

【各 論】

わが国からの新しい臨床エビデンス

# 血液透析中の腎性貧血患者に対する エポエチン ベータ ペゴル製剤投与時の 維持ヘモグロビン値による予後の評価 —PARAMOUNT-HD Study\*—

新田孝作<sup>1)</sup> 土谷 健<sup>2)</sup> 倉賀野隆裕<sup>3)</sup> 常喜信彦<sup>4)</sup> 鶴屋和彦<sup>5)</sup>  
本田浩一<sup>6)</sup> 濱野高行<sup>7)</sup> 藤井秀毅<sup>8)</sup> 上村夕香理<sup>9)</sup> 大橋靖雄<sup>10)</sup>

## はじめに

腎性貧血は、ほぼすべての血液透析 (HD) 患者が合併し、慢性腎臓病 (CKD) の重要な合併症である心血管リスクを高めることが知られている。そのため、HD 患者に対する適切な腎性貧血治療を行うことで、貧血症状の軽減だけでなく心不全などの致死的な疾患のリスク低減や生命予後の改善が期待できる。

腎性貧血治療では ESA 投与や鉄剤投与が行われるが、これらの薬剤の投与方針は国内外で異なっている<sup>1,2)</sup>。血液透析患者の ESA 投与開始基準は、日本透析医学会のガイドライン<sup>1)</sup>の「複数回の検査でヘモグロビン (Hb) 値 10 g/dL 未満となった時点」に対して、欧米で統一されたガイドライン<sup>2)</sup>は「Hb 値 9~10 g/dL では 9 g/dL 以下にならないようにし、10 g/dL 以上では個別に判断

としている。また、ESA 投与の目標 Hb 値は、国内の「10~11 g/dL を推奨し、12 g/dL を超える場合は減量・休薬する」に対して、国外は「11.5 g/dL 以上にならないようにし、意図的に 13 g/dL を超えない」としている。一方、鉄剤に関しては、投与基準が国内は「フェリチン 100 ng/mL 以下かつ TSAT 20% 以下」に対して、国外は「フェリチン 500 ng/mL 以下かつ TSAT 30% 以下」としている。しかし、これらの投与方針には明確な根拠が乏しいうえに、国内の HD 患者は合併症などが欧米と大きく異なるという背景因子の違いがある<sup>3,4)</sup>。

近年、ESA の反応性と疾患の予後との関係が注目されている。HD 患者の ESA 反応性と死亡率の関係を分析した日本の観察研究では、高用量 ESA 療法を受けた低 Hb レベル (<10 g/dL) の患者で高い死亡リスクが報告された (≥6,000 IU/週)<sup>5)</sup>。

\* Prognostic evaluation by different target hemoglobin levels during treatment with epoetin beta pegol in hemodialysis patients with ESA hyporesponsiveness

key words : CERA, ESA 低反応性, 心血管イベント

<sup>1)</sup> 東京女子医科大学腎臓内科学 NITTA Kosaku  
(〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

<sup>2)</sup> 東京女子医科大学血液浄化療法科 TSUCHIYA Ken <sup>3)</sup> 兵庫医科大学内科学循環器・腎透析内科 KURAGANO Takahiro <sup>4)</sup> 東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科 JYOKI Nobuhiko <sup>5)</sup> 奈良県立医科大学腎臓内科学 TSURUYA Kazuhiko <sup>6)</sup> 昭和大学内科学講座腎臓内科学部門 HONDA Hirokazu <sup>7)</sup> 名古屋市立大学大学院腎臓内科学 HAMANO Takayuki <sup>8)</sup> 神戸大学大学院腎臓内科/腎・血液浄化センター FUJII Hideki <sup>9)</sup> 国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部生物統計研究室 UEMURA Yukari <sup>10)</sup> 中央大学理工学部人間総合理工学科生物統計研究室 OHASHI Yasuo

