

当院でのロキサデュスタット錠の使用経験

高橋佳子、灘岡純一、神崎正俊、熊澤光明

JA秋田厚生連 大曲厚生医療センター 泌尿器科

Initial experience of Roxadustat administration for maintenance hemodialysis patients with hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent in Omagari Kousei Medical Center

Yoshiko Takahashi, Junichi Nadaoka, Masatoshi Kanzaki, Teruaki Kumazawa
Department of Urology, Omagari Kousei Medical Center

<緒言>

1990年代に登場したErythropoiesis Stimulating Agents (ESA) による加療が透析患者の腎性貧血の従来の治療であったが、2019年よりESAに次いでHypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬が登場した。HIF-PH阻害薬は低酸素状態を模倣して、erythropoietin (EPO) 産生の調整を担うHypoxia Inducible Factor (HIF) を分解するProlyl Hydroxylase (PH) の活性化を阻害し、HIFを安定化させることでEPO産生を増加し造血を調整する新規薬である。

今回我々は、当院で維持血液透析を行っている高容量ESA投与患者に対してHIF-PH阻害薬であるロキサデュスタット錠へ切り替えを行い、Hb値の推移、副作用の発現、投与量、医療費についての検討を行ったので報告する。

<対象と方法>

2020年1月時点の当院の血液透析患者のうち、高ESA投与症例である37例を対象とした。エポエチンアルファBS注® 3000単位 x 3 /週以上あるいはダルベポエチンアルファ注® 60 µg/週以上あるいはミルセラ注® 100 µg/月以上使用した場合に高容量と定義した。平均年齢は67.1 ± 10.9歳 (mean ± S.D.) (41~87歳)、男性22名 (59.5%)、女性15名 (40.5%)、平均透析歴は4.1 ± 4.3年 (mean ± S.D.) (0~16年) であった。ESA投与量はエポエチンアルファBS注® 3000単位 x 3 /週が1例、ダルベポエチンアルファ注® 60 µg/週が13例、ダルベポエチンアルファ注® 120 µg/週が13例、ダルベポエチンアルファ注® 180 µg/週が6例、ミルセラ注® 250 µg x 2 /月が4例であった。

表1 患者背景

		n=37	
平均年齢(歳)		67.1	(41-87)
性別	男性	22	(59.5%)
	女性	15	(40.5%)
平均血液透析歴(年)		4.1	(0-16)
ESA	エポエチンアルファBS注®3000x3/週	1	
	ダルベポエチンアルファ注®60 µg/週	13	
	ダルベポエチンアルファ注®120 µg/週	13	
	ダルベポエチンアルファ注®180 µg/週	6	
	ミルセラ注®250 µg x 2 /月	4	

※2020年1月時点

120 μ g/週が13例、ダルベポエチンアルファ注[®] 180 μ g/週が6例、ミルセラ注[®] 50 μ g x2/月が4例であった（表1）。37例いずれもESAからロキサデュスタット錠100mgを週3回の内服投与に切り替えた。また、導入時にフェリチン<100ng/mlまたはTSAT<20%以下の鉄欠乏症例に対しては含糖酸化鉄静脈剤、鉄含有リン吸着剤や経口鉄剤内服により鉄補充も同時に行った。ロキサデュスタット錠の投与量は添付文書に従って、表2の増減表に基づき4週間毎の投与量調整を行った。調査期間は2020年10月までの10か月間とした。

表2 投与増減表

Hb変化量 (g/dl)	Hb値(g/dl)			
	<10.5	10.5~11.5	11.5~12.5	12.5<
<-1.0	↑(増量)	↑(増量)	⇒(同量)	////
-1.0~1.0	↑(増量)	⇒(同量)	↓(減量)	休業
1.0~2.0	⇒(同量)	↓(減量)	↓(減量)	////
2.0<	↓(減量)	↓(減量)	↓(減量)	////

