

2021年4月作成（第2版）

市販直後調査

2021年4月～2021年10月

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。-----

新医薬品の「使用上の注意」の解説

HIF-PH阻害薬/腎性貧血治療薬

モリデュスタットナトリウム錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}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 75mgMUSREDO[®] tablets

5mg/12.5mg/25mg/75mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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]

製造販売元 バイエル薬品株式会社

はじめに

マサーレッド®（一般名：モリデュスタットナトリウム、以下「本剤」）は、Bayer社で腎性貧血の治療薬として開発された、経口投与可能な低酸素誘導因子プロリン酵素（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エリスロポエチン（EPO：Erythropoietin）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を惹起します¹⁾。本剤はHIF-PHを阻害することにより、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した。

本剤は、透析患者及び保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験等の成績に基づき、腎性貧血に対する臨床的有効性が認められたことから、本邦において、2020年2月に承認申請を行い、2021年1月に1日1回経口投与する腎性貧血の治療薬として、世界で初めて製造販売承認を取得しました。

本解説書では、本剤のご使用に際しての注意事項を添付文書の各項目別に解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本解説書は、承認時の情報に基づき作成しております。本剤の使用に際しましては、最新の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド並びに関連学会のガイドラインも併せてご参照くださいますようお願いいたします。

引用文献：

1) Schofield CJ et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5 (5) : 343-354

目 次

1. 警告.....	2
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと).....	4
4. 効能又は効果.....	6
5. 効能又は効果に関連する注意.....	6
6. 用法及び用量.....	7
7. 用法及び用量に関連する注意.....	12
8. 重要な基本的注意.....	14
9. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	16
9.1 合併症・既往歴等のある患者.....	16
9.3 肝機能障害患者.....	17
9.4 生殖能を有する者.....	18
9.5 妊婦.....	19
9.6 授乳婦.....	19
9.7 小児等.....	19
10. 相互作用.....	20
10.2 併用注意(併用に注意すること).....	21
11. 副作用.....	24
11.1 重大な副作用.....	25
11.2 その他の副作用.....	26
13. 過量投与.....	27
14. 適用上の注意.....	27
14.1 薬剤交付時の注意.....	27

注) 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

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]

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験 5 試験（試験 19349、19350、19351、19352、19353）の併合データにおいて、本剤との因果関係が関係ありと判断された有害事象（副作用）として「ラクナ梗塞」1/393 例(0.3%) が認められました。

また、国内第Ⅲ相臨床試験実薬対照 3 試験（試験 19349、19350、19352）の併合データにおいて、血栓塞栓症関連の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現割合は、ダルベポエチン アルファ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、重篤な有害事象の発現割合についても本剤群で高い傾向が認められました（表 1、表 2）。

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ことから、本剤の使用に際しては、以下の点に十分に注意してください。

- 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してください。
- 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してください。
- 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してください。

表 1 血栓塞栓症に関連する治験薬投与後の有害事象（国内第Ⅲ相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験併合		実薬対照 3 試験併合	
	本剤群 N=393 (100%)	本剤群 N=317 (100%)	ダルベポエチン N=237 (100%)	アルファ群 N=237 (100%)
全体	30 (7.6%)	26 (8.2%)	12 (5.1%)	
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	
播種性血管内凝固	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.4%)	
心臓障害	5 (1.3%)	5 (1.6%)	0	
急性心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0	
心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	
眼障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
網膜静脈閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
傷害、中毒および処置合併症	11 (2.8%)	9 (2.8%)	2 (0.8%)	
シャント閉塞	11 (2.8%)	9 (2.8%)	2 (0.8%)	
シャント血栓症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
神経系障害	8 (2.0%)	7 (2.2%)	5 (2.1%)	
脳梗塞	5 (1.3%)	5 (1.6%)	3 (1.3%)	
ラクナ梗塞	3 (0.8%)	2 (0.6%)	0	
一過性脳虚血発作	0	0	2 (0.8%)	
外科および内科処置	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	
外科的血管シャント	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	
血管障害	6 (1.5%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)	
深部静脈血栓症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)	
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0	

MedDRA 標準検索式で「塞栓および血栓」に分類される事象の発現例数（発現割合）

表 2 血栓塞栓症に関連する治験薬投与後の重篤な有害事象（国内第Ⅲ相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験併合		実薬対照 3 試験併合	
	本剤群 N=393 (100%)	本剤群 N=317 (100%)	ダルベポエチン N=237 (100%)	アルファ群 N=237 (100%)
全体	20 (5.1%)	16 (5.0%)	7 (3.0%)	
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
播種性血管内凝固	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
心臓障害	5 (1.3%)	5 (1.6%)	0	
急性心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0	
心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.0%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)	
シャント閉塞	8 (2.0%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)	
神経系障害	4 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)	
脳梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)	
ラクナ梗塞	1 (0.3%)	0	0	
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4%)	
外科および内科処置	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	
外科的血管シャント	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	
血管障害	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	2 (0.8%)	
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0	

