血液透析下におけるダルベポエチン アルファ注射液 5 μ g 単回静脈内投与時の薬物動態

小 口 健 一* 岡 本 真智子* 岩 渕 仁* 浅 野 学*

Pharmacokinetics of Darbepoetin Alfa after Single Intravenous Injection of 5 μ g in Patients on Hemodialysis
Kenichi OGUCHI, Machiko OKAMOTO, Hitoshi IWABUCHI and Manabu ASANO

Bosei Hospital, Japan

The present study investigated the pharmacokinetics of darbepoetin alfa (DA) after a single intravenous injection of 5 μ g in 6 patients on hemodialysis. Following a washout period of erythropoiesis stimulating agents (ESA), DA at 5 μ g was injected intravenously after the first dialysis session of the week. Serum concentrations of DA were measured at 8 points: before and 0.5 to 168 h after DA dosing. Serum concentrations of DA ranged from 1.9 to 3.4 ng/mL at 0.5 h, and was maintained at almost 1 ng/mL even at 24 h after DA dosing. The elimination half-life, $AUC_{0-\infty}$ and V_0 were calculated as follows (mean $\pm$ SD): 21.2 $\pm$ 6.2 h, 68.3 $\pm$ 10.5 ng $\cdot$ h/mL and 2280 $\pm$ 770 mL, respectively. The serum concentration-time profile showed similarity with those after single intravenous injection of DA at 10 to 60 μ g. Considering the serum concentrations of DA required to stimulate erythropoiesis in erythroid progenitor cells, intravenous injection of DA at a dose of 5 μ g is expected to be suitable for achieving effective serum DA concentration in patients on hemodialysis with renal anemia.

Key words: pharmacokinetics, darbepoetin alfa, hemodialysis, renal anemia

Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2015; 46(6): 253-258

緒 論

腎性貧血はエリスロポエチン (EPO) の産生低下を主因として生じることから、維持透析患者の貧血管理に赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) は欠かすことのできない薬剤である。ダルベポエチン アルファ (DA) は持続型 ESA として 10 μ g から 180 μ g まで 8 規格の用量設定により幅広い貧血治療域に対応するが、さらに精度の高い管理を目指して 2014 年 1 月に 5 μ g 製剤が追加された。DA 5 μ g を単回投与した薬物動態試験 (PK 試験) は DA の小児腎性貧血患者対象の開発試験では実施されていたものの¹⁾、成人血液透析患者における DA 5 μ g 単回投与時の薬物動態は未知のままである。海外においても成人に限定した場合、これほどの低用量を扱った PK 試験はかつて行われていない。このような観点からは本剤の有用性についてまだ十分な情報量を備えているとは言い難い。そこで本研究では維持血液透析患者を対象として、ネスプ® (ダルベポエチン アルファ) 注射液 5 μ g プラシリンジを用いた PK 試験を実施し、その薬理効果を検証した。

方 法

本研究は協和発酵キリン株式会社から委託を受けた臨床研究である。研究実施計画書は研究責任医師 (小口健一) と研究委託者 (協和発酵キリン社) の協議によって作成され、医療法人社団松和会池上総合病院で実施された。研究デザインは単施設介入試験である。試験遂行に当たっては中立性を確保するために以下の措置を実行した。試験期間中に研究委託者の現場立ち合いを許可しない。血液検体は直ちに株式会社エスアールエル・メディサーチに搬送し、血清中 DA 濃度測定は一括して株式会社エスアールエルで実施する。測定結果はシミック PMS 株式会社に直接伝えられて同社にて薬物動態解析および統計解析処理を行い、その報告書は実施機関に対してのみ通知する。本試験は協和発酵キリン社 (以下、協和キリン社) が実施した血液透析患者に対する KRN321 (DA) 臨床第 I 相試験²⁾の実施内容に準拠して計画され、目標被験者数は当該試験の実績をふまえて薬物動態の評価に必要な 6 名とした。被験者は以下のすべての条件を満たす者とした。

