

HIF-PH阻害剤 ー腎性貧血治療剤ー 薬価基準収載

**バフセオ[®]錠 150mg
300mg**
VAFSEO[®] Tablets 150mg, 300mg (バダデュスタット錠)

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)

市販直後調査 結果のご報告

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社では、バフセオ[®]錠150mg・300mg (以下、バフセオ錠と略します) の販売開始から6ヵ月 (2020年8月26日～2021年2月25日) にわたり、市販直後調査を実施して参りました。先生方には、バフセオ錠の市販直後調査に多大なるご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

今般、販売開始からの6ヵ月間に先生方よりご報告いただきました副作用の集積状況を取りまとめましたので、ご報告申し上げます。本報告がバフセオ錠の適正使用の一助となれば幸いに存じます。

バフセオ錠をご使用の際は、引き続き「使用上の注意」等をご参照の上、慎重にご使用いただくとともに、有害事象・感染症 (特に重篤な副作用・感染症) をご経験された場合には、速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

弊社では引き続き、安全性情報の収集及び適正使用の推進に努める所存でございます。先生方におかれましては、今後ともバフセオ錠の適正使用、並びに副作用調査等についてご理解とご協力を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

謹白

2021年5月

田辺三菱製薬株式会社
扶桑薬品工業株式会社

目次

市販直後調査の概要	1
副作用発現状況: 器官別大分類 (MedDRA SOC) 別	2
副作用発現状況: 基本語 (MedDRA PT) 別	3
医薬品リスク管理計画書 (RMP) におけるリスク	5
重要な特定されたリスク	5
1. 血栓塞栓症	5
2. 肝機能障害	8
3. 高血圧	9
重要な潜在的リスク	11
4. 心血管系事象 (血栓塞栓症を除く)	11
5. 悪性腫瘍	15
6. 網膜出血	16
7. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者における病態の進行...	16
重篤な副作用症例一覧	17
その他の注意いただきたい副作用	18
胃腸障害	18

市販直後調査の概要

製品名	バフセオ錠150mg・300mg
効能・効果	腎性貧血
市販直後調査実施期間	2020年8月26日～2021年2月25日
集計対象期間	2020年8月26日～2021年2月25日
調査対象医療機関数	病院810施設、診療所3,154施設
副作用報告数	145例184件(このうち重篤な副作用は23例30件)

副作用発現状況

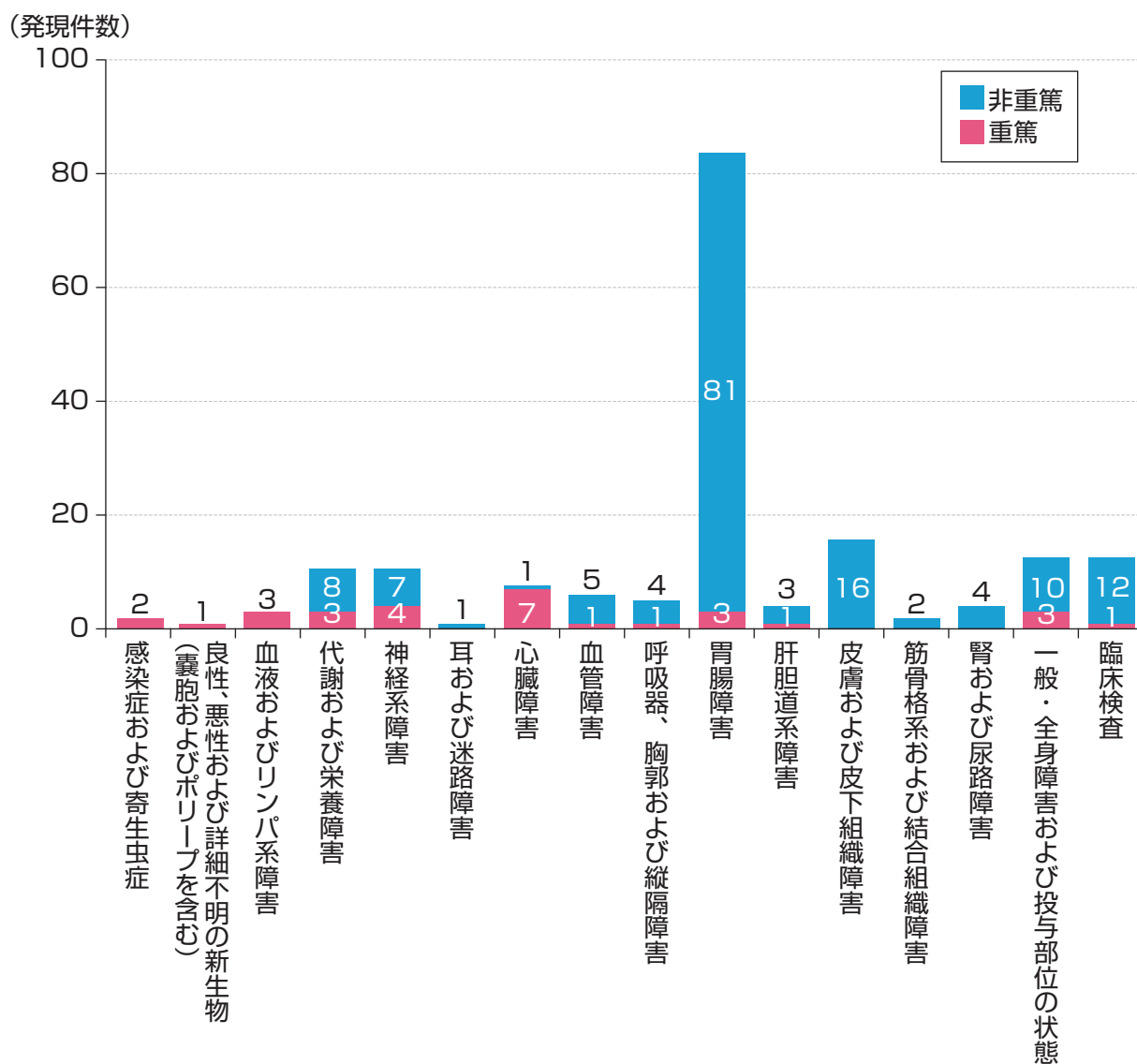
販売開始から6ヵ月間(2020年8月26日～2021年2月25日)に収集された副作用は145例184件(このうち重篤な副作用は23例30件)でした。次頁以降に詳細を記載します。

