

腎性貧血と HIF stabilizer

田中哲洋

東京大学腎臓・内分泌内科

key words : 低酸素誘導因子, プロリン水酸化酵素

要旨

プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain; PHD) 阻害薬は新規腎性貧血治療薬として注目されており、複数の小分子化合物において臨床試験が行われている。従来の赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) による治療と比較して、①内服可能な製剤であること、②鉄吸収・鉄利用に影響を与える可能性があること、③生理的な EPO 血中濃度においてヘモグロビン値を上昇させること、が主な特徴としてあげられる。国内外にて報告された第 II 相・第 III 相試験の結果からは、赤血球造血における有効性と安全性を支持する結果が相次いで報告されている。また、コレステロール低下などの付加的な作用を有する可能性も提唱されている。一方で網膜症や悪性腫瘍を有する患者への潜在的な悪影響、さらには高カリウム血症など、今後詳細を明らかにすべき臨床的課題も多く、慎重な第 IV 相試験による知見の蓄積と、それらの背景に存在する分子機構の解明が望まれる。

はじめに

腎性貧血は慢性腎臓病および末期腎不全における重要な合併症の一つである。エリスロポエチン (EPO) の相対的欠乏を主因とする本病態に対し、1990 年より組み換えヒト EPO 製剤が保険収載され、注射使用されてきた。同治療によって腎不全患者の生活の質は著しく向上し、頻回輸血の必要から解放されることによって感染症や鉄過剰症のリスクが著しく低下した。

今日では長時間作用型の赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) が開発され、保存期 CKD 症例においては頻回通院の必要性から解放され、腎性貧血の治療管理がより容易となった。ESA による腎性貧血治療は腎障害そのものの進展抑制や左室肥大の抑制など、腎臓および心血管系合併症の軽減に寄与してきた一方で、決して安価とは言えない費用や頻回注射に伴う侵襲性、血栓塞栓合併症や、高いヘモグロビン (Hb) 値を目指した際の心血管イベントリスク上昇、高血圧など、今後解決すべき臨床的な課題も多い。

1 新たなクラスの ESA としての PHD 阻害薬

従来の ESA 製剤による治療は外的に赤血球造血刺激因子を投与する方法であるが、体内の EPO の産生を高める手段も腎性貧血の改善につながる。低酸素は EPO 遺伝子の転写を亢進させる主要な刺激として知られ、低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor; HIF) はその役割を担う。

HIF は α 鎖と β 鎖からなるヘテロ二量体の転写因子であり、 α 鎖の発現が低酸素条件下で安定化することから低酸素特異的に作用する。酸素分子が存在すると HIF- α はプロリン残基が水酸化反応を受け、von Hippel-Lindau タンパク (pVHL) との親和性が高まる。pVHL はユビキチンリガーゼ複合体を構成し、HIF- α をユビキチン・プロテアソーム分解へと導く。一方、低酸素条件下では HIF- α は水酸化を逃れて安定化し、核内へ移行して β 鎖とヘテロ二量体を形成し、標的因子のプロモーターに結合して遺伝子の発現を促進する。

正常酸素条件

(ユビキチンリガーゼ複合体)(プロテアソーム分解)

