透析患者の腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (TYB-5220) の臨床評価 — プラセボを対照とした 2 重盲検比較試験 —

本田 西男^{1*} 前川 正信^{2*} 山田 一正^{3*} 岸本 武利^{2***}
 柴田 昌雄⁴ 丸茂 文昭⁵ 井上 篤⁶ 河合 真千夫⁴
 坂尾 正⁷ 丹羽 利充⁸ 肱岡 隆⁹ 古橋 三義¹⁰
 星野 正信¹¹ 丸山 行孝¹⁰ 三橋 孝¹⁰ 米山 孝¹⁰
 中島 光好^{12**}

浜松医科大学第1内科¹ 大阪市立大学泌尿器科² 名古屋大学分院内科³ 掛川市立総合病院⁴

東京医科歯科大学第2内科⁵ 下落合クリニック⁶ 浜名クリニック⁷ 中京厚生クリニック⁸

明治橋病院⁹ 丸山病院¹⁰ 聖橋クリニック¹¹ 浜松医科大学薬理学¹²

*代表世話人 **コントローラー ***論文執筆者

(平成2年4月28日受付, 同年6月8日受理)

key words : エリスロポエチン, 腎性貧血, 2重盲検比較試験

〈要旨〉

慢性腎不全により透析療法を受けている腎性貧血患者 48 例を対象に, ヒトエリスロポエチン製剤 TYB-5220 の 2 重盲検比較試験をプラセボを対照として実施した。

TYB 群で Ht 値は投与 2 週後より有意に増加し, 投与 6 週後では投与前 ($20.66 \pm 2.02\%$) と比べ, Δ Ht で平均 $7.38 \pm 3.75\%$ 上昇した。網状赤血球数は投与 1 週後より TYB 群がプラセボ群に比べ有意に高値を示した。血小板数も TYB 群で投与 2 週後より投与前と比べ有意に増加した。貧血に伴う自覚症状も, TYB 群で Ht 値の上昇に伴い著明な改善を示し, 貧血患者の quality of life が改善していることが示唆された。

副作用は, TYB 群で血圧上昇 3 例, 痒痒感 2 例が, プラセボ群で血圧上昇 1 例が報告されたが, 重篤なものではなく, 両群間で発現頻度に有意差は認められなかった。また, 臨床問題となるような臨床検査値の異常も認められなかった。

これらから判定された有用度では, 有用以上と判定された症例は TYB 群で主治医判定, 中央委員会判定それぞれ, 87%, 91% であり, プラセボ群のいずれも 0% に比べ有意に優れていた。

以上の結果より TYB-5220 の腎性貧血に対する高い治療効果が客観的に示された。

Clinical efficacy of recombinant human erythropoietin (TYB-5220): Double blind test using placebo

Nishio Honda, M. D.^{1*}, Masanobu Maekawa, M. D.^{2*}, Kazumasa Yamada, M. D.^{3*}, Taketoshi Kishimoto, M. D.^{2***}, Masao Shibata, M. D.⁴, Fumiaki Marumo, M. D.⁵, Atsushi Inoue, M. D.⁶, Machio Kawai, M. D.⁴, Tadashi Sakao, M. D.⁷, Toshimitsu Niwa, M. D.⁸, Takashi Hijioka, M. D.⁹, Mitsuyoshi Furuhashi, M. D.¹⁰, Masanobu Hoshino, M. D.¹¹, Yukitaka Maruyama, M. D.¹⁰, Takashi Mitsunashi, M. D.¹⁰, Takashi Yoneyama, M. D.¹⁰, Mitsuyoshi Nakashima, M. D.^{12**}

First Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine¹; Department of Urology, Osaka City University Medical School²; Branch Hospital, Nagoya University School of Medicine³; Kakegawa General Hospital⁴; Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University School of

岸本 武利 大阪市立大学泌尿器科

〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7 (06-645-2121)

Medicine⁵; Shimoochiai Clinic⁶; Hamana Clinic⁷; Chukyo Kosei Clinic⁸; Meijibashi Hospital⁹; Maruyama

Hospital¹⁰; Hijiribashi Clinic¹¹; Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

A double-blind test was performed to determine the effectiveness of human erythropoietin TYB-5220 in 48 renal anemic patients on hemodialysis for chronic renal failure. Hematocrit(Ht) levels increased beginning with the second week of administration, and Δ Ht averaged $7.38 \pm 3.75\%$ by the 6th week compared with pre-administration levels ($20.66 \pm 2.02\%$) in the TYB group. The reticulocyte count was significantly higher in the TYB group than in the placebo group beginning with the first week of administration. The platelet count was also significantly higher in the TYB group. From the second week of administration subjective symptoms accompanying anemia improved markedly as the Ht level in the TYB group rose, indicating improvement in the quality of life of the anemic patients. As side effects, 3 patients exhibited a rise in blood pressure and 2 patients complained of itching in the TYB group, while one patient showed a rise in blood pressure in the placebo group. These side effects were not severe conditions however, and there was no significant difference in incidence in the two groups. Moreover, clinical test results failed to reveal any clinically significant abnormalities. Based on these findings, in the overall usefulness ratings by the investigator and central committee, ratings of "useful or more" amounted to 87% and 91%, respectively, in the TYB group, and these were significantly superior to those of the placebo group, i.e., 0% in the opinion of both judges. These results suggest that TYB-5220 was highly effective in the treatment of renal anemia.

はじめに

TYB-5220 は組換え DNA 技術の応用によって得られたヒトエリスロポエチンである。近年遺伝子組換え技術の応用によってヒトエリスロポエチン (rEPO) の大量生産が可能になり、慢性腎不全患者の血液透析療法に伴う貧血、いわゆる腎性貧血がその適応となるという考えのもとに臨床試験が行われ、rEPO がその治療に著明な効果を示すことが明らかにされてきた^{1,2)}。

我々は TYB-5220 の腎性貧血に対する有効性、安全性および用法・用量について検討するために、1,500 IU×3 回/週、3,000 IU×3 回/週、4,500 IU×3 回/週の 3 用量で無作為割付による 3 群比較試験を実施した³⁾。その結果、いずれの群においても本剤投与により、Ht, Hb 等が上昇し、臨床的に貧血改善効果が認められ、TYB-5220 の有効性および安全性が示唆された。同時に初期投与量としては、3,000 IU×3 回/週の投与が適切であると考えられた。そこで今回、腎性貧血症に対する本剤の有効性、安全性ならびに有用性を客観的に検討するため、プラセボを対照とする 2 重盲検比較試験を行ったのでその結果を報告する。

