

血液透析患者における rHuEPO 製剤から C. E. R. A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) への切替え維持投与に関する検討

Switching and Maintenance Study of Intravenous C. E. R. A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) after Switching from rHuEPO in Hemodialysis Patients

| | | | |
|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| 鶴田 良成 ¹⁾ | 伊丹 儀友 ²⁾ | 橋本 史生 ³⁾ | 政金 生人 ⁴⁾ |
| 黒澤 彬 ⁵⁾ | 宮崎 滋 ⁶⁾ | 北岡 建樹 ⁷⁾ | 入江 康文 ⁸⁾ |
| 中山 文義 ⁹⁾ | 宮崎 良一 ¹⁰⁾ | 山崎 親雄 ¹¹⁾ # | 伊藤 晃 ¹¹⁾ |
| 小川 洋史 ¹²⁾ | 森 康充 ¹³⁾ | 春日 弘毅 ¹⁴⁾ | 小野 利彦 ¹⁵⁾ |
| 松本 宗輔 ¹⁶⁾ | 本宮 善恢 ¹⁷⁾ | 水口 隆 ¹⁸⁾ | 湯浅 健司 ¹⁹⁾ |
| 三宅 晋 ²⁰⁾ | 菅 朗 ²¹⁾ | 保利 敬 ²²⁾ | 古賀 伸彦 ²³⁾ |
| 別所 正美 ²⁴⁾ * | 鈴木 正司 ⁶⁾ ** | | |

ABSTRACT

Background C. E. R. A., continuous erythropoietin receptor activator, is an innovative erythropoiesis stimulating agent (ESA) with unique activity to erythropoietin receptor, and shows a significantly prolonged half-life. This study was undertaken to confirm validity of switching dose from recombinant human erythropoietin (rHuEPO) and evaluate maintenance ratio by intravenous C. E. R. A. dose once every 4 weeks (Q4W) and the safety for 48 weeks

*メディカルアドバイザー **医学専門家

¹⁾社会医療法人明陽会明陽クリニック ²⁾社会医療法人母恋日鋼記念病院 ³⁾医療法人社団 H・N・メディック ⁴⁾医療社団清永会矢吹病院 (現: 医療法人社団清永会矢吹崎クリニック) ⁵⁾医療法人住吉クリニック住吉クリニック病院 ⁶⁾社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院 ⁷⁾医療法人社団望星会望星病院 ⁸⁾医療法人緑栄会三愛記念病院 ⁹⁾医療法人社団聡和会第2荏田クリニック ¹⁰⁾財団医療法人藤田記念病院 ¹¹⁾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昂#) ¹²⁾医療法人新生会新生会第一病院 ¹³⁾医療法人偕行会海部共立クリニック ¹⁴⁾医療法人偕行会偕行会セントラルクリニック (現: 医療法人偕行会名古屋共立病院) ¹⁵⁾特定医療法人桃仁会桃仁会病院 ¹⁶⁾医療法人松本快生会西奈良中央病院 ¹⁷⁾医療法人翠悠会診療所 ¹⁸⁾医療法人社団川島会鴨島川島クリニック ¹⁹⁾医療法人尚腎会高知高須病院 ²⁰⁾医療法人仁栄会島津病院 ²¹⁾医療法人親和会天神クリニック ²²⁾宗像医師会病院 ²³⁾医療法人天神会新古賀クリニック ²⁴⁾埼玉医科大学

Yoshinari Tsuruta: Meijo Clinic; Noritomo Itami: Nikko Memorial Hospital; Nobuo Hashimoto: H・N・Medic; Ikuto Masakane: Yabuki Hospital (the present affiliation, Yabuki Shima Clinic); Akira Kurosawa: Sumiyoshi Clinic Hospital; Shigeru Miyazaki: Shinrakuen Hospital; Tateki Kitaoka: Bousei Hospital; Yasufumi Irie: Sanai Memorial Hospital; Fumiyoishi Nakayama: Daini Eda Clinic; Ryoichi Miyazaki: Fujita Memorial Hospital; Chikao Yamazaki: Masuko Memorial Hospital (the present affiliation, Masuko Clinic Subaru); Akira Ito: Masuko Memorial Hospital; Yasumitsu Mori: Ama Kyoritsu Clinic; Hirotake Kasuga: Kaikoukai Central Clinic (the present affiliation, Kaikoukai Nagoya Kyoritsu Hospital); Toshihiko Ono: Tojinkai Hospital; Munesuke Matsumoto: Nishi Nara Central Hospital; Yoshihiro Motomiya: Suiyukai Clinic; Takashi Mizuguchi: Kamojima Kawashima Clinic; Kenji Yuasa: Kochi Takasu Hospital; Susumu Miyake: Shimazu Hospital; Akira Suga: Tenjin Clinic; Kei Hori: Munakata Medical Association Hospital; Nobuhiko Koga: Shinkoga Clinic; Masami Bessho: Saitama Medical University; Masashi Suzuki: Shinrakuen Hospital

in hemodialysis patients.

Methods Patients ($n=156$) on hemodialysis were assigned either 100 μg ($n=99$) or 150 μg ($n=57$) C. E. R. A. group by the previous weekly rHuEPO dose of <4500 IU/week or ≥ 4500 IU/week, respectively. C. E. R. A. was administered Q4W with doses adjusted ranging from 25 to 400 μg to maintain target Hb levels of 10–12 g/dL. Primary endpoint was the percentage of patients whose mean hemoglobin (Hb) maintained within the target Hb levels during 17–24 weeks.

Results The percentage of patients whose mean Hb levels maintain within 10–12 g/dL during 17–24 weeks and 42–48 weeks were 69.2% and 66.0%, respectively. In the group assigned 100 μg and 150 μg of C. E. R. A., the percentage of patients who keep the change within 1.0 g/dL from baseline Hb level at both 4 weeks and 8 weeks were 61.6% and 59.6% and mean (SD) slope of regression line were 0.058 (0.109) and 0.078 (0.185), respectively, after switching from rHuEPO to C. E. R. A. These parameters were similar between two groups. Adverse event profiles were similar to those of rHuEPO, and no antibodies against C. E. R. A. were detected in any patients examined.

