



TMG
formulary

血液透析患者への赤血球造血刺激因子製剤の選択

第3版 2020/5/14

(初版 2019/10/10)

TMG 薬剤部
フォーミュラリーWG



目次

1. 緒言	3
2. 評価項目	6
3. 評価論文の患者背景	7
4. 結果	9
5. 同等量設定	13
6. 安全性	15
7. その他の評価項目	16
8. 優先順位付け	17
9. 特定の患者集団への投与	17
10. フォーマュラリー対象外患者	17
11. 患者のフォローアップ・モニタリング項目...	18
12. まとめ	18
参考文献	19

1. 緒言¹⁾

慢性腎臓病（CKD）は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患である。CKD が進行すると末期腎不全に至り、本邦の慢性透析患者数は 2016 年末で約 33 万人と増加しており、医療経済上も大きな問題となっている。これらの CKD 患者における背景として、糖尿病、高血圧などの生活習慣病が大きなリスク因子となっている。特に高齢者では CKD 有病率が高く、高齢化社会により透析患者も増加している。

1.2 CKD 重症度分類¹⁾

CKD の重症度分類は、GFR と ACR（アルブミン/クレアチニン比）で分類される。さらに、CKD の原因疾患をできるだけ記載するようにする。それらを組み合わせて、原因（Cause：C）、腎機能（GFR：G）、蛋白尿（アルブミン尿：A）による CGA 分類で評価する。また、重症度に応じてステージを色分けし、リスクを示している（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018、pp. 3 表 1 <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> (2019 年 11 月 19 日最終アクセス)）。

1.3 透析患者への治療の必要性¹⁾

腎性貧血は、慢性腎臓病における代表的な合併症のひとつである。その特徴として、腎機能障害の進展に伴って頻度あるいは程度が高度になること、貧血に伴う生活の質（QOL）の低下ばかりでなく、慢性虚血による腎機能・心機能の悪化など、臓器障害の進展などがあげられ、生命予後・死亡リスクの観点から、積極的な介入が必要となる。

1.4 治療目標値²⁾

成人の血液透析（HD）患者の場合、維持すべき目標ヘモグロビン（Hb）値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 10g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する。ただし、実際の診療においては個々の症例の病態（エリスロポエチン低反応性、脳卒中の既往、糖尿病の有無、心血管疾患（CVD）の有無、輸血の必要性、貧血の身体能力、QOL への影響など）に応じ、上記数値を参考として目標 Hb 値を定め、治療することを推奨する。

1.5 透析患者の薬物治療； 赤血球造血刺激因子製剤の薬剤について²⁾

- 1) HD 患者の場合、赤血球造血刺激因子（ESA）製剤の投与経路は、透析回路を通しての静脈内投与を行う。
- 2) ESA 製剤の投与量や投与回数は、ESA 製剤の種類、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。

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）は 1 回 1500 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 3000 単位まで増量投与することができる。

ダルベポエチンアルファ（DA）は、rHuEPO 未使用の場合、HD 患者では週 1 回 20 μ g、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 μ g 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、維持用量として、2週に1回30～120 μ gで投与することも可能である。

持続型エリスロポエチン受容体刺激剤（CERA）は、HD患者ではrHuEPO未使用の場合、初回用量として1回50 μ g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 μ gまたは150 μ g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 μ gを投与する。

