

【各論】
新しい腎性貧血治療薬：HIF-PHI

Molidustat*

山本裕康**

■はじめに

腎性貧血は、内因性エリスロポエチン(EPO)の産生障害を主因とする慢性腎臓病(CKD)の代表的合併症である。ヘモグロビン(Hb)低下を改善させるために必要となる十分量のEPOを産生できずに惹起されることから、腎機能障害の進展に伴って貧血の程度および頻度は悪化する。このような病態から、腎性貧血の治療においてEPOの補充療法は合目的的と考えられ、これまでに複数の赤血球造血刺激因子製剤(ESA)が実臨床に登場し、さまざまな効果を示してきた。その一方、ESA低反応性を示す患者の予後が不良であることが報告され、その要因として非生理的レベルにまで血中EPO濃度が上昇するESAの增量投与が指摘されている。

近年、低酸素誘導因子(HIF)を分解するプロリン水酸化酵素(PHD)の阻害薬が開発され、腎性貧血治療の新規薬剤として注目されている。HIFは、正常酸素濃度ではPHDにより分解され不活化するが、低酸素下ではPHDの活性低下によってHIFの細胞発現量が上昇し、低酸素に対する防御機構を誘導する。その代表的物質がEPOであり、さらにはHIF活性化により鉄代謝に関するヘプシジンの産生を抑制、エリスロフェロン

の産生を促進するなど、鉄利用効率の改善にも寄与することが示されており、新たな腎性貧血治療薬として期待されている。現在、いくつかのHIF-PHD阻害薬が開発され、その一部はすでにわが国においても上市されている。本稿では、わが国において第Ⅲ相臨床試験が進行中(試験実施者：バイエル薬品株式会社)のmolidustat(BAY 85-3934)について概説する。

I Molidustatの合成と薬理作用

Molidustatは、約100万個の化合物のなかから生化学的スクリーニングにより探索し、HIF-PHD阻害薬としての可能性を有する物質として得られたBAY-908を基に合成した経口の低分子化合物である。BAY-908は、鉄分子と協調してPHDに結合することがX線構造解析にて示されたことから、EPO産生量をさらに高めるため化学構造と生物活性の関係性を示す構造活性相関(structure-activity relationship)を利用したドラックデザインにより誕生したのがmolidustatである¹⁾(図1)。

次にmolidustatの薬理作用について述べるが、その前に生体における低酸素に対する応答について簡単にまとめておく。生体では、腎臓のみなら

* Molidustat

key words : anemia, HIF-prolyl hydroxylases inhibitor, molidustat

** 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 YAMAMOTO Hiroyasu

(〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8)

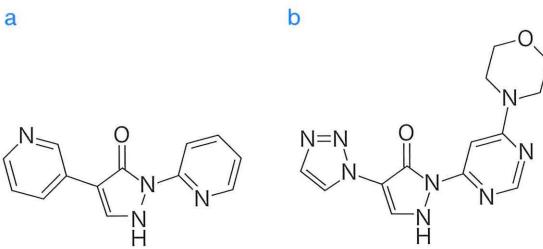


図1 BAY-908 (a) と molidustat (BAY 85-3934) (b) の構造式

(Beck H, et al : Discovery of Molidustat (BAY85-3934) : A Small-Molecule Oral HIF-Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) Inhibitor for the Treatment of Renal Anemia. Chem Med Chem 13 : 988-1003, 2018¹⁾ より引用)

ず諸臓器において低酸素に対応して種々の遺伝子の転写調節が行われており、その主役がHIFである。HIFは α 鎖と β 鎖からなる二量体であるが、酸素感受性を有するのは α 鎖であり、通常の酸素濃度下ではPHDによりプロリン残基の水酸化を受けたのちにvon Hippel-Lindau proteinと結合して速やかに分解される²⁾。しかし、低酸素下ではPHDによるプロリンの水酸化を受けず、分解されなかった α 鎖が細胞内に蓄積する。さらに α 鎖は β 鎖と結合して二量体となり、核内に移行してEPOや血管内皮増殖因子(VEGF)などの標的遺伝子の低酸素応答配列に結合することで転写を調整している。またHIF- α には3つのアイソフォームが存在するが、生体において1 α と2 α は必須の

