

保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血における ダルベポエチンアルファおよびエポエチンベータペゴルの 有効性の比較

伊藤千春^{*1} 秋元 哲^{*1} 森下義幸^{*2} 山本尚史^{*3}
小倉 学^{*2} 山崎智行^{*3} 三木敦史^{*2} 本間寿美子^{*3}
草野英二^{*1} 浅野 泰^{*3} 長田太助^{*1}

Comparison of benefits to non-dialysis CKD patients between darbepoetin alpha and epoetin beta pegol

Chiharu ITO^{*1}, Tetsu AKIMOTO^{*1}, Yoshiyuki MORISHITA^{*2}, Hisashi YAMAMOTO^{*3}, Manabu OGURA^{*2},
Tomoyuki YAMAZAKI^{*3}, Atsushi MIKI^{*2}, Sumiko HOMMA^{*3}, Eiji KUSANO^{*1}, Yasushi ASANO^{*3},
and Daisuke NAGATA^{*1}

^{*1}Division of Nephrology, Jichi Medical University, Tochigi,

^{*2}Department of Internal Medicine, Haga Red Cross Hospital, Tochigi,

^{*3}Department of Nephrology, Internal Medicine, Koga Red Cross Hospital, Ibaraki, Japan

要 旨

背 景：慢性腎臓病(CKD) 保存期における腎性貧血に対し、ダルベポエチンアルファ(DA)およびエポエチンベータペゴル(CERA)が主に使用されているが、両薬剤の有効性の比較を行った報告は本邦では少ない。

目 的：保存期CKDの腎性貧血症例における、DAおよびCERAの投与症例の赤血球関連パラメータの変動、Hb維持率を評価し、両薬剤の有効性を比較する。

方 法：保存期CKD患者のうち、ESA製剤を以前に投与されておらず、かつ、2010年7月から2013年6月までの間にCERAおよびDAを新規に6カ月間投与された患者を抽出した。ESA製剤投与開始時eGFR10~59 mL/分/1.73m²、かつHb7.5g/dL以上11.0g/dL未満を二次基準とし、6カ月以内に透析導入となった症例などを除いた。ESA製剤開始後2カ月のHb値の上昇速度と、Hb維持率として台数近似法によりESA製剤投与開始時を基準としたESA製剤開始後6カ月間のHb値上昇度を換算した。

結 果：保存期CKDの腎性貧血症例に対し、DAが106例、CERAが61例に6カ月間投与され、DA群61例、CERA群36例が評価対象となった。投与開始時の患者背景では年齢、性差、BMI、腎機能に有意差はなかった。投与開始時および経過中の腎機能とHb値、Hb値上昇速度、Hb維持率と、0~5カ月のESA製剤総投与量、血圧には両群で差がなかった。DA群に比し、CERA群では有意に経過中のMCVおよびMCHの低下がみられた。

結 論：保存期CKDの腎性貧血に対し、DAおよびCERAの貧血改善効果は同等と考えられた。赤血球恒数の変化からは、CERA群で鉄需要性がより充進する可能性があり、適切な鉄剤投与でCERA投与量の低減が期待できる可能性が示唆された。

Background : Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are the mainstay of treatment for renal anemia in chronic kidney disease (CKD) patients. However, the difference in hematopoietic effect between darbepoetin alfa (DA)

and continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) has remained unclear in non-dialysis CKD patients. Another purpose of this study was to analyze the red blood cells indices under treatment with these two ESAs in ESA-naïve CKD patients.

Methods : This study was designed as a multicenter retrospective observational investigation, and included 61 patients receiving DA (group DA) and 36 patients receiving CERA (group CERA) for at least six months. Relative effect of these ESAs was determined by comparing means of the individual monthly average of the area under the curve above the initial level of hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), and red blood cell count (RBC) with the trapezoidal rule, which are maintenance ratios. Serial changes in mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) were also evaluated.

Results : No differences were found in the mean ratios of Hb, Hct, and RBC, and maintenance ratios of these parameters. The ratio of MCH in group CERA was decreased compared with that in group DA. Subsequent decrease in MCV was also remarkable in group CERA.

Conclusions : It is speculated that iron demand increased during the administration of CERA, which was suggested by changes in the red cell indices. Reticulocyte indices and iron-related parameters could provide a more detailed explanation and the significance of iron supplementation during administration of CERA should be clarified when compared with other types of ESA.

