

臨床成績

試験概要(治療期1期+2期) [長期投与試験]¹¹⁾

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

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、治療期1期において本剤又は先行バイオ医薬品を24週間投与後、治療期2期においてすべての症例に本剤を28週間投与したときの、安全性及び有効性を検討した。

対象: HD患者158例 [SS群^{注1)}: 80例、DS群^{注2)}: 78例]

注1) SS群: 治療期1期…本剤投与、治療期2期…本剤投与

注2) DS群: 治療期1期…先行バイオ医薬品投与、治療期2期…本剤投与

試験デザイン: 治療期1期: 多施設共同、実薬対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較
治療期2期: 多施設共同、非対照、非盲検

方法: <被験薬>

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。

<用量及び投与方法>

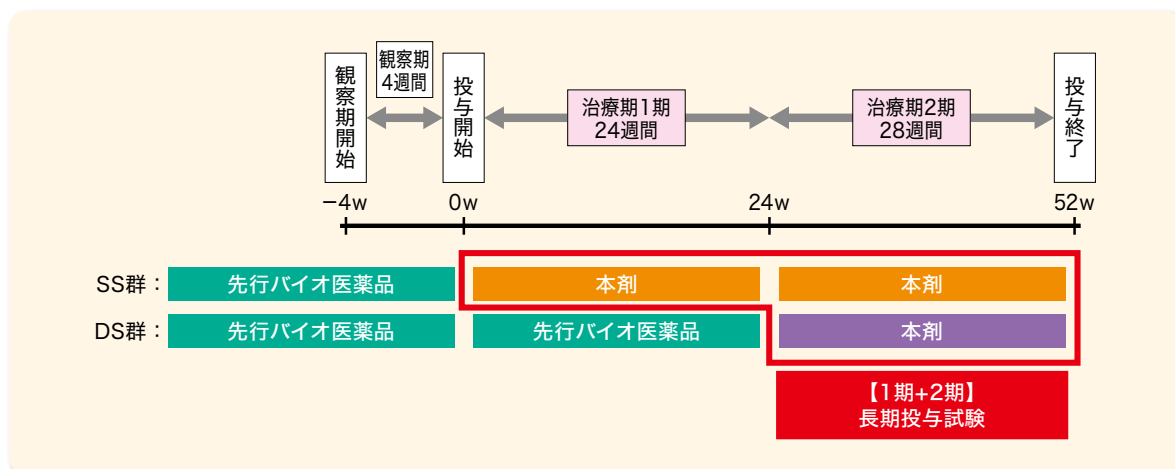
● 治療期1期:

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。

● 治療期2期:

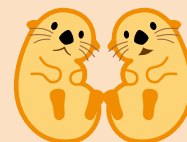
治療期1期の最終投与量と同用量の本剤を週1回、週初めの血液透析日の血液透析終了時に透析回路の静脈側から28週間投与した。

※なお、本試験結果では、治療期1期及び治療期2期における本剤投与時の有効性及び安全性の評価についてのみ記載し(下図の赤枠部分)、治療期1期及び2期を通して本剤を投与した群をSS群、治療期2期のみ本剤を投与した群をDS群とした。



SS群: 治療期1期…本剤投与、治療期2期…本剤投与

DS群: 治療期1期…先行バイオ医薬品投与、治療期2期…本剤投与



■用量調整

●治療期1期：

投与開始後、Hb濃度が目標範囲内^{注3)}に維持されるように、事前に設定した用量調整基準^{注4)}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3) 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4) 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。

●治療期2期：

Hb濃度が目標範囲内(10.0g/dL以上12.0g/dL以下)に維持されるように、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、投与量調整表の範囲内で投与量を調整した。また、直近の2回のHb濃度が目標の範囲内に維持され、かつ直近の2回の投与量が同一である場合に、投与量をそれまでの用量の倍量として、1週に1回から2週に1回へ投与頻度を変更できることとした。投与頻度を2週に1回から1週に1回へ変更が必要になった場合には可とし、その際は投与量を1/2倍量とした。

●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：治療期1期及び治療期2期における本剤投与時の有効性及び安全性

<有効性評価項目>

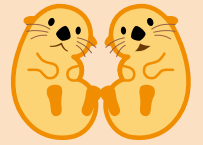
- ・Hb濃度推移(測定値及び変化量)
- ・投与量の推移 等

<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。

- ・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。
- ・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。



(2) 安全性

治療期1期及び2期における本剤投与症例の副作用は、SS群では80例中3例(3.8%)、DS群では78例中2例(2.6%)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SS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(治療期1期に発現)。

副作用による中止例はSS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。

DS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(本剤投与症例)

副作用名	SS群 (n=80)	DS群 ^{注)} (n=78)
副作用発現例数	3 (3.8%)	2 (2.6%)
高血圧	2 (2.5%)	1 (1.3%)
急性心筋梗塞	1 (1.3%)	0 (0.0%)
脳梗塞	1 (1.3%)	0 (0.0%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (1.3%)

SS群：治療期1期…本剤投与、治療期2期…本剤投与

発現例数(発現率)

DS群：治療期1期…先行バイオ医薬品投与、治療期2期…本剤投与

MedDRA/J version 20.0

注) 治療期0週から第52週までに発現した副作用のうち、治療期1期に先行バイオ医薬品が投与された症例に発現した副作用は除いた。