

【各 論】

新しい腎性貧血治療薬：HIF-PHI

Enarodustat*

秋澤忠男** 横地章生***

■ 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¹⁾(図1)。エナロデュスタットは Hep3B 細胞で HIF-1 α , HIF-2 α 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なかったと報告されている²⁾。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。

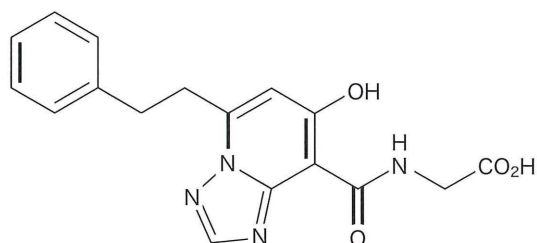


図1 エナロデュスタットの構造式

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 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 5 mg/日以上用量で用量依存性に増加 (<80 mIU/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ほぼ依存していた。網状赤血球数は 5 日目以降、5 mg 以上の投与群で増加がみられ、10 mg 以上の投与群

■ 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

* 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

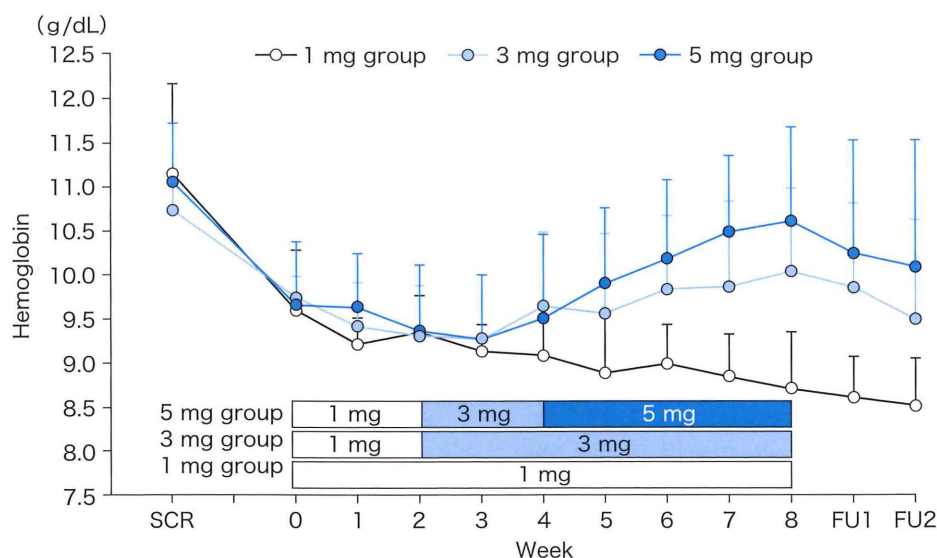


図2 エナロデュスタット投与に伴う Hb の変化 (血液透析患者前期第Ⅱ相試験)

で網状赤血球の増加に応じて Hb 濃度も上昇した³⁾。¹⁴C でラベルしたエナロデュスタット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%)⁴⁾。

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、エナロデュスタット 1 日 1 mg を開始用量とし、1 mg を継続 (1 mg 群)、あるいは 2 週後に 3 mg に増量後継続 (3 mg 群)、ないしは、さらに 2 週後に 5 mg に増量 (5 mg 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、投与開始または増量後 2 週間以内に定常状態に達した。Hb は 3 mg、5 mg 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 3 mg、5 mg 投与時で顕著であった (図 2、3)。血中 EPO 濃度は 5 mg 投与時に上昇し、VEGF には 3 群と

も変化はみられなかった⁵⁾。

2. 保存期 CKD 患者

日本の保存期 CKD 患者 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m²) 22 例を対象に、エナロデュスタット 1 日 1 mg を開始用量とし、Hb が 11 g/dL 未満の場合に原則 2 週ごとに 3 mg、さらに 5 mg まで増量する 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 (eGFR 15 mL/分/1.73 m² 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⁶⁾。

Ⅲ 後期第Ⅱ相試験

1. 血液透析患者

ESA 投与下に Hb 9.5~12 g/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、エナロデュスタット 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)。続