Jpn J Nephrol 2015 ; 57 : 1233-1240.

Key words : non-dialysis chronic kidney disease, darbepoetin alfa, continuous erythropoiesis receptor activator, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin

背景

腎性貧血は慢性腎臓病(CKD)の合併症の一つであり、CKD ステージ3～5期においてはHb<11g/dLの症例が8.6%を占めるとされる¹⁾。無治療の腎性貧血はQOLを低下させ、心肥大、うっ血性心不全などの心血管合併症を進行させるほか、死亡率を上昇させることが報告されている^{2,3)}。

赤血球造成刺激因子製剤(以下、ESA)として、3個のN-架橋型オリゴ糖(OS)を有するヒト遺伝子組み換えエリスロポエチン(rHuEpo)が開発され、その後さらに2個のOSをrHuEpoに付加したダルベポエチンアルファ(DA)、rHuEpoをPEG化したエポエチンベータベゴル(continuous erythropoiesis receptor activator : CERA)が産み出された。

DAとCERAの非透析症例での大規模比較試験はCOR-DATUS⁴⁾およびARCTOS⁵⁾に代表されるが、これらの研究ではDAの投与量が比較的多量に設定され、やや過剰に貧血が補正されている可能性もあり、DAとCERAの効果を直接比較できているとは言い難い。また、これらの試験においては、鉄代謝項目のほか、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)のデータはなく、ESAが腎機能に与える影響について言及されていない。本研究では、DAとCERAの両者の効果の比較をこれらの視点に基づき検討することとした。

方法

本研究は病歴に基づいた後ろ向き研究で、2010年7月から2013年6月までの間に自治医科大学医学部附属病院、芳賀赤十字病院、古河赤十字病院において、新規にDAまたはCERAの投与が開始され、6カ月間中断することなく、2カ月に1回以上の頻度でESAの投与を受け、血液検査のフォローを受けていた患者を一次選択の対象とした。ESA開始時に推算糸球体濾過量(eGFR)が10～59 mL/分1.73m²、Hb 7.5 g/dL以上11.0 g/dL未満であることを二次選択の基準とした。除外基準として、ESA使用歴がある症例あるいは使用歴が不明な症例、ESA開始後6カ月以内に透析導入あるいは死亡した症例、悪性腫瘍疾患、造血障害をきたす血液疾患(活動性のない全身性エリテマトーデスを除く)、出血性疾患、急性炎症性疾患および活動性のある慢性炎症性疾患、肝硬変を有する症例、期間中輸血のある症例、期間中ESAの種類が変更された症例、腎移植症例、ESAの副作用が出現した症例とした。

ESAの処方開始時期、用量については、原則として研究期間開始当時のKidney Disease Outcomes Quality InitiativeとJapanese Society for Dialysis Therapy (JSdT)のガイドラインに基づき設定し、目標は、非透析CKD症例の目標Hb値である11 g/dL以上とした⁶⁾。

腎機能はeGFRを算出して評価した⁷⁾。経過中のESAの貧血改善効果については、ESA開始後2カ月のHb値上昇速度をHb上昇率(g/dL/月)とした。また、ESAの長期的効

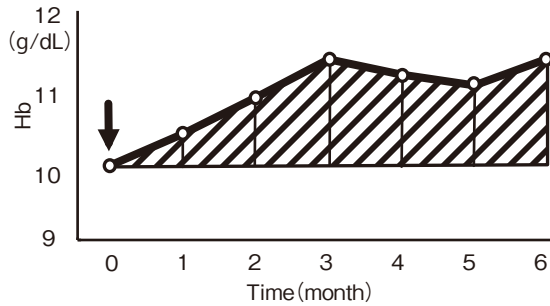


Fig. 1. Maintenance ratio of Hb

Arrowhead : start of ESA. A shaded area was calculated with the trapezoidal rule and was divided with the length of studying period (6 months), that was maintenance ratio (g/dL).

