

腎臓病と透析領域の新規薬剤

野村尚弘 内田信一

東京医科歯科大学腎臓内科

key words : 創薬, 腎保護, 貧血, CKD-MBD

要 旨

慢性腎臓病患者は増加を続けており、さらに心血管疾患の重大な危険因子ということが明らかとなったことと、増加を続ける透析患者数の抑制という点でもその治療は非常に重要である。現在のところ慢性腎臓病患者の腎機能を回復させる治療薬はなく、新規薬剤の登場が待ち望まれる。今回、腎保護薬として期待される薬剤として、SGLT2 阻害薬、Nrf2 活性化薬、バソプレシン V2 受容体拮抗薬を紹介する。また、新たな慢性腎臓病の合併症治療薬の中から、貧血治療薬として PDH 阻害薬、CKD-MBD 治療薬として静注カルシミメティクス、P 吸着薬を紹介する。

はじめに

現在、慢性腎臓病患者は増加を続けており、透析導入患者の抑制は患者の生命予後改善という点のみならず、医療経済的な観点からも非常に重要である。しかしながら、慢性腎臓病において腎機能を改善させる薬は未だ存在しない。そのような現状のなかでも、腎保護に働く薬剤はいくつか登場しており、今後の腎代替療法患者の減少および生命予後の改善、生活の質の改善に期待したい。また、透析領域においても貧血、CKD-MBD などに関連した新規薬剤の登場により、これまでに比較し、透析患者に対する治療の選択肢は増えている。

ここでは、最近使用可能となった新薬および今後の使用が期待できる薬剤について触れる。

1 腎保護に働く薬剤

1-1 SGLT2 阻害薬

糖尿病性腎症は、現在では新規透析導入患者のなかで最も多い疾患である。糖尿病性腎症において、血糖コントロールが腎予後を左右するということはいまでもないが、近年使用されるようになったナトリウム-グルコース共輸送体 (sodium glucose cotransporter; SGLT) 2 阻害薬は、血糖低下作用以外の腎保護効果があると考えられている。

SGLT2 は、腎臓におけるグルコースの再吸収に重要な役割を担っている。グルコースは糸球体から自由に濾過され、近位尿細管上部 (S1 セグメント) において SGLT2 を介して 90% が再吸収され、残りはその下流に存在する SGLT1 によりほぼすべて再吸収されるため、通常、尿中にグルコースは排泄されない。先天的な SGLT2 機能不全を有する腎性尿糖の患者には健康被害の報告はなく、SGLT2 は副作用の少ない治療ターゲットと考えられ開発が進められてきた。SGLT2 はグルコースを再吸収するさいにナトリウムの再吸収を伴うため、SGLT2 阻害薬はグルコースおよびナトリウムの再吸収を抑制することで、体外へのグルコース、ナトリウムの排泄を促し、血糖改善、体重減少、降圧効果などを発揮する。

