新薬紹介総説

透析施行中の腎性貧血に対する持続型赤血球造血刺激因子製剤 (ダルベポエチン アルファ：ネスプ[®])の薬理作用ならびに臨床試験成績

永野 伸郎

要約：貧血とは、酸素運搬能を有するヘモグロビン (Hb) の血中濃度の低下で定義される。成体において、造血ホルモンであるエリスロポエチン (EPO) の産生部位は腎であるため、腎機能が廃絶している慢性透析患者において、貧血は頻発する重大な合併症となる。遺伝子組換えヒト EPO (rHuEPO) 製剤は、1990 年の発売以来、その優れた造血効果と安全性で、腎性貧血治療において多大なる貢献をし続けてきたものの、貧血改善効果を持続するには、週 3 回の透析ごとの投与が基本となる。ネスプ[®] (一般名：ダルベポエチン アルファ) は、遺伝子工学および糖鎖工学の手法により、rHuEPO 分子に新たにアスパラギン結合型 (N-結合型) 糖鎖を 2 本付加した持続型赤血球造血刺激因子製剤である。ネスプのヒト EPO 受容体に対する結合親和性は rHuEPO に比較して低いものの、ラットおよび透析患者における静脈内投与時の血中消失半減期は約 3 倍に延長されている。その結果、貧血症状を呈する慢性腎不全ラットにおいて、ネスプは単回静脈内投与時には rHuEPO の 1/3 の用量で、また反復静脈内投与時 (総投与量が等しい場合) には rHuEPO の 1/3 の投与頻度で、ほぼ同等の貧血改善効果を示す。血液透析 (HD) 患者においては 2 週間に 1 回、腹膜透析 (PD) 患者においては 4 週間に 1 回の最大投与間隔で、ネスプは Hb 濃度を安定して 11 g/dL 前後に維持でき、かつ Hb 濃度の上昇に付随して、健康関連の生活の質 (QOL) が全般的に改善することが国内臨床試験で認められている。ネスプは本邦では、2007 年 7 月より、「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として、rHuEPO 製剤からの切り替え下で臨床使用が開始されており、透析患者の貧血改善ならびに QOL 向上はもとより、透析医療現場において、投与頻度の

減少に基づく医療事故の低減や様々な業務改善が期待されている。

1. はじめに

透析療法の長足の進歩は長期生存を可能とし、本邦における慢性透析患者は、年々、増加の一途をたどり、2006 年末で 26 万人を超える。日本透析医学会の統計調査委員会によれば、年間 3 万 6 千人の新規透析導入患者の原疾患の内訳は、糖尿病性腎症 (42.9%) が慢性糸球体腎炎 (25.6%) を大きく上回り、導入患者の平均年齢は 66.4 歳と高齢化している (1)。また 2006 年の年間死亡患者数は 2 万 4 千人にのぼり、その死亡原因分類では、心不全 (24.9%)、感染症 (19.9%)、脳血管障害 (9.4%)、悪性腫瘍 (9.2%)、心筋梗塞 (4.4%) と、心血管系合併症による死亡が多いことで特徴づけられる。

貧血とは、酸素運搬能を有する Hb の濃度が血中で低下している状態で、世界保健機構 (WHO) の基準では、成人男性 13.0 g/dL、思春期および成人女性 12.0 g/dL、高齢者男女、小児および妊婦では 11 g/dL 未満の場合、貧血と定義される。透析患者では、腎での EPO 産生低下、尿毒症物質の貯留による造血能低下と溶血亢進ならびに透析に伴う赤血球溶血・喪失などが原因となり、貧血が頻発する。貧血がもたらす臨床症状は、息切れ、めまい、立ちくらみ、易疲労感、四肢の冷感、皮膚・粘膜蒼白などの組織への酸素供給の低下に基づくものと、心悸亢進、動悸、頻脈、心拡大、労作時呼吸困難などの代償機構に基づくもの、さらには消化器系、筋肉系、内分泌系、生殖系への障害と多岐にわたり、透析患者の QOL を著しく低下させる原因となっている。

rHuEPO 製剤は 1990 年の発売以来、その優れた造

キーワード：エリスロポエチン、ダルベポエチン アルファ (ネスプ[®])、透析患者、腎性貧血、投与頻度減少
キリンファーマ株式会社 学術部・開発研究所 (〒150-8011 東京都渋谷区神宮前 6-26-1)

e-mail: n-nagano@kirin.co.jp 原稿受領日：2008 年 1 月 17 日、依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profiles of long-lasting erythropoiesis-stimulating agent (darbepoetin alfa; NESP[®]).