Conclusions C. E. R. A. administration Q4W could safely switch from rHuEPO and successfully maintain target Hb levels of 10–12 g/dL and is generally well tolerated for 48 weeks in hemodialysis patients. (Jpn Pharmacol Ther 2011 ; 39 : S31–42)

KEY WORDS MIRCERA, Epoetin beta pegol, Ro50-3821, CERA, C. E. R. A., Erythropoietin, Epoetin, ESA, Polyethylene glycol, PEG, On dialysis, Phase3

はじめに

わが国では、1990年に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤が透析施行中の腎性貧血患者に対して承認がなされ、そのすぐれた貧血改善効果により従来の腎性貧血治療に劇的な変化を与え、輸血の回避、貧血に伴うさまざまな臨床症状の改善など、これまで腎性貧血患者に多くの恩恵をもたらしてきた¹⁾。

rHuEPO 製剤による貧血治療は、静脈内投与による血中消失半減期 ($T_{1/2}$) が 10 時間程度と短いことから、血液透析患者において目標としたヘモグロビン (Hb) 濃度を維持させるためには、通常週 2～3 回の頻回投与が必要である。腎性貧血の治療は生涯にわたって継続されることから、医療過誤や感染リスクの低減、医療業務および医療廃棄物などのコスト削減の観点から、より投与間隔が延長可能な長時間持続型の赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent : ESA) の登場が待ち望まれてきた。

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)) はエポエチン ベータにメトキシポリエチレングリコール (methoxy polyethylene glycol : mPEG) をアミド結合させた分子量約 60 kDa の ESA で、その特徴は既存の ESA にくらべ $T_{1/2}$ が 130 時間程度と大幅に延長されたことにある。C. E. R. A. は、静脈内および皮下のいずれの投与経路においても、月 1 回の投与により安定した貧血の管理が可能であり²⁾、すでに 100 カ国以上の国々で承認され広く臨床使用されている。

本邦では、C. E. R. A. (治験薬名 Ro50-3821, 以下、本剤とする) による血液透析患者を対象とした第 II 相試験がなされ、2 週に 1 回 50 μg の初期用量により安定した貧血改善効果が得られたこと³⁾、また、rHuEPO 製剤から本剤 4 週に 1 回投与に切り替えて使用する場合は、週あたり 4500 IU 未満の患者には 100 μg 、4500 IU 以上の患者には 150 μg の静脈内投与により安定して切替えが可能であったこと⁴⁾ が確認された。

今回、rHuEPO 製剤の投与により Hb 濃度が維持されている血液透析患者を対象に、①切替え初回用量 100 μg および 150 μg の妥当性、②切り替えた後の長期投与による有効性と安全性について、第 III 相

表 1 治験実施医療機関および治験責任医師・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 |
|--------------------------|-------|------------------|---|
| 医療法人母恋日鋼記念病院 | 腎センター | 伊丹儀友 | 浜田弘巳, 高田譲二, 青木貴徳, 奥田耕司, 下國達志, 大黒聖二 |
| 医療法人社団 H・N・メディック | 内科 | 橋本史生 | 佐々木直美 |
| 医療法人社団清永会矢吹病院 | 内科 | 政金生人 | 矢吹清隆, 伊東 稔, 工藤健一, 谷田秀樹 |
| 医療法人住吉クリニック 住吉クリニック病院 | 内科 | 黒澤 彬 | 黒澤 斌, 庭山 淳, 田中 寛, 齊藤有希 |
| 医療法人社団望星会望星病院 | 内科 | 北岡建樹 | 木野恭子, 中島浩一 |
| 医療法人緑栄会三愛記念病院 | 内科 | 入江康文 | 田部 隆 |
| 医療法人社団聡和会第 2 荏田クリニック | — | 中山文義 | 衣笠えり子, 緒方浩頭, 井上嘉彦, 伊藤英利, 永山嘉恭, 正路久美 |
| 社会福祉法人新潟市社会事業協会 信楽園病院 | 内科 | 宮崎 滋 | 酒井信治, 島田久基, 齋藤徳子, 中山 均, 菊地 博, 桜林 耐, 大澤 豊 |
| 財団医療法人藤田記念病院 | 内科 | 宮崎良一 | — |
| 医療法人衆済会増子記念病院 | 内科 | 山崎親雄** 伊藤 晃** | 伊藤 晃, 植木常雄, 小山寛一, 近藤千華, 森弘卓延, 篠田美穂, 加藤佐和子, 福田道雄, 山崎親雄 |
| 医療法人新生会新生会第一病院 | 内科 | 小川洋史 | 小野正孝, 長屋 敬, 太田圭洋, 漸井美穂 |
| 医療法人偕行会海部共立クリニック | 内科 | 森 康充 | 加藤朋美, 山田哲也, 西村勇人, 目片隆宏 |
| 医療法人明陽会明陽クリニック | 腎臓内科 | 鶴田良成 | 大林孝彰, 藤井幹子 |
| 医療法人偕行会 偕行会セントラルクリニック | 内科 | 春日弘毅 | 馬場美香, 木村慶子, 岸 太郎, 伊藤道江, 河邊満彦, 加藤朋美, 森脇正詞, 上田知未, 藤田 豊, 尾崎武徳 |
| 医療法人桃仁会桃仁会病院 | 泌尿器科 | 小野利彦 | 小林裕之 |
| 医療法人松本快生会西奈良中央病院 | — | 松本宗輔 | 木村昇紀 |
| 医療法人翠悠会診療所 | — | 本宮善恢 | 田中賢治, 本宮康樹, 丸山良夫 |
| 医療法人川島クリニック 鴨島川島クリニック | 内科 | 水口 隆 | 川島 周, 橋本寛文, 塚口裕康, 林 秀樹, 吉川和寛, 沢田勇吾, 鈴木浩司 |
| 医療法人尚腎会高知高須病院 | 泌尿器科 | 湯浅健司 | 寺尾尚民, 大田和道, 松下和弘, 杉田 治, 伊野部拓治, 岩佐幹恵, 戦 泰和, 宮本信昭, 赤澤善弘, 池辺宗三人, 湊 淳 |
| 医療法人仁栄会島津病院 | 内科 | 三宅 晋 | 大崎多加, 武田 功, 野口智永 |
| 医療法人親和会天神クリニック | 内科 | 菅 朗 | — |
| 宗像医師会病院 | 腎センター | 保利 敬 | 篠崎倫哉, 島野 泉, 杉若昌一, 緒方千波, 中村紀子, 石田伊都子, 黒木裕介 |
| 医療法人天神会新古賀クリニック | 腎センター | 古賀伸彦 | 大坪義彦, 古賀浩子, 吉戒理香 |

