2.2　緒言

腎性貧血は，酸素を感知する機能に障害が生じることで赤血球産生が調節できなくなり，また，腎機能低下に伴い腎臓でのエリスロポエチン（EPO）産生の調節ができなくなることで，生理的範囲のヘモグロビン（Hb）値を維持できなくなった状態を指す。また，他の要因として，赤血球寿命の短縮，炎症による造血細胞の EPO 反応性の低下，栄養障害，血液透析（HD）患者における回路内残血なども含まれる［日本透析医学会，2016］。腎性貧血患者では，Hb 減少により酸素運搬能が低下し，息切れ，動悸，易疲労感，食欲不振等の症状の悪化，心拍出量増加に伴う心負荷亢進による心イベントの増加，低酸素と脳血流量増加による中枢神経機能の悪化，重度の貧血による輸血関連副作用がみられる［東海林，2001］。また，Hb が低値であることが，死亡リスクの増加と関連するという報告があり［平澤他，2003; Collins et al, 2001; Collins et al, 2000］，日米欧の腎性貧血治療ガイドラインで，生命予後の観点からみた Hb の治療目標値が設定されている［日本透析医学会，2016; National Kidney Foundation KDOQI, 2007; Locatelli et al, 2004］。このように，腎性貧血患者における Hb 値の管理は腎機能障害の治療上重要な課題である。

現在，腎性貧血に対する治療として，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による EPO の補充療法が行われており，生活の質（QOL），心機能の改善［Akizawa et al, 2011］及び輸血量の減少［Foley et al, 2008］が観察されている。国内における ESA の投与方法は，HD 患者では静脈内投与が，また，腹膜透析（PD）患者及び保存期慢性腎臓病（NDD-CKD）患者では一般に皮下投与が選択されている。HD 患者への静脈内投与は，HD 回路の静脈側より投与できるメリットがあるが，医療スタッフの投与時の針刺し事故等による感染リスクが問題となっている［樋口，根市，2001］。さらに，PD 患者，NDD-CKD 患者への皮下投与は，投与時の疼痛や頻回投与による通院負担という無視できないものがある［土田他，2012; 古田，秋澤，2010］。また，いずれの投与方法も ESA 投与による抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆発現といった重大な問題がある［厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班，2015］。

これまで実施された観察研究においては，Hb 値の上昇に伴って生命予後の改善が認められたが［Al-Ahmad et al, 2001; Weiner et al, 2005］米国にて実施された ESA の大規模臨床試験においては，目標 Hb を高値に設定した群において死亡，心筋梗塞，心不全による入院，脳卒中などのイベントの発現が多いと報告され［Singh et al, 2006］，その試験のサブ解析の結果，ESA の高用量の使用が予後悪化との関連性を説明する因子であることが報告されている［Szczech et al, 2008］。更に，ESA 投与後の血清中の EPO 濃度は，生理的範囲を大きく超えることが知られている［Fishbane & Besarab, 2007］。また，ESA 低反応性を示す患者が存在し，それらの患者は予後不良である可能性が高いことが明らかになっている［日本透析医学会，2016］。

したがって，ESA と異なる作用機序，投与経路を有する本剤が開発されれば，ESA の上記問題点を解決し，患者及び医療スタッフにとって有用な腎性貧血治療の選択肢になることが期待される。

低酸素誘導因子（HIF）は，生体の主要な酸素感知機構の重要な要素と考えられている転写調節因子である［Semenza, 2000］。HIF は通常の酸素状態では HIF-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）により分解を受けるが，低酸素状態では HIF-PH が阻害され HIF は蓄積される。

ロキサデュスタット（以下，本剤）は米国 FibroGen により見出された HIF-PH 阻害薬である。本剤は HIF-PH を阻害することにより，HIF-α を蓄積させ，ヒトが低酸素状態に曝露された際に生じる赤血球造血反応に類似する機能的な HIF 経路の活性化をもたらす。HIF は EPO の発現のみならず，EPO 受容体や，鉄吸収及びマクロファージの鉄貯蔵系からの鉄再利用を促進する蛋白質の発現を誘導する［Peyssonnaux et al, 2008］。したがって，本剤はその薬理作用により，低酸素状態に対する生理的反応と同様に，HIF 経路を介して正常酸素濃度条件下の赤血球造血を刺激する。これらのことから，本剤は腎性貧血の治療に有望な化合物であると考えられる。

本剤は，米国では FibroGen 及び AstraZeneca が，欧州では Astellas Pharma Europe B.V.が開発を行っている。また，中国では FibroGen が 2017 年 10 月に新規医薬品申請を提出し，2018 年 12 月に腎性貧血（透析期）の効能・効果で承認が得られている（保存期は審査中：2019 年 4 月現在）。

今般，透析施行中の腎性貧血患者を対象に，本剤による臨床試験を実施し，有効性及び安全性が確認されたことから，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

2.2.1　参考文献

Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study. Ther Apher Dial. 2011;15(5):431-440.

Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced Kidney Function and Anemia as Risk Factors for Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001;38:955-62.

Collins AJ, Li S, Ebben J, Ma JZ, Manning W. Hematocrit levels and associated Medicare expenditures. Am J Kidney Dis. 2000;36:282-93.

Collins AJ, Li S, Peter WS, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, Hospitalization, and Economic Associations among Incident Hemodialysis Patients with Hematocrit Values of 36 to 39%. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2465-73.

Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(6):1274-82.

Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin Targets and Blood Transfusions in Hemodialysis Patients without Symptomatic Cardiac Disease Receiving Erythropoietin Therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1669-1675.

古田英美子，秋澤忠男．慢性腎臓病（CKD）に対する腎性貧血治療の実態．腎と透析．2010;68:1047-53.

樋口正人，根市知宏．新しい rHuEPO 療法－経口製剤開発の可能性．腎と透析．2001;51:223-7.

平澤由平，鈴木正司，伊丹儀友，大平整爾，水野紹夫，米良健太郎，他．血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査（rHuEPO 特別調査）．日本透析医学会雑誌．2003;36:1265-72.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班．赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第 4 版．2015.

Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(Suppl 2):ii1-47.

National Kidney Foundation KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. Am J Kidney Dis. 2007;50(3):471-530.

日本透析医学会. 2015 年版　日本透析医学会　慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン．日本透析医学会雑誌．2016;49(2):89-158.

Peyssonnaux C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. Cell Cycle. 2008;7(1):28-32.

Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol. 2000;88(4):1474-80.

東海林隆男．rHuEPO 療法の達成した臨床効果－透析期腎不全．腎と透析．2001;51:153-8

Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-2098.

Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008;74(6):791-798.

土田健司，仲尾和恵，森下成美，水口潤．赤血球造血刺激因子製剤の皮下投与における疼痛評価－エポエチンベータペゴル製剤とダルベポエチンアルファ製剤の比較－．Therapeutic Research. 2012;33:735-740.

Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of Anemia and Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1803-1810.