役割を担い、3 α はこれらの制御に寄与していると考えられている。腎臓における局在は、糸球体上皮細胞や尿細管上皮細胞にHIF-1 α が、尿細管周囲線維芽細胞と血管内皮細胞にはHIF-2 α が発現していることが知られている³⁾。

このように精緻に制御されている低酸素応答において、molidustatの効果を検証した研究を紹介する。Flammeら⁴⁾は、HeLa細胞などヒト由来の細胞株を用いてmolidustatが用量依存性にPHDを阻害し、HIF-1 α およびHIF-2 α を誘導することを報告している。また、雄Wistar ratにMolidustatを投与した動物実験では、投与後1時間以内で血中薬物濃度が上昇、2時間後に腎組織内のEPO-mRNAの上昇がピークを迎え、6時間後まで血漿EPO濃度が増加し続けることも示した(図2)。さらにゲンタマイシン(GM)を投与して作製した貧血を呈する腎不全Wistar ratモデルにmolidustatを投与し、Hb濃度と血漿EPO濃度の推移に加え、腎臓および肝臓におけるEPO-mRNAの変動についても検討している。その結果を図3にまとめたが、molidustatは用量依存的に血漿EPO濃度を増加させるとともにHb値を改善させること、腎臓および肝臓においても同様にEPO-mRNAを増加させることを確認している。血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などEPO以外のHIFの標的遺伝子についても検討しているが、それらのmRNA発現量に顕著な変動は認められなかった。そのほか、ペプチドグリカン-ポリサッカ

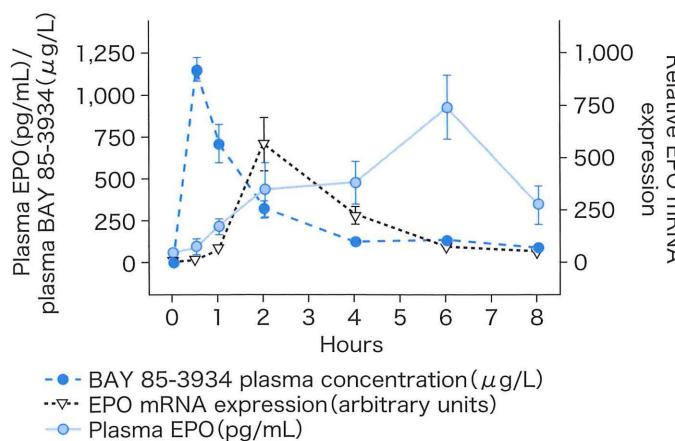


図2 Molidustat 単回投与による薬剤濃度、血漿EPO濃度、EPOmRNA発現量の経時的变化

(Flamme I, et al : Mimicking Hypoxia to Treat Anemia : HIF-Stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) Stimulates Erythropoietin Production without Hypertensive Effects. PLoS One 9 : e111838, 2014⁴⁾ より引用)

