

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして表 9 に示す試験が提出された。JR-131-101 試験及び JR-131-102 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、JR-131-301 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験、JR-131-302 試験が本剤を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する試験と位置づけられ、評価資料とされている。なお、先行バイオ医薬品として、すべての試験で国内承認品が用いられた。

表 9 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	国内	JR-131-101	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人男性被験者	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
		JR-131-102			
		JR-131-301	有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	無作為化評価者盲検並行群間比較試験
		JR-131-302	長期投与時の安全性及び有効性の検討	血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	非盲検非対照試験

7.1 分析法

血漿中ダルベポエチン アルファ濃度は電気化学発光法により測定され、定量下限は 150 pg/mL であった。

血漿中抗ダルベポエチン アルファ抗体の発現の有無は、電気化学発光法（検出下限：0.025 µg/mL）により測定することで評価された。

血漿中抗ダルベポエチン アルファ抗体の中和活性は、SULFO-TAG 標識した本剤又は先行バイオ医薬品とヒト EPO 受容体との結合に対する阻害活性を電気化学発光法により測定することで評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（静脈内投与）（CTD 5.3.1.2.1：JR-131-101 試験< 20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 45 歳以下の日本人健康成人男性（目標症例数 28 例）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品の 30 µg 製剤を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 30 µg を単回静脈内投与することとされた。

28 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 I 期で本剤投与後に有害事象により試験中止となった 1 例及び第 I 期で本剤投与後に被験者の自由意思により試験中止となった 1 例を除く 26 例が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-72h} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 10 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

表 10 本剤と先行バイオ医薬品の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
AUC_{0-72h} (ng·h/mL)	本剤	26	1.00 [0.96, 1.03]
	先行バイオ医薬品	26	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血漿中薬物濃度の推移は表 11 及び図 1 のとおりであった。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	MRT _{inf} (h)
本剤	26	236.2±52.2	14.12±2.84	20.9±3.0
先行バイオ医薬品	26	236.8±51.1	14.20±2.97	21.3±3.0

算術平均値±標準偏差

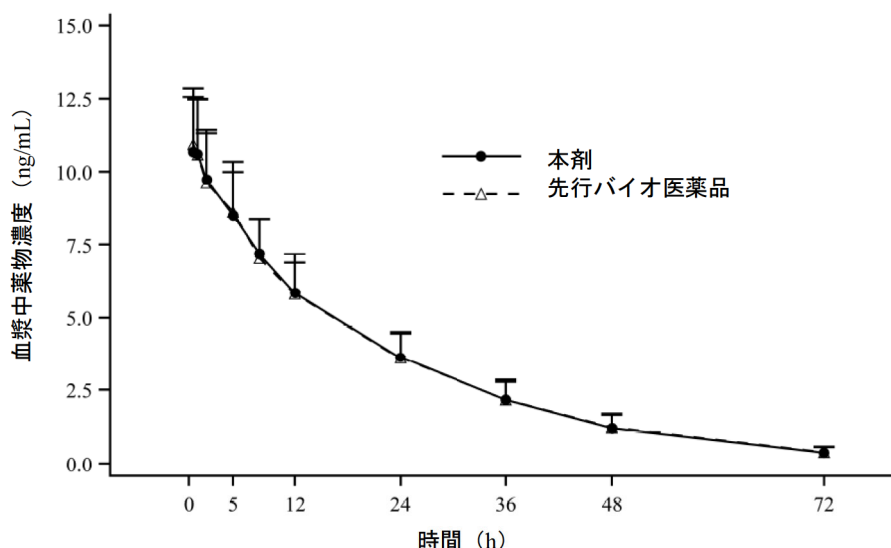


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血漿中薬物濃度の推移 (算術平均値+標準偏差: PK 解析対象集団)

