

## どうかわる？・・腎性貧血治療

林 晃正

大阪急性期・総合医療センター

key words : erythropoiesis stimulating agents (ESA), 目標ヘモグロビン, ESA 低反応性, hypoxia inducible factor (HIF), HIF-PH 阻害薬

### 要 旨

わが国における腎性貧血治療の歴史は、まさに erythropoiesis-stimulating agents (ESA) の歴史であり、1990 年、recombinant human erythropoietin (rHuEPO) 製剤の使用が可能となって以降、2020 年でちょうど 30 年となる。目標ヘモグロビン (Hb) については、1998~2009 年に発表された大規模臨床試験の結果から、Hb の正常化は心血管イベントならびに死亡リスクの増加に繋がるとされた。しかし、これらの大規模臨床試験の事後解析の結果、ESA 低反応性の病態自体とそれに対する高用量 ESA 投与が、心血管疾患発症ならびに死亡リスクを増加させたと考えられている。

2019 年には低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor; HIF) の水酸化を阻害する薬剤、すなわち prolyl hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬が登場した。HIF-PH 阻害薬は、エリスロポエチン (EPO) 産生刺激に加えて鉄の造血系への動員を促進させる。現在 5 種類の HIF-PH 阻害薬が開発されており、phase II・III の臨床試験では従来の ESA と同等の貧血改善効果が認められている。一方、HIF-PH 阻害薬による、癌の増殖、網膜症増悪、肺高血圧症、血栓塞栓症、血圧上昇など造血系以外への好まざる影響が懸念される。

上記のごとく、今後の腎性貧血治療においては、ESA 低反応性の評価と原因精査、ESA 低反応性患者に対する最適な ESA 投与量と目標 Hb 値の設定、さらには HIF-PH 阻害薬適応患者の見極めと長期にわた

る実臨床での安全性の評価が重要となる。

### はじめに

わが国において、慢性腎臓病 (CKD) に合併する腎性貧血に対する治療は、遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (recombinant human erythropoietin; rHuEPO) が、1990 年に透析患者に対して、そして 1994 年より保存期 CKD 患者に対して使用可能となった時期に遡る。当初、目標ヘモグロビン (Hb) 値は 10g/dL 前後とされたが、次第に Hb 値の正常化が議論されるようになった。残念ながら、1998~2009 年に発表された Normal Hematocrit Cardiac Trial, CHOIR, TREAT などの大規模臨床試験の結果は一貫して Hb 値の正常化は心血管イベントならびに死亡率増加に繋がるというものであった<sup>1~3)</sup>。しかし、これらの大規模臨床試験の事後解析の結果、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents; ESA) 反応性不良の患者に対して、高用量の ESA を使用しても Hb 値が正常化しなかった患者の予後が不良であることが示された<sup>4~6)</sup>。さらに ESA 投与量の減量目的あるいは目標 Hb 値を達成するために ESA に併用されてきた鉄剤についても、酸化ストレスの増大<sup>7)</sup>に加え貯蔵鉄による感染症リスクの増加<sup>8)</sup>、さらには機能的鉄欠乏による ESA 低反応性への関与<sup>9)</sup>などが指摘された。それ故、生理的 EPO 濃度で造血を刺激し、鉄代謝を改善し、鉄の造血への有効利用を可能とする貧血治療薬の開発が望まれてきた。

1992 年低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor;

HIF) の発見<sup>10)</sup>以降, HIF の分解に関与する HIF プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase; PH) を安定化させる HIF-PH 阻害薬が新たな腎性貧血治療薬として注目されている<sup>11)</sup>. Phase II・III の臨床試験では, 従来の ESA と同等の貧血改善効果が認められており, 同時にヘプシジンの低下, トランスフェリンの増加など, 鉄が造血に有効利用されることも示されており<sup>12~15)</sup>, 従来反応性が不良とされる炎症存在下においても, ESA に比して優れた貧血改善効果を示す<sup>16)</sup>. 一方, HIF-PH 阻害による, 癌の増殖, 網膜症増悪, 肺高血(圧)ならびに全身血圧上昇, 血栓塞栓症など造血系以外への臓器や組織に対する好まざる影響が懸念されることから<sup>17)</sup>, 実臨床においてより長期の安全性について検証する必要がある.

### 1 ESA 治療における目標ヘモグロビン値

ESA の臨床使用が始まった 1990 年代当初, 血液透析患者については透析後の血液濃縮, 保存期 CKD 患者については血圧上昇による腎機能増悪等への懸念から, ESA 治療における目標 Hb 値は 10 g/dL 程度 (partial correction) が推奨されていた. その後多くの観察研究や小規模な介入研究において, Hb 値を正常に近づけることで, 腎機能や左室肥大さらには QOL が改善すること, さらには Hb 値が高く維持されている患者の生命予後が良好であることなどが示された<sup>18~21)</sup>.

