

【各論】  
新しい腎性貧血治療薬：HIF-PHI

**Enarodustat\***

秋澤忠男\*\* 横地章生\*\*\*

**I はじめに**

エナロデュスタット(enarodustat)は、日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所で創薬されたhypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitorで、JTZ-951の開発コードで腎性貧血治療薬としての開発が進んでいる<sup>1)</sup>(図1)。エナロデュスタットはHep3B細胞でHIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ 蛋白, erythropoietin(EPO)産生を増加させ、正常ラット、5/6腎摘ラットで造血効果を発揮する。一方大量投与時には血漿中のvascular endothelial growth factor(VEGF)が増加するが、網膜のVEGF mRNAレベルや網膜の血管透過性に変化はみられなかった。また、血漿中のVEGFが増加してもマウスの担癌モデルで腫瘍の発育に影響を与えたと報告されている<sup>2)</sup>。本稿ではエナロデュスタットの腎性貧血治療薬としての臨床開発成績と期待される効果を概説する。

**I 第I相試験(海外)**

健康成人を対象とした単回投与では、エナロデュスタット投与量に依存した未変化体の血漿中濃度の上昇がみられ、1日1回14日の反復投与で

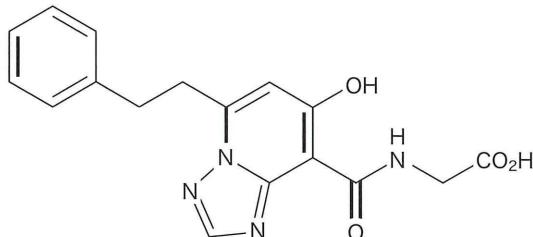


図1 エナロデュスタットの構造式

はeffective half-lifeは約15時間で、4日目に血漿中濃度は定常状態に達した。維持血液透析患者にプラセボ、1日2mg, 5mg, 10mg, 15mgのエナロデュスタットをsingle blind下で15日間投与したところ、未変化体のCmax, AUCは投与量に依存して増加する一方、effective half-lifeは9~11時間と大きな変化はみられなかった。血中EPO濃度(15日目)は5mg/日以上の用量で用量依存性に増加(<80mIU/mL)したが、連日投与によっても蓄積は認められなかった。血中VEGF濃度は用量依存的な変化は認められなかった。鉄関連因子では、TIBC, UIBCは増加、hepcidin, ferritinは減少し、これらの変化は用量にはほぼ依存していた。網状赤血球数は5日目以降、5mg以上の投与群で増加がみられ、10mg以上の投与群

\* Enarodustat

key words : enarodustat, HIF-PHI, anemia, CKD

\*\* 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門 Akizawa Tadao  
(〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8)

