

# 今とこれからに、 立ち向かう力を。

腎性貧血治療に新たな選択肢、  
保存期から使えるHIF-PH阻害剤※。

日本標準商品分類番号 873999

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査

2020年8月～2021年2月



※4. 効能又は効果  
腎性貧血

5. 効能又は効果に関する注意  
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。

HIF-PH阻害剤－腎性貧血治療剤－ 薬価基準収載



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)

## 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



田辺三菱製薬



扶桑薬品工業株式会社

## バフセオの特性

1. 本邦初の保存期から使用可能なHIF-PH(低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素)  
阻害剤で、内因性エリスロポエチンの産生を促し赤血球の産生を亢進させる、  
経口の腎性貧血治療剤です<sup>1-3)</sup>。

(3ページ)

2. 保存期および腹膜透析、血液透析施行中の慢性腎臓病患者において、  
初回用量300mg、維持用量150～600mgの1日1回投与により、  
腎性貧血治療効果が認められました<sup>4-7)</sup>。

(4～9ページ)

3. 保存期および血液透析施行中の慢性腎臓病患者において、  
ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)に対する非劣性が検証されました<sup>※,4,6)</sup>。

※保存期慢性腎臓病患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]および血液透析患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]において、治療期間20週および24週の平均ヘモグロビン値の群間差[95%信頼区間]は、それぞれ-0.26[-0.50～-0.02]g/dLおよび-0.05[-0.26～0.17]g/dLでした(非劣性マージン:-0.75g/dL)。

(4～9ページ)

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ります。

主な副作用(発現頻度1%以上)は高血圧、下痢、恶心でした。

詳細は添付文書の副作用および臨床成績の項目の安全性の結果をご参照ください。

注)有害事象に基づく発現頻度。国内臨床試験において副作用は認められていません。

1) Stockmann C, Fandrey J.: Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006; 33 (10) : 968-979

2) Yeo EJ, et al.: Ann Hematol. 2008; 87 (1) : 11-17

3) 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)(承認時評価資料)

4) 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)(承認時評価資料)

5) 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)(承認時評価資料)

6) 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)(承認時評価資料)

7) 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)(承認時評価資料)

### 4. 効能又は効果

腎性貧血

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはバダデュstatt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 休業した場合は、1段階低い用量で投与を再開すること。

## バフェオ(一般名:バダデュスタッフ)の作用機序



### HIF (Hypoxia Inducible Factor : 低酸素誘導因子)

低酸素状態に対する生体の適応反応において、重要な遺伝子を制御する転写因子です。

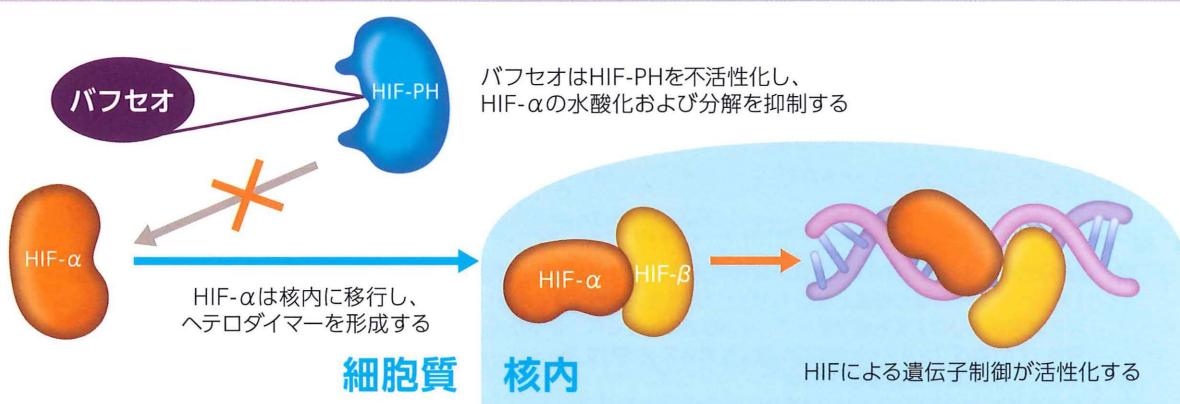
HIF- $\alpha$ の量は、細胞内の酸素分圧に応じて、HIF-PH(プロリン水酸化酵素)による制御を受けています。

低酸素状態に傾くと、HIF- $\alpha$ の分解が妨げられ、エリスロポエチンの遺伝子発現に影響を与えます。

### HIF-PH(プロリン水酸化酵素)

細胞内の酸素分圧に応じ、HIF- $\alpha$ を水酸化して分解に導きます。低酸素状態に傾くと、活性が低下します。

バフェオは、HIF-PH阻害剤(別称: HIF安定化剤)です。

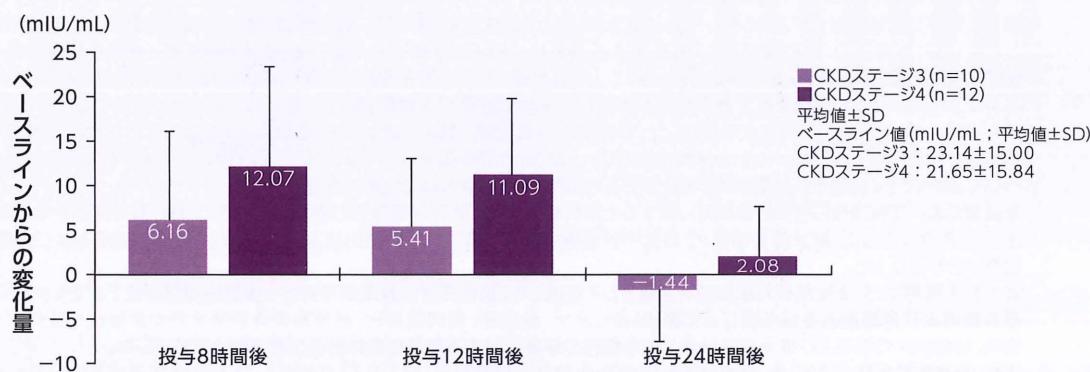


監修: 東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学 教授 南学 正臣先生  
東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学 准教授 田中 哲洋先生

## バフェオの内因性エリスロポエチンに及ぼす影響

保存期CKD患者(CKDステージ3または4)にバダデュスタッフ500mgを単回投与したとき、血中エリスロポエチン濃度のベースラインから投与8時間後、投与12時間後および投与24時間後までの平均変化量 $\pm$ SDはそれぞれ以下のとおりでした。

血中エリスロポエチン濃度のベースラインからの変化量(海外データ)



【方 法】CKDステージ3または4の患者22例(それぞれ10例および12例)を対象として、バダデュスタッフ500mgを単回経口投与し、8、12および24時間後の血中エリスロポエチン濃度のベースラインからの変化量を評価した。

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)(承認時評価資料)

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはバダデュスタッフとして、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。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはDIページをご参照ください。

本試験には、一部国内承認外の用法及び用量の成績が含まれていますが、本剤の承認時評価資料のため、成績を掲載いたします。

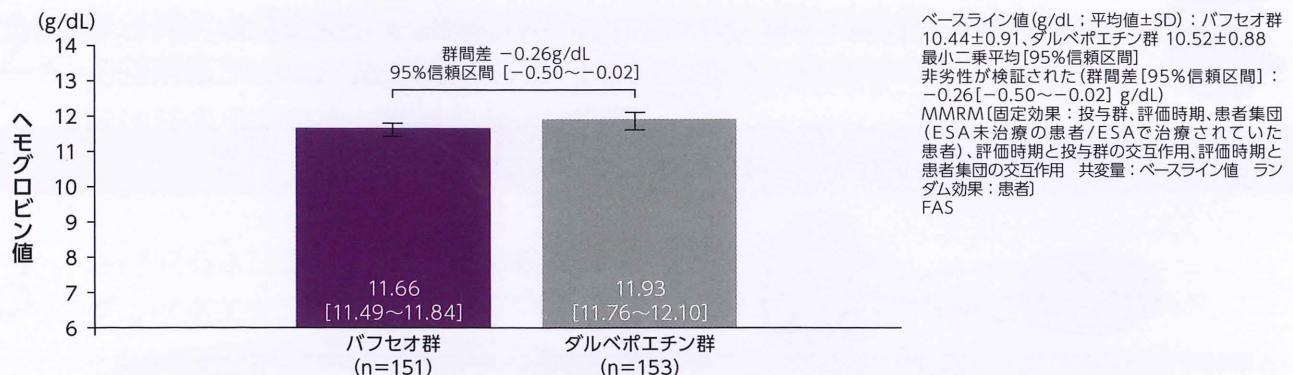
## 保存期慢性腎臓病患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]

