
腎性貧血治療の実際

— HIF-PH阻害剤への期待 —

佐藤梨香、佐藤浩保、今野武志、小松田 敦*
雄勝中央病院 薬剤科、同 腎臓内科*

Clinical analysis of actual treatment of renal anemia in Ogachi Central Hospital

— Expectations for HIF-PH inhibitors —

Rika Sato, Hiroyasu Sato, Takeshi Konno, Atsushi Komatsuda*
Department of Pharmacy, Department of Nephrology*, Ogachi Central Hospital

<緒言>

腎性貧血の治療で、赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent : ESA製剤）を使用している患者の皮下・静脈注射に伴う疼痛・通院の負担、低反応性、高用量投与による血栓性合併症等の心血管イベントのリスク、高額医療費等が課題となっている^{1,2,3}）。

最近、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害剤（hypoxia-inducible factor -prolyl hydroxylase inhibitor: HIF-PH阻害剤）が開発、上市されてきた^{4,5,6}）。HIF-PH阻害剤の導入はそれらを軽減させることが期待される^{7,8,9}）。

そこで、HIF-PH阻害剤の腎性貧血への有効性と病院経営に与える影響を当院での使用状況をもとに検討することを目的とした。

<対象と方法>

2020年9月1日～2022年10月31日の期間にHIF-PH阻害剤が開始された保存期慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）患者で、投与前後の血清ヘモグロビン値（Hb）と推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）を比較した。

2020年9月1日～2022年10月31日の期間にESAからHIF-PH阻害剤に変更された透析患者（HD）のHbを比較した。

また、ESAからHIF-PH阻害剤に変更した際の薬剤費の変化を比較した。

統計学的検討はpaired-t 検定を用いた。P<0.05を統計学的有意差ありと判定した。

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、各症例から承諾を得た。

<結果>

本研究における対象患者の背景を表1に示す。対象患者数は64人で、そのうちCKDは46例、HD

は18例であった。観察時期は2020年9月～2022年10月とし、その観察期間はCKDで17～108週、HDで8～133週、男女比はCKDが22：24、HDが11：7、平均年齢72.8歳であった。原疾患としては腎硬化症が大半を占め、次いで糖尿病（diabetes mellitus：DM）、慢性糸球体腎炎（chronic glomerulonephritis：CGN）となっていた。

表1 患者背景

観察時期	2020.9～2022.10
患者数	計 64 人 (HD : 18 例、CKD : 46 例)
観察期間	全体 : 8～133 週、平均 57.7 週 CKD : 17～108 週、平均 56.7 週 HD : 8～133 週、平均 54.7 週
男女比	全体 33:31 (CKD 22:24、HD 11:7)
平均年齢	全体 : 72.8 歳 (44 歳～90 歳) CKD : 73.8 歳 (44 歳～90 歳) HD : 70.2 歳 (52 歳～84 歳)
原疾患	全体 : 腎硬化症 35 例、DM 11 例、CGN 1 例、その他 17 例 CKD : 腎硬化症 27 例、DM 6 例、CGN 0 例、その他 13 例 HD : 腎硬化症 8 例、DM 5 例、CGN 1 例、その他 4 例

CKD患者に使用したESA製剤はダルベポエチンアルファBS注12名、平均投与量65 μ g (30～120 μ g)、ミルセラ注3名、平均投与量92 μ g (25～150 μ g)であった。使用したHIF-PH阻害剤はロキサデュスタット10名、平均投与量71mg (40～150mg)、バダデュスタット14名、平均投与量429mg (300～600mg)、ダプロデュスタット16名、平均投与量4mg (2～12mg)、モリデュスタット6名、平均投与量46mg (25～100mg)であった。

HD患者に使用したESA製剤は、ダルベポエチンアルファBS注14名、平均投与量105 μ g (30～180 μ g)、ミルセラ注2名、平均投与量75 μ g (50～100 μ g)であった。使用したHIF-PH阻害剤はロキサデュスタット8名、平均投与量109mg (20～200mg)、バダデュスタット6名、平均投与量500mg (300～600mg)、ダプロデュスタット4名、平均投与量8mg (4～18mg)であった。ESA製剤、HIF-PH阻害剤いずれにおいても、HD患者に対する投与量がCKD患者よりも多かった。

