

医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号

87399

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

総合製品情報概要



HIF-PH阻害薬

ダーブロック錠 1mg 2mg
4mg 6mg

DUVROQ Tablets 1mg・2mg・4mg・6mg

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）

薬価基準未収載

ダプロデュスタット錠



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。[9.1.1、11.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

C O N T E N T S

開発の経緯	4
ダブブロック錠の特徴	5
製品情報	6
臨床成績	10
1. 腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病 (ND) 患者を対象にしたランダム化非盲検第Ⅲ相試験	
2. 腎性貧血を有する腹膜透析 (PD) 患者を対象にした非対照非盲検第Ⅲ相試験	
3. 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用していない腎性貧血を有する血液透析 (HD) 患者を対象にした非対照非盲検第Ⅲ相試験	
4. 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用中の腎性貧血を有する血液透析 (HD) 患者を対象にしたランダム化二重盲検第Ⅲ相試験	
薬物動態	54
1. 血漿中濃度	54
(1) 日本人健康成人にダブロデустット4mgを単回投与したときの血中濃度	
(2) 日本人健康成人にダブロデустット10～100mgを単回投与したときの血中濃度	
(3) 健康成人にダブロデустットを反復投与したときの血中濃度 (外国人データ)	
(4) 腎機能障害患者における血中濃度 (外国人データ)	
(5) 肝機能障害患者における血中濃度 (外国人データ)	
2. 吸収	61
(1) 食事の影響	
(2) 生物学的利用率 (外国人データ)	
3. 分布 (<i>in vitro</i> 、外国人データ)	62
4. 代謝 (<i>in vitro</i> 、外国人データ)	63
5. 排泄 (外国人データ)	63
6. 薬物相互作用	64
(1) <i>in vitro</i> 試験	
(2) CYP2C8阻害剤、CYP2C8誘導剤との薬物相互作用 (外国人データ)	
(3) その他の薬剤との薬物相互作用 (外国人データ)	

薬効薬理	66
1. 作用機序	66
2. 薬理作用	67
(1) PHD1～3の酵素活性に対する阻害作用 (<i>in vitro</i>)	
(2) 他の α -ケトグルタル酸依存性鉄ジオキシゲナーゼに対する選択性 (<i>in vitro</i>)	
(3) HIF安定化 (<i>in vitro</i>)	
(4) HIF応答性遺伝子のmRNA及び蛋白質量に対する作用 (<i>in vitro</i>)	
(5) エリスロポエチン及びHIF応答性遺伝子の発現に対する作用(マウス)	
(6) 赤血球産生に対する作用(ラット)	
3. 健康成人における薬力学の検討	73
(1) 健康成人に単回投与したときのエリスロポエチン濃度推移	
(2) 健康成人に単回投与したときのVEGF濃度推移(参考情報)	
安全性薬理試験及び毒性試験	74
1. 安全性薬理試験 (<i>in vitro</i> 、 <i>ex vivo</i> 、ラット、イヌ)	74
2. 毒性試験	75
(1) 単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ、サル)	
(2) 反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ、サル)	
(3) 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i> 、マウス、ラット)	
(4) がん毒性試験(マウス、ラット)	
(5) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)	
(6) 局所刺激性試験 (<i>in vitro</i> 、マウス)	
有効成分に関する理化学的知見	78
製剤学的事項	78
取扱い上の注意	79
包装	79
関連情報	79
主要文献	80
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	81

開発の経緯

ダプロデュスタット(販売名: ダーブロック)は、本邦及び海外でグラクソ・スミスクライン社が経口製剤の腎性貧血治療薬として開発した低分子化合物で、通常の酸素分圧下で低酸素誘導因子(HIF)プロリン水酸化酵素(PHD)を阻害する作用機序をもつ薬剤です。HIF経路の活性化により、HIF応答性であるエリスロポエチン遺伝子の転写を促進させることによって赤血球産生を誘導すると考えられています^{1,2)}。

腎性貧血は、慢性腎臓病(CKD)における代表的な合併症の一つであり、『腎臓においてヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチン(EPO)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、貧血の主因が腎障害(CKD)以外に求められないものをいう』と定義されています³⁾。また、エリスロポエチン産生低下以外の貧血発症要因として、鉄代謝の障害や赤血球寿命の短縮などが想定されています³⁾。

腎性貧血の治療には、経口又は静脈注射による鉄補充、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)の投与及び輸血が用いられています³⁾。そして、更なる治療の質向上のために、腎性貧血治療において新しい治療薬が求められていました。このような状況に基づき開発されたダーブロックは、腎性貧血治療薬の新しい選択肢の一つになるものと期待されます。

ダーブロックの薬物動態、薬力学、安全性を検討するため、2011年に日本人及び白人の健康成人に対する第I相試験を実施しました。2013年より腎性貧血を有するCKD患者を対象に国内第II相試験を実施するとともに、国際共同第II相試験に参加し、国際第III相試験で使用する用法及び用量を検討しました。その後、2016年より日本人腎性貧血患者に対するダーブロックの臨床的有用性を検討するため、国内第III相試験が開始されました。これらの試験成績に基づき、2020年6月に「腎性貧血」を効能又は効果とし、製造販売承認を取得しました。

ダーブロック錠の特徴

1

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素(HIF-PHD: Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase)を阻害することによって赤血球産生を誘導すると考えられています(*in vitro*、マウス及びラット)。

(p66~72参照)

2

ヒトPHD1~3に対して1.7~7.3nMのKi値を示し、低酸素誘導因子(HIF)の蓄積を介して、HIF経路の活性化により生体の低酸素応答機構を亢進させ、赤血球産生を誘導すると考えられています(*in vitro*、マウス及びラット)。

(p66~72参照)

3

フェリチン及びトランスフェリン飽和度(TSAT)の低下、総鉄結合能(TIBC)の上昇といった鉄代謝に対する作用を有しました。

(保存期慢性腎臓病: p10~24参照、腹膜透析: p25~33参照、血液透析: p34~53参照)

4

国内臨床試験において、1日1回投与による、腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者、及び血液透析患者における初期投与期及び維持期の有効性が確認されました。

(保存期慢性腎臓病: p10~24参照、腹膜透析: p25~33参照、血液透析: p34~53参照)

安全性

副作用(発現頻度: 1%未満)として、網膜出血、過敏症(発疹、皮膚炎、蕁麻疹等)、高血圧が確認されました。

5

重大な副作用として、血栓塞栓症(0.8%)が確認されました。

脳梗塞(0.3%)、肺塞栓症(0.3%)、網膜静脈閉塞(0.3%)、深部静脈血栓症(0.3%)、バスキュラーアクセス血栓症(シャント閉塞等)(頻度不明)等

詳細は、最新の添付文書の副作用及び臨床試験の項にあります各試験の安全性の結果をご参照ください。

(p9参照)

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。[9.1.1、11.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者













3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ダーブロック錠1mg	ダーブロック錠2mg	ダーブロック錠4mg	ダーブロック錠6mg
有効成分	1錠中ダプロデュスタット 1mg	1錠中ダプロデュスタット 2mg	1錠中ダプロデュスタット 4mg	1錠中ダプロデュスタット 6mg
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、黒酸化鉄 ^{注)} 、黄色三酸化鉄 ^{注)} 、三酸化鉄 ^{注)}			

注) 1mg錠、2mg錠及び6mg錠に添加

3.2 製剤の性状

販売名	ダーブロック錠1mg	ダーブロック錠2mg	ダーブロック錠4mg	ダーブロック錠6mg
剤形・性状	灰色の フィルムコーティング錠	黄色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	帯赤白色の フィルムコーティング錠
識別コード	GS KF	GS V7	GS 13	GS IM
表				
(直径)	7.1mm	7.1mm	7.1mm	9.1mm
裏				
側面				
(厚さ)	3.8mm	3.8mm	3.8mm	4.7mm
質量	155mg	155mg	155mg	308mg

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

6.1 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、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の保存期慢性腎臓病患者の開始用量

投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、以下の用量で投与を開始すること。

ヘモグロビン濃度	本剤開始用量(1日1回)
9.0g/dL未満	4mg
9.0g/dL以上	2mg

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

製品情報

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないよう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^{4~6)}。

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または休薬する等、適切な処置を行うこと。[7.2参照]

8.4 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、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、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

8.5 本剤投与により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。[9.1.2、11.2参照]

8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[1.、11.1参照]

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。[8.5、11.2参照]

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、悪性腫瘍が増悪するおそれがある。

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

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。[11.2参照]

9.3 肝機能障害患者

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6mgを軽度及び中等度の肝機能低下者(Child-Pugh分類A及びB)に単回投与した時、本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}が上昇した。重度の肝機能低下者(Child-Pugh分類:C)を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は胎児に移行する可能性がある。

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。ラットの授乳期に本剤を経口投与した時、生後10日の出生児血漿中に本剤が認められたことから、本剤は乳汁に移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C8により代謝される。[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
CYP2C8阻害剤 クロピドグレル トリメトプリム 等 [16.4、16.7.2参照]	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。	本剤をゲムフィブロジル(国内未承認)と併用したところ、本剤の血中濃度が上昇した。クロピドグレル等のCYP2C8阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
リファンピシン [16.4、16.7.3参照]	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	リファンピシンのCYP2C8誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

血栓塞栓症(0.8%)

脳梗塞(0.3%)、肺塞栓症(0.3%)、網膜静脈閉塞(0.3%)、深部静脈血栓症(0.3%)、バスキュラーアクセス血栓症(シャント閉塞等)(頻度不明)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1.、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	1%未満
眼	網膜出血
過敏症	過敏症(発疹、皮膚炎、蕁麻疹)
循環器	高血圧

13. 過量投与

13.1 症状

本剤500mg^{注)}を単回投与した時に、頭痛や胃腸障害(悪心、腹痛等)が認められた。本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

注)本剤の承認された最高用量は、1日1回24mgである。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。[16.3.2参照]

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

1. 腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病 (ND) 患者を対象にしたランダム化非盲検第Ⅲ相試験⁷⁾

7) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験 (201753試験)

試験概要

【目的】 腎性貧血を有するND患者を対象に、ダーブロックの有効性 (非劣性の検証) 及び安全性を評価する。また、実薬対照としてエポエチン ベータ ペゴルを使用した。

【対象】 腎性貧血を有する日本人のND患者299例

【試験デザイン】 第Ⅲ相非盲検実薬対照並行群間多施設共同試験。本試験は試験実施中に前治療の赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の非使用ND患者に対するダーブロックの開始用量を変更するに至り、コホート1に加えてコホート3を設定した。いずれのコホートでもヘモグロビン濃度の適格基準は、前治療のESAの有無により規定し、ベースラインのヘモグロビン濃度 (ESA非使用者：9.5g/dL以下、9.5g/dL超、ESA使用者：11.0g/dL未満、11.0g/dL以上) で層別し、ダーブロック群又はエポエチン ベータ ペゴル群に1:1の比でランダム化した。

コホートの構成

投与群		n
コホート1	ダーブロック群 (開始用量1日1回4mg)	84
	エポエチン ベータ ペゴル群	85
コホート3	ダーブロック群 (開始用量1日1回2mg又は4mg) [※]	65
	エポエチン ベータ ペゴル群	65

※：コホート3のダーブロック群の開始用量は以下のとおりとした。

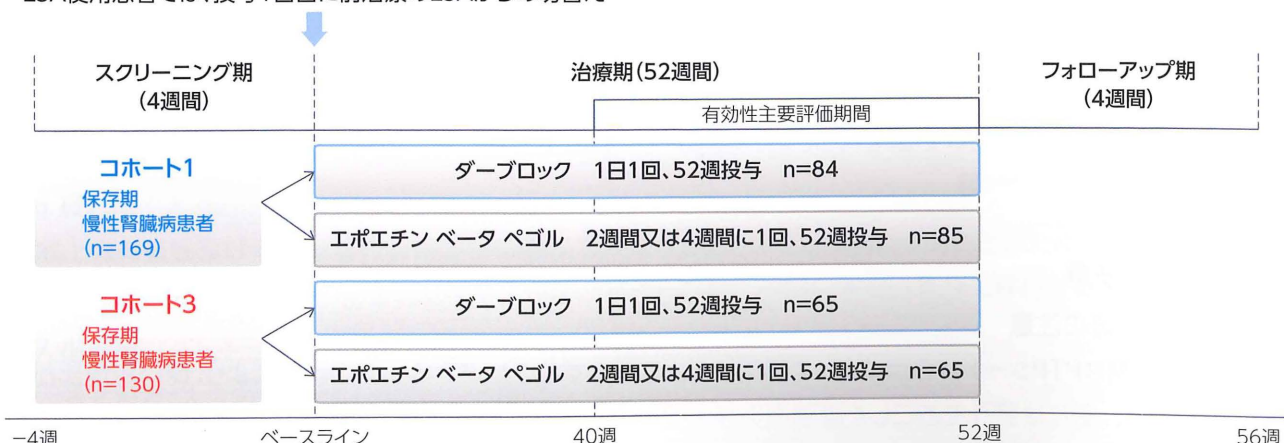
- ・ESA非使用患者 (ベースラインのヘモグロビン濃度8.0g/dL以上9.0g/dL未満：4mg、9.0g/dL以上11.0g/dL未満：2mg)
- ・ESA使用者：4mg

組入れ基準

- 20歳以上 (同意取得時) の女性又は男性
- スクリーニング時に日本腎臓学会 Japanese Society of Nephrology-Chronic Kidney Disease Initiatives (JSN-CKDI) 式による推算糸球体濾過量 (eGFR) により定義されるCKDステージ3、4、5を有し、スクリーニング時の12週間以上前より透析を受けていない患者
- スクリーニング時の8週間前からESA非使用の患者又はスクリーニング時の8週間前から同じESAを使用している患者
- 実施医療機関において測定機器 (ヘモキュー) を用いたヘモグロビン測定値が8.0g/dL以上11.0g/dL未満のESA非使用患者、又は9.0g/dL以上13.0g/dL以下のESA使用患者
- スクリーニング時のフェリチンが100ng/mL超、又はトランスフェリン飽和度 (TSAT) が20%超の患者

投与スケジュール

ESA使用患者では、投与1日目に前治療のESAからの切替え



〔方 法〕ダーブロック群、エポエチン ベータ ペゴル群に無作為割り付けし52週間投与した。ダーブロック群は、コホート3のESA非使用でベースラインのヘモグロビン濃度が9.0g/dL以上11.0g/dL未満の患者では2mg、それ以外の患者では4mgの1日1回経口投与で開始した。投与4週～52週時に4週間毎のヘモグロビン濃度が目標値(11.0～13.0g/dL)を達成・維持できるよう、維持用量1～24mgの範囲内で用量調節アルゴリズムに従い、休薬又は用量調節を行った。エポエチン ベータ ペゴル群はESA非使用者では25 μ gを2週に1回、ESA使用者では前治療に相当する用量を4週に1回皮下投与し、その後52週時までヘモグロビン濃度をもとに用量調節(0～250 μ g)した。治験薬の投与終了・中止の4週間後にフォローアップ来院を規定した。フォローアップ期間中の腎性貧血に関する治療は、治験責任(分担)医師の判断で必要に応じ可能とした。

鉄補充療法に関して、スクリーニング期から投与4週時までは静注鉄の使用は不可とし、経口鉄の場合は用量を変更しないこととした。4週目以降は、腎性貧血治療のガイドラインに沿って、フェリチンが100ng/mL以下/かつTSATが20%以下の場合、鉄補充療法を実施することとした。なお、処方鉄の投与経路及び用量は治験責任(分担)医師の判断に基づき決定可能とした。

ダーブロック群の用量調節アルゴリズム

ヘモグロビン濃度 (g/dL)	4週間のヘモグロビン 増加量(g/dL)	投与
13.0超	該当せず	ヘモグロビン濃度が12.5g/dL未満に下がるまで休薬。その後1段階低い用量で再開(1mg投与後に休薬した場合は、その後、1段階増量の基準に該当した後に1mgの投与を再開)
12.5～13.0	該当せず	1段階減量
11.5～12.5未満	2.0超 ^{※1}	1段階減量
	2.0以下	現在の用量を維持
7.5～11.5未満	2.0超 ^{※1}	1段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	0.5未満	1段階増量
7.5未満	該当せず	永続的に中止し ^{※2} 、適切な治療を開始

※1 コホート3のみ：投与4週時では、2週間あたりのヘモグロビン増加量(1.0g/dL超)が適応された。ただし、投与4週時で2週間あたりヘモグロビン増加量1.0g/dL超に該当しない場合には、4週間のヘモグロビン増加量2.0g/dL超での1段階減量以外のアルゴリズムに準じた。

※2 1回目の測定で7.5g/dL未満に該当した場合、同一来院時(同一検体)に再測定を行い、2回の平均値を算出した。平均値が再度、ヘモグロビン濃度の中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止した。

〔主要評価項目〕有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度

〔重要な副次評価項目〕有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内(11.0～13.0g/dL)であった被験者数

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の保存期慢性腎臓病患者の開始用量

投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、以下の用量で投与を開始すること。

ヘモグロビン濃度	本剤開始用量(1日1回)
9.0g/dL未満	4mg
9.0g/dL以上	2mg

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

エポエチン ベータ ペゴルの承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

〈腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者〉

初回用量 通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25 μ gを2週に1回皮下又は静脈内投与する。

エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量 通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回100 μ g又は150 μ gを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

維持用量 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25～250 μ gを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

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250 μ gとする。

臨床成績

【その他の副次評価項目】各評価時点におけるヘモグロビン濃度及びベースラインからの変化量、投与量の分布、用量調節の回数、有効性主要評価期間（投与40週～52週時）のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内（11.0～13.0g/dL）にあった期間の割合、投与4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量（ヘモグロビン濃度上昇速度）、投与4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の被験者分布、ヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者数、投与52週時までのいずれかの4週間に2g/dL超のヘモグロビン濃度増加があった被験者数、ヘモグロビン濃度が13.0g/dL超となった被験者数及び回数、治験期間中及び有効性主要評価期間（投与40週～52週時）に経口鉄剤を使用した被験者数、フェリチンのベースラインからの変化量、トランスフェリン飽和度（TSAT）のベースラインからの変化量、ヘプシジン・血清鉄及び総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量

【安全性評価項目】特に関心のある有害事象（過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらん、増殖性網膜症/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪）を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現及び重症度、治験薬投与を中止した理由、臨床検査（脂質パラメータ*）、心電図、バイタルサイン、眼科的評価

【有効性の解析手法】

- コホート1におけるESA非使用者を有効性の主要な解析に用いないこととした。
- 有効性解析においてヘモグロビン濃度は、特に記載のない限り、中央測定による値を用いた。中央測定でのヘモグロビン濃度が欠測していた場合は該当する評価時点及び検査機器（ヘモキュー）でのヘモグロビン濃度を用いることとした。
- 反復測定混合効果モデル解析（MMRM）により、投与群毎に有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度及び95%信頼区間（CI）を算出した。モデルには投与群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、投与群と時点の交互作用項、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用項を含めた。
- 主要評価項目である有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度について、ダーブロックのエポエチン ベータ ペゴルに対する非劣性を検証するために、有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度の投与群間差（ダーブロック-エポエチン ベータ ペゴル）の点推定値及びその95%CIを算出した。群間差の95%CIの下限が-1.0g/dLより大きいとき、非劣性が検証されたとした。
- 重要な副次評価項目である有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内であった被験者の割合についてダーブロックのエポエチン ベータ ペゴルに対する優越性を検証するために、投与群、前治療のESA使用の有無、ベースラインヘモグロビン濃度を共変量を含むロジスティック回帰モデルにより、オッズ比（ダーブロック/エポエチン ベータ ペゴル）の点推定値及びその95%CIを算出した。主要な解析において非劣性が検証されたとき、本解析により有意水準片側2.5%で優越性を検証した。オッズ比の95%CIの下限が1.0より大きいとき、優越性が検証されることとした。
- 主要な有効性の解析の一環として、前治療のESA使用の有無に関して、事前に設定したサブグループ解析を実施した。
- 副次評価項目のうち、有効性主要評価期間のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内であった期間の割合、鉄代謝に関するパラメータ（フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC）の変化量については、調整済み平均値及びその95%CIを算出した。その他の副次評価項目については、投与群毎に要約した。

【安全性の解析手法】

- 安全性の評価は被験者別に投与群毎に要約した。有害事象のコーディングにはICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1を使用した。
- 有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が2段階（合理的な可能性がある/なし）で判定した。すべての有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、よくみられた有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、特に関心のある有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現率を要約した。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図について測定値及びベースラインからの変化量を来院日別に要約統計量を算出した。
- 脂質パラメータ*については変化率を要約した。

*脂質パラメータ：総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、LDL/HDLコレステロール比

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはp6～9をご参照ください。

患者背景[安全性解析対象※]

n(%) 又は 平均値±SD

		ダブブロック群 (n=149)	エポエチン ベータ ペゴル群 (n=150)
性別	男性	96(64)	92(61)
年齢(歳)	65歳以上	68.2±11.6 104(70)	70.3±9.1 126(84)
BMI (kg/m ²)		23.2±3.4	24.2±4.2
CKDステージ	ステージ3	15(10)	20(13)
	ステージ4	74(50)	63(42)
	ステージ5	60(40)	67(45)
eGFR(mL/min/1.73m ²)		18.4±8.6	18.1±9.5
前治療のESA	エポエチン ベータ ペゴル	33(22)	38(25)
	ダルベポエチン アルファ	25(17)	21(14)
合併症			
心血管系リスク因子	高血圧	141(95)	145(97)
	高脂血症	91(61)	105(70)
	糖尿病	65(44)	69(46)
	狭心症	12(8)	10(7)
腎及び泌尿器障害	糖尿病性腎症	45(30)	47(31)
	糸球体腎炎	38(26)	38(25)
	高血圧性腎疾患	32(21)	35(23)
	腎結石	13(9)	8(5)
	ネフローゼ症候群	9(6)	7(5)
眼障害	糖尿病性網膜症	42(28)	39(26)
心血管系障害	不整脈	13(9)	18(12)
	左室肥大	13(9)	14(9)
	心臓弁膜症	12(8)	6(4)
	冠動脈疾患	12(8)	5(3)
	うっ血性心不全	8(5)	8(5)

※安全性解析対象：治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者。

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。[9.1.1、11.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないよう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。

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。[9.1.2、11.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[1.、11.1参照]

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。[8.5、11.2参照]

臨床成績

患者背景[有効性解析対象: ITT※]

n(%) 又は 平均値±SD

		ダーブロック群 (n=108)	エポエチン ベータ ペゴル群(n=109)
性別	男性	66(61)	69(63)
年齢(歳)	65歳以上	68.9±11.3 78(72)	71.0±9.1 93(85)
BMI(kg/m ²)		23.0±3.3	23.7±3.7
CKDステージ	ステージ3	8(7)	17(16)
	ステージ4	54(50)	48(44)
	ステージ5	46(43)	44(40)

※Intent-to-Treat (ITT): 治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム化番号を与えられたコホート1のESA使用中の被験者及びコホート3の被験者のうち、ベースライン及びベースライン後の予定来院時の少なくとも1時点でヘモグロビン濃度評価が行われた被験者。ランダム化された投与群に従い解析を行った。本解析対象を非劣性の検証における主要な解析対象とした。なお、コホート1のESA非使用者はITTから除外した。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度[主要評価項目、ITT] (検証的解析結果)

有効性主要評価期間の平均ヘモグロビン濃度の点推定値はダーブロック群で11.97g/dL、エポエチン ベータ ペゴル群で11.86g/dLであった。群間差の点推定値は0.10g/dL (95%CI: -0.07, 0.28g/dL) であり、95%CIの下限が事前に設定した非劣性マージン(-1.0g/dL) より大きいことから、ダーブロックのエポエチン ベータ ペゴルに対する非劣性が検証された。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度

推定値±SE

	ダーブロック群(n=108)	エポエチン ベータ ペゴル群(n=109)
平均ヘモグロビン濃度(g/dL) [95%CI]	11.97±0.061 [11.84, 12.09]	11.86±0.063 [11.74, 11.99]
群間差の点推定値(g/dL) [95%CI]	0.10±0.088 [-0.07, 0.28]	

投与群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用を共変量に含むMMRMを用いて解析した。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内(11.0～13.0g/dL)であった被験者数[重要な副次評価項目、mITT^{※1}](検証的解析結果)

主要評価項目の解析によりダブブロックのエポエチン ベータ ペゴルに対する非劣性が検証されたため、重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内(11.0～13.0g/dL)であった被験者割合において優越性の検証を行った。

有効性主要評価期間の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内であった被験者割合はダブブロック群及びエポエチン ベータ ペゴル群のいずれも92%であった。ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、ダブブロックのエポエチン ベータ ペゴルに対するオッズ比は1.01(95%CI: 0.33, 3.04)であり、95%CIの下限は1.0より小さく、ダブブロックのエポエチン ベータ ペゴルに対する優越性は検証されなかった。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内^{※2}であった被験者数 n(%)

	ダブブロック群 (n=88)	エポエチン ベータ ペゴル群 (n=87)
平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内であった被験者	81 (92)	80 (92)
オッズ比の点推定値[95%CI]	1.01 [0.33, 3.04]	

投与群、前治療のESA使用の有無、ベースラインのヘモグロビン濃度を共変量を含むロジスティック回帰モデル

※1 modified ITT (mITT): ITTのうち、有効性主要評価期間中に一度でもヘモグロビン濃度評価が行われたすべての被験者。

※2 ヘモグロビン濃度11.0～13.0g/dL

前治療としてのESA使用有無別の有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度[主要評価項目、ITT](サブグループ解析)

前治療としてのESA使用有無別の有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度(サブグループ解析) 推定値

	ダブブロック群(n=108)		エポエチン ベータ ペゴル群(n=109)	
	ESA非使用者(n=50)	ESA使用者(n=58)	ESA非使用者(n=50)	ESA使用者(n=59)
平均ヘモグロビン濃度(g/dL)	11.90	12.00	11.66	12.01
[95%CI]	[11.75, 12.04]	[11.82, 12.19]	[11.50, 11.83]	[11.84, 12.19]

