

適正使用ガイド

2026年8月版

HIF-PH阻害薬

ダーブロック錠 1mg/2mg/4mg/6mg**Duvroq Tablets 1mg/2mg/4mg/6mg** ダプロデュスタット錠

劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

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

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

はじめに

ダーブロック錠(一般名:ダプロデュスタット、以下「本剤」)は、本邦及び海外でGlaxoSmithKline社が腎性貧血の治療薬として、1日1回投与の経口製剤として開発した低分子化合物です。

本剤は、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有する薬剤です。本剤によりPHDが阻害されると、転写因子であるHIF- α が安定化して蓄積し、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^{a), b)}。

本剤は、国内第Ⅲ相試験等の成績に基づき、腎性貧血の治療薬として2020年6月に本邦で承認されました。

この適正使用ガイドは、本剤を適正に使用していただくため、本剤投与開始前から投与開始後に注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。

本剤の投与にあたっては、最新の電子添文をご熟読のうえ、この適正使用ガイドを参考に適正使用をお願い致します。

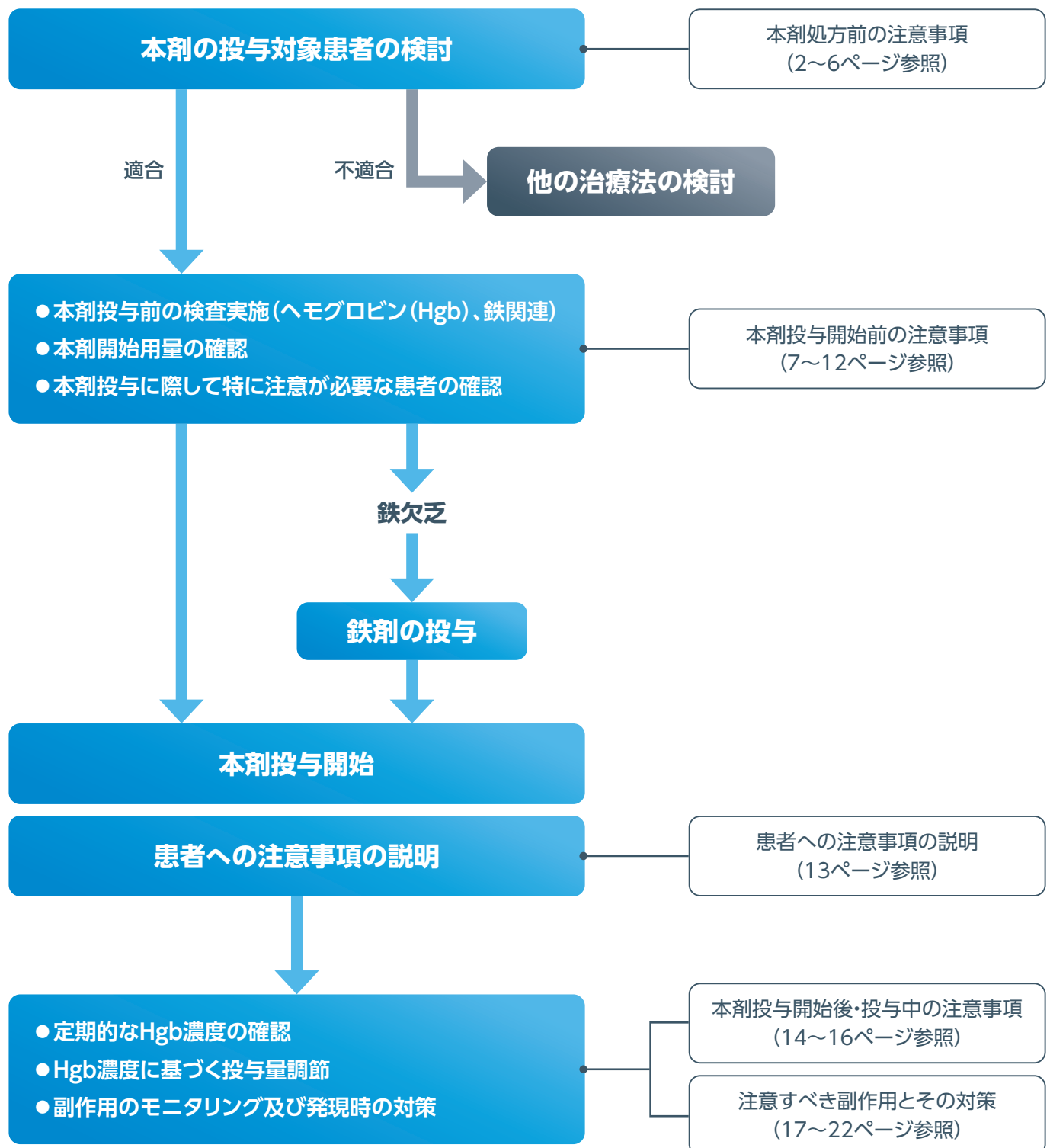
<参考文献>

a) Ariazi JL, Duffy KJ, Adams DF, et al. Discovery and Preclinical Characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a Small Molecule Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor for Anemia. J Pharmacol Exp Ther. 2017;363(3):336-47.

b) Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. Am J Kidney Dis. 2017;69(6):815-26.

1. 治療スケジュールと注意事項 RMP	1
2. 本剤処方前の注意事項 RMP	2
警告	2
禁忌	2
効能又は効果	3
効能又は効果に関連する注意	3
重要な基本的注意	4
特定の背景を有する患者に関する注意	6
3. 本剤投与開始前の注意事項 RMP	7
本剤の性状	7
用法及び用量	8
重要な基本的注意	9
特定の背景を有する患者に関する注意	10
相互作用	12
4. 患者への注意事項の説明 RMP	13
5. 本剤投与開始後・投与中の注意事項 RMP	14
用法及び用量に関連する注意	14
重要な基本的注意	15
過量投与	16
6. 注意すべき副作用とその対策 RMP	17
重大な副作用	17
その他の副作用	19
その他に注意が必要なリスク	22
7. 臨床試験概要	23
腎性貧血を有する国内の日本人保存期慢性腎臓病 (ND)	
患者を対象にしたランダム化非盲検第Ⅲ相試験	23
腎性貧血を有する国内の日本人腹膜透析 (PD) 患者を	
対象にした非盲検非対照第Ⅲ相試験	25
赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用していない	
腎性貧血を有する国内の日本人血液透析 (HD) 患者を	
対象にした非盲検非対照第Ⅲ相試験	27
赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用中の腎性貧血を	
有する国内の日本人血液透析 (HD) 患者を対象にした	
ランダム化二重盲検第Ⅲ相試験	29

1 治療スケジュールと注意事項



2 本剤処方前の注意事項

本剤の処方を検討するにあたり、以下の項目を踏まえて本剤投与の適切性をご判断ください。

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。

- 本剤の作用機序を踏まえると、過度の赤血球生成を来した場合、それに続発して血栓塞栓症を発現する可能性があります。
- 本剤の臨床試験における血栓塞栓症の発現状況等を17～19ページに記載しましたのでご参照ください。

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症を起こすおそれがあります。
- 本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないでください。

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれています。

本剤の電子添文「3.1 組成」から抜粋

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
添加剤	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

