

2020年度 薬物治療塾 Dコース後期 第2,3回目勉強会要旨

開催日時:2021年6月27日(日)、7月25日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ダーブロック®錠(ダプロデュスタット)

主な検討資料: 医薬品インタビューフォーム 2020年8月改訂(第2版)、

審査報告書 令和2年5月18日(審査報告(1) 令和2年4月7日、審査報告(2) 令和2年5月15日)、

申請資料概要

論文名:Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial

Clin J Am Soc Nephrol. 2020 ;15:1155-1165

検討理由:

- ・ 腎性貧血に対する新規作用機序であり、既存薬にはなかった経口製剤であるHIF-PH阻害薬の薬物動態や安全性に関する情報を評価する
- ・ 既存のESA製剤との有効性の違いを確認する
- ・ 非透析患者、透析患者での注意点の違いはあるか確認する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ダプロデュスタット

製品名(医薬品名): ダーブロック®錠

参照資料: ①IF 2020年8月改訂(第2版) ②審査報告書 令和2年5月18日(審査報告(1) 令和2年4月7日、審査報告(2) 令和2年5月15日) ③申請資料概要

【PKパラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は60kg、体表面積は1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.65	① p.62 吸収 〈外国人データ〉 本剤経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、外国人健康成人6例に6mg 錠を経口投与時と液剤の静脈内投与時のAUC _{0-∞} に基づき、65%(90%信頼区間:55.0~77.2)であった。 注)申請資料概要 2.7.1 - p.8 絶対的バイオアベイラビリティ試験(200232試験)より、静注内投与の投与量は microdosing ([¹⁴ C]-ダプロデュスタット 50 μg)のデータであり、臨床用量時の値ではない点に注意
Ae(%)	(0.048)	* 静注投与による尿中未変化排泄率のデータなし ① p.65 排泄 本剤を外国人健康成人 12 例及び腎機能低下者 4 例に単回又は反復経口投与時のダプロデュスタットの尿中排泄率は、投与量の 0.05%未満であった。⇒Ae・F<0.05% ③ 2.7.2 - p. 4 表 2.7.2.1-2 ダプロデュスタットの薬物動態特性 腎機能正常患者の腎クリアランス : 0.152 mL/min

		<p>血漿クリアランス(静脈内投与*) 18.9 L/h = 315 mL/min</p> <p>$A_e = CLR/CL_{tot} * 100 = 0.152 / 315 * 100 = 0.048\%$</p> <p>*: 静注内投与の投与量は microdosing (50 μg) のデータであり、臨床用量時の値ではない点に注意</p>
CL _{tot} (mL/min)	315	<p>① p.61 (4)クリアランス <外国人データ></p> <p>外国人健康成人 6 例にダプロデュスタットの液剤 50 μg (microdosing) を単回静脈内投与注)後のクリアランス(CL)は 18.9L/hr であった。</p>
V _{ss} (L)	14.3	<p>① p.61 (5)分布容積 <外国人データ></p> <p>外国人健康成人 6 例にダプロデュスタットの液剤 50 μg (microdosing) を単回静脈内投与注)後の分布容積(Vd)は 14.3L であった。</p> <p>③ 2.7.6 - p.15 200232 試験の結果の表より</p> <p>投与 A2=[¹⁴C]-GSK1278863 50 μg 静脈内: V_{ss}=14.3L</p>
fuP	0.01	<p>① p.62 (6)血漿蛋白結合率</p> <p>In vitro でのダプロデュスタット(0.2~10 μg/mL)のヒト血漿蛋白結合率は約 99%であり、主に血清アルブミンと結合した。</p>
B/P	1.2 (本薬 1 μ g/mL)	<p>② p.15 4.2.3 血球移行性</p> <p>ヒトの血液を用いて、本薬(1 及び 10 μg/mL)の血球移行性が検討された。血液/血漿濃度比は 1.2 及び 0.8</p> <p>⇒臨床用量の濃度に近い 1 μg/mL の B/P=1.2 を採用</p>

A_e(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CL_{tot}とCLRの測定値があった場合、FとA_e/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

2.7.2.1.3. ダプロデュスタットの臨床薬理試験の要約

ダプロデュスタットの PK 特性を表 2.7.2.1-2 に要約する。

表 2.7.2.1-2 ダプロデュスタットの薬物動態特性

パラメータ	PK 特性に関する記述	
吸収	tmax (経口投与)	1-4hr ^a
	絶対的バイオアベイラビリティ	65% ^b
	定常状態に達する期間	1 日
分布	分布容積 (静脈内投与)	14.3L ^b
	血漿タンパク結合率	血清アルブミンに対して約 99%
代謝・排泄	主要代謝経路	主に CYP2C8 により代謝。一部は、CYP3A4 が寄与 6つの代謝物のうち、3代謝物は DRM の10%超
	排泄経路	放射標識体の成績 ^b に基づく、主に糞中排泄 (73.6%) で一部尿中排泄 (21.4%)
	t1/2	1.5-4 hr
	血漿クリアランス (静脈内投与) 腎クリアランス	18.9 L/h ^b 腎機能正常者: 0.152 mL/min ステージ 3/4 CKD: 0.097 mL/min
外因性要因 (相互作用)	強い CYP2C8 阻害薬 (gemfibrozil)	併用禁忌
	CYP2C8 阻害薬 (クロビドグレル、 トリメトプリム等)	併用注意
	CYP2C8 基質 (ビオグリタゾン等)	用量調整の必要はない
	中程度の CYP2C8 誘導剤 (リファンピシン)	併用注意
	OATP1B1/OATP1B3 基質 (ロスバスタチン等)	用量調整の必要はない
	BCRP の阻害薬 (プラゾシン等)	用量調整の必要はない
内因性要因	肝機能低下者	注意して投与 肝機能低下の程度にかかわらず、減量を考慮する 重度肝機能低下者における検討は実施していない
	腎機能低下者	血液透析日、血液透析の前後にかかわらず投与可能
	母集団 PK の共変量 (2.7.2.3.1.2)	年齢、性別、CKD のステージ等による用量調整の必要はない

a: 単回及び反復投与
b: 単回投与
DRM: 薬物関連物質

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	参考値 0.048%	<30%	肝代謝型
Vd'	14.3/1.2=11.9	<20L	細胞外液分布型
EH'	CLH ≙ CLtot=315mL/min (315/1.2)/1600=0.16	<0.3	消失能依存型
ER	-	-	-
fuP	0.01	<0.2	Binding sensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	Vp	Vdf	Vp/fuB
CLtot	fuB*CLintH	CLtotf	CLintH

CLpo	$fuB * CLintH / Fa$	CLpof	CLintH / Fa
AUCiv	$D / (fuB * CLintH)$	AUCivf	$D / CLintH$
AUCpo	$Fa * D / (fuB * CLintH)$	AUCpof	$Fa * D / CLintH$
CBssave(po)	$(Fa * D / \tau) / (fuB * CLintH)$	CBssavef(po)	$(fa * D / \tau) / CLintH$
t1/2	$0.693 * Vp / (fuB * CLintH)$		

#臓器機能障害時

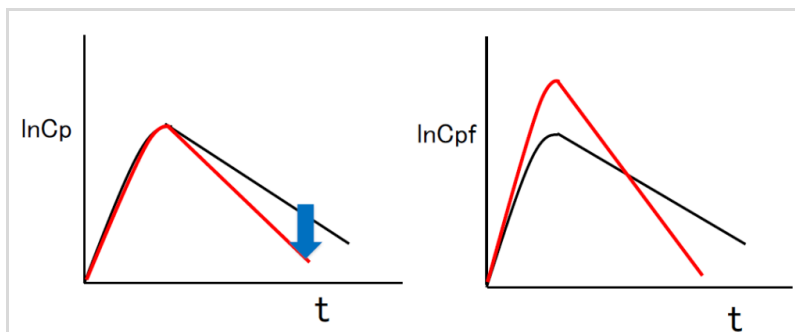
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響 * (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
Vd	⇔	⇔	⇔	⇔
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave(po)	↓	↑	↑	↓
t1/2	↓	↑	↑	↓
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響 * (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
Vdf	↓	⇔	↓	↓
CLtotf	⇔	↓	↓	↓
CLpof	⇔	↓	↓	↓
AUCivf	⇔	↑	↑	↑
AUCpof	⇔	↑	↑	↑
CBssavef(po)	⇔	↑	↑	↑
t1/2	↓	↑	↑	↓

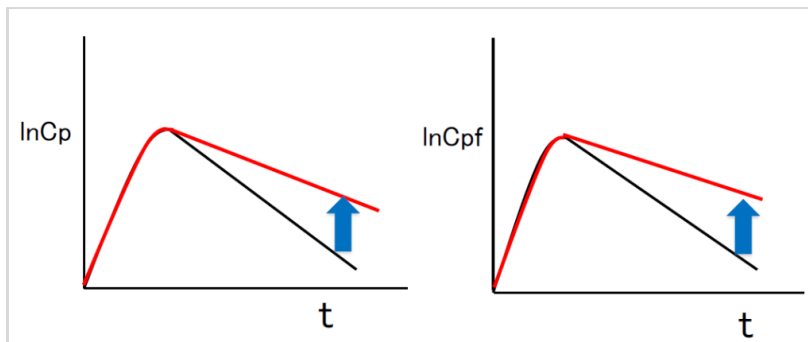
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇



