血液透析患者の腎性貧血に対する CERA(continuous erythropoietin receptor activator) 2週に1回投与の長期投与成績

前波 輝彦 吉 澤 亮 大和田 滋
あさおクリニック

キーワード：CERA(continuous erythropoietin receptor activator)，隔週投与，血液透析，腎性貧血，長期投与成績
〈要旨〉

エポエチン ベータ ペゴル (continuous erythropoietin receptor activator : CERA) は従来のエポエチン ベータ (EPO) に1分子の直鎖メトキシポリエチレングリコール (PEG) を化学的に結合させることによって血中半減期を著しく延長し、持続的な赤血球造血を可能にした新たな ESA である。われわれはすでに血液透析 (HD) 患者に対する CERA 隔週投与による 28 週間までの貧血改善効果について報告している。しかし、EPO から CERA を 2 週に 1 回投与に切替えて長期投与した報告はなく、今回、CERA 切替え方法の妥当性と目標 Hb 値維持効果を長期にわたり検討した。その結果、HD 患者の貧血治療において、EPO を CERA に切替え 2 週に 1 回投与することで、Hb 値は目標 Hb 値 ± 0.5 g/dL の範囲内で長期間安定して維持された。切替え時の Hb 値にかかわらず CERA 平均投与量は有意に減少し、2 週に 1 回の CERA 投与量は 55 週時点で $32 \mu\text{g}$ となった。また、静注鉄剤の平均使用量は有意に低下した。さらに、ESA の反応性指標 ERI (erythropoietin resistance index) は有意に低下し、CERA による造血効果の改善が認められた。以上の成績から、CERA の 2 週に 1 回投与は長期投与においても、HD 患者の腎性貧血改善および維持に有用と考えられた。

Long-term effect of CERA (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks in hemodialysis patients with anemia

Teruhiko Maeba, Ryo Yoshizawa and Shigeru Owada
Asao Kidney Clinic

Key words : CERA (continuous erythropoietin receptor activator), Q2W, hemodialysis, renal anemia, long-term effect

〈Abstract〉

Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) is a novel erythropoiesis-stimulating agent. It has a prolonged half-life compared with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) through the integration of amide bonds between amino groups and methoxy polyethylene glycol-succinimidyl butanoic acid. Moreover, CERA has a longer mode of action than rHuEPO, enabling successful anemia treatment with prolonged dosing intervals. We previously reported the effects of CERA administered once every 2 weeks (Q2W) for 28 weeks in hemodialysis (HD) patients with anemia. However, the long-term effect of CERA Q2W switched from epoetin beta (EPO) has not been reported. Thus, we investigated the efficacy of switching from EPO to CERA Q2W, and the transition of patients achieving the target hemoglobin (Hb) level and the maintenance dose of CERA over the long term. The results suggest switching from EPO to CERA Q2W effectively maintained the Hb level within the target Hb ± 0.5 g/dL in HD patients with anemia over the long-term. Mean dosage of CERA decreased over time from $65 \mu\text{g}$ at

switching to 32 μg at 55 weeks. Intravenous iron use was significantly decreased, and the Erythropoietin Resistance Index score was significantly decreased. CERA Q2W successfully improved the hematopoiesis of patients. Thus, switching from EPO to long-term maintenance therapy with CERA Q2W is sufficient for improvement of anemia as well as maintaining Hb levels of HD patients.

