

第3章 ESA 投与法—投与経路, 投与量—

- 1) HD 患者の場合, ESA の投与経路は, 透析回路を通しての静脈内投与を行う。
- 2) ESA の投与量や投与回数は, ESA の種類, 投与開始時の Hb 値, 貧血改善目標値, 予測される, あるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである。
- 3) 保存期 CKD 患者および PD 患者の ESA 投与経路は, ともに皮下注が望ましい。なお, PD 患者の HD 併用療法の際には, HD に準じて透析回路を通しての静脈内投与を行う。

【解 説】

- 1) HD 患者の場合, ESA の投与経路は, 透析回路を通しての静脈内投与を行う。
- 2) 投与量や投与回数は, ESA の種類, 投与開始時の Hb 値, 貧血改善目標値, 予測される, あるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである。

欧米では, 静注と皮下注を比較した多くの臨床研究をもとに, rHuEPO の貧血改善やその維持効果, さらには医療経済の観点からも皮下注のほうが有利であることが指摘され^{1~14)}, 従来の腎性貧血治療に関する欧米のガイドライン^{15,16)}では, HD 患者においても皮下注が推奨された。しかし赤芽球癆 (PRCA) の発症を契機として, その後の欧米のガイドラインでは, HD 患者については静注が好ましいとの見解になっており^{17,18)}, わが国の 2008 年版ガイドラインでも静注が推奨された¹⁹⁾。一方, 2012 年に発表された KDIGO ガイドラインでは, HD 患者には静注もしくは皮下注が推奨されている²⁰⁾。

しかしながら, DA や CERA の登場により, 皮下注の有用性が少なくなった現在, HD 患者では静注で投与するのが妥当である。DA は, 静注時の血中半減期が rHuEPO の 3 倍程度に延長しており, rHuEPO と比較して, 静注時も血中濃度が持続的に保たれることが報告されている²¹⁾が, 静注と皮下注では効果に差がないとする報告^{22~24)}や, 静注のほうが効果が高いという報告²⁵⁾もある。CERA は, 静注時および皮下投与時の血中半減期が rHuEPO の 7 倍程度ときわめて長く, 半減期は 4~6 日と, ほかの ESA と比べ最も長く, 静注と皮下注の半減期はほとんど同じである。

ESA の投与量について, rHuEPO については 2008 年版ガイドラインを参考に投与する。1 回 1,500 単位, 週 3 回投与から開始し, 貧血改善効果が得られない場合は, 1 回 3,000 単位まで増量投与することができる。DA については添付文書上, rHuEPO 未使用の場合, HD 患者では週 1 回 20 μg , rHuEPO から切り替えて使用する場合, それまでの rHuEPO の投与量に応じて週 1 回 15~60 μg で投与を開始することが推奨されている。2 週に 1 回の投与でも Hb 値を維持できることが報告されており^{26,27)}, 維持用量として, 2 週に 1 回 30~120 μg で投与することも可能である。いずれの場合も貧血症状の程度, 年齢などにより適宜増減する必要がある, 最高投与量は 1 回 180 μg である。

なお, 2014 年 12 月に骨髓異形成症候群 (MDS) に対して DA の使用が承認された。承認用量は 1 回 240 μg 週 1 回であり, 腎性貧血での投与量を大きく上回る。MDS 合併患者は ESA 低反応であることが予想され, 増量による効果が期待されるが, 透析患者における高用量 DA の安全性は確立されていないため, 血液内科医と連携して治療計画を立てる必要がある。

CERA については, 添付文書上, HD 患者では rHuEPO 未使用の場合, 初回用量として 1 回 50 μg を 2 週に 1 回静脈内投与する。rHuEPO から切り替えて使用する場合, 100 μg または 150 μg を 4 週に 1 回静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら, 維持用量として 4 週に 1 回 25~250 μg を投与する, と記載されている。CERA は半減期が長いので, 2~4 週に 1 回の投与で良好に Hb 値を維持することが報告されている^{28~33)}。しかしながら, HD 患者における rHuEPO から CERA への切り替えについて RCT で検討した MAXIMA 研究²⁹⁾や PROTOS 研究³⁰⁾において, CERA 切り替え後も 4 週に 1 回, 2 週に 1 回投与, とともに rHuEPO と同程度に安定した Hb 値を維持できたも

の維持投与量に差が生じ、4週に1回投与のほうが多かったことが報告されている。わが国においても、HD患者51例を対象に、2週に1回で10週間投与後に4週に1回で16週間投与した下村らの検討³⁴⁾で、2週に1回から4週に1回に変更後、週あたりのCERA投与量が1.4倍増加したことが報告されている。その理由として、国内の臨床治験からCERAの血中濃度が安定するまでは6週間かかること³⁵⁾、また、rHuEPOからの4週に1回で切り替えた場合、切り替え後のCERA投与量が安定するまでに12週間程度かかること³⁶⁾が報告されており、一因と考えられる。また、rHuEPOからCERAへの切り替えについて2週に1回投与と4週に1回投与の有用性をRCTで比較検討したToidaら³⁷⁾の報告で、4週に1回投与ではHb値の低下が認められたのに対し、2週に1回投与ではHb値は低下せず安定して推移したことが示され、2週に1回投与の有用性が報告された。CERA投与後のヘプシジンの血中動態に関しても、投与1週後に低下したヘプシジンが2週間後には上昇したことが報告され、鉄利用の面でも2週に1回投与の有用性が示唆されている³⁸⁾。以上より、CERAを投与する際には、4週に1回よりも2週に1回の投与が有効である可能性がある。いずれの場合も貧血症の程度、年齢などにより適宜増減する必要があり、最高投与量は1回250 μ gである。