②ClintH の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

①p.58 外国人健康成人に本剤 15mg 経口投与時の $t_{1/2}(1 \text{ 日目}) = 1.07\text{hr}$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 22$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] \approx 1$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

① p.58

外国人健康成人計 16 例に本剤 15~100mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した時、ダプロデュスタットの薬物動態は変化しなかった(14 日間反復投与時の累積係数: 0.74~1.02)

⇒反復投与による蓄積性は認められない

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} \approx 4 \sim 5\text{hr}$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

③ 2.7.2 - p.12 2.7.2.2.1.2.1.3. 健康成人における反復投与 (PHI112842 試験)

ダプロデュスタットの 14 日間の反復投与後、蓄積は認められず、第 2 日には定常状態に達すると考えられた。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

○各パラメータの決定因子が評価可能

<肝機能低下患者での薬物動態>

①p69 肝機能低下者

本剤 6mg 単回経口投与時のダプロデュスタット及び主要代謝物の PK パラメータの統計解析

測定対象 PK パラメータ	コホート: 対象	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホートの 比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%信頼区間
ダプロデュスタット							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	296	1/2	1.9973	(1.1063, 3.6057)
	2: 健康成人	8	8	148			
	3: 軽度 HI	8	8	300	3/4	1.4574	(1.0350, 2.0523)
	4: 健康成人	8	7	206			
Cmax (ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	140	1/2	1.9786	(1.0557, 3.7084)
	2: 健康成人	8	8	70.6			
	3: 軽度 HI	8	8	113	3/4	1.0097	(0.7122, 1.4316)
	4: 健康成人	8	7	112			

③申請資料概要 2.7.2 - p. 29 肝機能低下者における薬物動態(200231 試験)

表 2.7.2.2-27 非結合型ダプロデュスタットの PK パラメータ (200231 試験)

PK パラメータ	パート1		パート2	
	コホート1 中等度肝機能低下者 (N=8)	コホート2 健康成人 (N=8)	コホート3 軽度肝機能低下者 (N=8)	コホート4 健康成人 (N=8)
非結合型 AUC(0-t) (ng·h/mL)				
n	8	8	7	6
幾何平均値	0.9552	0.4198	2.6727	1.1984
%CVb	160.1	33.2	576.4	225.1
非結合型 AUC(0-inf) (ng·h/mL)				
n	8	8	7	6
幾何平均値	0.9556	0.4200	2.6761	1.1992
%CVb	160.0	33.2	578.3	225.1
非結合型 Cmax (ng/mL)				
n	8	8	7	6
幾何平均値	0.4507	0.2000	0.9881	0.6222
%CVb	156.3	54.4	475.2	253.1

Source: 200231 試験 CSR Table 14

非結合型ダプロデュスタットの PK パラメータ [非結合型 Cmax、非結合型 AUC(0-t)、及び非結合型 AUC(0-∞)] は、総ダプロデュスタットの PK パラメータの値に、各被験者から得られる単独の計算値、fu 値 (コホート4の被験者 000017 は例外で、算出可能な fu 値が2つあり、平均値を使用) を乗じて算出した。コホート3の被験者 000122 及びコホート4の被験者 000028 の非結合型 PK パラメータは、ダプロデュスタットの非結合型濃度がいずれも定量又は報告不可のため、得られなかった。

③申請資料概要 2.7.6 - p. 103 200231 試験

ダプロデュスタットは、コホート1、2、3 及び4 を通して、投与3 時間後の検体において、高い血漿蛋白結合率 (>98%) を示し、非結合型分率 (fu) の算術平均値はそれぞれ 0.0034 及び 0.0028、0.0134 及び 0.0032 であった。

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUCpo	Fa*D/(fuB* CLintH)	300/206=1.46	296/148=2	—	↑
AUCpof 注1)	Fa*D/ CLintH	2.6761/1.1992 =2.23	0.9556/0.4200 =2.28	—	↑
fuB 注2)		0.0134/0.0032 =4.19	0.0034/0.0028 =1.21		↔、↑

注1) 非結合形 AUC は総ダプロデュスタット AUC に各被験者から得られる fuB を乗じて算出

注2) 軽度肝機能低下者と比較対照の健康者の各コホートには定量、報告不可のため欠測データあり

※ダプロデュスタットのタンパク結合率は 99%と非常に高く、個々の患者の fuB の変動によって AUCpof の変化率は大きく動くことに注意が必要

③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、↔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	↑	↑	—
CLintH	↓	↓↓	—
fuB/CLintH	fuB ↑ /CLintH ↓ (fuB の上昇度より CLintH の低下度がより 優位)	fuB ↑ /CLintH ↓ ↓ (fuB の上昇度より CLintH の 低下度がより優位)	—

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

9.3 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 Cmax 及び AUC0-∞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。

<考察>

軽度、中等度肝障害時にダプロデュスタットの非結合形 AUC は約 2.2 倍増加していることから、減量を考慮することが妥当と考える。添付文書に具体的な減量規定がないのは Hgb 値を測定しながら用量調節するためか、臨床試験で「クロピドグレルの併用投与による AUC の増加(2.65 倍)は臨床的に重要ではないと考えられる」(【薬力学に関する検討】を参照)と考察されているためか？

しかし、本剤の適応患者は腎障害患者であるため、肝機能と腎機能が共に低下している場合、肝機能低下者の非結合形 AUC の増加率(約 2.2 倍)より、更に増加が予測される。(申請資料概要 2.7.6 - p. 95, 200231 試験を参照、肝機能低下者の腎機能のデータは記載なし)

肝障害時には、添付文書どおり、低用量から開始し、Hb 値の上昇に注意し用量調節する必要がある。

<腎機能低下患者における薬物動態>

①p67 1)腎機能低下者 a)単回投与

<外国人データ>

中等度～重度の腎機能低下者 8 例(中等度:eGFR 30～59mL/分/1.73m²、重度:eGFR 15～29mL/分/1.73m²)に本剤 50mg 又は 150mg (注)を単回経口投与した時のダプロデュスタットの AUC0-∞は腎機能正常者(eGFR90mL/分/1.73m²以上)と概ね同様であった。

本剤 50mg 又は 150mg 単回経口投与時の腎機能障害有無別のダプロデュスタットの薬物動態パラメータ

障害の程度	投与量	例数	Cmax (ng/mL)	tmax ^a (hr)	AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	t1/2 (hr)
正常	50mg	4	580 (397, 782)	2.50 (1.00, 3.00)	1400 (806, 2079)	1.91 (1.62, 2.20)
	150mg	4	1448 (523, 2568)	1.50 (1.00, 3.00)	3636 (1580, 6006)	1.89 (-0.36, 4.78)
中等度 又は重度	50mg	8	628 (425, 1015)	1.00 (1.00, 3.00)	1387 (824, 2300)	1.42 (1.18, 1.73)
	150mg	8	1768 (1297, 2505)	1.50 (1.00, 4.00)	4233 (3219, 5687)	1.90 (1.25, 2.95)

幾何平均値 (95%信頼区間)

a: 中央値 (範囲)

③申請資料概要 2.7.2 - p. 22 腎機能低下者における反復投与(PHI115573 試験)

定常状態では、全被験者群でダプロデュスタットの血漿蛋白結合率は 99%以上であった。

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率		推測される変化 (↓、↑、⇔)
		軽度/正常	中等度・重度/正常	
AUC _{po}	Fa*D/(fuB*CL _{intH})	-	1387/1400=0.99	⇔
t1/2	0.693*V _p /(fuB*CL _{intH})	-	1.42/1.91=0.74	↓
fuB		-	-	

<腎機能に応じた実データの変化と特徴づけから推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度・重度低下
fuB		⇔、↑
CLintH		⇔、↓
fuB/CLintH		fuB⇔/CLintH⇔ fuB ↑ /CLintH ↓

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

該当なし(本薬は腎機能障害患者が対象)

<考察>

・中等度・重度腎障害時にダプロデュスタットの総濃度 AUC に変化はなかったが、本薬のタンパク結合率は 99%以上と非常に高いため、fuB の変動に留意すべきと考える。fuB 上昇が認められる場合、非結合形濃度 AUC は増加している (CLintH の低下)可能性に注意する。

【代謝物について】

主要代謝物の活性について

① p.64

③ 2.7.2- p.88 2.7.2.3.6.2. 治療効果に関する薬力学的特性

ダプロデュスタットの主要代謝物は、(中略)、ヒトの PHD1、PHD2 と PHD3 に対していずれも同程度の阻害作用を示し、IC50 値はダプロデュスタットと同様である。全体として、in vitro 及び非臨床試験のデータから、これらの代謝物が臨床効果に寄与する可能性が示唆されるが、寄与の程度は不明である。