安全性について、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時における有害事象に特段問題となるような差異は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、本剤投与後に 1/28 例 (3.6%) に蕁麻疹が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象、死亡及び抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.2.2 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (皮下投与) (CTD 5.3.1.2.2: JR-131-102 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 45 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数各規格 40 例、計 120 例) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品の 5 µg 製剤、30 µg 製剤及び 180 µg 製剤を単回皮下投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品の 5 µg 製剤では 30 µg、本剤又は先行バイオ医薬品の 30 µg 製剤及び 180 µg 製剤では 60 µg をそれぞれ単回皮下投与することとされた。

5 µg 製剤では、40 例に第 I 期治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 I 期で本剤投与後又は先行バイオ医薬品投与後に被験者の自由意思により試験中止となった各 1 例及び推定生物学的利用率が 100% を超え PK 評価上問題となる 1 例を除く 37 例が PK 解析対象集団とされた。

30 µg 製剤では、40 例に第 I 期治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 I 期で先行バイオ医薬品投与後に有害事象により試験中止となった 1 例を除く 39 例が PK 解析対象集団とされた。180 µg 製剤では、40 例に第 I 期治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び PK 解析

対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び $AUC_{0-240 h}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 12 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

表 12 本剤と先行バイオ医薬品の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		製剤	例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
C_{max} (ng/mL)	本剤	5 µg 製剤	37	1.18±0.78	0.99 [0.91, 1.09]
	先行バイオ医薬品		37	1.11±0.38	
$AUC_{0-240 h}$ (ng·h/mL)	本剤		37	93.7±36.6	0.94 [0.85, 1.05]
	先行バイオ医薬品		37	96.4±33.6	
C_{max} (ng/mL)	本剤	30 µg 製剤	39	2.21±0.90	0.99 [0.93, 1.06]
	先行バイオ医薬品		39	2.24±0.92	
$AUC_{0-240 h}$ (ng·h/mL)	本剤		39	192.0±59.1	1.01 [0.96, 1.07]
	先行バイオ医薬品		39	190.1±61.1	
C_{max} (ng/mL)	本剤	180 µg 製剤	40	1.79±0.72	1.01 [0.96, 1.06]
	先行バイオ医薬品		40	1.75±0.63	
$AUC_{0-240 h}$ (ng·h/mL)	本剤		40	156.7±46.9	0.98 [0.95, 1.01]
	先行バイオ医薬品		40	158.3±42.6	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血漿中薬物濃度の推移は表 13 及び図 2 ~図 4 のとおりであった。

表 13 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	製剤	AUC_{inf} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{inf} (h)
本剤	5 µg 製剤	116.7±45.3 (27)	31.8±12.0 (37)	69.59±74.46 (27)	104.6±88.8 (27)
先行バイオ医薬品		116.5±47.5 (29)	35.0±11.8 (37)	83.02±56.87 (29)	113.8±66.3 (29)
本剤	30 µg 製剤	214.1±67.6 (36)	34.8±6.6 (39)	69.66±49.42 (36)	100.1±50.4 (36)
先行バイオ医薬品		214.3±65.3 (38)	32.0±7.9 (39)	76.93±47.81 (38)	106.2±54.0 (38)
本剤	180 µg 製剤	174.8±49.9 (37)	32.4±8.7 (40)	66.32±35.82 (37)	95.8±38.9 (37)
先行バイオ医薬品		177.5±50.1 (39)	33.2±9.1 (40)	80.03±42.01 (39)	109.3±45.0 (39)

算術平均値±標準偏差 (例数)