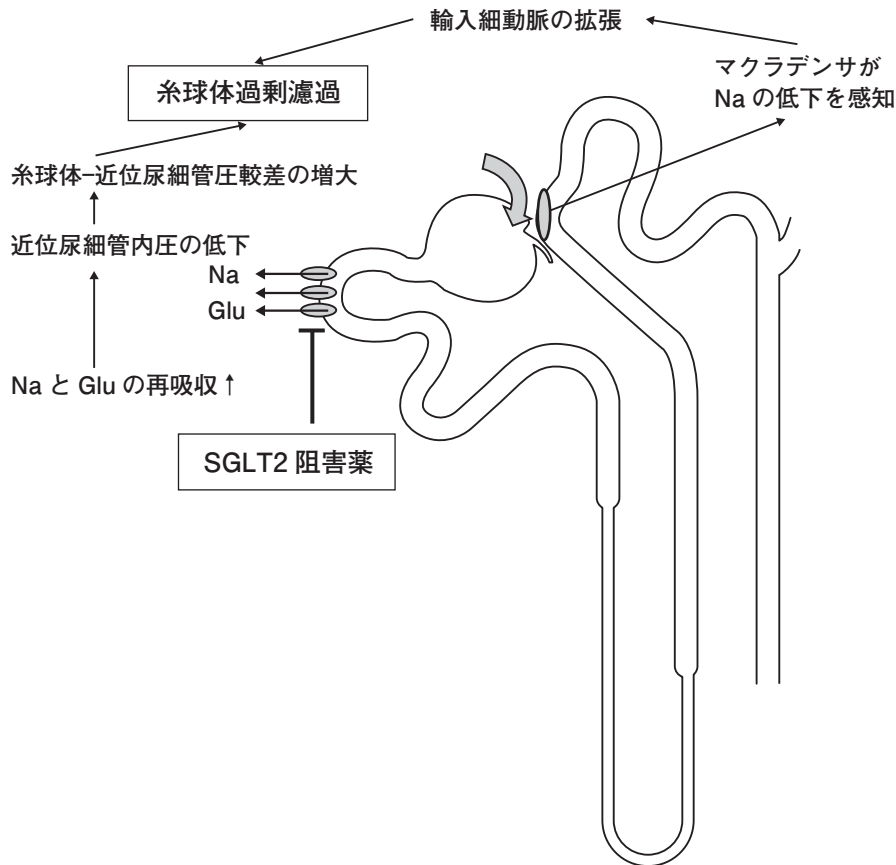


図1 糖尿病性腎症における糸球体過剰濾過のメカニズム
Na: ナトリウム, Glu: グルコース (文献2を一部改変)

empagliflozinを用いた、7,000人以上の心血管疾患の既往を有する2型糖尿病患者を対象とした長期多施設共同無作為化二重盲検試験であるEMPA-REG OUTCOME試験が行われ、2016年にempagliflozinが腎保護効果を表すことが発表された¹⁾。この試験は、empagliflozinは腎代替療法の開始を55%減少(empagliflozin 0.3% vs. placebo 0.6%)、クレアチンの倍化を44%減少(1.5% vs. 2.6%)という結果であった。この効果はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬などの標準治療に上乗せした状態で得られている。

糖尿病性腎症による腎機能障害の原因として、初期の糸球体過剰濾過が重要である。高血糖状態では多量の糖が尿細管に流れ込む結果、SGLTが亢進し糖と共にナトリウムが大量に再吸収される。その結果、ボウマン嚢から近位尿細管内圧が低下することと、遠位尿細管へ流れるナトリウムの減少をマクラデンサが感知し、輸入細動脈が弛緩することで、糸球体濾過量が増加する(尿細管糸球体フィードバック機構)²⁾(図1)。SGLT2阻害薬は近位尿細管でのナトリウムの再吸収

を抑制することで、糸球体-近位尿細管圧較差を是正し、遠位尿細管へ流れるナトリウムの量を増やし、糸球体尿細管フィードバックを抑制することで、糸球体過剰濾過を改善し腎保護に働くと考えられている。

1-2 Nrf2 活性化薬 (bardoxolone methyl)

多くの腎臓病において、酸化ストレスが腎障害の増悪に関与している。NF E2-related factor (Nrf2)は転写因子であり、通常の状態では細胞内でKelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)の作用によりプロテアソームに誘導され分解されている。酸化ストレスなどの状態下では、Nrf2はKeap1の影響を逃れ核内に移行し、核内でantioxidant responsive elements (ARE)と呼ばれる配列に結合し、その下流の遺伝子の発現を亢進させることで酸化ストレスに対抗している(図2)。このため、Nrf2は酸化ストレスに対する細胞の重要な応答機構と考えられており、Nrf2を活性化することで酸化ストレスによる腎機能障害を是正することが期待されている。

