

保存期慢性腎臓病患者を対象とした C. E. R. A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) 皮下投与および 静脈内投与の用量反応性に関する検討 —第Ⅱ相試験—

Dose-finding and Long-term Studies with C. E. R. A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) Administered Subcutaneously (SC) or Intravenously (IV) in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) Not on Dialysis

保利 敬 ¹⁾	田熊 淑男 ²⁾	大前 清嗣 ³⁾	井野 純 ⁴⁾
芳田 工 ⁵⁾	大石 哲也 ⁶⁾	望月 隆弘 ⁷⁾	土屋 悟史 ⁸⁾
小口 健一 ⁹⁾	宇田 晋 ¹⁰⁾	若狭 幹雄 ¹¹⁾	東海林隆男 ¹²⁾
福留裕一郎 ¹³⁾	波多野道康 ¹⁴⁾	神應 裕 ¹⁵⁾	湯澤由紀夫 ¹⁶⁾
両角 國男 ¹⁷⁾	山崎 親雄 ¹⁸⁾	市田 静憲 ¹⁹⁾	露木 幹人 ²⁰⁾
成瀬 友彦 ²¹⁾	稻熊 大城 ²²⁾	倉田 圭 ²³⁾	北村 洋 ²⁴⁾
林 晃正 ²⁵⁾	山内 淳 ²⁶⁾	雜賀 保至 ²⁷⁾	斎藤 能彦 ²⁸⁾
武田 一人 ²⁹⁾	白水 明代 ³⁰⁾	平方 秀樹 ³¹⁾	鶴屋 和彦 ³²⁾
別所 正美 ^{33)*}	椿原 美治 ^{34)*}	鈴木 正司 ^{35)**}	

ABSTRACT

Background C. E. R. A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) is an innovative erythropoiesis stimulating agent (ESA) with unique activity toward erythropoietin receptor, and results in showing significantly prolonged half-life. These studies were planned to evaluate the appropriate dose of C. E. R. A. administered either SC or IV once every 2 weeks (Q2W) to correct renal anemia in Japanese CKD patients not on dialysis.

Methods C. E. R. A. was administered SC (77 patients) or IV (57 patients) at three dose levels of 25, 50 or 75 µg Q2W to attain the Hb level of 12 g/dL (correction period) for patients with Hb levels of <10 g/dL. Once this Hb level had been attained, C. E. R. A. was administered Q4W at the dose levels ranging from 15 to 300 µg (SC) or 25 to 300 µg (IV) to maintain Hb levels within 11–13 g/dL (maintenance period). The total observation period in these studies was 48–50 weeks. Primary endpoint is the slope of the Hb level/time curve

(g/dL/week). Secondary endpoints are the percentage of patients who achieved the target Hb level of 12 g/dL and the time taken to reach target level in correction period, and the percentage of patients to maintain the target Hb levels of 11–13 g/dL in maintenance period.

Results Mean (SD) slopes of the Hb/time curves with SC administration of Q2W C. E. R. A. at each of 25, 50 or 75 µg were 0.100 (0.108), 0.227 (0.137) or 0.303 (0.159) g/dL/week, and those with IV were 0.129 (0.118), 0.352 (0.219) or 0.412 (0.174) g/dL/week (IV), respectively, which were similar between SC and IV route at the same dose. At each dose of 25, 50 or 75 µg, the percentages of patients achieving the Hb level of 12 g/dL were 75.0, 92.0 or 84.6% (SC), 84.2, 95.0 or 100% (IV), respectively, and the time to achieve Hb target was 140, 112 or 84 days (SC) and 112, 70 or 55.5 days (IV), in which both endpoints found to be dose-related. The percentages of the patients maintained Hb target levels (11–13 g/dL) after 24 week and 48 weeks were 81.1% and 72.7% (SC) and 73.3% and 85.0% (IV), respectively.

Conclusions These studies have demonstrated that a dose of C. E. R. A. Q2W as low as 25 µg, provides a smooth and steady increase in Hb levels in Japanese patients with CKD not on dialysis, regardless of administration route. Furthermore, administration of C. E. R. A. Q4W successfully maintained target Hb levels in this patient population.

(Jpn Pharmacol Ther 2011 ; 39 : S43–54)

KEY WORDS MIRCERA, Epoetin beta Pegol, Ro50-3821, CERA, C. E. R. A., Erythropoietin, Epoetin, ESA, Polyethylene glycol, PEG, Not on dialysis, Subcutaneous, SC, Intravenous, IV, Phase II

*メディカルアドバイザー **医学専門家

1)宗像医師会病院 2)社団法人全国社会保険協会連合会仙台社会保険病院 3)社会福祉法人恩賜財団済生会支部埼玉県済生会栗橋病院 (現: 医療法人社団宝池会吉川内科小児科病院) 4)社会福祉法人恩賜財団済生会支部埼玉県済生会栗橋病院 (現: 医療法人社団東光会戸田中央総合病院) 5)社会福祉法人恩賜財団済生会支部埼玉県済生会栗橋病院 (現: 高円寺よしだ内科) 6)社会福祉法人恩賜財団済生会支部埼玉県済生会栗橋病院 (現: 社会福祉法人恩賜財団済生会東京都済生会向島病院) 7)医療法人鉄蕉会亀田クリニック (現: 医療法人鉄蕉会亀田メディカルセンター) 8)東京ふれあい医療生活協同組合宮の前診療所 9)医療法人社団松和会池上総合病院 10)東芝林間病院 (現: 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院) 11)東芝林間病院 12)国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院 (現: 医療法人眞仁会久里浜クリニック) 13)国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院 (現: 医療法人眞仁会逗子桜山クリニック) 14)独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院 15)社会医療法人財団慈泉会相澤病院 (現: 神應透析クリニック) 16)名古屋大学 (現: 藤田保健衛生大学) 17)名古屋第二赤十字病院 18)特定医療法人衆済会増子記念病院 (現: 特定医療法人衆済会増子クリニック) 19)名古屋第一赤十字病院 20)社団法人全国社会保険協会連合会社会保険中京病院 21)春日井市民病院 22)公立陶生病院 (現: 名古屋第二赤十字病院) 23)公立陶生病院 24)大阪厚生年金病院 (現: 北村医院) 25)地方独立行政法人りんくう総合医療センター (現: 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター) 26)独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院 27)医療法人良秀会藤井診療所 28)奈良県立医科大学 29)麻生飯塚病院 30)医療法人真鶴会小倉第一病院 31)九州大学 (現: 福岡赤十字病院) 32)九州大学 33)埼玉医科大学 34)地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター 35)社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院

