

原 著

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者に対する HIF-PH 阻害薬の薬剤選択時に重視する特性および エナロデュスタットの評価に関する医師アンケート調査

埼玉医科大学 総合診療内科

中 元 秀 友

要 旨

経口投与が可能な腎性貧血治療薬として、低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase ; HIF-PH) 阻害薬が上市され、今日までに本邦で 5 製剤が臨床応用されている。各 HIF-PH 阻害薬は独自の特性を有しているものの、これまでにどの特性が薬剤選択の決め手となっているかは報告されていない。そこで今回、HIF-PH 阻害薬を保存期慢性腎臓病患者へ処方するにあたり、薬剤選択に影響する特性を有効性、安全性および利便性の観点から 111 名の医師にアンケート調査を実施した。あわせて、エナロデュスタットの評価できる特性についても確認した。

調査の結果、HIF-PH 阻害薬の選択において、「目標 Hb (ヘモグロビン) 値に緩やかに到達する」、「目標 Hb 値に到達した後、目標値内で管理できる」、「利便性が良い」の 3 項目は半数以上の医師が重視すると回答した。利便性に関連する項目では、「併用注意薬の項目数が少ない薬剤である」が最も重視されていた。エナロデュスタットについては、「目標 Hb 値に到達した後、目標値内で管理できる」、「目標 Hb 値に緩やかに到達する」の評価が高かった。利便性に関連する項目では、「開始用量 (固定用量)」、「規格数 (2 規格)」の評価が高かった。

責任著者連絡先 : 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
Tel : 049-276-1667 E-mail : nakamoams@yahoo.co.jp

Survey of Factors Influencing the Selection of HIF-PH Inhibitors and Evaluation of Enarodustat for Non-dialysis CKD Patients with Renal Anemia

Hidetomo Nakamoto

Department of General Internal Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan

38 Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan
Tel : +81-49-276-1667 E-mail : nakamoams@yahoo.co.jp

はじめに

腎性貧血は慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease ; CKD）の進行に伴い発症する代表的な合併症の1つである。これまでは主に赤血球造血刺激因子製剤（Erythropoiesis Stimulating Agent ; ESA）を用いて治療されてきたが、2019年に新たな腎性貧血治療薬として低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase ; HIF-PH）阻害薬が本邦で上市され、今日までにエナロデュスタットを含む5製剤が臨床応用されている。ESAが注射剤であることに対してHIF-PH阻害薬は経口剤であり、その恩恵は特に注射に伴う疼痛や通院頻度に課題があった保存期CKD患者で大きいと思われる。

いずれのHIF-PH阻害薬においても、その開発過程において有効性は臨床試験でESAとの非劣性が検証されており^{1)~5)}、一方、安全性では添付文書上に血栓塞栓症の警告が記載されている。これらは各薬剤に共通したものであり、有効性および安全性の観点では、直接比較したデータは存在しないものの、いずれの薬剤でも大きな差異はないと推定される。一方、有効性および安全性以外に添付文書で規定されている項目（用法および用量、規格数、錠剤の大きさや形状、錠剤の製品名印字、相互作用；これらの項目を総称して以下、利便性と定義）は各HIF-PH阻害薬で異

なり、薬剤を選択する際に影響を及ぼす特性となり得ると考えられる。

そこで本アンケート調査では、医師を対象として保存期CKD患者の腎性貧血治療においてHIF-PH阻害薬を選択する際に重視する特性を有効性、安全性および利便性の観点で調査した。あわせて、これまでにエナロデュスタットを処方した経験がある医師には、エナロデュスタットの有効性、安全性および利便性に関する評価を調査した。

I 対象と方法

アンケート調査は鳥居薬品株式会社が株式会社インテージヘルスケアに委託して、2023年12月7~14日の期間にインターネットを介して実施した。HIF-PH阻害薬を選択する際に重視する特性に関する調査対象医師は、インテージヘルスケアのweb調査パネルから直近3カ月間に保存期CKD患者の腎性貧血に対して薬物治療を実施しており、HIF-PH阻害薬が採用されている施設に勤務し、エナロデュスタットの効能・効果を理解している医師を抽出した。エナロデュスタットの評価には、上記の医師のうち、現在エナロデュスタットを処方している医師および過去にエナロデュスタットの処方経験がある医師を調査対象とした。主な調査内容は、HIF-PH阻害薬選択時に重視する全般的および利便性に関する特性（表1）、

表1 HIF-PH阻害薬選択時に重視する特性に関する質問項目

Q1. 保存期CKD患者さんの腎性貧血に対してHIF-PH阻害薬を選択する時に、先生はどのようなことを重視されますか。(複数回答可)

1. 目標ヘモグロビン値に速やかに到達する
2. 目標ヘモグロビン値に緩やかに到達する
3. 他剤から切替える場合にヘモグロビン値が大きく変動しない
4. 目標ヘモグロビン値に到達した後、目標値内で管理できる
5. 血栓塞栓症の懸念が少ない
6. 血栓塞栓症以外の安全性の懸念が少ない
7. 利便性が良い(使いやすい)
8. 薬価
9. メーカーからの情報提供
10. 他の医師からの推奨
11. その他(具体的に: _____)
12. 重視していることはない

