

臨床成績

1. 国内第Ⅲ相試験

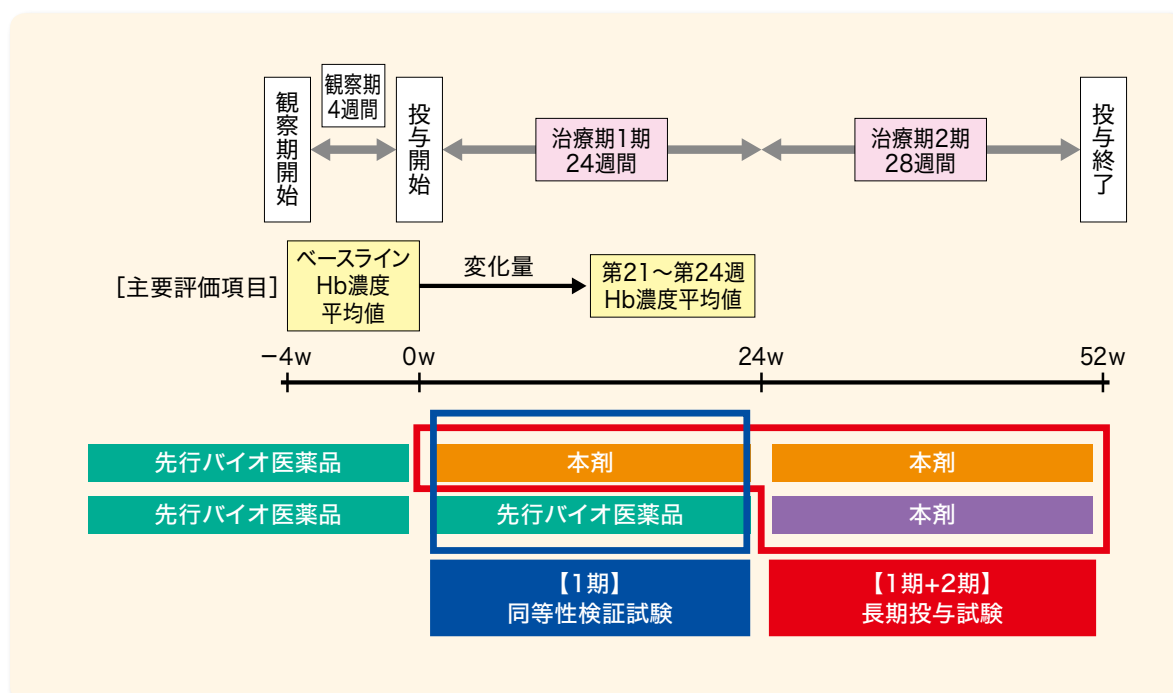
【血液透析(HD)患者対象、静脈内投与】^{10,11)}

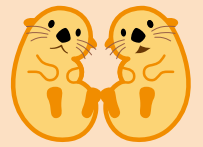
10) (株)三和化学研究所 社内資料：第Ⅲ相試験-血液透析患者(治療期1期)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.5.1)
承認時評価資料

11) (株)三和化学研究所 社内資料：第Ⅲ相試験-血液透析患者(治療期1期+2期)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.5.2)
承認時評価資料

本試験は、ダルベポエチン アルファ製剤(以下、先行バイオ医薬品)で治療中の腎性貧血を有するHD患者を対象とした試験であり、試験の構成及び検討内容は以下の通りであった。

- 治療期1期 [同等性検証試験]
先行バイオ医薬品から切替えて本剤又は先行バイオ医薬品を24週間投与し、ヘモグロビン(Hb)濃度変化量により、本剤と先行バイオ医薬品との同等性を検証した。また、安全性も検討した。
- 治療期1期及び治療期2期 [長期投与試験]
治療期1期終了後、すべての症例に本剤を28週間投与し、本剤の安全性及び有効性を検討した。





試験概要(治療期1期) [同等性検証試験]¹⁰⁾

10) (株)三和化学研究所 社内資料: 第Ⅲ相試験-血液透析患者(治療期1期)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.5.1)
承認時評価資料