果を評価するために、ESA 投与開始時のヘモグロビン(Hb)濃度、ヘマトリット(Hct)値、赤血球数(RBC)を基準とし、0～5カ月間のESAに対応した各上昇率をそれぞれ維持率として、台数近似法にて算出した(Fig. 1)⁸⁾。基準値よりもHb値が低下した場合、負要素として相殺した。

データはすべて平均値±標準偏差で示した。DA群およびCERA群間の差の検定は、連続変数についてはMann-Whitney U検定、割合はカイ2乗検定を用いて行った。群内の対応ある変動差の検定はWilcoxon signed-rank testを用い、すべての統計解析には、統計ソフトウェアStatView v5.0を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

本研究の内容は、ヘルシンキ宣言に基づき、自治医科大学疫学研究倫理委員会(第疫13-13号)および各医療施設の倫理委員会(受付番号なし)の承諾を得て施行した。

結 果

前述した医療機関で加療を受けていたCKD症例のうち、2010年7月1日から2013年6月30日の間にDA群は計106例、CERA群は計61例で6カ月間継続投与されており、このうち上記除外基準に該当した例を除いたDA群61例、CERA群36例を評価対象とした(Table 1)。DA群の腎疾患は慢性糸球体腎炎(CGN)23例、糖尿病性腎症(DMN)19例、腎硬化症(NS)14例、多発性嚢胞腎(PCK)3例、痛風腎(GN)1例、急速進行性糸球体腎炎1例で、CERA群はDMN18例、CGN7例、NS7例、ループス腎炎2例、GN1例、間質性腎炎1例であった。

研究開始時の患者背景として、高血圧の割合がDA群でより高かったが、それ以外の一般状態、赤血球関連指数、腎機能、血圧値に相違はなかった(Table 2)。研究期間中に、

Table 1. Case selection

Cases DA administrated continuously for six months : 106	
Other kinds of ESA had administrated	13
Dialysis introduction	11
Blood transfusion	5
Untreated malignant diseases	5
Bleeding	3
Unknown treatment history of ESA	3
Liver cirrhosis	2
Hematopoietic diseases	2
Acute inflammatory diseases	1
→ 61 cases eligible	
Cases CERA administrated continuously for six months : 60	
Dialysis introduction	8
Other kinds of ESA had administrated	6
Untreated malignant diseases	5
Blood transfusion	2
Unknown treatment history of ESA	2
Liver cirrhosis	1
→ 36 cases eligible	

両群で観察期間以前からの開始症例を含む各々8例にTSAT 20%以下および血清フェリチン値100ng/mL以下で経口クエン酸第一鉄50mg分1が投与されていたが、鉄静注剤の投与症例はなかった。

Hb(Fig. 2a), Hct (Fig. 2b), RBC(Fig. 2c), ESA使用量(Fig. 3), eGFR(Fig. 4)の変化は両群で差はなかった。貧血、腎機能はESA投与前に進行しており、DA群においては経過後半に腎機能の悪化を認めていた(Fig. 2a～c, 4)。ESAの効果や投与量については両群に差はなかった(Table 3)。また、2012年CKD診療ガイドラインの腎性貧血の改善指標達成率は両群で差を認めなかった。

MCVとMCHは、DA群よりCERA群において有意に低下し(Fig. 5a, b), CERA群においては時相的にMCHの低下後、MCVが低下していると考えられた。MCHCについてはDA群およびCERA群で変動はあるものの、低下傾向を示したが、両群の差はなかった(Fig. 5c)。血圧においても両群で有意差なく経過していた(Fig. 6)。

なお、血清フェリチン値はESA開始時に測定されていたのは両群とも6例、ESA投与6カ月時はそれぞれCERA群で9例、DA群で3例のみであった。

考 察

本研究で、保存期CKD症例の腎性貧血において、DAとCERAの貧血改善効果に明らかな差はなく、CERAにはMCV

Table 2. Background

Group	DA	CERA	
Sex (male : female)	36 : 25	26 : 10	N.S.
Age (years)	74 (12)	71 (12)	N.S.
Body weight (kg)	56.1 (12.4)	58.3 (11.1)	N.S.
BMI	22.9 (4.2)	23.4 (3.8)	N.S.
Hb (g/dL)	9.2 (1.1)	9.4 (1.0)	N.S.
Hct (%)	28.0 (3.2)	28.3 (3.1)	N.S.
RCC ($10^4/\mu\text{L}$)	288 (38)	296 (36)	N.S.
MCV (fL)	97 (6)	96 (7)	N.S.
MCH (pg)	32 (2)	32 (2)	N.S.
Serum creatinine (mg/dL)	3.01(1.21)	2.94(1.05)	N.S.
eGFR (mL/min/1.73m ²)	17.8 (7.5)	19.0 (8.4)	N.S.
Systolic blood pressure (mmHg)	139 (20)	140 (23)	N.S.
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 (11)	71 (14)	N.S.
Hypertension	50	22	p<0.05
Anti-RAAS drugs administrated	38	18	N.S.
Diabetes mellitus	20	19	N.S.
Hyperlipidemia	11	9	N.S.
Hyperuricemia	16	8	N.S.
Cardiovascular diseases	20	10	N.S.
Oral ferric formulation administrated	8	8	N.S.