試験方法

1. 対象症例

対象は本試験参加施設において慢性腎不全により透析療法を受けている腎性貧血患者で、原則として以下の条件を満たすものとした。

1) 年齢 18 歳以上 70 歳未満の 3 か月以上透析を受けている患者で、試験開始前少なくとも 3 か月間症状が安定している患者で、性別は問わない。

2) 投与 1 週間前および投与開始日の Ht 値が共に 25% 未満で、投与開始 1 か月以内に輸血を受けなかった患者。

3) 投与開始前の血清フェリチン値が望ましくは 100 ng/ml 以上の患者。

ただし、以下のいずれかに該当する患者は、原則として対象から除外した。

1) 悪性腫瘍あるいは重篤な血液疾患等を有する患者。

2) コントロール困難な高血圧症を有する患者。

3) 鉄欠乏性貧血症あるいは汎血球減少症の患者。

4) アルミニウム中毒症 (DFO 投与を必要とするもの) の患者。

5) 投与開始 2 か月以内にエリスロポエチン、あるいはメピチオスタンなどの anabolic steroid の投与を受けた患者。

6) クームス試験陽性、あるいは明らかに溶血症状を有する患者。

7) TYB-5220 プリックテスト陽性の患者。

8) 薬物アレルギーなどの特異体質の患者。

9) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者。

10) 出血性素因を有する患者、あるいは出血傾向が認められる患者。

11) その他担当医が本試験の対象として不適当と判断した患者。

本試験の実施にあたって、事前に本薬剤、本試験の内容、自由意志によりいつでも試験を中止できることを患

者に説明し、理解を得たうえで口頭または文書で本人の同意を得た。過敏症の予防のため、予めブリックテストを行い、陰性であることを確認した。

2. 試験方法

試験デザインは無作為割付による多施設共同群間 2 重盲検比較試験とし、以下の方法で行った。

1) 使用薬剤

被験薬剤は 1 バイアル (2 mL) 中に rEPO (TYB-5220) を 1,500 IU 含有する注射剤を、また対照薬剤は、上記実薬と識別不能なプラセボ製剤を使用した。いずれの薬剤とも、1 症例分 (投与薬剤 36 バイアル、予備の薬剤として 4 バイアル、合計 40 バイアル) を 1 箱ごとに収め厳封した。なお TYB-5220 ブリックテスト用バイアルは、別途配布した。

2) 割付方法、含量試験

割付は、使用薬剤の外観および包装から識別不能なことをコントローラー (中島光好：浜松医科大学薬理学教室) が確認したのち、4 症例分を 1 組として無作為に割付、組番を付した。

Key code はコントローラーが保管し、緊急時にはコントローラーが開封することにした。

割付後にコントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、試験開始前および試験終了後に星薬科大学薬理学教室永井教授に依頼して含量試験を実施し、各薬剤含有量の規格適合性を確認した。

3) 用法・用量、投与期間

投与期間は 6 週間とし、1 回 2 バイアル (実薬では 3,000 IU) を週 3 回、透析終了直前に静脈側血液回路に緩徐に注入した。

4) 投与の中止

投与期間中 Ht 値が 35% 以上 (高血圧の患者は 30% 以上) に達したときは投与を中止することとした。また、合併症・偶発症の出現あるいは副作用が出現した場合、担当医の判断で試験薬剤の投与を中止することができることとした。

なお、いずれの場合も中止時点で薬効評価を行うこととした。

3. 併用療法および透析条件の変更

薬効評価に影響を及ぼすメピチオスタンなどの anabolic steroid, 免疫抑制剤ならびにサイトカイン製剤 (G-CSF 等) の併用は禁止した。輸血は原則として試験期間中は行わないこととし、患者の貧血症状が悪化してやむを得ない場合にのみ行うこととした。また、鉄剤については試験期間中に鉄欠乏症が生じた場合にのみ使用できることとした。

なお、原則として試験期間中透析条件の変更は行わな

いこととした。

4. 観察項目

試験期間を通じ、有効性ならびに安全性の評価に必要な下記項目を観察し、評価した。

1) 患者背景

性別、年齢、身長、体重、入院・外来の別、現病歴、既往歴、合併症を記入した。

2) 自覚症状

労作意欲の低下、倦怠感、立ちくらみ、動悸、通勤・通院時の疲労感、階段での息切れ、朝の目覚め時の倦怠感、食欲不振、性欲減退等の改善の有無について、毎週透析前に評価した。

3) 理学的所見

体温、血圧、脈拍数、呼吸数について毎週透析前に評価した。

4) 血液学的検査

赤血球数、Ht 値、Hb 量、MCV, MCH, MCHC, 白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球について毎週透析前に測定した。

5) 胸部 X 線、心電図

投与開始前および投与終了後に実施し、心胸郭比 (CTR) の算出、心電図評価を行った。

6) 血液生化学検査等

GOT, GPT, γ -GTP, LDH, ALP, 総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライド (TG), 総蛋白、アルブミン、血糖、BUN, クレアチニン、尿酸、Na, K, Cl, Ca, Mg, P, Al, 血清鉄、不飽和鉄結合能、血清フェリチン、PT, APTT, フィブリノーゲンについて投与開始前および投与終了時に測定した。

7) 抗体検査

TYB-5220 製剤中に混在する可能性のあるマウス細胞由来の異種タンパク (MCP) に対する抗体、培養液由来の異種タンパク (FCS) に対する抗体および rEPO に対する抗体について投与開始前および投与終了後に測定した。

8) クームス試験

投与開始前と投与終了後に実施した。

5. 副作用、随伴症状、臨床検査値の異常

随伴症状の観察は可能な限り頻繁に実施し、発現した場合、その症状、発現日、消失日、程度 (担当医の判断により軽症、中等症、重症に分類する) 処置および経過について記録した。また本剤との因果関係を下記基準に従い評価した。

因果関係判定基準

①明らかに関連あり

時間的に相関関係があり、かつ患者の有する疾病、併

用薬、併用治療など、本剤以外の要因が完全に除外される場合。

②多分関連あり

時間的に相関関係があり、かつ患者の有する疾病、併用薬、併用治療など、本剤以外の要因がほぼ除外される場合。

③関連なしとはいえない

時間的に相関関係がなく、患者の有する疾病、併用薬、併用治療などの要因も推定されるが、本剤による可能性も除外できない場合。

④関連なし

時間的に相関関係がなく、患者の有する疾病、併用薬、併用治療などの要因が考えられる場合。

上記①～④のいずれにも該当しない場合には関連不明とした。

臨床検査値の異常については、本剤との因果関係を上記因果関係判定基準に従い評価した。

随伴症状と臨床検査値の異常について、試験薬剤の副作用と考えられるものについては、その症状、発現日、消失日、程度（担当医の判断により軽症、中等症、重症に分類する）、処置および経過について記録し、本剤との因果関係を上記基準に従い評価した。

6. 評価

評価時期は最終投与後第1回目の透析前とした。ただし試験期間中輸血が施行された場合には輸血の直前とし、下記項目について担当医による評価を実施した。

1) 貧血改善度

評価時点の Ht 値 (%) と投与開始時の Ht 値の差 (Δ Ht) により、下記の5段階で評価した。

- ①著明改善 $5\% \leq \Delta$ Ht
- ②改善 $3\% \leq \Delta$ Ht < 5%
- ③やや改善 $2\% \leq \Delta$ Ht < 3%
- ④不変 $-2\% \leq \Delta$ Ht < 2%
- ⑤悪化 Δ Ht < -2%

2) 自覚症状改善度

i) 個別評価

試験薬剤投与前ならびに投与終了時に自覚症状の程度を、なし、ごく軽症、軽症、中等症、重症の5段階で評価し、改善度はその改善の程度により下記の5段階で評価した。

①著明改善：投与前に比べ3段階以上の改善、または消失がみられた場合。

②改善：投与前に比べ2段階の改善がみられた場合。

③やや改善：投与前に比べ1段階の改善がみられた場合。

④不変：投与前に比べ変化がみられない場合。

⑤悪化：投与前に比べ1段階以上の悪化がみられた場合。

ii) 全体評価

上記各自覚症状の改善の程度を、総合的に勘案し、次の5段階で評価した。

- ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化
- 3) 全般改善度

貧血改善度と自覚症状改善度を総合的に勘案し、担当医の判断により次の5段階で評価した。

- ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化
- 4) 概括安全度

随伴症状および臨床検査値異常を加味して、次の5段階で評価した。

- ①安全性に問題なし
- ②副作用はあるが投薬継続可能
(処置：なし)
- ③副作用はあるが投薬継続可能
(処置：あり)

- ④副作用で投薬中止 (処置：なし)
- ⑤副作用で投薬中止 (処置：あり)