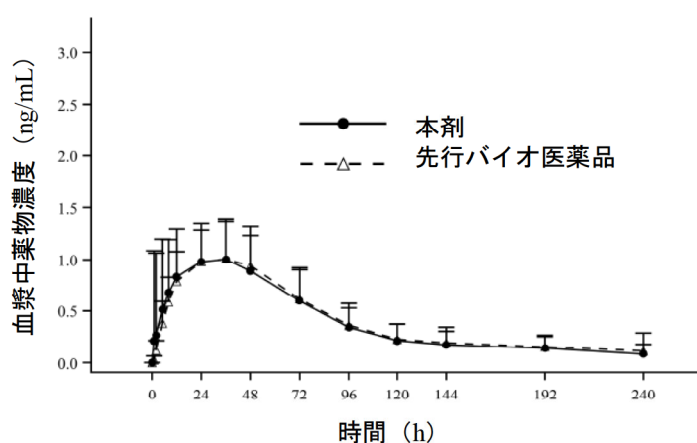


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品 5 µg 製剤の血漿中薬物濃度の推移 (算術平均値+標準偏差 : PK 解析対象集団)

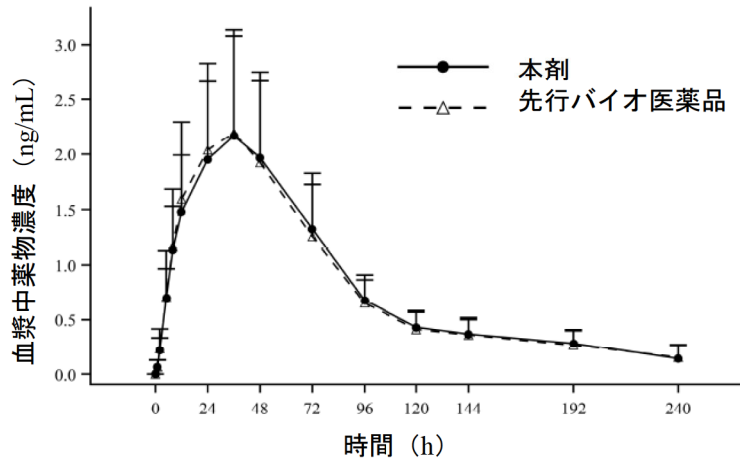


図3 本剤及び先行バイオ医薬品 30 µg 製剤の血漿中薬物濃度の推移 (算術平均値+標準偏差: PK 解析対象集団)

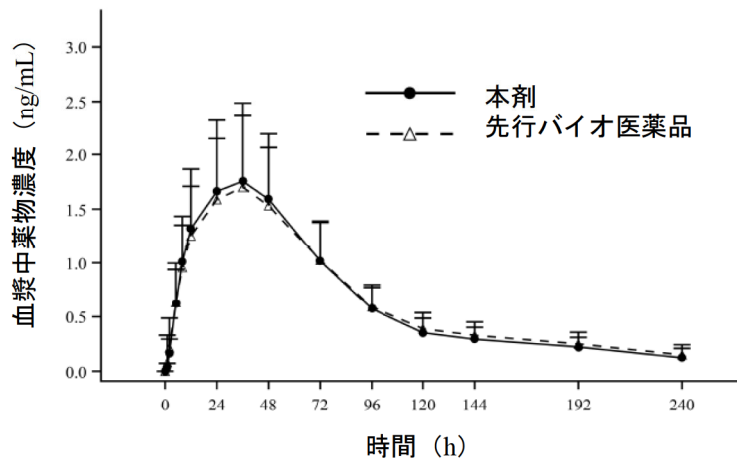


図4 本剤及び先行バイオ医薬品 180 µg 製剤の血漿中薬物濃度の推移 (算術平均値+標準偏差: PK 解析対象集団)

安全性について、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時における有害事象に特段問題となるような差異は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品 30 µg 製剤投与後に 1/40 例 (2.5%) に尿中血陽性が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象、死亡及び抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.2.3 血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: JR-131-301 試験<2016年9月~2017年9月>)

先行バイオ医薬品を使用している血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者 (目標症例数 172 例 (各群 86 例)) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を静脈内投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化評価者盲検²⁾並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された。本試験は、先行バイオ医薬品を投与する観察期 (4 週間) 及び本剤又は先行バイオ医薬品を投与する治療期 (24 週間) から構成された。主な選択基準は表 14 のとおりであった。