MedDRA 標準検索式で「塞栓および血栓」に分類される事象の発現例数（発現割合）

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

【解説】

安全性に関する一般的な注意事項として設定しました。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者においては、過敏症を惹起する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないでください。

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれています。

本剤の添付文書「3.1 組成」の項：

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錠中モリデスタット5mg含有（モリデスタットナトリウムとして5.35mg）	1錠中モリデスタット12.5mg含有（モリデスタットナトリウムとして13.375mg）	1錠中モリデスタット25mg含有（モリデスタットナトリウムとして26.75mg）	1錠中モリデスタット75mg含有（モリデスタットナトリウムとして80.25mg）
添加物	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000 EP/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
	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			

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

【解説】

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUC_u）の7.3倍の曝露量で着床後死亡の増加及び胎児体重の減少がみられ、眼球奇形の発生率の増加が報告されています。また、ラット出生前及び出生後の発育及び母体の機能に関する試験において、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUC_u）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、胃内無乳児、死産児の増加及び出生児の低体重が、同じく2.3倍相当の曝露量投与時は出生児に機能発達の一部遅延が観察されています。

臨床試験においては、妊娠中の患者は選択除外基準により除外されたため、臨床試験における関連データの集積はありません。ヒトへの外挿性は明らかではないものの、「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を設定し、注意喚起を行うこととしました。

4. 効能又は効果

腎性貧血

【解説】

保存期慢性腎臓病（ND）患者、血液透析（HD）患者及び腹膜透析（PD）患者を対象に、国内で第Ⅲ相臨床試験5試験を実施しました。これら5試験の試験成績において、ND患者、HD患者及びPD患者における腎性貧血に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は「腎性貧血」を効能・効果として承認されました。

5. 効能又は効果に関連する注意

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

【解説】

投与開始の目安については、臨床試験及びガイドライン¹⁾を参考に設定しました。

「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（2015年版）」¹⁾では、腎性貧血治療において維持すべき目標ヘモグロビン（Hb）値と開始基準は、下記のとおりです。

- ・ 成人の保存期慢性腎臓病患者の場合、維持すべき目標Hb値11g/dL以上13g/dL未満とし、複数回の検査でHb値11g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。
- ・ 成人の血液透析患者の場合、維持すべき目標Hb値は週初めの採血で10g/dL以上12g/dL未満とし、複数回の検査でHb値10g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する。
- ・ 成人の腹膜透析患者の場合、維持すべき目標Hb値は11g/dL以上13g/dL未満とし、複数回の検査でHb値11g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。

引用文献：

- 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臓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

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。

【解説】

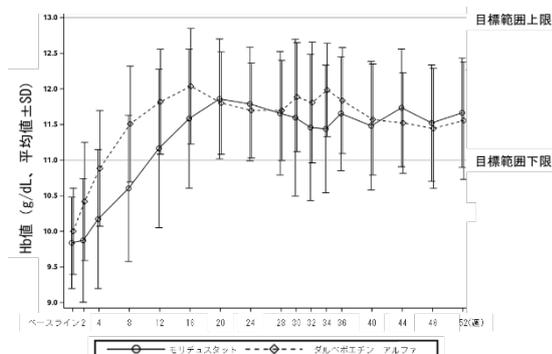
保存期慢性腎臓病（ND）患者における本剤の用法及び用量は、国内第Ⅲ相臨床試験2試験（試験19349及び19350）の試験成績に基づき設定しました。

なお、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）で未治療の保存期慢性腎臓病（ND）患者の開始用量は、切替え前のESA投与量によって異なります（「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本剤に切り替える場合の開始用量」の項参照）。