2000 年代に入ると, ESA による Hb の正常化 (normalization) と partial correction の心血管イベントや死亡といったアウトカムに対する影響を比較検討した大規模な無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) が実施された. 1998 年に発表された Normal Hematocrit Cardiac Trial では<sup>1)</sup>, 虚血性心疾患あるいはうっ血性心不全の既往のある血液透析患者を対象に, エポエチンアルファによりヘマトクリットの正常化を目標とする群と 30% を目標とする群で, 死亡あるいは心血管イベントの発症頻度が比較された. 残念ながら, 正常化を目標とした群で有意にイベント発生が多く, 中間解析の結果試験が中止された. 2006 年に発表された保存期 CKD ステージ 3~4 の患者を対象とした CHOIR 試験では<sup>2)</sup>, エポエチンアルファにより Hb 13 g/dL 以上を目標とする群において, Hb 10.5~11 g/dL を目標とする群に比して死亡を含む心血管イベント発症が有意に多く, やはり中間解析の結果, 試験が中止された. 2009 年に発表された TREAT では<sup>3)</sup>, 2 型糖尿病を合併した保存期 CKD ステージ 3~4 の患者を対象に, ダルベポエチンアルファにより Hb 13 g/dL を目標とする群とプラセボ群で, 死亡ならびに心血管イベントの発症頻度が比較された. その結果, 死亡や心血管イベントについては, 両群において有意差を認めなかったが, Hb 13 g/dL を目標とした群において, 脳卒中の発症が有意に増加した. これ

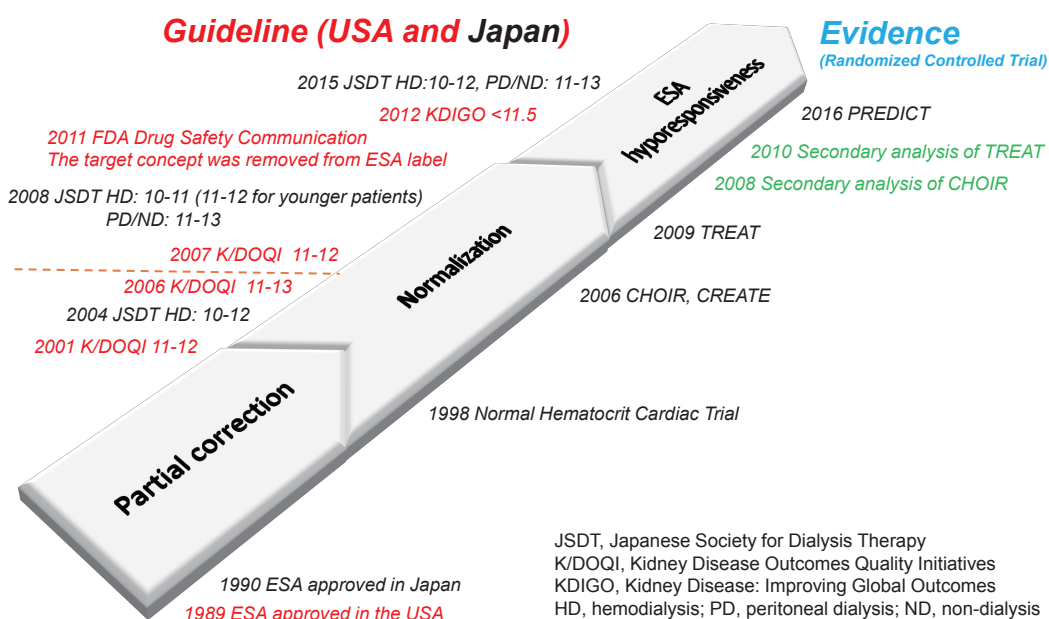


図1 腎性貧血治療における目標ヘモグロビン値の変遷 (著者作成)

らの大規模 RCT の結果が発表される中、K/DOQI のガイドラインは、2006 年に設定した目標 Hb の上限 13 を翌 2007 年にすぐさま 12 に下方修正し<sup>22)</sup>、2011 年には FDA は ESA のラベルから「目標 Hb 10~12 g/dL」という記述を削除し<sup>21)</sup>、2012 年 KDIGO のガイドラインは、目標 Hb の上限を 12 から 11.5 とさらに下方修正した<sup>23)</sup> (図 1)。

一方、2015 年版日本透析医学会のガイドラインでは、上述の海外のエビデンスやガイドラインを参考にしつつも、保存期 CKD 患者や PD 患者における目標値は Hb 11~13 g/dL、HD 患者では Hb 10~12 g/dL と高く設定している<sup>24)</sup>。それは後述する ESA 反応性の差やそれによる ESA 使用量の差が大きく異なること、さらには動脈硬化の程度や心血管疾患合併症の頻度が大きく異なるという患者背景の差を考慮してのことである。