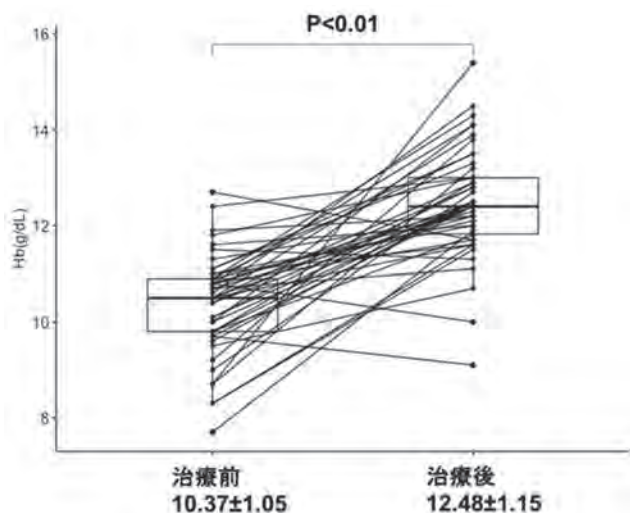


図1 保存期腎性貧血治療前後のHb値の比較

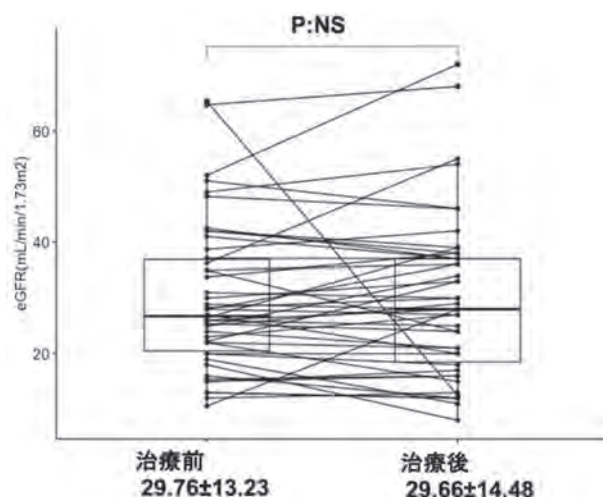


図2 保存期腎性貧血治療前後のeGFR値の比較

保存期腎性貧血治療前後のHb値、eGFR値を比較したグラフをそれぞれ図1、図2に示す。Hb値は、治療前Hb：10.37 (g/dL)、治療後Hb：12.48 (g/dL) と改善がみられ、有意差が認められた。eGFR値の平均値は、治療前29.76 (mL/min/1.73m²)、治療後29.66 (mL/min/1.73m²) と変化はなく、有意差は認められなかった。

さらにeGFR値の推移をステージ毎に比較した結果を図3に示す。eGFR値がステージG5では悪化する患者が多く認められた。

eGFR	No.	不変～改善	悪化
G2:60～89	2	1	1(50%)
G3A: 45～60	4	2	2 (50%)
G3B: 30～45	11	7	4(36.4%)
G4: 15～30	23	14	9(39.1%)
G5: ～15	6	2	4(66.7%)