TMG
formulary

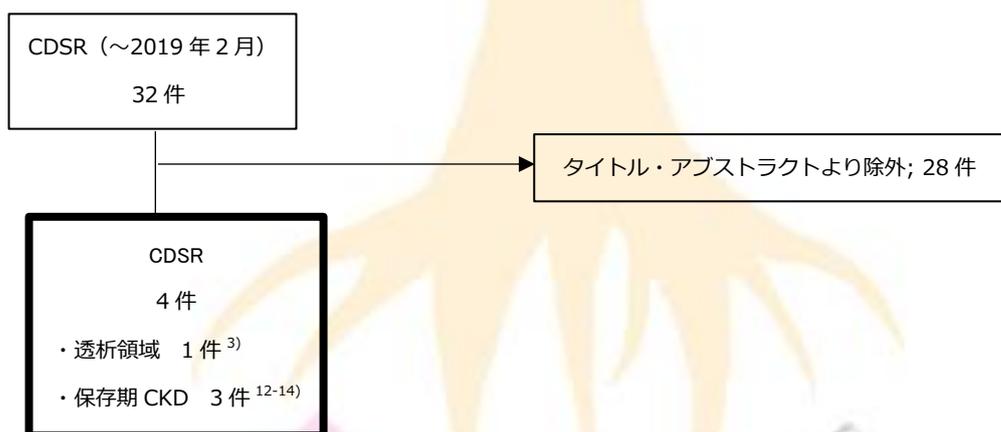
2. 評価項目

The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) を用いて論文を抽出し、血液透析患者に対する ESA 製剤の内容を網羅した論文を評価対象とした。

- ・ 全死亡率
- ・ 心血管イベント
- ・ 血管アクセス血栓症
- ・ がん
- ・ 高血圧
- ・ 高カリウム血症
- ・ 輸血
- ・ 鉄補充療法
- ・ 治療終了時のヘモグロビン値
- ・ 治療中のヘモグロビン値
- ・ ヘモグロビン値の達成率
- ・ ヘモグロビン値の過補正

検索単語 ; Renal anemia Erythropoietin in All Text

検索フローチャート



3. 評価論文の患者背景

重要文献要約³⁾

評価論文	デザイン	対象者 (CKDステージ・平均年齢±SD (年)・性別 (M/F)・Hb目標値)
Al-Ali 2015	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (60.8±11.4) ,対照群1 (57.3±15.6) ,対照群2 (58.7±14.1) 性別 (M/F) : 治療群 (30/29) ,対照群1 (36/28) ,対照群2 (29/23) Hb目標 : 11 to 12 g/dL
AMICUS Study 2007	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のHDまたはPDのCKDステージ5 平均年齢±SD (年) : 治療群 (54.7±14.4) ,対照群 (53.4±15.2) 性別 (M/F) : 治療群 (82/53) ,対照群 (32/114) Hb目標 : Hb ≥ 11 g/dL
ARCTOS Study 2008	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のCKDのステージ3または4 平均年齢±SD (年) : 治療群 (63.9±14.1) ,対照群 (66.9±12.8) 性別 (M/F) : 治療群 (70/92) ,対照群 (80/82) Hb目標 : 11 to 13 g/dL
BA16260 Study 2006	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HDまたはPD) 平均年齢±SD (年) : 報告されていません 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 報告されていません
BA16285 Study 2007	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD) 平均年齢 : 58歳 性別 : 男性66% Hb目標 : 10 to 13 g/dL
BA16286 Study 2007	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HDまたはPD) 平均年齢±SD (年) : 報告されていません 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 11 to 12 g/dL
Chen 2012e	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HDまたはPD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (53.3±13.5) ,対照群 (53.5±14.7) 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 10 to 12 g/dL
CORDATUS Study 2011	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のCKDステージ3および4 平均年齢±SD (年) : 治療群 (65.4±14.3) ,対照群 (67.4±13.4) 性別 (M/F) : 治療群 (67/86) ,対照群 (67/87) Hb目標 : 10 to 12 g/dL
Furukawa 2015	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 非HD 平均年齢±SD (年) : 治療群 (69.4±12.6) ,対照群 (73.4±25.9) 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 11 to 12.5 g/dL
Kakimoto-Shino 2014	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (68.1±11.7) ,対照群 (66.7±12.8) 性別 (M/F) : 治療群 (29/18) ,対照群 (31/16) Hb目標 : 10 to 11 g/dL
MAXIMA Study 2007	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のCKDステージ5 (HD、PD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (59.0±15.2) ,対照群1 (59.0±15.0) ,対照群2 (58.6±15.1) 性別 (M/F) : 治療群 (133/91) ,対照群1 (126/98) ,対照群2 (134/92) Hb目標 : 11 to 13 g/dL
NCT00442702	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の非透析 平均年齢±SD (年) : 治療群 (71.3±11.0) ,対照群 (69.6±14.0) 性別 (M/F) : 治療群 (66/48) ,対照群 (66/48)
Oh 2014	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (55.0±15.3) ,対照群 (54.3±12.8) 性別 (M/F) : 治療群 (21/18) ,対照群 (23/18) Hb目標 : 11 to 13 g/dL
PATRONUS Study 2010	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (66.2±13.6) ,対照群 (65.5±13.9) 性別 (M/F) : 治療群 (148/97) ,対照群 (156/89) Hb目標 : 11 to 13 g/dL



