2.2 緒言

慢性腎臓病は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患で、進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎移植が必要となる。透析技術の進歩により、透析患者の延命や社会復帰が可能となったが、腎機能障害の進行に伴い慢性透析患者には様々な合併症が顕在化するようになった。特に線維性骨炎等の腎性骨異栄養症や血管壁の異所性石灰化による動脈硬化は、患者の生活の質（QOL）や生命予後を悪化させることが知られており、血中のリン濃度の上昇による高リン血症がその発症・進展に関連している（Shigematsu et al., 2017; Ganesh et al., 2001）。血中のリン濃度は主に骨形成、骨吸収、腸管からの吸収及び腎臓での排泄と再吸収により制御されている。食物より摂取されたリンは、体内に吸収後、ほとんどが尿中に排泄される（槙田, 2020）ため、腎臓でのリンの排泄と再吸収が生体内のリン恒常性維持に中心的な役割を果たすと考えられている（Tatsumi et al., 2016）。慢性腎臓病の進行によってリンの排泄能が低下し、高リン血症を発症する（Isakova et al., 2011）。リンが体内に蓄積するとカルシウム・リン積（Ca×P 積）が上昇し、軟部組織（血管壁、心臓、結膜、腎臓等）にリン酸カルシウムとして沈着して、異所性石灰化の原因となる。異所性石灰化の中でも血管石灰化は動脈硬化の原因となり、心血管系疾患の罹患率や死亡リスクの上昇と関連することが報告されており（Valdivielso et al., 2017）、透析施行中の慢性腎臓病患者にとって極めて重要な合併症である。

以上の背景から、高リン血症を治療することは、慢性透析療法を受けている患者の QOL 向上や生命予後の改善のために必須である。日本透析医学会が発行した「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」では、骨・ミネラル代謝異常や二次性副甲状腺機能亢進症の発症予防と進展の抑制、心血管疾患イベントの低減を目的として、慢性透析療法を受けている患者に対して血清リン濃度の管理を行うことは妥当としており、副甲状腺ホルモンやカルシウムよりリンを優先して管理することを推奨している（日本透析医学会, 2012）。透析療法を必要とする慢性腎臓病患者では、リンの排泄機能が失われていることから、生体内に取り込まれるリンの吸収を抑制することが必要である。高リン血症の治療には、十分な透析を施行することに加え、食事中のリンの量を制限する食事療法を行うが、食事療法で十分な血清リン濃度の管理ができない場合には、リン吸着薬を用いてリンの吸収を抑制する。リン吸着薬には複数の種類があるが、いずれも腸管内でリンと結合して糞便へのリンの排泄を促し、腸管から吸収されるリンの量を制限するという同様の作用機序を有する。既存のリン吸着薬の問題点として、薬剤特性に起因した副作用及び金属の蓄積等の懸念が認められること、服薬負荷が高いことで服薬アドヒアランスの維持を難しくしていることがあげられる。リン吸着薬の服薬アドヒアランスの低下は血清リン濃度の管理不良を引き起こすため、生命予後に影響することが示唆される。更に、現在までに複数種類のリン吸着薬が上市され使用されているが、血清リン濃度の管理状況は大きくは改善していない（J-DOPPS）。リンの結合という作用機序を有する既存のリン吸着薬では血清リン濃度を管理できない患者に対して、既存のリン吸着薬とは異なる作用機序を有する高リン血症治療薬の開発が期待される。

KHK7791（一般名：テナパノル塩酸塩）は世界初の選択的なナトリウムイオン／プロトン交換輸送体 3（NHE3）阻害薬である。KHK7791 は経口投与後の消化管からの吸収は低く、ほとんど血漿中では検出されない。KHK7791 は腸管上皮細胞の頂端部に発現する NHE3 を阻害し、消化管からのナトリウムイオンの吸収を低下させ、腸管上皮細胞内のプロトン濃度を上昇させる。その結果、細胞内の pH が低下し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性が低下することで、腸管からのリン吸収が低下することが示されている。KHK7791 は、既存のリン吸着薬よりも製剤の体

積が小さく、また、既存のリン吸着薬が 1 日 3 回服用する必要があるのに対して、1 日 2 回の投与で効果が期待できることから、高リン血症治療時の服薬負荷の軽減も期待できる。

KHK7791 は、海外では米国 Ardelyx 社により便秘型過敏性腸症候群の患者及び透析施行中の高リン血症患者を対象に開発が進められてきた。日本では、協和キリン株式会社が高リン血症治療を含む心腎疾患領域に対する開発権及び製造販売権を Ardelyx 社から取得し、透析施行中の高リン血症の改善を目的に開発を進めた。まず、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相臨床試験の結果より、日本人の血液透析施行中の高リン血症患者に対する安全性と有効性が確認された。そこで、血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相臨床試験を実施した。第 III 相臨床試験の結果から、血液透析患者では KHK7791 による血清リン濃度の低下が検証され、また腹膜透析患者でも血清リン濃度の低下が確認された。更に、既存のリン吸着薬を KHK7791 に切り替えることにより、服薬負荷の軽減が示された。安全性については、KHK7791 投与により下痢が多くの被験者で認められたが、重症度はおおむね低く、また減量、休薬等により管理可能であった。

以上より、「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を効能又は効果として製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

Ganesh et al., 2001

Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO_4, Ca × PO_4 product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2131-8.

Isakova et al., 2011

Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int. 2011;79:1370-8.

Shigematsu et al., 2017

Shigematsu T, Sonou T, Ohya M, et al. Preventive strategies for vascular calcification in patients with chronic kidney disease. Contrib Nephrol. 2017;189:169-77.

Tatsumi et al., 2016

Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I, et al. Regulation of renal phosphate handling; inter-organ communication in health and disease. J Bone Miner Metab. 2016;34:1-10.

Valdivielso et al., 2017

Valdivielso JM, Betriu A, Martinez-Alonso M, et al. Factors predicting cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Role of subclinical atheromatosis extent assessed by vascular ultrasound. PLoS ONE. 2017;12:e0186665.

J-DOPPS
DOPPS Practice Monitor（J-DOPPS） [database on the Internet]. [cited June 9, 2022]. Available from: https://www.dopps.org/DPM-HD/Japan/

槙田, 2020
槙田 紀子. 高リン血症と内分泌疾患～高リン血症を考える. 日内会誌. 2020;109:752-9.

日本透析医学会, 2012
社団法人日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌. 2012;45:301-56.