図3 慢性腎性貧血治療前後のeGFR値の推移

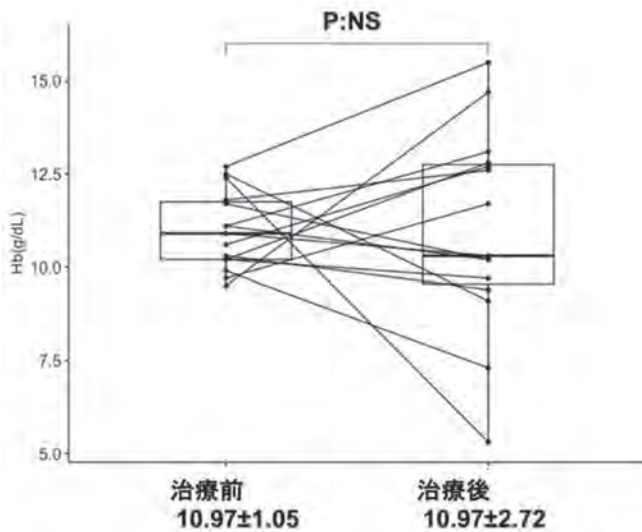


図4 透析患者の治療前後のHb値の比較

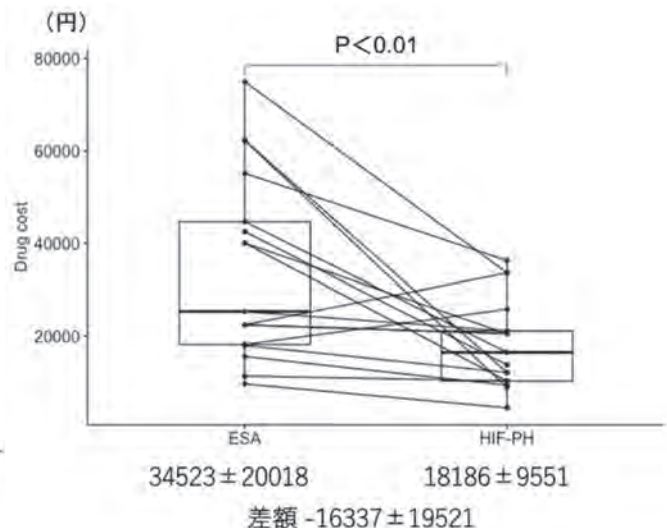


図5 透析患者一月あたりの平均薬剤費の差

HD患者の治療前後のHb値、一月あたりのESA製剤とHIF-PH阻害薬の平均薬剤費の差を比較したグラフを図4、5に示す。Hb値は治療前10.97 (g/dL)、治療後10.97 (g/dL) と変化はなく、有意差は認められなかった。

一月あたりの平均薬剤費は、ESA製剤が34,523±20,018円、HIF-PH阻害薬が18,186±9,551円であり、差額は-16,337±19,521円となった。ESA製剤からHIF-PH阻害薬へ切替えにより平均薬剤費は減少し、有意差が認められた。

<考察>

腎性貧血未治療のCKDの患者において、HIF-PH阻害薬の投与によりHb値は有意な改善を認めた。またeGFRは有意な低下は無く、貧血改善による腎保護効果の可能性があると考えられる。これらの有効性はAkizawaらのロキサデュスタットの報告^{10,11)} やYamamotoらのモリデュスタットの報告と同等であった¹²⁾。

HD患者において、高用量のESA製剤使用は病院経営にも影響がある³⁾。高用量のESA製剤使用

症例で糖尿病患者などHIF-PH阻害薬の使用しにくい患者を除き、HIF-PH阻害薬に変更した。その結果、Hb値の有意な低下は無く、効果は同等であると考えられる。これらの有効性はNangakuらのバダデュスタットの報告¹³⁾、Akizawaらのモリデュスタットの報告¹⁴⁾、Csikyらのロキサデュスタットの報告と同等であった¹⁵⁾。HIF-PH阻害剤への変更例でHb値が低下している例がみられたが、切替え前のESA製剤の使用量や切替え後のHIF-PH阻害剤の薬剤間での貧血改善速度の差などが影響していると考えられる。今回の症例ではHIF-PH阻害剤投与観察期間を4週間以上と大まかに設定したため、ばらつきが出た可能性もある。今後、観察期間を半年～1年程度まで延長し、比較していく必要がある。

内服薬に切り替えることで、患者自身の注射による痛みや、投与に係る医療スタッフの時間的負担などを軽減することができる可能性がある。

表2 HIF-PH阻害剤と併用に注意が必要な薬剤

ロキサデュスタット (エベレンゾ)	リン結合性ポリマー セベラマー塩酸塩、ビキサロマー
	多価陽イオンを含有する経口薬剤(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤)
	HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン 等
	プロベネシド
ダプロデュスタット (ダーブロック)	CYP2C8 阻害剤 クロピドグレル、トリメトプリム 等
	リファンピシン
バダデュスタット (バフセオ)	多価陽イオンを含有する経口薬剤(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤)
	プロベネシド
	BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、サラゾスルファピリジン 等
	OAT3 の基質となる薬剤 フロセミド、メトトレキサート 等
モリデュスタットナトリウム (マスーレッド)	HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル、リトナビル、ロピナビル・リトナビル 等
	チロシンキナーゼ阻害剤 ソラフェニブ、エルロチニブ、ニロチニブ 等
	トラニラスト
	多価陽イオンを含有する経口薬剤(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤)

