日間（0～2000mg/kg/日）、14 日間（0～360mg/kg/日）、4 週間（0～200mg/kg/日）、3 ヶ月間（0～120mg/kg/日）、6 ヶ月間（0～60mg/kg/日）の反復経口投与毒性試験において、最小致死量は 6 ヶ月間反復投与毒性試験における 60mg/kg/日であった。

7 日間反復投与毒性試験における急性期死亡の死因に関しては、溶血の影響などを検討した結果、特異的な要因は見出されず、複合的な要因と考えられた。14 日間以上の亜急性から慢性期の反復投与毒性試験における死因は薬理作用の過剰発現に起因した赤血球増加が関連するものと考えられた。

ラットを用いた反復投与毒性試験における主な毒性は、過剰な薬理作用に基づく変化であった。すなわち、HIF 安定化による赤血球増加に伴う変化の増悪化が種々の臓器で認められた。薬理作用に関連する所見に加えて、各試験では以下の所見が認められた。7 日間反復投与毒性試験では 500mg/kg/日以上で死亡が、200mg/kg/日以上では、体重増加量低値が認められた。

14 日間反復投与毒性試験では、240mg/kg/日で体重減少、摂餌量の低値、腎尿細管の空胞化などが認められ、無毒性量は 120mg/kg/日と結論した。

4 週間反復投与毒性試験では、200mg/kg/日で死亡が見られ、無毒性量は 120mg/kg/日と結論した。

3 ヶ月間反復投与毒性試験では、80/70mg/kg/日以上で死亡が認められ、無毒性量は 40mg/kg/日と結論した。なお、本試験で認められた変化は赤血球分布幅（RDW）の低値を除きいずれも 3 ヶ月間の回復期間中に回復した。

6 ヶ月間反復投与毒性試験では、60mg/kg/日で死亡が認められ、無毒性量は 40mg/kg/日と結論した。



- 日本人健常人に 600mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は、ラットは雄で 1.2 倍（遊離型）、0.4 倍（総薬物濃度）、雌で 1.4 倍（遊離型）、0.5 倍（総薬物濃度）であった。
- 2) イヌを用いた 7 日間、14 日間、4 週間、3 ヶ月間及び 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験
- イヌを用いて 7 日間（0～400mg/kg/日）、14 日間（0～360mg/kg/日）、4 週間（0～120mg/kg/日）、3 ヶ月間（0～90mg/kg/日）及び 9 ヶ月間（0～50mg/kg/日）の反復経口投与毒性試験を実施した。イヌを用いた反復投与毒性試験では、薬理作用に起因した変化（赤血球系パラメータの高値、骨髄の赤血球系細胞増加など）に加えて嘔吐が見られた。また、イヌ特有の所見として、副腎皮質において、小型のリンパ球及び大型の単核細胞の集簇を特徴とし、まれに壊死細胞を伴う単核細胞及び多核細胞の浸潤、皮質細胞の肥大といった非増殖性の所見が 14 日間以上の反復投与毒性試験で認められた。これらの所見は投与期間の延長に伴って進行せず、回復傾向が認められた。これらの副腎の所見は、所見のグレードが軽微又は変化が限局的で副腎機能に影響を及ぼす可能性が低い、あるいは回復性が認められるなどの理由から毒性学的意義が低いと判断した。
- 7 日間反復投与毒性試験では、400mg/kg/日で嘔吐が見られた。150mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は病理組織所見を伴わない軽微な変化であり、150mg/kg/日は忍容性のある用量と結論した。
- 14 日間反復投与毒性試験では、120mg/kg 日以上の用量で持続的な嘔吐による体重増加量及び摂餌量の低値が見られた。30mg/kg/日以上で副腎において単核細胞浸潤が認められたが、60mg/kg/日以下の所見は軽微であり毒性学的意義が低いと判断し、無毒性量を 60mg/kg/日と結論した。
- 4 週間反復投与毒性試験では、120mg/kg/日で嘔吐、体重減少及び摂餌量の低値が見られた。30mg/kg/日以上で副腎皮質において単核細胞浸潤、120mg/kg/日では壊死細胞を伴う多核細胞浸潤も認められたが、60mg/kg/日以下で認められた所見はいずれも軽微であり、60+Fe65mg/kg/日 [65mg の元素鉄 (Fe) となる硫酸第一鉄錠剤を隔日に給餌後 2～4 時間に投与初日の 4 日前から投与 28 日まで与えた群] を除いた群のすべての所見に回復性が認められた。30mg/kg/日の所見は毒性学的意義が低いと判断し、無毒性量を 30mg/kg/日と結論した。
- 3 ヶ月間反復投与毒性試験では、90mg/kg/日において薬理作用の過剰発現に基づく赤血球増加を示す個体が認められ、動物が死亡する可能性があるとして、投与 43 日以降は 65mg/kg/日に投与量を減じた。4 週間反復投与毒性試験とおおむね同様の所見が認められ、副腎では、25mg/kg/日以上で単核細胞及び多核細胞の浸潤が認められ、90/65mg/kg/日では単核細胞の集簇内に壊死細胞を伴っていた。所見のグレードと回復性の有無を考慮して、45mg/kg/日以下の所見は毒性学的意義が低いと判断し、無毒性量を 45mg/kg/日と結論した。
- 9 ヶ月間反復投与毒性試験では、50mg/kg/日の雌の 1 例について赤血球増加に関連した状態悪化により瀕死期解剖した。この動物の解剖時の曝露量は最終投与時の雌雄の平均値の 2 倍以上であった。主な所見としては 3 ヶ月間反復投与毒性試験とおおむね同様の所見が認められた。副腎では、10mg/kg/日以上で単核細胞浸潤及び皮質細胞の肥大が認められたが、回復性が認められ、壊死性の変化は認められていないことから毒性学的意義は低いと判断し、無毒性量を雄で 50mg/kg/日、雌で 25mg/kg/日と結論した。
- 日本人健常人に 600mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は、イヌは雄で 0.8 倍（遊離型）、0.1 倍（総薬物濃度）、雌で 0.5 倍（遊離型）、0.1 倍（総薬物濃度）であった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 遺伝毒性試験<sup>41)</sup> :

