

【各 論】

## HIF-PH 阻害薬と ESA の相違点 HIF-PH 阻害薬と ESA の使い分け：保存期\*

新田孝作\*\*

### ◆ はじめに

貧血は慢性腎臓病（CKD）の結果として生じることがよく知られている。これは主に、腎不全によってエリスロポエチンの合成が相対的に不十分となることによって生じる。長年にわたり、赤球造血刺激因子製剤（ESA）および鉄剤の併用が貧血の標準治療となっており、いずれの ESA も、CKD 患者においてヘモグロビン（Hb）値を上昇させるのに有効である。しかし、この 10 年間で、この併用療法に伴い、特に ESA 低反応の CKD 患者に対して高用量で投与した場合に、心血管リスクが上昇するという安全性の問題が指摘されるようになっている。このため、Hb 目標値がより慎重に定義されるようになった。鉄欠乏は CKD 患者において高頻度にみられ、従来から鉄補充は貧血コントロールのための支持療法として使用されている。近年、低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬が CKD 患者の貧血の治療に使用可能となった。これらの薬剤の主な利点として、内因性エリスロポエチンの合成を刺激すること、および鉄の利用能を増加させることがある。保存期 CKD における ESA と HIF-PH 阻害薬の使い分けに関しては、議論の多いところである。

### ◆ 腎性貧血の意義

CKD の患者数は世界的に増加傾向にあり、

2017 年の Global Burden of Disease Study の系統的解析で示されたように、この疾患は平均余命のみならず、障害調整生存年（DALY）にも強いマイナスの影響を及ぼすことから、重要な意味をもつ<sup>1)</sup>。死亡および障害のリスクの上昇は、CKD 発症前または発症後に生じる心血管疾患（CVD）、糖尿病および高血圧などの併存疾患によってもたらされる。

特に、貧血は CKD の結果として生じることがよく知られており、CKD の進行とともに重症度および有病率が高くなる。貧血の発症機序は、主に腎不全によってエリスロポエチンの合成が相対的に不十分となることによる。しかし、ほかの原因の影響も受ける可能性があり、不十分な鉄利用能および慢性炎症が重要な役割を果たしている。

過去数十年間に、CKD における貧血の存在は死亡リスクおよび入院リスクの上昇と関連することが明確に示されている。さらに、貧血は QOL を低下させ、輸血の必要性を上昇させる可能性がある。このため、ESA と鉄剤の併用が CKD 患者における貧血の治療として臨床に導入された。ESA は不十分な赤球産生を刺激するために、鉄剤は Hb 鎮の必須構成要素の利用可能性を保証するために使用される。

### ◆ ESA の使用に関するエビデンス

現在、ESA は CKD 患者における貧血に対して

\* Use properly of ESAs and HIF-PH inhibitors in nondialysis CKD patients

key words：腎性貧血、ESA、HIF-PH 阻害薬、鉄

\*\* 東京女子医科大学 腎臓内科 NITTA Kosaku

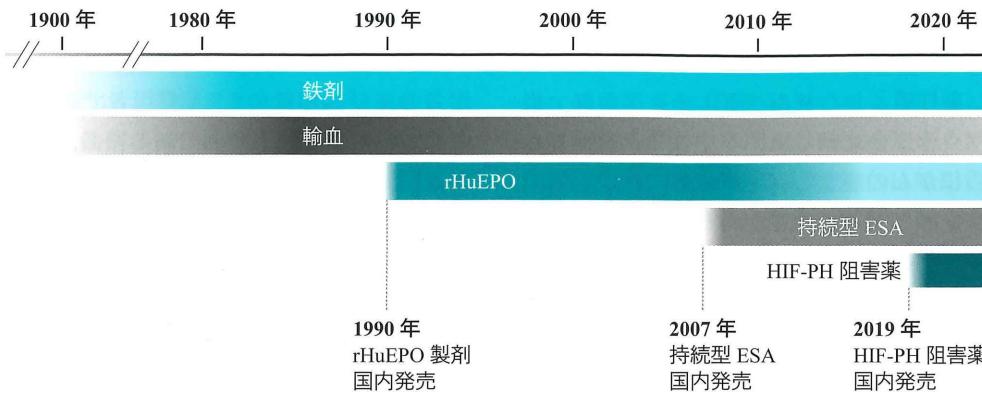


図1 腎性貧血治療の歴史

rHuEPO：遺伝子組換えヒトエリスロポエチノン、ESA：赤血球刺激因子製剤、HIF-PH：低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素

確立されている治療薬である。エポエチナルファおよびエポエチンベータはいずれも約30年前に臨床導入されたはじめての遺伝子組換えヒトエリスロポエチノン製剤であり、その数年後にダルベポエチナルファおよびエポエチンベータペゴルが開発された(図1)。これらの薬剤は、それぞれ糖鎖を付加した構成成分を増やし、分子サイズを大きくすることによって半減期を延長させたという点で最初の2種類のESAと異なっている。最近では、エポエチナルファおよびエポエチンベータのバイオシミラーが臨床で使用可能となった。

ESAはいずれもエリスロポエチノン受容体の活性化という共通の作用機序を有している。この受容体は主に赤血球前駆細胞の表面上に発現するが、複数のほかの組織にも発現し、このような組織ではエリスロポエチノンは赤血球産生以外の多面的作用を示す<sup>2)</sup>。ESAのサイズおよび化学的構造に従って、分子が大きいほど受容体の親和性が低下し、半減期が長くなる。このため、受容体活性化および細胞質内移行の動態に差が生じる<sup>3)</sup>。

近年の臨床使用経験から、ESAはCKD患者においてHbの増加および適切なHb値の維持に有効な薬剤であり、安全性プロファイルが相対的に容認されることが示されている。初期の段階では、ESA使用の理論的根拠はきわめて単純であった。すなわち、腎性貧血の新しい有効な治療薬として、遺伝子組換えヒトエリスロポエチノン製剤が

