

【各論】
鉄管理の進歩

新しい鉄製剤*

荒井太一** 小口英世** 酒井 謙**

■はじめに

慢性腎臓病（CKD）患者において貧血は一般的な合併症であり、鉄欠乏の頻度は高い。特に血液透析（HD）患者では、鉄欠乏は高率にみられる。CKD患者では炎症性サイトカインであるIL-6を介する肝臓へのヘプシジン合成亢進と腎不全によるクリアランス低下のため、血中ヘプシジン濃度が上昇することが知られている¹⁾。ヘプシジンは細胞内から血液中への鉄放出を抑制するペプチドホルモンであり、ヘプシジンの増加は消化管での鉄吸収抑制、血清Fe低下、細胞内鉄増加（フェリチン増加）をきたし、骨髄での鉄利用障害を引き起こす¹⁾。さらに、HD患者では透析回路やダイアライザへの残血と定期採血検査で鉄を喪失する。

KDIGOやERA-EDTAの腎性貧血治療ガイドラインでは、鉄補給をerythropoietin-stimulating agents (ESA)投与より優先する記述になっている。しかしながら、透析診療の国際的前向き観察研究であるDialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)の調査によれば、静注鉄剤を処方されたわが国のHD患者の割合は30%前後で推移しており、米国と比較して静注鉄剤使用率は半分程度になっている（図1）。すなわち、わが国では鉄補給に伴う合併症や予後悪化の懸念のた

め、海外と比較すると鉄補給に対して慎重的であり、新規鉄剤の臨床開発はほとんど行われていないのが現状である。一方、海外では新規鉄剤開発は活発に行われ、臨床応用の報告も増加傾向である。わが国と米国で2014年に発売された鉄含有リン吸着薬のクエン酸第二鉄（日本：リオナ[®]、米国：Auryxia[®]）は、米国では鉄補給としての有効性が認められ、2017年にAuryxia[®]が保存期CKDにおける鉄欠乏性貧血治療薬として米国で追加承認された²⁾。そのほかのトピックスとしては、わが国で2019年3月にカルボキシマルトース第二鉄（フェリンジェクト[®]）が製造販売承認され、薬価収載待ちとなっている（2020年4月現在）。

本稿では、欧米を中心としたCKD診療における新規鉄剤について概説し、わが国での使用についても言及する。

I 経口鉄剤

一般的に鉄欠乏貧血の治療として、まずは経口鉄剤が使用される。わが国では、クエン酸第一ナトリウム（フェロミア[®]）、フマル酸第一鉄（フェルム[®]）、乾燥硫酸鉄（フェロ・グラデュメット[®]、テックール[®]）、活性ピロリン酸第二鉄（インクレミン[®]）などが使用可能である。伝統的な経口鉄