## 2 ESA 低反応性

### 2-1 大規模 RCT の事後解析

2008 年さらには 2010 年にそれぞれ CHOIR 試験と TREAT の事後解析の結果が発表された。CHOIR 試験において、Hb 正常化群に割り付けられた患者が、4 カ月と 9 カ月の時点で実際に達成した Hb 値と心血管イベントの発生頻度、週当たり 2 万単位という高用量の ESA を使用した患者の割合をみると、いずれの時点においても実際に目標を達成した患者群すなわち反応良好群では、目標を達成できなかった反応不良群に

比して、明らかに心血管イベントが少なくなっており、さらに反応不良群では高用量の ESA を使用された患者の割合が高くなっていった<sup>5)</sup> (図 2)。

TREAT も同じような視点から事後解析が行われており、ダルベポエチンアルファを 0 週と 2 週の 2 回投与し、4 週後の Hb の変化量を四分位に分け、最も反応が不良であった最低四分位の患者群と、他の 3 つの四分位グループをまとめた患者群、そしてプラセボ群の 3 群間で死亡あるいは心血管イベントの発生状況が比較された。その結果、上述の CHOIR 試験の事後解析同様、最も反応が不良であった患者群が他の患者群に比して明らかに死亡あるいは死亡を含む心血管イベントの発症が高率であった。さらに、ダルベポエチンアルファ開始後 12 週以降において、最も反応が悪い患者群では目標 Hb 13 g/dL を達成するために、最も反応が良い患者群に比して、約 2 倍のダルベポエチンアルファが使用されていた<sup>6)</sup>。

CHOIR 試験や TREAT の事後解析の結果、目標 Hb 値を正常に近づけることよりも、反応性の悪い患者に高用量の ESA を使用することが予後を悪化させる可能性が示されたことにより、ESA 低反応性という概念が注目されるようになった。

これまでの各国のガイドラインでは、ESA 低反応性は「一定量の ESA 使用下でも目標 Hb に達しない場合」と定義されていたが、これらの定義はあくまで主観的なものであり、少なくとも予後不良と関連した定義ではなかった。一方、2012 年に発表された KDIGO

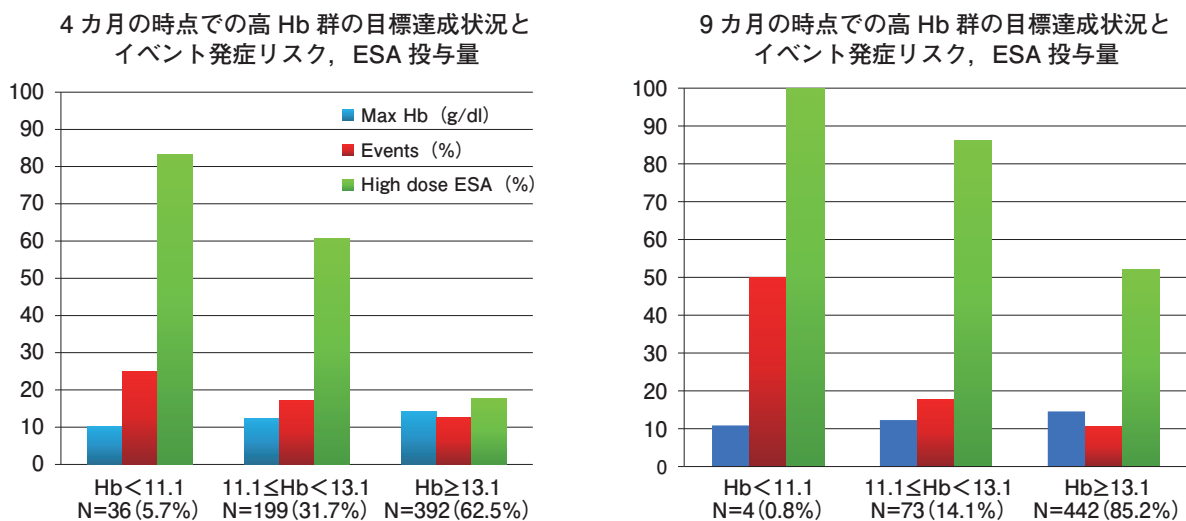


図 2 CHOIR 試験の事後解析—ESA 反応性と予後—  
 ESA : erythropoiesis stimulating agents, Hb : hemoglobin  
 (文献 5 より引用・著作作図)

ガイドラインでは、先ほどの TREAT の事後解析結果を踏まえ、ESA 投与開始後 1 カ月の時点で Hb の上昇を認めない場合を低反応性と定義した<sup>23)</sup>。これは、この定義にあてはまる患者群が明らかに死亡や心血管イベント発症リスクが高いというエビデンスに基づいたものであった。