5) 有用度

全般改善度および概括安全度を総合的に勘案し、担当医の判断により次の5段階で評価した。

- ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④有用性なし
- ⑤禁使用

中央委員会判定

また、key code 開封前に中央委員会を開催し、同一項目について中央委員会判定基準を作成し、中央委員会判定を実施した。なお、中央委員会判定基準は以下の通りとした。

1) 貧血改善度、自覚症状改善度・個別評価および概括安全度は上記判定基準と同一とする。

2) 自覚症状改善度・全体評価は、主治医判定を採用する。

3) 全般改善度は貧血改善度と自覚症状改善度（全体評価）を、有用度は全般改善度（中央委員会判定）と概括安全度を勘案して判定する。

7. 症例の取り扱い

Key code 開封前に中央委員会において全症例を検討し、特に問題のある症例（データの欠測、プロトコル逸脱等）についてはあらかじめその取扱いを決定した。

8. 試験期間

本試験は平成元年2月から8月にかけて実施した。

9. 解析

解析方法は以下のようにした。

1) 薬剤群間の比較可能性を、患者特性、投与前症状

等の分布の一様性の検定 (χ^2 検定, 順位和検定) により検討した。

2) 有効性評価項目, 有用度については, 順位和検定, χ^2 検定により, また概括安全度については, Fisher の直接確率法によりそれぞれ比較した。

3) 血液学的検査については, 薬剤を 1 次因子, 時期を 2 次因子に対応させた分割法分散分析, さらに薬剤と時期の交互作用が有意であった項目では薬剤群別の乱塊法分散分析と多重比較を行い, 自覚症状については薬剤群別に Friedman 検定と多重比較を行った。

有意水準は両側 5 % とし, 各データ値の記載は平均値 ± 標準偏差で示す。

結果

1. 症例の内訳

本試験における総投与症例数は, 48 例 (TYB 群 24 例, プラセボ群 24 例) であった。解析症例の内訳を図 1 に示した。中央委員会で検討を行った結果, 全 48 例を解析対象としたが, チオデロン併用症例 (両群 1 例ずつ) と投与開始 3 日前 (プラセボ群) あるいは投与開始 9 日目 (TYB 群) に輸血した症例, 計 4 例を薬効評価不能であるとして改善度, 有用度評価より除外し, 安全度のみ採用とした。副作用のため投与が 2 回しか行われなかった症例 (TYB 群) は, 投与期間不足のため改善度評価より除外した。

2. 対象患者の背景因子

表 1 に患者背景, 投与前の状態についての両群での分布を示した。対象患者 48 例 (TYB 群 24 例, プラセボ群 24 例) について, 性, 年齢, 身長, 体重, 入院・外来の別, 診断名, 既往歴の有無, 合併症の有無, 透析方法, 透析期間, 投与 1 週間前の Ht 値, 輸血歴, 治療歴の有無, 投与前の血清フェリチン値のいずれの項目においても両群間で有意差は認められず, 2 群間での比較は妥当であると考えられた。

3. 評価

1) 貧血改善度

貧血改善度を表 2 に示す。

TYB 群では「著明改善」77%, 「改善」14%, プラセボ群では「著明改善」0%, 「改善」5% で, TYB 群がプラセボ群に比べ有意に優れていた。

2) 自覚症状改善度

自覚症状改善度を表 3 に示す。

TYB 群では改善以上 78%, プラセボ群では改善以上 0% で, TYB 群がプラセボ群に比べ有意に優れていた。

3) 全般改善度

全般改善度は表 4 に示す。

主治医判定で, 改善以上はプラセボ群 0% に対し

図 1 解析症例の内訳

TYB 群では 82% と高値を示し, 同様に中央委員会判定では, プラセボ群 0% に対し TYB 群が 95% であった。主治医判定と委員会判定のいずれにおいても TYB 群がプラセボ群に比べ有意に優れていた。

4) 概括安全度

概括安全度は表 5 に示す。

「安全性に問題なし」は TYB 群 83% に対しプラセボ群で 96% であった。TYB 群では副作用 (痒痒感) による投与中止例が 1 例あった。概括安全度についての 2 群間の比較は「安全性に問題なし」とそれ以外の 2 カテゴリーでの Fisher の直接確率を算出した。両群間に有意差は認められなかった ($p=0.3475$)。

5) 有用度

有用度を表 6 に示す。

主治医判定において, 有用以上はプラセボ群 0% に対し, TYB 群では 87% と高値を示し, 中央委員会判定においてもプラセボ群 0% に対し TYB 群では 91% であった。主治医判定と中央委員会判定のいずれにおいても TYB 群がプラセボ群に比べ有意に優れていた。

4. 末梢血液所見

血液学的検査 (RBC, Hb, WBC, 白血球分画, MCV, MCH, MCHC) の結果を表 7 に示す。いずれの項目も投与前では両群間に有意差は認められなかった。TYB 群

表 1 患者背景の頻度表

薬剤群		TYB 群	プラセボ群	合 計	χ^2 検定	Wilcoxon の検定
症例数		24	24	48		
性	男	13(54%)	15(63%)	28	$\chi^2 = 0.343$ P = 0.558	
	女	11(46%)	9(38%)	20		
年齢	～29	3(13%)	2(8%)	5	$\chi^2 = 2.523$ P = 0.471	Z = 0.629 P = 0.529
	30～39	5(21%)	2(8%)	7		
	40～49	3(13%)	6(25%)	9		
	50～	13(54%)	14(58%)	27		
身長	140 cm 未満	0(0%)	0(0%)	0	$\chi^2 = 0.871$ P = 0.833	Z = 0.195 P = 0.845
	140～150	4(17%)	5(21%)	9		
	150～160	11(46%)	8(33%)	19		
	160～170	6(25%)	8(33%)	14		
	170～	3(13%)	3(13%)	6		
体重	40 kg 未満	2(8%)	3(13%)	5	$\chi^2 = 1.459$ P = 0.834	Z = 0.824 P = 0.410
	40～50	8(33%)	9(38%)	17		
	50～60	10(42%)	10(42%)	20		
	60～70	3(13%)	2(8%)	5		
	70～	1(4%)	0(0%)	1		
入院・外来	入 院	0(0%)	2(8%)	2	$\chi^2 = 2.087$ P = 0.149	
	外 来	24(100%)	22(92%)	46		
診断名	慢性腎不全	24(100%)	24(100%)	48		
	そ の 他	0(0%)	0(0%)	0		
既往歴	無	16(67%)	12(50%)	28	$\chi^2 = 1.371$ P = 0.242	
	有	8(33%)	12(50%)	20		
合併症	無	10(42%)	10(42%)	20	$\chi^2 = 0.000$ P = 1.000	
	有	14(58%)	14(58%)	28		
透析方法	血液透析	24(100%)	24(100%)	48		
	腹膜灌流	0(0%)	0(0%)	0		
透析期間	1年未満	1(4%)	2(8%)	3	$\chi^2 = 2.373$ P = 0.499	
	1～5	12(50%)	13(54%)	25		
	5～10	10(42%)	6(25%)	16		
	10～	1(4%)	3(13%)	4		
腎摘出歴	無	24(100%)	24(100%)	48		
	有	0(0%)	0(0%)	0		
1週間前の Ht 値	15%未満	0(0%)	0(0%)	0	$\chi^2 = 0.000$ P = 1.000	Z = 0.000 P = 1.000
	15～20	8(33%)	8(33%)	16		
	20～25	16(67%)	16(67%)	32		
	25～	0(0%)	0(0%)	0		
3か月以内の輸血歴	無	20(83%)	20(83%)	40	$\chi^2 = 0.000$ P = 1.000	
	有	4(17%)	4(17%)	8		
1か月以内の治療歴	無	0(0%)	0(0%)	0		
	有	24(100%)	24(100%)	48		
投与前の血清フェリチン	50 ng 未満	3(13%)	4(17%)	7	$\chi^2 = 0.286$ P = 0.867	Z = 0.077 P = 0.938
	50～100	4(17%)	3(13%)	7		
	100～	17(71%)	17(71%)	34