Kei Hori : Munakata Medical Association Hospital ; Yoshio Taguma : Sendai Shakai Hoken Hospital ; Kiyotsugu Omae : Saiseikai Kurihashi Hospital (the present affiliation, Yoshikawa Hospital) ; Jun Ino : Saiseikai Kurihashi Hospital (the present affiliation, Toda Chuo General Hospital) ; Takumi Yoshida : Saiseikai Kurihashi Hospital (the present affiliation, Koenji Yoshida Medical Clinic) ; Tetsuya Oishi : Saiseikai Kurihashi Hospital (the present affiliation, Tokyo Saiseikai Mukoujima Hospital) ; Takahiro Mochizuki : Kameda Clinic (the present affiliation, Kameda Medical Center) ; Satoshi Hijiya : Miyanomae Clinic ; Kenichi Oguchi : Ikegami General Hospital ; Susumu Uda : Toshiba Rinkan Hospital (the present affiliation, Kanto Rosai Hospital) ; Mikio Wakasa : Toshiba Rinkan Hospital ; Takao Shoji : Yokosuka Kyosai Hospital (the present affiliation, Kurihama Clinic) ; Yuichiro Fukudome : Yokosuka Kyosai Hospital (the present affiliation, Zushi Sakurayama Clinic) ; Michiyasu Hatano : Yokohama Rosai Hospital ; Yutaka Kanno : Aizawa Hospital (the present affiliation, Kanno Dialysis & Vascular Access Clinic) ; Yukio Yuzawa : Nagoya University (the present affiliation, Fujita Health University) ; Kunio Morozumi : Nagoya Daini Red Cross Hospital ; Chikao Yamazaki : Masuko Memorial Hospital (the present affiliation, Masuko Clinic Suburu) ; Shizunori Ichida : Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital ; Mikito Tsuyuki ; Chukyo Hospital ; Tomohiko Naruse : Kasugai Municipal Hospital ; Daijyo Inaguma : Tosei General Hospital (the present affiliation, Nagoya Daini Red Cross Hospital) ; Kei Kurata : Tosei General Hospital ; Hiroshi Kitamura : Osaka Koseinenkin Hospital (the present affiliation, Kitamura Clinic) ; Terumasa Hayashi : Rinku General Medical Center (the present affiliation, Osaka General Medical Center) ; Atsushi Yamauchi : Osaka Rosai Hospital ; Yasushi Saika : Fujii Clinic ; Yoshihiko Saito : Nara Medical University ; Kazuhito Takeda : Aso-Tuzuka Hospital ; Akiyo Shiroozu : Kokura Daiichi Hospital ; Hideki Hirakata : Kyusyu University (the present affiliation, Fukuoka Red Cross Hospital) ; Kazuhiko Tsuruya : Kyusyu University ; Masami Bessho : Saitama Medical University ; Yoshiharu Tsubakihara : Osaka General Medical Center ; Masashi Suzuki : Shinrakuen Hospital

はじめに

C. E. R. A. (continuous erythropoietin receptor activator, 一般名：エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え), 治験薬名 Ro50-3821, 以下本剤) は、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) に 1 分子の直鎖メトキシポリエチレングリコールをアミド結合させた分子量約 60 kDa の分子である。本剤は、従来の遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤にくらべて血中消失半減期が大幅に延長し、エリスロポエチンレセプターを特異的かつ持続的に刺激するという特徴を有する新しい長時間持続型の赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) である¹⁾。

保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者に対する腎性貧血治療においては、rHuEPO 製剤が広く使用されることにより患者の慢性的な貧血症状や QOL が著しく改善し、さらに腎障害の進展抑制や心機能の改善等、数多くの研究成果が報告されている^{2~5)}。しかしながら、rHuEPO 製剤による適切な貧血治療を実施するためには週に 1 回～2 週に 1 回程度の投与が必要であるのに対して、保存期 CKD 患者の通院頻度は、通常 2~4 週に 1 回程度であるため、日本透析医学会 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁶⁾で推奨している目標ヘモグロビン (Hb) 濃度の維持が困難な患者も多いことから⁷⁾、患者の通院頻度にあわせた適切な貧血治療が可能となる新たな ESA の登場が期待されている。

本剤は、海外では CKD に伴う腎性貧血の適応で、月に 1 回の投与頻度により維持期の貧血管理が可能な治療薬として、すでに 100 カ国以上で承認されている。国内では、健康成人を対象とした単回皮下投与試験⁸⁾が実施され、3.2 µg/kg までの容忍性が確認された。また、血液透析および保存期 CKD 患者を対象とした 2 週に 1 回の反復静脈内投与による前期第 II 相試験^{9,10)}では、本剤の貧血改善効果および安全性が確認され、さらに血中消失半減期が rHuEPO 製剤にくらべて大幅に延長していること、薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は線形であることが確認された。

今回、保存期 CKD 患者を対象に、本剤を 2 週に 1 回皮下投与および静脈内投与した際の貧血改善効果の用量反応性と 4 週に 1 回投与による貧血改善維

持効果および安全性を後期第 II 相試験により検討したので報告する。

I 対象と方法

本試験は、表 1 に示す全国 26 施設において、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) を遵守して実施した。実施に際しては、各医療機関に設置されている治験審査委員会の承認を得た。

1 対象

対象は、下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、本試験への参加が適格と判断された保存期 CKD 患者とした。なお、本試験開始に先立ち試験内容について十分な説明を行い、本試験の参加に対して文書により同意を得た。

1) 選択基準

- ①試験期間中は透析導入の必要がないと考えられる保存期 CKD 患者
- ②同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
- ③登録前直近の体重が 40 kg 以上 80 kg 以下の患者
- ④登録前 12 週間以内のいずれかの血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上の患者
- ⑤登録前 4 週間以内のいずれかのトランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20% 以上の患者
- ⑥事前検査以降 8 週間以内のいずれかの Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満である患者
- ⑦本剤投与開始予定日 (1 日目) から起算して 4 週間 (28 日間) 以内に rHuEPO 製剤の投与を受けていない患者