緒 言

血液透析 (hemodialysis: HD) 患者は、腎機能障害によって造血刺激ホルモンであるエリスロポエチンの産生能が低下する腎性貧血の状態にある。赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent: ESA) の投与による適正な貧血の改善は、患者のクオリティオブライフ (QOL) を格段に向上させ、生命予後にも影響する^{2,3)}。また、Silverberg ら⁴⁾により cardio-renal anaemia syndrome (CRA 症候群) の概念が提唱され、心不全の病態に腎不全、貧血が大きく関与していることが明らかとなってきた。

エポエチン ベータ ペゴル (continuous erythropoietin receptor activator: CERA) は従来の ESA であるエポエチン ベータに 1 分子の直鎖メトキシポリエチレングリコールを化学的に結合させることによって血中半減期を著しく延長させ、持続的に赤血球造血を可能にした ESA である。従来の ESA に比較して長い血中半減期を有するため、静脈内投与および皮下投与ともに維持用量は 4 週に 1 回の少ない投与頻度で腎性貧血治療ガイドラインの目標 Hb 値を達成することが可能となった。これにより患者の QOL と予後改善のみならず、医療従事者の負担軽減が可能になった⁵⁾。

CERA の国内臨床試験では、従来の遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤から切り替える場合、週あたりの投与量が 4,500 IU 未満の場合は CERA 100 μg を 4 週に 1 回、4,500 IU 以上の場合は 150 μg を 4 週に 1 回から投与を開始し、適宜増減することが示されている⁶⁾。

海外の臨床第Ⅲ相試験では、CERA 4 週に 1 回投与群、2 週に 1 回投与群と rHuEPO 製剤による Hb 値の維持効果が検討されており、いずれの群でもコントロールが可能であったと報告されている⁷⁾。これに対して、国内では CERA 隔週投与の長期投与報告はほとんど見当たらない。

2008 年に日本透析医学会によって「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療ガイドライン」が作成され⁸⁾、HD 患者の目標 Hb 値は 10~11 g/dL (ただし活動性

の高い若年者は 11~12 g/dL) と設定された。休薬・減量の基準については、Hb 値 12 g/dL (若年者 13 g/dL) とされた。

そこでわれわれは、エポエチン ベータ (EPO) による腎性貧血治療が行われている HD 患者を対象に、EPO から新しい ESA である CERA を 2 週に 1 回投与に切り替えて、55 週の長期にわたりその妥当性と目標 Hb 値達成および維持量を検討した。その結果、CERA 2 週に 1 回投与で貧血改善および貧血改善状態の良好な長期維持効果を得たので報告する。

I. 対 象

あさおクリニックの倫理委員会で承認を得た上で、EPO による腎性貧血治療を受けた HD 患者 84 名 (男性 46 名、女性 38 名) を対象として、2011 年 12 月 5 日から 2012 年 12 月末日までを CERA 投与による評価期間とした。対象は、HD 導入後 3 か月以上経過し、EPO が投与されている文書で同意が取得できた患者とした。なお、CERA または EPO 製剤に過敏症、悪性腫瘍の合併、血液疾患の合併、重症な肝疾患、感染症の合併、輸血を受けている患者など、主治医が不適切と判断した患者は対象から除外した。

II. 方 法

1. 投与薬物と薬物投与量

EPO を CERA へ切替え後の目標 Hb 値を 10.5~11.0 g/dL に設定して治療を行い、切替え後 55 週間観察した。CERA の投与量増減は設定基準に従った (表 1)。

貧血治療が行われていた EPO 投与量から、患者ごとに CERA 投与量を表 2 で設定した基準に従って換算して、2 週の間隔で CERA 投与を開始した。Hb 値が 12 g/dL 以上となった場合には休薬することとし、休薬後の投与再開時に目標 Hb 値に達していた場合には、休薬前投与量から 1 段階減量して再開した。EPO からの切替え 84 症例の内訳は、3,000 IU/週が 31 例、4,500 IU/週が 28 例、6,000 IU/週が 17 例、7,500 IU/週が 5 例、9,000 IU/週が 3 例である。

表 1 目標 Hb 値と投与量の増減基準

目標 Hb 値 10.5~11.0 g/dL

12.0 g/dL 以上	休薬
11.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満	1 段階減量
11.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 未満	減量を考慮
10.5 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満	変更なし
10.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 未満	増量を考慮
10.0 g/dL 未満	1 段階増量

