

透析患者における epoetin beta pegol (ミルセラ®) への切替えに関する検討

1) 前田記念腎研究所

2) 金沢医科大学先端医学研究部

神田 文義¹⁾・前田 貞亮¹⁾・村上 辰和嘉¹⁾
友杉 直久²⁾

Key words
血液透析, 貧血, ミルセラ®, 鉄代謝

要 約

今回、血液透析施行中の貧血患者を対象に、現在使用中の darbepoetin alfa (ネスプ®) を epoetin beta pegol (ミルセラ®) に切替えて、切替用量、鉄代謝関連パラメータ、ヘモグロビン (Hb) 濃度等を基に貧血改善維持効果について検討した。切替え対象はネスプ®の週に1回の投与例とし、4週に1回のミルセラ®投与に変更した。その結果、ミルセラ®へ切替え後、Hb濃度の変化が少ない患者は4週に1回の投与が継続され、Hb濃度の変化が大きい患者は2週に1回の投与に変更された。ミルセラ®はHb濃度が比較的安定している患者では4週に1回投与に切替えてもHb濃度の維持が可能であり、有用な薬剤と考えられた。

はじめに

ミルセラ®は、epoetin betaに1分子の直鎖の methoxy polyethylene glycolを化学的に結合した製剤で、従来の Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) に比べて血中半減期が5~10倍長いことが示され^{1,3)}、ESAの中で最も血中半減期が長い。持続型ESAであるネスプ®は、静脈内投与での血中半減期が従来の epoetin 製剤 (EPO) よりも3倍長く³⁾、週に1回の投与で貧血をコントロールできることから、従来のEPOにくらべてESA投与に係る労務時間と廃棄物が1/3となることで、医療メリットがあるとされた^{4,5)}。一方、新規持続性ESAであるミルセラ®の血

中半減期は100~200 μ g静脈内投与で168~217時間⁶⁾とネスプ®よりかなり延長しており、4週に1回の投与で透析患者の貧血をコントロールし、ESA投与に係る労務時間と廃棄物をネスプ®の1/4にすることも可能であり、鉄の回転を絶えず刺激していることで我々の目的とする理想的鉄状態におけるESA、鉄剤の総薬剤用量の削減に寄与する薬剤と期待している。

2006年4月よりESAが包括化されて以降、鉄剤を増量してESAを減量する動きがあり、血清フェリチン (Ft) 濃度が241.4 \pm 384.0 ng/mL (Mean \pm SD)と増加し、100 ng/mL未満の患者が29.4%に減少したことが報告された⁷⁾。1999年に我々は、維持血液透析患者の理想的な鉄状態による貧血治療を標準化するための検討を行ったが、EPOの用量と血液パラメータとの関連をみると、ヘマトクリットはEPO未投与群が最も高く、9000単位/週投与群が最も低いこと、また同時に、透析患者におけるEPO低反応性の患者が必ずしも鉄欠乏状態にはなく⁸⁾、むしろ過剰なFt値はEPOの用量が増加することが分かり、経済的観点にも逆効果であると考えた。そこで2006年、「理想的鉄状態」を「Ft濃度は60 ng/mL未満、平均赤血球容積 (TSAT) は20%以上」と定義し、このような鉄状態下では、EPOの総用量や鉄剤総用量はより少量で済み、より安定した貧血治療をもたらすことを報告⁹⁾した。その後、従来のEPOからネ

Fumiyoshi Kanda¹⁾, Teiryō Maeda¹⁾, Tatsuwaka Murakami¹⁾, Naohisa Tomosugi²⁾

1) Maeda Institute of Renal Research,

2) Department of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University

〒211-0063 神奈川県川崎市中原区小杉町1-403 武蔵小杉STMビル6階 TEL:044-711-3221

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1丁目1番地 TEL:076-286-2211

スプ®に変更した際に、切替え用量と鉄剤の投与についても種々の検討をしてきた。

目的

維持血液透析患者を対象に、ネスプ®投与からミルセラ®投与に切替え、初回用量および投与方法について、その後のHb濃度、鉄および鉄関連パラメータ等の動態から、切替え初回用量およびその後の投与方法について鉄剤を含めた検討結果を報告する。