2) 除外基準

- ①コントロール困難な高血圧を有する患者：登録前 12 週間の血圧測定において、拡張期血圧が 100 mmHg 以上である頻度が、1/3 を超える (皮下投与試験) または 1/3 以上 (静脈内投与試験) の患者
- ②うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類 Class III 以上) の患者
- ③妊娠、授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性、本剤投与開始日から本剤最終投与 90 日後までの期間に避妊する意思のない女性
- ④心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞 (無症候性脳梗塞を

表 1 治験実施医療機関および治験責任・分担医師の一覧

治験実施医療機関*	診療科名	治験責任医師	治験分担医師
仙台社会保険病院	腎センター内科	田熊淑男	堀籠郁夫, 堀田修, 鈴木一之, 野城宏夫, 千葉茂美, 宮崎真理子, 石田亜希, 佐藤光博, 木村朋由, 家入伯夫, 佐藤功造
社会福祉法人恩賜財団済生会支部 埼玉県済生会栗橋病院	腎臓内科	大前清嗣 井野純 芳田工 大石哲也	井野純, 柴田藍, 山崎麻由子
医療法人鉄蕉会亀田クリニック	腎臓高血圧内科	望月隆弘	小原まみ子, 渡邊喜彦, 山口憲児, 神尾学, 江口亜弥, 松井勝臣, 片岡浩史
東京ふれあい医療生活協同組合 宮の前診療所	内科	土屋悟史	佐中孜
医療法人社団松和会池上総合病院	腎臓医療センター	小口健一	浅野学, 岩渕仁, 岡本真智子
東芝林間病院	腎臓内科	宇田晋 若狭幹雄	岩崎美津子, 山本弓月
国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院	内科	東海林隆男 福留裕一郎	福留裕一郎, 東海林隆男, 田村禎一
横浜労災病院	腎臓内科	波多野道康	岩崎富人, 青木明日香
特定・特別医療法人慈泉会相澤病院	透析腎不全センター	神應裕	小口智雅, 白鳥勝子
名古屋大学医学部附属病院	腎臓内科	湯澤由紀夫	松尾清一, 伊藤恭彦, 森田良樹, 丸山彰一, 森永貴理, 坂本いすみ, 小野木健詞, 倉田圭, 佐藤文彦, 林宏樹, 安田宜成
名古屋第二赤十字病院	腎臓内科	両角国男	武田朝美, 堀家敬司, 小野田浩
医療法人衆済会増子記念病院	内科	山崎親雄	伊藤晃, 小山寛一, 加藤ふみ, 森弘卓延, 加藤規利, 篠田美穂, 近藤千華
名古屋第一赤十字病院	腎臓内科	市田静憲	岡田理恵子, 木村慶子, 小島博
社団法人全国社会保険協会連合会 社会保険中京病院	腎・透析科	露木幹人	佐藤元美, 堀江勝智, 李好男, 加納康子, 山田師生
春日井市民病院	内科	成瀬友彦	渡邊有三, 坂洋祐, 古橋和拡, 浅野靖之, 辻田誠
公立陶生病院	腎・膠原病内科	稻熊大城 倉田圭	倉田圭, 稲熊大城, 中村智信, 稲葉慎一郎, 新城響, 鈴木祥代, 三島智子, 立松美穂
地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立急性期・総合医療センター	腎臓・高血圧内科	椿原美治	岡田倫之, 勝二達也, 金子哲也, 富田弘道, 井上和則, 古松慶之, 林大祐, 植畠拓也
大阪厚生年金病院	内科	北村洋	藤井正満, 横山建二
りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院	腎臓内科	林晃正	上村太朗, 宮里研郎, 木村友則, 飯尾健一郎
独立行政法人労働者健康福祉機構 大阪労災病院	腎臓内科	山内淳	宇津貴, 高原健, 原田環, 難波倫子, 竹治正展, 酒井佳奈紀
医療法人良秀会藤井診療所	内科	雜賀保至	
奈良県立医科大学附属病院	循環器・腎臓・代謝内科	斎藤能彦	岩野正之, 西野俊彦, 赤井靖宏, 原田幸児
株式会社麻生飯塚病院	腎臓内科	武田一人	菅原宏治, 飛野杏子, 福田拓也
国立大学法人九州大学病院	第二内科	平方秀樹 鶴屋和彦	徳本正憲, 升谷耕介, 谷口正智, 四枝英樹
小倉第一病院	内科	白水明代	中村秀敏
宗像医師会病院	腎センター	保利敬	吉光隆博, 緒方千波, 長柄仁, 杉若昌一, 篠崎倫哉

* 治験実施医療機関は試験実施時の名称を記載

表 2 初期投与期における用量の調整方法

変更基準	
1段階増量	・投与 4, 6, 8, 10, 12, 14 週後の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の場合 ・Hb 濃度が 12.0 g/dL 未満で、治験責任医師または治験分担医師が増量を必要であると判断した場合（ただし、皮下投与試験では投与 14 週後以降、静脈内投与試験では投与 16 週後以降）
1段階以上減量	・直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0 g/dL を超えた場合

- 除く）の既往または合併のある患者
 ⑤重篤なアレルギーまたは重篤な薬物アレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）が確認されている患者
 ⑥rHuEPO 製剤に過敏症の患者
 ⑦悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）、重症感染症、全身性血液疾患（骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症等）、溶血性貧血または消化管出血等の明らかな出血性病変を有する患者
 ⑧登録前 12 週間以内に蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロンまたはメピチオスタンの投与を受けた患者
 ⑨登録前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
 ⑩登録前に本剤の投与を受けた患者
 ⑪登録前 16 週間以内に赤血球輸血を受けた患者
 ⑫試験期間中に大量の出血を伴う手術が予定されている患者
 ⑬その他、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者

2 試験デザイン

中央登録法による無作為化非盲検並行群間比較試験を多施設共同にて実施した。

3 試験薬剤

試験薬剤は、0.3 mL 中に本剤を 25 μg, 50 μg, 75 μg, 100 μg, 150 μg, 200 μg のいずれかを含有するプレフィルドシリンジ製剤を用いた。また、皮下投与試験では、1 バイアル (1 mL) 中に本剤を 100 μg, 200 μg または 1000 μg 含有する製剤もあわせて用いた。

