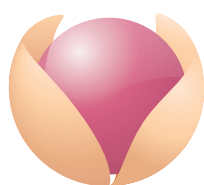


# マスーレッド<sup>®</sup>錠 5、12.5、25、75mg

## 総合製品情報概要



HIF-PH阻害薬/腎性貧血治療薬

薬価基準収載

# マスーレッド<sup>®</sup>錠

MUSREDO<sup>®</sup> tablets

5mg  
12.5mg  
25mg  
75mg

モリデュスタットナトリウム錠

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]

# CONTENTS

開発の経緯	3
製品特性	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
臨床成績：国際共同第Ⅱ相試験	10
臨床成績：国内第Ⅲ相試験	16
薬物動態	57
薬効薬理	69
安全性薬理試験及び毒性試験	74
有効成分に関する理化学的知見	78
製剤学的事項	79
取扱い上の注意	80
包装	80
関連情報	80
主要文献	81
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	83

# 開発の経緯

腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビン (Hb) の低下に見合った十分量のエリスロポエチン (EPO : Erythropoietin) が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が慢性腎臓病 (CKD : Chronic Kidney Disease) 以外に求められないものをいいます<sup>1)</sup>。通常、腎臓の尿細管間質のREP (Renal EPO Producing) 細胞で産生されたEPOが、骨髄の赤芽球前駆細胞に作用して造血を亢進させます。しかし、CKD患者ではREP細胞が筋線維芽細胞に形質転換し、Hb値の低下が発生しても、EPO産生増加による貧血からの回復フィードバックが十分にかからず、EPO産生増加の反応が相対的に低下し貧血状態が持続します。これは、血液中の酸素濃度の低下を感知する細胞内酸素センサーである低酸素誘導因子 (HIF : Hypoxia Inducible Factor) が関連するEPO産生誘導の一連のシステムがうまく作動しないために起こるとされています。

腎性貧血は独立したCKDの進行要因であり、積極的に是正することで、腎機能悪化の進行を遅延・抑制することが示唆されています<sup>2,3,4)</sup>。さらに、CKDに合併した貧血は心不全の独立した増悪因子であり<sup>5,6)</sup>、治療により生命予後の改善が期待できることが示されています。

マスーレッド<sup>®</sup> (一般名：モリデュスタットナトリウム、以下「本剤」) は、Bayer社で合成された低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH : Hypoxia Inducible Factor Prolyl Hydroxylase) 阻害薬です。HIF-PHは、通常の酸素濃度下ではEPO遺伝子の主要な転写活性化因子であるHIFを分解します。一方、低酸素状態ではHIF-PHが不活化し、HIFが分解されないためにEPO遺伝子の転写スイッチが入り、赤血球産生の増加によって低酸素状態に対する代償反応が惹起されます<sup>7)</sup>。本剤はHIF-PHを阻害することによってHIFの安定化をもたらし、内因性EPO遺伝子発現を誘導するため、腎性貧血の治療に有用であると考えられます。

本剤は、ESAと異なる作用機序を有し、1日1回食後経口投与可能な利便性の高い腎性貧血の新たな治療選択肢となることが期待されることから、保存期及び透析期CKD患者を対象に国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験を実施しました。その結果、保存期及び透析期CKD患者に対する本剤の有効性・安全性が確認されたことから、2021年1月、「腎性貧血」の効能又は効果で承認されました。なお本剤は、日本のみで承認されています。

開発の経緯

製品特性

製品情報

国際共同  
第Ⅱ相試験臨床成績  
国内第Ⅲ相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 製品特性

- 1** 本剤は、1日1回食後の経口投与で、HIF-PH阻害によるHIFの安定化を通じて、内因性EPOの産生を誘導し赤血球の産生を促進する腎性貧血治療薬です。  
(p.6, 69)
- 2** 国内第Ⅲ相試験において、本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されました\*。また、いずれの試験においても平均Hb値は、評価期間以降も第52週まで目標Hb値の範囲内でした。  
\* 保存期CKD患者 (ESA未治療) を対象とした国内第Ⅲ相試験、保存期CKD患者 (ESA治療中) を対象とした国内第Ⅲ相試験及び血液透析患者 (ESA治療中) を対象とした国内第Ⅲ相試験において、評価期間中の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、それぞれ-0.38 [-0.67, -0.08] g/dL (評価期間：第30~36週)、0.13 [-0.15, 0.40] g/dL (評価期間：第30~36週) 及び-0.13 [-0.46, 0.19] g/dL (評価期間：第33~36週) でした (非劣性マージン：-1.0g/dL、検証的な解析結果)。  
(p.18~19, 27~28, 40~41)
- 3** ESA未治療の保存期CKD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、第4、8週時のベースラインからの平均Hb値上昇速度 (g/dL/週) は、本剤群0.094、0.086でした。また、ESA未治療の血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、第8週時の平均Hb値上昇速度 (g/dL/週) は、本剤群-0.030でした\*\*。  
\*\* ESA未治療の血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤群の第8週までのベースラインからの平均Hb値上昇速度は-0.030g/dL/週であり、第8週までの第0週からの平均Hb値上昇速度は0.080g/dL/週でした。  
(p.19, 35)
- 4** 重大な副作用として、血栓塞栓症 [脳梗塞 (0.3%)、心筋梗塞 (頻度不明)、シャント閉塞 (頻度不明) 等] 及び間質性肺疾患 (0.5%) があらわれることがあります。主な副作用 (発現率1%以上) は、鉄欠乏でした。  
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

# 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2022年8月改訂 (第4版)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

## 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	マスーレッド錠5mg	マスーレッド錠12.5mg	マスーレッド錠25mg	マスーレッド錠75mg
有効成分	1錠中モリデュスタット 5mg含有 (モリデュスタット ナトリウムとして 5.35mg)	1錠中モリデュスタット 12.5mg含有 (モリデュスタット ナトリウムとして 13.375mg)	1錠中モリデュスタット 25mg含有 (モリデュスタット ナトリウムとして 26.75mg)	1錠中モリデュスタット 75mg含有 (モリデュスタット ナトリウムとして 80.25mg)
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク			
	乳糖水和物、 ステアリン酸マグネシウム、 マクロゴール6000EP/NF、 黄色三酸化鉄	D-マンニトール、 軽質無水ケイ酸、 フマル酸ステアリル ナトリウム	D-マンニトール、 軽質無水ケイ酸、 フマル酸ステアリル ナトリウム、三酸化鉄	D-マンニトール、 軽質無水ケイ酸、 フマル酸ステアリル ナトリウム

### 3.2 製剤の性状

販売名	マスーレッド錠5mg	マスーレッド錠12.5mg	マスーレッド錠25mg	マスーレッド錠75mg
剤形	フィルムコーティング錠			
色調	淡赤黄色	白色	灰黄赤色	白色
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径5mm	直径5.5mm	直径7mm	長径11mm 短径5mm
厚さ	2.9mm	2.4mm	3.1mm	4.5mm
質量	61.75mg	64.70mg	128.6mg	206.0mg

# 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

## 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

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

〈透析患者〉

通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 7.1 保存期慢性腎臓病患者で、赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に、切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

本剤投与量 (mg)	ダルベポエチン アルファ ( $\mu$ g)		エポエチン ベータ ペゴル ( $\mu$ g)	エポエチン アルファ又はベータ (IU)	
	2週に1回	4週に1回	4週に1回	週に1回	2週に1回
25	15以下	30以下	25以下	1500以下	3000以下
50	15超	30超	25超	1500超	3000超

### 7.2 投与量調節

投与量調節が必要な場合には、下表を参考に1段階ずつ投与量を増減すること。

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤 投与量	5mg	12.5mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	200mg



赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始4週後は [4週時投与量増減表] を、それ以降は [投与量増減表] を参考に投与量を増減すること。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合、[投与量増減表] を参考に投与量を増減すること。なお、増量は原則として4週間以上の間隔をあけて行うこと。休薬した場合は、1段階低い用量で投与を再開すること。

[4週時投与量増減表 (赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合)]

4週間のHb値上昇	Hb値		用量調節
	保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者	血液透析患者	
0.5g/dL未満	10.5g/dL未満	9.5g/dL未満	1段階増量
	10.5g/dL以上	9.5g/dL以上	
0.5g/dL以上 1.0g/dL未満	すべての値		同じ用量を維持
1.0g/dL以上 2.0g/dL以下	11.0g/dL以下	10.0g/dL以下	
2.0g/dL超	11.0g/dL超	10.0g/dL超	1段階減量
	すべての値		

[投与量増減表]

用量調節		1段階増量	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。

## 8. 重要な基本的注意

- 本剤投与開始後、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。
- 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、ヘモグロビン濃度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>8-10)</sup>。
- 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。
- 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。
- 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。
- 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

## 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を有する患者

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

血圧上昇があらわれるおそれがある。

#### 9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生亢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

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれるおそれがある。

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh分類B又はC) のある患者

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25mgを中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) のある患者に単回投与した際、本剤のAUC(0-∞)及びC<sub>max</sub>が上昇した。本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量 (AUC<sub>u</sub>) の3.1倍の曝露量で着床後死亡の増加と生存胎児数減少が報告されている。[9.5参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量 (AUC<sub>u</sub>) の1.2倍以上の曝露量で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、死産児の増加等が観察されている。また、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量 (AUC<sub>u</sub>) の7.3倍の曝露量で眼球奇形の発生率の増加が報告されている。[2.2、9.4参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物 (ラット) への投与で本剤は乳汁中へ移行することが報告されている。

### 9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 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 アタザナビル、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、 ニロチニブ等 トラニラスト [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。	本剤をアタザナビルと同時投与したところ、本剤のAUC (0-∞) 及びC <sub>max</sub> 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投与したところ、本剤のAUC(0-∞)及びC <sub>max</sub> 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、悪心、嘔吐、腹痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	
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。

# 臨床成績

10～15頁の国際共同第Ⅱ相試験は用量探索性試験のため、一部承認内容と異なる成績が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します。

## 1. 国際共同第Ⅱ相試験 (DIALOGUE 1)<sup>11)</sup>

### ESA未治療の保存期CKD患者を対象とした貧血改善試験

11) 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保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験 (試験15141)] (Maccougall IC et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14: 28-39.)

本試験はBayer AG社の資金提供により実施され、解析はBayer AG社の社員の支援により行われた

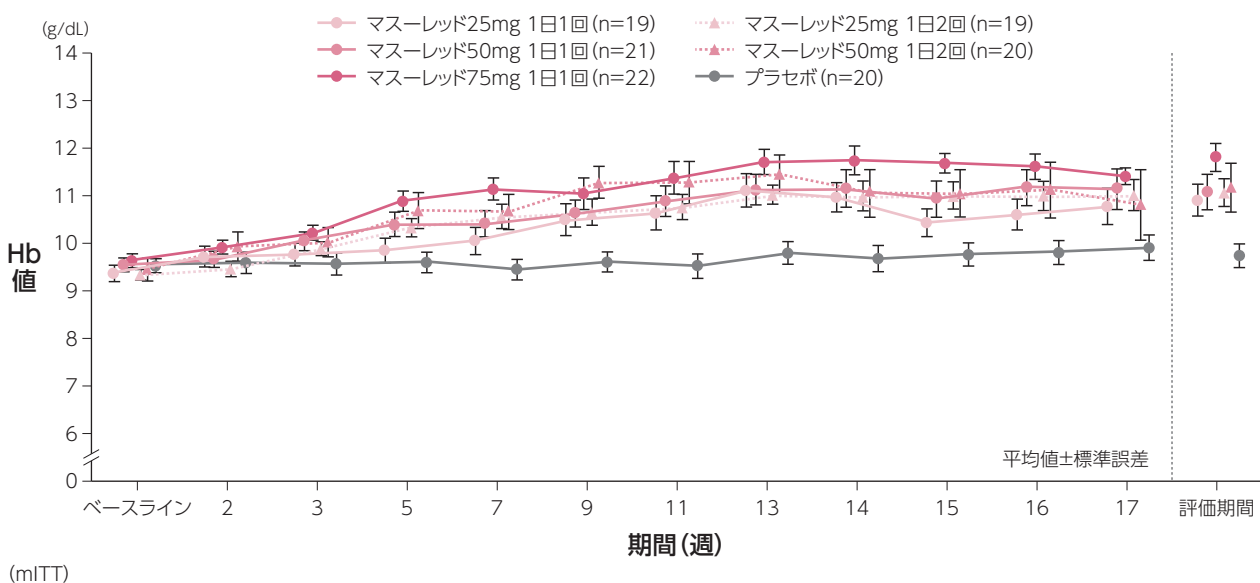
目的	マスーレドを固定用量で投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満、スクリーニング期の平均Hb値が10.5g/dL以下*を満たす、ESA未治療の18歳以上の保存期CKD患者 121例 (日本人23例) * 治験実施計画書改訂により、「10.0g/dL未満」から「10.5g/dL以下」に変更された。
投与方法	対象患者をマスーレド25、50、75mg1日1回群、25、50mg1日2回群又はプラセボ群のいずれかに割り付け、16週間経口投与した。 Hb値が8g/dL未満及び13g/dL以上の場合、又は2週間で1g/dL超のHb値の上昇を認めた場合は、試験中止とした。
主要評価項目	評価期間中 (第13～16週) の平均Hb値のベースラインからの変化量
解析計画	有効性の解析対象集団はmITT*及びPPS**とした。有効性主要評価項目について、投与群ごとに要約統計量及び両側95%信頼区間を算出した。 * mITT：modified intent-to-treat解析対象集団 (無作為割り付けられ、少なくとも1回治験薬を投与され、少なくとも1つのベースライン後の有効性評価結果を有する被験者) ** PPS：治験実施計画書に適合した対象集団 (mITTのうち、評価期間中に少なくとも2つのHb値を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱なく予定どおりに試験を完了した被験者)

### 評価期間中 (第13～16週) の平均Hb値のベースラインからの変化量 [主要評価項目]

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレド25mg1日1回群では1.43 [0.72, 2.13] g/dL、50mg1日1回群では1.42 [0.71, 2.13] g/dL、75mg1日1回群では1.82 [0.95, 2.69] g/dL、25mg1日2回群では1.66 [0.97, 2.34] g/dL、50mg1日2回群では1.84 [0.93, 2.76] g/dL、プラセボ群では0.17 [-0.25, 0.58] g/dLでした。

解析方法：要約統計量及び1標本t統計量 (両側95%信頼区間)

#### ● Hb値の推移



## 副作用 [安全性評価項目]

副作用は、マスーレッド併合群で12/101例 [11.9%、25mg1日1回群で2/19例 (10.5%)、50mg1日1回群で2/21例 (9.5%)、75mg1日1回群で5/22例 (22.7%)、25mg1日2回群で1/19例 (5.3%)、50mg1日2回群で2/20例 (10.0%)]、プラセボ群で2/20例 (10.0%) に認められました。主な副作用は、マスーレッド併合群で浮動性めまい (3/101例、3.0%) であり、次いで便秘及び心電図QT延長 (各2/101例、各2.0%)、プラセボ群で悪心及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (各1/20例、各5.0%) でした。

重篤な副作用は認められませんでした。

投与中止に至った副作用は、マスーレッド併合群で2例 (75mg1日1回群における心電図QT延長及び上腹部痛各1例) に認められ、プラセボ群では認められませんでした。

死亡例は認められませんでした。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第Ⅱ相試験臨床成績  
国内第Ⅲ相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び  
毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

### 6. 用法及び用量 (抜粋)

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

## 2. 国際共同第Ⅱ相試験 (DIALOGUE 2)<sup>12)</sup>

### ESA治療中の保存期CKD患者を対象とした切り替え維持試験

12) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ESAにて治療中の保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験 (試験15261)] (Macedougall IC et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14: 28-39.)

本試験はBayer AG社の資金提供により実施され、解析はBayer AG社の社員の支援により行われた

目的	マスーレッドを用量漸増減しながら投与した際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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満で、スクリーニング期の平均Hb値が9.0以上12.0g/dL以下*かつ測定されたすべてのHb値が9.0g/dL未満ではない、ダルベポエチン アルファを投与されていた保存期CKD患者 124例 (日本人23例) * 試験実施計画書改訂により、「10.0g/dL以上12.0g/dL以下」から「9.0g/dL以上12.0g/dL以下」に変更された。
投与方法	対象患者をマスーレッド25、50、75mg1日1回群 (いずれも開始用量) 又はダルベポエチン アルファ群 (ダルベポエチン アルファの投与を継続) のいずれかに割り付け、16週間、目標Hb値を10.0g/dL以上12.0g/dL以下と設定し、マスーレッドは1日1回経口投与、ダルベポエチン アルファは各国の添付文書に従って静脈内又は皮下投与した。マスーレッドの用量は4週間に1回、下記のHb値に応じて適宜15～150mgの範囲で増減した。ダルベポエチン アルファの用量は試験実施各国の承認された用法及び用量に則って増減した。 ・ Hb値が10.2g/dLを下回った場合：1段階上の用量へ増量 ・ Hb値が11.7g/dLを上回った場合：1段階下の用量へ減量 ・ Hb値の上昇が過剰な場合 (2週間で1.0g/dL超、又は4週間で2.0g/dL超の上昇)：1段階下の用量に減量又は投与中断 ・ Hb値が13.0g/dLを超えた場合：投与中断
主要評価項目	評価期間中 (第13～16週) の平均Hb値のベースラインからの変化量
解析計画	有効性の解析対象集団はmITT*及びPPS**とした。有効性主要評価項目について、投与群ごとに要約統計量及び両側95%信頼区間を算出した。 * mITT：modified intent-to-treat解析対象集団 (無作為割り付けられ、少なくとも1回試験薬を投与され、少なくとも1つのベースライン後の有効性評価結果を有する被験者) ** PPS：試験実施計画書に適合した対象集団 (mITTのうち、評価期間中に少なくとも2つのHb値を有し、試験実施計画書からの重大な逸脱なく予定どおりに試験を完了した被験者)

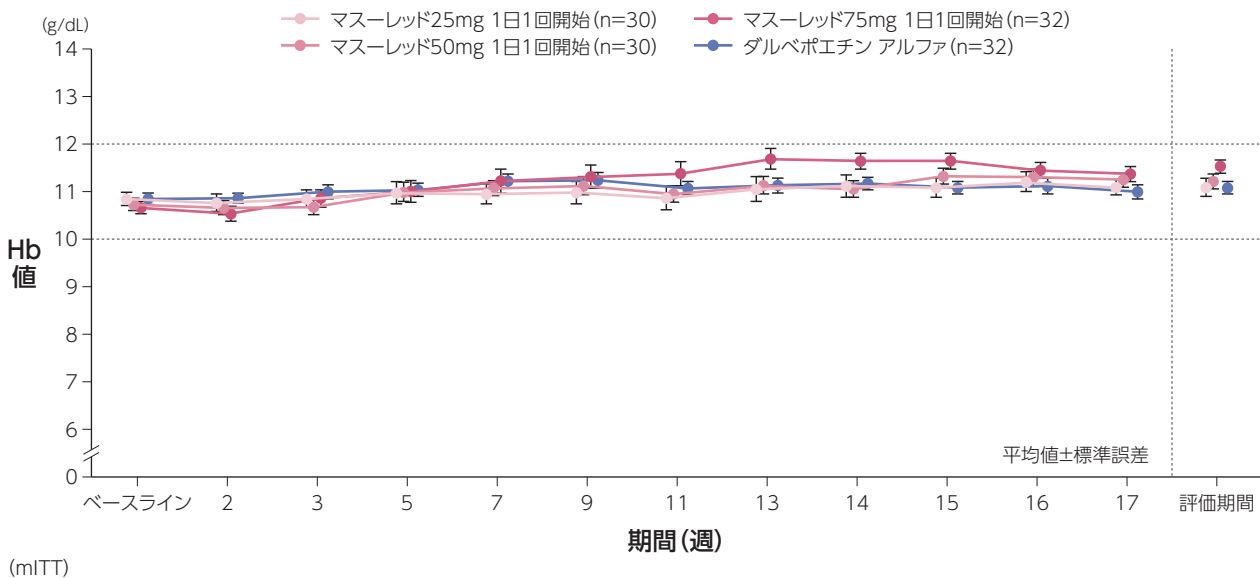
### 評価期間中 (第13～16週) の平均Hb値のベースラインからの変化量 [主要評価項目]

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレッド開始用量25mg群では0.09 [-0.35, 0.54] g/dL、50mg群では0.39 [0.16, 0.62] g/dL、75mg群では0.87 [0.55, 1.19] g/dL、ダルベポエチン アルファ群では0.18 [-0.12, 0.48] g/dLでした。

マスーレッド群のすべての用量群において、試験期間を通してHb値は目標範囲10.0～12.0g/dLに維持されました。

解析方法：要約統計量及び1標本t統計量 (両側95%信頼区間)

#### ● Hb値の推移



## 副作用 [安全性評価項目]

副作用は、マスーレッド併合群で8/92例 [8.7%、開始用量25mg群で1/30例 (3.3%)、開始用量50mg群で3/30例 (10.0%)、開始用量75mg群で4/32例 (12.5%)] 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。主な副作用は、マスーレッド併合群で心電図QT延長 (2/92例、2.2%、いずれも開始用量75mg群) でした。

重篤な副作用は、マスーレッド併合群で1例 (開始用量50mgで低ナトリウム血症) 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。

投与中止に至った副作用は、マスーレッド併合群で2例 (開始用量50mg群における低ナトリウム血症及び開始用量75mg群における不眠症が各1例) 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認められませんでした。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第Ⅱ相試験臨床成績  
国内第Ⅲ相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

### 6. 用法及び用量 (抜粋)

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

## 3. 国際共同第Ⅱ相試験 (DIALOGUE 4)<sup>13)</sup>

### ESA治療中の血液透析患者を対象とした切り替え維持試験

13) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ESAにて治療中の血液透析患者を対象とした第Ⅱ相試験 (試験16208)] (Macedougall IC et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14: 28-39.)

本試験はBayer AG社の資金提供により実施され、解析はBayer AG社の社員の支援により行われた

目的	マスーレドを用量漸増減しながら投与した際の有効性及び安全性を、エポエチン アルファ/ベータと比較検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	スクリーニング期の平均Hb値が9.0以上11.5g/dL以下*かつ測定されたすべてのHb値が9.0g/dL未満及び12.0g/dLを超えない、エポエチン アルファ/ベータを投与されていた血液透析患者 199例 (日本人32例) * 試験実施計画書改訂により、「10.0g/dL以上11.0g/dL以下」から「9.0g/dL以上11.5g/dL以下」に変更された。
投与方法	対象患者をマスーレド25、50、75、150mg1日1回群 (いずれも開始用量) 又はエポエチン アルファ/ベータ群 (エポエチン アルファ/ベータの投与を継続) のいずれかに割り付け、16週間、マスーレドは経口投与、エポエチン アルファ/ベータは組入れ前の用法及び用量に従って投与した。マスーレドの用量は4週間に1回、下記のHb値に応じて適宜15～200mgの範囲で増減した。エポエチン アルファ/ベータの用量は試験実施各国の承認された用法及び用量に則って増減した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb値が9.7g/dLを下回った場合：1段階上の用量へ増量</li> <li>・ Hb値が11.2g/dLを上回った場合：1段階下の用量へ減量</li> <li>・ Hb値の上昇が過剰な場合 (2週間で1.0g/dL超、又は4週間で2.0g/dL超の上昇)：1段階下の用量に減量又は投与中断</li> <li>・ Hb値が13.0g/dLを超えた場合：投与中断</li> </ul>
主要評価項目	評価期間中 (第13～16週) の平均Hb値のベースラインからの変化量
解析計画	有効性の解析対象集団はmITT*とした。有効性主要評価項目について、ベースライン後の各来院時点について平均変化量の両側95%信頼区間を含めて要約統計量を算出した。 * mITT：modified intent-to-treat解析対象集団 (無作為に割り付けられ、少なくとも1回治療薬を投与され、少なくとも1つのベースライン後の有効性評価結果を有する被験者)

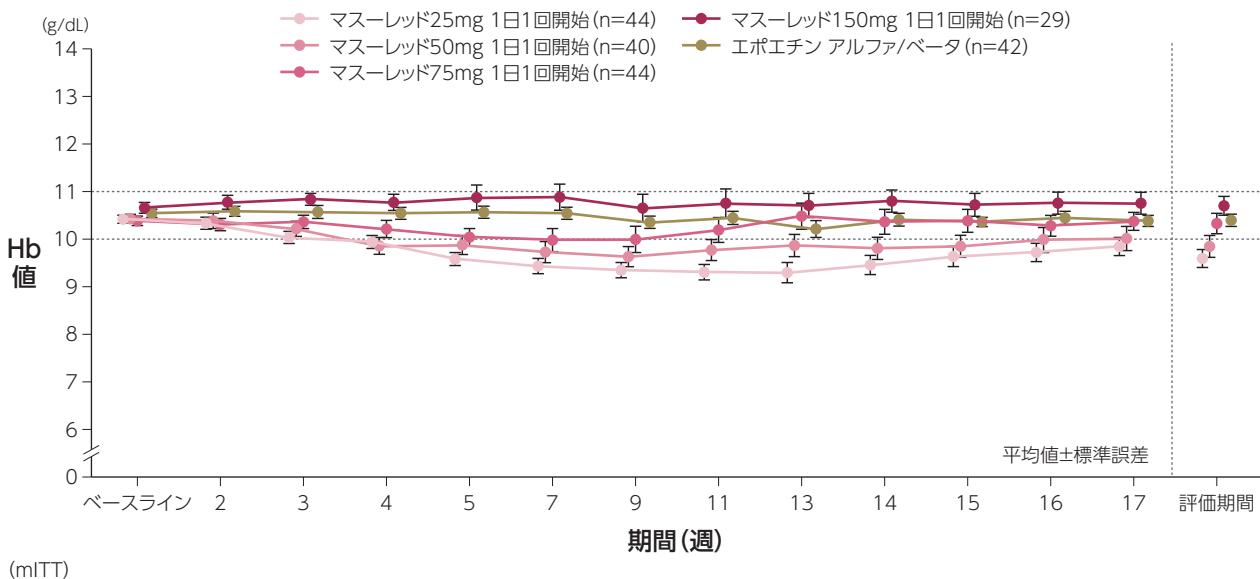
### 評価期間中 (第13～16週) の平均Hb値のベースラインからの変化量 [主要評価項目]

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレド開始用量25mg群では-0.78 [-1.23, -0.34] g/dL、50mg群では-0.57 [-1.08, -0.06] g/dL、75mg群では-0.13 [-0.63, 0.37] g/dL、150mg群では0.05 [-0.47, 0.56] g/dL、エポエチン アルファ/ベータ群では-0.19 [-0.46, 0.08] g/dLでした。

評価期間における平均Hb値は、開始用量25mg群及び50mg群ではベースライン及び目標Hb値 (10.0g/dL以上11.0g/dL以下) の下限を下回りましたが、開始用量75mg群及び150mg群では、評価期間における平均Hb値は目標範囲内でした。

解析方法：要約統計量

#### ● Hb値の推移





## 副作用 [安全性評価項目]

副作用は、マスーレッド併合群で41/157例 [26.1%、開始用量25mg群で6/44例 (13.6%)、開始用量50mg群で13/40例 (32.5%)、開始用量75mg群で15/44例 (34.1%)、開始用量150mg群で7/29例 (24.1%)] に認められ、エポエチン アルファ/ベータ群で4/42例 (9.5%) に認められました。主な副作用は、マスーレッド併合群でヘモグロビン減少及びヘモグロビン増加 (各8/157例、各5.1%)、エポエチン アルファ/ベータ群で処置による低血圧、ヘモグロビン増加、呼吸困難及び高血圧 (各1/42例、各2.4%) でした。

重篤な副作用は、マスーレッド併合群で2例 (開始用量75mg群で低血圧、開始用量150mg群で心電図QT延長各1例) に認められ、エポエチン アルファ/ベータ群では認められませんでした。

投与中止に至った副作用は、マスーレッド併合群で認められ (ヘモグロビン減少6例、貧血3例、嘔吐、悪心、心電図T波逆転、低血圧、動悸及び倦怠感各1例)、エポエチン アルファ/ベータ群では認められませんでした。

死亡に至った副作用は認められませんでした。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第Ⅱ相試験臨床成績  
国内第Ⅲ相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

### 6. 用法及び用量 (抜粋) (透析患者)

通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

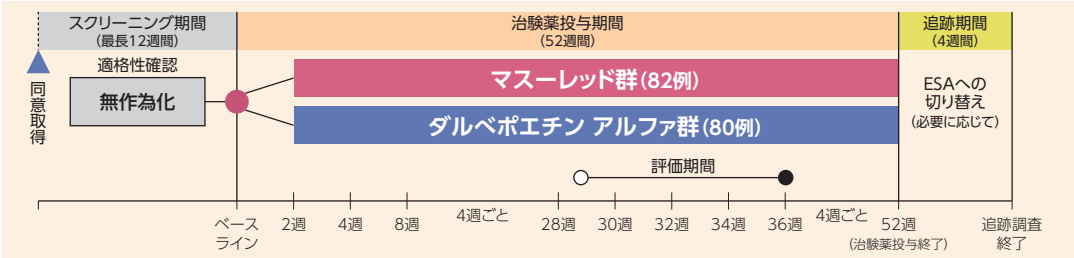
## 1. 国内第Ⅲ相試験 (MIYABI ND-C [Non-Dialysis-Correction])<sup>14,15)</sup>

### ESA未治療の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象とした貧血改善試験

14) 承認時評価資料：パ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保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験19349)]

15) Yamamoto H et al. Am J Nephrol. 2021; 52: 871-883.