本報告をご参照いただく際の注意事項

- ・本報告は、2021年2月25日までにご報告いただいた副作用情報を基に作成しています。
- ・本報告は、調査中の症例も含めて集計しています。今後の調査の進捗により、副作用名、重篤性、因果関係等が変更となる場合があります。
- ・本報告は、ご報告いただいた自発報告を基にしています。処方された患者さんの全体数が不明であることから、副作用発現頻度は算出できません。
- ・副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.23.1」の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)に基づき分類しています。

副作用発現状況：器官別大分類(MedDRA SOC)別

器官別大分類別の副作用発現件数は、「胃腸障害」が84件と最も多く、次いで「皮膚および皮下組織障害」16件、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」各13件、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」各11件の順でした。また、重篤な副作用は、「心臓障害」7件、「神経系障害」4件、「血液およびリンパ系障害」、「代謝および栄養障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」各3件の順でした。



副作用発現状況：基本語 (MedDRA PT) 別

集計対象期間に収集された副作用は145例184件(重篤な副作用:23例30件)でした。主な副作用は、「悪心」28件、「下痢」26件、「食欲減退」9件、「軟便」8件でした。また、重篤な副作用は、「心不全」が4件と最も多く、次いで「貧血」3件、「脳梗塞」2件の順でした。

副作用の種類 器官別大分類 基本語 (MedDRA PT)	重篤例		非重篤例		総計	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
感染症および寄生虫症	2[1]	2[1]			2[1]	2[1]
肺炎	1	1			1	1
敗血症	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
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)	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
急性骨髄性白血病	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
血液およびリンパ系障害	3	3			3	3
貧血	3	3			3	3
代謝および栄養障害	3[2]	3[2]	8	8	11[2]	11[2]
高カリウム血症	1	1			1	1
低ナトリウム血症	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
食欲減退	1[1]	1[1]	8	8	9[1]	9[1]
神経系障害	4	4	7	7	11	11
脳梗塞*	2	2			2	2
浮動性めまい			4	4	4	4
塞栓性脳卒中*	1	1			1	1
頭痛	1	1	2	2	3	3
感覚鈍麻			1	1	1	1
耳および迷路障害			1	1	1	1
耳鳴			1	1	1	1
心臓障害	7[2]	7[2]	1	1	8[2]	8[2]
狭心症	1	1			1	1
心不全	4[1]	4[1]			4[1]	4[1]
うっ血性心不全	1	1			1	1
心筋虚血	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
動悸			1	1	1	1
血管障害	1	1	5	5	6	6
潮紅			1	1	1	1
高血圧	1	1	2	2	3	3
末梢冷感			1	1	1	1
ほてり			1	1	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4	4	5	5
呼吸困難			2	2	2	2
鼻出血			1	1	1	1
湿性咳嗽			1	1	1	1
肺塞栓症	1	1			1	1
胃腸障害	3[1]	3[1]	71	81	74[1]	84[1]
腹部不快感			6	6	6	6
腹痛	1[1]	1[1]	1	1	2[1]	2[1]
上腹部痛			1	1	1	1
便秘			5	5	5	5
下痢			25	26	25	26
嚥下障害			1	1	1	1

副作用の種類		重篤例		非重篤例		総計	
器官別大分類	基本語 (MedDRA PT)	例数	件数	例数	件数	例数	件数
胃腸障害				2	2	2	2
胃腸出血		1	1			1	1
メレナ		1	1			1	1
悪心				28	28	28	28
嘔吐				3	3	3	3
軟便				8	8	8	8
肝胆道系障害		1	1	3	3	4	4
肝機能異常				3	3	3	3
肝炎		1	1			1	1
皮膚および皮下組織障害				16	16	16	16
脱毛症				1	1	1	1
薬疹				1	1	1	1
湿疹				1	1	1	1
紅斑				2	2	2	2
そう痒症				6	6	6	6
発疹				4	4	4	4
蕁麻疹				1	1	1	1
筋骨格系および結合組織障害				2	2	2	2
筋痙縮				1	1	1	1
筋肉痛				1	1	1	1
腎および尿路障害				4	4	4	4
夜間頻尿				1	1	1	1
頻尿				3	3	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態		3[1]	3[1]	10	10	13[1]	13[1]
死亡		1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
熱感				2	2	2	2
足のもつれ				1	1	1	1
倦怠感				1	1	1	1
浮腫		1	1			1	1
末梢性浮腫		1	1	4	4	5	5
末梢腫脹				1	1	1	1
疾患				1	1	1	1
臨床検査		1[1]	1[1]	12	12	13[1]	13[1]
血中クレアチニン増加				2	2	2	2
血圧低下		1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
血圧上昇				4	4	4	4
ヘモグロビン減少				2	2	2	2
ヘモグロビン増加				4	4	4	4
計		23[5]	30[9]	122	154	145[5]	184[9]

[]: 括弧内は本剤との関連性が否定できない転帰死亡の事象の例数および件数

※ 脳梗塞1例と塞栓性脳卒中1例は市販直後調査実施期間以降に同一症例と判明しました。

- ・ 集計対象期間に自発報告や製造販売後調査等により入手し、企業の評価結果がデータベースに入力された副作用を集計しています。
- ・ 1症例に複数の副作用が発現した場合、総計欄の例数は、重篤例と非重篤例の合計例数と一致しないことがあります。
- ・ 調査中の症例も記載対象としているため、今後の調査により記載内容に変更が生じる可能性があります。
- ・ 副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.1」の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) に基づき分類しています。