主要代謝物を iv 投与したデータはないことから、入手可能な PK パラメータは fuP のみ

③2.7.2 - p. 63

主に 6 種類(M2、M3、M4、M5、M6、M13)がヒト血漿中に認められている。

これらの代謝物のうち、M2、M3 及び M13 はヒトにおいて DRM(薬物関連物質の総曝露量)の 10%を超える主要な代謝物である

③ 2.7.2 - p. 79 代謝物

In vitro の試験において、ヒトでの代謝物(6 種)の血漿蛋白結合率のうち、M4 及び M5 の血漿蛋白結合率は 10~500 ng/mL の濃度で中程度~高く(約 68~98%)、低濃度(10 ng/mL 及び 100 ng/mL)での結合率が高濃度(500 ng/mL)に比べ低かった(約 68~91%)。また、M2、M3、M6 及び M13 の血漿蛋白結合率はいずれも 34%未満と低かった

M2、M3 及び M13 は Binding insensitive

② binding in-sensitive な場合は総濃度(AUC)の変化率を非結合形濃度(AUCf)の変化率と見なして、変化を評価する。

<肝機能低下患者での薬物動態>

①p69 肝機能低下者

本剤 6mg 単回経口投与時のダプロデュスタット及び主要代謝物の PK パラメータの統計解析

測定対象 PK パラメータ	コホート： 対象	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホートの 比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%信頼区間
M2							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	1：中等度 HI	8	8	77.6	1/2	1.6471	(1.1267, 2.4079)
	2：健康成人	8	8	47.1			
	3：軽度 HI	8	8	91.4	3/4	1.9375	(1.3919, 2.6968)
	4：健康成人	8	7	47.2			
Cmax (ng/mL)	1：中等度 HI	8	8	13.0	1/2	1.2791	(0.9241, 1.7705)
	2：健康成人	8	8	10.2			
	3：軽度 HI	8	8	15.8	3/4	1.7852	(1.2498, 2.5498)
	4：健康成人	8	7	8.85			
M3							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	3：軽度 HI	8	8	91.8	3/4	1.8312	(1.3342, 2.5133)
	4：健康成人	8	7	50.1			
Cmax (ng/mL)	3：軽度 HI	8	8	15.5	3/4	1.7337	(1.2343, 2.4353)
	4：健康成人	8	7	8.93			
M13							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	1：中等度 HI	8	8	52.1	1/2	1.3145	(0.9896, 1.7462)
	2：健康成人	8	8	39.6			
	3：軽度 HI	8	8	46.7	3/4	1.4603	(0.9081, 2.3484)
	4：健康成人	8	7	32.0			
Cmax (ng/mL)	1：中等度 HI	8	8	7.41	1/2	1.0409	(0.7927, 1.3668)
	2：健康成人	8	8	7.12			
	3：軽度 HI	8	8	6.79	3/4	1.3367	(0.8288, 2.1557)
	4：健康成人	8	7	5.08			

HI：肝機能低下者

- ・ダプロデュスタット及び主要代謝物の自然対数変換した AUC_{0-∞}、Cmax について、コホートを固定効果とした分散分析を実施した。
- ・M3 のコホート 1 及び 2 における PK パラメータは、PK 検査用血漿検体の生体分析中に生じた基質による阻害のため算出不能であった。

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC_M2	91.4/47.2=1.94	77.6/47.1=1.65	-	↑
AUC_M3	91.8/50.1=1.83	-	-	↑
AUC_M13	46.7/32.0=1.46	52.1/39.6=1.32	-	↑

<腎機能低下患者における薬物動態>

① p68 反復投与

腎機能低下者 (ND: eGFR ≤ 59 mL/分/1.73m²)

本剤 5mg 反復経口投与後のダプロデュスタット及び主要代謝物の PK パラメータ

測定対象	対象被験者	例数	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} (hr) ^b	AUC _{0-t} ^a (hr·ng/mL)	t _{1/2} (hr) ^a	%DRM ^c (AUC _{0-t})
ダプロデュスタット	腎機能正常者	8	93.0 (73.6, 118)	1.00 (1.0, 2.0)	190 (152, 237)	2.55 (2.35, 2.76)	54.7 (7.45)
	ステージ 3/4 ND	6	74.5 (52.3, 106)	2.00 (0.5, 3.3)	176 (118, 264)	2.33 (1.96, 2.77)	33.3 (15.4)
	ステージ 5 HD 透析日	8	73.5 (47.8, 113)	1.55 (0.5, 3.0)	213 (126, 359)	2.86 (2.04, 4.01)	39.4 (15.8)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	75.9 (56.3, 102)	1.00 (0.5, 2.0)	188 (128, 276)	7.25 (2.19, 24.1)	21.0 (6.66)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	34.5 (12.8, 92.8)	2.00 (1.0, 4.0)	137 (64.3, 292)	2.37 (1.56, 3.59)	16.0 (7.31)
M2	腎機能正常者	8	8.47 (6.99, 10.3)	3.00 (2.0, 4.0)	41.3 (33.5, 51.0)	2.92 (2.02, 4.22) ^e	11.1 (2.08)
	ステージ 3/4 ND	6	10.4 (7.39, 14.6)	4.02 (3.0, 6.0)	90.0 (56.6, 143)	7.59 (3.87, 14.9) ^f	14.8 (3.08)
	ステージ 5 HD 透析日	8	9.59 (5.43, 16.9)	2.00 (2.0, 8.0)	91.7 (59.0, 143)	9.79 (8.09, 11.8)	14.9 (3.68)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	14.7 (11.1, 19.6)	4.00 (3.0, 6.0)	198 (135, 290)	8.89 (7.84, 10.1) ^d	19.3 (2.92)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	12.4 (7.61, 20.3)	4.00 (4.0, 6.0)	178 (100, 316)	10.1 (7.50, 13.5)	17.6 (2.59)
M3	腎機能正常者	8	8.32 (6.99, 9.90)	3.00 (2.0, 4.0)	42.4 (34.3, 52.4)	2.91 (2.06, 4.10) ^e	11.4 (2.23)
	ステージ 3/4 ND	6	10.9 (7.95, 15.0)	4.02 (3.0, 6.0)	110 (65.0, 187)	11.3 (5.10, 25.2)	18.4 (4.79)
	ステージ 5 HD 透析日	8	10.7 (6.26, 18.2)	2.00 (2.0, 8.0)	116 (76.7, 176)	15.1 (12.0, 19.0)	18.8 (4.38)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	15.6 (11.8, 20.5)	5.00 (4.0, 8.0)	251 (179, 352)	11.4 (9.23, 14.0)	24.4 (2.70)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	14.9 (8.29, 26.6)	6.00 (4.0, 6.0)	250 (122, 514)	14.3 (9.08, 22.4)	25.1 (5.64)
M13	腎機能正常者	8	5.91 (4.90, 7.13)	3.00 (3.0, 4.0)	32.4 (24.5, 43.0)	2.68 (2.24, 3.19)	8.55 (2.22)
	ステージ 3/4 ND	6	7.36 (5.12, 10.6)	4.02 (3.0, 6.0)	89.1 (47.6, 167)	9.34 (5.04, 17.3)	15.5 (8.04)
	ステージ 5 HD 透析日	8	5.32 (3.38, 8.35)	2.00 (0.5, 2.2)	71.9 (49.9, 104) ^d	33.4 (23.5, 47.3) ^d	12.9 (5.42) ^d
	ステージ 5 HD 非透析日	8	7.52 (5.16, 11.0)	8.00 (6.0, 16.0)	146 (100, 213)	15.1 (13.0, 17.5)	15.4 (7.10)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	10.9 (8.68, 13.8)	8.00 (6.0, 12.0)	213 (168, 268)	25.6 (14.6, 45.1)	20.7 (5.73)

a : 幾何平均値 (95%信頼区間)

b : 中央値 (範囲)

c : %DRM : 薬物関連物質の総曝露量 (AUC) のパーセント : 平均値 (標準偏差)

d : 例数 7

e : 例数 6

f : 例数 5

g : 腹膜透析を行っている腎機能低下者 5 例 (連続携行式腹膜透析 1 例及び自動腹膜透析 4 例) の成績

注) 一部、社内資料からの引用

<実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	腎機能に応じた変化率	推測される変化
	ステージ 3/4ND (eGFR ≤ 59) / 正常	↓、↑、↔
AUC_M2	90/41.3=2.2	↑
AUC_M3	110/42.4=2.6	↑
AUC_M13	89.1/32.4=2.8	↑

<考察>

- ・申請資料概要に「ダプロデュスタットの用量は被験者ごとに Hgb 目標値まで随時、増減する用法・用量であるため、代謝物の曝露量に基づく用量調節は必要ない」(③2.5 - p.19)と記載しているが、肝障害時に主要代謝物 M2、M3、M13 の AUC は 1.5 倍前後、増加しており、安全性において注意する必要があるか。
- ・腎障害時に主要代謝物 M2、M3、M13 の AUC は 2.2~2.8 倍増加しており、安全性においては注意する必要がある。

