

2021年11月4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 cenerimod を全身性エリテマトーデス患者の 治療に対する第3相の開発に進める

- Cenerimod 4 mg は、生物学的活性で見られる効果と一貫性をもった、mSLEDAI-2K*の主要有効性評価項目および他の有効性評価項目において臨床的に意味のある改善を示した
- Cenerimod 4 mg の効果は、特に疾患活動性が高い患者で認められ、時間の経過とともに増加した
- すべての用量において、一貫性を持った作用機序と良好な安全性プロファイルを示した
- 第3相プログラムは規制当局と協議され、可能な限り迅速に進められる

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（本社：東京都千代田区大手町 代表取締役社長：田中 諭）は、スイス本社（Idorsia Pharmaceuticals Ltd、スイス バーゼル CEO：Jean-Paul Clozel）が、現地時間 2021 年 11 月 1 日付で中等度から重度の全身性エリテマトーデス（SLE）の成人患者に対する経口治療薬として、新規 S1P₁ 受容体調節薬である cenerimod の効果を検討した第 2b 相試験の CARE で認められた結果に基づいて、第 3 相に進むことを決定したことをお知らせいたします。試験結果の詳細は後述の通りですが、代表取締役社長 田中 諭は、「現在本邦で進行中の第 2 相試験の結果を踏まえて当該第 3 相国際共同臨床試験に参加することを計画しています。」と述べています。

アルシュビル、スイス—2021年11月1日

Idorsia Ltd (SIX: IDIA) は本日、中等度から重度の全身性エリテマトーデス (SLE) の成人患者に対する経口治療薬として、新規 S1P₁ 受容体調節薬である cenerimod の効果を検討した第 2b 相試験の CARE で認められた結果に基づいて、第 3 相に進むことを決定したと発表した。

CARE 試験では、基礎治療を受けている 427 人の成人 SLE 患者が cenerimod (0.5、1、2、4 mg) またはプラセボに等しく無作為に割り付けられた。Cenerimod 4 mg に無作為に割り付けられた患者は、ベースラインから 6 ヶ月目までにおいて、プラセボと比較して mSLEDAI-2K スコアの改善を示した ($p=0.029$)。しかし、この結果は、プラセボに対する 4 つの用量に対する検定の多重性を考慮した正式な検定手順においては統計学的有意に達しなかった。

Cenerimod 4 mg の mSLEDAI-2K におけるプラセボと比較した時間の経過とともに増加する改善は、各患者部分集団、特に疾患活動性がより重度の患者、SLE Responder Index 4 (SRI-4) での一貫した改善によって裏付けられ、疾患活動性の各種生物学的マーカーに対する効果と関連していた。

Cenerimod の忍容性は全投与群で良好で、6 ヶ月間の投与期間中の有害事象の発現率は 0.5 mg 群: 49.4%、1 mg 群: 64.7%、2 mg 群: 59.3%、4 mg 群: 58.3%、プラセボ群: 54.7% と全投与群で同程度であった。6 ヶ月間の投与期間中にいずれかの群で発現率が 5% を超え、かつプラセボを上回った最も多く報告された有害事象は、腹痛、頭痛およびリンパ球減少症だった。リンパ球数の可逆的な減少は、cenerimod の作用機序と関連しており、予想通り、高用量の 2 mg および 4 mg で治療された患者においてリンパ球減少症がより多く認められた。重要なことは、感染症の発現率が 0.5 mg 群: 23.5%、1 mg 群: 11.8%、2 mg 群: 19.8%、4 mg 群: 20.2%、プラセボ群: 18.6% であり、プラセボ群と比較して上昇しなかったことである。



S1P₁ 受容体調節薬は、治療開始時に一時的に心拍数（HR）に影響を及ぼし、肺機能を低下させ、血圧を上昇させる可能性があることが知られているが、cenerimod は 6 ヶ月間の投与において、初回投与時に一過性の無症候性で用量依存性の HR 低下を示したが、肺機能に対する影響はプラセボと差が無く、血圧に対する影響はほとんど見られずまたは全くなかった。