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験及び GreenScreen Assay において陽性であったが、ラットを用いた末梢血リンパ球染色体異常試験及びラットを用いた肝コメットアッセイでは陰性であり、バダデュスタットは遺伝毒性リスクがないと結論した。

### (4) がん原性試験<sup>42)</sup> :

ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験 (0~20mg/kg/日) では、投薬に関連する腫瘍発現の増加は認められなかった。日本人健常人に 600mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は雄で 0.8 倍 (遊離型)、0.3 倍 (総薬物濃度)、雌で 0.9 倍 (遊離型)、0.3 倍 (総薬物濃度) であった。

rasH2 トランスジェニック (Tg) マウスを用いた 6 ヶ月間反復経口投与がん原性試験 (0~50mg/kg/日) においても、投薬に関連する腫瘍発現の増加は認められなかった。日本人健常人に 600mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は雄で 2.2 倍 (遊離型)、0.2 倍 (総薬物濃度)、雌で 3.8 倍 (遊離型)、0.3 倍 (総薬物濃度) であった。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>43)</sup> :

#### 1) 雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (0~120mg/kg/日) では、最高用量の 120mg/kg/日まで受胎能及び初期胚発生に影響は認められず、雌親動物の一般毒性及び雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する無毒性量は 120mg/kg/日であった。本用量と日本人健常人に 600mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は雄で 6.8 倍 (遊離型)、1.5 倍 (総薬物濃度)、雌で 6.7 倍 (遊離型)、1.4 倍 (総薬物濃度) であった。

#### 2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (0~160mg/kg/日) では、催奇形性は認められず、母動物の体重増加量及び摂餌量の低値が見られた 160mg/kg/日において、胎児体重の低値及び骨化不全が見られ、胚・胎児発生における無毒性量は 80mg/kg/日と結論した。安全域は遊離型及び総薬物濃度ベースでそれぞれ 7.5 倍及び 1.6 倍であった。

#### 3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (0~50mg/kg/日) では、最高用量の 50mg/kg/日まで胚・胎児毒性又は催奇形性を示す所見は見られなかった。安全域は遊離型及び総薬物濃度ベースで 0.4 倍及び 0.2 倍であった。