* 治験実施医療機関は試験実施時の名称を記載

** 試験期間中に治験責任医師交代

一般臨床試験により実施したので報告する。

I 試験方法

本試験は、表 1 に示した医療機関 23 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。

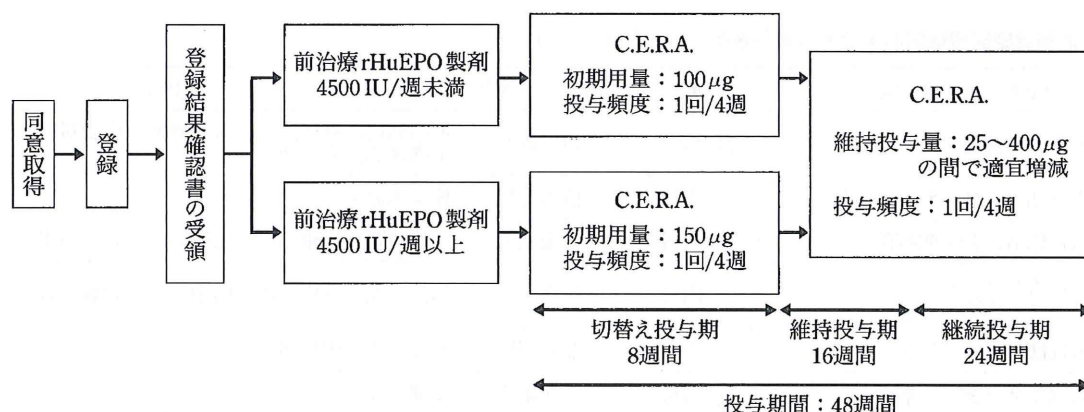


図 1 本試験のスケジュール

1 対 象

本試験実施に先立ち、患者本人に試験内容を十分に説明し、文書で自由意思による試験参加の同意を得た。対象は、登録時に下記 1) のすべての選択基準を満たし、2) のいずれの除外基準にも抵触しない患者を対象とした。

1) 選択基準

- ①登録前 12 週間以上、週 3 回の血液透析を受けている患者
- ②同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
- ③登録前 8 週間以上、週 1 回以上の投与頻度で rHuEPO 製剤が投与されている患者
- ④登録前 8 週間以内の週最初の透析前 Hb 濃度の平均値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の患者
- ⑤登録前 8 週間以内のいずれかのトランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20% 以上あるいはフェリチンが 100 ng/mL 以上の患者

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 週間以内に測定された拡張期血圧値のうち、100 mmHg 以上が 1/3 を超える患者）
- ②うつ血性心不全 (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、同意取得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（無症候性脳梗塞を除く）の合併のある患者
- ⑤重篤なアレルギーあるい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、プロピオン酸テストステロン、メチル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ことがある患者
- ⑪登録直近の AST (GOT) が 100 IU/L 以上、または ALT (GPT) が 100 IU/L 以上の患者
- ⑫登録前 16 週間以内に赤血球輸血を受けた患者
- ⑬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
- ⑭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

安定期にある血液透析患者を対象に、中央登録法による非盲検の多施設共同一般臨床試験として実施した。

3 試験薬剤

試験薬剤は、0.3 mL 中に本剤が 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 µg、または 0.6 mL 中に 400 µg 含有するプレフィルドシリンジ製剤を使用した。

4 投与方法および投与期間

本剤の投与開始時期は登録した翌週の最初の透析

表 2 投与量の調整方法

| Hb 濃度基準 | 投与量 |
|---------------------------|--|
| 10.0 g/dL 未満 | 1 段階増量 |
| 10.0 g/dL 以上 12.0 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 |
| 12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満 | 1 段階以上減量 |
| 13.0 g/dL 以上 | 休薬 休薬後は Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階以上減量して投与を再開(ただし、休薬前に 25 μ g を投与していた場合、同投与量で再開) |

日とし、その後は 4 週に 1 回、計 48 週間、透析終了時に静脈内投与した。投与開始から最初の 8 週間を切替え投与期、その後の 16 週間を維持投与期、それ以降の 24 週間を継続投与期とした(図 1)。

切替え初回用量は、開始前の rHuEPO 製剤が週あたり 4500 IU 未満の患者には 100 μ g (以下、100 μ g 群)、4500 IU 以上の患者には 150 μ g (以下、150 μ g 群)とし、切替え投与期 8 週間(投与 2 回分)はその用量を固定した。ただし、投与 4 週後に Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の場合は休薬し、休薬後の Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階以上減量して投与を再開した。維持投与期および継続投与期では、Hb 濃度が目標範囲 10.0~12.0 g/dL を維持するよう表 2 の調整方法に従い、4 週に 1 回の投与頻度で 25~400 μ g の範囲内の用量を用いて適宜調整した。用量調整については、患者の安全性に配慮して、増量は 1 段階ずつ、減量は 1 段階以上とした。なお、25 μ g を投与した際に減量基準に該当した場合および 400 μ g を投与した際に増量基準に該当した場合には、同投与量にて投与を継続した。