Idorsia Head of Global Clinical Development, Guy Braunstein, MD は以下のように述べている。

「Cenerimod 4 mg 投与の結果、特に安全性プロファイルが、過去の第 2 相試験で得られたデータを確認できていることを非常にうれしく思います。疾患活動性のバイオマーカーに対する大きな効果を認められ、複数の臨床指標での改善につながっています。我々はこの 6 ヶ月間の治療結果により、SLE における第 3 相試験デザイン、規制当局と議論するために必要な、患者集団、至適用量、エンドポイントを含む情報が得られたと考えます。また、患者がさらに盲検下で 6 ヶ月間治療を継続した結果を見ることを楽しみにしています。長期投与データから多くの知見を得ることができ、cenerimod の有効性、安全性および忍容性の特性をさらに明らかにすることができるでしょう。」

Idorsia Chief Scientific Officer, Martine Clozel, MD は以下のように述べている。

「Cenerimod は全く新しい SLE の治療法を提供する経口薬です。S1P₁ 受容体シグナル伝達に高い選択性を有する S1P₁ 受容体調節薬であり、リンパ節から循環系へのリンパ球輸送を制御できます。自己反応性 T 細胞と B 細胞の存在およびそれに続く自己抗体の産生は、SLE に認められる炎症と臓器障害の鍵となります。これらの細胞型の両方に、自己免疫応答の初期段階で作用することにより、cenerimod は疾患の状態を改善する可能性を有します。さらに、我々が観察した良好な安全性プロファイル、気管支収縮や血管収縮を誘発しなかったということは、cenerimod の作用機序および前臨床試験で観察されたことにより説明できると考えています。」

当社は現在、患者の QOL の評価項目データを十分に分析し、できるだけ速やかに第 3 相試験について規制当局と協議する予定である。SLE 治療のための cenerimod の検討は、FDA により「ファストトラック」開発プログラムに指定されている。この指定は、重篤な病気を治療し、アンメット・メディカル・ニーズを満たす医薬品について、FDA と製薬会社間のコミュニケーションと協力を促進することを目的としている。

CARE 試験の詳細な結果は、今後の学会および論文を通じて科学界に提供される予定である。

Idorsia Chief Executive Officer, Jean-Paul Clozel, MD は以下のように結論付けている。

「Cenerimod 1 日 1 回経口投与により、生物学的製剤の安全性プロファイルに到達したことを観察でき非常にうれしく思っています。我々のプロジェクトの多くと同様に、Idorsia は、豊富な創薬と開発の経験を、特に S1P₁ 受容体調節薬の分野において恩恵をもたらしています。Idorsia は、臨床開発プログラムを可能な限り速やかに進めなければなりません。そして、第 3 相で cenerimod の成績が確認されれば、SLE 患者にこの新しい治療選択肢を与えることができるでしょう。」

CARE 試験について

CARE 試験は中等度から重度の活動性、自己抗体陽性 SLE の成人患者の治療における cenerimod 反復投与の有効性、安全性、および忍容性を評価する試験である。本試験は cenerimod 治療の有効性および安全性を評価し、SLE における次相の開発のための適切な用量およびエンドポイントを決定する試験である。さらに、この試験では患者 QOL 評価* を用いて、生活の質および倦怠感への効果を評価したことに加え、SLE バイオマーカーへの影響を評価している。

427 例が cenerimod 0.5、1、2、4 mg またはプラセボのいずれかに 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。Cenerimod 4 mg を投与された患者は 6 カ月間の治療後に



cenerimod 2 mg またはプラセボのいずれかに 1:1 の比率で再割り付けされ、他の治療群は更に 6 カ月間の治験薬投与を継続し、現在進行中である。

* Cenerimod はその作用機序の一部としてリンパ球数を減少させることから、エリテマトーデス患者の疾患活動性評価の指標として一般的な SLEDAI-2K から白血球減少症の評価を除外した mSLEDAI-2K を用いた。総点数は 105 点から 1 点減少している。