目的: 先行バイオ医薬品で治療中の腎性貧血を有するHD患者を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を24週間投与したときの同等性を、ヘモグロビン(Hb)濃度変化量を主要評価項目として検証した。また、安全性についても検討した。

対象: 先行バイオ医薬品で治療中のHD患者167例[本剤群: 80例、先行バイオ医薬品群: 87例]

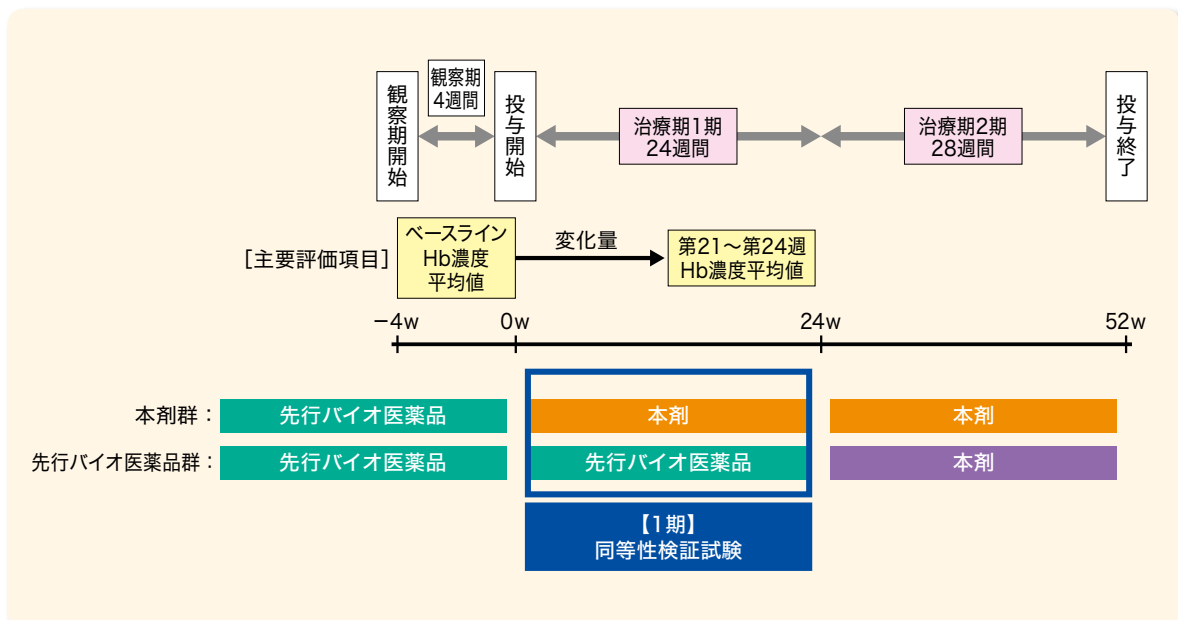
試験デザイン: 多施設共同、実薬対照、ランダム化、単盲検(被験薬を扱う者と有効性及び安全性の評価に関わる者を別に設定し、被験者と有効性及び安全性の評価に関わる者に対して盲検とする)、並行群間比較

方法: <被験薬>

- 本剤: 1シリンジ(0.5mL)中にダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] を5 μ g、15 μ g、20 μ g、30 μ g、60 μ g、120 μ g含有する注射剤。
- 先行バイオ医薬品: 1シリンジ(0.5mL)中にダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)を5 μ g、15 μ g、20 μ g、30 μ g、60 μ g、120 μ g含有する注射剤。

<用量及び投与方法>

観察期として先行バイオ医薬品を4週間静脈内投与し、その後、観察期の先行バイオ医薬品と同用量の本剤又は先行バイオ医薬品に切替え、週1回、週初めの血液透析日の血液透析終了時に透析回路の静脈側から24週間投与した。



臨床成績

■用量調整

投与開始後、Hb濃度が目標範囲内^{注1)}に維持されるように、事前に設定した用量調整基準^{注2)}に従って5～180 μ gの範囲で本剤又は先行バイオ医薬品の投与量を調整した。