投与群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用を共変量を含むMMRMを用いて解析した。

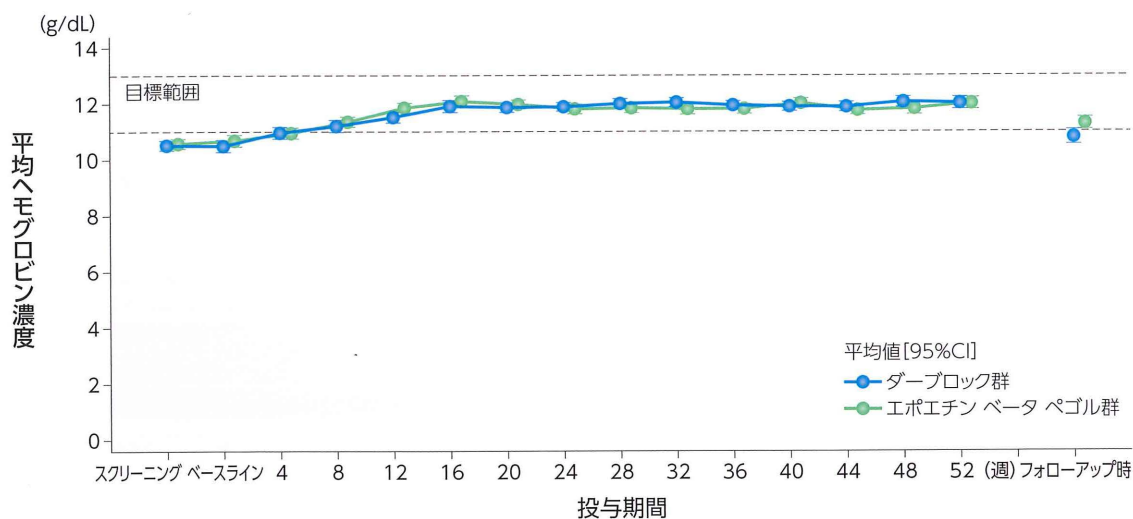
臨床成績

各評価時点におけるヘモグロビン濃度[その他の副次評価項目、ITT]

平均ヘモグロビン濃度は投与開始8週時にダークブロック群で11.19g/dL、エポエチン ベータ ペゴル群で11.34g/dLとなり、投与8週から52週時まで目標範囲内(11.0~13.0g/dL)で推移した。

フォローアップ来院時の平均ヘモグロビン濃度は、ダークブロック群で10.79g/dL、エポエチン ベータ ペゴル群で11.27g/dLであった。

各評価時点におけるヘモグロビン濃度



ダークブロック群	n= 108	108	107	107	106	104	102	99	96	92	92	88	88	87	87	104
エポエチン ベータ ペゴル群	n= 109	109	109	109	107	105	103	99	93	90	88	87	86	83	81	106

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはp6～9をご参照ください。

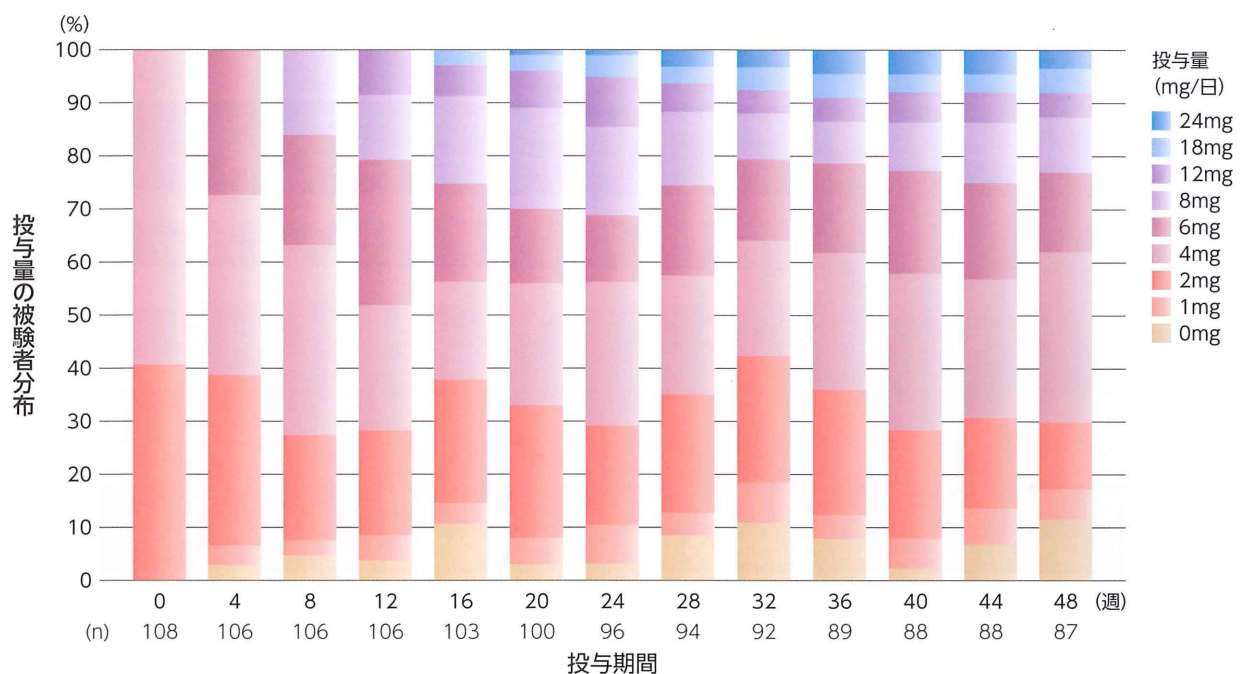
投与量の分布[その他の副次評価項目、ITT]

平均値±SD

	ダブブロック群(n=108)	エポエチン ベータ ペゴル群(n=109)
最終投与時の投与量(投与中止も含む)	5.6±5.2(mg/日)	114.7±72.2(μg/4週)
中央値[25%点、75%点]	4.0(mg/日) [2.0、8.0]	100.0(μg/4週) [75.0、150.0]

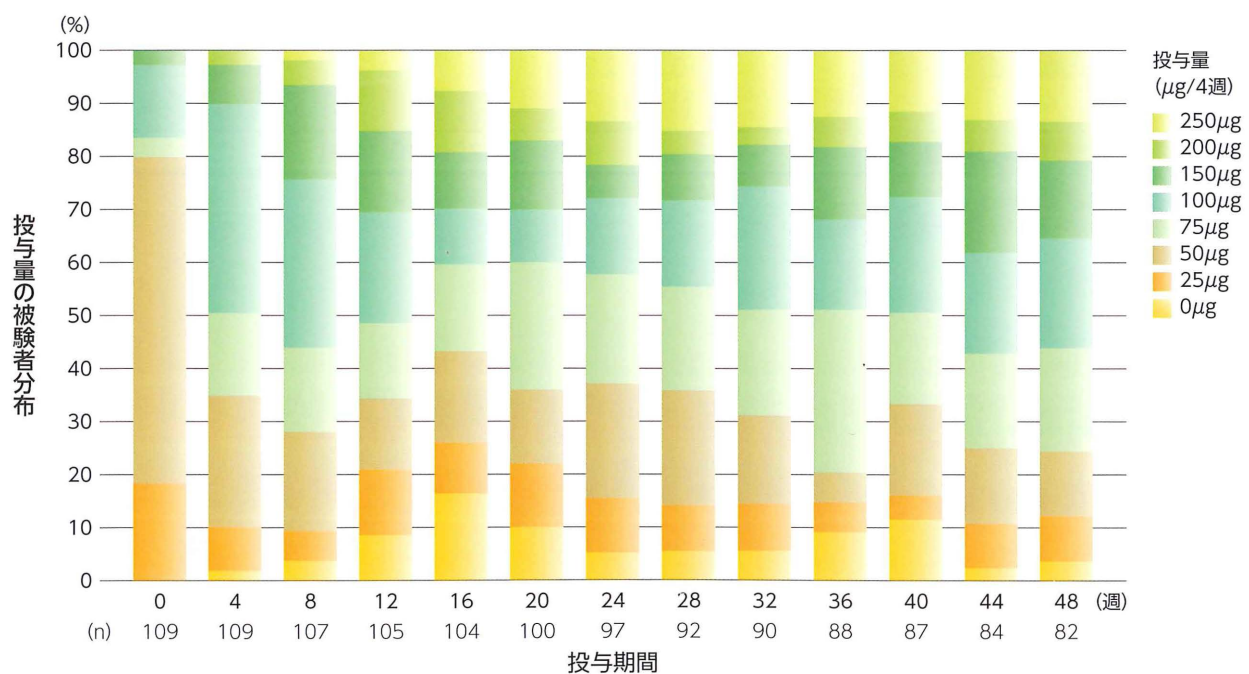
ダブブロック群の投与量の被験者分布

適用できない症例を除いた集計結果を図示



エポエチン ベータ ペゴル群の投与量の被験者分布

適用できない症例を除いた集計結果を図示



臨床成績

用量調節の回数[その他の副次評価項目、ITT]

用量調節の回数

平均値±SD

		ダブブロック群(n=108)	エポエチン ベータ ペゴル群(n=109)
用量調節を行った被験者数[n(%)]		105(97)	109(100)
用量調節の回数		5.0±2.1	5.6±2.4
用量調節の回数の被験者分布 [n]	0回	3	0
	1回	1	4
	2回	10	8
	3回	13	12
	4回	18	15
	5回	16	15
	6回	20	13
	7回	14	12
	8回	10	17
	9回	3	7
	10回	0	6
	11回以上	0	0

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内(11.0～13.0g/dL)にあった期間の割合[その他の副次評価項目、ITT]

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内^{※1}にあった期間の割合

平均値±SD

	ダブブロック群(n=88)	エポエチン ベータ ペゴル群(n=87)
目標範囲内にあった期間の割合(%)	85.44±22.47	80.57±25.97
[範囲]	[0.0、100.0]	[0.0、100.0]
群間差 ^{※2} の点推定値[95%CI] (%)	4.87[-2.37、12.11]	
目標範囲内にあった期間(週)	10.22±2.76	9.40±3.33
[範囲]	[0.0、13.0]	[0.0、12.6]
群間差 ^{※2} の点推定値[95%CI] (週)	0.82[-0.10、1.73]	

※1 ヘモグロビン濃度11.0～13.0g/dL

※2 群間差：ダブブロック群-エポエチン ベータ ペゴル群

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはp6～9をご参照ください。

投与4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量[その他の副次評価項目、ITT]

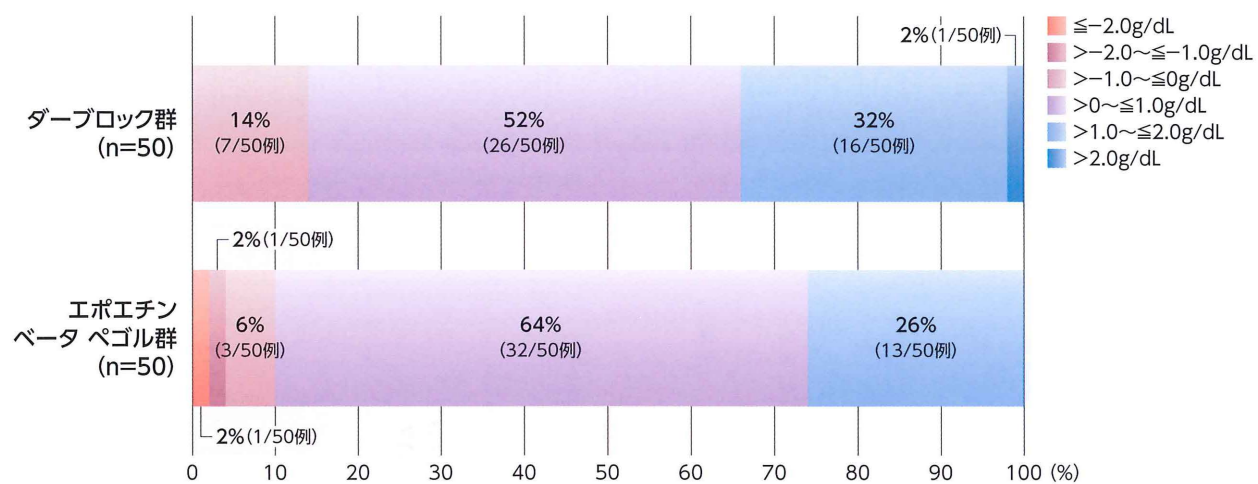
投与4週時のヘモグロビン濃度

平均値±SD

	ダーブロック群	エボエチン ベータ ペゴル群
ベースライン (g/dL)	n=108 10.48±1.14	n=109 10.68±1.07
4週時 (g/dL)	n=107 10.95±1.12	n=109 10.94±1.02
変化量 (g/dL)	0.47±0.88	0.26±0.71

投与4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の被験者分布 [その他の副次評価項目、ITT] (サブグループ解析)

ESA非使用患者 (サブグループ解析)



臨床成績

ヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者数[その他の副次評価項目、ITT]

ダーブロック群：1%(1/108例)

本試験において、エポエチン ベータ ペゴル群ではヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者は認められなかった。

投与52週時までのいずれかの4週間に2g/dL超のヘモグロビン濃度増加があった被験者数[その他の副次評価項目、ITT]

ダーブロック群：16%(17/108例)

エポエチン ベータ ペゴル群：10%(11/109例)

ヘモグロビン濃度が13.0g/dL超となった被験者数及び回数[その他の副次評価項目、ITT]

ダーブロック群：45%(49/108例)、76回

エポエチン ベータ ペゴル群：48%(52/109例)、88回

治験期間中及び有効性主要評価期間(投与40週～52週時)に経口鉄剤を使用した被験者数[その他の副次評価項目、ITT]

鉄剤を使用した被験者数

n(%)

		ダーブロック群	エポエチン ベータ ペゴル群
ベースライン	n	108	109
	経口鉄剤使用	30(28)	29(27)
	クエン酸鉄以外	28(26)	27(25)
	クエン酸鉄	2(2)	2(2)
治療期間	n	108	109
	経口鉄剤使用	56(52)	49(45)
	クエン酸鉄以外	54(50)	45(41)
	クエン酸鉄	3(3)	4(4)
有効性主要評価期間	n	88	87
	経口鉄剤使用	34(39)	28(32)
	クエン酸鉄以外	33(38)	25(29)
	クエン酸鉄	2(2)	3(3)

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

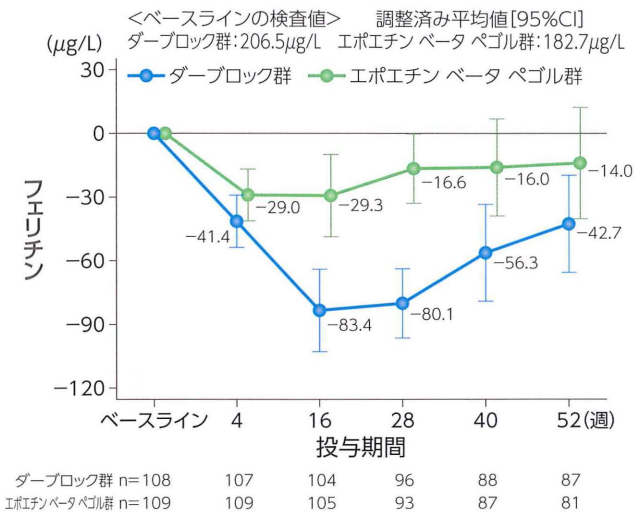
8. 重要な基本的注意

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または休薬する等、適切な処置を行うこと。[7.2参照]

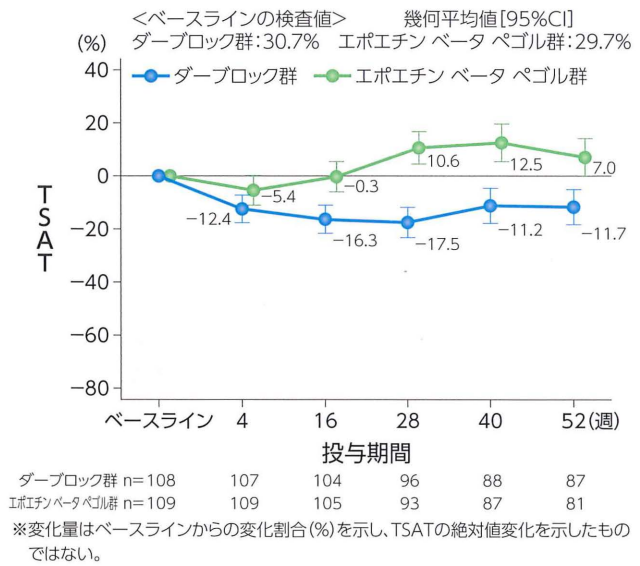
8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

鉄代謝・鉄利用パラメータのベースラインからの変化量[その他の副次評価項目、ITT]

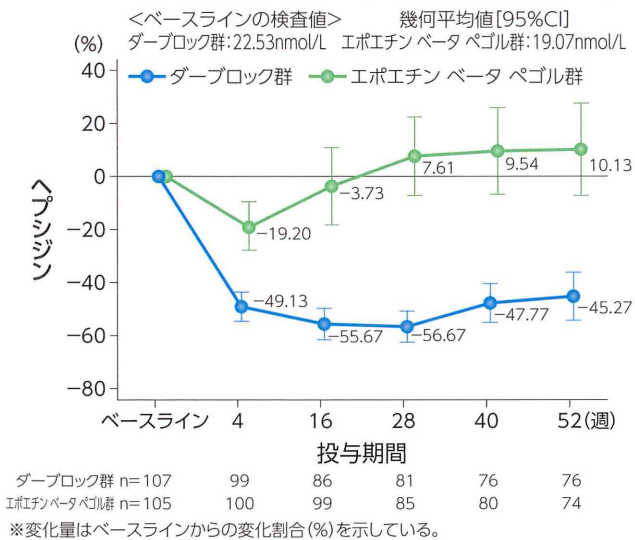
フェリチンのベースラインからの変化量



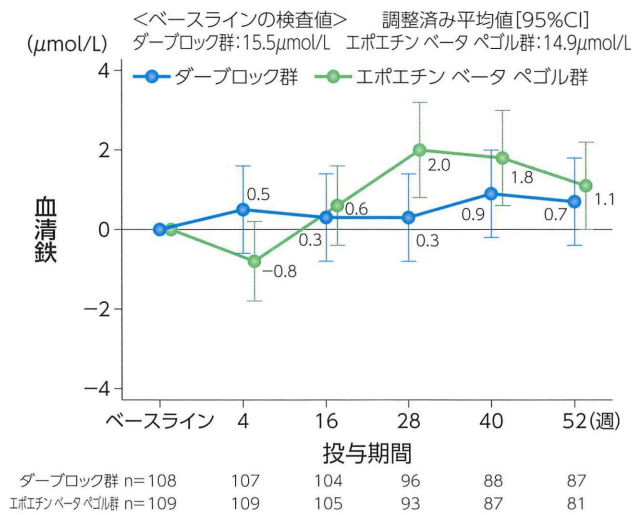
トランスフェリン飽和度(TSAT)のベースラインからの変化量



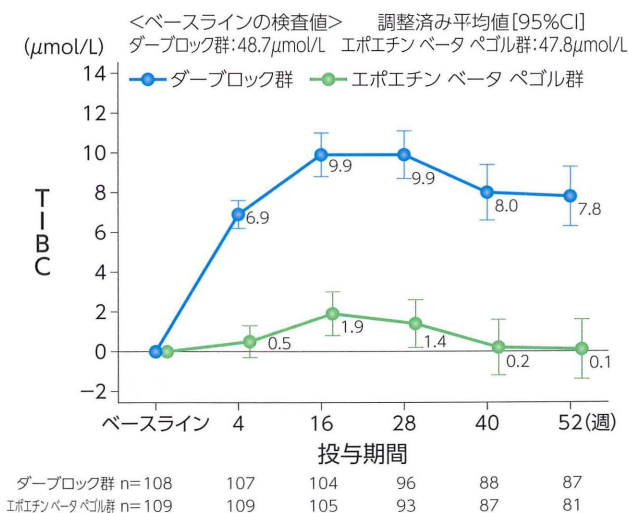
ヘプシジンのベースラインからの変化量



血清鉄のベースラインからの変化量



総鉄結合能(TIBC)のベースラインからの変化量



臨床成績

安全性[安全性解析対象]

<副作用発現率>

ダーブロック群：6% (9/149例)、エポエチン ベータ ペゴル群：5% (7/150例)

<主な副作用>

ダーブロック群：ヘモグロビン増加、血圧上昇、好酸球数増加、高血圧、腹部膨満、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、網膜出血、脳梗塞が各0.7% (1件)

エポエチン ベータ ペゴル群：高血圧が2% (3件)、異常感、倦怠感、そう痒症、紫斑、皮膚不快感、腎機能障害、肺うっ血、ヘモグロビン増加が各0.7% (1件)

<重篤な有害事象(死亡に至った有害事象を含む)発現率>

ダーブロック群：23% (34/149例)、エポエチン ベータ ペゴル群：29% (43/150例)

ダーブロック群：慢性腎臓病が4% (6件)、腎機能障害が3% (5件)、末期腎疾患が2% (3件)、低ナトリウム血症が1% (2件)、腎不全、高カリウム血症、痛風、肺の悪性新生物、乳癌、卵巣癌、大腸ポリープ、肺炎、胃腸炎、急性腎盂腎炎、背部痛、骨痛、脳梗塞、くも膜下出血、出血性ショック、スチール症候群、白内障、浮腫、脳挫傷、突発性難聴、急性副腎皮質機能不全が各0.7% (1件) で、本試験において薬剤との因果関係があると判断されたものは脳梗塞1件であった。

エポエチン ベータ ペゴル群：腎機能障害が7% (11件)、慢性腎臓病が5% (8件)、うっ血性心不全が3% (5件)、脱水が1% (2件)、急性腎障害、不整脈、心不全、高カリウム血症、糖尿病、肺の悪性新生物、皮膚転移、直腸癌、腎癌、大腸ポリープ、急性膀胱炎、嘔吐、肺炎、関節痛、変形性関節症、鼻出血、咽頭血腫、胸水、肺うっ血、脳梗塞、大動脈解離、白内障、発熱、皮下血腫が各0.7% (1件) で、本試験において薬剤との因果関係があると判断されたものは肺うっ血1件であった。

<死亡に至った有害事象>

ダーブロック群：1例(出血性ショック)、エポエチン ベータ ペゴル群：2例(不整脈、大動脈解離)

<投与中止に至った有害事象発現率>

ダーブロック群：9% (13/149例)、エポエチン ベータ ペゴル群：9% (14/150例)

ダーブロック群：慢性腎臓病、腎機能障害、乳癌、卵巣癌、そう痒症、接触皮膚炎、網膜出血、漿液性網膜剥離、アルツハイマー型認知症、くも膜下出血、出血性ショック、急性副腎皮質機能不全、上腹部痛、低ナトリウム血症が各0.7% (1件)

エポエチン ベータ ペゴル群：慢性腎臓病が2% (3件)、腎機能障害が1% (2件)、肺の悪性新生物、腎癌、そう痒症、紫斑、皮膚不快感、黄斑浮腫、異常感、倦怠感、大動脈解離、不整脈、ヘモグロビン増加、肺うっ血が各0.7% (1件)

特に関心のある有害事象※[安全性解析対象]

<特に関心のある有害事象発現率>

ダーブロック群：12% (18/149例)

エポエチン ベータ ペゴル群：14% (21/150例)

<主な特に関心のある有害事象>

ダーブロック群：黄斑浮腫、糖尿病網膜症が各1% (2件)

エポエチン ベータ ペゴル群：うっ血性心不全が3% (5件)、黄斑浮腫が3% (4件)

※特に関心のある有害事象：過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらの発現、増殖性網膜症/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪

眼科検査[安全性解析対象]

治療期間中に眼科医判定でいずれかの所見(前回の検査時から新たに発現したもの)がみられた被験者の割合は、ダーブロック群で14% (21/148例)、エポエチン ベータ ペゴル群で13% (19/148例)であった。

いずれかの投与群で5%以上にみられた所見は、眼に関する有害事象(ダーブロック群10% [15/148例]、エポエチン ベータ ペゴル群10% [15/148例])、臨床的に重要な最良矯正視力(BCVA)の低下(ダーブロック群6% [9/148例]、エポエチン ベータ ペゴル群5% [7/148例])であった。その他にみられた所見は、虹彩・視神経乳頭又は網膜での血管新生(ダーブロック群 1% [2/148例]、エポエチン ベータ ペゴル群 0.7% [1/148例])、黄斑浮腫(ダーブロック群 1% [2/148例]、エポエチン ベータ ペゴル群 3% [5/148例])、硝子体出血の発現(ダーブロック群 0.7% [1/148例])、黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化(ダーブロック群 0.7% [1/148例])であった(重複あり)。

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

9.1.4 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

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。[11.2参照]

臨床成績

脂質パラメータ[安全性解析対象]

総コレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダブブロック群	n=149 4.48mmol/L [4.33, 4.63]	n=147 -4.74% [-6.33, -3.13]	n=128 -3.73% [-6.65, -0.71]	n=111 -5.00% [-8.13, -1.77]
エポエチン ベータ ペゴル群	n=150 4.39mmol/L [4.24, 4.54]	n=150 0.35% [-1.09, 1.81]	n=129 2.43% [0.20, 4.70]	n=113 -2.05% [-4.64, 0.61]

幾何平均[95%CI]

HDLコレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダブブロック群	n=149 1.34mmol/L [1.27, 1.40]	n=147 -6.22% [-8.18, -4.21]	n=128 -6.02% [-9.32, -2.60]	n=111 -7.91% [-10.87, -4.85]
エポエチン ベータ ペゴル群	n=150 1.24mmol/L [1.18, 1.30]	n=150 0.98% [-0.83, 2.82]	n=129 7.84% [4.72, 11.06]	n=113 5.10% [2.25, 8.03]

幾何平均[95%CI]

LDLコレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダブブロック群	n=149 2.41mmol/L [2.29, 2.54]	n=147 -6.28% [-9.00, -3.47]	n=128 -5.99% [-10.12, -1.66]	n=111 -4.67% [-9.43, 0.35]
エポエチン ベータ ペゴル群	n=150 2.35mmol/L [2.23, 2.47]	n=150 1.01% [-1.03, 3.09]	n=129 3.18% [-0.17, 6.64]	n=113 -0.70% [-4.47, 3.22]

幾何平均[95%CI]

LDLコレステロール/HDLコレステロール比の変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダブブロック群	n=149 1.80 [1.69, 1.93]	n=147 -0.06% [-3.28, 3.26]	n=128 0.04% [-4.75, 5.07]	n=111 3.52% [-2.56, 9.97]
エポエチン ベータ ペゴル群	n=150 1.90 [1.77, 2.03]	n=150 0.03% [-2.20, 2.30]	n=129 -4.33% [-7.82, -0.69]	n=113 -5.52% [-9.40, -1.48]

幾何平均[95%CI]

2. 腎性貧血を有する腹膜透析(PD)患者を対象にした 非対照非盲検第Ⅲ相試験⁷⁾

7) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験(201753試験)

試験概要

- 【目的】腎性貧血を有するPD患者を対象に、ダーブロックの有効性及び安全性を評価する。
- 【対象】腎性貧血を有する日本人のPD患者56例
- 【試験デザイン】第Ⅲ相非盲検非対照試験。適格基準を満たしたPD患者をダーブロック群へ組み入れた。

組入れ基準

- 20歳以上(同意取得時)の女性又は男性(スクリーニング時)
- 腹膜透析を受けている患者
- スクリーニング時の8週間前から赤血球造血刺激因子製剤(ESA)非使用の患者又はスクリーニング時の8週間前から同じESAを使用している患者
- 実施医療機関における測定機器(ヘモキュー)を用いたヘモグロビン測定値が8.0g/dL以上11.0g/dL未満のESA非使用患者又は9.0g/dL以上13.0g/dL以下のESA使用患者
- スクリーニング時のフェリチンが100ng/mL超、又はトランスフェリン飽和度(TSAT)が20%超の患者

