

Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency

The FAIR-HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial

鉄欠乏を有する心不全患者に対するカルボキシマルトース鉄静注：FAIR-HF2 試験

— いまだ結論が得られない鉄欠乏を有する心不全患者に対する静注鉄剤の有効性 —

Stefan D Anker. et al. JAMA. 2025 Jun 10;333(22):1965-1976. doi: 10.1001/jama.2025.3833.

背景：鉄欠乏は慢性心不全に高頻度に合併し、貧血の有無に関わらず自覚症状や運動耐容能低下と関連し、死亡のリスクとなる。しかし、鉄欠乏を合併した心不全患者に対する静注鉄剤の有効性について検証した AFFIRM-AHF 試験、IRONMAN 試験、HEART-FID 試験ではいずれも主要アウトカムは達成できなかった。メタ解析ではトランスフェリン飽和度(TSAT)20%未満では臨床的アウトカムの改善が示唆されたが、依然として静注鉄剤の有効性や最適な投与量については不確かなままである。

方法：2017 年 3 月から 2023 年 11 月にかけて欧州の 70 施設から、血清フェリチン値<100ng/mL または血清フェリチン値 100-299ng/mL かつ TSAT<20%で定義された鉄欠乏を有する LVEF 45%以下の心不全患者 1105 症例が登録され、中央値で 16.6 か月フォローアップされた。547 症例のプラセボ群に対し、カルボキシマルトース鉄(FCM)群に割り付けられた 558 症例には最大 2000mg の FCM 静注を行い、以後 4 か月毎に、Hb 16g/dL、フェリチン値 800ng/mL をいずれも超えない場合に FCM 500mg の追加投与を行った。主要アウトカムは①心血管死または初回心不全入院までの期間、②心不全入院の総数、③TSAT<20%患者における心血管死または初回心不全入院までの期間とし、①3 つのエンドポイントがいずれも P 値≦0.05 を達成、②2 つのエンドポイントが P 値≦0.025 を達成、③いずれかのエンドポイントが P 値≦0.0167 を達成のいずれかを満たした場合に統計学的に有意であるとした。

結果：1,105 名の参加者の平均年齢は 70±12 歳で、33%が女性であった。心血管死または初回心不全入院(主要アウトカム①)は、FCM 群で 141 例、プラセボ群で 166 例発生した (HR 0.79 [95%CI, 0.63-0.99] ; P=0.04)。心不全入院の総数(主要アウトカム②)は、FCM 群で 264 件、プラセボ群で 320 件発生した (RR 0.80 [95%CI, 0.60-1.06] ; P=0.12)。TSAT<20%患者における心血管死または初回心不全入院(主要アウトカム③)は、FCM 群で 103 例、プラセボ群で 128 例発生した (HR 0.79 [95%CI, 0.61-1.02], P=0.07)。FCM 群(269 例; 48.2%)とプラセボ群(273 例; 49.9%)で、少なくとも 1 つの重大な有害事象を経験した患者の割

合は類似していた(P=0.61)。

結論：鉄欠乏症を有する心不全患者において、FCM は、全体的なコホートまたは TSAT<20%の患者いずれにおいても初回心不全入院や心血管死亡までの時間を有意に短縮せず、心不全入院の総数を減少させなかった。

コメント：

FAIR-HF2 試験は AFFIRM-AHF 試験、IRONMAN 試験、HEART-FID 試験に次ぐ、鉄欠乏を合併した心不全患者に対する静注鉄剤のハードエンドポイントにおける有効性を検証した試験であるが、これまでの試験と同様に心血管死、心不全入院を減少させる傾向が示唆されたものの、いずれの主要アウトカムも達成することができなかった。その背景には COVID-19 の影響や静注鉄剤の使用を推奨するガイドラインへの改訂により FCM 群、プラセボ群ともに 30%を超える drop out が生じたことが、検出力を低下させたと考えられている。

本試験での新たな試みとして、鉄欠乏のより特異的な指標と評される TSAT<20%の患者群における主要アウトカムを設定した点が挙げられるが、結果として TSAT<20%の患者群はその他の患者と同様の相対的効果しか得られなかった。TSAT<20%の患者群はイベント発生率が高いため絶対的効果は大きいとされたが、これまでのデータから予測された仮定を裏切るものであったことについては今後も検証が必要だろう。

またこれまでの試験では、多くの患者で静注鉄剤の追加投与が行われず、本試験ではより積極的に静注鉄剤を追加投与するレジメンが採用された。これにより従来の試験よりも高用量の鉄剤の追加投与が行われたが、安全上の問題は生じなかった。ただし本試験も IRONMAN 試験と同様に、試験期間全体よりも 1 年時点での結果が良好であり、初回の FCM 投与の影響が大きいためではないかと考えられた。長期的な効果を維持するためには追加投与のレジメンの検証が引き続き必要であることを示唆しており、今後の課題の一つといえるだろう。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

加藤 央隼