

〈原著〉

血液透析患者における darbepoetin α から epoetin β pegol への切り替え投与の長期成績

田村雅人, 小居浩之, 奈路田拓史, 中村章一郎

要旨: darbepoetin α (DA) を6か月以上使用している維持血液透析患者で epoetin β pegol (C.E.R.A.) への切り替えを31例に行い, その効果と安全性につき検討した。

DA < 80 μ g/4週の6例は C.E.R.A.100 μ g/4週に1回, DA \geq 80 μ g/4週の25例は C.E.R.A.150 μ g/4週に1回で開始し, 腎性貧血治療ガイドラインに従い, 目標 Hb 値 10~12g/dl とし, C.E.R.A. の投与量の調節を行い, 適宜, 鉄剤の投与を行った。

投与前のベースラインから, Hb 値の増減は 1.0g/dl 以内であったものがほとんどであった。12か月後では, 変更前と比較して, Hb 値は統計学的に有意に増加した (Wilcoxon 検定, $p=0.001$) が, 24か月では有意差を認めなかった。Hb 値が 10g/dl 以上の維持が可能であった割合は 12か月, 24か月でそれぞれ, 93.5%, 96.1%であった。

今回の設定量で Hb 値の変動は少なく, 2年の長期でも効果は安定していると, 考えられ, 月1回投与にて, 注射時の感染リスク・誤投与リスク・労力の軽減, 医療廃棄物の減少に寄与すると考えられた。

Key words: 血液透析患者, darbepoetin α , epoetin β pegol

緒言

血液透析患者における腎性貧血の治療として遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤が使用可能となり, 画期的な効果をもたらした。続いて, 2007年には持続型赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤である darbepoetin α (以下, DA) が使用できるようになり, 同等の効果で, ESA 投与の業務軽減やリスクの軽減, 医療廃棄物の軽減などをもたらした。さらに, 4週間に1回の投与が可能な新規持続性 ESA の epoetin β pegol (以下, C.E.R.A.) が 2011年から使用可能となり, さらなるメリットや鉄動態への好影響などに期待がもたれている^{1), 2)}。

rHuEPO 製剤から C.E.R.A. への切り替え用量は臨床試験により検討されているが²⁾, DA から C.E.R.A. への切り替えに関しては, 臨床試験は行われておらず, その用量, 使用方法に関しては不明な点が多い。

目的

今回, DA を6か月以上使用し, Hb 値がほぼ 9-12 (g/dl) に維持されている安定した外来維持血液透析患者で C.E.R.A. への切り替えを行った 34 例中, 状態が安定しており, 経過観察が可能であった 31 例につき, 最長 24 か月の効果と安全性につき検討した。

対象と方法

1. 対象患者

DA を6か月以上使用し, Hb 値がほぼ 9-12 (g/dl) に維持されている安定した外来維持血液透析患者で C.E.R.A. への切り替えのインフォームドコンセントが得られ, 切り替えを行った 34 例中, 状態が安定している 31 例を対象にした。

年齢は 39~81 歳 (63.9 \pm 10.6 歳), 男性 23 例, 女性 11 例, 原因疾患は, 糖尿病 14 例, 慢性腎炎 11 例, 腎硬化症 2 例, 嚢胞腎 2 例, 不明 2 例であった。透析歴は 12~306 か月 (99.6 \pm 79.3 か月) であった。

2. 切り替え用量の設定, 投与量の変更など

C.E.R.A. の投与開始量は国内臨床試験より, rHuEPO 製剤が週あたり 4,500IU 未満は 4 週に 1 回 100 μ g, 4,500IU 以上は 150 μ g を切り替え初回量とすることとされており²⁾, また, rHuEPO 製剤と DA 製剤の換算比 225 : 1 とし, DA が 80 μ g/4 週未満 (低用量群) の 6 例は, C.E.R.A.100 μ g を, 4 週に 1 回投与, DA が 80 μ g/4 週以上 (高容量群) の 25 例は C.E.R.A.150 μ g を 4 週に 1 回の投与で開始した。