bardoxolone methylはNrf2を活性化し、下流遺伝

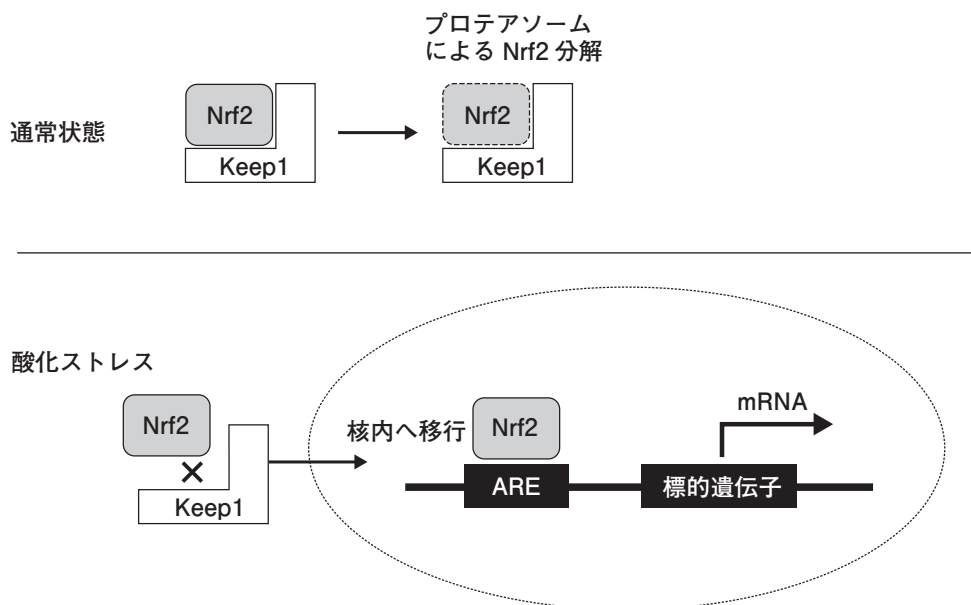


図2 Hrf2 と Keep1 による酸化ストレスに対する反応

上段：通常 Nrf2 は Keep1 と結合しプロテアソームで分解される。下段：酸化ストレス下では Nrf2 と Keep1 の相互作用が弱まり、Nrf2 は核内に移行し標的遺伝子の転写を亢進する。ARE : antioxidant responsive elements, (Bryan HK, et al. Biochem Pharmacol 85 : 705-717, 2013 を一部改変)

子の発現を強く亢進させる。当初 bardoxolone methyl は抗腫瘍薬として開発されていたが、その過程でクレアチンの低下作用がある可能性が示唆され、腎保護薬として期待されるようになった。特に糖尿病性腎症では酸化ストレスが亢進しているため、糖尿病性腎症を対象として治験が進められている。

2011年に、bardoxolone methyl が eGFR 30 ml/min/1.73 m² 前後の糖尿病性腎症の患者の eGFR を改善したという報告があり³⁾、その後、2011年に患者規模を増やした BEAM 試験⁴⁾、2013年に前向きランダム化介入試験である BEACON 試験の結果が報告され⁵⁾、いずれも eGFR の改善効果が示されている。しかしながら、BEACON 試験では主要エンドポイントである末期腎不全の減少効果は認められず、しかも bardoxolone methyl 群で心不全による入院または死亡が有意に増加したことから、この試験は途中で終了となった。現在、我が国では心不全リスクを有する患者を除外し、糖尿病を有する CKD 患者を対象として国内第 II 相試験 TSUBAKI study が進行中である。中間報告によると bardoxolone methyl 投与群はプラセボ群と比較し有意にインスリンクリアランスを改善したとされている。

1-3 バソプレシン V2 受容体拮抗薬 (トルバプタン)

バソプレシンは腎集合管に存在する V2 受容体に作

用し、アデニル酸シクラーゼの活性を介して cAMP を産生する。cAMP はプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化しアクアポリン 2 のリン酸化を起こし、水の再吸収を促進する。V2 受容体拮抗薬はこの作用に拮抗することで、水の再吸収を抑制し利尿効果をもたらす新規の利尿剤である。既存の利尿剤であるループ利尿薬などと異なり、ナトリウムやカリウムなどの電解質を排泄せず、自由水を排泄するという特徴を有する。