Q2. HIF-PH阻害薬の利便性に関して、各特性の重視度を5段階評価でお知らせください。
この中で最も重視している特性をお知らせください。

		重視 していない	あまり 重視 していない	どちらとも いえない	やや重視 している	重視 している
1	併用注意薬の項目数が少ない薬剤である					
2	開始用量が分かりやすい(例: ESAスイッチ・ナイーブおよび治療開始時のHb濃度によらない)					
3	細かな用量調整が可能である					
4	細かな用量調整が不要である					
5	規格数が少ない (例: 2mg錠と4mg錠の2規格など)					
6	規格数が豊富である					
7	服用しやすい錠剤の大きさや形である					
8	薬剤に製品名印字があり、患者さんが識別しやすい					
9	食事の影響を受けない					

表2 エナロデユスタットの評価に関する質問項目

Q3. エナロデユスタットの有効性および安全性に関する特性について、どの程度評価していますか。5段階評価でお知らせください。
 エナロデユスタットの有用性（有効性と安全性のバランス）の総合的な評価の理由をお聞かせください。（自由記載）

		評価 していない	あまり 評価 していない	どちらとも いえない	やや評価 している	評価 している
1	目標ヘモグロビン値に速やかに到達する					
2	目標ヘモグロビン値に緩やかに到達する					
3	他剤から切替える場合にヘモグロビン値が大きく変動しない					
4	目標ヘモグロビン値に到達した後、目標値内で管理できる					
5	血栓塞栓症の懸念が少ない					
6	血栓塞栓症以外の安全性の懸念が少ない					
7	エナロデユスタットの有用性（有効性と安全性のバランス）に関する特性の総合的な評価					

Q4. エナロデユスタットの利便性に関する特性について、どの程度評価していますか。5段階評価でお知らせください。
 この中で最も重視している特性をお知らせください。
 エナロデユスタットの利便性に関する総合的な評価の理由をお聞かせください。（自由記載）

		評価 していない	あまり 評価 していない	どちらとも いえない	やや評価 している	評価 している
1	規格数：2mg錠と4mg錠の2規格					
2	開始用量：ESAによる前治療の有無や、投与開始時のHb値によらず固定用量（2mg）					
3	用量調節幅：1, 2, 4, 6, 8mgの5段階					
4	錠剤のサイズおよび形：約7.1mm（2mg錠, 4mg錠共通）の円形の錠剤					
5	錠剤に製品名が印字されている					
6	エナロイ錠の利便性に関する特性の総合的な評価					

Q5. エナロデユスタットの利便性に関する特性について、臨床経験上、不便に感じたことはありますか。5段階評価でお知らせください。

		不便に 感じた ことがある	やや不便に 感じた ことがある	どちらとも いえない	あまり不便に 感じた ことはない	不便に 感じた ことはない
1	併用注意薬： リン吸着薬や多価陽イオン含有製剤					
2	食事の影響（食前または就寝前投与）					

エナロデュスタットの有効性、安全性および利便性に関する特性の評価とした(表2)。

II 結果

HIF-PH阻害薬を選択する際に重視する特性の調査は111名が対象となり、そのうち、エナロデュスタットの評価には現在エナロデュスタットを処方している59名および過去にエナロデュスタットの処方経験がある26名の合計85名が対象となった。腎臓内科・透析科の割合は、全医師111名中57名(51%)、現在エナロデュスタットを処方している医師59名中35名(59%)、過去にエナロデュスタットの処方経験がある医師26名中12名(46%)であった(図1)。

1. 保存期CKD患者に対するHIF-PH阻害薬選択時に重視する特性

HIF-PH阻害薬のいずれかを選択する際に重視する全般的特性について調査した(複数回答可;図2)。その結果、重視すると回答した医師の割合が半数を超えた特性は、「目標Hb(ヘモグロビン)値に緩やかに到達する」、「目標Hb値に到達した後、目標値内で管理できる」、「利便性が良い」の3項目であり、それぞれ56%、54%、53%であった。一方で、「メーカーからの情報提供」、「薬価」、「他の医師からの推奨」など、薬剤の有効性、安全性および利便性とは直接関係のない特性を重視すると回答した医師の割合はそれぞれ26%、25%、5%であり、いずれも30%未満であった。

続いてHIF-PH阻害薬の利便性に関する各特性について調査した(図3-(1))。その結果、各特性で「重視している」、「やや重視している」と回答した医師の割合の合計は「併用注意薬の項目数が少ない薬剤である」が91%と最も高く、次いで「食事の影響を受けない」が78%、「開始用量が分かりやすい」が76%であった。また、最も重視する特性は「併用注意薬の項目数が少ない薬剤である」と回答し