【薬力学に関する検討】

以下に申請資料概要から薬力学に関する記載を抽出した。

③2.5 臨床に関する概括評価 2.5 - p.20

2.5.3.5.1. 治療効果に関する薬力学特性

ダプロデュスタット(臨床用量)は投与後 6~8 時間で用量増加に伴いエリスロポエチン(EPO)濃度を上昇させ、単回又は反復投与後 24 時間でほぼベースラインに復した(2.7.2.2.1.3.1)。

ダプロデュスタットの反復投与開始後約 7~9 日に網状赤血球数の最大値が認められ、その後赤血球産生が増加し、初回投与から数カ月後に新しい Hgb の定常状態レベルに達する(2.7.2.3.6.2)。

③2.5 臨床に関する概括評価 2.5 - p.21

2.5.3.6. PK/PD 関係

ダプロデュスタットが Hgb に及ぼす影響は間接的な作用であり、PHD 阻害が EPO 刺激を引き起こすことにより Hgb が増加する。204836 試験の週 3 回投与の結果(2.7.3.2.2.3.3.)より、週当たりの総投与量が同程度の場合、1日1回投与と Hgb への有効性が同様であり、ダプロデュスタットの有効性は総投与量又は AUC に関係することが示唆される。

<考察>

ダプロデュスタットの半減期は約 1hr と短い、1日1回投与($\tau=24hr$)である。上記記載のとおり、ダプロデュスタットの血漿中濃度推移に対して EPO 産生に時間的遅れが生じるためと考えられる。

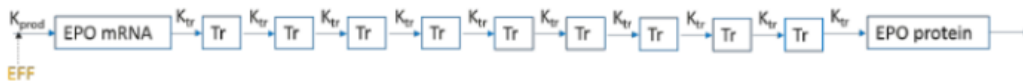


図 2.7.2.3-4 ダプロデュスタット PK/EPO モデルの構造模式図

Source: Pop-PK phase1-2 report Figure 9.4:26

2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2 - p. 87

③2.5 臨床に関する概括評価 2.5 - p.19

2.5.3.4.1. ダプロデュスタットの曝露量に及ぼす併用薬の影響

・クロピドグレル(CYP2C8 阻害薬)の併用投与による影響を母集団 PK 解析で評価した結果、クロピドグレルの併用によりダプロデュスタットの AUC は 1.75~2.65 倍増加すると推定された。第 II 相及び第 III 相試験のクロピドグレル併用例と非併用例において、ダプロデュスタット投与開始後 4 週の Hgb 変化量の被験者分布は偏りなく重なっており、クロピドグレルの併用の有無による投与初期の Hgb 変化への影響はみられなかったため、クロピドグレルの併用投与による AUC の増加(2.65 倍)は臨床的に重要ではないと考えられる。

<考察>

臨床試験でクロピドグレル併用の使用経験があるという点において、上記の内容は参考になると考えるが、治験管理下で Hb 値の確認の徹底など注意喚起されていたこと、国内第 III 相試験においてクロピドグレル併用例(26 例)は限られていることを考慮すると(審査報告書 p36 参照)、クロピドグレル(CYP2C8 阻害薬)の併用投与時には低用量からの開始し、Hb 値の上昇、副作用に注意する必要があると考える。

文献評価シート

薬物名（一般名）：ダプロデュスタット

製品名（医薬品名）：ダーブロック®錠

論文名：Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial
Clin J Am Soc Nephrol. 2020 ;15:1155-1165

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ESA 使用中の腎性貧血を有する HD 患者を対象に、Hb 維持を指標としたダプロデュスタットとダルベポエチンアルファとの非劣性試験 ・ ダプロデュスタットの 1 年間の安全性 	■Y □N □NA	P1156、右側 1 行目「In this phase3 study～」
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・ ダルベポエチンアルファに対して非劣性（日本人、現在 ESA で CKD による貧血治療中の HD 患者）を検証することが目的 ・ 効果指標のヘモグロビン値は腎性貧血治療のためのハードエンドポイント ・ ESAs による治療の際、推奨値よりも高いヘモグロビン値を目標とすることによる心血管イベントのリスクや、高血圧の悪化について述べている。そのリスクの要因は不明確であるが、HIF-PHIs でのリスク低下を示唆しているような文章である。イントロダクションでは安全性面を重視している印象。 ・ 特に安全性の観点からは ESA 治療の最適な目標 Hb 値は確立されていないのではないかと。 ・ 有害事象のことが書かれているが詳細な記載はなし。イントロダクションからは何を目的としているかが伝わりづらいとの意見もあり。 		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 二重盲検、アクティブコントロール、並行群間試験、50 施設、日本人のみ割り付け比 (1:1)	■Y □N □NA	P1156、右側 Study design 「This was a～」
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 詳細な組入れ基準、除外基準：Supplemental Appendix 1 に記載 【組入れ基準】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 ・ 週 3 回透析を実施 (12 週間以上継続) ・ 同一の ESA 製剤を最低 10 週間以上使用 ・ Hb 値：9.5g/dL ≤ Hb ≤ 12.5g/dL ・ フェリチン値：>100 ng/mL or TSAT(トランスフェリン飽和度) >20% 【除外基準】 生体腎移植予定、骨髄形成不全、赤芽球癆既往、他の原因による貧血（悪性貧血、サラセミア、鎌状赤血球貧血、骨髄異形成症候群）、スクリーニング 10 週間前より試験開始までに以下の疾患 （活動性の出血がある胃・十二指腸、食道潰瘍、臨床的に重要な消化管出血、心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中、TIA）、NYHAIV の慢性心不全、QT 間隔>500msec、QT 間隔>530msec の脚ブロック、ALT が正常範囲上限の 2 倍超、ビリルビンが正常範囲上限の 1.5 倍超、不安定な肝・胆管疾患、スクリーニング 2 年以内に悪性腫瘍の既往、がん治療中、3cm 超の複雑性腎嚢胞	■Y □N □NA	P1156、右側 Eligibility Criteria 「Patients aged～」 詳細な組入れ・除外基準は Supplemental Appendix 1. を確認 患者対象は既に ESA 治療で Hb 値が安定している患者、鉄欠乏性貧血に対する治療も安定している透析患者（経口鉄剤併用可）
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化 1:1 ・ randomization codes using a company-validated system を使用 	■Y □N □NA	P1156、右側 <ul style="list-style-type: none"> ・ Randomization and Intervention～ ・ Study Treatments～

<ul style="list-style-type: none"> ・調剤訪問毎に、調査員は容器や割り当てられた患者への介入のため Interactive Web Response System にアクセスを行う ・投与：どちらもアルゴリズムに準じて用量調節 ダプロデュスタット:1日1回4mgで開始し、4週間毎に $10 \leq \text{Hb} \leq 12\text{g/dL}$ 維持用量 (1~24mg) ダルベポエチンアルファ：あらかじめ投与されていた用量に準じて、用量決定。2週間毎に用量調節 (10~60 μg) ・鉄剤の静注投与と経口鉄剤の用量調節はスクリーニング~4週までは不可 ・4週目以降はフェリチン $\leq 100\text{ng/mL}$ かつ TSAT $\leq 20\%$ の場であれば鉄剤の投与可 <p>安全性： 特に関心のある有害事象、検査値、バイタルサインなど 眼科検査：BL、12週、48週</p> <p>内部の Safety Review Team は盲検下で定期的に有害事象について再評価</p>		<ul style="list-style-type: none"> ・ダプロデュスタットの開始用量は添付文書と同じ用量。維持すべき目標 Hb 値もガイドライン (2015 年版 日本透析医学会) と同じ。 ・安全性について、眼科検査以外詳細な記載がない (心血管系の精密検査など)
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Hb の平均値 (42~50 週間) <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平均 Hb 値が目標値 (10-12g/dL) 範囲内にある患者の割合 (40~52 週の間) ・ベースラインからの Hb 値の変化量 <p>その他の副次エンドポイント：Clinical Trials.gov に一覧あり</p> <p>【探索的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期間中の鉄の使用を含む鉄パラメータのベースラインからの変化 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1156、左側 Study End Points ~</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目のみ非劣性として評価。副次評価は優越性を評価している (申請資料概要に記載あり)
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>該当なし</p> <ul style="list-style-type: none"> ・透析患者であり CKD の重症度分類はなく、重症度分類は難しい
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>該当なし</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非劣性マージン-1.0g/dL、真の治療差 0.0g/dL、SD1.5g/dL と仮定し、検出力 99%以上、片側有意水準 2.5%でのサンプルサイズは 1 群 100 名。 ・脱落群 25%と想定し 1 群 135 名 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1157、右側 1 行目「least99% power~」</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>※ 非劣性マージンは、ESA (DA、CERA) の臨床試験 (「ネスプ 静注用 10 μg シリンジ他 6 品目 審査報告書」〈平成 19 年 2 月 15 日〉、「ミルセラ注 シリンジ 25 μg 他 6 品目 審査報告書」〈平成 23 年 2 月 10 日〉) を踏まえ、-1.0 g/dL とした。なお、腎性貧血治療ガイドライン 2015 では、1.0 g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられていることから、非劣性限界 値-1.0 g/dL は腎性貧血における臨床的に許容できる差の限界であるとする。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1156、右側 Statistical Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非劣性マージンを-1.0g/dL とした理由は本文中に記載なし。 <p>※審査報告書では理由を述べている 審査報告書：p58「7.R.1.1.1 ESA 投与中の HD 患者に対する有効性について」</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>p.1156、Study Design から 13 行目「No interim analysis was planned」 中間解析は行われていない</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1156、右側下から 11 行目「The system~」</p>