注釈

全身性エリテマトーデスについて

全身性エリテマトーデス（SLE）は紅斑性狼瘡の最も一般的な型で、自己免疫疾患であり、身体の免疫系が機能不全を起こし、身体自身の組織を攻撃するものである。自己免疫疾患の中には単一臓器だけが侵されるものもあるが、エリテマトーデスの場合は皮膚、関節、腎臓、血液細胞、肺、その他の臓器など体のさまざまな部位が侵される。

その結果、症状は様々で他の病態と似ていることが多いため、診断をつける前にこれらを除外する必要がある。したがって、エリテマトーデスはしばしば長期間にわたって診断されないか、若しくは誤診されることがある。しかし、エリテマトーデスの症状を管理し、長期的な合併症のリスクを減らすための治療を開始し、より幅広い支援（例えば、地域の患者団体）を受けられるようにするためには早期診断が重要である。

米国人 150 万人、世界中で少なくとも 500 万人がエリテマトーデスであり、90%が女性であり、15～44 歳で発症する人が最も多いと推定されている。エリテマトーデスの有病率は白人に比べアジア系およびアフロ・カリブ海系で高い。

SLE は完治することではなく、安全で有効な治療法が強く求められる。ほとんどの SLE 患者には症状を管理し、生活の質を改善し、より重篤な合併症のリスクを低下させるための異なる薬剤の組み合わせが処方される。治療法の選択は SLE 患者がどのような症状を呈するか、身体のどの部分が侵されているか、その時点での病状の重症度によって決まる。

FDA が承認した SLE の治療法はアセチルサリチル酸（アスピリン）、ヒドロキシクロロキン（抗マラリア薬）、コルチコステロイド、ベリムマブ、アニフルマブのみである。他の免疫抑制療法の中には適応外使用されるものもある。

S1P₁ 受容体調節について

SLE の原因は完全には明らかになっていないが、T および B リンパ球は SLE の発症に関連する重要な免疫細胞と考えられている。SLE 患者では T 細胞と B 細胞の両方が過剰に活性化する。この活性上昇の主な結果として免疫細胞が様々な組織に浸潤し自己抗体（身体自身の細胞を認識して破壊する抗体）が産生され、炎症や臓器障害が起こる。

T および B リンパ球はスフィンゴシン-1-リン酸受容体 1 (S1P₁) と呼ばれる細胞表面受容体を有する。これらの受容体により T および B リンパ球がシグナル伝達分子である S1P-スフィンゴシン 1 リン酸を認識しており、これによりリンパ節から循環系へリンパ球が輸送される。

受容体調節薬は S1P₁ 受容体に結合することによりそれらの受容体を内在化させる。これにより T リンパ球と B リンパ球は S1P 勾配を検出することができなくなり、それによって T リンパ球と B リンパ球はリンパ節に保持されるため、循環血中の自己反応性 T リンパ球と B リンパ球、ひいては組織中の自己反応性 T リンパ球と B リンパ球が減少する。引き続き自己抗体および免疫サイトカイン（疾患の発症における基本的なマーカー）が減少すると考えられる。最終的には炎症と組織損傷をさらに減少させ、この疾患の治療に寄与する。

全身性エリテマトーデスに対する cenerimod

20 年間にわたるイドルシアの研究成果である cenerimod は選択性の高い S1P₁ 受容体調節薬であり、1 日 1 回経口投与で用いる錠剤である。Cenerimod は重大な影響を及ぼす疾患であり、治療選択肢も限られている全身性エリテマトーデスの新規治療薬として期待される。