# バフェオの保存期CKD患者における腎性貧血治療効果

### 治療期間20週および24週の平均Hb値(主要評価項目) 検証的解析結果

治療期間20週および24週の平均Hb値のバフェオ群とダルベポエチン群との最小二乗平均の差[95%信頼区間]は $-0.26[-0.50\sim-0.02]\text{g/dL}$ であり、群間差の95%信頼区間の下限が $-0.75\text{g/dL}$ 以上であったことから、バフェオのダルベポエチンに対する非劣性が検証されました。

### 治療期間20週および24週の平均Hb値(全集団)



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) (承認時評価資料)

### 試験概要

**【目的】**保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)の腎性貧血患者を対象に、ヘモグロビン(Hb)値を指標とし、ダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)(ダルベポエチン)を対照薬としてバフェオの非劣性を検証するとともに、バフェオの長期投与時の安全性を検討する。また、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)による治療を受けていない患者におけるバフェオのHb値の改善維持効果を検討するとともに、ESAによる治療を受けている患者におけるバフェオのHb値の切り替え維持効果を検討する。

**【対象】**NDD-CKDの腎性貧血患者 304例

**【方法】**多施設共同、無作為化、非盲検、実業対照、並行群間比較試験

バフェオ群またはダルベポエチン群に1:1で無作為に割り付けた。本試験における目標Hb値は11.0~13.0g/dLとし、治療期間は治療開始から24週後までの治療期間Ⅰ期と、24週後から52週後までの治療期間Ⅱ期とした。バフェオ群は初回用量として1日1回300mg、維持用量として1日1回150~600mgを経口投与した。ダルベポエチン群は、ESA未治療の患者では初回用量として2週に1回30μg、ESAで治療中の患者では初回用量として切り替え前のESAによって規定された用法および用量を、両集団ともに維持用量として1週に1回、2週に1回、または4週に1回の投与間隔で1回15~180μgを皮下投与した。両群とも維持用量は、用量調節アルゴリズムを基に目標Hb値を達成するように適宜増減した。また、血清フェリチン値100ng/mL以上またはトランスフェリン飽和度(TSAT)20%以上を目安として、これを維持できるよう鉄剤を投与した。

**【評価項目】**【有効性】

主要評価項目 治療期間20週および24週の平均Hb値(治療期間24週固定データのみで評価)

副次評価項目 治療期間各時点のHb値、治療期間各時点のHb値が目標範囲内(11.0~13.0g/dL)、11.0g/dL未満および13.0g/dL以上の患者割合、Hb値の上昇速度(ESA未治療の患者のみ)、など

その他の評価項目 治験薬の投与量、など

【安全性】有害事象および副作用、臨床検査値、Hb値が13.0g/dL以上または14.0g/dL以上であることが確認された患者の割合、など

**【解析計画】**治療期間24週固定データ、最終固定データとともに信頼区間は両側信頼区間、信頼係数は95%とした。有効性の解析は最大の解析対象集団(FAS)を対象として実施した。主要評価項目は反復測定混合モデル(MMRM)を用いて各評価時期の平均Hb値をモデル化した上で、各投与群における治療期間20週および24週の平均Hb値を求め、それらに対する最小二乗平均とその標準誤差(SE)および両側95%信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差(バフェオ群-ダルベポエチン群)の点推定値とそのSEおよび両側95%信頼区間を算出した。MMRMには固定効果として投与群、評価時期、患者集団(ESA未治療の患者またはESAで治療されていた患者)、評価時期と投与群の交互作用、評価時期と患者集団の交互作用、共変量としてベースライン値、ランダム効果として患者を含めた。なお、MMRMを用いて求めたバフェオ群の治療期間20週および24週の平均Hb値の最小二乗平均およびその95%信頼区間が目標範囲内(11.0~13.0g/dL)に含まれることを確認後、バフェオ群のダルベポエチン群に対する非劣性を検証した。群間差の95%信頼区間の下限が $-0.75\text{g/dL}$ 以上であれば、バフェオのダルベポエチンに対する非劣性が認められることとした。治療期間各時点のHb値は、主要評価項目と同様のMMRMを用いて群間比較を実施した。Hb値の上昇速度について、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)により群間比較を実施した。

本試験において有効性の主要評価項目に対する主解析および副次的な評価項目の全解析において2群比較を実施するため、多重比較の問題は生じなかった。さらに、副次評価項目、その他の評価項目の解析はすべて探索的な立場で行うため評価項目間および評価時期間の多重性の調整は行わなかった。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。副作用は治験薬投与後から後観察期間の終了までに少なくとも1回認められた患者数および発現割合を投与群ごとに算出した。また、程度別、発現時期別、有害事象発現時までの累積投与量別および休薬前後別に、全体、器官別大分類および基本語で分類される個別の事象に対する発現患者数および発現割合を算出した。

また、治療期間各時点のHb値、治療期間各時点のHb値が目標範囲内(11.0~13.0g/dL)、11.0g/dL未満および13.0g/dL以上の患者割合、治験薬の投与量などについて、患者集団ごとにサブグループ解析を行うことが事前に規定され、全集団と同様に解析した。

※ 本試験の用量調節アルゴリズムについては15ページをご参照ください。

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) (承認時評価資料)

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはパデュスコットとして、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。

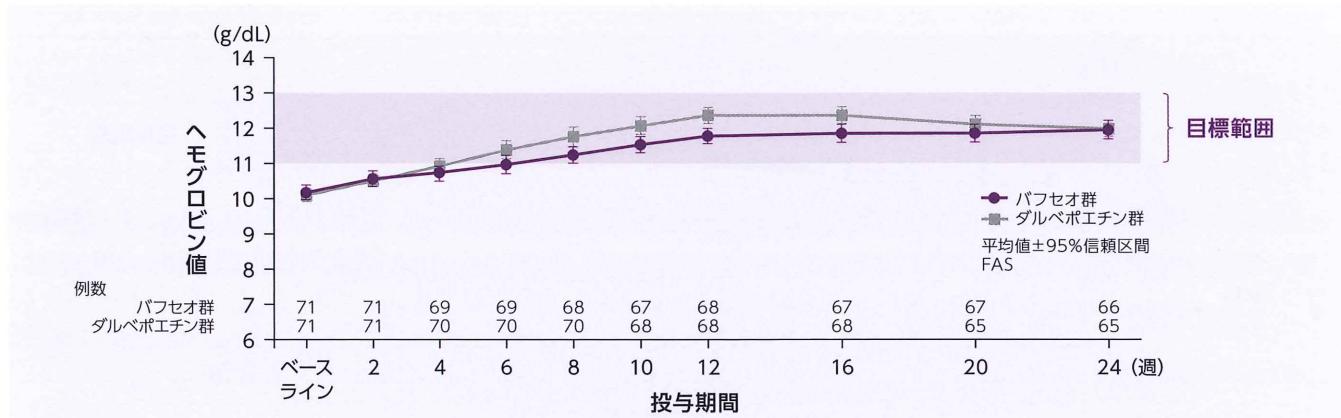
7.2 休薬した場合は、1段階低い用量で投与を再開すること。

## ESA未治療患者における臨床成績

### 治療期間各時点のHb値(副次評価項目) [サブグループ解析]

ESA未治療の患者において、バフセオ群およびダルベポエチン群のHb値の平均値は、24週後まで以下のとおり推移しました。24週後のHb値の最小二乗平均[95%信頼区間]は、バフセオ群で11.93[11.71~12.15]g/dL、ダルベポエチン群で11.98[11.76~12.20]g/dLでした。

