

第9回 日本臨床薬理学会 1988年11月11~12日 日本都市センター

ヒトエリスロポエチン (TYB-5220) の週1回13週
連続投与の効果

長嶋 悟*¹ 金丸 光隆*¹ 古橋 三義*²
 三橋 孝*² 米山 孝*² 植松 俊彦*¹
 中島 光好*¹

Erythropoietin (EPO) は、赤血球系前駆細胞に作用して赤血球産生能を高め造血効果をもたらす因子である¹⁾。慢性腎不全患者における腎性貧血の成因には多くの因子が関与することが証明されているが、その主因は EPO の産生低下にあり、事実臨床的にも EPO の投与により著明な貧血の改善効果が報告されている。われわれは、東洋紡績(株)により組替え DNA 技術を用いて製造されたヒト型 EPO (TYB-5220) の臨床第 I 相、および慢性腎不全患者を対象とした初期第 II 相試験を行い、その結果より週1回投与で造血効果が期待できることが示唆された。そこで今回、腎性貧血を有する慢性腎不全患者を対象として、週1回13週連続投与試験を行ったので、その成績を報告する。

対象: 1) 臨床第 I 相試験. 健常成人男子 16 名, 年齢 24~45; 平均 28.5 歳, 身長 159.0~177.0; 平均 170.3 cm, 体重 56.0~78.0; 平均 61.7 kg.

2) 臨床初期第 II 相試験. 3 カ月以上の透析歴を有し, 安定した状態にある慢性腎不全患者 17 名, 男 16 名女 1 名 (女性 1 名は予備試験に参加), 年齢 29~62; 平均 45.0 歳, 身長 143.6~176.7; 平均 163.5 cm, 体重 38.0~66.8; 平均 53.3 kg.

3) 週1回13週連続投与試験. 3 カ月以上の

透析歴を有し, Ht 値 25% 以下の腎性貧血を有する慢性腎不全患者 20 名, 男 12 名女 8 名, 年齢 22~63; 平均 46.1 歳, 身長 140.1~167.0; 平均 156.0 cm, 体重 38.9~63.0; 平均 49.9 kg

方法 1) 臨床第 I 相試験. 3 群各 4 名に対し漸増法で EPO, 80 U, 264 U, 800 U/body の単回投与試験を, また 1 群 4 名に対し 1 日 1 回, 400 U/body, 3 日間反復投与試験を行った. EPO は 5 分間かけて静脈内投与した.

2) 臨床第 II 相試験. 予備試験として 1 群 2 名に対し 16 U/kg を, その後 3 群各 5 名に対し漸増法にて, 40, 80, 160 U/kg の単回投与試験を行った.

3) 週1回13週連続投与試験: 各週の第1回透析日の透析終了時に, 透析回路の静脈側より EPO を投与した. EPO は初回投与量を 6,000 U/body とした. 以後, 投与当日の透析前採血の結果より, 第8週までは, Ht 値 35 以上は中止, Ht 値 30 以上, 赤血球数 300 万/mm³ 以上, Ht 値 28 以上かつ網状赤血球数 20% 以上は 1,500 U, それ以外は 6,000 U を投与し, EPO による造血効果の判定と急激な増血に起因する副作用の軽減を行った. 第9週以降は, Ht 値 35 以上は中止, Ht 値 32 以上, 赤血球数 320 万/mm³ 以上は 1,500 U, Ht 値 30 以上, 赤血球数 300 万/mm³ 以上は 3,000 U, それ以外は 6,000 U を投与し, 維持量の決定を行った. EPO に対する反応性が不十分であっても 6,000 U 以上への増量は行わなかった.

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒431 浜松市半田町 3600

*² 新風会丸山病院

結果: 1) 臨床第 I 相試験: 単回投与における血中濃度の半減期は, 約 2 時間と推定された. 3 日間反復投与において, 薬剤の著積性は認められなかった. 今回の投与量では明らかな造血効果は認められなかった.