【解 説】

- 3) 保存期CKD患者およびPD患者のESA投与経路は、ともに皮下注が望ましい。なお、PD患者のHD併用療法の際には、HDに準じて透析回路を通しての静脈内投与を行う。

2008年版のガイドラインにおいては、皮下注を推奨していたが、DA製剤が当時は静注のみしか認可されていなかった関係上、静注とされていた。今回は、すべての製剤において皮下注が望ましいとした。国際的にみてもKDIGO 2012 Anemia Guideline, Canadian Society of Nephrology Anemia Guideline 2008などにおいて保存期患者、PD患者において皮下注を推奨している。

DAの旧製剤は当初、剤型により液量が多く皮下投与時の疼痛の問題があったが、それも現在では改善されている³⁹⁾。

DAでは、皮下注のほうが、半減期が長い傾向であることが示されている^{40,41)}。また、将来の血液透析のためのバスキュラーアクセスのための血管温存という点からも皮下注が望ましい。ただし、HD併用となった際には、HDに準じて透析回路を通しての静脈内投与を行う。

文献

- 1) Bommer J, Barth HP, Zeier M, et al. Efficacy comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 136-43.
- 2) Zappacosta AR. Weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin corrects anemia of progressive renal failure. *Am J Med* 1991; 91: 229-32.
- 3) Tomson CRV, Feehally J, Walls J. Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 129-32.
- 4) Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 1992; 12: 303-10.
- 5) Taylor JE, Belch JJ, Fleming LW, Mactier RA, Henderson IS, Stewart WK. Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol* 1994; 41: 297-302.
- 6) Paganini EP, Eschbach JW, Lazarus JM, et al. Intravenous versus subcutaneous dosing of Epoetin Alfa in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 331-40.
- 7) Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW. Comparison of dose requirement, serum erythropoietin and blood pressure following intravenous and subcutaneous erythropoietin treatment of dialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 171-7.
- 8) Virot JS, Janin G, Guillaumie J, et al. Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 400-8.
- 9) Parker KP, Mitch WE, Stivelman JC, Macon EJ, Bailey JL, Sands JM. Safety and efficacy of low-dose subcutaneous erythropoietin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 288-93.
- 10) De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A, et al. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in

- haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1770-5.
- 11) Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-83.
 - 12) Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-46.
 - 13) Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW, et al. Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med* 2002; 112: 169-75.
 - 14) Leikis MJ, Kent AB, Becker GJ, McMahon LP. Haemoglobin response to subcutaneous versus intravenous epoetin alfa administration in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 153-60.
 - 15) Guideline 9. Route of administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl. 5): S19-S20.
 - 16) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl. 1): S207-S11.
 - 17) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl. 2): ii1-ii47.
 - 18) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl. 3): S9-S145.
 - 19) 日本透析医学会. 2008 年版「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.
 - 20) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl. 2: 279-335.
 - 21) Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-5.
 - 22) Kim CD, Park SH, Kim DJ, et al. Randomized trial to compare the dosage of darbepoetin alfa by administration route in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 482-7.
 - 23) Bommer J, Asmus G, Wenning M, Bommer G. A comparison of haemoglobin levels and doses in haemodialysis patients treated with subcutaneous or intravenous darbepoetin alfa: a German prospective, randomized, multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 4002-8.
 - 24) Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, Gentgall MG, Disney AP. Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 129-35.
 - 25) Aarup M, Bryndum J, Dieperink H, Joffe P. Clinical implications of converting stable haemodialysis patients from subcutaneous to intravenous administration of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1312-6.
 - 26) Nagaya H, Inaguma D, Kitagawa A, 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: 158-63.
 - 27) Mann J, Kessler M, Villa G, et al. Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter trials. *Clin Nephrol* 2007; 67: 140-8.
 - 28) Klinger M, Arias M, Vargemezis V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 989-1000.
 - 29) Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al.; MAXIMA study investigators. 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.
 - 30) Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, et al.; PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 637-46.
 - 31) Spinowitz B, Coyne DW, Lok CE, et al.; RUBRA Study Investigators. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am J Nephrol* 2008; 28: 280-9.
 - 32) Canaud B, Mingardi G, Braun J, et al.; STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3654-61.
 - 33) Carrera F, Lok CE, de Francisco A, et al.; PATRONUS Investigators. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4009-17.

- 34) 下村浩祐, 望月隆弘, 渡邊喜彦, 他. 血液透析患者におけるエポエチンベータペゴルの投与間隔による用量別貧血改善効果の検討. 腎と透析 2013; 75: 447-51.
- 35) 衣笠えり子, 弓田滋, 佐藤隆, 他. 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした C.E.R.A.(Continuous Erythropoietin Receptor Activator) の用量反応試験 二重盲検並行群間比較試験. 薬理と治療 2011; 39(Suppl.): S9-S19.
- 36) 水口隆, 櫻井祐成, 石田直人, 他. 血液透析患者における rHuEPO 製剤を対照とした C.E.R.A. の無作為化二重盲検比較試験. 臨牀透析 2011; 27: 723-36.
- 37) Toida T, Sato Y, Shibata N, Kitamura K, Fujimoto S. A randomized control study on the procedure for switching epoetin beta (EPO) to epoetin beta pegol (CERA) in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis patients. Blood Purif 2014; 38: 174-9.
- 38) Kakimoto-Shino M, Toya Y, Kuji T, Fujikawa T, Umemura S. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study. Ther Apher Dial 2014; 18: 421-6.
- 39) 赤澤貴洋, 鈴木克彦, 鈴木康史. Darbepoetin- α 液量変更に伴う疼痛比較について～保存期慢性腎臓病患者における検討～. Med Drug J 2013; 49: 157-63.
- 40) Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006; 368: 947-53.
- 41) Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2392-5.