

原 著

保存期慢性腎臓病患者における
HIF-PH阻害薬エナロデュスタット投与時の
ヘモグロビン管理，処方量および用量調節状況の検討：
SYMPHONY ND-Long試験における
ESA未治療患者またはESA治療患者の部分集団解析

金 児 憲¹・丸 山 彩¹
藤 川 凌¹・水戸部 祐 子¹
是 友 良 介²・秋 澤 忠 男³

要 旨

保存期CKD患者を対象とした低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬エナロデュスタット（本剤）の第Ⅲ相長期投与試験（SYMPHONY ND-Long）において赤血球造血刺激因子製剤（ESA）未治療またはESA治療集団に分けた部分集団解析を行い，それぞれの集団におけるヘモグロビン（Hb）濃度推移，本剤処方量，用量調節回数および臨床検査値の推移を検討した。

両集団で被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

貧血管理において，本剤投与期間中の平均Hb濃度は，ESA未治療患者では4週以降，ESA治療患者では本剤投与開始日から管理目標値内にコントロールされていた。投与終了時期の本剤処方量（平均値±標準偏差）は，ESA未治療患者で 2.51 ± 1.09 mg/day，ESA治療患者で 2.71 ± 1.29 mg/dayであった。投与期間（52週間）を通じての本剤の平

1：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部

2：日本たばこ産業株式会社 臨床開発部

3：昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門

責任著者連絡先：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部 水戸部祐子

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

Tel：03-3231-7229 E-mail：yuko.mitobe@torii.co.jp

均用量調節回数（平均値±標準偏差）は、ESA未治療患者で 2.2 ± 2.0 回、ESA治療患者で 2.5 ± 2.0 回であった。

ESAによる前治療の有無にかかわらず、本剤は同じ初期用量で開始し、同程度の処方量および用量調節回数でHb濃度を適切に維持・管理することが可能であることが示された。

緒言

慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）は腎臓機能が徐々に低下する進行性の病態であり、1983年から2021年にかけて透析療法が必要な本邦の末期CKD患者数は緩徐に増加傾向であった¹⁾。CKDの一般的な合併症の1つである貧血は、日常診療において推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）の低下に伴い頻度が増加する²⁾³⁾。中でも腎性貧血は腎機能障害に伴う腎臓による内因性エリスロポエチン（erythropoietin：EPO）産生の低下が主たる要因と考えられている⁴⁾。

近年開発された低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase：HIF-PH）阻害薬は、低酸素に対する生理学的応答を利用して、EPO産生および鉄利用に関連する遺伝子の発現を調節することで腎性貧血を改善する、新しい作用機序の薬剤である⁵⁾。

2024年現在、日本国内において5種類のHIF-PH阻害薬が販売されている。これまでの臨床試験より、HIF-PH阻害薬は生理的な濃度のEPO産生を誘導し、腎性貧血を是正するとともに、一部鉄関連および脂質関連検査値への影響も確認されている⁶⁾⁷⁾。

エナロデスタット（本剤）は、腎性貧血を伴うCKD患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験が6試験実施されている。これらのうち、検証試験としてSYMPHONY ND試験、長期投与試験としてSYMPHONY ND-Long試験において、保存期CKD患者に対する本剤の有効

性および安全性が報告されている⁸⁾⁹⁾。HIF-PH阻害薬は経口投与製剤であり、注射製剤である赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent：ESA）と比較して、特に保存期CKD患者や腹膜透析患者にとってESA注射のための通院が不要となる投与上の簡便性や侵襲性等の面で有用な治療方法となりえる⁷⁾。また、日本で実施されたコホート研究において、薬物治療を受けていない貧血患者が存在することが報告されており³⁾、HIF-PH阻害薬はESAからの切り替えのみならず、腎性貧血治療を初めて開始するCKD患者においても使用機会が生じると考えられ、処方量管理や用量調節のより詳細なデータが望まれている。

一方、本剤では、SYMPHONY ND試験⁸⁾においてESA未治療患者およびESA治療患者の両集団におけるヘモグロビン（hemoglobin：Hb）管理状況は報告されているものの、ESAを用いた治療歴等の患者背景に応じた用量調節状況および各臨床検査値に関する詳細なデータの報告は限定されている。

そこで本研究では、SYMPHONY ND-Long試験対象患者をESA未治療またはESA治療集団に分け、これら部分集団の集計結果を解析し、それぞれの集団におけるHb管理状況、本剤処方量、用量調節状況および各臨床検査値の推移について検討した。

I 試験対象と解析方法

1. 試験概要

国内で行われた腎性貧血を伴う保存期CKD患者を対象とした本剤の試験のうち、長期投

与試験 (SYMPHONY ND-Long) 結果を解析に用いた。詳細な臨床試験計画は既報のとおりである⁹⁾。今回の集計に関連する試験方法の概要を以下に記述する。

SYMPHONY ND-Long 試験における ESA 未治療の定義は、観察開始日前 12 週以内に ESA 治療を受けていない患者とし、ESA 治療の定義は観察開始日前 8 週以内に ESA 治療を受けた患者とした。主な選択基準は①観察開始日のトランスフェリン飽和度 (transferrin saturation : TSAT) >20% またはフェリチン >50ng/mL、②観察開始日の Hb 濃度が、ESA 未治療患者で ≥ 8.0 g/dL および ≤ 10.5 g/dL 以下、ESA 治療患者で ≥ 9.0 g/dL および ≤ 12.0 g/dL とした。

本剤は、初期用量として 1 日 1 回食前または就寝前に 2mg を 4 週間経口投与された。維持投与期は、Hb 濃度を 10.0~12.0 g/dL で維持するために 1mg から 8mg までの処方量の範囲で用量調節が行われた。投与期間は合計 52 週間であった。

2. 解析方法

解析対象患者は、最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS) とした。SYMPHONY ND-Long 試験における FAS は、本剤が投与され、4 週後の来院日の有効性に関する調査が実施された患者と定義した。

評価期間の Hb 濃度は、24 週間投与時は 20 週および 24 週もしくは 24 週に相当する中止時観察日 (end of treatment : EOT)、52 週間投与時は 48 週および 52 週もしくは 52 週に相当する EOT の Hb 濃度の平均値とし、評価期間の Hb 濃度の記述統計量および平均値の 95% 信頼区間を算出した。投与終了時期の Hb 濃度は、4 週以降で有効性の評価が 2 回測定された場合は EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値を用い、4 週以降で有効性の評価が 1 回のみ測定された場合は EOT の Hb 濃度を用いた。なお、投与完了例の EOT の検査値は 52 週の規定日から 7 日後