4 投与方法

1) 用法および用量

- (1) 初期投与期 (Hb 濃度が 12.0 g/dL に到達するまでの期間)

25 μg, 50 μg, 75 μg の 3 用量のうち、いずれか 1 用量を 2 週に 1 回の頻度で投与した。なお、投与 4 週後以降に、表 2 に示す基準を満たした場合は用量を変更した。用量の変更は、前回の用量変更時から 4 週間以上（減量基準に該当した場合は 2 週間以上）の間隔を空け、皮下投与試験では 12~150 μg、静脈内投与試験では 25~150 μg の範囲で用量を調整した。

(2) 維持投与期 (Hb 濃度が 12.0 g/dL に到達した以降の期間)

Hb 濃度が 12.0 g/dL 以上に到達した場合は維持投与期へ移行し、目標 Hb 濃度として 11.0~13.0 g/dL を維持するように用量を適宜調整した。

2) 投与頻度の変更

維持投与期移行後、前回の投与時に用量が変更されておらず、かつ Hb 濃度が 12.0~13.0 g/dL の場合には、投与量を 2 倍量として投与頻度を 4 週に 1 回へ変更した。静脈内投与試験においては、上記の基準に加えて、直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0 g/dL を超えていない場合を投与頻度の変更基準とした。

なお、投与頻度を 4 週に 1 回へ変更した後は、2 週に 1 回への再変更は行わなかった。

3) 維持用量の調整

維持投与期における用量調整は表 3、投与量の範囲は表 4 に従った。用量の変更は前回の用量変更時から 4 週間以上（減量・休薬基準に該当する場合は 2 週間以上）の間隔を空け、皮下投与試験では 12~300 μg、静脈内投与試験では 25~300 μg の範囲で用量を調整した。

4) 投与期間

投与期間は初期投与期および維持投与期をあわせて 48~50 週間とした。ただし、皮下投与試験は 24~26 週間の先行試験とその後 24~26 週間の継続試験

表 3 維持投与期における用量の調整方法

Hb 濃度	投与量
11.0 g/dL 未満	1段階増量
11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下	Hb 濃度の推移等を勘案して、治験責任医師または治験分担医師の判断により投与量を調整 一投与量を変更する場合、増量は 1 段階、減量は 1 段階以上
13.0 g/dL 超	1段階以上減量
14.0 g/dL 以上	休薬 一休薬後 Hb 濃度が 13.0 g/dL 以下に低下した後は 1 段階以上 減量して投与を再開

表 4 治験薬投与量 (維持投与期)

投与頻度	治験薬投与量	投与頻度	治験薬投与量
1 回/2 週	12 µg	1 回/4 週	12 µg
	25 µg		25 µg
	50 µg		50 µg
	75 µg		75 µg
	100 µg		100 µg
	150 µg		150 µg
	—		200 µg
	—		250 µg
	—		300 µg

ただし、12 µg は皮下投与試験のみ

に分けて実施した。

5 併用薬剤および併用療法

試験期間中は、透析療法への移行、rHuEPO 製剤、他の治験薬、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの使用、赤血球輸血、大量の出血を伴う手術を禁止した。

TSAT が 20% 以上およびフェリチンが 100 ng/mL 以上を目安として、鉄剤（可能な限り、静注鉄剤）の投与を行った。

6 試験の中止

試験期間中、下記に該当した患者については試験を中止した。

- ①登録基準に合致しないことが判明した場合
- ②患者が中止を希望した場合
- ③最低投与量を投与して、Hb 濃度が 13.0 g/dL を超えた場合
- ④最低投与量を投与して、直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0 g/dL を超えた場合
- ⑤投与 14 週以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の場合（皮下投与試験）

投与 16 週以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の場合（静脈内投与試験）

- ⑥Hb 濃度が 14.0 g/dL 以上そのため、本剤を休薬した期間が連続して 8 週間を超えた場合
- ⑦有害事象の発現により、試験の継続が困難な場合
- ⑧試験期間中に赤血球輸血を受けた場合
- ⑨試験期間中に大量の出血を伴う手術を施行した場合
- ⑩透析療法へ移行する場合
- ⑪その他、治験責任医師または治験分担医師が投与の継続を不適当と認めた場合

7 観察・検査項目

観察・検査項目は以下の内容を実施した。なお、血液凝固能検査、内分泌学検査、血清中 C. E. R. A. 濃度、血清中抗 C. E. R. A. 抗体は中央測定にて実施した。

- ・被験者背景
- ・身長・体重
- ・診察：診察、問診
- ・バイタルサイン：収縮期血圧（坐位）、拡張期血圧（坐位）、脈拍数（坐位）
- ・心電図検査：標準 12 誘導心電図（安静臥位）
- ・胸部 X 線検査：心胸郭比
- ・血液学的検査：赤血球数、Hb 濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分画
- ・鉄関連検査：血清鉄、TIBC、TSAT、フェリチン
- ・血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、ALP、LDH、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、リン、カルシウム、尿素窒素、クレアチニ

ン, 尿酸, CRP

・血液凝固能検査: PT, APTT, フィブリノーゲン

・内分泌学検査: hANP, BNP

・血清中 C. E. R. A. 濃度

・血清中抗 C. E. R. A. 抗体

8 評価項目および解析方法

1) 有効性

有効性評価は本剤の投与回数が 2 回以下で中止した患者を除外した患者を対象とした。

(1) 主要評価項目 (初期投与期)

「週あたりの Hb 濃度上昇速度」は、週あたりの Hb 濃度変化量として求め、基本統計量は、例数、平均値、標準偏差 (SD) を示した。

皮下投与試験では投与開始時 Hb 濃度、静脈内投与試験では投与開始時 Hb 濃度および本剤投与前の rHuEPO 製剤投与の有無をそれぞれ共変量として調整した Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均を算出し、25 µg 群を対照群とする最小二乗平均の群間比較 (*t* 検定) による *p* 値を示した。

(2) 副次的評価項目

① 初期投与期

「Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達率」における基本統計量は、例数、到達例数、到達率、「Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達時間」における基本統計量は、中央値、95% 信頼区間を示した。