## 2-2 わが国における ESA 反応性の実態と患者予後

TREAT に参加した患者は、2 型糖尿病を合併し、動脈硬化も高度に進行しており、約 6 割の患者が心血管合併症を有していたことなど、我が国の CKD 患者とは背景を異にすることから、上述した KDIGO の「低反応性」の定義をそのままわが国の CKD 患者にあてはめることはできない。そこで、2015 年版日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインでは、ESA 低反応性の定義について以下のように記載されている<sup>24)</sup>。

- ① ESA 低反応性は、一定の指標（初期反応性の場合、体重当たり一定量の ESA を投与し、一定期間後の  $\Delta$ Hb 値から算出）を用いて、予後との関連について検討された前方視的試験の結果で定義されるべきであるが、現時点でそのようなデータが存在しない。したがって、ESA 低反応性を明確な数字をもって定義することは困難である。
- ② わが国の保険診療上認可されている用法・用量で Hb 値が上昇しないか、あるいは目標 Hb 値が維持できない場合は「ESA 低反応性」である可能性がある。

ここで、「保険診療上認可されている用量」は決し

て通常用量を意味するのではなく、上述の CHOIR 試験や TREAT で使用されたかなりの高用量の ESA の使用まで認められているということに注意しておく必要がある。

そこで、わが国の CKD 患者において、ESA 低反応性を予後と関連した明確な指標で定義するために、BRIGHTEN が計画・実施された<sup>25)</sup>。全国 168 施設から腎性貧血を合併し、ESA 未使用の CKD 患者 1,980 名が登録され、ダルベポエチンアルファ投与後 2 年間前向きに観察され、腎イベントや心血管イベントが記録された。本試験の最終解析結果は現在論文化の途中であるが、この BRIGHTEN のデータを用いて、ダルベポエチンアルファ投与開始後 12 週の時点における初期反応性の実態、ならびに初期反応性に関与する因子について解析が行われた<sup>26)</sup>。

その結果、解析対象者 1,695 名中 225 名（13.3%）の患者において、12 週の時点で Hb が不変あるいは低下していた。BRIGHTEN は観察研究であり、ダルベポエチンアルファの投与量や投与間隔はあくまでも担当医の判断に委ねられているということを考慮すべきではあるが、反応性不良の患者が一定数存在することが明らかとなった。さらに、多変量解析の結果、ダルベポエチンアルファに対する初期反応性不良に関与する因子として CRP 高値、NT-proBNP 高値、尿蛋白高値が同定された。すなわち ESA 開始の際、これらの因子が存在する場合、まずはその原因を精査・治療することで ESA 反応性が改善する可能性が期待できる。

また、ダルベポエチンアルファの市販後調査として

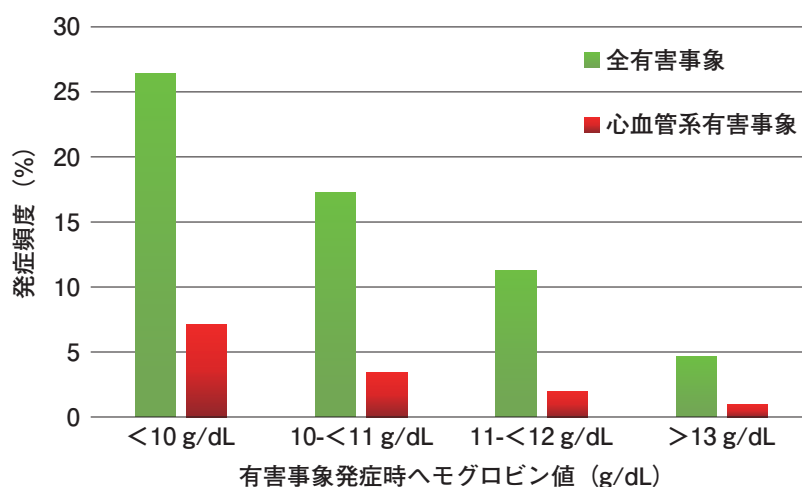


図3 有害事象発症頻度と発症時のヘモグロビン値 (DREAM-J)

Patients in the safety analysis set with available Hb values ( $n=5517$ ) were subject to analysis.

