

医師・薬剤師の皆様へ

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

—「市販直後調査」副作用収集状況のご報告— (収集期間:2020年8月26日~2021年1月25日)

2021年3月

製造販売元: **グラクソ・スミスクライン株式会社**

販売元: **協和キリン株式会社**

謹啓

先生方におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

「腎性貧血」における HIF-PH 阻害薬である「ダーブロック錠 1mg、同錠 2mg、同錠 4mg、同錠 6mg」の市販直後調査につきまして、ご多忙中のところ、多大なご協力を賜りまして誠にありがとうございました。2020年8月26日から開始いたしました本剤の「市販直後調査」は、2021年2月25日をもって終了いたしました。

今回、2021年1月25日までに収集した本剤との関連性が否定できない(「不明」も含む)と報告者が判断した有害事象(以下、副作用)を「市販直後調査」の中間報告(5ヵ月時点)としてご報告させていただきます。なお、市販直後調査期間中に収集した副作用情報をまとめました最終報告につきましては、内容がまとまり次第、改めてご報告させていただきます。

今後とも、本剤を使用される際には、「使用上の注意」にご留意いただくとともに、本剤の有害事象、特に「重篤例」をご経験された場合には、速やかに協和キリン株式会社の医薬情報担当者(MR)へご連絡の程お願い申し上げます。

謹白

《重篤な副作用及び感染症とは》

1. 死亡
2. 障害
3. 死亡につながるおそれのある症例
4. 障害につながるおそれのある症例
5. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(3及び4に掲げる事項を除く)
6. 1から5までに掲げる症例に準じて重篤である症例
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

1. 「市販直後調査」中間報告(5ヵ月時点)の概要

対象医薬品	ダーブロック錠 1mg、同錠 2mg、同錠 4mg、同錠 6mg
市販直後調査期間	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1月25日
調査実施医療機関数	6830施設
副作用収集症例数	312例 438件(うち重篤67例 100件)

2. 副作用の種類別発現件数一覧

「市販直後調査」の当該期間中に収集した副作用は312例 438件でした。このうち重篤な副作用は67例 100件でした。(表1)

なお、以下の副作用一覧は、2021年1月25日時点で、安全性情報データベースに入力された情報を基に作成しています。報告内容の評価を実施中、または調査継続中の症例を含んでおり、今後の調査結果により情報(副作用名、重篤性、件数等)が変更になる場合がございます。

表1. 副作用一覧

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤	非重篤	合計
血液およびリンパ系障害	* 貧血	0	3	3
心臓障害	* 徐脈	2	0	2
	* 心停止	1	0	1
	* 心不全	5	0	5
	* 急性心不全	2[1]	0	2[1]
	* 心肺停止	1	0	1
	心筋梗塞	1	0	1
	* 動悸	0	3	3
	* 心室細動	1[1]	0	1[1]
眼障害	* 眼の異常感	0	1	1
	* 眼瞼浮腫	0	1	1
	* 眼充血	0	1	1
	網膜出血	1	0	1
	* 視力低下	0	1	1
	* 加齢黄斑変性	1	0	1
胃腸障害	* 腹部不快感	0	12	12
	* 腹部膨満	0	1	1
	* 腹痛	1	8	9
	* 上腹部痛	0	1	1
	* 呼気臭	0	1	1
	* 虚血性大腸炎	2[1]	0	2[1]
	* 便秘	0	4	4
	* 下痢	0	14	14