5 併用薬剤および併用療法

試験期間中は他の治験薬および rHuEPO 製剤、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、メチルテストステロン、メピチオスタンの併用を禁止した。また、透析方法および透析回数の変更、赤血球輸血および大量の出血を伴う手術についても禁止した。なお、鉄剤投与は、日本透析医学会の 2004 年版「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁵⁾を目安に行った。

6 試験の中止

試験期間中に下記 6 項目に該当する場合には、当

該患者に対する試験を中止した。

- 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有害事象の発現により、試験の継続が困難な場合
- ④試験期間中に赤血球輸血を受けた場合
- ⑤試験期間中に大量の出血を伴う手術を施行した場合
- ⑥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

以下の各項目について観察および検査を実施した。鉄関連検査、血液生化学検査、血液凝固能検査、血清中抗 C. E. R. A. 抗体検査については中央測定にて実施した。

- ①患者背景
- ②体重、バイタルサイン(血圧、脈拍数)
- ③透析関連：透析液、ダイアライザー、ドライウエイト、透析施行日
- ④心電図検査：標準 12 誘導心電図(安静臥位)
- ⑤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
- ⑥鉄関連検査：血清鉄、総鉄結合能、TSAT、フェリチン
- ⑦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、無機リン、カルシウム、尿素窒素、クレアチニン、尿酸
- ⑧血液凝固能検査：PT、APTT、フィブリノーゲン
- ⑨血清中抗 C. E. R. A. 抗体検査

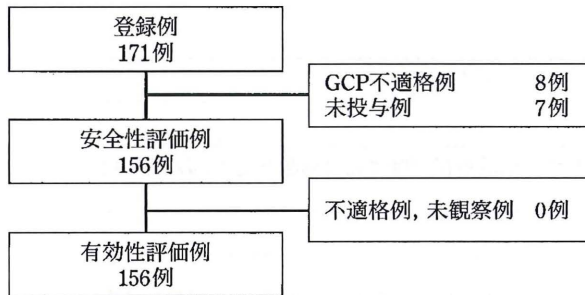


図 2 患者の内訳

8 有効性評価

rHuEPO 製剤から本剤に切り替えた後の有効性を、切替え初回用量 100 μ g および 150 μ g の妥当性、24 週時評価および 48 週時評価として目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者の割合の観点から、以下のように評価した。

1) 主要エンドポイント

24 週時評価 (投与 17 週後から 24 週後) として、Hb 濃度の平均値が目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者の割合を算出した。ただし、評価期間内 (投与 17 週後から 24 週後) における Hb 濃度の測定回数が規定の 8 回のうち 4 回以下の患者は、測定不足のため評価不能例とした。

2) 副次的エンドポイント

切替え初回用量の妥当性検討のため、①切替え投与期 8 週間における週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾き (g/dL/週)、②投与 4 週後と 8 週後の Hb 濃度がベースライン値* ± 1.0 g/dL 以内を継続した患者の割合をそれぞれ算出した。また、48 週時評価 (投与 42 週後から 48 週後) として、Hb 濃度の平均値が目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者の割合を算出した。ただし、Hb 濃度の測定回数が規定の 4 回のうち 2 回以下の患者は、測定不足のため評価不能例とした。なお、48 週時評価には主要エンドポイントを設定しなかった。

*登録前 4 週間および登録後から投与開始時の週最初の透析前までのすべての Hb 濃度の平均値

9 安全性評価

有害事象および臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、血清中抗 C. E. R. A. 抗体を測定した。

10 解析方法

1) 患者背景

投与開始時の患者背景については、安全性評価例を用いて、集計・要約した。

2) 有効性

(1) 主要エンドポイント

目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者の割合については、24 週時評価として、本剤投与 17 週後から 24 週後の Hb 濃度の平均値が 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者数とその割合を算出し、F 分布に基づく 95%信頼区間を示した。

(2) 副次的エンドポイント：

①切替え投与期の週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾き (g/dL/週) について、患者ごとにベースライン値から切替え投与量変更までの Hb 濃度について日数を説明変数とした回帰直線をあてはめ、回帰係数を 7 倍して週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾きを算出し、その基本統計量 (例数、平均値、標準偏差 (SD)、中央値、最小値、最大値、95%信頼区間) を示した。

②Hb 濃度がベースライン値 ± 1.0 g/dL 以内を維持しえた患者の割合について、本剤投与 4 週後および 8 週後の Hb 濃度がいずれもベースライン値と比較して ± 1.0 g/dL 以内であった患者数とその割合を算出し、F 分布に基づく 95%信頼区間を示した。

③48 週時評価として、本剤投与 42 週後から 48 週後の Hb 濃度の平均値が目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者数とその割合を算出し、F 分布に基づく 95%信頼区間を示した。

3) 安全性

有害事象名を Version 10.0 の ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA) を用いて読み替え、有害事象および因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現状況を要約した。臨床検査値、バイタルサインの推移はデータの要約 (記述統計) を中心に検討した。

II 結 果

1 解析対象集団ならびに患者背景

患者の内訳を図 2 に示した。171 例の患者が登録され、GCP 不適格例の 8 例と未投与例 7 例を除く

156 例を安全性評価例とし、不適格例および未観察例はなかったことから有効性評価例も同様に 156 例であった。

登録 1 週前の週あたり rHuEPO 製剤投与量が 4500 IU 未満の患者には本剤を 4 週に 1 回 100 μ g に、4500 IU 以上の患者には本剤を 4 週に 1 回 150 μ g にそれぞれ切り替えた。その内訳は 100 μ g 群 99 例、150 μ g 群 57 例であった。

安全性評価例および有効性評価例 156 例の患者背景の内訳を表 3 に示した。原疾患では、慢性糸球体腎炎が全体の 49.4% ともっとも多く、次いで糖尿病性腎症が 17.3% であった。投与開始時の Hb 濃度は 100 μ g 群で 10.59 ± 0.70 g/dL、150 μ g 群で 10.87 ± 0.77 g/dL と両群は同様の値であった。本剤投与直前の週あたり rHuEPO 製剤投与量は 100 μ g 群で 2242 ± 805 IU、150 μ g 群で 5316 ± 1391 IU であった。また、全体の TSAT およびフェリチンはそれぞれ $28.3 \pm 10.6\%$ および 272 ± 229 ng/mL と、十分な鉄補充状態であった。

