

日本腎臓学会

HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation

2020年9月29日版

内田啓子（委員長：東京女子医科大学）

南学正臣（副委員長：東京大学）

阿部雅紀（日本大学）

岡田浩一（埼玉医科大学）

武田憲彦（自治医科大学）

花房規男（東京女子医科大学）

濱野高行（名古屋市立大学）

矢尾正祐（横浜市立大学）

脇野修（慶應義塾大学）

1. HIF-PH 阻害薬総論：内田啓子、南学正臣
2. 推奨
 - どのような患者に使用することが望ましいか：岡田浩一
 - 鉄補充をどうすることが望ましいか：濱野高行
3. 注意点
 - 悪性腫瘍：矢尾正祐
 - 糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症：花房規男
 - 肝機能異常：花房規男
 - 高血圧：阿部雅紀
 - 高カリウム血症：阿部雅紀
 - 血栓塞栓症：濱野高行
 - 血管石灰化：武田憲彦
 - 肺高血圧症／心不全：武田憲彦
 - 囊胞の増大：矢尾正祐
 - 脂質代謝への影響：脇野修

1. HIF-PH 阻害薬総論

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) は、低酸素に対する防御機構を担う重要な転写因子である。その発現量は、酸素依存性に活性を持つ HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) により調節されており、代表的なターゲット分子として赤血球を増加させることで臓器に対する酸素供給を増やすエリスロポエチンや、血管新生を促すことで酸素供給を助ける vascular endothelial growth factor (VEGF) などがある。HIF-PH 阻害薬は、この低酸素応答機構がエリスロポエチン産生を調節することを利用した、全く新しい機序の腎性貧血治療薬であり、その根本となる低酸素応答機構の解明の功績により Gregg Semenza, Peter Ratcliffe, William Kaelin Jr. が 2019年のノーベル生理学・医学賞を受賞している。

我が国では世界に先駆けてHIF-PH 阻害薬が透析患者の腎性貧血の治療薬として2019年11月20日に発売され、2020年8月26日には別のHIF-PH 阻害薬2剤が保存期の慢性腎臓病患者の腎性貧血治療薬として最初の薬価収載を受けている。今後も、次々にHIF-PH 阻害薬が臨床現場に出てくることが見込まれている。

本薬剤は全く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 erythropoiesis stimulating agents (ESA) と異なり、経口薬で全身性の作用も伴う可能性がある。理論上は低酸素に対する防御機構を誘導することによる生体保護効果が期待できる一方、がんや網膜疾患など血管新生が疾患の増悪に働くような病態では HIF による防御機構の発動に起因する副作用の可能性も懸念されている。これらの理論的懸念に加え、治験において報告された有害事象もある。これらについて理解をした上でHIF-PH 阻害薬を適正使用し、腎性貧血に悩む患者に最大の利益をもたらすことが我々の責務であると考え、以下の recommendation を専門家による expert opinion として出させて頂くこととした。

なお、今後臨床現場におけるエビデンスが蓄積するとともに、本 recommendation は適宜改定を行う予定である。

2. 治療に関する推奨

- ① どのような患者に使用することが望ましいか (ESA からの切り替えも含め)
- 腎性貧血は十分な鉄補充の後、ESAもしくは HIF-PH阻害薬を用いて管理する。保存期CKD のターゲットヘモグロビンは11～13g/dL、透析期CKDのターゲットヘモグロビンは10～12/dLを参考値として、個々の症例の病態に応じた目標 Hb値を定め治療する。ESAとHIF-PH阻害薬の選択は、個々の患者の状態や嗜好、通院頻度、ポリファーマシーや服薬アドヒアランス等に応じて、医師が判断する。
 - HIF-PH 阻害薬を使用する際は、事前に悪性腫瘍、網膜病変の検査を行い、合併がないか、適切な治療がなされているかを確認した上で開始すべきである。上記の合併症が管理不十分な場合、長期の安全性が確認されていないため、そのリスクを評価した上で適応の可否を特に慎重に判断する。
 - 添付文書上に血栓塞栓症の警告がなされていることを鑑み、虚血性心疾患、脳血管障害や末梢血管病（閉塞性動脈硬化症や深部静脈血栓症など）のある患者については、そのリスクを評価した上で適応の可否を慎重に判断する。
 - 通常用量の ESA を投与しても貧血の治療目標を達成できない場合、まず ESA 抵抗性の原因を検索すべきである。その際、腎臓・透析専門医、専門医療機関へのコンサルトも考慮すべきである。**ESA 抵抗性の原因が不明もしくは対応が困難な場合（鉄利用障害など）には、HIF-PH 阻害薬への変更を考慮してもよい。**
 - 高用量の ESA からの切り替え直後に Hb 値の低下が認められることがあり、Hb 値の推移を十分に観察して HIF-PH 阻害薬の用量を調節するべきである。
 - **ESA と HIF-PH 阻害薬の併用は想定されておらず、行うべきではない。**

