

腹膜透析患者に対する ESAの皮下投与における疼痛比較試験

— エポエチン ベータ製剤とダルベポエチン アルファ製剤の比較 —

A Comparison Study of Pain After Subcutaneous Injection of Erythropoiesis Stimulating Agents in Peritoneal Dialysis Patients

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター 特任教授 丸山 弘樹
腎・膠原病内科学分野 教授 成田 一衛

後藤 真¹⁾ 飯野 則昭¹⁾ 川村 和子¹⁾ 小柳やよい²⁾ 佐藤多恵子²⁾

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野 2) 新潟大学医歯学総合病院看護部

4
代
内
分
泌
血

■ はじめに

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤は、保存期慢性腎臓病患者、透析患者の貧血改善の治療薬として使用されており、さまざまな臨床上の有用性が確立されている。一方で、保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者においてはその投与経路として皮下投与が汎用されているが、投与時の痛みが患者の大きな負担となっている。

2009年にエポエチン ベータ製剤の新製剤が発売され、その後エポエチン ベータ製剤とエポエチン アルファ製剤との間で皮下投与時における疼痛比較試験が行われ¹⁻⁵⁾、エポエチン ベータ製剤の方が疼痛の程度が低いとの報告が多くなされている。現在、保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者の腎性貧血に対して皮下投与が可能な赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) は、エポエチンアルファ製剤、エポエチン ベータ製剤、ダルベポエチン アルファ製剤の3種類あるが、エポエチン ベータ製剤とダルベポエチン アルファ製剤との皮下投与時の疼痛については、前者の方がその程度は低いとの海外報告はあるものの⁶⁻⁸⁾、国内においては両製剤を比較した報告はない。

そこで、今回われわれは腹膜透析患者を対象とし、国内におけるエポエチン ベータ製剤およびダルベポエチン アルファ製剤の皮下投与時の疼痛について比較検討したので報告する。

■ 対象と方法

1. 対象

当院通院中の腹膜透析患者のうち、20歳以上で、登録前に少なくとも3カ月以上エポエチン ベータ

製剤あるいはダルベポエチン アルファ製剤が投与され、ヘモグロビン値が安定に維持されている患者18例を対象とし、その患者背景を表1に示した。なお、本試験に先立ち十分な説明を行った上、同意を取得し、末梢神経障害、知覚障害、片麻痺を有する患者はあらかじめ除外した。

2. 方法

本試験はクロスオーバー比較試験とし、試験薬剤は、エポエチン ベータ製剤 (6000IU, 9000IU, 12000IU) およびダルベポエチン アルファ製剤 (30 μ g, 40 μ g, 60 μ g) を用いた。前治療がエポエチン ベータ製剤で治療されていた患者9例はエポエチン ベータ製剤投与先行群 (I群) へ、前治療がダルベポエチン アルファ製剤で治療されていた患者9例はダルベポ

表1 患者背景

項目	症例数 (18例)
年齢 (歳)	67.2 \pm 13.7
性別 (男性/女性)	12/6
原疾患 (%)	
腎硬化症	6 (33.3)
慢性糸球体腎炎	4 (22.2)
糖尿病性腎症	3 (16.7)
巣状糸球体硬化症	2 (11.1)
IgA腎症	1 (5.6)
膜性増殖性糸球体腎炎	1 (5.6)
膜性腎盂腎炎による間質性腎炎	1 (5.6)
腹膜透析歴 (日)	681.5 \pm 540.1
試験開始時の ESA	
エポエチン ベータ製剤 (6000IU/9000IU/12000IU)	9 (1/5/3)
ダルベポエチン アルファ製剤 (30 μ g/40 μ g/60 μ g)	9 (1/1/7)

Mean \pm 標準偏差, 例数 (%)