図 2 Ht

図 4 Plt

図 3 Ret

において Ht, RBC, Hb は投与前と比べ投与 2 週後より有意な増加が認められ、その後も経時的に 6 週後まで平均値は増加した。Ht 値は投与前 $20.66 \pm 2.02\%$ に対し、6 週後において $27.89 \pm 3.96\%$ に上昇した。プラセボ群においてはいずれの項目においても有意な変動は認められなかった (図 2)。

網状赤血球は、投与前には両群間で有意差は認められなかったが、投与 1 週後より 6 週後までいずれの時点に

においても TYB 群はプラセボ群に比べ有意に高値を示した。しかし、TYB 群内における投与前と各時点間では有意差は認められなかった (図 3)。

血小板数は、TYB 群で投与前 $17.65 \pm 6.04 \times 10^4/\text{mm}^3$ に対し、2 週後では $21.05 \pm 5.58 \times 10^4/\text{mm}^3$ と有意に増加し、6 週後には $22.35 \pm 6.93 \times 10^4/\text{mm}^3$ となった。これに対し、プラセボ群では有意な変動は認められなかった (図 4)。

MCV は TYB 群において投与前に比べ 2 週後、3 週後のみで有意な上昇を認めた。MCH は薬剤群別の投与前との比較では、両群とも有意な変動は認められなかった。MCHC は TYB 群において投与前 $32.88 \pm 1.26\%$ に対し、5 週後、6 週後ではそれぞれ $31.91 \pm 1.26\%$ 、 $31.58 \pm 1.59\%$ と有意に低下した。これに対してプラセボ群では有意な変動は認められなかった。

WBC、白血球分画 (桿状球、分葉球、単球、リンパ球) いずれにおいても両群間で有意差は認められず、また各群内でも有意な変動は認められなかった。好塩基球においては 3 週後に薬剤群間で有意差が認められたが、薬剤群内のどの時点においても有意な変動は認められなかった。

ほとんどの症例において Fe、不飽和鉄結合能、血清フェリチンは、投与前と 6 週後のみで測定された。Fe は TYB 群において投与前 $90.4 \pm 50.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ に対し、6 週後 $44.8 \pm 14.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ と有意に低下したが、プラセボ群では有意な変動は認められなかった。不飽和鉄結合能は

TYB 群において投与前 $156.1 \pm 53.4 \mu\text{g/dl}$ に対し、6 週後 $208.0 \pm 55.0 \mu\text{g/dl}$ 、プラセボ群においても投与前 $157.0 \pm 47.6 \mu\text{g/dl}$ に対し、6 週後 $164.5 \pm 50.4 \mu\text{g/dl}$ といずれも有意に上昇したが、プラセボ群に比べ TYB 群の方が上昇が大きかった。血清フェリチンは TYB 群とプラセボ群で投与前後の変化に差異は認められなかったが、6 週後の値では TYB 群はプラセボ群に比べ有意に低値であった。

5. 血圧に与える影響

収縮期血圧は TYB 群において投与前が $139.7 \pm 23.0 \text{ mmHg}$ 、6 週後が $144.9 \pm 18.4 \text{ mmHg}$ であり、5 週後において $151.7 \pm 20.8 \text{ mmHg}$ と最大値を示した。プラセボ群においては投与前 $141.5 \pm 24.4 \text{ mmHg}$ 、6 週後 $141.2 \pm 21.8 \text{ mmHg}$ であり、2 週後、3 週後に各々最大値 $149.2 \pm 21.5 \text{ mmHg}$ 、 $149.2 \pm 26.5 \text{ mmHg}$ を示した (図 5)。両群間には有意な差は認めず、また、時点間でも有意な変動は認められなかった。

拡張期血圧は、TYB 群において投与前 $77.2 \pm 9.5 \text{ mmHg}$ 、6 週後 $81.0 \pm 11.2 \text{ mmHg}$ であり、4 週後に最大値 $84.1 \pm 14.6 \text{ mmHg}$ を示した。一方プラセボ群では投与前 $79.1 \pm 15.0 \text{ mmHg}$ 、6 週後 $76.5 \pm 13.7 \text{ mmHg}$ で、3 週後、4 週後に最大値 $80.3 \pm 13.6 \text{ mmHg}$ 、 $80.3 \pm 10.1 \text{ mmHg}$ を示した。拡張期血圧についても両群間並びに時

点間のいずれにおいても有意差は認められなかった。

6. 抗体産生について

抗 rEPO 抗体、抗 MCP 抗体、抗 FCS 抗体について投与前および試験終了後の抗体価を測定した。各抗体とも両群で投与前後において大きな変動は認められなかつ

図 5 Blood pressure

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, 投与前との比較 (Scheffé の多重比較)

図 6 自覚症状重症度の推移

表 2 貧血改善度

薬剤群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上	判定不能	検定結果
TYB 群	17 (77%)	3 (14%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	22	91%	0	$Z = 5.647$ $P < 0.001$
プラセボ群	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	16 (76%)	3 (14%)	21	5%	0	$\chi^2 = 28.557$ $P < 0.001$

表 3 自覚症状改善度

薬剤群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上	判定不能	検定結果
TYB 群	12 (55%)	5 (23%)	1 (5%)	4 (18%)	0 (0%)	22	77%	0	$Z = 4.795$ $P < 0.001$
プラセボ群	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)	17 (81%)	1 (5%)	21	0%	0	$\chi^2 = 23.702$ $P < 0.001$

表 4 全般改善度

	薬剤群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上	判定不能	検定結果
主治医判定	TYB 群	15 (68%)	3 (14%)	3 (14%)	1 (5%)	0 (0%)	22	82%	0	$Z = 5.468$ $P < 0.001$
	プラセボ群	0 (0%)	0 (0%)	4 (19%)	16 (76%)	1 (5%)	21	0%	0	$\chi^2 = 26.287$ $P < 0.001$
中央委員会 判 定	TYB 群	16 (73%)	5 (23%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	22	95%	0	$Z = 5.745$ $P < 0.001$
	プラセボ群	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	17 (81%)	3 (14%)	21	0%	0	$\chi^2 = 35.453$ $P < 0.001$

表 5 概括安全度

薬剤群	安全性に 問題なし	副作用-投薬継続 処置：なし	副作用-投薬継続 処置：あり	副作用-投薬中止 処置：なし	副作用-投薬中止 処置：あり	計	直接確率
TYB 群	20 (83%)	3 (13%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	24	$P = 0.3475$
プラセボ群	23 (96%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	24	

表 6 有用度

	薬剤群	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	禁使用	計	有用以上	判定不能	検定結果
主治医判定	TYB 群	15 (65%)	5 (22%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	23	87%	0	$Z = 5.178$ $P < 0.001$
	プラセボ群	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)	18 (86%)	0 (0%)	21	0%	0	$\chi^2 = 30.063$ $P < 0.001$
中央委員会 判 定	TYB 群	14 (61%)	7 (30%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	23	91%	0	$Z = 5.310$ $P < 0.001$
	プラセボ群	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	20 (95%)	0 (0%)	21	0%	0	$\chi^2 = 33.112$ $P < 0.001$