② 鉄補充をどうすることが望ましいか

- HIF-PH 阻害薬投与においては、鉄が十分補充されていることが肝要である。十分かどうかは、貯蔵鉄の指標となりうるフェリチンと、循環している鉄の指標になるTSAT*の両者で判断する。（＊：略語項参照）
- HIF-PH 阻害薬自体によって鉄の利用障害が改善されるため、フェリチン<100 ng/mL または TSAT<20%を HIF-PH 阻害薬使用中の鉄補充のカットオフに設定することが妥当と考えられる。
- HIF-PH 阻害薬の添付文書上に血栓塞栓症の警告がなされていること、および鉄欠乏が血栓症と関連することを鑑み、HIF-PH 阻害薬投与中はフェリチン<100 ng/mL または TSAT<20%の状態になれば、すみやかな鉄補充療法を推奨する。特に血液透析患者ではフェリチン<100 ng/mL または TSAT<20%の状態にならないよう鉄補充療法を調節する
- 目標へモグロビンに到達しない場合、HIF-PH 阻害薬の增量よりも鉄欠乏状体を評価した上で鉄補充を優先する。
- HIF-PH 阻害薬開始時に急激に造血が亢進することで、TSAT やフェリチンが著しく低下する症例があるため、薬剤開始 1 か月後には、再度これらのマークを評価し、鉄欠乏があれば鉄を補充する。
- HIF-PH 阻害薬投与中は、消化管からの鉄の吸収が改善するために経口鉄の効果が従来よりも期待できる。従って経静脈的な鉄補充の必要性は慎重に判断する。しかし重症心不全やプロトンポンプ阻害薬投与中など経口鉄の吸収がよくない場合や、経口投与では副作用やアドヒアランスの点で心配がある場合には経静脈投与が選択される。
- クエン酸第二鉄やスクロオキシ水酸化鉄などの鉄含有リン吸着薬によっても鉄が補充されることを考慮する。

3. 注意点

① 悪性腫瘍

(Recommendation)

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 阻害剤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。

(注意点)

HIF-PH 阻害剤のこれまでの臨床試験ならびに動物実験の結果から、本薬剤が腎がんやその他の悪性腫瘍の発生頻度を増加させるというエビデンスはない。一方で、既に悪性転化した細胞の増殖や浸潤能、転移能については、HIF-PH 阻害剤による HIF の活性化が促進的に作用する可能性は否定しきれない。

大部分の透明細胞型腎癌では、VHL がん抑制遺伝子の変異・不活性化が起きておりその結果、転写因子である HIF の活性化とさらにその下流で転写調節されるがん細胞の増殖、浸潤や転移に関わる多数の遺伝子群の発現亢進が起きている。また腎癌以外にも多くの固形がんにおいて、HIF-1 α タンパクの発現亢進とがんの進行・転移との正の相関関係が示されている。細胞の悪性転化についてはこれに決定的に働くドライバー遺伝子変異の蓄積が必要であり、この過程を HIF-PH 阻害剤が促進するエビデンスは現時点ではないと考えられる。一方、癌化した細胞の分裂や転移、遊走能といった事象については HIF 活性化の影響は上記の理由から十分予測される。これらを十分念頭において患者診療にあたるとともに、もっともリスクの高い腎臓においては HIF-PH 阻害剤投与前と、投与開始後は定期的に、少なくとも年に1回程度は、MRI、造影 CT、超音波などの適切な画像検査を用いて評価、経過観察を行うことが必要と考えられる。

② 糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症

(Recommendation)

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。本薬剤を開始後には、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。

(注意点)