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤	非重篤	合計
	* 消化不良	0	1	1
	* 嚥下障害	1	7	8
	* 腸炎	1	0	1
	* 変色便	0	1	1
	* 排便回数増加	0	1	1
	* 胃腸障害	0	1	1
	* 胃腸出血	3	0	3
	* 口唇腫脹	0	1	1
	* 悪心	0	18	18
	* 舌変色	0	1	1
	* 嘔吐	1	0	1
	* 門脈ガス血症	1	0	1
	一般・全身障害および投与部位の状態	* 無力症	1	1
* 胸部不快感		0	3	3
* 胸痛		0	4	4
* 状態悪化		1	1	2
* 死亡		7[7]	0	7[7]
* 不快感		0	1	1
* 疲労		0	1	1
* 異常感		0	1	1
* 熱感		0	1	1
* 倦怠感		0	8	8
* 浮腫		1[1]	5	6[1]
* 末梢性浮腫		1	3	4
* 疼痛		1	0	1
* 発熱		0	4	4
* 突然死		1[1]	0	1[1]
* 末梢腫脹		0	1	1
* 全身健康状態悪化		0	1	1
* 夜間痛		1	0	1
肝胆道系障害	* 肝機能異常	0	2	2
感染症および寄生虫症	* 気管支肺アスペルギルス症	1	0	1
	* 帯状疱疹	1	0	1
	* 感染	0	1	1
	* 易感染性亢進	1	0	1
	* 上咽頭炎	0	1	1
	* 結核性胸膜炎	1	0	1
	* COVID-19の疑い	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	* 術後心機能障害	1[1]	0	1[1]
	* 転倒	0	1	1
	* 骨折	1	0	1
	* シヤント閉塞	2	0	2
	シヤント血栓症	1	0	1
	* 四肢損傷	0	1	1

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤	非重篤	合計
	* 製品包装に関連した外傷	0	1	1
臨床検査	* 血中重炭酸塩減少	0	1	1
	* 血中クレアチニン増加	0	2	2
	* 血中カリウム増加	0	2	2
	* 血圧低下	1[1]	1	2[1]
	血圧上昇	0	15	15
	* 好酸球数増加	0	1	1
	* フィブリンDダイマー増加	0	1	1
	* ヘマトクリット減少	0	1	1
	* ヘモグロビン減少	1	37	38
	* ヘモグロビン増加	0	48	48
	* 血小板数減少	0	1	1
	* 赤血球数減少	0	2	2
	* 赤血球数増加	0	1	1
	* 体重減少	0	1	1
	* 体重増加	0	1	1
	* 腫瘍マーカー上昇	0	1	1
	* 血中リン増加	0	1	1
	* 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1	1
	* 肝酵素上昇	0	1	1
	* 便潜血	0	1	1
	* 平均赤血球ヘモグロビン濃度異常	0	1	1
代謝および栄養障害	* 脱水	0	2	2
	* 体液貯留	1	0	1
	* 高カリウム血症	3	0	3
	* 低ナトリウム血症	0	1	1
	* 鉄欠乏	0	1	1
	* 栄養補給障害	0	3	3
	* 食欲減退	4[1]	9	13[1]
	* 過小食	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	* 筋痙縮	1	1	2
	* 四肢痛	1	2	3
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)	* 結腸癌	1	0	1
	* リンパ節転移	1	0	1
	* 悪性新生物	1	0	1
	* 直腸癌	1	0	1
神経系障害	* 意識変容状態	1	0	1
	脳梗塞	2	0	2
	* 意識レベルの低下	1	0	1
	* 浮動性めまい	0	5	5
	* 体位性めまい	0	1	1
	* 味覚不全	0	2	2

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤	非重篤	合計
	* 頭痛	0	4	4
	* 感覚鈍麻	0	3	3
	* 意識消失	1	0	1
	* 神経痛	0	1	1
	* 錯感覚	0	1	1
	* 痙攣発作	1	0	1
	* 傾眠	0	1	1
	* 会話障害	0	1	1
	* 平衡障害	0	1	1
精神障害	* 激越	0	1	1
	* 不眠症	0	2	2
	* 落ち着きのなさ	0	1	1
腎および尿路障害	* 高窒素血症	1	0	1
	* 血尿	0	1	1
	* ネフローゼ症候群	1	0	1
	* 尿臭異常	0	1	1
	* 腎機能障害	3	0	3
	* 慢性腎臓病	2[1]	0	2[1]
	* 急性腎障害	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 咳嗽	0	1	1
	* 呼吸困難	2	2	4
	* 鼻出血	0	2	2
	* 高炭酸ガス血症	1	0	1
	* 胸水	0	1	1
	* 誤嚥性肺炎	1	0	1
	* 肺水腫	1	0	1
	* 呼吸不全	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	* 水疱	0	2	2
	薬疹	1	0	1
	湿疹	0	1	1
	* 紅斑	0	1	1
	* 多汗症	0	1	1
	痒疹	0	1	1
	* そう痒症	0	11	11
	発疹	0	9	9
	* 皮膚変色	0	1	1
	蕁麻疹	0	1	1
外科および内科処置	* 腹膜透析	1	0	1
	* 入院	12	0	12
	* 透析	1	3	4
	* 腸管手術	0	1	1
	* 輸血	0	1	1
血管障害	* チアノーゼ	0	1	1
	* 潮紅	0	1	1