心不全では、心拍出量低下と腎うっ血により腎機能の低下を招く。心不全の治療のさいに使用されるループ利尿薬は、ヘンレのループ上行脚のナトリウム-カリウム-クロライド共輸送体 (NKCC2) を抑制することで、ナトリウムの再吸収を抑制し利尿効果を発揮するため、体液量の低下とレニン・アンギオテンシン系の活性化により腎血流はさらに低下する。一方で、トルバプタン (サムスカ[®]) はバソプレシン濃度やレニン-アンギオテンシン系の賦活化は少なく、腎血流を低下させないことが知られている^{6,7)}。

現在のところ、トルバプタンによる明らかな腎保護効果は証明されていないが、心不全は腎機能低下の大きな危険因子であることから、トルバプタンによる心不全治療が腎機能低下を抑制することに期待したい。

常染色体優性多発性嚢胞腎の治療において、トルバプタンは嚢胞増大の抑制、腎機能悪化速度の抑制効果

が証明されており、すでに臨床で使用されている⁸⁾。最近では、腎機能の低下例（CKD stage 1~3）の症例でも、嚢胞容積増加の抑制、腎機能悪化の抑制効果があるという報告もあり⁹⁾、今後適応が広がっていくと思われる。

2 貧血治療薬

2-1 PHD 阻害薬 (roxadustat (FG-4592))

腎性貧血の治療薬として、現在は赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤のみが使用されているが、新たにプロリン水酸化ドメイン含有蛋白 (prolyl hydroxylase domain containing protein; PHD) 阻害薬は新規の腎性貧血治療薬として開発が進められている。

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor; HIF) は、低酸素誘導性エリスロポエチン産生調節を担う転写因子であり、HIF- α と HIF- β サブユニットにて構成されている。HIF- α は二つのプロリン残基を持つ。正常酸素下では HIF- α のプロリン残基は PHD によって水酸化され、von Hippel Lindau 蛋白 (VHL) によってユビキチン化されることにより、プロテアソーム依存的に速やかに分解される。PHD による水酸化は生理的範囲内の酸素濃度によって変化するため、PHD が生体内の低酸素センサーとして働く。低酸素下では PHD の活性は低下し、HIF- α サブユニットはプロテアソームによる分解をまぬがれ安定化する。分解をまぬがれ

た HIF- α は核内に移行し、HIF- β とヘテロダイマーを形成し、DNA 上の低酸素応答領域 (hypoxia responsive element; HRE) に結合し、エリスロポエチンなどの標的遺伝子発現に関わる (図 3)。そのため、PHD を阻害することでエリスロポエチンの転写を亢進させ、貧血を改善することが期待される。PHD 阻害薬は低分子で安定性が高く、経口投与が可能であるという特徴がある。

現在、複数の製薬会社が開発に取り組んでいる状態であり、なかでも、アステラス製薬と FibroGen 社が共同開発をしている roxadustat (FG-4592) は最も治験のステージが進んでおり、欧米では第 III 相試験、国内でも第 II 相試験が行われている。これまでの結果では、roxadustat は CKD stage 3~4 の患者に対して、エリスロポエチンを上昇させて貧血の改善を示している¹⁰⁾。

また、PDH 阻害薬はヘプシジンの抑制を認め、鉄利用改善効果も期待される。一方、HIF は虚血など低酸素状態による腎障害のさいに腎保護的に働くと考えられており、PDH 阻害薬は貧血治療のみならず腎保護効果も期待される¹¹⁾。しかしながら、実際に PDH 阻害薬が腎保護効果を現すことができるかは今後の検討が必要である。