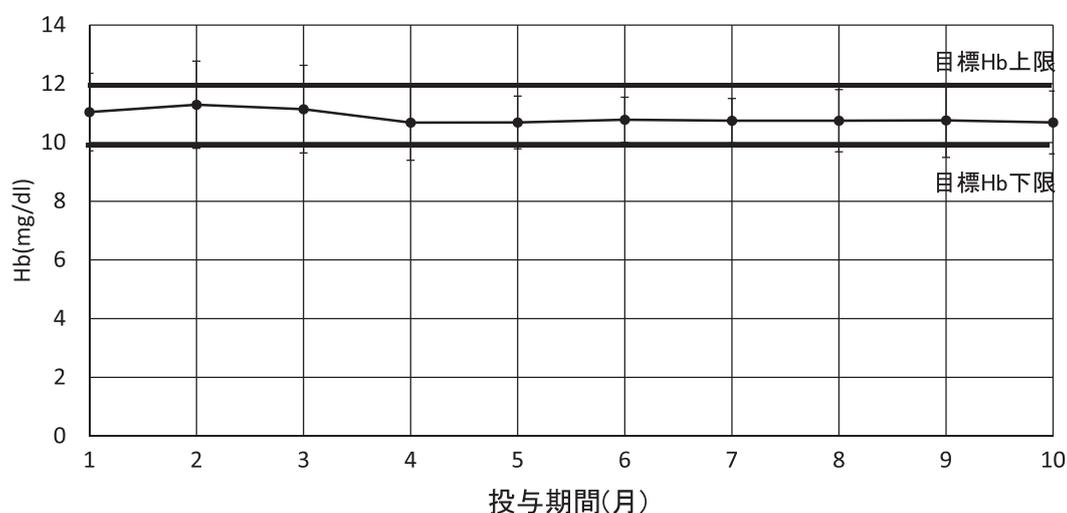


図1 Hbの平均値

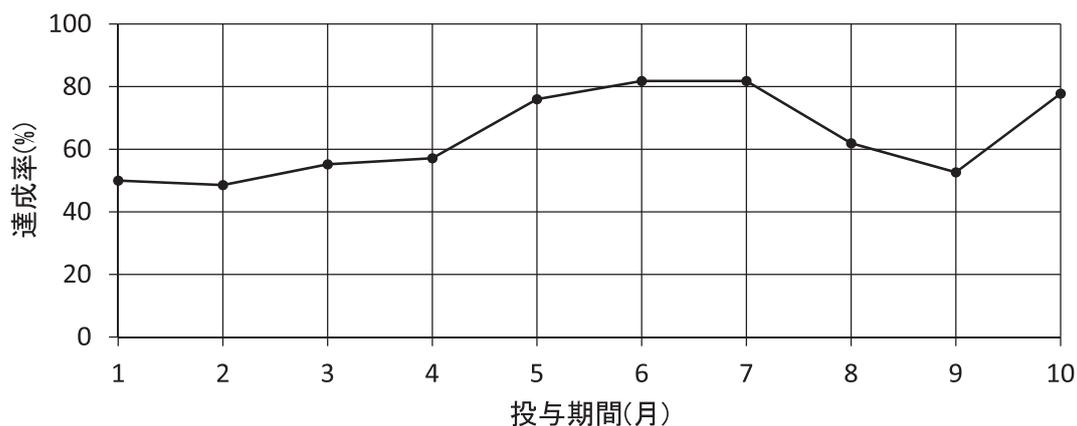


図2 目標Hb達成率 (10g/dl<Hb<12g/dl)

<結果>

Hbの目標値は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に準じ、Hb10-12g/dlとした¹⁾。Hbの平均値はHb10-12g/dlの目標範囲内を安定して維持することができた（図1）。目標Hb達成率は50%以上を維持して推移した（図2）。ロキサデュスタット錠