投与スケジュール



- 【方法】ダーブロック4mgを1日1回、経口投与を開始し、用量変更せずに4週間投与した。投与4週～52週時には4週間毎のヘモグロビン濃度が目標値(11.0～13.0g/dL)を達成・維持できるよう、維持用量1～24mgの範囲内で用量調節アルゴリズム(p13参照)に従い、休薬又は用量調節を行った。
- 治験薬の投与終了・中止の4週間後にフォローアップ来院を規定した。フォローアップ期間中の腎性貧血に関する治療は、治験責任(分担)医師の判断で必要に応じ可能とした。
- 鉄補充療法に関して、スクリーニング期から投与4週時までは静注鉄の使用は不可とし、経口鉄の場合は用量を変更しないこととした。4週目以降は、腎性貧血治療のガイドラインに沿って、フェリチンが100ng/mL以下/かつTSATが20%以下の場合、鉄補充療法を実施することとした。なお、処方鉄の投与経路及び用量は治験責任(分担)医師の判断に基づき決定可能とした。

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

臨床成績

【その他の副次評価項目^{*}】 各評価時点におけるヘモグロビン濃度及びベースラインからの変化量、投与量の分布、用量調節の回数、有効性主要評価期間（投与40週～52週時）中の平均ヘモグロビン濃度、有効性主要評価期間（投与40週～52週時）のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内（11.0～13.0g/dL）にあった期間の割合、ヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者数、投与52週時までのいずれかの4週間に2g/dL超のヘモグロビン濃度増加があった被験者数、ヘモグロビン濃度が13.0g/dL超となった被験者数及び回数、治験期間中及び有効性主要評価期間（投与40週～52週時）に経口鉄剤を使用した被験者数、フェリチンのベースラインからの変化量、トランスフェリン飽和度（TSAT）のベースラインからの変化量、ヘプシジン・血清鉄及び総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量

【安全性評価項目】 特に関心のある有害事象（過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらん^{*}の発現、増殖性網膜症/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪）を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現及び重症度、治験薬投与を中止した理由、臨床検査（脂質パラメータ^{*}）、心電図、バイタルサイン、眼科的評価

【有効性の解析手法】

- 有効性の評価項目は記述的に要約した。鉄代謝に関するパラメータ（フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC）の変化量については、調整済み平均値及びその95%信頼区間（CI）を算出した。

【安全性の解析手法】

- 安全性の評価は被験者別に投与群毎に要約した。有害事象のコーディングにはICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1を使用した。
- 有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が2段階（合理的な可能性がある／なし）で判定した。すべての有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、よくみられた有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、特に関心のある有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現率を要約した。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図について測定値及びベースラインからの変化量を来院日別に要約統計量を算出した。
- 脂質パラメータ^{*}については変化率を要約した。

※201753試験では、慢性腎臓病に伴う貧血を有する日本人の保存期患者及び腹膜透析患者を対象にダブブロックの有効性及び安全性を評価したが、主要評価項目として保存期患者におけるヘモグロビン値を指標とするダブブロックのエポエチン ペー タ ペーグルに対する非劣性の評価等が設定され、腹膜透析患者における主要評価項目は設定されなかった。

*脂質パラメータ：総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、LDL/HDLコレステロール比

患者背景[安全性解析対象※]

n(%) 又は 平均値±SD

ダブブロック群(n=56)

性別	男性	44(79)
年齢[歳]		64.4±9.6
	65歳以上	31(55)
BMI[kg/m ²]		24.0±3.5
透析歴[年]		2.7±2.7
前治療のESA	エポエチン ベータ ペゴル	36(64)
	ダルベポエチン アルファ	17(30)
合併症		
心血管系リスク因子	高血圧	54(96)
	高脂血症	34(61)
	糖尿病	13(23)
	狭心症	8(14)
腎及び泌尿器障害	糸球体腎炎	21(38)
	糖尿病性腎症	11(20)
	高血圧性腎疾患	7(13)
	常染色体優性多発性嚢胞腎	5(9)
眼障害	糖尿病性網膜症	9(16)
心血管系障害	心臓弁膜症	11(20)
	左室肥大	9(16)
	不整脈	7(13)
	うっ血性心不全	5(9)
	左室拡張機能障害	5(9)
	冠動脈疾患	3(5)

※安全性解析対象：治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者。

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。[9.1.1、11.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないよう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。

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。[9.1.2、11.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[1.、11.1参照]

9.1.2 高血圧症を合併する患者

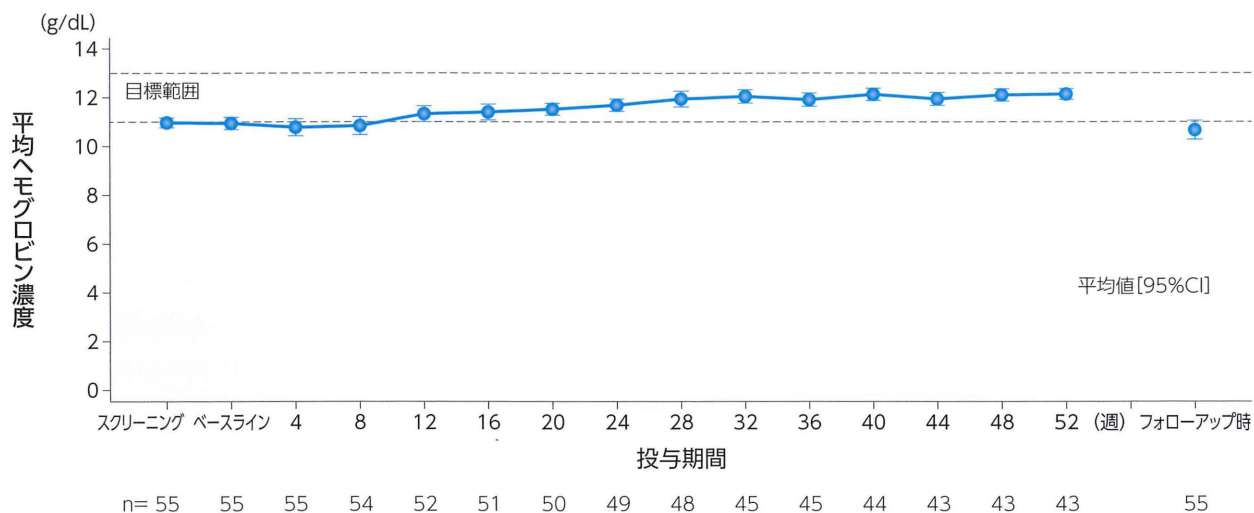
血圧上昇があらわれるおそれがある。[8.5、11.2参照]

臨床成績

各評価時点におけるヘモグロビン濃度[その他の副次評価項目、有効性解析対象※]

平均ヘモグロビン濃度は投与12週時に11.36g/dLとなり投与12週から52週時まで目標範囲内(11.0~13.0g/dL)で推移した。フォローアップ来院時の平均ヘモグロビン濃度は10.68g/dLであった。

各評価時点におけるヘモグロビン濃度



※有効性解析対象：ランダム化番号を与えられた被験者のうち、ベースライン及びベースライン後の予定来院時の少なくとも1時点でヘモグロビン濃度評価が行われた被験者。

投与量の分布[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

平均値±SD

ダブブロック群(n=55)

最終投与時の投与量(投与中止も含む)(mg/日)

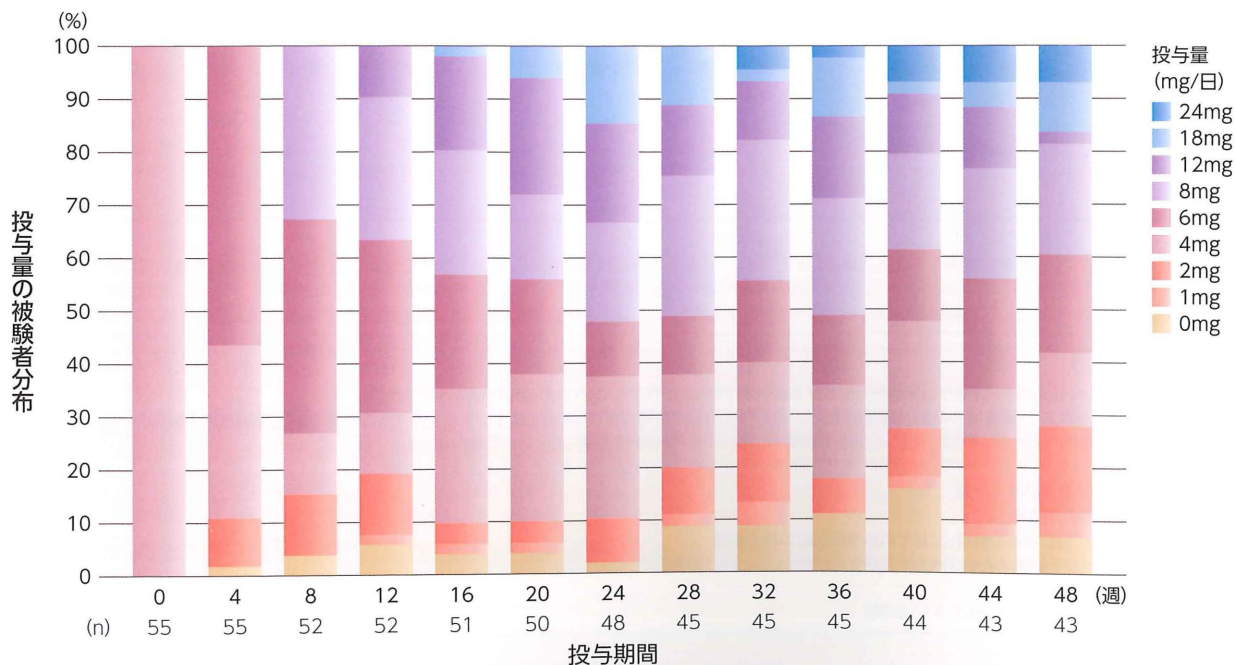
7.5±6.3

中央値[25%点、75%点](mg/日)

6.0[4.0、8.0]

ダブブロック投与量の被験者分布

適用できない症例を除いた集計結果を図示



「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはp6～9をご参照ください。

用量調節の回数[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

用量調節の回数

n(%) 又は 平均値±SD

		ダブブロック群(n=55)
用量調節を行った被験者数[n(%)]		54(98)
用量調節の回数		5.5±2.4
用量調節の回数の被験者分布[n]	0回	1
	1回	2
	2回	2
	3回	7
	4回	6
	5回	11
	6回	7
	7回	3
	8回	11
	9回	4
	10回	0
	11回以上	1

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度 [その他の副次評価項目、有効性解析対象]

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度

平均値±SD[95%CI]

n	44
ヘモグロビン濃度(g/dL)	12.09±0.43[11.96、12.21]

臨床成績

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内(11.0～13.0g/dL)にあった期間の割合[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)にヘモグロビン濃度が目標範囲内*にあった期間の割合 平均値±SD[範囲]

n	44
目標範囲内にあった期間の割合(%)	85.73±19.97[32.5、100.0]
目標範囲内にあった期間(週)	10.26±2.70[1.4、13.0]

※ヘモグロビン濃度11.0～13.0g/dL

ヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者数[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

本試験においてヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者は認められなかった。

投与52週時までのいずれかの4週間に2g/dL超のヘモグロビン濃度増加があった被験者数[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

20%(11/55例)

ヘモグロビン濃度が13.0g/dL超となった被験者数及び回数[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

51%(28/55例)、43回

治験期間中及び有効性主要評価期間(投与40週～52週時)に経口鉄剤を使用した被験者数[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

鉄剤を使用した被験者数 n(%)

		ダブブロック群
ベースライン	n	55
	経口鉄剤使用	19(35)
	クエン酸鉄以外	13(24)
	クエン酸鉄	6(11)
治療期間	n	55
	経口鉄剤使用	33(60)
	クエン酸鉄以外	26(47)
	クエン酸鉄	9(16)
有効性主要評価期間	n	44
	経口鉄剤使用	22(50)
	クエン酸鉄以外	17(39)
	クエン酸鉄	5(11)

経口鉄剤の集計には、鉄含有の高リン血症治療薬であるスクロオキシ水酸化鉄製剤は含まなかった。

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

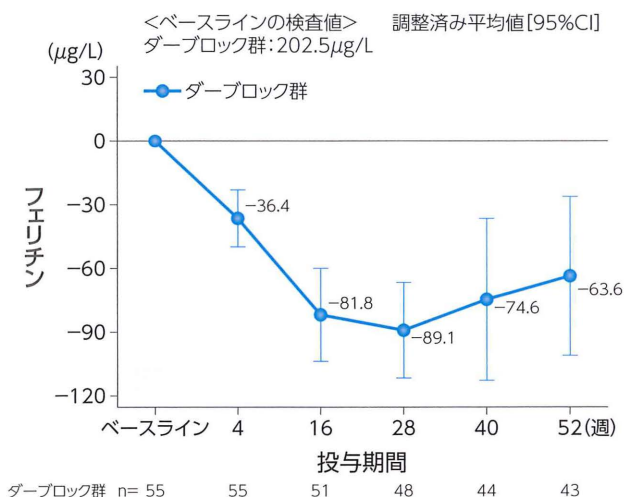
8. 重要な基本的注意

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または休薬する等、適切な処置を行うこと。[7.2参照]

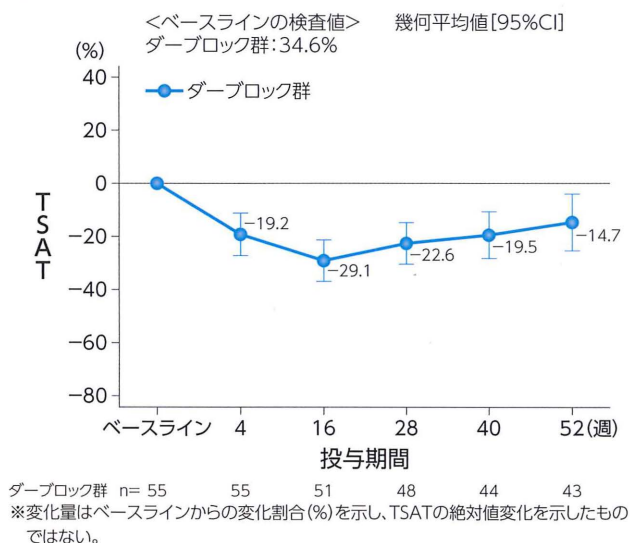
8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

鉄代謝・鉄利用パラメータのベースラインからの変化量[その他の副次評価項目、有効性解析対象]

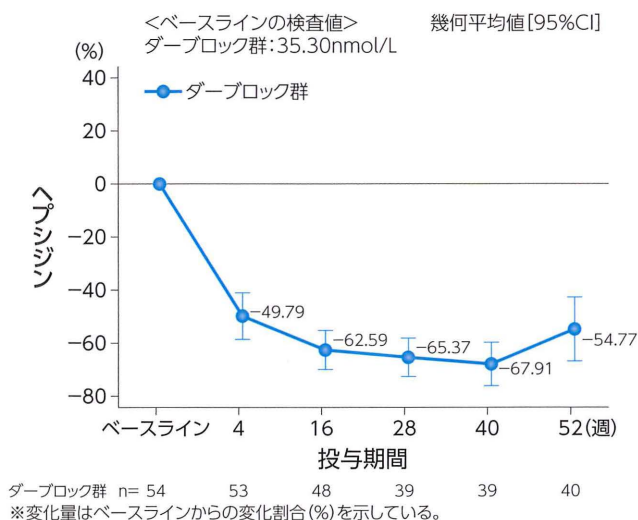
フェリチンのベースラインからの変化量



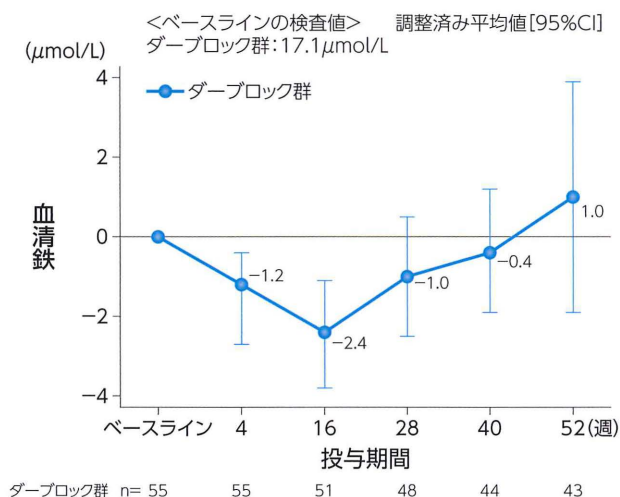
トランスフェリン飽和度 (TSAT) のベースラインからの変化量



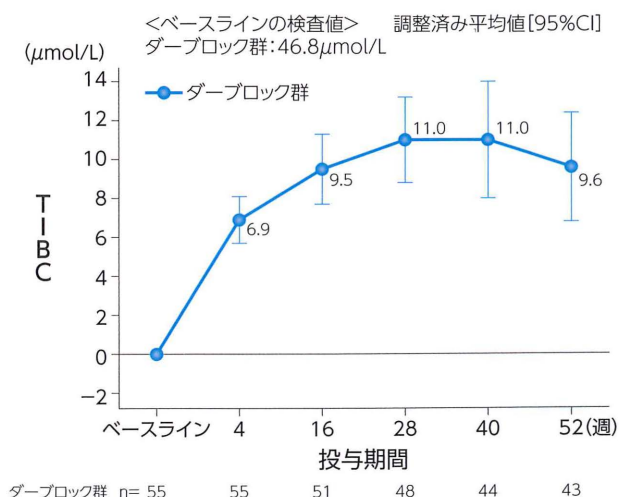
ヘプシジンのベースラインからの変化量



血清鉄のベースラインからの変化量



総鉄結合能 (TIBC) のベースラインからの変化量



臨床成績

安全性[安全性解析対象]

<副作用発現率>

14%(8/56例)

<主な副作用>

悪心が4%(2/56例)

<重篤な有害事象(死亡に至った有害事象を含む)発現率>

46%(26/56例)

腹膜炎が16%(9件)、うっ血性心不全が5%(3件)、気管支炎、カテーテル留置部位感染、咽頭炎、心不全、プリンツメタル狭心症、下痢、兎径ヘルニア、胸痛、発熱、食欲減退、脱水、脊髄小脳障害、一過性脳虚血発作、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、前腕骨折、背部痛、腎明細胞癌、末梢動脈閉塞性疾患が各2%(1件)で、本試験において薬剤との因果関係があると判断されたものは肺塞栓症1件であった。

<死亡に至った有害事象>

本試験において死亡例は認められなかった。

<投与中止に至った有害事象発現率>

13%(7/56例)

悪心が4%(2件)、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽、肺塞栓症、肺高血圧症、ヘモグロビン減少、一過性脳虚血発作、ざ瘡様皮膚炎、深部静脈血栓症が各2%(1件)

特に関心のある有害事象^{*}[安全性解析対象]

<特に関心のある有害事象発現率>

21%(12/56例)

<主な特に関心のある有害事象>

うっ血性心不全が5%(3件)

※特に関心のある有害事象：過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらん、増殖性網膜症/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪

眼科検査[安全性解析対象]

ベースラインでは、眼科医判定で異常所見を有する被験者の割合は21%であった。

治療期間中に眼科医判定でいずれかの所見(前回の検査時から新たに発現したもの)がみられた被験者の割合は13%(7/55例)であった。眼科医が判定した眼に関する有害事象発現率は13%(7/55例)であった。その他に報告された所見は、臨床的に重要な最良矯正視力(BCVA)の低下、黄斑浮腫、黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化が各2%(1/55例)に認められた。

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

9.1.4 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

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。[11.2参照]

脂質パラメータ[安全性解析対象]

総コレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
	n=56	n=55	n=48	n=43
ダーブロック群	4.61mmol/L [4.38, 4.85]	-5.46% [-8.58, -2.23]	-2.54% [-8.22, 3.49]	-5.82% [-12.27, 1.10]
幾何平均[95%CI]				

HDLコレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
	n=56	n=55	n=48	n=43
ダーブロック群	1.19mmol/L [1.09, 1.29]	-7.82% [-11.73, -3.73]	-7.10% [-11.48, -2.51]	-16.02% [-20.59, -11.19]
幾何平均[95%CI]				

LDLコレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
	n=56	n=55	n=48	n=43
ダーブロック群	2.54mmol/L [2.35, 2.74]	-6.13% [-10.75, -1.27]	-7.46% [-15.71, 1.60]	-8.10% [-18.34, 3.43]
幾何平均[95%CI]				

LDLコレステロール/HDLコレステロール比の変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
	n=56	n=55	n=48	n=43
ダーブロック群	2.14 [1.90, 2.40]	1.83% [-3.64, 7.62]	-0.38% [-9.53, 9.70]	9.43% [-2.37, 22.66]
幾何平均[95%CI]				

臨床成績

3. 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用していない腎性貧血を有する血液透析 (HD) 患者を対象にした非対照非盲検第Ⅲ相試験⁸⁾

8) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験 (204716試験)

試験概要

〔目的〕 ESAを使用していない腎性貧血を有するHD患者を対象に、ダーブロックの有効性及び安全性を評価する。

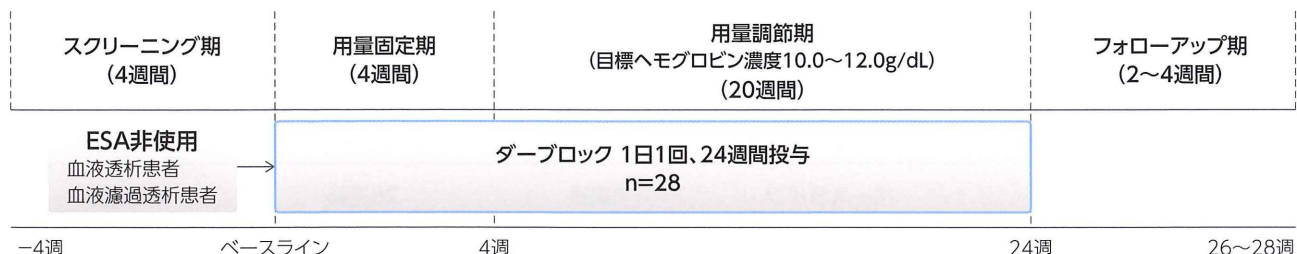
〔対象〕 ESAを使用していない腎性貧血を有する日本人血液透析患者28例

〔試験デザイン〕 第Ⅲ相非盲検非対照多施設共同試験。適格基準を満たしたHD患者をダーブロック群へ組み入れた。

組入れ基準

- 20歳以上の女性又は男性
- 血液透析患者又は血液濾過透析患者
- 透析導入患者 (スクリーニング前の12週間未満に透析を導入した患者) では透析導入後にESAを使用していない患者
- 維持透析患者 (スクリーニング時の12週間以上前に透析を導入した患者) ではスクリーニング時の8週間前からESAを使用していない患者
- 測定機器 (ヘモキュー) による投与1日目のヘモグロビン濃度が8.0以上10.0g/dL未満の患者
- スクリーニング時のフェリチンが100ng/mL超、又はトランスフェリン飽和度 (TSAT) が20%超の患者

投与スケジュール



「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはp6～9をご参照ください。

【方 法】ダーブロック4mgの1日1回経口投与を開始し、用量変更せずに4週間投与した。4週～24週時には測定機器（ヘモキュー）による4週間毎のヘモグロビン濃度が目標値（10.0～12.0g/dL）を達成・維持できるよう、維持用量1～24mgの範囲内でヘモグロビン濃度に基づく用量調節アルゴリズムに従い休薬又は用量調節を行った。鉄剤の使用については、試験開始前より経口鉄剤を使用している場合には、スクリーニング期中及び用量固定期中には用量は変更しないこととした（静注鉄の使用は不可とした）。用量調節期間中は、腎性貧血治療のガイドラインに沿って、フェリチンが100ng/mL以下/かつTSATが20%以下の場合、鉄補充療法を実施することとした。試験薬の投与終了・中止の2週～4週間後に来院し、フォローアップ時の評価及び観察をすることとした。フォローアップ期間中の腎性貧血に関する治療は、治験責任（分担）医師の判断で必要に応じ可能とした。

ダーブロック群の用量調節アルゴリズム

ヘモグロビン濃度 (g/dL)	4週間のヘモグロビン 増加量 (g/dL)	投与
13.0超	該当せず	ヘモグロビン濃度が12.0g/dL未満に下がるまで休薬。その後1段階低い用量で再開（1mg投与後に休薬した場合は、その後、1段階増量の基準に該当した後に1mgの投与を再開）
12.0～13.0	該当せず	1段階減量
10.0～12.0未満	2.0超	1段階減量
	2.0以下	現在の用量を維持
7.5～10.0未満	2.0超	1段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	0.5未満	1段階増量
7.5未満	該当せず	永続的に中止し [*] 、適切な治療を開始

※各来院時の1回目の測定で7.5g/dL未満に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2回の平均値を算出した。平均値が再度、ヘモグロビン濃度の中止基準に該当する場合、試験薬の投与を中止した。

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に（4週以内に2.0g/dLを超える）上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

臨床成績

【主要評価項目】4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量、4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の被験者分布

【副次評価項目】各評価時点におけるヘモグロビン濃度及びベースラインからの変化量、投与量及び投与量の分布、静注鉄を使用した被験者数

【安全性評価項目】特に関心のある有害事象(過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらんの発現、増殖性網膜症/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪)を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現の頻度及び重篤度、治験薬投与を中止した理由、臨床検査、心電図、バイタルサイン、眼科的評価

【有効性の解析手法】

- 投与4週時のベースラインからのヘモグロビン濃度変化量について、平均値、標準偏差(SD)、95%信頼区間(CI)、25パーセント点、中央値、75パーセント点、最大値で要約した。
- 投与4週時のヘモグロビン濃度変化量をカテゴリ化し、被験者数及び割合を要約した。
- 各測定点のヘモグロビン濃度(両側95%CI)について要約した。
- 鉄使用、鉄代謝及び用量調節については記述的に要約した。
- 事前に設定された透析導入患者及び維持透析患者のサブグループについても同様に要約した。

【安全性の解析手法】

- 有害事象のコーディングにはICH国際医薬用語集(MedDRA) Version 20.1を使用した。
- すべての有害事象、治験薬と関連性のある有害事象、重症度別有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、特に関心のある有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現率を要約した。
- 有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が2段階(治験薬との合理的な関連性がある/ない)で判定した。
- 臨床検査、バイタルサインについて測定値及びベースラインからの変化量を要約した。
- 眼科検査は本試験のために指定された眼科専門医が実施した。眼科専門医は視力及び眼圧の測定、前眼房検査及び眼底検査を含めた総合的な検査により、眼の有害事象を評価した。検査所見の報告及び評価の解釈は眼科専門医が実施した。有害事象として報告するための最終的な判断は治験責任(分担)医師が行った。
- 事前に設定された透析導入患者及び維持透析患者のサブグループについても同様に要約した。

