

2020年11月24日

各位

イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

## クラゾセンタンの日本人を対象とした2つの第3相検証試験における良好な結果発表

- クラゾセンタンは動脈瘤性くも膜下出血（aSAH）後の患者における血管攣縮に関連する症状およびあらゆる原因による死亡の発現に対して有意な低下を実証しました。
- クラゾセンタンは事前に計画された両試験のデータの併合解析において aSAH 後の患者におけるあらゆる原因による症状および死亡の発現に対して有意な低下を実証しました。
- イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社は 2021 年上半期に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に新医薬品の承認申請（NDA）を提出します。
- aSAH 後の成人患者における血管攣縮に関連する遅発性脳虚血による臨床的悪化の予防に対するクラゾセンタンの有効性および安全性を検討するグローバルの第3相試験である「REACT」は積極的な登録を継続しています。

スイス、アルシュビルおよび東京、日本 - 2020年11月24日

Idorsia Ltd (SIX: IDIA)およびイドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社は本日、aSAH 後の日本人成人患者を対象にクラゾセンタンを検討した日本の承認取得に向けた治験プログラムにおいて**良好な第一報成績**を発表しました。

このプログラムは、aSAH 後の日本人成人患者における血管攣縮に関連する症状およびあらゆる原因による死亡発現の低下に対するクラゾセンタンの有効性と安全性を評価する2つの二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験から構成されています。患者を無作為に割り付け、aSAH 発症後15日間まで、クラゾセンタン 10 mg/hr またはプラセボのいずれかを持続静脈内投与しました。2 試験は同じ試験デザインであり、1 試験では外科的クリッピング術により動脈瘤が

治療された患者 221 例が登録され、もう 1 試験では血管内コイル術により動脈瘤が治療された患者 221 例が登録されました。

両試験はクラゾセンタンが aSAH 後 6 週間以内の脳血管攣縮に関連する症状およびあらゆる原因による死亡の発現に対して統計学的に有意に低下することを実証しました（両試験で  $p < 0.01$ ）。脳血管攣縮に関連する症状およびあらゆる原因による死亡は盲検下で独立した委員会によって判定され、以下の少なくとも 1 つにより定義しました。

全死亡／脳血管攣縮による新たな脳梗塞／脳血管攣縮による遅発性虚血性神経脱落症状（DIND）。

両試験においてクラゾセンタンはあらゆる原因による症状および死亡に対して低下を示しました。この評価項目におけるクラゾセンタンの効果は事前に計画された併合解析において統計学的に有意でした（ $p < 0.05$ ）。さらなる解析が両試験のデータの追加の併合解析も含めて進行中です。

これらの試験により、世界中の 2000 人以上の患者に投与されているクラゾセンタンの十分に立証された安全性プロファイルを確認しました。aSAH 後の日本人患者における承認取得に向けたこれらの試験において、安全性上予期されない所見はありませんでした。クラゾセンタン群で >5%、かつプラセボに比較して >2% 多くクラゾセンタン治療下で発現した有害事象は嘔吐、および血液希釈または体液貯留の徴候（すなわち、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、貧血、胸膜滲出液、脳浮腫、肺水腫）でした。

**イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社 代表取締役社長 田中諭は以下のように述べています。**

「まず初めに、重要な試験の実施にご協力いただいた治験責任医師と熟練したスタッフの皆さまにお礼申し上げます。また、クラゾセンタンの可能性を決して疑うことなく、長年にわたって取り組んできたイドルシアジャパンチームに感謝し誇りに思います。何より、この試験にご参加いただいた患者さまとご家族に心より謝辞を申し上げます。aSAH が生死に非常に関わる環境下にある患者さまにとり、この大切な一歩が、治療の大きな励みと成果になることを

確信しております。私たちイドルシアジャパンは、2021年上半期にPMDAへのNDAに向け、試験を詳細に分析していき、完全な試験結果は、科学文献により入手可能となる予定です。」

**東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経外科学分野 富永悌二教授は以下のように述べています。**

「aSAH に続いて起こりうる血管攣縮の臨床的結果は、神経学的なものから、本質的に非常に重度となりうる他の身体的問題まで、はるか多くに及びます。aSAH は日本では重大な問題であり、世界の他の国々のおよそ2倍の発症率です。このことにより、日本における医療ニーズは特に高く、そのニーズに答えるため、日本人患者を助けることができる新しい治療選択肢の発見が重要です。最初の研究以来、クラゾセンタンの開発にチームと協力してきましたので、長年の研究がこのような素晴らしい結果をもたらしたことにとても満足しています。」