* 医療法人社団望星会望星病院 (前 医療法人社団松和会池上総合病院)

著者連絡先: 小口健一 医療法人社団望星会望星病院 〒330-0075 さいたま市浦和区針ヶ谷 1-8-14 E-mail: jijjbousei@mtnet.jp

投稿受付 2015 年 5 月 22 日, 第 2 稿受付 2015 年 8 月 6 日, 第 3 稿受付 2015 年 8 月 26 日, 掲載決定 2015 年 9 月 1 日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2015 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

【選択基準】

- 1) 本研究への参加に関し、本人の自由意思による文書同意が得られている。
- 2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、80 歳未満。
- 3) 登録前直近のドライウエイトが 35 kg 以上、70 kg 以下。
- 4) 週 3 回の血液透析を受け、登録時までに 12 週間以上の透析歴を有する。
- 5) 登録時までに 12 週間以上遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤もしくは DA 製剤 (毎週もしくは隔週で 40 μ g 以下) の静脈内投与を受けている。
- 6) 登録前直近の Hb 値が 9~12 g/dL。

【除外基準】

- 1) うっ血性心不全 (New York Heart Association 機能分類 Class III 以上) を合併している。
- 2) 登録前 12 週間以内に輸血を要する手術を受けた、または 200 mL 以上の採血を行った。
- 3) 高度な肝機能障害を有する。
- 4) コントロール困難な高血圧、糖尿病を有する。
- 5) 登録時に妊婦、授乳婦および妊娠の可能性を有する。ただし、最終月経から 12 カ月以上経過した場合、妊娠の可能性がないものとする。
- 6) 重篤なアレルギーが確認されている。薬物中毒、アルコール中毒の既往がある、またはこれらを合併している。
- 7) 登録前 5 年以内に悪性腫瘍の診断および治療歴を有する。
- 8) 登録前 12 週以内に蛋白同化ステロイド剤、テストステロンエナント酸エステル、メピチオスタンまたはエポエチン ベータ ペゴル製剤の投与を受けた。
- 9) 登録前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた。
- 10) 登録前直近のフェリチン値 100 ng/mL 未満かつ、TSAT 20% 未満。
- 11) rHuEPO 製剤または DA 製剤に対する過敏症が確認されている。
- 12) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究に参加することが好ましくないと判断した。

【併用禁止条項】

- 1) ESA 製剤休薬開始から研究終了まで、ESA 製剤およびタンパク同化ホルモン製剤の併用を禁止する。
- 2) 同意取得日から DA 5 μ g 投与 8 日目まで他の治験薬の併用、輸血および外科手術を行わない。
- 3) 同意取得日から DA 5 μ g 投与 8 日目まで透析条件 (透析時間、透析回数、血液浄化器、透析液) は変更しない。
- 4) DA 5 μ g 投与日の 2 日前より投与 8 日目までアルコール含有飲料の摂取を禁止する。

同意取得の後に、現行の治療が rHuEPO の場合は 3 日間以上、DA ならば 13 日間以上の ESA 休薬期間を設けた。その根拠は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日改正)」に従って各々の薬物の血中半減期 $t_{1/2}$ の 5 倍相当の休薬期間を担保にしたものである。休薬期間後の週初回の透析終了時に投与直前の血液検体を採取した後、DA 5 μ g を回路内からワンショットで全量投与した。なお、投薬所作にかかわるバイアス排除のため、この投薬はすべて同一の医師により行うものとした。観察および検査スケジュールを **Figure 1** に示した。血液検体の採取は DA 投与直前 [0]、投与後 0.5, 2, 8, 24, 48, 96, 168 時間の 8 ポイントである。血清中 DA 濃度測定には ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法を用いた。この測定法では投与された DA と内因性 EPO を分別して定量することができない。そのため血清中 DA 濃度は、測定試料の DA 測定値 (補正前濃度) より内因性 EPO 濃度 (DA 投与前の検体の DA 測定値) を減算した値とした。なお、減算した値の定量下限値は 0.150 ng/mL とし、それ以下であった測定試料は補正値を算出しなかった。得られた補正値を勘案して採血時点ごとの平均値および標準偏差を算出し、平均血清中 DA 濃度推移図としてまとめた。薬物動態パラメータについては血中半減期 ($t_{1/2}$)、無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)、全身クリアランス (CL)、投与直後の分布容積 (V_0)、定常状態の分布容量 (V_{ss})、平均滞留時間 (MRT) を算出し、これらを一覧に示した。さらに KRN321 臨床第 I 相試験²⁾の結果と今回の試験結果を照合して、PK の線形性を評価した。統計・解析ソフトは Certara® Phoenix® WinNonlin® 6.3 を用いて non-compartment 解析を行った。