(文献 27 より引用・著者作図)



実施された DREAM-J は、全国 966 施設から登録された約 5,600 名に対しダルベポエチンアルファが投与され、3 年間前向きに様々なイベントが記録された<sup>27)</sup>。有害事象発症頻度を有害事象発症時の Hb 値で層別化すると、Hb 値が低い患者群において有害事象の発症頻度は高くなっており (図 3)、心血管イベントについても同様であった。つまり、ESA に対する反応性が不良である程、心血管イベントを含めた有害事象の発症頻度が高くなるということを示唆している。

### 3 HIF-PH 阻害による腎性貧血治療

#### 3-1 HIF-PH 阻害薬の貧血改善効果とその特徴

HIF には  $\alpha$  と  $\beta$  の 2 つのサブユニットがあり、HIF- $\alpha$  は恒常的に合成されているが、通常酸素状態ではプロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylases; PH) により直ちに水酸化され分解される。一方、低酸素状態では PH の活性が低下するため、HIF- $\alpha$  は核内に移行し、エリスロポエチン (EPO)、EPO 受容体、トランスフェリン、トランスフェリン受容体、腸管の divalent metal transporter 1 (DMT1) や duodenal cytochrome b (DCYB) などの遺伝子の発現を促進させヘプシジンの産生も低下することで、鉄の有効利用を伴った造血が亢進することから (図 4)、HIF-PH を阻害する薬

剤 (HIF-PH 阻害薬) が腎性貧血治療薬として期待されている。

ロキサデュスタットの臨床試験では、エポエチンアルファで Hb 値が維持されている血液透析患者ならびに ESA 未投与の保存期 CKD 患者に対して、ロキサデュスタットを週 3 回投与することにより、用量依存性に Hb 値が上昇し、ヘプシジンは低下することが示されている (図 5)<sup>12,13)</sup>。ヘプシジンを低下させ鉄を造血に動員しやすくするのが HIF-PH 阻害薬の第一の特徴である。また、血液透析患者ならびに保存期 CKD 患者において、ロキサデュスタット投与後の内因性 EPO 濃度のピーク値は、健常人の高地順応あるいは急性出血時の内因性 EPO 濃度と同程度であり、エポエチンアルファを静脈内投与した値の約 1/5 程度)<sup>12,13)</sup>、生理的 EPO 濃度で造血が可能であるというのが、HIF-PH 阻害薬の第二の特徴である。

ロキサデュスタットは 2018 年、世界に先駆けて中国の透析患者に対して使用が認可された。その中国におけるロキサデュスタットの臨床試験 (Phase 3) において、使用されたロキサデュスタットならびにエポエチンアルファの投与量と維持 Hb 値を CRP 値で層別化した解析によると (図 6)<sup>16)</sup>、エポエチンアルファでは CRP 高値群において正常群に比して維持 Hb

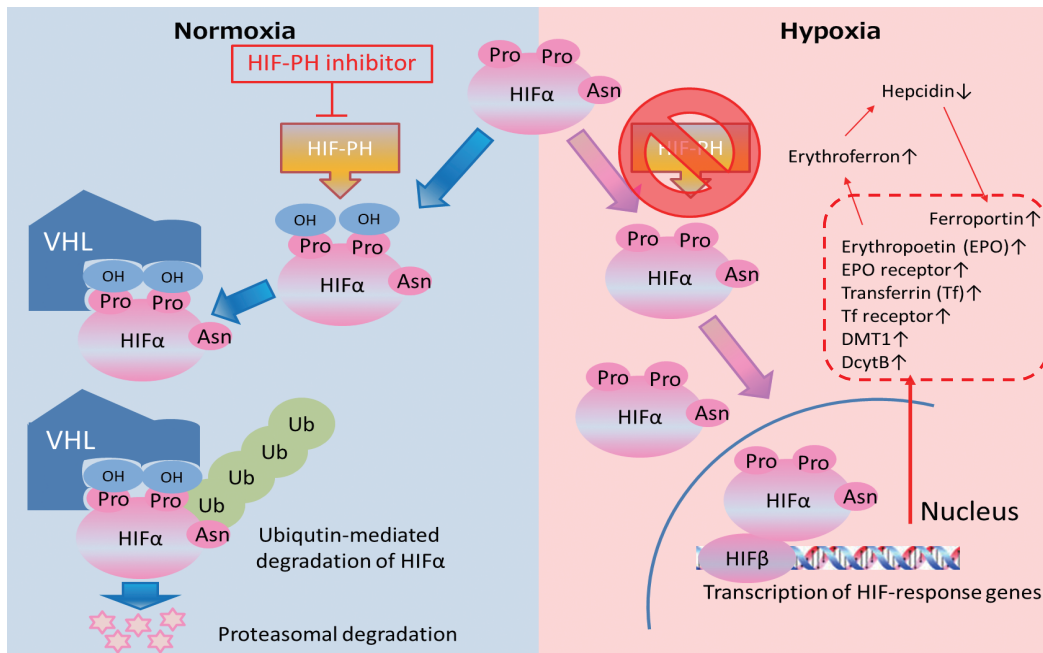


図 4 HIF 経路と HIF-PH 阻害による造血作用

HIF : hypoxia inducible factor, PHD : prolyl hydroxylase, OH : hydroxyl group, Pro : proline residue, Asn : asparagine residue, VHL : von Hippel-Lindau protein, Ub : ubiquitin, EPO : erythropoietin, DcytB : duodenal cytochrome B, DMT1 : divalent metal transporter (著者作成)

