

【各 論】

新しい腎性貧血治療薬：HIF-PHI

Roxadustat*

林 晃正**

■ はじめに

Roxadustat は FibroGen が開発し、アストラゼネカ社が米国と中国、アステラス製薬が日本、ヨーロッパ、中東、ロシアを含む独立国家共同体において販売提携をしている。低分子化合物（分子量 352.34）であるが、蛋白結合率が高く透析の影響はほとんど受けない。半減期は 12～15 時間（健常人～肝機能障害者）である¹⁾。2018 年には世界に先駆けて、中国において維持透析患者に対する使用が開始され、2019 年 8 月には保存期 CKD 患者にも適応拡大された。わが国では 2019 年 11 月に血液透析（hemodialysis：HD）患者に対する使用が開始となった。以下、臨床試験でのデータを紹介し、実際の使用における注意点について記載する。

■ 臨床試験データ（Phase II・III 試験）

Epoetin alfa にて安定した貧血管理をされている HD 患者 144 名を対象とした Phase II 試験では²⁾、roxadustat（1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2.0 mg/kg）週 3 回の投与後 6 週の時点で、用量依存性にヘモグロビン（hemoglobin：Hb）値の上昇を認め、特に 1.5～2.0 mg/kg の投与において

epoetin alfa 継続群に比して有意な Hb 値の上昇を認めた（図 1）。続く 19 週の維持投与期において、Hb>11 g/dL を維持するために roxadustat は平均 1.68 mg/kg 週 3 回の投与が必要であったとしている。また、roxadustat 平均投与量 1.3 mg/kg における平均最高血中 EPO 濃度は～130 mIU/mL であり、epoetin alfa 平均投与量 90 U/kg/週における平均最高血中 EPO 濃度～700 mIU/mL の 1/5 以下であった（図 2）。さらに、roxadustat による貧血改善効果は CRP 値に影響を受けなかった。ただし、本試験に登録された症例の試験開始前の epoetin alfa の平均投与量は 10,000～15,000 単位/週（Hb 11.2～11.5 g/dL）であり、わが国の HD 患者に比して比較的多量である点（ESA 低反応性）、わが国の HD 患者への投与量を考えるうえで（最高用量 3.0 mg/kg）、注意が必要である。また、roxadustat 群では総コレステロールの低下を認めた。Roxadustat に起因すると考えられる血栓・塞栓症や心血管イベントを含めた重篤な有害事象はみられなかった。

保存期 CKD 患者 116 名（eGFR 33.6 mL/分/1.73 m²、Hb 10.3 g/dL）を対象としたプラセボ対照比較試験（Phase II 試験）では³⁾、roxadustat は 0.7 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg を週 3 回あるいは週 2 回で 4 週間投与された。HD 患者

* Roxadustat, Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor：A new treatment strategy for anemia in CKD