た医師の割合が41%と最も高かった(図3-(2))。

2. 保存期CKD患者に対するエナロデュスタットの評価

エナロデュスタットの有用性(有効性と安全性のバランス)に関する特性の総合的な評価、ならびに有効性および安全性に関する各特性の評価を調査した。その結果、79%の医師がエナロデュスタットの有用性に関する特性の総合的な評価として「評価している」または「やや評価している」と回答した(図4-(1))。有効性および安全性に関する各特性で「評価している」、「やや評価している」と回答した医師の割合の合計は、「目標Hb値に到達した後、目標値内で管理できる」が79%と最も高く、次いで「目標Hb値に緩やかに到達する」が75%であった(図4-(2))。この上位2項目は、「保存期CKD患者に対するHIF-PH阻害薬選択時に重視する特性」と同様の結果であった。

有効性および安全性の評価に続いて、エナロデュスタットの利便性に関する特性の総合的な評価、および利便性に関する各特性の評価を調査した。78%の医師が、エナロデュスタットの利便性に関する特性の総合的な評価として「評価している」または「やや評価している」と回答した(図5-(1))。利便性に関する各特性で「評価している」、「やや評価している」と回答した医師の割合の合計は、「開始用量がESAによる前治療の有無や投与開始時のHb値によらず固定用量」が79%と最も高く、次いで「規格数が2mg錠と4mg錠の2規格」が76%であった。また、最も評価する特性は「開始用量がESAによる前治療の有無や投与開始時のHb値によらず固定用量」であり、34%であった(図5-(2))。

なお、エナロデュスタットはリン吸着薬や多価陽イオンを含有する経口製剤とは併用注意であり、また服薬タイミングは食事の影響を受ける(食後投与で吸収が低下する臨床試験結果がある)ため食前または就寝前に限ら

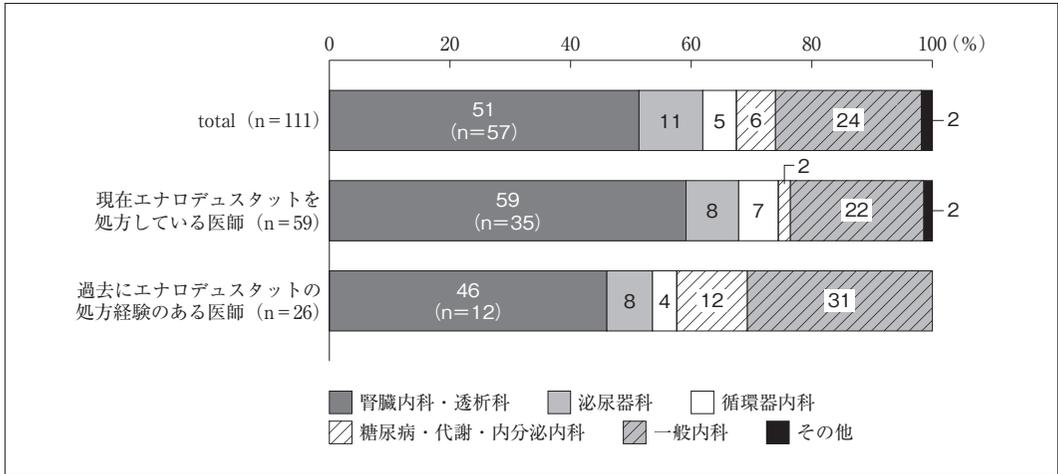


図1 調査対象医師の診療科

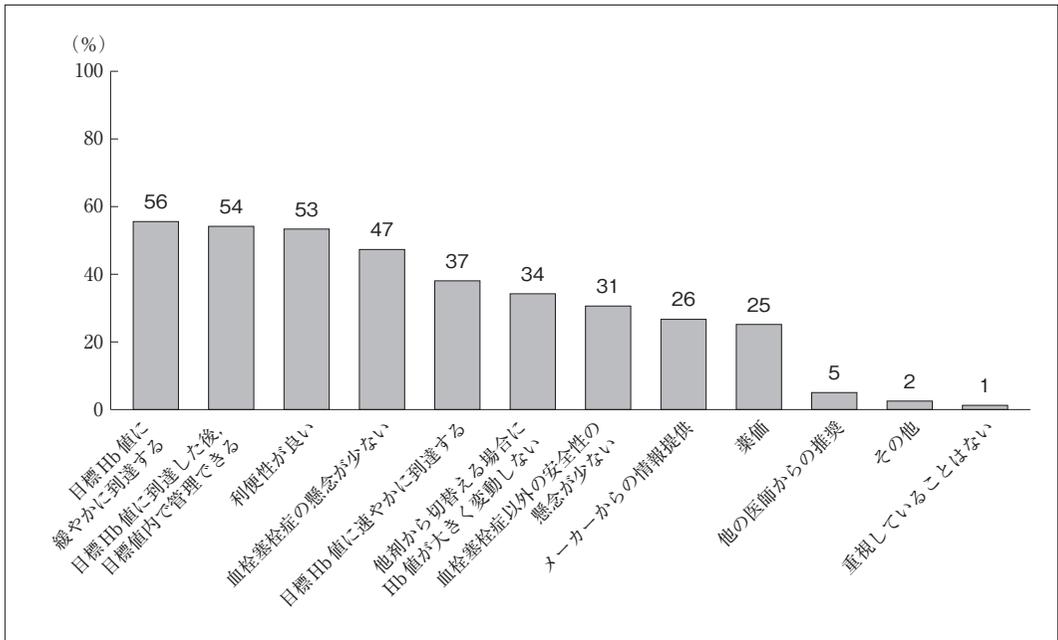


図2 保存期CKD患者に対するHIF-PH阻害薬選択時に重視する全般的特性 (n=111, 複数回答可)