糖尿病網膜症および加齢黄斑変性症(AMD)は、その発症・進展にHIF-1 α とHIF-1 α により誘導されたVEGFが深く関連している。HIF-PH阻害薬はHIFの活性化を介して、VEGFの発現を亢進、血管新生が亢進する可能性があり、HIFの安定化による網膜病変の増悪、特に透析患者において合併が多い糖尿病網膜症への影響が懸念される。しかしながら、現在まで報告されている臨床研究では、網膜症の増悪に関連するものではなく、治験時の結果からは、いずれの薬剤においても、網膜出血はHIF-PH阻害薬群と対象薬(ESA)と同等の頻度であったとされている。しかしながら、VEGFが網膜局所で発現し、autocrine、paracrine的に作用する可能性や、エリスロポエチン自体が網膜症と関連する可能性も示唆されている。さらに、多くの臨床試験では、網膜出血のリスクが高い患者が除外されていたことなどから、HIF-PH阻害薬使用中は、網膜症の増悪がみられないか、特にすでに網膜症が存在する患者では注意を払う必要がある。

③ 肝機能異常

(Recommendation)

HIF-PH阻害薬の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。

(注意点)

治験では、HIF-PH阻害薬と対照群との間で肝機能障害の頻度に差がみられなかったことが報告されている。しかし本邦のHIF-PH阻害薬の非臨床試験および臨床試験の双方において、肝機能障害の発現(AST、ALTの上昇)を示唆する結果が認められ、海外の臨床試験においては、薬剤の中止により回復し、劇症肝炎・死亡にいたった例はないものの、中等度から重篤な肝機能障害が認められたことが報告されている。

以上のことから、HIF-PH阻害薬投与開始時および投与開始後には肝機能障害の有無を定期的に評価し、基準値を大きく超えるAST、ALTの上昇がみられた場合には、中止を検討することが推奨される。

さらに、中等度以上の肝機能障害が存在する場合には、HIF-PH の血中濃度における C_{max} (最高血漿中濃度) 及び AUC_{inf} (血中濃度-時間曲線下面積) の上昇が示されており、こうした患者では、投与量の減量を考慮する。なお、いずれの HIF-PH 阻害薬も Child-Pugh 分類 C の高度肝機能障害を認める患者における検討は行われていない。

④ 高血圧

(Recommendation)

HIF-PH 阻害薬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。

(注意点)

HIF-PH 阻害薬は ESA と比較して高血圧または血圧上昇が臨床上問題となる可能性は低い。ただし、ESA の添付文書では、血圧上昇を認める場合があり、血圧の推移に注意しながら投与する旨を注意喚起している。また、ESA では血圧上昇に伴う高血圧性脳症の発現が報告されていることから、HIF-PH 阻害薬でも高血圧関連事象の発現状況については注意する必要がある。

⑤ 高カリウム血症

(Recommendation)

HIF-PH 阻害薬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。

(注意点)

詳細な機序は不明であるが、第 II 相試験および第 III 相試験の一部において HIF-PH 阻害薬により高カリウム血症の発現率が高いことが報告されたが、ESA と比較して大きな差は認められなかったとする報告もある。また、HIF-PH 阻害薬で高カリウム血症の発現率が高いことを報告した研究においても中央測定の値には差がなかったとするものもあり (personal communication)、現時点では HIF-PH 阻害薬が高カリウム血症を引き起こすかどうかは結論付けることができない。しかし、腎性貧血患者は高カリウム血症のリスクが高いため、定期的な血清カリウム濃度の測定を推奨する。

⑥ 血栓塞栓症

(Recommendation)

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。**

(注意点)

血栓塞栓症は血液が急激に粘稠になることでも惹起されうるので、**ヘモグロビン値の上昇速度が 0.5 g/dL/week を上回らないようにする**。そのために、HIF-PH 阻害薬の增量は各薬剤の添付文書に従い、適切な增量間隔をあけたうえで徐々に增量する。

鉄欠乏自体が血栓塞栓症のリスクであるという報告があるため、鉄欠乏にならないように管理する（鉄補充の項を参照）。

投与中に血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意する。具体的に疑われる症状は、下腿浮腫の著しい左右差（深部静脈血栓症の疑い）、バスキュラーアクセスの脱血不良（バスキュラーアクセス閉塞の前兆）、一過性脳虚血発作（脳梗塞の前兆）、突然生じる急激な視力低下やかすみ目（網膜静脈閉塞症の疑い）などがある。このような症状が出現した場合は、その際のヘモグロビン値の評価に加え、それぞれ FDP の評価、バスキュラーアクセスエコー、脳 MRI、眼科での評価などを早急に行い、速やかに対応する。これらの症状が、**HIF-PH 阻害薬開始後に明らかに増えた場合は、HIF-PH 阻害薬を中止する**