表 7 血液学的検査値の変動

項 目	薬剂群	投与前	1 週後		2 週後	3 週後		4 週後		5 週後		6 週後				
白 血 球 分 画	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	TYB 群 プラセボ群	218.7 $\pm$ 25.4 221.9 $\pm$ 27.0	NS NS	228.8 $\pm$ 26.3 221.5 $\pm$ 26.4	NS NS	241.2 $\pm$ 30.4** 224.1 $\pm$ 30.8	NS NS	259.0 $\pm$ 33.7** 225.2 $\pm$ 25.4	## ##	289.6 $\pm$ 42.6** 231.2 $\pm$ 40.2	## ##	292.3 $\pm$ 44.3** 223.0 $\pm$ 25.5	## ##		
	Hb (g/dl)	TYB 群 プラセボ群	6.75 $\pm$ 0.77 6.78 $\pm$ 0.77	NS NS	7.11 $\pm$ 0.81 6.82 $\pm$ 0.78	NS NS	7.50 $\pm$ 0.90** 6.85 $\pm$ 0.88	# #	8.01 $\pm$ 1.11** 6.92 $\pm$ 0.72	## ##	8.80 $\pm$ 1.37** 7.07 $\pm$ 1.18	## ##	8.80 $\pm$ 1.38** 6.82 $\pm$ 0.83	## ##		
	MCV (μm^3)	TYB 群 プラセボ群	94.15 $\pm$ 5.27 93.17 $\pm$ 6.06	NS NS	95.86 $\pm$ 4.50 93.86 $\pm$ 6.46	NS NS	96.46 $\pm$ 5.29 93.78 $\pm$ 6.40	NS NS	96.67 $\pm$ 5.91 93.51 $\pm$ 6.54	NS NS	95.31 $\pm$ 5.79 92.96 $\pm$ 6.23	NS NS	95.57 $\pm$ 5.68 93.52 $\pm$ 6.72	NS NS		
	MCH (pg)	TYB 群 プラセボ群	30.95 $\pm$ 1.80 30.64 $\pm$ 1.96	NS NS	31.15 $\pm$ 1.92 30.90 $\pm$ 2.19	NS NS	31.17 $\pm$ 1.93 30.68 $\pm$ 2.12	NS NS	30.99 $\pm$ 2.49 30.82 $\pm$ 1.90	NS NS	30.46 $\pm$ 2.11 30.73 $\pm$ 2.30	NS NS	30.16 $\pm$ 2.05 30.65 $\pm$ 2.10	NS NS		
	MCHC (%)	TYB 群 プラセボ群	32.88 $\pm$ 1.26 32.90 $\pm$ 0.82	NS NS	32.45 $\pm$ 1.12 32.88 $\pm$ 0.82	NS NS	32.31 $\pm$ 1.30 32.73 $\pm$ 1.08	NS NS	32.09 $\pm$ 1.64 32.99 $\pm$ 0.94	# #	31.91 $\pm$ 1.26* 33.04 $\pm$ 1.24	## #	31.58 $\pm$ 1.59** 32.74 $\pm$ 1.15	## ##		
	WBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	TYB 群 プラセボ群	59.1 $\pm$ 19.7 62.9 $\pm$ 17.6	NS NS	61.0 $\pm$ 15.1 60.4 $\pm$ 16.3	NS NS	59.9 $\pm$ 18.7 63.0 $\pm$ 16.3	NS NS	58.4 $\pm$ 15.4 62.7 $\pm$ 14.6	NS NS	59.7 $\pm$ 19.1 61.8 $\pm$ 14.9	NS NS	59.2 $\pm$ 22.1 61.1 $\pm$ 13.8	NS NS		
	桿状球 (%)	TYB 群 プラセボ群	5.38 $\pm$ 3.80 7.80 $\pm$ 6.07	NS NS	7.24 $\pm$ 4.47 6.69 $\pm$ 3.96	NS NS	6.21 $\pm$ 4.28 6.28 $\pm$ 3.29	NS NS	6.72 $\pm$ 5.07 5.71 $\pm$ 2.95	NS NS	7.89 $\pm$ 5.45 6.56 $\pm$ 3.47	NS NS	5.56 $\pm$ 2.89 6.33 $\pm$ 3.18	NS NS		
	分葉球 (%)	TYB 群 プラセボ群	57.60 $\pm$ 10.99 61.25 $\pm$ 8.99	NS NS	55.12 $\pm$ 11.58 56.13 $\pm$ 9.58	NS NS	57.76 $\pm$ 8.51 57.50 $\pm$ 12.57	NS NS	58.00 $\pm$ 9.00 59.68 $\pm$ 10.06	NS NS	54.75 $\pm$ 11.21 59.56 $\pm$ 7.88	NS NS	55.28 $\pm$ 10.08 59.07 $\pm$ 9.63	NS NS		
	好酸球 (%)	TYB 群 プラセボ群	4.62 $\pm$ 6.37 2.95 $\pm$ 2.39	NS NS	3.24 $\pm$ 2.61 3.25 $\pm$ 2.41	NS NS	4.71 $\pm$ 3.84 4.00 $\pm$ 2.68	NS NS	3.50 $\pm$ 2.46 2.95 $\pm$ 2.01	NS NS	4.50 $\pm$ 3.54 3.33 $\pm$ 2.38	NS NS	3.28 $\pm$ 2.95 3.93 $\pm$ 2.74	NS NS		
	好塩基球 (%)	TYB 群 プラセボ群	0.33 $\pm$ 0.73 0.58 $\pm$ 0.99	NS NS	0.47 $\pm$ 0.62 0.69 $\pm$ 0.79	NS NS	0.48 $\pm$ 0.68 0.28 $\pm$ 0.57	NS NS	0.22 $\pm$ 0.43 0.79 $\pm$ 0.98	# NS	0.39 $\pm$ 0.61 0.33 $\pm$ 0.77	NS NS	0.56 $\pm$ 0.51 0.47 $\pm$ 0.83	NS NS		
画	単球 (%)	TYB 群 プラセボ群	3.24 $\pm$ 2.12 3.03 $\pm$ 2.13	NS NS	4.26 $\pm$ 2.54 3.88 $\pm$ 2.45	NS NS	4.21 $\pm$ 2.57 3.25 $\pm$ 2.34	NS NS	4.11 $\pm$ 2.54 4.26 $\pm$ 2.62	NS NS	3.22 $\pm$ 1.99 3.00 $\pm$ 1.81	NS NS	4.28 $\pm$ 2.56 3.93 $\pm$ 1.98	NS NS		
	リンパ球 (%)	TYB 群 プラセボ群	28.83 $\pm$ 9.59 24.40 $\pm$ 8.25	NS NS	29.62 $\pm$ 9.07 29.38 $\pm$ 8.22	NS NS	26.62 $\pm$ 7.75 28.69 $\pm$ 10.05	NS NS	27.44 $\pm$ 7.88 26.71 $\pm$ 8.65	NS NS	29.36 $\pm$ 9.16 27.17 $\pm$ 7.89	NS NS	31.06 $\pm$ 10.21 26.27 $\pm$ 8.97	NS NS		
	Fe ($\mu\text{g/dl}$)	TYB 群 プラセボ群	90.4 $\pm$ 50.8 74.1 $\pm$ 30.5	NS NS											44.8 $\pm$ 14.7** 67.7 $\pm$ 35.4	# ##
	UIBC ($\mu\text{g/dl}$)	TYB 群 プラセボ群	156.1 $\pm$ 53.4 157.0 $\pm$ 47.6	NS NS											208.0 $\pm$ 55.0** 164.5 $\pm$ 50.4*	# #
フェリチン (ng/ml)	TYB 群 プラセボ群	309.5 $\pm$ 448.2 323.0 $\pm$ 417.5	NS NS											82.4 $\pm$ 113.9 259.3 $\pm$ 247.8	## ##	