注1) Hb濃度の目標範囲：9.5g/dL以上12.5g/dL以下かつベースラインHb濃度(観察期-3週から投与前まで4回の週初めの血液透析前Hb濃度の平均値)から \pm 1.0g/dL以内。

注2) 用量調整基準：

【増量】Hb濃度が偶数週から2週連続して9.5g/dLを下回る、あるいはベースラインHb濃度から1.0g/dLを超えて低下した場合は、投与量調整表に従い、その次の偶数週より用量を1段階増量した。

【減量】Hb濃度が偶数週から2週連続して12.5g/dLを上回る、あるいはベースラインHb濃度から1.0g/dLを超えて上昇した場合は、投与量調整表に従い、その次の偶数週より用量を1段階減量した。

増量、減量とも投与量の変更は、Hb濃度が偶数週から2週連続して目標範囲から外れた次の偶数週から行うこととした。

●投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
投与量	5 μ g	10 μ g	15 μ g	20 μ g	30 μ g	40 μ g	50 μ g	60 μ g	80 μ g	100 μ g	120 μ g	140 μ g	160 μ g	180 μ g

<鉄補充>

トランスフェリン飽和度(TSAT)が20%以上又は血清フェリチン値が100ng/mL以上を目安として、医師の判断で適宜鉄剤を投与することとした。

評価項目：<有効性評価項目>

主要評価項目：

治療期1期におけるHb濃度変化量

(治療期第21週から第24週におけるHb濃度平均値と、ベースラインHb濃度平均値の差)

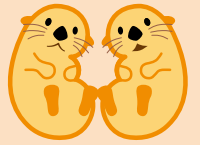
副次評価項目：

- ・Hb濃度推移(測定値及び変化量)
- ・投与量の推移
- ・総投与量
- ・週あたりの平均投与量 等

<安全性評価項目>

副作用 等

- 解析計画：
- ・有効性評価のための主要解析対象集団は最大解析対象集団(FAS)とした。
 - ・主要評価項目である治療期1期におけるHb濃度変化量(被験薬投与第21週から第24週におけるHb濃度平均値とベースラインHb濃度平均値の差、中止例については中止日以前の直近の週初めの4ポイントのHb濃度平均値とベースラインHb濃度平均値の差)の平均の差の両側95%信頼区間を算出し、同等性許容域(-0.5g/dL以上0.5g/dL以下)の範囲内の場合、同等性が検証されたものとした。
 - ・副次評価項目であるHb濃度推移の測定値は、各時点のHb濃度について、投与群別に要約統計量を算出した。
 - ・投与量の推移は、各時点の投与量について、投与群別に要約統計量を算出し、頻度集計を行った。また、各時点の投与量についての投与群及び時点(週)の二元配置分散分析を行った。
 - ・総投与量は、治療期1期における総投与量について投与群別に要約統計量を算出し、群間差の両側95%信頼区間を算出した。
 - ・週あたりの平均投与量は、治療期1期における週あたりの平均投与量(治療期1期の総投与量と投与期間から算出)及びその変動率について投与群別に要約統計量を算出し、群間差の両側95%信頼区間を算出した。
 - ・本試験に用いる有意水準及び信頼係数は、特に記載のない限り、両側検定の場合5%、片側検定の場合2.5%、区間推定の際の信頼係数は両側95%とした。



試験結果(治療期1期)

(1) 有効性

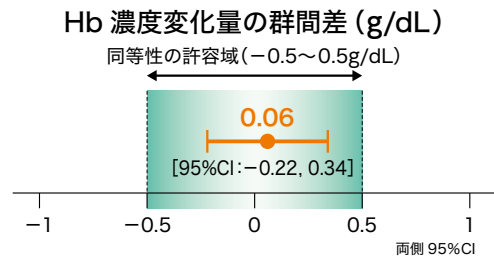
■ヘモグロビン(Hb)濃度変化量 主要評価項目

Hb濃度変化量(Mean±SD)は、本剤群 -0.23 ± 0.82 g/dL、先行バイオ医薬品群 -0.29 ± 1.00 g/dL、変化量の差は 0.06 g/dL [両側95%信頼区間(CI)： $-0.22, 0.34$]であり、両側95%信頼区間が同等性の許容域(-0.5 g/dL以上 0.5 g/dL以下)の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の同等性が検証された。