対象および患者背景

我々の関連2施設で、ネスプ®治療を6ヶ月以上受けている維持血液透析患者で、試験参加の同意が得られた80歳未満の19例を対象とした。悪性腫瘍あるいは血液疾患の合併患者、手術患者、そして主治医が不相当と判断した患者は除外した。対象患者は、男性11名、女性8名、平均年齢が67.7±11.9歳、原疾患は慢性糸球体腎炎が8例、IgA腎症2例、腎硬化症2例、糖尿病性腎症4例であった。透析歴は平均11.1±8.0年、ミルセラ®への切替え時(0週)のHb濃度は9.96±0.58 g/dL、網状赤血球数(Ret)10.0±3.9%、血清鉄(SI)58.47±26.28 μg/dL、TSAT 25.44±13.04%、Ft 61.21±54.34 ng/mL、SI/Ft 1.45±0.89であった(図1)。

試験方法

(1) 切替え初回用量

ミルセラ®はネスプ®からの切替え用量に関するデータが日本においては無いことから、切替え初回用量は、Hb濃度や血圧の急激な上昇を来さないよう、変更前4週のネスプ®用量の合計量に対して低い近似用量のミルセラ®を用いることとした。なお、Hb濃度が4週で0.5 g/dL以上減少し鉄関連パラメータが低下していた場合には鉄剤の投与を、さらにHb濃度の変動が大きいと判断した場合は、ミルセラ®の用量を1/2にして2週に1回の投与に変更することとし、Hb濃度が4週で0.5 g/dL以上上昇する場合は、ミルセラ®を1段階低い用量に変更することを原則とした。

(2) 鉄剤の投与方法

SI 50 μg/mLかつFt 30 ng/mL以下に低下した場合には鉄剤を投与することとし、静注用含糖酸化鉄剤(フェジン®)は40 mgを透析時間中に持続投与あるいは経口用鉄剤(フェロミア®)50 mgを連日投与し、SI 50 μg/mLかつFt 50 ng/mLを上回った時点で投与を中止することとした。

平均年齢 (S.D)	67.7 (±11.9)	
性別 (男/女)	11/8	
平均透析歴 (年)	11.10 (±8.00)	
原疾患	CGN	8
	IgA	2
	DM	4
	腎硬化症	2
	その他	3
Hb濃度 (g/dL)	9.96 (±0.58)	
TSAT (%)	25.46 (±13.04)	
フェリチン (Ft:ng/mL)	61.21 (±54.34)	
網状赤血球数 (Ret:‰)	9.30 (±2.21)	
血清鉄 (SI:μg/dL)	58.47 (±26.28)	
SI/Ft	1.45 (±0.89)	

図1 試験参加患者の背景一覧

検査項目

試験期間中を通じ、赤血球パラメータとしてHb濃度、TSAT、Ret、鉄および鉄関連パラメータはFt、SI、血中ヘプシジン (hepc) 濃度、SI/Ft等について、ミルセラ®に切替え後12週までは毎週、12週後は2週に1回の頻度で測定を行った。

評価項目

評価項目としてHb濃度、Ft、SI、hepcの各推移、ネスプ®およびミルセラ®と鉄剤の投与時期と投与量を4週毎に評価した。

結果

本検討では、ネスプ®からミルセラ®への切替え初回用量は、ネスプ®の4週分の用量をミルセラ®の用量へ換算し、同じ用量がない場合は近似用量とした。その結果は、ミルセラ®の4週に1回の投与を24週間継続できた群Group-A (G-A) 10例 (52.6%)、2週に1回の投与に変更した群のうち、8週目より変更を行った群をGroup-B (G-B) 5例、4週目より変更した群をGroup-C (G-C) 4例として詳細に検討した (図2)。

全例におけるミルセラ®へ切替え後24週のHb濃度は、 10.63 ± 0.90 g/dLで切替え時の 9.96 ± 0.57 g/dLに有意差 ($p=0.0053$) を持って上昇しており (図3)、Retは切替え時 9.30 ± 2.21 %が 7.50 ± 3.22 %、鉄および鉄関連パラメータのそれぞれ切替え時と24週後の変化は、TSATは 25.46 ± 13.04 %が 25.52 ± 9.49 %、Ftは 61.21 ± 54.34 ng/mLが 60.6 ± 51.0 ng/mL、SI 58.47 ± 26.28 μ g/dLが 65.76 ± 20.44 μ g/dL、SI/Ftは 1.45 ± 0.89 が 1.81 ± 1.61 であった。なお、試験中に12週に1例、16週に転院が1例あったが、Hb濃度や鉄および鉄関連パラメータは検討に加えることとした。