Data : mean (SD)

Cases of hypertension were defined as taking antihypertensive medicines during the study period. Cases of diabetes mellitus were identified as having preexisting the condition, besides being on low-calorie diet, taking oral hypoglycemic agents, or injecting insulin. Cases hyperlipidemia or hyperuricemia were determined as having preexisting the condition, besides undergoing the treatment of the respective diseases. Stroke, angina pectoris, acute myocardial infarction, arrhythmia other than extrasystole, and valve diseases were included in cardiovascular events.

RAAS : renin-angiotensin-aldosterone system

と MCH の顕著な低下作用があることが明らかとなった。

鉄貯蔵量と供給量が十分に存在する健常人にエポエチンを静注しても MCV と MCHC は変化しないことが報告されているが⁹⁾, 透析患者にエポエチンを投与した場合, 血清フェリチン値が維持されている条件では, MCH は変化せず, MCV が一時的に増加する¹⁰⁾。これは, 腎性貧血の治療の過程で網状赤血球増加が反映されていることによるものと考えられる。透析患者においては, ESA 投与後に低色素性赤血球率が増加することから¹¹⁾, 鉄欠乏状態に容易に

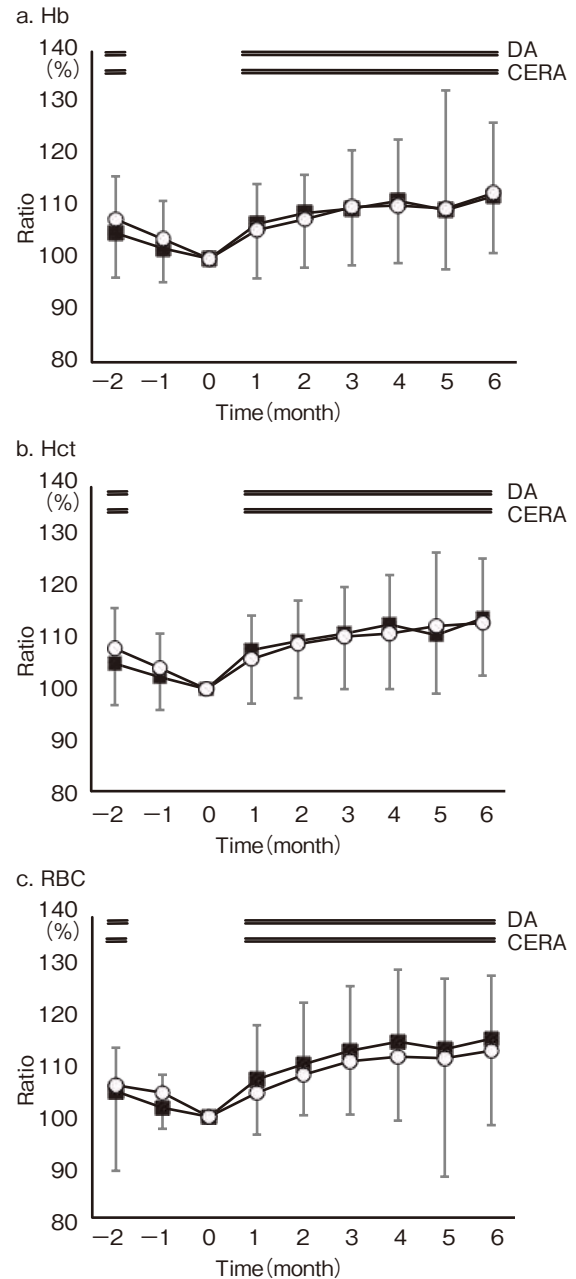


Fig. 2. Serial changes of Hb (a), Hct (b), RBC (c)

○ : Group DA, ■ : Group CERA

bar line : significant difference from the initiation of ESA

移行すると考えられ, MCV と MCH を維持するには ESA の投与量に見合った適切な鉄供給が必要であると考えられる。本研究の CERA 群では, 有意差は得られていないものの, RBC の増加が DA 群を上回っており (Fig. 2c), 増加する赤血球数に対する不均等な Hb 合成が MCV および MCH の低下をもたらした可能性がある。

