

# 非透析CKD患者の腎性貧血に HIF-PH阻害薬は有用か？

Vadadustat in Patients with  
Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD

兵庫県立丹波医療センター  
内科 森 寛行

# 症例 70歳男性

糖尿病性腎症によるCKDで通院中。  
eGFR 30 程度であり、まだ透析導入はされていない。

Hb 9~10g/dLと腎性貧血を合併しており、  
2週間に1回ダルベポエチンアルファの皮下注射を受けている。

既往歴・並存疾患

2型糖尿病 糖尿病性腎症 腎性貧血

陳旧性心筋梗塞（5年前に経皮的冠動脈形成術）

# 症例 70歳男性



「注射は痛くてできれば辞めたいんです。  
友人から新しい飲み薬で貧血の治療が  
できると聞いたんですが・・・。」

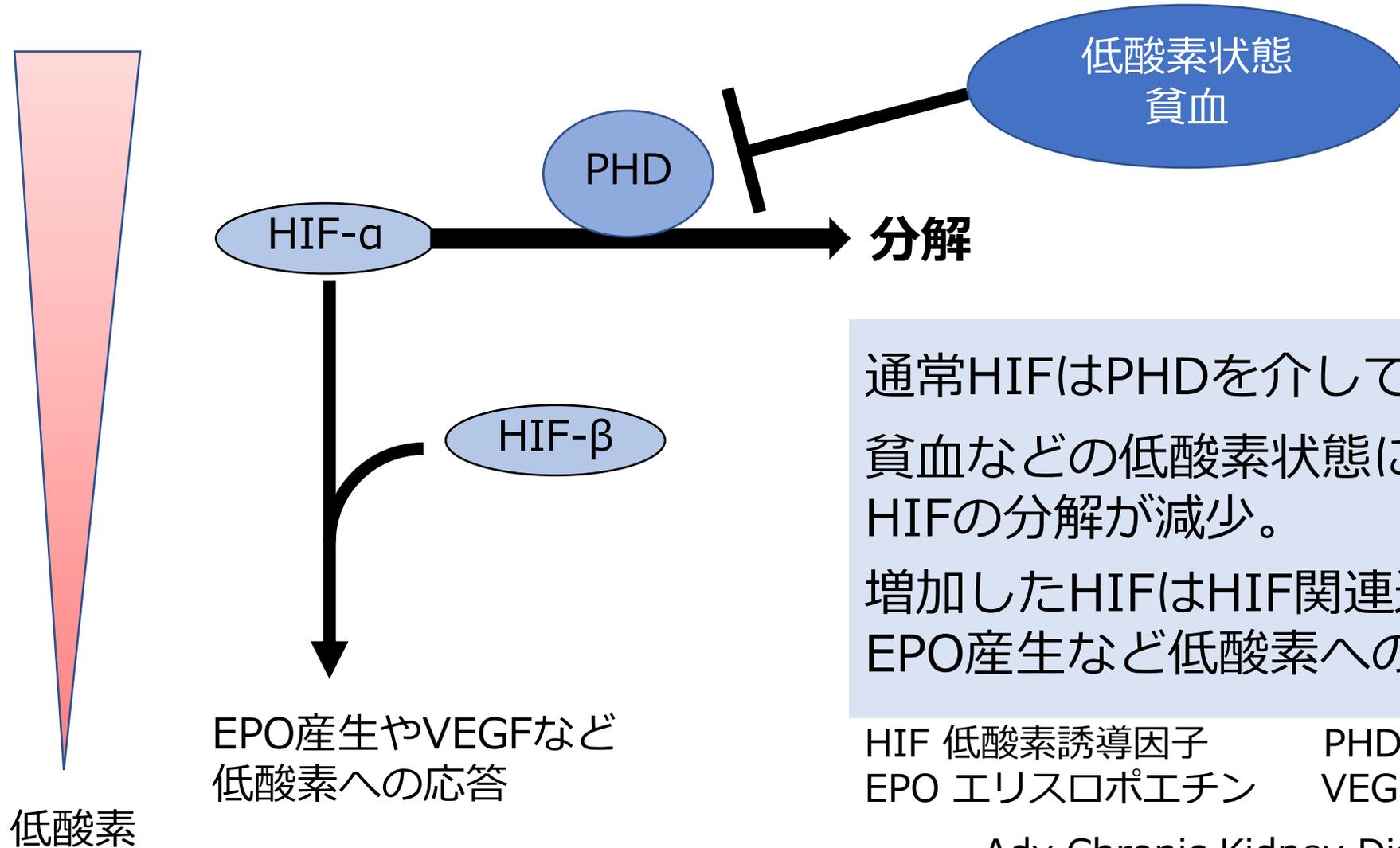
調べてみると

低酸素誘導因子-  
プロリン水酸化酵素阻害薬  
(HIF-PH阻害薬)