〈保存期慢性腎臓病（ND）患者〉

(1) ESA未治療の場合の開始用量

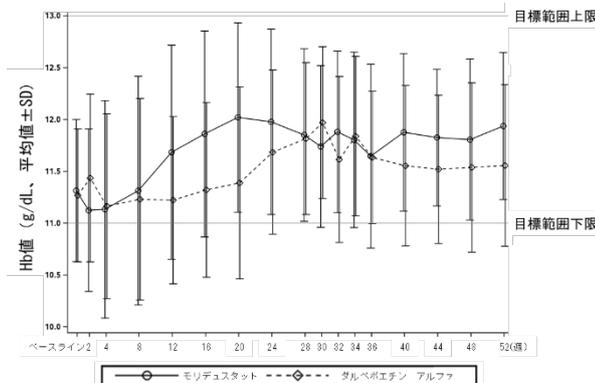
ESA未治療の腎性貧血を有するND患者を対象に、本剤の開始用量を1日1回25mgとし、実薬対照としてダルベポエチンアルファ（DA）を設定した非盲検比較試験（試験19349）を実施しました。その結果、第8週までの最初の用量変更時におけるHb値のベースラインからの上昇速度の平均値は、本剤群で0.086g/dL/週、DA群で0.235g/dL/週であり、本剤群のHb値は、DA群より緩やかに上昇しました。ベースラインから第4週までのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、本剤群で0%（0/81例）、DA群で2.6%（2/78例）、第8週までではいずれの群でも0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者は本剤群ではみられませんでした。Hb値の平均値は、本剤群ではベースラインで9.84g/dLであり、目標Hb値内（11.0g/dL以上13.0g/dL未満）となったのは第12週であった。DA群ではベースラインで10.00g/dLであり、目標Hb値内となったのは第8週であった。安全性について、投与開始初期（90日後まで）の安全性に問題は認められませんでした。



以上より、ESA未治療の場合のND患者において、投与初期に急激なHb値上昇を示すことなく適切な速度でHb値を上昇させ、個々のHb値を観察しながらHb値を徐々に上昇させることができる適切な開始用量を、本剤1日1回25mgと設定しました。

(2) ESA から切り替える場合の開始用量

ESA 治療中の腎性貧血を有する ND 患者を対象に、切替え前の ESA 投与量に従い本剤の開始用量を 1 日 1 回 25mg 又は 50mg (「7.1 保存期慢性腎臓病患者で、赤血球造血刺激因子製剤 から本剤に切り替える場合の開始用量」参照) とし、実薬対照として DA を設定した非盲検比較試験 (試験 19350) を実施しました。その結果、ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、本剤群で 11.12g/dL~11.31g/dL、DA 群で 11.16g/dL~11.44g/dL で推移し、いずれの群でも、Hb 値の目標範囲内 (11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満)*であり、概ね安定して推移しました。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、本剤群で 0% (0/81 例)、DA 群で 2.4% (2/82 例)、第 8 週までではいずれの群でも 0%であり、本剤群で投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられませんでした。ESA 投与量分類が低用量の集団及び高用量の集団のいずれの集団でも平均 Hb 値の推移に大きな違いはみられず、目標 Hb 値内でした。安全性について、投与開始初期 (90 日後まで) に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられませんでした。



以上より、ESA から切り替える場合の ND 患者において、切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、患者の状態に応じて用量調整することで切替え維持効果がみられる適切な開始用量を、本剤 1 日 1 回 25mg 又は 50mg と設定しました。

(3) 維持用量

試験 19349 及び試験 19350 では、Hb 値が 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満の目標範囲内*に維持されるよう、Hb 値に応じて本剤を 5~200mg/日の範囲で適宜増減することにより用量調節しました (用量調節基準については、「7.2 投与量調整」参照)。いずれの試験においても、本剤群の評価期間中における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれ、本剤の DA に対する非劣性が検証され、維持効果が確認されました。

本剤の平均投与量は、試験 19349 では 24.69~59.90mg/日、試験 19350 では 37.29~61.92mg/日で推移しました。なお、いずれの試験においても、各来院時の投与量は、5~200mg/日の範囲で分布していました。

以上より、ND 患者に対する維持用量は「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。」と設定しました。

* 国内第 III 相臨床試験における Hb 値の管理目標値は、一般社団法人日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の 2015 年版を参考に設定しました。

6. 用法及び用量

〈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。

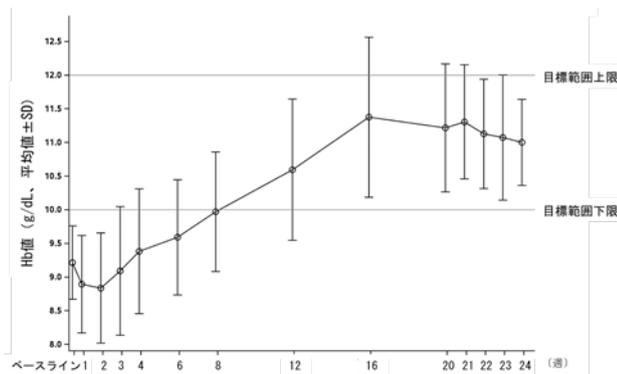
【解説】

血液透析（HD）患者及び腹膜透析（PD）患者における本剤の用法及び用量は、国内第Ⅲ相臨床試験3試験（試験19351、19352及び19353）の試験成績に基づき設定しました。