本研究はパイエルの資金により行われた。また、著者にパイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

目的	マスーレ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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験
対象	eGFRが60mL/分/1.73m <sup>2</sup> 未満、スクリーニング期間の平均Hb値が8.0g/dL以上11.0g/dL未満を満たす、ESA未治療の腎性貧血を有する保存期CKD患者 162例
投与方法	<p>対象患者をマスーレ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。マスーレドは開始用量を25mgとし、目標Hb値を11.0g/dL以上13.0g/dL未満と設定し、原則として4週ごとに1回、用量調節アルゴリズム<sup>*</sup>に従って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2週に1回30μgとし、2週又は4週ごとに1回15~180μgで用量調節を行い、皮下投与した。</p> <p><sup>*</sup> 本試験の用量調節アルゴリズムについては52頁を参照</p> 
評価項目	<p>主要評価項目：評価期間中(第30~36週)の平均Hb値(検証的な解析項目) 評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量(検証的な解析項目)</p> <p>副次評価項目：レスポンド率割合 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) 第4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) 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) 評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合 各来院時のHb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合 各来院間隔のHb値の上昇速度が、少なくとも1つの来院間隔で0.5g/dL/週を超えた被験者の割合など</p> <p>安全性評価項目：有害事象 探索的評価項目：腎機能、鉄代謝に関するパラメータ など</p>
解析計画	<p>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。</p> <p>①マスーレド群の評価期間(第30~36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。</p> <p>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、マスーレ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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p><sup>*</sup> 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)</p>

#### 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30μg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30~120μg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60~180μg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180μgとする。

## 患者背景

主なベースライン時の患者背景は下表の通りです。

男性の割合はマスーレッド群で61.0%、ダルベポエチン アルファ群で62.5%でした。

平均年齢はマスーレッド群で72.1歳、ダルベポエチン アルファ群で71.2歳でした。

ベースラインにおける平均Hb値は、マスーレッド群で9.8g/dL、ダルベポエチン アルファ群で10.0g/dLでした。

また、CKDの主な原因は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症でした。

	マスーレッド群 (n=82)	ダルベポエチン アルファ群 (n=80)
男性	50 (61.0)	50 (62.5)
年齢 (歳)	72.1±9.3	71.2±10.1
体重 (kg)	61.1±10.0	60.5±10.4
Hb (g/dL)	9.8±0.6	10.0±0.6
Hb値別 (g/dL)		
<9.0	8 (9.8)	5 (6.3)
≥9.0	74 (90.2)	75 (93.8)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	19.0±8.5	22.1±12.0
eGFRに基づくCKDステージ		
G3a	1 (1.2)	5 (6.3)
G3b	9 (11.0)	14 (17.5)
G4	43 (52.4)	34 (42.5)
G5	29 (35.4)	27 (33.8)
CKDの主な原因疾患		
糖尿病性腎症	34 (41.5)	22 (27.5)
慢性糸球体腎炎	19 (23.2)	19 (23.8)
腎硬化症	17 (20.7)	28 (35.0)
CKD罹患期間 (年)	7.4±7.8	8.6±10.6

平均値±標準偏差又は例数 (%)

(FAS)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

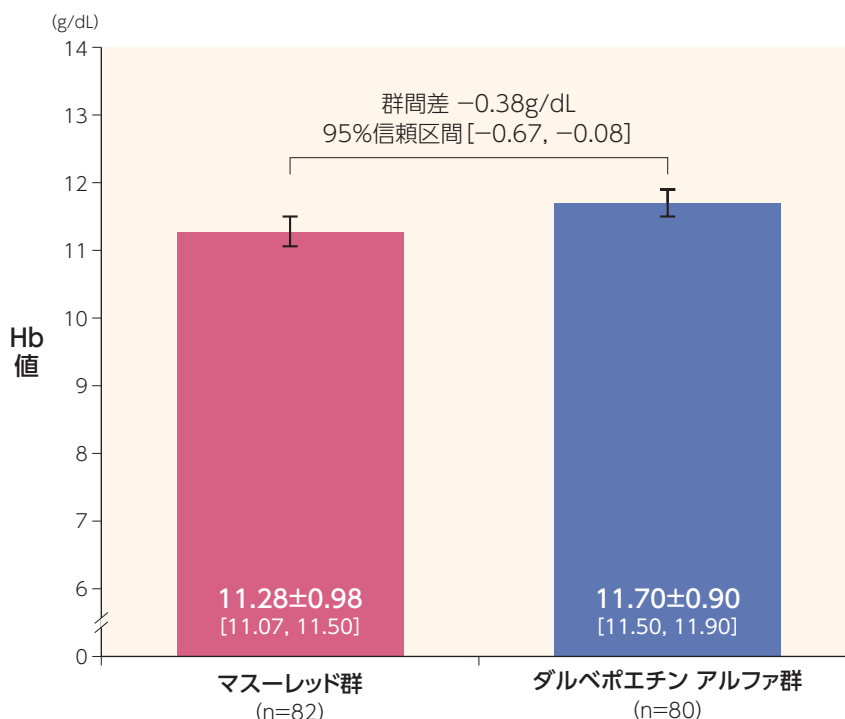
# 臨床成績

## 評価期間中 (第30～36週) の平均Hb値及びベースラインからの変化量 [主要評価項目、検証的解析結果]

評価期間中の平均Hb値 [95%信頼区間] は、マスーレッド群で11.28 [11.07, 11.50] g/dL、ダルベポエチン アルファ群で11.70 [11.50, 11.90] g/dLであり、目標Hb値内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満) でした。(検証的な解析結果)

また、評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレッド群で1.45 [1.21, 1.68] g/dL、ダルベポエチン アルファ群で1.70 [1.47, 1.92] g/dLでした。評価期間中の平均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-0.38 [-0.67, -0.08] g/dLであり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-1.0g/dLを超えたことから、マスー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。(検証的な解析結果)

### ● 評価期間中 (第30～36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、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	
マスーレッド群	82	9.84 ± 0.64	11.28 ± 0.98 [11.07, 11.50]	1.45 ± 1.08 [1.21, 1.68]
ダルベポエチン アルファ群	80	10.00 ± 0.61	11.70 ± 0.90 [11.50, 11.90]	1.70 ± 1.03 [1.47, 1.92]

評価期間: 第30～36週

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

※調整済み平均値

(FAS)

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及びHb値の推移 [副次評価項目]

第4週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレッド群で0.094 [0.0541, 0.1334] g/dL/週、ダルベポエチン アルファ群で0.231 [0.1908, 0.2719] g/dL/週でした。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 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレッド群で0.086 [0.0471, 0.1255] g/dL/週、ダルベポエチン アルファ群で0.235 [0.1956, 0.2746] g/dL/週でした。

また、マスーレッド群及びダルベポエチン アルファ群の平均Hb値は以下の通り推移しました。

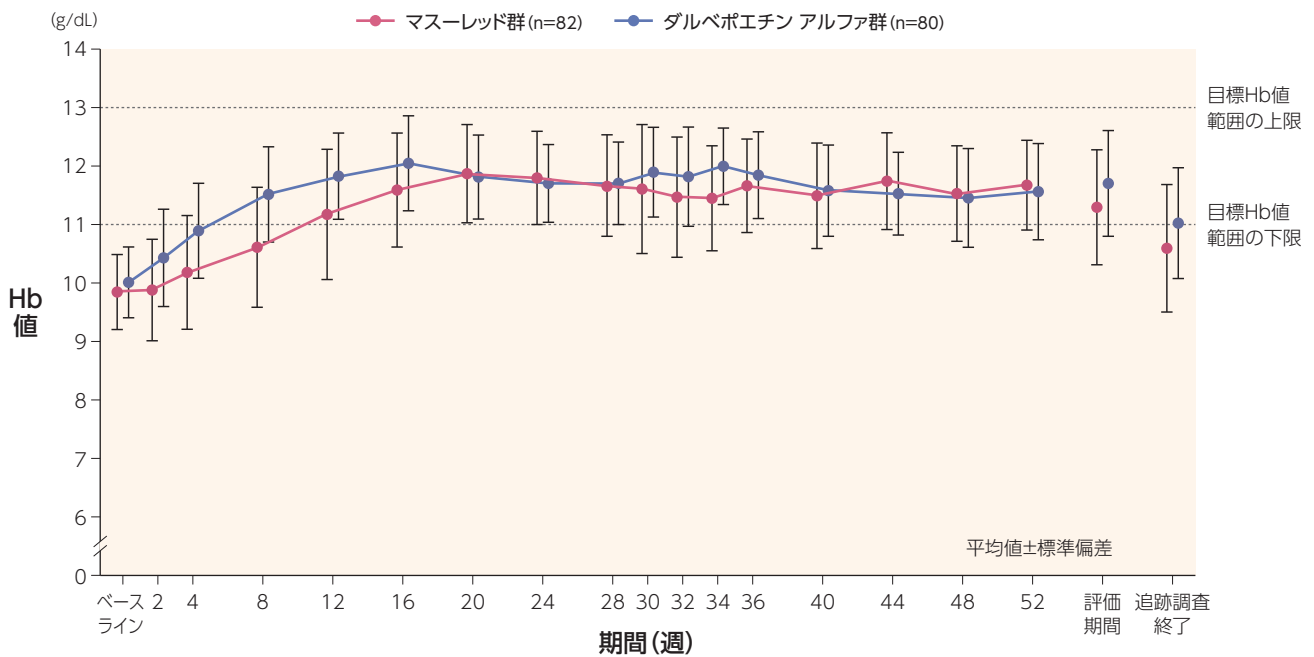
● 最初の用量変更時におけるHb値上昇速度 (第4週及び第8週まで)

		マスーレッド群 (n=82)	ダルベポエチン アルファ群 (n=80)
Hb値の上昇速度 (g/dL/週)	第4週まで	0.094 [0.0541, 0.1334]	0.231 [0.1908, 0.2719]
	第8週まで	0.086 [0.0471, 0.1255]	0.235 [0.1956, 0.2746]

平均値 [95%信頼区間]  
解析方法: 1変量t統計量

(FAS)

● Hb値の推移



(FAS)

- 開券の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 臨床成績  
国際共同  
第II相試験
- 臨床成績  
国内第III相  
試験
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験  
及び毒性試験
- 有効成分に  
関する  
理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 臨床成績

## レスポンドー割合 [副次評価項目]

レスポンドー割合は、マスーレッド群59.8%、ダルベポエチン アルファ群82.5%であり、その群間差の点推定値 [95%信頼区間] は-21.3[-34.9, -7.7]%でした。

### ● レスポンドー割合

	マスーレッド群 (n=82)	ダルベポエチン アルファ群 (n=80)	群間差 (マスーレッド群-ダルベポエチン アルファ群)
レスポンドー割合 (基準①~③をすべて満たす)	59.8(49)	82.5(66)	-21.3 [-34.9, -7.7]
①評価期間 (第30~36週) 中の 平均Hb値が目標Hb値内である*	61.0(50)	82.5(66)	-21.3 [-34.9, -7.7]
②評価期間 (第30~36週) 中の 50%以上のHb値が目標Hb値内にある*	62.2(51)	88.8(71)	-25.0 [-37.6, -12.3]
③評価期間 (第30~36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	98.8(81)	98.8(79)	0.2 [-3.6, 4.0]

\*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) 又は点推定値 [95%信頼区間]

(FAS)

解析方法：群間差の両側95%信頼区間は、血栓塞栓症の既往の有無及びベースラインHb値分類で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて推定



評価期間中の平均Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 [副次評価項目]

評価期間中の平均Hb値が目標範囲内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満) であった患者の割合は、マスレード群68.3% (56/82例) で、第40週以降第52週までの各来院時では、69.4~83.0%でした。ダルベポエチン アルファ群の評価期間中の平均Hb値が目標範囲内であった患者の割合は85.0% (68/80例) であり、第40週以降第52週までの各来院時では、68.2~80.0%でした。

● Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 (各来院時及び評価期間中)



(FAS)

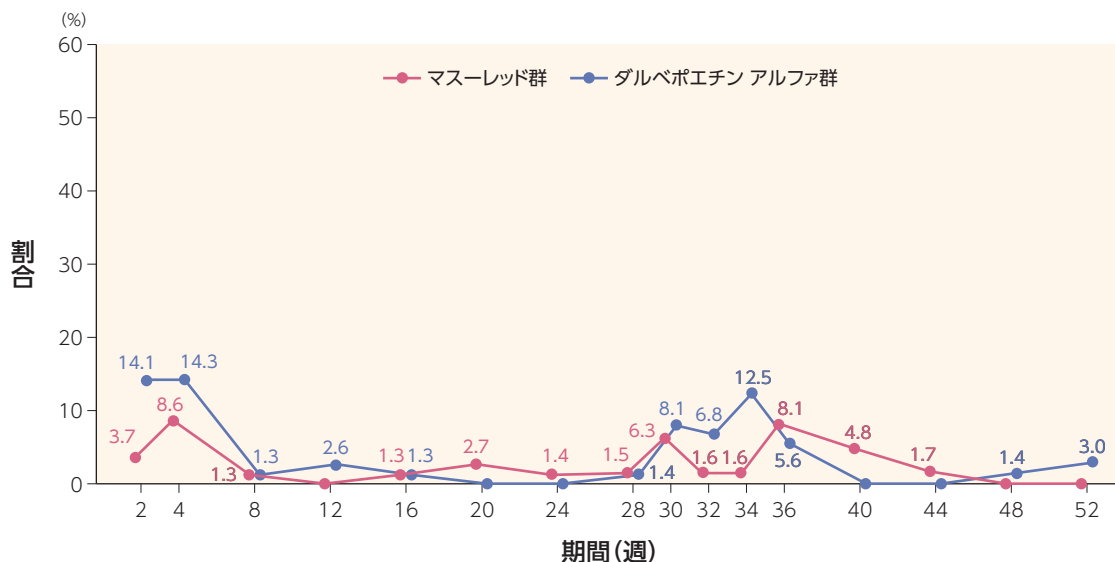
- 開巻の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 国際共同臨床成績 / 第II相試験
- 国内第III相試験 / 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製薬販売業者の氏名又は名称及び住所

# 臨床成績

## Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合 [副次評価項目]

### ● 各来院間隔のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合

前回来院からのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合が最も高かった来院は、いずれの投与群でも第4週であり、マスーレッド群8.6% (7/81例)、ダルベポエチン アルファ群14.3% (11/77例) でした。



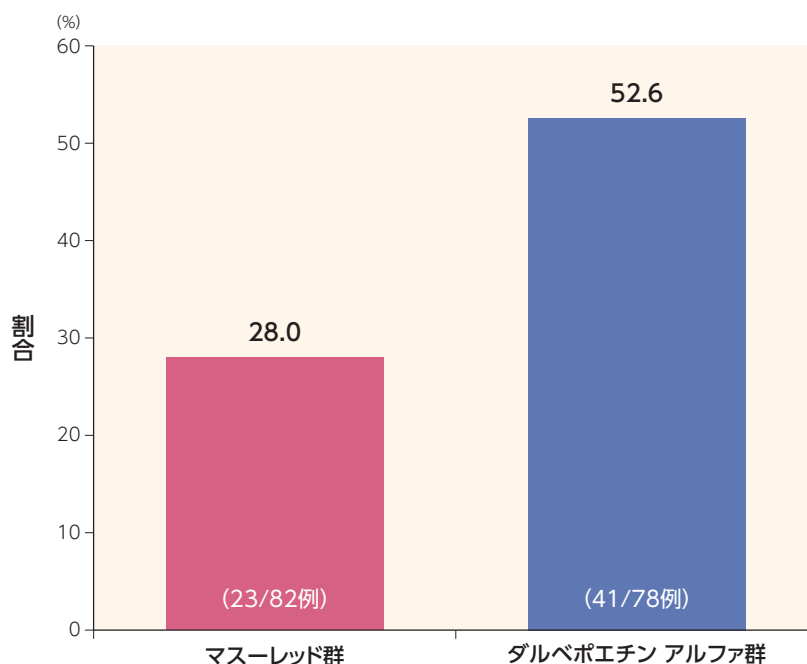
マスーレッド群	n= 82	81	80	78	75	74	71	66	64	64	63	62	62	58	55	53
ダルベポエチン アルファ群	n= 78	77	77	78	78	76	74	74	74	74	72	72	72	70	69	66

(FAS)

### ● 少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合

第52週までの投与期間中に少なくとも1つの来院間隔\*でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合は、マスーレッド群で28.0% (23/82例)、ダルベポエチン アルファ群で52.6% (41/78例) でした。

\* 2つの測定間の変化量 (g/dL) / 2つの来院間隔 (週)



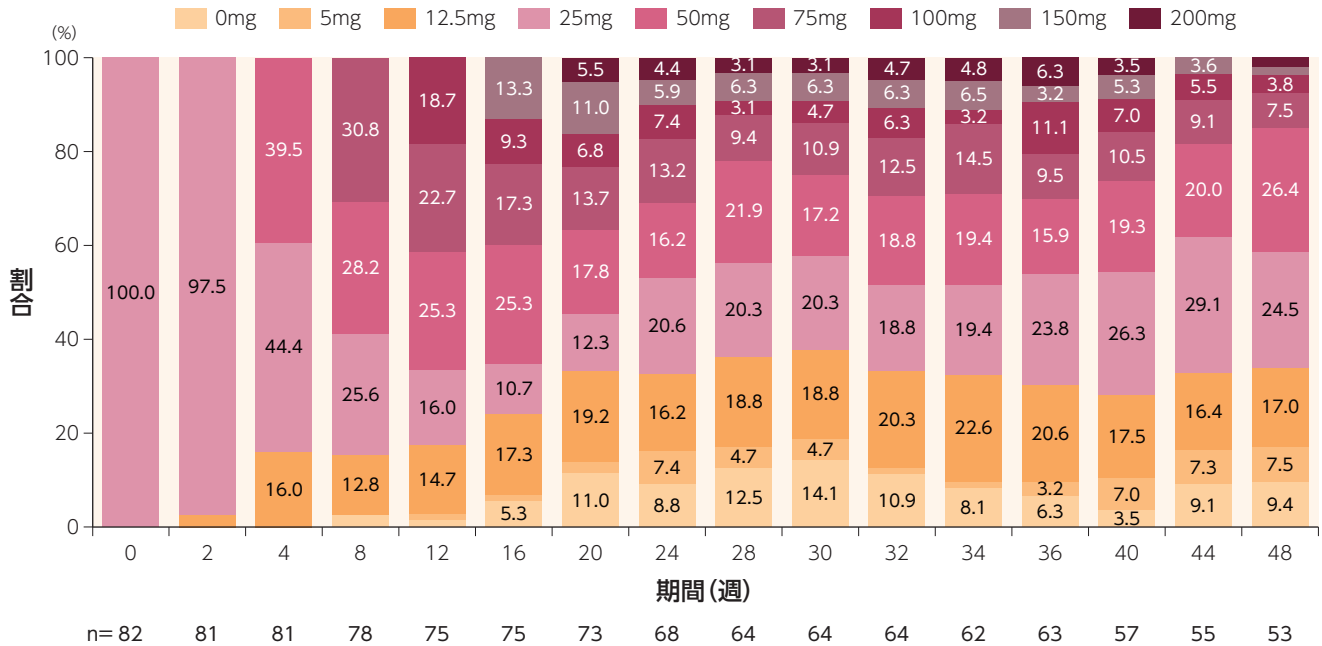
(FAS)

## マスーレドの用量分布

### ● マスーレドの用量分布

第52週までのマスーレドの1日あたりの平均投与量は46.3mg/日でした。

第36週までに「Hb値の過剰上昇」と判断され、少なくとも1回用量調節された患者の割合は、マスーレド群で20.7% (17/82例) でした。



n= 82 81 81 78 75 75 73 68 64 64 64 62 63 57 55 53  
 (安全性解析対象集団：無作為割り付けされた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者)  
 最初及び最後の治験薬投与日の投与量が0mgであった場合を含む。

- 開発の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 国際共同  
第II相試験
- 臨床成績  
国内第III相  
試験
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験  
及び毒性試験
- 有効成分に  
関する  
理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 臨床成績

## 副作用 [安全性評価項目]

副作用は、マスーレッド群で16/82例 (19.5%)、ダルベポエチン アルファ群で3/79例 (3.8%) に認められました。

主な副作用は、マスーレッド群で鉄欠乏及び間質性肺疾患 (各2例、各2.4%) でした。また、ダルベポエチン アルファ群の副作用は視神経乳頭出血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝臓血管腫 (各1例、各1.3%) でした。

重篤な副作用は、マスーレッド群で2例 (間質性肺疾患) 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。

投与中止に至った副作用は、マスーレッド群で6例 (間質性肺疾患2例、心嚢液貯留、下痢、悪心、嘔吐、倦怠感、胸水、蕁麻疹各1例) 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、マスーレッド群で1例 (間質性肺疾患) 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。

	マスーレッド群	ダルベポエチン アルファ群
安全性評価対象例数	82	79
副作用発現例数 (%)	16 (19.5)	3 (3.8)

副作用の種類	マスーレッド群	ダルベポエチン アルファ群
心臓障害	1 (1.2)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (1.2)	0 (0.0)
眼障害	2 (2.4)	1 (1.3)
結膜出血	1 (1.2)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	1 (1.2)	0 (0.0)
視神経乳頭出血	0 (0.0)	1 (1.3)
胃腸障害	3 (3.7)	0 (0.0)
便秘	1 (1.2)	0 (0.0)
下痢	1 (1.2)	0 (0.0)
悪心	1 (1.2)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.4)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2)	0 (0.0)
便潜血陽性	1 (1.2)	0 (0.0)

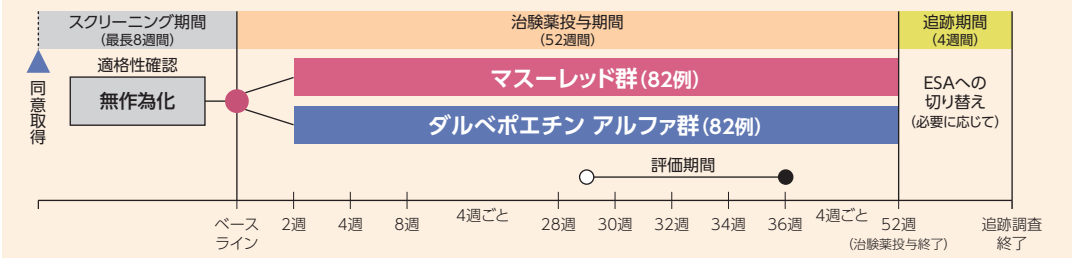
副作用の種類	マスーレッド群	ダルベポエチン アルファ群
代謝および栄養障害	2 (2.4)	0 (0.0)
鉄欠乏	2 (2.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.2)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝臓血管腫	0 (0.0)	1 (1.3)
神経系障害	1 (1.2)	0 (0.0)
味覚異常	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.7)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (2.4)	0 (0.0)
胸水	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	0 (0.0)
爪肥厚	1 (1.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.2)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.2)	0 (0.0)

(安全性解析対象集団：無作為割り付けされた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者) 発現例数 (%)

## 2. 国内第Ⅲ相試験 (MIYABI ND-M [Non-Dialysis-Maintenance])<sup>16,17)</sup>

### ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象とした切り替え維持試験

16) 承認時評価資料：パ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保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験19350)]  
 17) Yamamoto H et al. Am J Nephrol. 2021; 52: 884-893.  
 本研究はパイエルの資金により行われた。また、著者にパイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

目的	マスレー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																							
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験																							
対象	eGFRが60mL/分/1.73m <sup>2</sup> 未満、スクリーニング期間の平均Hb値が10.0g/dL以上13.0g/dL未満を満たす、ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者 164例																							
投与方法	<p>対象患者をマスレー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。マスレードは開始用量を切り替え前のESA投与量分類に従い25又は50mgとし、目標Hb値を11.0g/dL以上13.0g/dL未満と設定し、原則として4週ごとに1回、用量調節アルゴリズム<sup>*</sup>に従って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及び投与間隔を切り替え前のESA投与量分類に従い選択し、2週又は4週ごとに1回15~180μgで用量調節を行い、皮下投与した。</p> <p><sup>*</sup> 本試験の用量調節アルゴリズムについては52~53頁を参照</p>  <p>切り替え前のESA投与量分類に従ったマスレードの開始用量</p> <table border="1" data-bbox="335 1153 1412 1299"> <thead> <tr> <th rowspan="2">開始用量</th> <th colspan="2">ダルベポエチン アルファ</th> <th>エポエチン ベータ ペゴル</th> <th colspan="2">エポエチン アルファ又はベータ</th> </tr> <tr> <th>2週に1回</th> <th>4週に1回</th> <th>4週に1回</th> <th>週1回</th> <th>2週に1回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25mg</td> <td>15μg以下</td> <td>30μg以下</td> <td>25μg</td> <td>1500IU以下</td> <td>3000IU以下</td> </tr> <tr> <td>50mg</td> <td>15μg超</td> <td>30μg超</td> <td>25μg超</td> <td>1500IU超</td> <td>3000IU超</td> </tr> </tbody> </table>	開始用量	ダルベポエチン アルファ		エポエチン ベータ ペゴル	エポエチン アルファ又はベータ		2週に1回	4週に1回	4週に1回	週1回	2週に1回	25mg	15μg以下	30μg以下	25μg	1500IU以下	3000IU以下	50mg	15μg超	30μg超	25μg超	1500IU超	3000IU超
開始用量	ダルベポエチン アルファ		エポエチン ベータ ペゴル	エポエチン アルファ又はベータ																				
	2週に1回	4週に1回	4週に1回	週1回	2週に1回																			
25mg	15μg以下	30μg以下	25μg	1500IU以下	3000IU以下																			
50mg	15μg超	30μg超	25μg超	1500IU超	3000IU超																			
評価項目	<p>主要評価項目：評価期間中 (第30~36週) の平均Hb値 (検証的な解析項目)                      評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (検証的な解析項目)</p> <p>副次評価項目：レスポンス割合                      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)                      評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合                      各来院時のHb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合                      各来院間隔のHb値の上昇速度が、少なくとも1つの来院間隔で0.5g/dL/週を超えた被験者の割合など</p> <p>安全性評価項目：有害事象                      探索的評価項目：腎機能、鉄代謝に関するパラメータ など</p>																							
解析計画	<p>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。</p> <p>①マスレード群の評価期間 (第30~36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。</p> <p>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、マスレー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。</p> <p>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)。</p> <p><sup>*</sup> 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)</p>																							

#### 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)

- 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30~120μg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30~120μg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60~180μg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180μgとする。

開発の経緯  
 製品特性  
 製品情報  
 国際共同  
 第Ⅱ相試験  
 臨床成績  
 試験  
 国内第Ⅲ相  
 臨床成績  
 薬物動態  
 薬効薬理  
 安全性薬理試験  
 及び  
 毒性試験  
 有効成分に  
 関する  
 理化学的知見  
 製剤学的事項  
 取扱い上の注意  
 包装  
 関連情報  
 主要文献  
 氏名又は  
 名称及び住所  
 製造販売業者の