患者背景[有効性・安全性解析対象]

n(%) 又は 平均値±SD

		ダブブロック群(n=28)
性別	男性	25(89)
年齢[歳]	65歳以上	62.5±10.2 14(50)
BMI[kg/m ²]		22.6±4.3
透析歴	新規透析導入 [†] 維持血液透析 [†]	11(39) 17(61)
透析の種類	HD HDF	20(71) 8(29)
合併症		
心血管系リスク因子	高血圧	25(89)
	糖尿病	16(57)
	高脂血症	13(46)
腎及び泌尿器障害	糖尿病性腎症	12(43)
	糸球体腎炎	5(18)
	高血圧性腎疾患	3(11)
眼障害	糖尿病性網膜症	7(25)
心血管系障害	左室肥大	5(18)
	末梢血管疾患	5(18)
	不整脈	3(11)
	心臓弁膜症	3(11)

※有効性・安全性解析対象：ダブブロックの投与を少なくとも1回受けたすべての被験者

†：透析導入がスクリーニングの12週未満である場合を新規血液透析導入、12週以上の場合を維持血液透析とした。

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。[9.1.1、11.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないよう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。

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。[9.1.2、11.2参照]

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

9.1.2 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。[8.5、11.2参照]

臨床成績

4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量[主要評価項目、有効性・安全性解析対象]

ベースラインにおけるヘモグロビン濃度(平均値±SD)は 9.10 ± 0.696 g/dLであった。投与4週時のヘモグロビン濃度は 9.90 ± 0.907 g/dLであり、ベースラインからの変化量の平均値は 0.79 g/dL(95%CI: 0.53, 1.05)であった。

4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量

平均値±SD

ベースライン(g/dL)	n=28 9.10 ± 0.70
4週時(g/dL)	n=28 9.90 ± 0.91
変化量(g/dL)	0.79 ± 0.67

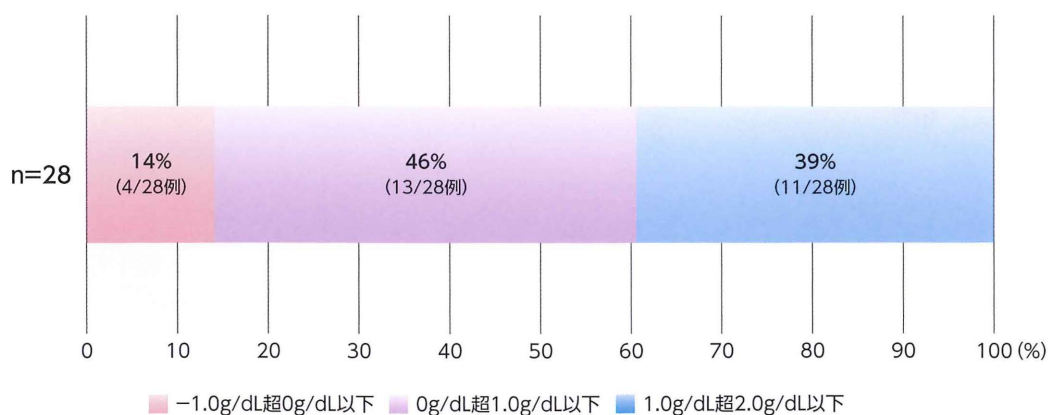
4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量(サブグループ解析)

平均値±SD

	透析導入患者	維持透析患者
ベースライン(g/dL)	n=11 8.95 ± 0.84	n=17 9.21 ± 0.59
4週時(g/dL)	n=11 9.80 ± 0.92	n=17 9.96 ± 0.92
変化量(g/dL)	0.85 ± 0.71	0.75 ± 0.67

4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の被験者分布 [主要評価項目、有効性・安全性解析対象]

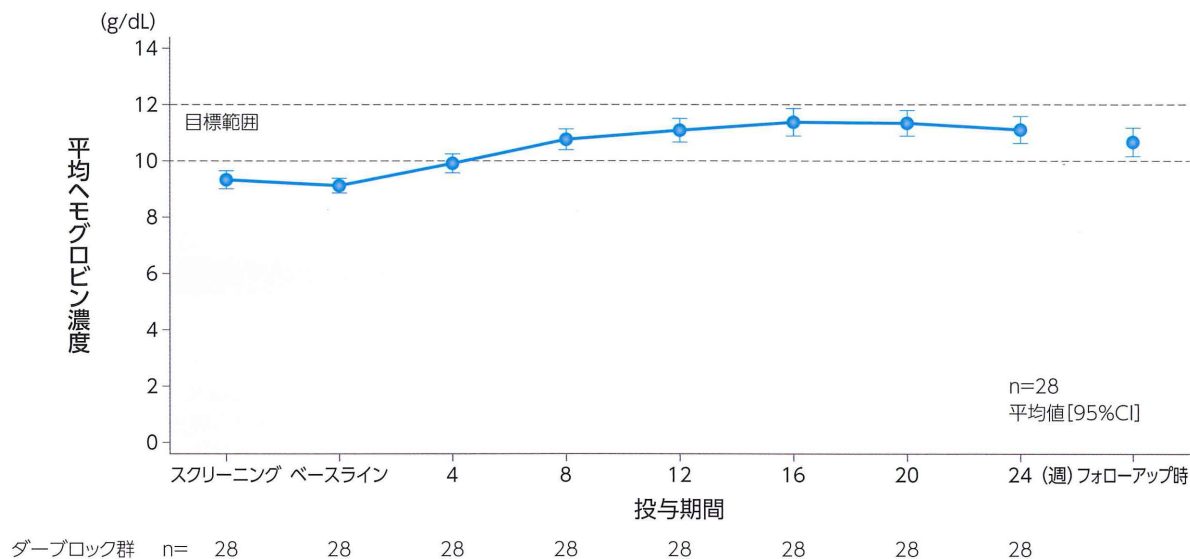
4週時におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の被験者分布



各評価時点におけるヘモグロビン濃度[副次評価項目、有効性・安全性解析対象]

平均ヘモグロビン濃度は投与8週時に10.76g/dLとなり、投与8週から24週時まで目標範囲内(10.0～12.0g/dL)で推移した。

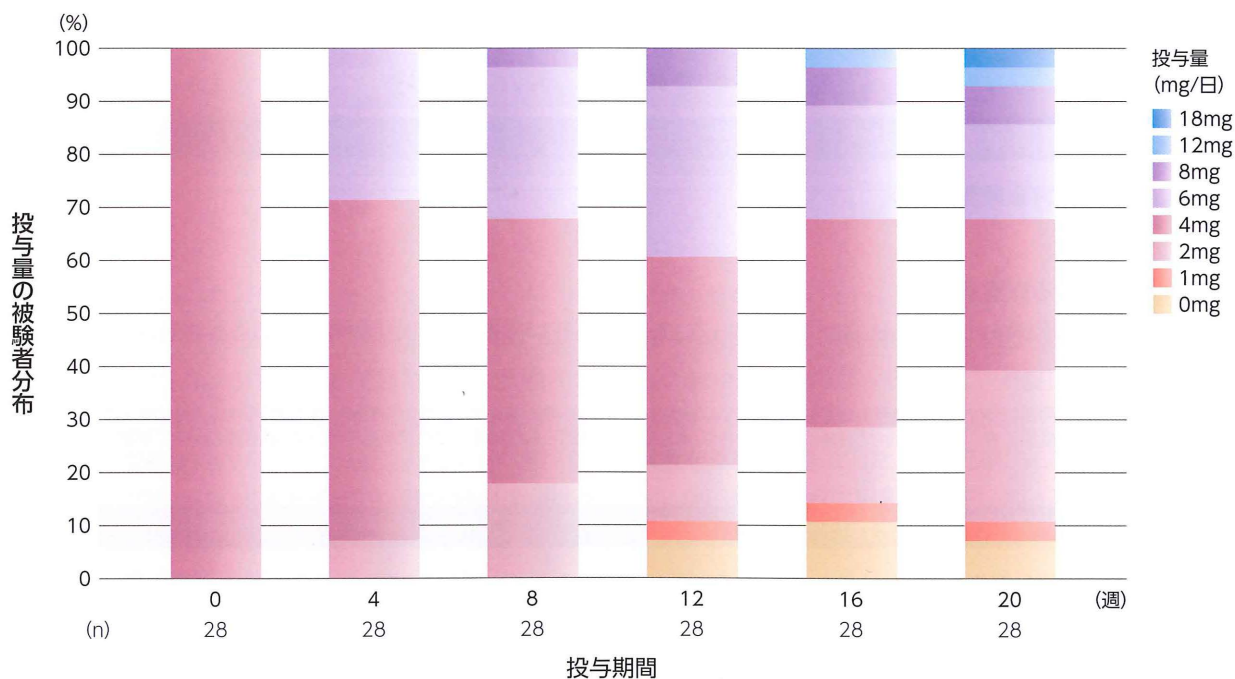
各評価時点におけるヘモグロビン濃度



投与量の分布[副次評価項目、有効性・安全性解析対象]

投与量の被験者分布

適用できない症例を除いた集計結果を図示



臨床成績

静注鉄を使用した被験者数[副次評価項目、有効性・安全性解析対象]

ベースラインでは21%(6/28例)が鉄剤を使用しており、投与24週時には43%(12/28例)が鉄剤を使用していた。24週間の治療期間中、14%(4/28例)が静注鉄を使用し、32%(9/28例)が経口鉄剤を使用した。

鉄剤を使用した被験者数(サブグループ解析)

n(%)

	透析導入患者(n=11)	維持透析患者(n=17)
鉄剤を使用した被験者	6(55)	6(35)
経口製剤を使用した被験者	5(45)	4(24)
静注鉄を使用した被験者	2(18)	2(12)

経口鉄剤の集計には、鉄含有の高リン血症治療薬は含めなかった。

安全性[有効性・安全性解析対象]

<副作用発現率>

7%(2/28例)

<主な副作用>

血中コレステロール減少、紅斑が各4%(1件)

<重篤な有害事象(死亡に至った有害事象を含む)発現率>

11%(3/28例)

シャント閉塞が7%(2件)、医療機器位置異常(眼内レンズ偏位)が4%(1件)で、本試験において薬剤との因果関係があると判断されたものはなかった。

<死亡に至った有害事象>

本試験において死亡例は認められなかった。

<投与中止に至った有害事象>

本試験において投与中止に至った有害事象は認められなかった。

特に関心のある有害事象※[有効性・安全性解析対象]

<特に関心のある有害事象発現率>

11%(3/28例)

<主な特に関心のある有害事象>

シャント閉塞が7%(2件)、シャント狭窄が4%(1件)で、本試験において薬剤との因果関係があると判断されたものはなかった。

※特に関心のある有害事象：過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらんの発現、増殖性網膜症/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪

眼科検査[有効性・安全性解析対象]

眼科医により判定された異常所見(前回の検査時から新たに発現したもの)が治療期間中、18%(5/28例)に認められた。その内訳は、眼に関する事象が7%(2/28例)(網膜出血及び硝子体出血)、臨床的に重要な最良矯正視力(BCVA)の低下が3例、黄斑浮腫、硝子体出血が各4%(1/28例)であった(重複あり)。

8. 重要な基本的注意

8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

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

9.1.4 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

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。[11.2参照]

4. 赤血球造血刺激因子製剤(ESA)を使用中の腎性貧血を有する血液透析(HD)患者を対象にしたランダム化二重盲検第Ⅲ相試験⁹⁾

9) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験(201754試験)

試験概要

【目的】ESAを使用中の腎性貧血を有する血液透析患者を対象に、ダブブロックの有効性(非劣性の検証)及び安全性を評価する。また、実薬対照としてダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え；以下略)を使用した。

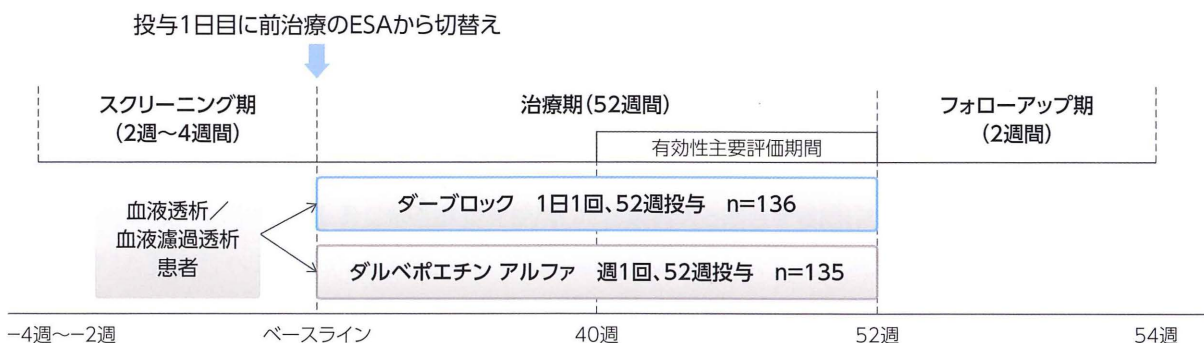
【対象】ESAを使用中の腎性貧血を有する日本人血液透析患者271例

【試験デザイン】第Ⅲ相二重盲検実薬対照並行群間多施設共同試験。適格基準を満たしたESAを使用中の腎性貧血を有する血液透析患者271例をダブブロック群又はダルベポエチン アルファ群に1：1の比でランダム化した。

組入れ基準

- 20歳以上の女性又は男性
- スクリーニング時(投与1日目前2週～4週間)の12週間以上前から週に3回の血液透析又は血液濾過透析を受けている患者
- スクリーニング時の10週間前から同じ種類のESAを使用している患者
- ダルベポエチン アルファ10～60 μ g/週、エポエチン(バイオシミラー含む)9000IU/週以下、又はエポエチン ベータ ペゴル250 μ g/4週以下で治療されている患者。ただしヘモグロビン測定値が12.0g/dL超12.5g/dL以内の場合は、最小使用量[ダルベポエチン10 μ g/週、エポエチン(バイオシミラー含む)1500IU/週以下、エポエチン ベータ ペゴル25 μ g/4週]よりも多い用量のESAを使用していること
- 実施医療機関における測定機器(ヘモキュー)を用いたヘモグロビン測定値が9.5g/dL以上12.5g/dL以内の患者
- スクリーニング時のフェリチンが100ng/mL超、又はTSATが20%超の患者

投与スケジュール



【方法】患者をダブブロック群、ダルベポエチン アルファ群に無作為割り付けし52週間投与した。ダブブロック群はダブブロック4mgの1日1回経口投与で開始し、4週～52週時には4週間毎のヘモグロビン濃度が目標値(10.0～12.0g/dL)を達成・維持できるよう、維持用量1～24mgの範囲内でヘモグロビン濃度に基づく用量調節アルゴリズムに従い休薬又は用量調節を行った。ダルベポエチン アルファ群は、前治療に相当する用量で週1回2週間静脈内投与し、その後52週時までヘモグロビン濃度を基に用量調節した。鉄補充療法に関しては、スクリーニング期から投与4週時までは静注鉄の使用は不可とし、経口鉄の場合は用量を変更しないこととした。4週目以降は、腎性貧血治療のガイドラインに沿って、フェリチンが100ng/mL以下かつTSATが20%以下の場合に鉄補充療法を実施することとした。

治験薬の投与終了・中止の2週間後に来院し、フォローアップ時の評価及び観察をすることとした。フォローアップ期間中の腎性貧血に関する治療は、治験責任(分担)医師の判断で必要に応じ可能とした。

8. 重要な基本的注意

8.4 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、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、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

臨床成績

ダールベロ群の用量調節アルゴリズム

ヘモグロビン濃度 (g/dL)	4週間のヘモグロビン 増加量 (g/dL)	投与
13.0超	該当せず	ヘモグロビン濃度が12.0g/dL未満に下がるまで休薬(プラセボ投与)。その後1段階低い用量で再開[ただし、1mg投与後に休薬(プラセボ投与)した場合は、その後、1段階増量の基準に該当した後に1mgの投与を再開]
12.0～13.0	該当せず	1段階減量
10.0～12.0未満	2.0超	1段階減量
	2.0以下	現在の用量を維持
7.5～10.0未満	2.0超	1段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	0.5未満	1段階増量
7.5未満	該当せず	永続的に中止し [*] 、適切な治療を開始

※1回目の測定で7.5g/dL未満に該当した場合、同一来院時(同一検体)に再測定を行い、2回の平均値を算出した。平均値が再度、ヘモグロビン濃度の中止基準に該当する場合、治療の投与を中止した。

【主要評価項目】有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度

【重要な副次評価項目】有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内(10.0～12.0g/dL)であった被験者数

【その他の副次評価項目】各評価時点におけるヘモグロビン濃度及びベースラインからの変化量、投与量の分布、用量調節の回数、有効性主要評価期間(投与40週～52週時)のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内(10.0～12.0g/dL)にあった期間の割合、ヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者数、投与52週時までのいずれかの4週間に2g/dL超のヘモグロビン濃度上昇があった被験者数、ヘモグロビン濃度が13.0g/dL超となった被験者数及び回数

7. 用法及び用量に関する注意

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

8. 重要な基本的注意

8.4 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、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、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

ダールベロエチン アルファの承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

〈腎性貧血〉血液透析患者

・初回用量

成人：通常、成人にはダールベロエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回20μgを静脈内投与する。

・エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダールベロエチン 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、成人にはダールベロエチン 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。

〔探索的評価項目〕 治験期間中及び有効性主要評価期間（投与40週～52週時）に静注鉄剤を使用した被験者数、治験期間中及び有効性主要評価期間（投与40週～52週時）中の静注鉄剤の使用量、フェリチンのベースラインからの変化量、トランスフェリン飽和度（TSAT）のベースラインからの変化量、ヘプシジンのベースラインからの変化量、血清鉄のベースラインからの変化量、総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量

〔安全性評価項目〕 特に関心のある有害事象（過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらん^{*}の発現、増殖性網膜症/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪）を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現及び重症度、治験薬投与を中止した理由、臨床検査（脂質パラメータ^{*}）、心電図、バイタルサイン、眼科的評価

〔有効性の解析手法〕

- 反復測定混合効果モデル解析（MMRM）により、治療群毎に有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度及び95%信頼区間（CI）を算出した。モデルには、治療群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、治療群と時点の交互作用項、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用項を含めた。
- 主要評価項目である有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度について、ダブブロックのダルベポエチン アルファに対する非劣性を検証するために、有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度の治療群間差（ダブブロック-ダルベポエチン アルファ）の点推定値及びその95%CIを算出した。群間差の95%CIの下限が -1.0g/dL より大きいとき、非劣性が検証されたとした。また、群間差の95%CIが完全に負であったとしても（ $-1.0\sim 0\text{g/dL}$ の範囲内）、ダブブロック群における平均ヘモグロビン濃度の95%CIが目標範囲内にあれば、非劣性は検証できるものとした。
- 重要な副次評価項目である有効性主要評価期間中の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内であった被験者の割合についてダブブロックのダルベポエチン アルファに対する優越性を検証するために、治療群、ベースラインのヘモグロビン濃度を共変量に含むロジスティック回帰モデルにより、オッズ比（ダブブロック/ダルベポエチン アルファ）の点推定値及びその95%CIを算出した。有効性の主要な解析において非劣性が検証された時、本解析により有意水準片側2.5%で優越性を検証し、オッズ比の95%CIの下限が1.0より大きい時、優越性が検証されることとした。
- その他の副次評価項目については、投与群毎に要約した。

〔探索的評価項目の解析手法〕

- 静注鉄剤の1ヵ月の平均用量、及び静注鉄剤を使用した被験者数と割合を要約した。
- フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄及びTIBCの測定値及びベースラインからの調整済み平均値及びその95%CIを算出した。

〔安全性の解析手法〕

- 有害事象のコーディングにはICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0を使用し、器官別大分類及び基本語別に分類し投与群別に要約した。
- 有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が2段階（合理的な可能性がある／なし）で判定した。
- すべての有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、よくみられた有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、特に関心のある有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現率を要約した。
- 臨床検査及びバイタルサインについて測定値及びベースラインからの変化量を要約した。
- 脂質パラメータ^{*}についてはベースラインからの変化率を要約した。
- 眼科検査は本試験のために指定された眼科専門医が実施した。眼科専門医は最良矯正視力（BCVA）及び眼圧の測定、前眼房検査及び眼底検査を含めた総合的な検査により、眼の有害事象を評価した。検査所見の報告及び評価の解釈は眼科専門医が実施した。有害事象として報告するための最終的な判断は治験責任（分担）医師が行った。

^{*}脂質パラメータ：総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、LDL/HDLコレステロール比

臨床成績

患者背景[安全性解析対象※]

患者背景

n(%) 又は 平均値±SD

		ダブブロック群 (n=136)	ダルベポエチン アルファ群(n=135)
性別	男性	91(67)	89(66)
年齢[歳]	65歳以上	64.1±10.3 69(51)	63.5±10.5 70(52)
BMI[kg/m ²]		22.2±3.8	23.0±4.2
透析歴(年)		7.9±6.9	7.9±7.1
透析条件	HD	86(63)	88(65)
	HDF	50(37)	47(35)
前治療のESA	ダルベポエチン アルファ	70(51)	64(47)
	エリスロポエチン製剤	53(39)	58(43)
	エポエチン ベータ ペゴル	13(10)	13(10)
合併症			
心血管系リスク因子	高血圧	127(93)	125(93)
	高脂血症	57(42)	60(44)
	糖尿病	56(41)	52(39)
	狭心症	23(17)	39(29)
腎及び泌尿器障害	糖尿病性腎症	46(34)	40(30)
	糸球体腎炎	23(17)	23(17)
	高血圧性腎疾患	16(12)	11(8)
	腎結石	13(10)	10(7)
眼障害	糖尿病性網膜症	39(29)	39(29)
心血管系障害	不整脈	20(15)	21(16)
	左室肥大	16(12)	18(13)
	心臓弁膜症	11(8)	11(8)
	冠動脈疾患	9(7)	8(6)
	末梢血管疾患	7(5)	10(7)

※安全性解析対象：試験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者。

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。[9.1.1、11.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないよう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。

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。[9.1.2、11.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[1、11.1参照]

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。[8.5、11.2参照]

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度 [主要評価項目、ITT[※]] (検証的解析結果)

有効性主要評価期間の平均ヘモグロビン濃度の点推定値はダブブロック群で10.89g/dL、ダルベポエチン アルファ群で10.83g/dLであった。群間差の点推定値は0.06g/dL (95%CI: -0.11, 0.23g/dL) であり、95%CIの下限が事前に設定した非劣性マージン(-1.0g/dL) より大きいため、ダブブロックのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度

推定値±SE

	ダブブロック群(n=133)	ダルベポエチン アルファ群(n=134)
平均ヘモグロビン濃度 [95%CI] (g/dL)	10.89±0.062 [10.77, 11.01]	10.83±0.060 [10.71, 10.95]
群間差の点推定値 [95%CI] (g/dL)	0.06±0.086 [-0.11, 0.23]	

投与群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用を共変量を含むMMRMを用いて解析した。

※Intent-to-Treat(ITT): ランダム化番号を与えられたすべての被験者のうち、ベースライン及びベースライン後の予定来院時の少なくとも1時点でヘモグロビン濃度評価が行われた被験者。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度が 目標範囲内(10.0～12.0g/dL)であった被験者数[重要な副次評価項目、mITT^{※1}] (検証的解析結果)

主要評価項目の解析によりダブブロックのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されたため、重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内(10.0～12.0g/dL)であった被験者割合において優越性の検証を行った。

ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、ダブブロックのダルベポエチン アルファに対するオッズ比は0.76 (95%CI: 0.34, 1.71) であり、95%CIの下限は1.0より小さくダブブロックのダルベポエチン アルファに対する優越性は検証されなかった。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内^{※2}であった被験者数

n(%)

	ダブブロック群 (n=120)	ダルベポエチン アルファ群 (n=125)
平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内であった被験者	105 (88)	113 (90)
オッズ比の点推定値[95%CI]	0.76 [0.34, 1.71]	

治療期間中、ベースラインのヘモグロビン濃度を共変量を含むロジスティック回帰モデル

※1 modified ITT(mITT): ITTのうち、有効性主要評価期間中に一度でもヘモグロビン濃度評価が行われたすべての被験者。

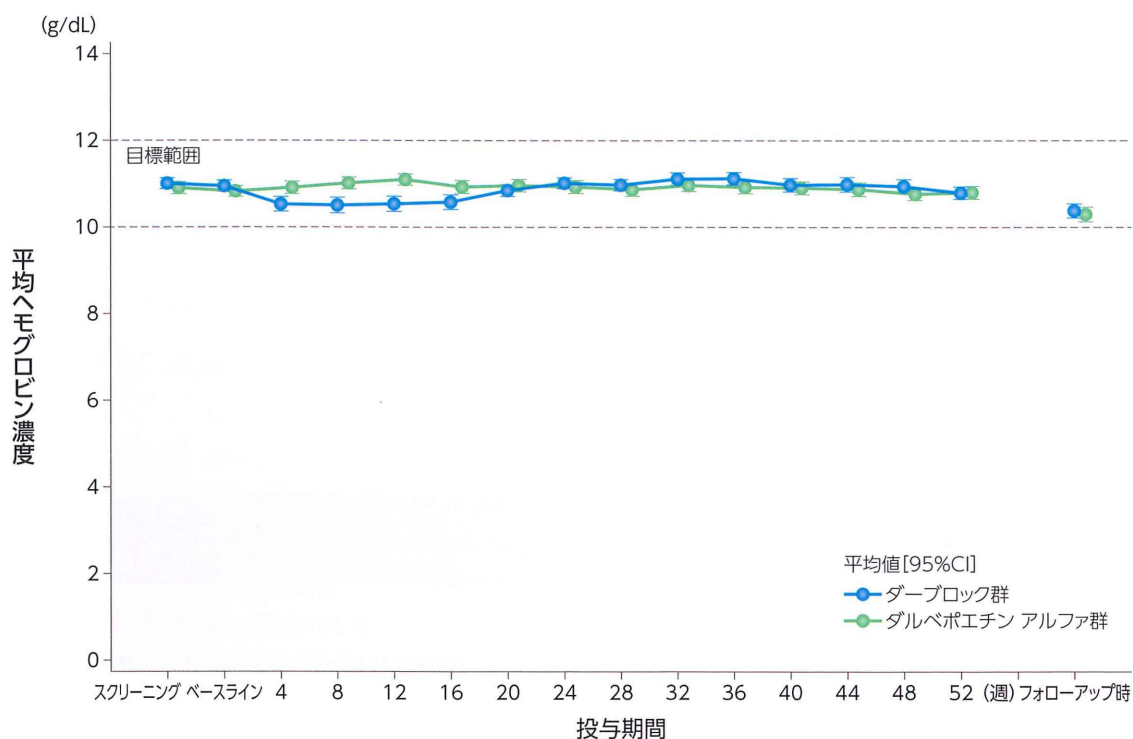
※2 ヘモグロビン濃度10.0～12.0g/dL

臨床成績

各評価時点におけるヘモグロビン濃度[その他の副次評価項目、ITT]