評価論文	デザイン	対象者 (CKDステージ・平均年齢±SD (年)・性別 (M/F)・Hb目標値)
PROTOS Study 2007	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD、PD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (60.5±15.4) , 対照群1 (62.3±15.4) , 対照群2 (60.4±14.7) 性別 (M/F) : 治療群 (108/82) , 対照群1 (117/74) , 対照群2 (110/81) Hb目標 : 10 to 13.5 g/dL
Provenzano 2007	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の非透析 平均年齢±SD (年) : 報告されていません 性別 (M/F) : 治療群 (6/12) , 対照群1 (4/14) , 対照群2 (13/16) Hb目標 : 2回連続で基準値から1 g/dL以上 (18週間)
RUBRA Study 2008	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD、PD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (59.8±14.4) , 対照群 (60.1±13.9) 性別 (M/F) : 治療群 (104/64) , 対照群 (113/55) Hb目標 : 10 to 13.5 g/dL
STRIATA Study 2008	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (62.4±16.2) , 対照群 (61.8±14.7) 性別 (M/F) : 治療群 (100/57) , 対照群 (81/75) Hb目標 : 10 to 13.5 g/dL
TIVOLI Study 2013	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> CKDステージ3~4 平均年齢、範囲 (年) : 治療群 (55.5、47~63) , 対照群 (56.0、52~66) 性別 (M/F) : 治療群 (19/27) , 対照群 (17/8) Hb目標 : 10 to 12 g/dL
Toida 2014	並行、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (66.0±11.0) , 対照群 (63.4±14.1) 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 10 to 12 g/dL
Tsubakihara 2011	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 非透析 平均年齢±SD (年) : 報告されていません 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 11 to 13 g/dL
Forni 2013	交差、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 平均年齢±SD (年) : 治療群 (70.5±9.7) , 対照群 (69.3±10.3) 性別 (M/F) : 治療グループ (8/8) , 対照群 (9/6) Hb目標 : 11 to 13 g/dL
Kinugasa 2011	並行、二重盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (58.2±10.7) , 対照群1 (59.9±8.8) , 対照群2 (64.7±8.6) 性別 (M/F) : 治療群 (15/10) , 対照群1 (12/9) , 対照群 (16/8) Hb目標 : 12 g/dL
Meier 2008	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 報告されていません 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 11 to 13 g/dL
NCT00717821	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の透析 (HD) 平均年齢±SD (年) : 報告されていません 性別 (M/F) : 報告されていません Hb目標 : 10 to 12 g/dL
Otsuka 2015	並行、非盲検、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 20歳以上の透析 (PD) 平均年齢±SD (年) : 治療群 (66.0±11.5) , 対照群 (66.9±19.7) 性別 (M/F) : 治療群 (7/3) , 対照群 (5/5) Hb目標 : 報告されていません
PRIMAVERA Study 2011	並行、RCT	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のCKDステージ3 平均年齢±SD (年) : 治療群 (63.4±12.3) , 対照群 (63.0±14.3) 性別 (M/F) : 治療群 (44/71) , 対照群 (44/76) Hb目標 : 報告されていません