Author: Nobuo Nagano

血効果と安全性により、腎性貧血治療において不動の座に位置し、輸血の回避や QOL の向上に大きく貢献し続けてきた。しかしながら、本邦における透析患者の貧血管理の現状は、日本透析医学会が定めるガイドラインの Hb 濃度目標値(10～11 g/dL) の下限値に満たない患者が 4 割に達し、低い Hb 濃度で多くの透析患者が維持されている(1)。一方で、その使用実態は、rHuEPO 製剤の投与を大多数の患者(84%) が受けており、HD 患者においては終身あるいは腎移植まで、主に週 2～3 回の頻度での投与が必須であり、PD 患者においては rHuEPO 製剤の投与を受ける目的での通院が強いられているのが実状である(2)。さらには、投与に伴う業務は医療従事者にとって負担となり、医療事故防止の観点からも、投与回数の減少を可能にする効果に持続性のある優れた腎性貧血治療剤が透析医療現場では望まれていた。

これらの背景のもとキリンファーマ(株)は、本邦において 2000 年より、持続型赤血球造血刺激因子製剤であるネスプの臨床開発に着手し、「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として、rHuEPO 製剤からの切り替え使用下で、「ネスプ® 静注用 10・15・20・30・40・60・120 μ g シリンジ」の製造販売承認を 2007 年 4 月に取得し、同年 7 月より販売している。なお本剤は、海外では既に 40 カ国以上で承認されており、Amgen 社(Thousand Oaks, CA, USA) が商品名 Aranesp® 等で販売している。本稿では、ネスプの創製の経緯、薬理試験、国内臨床試験ならびに透析医療で期待される

メリットを紹介する。

2. ネスプ創製の経緯 (3,4)

ネスプ創製の経緯は、まず rHuEPO 分子自身を深く理解することを端緒とする。rHuEPO は、分子構造中に 3 個の *N*-結合型糖鎖を、また 1 個の *O*-結合型糖鎖を有する糖タンパク質である。各糖鎖の最末端はシアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)であり、その一つ近位側はガラクトースで構成されている。*N*-結合型糖鎖は 2～4 本分岐型の、また *O*-結合型糖鎖は 1～2 本分岐型の構造をとりうるため、rHuEPO は最大 14 個までの種々のシアル酸側鎖数を有するアイソフォームからなる(図 1)(5)。シアリダーゼ処理によりシアル酸を加水分解除去し、ガラクトースを最末端に有する rHuEPO (アシアロ体) は、EPO 受容体への結合親和性および *in vitro* でのコロニー形成活性は向上するにもかかわらず、肝でのガラクトース結合タンパクにより速やかにクリアランスを受けるため、*in vivo* における造血活性は著明に低下する。大腸菌で発現させた糖鎖を持たない EPO も同様に *in vivo* において造血活性を示さないため、rHuEPO の糖鎖は生体内での造血活性の発現に必須であることが判明した。そこで CHO 細胞で発現させた rHuEPO を、イオン交換クロマトグラフィーを用いて各シアル酸側鎖数を有するアイソフォームに分画し、正常マウスへ週 3 回 1 カ月間腹腔内投与したところ、シアル酸側鎖数の多いアイソフォームほど造血活性は顕著であった。次に放

rHuEPO		ネスプ
30,400 Da	分子量	37,100 Da
14個	最大シアル酸側鎖数	22個
40%	糖鎖の割合	51%
高い	受容体結合親和性	低い
短い	血中消失半減期	長い
弱い	造血効果	強い

図 1 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) とネスプの構造と特性の比較 (5)

▽: *N*-結合型糖鎖 ↳: *O*-結合型糖鎖 ○: シアル酸残基

放射性ヨウ素 (^{125}I) で標識した各々のアイソフォームを正常ラットへ静脈内投与した結果、シアル酸側鎖数が多いアイソフォームほど長い血中消失半減期を示した。さらに EPO 受容体を発現する OCIM1 細胞への ^{125}I -rHuEPO 結合阻害実験により、シアル酸側鎖数が多いアイソフォームほど、EPO 受容体に対する結合親和性が低下することが明らかとなった。