key words：roxadustat、生理的 EPO 濃度、ヘプシジン、ヘモグロビン、MACE

** 大阪急性期・総合医療センター HAYASHI Terumasa
（〒558-8558 大阪市住吉区万代東 3-1-56）

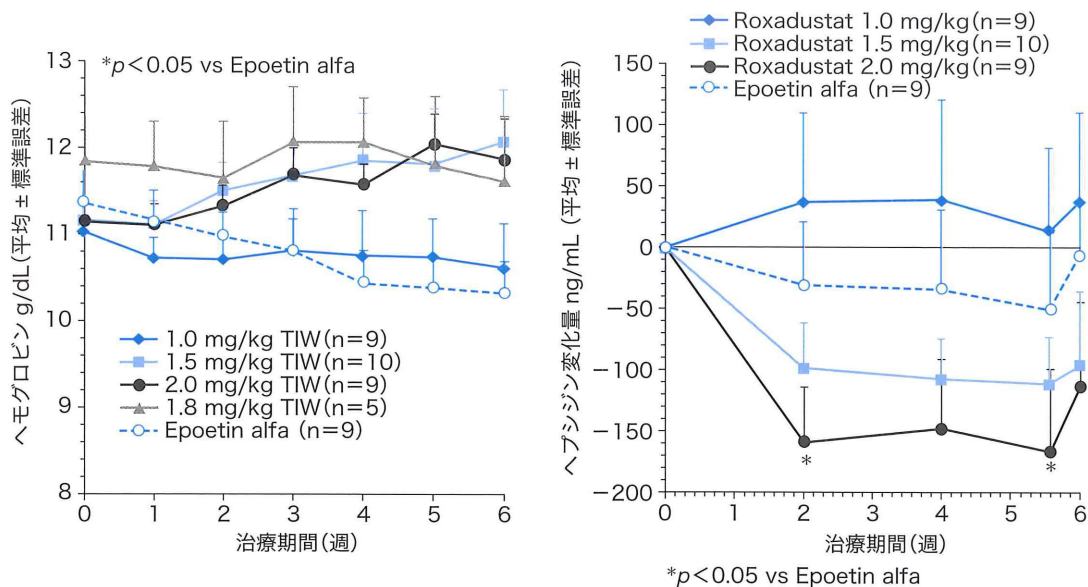


図1 HD患者におけるヘモグロビンならびにヘプシジン変化量の推移
(Roxadustat. Product information. Amn.astellas.jp/jp/di/list/evz/pi_evz.pdf.¹⁾より引用、一部改変)

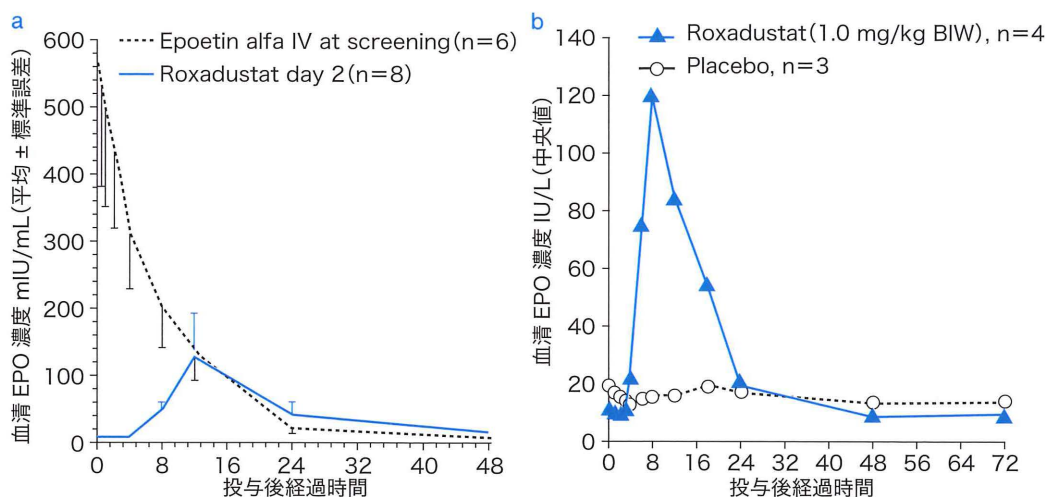


図2 最高血中EPO濃度

a: 対象: HD 患者, b: 対象: 保存期 CKD 患者 (day 29)
(Roxadustat. Product information. Amn.astellas.jp/jp/di/list/evz/pi_evz.pdf.¹⁾; Provenzano R, 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 67: 912-924, 2016²⁾より引用、一部改変)

同様、用量依存性の貧血改善効果を認め、特に roxadustat 1.5~2.0 mg/kg 週3回の投与では、プラセボ群に比して有意な Hb 値の上昇を認めたが (図3)、同時に約1割の症例において Hb>13 g/

dL と overshoot がみられた。また、roxadustat 1.0 mg/kg 投与後29日目における最高血中EPO濃度は121 IU/Lであり、上記のHD患者を対象とした試験と同様の結果であった (図2)。一部の症例に