② 維持投与期

「目標 Hb 濃度 11.0～13.0 g/dL の維持率」における基本統計量は、例数、維持例数、維持率を示した。

2) 安全性

安全性評価は、本剤投与後、安全性に関する観察・検査が実施された患者を対象に、有害事象が発現した患者の割合を算出した。有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない事象については副作用として同様の集計を行った。

3) 薬物動態

薬物動態評価は、本剤の投与開始日および投与開始後に評価可能な血清中薬物濃度が得られた患者を対象とし、血清中 C. E. R. A. 濃度のトラフ値を検討した。

II 結 果

1 患者の構成

皮下投与試験の先行試験では、登録例 77 例に本剤が投与され、全例を安全性解析対象例 (25 µg 群 25 例、50 µg 群 26 例、75 µg 群 26 例)、登録基準違反例 1 例、早期中止例 1 例を除いた 75 例を有効性解析対象例 (25 µg 群 24 例、50 µg 群 25 例、75 µg 群 26 例) とした。本剤が投与された患者のうち、17 例が途中中止となり 60 例が 24～26 週間の観察を完了した。先行試験完了例のうち、50 例から継続試験への参加同意が得られ、24～26 週間の継続投与が行われ、11 例が中止となり 39 例が完了した。

また、静脈内投与試験では、登録例 61 例のうち、未投与例 1 例と GCP 不適格の 3 例を除く 57 例を安全性解析対象例および有効性解析対象例 (25 µg 群 19 例、50 µg 群 20 例、75 µg 群 18 例) とした。このうち、19 例が途中中止となり 38 例が完了した。

安全性解析対象例の患者背景の各項目において、いずれの試験においても 3 群間に大きな違いは認められなかった (表 5)。

2 有効性

1) 主要評価項目 (初期投与期)

(1) 週あたりの Hb 濃度上昇速度

皮下投与試験および静脈内投与試験における平均 Hb 濃度の推移は、いずれも、本剤の 2 週に 1 回投与により経時的に安定した上昇を示し、かつ用量に依存した Hb 濃度上昇速度の増加がみられた (図 1)。

投与開始日から投与量変更前までの期間 (end of initial treatment: EOIT) において、週あたりの Hb 濃度上昇速度を表 6、Hb 濃度上昇速度の用量反応関係を図 2 に示した。週あたりの Hb 濃度上昇速度 (平均値±SD) は、皮下投与試験では 25 µg 群、50 µg 群および 75 µg 群でそれぞれ 0.100 ± 0.108 、 0.227 ± 0.137 および 0.303 ± 0.159 g/dL/週、静脈内投与試験でそれぞれ 0.129 ± 0.118 、 0.352 ± 0.219 および 0.412 ± 0.174 g/dL/週と、いずれの投与経路においても用量反応性が認められた。

25 µg 群を対照群とする共変量を調整した最小二乗平均の群間比較では、皮下投与試験の 25 µg 群に対して 50 µg 群 (*p*=0.002)、75 µg 群 (*p*<0.001)

表 5 患者背景

背景項目	分類	皮下投与試験			静脈内投与試験		
		25 µg群 n=25	50 µg群 n=26	75 µg群 n=26	25 µg群 n=19	50 µg群 n=20	75 µg群 n=18
性別	男	8 (32.0)	10 (38.5)	18 (69.2)	8 (42.1)	10 (50.0)	7 (38.9)
	女	17 (68.0)	16 (61.5)	8 (30.8)	11 (57.9)	10 (50.0)	11 (61.1)
年齢 (歳)	平均値±SD	63.2±13.4	60.4±10.1	58.5±12.7	63.9±10.3	63.4±10.5	67.8±7.3
	中央値	64.0	59.5	56.5	66.0	64.0	68.0
体重 (kg)	平均値±SD	52.3±7.7	54.8±9.4	58.5±9.6	55.6±7.9	60.0±10.6	55.4±10.5
	中央値	53.3	53.3	58.0	55.0	57.2	55.3
原疾患	慢性糸球体腎炎	8 (32.0)	12 (46.2)	14 (53.8)	5 (26.3)	5 (25.0)	2 (11.1)
	糖尿病性腎症	7 (28.0)	4 (15.4)	5 (19.2)	5 (26.3)	9 (45.0)	4 (22.2)
	腎硬化症	6 (24.0)	2 (7.7)	3 (11.5)	2 (10.5)	1 (5.0)	5 (27.8)
	多発性囊胞腎	0 (0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (10.5)	1 (5.0)	0 (0)
	不明	2 (8.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (21.1)	3 (15.0)	4 (22.2)
	その他	2 (8.0)	5 (19.2)	2 (7.7)	1 (5.3)	1 (5.0)	3 (16.7)
Hb 濃度 (g/dL)	平均値±SD	8.94±1.00	8.95±0.77	9.29±0.69	9.19±0.71	9.13±1.16	9.20±0.66
	中央値	9.20	8.90	9.50	9.20	9.40	9.25
TSAT (%)	平均値±SD	33.8±10.2	33.1±16.1	33.6±9.0	27.9±6.1	32.2±7.6	32.6±13.9
	中央値	32.9	26.4	32.9	26.8	31.8	29.0
フェリチン (ng/mL)	平均値±SD	172±163	153±126	160±147	234±328	193±133	305±590
	中央値	116	112	98	156	171	172
血清 Cr 値 (mg/dL)	平均値±SD	3.93±0.94	4.35±1.54	4.37±1.35	3.83±1.52	4.03±1.59	3.58±1.23
	中央値	3.70	3.95	4.00	3.30	3.71	3.50
CCr (mL/min)	平均値±SD	13.7±5.7	14.4±6.4	15.5±5.2	15.7±5.5	16.4±6.7	16.0±7.8
	中央値	12.9	13.1	14.3	16.2	13.3	14.1
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	平均値±SD	11.8±4.1	11.5±4.7	12.2±4.5	13.1±4.6	12.8±4.8	13.6±5.3
	中央値	10.7	10.6	11.8	12.3	11.7	12.7
前治療 rHuEPO 製剤	投与あり	11 (44.0)	8 (30.8)	9 (34.6)	8 (42.1)	9 (45.0)	8 (44.4)
	投与なし	14 (56.0)	18 (69.2)	17 (65.4)	11 (57.9)	11 (55.0)	10 (55.6)