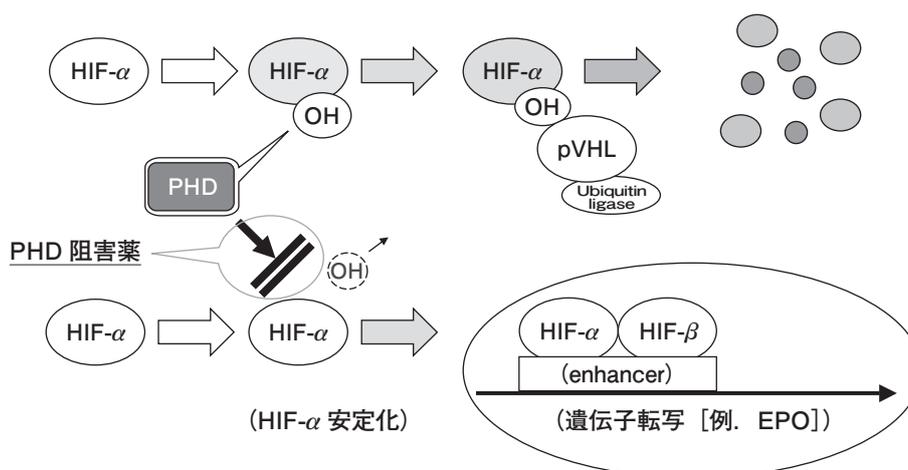


図1 PHD 阻害薬による HIF の安定化と EPO 産生誘導

酸素分子の存在下で HIF- α はプロリン水酸化反応を受け、von Hippel-Lindau タンパク (pVHL) との親和性が高まる。pVHL はユビキチンリガーゼ複合体を構成し、HIF- α をユビキチン・プロテアソーム分解へと導く。一方、PHD 阻害薬投与下では HIF- α は水酸化されずに安定化し、核内へ移行して β 鎖とヘテロ二量体を形成し、標的因子のプロモーターに結合して遺伝子の発現を促進する。EPO は代表的な HIF 標的遺伝子である。

(図 1).

HIF の標的遺伝子には解糖系酵素、血管新生因子、造血因子などの細胞や組織の低酸素環境適応に必須の因子が 100~200 種類程度含まれる。HIF の主要なアイソフォームには HIF-1, HIF-2, HIF-3 があり、HIF-1 は全身のグローバルな低酸素応答に関与する一方、HIF-2 の発現や機能は HIF-1 と比べて限定的であり、多くは HIF-1 と異なる独立した役割を有する。HIF-3 の発現様式、機能的側面には不明な点が多いが、一部の HIF-3 バリエントは他の HIF に対して抑制性に作用する。低酸素状態の腎臓では、尿細管上皮細胞に HIF-1 が、間質細胞や血管内皮細胞に HIF-2 が発現している¹⁾。

腎臓の EPO 産生細胞 (REP 細胞) は皮質尿細管周囲の線維芽細胞様の細胞と考えられている²⁾。同領域には HIF-1 ではなく HIF-2 アイソフォームが発現していることや、HIF-2 の発現が低下した遺伝子改変マウスは総じて貧血を呈することなどから、腎臓では REP 細胞における HIF-2 刺激が EPO の産生誘導に重要であると考えられる。

HIF- α が分解される第一段階としての水酸化反応を担う酵素が、PHD である。PHD は 2 オキシグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼであり、鉄、酸素、アスコルビン酸の存在下で HIF- α のプロリン残基を水酸化す

る。哺乳類には 3 種類の PHD (PHD 1, 2, 3) が存在するが、HIF- α の安定化には主に PHD 2 が関与する³⁾。PHD の酵素活性を阻害すると酸素濃度にかかわらず HIF- α が安定化し、体内の低酸素応答を模倣することができることから、HIF を安定化する薬剤として PHD 阻害薬が開発された。

PHD 阻害薬は HIF-PH(D) 阻害薬、HIF 安定化薬などとも呼ばれ、代表的な HIF 応答である赤血球造血を標的として、現在、国内・外で 6 種類の PHD 阻害薬 (roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, enarodustat, desidustat) が臨床試験中である⁴⁾。従来の ESA による腎性貧血治療と比較した際、

- ① 経口内服可能であること
- ② 鉄吸収・鉄利用への影響が想定されること
- ③ 生理的な血中 EPO 濃度において治療可能であること

が大きな相違点と考えられる。

2 PHD 阻害薬による第 I 相試験, 第 II 相試験

PHD 阻害薬の一つである roxadustat (FG-4592) による、保存期 CKD 患者を対象とする腎性貧血治療第 II 相臨床試験の成果が 2016 年に論文発表された⁵⁾。投与開始用量と投与間隔を変えた複数の治療群において 16~24 週間の観察を行ったところ、全体の 92% の

症例に用量依存性の赤血球造血反応が認められ、16週間平均で1.83 g/dLのHb値上昇があった。

また、日本人の保存期CKD患者を対象としたenarodustatの第II相試験では、ESA未使用の腎性貧血患者において用量依存性にHb値を上昇させ、ESA製剤からの切り替え投与群では24週間の観察期間中、70%以上の患者でHb値を目標範囲に維持することができた⁶⁾。さらに日本人透析患者を対象としたdaprodustatの第II相臨床試験においても、ESAからの切り替え後、実薬を4週間投与したところ、Hb値が用量依存性に上昇し、10 mg投与群では0.97 g/dL（プラセボ群では-1.41 g/dL）増加していた⁷⁾。