# 臨床成績

## 患者背景

主なベースライン時の患者背景は下表の通りです。

男性の割合はマスーレッド群で54.9%、ダルベポエチン アルファ群で65.9%でした。

平均年齢はマスーレッド群で69.0歳、ダルベポエチン アルファ群で72.4歳でした。

ベースラインにおける平均Hb値は、マスーレッド群で11.3g/dL、ダルベポエチン アルファ群で11.3g/dLでした。

また、CKDの主な原因は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症でした。

	マスーレッド群 (n=82)	ダルベポエチン アルファ群 (n=82)
男性	45 (54.9)	54 (65.9)
年齢 (歳)	69.0±10.3	72.4±10.3
体重 (kg)	60.7±11.3	60.2±11.1
Hb (g/dL)	11.3±0.7	11.3±0.6
Hb値別 (g/dL)		
<11.0	25 (30.5)	30 (36.6)
≥11.0	57 (69.5)	52 (63.4)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	18.7±10.7	17.5±9.0
eGFRに基づくCKDステージ		
G3a	1 (1.2)	1 (1.2)
G3b	13 (15.9)	8 (9.8)
G4	29 (35.4)	40 (48.8)
G5	39 (47.6)	33 (40.2)
CKDの主な原因疾患		
糖尿病性腎症	29 (35.4)	22 (26.8)
慢性糸球体腎炎	17 (20.7)	24 (29.3)
腎硬化症	27 (32.9)	25 (30.5)
CKD罹患期間 (年)	7.3±7.2	7.8±8.5

平均値±標準偏差又は例数 (%)

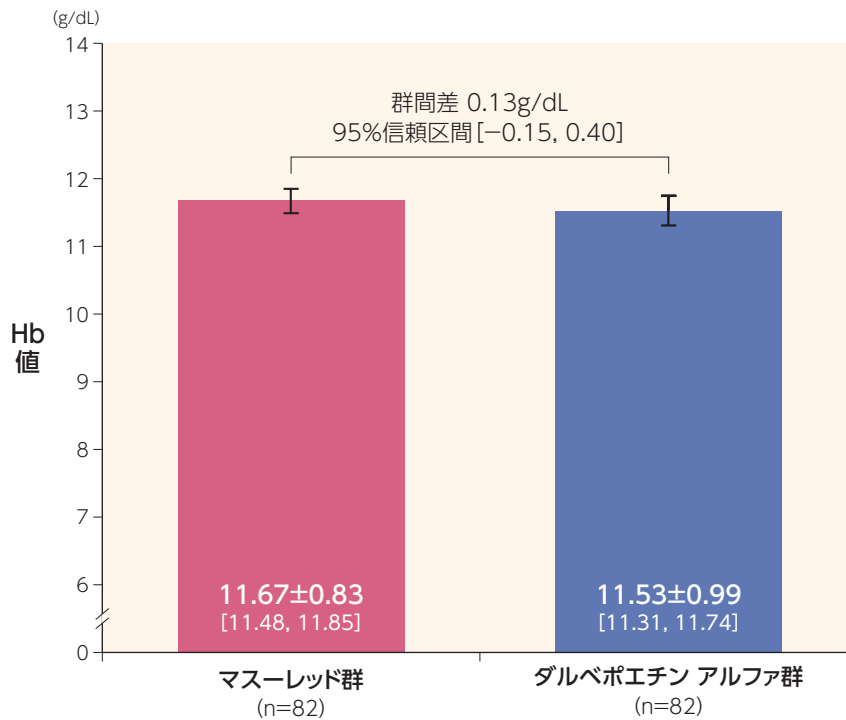
(FAS)



評価期間中 (第30～36週) の平均Hb値及びベースラインからの変化量 [主要評価項目、検証的解析結果]

評価期間中の平均Hb値 [95%信頼区間] は、マスーレッド群で11.67 [11.48, 11.85] g/dL、ダルベポエチン アルファ群で11.53 [11.31, 11.74] g/dLであり、目標Hb値内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満) でした。(検証的な解析結果)  
 また、評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレッド群0.35 [0.12, 0.58] g/dL、ダルベポエチン アルファ群0.26 [0.04, 0.48] g/dLでした。評価期間中の平均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 [-0.15, 0.40] g/dLであり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-1.0g/dLを超えたことから、マスー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。(検証的な解析結果)

● 評価期間中 (第30～36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	
マスーレッド群	82	11.31 ± 0.68	11.67 ± 0.83 [11.48, 11.85]	0.35 ± 1.03 [0.12, 0.58]
ダルベポエチン アルファ群	82	11.27 ± 0.64	11.53 ± 0.99 [11.31, 11.74]	0.26 ± 1.00 [0.04, 0.48]

評価期間: 第30～36週

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

※調整済み平均値

(FAS)

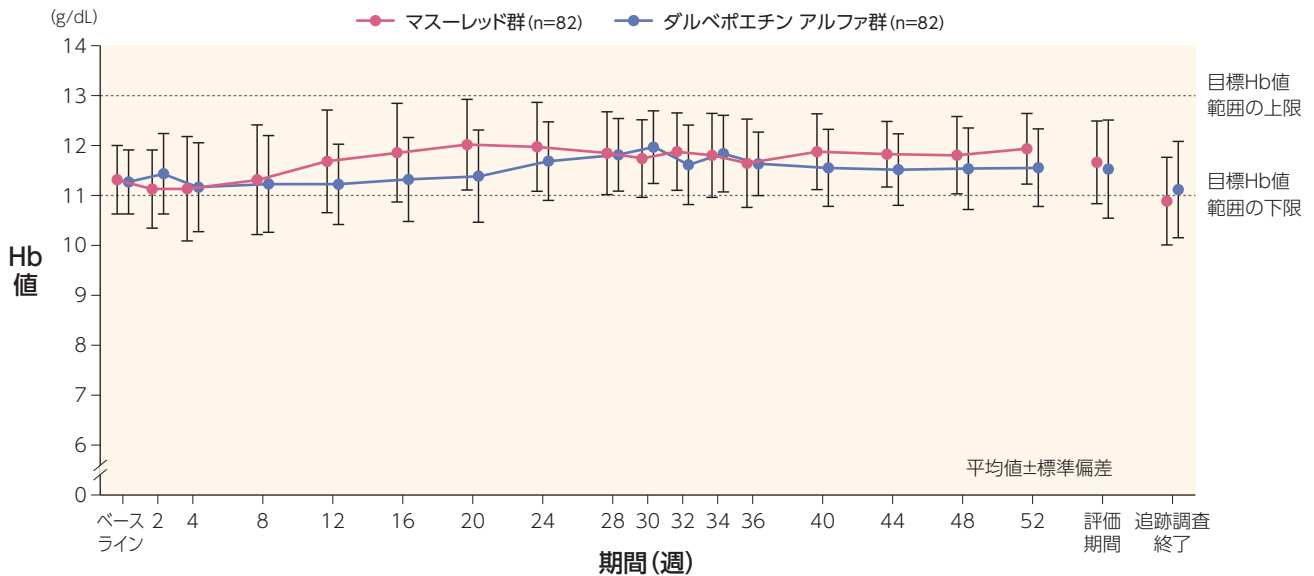
開発の経緯  
 製品特性  
 製品情報  
 臨床成績 / 国際共同第II相試験  
 臨床成績 / 国内第III相試験  
 薬物動態  
 薬効薬理  
 安全性薬理試験及び毒性試験  
 有効成分に関する理化学的知見  
 製剤学的事項  
 取扱い上の注意  
 包装  
 関連情報  
 主要文献  
 製造販売業者の氏名又は住所

# 臨床成績

## Hb値の推移 [副次評価項目]

平均Hb値はいずれの投与群においてもベースライン時から評価期間を含むすべての来院時で目標Hb値内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満) に維持されました。

### ● Hb値の推移



(FAS)

## レスポンドー割合 [副次評価項目]

レスポンドー割合は、マスーレッド群72.0%、ダルベポエチン アルファ群76.8%であり、その群間差の点推定値 [95%信頼区間] は-4.9[-18.3, 8.6]%でした。

### ● レスポンドー割合

	マスーレッド群 (n=82)	ダルベポエチン アルファ群 (n=82)	群間差 (マスーレッド群-ダルベポエチン アルファ群)
レスポンドー割合 (基準①~③をすべて満たす)	72.0 (59)	76.8 (63)	-4.9 [-18.3, 8.6]
①評価期間 (第30~36週) 中の 平均Hb値が目標Hb値内である*	72.0 (59)	76.8 (63)	-4.9 [-18.3, 8.6]
②評価期間 (第30~36週) 中の 50%以上のHb値が目標Hb値内にある*	75.6 (62)	79.3 (65)	-3.6 [-16.5, 9.3]
③評価期間 (第30~36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	100.0 (82)	98.8 (81)	1.2 [-1.2, 3.6]

\*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) 又は点推定値 [95%信頼区間]

(FAS)

解析方法：群間差の両側95%信頼区間は、切り替え前のESA投与量分類、血栓塞栓症の既往の有無で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて推定

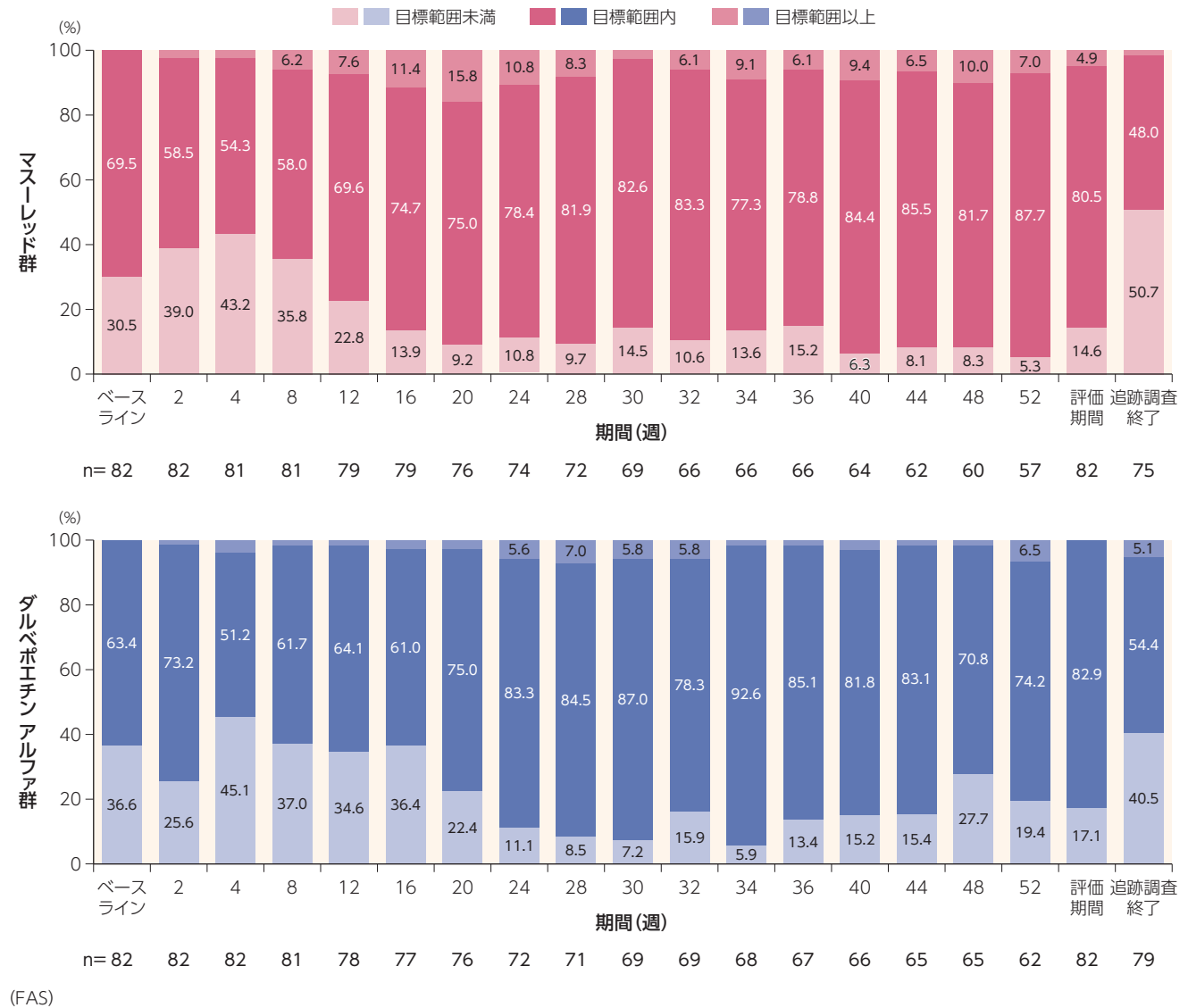
### 8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

評価期間中の平均Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 [副次評価項目]

評価期間中の平均Hb値が目標範囲内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満) であった患者の割合は、マスレード群80.5% (66/82例) で、第40週以降第52週までの各来院時では、81.7~87.7%でした。ダルベポエチン アルファ群の評価期間中の平均Hb値が目標範囲内であった患者の割合は82.9% (68/82例) であり、第40週以降第52週までの各来院時では、70.8~83.1%でした。

● Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 (各来院時及び評価期間中)



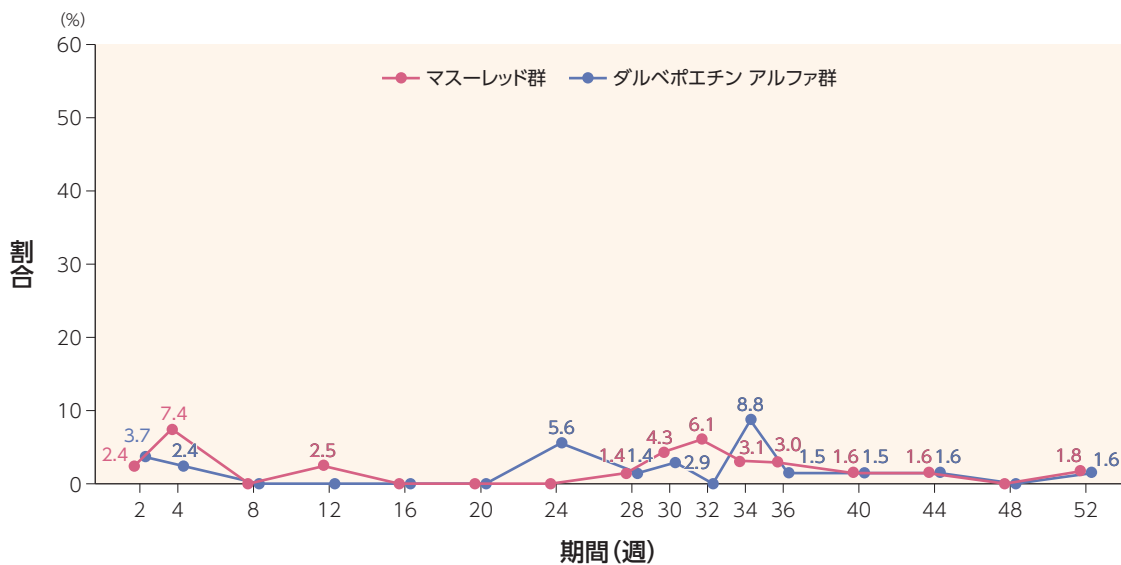
- 開巻の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 国際共同臨床成績 / 第II相試験
- 国内第III相試験 / 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製薬販売業者の氏名又は住所

# 臨床成績

## Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合 [副次評価項目]

### ● 各来院間隔のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合

前回来院からのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合が最も高かった来院は、マスーレッド群では第4週で7.4% (6/81例) であり、ダルベポエチン アルファ群では第34週で8.8% (6/68例) でした。



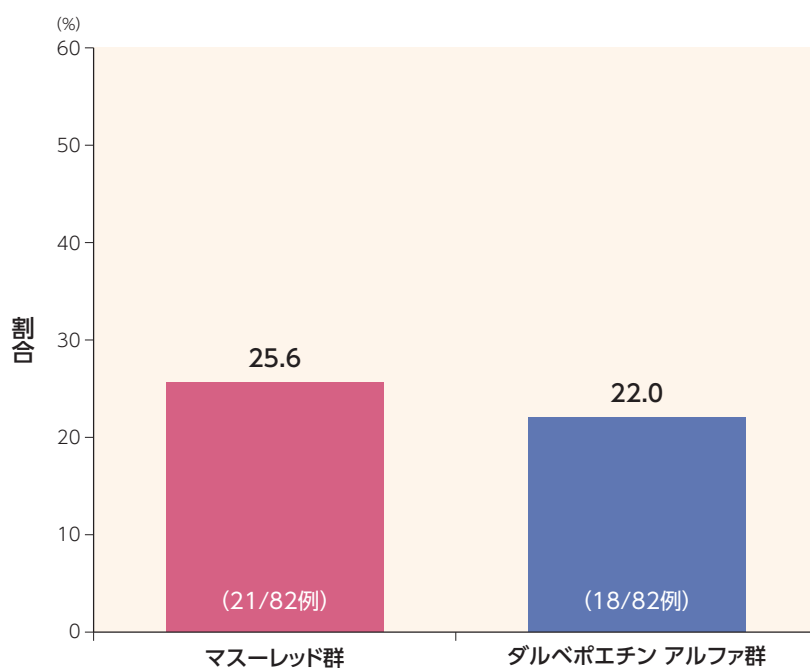
マスーレッド群	n= 82	81	81	79	79	76	74	72	69	66	65	66	64	62	60	57
ダルベポエチン アルファ群	n= 82	82	81	78	76	76	72	70	69	69	68	67	66	64	65	62

(FAS)

### ● 少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合

第52週までの投与期間中に少なくとも1つの来院間隔\*でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合は、マスーレッド群で25.6% (21/82例)、ダルベポエチン アルファ群で22.0% (18/82例) でした。

\* 2つの測定間の変化量 (g/dL) / 2つの来院間隔 (週)



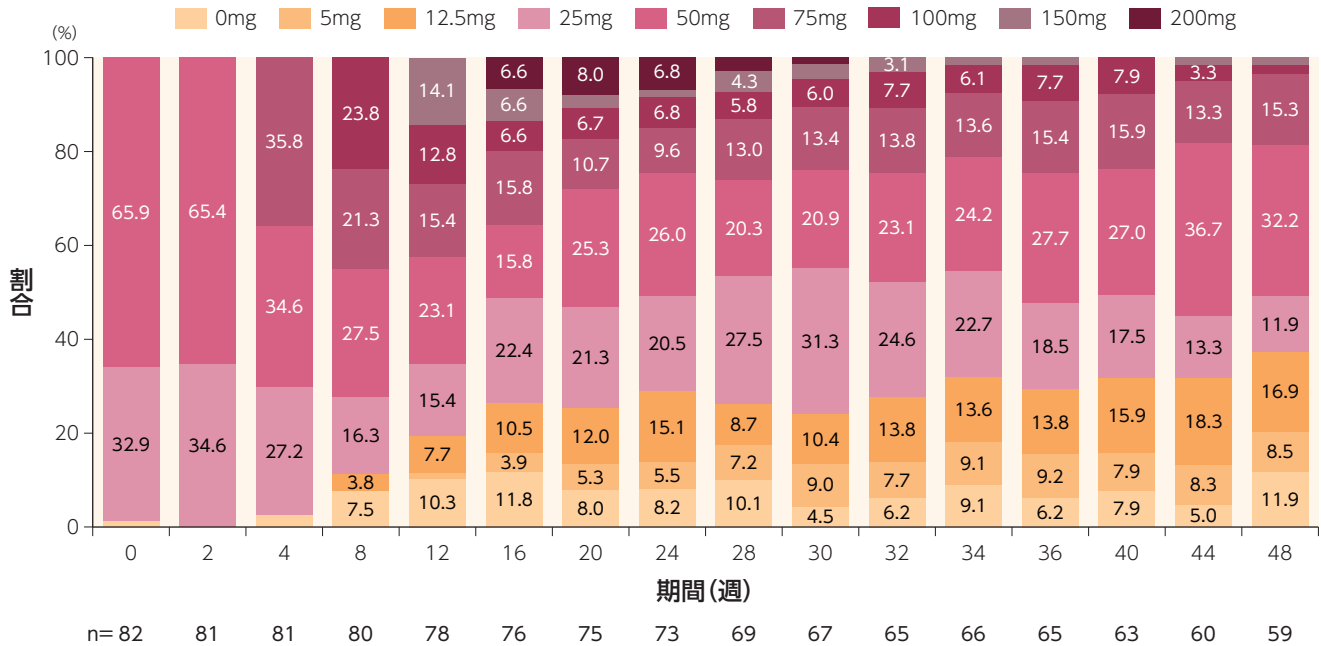
(FAS)

## マスーレドの用量分布

### ● マスーレドの用量分布

第52週までのマスーレドの1日あたりの平均投与量は51.21mg/日でした。

第36週までに「Hb値の過剰上昇」と判断され、少なくとも1回用量調節された患者の割合は、マスーレド群で19.5% (16/82例) でした。



n= 82 81 81 80 78 76 75 73 69 67 65 66 65 63 60 59  
 (安全性解析対象集団：無作為割り付けされた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者)  
 最初及び最後の治験薬投与日の投与量が0mgであった場合を含む。

- 開発の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 国際共同  
第II相試験
- 臨床成績  
国内第III相  
試験
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験  
及び毒性試験
- 有効成分に  
関する  
理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 臨床成績

## 副作用 [安全性評価項目]

副作用は、マスーレッド群で6/82例 (7.3%)、ダルベポエチン アルファ群で1/82例 (1.2%) に認められました。副作用は、マスーレッド群では鉄欠乏性貧血、糖尿病網膜症、血圧上昇、鉄欠乏、浮動性めまい、頭痛及びそう痒症 (各1例、各1.2%)、ダルベポエチン アルファ群では急性腎障害 (1例、1.2%) でした。

投与中止に至った副作用は、マスーレッド群で2例 [糖尿病網膜症、血圧上昇及び頭痛各1例 (血圧上昇及び頭痛は同一患者で発現)]、ダルベポエチン アルファ群で1例 (急性腎障害) に認められました。

重篤な副作用及び死亡に至った副作用は、両群ともに認められませんでした。

	マスーレッド群	ダルベポエチン アルファ群
安全性評価対象例数	82	82
副作用発現例数 (%)	6 (7.3)	1 (1.2)

副作用の種類	マスーレッド群	ダルベポエチン アルファ群
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.2)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.2)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	1 (1.2)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.2)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0 (0.0)
鉄欠乏	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.2)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.2)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.2)	0 (0.0)

(安全性解析対象集団：無作為割り付けされた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者)  
発現例数 (%)



### 3. 国内第Ⅲ相試験 (MIYABI HD-C [Hemodialysis-Correction])<sup>18,19)</sup>

#### ESA未治療の腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした貧血改善試験

18) 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)]  
 19) Akizawa T et al. Ther Apher Dial. 2021; 25: 917-925.  
 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

目的	マスレード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、非盲検、単群試験
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	<p>対象患者にマスレードを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、用量調節アルゴリズム<sup>*</sup>に従って5~200mgの範囲で用量調節し、1日1回食後経口投与した。</p> <p><sup>*</sup> 本試験の用量調節アルゴリズムについては54頁を参照</p> <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with a 'スクリーニング期間 (最長12週間)' (Screening period, up to 12 weeks) where '適格性確認' (Eligibility confirmation) occurs. This is followed by the '治療投与期間 (24週間)' (Treatment period, 24 weeks) where the 'マスレード群 (25例)' (Masredo group, 25 cases) are treated. The '評価期間' (Evaluation period) is marked from week 20 to 24. The '追跡期間 (4週間)' (Follow-up period, 4 weeks) follows, ending with '追跡調査 終了' (Follow-up survey completed). A 'ベースライン' (Baseline) is indicated at week 0. The x-axis is labeled '週' (Week) with markers at 4, 6, 8, 20, 21, 22, 23, and 24. A '同意取得' (Informed consent) step is shown at the beginning.</p>
評価項目	<p>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) レスポンス割合</p> <p>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) 評価期間中 (第21~24週) の平均Hb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合 各来院時のHb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合 各来院間隔のHb値の上昇速度が、少なくとも1つの来院間隔で0.5g/dL/週を超えた被験者の割合 など</p> <p>安全性評価項目：有害事象</p> <p>探索的評価項目：鉄代謝に関するパラメータ など</p> <p>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</p>
解析計画	<p>有効性の解析対象集団はFAS<sup>*</sup>とした。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p><sup>*</sup> FAS：最大の解析対象集団 (治療薬を割り当てられ、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)</p>

開発の経緯  
 製品特性  
 製品情報  
 国際共同  
 第Ⅱ相試験  
 臨床成績  
 国内第Ⅲ相  
 試験  
 臨床成績  
 薬物動態  
 薬効薬理  
 安全性薬理試験  
 有効成分に  
 関する  
 理化学的知見  
 製剤学的事項  
 取扱い上の注意  
 包装  
 関連情報  
 主要文献  
 製造販売業者の  
 名称及び住所

# 臨床成績

## 患者背景

主なベースライン時の患者背景は下表の通りです。

男性の割合は60.0%であり、平均年齢は65.9歳でした。

ベースラインにおける平均Hb値は9.2g/dLであり、9.0g/dL未満の患者の割合は20.0%、9.0g/dL以上の患者の割合は80.0%でした。

また、CKDの主な原因は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症でした。

	マスレッド群 (n=25)
男性	15(60.0)
年齢(歳)	65.9±10.3
体重(kg)	59.3±11.6
Hb(g/dL)	9.2±0.6
Hb値別(g/dL)	
<9.0	5(20.0)
≥9.0	20(80.0)
透析期間(年)	7.4±8.3
透析期間別(年)	
<5	16(64.0)
≥5	9(36.0)
CKDの主な原因疾患	
糖尿病性腎症	9(36.0)
慢性糸球体腎炎	7(28.0)
腎硬化症	2(8.0)
CKD罹患期間(年)	12.0±9.5

平均値±標準偏差又は例数(%)

(FAS)

## 最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度 [主要評価項目/その他の評価項目]

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 (平均値 [95%信頼区間]) は、第8週時点で -0.030 [-0.1683, 0.1079] g/dL/週でした。

### ● 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時点で測定したHb値の平均値 (FAS)  
平均値 [95%信頼区間]  
解析方法：1変量t統計量

## レスポンドー割合 [主要評価項目]

レスポンドー割合は56.0%でした。

### ● レスポンドー割合

基準	レスポンドー割合 (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]	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*		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 (FAS)  
% (例数) [95%信頼区間]  
解析方法：Clopper-Pearson

## 副作用 [安全性評価項目]

本試験では、副作用及び死亡例は認められませんでした。

開巻の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

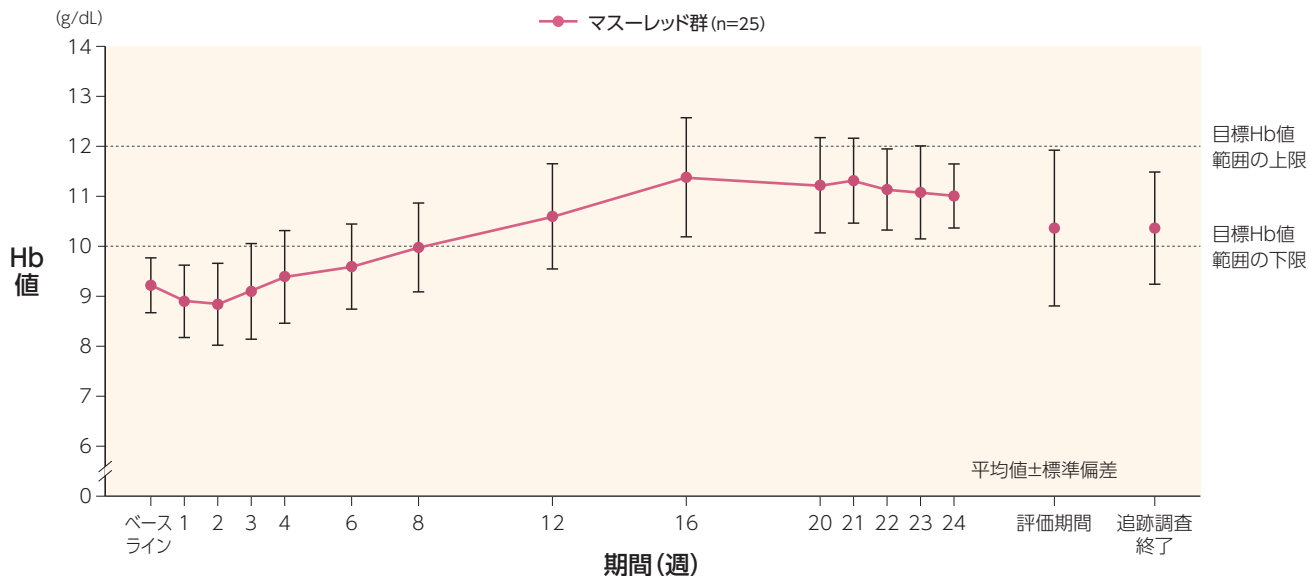
# 臨床成績

## 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 (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週から第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。