本剤処方前の注意事項

■ 効能又は効果

腎性貧血

- 本剤で承認された効能又は効果は、腎性貧血です。
- 本剤の臨床試験では、腎性貧血以外の原因による貧血患者を除外して実施しており、このような患者における有効性及び安全性は確認されていません。
- 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）に対して投与しないようご注意ください。
- 腎性貧血以外の原因による貧血患者に対しては、他の治療法をご検討ください。

■ 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。

- 本剤の投与開始及び目標とするヘモグロビン(Hgb)濃度は、日本透析医学会より公表されている「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」等の最新情報を参考にすることが適切と考えられます。

参考 腎性貧血治療において維持すべき目標ヘモグロビン値と開始基準^{c)}

	目標ヘモグロビン値	開始基準
成人の保存期慢性腎臓病患者	11g/dL以上13g/dL未満	複数回の検査でヘモグロビン値が11g/dL未満となった時点
成人の血液透析患者	週初めの採血で10g/dL以上12g/dL未満	複数回の検査でヘモグロビン値が10g/dL未満となった時点
成人の腹膜透析患者	11g/dL以上13g/dL未満	複数回の検査でヘモグロビン値が11g/dL未満となった時点

c)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

■ 重要な基本的注意

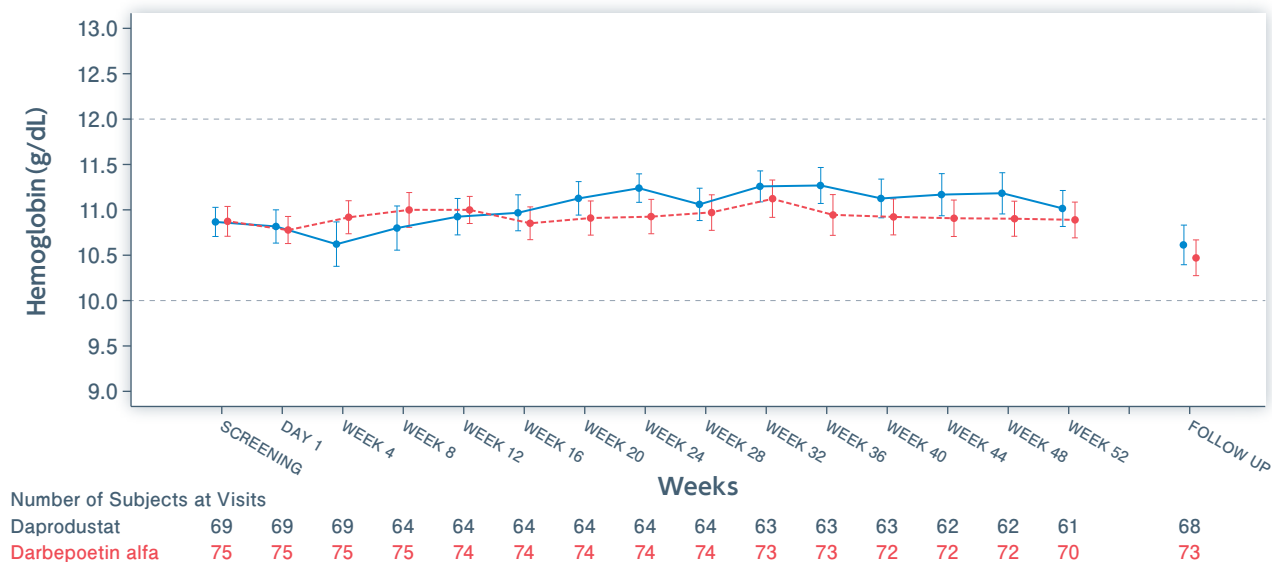
血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

- 血液透析 (HD) 患者及び腹膜透析 (PD) 患者において、前治療のESAの投与量が高い患者では、下記の本剤の臨床試験での成績をご参照いただいたうえで、本剤への切替えの必要性をご検討ください。

【HD患者：国内第Ⅲ相試験(201754試験)における前治療のESA投与量別のHgb推移】

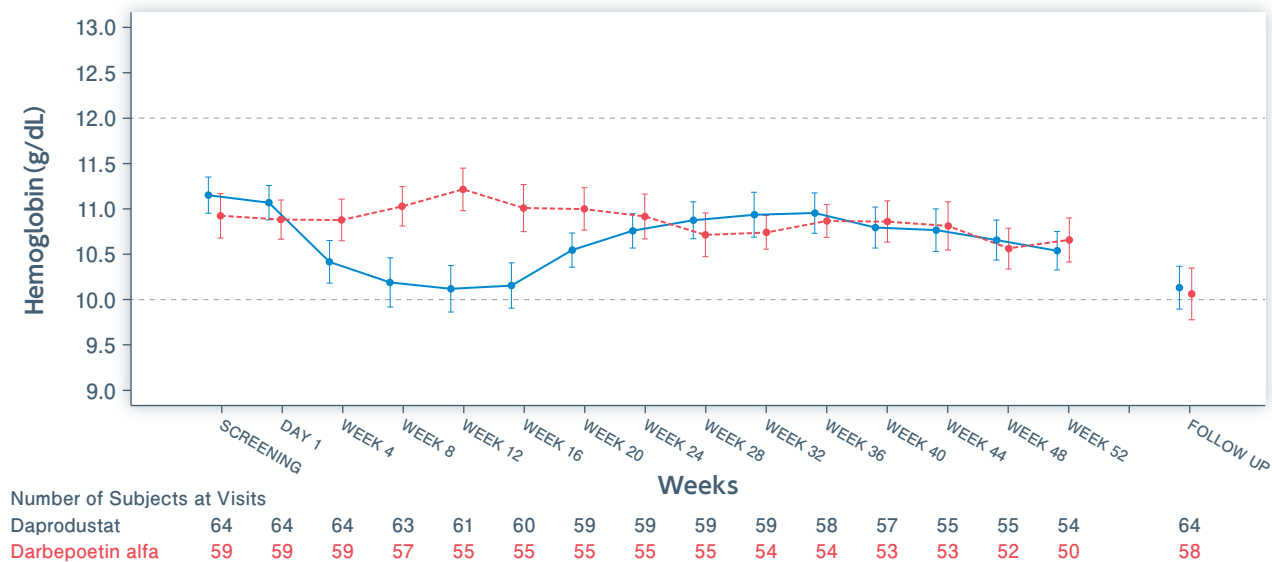
- エポエチン(rHuEPO) 4500IU/週未満、ダルベポエチンアルファ(DA) 20 μ g/週未満、エポエチンベータペゴル(CERA) 25 μ g/週未満の患者集団のHgb推移(平均値及び95%信頼区間)

Prior ESA Dose (/week) : rHuEPO <4,500IU, DA <20 μ g, CERA <25 μ g



- rHuEPO 4500IU/週以上、DA 20 μ g/週以上、CERA 25 μ g/週以上の患者集団のHgb推移(平均値及び95%信頼区間)

Prior ESA Dose (/week) : rHuEPO $\geq$ 4,500IU, DA $\geq$ 20 μ g, CERA $\geq$ 25 μ g