#### 4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (0~80mg/kg/日) では、80mg/kg/日で出生児 (F<sub>1</sub>) の体重の低値が見られたことから、出生児 (F<sub>1</sub>) の生後発育に対する無毒性量は 40mg/kg/日と結論した。出生児 (F<sub>1</sub>) の機能発達及び生殖機能に対する影響は最高用量まで認められず、無毒性量は 80mg/kg/日と結論した。安全域は遊離型及び総薬物濃度ベースでそれぞれ 1.2 倍及び 0.4 倍、5.4 倍及び 1.2 倍であった。

### (6) 局所刺激性試験 :

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性：

1) *in vitro* 溶血性試験及びラットを用いた 6 日間反復投与試験<sup>44)</sup>

ラット 7 日間反復投与毒性試験の 500mg/kg/日以上で認められた死亡の原因究明として、*in vitro* 溶血性試験及びラットを用いた 6 日間反復投与試験を実施した。

ラット、マウス及びイヌの全血を用いた *in vitro* 溶血性試験では、1000 $\mu$ mol/L まで溶血は認められなかった。

ラットを用いた 6 日間反復投与試験では、500mg/kg/日の毒性評価群で死亡／瀕死例が 3 例認められた。1 例では、肺で認められた重度の出血が死因である可能性が高いと考えられた。他の 2 例では死因を特定できず、複合的な要因によるものと推察された。溶血を示唆する変化は認められなかった。テレメトリー評価において、軽度の血圧低下が認められたものの、死因ではないと考えられた。

2) 光毒性試験<sup>45)</sup>

BALB/c 3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験で陽性であったが、ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験 (0~400mg/kg/日、3 日間) では、400mg/kg/日まで眼又は皮膚に影響は認められず、無毒性量は 400mg/kg/日と結論した。日本人健常人に 600mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は遊離型及び総薬物濃度ベースで  $C_{max}$  に対して 20 倍及び 4.4 倍、AUC ではそれぞれ 22 倍及び 4.7 倍であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：4年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当資料なし

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

バフセオ錠を服用される患者さんへ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）  
（「I.概要に関する項目」「XIII.備考」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

ロキサデュスタット、ダプロデュスタット、エナロデュスタット、モリデュスタットナトリウム、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）

### 7. 国際誕生年月日

2020年6月29日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バフセオ錠 150mg	2020年6月29日	30200AMX00509000	2020年8月26日	2020年8月26日
バフセオ錠 300mg	2020年6月29日	30200AMX00510000	2020年8月26日	2020年8月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2020年6月29日～2028年6月28日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
バフセオ錠 150mg	3999050F1020	3999050F1020	1281958010101	622819501
バフセオ錠 300mg	3999050F2026	3999050F2026	1281965010101	622819601

14. 保険給付上の注意

該当しない

### 1. 引用文献

- 1) Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysisdependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90(5):1115-1122 (PMID : 27650732)
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : 物理化学的性質 (有効成分) (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.3.S.1.3)
- 3) 田辺三菱製薬 (株) : 有効成分の各種条件下における安定性 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.3.S.7.1)
- 4) 田辺三菱製薬 (株) : 有効成分の確認試験法、定量法 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.3.S.4.1)
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : 製剤の各種条件下における安定性 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.3.P.8.1)
- 6) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした薬物動態試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.9)
- 7) 田辺三菱製薬 (株) : Thorough QT/QTc 試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.19)
- 8) 田辺三菱製薬 (株) : 保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験 : 検証的試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.25)
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : 腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.27)
- 10) 田辺三菱製薬 (株) : 血液透析患者を対象とした第Ⅲ相試験 : 検証的試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.26)
- 11) 田辺三菱製薬 (株) : 血液透析患者を対象とした第Ⅲ相試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.28)
- 12) Stockmann C, et al.: *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:968-979 (PMID : 17002676)
- 13) Yeo EJ, et al.: *Ann Hematol.* 2008;87:11-17 (PMID : 17712557)
- 14) 田辺三菱製薬 (株) : *In vitro* 薬理作用 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 15) 田辺三菱製薬 (株) : HIF- $\alpha$  蛋白発現増加作用 (*in vitro*) (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
- 16) 田辺三菱製薬 (株) : *In vivo* 薬理作用 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 17) 田辺三菱製薬 (株) : 保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.8)
- 18) 田辺三菱製薬 (株) : 母集団薬物動態解析 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.9)
- 19) 田辺三菱製薬 (株) : 保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験 : 用量設定試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.20)
- 20) 田辺三菱製薬 (株) : 血液透析患者を対象とした第Ⅱ相試験 : 用量設定試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.21)
- 21) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4)
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : 薬物相互作用試験 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 23) 田辺三菱製薬 (株) : ラットにおける単回投与時の血漿中 MT-6548 濃度推移 (社内資料) (2020年6月29日承認、CTD2.6.4.3.1.1)