以前の最終検査値とし、投与未完了例の EOT の検査値は中止日から 3 日後以前の最終検査値とした。また、評価期間もしくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を達成した患者の割合と割合の正確な 95% 信頼区間 (Clopper-Pearson) を算出するとともに、各観察日の検査値の記述統計量を算出し、推移図 (平均値 $\pm$ 標準偏差) を作成した。

本剤使用状況について、各観察日および試験を通じた投与期間で 1 日あたりの処方量の記述統計量を算出した。また、カテゴリーを定めて度数集計を行い、度数分布図を作成するとともに、投与期間中の用量調節回数を度数集計し、記述統計量を算出した。

各観察日の血清鉄、総鉄結合能 (total iron-binding capacity : TIBC)、TSAT、フェリチンおよびヘプシジンの鉄関連検査値について、記述統計量を算出し、検査値の推移図 (中央値および四分位範囲) を作成するとともに、本剤投与開始後に新たに鉄剤または鉄含有リン吸着薬を開始した被験者数および割合を算出した。また、網状赤血球 (reticulocyte : Ret)、赤血球数 (red blood cell : RBC)、平均赤血球容積 (mean corpuscular volume : MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (mean corpuscular hemoglobin : MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (mean corpuscular hemoglobin concentration : MCHC) および赤血球容積粒度分布幅 (red cell distribution width : RDW) の Hb を除く赤血球関連検査値ならびに総コレステロール、non-HDL コレステロール、LDL コレステロールおよび中性脂肪の脂質関連検査値について、記述統計量を算出し、推移図 (平均値 $\pm$ 標準偏差) を作成した。

表1 被験者背景 (FAS)

		ESA 未治療 (n = 42)	ESA 治療 (n = 88)
年齢 (歳), mean (S.D.)		68.9 (10.8)	71.3 (7.8)
男性, n (%)		18 (42.9)	49 (55.7)
女性, n (%)		24 (57.1)	39 (44.3)
体重 (kg), mean (S.D.)		60.25 (14.19)	58.80 (12.11)
BMI (kg/m ²), mean (S.D.)		24.06 (3.99)	23.12 (3.53)
eGFRcreat (mL/min/1.73m ²), mean (S.D.)		19.39 (8.18)	17.57 (8.80)
eGFRcreat 分類, n (%)	<15mL/min/1.73m ²	14 (33.3)	41 (46.6)
	15≤~<30mL/min/1.73m ²	25 (59.5)	40 (45.5)
	30≤~<45mL/min/1.73m ²	3 (7.1)	5 (5.7)
	45≤~<60mL/min/1.73m ²	0 (0.0)	2 (2.3)
	60mL/min/1.73m ² ≤	0 (0.0)	0 (0.0)
CKD 原疾患, n (%)	慢性糸球体腎炎	6 (14.3)	21 (23.9)
	糖尿病性腎症	11 (26.2)	26 (29.5)
	腎硬化症	11 (26.2)	21 (23.9)
	その他	14 (33.3)	20 (22.7)
前観察期の静注鉄剤処方割合, n (%)		0 (0.0)	0 (0.0)
前観察期の経口鉄剤処方割合, n (%)		6 (14.3)	21 (23.9)
前観察期の鉄含有高リン血症治療処方割合, n (%)		1 (2.4)	1 (1.1)
前観察期の rHuEPO 処方割合, n (%)		0 (0.0)	3 (3.4)
rHuEPO 処方量 (IU/2週), mean (S.D.)		—	4000.0 (1732.1)
ダルベポエチンアルファ処方割合, n (%)		0 (0.0)	42 (47.7)
ダルベポエチンアルファ処方量 (μg/4週), mean (S.D.)		—	68.8 (41.9)
エポエチンベータベグル処方割合, n (%)		0 (0.0)	43 (48.9)
エポエチンベータベグル処方量 (μg/4週), mean (S.D.)		—	79.1 (55.1)

BMI, body mass index ; CKD, chronic kidney disease ; eGFRcreat, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine ; ESA, erythropoiesis-stimulating agent ; FAS, full analysis set ; IU, international unit ; rHuEPO, recombinant human erythropoietin ; S.D., standard deviation

ESA 未治療患者および ESA 治療患者の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

Ⅱ 結 果

1. 被験者背景

ESA 治療有無別の被験者背景 (ESA 未治療 42 例, ESA 治療 88 例) を表 1 に示す。

2. 平均 Hb 濃度および達成率

平均 Hb 濃度の平均値および達成率を表 2 に示した。また, 平均 Hb 濃度の推移図を図 1 に示した。ESA 未治療患者および ESA 治療患者のベースラインの平均 Hb 濃度はそれぞれ

表2 エナロデュスタット投与状況およびHb解析結果

		ベースライン	24週	52週	投与終了時期
ESA 未治療	平均Hb濃度 (g/dL) ^{*1} mean [95% CI]	9.79 [9.62, 9.96] (n = 42)	10.99 [10.81, 11.16] (n = 39)	10.97 [10.77, 11.18] (n = 31)	10.72 [10.42, 11.02] (n = 42)
	平均Hb達成率 ^{*2} % [95% CI]	—	94.9 [82.7, 99.4] (n = 37/39)	93.5 [78.6, 99.2] (n = 29/31)	83.3 [68.6, 93.0] (n = 35/42)
	平均処方量 (mg/day) ^{*3} mean (S.D.)	—	2.62 (1.48) (n = 39)	2.95 (1.77) (n = 32)	2.51 (1.09) (n = 42)
	用量調節回数 (回) ^{*4} mean (S.D.)	—	1.0 (0.9) (n = 42)	1.3 (1.3) (n = 39)	2.2 (2.0) (n = 42)
ESA 治療	平均Hb濃度 (g/dL) ^{*1} mean [95% CI]	10.82 [10.66, 10.99] (n = 88)	10.98 [10.80, 11.15] (n = 74)	10.94 [10.77, 11.11] (n = 62)	10.75 [10.55, 10.95] (n = 88)
	平均Hb達成率 ^{*2} % [95% CI]	—	86.5 [76.5, 93.3] (n = 64/74)	87.1 [76.1, 94.3] (n = 54/62)	77.3 [67.1, 85.5] (n = 68/88)
	平均処方量 (mg/day) ^{*3} mean (S.D.)	—	2.95 (1.86) (n = 77)	3.06 (2.23) (n = 64)	2.71 (1.29) (n = 88)
	用量調節回数 (回) ^{*4} mean (S.D.)	—	1.2 (1.0) (n = 88)	1.6 (1.6) (n = 74)	2.5 (2.0) (n = 88)

*1：平均Hb濃度の集計におけるベースライン値は、観察開始日および0週測定値の平均値とした。

*2：n数は達成例数/評価例数で示した。

*3：24週、52週および投与終了時期の平均処方量は、それぞれ20～24週、48～52週および0週～EOTの処方量を用いて計算した。

*4：24週、52週および投与終了時期の用量調節回数は、それぞれ0～24週、24～52週および0週～EOTの調節回数を用いて計算した。

CI, confidence interval；ESA, erythropoiesis stimulating agent；Hb, hemoglobin；S.D., standard deviation