よって、PHD阻害薬による赤血球造血反応は対象CKDステージや人種を超え、腎性貧血患者全般に幅広く認められるものと考えられた。

3 体内の鉄動態への影響

PHD阻害薬による赤血球造血反応は、一義的にはPHD2の酵素活性阻害がHIF-2を安定化し、REP細胞でのEPO産生を高めることにある。その一方で付加的な造血促進機序として、体内への鉄吸収を促進し、ヘプシジンを低下させて鉄利用を最適化することによって、赤血球造血をより効率的に促進する作用も想定されている。

体内に取り込まれた2価の鉄イオンを3価に変換するセルロプラスミンやその担体であるトランスフェリン、トランスフェリン受容体はHIF-1の標的遺伝子であり、HIFの安定化に伴ってそれらの発現は増加する。また、腸管からの鉄吸収には2価金属トランスポーター（divalent metal transporter 1; DMT1）やduodenal cytochrome B（Dcytb）が関与するが、これらの発現はHIF-2によって制御されている。さらに骨髄での造血反応が盛んになるとエリスロフェロン（erythroferone）の産生が誘導され、ヘプシジンが抑制される。ヘプシジンは体内唯一の鉄排出体であるフェロポルチン（ferroportin）を阻害して腸管からの鉄吸収やマクロファージからの鉄リサイクル、肝臓からの鉄放出を抑制するため、PHD阻害薬によるHIFの活性化はこれらの作用に拮抗して鉄利用を促進すると考えられる⁴⁾。

上記の分子メカニズムを反映するように、一例として、保存期CKD患者を対象としたvadadustatの第II

相試験では、実薬投与群において有意な網赤血球の増加とともに総鉄結合能（TIBC）の上昇、血清ヘプシジン値およびフェリチン値の低下が観察された⁸⁾。

鉄動態への上記の影響が腎性貧血治療にもたらす利益は、治療開始直後などの鉄需要が相対的に高い時期や、慢性炎症を伴う貧血の治療において顕著となる可能性がある。現在のESA治療では、治療を受ける患者の約10%にESA低反応性が認められるが、そのうち最も頻度が高いと考えられる原因の一つが慢性炎症に伴う鉄利用障害である。Roxadustatによる透析患者対象の第II相試験では、患者のベースラインCRP値は、試験登録前に使用されていたESA量と正の相関関係を示したのに対し、PHD阻害薬投与期間中のCRP値はroxadustatの投与量と相関関係を示さなかった⁹⁾。そのような背景から、ESA抵抗性患者におけるPHD阻害薬切り替え投与の有効性も検討されている¹⁰⁾。

ヘプシジンはCKDが進行するに伴い、慢性炎症や腎臓からのクリアランス低下のために血中濃度が上昇する¹¹⁾。ヘプシジンは鉄飽和トランスフェリンによるBMP-SMADシグナルや、IL-6によるSTAT3シグナルによって誘導され、炎症時には鉄不応性貧血の原因となる。一方でCKD患者を対象にした際、ヘプシジンを低下させる手段が臨床的な腎性貧血の改善につながるかどうかは不明で、今後の検討課題となっている。

4 生理的なEPO濃度範囲における治療

PHD阻害薬の薬理学的作用は、内因性EPOの発現誘導を転写レベルで亢進させることにある。よって、達成される体内のEPO血中濃度はESA注射製剤の場合と異なり、生理的な範囲内に留まる。一例として、Roxadustat 1.0 mg/kgを投与した後の血中濃度の検討では、投与8時間後に血漿EPO濃度の中央値がピークに達し、急性出血の際に認められるEPO濃度と同レベルであった。また、投与後48時間の血漿EPO濃度の平均値は、高地順応の際に認められる内因性EPO濃度と同レベルであった¹²⁾。

上記の特徴が腎性貧血治療にどのように影響しうるのは厳密には不明である。しかしながら、ESAによる過去の大規模臨床試験のpost hoc解析から類推すると、心血管イベントリスクを軽減できる可能性も示唆される。