れている。これらの点について調査した結果、リン吸着薬や多価陽イオンを含有する経口製剤との併用注意について、“不便に感じたことはない”、“あまり不便に感じたことはない”と回答した医師の割合の合計は39%であり、“不便に感じたことがある”、“やや不便に感

じたことがある”と回答した医師の割合の合計は36%であった (data not shown)。食事の影響による服薬タイミングが食前または就寝前に限られることについて、“不便に感じたことはない”、“あまり不便に感じたことはない”と回答した医師の割合の合計は31%であ

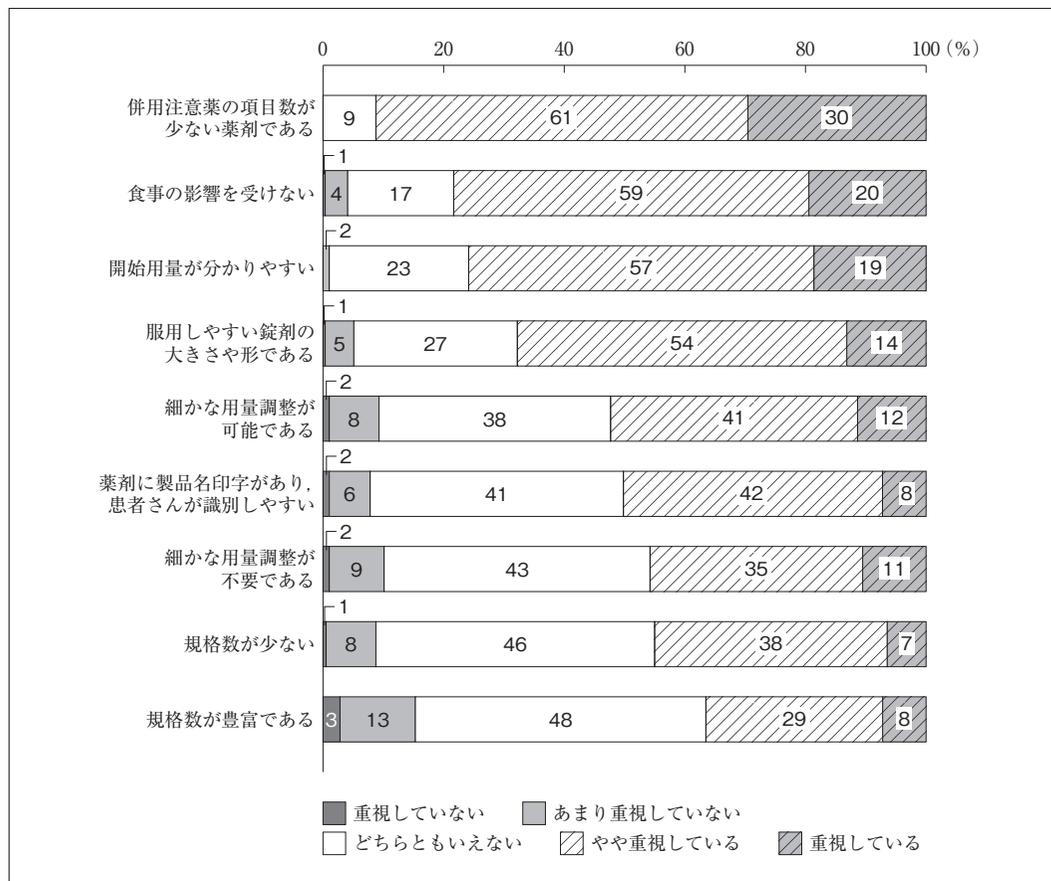


図3-(1) HIF-PH阻害薬の利便性について重視する特性 (n=111)

り，“不便に感じたことがある”，“やや不便に感じたことがある”と回答した医師の割合の合計は48%であった（data not shown）。

Ⅲ 考 察

本アンケート調査では、保存期CKD患者に対するHIF-PH阻害薬選択時に重視する特性として、「目標Hb値に緩やかに到達する」、「目標Hb値に到達した後、目標値内で管理できる」、「利便性が良い」の3項目は半数以上の医師が重視すると回答した。

Hbの上昇速度については、ダルベポエチンアルファの特定使用成績調査DREAM-Jの

中間解析結果において、心血管疾患の有害事象発現に影響を及ぼす因子を検討するために行った多変量Cox回帰分析の結果、投与開始後4週間のHb上昇速度0.5g/dL/週超が有意な発現リスク上昇因子の1つであるとされており⁶⁾、急速なHb上昇は避けることが重要と考えられている。

またCKDは慢性疾患であり、腎性貧血治療にも長期的なHb値の管理が求められる。本アンケート調査ではHIF-PH阻害薬の利便性に関する特性のうち、併用注意薬の項目数が少ない薬剤や食事の影響を受けない薬剤が重視されていた。この結果は、患者の服薬アドヒアランスを重視する医師の処方意向が反映