● Hb濃度変化量(治療期1期 最終評価時) (g/dL)

	本剤群 (n=80)	先行バイオ医薬品群 (n=87)
ベースラインHb濃度 ^{注1)}	11.01 ± 0.55	11.03 ± 0.58
治療期第21～第24週のHb濃度 ^{注2)}	10.78 ± 0.90	10.75 ± 1.01
Hb濃度の変化量 ^{注3)}	-0.23 ± 0.82	-0.29 ± 1.00

Mean ± SD



注1) 観察期-3週から投与前まで4回の週初めの血液透析前Hb濃度の平均値

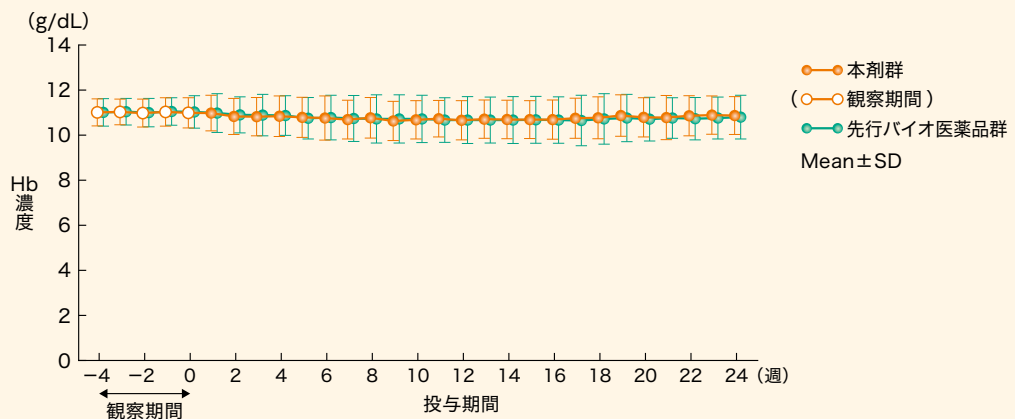
注2) 治療期第21週から第24週まで4回の週初めの血液透析前Hb濃度の平均値

注3) 治療期第21週から第24週におけるHb濃度平均値^{注2)}とベースラインHb濃度平均値^{注1)}の差

■ヘモグロビン(Hb)濃度推移 副次評価項目

Hb濃度の平均値は、本剤群 $10.63 \sim 10.98$ g/dL、先行バイオ医薬品群 $10.65 \sim 10.98$ g/dLの範囲で推移した。

● Hb濃度推移



投与期間(週)	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
本剤群(n)	80	80	80	80	80	80	80	80	79	79	79	78	78	78	77	75	74	73	73	73	73	72	73	70	71	72	72	72	72
先行バイオ医薬品群(n)	87	87	87	87	87	87	86	85	85	85	85	84	85	85	85	84	83	82	82	81	80	81	81	81	78	78	77	78	78