丸山弘樹ら

エチン アルファ製剤投与先行群（Ⅱ群）へ割り付けした。試験薬剤は2週に1回皮下投与とし、前治療と同じ投与量を2回ずつ投与し、両製剤の切替えはダルベポエチン アルファ製剤の添付文書に準じて行った（図1）。なお、投与時の条件をできる限り同一とするため、投与前に両製剤を冷蔵庫から取り出し、室温にて60分間放置した。投与時は25Gの注射針を用い、主治医が患者の利き手ではない上腕部外側に5秒かけて皮下投与し、投与時には患者が試験薬剤を識別できないようアイマスクを使用した。

皮下投与した際の2製剤間の痛みについて、図2に示すVisual Analog Scale (VAS) および図3に示すWong-Baker Face Pain Rating Scale (FS)⁹⁾を用いて評価し、各投与終了時に患者自身が痛みの程度を調査票に記載した。

なお、試験期間中の有害事象の発生状況についても調査した。

3. 評価方法

1) VASによる評価

100mmスケールを用い、①投与終了直後、②投与終了1分後の痛みについて評価した。

患者内クロスオーバー比較試験（単盲験法）

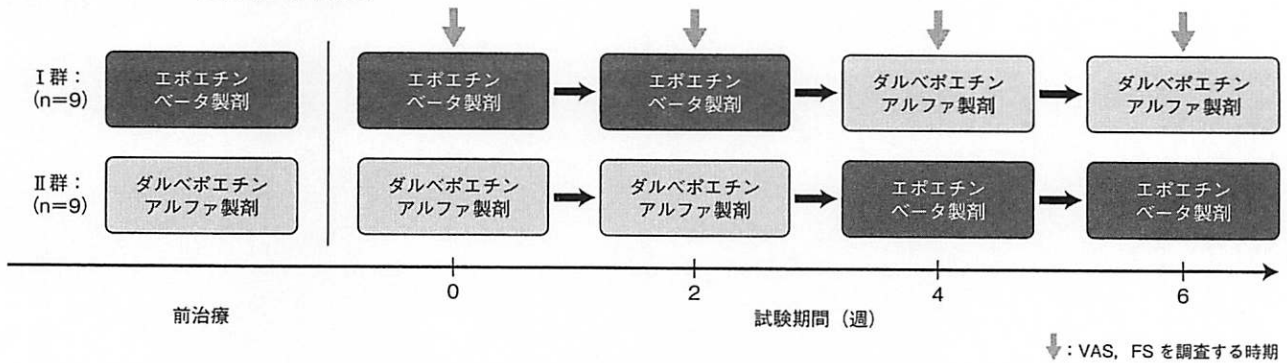


図1 試験デザイン

丸山弘樹ら

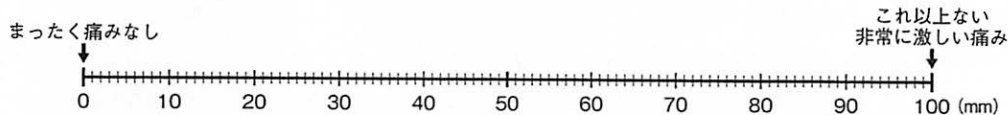


図2 Visual Analog Scale (VAS)

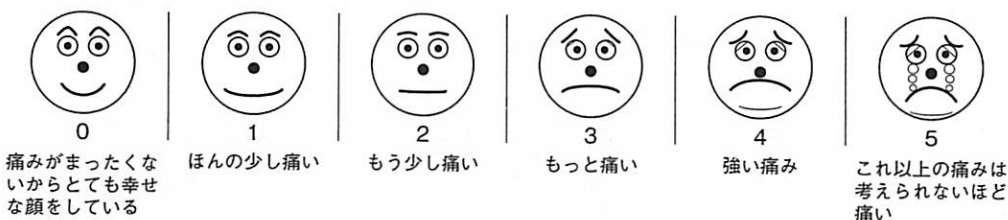


図3 Wong-Baker Face Pain Rating Scale (FS)⁹⁾

2) FSによる評価

投与終了直後の痛みの程度を、0から5までの6段階で評価した。エポエチン ベータ製剤とダルベポエチン アルファ製剤との2製剤間の比較は、切替え前後2回の平均値を用いた。