CERA 投与量の増減基準（可能な限り減量～休薬を試みた）

段階	1	2	3	4	5
投与量 (μg)	25/月	25/2 週	50/2 週	75/2 週	100/2 週

鉄剤は、原則として日本透析医学会のガイドライン⁸⁾に則り、含糖酸化鉄注射液（フェジン®静注 40 mg）を投与し、期間中の投与基準、投与方法は変更しなかった。

2. 観察項目

観察期間中は以下のとおり、検査を実施した。

検査項目-1（2 回/月）：血液検査（赤血球数、Hb 値、Ht, MCV, MCH）

検査項目-2（1 回/月もしくは 1 回/2~3 か月）：血清鉄、TIBC, TSAT, 血清フェリチン、血清アルブミン。

3. 評価項目

主要評価項目として、CERA 投与期間中の Hb 値が目標 Hb 値 ± 0.5 g/dL（10.0~11.5 g/dL）の範囲内に維持可能かどうかを評価した。

副次評価項目として、CERA 切替え時を起点にして、CERA 投与量の変化、Erythropoietin Resistance Index (ERI)：ESA 使用量/Hb 値、1 週間における 1 人あたりの鉄剤総使用量の変化を評価した。また、切替え時の Hb 値を 11 g/dL 未満と 11 g/dL 以上の 2 群に層別して、Hb 値の推移と ERI の推移を比較した。

4. 統計処理

本研究で得られたデータを平均値 $\pm$ 標準偏差 (mean $\pm$ SD) で示した。統計学的検討については、群間および群内の差異については *t* 検定を用い、多重比較を行う場合には、Bonferroni 法で補正を行った。貧血改善効果に及ぼす因子を検討するために、Hb 値と透析間中 2 日の体重差および Whole PTH との 2 次回帰曲線を算出して 2 変量間の相関関係について分散分析を用いて検討した。危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) をもって有意差ありとした。

表 2 CERA 投与量（添付文書の半量に設定）

EPO 1 週あたりの投与量 (IU)	CERA (μg/2 W)
3,000	50
4,500	75
6,000	75
7,500	75
9,000	75

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景

84 名の患者背景は、平均年齢 66.6 歳（35~85 歳）、平均透析歴 122.4 か月（3.4~398.9 か月）、原疾患は、慢性糸球体腎炎 40 名、糖尿病性腎症 20 名、腎硬化症 7 名、多発性嚢胞腎 6 名、妊娠中毒症 3 名、急速進行性糸球体腎炎 3 名、慢性腎盂腎炎 1 名、SLE 腎炎 1 名、その他分類不能の腎炎 1 名、不明 2 名であった。

CERA 投与期間中の検査値を表 3 に示す。血液検査では CERA 投与前後で大きな変動はなく、鉄代謝関連値では、TIBC, TSAT の変動はなかったが、血清鉄は 62.8 ± 23.0 μg/dL から 55 週で 73.7 ± 25.9 μg/dL と有意に上昇 ($p < 0.05$) した。フェリチン値は 154.5 ± 128.3 から 28 週で 104.3 ± 82.2 ng/mL と有意に減少 ($p < 0.05$) していたが、55 週で 139.1 ± 116.2 ng/mL と上昇傾向にあった。アルブミン値は投与開始時 4.4 ± 0.3 g/dL から 3.8 ± 0.3 g/dL（28 週）、 3.9 ± 0.3 g/dL（55 週）といずれも有意に減少 ($p < 0.05$) した。

2. 主要評価項目

EPO 投与期間の平均 Hb 値は、10.8~11.1 g/dL、CERA 投与期間の平均 Hb 値は、10.4~11.4 g/dL と各期間ともに目標 Hb 値 ± 0.5 g/dL の範囲内に安定して維持された（図 1）。CERA 投与 18 週後に Hb 値は 10.4 g/dL と全期間中最小値を示したが、その後緩やかに上昇して、55 週後には 10.5~11 g/dL の目標 Hb 値に収束していった。