ESA未治療患者およびESA治療患者の平均Hb濃度10.0g/dL以上12.0g/dL以下への達成率は、それぞれ83.3%（95%信頼区間：68.6～93.0%）および77.3%（95%信頼区間：67.1～85.5%）であった。本剤の使用状況において両集団で大きな違いはなかった。

9.79g/dL（95%信頼区間：9.62～9.96g/dL）および10.82g/dL（95%信頼区間：10.66～10.99g/dL）であった。ESA未治療患者およびESA治療患者における投与終了時期の平均Hb濃度はそれぞれ10.72g/dL（95%信頼区間：10.42～11.02g/dL）および10.75g/dL（95%信頼区間：10.55～10.95g/dL）、平均Hb濃度10.0g/dL以上12.0g/dL以下への達成率は、それぞれ83.3%（95%信頼区間：68.6～93.0%）および77.3%（95%信頼区間：67.1～85.5%）であっ

た。投与期間中の平均Hb濃度は、ESA未治療患者では4週以降、ESA治療患者では本剤投与開始日から管理目標値内（10.0g/dL以上12.0g/dL以下）にコントロールされていた。

3. 各観察日および投与期間の本剤処方量

本剤投与開始から24週時、52週時および投与期間の本剤平均処方量および用量調節回数の度数集計結果を表2に示す。また、各観察日および試験を通じた投与期間の1日あたりの処方量について、カテゴリー度数分布図

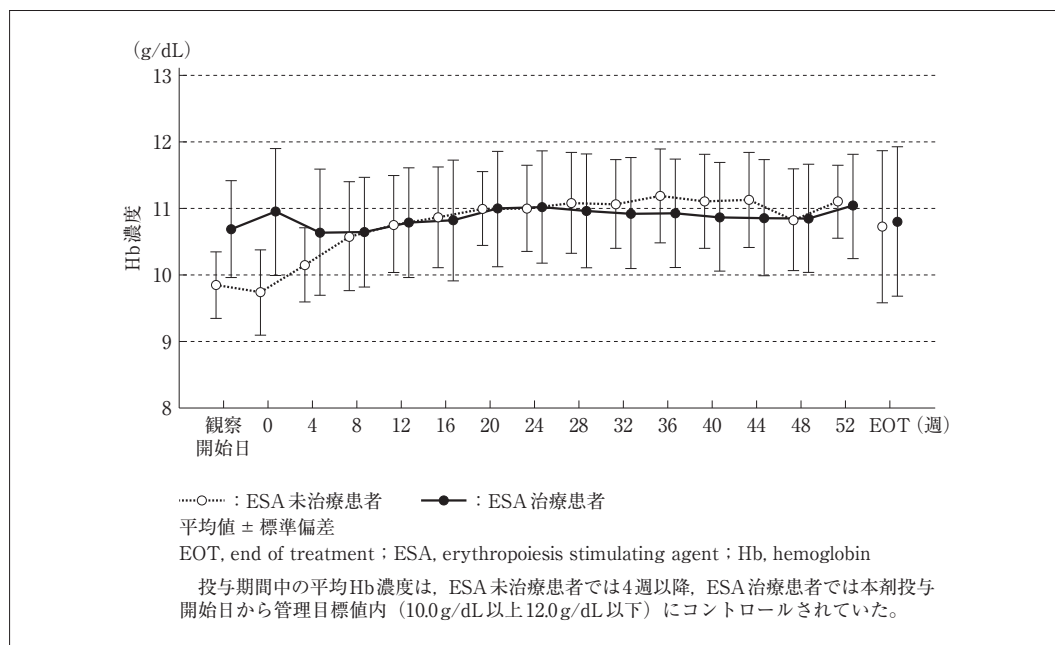


図1 Hb濃度の推移図

を図2に示す。投与終了時期の本剤処方量（平均値±標準偏差）は、ESA 未治療患者で 2.51 ± 1.09 mg/day、ESA 治療患者で 2.71 ± 1.29 mg/dayであった。24週時、52週時および投与期間を通じての平均用量調節回数（平均値±標準偏差）は、ESA 未治療患者でそれぞれ 1.0 ± 0.9 回、 1.3 ± 1.3 回および 2.2 ± 2.0 回、ESA 治療患者でそれぞれ 1.2 ± 1.0 回、 1.6 ± 1.6 回および 2.5 ± 2.0 回であった。

ESA 未治療患者において、52週時点で処方量が1.0 mg/day未満、1.0 mg/day以上2.0 mg/day未満、2.0 mg/day以上4.0 mg/day未満、4.0 mg/day以上6.0 mg/day未満、6.0 mg/day以上8.0 mg/day未満、8.0 mg/day以上の被験者の割合はそれぞれ3.1%（1例）、12.5%（4例）、43.8%（14例）、28.1%（9例）、9.4%（3例）、3.1%（1例）であった。一方、ESA 治療患者ではそれぞれ3.1%（2例）、21.9%（14例）、37.5%（24例）、18.8%（12例）、9.4%（6例）、9.4%（6例）であった。

4. 鉄関連検査値

鉄関連検査値の推移図を図3に示した。なお、本剤投与前に鉄剤または鉄含有リン吸着薬を使用していなかった患者のうち、本剤投与中に経口鉄剤または鉄含有リン吸着薬を開始した患者はESA 未治療患者でそれぞれ13/36例（36.1%）および1/41例（2.4%）、ESA 治療患者で23/67例（34.3%）および3/87例（3.4%）であった。また、本剤投与中に静注鉄剤を開始した患者はESA 未治療患者では存在せず、ESA 治療患者で1/88例（1.1%）であった。

ESA 未治療患者およびESA 治療患者のベースラインの血清鉄の中央値は $71.5 \mu\text{g/dL}$ および $89.5 \mu\text{g/dL}$ であった。ESA 未治療患者は本剤投与開始後、16週までベースラインと同程度の値を推移し、20週にかけて上昇傾向を示し、以降は20週と同程度の値で推移した。ESA 治療患者では明らかな変動は認められなかった（図3）。