各GroupにおけるHb濃度の推移を図4に示した。G-Aは、ミルセラ®へ切替え直前の平均Hb濃度は軽度上昇傾向にあったが、G-BおよびG-Cは切替え直前から平均Hb濃度は低下傾向にあり、切替え直後からHb濃度の減少がみられ、ミルセラ®の投与頻度を変更せざるを得なかった。しかし、投与頻度を2週に1回の投与に変更後、平均Hb濃度は上昇に転じた。鉄および鉄関連パラメータについて検討すると、G-AではFtやhepcの変動が大きくTSATやSIの変動が少なかったのに対し (図5)、G-BとCは4週に1回の投与中はG-Aと異なりTSATやSIの変動が

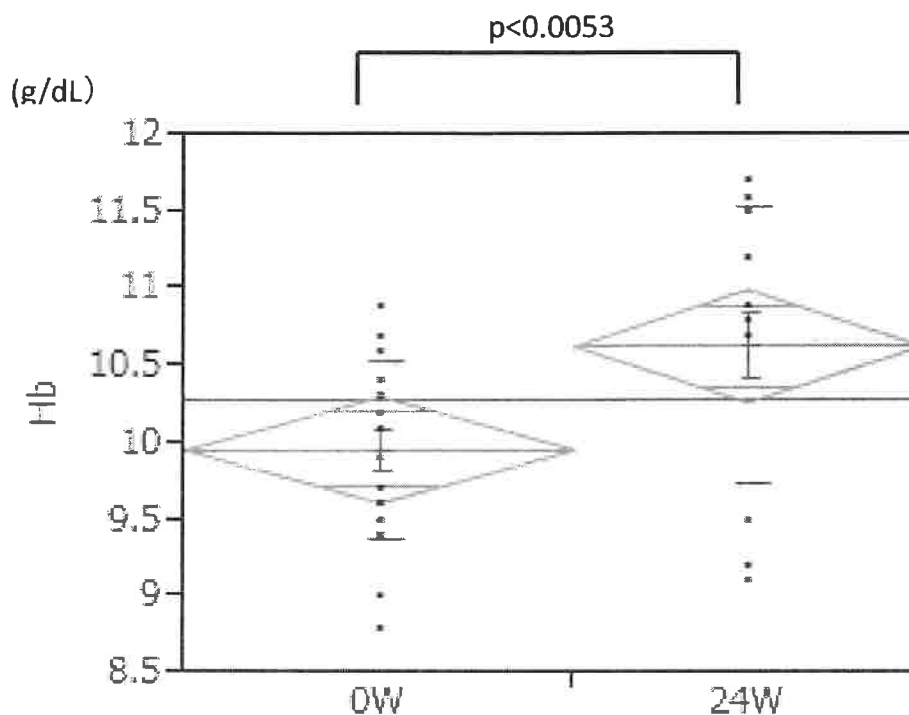
	Group-A	Group-B	Group-C
平均年齢(S.D)	66.7±11.9	65.4±8.2	67.0±21.1
性別(男/女)	5/5	5/0	1/3
平均透析歴(年)	12.4±10.0	8.8±1.3	13.2±10.1
Hb濃度(g/dL)	9.97±0.6	10.22±0.5	9.38±0.6
TSAT	28.2±14.3	26.7±9.2	17.0±12.9
フェリチン(ng/mL)	82.5±65.6	31.2±24.9	26.7±17.5
網状赤血球(‰)	11.8±4.6	7.6±1.5	8.5±1.7
血清鉄(μ g/dL)	62.4±30.0	63.4±17.0	42.5±23.1
SI/Ft	1.09±0.7	2.03±1.1	1.61±1.2

Group-A:ネスプ®の週に1回投与からミルセラ®の4週に1回投与を24週継続群

Group-B:ネスプ®の週に1回投与からミルセラ®の4週に1回投与を8週継続後2週に1回投与に変更群

Group-C:ネスプ®の週に1回投与からミルセラ®の4週に1回投与を4週継続後2週に1回投与に変更群

図2 Group別開始時背景



水準	数	平均	標準偏差	平均の標準誤差	下側95%	上側95%
0W	19	9.96	0.57	0.13	9.68	10.24
24W	17	10.63	0.90	0.22	10.18	11.10