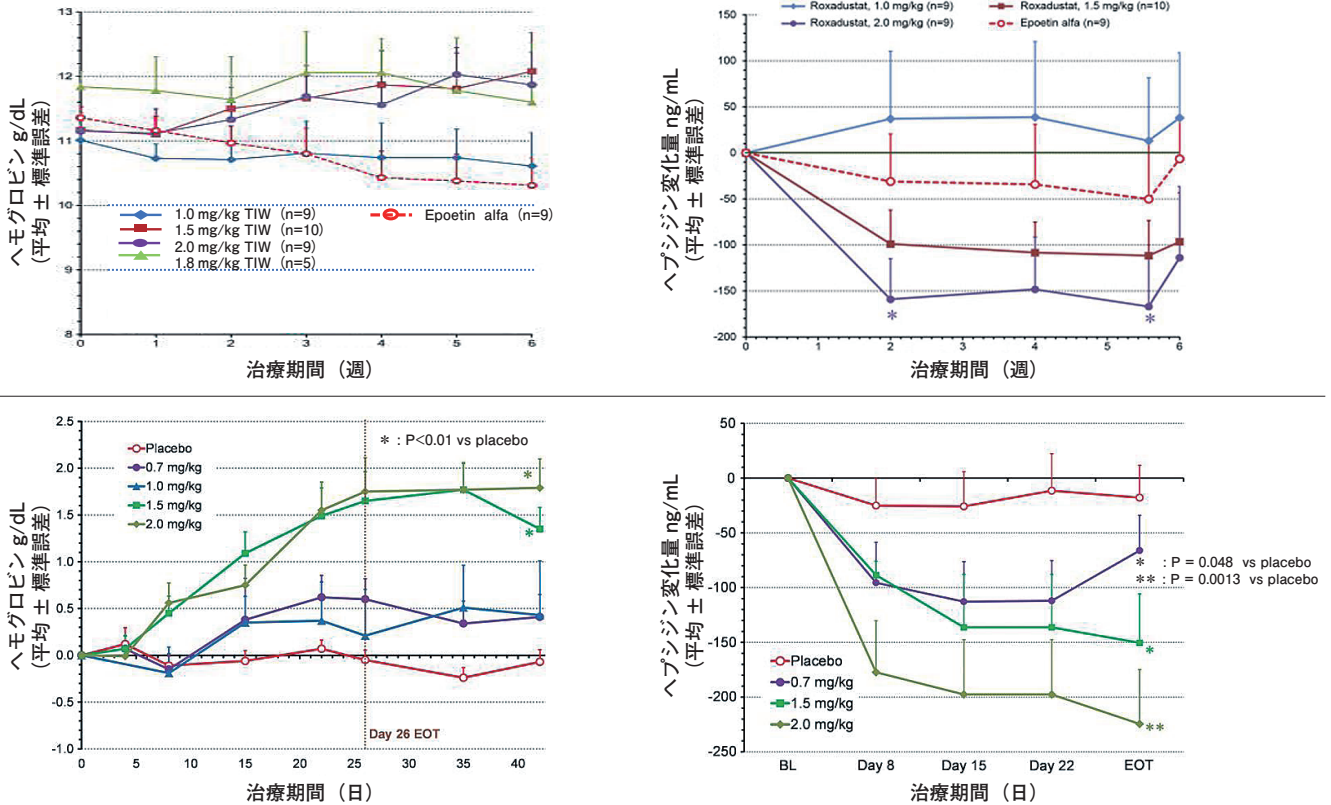


図5 血液透析患者（上段）ならびに保存期CKD患者（下段）におけるロキサデュスタット投与後のヘモグロビンならびにヘプシジンの変化  
（文献 12, 13 より引用）

