

市販直後調査  
2021年4月～2021年10月

## 透析期

# 血液透析患者※に対する マスレッドの有効性と安全性

※本剤の効能又は効果は「腎性貧血」



HIF-PH阻害薬/腎性貧血治療薬

薬価基準収載

マスレッド<sup>®</sup>錠  
MUSREDO<sup>®</sup> tablets

5mg  
12.5mg  
25mg  
75mg

新発売

モリデュstattナトリウム錠

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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

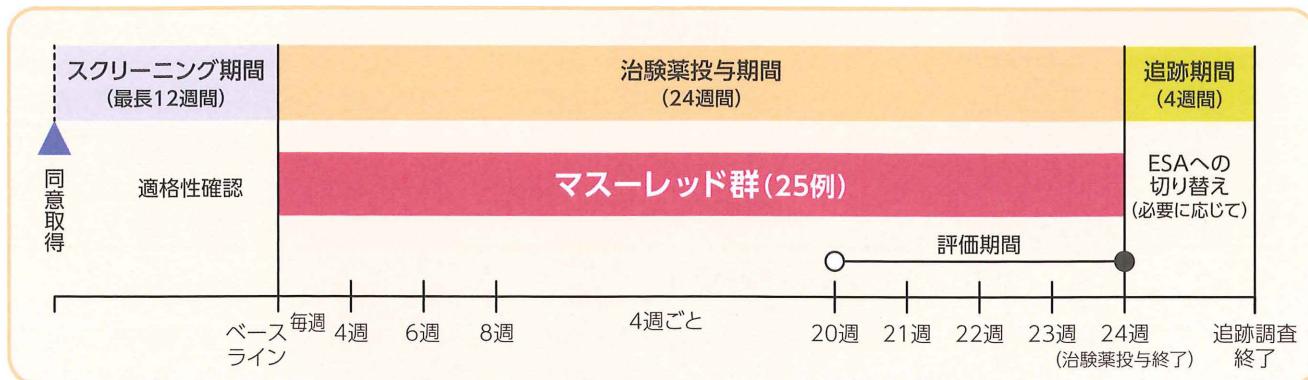
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]



# ESA未治療の腎性貧血を有する (MIYABI HD-C [Hemodialysis-Correction])

承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[ESA治療を受けていない腎性貧血を合併した透析患者を対象とした第Ⅲ相試験(試験19351)]

## 試験デザイン



## 試験概要

### 目的

マスーケッドの有効性及び安全性を検討する。  
(多施設共同、非盲検、単群)

### 対象

スクリーニング期間の平均Hb値が8.0g/dL以上10.0g/dL未満を満たす、ESA未治療の腎性貧血を有する血液透析患者 25例

### 投与方法

対象患者にマスーケッドを24週間投与した。開始用量を75mgとし、目標Hb値を10.0g/dL以上12.0g/dL未満と設定し原則として4週ごとに1回5~200mgの範囲で用量調節し、1日1回食後経口投与した。

### 評価項目

主要評価項目：第8週までの最初の用量変更時におけるHb値のベースラインからの上昇速度(g/dL/週)  
レスポンダー割合

副次評価項目：Hb値及びベースラインからの変化量(各来院時の測定値及び評価期間中の平均値) など  
安全性評価項目：有害事象

探索的評価項目：鉄代謝に関するパラメータ など

その他の評価項目：第0週から第8週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度(g/dL/週) など

### 解析計画

有効性の解析対象集団はFAS<sup>\*</sup>とした。副次評価項目のすべての変数について、記述統計量を用いて要約した。

安全性の評価として投与期間、総投与量、投与量の推移、用量分布などを検討した(安全性解析対象集団)。

\* FAS: 最大の解析対象集団(治験薬を割り当てられ、少なくとも1つのベースラインのHb値があるすべての被験者)

## レスポンダー割合【主要評価項目】

### ● レスポンダー割合

基準	レスポンダー割合 (基準①～③をすべて満たす)	各基準を満たす割合
① 評価期間(第21～24週)中の平均Hb値が目標Hb値内である*		56.0 (14/25) [34.9, 75.6]
② 評価期間(第21～24週)中の50%以上のHb値が目標Hb値内にある*	56.0 (14/25) [34.9, 75.6]	64.0 (16/25) [42.5, 82.0]
③ 評価期間(第21～24週)の終了までに緊急治療(腎疾患による貧血に対する赤血球輸血、薬効不足によるESA投与)を受けていない		80.0 (20/25) [59.3, 93.2]