という新しい機序の腎性貧血の薬剤が  
あった。

**HIF-PH** : Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase

# 生体内の低酸素と造血促進

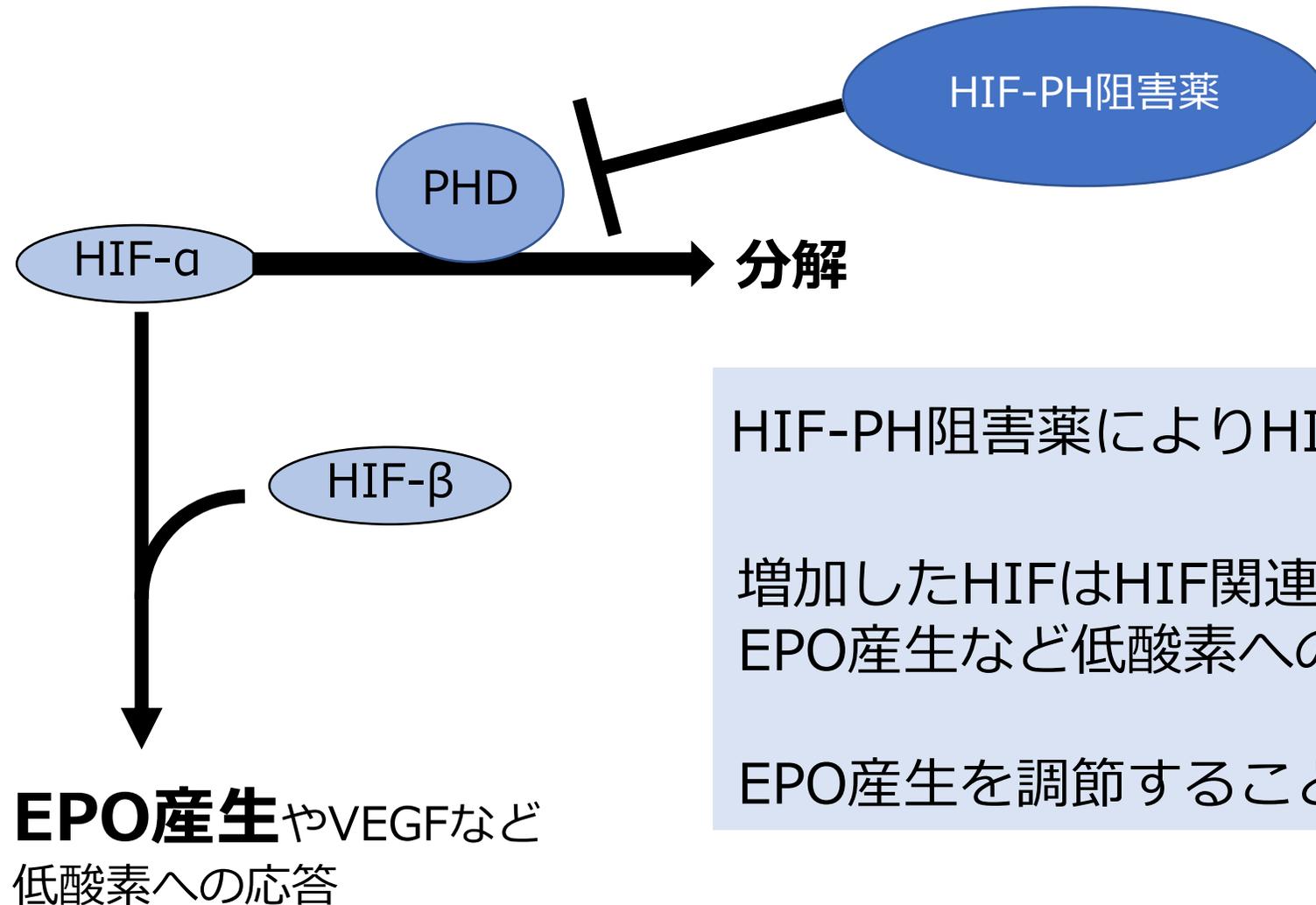


通常HIFはPHDを介して分解されている。  
貧血などの低酸素状態により  
HIFの分解が減少。

増加したHIFはHIF関連遺伝子の転写を促進  
EPO産生など低酸素への応答が活性化。

HIF 低酸素誘導因子      PHD プロリン水酸化酵素  
EPO エリスロポエチン      VEGF 血管内皮増殖因子

# HIF-PH阻害薬の作用機序



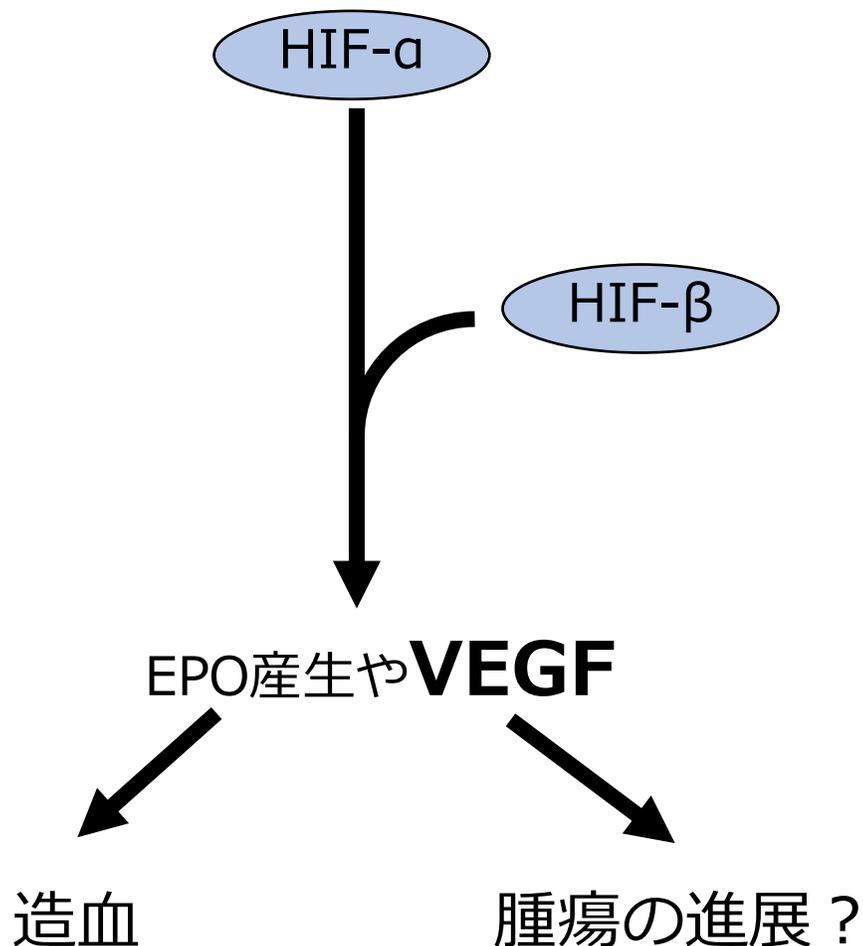
HIF-PH阻害薬によりHIFの分解が低下。

増加したHIFはHIF関連遺伝子の転写促進。  
EPO産生など低酸素への応答が活性化。

EPO産生を調節することで貧血を治療。

# HIF-PH阻害薬

# 理論上の副作用リスク



癌や網膜疾患など、血管新生が疾患進行に関与する病態が悪化する**理論上の懸念**がある。

血液粘ちょう度の急上昇は、血栓塞栓症リスクになる。

使用前のリスク評価や使用中のモニタリングが推奨されている。

HIF-PH阻害薬の適正使用に関するrecommendation  
日腎会誌 2020 ; 62 (7) : 711-716

# EBMの実践 5 steps 疑問の定式化

Step1 **疑問の定式化 (PICO)**

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 患者のPICO

<b>Patient</b>	腎性貧血を伴うCKD患者（非透析） ESA投与中
<b>Intervention</b>	HIF-PH阻害薬を投与すると
<b>Comparison</b>	エリスロポエチン製剤に較べて
<b>Outcome</b>	貧血改善するか 予後が改善するか

**治療の論文を調べる**

**ESA: Erythropoietin-stimulating-agents**

# EBMの実践 5 steps 論文の検索

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 **論文の検索**

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 論文の検索

UpToDate® を使用 **腎性貧血** で検索

Treatment of anemia in nondialysis chronic kidney disease が  
ヒットする。

に関連する検索結果を表示しています **Renal anemia** (*Anemia of chronic kidney disease*)

[人工透析を受けていない慢性腎臓病患者に生じる貧血の治療](#)



[慢性腎臓病に伴う貧血の心血管および腎臓への影響](#)

[学会が公開する診療ガイドラインのリンク：慢性腎臓病に伴う貧血](#)

# 論文の検索

TREATMENTの項目の中にInvestigational agents  
検証中の薬剤として記載あり。

< 戻る Treatment of anemia in nondialysis chronic kidney disease renal anemia 検索

TREATMENT <

- Iron
- Erythropoiesis-stimulating agents
  - Indications and contraindications
  - Route of administration
  - Dosing
  - Target hemoglobin value
  - Adverse effects
- Investigational agents**

● **Vadadustat** – The safety and efficacy of vadadustat was compared with darbepoetin in two trials, one each for ESA-untreated and ESA-treated patients, with a combined total of 3476 patients [32]. Patients were randomly assigned to receive vadadustat (300 to 600 mg) or darbepoetin to aim for a target Hb of 10 to 11 g/dL in the United States and 10 to 12 g/dL in other countries. Between weeks 24 and 36, the mean change in Hb concentration was comparable between vadadustat and darbepoetin groups in the ESA-untreated (1.43 g/dL and 1.38 g/dL, 95% CI -0.04 to 0.15) and ESA-treated (0.41 g/dL and 0.42 g/dL, 95% CI -0.09 to 0.07) patients. The need for red cell transfusion between weeks 24 and 36 was slightly higher with vadadustat in both trials (2.7 versus 2.2 percent in ESA-

# 論文の検索

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 29, 2021

VOL. 384 NO. 17

Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-  
Dependent CKD

非盲検 ランダム化 **非劣勢試験**

HIF-PH阻害薬であるバダデュスタットが  
ESA製剤であるダルベポエチンアルファに対し  
有効性・安全性の面で非劣勢かどうかを検証。

# EBMの実践 5 steps

## 論文の批判的吟味

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 **論文の批判的吟味**

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 論文の批判的吟味 論文背景

慢性腎臓病（CKD）において貧血はよくある合併症

バダデュスタットは内服薬。従来のESA製剤は注射薬。

注射しなくて良いのは患者にとってメリット。

**安全性や有効性で大きく劣らなければ、切り替えるメリットはある。**

透析未導入のCKD患者の腎性貧血に対して

バダデュスタットが、ESA製剤に対して

安全性や有効性で大きく劣らないか（非劣勢か）を検証。

# 論文の批判的吟味 論文の概要

同一の方法で2つの臨床試験を行う。

- ・ ESA製剤を現在使用していない患者を対象とした試験。
- ・ ESA製剤を現在使用している患者を対象とした試験。

有効性評価はそれぞれの試験毎に解析。

安全性評価は両試験の患者を併せて解析。

# 論文のPICO

<b>Patient</b>	腎性貧血を伴う、非透析CKD患者
<b>Intervention</b>	HIF-PH阻害薬を投与すると
<b>Comparison</b>	エリスロポエチン製剤に較べて
<b>Outcome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>・貧血改善程度は<b>大きく劣らないか</b>。</li><li>・全死亡＋非致死的心筋梗塞・脳卒中の発生は<b>大きく劣らないか</b>。</li></ul>

