

貯法：室温保存
有効期間：4年
規制区分：劇薬、処方箋医薬品^(注)

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[®]錠150mg バフセオ[®]錠300mg VAFSEO[®] Tablets

	錠150mg	錠300mg
承認番号	30200AMX00509	30200AMX00510
販売開始	2020年8月	2020年8月

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)


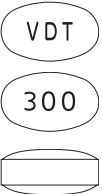
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果 腎性貧血

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。

6. 用法及び用量

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。

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。

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^{1),2),3)}。
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。
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ため、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ため、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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]

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-∞} 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-∞} が上昇した。プロベネドのOAT1及びOAT3阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇する。
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-∞} 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מיד 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מידと併用したところ、フロセמידのC _{max} 及びAUC _{0-∞} 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。

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。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 血栓塞栓症^{注)} (4.2%)

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]

注) 有害事象に基づく発現頻度。

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

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]

** 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	

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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⁴⁾。

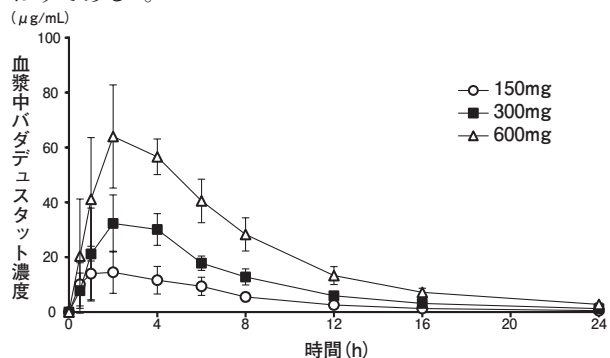


図 健康成人にバダデュスタットを10日間反復投与した際の投与1日目の血漿中濃度推移(例数=6、平均値±標準偏差)

表 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 _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
150mg	17.9 \pm 5.2	1.52 (1.00-6.12)	113 \pm 38.3
300mg	39.6 \pm 6.9	2.28 (0.97-3.95)	241 \pm 29.8
600mg	69.0 \pm 11.2	2.00 (1.98-4.02)	513 \pm 101

例数=6、平均値 \pm 標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.2 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日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった⁴⁾。母集団薬物動態解析の結果、反復投与後3日までは定常状態に達した⁵⁾。

表 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 _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)
150mg	24.2 \pm 5.0	0.750 (0.450-3.93)	123 \pm 30.5	5.96 \pm 0.914
300mg	44.3 \pm 10.8	1.99 (1.95-4.00)	289 \pm 75.3	6.14 \pm 0.763
600mg	84.8 \pm 22.3	1.98 (0.98-4.00)	624 \pm 205	6.07 \pm 0.419

例数=6、平均値 \pm 標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.3 保存期慢性腎臓病患者

保存期慢性腎臓病患者に、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⁶⁾。

表 保存期慢性腎臓病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	例数	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 \pm 4,168.9	3,914.7 \pm 5,772.4	0.0 \pm 0.0
300mg	12	12,955.8 \pm 9,771.7	12,358.6 \pm 7,586.7	2.0 \pm 6.8
600mg	13	19,291.5 \pm 9,325.3	16,586.2 \pm 12,363.4	9.0 \pm 16.4

平均値 \pm 標準偏差

16.1.4 血液透析患者

血液透析患者に、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⁷⁾。

表 血液透析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	例数	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 \pm 8,675.5	10,285.0 \pm 5,649.1	2.0 \pm 4.7
300mg	13	10,660.7 \pm 7,004.9	16,737.7 \pm 7,411.1	2.8 \pm 5.4
600mg	13	16,667.7 \pm 8,490.3	41,792.3 \pm 23,938.0	12.5 \pm 18.3

平均値 \pm 標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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- ∞} 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⁸⁾ (外国人のデータ)。

表 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 _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
空腹時	63.1 \pm 14.58	2.00 (0.97-6.00)	371 \pm 100.0
食後	46.3 \pm 12.17	3.52 (1.03-8.97)	351 \pm 101.3