図3 開始時と24週後のヘモグロビン濃度変動

大きく、2週に1回の投与に変更した後は、Ftとhepcの低下とともにSIの上昇とHb濃度の増加が認められた。TSATは、G-Aではミルセラ®に切替え後も安定して20-30%をキープしていたが、G-BとCは変動幅が大きく、投与間隔を変更後に安定がみられた。Ftは、各Groupでミルセラ®投与後2週に上昇し始め、3-4週がピーク値の傾向にあった。Retは、全Groupでミルセラ®投与1週後をピークとして15~20%に達し、次投与時の4週後に元の値に低下した。hepcは、各Groupでミルセラ®投与1週目に最低値を示し、効果のあった症例では2~3週後でも抑制傾向にあった。(図6・7)。SI/Ftは、各GroupでHb濃度の増加とともに上昇していた。

切替え前後のESAおよび鉄剤の総投与量は、ネスプ®が、G-A：593.8 μ g、G-B：665.2 μ g、G-C：935.7 μ gであり、鉄剤は、G-A：フェロミア®4,425.8mg、フェジン®84.0mg、G-B：フェジン®220.0mg、G-C：フェジン®306.7mgであった。ミルセラ®へ切

替え後24週の総投与量は、G-A：718.7 μ g、G-B：718.7 μ g、G-C：1,258.3 μ gであり、鉄剤の総投与量は、G-A：フェロミア®2,456.0mg、フェジン®48.0mg、G-B：フェジン®250.0mg、G-C：フェジン®386.7mgであった。

考察

ネスプ®からミルセラ®への切替えの検討を行ったが、切替え初回用量は、ネスプ®の用量の4週分をミルセラ®の用量へ換算し、同用量がない場合は近似用量とした(図8)。また、ミルセラ®はネスプ®と鉄利用に違いがみられる可能性があるものと考え、鉄および鉄関連パラメータを12週までは毎週、12週以降は2週に1回の頻度で測定し、通常診療においてミルセラ®投与の貧血改善効果を反映するパラメータについても検討した。

その結果は、ミルセラ®の4週に1回投与を24週

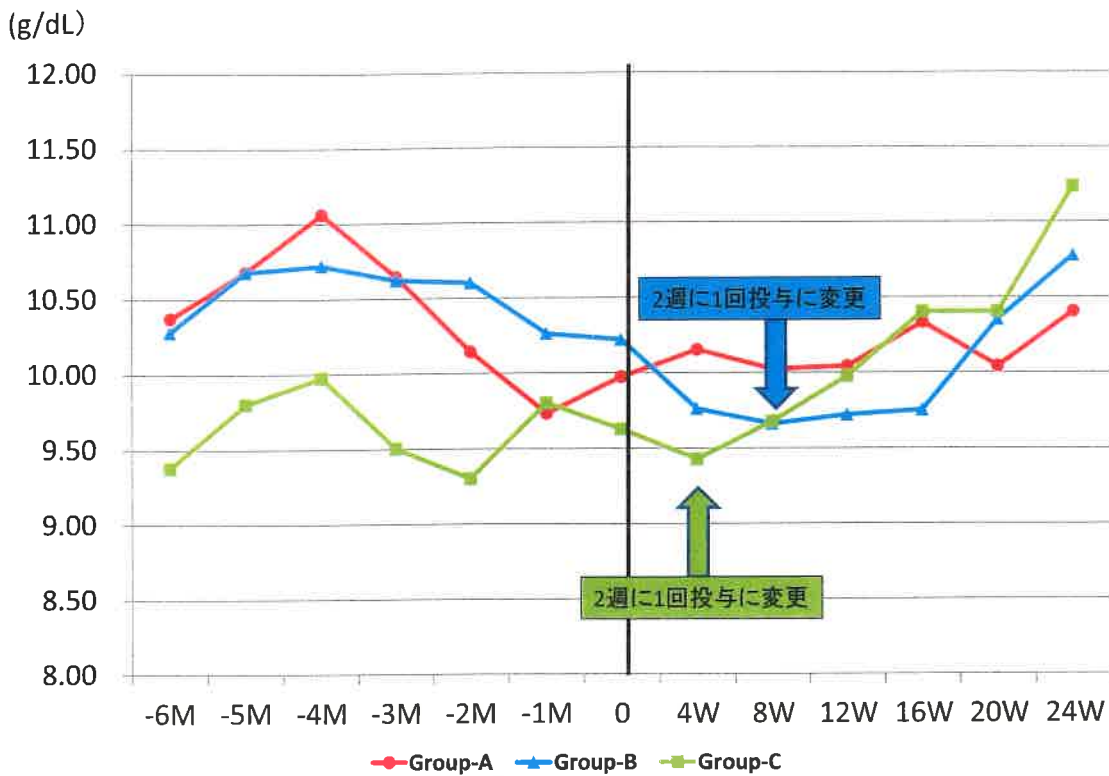


図4 Group別切替え前後1年間のヘモグロビン濃度の推移 (g/dL)