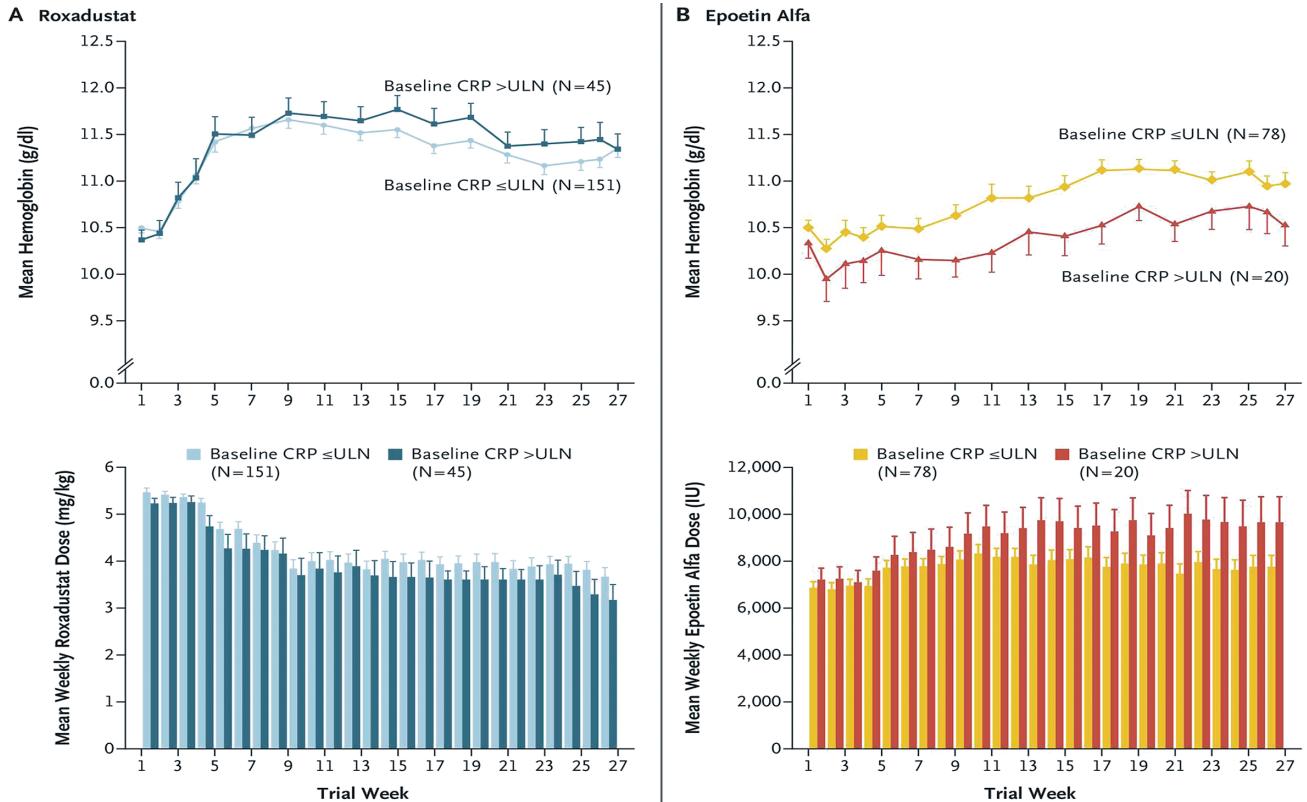


図6 CRP値別にみたロキサデュスタットとエポエチンアルファの平均投与量と維持Hb値の推移  
ULN : upper limit of normal range  
（文献 16 より引用）

表 HIF-PH 阻害薬の利点と使用にあたっての注意点

1. 利点
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生理的内因性 EPO 濃度で貧血改善効果が得られる</li> <li>• ヘプシジン低下により、機能的鉄欠乏において鉄の造血への利用を促進させる</li> <li>• 炎症があっても用量をあまり増加させずに貧血改善効果が得られる</li> <li>• 経口の腎性貧血治療薬であり、注射のための来院が不要</li> </ul>
2. 注意点
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血栓・塞栓症の懸念</li> <li>• 血管新生による網膜疾患の悪化への懸念</li> <li>• 悪性腫瘍に対する悪影響（増殖や転移）への懸念</li> <li>• 細菌感染症増悪への懸念</li> <li>• 低酸素シグナル亢進による心血管系に対する長期的影響への懸念</li> <li>• 血糖・尿酸代謝への懸念</li> </ul>

著者作成

値が低く、投与量は逆に多くなっている。すなわち、CRP 高値群ではエポエチンアルファに対する反応性が低下している。一方ロキサデュスタットの場合、CRP 高値であっても投与量を増加させることなく Hb 値が維持されており、炎症のある状況つまり ESA 反応性が低下する状況でも十分な造血効果が発揮できており、これが HIF-PH 阻害薬の第三の特徴である。

ダプロデュスタットについても、わが国での臨床試験（Phase 3）においてダルベポエチンアルファに対する非劣勢が示されているが、同時に erythropoietin resistance index（ERI）別のそれぞれの薬剤の投与量と維持 Hb 値が解析されており<sup>14)</sup>、Hb 11 g/dL 前後を維持するため、ダルベポエチンアルファでは ERI が高くなると投与量もそれに比例して多くなるが、ダプロデュスタットではその傾向は緩徐であり、前述のロキサデュスタット同様、ESA に対する反応性不良の患者に対しても、あまり用量を増加させることなく貧血改善効果が得られる。