例数=52、平均値 \pm 標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.3 分布

バダデュスタットのヒト血漿蛋白結合率は99%より高かった⁹⁾ (in vitro)。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人男性(6例)に¹⁴C 標識バダデュスタット650mgを単回経口投与したとき、血漿中における総放射能(AUC_{0- ∞})の75%をバダデュスタットが占めており、O-グルクロン酸抱合体は約15%であった¹⁰⁾ (外国人のデータ)。[10.参照]

16.4.2 バダデュスタットの主要代謝物であるO-グルクロン酸抱合体の生成には、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)のUGT1A1、UGT1A7、UGT1A8及びUGT1A9が関与した¹¹⁾ (in vitro)。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性(6例)に¹⁴C 標識バダデュスタット650mgを単回投与したとき、投与後72時間までに、投与された総放射能の58.9%が尿中に、26.9%が糞中に排泄された。バダデュスタット(未変化体)の尿中排泄率は総放射能の1%未満であった¹⁰⁾ (外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

保存期及び血液透析を実施中の慢性腎臓病患者に、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¹²⁾ (外国人のデータ)。

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	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (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

16.6.2 肝機能障害患者

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¹³⁾ (外国人のデータ)。

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	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
正常肝機能者	8	52.6 \pm 14.74	397 \pm 72.01
中等度肝機能障害患者	8	52.9 \pm 11.73	436 \pm 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 \pm 標準偏差

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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¹⁴⁾。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¹⁴⁾。[10.参照]

16.7.2 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)¹⁵⁾

表 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[10.2参照]

併用薬	例数	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 _{max}	AUC _{0-∞}
硫酸第一鉄製剤 ^{a)}	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)b)}	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 ^{b)}	2000mg ^{c)}	150mg	36.25 [30.21-43.51]	31.10 [26.49-36.53]
スクロオ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: 併用投与時は例数=20、c: クエン酸第二鉄としての投与量

(2) プロベネシド¹⁵⁾

表 バダデュスタットの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	例数	併用薬用量	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 _{max}	AUC _{0-∞}
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]

16.7.3 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)¹⁵⁾

表 スルファサラジンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	例数	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 _{max}	AUC _{0-∞}
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¹⁵⁾

表 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(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	例数	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 _{max}	AUC _{0-∞}
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¹⁵⁾

表 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(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	例数	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 _{max}	AUC _{0-∞}
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¹⁵⁾

表 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(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	例数	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 _{max}	AUC _{0-∞}
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]

(5) フロセミド¹⁵⁾

表 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(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	例数	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 _{max}	AUC _{0-∞}
フロセミド	22	40mg	600mg	171.25 [136.63-214.66]	209.21 [187.07-233.97]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<保存期慢性腎臓病患者>

17.1.1 国内第III相試験(実薬対照非盲検試験: 検証的試験)

保存期慢性腎臓病患者を対象に、バダデュスタットを1日1回52週間経口投与した。バダデュスタットの投与量は、開始用量は1日1回300mgとし、その後はヘモグロビン濃度が目標範囲(11~13g/dL)に維持されるように、1日1回150mg~600mgの間で調整した。対照薬はダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)とした。投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度は下表のとおりであり、バダデュスタットのダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)に対する非劣性が示された。

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(例数=151)	10.44±0.91	11.66±0.09 [11.49, 11.84]
ダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)群(例数=153)	10.52±0.88	11.93±0.09 [11.76, 12.10]
両群の差	—	-0.26±0.12 [-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

なお、ESAを使用中の患者では、投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度(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)及びダルベポエチナルファ(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週の平均ヘモグロビン濃度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)及びダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)群79.3%(65/82例)であった。

ESA未使用の患者では、投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度(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)及びダルベポエチナルファ(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週の平均ヘモグロビン濃度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)及びダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)群77.5%(55/71例)であった。