存在したため、これを投与してHb値を増加させた。それにもかかわらず、ESA使用時に目指すべきHbの至適目標値に関する議論が長く続いた。

Hb値が高いCKD患者ではより良好な転帰が得られたという複数の観察研究の知見から、ESA療法で正常値に近い高いHb値を目指すことにより、患者の転帰が有意に改善する可能性があるとの仮説が立てられた<sup>4)</sup>。残念ながら、この仮説は無作為化比較試験(RCT)では確認されなかつた。最初の否定的な結果は1990年代終盤のNormal Hematocrit Cardiac Trialから得られた<sup>5)</sup>。本試験では、うつ血性心不全または虚血性心疾患の既往を有する血液透析(HD)患者1,000例超を登録し、ヘマトクリット高値(42%)群および低値(30%)群に無作為に割り付けた。この2群間の無イベント生存期間の差は、あらかじめ定めた統計学的な試験中止の閾値に達しなかったが、**ヘマトクリット高値群に割り付けられた患者において死亡および急性心筋梗塞が多く認められたために、本試験は早期に中止された**。非透析CKD(ND-CKD)患者に実施されたほかの3件の試験の結果<sup>7~9)</sup>が公表されたのち、データはより一貫したものとなった。これらのメタ解析では、ESA療法によって正常値に近いHb高値にコントロールすることは、実質的なベネフィットをもたらさなかつたか、むしろ有害であり、動脈および静脈血栓症のリスクを上昇させた<sup>10)</sup>。特に、Trial to

Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT) 試験の副次解析<sup>8)</sup>から、Hb 値 13 g/dL を目標としたダルベポエチンアルファ療法は、プラセボと比較して脳卒中リスクを上昇させ、さらにがんの病歴を有する患者ではがん死のリスクも上昇させる可能性があった。その代わりに、ダルベポエチンアルファによる貧血治療はプラセボよりも輸血の必要性を大きく低下させた。これらの試験の事後解析から、Hb 目標値を達成しなかった患者または高用量の ESA 投与を必要とした患者では、心血管イベントまたは死亡のリスクが上昇することが示された<sup>11,12)</sup>。

これらの結果から、ESA 療法では Hb 目標値を 13 g/dL 超に設定することを意図的に避けるというコンセンサスが広く得られている。現在では、さまざまなガイドラインまたはポジションペーパーによって、最大 Hb 目標値を 115~12 g/dL とするという、より慎重なアプローチが推奨されている<sup>13,14)</sup>。さらに、ESA 療法の長所と短所を比較し、併存疾患およびリスク因子に基づいて至適 Hb 値を設定するという、より個別化されたアプローチも導入された。特定のリスク因子（悪性腫瘍、糖尿病、脳卒中、または非症候性の虚血性心疾患）を有する患者では、特別な注意が必要である。このような患者では、ESA 療法を開始する場合、より低い Hb 値を目標とすることが賢明と考えられる<sup>14)</sup>。ESA 低反応性を有する CKD 患者に高用量 ESA 療法を施行した場合のリスクの上昇に関する懸念を踏まえ、無効な場合には過剰量の ESA 投与を回避し、代わりに Hb 値が低い時には必要に応じて輸血を選択するというコンセンサスが広く得られている。

ND-CKD 患者における ESA の選択に関しては、投与の利便性、CKD の病期、投与経路、および費用に基づき、さまざまな薬剤が処方されている。逆に、ESA の種類によって異なる安全性プロファイルを有する可能性に対しては、ほとんど注意が払われていない。HD 患者を対象とした日本のレジストリーに基づく大規模コホート研究から、無調整の Cox 回帰モデルにより、長時間作用型 ESA の服用者は短時間作用型 ESA の服用者よ

りも全死因死亡率が 20% 高かったことが示された<sup>15)</sup>。このリスクはダルベポエチンアルファの服用者および高用量の ESA 服用者で高かった。しかし、本研究は観察研究であるため、患者レベルおよび施設レベルでの潜在的処方バイアスおよびほかの交絡因子の影響を排除することはできない。さらに、ND-CKD 患者を対象とした観察研究 4 件の統合解析からは逆の結果が示され、短時間作用型 ESA は、高用量投与時に長時間作用型 ESA と比較して末期腎不全 (ESKD) または死亡リスクを上昇させた<sup>16)</sup>。しかし、2,000 例超の透析 CKD 患者および ND-CKD 患者を対象として、主要有害心血管イベント (MACE) または全死因死亡のリスクを評価することを目的とした大規模無作為化非劣性試験では、ある単独の ESA に、ほかと比較して安全性の問題があるという可能性は確認されなかった<sup>17)</sup>。最近、Karaboyas ら<sup>18)</sup>は、北米、日本、および欧州で DOPPS 試験に参加した HD 患者 65,706 例を対象として、ESA の投与と死亡との関連を分析した。全般的に、長時間作用型 ESA が処方された患者は、短時間作用型 ESA が処方された患者と同様の死亡率を示した。注目すべきことに、長時間作用型 ESA を服用した日本人患者において、統計学的に有意ではない死亡リスクの上昇傾向が認められ、これは国内の処方状況を反映している可能性があった。

### III 鉄補充療法のベネフィットと問題点

鉄は酸素結合分子 (Hb およびミオグロビン) の不可欠な構成要素であり、DNA 合成、酵素活性、およびミトコンドリアによるエネルギー産生を含む複数の細胞機構の正確な機能に必要とされる<sup>19)</sup>。したがって、鉄欠乏 (ID) につながる鉄代謝の障害は複数の臨床的帰結をもたらす。最も頻度が高いのは鉄欠乏性貧血の発症であるが、心疾患への重要な関与も指摘されている。観察研究から、ID は CKD 患者に最も多く認められる合併症の 1 つであり、ND-CKD 患者の半数に認められるという報告がある<sup>20)</sup>。ND-CKD 患者では、鉄補充療法が行われた場合でも主に経口経路で投与されており、その有効性は、消化管の副作用が高頻度に発

現すること、および併存する炎症状態が消化管での鉄吸収を大きく抑制することにより制限される可能性がある<sup>21)</sup>。大規模なメタ解析で立証されているように、鉄剤の経口補充に対する反応は、鉄剤の静脈内投与と比較してIDの改善およびHbの増加の点で不十分であり<sup>22)</sup>、経口鉄剤に不耐容の患者や臨床検査で炎症のエビデンス〔C 反応性蛋白 (CRP) 20 mg/L 超〕が示された患者を除外した試験であっても同様の結果が認められている<sup>23)</sup>。