月 1 回, Hb, トランスフェリン飽和度 (以下, TSAT), フェリチン (以下, Ft) を測定し, 目標 Hb 値 10~12g/dl とし³⁾, C.E.R.A. 投与量の変更は, 原則として, Hb 値が大きく変動しない場合は, 症状や血圧の変動が著明でない限り, 2, 3 か月単位で行うこととした。効果不良の際は, 腎性貧血治療ガイドラインに従い³⁾, TSAT20% 以下および Ft 100ng/ml 以下の鉄欠乏の際は, まず, 鉄剤の投与のみ, 続いて C.E.R.A. の投与量を 50 μ g 増量し, 鉄欠乏のない場合は C.E.R.A. の投与量の増加を行った。鉄剤の補充は Hb 値の低下を伴わない場合は, できるだけ行わないようにした。Hb 値 \geq 12g/dl を目安に, C.E.R.A. の中止, 減量を行なった。

3. 統計学的解析

統計学的解析には IBM-SPSS 統計解析ソフト version 22.0 を使用した。

結果

I. 切り替え初期 (1, 2 月後) の Hb 値の変動に関して

投与前のベースラインから, Hb 値の減少が 1.0g/dl

以内であったものは 31 例中 28/ 例 (90.3%) であり, 増加が 1.0g/dl 以内であったものは 31 例中 30 例 (96.7%) であった。

II. 12 か月, 24 か月後の C.E.R.A. 投与結果

12 か月後では, 変更後の Hb 値は統計学的に有意に増加した (Wilcoxon 検定, $p=0.001$) が, 24 か月では有意差を認めなかった (Fig.1)。

Hb 値が 10g/dl 以上の維持が可能であった割合は 12 か月, 24 か月でそれぞれ, 93.5%, 96.1% であった。

低容量群 6 例は全例 C.E.R.A. 投与量不変で, 維持可能であった (Fig.2)。このうち 5 例は DA の投与量は 40 μ g/4 週で (換算比 2.5), 1 例が 60 μ g/4 週で (換算比 1.67) であった。

高容量群 25 例中, 12 か月では 12 例が C.E.R.A. 投与量が 150 μ g のままで, 24 か月では 5 例が消化管出血, 手術などで脱落し, 残りの 7 例は, 150 μ g のままであった。4 例では 12 か月で 100 μ g に減量し, 24 か月でもそのままであった。12 か月で 2 例で中止したが, 24 か月では 100 μ g で再開した。12 か月後に, 7 例で 200 μ g への増量を要したが, うち 3 例は 150 μ g に戻し, 2 例は 200 μ g のまま, 2 例は 250 μ g への増量を要した (Table. 1)。

これらの 24 か月時点での DA との換算比は 0.625 ~ 4.33 (中央値 1.25) であった。

III. 有害事象

2 例は高血圧となったが, 降圧剤により, コントロール良好であった。1 例で脳梗塞, 1 例でバスキュラーアクセス閉塞を来したが, 因果関係は不明であった。有害事象による C.E.R.A. の中止はなかった。