<p>試験薬は試験に関与のない第3者機関がランダム化投与毎に盲検化された試験薬を入手 ⇒論文本文からブライドされていることは判断できる</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical Trials.gov : Study Design、Masking Quadruple : Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor 		<ul style="list-style-type: none"> • Clinical Trials.gov にも記載あり
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>主要評価項目 (95%信頼区間) : MMRM 重要な副次評価項目 (オッズ比) : ロジスティック回帰モデル</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P1157,右側 11 行目「Mixed model～」</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラクソスミスクラインより資金提供 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P1164、右側 Funding</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> • 非劣性マージンの設定理由の記載はなし • 安全性に関して眼科は精密検査があるが、心血管系の具体的な検査の記載はない。Introduction で ESA 製剤の心血管イベントのリスクについて記載あり。ダプロデュスタットも注意すべきではないか（プロトコルに特に関心のある有害事象として心血管イベントの発現について調査する記載あり。また心電図検査は実施している。） • ダブルブラインド試験ではあるが、製薬企業から資金提供を受けており、評価に偏りがある可能性。一方で Hb 値は臨床検査値であり、評価の影響は小さいとの意見もあり。 • 主要評価項目は Hb 値の維持であり、生命予後改善や CKD 進行の抑制ではない。 • 本薬の用法（毎日投与、4 週毎の用量調節）は適切に設定されているのか不明→実際には Dose-Hgb モデルを用いたシミュレーションの結果から用法用量を設定し、用法の違いによる比較試験は実施していない。 • 一方で、第 2 相試験でダプロデュスタット投与中（特に高用量において）に Hb 値は 4 週間変化が継続することが観察されており、4 週毎の用量調節は妥当との意見あり • 用量調節のアルゴリズムがしっかり決められた試験。実臨床で遵守できるか。 • QOL や症状改善効果の評価は実施していないのか？ 		
<p>Results</p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニングされた 332 人の参加者のうち 271 人の参加者が無作為化 • ダプロデュスタット: 115 名(85%)、ダルベポエチンアルファ : 120 名(89%) が試験完了 • 267 名が ITT に含まれた 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1157 Figure 1. • Participant Disposition and Baseline Characteristics</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1157 Figure 1. 脱落者は、ダプロデュスタット群 21 人 (15.4%)、ダルベポエチン群 15 人 (11.1%) ダプロデュスタット群で Hb 値低下が多めだが、その他の脱落理由ごとの偏りはあまりない。</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2016 年 11 月 21 日から 2017 年 5 月 30 日まで募集 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1156 Study design</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2016 年 11 月 21 日から 2018 年 7 月 2 日まで実施 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1156 Study design</p>

<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> 参加者の特徴は、治療期間でバランスがとれていた。 参加者の約 3 分の 2 が血液透析を受け、3 分の 1 が血液透析濾過をうけていた 両方のグループで平均透析時間は 8 年 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1158 ・ Participant Disposition and Baseline Characteristics ・ tabel 1</p> <p>既に ESA 治療で Hb 値が安定している患者、鉄欠乏性貧血に対する治療も安定している透析患者とかなり限定されている</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>主要評価項目：ランダム化された集団のうち、BL 時及び BL 後 1 回以上の Hb 値の測定がある患者集団（ITT と記載あるが FAS） 重要な副次評価項目：modified ITT population 安全性：試験薬を 1 回以上投与した患者集団</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1158 ・ Participant Disposition and Baseline Characteristics ・ tabel 1</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>主要評価項目：0.1 g/dl (95% CI, -0.1 to 0.2 g/dl) 重要な副次評価項目：オッズ比(ダプロデュスタット/ダルベポエチン α) 0.76 (95% CI, 0.34 to 1.71)</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1159 Table 2.</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>p 値ではなく 95%信頼区間で評価</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p> <p>特定の関心のある AE：非臨床試験、作用機序に関連する理論的又は潜在的リスク、ESA の既知の安全性プロファイルに基づき事前に定義</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1161 Safety and AEs p.1163 Table.4 Supplemental に、詳細あり</p>

Result の限界点

- ダプロデュスタット群の約 15%が脱落しており、結果への影響が懸念される。(全体脱落率は 13.3%)
- ダプロデュスタット群の中止理由が、Hb 値低下であり、効果の評価への影響が懸念される。
- 本薬の Hb 値の変動は用量調節アルゴリズム (Supplemental Table 1.) 従った結果であることに留意する。
- 安全性を考慮した用量調節アルゴリズムとなっているためか、効果発現までに時間がかかる傾向あり。本薬群で <7.5 g/dL のための脱落例あり。
- 重要な副次評価項目について優越性は示されなかった。
- ベースラインでの高血圧患者の割合は試験薬群、対象群ともに 90%以上。Table4 で 5 名(4%)、8 名(6%)が有害事象として記載されているが、どう評価すべきか不明 (新規発症者の人数? ESA 製剤は高血圧の副作用があり注意すべきとされている。本試験の結果では傾向も掴めない)
- 安全性については症例数、試験期間から十分に検討できていないのではないかと懸念される。

Discussion

<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.1162、右側 1 行目「Noninferiority～」</p> <p>非劣性が示されており、また、Hb が治療目標値に維持されていることが述べられている。 ・事前に設定した非劣性マージンが適切であったかについて</p>
-------------------------------------	------------------	---

		の記載はない
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 ・経口ダプロデュスタットは血液透析患者においてダルベポエチンアルファに対して非劣性である ・ダプロデュスタットは忍容性が高く、ダルベポエチンアルファに匹敵する有害事象プロファイルを示した	■Y □N □NA	p.1163-1164 ・日本人 ・現在の ESA 治療から切り替え ・心血管系疾患、悪性腫瘍の既往の患者は除外されている
25. 試験の限界について記載があるか。	■Y □N □NA	p.1163、下から 14 行目「Study limitations～」 ・CV および癌のイベント評価するためには短期間（1 年間） ・活動性悪性腫瘍および ESA 低反応性の患者は除外されていた
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	■Y □N □NA	p.1163、下から 2 行目「In conclusion～」
Discussion の限界点 ・ESA 製剤からのダプロデュスタットへの切り替え症例での治験であるため、 1. 本試験結果を新規投与患者への適用はできない 2. ESA 製剤の残余効果について論じられていない ・ダプロデュスタットの使用により Hb 値のコントロールによる腎性貧血の改善が、心血管合併症発症予防・進行抑制・死亡率減少等（True Outcome）に寄与しているかどうかは不明 ・安全性に関して、ダプロデュスタットは全般的に忍容性が良好と述べているが、ESA 製剤（ダルベポエチンアルファ）と比較して本当に有害事象が問題ないのか本試験だけでは疑問が残る —試験期間は 1 年と短く、サンプルサイズ的にも心血管・癌のイベント評価には限界がある。長期投与での心血管イベントの発現についての試験結果が出るまでは慎重に使用するのが良いのではないかと？ —高血圧については特に述べられていない。 —ESA 製剤では抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆が発現することが報告されており、その発現の有無が重要と思われるが、本試験では除外されている。 など ・ESA からの切替時の用量調節アルゴリズムであり、初回導入の場合、同様の期間内に目標 Hb 値まで到達できるか不明。早期に効果を期待したい患者については ESA でも良いか？ ・ESA 抵抗性の患者に本薬で効果が認められているかについては現時点では明確ではない。 ・ESA 製剤は必ず投与されるが、内服薬だとアドヒアランスの問題が生じる。 ・本薬のメリットが明確ではない印象。p1162 右側の下辺りに、抵抗性の患者に対しての投与について記載されているが、今回の試験結果からだと抵抗性に対して有効かは判断できない ・心血管系などの安全性に関する臨床試験は現在試験中である		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):ダプロデュスタット

製品名(医薬品名):ダーブロック錠

参考資料:

審査報告書令和 2 年 5 月 18 日(審査報告(1) 令和 2 年 4 月 7 日、審査報告(2) 令和 2 年 5 月 15 日)、
添付文書(令和元年 8 月 26 日)、医薬品リスク管理計画書(令和 2 年 10 月)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性 審査報告書 p37～

申請者 p37～

6試験の成績を提出

【PHI113747試験(国際共同第II相)、PHI116099試験(国内第II相)、PHI113633試験(国際共同第II相)、PHI201754試験(国内第III相比較)、PHI204716試験(国内第III相)、PHI201753試験(国内第III相)】