平均ヘモグロビン濃度は両群ともに投与開始から投与52週時まで目標範囲内(10.0~12.0g/dL)で推移した。フォローアップ来院時の平均ヘモグロビン濃度は、ダーブロック群10.38g/dL、ダルベポエチン アルファ群10.29g/dLであった。

各評価時点におけるヘモグロビン濃度



ダーブロック群	n= 133	133	133	127	125	124	123	123	123	122	121	120	117	117	115	132
ダルベポエチン アルファ群	n= 134	134	134	132	129	129	129	129	129	127	127	125	125	124	120	131

8. 重要な基本的注意

8.4 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、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、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

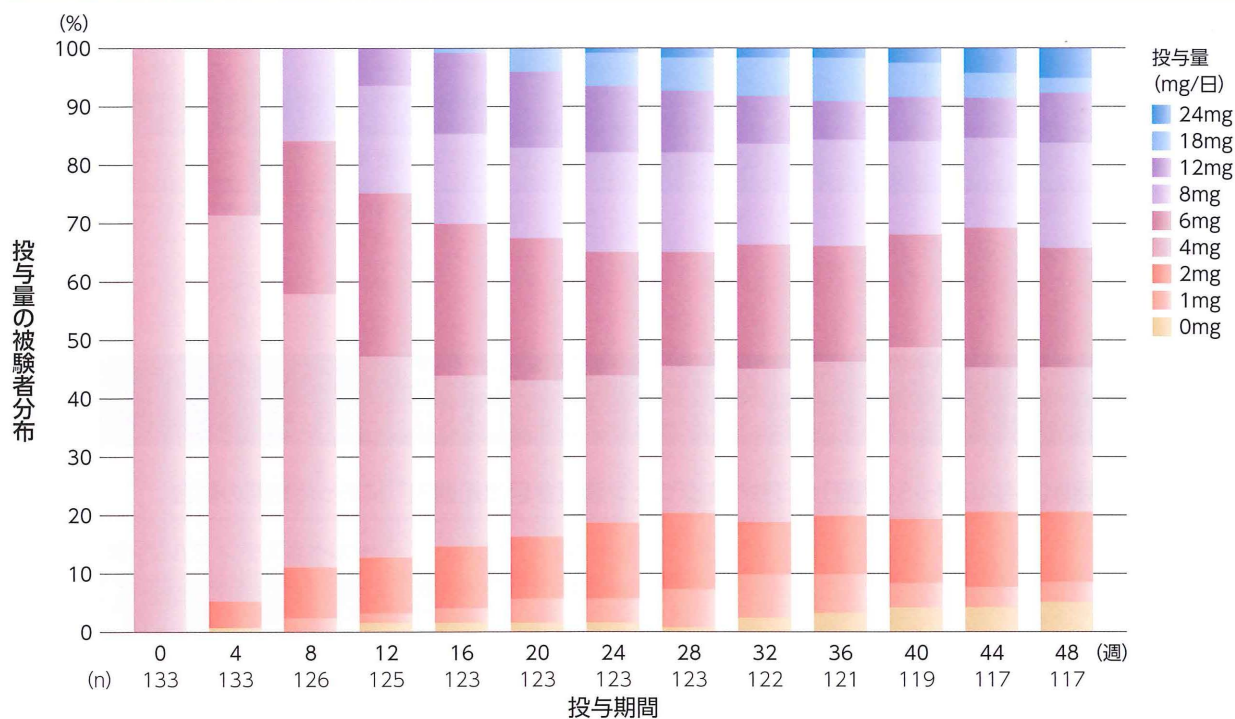
投与量の分布[その他の副次評価項目、ITT]

平均値±SD

	ダブブロック群(n=133)	ダルベポエチン アルファ群(n=134)
最終投与時の投与量(投与中止も含む)	6.5±5.2(mg/日)	21.7±18.6(μg/週)
中央値[25%点、75%点]	6.0(mg/日) [4.0、8.0]	15.0(μg/週) [10.0、30.0]

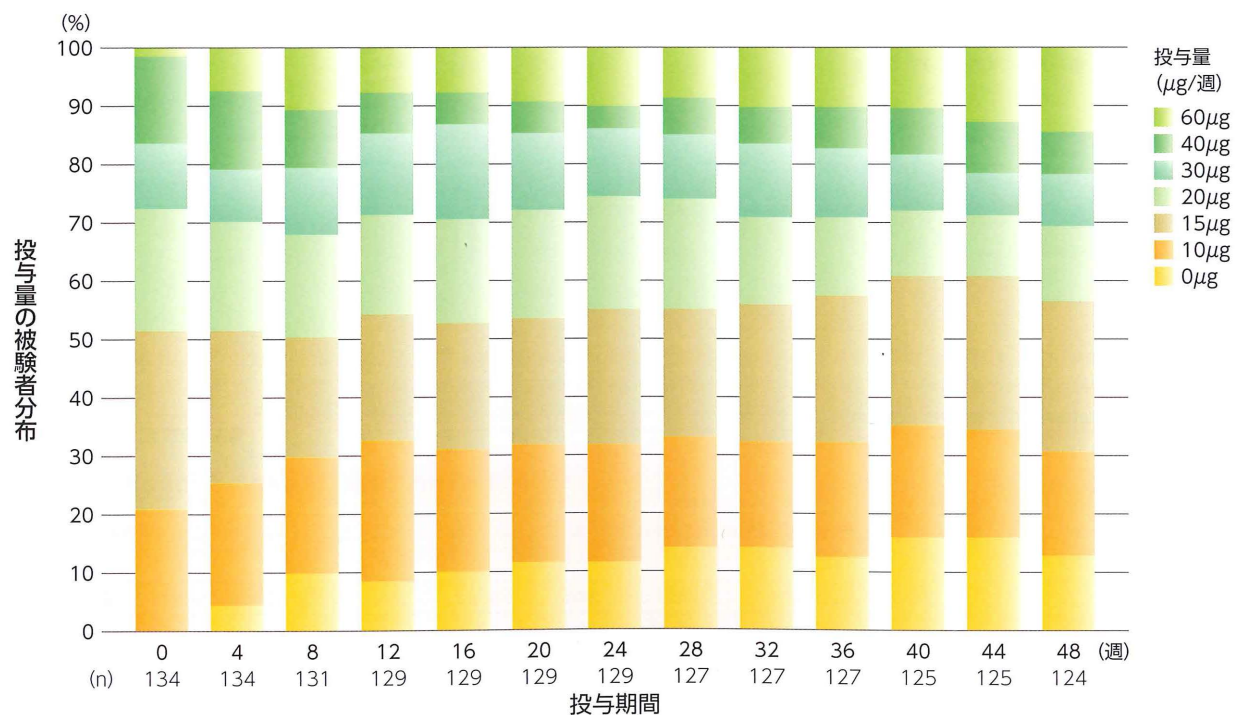
ダブブロック群の投与量の被験者分布

適用できない症例を除いた集計結果を図示



ダルベポエチン アルファ群の投与量の被験者分布

適用できない症例を除いた集計結果を図示



臨床成績

用量調節の回数[その他の副次評価項目、ITT]

用量調節の回数

n(%) 又は 平均値±SD

		ダブブロック群(n=133)
用量調節を行った被験者		119(89)
用量調節の回数		2.6±1.8
用量調節の回数の被験者分布[n]	0回	14
	1回	31
	2回	29
	3回	15
	4回	13
	5回	22
	6回	9

本評価はダブブロック群のみで行った。

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内(10.0～12.0g/dL)にあった期間の割合[その他の副次評価項目、ITT]

有効性主要評価期間(投与40週～52週時)のうちヘモグロビン濃度が目標範囲内^{※1}にあった期間の割合

平均値±SD

	ダブブロック群(n=118)	ダルベポエチン アルファ群(n=125)
目標範囲内にあった期間の割合(%)	76.81±30.39	80.23±28.04
[範囲]	[0.0, 100.0]	[0.0, 100.0]
群間差 ^{※2} の点推定値[95%CI] (%)	-3.41 [-10.80, 3.97]	
目標範囲内にあった期間(週)	9.21±3.65	9.58±3.39
[範囲]	[0.0, 12.1]	[0.0, 12.0]
群間差 ^{※2} の点推定値[95%CI] (週)	-0.37 [-1.26, 0.52]	

※1 ヘモグロビン濃度10.0～12.0g/dL

※2 群間差: ダブブロック群-ダルベポエチン アルファ群

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはp6～9をご参照ください。

ヘモグロビン濃度が7.5g/dL未満となった被験者数[その他の副次評価項目、ITT]

本試験において、ヘモグロビン濃度(中央測定値)が7.5g/dL未満となった被験者はいなかった。

投与52週時までのいずれかの4週間に2g/dL超のヘモグロビン濃度上昇があった被験者数 [その他の副次評価項目、ITT]

ダーブブロック群：0.8%(1/133例)

ダルベボエチン アルファ群：1%(2/134例)

ヘモグロビン濃度が13.0g/dL超となった被験者数及び回数[その他の副次評価項目、ITT]

ダーブブロック群：5%(7/133)、9回

ダルベボエチン アルファ群：6%(8/134例)、12回

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段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

8. 重要な基本的注意

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または休薬する等、適切な処置を行うこと。[7.2参照]

臨床成績

治験期間中及び有効性主要評価期間(投与40週～52週時)に静注鉄剤を使用した被験者数 [探索的評価項目、ITT]

鉄剤を使用した被験者数

n(%)

		ダブブロック群	ダルベボエチン アルファ群
ベースライン	n	133	134
	鉄剤使用	38(29)	34(25)
	経口鉄	38(29)	34(25)
	静注鉄	0(0)	0(0)
治療期間全体	n	133	134
	鉄剤使用	80(60)	93(69)
	経口鉄	43(32)	45(34)
	クエン酸鉄以外	13(10)	16(12)
	クエン酸鉄	30(23)	29(22)
	静注鉄	42(32)	57(43)
有効性主要評価期間(40週～52週時)	n	119	125
	鉄剤使用	56(47)	68(54)
	経口鉄	35(29)	36(29)
	クエン酸鉄以外	12(10)	12(10)
	クエン酸鉄	23(19)	24(19)
	静注鉄	22(18)	34(27)

経口鉄剤の集計には、鉄含有の高リン血症治療薬のうちクエン酸第二鉄水和物製剤は含めたが、スクロオキシ水酸化鉄製剤は含めなかった。

治験期間中及び有効性主要評価期間(投与40週～52週時)中の静注鉄剤の使用量 [探索的評価項目、ITT]

全症例

月平均投与量±SD

		ダブブロック群	ダルベボエチン アルファ群
治療期間全体(mg)	n	133	134
		14.4±26.7	17.2±28.5
有効性主要評価期間(40週～52週時)(mg)	n	119	125
		14.3±39.0	25.2±50.4

静注鉄を使用した症例

月平均投与量±SD

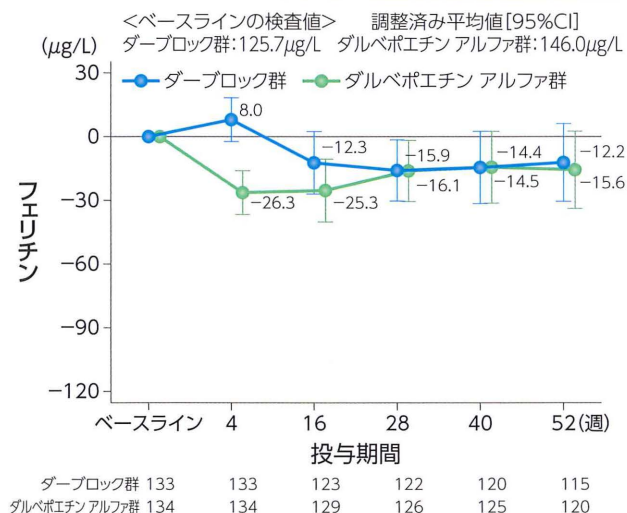
		ダブブロック群	ダルベボエチン アルファ群
治療期間全体(mg)	n	42	57
		45.6±28.9	40.5±31.1
有効性主要評価期間(40週～52週時)(mg)	n	22	34
		77.2±58.6	92.5±55.9

8. 重要な基本的注意

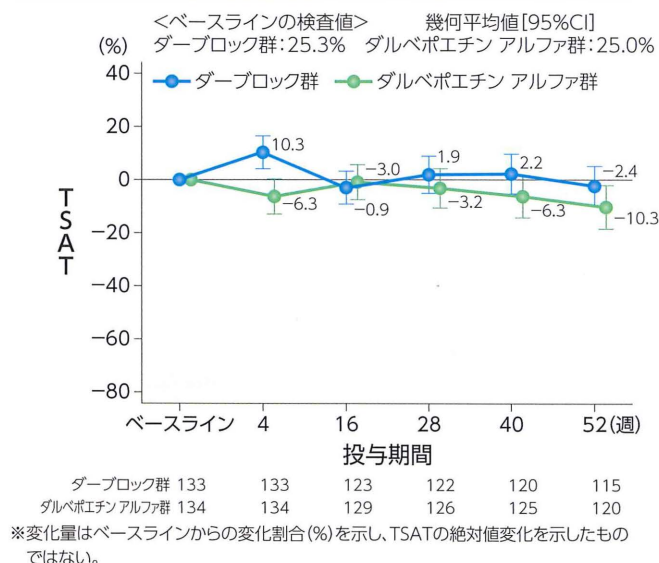
8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

鉄代謝・鉄利用パラメータのベースラインからの変化量[探索的評価項目、ITT]

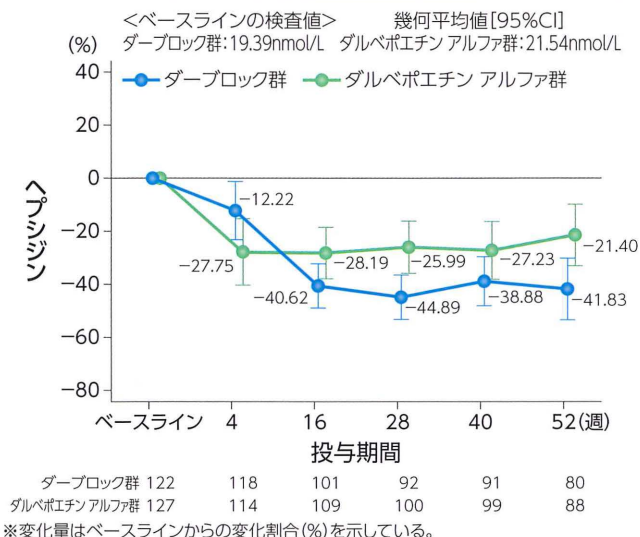
フェリチンのベースラインからの変化量



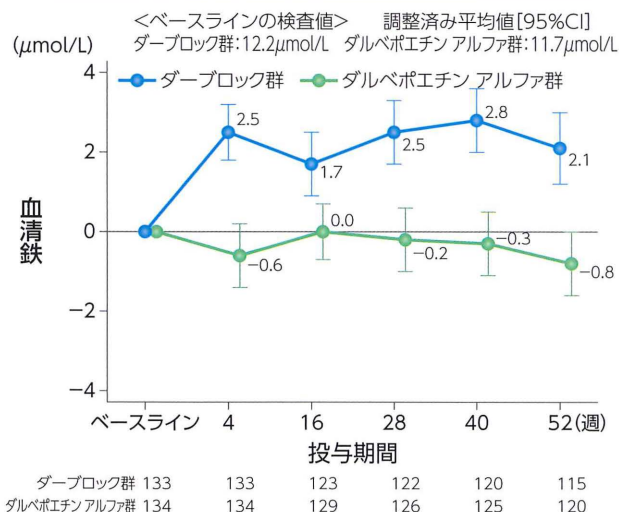
トランスフェリン飽和度(TSAT)のベースラインからの変化量



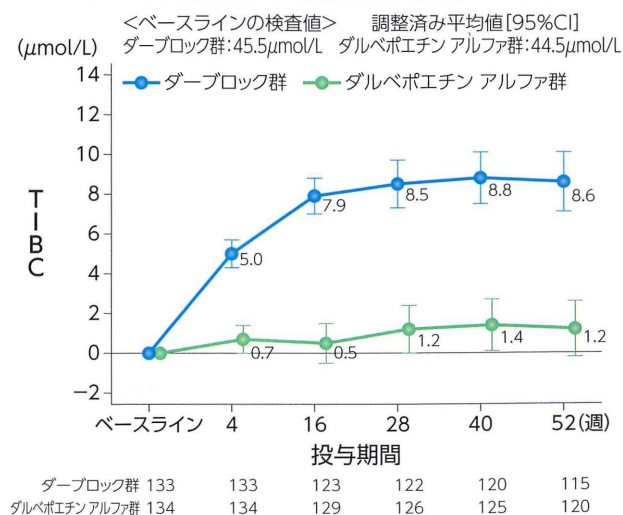
ヘプシジンのベースラインからの変化量



血清鉄のベースラインからの変化量



総鉄結合能(TIBC)のベースラインからの変化量



臨床成績

安全性[安全性解析対象]

<副作用発現率>

ダーブブロック群：6% (8/136例)、ダルベポエチン アルファ群：3% (4/135例)

<主な副作用>

ダーブブロック群：前房隅角血管新生、網膜出血、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、好酸球数増加、貧血、腹部不快感、嘔吐、食欲減退、高血圧が各0.7% (1件)

ダルベポエチン アルファ群：前房隅角血管新生、網膜出血、血小板数減少、頻脈が各0.7% (1件)

<重篤な有害事象(死亡に至った有害事象を含む)発現率>

ダーブブロック群：15% (21/136例)、ダルベポエチン アルファ群：27% (37/135例)

ダーブブロック群：シャント狭窄が3% (4件)、シャント閉塞、前腕骨折、上腕骨折、骨盤骨折、処置による高血圧、肺炎、尿路感染、狭心症、冠動脈狭窄、僧帽弁閉鎖不全症、心室性期外収縮、十二指腸穿孔、大腸ポリープ、上部消化管出血、大動脈狭窄、唾液腺新生物、胆管結石、子宮内膜増殖症、類天疱瘡が各0.7% (1件)

ダルベポエチン アルファ群：シャント狭窄が4% (6件)、シャント閉塞が2% (3件)、シャント機能不全、肺炎、敗血症、うっ血性心不全が各1% (2件)、動静脈瘻瘤、挫傷、大腿骨骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、菌血症、憩室炎、感染性腸炎、壊疽、带状疱疹、シャント感染、狭心症、冠動脈狭窄、不整脈、冠動脈硬化症、心臓弁膜疾患、動悸、洞結節機能不全、潰瘍性大腸炎、イレウス、腸管穿孔、下部消化管出血、悪心、大動脈狭窄、高血圧緊急症、末梢動脈閉塞性疾患、大腸腺腫、痔瘻、血管穿刺部位出血、血圧上昇、低血糖、四肢痛、脊椎炎性脊髄症、水腎症、肺水腫が各0.7% (1件)

<死亡に至った有害事象>

本試験においてダーブブロック群では死亡例は認められなかった。

ダルベポエチン アルファ群の1例(敗血症)に認められた。

<投与中止に至った有害事象発現率>

ダーブブロック群：9% (12/136例)、ダルベポエチン アルファ群：7% (9/135例)

ダーブブロック群：十二指腸穿孔、上部消化管出血、嘔吐、大動脈狭窄、心不全、黄斑浮腫、羞明、網膜出血、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、貧血、骨盤骨折、子宮内膜増殖症、類天疱瘡が各0.7% (1件)

ダルベポエチン アルファ群：敗血症が1% (2件)、壊疽、腎嚢胞感染、大動脈狭窄、末梢動脈閉塞性疾患、うっ血性心不全、ヘモグロビン減少、痔瘻が各0.7% (1件)

特に関心のある有害事象^{*}[安全性解析対象]

<特に関心のある有害事象発現率>

ダーブブロック群：11% (15/136例)、ダルベポエチン アルファ群：16% (21/135例)

<主な特に関心のある有害事象>

ダーブブロック群：網膜静脈閉塞、シャント狭窄、シャント血栓症、びらん性胃炎、黄斑浮腫、前房隅角血管新生が各0.7% (2件)

ダルベポエチン アルファ群：シャント閉塞、うっ血性心不全、びらん性胃炎、黄斑浮腫が各0.7% (2件)

^{*}特に関心のある有害事象：過度の赤血球生成に続発する血栓症及び/又は組織虚血、死亡/心筋梗塞/脳卒中/心不全/血栓塞栓症/血管アクセスの血栓症、心筋症、肺動脈性肺高血圧、癌に関連した死亡/腫瘍の進行及び再発、食道及び胃粘膜びらんの発現、増殖性網膜炎/黄斑浮腫/脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪

眼科検査[安全性解析対象]

治療期間中に眼科医判定でいずれかの所見(前回の検査時から新たに発現したもの)がみられた被験者の割合は、ダーブブロック群で10% (14/136例)、ダルベポエチン アルファ群で10% (13/132例)であった。

内訳は眼に関する事象(ダーブブロック群7% [9/136例]、ダルベポエチン アルファ群8% [11/132例])、臨床的に重要な最良矯正視力(BCVA)の低下(ダーブブロック群5% [7/136例]、ダルベポエチン アルファ群2% [2/132例])、虹彩・視神経乳頭又は網膜での血管新生(ダーブブロック群0.7% [1/136例])、黄斑浮腫(ダーブブロック群2% [3/136例]、ダルベポエチン アルファ群4% [5/132例])であった(重複あり)。

脂質パラメータ[安全性解析対象]

総コレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダーブブロック群	n=136 4.14mmol/L [4.00, 4.29]	n=133 -6.25% [-7.86, -4.62]	n=122 -9.77% [-12.05, -7.43]	n=115 -7.96% [-10.42, -5.44]
ダルベポエチン アルファ群	n=135 4.27mmol/L [4.13, 4.42]	n=134 -0.50% [-1.88, 0.90]	n=126 -2.47% [-4.55, -0.34]	n=120 -0.84% [-3.32, 1.70]

幾何平均[95%CI]

HDLコレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダーブブロック群	n=136 1.32mmol/L [1.25, 1.39]	n=133 -8.65% [-10.93, -6.30]	n=122 -13.29% [-15.96, -10.53]	n=115 -9.88% [-13.13, -6.50]
ダルベポエチン アルファ群	n=135 1.30mmol/L [1.23, 1.38]	n=134 -2.09% [-3.76, -0.39]	n=126 -1.39% [-3.84, 1.12]	n=120 -0.33% [-3.21, 2.64]

幾何平均[95%CI]

LDLコレステロールの変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダーブブロック群	n=136 2.11mmol/L [1.99, 2.23]	n=133 -8.54% [-10.89, -6.13]	n=122 -11.16% [-14.77, -7.39]	n=115 -7.56% [-11.34, -3.61]
ダルベポエチン アルファ群	n=135 2.25mmol/L [2.13, 2.37]	n=134 -0.60% [-2.73, 1.58]	n=126 -0.59% [-3.72, 2.65]	n=120 1.18% [-2.75, 5.28]

幾何平均[95%CI]

LDLコレステロール/HDLコレステロール比の変化率

	ベースライン	4週後	28週後	52週後
ダーブブロック群	n=136 1.60 [1.48, 1.72]	n=133 0.12% [-3.23, 3.58]	n=122 2.46% [-2.50, 7.67]	n=115 2.57% [-2.65, 8.07]
ダルベポエチン アルファ群	n=135 1.73 [1.59, 1.88]	n=134 1.53% [-1.00, 4.11]	n=126 0.82% [-3.29, 5.09]	n=120 1.51% [-3.64, 6.94]

幾何平均[95%CI]

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

9.1.4 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

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。[11.2参照]

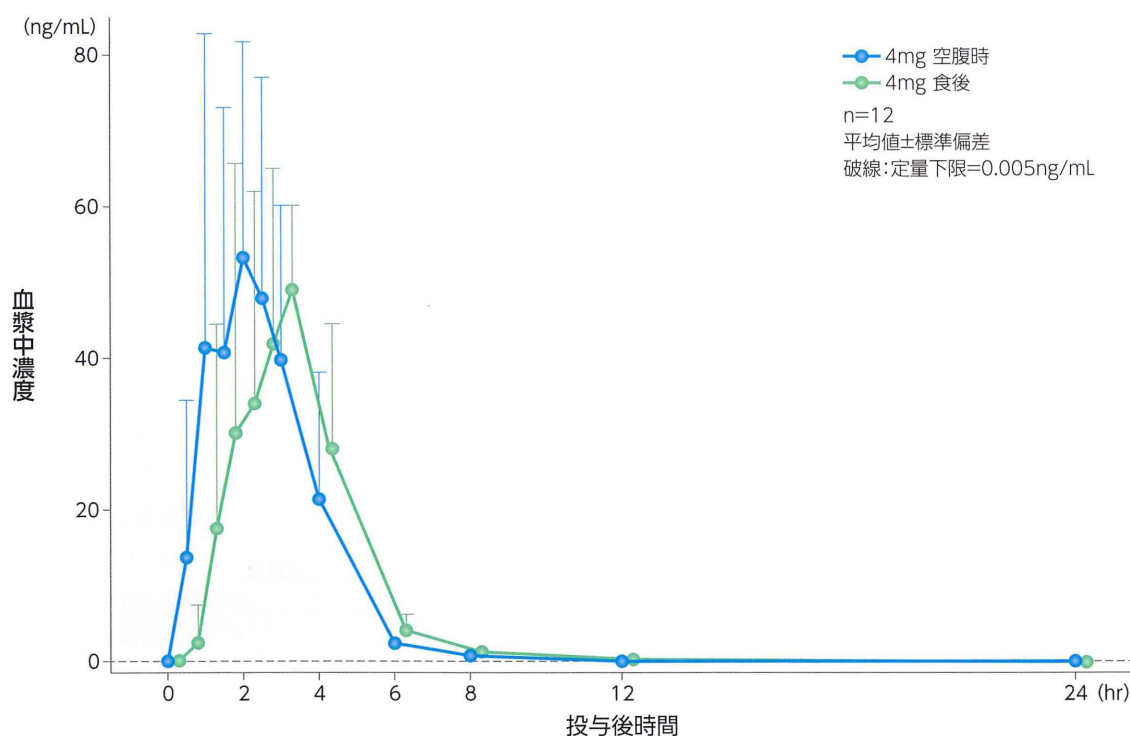
薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 日本人健康成人にダプロデュスタット4mgを単回投与したときの血中濃度¹⁰⁾