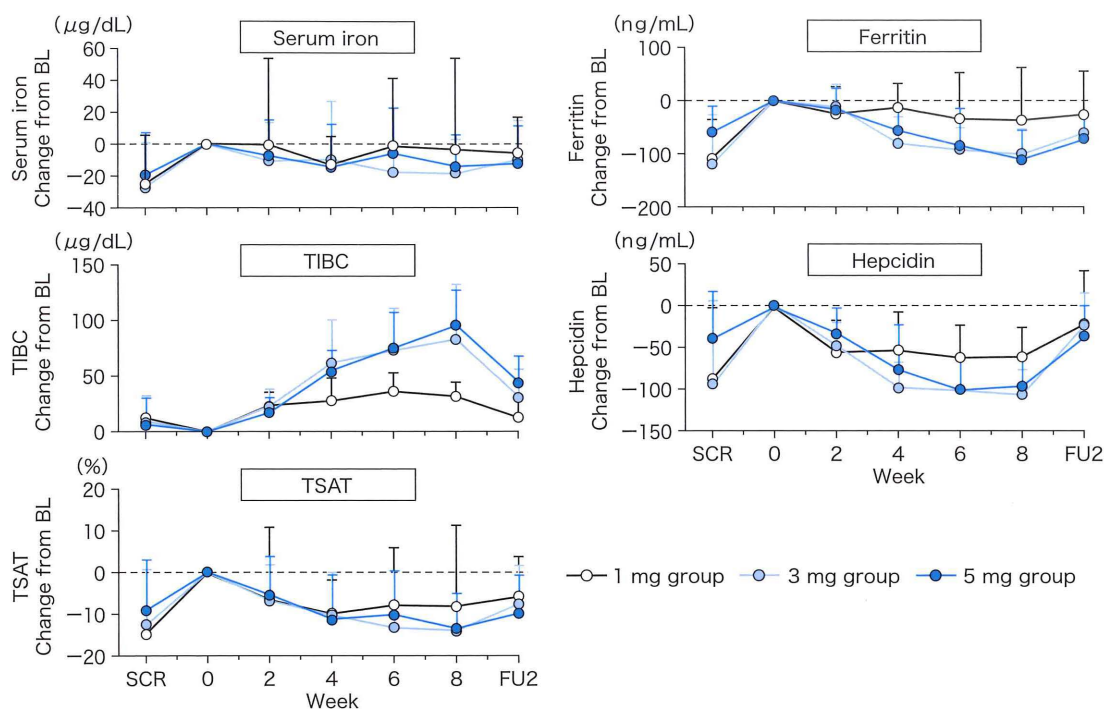


図3 エナロデュスタット投与に伴う鉄関連因子の変化（血液透析患者前期第Ⅱ相試験）

いて第2期は open 試験とし、全例にエナロデュスタット 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、エナロデュスタット 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。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、2 mg 投与群で Hb は低下し、4 mg 投与群は明らかな変化はなく、6 mg 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ト投与により Hb は上昇、Hb は 10~12 g/dL に維持された。第2期の平均投与量は 4.3 mg/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トのすべての投与群で増加、ferritin、hepcidin はエナロデュスタット 4 mg、6 mg 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、エナロデュスタット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⁷⁾。

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 m²) を対象に、プラセボ、エナロデュスタット 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ト 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、エナロデュスタット 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

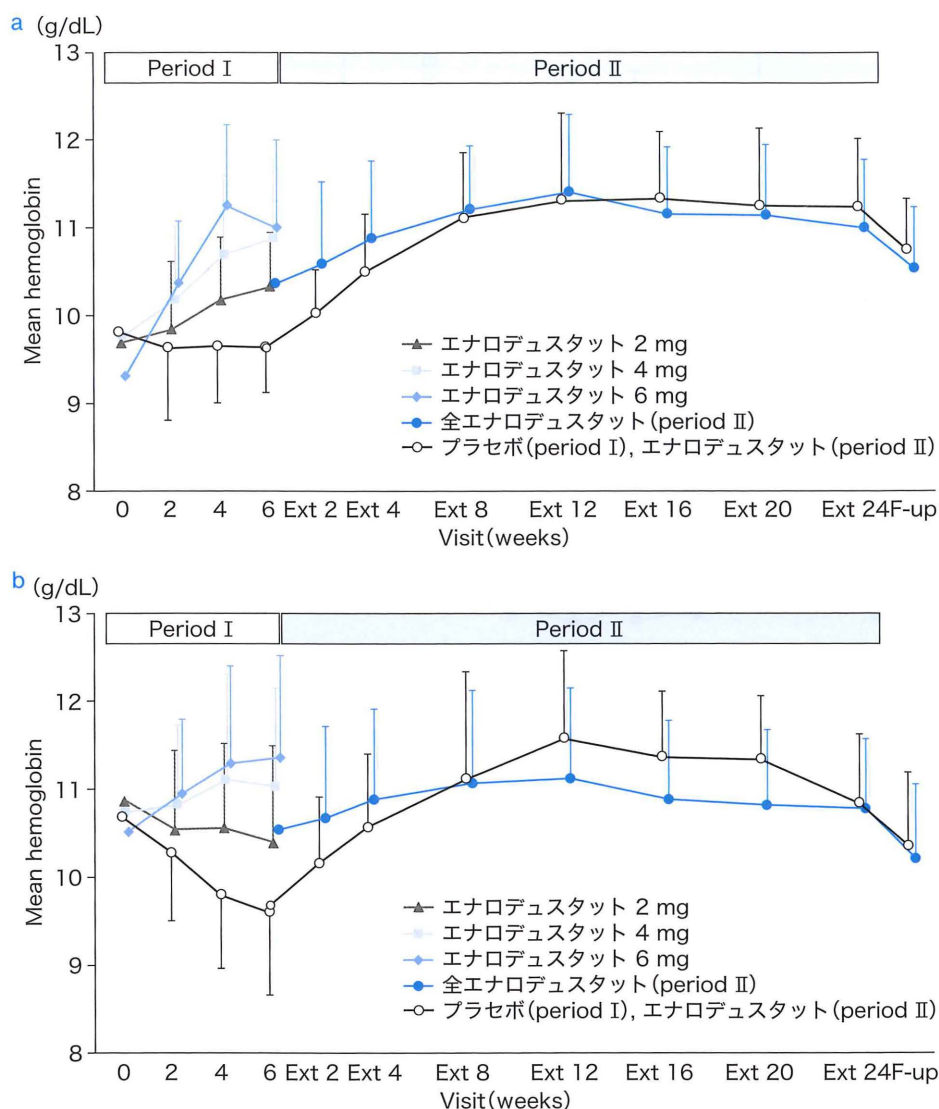


図4 エナロデュスタット投与に伴うHbの変化(保存期CKD患者後期第Ⅱ相試験)

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ト投与により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, エナロデュスタット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⁸⁾。

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 mL/分/1.73 m²) 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⁹⁾。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 の産生能を維持し、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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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是正のみならず、アルブミン尿の減少、糸球体細胞障害の是正、メサングウム細胞の 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¹²⁾。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報告されている¹³⁾。

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スタットを投与したところ、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¹⁴⁾。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

エナロデュスタット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、エナロデュスタット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異があるかは不明であるが、おのお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- α 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 ¹⁴C-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/cpdd.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

* * *