RCT ; ランダム化比較試験、SD ; 標準偏差



4. 結果³⁾

全死亡率			
評価論文	結果,事象発生者数/総数	リスク比 (95%CI)	
Kakimoto-Shino 2014	CERA:EPO	1/47:0/47	3.00 [0.13, 71.82]
AMICUS Study 2007		2/135:0/46	1.73 [0.08, 35.34]
RUBRA Study 2008		7/165:10/168	0.71 [0.28, 1.83]
PROTOS Study 2007		31/381:12/191	1.30 [0.68, 2.46]
MAXIMA Study 2007		34/441:17/225	1.02 [0.58, 1.79]
Total (95% CI)		1169:677	1.07 [0.73, 1.57]
NCT00442702	CERA:DA	4/114:3/114	1.33 [0.31, 5.82]
ARCTOS Study 2008		8/162:9/162	0.89 [0.35, 2.25]
CORDATUS Study 2011		11/153:7/154	1.58 [0.63, 3.97]
STRIATA Study 2008		13/153:12/156	1.10 [0.52, 2.34]
PATRONUS Study 2010		14/245:14/244	1.00 [0.49, 2.04]
Total (95% CI)		827:830	1.11 [0.75, 1.65]
PROTOS Study 2007	CERA (Q2W:Q4W)	13/190:18/191	0.73 [0.37, 1.44]
MAXIMA Study 2007		19/221:15/220	1.26 [0.66, 2.42]
Total (95% CI)		411:411	0.97 [0.56, 1.66]
BA16260 Study 2006	CERA (lower:higher)	1/18:0/24	3.95 [0.17, 91.61]

心血管イベント			
評価論文	結果,事象発生者数/総数	リスク比 (95%CI)	
RUBRA Study 2008	CERA:EPO	2/165:0/168	5.09 [0.25, 105.23]
STRIATA Study 2008	CERA:DA	8/153:4/156	2.04 [0.63, 6.63]
ARCTOS Study 2008		7/162:5/162	1.40 [0.45, 4.32]
Total (95% CI)		315:318	1.68 [0.74, 3.78]

血管アクセス血栓症			
評価論文	結果,事象発生者数/総数		リスク比 (95%CI)
AMICUS Study 2007	CERA:EPO	7/135:4/46	0.60 [0.18, 1.94]
PROTOS Study 2007		38/381:8/191	2.38 [1.13, 5.00]
MAXIMA Study 2007		51/441:32/225	0.81 [0.54, 1.23]
Total (95% CI)		957:462	1.09 [0.49, 2.40]
NCT00442702	CERA:DA	5/115:1/113	4.91 [0.58, 41.40]
ARCTOS Study 2008		3/161:0/162	7.04 [0.37, 135.27]
Total (95% CI)		276:275	5.56 [0.99, 31.30]
PROTOS Study 2007	CERA (Q2W:Q4W)	13/190:15/191	0.87 [0.43, 1.78]
MAXIMA Study 2007		25/221:26/220	0.96 [0.57, 1.60]
Total (95% CI)		411:411	0.93 [0.61, 1.41]



輸血			
評価論文	結果,事象発生者数/総数	リスク比 (95%CI)	
AMICUS Study 2007	CERA:EPO	7/135:2/46	1.19 [0.26, 5.54]
Oh 2014		8/33:2/36	4.36 [1.00, 19.09]
RUBRA Study 2008		16/168:19/168	0.84 [0.45, 1.58]
MAXIMA Study 2007		37/441:17/225	1.11 [0.64, 1.93]
PROTOS Study 2007		32/381:19/191	0.84 [0.49, 1.45]
Total (95% CI)		1158:666	1.02 [0.72, 1.46]
TIVOLI Study 2013	CERA:DA	1/46:2/25	0.27 [0.03, 2.85]
NCT00442702		10/115:3/113	3.28 [0.93, 11.59]
ARCTOS Study 2008		4/162:11/162	0.36 [0.12, 1.12]
CORDATUS Study 2011		5/153:10/154	0.50 [0.18, 1.44]
STRIATA Study 2008		19/153:16/156	1.21 [0.65, 2.27]
PATRONUS Study 2010		39/245:32/244	1.21 [0.79, 1.87]
Total (95% CI)	874:854	0.94 [0.55, 1.61]	
Toida 2014	CERA (Q2W:Q4W)	1/25:1/25	1.00 [0.07, 15.12]
PROTOS Study 2007		12/190:20/191	0.60 [0.30, 1.20]
MAXIMA Study 2007		21/221:16/220	1.31 [0.70, 2.44]
Total (95% CI)		436:436	0.91 [0.51, 1.62]
BA16286 Study 2007	CERA (lower:higher)	19/41:2/42	9.73 [2.42, 39.15]
BA16260 Study 2006		6/18:4/24	2.00 [0.66, 6.06]
Total (95% CI)		59:66	4.16 [0.89, 19.53]