本研究は世界医師会ヘルシンキ宣言の精神に則り、厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日改正)を遵守して行われた。また院外の倫理審査委員会の審議、承認を受け、研究の概要は UMIN に登録のうえ進捗は web 上に開示した (UMIN 試験 ID : 000013805)。被験者に対する倫理的配慮は具体的に以下のように行った。試験の内容を詳記した同意説明文書を作成し、十分な時間をかけて説明を行い、自由意思に基づいて同意の可否を被験者に委ねた。自身の判断に自信がない、あるいはその必要性があるとみなした場合は、家族にも同様の説明を行った上で同意を取得した。個人情報への扱いは「臨床研究に関する倫理指針」第 1 の 3 (8), (9) の定義に基づき連結可能匿名化を採用した。これにより実名をはじめ個人の特定につながる情報は、実施施設以外には一切漏出のないよう隠匿された。また被験者が受ける不利益としては一泊の入院措置のほか、血清中 DA 濃度測定のための採血 8 回分計 16 mL の血液喪失、ESA 休薬による一時的な貧血の進行などが想定され、これらを事前に説明した。被験者の健康被害回避のため、貧血の下限については一時的休薬

研究期間		登録	ESA製剤 休業期間	入院観察期間						外来観察期間			
投与後日数			3日間以上ないし 13日間以上	投与直前	1					2	3	5	8
経過時間					0	0.5	2	8	24	48	96	168	
患者基準 登録確認	生年月日、性別、DW、透析日、透析歴、ESA投薬期間、同意取得日、Hb、AST/ALT	●											
患者背景	身長、DW、原疾患、合併症、既往歴、休業直前のESA製剤投与量、休業開始日		●										
DA投与				●									
血清中DA濃度測定				●		●	●	●	●	●	●	●	
臨床検査値	血液学的検査、生化学的検査、鉄関連項目			●									
理学的検査	血圧、脈拍数、体温、体重			●									

Figure 1 研究実施計画

期間後に Hb 値 9 g/dL 未満に至った被験者は本試験の遂行を中止し、即時従来の ESA 製剤投与を再開する救済措置を設けた。

結 果

6 名の透析患者が試験に参加した。被験者背景を Table 1 に示す。年齢は平均 67.2 歳、透析歴は平均 36.5 カ月であった。同意取得時の薬剤投与の内訳はネスプ® 1 名、エポエチンアルファ BS 注「JCR」5 名であり平均投与量 4800 IU となった（ネスプ® は 1 : 225 で rHuEPO 相当量に換算³⁾）。登録前直近の Hb 値は 9.6~11.9 g/dL の範囲にあった。休業期間を経た DA 5 μ g 投与直前の Hb 値は 9.4~11.2 g/dL となり、全例が引き続いて PK 試験に進み、168 時間までの DA 5 μ g 投与後観察期間を完遂した。血液検体の採取はすべて所定時間内に行われており、測定段階での不備も生じなかった。測定値確認の結果、薬物動態学的に不自然な数値の逸脱は見当たらず、総計 48 ポイントすべてが薬物動態の解析に採用された。