医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスク

重要な特定されたリスク

1. 血栓塞栓症

血栓塞栓症に関連する副作用は4例4件^{*}報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。開示許可の得られた症例は経過を紹介します。

<重篤症例>

重篤な副作用は4例4件^{*}報告されました。転帰は「軽快」2件、「回復したが後遺症あり」1件、「不明」1件でした。

※市販直後調査実施期間以降に同一症例であることが確認された症例がありましたので、実際は3例3件となります。

脳梗塞

患者		1日投与量 (投与期間)	副作用(MedDRA PT)		転帰
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置		
女 80歳代	腎性貧血、慢性腎臓病 [不明] <脳梗塞、高血圧、 脱水、胆管結石>	300mg (不明)	脳梗塞		回復したが 後遺症あり
			投与開始日 (時期不明)	貧血のためパフセオ(300mg/日)投与開始。	
			発現日	脳梗塞が発現。	
			発現1日後 (投与中止日)	脳梗塞で入院。血圧管理。アスピリン、ヘパリン、オザグレル、濃グリセリン・果糖配合製剤使用。パフセオ投与中止。	
			中止20日後	退院。脳梗塞は回復したが後遺症あり(左麻痺)。	

検査値:

検査項目	発現2年8ヵ月前	発現1日後 投与中止日	発現5日後 投与中止4日後	発現11日後 投与中止10日後	発現19日後 投与中止18日後
ヘモグロビン(g/dL)	8.9	12	11.8	—	9.6
血清D-ダイマー ($\mu\text{g/mL}$)	—	31	—	—	—
収縮期血圧(mmHg)	—	178	131	141	160
拡張期血圧(mmHg)	—	91	72	73	73

—:不明

脳梗塞

患者		1日投与量 (投与期間)	副作用(MedDRA PT)		転帰
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置		
女 80歳代	腎性貧血、慢性腎臓病 [保存期] <脂質異常症、 狭心症、糖尿病、 高血圧、大腿骨骨折、 胃癌>	300mg (不明)	脳梗塞		軽快
			投与開始日 投与80日目 (発現日) 発現32日後	バフセオ(300mg/日)投与開始。 朝 失語発症、緊急搬送。 搬送先のA病院で急性期脳梗塞と診断されt-PAを 投与された。 脳梗塞軽快。 バフセオ投与の対応:投与中止(時期不明) 検査値:バフセオ投与後も、赤血球、ヘモグロビンの 上昇はわずか。	

肺塞栓症

年齢	性別	副作用名(基本語) (MedDRA PT)	発現までの 日数	転帰	処置	1日投与量 投与期間	基礎疾患 <合併症・既往歴>	慢性腎臓病 の病期
90歳代	男	肺塞栓症	50日	不明	不明	300mg 不明	腎性貧血、 慢性腎臓病 <検査異常>	不明

塞栓性脳卒中

上記の「脳梗塞」の症例と同一症例です。

<非重篤症例>

非重篤な副作用の報告はありませんでした。

ご留意いただきたい事項

- ・脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓などの合併症および既往歴のある患者さんでは、本剤の投与により、血栓塞栓症が増悪あるいは誘発されるおそれがあります。
- ・本剤投与中に脳梗塞や心筋梗塞、肺塞栓などの重篤な血栓塞栓症が発症し、死亡に至るおそれがあることから、投与開始前に、血栓塞栓症のリスク評価を行ったうえで投与の可否を慎重に判断し、投与中は患者さんの状態を十分に観察して、血栓塞栓症の発現に注意してください。
- ・脳梗塞を予防するために、過度な飲酒と喫煙は控え、栄養バランスの良い食事をとり、十分な睡眠をとって、規則正しい生活を送るよう、患者さんに指導してください。
- ・脳梗塞を疑う症状がみられた場合は、ただちに医師や薬剤師に連絡をするよう、患者さんに指導してください。
- ・脳梗塞が疑われたら、速やかに頭部CTや脳MRIなどの検査を行ってください（ただし、発症間もない場合には、CTでは所見が得られない場合があります）。また、本剤の投与を速やかに中止し、治療を行ってください。
- ・肺塞栓は飛行機や自動車や列車、船などによる長時間の移動で、脚をあまり動かさないことと関連して発症する場合があります。乗り物の中では脚をなるべく動かすよう、また、脱水状態にならないよう、指導してください。
- ・肺塞栓を疑う症状がみられた場合は、ただちに医師や薬剤師に連絡をするよう、患者さんに指導してください。
- ・肺塞栓が疑われたら、本剤の投与を速やかに中止し、下肢静脈エコーや全身造影CT（胸部から下肢まで）などを行い、治療を行ってください。

（引用：バフセオ[®]錠適正使用ガイド）

2. 肝機能障害

肝機能障害に関連する副作用は4例4件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は1例1件報告されました。転帰は「回復」でした。

肝炎

年齢	性別	副作用名(基本語) (MedDRA PT)	発現までの 日数	転帰	処置	1日投与量 投与期間	基礎疾患 <合併症・既往歴>	慢性腎臓病 の病期
80歳代	女	肝炎	49日	回復	投与中止	300mg 49日間	腎性貧血、 慢性腎臓病 <上室性頻脈、 高血圧>	不明

<非重篤症例>

非重篤な副作用は3例3件報告されました。転帰は「回復」1件、「軽快」1件、「不明」1件でした。

年齢	性別	副作用名(基本語) (MedDRA PT)	発現までの日数	転帰	処置
70歳代	女	肝機能異常	—	軽快	投与中止
50歳代	男	肝機能異常	—	不明	投与中止
80歳代	女	肝機能異常	30日	回復	投与中止

—:不明

ご留意いただきたい事項

- ・本剤投与により、肝機能障害があらわれるおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行ってください。
(引用:バフセオ®錠適正使用ガイド)

3. 高血圧

高血圧に関連する副作用は7例7件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は1例1件報告されました。転帰は「回復」でした。