* New iron drugs for CKD patients

key words : 経口鉄剤、静注鉄剤、クエン酸第二鉄、カルボキシマルトース第二鉄

** 東邦大学医学部腎臓学講座 Arai Taichi, Oguchi Hideyo, Sakai Ken

（〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16）

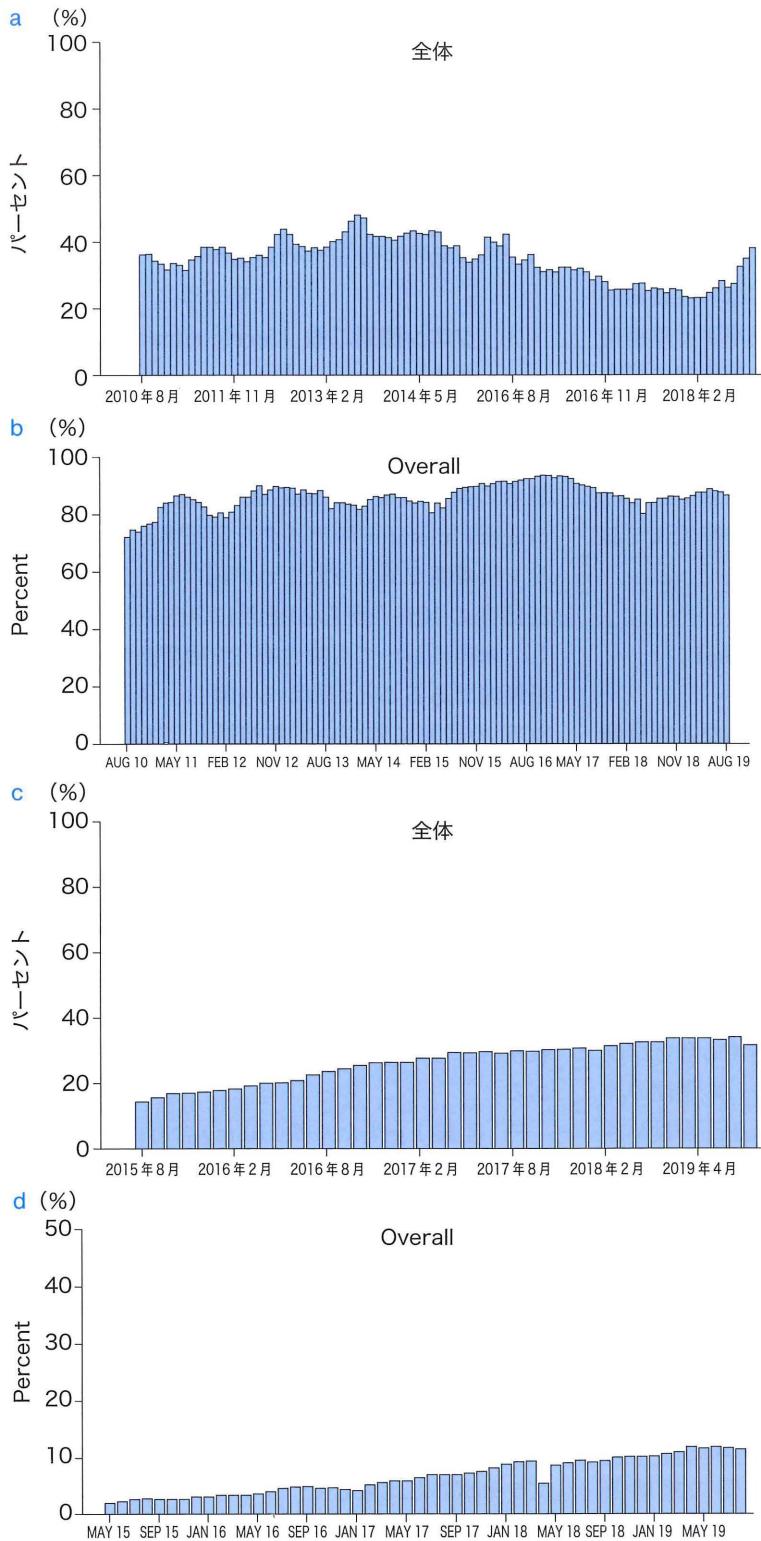


図1 透析患者における静注鉄剤と鉄含有リン吸着薬使用の日米比較

- a : 静注鉄剤を処方された患者割合-過去3カ月：日本の全参加施設
- b : IV iron use, last 3 months : national sample
- c : 鉄含有リン吸着薬使用-過去3カ月：日本の全参加施設
- d : iron-containing phosphate binder use, last 3 months : national sample

各月の値は、過去3カ月のあらゆる処方を表す。
(DOPPS Practice Monitorより引用、改変。 <https://www.dopps.org/dpm/>)

剤は安価であるが、CKD 診療において消化器症状などの副作用の出現で長期服用が困難であることが多く、またヘプシジン増加や萎縮性胃炎などの消化器疾患による鉄吸収障害のため、忍容性や有効性に問題がある。鉄欠乏性貧血の治療目的の注射用鉄剤の添付文書には、経口鉄剤の投与が困難または不適当な場合に限り使用することと記載されており、特に HD 患者においては静注鉄剤が主流になっている。静脈内投与は効率よく鉄補給が可能だが、鉄過剰や過敏症などの副作用の懸念や医療コストが高いことが問題である。保存期 CKD 患者や腹膜透析 (PD) 患者での静脈内投与は患者・医療者双方の負担が大きい。以下に挙げた新規経口鉄剤は上記の問題点が改善されており、注目すべき薬剤である。

