医療関係者各位

2023 年 12 月 20 日更新
2021 年 12 月 6 日作成

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

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
適正使用に関するお知らせ

―海外第Ⅲ相試験の主要安全性評価項目の解析結果―

謹啓

時下　先生方におかれましては益々ご清栄のこととお喜び申し上げます。

平素は格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。

ダーブロック錠（一般名：ダプロデュスタット）は、2020 年 8 月に世界で初めて本邦にて販売を開始した腎性貧血治療薬です。ダーブロック錠の安全性検討事項については、医薬品リスク管理計画（RMP）において、「海外で現在実施中の大規模な第III相試験により評価する予定である」旨を記載しております。この度、当該試験（ASCEND* program）の主要安全性評価項目に関する解析が完了しましたので、安全性に関する結果をご報告させていただきます。

ASCEND program における本剤の投与状況は、本邦で承認されている本剤の用法・用量とは異なります。

本情報は参考情報としてお取り扱いいただき、引き続き本邦で承認されている本剤の用法・用量に従い、適正使用へのご協力をお願い致します。

*ASCEND: The **A**nemia **S**tudies in **C**hronic Kidney Disease: **E**rythropoiesis via a **N**ovel prolyl hydroxylase inhibitor **D**aprodustat

謹白

重要なメッセージ

- ダーブロック錠の安全性検討事項については、医薬品リスク管理計画（RMP）において、「海外で現在実施中の大規模な第III相試験により評価する予定である」旨を記載しております。この度、当該試験の主要安全性評価項目についての解析が完了しましたので、安全性に関する結果をご報告させていただきます。今後、本試験結果をRMPへ反映することを検討しております。

- ASCEND programは5つの臨床試験（ASCEND-ND[1],-D[2],-ID[3],-TD[4],-NHQ[5]）で構成されており、うち2試験（ASCEND-ND及び-D）でMACE*（Major Adverse Cardiovascular Events: 主要心血管イベント）の初回発現を主要安全性評価項目として評価しております。その結果、ASCEND-ND及び-D試験のいずれにおいても、ダプロデュスタット投与群のESA（赤血球造血刺激因子製剤）投与群に対する非劣性が示されました。各試験結果を以下に示します。
  - ASCEND-ND（腎性貧血を有する保存期患者を対象としたevent-driven、非盲検（治験依頼者盲検）、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、第III相）試験では、ダプロデュスタット投与群1937例、ESA (Darbepoetin alfa (SC)）投与群1935例のうち、MACEの初回発現を認めた症例はダプロデュスタット投与群378例（19.5%）、ESA投与群371例（19.2%）でした。ハザード比はITT (Intention-To-Treat) 集団で1.03 (95%信頼区間 [0.89-1.19])でした。
  - ASCEND-D（腎性貧血を有する透析患者を対象としたevent-driven、非盲検（治験依頼者盲検）、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、第III相）試験では、ダプロデュスタット投与群1487例、ESA (Epoetin alpha (IV)又はDarbepoetin alpha (SC))投与群1477例のうち、MACEの初回発現を認めた症例はダプロデュスタット投与群374例（25.2%）、ESA投与群394例（26.7%）でした。ハザード比はITT集団で0.93 (95%信頼区間 [0.81-1.07])でした。

  ※ASCEND programにおける本剤の投与状況は、本邦で承認されている本剤の用法・用量とは異なります。本情報は参考情報としてお取り扱いいただき、引き続き本邦で承認されている本剤の用法・用量に従い、適正使用へのご協力をお願い致します。

  *MACEには全死因死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中が含まれます。

- 今回の ASCEND-ND 及び-D 試験の結果より、本剤投与時の MACE 初回発現リスクが ESA 投与時よりも上昇することはございませんでした。本邦におきましても、市販直後調査を含め、現時点までに集積された情報からは本剤投与後の MACE 発現に関する懸念は示されておりませんが、新たな知見を認めた場合には、電子添文の改訂等の対応を行う所存です。

- 以下に記載した補足情報もご参照ください。

医療関係者の皆様に引き続きお願いする対応

医療関係者の皆様におかれましては、引き続き以下の対応をお願い致します。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

ダーブロック錠の用法・用量について

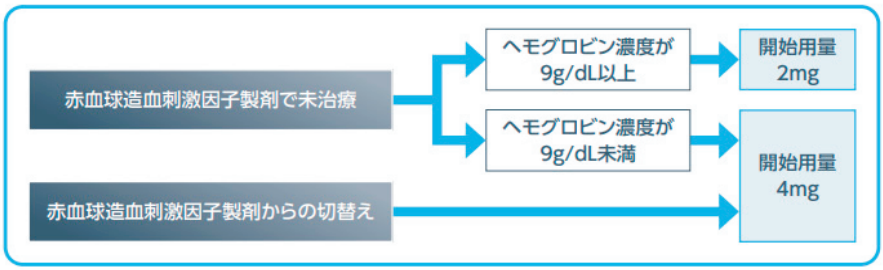
ASCEND program における本剤の投与状況は、本邦で承認されている本剤の用法・用量とは異なります。

電子添文をご参照の上、引き続き本邦で承認されている本剤の用法・用量に従い、適正使用へのご協力をお願い致します。本剤の用法及び用量につきましては、医療関係者の皆様向けの資材「適正使用ガイド」にも記載しております。