4. 解析方法

VAS, FS評価に関する解析は、投与製剤を固定効果因子、患者を変量効果因子とする線形混合モデルによる分析を行った。背景因子（投与順序、投与量、施術者）については有意なスコア差が認められた投与順序、投与量を固定効果因子に加えた。統計量は推定平均値、製剤間の差の推定平均値および95%信頼区間を算出し、Student t-testによりエポエチン ベータ製剤とダルベポエチン アルファ製剤の比較検定を行った。FS評価については各スコアの出現頻度および出現割合を算出し、Wilcoxon符号付順位和検定も行った。p<0.05を有意とした。

■ 結果

1. VASによる結果

1) 投与終了直後（図4-A）

各製剤のVASの推定平均値（95%信頼区間）は、

エポエチン ベータ製剤が40.7mm (30.1~51.3mm),
 ダルベポエチン アルファ製剤が65.4mm (54.8~
 76.0mm) であり, 疼痛の程度はエポエチン ベータ
 製剤の方が有意に低かった (p=0.002)。

2) 投与終了1分後 (図4-B)

各製剤のVASの推定平均値 (95%信頼区間) は, エ
 ポエチン ベータ製剤が7.4mm (-0.02~14.9mm),
 ダルベポエチン アルファ製剤が18.8mm (11.3~
 26.3mm) であり, 疼痛の程度はエポエチン ベータ
 製剤の方が有意に低かった (p=0.030)。

2. FSによる結果

線形混合モデルによる分析において, 図5-Aに
 示すように各製剤のFSの推定平均値 (95%信頼区
 間) は, エポエチン ベータ製剤が1.6 (1.1~2.0),
 ダルベポエチン アルファ製剤が2.7 (2.3~3.2) で

あり, 疼痛の程度はエポエチン ベータ製剤の方が
 有意に低かった (p<0.001)。

また, エポエチン ベータ製剤, ダルベポエチン
 アルファ製剤の各スコアの出現頻度については,
 図5-Bに示すようにエポエチン ベータ製剤は1.5
 (症例: 7例), ダルベポエチン アルファ製剤は3.5
 (症例: 4例) が最も多く, 中央値 (四分位範囲)
 はエポエチン ベータ製剤は1.5 (1, 2), ダルベポ
 エチン アルファ製剤は2.5 (1.5, 3.5) とエポエチ
 ン ベータ製剤はダルベポエチン アルファ製剤と比
 べより低い値を示しており, Wilcoxon符号付順位
 和検定を行った結果, 強い痛みを感じた患者が有意
 に少なかった (p=0.005)。

なお, 本試験期間中, 有害事象や臨床検査値の異
 常変動は認められなかった。

■ 考察

今回, 腹膜透析患者においてエポエチン ベータ
 製剤とダルベポエチン アルファ製剤との疼痛比較
 試験を実施した。その結果, エポエチン ベータ製
 剤はVAS (投与終了直後, 投与終了1分後) およ
 びFSにおいて, いずれもダルベポエチン アルファ
 製剤と比べ疼痛の程度が有意に低かった。

エポエチン ベータ製剤において疼痛の程度が低
 かった理由として, 製剤のpHや添加物の違い, 溶
 液量の違いが影響している可能性が考えられる。エ
 ポエチン ベータ製剤は, 1990年に発売されてから
 ささまざまな製剤改良がなされ, 2001年には, 蛋白
 非添加のプレフィルドシリンジ製剤へと変更され