2 有効性の結果

投与開始時に 10.69 ± 0.74 g/dL であった Hb 濃度は、本剤に切り替えた結果、投与 24 週後では 11.08 ± 0.81 g/dL、投与 48 週後では 10.87 ± 0.80 g/dL と、48 週間の長期にわたって目標 Hb 濃度の範囲を安定に推移した (図 3)。

1) 主要エンドポイント

本剤投与後 24 週時評価 (投与 17 週後~24 週後) において、平均 Hb 濃度が目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者の割合は 69.2% (108/156 例、95%信頼区間: 61.4%~76.4%) であった。一方、目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえなかった患者の内訳は、「12.0 g/dL 超」が 13.5% (21/156 例)、「10.0 g/dL 未満」が 1.9% (3/156 例)、「早期中止例 (本剤の投与回数が 4 回以下)」が 12.8% (20/156 例)、「評価期間中の測定ポイント不足 (測定回数が規定の 8 回のうち 4 回以下)」が 2.6% (4/156 例) であった (表 4)。Hb 濃度が「12.0 g/dL 超」21 例の各平均 Hb 濃度はいずれも 12.5 g/dL 未満であり、「10.0 g/dL 未満」3 例の平均 Hb 濃度はいずれも 9.5 g/dL 以上であり、どちらも目標 Hb 濃度から大きく外れるものではなかった。なお、初回投与量別の目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL を維持しえた

患者の割合は、100 μ g 群が 68.7% (68/99 例)、150 μ g 群が 70.2% (40/57 例) であり、両群で同様の値を示した。

2) 副次的エンドポイント

(1) 週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾き

ベースライン値から切替え投与期 8 週間の週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾きは 0.065 ± 0.141 g/dL/週であった。初回投与量別では 100 μ g 群で 0.058 ± 0.109 g/dL/週、150 μ g 群で 0.078 ± 0.185 g/dL/週であり、両群で同様であった (表 5)。なお、本解析は切替え用量の変更前までの Hb 濃度を用いて算出した。

(2) Hb 濃度がベースライン値 ± 1.0 g/dL 以内を継続しえた患者の割合

投与 4 週後および 8 週後の Hb 濃度がいずれもベースライン値 ± 1.0 g/dL 以内を継続しえた患者の割合は 60.9% (95/156 例) であった。初回投与量別では 100 μ g 群で 61.6% (61/99 例)、150 μ g 群で 59.6% (34/57 例) であり、両群で同様であった。なお、投与 4 週後および投与 8 週後の各時期に Hb 濃度がベースライン値 ± 1.0 g/dL 以内にあった患者の割合は、それぞれ 81.4% (127/156 例)、64.7% (101/156 例) であった。

(3) 48 週時評価の目標 Hb 濃度の維持率

投与 42 週後から 48 週後までの Hb 濃度の平均値が目標 Hb 濃度の 10.0~12.0 g/dL を維持しえた患者の割合は 66.0% (103/156 例、95%信頼区間: 58.0%~73.4%) であった。なお、投与 48 週後に Hb 濃度を測定した患者における目標 Hb 濃度を維持しえた患者の割合は 82.9% (97/117 例) であった。

3 安全性の結果

本剤との因果関係にかかわらず発現した有害事象の発現率は 98.1% (153/156 例、656 件) であり、発現頻度の高いおもな事象は鼻咽頭炎 47.4% (74 例)、上気道感染 17.3% (27 例)、挫傷 14.7% (23 例)、高血圧 10.3% (16 例) であった。そのうち、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) の発現率は 28.8% (45/156 例、55 件) であった。その内訳は高血圧 9.6% (15 例)、回路内凝固 1.9% (3 例)、血小板数減少および嘔吐各 1.3% (2 例)、その他の事象はいずれも 0.6% (1 例) であり、重症度が「高度」と判定された事象は心室細動の 1