#### Hb値の推移

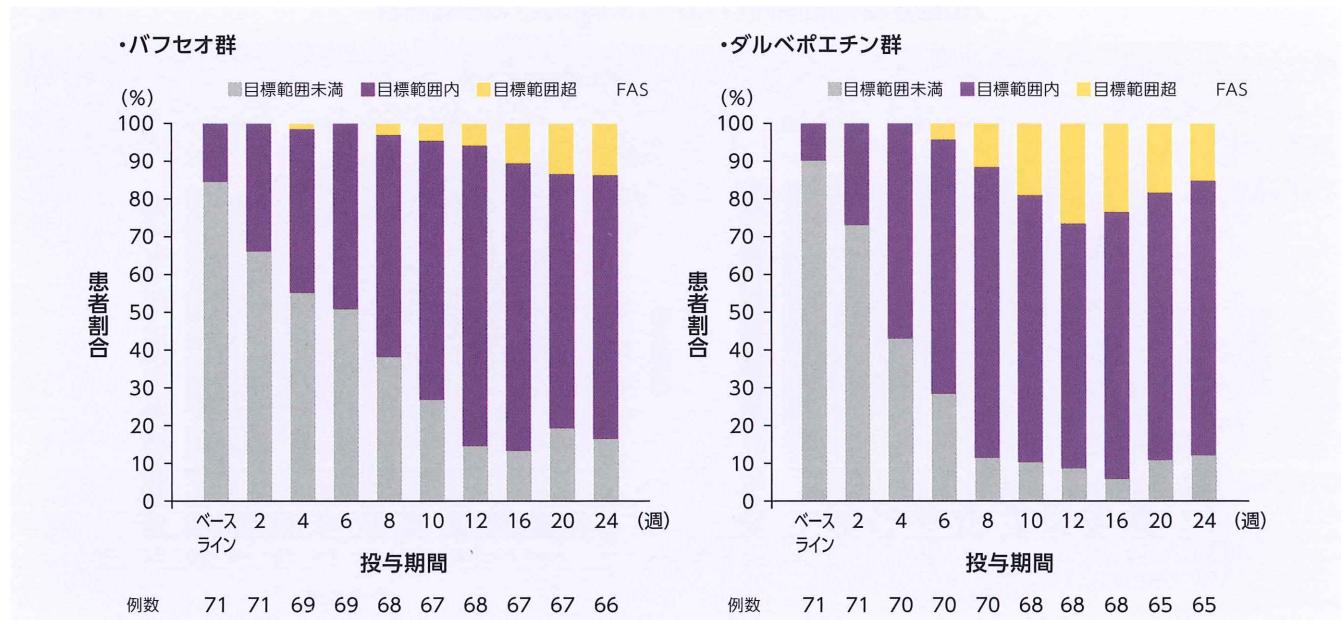


田辺三菱製薬(株)：保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：検証的試験(社内資料)(承認時評価資料)

### 治療期間各時点のHb値が目標範囲内(11.0~13.0g/dL)、11.0g/dL未満および13.0g/dL以上の患者割合(副次評価項目) [サブグループ解析]

ESA未治療の患者において、Hb値が目標範囲内の患者割合は、バフセオ群ではベースラインで15.5%、24週後は69.7%、ダルベポエチン群ではそれぞれ9.9%、72.3%でした。

#### Hb値が目標範囲内(11.0~13.0g/dL)の患者割合



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)(承認時評価資料)

#### ダルベポエチン アルファの用法及び用量(抜粋)

##### 【腎性貧血】<保存期慢性腎臓病患者>

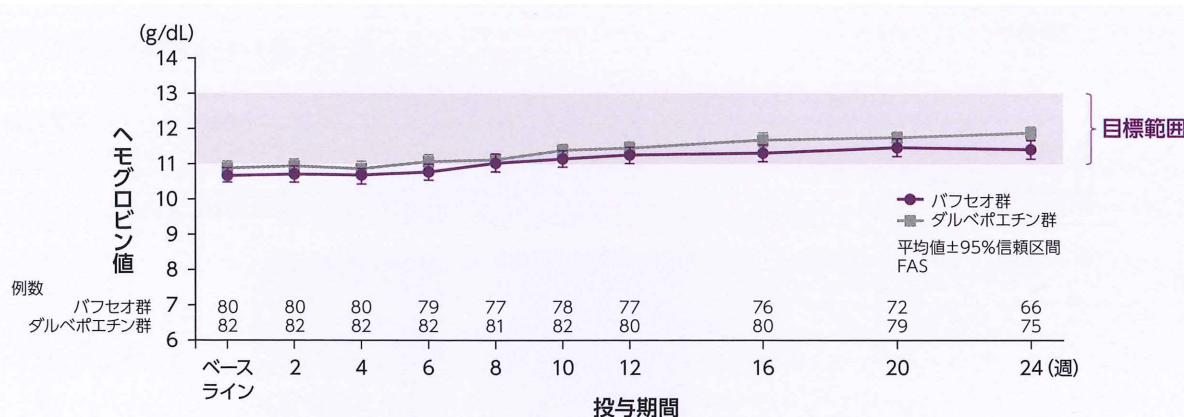
- 初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回 30 µgを皮下又は静脈内投与する。
- エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30~120 µgを皮下又は静脈内投与する。
- 維持用量 成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30~120 µgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60~180 µgを皮下又は静脈内投与することができる。なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 µgとする。

## ESAで治療されていた患者における臨床成績

## 治療期間各時点のHb値(副次評価項目)(サブグループ解析)

ESAで治療されていた患者において、バフセオ群およびダルベポエチン群のHb値の平均値は、24週後まで以下のとおり推移しました。24週後のHb値の最小二乗平均[95%信頼区間]は、バフセオ群で11.38[11.17~11.58]g/dL、ダルベポエチン群で11.83[11.64~12.03]g/dLでした。

Hb値の推移

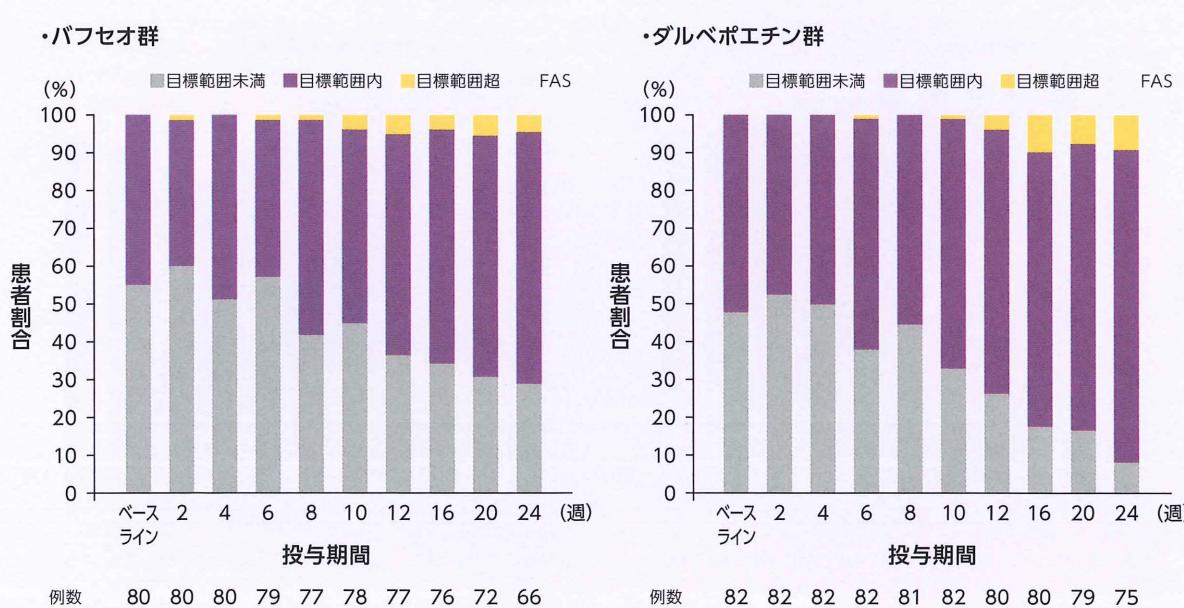


田辺三菱製薬(株)：保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：検証的試験(社内資料)(承認時評価資料)