これらの観察結果に基づいた、「EPO 糖鎖のシアル酸側鎖数をさらに増加させると、受容体への結合親和性は低下するものの、血中滞留時間が延長し、生体における造血活性は向上する」という作業仮説を実証すべく、Amgen 社は rHuEPO 分子への新たな *N*-結合型糖鎖の導入を試みた。*N*-結合型糖鎖はトリペプチド配列 (Asn-Xxx-Ser/Thr) に結合するため、試行錯誤の末、rHuEPO 分子の受容体結合部位、立体構造や安定性に影響しない 5 箇所のアミノ酸残基を部位特異的変異導入法により置換することで、2 か所 (Asn 30, 88) に *N*-結合型糖鎖が新たに導入された計 5 本の *N*-結合型糖鎖を有するネスプ (図 1) の創製に成功した。このため、rHuEPO は分子量 30,400 Da、最大シアル酸側鎖数 14 本、糖鎖含量約 40% であるのに対し、ネスプでは分子量 37,100 Da、最大シアル酸側鎖数 22 本、糖鎖含量約 51% にそれぞれ増加している。ネスプでは置換されたアミノ酸残基あるいはその近傍に、元来 rHuEPO が有しているのと同じ、かつ抗原性を被覆する役割も担う *N*-結合型糖鎖が導入されているため、抗体産生の可能性は極めて低いと考えられる。なお rHuEPO は、WHO が定めるバイオアッセイ法 (多血症マウスへの ^{59}Fe の取り込み) に基づき、活性がユニット (U) にて表示されているのに対して、ネスプは本検定法においては、投与レジメにより活性に大きな幅が生じるため、タンパク部分の重量表示となっている (6)。

3. 非臨床試験成績

1) EPO 受容体に対する親和性 (7)

^{125}I 標識したネスプ (^{125}I -ネスプ) または rHuEPO (^{125}I -rHuEPO) と EPO 受容体を発現するヒト白血病由来細胞株 (UT-7/Epo 細胞) を、非標識体の存在／非存在下で反応させた。またシアリダーゼ処理により、糖鎖末端のシアル酸を除去した ^{125}I -ネスプおよび ^{125}I -rHuEPO についても検討した。その結果、ネスプ非標識体は ^{125}I -rHuEPO の結合を、また rHuEPO 非標識体は ^{125}I -ネスプの結合を競合的に阻害した。EPO 受容体との解離定数 (*Kd*) をスキャッチャード解析により求めた結果、ネスプの *Kd* 値は rHuEPO と

比較して高い値を示し (^{125}I -ネスプ, 1071 pmol/L ; ^{125}I -rHuEPO, 450 pmol/L), シアル酸除去後のネスプと rHuEPO の *Kd* 値はいずれも低下し、ほぼ同等の値を示した (^{125}I -ネスプ, 163 pmol/L ; ^{125}I -rHuEPO, 189 pmol/L)。

本結果は、ネスプはヒト EPO 受容体に対して特異的に結合すること、またネスプが rHuEPO と比較して受容体結合能が低い理由にシアル酸側鎖数の増加が寄与することを示す。ネスプ分子に新たに導入された *N*-結合型糖鎖は、受容体との結合に対して立体障害性を示さない位置に導入されている (8)。糖鎖末端のシアル酸 (*N*-アセチルノイラミン酸) の COOH 基は陰性に荷電しており、シアル酸側鎖数の多いネスプと、同じく陰性電荷を有する EPO 受容体細胞外ドメインとの間で静電相互作用 (斥力) がより強く働く結果、ネスプは rHuEPO よりも受容体結合親和性が低いと考えられる (9)。本考察は、いずれのアシアロ体も受容体結合親和性が同じレベルまで向上することからも裏付けられる。

2) 赤芽球系前駆細胞に対する作用 (7)

無血清メチルセルロース法にて、ヒト骨髓単核細胞 (5×10^4 個) を 7 日間培養することで、後期赤芽球系前駆細胞 (CFU-E) アッセイとし、またヒト幹細胞因子およびヒト巨核球分化増殖因子共存下で 14 日間培養することで、前期赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) アッセイとした。その結果、ネスプおよび rHuEPO は濃度依存的に CFU-E および BFU-E の各赤芽球系コロニーを形成した (図 2)。両コロニーアッセイにおいて、ネスプの用量反応曲線は rHuEPO に比較して高濃度側にシフトしたが、最大コロニー数については両者ではほぼ同等の値を示した。また CFU-E アッセイにおいて、ネスプは rHuEPO と同様に赤芽球系コロニーのみを形成し、他の血球系コロニーを形成しなかった。