表 3 患者背景

| 項目 | 分類 | 100 μ g 群 n=99 | 150 μ g 群 n=57 | 合計 n=156 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| 性別 | 男性 | 56 (56.6) | 32 (56.1) | 88 (56.4) |
| | 女性 | 43 (43.4) | 25 (43.9) | 68 (43.6) |
| 年齢 (歳) | 平均値 \pm SD | 60.8 \pm 10.9 | 63.5 \pm 8.9 | 61.8 \pm 10.3 |
| | 中央値 | 62.0 | 64.0 | 62.5 |
| | 最小値-最大値 | 32-81 | 38-81 | 32-81 |
| 透析前体重 (kg) | 平均値 \pm SD | 57.7 \pm 11.1 | 56.0 \pm 9.5 | 57.1 \pm 10.5 |
| | 中央値 | 56.4 | 55.6 | 56.3 |
| | 最小値-最大値 | 35.8-102.3 | 40.2-81.3 | 35.8-102.3 |
| 透析後体重 (kg) | 平均値 \pm SD | 55.2 \pm 10.8 | 53.4 \pm 9.1 | 54.5 \pm 10.2 |
| | 中央値 | 53.4 | 53.5 | 53.5 |
| | 最小値-最大値 | 33.6-98.4 | 38.3-77.5 | 33.6-98.4 |
| Kt/V | 平均値 \pm SD | 1.24 \pm 0.33 | 1.29 \pm 0.58 | 1.26 \pm 0.39 |
| | 中央値 | 1.20 | 1.30 | 1.25 |
| | 最小値-最大値 | 0.7-1.9 | -1.3-4.4 | -1.3-4.4 |
| 原疾患 | 慢性糸球体腎炎 | 49 (49.5) | 28 (49.1) | 77 (49.4) |
| | 糖尿病性腎症 | 16 (16.2) | 11 (19.3) | 27 (17.3) |
| | 慢性腎盂腎炎 | 2 (2.0) | 5 (8.8) | 7 (4.5) |
| | 多発性嚢胞腎 | 3 (3.0) | 2 (3.5) | 5 (3.2) |
| | 腎硬化症 | 11 (11.1) | 2 (3.5) | 13 (8.3) |
| | その他 | 18 (18.2) | 9 (15.8) | 27 (17.3) |
| 血液透析期間 (年) | 平均値 \pm SD | 7.9 \pm 6.7 | 8.1 \pm 6.7 | 8.0 \pm 6.7 |
| | 中央値 | 5.3 | 6.1 | 5.5 |
| | 最小値-最大値 | 0.5-30.1 | 0.3-28.7 | 0.3-30.1 |
| 投与開始時 Hb 濃度 (g/dL) | 平均値 \pm SD | 10.59 \pm 0.70 | 10.87 \pm 0.77 | 10.69 \pm 0.74 |
| | 中央値 | 10.60 | 10.80 | 10.70 |
| | 最小値-最大値 | 8.8-12.4 | 8.9-12.5 | 8.8-12.5 |
| | 11.0 未満 | 71 (71.7) | 33 (57.9) | 104 (66.7) |
| | 11.0 以上 | 28 (28.3) | 24 (42.1) | 52 (33.3) |
| 前治療 rHuEPO 製剤投与量 (IU/週) | 平均値 \pm SD | 2242 \pm 805 | 5316 \pm 1391 | 3365 \pm 1820 |
| | 中央値 | 2250 | 4500 | 3000 |
| | 最小値-最大値 | 750-3750 | 4500-9000 | 750-9000 |
| | 750 以上 3000 未満 | 64 (64.6) | 0 (0.0) | 64 (41.0) |
| | 3000 以上 4500 未満 | 35 (35.4) | 0 (0.0) | 35 (22.4) |
| | 4500 以上 6000 未満 | 0 (0.0) | 39 (68.4) | 39 (25.0) |
| | 6000 以上 9000 以下 | 0 (0.0) | 18 (31.6) | 18 (11.5) |
| | | | | |
| TSAT (%) | 平均値 \pm SD | 29.6 \pm 11.6 | 25.9 \pm 8.1 | 28.3 \pm 10.6 |
| | 中央値 | 28.3 | 25.2 | 27.0 |
| | 最小値-最大値 | 11.9-86.3 | 14.0-50.8 | 11.9-86.3 |
| | 20 未満 | 18 (18.2) | 17 (29.8) | 35 (22.4) |
| | 20 以上 | 81 (81.8) | 40 (70.2) | 121 (77.6) |
| フェリチン (ng/mL) | 平均値 \pm SD | 298 \pm 241 | 226 \pm 202 | 272 \pm 229 |
| | 中央値 | 225 | 196 | 213 |
| | 最小値-最大値 | 25-1180 | 17-1240 | 17-1240 |
| | 100 未満 | 17 (17.2) | 16 (28.1) | 33 (21.2) |
| | 100 以上 | 82 (82.8) | 41 (71.9) | 123 (78.8) |

例数 (%) または平均値 \pm SD, 中央値, 最小値, 最大値TSAT=血清鉄/総鉄結合能 \times 100

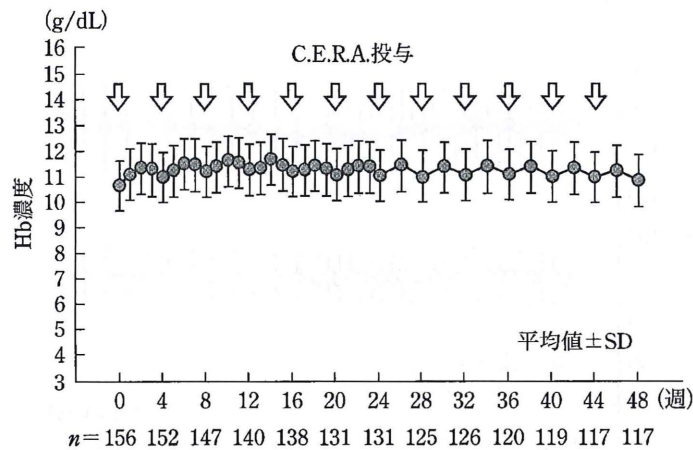


図3 平均Hb濃度の推移

投与開始時に 10.69 ± 0.74 g/dL であった Hb 濃度は、本剤に切り替えた結果、投与 24 週後では 11.08 ± 0.81 g/dL、投与 48 週後では 10.87 ± 0.80 g/dL と、48 週間の長期にわたって目標 Hb 濃度の範囲内を安定に推移した。

表4 24 週時評価における目標 Hb 濃度の維持状況別例数の一覧

| | 100 μ g 群 | 150 μ g 群 | 合計 |
|--------------------------|---------------|---------------|-----------|
| n | 99 | 57 | 156 |
| 12.0 g/dL 超 | 16(16.2) | 5(8.8) | 21(13.5) |
| 10.0~12.0 g/dL | 68(68.7) | 40(70.2) | 108(69.2) |
| 10.0 g/dL 未満 | 1(1.0) | 2(3.5) | 3(1.9) |
| 早期中止例 ¹⁾ | 12(12.1) | 8(14.0) | 20(12.8) |
| 評価期間中の測定不足 ²⁾ | 2(2.0) | 2(3.5) | 4(2.6) |

例数 (%)

¹⁾本剤の投与回数が4回以下²⁾測定回数が規定の8回のうち4回以下

例のみであった。また、重篤な有害事象の発現率は 28.2% (44/156 例, 51 件) であり、うち本剤との因果関係が否定されなかった有害事象が 3 例に発現し、その内訳は浮動性めまい 1 例、悪心および嘔吐 1 例、心室細動およびシャント機能不全 1 例の各 1 例であった。重症度が「高度」の有害事象は 7.1% (11 例, 12 件) に認められ、その内訳は肝臓病、肺炎、クラミジア性肺炎、大腿骨頸部骨折、出血性十二指腸潰瘍、不動性めまい、脳出血、狭心症、洞不全症候群、心室細動、高カリウム血症、肺扁平上皮がんの 12 件で、狭心症と洞不全症候群は同一患者での発現であった。