## 治療期間各時点のHb値が目標範囲内(11.0~13.0g/dL)、11.0g/dL未満および13.0g/dL以上の患者割合(副次評価項目)(サブグループ解析)

ESAで治療されていた患者において、Hb値が目標範囲内の患者割合は、バフセオ群ではベースラインで45.0%、24週後は66.7%、ダルベポエチン群ではそれぞれ52.4%、82.7%でした。

Hb値が目標範囲内(11.0~13.0g/dL)の患者割合



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)(承認時評価資料)

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはパ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。

## Hb値の上昇速度(副次評価項目) ※ESA未治療の患者のみ解析

ESA未治療の患者において、ベースラインから4週後までのHb値の上昇速度の最小二乗平均は、バフセオ群で0.14g/dL/週、ダルベポエチン群で0.20g/dL/週でした。

### Hb値の上昇速度(ESA未治療の患者)

	バフセオ群 (n=69)	ダルベポエチン群 (n=70)	群間差	p値
ベースラインから4週後までの Hb値の上昇速度(g/dL/週)	0.14±0.02 [0.10~0.19]	0.20±0.02 [0.16~0.25]	-0.06±0.03 [-0.12~0.00]	0.045

最小二乗平均±SE [95%信頼区間]

ANCOVA(共変量:ベースライン値)

FAS

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)(承認時評価資料)

## Hb値が13.0g/dL以上または14.0g/dL以上であることが確認された患者の割合(安全性評価項目)

24週後までの期間にHb値が13.0g/dL以上になった患者の割合は、バフセオ群で21.9% (33/151例)、ダルベポエチン群で39.2% (60/153例) でした。また、Hb値が14.0g/dL以上になった患者の割合は、バフセオ群で2.0% (3/151例)、ダルベポエチン群で4.6% (7/153例) でした。

### Hb値が13.0g/dL以上または14.0g/dL以上であることが確認された患者の割合(全集団)

	バフセオ群 (n=151)	ダルベポエチン群 (n=153)
Hb値が13.0g/dL以上になった患者の割合	21.9%	39.2%
Hb値が14.0g/dL以上になった患者の割合	2.0%	4.6%

安全性解析対象集団

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)(承認時評価資料)

## 安全性

治療期間(52週間)終了時の副作用の発現割合は、バフセオ群13.2% (20/151例)、ダルベポエチン群4.6% (7/153例) であり、主な副作用(1%以上発現)はバフセオ群で下痢6例(4.0%)、恶心3例(2.0%)、腹部不快感2例(1.3%)、ダルベポエチン群で高血圧2例(1.3%) でした。死亡を含む重篤な副作用は両群において認められませんでした。中止に至った副作用はバフセオ群の腹部不快感および倦怠感が1例(0.7%、同一患者)、網膜出血、胃炎、下痢が各1例(0.7%)に認められました。

### ダルベポエチンアルファの用法及び用量(抜粋)

【腎性貧血】<保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回 30 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン(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)等)製剤からの切替え初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30~120 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量 成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30~120 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60~180 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与することができる。なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 $\mu$ gとする。

本試験には、一部国内承認外の用法及び用量の成績が含まれていますが、本剤の承認時評価資料のため、成績を掲載いたします。

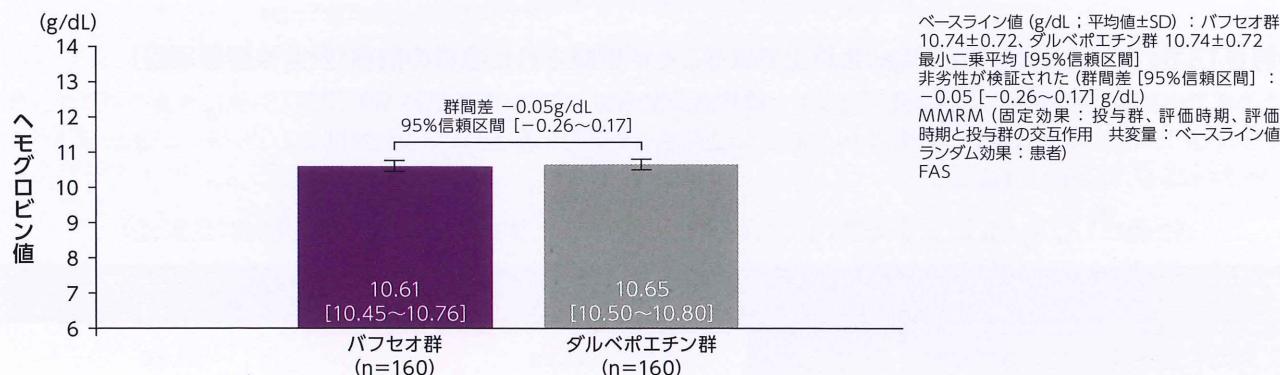
## 血液透析患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]

# バフセオの血液透析患者における腎性貧血治療効果

### 治療期間20週および24週の平均Hb値[主要評価項目] 検証的解析結果

治療期間20週および24週の平均Hb値のバフセオ群とダルベポエチン群との最小二乗平均の差[95%信頼区間]は-0.05 [-0.26~0.17]g/dLであり、群間差の95%信頼区間の下限が-0.75g/dL以上であったことから、バフセオのダルベポエチンに対する非劣性が検証されました。

### 治療期間20週および24週の平均Hb値



### 試験概要

【目的】血液透析を実施中の慢性腎臓病(HD-CKD)で腎性貧血を有し、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)による治療を受けている患者を対象に、ヘモグロビン(Hb)値を指標とし、ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)(ダルベポエチン)を対照薬としてバフセオの非劣性を検証するとともに、バフセオの長期投与時の安全性を検討する。

【対象】HD-CKDの腎性貧血患者のうち、ESAで治療中の患者 323例

【方法】多施設共同、無作為化、二重盲検、実葉対照、ダブルダミー、並行群間比較試験

バフセオ群またはダルベポエチン群に1:1で無作為に割り付け、バフセオ群はバフセオとダルベポエチンのプラセボを、ダルベポエチン群はダルベポエチンとバフセオのプラセボを52週間投与した。本試験における目標Hb値を10.0~12.0g/dLとし、治療期間は治療開始から24週後までの治療期間Ⅰ期と24週後から52週後までの治療期間Ⅱ期とした。バフセオ群は初回用量として1日1回300mg、維持用量として1日1回150~600mgを経口投与した。ダルベポエチン群は初回用量として切り替え前のESAによって規定された用法および用量を、維持用量として1週に1回、2週に1回、または4週に1回の投与間隔で1回5~180μgを静脈内投与した。両群とも維持用量は、用量調節アルゴリズムを基に目標Hb値を達成するように適宜増減した。また、血清フェリチン値100ng/mL以上またはトランスフェリン飽和度(TSAT)20%以上を目安として、これを維持できるよう鉄剤を投与した。

### 【評価項目】【有効性】

主要評価項目 治療期間20週および24週の平均Hb値(治療期間24週固定データのみで評価)

副次評価項目 治療期間各時点のHb値、治療期間各時点のHb値が目標範囲内(10.0~12.0g/dL)、10.0g/dL未満および12.0g/dL以上の患者割合、など

