

2020年9月3日

各位

会社名 大塚ホールディングス株式会社  
代表者名 代表取締役社長 樋口 達夫  
(コード番号: 4578 東証一部)  
問合せ先 IR部長 小暮 雄二  
(TEL 03-6361-7411)

### 腎性貧血治療薬「バダデュスタット」

#### 保存期慢性腎臓病におけるグローバルフェーズ3試験の結果速報について

当社の100%子会社である大塚製薬株式会社（本社：東京都、代表取締役社長：井上眞、以下「大塚製薬」）は、9月3日（米国時間）、腎臓分野に特化した商業化・開発を行っているバイオ製薬企業のアケビア・セラピューティクス・インク（本社：米国マサチューセッツ州・ケンブリッジ、社長兼CEO：ジョン・P・バトラー、以下「アケビア社」）が、保存期慢性腎臓病（NDD-CKD）の患者さんを対象とした貧血の経口治療薬（低酸素誘導因子安定化剤）「バダデュスタット（vadadustat）」のグローバル臨床試験（フェーズ3）における結果速報を発表したことをお知らせします。なお、現時点で当社2020年度の連結業績予想に変更はありません。

- バダデュスタットが、透析前の保存期の腎性貧血患者さんを対象としたフェーズ3試験（PRO<sub>2</sub>TECT試験）で有効性の主要評価項目と副次的評価項目を達成した
- 本試験では主要な安全性評価項目である心血管系有害事象（MACE）については未達だった
- グローバルフェーズ3プログラムのデータの全体的な評価（PRO<sub>2</sub>TECT試験および透析期の腎性貧血患者さんを対象としたINNO<sub>2</sub>VATE試験）は薬事申請をサポートする結果であった
- 2021年のできるだけ早い時期に、米国FDAに申請予定

2つの臨床試験（PRO<sub>2</sub>TECT試験）では、成人の透析を受けていないNDD-CKDに伴う貧血患者さんを対象に、バダデュスタットの有効性および安全性を注射剤のダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤と比較して評価しています。それぞれの主要評価項目であるバダデュスタット投与群のベースラインと主要評価期間（24～36週）と副次的評価期間（40～52週）におけるヘモグロビン（Hb）の平均変化量は目標範囲内に維持され、対照薬投与群に対する非劣性を示しました。一方、安全性においては、バダデュスタット投与群は、死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中など主要な心血管系有害事象（MACE）が発生するまでの時間で、対照薬投与群に対して非劣性を示しませんでした。

アケビア社は、バダデュスタットの心血管系の安全性は、保存期患者において主要地域および特定の患者集団における追加解析結果を含む全体的な評価によってサポートされていると考えています。本年5月に公表した透析期対象のポジティブなINNO<sub>2</sub>VATE試験結果と合わせた総合的な解析を進め、2021年のできる

だけ早期に成人の透析期および保存期における慢性腎臓病に伴う貧血の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）に申請する予定です。また、大塚製薬はアケビア社と連携し、欧州医薬品庁（EMA）でも申請を予定しています。試験結果の詳細は、近く開催される主要医学会、医学専門雑誌で発表いたします。

#### 【PRO<sub>2</sub>TECT試験の概要】

PRO<sub>2</sub>TECT試験は、3,513人の血液透析を受けてない慢性腎臓病の成人貧血患者さんを登録した2つのグローバル、多施設共同、オープンラベル、実薬（ダルベポエチン アルファ）対象、非劣性のフェーズ3試験です。患者さんは、バダデュスタット投与群または対照薬投与群のいずれか1:1に無作為化されています。試験の詳細については[clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)をご参照ください。

NCT02648347

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02648347?term=Vadadustat&phase=2&draw=2&rank=4>

NCT02680574

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02680574?term=Vadadustat&phase=2&draw=2&rank=5>

#### 【参考】

バダデュスタット（vadadustat：アケビア社保有）について

低酸素誘導性因子（Hypoxia Inducible Factor；HIF）の分解酵素である低酸素誘導性因子プロリル水酸化酵素（HIF Prolyl Hydroxylase；HIF-PH）を阻害することにより、エリスロポエチン転写因子であるHIFを安定化・調整する働きをします。HIFは、酸素濃度の変化に応答し、赤血球の産生に関与する遺伝子発現を制御します。バダデュスタットは、標高が高くなって酸素濃度が低下した時に、人体が低酸素状態に自然に適応するメカニズムと同じ作用で働きます。人体は低酸素状態では、HIFの産生を上昇させます。このHIFはエリスロポエチン産生を導くのみでなく鉄輸送能を改善する働きもあるので相互依存的プロセスを調整することで、赤血球の産生を高め、結果として酸素運搬を改善します。

以上