受容体結合試験結果と共に本結果は、ネスプは赤芽球系前駆細胞の EPO 受容体を介して成熟赤血球への分化・増殖を刺激するという、rHuEPO と同一の造血機序を有することを示す。またコロニー形成にネスプが rHuEPO よりも高濃度必要であるのは、受容体結合親和性が低いことに起因すると考えられる。

3) 正常ラットにおける血中濃度推移 (7)

SD 系雄性ラットにネスプまたは rHuEPO を単回静脈内投与し、経時的に尾部先端部より部分採血し、各血清中濃度をヒト EPO 測定用キットを用いて ELISA 法にて測定した。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。その結果、rHuEPO

図2 ネスプおよび rHuEPO の後期赤芽球系前駆細胞 (CFU-E) (A) および前期赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) (B) コロニー形成作用 (文献7より許諾を得て転載) ○: ネスプ ●: rHuEPO 平均値±標準偏差 (n = 4)

図3 正常ラットにおける単回静脈内投与後のネスプおよび rHuEPO の血中濃度推移 (文献7より許諾を得て転載) ○: ネスプ ●: rHuEPO 平均値±標準偏差 (n = 4)

の血中濃度は、投与直後より比較的速やかに低下し、投与36時間後には定量下限未満となったのに対し、ネスプの血中濃度推移は、rHuEPOに比較して緩慢な消失を示し、投与96時間後も測定値が得られた(図3)。ネスプの血中消失半減期($t_{1/2}$)はrHuEPOの約3倍(ネスプ, 18.4 ± 1.3 hr; rHuEPO, 6.0 ± 0.3 hr)であり、濃度曲線下面積(AUC)は約6倍(ネスプ, 390.0 ± 14.8 ng·hr/mL; rHuEPO, 64.4 ± 0.2 ng·hr/mL)と算出され、ネスプはrHuEPOよりも血中での滞留時間が延長していることが明らかとされた。

In vivoにおいて、rHuEPOのアシアロ体は速やかにクリアランスを受けることに加え、シアル酸側鎖数の多いrHuEPOアイソフォームほど長い血中消失半減期を示す。さらには近年の研究により、EPOのクリアランスに骨髄中のEPO受容体介在性エンドサイ

トーシスが寄与することや(10)、ネスプはrHuEPOと比較してEPO受容体に対する結合速度係数は小さく、解離速度係数は大きいために、EPO受容体を介して骨髄細胞内に取り込まれにくく、結果として分解を受けにくいことが示唆されている(11)。従ってネスプの血中滞留時間が長いという特性は、新たに付加されたN-結合型糖鎖に基づくrHuEPOよりも低い受容体結合親和性に一部起因するものと推察される。

4) 慢性腎不全ラットにおける作用

① シスプラチン惹起腎障害ラット(単回投与試験)(7)

SD系雄性ラットにシスプラチンを反復静脈内投与し、腎不全ラットを作製するとともに、無処置ラットを正常対照群とした(図4)。本剤の骨髄抑制作用の影響を排除するため、好中球数および血小板数の一過性の低下が回復し、貧血が確認されるDay0の時点で、ネスプ(1, 3, 9 μ g/kg)または媒体を単回静脈内投与後、経時的に尾部先端部より部分採血し、総合血液学検査装置にて血算値を測定した。その結果、シスプラチンの投与により、Hb濃度はDay0まで経時的に低下し、試験終了日まで媒体投与群のHb濃度は低値で推移したのに対し、ネスプの投与により、Hb濃度は投与量に相関して一過性に増加した。なお本試験ならびに以降の試験において、赤血球数およびヘマトクリット(Ht)値は、Hb濃度とほぼ同様の推移を示した。

② 部分腎摘ラット(単回投与試験)(7)

SD系雄性ラットの右腎を全摘出後、左腎動脈部分結紮術を施し、5/6部分腎摘ラットを作製するとともに(Day -59)、偽手術を施したラットを正常対照群とした(図5)。Day0の時点で、ネスプ(3, 10 μ g/kg)、rHuEPO(10 μ g/kg)またはネスプの媒体を単回静脈内投与した。部分腎摘術後、腎機能の指標である血清尿素窒素(BUN)およびクレアチニン(Cr)値の上

図4 シスプラチン惹起腎障害ラットにおけるネスブ投与後のヘモグロビン濃度の推移（単回投与試験）（文献7より許諾を得て転載）

—○—：正常対照群 —◇—：媒体 —●—：ネスブ（1 μg/kg） —▲—：ネスブ（3 μg/kg） —■—：ネスブ（9 μg/kg） ↑：投与日
シスプラチン（2 mg/kg）を4日間反復静脈内投与（Day-28～-25）。平均値±標準誤差（n = 5）