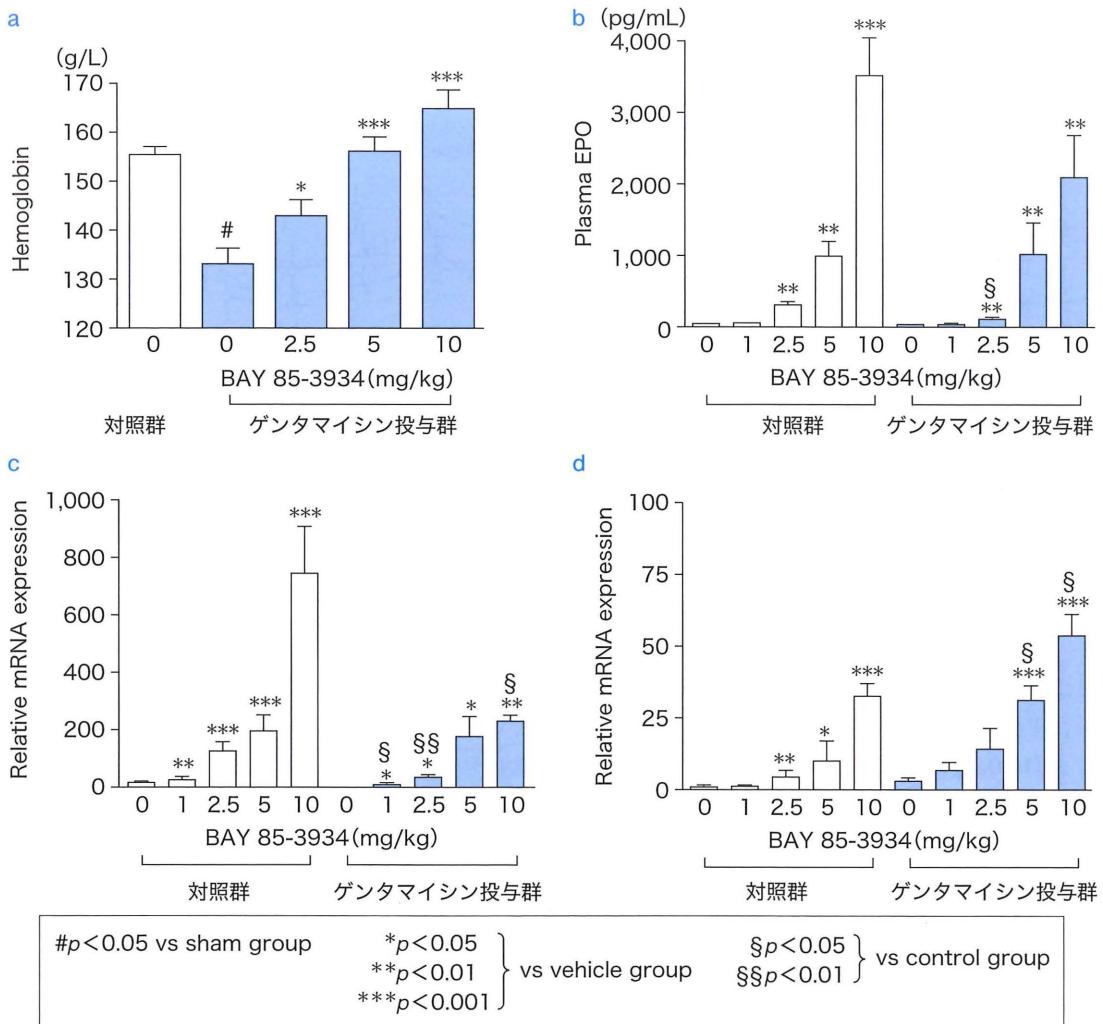


図3 ゲンタマイシン誘発腎障害ラットにおける molidustat 投与による Hb 濃度 (a), 血漿 EPO 濃度 (b), 腎臓 (c) および肝臓 (d) での EPO mRNA 発現量

(Flamme I, et al : Mimicking Hypoxia to Treat Anemia : HIF-Stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) Stimulates Erythropoietin Production without Hypertensive Effects. PLoS One 9 : e111838, 2014⁴⁾ より引用)

ライド (PG-PS) で誘発した関節炎に伴う炎症性貧血モデルにおいても、molidustat 投与により用量依存的な貧血改善効果があること、血圧調整に関与するプロレニンの上昇は認めなかったことなども示している。

近年、線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) は、生体におけるリン調節因子であるのみならず心血管病への関与など CKD における役割が注目されている。FGF23 の転写調節は貧血状態で亢進することが知られているが、ESA 投与により FGF23 を

誘導することも示されている。そこで Flamme ら⁵⁾は、rat を用いて molidustat と rhEPO の単回投与による比較検討を行ったところ、molidustat による血漿 cFGF-23 値の上昇は rhEPO の約 1/3 であったことを報告している。