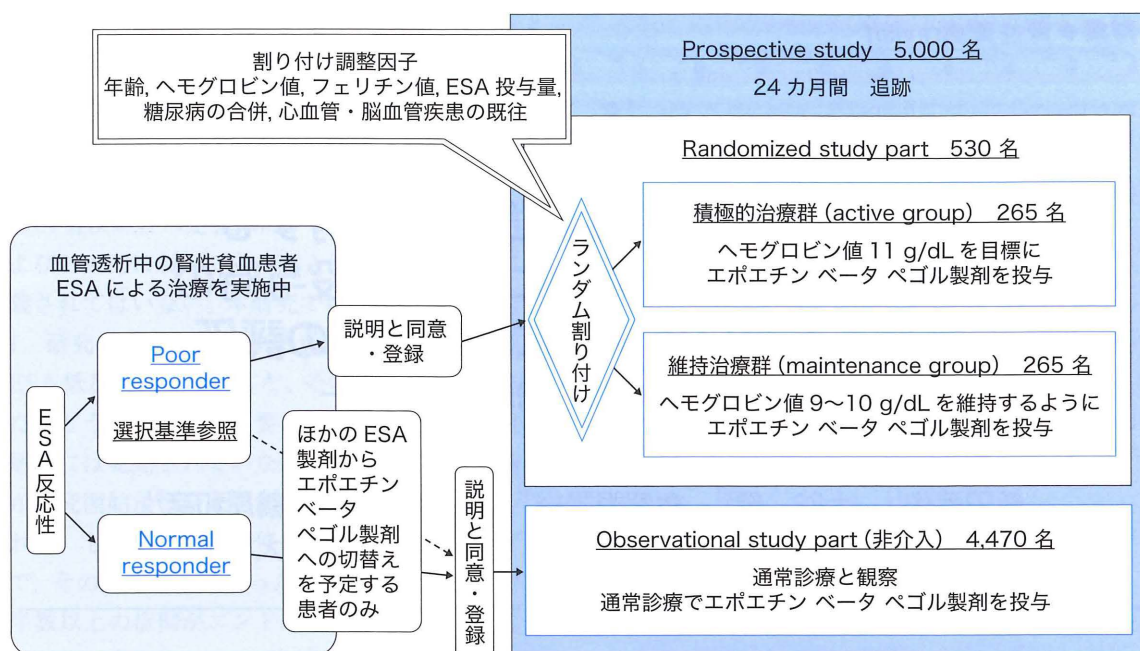


図 研究デザイン

さらに別の日本の観察研究では、高用量 ESA 療法を受けている Hb レベルが低い HD 患者の死亡リスクが高いことが報告されている<sup>6)</sup>。さらに韓国の観察研究では、ESA に対する低反応性の HD 患者で心血管イベントの発生率が高いことが示された<sup>7)</sup>。しかし、現在 ESA の反応性を考慮した治療戦略は明らかにはなっていない。したがって、この問題は引き続き検討が必要と考えられる。

本稿では、わが国において実施された HD の腎性貧血患者を対象とした大規模な臨床研究である PARAMOUNT-HD study について紹介する。本研究では、「ESA に対する低反応性症例の心血管予後に対する異なる ESA 治療戦略の影響」と、「ESA 投与時の ESA 反応性の違いによる心血管予後への影響」に焦点をあてて実施した。

なお、結果に関しては、海外誌に論文を投稿準備中であるため成績を記述しないことをご了承いただきたい。

## I 対象と方法

### 1. 研究デザインと対象患者

本研究は、血液透析中の腎性貧血患者 5,000 名を対象とした多施設共同のオープンラベル、prospective study である。

ESA 低反応性の患者を対象とする「randomized study part (ランダム化比較研究パート)」と、HD 患者を対象とする非介入の「observational study part (観察研究パート)」を並行して実施する包括的なデザインで実施された (図)。

### 1. Randomized study part

Randomized study part では、血液透析中の ESA 低反応性の腎性貧血患者を対象としてエポエチン ベータ ペゴル製剤を投与する場合の心血管予後は、Hb 値 11 g/dL を目標とする「積極的治療群」が Hb 値 9~10 g/dL を維持する「維持治療群」に比して優れるとの仮説を検証することを目的とした。また、非介入の observational study part のデータを対照群として用いることにより、ESA 低反応性の有無による心血管予後の違いも