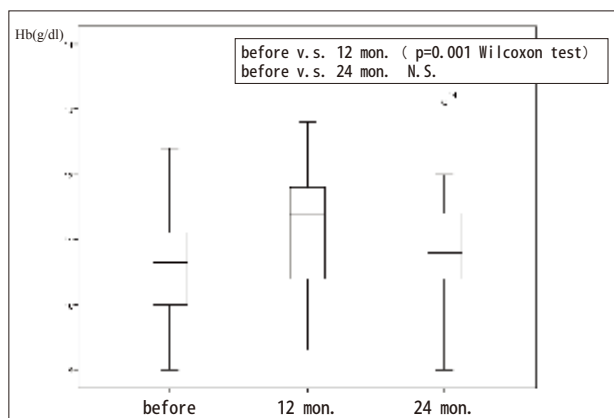


Fig.1. Hb levels after 12 mon. and 24 mon. compared with previous Hb levels

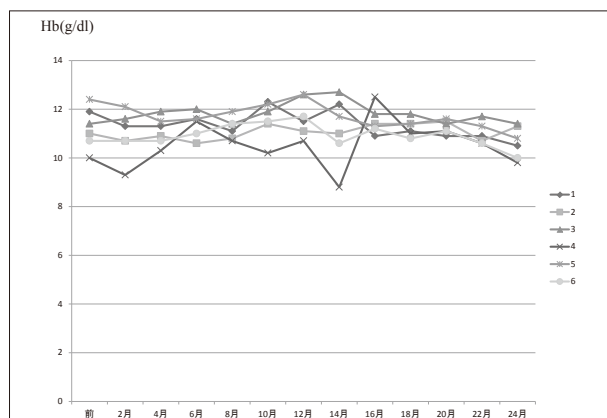


Fig.2. Changes of Hb levels in low dose group

25cases→	12 mon. 150 μ g	12cases	24 mon. drop out 150 μ g	5cases 7	
	100 μ g		100 μ g		4
	stop		100 μ g		2
	200 μ g		150 μ g		3
			200 μ g	2	
			250 μ g	2	

Table 1. Results in high dose group

IV. 鉄剤の投与、鉄動態に関する検討

31 例中、変更後、8 か月は低用量群の 6 例と高容量群のうちの 5 例では、鉄剤を使用しなかった。鉄剤不使用の 11 例での TSAT, Ft 値により鉄動態を見てみると、TSAT では有意な変化は認めなかったが (Fig.3), Ft 値の有意な低下が認められた (Fig.4) ($p = 0.02$).

8 か月以降は、鉄剤を使用しているケースが多かったが、26 例で 24 か月後では TSAT, Ft 値とも有意差な変動は認められなかった。

12 か月までに鉄剤を使用したのは、20 例で、DA 使用時期の 6 か月以内に鉄剤使用があったのは 4 例、C.E.R.A. 使用開始時に鉄欠乏状態で Hb 値が低値であり、鉄剤の補充が必要だったのが 11 例、C.E.R.A. 使用開始時に鉄欠乏なしで Hb 値が安定していたのは 5 例であった。

全 31 例で、DA 使用時期の前 6 か月と C.E.R.A. 使用 6 か月とを比較したところ、平均 104mg と平均 230 mg であったが、統計学的に有意差は認めなかった。

考察

rHuEPO 製剤から C.E.R.A. への切り替えに関しては臨床試験も行われているが²⁾、DA から C.E.R.A. への切り替えに関しては、国内の報告例が少なく^{4), 5)}、1 年以上の長期の報告は、まれである。

今回の検討で、初回切り替え用量として、rHuEPO 製剤から C.E.R.A. への切り替え推奨用量と、rHuEPO 製剤と DA 製剤の換算比を参考に、DA が 80 μ g/4 週未満では、C.E.R.A.100 μ g を、4 週に 1 回投与、DA が 80 μ g/4 週以上では C.E.R.A.150 μ g を 4 週に 1 回の投与と設定した。

DA から C.E.R.A. への切り替えに関する初期投与量は、報告例では、C.E.R.A./DA 換算比を 1 前後に設定し、細かく設定している報告もあるが⁴⁾⁻⁶⁾、今回の 2 段階の設定で、Hb の大きな変動や、有害事象はなく、安全に切り替えが可能であった。

変更 1-2 か月の Hb 値の増減が 1g/dl を超える頻度は 10% 以下で、大きな血圧の変動などの有害事象も認めず、安全に切り替えが可能であった。投与量の変更が必要でなかった症例でも、6 か月まではやや反応不良な症例も認められたが、経過観察可能な範囲内であると考えられた。

Hb 値の変動パターンを Ebben の分類⁷⁾で、層別化し、その安定性につき検討してみた。

低容量群 6 例は全例 C.E.R.A. 投与量不変で、最終的に Hb 値 10g/dl 以上で維持可能であり、5 例が、Ebben の分類で Target もしくは Low-amplitude fluctuation with high Hb level (LAH) に属していた (Fig.2)。