日本人健康成人12例にダプロデュスタット4mgを空腹時、又は腎臓病患者食の食後に単回経口投与したときの薬物動態を検討したところ、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比(食後/空腹時)(90%信頼区間[CI])はそれぞれ0.91(0.82、1.01)及び0.89(0.73、1.08)であった。空腹時及び食後の t_{max} の中央値(範囲)はそれぞれ1.75(1.00、4.00)及び2.75(1.00、3.00)であった。

日本人健康成人にダプロデュスタット4mgを空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中濃度推移



日本人健康成人にダプロデュスタット4mgを空腹時又は食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr·ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時 (n=12)	1.75 [1.00、4.00]	76.19 [63.32、91.68]	156.55 [138.69、176.71]	3.24 [3.08、3.41]
食後 (n=12)	2.75 [1.00、3.00]	67.82 [57.39、80.15]	143.12 [127.79、160.28]	3.22 [3.02、3.42]

幾何平均値(%変動係数)[95%CI]、 t_{max} のみ中央値[範囲]

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 投与後0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

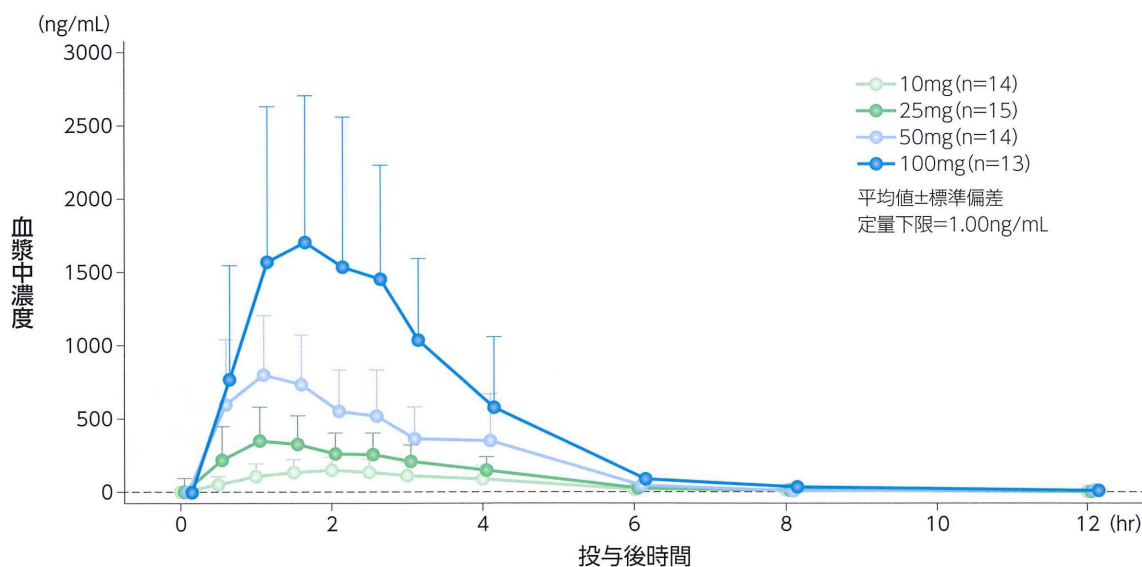
対象: 日本人健康成人12例

方法: 単回投与非盲検ランダム化2期クロスオーバー試験。ダプロデュスタット4mgを空腹時、又は慢性腎臓病の食事療法基準食(一食あたりの栄養成分: エネルギー500~700kcal、蛋白質12~16g、食塩1g以上2g未満、カリウム500mg以下)の食後に単回経口投与した。

(2) 日本人健康成人にダプロデュスタット10～100mgを単回投与したときの血中濃度¹¹⁾

日本人健康成人19例にダプロデュスタット10、25、50、100mgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討したところ、 t_{max} は1.25～2.50時間、 $t_{1/2}$ は1.02～2.13時間で、投与後24時間では定量下限未満となった。

日本人健康成人にダプロデュスタット10、25、50、100mgを空腹時に単回投与したときの血漿中濃度推移



日本人健康成人にダプロデュスタット10、25、50、100mgを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr・ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg群 (n=14)	2.00 [1.00, 4.00]	160 [122, 211]	432 [321, 582]	1.02 [0.84, 1.24]
25mg群 (n=15)	2.50 [0.50, 4.00]	428 [342, 537]	1036 [869, 1235]	1.39 [1.15, 1.68]
50mg群 (n=14)	1.25 [0.50, 4.00]	994 [854, 1156]	2258 [1945, 2620]	1.79 [1.63, 1.97]
100mg群 (n=13)	1.50 [1.00, 4.00]	2190 [1767, 2714]	4899 [3944, 6085]	2.13 [1.74, 2.60]

幾何平均値 (%変動係数) [95%CI]、 t_{max} のみ中央値 [範囲]

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 投与後0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

対象 : 日本人健康成人19例

方法 : 単盲検ランダム化プラセボ対照用量漸増試験。ダプロデュスタット10、25、50、100mgを空腹時に単回経口投与した。

6. 用法及び用量

6.1 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、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

薬物動態

(3) 健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの血中濃度(外国人データ)¹²⁾

外国人健康成人20例を対象にダプロデュスタット15、50、75、100mgの1日1回、又は25mgの1日2回を空腹時に14日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。反復経口投与後の最高血漿中濃度時間(t_{max})の中央値は1~4時間であり、消失半減期(初回投与)は約1.0~2.3時間(幾何平均値)であった。14日間の反復投与後、蓄積は認められず、第2日には定常状態に達すると考えられた。

外国人健康成人にダプロデュスタットを空腹時に反復投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	測定日	15mg1日1回 (n=4)	50mg1日1回 (n=4)	75mg1日1回 (n=4)	25mg1日2回		100mg1日1回 (n=4)
					午前(n=4)	午後(n=3)	
C_{max} (ng/mL)	1日目	236.797 [31.41]	448.419 [35.29]	939.015 [13.72]	305.582 [13.21]	174.684 [14.41]	946.264 [59.31]
	14日目	197.975 [7.07]	462.172 [32.19]	1060.69 [30.67]	332.286 [13.42]	198.959 [12.96]	856.074 [8.02]
t_{max} (hr)	1日目	1.500 [1.00, 3.00]	1.750 [1.00, 3.02]	2.250 [1.50, 3.00]	2.000 [1.50, 2.50]	14.500 [14.00, 15.02]	3.500 [1.50, 4.00]
	14日目	1.000 [1.00, 3.00]	1.250 [1.00, 2.50]	1.258 [1.02, 4.00]	1.000 [0.98, 1.50]	14.000 [14.00, 15.98]	3.250 [1.00, 4.00]
AUC ₀₋₁₂ 又は AUC ₁₂₋₂₄ (hr・ng/mL)	1日目	—	—	—	681.623 [19.51] ^{※1}	560.548 [10.58] ^{※2}	—
	14日目	—	—	—	682.573 [10.38] ^{※1}	616.017 [8.21] ^{※2}	—
AUC ₀₋₂₄ (hr・ng/mL)	1日目	515.540 [18.06]	1188.72 [29.46]	2708.39 [16.37]	1243.17 [15.29]		2852.09 [28.42]
	14日目	383.728 [11.83]	1019.78 [35.60]	2753.75 [20.34]	1300.01 [7.50]		2592.49 [12.45]
AUC _{0-∞} (hr・ng/mL)	1日目	515.669 [18.06]	1189.09 [29.49]	2709.39 [16.35]	682.771 [19.60] ^{※3}	—	2854.58 [28.45]
$t_{1/2}$ (hr)	1日目	1.068 [28.23]	1.690 [44.52]	2.247 [36.99]	1.045 [23.15]	—	2.327 [29.89]
累積係数	—	0.744 [0.666, 0.832]	0.858 [0.745, 0.988]	1.017 [0.762, 1.356]	1.052 [0.895, 1.235]		0.909 [0.720, 1.148]

※1: 25mg1日2回投与群の午前の投与後のAUC₀₋₁₂を示す。 ※2: 25mg1日2回投与群の午後の投与後のAUC₁₂₋₂₄を示す。午後投与は午前投与後12時間を実施。

※3: 25mgを午前中に投与した後のAUC_{0-∞}を示す。

t_{max} : 中央値[範囲]、累積係数は比[90%CI]、それ以外はすべて幾何平均値(%変動係数)

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 投与後0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC₀₋₂₄: 投与後0時間から投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、累積係数: 14日目AUC(0- τ)/1日目AUC(0- τ)

対象: 外国人健康成人20例

方法: 単盲検ランダム化プラセボ対照用量漸増試験。ダプロデュスタット15、50、75、100mgの1日1回、又は25mgの1日2回(午前投与、及び午前投与の12時間後の午後投与)を空腹時に14日間反復経口投与した。

6. 用法及び用量

6.1 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、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

薬物動態

(4) 腎機能障害患者における血中濃度(外国人データ)¹³⁾

外国人腎機能正常者(健康成人)、血液透析を行っていないステージ3/4の腎機能低下者(ND: 保存期慢性腎臓病患者)及び血液透析を行っているステージ5の腎機能低下者(HD: 血液透析患者)における血液透析日及び非透析日における定常状態のダプロデュスタット及び6種の代謝物の薬物動態を評価した。

ダプロデュスタット5mg反復投与後のダプロデュスタット及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	対象患者	n	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (hr・ng/mL)	t _{1/2} (hr)	%DRM (AUC _{0-τ})
ダプロ デュスタット	腎機能正常者	8	1.00[1.0, 2.0]	93.0[28.7]	190[27.0]	2.55[9.5]	54.7[7.45]
	ステージ3/4ND	6	2.00[0.5, 3.3]	74.5[34.7]	176[40.1]	2.33[16.6]	33.3[15.4]
	ステージ5HD透析日	8	1.55[0.5, 3.0]	73.5[55.0]	213[69.1]	2.86[42.0]	39.4[15.8]
	ステージ5HD非透析日	8	1.00[0.5, 2.0]	75.9[36.8]	188[48.1]	7.25[26.1]	21.0[6.66]
M2	腎機能正常者	8	3.00[2.0, 4.0]	8.47[23.4]	41.3[25.6]	2.92[36.1] ^{※2}	11.1[2.08]
	ステージ3/4ND	6	4.02[3.0, 6.0]	10.4[33.4]	90.0[46.5]	7.59[58.5] ^{※3}	14.8[3.08]
	ステージ5HD透析日	8	2.00[2.0, 8.0]	9.59[76.7]	91.7[56.7]	9.79[23.0]	14.9[3.68]
	ステージ5HD非透析日	8	4.00[3.0, 6.0]	14.7[35.1]	198[48.2]	8.89[13.6] ^{※1}	19.3[2.92]
M3	腎機能正常者	8	3.00[2.0, 4.0]	8.32[21.1]	42.4[25.7]	2.91[33.8] ^{※2}	11.4[2.23]
	ステージ3/4ND	6	4.02[3.0, 6.0]	10.9[31.0]	110[53.7]	11.3[88.6]	18.4[4.79]
	ステージ5HD透析日	8	2.00[2.0, 8.0]	10.7[70.7]	116[53.0]	15.1[28.2]	18.8[4.38]
	ステージ5HD非透析日	8	5.00[4.0, 8.0]	15.6[34.0]	251[42.1]	11.4[25.4]	24.4[2.70]
M4	腎機能正常者	8	2.00[2.0, 3.0]	6.89[25.5]	24.8[25.9]	1.71[30.1]	6.60[0.980]
	ステージ3/4ND	6	3.50[2.0, 4.0]	7.89[36.0]	39.7[46.7]	3.05[59.2]	6.57[1.61]
	ステージ5HD透析日	8	2.00[2.0, 8.0]	6.81[56.0]	38.8[56.8]	3.28[23.5]	6.23[1.20]
	ステージ5HD非透析日	8	3.50[2.0, 4.0]	10.4[25.7]	66.6[49.8]	3.74[37.1] ^{※1}	6.56[1.40]
M5	腎機能正常者	8	3.00[2.0, 4.0]	2.03[17.3]	10.3[26.4]	2.45[26.3]	2.80[0.669]
	ステージ3/4ND	6	4.02[3.0, 6.0]	2.68[34.8]	29.4[64.4]	8.10[73.0]	5.05[1.71]
	ステージ5HD透析日	8	2.00[2.0, 2.2]	2.62[67.2]	29.5[54.6] ^{※1}	19.8[42.2] ^{※1}	5.19[1.05] ^{※1}
	ステージ5HD非透析日	8	6.00[4.0, 8.0]	3.74[35.4]	64.6[39.4]	13.5[28.1]	6.30[0.833]
M6	腎機能正常者	8	3.00[2.0, 4.0]	4.02[20.7]	18.3[23.9]	2.14[21.2]	4.89[0.874]
	ステージ3/4ND	6	4.02[3.0, 6.0]	4.83[35.8]	38.1[52.8]	4.47[42.3]	6.31[1.58]
	ステージ5HD透析日	8	2.00[2.0, 12.0]	3.70[56.7]	31.9[51.4] ^{※1}	6.86[28.5] ^{※1}	5.58[0.930] ^{※1}
	ステージ5HD非透析日	8	4.00[3.0, 6.0]	6.35[28.5]	71.7[45.8]	6.56[14.2] ^{※1}	7.01[1.10]
M13	腎機能正常者	8	3.00[3.0, 4.0]	5.91[22.7]	32.4[34.7]	2.68[21.3]	8.55[2.22]
	ステージ3/4ND	6	4.02[3.0, 6.0]	7.36[35.8]	89.1[65.4]	9.34[64.2]	15.5[8.04]
	ステージ5HD透析日	8	2.00[0.5, 2.2]	5.32[58.2]	71.9[41.0] ^{※1}	33.4[39.1] ^{※1}	12.9[5.42] ^{※1}
	ステージ5HD非透析日	8	8.00[6.0, 16.0]	7.52[47.4]	146[47.6]	15.1[18.0]	15.4[7.10]

※1: n=7, ※2: n=6, ※3: n=5。t_{max}は中央値[範囲]、%DRMは平均値(標準偏差)、それ以外はすべて幾何平均値(%変動係数)。

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-τ}: 投与後0時間から投与間隔までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、DRM: 薬物関連物質の総曝露量、ND: 保存期慢性腎臓病患者、HD: 血液透析患者

方法: 非盲検並行群間試験として、外国人の腎機能正常者(eGFR≥90mL/min/1.73m²)、血液透析(HD)を行っていないステージ3/4(eGFR≤59mL/min/1.73m²)の腎機能低下者、及びHDを行っているステージ5(eGFR<15mL/min/1.73m²)の腎機能低下者を対象に、1日1回14日間(第1~14日)のダプロデュスタット5mgの経口投与を行った。HDのみ第15日[非透析日(透析日と透析日の間の日)]の投与も行った。

ダプロデュスタット及び代謝物の統計的比較

測定対象	薬物動態パラメータ	ステージ 3/4の 保存期慢性腎臓病患者vs 腎機能正常者(14日目)	ステージ 5の血液透析患者 (透析日:14日目)vs 腎機能正常者(14日目)	ステージ 5の血液透析患者 (非透析日:15日目)vs 腎機能正常者(14日目)
ダプロ デュスタット	AUC _{0-τ}	0.93[0.62, 1.40]	1.12[0.77, 1.64]	0.99[0.68, 1.45]
	C _{max}	0.80[0.52, 1.24]	0.79[0.53, 1.19]	0.82[0.54, 1.22]
M2	AUC _{0-τ}	2.18[1.51, 3.15]	2.22[1.58, 3.13]	4.78[3.40, 6.73]
	C _{max}	1.23[0.85, 1.77]	1.13[0.81, 1.59]	1.74[1.24, 2.44]
M3	AUC _{0-τ}	2.60[1.81, 3.74]	2.74[1.96, 3.83]	5.92[4.24, 8.27]
	C _{max}	1.31[0.94, 1.84]	1.28[0.94, 1.75]	1.87[1.37, 2.56]
M4	AUC _{0-τ}	1.60[1.10, 2.33]	1.57[1.11, 2.22]	2.69[1.90, 3.80]
	C _{max}	1.14[0.82, 1.60]	0.99[0.72, 1.35]	1.52[1.11, 2.07]
M5	AUC _{0-τ}	2.84[1.96, 4.13]	2.94[2.08, 4.16]	6.24[4.42, 8.82]
	C _{max}	1.32[0.95, 1.84]	1.29[0.95, 1.76]	1.84[1.35, 2.50]
M6	AUC _{0-τ}	2.08[1.44, 3.01]	1.90[1.35, 2.67]	3.92[2.79, 5.51]
	C _{max}	1.20[0.87, 1.66]	0.92[0.68, 1.24]	1.58[1.17, 2.13]
M13	AUC _{0-τ}	2.75[1.86, 4.06]	2.01[1.40, 2.90]	4.50[3.14, 6.46]
	C _{max}	1.25[0.89, 1.74]	0.90[0.66, 1.23]	1.27[0.93, 1.73]

幾何最小二乗平均値の比[90%CI]

AUC₀₋₂₄: 投与後0時間から投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度

6. 用法及び用量

6.1 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、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

薬物動態

(5) 肝機能障害患者における血中濃度(外国人データ)¹⁴⁾

軽度肝機能低下者(Child-Pugh分類:A)8例、中等度肝機能低下者(Child-Pugh分類:B)8例、及び健康成人16例を対象にダプロデュスタットの薬物動態を評価した。

ダプロデュスタット及び代謝物の統計的比較

測定対象	測定対象PKパラメータ	対象	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比	比の90%CI
ダプロデュスタット	AUC _(0-t) (ng・h/mL)	中等度 肝機能低下者	296	1.9973	(1.1061, 3.6066)
		健康成人	148		
		軽度 肝機能低下者	300	1.4566	(1.0344, 2.0513)
		健康成人	206		
	C _{max} (ng/mL)	中等度 肝機能低下者	140	1.9786	(1.0557, 3.7084)
		健康成人	70.6		
		軽度 肝機能低下者	113	1.0097	(0.7122, 1.4316)
		健康成人	112		
M2	AUC _(0-t) (ng・h/mL)	中等度 肝機能低下者	77.5	1.6509	(1.1285, 2.4150)
		健康成人	46.9		
		軽度 肝機能低下者	91.1	1.9478	(1.3935, 2.7224)
		健康成人	46.8		
	C _{max} (ng/mL)	中等度 肝機能低下者	13.0	1.2791	(0.9241, 1.7705)
		健康成人	10.2		
		軽度 肝機能低下者	15.8	1.7852	(1.2498, 2.5498)
		健康成人	8.85		
M3	AUC _(0-t) (ng・h/mL)	軽度 肝機能低下者	91.5	1.8392	(1.3350, 2.5340)
		健康成人	49.8		
	C _{max} (ng/mL)	軽度 肝機能低下者	15.5	1.7337	(1.2343, 2.4353)
		健康成人	8.93		
M4	AUC _(0-t) (ng・h/mL)	中等度 肝機能低下者	47.3	1.6421	(1.0732, 2.5125)
		健康成人	28.8		
		軽度 肝機能低下者	63.5	2.0161	(1.4711, 2.7630)
		健康成人	31.5		
	C _{max} (ng/mL)	中等度 肝機能低下者	10.0	1.2487	(0.8675, 1.7974)
		健康成人	8.03		
		軽度 肝機能低下者	13.6	1.7628	(1.2898, 2.4092)
		健康成人	7.72		
M5	AUC _(0-t) (ng・h/mL)	中等度 肝機能低下者	16.7	1.5169	(1.0994, 2.0930)
		健康成人	11.0		
		軽度 肝機能低下者	19.3	1.7303	(1.2932, 2.3151)
		健康成人	11.2		
	C _{max} (ng/mL)	中等度 肝機能低下者	2.65	1.1802	(0.9165, 1.5197)
		健康成人	2.25		
		軽度 肝機能低下者	3.24	1.6413	(1.2055, 2.2347)
		健康成人	1.98		
M6	AUC _(0-t) (ng・h/mL)	中等度 肝機能低下者	33.9	1.6240	(1.1599, 2.2736)
		健康成人	20.8		
		軽度 肝機能低下者	41.3	1.9870	(1.5426, 2.5594)
		健康成人	20.8		
	C _{max} (ng/mL)	中等度 肝機能低下者	5.95	1.2726	(0.9520, 1.7012)
		健康成人	4.67		
		軽度 肝機能低下者	7.33	1.8289	(1.3992, 2.3904)
		健康成人	4.01		
M13	AUC _(0-t) (ng・h/mL)	中等度 肝機能低下者	51.9	1.3143	(0.9887, 1.7470)
		健康成人	39.5		
		軽度 肝機能低下者	46.6	1.4646	(0.9086, 2.3609)
		健康成人	31.8		
	C _{max} (ng/mL)	中等度 肝機能低下者	7.41	1.0409	(0.7927, 1.3668)
		健康成人	7.12		
		軽度 肝機能低下者	6.79	1.3367	(0.8288, 2.1557)
		健康成人	5.08		

2. 吸収

(1) 食事の影響¹⁰⁾

日本人健康成人12例にダプロデустタット4mgを空腹時又は腎臓病患者食の食後に単回経口投与した。腎臓病患者食として、エネルギー500～700kcal、蛋白質12～16g、食塩1g以上2g未満、カリウム500mg以下の食事を使用した。

ダプロデустタットの薬物動態パラメータに対する食事の影響

薬物動態パラメータ	比(食後/空腹時)
C _{max}	0.89 [0.73, 1.08]
AUC _{0-∞}	0.91 [0.82, 1.01]

調整済幾何平均値の比[90%信頼区間(CI)]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 投与後0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

対象: 日本人健康成人12例

方法: 単回投与非盲検ランダム化2期クロスオーバー試験。ダプロデустタット4mgを空腹時、又は慢性腎臓病の食事療法基準食(一食あたりの栄養成分: エネルギー500～700kcal、蛋白質12～16g、食塩1g以上2g未満、カリウム500mg以下)の食後に単回経口投与した。

(2) 生物学的利用率(外国人データ)¹⁵⁾

外国人健康成人6例を対象とし、ダプロデустタット6mg経口投与後の絶対的経口バイオアベイラビリティを検討したところ、約65%であった。

絶対的バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ (用量標準化)	調整済幾何平均値(用量標準化)		絶対的バイオアベイラビリティ
	試験製剤(経口)	試験製剤(静脈内投与)	比[90%CI]
AUC _{0-∞}	0.000033	0.000051	0.652 [0.550, 0.772]

AUC_{0-∞}: 投与後0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

対象: 外国人健康成人6例

方法: 非ランダム化2期単一投与群クロスオーバーマスマバランス試験として、ダプロデустタット6mg(市販予定製剤と同じ)を朝空腹時に室温の水240mLとともに服用した。その1時間後に、ダプロデустタット50μg([¹⁴C]-GSK1278863: 静脈内投与用の注射液)の単回静脈内投与を1時間かけて行った。投与144時間後まで薬物動態用の血液検体を採取した。

6. 用法及び用量

6.1 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、成人にはダプロデустタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデустタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデустタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

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6mgを軽度及び中等度の肝機能低下者(Child-Pugh分類A及びB)に単回投与した時、本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}が上昇した。重度の肝機能低下者(Child-Pugh分類:C)を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

薬物動態

3. 分布 (*in vitro*、外国人データ)^{15,16)}

外国人健康成人6例において、静脈内投与後 (50 μ g) のダプロデュスタットの定常状態における分布容積は14.3Lであった。ヒト血漿とダプロデュスタット (0.2、1、10 μ g/mL) をインキュベートしたところ、ヒト血漿蛋白結合率は99%超であった。

ヒト血漿蛋白結合率

ダプロデュスタット (μ g/mL)	ヒト血漿蛋白結合率 (%)
0.2	99.4 \pm 0.0
1	99.4 \pm 0.0
10	99.5 \pm 0.1

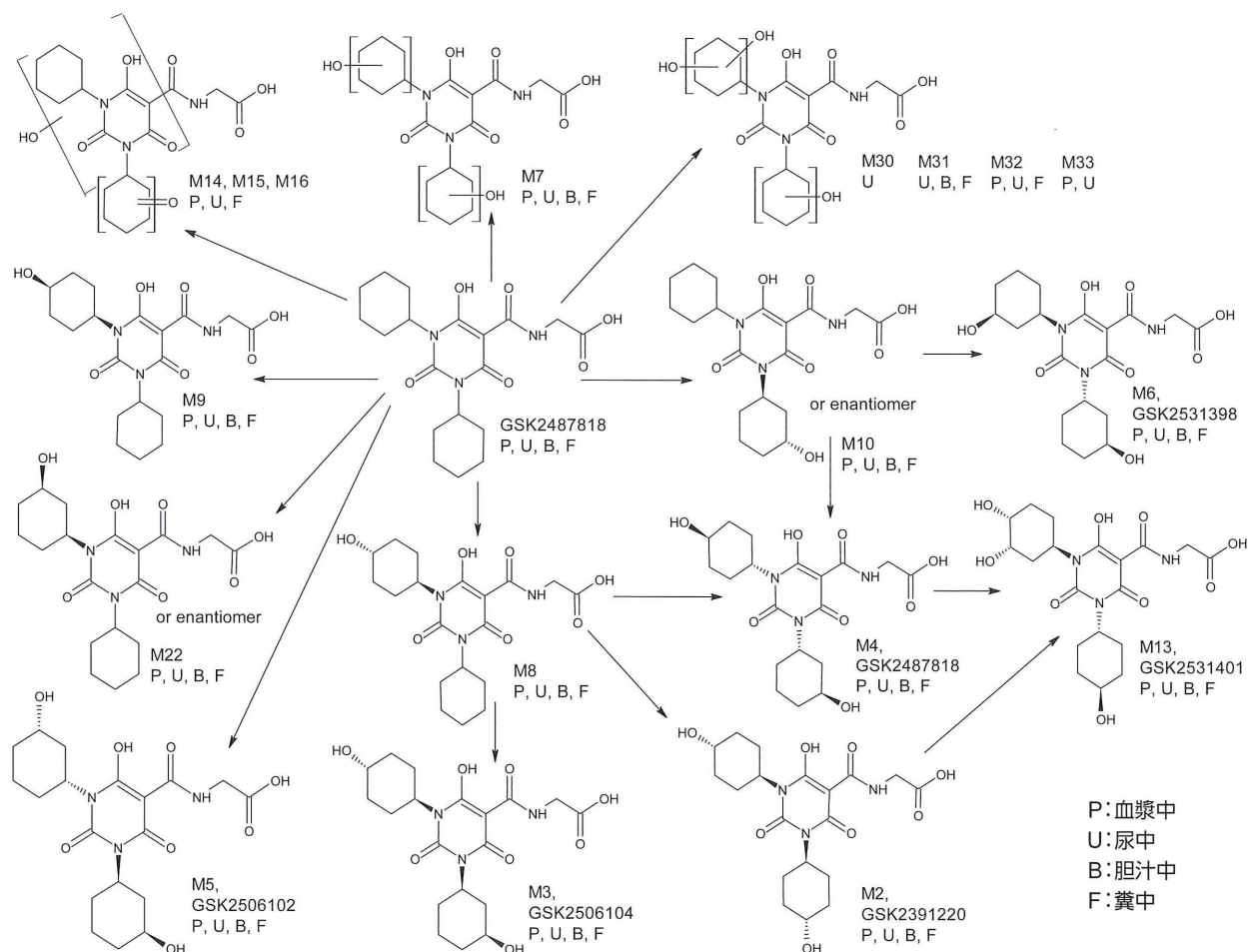
平均値 \pm 標準偏差、n=2~3

方法：ダプロデュスタット (0.2、1、10 μ g/mL) のヒト血清アルブミン (HSA、0.600mM) への結合をLCMS-MSを用いて検討した。

4. 代謝 (*in vitro*、外国人データ)^{15,17)}

*in vitro*において、本剤は主にCYP2C8で代謝され、CYP3A4でもわずかに代謝される。健康成人にダプロデュスタット放射標識体投与後の血漿中循環総放射能の約40%がダプロデュスタットであり、残りの60%は代謝物であった。