1. マルトール第二鉄 (ferric maltol ; Accrufer[®])

Ferric maltol は、安定な複合体からなる新規経口鉄剤であり、欧米で成人の鉄欠乏症に対して 2019 年に承認されている。Ferric maltol は親水性と親油性の両方の特性をもち、腸管粘膜で効率的に吸収され、さらにマルトールによる脂質過酸化抵抗性が組織障害から保護し、安全性を向上させている³⁾。保存期 CKD 患者の鉄欠乏性貧血を対象とした第Ⅲ相試験では 16 週間の二重盲検比較で ferric maltol 30 mg を 1 日 2 回投与する群とプラセボ群に無作為に割り付け、その後、36 週間の非盲検延長試験では全患者に ferric maltol が投与された⁴⁾。結果として、ferric maltol 群が 16 週目の Hb 上昇においてプラセボ群より優れており (0.5 ± 0.122 vs 0.02 ± 0.165 g/dL; $p=0.0149$)、また 52 週間で 74% が継続できており、忍容性は良好だったと報告されている⁴⁾。

2. Sucrosomial iron

イタリアの企業が開発した sucrosomial iron は、ピロリン酸第二鉄がリン脂質二重層と sucroster matrix (スクロソーム) にコーティングされている新規経口鉄剤である⁵⁾。スクロソーム鉄の状態で消化管を通過して、吸収されるため、

従来の鉄剤と比べて高い bioavailability と忍容性を有しており、さまざまな基礎疾患に併存する鉄欠乏性貧血に対して有効性・忍容性が報告されている(表)。わが国では承認されていないが、海外では従来の鉄剤に代わる選択肢として期待されている薬剤である。今後、さらなる無作為化対照試験での有効性や安全性の評価が待たれる。

3. クエン酸第二鉄 (ferric citrate (FC); リオナ[®], Auryxia[®])

わが国と米国で 2014 年に発売された鉄含有リン吸着薬のクエン酸第二鉄は保存期 CKD、透析患者の高リン血症を適応症としている。DOPPS practice monitor のデータを参照すると、鉄含有リン吸着薬を処方されたわが国の HD 患者割合は 2015 年の 10% 台から 2019 年に 30% 近くまで増加し、米国においても鉄含有リン吸着薬の処方は漸増傾向であることがわかる(図 1)。また、以下の RCT の結果に基づいて鉄補給としての有効性が認められ、Auryxia[®] は保存期 CKD における鉄欠乏性貧血の治療薬として 2017 年に米国で承認された²⁾。鉄欠乏性貧血の保存期 CKD 患者(既存の経口鉄剤に対する反応不良例または不寛容例)を、FC 群 ($n=117$, 平均フェリチン 85.9 ng/mL, 平均 TSAT 20.2%) とプラセボ群 ($n=116$, 平均フェリチン 82.2 ng/mL, 平均 TSAT 19.5%) で比較検討した第Ⅲ相臨床試験の結果は次のとおりである。

FC (1 錠 1 g 当たり鉄 210 mg 含有) を 3 錠分 3 食後から開始し、主要エンドポイントである Hb 増加 (16 週間の無作為化期間終了時までの任意の時点でベースラインから 1.0 g/dL 以上) を達成するまで 4 週目、8 週目、12 週目に 1 日 3 錠ずつ增量された; ① FC の 1 日平均投与量は 5 錠 (鉄 1,050 mg 相当) だった; ② FC 群はプラセボ群と比較して有意に高い割合 (52.1% vs 19.1%; $p<0.001$) で主要エンドポイントを達成した; ③ また FC 群はプラセボ群と比較して、フェリチン濃度 [増加量 170.3 ng/mL (95% confidence interval [CI] 144.9~195.7 ng/mL; $p<0.001$)] と TSAT [増加率 18.4% (95% CI 14.6~22.2%; $p<0.001$)] の有

表 さまざまな臨床背景における Sucrosomial® iron の効果と忍容性 (9 studies, 513 patients)