CKDの分野では、鉄剤の投与は貧血管理のための支持療法として採用されてきた。Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) および European Renal Best Practice (ERBP) は、Hb の増加またはESA 用量の減量が必要な場合には、1 次治療法として鉄剤の投与を推奨している<sup>13,14)</sup>。同様に、CKD 患者における鉄剤の効果を検証した研究は、Hb 増加、Hb 目標値の達成、またはESA 用量の減量のいずれかを主要評価項目として評価することにより、貧血管理における鉄補充の役割にのみ注目している。CKD 患者を組み入れた 1 件の RCT のみが、鉄剤の静脈内投与が貧血補正以外の評価項目に及ぼす影響を検討している。Randomized trial to evaluate intravenous and oral iron in chronic kidney disease (REVOKE) 試験では、ND-CKD 患者において、鉄スクロースの静脈内投与と鉄剤の経口投与による糸球体濾過量 (GFR) 減少について比較している<sup>24)</sup>。本試験では、CKD ステージ G3～G4 で鉄欠乏性貧血を有する患者を、非盲検での硫酸鉄の経口投与 (325 mg を 1 日 3 回、8 週間投与) または鉄スクロースの静脈内投与 (200 mg を 2 週ごと投与、総量 1 g) のいずれかに 1:1 で無作為に割り付け、主要評価項目はイオタラム酸により測定した GFR の 2 年間の減少量であった。本試験は、GFR の勾配に差が認められる確率がほぼゼロであったこと〔群間差 -0.35 (95% 信頼区間 -2.9-+2.3) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>〕、また鉄剤の静脈内投与群で心血管イベントおよび感染エピソードの重篤な有害事象のリスクが高かったことから、無益性を理由に早期中止となつた。これらの結果は、ほかの RCT およびメタ解析の結果と矛盾した安全性プロファイルを示

したために、広く議論されることとなつた。ID そのものは正における鉄補充療法の効果は、慢性心不全 (HF) においてより広範に評価されている。このような高リスクの患者集団では、ID の存在は貧血の有無とは独立して死亡リスク上昇と関連する<sup>25,26)</sup>。慢性の駆出率低下を伴う心不全 (HFrEF) における鉄剤の静脈内投与は心機能および身体的活動の改善に有効であることが示されている。Myocardial-IRON RCT においてカルボキシマルトース第二鉄 (FCM) またはプラセボが投与された ID を有する HF 患者 53 例の事後解析から、心臓 MRI 検査により左室機能 (FCM 投与後 30 日目、駆出率 +4.1%, p=0.01) および右室駆出率 (FCM 投与後 7 日目および 30 日目にそれぞれ +3.2% および +4.7%, p<0.005) の有意な短期的増加が報告された<sup>27)</sup>。最後に、FCM の投与を受けた HFrEF 患者 839 例が含まれるプラセボ対照 RCT 4 件の患者レベルデータによるメタ解析から、CVD による入院および心血管死亡のリスクの有意な低下が示された (ハザード比 0.59, 95% 信頼区間 0.40-0.88)<sup>28)</sup>。

これらの研究結果を解釈するうえで注意すべきは、この治療が臨床診療に広く導入可能とされる前に、ハードエンドポイントに対する影響も認められるというエビデンスによって裏づけられるべきである点である。心不全領域のガイドラインは、CKD 領域のガイドラインとは異なり、Hb 低値の存在を治療アプローチの調整因子として含めおらず、鉄補充療法が貧血は正に及ぼす効果を重視していないためである。

#### IV 貧血の治療における HIF-PH 阻害薬

HIF-PH 阻害薬は、エリスロポエチン受容体を直接活性化せず、腎臓からの内因性エリスロポエチンの産生を刺激し、程度は小さいが肝臓からの産生も刺激するという点で ESA と異なる。さらに、HIF-PH 阻害薬は経口薬であり、非経口的経路では投与されない。このような因子の合成に至った開発プロセスは、約 25 年前に 3 名の研究者の基礎研究からはじまった。同研究者らは最近、業績が認められてノーベル賞を受賞した。彼らの

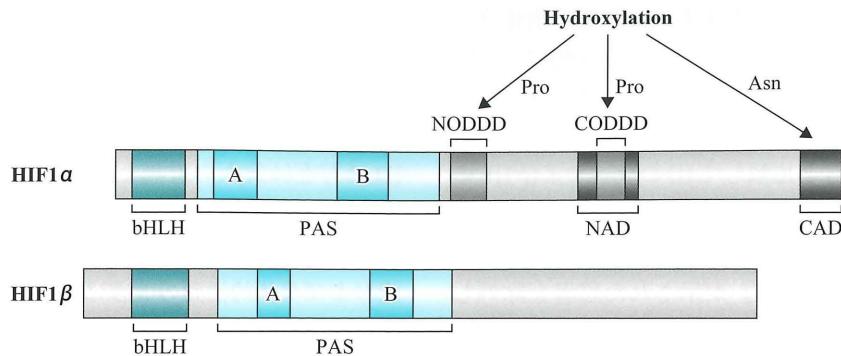


図 2 HIF-PH の構造

HIF-PH : hypoxia-inducible factor (低酸素誘導因子) : エリスロポエチン (EPO) 遺伝子の上流にある転写調節領域に結合する転写因子として発見。

HIF を含む「低酸素応答」の研究者 William G. Kaelin Jr (ハーバード大学), Gregg L. Semenza (ジョンズホプキンス大学), Sir Peter J. Ratcliffe (オックスフォード大学) の 3 名が 2019 年ノーベル医学生理学賞を受賞。

代表的な論文により<sup>29,30)</sup>、低酸素誘導因子1 (HIF-1) が低酸素細胞においてエリスロポエチン遺伝子エンハンサーを活性化させるのに不可欠な転写因子であることがはじめて報告された (図 2)。

HIF システムは、赤血球産生以外の多くの生理的機能を組織中の O<sub>2</sub>含有量に基づいて調整する複雑な経路である。実際、低酸素の状態では、HIF システムは細胞への酸素供給を増加させて細胞の生存を維持するための複数の作用を促進させる。これは、赤血球産生、鉄代謝、血管新生、脂質と糖の代謝、糖分解、ミトコンドリア機能、炎症と免疫、細胞の増殖と生存、血管拡張、および細胞の遊走を調節する多数の遺伝子の活性化に関与する<sup>31)</sup>。

HIF-PH は、酸素および鉄の利用能に基づいて HIF- $\alpha$  サブユニットの利用能を厳密に調節している。低酸素状態では HIF-PH の活性は低く、HIF- $\alpha$  サブユニットの分解を開始させないため、このサブユニットが核に移動して、 $\beta$  サブユニットとヘテロ 2 量体を形成し、機能的転写因子として機能する。したがって、HIF-PH 阻害薬は HIF システムに対し、低酸素と同様の作用をもたらす。このように説明は単純であるものの、実際には、低酸素の程度や期間に応じてその作用は異なり、そしてしばしば逆方向の生物学的作用がもたらされる。