\*\*\* 関東労災病院腎臓内科 Yokochi Akio

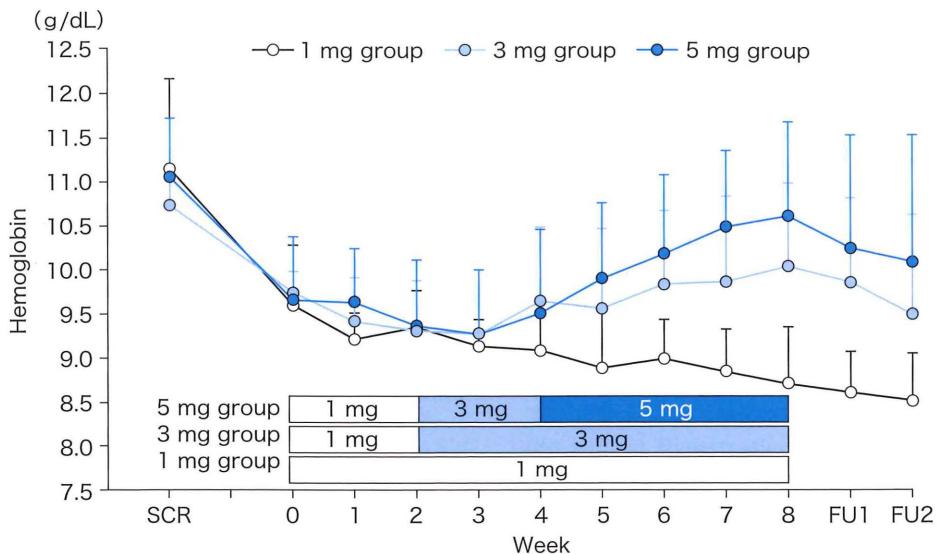


図2 エナロデュスタッフ投与に伴うHbの変化（血液透析患者前期第Ⅱ相試験）

で網状赤血球の増加に応じてHb濃度も上昇した<sup>3)</sup>。<sup>14</sup>Cでラベルしたエナロデュスタッフを血液透析患者に投与してマスバランスを検討したところ、投与された放射活性のおよそ80%が糞便中に、10%が尿中に排泄され、透析液には検出されなかった。また、血漿中の主成分は未変化体であった(>93%)<sup>4)</sup>。

## II 前期第Ⅱ相試験

### 1. 血液透析患者

ESAを最大8週間休薬後の日本の維持血液透析患者40例を対象に、エナロデュスタッフ1日1mgを開始用量とし、1mgを継続(1mg群)、あるいは2週後に3mgに增量後継続(3mg群)、ないしは、さらに2週後に5mgに增量(5mg群)する、計8週間投与の漸増型並行群試験が行われた。未変化体の血漿中濃度は投与量の増加に伴い上昇したが、投与開始または增量後2週間以内に定常状態に達した。Hbは3mg、5mg群で増加がみられ、鉄関連因子では、TIBCは増加、hepcidin、ferritin、TSATは減少し、その変化は3mg、5mg投与時で顕著であった(図2、3)。血中EPO濃度は5mg投与時に上昇し、VEGFには3群と

も変化はみられなかった<sup>5)</sup>。

### 2. 保存期CKD患者

日本の保存期CKD患者(eGFR<60mL/分/1.73m<sup>2</sup>)22例を対象に、エナロデュスタッフ1日1mgを開始用量とし、Hbが11g/dL未満の場合に原則2週ごとに3mg、さらに5mgまで增量する6週間の漸増試験が行われた。未変化体のトラフの血漿中濃度は、投与量に伴い上昇した。投与6週後のHbは上昇し、この変化に腎機能(eGFR15mL/分/1.73m<sup>2</sup>で層別)の影響は認められなかった。鉄関連因子の変化ではTIBCは上昇し、hepcidin、ferritin、TSATは低下した。血中EPO濃度、VEGF濃度に投与中変化はみられなかった<sup>6)</sup>。

## III 後期第Ⅱ相試験

### 1. 血液透析患者

ESA投与下にHb9.5~12g/dLに安定して管理されている日本の維持血液透析患者を対象に、プラセボ、エナロデュスタッフ1日2mg、4mg、あるいは6mg投与群に無作為に割り付け、二重盲検下に6週間固定用量で投与した(第1期)。続