投与開始から52週までの副作用発現頻度は、13.2%(20/151例)であった。主な副作用は下痢4.0%(6/151例)、悪心2.0%(3/151例)であった¹⁶⁾。

〈腹膜透析患者〉

17.1.2 国内第III相試験(非盲検試験)

腹膜透析患者を対象に、バダデュスタットを1日1回24週間経口投与した。バダデュスタットの投与量は、開始用量は1日1回300mgとし、その後はヘモグロビン濃度が目標範囲(11~13g/dL)に維持されるように、1日1回150mg~600mgの間で調整した。投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度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(例数=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

投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は、64.3%(27/42例)であった。

投与開始から24週までの副作用発現頻度は、11.9%(5/42例)であった。主な副作用は下痢4.8%(2/42例)であった¹⁷⁾。

〈血液透析患者〉

17.1.3 国内第III相試験(実薬対照二重盲検試験：検証的試験)

ESAを使用中の血液透析患者を対象に、バダデュスタットを1日1回52週間経口投与した。バダデュスタットの投与量は、開始用量は1日1回300mgとし、その後はヘモグロビン濃度が目標範囲(10~12g/dL)に維持されるように、1日1回150mg~600mgの間で調整した。対照薬はダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)とした。投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度は下表のとおりであり、バダデュスタットのダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)に対する非劣性が示された。

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(例数=160)	10.74±0.72	10.61±0.08 [10.45, 10.76]
ダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)群(例数=160)	10.74±0.72	10.65±0.08 [10.50, 10.80]

	投与前	投与後
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

投与48週及び52週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は、バダデュスタット群64.2%(104/162例)及びダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)群83.9%(135/161例)であった。

投与開始から52週までの副作用発現頻度は、11.1%(18/162例)であった。主な副作用は下痢2.5%(4/162例)、悪心1.9%(3/162例)であった¹⁸⁾。

17.1.4 国内第III相試験(非盲検試験)

ESAを未使用の血液透析患者を対象に、バダデュスタットを1日1回24週間経口投与した。バダデュスタットの投与量は、開始用量は1日1回300mgとし、その後はヘモグロビン濃度が目標範囲(10~12g/dL)に維持されるように、1日1回150mg~600mgの間で調整した。投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度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(例数=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

投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は、58.3%(14/24例)であった。

投与開始から24週までの副作用発現頻度は、8.3%(2/24例)であった。副作用は下痢4.2%(1/24例)、嘔吐4.2%(1/24例)であった¹⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バダデュスタットは、低酸素誘導因子(HIF)- α の分解に関わるプロリン水酸化酵素(PHD)活性を阻害することでHIF- α を安定化する。その結果、内因性エリスロポエチンの産生が亢進し、ヘモグロビン及び赤血球産生亢進作用を発揮する。

18.2 PHD阻害作用

バダデュスタットは、PHDアイソフォームであるヒトPHD1、PHD2及びPHD3をいずれも阻害した²⁰⁾(in vitro)。

18.3 造血作用

バダデュスタットは正常ラットへの単回経口投与により、血中エリスロポエチン濃度を上昇させた。また、バダデュスタットは正常ラットへの14日間反復経口投与により、ヘモグロビン濃度及び赤血球数増加作用を示した²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

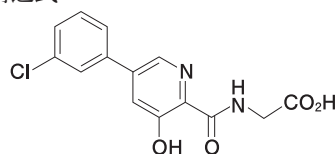
一般名：バダデュスタット (Vadadustat)

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

分子式：C₁₄H₁₁ClN₂O₄

分子量：306.70

構造式：



融点：174°C

21. 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。

22. 包装

〈パフセオ錠150mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈バフセオ錠300mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) Besarab A, et al.: N Engl J Med. 1998;339:584-590
- 2) Singh AK, et al.: N Engl J Med. 2006;355:2085-2098
- 3) Pfeffer MA et al.: N Engl J Med. 2009;361:2019-2032
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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、CTD2.7.6.20)
- 7) 田辺三菱製薬(株)：血液透析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、CTD2.7.6.21)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10