SLE のマウスモデルではマウスは典型的に炎症、自己抗体および免疫サイトカインの増加を伴いループス様疾患の攻撃型を発症し、腎臓への損傷および死に至る。Cenerimod を投

与したところ生存率の上昇が観察された。これは、腎臓の構造および機能の改善、ならびに疾患の重要な主要マーカーの顕著な減少によっても裏付けられている。

ヒトに cenerimod を投与した場合でも循環リンパ球数の用量依存的、持続的、および可逆的な減少が確認され、リンパ球輸送に対する cenerimod の作用がヒトにおいても確認されている。

SLE 患者を対象に、cenerimod の循環リンパ球に対する効果、疾患活動性、安全性、薬物動態を検討した前期第 2 相試験において、cenerimod は総リンパ球数をベースラインから投与終了時まで用量依存的に減少させた ($p < 0.001$)。さらに、SLE 患者で上昇し、疾患進行に重要な抗体産生 B 細胞は、cenerimod により顕著に減少した。Cenerimod の忍容性は、いずれの投与量においても良好であった。有害事象の発現状況は、5 つの治療群とも同程度であった。

主要文献

- Hermann V, et al. First use of cenerimod, a selective S1P1 receptor modulator, for the treatment of SLE: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lupus Sci Med*. 2019;6:e000354.
- Juif P, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cenerimod, A Selective S1P1 R Modulator, Are Not Affected by Ethnicity in Healthy Asian and White Subjects. *Clin Transl Sci*. 2021;14:143–7.
- Strasser DS, et al. Preclinical to clinical translation of cenerimod, a novel S1P1 receptor modulator, in systemic lupus erythematosus. *RMD Open*. 2020;6:e001261.
- Piali L, et al. Cenerimod, a novel selective S1P1 receptor modulator with unique signaling properties. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5:e00370.
- McGinley MP, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet*. 2021;398:1184-1194.
- Lasa JS, et al. Safety of S1P Modulators in Patients with Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2021;44:645-660.
- Stepanovska B, et al. Targeting the S1P receptor signaling pathways as a promising approach for treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Pharmacol Res*. 2020;154:104170.
- Barber MRW, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:515-532.



- Kaul A, Gordon, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16039.
- Davis LS, et al. Research and therapeutics—traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. Rheumatol. 2017;56:i100-i113.
- Birt JA, et al. Patient Experiences, Satisfaction, and Expectations with Current Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Results of the SLE-UPDATE Survey. Rheumatol Ther. 2021;8:1189-1205.
- Tse K, et al. The ALPHA Project: Establishing consensus and prioritisation of global community recommendations to address major challenges in lupus diagnosis, care, treatment and research. Lupus Sci Med. 2021;8:e000433.

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 1000 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。

本件に関する日本国内のお問い合わせ先

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)

For further information, please contact

Andrew C. Weiss

Senior Vice President, Head of Investor Relations & Corporate Communications

Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, CH-4123 Allschwil



+41 58 844 10 10

investor.relations@idorsia.com

media.relations@idorsia.com

www.idorsia.com

The above information contains certain "forward-looking statements", relating to the company's business, which can be identified by the use of forward-looking terminology such as "estimates", "believes", "expects", "may", "are expected to", "will", "will continue", "should", "would be", "seeks", "pending" or "anticipates" or similar expressions, or by discussions of strategy, plans or intentions. Such statements include descriptions of the company's investment and research and development programs and anticipated expenditures in connection therewith, descriptions of new products expected to be introduced by the company and anticipated customer demand for such products and products in the company's existing portfolio. Such statements reflect the current views of the company with respect to future events and are subject to certain risks, uncertainties and assumptions. Many factors could cause the actual results, performance or achievements of the company to be materially different from any future results, performances or achievements that may be expressed or implied by such forward-looking statements. Should one or more of these risks or uncertainties materialize, or should underlying assumptions prove incorrect, actual results may vary materially from those described herein as anticipated, believed, estimated or expected.