らされるため、実際ははるかに複雑である。

わが国では、5種類の HIF-PH 阻害薬が CKD 患者の貧血治療に使用可能となっている (表)。第Ⅱ相 RCT のデータによると、HIF-PH 阻害薬は ND-CKD 患者において、プラセボまたは ESA よりも Hb 値の増加および維持に有効であり、短期的には満足できる安全性プロファイルを示している<sup>32,33)</sup>。同様の結果が第Ⅲ相 RCT からも得られており、これは第Ⅱ相および第Ⅲ相 RCT を対象とした最近のメタ解析の結果によても確認されている<sup>34,35)</sup>。

Chen らは、中国において ND-CKD 患者 154 例を対象とする 1 件の RCT のデータを報告した<sup>33)</sup>。これらの患者をロキサデュstatt またはプラセボを投与する群に割り付け、ロキサデュstatt は開始用量 (体重 45~60 kg の患者で 70 mg, 60 kg 超の患者で 100 mg) を週 3 回投与した。その結果、ロキサデュstatt は 26 週間の治療期間中に Hb 値をベースラインから有意に増加させた (平均変化量  $1.9 \pm 1.2$  g/dL)。予想されたとおり、プラセボが投与された患者では逆の傾向がみられた ( $-0.4 \pm 0.8$  g/dL)<sup>33)</sup>。本試験において、高カリウム血症および代謝性アシドーシスがロキサデュstatt 群でより多く生じた。

日本の第Ⅲ相非比較 RCT が ND-CKD 患者 100

表 日本で使用できる5剤のHIF-PH阻害薬

薬剤名	商品名	発売元	承認年月	投与回数	初期投与量	半減期(時間)	薬価
ロキサデュスタット	エペレンゾ <sup>®</sup>	アステラス製薬	2019年9月	3回/週	EPO未使用： 50 mg 切り替え： 70 mg または 100 mg	12~15	20 mg 375.4円 50 mg 793.3円 100 mg 1,399円
バダデュスタット	バフセオ <sup>®</sup>	田辺三菱製薬	2020年6月	1回/日	150 mg	4.7~9.1	150 mg 213.5円 300 mg 376.2円
ダプロデュスタット	ダーブロック <sup>®</sup>	協和キリン	2020年6月	1回/日	ND：2 mg または4 mg DD：4 mg	1~7	1 mg 105.4円 2 mg 185.8円 4 mg 327.4円 6 mg 456.1円
エナロデュスタット	エナロイ <sup>®</sup>	鳥居薬品	2020年9月	1回/日	ND：2 mg DD：4 mg	~11	2 mg 275.9円 4 mg 186.1円
モリデュスタット	マスレッド <sup>®</sup>	バイエル薬品	2021年1月	1回/日	ND：25 mg DD：75 mg	4~10	薬価未収載

・適応はすべて腎性貧血〔透析期(DD), 非透析期(ND)とともに〕

・すべての薬剤に下記警告つき

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

例を対象に実施され、これらの患者はロキサデュスタットの開始用量を50 mg または70 mg の週3回投与として投与する群に無作為に割り付けられた<sup>36)</sup>。予想されたとおり、このND-CKD患者集団における奏効率は、同じ用量が投与されたESA投与歴のない透析患者での奏効率よりも高かった。興味深いことに、22週目時点のロキサデュスタットの維持用量は両用量群で36 mg、1日3回であった。

HIF-PH阻害薬の大規模RCTはほかにも複数実施されているが、ロキサデュスタットおよびバダデュスタットは、Hbの増加または維持の点でプラセボまたは対照薬のESAよりも高い有効性を示し、安全性プロファイルは良好であった。MACEに注目すると、心血管安全性プロファイルは概ね対照群と比較して非劣性であったが、相反する性質を示す例外が1つあった(ND-CKD患者ではバダデュスタット群でダルベポエチンアルファ群よりもハザード比が高かった)<sup>17)</sup>。HIF-PH阻害薬は、赤血球産生の刺激のほかにも、ND-CKD患者に有用であり、ESAの短所の一部を克

服する可能性のある作用を有している。

上記で予測したとおり、HIFシステムは鉄代謝の調節に関与しており、低酸素状態における鉄の利用能を増加させ、その結果として赤血球産生を増加させる。したがって、HIF-PH阻害薬の投与中は、同様の赤血球産生刺激でも鉄の利用能が高くなることが一部のデータから示唆されており、これはヘプシジン減少量が大きいことによって裏づけられている。しかし、利用可能なデータには、特にHb上昇率の差および非標準的な鉄補充療法など、複数の交絡因子が認められる。

HIF経路が炎症抑制において重要な役割を果たしているという知見<sup>37)</sup>があり、HIF-PH阻害薬療法における赤血球産生の反応性は、ESA療法よりも炎症の影響を受けにくくとみられる。

一部のHIF-PH阻害薬のもう1つの興味深い副次的効果は、血中総コレステロールを低下させることである。エポエチンアルファ群およびプラセボ群ではこの効果は認められない<sup>33)</sup>。注目すべきことに、この効果は血中総コレステロールおよび低比重リポ蛋白粒子のみに限定されるのではな

く、高比重リポ蛋白にも及ぶ。このような変化が心血管ペネフィットにつながるかは不明である。

HIF-PH 阻害薬による臨床的に重大な安全性の問題はこれまでに示されていない。しかし、HIF システムは多様な経路を制御しており、その一部は今も解明されていない。これは新たな付随的な有益作用をもたらす可能性があると同時に、望ましくない作用をもたらす可能性もある。よって、わが国では日本腎臓学会から『HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation』が提示された。最も懸念されている作用は血管内皮増殖因子の増加と、これによる悪性腫瘍リスクの上昇および糖尿病網膜症の増悪である。そのほかに考えられる合併症には、肺高血圧症および多発性囊胞腎患者における囊胞増大などがある。さらに、一部の臨床試験から、軽度の高カリウム血症および代謝性アシドーシスの頻度上昇が示されており、前者は後者の結果として生じる可能性がある。一面からみると、HIF の活性化は糖の取り込みおよび解糖を亢進させ、嫌気的解糖による乳酸の蓄積をもたらし、細胞内の炭酸脱水素酵素IVによる二酸化炭素の重炭酸イオンおよび陽子への変換亢進と、これに続く細胞外への陽子排出を介して、細胞外酸性化を促進させる。しかし反面では、肝臓において循環血中の乳酸からの糖新生を亢進させ、乳酸アシドーシスを防止する。