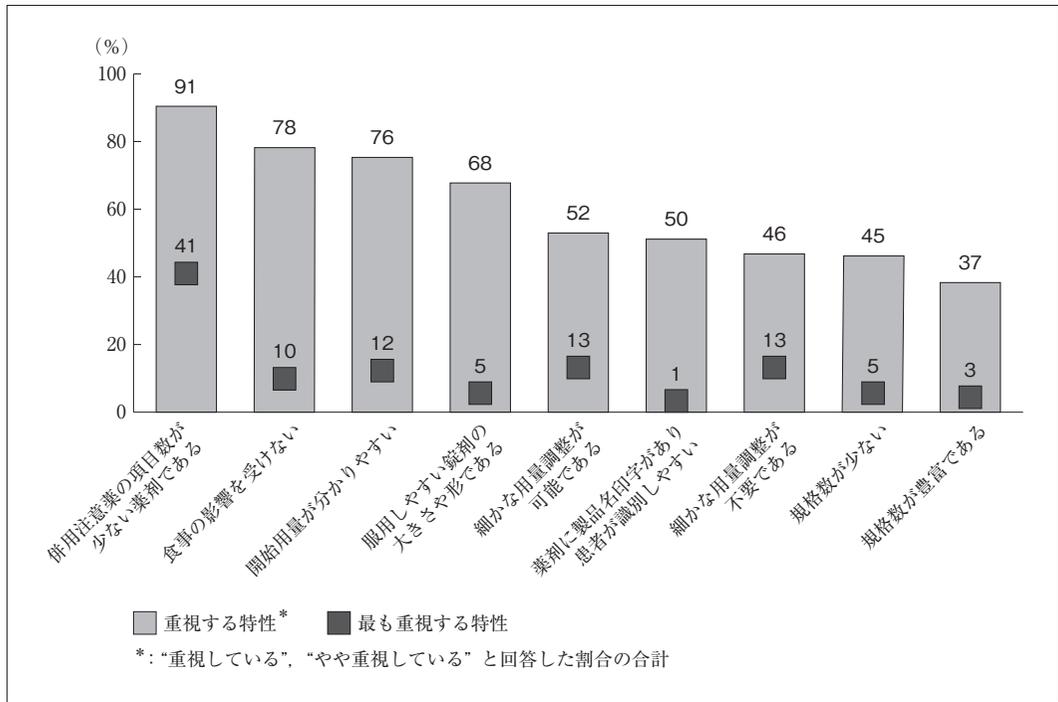


図3-(2) HIF-PH 阻害薬の利便性について重視する特性と最も重視する特性 (n = 111)

されたためと考えられる。

エナロデスタットの有効性および安全性については、「目標Hb値に緩やかに到達する」、「目標Hb値に到達した後、目標値内で管理できる」の評価が高かった。エナロデスタットの保存期CKD患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (SYMPHONY ND study) では、ESA未投与患者にエナロデスタットを投与した際の4週時のHb上昇速度は0.079 g/dL/週 (95%信頼区間: 0.033-0.125 g/dL/週)であった⁴⁾。また、エナロデスタットの保存期CKD患者を対象とした長期投与試験 (SYMPHONY ND-Long study) では、目標Hb値 (10~12 g/dL) を維持できた割合は、0~24週で89.4%、24~52週で89.2%であった。その際の処方量の平均変更回数 (標準偏差) は、0~24週で1.1 (1.0) 回、24~52週で1.5 (1.5) 回であった⁷⁾。これらの試験結果は、エナロデスタットの投与により目標Hb値に緩やかに到達し、その

後目標値内で管理できることを示すものであり、エナロデスタットの処方経験がある医師にはその特長が評価されたと考えられる。

エナロデスタットの利便性に関する特性では、「開始用量がESAによる前治療の有無や投与開始時のHb値によらず固定用量」、「規格数が2mg錠と4mg錠の2規格」の2項目に対する評価が高かった。エナロデスタットの保存期CKD患者の開始用量は患者背景によらず1日1回2mgであるが、HIF-PH阻害薬によっては、ESAから切替える場合はその投与量に応じて、ESA未治療の場合は投与開始時のHb値に応じて開始用量が異なる薬剤もある。エナロデスタットは開始用量が患者背景に左右されないため、処方を開始しやすいことが評価に現れた可能性がある。また、エナロデスタットは上記のとおり2mg錠と4mg錠の2規格であり、HIF-PH阻害薬の中で最も規格数が少ない薬剤の1つである。規