フェリチン(Ft)ng/mL、
網状赤血球数(Ret)‰、
平均赤血球容積(TSAT):%、
ヘプシジン(hepc):ng/mL、
血清鉄(SI):μg/dL

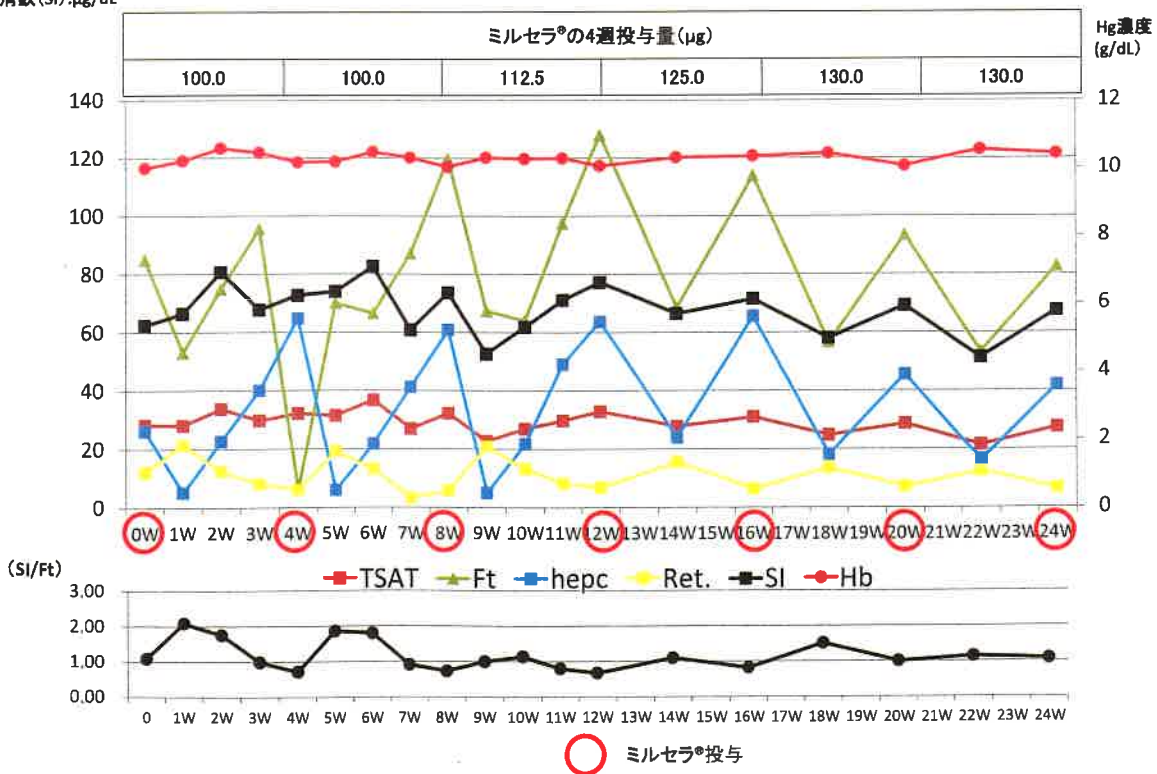


図5 Group-Aのパラメータの推移

フェリチン(Ft) ng/mL、
 網状赤血球数(Ret) %、
 平均赤血球容積(TSAT):%、
 ヘプシジン(hepc) :ng/mL、
 血清鉄(SI) :μg/dL