### ● Hb値の推移

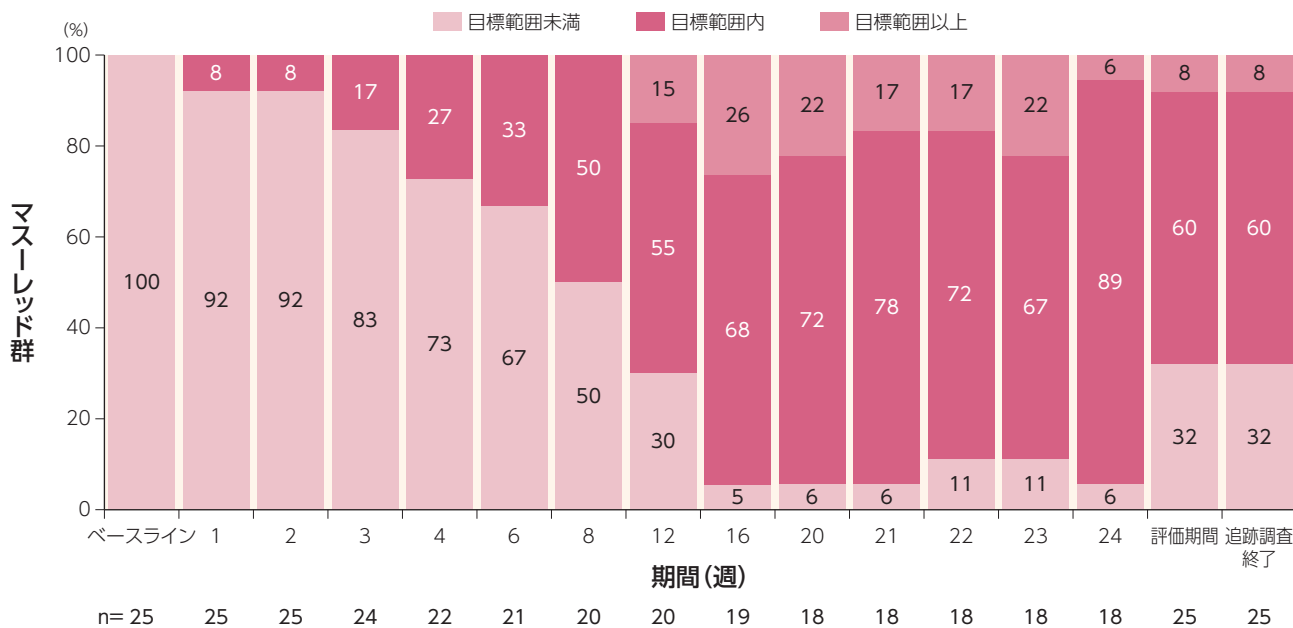


(FAS)

## 評価期間中の平均Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 [副次評価項目]

評価期間中の平均Hb値が目標範囲内 (10.0g/dL以上12.0g/dL未満) であった患者の割合は60.0% (15/25例) でした。

### ● Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 (各来院時及び評価期間中)



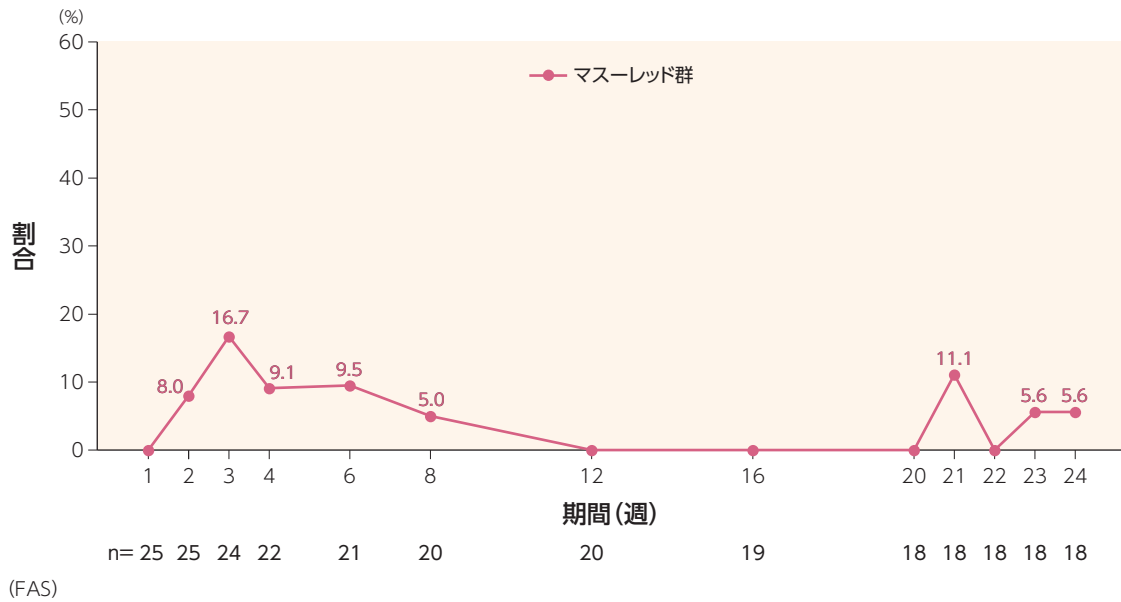
(FAS)

### Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合 [副次評価項目]

第24週までの投与期間中に少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合は36.0% (9/25例) でした。

前回来院からのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合が最も高かった来院は、第3週 (16.7% [4/24例]) でした。

#### ● 各来院間隔のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合

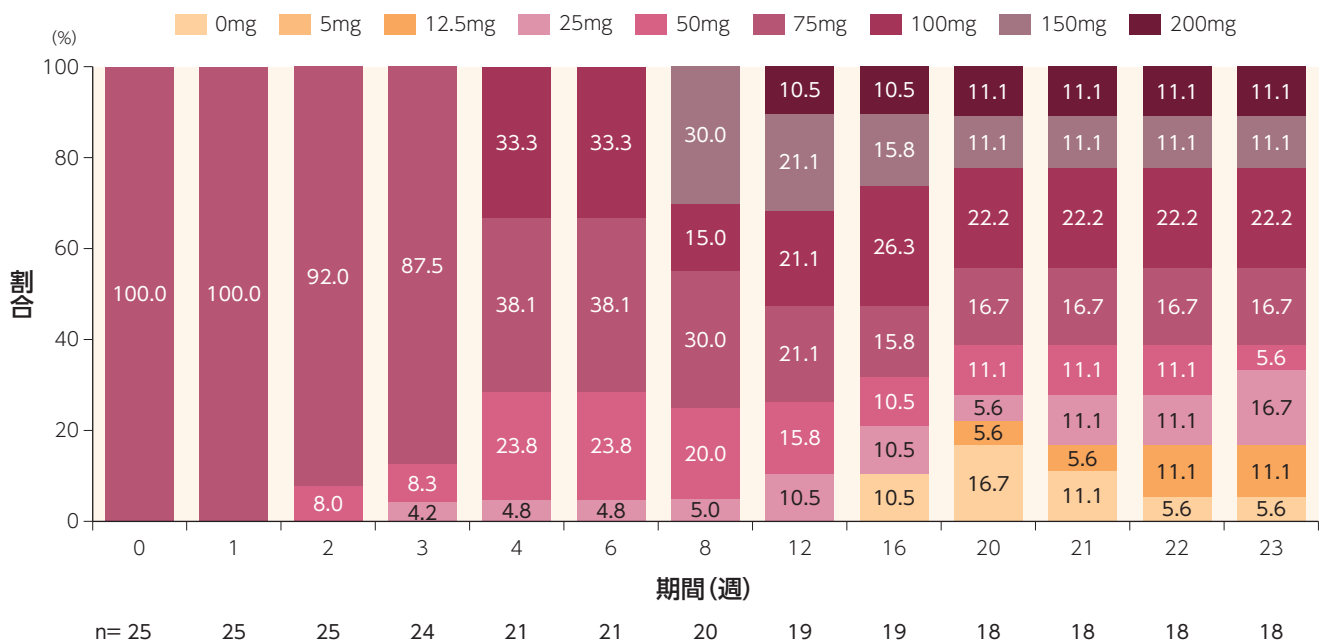


### マスーレドの用量分布

マスーレドの1日あたりの平均投与量は83.19mg/日でした。

投与期間中に「Hb値の過剰上昇」と判断され、少なくとも1回用量調節された患者の割合は20.0% (5/25例) でした。

#### ● マスーレドの用量分布



(安全性解析対象集団: 治験薬を割り当てられた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者) 最初及び最後の治験薬投与日の投与量が0mgであった場合を含む

- 開巻の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 国際共同  
第II相試験
- 臨床成績
- 国内第III相  
試験
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験  
及び毒性試験
- 有効成分に  
関する  
理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 名称及び住所
- 製造販売業者の

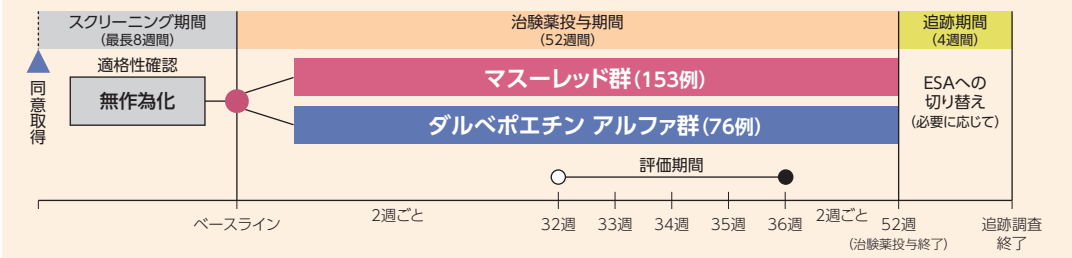
## 4. 国内第Ⅲ相試験 (MIYABI HD-M [Hemodialysis-Maintenance])<sup>20,21)</sup>

### ESA治療中の腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした切り替え維持試験

20) 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)]

21) Akizawa T et al. Kidney Int Rep. 2021; 6: 2604-2616.

本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

目的	マスー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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルブライマー、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験
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	<p>対象患者をマスー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。マスー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、用量調節アルゴリズム*に従って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及び投与間隔を切り替え前のESA投与量分類に従い選択し、週1回又は2週に1回10~180μgで用量調節を行い、静脈内投与した。</p> <p>* 本試験の用量調節アルゴリズムについては54~55頁を参照</p> 
評価項目	<p>主要評価項目：評価期間中(第33~36週)の平均Hb値(検証的な解析項目)          評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量(検証的な解析項目)</p> <p>副次評価項目：レスポンス割合          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)          評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合          各来院時のHb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合          各来院間隔のHb値の上昇速度が、少なくとも1つの来院間隔で0.5g/dL/週を超えた被験者の割合 など</p> <p>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</p>
解析計画	<p>有効性の解析対象集団はFAS*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。</p> <p>① マスー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。</p> <p>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、マスー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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>* 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)</p>

#### 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。

## 患者背景

主なベースライン時の患者背景は下表の通りです。

男性の割合はマスーレッド群で59.5%、ダルベポエチン アルファ群で64.5%でした。

平均年齢はマスーレッド群で66.2歳、ダルベポエチン アルファ群で64.8歳でした。

ベースラインにおける平均Hb値は、マスーレッド群で10.8g/dL、ダルベポエチン アルファ群で10.8g/dLであり、11.0g/dL未満の割合はそれぞれ63.4%、57.9%でした。

また、CKDの主な原因は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症でした。

	マスーレッド群 (n=153)	ダルベポエチン アルファ群 (n=76)
男性	91 (59.5)	49 (64.5)
年齢 (歳)	66.2±10.3	64.8±10.6
体重 (kg)	58.5±10.3	58.6±12.4
Hb (g/dL)	10.8±0.6	10.8±0.7
Hb値別 (g/dL)		
<11.0	97 (63.4)	44 (57.9)
≥11.0	56 (36.6)	32 (42.1)
透析期間 (年)	8.1±7.6	7.7±7.4
CKDの主な原因疾患		
糖尿病性腎症	48 (31.4)	24 (31.6)
慢性糸球体腎炎	47 (30.7)	25 (32.9)
腎硬化症	25 (16.3)	15 (19.7)
CKD罹患期間 (年)	12.1±9.4	10.8±8.8

平均値±標準偏差又は例数 (%)

(FAS)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所



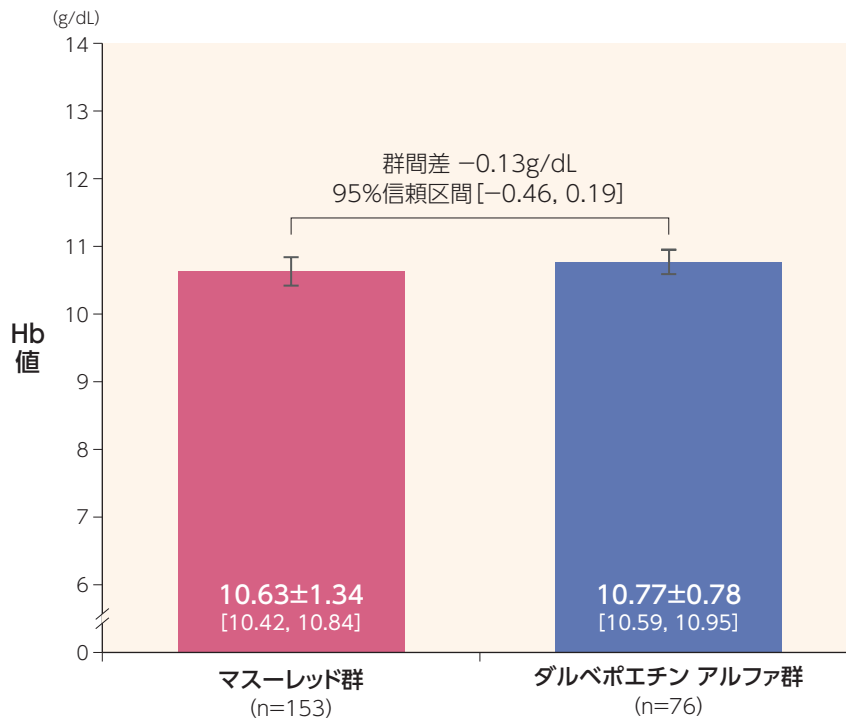
# 臨床成績

## 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 [主要評価項目、検証的解析結果]

評価期間中の平均Hb値 [95%信頼区間] は、マスーレッド群で10.63 [10.42, 10.84] g/dL、ダルベポエチン アルファ群で10.77 [10.59, 10.95] g/dLであり、目標Hb値内 (10.0g/dL以上12.0g/dL未満) でした。(検証的解析結果)

また、評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、マスーレッド群で-0.14 [-0.37, 0.09] g/dL、ダルベポエチン アルファ群で-0.07 [-0.30, 0.16] g/dLでした。評価期間中の平均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、95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-1.0g/dLを超えたことから、マスー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。(検証的解析結果)

### ● 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	
マスーレッド群	153	10.77 ± 0.64	10.63 ± 1.34 [10.42, 10.84]	-0.14 ± 1.43 [-0.37, 0.09]
ダルベポエチン アルファ群	76	10.84 ± 0.65	10.77 ± 0.78 [10.59, 10.95]	-0.07 ± 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]

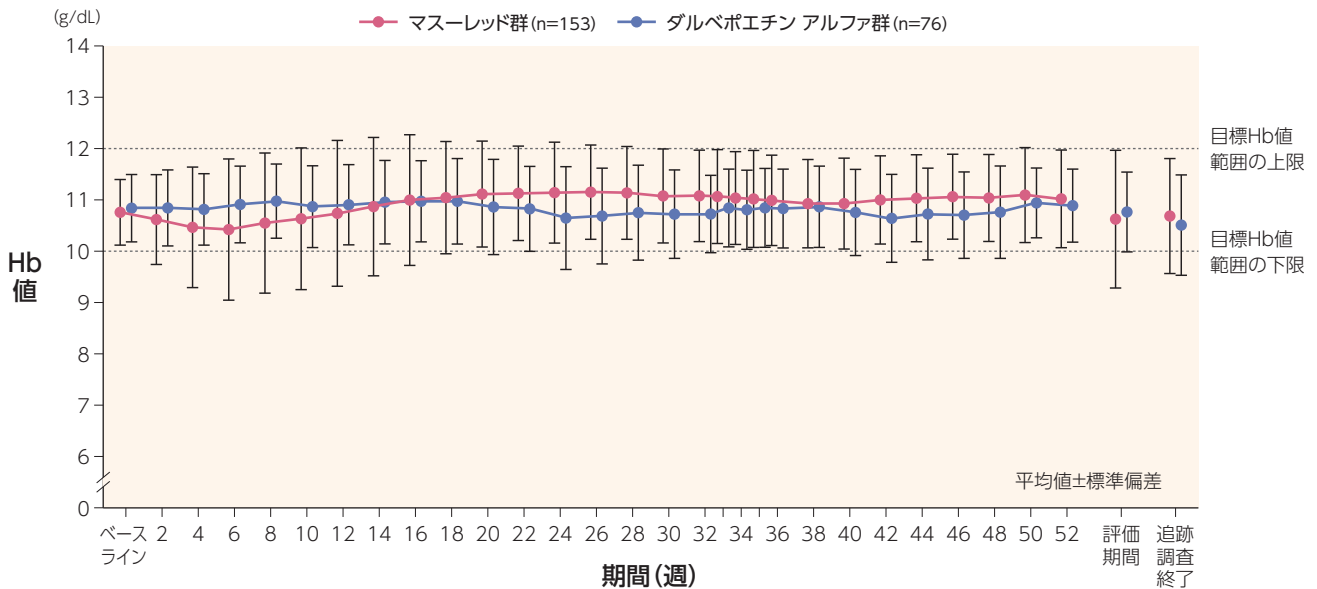
※調整済み平均値

(FAS)

## Hb値の推移 [副次評価項目]

平均Hb値はいずれの群においても、評価期間を含む第52週まで目標Hb値内 (10.0g/dL以上12.0g/dL未満) で推移しました。

### ● Hb値の推移



(FAS)

## レスポンド率割合 [副次評価項目]

レスポンド率割合は、マスーレッド群57.5%、ダルベポエチン アルファ群73.7%であり、その群間差の点推定値 [95%信頼区間] は-16.4[-29.1, -3.8]%でした。

### ● レスポンド率割合

	マスーレッド群 (n=153)	ダルベポエチン アルファ群 (n=76)	群間差 (マスーレッド群-ダルベポエチン アルファ群)
レスポンド率割合 (基準①~③をすべて満たす)	57.5 (88)	73.7 (56)	-16.4 [-29.1, -3.8]
①評価期間 (第33~36週) 中の 平均Hb値が目標Hb値内である*	58.2 (89)	73.7 (56)	-15.8 [-28.5, -3.1]
②評価期間 (第33~36週) 中の 50%以上のHb値が目標Hb値内にある*	64.1 (98)	78.9 (60)	-15.1 [-27.1, -3.1]
③評価期間 (第33~36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	89.5 (137)	98.7 (75)	-9.2 [-14.8, -3.7]

\*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) 又は点推定値 [95%信頼区間]

解析方法: 群間差の両側95%信頼区間は、切り替え前のESA投与量分類、血栓塞栓症の既往の有無で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて推定

(FAS)

### 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。

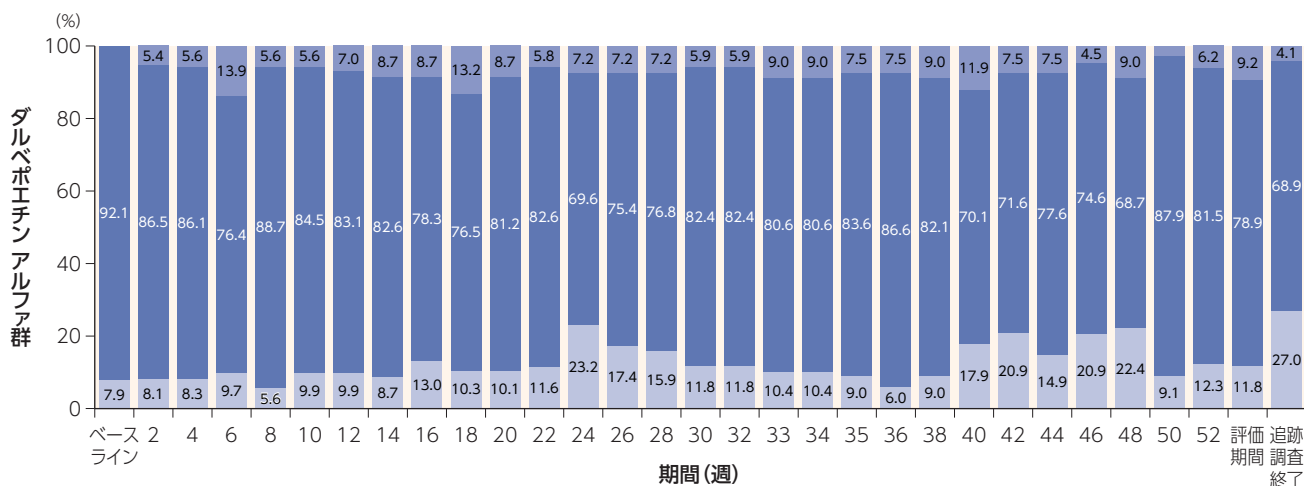
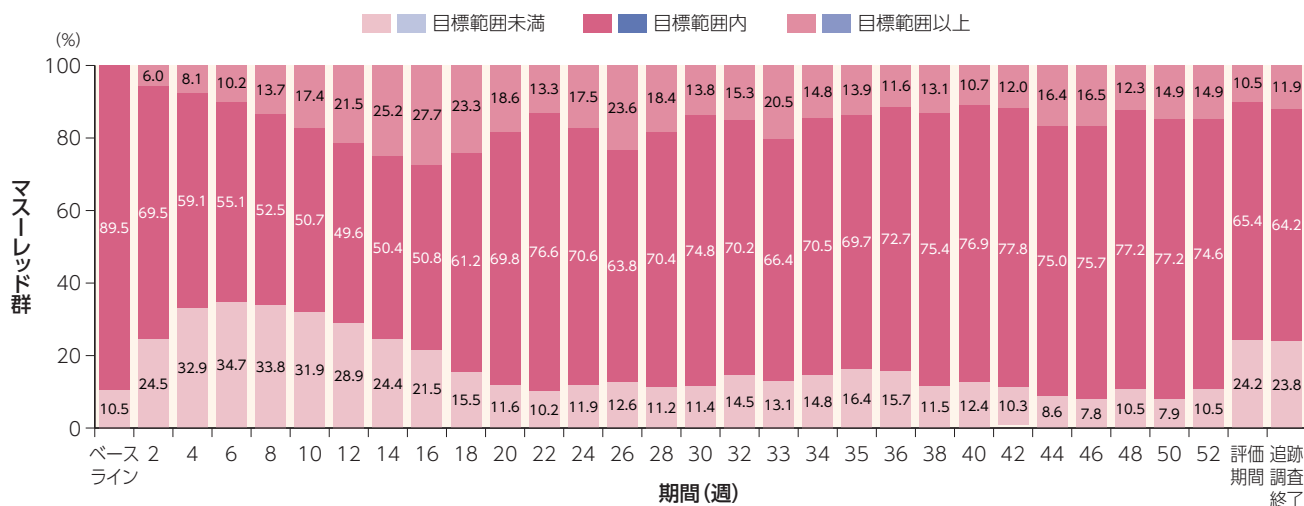
開発の経緯  
製品特性  
製品情報  
国際共同  
臨床成績  
第II相試験  
臨床成績  
国内第III相  
試験  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
有効成分に  
関する  
理化学的知見  
製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装  
関連情報  
主要文献  
氏名又は  
名称及び住所  
製造販売業者の

# 臨床成績

## 評価期間中の平均Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 [副次評価項目]

評価期間中の平均Hb値が目標範囲内(10.0g/dL以上12.0g/dL未満)であった患者の割合は、マスーレッド群65.4%(100/153例)で、第40週以降第52週までの各来院時では、74.6~77.8%でした。ダルベポエチン アルファ群の評価期間中の平均Hb値が目標範囲内であった患者の割合は78.9%(60/76例)であり、第40週以降第52週までの各来院時では、68.7~87.9%でした。

### ● Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 (各来院時及び評価期間中)

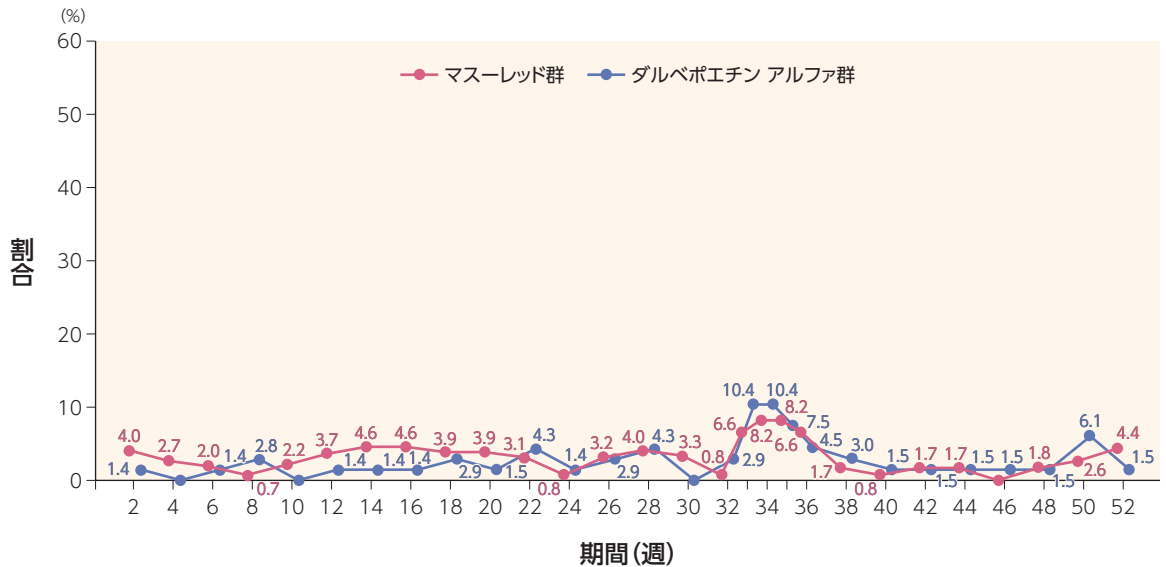


(FAS)

Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合 [副次評価項目]

● 各来院間隔のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合

前回来院からのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合が最も高かった来院は、マスーレッド群では第34週及び第35週 (いずれも8.2% [10/122例]) であり、ダルベポエチン アルファ群では第33週及び第34週 (いずれも10.4% [7/67例]) でした。