鉄補充療法			
評価論文	結果,事象発生者数/総数	リスク比 (95%CI)	
RUBRA Study 2008	CERA:EPO	106/123:104/133	1.10 [0.98, 1.24]
AMICUS Study 2007		131/135:46/46	0.98 [0.94, 1.02]
Total (95% CI)		258:179	1.03 [0.91, 1.15]
STRIATA Study 2008	CERA:DA	141/153:145/156	0.99 [0.93, 1.06]
PATRONUS Study 2010		223/245:224/244	0.99 [0.94, 1.05]
Total (95% CI)		398:400	0.99 [0.95, 1.03]

ヘモグロビン値の過補正			
評価論文	結果,事象発生者数/総数		リスク比 (95%CI)
Oh 2014	CERA:EPO	9/33:15/36	0.65 [0.33, 1.29]
ARCTOS Study 2008	CERA:DA	110/162:131/162	0.84 [0.74, 0.96]

ヘモグロビン値の達成率			
評価論文	結果,事象発生者数/総数		リスク比 (95%CI)
Al-Ali 2015	CERA:EPO	33/59:29/64	1.23 [0.87, 1.75]
Tsubakihara 2011		37/45:26/43	1.36 [1.03, 1.79]
Chen 2012e		129/187:65/94	1.00 [0.85, 1.18]
Oh 2014		31/33:36/36	0.94 [0.85, 1.04]
PROTOS Study 2007		341/381:168/191	1.02 [0.96, 1.08]
Total (95% CI)		705:428	1.03 [0.94, 1.12]
Al-Ali 2015	CERA:DA	33/59:27/52	1.08 [0.76, 1.52]
Furukawa 2015		10/10:10/10	1.00 [0.83, 1.20]
PATRONUS Study 2010		157/245:99/244	1.58 [1.32, 1.89]
CORDATUS Study 2011		105/153:112/154	0.94 [0.82, 1.09]
ARCTOS Study 2008		158/162:156/162	1.01 [0.97, 1.05]
Total (95% CI)		629:622	1.10 [0.93, 1.29]
PROTOS Study 2007	CERA	167/190:174/191	0.96 [0.90, 1.03]
Total (95% CI)	(Q2W:Q4W)	190:191	0.96 [0.90, 1.03]
Provenzano 2007	CERA (lower:higher)	12/18:26/29	0.74 [0.52, 1.05]

治療終了時のヘモグロビン値			
評価論文	結果:総数,平均値 (標準偏差) [g/dL]	平均差 (95%CI)	
MAXIMA Study 2007	CERA:EPO	352, 11.7 (9.9):175, 11.8 (9.7)	-0.10 [-1.87, 1.67]
AMICUS Study 2007		135, 12.09 (1.35):46, 11.96 (1.11)	0.13 [-0.26, 0.52]
AI-Ali 2015		59, 11.4 (0.8):64, 11.6 (0.8)	-0.20 [-0.48, 0.08]
RUBRA Study 2008		123, 11.9 (1.05):133, 11.86 (1.03)	0.04 [-0.22, 0.30]
Kakimoto-Shino 2014		34, 10.5 (0.6):37, 11 (0.3)	-0.50 [-0.72, -0.28]
PROTOS Study 2007		301, 11.6 (0.98):167, 11.6 (1.07)	0.0 [-0.20, 0.20]
Total (95% CI)		1004:622	-0.12 [-0.34, 0.10]
TIVOLI Study 2013	CERA:DA	46, 11.2 (0.9):25, 11.1 (1.1)	0.10 [-0.40, 0.60]
AI-Ali 2015		59, 11.4 (0.8):52, 11.6 (1.3)	-0.20 [-0.61, 0.21]
STRIATA Study 2008		120, 11.7 (1.1):124, 11.7 (1)	0.0 [-0.26, 0.26]
ARCTOS Study 2008		162, 12.2 (1.1):162, 12.1 (1)	0.10 [-0.13, 0.33]
Total (95% CI)		387:363	0.03 [-0.13, 0.18]
PROTOS Study 2007	CERA (Q2W:Q4W)	152, 11.6 (0.98):149, 11.5 (0.99)	0.10 [-0.12, 0.32]
MAXIMA Study 2007		182, 11.8 (0.99):170, 11.6 (1.01)	0.20 [-0.01, 0.41]
Total (95% CI)		334:319	0.15 [0.00, 0.31]

