



2021年3月1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

## イドルシアジャパン 本邦におけるクラゾセンタンの新医薬品承認 申請（NDA）を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出

スイス、アルシュビル及び東京、日本 - 2021年3月1日

Idorsia Ltd (SIX: IDIA) 及びイドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社は本日、脳動脈瘤によるくも膜下出血（aSAH）処置後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制に対する、速効性のエンドセリン A (ETA) 受容体拮抗薬クラゾセンタンの新医薬品承認申請（NDA）を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出したことを発表しました。

この申請は、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及び原因を問わない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、プラセボ対照試験で構成される本邦での承認取得に向けた試験結果に裏付けられています。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静脈内持続投与しました。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脳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脳動脈瘤が治療された患者 221 例が登録されました。

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 代表取締役社長 田中諭は以下のように述べています。

「我々はクラゾセンタンの開発から NDA の提出に至るまでに長年を要し、幸運にも日本における COVID-19 パンデミックによる影響を受けませんでした。我々はできる限り速やかに患者さまにクラゾセンタンをお届けできるよう、チームはデータの解析及び PMDA への承認申請



資料を準備する業務を迅速に遂行しました。現在、我々は薬事プロセスを通じて業務を遂行し、また並行して科学文献及び 2022 年上半期の上市を見込み、準備を行っています。」

両試験で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及び原因を問わない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（両試験において  $p < 0.01$ ）。複合評価項目は、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の少なくとも 1 つにより定義され、盲検下で独立した委員会によって判定されました。

原因を問わない症状及び死亡に対す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も統計学的に有意であり（ $p < 0.05$ ）、各試験においては数値的に改善傾向が認められました。

これらの試験により、世界中の約 2000 人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、安全性上予測でき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、及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。

## 注釈

### 日本人患者において得られているデータ

日本人及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 を静脈内持続投与すると、血管攣縮及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。

### 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、血管攣縮及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、クラゾセタン (15 mg/hr) またはプラセボのいずれかを予防的に静脈内持続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及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。

## 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。

出血及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及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。

aSAH 患者の全体の約 50%は、入院時 CT スキャンで大量のくも膜下における出血による厚くびまん性の血腫を呈しており、これらの患者は、脳血管攣縮を引き起こすリスクが有意に高いとされています。

## クラゾセンタンの臨床データ

各種試験により、脳血管攣縮の予防または改善に対するクラゾセンタンの役割について我々は理解を深めています。

2006 年には、クラゾセンタンが 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及び原因を問わない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。2010 年には、CONSCIOUS-2 で用いたクラゾセンタン（5 mg/hr）の静脈内持続投与では、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



用量のクラゾセタン、すなわち 15 mg/hr では脳血管攣縮に関連する症状及び原因を問わない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。

日本人及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 が血管攣縮及び血管攣縮に関連する症状及び原因を問わない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及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 時間及び 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、世界中でクラゾセタン投与を受けた患者約 2000 例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 900 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

コーポレートブランディング (TEL: 03-5204-1332)