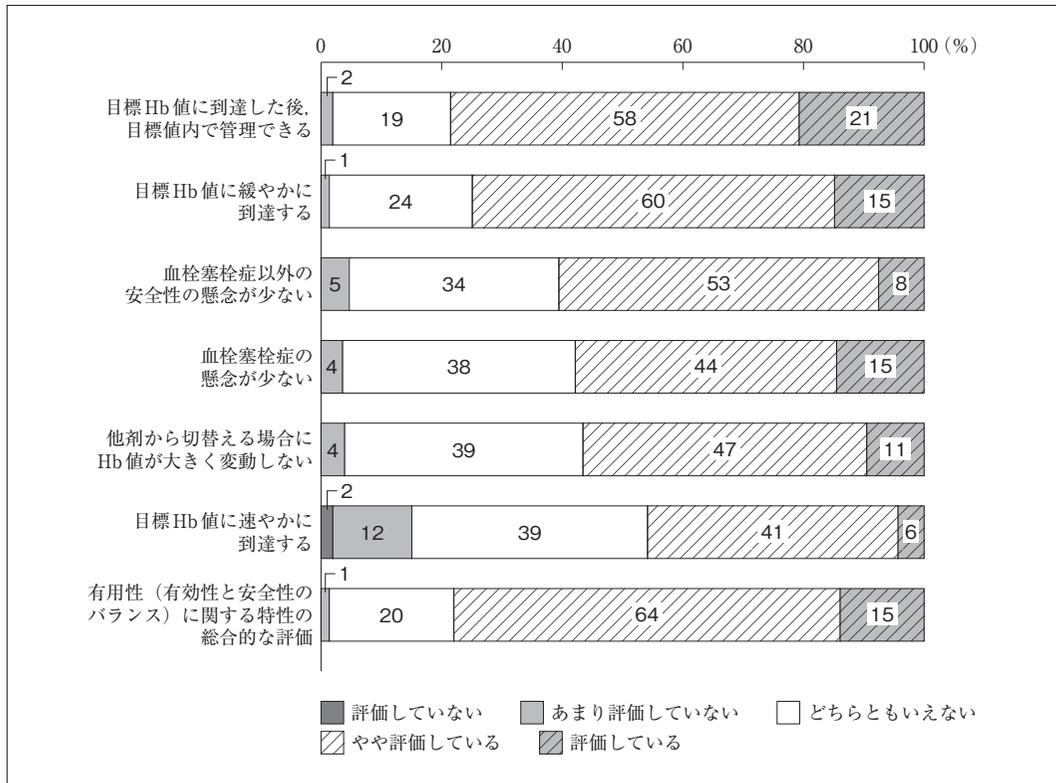


図4-(1) エナロデスタットの有効性および安全性に関する特性の評価 (n=85)

格数が少ないことは病院やクリニック、薬局での在庫負担の減少や、専門医と非専門医間の病診連携がしやすいというメリットが考えられる。実際、本アンケートの利便性に関する特性の評価理由（自由記載）でこれら进行评估する回答があがっており、規格数が少ないことはメリットとして評価されていると考えられる。

エナロデスタットの処方経験のある医師のうち、エナロデスタットとリン吸着薬や多価陽イオンを含有する経口製剤との併用注意に対して、“不便に感じたことがある”、“やや不便に感じたことがある”と回答した医師の割合の合計（36%）と、“不便に感じたことはない”、“あまり不便に感じたことはない”と回答した医師の割合の合計（39%）は同程度であった。保存期CKD患者の中でもCKD

ステージ早期の患者は高リン血症を高頻度で合併せず⁸⁾、CKDステージ後期になってからリン吸着薬が処方されるという実情が、不便を感じたことがある医師と感じたことはない医師の割合が拮抗していた一因と考えられる。また、保存期CKD患者に処方が可能なリン吸着薬（リン結合性ポリマーを除く）である沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物、クエン酸第二鉄水和物はいずれも用法が食直後である。一方、エナロデスタットの用法は食前または就寝前投与のため、添付文書で規定されている服薬タイミングの違いも結果に反映されている可能性がある。

食事の影響による服薬タイミングの制限については、“不便に感じたことがある”、“やや不便に感じたことがある”と回答した医師の割合の合計は48%であり、リン吸着薬や多価