HIF-PH阻害剤との併用薬剤において、併用禁忌はないが注意が必要な薬剤がある。それらを表2に示す^{16,17,18})。ロキサデュスタットの場合、リン結合性ポリマー、多価陽イオンを含有する薬剤と同時に服用することで、ロキサデュスタットの単回投与後の無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the blood concentration-time Curve infinity : AUCinf) が低下し作用が減弱する可能性がある¹⁹)。我々は、該当薬剤を服用している患者への服薬指導に際し、該当の薬剤服用前後1時間以上間隔をあけてロキサデュスタットを服用するように指導を行っている。ロキサデュスタットの他にも、代謝酵素やトランスポーターに関連した相互作用によりHIF-PH阻害剤の作用増強の可能性が添付文書では指摘されており、血栓塞栓症など副作用のモニタリングを慎重に行っていく必要がある²⁰)。なお、今回検討した症例では、有害事象を発現した例は認められなかった。

表3 ESA製剤とHIF-PH阻害剤の薬価比較

分類	薬剤名	規格	薬価 (円)
ESA 製剤	ネスプ注射液	120 μ g	12622.00
		120 μ g	12622.00
	ダルベポエチンアルファ BS 注	10 μ g	1125.00
		15 μ g	1538.00
		20 μ g	1972.00
		30 μ g	2825.00
		40 μ g	3448.00
		60 μ g	4975.00
		120 μ g	8931.00
	180 μ g	12113.00	
	ミルセラ注	25 μ g	5109.00
		50 μ g	8872.00
		75 μ g	12332.00
		100 μ g	15046.00
150 μ g		20598.00	
200 μ g		26078.00	
250 μ g		31242.00	
HIF-PH 阻害剤	エベレンゾ錠	20mg	367.70
		50mg	777.30
		100mg	1370.50
	ダーブロック錠	1mg	102.70
		2mg	179.70
		4mg	316.80
		6mg	431.30
	バフセオ錠	150mg	208.20
		300mg	366.00
	マスーレッド錠	25mg	163.80
		75mg	403.60

2022年度から、ESAに加えHIF-PH阻害薬の使用は、診療報酬上費用は所定点数に含まれており、別に算定できない²¹⁾。高用量のESAからHIF-PH阻害薬へ切替えにより、同等の効果があれば、薬剤費の減少が期待できる²²⁾。現時点での各薬剤の薬価を表3に示す。ダルベポエチンアルファからダプロデュスタットへ切替えた一例をもとに一月あたりの薬剤費を比較してみると、切替え前はダルベポエチンアルファ180 μ gを維持量として4週間に1回投与していた。その一月あたりの薬剤費は12,113.00円であった。一方、ダプロデュスタット4mgへ切替え後、その一月あたりの薬剤費は8,870.4円となり、薬剤費は大きく減少していた。従って、高用量のESAからHIF-PH阻害薬へ切替えは、診療報酬に含まれる薬剤費が減少し、病院経営上のメリットも期待される。

<結語>

1. CKDの患者では、HIF-PH阻害薬はHb値を改善させ、さらに腎保護効果も認めた。
2. HD患者の場合、ESA製剤からHIF-PH阻害薬へ切替えによるHb値への影響は小さい、あるいはほとんどない。
3. HD患者ではESA製剤からHIF-PH阻害薬へ切替えることで、持ち出し薬剤費の減少が期待できる。

<利益相反>

なお、本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

The authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript. The authors have no conflicts of interest directly relevant to the content of this article.

<参考文献>

- 1) 日本医療研究開発機構 腎臓の造血ホルモン、プロの細胞集団が産生—腎性貧血治療に貢献する発症メカニズムの解明へ—
<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20220609.html>
- 2) 林田征俊、白井美千代、丸山祐子、江藤りか、佐々木 修、一ノ瀬 浩、橋口純一郎、澤瀬健次、船越 哲、原田孝司. 維持血液透析患者におけるダルベポエチン (DA) からエポエチンカッパ (EPO κ) への変更 —投与頻度の増加によるスタッフのストレスと医療費節減からの検討— 透析会誌 49 (6) : 393~399, 2016
- 3) Kanda R, Kubo A, Seki T, Urita A, Sekiuchi M, Tomino Y. Evaluation of switching treatment from high dose of darbepoetin to lower dose of roxadustat in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2022; 26(2): 357-361.
- 4) Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, Jeske M, Keldenich J, Thuss U. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *PLoS One.* 2014 Nov 13; 9(11): e111838.