保存期 CKD で, エポエチンと DA の赤血球恒数に与える効果を比較した報告は検索しえた限りではないが, 血液透

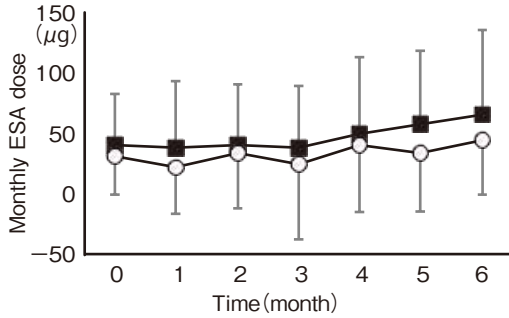


Fig. 3. Monthly dosage of ESA
○ : Group DA, ■ : Group CERA

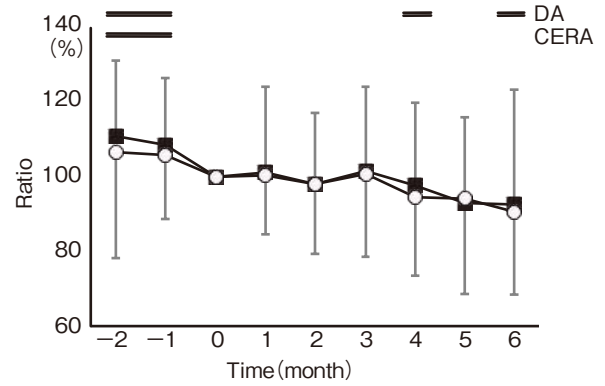


Fig. 4. Serial changes of eGFR
○ : Group DA, ■ : Group CERA
bar line : significant difference from the initiation of ESA

Table 3. Efficacy and applied dose of ESAs

	DA	CERA	
Appreciation rate of Hb (g/dL/month)	0.3 (0.4)	0.4 (0.4)	N.S.
Maintenance ratios			
Hb (g/dL)	0.7 (0.7)	0.7 (0.7)	N.S.
Hct (%)	2.2 (2.0)	2.5 (2.0)	N.S.
RCC (10 ⁴ /μL)	24 (23)	29 (27)	N.S.
Averaged doses of ESA during the first 0 ~ 5 months (μg/month)	58 (31)	72 (41)	N.S.
Averaged costs of ESA during the first 0 ~ 5 months (10 ³ yen/month)	11.3 (5.5)	13.6 (6.7)	N.S.
Achievement of renal anemia improvement			
(%, two months)	43	39	N.S.
(%, four months)	56	56	N.S.
(%, six months)	56	61	N.S.

Amounts of ESA cost were calculated with the National Health Drug Price Standard settled on 30 November 2012 for DA, on 19 July 2011 for CERA, respectively. Improvement in renal anemia was standardized on the basis of Japanese 2012 CKD therapeutic guideline (Hb 10~12g/dL).

析症例でのエポエチンアルファから DA の切り替えの結果では、明らかな MCV の変化を認めなかったという報告がある¹²⁾。この研究では試験期間中の血清フェリチン値が 500ng/mL 前後と高値に保たれており、機能的鉄欠乏については明らかではないものの、絶対的鉄欠乏はない条件下での研究となっている。一方で、十分に鉄供給されている血液透析患者において、DA から CERA に切り替え後に MCV が有意に低下したという報告があり¹³⁾、鉄充足の有無にかかわらず、CERA が MCV を低下させる可能性が示唆される。保存期 CKD での ESA 投与後の赤血球恒数の変化やその反応性と鉄代謝との関連性については、前向き研究にて明らかにされることが期待される。

本研究での Hb 値上昇速度は、DA 群で ESA 投与開始後 2 カ月において 0.3g/dL/月であったが、DA の保存期 CKD を対象とした臨床試験では、DA 初期投与 30 μg/2 週の群で

0.116g/dL/週程度であったことと比較すると¹⁴⁾、やや緩徐であった。本研究の DA 群での初月および 2 カ月目の ESA 平均投与量はそれぞれ 48.5, 41.1 μg で、初月に月 2 回 DA を投与した症例は 11 例に限られていたことから、用量および投与回数が相対的に少ないことがその要因であろう。一方、CERA 群の初月および 2 カ月目の ESA 平均投与量はそれぞれ 56.9, 54.9 μg で、初月に月 2 回 CERA を投与した症例は 5 例であった。CERA の初期投与量が DA に比べ高値であった理由としては、CERA の初期投与量に使われる 25 μg 製剤の採用がなかった研究参加施設があったことがあげられる。