過去にヘモグロビン値の完全正常化を目指した海外

の大規模臨床試験である、Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE), Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR), Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) では、通常治療群に対して高 Hb 値を目指した治療群では心血管イベントに関する治療利益が認められなかったり (CREATE)¹³⁾、死亡、非致死性心筋梗塞、心不全入院、脳卒中の発生リスクが 1.34 倍に上昇したり (CHOIR)¹⁴⁾、脳卒中の発症が有意に上昇したり (TREAT)¹⁵⁾ していた。試験後に探索的な解析を行ったところ、達成した Hb 値よりも治療に要した ESA 量が多いほど心血管リスクが増加していることが明らかになっている¹⁶⁾。このことから、体内の EPO 濃度を必要以上に上昇させない腎性貧血治療は心血管イベントリスクを増加させない、という興味深い仮説が着想されうるが、今後の検証が必要である。

5 心血管合併症に及ぼしうる影響

心血管イベントは CKD 患者全般、とりわけ透析患者において生命予後を規定しうるきわめて重要な合併症である。PHD 阻害薬がもたらしうる心血管系への影響は、HIF が有する多面的な作用のためにきわめて予測が困難であり、今後の第 IV 相試験も含めて知見の蓄積を慎重に待たなければならない¹⁷⁾。現段階では観察研究や非臨床・動物実験に基づくデータからの予測にならざるをえないが、HIF の活性化そのものは心筋梗塞モデルの梗塞範囲を縮小させたり、大動脈狭窄モデルにおいて毛細血管網の脱落を阻止して虚血障害を改善できる可能性が示されている。その一方で、peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ と協調して解糖系の亢進とグルコースから脂質への転換を促進させ、脂肪毒性によって収縮不全がもたらされる負の作用も報告されている。

全身の血行動態に対する影響としては、血圧への影響はおおむね中立的であると考えられている。一方、PHD 阻害または HIF-2 の活性化によって肺動脈圧が上昇するという報告がある。HIF-2 遺伝子の活性化変異を有するマウスでは、多血症の他に、肺動脈圧の上昇が認められた。またヒトにおいても、遺伝的に HIF を介する低酸素応答系が減弱しているチベット地方の高地住民では肺動脈圧調節が減弱していることから、

本知見がヒトにも外挿される可能性は高い。CKD 患者は非 CKD 患者と比較して肺動脈圧が高いことが報告されており、肺高血圧症の高リスク群と考えることができる。よって PHD 阻害薬が肺動脈圧に及ぼしうる影響は、今後検討が必要な重要な課題である。

他方、これまでに報告されたいくつかのヒト臨床試験の結果からは、PHD 阻害薬がコレステロール低下作用を有する可能性が示唆されている。一例として、roxadustat を用いた第 II 相試験では、8 週間の実薬投与によって総コレステロールが 26 mg/dL 低下し、この作用はスタチンや他の高脂血症治療薬の服用状況とは無関係であった⁵⁾。

コレステロール低下作用をもたらす分子メカニズムとして、HIF 活性化によって insulin induced gene 2 (Insig-2) 遺伝子が発現誘導され、同因子が 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA 還元酵素を小胞体で捕捉してユビキチン化・プロテアソーム分解に導く機序が提唱されている¹⁸⁾。LDL コレステロールの低下は心血管イベントリスクの低下に寄与することが期待されるが、PHD 阻害薬は他の脂質分画である HDL コレステロールや中性脂肪も様々な程度に低下させることが報告されており、PHD 阻害薬による脂質代謝への影響がトータルとして治療利益につながるのかについては、今後明らかにすべき検討課題と言える。

6 網膜症や悪性腫瘍に及ぼす潜在的影響

HIF の活性化がもたらす作用は赤血球造血にとどまらず、血管新生因子や嫌気性代謝へのシフトなど、全身への多面的な影響を及ぼす。その標的遺伝子は 100~200 にも達するため、それらの標的遺伝子の一部には、症例によっては望ましくない低酸素応答反応をもたらす懸念がある。

血管内皮増殖因子 (VEGF) は、糖尿病網膜症の増悪や腫瘍組織の血管新生に関与する重要な血管因子で、代表的な HIF の標的遺伝子でもある。PHD 阻害薬による HIF の活性化は VEGF 濃度を上昇させ、これらの病態を悪化させるリスクがあるが、過去に報告された第 II 相試験の結果からは、腎性貧血治療用量の範囲内において血清 VEGF 値の上昇は認められていない^{8, 19)}。その理由は完全には明らかになっていないが、一つの仮説として、EPO と比較して VEGF の発現誘導に必要な PHD 阻害薬の用量閾値が異なる可能性が