⑦ 血管石灰化

(Recommendation)

HIF-PH 阻害薬を投与する際は、血管石灰化をモニタリングすることを推奨する。

(注意点)

血管の石灰化は CKD や糖尿病症例にしばしば認められる合併症である。**これまでの基礎研究から HIF-PH 阻害薬が血管平滑筋細胞の石灰化病態を増悪させる危険性が指摘されている**。HIF-PH 阻害薬を投与する際は、血管の理学的診察を丁寧に行うと共に、**必要に応じて血管超音波検査、CAVI/ABI や CT 検査を併用し**、

慎重に経過観察する。

⑧ 肺高血圧症／心不全

(Recommendation)

HIF-PH 阻害薬の投与により肺高血圧症を発症する危険性に十分注意し、HIF-PH 阻害薬の投与に際しては運動耐容能の低下が無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、既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、極めて慎重に判断すべきと考える。

(注意点)

HIF 関連遺伝子に変異を有する症例や、モデル動物を用いた研究で **HIF シグナルの恒常的な活性化が肺高血圧症を増悪させる可能性** が指摘されている。酸素環境に対する肺血管反応の特性を考えると、HIF-PH 阻害薬の投与により肺高血圧症を発症する危険性に十分注意する必要がある。

HIF-PH 阻害薬の投与に際しては運動耐容能の低下が無いか、丁寧に問診を行う。また定期的に心電図検査および心臓超音波検査を施行し、**右室負荷所見の有無をチェック** する。特に三尖弁逆流ピーク血流速が 3.4 m/秒以上になった場合には、循環器内科への紹介を検討する。また既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、極めて慎重に判断すべきと考えられる。

現時点で日本人における HIF-PH 阻害薬と心血管系事象との関連性は明らかではないが、動物実験において HIF シグナルの恒常的な活性化が心不全を引き起こすとの報告がなされていることに留意する必要がある。

HIF-PH 阻害薬の投与に際しては、定期的に胸部レントゲン撮影および心臓超音波検査を施行することを推奨する。**この際、血中 BNP 値について腎機能だけでなく、HIF-PH 阻害薬の投与により直接的にその発現が誘導される可能性があることに注意する。**

⑨ 囊胞の増大

多発性囊胞腎 (polycystic kidney disease) について

(Recommendation)

多発性囊胞腎患者に HIF-PH 阻害剤を投与する場合は、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。

(注意点)

動物モデルを用いた実験で、進行した多発性囊胞腎のモデルにおける腎囊胞の増大には HIF1 α が関与しているという報告がある。一方、この動物実験では、軽症の多発性囊胞腎のモデルでの腎囊胞の増大は認められなかった。また、多発性囊胞腎においては囊胞による圧迫のための血流低下により既に腎臓局所の HIF の活性化が起きているという報告もあり、多発性囊胞腎患者において HIF-PH 阻害剤により更に HIF の活性化が誘導されるかは分かっていない。多発性囊胞腎患者を含む治験において囊胞の増大は認められていないが、治験の期間は短いため、影響についての判断には更に長期的な評価をすることが必要と考えられる。

後天性腎囊胞 (ACDK) について

(Recommendation)

投与開始前の画像評価で、囊胞壁の肥厚や腫瘍様の所見が見られた場合には、腎がん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 阻害剤の投与の可否を決定することを推奨する。腎囊胞のみでがん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。

(注意点)

慢性腎不全および透析患者では、正常腎組織の変性、脱落とともにいわゆる後天性腎囊胞 (acquired cystic disease of the kidney, ACDK) を伴うことが多く、その中に腺腫や腎がんの発生、また上皮の過形成、囊胞、腺腫、がんと段階的に移行するような像もみられる。

ACDKに対する HIF-PH 阻害剤の影響は全く分かっていない。したがって腎囊胞壁の肥厚や不整、腫瘍形成が疑われる透析を含む CKD 患者への HIF-PH 阻害剤の投与は悪性腫瘍に準じて慎重に決定し、投与中の腎の定期的な画像による経過観察も同様に注意深く進めることが必要と考えられる。