## ▼ 将來の展望

ESA または鉄剤、もしくはこれらの併用による治療は、CKD 患者における貧血の標準治療である。これらの有効性は長期にわたり証明されているが、いずれの薬剤にも短所がいくつかあり、いずれか一方または両薬剤の高用量投与にもかかわらず、貧血の至適な是正が達成されない患者集団も存在する。

ESA とは異なる作用機序をもつ新しい貧血治療薬の登場は、貧血の適切な是正・維持の達成とおそらくは安全性プロファイルの改善という新たな希望を多くの患者にもたらしている。理論的に、HIF-PH 阻害薬には ESA を上回る利点がある可能性がある。第一に、HIF-PH 阻害薬は内因性

エリスロポエチンの産生を刺激するため、低い血中最高濃度で同等の有効性・赤血球産生刺激が得られる。第二に、HIF-PH 阻害薬は炎症患者にも有効とみられ、このような高リスク集団における必要用量が低下する。第三に、HIF-PH 阻害薬は鉄利用能を改善するが、これは一般に機能性 ID を有する炎症患者においては特に重要であろう。

第Ⅲ相試験の予備的データからは、ESA と比較して、MACE リスクの抑制における優越性ではなく非劣性が示され、プラセボと比較して MACE リスクの有意な抑制は示されなかった。このことは、何らかの形でこの新しいクラスの薬剤に対する期待を弱める結果となったが、これらの薬剤の作用機序は複雑かつ広範囲であることから、依然として臨床試験および実験研究から多くを学ぶ必要性がある。

## 文献

- 1) GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators : Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **392** : 1859–1922, 2018
- 2) Korzeniewski SJ, Pappas A : Endogenous erythropoietin. *Vitam Horm* **105** : 39–56, 2018
- 3) El-Komy MH, Schmidt RL, Widness JA, et al : Differential pharmacokinetic analysis of in vivo erythropoietin receptor interaction with erythropoietin and continuous erythropoietin receptor activator in sheep. *Biopharm Drug Dispos* **32** : 276–288, 2011
- 4) Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al : Anaemia in haemodialysis patients of five European countries : association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* **19** : 121–132, 2004
- 5) Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al : Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes : the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **16** : 3403–3410, 2005
- 6) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al : The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* **339** : 584–590, 1998
- 7) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* **355** : 2085–2098, 2006

- 8) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* **355** : 2071-2084, 2006
- 9) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* **361** : 2019-2032, 2009
- 10) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al : Meta-analysis : erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* **153** : 23-33, 2010
- 11) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **363** : 1146-1155, 2010
- 12) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* **74** : 791-798, 2008
- 13) McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, et al : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* **2** : 279-335, 2012
- 14) Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al : Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease : a European Renal Best practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* **28** : 1346-1359, 2013
- 15) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al : Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* **30** : 1037-1048, 2019
- 16) Minutolo R, Garofalo C, Chiodini P, et al : Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* **36** : 267-274, 2021
- 17) Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, et al : Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of CKD : a randomized noninferiority trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **14** : 1701-1710, 2019
- 18) Karaboyas A, Port FK, Massy ZA, et al : Long versus short-acting erythropoiesis-stimulating agent type and mortality. *Kidney Int Rep* **6** : 214-218, 2020
- 19) Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al : Iron deficiency anaemia. *Lancet* **387** : 907-916, 2016
- 20) Iimori S, Naito S, Noda Y, et al : Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan : the CKD-ROUTE study. *Nephrology* **20** : 601-608, 2015
- 21) Locatelli F, Del Vecchio L, De Nicola L, et al : Are all erythropoiesis-stimulating agents created equal? *Nephrol Dial Transplant* **36** : 1369-1377, 2021
- 22) Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al : Erythropoietic response to oral iron in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease in the FIND-CKD trial. *Clin Nephrol* **88** : 301-310, 2017
- 23) Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al : Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD : an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **68** : 677-690, 2016
- 24) Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK : A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* **88** : 905-914, 2015
- 25) Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al : Iron deficiency in chronic heart failure : an international pooled analysis. *Am Heart J* **165** : 575-582, 2013
- 26) Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al : Iron deficiency : an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* **31** : 1872-1880, 2010
- 27) Santas E, Miñana G, Cardells I, et al : Short-term changes in left and right systolic function following ferric carboxymaltose : a substudy of the Myocardial-IRON trial. *ESC Heart Fail* **7** : 4222-4230, 2020
- 28) Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al : Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients : an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **20** : 125-133, 2018
- 29) Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al : Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci USA* **92** : 5510-5514, 1995
- 30) Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, et al : Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol* **268** : C1362-C1368, 1995
- 31) Semenza GL : Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* **148** : 399-408, 2012
- 32) Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, et al : Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* **45** : 380-388, 2017
- 33) Chen N, Hao C, Peng X, et al : Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* **381** : 1001-1010, 2019
- 34) Zheng Q, Yang H, Fu X, et al : The efficacy and safety of Roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease : a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* **36** : 1603-1615, 2021
- 35) Zheng Q, Yang H, Sun L, et al : Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis : a network meta-analysis. *Pharmacol Res* **159** : 105020, 2020
- 36) Akizawa T, Yamaguchi Y, Otsuka T, et al : 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* **144** : 372-382, 2020
- 37) Frede S, Berchner-Pfannschmidt U, Fandrey J : Regulation of hypoxia-inducible factors during inflammation. *Methods Enzymol* **435** : 405-419, 2007

## 【各 論】

# HIF-PH 阻害薬と ESA の相違点

## HIF-PH 阻害薬と ESA の使い分け：血液透析\*

伊藤聖学\*\* 森下義幸\*\*

### はじめに

HIF-PH (hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase) 阻害薬は、内因性エリスロポエチン (erythropoietin : EPO) の産生亢進および鉄の造血への有効利用を促進することで腎性貧血を改善する新規腎性貧血治療薬である。本稿では、血液透析 (hemodialysis : HD) 患者におけるHIF-PH 阻害薬と ESA (erythropoietin stimulating agents) の使い分けについて、① HIF の活性化による影響、② ヘモグロビン (hemoglobin : Hb) 変動、③ 服薬タイミング・アドヒアランス、④ 副作用、の4つの観点から述べる。

### ① HIF 活性化の観点からの使い分け

HIF-PH 阻害薬は、プロリン水酸化酵素を可逆的に阻害することにより、HIF- $\alpha$  の分解を抑制し、EPO の発現を誘導して、赤血球造血を促進する。また、鉄代謝にも影響を与え、体内の鉄の造血への有効利用を促進する。EPO の産生亢進、鉄代謝改善という両面から、HD 患者を含む慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者の腎性貧血の改善が期待できる薬剤である。