ヒトにダプロデュスタット放射標識体を経口投与したときの代謝経路



5. 排泄 (外国人データ)^{13, 15)}

[¹⁴C]ダプロデュスタットを液剤として経口投与したマスバランス試験の結果、投与後96時間までに投与量の大部分(平均89%)、投与後168時間までに94.6%が糞中及び尿中に排泄された。

胆汁を介した糞便中排泄が薬物関連物質の主要排泄経路であり、投与後168時間までに投与量の73.6%(平均値)が糞中に投与量の21.4%(平均値)が尿中に排泄された。

ダプロデュスタット50 μ gを単回静脈内投与したときの血漿クリアランス(CL)は18.9L/hr、消失半減期は4時間未満であった。健康成人及び腎機能低下者における試験で、尿中ダプロデュスタット濃度を測定した結果、本剤経口投与後のダプロデュスタットの平均尿中排泄率は、投与量の0.05%未満であった。

薬物動態

6. 薬物相互作用

(1) *in vitro*試験¹⁷⁻²⁰⁾

*in vitro*において、本剤はCYP2C8を阻害した。また、本剤はBCRP (breast cancer resistance protein)の基質であり、OATP1B1及び1B3を阻害した。

(2) CYP2C8阻害剤、CYP2C8誘導剤との薬物相互作用(外国人データ)²¹⁾

Gemfibrozil(国内未発売)

健康成人に対し、強いCYP2C8阻害剤であるgemfibrozil(600mg、1日2回)投与後の定常状態時に、本剤100mgを単回併用投与したとき、ダプロデュスタットのAUC及びC_{max}は18.6及び3.9倍増加した。

トリメトプリム

健康成人に対し、弱いCYP2C8阻害剤であるトリメトプリム(200mg、1日2回)と本剤25mgを併用投与したとき、ダプロデュスタットのAUC及びC_{max}は1.48及び1.28倍増加した。

クロピドグレル

第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析において、CYP2C8阻害薬であるクロピドグレルを併用投与していた腎性貧血を有する慢性腎臓病患者のダプロデュスタットのAUCは、クロピドグレル非併用例に比べて1.75～2.65倍であったが、クロピドグレル併用例と非併用例で投与4週時のヘモグロビン変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用有無による投与初期のヘモグロビン変化への影響はみられなかった。

CYP2C8誘導剤

本剤と強いCYP2C8誘導剤を併用投与したときの成績は得られていないが、CYP2C8誘導作用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C8により代謝される。[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
CYP2C8阻害剤 クロピドグレル トリメトプリム 等 [16.4、16.7.2参照]	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。	本剤をゲムフィブロジル(国内未承認)と併用したところ、本剤の血中濃度が上昇した。 クロピドグレル等のCYP2C8阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
リファンピシン [16.4、16.7.3参照]	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	リファンピシンのCYP2C8誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

(3) その他の薬剤との薬物相互作用(外国人データ)²²⁾

健康成人にダプロデュスタット25mg又は100mgをピオグリタゾン(CYP2C8基質) 15mg及びロスバスタチン(OATP1B1/OATP1B3の基質) 10mgと併用投与したときのダプロデュスタットが及ぼす影響を検討したところ、ダプロデュスタットはピオグリタゾン又はロスバスタチンの曝露量に影響を及ぼさなかった。

6. 用法及び用量

6.1 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、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

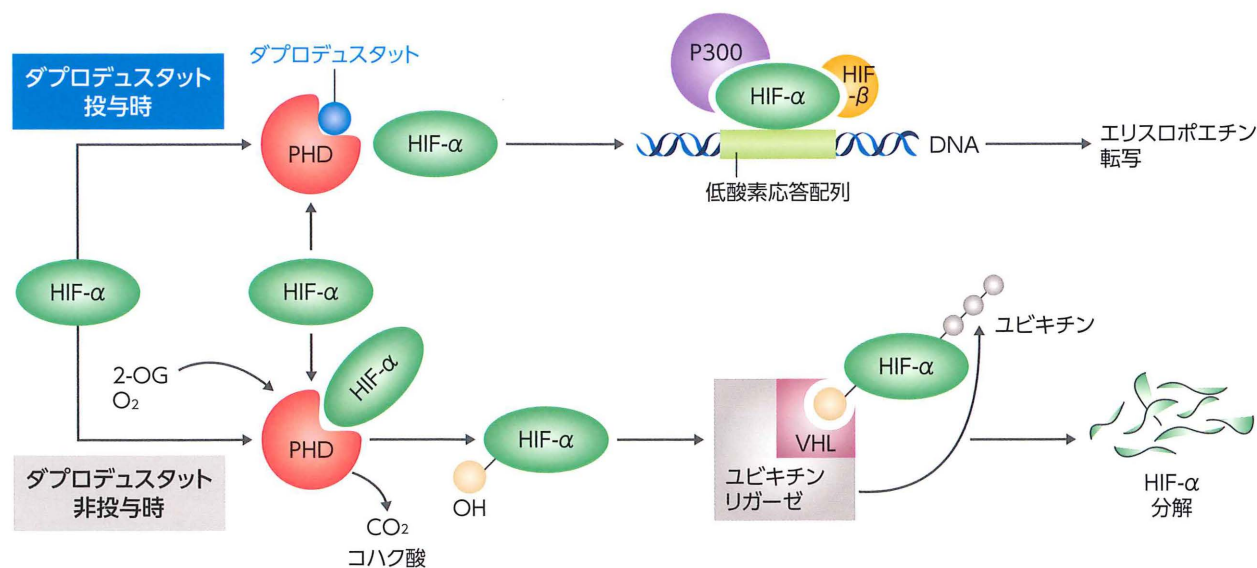
薬効薬理

1. 作用機序^{23,24)}

低酸素誘導因子(HIF)は、心不全、脳卒中、肺疾患、気圧変化及び網膜損傷等での低酸素症に対する応答を制御するマスター転写因子である。HIF-1は α 及び β サブユニットからなるヘテロダイマーであるが、HIF-2 α もHIF-1 β とヘテロダイマーを形成する。正常酸素状態ではHIF- α はE3ユビキチンリガーゼによって常にユビキチン化され、26Sプロテアソームによる分解を受ける。このユビキチン化を介するHIF- α の分解は、von Hippel-Lindau腫瘍抑制蛋白(pVHL)との相互作用に依存しており、HIF- α -pVHL相互作用に必要な認識エレメントにはHIF- α の水酸化プロリン残基が含まれている。HIF- α は2カ所の高度に保存されたプロリン残基がPHD(HIFプロリン水酸化酵素)1~3で水酸化されることによって分解される。ダブロデュスタットは、PHD1~3に対する阻害剤である。PHDが阻害されると低酸素時の応答が誘導され、水酸化されていないHIF- α が蓄積し(安定化)、HIF- β とダイマーを形成してHIF応答性遺伝子の転写が活性化される。その結果、HIF経路の活性化により、生体の低酸素応答機構を亢進させ、赤血球産生を誘導すると考えられています。

引用文献の著者には、グラクソ・スミスクラインの社員が含まれている。

HIF経路によるエリスロポエチン産生の調節



OH: 水酸化プロリン残基、P300: 転写コアクチベーターP300、VHL: von Hippel-Lindau腫瘍抑制蛋白、2-OG: 2-oxoglutarate dependent dioxygenase
Maxwell PH et al. Nat Rev Nephrol 2016; 12(3): 157-168より改変

2. 薬理作用

(1) PHD1～3の酵素活性に対する阻害作用(*in vitro*)²⁵⁾

ヒトPHD1～3、ラットPHD2及びPHD3、イヌPHD3の酵素活性に対するダプロデュスタットの阻害作用を検討した。その結果、ダプロデュスタット(0.0006～50 μ M)のヒトPHD1～3に対する見かけの阻害定数(Ki)はそれぞれ1.8、7.3及び1.8nMであった。

PHD1～3に対するダプロデュスタットの阻害作用

酵素	基質	IC ₅₀ ^a (nM)	見かけのKi ^b (nM)
ヒトPHD1	HIF-1 α ^c	3.5 (n=2)	1.8 (n=2)
ヒトPHD2	HIF-1 α ^c	22.2 (n=10)	7.3 (n=10)
ヒトPHD3	HIF-2 α ^d	5.5 (n=10)	1.8 (n=10)
ヒトPHD2	HIF-1 α ^c	3.3 (n=2)	1.7 (n=2)
ラットPHD2	HIF-1 α ^c	2.4 (n=2)	1.2 (n=2)
ヒトPHD3	HIF-2 α ^d	8.9 (n=2)	4.4 (n=2)
ラットPHD3	HIF-2 α ^d	4.3 (n=2)	2.2 (n=2)
イヌPHD3	HIF-2 α ^d	4.1 (n=2)	2.0 (n=2)

HIF：低酸素誘導因子、PHD：HIFプロリン水酸化酵素(HIFプロリル-4-ヒドロキシラーゼ)

a：プレインキュベーションは30分間、b：競合的阻害に適用するCheng-Prusoff式を用いて見かけのKiを算出、

c：HIF-1 α のCODDD(C末端酸素依存性分解ドメイン)を使用、d：HIF-2 α のCODDDを使用

方法：ヒトPHD1～3、ラットPHD2及びPHD3、イヌPHD3の酵素活性に対するダプロデュスタットの作用を蛍光検出によるLANCEアッセイ(ランタニドキレートを利用したホモジニアス時間分解蛍光アッセイ)で検討した。ダプロデュスタット(0.0006～50 μ M)、PHD、反応バッファーをアッセイプレートに分注し、30分間室温でプレインキュベーションを行い、基質(Cy5標識したHIF-1 α CODDD又はHIF-2 α CODDD)を添加し、30分間反応させて蛍光強度を測定した。

(2) 他の α -ケトグルタル酸依存性鉄ジオキシゲナーゼに対する選択性(*in vitro*)²⁶⁾

PHDと同様に α -ケトグルタル酸依存性鉄ジオキシゲナーゼスーパーファミリーに属するコラーゲンプロリルヒドロキシラーゼ(CP4H)及びHIF阻害因子(FIH)に対するダプロデュスタットの阻害作用を検討した。CP4H及びFIHに対するダプロデュスタットの50%阻害濃度(IC₅₀)はそれぞれ200 μ M超及び9.8 μ Mであり、PHDに対するIC₅₀のそれぞれ9000倍超及び約441倍であった。

PHD1～3に対するダプロデュスタットの阻害作用

酵素	基質	IC ₅₀ ^a	みかけのKi ^b
ヒトCP4H	プロコラーゲン	>200 μ M (n=2)	—
ヒトFIH	HIF-1 α ^c	9.8 μ M (n=2)	—

a：プレインキュベーションは30分間、b：Cheng-Prusoff式を用いて算出、c：HIF-1 α のCODDDを使用

方法：CP4H及びFIHに対するダプロデュスタットの阻害作用を検討した。CP4H又はFIHとダプロデュスタット(CP4H：0.01～665 μ M、FIH：0.02～400 μ M、n=2～3)を室温で30分間プレインキュベーションし、それぞれの基質と反応バッファーを添加し、アッセイ(CO₂放出)を行った。

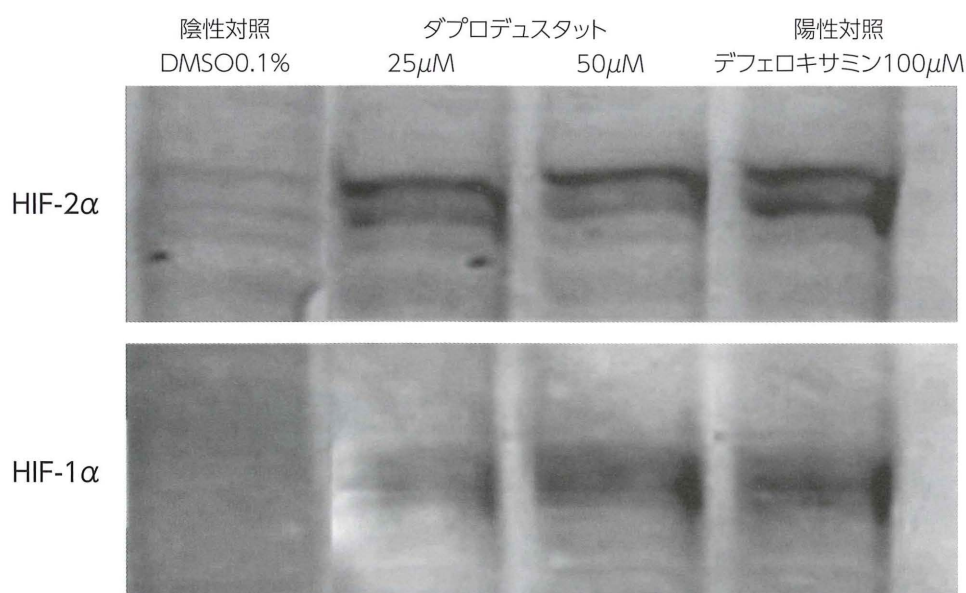
薬効薬理

(3) HIF安定化(*in vitro*)²⁷⁾

ダプロデュスタットのPHD阻害作用を介したHIF-1 α 及びHIF-2 α の安定化について検討した。ヒト肝癌細胞株(Hep3B細胞株)をダプロデュスタット又はデフェロキサミン(陽性対照)で処理したときのHIF- α の蓄積を検出して安定化の指標とした。

媒体処理細胞ではHIF-1 α 及びHIF-2 α のいずれも検出されなかったが、デフェロキサミン処理細胞ではHIF-1 α 及びHIF-2 α がいずれも検出された。ダプロデュスタット処理細胞では25及び50 μ Mのいずれの濃度においてもHIF-1 α 及びHIF-2 α が検出された。これらのことから、Hep3B細胞株をダプロデュスタットで処理することで、HIF-1 α 及びHIF-2 α が安定化すると考えられた。

ダプロデュスタットで6時間処理したHep3B細胞株の核抽出物におけるHIF-1 α 及びHIF-2 α のウェスタンブロット解析



DMSO:ジメチルスルホキシド

方法: 10%ウシ胎児血清(FBS)及び0.1%ジメチルスルホキシド(DMSO)を添加した高グルコース/グルタミン含有ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)で培養したヒト肝がん細胞株(Hep3B細胞株)をダプロデュスタット(25、50 μ M)又は陽性対照としてデフェロキサミン(100 μ M、鉄キレートにより低酸素状態を誘導)で6時間処理したときのHIF- α の蓄積を検出して安定化の指標とした。その後、HIF- α が検出可能な量になるようにするため、ダプロデュスタットによる処理はHep3B細胞株のエリスロポエチン分泌に対する50%有効濃度(EC₅₀)の約15倍までの濃度で行った。核蛋白質を抽出後、可溶化してドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動によりHIF複合体を分離した。HIF-1 α 及びHIF-2 α に対するそれぞれの特異的抗体を用いてウェスタンブロット解析を行い、高感度ケミルミネッセンスECL-Plusを用いて抗体/蛋白質複合体を検出した。

(4) HIF応答性遺伝子のmRNA及び蛋白質量に対する作用 (*in vitro*)²⁸⁾

Hep3B細胞株をダプロデュスタットで処理し、エリスロポエチン(EPO)及び血管内皮増殖因子A(VEGF-A)等の特定のHIF応答性遺伝子のmRNA量及び蛋白質量の変化を測定した。その結果、EPO mRNA量はダプロデュスタットの濃度依存的に1.7～7.4倍に増加した。また、HIF-1 α 特異的ホスホグリセリン酸キナーゼ1(PGK-1)mRNA量は、ダプロデュスタット処理で1.7～2.9倍に増加した。なお、ダプロデュスタットはPHD1～3のmRNA量に変化を及ぼさなかった。

培養液中のEPO蛋白質量はダプロデュスタットの濃度依存的に1.4～4.2倍に増加した。これらのことから、Hep3B細胞株においてダプロデュスタットの処理により、濃度依存的にEPO mRNA量及びEPO蛋白質量が増加することが示された。

ダプロデュスタットによるmRNA及び蛋白質量に対する作用

ダプロデュスタット 濃度 (μ M)	媒体と比較したときの誘導率(倍)						
	EPO mRNA	EPO蛋白質	PGK-1 mRNA	PHD1 mRNA	PHD2 mRNA	PHD3 mRNA	VEGF-A 蛋白質
0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
2.5	1.7	1.4	1.7	1.1	1.4	1.2	1.6
12.5	5.0	3.8	2.6	0.9	1.2	1.3	2.1
25	7.4	4.2	2.9	0.8	1.2	1.2	2.0
デフェロキサミン 100 μ M (陽性対照)	14	7.7	6.6	0.8	2.7	7.2	5.6

EPO: エリスロポエチン、PGK-1: ホスホグリセリン酸キナーゼ1、PHD: 低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素(HIFプロリル-4-ヒドロキシラーゼ)、VEGF-A: 血管内皮増殖因子A

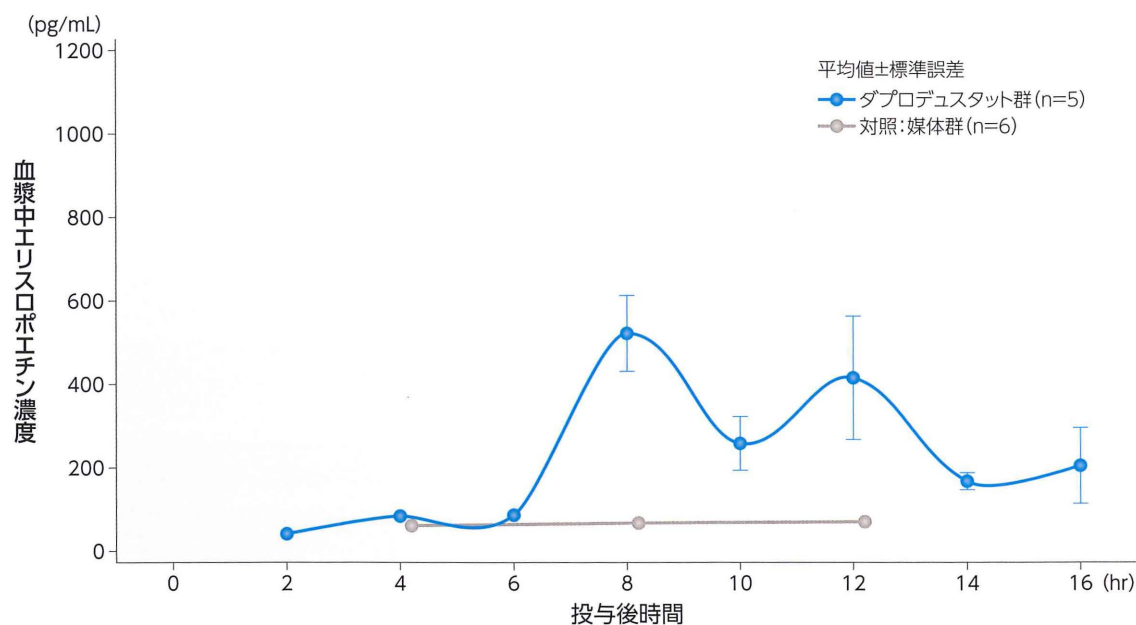
方法: Hep3B細胞株を高グルコース/グルタミン含有2%ウシ胎児血清(FBS)/0.1%ジメチルスルホキシド(DMSO)添加ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)で調製したダプロデュスタット(2.5、12.5、25 μ M)で処理し、エリスロポエチン及びVEGF-A等の特定のHIF応答性遺伝子のmRNA量及び蛋白質量を測定した。処理16時間後にリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法(RT-PCR)を用いてmRNA量を定量し、ヒト18SrRNAの値で補正した。別の試験において、処理24時間後にMSD ELISAを用いて培養液中に分泌された蛋白質量を測定した。陽性対照としてデフェロキサミン(100 μ M)を使用した。

薬効薬理

(5) エリスロポエチン及びHIF応答性遺伝子の発現に対する作用(マウス)²⁹⁾

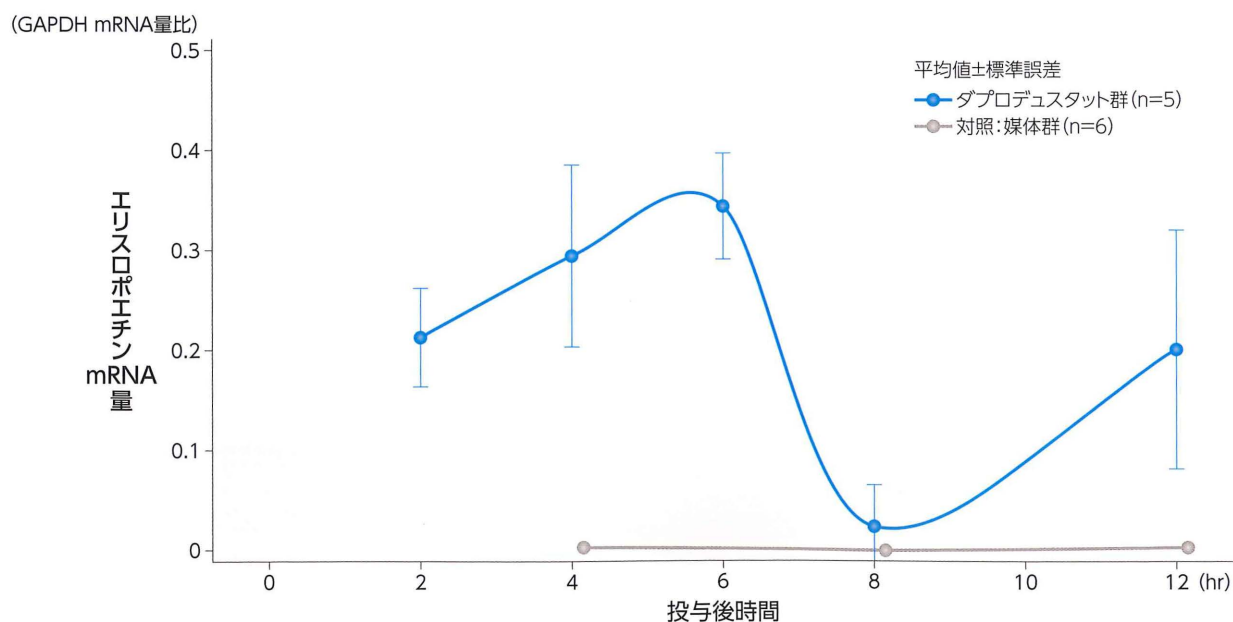
雌B6D2F1マウスにダプロデュスタットを単回経口投与したときの乏血小板血漿中のエリスロポエチン(EPO)濃度は、媒体群の平均値と比較してダプロデュスタットの投与8時間後で8倍(519pg/mL)、12時間後で6倍(415pg/mL)に上昇した。

正常雌B6D2F1マウスにダプロデュスタット60mg/kgを単回経口投与したときの血漿中エリスロポエチン濃度の推移



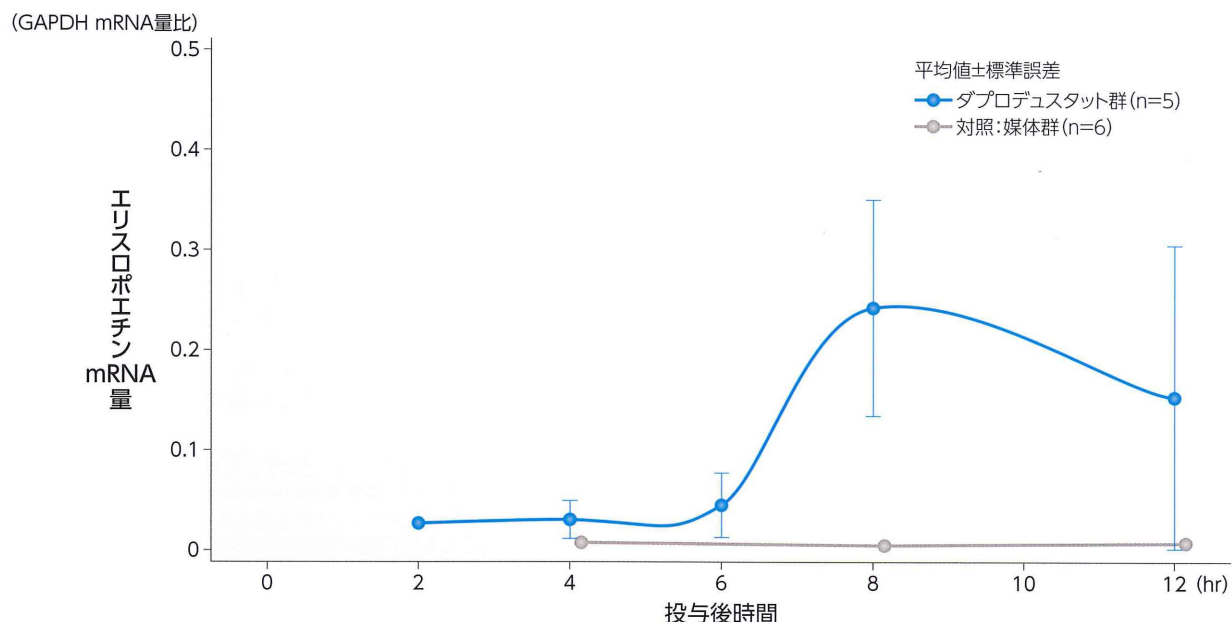
雌B6D2F1マウスにダプロデュスタットを単回経口投与したときの肝臓EPO mRNA量は、媒体群の平均値と比較して、ダプロデュスタット投与2時間後に279倍に上昇し、投与6時間後には449倍と最高レベルに到達した。

正常雌B6D2F1マウスにダプロデュスタット60mg/kgを単回経口投与したときの肝臓のエリスロポエチンmRNA量の推移



雌B6D2F1マウスにダプロデュスタットを単回経口投与したときの腎臓EPO mRNA量は、媒体群の平均値と比較して、ダプロデュスタット投与8時間後に56倍に上昇し、投与12時間後では35倍であった。