ND: 保存期慢性腎臓病、HD: 血液透析、PD: 腹膜透析

※p.53～ ND及びPD患者を対象とした国内第III相試験については、試験実施中にESA未投与のND患者について、投与4週までのHb値の増加量が多い(Hb値変化量が2.0 g/dL超)被験者が想定より多いことが確認されたため、開始用量、及び維持量を減量するよう治験実施計画書の改訂が行われた経緯あり。

1. ESA 投与中のHD患者(審査報告書 p.58～p.59)

- ・非劣性マージンは、ESA(DA、CERA)の臨床試験(「ネスプ静注用10 μg シリンジ他6品目 審査報告書」〈平成19年2月15日〉、「ミルセラ注シリンジ25 μg 他6品目 審査報告書」〈平成23年2月10日〉)を踏まえ、-1.0 g/dLとした。なお、腎性貧血治療ガイドライン2015では、1.0 g/dL程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられていることから、非劣性限界値-1.0 g/dLは腎性貧血における臨床的に許容できる差の限界であると考えられる。
- ・主要評価項目である投与40～52週時の平均Hb値の結果は、本薬群とDA群の群間差[95%信頼区間]が0.06 g/dL [-0.11, 0.23]g/dLであり、本薬群のDA群に対する非劣性が検証された(表51)。
- ・副次評価項目のうち、平均Hb値の推移は、本薬群で切替え後16週まで低下したものの、両群ともに目標範囲内で推移した(図1)。

2. ESA 未投与のHD患者(審査報告書 p.60～p.61)

- ・本邦におけるESA未投与のHD患者数は限られていることから、実施可能性を考慮し、HD貧血改善試験は非盲検非対照試験とした。
- ・主要な評価項目である投与4週時のベースラインからのHb値変化量(平均値±標準偏差)は、0.79±0.67 g/dLであった(表55)。

3. ND患者(審査報告書 p.61～p.64)

- ・二重盲検試験として実施する場合、本薬と対照薬は投与経路が異なるため患者負担が増えること、Hb値に応じて用量調節するため治験薬の投与が複雑になること等から、非盲検試験として実施した。
- ・主要評価項目である投与40～52週時の平均Hb値の結果は、本薬群とCERA群の群間差[95%信頼区間]が0.10 [-0.07, 0.28]g/dLであり、本薬群のCERA群に対する非劣性が検証された(表62)。

4. PD患者(審査報告書 p.65～p.66)

- ・コホート2には、ND患者を対象としたコホート1及び3と同様に、ESA未投与及びESA切替えのいずれの患者も組み入れることとしたが、本邦におけるPD患者数が少ないことから、実施可能性を考慮し、非盲検非対照試験とした。有効性評価は、ND患者を対象としたコホート3に準じて行うこととした。
- ・主要な有効性評価項目の結果について、投与40～52週時の平均Hb値[95%信頼区間]は12.09[11.96,12.21] g/dLであり、目標範囲内(11.0～13.0 g/dL)であった。
- ・ESA未投与のPD患者は3例のみであり、症例数が限られていることに留意が必要であるが、本薬投与によりHb値が上昇する傾向が認められた。ESA切替えのPD患者における有効性について、本薬に切り替えた後、投与12週以降は目標範囲内で推移した(図9)。

機構 p57～

・HD及びND患者に対する本薬の有効性は示され、PD患者に対しても本薬の有効性は期待され则认为る。

1. ESA投与中のHD患者

- ・本薬群のDA群に対する非劣性が検証されたことを確認した。
- ・副次評価項目について、平均Hb値の推移はダプロデュスタット群では投与開始後に低下傾向が認められ、投与20週まではダルベポエチンアルファ群に比べて低値で推移していることに留意する必要があるものの、両群ともに目標

範囲内で推移していたこと、(以下、省略)

2. ESA未投与のHD患者

- ・非盲検非対照試験として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得ない
- ・Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、Hb 値は投与8 週時には目標範囲に到達し、その後は目標範囲内で維持される傾向であることを確認した。
- ・投与12週及び16週ではHb値が12.0g/dL以上の被験者割合が増加したため、目標Hb値達成割合が低下していることから、日常診療でもHb 値の上昇に留意し、適切に用量調節を行う必要がある

3. ND患者

エポエチンペーパペゴル群に対する非劣性が検証され、有効性は示された

4. PD患者

- ・非盲検非対照として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得ない
- ・ESA未投与の患者は限られていることに留意が必要であるが、ESA の投与の有無によらず、Hb 値に応じて本薬の用量を適切に調節することにより、Hb 値は目標範囲内(11.0～13.0 g/dL)に維持される傾向であることを確認した。
- ・PD 患者に対する本薬の有効性は期待されると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17. 臨床成績

意見

1. ESA投与中のHD患者

- ・副次評価項目について、平均Hb値の推移は、本薬群で切替え後16週まで低下したと申請者は主張しているのに対して機構は20週までと指摘している。ただし、添付文書には、「8. 重要な基本的注意」にHb値が低下傾向にあることの注意の記載はあるものの、「17. 臨床成績」には副次評価項目の結果、低下傾向の期間についての記載はない
- ・ESA切替後、16～20週までは目標Hb値に到達していない患者もいるため(p59図2)、本薬では規定の用量調節を行っても効果発現まで時間がかかることに留意する必要がある

3. ND患者

- ・本試験は試験実施中にESA未投与の患者で投与4週までのHb値の増加量が大きい(Hb値変化量が2.0 g/dL超)被験者が想定より多かったことから、プロトコル改訂している。ESA未投与のND患者の開始用量はベースラインのHb値が、9.0 g/dL以上11.0 g/dL 未満の場合は2 mgに減量、投与2週時にベースラインからのHb値増加量が1.0 g/dL を超える場合は用量を減量するプロトコルでの結果であることに注意する
- ・「有効性が示された」と機構が記載した箇所は、HD患者、ND患者であり、PD患者については「有効性が期待される」と記載あり⇒つまり、HD(ただし、ESA投与中の患者)及びND患者はランダム化比較試験、PD患者は非盲検非対照試験による結果であることに留意
- ・PD患者のESA未投与患者については審査報告書、添付文書でも特別な注意喚起はないが、ESA未投与例は3例のみであり、症例数が限られていることに留意が必要
- ・各試験結果での投与開始後のHb低下傾向、急激なHb上昇への留意については添付文書「8. 重要な基本的注意」に記載あり。

2. 安全性(審査報告書 p.66～72)

申請者

6試験の成績を提出

【PHI113747試験(国際共同第II相)、PHI116099試験(国内第II相)、PHI113633試験(国際共同第II相)、PHI201754試験(国内第III相比較)、PHI204716試験(国内第III相)、PHI201753試験(国内第III相)】

1. HD患者

本薬群とDA 群で有害事象の発現割合に大きな差は認められず、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。副作用について、2 例以上に認められた事象はなく、本薬群でDA 群と比較して特定の事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

・投与中止に至った副作用は、本薬群4例で認められ、1例に発現した黄斑浮腫、網膜出血及び網膜静脈閉塞が重度で未回復であり、(以下、省略)

2. ND患者

ND/PD 試験におけるND 患者(コホート1 及びコホート3)の投与52 週時までに認められた有害事象の発現状況は、表72 のとおりであった。本薬群とCERA 群で有害事象の発現割合に大きな差は認められず、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。

・重篤な有害事象について、本薬群とCERA 群の発現割合は大きく異ならず、本薬群の脳梗塞1例及びCERA群の肺うっ血1例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

3. PD患者

重篤な有害事象のうち複数の被験者で認められた事象は、腹膜炎9 例、心不全4例(うっ血性心不全3 例、心不全1 例)であった。腹膜炎について、PD 患者に特有の事象であり、ND/PD試験で認められた腹膜炎のいずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。心不全について、PD 患者ではND 患者と比較して腎機能が悪化しており、発現リスクが高いと考えられる。なお、ND/PD 試験で認められた心不全はいずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。その他の重篤な有害事象(中略)の多くは、ND 患者でも認められており、肺塞栓症を除き治験薬との因果関係は否定され、脊髄小脳障害及び急性呼吸窮迫症候群を除きいずれの事象も回復した。

以上を踏まえると、PD 患者で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、PD 患者特有の背景によるものであり、ND 患者と比較して本薬の安全性に特段問題となる傾向は認められていないと考える。

機構

1. HD患者

・本薬群はDA群と比較して有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていない
・HD貧血改善試験においても、臨床的に問題となるような傾向は特段認められていない

2. ND患者

・本薬群はCERA群と比較して有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていない
・ESA切替え患者とESA未投与患者の間で、臨床的に問題となるような安全性上の違いはない

3. PD患者

・評価例数が限られていることに留意が必要であるものの、PDの患者背景も考慮すると、本薬の安全性は許容可能

Hb値等に留意しながら用量調節を行い、有害事象の発現に注意して使用することで、HD、ND及びPD患者の腎性貧血に対する本薬の安全性は許容可能

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

「17. 臨床成績」より

1. ESAを使用中の腎性貧血を有する血液透析患者

治療期間中の副作用発現頻度は6%(8/136例)であり、その内訳は前房隅角血管新生、網膜出血、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、好酸球数増加、貧血、腹部不快感、嘔吐、食欲減退及び高血圧がそれぞれ1%未満