Author (year) study type	Study population	Treatment compound (dose) duration	Baseline Hb (g/dL)	Final Hb (g/dL)	Baseline ferritin (ng/mL)	Final ferritin (ng/mL)	Baseline TSAT (%)	Final TSAT (%)	GI side effects
Parisi, et al (2017) RCT	80 non-anemic pregnant women 12-14 week	Control, no iron (n=20) FS (30 mg/day) (n=20) SI (14 mg/day) (n=20) SI (28 mg/day) (n=20) Up to postpartum week 6	12.0 11.9 12.0 11.9	11.6 11.8 12.0 12.0	47 44 52 53	31 43 41 50	28 27 28 27	26 27 30 29	
Mafodda, et al (2017) RCT pilot	64 patients with solid tumor	SI (30 mg/day) + DEPO (500 mcg/3 weeks) FG (125 mg/wk IV) + DEPO (500 mcg/3 weeks) 2 months	9.4 9.2	12.7 12.9	—	—	—	—	3% 0%
Pisani, et al (2014) RCT	99 patients with chronic kidney disease	SI (30 mg/day) (n=66) FG (125 mg/week IV, TID : 1,000 mg) (n=33) 3 months	10.8 10.7	11.4 11.7	71 68	86 239	16.5 17.0	18.3 21.5	12% 18%
Bastida, et al (2016) Case series	46 patients with inflammatory bowel disease intolerant to FS	SI (30 mg/day) 3 months	11.2	11.8*	14.3	16.0	8.7	16.2	11%
Stuklov, et al (2018) Observational	40 patients with inflammatory bowel disease	SI (60 mg/day) (n=25) IS (100 mg/session, 500-1,000 mg) (n=15) 3 months	10.1 10.0	11.8 11.8	—	—	—	—	No
Elli, et al (2016) Observational	34 patients with celiac disease	SI (30 mg/day) intolerant to FS (n=18) FS (105 mg/day) (n=16) 3 months	10.0 10.0	12.1 12.3	12 (all)	—	11 (all)	—	not stated
Farinati, et al (2018) Case series	20 patients with autoimmune atrophic gastritis	SI (120 mg/daily, either fasting or during meals) 8 weeks	10.5	12.5	7	27	8	18	10%
Ciudín, et al (2017) Case-control	40 women after bariatric surgery	SI (28 mg/day) (n=20) IVI (iron sucrose 300 mg) (n=20) 3 months	12.4 12.5	12.3 12.7	102 98	89 96	22.9 23.6	24.1 26.3	0% 0%
Giordano, et al (2016) RCT	90 patient with IDA due to bleeding	SI (120 mg/day) (n=45) FG (62.5 mg/day IV to cover TID) (n=45) 4 weeks	8.5 8.3	12.0 12.5	5 7	—	—	—	26% 22%**

DEPO : darbepoetin, FG : ferric gluconate, FS : ferrous sulphate, GI : gastrointestinal, IBD : inflammatory bowel disease, IDA : iron deficiency anemia, IV : intravenous, PCI : percutaneous coronary intervention, RCT : randomized controlled trial, SI : Sucrosomial® iron, TID : total iron deficiency, TSAT : transferrin saturation

*Recovery from IDA : 25.7 %, improvement on quality of life (EuroQoL) form 60.9 at baseline to 65.5 at the end of study period

**Hypotension, urticaria, headache

(Gomez-Ramirez S, et al : Sucrosomial ((R)) iron : a new generation iron for improving oral supplementation. Pharmaceuticals (Basel) 11 : 97, 2018⁵⁾ より引用)

意な上昇が認められた；④なお薬剤に関連した副作用は FC 群 35 人 (29.9%)、プラセボ群 26 人 (22.4%) で、FC 群で多かった。FC 群での副作用は頻度順に下痢 (21%)、便秘 (19%)、変色便 (15%)、嘔気 (11%)、高カリウム血症 (7%)、腹痛 (6%) だった⁶⁾。

また米国の透析患者 (HD または PD) を対象とした FC の臨床試験では、対照群 (酢酸カルシウム、炭酸セベラマー) と比較して静注鉄と ESA の投与量は有意に少なかったことが報告されている⁷⁾。しかしながら、FC が透析患者に対する鉄補給剤の役割を果たすかどうかはいまだに判明しておらず⁵⁾、今後の検討課題と思われる。

