

【各 論】  
新しい腎性貧血治療薬：HIF-PHI

Daprodustat\*

西 慎一\*\*

■ はじめに

2020年度、新たな腎性貧血治療薬であるHIF分解酵素阻害薬（HIF-PH inhibitor）またはHIF安定化薬（HIF-stabilizer）が多種類日常診療に登場する。Daprodustat（ダプロデュスタット）（GSK1278863）もその一つである。本稿では、本剤の開発段階の論文から最新の論文までをまとめ、薬理学的特徴、治療効果、有害事象、そして今後の同薬剤の展望について触れたい。

I 薬理学的解析

経口薬ダプロデュスタット（GSK1278863）は分子量393.43の小分子薬剤である<sup>1)</sup>。健常人を対象とした場合、平均 $t_{1/2}$ は白色人種で0.9~1.2時間、日本人で1.1~2.3時間、平均 $t_{max}$ は白色人種で1.0~2.0時間、日本人で1.3~2.5時間で、AUCも日本人がやや高い値を示す<sup>2)</sup>。人種により薬物代謝に少し差があると報告されているが、この差は体格差に関連していると推測される。先行発売されているroxadustat（ロキサドュスタット）の平均 $t_{1/2}$ は8.0~9.3時間、平均 $t_{max}$ は2.0~3.0時間であり、ダプロデュスタットのほうが代謝速度は速いようである。

血中erythropoietin（EPO）濃度は内服後6時間程度でピークを迎える。また、網赤血球は緩徐に96時間後まで用量依存的に増加を示す。

II 海外からの臨床報告

ダプロデュスタットの腎性貧血に対する有効性がCKD患者を対象として初めて報告されたのは2016年である<sup>3)</sup>。保存期CKD患者と透析患者を対象したphase IIa報告である。保存期CKD患者はCKD G3a以降の72例でベースラインHb値は9.74~10.08 g/dL、血液透析（HD）患者は82例でベースラインHb値10.66~10.89 g/dLであった。保存期CKD群では、プラセボ群とダプロデュスタット0.5 mg、2 mg、5 mg群の4群においてHb値推移を4週間観察している。HD群では、rHuEPO群とrHuEPOからダプロデュスタット0.5 mg、2 mg、5 mg群に切り替えた4群で、Hb値推移を4週間観察している。

保存期CKD群では、プラセボ群とダプロデュスタット0.5 mg、2 mg群にHb値の変化はなく、ほぼHb 10 g/dL前後で推移した。5 mg群で、約1.0 g/dLのHb値上昇が4週後に認められた。一方、HD群では、ダプロデュスタット0.5 mg、2 mg群への切り替え群の4週後のHb値は約1.0 g/

\* Daprodustat

key words：用量依存性、鉄代謝、虚血再灌流

\*\* 神戸大学大学院腎臓内科 Nishi Shinichi  
（〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2）

dL 低下した。rHuEPO 群とダプロデウスタット 5 mg 群では、切り替え後 4 週の間 Hb 値は安定していた。保存期 CKD 群では、ダプロデウスタット 5 mg で Hb 値上昇効果が観察され、HD 群では、ダプロデウスタット 5 mg で切り替え後の Hb 値維持効果が認められたことになる。ただし、ダプロデウスタット 5 mg 群の一部の症例には、これらの Hb 値上昇あるいは維持効果がみられなかった。この点に関してどのような要因が関与しているのか、この試験のなかでは明らかになっていない。ESA 低反応性と同様に、HIF 安定化薬にも低反応性を示す症例が存在するのかもしれない。

ヘプシジンは、保存期 CKD 群ではダプロデウスタット群で低下がみられ、HD 群ではダプロデウスタット群でも低下はみられなかった。この点に関しては、HD 患者はもともと rHuEPO の投与を受けており、ヘプシジン産生が抑制されていたことが関連しているのではないかと推測されている。フェリチンに関しては、保存期 CKD 群、HD 群ともダプロデウスタット群で低下が認められた。TSAT は、non-HD 群ではダプロデウスタット群で低下が観察されたが、HD 群では顕著な低下は認められなかった。