**Idorsia Chief Executive Officer (CEO), Jean-Paul Clozel, MD は以下のように述べています。**

「田中諭社長のリーダーシップのもと、日本のチームが熱意と決意と科学的な力量を持ってクラゾセンタンの開発を推進してきたことを、私は祝福したいです。この結果は臨床的に大きな意義があり、患者にとって、薬剤の使用制限が無い安全性プロファイルをもった、有意義な治療の進展をもたらします。データは非常に印象的であり、できる限り早急にグローバル REACT 試験への登録を完了するために我々の努力を更に強化するための理由となります。」

**Jean-Paul は個人的見解として以下のように結論付けています。**

「Martine と私はエンドセリンの役割と aSAH におけるエンドセリン受容体拮抗薬の可能性の上に、1993年の最初の論文とともに25年以上にわたって仕事をしてきました。我々はとても明確なゴールをもっていました。それは、しばしば若い成人において、その生活が脳血管攣縮のひどい後遺症によって壊される aSAH の患者を助けることでした。Idorsia の設立、投資家の確信とチームの決心のおかげで、我々は今、これらの患者に非常に革新的な治療を届けるために順調に進んでいます。これは我々全員にとって非常にやりがいのある事です」

## グローバルの承認取得に向けた治験プログラム「REACT」について

Idorsia 社は 2019 年 2 月、aSAH 後の成人患者における血管攣縮に関連する遅発性脳虚血による臨床的悪化の予防に対するクラゾセンタンの有効性及び安全性を検討する前向き、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、第 3 相試験である REACT を開始しました。第 3 相試験は、血管攣縮および遅発性脳虚血のリスクが高い患者、至適用量、有効性を実証するための最良の指標、患者の安全性を確保するために最適化された患者管理ガイドラインを特定するためのこれまでのクラゾセンタンの試験から得られた知見に基づいています。

顕微鏡下クリッピング術または血管内コイル塞栓術のいずれかで治療された約 400 例の患者が、15 カ国の約 95 施設で登録されています。患者は、最長 14 日間にわたり、その地域の標準治療に加えて、クラゾセンタン (15 mg/hr) またはプラセボのいずれかを予防的に持続静脈内投与するよう無作為に割り付けられています。REACT では、入院時の CT スキャンで評価され、大量出血のために血管攣縮およびその後の遅発性脳虚血を発症するリスクが高いと特定された aSAH 患者を登録しています。aSAH から 14 日以内に、血管造影によって測定されるような無症候性脳血管攣縮を起こしている患者も含めることが可能です。試験の完了は 2022 年の下半期を目標としています。

---

## 注釈

### 日本人患者において得られているデータ

日本人および韓国人患者を対象とした第 2 相試験では、クラゾセンタン 10 mg/hr を持続静脈内投与すると、血管攣縮および血管攣縮に関連した症状ならびに死亡の発現が有意に低下することが実証されました。この結果は、Cerebrovascular Diseases 誌 (Fujimura M, et al. Cerebrovasc Dis 2017;44:59–67) に掲載されています。この結果に基づき、2016 年 5 月に日本でクラゾセンタンを用いた承認取得に向けた治験プログラムが開始されました。

## 動脈瘤性くも膜下出血と脳血管攣縮について

動脈瘤性くも膜下出血は、くも膜下腔に突然生じる生命を脅かす出血状態であり、動脈瘤（脳動脈の壁にできる弱い膨らんだ部分）が破裂することによって起こります。出血を止めるためには、緊急の外科的修復（血管内コイル塞栓術または顕微鏡下クリッピング術）が必要です。

出血および周辺の血管内皮からの血管収縮物質（エンドセリン）の放出は、aSAH 後 4～14 日の間に生じる脳血管攣縮（脳内の動脈の収縮）を引き起こします。これにより脳への血流が低下し、患者の約 3 分の 1 は神経学的症状の悪化に至ります。脳血管攣縮は、aSAH を発症した患者における障害および死亡の主要な二次的要因の 1 つです。

aSAH の有病率は、世界中で 100,000 人あたり 6～9 人と推定されており、日本では世界の他の国々に比べおよそ 2 倍の発症率であり、重大な問題となっています。