わが国でも、成人の鉄欠乏性貧血患者を対象としたリオナ[®] の国内第Ⅲ相臨床試験が 2018～2019 年に実施されており、結果が待たれる。

スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル[®]、Velphoro[®]) はわが国では 2015 年に透析患者の高リン血症に対して使用可能になった鉄含有リン吸着薬であるが、HD 患者における第Ⅲ相臨床試験で血清 Fe、TIBC やフェリチン値の変化は炭酸セベラマーと同等であることが示されている⁸⁾。スクロオキシ水酸化鉄からの腸管の鉄吸収は最低限に抑えられるように設計されており⁹⁾、透析患者への長期投与の影響を炭酸セベラマーと比較した試験では、24 週目までのフェリチン濃度の有意な増加が両群に観察されたが (両群間に統計的有意差なし)、52 週までの変化は有意差なく、鉄の蓄積または過負荷のリスクが最小である可能性が示唆されている⁹⁾。

II 静注鉄剤

1990 年代に鉄-非デキストラン炭水化物複合体であるスクロース鉄とグルコン酸鉄が開発され、静注に伴うアナフィラキシーショックなどの重篤な副作用は減少した¹⁰⁾。DOPPS practice monitor のデータを参照すると、米国ではスクロース鉄製剤 (Venofer[®])、独ではグルコン酸第二鉄ナトリウム製剤 (Ferrlecit[®]) が静注鉄剤の主流であり、カナダではスクロース鉄製剤が主流であったが、

グルコン酸製剤の使用も増加している (図 2)。わが国では、過去に使用されていたコンドロイチン硫酸・鉄コロイド (ブルタール[®])、シデフェロン (フェリコン[®]) はショックや過敏症のため製造販売中止になり、現状で使用可能な静注鉄剤は含糖酸化鉄 (フェジン[®]) のみとなっている (図 2)。そのほかの有害事象 (感染症、心血管イベントなど) や頻回投与が必要という課題は残っており、近年欧米では安全性の向上や投与回数低減を目的に新規静注鉄剤の開発が行われ、CKD における貧血に対して認可されるようになっている。

1. カルボキシマルトース第二鉄 (ferric carboxymaltose (FCM); Ferinject[®], Injektafer[®])

FCM は、生理的フェリチンに類似・安定化するように設計された鉄-炭水化物複合体であり、細胞毒性を有する遊離鉄イオンの放出を最小限に抑え、高用量 (最大単回投与量 15 mg/kg、最大 1,000 mg) による投与回数低減を目的とした新規静注鉄剤である¹¹⁾。本剤は CKD 患者、産後貧血、周術期、炎症性腸疾患や慢性心不全などのさまざまな病態に合併する鉄欠乏状態に対して有効性、安全性が示されている¹¹⁾。現在、FCM は欧州、米国、アジア諸国など多くの国で承認されており、わが国でも 2019 年に Ferinject[®] が製造販売承認され、薬価収載待ちとなっている (2020 年 4 月現在)。

2. Iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose

Iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose [(IIM); Monofer[®]] は、平均分子量が 1,000 Da のオリゴ糖と鉄が強固なマトリックス構造を形成した鉄-炭水化物複合体であり、大量投与 (最大単回投与量 20 mg/kg) でも複合体から遊離した鉄イオンによる細胞毒性リスクが低いことが *in vitro* の研究で示されている¹²⁾。HD 患者を対象として IIM の 500 mg 単回投与群、計 500 mg 分割投与群とスクロース鉄、計 500 mg 分割投与した対照群との RCT では、投与開始後 6 週の貧血改善効果