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤	非重篤	合計
	高血圧	0	5	5
	深部静脈血栓症	1	0	1
合計		100[16]	338	438[16]

MedDRA/J (Ver.23.1)に基づき記載 *「使用上の注意」から予測できない未知の副作用

[]:カッコ内の件数は死亡件数(但し、ダブブロックとの関連性が否定できない死亡事象に限る)

3. ヘモグロビン増加について

当該集計期間中において、ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超えるような急激な上昇を認められた症例が報告されています。本剤の投与にあたっては、添付文書の**6.用法及び用量**、**7.用法及び用量に関連する注意**、及び**8.重要な基本的注意**の以下の点に改めてご留意いただきますようお願い申し上げます。

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。

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。

4. ヘモグロビン減少について

ヘモグロビン濃度の減少を認めた症例のうち、以下の症例が報告されています。

- 添付文書に記載されている用法用量よりも低い用量から開始した症例
- 血液透析患者及び腹膜透析患者において、高い投与量の赤血球造血刺激因子製剤から本剤に切り替えた症例

本剤の投与を開始する際は、改めて添付文書の **6.用法及び用量**をご確認いただき、適切な開始用量での投与をお願いいたします。

血液透析患者さん及び腹膜透析患者さんにおいて、高い投与量の赤血球造血刺激因子製剤から本剤に切り替える際は、添付文書の **8.重要な基本的注意**の 8.4 の項に改めてご留意いただきますようお願い申し上げます。

また、本剤投与後は定期的なヘモグロビン濃度のご確認をお願いいたします。

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。

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。

なお、本剤に係る医薬品リスク管理計画(以下、RMP)が独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されております。RMPには、本剤に現時点でどのような重要な安全性の懸念(安全性検討事項)があるのか、また安全対策として弊社が医療関係者の皆様、患者様をお願いしていることや臨床試験情報を記載しておりますので、本剤の適正使用等にお役立ていただければ幸いです。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 RMP 提出品目一覧

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

5. ダーブロック錠に関する資料

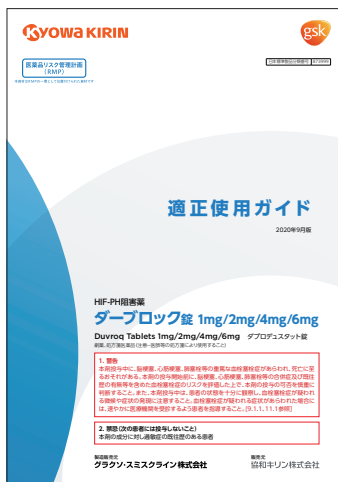
本剤では、RMP の追加のリスク最小化活動として設定した資料として、医療関係者の皆様向けに「適正使用ガイド」、本剤を使用される患者様向けに「ダーブロック錠による腎性貧血の治療を受けられるみなさまへ」がごございます。

「適正使用ガイド」

本剤の適正使用のため、投与患者の選択、投与方法及び注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報を記載しています。本剤を使用される際にご活用ください。

「ダーブロック錠による腎性貧血の治療を受けられるみなさまへ」

本剤の重大な副作用である、「血栓塞栓症」の早期発見を図るため、血栓塞栓症の自覚症状に関する情報を記載しています。患者様へ本剤に関するご説明をされる際に、本資料のご提供をお願いいたします。



以上