## クラゾセンタンの臨床データ

以前クラゾセンタンは、aSAH 症例における血管造影血管攣縮の予防を目的として第 2 相試験、CONSCIOUS-1 で検討され、血管攣縮を用量依存的に予防することを実証しました。

この試験に続いて、脳血管攣縮に関連する症状およびあらゆる原因による死亡の発現に対するクラゾセンタンの効果を評価するために、CONSCIOUS-2 と CONSCIOUS-3 の 2 つの第 3 相試験が実施されました。CONSCIOUS-2 で用いたクラゾセンタン（5 mg/hr）の用量では、統計学的に有意な治療効果を認めることができず、結果的に CONSCIOUS-3 の早期終了に至りました。しかし、CONSCIOUS-3 で収集したデータの探索的解析において、より高用量のクラゾセンタン、すなわち 15 mg/hr では脳血管攣縮に関連する症状およびあらゆる原因による死亡の発現を有意に低下させ、相対リスクは 44%低下しました（ $p=0.0074$ ）。

また、15 mg/hr 投与により、遅発性虚血性神経脱落症状の発現率が有意に低下し、相対リスクは 54%低下しました（ $p=0.0038$ ）。加えて、クラゾセンタンは血管攣縮に対する救済療法

の必要性を低下させました。クラゾセタンは長期の臨床転帰に対しては効果を示しませんでした。

日本人および韓国人患者を対象とした第2相試験では、クラゾセタン 10 mg/hr が血管攣縮および血管攣縮に関連する症状およびあらゆる原因による死亡の発現を有意に低下させることが示されました。

クラゾセタンは、投与後3時間で大きな近位大脳動脈における脳血管攣縮を阻害する初期的な効果を評価するパイロット研究において、クラゾセタンの早期投与により大血管血管攣縮を改善する可能性が示唆されました。より小さな遠位血管および小脳動脈を含む脳血管系全体において脳血管攣縮を阻害するクラゾセタンの効果を示した事後解析において、3時間および24時間での血管径の視覚的な改善が観察されました。

上記の試験では、治療を受けた患者2000例以上を対象とした広範な安全性プロファイルも確立されています。クラゾセタンの副作用は、明確にプロトコールガイドラインに基づいて管理されています：ICUでの昇圧薬による血圧コントロールで低血圧を軽減できる一方で、肺の合併症（肺水腫など）は、過剰な輸液投与を避けることによって正常な循環血液量を維持することにより管理できます。

## 主要文献

Fujimura M, et al. Cerebrovasc Dis 2017;44:59-67  
Macdonald R L, et al. Stroke. 2012; 43(6):1463-9.  
Macdonald R L, et al. The Lancet. Neurology, 2011; 10(7):618-625.  
Macdonald R L, et al. Stroke 2008; 39:3015-3021.  
Vajkoczy P, et al. Journal of Neurosurgery 2005; 103:9-17.  
Roux S. et al. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283:1110-1118.  
Clozel M, Watanabe H, Life Sciences 1993; 52(9):825-834

## Idorsia について

Reaching out for more – Idorsia 社は、低分子化合物の発見と開発に特化したユニークな製薬会社です。本社を置くスイスのバーゼルは、ヨーロッパにおけるバイオテクノロジーの中心地。



画期的な医薬品を一つでも多く開発し、患者さまに革新的な治療法を提供するため、ヨーロッパ随一の高度な科学力で創薬に取り組んでいます。

Idorsia 社は、有望な開発パイプラインや経験豊富なチーム、充実した機能を持つ研究センターや強力なバランスシートといった幅広いポートフォリオを持ち、研究開発の努力をビジネスとしての成功へと導く理想的な体制が構築されています。

Idorsia 社は 800 人を超える専門家チームを擁しており、スイス証券取引所 (IDIA) に 2017 年 6 月に上場しています。

### **イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社について**

Idorsia Pharmaceuticals Ltd の日本法人として、2018 年 3 月に設立されました。現在、日本の患者さまのために革新的で有望な化合物を開発し、上市を目指しています。

### **本件に関するお問い合わせ先**

イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

コーポレートコミュニケーションズ (TEL: 03-5204-1332)