# 論文の批判的吟味 Inclusion criteria

18歳以上。

非透析のCKD患者。 (eGFR  $\leq$  60ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

貧血がある。 (Hb < 10g/dL)

鉄欠乏がない。 (フェリチン  $\geq$  100 ng/mL トランスフェリン  $\geq$  20%)

ビタミンB12・葉酸欠乏がない。 (正常下限以上)

# 論文の批判的吟味 Exclusion criteria

CKD以外による貧血。（最近の出血や血液疾患など）

4週以内の輸血・静注鉄剤使用。

8週以内の肺塞栓・深部静脈血栓症。

12週以内の急性冠症候群、血行再建、心不全入院、脳卒中。

2年以内の悪性腫瘍。

肝障害 鉄過剰症の既往 臓器/骨髄移植の既往や予定  
妊婦・授乳婦・生殖能のある年代で適切な避妊ができない場合。

HIF-PH阻害薬の使用歴・治験への参加歴。

## バダデュスタット群

300mg/日から開始。

プロトコールに沿って150～600mg/日に調整。

## ダルベポエチンアルファ群

前回と同量から使用。 （初回使用の場合は添付文書に従う量で開始）

添付文書に沿って用量調整を行う。

## 共通

目標Hb 10～11g/dL（米国） 10～12g/dL（米国以外）

スタディ開始後12週までは2週毎にHbチェックと用量調整。

その後1年は4週毎にHbチェック。

## 共通

フェリチン  $\geq 100\text{ng/mL}$  又は  
トランスフェリン飽和度  $\geq 20\%$  目標に経口鉄剤を処方。

臨床試験開始後6週で  
有意な貧血症状の悪化があり、 $\text{Hb} < 9.0\text{g/dL}$  の場合  
ESA（エリスロポエチン製剤）のレスキュー投与が可能。

レスキューESA使用中はバダデュスタット又は  
ダルベポエチンは休薬する。

ガイドラインを参照し医師の判断で輸血は可能。  
輸血の際は休薬しない。

# 論文の批判的吟味 Outcome

安全性評価のPrimary Outcome ESA未使用者 + 既使用者併せて解析

**MACE : 全死亡 + 心筋梗塞 + 脳卒中の発生**

有効性評価のPrimary Outcome ESA未使用者 既使用者分けて解析

**Hbの変化 開始時と24-36週の比較**

**MACE : Major Adverse Cardiovascular Event**

本研究では全死亡 + 非致死的心筋梗塞 + 非致死の脳卒中をMACEと定義して評価している。

# 論文の批判的吟味 非劣勢試験を読むとき

結果は妥当か？

同じ予後で開始したか？

予後のバランスは維持されたか？

根拠のない「非劣勢の結論」に対する  
防御を講じていたか？

標準治療（対照群）の効果は維持されているか？

ITTとper protocolで解析されているか？

# 論文の批判的吟味

介入群・対照群が  
同じ予後で開始されたか

割り付けはランダム化されているか？

ランダム化されている。以下の条件で層別化している。

- ・ 地域（米・欧・その他）
- ・ 心不全の程度（NYHA 0~I vs II~III）
- ・ 開始時のHb値

# 論文の批判的吟味

# 介入群・対照群が 同じ予後で開始されたか

ESA非使用群 1751人

バダデュスタット 879人

ダルベポエチン 872人

ESA使用群 1725人

バダデュスタット 862人

ダルベポエチン 863人

群間のバランスは  
良くとれていると記載あり。

Table 1. Selected Demographic, Clinical, and Laboratory Characteristics of the Patients at Baseline (Randomized Population).\*

Characteristic	ESA-Untreated NDD-CKD		ESA-Treated NDD-CKD	
	Vadadustat (N=879)	Darbepoetin Alfa (N=872)	Vadadustat (N=862)	Darbepoetin Alfa (N=863)
Age — yr	65.2±14.3	64.9±13.7	67.3±13.1	66.5±13.5
Female sex — no. (%)	475 (54.0)	506 (58.0)	468 (54.3)	488 (56.5)
Race or ethnic group — no. (%)†				
White	546 (62.1)	571 (65.5)	631 (73.2)	603 (69.9)
Black	188 (21.4)	172 (19.7)	93 (10.8)	131 (15.2)
Asian	48 (5.5)	37 (4.2)	62 (7.2)	55 (6.4)
American Indian	22 (2.5)	23 (2.6)	32 (3.7)	26 (3.0)
Other	75 (8.5)	69 (7.9)	44 (5.1)	48 (5.6)
Hispanic ethnic group — no. (%)†				
Hispanic	306 (34.8)	310 (35.6)	255 (29.6)	255 (29.5)
Non-Hispanic	566 (64.4)	554 (63.5)	584 (67.7)	591 (68.5)
Not reported	2 (0.2)	5 (0.6)	8 (0.9)	5 (0.6)
Unknown	5 (0.6)	3 (0.3)	15 (1.7)	12 (1.4)
Estimated GFR — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	21.2±12.0	21.9±12.6	22.6±11.6	22.8±12.0
Disease history — no. (%)				
Diabetes mellitus	581 (66.1)	599 (68.7)	517 (60.0)	518 (60.0)
Cardiovascular disease	406 (46.2)	412 (47.2)	375 (43.5)	402 (46.6)
Hemoglobin — g/dl	9.1±0.8	9.1±0.8	10.4±0.9	10.4±0.9
Blood pressure — mm Hg				
Systolic	139.1±18.5	139.2±17.8	137.1±18.0	136.4±17.5
Diastolic	73.9±12.0	73.4±12.6	73.4±11.4	74.2±10.9
Serum potassium — mmol/liter‡	4.9±0.8	4.9±0.7	4.9±0.7	4.9±0.8
Supplemental iron use — no. (%)				
Not receiving any iron	483 (54.9)	467 (53.6)	418 (48.5)	459 (53.2)
Receiving intravenous iron only	22 (2.5)	20 (2.3)	43 (5.0)	49 (5.7)