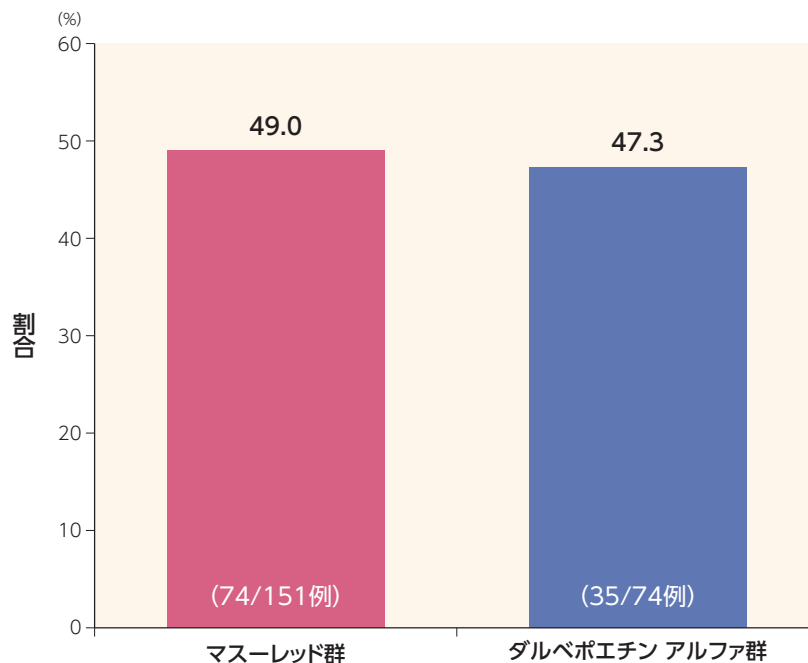


マスーレッド群 n=151 149 147 139 137 135 131 130 129 129 128 126 125 125 123 123 122 121 121 121 117 116 115 114 114 114  
 ダルベポエチン アルファ群 n= 74 72 72 71 71 71 69 69 68 68 69 69 69 68 68 67 67 67 67 67 67 67 67 67 66 65  
 (FAS)

● 少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合

第52週までの投与期間中に少なくとも1つの来院間隔\*でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合は、マスーレッド群で49.0% (74/151例)、ダルベポエチン アルファ群で47.3% (35/74例) でした。

\* 2つの測定間の変化量 (g/dL) / 2つの来院間隔 (週)



(FAS)

- 開発の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 臨床成績 / 国際共同試験
- 臨床成績 / 国内第III相試験
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の名称及び住所

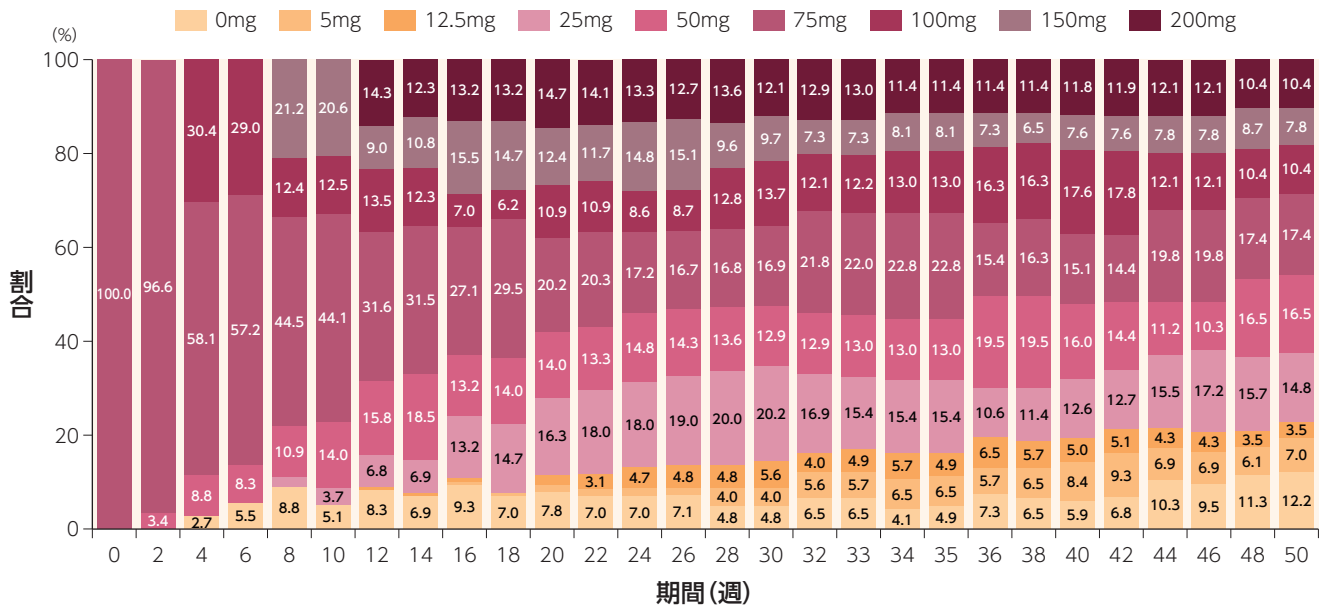
# 臨床成績

## マスーレッドの用量分布

### ● マスーレッドの用量分布

第52週までのマスーレッドの1日あたりの平均投与量は79.02mg/日でした。

第36週までに「Hb値の過剰上昇」と判断され、少なくとも1回用量調節された患者の割合は、マスーレッド群で29.4% (45/153例) でした。



n=153 149 148 145 137 136 133 130 129 129 129 128 128 126 125 124 124 123 123 123 123 123 119 118 116 116 115 115

(安全性解析対象集団：無作為割り付けられた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者)  
最初及び最後の治験薬投与日の投与量が0mgであった場合を含む。

副作用 [安全性評価項目]

副作用は、マスーレッド群で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、マスーレッド群では心嚢液貯留、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、悪心、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、マスーレッ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、マスーレッド群で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、マスーレッ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。

	マスーレッド群	ダルベポエチン アルファ群
安全性評価対象例数	153	76
副作用発現例数 (%)	8 (5.2)	5 (6.6)

副作用の種類	マスーレッド群	ダルベポエチン アルファ群
心臓障害	1 (0.7)	1 (1.3)
左室肥大	0 (0.0)	1 (1.3)
心嚢液貯留	1 (0.7)	0 (0.0)
眼障害	2 (1.3)	0 (0.0)
緑内障	1 (0.7)	0 (0.0)
網膜出血	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (1.3)	1 (1.3)
下痢	1 (0.7)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.7)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.3)
心突然死	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	2 (1.3)	0 (0.0)
心電図ST部分下降	1 (0.7)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.7)	2 (2.6)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)
傾眠	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.7)	0 (0.0)

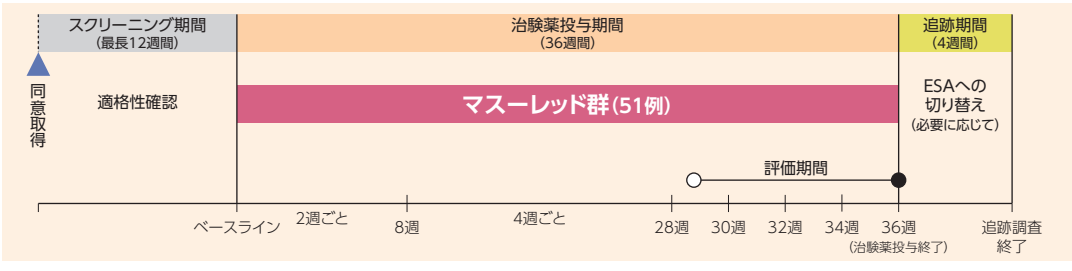
(安全性解析対象集団：無作為割り付けされた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者) 発現例数 (%)

開発の経緯  
製品特性  
製品情報  
臨床成績 / 国際共同  
第II相試験  
臨床成績 / 国内第III相試験  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に  
関する  
理化学的知見  
製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装  
関連情報  
主要文献  
製造販売業者の  
名称及び住所

## 5. 国内第Ⅲ相試験 (MIYABI PD [Peritoneal-Dialysis])<sup>22,23)</sup>

### 腎性貧血を有する腹膜透析患者を対象とした貧血改善及び切り替え維持試験

22) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [腎性貧血を合併した腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験19353)]  
 23) Akizawa T et al. Ther Apher Dial. 2022; 26: 368-377.  
 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

目的	マスーレド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、非盲検、単群試験
対象	スクリーニング期間の平均Hb値が8.0g/dL以上11.0g/dL未満 (ESA未治療) もしくは10.0g/dL以上13.0g/dL未満 (ESA治療中) を満たす、腎性貧血を有する腹膜透析患者 51例 (ESA治療有り 49例、ESA治療無し 2例)
投与方法	<p>対象患者にマスーレドを36週間投与した。開始用量を75mgとし、目標Hb値を11.0g/dL以上13.0g/dL未満と設定し、原則として4週ごとに1回、用量調節アルゴリズム<sup>*</sup>に従って5~200mgの範囲で用量調節し、1日1回食後経口投与した。</p> <p><sup>*</sup> 本試験の用量調節アルゴリズムについては56頁を参照</p> 
評価項目	<p>主要評価項目：レスポンス割合              副次評価項目：評価期間中 (第30~36週) の平均Hb値              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)              評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合              各来院時のHb値が目標Hb値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合              各来院間隔のHb値の上昇速度が、少なくとも1つの来院間隔で0.5g/dL/週を超えた被験者の割合など</p> <p>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</p>
解析計画	<p>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、要約統計量を用いて要約した。              副次評価項目である第8週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度及び第4週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度を除くすべての評価項目で、ESAの前治療の有無別に解析した。              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)。</p> <p><sup>*</sup> FAS：最大の解析対象集団 (治療薬を割り当てられ、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)</p>



## 患者背景

主なベースライン時の患者背景は下表の通りです。

男性の割合は62.7%であり、平均年齢は63.3歳でした。

ベースラインにおける平均Hb値は11.2g/dLであり、11.0g/dL未満の患者の割合は49.0%、11.0g/dL以上の患者の割合は51.0%でした。

また、CKDの主な原因は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症でした。

	マスレッド群 (n=51)
男性	32(62.7)
年齢(歳)	63.3±11.3
体重(kg)	62.4±11.5
Hb(g/dL)	11.2±0.8
Hb値別(g/dL)	
<11.0	25(49.0)
≥11.0	26(51.0)
透析期間(年)	2.8±2.2
透析期間別(年)	
<5	44(86.3)
≥5	7(13.7)
CKDの主な原因疾患	
糖尿病性腎症	14(27.5)
慢性糸球体腎炎	14(27.5)
腎硬化症	12(23.5)
CKD罹患期間(年)	10.4±8.1

平均値±標準偏差又は例数(%)

(FAS)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 臨床成績

## レスポンド率割合 [主要評価項目]

レスポンド率は54.9%でした。

ESA治療の有無別\*では、ESA治療有り群で53.1% (26/49例)、ESA治療無し群で2/2例でした。

※ サブグループ解析

### ● レスポンド率割合

基準	レスポンド率割合 (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30～36週) 中の平均Hb値が 目標Hb値内である*	54.9 (28/51) [40.3, 68.9]	54.9 (28/51) [40.3, 68.9]
②評価期間 (第30～36週) 中の50%以上のHb値が 目標Hb値内にある*		58.8 (30/51) [44.2, 72.4]
③評価期間 (第30～36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		92.2 (47/51) [81.1, 97.8]

\*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

(FAS)

% (例数) [95%信頼区間]

解析方法: Clopper-Pearson

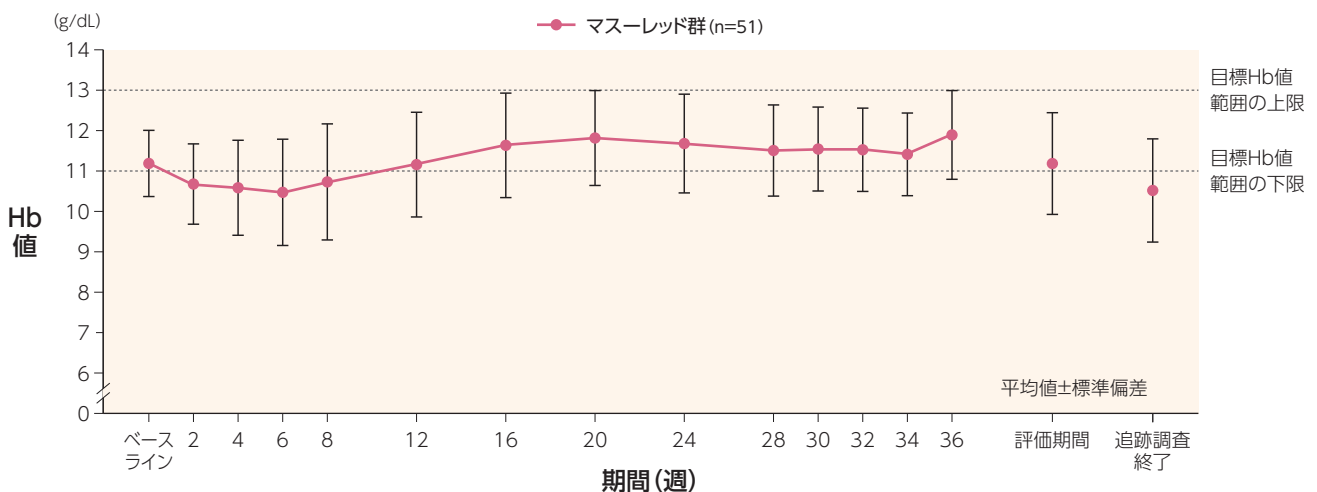
## 評価期間中 (第30～36週) の平均Hb値、平均Hb値のベースラインからの変化量 及びHb値の推移 [副次評価項目]

平均Hb値は、評価期間を含む第12週から第36週の期間で目標Hb値内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満) に維持されました。

評価期間中の平均Hb値 [95%信頼区間] は11.18 [10.83, 11.54] g/dLでした。

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は0.00 [-0.41, 0.41] g/dLでした。

### ● Hb値の推移



(FAS)

### ● ESA治療の有無別の評価期間中の平均Hb値及び平均Hb値のベースラインからの変化量 [サブグループ解析]

評価期間中の平均Hb値 [95%信頼区間] は、ESA治療有り群で11.17 [10.81, 11.54] g/dL、ESA治療無し群で11.44 [7.47, 15.41] g/dLでした。

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は、ESA治療有り群で-0.04 [-0.46, 0.39] g/dL、ESA治療無し群で0.89 [-1.18, 2.95] g/dLでした。

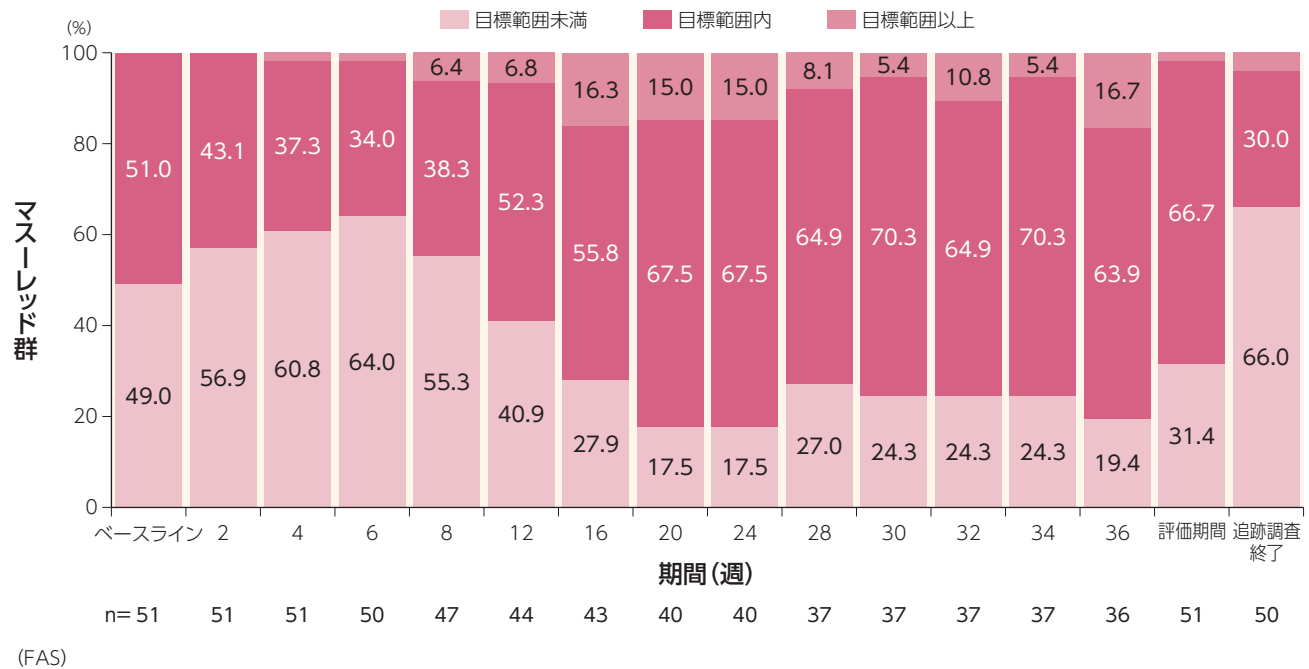
#### 8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

評価期間中の平均Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 [副次評価項目]

評価期間中の平均Hb値が目標範囲内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満) であった患者の割合は66.7% (34/51例) でした。

● Hb値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当した患者の割合 (各来院時及び評価期間中)

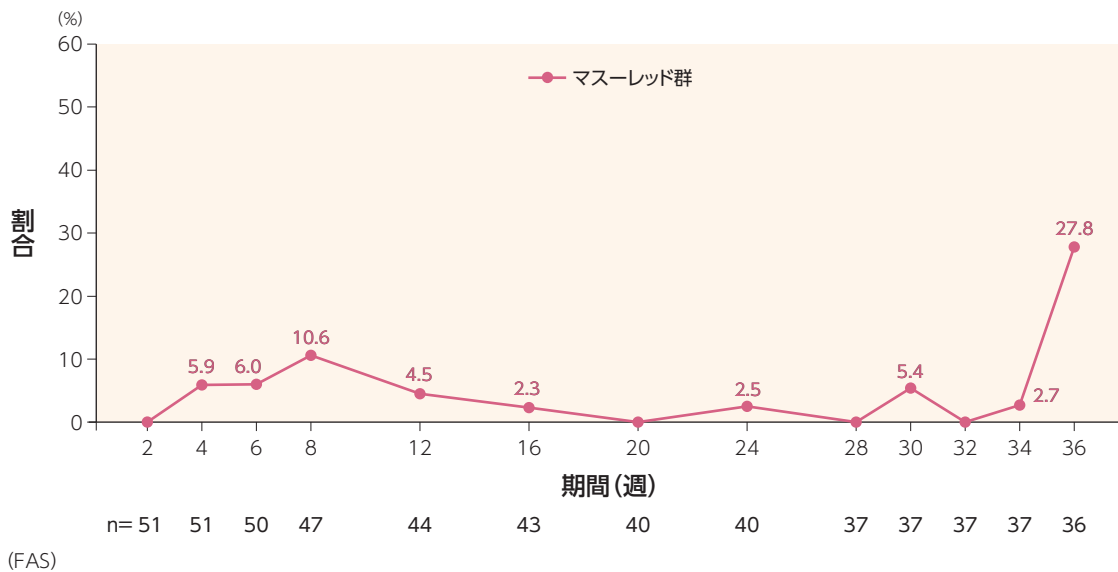


Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合 [副次評価項目]

第36週までの投与期間中に少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合は43.1% (22/51例) でした。

前回来院からのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合が最も高かった来院は、第36週 (27.8% [10/36例]) でした。

● 各来院間隔のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合



● ESA治療の有無別のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合 [サブグループ解析]

第36週までの投与期間中に少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた患者の割合は、ESA治療有り群で42.9% (21/49例)、ESA治療無し群で1/2例でした。

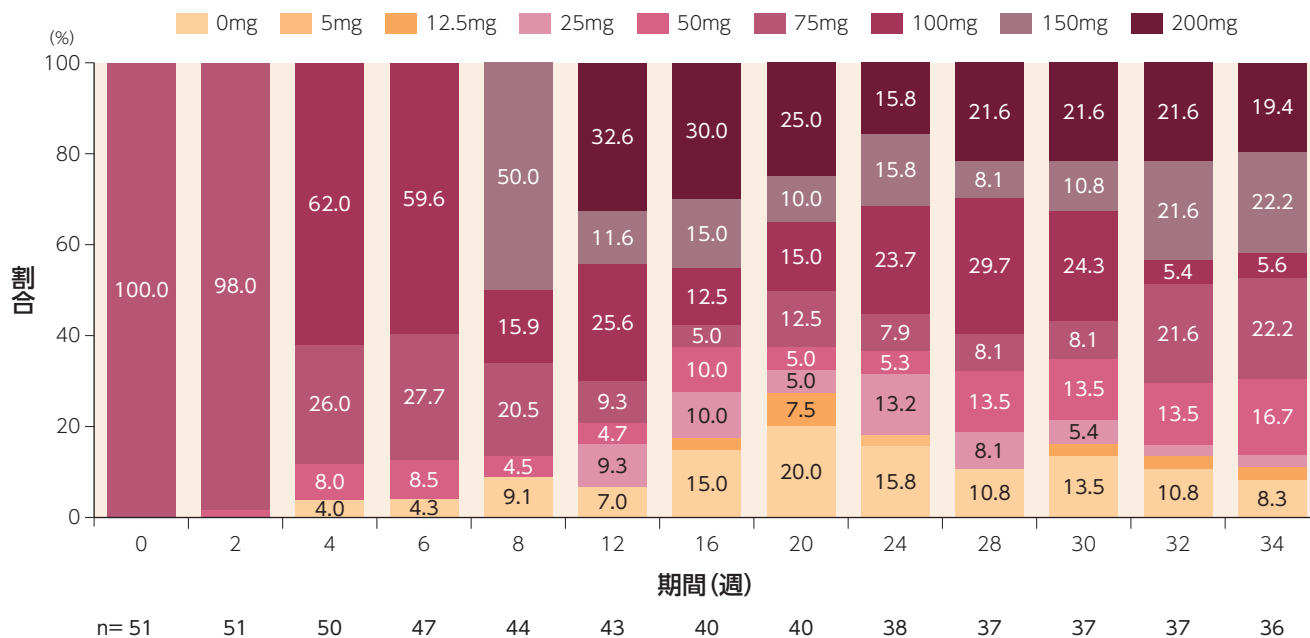
開示の経緯  
製品特性  
製品情報  
国際共同  
臨床成績  
第II相試験  
臨床成績  
国内第III相  
試験  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に  
関する  
理化学的知見  
製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装  
関連情報  
主要文献  
氏名又は  
住所  
製造販売業者の

# 臨床成績

## マスーレドの用量分布

マスーレドの1日あたりの平均投与量は93.82mg/日でした。  
 投与期間中に「Hb値の過剰上昇」と判断され、少なくとも1回用量調節された患者の割合は27.5% (14/51例) でした。

### ● マスーレドの用量分布



(安全性解析対象集団：治験薬を割り当てられた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者)  
 最初及び最後の治験薬投与日の投与量が0mgであった場合を含む

## 副作用 [安全性評価項目]

副作用は、12/51例 (23.5%) に認められ、いずれも治験薬割り当て時にESA治療を受けていた被験者での発現でした。

主な副作用は、うっ血性心不全2例 (3.9%) でした。

重篤な副作用は、2例 (好中球減少症及びラクナ梗塞各1例) に認められました。

投与中止に至った副作用は、2例 (ラクナ梗塞及び発疹各1例) に認められました。

本試験で死亡例は認められませんでした。

	マスーレッド群
安全性評価対象例数	51
副作用発現例数 (%)	12 (23.5)
副作用の種類	マスーレッド群
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)
好酸球増加症	1 (2.0)
好中球減少症	1 (2.0)
心臓障害	3 (5.9)
うっ血性心不全	2 (3.9)
心室性頻脈	1 (2.0)
眼障害	2 (3.9)
角膜びらん	1 (2.0)
眼出血	1 (2.0)
胃腸障害	3 (5.9)
腹部不快感	1 (2.0)
便秘	1 (2.0)
悪心	1 (2.0)
代謝および栄養障害	1 (2.0)
鉄欠乏	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)
筋力低下	1 (2.0)
神経系障害	1 (2.0)
ラクナ梗塞	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
発疹	1 (2.0)

(安全性解析対象集団：治験薬を割り当てられた被験者のうち、少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者) 発現例数 (%)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

## 国内第Ⅲ相試験の用量調節アルゴリズム (保存期CKD患者)

### マスーレッドの用量段階 (共通)

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
マスーレッド 投与量	5mg	12.5mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	200mg

### ダルベポエチン アルファの用量段階 (共通)

段階	1	2	3	4	5	6
ダルベポエチン アルファ 投与量	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g	60 $\mu$ g	90 $\mu$ g	120 $\mu$ g	180 $\mu$ g

### 治験薬投与期間中のHb値の過剰上昇に関する特別な注意事項 (共通)

投与期間中のHb値の過剰上昇	用量調節
2週間で1.0g/dL超の上昇速度 又は4週間で2.0g/dL超の上昇速度	1段階減量する

### ESA未治療の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象とした貧血改善試験

(MIYABI ND-C) (本試験の試験概要は16頁をご参照ください)

マスーレッド群の用量調節来院は4週ごととした。ダルベポエチン アルファ群の用量調節来院は2週又は4週ごととしたが、初回投与から第2週までは開始用量を維持した。両群とも第4週では、治験薬投与開始後の急激なHb値の変動を抑えるための用量調節を行った。マスーレッド群の第8週から4週ごとの用量調節来院、及びダルベポエチン アルファ群の第6週から2週又は4週ごとの用量調節来院では、各被験者のHb値に基づいてマスーレッド又はダルベポエチン アルファの用量を決定した。

#### マスーレッド及びダルベポエチン アルファ (第4週) の用量調節基準

投与開始から4週あたりのHb値の上昇	Hb値	用量調節
0.5g/dL未満	10.5g/dL未満	1段階増量する
	10.5g/dL以上	
0.5g/dL以上1.0g/dL未満	すべての値	同じ用量を維持する
1.0g/dL以上2.0g/dL以下	11.0g/dL以下	
2.0g/dL超	11.0g/dL超	1段階減量する
	すべての値	

ベースラインから第4週までの間に、Hb値の過剰上昇によってマスーレッド又はダルベポエチン アルファの用量が変更されていた場合は、第4週では用量を維持する。ただし、第4週でHb値の過剰上昇が新たに認められた場合は、用量を1段階減量する。

#### マスーレッド (第8週以降) 及びダルベポエチン アルファ (第6週以降) の用量調節基準

Hb値	用量調節
11.0g/dL未満	1段階増量する
11.0g/dL以上12.5g/dL未満	同じ用量を維持する*
12.5g/dL以上13.0g/dL未満	1段階減量する
13.0g/dL以上	次回規定来院日まで投与を中断する

\* 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) の既往のある患者に対しては、Hb値が12g/dLを超えた場合、マスーレッド又はダルベポエチン アルファを1段階減量することができる。

マスーレッドの用量が1日1回5mgで更なる減量が必要となった場合、マスーレッドの投与を中断する。また、ダルベポエチン アルファの用量が2週に1回又は4週に1回15 $\mu$ g皮下投与で更なる減量が必要となった場合、ダルベポエチン アルファの投与を中断する。この中断をした場合、次回以降の規定来院日でHb値を測定し、Hb値が11.0g/dL未満に低下すれば、中断前に投与していた用量でマスーレッド又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。Hb値が13.0g/dL以上となり、投与を中断した場合、Hb値が12.5g/dL未満に低下すれば、中断前の用量より1段階減量した用量から再開する。ただし、中断時のマスーレッドの用量が1日1回5mgの場合、及びダルベポエチン アルファの用量が2週に1回又は4週に1回15 $\mu$ g皮下投与であった場合は、中断前に投与していた用量でマスーレッド又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。

## ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象とした切り替え維持試験 (MIYABI ND-M) (本試験の試験概要は25頁をご参照ください)

マスーレド群の用量調節来院は4週ごととした。ダルベポエチン アルファ群の用量調節来院は2週又は4週ごととした。マスーレド群の第4週から4週ごとの用量調節来院、及びダルベポエチン アルファ群の第2週から2週又は4週ごとの用量調節来院では、各被験者のHb値に基づいてマスーレド又はダルベポエチン アルファの用量を決定した。

### マスーレド (第4週以降) 及びダルベポエチン アルファ (第2週以降) の用量調節基準

Hb値	用量調節
11.0g/dL未満	1段階増量する
11.0g/dL以上12.5g/dL未満	同じ用量を維持する*
12.5g/dL以上13.0g/dL未満	1段階減量する
13.0g/dL以上	次回規定来院日まで投与を中断する

\* 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) の既往のある患者に対しては、Hb値が12g/dLを超えた場合、マスーレド又はダルベポエチン アルファを1段階減量することができる。