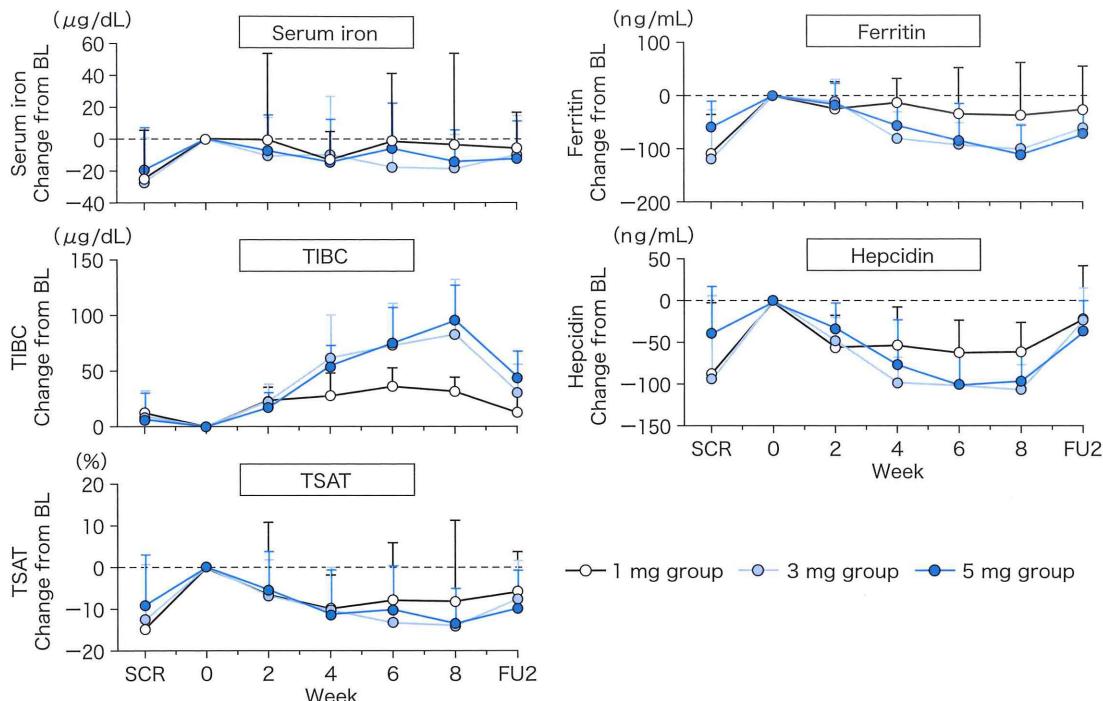


図3 エナロデュスタッフ投与に伴う鉄関連因子の変化（血液透析患者前期第Ⅱ相試験）

いて第2期はopen試験とし、全例にエナロデュスタッフ1日2mg、ないし4mgを初期投与量に、Hbを10~12g/dLに維持するよう、エナロデュスタッフ2~8mg/日の範囲で4週間ごとに用量調整を行い、24週間投与した。85例が登録され、4群の背景因子に差はみられなかった。第1期ではプラセボ、2mg投与群でHbは低下し、4mg投与群は明らかな変化はなく、6mg投与群で上昇した。第2期ではプラセボ投与群を含めエナロデュスタッフ投与によりHbは上昇、Hbは10~12g/dLに維持された。第2期の平均投与量は4.3mg/日で、投与量調整回数は、なし27%，1~2回52.4%，3回以上20.6%であった。第1期の鉄関連因子の変化では、プラセボ投与群に比較してTIBCはエナロデュスタッフのすべての投与群で増加、ferritin、hepcidinはエナロデュスタッフ4mg、6mg投与群で減少した。83.5%に有害事象が出現し、5%以上認められた事象のなかにはシャント閉塞(5.1%)、下痢(6.3%)があったが、エナロデュスタッフ投与量と関連する有害事象は

みられなかった。また、VEGFにも試験期間中変化は認められなかった<sup>7)</sup>。

## 2. 保存期 CKD 患者

Hb 8.0~10.5 g/dL の ESA 未投与 (Correction group)、あるいは ESA 既投与により Hb 9.5~12 g/dL に管理されている (Conversion group) 日本の保存期 CKD 患者 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) を対象に、プラセボ、エナロデュスタッフ 1 日 2 mg、4 mg、あるいは 6 mg 投与群に無作為に割り付け、二重盲検下に 6 週間固定用量で投与した (第1期)。第2期は open 試験とし、全例にエナロデュスタッフ 1 日 2 mg、ないし 4 mg を初期投与量に、Hb を 10~12 g/dL に維持するよう、エナロデュスタッフ 2~8 mg/日の範囲で 4 週間ごとに用量調整を行い、24 週間投与した。ESA 未投与患者は 94 例が、ESA 投与患者は 107 例が登録され、4群間の背景因子に差はみられなかった。