その他の評価項目 治験薬の投与量、など

【安全性】有害事象および副作用、臨床検査値、安静時標準12誘導心電図、など

【解析計画】治療期間24週固定データ、最終固定データとともに信頼区間は両側信頼区間、信頼係数は95%とした。有効性の解析は最大の解析対象集団(FAS)を対象として実施した。主要評価項目は反復測定混合モデル(MMRM)を用いて各評価時期の平均Hb値をモデル化した上で、各投与群における治療期間20週および24週の平均Hb値を求め、それらに対する最小二乗平均とその標準誤差(SE)および両側95%信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差(バフセオ群-ダルベポエチン群)の点推定値とそのSEおよび両側95%信頼区間を算出した。MMRMには固定効果として投与群、評価時期、評価時期と投与群の交互作用、共変量としてベースライン値、ランダム効果として患者を含めた。なお、MMRMを用いて求めたバフセオ群における20週および24週の平均Hb値の最小二乗平均およびその95%信頼区間が目標範囲内(10.0~12.0g/dL)に含まれることを確認後、バフセオ群のダルベポエチン群に対する非劣性を検証した。群間差の95%信頼区間の下限が-0.75g/dL以上であれば、バフセオのダルベポエチンに対する非劣性が認められることとした。治療期間各時点のHb値は、主要評価項目と同様のMMRMを用いて群間比較を実施した。

本試験において有効性の主要評価項目に対する主解析および副次的な評価項目の全解析において2群比較を実施するため、多重比較の問題は生じなかった。さらに、副次評価項目、その他の評価項目の解析はすべて探索的な立場で行うため評価項目間および評価期間の多重性の調整は行わなかった。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。副作用は治験薬投与後から後観察期間の終了までに少なくとも1回認められた患者数および発現割合を投与群ごとに算出した。また、程度別、発現時期別、有害事象発現時までの累積投与量別および休薬前後別に、全体、器官別大分類および基本語で分類される個別の事象に対する発現患者数および発現割合を算出した。

※本試験の用量調節アルゴリズムについては15ページをご参照ください。

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) (承認時評価資料)

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはバダデュstatt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。

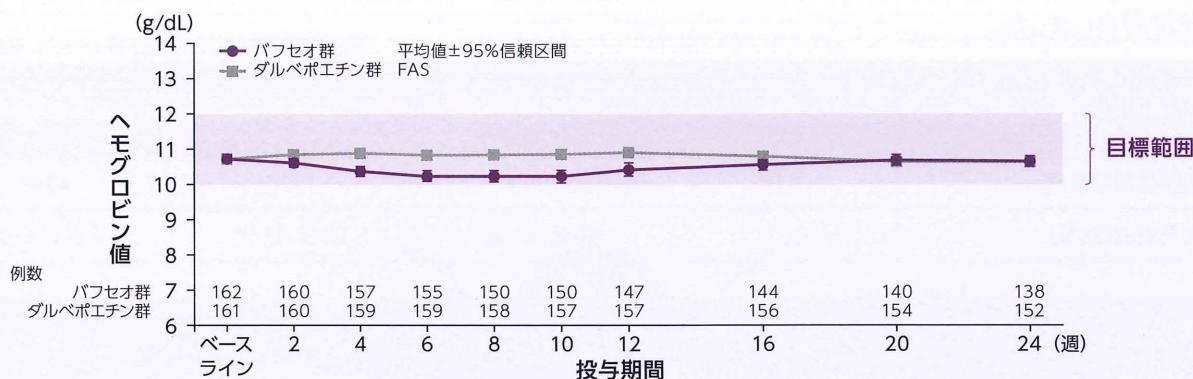
### 7. 用法及び用量に関する注意

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。

## 治療期間各時点のHb値(副次評価項目)

バフセオ群およびダルベポエチン群のHb値の平均値は、24週後まで以下のとおり推移しました。24週後のHb値の最小二乗平均[95%信頼区間]は、バフセオ群で10.59[10.45~10.72]g/dL、ダルベポエチン群で10.63[10.50~10.76]g/dLでした。

### Hb値の推移

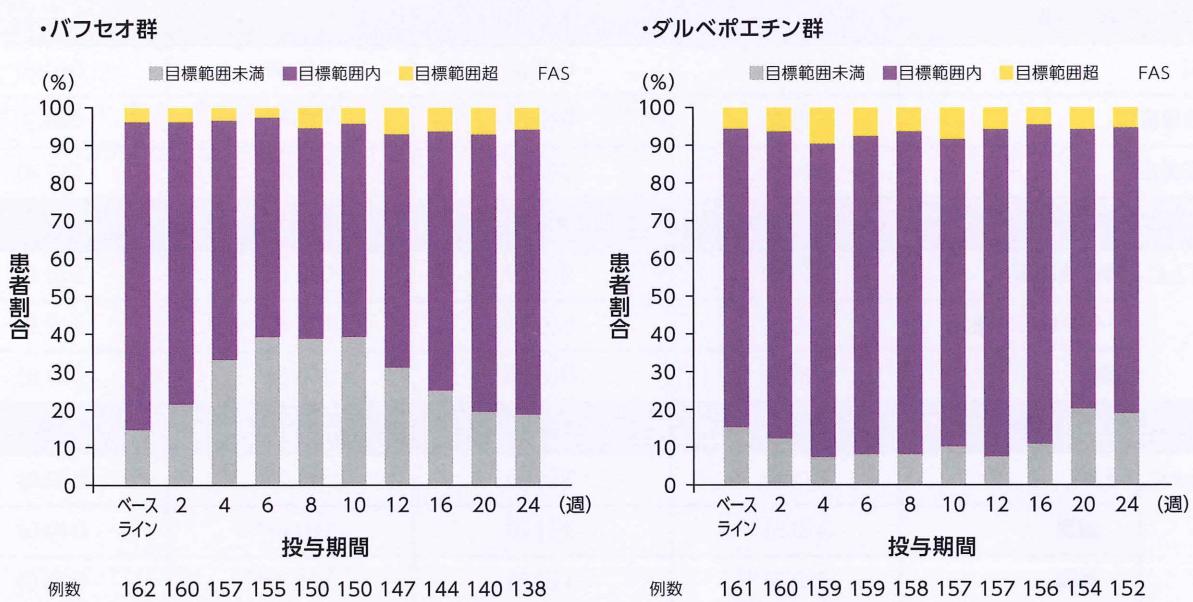


田辺三菱製薬(株)：血液透析患者を対象とした第Ⅲ相試験：検証的試験(社内資料)(承認時評価資料)

## 治療期間各時点のHb値が目標範囲内(10.0~12.0g/dL)、10.0g/dL未満および12.0g/dL以上の患者割合(副次評価項目)

Hb値が目標範囲内の患者割合は、バフセオ群ではベースラインで81.5%、24週後は75.4%、ダルベポエチン群ではそれぞれ78.9%、75.7%でした。

### Hb値が目標範囲内(10.0~12.0g/dL)の患者割合



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)(承認時評価資料)

## 安全性

治療期間(52週間)終了時の副作用の発現割合は、バフセオ群11.1%(18/162例)、ダルベポエチン群3.7%(6/161例)であり、主な副作用(1%以上発現)はバフセオ群で下痢4例(2.5%)、恶心3例(1.9%)、高血圧、腹部不快感、嘔吐各2例(1.2%)、ダルベポエチン群で下痢、肝機能異常各2例(1.2%)でした。重篤な副作用はいずれの投与群においても認められませんでした。中止に至った副作用は、バフセオ群で薬疹が1例(0.6%)、冷汗および胸部不快感が1例(0.6%、同一患者)、ダルベポエチン群で肝機能異常が2例(1.2%)に認められました。副作用による死亡例は報告されませんでした。

### ダルベポエチンアルファの用法及び用量(抜粋)

#### 【腎性貧血】<血液透析患者>

- 初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)として、週1回20 $\mu$ gを静脈内投与する。
- エリスロポエチン(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)等)製剤からの切替え初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)として、週1回15~60 $\mu$ gを静脈内投与する。
- 維持用量 成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)として、週1回15~60 $\mu$ gを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30~120 $\mu$ gを静脈内投与することができる。なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜減量するが、最高投与量は、1回180 $\mu$ gとする。