3. 副次的評価項目

1) CERA 投与量、ERI および鉄剤使用量の変化

切替え時の CERA 投与量は 65 ± 14 μg であり、28 週、55 週の CERA 投与量は 26 ± 28 μg、 32 ± 25 μg (mean $\pm$ SD)/2 週と、切替え時の CERA 投与量に比べて、切替え後の CERA の平均投与量はいずれも有意に低下 ($p < 0.05$ ；Bonferroni 法で補正) した（図 2）。CERA 投与期間中の平均 ERI は、CERA 投与後

表 3 検査値の推移 (mean $\pm$ SD)

検査値 (単位)	投与開始時 (n=84)	28 週 (n=72)	55 週 (n=70)
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	336.7 $\pm$ 31.8	353.5 $\pm$ 32.0*	359.9 $\pm$ 39.9*
Hb (g/dL)	10.9 $\pm$ 0.7	11.1 $\pm$ 0.7	11.0 $\pm$ 1.0
Ht (%)	33.2 $\pm$ 2.4	34.8 $\pm$ 2.9*	34.9 $\pm$ 3.1*
MCV (fL)	98.4 $\pm$ 5.5	98.6 $\pm$ 5.5	97.5 $\pm$ 5.5
MCH (pg)	32.4 $\pm$ 2.0	31.3 $\pm$ 1.8*	30.8 $\pm$ 1.9*
血清鉄 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	62.8 $\pm$ 23.0	59.4 $\pm$ 21.9	73.7 $\pm$ 25.9*
TIBC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	243.7 $\pm$ 38.6	250.0 $\pm$ 39.4	252.9 $\pm$ 42.7
TSAT (%)	26.0 $\pm$ 9.5	23.8 $\pm$ 9.0	28.8 $\pm$ 9.9
フェリチン (ng/mL)	154.5 $\pm$ 128.3	104.3 $\pm$ 82.2*	139.1 $\pm$ 116.2
アルブミン (g/dL)	4.4 $\pm$ 0.3	3.8 $\pm$ 0.3*	3.9 $\pm$ 0.3*

開始時と、28 週時、55 週時での independent *t*-test (Bonferroni 補正) による検定を行った。* $p<0.05$

図 1 EPO から CERA への切替え～Hb 値
CERA 投与期間の Hb 値は目標 Hb 値 ± 0.5 の範囲内に安定して維持された。

の全期間において有意に低下していた ($p<0.05$; Bonferroni 法で補正) (図 3)。ERI は、20 週後の 4.6 をピークに緩やかな変動を示したが、Hb 値と連動しており、Hb 値と同様に 55 週後には投与開始時の 1/2 程度の値に収束していった。さらに、1 人あたりの週単位に使用された鉄剤総使用量は、13.1 $\pm$ 1.5 mg/週から 8.7 $\pm$ 2.9 mg/週と有意に減少 ($p<0.05$) した (図 4)。

2) 切替え時の Hb 値による層別解析

EPO から CERA への切替え時の Hb 値を 11 g/dL 未満と 11 g/dL 以上の 2 群に層別して、Hb 値と ERI を比較した。2 つの群の Hb 値の差は CERA 投与期間中に次第に縮小して目標 Hb 値 11 g/dL に収束した (図 5)。また、ERI は、切替え時の Hb 値が 11 g/dL 未満では 5.9 $\pm$ 1.6 から 28 週時が 2.9 $\pm$ 2.8, 55 週時

が 2.4 $\pm$ 2.0, 11 g/dL 以上では 5.5 $\pm$ 1.1 から 2.0 $\pm$ 2.4, 2.7 $\pm$ 2.8 と、どちらも CERA 投与後に有意に低下 ($p<0.05$; Bonferroni 法で補正) していた (図 6)。