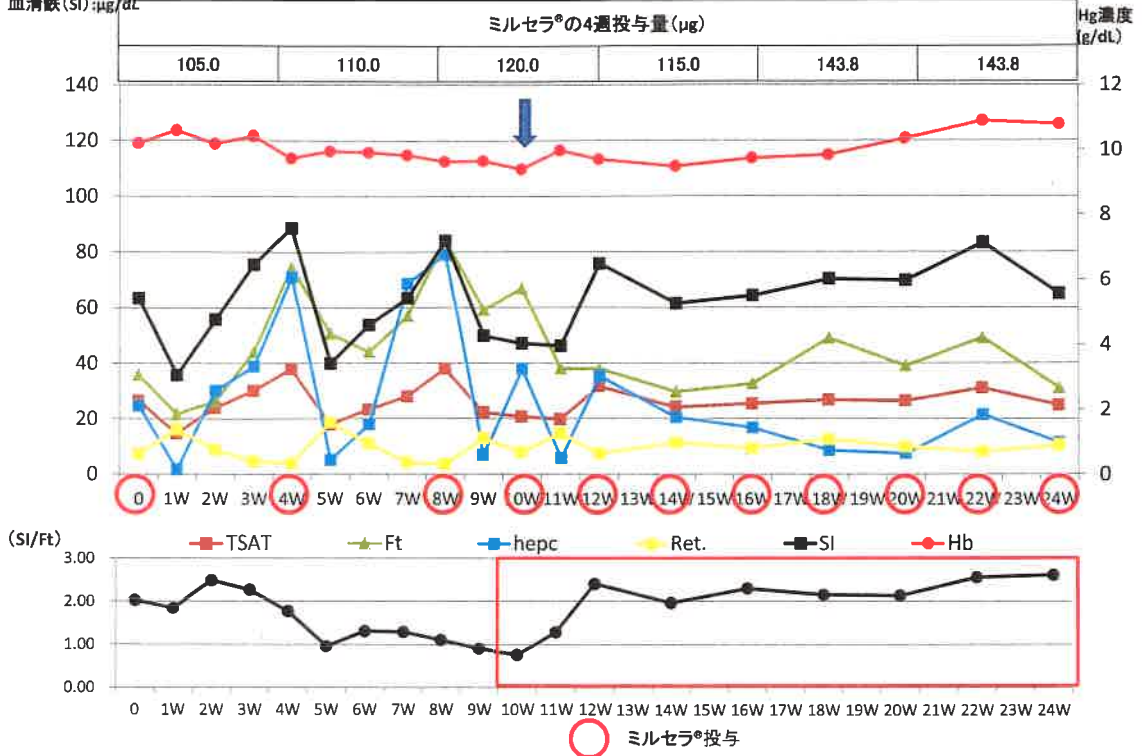


図6 Group-Bのパラメータの推移

フェリチン(Ft) ng/mL、
 網状赤血球数(Ret) %、
 平均赤血球容積(TSAT):%、
 ヘプシジン(hepc) :ng/mL、
 血清鉄(SI) :μg/dL