⑩ 糖・脂質代謝への影響

(Recommendation)

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への影響や、インスリン抵抗性や脂肪肝に対する影響は、今後の検討課題と考える。

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。

(注意点)

動物実験により、HIF-PH 阻害薬が全身の脂質代謝、さらにインスリン抵抗性などのエネルギー代謝に影響を及ぼす可能性が指摘されている。遺伝子改変動物による実験では HIF の活性化、不活化が肥満や脂肪肝、インスリン抵抗性に及ぼす影響についてのデータは一定ではない。一方、HIF-PH 阻害薬による動物実験では HIF の遺伝子改変による影響とは異なり、肥満、インスリン抵抗性を軽減する効果がある可能性が示唆されている。HIF-PH 阻害薬による中性脂肪やインスリン抵抗性については、ヒトに関しては検討がなされていない。実臨床での HIF-PH 阻害薬によるインスリン抵抗性や脂肪肝に対する変化は、長期の効果も含め今後の検討課題と考えられる。

臨床研究においては、薬剤によって血清コレステロール濃度の低下が報告されているものとコレステロール値の変化は認められなかったとするものがあり、脂質代謝への影響には薬剤間の違いや HIF 誘導の差異が関連するかもしれない。また、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への影響は現時点では明らかではない。

略語

ACDK: acquired cystic disease of the kidney

ESA: erythropoiesis stimulating agents

HIF: hypoxia-inducible factor

HIF-PH: HIF-prolyl hydroxylase

VEGF: vascular endothelial growth factor

TSAT: Transferrin Saturation (トランスフェリン飽和度)

TSAT (%) = 血清鉄 ($\mu\text{g/dL}$) ÷ 総鉄結合能 ($\mu\text{g/dL}$) × 100 で求める

HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation 策定委員 利益相反 (COI) 開示 (2017~2019 年)

南学正臣

日当・講演料 :

協和発酵キリン(協和キリン)、アステラス製薬、アストラゼネカ、グラクソsmithkline
イン、第一三共、田辺三菱製薬、中外製薬、鳥居薬品、日本たばこ産業

原稿料 :

協和発酵キリン、アステラス製薬

研究費 (産学共同研究・受託研究・治験・その他) :

日本たばこ産業、バイエル薬品

奨学寄付金 :

アステラス製薬、小野薬品工業、協和発酵キリン(協和キリン)、第一三共、田辺
三菱製薬、中外製薬、鳥居薬品、バイエル薬品

岡田浩一

日当・講演料 :

協和キリン、田辺三菱製薬、鳥居薬品、バイエル薬品

研究費 (産学共同研究・受託研究・治験・その他) :

協和キリン、鳥居薬品

奨学寄付金 :

鳥居薬品、アステラス製薬、協和キリン、バイエル薬品、田辺三菱製薬

濱野高行

日当・講演料 :

中外製薬、鳥居薬品、バイエル薬品、協和発酵キリン(協和キリン)、キッセイ薬品
工業、アステラス製薬

研究費（産学共同研究・受託研究・治験・その他）:

鳥居薬品

奨学寄付金 :

鳥居薬品、キッセイ薬品工業、アステラス製薬、協和キリン

寄付講座 :

中外製薬、大塚製薬、鳥居薬品、キッセイ薬品工業、協和発酵キリン

花房規男

日当・講演料 :

バイエル薬品、協和キリン、キッセイ薬品工業、ノーベルファーマ

武田憲彦

研究費（産学共同研究・受託研究・治験・その他）:

第一三共、アストラゼネカ、バイエル薬品工業、小野薬品

矢尾正祐

日当・講演料 :

ファイザー

研究費（産学共同研究・受託研究・治験・その他）:

武田薬品工業、エーザイ、島津製作所、小野薬品工業

奨学寄付金 :

小野薬品工業、ファイザー、武田薬品工業、アステラス製薬、公益社団法人武田
科学振興財団

阿部雅紀

日当・講演料 :

協和キリン、鳥居薬品、田辺三菱製薬

研究費（産学共同研究・受託研究・治験・その他）:

田辺三菱製薬

奨学寄付金 :

協和キリン、バイエル薬品、田辺三菱製薬、アステラス製薬、鳥居薬品

脇野 修

所属する研究機関の長にかかる COI

研究費（产学共同研究・受託研究・治験・その他）：

塩野義製薬