## 安全性統合解析

日本人患者におけるバフセオの包括的な安全性および病期別の安全性について、国内第Ⅱ相および国内第Ⅲ相試験の6試験を統合して評価しました。

	全体	保存期慢性腎臓病	血液透析実施	腹膜透析実施
安全性評価対象症例	481例	202例	237例	42例
副作用発現例数(%)	61例(12.7)	30例(14.9)	26例(11.0)	5例(11.9)

	全体	保存期慢性腎臓病	血液透析実施	腹膜透析実施
主な副作用	発現例数(%)			
下痢	19(4.0)	7(3.5)	10(4.2)	2(4.8)
悪心	8(1.7)	5(2.5)	3(1.3)	0(0.0)
重篤な副作用	2(0.4)	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)
肝機能異常	1(0.2)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
心筋虚血 <sup>*1</sup>	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)
死亡に至った有害事象	3(0.6)	0(0.0)	2(0.8)	1(2.4)
肺炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)
慢性腎臓病	1(0.2)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)
心筋虚血 <sup>*1</sup>	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)
中止に至った有害事象	38(7.9)	14(6.9)	21(8.9)	3(7.1)
2例以上に 発現	腎機能障害	2(0.4)	2(1.0)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	3(0.6)	1(0.5)	2(0.8)
	薬疹	2(0.4)	0(0.0)	2(0.8)
減量・休薬に至った有害事象	28(5.8)	11(5.4)	15(6.3)	2(4.8)
2例以上に 発現	下痢	6(1.2)	3(1.5)	0(0.0)
	減量	3(0.6) <sup>*2</sup>	2(1.0)	1(0.4) <sup>*2</sup>
	休薬	4(0.8) <sup>*2</sup>	1(0.5)	3(1.3) <sup>*2</sup>
救済治療に至った有害事象	11(2.9) <sup>*3</sup>	2(1.3) <sup>*3</sup>	8(4.3) <sup>*3</sup>	1(2.4)

\*1 添付文書における副作用に心筋虚血は含まれない。

\*2 1例が減量し、回復したのち再度休薬したため減量と休薬の両方に含まれる。

\*3 解析対象となる症例数が安全性評価対象症例と異なる。(全体:n=379、保存期慢性腎臓病:n=151、血液透析実施:n=186、腹膜透析実施:n=42)

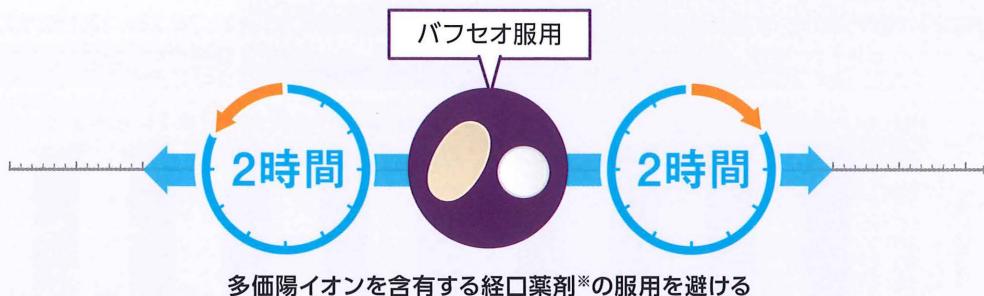
田辺三菱製薬(株)：安全性統合解析(社内資料) (承認時評価資料)

## バフセオの服用時にご注意いただきたい点

### 併用に注意が必要な主な薬剤

#### ●多価陽イオンを含有する経口薬剤\*

本剤の吸収が低下することがあるので、本剤の服用前後2時間以上あけて投与してください。



\*カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウムなどを含む製剤

#### ●HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)

本剤のBCRP阻害作用により、ロスバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇するおそれがあります。スタチンの副作用である横紋筋融解症とそれに伴う症状(筋肉痛、脱力感、CPK上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇など)に注意してください。

#### ●その他

本剤と併用した場合、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある薬剤

プロベネシド

本剤と併用した場合、血漿中濃度が上昇するおそれがある薬剤

サラゾスルファピリジン、フロセミド、メトトレキサートなど

#### 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)(抜粋)

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]、プロベネシド [16.7.2参照]、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]、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]

本試験には、一部国内承認外の用法及び用量の成績が含まれていますが、本剤の承認時評価資料のため、成績を掲載いたします。

## 各試験におけるバフェオ投与量[その他の評価項目]

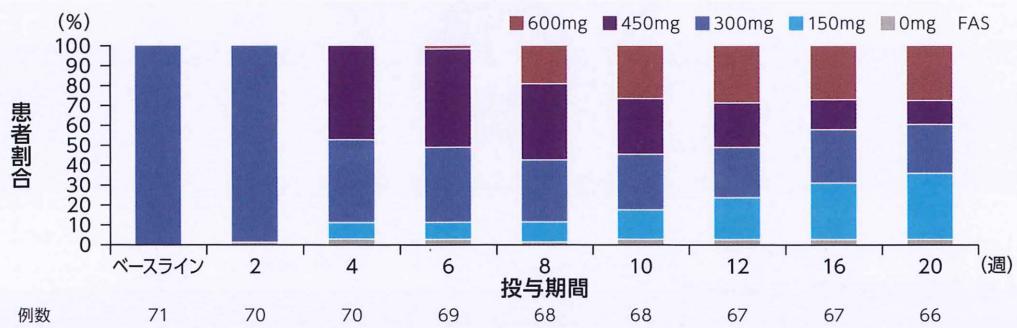
### 保存期慢性腎臓病患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]

※本試験の試験概要は4ページをご参照ください。

#### ESA未治療患者における臨床成績[サブグループ解析]

治療期間I期(24週間)終了時までの、治療期間各時点における1日投与量の分布は、以下のように推移しました。20週後における1日投与量の分布は、0mg、150mg、300mg、450mg、600mgでそれぞれ、3.0%、33.3%、24.2%、12.1%、27.3%でした。

バフェオの1日投与量の分布

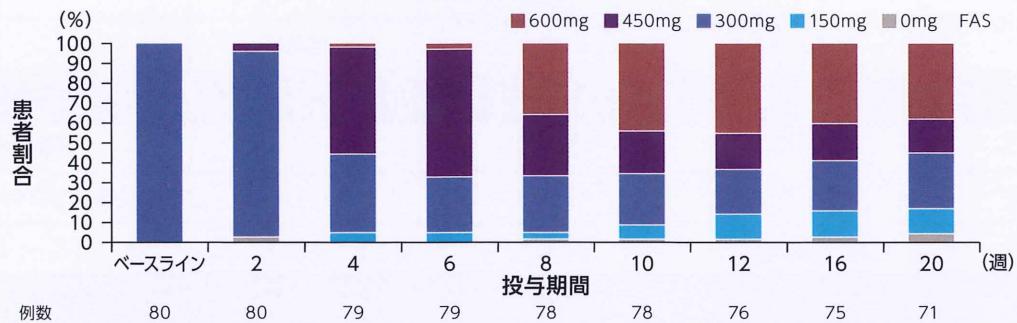


田辺三菱製薬(株)：保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：検証的試験(社内資料)(承認時評価資料)

#### ESAで治療されていた患者における臨床成績[サブグループ解析]

治療期間I期(24週間)終了時までの、治療期間各時点における1日投与量の分布は、以下のように推移しました。20週後における1日投与量の分布は、0mg、150mg、300mg、450mg、600mgでそれぞれ、4.2%、12.7%、28.2%、16.9%、38.0%でした。

バフェオ1日投与量の分布



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)(承認時評価資料)