# 論文の批判的吟味

研究の進行と共に予後の  
バランスは維持されたか

ITT解析を行っているか？

安全性の評価について modified ITT解析  
1度でも治療を受けた患者を解析している。

有効性の評価について

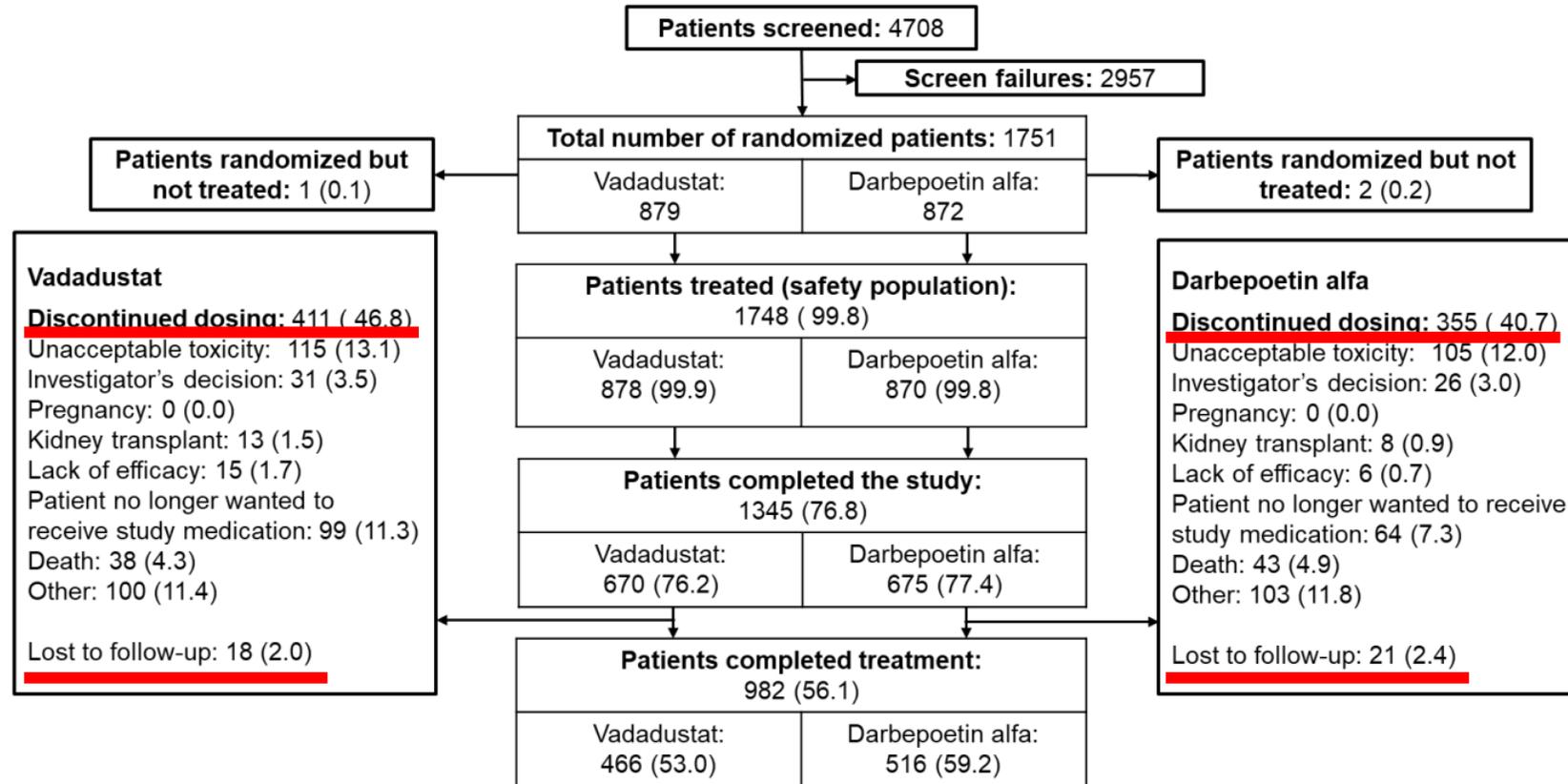
ITT解析・modified ITT解析・per Protocol解析を  
それぞれ行くと、プロトコールに記載あり。