Figure 2 に平均血清中 DA 濃度推移を示す。血清中 DA 濃度は、投与直後の 0.5 時間後では 1.9~3.4 ng/mL に上昇し、投与後 8 時間まですべての被験者で 1.0 ng/mL を上回り、24 時間後の平均値においても 1 ng/mL に近い濃度が維持されていた。168 時間後では全例で定量下限未満となった。Table 2 に薬物動態パラメータの要約を示す。t_{1/2} は 21.2 ± 6.2 hr（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、AUC_{0-∞} は 68.3 ± 10.5 ng·hr/mL、CL は 74.5 ± 9.4 mL/hr、V₀ は 2280 ± 770 mL、V_{ss} は 2160 ± 790 mL、MRT は 28.9 ± 9.2 hr となった。

Table 1 患者背景

性別 (n)	男/女	3/3
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	67.2 ± 15.9
	中央値 (範囲)	74 (37~79)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	159.3 ± 10.8
	中央値 (範囲)	156.0 (146~175)
体重 (透析前・kg)	平均値 ± 標準偏差	50.42 ± 6.58
	中央値 (範囲)	49.00 (45.2~63.1)
rHuEPO 製剤の 投与量 (IU)*	平均値 ± 標準偏差	4,800 ± 2,464
	中央値 (範囲)	4,500 (3,000~9,000)
原疾患 (n)	慢性糸球体腎炎	2
	糖尿病性腎症	1
	痛風腎	1
	腎硬化症	2
血液透析期間 (カ月)	平均値 ± 標準偏差	36.5 ± 37.0
	中央値 (範囲)	25.0 (3~103)

*rHuEPO 製剤休業直前の 1 週間の rHuEPO 製剤の投与量 (IU)

安全性については試験期間中の有害事象は 1 件も発生しなかった。

考 察

透析患者に対する DA の PK 試験はおもに DA の開発試験の中で実施されたものである。日本人血液透析患者を対象とする静脈内投与 PK 試験においては、10・20・40・60 μ g ならびに 90・120・180 μ g の投与量範囲で検討された 2 本^{2,4)}の PK 試験が行われたのみである。一方、腹膜透析患

者については皮下投与 PK 試験が実施され、 $20 \cdot 40 \cdot 90 \cdot 180 \mu\text{g}$ の投与量範囲で薬物動態が検討されている⁵⁾。これらの報告がまとめられている医薬品インタビューフォーム⁶⁾より、DA $10 \sim 180 \mu\text{g}$ 静脈内投与時の薬物動態は線形であることが示されている。本試験の比較対照として $10 \cdot 20 \cdot 40 \cdot 60 \mu\text{g}$ 単回静脈内投与後の薬物動態パラメータを

Figure 2 DA $5 \mu\text{g}$ 単回静脈内投与後の血清中濃度の推移 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

投与後 96 時間では 5 症例、168 時間では全症例で定量下限値 $[0.150 \text{ ng/mL}]$ 未満となったため平均値を算出せず。

著者ならびに出版元の許可を得て転載した (Table 3)。ここに今回の試験結果を重ね合わせると KRN321 臨床第 I 相試験の成績²⁾ $5 \mu\text{g}$ 投与後の血清中 DA 濃度推移 (Figure 2) は $10 \sim 60 \mu\text{g}$ 単回静脈内投与後の血清中 DA 濃度推移プロフィールと極めて類似していた。PK パラメータについて比較すると $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $5 \sim 60 \mu\text{g}$ で用量比例的な傾向が示され (Figure 3), CL は $10 \sim 60 \mu\text{g}$ の値 ($70.13 \sim 87.49 \text{ mL/hr}$, 平均値, 以下同様) と同様であった (Table 2, Table 3)。また, $t_{1/2}$ および MRT では $5 \mu\text{g}$ は $10 \sim 60 \mu\text{g}$ の値 (それぞれ, $32.11 \sim 38.59 \text{ hr}$, $41.56 \sim 50.56 \text{ hr}$) と比較して若干短く, V_0 および V_{ss} では $10 \sim 60 \mu\text{g}$ の値 (それぞれ, $2187 \sim 2634 \text{ mL}$, $2851 \sim 3970 \text{ mL}$) と比較して若干低値を示した。