MCV や MCHC は小球性低色素性貧血の古典的指標であるが、その変化については着目されにくい。その理由としては、これら赤血球恒数の変化は軽微であり、しかも早期には見られにくいからであろう。病態が異なるが、真性多

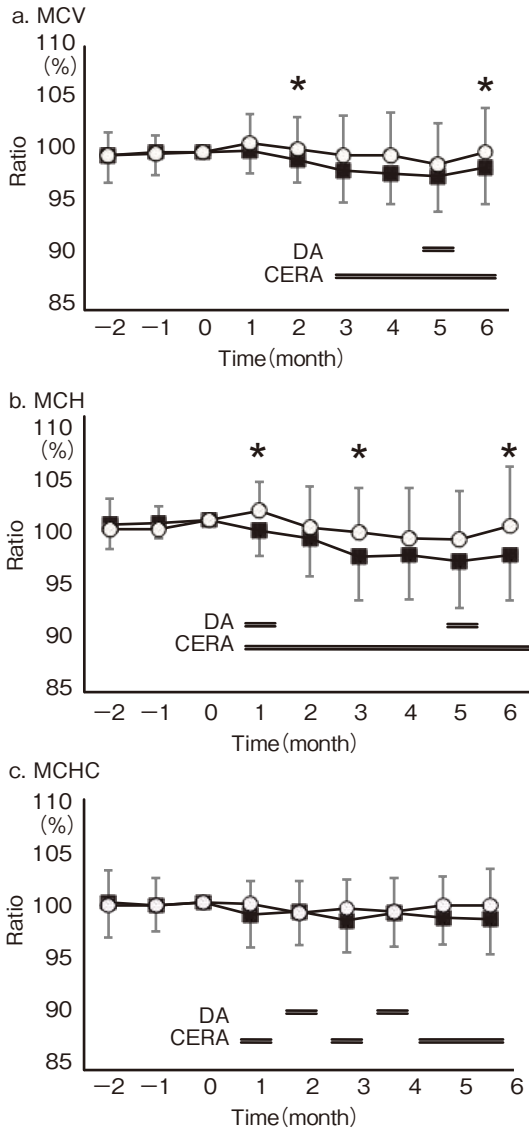


Fig. 5. Serial changes of MCV (a), MCH (b), MCHC (c)
 ○ : Group DA, ■ : Group CERA
 bar line : significant difference from the initiation of ESA
 * : significant difference between group DA and group CERA

血症に対する瀉血時に引き起こされる鉄欠乏性貧血時には、約2週間後に血清フェリチン値が低下し、約1カ月後にMCVの低下が起こる^{15~17)}。一方、瀉血後もMCHCには変化がないことがこれらの研究で明らかにされており、一般的な鉄欠乏性貧血時にもMCVやMCHに比較しMCHCは有用なパラメータではないとされる¹⁸⁾。本研究ではMCHCは各群で低下傾向を示したものの、両群に差が見出せなかったのはこうした理由も考えられる。

血液透析患者で、エポエチンからCERAの切り替え後早期の段階で、hepcidin、網状赤血球Hb等量、フェリチン値

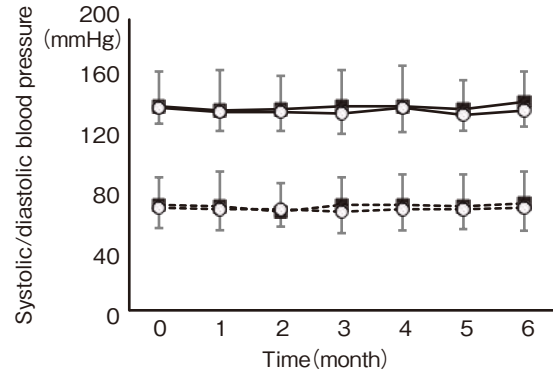


Fig. 6. Serial changes of blood pressure
 ○ : Group DA, ■ : Group CERA
 solid line : systolic blood pressure
 dotted line : diastolic blood pressure