結果を示すグラフの人数からみて、per Protocol解析の  
結果が示されていると思われる。

# 論文の批判的吟味

# 研究終了時、両群の予後の バランスはとれていたか

ESA-Unreated NDD-CKD Trial



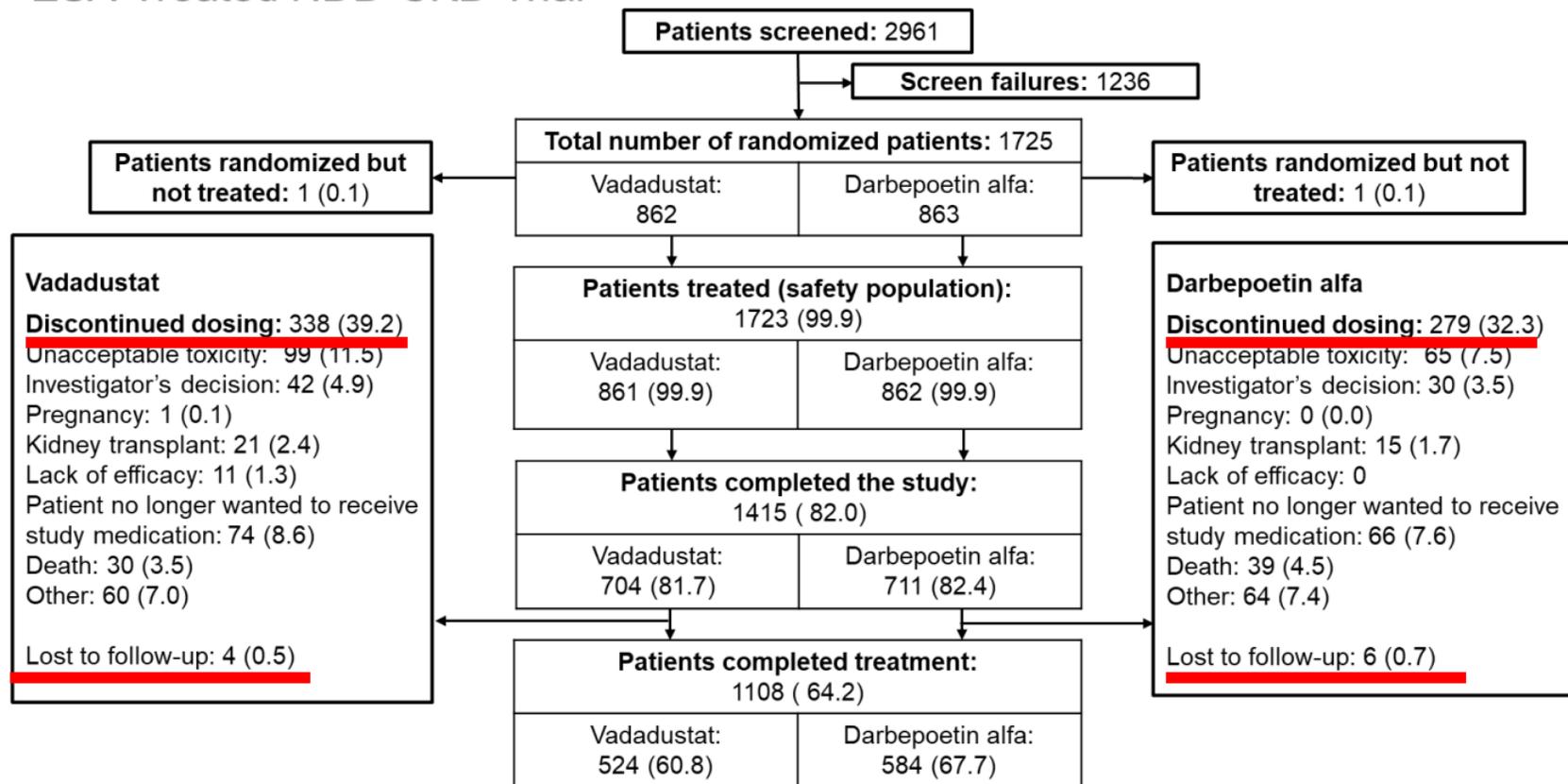
治療薬の中止は  
46% 40%。

脱落率は  
2.0% 2.4%。  
追跡はよく  
されている。

# 論文の批判的吟味

# 研究終了時、両群の予後の バランスはとれていたか

ESA-Treated NDD-CKD Trial



治療薬の中止は  
39% 32%。

脱落率は  
0.5% 0.7%。  
追跡はよく  
されている。

# 論文の批判的吟味

# 結果は何か

## 有効性評価

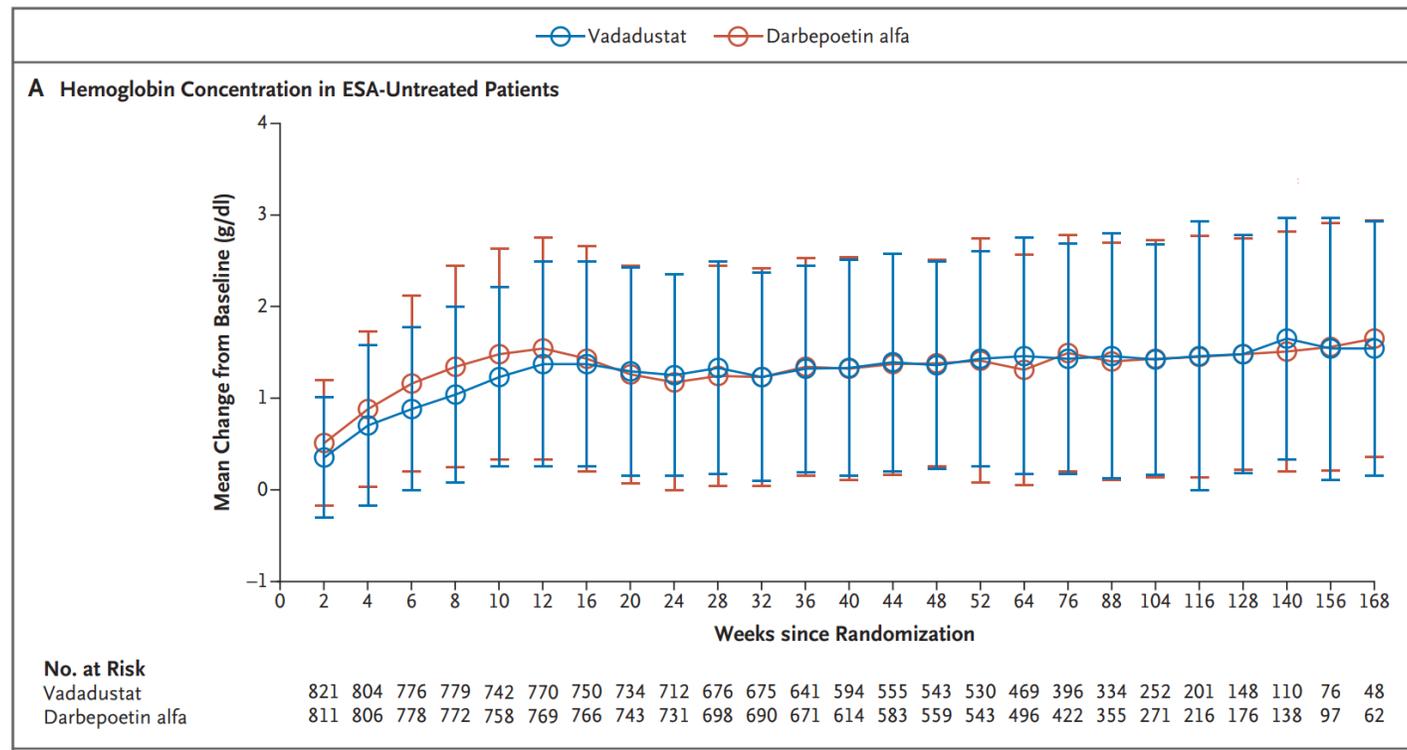
## ESA未使用群

開始24-36週間での  
Hbの変化

バダデュスタット  
 $1.43 \pm 0.05$  g/dL

ダルベポエチン  
 $1.38 \pm 0.05$  g/dL

差  $0.05 \pm 0.05$  g/dL  
(95%CI,  $-0.04$  to  $0.15$ )



# 論文の批判的吟味 結果は何か

有効性評価

ESA未使用群

Hb増加量の差

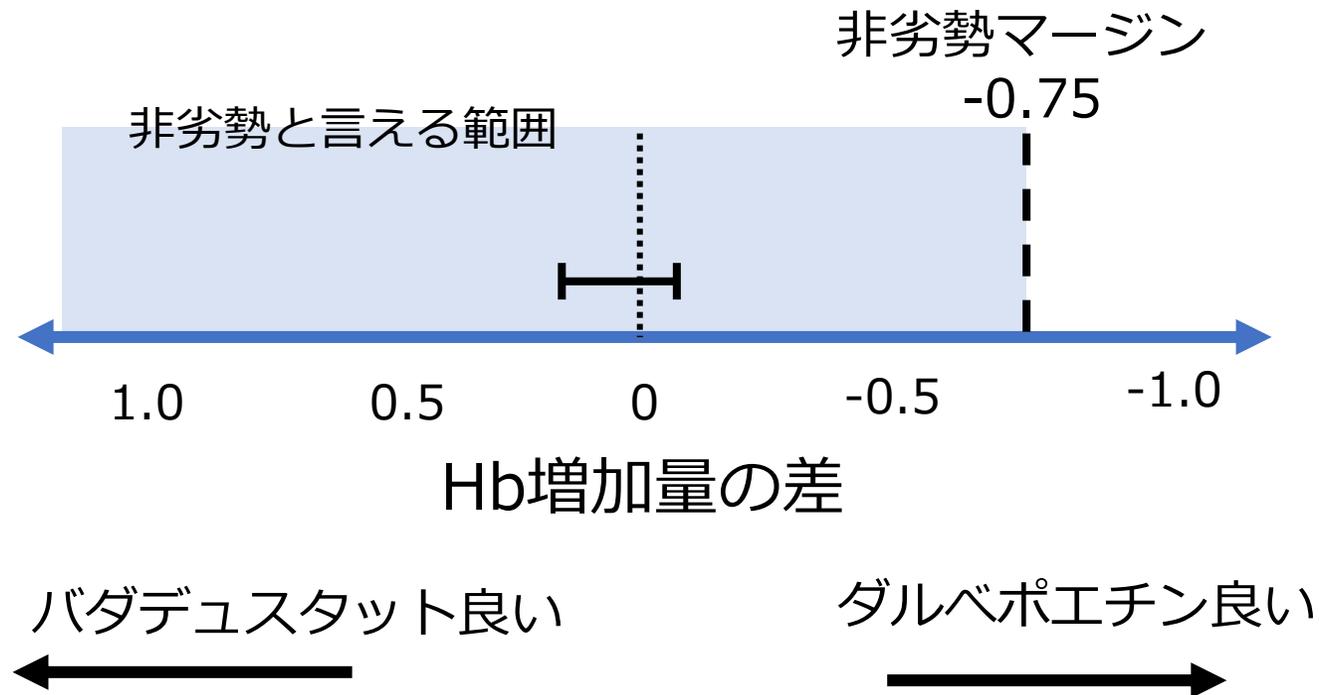
**0.05**±0.05 g/dL

(95%CI, **-0.04** to 0.15)

