



Press Release

2018年10月30日

ロキサデュスタット 透析期の慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象として 日本で実施した2つの第III相試験のデータを発表

- 米国腎臓学会 *Kidney Week 2018* -

アステラス製薬株式会社(本社:東京、代表取締役社長 CEO:安川 健司、以下「アステラス製薬」)と FibroGen, Inc.(NASDAQ:FGEN、本社:米国カリフォルニア州サンフランシスコ、CEO:Thomas B. Neff、以下「FibroGen 社」)は、共同で開発を進めているロキサデュスタット(開発コード:ASP1517/FG-4592)について、透析期の慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease:CKD)に伴う貧血患者を対象として日本で実施した2つの第III相試験(1517-CL-0302 および 1517-CL-0307)のデータが、2018年10月23日から28日にカリフォルニア州サンディエゴで開催された米国腎臓学会(American Society of Nephrology:ASN)の *Kidney Week 2018* において発表されたことを、お知らせします。

1517-CL-0302 試験では、日本人の腹膜透析患者におけるロキサデュスタットの有効性と安全性を評価しました。本試験では、赤血球造血刺激因子製剤(Erythropoiesis Stimulating Agent:ESA)による既治療もしくは未治療の日本人の腹膜透析患者において、ロキサデュスタットの投与によりヘモグロビン(Hb)値が目標範囲内に維持され、ロキサデュスタットの良好な忍容性が確認されました。1517-CL-0307 試験では、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤(rHuEPO)またはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤(一般名、以下「ダルベポエチン アルファ」)による治療歴を有する血液透析期のCKDに伴う貧血患者を対象として、ロキサデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチン アルファと比較して評価しました。本試験において、ロキサデュスタットは血液透析期の患者においてHb値を10-12 g/dLの範囲で効果的に維持し、ダルベポエチン アルファに対する非劣性が確認されました。また、両試験において、安全性プロファイルはこれまでのCKD患者群を対象とした臨床試験で認められた結果と一致しました。

ロキサデュスタットの2つの第III相試験データに関する主な発表内容は、以下の通りです。

1517-CL-0302 試験

Title: Phase 3, Multicenter, Open-Label Study of Intermittent Oral Roxadustat in Peritoneal Dialysis CKD Patients with Anemia

(発表番号: SA-OR075, 口頭発表セッション、10月27日(土)午後 5:54 - 6:06 (米国太平洋時間)、サンディエゴ コンベンションセンター Room 2)

試験デザイン

- 本多施設共同、24週間の無作為化、非盲検第III相試験は、日本人の腹膜透析期のCKDに伴う貧血患者を、登録前のESAの治療歴に基づき2つのグループに組み入れました。
- ESA未治療患者は、ロキサデュスタット 50 mg または 70 mg の投与群に無作為に割り付けられました。ESA既治療患者は、これまでのESAの用量に応じて、ロキサデュスタット 70 mg または 100 mg に切り替えました。
- 試験期間を通して、Hb値が10-12 g/dLの目標範囲内に維持されるように用量を調整しました。
- 有効性評価項目は、投与18週から24週における目標Hb値の維持率、投与終了時までの累積奏効率(Hb値が10.0 g/dL および 10.5 g/dL 以上、かつベースラインよりHb値が1.0 g/dL 以上上昇)、投与18週から24週の平均Hb値およびベースラインからの平均Hb値変化量、ならびに投与0週から4週目までのHb値上昇速度としました。
- 安全性プロファイルは、有害事象(Adverse Events: AEs)の発現頻度により評価しました。

試験結果

- 56症例の患者(ESA未治療患者群: 13症例、ESA既治療患者群: 43症例)が組み入れられました。
- 有効性評価項目
 - Hb値の維持率はESA未治療患者群では92.3%(95%信頼区間: 64.0、99.8)、ESA既治療患者群では74.4%(95%信頼区間: 58.8、86.5)でした。
 - 投与18週から24週において少なくとも一度はHb値が測定された患者でのHb値の維持率はESA未治療患者群では92.3%(95%信頼区間: 64.0、99.8)、ESA既治療患者群では86.5%(95%信頼区間: 71.2、95.5)でした。