一般に、EPO は約 90% が腎間質に存在する REP (renal EPO-producing) 細胞で產生されることから<sup>1)</sup>、HIF-PH 阻害薬を使用する場合には、

腎萎縮が進行し、REP 細胞の機能も低下していると考えられる長期 HD 患者よりも、保存期 CKD および HD 導入期の患者において、より有効である可能性がある。実際、保存期 CKD 患者と HD 患者において HIF-PH 阻害薬 (バダデュスター) と ESA (ダルベポエチンアルファ) の効果を比較した2つの報告から、保存期 CKD 患者における HIF-PH 阻害薬群の Hb の上昇度は ESA 群と同等であったのに対し<sup>2)</sup>、HD 患者における HIF-PH 阻害薬群の Hb の上昇度は ESA 群に比べやや緩やかであった<sup>3)</sup>。保存期 CKD 患者と HD 患者では残存腎機能に差があることから、HIF-PH 阻害薬の REP 細胞への効果に違いがあるのかもしれない。ただし、基礎研究レベルでは、REP 細胞に可塑性がある可能性も指摘されている。REP 細胞特異的にプロリン水酸化酵素を欠損させると、REP 細胞から筋線維芽細胞に形質転換した結果 EPO 產生能を喪失した細胞でも、EPO 產生が回復することが報告されている<sup>4)</sup>。さらに、両側の腎臓摘出後の HD 患者においても、HIF-PH 阻害薬の投与により EPO 產生を認めたと報告されており<sup>5)</sup>、肝臓を含む腎臓以外の他臓器において、HIF-PH 阻害薬が内因性の EPO を誘導していると推察される。これらの報告から、残存腎機能を有さない長期維持 HD 患者においても、HIF-PH 阻害薬の投与による貧血の改善効果が期待できる

\* Use properly of ESAs and HIF-PH inhibitors in hemodialysis patients

key words : 腎性貧血、血液透析、HIF-PH 阻害薬、ESA

\*\* 自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科 Ito Kiyonori, MORISHITA Yoshiyuki

と考えられる。

また、HIF-PH 阻害薬の投与は鉄代謝を改善させる。HIF-PH 阻害薬投与は鉄の造血への利用を促進するため、鉄が十分補充 [TSAT (transferrin saturation)  $\geq 20\%$ 、フェリチン  $\geq 100 \text{ ng/dL}$ ] されていることが重要である<sup>6)</sup>。鉄の十分な補充により HIF-PH 阻害薬の効果が十分引き出されると、血栓塞栓症のリスクが低下することから、鉄不足 (TSAT  $< 20\%$ 、フェリチン  $< 100 \text{ ng/dL}$ ) のある場合には HIF-PH 阻害薬投与の前に鉄投与を行うこと、そして HIF-PH 阻害薬投与開始後にも、鉄代謝の定期的なモニタリングを行うことが重要であると考えられる。さらに HD 患者では、ヘプシジンが上昇することで、細胞内から細胞外への鉄の輸送に作用するフェロポーチンの発現が低下し、加えて細胞外から細胞内への鉄の取り込みを促進するトランスフェリン受容体の発現が亢進する、いわゆる「鉄の囲い込み現象」が起きている患者も存在する<sup>7)</sup>。HIF-PH 阻害薬はヘプシジンを低下させ、鉄の囲い込み現象によって引き起こされる機能的鉄欠乏状態を改善させると考えられる<sup>8)</sup>。このヘプシジンの低下を介した鉄利用能およびフェリチンの低下現象は、上市されている複数の HIF-PH 阻害薬において確認されている<sup>9)</sup>。このような HIF の活性化により、これまで腎性貧血の管理が難しかった ESA 低反応性腎性貧血や鉄の囲い込み現象の起きている HD 患者でも貧血の改善がもたらされ、ESA よりもより良好な効果が得られる可能性がある。その場合にも、鉄代謝の定期的なモニタリングが重要であるという点は十分に認識する必要がある。

## II Hb 変動の観点からの使い分け

Hb 変動は、HD 患者を含む CKD 患者の腎性貧血治療にあたり考慮されるべき病態であり、Hb 値が目標範囲から短期間に上下に逸脱する現象を指す<sup>10)</sup>。Hb 変動に関連して、わが国の HD 患者を対象とした報告においても、安定して Hb 値を維持できた患者と比較して、Hb 変動が大きい HD 患者では、脳・心血管合併症、感染症、入院のリスクが有意に高いことが示されている<sup>11)</sup>。そのため

合併症の発症予防や予後の改善を目指すにあたり、Hb 変動が小さく、安定した貧血管理が望ましい。

実際に、HIF-PH 阻害薬 (バダデュstatt) を投与された HD 患者群で、ESA (ダルベボエチンアルファ) が投与された患者群よりも、Hb の変動が緩やかであったことが報告されている<sup>3)</sup>。このことは、ESA と比較し、HIF-PH 阻害薬による貧血管理では Hb 変動が小さい可能性があることを示唆している。その理由として、HIF-PH 阻害薬は、体内において HIF の安定化を促進し、内因性の EPO 産生誘導と鉄代謝改善により腎性貧血を改善するため、ESA による腎性貧血改善よりも Hb 変動を引き起こしにくいこと、内服薬であることから静注製剤よりも緩やかに持続的に造血刺激を与える可能性があることなどが考えられている。

その一方で、前述のように HIF-PH 阻害薬は、ヘプシジンの低下を介して鉄代謝の改善を図り、ESA 抵抗性腎性貧血の改善が期待される薬剤である。そのため、慢性炎症を有するなど ESA 低反応性を有する患者に HIF-PH 阻害薬を使用する場合、ESA では改善できなかった Hb 値が急激に上昇し、Hb 変動が大きくなる可能性があることは、念頭に置く必要がある。HIF-PH 阻害薬 (ロキサデュstatt) と ESA (エポエチンアルファ) を比較した HD 患者における研究で、それぞれ薬剤別に CRP (C-reactive protein) 高値群と CRP 正常値群に分けて解析したところ、ESA 使用群では、CRP 高値群で正常群と比較して貧血改善の程度が小さかったのに対し、HIF-PH 阻害薬使用群では、CRP が高値であるか正常であるかにかかわらず、腎性貧血改善の程度は同等であった<sup>12)</sup>。HIF-PH 阻害薬の使用により、慢性炎症を有する HD 患者においても Hb 値の上昇が期待できる一方で、症例によっては ESA の使用時よりも Hb 値の上昇度が大きくなる可能性がある。貧血管理が不良である HD 患者の予後は不良であることから、ESA 抵抗性腎性貧血の患者においても貧血は十分に管理される必要があるが、HIF-PH 阻害薬を使用する場合には、Hb 変動を意識しつ