DA の静脈内投与時の濃度推移は二相性であることが報告されている⁶⁾が, $5 \mu\text{g}$ 投与時の濃度推移は投与後 96 時間では 6 名中 5 名, 168 時間では全例で定量下限未満となったため, 消失相が十分に評価できなかった可能性が考えられる。それにより $t_{1/2}$ および MRT は過小評価されている可能性も否定できず, さらに MRT から算出される V_{ss} も影響を受けたことは考慮されねばならない。その上で, 血液透析患者における DA の静脈内投与時の薬物動態は $5 \sim 180 \mu\text{g}$ の投与量範囲で概ね線形を示すと判断してよいと思われる。

EPO はおもに赤芽球系前駆細胞 (erythroid progenitor cells) の段階に作用して burst-forming unit erythroid (BFU-E) を増殖・成熟させ, colony-forming unit erythroid (CFU-E)

Table 2 DA $5 \mu\text{g}$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

Dose (μg)	5				
	平均値 $\pm$ 標準偏差	変動係数	最小値	中央値	最大値
$t_{1/2}$ (hr)	21.2 ± 6.2	29.1	13.2	20.5	29.5
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	68.3 ± 10.5	15.4	61.1	65.2	89.3
CL (mL/hr)	74.5 ± 9.4	12.7	56.0	76.6	81.8
V_0 (mL)	$2,280 \pm 770$	33.7	1,470	2,050	3,480
V_{ss} (mL)	$2,160 \pm 790$	36.6	1,320	1,910	3,410
MRT (hr)	28.9 ± 9.2	31.7	17.2	27.3	41.7

(n=6)

Table 3 DA $10 \mu\text{g}$, $20 \mu\text{g}$, $40 \mu\text{g}$ および $60 \mu\text{g}$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ²⁾

Dose (μg)	10 (n=9)	20 (n=10)	40 (n=10)	60 (n=10)
$t_{1/2}$ (hr)	38.59 ± 18.48	34.54 ± 6.42	32.11 ± 5.44	32.58 ± 5.33
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	125.2 ± 39.3	268.2 ± 56.8	602.8 ± 159.0	817.6 ± 133.3
CL (mL/hr)	87.49 ± 28.32	77.21 ± 14.15	70.13 ± 16.50	75.17 ± 12.28
V_0 (mL)	$2,634 \pm 581$	$2,485 \pm 428$	$2,187 \pm 457$	$2,561 \pm 422$
V_{ss} (mL)	$3,970 \pm 826$	$3,330 \pm 593$	$2,851 \pm 476$	$3,184 \pm 592$
MRT (hr)	50.56 ± 22.78	44.18 ± 9.11	41.56 ± 6.52	43.01 ± 9.10

平均値 $\pm$ 標準偏差

(出典元: 菅 朗ほか, 腎と透析. 2007; 63 (4): 630.)

Figure 3 DA 単回静脈内投与量と AUC の相関

*KRN321 (DA) の臨床第 I 相試験の結果 (出典元：菅 朗ほか. 腎と透析. 2007; 63 (4): 630.)

に分化を促進させる⁷⁾. この作用を発現する ESA の最小濃度についての資料は乏しいが、永野ら⁸⁾はヒト骨髓単核細胞を培養し KRN321 あるいは rHuEPO の存在下で BFU-E, CFU-E それぞれの作用濃度の相違を報告している. KRN321 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 KRN321 ならびに rHuEPO と同等の値を示した. 同文献からは KRN321 のコロニー形成作用の作動濃度が CFU-E に対しては 1 ng/mL 以上、BFU-E に対しては 0.1 ng/mL 以上であることが読み取れる. 本試験の結果、血清中の DA 濃度は投与後 8 時間まで全例で 1.0 ng/mL を上回り、24 時間後の平均値でもなお 1 ng/mL に近い濃度が維持されていた. 本試験では薬理学的効果試験は実施していないので、5 μ g 製剤のもたらす臨床効果については言及することができない. しかしながらこれらの結果を照合して、DA 5 μ g には腎性貧血を有する血液透析患者に対して有効な造血効果を期待できるものと推測した.