PHD 阻害薬の問題点として、HIF、PDH の変異が疾患の発症と関わりとされている疾患として腎明細胞

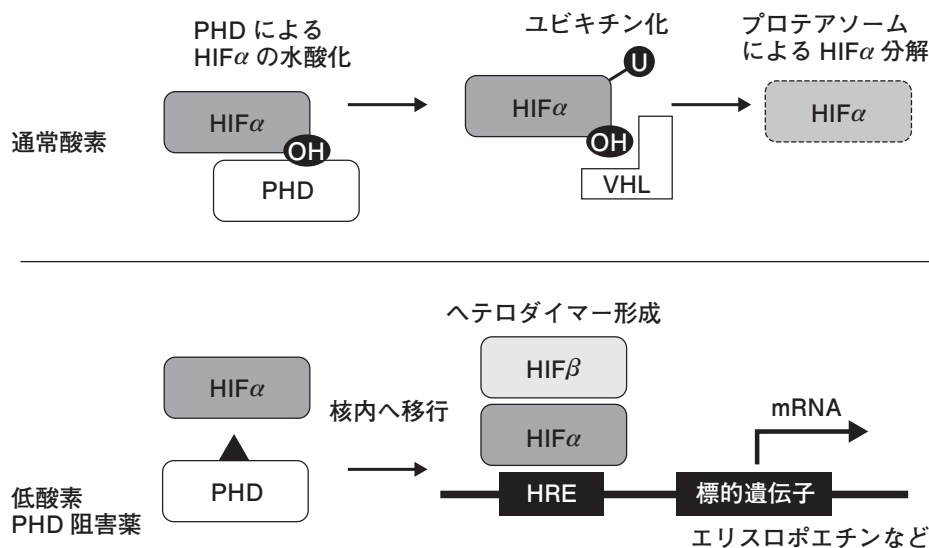


図 3 HIF と PHD による標的遺伝子の転写亢進の調節

上段：通常酸素濃度では HIF α は PHD により水酸化を受けることで分解される。下段：低酸素では PHD による HIF α の水酸化は起こらず、HIF α は核内に移行し標的遺伝子の転写を亢進する。OH：水酸化、U：ユビキチン化、VHL：von Hippel Lindau 蛋白、HRE：低酸素応答性領域。(Kim SY, et al. Molecules 20 : 20551-20568, 2015 を一部改変)

がん、褐色細胞腫、肺高血圧症などがあり、PDH 阻害薬による HIF の活性化がこれらの疾患を引き起こす可能性が危惧される。また、HIF はエリスロポエチン以外の遺伝子の発現調節にも関わっているため、全身への悪影響も懸念される。

3 CKD-MBD 治療薬

3-1 カルシミメティックス (etacalcetide)

腎不全に伴う合併症の一つとして CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) の概念が提唱され、カルシウム (Ca)、リン (P)、副甲状腺ホルモン (PTH) が心血管疾患や生命予後に関わることがよく知られるようになった。腎機能低下が長期にわたると、低 Ca などの刺激が副甲状腺を刺激し続け、副甲状腺は過形成を起し、自律性の PTH 分泌に至る (二次性副甲状腺機能亢進症)。Intact PTH の値は低すぎても高すぎても生命予後は不良となり、適切な範囲に維持することが推奨されている¹²⁾。二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として、初めにビタミン D 製剤が登場した。ビタミン D 製剤は高 Ca 血症、高 P 血症を招き、全身の石灰化を増悪させる結果となった。そこで、新たにカルシミメティックスが二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として登場した。

カルシウム感受受容体 (Ca sensing receptor; CaSR) が、副甲状腺における PTH の分泌に重要な役

割を担っていることが明らかとなり¹³⁾、以後、治療ターゲットとして研究が進められてきた。CaSR は G 蛋白共役型受容体であり、Ca イオンは直接 CaSR を活性化することで、PTH の分泌を抑制する。CaSR を刺激するアゴニストとなる蛋白をカルシミメティックスと呼んでいる (図 4)。現在、臨床で使用できるカルシミメティックスはシナカルセットの一剤のみで、その PTH, Ca 低下作用は画期的であり、CKD-MBD のコントロールは格段にやりやすくなった。しかしながら、シナカルセットは大規模臨床試験において、死亡と心血管イベントを有意に減らすというエビデンスは得られていない¹⁴⁾。また、シナカルセットの問題点として、低 Ca 血症と、吐き気などの消化器症状、服薬コンプライアンス不良があげられる。

etacalcetide は、CaSR アゴニストとして新たに同定されたペプチドで、シナカルセットとの大きな違いは静注製剤であることである。etacalcetide は半減期が長いため、透析毎の静注が可能であり、服薬コンプライアンスを心配する必要がない点が大きなメリットと考えられる。シナカルセットとの直接比較試験の結果では、etacalcetide は iPTH 低下効果に関しての非劣勢が示されただけでなく、優位性が示された。副作用に関して有意差はなく、etacalcetide もシナカルセットと同様に消化器系の副作用が報告されている¹⁵⁾。長期的な有効性や生命予後、心疾患イベントなどにつ