²⁾ 治験薬管理及び投与に関わる非盲検担当者を置き、治験依頼者、被験者並びに有効性及び安全性の評価に関わる治験責任医師又は治験分担医師は盲検下で実施された。

表 14 主な選択基準

用法・用量は、観察期では、観察期開始前と同一の用法・用量で先行バイオ医薬品を静脈内投与することとされた。治療期では、観察期間中の先行バイオ医薬品と同一の用量で本剤又は先行バイオ医薬品を週1回静脈内投与することとされ、Hb濃度又はHb濃度変化量による用量変更基準（表15）に基づき、開始用量より1段階の投与量の増減のみが許容された（表16）。用量を変更した場合には2週以内の再変更は行わないこととされた。また、有害事象の発現により、治験責任医師又は治験分担医師が用量変更基準に基づく用量変更又は維持が不可能と判断した場合は用量維持又は休薬が可能とされた。

表 15 用量変更基準

Hb濃度又はHb濃度変化量	用量*2
治験薬投与後のHb濃度が2週連続して9.5 g/dL未満	1段階増量
治験薬投与後のHb濃度が2週連続して12.0 g/dL以上	1段階減量
治験薬投与後のHb濃度が2週連続して基準Hb濃度*1の-1.0 g/dL未満	1段階増量
治験薬投与後のHb濃度が2週連続して基準Hb濃度*1の+1.0 g/dL超	1段階減量

*1：観察期（-3、-2、-1及び0週時）の週初めの透析前Hb濃度平均値

*2：表16の用量調整表に基づき1段階ずつ増量又は減量する

表 16 用量調整表（週1回投与）

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

無作為化された334例（本剤群171例、先行バイオ医薬品群163例）のうち、観察期に脱落した103例（本剤群55例、先行バイオ医薬品群48例）を除く231例（本剤群116例、先行バイオ医薬品群115例）が治療期に移行し治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、有効性の主要評価項目が得られなかった8例（本剤群5例、先行バイオ医薬品群3例）を除く223例がFASとされ、主たる有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験中止例は59例³⁾（本剤群30例、先行バイオ医薬品群29例）であった。

主要評価項目は、FASにおけるHb濃度変化量⁴⁾とされた。

³⁾ 中止理由の内訳は、有害事象4例（本剤群3例、先行バイオ医薬品群1例）、Hb濃度低下26例（本剤群10例、先行バイオ医薬品群16例）、Hb濃度上昇14例（本剤群8例、先行バイオ医薬品群6例）、被験者の自由意思2例（各群1例）、重大な逸脱2例（各群1例）、医療機関での治験中止（治験責任医師の退職による）5例（本剤群3例、先行バイオ医薬品群2例）、合併症や他治療の実施等6例（本剤群4例、先行バイオ医薬品群2例）であった。

⁴⁾ 投与後Hb濃度－基準Hb濃度

有効性について、Hb 濃度変化量は表 17 のとおりであり、両群の Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定した同等性の許容域（ $-0.5 \sim 0.5$ g/dL）の範囲内であった。

表 17 Hb 濃度変化量 (FAS)

投与群	例数	基準 Hb 濃度*1 (g/dL)	投与後 Hb 濃度*2 (g/dL)	Hb 濃度変化量*3 (g/dL)	群間差 [95%信頼区間] (g/dL)
本剤群	111 例	11.03 \pm 0.57	10.61 \pm 0.79	-0.42 \pm 0.73	0.01 [-0.19, 0.20]
先行バイオ医薬品群	112 例	10.99 \pm 0.52	10.56 \pm 0.86	-0.43 \pm 0.77	