(1/136例)であった。

2. ESAを使用していない腎性貧血を有する血液透析患者

治療期間中の副作用発現頻度は7%(2/28例)であり、その内訳は血中コレステロール減少及び紅斑がそれぞれ4%(1/28例)であった。

3. 腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者

治療期間中の副作用発現頻度は6%(9/149例)であり、その内訳はヘモグロビン増加、血圧上昇、好酸球数増加、高血圧、腹部膨満、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、網膜出血及び脳梗塞がそれぞれ1%未満(1/149例)であった。

4. 腎性貧血を有する腹膜透析患者

治療期間中の副作用発現頻度は14%(8/56例)であり、その内訳は悪心が4%(2/56例)、下痢、咳嗽、肺塞栓症、肺高血圧症、網膜出血、肝機能異常、ヘモグロビン減少、ざ瘡様皮膚炎及び深部静脈血栓症がそれぞれ2%(1/56例)であった。

・添付文書では副作用の発現頻度であり、対照群との比較は記載されない

意見

- ・申請者と機構との意見に大きな相違はないと考えられる
- ・ND患者について、対照群と比較して問題となる傾向はないとしているが、高カリウム血症、そう痒感、血圧上昇は本薬群で多い傾向が見られるのではないかと(表72)
- ・PD患者において重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。機構も安全性は許容可能と見解しているが、評価例数が56例と限られており、また非対照試験であったことから、PD患者の対照群との比較は出来ておらず、評価は難しいのではないかと
- ・PD患者では副作用が多い傾向。より注意喚起をしても良かったのではないかと

●本薬の注意を要する有害事象について(審査報告書p.70～)

申請者

1.血栓塞栓関連事象

発現割合はESA群と同程度であり、臨床上問題となる可能性は低く、ESAと同様の注意喚起を行うことで問題ない

2.心血管系事象

心血管系事象について、MACE(Major adverse cardiac events)を定義して検討した。

国際共同第II相試験(国際共同HD用量探索試験及び国際共同ND用量探索試験)において、本薬群のMACE及び死亡の発現割合がESA群と比較して本薬群で高い傾向が認められた(表80)。

副作用とされた事象は、本薬群1.4%(5例:急性心筋梗塞、血中CPK増加各2例、脳梗塞1例)に認められた。

しかしながら、以下の点を踏まえると、本薬群とESA群で臨床的に意味のある差は認められていないと考える。

- ・国際共同第II相試験において、両群間でランダム化比が不均衡であったこと
- ・国際共同HD用量探索試験では心血管系疾患を合併する被験者割合に両群間で不均衡があったこと(本薬群69%、ESA群59%)、投与期間24週間のうち最初の4週間はESA群ではプラセボが投与されていたことを踏まえると、本薬群とESA群で心血管リスクが同等でなかった可能性があること。
- ・副作用の発現数は限られていたこと。

国内第III相試験(HD貧血改善試験、HD切替え維持試験及びND/PD試験)におけるMACEの発現割合を検討した結果、本薬群とESA群で同程度であった(表81)。副作用とされた事象は、ND患者の本薬群の脳梗塞1例のみで認められ、転帰は回復であった。死亡に至った事象は、ND患者のみで認められ、発現割合は本薬群とCERA群で同程度であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

なお、実施中である腎性貧血患者を対象とした海外第III相試験4試験について、独立データモニタリング委員会に

より非盲検下で4半期毎に、安全性評価が行われており、2019年12月時点で、試験計画を変更せず継続することが勧告されている。

以上を踏まえると、本薬はESAと比較して心血管系事象が現時点で臨床上問題となる可能性は低く、注意喚起は不要と考える。

3.高血圧症

本薬はESAと比較して高血圧が臨床上問題となる可能性は低いものの、ESAと同様、添付文書で高血圧について注意喚起を行う必要がある

4.網膜関連事象

本薬はESAと比較して網膜関連事象が問題となる可能性は低い

5.悪性事象

本薬でESAと比較して悪性腫瘍が問題となる可能性は低い

機構 p57～

1.血栓塞栓関連事象

- ・血栓塞栓関連事象、重篤な事象及び中止に至った事象の発現割合は本薬群とESA群で同程度であったものの、本薬群のみで重度の事象、副作用、重篤な副作用及び中止に至った副作用が認められたことを踏まえると、製造販売後において、本薬の投与後に重篤な血栓塞栓関連事象が発現する可能性は否定できない
- ・本薬による貧血改善の際に血液粘稠度が上昇し、血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象が発現する可能性が懸念される
- ・本薬と同一の作用機序を有するロキサデュスタットにおいて血栓塞栓関連事象について警告の項で注意喚起が行われていることも踏まえ、ロキサデュスタットと同様の注意喚起を行う必要がある
- ・血栓塞栓関連事象の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集する必要がある

2.心血管系事象

- ・心血管系事象について、国内第Ⅲ相試験において、本薬群とESA群でMACEの発現割合が同程度であったこと、副作用とされた事象は本薬群1例のみであったことを確認した。
- ・国際共同HD用量探索試験及び国際共同ND用量探索試験において、対照群と比べて本薬群でMACEの発現が高い傾向が認められていたものの、現時点で注意喚起は不要とする申請者の考えは理解できる。
- ・しかしながら、本薬と心血管系事象の関連性は現時点で明確ではないと考えることから、本薬の心血管系事象の発現状況について製造販売後も引き続き情報収集する必要がある

3.高血圧症

- ・国内第Ⅲ相試験において、高血圧関連の有害事象及び副作用の発現割合は本薬群とESA群で同程度であったこと等から、本薬でESAと比較して高血圧が臨床上大きな問題となる可能性は低い。ただし、ESAの添付文書では、血圧上昇を認める場合があり、血圧の推移に注意しながら投与する旨を注意喚起していること等から、本薬でもESAと同様の安全対策を講じる必要がある。また、ESAでは血圧上昇に伴う高血圧性脳症の発現が報告されていることから、本薬でも高血圧関連事象の発現状況について製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

4.網膜関連事象

- ・現時点では本薬でESAと比較して明らかに網膜出血リスクが増加する傾向は認められていない。ただし、本薬はHIF経路の活性化を介して血管新生を亢進する可能性があることから、網膜出血を発現するリスクの高い患者(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)に対しては注意して投与するよう添付文書で注意喚起を行うとともに、網膜出血の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

5.悪性腫瘍

・現時点において本薬の悪性腫瘍の発現状況に特段問題は認められていないことを確認した。

ただし、臨床試験では悪性腫瘍を合併する患者は除外されていたこと、本薬はHIF経路の活性化を介して血管新生を亢進することで腫瘍増殖を促進する可能性は否定できないことから、本薬の添付文書で悪性腫瘍を増悪させる可能性について注意喚起を行うとともに、悪性腫瘍の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集し検討する必要がある

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

<血栓塞栓関連事象>

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 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。

11.1 重大な副作用 血栓塞栓症(0.8%)

<心血管系事象>

8. 重要な基本的注意

8.2 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

<高血圧>

8.5 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。

11.2 その他の副作用 高血圧:1%未満

<網膜関連事象>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1.4 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。

11.1 重大な副作用 網膜静脈閉塞(0.3%)

11.2 その他の副作用 網膜出血:1%未満

<悪性腫瘍>

9.1.3 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。

意見

・機構より指摘を受けた有害事象について、注意喚起がなされている。

・申請者は、有害事象の発症数が少なかったことを根拠に、安全性を主張しているように見える。一方、機構からは、類薬での報告や、作用機序から推測される有害事象を踏まえ、慎重に対応し、添付文書の警告に血栓塞栓症に関する注意喚起を行っている。

なお、審査報告(2)p.92に専門委員より以下の意見あり

「本薬の作用機序を踏まえると、血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象の発現が懸念される。本薬の使用に際しては血栓塞栓症の発現リスクに十分な注意が払われるよう、同一の作用機序を有するロキサデュスタット製剤と同様に、添付文書において明確に注意喚起すべきと考える。」

また、「機構は、血栓塞栓症に関する専門協議における議論等を踏まえ、添付文書の警告に以下のとおり記載するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。」とあり、現行添付文書の内容となっている。

・海外においては、ダプロデュスタットの心血管系の安全性プロファイルについて、ESA 注射剤と比較して明確な結論を出すため、透析患者又はND 患者を対象とした大規模な心血管アウトカム試験を2試験実施中であり(申請資料概要2.5 - p. 9参照)、現在も未承認である。国内試験では心血管系事象を評価するには症例数が限られており、海外での試験結果がはっきりするまでは、心血管リスクの高い患者への投与は慎重になるべきではないか。

- ・本薬はESAとは異なる新規作用機序の薬剤である。赤血球造血作用以外の作用にも影響を与える可能性があり、網膜や悪性腫瘍以外にも未知の副作用に注意する必要があるのではないか。
- ・審査時には長期投与の安全性に関する情報は限られている。より長期での安全性について収集する必要がある。
- ・心血管系事象については申請者は注意喚起不要、機構も申請者の主張を理解できると見解している。添付文書では上記の注意喚起があるが、現場では判断に悩む。