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ：媒体 vs. ネスブ（Williams 検定）

図5 部分腎摘ラットにおけるネスブおよびrHuEPO投与後のヘモグロビン濃度の推移（単回静脈内投与試験）

（文献7より許諾を得て転載）

—○—：正常対照+媒体 —◇—：部分腎摘+媒体 —▲—：部分腎摘+ネスブ（3 μg/kg） —■—：部分腎摘+ネスブ（10 μg/kg）
—□—：部分腎摘+ rHuEPO（10 μg/kg） ↑：投与日 平均値±標準誤差（n = 5）

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ：部分腎摘+媒体 vs. ネスブ（10 μg/kg）（Dunnett 検定）

$P < 0.05$ ：rHuEPO vs. ネスブ（10 μg/kg）（Student t 検定）

昇に伴い、Hb濃度が経時的に低下し貧血が観察された。部分腎摘ラットに媒体を投与した群のHb濃度はその後も徐々に低下し、試験終了日まで低値で推移したのに対し、ネスブ投与群のHb濃度はDay 10をピークとして上昇し、投与量に相関した貧血の改善が認められた。10 μg/kgのネスブは、同投与量のrHuEPOと比較して、より顕著かつ長期間の貧血改善作用を示し、3 μg/kgのネスブは10 μg/kgのrHuEPOと同程度の貧血改善作用を示した。

本結果は、腎機能低下に伴う尿毒症状態下の腎性貧血症状に対し、ネスブの単回静脈内投与はrHuEPOの約1/3の投与量でrHuEPOと同程度の腎性貧血改善効果を示し、rHuEPOと同じ投与量で、より強力かつ持続的な貧血改善効果を有することを示す。

③ 部分腎摘ラット（反復投与試験）（7）

SD系雄性ラットを用い、同様に5/6部分腎摘ラットを作製するとともに（Day -49）、偽手術を施したラットを正常対照群とした（図6）。Day 0の時点より4

図6 部分腎摘ラットにおけるネスブおよび rHuEPO 投与後のヘモグロビン濃度の推移 (反復静脈内投与試験)

(文献7より許諾を得て転載)

○: 正常対照+媒体 ◇: 部分腎摘+媒体 ▲: 部分腎摘+ネスブ (1.5 μ g/kg, 週1回) □: 部分腎摘+ rHuEPO (0.5 μ g/kg, 週3回) ↑: 投与日 平均値±標準誤差 (n = 9) * P < 0.05, ** P < 0.01: 部分腎摘+媒体 vs. ネスブ (Dunnett 検定) # P < 0.05, ## P < 0.01, ### P < 0.001: 部分腎摘+媒体 vs. rHuEPO (Dunnett 検定)

週間 (Day 0 ~ 28), ネスブ (1.5 μ g/kg, 週1回), rHuEPO (0.5 μ g/kg, 週3回) またはネスブの媒体 (週1回) を反復静脈内投与した. 部分腎摘術後の BUN および血清 Cr 値の上昇に伴い, Hb 濃度が経時的に低下し貧血が観察された. 部分腎摘ラットに媒体を投与した群の Hb 濃度はその後も徐々に低下し, 試験終了日まで低値で推移したのに対し, ネスブ投与群の Hb 濃度は投与開始後から上昇し, Day 20 ~ 35 では偽手術群とほぼ同レベルを維持した. また rHuEPO 投与群の Hb 濃度は, 投与期間中, ネスブ投与群とほぼ同様に高値で推移した後, 最終投与日以降は両群とも同様に低下した.

本結果は, 腎機能低下に伴う尿毒症状態下の腎性貧血症状に対し, ネスブの週1回反復静脈内投与による貧血改善・維持効果は, 週あたりの投与量が等しい rHuEPO の週3回投与とほぼ同等であることを示す. 以上の基礎試験結果は, ネスブ創製の拠り所となった「EPO 糖鎖のシアル酸側鎖数を増加させると, 受容体への結合親和性は低下するものの, 血中滞留時間が延長し, 造血活性は向上する」という作業仮説を裏付け, かつネスブの臨床使用において, 現行の rHuEPO 製剤の投与頻度を軽減可能であることを支持するものである.