IV. 考 察

CERA を rHuEPO 製剤から切り替える時、EPO の週あたりの投与量に応じて 4,500 IU/週未満であれば 100 μg から、4,500 IU/週以上であれば 150 μg を 4 週に 1 回で開始して Hb 値の状態に応じて用量や投与間隔を適宜増減することになっている。本邦では大多数の血液透析施設が、2 週に 1 回、月 2 回の頻度で血液検査を行っている。当院においても月 2 回の血液検査を行っており、採血は週はじめの月曜日、火曜日に行い、前回の検査結果と併せて金曜日、土曜日に CERA

図 2 EPO から CERA への切替え～ESA 投与量

EPO 平均投与量は $4,351 \pm 1,853$ IU/W, 55 週間の CERA 平均投与量は 38 ± 26 μ g/2 W であった。また、切替え後の CERA 投与量はいずれも有意に低下していた。

の投与量を決めている。以上のことから CERA の 2 週に 1 回投与は、安定した貧血改善維持効果が得られるだけでなく、血液検査のタイミングおよびデータ判断から ESA 量が決定できるなど、本邦の透析診療に適合した投与方法と考えられ、以前に 28 週時点での治療成績を報告した¹⁾。

上記の結果を踏まえて、CERA 投与から 55 週まで追跡観察したところ、平均 Hb 値 (図 1) は、投与初期に緩やかな変動が認められたものの、目標 Hb 値 ± 0.5 g/dL の範囲内に維持され、時間の経過とともに 10.5~11 g/dL の目標 Hb 値に収束し、長期にわたる貧血改善維持効果が得られた。Fishbane ら⁹⁾は、8 週間で Hb 値の変動が 1.5 g/dL を超える場合を hemoglobin cycling (Hb cycling) と定義し、透析患者の 90% 以上が経験していると報告した。今回の CERA 投与期間中の平均 Hb 値の変動は 1.5 g/dL 以内で推移しており、時間経過とともに目標 Hb 値に収束していったことから、本剤投与量の適宜調整を行えば、Hb cycling を回避できると考えられた。

一方、CERA 切替え後の平均投与量は開始時 65 ± 14 μ g/2 週から 55 週には 32 ± 25 μ g/2 週と有意に減少 ($p < 0.05$) していた (図 2)。貧血改善効果と ESA 使用量の関係については、国内外を問わず ERI: Erythropoietin Resistance Index による検討がなされている^{10,11)}。今回、われわれは、ERI として ESA 使用量を Hb 値で除したものを採用したが、この指標によると、ERI が高いほど ESA の反応性が悪く、ERI が低

いほど ESA の反応性がよいと考えられる。図 3 に示すように、CERA 投与後の ERI は、20 週後の 4.6 をピークに緩やかな変動を示したが、すべての期間で有意に低下しており、ESA への反応性が良好になったことが窺われる。ESA の作用を阻害する因子として、鉄欠乏、ビタミン欠乏、二次性副甲状腺機能亢進症、アルミニウムおよび炎症等があげられる¹²⁾。貧血改善効果に及ぼす因子を検索するために、Hb 値と透析間中 2 日の体重差および Whole PTH の相関関係を検討した結果、体重差では、 $R = 0.05$, $p = 0.9633$, Whole PTH では、 $R = 0.364$, $p = 0.3976$ といずれも有意差はなく、CERA の効果を阻害する要因は検出できなかった。CERA 投与期間中の検査値 (表 3) で、投与開始時のアルブミン値が異常に高く、CERA 投与開始後のアルブミン値と有意差が認められた。そこで、CERA 切替え時の 1 か月前、2 か月前のアルブミン値について再調査したところ、各々 3.9 ± 0.3 , 3.9 ± 0.2 g/dL であり、また CERA 投与 1 か月後、2 か月後でも各々 4.0 ± 0.3 , 3.9 ± 0.3 g/dL であったことから、投与開始時のアルブミン値は検査ラボでのテクニカルエラーの可能性も否定できない。