悪く見積もっても  
バダデュスタットの

Hb増加効果は  
ダルベポエチンと比べ  
0.04g/dL劣る程度

事前に決めた非劣勢マージン  
-0.75g/dLを上回る。



# 論文の批判的吟味

# 結果は何か

## 有効性評価

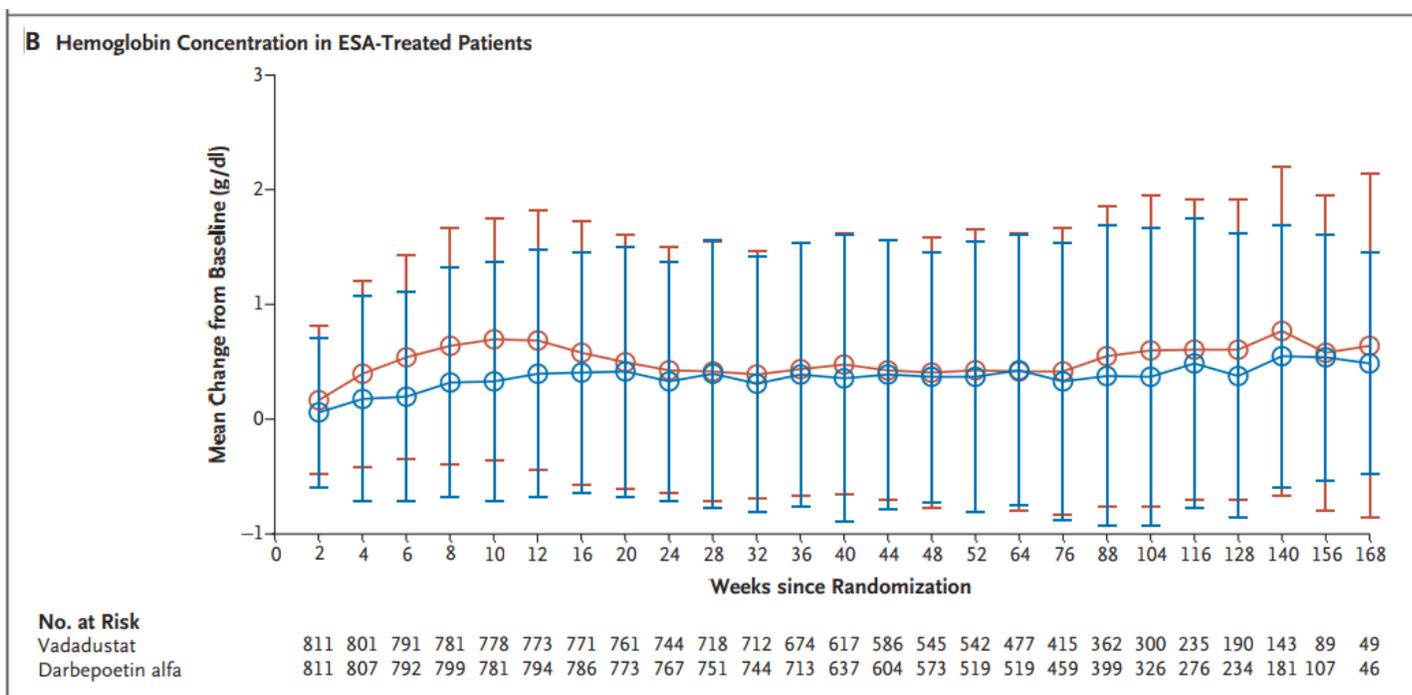
## ESA既使用群

開始24-36週間での  
Hbの変化

バダデュスタット  
 $0.41 \pm 0.04$  g/dL

ダルベポエチン  
 $0.42 \pm 0.04$  g/dL

差  $-0.01 \pm 0.04$  g/dL  
(95%CI,  $-0.09$  to  $0.07$ )



# 論文の批判的吟味 結果は何か

## 有効性評価

## ESA既使用群

Hb増加量の差

**-0.01** ± 0.04 g/dL

(95%CI, **-0.09** to 0.07)