〈血液透析（HD）患者〉

(1) ESA未治療の場合の開始用量

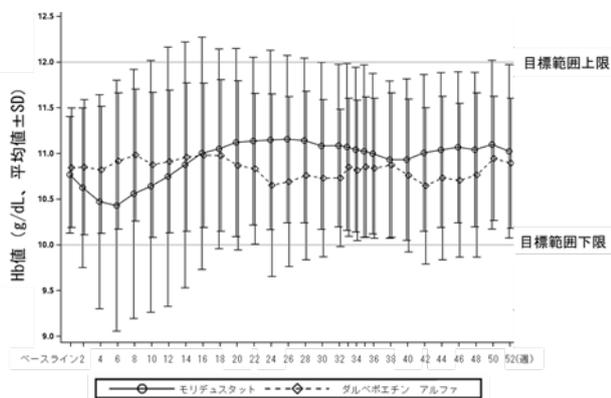
ESA未治療の腎性貧血を有するHD患者を対象に、本剤の開始用量を1日1回75mgとした非盲検単群試験（試験19351）を実施しました。その結果、第8週までの最初の用量変更時におけるHb値のベースライン（スクリーニング期間の最後の2回及び第0週の平均値）からの上昇速度の平均値は、 -0.030g/dL/週 でしたが、第0週からの上昇速度の平均値は、 0.080g/dL/週 と緩やかな上昇を示しました。ベースラインから第4週までのHb値の上昇速度が 0.5g/dL/週 を超えた被験者の割合は、4.5%（1/22例）、第8週まででは0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられませんでした。Hb値の平均値は、ベースラインで 9.21g/dL であり、目標Hb値内（ 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）*となったのは第12週でした。安全性について、投与開始初期（90日後まで）に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられませんでした。



以上より、ESA未治療の場合のHD患者において、投与初期に急激なHb値上昇を示すことなく緩やかにHb値を上昇させ、個々のHb値を観察しながらHb値を徐々に上昇させることができる適切な開始用量を、1日1回75mgと設定しました。

(2) ESA から切り替える場合

ESA 治療中の腎性貧血を有する HD 患者を対象に、本剤の ESA からの切り替え開始用量を 1 日 1 回 75mg とし、実薬対照として DA を設定した二重盲検比較試験（試験 19352）を実施しました。その結果、ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、本剤群で 10.43g/dL～10.77g/dL、DA 群で 10.78g/dL～10.98g/dL で推移しました。本剤群の平均 Hb 値の推移は切替え後に低下しましたが、その後上昇しました。いずれの群でも、Hb 値の目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）*であり、概ね安定して推移しました。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、本剤群で 2.0%（3/149 例）、DA 群で 0%（0/72 例）、第 8 週までではいずれの群でも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられませんでした。安全性について、投与開始初期（90 日後まで）に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられませんでした。



投与開始後に Hb 値が低下し緊急治療を受けた被験者が本剤群で 10.5%（16/153 例）、DA 群で 1.3%（1/76 例）でみられました。これら緊急治療を受けた被験者のうち、赤血球輸血による緊急治療を受けた 2 例のシャント閉塞及び不安定狭心症を除き、重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はありませんでした。HD 患者は、血液透析実施のため定期的に血液検査を受けることから、Hb 値の定期的なモニタリングが可能であることから、過度の Hb 値低下に伴う安全性上の大きな問題が生じる可能性は低く、1 回 75mg で開始することは妥当と考え、ESA から切り替える場合の HD 患者における開始用量を 1 日 1 回 75mg と設定しました。

(3) 維持用量

試験 19351 及び試験 19352 では、Hb 値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満の目標範囲内*に維持されるよう、Hb 値に応じて本剤を 5～200mg/日の範囲で適宜増減することにより用量調節しました（用量調節基準については、「7.2 投与量調整」参照）。試験 19352 では、本剤群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれ、本剤の DA に対する非劣性が検証され、維持効果が確認されました。平均投与量は 68.83～89.00mg/日で推移しました。また、各来院時の投与量は、5～200mg/日の範囲で分布していました。試験 19351 でも、評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれました。平均投与量は 70.83～100.00mg/日で推移しました。また、第 20 週以降、各来院時の投与量は、5mg/日を除く、12.5～200mg/日の範囲に分布し、試験 19352 と概ね同様でした。

以上より、HD 患者に対する維持用量は「以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200mg の範囲とする。」とし、最高投与量は 1 回 200mg と設定しました。