④ 腎保護作用 (12)

SD 系雄性ラットに低用量のドキソルビシン塩酸塩を計2回静脈内投与し, 進行性の慢性腎不全モデルを作製した. 本モデルは BUN および血清 Cr 値の経時

的な上昇とともに, 他の血球系の低下を伴うことなく, 進行性の腎性貧血を呈した. 本モデルに, ネスブ (3 μ g/kg, 週1回, 10週間) を皮下投与することにより, Hb 濃度の低下が抑制されるとともに, BUN および血清 Cr 値の上昇も改善された. さらにネスブの投与により, 腎間質線維化をはじめとする腎組織の荒廃ならびに心重量増加が改善された. 腎実質細胞に発現する EPO 受容体を介した直接作用 (抗アポトーシス, 細胞増殖), 赤血球造血作用を介した間接作用 (虚血改善, 抗酸化) ならびに血管内皮細胞に対する作用 (前駆細胞動員, 修復) に加えて, 新たな腎保護作用機序の一つとして, 腎組織における鉄沈着抑制作用が考えられた. 現在, ネスブは透析施行前の保存期慢性腎不全患者における腎性貧血を適応症として開発中であり, 本結果はネスブの保存期における有用性を示唆するものである.

4. 臨床試験成績

1) 薬物動態試験 (13)

HD 患者において, ネスブ (10 ~ 180 μ g) を単回静脈内投与した結果, ネスブの血中濃度は投与量に比例して高くなり, その推移は二相性の消失を示した. また 28 週間反復静脈内投与後にも蓄積性は認められず, 高齢者 (65 歳以上) と非高齢者間で, 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータに差異のないことが示されている. さらに海外で実施された PD 患者を対象とした rHuEPO との直接比較試験では, ネスブ単回静脈内投

与後の血中からの消失推移は rHuEPO 製剤と比較して緩徐であり、血中消失半減期はラットで認められたのと同様に約 3 倍に延長されていることが明らかとされている (14)。

2) 用量反応試験 (15)

rHuEPO 製剤投与により Hb 濃度が維持されている HD 患者において、rHuEPO 製剤を休薬後、Hb 濃度が 9 g/dL 未満に低下した患者に対し、ネスプ (10, 20, 40, 60 μ g) を週 1 回、6 週間静脈内投与した。その結果、投与量に依存して Hb 濃度が上昇し、明らかな用量反応性が認められた。40 および 60 g 投与群では、投与開始 3 週間より Hb 濃度の上昇が認められ、投与終了時の Hb 濃度は、それぞれ 9.6 ± 1.2 g/dL (24 例) および 10.8 ± 0.7 g/dL (25 例) であった。また 10 および 20 μ g 投与群間の比較で、週当たりの Hb 濃度変化量に有意な差が認められた。

3) rHuEPO 製剤との二重盲検比較試験 (16)

rHuEPO 製剤投与により Hb 濃度が維持されている

121 名の HD 患者を、ネスプ投与群 (週 1 回; 61 例) および rHuEPO 製剤投与群 (週 2～3 回; 60 例) に無作為に割り付け、二重盲検比較試験下ダブルダミー法で、28 週間静脈内投与を実施した。その結果、ネスプの週 1 回投与と rHuEPO 製剤の週 2～3 回投与の貧血改善効果は同等であることが証明された (図 7)。またネスプは rHuEPO 製剤に比較して、少ない用量調整で貧血改善効果は同等であり、さらに両投与群間で Hb 濃度の目標範囲 (9～12 g/dL) かつ投与開始時 Hb 濃度からの変化量が ± 1 g/dL 以内) 維持率に差は認められなかった。

4) rHuEPO 製剤からの切り替え長期投与試験 (17)

rHuEPO 製剤により Hb 濃度が維持されている 513 名の HD 患者に対し、ネスプの投与 (週 1 回あるいは 2 週に 1 回) に切り替えて 52 週間静脈内投与を実施した結果、いずれの投与頻度においても投与期間を通じて、Hb 濃度は 11 g/dL 前後で安定して維持された (図 8)。なお試験開始時に 2 週に 1 回の投与を受けて

図 7 血液透析患者を対象としたネスプと rHuEPO 製剤との二重盲検比較試験におけるヘモグロビン濃度の推移 (文献 14 改変)

● : ネスプ投与群 ○ : rHuEPO 投与群 平均値 ± 標準偏差

図 8 血液透析患者を対象とした rHuEPO 製剤からの切り替え長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移 (文献 15 改変)