\*ただし、評価期間中の4回の測定のうち2つ以上の測定値が得られていること  
% (例数) [95%信頼区間]  
(FAS)  
解析方法 : Clopper-Pearson

# 血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験

## 最初の用量変更時におけるHb値のベースラインからの上昇速度 【主要評価項目/その他の評価項目】

### ● 最初の用量変更時におけるHb値上昇速度(第8週まで)

		マスーレッド群(n=25)
上昇速度 (g/dL/週)	ベースライン*から【主要評価項目】	-0.030 [-0.1683, 0.1079]
	第0週から【その他の評価項目】	0.080 [-0.0527, 0.2129]

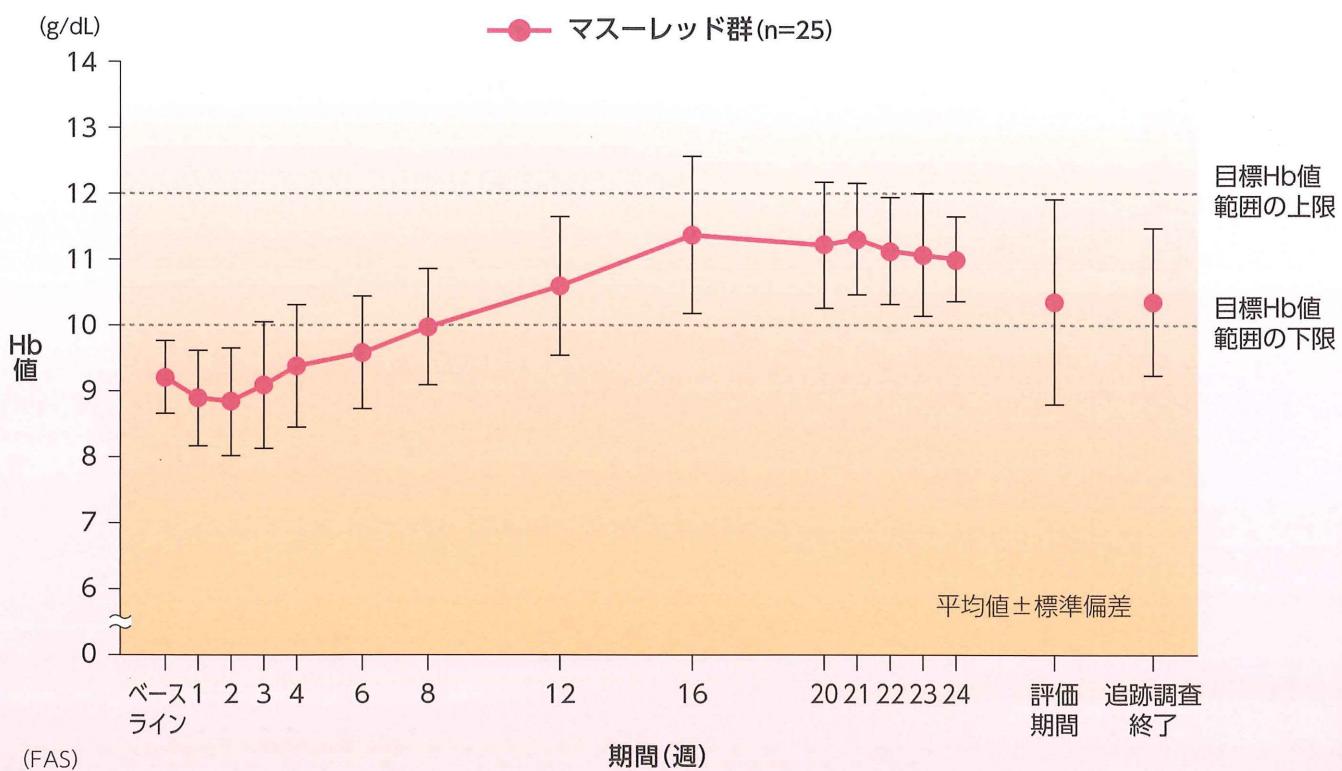
\* ベースラインHb値の定義：スクリーニング期間の最後の2回及び第0週の計3時点での測定したHb値の平均値  
平均値 [95%信頼区間]  
(FAS)  
解析方法：1変量t統計量