の投与量は最終観察時点では初期投与量の100mgと同量は11%（2例）、初期投与量より増量となった症例は44%（8例）、減量となった症例は44%（8例）となった（図3）。ロキサデュスタット錠の平均投与量は初期投与量の100mg前後で推移した（図4）。副作用は19例に発症し、食思不振が最も多く13.5%、続いて倦怠感、薬疹が8.1%、その他、むずむず脚症候群や不眠、精神症状といった副作用もみられた（表3）。当院の症例では離脱症例が19例（51.4%）と多い結果となったが、主な離脱理由として食思不振が13.5%、薬疹が8.1%であった。死亡症例が16.2%であり、死因はうっ血性心不全、脳梗塞、悪性腫瘍など多岐にわたったがロキサデュスタット錠投与との直接の因果関係は不明であった（表4）。離脱症例を除く18例につき薬価について検討したところ、ロキサデュスタット錠の導入前は週当たり171,247円の薬価であったが、投与10か月時点では週当たり79,386円の薬価であり、ロキサデュスタット錠への切り替えにより週当たり91,879円の医療費削減を見込むことができた（表5）。

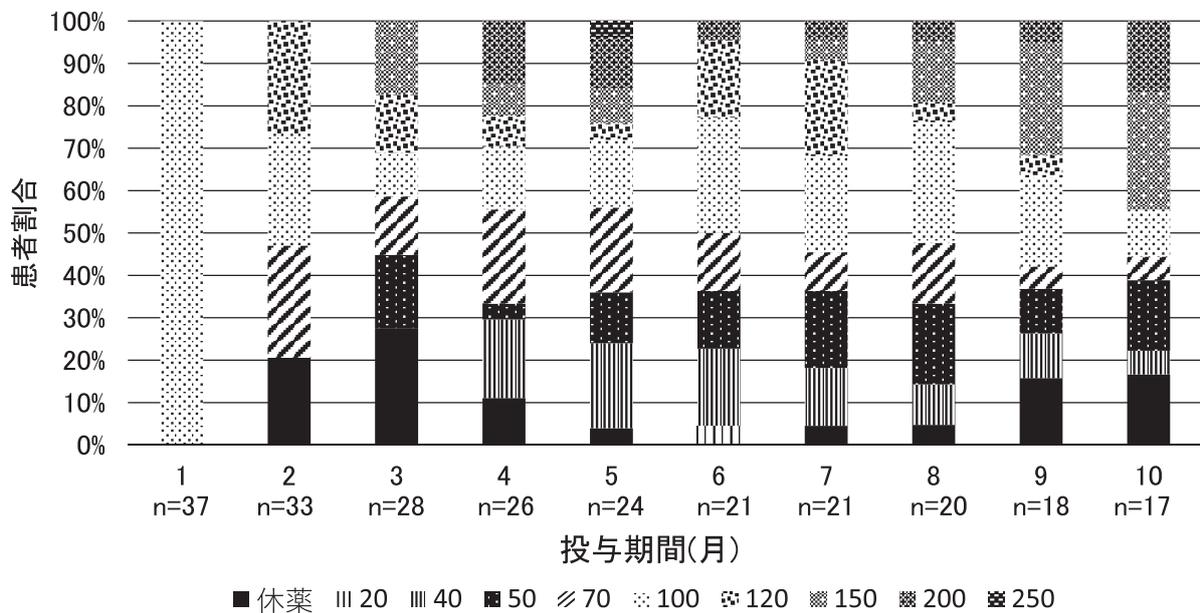


図3 ロキサデュスタット錠の投与量推移

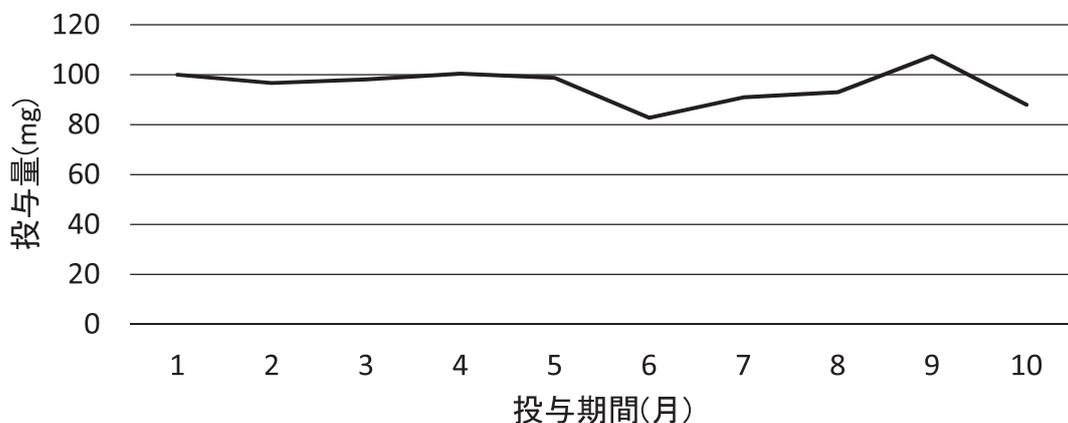


図4 ロキサデュスタット錠の平均投与量

表3 副作用

	n=19	
食思不振	5	(13.5%)
倦怠感	3	(8.1%)
薬疹	3	(8.1%)
むずむず脚症候群	2	(5.4%)
不眠	2	(5.4%)
精神症状	1	(2.7%)
血圧低下	1	(2.7%)
下痢	1	(2.7%)

表4 主な離脱理由

	n=19	
食思不振	5	(13.5%)
薬疹	3	(8.1%)
むずむず脚症候群	1	(2.7%)
精神症状	1	(2.7%)
血圧低下	1	(2.7%)
悪性疾患罹患	1	(2.7%)
脳出血罹患	1	(2.7%)
死亡	6	(16.2%)

※死亡症例に関しては薬剤との直接の因果関係は不明

表5 医療費

ロキサデュスタット錠導入前