ESA 未投与患者では、第1期にプラセボ投与群で Hb は低下したが、2 mg、4 mg、6 mg 投与群

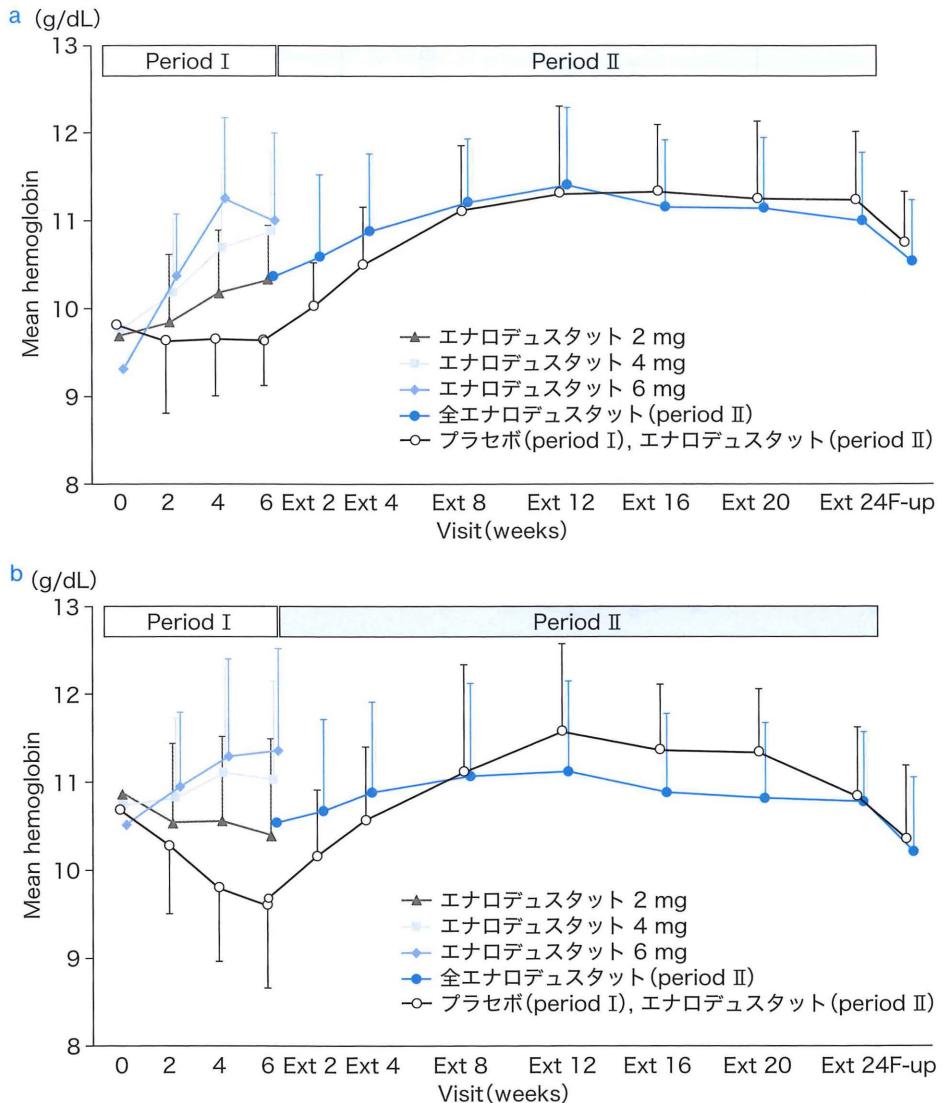


図4 エナロデュスタッフ投与に伴うHbの変化（保存期CKD患者後期第Ⅱ相試験）

a : Correction group, b : Conversion group

でHbは上昇した。一方ESA投与患者ではプラセボ、2 mg投与群でHbは低下し、4 mg, 6 mg投与群で上昇した(図4)。ESA未投与、既投与のいずれの患者群でも投与量に応じたHbの上昇がみられた。第2期ではESA未投与、既投与患者ともプラセボ投与群を含めエナロデュスタッフ投与によりHbは上昇、Hbは10~12 g/dLに維持された(図4)。第2期の平均投与量はESA未投与患者で3.58 mg/日、ESA既投与患者で3.74 mg/日

で、両患者群とも70%以上の症例で投与量調整回数は2回未満であった。第1期の鉄関連因子の変化では、エナロデュスタッフ4 mg, 6 mg投与群にて、プラセボ投与群に比較してTIBCは増加、ferritin, hepcidinは減少し、これらの変化はESA未投与、既投与群で同様であった。安全性では約75%に有害事象がみられ、6.6%に高血圧、4.6%に高K血症が報告されたが、これらにESA未治療、既治療群間で差はみられなかった<sup>8)</sup>。