高血圧

患者		1日投与量 (投与期間)	副作用 (MedDRA PT)		転帰
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置		
男 40歳代	腎性貧血、 慢性腎臓病 (慢性糸球体腎炎) [血液透析期] <高血圧>	300mg (1日間)	高血圧 頭痛		回復
			投与開始日 (投与中止日)	23:30 初めてバフセオ300mg服用。ESA製剤より 切替え。 服用前血圧170であった。	
			中止1日後	00:30 頭痛が出現し、血圧は200近かった。 ニフェジピン徐放錠10mg服用し血圧は低下した。 同日、高血圧、頭痛回復。	

検査値：

検査項目	投与開始1日前	投与開始日 (投与中止日)	事象発現時	中止1日後
収縮期血圧(mmHg)	171	170	200近く	174
拡張期血圧(mmHg)	96	—	—	98
心拍数(回/分)	64	—	—	69

—：不明

<非重篤症例>

非重篤な副作用は6例6件報告されました。転帰は「回復」3件、「軽快」1件、「未回復」1件、「不明」1件でした。

年齢	性別	副作用名(基本語)* (MedDRA PT)	発現までの日数	転帰	処置
70歳代	男	高血圧	19日	軽快	投与中止
90歳代	男	血圧上昇	15日	回復	投与量変更せず
80歳代	女	血圧上昇 末梢性浮腫	29日 29日	回復 回復	投与中止 投与中止
70歳代	男	血圧上昇 筋痙攣	— —	回復 回復	投与中止 投与中止
80歳代	男	高血圧	—	未回復	投与量変更せず
50歳代	女	血圧上昇	12日	不明	投与量変更せず

* 同一症例で当該項目以外の副作用を発現している場合も表中に併記しています。

—:不明

ご留意いただきたい事項

- ・バフセオ錠の投与に際し、高血圧症を合併する患者さんには注意が必要です。本剤投与により、血圧が上昇するおそれがあるため、血圧の推移に十分注意しながら投与してください。

(バフセオ[®]錠適正使用ガイドより一部改変)

重要な潜在的リスク

4. 心血管系事象(血栓塞栓症を除く)

心血管系事象(血栓塞栓症を除く)に関連する副作用は7例7件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。開示許可の得られた症例は経過を紹介します。

<重篤症例>

重篤な副作用は7例7件報告されました。転帰は「回復」2件、「軽快」2件、「死亡」2件、「不明」1件でした。なお、心不全2例(80歳代性別不明、90歳代女性)につき、詳細調査を実施中です。

狭心症

患者		1日投与量 (投与期間)	副作用(MedDRA PT)		転帰
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置		
男 70歳代	腎性貧血、慢性腎臓病 [保存期] <高コレステロール血症、 形質細胞性骨髄腫、 高血圧、心筋梗塞>	300mg (5日間)	狭心症		軽快
			投与開始日	約3カ月前に心筋梗塞でA病院に入院し約2カ月前に退院。	
			投与3日目	バフセオ(300mg/日)内服開始。	
			投与4日目	夜より呼吸苦、胸部不快出現。狭心症発現。 診察時患者より胸が気持ち悪いとの訴えがあった。心筋梗塞で入院時も胸が気持ち悪いとの訴えから始まっており、投与中止。診察にて狭心症と診断、加療開始。	
			投与5日目 (投与中止日)	狭心症に対してニトログリセリン(0.3mg/日、経口)、硝酸イソソルビド(40mg/日、貼付)投与。	
			中止5日後	バフセオ内服中止。 症状改善。狭心症軽快。	

検査値:

検査項目	投与開始29日前	投与開始日	中止2日後
白血球数($\times 100/\mu\text{L}$)	29	45	35
ヘモグロビン(g/dL)	8.4	10.0	9.3
CK(U/L)	114	175	147
CK-MB(U/L)	—	—	3.0
トロポニンT(ng/mL)	—	—	0.054
AST(U/L)	14	16	13
LDH(U/L)	196	224	217

—:不明

心不全

患者		1日投与量 投与期間 (発現までの日数)	副作用 (MedDRA PT)		転帰
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置		
女 80歳代	腎性貧血、慢性腎臓病 [不明] <骨粗鬆症、緑内障、 背部痛、肝機能異常、 糖尿病、高血圧、 膝関節形成、脳梗塞>	300mg 不明 (不明)	心不全 低ナトリウム血症		死亡
			投与開始日	ダルベポエチン アルファ60 μ gより切替で300mgでの処方を開始。切替によりHb値の変動はなかった。	
			投与36日目 時期不明	服薬していることを確認。 もともと心疾患などはないが末期腎不全の方。パフセオ服用後のタイミングが一緒なだけかもしれないが、服用されてから低ナトリウムから心不全になってしまった。	
			投与81日目	永眠。	

検査値：

検査項目	投与開始 224日前	投与開始 182日前	投与開始 140日前	投与開始 14日前	投与15日目	投与47日目
ヘモグロビン(g/dL)	7.9	9.4	7.9	7.4	8.5	6.5
血清クレアチニン(mg/dL)	2.33	2.25	2.71	3.85	3.75	3.06
BUN(mg/dL)	56.4	61.9	72.4	84.2	82.6	78.3
Na(mEq/L)	134	134	136	136	134	119
K(mEq/L)	5.1	5.0	5.3	5.4	5.2	5.1
BNP(pg/mL)	132.4	134.4	119.4	289.5	277.6	578.6

心不全

患者		1日投与量 投与期間 (発現までの日数)	副作用 (MedDRA PT)		転帰
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置		
女 70歳代	腎性貧血、慢性腎臓病 [保存期] <うっ血性心不全>	300mg 60日間 (60日)	心不全 貧血		回復
			投与開始日	ダルベポエチン アルファ20 μ gの投与中止。パフセオ300mg投与開始。	
			投与29日目 時期不明	Hb値8.5g/dL。 以前から心不全治療のため入退院を繰り返していた、保存期の患者。 クレアチニン値3.4mg/dL、GFR 10。	
			投与60日目 (投与中止日) 時期不明	貧血悪化に伴う心不全発現。 Hb値7.1g/dL。投与中止。 貧血悪化のため、息苦しさを訴え、A病院の循環器科に入院。	
			中止16日後	貧血悪化に伴う心不全回復。	