	薬価料/週	
エポエチンアルファBS注®3000x3/週	3,153円	1例
ダルベポエチンアルファ注®60µg	6,327円	7例
ダルベポエチンアルファ注®120µg	11,162円	8例
ダルベポエチンアルファ注®180µg	15,560円	1例
ミルセラ注®250µg/2週	18,949円	1例
合計	171,247円	18例

ロキサデュスタット錠投与10か月

	薬価料/週	
休薬		3例
40mg	2,252円	1例
50mg	2,381円	3例
70mg	3,507円	1例
100mg	4,197円	2例
150mg	6,578円	5例
200mg	8,394円	3例
合計	79,386円	18例

91,861円/週の医療費削減

<考察>

本邦では2019年に世界に先駆けてHIF-PH阻害薬が腎性貧血の治療薬として承認された。HIF-PH阻害薬は従来使用されてきたESAと異なりHIFを安定化させることで内因性EPOを産生させ、腎性貧血を改善する新規治療薬である。HIF-PH阻害薬は国内第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験の結果から、貧血改善効果はESAと比較し非劣性であることが示されている²⁻⁴⁾。未だ臨床的エビデンスは乏しいが、Ogawaらの報告によるとロキサデュスタット錠の使用経験で貧血および鉄代謝を改善する可能性が示唆されており⁵⁾、栗山らの報告でも同様にESA抵抗性腎性貧血患者に対しロキサデュスタット錠への変更で貧血の改善および医療費を軽減する可能性が示唆されている⁶⁾。当院の高容量ESA投与患者をロキサデュスタット錠に切り替えた37例でも血液透析患者のHb目標値である10-12g/dlを安定して維持することができた。

当院の検討ではロキサデュスタット錠継続症例の18例で検討したところロキサデュスタット錠導入前と比較し週当たり約9万円の医療費削減を見込むことができた。また、厚生労働省より2020年4月よりHIF-PH阻害薬の登場を踏まえて透析医療に係る診療報酬が見直され、各区分一律で56

