

【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statt)(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statt(GSK1278863)は分子量393.43の小分子薬剤である¹⁾。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²⁾。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statt)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statt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statt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³⁾。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9.74~10.08g/dL、血液透析(HD)患者は82例でベースラインHb値10.66~10.89g/dLであった。保存期CKD群では、プラセボ群とダプロデュstatt0.5mg、2mg、5mg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statt0.5mg、2mg、5mg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statt0.5mg、2mg群にHb値の変化はなく、ほぼHb10g/dL前後で推移した。5mg群で、約1.0g/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statt0.5mg、2mg群への切り替え群の4週後のHb値は約1.0g/

* 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群とダプロデュstatt 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、ダプロデュstatt 5 mgでHb値上昇効果が観察され、HD群では、ダプロデュstatt 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、ダプロデュstatt 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つた。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群ではダプロデュstatt群で低下がみられ、HD群ではダプロデュstatt群でも低下はみられなかつた。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群ともダプロデュstatt群で低下が認められた。TSATは、non-HD群ではダプロデュstatt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つた。

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、ダプロデュstatt 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、切り替えダプロデュstatt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はみられない。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、ダプロデュstatt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群のダプロデュstatt 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、ダプロデュstatt 5 mg群でも顕著な上昇はなかつ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ュstatt 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が必要である。

III わが国における臨床報告

わが国では、2016年にAkizawaら⁴⁾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ュstatt 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つた点³⁾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²⁾。

血中EPO濃度は、ダプロデュstatt 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⁵⁾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。ダプロデュスタット 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 にダプロデュスタット 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 週後時点でのフェリチン (-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ュ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。ダプロデュ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 ダプロデュ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ュスタットの腎性貧血に関する臨床効果を表にまとめた^{3~8)}。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 ダプロデュ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見出す。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。

ダプロデュ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⁹⁾。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ュスタットは、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。

同じくダプロデュスタットも 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、ダプロデュスタッフの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¹⁰⁾。ダプロデュスタッフ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と思われるが、ダプロデュスタッフもロキサドュスタッフ同様、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ュスタッフを服用すると、Cmax が29%低下したことでも報告されている。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ものである。

VI 有害事象

頻度の高い有害事象としは、嘔気、肺炎、胸水、尿路感染、壞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^{4,6)}。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⁵⁾。

長期使用においてVEGF 血中濃度上昇の可能性があり、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年間の大量投与負荷では、発癌性は確認されなかった¹¹⁾。

VII 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、ダプロデュスタッフ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¹²⁾。ただし、虚血再灌流後にダプロデュスタッフを投与しても、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¹³⁾。この尿細管上皮細胞の再生にHIF- α のアップレギュレーションは促進的に働く¹⁴⁾。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¹⁵⁾。背景に、腎尿細管のアポトーシス抑制が確認されている。

ダプロデュスタッフ以外の 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¹⁶⁾、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AgtPl4, 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¹⁷⁾。Olson ら¹⁷⁾は、ダプロデュスタッフの単回 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、ダプロデュスタッフ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300mg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產生誘導作用があり、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性がある。

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

*

*

*