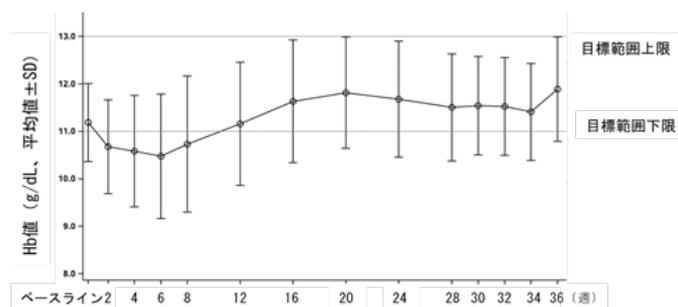
<腹膜透析 (PD) 患者>

(1) 開始用量

腎性貧血を有する PD 患者を対象に、本剤の開始用量を 1 日 1 回 75mg とした非盲検試験を実施しました (試験 19353)。

PD 患者 51 例のうち、ESA 未治療の 2 例の第 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は -0.43g/dL/週 及び 0.50g/dL/週 でした。第 8 週では 1 例がまだ目標 Hb 値に達しませんでした。第 12 週で 2 例ともに目標 Hb 値内 (11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満) * でした。ベースラインから第 4 週まで及び第 8 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週 を超えた被験者はなく、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられませんでした。

ESA からの切り替えの 49 例では、ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、 10.43g/dL ~ 11.21g/dL でした。切替え早期の Hb 値の推移はベースラインから第 6 週まで下降しましたが、以降は上昇し、第 12 週以降、目標 Hb 値内 (11.0g/dL 以上



13.0g/dL 未満) * であり、概ね安定して推移しました。ベースラインから第 4 週まで及び第 8 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週 を超えた被験者の割合は、いずれも 0% であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられませんでした。安全性について、投与開始初期 (90 日後まで) に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられませんでした。

以上より、ESA 治療歴の有無にかかわらず、PD 患者における開始用量は、HD 患者と同様に、1 日 1 回 75mg と設定しました。

(2) 維持用量

試験 19353 では、Hb 値が 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満の目標範囲内*に維持されるよう、Hb 値に応じて本剤を 5~200mg/日の範囲で適宜増減することにより用量調節しました (用量調節基準については、「7.2 投与量調整」参照)。試験 19353 において、評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれました。評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は、66.7% (34/51 例) であり、評価期間で約 6 割の被験者での維持効果がみられ、HD 患者での結果と類似していました。平均投与量は 74.51 ~ 119.77mg で推移しました。また、各来院時の投与量は、5~200mg/日の範囲に分布していました。

以上より、PD 患者に対する維持用量は「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。」と設定しました。

* 国内第Ⅲ相臨床試験における Hb 値の管理目標値は、一般社団法人日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の 2015 年版を参考に設定しました。

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 (µg)		エポエチン ベータ ペゴル (µg)	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

【解説】

現在 ESA 治療を受けている ND 患者を対象に実施した国内第Ⅲ相臨床試験（試験 19350）の治験実施計画書で設定した、切替え前の ESA 投与量から切替え開始用量を決定するための表と同様の表を、本項に示しました。

なお、試験 19350 の試験計画立案後にエポエチン ベータ ペゴルの 12.5 µg 製剤が承認され、1回 12.5 µg の投与が可能となりました。試験 19350 の試験計画立案時には、開始用量 25mg と 50mg の閾値を切替え前のエポエチン ベータ ペゴルの用量が 36.0 µg/4週としたことから、12.5 µg/4週を投与した場合の開始用量は 25mg となりました。そのため、本項には、本剤の開始用量 25mg を投与する切替え前のエポエチン ベータ ペゴル (µg) は「25」ではなく、「25以下」と表記することが適切と考えました。

切替え前の ESA 投与量から本剤の投与量を決定する際には、本表を参考にして切り替えてください。

7. 用法及び用量に関連する注意

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	100 mg	150 mg	200 mg

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	
		11.0g/dL超	10.0g/dL超
2.0g/dL超	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 ^{注1)}	1段階減量	休薬 ^{注2)}
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。

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験（試験19349、19350、19351、19352及び19353）においては、Hb値が目標範囲内に維持されるように、Hb値に応じて投与量が決定される用量調整基準を設定し、投与量の調整を行いました。その結果、いずれの試験においてもHb値は目標値内を推移し、貧血改善維持効果が示されたため、投与量を調整する際の参考として設定しました。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

【解説】

ヘモグロビン濃度又はヘモグロビン濃度の上昇速度が高血圧症や血栓塞栓症などの心血管イベント発症に関係することが知られています⁴⁾。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必要があるため設定しました。必要以上の造血を認めた場合は、「7.2 投与量調整」を参考に減量又は休薬するなど適切な処置を講じてください。

