

2020年6月8日

**HIF-PH 阻害薬ロキサデュスタット
保存期の慢性腎臓病に伴う貧血を対象とした
第 III 相 DOLOMITES 試験の結果を
ERA-EDTA 2020 で口頭発表**

*－ ヘモグロビン値の改善と維持において、
ダルベポエチンに対する非劣性を示し、主要評価項目を達成 －*

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」)は、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:Enrique Conterno、以下「FibroGen 社」)と共同で開発を進めている低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬ロキサデュスタット(一般名)について、第 III 相 DOLOMITES 試験の結果を、第 57 回欧州腎臓学会議/欧州透析移植学会議(European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association: ERA-EDTA 2020)で口頭発表しました(抄録番号 MO001)。

本試験では、保存期(透析導入前)の慢性腎臓病(CKD)(ステージ3~5)に伴う貧血患者を対象に、ロキサデュスタットの有効性と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。24 週投与時のヘモグロビン値の改善において、ロキサデュスタットはダルベポエチン アルファに対し非劣性(89.5% vs 78.0%; 11.51%の差 [95%信頼区間[CI]:5.66-17.36%])、主要評価項目を達成しました。なお、差の 95%CI の下限値は 0 を超えています。

副次評価項目では、非劣性および優越性を階層的に検証しました。LDLコレステロール値の低下(最小二乗平均差: -0.403 mmol/L [95%CI: -0.510, -0.296], $p < 0.01$)および静注鉄剤の初回投与までの時間(ハザード比: 0.45 [95%CI: 0.26, 0.78], $p = 0.004$)において、ロキサデュスタットはダルベポエチン アルファに対し優越性を示しました。平均動脈圧(最小二乗平均差: -0.372 [95%CI: -1.587, 0.842])および高血圧発現までの時間(ハザード比: 0.83 [95%CI: 0.56, 1.22])では、ロキサデュスタットはダルベポエチン アルファに対し非劣性を示しました。安全性について、治療中に発現した有害事象の発現割合は、ロキサデュスタットとダルベポエチン アルファで同程度でした(それぞれ91.6%と92.5%)。判定された主要心血管イベント(MACE)およびMACEに入院を要した不安定狭心症とうっ血性心

不全のイベントを加えたMACEプラス(MACE+)の探索的な解析において、ハザード比の推定値はそれぞれ0.81(95%CI: 0.52-1.25)および0.90(95%CI: 0.61-1.32)でした。

ERA-EDTA 2020でのアステラス製薬による発表は以下の通りです。

- タイトル: Roxadustat for the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis: A Phase 3, Randomised, Open-Label, Active-Controlled Study (抄録番号 MO001)

発表者: Dr. Jonathan Barratt, University of Leicester, United Kingdom

日時: CET 6月8日(月)午前8時54分~9時4分

- タイトル: Ophthalmological Effects of Roxadustat in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease Patients on Dialysis in a Phase 3, Randomised, Double-Blind, Active-Comparator Conversion Study (抄録番号 MO002)

発表者: Dr. Yasir J. Sepah, Ocular Imaging Research and Reading Center, Sunnyvale, CA and Byers Eye Institute, Stanford School of Medicine, CA

日時: CET 6月8日(月)午前9時7分~9時17分

- タイトル: Effect of Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor (抄録番号 SO052)

発表者: Dorien Groenendaal-van de Meent, Astellas Pharma Europe B.V.

日時: CET 6月7日(日)午後3時57分~4時7分

- タイトル: A Qualitative Study of Patients' Preference for the Treatment of Anaemia Associated With Chronic Kidney Disease (抄録番号 P0865)

日時: CET 6月6日(土) からERA-EDTA Virtual Congress Webサイトで閲覧可能

以上

DOLOMITES 試験について(抄録番号 MO001)