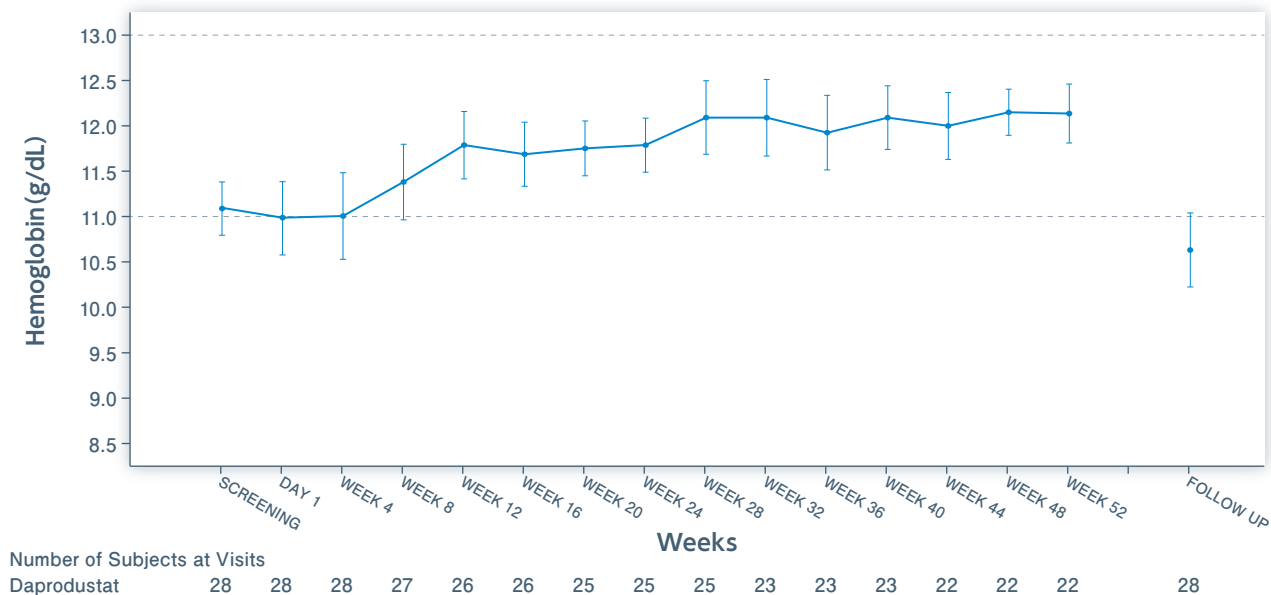


本剤処方前の注意事項

【PD患者：国内第Ⅲ相試験(201753試験)における前治療のESA投与量別のHgb推移】

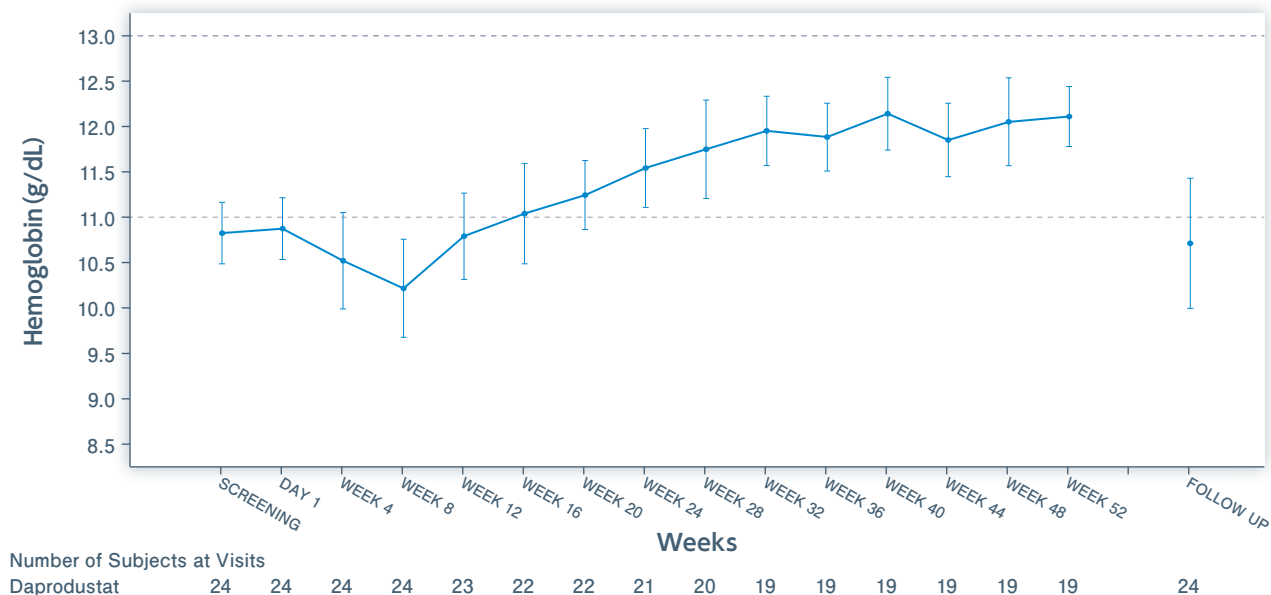
- ダルベポエチンアルファ(DA) 20 μ g/週未満、エポエチンベータペゴル(CERA) 25 μ g/週未満の患者集団のHgb推移(平均値及び95%信頼区間)

Prior ESA Dose (/week) : DA <20 μ g, CERA <25 μ g



- DA 20 μ g/週以上、CERA 25 μ g/週以上の患者集団のHgb推移(平均値及び95%信頼区間)

Prior ESA Dose (/week) : DA $\geq$ 20 μ g, CERA $\geq$ 25 μ g



■ 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

- 妊娠している被験者は本剤の臨床試験から除外されていました。
- 本剤の非臨床試験において、本剤がヒトに対して遺伝毒性、催奇形性及び生殖毒性を示さないことが示唆されています。
- ラット及びウサギの生殖発生毒性試験において、本剤に関連した奇形はみられませんでした。
- ラットでは、母動物毒性がみられた60mg/kg/日以上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)及び肋骨変異が認められ、母動物毒性に基づく二次的な影響と考えられました。しかしながら、ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量(7mg/kg/日)における曝露量はヒト推定最大曝露量(24mg/日投与時)の917倍であったことから、臨床使用において母体の状態悪化に基づく胎児に対する悪影響が発現する可能性は低いと考えられました。
- 以上のことから、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してください。

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。

- 授乳している被験者は本剤の臨床試験から除外されていました。
- 本剤の非臨床試験において、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ため、本剤の乳汁移行性が示唆されました。しかしながら、ラットの出生児の出生前・後発生に対する無毒性量(7mg/kg/日)におけるダプロデュスタットの曝露量は、ヒト推定最大曝露量(24mg/日投与時)の約720倍であったことから、哺乳中の児に本剤による悪影響が発現する可能性は低いと考えられました。なお、授乳を介した曝露によるヒト乳児に対する影響は不明です。
- 授乳婦に対しては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

- 本剤の臨床試験は成人の腎性貧血患者を対象として実施し、小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