の著減が確認されている^{19,20)}。また、非尿毒症マウスにCERAを投与することで、血清hepcidinと鉄が急激に低下し、鉄欠乏状態ではCERAの効果限定されることが報告されている²¹⁾。ESAの血中濃度が維持されることで、造血に与えるシグナル活性が持続され、それにより鉄需要も増すことが予想されるが、鉄供給が不十分な場合、ESA刺激により鉄が枯渇するまで赤血球造血が亢進することは考えにくく、何らかの因子により、ヘモグロビン合成速度も鉄供給に合わせて制御されていると考えられる。

DAとCERAの造血に対する効果を、分子生物・細胞生物学的手法を用いて比較した検討がいまだになく、分子学的構造に起因する造血効果の差が実際にあるのかどうかは不明である。培養ヒト臍帯血管内皮細胞や²²⁾ヤギを用いた血中ESA tracerの研究結果²³⁾からは、CERAはエポエチンやDAよりもEpo受容体の脱感作とそれに続く再感作がより速く、一方でESAによるEpo受容体の発現増加はCERAでより低く抑えられることで、ESAによるシグナル刺激がより持続的になると考えられている。この生物学的效果差が造血細胞や臨床的に腎性貧血にもあてはまるかどうかは不明である。今回の研究結果では、力価に応じた用量調整がなされていない状態での比較であるものの、結果的にはDAとCERAにおいては造血効果において差はなく、ESAの相違のみが赤血球恒数の変化に影響するかどうかは今後の検討課題と思われる。

本研究でのDA群、CERA群のうち、DMNがCKDの原疾患であった症例の割合はそれぞれ31%、50%と後者にやや多い結果となっている。ほかの原因のCKD症例に比較し、DMNではEpo産生能が低下し、相対的なEpo不足になっていると考えられているが²⁴⁾、一方で、ESAに対する

反応性も低いと報告されている²⁵⁾。保存期CKDの腎性貧血において、ESAに対する反応性をDMNと他疾患とで比較した報告が検索しえた限りではなく、両群でのDMNの割合の違いが研究結果にどれほど影響を与えたかは不明である。

本研究の評価期間はCORDATUSやARCTOSでの貧血補正期間に相応する。しかしながら、ESA投与開始後6カ月以降の維持投与期間にも腎生存率は低下し、腎不全末期に至る症例も累積されていることから^{26,27)}、ESA投与期間中は腎機能悪化の影響を常に受けていると言えるだろう。したがって、ESA投与量補正は常態的に必要であり、多くの保存期CKDの症例では一定量のESAで貧血補正が図られている期間は短いと考えられる。

本研究の制限として、後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、ESA投与前後に鉄代謝項目の観察がなされていないことがあげられた。

結果としては示していないが、本研究の個々の参加施設においてもCERA投与後のMCV、MCHの低下傾向は確認されており、CERAのこうした作用はほかのESAにはない、独特な鉄代謝に対する影響であることが予想される。

結 語

保存期CKD腎性貧血におけるDAとCERAの貧血改善効果には明らかな差を認めなかったが、CERAにはより強い鉄消費能力があることが示唆された。hepcidin、erythroferroneを含むより詳細な鉄動態の評価を行うことで、より効果的なCERAの投与方法が解明される可能性があると考えられた。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