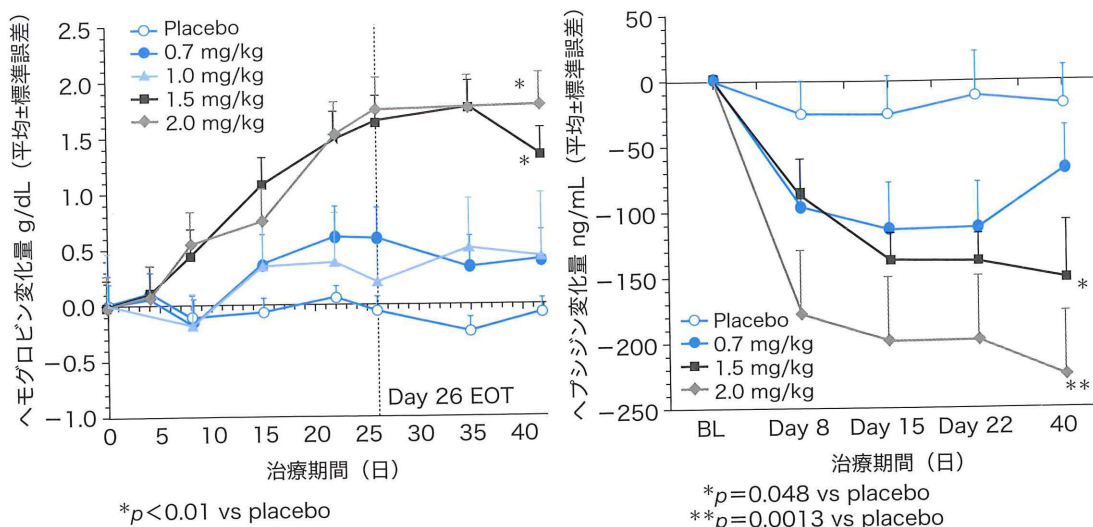


図3 保存期CKD患者におけるヘモグロビン変化量ならびにヘプシジン変化量の推移

(Provenzano R, 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 67: 912-924, 2016²⁾より引用, 一部改変)

は携帯型自動血圧計を装着したが、roxadustatによる血圧への影響はみられなかった。Roxadustat群88名中4名に高カリウム血症を認めたが、roxadustatに関連すると考えられる重篤な心血管イベントや死亡例は発生しなかった。

両試験を通じて鉄代謝マーカーであるヘプシジンならびにフェリチンは低下、total iron binding capacity (TIBC) は上昇傾向がみられた(図1, 3)。

中国で実施されたPhase III試験の結果もすでに報告されている。Epoetin alfaでHb値が安定している304名の維持透析患者(腹膜透析33名を含む)を対象としたroxadustatとepoetin alfaとの比較試験では⁴⁾, 204例と100例がそれぞれroxadustatとepoetin alfaに割り付けられた。割り付け前のHb値は10.4 g/dL, epoetin alfaの平均投与量は7,500単位/週であった。Roxadustatの開始量は、体重45~<60 kgの場合100 mgを週3回、60 kg以上では120 mgを週3回とされ、Hb値10~12 g/dLを目標に投与量の調整が行われた。その結果、23~27週における両群のHb値に有意差はみられなかった。23~27週におけるroxadustat群, epoetin alfa群の平均血圧は、割り付け時

に比してそれぞれ-2.1 mmHgと-0.7 mmHgと有意な差はみられなかった。上記Phase II試験同様、roxadustat群ではepoetin alfa群に比してヘプシジンは低下し、TIBCは上昇したが、フェリチンについては低下したもののepoetin alfa群でも低下しており、両群で低下の程度に差はみられなかった。また、roxadustat群ではCRP値にかかわらず、投与量を増量することなくHb値を維持できたが、epoetin alfa群ではCRP高値の場合、同剤の投与量を増量しても、Hbは低値で推移した(図4)。

同じく、中国で実施された保存期CKD患者を対象としたPhase IIIプラセボ対照比較試験において⁵⁾, 対象患者はroxadustat群101名とプラセボ群51例に割り付けられた。割り付け時のHb値は8.9 g/dL, eGFRはroxadustat群, プラセボ群でそれぞれ16.5 mL/分/1.73 m², 14.5 mL/分/1.73 m²であった。Roxadustatの開始量は体重40~<60 kgの場合70 mgを週3回、60 kg以上では100 mgを週3回とされ、Hb値10~12 g/dLを目標に投与量の調整が行われた。投与初期8週において、roxadustat群ではプラセボ群に比して有意なHb