3. その他

●用量調節方法について(審査報告書 p85～90)

申請者

1. HD患者

- ・本薬への切替え後にHb値の低下が認められたものの、Hb値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与20週以降、52週まで Hb値はベースライン付近で目標範囲内に維持された。

2. ND患者

- ・本薬への切替え後に平均Hb値の上昇傾向が認められたものの、Hb値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与16週以降、52週まで平均Hb値は安定して目標範囲内に維持された。

3. PD患者

- ・ESA切替えのPD患者ではHb値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、平均Hb値は投与12週に目標範囲内に達した後、52週まで目標範囲内に維持された。

機構

- ・機構は、7.R.4.4.1～7.R.4.4.3 の検討結果から、本薬の用量調節方法は、国内第Ⅲ相試験に準じて設定することに特段問題はないと考える。

1. HD患者

- ・HD貧血改善試験において投与12週から16週にかけてHb 値が12.0 g/dL以上の被験者割合が増え、目標Hb値達成割合が低下していること(図4)、また、HD切替え維持試験においてESAから本薬への切替え後にHb値の低下が認められており、2.0 g/dL/4週を超えてHb値が低下した被験者も認められていること(7.R.4.3.1 参照)等から、Hb値の推移を十分に確認し 適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。

2. ND患者

- ・本薬投与開始後にHb値増加量が0.5g/dL/週を超える可能性があることから(7.R.4.2.2 及び 7.R.4.3.2 参照)、Hb値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。

3. PD患者

ESA 未投与の患者において本薬投与開始後にHb 値増加量が0.5 g/dL/週を超える可能性があること(7.R.4.2.3 参照)、また、前治療のESAが高用量の患者において本薬への切替え後にHb値の低下が認められる可能性があること(7.R.4.3.3 参照)から、Hb値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

7.2投与量調節

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。[8.3参照]

8. 重要な基本的注意

8.3 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。[7.2参照]

<Hb値推移の確認に関して>

8.1 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。

8.4 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。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

意見

・機構よりHb値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することについて注意喚起あり。第Ⅲ相試験に準じて設定することで一致。用量調節の間隔については特に述べられていないが、試験に基づいて4週間は同一用量維持と添付文書に明記されている(減量・休薬についても記載あり)。

・臨床試験とは異なり、実臨床では服薬コンプライアンスが十分でない可能性あり。ESA製剤とは異なり、Hb値による用量調節には注意が必要ではないか。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか(審査報告書 p.76～77)

申請者

・現在腎性貧血治療にはESA(静脈内又は皮下投与)が用いられているが、本薬はESAとは異なる作用機序及び投与経路(経口投与)を有することから、腎性貧血に対する新たな治療選択肢となる

・ESAと比較して投薬の際の感染リスクが低減されること、ND患者及びPD患者に対してESA投与のための通院が不要となること、注射剤であるESAの投与は侵襲的であるが本薬は経口投与であるため患者の身体的負担を低減できる

・ESA及び他のPHD阻害剤との併用は想定していない

機構

腎性貧血を有するHD、ND及びPD患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験において本薬の有効性が示され(7.R.1参照)、安全性は許容可能であること(7.R.2参照)から、本薬の効能・効果を「腎性貧血」とすることは妥当である。本薬はESAとは異なる作用機序を有する経口剤であることから、腎性貧血に対する治療選択肢の一つとなる

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

意見

・申請者、機構ともに、従来のESAとの作用機序・投与経路の違いにより、腎性貧血の治療選択肢を広げるという位置づけで一致している。

・ESAとは異なる作用機序を臨床的位置づけとしているが、作用機序の違いによる臨床効果の違いや副作用の影響については述べられていない。

・ESA低反応性の患者が本薬の投与対象とも考えられるが、議論された記載はない。当該患者集団での効果は不明確。

・経口剤であることから安易に処方される可能性に注意する必要がある。ESAに比べて安全性に優れている結果も示されていない状況下であり、本薬を投与すべき患者は限定されるのではないか？

・HD患者は透析のための通院があるので経口剤の本薬にする有用性は低いか。

・ND患者の場合、有害事象の発見が見逃されてしまう可能性があるのではないか？

・副作用の確認やフォローが難しい

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目 血栓塞栓症、高血圧
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 高血圧に関しては、大規模第Ⅲ相試験(海外)により評価を予定している。

2. 重要な潜在的リスク

項目 心血管系事象(血栓塞栓症を除く)、悪性腫瘍、常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の進行、網膜出血
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 妥当 「心血管系事象(血栓塞栓症を除く)に関しては、海外で現在実施中の大規模な第Ⅲ相試験により評価する予定である」と記載あり 「ADPKD 進行」については、専門協議において、専門委員からの意見より追記されている(p.94 参照) HIF は常染色体優性多発性嚢胞腎患者の病態に影響を及ぼす可能性がある。製造販売後調査等において、常染色体優性多発性嚢胞腎患者における病態の進行について製造販売後調査で情報収集することが適切と考える。

3. 重要な不足情報

項目(該当なし)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 長期投与時の安全性、肝機能障害時、PD患者の安全性は不足情報として挙げてもよいか。

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)※薬価のみの比較

● 以下、ERI 4.79~8.0 の患者の場合(論文 1160、Fig3 より)

・ダルベポエチンアルファ注投与量 15.0 μ g/week

(後発)ダルベポエチンアルファ注 30 μ g「KKF」 3,183 円

3,183 円/2 週 \div 6,400 円/月

・ダーブロック投与量 6mg/day

= ダーブロック錠 6mg 446.1 円

= 446.1 円/日 \div 13,400 円/月

GE を利用した場合、月間 7,000 円、年間 84,000 円程度の差額となる。

<総合評価>

【有効性に関する評価】

- ・HD、ND、PD患者が適応対象となっているが、第Ⅲ相試験(検証的試験)でランダム化比較試験を実施し、ESA群との非劣性が検証されたのは、ESA投与中のHD及びND患者のみである。PD患者は非盲検非対照試験からの結果であり、例数も56例(特にESA未投与は3例のみ)と限られている。PD患者についても同様の効果が得られると考えられるものの使用経験からの結果であることに留意する。<審査報告(1) p.57~7.R.1 有効性について>
- ・有効性はHb値についてESAとの非劣性が示されたのみである。
- ・臨床試験より得られた結果は厳格に規定された開始用量、用量調節アルゴリズムを遵守した結果である。

・投与開始後のHb低下傾向、急激なHb上昇について留意する。また、目標Hb値に安定するまでに時間がかかる。〈審査報告(1) p59-60 図1〉

・臨床試験(第Ⅲ相)では鉄剤併用可であったことから、本薬投与前、投与中は鉄欠乏性貧血の治療も適切に行う必要がある。

【安全性に関する評価】

・ダプロデュスタットの心血管系の安全性プロファイルについて、海外では明確な結論がないとして未承認である。国内試験では心血管系事象を評価するには症例数が限られており、海外での試験結果がはっきりするまでは、心血管リスクの高い患者への投与は慎重になるべきと考える。投与する際には心血管系事象についてのモニタリングが必要。

〈審査報告(1) p.72～7.R.2.5.2 心血管系事象、申請資料概要 1.「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料 1.5-p4 海外の開発状況〉

・ESAを上回る発現割合ではないものの、ESAと同様の副作用(血栓塞栓症、高血圧など)に注意が必要である。

・本薬はESAとは異なる新規作用機序の薬剤である。赤血球造血作用以外の作用にも影響を与える可能性があり、網膜や悪性腫瘍以外にも未知の副作用に注意する必要があると考える。

【用法・用量について】

・軽度、中等度肝障害時にダプロデュスタットの非結合形 AUC は約 2.2 倍増加していることから、肝障害時は減量を考慮することが妥当と考える。また投与中は Hb 値の推移と副作用発現に注意が必要。

・CYP2C8 阻害薬のクロピドグレル併用については国内第Ⅲ相試験で安全性及び有効性に特段の問題が認められていないこと等から併用禁忌とはなっていないが、用量は低用量から開始し、Hb 値の推移と副作用発現に注意が必要。

〈審査報告(1)p.36 6.R.1 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について〉

・用量調節は4週間毎であること、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となっていることに留意する。〈添付文書:7.2投与量調節、8.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。本剤へ切り替えた場合は、Hb値の推移に注意し用量調節する。〈添付文書:8.重要な基本的注意〉

・臨床試験とは異なり、実臨床では服薬コンプライアンスが十分でない可能性あり。ESA 製剤とは異なり、Hb 値による用量調節には注意が必要。

【臨床的位置づけ】

・ダプロデュスタットは経口薬であり、透析導入前の CKD 患者であれば非侵襲的に治療を行うことができる。

・一方、透析導入後では、定期的な注射薬の投与が可能であり、経口薬の利点は少ないと思われる。

・ESA 抵抗性患者においては新たな選択肢となると考えられるが、当該患者での効果について明確になっていない。