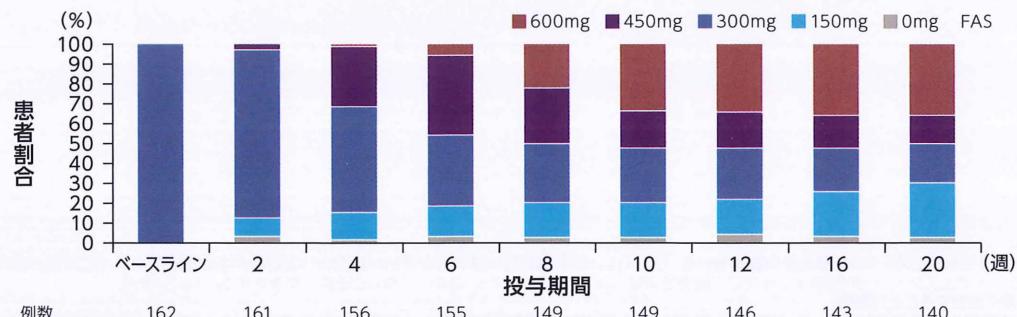
### 血液透析患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]

※本試験の試験概要は8ページをご参照ください。

#### ESAで治療されていた患者における臨床成績

治療期間I期(24週間)終了時までの、治療期間各時点における1日投与量の分布は、以下のように推移しました。20週後における1日投与量の分布は、0mg、150mg、300mg、450mg、600mgでそれぞれ、2.1%、27.9%、20.0%、14.3%、35.7%でした。

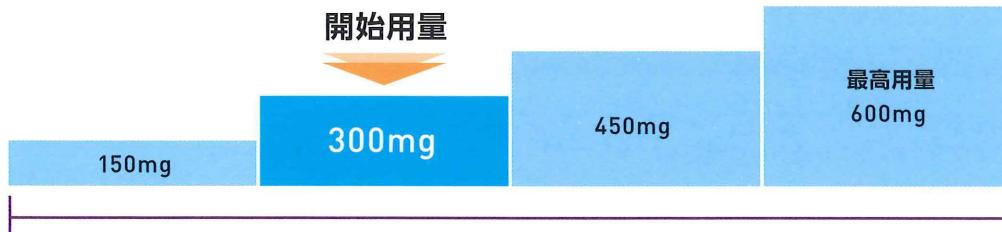
バフェオ1日投与量の分布



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)(承認時評価資料)

## バフセオは1日1回経口投与のHIF-PH阻害剤です。 300mgで開始し、患者の状態に応じて適宜増減します。

通常、成人にはバダデュstattとして、1回300mgを開始用量とし、1日1回経口投与します。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減しますが、最高用量は1日1回600mgまでとします。



## 腎性貧血治療のために、バフセオをお役立てください。

保存期  
慢性腎臓病<sup>1,2)</sup>

腹膜透析中の  
慢性腎臓病<sup>3)</sup>

血液透析中の  
慢性腎臓病<sup>4-6)</sup>

- 1) 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)(承認時評価資料)
- 2) 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)(承認時評価資料)
- 3) 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)(承認時評価資料)
- 4) 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)(承認時評価資料)
- 5) 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)(承認時評価資料)
- 6) 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)(承認時評価資料)

### 4. 効能又は効果 腎性貧血

### 5. 効果又は効果に関する注意

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statt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. 用法及び用量に関する注意

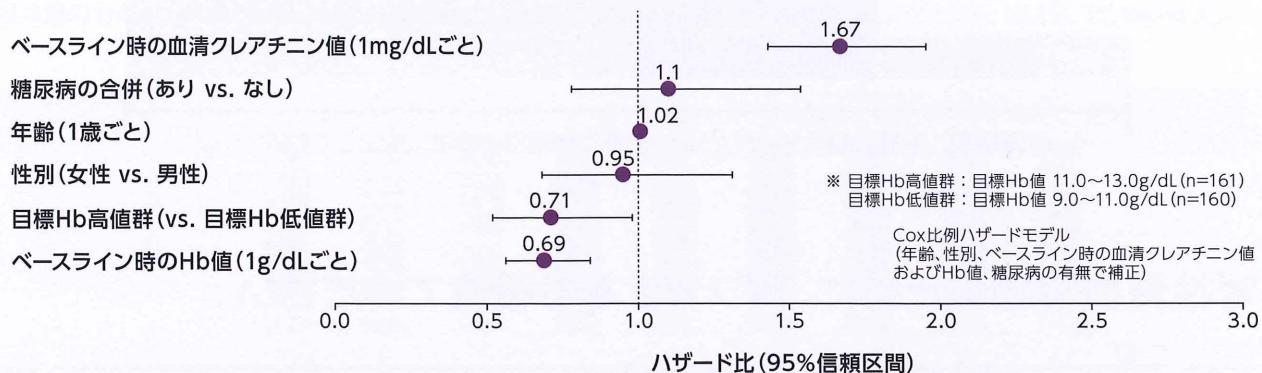
7.1 増量する場合は、增量幅は150mgとし、增量の間隔は4週間以上とすること。

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。

## 適切なHb値の維持による腎イベントおよび死亡の低下が示されています(保存期CKD患者)

保存期CKD患者において、腎イベントおよび死亡の複合エンドポイントの発生に影響を及ぼす因子を検討した結果、目標Hb値を9.0~11.0g/dLとした群(目標Hb低値群)に対して目標Hb値を11.0~13.0g/dLとした群(目標Hb高値群)で有意に発生リスクが低いことが示されました(ハザード比0.71 [95%信頼区間: 0.52~0.98], p=0.035、Cox比例ハザードモデル)。

### 腎イベントおよび死亡の主要複合エンドポイントに影響を及ぼす因子の検討



- 【対象】保存期CKD患者322例  
【方法】無作為化比較対照試験。最小化法により目標Hb高値群(11.0~13.0g/dL: ダルベポエチンアルファ投与)または目標Hb低値群(9.0~11.0g/dL: エポエチンアルファ投与)に割り付け、144週間の投与を行った。  
【評価項目】主要評価項目は血清クレアチニン倍化、透析導入、腎移植、死亡のいずれかが発生するまでの時間の複合エンドポイントとした。  
【解析計画】主要評価項目はCox比例ハザードモデルを用いて検討した。モデルには年齢、性別、ベースライン時の血清クレアチニン値およびHb値、糖尿病の有無を共変量として含めた。

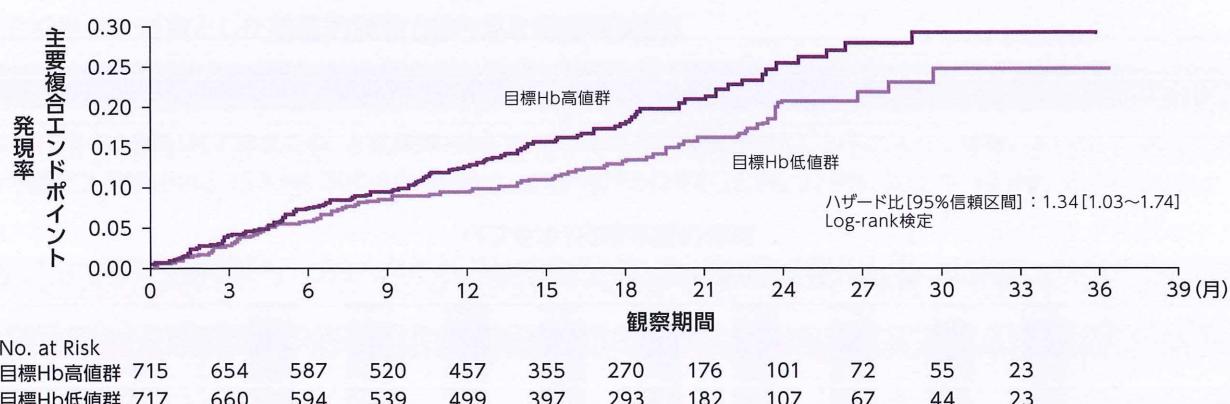
Tsubakihara Y, et al. : Ther Apher Dial. 2012 ; 16 (6) : 529-540