検討することとした。

選択基準は以下のように定めた。

(1) 同意取得時の年齢が20歳以上85歳以下である。

(2) ESA投与による腎性貧血治療を実施中である(前治療のESAの種類は問わない)。

(3) 血液透析導入から1年以上経過している。

(4) ESAを6カ月間投与しても貧血の改善がみられないESA低反応例であり、以下の1)~3)すべてを満たすこと。

1) Hb値が8 g/dL以上、10 g/dL未満である。

2) ESA投与量が以下の①②③のいずれかに該当する。

① エリスロポエチン製剤の場合、4,500 IU/週以上18,000 IU/週以下。

② ダルベポエチン アルファ製剤の場合、30 µg/週以上120 µg/週以下。

③ エポエチン ベータ ペゴル製剤の場合、100 µg/4週以上250 µg/4週以下  
(エポエチン ベータ ペゴル製剤として6カ月以上継続投与中の患者)。

3) 鉄欠乏がない(血清フェリチン>100 ng/mL、またはTSAT>20%である)。

(5) 患者本人から本研究のrandomized study partへの参加に対する文書による同意が得られている。

## 2. Observational study part

非介入のobservational studyは、ESA低反応性の有無による予後の違いを検討する。さらにprospective study全体のデータを用いて、ESA低反応性に影響する要因の探索なども行う。

選択基準は以下のように定めた。

(1) 同意取得時の年齢が20歳以上である。

(2) エポエチン ベータ ペゴル製剤以外のESA投与による腎性貧血治療を実施中であり、エポエチン ベータ ペゴル製剤への切替えを予定している。

(3) 血液透析導入から1年以上経過している。

(4) 患者本人から本研究への参加に対する文書による同意が得られている。

## II Randomized study part における無作為化割り付け

被験者はデータセンターで中央登録方式により登録され、最小化法を使用して無作為に1:1の比率で積極的治療群、または維持治療群に動的割り付けされた。

## III 治療方法

### 1. 積極的治療群

Hb値11 g/dLを目標として、エポエチン ベータ ペゴル製剤を投与する。維持治療群ではHb値9~10 g/dLを維持するように、エポエチン ベータ ペゴル製剤を投与する。

### 2. Observational study part

通常診療を実施する。エポエチン ベータ ペゴル製剤の投与は、添付文書に従い投与する。投与期間中のHb値の上限は12 g/dLを超えないように注意するとともに、1回の最高投与量は250 µgとする。

## IV 評価項目

### 1. Randomized study part

#### 1) 主要評価項目

心血管予後

心血管イベントは、心臓死(心不全による死亡、致死性心筋梗塞、または心臓突然死)、入院が必要な心不全、または入院が必要な急性冠症候群(非致死性心筋梗塞、不安定狭心症)とし、研究治療開始日(本研究登録後のエポエチン ベータ ペゴル製剤投与開始日)を起点として、研究治療開始後に最も早く発現したイベントまでの期間を評価することとした。

#### 2) 副次的評価項目

a-i) 心血管イベント発現率

a-ii) 脳血管イベント発現率

a-iii) 複合イベント発現率

b. 総死亡

### c. 安全性

## 2. Prospective study part 全体

### 1) 主要評価項目

心血管イベント発現率（ランドマーク解析，本研究登録後のエポエチン ベータ ペゴル製剤投与開始後6カ月）

- ・エポエチン ベータ ペゴル反応性 (ERI) との関係
- ・鉄指標（血清鉄，血清フェリチン値，TSAT）との関係

### 2) 副次的評価項目

- a. 脳血管イベント発現率，複合イベント発現率および総死亡（ランドマーク解析，本研究登録後のエポエチン ベータ ペゴル製剤投与開始後6カ月）

- ・エポエチン ベータ ペゴル反応性 (ERI) との関係
- ・鉄指標（血清鉄，血清フェリチン値，TSAT）との関係

- b. Hb 値と心血管イベント発現率および脳血管イベント発現率との関係

### c. 安全性

## V 統計解析

### 1. Randomized study part

心血管イベントの発現確率は，Hb 値が9～10 g/dLに維持された患者群（維持治療群）よりも11 g/dLの目標 Hb 値の患者群（積極的治療群）で30%低いと仮定した。血液透析中の腎性貧血患者の心血管イベント発現に関して，国内で実施された先行研究結果はほとんどない。したがって，国内で実施された他領域の大規模臨床試験<sup>(8,9)</sup>で臨床的に意味のある差を25～35%と設定していたことを参考に，本研究で意味がある差を30%に設定した。またわが国での先行臨床研究<sup>(6)</sup>に基づいて，Hb 値9～10 g/dLを維持する群（維持治療群）の1年心血管イベント発現確率を25%と設定した。上記の仮定に基づき，統計的検出力が80%で，片側有意水準が5%，各被験者の追跡期間が24カ月で

