

経口腎性貧血治療薬



「エリスロポエチンの経口薬? (本ニュース 305号)」でも紹介した続編になります。その時は腎性貧血治療薬のロキサデュスタット(エベレンゾ®)で作用機序(HIF-PH 阻害)を紹介しましたが、実は現時点で5種類の製品が発売されている人気の高い? 系統の薬になります。適応症は同じ「腎性貧血」ですが、細かな点での違いがないだろうか? という自己流の製品間比較になります。

1) 復習: HIF-PH阻害薬の作用機序

低酸素誘導因子(HIF)は低酸素下において誘導される蛋白質でエリスロポエチンの産生を促進する転写活性化因子です。通常酸素条件下では低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)により分解されやすくなります。そこで本剤はHIF-PHを阻害してエリスロポエチン誘導を促進する薬剤になります。

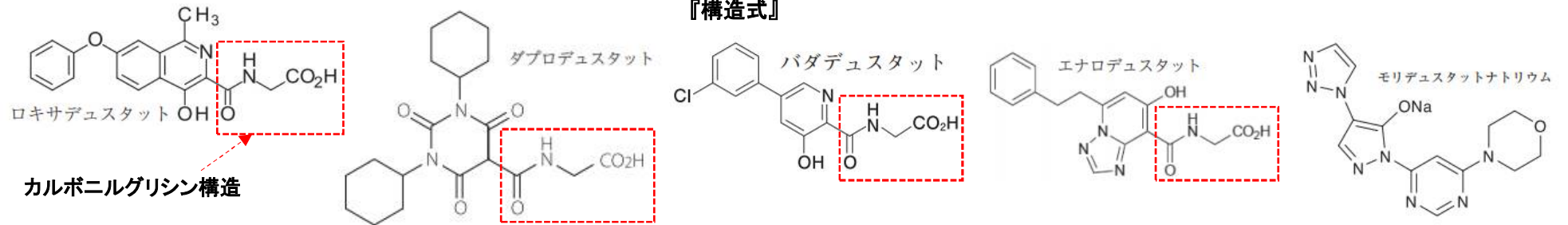
2) HIF-PH阻害薬の比較(次ページ表参照)

- ①**用法用量**: エリスロポエチン製剤未使用や切替え用の用量設定や腹膜透析(CAPD)/血液透析別の用量設定など製品間で微妙に条件が異なります。ロキサデュスタット(エベレンゾ®錠)のみが週3回投与ですが、他の4製品は毎日投与になっています。
- ②**半減期と定常状態の存在**: 「投与間隔÷半減期」が3以下であれば定常状態あり、4以上であれば定常状態なしの薬と見なせますが、ロキサデュスタット=7.1、ダブロデュスタット=7.5、バダデュスタット=4.0、エナロデュスタット=2.9、モリデュスタット=3.1 となり、定常状態がありそうな製品はエナロデュスタットとモリデュスタットの2製品のみでした。他の製剤は定常状態はないですが、合成されるエリスロポエチンの半減期が18~31時間(エポジン注射®のデータ)と長いので阻害薬自体の血中濃度が低くても臨床効果は持続すると考えられます。
- ③**代謝酵素**: 主にCYP2C8がグルクロン酸抱合によって代謝されます。CYP2C8の体内含有量は少ないですが薬物代謝で重要な亜種でもあります(グッドマンギルマン薬理書)。
- ④**排泄(fu)**: 尿中未変化体排泄率(fu)はいずれも10%未満と小さく1%未満の製剤すらありますので、肝消失型薬剤になりますが、次表中(φ);肝障害注意なし、(*);中等度肝障害以上で減量考慮、(**);軽度肝障害以上で減量考慮となっており製剤間で対応が異なります。
- ⑤**重大な副作用**: 機序的に赤血球を増加させ血液の粘性が上がり、血栓ができやすい状態になりますから、いずれの製剤にも血栓塞栓に対する警告がついています。
- ⑥**薬価**: ロキサデュスタットが週3回のため代表的な用量で1週間当たりの薬価を計算したところ、1,931~2,633円となり多少のバラツキはあるものの2,300円前後のようです。エリスロポエチン注射(エポジン®)を1回1,500~3,000単位、週3回注射した時の薬価は1,671~3,042円で平均2,300円前後となり、内服薬も注射薬も薬価としてはほぼ同じとなりました。
- ⑦**構造式**: モリデュスタット以外の4製品はカルボニルグリニン基(赤点線枠)を共通に持ち、窒素を含む複素環に結合した形をしています。モリデュスタットは窒素を含む4つの複素環から構成されており他の製品と一線を画した構造をしています。HIF-PHへの結合部位が他の製品と異なるかもしれませんから他製品と違う副作用が今後報告されるかもしれません。しかし他製品も最近発売されたばかりですから、どのような副作用が起こるかは未知といえるでしょう。(終わり)

<HIF-PH阻害薬の比較>

一般名	ロキサデュスタット	ダプロデュスタット	バダデュスタット	エナロデュスタット	モリデュスタット
商品名	エベレンゾ錠	ダーブロック錠	バフセオ錠	エナロイ錠	マスーレッド錠
発売開始	2019年11月	2020年8月	2020年8月	2020年12月	2021年4月
製造販売元	アステラス	グラク・スミスクライン	田辺三菱	日本たばこ	バイエル
適応症	腎性貧血	腎性貧血	腎性貧血	腎性貧血	腎性貧血
用法用量			1回 300(≦600mg)、分1		
EPO未	1回 50(≦3.0mg/kg)週3	CKD:1回 2/4(≦24mg)、分1			1回 25(≦200mg)分1食後
EPO替	1回 70/100(≦同上)週3	CKD:1回 4(≦24mg)、分1			1回 25/50(同上)同上
CKD&CAPD				1回 2(≦8mg)分1食前/眠前	
透析患者		1回 4(≦24mg)、分1		1回 4(≦8mg)分1食前/眠前	1回 75(≦200mg)分1食後
半減期($\tau/t_{1/2}$)	8.0~9.3h(7.1)	3.2h(7.5)	6.0~6.1h(4.0)	7.7~9.1h(2.9)	5.6~9.7h(3.1)
代謝酵素等	CYP2C8/UGT1A9	CYP2C8/BCRP	UGT1A1/7/8/9、OAT1/3	CYP2C8/9、3A4	UGT1A1
酵素阻害	CYP2C8/OATP1B1/BCRP	CYP2C8/OATP1B1&1B3	BCRP/OAT3	-	-
排泄 fu(肝注)	1%(*)	<0.05%(**)	<1%(*)	7%(φ)	3~6%(*)
重大副作用	血栓塞栓、痙攣発作	血栓塞栓	血栓塞栓、肝機能障害	血栓塞栓	血栓塞栓、間質性肺疾患
警告	各種血栓症	各種血栓症	各種血栓症	各種血栓症	各種血栓症
薬価(1週間)	50mg/回:2381.7円	4mg/回:2291.8円	300mg/回:2633.4円	2mg/回:1931.3円	50mg/回:2311.4円

『構造式』



EPO:エリスロポエチン製剤、CKD:慢性腎障害、CAPD:腹膜透析、 $\tau/t_{1/2}$;投与間隔/半減期、fu:未変化体尿中排泄率、肝注;肝障害時の注意(本文参照)