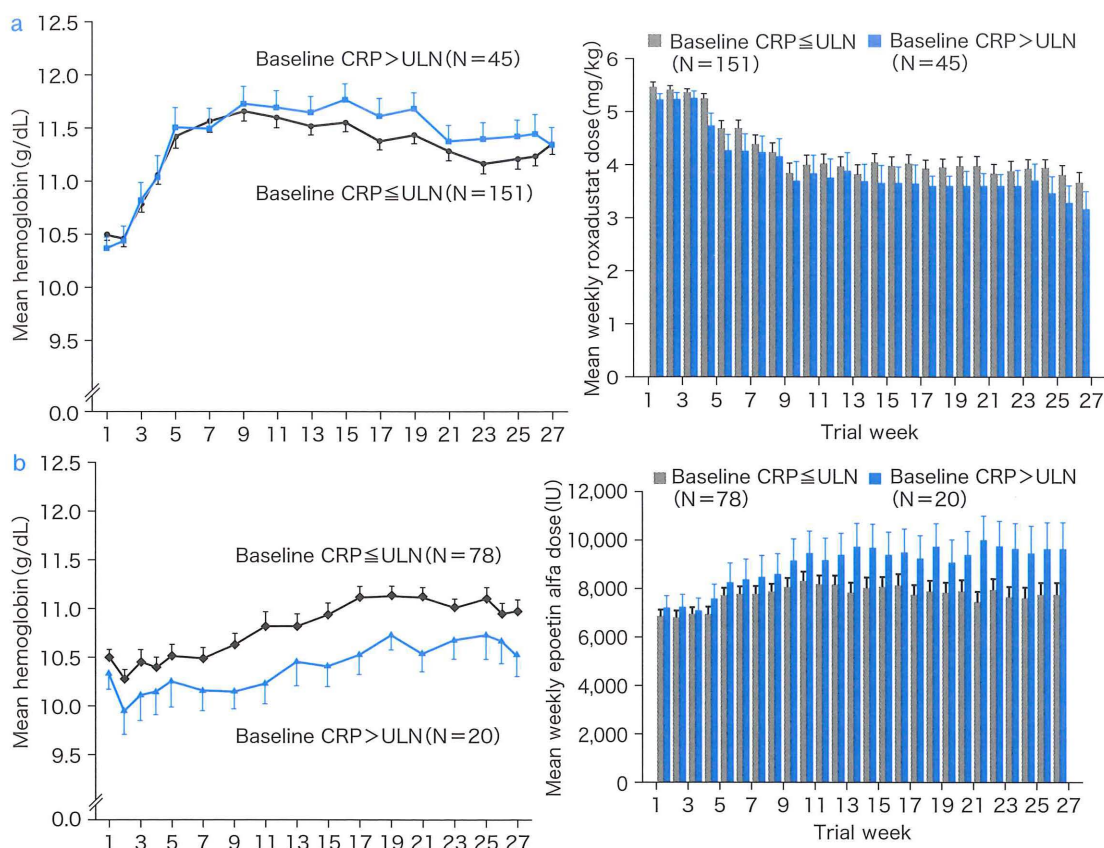


図4 CRP 値別にみた roxadustat と epoetin alfa の平均投与量と Hb 値の推移

a : Roxadustat, b : Epoetin alfa

ULN : upper limit of the normal range

(Chen N, et al : Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. N Engl J Med 381 : 1011-1022, 2019⁴⁾より引用)

値の上昇を認め (1.9 ± 1.2 g/dL 増加 vs 0.4 ± 0.8 g/dL 減少), 続く 18 週のオープンラベル期においても, Hb 値の維持効果が確認されている。

上記 Phase III 試験において, roxadustat 投与群における造血系以外の作用として総コレステロール・LDL コレステロールの低下が確認されているが, 保存期を対象とした試験では, 高カリウム血症や代謝性アシドーシスなどの有害事象も報告されている。なお, いずれの試験においても, roxadustat に起因すると考えられる血栓・塞栓症や心血管イベントを含めた重篤な有害事象は発現していない。