臨床成績

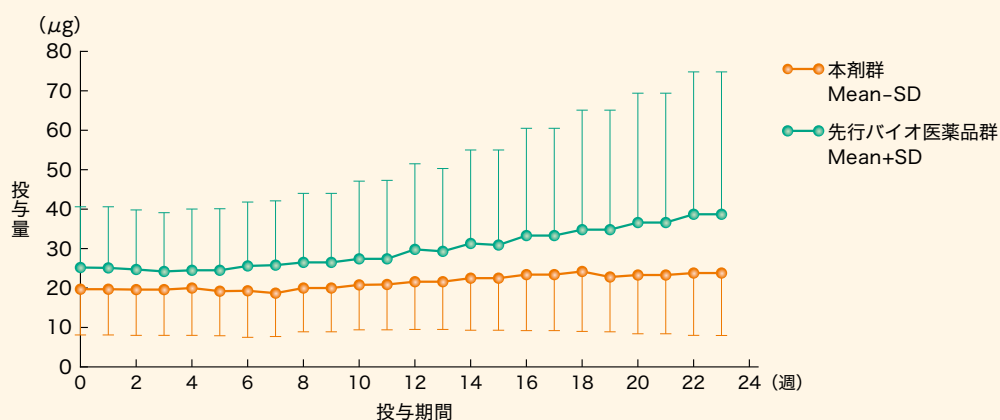
■ 投与量の推移 副次評価項目

投与量の推移は下図の通りであった。

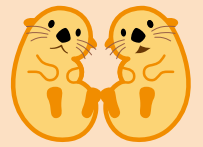
また、各時点における投与量の用量別分布は右図の通りであった。

投与量に関する各時点(週)と投与群に関する二元配置分散分析を行った結果、有意な交互作用は認められなかったことから($p = 0.3030$)、投与量の推移において両群間で違いはないことが示された。

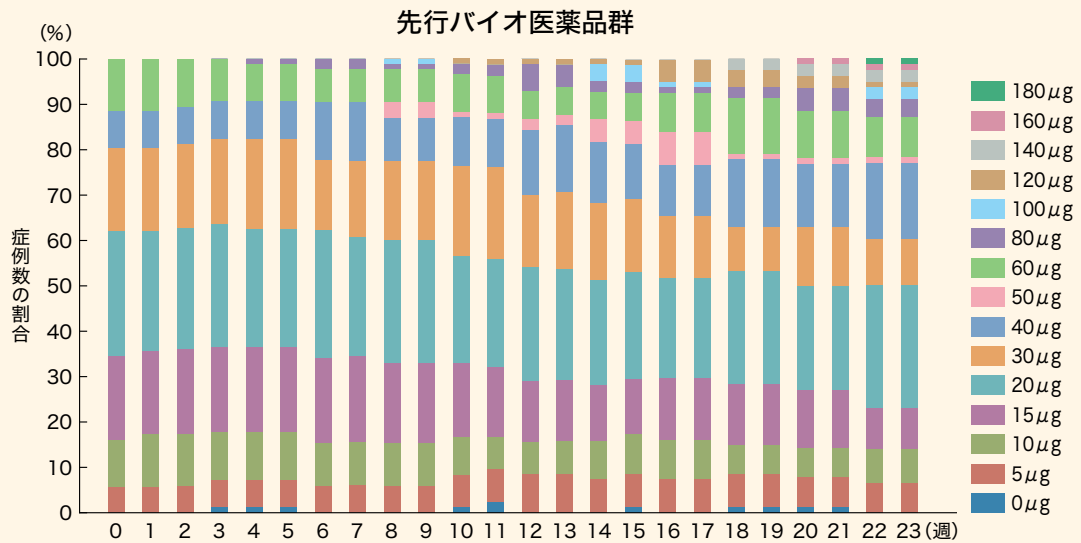
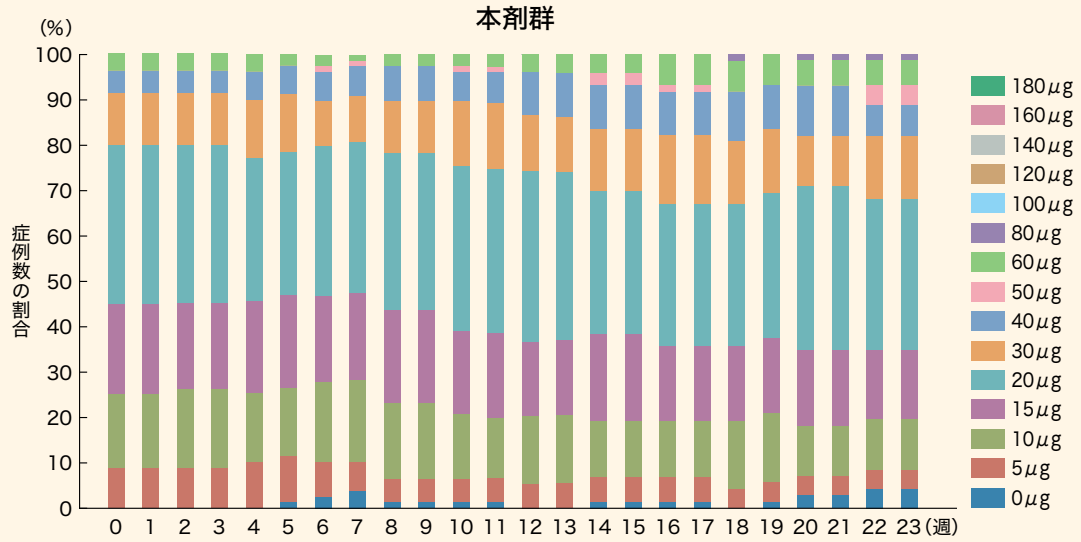
● 投与量の推移