マスーレドの用量が1日1回5mgで更なる減量が必要となった場合、マスーレドの投与を中断する。また、ダルベポエチン アルファの用量が2週に1回又は4週に1回15 µg皮下投与で更なる減量が必要となった場合、ダルベポエチン アルファの投与を中断する。この中断をした場合、次回以降の規定来院日でHb値を測定し、Hb値が11.0g/dL未満に低下すれば、中断前に投与していた用量でマスーレド又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。Hb値が13.0g/dL以上となり、投与を中断した場合、Hb値が12.5g/dL未満に低下すれば、中断前の用量より1段階減量した用量から再開する。ただし、中断時のマスーレドの用量が1日1回5mgの場合、及びダルベポエチン アルファの用量が2週に1回又は4週に1回15 µg皮下投与であった場合は、中断前に投与していた用量でマスーレド又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。

開示の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所



## 国内第Ⅲ相試験の用量調節アルゴリズム (血液透析患者)

### マスーレッドの用量段階 (共通)

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
マスーレッド 投与量	5mg	12.5mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	200mg

### ダルベポエチン アルファの用量段階 (MIYABI HD-Cを除く)

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ダルベポエチン アルファ 投与量	10 $\mu$ g	15 $\mu$ g	20 $\mu$ g	30 $\mu$ g	40 $\mu$ g	50 $\mu$ g	60 $\mu$ g	80 $\mu$ g	100 $\mu$ g	120 $\mu$ g	140 $\mu$ g	160 $\mu$ g	180 $\mu$ g

### 治験薬投与期間中のHb値の過剰上昇に関する特別な注意事項 (共通)

投与期間中のHb値の過剰上昇	用量調節
2週間で1.0g/dL超の上昇速度 又は4週間で2.0g/dL超の上昇速度	1段階減量する

### ESA未治療の腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした貧血改善試験 (MIYABI HD-C) (本試験の試験概要は33頁をご参照ください)

マスーレッド群の用量調節来院は4週ごととした。第4週では、治験薬投与開始後の急激なHb値の変動を抑えるための用量調節を行った。第8週から4週ごとの用量調節来院では、各被験者のHb値に基づいてマスーレッドの用量を決定した。

#### マスーレッド (第4週) の用量調節基準

投与開始から4週あたりのHb値の上昇	Hb値	用量調節
0.5g/dL未満	9.5g/dL未満	1段階増量する
	9.5g/dL以上	
0.5g/dL以上1.0g/dL未満	すべての値	同じ用量を維持する
1.0g/dL以上2.0g/dL以下	10.0g/dL以下	
2.0g/dL超	10.0g/dL超	1段階減量する
	すべての値	

ベースラインから第4週までの間に、Hb値の過剰上昇によってマスーレッドの用量が変更されていた場合は、第4週では用量を維持する。ただし、第4週でHb値の過剰上昇が新たに認められた場合は、用量を1段階減量する。

#### マスーレッド (第8週以降) の用量調節基準

Hb値	用量調節
10.0g/dL未満	1段階増量する
10.0g/dL以上12.0g/dL未満	同じ用量を維持する
12.0g/dL以上13.0g/dL未満	1段階減量する
13.0g/dL以上	次回規定来院日まで投与を中断する

マスーレッドの用量が1日1回5mgで更なる減量が必要となった場合、マスーレッドの投与を中断する。この中断をした場合、次回以降の規定来院日でHb値を測定し、Hb値が10.0g/dL未満に低下すれば、マスーレッドの投与を再開する。マスーレッドの再開用量は1日1回5mgとする。Hb値が13.0g/dL以上となり、投与を中断した場合、Hb値が12.0g/dL未満に低下すれば、中断前の用量より1段階減量した用量から再開する。ただし、中断時のマスーレッドの用量が1日1回5mgの場合は、マスーレッドの再開用量は1日1回5mgとする。

## ESA治療中の腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした切り替え維持試験 (MIYABI HD-M) (本試験の試験概要は38頁をご参照ください)

マスーレッド群の用量調節来院は4週ごととした。ダルベポエチン アルファ群の用量調節来院は2週ごととした。マスーレッド群の第4週から4週ごとの用量調節来院、及びダルベポエチン アルファ群の第2週から2週ごとの用量調節来院では、各被験者のHb値に基づいてマスーレッド又はダルベポエチン アルファの用量を決定した。

### マスーレッド (第4週以降) 及びダルベポエチン アルファ (第2週以降) の用量調節基準

Hb値	用量調節
10.0g/dL未満	1段階増量する
10.0g/dL以上12.0g/dL未満	同じ用量を維持する
12.0g/dL以上13.0g/dL未満	1段階減量する
13.0g/dL以上	次回規定来院日まで投与を中断する

マスーレッドの用量が1日1回5mgで更なる減量が必要となった場合、マスーレッドの投与を中断する。また、ダルベポエチン アルファの用量が週1回又は2週に1回10 $\mu$ gで更なる減量が必要となった場合、ダルベポエチン アルファの投与を中断する。

Hb値が13.0g/dL以上となり、投与を中断した場合、Hb値が12.0g/dL未満に低下すれば、中断前の用量より1段階減量した用量から再開する。ただし、中断時のマスーレッドの用量が1日1回5mgの場合、及びダルベポエチン アルファの用量が週1回又は2週に1回10 $\mu$ gであった場合は、中断前に投与していた用量でマスーレッド又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。

開察の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

## 国内第Ⅲ相試験の用量調節アルゴリズム（腹膜透析患者）

### マスーレッドの用量段階

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
マスーレッド 投与量	5mg	12.5mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	200mg

### 治験薬投与期間中のHb値の過剰上昇に関する特別な注意事項（共通）

投与期間中のHb値の過剰上昇	用量調節
2週間で1.0g/dL超の上昇速度 又は4週間で2.0g/dL超の上昇速度	1段階減量する

### 腎性貧血を有する腹膜透析患者を対象とした貧血改善及び切り替え維持試験

**(MIYABI PD)**（本試験の試験概要は46頁をご参照ください）

マスーレッド群の用量調節来院は4週ごととした。治験薬割り当て時にESAの前治療を受けていない患者の第4週では、治験薬投与開始後の急激なHb値の変動を抑えるための用量調節を行った。同患者の第8週から4週ごと、及び前治療を受けている患者の第4週から4週ごとの用量調節来院では、各被験者のHb値に基づいてマスーレッドの用量を決定した。

#### マスーレッド (ESA未治療の第4週のみ) の用量調節基準

投与開始から4週あたりのHb値の上昇	Hb値	用量調節
0.5g/dL未満	10.5g/dL未満	1段階増量する
	10.5g/dL以上	
0.5g/dL以上1.0g/dL未満	すべての値	同じ用量を維持する
1.0g/dL以上2.0g/dL以下	11.0g/dL以下	
	2.0g/dL超	11.0g/dL超
すべての値		

ベースラインから第4週までの間に、Hb値の過剰上昇によってマスーレッドの用量が変更されていた場合は、第4週では用量を維持する。ただし、第4週でHb値の過剰上昇が新たに認められた場合は、用量を1段階減量する。

#### マスーレッド (ESA未治療の第4週を除く) の用量調節基準

Hb値	用量調節
11.0g/dL未満	1段階増量する
11.0g/dL以上12.5g/dL未満	同じ用量を維持する*
12.5g/dL以上13.0g/dL未満	1段階減量する
13.0g/dL以上	次回規定来院日まで投与を中断する

\* 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）の既往のある患者に対しては、Hb値が12g/dLを超えた場合、マスーレッドを1段階減量することができる。

マスーレッドの用量が1日1回5mgで更なる減量が必要となった場合、マスーレッドの投与を中断する。この中断をした場合、次回以降の規定来院日でHb値を測定し、Hb値が11.0g/dL未満に低下すれば、マスーレッドの投与を再開する。マスーレッドの再開用量は1日1回5mgとする。

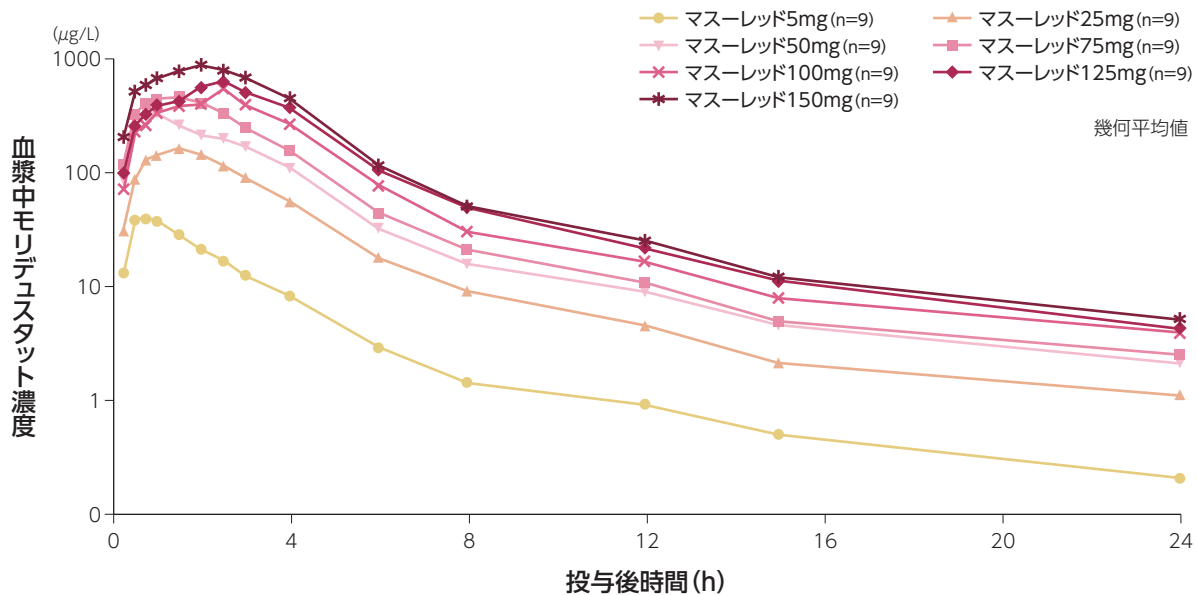
Hb値が13.0g/dL以上となり、投与を中断した場合、Hb値が12.5g/dL未満に低下すれば、中断前の用量より1段階減量した用量から再開する。ただし、中断時のマスーレッドの用量が1日1回5mgの場合は、マスーレッドの再開用量は1日1回5mgとする。

## 1. 血中濃度

### (1) 単回投与<sup>24)</sup>

日本人健康男性被験者各9例に、マスーレッド5、25、50、75、100、125又は150mgを食後に単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータは、以下の通りでした。また、投与量に比例した曝露量の増加が認められました。

#### ● 健康男性被験者におけるマスーレッド食後単回経口投与時の血漿中モリデュスタット濃度推移



#### ● マスーレッド食後単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与量	n	AUC (0-∞) (µg·h/L)	C <sub>max</sub> (µg/L)	t <sub>max</sub> <sup>※</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
5mg	9	112(11.6)	57.7(28.5)	0.50(0.50-1.50)	5.57(24.0)
25mg	9	614(19.4)	226(28.0)	1.00(0.50-2.50)	8.80(38.5)
50mg	9	1230(11.2)	511(45.9)	0.50(0.50-3.00)	9.46(24.2)
75mg	9	1710(23.0)	640(32.5)	0.75(0.50-1.50)	9.69(35.8)
100mg	9	2510(20.8)	988(49.2)	2.00(0.50-4.00)	7.05(41.8)
125mg	9	3020(21.7)	1100(27.9)	1.50(0.50-4.00)	9.41(39.3)
150mg	9	3780(17.6)	1220(21.4)	2.00(0.25-4.00)	8.75(25.0)

幾何平均値 (幾何CV%)

※ t<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

### 6. 用法及び用量

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

〈透析患者〉

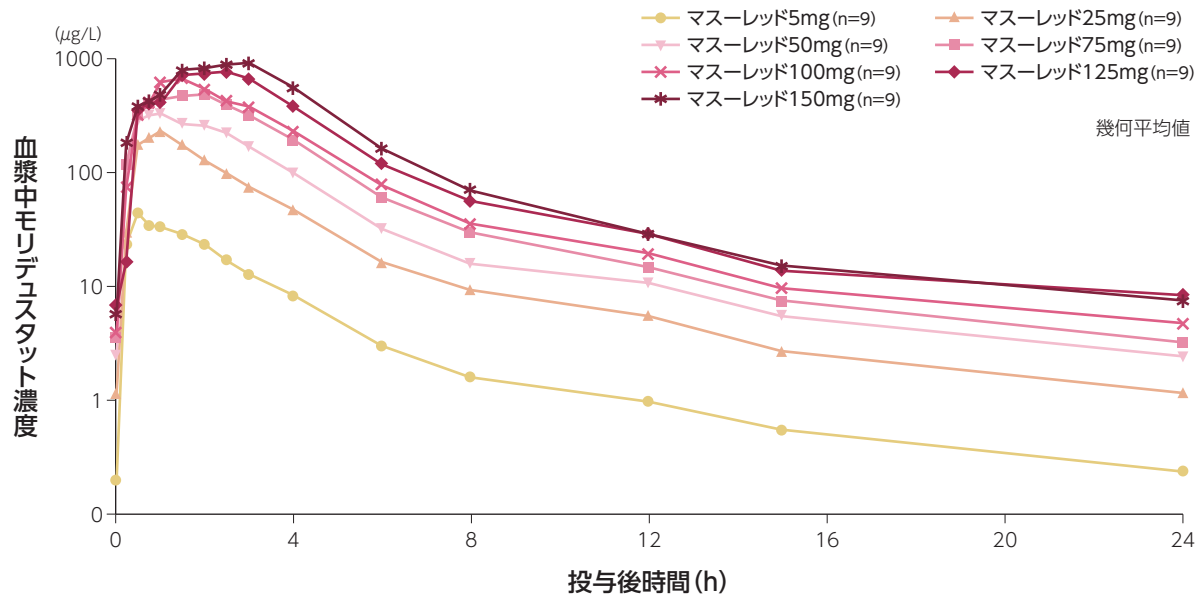
通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200mgとする。

# 薬物動態

## (2) 反復投与<sup>24)</sup>

日本人健康男性被験者各9例に、マスーレッド5、25、50、75、100、125又は150mgを食後に1日1回5日間反復経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータは、以下の通りでした。

### ● 健康男性被験者におけるマスーレッド1日1回食後5日間反復経口投与時の血漿中モリデュスタット濃度推移



### ● マスーレッド1日1回食後5日間反復経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与量	n	AUC (0-24) <sub>ss</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ )	$C_{\text{max,ss}}$ ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	$t_{\text{max,ss}}^*$ (h)	$t_{1/2,ss}$ (h)
5mg	9	120(11.9)	55.6(50.6)	0.50(0.25-2.00)	6.25(37.4)
25mg	9	657(19.6)	319(40.0)	1.00(0.50-2.50)	6.20(54.1)
50mg	9	1260(16.0)	606(31.4)	0.75(0.50-2.50)	7.87(66.0)
75mg	9	2030(28.3)	698(41.2)	2.00(0.50-2.00)	6.52(32.1)
100mg	9	2530(21.5)	1008(55.5)	1.50(0.50-3.00)	7.45(30.0)
125mg	9	3140(22.1)	953(29.5)	2.00(0.50-2.50)	8.26(42.4)
150mg	9	4030(13.3)	1150(14.0)	2.50(2.00-3.00)	6.90(25.8)

幾何平均値 (幾何CV%)

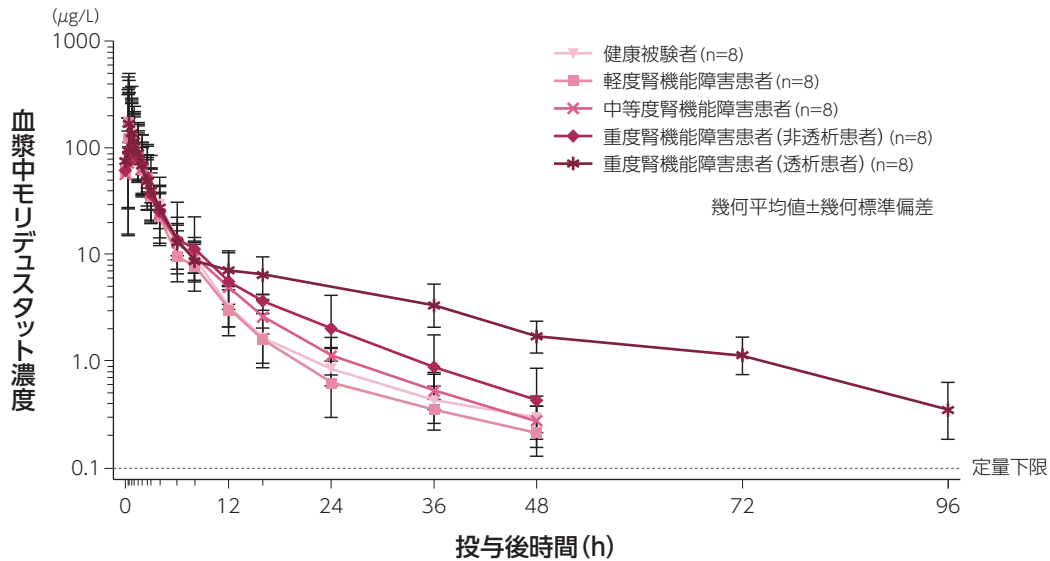
ss : 定常状態

\*  $t_{\text{max,ss}}$  は中央値 (最小値-最大値)

(3) 腎機能障害患者における単回投与<sup>25)</sup> (外国人データ)

健康被験者及び軽度から重度 (透析患者含む) の腎機能障害患者 [軽度: eGFR 60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>、中等度: eGFR 30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>、重度 (非透析): eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、及び重度 (透析): eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満] 各8例を対象にマスーレッド20mgを空腹時単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータは、以下の通りでした。

● 腎機能障害患者及び健康被験者におけるマスーレッド20mg空腹時単回経口投与時の血漿中モリデュスタット濃度推移



● 腎機能障害患者及び健康被験者におけるマスーレッド20mg空腹時単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与群	n	AUC (0-∞) (µg·h/L)	C <sub>max</sub> (µg/L)	t <sub>max</sub> * (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
健康被験者	8	457 (36.9)	208 (53.0)	0.75 (0.25-2.00)	13.2 (44.6)
腎機能障害患者	軽度	420 (42.3)	285 (46.4)	0.50 (0.25-1.00)	10.2 (99.9)
	中等度	486 (37.0)	230 (56.5)	0.75 (0.25-2.50)	13.8 (102)
	重度 (非透析)	512 (64.2)	227 (57.3)	0.50 (0.25-1.00)	11.5 (26.0)
	重度 (透析)	8	653 (50.9)	277 (72.0)	0.50 (0.25-1.00)

幾何平均値 (幾何CV%)  
 ※ t<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

6. 用法及び用量

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

〈透析患者〉

通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

開発の経緯  
 製品特性  
 製品情報  
 国際共同 臨床成績 / 第II相試験  
 国内第III相試験 臨床成績 /  
 薬物動態  
 薬効薬理  
 安全性薬理試験  
 有効成分に  
 関する  
 理化学的知見  
 製剤学的事項  
 取扱い上の注意  
 包装  
 関連情報  
 主要文献  
 名称及び住所 製造販売業者の

## (4) 血液透析又は腹膜透析施行中の腎機能障害患者における単回投与<sup>26)</sup> (外国人データ)

透析患者（血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者）各8例それぞれに、透析施行日又は非透析施行日にマースレッド75mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りでした。

### ● 腎機能障害患者及び健康被験者におけるマースレッド75mg空腹時単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与群		AUC (0-∞) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	t <sub>max</sub> <sup>**</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
健康被験者 (n=16)	対照 (血液透析)	1730 (48.8)	1310 (49.7)	0.38 (0.25-0.75)	9.66 (58.2)
	対照 (腹膜・血液ろ過透析)	1490 (26.6)	799 (65.7)	1.00 (0.25-3.00)	11.4 (45.5)
血液透析 (n=8)	透析日	1810 (43.8)	674 (55.8)	0.63 (0.50-6.00)	20.4 (25.1)
	非透析日	2040 (41.9)	940 (48.0)	0.50 (0.27-0.75)	31.3 (30.6)
腹膜透析 (n=8)	透析日	2290 (39.8)	922 (42.1)	0.50 (0.25-1.00)	24.9 (45.4)
	非透析日	2410 (38.2)	982 (42.1)	0.50 (0.50-1.00)	21.9 (49.3)
血液ろ過透析 (n=8)	透析日	1950 (49.3)	837 (46.7)	0.88 (0.50-2.00)	24.1 (31.4)
	非透析日	1980 (43.4)	716 (57.1)	0.75 (0.50-1.00)	18.7 (25.0)

幾何平均値 (幾何CV%)

\* t<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

## 2. 吸収

### (1) 絶対的バイオアベイラビリティ (外国人データ)<sup>27)</sup>

健康男性被験者16例にマースレッド50mgを空腹時経口投与したときの、モリデュスタット25mg静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは59%でした。

### (2) 食事の影響<sup>28)</sup>

日本人健康男性被験者12例を対象にマースレッド50mgを高カロリー・高脂肪朝食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して高カロリー・高脂肪朝食摂取後のAUC (0-∞) 及びC<sub>max</sub>はそれぞれ23.3%、41.1%低下し、t<sub>max</sub>は1時間遅延しました。

#### 6. 用法及び用量

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

〈透析患者〉

通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。



### 3. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性 (ラット)<sup>29)</sup>

アルビノラットに [<sup>14</sup>C] 標識したモリデュスタット5mg/kg ([<sup>14</sup>C]-モリデュスタット) を単回経口投与したとき、ほとんどの臓器・組織では投与0.5時間後に最高放射能濃度に到達しました。血液中における最高放射能濃度は680 μg-eq/Lでした。また、脳における最高放射能濃度は20.4 μg-eq/Lであり、主要臓器の中で最も低値でした。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性 (ラット)<sup>30)</sup>

妊娠18日目のラットに [<sup>14</sup>C] モリデュスタット5mg/kgを単回経口投与したとき、胎子のすべての臓器・組織中放射能濃度は投与2時間後に最高放射能濃度に到達しました。脳を除く胎子臓器・組織の最高放射能濃度は母動物血液に対して約0.3で、胎子脳では0.08でした。また、胎子の臓器・組織の最高放射能濃度は脳及び骨格筋を除いて対応する母動物の臓器・組織よりも低値でした。

#### (3) 乳汁への移行性 (ラット)<sup>31)</sup>

授乳中ラット (分娩後10日目) に [<sup>14</sup>C] モリデュスタット1mg/kgを単回静脈内投与したとき、母動物に投与後8及び24時間後の哺乳ラット体内にはそれぞれ投与した放射能の0.48～0.75%及び～0.13%に相当する放射能が認められ、少量のモリデュスタット及び/又は代謝物の乳汁移行が認められました。

#### (4) その他の組織への移行性 (ラット)<sup>29)</sup>

アルビノラットに [<sup>14</sup>C] モリデュスタット5mg/kgを単回経口投与したとき、ほとんどの臓器・組織で投与0.5時間後に最高放射能濃度に到達しました。最高放射能濃度が最も高かったのは腎臓、肝臓、副腎であり、血液の放射能濃度よりもそれぞれ12.8、5.7及び3.6倍高値でした。その他の主要臓器に関しては血液と同程度か低値でした。

#### (5) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>32)</sup>

モリデュスタット及び代謝物のヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ79.3%及び16.8%であり、モリデュスタットの主な結合タンパクはアルブミンでした。

#### (6) 分布容積 (外国人データ)<sup>24,27)</sup>

外国人健康男性被験者16例にマスレッド25mgを静脈内投与したときの分布容積は46.9Lでした。

#### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

##### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量 (AUC<sub>u</sub>) の3.1倍の曝露量で着床後死亡の増加と生存胎児数減少が報告されている。[9.5参照]

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量 (AUC<sub>u</sub>) の1.2倍以上の曝露量で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、死産児の増加等が観察されている。また、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量 (AUC<sub>u</sub>) の7.3倍の曝露量で眼球奇形の発生率の増加が報告されている。[2.2、9.4参照]

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物 (ラット) への投与で本剤は乳汁中へ移行することが報告されている。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

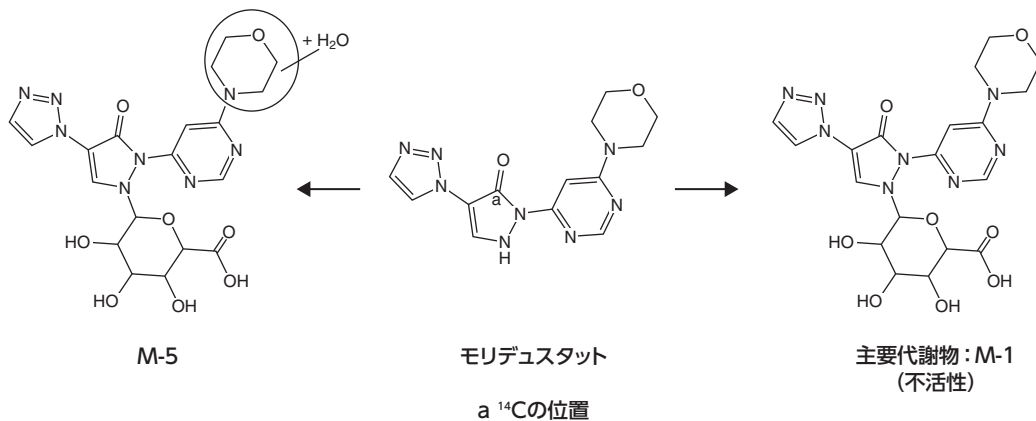
氏名又は  
名称及び住所  
製造販売業者の

## 4. 代謝 (*in vitro*、外国人データ)<sup>33,34)</sup>

モリデュスタットは主にUGT1A1による代謝経路により代謝され、薬理的に不活性なN-グルクロン酸抱合体(代謝物M-1)に変換されました。

健康男性被験者(4例)に<sup>[14C]</sup>モリデュスタット25mgを液剤にて空腹時単回経口投与したとき、血漿中モリデュスタットのAUC(0-t<sub>last</sub>)は総放射能の約18%、N-グルクロン酸抱合体のAUC(0-t<sub>last</sub>)は約82%であり、N-グルクロン酸抱合体が主要な代謝物でした。また、尿中にはM-5(一次酸化代謝に続く、グルクロン酸抱合により産生と想定される)が0.409%検出されました。

### ● ヒトにおけるモリデュスタットの推定代謝経路



## 5. 排泄 (外国人データを含む)<sup>24,27,34)</sup>

日本人健康男性被験者(72例)にマスーレッド5~150mgを食後に単回経口投与したとき、モリデュスタットのt<sub>1/2</sub>は5.57~9.69時間でした。尿中には未変化体として投与量の3.4~6.1%が排泄されました。

外国人健康男性被験者(16例)にマスーレッド25mgを静脈内投与したときのクリアランスは28.7L/hでした。

外国人健康男性被験者(4例)に<sup>[14C]</sup>モリデュスタット25mgを液剤にて経口投与し、放射能の尿糞中排泄率を検討した結果、投与した放射能の90.7%が尿中、6.27%が糞中に排泄され、尿中放射能の主成分はM-1であり、投与量の85.2%でした。一方、モリデュスタットとして尿中へ排泄されたのは投与量の4.12%でした。また、投与量の0.409%の代謝物M-5が尿中に排泄されました。

## 6. 腎障害、肝障害、高齢者における体内動態

### (1) 腎機能障害患者 (外国人データ)<sup>25)</sup>

健康被験者及び軽度から重度 (透析患者含む) の腎機能障害患者 [軽度: eGFR 60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>、中等度: eGFR 30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>、重度 (非透析): eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、及び重度 (透析): eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満] 各8例を対象にマスーレッド20mgを空腹時単回経口投与したとき、健康被験者と比較してモリデュスタットのAUC (0-∞) は、軽度腎機能障害患者では8%低下、中等度腎機能障害患者では6%増加、重度腎機能障害患者 (非透析) では12%増加、及び重度腎機能障害患者 (透析) では43%増加し、C<sub>max</sub>はそれぞれ37%、10%、9%及び33%増加しました。