悪く見積もっても  
バダデュスタットの

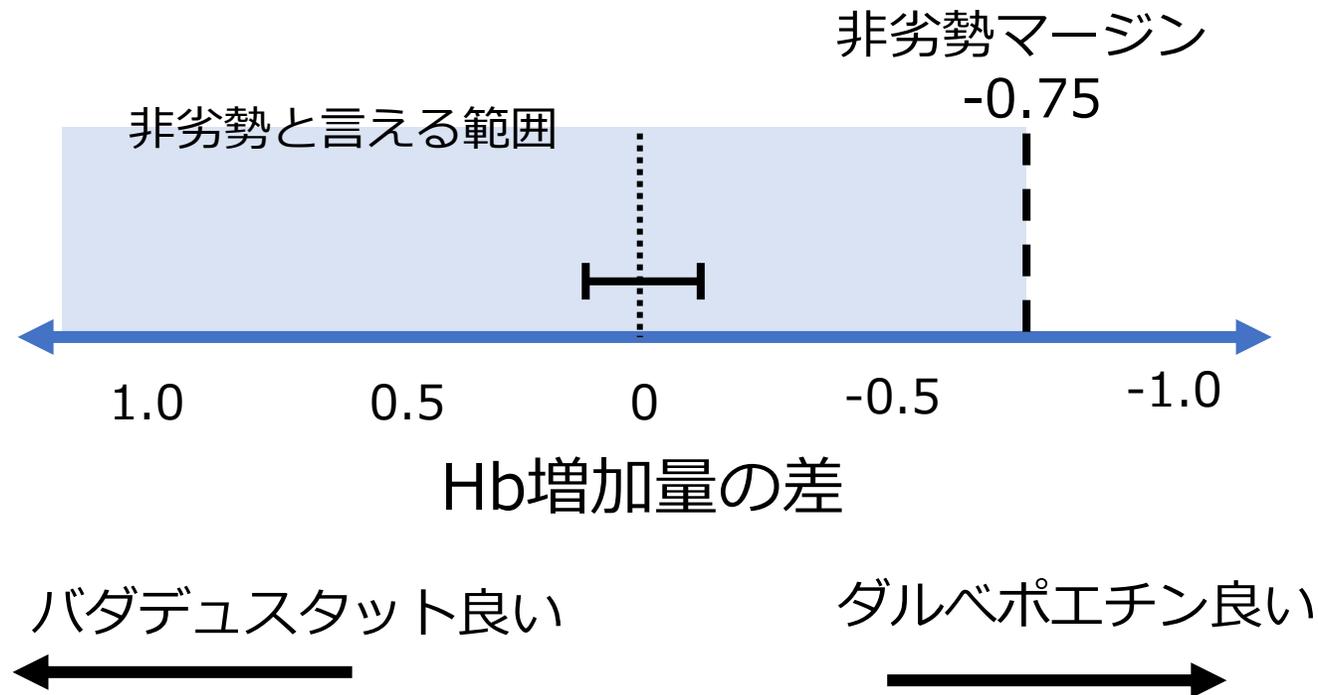
Hb増加効果は

ダルベポエチンと比べ

0.09g/dL劣る程度

事前に決めた非劣勢マージン

-0.75g/dLを上回る。



# 論文の批判的吟味 結果は何か

## 安全性評価

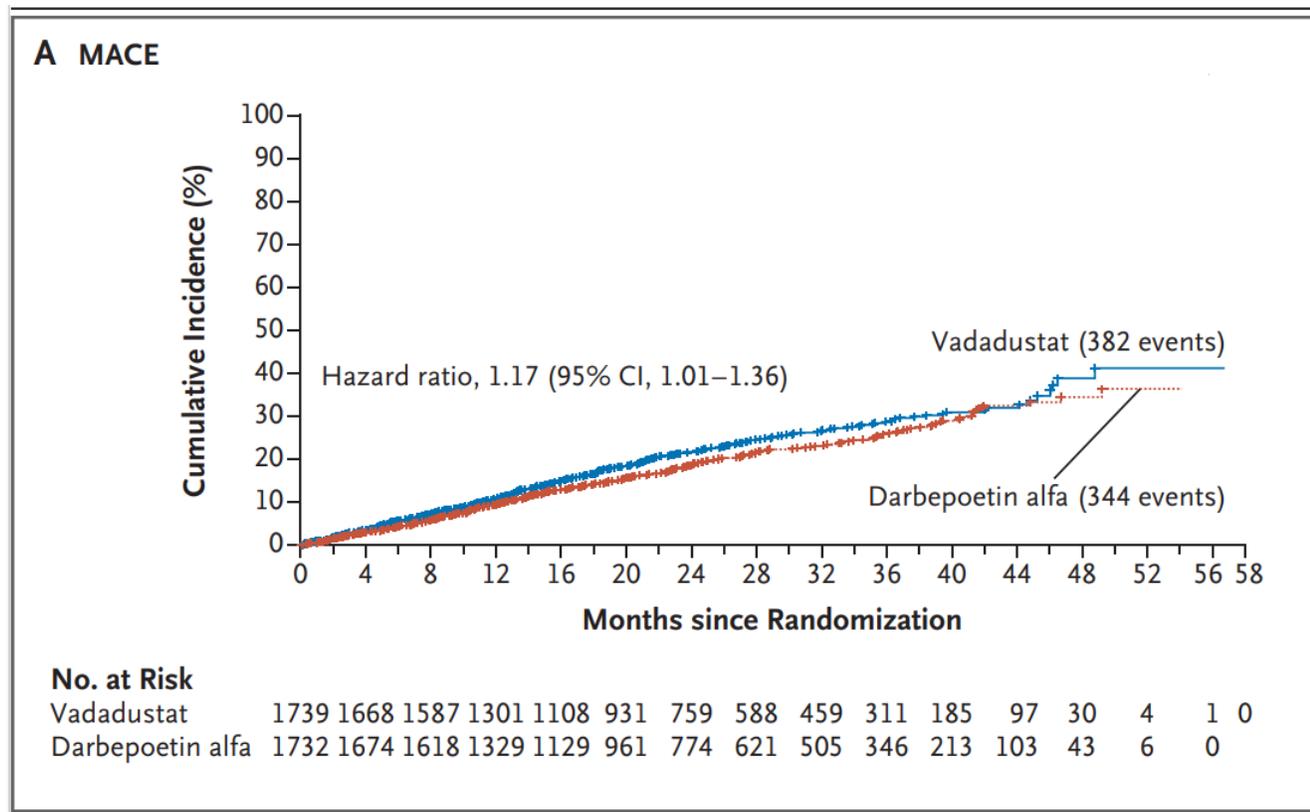
## ESA既使用 + 未使用

## MACE

(全死亡 + 心筋梗塞 + 脳梗塞)  
の初回発生

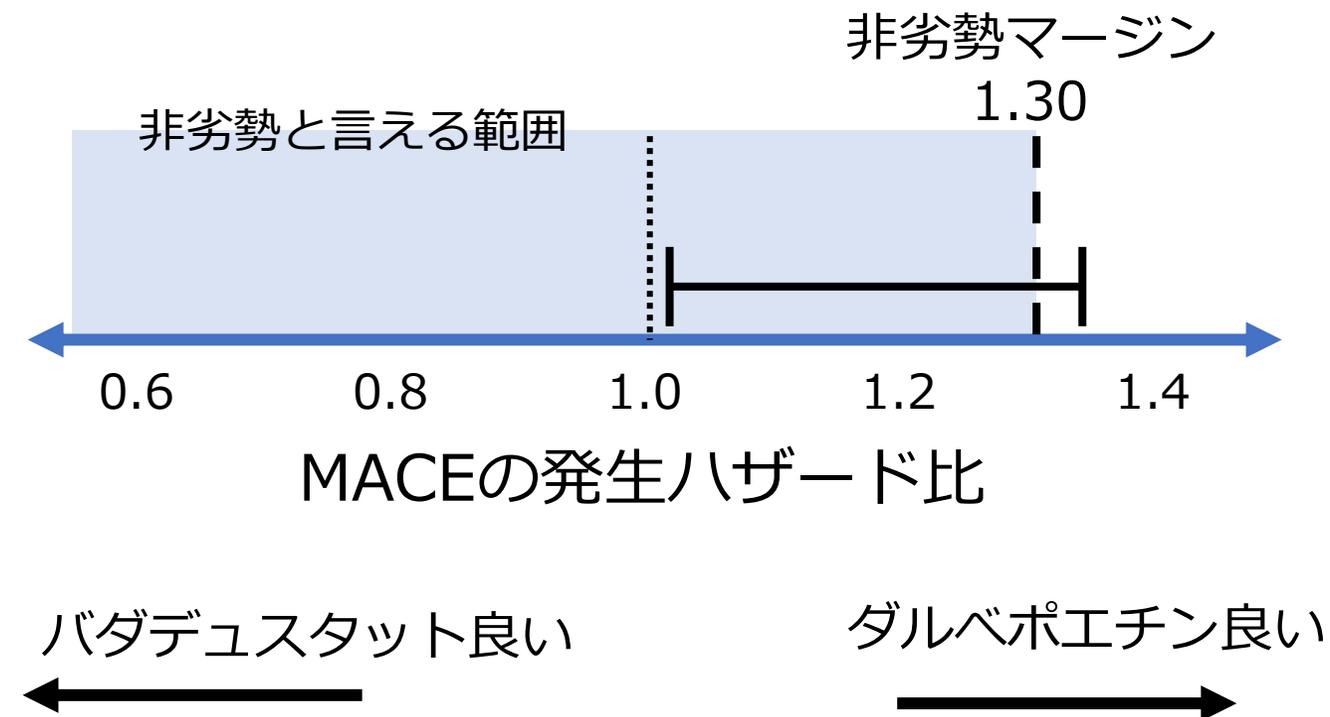
バダデュスタット  
382/1739人(22.0%)

ダルベポエチン  
344/1732人(19.9%)



# 論文の批判的吟味 結果は何か

## 安全性評価 ESA既使用+未使用



MACE発生のハザード比  
**1.17**  
(95%CI, 1.01 to **1.36**)

悪く見積もると  
バダデュスタットの  
MACE発生は  
ダルベポエチンと比べ  
ハザード比で1.36。  
事前に決めた非劣勢マージン  
1.25 (米国) 1.30 (欧州) を  
下回る。

# 論文の批判的吟味 結果は何か

安全性評価 バダデュスタットはダルベポエチンに較べ、  
**「安全性で大きくは劣っていないこと」を証明できず。**

有効性評価 バダデュスタットはダルベポエチンに較べ、  
**「有効性で大きくは劣っていないこと」を示した。**

# 論文の批判的吟味

# 標準治療の効果は適切に維持されているか？

## 非劣勢試験



標準治療と比べ大きく劣っていないことを（劣っているとしても許容できる程度）示すのが非劣勢試験。

対照となる標準治療の効果が目減りしていると、悪い治療効果を基準にして「劣っているとしても、ごくわずか」と主張することになるので不適切。

標準治療の用量や投与経路が適切か、標準治療群の成績は過去の試験と較べて十分維持されているか、を検討する必要がある。

# 論文の批判的吟味

# 標準治療の効果は適切に維持されているか？

## 非劣勢試験



TREAT試験（糖尿病・CKD・貧血患者対象のダルベポエチンアルファvsプラセボ）ではダルベポエチンアルファ投与群でHbは1.5~2.0程度上昇（目標Hb13g/dL）死亡+脳梗塞+心筋梗塞+心不全・虚血のイベントが30%。 N Engl J Med. 2009 Nov 19;361(21):2019-32

目標Hbや患者の違いを考慮すると、今回の試験でのダルベポエチンの安全性や有効性は過去の研究と較べ悪くはない。投与方法や量は添付文書に従っているので概ね適正。**標準治療の効果は適切に維持されている。**

# 論文の批判的吟味

# ITT解析とperProtocol解析 の両方で評価したか。

非劣勢試験における  
ITT解析のデメリット

割り当てられた治療の非遵守が多いと  
効果が過小評価されうる。

**標準治療群に治療の非遵守例が多いと  
標準治療の効果が過小評価される。**

低い効果の標準治療と較べて、  
新規治療が「劣っていない」  
とするのは不適切。

ITT解析と  
perProtocol解析

両方で解析し、結果が合致すれば  
確からしさが増す。

# 論文の批判的吟味

# ITT解析とperProtocol解析 の両方で評価したか。

この論文では

有効性の評価について ITT解析・per Protocol解析を行うと、  
プロトコールには記載あり。

論文中に結果は1つだけ示されており、明記はないがグラフのn数から  
per Protocol解析の結果と考えられる。

有効性評価について 両方で解析したらしいが結果表記は片方のみ。  
perProtocol解析では非劣勢が示されている。

# EBMの実践 5 steps

## 論文の批判的吟味

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

**Step4 症例への適用**

Step5 Step1-4の見直し

# 症例への適用

臨床試験の参加者は、自分の診療における患者と似ているか？

患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか？

実験的治療による利益は、  
考えられる害やコストに見合うか？

# 症例への適用

試験参加者と自分の診療  
する患者は似ているか？

試験参加者（エリスロポエチン既使用群）  
アジア人6~7% 平均eGFR 22  
既往歴 糖尿病 約60% 心血管疾患約45%  
血圧135/70mmHg程度 鉄剤内服 約50%