##: $p < 0.01$, #: $p < 0.05$ 群間比較 上段: 2 標本 t 検定 下段: Wilcoxon の順位和検定
 **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$ 群内比較 投与前値との比較 (Scheffé の多重比較)

表 8 臨床検査値の変動

項 目	薬剤群	投与前		投与後		投与前後 群内比較
		平均±標準偏差 (例数)	群間比較	平均±標準偏差 (例数)	群間比較	
総ビリルビン (mg/dl)	TYB 群	0.32±0.12 (24)	NS	0.33±0.18 (23)	NS	NS
	プラセボ群	0.31±0.16 (24)	NS	0.31±0.16 (24)	NS	NS
総蛋白 (g/dl)	TYB 群	6.73±0.45 (24)	NS	6.60±0.39 (23)	NS	NS
	プラセボ群	6.71±0.46 (24)	NS	6.68±0.47 (24)	NS	NS
アルブミン (g/dl)	TYB 群	3.97±0.38 (19)	NS	3.85±0.28 (20)	NS	NS
	プラセボ群	3.91±0.30 (20)	NS	3.92±0.31 (20)	NS	NS
GOT (KU)	TYB 群	19.4±14.3 (24)	NS	20.4±13.6 (23)	NS	NS
	プラセボ群	19.3± 9.0 (24)	NS	17.6± 8.3 (24)	NS	NS
GPT (KU)	TYB 群	19.4±19.5 (24)	NS	17.5±15.6 (23)	NS	NS
	プラセボ群	19.4±18.2 (24)	NS	17.0±12.9 (24)	NS	NS
ALP (KAU) (IU/l)	TYB 群	7.60±7.69 (14)	NS	8.88±10.91 (14)	NS	NS
	プラセボ群	5.32±1.80 (14)	NS	5.98± 2.52 (14)	NS	*
	TYB 群	133.1±80.8 (10)	NS	115.8±56.1 (9)	NS	NS
	プラセボ群	138.1±94.1 (10)	NS	139.6±97.4 (10)	NS	NS
LDH (WU)	TYB 群	344.3± 77.7 (24)	NS	391.7±131.7 (23)	NS	*
	プラセボ群	382.8±120.8 (24)	NS	354.7±102.2 (24)	NS	*
γ-GTP (mU/ml)	TYB 群	42.3±66.3 (21)	NS	39.3±71.1 (20)	NS	NS
	プラセボ群	27.2±35.6 (21)	NS	21.2±20.6 (20)	NS	NS
総コレステロール (mg/dl)	TYB 群	172.1±44.9 (24)	NS	159.5±38.6 (23)	NS	*
	プラセボ群	172.5±45.7 (24)	NS	174.6±44.7 (24)	NS	NS
TG (mg/dl)	TYB 群	156.1±92.0 (24)	NS	137.4±97.6 (23)	NS	NS
	プラセボ群	146.5±85.9 (24)	NS	154.3±64.5 (24)	NS	NS
血糖 (mg/dl)	TYB 群	112.2±33.3 (24)	NS	106.3±32.9 (22)	NS	NS
	プラセボ群	114.4±39.0 (24)	NS	111.4±25.6 (22)	NS	NS
BUN (mg/dl)	TYB 群	91.39±12.80 (24)	NS	85.91±14.66 (23)	*	NS
	プラセボ群	91.42±15.76 (24)	NS	95.30±15.41 (24)	NS	NS
尿酸 (mg/dl)	TYB 群	7.69±1.10 (24)	NS	7.92±1.54 (23)	NS	NS
	プラセボ群	7.87±1.21 (24)	NS	8.22±1.12 (24)	NS	*
クレアチニン (mg/dl)	TYB 群	13.67±2.63 (24)	NS	13.76±3.01 (23)	NS	NS
	プラセボ群	13.21±2.39 (24)	NS	13.43±2.19 (24)	NS	NS
Na (mEq/l)	TYB 群	139.3±3.1 (23)	NS	139.3±2.5 (23)	NS	NS
	プラセボ群	138.5±3.1 (24)	NS	138.7±2.2 (24)	NS	NS
K (mEq/l)	TYB 群	5.12±0.68 (23)	NS	5.17±0.58 (23)	NS	NS
	プラセボ群	5.30±0.54 (24)	NS	5.34±0.55 (24)	NS	NS
Cl (mEq/l)	TYB 群	103.1±4.5 (24)	NS	103.0±3.4 (23)	NS	NS
	プラセボ群	102.4±4.2 (24)	NS	101.2±3.5 (24)	NS	NS
Ca (mEq/l)	TYB 群	4.72±0.46 (24)	NS	4.59±0.50 (22)	NS	*
	プラセボ群	4.68±0.33 (24)	NS	4.62±0.40 (24)	NS	NS
Mg (mg/dl)	TYB 群	3.18±0.43 (18)	NS	3.41±0.48 (17)	NS	*
	プラセボ群	3.29±0.42 (18)	NS	3.23±0.46 (18)	NS	NS
P (mg/dl)	TYB 群	5.73±1.64 (24)	NS	6.35±1.16 (22)	NS	NS
	プラセボ群	6.05±1.51 (24)	NS	6.15±1.38 (24)	NS	NS
Al (μg/l)	TYB 群	48.8±40.7 (24)	NS	49.7±38.2 (23)	NS	NS
	プラセボ群	52.2±44.2 (24)	NS	52.0±38.9 (24)	NS	NS
PT (sec)	TYB 群	21.12±31.23 (12)	NS	11.80±1.07 (10)	NS	NS
	プラセボ群	11.23± 0.37 (12)	NS	11.47±0.73 (10)	NS	NS
APTT (sec)	TYB 群	49.81±52.97 (15)	NS	36.40±20.39 (13)	NS	NS
	プラセボ群	31.83± 5.43 (16)	NS	32.26± 4.97 (14)	NS	NS
フィブリノーゲン (mg/dl)	TYB 群	281.0±65.1 (12)	NS	289.6±88.5 (10)	NS	NS
	プラセボ群	313.2±56.7 (12)	NS	329.1±82.0 (10)	NS	NS
抗 rEPO 抗体 (U/ml)	TYB 群	0.142±0.209 (24)	NS	0.153±0.272 (23)	NS	NS
	プラセボ群	0.179±0.481 (24)	NS	0.163±0.496 (24)	NS	NS
抗 MCP 抗体 (U/ml)	TYB 群	0.049±0.081 (24)	NS	0.040±0.090 (23)	NS	NS
	プラセボ群	0.077±0.191 (24)	NS	0.063±0.180 (24)	NS	*
抗 FCS 抗体 (U/ml)	TYB 群	0.060±0.086 (24)	NS	0.053±0.094 (23)	NS	*
	プラセボ群	0.065±0.114 (24)	NS	0.065±0.118 (24)	NS	NS