DA の血液透析患者への投与方法には 2 週に 1 回の投与も添付文書上に記されているが、現実的には週 1 回静脈内注射が主流となっているようである⁹⁾. もっとも週当たり 5 μ g 投与を実現するために隔週で DA 10 μ g を投与する方法にも合理性はある. ただし便宜性の点からのみではなく Hb 値管理の適性から、週 1 回投与は隔週投与より優れることも報告されている¹⁰⁾. 従来ならば週当たりの最低投与量は 10 μ g となり、これを過剰と判断したならばしばらく本剤の投与を見送らざるをえなかった. この ESA 製剤の on/off が結果的にヘモグロビンサイクリングを誘発する一因となりうることは以前から指摘があり¹¹⁾、さらに精度の高い貧血管理を追及するならば、もう一段階低用量の製剤の設定が望まれていた. 5 μ g 製剤はこの隙間を埋める役割を担うものと位置づけられる. 比較的低用量の DA で良好に管理されているケースにおいては、この製剤の導入によってより精度の高い貧血治療が可能となるであろう. ま

た高用量の DA によって維持していた症例が休薬を余儀なくされたケースについても、5 μ g 製剤の活用によって Hb 値急落のリスクを回避することが期待される. 一時的とはいえ EPO の枯渇状態は作るべきではない. わが国の貧血治療ガイドライン¹²⁾から以下のステートメントを引用する. 「FDA の再調査の結果、Hb 値の急激な上昇よりも、むしろ急激な低下が有害事象に繋がるリスクが明らかとなり、Hb 値の cycling (変動) が大きな問題として取り上げられつつある. これを予防するには、可能な限り休薬を避け、減量にて対応し、ESA に対する反応の低下が出現すれば、Hb 値の低下する前に ESA の増量を考慮すべきである」.

DA は 2014 年 7 月時点で世界 67 の国と地域 (日本含む) で販売承認を得ている. これらは Amgen Inc. (Aranesp[®]) あるいは協和発酵キリン株式会社 (NESP[®]) のいずれかの製品として市場に供給されるものである⁶⁾. 海外では「腎性貧血」のほかに「非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法による貧血」の適応症が承認されており各々用法・用量設定が異なっている. 腎性貧血については小児・成人ともに米国では 25・40・60・100・150・200・300・500 μ g の 8 製剤¹³⁾、欧州では最低 10 から 500 μ g までの 13 製剤が販売されている. 現時点で 5 μ g 製剤は本邦のみに流通する規格である. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) は第 3 期調査をもって依然世界的な Hb 値の上昇傾向を示したが¹⁴⁾、2008 年以後日本を除く主要地域においてそれが明らかに下方修正に転じたことを報じている¹⁵⁾. 各国の腎性貧血治療ガイドラインの改定や保険診療内容の変更に伴っては、今後海外でも低用量製剤に注目してこれを新たに製品群に加えることも検討されるであろう. ここに報告した DA 5 μ g の PK 試験結果はその重要な証左となるものである.

