エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.2 緒言

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3
2.2 緒言 4
参考文献 5

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
CKD	Chronic kidney disease，慢性腎臓病
EPO	Erythropoietin，エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent，赤血球造血刺激因子製剤
Hb	Hemoglobin，ヘモグロビン
HIF	Hypoxia inducible factor，低酸素誘導因子
HIF-PH	Hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase，低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（ドメイン含有タンパク）
QOL	Quality of life，生活の質

2.2 緒言

腎性貧血とは，腎臓においてヘモグロビン（Hb）濃度の低下に見合った十分量のエリスロポエチン（EPO）が産生されないことによって引き起こされる貧血であり，貧血の主因が腎障害以外に求められないものと定義される[1]。腎機能障害に伴い，酸素濃度低下に応じたEPOが腎臓で産生されないことがその主たる要因と考えられている[2]。その他の要因としては，血中ヘプシジン上昇を介した鉄利用能の低下や腎機能低下に伴う尿毒症等による赤血球寿命の短縮，食事制限に伴う鉄やビタミン不足による赤血球産生障害，さらには血液透析患者における血液透析療法時の回路内残血等さまざまな因子の関与が想定されている[1]。

腎性貧血の主な治療には，赤血球造血刺激因子製剤（ESA：ヒト遺伝子組み換えEPO製剤や持続型ESA）が用いられている。これらのESAを静脈内投与あるいは皮下投与することで，腎機能障害によりEPO不足状態にある腎性貧血患者の赤血球産生を亢進させる。

いくつかの観察研究では，Hb濃度と死亡率の負の相関関係及びHb濃度とQOLの正の相関関係が示されており[3, 4, 5, 6]，Hb濃度を上昇させることでQOLが改善することも報告されている[7, 8, 9, 10]。したがって，既存のESAによる腎性貧血の治療介入は医療上の意義が高い。一方，無作為化比較試験を含む臨床試験において，高いHb濃度を目指した外因性EPOによるESA治療は，死亡や心血管イベント発生等のリスクを増大させる可能性が指摘されている[11, 12, 13]。また，CHOIR試験の二次解析の結果から，ヒト遺伝子組み換えEPO製剤の高用量使用が予後悪化に関連する因子と報告されている[14, 15]。その他に，鉄利用障害があると考えられる慢性腎臓病（CKD）患者では，体内には十分量の鉄が貯蔵されているにも関わらず，ESA治療による赤血球造血亢進状態の際にHb合成に利用可能な十分量の鉄の供給が追い付かず，十分な治療効果を発揮できないこともある。加えて，既存のESAは外因性EPOを注射剤で投与するため，抗EPO抗体産生を伴う赤芽球癆の副作用やESA（注射剤）特有の諸問題（注射時疼痛，薬剤管理の煩雑さ[冷所保存，医療廃棄物，複数の規格が必要であること等]，感染リスク等）[1, 16, 17, 18]が存在する。したがって，注射剤特有の諸問題を解決し，低酸素に対する生体応答を利用して，内因性のEPO産生を誘導させることに加えて，体内での鉄利用能を亢進させる薬剤は，既存のアンメットメディカルニーズを充足する新規腎性貧血治療薬として期待される。

JTZ-951（一般名：エナロデュスタット）（以下，本剤）は，日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所において，ヒト低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）に対する阻害活性を指標に見出された経口投与可能な新規のHIF-PH阻害剤である。HIF-αは低酸素応答性の転写因子であり，組織中の酸素が十分な状態ではHIF-PHによりHIF-αのプロリン残基がヒドロキシル化を受けて分解される。一方，低酸素状態ではHIF-PHによるHIF-αのヒドロキシル化が抑制され，その結果HIF-αが安定化し，核内へ移行してEPOの転写促進，ヘプシジンの転写抑制等の造血に関連する蛋白を調節する[19, 20]。以上のことから，本剤はHIF-αを安定化し，低酸素に対する生体応答を利用した内因性のEPO産生の誘導と鉄利用能の亢進により，腎性貧血患者の赤血球産生能を是正して貧血状態を改善できることが期待されたため，経口投与可能な新規の腎性貧血治療薬として開発が進められた。

今般，腎性貧血を伴う保存期CKD患者，腹膜透析患者及び血液透析患者を対象とした国内臨床

試験において，本剤の有効性及び安全性が確認された。また，腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者及び血液透析患者を対象とした臨床試験において，有効性についてダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が示され，安全性についても大きな問題は認められなかった。加えて，本剤のプロファイルである，生理的な低酸素応答と同程度に内因性の EPO の産生を誘導すると共に，鉄利用能を亢進させることが確認された。

以上のことから，予定する効能又は効果を「腎性貧血」として，製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

1. 社団法人 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. (CTD5.4-6)

2. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):2900-8. (CTD5.4-7)

3. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. Kidney Int. 2003 May; 63(5): 1908-14. (CTD5.4-16)

4. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2006 Apr; 17(4): 1181-91. (CTD5.4-17)

5. Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, Saito A, Fukuhara S, Asano Y, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov; 23(11): 3643-53. (CTD5.4-18)

6. Akizawa T, Saito A, Gejyo F, Suzuki M, Nishizawa Y, Tomino Y, et al.; JET Study Group. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2014 Oct; 18(5): 404-13. (CTD5.4-19)

7. Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. Ther Apher Dial. 2008 Feb;12(1):72-7. (CTD5.4-20)

8. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2071-84. (CTD5.4-21)

9. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jun;27(6):2418-25. (CTD5.4-22)

10. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2010 Mar;55(3):519-34. (CTD5.4-23)

11. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2085-98. (CTD5.4-24)

12. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998 Aug; 339(9): 584-90. (CTD5.4-25)

13. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2010 Jul; 153(1): 23-33. (CTD5.4-26)

14. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008 Sep;74(6):791-8. (CTD5.4-27)

15. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular Toxicity of Epoetin-Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2013;37(6):549-58. (CTD5.4-28)

16. 鈴木正司. 新しいESAは何をもたらすか. 腎と透析. 2009; 67: 531-5. (CTD5.4-29)

17. 社団法人 日本透析医学会統計調査委員会. 図説「わが国の慢性透析療法の現況」2008 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会.2009. (CTD5.4-30)

18. 公益社団法人 日本透析医会. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）. 2015. (CTD5.4-31)

19. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Mol Pharmacol. 2006; Nov; 70(5): 1469-80. Epub 2006 Aug 3. (CTD5.4-1)

20. Peyssonnaux C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by thehypoxia-inducible transcription factors (HIFs). J Clin Invest. 2007 Jul; 117(7): 1926-32. (CTD5.4-2)