治療中のヘモグロビン値			
評価論文	結果:総数,平均値 (標準偏差) [g/dL]	平均差 (95%CI)	
AMICUS Study 2007	CERA:EPO	135, 2.7 (1.45):46, 2.56 (1.31)	0.14 [-0.31, 0.59]
RUBRA Study 2008		123, 0.14 (0.93):133, -0.01 (1.03)	0.15 [-0.09, 0.39]
PROTOS Study 2007		307, -0.05 (0.96):167, -0.12 (1.04)	0.07 [-0.12, 0.26]
MAXIMA Study 2007		394, -0.047 (1.09):205, -0.08 (1.09)	0.03 [-0.16, 0.21]
Total (95% CI)		959:551	0.08 [-0.04, 0.19]
NCT00442702	CERA:DA	91, 0.15 (0.9):99, -0.03 (0.69)	0.18 [-0.05, 0.41]
TIVOLI Study 2013		46, 0.08 (0.85):25, 0.05 (1.06)	0.03 [-0.45, 0.51]
Total (95% CI)		137:124	0.15 [-0.05, 0.36]
PROTOS Study 2007	CERA (Q2W:Q4W)	154, 0 (0.96):153, -0.11 (0.97)	0.11 [-0.11, 0.33]
MAXIMA Study 2007		196, -0.071 (1.06):198, -0.03 (1.11)	-0.05 [-0.26, 0.17]
Total (95% CI)		350:351	0.03 [-0.12, 0.18]
BA16260 Study 2006	CERA (lower:higher)	18, 0.94 (1.1):24, 1.29 (1.3)	-0.35 [-1.08, 0.38]
BA16286 Study 2007		43, -0.88 (1.36):47, 0.94 (1.34)	-1.82 [-2.38, -1.26]
Provenzano 2007		18, 0.27 (0.8):29, 1.8 (0.8)	-1.53 [-2.00, -1.06]
BA16285 Study 2007		30, -0.8 (0.89):41, 0.37 (0.99)	-1.17 [-1.61, -0.73]
Total (95% CI)		109:141	-1.26 [-1.77, -0.74]

5. 同等量設定^{4、5)}

同程度効果マージン；

ヘモグロビン値の低下度 1.0 g/dL 以内

検索単語； Haemoglobin, Renal, anemia, noninferiority

同等量設定；

DA、CERA の添付文書の換算値及び非劣性試験の 2 論文を引用し設定した。

<lower epoetin doses (<5000 IU/week)の場合>

エリスロポエチン:ダルベポエチン:エポエチンベータペゴル = 200:1:1.17

<higher epoetin doses (>or=5000 IU/week)の場合>

エリスロポエチン:ダルベポエチン:エポエチンベータペゴル = 250-350:1:1.17

<上記比における換算量の具体例>

EPO			DA	CERA	CERA/Q4W	CERA/Q2W
200	250	350	1	1.17	4.68	2.34
2000	2500	3500	10	11.7	46.8	23.4
3000	3750	5250	15	17.55	70.2	35.1
4000	5000	7000	20	23.4	93.6	46.8
5142.857	6428.571	9000	25.71429	30.08571	120.3428571	60.17142857
6000	7500	10500	30	35.1	140.4	70.2
7200	9000	12600	36	42.12	168.48	84.24
8000	10000	14000	40	46.8	187.2	93.6
9000	11250	15750	45	52.65	210.6	105.3
12000	15000	21000	60	70.2	280.8	140.4
24000	30000	42000	120	140.4	561.6	280.8
36000	45000	63000	180	210.6	842.4	421.2