## 評価期間中(第21～24週)の平均Hb値、平均Hb値のベースラインからの変化量 及びHb値の推移【副次評価項目】

評価期間中\*の平均Hb値[95%信頼区間]は10.36[9.72, 11.01]g/dLであり、評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値[95%信頼区間]は1.15[0.53, 1.76]g/dLでした。平均Hb値は第4週でベースライン値を上回り、第12～24週で目標Hb値内(10.0g/dL以上12.0g/dL未満)に維持されました。

\* 第21～24週

### ● Hb値の推移



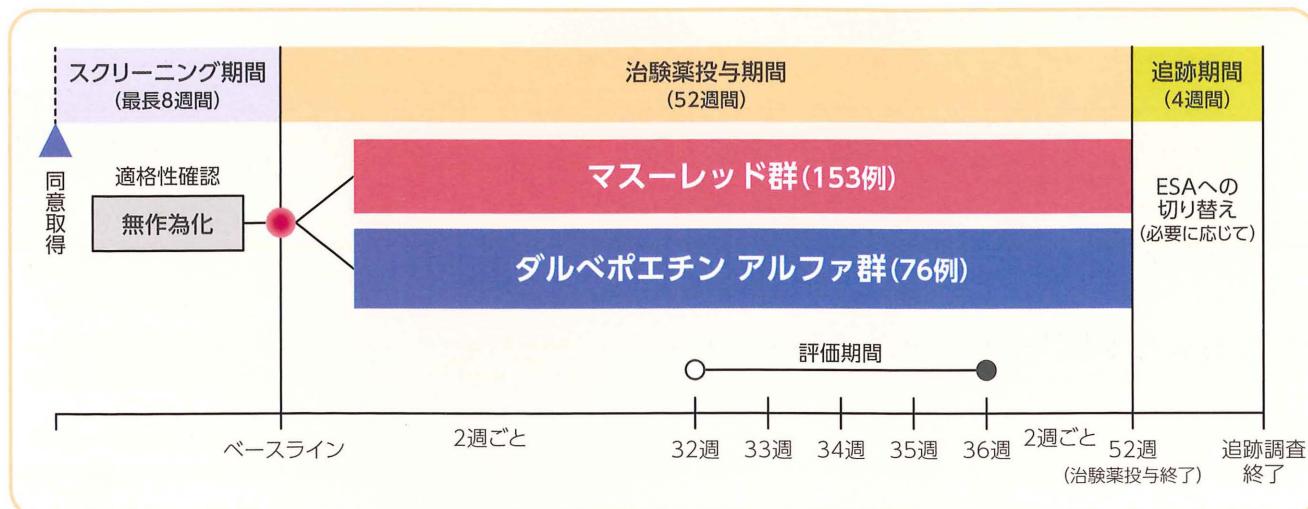
## 安全性(副作用)

本試験では、副作用及び死亡例は認められませんでした。



承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ESAにて治療中の腎性貧血を合併した透析患者を対象とした第Ⅲ相試験(試験19352)]

## 試験デザイン



## 試験概要

### 目的

マスレッドの有効性及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する。  
(多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証)

### 対象

スクリーニング期間の平均Hb値が9.5g/dL以上12.0g/dL未満を満たす、ESA治療中の腎性貧血を有する血液透析患者 229例

### 投与方法

対象患者をマスレッド群又はダルベポエチン アルファ群のいずれかに無作為割り付けし、52週間投与した。マスレッドは開始用量を75mgとし、目標Hb値を10.0g/dL以上12.0g/dL未満と設定し原則として4週ごとに1回5~200mgの範囲で用量調節し、1日1回食後経口投与した。ダルベポエチン アルファは開始用量を切り替え前のESA投与量分類に従い選択し、週1回又は2週に1回10~180μgで用量調節し、静脈内投与した。