本邦における用法・用量の概要（「適正使用ガイド」より抜粋）

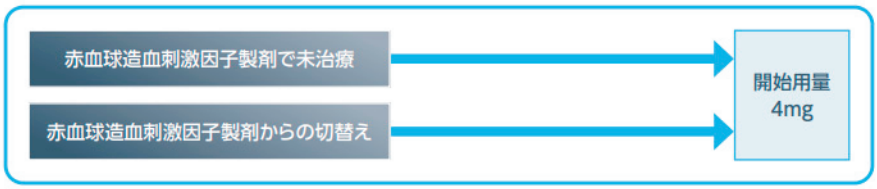
1. 保存期慢性腎臓病（ND）患者

保存期慢性腎臓病患者の開始用量は、治療歴及びHgb濃度により異なります。



2. 透析患者（血液透析（HD）患者及び腹膜透析（PD）患者）

血液透析患者及び腹膜透析患者の開始用量は、4mgとなります。



ダーブロック錠に関する資材

本剤では、電子添文と医薬品リスク管理計画（RMP）に加え、RMP の追加のリスク最小化活動として設定した資材として、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」がございます。以下からご確認いただけます。

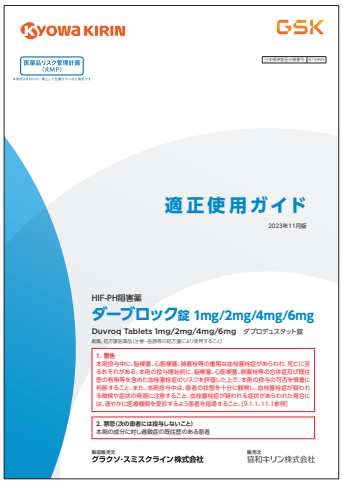
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 RMP 提出品目一覧
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

「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、本資材のご提供をお願い致します。



適正使用ガイド

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

補足情報

なお、ASCEND-ID,-TD,-NHQ 試験につきまして、MACE 発現状況は主要評価項目ではございませんが、評価を実施しておりますので補足情報として記載させていただきます。統計解析を行うための検出力は十分ではございませんので、ご理解の上、ご参照いただきますようお願い致します。

- ASCEND-ID：腎性貧血を有する透析開始患者を対象とした 52 週間、非盲検（治験依頼者盲検）、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、第III相試験
  ITT 集団において、MACE の初回発現を認めた症例の割合はダプロデュスタット群で 12.1%（19/157 例）、ESA 投与群で 9.7%（15/155 例）でした。
- ASCEND-TD：腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした 52 週間、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間、多施設共同、第III相試験
  ITT 集団において、MACE の初回発現を認めた症例の割合はダプロデュスタット群で 12.2%（33/270 例）、ESA 投与群で 10.2%（14/137 例）でした。
- ASCEND-NHQ：腎性貧血を有する非透析患者を対象とした 28 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第III相試験
  ITT 集団において、MACE の初回発現を認めた症例の割合はダプロデュスタット群で 4.9%（15/307 例）、プラセボ投与群で 6.2%（19/307 例）でした。

その他の情報

有害事象の報告：ダーブロック錠に関連した有害事象をご経験された場合は、以下の連絡先までご報告ください。

- 協和キリン株式会社
  貴施設担当医薬情報担当者

- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全性情報・企画管理部 情報管理課
  〒100-0013　東京都千代田区霞が関3-3-2　新霞が関ビル
  FAX：0120-395-390
  電子メール：anzensei-hokoku@pmda.go.jp

問い合わせ窓口

本文書（ダーブロック錠　適正使用に関するお知らせ―海外第Ⅲ相試験の安全性評価項目の解析結果―）に関する問い合わせは、以下の連絡先までご連絡ください。

適正使用に関するお知らせコールセンター
電話 0120-818-757
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び協和キリン株式会社休日を除く）

上記以外のダーブロック錠に関する問い合わせは、以下の連絡先までご連絡ください。

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・祝日及び協和キリン株式会社休日を除く）

先生方にはお手数をおかけ致しますが、何卒、ご理解を賜りますようお願い申し上げます。

グラクソ・スミスクライン株式会社
安全管理責任者
佐藤　知穂

参考文献

1) Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, DiMino TL, Kler L, Meadowcroft AM, Taft L, Perkovic V, ASCEND-ND Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 2021 Dec 16;385(25):2313-2324. doi: 10.1056/NEJMoa2113380.

2) Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, Dole J, Kler L, Meadowcroft AM, Zhu X, McMurray JJV, ASCEND-D Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 2021 Dec 16;385(25):2325-2335. doi: 10.1056/NEJMoa2113379.

3) Singh AK, Cizman B, Carroll K, McMurray JJV, Perkovic V, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador DT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Wiecek A, Stankus N, Strutz F, Blackorby A, Cobitz AR, Meadowcroft AM, Paul G, Ranganathan P, Sedani S, Solomon S. Efficacy and Safety of Daprodustat for Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Incident Dialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2022 Jun 1;182(6):592-602. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0605.

4) Coyne DW, Singh AK, Lopes RD, Bailey CK, DiMino TL, Huang C, Connaire J, Rastogi A, Kim SG, Orias M, Shah S, Patel V, Cobitz AR, Wanner C. Three Times Weekly Dosing of Daprodustat versus Conventional Epoetin for Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients: ASCEND-TD: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial: Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Sep;17(9):1325-1336. doi: 10.2215/CJN.00550122.

5) Johansen KL, Cobitz AR, Singh AK, Macdougall IC, Lopes RD, Obrador GT, Kovesdy CP, Israni R, Jha V, Okoro T, Sprys M, Jolly S, Lindsay AC, Bhatt P, Camejo RR, Keeley T, Cizman B, Wheeler DC. The ASCEND-NHQ randomized trial found positive effects of daprodustat on hemoglobin and quality of life in patients with non-dialysis chronic kidney disease: Kidney Int. 2023 Jun;103(6):1180-1192. doi: 10.1016/j.kint.2023.02.019.

付記

2022 年 6 月 15 日：参考文献 1), 2), 3)更新

2023 年 12 月 20 日：参考文献 4), 5)更新