- 24) 田辺三菱製薬 (株) : イヌにおける単回投与時の血漿中 MT-6548 濃度推移 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.3.2.1)
- 25) 田辺三菱製薬 (株) : ラットにおける組織分布試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 26) 田辺三菱製薬 (株) : イヌにおける組織分布試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 27) 田辺三菱製薬 (株) : ラットにおける胎盤通過試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.4.5)
- 28) 田辺三菱製薬 (株) : ラットにおける乳汁排泄 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.6.3)
- 29) 田辺三菱製薬 (株) : 血漿たん白結合に関する検討 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 30) 田辺三菱製薬 (株) : マスバランス試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.7)
- 31) 田辺三菱製薬 (株) : 代謝酵素を介した薬物相互作用 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 32) 田辺三菱製薬 (株) : 代謝に関する検討 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.5.3)
- 33) 田辺三菱製薬 (株) : 腎機能障害患者における薬物動態の検討 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.2.2、2.7.2.3.1.10)
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : 肝機能障害患者における薬物動態試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.10)
- 35) Besarab A, et al.: N Engl J Med. 1998;339:584-590 (PMID : 9718377)
- 36) Singh AK, et al.: N Engl J Med. 2006;355:2085-2098 (PMID : 17108343)
- 37) Pfeffer MA et al.: N Engl J Med. 2009;361:2019-2032 (PMID : 19880844)
- 38) 田辺三菱製薬 (株) : 安全性薬理試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.4)
- 39) 田辺三菱製薬 (株) : 単回投与毒性試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.2)
- 40) 田辺三菱製薬 (株) : 反復投与毒性試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.3)
- 41) 田辺三菱製薬 (株) : 遺伝毒性試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.4)
- 42) 田辺三菱製薬 (株) : がん原性試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.5)
- 43) 田辺三菱製薬 (株) : 生殖発生毒性試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.6)
- 44) 田辺三菱製薬 (株) : 毒性発現の機序に関する試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 45) 田辺三菱製薬 (株) : 光毒性試験 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.8.6.1)
- 46) 田辺三菱製薬 (株) : トランスポータの *in vitro* 評価 (社内資料) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.1.9)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



## XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

## (1) 粉碎：

## 粉碎後の安定性

パフセオ錠 150mg・300mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

## 【保存条件】

- 1) 温湿度：30°C±2°C・75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶、開栓（暗所）
- 2) 光：白色ランプ（2000lx）、室温（1～30°C）、湿度成り行き、シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う）

## 【試験項目】

性状、確認試験、定量法（含量）、純度試験（類縁物質）、水分

## 【結果】

<パフセオ錠 150mg >

- 1) 温湿度：30°C±2°C・75%RH±5%、褐色ガラス瓶、開栓（暗所）

試験項目	測定時点			
	開始時	2週間	4週間	3箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
確認試験	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	98.6	97.7	97.0	97.6
純度試験（類縁物質） （合計、%）	0.05	0.05	0.05	0.05
水分（%）	1.7	2.1	2.6	2.3

（1ロット）

- 2) 光：白色ランプ（2000lx）、室温（1～30°C）、湿度成り行き、シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う）

試験項目	測定時点				
	開始時	60万lx・h		120万lx・h	
		曝光	遮光*	曝光	遮光*
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	98.6	98.0	97.8	97.8	97.6
純度試験（類縁物質） （合計、%）	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06
水分（%）	1.7	1.6	1.7	1.6	1.6