<同等量換算表 (2020 年度薬価) >

成分名	初回用量 上段: 1 週間(1 回) 治療量 [下段]: 1 週間薬価(円)	切替用量						
		上段:治療量(IU 又は µg);エリスロポエチン・ダルベポエチン 1 週間治療量、 エポエチンベータペゴルは 4 週間治療量 [下段]:1 週間薬価(円)、エポエチンベータペゴルは 4 週間薬価						
エポエチン アルファ BS 注	9000 (3000) [3153]	3000 [1192]	4500 [1788]	6000 [2102]	9000 [3153]			
エポエチン ベータ	9000 (3000) [3321]	3000 [1218]	4500 [1827]	6000 [2214]	9000 [3321]			
エポエチン アルファ	9000 (3000) [4344]	3000 [1714]	4500 [2571]	6000 [2896]	9000 [4344]			
ダルベポエチン アルファ バイオセიმ ・ バイオシミラー	20 (20) [2573]	15 [2032]	20 [2573]	30 [3586]	40 [4539]	60 [6327]	120 [11162]	180 [15560]
ダルベポエチン アルファ	20 (20) [3436]	15 [2703]	20 [3436]	30 [5009]	40 [6099]	60 [8782]	120 [15457]	180 [21444]
エポエチン ベータペゴル	25 (2 週間に 1 回 50 単位) [5144 (10287)]	100 [17947]	100 [17947]	150 [24826]	150 [24826]	150 [24826]	250 [37898]	

6. 安全性³⁾

発がん性；薬剤間での差異は認められない

高血圧；薬剤間での差異は認められない

高カリウム血症；薬剤間での差異は認められない

がん			
評価論文	結果,事象発生者数/総数		リスク比 (95%CI)
RUBRA Study 2008	CERA:EPO	1/165:1/168	1.02 [0.06, 16.14]
PROTOS Study 2007		3/380:2/190	0.75 [0.13, 4.45]
Total (95% CI)		545:358	0.82 [0.18, 3.67]
PROTOS Study 2007	CERA	3/190:0/190	7.00 [0.36, 134.60]
Total (95% CI)	(Q2W:Q4W)	190:190	7.00 [0.36, 134.60]

高血圧			
評価論文	結果,事象発生者数/総数	リスク比 (95%CI)	
Oh 2014	CERA:EPO	6/33:2/36	3.27 [0.71, 15.10]
AMICUS Study 2007		25/135:11/46	0.77 [0.41, 1.45]
RUBRA Study 2008		30/165:24/168	1.27 [0.78, 2.08]
PROTOS Study 2007		57/381:25/191	1.14 [0.74, 1.77]
MAXIMA Study 2007		52/441:35/225	0.76 [0.51, 1.13]
Total (95% CI)		1155:666	1.01 [0.75, 1.37]
TIVOLI Study 2013	CERA:DA	9/46:3/25	1.63 [0.48, 5.48]
STRIATA Study 2008		13/153:12/156	1.10 [0.52, 2.34]
ARCTOS Study 2008		16/161:15/162	1.07 [0.55, 2.10]
PATRONUS Study 2010		36/245:26/244	1.38 [0.86, 2.21]
CORDATUS Study 2011		24/150:37/155	0.67 [0.42, 1.06]
NCT00442702		30/115:31/113	0.95 [0.62, 1.46]
Total (95% CI)	870:855	1.00 [0.79, 1.28]	
MAXIMA Study 2007	CERA (Q2W:Q4W)	23/221:29/220	0.79 [0.47, 1.32]
PROTOS Study 2007		27/190:30/191	0.90 [0.56, 1.46]
Total (95% CI)		411:411	0.85 [0.60, 1.21]
BA16260 Study 2006	CERA (lower:higher)	0/18:5/24	0.12 [0.01, 2.03]
Provenzano 2007		2/18:4/29	0.81 [0.16, 3.96]
Total (95% CI)		36:53	0.45 [0.08, 2.52]