##: p<0.01, #: p<0.05 群間比較 上段: 2 標本 t 検定 下段: Wilcoxon の順位和検定

** : p<0.01, * : p<0.05 群内比較 投与前値との比較 1 標本 t 検定

表 9 副作用症例一覧

薬剤群	組番	性別 年齢	合併症 既往歴	症状	発現日	程度	投与	処置・経過	因果関係	安全度*	備 考
TYB 群	2-4	女 36	— 無— 無	瘙 痒 感	投与開始日 (投与後数分間)	軽 度	継続	無, 消失	関連不明	1	体表のチクチクした感じ
	5-2	女 59	糖尿病 糖尿病性網膜症 無	血圧上昇	投与 2 週間後 (30 日間)	中等度	継続	無, 不変	多分関連 あり	2	血圧上昇に伴う臨床症 状は認められなかった
	6-1	男 67	二次性甲状腺 機能亢進症 無	血圧上昇	投与 4 週間後 (21 日間)	中等度	継続	無, 不変	多分関連 あり	2	
	6-4	女 50	軽度肝機能障害 妊娠中毒症	血圧上昇	投与 5 週間後 (10 日間)	軽 度	継続	無, 消失 発現10日目	関連不明	2	血圧上昇に伴う臨床症 状は認められなかった
	9-1	女 38	— 無— 胃潰瘍	瘙 痒 感	初回投与時	中等度	中止	無, 消失 発現14日目	多分関連 あり	4	
プラセボ群	6-2	男 61	高血圧 (薬剤でコ ントロール可) 無	血圧上昇	投与 3 週間後 (21 日間)	軽 度	継続	無, 消失 発現22日目	多分関連 あり	2	血圧上昇に伴う臨床症 状は認められなかった

*：概括安全性

- 1：安全性に問題なし，2：副作用はあるが継続投与可能（処置；なし），3：副作用はあるが継続投与可能（処置；あり），
4：副作用で投薬中止（処置；なし），5：副作用で投薬中止（処置；あり）。

た（表 8）。

7. 臨床検査値の変動（表 8）

TYB 群において LDH と Mg の有意な増加と総コレステロール，Ca，抗 FCS 抗体の有意な低下が認められ，プラセボ群では ALP，尿酸の有意な増加と LDH，抗 MCP 抗体の有意な低下が認められた。両群間では投与後の BUN のみに有意差が認められた。

8. 自覚症状

自覚症状の経時的推移を図 6 に示す。

TYB 群において「倦怠感，通勤・通院時の疲労感，階段での息切れ，朝の目覚め時の倦怠感」の各項目について症状の改善が有意に認められたが，プラセボ群ではいずれの項目においても有意な変動を認めなかった。倦怠感，TYB 群において 4，5，6 週後に投与前との比較で有意な改善が認められ，症状なしの割合も 32% から 76% へと増大し，中等，高度の割合は 28% から 0% へと減少した。階段での息切れは，TYB 群で同様に 4，5，6 週後に有意な改善を示し症状なしの割合は 5% から 57% へ，中等，高度の割合は，37% から 5% へと大きく減少した。通勤・通院時の疲労感，TYB 群で 6 週後に，朝の目覚め時の倦怠感，5，6 週後に投与前との比較で有意な改善を示した。

両薬剤群間での比較では，朝の目覚め時の倦怠感が 3 週後以降，倦怠感，階段での息切れが 4 週後以降，労作意欲の低下，通勤・通院時の疲労感が 5 週後以降，立ちくらみが 6 週後に各々 TYB 群がプラセボ群に比べ有意

に改善された。

9. 投与中止症例

TYB 群において投与中止症例が 2 例あった。1 例は投与 5 週後に Ht が 35% 以上となり投与が中止された症例で，試験終了症例として取り扱った。もう 1 例は試験期間初期（第 1 回投与時）に瘙痒感が発現し，投与を中止した症例であり，改善度評価からは除外した。

10. 副作用症例

副作用症例の一覧を表 9 に示す。

TYB 群において 24 症例中 5 症例 (20.8%)，プラセボ群において 24 例中 1 例 (4.2%) において副作用が発現したが，発現率は両群間で有意差は認められなかった。TYB 群で発現した副作用 5 例のうち 3 例は血圧上昇であり，2 例は瘙痒感であった。一方プラセボ群においても 1 例において血圧上昇が認められた。いずれも重篤なものではなかった。

11. 臨床検査値異常症例

主治医により薬剤との因果関係が否定できないと判定された臨床検査値の異常は，TYB 群で 7 件 (6 例)，プラセボ群で 2 件 (2 例) 報告された。

TYB 群では好酸球増多 (3 件)，好中球桿状核減少，P，BUN，PT 上昇各 1 件であり，プラセボ群では好中球分葉核増多と TG 上昇であった。

因果関係は TYB 群で「関連なしとはいえない」「関連不明」が各々 3 件，4 件であり，プラセボ群では 2 件とも「関連不明」であった。

考察

一般に貧血の成因は、1. 赤血球産生の障害⁴⁾ 2. 赤血球崩壊の増加⁹⁾ 3. 赤血球喪失の 3 者に大別される。腎性貧血の場合には赤血球産生の障害、特にエリスロポエチンの欠乏がその主因であると考えられており^{6,7)}、腎性貧血に対するエリスロポエチンの補充療法の確立が望まれてきた。

TYB-5220 は、組換え DNA 技術の応用により、東洋紡績株式会社で生産されたヒトエリスロポエチン製剤であり、これまでの臨床試験の結果、腎性貧血に対しての高い有効性と安全性が推察されている^{3,8~10)}。

今回、我々は、プラセボを対照とした 2 重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性、安全性、有用性を客観的に検討した。比較対照薬として、我々は、メピチオスタンとプラセボとを検討した。しかしメピチオスタンの場合、腎性貧血を適応症とする既承認薬であるものの肝機能障害や女性患者にみられる男性化現象などの副作用が高頻度に報告されていること¹¹⁾、並びに試験期間が 14 週間に及ぶことから、長期間にわたって患者が治療上の不利益を被ることが予想されるため、プラセボを対照薬として選択し、試験期間も 6 週間として患者の受ける不利益の可能性を最小限に抑えることとした。TYB-5220 の投与量は、これまでの我々の検討の結果、至適用量であると考えられた³⁾3,000 IU×3 回/週を採用した。

貧血改善度評価において、TYB 群では、「やや改善」、「不変」が各々 1 例報告されたが、「著明改善」は 77% (17/22)、改善以上は 91% (20/22) を示し、強い造血作用が認められた。また貧血に伴う自覚症状も 55% (12/22) で「著明改善」を示し、77% (17/22) が改善以上と評価された。これらを総合して評価された全般改善度では、改善以上が主治医判定、中央委員会判定でそれぞれ 82% (18/22)、95% (21/22)、「著明改善」では 68% (15/22)、73% (16/22) と高値を示し、TYB-5220 の腎性貧血に対する高い有効性が示唆された。これらの結果は、いずれもプラセボ群に比べ有意に優れていることを示す。また、先に実施された至適用量検索試験における 3,000 IU×3 回/週投与群の結果³⁾とほぼ同様の結果であった。

TYB 群において Ht, Hb, RBC は試験期間中ほぼ直線的に増加し、網状赤血球は投与 1 週目より有意に増加した。また血小板数の増加も観察されたが、この増加は正常範囲内の変動であった。貧血状態の改善に伴い自覚症状も TYB 群において有意な改善を示したが、特に多くの患者に見られた倦怠感、階段での息切れ、労作意欲の低下等の自覚症状は、著明に改善し、試験終了時には過半数の症例においてその症状が消失し、耐運動能が明らかに改善し、心肺機能の改善が示唆された。しかし、食

欲不振、性欲減退の自覚症状は統計的には有意ではなかったが、改善の傾向がみられた。即ち患者の quality of life が大幅に改善されたことが示唆された。

rEPO 投与による副作用として血圧上昇が報告されている^{3,10,12,13)}。今回の比較試験においては、平均的には収縮期血圧、拡張期血圧ともに時点間および両群間で有意差は認められなかったが、TYB 群 3 例において血圧上昇が報告されている。しかしこれらはいずれも重篤なものではなく、TYB の継続投与可能であり、また処置を必要とするものではなかった。その他の副作用としては、掻痒感が TYB 群 2 例で報告されており、いずれも初回投与時に発現している。1 例では投与が中止され、1 例では投与が継続されたが、症状は初回のみ認められその後消失した。主治医のコメントとしてそれぞれ「多分関連あり」、「関連不明」とされた。