ESA 未治療患者およびESA 治療患者のベースラインのTIBCの中央値は $262.5 \mu\text{g/dL}$ および

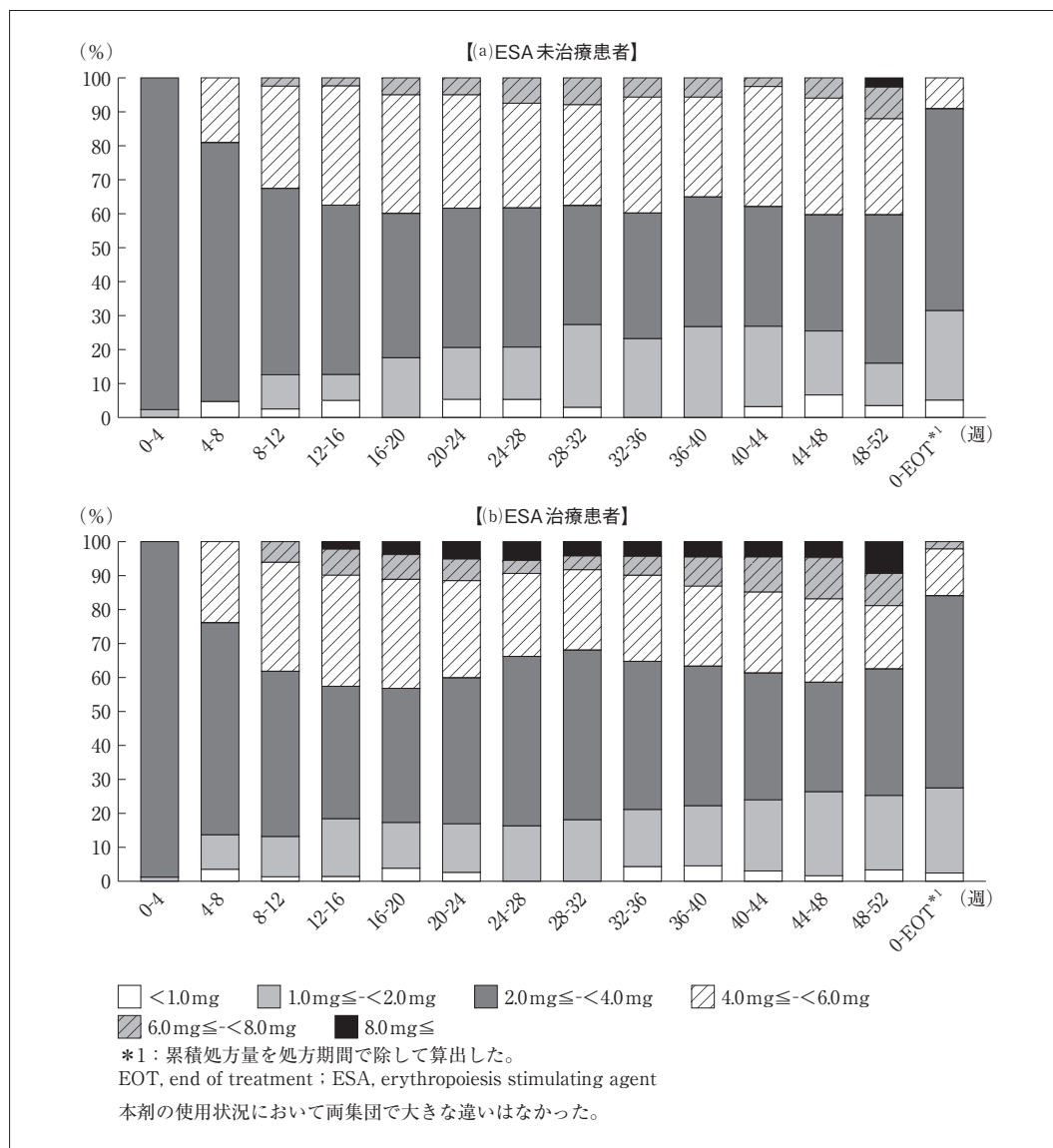


図2 1日あたりの処方量のカテゴリー集計

び266.0 μ g/dLであった。本剤投与開始後、いずれの集団も上昇傾向を示し、ベースラインより高値を推移する傾向が認められた。

ESA未治療患者およびESA治療患者のベースラインのTSATの中央値は26%および33%であった。ESA未治療患者は本剤投与開始後、8週まで低下傾向を示した。その後、上昇傾向を示し、20週以降はベースラインと同程度

の値で推移した。ESA治療患者は本剤投与開始後に低下傾向を示し、ベースラインより低値を推移する傾向が認められた。

ESA未治療患者およびESA治療患者のベースラインのフェリチンの中央値は120.0ng/mLおよび135.5ng/mLであった。ESA未治療患者は本剤投与開始後、8週まで低下傾向を示した。その後、上昇傾向を示し、36週以降はベー

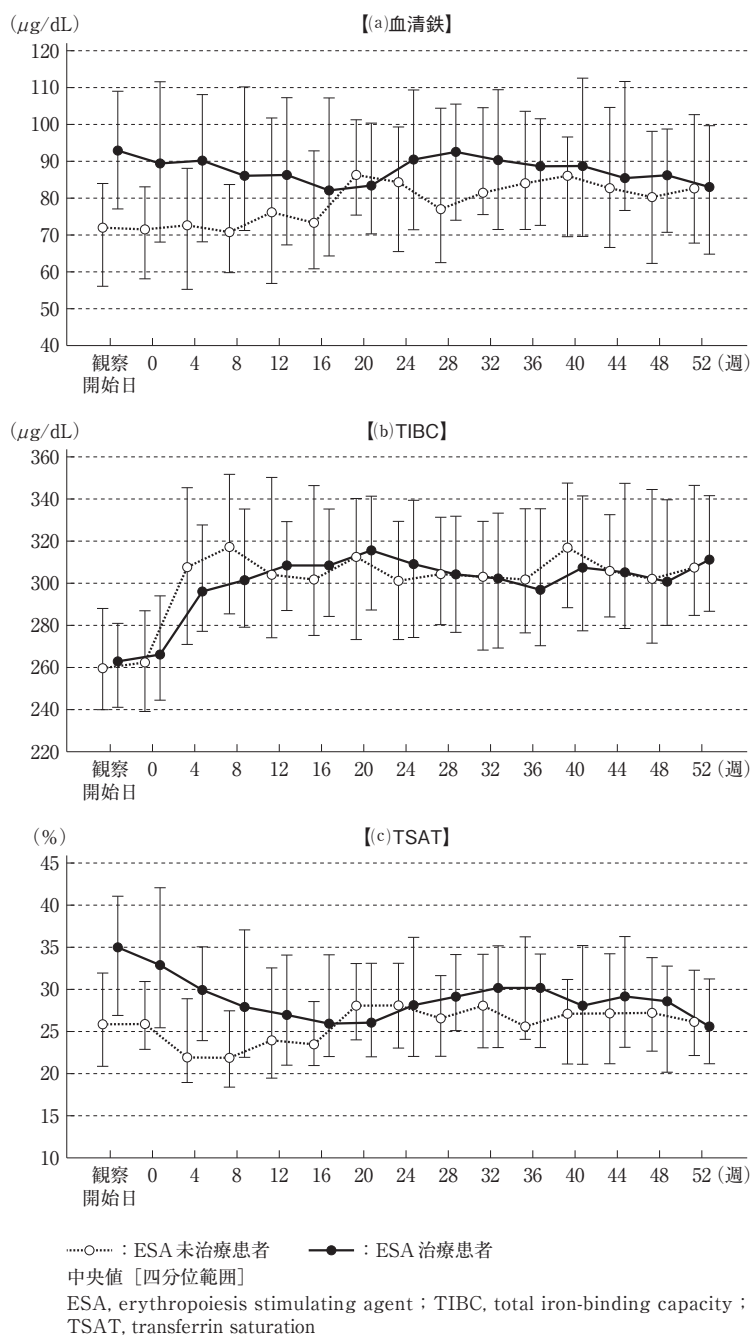


図3 鉄関連検査値の推移図(1)