ある場合，2つのグループを合わせた必要な被験者数は508であると計算した。脱落率を5%と仮定すると，必要な対象数は530人と想定した。

Intention to treat (ITT) の原則に従い，有効性評価項目の解析対象は最大の解析対象集団 (FAS) とし，実施計画書に適合した対象集団を対象とした解析結果も参考として行う。安全性評価項目の解析対象は，安全性解析対象集団 (SAS) とした。主要評価項目（研究治療開始日から最初の心血管イベントまでの時間）は，log-rank 検定と Kaplan-Meier 曲線を使用して比較する。Cox 比例ハザードモデルを使用して，積極的治療群と維持的治療群間のハザード比 (HR) を計算し，対応する95%信頼区間 (CI) を計算した。副次的評価項目（心血管イベント，脳血管イベント，複合イベント，全死亡の発生率）についても同様の方法で解析を実施する。

### 2. Prospective study part

(1) ERI を3分割した場合，低い対象者は高い対象者に対して心血管イベント発現確率が30%低い<sup>7)</sup>。

(2) ERI が低い対象者の1年心血管イベント発現確率は10%とする<sup>7)</sup>。

上記 (1)，(2) の仮定に基づき，検出力80%，両側有意水準5%，各患者の追跡期間24カ月の条件のもとで，必要となる対象者数は両群合わせて4,644名となる。交絡因子などを考慮し，必要な対象者数が1.05～1.10倍になるとすると，集積すべき対象者数は4,876～5,108名となり，目標症例数を5,000例と設定した。

主要評価項目である心血管イベント発現率（ランドマーク解析，本研究登録後のエポエチン ベータ ペゴル製剤投与開始後6カ月）は以下のとおり解析する。

#### (1) ERI と予後との関係

1) Kaplan-Meier 法により心血管・脳血管イベント発現率を推定する。

2) 本研究登録後のエポエチン ベータ ペゴル製剤投与開始後6カ月時の ERI 値で層別し，調整済みハザード比を推定する（ランドマーク解析）。

## (2) 鉄指標と予後との関係

1) 本研究登録後のエポエチン ベータ ペゴル製剤投与開始後6カ月時の血清フェリチン値で層別し、心血管・脳血管イベント発現に関する調整済みハザード比を推定する(ランダム化解析)。

## ■ おわりに

HD患者におけるESAの反応性を考慮した腎性貧血治療戦略の大規模な検討結果として、主要評価項目の結果および詳細な成績については海外誌に投稿中であり、その論文の公表が待たれるところである。

なお、本研究は中外製薬株式会社より研究費の提供を受けて実施されている。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会：2015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 **49**：89-158, 2016
- 2) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group：KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* **2**：279-335, 2012
- 3) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al The effects of normal as compared with low hematocrit values in

patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* **339**：584-590, 1998

- 4) 鈴木正司, 斎藤 明, 下条文武, 他：血液透析導入患者における患者背景と貧血治療の実態。透析会誌 **41**：251-254, 2008
- 5) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al：Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients：results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis* **59**：108-116, 2012
- 6) Ishigami J, Onishi T, Shikuma S, et al：The impact of hyporesponsiveness to erythropoietin-stimulating agents on time-dependent mortality risk among CKD stage 5D patients：a single-center cohort study. *Clin Exp Nephrol* **17**：106-114, 2013
- 7) Chung S, Song HC, Shin SJ, et al：Relationship between erythropoietin resistance index and left ventricular mass and function and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Hemodial Int* **16**：181-187, 2012
- 8) Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N, et al：Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study Group. Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild-to-moderate hypertension in the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Hypertension* **53**：135-141, 2009
- 9) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al：ACTSGC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357**：1810-1820, 2007

\* \* \*