### 評価項目

主要評価項目：評価期間中(第33~36週)の平均Hb値

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量

副次評価項目：Hb値及びベースラインからの変化量(各来院時の測定値及び評価期間中の平均値) など

安全性評価項目：有害事象

探索的評価項目：鉄代謝に関するパラメータ など

### 解析計画

有効性の解析対象集団はFAS<sup>\*</sup>とし、以下がいずれも検証された場合に有効性が検証されたと判断した。

①マスレッド群の評価期間(第33~36週)における平均Hb値の95%信頼区間の下限が目標Hb値の下限以上かつ信頼区間の上限が目標Hb値の上限未満のとき、目標Hb値内にあると判断した。

②非劣性マージンを1.0g/dLとし、群間差の両側95%信頼区間の下限が-1.0g/dLを超える場合、マスレッドのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されたと判断した。

副次評価項目のすべての変数について、要約統計量を用いて要約した。

安全性の評価として投与期間、総投与量、投与量の推移、用量分布などを検討した(安全性解析対象集団)。

\* FAS: 最大の解析対象集団(無作為割り付けされ、少なくとも1つのベースラインのHb値があるすべての被験者)

### 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>

- ・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15~60μg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15~60μg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30~120μg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、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。

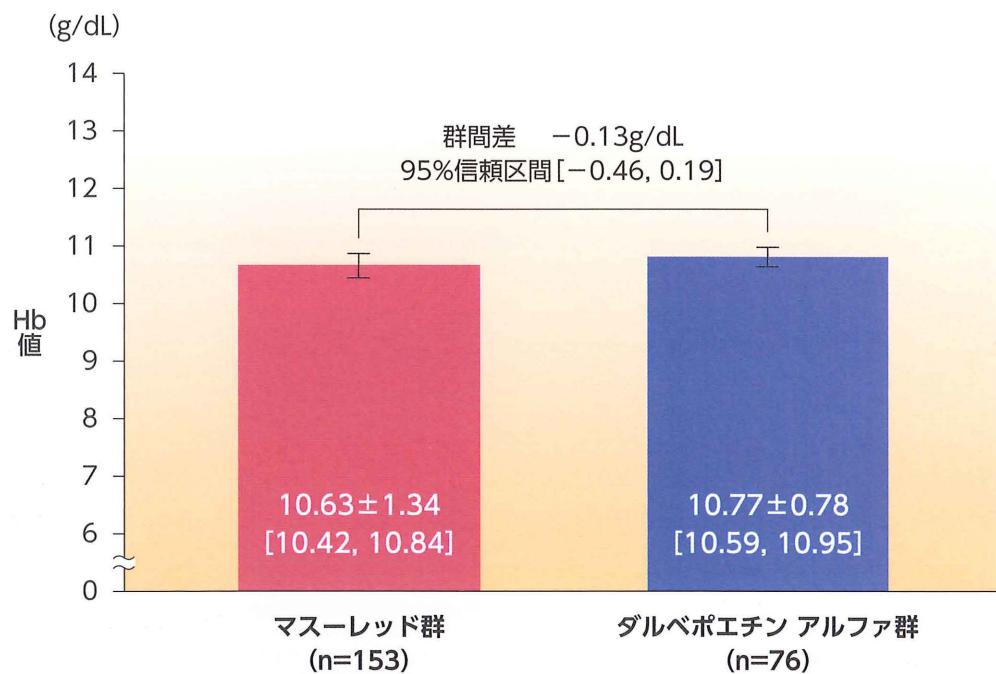
# 血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験

## 評価期間中(第33~36週)の平均Hb値及びベースラインからの変化量/群間差 [主要評価項目]

評価期間中\*の平均Hb値[95%信頼区間]は、マスーアレッド群で $10.63 [10.42, 10.84]$ g/dLであり、目標Hb値内でした。評価期間中\*における平均Hb値のベースラインからの変化量の群間差の点推定値[95%信頼区間]は $-0.13 [-0.46, 0.19]$ g/dLであり、群間差の両側95%信頼区間の下限が非劣性マージンの $-1.0$ g/dLを超えたことから、マスーアレッドのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されました。

\* 第33~36週

### ● 評価期間中(第33~36週)の平均Hb値



平均値±標準偏差[95%信頼区間]  
(FAS)

群間差及びその両側95%信頼区間の解析方法: ANCOVA (固定効果: 投与群、切り替え前のESA投与量分類、血栓塞栓症の既往の有無、共変量: ベースラインHb値)