病態生理的に興味深いのは、血中 EPO 濃度である。保存期 CKD 群では、ダプロデウスタット 5 mg 群でベースライン平均 11.2 U/L から、観察 4 週後ピークレベル平均 18.3 U/L と、それほど上昇はみられない。HD 群では、切り替えダプロデウスタット群 5 mg で、ベースライン平均 8.1 U/L から、観察 4 週後ピークレベル平均 14.1 U/L と、これもそれほど上昇がみられない。通常、腎性貧血患者であれば血中 EPO 濃度は 50 IU/L 未満であり、ダプロデウスタット投与にもかかわらずその範囲内で変動したにすぎない。にもかかわらず、保存期 CKD 群のダプロデウスタット 5 mg 群では Hb 値の上昇が確実にみられた。

vascular endothelial growth factor (VEGF) も評価されているが、ダプロデウスタット 5 mg 群でも顕著な上昇はなかったと報告されている。ただし、平均値として 10%前後の上昇はダプロデウスタット 5 mg 群で認められた。長期的な観察で

はないので、VEGF 変動に関連する有害作用は観察されていないが、今後さらなる慎重な観察は必要である。

### Ⅲ わが国における臨床報告

わが国では、2016 年に Akizawa ら<sup>4)</sup>により 95 名の HD 患者を対象として、phase II study の結果が報告されている。プラセボ群とダプロデウスタット 1 日 1 回内服 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg 群の 5 群で比較されている。スクリーニング期間 Hb 値が 8.5~10.5 g/dL、ベースライン平均 Hb 値 9.68~9.92 g/dL であった症例の 4 週間後の各群平均 Hb 値変化量が、-1.41 g/dL, 0.28 g/dL, -0.01 g/dL, 0.54 g/dL, 0.97 g/dL であった。Hb 値は 4 mg あるいは 6 mg で維持、8 mg, 10 mg で増加をみたことになる。すなわち、用量依存的に Hb 値は上昇を示した。また鉄動態に関しては、フェリチンと TSAT は用量依存的に低下を示した。日本人 HD 患者では、4 mg/日で Hb 値上昇がみられたが、海外 HD 患者では 5 mg/日で Hb 値上昇効果がみられなかった点<sup>3)</sup>は、体格差により日本人 AUC が白色人種よりやや高い傾向を示すことと関連していると考えられる<sup>2)</sup>。

血中 EPO 濃度は、ダプロデウスタット 4 群の平均ベース値 4.7~7.2 IU/L が、4 週後には平均 33.3~88.6 IU/L に増加していた。およそ 6 倍から 12 倍程度 EPO 濃度は上昇したことになる。最大増加例は 10 mg 群で 838.1 IU/L に到達している。その一方で、10 mg 群で最小増加例は 13.1 IU/L にしか到達していない。血中 EPO 濃度の増加は、同じ用量群のなかでも大きな差がみられる。血中 EPO 濃度上昇に相関して Hb 値の上昇がみられるのか、それとも相関性がなく Hb 値が上昇するのか、さらなる解析が必要と考えられる。

血中 VEGF は上昇傾向は認められたが、ベースラインレベルから 10~30%程度にとどまっていた。血中 EPO 濃度上昇に比して軽度の上昇にとどまる。そのほかの臨床データとして、low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) が軽度低下