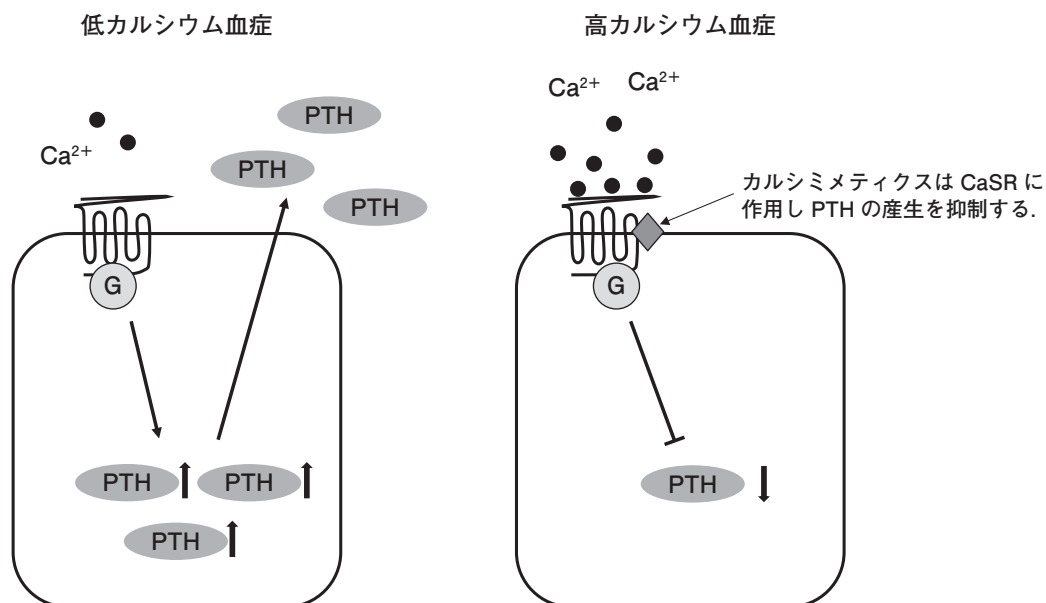


図 4 副甲状腺の CaSR による PTH 産生調節

CaSR は細胞外カルシウム濃度を感知し、PTH の産生を調節する。CaSR : Ca 感受受容体、G : G 蛋白。

いては今後の検討が必要である。

3-2 リン吸着薬

先に述べた通り、腎不全患者のCa, P, PTHのコントロールは生命予後に直結する重要な課題であると認識されており、なかでもPのコントロールは最も重要である。

通常、透析のみではPの除去は十分に行われず、食事によるPの制限は必須であるが、それでも多くの透析患者がP吸着薬の内服を必要としている。以前より広く使用されている炭酸Caは、安価で腎不全に伴う低Ca血症を補正するという意味で理にかなっている薬剤であるが、Caの過剰が異所性石灰化を引き起こすという懸念がされるようになった。実際、Ca含有P吸着薬群およびCa非含有P吸着薬群の転機を比較したメタ解析では、Ca非含有P吸着薬の生命予後が有意に良いという結果であった¹⁶⁾。しかし、非Ca含有P吸着薬であるポリマーやランタンは、便秘などの消化器症状が強くなることや、体内へのランタンの蓄積の問題などがある。

そこで、これらの問題を解決すべく新たなP吸着薬が開発された。2012年にビキサロマー、2014年クエン酸第二鉄水和物、2015年スクロオキシ水酸化鉄が使用可能となっている。これらの新しいP吸着薬剤は消化器系の副作用が少なく、比較的使用しやすいとされている。

(1) ビキサロマー (キックリン[®])