3

本剤投与開始前の注意事項

本剤投与の適切性の確認後、投与開始にあたり、以下の項目をご確認ください。

■ 本剤の性状

本剤の性状を以下に示します。

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

製剤写真

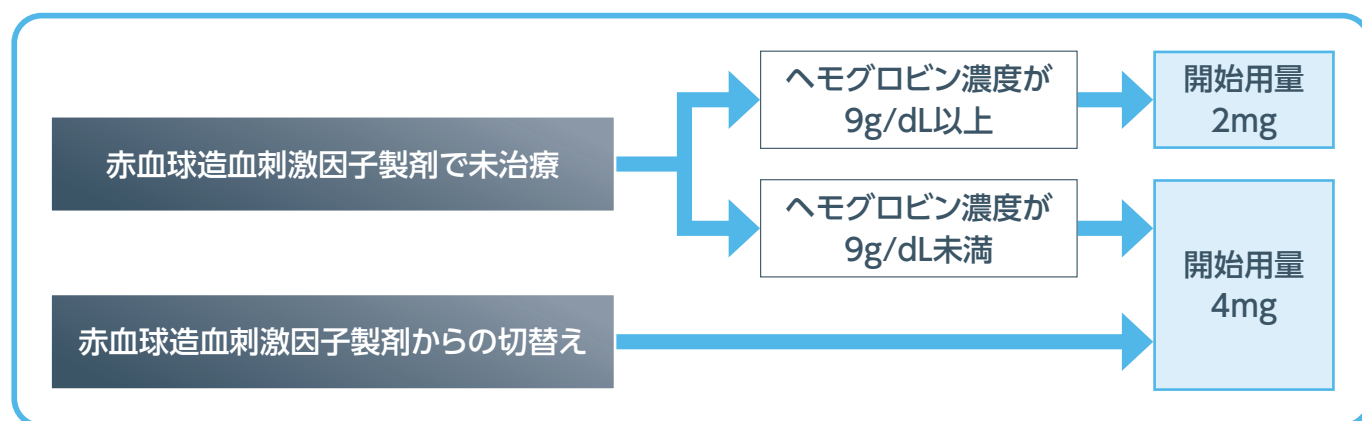
1mg			
2mg			
4mg			
6mg			

■ 用法及び用量

本剤の用法及び用量は以下のとおりです。

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。



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。

<用法及び用量に関連する注意>

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

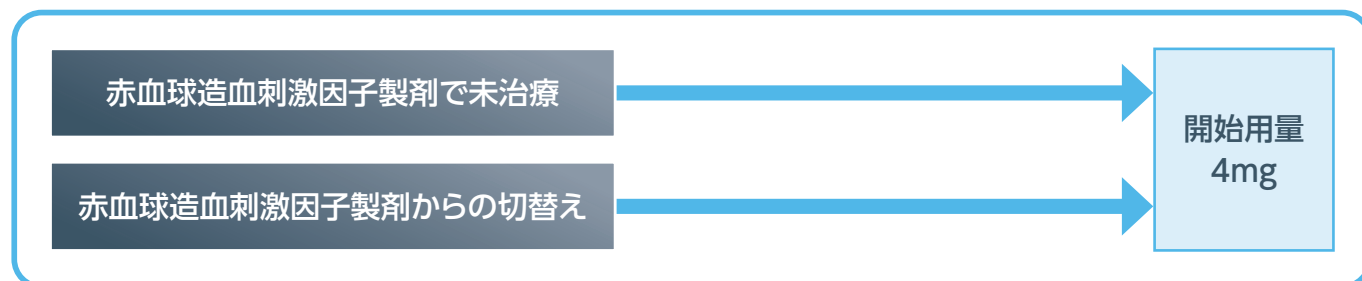
赤血球造血刺激因子製剤から切替える場合

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。

本剤投与開始前の注意事項

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。



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。

■ 重要な基本的注意

鉄剤の投与

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。

- 赤血球造血が刺激されると、Hgb合成も亢進するため、鉄の必要量は増大します。そのため、本剤が薬効を発現するためには十分な鉄の存在が必要であると考えられます。
- 鉄欠乏時には鉄剤の投与を行ってください。

鉄の評価方法、投与・中止基準については、最新のガイドライン等、最新の情報を参考にしてください。

参考 「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」における鉄の評価方法、鉄剤の投与・中止基準

鉄の評価方法

- 貧血を合併するCKD患者は鉄欠乏・鉄過剰となることがあるため定期的な鉄評価を行う(鉄投与中は月1回、非投与時には3か月に1回程度)。
- 鉄評価には血清フェリチン値、TSATを用いることを推奨する。

鉄剤の投与・中止基準

- ESA製剤も鉄剤も投与されておらず目標ヘモグロビン値が維持できない患者において、血清フェリチン値が50ng/mL未満の場合、ESA投与に先行した鉄補充療法を提案する。
- ESA投与下で目標ヘモグロビン濃度が維持できない患者において、血清フェリチン値が100ng/mL未満かつTSATが20%未満の場合、鉄補充療法を推奨する。
- ESA投与下で目標ヘモグロビン濃度が維持できない患者において、以下の両者を満たす場合には鉄補充療法を提案する。
 - － 鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
 - － 血清フェリチン値が100ng/mL未満またはTSATが20%未満の場合
- 血清フェリチン値が300ng/mL以上となる鉄補充療法は推奨しない。

■ 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

- 本剤の臨床試験における血栓塞栓症の発現状況等を17～19ページに記載しましたのでご参照ください。

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。

- 血圧上昇は赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) による既知の副作用として知られています^{d)}。
- 本剤の国内第Ⅲ相試験において、高血圧及び血圧上昇の有害事象及び重篤な有害事象は両群で同程度であり、また血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、ESAを対照群として用いたND患者及びHD患者で本剤群及び対照群 (ESA群) の両群共に高かった (本剤群 : 38%、ESA群 : 45～49%) ため、本剤も血圧を上昇させる作用を有する可能性があります。
- 本剤の臨床試験における高血圧の発現状況等を20ページに記載しましたのでご参照ください。
- 高血圧を有する患者で血圧が良好にコントロールされていない患者には、血圧が安定した状態になった後に本剤を投与してください。

d) 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

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。

- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発は、低酸素誘導因子 (HIF) の作用機序から想定される潜在的リスクです。
- 本剤の非臨床試験においてがん原性は認められていません。
- しかしながら、本剤の臨床試験において悪性腫瘍を有する被験者は除外されており、また臨床試験における本剤の投与期間は最長52週であったため、現時点での安全性データからこのリスクを特定あるいは否定することはできません。
- 活動性の悪性腫瘍を有する患者に対しては、本剤の投与が適切であるか否かを慎重にご判断ください。

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。

- 本剤の臨床試験における網膜出血の発現状況等を19ページに記載しましたのでご参照ください。

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 $AUC_{0-\infty}$ 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。

- 本剤は主に肝代謝によって排泄されます。
- 肝機能低下者を対象とした本剤の臨床薬理試験において、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) に単回経口投与した時、ダプロデュスタットの C_{max} はそれぞれ1.01倍及び1.98倍、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.46倍及び2.00倍増加しました (外国人データ)。
- 重度の肝機能低下を有する患者に対しては、本剤の投与が適切であるか否かを慎重にご判断ください。

本剤投与開始前の注意事項

心不全又はその既往歴のある患者

心不全が増悪又は再発するおそれがある。

- 心不全又はその既往歴を有する患者では、本剤投与中は心不全の症状又は徴候の変化を観察してください。また、患者に心不全の症状や徴候について説明し、増悪した場合は直ちに医療機関へ連絡するよう指導してください。