### ● 腎機能障害患者及び健康被験者におけるマスーレッド20mg単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ及びパラメータ比

投与群	AUC (0-∞)		C <sub>max</sub>		t <sub>max</sub> <sup>**2</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	
	AUC (0-∞) (μg·h/L)	幾何平均比 <sup>*1</sup>	C <sub>max</sub> (μg/L)	幾何平均比 <sup>*1</sup>			
健康被験者 (n=8)	457 (36.9)	—	208 (53.0)	—	0.75 (0.25-2.00)	13.2 (44.6)	
腎機能障害患者	軽度 (n=8)	420 (42.3)	0.92 (0.63, 1.34)	285 (46.4)	1.37 (0.87, 2.15)	0.50 (0.25-1.00)	10.2 (99.9)
	中等度 (n=8)	486 (37.0)	1.06 (0.73, 1.55)	230 (56.5)	1.10 (0.70, 1.73)	0.75 (0.25-2.50)	13.8 (102)
	重度非透析 (n=8)	512 (64.2)	1.12 (0.77, 1.63)	227 (57.3)	1.09 (0.70, 1.71)	0.50 (0.25-1.00)	11.5 (26.0)
	重度透析 (n=8)	653 (50.9)	1.43 (0.98, 2.08)	277 (72.0)	1.33 (0.85, 2.09)	0.50 (0.25-1.00)	19.2 (21.6)

幾何平均値 (幾何CV%)

※1 健康被験者に対する各腎機能障害患者群の比の点推定値 (90%信頼区間)

※2 t<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

### 6. 用法及び用量

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

〈透析患者〉

通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第Ⅱ相試験

臨床成績  
国内第Ⅲ相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

## (2) 透析の影響 (外国人データ)<sup>26)</sup>

透析患者 (血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者) 各8例にマスーレッド75mgを透析施行日又は非透析施行日に空腹時単回経口投与したとき、非透析施行日に対する透析施行日のモリデュスタットのAUC (0-∞) は、血液透析患者では11%低下、腹膜透析患者では5%低下、血液ろ過透析患者では2%低下し、C<sub>max</sub>はそれぞれ28%低下、6%低下及び17%増加しました。

### ● マスーレッド75mg単回経口投与時の薬物動態に及ぼす透析の影響

投与群	AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
	点推定値*	点推定値*
血液透析患者 (n=8)	0.89 (0.82, 0.96)	0.72 (0.53, 0.97)
腹膜透析患者 (n=8)	0.95 (0.90, 0.99)	0.94 (0.68, 1.30)
血液ろ過透析患者 (n=8)	0.98 (0.76, 1.27)	1.17 (0.91, 1.50)

※非透析施行日に対する透析施行日の比 (90%信頼区間)

## (3) 肝機能障害患者 (外国人データ)<sup>35)</sup>

軽度又は中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A又はB) 及び健康被験者各9例にマスーレッド25mgを空腹時単回経口投与したとき、健康被験者と比較して、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh A) のモリデュスタットのAUC (0-∞) 及びC<sub>max</sub>はそれぞれ26%及び66%増加、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh B) のモリデュスタットのAUC (0-∞) 及びC<sub>max</sub>はそれぞれ58%及び131%増加しました。

### ● 肝機能障害患者及び健康被験者におけるマスーレッド25mg単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ及びパラメータ比

投与群	AUC (0-∞)		C <sub>max</sub>		t <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
	AUC (0-∞) (μg·h/L)	幾何平均比 <sup>※1</sup>	C <sub>max</sub> (μg/L)	幾何平均比 <sup>※1</sup>		
健康被験者 (n=9)	443 (22.2)	—	213 (43.5)	—	0.75 (0.25-2.00)	9.77 (39.0)
Child-Pugh A (n=9)	560 (40.0)	1.26 (0.96, 1.66)	353 (48.5)	1.66 (1.14, 2.41)	0.50 (0.25-1.50)	9.76 (76.3)
Child-Pugh B (n=9)	699 (40.1)	1.58 (1.20, 2.08)	491 (53.9)	2.31 (1.59, 3.35)	0.50 (0.25-0.50)	7.98 (45.7)

幾何平均値 (幾何CV%)

※1 健康被験者に対する各肝機能障害患者群の比の点推定値 (90%信頼区間)

※2 t<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

(4) 年齢及び性別 (外国人データ)<sup>36)</sup>

非高齢 (18~45歳) 及び高齢 (65~85歳) 健康男女被験者各9例にマスーレッド20mgを空腹時単回経口投与したとき、非高齢被験者と比較して高齢被験者のモリデュスタットのAUC (0-∞) 及びC<sub>max</sub>はそれぞれ33%及び39%増加しました。

また、男性被験者と比較して女性被験者のモリデュスタットのAUC (0-∞) 及びC<sub>max</sub>はいずれも52%増加しました。

● 非高齢及び高齢健康男女被験者におけるマスーレッド20mg単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与群	AUC (0-∞) (μg·h/L)	C <sub>max</sub> (μg/L)	t <sub>max</sub> <sup>**</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
非高齢男性 (n=9)	335 (38.5)	192 (47.7)	0.75 (0.25-1.02)	8.23 (62.7)
非高齢女性 (n=9)	501 (24.3)	352 (28.1)	0.50 (0.25-1.05)	10.4 (77.9)
高齢男性 (n=9)	439 (21.7)	320 (37.6)	0.32 (0.25-0.50)	7.26 (81.8)
高齢女性 (n=9)	674 (27.2)	405 (27.1)	0.50 (0.25-1.00)	9.18 (73.6)

幾何平均値 (幾何CV%)

※ t<sub>max</sub>は中央値 (最小値-最大値)

● マスーレッド20mg単回経口投与時の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響

	AUC	C <sub>max</sub>
高齢者/非高齢者 <sup>※1</sup>	1.33 (1.09, 1.61)	1.39 (1.10, 1.75)
女性/男性 <sup>※2</sup>	1.52 (1.27, 1.80)	1.52 (1.22, 1.90)

※1 非高齢被験者群に対する高齢被験者群の幾何平均比の点推定値 (90%信頼区間)

※2 男性被験者群に対する女性被験者群の幾何平均比の点推定値 (90%信頼区間)

6. 用法及び用量

(保存期慢性腎臓病患者)

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

(透析患者)

通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.3.1. 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh分類B又はC) のある患者

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25mgを中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) のある患者に単回投与した際、本剤のAUC (0-∞) 及びC<sub>max</sub>が上昇した。本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3参照]

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

## 7. 薬物相互作用 (外国人データ)

### (1) アタザナビル<sup>37)</sup>

健康男性被験者13例にアタザナビル400mgを1日1回4日間食後に反復投与した後、アタザナビル400mgとマスーレッド25mgを食後に単回併用投与したとき、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りでした。

併用薬	併用薬 投与量	マスーレッド 投与量	n	幾何平均値の比 <sup>*</sup>	
				AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
アタザナビル	400mg	25mg	13	2.07 (1.87, 2.29)	2.07 (1.53, 2.79)

※本剤単独投与時に対するアタザナビル併用投与時の比の点推定値 (90%信頼区間)

### (2) 経口鉄剤<sup>38,39,40,41)</sup>

健康男性被験者14例に硫酸鉄(Ⅱ)304mg(二価鉄として100mg)とマスーレッド150mgを空腹時単回併用投与したとき、硫酸鉄(Ⅱ)グリシン567.7mg(二価鉄として100mg、腸溶コーティング製剤)とマスーレッド150mgを空腹時単回併用投与したとき、及びマスーレッド150mg空腹時投与4又は2時間前、又は1時間後に硫酸鉄(Ⅱ)304mg(二価鉄として100mg)を単回併用投与したとき、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りでした。

併用薬	併用薬 投与量	マスーレッド 投与量	投与条件	n	幾何平均値の比 <sup>*1)</sup>	
					AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	14 <sup>*2)</sup>	0.25 (0.19, 0.33)	0.16 (0.12, 0.22)
			硫酸鉄投与4時間後に マスーレッド投与	14	0.91 (0.77, 1.07)	0.90 (0.64, 1.26)
			硫酸鉄投与2時間後に マスーレッド投与	14	0.84 (0.71, 0.99)	1.00 (0.71, 1.40)
			硫酸鉄投与1時間前に マスーレッド投与	14	0.74 (0.63, 0.88)	0.88 (0.63, 1.23)
硫酸鉄 グリシン	567.7mg	150mg	同時投与	14	0.50 (0.42, 0.60)	0.54 (0.39, 0.76)

※1 本剤単独投与時に対する硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン併用投与時の比の点推定値 (90%信頼区間)

※2 AUC (0-∞) は12例

#### 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)

HIVプロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、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、ニロチニブ等)、トラニラスト [16.7.1参照]

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]



健康男性被験者11例に硫酸鉄(Ⅱ)304mg(二価鉄として100mg)とマスーレッド150mgを食後に単回経口併用投与したとき、及びマスーレッド150mg食後投与1時間前、又は1時間後に併用投与したとき、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りでした。

併用薬	併用薬投与量	マスーレッド投与量	投与条件	n	幾何平均値の比 <sup>※1</sup>	
					AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	11 <sup>※2</sup>	0.49 (0.42, 0.58)	0.39 (0.29, 0.51)
			硫酸鉄投与1時間後にマスーレッド投与	11	0.80 (0.70, 0.93)	0.80 (0.60, 1.06)
			硫酸鉄投与1時間前にマスーレッド投与	11 <sup>※3</sup>	0.66 (0.57, 0.77)	0.60 (0.45, 0.80)

※1 本剤単独投与時に対する硫酸鉄併用投与時の比の点推定値(90%信頼区間)

※2 AUC (0-∞) は8例

※3 AUC (0-∞) は9例

### (3) 酢酸カルシウム<sup>38)</sup>

健康男性被験者15例に酢酸カルシウム1900mgとマスーレッド150mgを空腹時単回併用投与したとき、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りでした。

併用薬	併用薬投与量	マスーレッド投与量	n	幾何平均値の比 <sup>※</sup>	
				AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
酢酸カルシウム	1900mg	150mg	15	0.85 (0.67, 1.09)	0.53 (0.39, 0.72)

※本剤単独投与時に対する酢酸カルシウム併用投与時の比の点推定値(90%信頼区間)

### (4) 酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤<sup>41)</sup>

健康男性被験者12例に酸化アルミニウム900mg・水酸化マグネシウム600mg配合剤とマスーレッド50mgを空腹時単回併用投与したとき、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りでした。

併用薬	併用薬投与量	マスーレッド投与量	n	幾何平均値の比 <sup>※</sup>	
				AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤	900mg・600mg	50mg	12	0.67 (0.60, 0.75)	0.36 (0.26, 0.51)

※本剤単独投与時に対する酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤併用投与時の比の点推定値(90%信頼区間)

開券の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第Ⅱ相試験

臨床成績  
国内第Ⅲ相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所



## (5) オメプラゾール<sup>41)</sup>

健康男性被験者12例にオメプラゾール40mgを1日1回4日間空腹時反復投与した後、オメプラゾール40mgとマスーレッド50mgを空腹時単回併用投与したとき、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りでした。

併用薬	併用薬 投与量	マスーレッド 投与量	n	幾何平均値の比 <sup>*</sup>	
				AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
オメプラゾール	40mg	50mg	12	0.95 (0.85, 1.07)	0.96 (0.68, 1.35)

※本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の比の点推定値 (90%信頼区間)

## (6) その他の薬剤：BCRP阻害薬<sup>42)</sup>

健康被験者4例にマスーレッド25mgを単回経口投与したとき、投与されたモリデュスタットの90%以上が吸収され、放射能の胆汁排泄及び／又は消化管内への分泌（糞中排泄）は6.27%以下であり、モリデュスタットの吸収及び排泄へのBCRPの関与は小さいと考えられました。

## (7) ロスバスタチン<sup>43)</sup>

健康男性被験者15例にロスバスタチン5mgとマスーレッド150mgを空腹時単回併用投与したとき、及びロスバスタチン5mgを空腹時単回投与し、その3時間後にマスーレッド150mgを単回併用投与したとき、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りでした。

併用薬	併用薬 投与量	マスーレッド 投与量	投与条件	n	幾何平均値の比 <sup>*1</sup>	
					AUC (0-∞)	C <sub>max</sub>
ロスバスタチン	5mg	150mg	同時投与	15 <sup>*2</sup>	1.11 (0.96, 1.28)	1.30 (1.11, 1.52)
			マスーレッド投与3時間前に ロスバスタチン投与	15 <sup>*2</sup>	0.95 (0.82, 1.09)	0.98 (0.83, 1.14)

※1 本剤単独投与時に対するロスバスタチン併用投与時の比の点推定値 (90%信頼区間)

※2 AUC (0-∞) は14例

### 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)

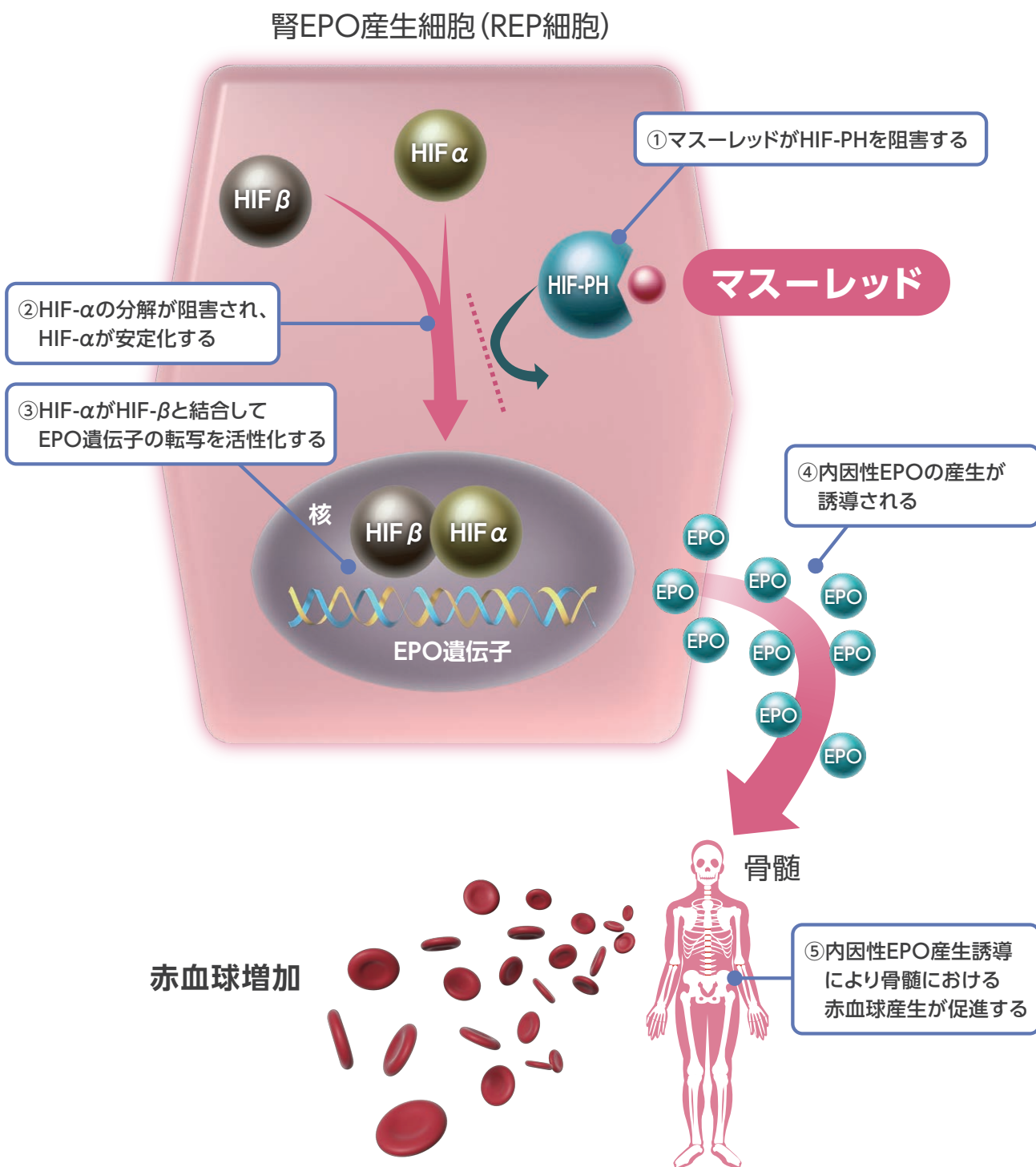
HIVプロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、リトナビル、ロピナビル・リトナビル等)、チロシinkinナーゼ阻害剤 (ソラフェニブ、エルロチニブ、ニロチニブ等)、トラニラスト [16.7.1参照]

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]

## 1. 作用機序

### エリスロポエチン産生誘導を通じた赤血球産生促進<sup>44)</sup>

マスーレッドは、エリスロポエチン (EPO) の主要な転写因子である低酸素誘導因子 (HIF : hypoxia inducible factor) の分解に関わるHIF-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) を阻害します。それにより、HIF- $\alpha$  は通常酸素濃度下で分解が抑制され安定化し、HIF- $\beta$  と結合してEPO遺伝子の転写が活性化します。その結果、内因性EPOの産生が誘導されることにより、赤血球産生が促進すると考えられています。



開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第Ⅱ相試験

臨床成績  
国内第Ⅲ相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

## 2. 非臨床試験

### (1) HIF-PH阻害作用 (*in vitro*)<sup>44,45)</sup>

モリデュスタットは、HIF-PHD1、2及び3に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>値はHIF-PHD1で480nM、PHD2で280nM、PHD3で450nMでした。

また、HIF安定化作用についてHeLa及びA549細胞を用いて検討したところ、モリデュスタットはHIF-1 $\alpha$ 及びHIF-2 $\alpha$ を安定化しました。HIF-1 $\alpha$ 安定化後に、タンパク質合成阻害剤(シクロヘキシミド)で置換したところ、HIF-1 $\alpha$ は30分までは検出されたものの、それ以降は消失しました。このため、HIF-PH阻害作用は可逆的であることが示されました。

45) Flamme I et al. PLoS One 2014; 9: e111838.

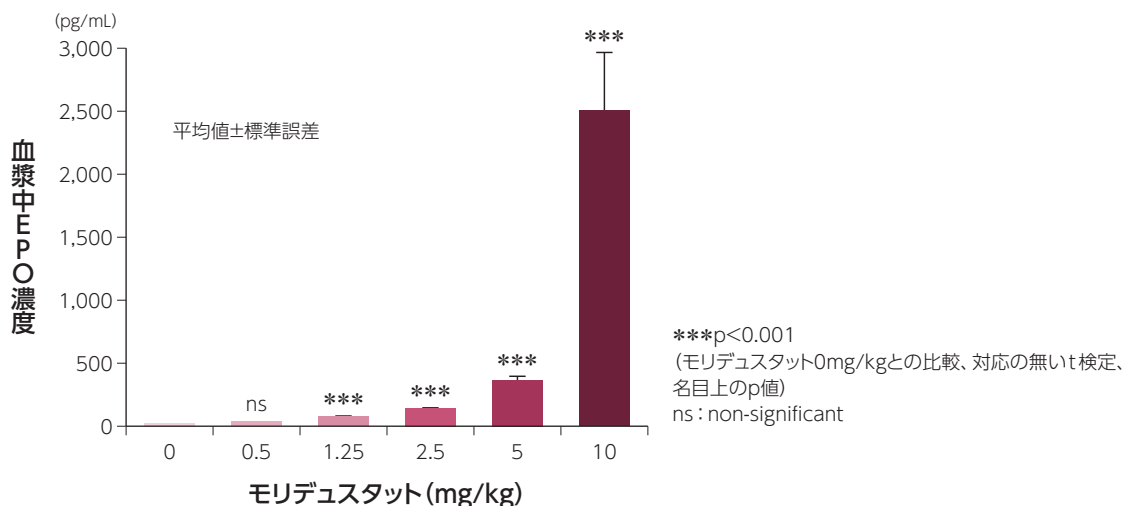
本研究はBayer AG社により実施され、本論文の著者全員がBayer AG社の社員である

### (2) ラットにおける単回経口投与後のEPO誘導(ラット)<sup>46)</sup>

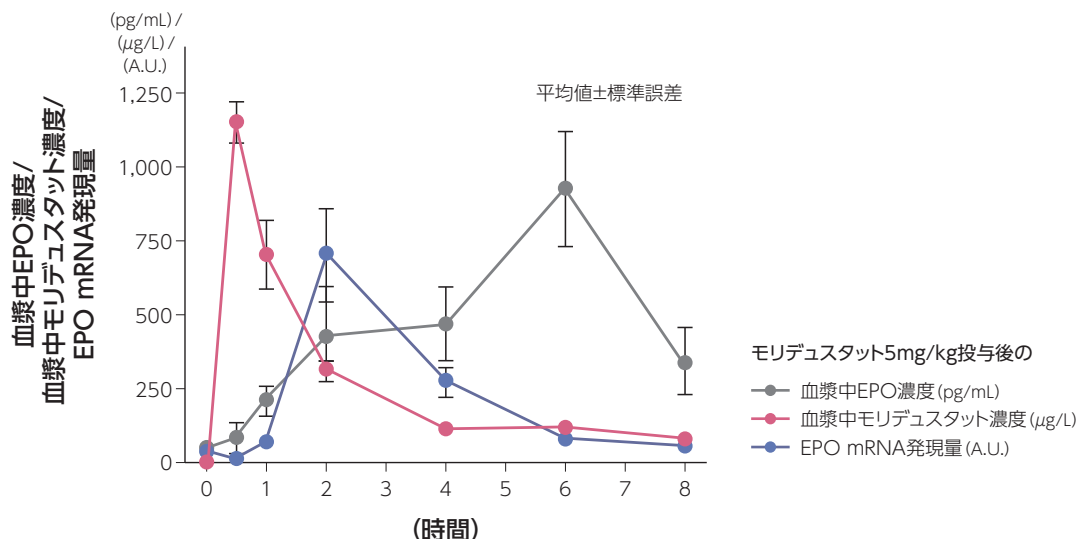
雄性ラット(n=5)にモリデュスタット(0.5、1.25、2.5、5、10mg/kg)を単回経口投与4時間後の血漿中EPO濃度を測定した結果、モリデュスタット1.25mg/kg以上の用量で血漿中EPO濃度の上昇が認められました。

また、ラット(n=5)にモリデュスタット5mg/kgを単回経口投与し、血漿中EPO濃度及び腎組織中EPO mRNA発現量を測定した結果、EPO mRNA発現量は投与2時間後で、血漿中EPO濃度は投与6時間後で最大に達しました。

#### ● モリデュスタット単回投与4時間後の血漿中EPO濃度



#### ● モリデュスタット単回投与4時間後の血漿中EPO濃度、モリデュスタット濃度、腎臓EPO mRNA発現量の経時変化

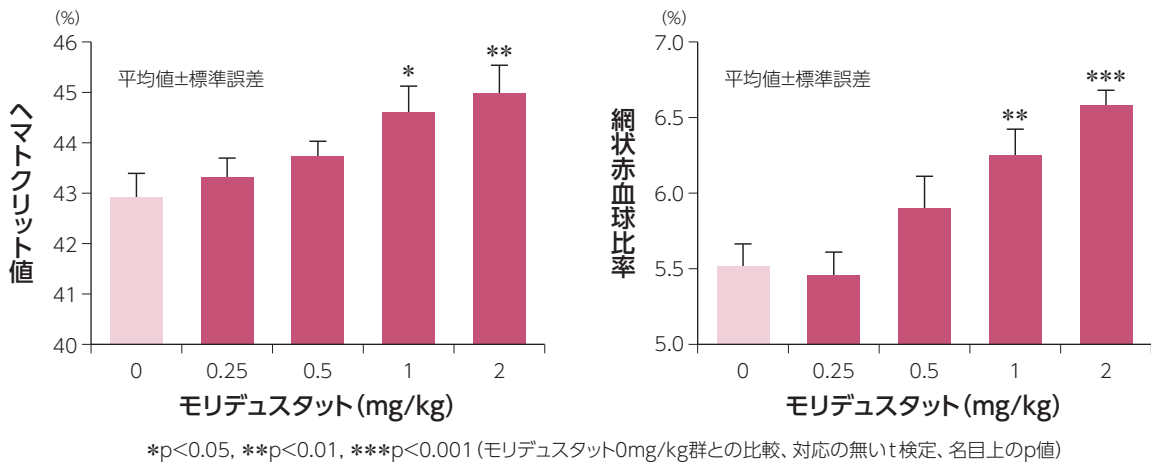


**(3) ラットにおける反復経口投与試験 (ラット)<sup>47)</sup>**

雄性ラット (n=10) にモリデュスタット (0.25、0.5、1及び2mg/kg) を1日1回3日間反復経口投与し、最終投与後48時間のヘマトクリット値及び網状赤血球比率をそれぞれ測定した結果、モリデュスタット1mg/kg以上の用量で、ヘマトクリット値及び網状赤血球比率の上昇が認められました。

また、ラット (n=12) にモリデュスタット (0.5、1.25、2.5及び5mg/kg) を1日1回26日間反復経口投与し、初回投与前及び投与後の週1回、ヘマトクリット値を測定した結果、モリデュスタットは赤血球産生応答に対する緩やかな用量反応を示しました。

**● モリデュスタット3日間反復投与後48時間のヘマトクリット値及び網状赤血球比率**

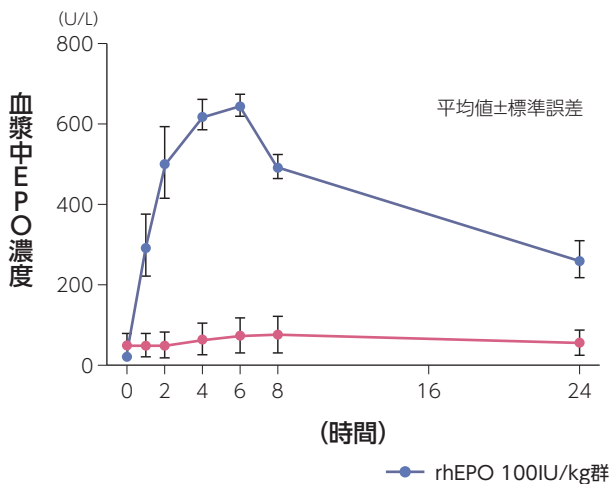


**(4) サルにおけるEPO誘導、貧血改善効果 (サル)<sup>45,48)</sup>**

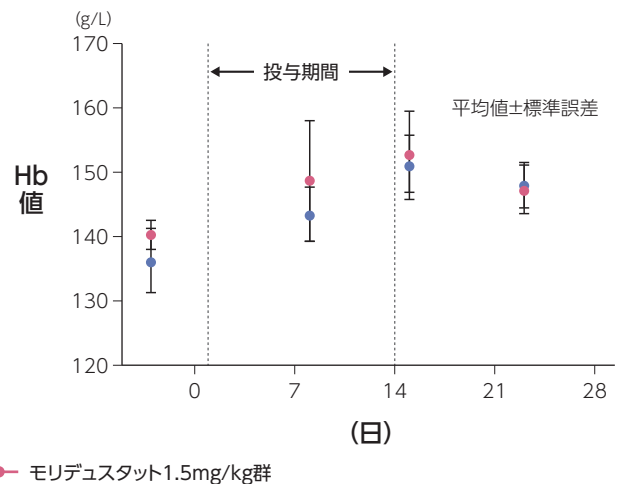
カニクイザル (n=3) にrhEPO 100IU/kgを単回皮下投与、又はモリデュスタット1.5mg/kgを単回経口投与し、血漿中EPO濃度を測定した結果、rhEPO単回投与後の血漿中EPO濃度はモリデュスタット投与の場合と比較して高い結果となりました。

また、カニクイザル (n=3) にrhEPO 100IU/kgを週2回2週間反復皮下投与、又はモリデュスタット1.5mg/kgを1日1回2週間反復経口投与し、Hb値を測定した結果、モリデュスタット反復投与時のHb値はrhEPO投与の場合と同程度でした。網状赤血球比率はrhEPO投与群の方がモリデュスタット投与群よりも約2倍高く、最終測定日 (23日目) にはベースライン値未満まで回復しました。