例数 (%) または平均値±SD, 中央値

TSAT=血清鉄/総鉄結合能×100

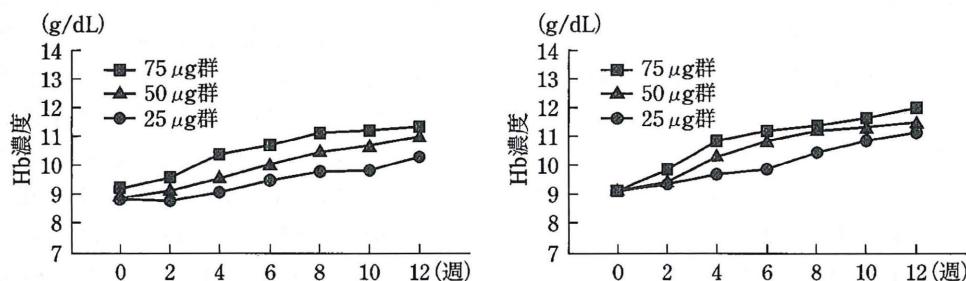


図 1 平均 Hb 濃度の推移 (投与 12 週後まで)

左図：皮下投与試験, 右図：静脈内投与試験

表 6 週あたりの Hb 濃度上昇速度 (EOIT)

皮下投与試験			静脈内投与試験		
25 μg 群 (n=24)	50 μg 群 (n=25)	75 μg 群 (n=26)	25 μg 群 (n=19)	50 μg 群 (n=20)	75 μg 群 (n=18)
0.100±0.108	0.227±0.137	0.303±0.159	0.129±0.118	0.352±0.219	0.412±0.174

g/dL/週, 平均値±SD

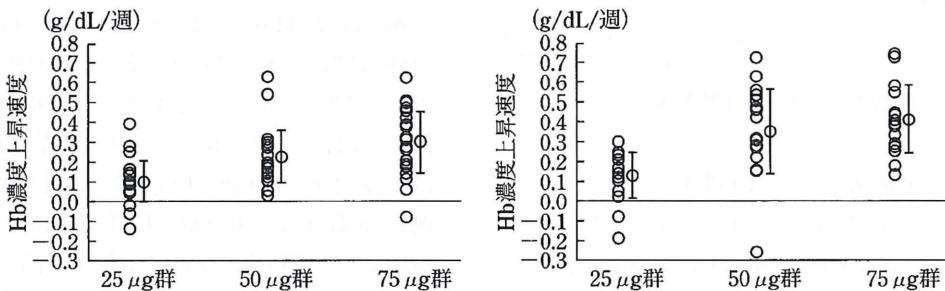


図 2 週あたりの Hb 濃度上昇速度の用量反応関係 (初期投与期, 個別値および平均値±SD, EOIT)

左図: 皮下投与試験, 右図: 静脈内投与試験

表 7 Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達率および到達時間 (初期投与全期間)

項目	皮下投与試験			静脈内投与試験		
	25 μg 群 (n=24)	50 μg 群 (n=25)	75 μg 群 (n=26)	25 μg 群 (n=19)	50 μg 群 (n=20)	75 μg 群 (n=18)
到達率 (%)	75.0	92.0	84.6	84.2	95.0	100
到達時間 (日) [中央値 (95% 信頼区間)]	140 [126~168]	112 [84~168]	84 [56~98]	112 [97~167]	70 [56~98]	55.5 [42~70]

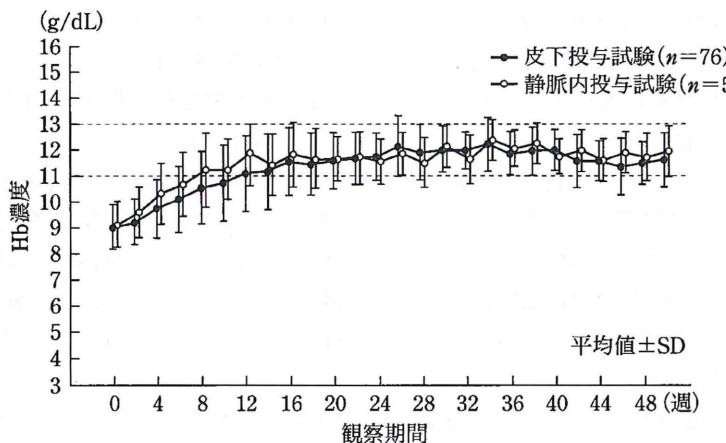


図 3 平均 Hb 濃度の推移

ともに Hb 濃度上昇速度が有意に高かった。また、静脈内投与試験においても、25 μg 群に対して 50 μg 群 ($p<0.001$)、75 μg 群 ($p<0.001$) とともに Hb 濃度上昇速度が有意に高かった。

2) 副次的評価項目 (初期投与期)

用量調整後の期間も含めた初期投与全期間において、Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達率および到達時間を表 7 に示した。

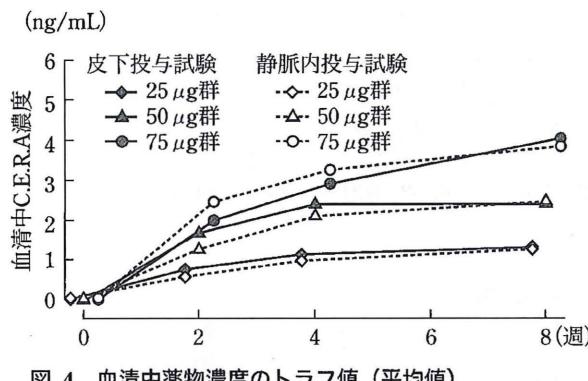


図 4 血清中薬物濃度のトラフ値 (平均値)

(1) Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達率

Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達率は、皮下投与試験では 25 µg 群で 75.0% (18/24 例), 50 µg 群で 92.0% (23/25 例), 75 µg 群で 84.6% (22/26 例), 静脈内投与試験ではそれぞれ 84.2% (16/19 例), 95.0% (19/20 例), 100% (18/18 例) であり、いずれも用量の増加に伴い到達率が上昇した。