高カリウム血症			
評価論文	結果,事象発生者数/総数	リスク比 (95%CI)	
PROTOS Study 2007	CERA:EPO	3/380:2/191	0.75 [0.13, 4.47]
NCT00442702	CERA:DA	0/115:2/113	0.20 [0.01, 4.05]
ARCTOS Study 2008		7/161:7/160	0.99 [0.36, 2.77]
CORDATUS Study 2011		13/150:8/155	1.68 [0.72, 3.94]
Total (95% CI)		426:428	1.23 [0.63, 2.39]
PROTOS Study 2007	CERA	1/190:2/190	0.50 [0.05, 5.47]
Total (95% CI)	(Q2W:Q4W)	190:190	0.50 [0.05, 5.47]

7. その他の評価項目^{6、7)}

薬価；5.同等量設定の表を参考

バイオシミラーの同等性；エポエチンアルファ BS はエポエチンアルファと同等/同質であり、バイオ後続品に該当すると明記されている。

バイオセイムの同等性；ダルベポエチン アルファ注 シリンジ「KKF」のインタビューフォームに「ネスプ®注射液プラシリンジとの生物学的同等性が確認されている」と明記されている（2. 製品の治療学的・製剤学的特性の項）。

8. 優先順位付け

評価論文3の結果より、どの項目においても薬剤間での差異は認められなかった。

安価な医薬品を優先順位が高いものにした。

＜薬価＞エポエチンアルファ BS 注＜エポエチンベータ＜エポエチンアルファ＜ダルベポエチンアルファバイオセイム＜ダルベポエチンアルファ＜エポエチンベータペゴル

9. 特定の患者集団への投与⁸⁻¹¹⁾

＜高齢者への投与＞

循環系機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること。ヘモグロビン濃度を頻回に測定して投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること。

10. フォーマリナー対象外患者

本フォーマリナーは血液透析患者のみを対象としている。CKD 保存期の患者の有効性・

安全性の評価は行われていない。また、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、小児等への投与の有効性・安全性に関しては評価していない。

11. 患者のフォローアップ・モニタリング項目

効果；貧血コントロール（Hb、血清フェリチン値、トランスフェリン飽和度〔TSAT（血清鉄/総鉄結合能（TIBC）×100）〕）、血中エリスロポエチン濃度

安全性；高血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、高カリウム血症（カリウム値）

その他^{1、2)}

併存疾患によっては、モニタリング項目がさらに増える場合がある。更なる詳細は以下の参考文献や他の正書を参考にしてください。

例) 糖尿病を併存する CKD 患者；HbA1c 値のほか、適宜グリコアルブミン、血糖値による血糖管理を考慮する必要がある（実際の血糖値を適切に反映しない（低値となる）場合がある）。

12. まとめ

血液透析患者の腎性貧血に対する ESA 製剤の選択は、「エポエチンアルファ BS 注」を推奨薬剤とする。

ただし、予後不良の可能性の高い ESA 低反応性を示す患者に対しては、原因と考えられる因子の改善と、他の ESA 製剤の投与を検討すること。

参考文献

1. 日本腎臓学会、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018
2. 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 2015
3. Saglimbene VM, et al., Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 7;8:CD009904
4. Bock HA, et al., Nephrol Dial Transplant. 2008;301-8.
5. Choi P, et al., Adv Ther. 2013;1007-17.
6. 参考文献 ; エポエチンアルファ BS 注シリンジ審査報告書 2009 年 11 月 11 日
7. ダルベポエチン アルファ注 シリンジ「KKF」のインタビューフォーム 2019 年 8 月作成 (第 3 版)
8. エスポー注射液インタビューフォーム 2019 年 7 月改訂(第 18 版)
9. エポジン注シリンジインタビューフォーム 2018 年 1 月改訂 (第 22 版)
10. ネスプ注射液インタビューフォーム 2019 年 8 月改訂 (第 8 版)
11. ミルセラ注インタビューフォーム 2018 年 10 月改訂 (第 6 版)
12. Deirdre Hahn et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan; 2017(1): CD011690.
13. JD Cody et al. Cochrane Database Syst Rev (1), CD003266. 2016.
14. Jorge Coronado Daza et al. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (12), CD011122