2) 臨床第 II 相試験: 40 U/kg 以上の投与量で, 1~2 週後に造血効果が認められ, この効果は 4 週後には消失した. 最高用量の 160 U/body 投与における Ht 値は, 投与前 25.6 ± 0.7 (Mean \pm SD) より 1 週後 26.8 ± 1.1 , 2 週後 29.7 ± 1.1 と増加を示し, 4 週後 25.4 ± 1.5 であった.

3) 週 1 回 13 週連続投与試験: 男性 1 名が, 薬剤とは無関係と思われる感染症(腎膿瘍)にて脱落した. 以後の統計処理は 19 名で行った. 初回の 6,000 U の投与量は, 透析終了時の体重で計算すると 126 ± 20 U/kg であったが, 第 5 週より減量を要する症例を認め, 最終の第 13 週の投与量は, 6,000 U 6 名 3,000 U 7 名 1,500 U 6 名 74 ± 42 U/kg であった. Ht 値は投与前 21.6 ± 1.2 より第 4 週(投与開始 3 週間後)には 24.8 ± 1.9 ($P < 0.01$) と有意に増加, 以後上昇を続け第 13 週 28.3 ± 2.6 ($P < 0.01$) であった. 第 17 週(最終投与より 4 週後)の Ht 値は 25.9 ± 2.3 ($P < 0.01$) と投与前に比し有意に高値を維持し, その低下の程度は緩やかであった (Fig.). 網状赤血球数は投与量とよく相関した動きを示し投与前 $11.1 \pm 4.5\%$ より第 5 週 24.2 ± 11.5 ($P < 0.01$) と急激に上昇, 以後低下を示し第 13 週 16.5 ± 7.6 (N.S.) であり, 中止後は第 17 週 9.6 ± 4.1 (N.S.) と急激に低下した. 投与期間中 3 名の患者に軽度の高血圧症を認めたが, 降圧剤の投与およびドライウェイトの変更で容易にコントロールされた. 明らかに薬剤に起因すると思われる他の副作用は認められなかった.

考察: これまで EPO の臨床試験は週 3 回投与

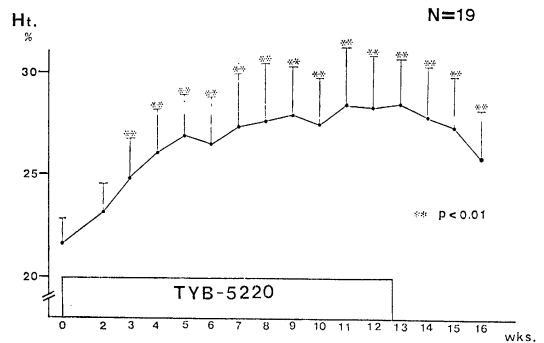


Fig. TYB-5220 投与によるヘマトクリット値の推移. 19 例の平均値 \pm S. D.

を基本とするものが多く, 週 1 回投与による報告は少ない. 今回の試験により, EPO は週 1 回の投与でも比較的安全に, また十分な造血効果を示すことが明らかとなった. 多くの臨床試験により, EPO の腎性貧血に対する改善効果は既に明らかである. 各臨床試験により, 投与期間や Ht 値の維持レベルが異なるため簡単に比較することはできないが, 今回の試験における 1 週間当りの維持投与量は, 従来報告と比較して低いものであると考えられた. 一方, Bommer らによれば, 週 1 ないし 2 回投与における 1 週間当りの維持投与量は, 週 3 回投与と比較し, より大量を要するという報告もある²⁾. 今後, より安全に, かつより効果的に造血効果をもたらす EPO の投与法を検討していく必要があると考えられた.

文 献

- 1) Adamson, J. W., Eschbach, J. W. and Finch, C. A.: The kidney and erythropoiesis, *Am. J. Med.*, **44**: 725 (1968).
- 2) Bommer, J. et al.: Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoieses—Results of a multi-center trial in patients with end-stage renal disease. *Contr. Nephrol.*, **66**: 85 (1988).