結 論

血液透析患者を対象とした DA 5 μ g 単回静脈内投与時

の薬物動態を検討した。血清中 DA 濃度推移のプロフィールは DA 10~60 μg 単回静脈内投与時のそれらに類似しており、かつ血液透析患者の造血に有効な濃度に達していることが推察された。DA 5 μg 製剤はより安全で合理的な貧血管理を実現するための新たなツールとなる可能性を秘めている。

資金源の公開

本研究は協和発酵キリン株式会社の資金提供を受けて実施されたものである。その内訳には以下の業務が含まれる。薬物濃度測定に関する諸費用。データマネジメント/統計解析費用。臨床研究保険加入費用。患者負担軽減費用および SMO 費用。池上総合病院への研究委託費用（入院に関わる経費を含む）、論文掲載費用。

Conflict of Interest

COI として著者全員について公開すべきものはありません。

謝辞

稿を終えるに当たり、協和発酵キリン株式会社メディカルアフケアーズ部 山口晶子氏に謝意を示します。

文 献

- 1) Uemura O, Hattori M, Hataya H, Ito S, Ito N, Akizawa T. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after single, intravenous or subcutaneous administration in Japanese pediatric patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014; **18**(6): 932-8. Epub 2014 Feb 7.
- 2) 菅朗, 保利敬, 内田英二, 秋澤忠男, 越川昭三. 血液透析患者に対する KRN321 (darbepoetin alfa) の臨床第 I 相試験 —単回静脈内投与における薬物動態の検討—. *腎と透析*. 2007; **63**(4): 625-31.
- 3) 保利敬, 辻本吉広, 大森浩之, 瀧正史, 中村定敏, 白水明代ほか. KRN321 (Darbepoetin alfa) 第 II/III 相臨床試験 —血液透析患者における rHuEPO 製剤との無作為化二重盲検比較試験—. *腎と透析*. 2007; **62**(3): 679-91.
- 4) Uematsu T, Nagashima S, Kanamaru M, Ohashi N, Akizawa T, Uchida E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of intravenous darbepoetin alfa (KRN321) in Japanese hemodialysis patients. *臨床薬理*. 2007; **38**(5): 331-9.
- 5) 飯野靖彦, 田熊淑男, 浅野泰, 草野英二, 鈴木洋通, 細谷龍男ほか. 連続携行式腹膜透析 (CAPD) 患者および保存期慢性腎臓病 (ND) 患者に対する KRN321 (ダルベポエチンアルファ) 単回皮下投与時の薬物動態. *腎と透析*. 2010; **68**(1): 111-20.
- 6) 医薬品インタビューフォーム ネスプ® 注射液ブラシリンジ. 2014 年 1 月改訂 (第 3 版), 協和発酵キリン株式会社, 東京.
- 7) Alfrey CP, Fishbane S. Implications of neocytolysis for optimal management of anemia in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2007; **106**(4): c149-56.
- 8) 永野伸郎, 吉岡英司, 赤堀弘典, 西山宇一, 萩原哲也, 和田倫斉ほか. 新世代貧血治療薬 (KRN321, ダルベポエチン アルファ) の基礎特性. *腎と透析*. 2006; **60**(6): 1039-46.
- 9) 小松原明哲, 秋澤忠男. 医療現場の実態に則した薬剤の投与頻度設計に関する一考察 慢性腎臓病患者の血液透析施行中に投与される赤血球造血刺激因子製剤を例にして. *Progress in Medicine*. 2011; **31**(1): 179-90.
- 10) Nagaya H, Inaguma D, Kitagawa A, Murata M, Kamimura Y, Hamaguchi K, et al. Intravenously administered darbepoetin alfa once a week could maintain hemoglobin level more efficiently than once every 2 weeks in patients on hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2010; **14**(2): 158-63.
- 11) Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; **22**(8): 2129-32.
- 12) 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」. *透析会誌*. 2008; **41**(10): 661-716.
- 13) http://pi.amgen.com/united_states/aranesp/ckd/aranesp_pi_hcp_english.pdf (accessed 2014-9-29)
- 14) McFarlane PA, Pisoni RL, Eichleay MA, Wald R, Port FK, Mendelssohn D. International trends in erythropoietin use and hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010; **78**(2): 215-23.
- 15) Fuller DS, Robinson BM, Bieber B, Morgenstern H, Akizawa T, Jacobson SH, et al. International comparisons illustrate effect of payment and regulatory changes on anemia practice in U.S. Hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study [abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2013; **24**: 27A.