文 献

1. Dmitrieva O, de Lusignan S, Macdougall IC, Gallagher H, Tomson C, Harris K, Desombre T, Goldsmith D. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease : cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrol* 2013 ; 14 : 24.
2. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 548-554.
3. Moreno F, Aracil FJ, Pérez R, Valderrábano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 548-556.
4. Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, Golper TA, Ruangkanhasetr P, Lee HY, Wu KD, Nowicki M, Ladanyi A, Martínez-Castelao A, Beyer U, Dougherty FC. CERA. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 3980-3986.
5. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, Locatelli F, Dougherty FC, Beyer U. ARCTOS Study Investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis : results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 337-347.
6. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 471-530.
7. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, Kuriyama S, Komatsu Y, Suzuki M, Nakai S, Hattori M, Babazono T, Hiramatsu M, Yamamoto H, Bessho M, Akizawa T. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy : guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2010 ; 14 : 240-275.
8. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-992.
9. Sun Y, Wu H. AUC-based tests for nonparametric functions with longitudinal data. *Statistica Sinica* 2003 ; 13 : 593-612.
10. Lundby C, Thomsen JJ, Boushel R, Koskolou M, Warberg J, Calbet JA, Robach P. Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *J Physiol* 2007 ; 578 : 309-314.
11. Schaefer RM, Schaefer L. The hypochromic red cell : a new parameter for monitoring of iron supplementation during rhEPO therapy. *J Perinat Med* 1995 ; 23 : 83-88.
12. Jordan J, Breckles J, Leung V, Hopkins M, Battistella M. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa : effects on patients' hemoglobin and costs to canadian dialysis centres. *Can J Hosp Pharm* 2012 ; 65 : 443-449.
13. 今井麗華, 赤井洋一, 鈴木幸恵, 土田康博, 草野英二. エポエチンβベゴル2週に1回投与方法9カ月間の使用経験. *臨床透析* 2013 ; 29 : 1525-1530.
14. 秋葉 隆, 北澤孝三, 柴田孝則, 五味朋子, 渋谷祐子, 前田益孝, 松井則明, 高田健治, 浅野 泰, 飯塚 正, 小口智雅, 笠原寛, 山崎親雄, 伊藤 晃, 小川洋史, 大林孝彰, 稲熊大城, 武田一人, 下条文武, 西 慎一, 鈴木正司, 飯野靖彦, 斎藤 明, 渡邊有三, 平方秀樹, 塚本雄介, 内田英二, 岩崎 学, 椿原美治, 秋澤忠男. 保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血に対するKRN321(ダルベポエチンアルファ)静脈内投与の有効性および安全性. *腎と透析* 2010 ; 68 : 436-448.

15. McClure S, Custer E, Bessman JD. Improved detection of early iron deficiency in nonanemic subjects. *JAMA* 1985 ; 253 : 1021–1023.
16. Birgegård G, de Verdier CH, Högman C. A comparison between concentrations of free erythrocyte protoporphyrin and serum ferritin during development of iron deficiency by phlebotomy in polycythaemia vera patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1987 ; 47 : 593–597.
17. Patton WN, Cave RJ, Harris RI. A study of changes in red cell volume and haemoglobin concentration during phlebotomy induced iron deficiency and iron repletion using the Technicon H1. *Clin Lab Haematol* 1991 ; 13 : 153–161.
18. Asberg AE, Mikkelsen G, Aune MW, Asberg A. Empty iron stores in children and young adults—the diagnostic accuracy of MCV, MCH, and MCHC. *Int J Lab Hematol* 2013 ; 36 : 98–104.
19. Jonckheere S, Dierick J, Vanhouteghem H, Devleeschouwer M, Stove V. Erythrocyte indices in the assessment of iron status in dialysis-dependent patients with end-stage renal disease on continuous erythropoietin receptor activator versus epoetin beta therapy. *Acta Haematol* 2010 ; 124 : 27–33.
20. Kakimoto-Shino M, Toya Y, Kuji T, Fujikawa T, Umemura T. 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 : 421–426.
21. Sasaki Y, Noguchi-Sasaki M, Matsuo-Tezuka Y, Matsumoto-Omori Y, Kurasawa M, Yorozu K, Shimonaka Y. Epoetin beta pegol (C.E.R.A.) promotes utilization of iron for erythropoiesis through intensive suppression of serum hepcidin levels in mice. *Int J Hematol* 2014 ; 99 : 561–569.
22. Trincavelli ML, Da Pozzo E, Ciampi O, Cuboni S, Daniele S, Abbracchio MP, Martini C. Regulation of erythropoietin receptor activity in endothelial cells by different erythropoietin (EPO) derivatives : An *in vitro* study. *Int J Mol Sci* 2013 ; 14 : 2258–2281.
23. El-Komy MH, Schmidt RL, Widness JA, Veng-Pedersen P. Differential pharmacokinetic analysis of *in vivo* erythropoietin receptor interaction with erythropoietin and continuous erythropoietin receptor activator in sheep. *Biopharm Drug Dispos* 2011 ; 32 : 276–288.
24. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 495–499.
25. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 794–800.
26. 加藤文乃, 竹内典子, 竹之下枝実, 湯浅讓治, 井坂茂夫, 藤井隆之, 鈴木理志, 入江康文, 小川 真, 上田志朗. 保存期慢性腎不全患者におけるエリスロポエチンの透析導入遅延効果. *日腎会誌* 2010 ; 52 : 58–65.
27. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H, Akizawa T. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2012 ; 16 : 529–540.