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験において、ヘモグロビン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¹⁾⁻³⁾。

【解説】

ESA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¹⁾⁻³⁾ため、本剤投与中の注意事項を記載しました。

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してください。

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

【解説】

ヘモグロビン濃度が急激に上昇した場合は、速やかに減量又は休薬する等、適切な処置を行ってください。本剤の投与量調節については、「7.2 投与量調節」を参照してください。

引用文献：

- 1) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. N Engl J Med 1998 ; 339 : 584-90.
- 2) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2085-98.
- 3) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2019-32.
- 4) 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臓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

8. 重要な基本的注意

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。

【解説】

国内臨床試験において、ESA 製剤から本剤に切替え後、ヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、注意喚起が必要と判断して設定しました。

8.5 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。

【解説】

ESA 製剤の添付文書では、高血圧に関する注意喚起がなされており、また、重篤な副作用として高血圧性脳症が報告されています。

国内第Ⅲ相臨床試験 5 試験の併合データにおいて、本剤との因果関係が関係ありと判断された有害事象（副作用）として高血圧及び血圧上昇が各 1 例〔2 例/393 例（0.5%）〕に認められましたが、いずれも非重篤でした。また、国内第Ⅲ相臨床試験の実薬対照 3 試験の併合解析データにおいて本剤群の高血圧又は血圧上昇の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現割合はダルベポエチン アルファ群と同等でした。

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必要があるため設定しました。

8.6 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。

【解説】

造血には鉄が必要であることから、必要に応じて鉄剤の投与を適切に行う必要があるため設定しました。

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。

【解説】

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に対して本剤を投与する場合は、ヘモグロビン濃度の上昇に伴い血液粘稠度が増すことで、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるため設定しました。詳細については、「1. 警告」をご参照ください。

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。

【解説】

本剤投与により血圧が上昇するおそれがあります（「8.5」参照）。高血圧症を合併する患者では、血圧上昇を来しやすいと考えられることから、このような患者に本剤を投与する場合には、血圧の推移に注意する必要があることから設定しました。

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。

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験において悪性腫瘍に関連する副作用は報告されていません。また、臨床試験では悪性腫瘍を合併する患者は除外されていました。

悪性腫瘍を合併する患者では、本剤による HIF（低酸素誘導因子）経路活性化により、血管新生が亢進し悪性腫瘍を増悪させるおそれがあることから設定しました。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験において、網膜出血に該当する治験薬投与後の副作用として、網膜出血が3例/393例(0.8%)に認められましたが、いずれも非重篤でした(「眼出血」として報告された1例を含む)。また、臨床試験では、網膜出血の発現リスクの高い患者(侵襲的治療を必要とする新生血管加齢黄斑変性症又は糖尿病性増殖性網膜症などの増殖性の脈絡膜又は網膜疾患を有する患者)は除外されていました。

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では、本剤によるHIF(低酸素誘導因子)経路活性化により、血管新生が亢進し網膜出血を発現するおそれがあることから設定しました。

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_{max}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]

【解説】

本剤の臨床薬理試験において、軽度又は中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A又はB)及び健康被験者に本剤25mgを空腹時に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のモリデュスタットのAUC(0-∞)及びC_{max}はそれぞれ26%及び66%増加、中等度肝機能障害患者のモリデュスタットのAUC(0-∞)及びC_{max}はそれぞれ58%及び131%増加しました(添付文書「16.6.3肝機能障害患者」参照)。肝機能障害の重症度に応じてモリデュスタット曝露量の増加が認められることから、Child-Pugh Bより重度の肝機能障害患者にモリデュスタットを投与する場合には、低用量から開始する必要があると考えられました。なお、Child-Pugh C患者にモリデュスタットを投与した臨床試験は実施していません。

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 (AUC₀₋₂₄) 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]

【解説】

ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量 (AUC₀₋₂₄) 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ます。妊娠可能な女性患者に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間 (2 週間) は適切な避妊を行うよう指導してください。

一般的に、最終投与から消失半減期の 5 倍の時間が経過すると血中の薬物はほぼ消失すると考えられています。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (試験 15557) における本剤の消失半減期の最大値は、中等度の腎機能障害患者に見られた 66.7 時間であったことから、本剤の最終投与から約 2 週間 [66.7 時間×5=333.5 時間 (約 13.9 日)] 後には本剤は血中からほぼ消失していると考えられます (下表参照)。