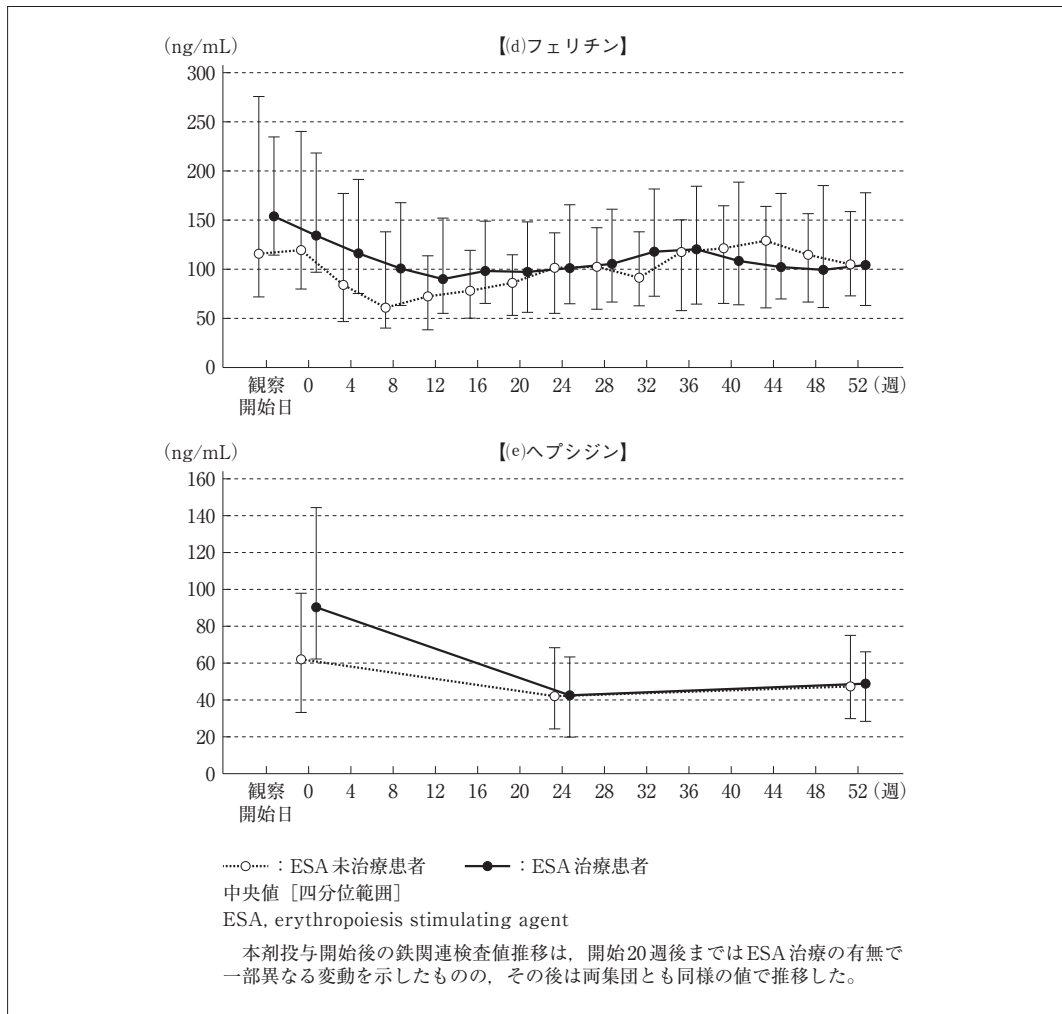


図3 鉄関連検査値の推移図(2)

スラインと同程度の値で推移した。ESA 治療患者は本剤投与開始後に低下傾向を示し、ベースラインより低値を推移する傾向が認められた。

ESA 未治療患者およびESA 治療患者のベースラインのヘプシジンの中央値は62.6ng/mL および90.7ng/mLであった。本剤投与開始後、いずれの集団もヘプシジンの中央値は低下する傾向が認められた。

5. Hbを除く赤血球関連検査値

Hbを除く赤血球関連検査値の推移図を図4に示した。

Ret 数は、両集団ともに本剤投与開始4週後に上昇傾向を示し、ベースラインより高値を推移する傾向が認められた。

ESA 未治療患者のRBCは、本剤投与開始後に上昇傾向を示し、ベースラインより高値を示す傾向が認められた一方、ESA 治療患者のRBCに明らかな変動は認められなかった。