透析患者の高い死亡率の原因の 1 つとして、鉄過剰があげられ、鉄剤の投与は最小限にすべきという¹³⁾。CERA への切替え前後で、週あたりの鉄剤使用量が有意に減少 ($p < 0.05$) していたこと (図 4) や、鉄代謝関連検査値の中で、血清鉄が 55 週後に有意に上昇し、28 週後のフェリチン値が有意に減少していたことから

図 3 ERI の推移～全症例

CERA 投与期間中の平均 ERI は、全期間にわたり有意に低下していた。

図 4 CERA 切替え前後での 1 人あたりの鉄剤総使用量
1 人あたりの鉄剤総使用量は切替え前の 13.1 ± 1.5 mg/週から、CERA 投与後に 8.7 ± 2.9 mg/週と有意に減少した。

図 5 Hb 値の推移～Hb 濃度による層別

2 群の Hb 値の差は、CERA 投与期間中に縮小して目標 Hb 値である 10.5～11 g/dL に収束した。

図 6 ERI の推移～Hb 濃度による層別

2 群とも 55 週の ERI は半分以下に有意に低下していた。

図 7 CERA 休薬あり症例の休薬後 Hb 値と CERA 投与量
CERA 休薬後に再開しても Hb 値が戻りにくい症例を提示する。

ら，CERA 投与により貯蔵鉄の利用が促進され，鉄過剰状態が改善し，透析患者の生命予後に寄与するかもしれない。

今回の CERA 2 週に 1 回投与で，休薬期間のあと CERA を再投与しても Hb 値が戻りにくい症例を経験したので，その代表的な症例を示す（図 7）．切替え時 CERA を 75 μ g で開始して目標 Hb 値に達したため 50 μ g，25 μ g と減量したが，Hb 値が休薬基準である 12 g/dL を超えたため休薬に至った．その後，Hb 値が 11.5→11.1→9.4 g/dL と低下してきたため CERA を 25 μ g から投与再開したものの Hb 値が改善せず，50 μ g から 75 μ g に増量してようやく Hb 値が回復してきた．CERA 4 週に 1 回投与と 2 週に 1 回投与で腎性貧血改善維持効果を検討した MAXIMA 試験⁷⁾では，有効性を評価する前に 28 週間の用量調整期間（dose-titration period）を設けて CERA の投与量を調整する試験となっている．これらを考慮して，EPO 投与量ごとに 28 週間の Hb 値の経過を検討したところ，休薬を要したのは，前治療の EPO が低用量であった症例に多く（表 4），これらの症例では休薬期間をおくと CERA を増量しても Hb 値が目標値に戻りにくいことがわかった。

海外の第Ⅱ相臨床試験において，CERA を静脈内投与，皮下投与した際の半減期（T_{1/2}）は，それぞれ 133，137 時間と同様であることが報告されており^{5,14,15)}，本邦における透析患者を対象とした薬物動態の検討においても，多少のばらつきが認められるものの，投与経路にかかわらずほぼ同様の T_{1/2} が示された¹⁶⁾．CERA は，投与 1 週後に網状赤血球が上昇して，それに遅れて Hb 値が上昇する動態を繰り返す．ま

表 4 「休薬あり」症例の ESA 投与量別内訳

エポエチンベータ (IU/W)	→	CERA (μ g/2 W)	⇒	CERA 休薬あり 症例/全症例
3,000	→	50	⇒	30/31
4,500	→	75	⇒	28/28
6,000	→	75	⇒	13/17
7,500	→	75	⇒	3/5
9,000	→	75	⇒	1/3
				75/84

CERA 休薬あり症例を前治療 EPO 投与量ごとに検討したところ，EPO 低用量例に休薬あり症例が多かった。

た，透析患者を対象にした用量設定試験では，Hb 値を上昇させるには投与頻度は関係せず，1 回あたりの用量が関係しており，0.60 μ g/kg の 2 週 1 回投与が至適用量であると報告されている¹⁷⁾。