初期症状

- 息切れ
 - 運動不耐性
 - 浮腫
 - 倦怠感
- 本剤の海外臨床試験の事後解析において、心不全又はその既往歴を有する患者を対象としたサブグループ解析を実施した結果、保存期慢性腎臓病患者及び透析期慢性腎臓病患者において、対照群 (ESA群) よりも心不全による初回入院の発現割合が高い傾向にありました。

表:心不全又はその既往歴を有する患者における心不全による初回入院の発現割合

対象集団	ダプロデュスタット群	赤血球造血刺激因子製剤群 (ESA群)	ハザード比 (95%信頼区間)
保存期慢性腎臓病患者	265例中54例 (20.4%)	254例中34例 (13.4%)	1.37 (0.89, 2.11)
透析期慢性腎臓病患者	267例中47例 (17.6%)	254例中32例 (12.6%)	1.52 (0.97, 2.38)

■ 相互作用

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	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。

- 健康成人にgemfibrozil(600mg、1日2回)投与後の定常状態時に、本剤100mg^(注)を単回併用投与した時、ダプロデュスタットのAUC_{0-∞}及びC_{max}は18.6及び3.9倍増加しました(外国人データ)。
- 本剤25mg^(注)をトリメトプリム(200mg、1日2回)と併用投与した時、ダプロデュスタットのAUC_{0-∞}及びC_{max}は1.48及び1.28倍増加しました(外国人データ)。
- 臨床試験において、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_{0-∞}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(母集団薬物動態解析)が、クロピドグレル併用例と非併用例で投与4週時のHgb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Hgb変化への影響はみられませんでした。

注)本剤の承認された最高用量は、1日1回24mgです。

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
リファンピシン	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。

- 本剤とCYP2C8誘導薬との相互作用を評価する試験は実施していません。しかしながら、本剤の代謝は主にCYP2C8が関与するため、CYP2C8を中等度に誘導する薬剤を併用する場合、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ため、リファンピシンとの薬剤との併用にはご注意ください。

4 患者への注意事項の説明

本剤を服用する患者又はその家族の方に対して、本剤の効果、予想される副作用、他の薬剤との相互作用等について十分に説明してください。

なお、患者への説明にあたっては、患者の理解を助けるために、下記の資料を活用してください。

ダブ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

本剤を服用する患者向けの服薬指導用冊子です。本剤の服薬方法、服薬時の注意点などを解説しています。

本剤の投与開始時に患者へ配布してください。



また、本剤を服用する患者向けの服薬指導箋(「ダブブロック錠を服用されている患者さんへ」)もご用意しています。上記の患者向けの服薬指導用冊子に掲載した内容の中から重要なポイントを抜粋しています。

本剤を処方の際に患者へ配布してください。

本剤の投与にあたって、患者の安全性確保のために、以下の項目に注意し、投与を開始してください。

■ 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与量の調節

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。

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

ご参考までに、国内第Ⅲ相試験の各試験での用量調節アルゴリズムを以下に示します。

表1 用量調節アルゴリズム (201753試験: ND患者、PD患者)

Hgb値 (g/dL)	4週間のHgb増加量 (g/dL)	投与
>13.0	NA	Hgb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	NA	1段階減量
11.5~<12.5	>2.0	1段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5~<11.5	>2.0	1段階減量
	0.5~2.0	現在の用量を維持
	<0.5	1段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し、適切な治療を開始

表2 用量調節アルゴリズム (201754試験及び204716試験: HD患者)

Hgb値 (g/dL)	4週間のHgb増加量 (g/dL)	投与
>13.0	NA	Hgb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 [ただし、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	NA	1段階減量
10.0~<12.0	>2.0	1段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5~<10.0	>2.0	1段階減量
	0.5~2.0	現在の用量を維持
	<0.5	1段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し、適切な治療を開始

本剤投与開始後・投与中の注意事項

■ 重要な基本的注意

Hgb濃度の検査頻度

- 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。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^{1)~3)}。

(参考文献)

1) Besarab A, et al.: N Engl J Med. 1998;339:584-590

2) Singh AK, et al.: N Engl J Med. 2006;355:2085-2098

3) Pfeffer MA, et al.: N Engl J Med. 2009;361:2019-2032

Hgb濃度の急激な上昇に対する注意

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。

透析患者(血液透析患者及び腹膜透析患者)における注意

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。

血圧のモニタリング

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。

- 本剤の臨床試験における高血圧の発現状況等を20ページに記載しましたのでご参照ください。

鉄剤の投与

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。

※詳細は9ページをご参照ください。

■ 過量投与

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。

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。

患者が内服を忘れた場合の対応

- 本剤の用法は1日1回の経口投与です。
- 内服を忘れた場合の対応として、以下のように患者へご指導ください。
 - ・ 飲み忘れに気付いた時点で、飲み忘れた分(1回分)を服用すること。
 - ・ 次の服用時刻が近い場合は、飲み忘れた分を服用せず、次の服用時刻に1回分を服用すること。
 - ・ 決して一度に2回分を服用しないこと。

本剤の投与により、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ってください。

■ 重大な副作用

血栓塞栓症

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。

赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の副作用として、貧血改善に伴い血液粘稠度が上昇し血栓塞栓症の発現リスクが増加することが報告されており、ESAの電子添文で血栓塞栓症について注意喚起されています。

本剤の作用機序を踏まえると、過度の赤血球生成を来した場合、それに続発して血栓塞栓症を発現する可能性があります。

本剤の臨床試験では、対照群 (ESA群) と同様の発現頻度で血栓塞栓症に関連する有害事象が認められました。本剤の臨床試験における血栓塞栓症の発現状況を以下に示します。

1. 発現状況

(1) すべての血栓塞栓症に関連する有害事象

国内第Ⅲ相試験3試験 (201753試験、201754試験、204716試験) の併合解析において、血栓塞栓症の有害事象 (治験薬との因果関係にかかわらず) の発現頻度は下表のとおりでした。

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate ¹	n (%) (N=285)	Rate ¹	n (%) (N=149)	Rate ¹	n (%) (N=150)	Rate ¹	n (%) (N=164)	Rate ¹	n (%) (N=135)	Rate ¹	n (%) (N=56)	Rate ¹
Any Event	17 (5)	5.55	16 (6)	6.28	2 (1)	1.56	4 (3)	3.03	11 (7)	8.39	12 (9)	9.77	4 (7)	8.47
シャント閉塞	4 (1)	1.28	6 (2)	2.32	0	-	1 (<1)	0.75	4 (2)	2.96	5 (4)	3.97	0	-
シャント血栓症	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	2 (1)	1.48	1 (<1)	0.78	0	-
一過性脳虚血発作	2 (<1)	0.64	3 (1)	1.15	0	-	2 (1)	1.51	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.08
脳梗塞	2 (<1)	0.64	2 (<1)	0.77	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	0	-
深部静脈血栓症	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.11
末梢動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.74	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	2 (1)	1.47	1 (<1)	0.78	0	-
網膜動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
心筋梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08

1) Rate: 治験薬の投与期間を調整した有害事象の発現率 (100人・年あたり)

(2) 治験薬と因果関係のある血栓塞栓症に関連する有害事象

治験責任医師により治験薬との因果関係について「合理的な可能性あり」と評価された血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度は以下のとおりでした。