- ESA 未治療患者群での累積奏効率は、Hb 値に基づきいずれの基準でも 100.0%でした。
- 投与 18 週から 24 週の平均 Hb 値の平均は、ESA 未治療患者群では 11.05 g/dL (95%信頼区間: 10.67、11.42)、ESA 既治療患者群では 10.93 g/dL (95%信頼区間: 10.73、11.13)でした。
- 投与 18 週から 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの平均変化量は、ESA 未治療患者群では 1.69 g/dL (95%信頼区間: 1.06、2.33)、ESA 既治療患者群では 0.14 g/dL (95%信頼区間: -0.12、0.39)でした。
- ESA 未治療患者群では、投与 0 週から 4 週までの Hb 値上昇速度の平均値 (標準偏差)は、ロキサデュスタット 50 mg および 70 mg の投与群で、それぞれ 0.193 g/dL/週 (0.203) および 0.556 g/dL/週 (0.408) でした。
- 試験治療下で発現した主な有害事象 (The most common Emergent Adverse Events: TEAEs) は鼻咽頭炎、背部痛、カテーテル留置部位感染、下痢、嘔吐、腹痛、結膜炎、便秘、悪心、そう痒症でした。

1517-CL-0307 試験

Title: Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Conversion Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan

(発表番号: TH-PO1151, ポスターセッション、10 月 25 日 (木) 午前 10 時-正午 (米国太平洋時間)、展示ホール)

試験デザイン

- 本多施設共同、24 週間の無作為化、二重盲検、ダブルダミー、ダルベポエチン アルファ対照第 III 相試験は、rHuEPO またはダルベポエチン アルファ治療から切り替えられた 12 週間以上の血液透析を受けている日本人の CKD に伴う貧血患者を組み入れました。
- 患者は、ロキサデュスタット (70 mg または 100 mg、週 3 回投与) 群もしくはダルベポエチン アルファ (10-60 µg、週 1 回投与) 群に無作為に割り付けられました。また、ロキサデュスタットの用量は Hb 値が 10-12 g/dL に維持されるように調整しました。
- 主要評価項目は、投与 18 週から 24 週におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量としました。投与 18 週から 24 週における平均 Hb 値の 95%信頼区間が 10-12

g/dL の範囲内であればロキサデュスタットの有効性が確認されます。投与 18 週から 24 週におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量におけるロキサデュスタット群とダルベポエチン アルファ群の群間差の 95%信頼区間の下限値が、-0.75 g/dL を上回ればダルベポエチン アルファに対するロキサデュスタットの非劣性が確認されます。

- 副次評価項目は、投与 18 週から 24 週の平均 Hb 値、投与 18 週から 24 週における平均 Hb 値が 10-12 g/dL の患者の割合（維持率）、鉄パラメーター（血清鉄、フェリチン、トランスフェリン飽和度（Transferrin Saturation: TSAT）、トランスフェリン、総鉄結合能（Total Iron Binding Capacity: TIBC）などとした。
- 安全性プロファイルは、AEs の発現頻度および眼科検査（眼底写真および光干渉断層撮影（Optical Coherence Tomography: OCT））などにより評価しました。

試験結果

- 303 名の患者が、ロキサデュスタット群（151 症例）もしくはダルベポエチン アルファ群（152 症例）に無作為に割り付けられました。
- 投与 18 週から 24 週のロキサデュスタット群における平均 Hb 値の平均は、10.99 g/dL（95%信頼区間: 10.88、11.10）で、ロキサデュスタットの有効性が確認されました。
- 投与 18 週から 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量におけるロキサデュスタット群とダルベポエチン アルファ群の群間差は -0.02 g/dL（95%信頼区間: -0.18、0.15）であり、ダルベポエチン アルファに対するロキサデュスタットの非劣性が確認されました。
- Hb 値の維持率は、ロキサデュスタット群で 79.3%（95%信頼区間: 72.0、85.5）、ダルベポエチン アルファ群で 83.4%（95%信頼区間: 76.5、89.0）でした。
- 投与 18 週から 24 週において少なくとも一度は Hb 値が測定され Hb 値が 10-12 g/dL に維持された患者の割合は、ロキサデュスタット群で 95.2%（95%信頼区間: 89.8、98.2）、ダルベポエチン アルファ群で 91.3%（95%信頼区間: 85.3、95.4）でした。
- ロキサデュスタット群では、血清鉄、フェリチン、TSAT は臨床的に安定しており、トランスフェリンおよび TIBC は投与 4 週まで増加し、その後も安定していました。ダルベポエチン アルファ群では、鉄パラメーターに顕著な変化は認められませんでした。
- 両群に認められた主な TEAEs は、鼻咽頭炎、シャント狭窄、下痢、挫傷、嘔吐でした。
- 眼科検査において、眼底写真の盲検評価では、治療期間中に網膜出血が新規に確認されたあるいは悪化した患者の割合は、ロキサデュスタット群で 32.4%、ダルベポエチ