(2) Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達時間

Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達時間 (中央値) は、皮下投与試験では 25 µg 群で 140 日, 50 µg 群で 112 日, 75 µg 群で 84 日, 静脈内投与試験ではそれぞれ 112 日, 70 日および 55.5 日であり、いずれも用量の増加に伴い到達時間が短縮した。

3) 副次的評価項目 (維持投与期)

(1) 目標 Hb 濃度 11.0~13.0 g/dL の維持率

皮下投与試験および静脈内投与試験において、平均 Hb 濃度はいずれの投与経路においても、長期にわたり目標値内を安定に推移した (図 3)。

維持投与期に移行した患者における目標 Hb 濃度維持率は、皮下投与試験では投与 24 週後に 81.1% (30/37 例), 投与 48 週後に 72.7% (16/22 例), 静脈内投与試験では投与 24 週後に 73.3% (22/30 例), 投与 48 週後に 85.0% (17/20 例) と、いずれの投与経路においても同様に良好な維持率であった。

また、平均投与量 (平均値±SD) は、皮下投与試験では投与 24 週後に 4 週に 1 回 104.2±49.5 µg, 投与 44 週後に 118.1±82.6 µg, 静脈内投与試験ではそれぞれ 88.0±41.2 µg, 98.8±55.6 µg であり、投与経路間で大きな違いは認められなかった。

3 安全性

1) 有害事象

有害事象の発現率は、皮下投与試験の先行試験で 81.8% (63/77 例, 141 件), 継続試験で 92.0% (46/50 例, 159 件), 静脈内投与試験で 87.7% (50/57 例, 174 件) であり、投与経路間での発現率は同様であった。事象別では、皮下投与試験の先行試験では鼻咽頭炎 41.6% (32 例), 高血压 13.0% (10 例), 浮腫 5.2% (4 例), 継続試験では鼻咽頭炎 54.0% (27 例), 高血压 18.0% (9 例), 腎機能障害 10.0% (5 例), 慢性腎不全 10.0% (5 例), 静脈内投与試験では、鼻咽頭炎 40.4% (23 例), 慢性腎不全 10.5% (6 例), 便秘 8.8% (5 例), CRP 増加 8.8% (5 例), 高血压 8.8% (5 例) の順に発現率が高かった。

皮下および静脈内投与試験の高血圧発現例数を統合して、高血圧の発現率と初期用量および Hb 濃度上昇速度との関連性を検討した。両試験における初期用量別の高血圧の発現率は、25 µg 群で 14.0% (6/43 例), 50 µg 群で 13.3% (6/45 例), 75 µg 群で 11.4% (5/44 例) であり、用量に依存した発現率の上昇は認められなかった。また、Hb 濃度上昇速度別の高血圧の発現率は、0.3 g/dL/週以下の場合は 13.3% (12/90 例), 0.3 g/dL/週超では 11.9% (5/42 例), 0.4 g/dL/週以下では 12.4% (13/105 例), 0.4 g/dL/週超では 14.8% (4/27 例), 0.5 g/dL/週以下では 12.8% (15/117 例), 0.5 g/dL/週超では 13.3% (2/15 例) であり、高血圧の発現頻度と Hb 濃度上昇速度に関連は認められなかった。

2) 副作用

副作用の発現率は、皮下投与試験の先行試験では 24.7% (19/77 例, 25 件), 継続試験では 26.0% (13/50 例, 24 件), 静脈内投与試験では 14.0% (8/57 例, 9 件) であり、投与経路間での副作用発現率は同様であった。事象別では、皮下投与試験の先行試験で高血圧 9.1% (7 例), 継続試験で高血圧 10.0% (5 例), 腎機能障害 6.0% (3 例), 静脈内投与試験で高血圧 7.0% (4 例) の発現率が高かった。その他の事象の発現率は 5% 以下であった。

3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、皮下投与試験の先行試験では 16.9% (13/77 例, 15 件), 継続試験では 22.0% (11/50 例, 18 件), 静脈内投与試験では 31.6%

(18/57 例, 23 件) であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかつた事象は皮下投与試験の先行試験で 3 例 (3.9%) 3 件に認められ、25 μg 群での硝子体出血、50 μg 群での出血性胃潰瘍および慢性腎不全各 1 例であった。なお、静脈内投与試験において本剤との因果関係が否定されなかつた重篤な有害事象は認められなかつた。

4) 臨床検査値および血清中抗 C. E. R. A. 抗体

臨床上問題となる臨床検査項目は認められなかつた。また、血清中抗 C. E. R. A. 抗体はすべての患者で陰性であった。

4 薬物動態

EOIT までの期間における血清中薬物濃度のトラフ値を検討した結果、皮下投与試験および静脈内投与試験のいずれにおいても用量比例性を示し、投与経路間の違いは認められなかつた (図 4)。なお、投与 8 週後以降の血清中薬物濃度のトラフ値はほぼ一定に推移しており、血清中薬物濃度の定常状態が維持されていた。

III 考 察

保存期 CKD 患者を対象に、本剤を皮下投与および静脈内投与した際の貧血改善効果の用量反応性、貧血改善維持効果および安全性を後期第 II 相試験により検討した。

初期投与期では、本剤の貧血改善効果について、週あたりの Hb 濃度上昇速度の用量反応性を検討した。その結果、週あたりの Hb 濃度上昇速度は皮下投与試験の 25 μg 群で 0.100 g/dL/週、50 μg 群で 0.227 g/dL/週、75 μg 群で 0.303 g/dL/週、静脈内投与試験ではそれぞれ 0.129 g/dL/週、0.352 g/dL/週、0.412 g/dL/週と、いずれの投与経路においても用量に依存して増加することが確認された。週あたりの Hb 濃度上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者は、皮下投与試験では 25 μg 群 0 例、50 μg 群 2 例 (8.0%)、75 μg 群 2 例 (7.7%)、静脈内投与試験ではそれぞれ 0 例、6 例 (30.0%)、5 例 (27.8%) であり、25 μg 群では 0.5 g/dL/週を超える患者は認められなかつた。