高容量群 25 例中、脱落した 5 例と、増量を必要とした 7 例を除く、13 例の Hb 値の変動を見ると、変更後 4 か月までは Hb 値の低下する症例も認めら

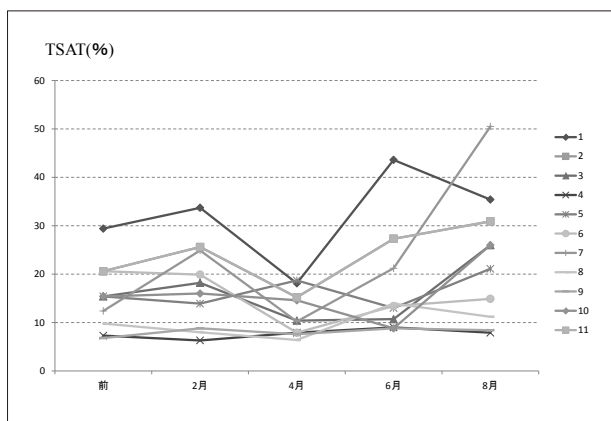


Fig.3. Changes of TSAT levels

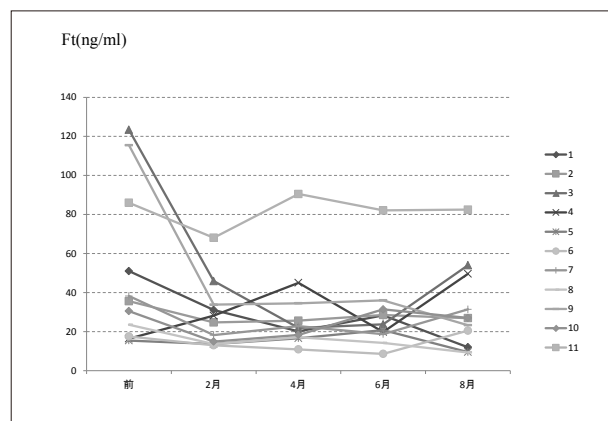


Fig.4. Changes of Ft levels

れたが、6か月以降は、ほぼ全例で Target もしくは LAH に属していた (Fig.5)。脱落した5例では、脱落までは全例で、Target もしくは LAH に属していた。増量を要した7例中4例は Low-amplitude fluctuation with low Hb level に属していたので、31例中27例 (87%) は Target もしくは LAH の安定した変動の群に属していた。

12か月までに増量を要した7例は、24か月では、3例は 150 μ g となったものの、2例は 250 μ g までの増量を必要とした。今井らは⁹⁾、DA から2週に1回の C.E.R.A. の切り替えの9か月の結果を報告し、2週に1回の投与を推奨している。われわれのグループの増量の必要であった群では、さらに長期経過観察にて、2週間に1回の投与を考慮する必要があるかもしれない。

さらに多数例での検討やさらに長期の経過観察が必要であるが、今回の症例群では多くの症例が、4週間に1回の投与で、2年に長期において Hb 値の安定した維持が可能であり、医療スタッフの作業量の軽減、医療廃棄物の減少、医療リスク事故の低減に寄与できた、と考えられた¹⁰⁾。

最近、鉄過剰が患者の生命予後を不良とする治験が示され、Ft は生命予後を一つの指標であるとする報告もある⁸⁾。また、C.E.R.A. の使用により、鉄代謝を改善し、効率的に作用する可能性があることも報告されている¹¹⁾。今回の C.E.R.A. の使用により、TSAT や Ft で鉄動態を8か月鉄剤の使用をしなかった11例で検討してみた。われわれは、以前より鉄剤の使用は Hb 値が維持されておれば、極力鉄補充はしないことを心がけており、Ft 値が 100 以上