今回の現象が，低用量投与患者に多く認められたことから，2 週間を超える休薬により CERA の影響が失われ，造血機能にリセットがかかった状態となり，初回投与と同等の用量が必要になったと推察された．持続型の CERA を有効使用するためにはできるだけ休薬を避け，低用量の CERA を投与しておく必要があると考え，新たに再開基準を設定して（表 5）試験を継続している。

結 論

HD 患者の貧血治療において，従来の ESA を CERA に切替え 2 週に 1 回投与することで，Hb 値は長期間にわたり安定して維持された．切替え時の Hb 値にかかわらず CERA 平均投与量は有意に減少した。

表 5 Hb 値 12 g/dL 以上で休薬した次の再開投与量

12.0 g/dL 以上	さらに休薬
11.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満	休薬前の投与量から 1 段階減量
11.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 未満	休薬前の投与量から 同量か 1 段階減量を考慮
10.5 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満	休薬前の投与量と 同量を投与
10.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 未満	休薬前の投与量から 同量か 1 段階増量を考慮
10.0 g/dL 未満	休薬前の投与量から 1 段階増量

ただし、顕著な変動（Hb 1.0 g/dL 程度）があった場合には医師判断で投与量を調整することができる。

CERA 投与量の調節基準

段階	1	2	3	4	5
投与量 (μg)	25/月	25/2 週	50/2 週	75/2 週	100/2 週

また、鉄剤の平均使用量は有意に低下した。さらに、ESA の反応性指標 ERI は有意に低下し、CERA による造血効果の改善が認められた。以上から、CERA の 2 週に 1 回投与は HD 患者の腎性貧血改善および長期維持に有用と考えられた。

本論文の一部を第 57 回日本透析医学会（2012 年）、第 58 回日本透析医学会（2013 年）学術集会・総会で発表した。

文献

- 1) 前波輝彦, 吉澤亮, 大和田滋. 血液透析患者におけるエポエチン ベータ ペグルによる腎性貧血改善効果—従来型赤血球造血刺激因子製剤から持続型製剤を 2 週に 1 回投与に切替えた治療成績. 臨牀透析 2013 ; 29 : 129-35.
- 2) Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 250-6.
- 3) Hirakata H, Yao H, Osato S, et al. CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients : effects of anemia correction with recombinant human EPO. Am J Physiol 1992 ; 262 : F737-43.
- 4) Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome : does it exist?. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 (Suppl 8) : viii7-viii12.
- 5) Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006 ; 368 : 947-53.
- 6) 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) への切替え維持投与に関する検討. 薬理と治療 2011 ; 39 (Suppl.) : S31-S42.
- 7) Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis : a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). Lancet 2007 ; 370 : 1415-21.
- 8) 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 : 661-716.
- 9) Fishbane S, Berns J. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Kidney Int 2005 ; 68 : 1337-43.
- 10) 望月隆弘, 衣笠えり子, 草野英二, 他. ビタミン E 固定化ダイアラライザによる ESA 投与量に関する多施設前向き研究 : VEESA-study. 透析会誌 2012 ; 45 : 853-62.
- 11) Reuter SE, Faull RJ, Ranieri E, et al. Endogenous plasma carnitine pool composition and response to erythropoietin treatment in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 990-6.
- 12) Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, et al. Acute-Phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 1999 ; 33 : 63-72.
- 13) 中西健. 透析患者における「鉄の囲い込み」異常 (DIMES 症候群). 日透析医会誌 2004 ; 19 : 498-504.
- 14) Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) : a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. Curr Hematol Rep 2005 ; 4 : 436-40.
- 15) Locatelli F, Reigner B. C.E.R.A. : pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. Expert Opin Investig Drugs 2007 ; 16 : 1649-61.
- 16) 林晃正, 小林武, 久木田和丘, 他. 透析施行中の腎性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 : 1175-90.
- 17) De Francisco ALM, Sulowicz W, Klinger M, et al. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis : a randomized, multicentre, multiple-dose, phase II study. Int J Clin Pract 2006 ; 60 : 1687-96.