あげられる。例えば daprodustat を用いた国内第 II 相試験では、腎性貧血治療目的に 4~10 mg の実薬が投与されたが⁷⁾、同薬剤を健常人に単回投与した際の血中 VEGF 濃度の上昇は、50 mg 以上の用量で投与した際に統計学的に有意であった²⁰⁾。

また、VEGF に限らずとも HIF の活性化による低酸素環境への適応応答全般は、活発な増殖と不十分な血管新生反応によって低酸素環境にさらされた悪性腫瘍にとって好ましい作用をもたらす可能性がある。PHD 阻害薬が悪性腫瘍にもたらす潜在的影響は重大な理論的懸念であり、現時点で包括的な結論を導くことは不可能である。一例として、ロシア連邦 Chuvash 共和国にみられる VHL 遺伝子に変異を有し、HIF を恒常的に活性化する多血症家系を解析した報告がある。多血症に続発する脳血管イベントやその他の血栓性イベントは有意に発症頻度が上昇していた一方、悪性腫瘍の発症頻度には有意差を認めていなかった²¹⁾。今後、大規模かつ長期間の観察による慎重な知見の蓄積が必要である。

7 最新の第 III 相試験の結果とそこから見えた

さらなる臨床的課題

2019 年 7 月、世界に先駆けて中国より、PHD 阻害薬による腎性貧血治療第 III 相試験の成果が保存期 CKD 患者²²⁾、透析患者²³⁾に分けて報告された。

CKD G3~G5 の保存期 CKD 患者 154 名を、最初の 8 週間、roxadustat またはプラセボに 2:1 で割り付けて二重盲検試験を行い、その後 18 週間オープンラベルにて全患者に roxadustat を投与した²²⁾。8 週間経過時点での Hb 変化は roxadustat 群で 1.9 ± 1.2 g/dL、プラセボ群で -0.4 ± 0.8 g/dL であり、roxadustat 投与群における Hb 値が 1 以上増加した症例の割合は 84% だった。鉄代謝関連因子の検討では、血清ヘプシジン値が roxadustat 群で 56.14 ± 63.40 ng/mL (プラセボ群で 15.10 ± 48.06 ng/mL) と顕著に低下していた。また、roxadustat は総コレステロールを 40.6 mg/dL、LDL コレステロールを 25.3 mg/dL 低下させた (プラセボ群では 7.7 mg/dL および 5.8 mg/dL の低下)。ヘモグロビン値の上昇はオープンラベル期間でも維持され、総じてこれまでの第 II 相試験の結果を支持する内容であった。

有害事象については、これまでの第 II 相試験にお

いて報告されてきた嘔気や下痢などの消化管症状の他、本試験では高カリウム血症 (>5.5 mmol/L と定義) と代謝性アシドーシスが実薬投与群で高頻度であった (高カリウム血症: 16% (プラセボ群 8%); 代謝性アシドーシス: 12% (プラセボ群 2%))。

透析患者においても同様に、ESA 使用中の 305 名の患者を roxadustat 群と epoetin alfa 群に 2:1 で割り付けて 26 週間の観察を行った²³⁾。観察終了時点で Hb 値は 0.7 ± 1.1 g/dL 上昇し、epoetin alfa 群の上昇 (0.5 ± 1.0 g/dL) に対して非劣勢であった。roxadustat 群ではトランスフェリン値が上昇し、血清鉄が維持され (本試験では、鉄剤の注射投与はレスキュー投与としてのみ許容された)、トランスフェリン飽和率の低下がより少なくなっていた。血清ヘプシジン値は roxadustat 群で平均 30.2 ng/mL、epoetin alfa 群で 2.3 ng/mL 低下していた。総コレステロールおよび LDL コレステロールについても、roxadustat 群では epoetin alfa 群より低値であった。有害事象としての高カリウム血症も、保存期 CKD 患者の場合と同様に roxadustat 群で高頻度に報告された。高カリウム血症は今回の第 III 相試験まであまり認識されていなかった有害事象であり、今後全容の解明が望まれる。さらには、roxadustat の添付文書には血栓塞栓症のリスクに対する注意が示されており、今後同様に慎重な知見の蓄積が望まれる。

これらの第 III 相試験は、過去の ESA を用いた大規模臨床試験と比較すると小規模で対象人種も限定され、短期間の観察に留まっていることには一定の注意が必要である。しかしながら、PHD 阻害薬による腎性貧血治療の有効性と安全性が改めて示されることとなり、今後、慎重に知見を積み重ねることによって、新規治療法としての位置付けがより強固になることが期待される。