群間差は最小二乗平均値の差の点推定値を示す

平均値及びその両側95%信頼区間の解析方法: 1標本t統計量

### ● 評価期間中の平均Hb値及びベースラインからの変化量

	n	平均Hb値(g/dL)		ベースラインからの変化量* (g/dL)
		ベースライン時	評価期間中	
マスーアレッド群	153	$10.77 \pm 0.64$	$10.63 \pm 1.34$ [10.42, 10.84]	$-0.14 \pm 1.43$ [-0.37, 0.09]
ダルベポエチン アルファ群	76	$10.84 \pm 0.65$	$10.77 \pm 0.78$ [10.59, 10.95]	$-0.07 \pm 1.00$ [-0.30, 0.16]

評価期間: 第33~36週  
平均値±標準偏差[95%信頼区間]  
(FAS)

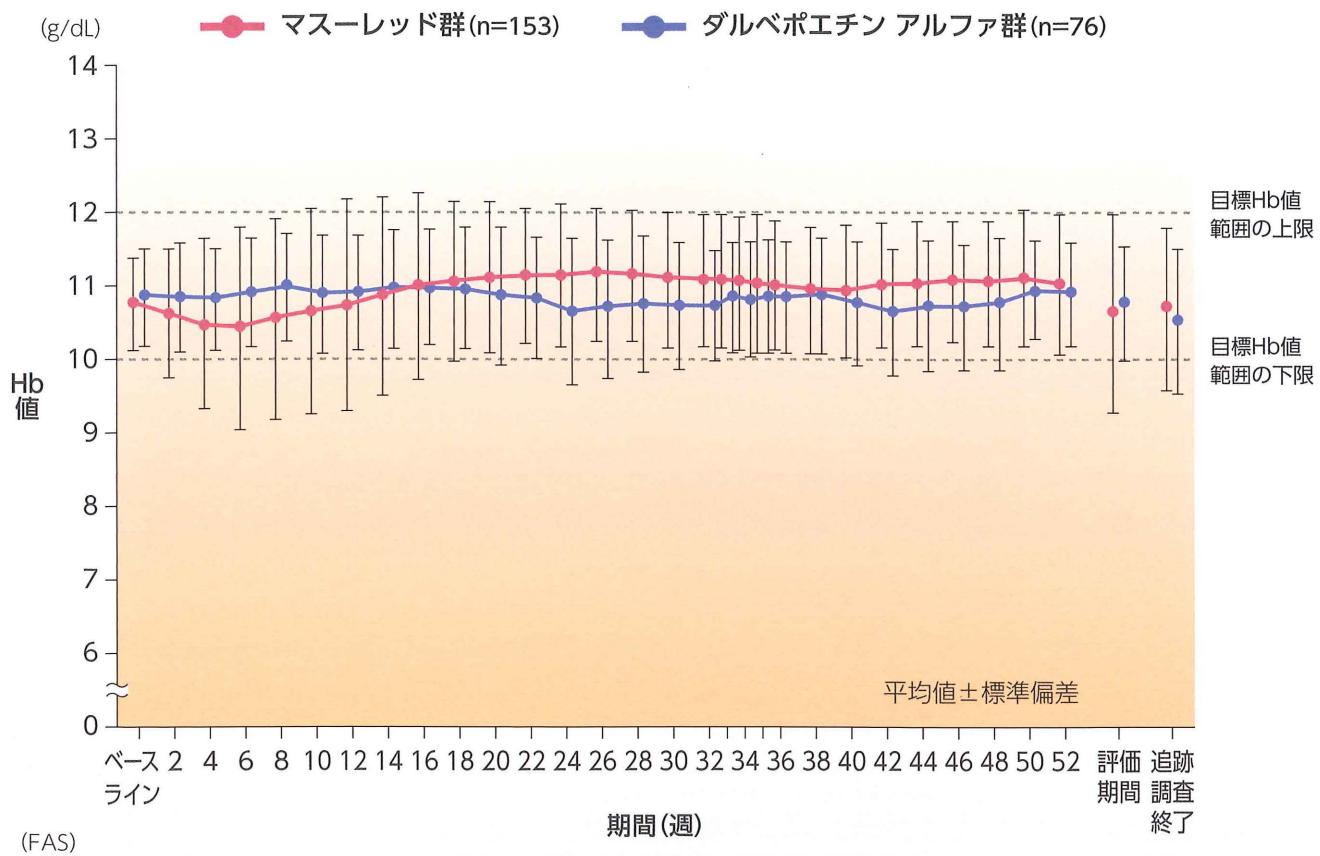
\* 調整済み平均値



## Hb値の推移【副次評価項目】

平均Hb値は、いずれの群でも治験薬投与期間を通して、目標Hb値内(10.0g/dL以上12.0g/dL未満)に維持されました。

### ● Hb値の推移



## 安全性(副作用)

副作用は、マスード群で8/153例(5.2%)、ダルベポエチンアルファ群で5/76例(6.6%)に認められました。副作用は、マスード群では心のう液貯留、緑内障、網膜出血、下痢、胃炎、心電図ST部分下降、ヘモグロビン減少、低カリウム血症、傾眠及び薬疹(各1例、各0.7%)、ダルベポエチンアルファ群では左室肥大、恶心、心突然死、体位性めまい及び頭痛(各1例、各1.3%)でした。

重篤な副作用は、マスード群では認められず、ダルベポエチンアルファ群で1例(心突然死)に認められました。

投与中止に至った副作用は、マスード群で1例(薬疹)に認められ、ダルベポエチンアルファ群では認められませんでした。

死亡に至った副作用は、マスード群では認められず、ダルベポエチンアルファ群で1例(心突然死)に認められました。

### 8.重要な基本的注意(抜粋)

- 8.4 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。



## [投与量増減表]

用量調節		1段階增量	同じ用量を維持 <sup>注1)</sup>	1段階減量	休薬 <sup>注2)</sup>
Hb値	保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者	11.0g/dL未満	11.0g/dL以上 12.5g/dL未満	12.5g/dL以上 13.0g/dL未満	13.0g/dL以上
	血液透析患者	10.0g/dL未満	10.0g/dL以上 12.0g/dL未満	12.0g/dL以上 13.0g/dL未満	

注1) 血栓塞栓症(心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血)の既往のある患者では、Hb値が12g/dLを超えた場合、投与量を1段階減量してもよい。

注2) 休薬後の再開の目安は、Hb値が保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者で12.5g/dL未満、血液透析患者で12.0g/dL未満になった時点とする。