表5 切替え投与期における週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾き

| | 100 μ g 群 | 150 μ g 群 | 合計 |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|
| n | 99 | 57 | 156 |
| 平均値±SD | 0.058 ± 0.109 | 0.078 ± 0.185 | 0.065 ± 0.141 |
| 中央値 | 0.073 | 0.054 | 0.067 |
| 最小値-最大値 | -0.20-0.30 | -0.36-0.85 | -0.36-0.85 |
| 95%信頼区間 | 0.036-0.079 | 0.029-0.127 | 0.043-0.087 |

(g/dL/週)

本試験における死亡例は 156 例中 4 例 (2.6%) で、その内訳は肺扁平上皮癌、脳出血、高カリウム血症、心室細動の各 1 例であった。肺扁平上皮癌と脳出血の有害事象が認められた 2 例については、これらの事象発現により試験が中止されたが、その後の追跡調査中に肺扁平上皮癌の患者は中止 3 ヶ月後、脳出血の患者は中止 1 ヶ月半後に死亡が確認されたため、本試験中に発現した死亡例として取り扱った。高カリウム血症と心室細動の 2 例については、有害事象の発現が原因となり死亡した患者であった。そのうち心室細動の 1 例のみが本剤との因果関係が「わずかにあり」と判定された。その他の 3 例はいずれも本剤との因果関係が否定された。

血圧に関しては、投与期間中に収縮期血圧および拡張期血圧に大きな変動はなく、安定に推移した(図

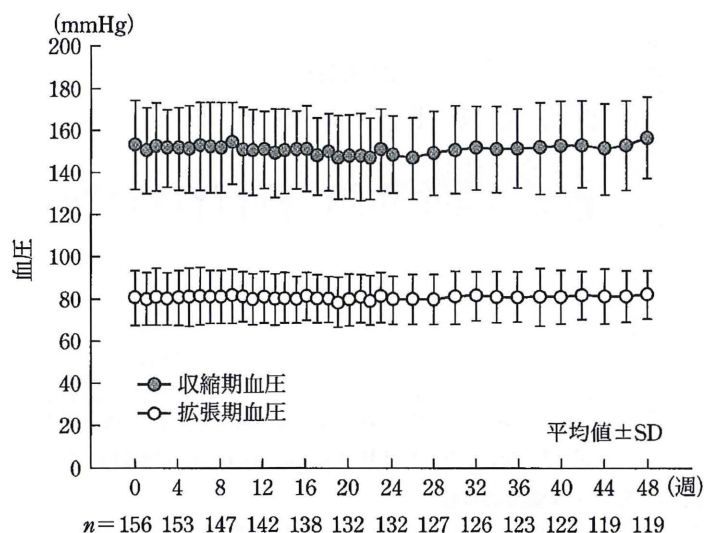


図 4 平均血圧の推移

血圧は投与期間中に収縮期血圧および拡張期血圧に大きな変動はなく、安定して推移した。

4)。

臨床検査値の異常変動は 29 例に延べ 76 件認められたが、いずれも有害事象または有害事象に伴う変動であり、臨床上問題となる変動を呈した項目はなかった。また、12 誘導心電図において臨床上問題となる異常所見は認められず、血清中抗 C. E. R. A. 抗体はすべての患者で陰性であった。

中止例は 156 例中 38 例 (24.4%) であり、内訳は 100 μ g 群で 99 例中 20 例 (20.2%)、150 μ g 群で 57 例中 18 例 (31.6%) であった。中止理由として、有害事象の発現による中止例が 20 例と最も多く、次いで治験責任医師または治験分担医師の判断による中止例が 7 例、患者希望による中止例が 6 例、治験実施計画違反による中止例が 3 例、死亡による中止例 (高カリウム血症、心室細動) が 2 例の順であった。

III 考 察

本試験では、rHuEPO 製剤の投与により貧血治療が継続中の安定期にある血液透析患者を対象に、本剤を 4 週に 1 回静脈内投与した際の切替え用量の妥当性、有効性および安全性を 48 週間にわたって検討した。rHuEPO 製剤から本剤に切り替える際の初回用量は、第 II 相試験の結果⁴⁾から、週あたり

4500 IU 未満の患者には 100 μ g、4500 IU 以上の患者には 150 μ g とした。なお、本試験の目標 Hb 濃度は、日本透析医学会から公表された 2004 年版「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁵⁾を参考に 10.0~12.0 g/dL と設定した。

切替え投与期 8 週間における週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾きは、100 μ g 群が 0.058 ± 0.109 g/dL/週、150 μ g 群が 0.078 ± 0.185 g/dL/週と、いずれの群も Hb 濃度の大きな変化はなく rHuEPO 製剤から本剤への切替えが安定して行われたことが確認された。また、投与 4 週後および 8 週後の Hb 濃度がいずれもベースライン値 ± 1.0 g/dL 以内を継続した患者の割合は 60.9% (95/156 例) であった。その詳細をみると、投与 4 週後および投与 8 週後の各時期において Hb 濃度がベースライン値 ± 1.0 g/dL 以内にあった患者の割合は、それぞれ 81.4% (127/156 例) および 64.7% (101/156 例) と 4 週後のほうが高く、また、ベースライン値から 1.0 g/dL を超えて上昇した患者の割合は、それぞれ 12.2% (19/156 例) および 25.6% (40/156 例) と 4 週後に比べて 8 週後では高い結果となった。これらの結果に至った原因としては、本剤の切替え初回用量の妥当性を切替え投与期 8 週間の週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾きを用いて検討するために、切替え用量は原則として 2 回 (8 週間) 連続して同一用量を投

与することと規定したためと考えられた。したがって、実地医療ではこれまでの ESA と同様に切替え直後から Hb 濃度の推移を観察しながら適宜調整することで、より安定した Hb 濃度の推移が得られるものと考えられた。