-
- 5) Del Balzo U, Signore PE, Walkinshaw G, Seeley TW, Brenner MC, Wang Q, Guo G, Arend MP, Flippin LA, Chow FA, Gervasi DC, Kjaergaard CH, Langsetmo I, Guenzler V, Liu DY, Klaus SJ, Lin A, Neff TB. Nonclinical Characterization of the Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat, a Novel Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2020; 374(2): 342-353.
 - 6) Böttcher M, Lentini S, Arens ER, Kaiser A, van der Mey D, Thuss U, Kubitza D, Wensing G. First-in-man-proof of concept study with molidustat: a novel selective oral HIF-prolyl hydroxylase inhibitor for the treatment of renal anaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(7): 1557-1565.
 - 7) Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020 Jul; 29(4): 414-422.
 - 8) Uchida L, Tanaka T, Saito H, Sugahara M, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M. Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 318(2): F388-F401.
 - 9) Zhang S, Guo J, Xie S, Chen J, Yu S, Yu Y. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHI) on anemia in non-dialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD): a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(6): 1139-1147.
 - 10) Akizawa T, Yamaguchi Y, Otsuka T, Reusch M. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Two-Arm, Open-Label Study of Intermittent Oral Dosing of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Japanese Erythropoiesis-Stimulating Agent-Naïve Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis. *Nephron.* 2020; 144(8): 372-382.
 - 11) Akizawa T, Ueno M, Shiga T, Reusch M. Oral roxadustat three times weekly in ESA-naïve and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: Results from two phase 3 studies. *Ther Apher Dial.* 2020; 24(6): 628-641.
 - 12) Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Akizawa T. Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in ESA-Naïve Nondialysis Patients: A Randomized, Phase 3 Trial. *Am J Nephrol.* 2021; 52(10-11): 871-883.
 - 13) Nangaku M, Kondo K, Ueta K, Kokado Y, Kaneko G, Matsuda H, Kawaguchi Y, Komatsu Y. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(9): 1731-1741.

-
- 14) Akizawa T, Yamada T, Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Yamamoto H. Molidustat for Japanese Patients With Renal Anemia Receiving Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(10): 2604-2616.
 - 15) Csiky B, Schömig M, Esposito C, Barratt J, Reusch M, Valluri U, Sulowicz W. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther.* 2021; 38(10): 5361-5380.
 - 16) Kokado Y, Kawai K, Nanjo T, Kinoshita S, Kondo K. In Vitro and Clinical Pharmacokinetic Studies of the Effects of Iron-containing Agents on Vadadustat, an Oral Hypoxia-inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Clin Ther.* 2021; 43(8): 1408-1418. e5.
 - 17) Caltabiano S, Mahar KM, Lister K, Tenero D, Ravindranath R, Cizman B, Cobitz AR. The drug interaction potential of daprodustat when coadministered with pioglitazone, rosuvastatin, or trimethoprim in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect.* 2018; 6(2): e00327.
 - 18) Groenendaal-van de Meent D, den Adel M, Kerbusch V, van Dijk J, Shibata T, Kato K, Schaddelee M. Effect of Roxadustat on the Pharmacokinetics of Simvastatin, Rosuvastatin, and Atorvastatin in Healthy Subjects: Results From 3 Phase 1, Open-Label, 1-Sequence, Crossover Studies. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022; 11(4): 486-501.
 - 19) Groenendaal-van de Meent D, Kerbusch V, Barroso-Fernandez B, den Adel M, van Dijk J, Golor G, Schaddelee M. Effect of the Phosphate Binders Sevelamer Carbonate and Calcium Acetate on the Pharmacokinetics of Roxadustat After Concomitant or Time-separated Administration in Healthy Individuals. *Clin Ther.* 2021; 43(6): 1079-1091.
 - 20) ロキサデュスタット、ダプロデュスタット、バダデュスタット、モリデュスタット 添付文書
 - 21) 厚生労働省 令和4年度診療報酬改定の概要（全体版）：326.
 - 22) Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, Okuda N, Kawamatsu S, Onoue T, Endo Y, Hara K, Cobitz AR. Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7; 15(8): 1155-1165.