平均値 ± 標準偏差

いた患者は 513 例中 64 例(12.5%)であったのに対し、終了時には 513 例中 147 例(28.7%)と 2.3 倍に増加した。また SF-36 を用いた健康関連 QOL の評価では、ネスプ投与による Hb 濃度の上昇に付随して QOL の全般的な改善傾向が認められ、特に日常役割機能(身体)、活力、心の健康の尺度は、Hb 濃度の増加量が大きい患者群でより著明に改善された。

5) PD 患者を対象とした試験

rHuEPO 製剤により Hb 濃度が維持されている 59 名の PD 患者に対し、ネスプの 2 週に 1 回の投与に切り替え、4 週に 1 回の投与に変更できるプロトコル下で 28 週間静脈内投与した結果、いずれの投与頻度においても投与期間中の Hb 濃度は 11 g/dL 前後で安定して推移した。またネスプ投与量および Hb 濃度が安定し、投与頻度を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回へ変更可能であった患者は、59 例中 44 例(74.6%)に達した。

6) 安全性

国内臨床試験における副作用は、延べ 838 例中 293 例(35.0%)に認められた。主な副作用は、血圧上昇 142 例(16.9%)、シャント血栓・閉塞 42 例(5.0%)、頭痛 19 例(2.3%)、倦怠感 17 例(2.0%)であった。重大な副作用として、脳梗塞(1.1%)、脳出血(0.2%)、肝機能障害・黄疸(0.1%)が、また海外において、高血圧性脳症、ショック・アナフィラキシー様症状、赤芽球癆、心筋梗塞・肺梗塞(それぞれ頻度不明)が報告されている。なお前述の「rHuEPO 製剤との二重盲検比較試験」において、因果関係が否定できない有害事象の発生件数は、ネスプ投与群と rHuEPO 投与群間で、統計学的に有意な差は認められていない(16)。

5. 透析医療におけるネスプのメリット

透析患者の Hb 濃度が 1 g/dL 低下すると、死亡および入院の相対リスクがそれぞれ 5% および 6% 上昇することが世界 7 カ国の解析結果で示されている(18)。また過去 6 カ月間に Hb 濃度が 11 g/dL 未満であった期間が長いほど死亡リスクが上昇することや(19)、日本の解析結果では、1 年および 3 年間の相対死亡リスクは、Ht 値が 30%～33% (Hb 濃度で 10～11 g/dL に相当)の透析患者群で最低値となることが報告されている(20)。その背景因子として、透析患者の Hb 濃度が低下すると、心血管系合併症の発症リスク(左室拡大、心不全新規発症、心不全再発)が上昇することが考えられる(21)。これに対して保存期慢性腎不全患者の貧血を rHuEPO 製剤により適切に治療することで、左室心筋重量係数が低下することが示されている

表 ネスプが透析患者ならびに医療従事者にもたらし得るメリット
(文献 5 改変)

ヘモグロビン濃度上昇に伴う患者のメリット

- ・入院リスクの低下
- ・死亡リスクの低下
- ・心循環器系疾患の低下
- ・QOL の改善

投与頻度減少に伴う患者のメリット

- ・腹膜透析患者の通院頻度の減少
- ・薬剤誤投与の減少
- ・感染症リスクの低下
- ・投与に伴う不安と精神的ストレスの減少

投与頻度減少に伴う医療従事者のメリット

- ・薬剤投与(準備、配布、投与、廃棄)に伴う作業時間の減少
- ・薬剤投与時のエラー(誤投与、投薬ミス)や事故の減少
- ・投与日固定化による曜日ごとの業務分割
- ・薬剤投与時の精神的ストレスの減少
- ・薬剤管理(在庫整理、発注、納品)に伴う作業量の減少
- ・薬剤収納・保管スペースの縮小
- ・医療廃棄物の削減

(22)。このように、低 Hb 濃度が透析患者に対して様々なリスクファクターとなりうるという知見が蓄積している中、世界における日本の透析患者の貧血管理は、rHuEPO 製剤の使用量および平均 Hb 濃度(10.1 g/dL)が、調査対象 12 カ国中いずれも最低であり(18)、Hb 濃度が 10 g/dL 未満の患者が約 4 割に達するのが現状である(1)。また rHuEPO 製剤に対して反応性の低い患者や、通院頻度との兼ね合いで十分量の rHuEPO 製剤投与を受けることのできない PD 患者では、特に低い Hb 濃度で維持されるケースも多い。かかる背景下で、従来の rHuEPO 製剤の目標 Hb 濃度が 10 g/dL であるのに対し、ネスプでは、日本透析医学会が定めるガイドラインの Hb 濃度目標値(10～11 g/dL)をより達成しやすい 11 g/dL と設定されている。