そのほかの Phase III 試験の結果は現時点で論文文化されていないが, アストラゼネカ社による

と⁶⁾, 保存期 CKD 患者を対象とした, roxadustat とプラセボの二重盲検化比較試験である OLYMPUS 試験, ALPS 試験, ANDES 試験のプール解析 (対象患者 4,270 名) の結果, MACE, MACE+ ならびに全死亡のリスクについては roxadustat はプラセボと同等であったとされているが, 透析患者を対象とした epoetin alfa との比較試験である ROCKIES 試験, SIERRAS 試験, HIMALAYAS 試験 (透析導入患者のみを対象) のプール解析 (対象患者 3,880 名) の結果では, MACE ならびに全死亡のリスクは両群同等であったが, MACE+ のリスクについては roxadustat 群で有意に低値であったとしている (HR 0.86, 95%CI 0.74~0.98)。さらに透析導入患者を抽出したプー

表1 Phase III試験のプール解析結果

対象患者 対照薬	MACE	MACE+	全死亡	結 論
保存期 CKD 患者 (n=4,270) プラセボ	HR 1.08 (95% CI 0.94, 1.24)	HR 1.04 (95% CI 0.91, 1.18)	HR 1.06 (95% CI 0.91, 1.23)	MACE, MACE+, 全死亡のリスクは roxadustat とプラセボで有意差なし
透析導入患者 (n=1,526) Epoetin alfa	HR 0.70 (95% CI 0.51, 0.96)	HR 0.66 (95% CI 0.50, 0.89)	HR 0.76 (95% CI 0.52, 1.11)	Roxadustat は epoetin alfa に比して、MACE については 30% の低下、MACE+ については 34% の低下
透析患者 (n=3,880) Epoetin alfa	HR 0.96 (95% CI 0.82, 1.13)	HR 0.86 (95% CI 0.74, 0.98)	HR 0.96 (95% CI 0.79, 1.17)	MACE と全死亡については有意差を認めないが、MACE+ については roxadustat 群において 14% 低下

MACE：全死亡，脳卒中，心筋梗塞。

MACE+：MACE，入院を必要とする不安定狭心症ならびにうっ血性心不全。

HR：hazard ratio, CI：confidence interval

ル解析 (HYMALAYA 試験と ROCKIES ならびに SIERRAS 試験の一部の患者 1,526 名) では、roxadustat 群では epoetin alfa 群に比して、MACE の発症リスク (HR 0.70, 95% CI 0.51~0.96) と MACE+ の発症リスク (HR 0.66, 95% CI 0.50~0.89) が有意に低かったとしている (表 1)。

II 実際の内服方法

1. 投与開始量

1) ESA 未治療の場合

添付文書¹⁾によれば、roxadustat 1 回 50 mg を週 3 回経口投与する。その後は最高用量として 1 回 3.0 mg/kg を超えない範囲で適宜用量調整するとされているが、臨床試験データからは 1 回 2 mg/kg までの投与量で Hb 値は十分上昇するはずであり、ESA 同様高用量投与には慎重であるべきといえる。

2) ESA から切り替える場合

切り替え前の ESA 投与量を参考に、roxadustat の開始量を決定する (表 2)。

表2 切り替え前 ESA 投与量別 roxadustat 投与開始量

rHuEPO 製剤 (IU/週)	Darbepoetin alfa (μ g/週)	Epoetin beta pegol (μ g/4 週)	Roxadustat (mg/回)
4,500 未満	20 未満	100 以下	70
4,500 以上	20 以上	100 超	100

患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、やはり最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととされている。

II 投与量調整

表 3 を参考に用量調整を行う。なお、用量調整を行った場合、少なくとも 4 週間は同一用量を維持する。増量後ヘモグロビン値が急激に上昇 (4 週以内に 2.0 g/dL 以上) した場合、速やかに減量または休薬する必要がある。

III 内服を忘れた場合の対応

次の内服予定時間と 24 時間以上間隔があく場合は直ちに服用し、以後はあらかじめ定められた日に服用する。次の内服予定時間との間隔が 24 時

表3 投与量増減ならびに調整表

投与量増減					
4 週前からの Hb 値の変化量	ヘモグロビン値				
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を超える	
	－1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬 Hb 値が 11.0 g/dL 未 満になった時点で、 1 段階減量して再開
	－1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
	1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	
2.0 g/dL を超える	1 段階減量				