アジア人が6~7%と少ない点は気になる。  
既往歴や血圧など 概ね似ている。

# 症例への適用

重要なアウトカムは  
全て考慮されていたか？

## 薬価

論文中には記載なし。  
以下は日本の場合のコスト。

バダデュスタット 150~600mg/日 使用  
150mg錠 213.5円 300mg 376.2円  
→ 2989~10533.6円/2週間

ダルベポエチンアルファ 日本の添付文書用量  
30~120 $\mu$ g /2週間  
→ 3183~10003円/2週間（後発品）

使用量でコスト変わるが、極端には変わらないと予想。  
使用量のデータがないと詳細評価は難しい。

# 症例への適用

## 重要なアウトカムは 全て考慮されていたか？

### 有害事象

	エリスロポエチン未使用		エリスロポエチン既使用	
	バダデュスタット 878人	ダルベポエチン 870人	バダデュスタット 861人	ダルベポエチン 862人
薬剤関連有害事象	95人 10.8%	57人 6.6%	100人 11.6%	44人 5.1%
重大な 薬剤関連有害事象	23人 2.5%	15人 1.7%	13人 1.5%	9人 1.0%
薬剤終了に至った 薬剤関連有害事象	13人 1.5%	4人 0.5%	16人 1.9%	2人 0.2%

バダデュスタット群でやや有害事象が多いように見える。

# 症例への適用

重要なアウトカムは  
全て考慮されていたか？

## 輸血

	エリスロポエチン未使用		エリスロポエチン既使用	
期間別輸血者	バダデュスタット 878人	ダルベポエチン 870人	バダデュスタット 861人	ダルベポエチン 862人
2-8週	25人 (2.8)	18人 (2.1)	13人 (1.5)	5人 (0.6)
10-20週	13人 (1.6)	17人 (2.1)	10人 (1.2)	12人 (1.4)
24-36週	20人 (2.7)	17人 (2.1)	12人 (1.6)	10人 (1.2)
40-52週	15人 (2.4)	14人 (2.2)	15人 (2.4)	13人 (1.9)

輸血を受けた参加者数は大きな差はなさそう。

# 症例への適用

治療利益は考えられる  
害やコストに見合うか？

安全性評価の非劣勢マージンの設定

最近の別の薬剤での試験（CKD・2型糖尿病患者の貧血治療）では非劣勢マージン1.3を採用していた。（appendixに記載）

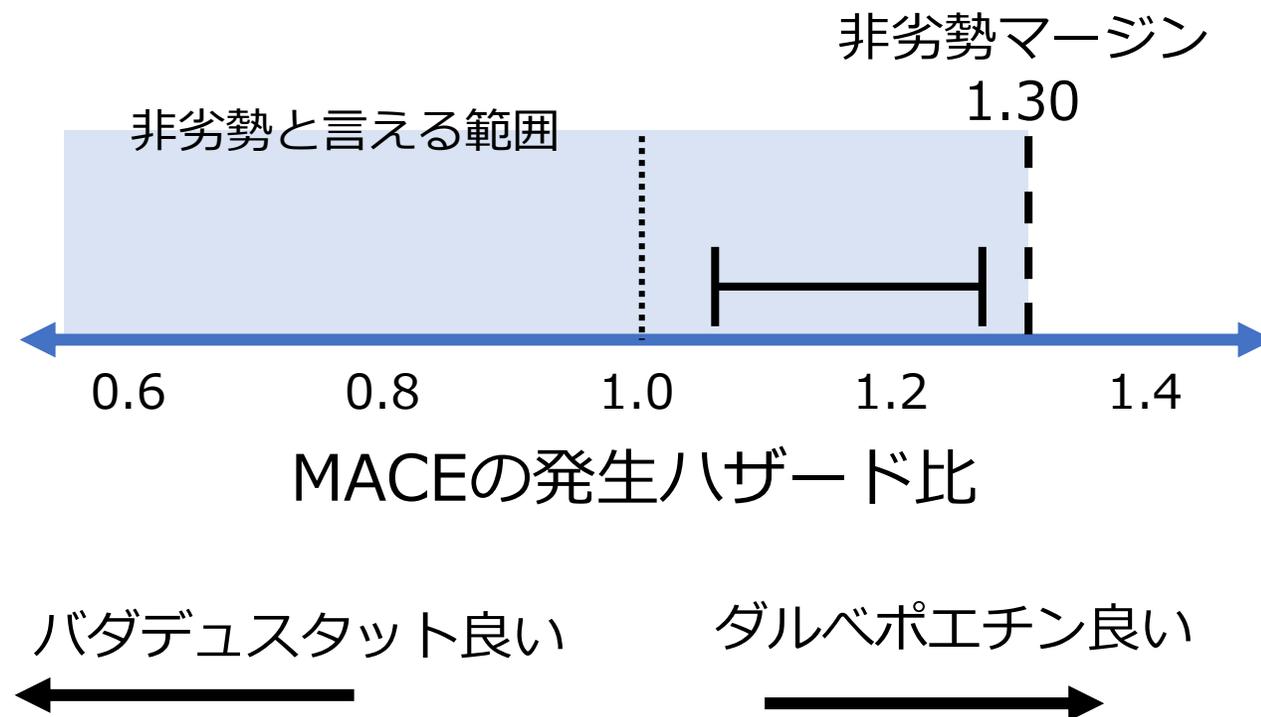
この研究では米国・欧州連合の規制当局と議論を重ねて、それぞれ 1.25(US) 1.3(EU) の非劣勢マージンを設定した。  
（論文に記載）

本試験では非劣勢マージンを越えてしまった。  
多くの患者にとっては、**治療利益（内服にできる）は害（有害アウトカムの増加）に見合わない**と考える。

# 症例への適用

治療利益は考えられる  
害やコストに見合うか？

もしも結果が  
非劣勢マージンの範囲内だったなら？



**注射を内服にできるメリット**

**有害事象が増えるリスク  
(ハザード比1.3未満程度)**

上記をトレードオフできるか  
患者と話し合う必要がある。

価値観や嗜好により  
判断は異なりうる。

# 症例 70歳男性 への適用



- Dr. 「貧血に対する効果は、今の注射剤に負けていません。  
安全性についてはまだ検証する必要があるようです。  
心筋梗塞や死亡といった悪い出来事の頻度では今の注射剤に負けている可能性があります。」
- Pt. 「注射は嫌だけど、そういうことなら今のままで良いです。」

HIF-PH阻害薬への切り替えは今のところは、見送ることにした。

# EBMの実践 5 steps

## 論文の批判的吟味

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

**Step5 Step1-4の見直し**

# ふりかえり

70歳男性、透析は行っていないCKD、腎性貧血の症例。  
注射を繰り返すのが嫌で内服への変更を模索。

腎性貧血に対する新規の経口内服薬HIF-PH阻害薬について調べ、UpToDateからバダデュスタットとダルベポエチンを比較した非劣勢試験の論文をみつけた。

バイアスや「根拠のない非劣勢の結論」に対する対策は講じられている論文であった。人種以外については、実際の患者と論文の患者は概ね似ていた。安全性評価で非劣勢は示されなかった。

患者と相談。安全性への懸念から、現時点では内服への変更を見送ることにした。