II Molidustat の臨床試験

第 II 相試験の結果について紹介する。Macdougall ら⁶⁾は、まず DIALOGUE-1 として未治療の腎

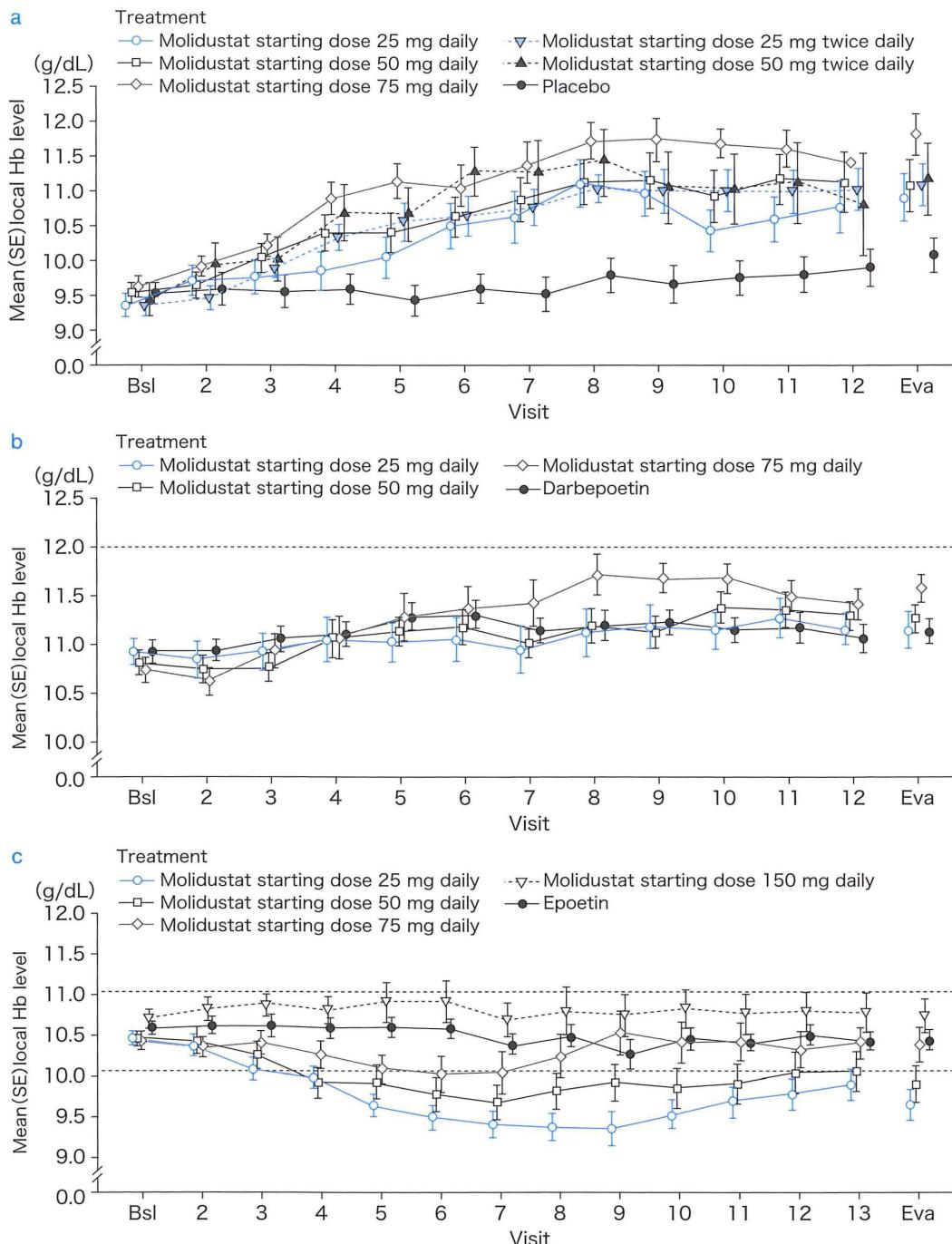


図4 MolidustatによるHb値の推移（第Ⅱ相試験）

- a : DIALOGUE-1 : 腎性貧血未治療の保存期 CKD 患者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験
 b : DIALOGUE-2 : 腎性貧血治療中の保存期 CKD 患者を対象とした ESA からの切り替え維持試験
 c : DIALOGUE-4 : 腎性貧血治療中の血液透析患者を対象とした ESA からの切り替え維持試験
 (Macdougall IC, et al : Effects of Molidustat in the Treatment of Anemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 14 : 28-39, 2019⁶⁾ より引用)