両集団ともに、本剤投与開始後、MCV, MCH, MCHCおよびRDWに明らかな変動は認められなかった。

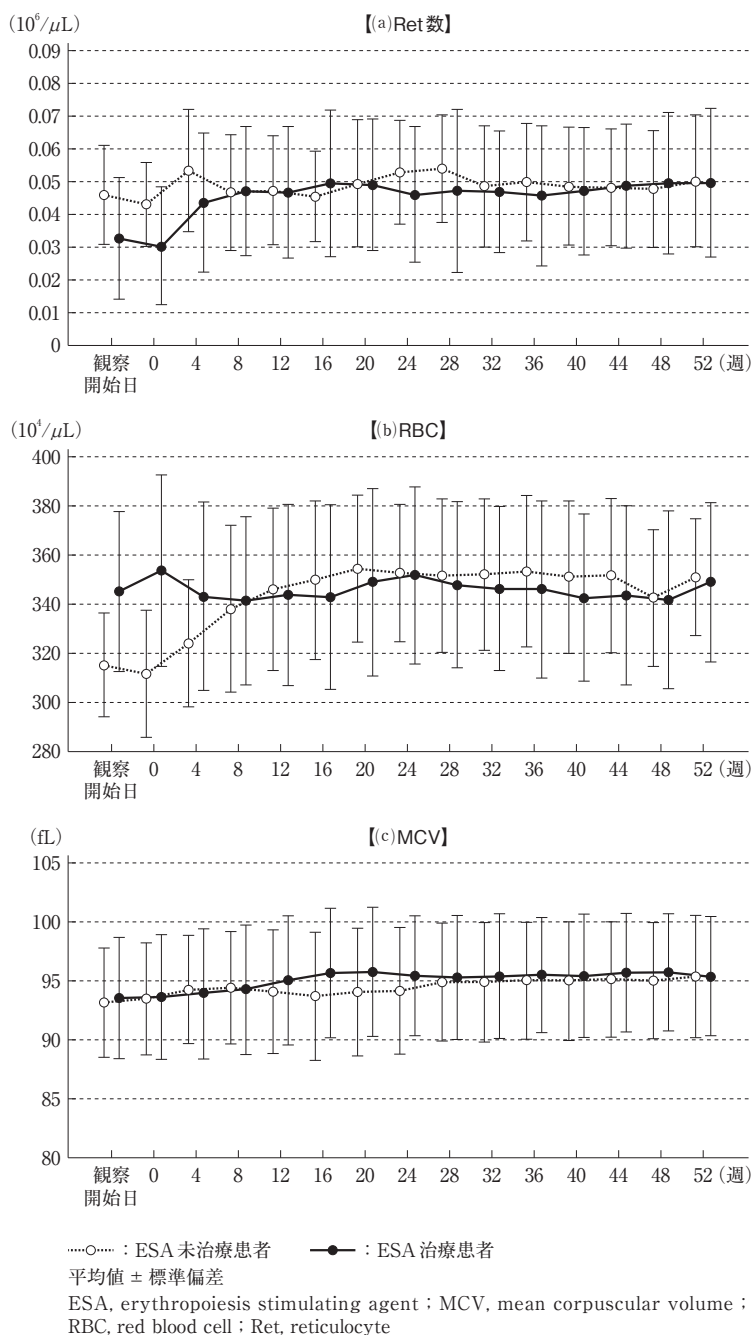


図4 赤血球関連検査値の推移図(1)

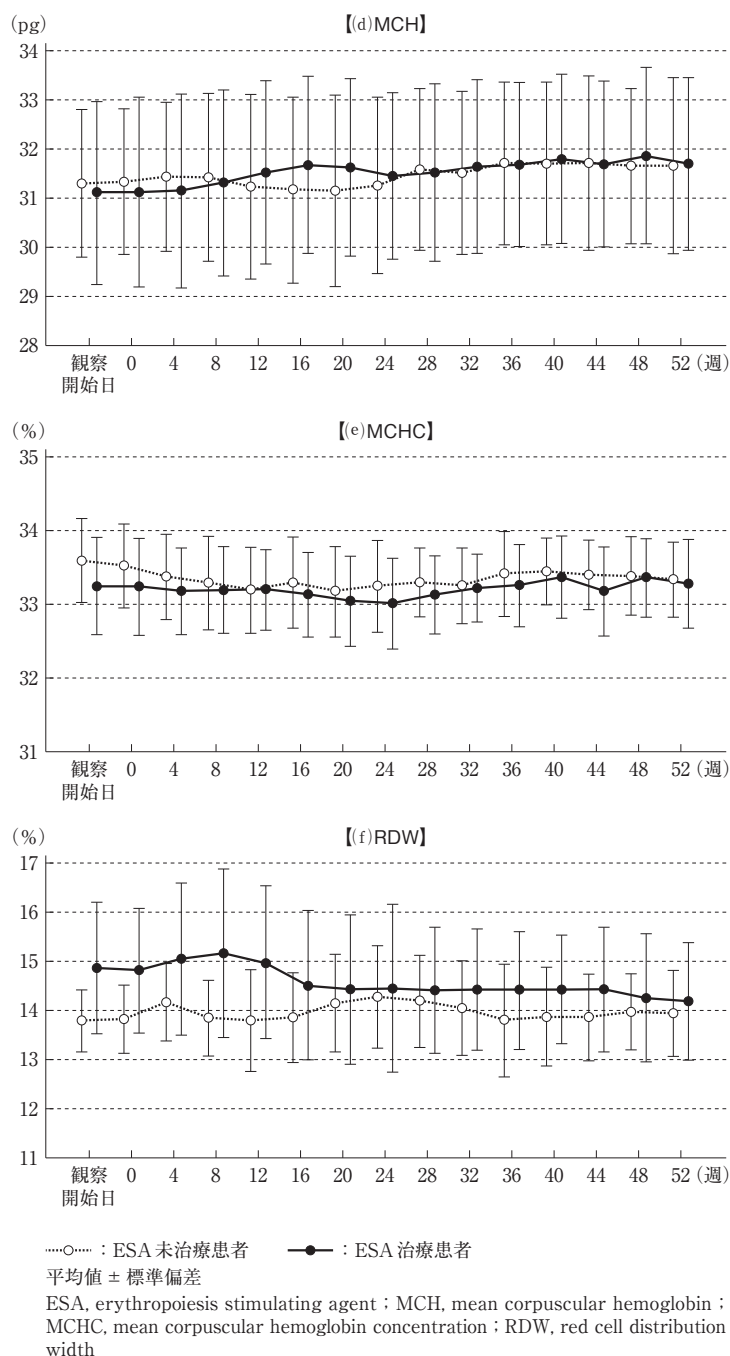


図4 赤血球関連検査値の推移図(2)