正常雌B6D2F1マウスにダプロデュスタット60mg/kgを単回経口投与したときの腎臓のエリスロポエチンmRNA量の推移



方法：雌B6D2F1マウス(ダプロデュスタット群n=5/時点、媒体群n=6/時点)を対象とした。ダプロデュスタット群では、ダプロデュスタット60mg/kgを単回経口投与した。乏血小板血漿中のエリスロポエチン濃度は、投与2、4、6、8、10、12、14、16時間後に心臓穿刺により採血し(媒体群は投与4、8、12時間後に採血)、MSD ELISAを用いて測定した。また、肝臓及び腎臓を採取し遺伝子発現解析は、投与2、4、6、8、10、12時間後の時点で、総RNAを単離後、qRT-PCR法を用いてエリスロポエチンmRNAを定量し、グリセルアルデヒド-3-P-デヒドロゲナーゼ(GAPDH)mRNA量の値で標準化して相対値を算出した。検量線を用いて血漿中EPO濃度及びEPO mRNA量を算出し、平均及び標準誤差を求めた。

薬効薬理

(6) 赤血球産生に対する作用(ラット)³⁰⁾

雄Sprague Dawleyラットにダプロデュスタット0.3、1、3、10mg/kg/日を21日間反復経口投与したところ、0.3mg/kg/日投与群ではヘマトクリット値、赤血球数が、1、3、10mg/kg/日投与群ではヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数が有意に増加した。白血球数はいずれの用量でも有意な変化はみられなかった。

雄Sprague Dawleyラットにダプロデュスタットを21日間反復経口投与したときの血液学的パラメータの変化(試験22日目)

	ダプロデュスタット用量 (mg/kg/日)	平均値±標準誤差(n=5)	p値 (媒体と比較)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	0(媒体)	17.78±0.37	—
	0.3	18.76±0.55	0.18
	1	18.84±0.40	0.089
	3	19.34±0.29	0.011
	10	21.75±0.40	0.00018
ヘマトクリット値(%)	0(媒体)	48.98±0.90	—
	0.3	53.06±1.46	0.044
	1	52.94±1.16	0.027
	3	54.76±1.12	0.0038
	10	61.93±1.65	0.00016
赤血球数 ($\times 10^6$ cells/ μ L)	0(媒体)	9.59±0.20	—
	0.3	10.76±0.30	0.012
	1	10.57±0.21	0.0095
	3	10.60±0.14	0.0032
	10	11.32±0.41	0.0047
白血球数 ($\times 10^3$ cells/ μ L)	0(媒体)	21.85±5.02	—
	0.3	24.30±1.34	0.62
	1	23.60±2.80	0.76
	3	18.72±1.99	0.55
	10	21.50±1.59	0.95

(Student's t検定)

方法：雄Sprague Dawleyラット(n=5/群)にダプロデュスタット0.3、1、3及び10mg/kg/日を21日間反復経口投与した。試験8、15及び22日に尾静脈から採血し、血液学的パラメータを測定した。

6. 用法及び用量

6.1 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、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

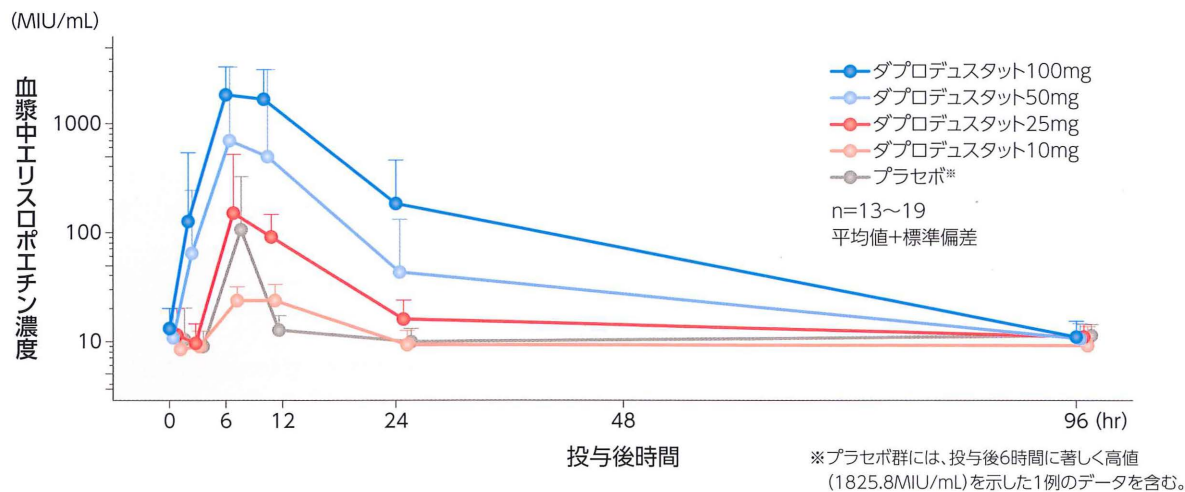
6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

3. 健康成人における薬力学の検討

(1) 健康成人に単回投与したときのエリスロポエチン濃度推移³¹⁾

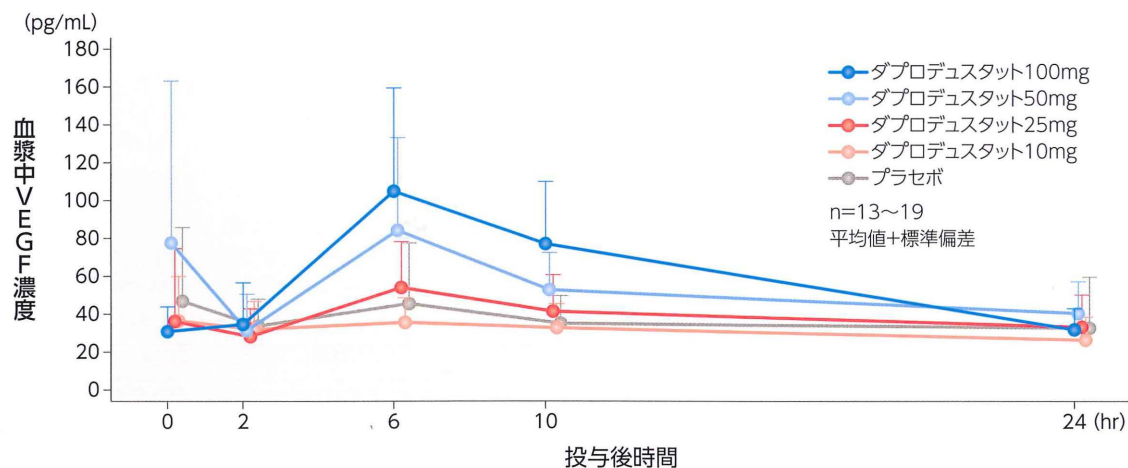
日本人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときのエリスロポエチン濃度推移



方法：日本人健康成人(各群n=13~19)を対象に、ダプロデュスタット10、25、50、又は100mgを空腹時に単回経口投与し、投与0(投与前)、2、6、10、24、及び96時間後における血漿中のエリスロポエチン濃度を測定した。

(2) 健康成人に単回投与したときのVEGF濃度推移(参考情報)³¹⁾

日本人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときのVEGF濃度推移



方法：日本人健康成人(各群n=13~19)を対象に、ダプロデュスタット10、25、50、又は100mgを空腹時に単回経口投与し、投与0(投与前)、2、6、10、24時間後における血漿中の血管内皮増殖因子(VEGF)濃度を測定した。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験 (*in vitro*、*ex vivo*、ラット、イヌ)³²⁾

試験項目	動物／標本	ダプロデュスタット 投与量・投与経路	試験結果	
中枢及び末梢神経系	覚醒雄SDラット (各群n=8)	0(媒体)、2、7、20mg/kg単回 経口投与	20mg/kgまでの用量で、投与に関連する神経行動 学的及び薬理学的な影響はみられなかった。	
呼吸系	雄SDラット (各群n=4)	2、7、20mg/kg単回経口投与 (投与間隔を7日間とするラ テン方格クロスオーバーデザ イン)	20mg/kgまでの用量で、換気機能、気道抵抗及び体 温に影響はみられなかった。	
心 血 管 系	hERG アッセイ	ヒト胎児由来 腎細胞株 (HEK293細胞株)	47.66μM添加(18.75μg/mL に相当)、媒体(0.3%DMSO水 溶液)、E-4031(hERGテール 電流を阻害する陽性対照)	最高溶解濃度である47.66μMにおいて、hERGテール 電流に対して媒体と比較して統計学的に有意な阻 害作用を示さなかった。
	hERG及び hNav1.5 チャンネルの スクリーニング アッセイ	ヒト胎児由来 腎細胞株 (HEK293細胞株)	約1～75μM添加、及び 6種類のヒト代謝物添加(関連 する立体異性体を含む、最高 濃度30μM)、媒体(DMSO)	ダプロデュスタット及び6種類のヒト代謝物はhERG テール電流に対していずれも作用を示さなかった。ヒ ト代謝物はいずれもhNav1.5チャンネル電流に対して 作用を示さなかったが、ダプロデュスタットはわずかに 作用を示し、そのIC ₅₀ は158μM(62.16μg/mLに 相当)であった。
	ウサギ摘出左心 室冠動脈灌流 標本アッセイ	雌ニュージーランド 白ウサギの摘出心臓 (n=4)	3、10、30、100μM添加	3～30μMで軽度であるものの濃度依存的なQT 間隔延長及びTp-e延長(それぞれ最大5.5%及び 5.6%)を示したが、100μMでは作用を示さなかつ た。100μMでQRS間隔のわずかな延長(9.1%)がみ られ、3～30μMで等尺性収縮力の上昇(最高9.7%) がみられたが、100μMまでの濃度でTdPの誘発は みられなかった(TdPスコア≤0)。
	急性低酸素 応答時の 心血管系 パラメータ	雄SDラット (各群n=10)	0(媒体)、10、30mg/kg/日 5日間反復経口投与	急性低酸素曝露による心拍数や平均動脈圧の変化 に影響を示さなかった。30mg/kg/日では薬理作用 による末梢血の赤血球パラメータの上昇がみられた が、10mg/kg/日の上昇はわずかでであった。急性低 酸素曝露時の右室収縮期圧の上昇に対して、媒体と 比較して10及び30mg/kg/日でわずかな上昇がみ られた。
	動脈圧、 心拍数、心電図	雄ビーグル犬 (各群n=4)	0(ゼラチンカプセルのみ)、3、 30、90mg/kg 単回経口投与(投与間隔を7 日間とするラテン方格クロス オーバーデザイン)	30及び90mg/kgで心拍数の軽度で一貫した上昇 がみられた。この上昇は30mg/kgの投与約14～24 時間後に最高で約28%(20回/分)及び90mg/kgの 投与約10～24時間後に最高で約33%(21回/分)で あった。この作用は動脈圧の変化を伴わず、投与72 ～76時間後には回復し、3mg/kgの投与では認めら れなかった。90mg/kgの単回経口投与72時間後ま でにおいて、補正QTに対する影響はみられず、心電 図波形異常及び不整脈の誘発も認められなかった。

SD: Sprague Dawley, hERG: 急速活性化型遅延整流性カリウムチャンネルを形成するカリウムチャンネルサブユニット分子, hNav1.5: ヒト電位依存性ナトリウム
チャンネル1.5サブタイプ, Tp-e: T波の頂点から終末までの時間, TdP: torsades de pointes

2. 毒性試験³³⁻³⁸⁾

(1) 単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ、サル)

動物種	投与方法	投与量	結果
雌CD-1マウス (各群n=6)	単回強制 経口投与	300、1000、1500、 2000mg/kg	1500mg/kg以上では忍容性が認められなかった。 最小致死量は1000～1500mg/kgと推定された。
雌SDラット (各群n=6)	単回強制 経口投与	1000、1500、 2000mg/kg	1500mg/kg以上では忍容性が認められなかった。 1000mg/kg以上の群では、糞便異常(硬さ及び色) が認められた。最小致死量は1000～1500mg/kgと 推定された。
雌雄ビーグル犬 (各群：雌n=1、雄n=1)	漸増単回強制 経口投与 (7日間間隔)	6、20、60、120、 180mg/kg	120mg/kgで嘔吐がみられ、雌雄それぞれ120及び 20mg/kgで糞便異常が認められた。嘔吐及び 糞便異常の頻度及び程度には用量依存性がみら れ、180mg/kg群の雄で最も顕著であった。雌では 120mg/kgで摂餌量の低下及び軽度の体重減少(最 大で投与前値の0.94倍)が認められた。このように、 180mg/kgでは忍容性が認められなかった。
雌雄カニクイザル (各群：雌n=2、雄n=2)	漸増強制 経口投与 (1、8、15、22及び29日)	10、30、100、300、 600mg/kg	全用量で摂餌量の低下、100mg/kg以上で糞便 異常(硬さ)、300mg/kg以上で嘔吐がみられた。 600mg/kgでは忍容性が認められなかった。

SD: Sprague Dawley

(2) 反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ、サル)

動物種	投与方法	投与量	結果
雌雄CD-1 マウス (各群n=6)	1日1回、14日間 強制経口投与	0(媒体)、30、100、 300mg/kg/日	途中死亡又は一般状態悪化による安楽死が9例で認められた。 100mg/kg/日群の雌1例、300mg/kg/日群の雌雄各1例は、体重減 少、皮膚の弾性低下及び立毛がみられ、ダプロデュスタットとの関連性 は否定できないと考えられた。100mg/kg/日以上群で一過性の体重 減少、300mg/kg/日群で活動低下、接触時冷感、円背位及び皮膚弾性 低下が認められた。病理組織学的検査では、30mg/kg/日以上群で、 薬理作用に関連する髄外造血(脾臓)及び赤芽球過形成(骨髓)が認め られた。100mg/kg/日以上群では、脾臓又は胸腺のリンパ球溶解/ リンパ球減少がみられた。これらの所見は一般状態悪化による影響と 考えられた。
雌雄CD-1 マウス (各群n=12)	1日1回、13週間 強制経口投与	0(媒体)、3、30、 60mg/kg/日	途中死亡又は一般状態悪化による安楽死が60mg/kg/日群の6例(雄 2例、雌4例)で認められた。そのうちの5例(雄1例、雌4例)については、 ダプロデュスタットの薬理作用による造血亢進及びヘマトクリット増加 に関連したうっ血、出血又は血栓が複数の臓器に認められたことから、こ れらの死亡はダプロデュスタットに関連したものと考えられた。一般状 態悪化(努力性呼吸)のため安楽死させた同群の雄1例については、ダ プロデュスタットの直接的な影響ではないと判断した。
雌雄CD-1 マウス (各群n=12)	ダプロデュスタット 1日1回強制経口 投与後、代謝物の 混合液を13週間1 日1回皮下投与	経口投与： 0(媒体)、 6、20mg/kg/日	20mg/kg/日(+代謝物)群の雌1例、6mg/kg/日(+代謝物)群の雌1 例が死亡した。全投薬群で骨髓(胸骨)及び脾臓において薬理作用に基 づく赤血球造血の亢進がみられ、末梢血においても赤血球パラメータ、 網状赤血球数及び赤血球指数の用量依存的な高値が認められた。脾臓 では造血亢進に関連して剖検時に腫大及び脾臓重量の高値が認められ た。全身性うっ血が6mg/kg/日(+代謝物)群の一般状態観察時(皮膚 の赤色又は紫色化)及び剖検時(全身の暗色化)に認められた。20mg/ kg/日(+代謝物)群の雄及び6mg/kg/日(+代謝物)以上の群の雌で腰 部脊髄の神経根部(馬尾)に軸索変性がみられ、20mg/kg/日(+代謝 物)群の一部(雌雄)では坐骨神経の軸索変性が認められた。

SD: Sprague Dawley

安全性薬理試験及び毒性試験

動物種	投与方法	投与量	結果
雌雄SDラット (各群n=10)	4週間 強制経口投与	0(媒体)、2、7、20mg/kg/日	7mg/kg/日以上群において胃のびらん及び潰瘍が認められたことから、無毒性量は2mg/kg/日と推定された。
雌雄SDラット (各群n=15)	1日1回、13週間 強制経口投与	0(媒体)、0.8、4、20、 100mg/kg/日	20mg/kg/日以上群で一般状態の悪化及び死亡がみられたことから、無毒性量は4mg/kg/日と推定された。
雌雄SDラット (各群n=12)	1日1回、26週間 強制経口投与	0(媒体)、0.8、4、 10mg/kg/日	10mg/kg/日群において悪影響と考えられる血栓症及び胃のびらん等が認められたため、無毒性量は4mg/kg/日と推定された。
雌雄ビーグル犬 (各群n=3)	4週間 経口投与	0(ゼラチンカプセルのみ)、 3、30、90mg/kg/日	90mg/kg/日で一般状態の悪化及び胃のびらん/潰瘍、30mg/kg/日で体重への影響が認められたため、無毒性量は3mg/kg/日と推定された。
雌雄ビーグル犬 (各群n=4)	1日1回、13週間 経口投与	0(ゼラチンカプセルのみ)、 1、3、15、30(休薬後15mg/kg/ 日減量)mg/kg/日	15mg/kg/日以上群で一般状態の悪化及び死亡がみられたことから、無毒性量は3mg/kg/日と推定された。
雌雄カニクイザル (各群n=4)	1日1回、13週間 強制経口投与	0(媒体)、5、20、100mg/kg/日	100mg/kg/日群において悪影響(血清ALT高値等)がみられたため、無毒性量は20mg/kg/日と推定された。
雌雄カニクイザル (各群n=4)	1日1回、39週間 強制経口投与	0(媒体)、3、10、50mg/kg/日	10mg/kg/日以上群で多臓器うっ血、脳の限局性出血等が認められた。3mg/kg/日群でダプロデスタットの薬理作用による赤芽球過形成(骨髓)及び赤血球/パラメータの高値がみられたが、その程度は軽度であり、関連するその他の変化が認められなかったことから、無毒性量は3mg/kg/日と推定された。

SD: Sprague Dawley

(3) 遺伝毒性試験(*in vitro*、マウス、ラット)

ダプロデスタットは、細菌を用いる復帰突然変異試験において突然変異誘発性を示さなかった。マウスリンフォーマトキシコネティクス試験では、遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。*In vivo*ラット肝臓コメット試験においてDNA損傷性は認めなかった。ラットを用いた*in vivo*骨髓小核試験において、2000mg/kg/日で弱陽性を示したが、この結果はダプロデスタットの薬理作用(赤血球造血亢進)によるものと考えられた。

(4) がん毒性試験(マウス、ラット)

ラット2年間経口投与試験(ダプロデスタット単独投与)及びマウス2年間経口投与試験(3種のヒト代謝物を皮下併用投与)において、投薬に関連した腫瘍性病変は認められなかった。これらの試験の最高用量におけるダプロデスタットの曝露量(AUC)は、ヒト推定最大曝露量(24mg/日投与時)に対して、雌雄ラットでそれぞれ1,208及び751倍、マウス(雌雄合算平均)で201倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

試験	動物種	投与方法	投与量	結果
雄受胎能	雄SDラット (各群n=25)	1日1回強制経口投与 交配開始28日前～交 配期間(1～14日間) (最大59日間)	0(媒体)、0.8、 4.0、20mg/kg/日	雄生殖器重量、交尾行動、受胎能及び生殖 能にダプロデュスタットに関連した影響は認 められず、無毒性量は20mg/kg/日と推定 された。
雌受胎能及び 着床までの初 期胚発生	雌SDラット (各群n=25)	1日1回強制経口投与 交配開始前15日間、 交配期間及び妊娠0 ～6日(最大35日間)	0(媒体)、2、7、 100mg/kg/日	交尾所要日数、受胎能・妊娠率、性周期に 対して、ダプロデュスタットによる影響は 認められなかった。母動物毒性のみられた 100mg/kg/日群において、黄体数及び着 床数の低値並びに着床後死亡率の高値(生 存胎児数の低値に関連)が認められたことか ら、無毒性量は7mg/kg/日と推定された。
胚・胎児発生	妊娠SDラット (各群n=22)	1日1回強制経口投与 妊娠6～17日 (12日間)	0(媒体)、0.5、 7、60mg/kg/日	母動物毒性のみられた60mg/kg/日の群 で着床後死亡率の高値、生存胎児数の軽度 低値(胎児体重に影響なし)及び肋骨変異が みられたが、胚・胎児発生に対する影響は 7mg/kg/日までの群で認められず、無毒性 量は7mg/kg/日と推定された。
	妊娠 Dutch-Belted ウサギ (各群n=22)	1日1回強制経口投与 妊娠7～19日 (13日間)	0(媒体)、4、30、 60mg/kg/日	60mg/kg/日まで胚・胎児発生に対する影 響は認められず、無毒性量は60mg/kg/日 と推定された。
出生前及び出 生後の発生並 びに母体の機 能	妊娠 SDラット (各群n=24)	1日1回強制経口投与 後、ヒト代謝物の混合 液を1日2回皮下投与 妊娠6日～授乳21日 (37日間)	0(媒体)、0.8、7、40mg/ kg/日経口投与 ヒト代謝物の混合液(M2 2.5mg/kg/日、M3 3.2mg/kg/日、M13 1.8mg/kg/日)皮下投与	40mg/kg/日(+代謝物)群でF1出生児の 生存率低下がみられたことから、F0母動物 の生殖能及び出生児の出生前・後の発達に 対する無毒性量は7mg/kg/日(+代謝物)と 推定された。

SD: Sprague Dawley

(6) 局所刺激性試験(in vitro、マウス)

in vitro皮膚刺激性試験において、ダプロデュスタット(原薬)は軽度～中等度の皮膚刺激性物質であると判定された。

in vitro眼刺激性試験において、ダプロデュスタット(原薬)は強い眼刺激性物質ではないと判定された。

マウス局所リンパ節刺激性試験において、ダプロデュスタットは皮膚感作性物質ではないと判定された。

有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

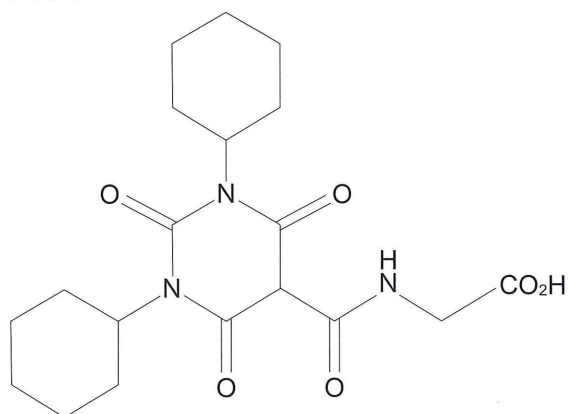
一般的名称：ダプロデュスタット(Daprodustat)

化学名：*N*-[(1,3-Dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxypyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine

分子式： $C_{19}H_{27}N_3O_6$

分子量：393.43

化学構造式：



性 状：白色の粉末である。

融 点：約244℃

有効成分の各種条件下における安定性³⁹⁾

試験	保存条件		保存形態	保存期間 (箇月)	結果
	温度(℃)	湿度(%RH)			
長期保存試験	30	75	透明な静電気防止LDPE バッグ(二重)及びネジ蓋 付きHDPE容器	24	規格の範囲内であった
加速試験	40	75		6	規格の範囲内であった
苛酷試験	温度 湿度	40 75	無包装	3	規格の範囲内であった
	温度	50	調節せず	3	規格の範囲内であった
	温度	凍結(−20℃)7日間 及び解凍(30℃)7日 間のサイクルを2回 繰り返す	調節せず	1	規格の範囲内であった
	光※	25 60	無包装	—	規格の範囲内であった

試験項目：性状、含量、類縁物質、溶出性、水分(参考)、微生物限度(参考)

※ ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」に従って実施した

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)}

注) 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：30ヵ月

包装

〈ダーブロック錠1mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]



〈ダーブロック錠2mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]



〈ダーブロック錠4mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]



〈ダーブロック錠6mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]



関連情報

承認番号：ダーブロック錠1mg：30200AMX00505000

ダーブロック錠2mg：30200AMX00506000

ダーブロック錠4mg：30200AMX00507000

ダーブロック錠6mg：30200AMX00508000

承認年月：2020年6月

薬価基準収載年月：－

販売開始年月：－

再審査期間満了年月：8年(満了年月：2028年6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。

主要文献

主要文献

- 1) Thompson JW, et al. Biochim Biophys Acta 2012; 1823(9): 1484-1490
- 2) Gupta N, et al. Am J Kidney Dis 2017; 69(6): 815-826
- 3) 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
- 4) Besarab A, et al. N Engl J Med 1998; 339(9): 584-590
- 5) Singh AK, et al. N Engl J Med 2006; 355(20): 2085-2098
- 6) Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009; 361(21): 2019-2032
- 7) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相試験(201753試験)
- 8) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相試験(204716試験)
- 9) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相試験(201754試験)
- 10) 承認時評価資料: 国内第Ⅰ相試験(207727試験)
- 11) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(PH1115385試験)
- 12) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(PH1112842試験)
- 13) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(PH1115573試験)
- 14) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(200231試験)
- 15) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(200232試験)
- 16) 承認時評価資料: *in vitro*分布(血漿蛋白結合率)
- 17) 承認時評価資料: *in vitro*代謝
- 18) 承認時評価資料: ヒトBCRPを介した輸送
- 19) 承認時評価資料: ヒト肝ミクロソームでのCYP阻害
- 20) 承認時評価資料: OATP1B1及びOATP1B3阻害
- 21) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(PH1113634試験)
- 22) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(200229試験)
- 23) Ariazi JL, et al. J Pharmacol Exp Ther 2017; 363(3): 336-347*
- 24) Maxwell PH, et al. Nat Rev Nephrol 2016; 12(3): 157-168
- 25) 承認時評価資料: PHD1~3 の酵素活性に対する阻害作用
- 26) 承認時評価資料: 他の α -KG 依存性鉄ジオキシゲナーゼに対する選択性
- 27) 承認時評価資料: HIF安定化
- 28) 承認時評価資料: HIF応答性遺伝子のmRNA及び蛋白質量に対する作用
- 29) 承認時評価資料: マウスのエリスロポエチン濃度ならびにエリスロポエチン及びPGK-1 mRNA量に対する作用
- 30) 承認時評価資料: ラットの赤血球産生に対する作用
- 31) 承認時評価資料: 健康成人における薬力学の検討
- 32) 承認時評価資料: 安全性薬理試験
- 33) 承認時評価資料: 急性投与毒性試験
- 34) 承認時評価資料: 反復投与試験
- 35) 承認時評価資料: 遺伝毒性試験
- 36) 承認時評価資料: がん原性試験
- 37) 承認時評価資料: 生殖発生毒性試験
- 38) 承認時評価資料: 局所刺激性試験
- 39) 承認時評価資料: 有効成分の各種条件下における安定性

※利益相反: 本試験はグラクソ・スミスクライン(株)が支援した。著者にはグラクソ・スミスクラインの社員が含まれた。

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

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)

●製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
<https://jp.gsk.com>

●販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

●文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)