ンアルファ群で 36.6%でした。OCT 検査では、臨床的に意義のある網膜厚の変化は投与 0 週から治療終了時まで両群ともに認められませんでした。

- ダルベポエチン アルファ群と比較して、ロキサデュスタット群で網膜出血などの眼科的異常のリスク増加は認められませんでした。
- ロキサデュスタットは、良好な忍容性を示すとともに、安全性プロファイルは、ダルベポエチンアルファと同様であり、これまでの報告と一致していました。

ロキサデュスタットの試験詳細については clinicaltrials.gov をご参照ください。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=roxadustat&Search=Search>.

以上

慢性腎臓病 (CKD) および貧血について

CKDは、世界で2億人以上*1が罹患していると推定され、特に日本では罹患率が年々著しく増加しています*2。年齢を問わずに発症しますが、一般的に高齢者に多く見られ罹患率も増加しています。貧血はCKD患者において一般的に見られる合併症であり、透析患者または保存期患者(透析導入前)のいずれにおいても高い有病率と死亡リスクの増加が認められています。さらにCKDは心血管疾患の原因になる可能性があり、依然として大きなアンメットメディカルニーズが存在し、世界的に重要な医療上の課題となっています。

ロキサデュスタットについて

ロキサデュスタットは、FibroGen 社によって見いだされた化合物で、経口投与が可能な低酸素誘導因子(HIF)プロリン水酸化酵素阻害剤です。透析期および保存期のCKDに伴う貧血の治療薬としてグローバルに第III相試験が進行中です。HIFは、生体が低酸素の状態に晒されたときに自然な生理学的反応を誘導して赤血球生成(赤血球が生成されるプロセス)を最適化する転写因子です。ロキサデュスタットはHIFの分解酵素であるプロリン水酸化酵素を阻害することにより、低酸素状態を引き起こすことなくHIFの活性を強化して赤血球造血反応を誘導します。

アステラス製薬とFibroGen社は、欧州、独立国家共同体(CIS)、中東、南アフリカ等においてCKDおよび骨髄異形成症候群に伴う患者の貧血を対象としたロキサデュスタットの開発を共同で行っています。またFibroGen社は、米国、中国を含む他の地域において、同様の貧血疾患を対象としたロキサデュスタットの開発をAstraZeneca社と共同で行っています。

現在、ロキサデュスタットの骨髄異形成症候群(MDS)における貧血治療について、米国においては第III相臨床試験が、中国においては第II/III相試験が行われています。

試験の詳細は以下のリンク先の clinicaltrials.gov をご参照ください:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=roxadustat&Search=Search>

*1: Ojo, A. Addressing the Global Burden of Chronic Kidney Disease Through Clinical and Translational Research. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2014, no. 125, p. 229-246

*2: Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y. *Nephrol Dial Transplant*. 2010, Aug, vol. 25, no. 8, p. 2557-2564.