したがって、妊娠可能な女性において適切な避妊の実施が必要と考えられる期間は、本剤投与中及び投与終了後 2 週間と考えられます。

表 腎機能障害患者における本薬の消失半減期

腎機能障害の程度	軽度		中等度		重度 (血液透析患者)	
	投与量 (mg)	t _{1/2} (h)	投与量 (mg)	t _{1/2} (h)	投与量 (mg)	t _{1/2} (h)
	20	10.2/99.9 (3.70-56.7)	20	13.8/101.5 (5.93-66.7)	20	19.2/21.6 (16.2-31.6)
			40	11.5/26.0 (8.77-16.7)	40	19.4/11.2 (16.3-22.6)

幾何平均値/幾何 CV% (個別値の範囲)

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（AUC₀₋₂₄）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（AUC₀₋₂₄）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]

【解説】

⇒「2. 禁忌」の「2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を参照してください。

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。

【解説】

本剤の非臨床試験において、分娩後 10 日目の雌性ラットに本剤の [¹⁴C] 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 8 及び 24 時間後の乳汁中への排泄が検討されました。その結果、乳汁中に放射能が検出され（投与放射能に対する割合：投与 8 時間後は 0.48～0.75%、投与 24 時間後は定量下限～0.13%）、本剤は乳汁中へ移行することが示されました。ヒトへの外挿性は明らかではありませんが、ヒトにおける乳汁中への移行はわずかであると考えられました。

授乳婦に本剤を投与する場合、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してください。

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。

【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定しました。

10. 相互作用

本剤は UGT1A1 の基質である。 [16.4 参照]

【解説】

臨床薬理試験成績に基づき設定しました。

添付文書「16. 薬物動態」の記載を、以下に示します。

16.4 代謝

本剤は主に UGT1A1 によって、薬理的に不活性な N-グルクロン酸抱合体に代謝される (*in vitro*)。

健康男性被験者に [¹⁴C] モリデュスタット 25mg を液剤にて経口投与したとき、血漿中のモリデュスタットの AUC (0-t_{last}) は総放射能の約 18%、N-グルクロン酸抱合体の AUC (0-t_{last}) は約 82% であり、N-グルクロン酸抱合体は主要な代謝物であった (外国人データ)。

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Cmaxは上昇した。 UGT1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。

【解説】

臨床薬理試験成績に基づき設定しました。

本剤は主にUGT1A1により代謝されることから、UGT1A1阻害により本剤のクリアランスが低下するおそれがあります。UGT1A1阻害作用を有する薬剤による治療中に、新たに本剤による治療を開始する場合は、本剤を低用量から開始してください。また、投与中は患者の状態を慎重に観察してください。

添付文書「16.薬物動態」の記載を、以下に示します。

16.7.1 アタザナビル

健康男性被験者にアタザナビル 400mg を食後に反復投与した後、本剤 25mg を食後に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (アタザナビル併用投与時/本剤単独投与時)	
				Cmax	AUC(0-∞)
アタザナビル	400mg	25mg	13	2.07 [1.53、2.79]	2.07 [1.87、2.29]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
多価陽イオン（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Cmaxは低下した。本剤の消化管からの吸収が減少し、血中濃度が低下する。

【解説】

臨床薬理試験成績に基づき設定しました。

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を本剤と併用投与した場合、本剤の消化管からの吸収が減少し、血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあります。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してください。

添付文書「16. 薬物動態」の記載を、以下に示します。

16.7.2 経口鉄剤

健康男性被験者に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として100mg）と本剤150mgを空腹時に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）と本剤150mgを空腹時に単回併用投与したとき、及び本剤150mgを空腹時に投与する4又は2時間前、若しくは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のモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン併用投与時/本剤単独投与時)	
					Cmax	AUC(0-∞)
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	14 ^{注)}	0.16 [0.12、0.22]	0.25 [0.19、0.33]
			硫酸鉄投与4時間後に本剤投与	14	0.90 [0.64、1.26]	0.91 [0.77、1.07]
			硫酸鉄投与2時間後に本剤投与	14	1.00 [0.71、1.40]	0.84 [0.71、0.99]
			硫酸鉄投与1時間前に本剤投与	14	0.88 [0.63、1.23]	0.74 [0.63、0.88]
硫酸鉄グリシン	567.7mg		同時投与	14	0.54 [0.39、0.76]	0.50 [0.42、0.60]

注) AUC(0-∞)は12例

また、健康男性被験者に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として100mg）と本剤150mgを食後に単回併用投与したとき、及び本剤150mgを食後に投与する1時間前、若しくは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のモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (硫酸鉄併用投与時/本剤単独投与時)	
					Cmax	AUC (0-∞)
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	11 ^{注1)}	0.39 [0.29, 0.51]	0.49 [0.42, 0.58]
			硫酸鉄投与1時間後に本剤投与	11	0.80 [0.60, 1.06]	0.80 [0.70, 0.93]
			硫酸鉄投与1時間前に本剤投与	11 ^{注2)}	0.60 [0.45, 0.80]	0.66 [0.57, 0.77]

