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

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.2.　緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

Aug 09 2019 10:32:21

2.2.　緒言

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、エリスロポエチン（EPO）及びヘモグロビン（Hgb）値の低下、更に､循環血中の赤血球数の減少により特徴づけられる。CKD 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, 2016]において、腎性貧血は、腎臓において Hgb の低下に見合った十分量の 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以外に求められないものと述べられている。

ダプロデュスタットは、本邦及び海外で GlaxoSmithKline 社が経口製剤の腎性貧血治療薬として開発中の低分子化合物であり、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、新しい作用機序を有する薬剤である。ダプロデュスタットにより 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、蓄積した HIF-α は、低酸素症の代償機能に関与する遺伝子の発現を誘導する。代償機能の一つは、複数の遺伝子の転写を制御することによる赤血球数の増加である。ダプロデュスタットは、EPO 産生細胞において HIF-α を安定化させ、その結果として内因性 EPO を増加させる。HIF 経路の活性化は、トランスフェリン／トランスフェリン受容体／フェロポーチン等の鉄代謝に関与する遺伝子の発現も増強させる[Thompson, 2012; Gupta, 2017]

腎性貧血治療には、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 注射剤）及び輸血が用いられるが、これらの治療方法には大きな限界があることが指摘されており（2.5.1.3.及び 2.5.6.1.）、腎性貧血において、安全かつ有効に使用可能な経口投与による代替療法に対するアンメットニーズはあると考えられた。これらの状況に基づき、ダプロデュスタットは、腎性貧血を有する成人の保存期慢性腎臓病（ND）患者、血液透析（HD）患者及び腹膜透析（PD）患者を対象に、1 日 1 回経口投与の腎性貧血治療薬として開発された。

腎性貧血を対象とした臨床試験において、ダプロデュスタットは、腎性貧血を有する HD 患者、ND 患者及び PD 患者のいずれにおいても有効であり、多くの被験者で Hgb 値が目標範囲内に到達・維持された。忍容性は概ね良好であり、有害事象のプロファイルは ESA 注射剤と同様であった。また、ダプロデュスタットは、生理的変動内の血漿中 EPO 濃度で、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させた。このことから、今般、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）にて承認申請を行うこととした。得られた試験成績より、ダプロデュスタットは、腎性貧血の治療薬として現在使用されている ESA 注射剤に代わる新たな腎性貧血治療の選択肢となり得ると考えられる。

【販売名】
ダーブロック錠 1 mg
ダーブロック錠 2 mg
ダーブロック錠 4 mg
ダーブロック錠 6 mg

【効能・効果（案）】
腎性貧血

【用法・用量（案）】
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 2 mg 又は 4 mg 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 24 mg 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 4 mg 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 24 mg までとする。

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 4 mg 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 24 mg までとする。

参考文献

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 Jun;69(6):815-26.

Thompson JW, Bruick RK. Protein degradation and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2012;1823(9):1484-90.

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」2015 年版. 透析会誌. 2016;49(2):89-158.