平均値 \pm 標準偏差、中止例については投与後の評価時点のうち、中止日以前の直近 4 週間の Hb 濃度の平均値を用いた

*1：観察期（-3、-2、-1 及び 0 週時）の週初めの血液透析前 Hb 濃度の平均値

*2：治療期 21 から 24 週まで 4 回の週初めの血液透析前 Hb 濃度の平均値

*3：投与後 Hb 濃度と基準 Hb 濃度の差

安全性について、有害事象は本剤群 96/116 例（82.8%）及び先行バイオ医薬品群 100/115 例（87.0%）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 18 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 2/116 例（1.7%）、先行バイオ医薬品群で 1/115 例（0.9%）に認められ、本剤群は AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例、先行バイオ医薬品群は高血圧 1 例であった。

表 18 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群（116例）	先行バイオ医薬品群（115例）
全有害事象	96（82.8）	100（87.0）
鼻咽頭炎	34（29.3）	33（28.7）
シャント狭窄	13（11.2）	13（11.3）
嘔吐	12（10.3）	8（7.0）
下痢	9（7.8）	5（4.3）
処置による低血圧	8（6.9）	2（1.7）
擦過傷	7（6.0）	5（4.3）
背部痛	6（5.2）	7（6.1）
挫傷	5（4.3）	9（7.8）
上気道の炎症	3（2.6）	12（10.4）

MedDRA/J ver.19.1

例数（%）

死亡に至った有害事象は、本剤群 1 例（0.9%）に認められ、死因は大動脈瘤破裂であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 15/116 例（12.9%）、先行バイオ医薬品群 12/115 例（10.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群ではシャント狭窄 2 例、胆石症、末梢動脈閉塞性疾患、緑内障、脳梗塞、インフルエンザ、膀胱癌、肝膿瘍、白内障、大腸ポリープ/閉塞隅角緑内障、大腸ポリープ、感染性腸炎、慢性心不全及び大動脈瘤破裂各 1 例、先行バイオ医薬品群ではシャント狭窄 2 例、処置後炎症、末梢動脈閉塞性疾患、肝嚢胞感染、狭心症、大腸ポリープ、シャント閉塞、インフルエンザ、筋痙縮/シャント狭窄、尿路感染、胆嚢炎各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

投与後 Hb 濃度：治療期（21、22、23 及び 24 週時）の週初めの透析前 Hb 濃度平均値（中止例は中止日以前の 4 週の Hb 濃度から算出）

基準 Hb 濃度：観察期（-3、-2、-1 及び 0 週時）の週初めの透析前 Hb 濃度平均値

投与中止に至った有害事象は、本剤群 4/116 例 (3.4%)、先行バイオ医薬品群 1/115 例 (0.9%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群では胆石症、脳梗塞、膀胱癌及び大動脈瘤破裂各 1 例、先行バイオ医薬品群では胆嚢炎であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。免疫原性について、抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.2.4 血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.1 : JR-131-302 試験<2016 年 9 月~2018 年 3 月>)

ESA を使用している血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者 (目標症例数 100 例) を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 14 施設で実施された。本試験は、観察期 (4 週間) 及び本剤を投与する治療期 (52 週間) から構成された。主な選択基準は表 19 のとおりであった。

表 19 主な選択基準

用法・用量は、観察期では、観察期開始前と同一の用法・用量で先行バイオ医薬品又は rHuEPO 製剤を静脈内投与することとされた。治療期では、観察期に先行バイオ医薬品が投与されていた場合には本剤を観察期間中と同一の用法・用量で週 1 回又は隔週 1 回静脈内投与すること、観察期に rHuEPO 製剤が投与されていた場合には表 20 に示す投与量の本剤に切り替え、週 1 回静脈内投与することとされた。投与量は、Hb 濃度が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) 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用量調整表 (表 21) の範囲内で 1 段階ずつ調整することとされた。ただし、有害事象の発現により増量、減量又は休薬が必要と判断された場合は、治験薬の 1 段階以上の増量又は減量、あるいは休薬が可能とされた。休薬から再開する際は、原則として休薬前の投与量を用いることとされた。最低用量である 5 µg を投与しても Hb 濃度が 2 回連続して 12.0 g/dL 以上となった場合は休薬とされ、また、最高用量である 180 µg を投与しても Hb 濃度が 2 回連続して 9.5 g/dL 未満となった場合は、翌週以降も 180 µg の治験薬を投与することとされた。原則として、本剤投与開始後 2 週間以内、投与量変更後 2 週間以内の投与量の変更は行わないこととされた。