## 腎性貧血治療の主要なエビデンス

### 保存期CKD患者における目標Hb値を検討した大規模臨床試験(CHOIR試験、海外データ)

保存期CKD患者において、目標Hb値を13.5g/dLとした群(目標Hb高値群)および目標Hb値を11.3g/dLとした群(目標Hb低値群)の主要複合エンドポイントの発生率は、それぞれ17.5% (125/715例) および13.5% (97/717例) であり、目標Hb高値群で有意に高いことが示されました(ハザード比1.34 [95%信頼区間: 1.03~1.74], p=0.03、Log-rank検定)。

### 主要複合エンドポイント(死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中)発生までの期間(海外データ)



- 【対象】保存期(eGFR 15~50mL/min/1.73m<sup>2</sup>)かつHb値11.0g/dL未満のCKD患者1,432例  
【方法】多施設共同無作為化非盲検試験。Hbの維持目標を高値(13.5g/dL)または低値(11.3g/dL)とし、エポエチンアルファを投与した。  
【評価項目】主要評価項目は死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中の複合エンドポイントが発生するまでの時間とした。  
【解析計画】Kaplan-Meier法により各群の主要複合エンドポイントが最初に発生するまでの時間を解析し、Log-rank検定により比較した。

Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 355 (20) : 2085-2098  
Copyright ©2006 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

※本資料に掲載されている薬剤の使用にあたっては、各製品の最新の添付文書をご参照ください。

## 保存期慢性腎臓病患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]の用量調節アルゴリズム

※本試験の試験概要は4ページをご参照ください。

增量の間隔は、バフセオは原則4週間以上、ダルベポエチンは原則2週間以上とし、減量の間隔には規定を設けないが頻繁な用量調節は避けることとした。なお、ダルベポエチン群ではHb値11.0～12.5g/dLで維持されている場合、用量をその時点での1回の用量の2倍とし、投与間隔を週1回から2週に1回または2週に1回から4週に1回に変更することを可能とした。また、1回あたり180μgを投与しても目標Hb値に達しない場合は、用量をその時点での1回の用量の1/2とし、投与間隔を4週に1回から2週に1回、または2週に1回から週1回に変更した。

### バフセオの用量段階

段階	1	2	3	4
錠数	1錠	2錠	3錠	4錠
用量	150mg	300mg	450mg	600mg

### ダルベポエチンの用量段階

段階	1	2	3	4	5	6
用量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	180μg

### 用量調節表

直近4週間のHb値変化量	Hb値				
	11.0g/dL未満	11.0g/dL以上 12.5g/dL以下	12.5g/dL超 13.0g/dL以下	13.0g/dL超 13.5g/dL以下	13.5g/dL超
2.0g/dL以下	1段階增量	変更なし	1段階減量	1段階減量	投与を中断し、 13.0g/dL以下になつた後に 1段階減量して再開
2.0g/dL超	1段階減量	1段階減量	1段階減量	投与を中断し、 13.0g/dL以下になつた後に 1段階減量して再開	

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)(承認時評価資料)

## 血液透析患者を対象とした検証的試験[国内第Ⅲ相臨床試験]の用量調節アルゴリズム

※本試験の試験概要は8ページをご参照ください。

增量の間隔は、バフセオは原則4週間以上、ダルベポエチンは原則2週間以上とし、減量の間隔はいずれの投与群でも原則2週間以上とした。ダルベポエチン群ではHb値10.0～11.5g/dLで維持されている場合、用量をその時点での1回の用量の2倍とし、投与間隔を週1回から2週に1回または2週に1回から4週に1回に変更することを可能とした。また、ダルベポエチンを1回あたり180μg投与しても目標Hb値に達しない場合は、用量を1回あたり80μgまたは100μgとし、投与間隔を4週に1回から2週に1回、または2週に1回から週1回に変更した。用量を1回あたり80μgとするか100μgとするかは、治験責任(分担)医師の判断で決定した。

### バフセオの用量段階

段階	1	2	3	4
錠数	1錠	2錠	3錠	4錠
用量	150mgまたはプラセボ	300mgまたはプラセボ	450mgまたはプラセボ	600mgまたはプラセボ

### ダルベポエチンの用量段階

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
用量	5μg または プラセボ	10μg または プラセボ	15μg または プラセボ	20μg または プラセボ	30μg または プラセボ	40μg または プラセボ	50μg または プラセボ	60μg または プラセボ	80μg または プラセボ	100μg または プラセボ	120μg または プラセボ	140μg または プラセボ	160μg または プラセボ	180μg または プラセボ

### 用量調節表

直近4週間のHb値変化量	Hb値				
	10.0g/dL未満	10.0g/dL以上 11.5g/dL以下	11.5g/dL超 12.0g/dL以下	12.0g/dL超 13.0g/dL以下	13.0g/dL超
2.0g/dL以下	1段階增量	変更なし	1段階減量	1段階減量	投与を中断し、 12.0g/dL以下になつた後に 1段階減量して再開
2.0g/dL超	1段階減量	1段階減量	1段階減量	投与を中断し、 12.0g/dL以下になつた後に 1段階減量して再開	

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)(承認時評価資料)

# HIF-PH阻害剤－腎性貧血治療剤－

# バフセオ錠 150mg 300mg

VAFSEO® Tablets 150mg, 300mg (バダデュスタッフ錠)

\*2020年8月改訂(第2版)

2020年6月作成

貯 法: 室温保存
有効期間: 3年
規制区分: 制薬、 处方箋医薬品 <sup>注)</sup>
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	873999
錠150mg	錠300mg
承認番号 30200AMX00509	30200AMX00510
販売取扱 2020年8月	2020年8月
販売開始 2020年8月	2020年8月

## 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徵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)

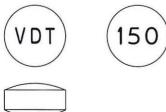
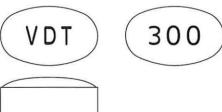
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 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)	バダデュスタッフ150mg	バダデュスタッフ300mg
添加剤	結晶セルロース、デンブ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	結晶セルロース、デンブ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

#### 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12.9(長径)	約7.8(直径) 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フとして、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. 用法及び用量に関する注意

7.1 増量する場合は、增量幅は150mgとし、增量の間隔は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>1-3)</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。

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 造影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。

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

#### 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

妊娠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

● 詳細は添付文書等をご参照ください。

#### ● 警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

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

バダデュスタッフは主としてグルクロロン酸抱合代謝を受ける。[16.4.1, 16.4.2参照]バダデュスタッフは、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、バダデュスタッフの代謝物O-グルクロロン酸抱合体は、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に投与したところ、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUC <sub>0-∞</sub> 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。
プロペネシド[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。	本剤をプロペネシドと併用したところ、本剤の未変化体及び代謝物O-グルクロロン酸抱合体のAUC <sub>0-∞</sub> が上昇した。プロペネシドのOAT1及びOAT3阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇する。
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 サラゾスルファビリジン等[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 <sub>max</sub> 及びAUC <sub>0-∞</sub> 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。
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 <sub>max</sub> 及びAUC <sub>0-∞</sub> 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<sup>注)</sup>(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。国内臨床試験において副作用は認められていない。

##### 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
精神・神経系	睡眠障害、傾眠
眼	網膜出血
耳	回転めまい
循環器	高血圧
血液	赤血球増加症
消化器	下痢、恶心
皮膚	発疹、うしろ症、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、トランクルセリン飽和度低下、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 対処

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緑隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 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

〈バフセオ錠150mg〉100錠[10錠(PTP)×10]

〈バフセオ錠300mg〉100錠[10錠(PTP)×10]

#### \* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2021年8月末日まで、1回14日分を限度として投薬すること。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)  
田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ  
TEL:0120-753-280(くすり相談センター)  
販売情報提供活動に関するご意見  
TEL:0120-268-571



プロモーション提携  
扶桑薬品工業株式会社  
大阪市城東区森之宮二丁目3番11号