臨床検査値の異常で、主治医により「関連なしとはいえない」と判定されたものは、TYB 群でみられた血清 P 上昇と末梢血好酸球増多 (2 例) であった。P 上昇については、溶血や食事の変化等の原因が考えられるが、担当医のコメントも「全身状態の改善により食欲亢進したためと思われる」とされた。好酸球上昇は一時的なものであり、抗体価の変動もなく原因不明であるが、臨床問題となるほどのものではなかった。その他の TYB 群における BUN, PT 上昇、好中球桿状核減少、プラセボ群での好中球分葉核増多、TG 上昇のいずれも臨床問題となるほどのものではなく、担当医による因果関係の判定は「関連不明」であった。

全期間を通じて抗 rEPO 抗体、抗 MCP 抗体、抗 FCS 抗体の抗体価の上昇は認められなかった。このことから rEPO 製剤の抗原性は極めて小さいと考えられた。

rEPO に対する反応不良例については、今回の試験において、TYB 群で投与開始前と投与終了時の Δ Ht が 3%未満の症例が 2 例報告されている。rEPO の反応に影響を与える因子として 1. 腎性骨異常栄養症、アルミ骨症を含む骨髓機能の低下 2. 鉄欠乏 3. 感染症 4. 消化管出血等の内因性出血 5. 悪性腫瘍等の合併等が考えられている^{14~16)}。本試験の反応不良例の投与開始前の血清フェリチン値は 50 ng/ml 以下であり、鉄不足に起因するものと推定された。実際、TYB 群において、投与開始前のフェリチン値が 50 ng/ml 未満と 50 ng/ml 以上の 2 群に分けて平均 Δ Ht を計算すると、各々 $1.37 \pm 2.68\%$ 、 $8.63 \pm 2.99\%$ となり、フェリチン値 50 ng/ml 未満では rEPO の効果が十分に発現しないことが示唆された。このことは、臨床使用に際し十分な鉄の補給が必要であることを示している。

本試験における概括安全度は、TYB 群で「安全性に問

題なし」が83% (20/24), プラセボ群で96% (23/24)であり, 統計的に有意差は認められなかった. また改善度および安全度から評価された有用度では, TYB 群において主治医判定, 中央委員会判定ともに有用以上がそれぞれ87% (20/23), 91% (21/23)と高値を示し, プラセボ群に比べ有意に優れており, TYB-5220 の腎性貧血に対する有用性が確認された.

結論

慢性腎不全により透析療法を受けている腎性貧血患者を対象に TYB-5220 (rEPO) の有用性を客観的に検討するために, プラセボを対照とした2重盲検比較試験を実施し, 以下の結果を得た.

1. 貧血改善度, 自覚症状改善度, 全般改善度について, TYB 群で改善以上がそれぞれ, 主治医判定で91%, 77%, 82%, 中央委員会判定で, 91%, 77%, 95%と高い改善効果を示し, プラセボ群に比べ有意に優れていた.

2. 概括安全度では「安全性に問題なし」が TYB 群83%に対し, プラセボ群96%であり, 両群間に有意な差は認められなかった.

3. 副作用は, TYB 群で5例 (20.8%), プラセボ群で1例 (4.2%)であり, TYB 群では血圧上昇3例, 痒感2例が認められた.

4. 臨床上問題となるような臨床検査値の異常は認められなかった.

5. 有用度では, 有用以上が TYB 群で主治医判定87%, 中央委員会判定91%であり, プラセボ群に比べ有意に優れていた.

以上の結果より TYB-5220 は腎性貧血に対し極めて有用な薬剤であると結論した.

文献

- 1) Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* ii : 1175-1181, 1986
- 2) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 3) 本田西男, 前川正信, 山田一正, 中島光好, 岸本武利, 柴田昌雄, 丸茂文昭, 椿原美治, 原 宏, 山上征二, 吉田弥太郎 : 透析患者の腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (TYB-5220) の臨床評価—多施設共同試験による用法用量の検討 薬理と治療 (投稿中)
- 4) Eschbach JW, Adamson JW : Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 28 : 1-5, 1985
- 5) Shaw AB : Haemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 2 : 213-216, 1967
- 6) Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L : The role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 179 : 633-634, 1957
- 7) Urabe A, Saito T, Fukamachi H, Kubota M, Takaku F : Serum erythropoietin titers in the anemia of chronic renal failure and other hematological states. *Int J Cell Cloning* 5 : 202-208, 1987
- 8) 中島光好, 金丸光隆, 長嶋 悟, 奥村一夫, 青木昇一 : 健康成人男子における recombinant human erythropoietin (TYB-5220) の臨床第 I 相試験—単回及び反復静脈内投与試験. 薬理と治療 18 (Suppl 5) : 1215-1239, 1990
- 9) 金丸光隆, 長嶋 悟, 植松俊彦, 中島光好, 奥村一夫, 青木昇一 : 腎性貧血患者における recombinant human erythropoietin (TYB-5220) の初期臨床第 II 相試験. 薬理と治療 18 (Suppl 5) : 1241-1261, 1990
- 10) 長嶋 悟, 金丸光隆, 古橋三義, 三橋 孝, 米山 孝, 植松俊彦, 中島光好 : Recombinant human erythropoietin (TYB-5220) の腎性貧血に対する週 1 回, 13 週反復投与による臨床効果. 薬理と治療 (投稿中)
- 11) チオデロン® 5 mg (塩野義製薬) : 能書 第 10 回改訂, 昭和 62 年 2 月
- 12) 藤見 惺, 保利 敬, 高久史磨, 三村信英, 前田貞亮, 関野 宏, 金田 浩, 平沢由平, 越川昭三, 丸茂文昭, 笹岡拓雄, 天野 泉, 斎藤 明, 森井浩世 : 腎性貧血に対するリコンビナント・ヒト・エリスロポエチン : KRN5702 の臨床評価—メピチオスタンに対照とした二重盲検法による比較対照試験. 医学のあゆみ 148 : 759-773, 1989
- 13) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, 小高通夫, 小椋陽介, 吉川康行, 佐中 孜, 篠田 晤, 森井浩世, 鈴木正司, 高橋 寿, 下条文武, 大原一彦, 植木一弥, 深川光俊, 浅野 泰, 武藤重明, 嶋田俊恒, 鈴木 満, 丸茂文昭, 秋葉 隆, 栗原 怜, 杉野信博, 石田尚志, 大和田滋, 坂本信夫, 渡辺有三, 山崎親雄, 小野利彦, 井上 隆, 日野雅之, 南方 保, 藤田嘉一, 井上聖士, 坂井瑠実, 小野山薫, 中村定敏, 藤見 惺, 保利 敬, 合屋忠信, 阿部哲哉, 小川暢也 : 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin

- (EPOCH) の臨床的研究—Mepitiostane を対照薬とする二重盲検試験. 腎と透析 27 : 367-380, 1989
- 14) Kaiser L, Schwartz KA : Aluminium-induced anemia. Am J Kidney Dis 6 : 348-352, 1985
 - 15) Mladenovic J : Aluminium inhibits erythropoiesis in vitro. J Clin Invest 81 : 1661-1665, 1988
 - 16) Kuhn K, Nonnast-Daniel B, Grützmacher P, Grüner J, Pfäffl W, Baldamus CA, Scigalla P : Analysis of initial resistance of erythropoiesis to treatment with recombinant human erythropoietin. Contrib Nephrol 66 : 94-103, 1988