2.2 緒言

モリデュスタット〔一般名：molidustat（INN）、モリデュスタットナトリウム（JAN）〕は、Bayer 社で合成された低酸素誘導性因子プロリン酵素（HIF-PH）阻害薬である。HIF-PH は細胞内の酸素センサーであり、通常の酸素濃度ではエリスロポエチン（EPO）の主要な転写活性化因子である低酸素誘導性因子（HIF）を分解する。一方、低酸素状態では HIF-PH が不活化し HIF が分解されないために EPO 遺伝子の転写スイッチが入り、赤血球産生の増加によって低酸素状態に対する代償反応を惹起する。

腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビン（Hb）の低下に見合った十分量の 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、貧血の主因が慢性腎臓病（CKD）以外に求められないものをいう。CKD 患者では Hb 値の低下が発生しても、EPO 増加による貧血からの回復フィードバックが十分にかからず、EPO 産生増加の反応が相対的に低下し貧血状態が持続する。モリデュスタットは HIF-PH を阻害することにより、内因性 EPO 遺伝子発現を誘導するため、腎性貧血の治療に有用であると考えられる。

貧血は独立した CKD の進行要因であり、貧血を赤血球造血刺激因子製剤（ESA）などにより積極的に是正すると、腎機能悪化の進行を遅延・抑制できることも報告されている。さらに、CKD に合併した貧血は心不全の独立した増悪因子であり、貧血の治療により生命予後の改善が期待できることが示されている。米国 National Kidney Foundation による 2007 年版 The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative ガイドラインでも、CKD 患者の貧血は QOL の低下や入院の増加、死亡率や心血管イベントといった有害な転帰に関連しているため ESA により治療すべきと推奨している。

現在、透析患者及び保存期 CKD（ND）患者の腎性貧血治療の第一選択薬として位置づけられているのは、腎臓で産生される EPO と類似の構造を持つペプチド製剤である ESA である。国内外において、腎性貧血患者に対して ESA が治療に用いられてきたが、内因性 EPO と交差反応する外因性 EPO に対する抗体が引き起こす赤芽球癆が問題となっている。また、ESA 治療は、CKD 患者の20%～30%で、高血圧の発症あるいは既存高血圧の悪化を伴うが、その根底にある機序はよくわかっていない。さらに、CKD 患者を対象とした無作為化比較試験のメタ解析の結果、ESA 高用量群は低用量群と比べて死亡率が高いことが示され、癌患者を対象としたメタ解析からは ESA 治療により血栓症リスクが増加すること、癌患者を対象とした臨床試験では ESA が腫瘍の進行を促す可能性があることが示された。さらに、ESA 抵抗性貧血患者の存在も問題となっている。HIF-PH 阻害薬であるモリデュスタットの作用機序は、ESA と異なり、これらの問題点を解決できる可能性がある。また、既存の ESA は静脈内投与あるいは皮下投与であるのに対し、モリデュスタットは 1 日 1 回経口投与可能な錠剤として開発が進められ、投与時に痛みを伴わず、投与のための通院が不要な利便性の高い治療選択肢となることが期待される。

非臨床試験においてモリデュスタットによる EPO 濃度の用量依存的な上昇と赤血球産生誘導が示され、臨床使用にあたり問題となる所見は認められなかったことから、20[redacted] 年 [redacted] 月より臨床試験を開始した。健康被験者を対象とした国内及び国外第Ⅰ相試験により、モリデュスタットの薬物動態、忍容性及び安全性が確認された。

腎性貧血患者を対象とした第Ⅱ相試験は日本を含む国際共同試験として計画し、ND 患者を対象にモリデュスタットの貧血改善効果を評価した試験 15141、ESA からの切替え維持効果を検討した試験 15261、血液透析（HD）患者を対象に ESA からの切替え維持効果を検討した試験 16208、並びに、これらの試験からの長期継続投与試験（試験 15653 及び試験 16209）の 5 試験を実施し

た。これらの試験において、検討用法・用量でのモリデュスタットの有効性及び安全性が確認された。

国際共同第Ⅱ相試験成績を基に、腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 5 試験を計画した。ND 患者を対象にモリデュスタットの貧血改善・改善維持効果を検討した試験 19349 及び ESA からの切替え維持効果を検討した試験 19350、HD 患者を対象に貧血改善効果を検討した試験 19351 及び ESA からの切替え維持効果を検討した試験 19352、並びに、腹膜透析（PD）患者を対象に貧血改善・切替え維持効果を検討した試験 19353 を実施した。その結果、ND 患者、HD 患者及び PD 患者に対して、モリデュスタットの有効性及び安全性が確認された。

以上より、腎性貧血患者に対するモリデュスタットの臨床的有用性が示されたことから、モリデュスタットは腎性貧血治療の新たな選択肢となりうると考え、以下に示す内容にて製造販売承認申請を行うこととした。

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	マスーレッド錠 5mg、同 12.5mg、同 25mg、同 50mg、同 75mg
一般名	モリデュスタットナトリウム（JAN）
効能・効果	腎性貧血
用法・用量	＜保存期慢性腎臓病患者＞ 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合 通常、成人にはモリデュスタットとして 25mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200mg の範囲とする。 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合 通常、成人にはモリデュスタットとして 25mg 又は 50mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200mg の範囲とする。 ＜血液透析患者及び腹膜透析患者＞ 赤血球造血刺激因子製剤の治療歴の有無にかかわらず、通常、成人にはモリデュスタットとして 75mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200mg の範囲とする。