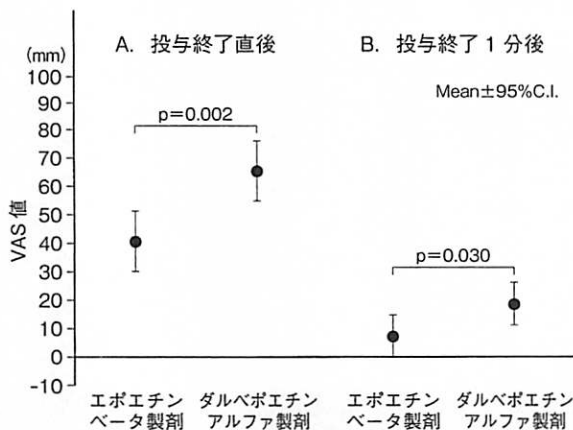
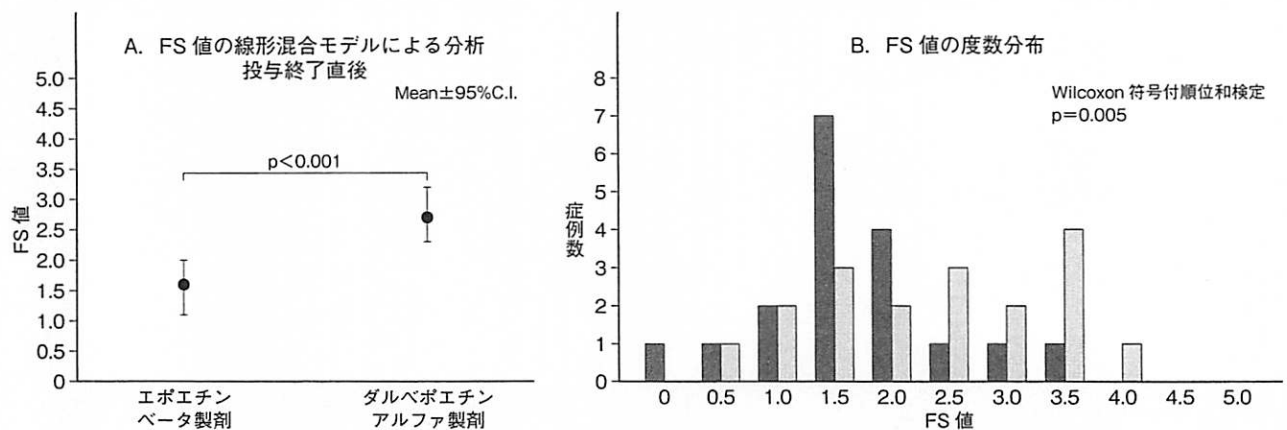


図4 VAS値の線形混合モデルによる分析 丸山弘樹ら



* 切替え前後で2回ずつ評価し, それぞれの平均値を示した。

- 0. 痛みがまったくないから, とても幸せな顔をしている
- 1. ほんの少し痛い
- 2. もう少し痛い
- 3. もっと痛い
- 4. 強い痛み
- 5. これ以上の痛みは考えられないほど痛い

■ エポエチン ベータ製剤
 ■ ダルベポエチン アルファ製剤

図5 FSによる結果

丸山弘樹ら

表2 製剤処方比較

薬剤名	エポエチン ベータ製剤	ダルベポエチン アルファ製剤
添加物	L-塩酸ヒスチジン ポリキサマー 188*	ポリソルベート 80 L-メチオニン リン酸二水素ナトリウム
pH	6.8~7.2	6.0~6.4
溶液量	[750, 1500, 3000, 6000, 9000, 12000, 24000] 0.5mL	[10, 15, 20, 30, 40 μg] 1mL [60, 120 μg] 0.6mL [180 μg] 0.9mL

* ポリキサマー 188: ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール

各製剤添付文書から改変

丸山弘樹ら

た。2009年には、pHを5.5~6.5から6.8~7.2に、添加物をポリソルベート80からポリキサマー188に変更して疼痛の軽減に成功した製剤が発売された。一方、2007年に発売されたダルベポエチン アルファ製剤は、添加物はポリソルベート80, L-メチオニン, リン酸二水素ナトリウムで、pHは6.0~6.4であり、エポエチン ベータ製剤と比べると、添加物が異なるとともに低いpH溶液となっている(表2)。健康成人を対象としたエポエチン ベータ製剤の新製剤と旧製剤との無作為化二重盲検比較試験において、新製剤の方が疼痛が軽減されたことは既に報告されているが¹⁰⁾、こうした添加物やpHなどの違いが、両製剤間の皮下投与時の疼痛に影響を与えた可能性が高いと考えられる。