つ、処方量にも注意を払う必要がある。ただし、ESA 抵抗性腎性貧血を有する患者に対する HIF-PH 阻害薬別の Hb 変動への影響は十分に明らかになっておらず、使用される HIF-PH 阻害薬によって腎性貧血改善の程度が異なるかどうか、今後の検討が待たれる。

### III 服薬タイミング・アドヒアランスの観点からの使い分け

HIF-PH 阻害薬と ESA との使い分けにあたり、適切に間違いなく内服できるかどうかということは考慮される必要がある。

一般に透析患者はポリファーマシーであり、錠剤として約 19錠/日の服薬をしていることが報告されている<sup>13)</sup>。服薬している錠剤の約 50% がリン吸着薬であり、リン吸着薬の投薬錠数が多いほど服薬アドヒアランスが低下する<sup>13)</sup>。わが国で上市されている HIF-PH 阻害薬を服薬する場合、剤形、種類、投与量によるが、1 日当たり概ね 1~6錠、服薬量が増加する。この量は上記の報告を加味した場合、透析患者の 1 日服薬量の約 5~30% にあたり、透析患者の内服負担の増加につながる可能性がある。また、5種類の HIF-PH 阻害薬のうち 4種類で、リン吸着薬、もしくは鉄、カルシウム、マグネシウムといった多価陽イオンを含む経口薬剤を併用することでその効果が減弱すること、一方で 5種類のうち 2種類の薬剤で、スタチンとの併用時に効果が増強する可能性があることが、添付文書上に記載されている。リン吸着薬、カリウム吸着薬などの多価陽イオンを含む経口薬剤、スタチンは、いずれも透析患者において投薬されていることの多い薬剤であり、HIF-PH 阻害薬を処方するにあたり、服薬タイミングを睡前とするなど投与法の工夫が必要である。また、HD 患者の高齢化に伴い、認知症を有する患者、明らかに服薬アドヒアランスの低下している患者に対して腎性貧血の管理を行う場合には、HIF-PH 阻害薬よりも ESA の投与を考慮すべきであると思われる。すなわち HIF-PH 阻害薬の腎性貧血管理に対する効果を十分に引き出すためにも、処方に際して、適切な服薬タイミングを守ることがで

きるか、服薬アドヒアランスは十分であるかの患者評価は必要である。

### IV 副作用および主要心血管イベントへの影響への観点からの使い分け

HIF-PH 阻害薬の副作用として、悪性腫瘍、眼底への影響、血栓塞栓症、高カリウム血症などが挙げられる<sup>6)</sup>。

まず、HIF-PH 阻害薬の投与による血管内皮細胞増殖因子の発現亢進を介した悪性腫瘍の増大、および眼底への影響は、注意されるべき病態である。HIF-PH 阻害薬投与による悪性腫瘍の増大については、現在のところ長期に経過観察したデータが存在せず、今後の検討が待たれるところであるが、腫瘍発生リスクの高い腎臓における画像評価は、定期的な実施が推奨されている<sup>6)</sup>。

悪性腫瘍の評価と同様に、眼底についても定期的に評価されることが推奨されている<sup>6)</sup>。HD 患者における HIF-PH 阻害薬（ロキサデュstatt）と ESA（ダルベポエチンアルファ）を比較した報告で、網膜出血の新規出現および悪化に関して差がなかったことが示されたが、両群の 3~4割程度の患者で眼底の状態が悪化した<sup>14)</sup>。わが国では糖尿病性腎症の HD 患者が増加している現状を踏まえ、どちらの薬剤を使用する場合にも、眼底の状態には注意を払う必要がある。

血栓塞栓症も Hb の上昇に伴う過粘調とともに引き起こされる可能性があるが、前述した Akizawa らのわが国の HD 患者の報告において、HIF-PH 阻害薬群と ESA 群でシャント狭窄や閉塞に差を認めなかつた<sup>14)</sup>。現時点では、いずれかの使用によって血栓症リスクが高くなるとの結論には至らないが、鉄欠乏が血栓症と関連することを考慮し、HIF-PH 阻害薬使用下では鉄代謝の定期的なモニタリングがより推奨されている<sup>6)</sup>。

高カリウム血症に関して、HD 患者を対象とした HIF-PH 阻害薬（ロキサデュstatt）と ESA（ダルベポエチンアルファ）の比較<sup>12)</sup>、HIF-PH 阻害薬（ダプロデュstatt）と ESA（ダルベポエチンアルファ）の比較において<sup>15)</sup>、HIF-PH 阻害薬使用群で高カリウム血症の割合が高かったこと

が報告されている。HIF-PH 阻害薬群と ESA 群でカリウム値に差がなかったとする報告もあることから現時点では結論づけられず、また詳細な機序は不明であるが、血清カリウム値の推移についても、十分なモニタリングが必要である。

主要心血管イベント (major adverse cardiac event: MACE)への影響については、HIF-PH 阻害薬 (ロキサデュstatt) と ESA (エポエチンアルファまたはダルベポエチンアルファ) を比較した複数の試験をプール解析した結果より、HD 導入から 4 カ月以上経過した状態の安定した HD 患者においては、HIF-PH 阻害薬で MACE の発症が有意に多かったことが報告がされている<sup>16)</sup>。そのため、現時点では HD 導入から 4 カ月を経過した安定した HD 患者で ESA から HIF-PH 阻害薬にあえて切り替える意義は大きくないのでないかと考えられる。HIF-PH 阻害薬使用による MACEへの影響について、今後のさらなる知見の蓄積が待たれる。

## ◆ おわりに

HD 患者における HIF-PH 阻害薬と ESA の使い分けについて概説した。以下に本稿で述べたポイントをまとめると。

- ① HIF-PH 阻害薬は、慢性炎症などで鉄を有効利用できず、コントロールの不良な腎性貧血を有する HD 患者に対して、ESA と比較してより有効である可能性がある。
- ② HIF-PH 阻害薬は、ESA と比較して生命予後に影響を与える Hb 変動をより小さくできる可能性がある。
- ③ HIF-PH 阻害薬の投与にあたり、鉄の十分な補充 (TSAT $\geq 20\%$ 、フェリチン $\geq 100 \text{ ng/dL}$ ) と定期的な鉄代謝のモニタリングが、貧血改善効果を十分引き出す点、および血栓症に代表される副作用を低下させる点から重要である。
- ④ 現時点では、安定した維持 HD 患者では、MACEへの影響なども鑑みて、あえて ESA から HIF-PH 阻害薬に切り替える意義は大きくないと思われる。