### 3-2 HIF-PH 阻害薬使用における注意点（表）

HIF は多くの遺伝子の転写を促進させるため、造血系以外の臓器や組織への影響は未知数である。特に vascular endothelial growth factor（VEGF）産生亢進による網膜疾患の増悪や悪性腫瘍の増殖・転移促進は最も懸念される。

ダプロデュスタット開発時のデータによると、造血を刺激するのに十分な投与量において VEGF の上昇は見られていないが<sup>28)</sup>、HIF-PH 阻害薬投与開始時ならびに投与中は眼科の定期受診と悪性疾患の定期スクリーニングは必須と考えられる。また、長期投与によ

る慢性の低酸素シグナル亢進が全身血圧や肺血管抵抗を含めた心血管系にどのように影響するのかについても多少懸念される。

実臨床のデータは存在しないが、心臓特異的に PHD2 と PHD3 の発現を抑制したマウスの 5 週齢の時点における心臓の形態的・機能的変化、ならびに心筋細胞におけるミトコンドリアの変化について評価した研究によると、PHD2 と PHD3 の発現を共に抑制すると、左室後壁が薄くなり、拡張末期径が増大し、収縮能は低下し、ミトコンドリアの面積ならびに DNA が低下する。これは慢性的な HIF の安定化がミトコンドリアの変性を介して虚血性心筋症様病態を誘導する可能性を示している<sup>29)</sup>。

ただし、遺伝子改変マウスと PHF-PH 阻害薬内服による PIH-PH 阻害のレベルは全く異なっており、ヒトにおける HIF-PH 阻害薬の慢性的な影響について現時点では不明と言わざるを得ない。

### おわりに

今後の腎性貧血治療においては、ESA 低反応性の評価と原因精査、ESA 低反応性患者に対する最適な ESA 投与量と目標 Hb 値の設定、そして HIF-PH 阻害薬の適応患者の見極めが重要となる。さらに HIF-PH 阻害薬の長期安全性については、今後実臨床においてきわめて慎重な観察が必要である。

利益相反申告

講演料（中外製薬）



## 文 献

- 1) 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* 1998; 339 : 584-590.
- 2) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2085-2098.
- 3) Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361 : 2019-2032.
- 4) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. : Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 : 1077-1083.
- 5) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-a dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74 : 791-798.
- 6) Solomon SD, Uno Hajime, Lewis EF, et al. : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1146-1155.
- 7) Breuer W, Ronson A, Slotki IN, et al. : The assessment of serum nontransferrin-bound iron in chelation therapy and iron supplementation. *Blood* 2000; 95 : 2975-2982.
- 8) Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, et al. : Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 : 655-663.
- 9) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. : Thresholds of Iron Markers for Iron Deficiency Erythropoiesis. Finding of The Japanese Nation-wide Dialysis Registry. *Kidney Int* 2015; 5 (Suppl.) : 23-32.
- 10) Semenza GL, Wang GL : A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12 : 5447-5454.
- 11) Gupta N, Wish JB : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors : A potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 815-826.
- 12) Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. : Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis : A phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 912-924.
- 13) Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. : Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1665-1673.
- 14) Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, et al. : Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia : A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15 : 1155-1165.
- 15) 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* 2017; 45 : 380-388.
- 16) Chen N, Hao C, Liu BC, et al. : Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381 : 1011-1022.
- 17) Sanghani NS, Haase VH : Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia : Current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26 : 253-266.
- 18) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. : Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function : a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66 : 753-760.
- 19) Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, et al. : Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. *J Cardiol* 2013; 62 : 249-256.
- 20) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2071-2084.
- 21) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. : Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 3643-3653.
- 22) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 : 471-530.
- 23) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; (Suppl 2) : 279-335.
- 24) 日本透析医学会 : 2015年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2016; 49 : 89-158.
- 25) Kato H, Nangaku M, Hirakata H, et al. : Rationale and design of observational clinical research in chronic kidney disease patients with renal anemia: renal prognosis in patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN Trial). *Clin Exp Nephrol* 2018; 22 : 78-84.
- 26) Hayashi T, Kato H, Tanabe K, et al. : Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis chronic kidney disease patients in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2020; <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01969-7>.
- 27) Tanaka T, Nangaku M, Enyu Imai E, et al. : Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis pa-



- tients with chronic kidney disease : a post-marketing surveillance study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23 : 231-243.
- 28) Hara K, Takahashi N, Wakamatsu A, et al. : Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of single, oral doses of GSK1278863, a novel HIF-prolyl hydroxylase inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 30 : 410-418.
- 29) Moslehi J, Minamishima YA, Shi J, et al. : Loss of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in cardiomyocytes

phenocopies ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122 : 1004-1016.

参考 URL

- ‡ 1) FDA Drug Safety Communication : Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in chronic kidney disease -2011- <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm> (2020/6/15)