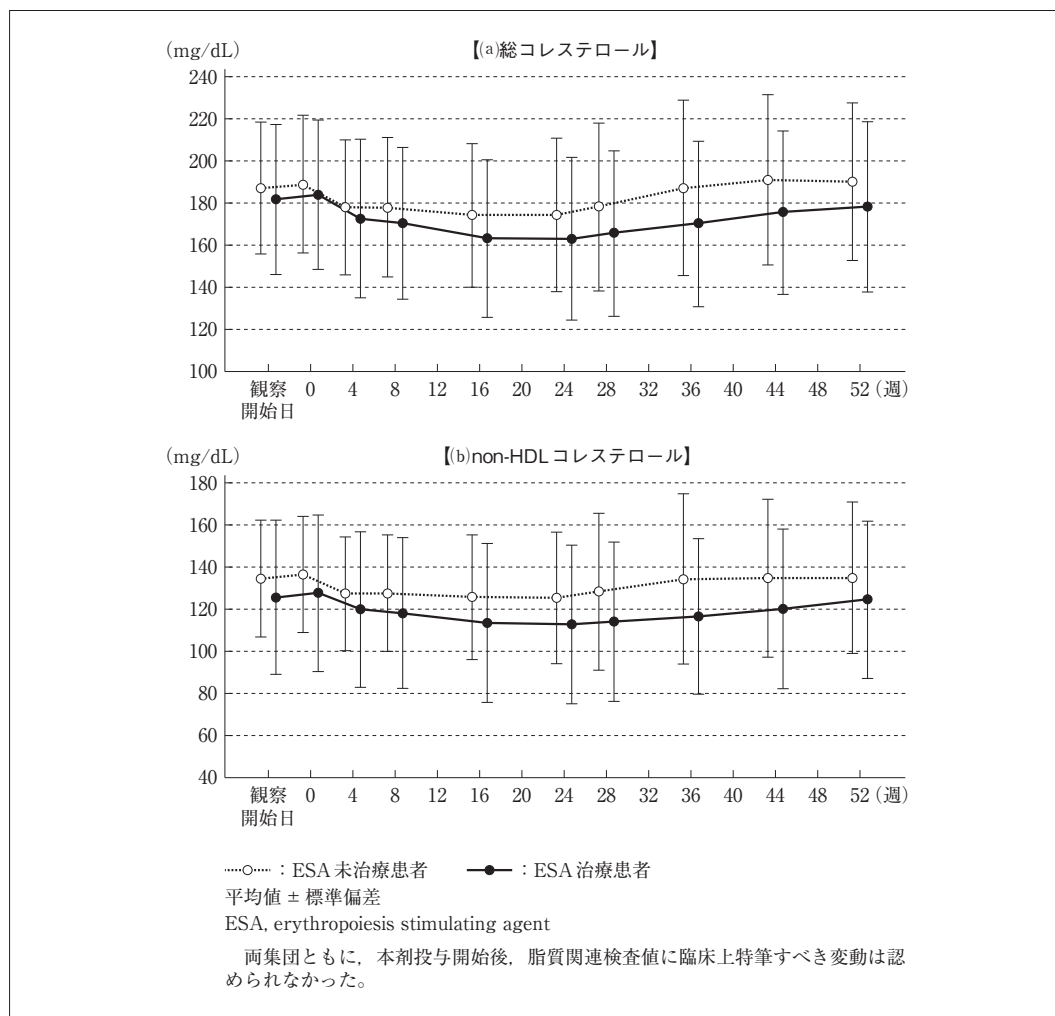


図5 脂質関連検査値の推移図(1)

6. 脂質関連検査値

総コレステロール、non-HDL コレステロール、LDL コレステロールおよび中性脂肪の推移図を図5に示した。

両集団ともに、本剤投与開始後、脂質関連検査値に臨床的特筆すべき変動は認められなかった。

Ⅲ 考 察

本研究は、SYMPHONY ND-Long 試験の ESA 未治療または ESA 治療集団に分けた部分

集団の解析を実施した。ESA 未治療患者および ESA 治療患者の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

平均 Hb 濃度においては、選択基準の設定に起因して ESA 未治療患者のベースラインの平均 Hb 濃度は ESA 治療患者より低く、本剤投与開始後に上昇し、Hb 濃度の管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) にコントロールされていた。ESA 治療患者は治療期間を通じて管理目標値内にコントロールされており、両集団ともに適切に貧血のコントロールが維持されていると考えられた。

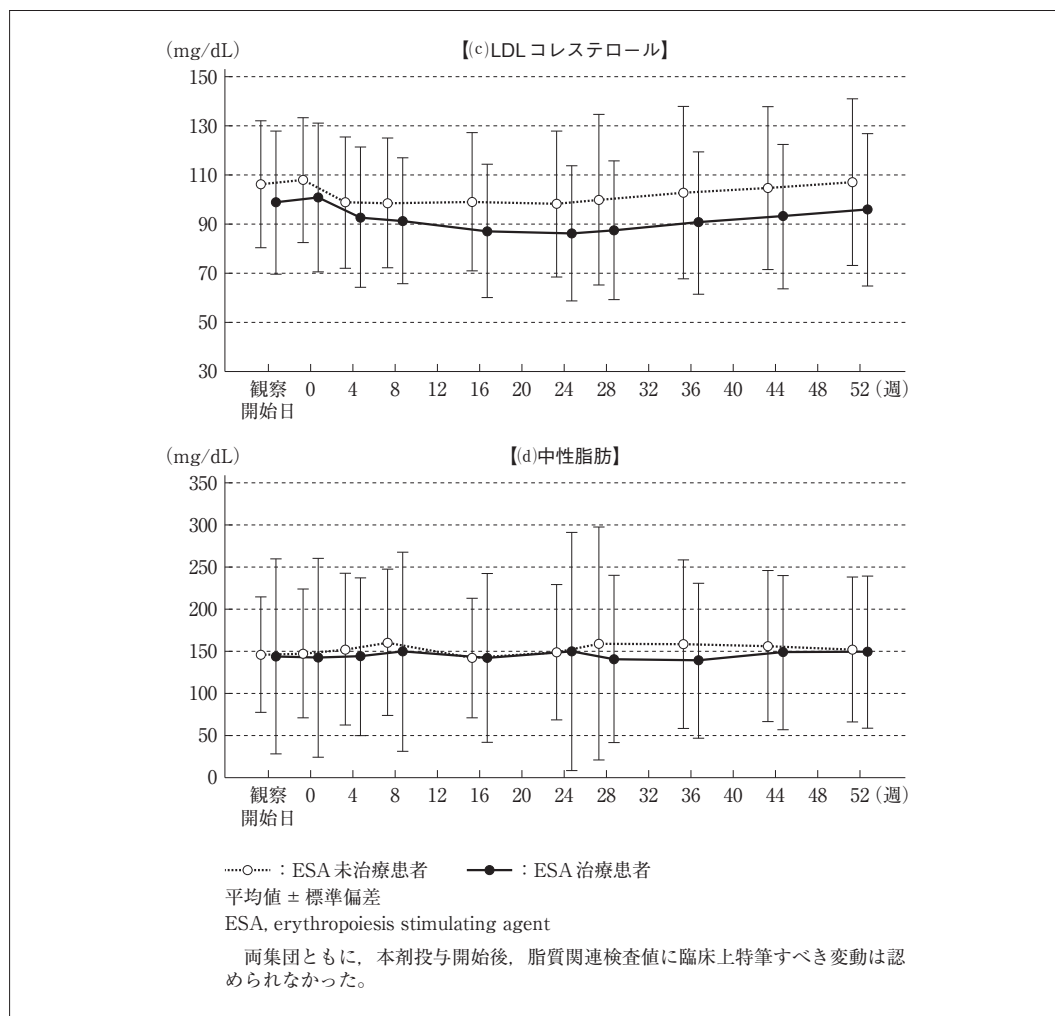


図5 脂質関連検査値の推移図(2)

本剤の使用状況においても両集団で大きな違いはなかった。ベースラインの平均Hb濃度はESA未治療患者で9.79g/dL、ESA治療患者で10.82g/dLであったが、いずれの集団においても同じ初期用量で開始し、同程度の処方量および用量調節回数で治療が可能であることが確認できた。保存期CKD患者に対する本剤の有効性および安全性をダルベポエチンアルファと比較したSYMPHONY ND試験⁸⁾では、試験期間中(24週)のエナロデスタット群の用量調節回数は0回の患者が18.1%、1回の患者が34.3%、2回の患者が29.5%であり、