検査値：

検査項目	投与開始28日前	投与29日目	投与60日目
ヘモグロビン(g/dL)	8.4	8.5	7.1

心筋虚血

患者		1日投与量 投与期間 (発現までの 日数)	副作用 (MedDRA PT)		転帰	
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置			
男 80歳代	腎性貧血、慢性腎臓病 (慢性糸球体腎炎) [血液透析期] <急性心筋梗塞、 アルツハイマー型認知症、 高血圧、腎細胞癌、 脳幹梗塞、副甲状腺障害、 膿腎症>	300mg 不明 (34日)	心筋虚血		死亡	
			投与開始日	透析歴20年以上、冠動脈バイパス術歴有(5~20年前)の患者。 バフセオ(300mg/日)投与開始。 バフセオ錠使用経緯としては、数カ月前まではHb値目標範囲内であったが、低下していった。その際にダルベポエチン アルファ増量にて対応するも、ダルベポエチン アルファ60μgにてHb値9.4g/dLより上昇せず、バフセオ錠に切替。		
			投与30日目	2週目・4週目の採血にてHb値が9.4g/dLのまま推移したため、翌週より増量を検討。		
			投与34日目	虚血性心疾患発現。自宅内にて心筋梗塞発症当日に虚血性心疾患により永眠。		
検査値:						
検査項目		投与開始72日前	投与開始44日前	投与開始日	投与2週目	投与4週目
ヘモグロビン(g/dL)		10.5	9.6	9.4	9.4	9.4

うっ血性心不全

年齢	性別	副作用名(基本語)* (MedDRA PT)	発現までの 日数	転帰	処置	1日投与量 投与期間	基礎疾患 <合併症・既往歴>	慢性腎臓病 の病期
60歳代	女	うっ血性心不全 肺炎	25日 25日	軽快 軽快	投与中止 投与中止	300mg 7日間 150mg 36日間	腎性貧血、 慢性腎臓病 <慢性心不全、 高血圧、心筋虚血、 2型糖尿病>	不明

* 同一症例で当該項目以外の副作用を発現している場合も表中に併記しています。

<非重篤症例>

非重篤な副作用の報告はありませんでした。

ご留意いただきたい事項

・赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験において、ヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告があります。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。

(引用: バフセオ[®]錠適正使用ガイド)

5. 悪性腫瘍

悪性腫瘍に関連する副作用は1例1件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は1例1件報告されました。転帰は「死亡」でした。

急性骨髄性白血病

患者		1日 投与量 (投与 期間)	副作用 (MedDRA PT)		転帰
性・年齢	基礎疾患 [慢性腎臓病の 病期] <合併症・既往歴>		経過及び処置		
男 80歳代	腎性貧血、 慢性腎臓病 [保存期] <高血圧、 胃食道逆流性疾患、 便秘、心房細動、 心不全、 高尿酸血症、 良性前立腺肥大症>	300mg (15日間)	急性骨髄性白血病 血圧低下 食欲減退		死亡
			投与開始 362日前	腎性貧血のためダルベポエチン アルファ30 μ g皮下注を月1回投与。	
			投与開始 212日前	エポエチン ベータ ペゴル50 μ g皮下注を月1回投与に変更。	
			投与開始日 投与9日目	エポエチン ベータ ペゴルからパフセオ300mg、経口投与に変更。 食欲不振発現。	
			投与15日目 (投与中止日)	来院時、血圧低下(100/50mmHg)あり。採血にて汎血球減少、 芽球の出現あり、白血病が疑われたため、他院に紹介。パフセオ 投与中止。	
			時期不明	フロセミド40mg→20mgに減量。オルメサルタン メドキシミル OD錠20mg中止。感冒症状あり、非ピリン系感冒剤、5日分投与。	
			中止23日後	入院が難しいため外来受診になり、その後中止23日後頃に白血病 で亡くなられた。	

併用被疑薬：フロセミド、オルメサルタン メドキシミル、ベニジピン塩酸塩

検査値：

検査項目	投与開始245日前	投与開始76日前	投与15日目(投与中止日)
白血球数(mm ³ 当たり)	3500	—	2700
赤血球数(1万/mm ³)	446	431	331
ヘモグロビン(g/dL)	12.3	12.2	9.6
ヘマトクリット(%)	39.6	40.2	30.0
血小板数(1万/mm ³)	15.5	—	5.2
リンパ球百分率(%)	—	—	32
単球百分率(%)	—	—	8
好中球百分率(%)	—	—	27
好塩基球百分率(%)	—	—	0
芽球百分率(%)	—	—	31
拡張期血圧(mmHg)	—	60	50
収縮期血圧(mmHg)	—	140	100

—：不明

<非重篤症例>

非重篤な副作用の報告はありませんでした。

ご留意いただきたい事項

- ・パフセオ錠の投与に際し、悪性腫瘍を合併する患者さんには注意が必要です。本剤の血管新生促進作用により、悪性腫瘍を増悪させるおそれがあります。

(パフセオ[®]錠適正使用ガイドより一部改変)