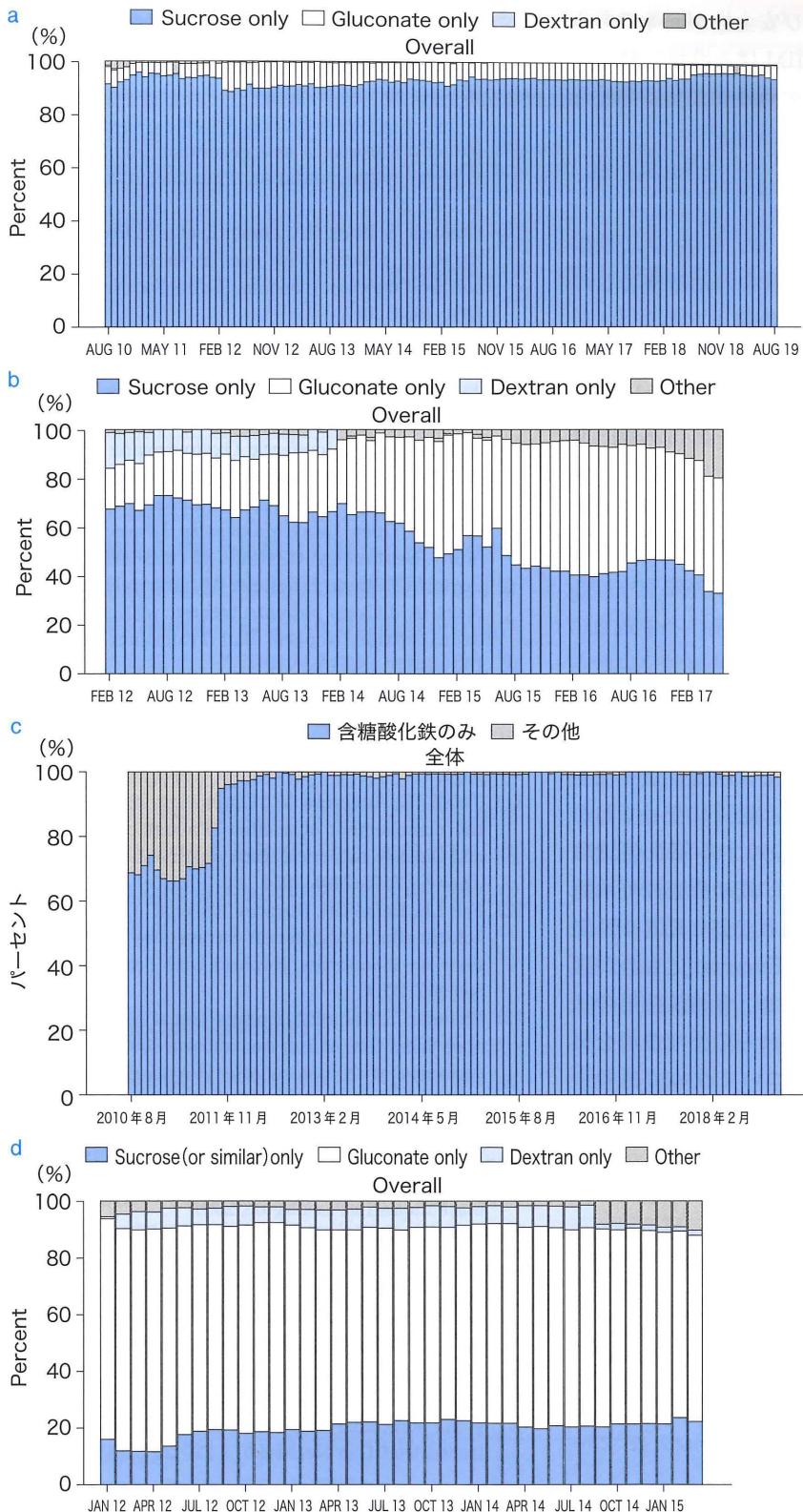


図2 各国の透析患者における静注鉄剤の製品割合

a : 米国

b : カナダ

c : 日本

d : ドイツ

各月の値は、静注鉄剤を受けている患者の処方を表す。

(DOPPS Practice Monitor より引用・改変. <https://www.dopps.org/dpm/>)