アステラス製薬について

アステラス製薬株式会社は、東京に本社を置き、「先端・信頼の医薬で、世界の人々の健康に貢献する」ことを経営理念に掲げる製薬企業です。アステラス製薬の詳細については、(<https://www.astellas.com/jp/>)をご覧ください。

FibroGen 社について

サンフランシスコに本社を置き、北京と上海に子会社を持つ FibroGen 社は、ファーストインクラスのパイプラインの探索と開発を行う大手バイオ製薬企業です。FibroGen 社は、貧血、線維症および癌の治療のための革新的な医薬品を生み出すために、同社の先駆的な専門知識を用いて、低酸素誘導性因子(HIF)、結合組織成長因子(CTGF)の生物学的研究、および臨床開発を行っています。FibroGen 社の最も開発が進んだ化合物であるロキサデュスタットは、低酸素誘導因子(HIF)プロリン水酸化酵素の経口低分子阻害剤です。同剤の開発状況に関しては、慢性腎臓病(CKD)に伴う貧血治療については世界の広い地域に渡って行われた第 III 相臨床試験が終了しつつあり、一方、中国においては同社子会社が CKD に伴う貧血治療のための新薬承認申請を提出し、現在、国家薬品监督管理局(SDA)が審査中です。骨髄異形成症候群(MDS)における貧血治療については、米国および欧州における第 III 相臨床試験ならびに中国における第 II/III 相試験が行われております。また、結合組織成長因子(CTGF)の領域において、FibroGen 社の抗 CTGF ヒトモノクローナル抗体 Pamrevlumab が、特発性肺線維症(IPF)および膵臓癌の治療についての第 III 相臨床試験に進んでおり、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)については、現在第 II 相臨床試験が行われています。FibroGen 社は、中国で生合成角膜の開発も行っています。詳細につきましては、FibroGen 社のサイト(www.fibrogen.com)をご覧ください。

アステラス製薬 注意事項

このプレスリリースに記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述およびその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬の業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知および未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。さまざまな要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i) 医薬品市場における事業環境の変化および関係法規制の改正、(ii) 為替レートの変動、(iii) 新製品発売の遅延、(iv) 新製品および既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v) 競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi) 第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、このプレスリリースに含まれている医薬品(開発中のものを含む)に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

FibroGen 社の将来予測に関する記述

このリリースには、FibroGen 社の医薬品候補化合物である Pamrevlumab およびロキサデュスタットの開発、潜在的な安全性および有効性、臨床、薬事および商業化の計画、ならびに FibroGen 社の提携会社に関するそれらの記述を含め、同社の戦略、将来の計画、および見通しに関する将来予測の記述が含まれています。これらの将来予測記述には、Pamrevlumab およびロキサデュスタットの開発、同社の計画、目的、表現および主張が含まれますが、但しこれらに限定されるものではなく、また将来予測に関する記述は過去の事実ではなく、「may(かもしれない)」、「will(だろう)」、「should(のはずである)」、「on track(順調である)」、「could(もあり得る)」、「expect(と予測される)」、「plan(計画する)」、「anticipate(と予測される)」、「believe(と考えられる)」、

「estimate(と推定される)」、「predict(と予期される)」、「potential(潜在的)」、「continue(引き続き)」といった語、およびこれに類する語句の使用により将来予測に関する記述であることが示されますが、一部の将来予測に関する記述においては他の表現をとるものもあります。同社の実際の結果については、進行中または潜在的な将来の臨床試験の組み入れおよび結果を含め同社の様々なプログラムの進展および時期、米国証券取引委員会(SEC)に提出された同社の2017年12月31日年度末の年次報告(書式10-K)および2018年6月30日期末の四半期報告(書式10-Q)に記載されているリスク要因を含めた他の事柄に関連したリスクおよび不確実性により、これらの将来予測に関する記述に示されているものと大きく異なる可能性があります。投資家の方々におかれましては、このような将来予測に関する記述に過度の信頼を置かないようご注意ください。これらの記述は本リリース公表時点に限定されたものであり、法律に定められているものを除き、FibroGen社は本リリースリリース内の将来予測に関する記述を更新するいかなる義務も負わないものとします。

お問い合わせ先:

アステラス製薬株式会社
広報部

TEL: 03-3244-3201 FAX: 03-5201-7473

FibroGen, Inc.

Karen L. Bergman

Vice President, Investor Relations and Corporate Communications

1 (415) 978-1433

kbergman@fibrogen.com