DOLOMITES 試験は、保存期の CKD に伴う貧血を対象とした第 III 相無作為化非盲検実薬対照試験で、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。本試験には、CKD ステージ 3~5 の貧血患者 616 名が登録され、そのうちロキサデュスタット投与群は 323 名、ダルベポエチンアルファ投与群は 293 名でした。ヘモグロビン値の改善における奏功の定義は、ベースラインのヘモグロビン値が 8.0 g/dL 超の患者ではヘモグロビン値が 11.0 g/dL 以上かつベースラインより 1.0 g/dL 以上の上昇、ベースラインのヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以下の患者ではベースラインより 2.0 g/dL 以上の上昇としました。本試験の詳細については、www.clinicaltrials.gov をご参照ください*1。

慢性腎臓病(CKD)および貧血について

CKDは、腎機能が損なわれていく疾患で、高血圧、糖尿病、免疫異常による炎症等による腎臓の障害が原因です*2。世界では、10人に1人がCKDに罹患しています*3。欧州では8人に1人がCKD患者であり*3、このうち5人に1人が貧血に罹患しており、特に重症度の高いCKD患者(CKDステージ5)では2人に1人が貧血に罹患しているとの報告があります*4。CKDは、2040年までに世界で若年死の最も一般的な原因の5番目になると予測されています*5。CKDには、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。

貧血は、CKD の一般的な合併症であり*6、腎臓のエリスロポエチンの産生能力の低下や酸素感知の低下、慢性の炎症によりヘプシジンと鉄欠乏症が増加することで引き起こされます。貧血は、透析患者または保存期の患者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、CKD の進行とともに発症率および重症度のいずれも増加することが報告されています*7。さらに貧血は、心血管系合併症の発症リスクを高め、腎疾患の転帰を悪化させるほか、患者さんの QOL(生活の質)にも影響を及ぼします*8-10。

ロキサデュスタットについて

ロキサデュスタットは、低酸素誘導因子-1プロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬であり、赤血球造血刺激因子製剤とは異なる働きで、ヘモグロビン値を上昇させるファーストインクラスの経口投与による治療薬です。

ロキサデュスタットは、HIF-PH阻害薬として、本来、生体が低酸素状態におかれたときに持つ生理学的反応を誘導します。すなわち、正常酸素状態においても、生体内で複数の経路を調節することで赤血球の生成を活性化し、血液の酸素運搬能力を増強します。

ロキサデュスタットは、日本において透析施行中の腎性貧血の治療薬として、中国において透析期および保存期の CKD に伴う貧血の治療薬として、承認・販売されています。また、日本において保存期の CKD に伴う貧血の適応追加が申請され、米国および欧州において透析期および保存期の CKD に伴う貧血の適応で申請されています。

アステラス製薬と FibroGen 社は、日本、欧州、独立国家共同体(CIS)、中東、南アフリカ等において上述の貧血患者を対象としたロキサデュスタットの開発・商業化を共同で行っています。また FibroGen 社は AstraZeneca 社と共同で、米国、中国を含む他の地域において、貧血の治療薬としてロキサデュスタットの開発・商業化を行っています。

- *1: Clinicaltrials.gov. Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients, Not on Dialysis, in Comparison to Darbepoetin Alfa (Dolomites). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02021318> [Last accessed: June 2020].
- *2: Ojo A. Addressing the Global Burden of Chronic Kidney Disease Through Clinical and Translational Research. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014;125:229–246.
- *3: International Society of Nephrology. *Chronic Kidney Disease. Global Kidney Health Atlas 2017*. Available from: www.theisn.org/global-atlas [Last accessed: June 2020].
- *4: Dmitrieva O, de Lusignan S, Macdougall IC, et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QUICKD) trial data. *BMC Nephrol* 2013;14:24.
- *5: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Findings from the Global Burden of Disease Study 2017*. Seattle, WA: IHME, 2018. Available from: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf [Last accessed: June 2020].
- *6: McClellan W, Aronoff SL, Kline Bolton W, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501–1510.
- *7: Stauffer ME and Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS One* 2014;9:e84943.
- *8: Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1131–1138.
- *9: Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 2004;44:198–206.
- *10: Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol* 2016;17:97.

アステラス製薬株式会社について

アステラス製薬は、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。

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。

お問い合わせ先:

アステラス製薬株式会社

コーポレート・アドボカシー&リレーション部

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