の症例は少ないが、8か月後には有意に Ft 値の低下が認められた。TSAT に関しては有意な変化は認められなかった。

8か月以降は、鉄剤を使用しているケースが多かったが、26例で24か月後のデータでは TSAT、Ft で前後の有意差は認められなかった。鉄剤の使用量も DA 使用時期と有意差は認めなかった。C.E.R.A. の使用による鉄代謝の改善や、鉄使用効率の改善に関しては、さらに high volume で長期の研究が必要であると考えられる。

結語

31例の維持血液透析患者において DA から C.E.R.A. への切り替えを行ない、24か月の解析を行ったところ、Hb 値の大きな変動がなく、切り替えが可能で、ほとんどの症例で Hb 値 10g/dl 以上の維持が可能であった。

月1回投与で、2年の長期でも効果は安定していると、考えられ、月1回投与により、注射時の感染リスク、誤投与リスクの軽減、労力の軽減、医療廃棄物の減少に寄与すると考えられた。

文献

- 1) Macdougall IC.: C.E.R.A, a once - monthly ESA : is it living up to expectations? Port J Nephrol Hypert 23:219-223,2009.
- 2) 鶴田 良成, 伊丹儀友, 橋本史生, 他: 血液透析患者における rHuEPO 製剤から C.E.R.A (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) への切替維持投与に関する検討. Ipn Pharmacol Ther (薬理と治療) 39:9-19,2011
- 3) 日本透析医学会, 2008年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における癌性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌 41 : 661 - 716,2008.
- 4) 松井敏, 長尾和浩, 辻博子, 他: 維持血液透析患者におけるダルベポエチン アルファからエポエチン ベータ ペゴルへの切り替えに対する検討. 医薬ジャーナル 48 (11) : 131-138, 2012.
- 5) 萩原良治, 大沢昌平: 悦駅透析患者におけるダルベポエチンアルファからエポエリンベータペゴルへの切り替え症例の経過について. Pharma Medica, 30 (9), 77-80,2012.
- 6) Canaud B, Mingardi G, Braun J, et al. Intravenous C. E, R. A. maintains stable haemoglobin levels

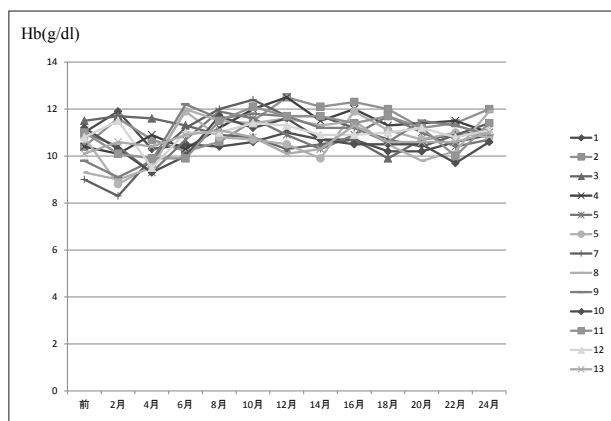


Fig.5. Changes of Hb levels in high dose group without dose increase

- in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3654-61.
- 7) Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, et al.: Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1205-1210, 2006.
- 8) Yukiko H, Hiroshi N, Masanori T et al.: Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients: the Nishinomiya study. *Clin Exp Nephrol* 14:349-355, 2010.
- 9) 今井麗華, 赤井洋一, 鈴木幸恵ら: エポエチン β ペゴル 2週に1回投与方法 9か月の使用経験. *臨床透析* 29 (10): 1525 - 1530, 2013.
- 10) 小川哲也, 伊藤恭子, 清水比美子ら: 維持血液透析患者における各 ESA からエポエチンベータペゴルへの切り替え時の血清ヘプシジン値および鉄代謝動態の検討. *医薬ジャーナル* 48 (11): 124-130, 2012.
- 11) 鈴木正司: 新たな ESA 治療の展望—ESA から C.E.R.A. への切り替え投与の検討—, *臨床透析*, 27:737 - 742, 2011.