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n(%) (N=369)	Rate ¹	n(%) (N=285)	Rate ¹	n(%) (N=149)	Rate ¹	n(%) (N=150)	Rate ¹	n(%) (N=164)	Rate ¹	n(%) (N=135)	Rate ¹	n(%) (N=56)	Rate ¹
Any Event	3(<1)	0.96	0	-	1(<1)	0.78	0	-	1(<1)	0.73	0	-	1(2)	2.08
網膜静脈閉塞	1(<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1(<1)	0.73	0	-	0	-
脳梗塞	1(<1)	0.32	0	-	1(<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
肺塞栓症	1(<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1(2)	2.08
深部静脈血栓症	1(<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1(2)	2.08

1) Rate: 治験薬の投与期間を調整した有害事象の発現率(100人・年あたり)

(3) 重篤な血栓塞栓症に関連する有害事象

国内第Ⅲ相試験では、血栓塞栓症に関連する事象による死亡例は報告されませんでした。しかしながら、国際共同第Ⅱ相試験(PHI113633試験)において、本剤が投与された血液透析患者(外国人)で死亡例が1例報告されました(報告事象:急性心筋梗塞)。本事象は、治験薬の投与開始28日後に発現して治験中止に至った事象であり、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断されています。

国内第Ⅲ相試験3試験の併合解析において、血栓塞栓症の重篤な有害事象(治験薬との因果関係にかかわらず)の発現頻度は下表のとおりでした。

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n(%) (N=369)	Rate ¹	n(%) (N=285)	Rate ¹	n(%) (N=149)	Rate ¹	n(%) (N=150)	Rate ¹	n(%) (N=164)	Rate ¹	n(%) (N=135)	Rate ¹	n(%) (N=56)	Rate ¹
Any Event	7(2)	2.25	5(2)	1.92	1(<1)	0.78	1(<1)	0.75	3(2)	2.21	4(3)	3.14	3(5)	6.34
シャント閉塞	3(<1)	0.96	3(1)	1.15	0	-	0	-	3(2)	2.21	3(2)	2.36	0	-
脳梗塞	1(<1)	0.32	1(<1)	0.38	1(<1)	0.78	1(<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
末梢動脈閉塞性疾患	1(<1)	0.32	1(<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1(<1)	0.78	1(2)	2.11
一過性脳虚血発作	1(<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1(2)	2.08
肺塞栓症	1(<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1(2)	2.08

1) Rate: 治験薬の投与期間を調整した有害事象の発現率(100人・年あたり)

(4) 海外第Ⅲ相試験における有害事象

海外第Ⅲ相試験における血栓塞栓症の初回発現頻度は、透析期慢性腎臓病患者を対象とした200807/ASCEND-D試験において、本剤群で12.4%(185/1,487例)、対照群(ESA群)で14.6%(215/1,477例)でした。また保存期慢性腎臓病患者を対象とした200808/ASCEND-ND試験において、本剤群で3.3%(64/1,937例)、対照群(ESA群)で2.6%(51/1,935例)でした。

2. 初期症状^{e)}

血栓塞栓症の症状はどの部位の血管が閉塞するかによって異なり、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが多いことが知られています。

- 脳梗塞: 四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛
- 心筋梗塞: 胸痛、不整脈、心不全症状、ショック
- 深部静脈血栓症: 急激な片側下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感
- 肺塞栓: 胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失
- 網膜血栓: 突然の視力障害

e) 重篤副作用疾患別対応マニュアル[血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)](2021年4月版)

注意すべき副作用とその対策

3. 異常が認められた場合の対応

- 血栓塞栓症を示唆する症状がみられた場合には、放置せずに、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。
- 症状等から血栓塞栓症の発現が疑われた場合は、速やかに必要な検査（血液検査、画像検査等）を実施してください。
- 本剤投与による血栓塞栓症の発現が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、専門医の指導の元で抗血栓療法を行ってください。

■ その他の副作用

	1%未満	頻度不明
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	
消化器	腹痛	便秘
全身症状		末梢性浮腫

網膜出血

- 本剤を含む低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害剤はHIF経路の活性化を介して血管新生を亢進することで、網膜血管が増殖する可能性が考えられます。
- 国内第Ⅲ相試験3試験(201753試験、201754試験、204716試験)の併合解析データにおいて、網膜出血の有害事象(治験薬との因果関係にかかわらず)の発現頻度は本剤群で2%(9/369例)、対照群(ESA群)で3%(9/285例)でした。
- 国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された網膜出血の発現頻度は0.8%(3/369例)でした。
- 海外第Ⅲ相試験(透析期慢性腎臓病患者を対象とした200807/ASCEND-D試験と保存期慢性腎臓病患者を対象とした200808/ASCEND-ND試験)の併合解析において、網膜出血の発現頻度は両群ともに1%未満であり、本剤群で6/3,419例、対照群(ESA群)で6/3,407例でした。

過敏症(発疹、皮膚炎、蕁麻疹)

- 本剤の臨床試験(海外臨床試験を含む主要な6試験)では、過敏症に関連する有害事象(本剤との因果関係にかかわらず)として、主に接触皮膚炎[794例中15例(1.9%)]、発疹[794例中10例(1.3%)]及び蕁麻疹[794例中5例(0.6%)]の過敏反応が報告されました。発現したすべての事象は非重篤(重症度:軽度から中等度)であり、治験薬投与中止に至った事象は接触性皮膚炎の1例のみでした。
- 国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された過敏症の発現頻度は0.3%(1/369例、報告事象: び瘡様皮膚炎)でした。

高血圧

- 血圧上昇はESAによる既知の副作用として知られています^{f)}。
- 本剤の国内第Ⅲ相試験において、高血圧及び血圧上昇の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）はそれぞれ、本剤群で4%（14/369例）及び2%（9/369例）、対照群（ESA群）で6%（16/285例）及び2%（5/285例）に認められ、両群で同程度でした。また、血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、本剤群及び対照群（ESA群）の両群で高かった[ND患者を対象とした201753試験では本剤群38%及び対照群（ESA群）45%、HD患者を対象とした201754試験では本剤群38%及び対照群（ESA群）49%]ことから、本剤投与による高血圧悪化の可能性が確認されました。
- 国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された高血圧の発現頻度は0.8%（3/369例、報告事象：高血圧、血圧上昇）でした。
- 海外第Ⅲ相試験（透析期慢性腎臓病患者を対象とした200807/ASCEND-D試験と保存期慢性腎臓病患者を対象とした200808/ASCEND-ND試験）の併合解析において、高血圧の悪化*の発現頻度は本剤群で18.6%（637/3,419例）、対照群（ESA群）で19.8%（676/3,407例）でした。

*海外第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者のほとんどが高血圧の既往歴を有しており、ICH国際医薬用語集の標準検索式における「高血圧」の狭域に含まれる基本語に合致した有害事象を高血圧の悪化と定義しました。

f) 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

腹痛

- 国内第Ⅲ相試験3試験（201753試験、201754試験、204716試験）の併合解析データにおいて、腹痛の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）の発現頻度は本剤群で2%（7/369例）、対照群（ESA群）で3%（9/285例）でした。
- 国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された腹痛の発現頻度は0.3%（1/369例）でした。

便秘

- 国内第Ⅲ相試験3試験（201753試験、201754試験、204716試験）の併合解析データにおいて、便秘の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）の発現頻度は本剤群で5%（20/369例）、対照群（ESA群）で8%（24/285例）でした。
- 国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された便秘は認められませんでした。