したことが報告されている。

その後、Tsubakihara ら<sup>5)</sup>により多施設共同オープンラベル phase III 研究 (NCT02829320) が報告されている。対象症例は、ESA 未使用で腎性貧血を呈する HD 患者 28 名で、新規透析例 11 例、維持透析例 17 例を含んでいた。ダプロデスタット 4 mg/日 で内服開始後 4 週間してから、目標 Hb 値に到達するよう用量調節をして 24 週間観察された。大部分の症例は、目標 Hb 値 10~12 g/dL にダプロデスタット 4~6 mg/日内服で管理可能であった。全体的にみると、Hb 値はベースライン平均 Hb 値 9.10 g/dL が、24 週後には平均 11.12 g/dL に到達した。鉄動態では、24 週後時点でフェリチン (−107.03 μg/L) と TSAT (−10.07%) の低下がみられ、また、ヘプシジン (−55.67%) も低下した。有害事象としては、シャント閉塞が 4 名に発症、比率としては 14.3% と、10% を超えた。先行発売されているロキサドスタットにおいても、血栓症発症は注意事項となっている。ダプロデスタットに関しても、血栓症発症には十分な警戒が必要と思われる。

#### IV ダプロデスタットの腎性貧血に対する既報論文のまとめ

国内外から発表された論文におけるダプロデスタットの腎性貧血に関する臨床効果を表にまとめた<sup>3~8)</sup>。保存期 CKD 患者でも HD 患者でも、用量依存的に Hb 値上昇効果がみられる。この効果は ESA からの切り替えでも、新規使用でも認められる。用量が少ない場合 (内服用量 2 mg/日) は Hb 値維持にとどまるが、用量が十分な場合 (内服用量 4~100 mg/日) は 1 カ月後には Hb 値が 0.5~2.0 g/dL 程度上昇する。網赤血球は内服後 2 週間程度でピークに到達する。

血中 EPO 濃度は、内服後 5~6 時間でピークに達する。連日内服の場合、内服用量 10~25 mg/日 程度では、内服前血中 EPO 濃度はベースライン値に復する。50 mg/日を超えると、内服前血中 EPO 濃度は 15~150 倍レベルに上昇する。10~25 mg/日でも、Hb 値上昇効果は十分に認められる。

表 ダプロデスタットの腎性貧血に関する臨床効果

- ① 用量依存的 Hb 値上昇効果
- ② 内服用量 0.5~2 mg/日 : Hb 値維持または低下
- ③ 内服用量 4~100 mg/日 : Hb 値維持または上昇
- ④ Hb 上昇効果は内服開始 1 カ月後にピーク到達 (0.5~2.0 g/dL 上昇)
- ⑤ 網赤血球上昇効果は内服開始 2 週間後にピーク到達
- ⑥ 日本人は体格差により白色人種より低用量で Hb 値上昇
- ⑦ ヘプシジン低下は内服開始 2 週間後にボトム到達
- ⑧ フェリチン低下, TSAT 不変または低下, TIBC 増加
- ⑨ LDL-C, HDL-C は低下
- ⑩ VEGF は軽度の上昇あるも臨床意義は不明

しかし、ピーク時の血中 EPO 濃度は 50 IU/L 程度であることから、腎性貧血患者の一般的血中 EPO 濃度内で貧血改善効果がみられる点が興味深い。

鉄代謝に関しては、ヘプシジンは低下し、フェリチンと TSAT も低下する。TIBC は増加傾向をみせる。これらのデータ変化は鉄利用が上昇したことを示す。本剤のこのような特徴から、ESA 低反応性症例に対する有効性が期待されている。

ダプロデスタットの内服は通常連日であるが、週 3 回内服にて治療効果を検討した研究がある<sup>9)</sup>。内服用量 25~30 mg であれば Hb 値は上昇したが、10~15 mg では Hb 値上昇は認められなかった。週当たりの使用量は、内服用量 25~30 mg 週 3 回と 10~15 mg 連日がほぼ同等である。医療経済的にどちらの使用群の薬剤費が安価であるか、また、その貧血改善効果は同等であるのか、十分に検討する余地がある。

#### V 併用薬剤に関する注意

先行して販売されているロキサドスタットは、CYP2C8, UGT1A9, BCPR, OATP1B1, OAT1, OAT3 の基質であり、BCPR および OATP1B1 に対する阻害作用があると報告されている。