**● rhEPO又はモリデュスタット単回投与時の血漿中EPO濃度の経時変化**



**● rhEPO又はモリデュスタット反復投与時のHb値の経時変化**



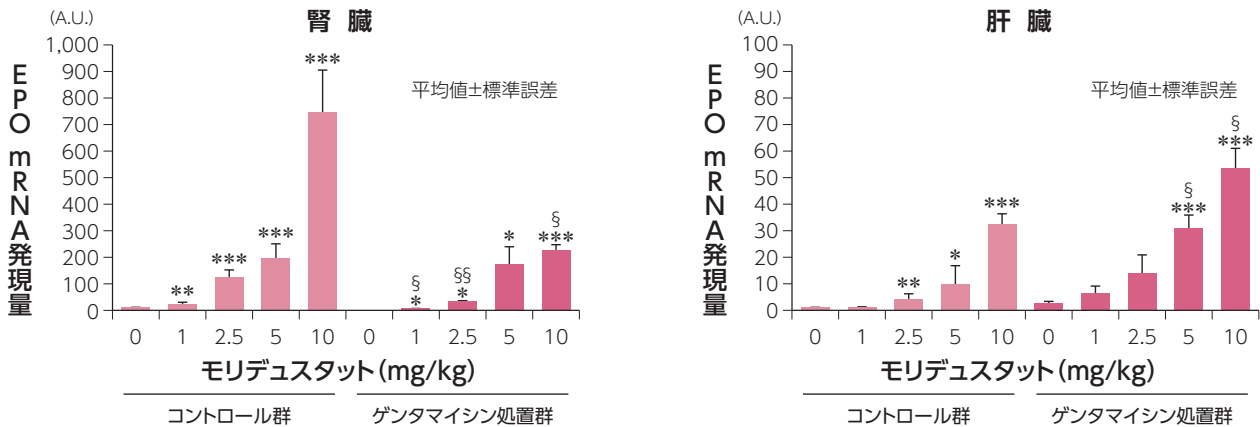
45) Flamme I et al. PLoS One 2014; 9: e111838. 本研究はBayer AG社により実施され、本論文の著者全員がBayer AG社の社員である

開発の経緯  
製品特性  
製品情報  
国際共同  
臨床成績  
第II相試験  
臨床成績  
国内第III相  
試験  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に  
関する  
化学的知見  
製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装  
関連情報  
主要文献  
氏名又は  
氏名及び住所  
製造販売業者の

## (5) 腎障害ラットモデルにおけるEPO誘導(ラット)<sup>45,49</sup>

ゲンタマイシン100mg/kgを投与して作製した雄性ラットのゲンタマイシン処置群(腎障害ラットモデル)とコントロール群(正常ラット)(n=5)に、モリデュスタット(1、2.5、5、10mg/kg)を単回経口投与し、EPO mRNA発現量を測定した結果、腎臓におけるEPO mRNA発現量は両群ともにモリデュスタット0mg/kgと比較して1mg/kg以上の用量で有意に増加しました(p<0.05及びp<0.01、t検定)。また、肝臓におけるEPO mRNA発現量は、モリデュスタット0mg/kgと比較してコントロール群では2.5mg/kg以上の用量で(p<0.01、p<0.05、p<0.001、t検定)、ゲンタマイシン処置群では5mg/kg以上の用量で(p<0.001、t検定)有意に増加しました。

### ● 正常ラット及び腎障害ラットモデルにおけるモリデュスタット経口投与4時間後のEPO mRNA発現量



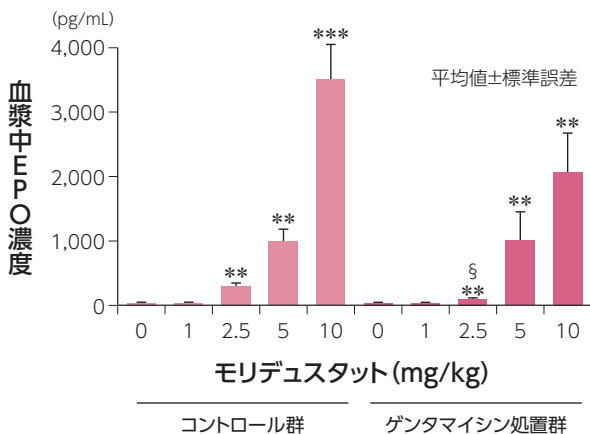
\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 (モリデュスタット0mg/kgとの比較、t検定、名目上のp値) §p<0.05, §§p<0.001 (コントロール群との比較、t検定、名目上のp値)

45) Flamme I et al. PLoS One 2014; 9: e111838.  
本研究はBayer AG社により実施され、本論文の著者全員がBayer AG社の社員である

## (6) 腎障害ラットモデルにおける貧血予防・改善効果(ラット)<sup>45,49</sup>

ゲンタマイシン100mg/kgを投与して作製した雄性ラットのゲンタマイシン処置群(腎障害ラットモデル)とコントロール群(正常ラット)に、モリデュスタット(1、2.5、5、10mg/kg)を単回経口投与し、血漿中EPO濃度及びEPO mRNA発現量を測定した結果、ゲンタマイシン処置群(腎障害ラットモデル)及びコントロール群(正常ラット)の血漿中EPO濃度は用量依存的に上昇し、両群ともにモリデュスタット2.5mg/kg以上の用量でEPO誘導がみられました。また、ゲンタマイシン100mg/kgを投与して作製した雄性ラットのゲンタマイシン処置群(腎障害ラットモデル)にヘマトクリット値が最低となる前の15日目より、モリデュスタット(2.5、5、10mg/kg)を1日1回週5回4週間反復経口投与した結果、モリデュスタット5mg/kg群及び10mg/kg群においてヘマトクリット値の低下が抑制されました。

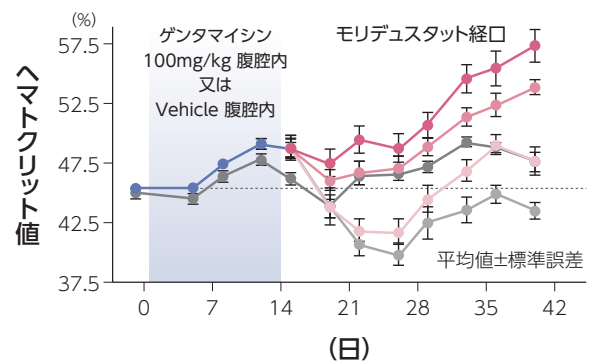
### ● モリデュスタット単回投与時の血漿中EPO濃度



\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 (モリデュスタット0mg/kg群との比較、Mann WhitneyのU検定、名目上のp値)

§p<0.05 (コントロール群との比較、Mann WhitneyのU検定、名目上のp値)

### ● モリデュスタット反復投与時のヘマトクリット値の経時変化



● コントロール群 (n=10)  
● ゲンタマイシン処置群 (n=60)  
● ゲンタマイシン処置-モリデュスタット0mg/kg群 (n=10)  
● ゲンタマイシン処置-モリデュスタット2.5mg/kg群 (n=11)  
● ゲンタマイシン処置-モリデュスタット5mg/kg群 (n=11)  
● ゲンタマイシン処置-モリデュスタット10mg/kg群 (n=11)

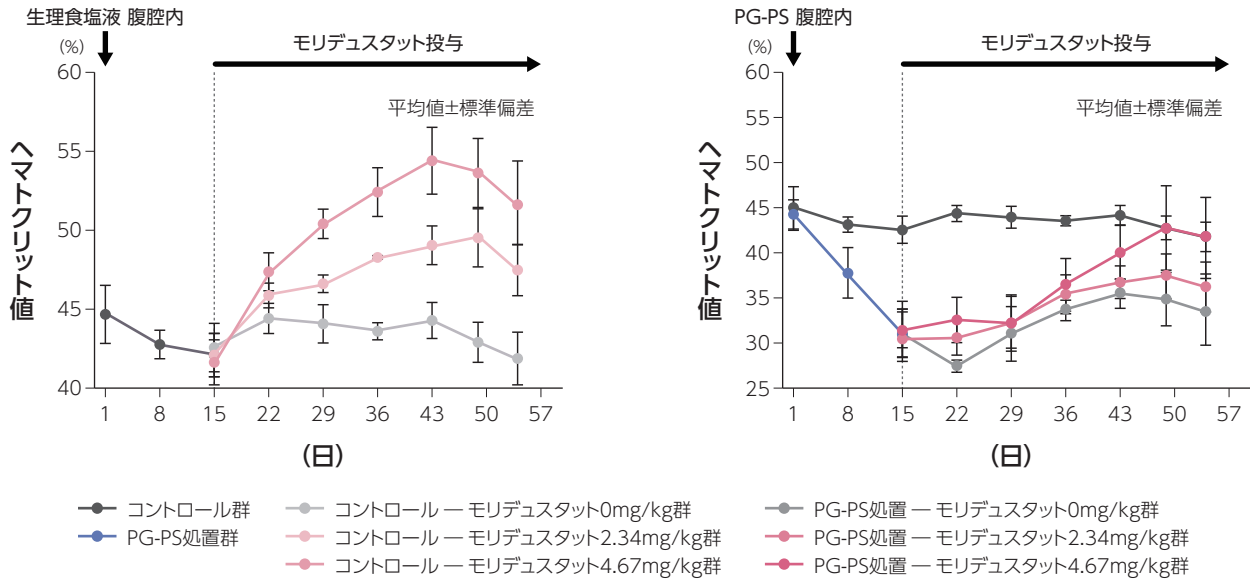
45) Flamme I et al. PLoS One 2014; 9: e111838.  
本研究はBayer AG社により実施され、本論文の著者全員がBayer AG社の社員である

(7) 炎症性貧血ラットモデルにおける貧血改善効果 (ラット)<sup>45,50)</sup>

ペプチドグリカン-ポリサッカライド (PG-PS) の単回投与により、慢性炎症と持続的な貧血を誘発したPG-PS処置群 (炎症性貧血ラットモデル) (n=11又は12) 及びコントロール群 (正常ラット) (n=5) に、モリデュスタット (2.34、4.67 mg/kg) \*を1日1回5週間反復経口投与した結果、モリデュスタットの投与によりヘマトクリット値の低下に対する抑制効果が認められました。また、モリデュスタット4.67mg/kg群では投与34日後に正常レベルまで回復しました。

\* モリデュスタットナトリウムの遊離塩基 (モリデュスタット) 換算

● モリデュスタット5週間反復投与時の正常ラットと炎症性ラットモデルにおけるヘマトクリット値の経時変化



45) Flamme I et al. PLoS One 2014; 9: e111838.

本研究はBayer AG社により実施され、本論文の著者全員がBayer AG社の社員である

(8) HIF標的遺伝子に対する影響 (ラット)<sup>51)</sup>

ゲンタマイシン100mg/kgを投与して作製した雄性ラットのゲンタマイシン処置群 (腎障害ラットモデル) とコントロール群 (正常ラット) に、モリデュスタット (1.25、2.5、5、10mg/kg) を単回経口投与し、投与4時間後の腎臓及び肝臓のEPO、ANGPTL-4 (アンジオポエチン様因子4)、ADM (アドレノメジュリン)、CA9 (炭酸脱水酵素9)、PDK-1 (ピルビン酸脱水酵素キナーゼ1)、VEGF-A (血管内皮増殖因子A)、IGFBP-1 (インスリン様増殖因子結合タンパク質)、GLUT-1 (グルコーストランスポーター1)、LDH-A (乳酸脱水酵素A) のmRNA発現量を測定した結果、腎臓EPO mRNA発現量は用量依存的に増加し、最高用量10mg/kg投与後、コントロール群ではベースラインよりも約90倍、ゲンタマイシン処置群では約250倍でした。

腎臓及び肝臓におけるEPO以外のHIF標的遺伝子は誘導されないか、又は誘導されてもわずかでした。

開発の経緯  
製品特性  
製品情報  
国際共同  
第II相試験  
臨床成績  
国内第III相  
試験  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
有効成分に  
関する  
理化学的知見  
製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装  
関連情報  
主要文献  
製薬販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所



# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験 (ラット・イヌ及び*in vitro*)<sup>52)</sup>

試験項目		動物種	投与量/濃度 (投与経路)	性別 (n/群)	試験成績
心血管系	血行動態パラメータ (血圧、心拍数)、心電図 (PQ、QRS、QTc間隔)	イヌ	1、3、10mg/kg (単回経口)	雌雄 (5)	本剤による影響は認められなかった。
	hERGテール電流	ヒト胎児由来腎臓 (HEK) 293細胞	1、10、100 µM ( <i>in vitro</i> )	—	本剤による影響は認められなかった。
呼吸器系	呼吸数、1回換気量、分時換気量	ラット	3、10、30mg/kg (単回経口)	雄 (8)	30mg/kgで呼吸数の増加が認められた。
中枢神経系	一般症状、自発運動及び体温	ラット	3、10、30mg/kg (単回経口)	雄 (6)	本剤による影響は認められなかった。
	痙攣、熱侵害受容及びヘキソバルビタール睡眠時間			雄 (6~8)	本剤による影響は認められなかった。
	運動協調性			雄 (12)	本剤による影響は認められなかった。
腎機能	尿量、電解質 (Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> ) 排泄量	ラット	3、10、30mg/kg (単回経口)	雄 (9又は10)	本剤による影響は認められなかった。
血液系	赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット等	ラット	3、10、30mg/kg (単回経口)	雄 (9又は10)	本剤による影響は認められなかった。
脂質代謝	血漿中トリグリセリド及びコレステロール濃度	ラット	3、10、30mg/kg (単回経口)	雄 (9又は10)	本剤による影響は認められなかった。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験 (ラット・マウス・イヌ)<sup>53)</sup>

モリデュスタット単回経口投与後の概略の致死量はラット及びマウスで2000mg/kg、イヌで50mg/kgより大きく、臨床最大用量3.3mg/kg (200mg/60kg/日) と比較して高い結果でした。また、単回静脈内投与時の概略の致死量は、マウスでモリデュスタット30mg/kgでした。

動物種	性別	投与量・投与方法 (例数)	概略の致死量 (mg/kg)
NMRI マウス	雌	300又は2000mg/kg 単回経口投与 (n=6)	2000
NMRI マウス	雌	30又は100mg/kg 単回静脈内投与 (n=3又はn=6)	30
ラット	雌	2000mg/kg 単回経口投与 (n=6)	2000
イヌ	雄	5、15、50mg/kg 4週間の反復経口投与 (投与1~2週の試験初期相より考察) (各群雌雄n=3~5)	>50
	雌		



(2) 反復投与毒性試験(ラット・イヌ)<sup>54)</sup>

ラット及びイヌに最長26週間又は39週間、1日1回モリデュスタット反復投与毒性試験を実施した結果、主薬理作用である赤血球造血亢進による血液濃縮・多血状態の持続に関連した変化が認められました。

また、投与期間の延長に伴って毒性発現用量及び無毒性用量は小さくなり、反復投与試験で観察された所見は一部の線維化や血栓を除き、休薬により回復又は軽減しました。

動物種	投与量 (例数)	投与期間 投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)	結果 (mg/kg/日)
ラット	5, 15, 50mg/kg (各群雌雄各n=10)	4週間 経口	雄5 雌<5	≥15: 心筋の肥大・変性・房室弁の変性・線維化・血栓、腎臓の尿細管変性及び腺胃粘膜の限局性びらん ≥15(雄)、≥5(雌): 肺出血 50: 死亡/切迫殺、摂餌量減少、体重増加抑制(雄)、骨髓線維化、過骨症、肺及び骨髓の血栓、胸腺・乳腺・甲状腺・脾臓の萎縮
	1.5, 5, 15mg/kg (各群雌雄各n=10)	13週間 経口	雄<1.5 雌1.5	≥1.5(雄)、≥5(雌): 心臓弁の線維化 ≥5: 腎臓糸球体の腫大、心筋肥大及び肺の血管中膜肥厚 ≥5(雄)、15(雌): 心臓弁の変性・血栓 15(雌): 好塩基性(再生)尿細管及び胆管の過形成又は肥大 15: 一般状態の悪化、及び死亡又は切迫殺、大腿骨の骨髓線維化及び過骨症
	0.3, 1.0, 3mg/kg (各群雌雄各n=20)	26週間 経口	雄0.3 雌1.0	≥1(雄)、3(雌): 腎臓糸球体腫大 3(雄): 肺の小血管の鈣質化、慢性腎症発生頻度増加 3: 心臓弁の線維化
イヌ	5, 15, 50mg/kg (各群雌雄各n=3)	4週間 経口	雌雄15	50(雄): 体重増加抑制、腎臓のリビドーシスと十二指腸粘膜びらん 50(雌): 肺顆粒球症、脾臓白脾髄出血、顎下腺限局性萎縮及び大腿骨骨髓線維化 50: 肺の小静脈変化
	2.5, 7.5, 25mg/kg (各群雌雄各n=4)	13週間 経口	雌雄2.5	≥7.5: 骨髓線維化、大腿骨/胸骨の過骨症、腎糸球体腫大、肺の血栓症及び胸腺萎縮、精巣・前立腺、卵巣・子宮・膣の発育遅延 25(雌): 体重増加抑制 25: 肝臓の小葉中心性変性と線維化、脾臓のコラーゲン線維増加及び脾臓の腺房萎縮
	0.5, 1.5, 5mg/kg (各群雌雄各n=4)	39週間 経口	雌雄0.5	≥1.5: 胸腺萎縮及び腎臓糸球体腫大(メサンギウム肥厚を伴う) 5(雄): 心臓の小動脈炎/小動脈周囲炎、脾臓の巣状壊死及び肝臓の壊死(血中LDH及びGGT増加を伴う) 5(雌): 一般状態悪化、切迫殺、大脳の間質空胞化、胃及び直腸静脈の多発性血栓、脾臓及び扁桃の萎縮 5: 骨髓線維化、腎臓再生尿細管増加、坐骨神経の軸索変性及び肝内胆管増生(血中GLDH及びALT増加を伴う)

開発の経緯  
製品特性  
製品情報  
国際共同臨床成績  
第II相試験  
国内第III相試験  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に関する  
理化学的知見  
製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装  
関連情報  
主要文献  
製薬販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)<sup>55)</sup>

モリデュスタット2、6、20mg/kgを、雄ラットには交配前4週間及びその後の交配期間から剖検まで、雌ラットには交配前2週間及びその後の交配期間から妊娠6日まで連日経口投与した結果、6mg/kg以上群の雄マウスに摂餌量の減少、血管拡張及び死亡率の増加を認めましたが、ヘマトクリット増加に続く臓器血流への二次的影響という薬理学的作用機序に関連したものと考えられました。また、6mg/kg以上群の雌マウスに着床後死亡の増加とこれに続く生存胎児数減少を認めました。最高用量20mg/kgまで雄授胎能への影響は認めませんでした。

無毒性量は雌雄動物の一般毒性については2mg/kg/日、雄授胎能については20mg/kg/日、雌受胎能及び初期胚発生については2mg/kg/日と推定されました。

### 2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット・ウサギ)<sup>56)</sup>

妊娠ラットに、モリデュスタット3、10、30mg/kgを妊娠6～17日目まで反復経口投与した結果、モリデュスタット30mg/kg群でHIF-PH阻害作用に関連した胎児における眼の奇形増加を認めました。また30mg/kg群において母動物に毒性徴候及び非特異的な胎児毒性(着床後死亡・後期吸収胚増加、生存胎児数及び生存児平均体重減少)が認められました。

母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも10mg/kg/日と推定されました。

妊娠ウサギにモリデュスタット2、6、20mg/kgを妊娠6～20日目まで反復経口投与した結果、モリデュスタット20mg/kg群まで母動物毒性を誘発せず、子宮内発生にも影響を及ぼしませんでした。

母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも20mg/kg/日と推定されました。

### 3) 出生前及び出生後の発育及び母体の機能に関する試験(ラット)<sup>57)</sup>

ラットにモリデュスタット3.7、7.5、15mg/kgを妊娠6日目から授乳21日目まで連日経口投与した結果、7.5mg/kg以上群で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、胃内無乳出生児及び死産児の増加、出生児の低体重及び機能発達の一部遅延を認めました。母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び出生児に対する無毒性量はいずれも3.7mg/kgでした。

## (4) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, ラット)<sup>58)</sup>

ネズミチフス菌を用いた復帰変異原性試験及びマウスリンフォーマTK<sup>+/-</sup>を用いた遺伝子突然変異試験を実施した結果、マウスリンフォーマTK<sup>+/-</sup>を用いた遺伝子突然変異試験で陽性が認められました。

ラットを用いた肝臓不定期DNA合成試験、ラット骨髄小核試験及びマウスを用いた骨髄細胞の染色体異常試験を実施した結果、肝臓不定期DNA合成試験の結果は陰性で、モリデュスタットに染色体異常誘発は認められませんでした。

**(5) がん原性試験 (マウス・ラット)<sup>59)</sup>**

モリデュスタットとして最高用量5mg/kgまでをマウスに、1mg/kgまでをラットに2年間反復経口投与したところ、体重を含めて動物の一般症状、生死、摂餌量、臨床病理学的検査及び器官重量に毒性所見は認められませんでした。また、モリデュスタット投与に関連した特定の腫瘍性及び前腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められませんでした。

**(6) 局所刺激性試験<sup>54)</sup>**

経口投与による反復投与毒性試験で得られた胃腸管の病理組織学的検査所見より局所刺激性の有無を評価した結果、胃腸管粘膜に局所刺激性を示唆する病理組織学的所見は認められませんでした。

**(7) その他の特殊毒性 (*in vitro*)<sup>60)</sup>**

マウス線維芽細胞株 $3 \times 10^5$ 細胞当たり、モリデュスタットナトリウムを0.1~500  $\mu$ g/mLの濃度で処置し、3日目のニュートラルレッド取り込みを評価したところ、光毒性は認められませんでした。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 有効成分に関する理化学的知見

## 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モリデュスタットナトリウム (Molidustat Sodium)

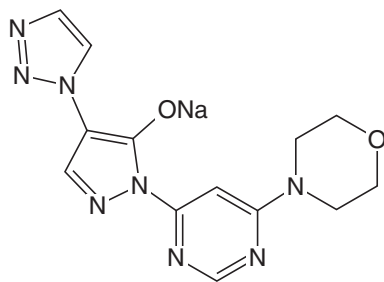
化学名：Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>2</sub>

分子量：336.28

性状：白色～帯黄白色の粉末である。

化学構造式：



# 製剤学的事項

## 製剤の安定性

### 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP包装 <sup>※1</sup> 及びアルミニウム袋	36ヵ月	規格内 <sup>※2</sup>
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	光	ペトリ皿 (開放)	12時間	規格内
	温度	ガラス容器 (5mg及び75mg錠) ポリエチレンボトル (12.5mg、25mg及び50mg錠) (開放)	1ヵ月	規格内
	湿度			

※1 ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔からなるPTPシート  
 ※2 マスレッド錠5mgのみ、類縁物質の増加傾向が認められた。  
 ※3 総照度128万lx・hr、総近紫外放射エネルギー638W・h/m<sup>2</sup>照射  
 測定項目：性状、溶出性、類縁物質、含量等

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所

# 取扱い上の注意/包装/関連情報

## 取扱い上の注意

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）

貯 法：室温保存

有効期間：マスーレッド錠5mg：30ヵ月

マスーレッド錠12.5mg、マスーレッド錠25mg、マスーレッド錠75mg：36ヵ月

## 包装

マスーレッド錠5mg : 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

マスーレッド錠12.5mg : 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

マスーレッド錠25mg : 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

マスーレッド錠75mg : 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

## 関連情報

日本標準商品分類番号：873999

承認番号：マスーレッド錠5mg：30300AMX00020000

：マスーレッド錠12.5mg：30300AMX00021000

：マスーレッド錠25mg：30300AMX00022000

：マスーレッド錠75mg：30300AMX00024000

承認年月：2021年1月

薬価基準収載年月：2021年4月

販売開始年月：2021年4月

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。

投与期間制限に関する情報：本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

再審査期間満了年月：2029年1月（8年）

# 主要文献

- 1) 日本透析医学会 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：日本透析医学会雑誌 2016; 49(2): 89-158
- 2) Silverberg DS et al. Eur J Heart Fail. 2002; 4: 681-686
- 3) Kuriyama S et al. Nephrol 1997; 77: 176-185
- 4) Gouva C et al. Kidney Int 2004; 66: 753-760
- 5) Vlagopoulos PT et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3403-3410
- 6) Al-Ahmad A et al. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 955-962
- 7) Schofield CJ et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5: 343-354
- 8) Besarab A et al. N Engl J Med 1998; 339: 584-590
- 9) Singh AK et al. N Engl J Med 2006; 355: 2085-2098
- 10) Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2009; 361: 2019-2032
- 11) 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保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験 (試験15141)]
- 12) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ESAにて治療中の保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験 (試験15261)]
- 13) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ESAにて治療中の血液透析患者を対象とした第Ⅱ相試験 (試験16208)]
- 14) 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保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験19349)]
- 15) Yamamoto H et al. Am J Nephrol 2021; 52: 871-883
- 16) 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保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験19350)]
- 17) Yamamoto H et al. Am J Nephrol 2021; 52: 884-893
- 18) 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)]
- 19) Akizawa T et al. Ther Apher Dial 2021; 25: 917-925
- 20) 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)]
- 21) Akizawa T et al. Kidney Int Rep 2021; 6: 2604-2616
- 22) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [腎性貧血を合併した腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験19353)]
- 23) Akizawa T et al. Ther Apher Dial 2022; 26: 368-377.
- 24) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした単回・反復投与用量漸増試験 (試験15408)]
- 25) バイエル薬品社内資料 [腎機能障害患者を対象とした単回投与薬物動態試験 (試験15557)]
- 26) バイエル薬品社内資料 [血液透析又は腹膜透析施行中のCKD患者を対象とした単回投与薬物動態試験 (試験17767)]
- 27) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験 (試験15556)]
- 28) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした食事の影響試験 (試験19405)]
- 29) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験：ラットにおける単回投与後の臓器・組織分布]
- 30) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験：妊娠ラットにおける単回投与後の定量的臓器・組織分布]
- 31) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験：ラットにおける乳汁中分泌]
- 32) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験：血漿タンパク結合・血球移行試験]
- 33) バイエル薬品社内資料 [代謝]
- 34) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした<sup>14</sup>C標識体によるマスバランス試験 (試験14635)]
- 35) バイエル薬品社内資料 [肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (試験14634)]
- 36) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした年齢及び性別の影響試験 (試験14631)]
- 37) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたアタザナビルとの相互作用試験 (試験15748)]
- 38) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした硫酸鉄(Ⅱ)及び酢酸カルシウムとの相互作用試験 (試験16922)]
- 39) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした空腹時投与での硫酸鉄(Ⅱ)又は硫酸鉄(Ⅱ)グリシンとの相互作用試験 (試験18046)]
- 40) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした食後投与での硫酸鉄(Ⅱ)との相互作用試験 (試験18047)]
- 41) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした制酸剤との相互作用試験 (試験14628)]
- 42) バイエル薬品社内資料 [薬物相互作用：BCRP阻害薬との相互作用試験]

開発の経緯

製品特性

製品情報

国際共同  
第Ⅱ相試験  
臨床成績

試験  
国内第Ⅲ相  
臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所



# 主要文献

- 43) バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたロスバスタチンとの相互作用試験 (試験16555)]
- 44) バイエル薬品社内資料 [薬理作用：HIF-PH阻害作用 (*in vitro*)]
- 45) Flamme I et al. PLoS One 2014; 9: e111838
- 46) バイエル薬品社内資料 [げっ歯類における単回投与試験]
- 47) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与試験]
- 48) バイエル薬品社内資料 [サルにおける遺伝子組換えヒトエリスロポエチンとの比較試験]
- 49) バイエル薬品社内資料 [ゲンタマイシン誘発腎障害ラットモデルにおけるEPO誘導及び貧血予防及び改善効果試験]
- 50) バイエル薬品社内資料 [ペプチドグリカン-ポリサッカライド誘発炎症性貧血ラットモデルにおける貧血改善効果試験]
- 51) バイエル薬品社内資料 [ラットにおけるHIF標的遺伝子に対する影響試験]
- 52) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験]
- 53) バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験]
- 54) バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験]
- 55) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：初期胚発生に関する試験]
- 56) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験]
- 57) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発育及び母体の機能に関する試験]
- 58) バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験]
- 59) バイエル薬品社内資料 [がん原性試験]
- 60) バイエル薬品社内資料 [その他の毒性試験：光毒性試験]

# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

## 製造販売業者の名称及び住所

### 製造販売元

バイエル薬品株式会社  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

## 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先：バイエル薬品株式会社  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号  
問い合わせ先：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)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績  
国際共同  
第II相試験

臨床成績  
国内第III相  
試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は  
名称及び住所



専用アプリ「添文ナビ」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

マスーレッド錠 電子添文



(01)14987341113602

「添文ナビ」の使い方は下記URLをご参照ください。

[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



Bayer

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://pharma.bayer.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)