末梢性浮腫

- 国内第Ⅲ相試験3試験（201753試験、201754試験、204716試験）の併合解析データにおいて、末梢性浮腫の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）の発現頻度は本剤群で2%（6/369例）、対照群（ESA群）で0.4%（1/285例）でした。
- 国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された末梢性浮腫は認められませんでした。

注意すべき副作用とその対策

参考

国内第Ⅲ相試験(201753試験、201754試験及び204716試験)において本剤投与群で認められた有害事象のうち、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された事象(副作用)を以下に示します。

副作用とその発現状況<(201753試験、201754試験及び204716試験)>

安全性評価対象例数	369例 ^{注)}
副作用発現例数(発現頻度)	27例(7%)

注) 国内第Ⅲ相試験(201753試験、201754試験及び204716試験)の本剤投与群における安全性評価対象例数。

副作用の種類*	発現例数 (%)
臨床検査	6 (2%)
好酸球数増加	2 (<1%)
ヘモグロビン増加	1 (<1%)
血中コレステロール減少	1 (<1%)
血圧上昇	1 (<1%)
ヘモグロビン減少	1 (<1%)
胃腸障害	7 (2%)
悪心	2 (<1%)
腹部不快感	1 (<1%)
腹部膨満	1 (<1%)
上腹部痛	1 (<1%)
下痢	1 (<1%)
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)
嘔吐	1 (<1%)
眼障害	4 (1%)
網膜出血	3 (<1%)
前房隅角血管新生	1 (<1%)
黄斑浮腫	1 (<1%)
網膜静脈閉塞	1 (<1%)
血管障害	3 (<1%)
高血圧	2 (<1%)
深部静脈血栓症	1 (<1%)

副作用の種類*	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1%)
異常感	1 (<1%)
異物感	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (<1%)
紅斑	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1%)
咳嗽	1 (<1%)
肺塞栓症	1 (<1%)
肺高血圧症	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害	1 (<1%)
貧血	1 (<1%)
肝胆道系障害	1 (<1%)
肝機能異常	1 (<1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)
食欲減退	1 (<1%)
神経系障害	1 (<1%)
脳梗塞	1 (<1%)

*ICH国際医薬用語集日本語版バージョン21.1 (MedDRA/J version 21.1)の器官別大分類及び基本語を使用

■ その他に注意が必要なリスク

癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発

- 癌患者を対象としたESAの臨床試験結果から、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進に関するリスクの上昇が示唆されています。
- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発は、HIFの作用機序から想定される潜在的リスクであり、腫瘍組織の低酸素誘導性因子1 (hypoxia-inducible factor-1:HIF-1) 量の増加が癌患者における死亡率の上昇に関連していること、複数の非臨床試験データからHIF-1による標的遺伝子の転写誘導が腫瘍増殖と関連し、転写誘導されて発現した特定のHIF-1標的遺伝子産物が腫瘍の増殖・進行に重要な働きをすることが示されています^{g), h)}。
- 非臨床試験におけるラット2年間投与試験(本剤単独投与)及びマウス2年間投与試験(本剤及び3種類のヒト主要代謝物の併用投与)において、被験物質投与に関連した腫瘍性的変化は認められませんでした。
- 本剤の臨床試験において悪性腫瘍を有する被験者は除外されており、また臨床試験における本剤の投与期間は最長52週であったため、現時点での安全性データからこのリスクを特定あるいは否定することはできません。
- 本剤の臨床試験(国際共同臨床試験を含む主要な6試験)の併合解析データにおいて、「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」に該当した有害事象の発現頻度は、本剤群1%(8/794例)及び対照群(ESA群)1%未満(4/404例)でした。
- 海外第Ⅲ相試験(透析期慢性腎臓病患者を対象とした200807/ASCEND-D試験と保存期慢性腎臓病患者を対象とした200808/ASCEND-ND試験)の併合解析において、悪性腫瘍に関連する有害事象の発現頻度は本剤群で3.5%(119/3,419例)、対照群(ESA群)で3.6%(121/3,407例)でした。

g) Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*. 2010;29:625-634.

h) Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148:399-408.

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における嚢胞進行

- 多発性嚢胞腎の進行にHIF-1 α が関与している可能性を示唆する*in vivo*のエビデンスが示されています^{i), j)}。
- 本剤の毒性試験から得られた非臨床データを検討したところ、対照群と比較し、本剤を投与した動物で腎嚢胞悪化(発現頻度の増加や重症度の悪化)は認められませんでした。しかしながら、毒性試験で用いられた野生型動物(病態モデルではない動物)では、腎嚢胞の発現頻度は非常に低く、上記研究で用いられたマウス(腎臓上皮細胞特異的Pkd1欠損モデル)と比較はできませんでした。
- 臨床試験におけるADPKDを有する患者での本剤の使用経験は限られているため、本患者集団における腎機能への影響に関する情報は限られています。
- 保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(201753試験)において、本剤群及び対照群(ESA群)でADPKDを有していた患者は各5例でした[対照群(ESA群)の2例を除き、ADPKDを有していた患者のCKDステージは5]。これらの患者のベースラインの推定糸球体濾過量(eGFR)の平均値は、本剤群で10mL/min/1.73m²、対照群(ESA群)で16mL/min/1.73m²であり、eGFRのベースラインから52週時の変化率の平均値(SD)は、本剤群と対照群(ESA群)でそれぞれ-18%(8)及び-21%(14)でした。
- 保存期慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(200808/ASCEND-ND試験)において、ベースラインでADPKDを有していた患者は本剤群で3%(65/1,937例)、対照群(ESA群)で3%(57/1,933例)でした。これらの患者のベースラインの推定糸球体濾過量(eGFR)の平均値(SD)は、本剤群で13.8(7.90)mL/min/1.73m²、対照群で14.9(9.61)mL/min/1.73m²でした。
Intent to Treat集団におけるeGFR slope の平均値(SE)は、ADPKDを有する患者グループの本剤群65例で-3.57(0.640)、対照群57例で-3.50(0.764)、ADPKDを有さない患者グループの本剤群1,822例で-2.79(0.121)、対照群1,833例で-2.85(0.121)でした。

i) Kraus A, et al. HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*. 2018;94:887-899.

j) Hotherr A, et al. HIF-1 α drives cyst growth in advanced stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*. 2018;94:849-851.