同じくダプロデスタットも BCYP2C8B の基質であり、OATP1B1 に対する阻害作用がある。

強力なCYP2C8およびOATP1B1阻害作用のあるgemfibrozil (ジェムフィブロジル) と併用した場合、薬理学的解析では、ダプロデスタットのarea under the curve (AUC) は18.6倍増加し、the maximum plasma concentration (Cmax) は3.92倍になった<sup>10)</sup>。ダプロデスタットの代謝は著しく遅延するようである。どのような薬剤との併用に注意すべきであるか、今後明らかになると思われるが、ダプロデスタットもロキサドустタット同様、HMG-CoA阻害薬などとの併用には注意が必要と予測される。

また、高脂質・高カロリー食下でロキサドустタットを服用すると、Cmaxが29%低下したことも報告されている。きわめて大きな影響ではないと判断されているが、食事内容により多少薬理学的動態が変わるようである。

## VI 有害事象

頻度の高い有害事象としては、嘔気、肺炎、胸水、尿路感染、壊疽性膿皮症などが報告されているが、軽症～中等症にとどまる<sup>46)</sup>。重篤な有害事象としては、シャント閉塞など血栓症の発症に留意する必要がある<sup>5)</sup>。

長期使用においてVEGF血中濃度上昇の可能性があるが、長期使用経過のなかで悪性腫瘍の発症は懸念される。実験動物に対する2年間の大量投与と負荷では、発癌性は確認されなかった<sup>11)</sup>。

## VI 貧血以外の病態への効果

### 1. AKIに対する保護効果

HIF分解酵素阻害薬は、AKI悪化予防薬としての効果も期待されている。ラットの虚血再灌流モデルにおいて、ダプロデスタットを事前投与された群は、コントロール群と比較して虚血再灌流後の腎間質線維化、腎間質の炎症および貧血の悪化が軽度であった<sup>12)</sup>。ただし、虚血再灌流後にダプロデスタットを投与しても、同様の結果は得られなかった。ヒトに対する効果はいまだ十分に検討されていないが、AKIに陥りやすい循環器系

疾患手術前や腎移植前にHIF分解酵素阻害薬を事前内服しておくことは、術後AKI悪化予防、移植後のprimary non-functioning (移植後すぐに腎機能が発現しない病態) 予防に有用である可能性がある。

AKIにより低酸素状態に陥った腎臓は、回復期に尿細管上皮細胞の再生が始まる<sup>13)</sup>。この尿細管上皮細胞の再生にHIF- $\alpha$ のアップレギュレーションは促進的に働く<sup>14)</sup>。HIF分解酵素阻害薬のFG-4592をマウスのシスプラチン腎症に投与した実験では、同薬剤投与群で腎機能悪化抑制がみられ、AKIの尿細管マーカーであるkidney injury molecule 1 (KIM-1) やneutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) の抑制も確認されている<sup>15)</sup>。背景に、腎尿細管のアポトーシス抑制が確認されている。

ダプロデスタット以外のHIF分解酵素阻害薬で、ラット腎移植モデルで移植腎graft survivalへの影響を評価している報告がある。FG-4497を移植ドナーラットに投与した場合<sup>16)</sup>、非投与ドナーからの移植よりgraft survivalは有意な改善をみせた。背景には、FG-4497投与ドナーからの移植で、移植腎尿細管上皮でのAgtP14、HO-1のアップレギュレーション、アポトーシス抑制がみられ、これらがgraft survival改善に関与したと考察されている。

### 2. 末梢動脈疾患 (PAD) への保護効果

PADの患者への有用性を検討した研究がある。HIFの活性化によりEPO産生のみならず、VEGF, glucose transporter-1 (GLUT1), pyruvate dehydrogenase kinase 1 and 4 (PDK1・PDK4), cyclooxygenase-4 (COX4)などの分子レベルも上昇する<sup>17)</sup>。Olsonら<sup>17)</sup>は、ダプロデスタットの単回300 mg投与群、15 mg複数回投与群、それぞれのプラセボ群において、運動パフォーマンス、6分間歩行、間欠歩行症状などを比較したが、どのアウトカムに関してもプラセボ群と有意差は見出せなかったとしている。また筋肉内のHIF mRNAレベルも調べているが、ダプロデスタット投与によっても明らかな上昇はみ