6. 網膜出血

網膜出血に関連する副作用の報告はありませんでした。

7. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者における病態の進行

ADPKD患者における病態の進行に関連する副作用の報告はありませんでした。

重篤な副作用症例一覧

RMPのリスクに該当しない事象のうち、重篤な副作用である9例10件の概要をお示します。

年齢	性別	副作用名 (基本語)* (MedDRA PT)	発現までの 日数	転帰	処置	1日投与量 投与期間	基礎疾患 <合併症・既往歴>	慢性腎臓病の病期
70歳代	男	胃腸出血	10日	軽快	投与中止	300mg 11日間	腎性貧血、慢性腎臓病 <喘息、続発性副甲状腺機能 亢進症、高リン酸塩血症、 そう痒症>	血液透析期
80歳代	女	メレナ	—	不明	不明	300mg 不明	腎性貧血、慢性腎臓病 <認知症、心不全>	保存期
80歳代	女	末梢性浮腫	29日	回復	投与量 変更せず	300mg 42日間 450mg 3日間	腎性貧血、慢性腎臓病 <関節リウマチ、 非定型マイコバクテリア感染、 甲状腺機能低下症>	保存期
70歳代	女	貧血	64日	軽快	投与中止	300mg 30日間 450mg 26日間 600mg 8日間	腎性貧血、慢性腎臓病 (慢性糸球体腎炎)* <甲状腺機能亢進症、 2型糖尿病>	血液透析期
80歳代	女	敗血症 腹痛	102日 102日	死亡 死亡	非該当 非該当	300mg 101日間	腎性貧血、慢性腎臓病 <骨粗鬆症、そう痒症、 背部痛、胃潰瘍、神経痛、 不眠症>	保存期
90歳代	女	貧血	57日	未回復	投与中止	不明 450mg 不明	腎性貧血、慢性腎臓病	血液透析期
70歳代	女	高カリウム血症	120日	回復	投与量 変更せず	300mg 105日間 450mg 不明	腎性貧血、慢性腎臓病 <心不全>	保存期
80歳代	男	死亡	—	死亡	非該当	150mg 不明	腎性貧血、慢性腎臓病 <不明>	不明
70歳代	男	浮腫	—	未回復	投与中止	300mg 65日間	腎性貧血、慢性腎臓病 <糖尿病>	不明

* 同一症例で当該項目以外の副作用を発現している場合も表中に併記しています。

—: 不明

※ 慢性腎臓病の原因疾患

その他の注意いただきたい副作用

胃腸障害

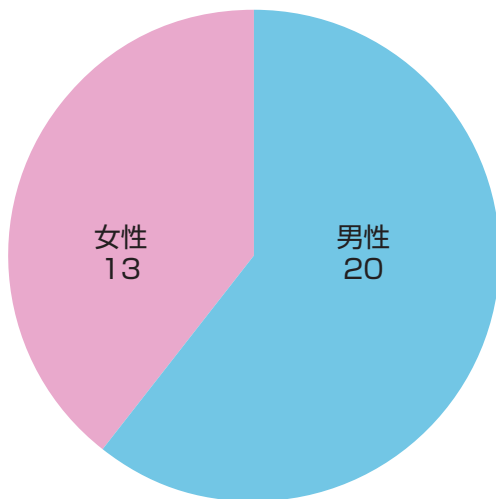
胃腸障害に関連する副作用は74例84件(重篤な副作用:3例3件)報告されました。基本語別の副作用発現件数は、「悪心」が28件と最も多く、次いで「下痢」26件、「軟便」8件、「腹部不快感」6件の順でした。

胃腸障害(下痢・軟便)

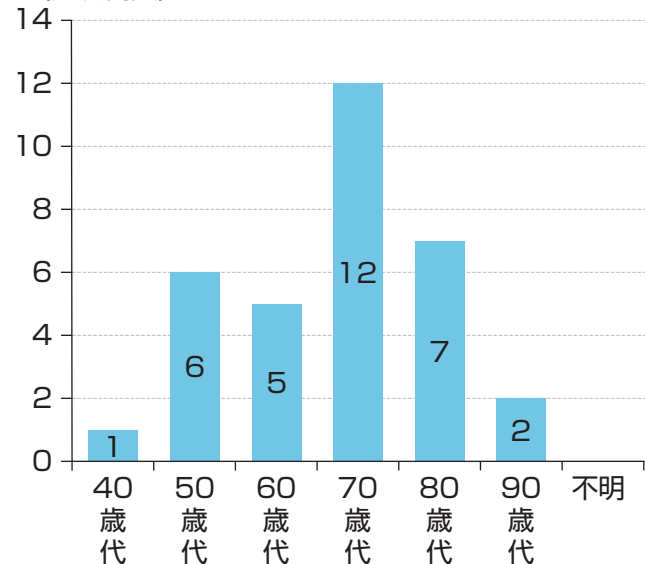
下痢・軟便に関連する副作用は33例34件(「下痢」26件、「軟便」8件)報告されました。副作用発現後に投与中止した26件のうち21件は回復または軽快し、5件は不明でした。減量した2件のうち1件は回復し、1件は未回復でした。また、投与量変更しなかった6件のうち2件は回復し、4件は未回復でした。

性別/年齢

●性別
(発現例数)