7 臨床試験概要

■ 腎性貧血を有する国内の日本人保存期慢性腎臓病 (ND) 患者を対象にしたランダム化非盲検第Ⅲ相試験^{k), l)}

k) Nangaku M, et al. Am J Nephrol 2021; 52(1): 26-35 [利益相反: 本試験はグラクソ・スミスクライン (株) の支援によって実施された。著者にグラクソ・スミスクライン (株) 及び協和キリン (株) より研究助成金、謝礼金を受領している者が含まれる。著者にグラクソ・スミスクライン (株) の社員が含まれる。]

l) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相試験 (201753試験)

試験概要

【目的】 腎性貧血を有する国内の日本人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非使用者 (ベースラインヘモグロビン濃度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濃度が8.0g/dL以上11.0g/dL未満のESA非使用者、又は9.0g/dL以上13.0g/dL以下のESA使用者
- 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4mg1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25μg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基に用量調節(0～250μg)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週時までは静注鉄剤の使用は不可とし、経口鉄剤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、処方鉄剤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(検証的解析項目)

※前治療としてのESA使用有無別(サブグループ解析)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を算出した。

【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)であった被験者数及び割合(検証的解析項目)

【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

※ESA非使用者(サブグループ解析)の投与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を算出した。

【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

※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

■ 腎性貧血を有する国内の日本人腹膜透析 (PD) 患者を対象にした非盲検非対照第Ⅲ相試験^{m), l)}

m) Kanai H, et al. Ther Apher Dial 2021; 25(6): 979-987 [利益相反:本試験はグラクソ・スミスクライン(株)の支援によって実施された。著者にグラクソ・スミスクライン(株)及び協和キリン(株)より研究助成金、謝礼金を受領している者が含まれる。著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員が含まれる。]
l) 承認時評価資料:国内第Ⅲ相試験(201753試験)

試験概要

【目的】腎性貧血を有する国内の日本人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。

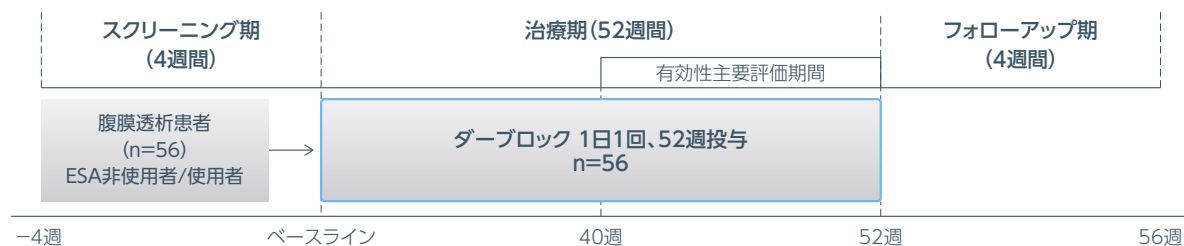
【対象】腎性貧血を有する日本人のPD患者56例

【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濃度が8.0g/dL以上11.0g/dL未満のESA非使用者又は9.0g/dL以上13.0g/dL以下のESA使用者
- 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】ダブブロック4mg1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(24ページ参照)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週時までは静注鉄剤の使用は不可とし、経口鉄剤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、処方鉄剤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。

【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

※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濃度を指標とするダブブロックのエポエチン ベー タ ヘゴ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。

【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

※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

■ 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用していない 腎性貧血を有する国内の日本人血液透析 (HD) 患者を対象にした 非盲検非対照第Ⅲ相試験^{n), o)}

n) 承認時評価資料:国内第Ⅲ相試験(204716試験)

o) Tsubakihara Y, et al. Ther Apher Dial 2020; 24(2): 108-114[利益相反:本試験はグラクソ・スミスクライン(株)の支援によって実施された。著者にグラクソ・スミスクライン(株)及び協和発酵キリン(現、協和キリン)(株)よりコンサルティング料、講演料等を受領している者が含まれる。著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員が含まれる。]

試験概要

〔目的〕 ESAを使用していない腎性貧血を有する国内の日本人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。

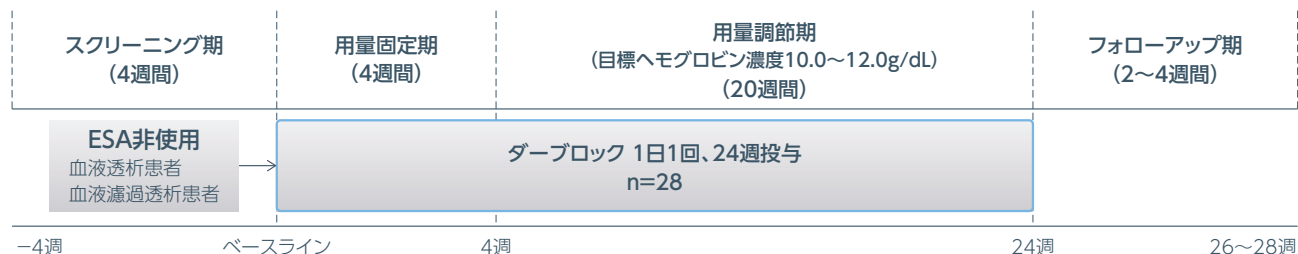
〔対象〕 ESAを使用していない腎性貧血を有する日本人のHD患者28例

〔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



【方 法】ダーブロック4mg1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（静注鉄剤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。

治験薬の投与終了・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、治験薬の投与を中止した。

【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

※透析期間別（サブグループ解析）の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を算出した。

【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、静注鉄剤を使用した被験者数

※透析期間別（サブグループ解析）の静注鉄剤を使用した被験者数を算出した。

【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

■ 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国内の日本人血液透析 (HD) 患者を対象にしたランダム化二重盲検第Ⅲ相試験^{p), q)}

q) Akizawa T, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 15(8): 1155-1165 [利益相反: 本試験はグラクソ・スミスクライン (株) の支援によって実施された。著者にグラクソ・スミスクライン (株) 及び協和キリン (株) より講演料、謝礼金等を受領している者が含まれる。著者にグラクソ・スミスクライン (株) の社員が含まれる。]

p) 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国内の日本人HD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。

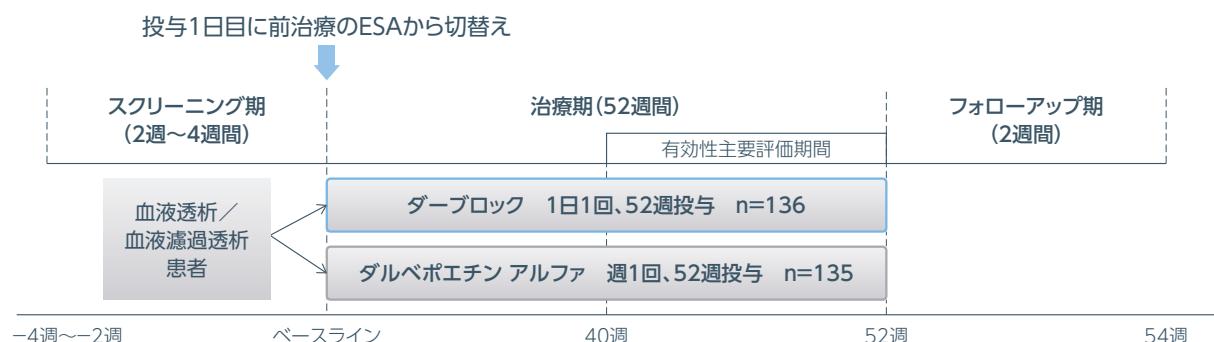
【対象】 ESAを使用中の腎性貧血を有する日本人のHD患者271例

【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HD患者271例をダー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 (パイオシミラー含む) 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濃度が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 アルファ10 μ g/週、エポエチン (パイオシミラー含む) 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濃度が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】患者をダークロック群、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。ダークロック群はダークロック4mg1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週時までは静注鉄剤の使用は不可とし、経口鉄剤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。

ダーク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(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(検証的解析項目)

【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)であった被験者数及び割合(検証的解析項目)

【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2.0g/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

【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

※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

- **電子添文の掲載場所**

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ:
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- **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)

- **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
<http://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