でIIM投与群の非劣性および安全性が同等であることが報告されている¹³⁾。IIMは、欧州で経口鉄剤に不応性の鉄欠乏性貧血を適応症として認可されている。

3. Ferumoxytol

Ferumoxytol (Feraheme[®])は、2009年に米国で成人CKD患者の鉄欠乏性貧血の治療薬として承認された超小型超磁性酸化鉄粒子であり¹⁴⁾、最近ではMRIの適応外造影剤としても注目されている¹⁵⁾。鉄欠乏状態のHD患者を対象としたFACT試験(多施設共同非盲検第IV相試験)では、鉄換算でferumoxytol 510 mg/回の2回投与と、スクロース鉄製剤100 mg/回の10回投与を比較した結果、Hb変化の非劣性と安全性も同等であったことが報告されている¹⁶⁾。

おわりに

新規経口鉄剤および静注鉄剤について概説した。諸外国と比較してわが国では新規鉄剤を使用できない状況が続いているが、最近になってわが国でもFCの鉄欠乏性貧血に対する第III相試験や、カルボキシマルトース第二鉄の販売許可承認など新たな動きが出てきている。またHIF-PH阻害薬(ロキサデュstatt; Evrenzo[®])もわが国で2019年11月に販売開始され、今後鉄使用の状況を変える可能性がある。これらの薬剤使用を契機に、CKD患者の鉄管理について改めて再考する必要性があると考えられる。

文 献

- 1) Babbitt JL, Lin HY : Molecular mechanisms of hepcidin regulation : implications for the anemia of CKD. Am J Kidney Dis 55 : 726-741, 2010
- 2) AURYXIA[Prescribing information]. Keryx Biopharmaceuticals, Inc., Boston, 2017 Revised November
- 3) Singh RK, Barrand MA : Lipid peroxidation effects of a novel iron compound, ferric maltol. A comparison with ferrous sulphate. J Pharm Pharmacol 42 : 276-279, 1990
- 4) Kopyt NP : AEGIS-CKD Study Group. Efficacy and safety of oral ferric maltol (FM) in treating iron-deficiency anemia (IDA) in patients with CKD : Randomized controlled trial [FR-OR120]. J Am Soc Nephrol 29 : 70-71, 2018
- 5) Gomez-Ramirez S, Brilli E, Tarantino G, et al : Sucrosomial ((R)) iron : a new generation iron for improving oral supplementation. Pharmaceuticals (Basel) 11 : 97, 2018
- 6) Fishbane S, Block GA, Loram L, et al : Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia. J Am Soc Nephrol 28 : 1851-1858, 2017
- 7) Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al : Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol 26 : 493-503, 2015
- 8) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al : Efficacy and Safety of Sucroferric Oxyhydroxide Compared With Sevelamer Hydrochloride in Japanese Haemodialysis Patients With Hyperphosphataemia : A Randomized, Open-Label, Multicentre, 12-week Phase III Study. Nephrology (Carlton) 22 : 293-300, 2017
- 9) Covic AC, Floege J, Ketteler M : Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. Nephrol Dial Transplant 32 : 1330-1338, 2017
- 10) Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al : Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant 21 : 378-382, 2006
- 11) Toblli JE, Angerosa M : Optimizing iron delivery in the management of anemia : Patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. Drug Des Dev Ther 8 : 2475-2491, 2014
- 12) Fell LH, Heine GH, Rogacev KS, et al : Distinct immunologic effects of different intravenous iron preparations on monocytes. Nephrol Dial Transplant 29 : 809-822, 2014
- 13) Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, et al : A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer[®]) compared with iron sucrose (Venofer[®]) as maintenance therapy in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 30 : 1577-1589, 2015
- 14) Feraheme (ferumoxytol) Injection for Intravenous (IV) Use : US Prescribing Information, AMAG Pharmaceuticals Inc, Lexington, 2009
- 15) Li W, Tutton S, Vu AT, et al : First-pass contrast-enhanced magnetic resonance angiography in humans using ferumoxytol, a novel ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based blood pool agent. J Magn Reson Imaging 21 : 46-52, 2005
- 16) Macdougall IC, Strauss WE, Dahl NV, et al : Ferumoxytol for iron deficiency anemia in patients undergoing hemodialysis. The FACT randomized controlled trial. Clin Nephrol 91 : 237-245, 2019