ビキサロマーは、同様の非吸収性ポリマーであるセベラマー塩酸塩に比べて、水と混合したさいの水分吸収量および膨潤の程度が軽度で、粘度も低く、流動性が高い性質を有している。セベラマー塩酸塩を対照薬とした第III相比較試験ではビキサロマーの非劣勢が示されている¹⁷⁾。同試験においてビキサロマーはセベラマー塩酸塩に比較し、消化器系の副作用は少なかった(ビキサロマー 29.1% vs. セベラマー 47.3%)。

(2) クエン酸第二鉄水和物 (リオナ[®])

Fe(III)は、強力なP吸着作用を有していることと、鉄はもともと体内にも含まれている元素であることからリン吸着薬として開発が進められてきた。クエン酸第二鉄は安全性が高い物質として、食品添加物として

古くから使用されている。ただし、食品添加物として使用されているクエン酸第二鉄にはP低下作用はなく、P吸着薬として効果を発揮するためには消化管内で十分に溶解する必要がある、より溶解性を高める検討がなされP吸着薬として製剤化された。

臨床試験において、クエン酸第二鉄は、血清Pの低下作用と安全性が確認され、さらに鉄吸収を反映し貧血の改善効果も認められた¹⁸⁾。鉄補充による貧血改善効果が認められるものの、一方で鉄の過剰はかえって健康被害を及ぼす可能性もあり慎重な対応が求められる。従来のP吸着薬や経口鉄剤は消化器症状が多い事が問題であったが、クエン酸第二鉄は、比較的消化器系の副作用が少なく、便秘よりも下痢を訴える患者が多く、透析患者では便秘を訴える患者が多いためかえって都合がよいかもしれない。

(3) スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル[®])

本剤は、水酸化鉄の複合体をスクロースとデンプンが包含する構造で、消化されると露出した水酸化鉄複合体に食物中のリンが結合する。P吸着力としては炭酸セベラマーと比較し非劣勢が示されている¹⁹⁾。副作用としてはクエン酸第二鉄と同様に下痢が最も多いが、飲み始めが多く、経時的に軽快する患者が多いようである。

おわりに

以上、すでに市販されているものから治験中のものも含めて、腎臓透析領域の新薬の一部を紹介した。治療の選択肢が増える一方、まだ長期成績や直接比較試験が十分でないものもあり、今後の治療成績の蓄積が期待される。また、他疾患領域の新薬も含め、従来の治療薬と比較し非常に高価なものも多く、今後は費用対効果という視点も必要となると考えられる。

文 献

- 1) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4) : 323-334.
- 2) Persson P, Hansell P, Palm F : Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Acta Physiol* 2010; 200(1) : 3-10.
- 3) Pergola PE, Krauth M, Huff JW, et al. : Effect of bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and stage

- 3b-4 CKD. *Am J Nephrol* 2011; 33(5) : 469-476.
- 4) Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. : Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365(4) : 327-336.
 - 5) de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. : Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369(26) : 2492-2503.
 - 6) Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, et al. : Effects of V2-receptor antagonist tolvaptan and the loop diuretic furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(6) : 1322-1330.
 - 7) Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. : Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(2) : F273-278.
 - 8) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(25) : 2407-2418.
 - 9) Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. : Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage : Results from the TEMPO 3 : 4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(5) : 803-811.
 - 10) Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. : Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(10) : 1665-1673.
 - 11) Tanaka T : Expanding roles of the hypoxia-response network in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(6) : 835-844.
 - 12) 秋澤忠男, 平方秀樹, 他 : 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 Clinical Practice Guideline for CKD-MBD. *透析会誌* 2012; 45(4) : 301-356.
 - 13) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. : Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366(6455) : 575-580.
 - 14) EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, et al. : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367(26) : 2482-2494.
 - 15) Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. : Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(2) : 156-164.
 - 16) Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. : Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease : an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9900) : 1268-1277.
 - 17) Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al. : Randomized controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2014; 18(2) : 122-131.
 - 18) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. : Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2014; 24(4) : 261-267.
 - 19) Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. : A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 86(3) : 638-647.