## IV 第Ⅲ相試験

第Ⅱ相試験の結果を受け、透析患者、保存期患者を対象に第Ⅲ相試験が行われたが、結果は現在論文執筆中であるため、ASN 2019にて発表した概略についてのみ述べる。

### 1. 血液透析患者

ESA 投与下に Hb 9.5~12 g/dL に維持されている日本の維持血液透析患者を、無作為にエナロデュスタット投与群と darbepoetin alfa (DA) 投与群に分け、24週間投与する double dummy 試験が行われた。主要評価項目はエナロデュスタットにより投与 20~24 週 (Hb 評価期) の Hb を 10~12 g/dL に維持する Hb 維持効果と、この効果が DA 投与群と非劣性であることの検証である。エナロデュスタット投与群 78 例、DA 投与群 80 例 (PPS) が登録され、20~24 週のエナロデュスタット投与群の Hb は 10.73 (95% CI 10.56, 10.91) g/dL と、Hb は目標の 10~12 g/dL に維持され、Hb 評価期の Hb の DA 投与群との差は -0.12 g/dL (95% CI -0.33, 0.10) と、信頼区間の下限が non-inferiority margin -1.0 g/dL を上回ったため、Hb 維持効果の DA に対する非劣性が検証された。一方安全性については有害事象、重篤な有害事象の発症率に 2 群間で差はみられなかった。

### 2. 保存期 CKD 患者

ESA 投与下に Hb が 9.5~12.0 g/dL に維持されている、ないし ESA 未投与下に Hb 8.0~10.5 g/dL に保たれている日本の保存期 CKD 患者 ( $eGFR < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ ) を、無作為にエナロデュスタット投与群と DA 投与群に分け、24 週間投与する open 試験が実施された。主要評価項目は、エナロデュスタット投与群の投与 20~24 週 (Hb 評価期) の Hb が DA 投与群と非劣性であることの検証である。エナロデュスタット投与群 96 例、DA 投与群 96 例 (PPS) が登録された。評価期の Hb は エナロデュスタット投与群 10.96 (10.84, 11.07) g/dL で、DA 投与群に対する差は 0.09 g/dL (-0.07, 0.26)、であり、95% 信頼区間

の下限が non-inferiority margin の -0.75 g/dL を上回ったことから、非劣性が検証された。安全性では、高血圧関連、高 K 血症の有害事象を含め DA 投与群と比較し、あらたに安全性を懸念する有害事象は認められなかった。

### 3. その他

日本の腹膜透析患者、また従来 ESA の投与を受けていない日本の血液透析患者を対象とした試験が行われたが、有効性、安全性に従来得られた成績と異なる所見は認められなかった。

## V エナロデュスタットと CKD についての基礎的検討

エナロデュスタットについては、上記の臨床開発成績以外に CKD との関連で注目すべき基礎的検討が報告されている。Ito らは、腎近位尿細管培養細胞で oxygen glucose 欠乏下の虚血性変化をエナロデュスタットが抑制し、ラットの虚血再灌流モデルでも腎障害が軽減され、これには HIF-PHI による glycogen 産生増加が関与すると報告している<sup>9)</sup>。また、エナロデュスタットは腎間質線維芽細胞の筋線維芽細胞への転換を抑制して EPO の產生能を維持し、尿細管間質線維化に対して治療効果をもたらす可能性も報告された<sup>10)</sup>。

肥満との関連では、高脂肪食飼育マウスでエナロデュスタットは肝臓、腎臓などの肥満に関連する病変を抑制するという<sup>11)</sup>。糖尿病モデルに対する効果としては、ob/ob mice を用いた実験でエナロデュスタットは体重増加を抑制し、血糖、コレステロールの低下、インスリン感受性改善などの代謝異常のは正のみならず、アルブミン尿の減少、糸球体細胞障害のは正、メサンギウム細胞の C-C motif chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2/MCP-1) 発現の減少などをもたらしたという<sup>12)</sup>。糖尿病モデル動物を用いた研究では、エナロデュスタットは糖尿病の腎臓で亢進した脂肪酸とアミノ酸代謝を抑制する一方、糖代謝を増加させ、さらに酸化ストレスを緩和し、糖尿病初期に発生する腎臓での代謝