一方、治療目標 Hb 濃度を 13 g/dL 以上に設定することの危険性が海外試験で指摘されているため(23)、特に心血管系疾患の既往歴を有する患者群では、治療 Hb 濃度の上限に注意する必要があると考えられる。rHuEPO 製剤をネスプへ切り替え、Hb 濃度の必要以上の上昇(目安として 12 g/dL 以上)に留意しながら、透析患者の Hb 濃度を現状よりも高いレベルで維持することで、生命予後および QOL の改善が期待される。

透析医療現場で発生する重篤な医療事故の内訳は、投薬ミス(17.7%)が第一位の抜針事故(30.0%)に次いで頻発する(24)。透析療法施行中の患者の訴え、スタッフの業務および透析装置操作の頻度は、透析開始直後と終了時に集中し(25)、静注製剤は透析終了時に集中して投与されることや、看護師一人当たりの透析患

者数の急増(1996年～2005年に透析患者数は9万人増加したのに対し、看護師数の増加は1万人)がその背景因子として想定される。また医療従事者にとっては、rHuEPO製剤投与(管理、準備、配布、投与、廃棄)に多くの時間を割くことが余儀なくされ(26)、投与時には(回路を通じての投与とはいえ)、血管内へ薬剤を投与する側もされる側も精神的ストレスを伴うという。さらには日本の透析患者のHCV感染率は20%と高い(27)。ネスプの投与頻度は、HD患者では2週間に1回、PD患者では4週間に1回まで減少可能であるため、Hb濃度の上昇に加えて、投与頻度の減少に伴う様々なメリットが想定される(表)。

6. おわりに

従来のrHuEPO製剤に比べて長い血中消失半減期を有するネスプは、少ない投与頻度で安定した貧血改善・維持効果を示す。ネスプがもたらし得るメリットを表に列挙したが、これらが透析医療でいち早く具現化されることにより、貧血を始めとした多くの合併症で苦しむ透析患者の福音に繋がるとともに、透析医療向上の一助となることを期待する。

文 献

- 1) (社) 日本透析医学会 統計調査委員会 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- 2) 大沼裕美, 他. 臨床透析. 2004;20:1707-1712.
- 3) Egrie J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(Suppl 3):iii3-iii13.
- 4) 永野伸郎. 臨床透析. 2003;19:447-452.
- 5) 永野伸郎. 細胞. 2007;39:557-560.
- 6) Sasu B, et al. Acta Haematol. 2005;113:163-174.
- 7) 永野伸郎, 他. 腎と透析. 2006;60:1039-1046.
- 8) Elliott S, et al. Nat Biotechnol. 2003; 21:414-421.
- 9) Darling R, et al. Biochemistry. 2002;41:14524-14531.
- 10) Chapel S, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;298:820-824.
- 11) Gross A, et al. J Biol Chem. 2006;281:2024-2032.
- 12) Noiri E, et al. Nephron Exp Nephrol. 2006;104:e6-e14.
- 13) Uematsu T, et al. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007;38:331-339.
- 14) Macdougall I, et al. J Am Soc Nephrol. 1999;10:2392-2395.
- 15) 川西秀樹, 他. 腎と透析. 2007;62:349-361.
- 16) 保利 敬, 他. 腎と透析. 2007;62:679-691.
- 17) Akizawa T, et al. Ther Apher Dial. 2007;11:220-226.
- 18) Pisoni R, et al. Am J Kidney Dis. 2004;44:94-111.
- 19) Ofsthun N, et al. Nephrol Dial Transplant. 2005;20 Suppl 5:v268-v269.
- 20) 平澤由平, 他. 透析会誌. 2003;36:1265-1272.
- 21) Foley R, et al. Am J Kidney Dis. 1996;28:53-61.
- 22) 椿原美治, 他. 腎と透析. 2003;54:505-511.
- 23) 永野伸郎, 他. 内科. 2007;100:58-62.
- 24) 篠田俊雄, 他. 透析会誌. 2003;36:1371-1395.
- 25) 芝本 隆, 他. 臨床透析. 2004;20:1063-1068.
- 26) 菅 朗, 他. 看護管理. 2007;17:685-687.
- 27) Fissell R, et al. Kidney Int. 2004;65:2335-2342.