注1) AUC(0-∞)は8例

注2) AUC(0-∞)は9例

16.7.3 酢酸カルシウム

健康男性被験者に酢酸カルシウム1900mgと本剤150mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (酢酸カルシウム併用投与時/本剤単独投与時)	
				Cmax	AUC(0-∞)
酢酸カルシウム	1900mg	150mg	15	0.53 [0.39, 0.72]	0.85 [0.67, 1.09]

16.7.4 酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤

健康男性被験者に酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤と本剤50mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (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/本剤単独投与時)	
				Cmax	AUC(0-∞)
酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤	900mg・600mg	50mg	12	0.36 [0.26, 0.51]	0.67 [0.60, 0.75]

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。

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 19349、試験 19350、試験 19351、試験 19352、試験 19353）において本剤投与群で認められた副作用*を以下に示します。重篤な副作用は、間質性肺疾患 2 例、ラクナ梗塞 1 例、好中球減少症 1 例でした。

安全性評価対象例	393 例		
副作用発現例数*（発現頻度）	42 例（10.7%）		
副作用の種類**	発現状況（%）	副作用の種類**	発現状況（%）
胃腸障害	8 (2.0%)	皮膚および皮下組織障害	5 (1.3%)
便秘	2 (0.5%)	薬疹	1 (0.3%)
下痢	2 (0.5%)	爪肥厚	1 (0.3%)
悪心	2 (0.5%)	そう痒症	1 (0.3%)
腹部不快感	1 (0.3%)	発疹	1 (0.3%)
胃炎	1 (0.3%)	蕁麻疹	1 (0.3%)
嘔吐	1 (0.3%)	臨床検査	5 (1.3%)
眼障害	7 (1.8%)	血圧上昇	1 (0.3%)
糖尿病網膜症	2 (0.5%)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3%)
結膜出血	1 (0.3%)	心電図 S T 部分下降	1 (0.3%)
角膜びらん	1 (0.3%)	ヘモグロビン減少	1 (0.3%)
眼出血	1 (0.3%)	便潜血陽性	1 (0.3%)
緑内障	1 (0.3%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.8%)
網膜出血	1 (0.3%)	間質性肺疾患	2 (0.5%)
代謝および栄養障害	5 (1.3%)	胸水	1 (0.3%)
鉄欠乏	4 (1.0%)	血液およびリンパ系障害	2 (0.5%)
低カリウム血症	1 (0.3%)	好酸球増加症	1 (0.3%)
心臓障害	5 (1.3%)	鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)
うっ血性心不全	2 (0.5%)	好中球減少症	1 (0.3%)
心嚢液貯留	2 (0.5%)	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.5%)
心室性頻脈	1 (0.3%)	背部痛	1 (0.3%)
神経系障害	5 (1.3%)	筋力低下	1 (0.3%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)
味覚不全	1 (0.3%)	倦怠感	1 (0.3%)
頭痛	1 (0.3%)	感染症および寄生虫症	1 (0.3%)
ラクナ梗塞	1 (0.3%)	異型肺炎	1 (0.3%)
傾眠	1 (0.3%)	血管障害	1 (0.3%)
		高血圧	1 (0.3%)

* 各試験での治験薬投与開始から治験薬投与終了来院又は治験薬投与中止時来院の 3 日後までに発現した副作用

** ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 22.1 (MedDRA/J version 22.1) の器官別大分類及び基本語を使用

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]

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験において、血栓塞栓症関連の副作用として「ラクナ梗塞」が 1/393 例 (0.3%) に認められました。

詳細については、「1. 警告」をご参照ください。

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。

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験において、重篤な副作用として間質性肺疾患が 2/393 例 (0.5%) に認められました。

本剤投与中の患者に、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状が認められた場合には、胸部 CT、血清マーカー (KL-6 等) 等の検査を実施してください。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	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	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症	
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫	

【解説】

「その他の副作用」については、国内第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用や症状、類薬の添付文書の記載状況等も考慮して、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載しました。

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。

【解説】

本剤はヘモグロビン濃度上昇作用を有するため、過量投与が行われた場合、ヘモグロビン濃度が過度に上昇する危険性があるため設定しました。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

【解説】

PTP シートの誤飲対策の為に設定しています(平成8年3月27日付日薬連発第240号及び平成8年4月18日付日薬連発第304号)。

患者が PTP シートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望がありました。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載しています。

最新の添付文書は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>



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

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)