異常を軽減させることができると報告されている<sup>13)</sup>。

CVD は CKD と密接に関連し、CKD の予後を規定する因子である。ラット 5/6 腎摘モデルにエナロデュstatt を投与したところ、残腎の線維化が抑制される一方、心筋肥大や線維化に改善がみられたという<sup>14)</sup>。これらの基礎的実験の成果の臨床的意義の検討が今後の課題である。

## おわりに

エナロデュstatt は上記の臨床試験成績に基づき、現在 PMDA に認可申請中である。現時点で承認された、あるいは申請中の HIF-PHI のなかで、エナロデュstatt は唯一国産の薬剤であるが、海外への導出も報道されている。HIF-PHI の薬剤間で、作用や安全性にどのような差があるかは不明であるが、おののの薬剤の特徴が今後明らかにされ、CKD 患者の腎性貧血治療に広く応用されることを期待したい。

### 〈利益相反〉

秋澤忠男は日本たばこ産業株式会社からコンサルタント料を受領している。

## 文 献

- 1) Ogoshi Y, Matsui T, Mitani I, et al : Discovery of JTZ-951: A HIF Prolyl Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Renal Anemia. ACS Med Chem Lett 8 : 1320-1325, 2017
- 2) Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, et al : JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- $\alpha$  protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor. Eur J Pharmacol 859 : 172532, 2019
- 3) Pai SM, Koretomo R, Tamaki S, et al : JTZ-951, a novel HIF-PHD inhibitor, demonstrates increases in hemoglobin, iron mobilization, reproducible pharmacokinetics and safety following once daily administration for 15 days in patients with anemia receiving hemodialysis. 52nd ERA-EDTA 2015, London
- 4) Pai SM, Connaire J, Yamada H, et al : A mass balance study of <sup>14</sup>C-labeled JTZ-951 (enarodustat), a novel orally available erythropoiesis-stimulating agent, in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Clin Pharmacol Drug Dev, 2019 doi : 10.1002/cpd.752.
- 5) Akizawa T, Hanaki K, Arai M : JTZ-951 an oral novel HIF-PHD inhibitor, elevates hemoglobin in Japanese anemic patients with chronic kidney disease receiving maintenance hemodialysis, 52nd ERA-EDTA 2015, London
- 6) Akizawa T, Hanaki K, Arai M : JTZ-951, an oral novel HIF-PHD inhibitor, elevates hemoglobin in Japanese anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis, 52nd ERA-EDTA 2015, London
- 7) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : Enarodustat, conversion and Maintenance therapy for anemia in hemodialysis patients : A randomized, placebo-controlled phase 2b trial followed by long-term trial. Nephron 143 : 77-85, 2019
- 8) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : A placebo-controlled, randomized trial of enarodustat in patients with chronic kidney disease followed by long-term trial. Am J Nephrol 49 : 165-174, 2019
- 9) Ito M, Tanaka T, Ishii T, et al : Prolyl hydroxylase inhibition protects the kidneys from ischemia via upregulation of glycogen storage. Kidney Int 97 : 687-701, 2020
- 10) Wakashima T, Tanaka T, Fukui K, et al : JTZ-951, an HIF prolyl hydroxylase inhibitor, suppresses renal interstitial fibroblast transformation and expression of fibrosis-related factors. Am J Physiol Renal Physiol 318 : F14-F24, 2020
- 11) Saito H, Tanaka T, Sugahara M, et al : Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet. Lab Invest 99 : 1217-1232, 2019
- 12) Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, et al : Prolyl hydroxylase domain inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice. J Am Soc Nephrol 31 : 560-577, 2020
- 13) Hasegawa S, Tanaka T, Saito T, et al : The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease. Kidney Int 97 : 934-950, 2020
- 14) Uchida L, Tanaka T, Saito H, et al : Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 318 : F388-F401, 2020

\*

\*

\*