また、溶液量による影響については、今回試験薬剤として用いたエポエチン ベータ製剤, ダルベポエチン アルファ製剤は、1シリンジ中の溶液量が異なっている(表2)。しかしこの点については、健康成人37例を対象にエポエチン ベータ製剤とダルベポエチン アルファ製剤の溶液量を合わせて検討したフランスでの比較試験では、エポエチン ベータ製剤の方が疼痛の程度が低いと報告されている⁷⁾。また、成人の腹膜透析患者42例を対象としたオランダでの比較試験では、エポエチン ベータ製剤(0.3mL), ダルベポエチン アルファ製剤(0.5mL)の溶液量が異なるため、プラセボ(生理食塩水0.3mL, 0.5mL)を設け比較している。その結果、エポエチン ベータ製剤のVAS値は、ダルベポエチン アルファ製剤と比べ有意に低値を示すとともに、生理食塩水0.3mLおよび0.5mLとも同等のVAS値を示したことから、痛みの要因は溶液量によるものではなく、ダルベポエチン アルファ製剤の成分によるものと推察されている⁸⁾。

保存期慢性腎臓病患者および腹膜透析患者の腎性貧血治療におけるESAの皮下投与時の疼痛は、患者にとって苦痛であり、治療意欲やコンプライアンスの低下にも影響する因子である。ESAの継続的

な使用による貧血の改善は、その患者のQOLを改善するのももちろんのこと、心機能保護を含め予後改善にも影響を及ぼす可能性がある。

以上のことから、皮下投与時の疼痛の程度が低いESAによる貧血治療はこれら腎性貧血患者にとって有意義なものである。

■ 結語

腹膜透析患者を対象にエポエチン ベータ製剤およびダルベポエチン アルファ製剤の皮下投与時の疼痛について比較した。VASおよびFSを用い比較した結果、いずれの評価においてもエポエチン ベータ製剤はダルベポエチン アルファ製剤と比べ疼痛の程度が有意に低いことが示され、患者QOLの観点から有用な製剤であると考えられた。

(文 献)

- 1) 岡田一義, 松本絃一, 他: エリスロポエチン製剤皮下注射の疼痛比較. PTM 4 (1) SEP, 2009.
- 2) 吉田祐一, 星野 豊: エリスロポエチン製剤の皮下注射による痛みの検討—組成変更後のエポエチンベータとエポエチンアルファとの比較—. 腎と透析 67: 549-552, 2009.
- 3) 井上 徹, 長門谷克之, 他: エリスロポエチン製剤皮下投与時の疼痛比較—エポエチンアルファ・エポエチンベータの比較—. 臨透折 26: 497-500, 2010.
- 4) 酒井行直, 酒井紗織, 他: 腹膜透析患者におけるエリスロポエチン製剤皮下投与時の疼痛比較. 臨透折 26: 129-132, 2010.
- 5) 牧野武志, 安藤 航, 他: エポエチン α とエポエチン β の皮下投与時の痛みの比較調査. 日透折医学会誌 43: 795-800, 2010.
- 6) Schmitt CP, Nau B, et al.: Increased injection pain with darbepoetin- α compared to epoetin- β in paediatric dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 21: 3520-3524, 2006.
- 7) Berthoux F, Ryckelynck JP, et al.: A trial comparing local pain after subcutaneous injection of epoetin- β versus darbepoetin- α in healthy volunteers. Clin Nephrol 70: 33-40, 2008.
- 8) Ter Wee PM, de Koter Y, et al.: Immediate pain sensation is less with subcutaneous epoetin- β compared to subcutaneous darbepoetin- α . Clin Nephrol 72: 177-180, 2009.
- 9) Wong D, Baker C: Reference manual for the Wong-Baker FACES pain rating scale. Whaley and Wong's Essentials of Pediatric Nursing, 5th ed, Mosby-Year Book Inc, Missouri, 1997, pp.1215-1216.
- 10) 蓮沼智子, 姚 皇治, 他: EPOCH注の健康成人を対象とした臨床薬理試験—痛みの程度に関する二重盲検比較試験—. 腎と透析 66: 747-754, 2009.