HIF-PH 阻害薬の上市によって、腎性貧血管理における治療の選択肢がひろがり、ESA では解決できなかった新たな効果が期待されている。HD 患者においても、HIF-PH 阻害薬を用いた貧血管理により、さらなる予後の改善を期待したい。

## 文 献

- 1) Yamazaki S, Souma T, Hirano I, et al : A mouse model of adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency. *Nat Commun* 4 : 1950, 2013
- 2) Chertow GM, Pergola PE, Farag YM, et al : Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* 384 : 1589-1600, 2021
- 3) Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al : Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 384 : 1601-1612, 2021
- 4) Souma T, Nezu M, Nakano D, et al : Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling. *J Am Soc Nephrol* 27 : 428-38, 2016
- 5) Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al : Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 21 : 2151-2156, 2010
- 6) 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬の適正使用に関する recommendation 策定委員会 : HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌* 62 : 711-716, 2020
- 7) Otaki Y, Nakanishi T, Hasuike Y, et al : Defective regulation of iron transporters leading to iron excess in the polymorphonuclear leukocytes of patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 43 : 1030-1039, 2004
- 8) Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, et al : Misdistribution of iron and oxidative stress in chronic kidney disease. *Free Radic Biol Med* 133 : 248-253, 2019
- 9) Haase VH : HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial Int* 21 (Suppl 1) : S110-S124, 2017
- 10) Fishbane S, Berns JS : Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 68 : 1337-1343, 2005
- 11) Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al : Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 86 : 845-854, 2014
- 12) Chen N, Hao C, Liu BC, et al : Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 381 : 1011-1022, 2019
- 13) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al : Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 1089-1096, 2009

- 14) Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al : Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* **31** : 1628-1639, 2020
- 15) Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, et al : Efficacy and safety of daprodustat compared with darbepo-
- tin alfa in Japanese hemodialysis patients with anemia : a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **15** : 1155-1165, 2020
- 16) Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, et al : Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease : pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv Ther* **38** : 5345-5360, 2021

## 告知板

(2)

### ■「第44回透析技術認定士認定講習会および認定試験」のお知らせ

透析療法合同専門委員会（日本腎臓学会・日本泌尿器科学会・日本人工臓器学会・日本移植学会・日本透析医学会）は、標記認定講習会および認定試験を下記の通り実施します。

#### ◆認定講習会について◆

##### 1. 受講資格

次のいずれかの資格（免許）を有し、免許証の免許登録日から申請書類提出日現在において、該当する各資格における透析療法についての実務経験年数（透析業務経験年数）を満たしている者であること。勤務は常勤とし、アルバイト等は認められません。

a) 臨床工学技士：経験2年以上

b) 看護師：経験2年以上

c) 准看護師：高卒 経験3年以上、中卒 経験4年以上

##### 2. 講習会の実施方法・日程・定員等

講習会の実施方法：eラーニング

日程等：令和5年3月3日（金）～3月29日（水）

定員：810名 受講料：36,000円

\*受講にはインターネット利用環境が必要です。

\*開講期間中は何度でも繰り返し視聴いただけます。

#### ◆認定試験について◆

##### 1. 受講資格

1) 第44回認定講習会を受講した者

2) 受講免除対象者（前5回のうち、いずれかの認定講習会を受講済みの者\*）

\*第43回（令和4年）・第42回（令和3年）・第41回（令和2年）・第40回（平成31年）・第39回（平成30年）の認定講習会を受講済みの者

##### 2. 認定試験の日程・会場・受験料

日程（予定）：令和5年5月中旬～下旬の日曜日

会場（予定）：東京都内

受験料：10,000円

※日程および会場は令和5年2月中旬頃に決定する予定です。

※受験定員を設ける場合がございます。

#### ◆受講・受験申込み方法等について◆

##### 〔講習会受講希望者〕

【注意】『特定記録郵便』以外での申請は受け付けません。

講習会受講の申請方法は『特定記録郵便』に限ります。その他の方法（直接持参するなど）での申請は受け付けません。申込みが定員に達した場合は、「受取拒否」として申請書類をそのまま返却します。申請書類の受付は、受付開始日時以降に申請書類を郵便局で受付された日時が早い順となります。

##### 【講習会受講希望者受付期間】

令和4年9月12日（月）10:00～10月28日（金）17:00

●受付期間中にホームページ（<https://touseki.jaame.or.jp/>）に掲載の案内をご確認のうえ、フォームに基本情報（氏名・アドレス等）を入力してください。

Email登録後に書類作成フォームを、書類作成フォーム入力後に書類ダウンロードについて順次ご案内します。

【注意】次のメールアドレスからのメールを受信できるよう、迷惑メールフィルタ等の設定をご確認ください。

\* \* \* @ jaame.or.jp

●ダウンロードした書類を印刷し、署名等の必要事項を忘れずにご記入ください。

\*ご入力いただいただけでは申込み完了にはなりません。また、郵送やファックス等で書類を個別にお渡しすることはできません。

●上記受付期間内に申請書等をご提出いただく必要があります。期間外は一切受け付けませんのでご注意ください。

【講習会受講免除希望者】※定員なし（講習会受講免除希望の審査申請には定員を設けませんが、その後の受験申込には定員を設ける場合がございます。）

【講習会受講免除希望者受付期間】令和4年11月14日（月）

10:00～12月9日（金）17:00

●受付期間中にホームページ（<https://touseki.jaame.or.jp/>）に掲載の案内をご確認のうえ、フォームに基本情報（氏名・アドレス等）を入力してください。

Email登録後に申請方法についてご案内します。

【注意】次のメールアドレスからのメールを受信できるよう、迷惑メールフィルタ等の設定をご確認ください。

\* \* \* @ jaame.or.jp

\*申請はWebのみです。期間外は一切対応できませんのでご注意ください。

※不測の事態が発生した場合は講習会や試験を中止または延期することがあります。その場合はホームページでお知らせします。

なお、中止または延期に伴う個人的損害の補償はいたしかねますので、予めご了承ください（但し、受講料や受験料を除く）。

◇お問い合わせ◇透析療法合同専門委員会事務局

公益財団法人 医療機器センター内

〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル2階

Email [touseki@jaame.or.jp](mailto:touseki@jaame.or.jp)

TEL 03-3813-8701