表 20 切替え換算表

	切替え前の週あたりの投与量	本剤の投与量
エポエチン アルファ、 エポエチン ベータ 又はエポエチン カッパ	3,000 IU 以下	15 µg
	3,000 超~4,500 IU 以下	20 µg
	4,500 超~6,000 IU 以下	30 µg
	6,000 超~9,000 IU 以下	40 µg

表 21 用量調整表

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

治験薬が投与された 159 例（観察期に先行バイオ医薬品投与 61 例、rHuEPO 製剤投与 98 例）の全例が安全性解析対象集団とされ、このうち評価可能な Hb 濃度が得られていない 2 例を除く 157 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験中止例は 45 例⁵⁾であった。

安全性について、有害事象は 147/159 例（92.5%）に認められた。5%以上に認められた有害事象は表 22 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4/159 例（2.5%）に認められ、血小板数減少 3 例、高血圧 1 例であった。

表 22 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群（159例）
全有害事象	147 (92.5)
鼻咽頭炎	97 (61.0)
挫傷	29 (18.2)
シャント狭窄	26 (16.4)
下痢	25 (15.7)
嘔吐	14 (8.8)
四肢痛	14 (8.8)
擦過傷	14 (8.8)
背部痛	13 (8.2)
筋骨格痛	13 (8.2)
関節痛	12 (7.5)
胃腸炎	10 (6.3)
そう痒症	10 (6.3)
意識消失	8 (5.0)
起立性低血圧症	8 (5.0)
皮下出血	8 (5.0)
処置による低血圧	8 (5.0)

MedDRA/J ver.19.1

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、3 例（1.9%）に認められ、突然死、心臓死及び脳出血各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、35/159 例（22.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、末梢動脈閉塞性疾患及びシャント狭窄各 3 例、大腸ポリープ 2 例であった。

投与中止に至った有害事象は、9/159 例（5.7%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至っ

⁵⁾ 中止理由の内訳は、有害事象 9 例（死亡 3 例含む）、Hb 濃度低下 13 例、Hb 濃度上昇 10 例、被験者の自由意思及び治験責任医師の判断各 3 例、重大な逸脱及び合併症や他治療の実施各 2 例、併用禁止薬使用、透析方法変更及び 4 週間を超えた休薬各 1 例であった。

た有害事象は、脳出血 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

免疫原性について、抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、JR-131-101 試験及び JR-131-102 試験において、主要評価項目である $AUC_{0-72\text{ h}}$ 並びに C_{max} 及び $AUC_{0-240\text{ h}}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、JR-131-301 試験の①主要評価項目 (Hb 濃度変化量) 及び②同等性許容域 ($-0.5\sim 0.5\text{ g/dL}$) の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 主要評価項目について

「「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」(平成 23 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 1 号)において、腎性貧血改善効果 (Hb 値等) を主要評価項目として有効性の評価を行う旨が記載されていること、血液透析患者における rHuEPO と先行バイオ医薬品の第 II/III 相試験 (腎と透析 2007; 62: 679-91) 及びエポエチン アルファのバイオ後続品であるエポエチン カップの検証試験 (エポエチンアルファ BS 注審査報告書 (平成 21 年 11 月 11 日付け)) 等において有効性の主要評価項目として Hb 濃度変化量が用いられていること等から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の差異を評価できる指標として Hb 濃度変化量を主要評価項目として設定した。

なお、主要評価項目の評価時期は「「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」を参考に 24 週と設定した。