利益相反

講演料: 協和キリン, 共同研究費: JT

文 献

- 1) Rosenberger C, Mandriota S, Jurgensen JS, et al.: Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1721-1732, doi:10.1097/01.asn.0000017223.49823.2a.
- 2) Yamazaki S, Souma T, Hirano I, et al.: A mouse model of

- adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency. *Nat Commun* 2013; 4 : 1950, doi:10.1038/ncomms2950 ncomms2950 [pii].
- 3) Berra E, Benizri E, Ginouves A, et al. : HIF prolyl-hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1alpha in normoxia. *EMBO J* 2003; 22 : 4082-4090, doi:10.1093/emboj/cdg392.
 - 4) Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M : Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017; 92 : 306-312, doi:S0085-2538(17)30305-8 [pii] 10.1016/j.kint.2017.02.035.
 - 5) Provenzano R, Besarab A, Sun CH, et al. : Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 : 982-991, doi:10.2215/CJN.06890615 CJN.06890615 [pii].
 - 6) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. : A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Enarodustat in Patients with Chronic Kidney Disease Followed by Long-Term Trial. *Am J Nephrol* 2019; 49 : 165-174, doi:10.1159/000496929 000496929 [pii].
 - 7) Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M, et al. : Effects of Daprodustat, a Novel Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor on Anemia Management in Japanese Hemodialysis Subjects. *Am J Nephrol* 2017; 45 : 127-135, doi:10.1159/000454818 000454818 [pii].
 - 8) Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, et al. : Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90 : 1115-1122, doi:S0085-2538(16)30357-X [pii] 10.1016/j.kint.2016.07.019.
 - 9) Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. : Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis : A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 912-924, doi:10.1053/j.ajkd.2015.12.020 S0272-6386(16)00005-6 [pii].
 - 10) Cizman B, Sykes AP, Paul G, et al. : An Exploratory Study of Daprodustat in Erythropoietin-Hyporesponsive Subjects. *Kidney Int Rep* 2018; 3 : 841-850, doi:10.1016/j.ekir.2018.02.009 S2468-0249(18)30040-8 [pii].
 - 11) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. : Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009; 75 : 976-981, doi:10.1038/ki.2009.21 S0085-2538(15)53817-9 [pii].
 - 12) 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 : 1665-1673, doi:10.1093/ndt/gfv302 gfv302 [pii].
 - 13) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2071-2084, doi:355/20/2071 [pii] 10.1056/NEJMoa062276.
 - 14) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2085-2098, doi:355/20/2085 [pii] 10.1056/NEJMoa065485.
 - 15) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361 : 2019-2032, doi:10.1056/NEJMoa0907845 NEJMoa0907845 [pii].
 - 16) McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. : Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 37 : 549-558, doi:10.1159/000351175 000351175 [pii].
 - 17) Tanaka T, Eckardt KU : HIF Activation Against CVD in CKD : Novel Treatment Opportunities. *Semin Nephrol* 2018; 38 : 267-276, doi:S0270-9295(18)30027-5 [pii] 10.1016/j.semnephrol.2018.02.006.
 - 18) Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, et al. : Hypoxia-inducible factor 1alpha activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *J Biol Chem* 2017; 292 : 9382-9393, doi:10.1074/jbc.M117.788562 M117.788562 [pii].
 - 19) Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. : Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 1234-1244, doi:10.1681/ASN.2014111139 ASN.2014111139 [pii].
 - 20) Hara K, Takahashi N, Wakamatsu A, et al. : Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of single, oral doses of GSK1278863, a novel HIF-prolyl hydroxylase inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 30 : 410-418, doi:10.1016/j.dmpk.2015.08.004 S1347-4367(15)00051-8 [pii].
 - 21) Gordeuk VR, Sergueeva AI, Miasnikova GY, et al. : Congenital disorder of oxygen sensing : association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood* 2004; 103 : 3924-3932, doi:10.1182/blood-2003-07-2535 2003-07-2535 [pii].
 - 22) Chen N, Hao C, Peng X, et al. : Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381 : 1001-1010, doi:10.1056/NEJMoa1813599.
 - 23) Chen N, Hao C, Liu BC, et al. : Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381 : 1011-1022, doi:10.1056/NEJMoa1901713.