られなかった。副作用としては、ダプロデュスタットの単回 300 mg 投与群で、消化器症状、筋肉痛、倦怠感などがみられた。PAD に関する有用性は検討する余地がある。

## ■ おわりに

HIF 分解酵素阻害薬ダプロデュスタットは用量依存性に Hb 値上昇効果があり、鉄利用率の改善効果が同時に得られ、腎性貧血治療薬として大いに期待される。しかし、EPO 以外の多種の分子の産生誘導作用があり、副作用などについては長期使用のなかで慎重に検討する必要がある。

## 文 献

- 1) Becker KA, Jones JJ : An Emerging Treatment Alternative for Anemia in Chronic Kidney Disease Patients : A Review of Daprodustat. *Adv Ther* **35** : 5-11, 2018
- 2) 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* **30** : 410-418, 2015
- 3) Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al : GSK1278863 for Treatment of Anemia. *J Am Soc Nephrol* **27** : 1234-1244, 2016
- 4) Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M, et al : Effects of Daprodustat, a Novel Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor on Anemia Management in Japanese Hemodialysis Subjects. *Am J Nephrol* **45** : 127-135, 2017
- 5) Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, et al : A 24-Week Anemia Correction Study of Daprodustat in Japanese Dialysis Patients. *Ther Apher Dial* **24** : 108-114, 2020
- 6) Cizman B, Sykes AP, Paul G, et al : An Exploratory Study of Daprodustat in Erythropoietin-Hyporesponsive Subjects. *Kidney Int Rep* **3** : 841-850, 2018
- 7) Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, et al : Daprodustat for anemia : a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J* **12** : 139-148, 2019
- 8) Holdstock L, Cizman B, Meadowcroft AM, et al : Daprodustat for anemia : a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* **12** : 129-138, 2019
- 9) Bailey CK, Caltabiano S, Cobitz AR, et al : A randomized, 29-day, dose-ranging, efficacy and safety study of daprodustat, administered three times weekly in patients with anemia on hemodialysis. *BMC Nephrol* **20** : 372, 2019
- 10) Johnson BM, Stier BA, Caltabiano S : Effect of food and gemfibrozil on the pharmacokinetics of the novel prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863. *Clin Pharmacol Drug Dev* **3** : 109-117, 2014
- 11) Adams DF, Watkins MS, Durette L, et al : Carcinogenicity Assessment of Daprodustat (GSK1278863), a Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Toxicol Pathol* **48** : 362-378, 2020
- 12) Kapitsinou PP, Jaffe J, Michael M, et al : Preischemic targeting of HIF prolyl hydroxylation inhibits fibrosis associated with acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* **02** : F1172-F1179, 2012
- 13) Andringa KK, Agarwal A : Role of hypoxia-inducible factors in acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* **127** : 70-74, 2014
- 14) Billin AN, Honeycutt SE, McDougal AV, et al : HIF prolyl hydroxylase inhibition protects skeletal muscle from eccentric contraction-induced injury. *Skelet Muscle* **8** : 35, 2018
- 15) Yang Y, Yu X, Zhang Y, et al : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Clin Sci (Lond)* **132** : 825-838, 2018
- 16) Bernhardt WM, Gottmann U, Doyon F, et al : Donor treatment with a PHD-inhibitor activating HIFs prevents graft injury and prolongs survival in an allogenic kidney transplant model. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 21276-21281, 2009
- 17) Olson E, Demopoulos L, Haws TF, et al : Short-term treatment with a novel HIF-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) failed to improve measures of performance in subjects with claudication-limited peripheral artery disease. *Vasc Med* **19** : 473-482, 2014

\* \* \*