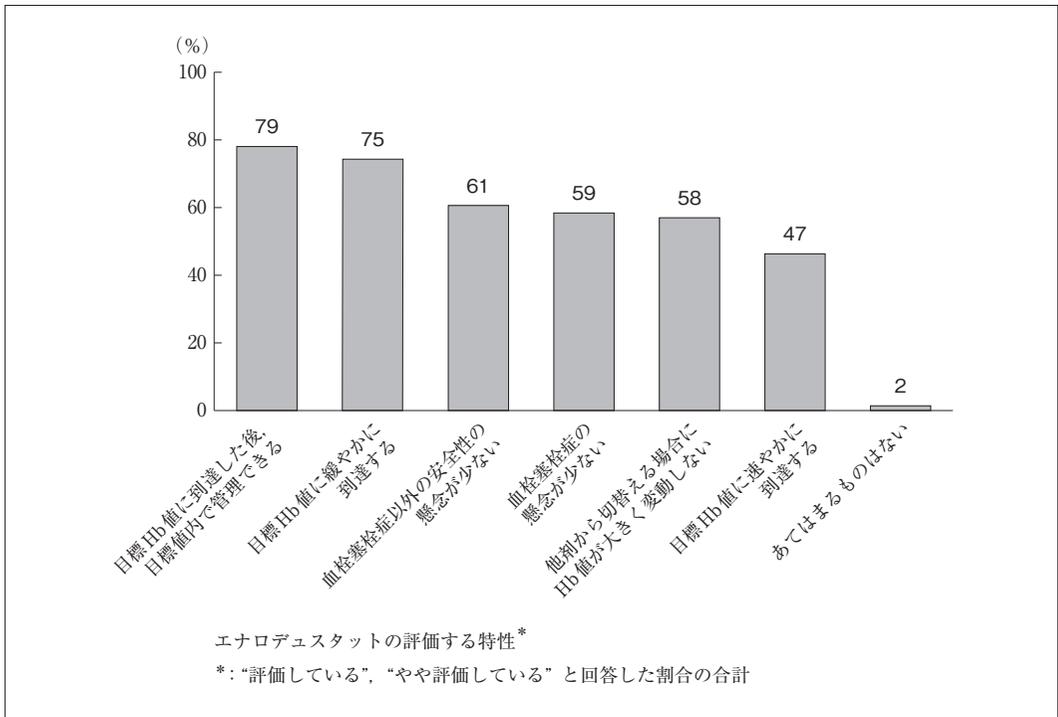


図4-(2) エナロデустタットの有効性および安全性について評価する特性 (n=85)

陽イオンを含有する経口製剤との併用注意に比べると否定的な印象をもつ医師の割合が高かった。他のHIF-PH阻害薬の中には、服薬タイミングの制限がないものもあることから、不便を感じる医師の割合が比較的高かったと思われる。その一方で、半数以上は“どちらともいえない”, “あまり不便に感じたことはない”, “不便に感じたことはない”と評価している。CKD患者には高齢者も多く、睡眠薬等の就寝前に服用する薬剤が処方されている患者も少なくない。このような患者には、エナロデустタットも就寝前に投与するなど工夫することで、食事の影響を避けることができると考えられる。

本アンケート調査結果の留意点として、調査対象が111名と比較的少数である点およびインターネットヘルスケアのweb調査パネルに登録されている医師である点、ならびにインターネットを介した調査である点があげられる。

また、エナロデустタットの効能・効果を理解している医師を対象としている点も留意する必要がある。

まとめ

本アンケート調査により、保存期CKD患者に対してHIF-PH阻害薬を選択する際に、半数以上の医師が有効性および利便性を重視していることが明らかとなった。有効性は、「目標Hb値に緩やかに到達する」, 「目標Hb値に到達した後、目標値内で管理できる」が重視されており、利便性は、「併用注意薬の項目数が少ない」, 「食事の影響を受けない」, 「開始用量が分かりやすい」が重視されていた。

エナロデустタットについては、目標Hb値に緩やかに到達した後、目標値内で管理できることが評価されていた。これはHIF-PH阻害薬を選択する際に重視する上位項目と一

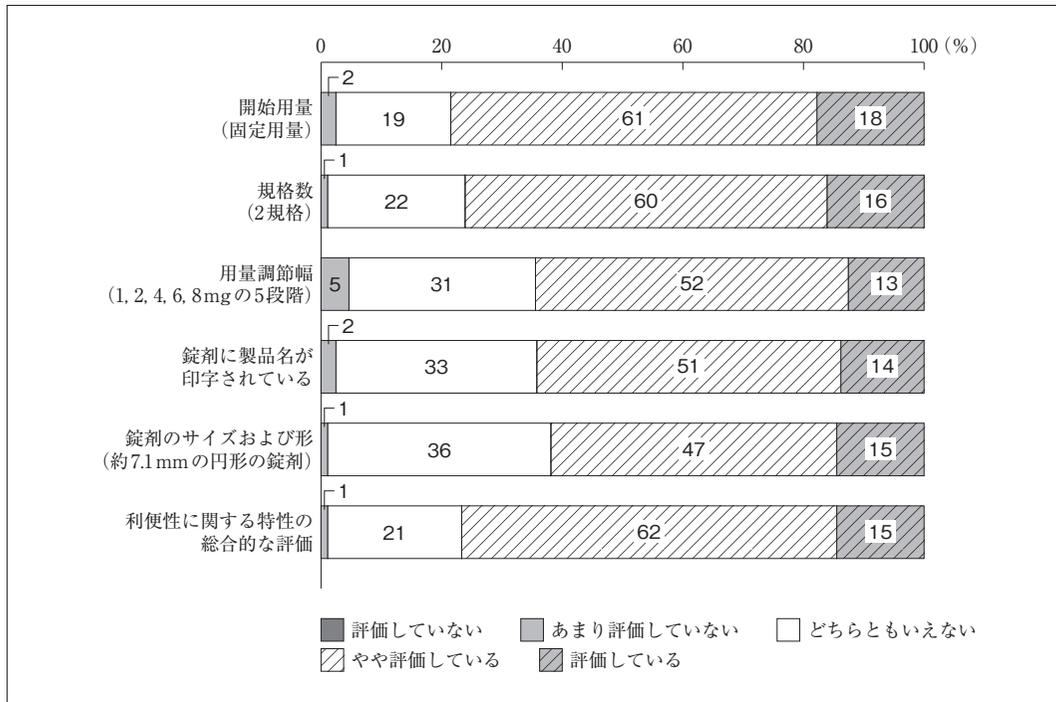


図5-(1) エナロデュスタットの利便性に関する特性の評価 (n=85)