投与期間(週)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
本剤群(n)	80	80	80	80	79	79	79	78	78	78	77	75	74	73	73	73	73	73	73	72	72	72	72	72
先行バイオ医薬品群(n)	87	87	86	85	85	85	85	84	85	85	85	84	83	82	82	81	81	81	81	81	78	78	78	78



● 各時点における投与量の用量別分布



投与期間(週)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
本剤群(n)	80	80	80	80	79	79	79	78	78	78	77	75	74	73	73	73	73	73	73	73	72	72	72	72	
先行バイオ医薬品群(n)	87	87	86	85	85	85	85	84	85	85	85	84	83	82	82	81	81	81	81	81	81	78	78	78	78

臨床成績

■ 総投与量、週あたりの平均投与量 副次評価項目

総投与量は、本剤群と先行バイオ医薬品群との群間に差が認められた（総投与量の差： $-193.1 \mu\text{g}$ [両側95%信頼区間： $-309.6, -76.7$]）。

開始時投与量において本剤群と先行バイオ医薬品群との群間で偏りが認められたため（本剤群：平均 $19.7 \mu\text{g}$ 、先行バイオ医薬品群：平均 $25.2 \mu\text{g}$ ）、開始時投与量の偏りを調整した、週あたりの平均投与量の変動率による評価を行ったところ、群間に差は認められなかった（変動率の差： -3.87% [両側95%信頼区間： $-20.86, 13.13$]）。

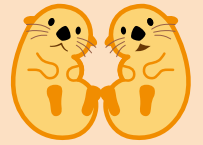
● 総投与量（治療期0～第23週）

		本剤群 (n=80)	先行バイオ医薬品群 (n=87)
総投与量 (μg)	Mean \pm SD	484.1 \pm 263.1	677.2 \pm 475.9
総投与量 (μg) の差の 群間比較	点推定値 [95%信頼区間]	- -	-193.1 [-309.6, -76.7]

● 週あたりの平均投与量変動率^{注)}（治療期0～第23週）

		本剤群 (n=80)	先行バイオ医薬品群 (n=87)
変動率 (%)	Mean \pm SD	126.33 \pm 50.82	130.20 \pm 59.59
変動率 (%) の差の 群間比較	点推定値 [95%信頼区間]	- -	-3.87 [-20.86, 13.13]

注) 変動率：週あたりの平均投与量 / 初回投与量 \times 100



(2) 安全性

治療期1期における副作用は、本剤群では80例中2例(2.5%)、先行バイオ医薬品群では87例中2例(2.3%)に認められ、各副作用の発現は、下表の通りであった。

死亡を含む重篤な副作用は本剤群で1例(2件)に認められ、事象は急性心筋梗塞及び脳梗塞であり、死亡例であった。

副作用による中止例は本剤群で1例(2件)に認められ、重篤な副作用を発現した患者と同一症例であった。

先行バイオ医薬品群では、死亡を含む重篤な副作用、及び副作用による中止例はいずれも認められなかった。

● 副作用発現一覧

副作用名	本剤群 (n=80)	先行バイオ医薬品群 (n=87)
副作用発現例数	2 (2.5%)	2 (2.3%)
急性心筋梗塞	1 (1.3%) *	0 (0.0%)
脳梗塞	1 (1.3%) *	0 (0.0%)
高血圧	1 (1.3%)	1 (1.1%)
紅斑	0 (0.0%)	1 (1.1%)

治療期0週から第24週までに発現した副作用
MedDRA/J version 20.0
*同一症例に発現

発現例数(発現率)