また、初期投与全期間において Hb 濃度 12.0 g/dL 以上への到達率を検討した結果、皮下投与試験で

は 25 μg 群で 75.0% (18/24 例)、50 μg 群で 92.0% (23/25 例)、75 μg 群で 84.6% (22/26 例)、静脈内投与試験ではそれぞれ 84.2% (16/19 例)、95.0% (19/20 例)、100% (18/18 例) であり、初期用量 25 μg から投与開始した患者においても、用量を適宜調整することにより目標値への貧血改善効果が示された。

日本透析医学会 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁶⁾では、「週当たり Hb 値 0.5 g/dL 以内の上昇であれば問題ない」とされていること、rHuEPO 製剤に対する反応性が患者により異なることから、「初回投与量は少量として、貧血は正速度を観察しながら、不十分と判断された場合には、徐々に漸増させる方法が一般的である」⁶⁾とされていること等を勘案し、本剤の初期用量は、最小用量である 25 μg から開始し、Hb 濃度の推移により投与量を適宜調整することにより上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えることなく、目標とする Hb 濃度に到達することが可能であると考えられた。ただし、「可能な限り輸血を避けるべく、開始時 Hb 値が低値であれば、より急速な Hb 値の改善が求められる場合もある」⁶⁾ことから、高度な貧血を呈する患者に対しては、より高用量の初期用量が必要になる場合もあると考えられた。

維持投与期における平均 Hb 濃度は、皮下投与試験、静脈内投与試験のいずれにおいても長期にわたり、目標 Hb 濃度 11.0~13.0 g/dL の範囲内を安定に推移した。目標 Hb 濃度維持率は、皮下投与試験では投与 24 週後に 81.1% (30/37 例)、投与 48 週後に 72.7% (16/22 例)、静脈内投与試験ではそれぞれ 73.3% (22/30 例)、85.0% (17/20 例) と、いずれの投与経路においても良好な維持率が示された。また、4 週に 1 回の頻度で投与された患者における投与 24 週後および投与 44 週後の平均投与量は、投与経路間で大きな違いは認められなかつた。これらの結果から、本剤は 4 週に 1 回の投与頻度で用量調整することにより、皮下および静脈内の投与経路にかかわらず、長期にわたり安定した貧血改善維持効果を示すことが確認された。

有害事象および副作用の発現率とその内容については、投与経路による違いは認められず、既存の ESA と同様な安全性プロファイルを示した。貧血改

善治療に伴い Hb 濃度が上昇する初期投与期において、ESA で最も多く認められている事象である高血圧の発現率を検討した結果、初期投与量あるいは Hb 濃度上昇速度による影響は認められなかった。しかしながら、高血圧は ESA 投与により最も多くみられている副作用であることから、従来の ESA と同様に血圧上昇に十分注意し必要に応じて降圧薬によって管理を行う必要がある。

ガイドライン⁶⁾では、保存期 CKD 患者の目標 Hb 値は 11 g/dL 以上、13 g/dL を超える場合には減量・休薬を考慮することが示されており、本試験ではガイドラインの治療範囲と同様に目標値を 11.0~13.0 g/dL に設定し、48 週の長期にわたる安全性について検討した結果、従来の ESA と異なる新たな有害事象は認められなかった。また、近年、海外の臨床研究において、高目標 Hb 群で重篤な心血管系の副作用が高まっていることが報告されているが、皮下投与試験および静脈内投与試験における 48 週時点の平均 Hb 濃度はそれぞれ 11.45 ± 0.83 g/dL、 11.68 ± 0.92 g/dL であり、ガイドラインの目標値を十分に達成し高い平均 Hb 濃度を維持していたが、重篤な心血管系の副作用は認められなかった。

本剤の投与により、患者の通院に応じた 4 週に 1 回投与の貧血治療が可能となり、通院の負担や注射回数が減少するとともに、投与経路にかかわらず同様の用法・用量で長期にわたり安定した貧血改善維持効果が得られることから、腎性貧血治療の選択肢が広がるものと期待される。

結論

保存期 CKD 患者を対象に、初期投与期では本剤 25 μ g、50 μ g、75 μ g を 2 週に 1 回の頻度で皮下または静脈内投与した結果、用量に依存した貧血改善効果が認められ、初期用量は 25 μ g が妥当であると考えられた。維持投与期においては 4 週に 1 回の投与頻度に変更して用量を適宜調整した結果、Hb 濃度は 11.0~13.0 g/dL の目標値内を長期にわたり安

定して維持できることが示された。また、2~4 週に 1 回の投与頻度で皮下あるいは静脈内投与した際の安全性に臨床上の問題は認められなかった。

文献

- 1) 鈴木正司. 新しい造血刺激薬 C. E. R. A. (continuous erythropoietin receptor activator). 臨牀透析 2008; 24: 85-90.
- 2) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. Nephron 1997; 77: 176-85.
- 3) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int 2004; 66: 753-60.
- 4) Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Kidney Dis 1989; 14: 486-95.
- 5) 池田俊也, 春木繁一, 椿原美治, 栗山哲, 重松隆, 長谷川俊男ほか. 保存期慢性腎不全患者に対するエポエチンベータ投与による貧血改善効果の quality of life (QOL) に及ぼす影響. 腎と透析 2003; 55: 203-9.
- 6) 日本透析医学会. 2008 年版「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 2008; 41: 661-716.
- 7) 栗山哲, 大塚泰史, 上竹大二郎, 白井泉, 細谷龍男. 慢性腎臓病 (CKD) における腎性貧血管理の現況. 日本腎臓学会誌 2007; 49: 505-10.
- 8) 田中孝典, 角南由紀子, 藤崎桂子, 入江伸, 平嶋邦猛. 健康成人男性に対する CERA の第 I 相臨床試験: 単回皮下投与による安全性と薬物体内動態の検討. 薬理と治療 2010; 38: 1145-57.
- 9) 林晃正, 小林武, 久木田和丘, 宮崎滋, 鈴木洋通, 崔田実ほか. 透析施行中の腎性貧血患者における新規持続型赤血球造血刺激因子 C. E. R. A. の薬物動態に関する検討. 薬理と治療 2010; 38: 1175-90.
- 10) 成瀬友彦, 久木田和丘, 宮崎滋, 鈴木洋通, 重松隆, 早川洋ほか. 新規持続型赤血球造血刺激因子 C. E. R. A. の保存期慢性腎臓病患者における薬物動態学的特性. 薬理と治療 2010; 38: 1159-74.