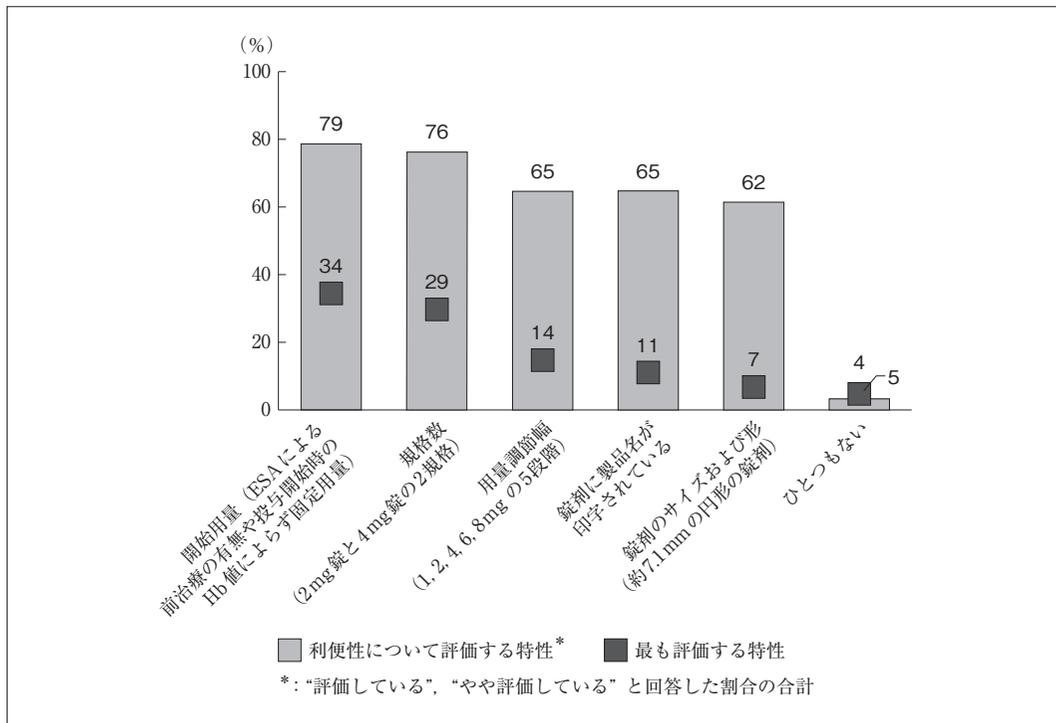


図5-(2) エナロデュスタットの利便性について評価する特性と最も評価する特性 (n=85)

致していた。利便性の特性では患者背景に左右されず開始用量が固定であること、規格数が2mg錠と4mg錠の2規格であることの評価が高かった。

<謝辞>

本論文の作成にあたり、鳥居薬品株式会社にアンケート調査結果の提供および執筆支援をいただいた。アンケート調査は、鳥居薬品株式会社の委託を受けてインテージ株式会社が実施した。

利益相反

本論文執筆に際し公表に関わる費用については鳥居薬品株式会社の支援を得た。筆者は以下の企業より講演の対価としての報酬を受けている（アステラス製薬株式会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、協和キリン株式会社、田辺三菱製薬株式会社、テルモ株式会社、東レ株式会社、鳥居薬品株式会社、バクスター株式会社）。

文 献

- 1) Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, et al. Phase 3 Study of Roxadustat to Treat Anemia in Non-Dialysis-Dependant CKD. *Kidney Int Rep.* 2021 ; **6** : 1810-1828.
- 2) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al. Phase 3 Randomized Study Comparing Vadadustat with Darbepoetin Alfa for Anemia in Japanese Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2021 ; **32**(7) : 1779-1790.
- 3) Nangaku M, Hamano T, Akizawa T, et al. Daprodustat Compared with Epoetin Beta Pegol for Anemia in Japanese Patients Not on Dialysis : A 52-Week Randomized Open-Label Phase 3 Trial. *Am J Nephrol.* 2021 ; **52** (1) : 26-35.
- 4) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. A Phase 3 Study of Enarodustat in Anemic Patients with CKD not Requiring Dialysis : The SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep.* 2021 ; **6** : 1840-1849.
- 5) Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, et al. Molidustat for Renal Anemia in Nondialysis Patients Previously Treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents : A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study. *Am J Nephrol.* 2021 ; **52** (10-11) : 884-893.
- 6) 南学正臣, 今井圓裕, 椿原美治ほか. 保存期慢性腎臓病患者におけるダルベポエチンアルファの長期使用実態調査の中間解析結果. *腎と透析* 2014 ; **76** : 743-752.
- 7) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. Two long-term phase 3 studies of enarodustat (JTZ-951) in Japanese anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis or on maintenance hemodialysis : SYMPHONY ND-Long and HD-Long studies. *Ther Apher Dial.* 2022 ; **26**(2) : 345-356.
- 8) Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined Use of Vitamin D Status and FGF23 for Risk Stratification of Renal Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ; **7**(5) : 810-819.

(受理日：2024年4月18日)