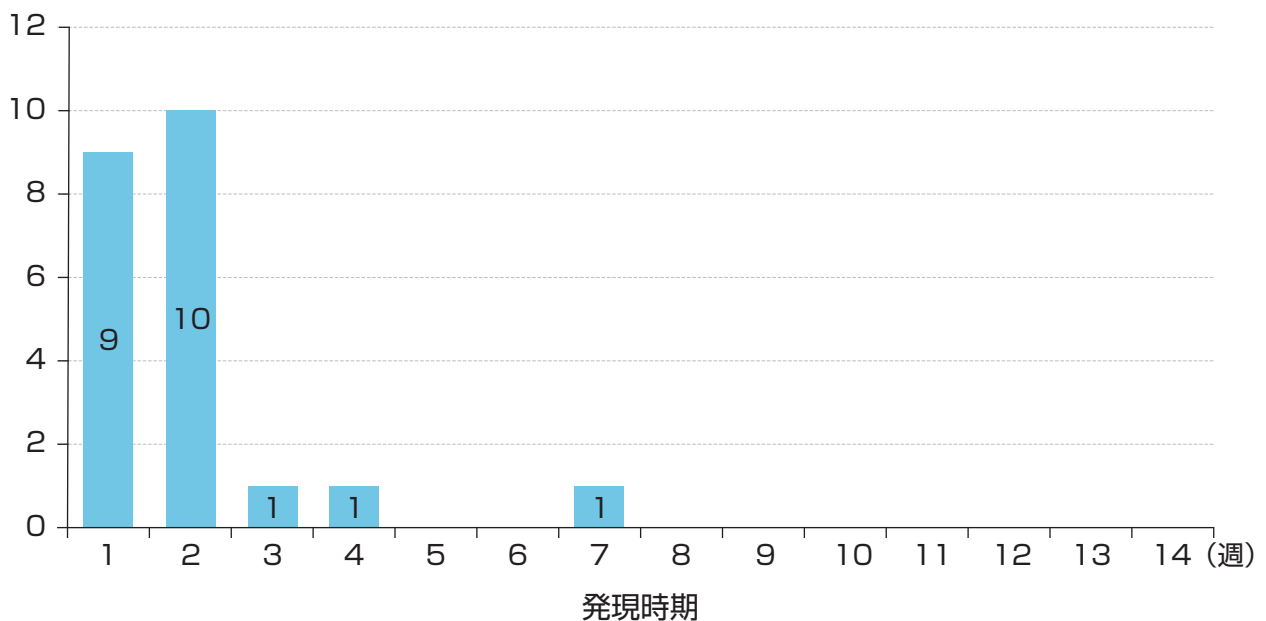
●年齢
(発現例数)



発現時期

34件のうち、発現日が判明している22件中19件が本剤投与から2週以内に発現していました。

(発現件数)



症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用の報告はありませんでした。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は33例34件報告されました。

年齢	性別	副作用名(基本語)* (MedDRA PT)	発現までの日数	転帰	処置
40歳代	女	下痢	—	回復	投与中止
50歳代	女	下痢	11日	回復	投与中止
50歳代	男	下痢	—	回復	投与中止
50歳代	女	下痢	5日	回復	投与中止
50歳代	男	下痢	—	軽快	投与中止
60歳代	男	下痢	—	回復	投与中止
60歳代	男	下痢	9日	回復	投与中止
60歳代	男	下痢	—	不明	投与中止
70歳代	男	下痢	—	回復	投与中止
70歳代	男	下痢	9日	回復	投与中止
70歳代	男	下痢	2日	回復	投与中止
70歳代	男	下痢	4日	回復	投与中止
70歳代	女	下痢	8日	回復	投与中止
70歳代	女	下痢	—	不明	投与中止
70歳代	女	下痢 下痢	2日 47日	回復 未回復	投与量変更せず 投与量変更せず
70歳代	女	下痢	3日	未回復	投与量変更せず
70歳代	男	下痢	—	回復	投与中止
70歳代	男	下痢	—	不明	投与中止
70歳代	男	下痢	3日	回復	減量
80歳代	男	下痢	2日	回復	投与中止
80歳代	女	下痢	16日	不明	投与中止
80歳代	男	下痢	24日	回復	投与量変更せず
80歳代	女	下痢	—	不明	投与中止
80歳代	女	下痢	3日	未回復	投与量変更せず
90歳代	男	下痢	2日	回復	投与中止
50歳代	女	軟便	9日	回復	投与中止
50歳代	男	軟便	9日	回復	投与中止
60歳代	男	軟便	8日	回復	投与中止
60歳代	男	軟便	9日	回復	投与中止
70歳代	男	軟便	9日	回復	投与中止
80歳代	男	軟便	9日	回復	投与中止
80歳代	女	軟便	—	未回復	投与量変更せず
90歳代	女	軟便	—	未回復	減量

* 同一症例で当該項目以外の副作用を発現している場合も表中に併記しています。

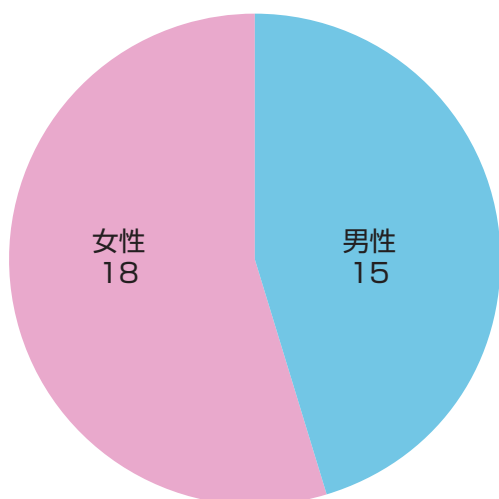
—: 不明

胃腸障害(悪心・嘔吐・腹部不快感)

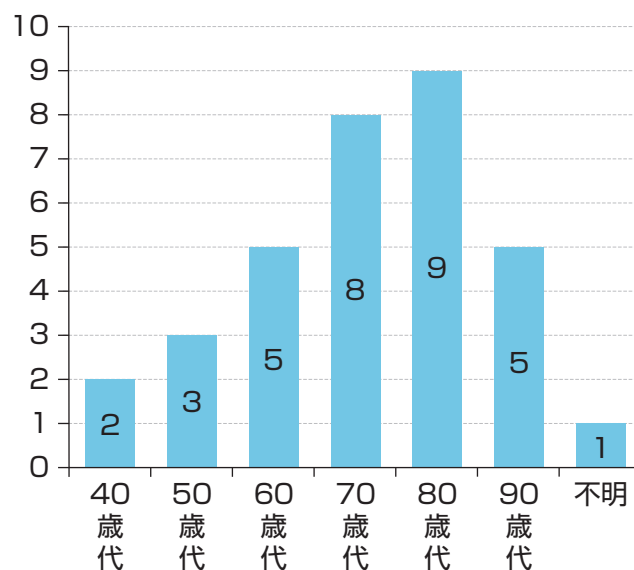
悪心・嘔吐・腹部不快感に関連する副作用は33例37件(「悪心」28件、「嘔吐」3件、「腹部不快感」6件)報告されました。副作用発現後に投与中止した21件はすべて回復または軽快しました。減量した2件のうち1件は軽快し、1件は未回復でした。投与量変更しなかった13件のうち7件は回復または軽快し、4件は未回復、2件は不明でした。また、1件は処置及び転帰不明でした。