（1ロット）

\*アルミホイルで遮光

### XIII. 備考

< バフセオ錠 300mg >

1) 温湿度：30℃±2℃・75%RH±5%、褐色ガラス瓶、開栓（暗所）

試験項目	測定時点			
	開始時	2 週間	4 週間	3 箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
確認試験	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	98.7	99.1	97.7	98.1
純度試験（類縁物質） （合計、%）	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
水分（%）	1.6	2.0	2.7	2.4

（1ロット）

2) 光：白色ランプ（2000 lx）、室温（1～30℃）、湿度成り行き、シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う）

試験項目	測定時点				
	開始時	60 万 lx・h		120 万 lx・h	
		曝光	遮光*	曝光	遮光*
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	98.7	99.0	98.9	98.6	98.5
純度試験（類縁物質） （合計、%）	<0.05	<0.05	0.05	0.05	<0.05
水分（%）	1.6	1.5	1.5	1.6	1.6

（1ロット）

\* アルミホイルで遮光

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・ 崩壊懸濁試験

シリンジに本品 1 錠を入れ、55℃の温湯を約 20mL 吸い取り、その後シリンジ先端にキャップをして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジ先端を支点にして、水平の状態から扇を描くように 90 度反転 15 往復横転し、崩壊および懸濁の状況を確認した。崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間自然放置後に同様の操作を行った。

・ 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブに 2～3mL/秒の速度で注入して通過性を確認した。

チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平に、注入端を 30cm の高さにセットした。

通過性確認後のシリンジに水 20mL を吸い取り、内部に残った懸濁液を水で洗い流すように振り混ぜてチューブに注入した（フラッシング）。

## 【試験結果】

&lt;バフセオ錠 150mg &gt;

簡易懸濁法							備考
繰り返し回数	適否*	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
			5分	10分	5分	10分	
1回目	適1	8Fr.	○				2回とも5分で崩壊・白色に懸濁し、20mLの水でフラッシングした時、8Fr.チューブを通過した。
2回目	適1	8Fr.	○				

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブ（カテーテルチューブ）を通過する

&lt;バフセオ錠 300mg &gt;

簡易懸濁法							備考
繰り返し回数	適否*	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
			5分	10分	5分	10分	
1回目	適1	8Fr.	×	○			1回目は10分、2回目は5分で崩壊・微黄白色に懸濁し、20mLの水でフラッシングした時、8Fr.チューブを通過した。
2回目	適1	8Fr.	○				

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブ（カテーテルチューブ）を通過する

\* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第3版」（2015年）表9 経管投与可否判断基準に基づく判定結果。

## 2) 懸濁液の安定性

## 【保管条件】

55℃温湯懸濁後、室温保管（23.4℃～24.3℃）・散光下

## 【試験項目】

性状、定量法（含量）、純度試験（類縁物質）

## 【試験方法】

シリンジに本品1錠を入れ、55℃の温湯を約20mL吸い取り、シリンジ先端にキャップをして5分間自然放置した。

5分後に90度反転15往復横転し、崩壊及び懸濁の状況を確認した。この時点で崩壊していない場合はさらに5分間自然放置後、同様の操作を行った。

シリンジで調製した懸濁液について、30分以降、60分以降及び120分以降の各時点での安定性試験を実施した。

## 【試験結果】

&lt;バフセオ錠 150mg &gt;

試験項目	測定時点			
	開始時	30分以降	60分以降	120分以降
性状	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
定量法（含量）（%）	99.0	98.5	99.4	99.5
純度試験（類縁物質）（合計、%）	0.07	0.07	0.07	0.07

### XIII. 備考

#### < バフセオ錠 300mg >

試験項目	測定時点			
	開始時	30 分以降	60 分以降	120 分以降
性状	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液
定量法 (含量) (%)	100.6	99.7	99.7	99.3
純度試験 (類縁物質) (合計、%)	0.06	0.06	0.06	0.06

#### 2. その他の関連資料

RMP のリスク最小化活動のための資料

- ・ 適正使用ガイド
- ・ バフセオ錠を服用される患者さんへ

田辺三菱製薬株式会社 製品情報ホームページ : <https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/vaf/>