点の人工腎臓の点数が引き下げられている。4時間未満、4時間以上5時間未満、5時間以上と血液透析時間により点数は異なるが、いずれも院外処方より院内処方の方が1日あたりの人工腎臓の点数は126点低い、すなわち週3回の血液透析では1,260円 x 3回/週 = 3,780円の差が生まれることとなる。また、ESA製剤は人工腎臓の点数に包括されるのに対してHIF-PH阻害薬は院外処方となるため実質の病院負担は存在しない。1週間あたり3,780円以上のESA製剤の薬価がかかる症例ではHIF-PH阻害薬に切り替え院外処方とする方が病院の利益となる（表6）。

表6 令和2年度人工腎臓の保険点数

人工腎臓1日につき	ESA院内処方	ESA院外処方	点数差
4時間未満	1,924点	1,798点	126点
4時間以上5時間未満	2,084点	1,958点	126点
5時間以上	2,219点	2,093点	126点

ESA薬価が1週間あたり1,260円 x 3回/週 = 3,780円以上であれば院外処方の方が病院の利益となる

2021年1月現在、本邦では新期のHIF-PH阻害薬の登場が相次ぐ中、2020年9月に日本腎臓学会は「HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation」⁷⁾を公表し、特に血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）産生によるがん細胞の成長促進や糖尿病網膜症や加齢黄斑変性の悪化や高血圧、血栓塞栓症、脂質代謝への影響といった副作用について注意喚起を行っている。HIF-PH阻害薬投与前の悪性腫瘍、網膜病変の評価の推奨、血栓塞栓症リスクのある患者の適応可否の慎重な判断、定期的な肝機能障害や血栓塞栓症、高血圧、血糖、脂質異常等のモニタリング評価を推奨するとしている。

HIF-PH阻害薬はESA抵抗性腎性貧血に対する臨床的・医療経済的な課題が攻略される可能性が期待され、経口製剤であるため特に保存期腎不全患者にとって利便性が高いことが想定される。一方で当院の使用経験からも副作用発現率が高く、今後、HIF-PH阻害薬をどのように腎不全治療に組み込むか、症例毎の適応や副作用に対する対応なども課題となる。

<結語>

高容量ESA投与症例からロキサデュスタット錠への切り替えを行ったところ安定したHb値のコントロールが可能であった。副作用発症率が高く、特に消化器症状に注意が必要である。また、ESA製剤よりも医療費削減のメリットが期待できる。

<利益相反>

本論文に利益相反はない。

<文献>

- 1) 山本裕康、西 慎一、友 雅司、他：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、日本透析医学会雑誌 49：89-158、2016.
- 2) Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, et al.: Roxadustat Treatment of Chronic Kidney Disease-Associated Anemia in Japanese Patients Not on Dialysis: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled trial. *Advances in Therapy* 36 : 1438-1454, 2019.
- 3) Akizawa T, Ueno M, Shiga T, et al.: Oral roxadustat three times weekly in ESA-naive and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: Results from two phase 3 studies, *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 24: 628-641, 2019.
- 4) Akizawa T, Otsuka T, Reusch Michael, et al.: Intermittent Oral Dosing of Roxadustat in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Randomized, Phase 3, Multicenter, Open-Label Study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 24: 115-125, 2019.
- 5) Ogawa C, Tsuchiya K, Tomosugi N, et al.: A Hypoxia-Inducible Factor Stabilizer Improves Hematopoiesis and Iron Metabolism Early after Administration to Treat Anemia in Hemodialysis Patients. *International Journal of Molecular Science* 21: 7153, 2020.
- 6) 栗山 哲、柳沼樹宏、平尾磨樹、他：腎性貧血におけるHIF stabilizerの臨床的展望、透析会誌 53：493-503、2020.
- 7) 内山啓子、南学正臣、阿部雅紀、他：HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation、日本腎臓学会誌 62：711-716、2020.