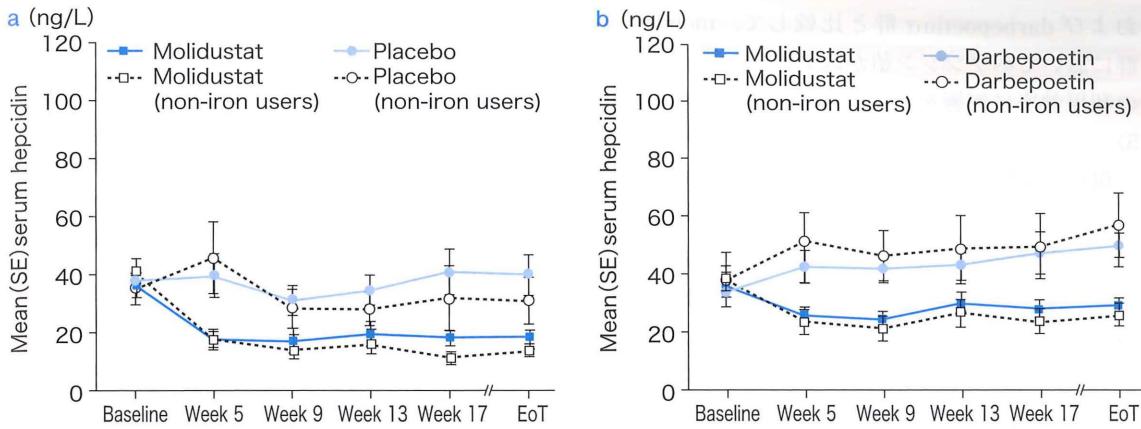


図 5

a : DIALOGUE-1, b : DIALOGUE-2

保存期 CKD 患者では鉄剤投与にかかわらず molidustat により血清 hepcidin 値は低下する。

(Akizawa T, et al : Iron Regulation by Molidustat, a Daily Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor, in Patients with Chronic Kidney Disease. Nephron 143 : 243-254, 2019⁸⁾ より引用)

性貧血を伴う保存期 CKD 患者 ($eGFR < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$) 121名を対象とした二重盲検ランダム化比較試験を行い、molidustat 投与量を固定した6群を設定して16週間でのHb値の推移を検証したところ、用量依存的にHb値の上昇を認め、すべての用量群において目標範囲に到達することを確認した。次に DIALOGUE-2として、すでに darbepoetin α にて治療中の保存期 CKD 患者 ($eGFR < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$) 124名を対象とした ESA 治療からの切り替え維持試験を行い、すべての用量において試験期間を通して Hb 値が目標範囲 (10.0~12.0 g/dL) に維持されたことを確認した。さらに、DIALOGUE-4として epoetin α/β にて治療中の血液透析患者 199名を対象とした ESA 治療からの切り替え維持試験を行い、25 mg, 50 mg 群において切り替え後 Hb 値の低下が認められたが、増量することで試験終了時には目標範囲 (10.0~11.0 g/dL) に到達したこと、75 mg 群においてもわずかな低下傾向を認めたが、試験期間を通して Hb 値は目標範囲 10.0~11.0 g/dL に維持されたことを報告している(図 4)。また、これらの3試験を通して、molidustat の容忍性が確認されるとともに、血圧、コレステロールの変動は認められなかったとした。

Akizawa ら⁷⁾は、この第Ⅱ相試験をさらに最大3年間まで観察期間を延長した長期試験を行い、保存期 CKD 患者および血液透析患者いずれにおいても、それぞれの目標範囲内に Hb 値を維持できたと報告した。また、保存期 CKD 患者においては、 $eGFR$ のベースラインからの変化量は、molidustat 群で $-0.8 \pm 6.5 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ 、darbepoetin α 群で $-1.9 \pm 5.5 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ であり、腎機能への影響の相違は認められなかったとした。