本剤に切替え後、Hb 濃度に応じて用量を適宜調整した結果、目標 Hb 濃度 10.0~12.0 g/dL の範囲内を維持しえた患者の割合は、投与 17~24 週後は 69.2% (108/156 例)、投与 42~48 週後は 66.0% (103/156 例) と、いずれの評価時期においても良好に維持された。また、Hb 濃度は投与開始時では 10.69 ± 0.74 g/dL、投与 24 週後では 11.08 ± 0.81 g/dL、投与 48 週後では 10.87 ± 0.80 g/dL と、48 週間の試験期間を通して目標 Hb 濃度範囲の中央値 11.0 g/dL 前後を安定して推移した。なお、その際の本剤の 4 週あたりの投与量は、投与 20 週後、投与 44 週後でそれぞれ $98.3 \pm 55.6 \mu\text{g}$ (132 例)、 $79.6 \pm 53.0 \mu\text{g}$ (119 例) であった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は 28.8% (45/156 例, 55 件) に認められ、もっとも多い副作用は高血圧 9.6% (15/156 例) であった。エポエチン ベータの使用成績調査⁶⁾によると、高血圧 (高血圧悪化を含む) の副作用は 7.5% (301/4020 例) との報告があり、本剤の発現頻度と同程度と考えられた。また、他の安全性プロファイルも同様であったことから、投与間隔を 4 週に 1 回に延長することによる安全性への影響はないものと考えられた。一般に、高血圧や血圧上昇の発現は他の ESA においても多く認められる代表的な副作用であり、とくに高血圧を合併している患者や高血圧の素因を有している患者に対しては、降圧薬等による十分な血圧管理が必要であると考えられた。本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象には浮動性めまい 1 例、悪心および嘔吐 1 例、心室細動およびシヤント機能不全 1 例の合計 3 例であったが、いずれも既存の rHuEPO 製剤でも認められている事象であった。

死亡例は 2.6% (4 例) に認められ、その内訳は肺扁平上皮癌、脳出血、高カリウム血症および心室細動が各 1 例であった。これらのうち、心室細動の症例は因果関係「わずかにあり」と判定されたが、肺扁平上皮癌の症例では試験中止約 3 ヶ月後に死亡

が確認された偶発症であること、脳出血の症例は凝固能の低下による可能性と閉塞性動脈硬化および高血圧の合併が関連した可能性があること、高カリウム血症の症例は本剤がカリウム値の急上昇をもたらすとは考えにくいこと、の理由からいずれの症例も本剤との因果関係が否定された。

これらのことから、rHuEPO 製剤から本剤の 100 μg あるいは 150 μg に切り替えて 4 週に 1 回長期投与することにより、臨床上新たに問題となる副作用は認められず、安全性についてはとくに問題はないと考えられた。

海外では、ダルベポエチン アルファ製剤の週 1 回静脈内投与で安定している血液透析患者を対象に、本剤とダルベポエチン アルファ製剤の無作為化比較試験⁷⁾が実施された。本剤群では月 1 回、ダルベポエチン アルファ製剤群では 2 週に 1 回それぞれ静脈内投与に切り替えたところ、Hb 濃度推移は投与 26 週まで大きな違いはみられなかった。その後、本剤群は月 1 回投与を継続し、ダルベポエチン アルファ製剤群は月 1 回に切り替えた結果、50~53 週時点での目標 Hb 濃度維持率は本剤群で 60%、ダルベポエチン アルファ製剤群で 45% と、本剤群で有意に高い値を示し ($p < 0.05$)、有害事象については両群間で大きな違いが認められなかった。この結果からも、本剤は、血中濃度半減期が延長したことにより長時間持続型 ESA の特性を十分に発揮し、血液透析患者において 4 週に 1 回の静脈内投与で安定した貧血管理を実現できる唯一の ESA であると考えられる。

これらの結果から、本剤は、rHuEPO 製剤投与中の慢性維持血液透析患者において、4 週に 1 回の投与頻度で急激な Hb 濃度の変化がなく安全に切り替えられ、その後も投与量を適宜調整することにより長期間にわたり目標 Hb 濃度の範囲に維持可能であることから、貧血治療において有用な薬剤であると考えられた。

結 論

rHuEPO 製剤により貧血治療が継続中である安定期の血液透析患者に対して、本剤は rHuEPO 製剤から 100 μg あるいは 150 μg の切替え初回用量で安定

に切り替えることができ、その後は4週に1回の投与頻度で投与量を適宜調整することにより、rHuEPO製剤と同様に長期にわたる貧血改善維持効果が得られた。また、もっとも多く認められた副作用は高血圧であったが重篤なものはなく、rHuEPO製剤と同様な安全性が示された。

文 献

- 1) 鈴木正司, エリスロポエチンの臨床 臨床応用— (1) 血液透析. In: 平澤由平, 平嶋邦猛監修, エリスロポエチンのすべて, メディカルレビュー社; 2005, p.89-100.
- 2) Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. Curr Hematol Rep 2005; 4: 436-40.
- 3) 衣笠えり子, 弓田滋, 佐藤隆, 黒澤彬, 北岡建樹, 杉本久之ほか. 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした C. E. R. A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) の用量反応試験: 二重盲検並行群間比較試験. 薬理と治療 2011; 39: S9-19.
- 4) 北岡建樹, 弓田滋, 佐藤隆, 黒澤彬, 宮崎滋, 武藤寿生ほか. 血液透析患者における rHuEPO 製剤から C. E. R. A. への切替投与方法に関する検討. 臨牀透析 2011; 27: 485-97.
- 5) 日本透析医学会: 2004 年版慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 2004; 37: 1737-63.
- 6) 財団法人日本公定書協会編. 新医薬品再審査概要 No. 2 エポエチン ベータ (遺伝子組換え) [エポジン注 1500, 3000] (透析施行中の腎性貧血). ミクス; 1997, p.12.
- 7) Carrera F, Lok CE, Francisco A, Locatelli F, Mann JFE, Canaud B, et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 4009-17.

* * *