② 同等性許容域について

前述のエポエチン カップの検証試験において設定された同等性許容域が $-0.5\sim 0.5\text{ g/dL}$ であったこと (エポエチンアルファ BS 注審査報告書 (平成 21 年 11 月 11 日付け)) 等を参考に、 $-0.5\sim 0.5\text{ g/dL}$ を同等性許容域として設定した。

機構は、Hb 濃度は「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 23 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 1 号 別添)において貧血改善効果を示す評価指標とされ、また、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」(透析会誌 2016; 49: 89-158)において、臨床的に Hb 値 1 g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられるとされていることも踏まえ、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

JR-131-301 試験の主要評価項目である 24 週時点の Hb 濃度変化量について、有効性解析対象集団である FAS において、両群の Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性の許容域（ $-0.5 \sim 0.5$ g/dL）の範囲内であった（表 17）。

申請者は、JR-131-301 試験及び JR-131-302 試験における主な副次評価項目の結果について、以下のよう

に説明している。
JR-131-301 試験について、FAS における Hb 濃度の推移は図 5（解析対象例数は表 23）のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群はほぼ同様に推移した。各評価時点における基準 Hb 濃度の維持割合（基準 Hb 濃度の ± 1.0 g/dL 以内）は、本剤群では 80.2~99.1%、先行バイオ医薬品群では 71.0~100.0% で推移しており（図 6（解析対象例数は表 23））、投与群間で明確な差異は認められなかった。また、各評価時点における週あたりの投与量について、-4、12、及び 24 週時点の投与量は本剤群及び先行バイオ医薬品群でそれぞれ $18.6 \pm 14.7 \mu\text{g}$ 及び $18.2 \pm 14.7 \mu\text{g}$ 、 $18.5 \pm 14.8 \mu\text{g}$ 及び $16.9 \pm 11.0 \mu\text{g}$ 、並びに $20.1 \pm 17.1 \mu\text{g}$ 及び $18.0 \pm 12.5 \mu\text{g}$ であり、それぞれ $18.2 \sim 20.1 \mu\text{g}$ 、 $16.5 \sim 18.2 \mu\text{g}$ の範囲で安定して推移した。

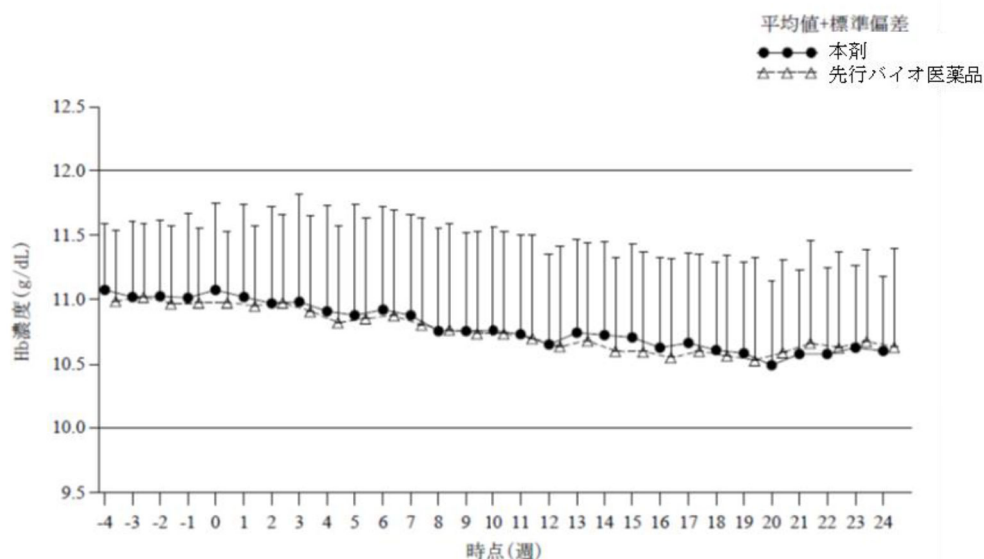


図 5 本剤及び先行バイオ医薬品投与時の Hb 濃度の推移（JR-131-301 試験、FAS）