## 10. 相互作用

本剤はUGT1A1の基質である。[16.4参照]

### 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
HIVプロテアーゼ阻害剤 アザナビル、リトナビル、ロピナビル・リトナビル等 チロシンキナーゼ阻害剤 ソラフェニブ、エルロチニブ、ニコチニブ等 トランナスト [16.7.1参照]	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。	本剤をアザナビルと同時投与したところ、本剤のAUC(0~∞)及びCmaxは上昇した。UGT1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)を含有する経口製剤 [16.7.2-16.7.4参照]	本剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を投与すること。	本剤を硫酸鉄と同時に投与したところ、本剤のAUC(0~∞)及びCmaxは低下した。本剤の消化管からの吸収が減少し、血中濃度が低下する。

## 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など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(0.3%)

脳梗塞(0.3%)、心筋梗塞(頻度不明)、シャント閉塞(頻度不明)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1.参照]

#### 11.1.2 間質性肺疾患(0.5%)

初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)が認められた場合には、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	鉄欠乏		
精神障害			不眠症
神経系障害		めまい(浮動性、回転性)	
眼障害		眼出血、糖尿病網膜症	結膜炎、眼瞼炎
心臓障害		心のう液貯留	
血管障害		高血圧	血圧低下
胃腸障害		便秘、下痢、恶心、嘔吐、腹痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹、うっかり症	
一般・全身障害および投与部位の状態		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上昇するおそれがある。

### 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。

## 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

- 〈マスレッド錠5mg〉100錠[10錠(PTP)×10]
- 〈マスレッド錠12.5mg〉100錠[10錠(PTP)×10]
- 〈マスレッド錠25mg〉100錠[10錠(PTP)×10]
- 〈マスレッド錠75mg〉100錠[10錠(PTP)×10]

●詳細は添付文書をご参考ください。●添付文書の改訂をご留意ください。

2021年4月改訂(第2版)

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)