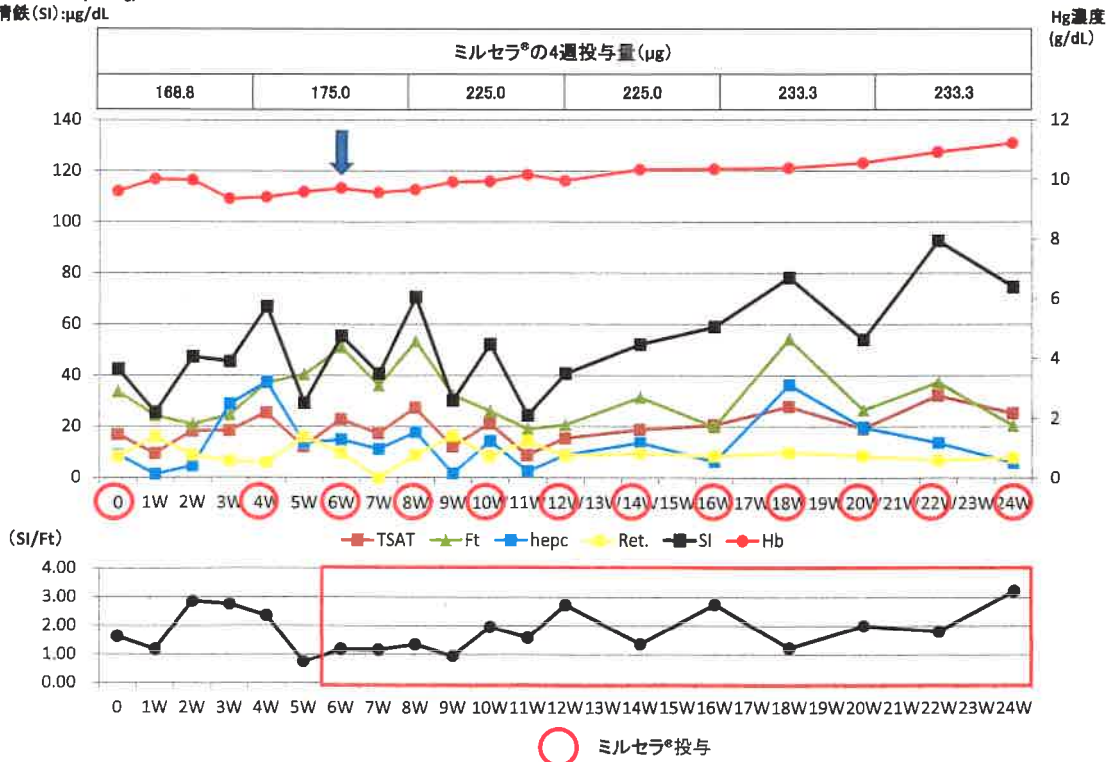


図7 Group-Cのパラメータの推移

Group	ネスプ® 4週換算量(μg)	切替	ミルセラ® 切替投与量(μg)/4W	変更	24週後 ミルセラ®量(μg)/4W
A	60	→	75	→	100
	120		100		200
	80		75		150
	120		100		50
	110		100		150
	40		50		75
	80		75		50
	240		200		200
	160		150		100
	80		75		200
B	60	→	50	→	50
	160		150		150 (12W)
	80		75		100
	160		150		200
	120		100		100
C	240	→	200	→	100 (14W)
	240		200		300
	80		75		100
	200		200		300

図8 切替え用量および用量変更の一覧

間継続できたG-Aは、10例、2週に1回の投与に変更したG-BとG-Cをそれぞれ5例と4例であり、約半数がミルセラの投与頻度を変更したが、この原因として、G-Aは、ミルセラ®へ切替え直前の平均Hb濃度は軽度上昇傾向にあったが、G-BおよびG-Cは切替え直前から平均Hb濃度は低下傾向にあり、切替え直後からHb濃度の減少がみられたことおよびミルセラの切替え用量が少なかったことが考えられた。

今回の結果から、ミルセラ®投与によって4週に1回の投与の維持できたG-Aはhepcが高くてもHb濃度は維持されていたが、4週に1回の投与が維持できなかったG-BとCではhepcが高値の時はHb濃度の低下が続き、hepcを強く抑制することによりHb濃度が上昇した。ミルセラ®の4週に1回の投与に切替え後、4週あるいは8週後の時点でHb濃度が切替え前のHb濃度を上回っていない場合は、ミルセラ®の投与量を半量にして2週に1回の投与に変更すること、その後4週ないしは8週間経過した時点でHb濃度を参考にミルセラ®の投与量を決定することも重要なポイントであると考えられた(図4)。

ミルセラ®に切替えをする場合には、切替え前に

Hb濃度が安定しており、SI 50μg/dL以上、Ft値50ng/mL前後を安定的に維持している患者では、ミルセラ®に切替え後緩やかな造血を維持し、その際にはSIの軽度上昇しFtが下降しており、切替え前のネスプ®の4週分をミルセラ®の近似用量として切替えてもHb濃度を維持できる。しかし、Hb濃度の上昇を目的にミルセラ®に切替える場合には、4週に1回の投与ではなく、2週に1回の投与にすることによって、比較的早くから貯蔵鉄であるFtが、利用鉄であるSIに移行してHb濃度を上昇させる可能性が見出せた。その際、2008年の報告¹⁰⁾のように、ネスプ®は造血に十分な鉄を必要としていたが、ミルセラ®ではネスプ®とは異なり、SIが50μg/dL以上でFt値が50ng/mL前後であれば、鉄剤を追加投与することがなくHb濃度の上昇が認められた症例も見られ、今回の結果では、ミルセラ®はネスプ®に比べ貯蔵鉄から利用鉄への動きは緩やかと考えられるが、これらについては追加の検討が必要と考えられた。