この2つの第Ⅱ相試験では、鉄補充療法のプロトコルは治験担当医の判断に委ねていたため、試験期間中の鉄パラメーターの変動は molidustat や ESA のみならず、鉄剤投与による影響を含んでいた可能性があった。そこで Akizawa ら⁸⁾は、16週間の臨床試験において鉄剤を投与しなかった症例が相当数いることに注目し、体内鉄の動態に与える molidustat の影響を検証した。DIALOGUE-1 では molidustat 群 101 例中 53 例、placebo 群 20 例中 8 例、DIALOGUE-2 では molidustat 群 92 例中 42 例、darbepoetin α 群 32 例中 16 例、DIALOGUE-4 では molidustat 群 157 例中 59 例、epoetin α/β 群 42 例中 15 例、に鉄剤が投与されていなかった。その結果、血液透析患者では明確でなかったが、保存期 CKD 患者では placebo 群

および darbepoetin α 群と比較して、molidustat 群においてヘプシジン値が低下しており、体内鉄の利用効率に影響を与えることが示唆された(図 5)。

現在、第Ⅲ相試験がわが国で進行中であり、それらのプロトコル[Molidustat once daily improves renal Anaemia By Inducing erythropoietin (MIYABI)]が公表されている^{9,10)}。これらは、日本人の保存期 CKD 患者を対象とした貧血改善試験と ESA 治療からの切り替え維持試験、血液透析患者を対象とした貧血改善試験と ESA 治療からの切り替え維持試験、そして腹膜透析患者を対象とした改善維持試験の 5 試験である。日本人における 1 年間の有効性および安全性を検証中であり、それぞれ年内にその結果が報告されるものと期待される。

■ おわりに

新規腎性貧血治療薬として期待される HIF-PH 阻害薬の一つである molidustat について、現時点での情報を中心にまとめた。現在、第Ⅲ相試験が行われており、これからその安全性と有効性が検証されたのちに臨床に登場するものと思われる。いずれの HIF-PH 阻害薬も、内因性 EPO を生理的範囲内での増加で貧血改善効果が示唆されており、ESA で懸念される課題の軽減が期待されるが、その一方で VEGF など低酸素に対する防御機構として誘導される因子の増加も指摘されている。CKD では癌の既往や網膜症を有する症例も少なくなく、臨床においては治療利益と潜在的なリスクのバランスを考慮した慎重な検証が必要と考えられる。

文 献

- 1) Beck H, Jeske M, Thede K, et al : Discovery of Mol-

dustat (BAY85-3934) : A Small-Molecule Oral HIF-Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) Inhibitor for the Treatment of Renal Anemia. *Chem Med Chem* 13 : 988-1003, 2018

- 2) Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al : The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399 : 271-275, 1999
- 3) Rosenberger C, Mandriota S, Jürgensen JS, et al : Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and-2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1721-1732, 2002
- 4) Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, et al : Mimicking Hypoxia to Treat Anemia : HIF-Stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) Stimulates Erythropoietin Production without Hypertensive Effects. *PLoS One* 9 : e111838, 2014
- 5) Flamme I, Ellinghaus P, Urrego D, et al : FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. *PLoS One* 12 : e0186979, 2017
- 6) Macdougall IC, Akizawa T, Berns JS, et al : Effects of Molidustat in the Treatment of Anemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 14 : 28-39, 2019
- 7) Akizawa T, Macdougall IC, Berns JS, et al : Long-Term Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in Chronic Kidney Disease : DIALOGUE Extension Studies. *Am J Nephrol* 49 : 271-280, 2019
- 8) Akizawa T, Macdougall IC, Berns JS, et al : Iron Regulation by Molidustat, a Daily Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor, in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron* 143 : 243-254, 2019
- 9) Akizawa T, Taguchi M, Matsuda Y, et al : Molidustat for the treatment of renal anaemia in patients with dialysis dependent chronic kidney disease : design and rationale of three phase III studies. *BMJ Open* 9 : e026602, 2019
- 10) Yamamoto H, Taguchi M, Matsuda Y, et al : Molidustat for the treatment of renal anaemia in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease : design and rationale of two phase III studies. *BMJ Open* 9 : e026704, 2019

*

*

*