医療トピックス

くすり一口メモ

腎性貧血治療薬のHIF-PH阻害薬とその使用に関する注意点

腎性貧血とは，慢性腎臓病における代表的な合併症のひとつです。腎臓においてヘモグロビン（以下，Hb）の低下に見合った十分量のエリスロポエチンが産生されないことによって引き起こされる貧血であり，貧血の主因が腎臓病以外に求められないものをいいます。診断基準値としてはHb値を用いるべきであり，日本人における貧血の診断は年齢，性差を考慮して行うのが妥当であるとされています。そのほか，腎性貧血の診断では，貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要があります。2019年から2021年にかけて，経口剤の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（以下，HIF-PH）阻害薬が国内で次々と承認・販売され，従来の注射薬の赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤に加え，腎性貧血の適応をもつ治療薬として期待されています。以下に，国内で処方可能なHIF-PH阻害薬の一覧を表で示します。

表　国内で上市されているHIF-PH阻害薬の一覧（2022年9月時点）

販売名	一般名	用法	開始用量	最高用量
エベレンゾ®	ロキサデュスタット	週3回	ESA製剤未治療：1回50mg ESA製剤から切り替え：1回70mg又は100mg	1回3.0mg/kg
バフセオ®	バダデュスタット	1日1回	1回300mg	1回600mg
ダーブロック	ダプロデュスタット	1日1回	保存期CKD患者でESA製剤未治療：1回2mg又は4mg 保存期CKD患者でESA製剤から切り替え：1回4mg 透析患者：1回4mg	1回24mg
エナロイ®	エナロデュスタット	1日1回食前又は就寝前	保存期CKD患者及び腹膜透析患者：1回2mg 血液透析患者：1回4mg	1回8mg
マスーレッド®	モリデュスタット	1日1回食後	保存期CKD患者でESA製剤未治療：1回25mg 保存期CKD患者でESA製剤から切り替え：1回25mg又は50mg 透析患者：1回75mg	1回200mg

※CKD：Chronic Kidney Disease：慢性腎臓病

HIF-PH阻害薬は新しい作用機序を有する腎性貧血治療薬であり，従来の造血系に特異的に作用する注射薬であるESA製剤と異なり，経口薬で全身性の作用も伴う可能性があります。日本腎臓学会では，HIF-PH阻害薬の適正使用を目的とし，以下を推奨しています。

①悪性腫瘍：投与開始前には悪性腫瘍の精査を行うことを推奨する。悪性腫瘍の治療中もしくは治療後で再発リスクが考えられる患者においては，HIF-PH阻害薬の利点と欠点を慎重に考慮し投与決定を行うことを推奨する。また，投与中においては注意深い患者診察とともに，特に腎では適切な画像検査による投与前，および投与中の定期的な経過観察を行うことを推奨する。

②糖尿病網膜症，加齢黄斑変性症：網膜出血を発現するリスクが高い患者（増殖糖尿病網膜症，黄斑浮腫，滲出性加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞症等 を合併する患者）に対しては，特に注意して投与することを推奨する。本薬剤の開始後には，定期的に眼科で網膜の状態について評価を受けることを推奨する。
③肝機能異常：投与開始前には肝機能障害の有無，程度を評価することを推奨する。投与開始後は肝機能障害の有無について定期的に評価を行い，基準値を大きく逸脱した場合には薬剤の中止を検討する。中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類B）を認める患者では，減量を考慮することを推奨する。
④高血圧：投与中は高血圧関連事象の発現状況に注意することを推奨する。
⑤高カリウム血症：投与前および投与中は定期的な血清カリウム濃度の測定を行うことを推奨する。
⑥血栓塞栓症：血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓，心筋梗塞，脳梗塞，バスキュラーアクセス血栓等）の既往のある患者では 血栓塞栓症のリスクが高いため，本薬剤の投与の是非を慎重に考慮するとともに，血栓塞栓症を思わせる症状がHIF-PH阻害薬投与中にみられた場合には，HIF-PH阻害薬を中止することを推奨する。
⑦血管石灰化：投与する際は，血管石灰化をモニタリングすることを推奨する。
⑧肺高血圧症/心不全：投与により肺高血圧症を発症する危険性に十分注意し，投与に際しては運動耐容能の低下がないかを丁寧に問診し，右室負荷所見の有無をチェックし，必要に応じ循環器内科への紹介を検討することを推奨する。特に，すでに肺高血圧症を発症している症例へのHIF-PH阻害薬投与については，きわめて慎重に判断すべきと考える。
⑨嚢胞の増大：多発性嚢胞腎患者にHIF-PH阻害薬を投与する場合は，投与中は少なくとも年に1回は画像検査による経過観察を行うことを推奨する。後天性腎嚢胞については，投与開始前の画像評価で嚢胞壁の肥厚や腫瘤様の所見がみられた場合には，腎癌の初期病変の可能性を念頭におき，悪性腫瘍に準じてHIF-PH阻害薬の投与の可否を決定することを推奨する。腎嚢胞のみで癌の疑いがない場合にも，投与中は少なくとも年に1回は画像検査による経過観察を行うことを推奨する。
⑩糖・脂質代謝への影響：HIF-PH阻害薬によるコレステロール低下に伴う心血管系合併症，インスリン抵抗性や脂肪肝に対する影響が考えられる。 HIF-PH阻害薬の種類によっては，スタチンとの併用に注意が必要なものがあるので注意する。

本稿では，国内で処方可能なHIF-PH阻害薬と使用時の注意点をまとめました。腎性貧血治療のご参考にして頂ければ幸いです。

参考文献：日本腎臓学会HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation，各社添付文書，慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン

（鹿児島市医師会病院薬剤部　**田口　茉莉**）