80%以上の患者で2回以下であった。ダルベポエチンアルファ群の用量調節回数も同様に80%以上の患者で2回以下であった。本研究結果は既報のエナロデスタットの結果と大きな違いはないと考えられた。HIF-PH阻害薬に関する医師アンケート調査では、本剤の利便性について、ESAによる前治療の有無や投与開始時のHbによらず開始用量が固定用量である点が最も評価する特性となっており¹⁰⁾、本研究の結果からも、本剤治療におけるメリットの1つであると考えられた。

HIF-PH阻害薬には鉄の利用障害改善作用が

認められ、HIF-PH阻害薬投与においては、十分な鉄補充を行うことの重要性が示されている¹¹⁾。SYMPHONY ND-Long試験でもHb濃度の推移、フェリチンまたはTSATを踏まえ、医師判断で鉄剤の処方可能としていた。そのような試験環境下において、本剤投与開始後の鉄関連検査値推移は、開始20週後まではESA治療の有無で一部異なる変動を示したものの、その後は両集団とも同様の値で推移した。本推移結果はSYMPHONY ND試験⁸⁾とも類似していた。

本剤の安全性については、SYMPHONY ND-Long試験の全体集団において安全性に大きな問題がなかったことを報告している⁹⁾。脂質関連検査値については、動物実験によりHIF-PH阻害薬が全身の脂質代謝さらにインスリン抵抗性などのエネルギー代謝に影響を及ぼす可能性が指摘されHIF-PH阻害薬によるコレステロール低下に伴う心血管系合併症への影響については検討課題であるとされており、一部の臨床試験でも低下作用が報告されている¹¹⁾¹²⁾。今回、全体集団と同様に、ESA未治療患者でもESA治療患者でも脂質関連検査値に特段大きな変動は認められず、本研究結果からは脂質関連検査値に対する本剤治療の特段の影響は認められなかった。

本研究の限界としては、①対照群を設定していないため既存治療との比較を実施できない、②52週までの試験であり、より長期の推移は把握できない、などの点が挙げられる。

結 論

エナロデスタットによる保存期CKD患者の腎性貧血治療において、ESAによる前治療の有無にかかわらず、本剤は同じ初期用量で開始し、同程度の処方量および用量調節回数でHb濃度を適切に維持・管理することが可能であることが示された。

利益相反

本剤の第Ⅲ相臨床試験は日本たばこ産業株式会社が実施し、本解析は鳥居薬品株式会社が実施した。本論文の作成ならびに投稿に関わる費用は、鳥居薬品株式会社が負担した。金児 憲、丸山 彩、藤川 凌および水戸部祐子は鳥居薬品株式会社の社員である。是友良介は日本たばこ産業株式会社の社員である。秋澤忠男は鳥居薬品株式会社より講演料およびアドバイザー料を受領している。

引 用 文 献

- 1) 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦ほか. わが国の慢性透析療法の現況 (2022年12月31日現在). 透析会誌 2023 ; 56(12) : 473-536.
- 2) Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia : the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002 ; 162 : 1401-1408.
- 3) Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan : A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One.* 2020 ; 15(7) : e0236132.
- 4) Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; 22(10) : 2900-2908.
- 5) Locatelli F, Fishbane S, Block GA, et al. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol.* 2017 ; 45 : 187-199.
- 6) Del Vecchio L, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 ; 27 : 613-

- 621.
- 7) Stoumpos S, Crowe K, Sarafidis P, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease : a document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 ; **39** : 1710-1730.
- 8) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. A Phase 3 Study of Enarodustat in Anemic Patients with CKD not Requiring Dialysis : The SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep*. 2021 ; **6** : 1840-1849.
- 9) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. Two long-term phase 3 studies of enarodustat (JTZ-951) in Japanese anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis or on maintenance hemodialysis : SYMPHONY ND-Long and HD-Long studies. *Ther Apher Dial*. 2022 ; **26** : 345-356.
- 10) 中元秀友. 保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者に対する HIF-PH 阻害薬の薬剤選択時に重視する特性およびエナロデュスタットの評価に関する医師アンケート調査. 新薬と臨牀 2024 ; **73** : 544-555.
- 11) 内田啓子, 南学正臣, 阿部雅紀ほか. 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. 日本腎臓学会誌 2020 ; **62**(7) : 711-716.
- 12) Huang Q, You M, Huang W, et al. Comparative effectiveness and acceptability of HIF prolyl-hydroxylase inhibitors versus for anemia patients with chronic kidney disease undergoing dialysis : a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 ; **14** : 1050412.

Hemoglobin Management, Dosage, and Dose Adjustment Frequencies of the HIF-PH Inhibitor Enarodustat in Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease : A Subgroup Analysis of ESA-Naïve and ESA-Treated Patients in the SYMPHONY ND-Long Study

Akira Kaneko¹, Aya Maruyama¹, Ryo Fujikawa¹, Yuko Mitobe¹,
Ryosuke Koretomo² and Tadao Akizawa³

1 : Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

2 : Clinical Development Department, Japan Tobacco Inc.

3 : Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Corresponding author : Yuko Mitobe

Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

3-4-1, Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan

Tel : +81-3-3231-7229 E-mail : yuko.mitobe@torii.co.jp

Abstract

In the long-term Phase III trial (SYMPHONY ND-Long) of enarodustat (a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase [HIF-PH] inhibitor) in patients with non-dialysis chronic kidney disease (CKD), a subgroup analysis was conducted, dividing patients

into two groups : an erythropoiesis-stimulating agent (ESA)-naïve group and ESA-treated group. The study evaluated changes in hemoglobin (Hb) levels, enarodustat dosage, frequency of dose adjustments, and trends in clinical laboratory values in both groups.

No notable differences in baseline characteristics were observed between the two groups.

For anemia management, the mean Hb level during the enarodustat administration period was maintained within the target range from week 4 in the ESA-naïve group and from the start of administration in the ESA-treated group. At the end of treatment, the average enarodustat dosage (mean $\pm$ S.D.) was 2.51 $\pm$ 1.09mg/day in the ESA-naïve group and 2.71 $\pm$ 1.29mg/day in the ESA-treated group. The average number of dose adjustments during the 52-week administration period (mean $\pm$ S.D.) was 2.2 $\pm$ 2.0 in the ESA-naïve group and 2.5 $\pm$ 2.0 in the ESA-treated group.

These findings suggest that enarodustat can be initiated at the same starting dose, and Hb levels can be effectively maintained with similar dosage and dose adjustment frequencies, regardless of prior ESA treatment.

(受理日 : 2024年12月9日)