性別/年齢

●性別
(発現例数)



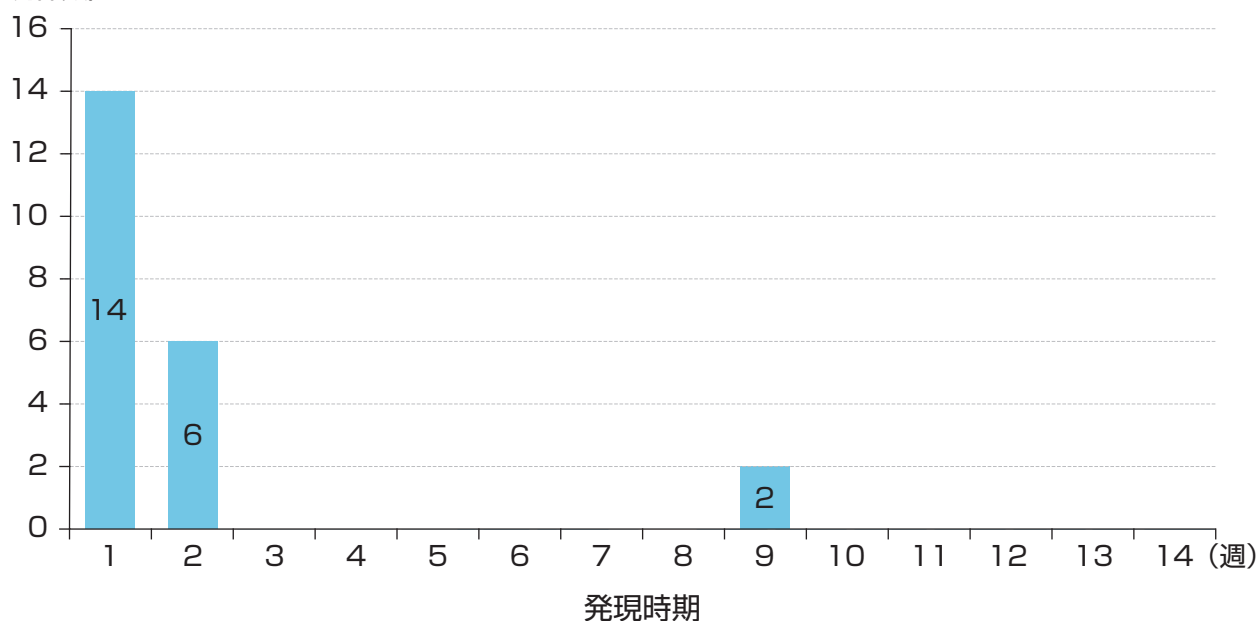
●年齢
(発現例数)



発現時期

37件のうち、発現日が判明している22件中14件が本剤投与から1週以内に発現し、22件中20件が本剤投与から2週以内に発現していました。

(発現件数)



症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用の報告はありませんでした。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は33例37件報告されました。

年齢	性別	副作用名(基本語)* (MedDRA PT)	発現までの日数	転帰	処置
40歳代	男	悪心 嘔吐	10日 10日	軽快 軽快	投与中止 投与中止
40歳代	女	悪心	—	回復	投与中止
50歳代	女	悪心	9日	回復	投与中止
50歳代	男	悪心	9日	回復	投与中止
50歳代	女	悪心	—	不明	不明
60歳代	男	悪心	—	回復	投与中止
60歳代	男	悪心	2日	回復	投与中止
60歳代	男	悪心	—	回復	投与中止
70歳代	女	悪心	1日	回復	投与中止
70歳代	女	悪心	9日	回復	投与中止
70歳代	女	悪心	3日	回復	投与量変更せず
70歳代	男	悪心	—	未回復	投与量変更せず
70歳代	男	悪心	—	回復	投与中止
70歳代	女	悪心	—	回復	投与中止
80歳代	女	悪心	1日	回復	投与中止
80歳代	男	悪心 嘔吐	4日 4日	未回復 未回復	投与量変更せず 投与量変更せず
80歳代	女	悪心	8日	回復	投与中止
80歳代	男	悪心	—	未回復	投与量変更せず
80歳代	男	悪心	1日	回復	投与量変更せず
80歳代	男	悪心	—	不明	投与量変更せず
80歳代	女	悪心	4日	回復	投与中止
90歳代	女	悪心	—	回復	投与中止
90歳代	男	悪心	3日	回復	投与量変更せず
90歳代	女	悪心	—	回復	投与中止
90歳代	女	悪心	—	未回復	減量
不明	女	悪心	—	回復	投与中止
90歳代	女	嘔吐	—	不明	投与量変更せず
60歳代	男	腹部不快感	5日	軽快	減量
60歳代	女	腹部不快感	1日	回復	投与中止
70歳代	男	腹部不快感 悪心	1日 1日	軽快 回復	投与量変更せず 投与量変更せず
70歳代	女	腹部不快感	1日	回復	投与中止
80歳代	男	腹部不快感	—	回復	投与中止
80歳代	女	腹部不快感 悪心	57日 57日	回復 回復	投与量変更せず 投与量変更せず

* 同一症例で当該項目以外の副作用を発現している場合も表中に併記しています。

—:不明

ご留意いただきたい事項

- ・上記の副作用があらわれた場合は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- ・特に下痢においては、脱水による循環障害や電解質異常、アシドーシス等の緊急性が高い状態が観察された場合は、パフセオ錠の中止、適切な補液等による循環動態の安定、電解質異常の補正等の処置を行ってください。

- ・ バフセオ錠のご使用に際しましては、添付文書、適正使用ガイド、インタビューフォーム等を参照し、慎重にご使用いただきますようお願い申し上げます。
- ・ 日本腎臓学会から出されている『HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation』（2020年9月29日版）もあわせてご参照ください。