これまでに我々が検討を行ってきた中では、鉄過剰状態が臨床上どのような危険性を含んでいるのかは未だ十分には明らかにできていないが、鉄

過剰が心血管病変の増悪パラメータとして注目されており (Sullivanら¹¹⁾, 1981年), 2006年にInternational Society of Nephrologyで理想的な貧血治療法について, 至適Hb濃度10 g/dL以上を理想的鉄状態 (Ft値30-60 ng/mL, TSAT値20%以上) で低用量のESAで達成することと報告した。2008年に我々が報告したEPOからネスプ[®]へ切替えた時の検討では, hepc濃度とFt濃度の低下がみられ, ネスプ[®]投与によって鉄代謝が改善されることを示し, 造血のためには鉄過剰を来たさず十分な鉄の補給が必要とされた¹⁰⁾。

しかし, 今回のネスプ[®]からミルセラ[®]への切替えは, Hb濃度や鉄動態が安定した貧血患者では最低限の鉄剤補充によって4週に1回投与で十分目標Hb濃度の維持が可能であった。また, 切替え前のHb濃度が低下傾向にある状態で切替えを考える場合には, 2週に1回投与で切替え, Hb濃度や鉄および鉄関連パラメータの安定状態を確認してから4週に1回投与に変更することも可能と考えられた。その際, ミルセラ[®]への切替えにより, Retとhepcの上昇がみられた患者では, 切替え時および翌週に渡ってHb濃度の低下を経験したことから, hepcは鋭敏な鉄関連パラメータであり, ミルセラ[®]へ切替え後の造血効果の指標となると考えられた。

今回の対象患者の鉄状態は, 24週間後でFtは軽度低下し, SIは軽度上昇, TSATはほぼ変化なしで, 総体的には大きな変動はなく, 投与された鉄剤の総量も少なくなっていた。そこで, 我々はこれまでに鉄剤投与基準として用いてきたSI/Ftを, 鉄代謝からHb濃度の変動を類推できるパラメータとして, 造血時必要な貯蔵鉄から利用鉄への移行, 利用鉄と貯蔵鉄関係を表し, 体内の鉄の状態を把握しHb濃度への影響を示唆することができるのではないかと考えられた。今回の検討においては, Hb濃度の上昇とともにSI/Ftの上昇がみられ (図6-7), SI/Ftはhepcの測定ができないときに代替できるパ

ラメータと考えられた。その値も1.0から3.0の範囲を維持することが重要で, その変動からhepcおよび網状赤血球の推移からミルセラ[®]投与後の骨髄における造血のパターンを予測し, 鉄剤の投与の時期と量を調整するポイントを見出すことで, 不要な鉄剤の投与がなくなる可能性が示唆された。

これらの結果を踏まえ, 我々が目指す理想的な鉄状態下における貧血治療に対する有望な薬剤として期待される持続性ESAのミルセラ[®]について, 今後さらなる臨床検討を加えていくことが必要と考えられた。

文献

- 1) 林 晃正, 小林 武, 久木田和丘ほか: 透析施行中の腎生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;38:1175-1190
- 2) 成瀬友彦, 久木田和丘, 宮崎 滋ほか: 新規持続型赤血球刺激因子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;38:1159-1174
- 3) 鈴木正司: 特集 腎臓と貧血 C.E.R.A..腎と透析 2011;71:252-279
- 4) 菅 朗, 高松智子, 岸川伸雄ほか: 血液透析時のエリスロポエチン製剤投与に関わる看護師作業時間調査. 看護管理 2007;17:685-687
- 5) 衣笠えり子, 伊藤英利: エリスロポエチン投与回数を減少させるNESPって? . 透析ケア 2003;9:43-45
- 6) 新薬ニュース エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) 注 (ミルセラ[®]注シリンジ). 東京都病院薬剤師会雑誌 2011;60:366-368
- 7) 2008年版 日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」
- 8) 前田貞亮, ほか: 腎性貧血, 臨床透析 2004; 20:51-59,
- 9) 前田貞亮, ほか: 血液透析患者の鉄の至適指標は低フェリチン高TSAT, 一血清hepcidin, 血清ferritin, TSATから. 日本透析医会雑誌 2007; 22:2442-2449,
- 10) 前田貞亮, 村上辰和嘉ほか: 血液透析 (HD) 患者の理想的鉄状態. 最新透析医学 (西沢良記編) 2008; 154-170
- 11) Sullivan JL: Iron and the sex difference in heart disease risk. Lancet 1981;13:1293-1294