投与量調整								
段階	1	2	3	4	5	6	7	8
投与量	20 mg	40 mg	50 mg	70 mg	100 mg	120 mg	150 mg	200 mg

(注) 200 mg を超える場合は、50 mg ずつ増量すること。

間未満である場合は服用しない。同日に2回分を服用しないこと。

Ⅳ 併用注意薬

リン吸着性ポリマー、多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウムなど）含有薬剤では roxadustat の吸収が低下し、効果が減弱する可能性があるため、これらの薬剤内服後1時間以上あけて roxadustat を内服する必要がある。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血中濃度が上昇する可能性があるため、横紋筋融解症を含め患者の状態を慎重に観察する必要がある。

■ おわりに

HIF-PHD 阻害薬は癌の増殖、肺高血圧症、網膜症増悪、血栓塞栓症、高血糖、血圧上昇など造血系以外への悪影響が懸念される⁷⁾。上記のPhase II・III臨床試験においては、HIF-PHD 阻害薬に直接起因すると考えられる重篤な有害事象は報告されていないが、いずれの試験も観察期間が短く、現時点での解釈は困難である。HIF-PHD 阻害薬は生理的 EPO 濃度による造血刺激に加え

鉄代謝改善による鉄の造血への有効利用が可能という点で、従来の ESA に比して心血管系への影響が少ないことが期待されるが、すでに発売されている roxadustat を含め、今後発売されてくる HIF-PHD 阻害薬については造血系以外の細胞や臓器に対する作用が異なっている可能性もあり、今後はさらなる長期試験や実臨床でのデータ集積が待たれる。

文 献

- 1) Roxadustat. Product information. Amn.astellas.jp/jp/di/list/evz/pi_evz.pdf. (Accessed June 15, 2020)
- 2) 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* **67**: 912-924, 2016
- 3) 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* **30**: 1665-1673, 2015
- 4) 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
- 5) 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

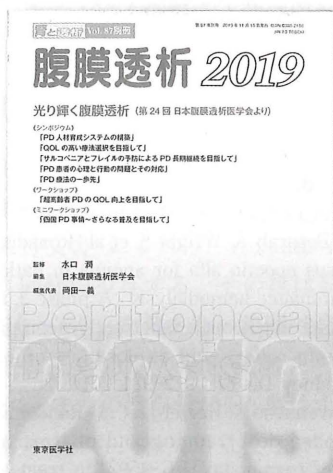
- 6) Roxadustat Phase III programme pooled analyses showed positive efficacy and no increased cardiovascular risk in patients with anaemia from chronic kidney disease. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/roxadustat-phase-iii-pro>

gramme-pooled-analyses-showed-positive-efficacy-and-no-increased-cv-risk-in-patients-with-anaemia-from-chronic-kidney-disease.html.(Accessed June 15, 2020)

- 7) Sanghani NS, Haase VH : Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia : Current clinical experience. Adv Chronic Kidney Dis 26 : 253-266, 2019

『腎と透析』 87 巻 (2019 年) 別冊

2019 年 11 月刊



B5 判 264 頁
定価 (本体 4,200 円 + 税)

腹膜透析 2019

光り輝く腹膜透析

監 修 水口 潤
編 集 日本腹膜透析医学会
編集代表 岡田一義

2018 年 10 月 6・7 日に開催された第 24 回日本腹膜透析医学会学術集会の特別講演、シンポジウム、一般演題等の記録集。

- ◆会長特別企画「PD 患者数 1 万人突破を目指して」、特別講演「高齢者 PD を診る医師への提言」「PD 関連手術—執刀医への提言」「高齢者 PD を見る看護師への提言」
- ◆シンポジウム「PD 人材育成システムの構築」「QOL の高い療法選択を目指して」「サルコペニアとフレイルの予防による PD 長期継続を目指して」「PD 患者の心理と行動の問題とその対応」、ほか



東京医学社
TOKYO IGAKUSHA

〒 101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5
TEL. 03-3265-3551 FAX. 03-3265-2750 E-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp
オンラインショッピング <https://www.tokyo-igakusha.co.jp>