



2022 年 1 月 20 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

**エンドセリン受容体拮抗薬「ピヴラッツ®点滴静注液 150mg
(一般名：クラゾセンタンナトリウム)」日本において製造販売承認を取得**

Idorsia Ltd (本社：スイス バーゼル、CEO：Jean-Paul Clozel) 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 (本社：東京都、代表取締役社長：田中諭) は本日、エンドセリン受容体拮抗薬「ピヴラッツ®点滴静注液 150mg (一般名：クラゾセンタンナトリウム)」について、「脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」を効能効果として日本における製造販売承認を取得したことをお知らせします。ピヴラッツ®の承認は、日本で実施した第III相試験プログラムに基づいています。

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、緊急の治療（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強力な血管収縮物質の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、そのうちの約半数は脳梗塞に至ります。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 10 万人あたり 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。日本人における発症のピークは 50 歳代ですが、20 代～30 代の若年層においても発症します。

ピヴラッツ®は脳動脈瘤によるくも膜下出血（aSAH）後、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日本人成人患者における 2 つの二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験によって評価されました。ピヴラッツ®は 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させることを実証しました（両試験において $p < 0.01$ ）。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。

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。

「くも膜下出血は日本人では比較的多く発症する疾患です。働き盛りの世代に発症した場合、患者、その家族や職場に甚大な影響を及ぼす疾患です。この生活を一変させてしまう後遺症を救うような新薬が強く望まれていました。ピヴラッツ®は、くも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症を抑制することを証明した唯一の薬剤です。世界に先駆けてピヴラッツ®を日本の医療現場に本剤を提供することは極めて意義が高く、我々は多くの患者さんの生活を変えられると確信しています。」

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 代表取締役社長 田中諭は以下のよう
に述べています。

「くも膜下出血の重篤な後遺症に対して、25 年ぶりにこの画期的な治療薬であるピヴラッツ®を患者さまにお届けできることに非常に喜びを感じております。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、そして試験にご参加いただいた患者さまとそのご家族に心より謝辞を申し上げます。今回の承認に向けて、イドルシアジャパンはピヴラッツ®を医療現場にお届けする準備を進めて参りました。専門医が日本全国の治療現場を支援できるよう先生方と連携し、ピヴラッツ®が効果的に使用されることを確実にする準備ができています。また流通体制は既に整い、全ての MR が配置され、2022 年 4 月の患者さまの治療開始に向けてピヴラッツ®を先生方へお届けできる素晴らしい状態にあると確信しております。」

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

「田中諭氏率いる日本チームを始め、クラゾセンタンの開発に尽力したスタッフに心からの感謝を送ります。私たちは長い間、脳内出血時に放出されるエンドセリンの有害作用を阻害することが脳血管攣縮による致命的な後遺症を回避でき、患者さまを救う鍵であると信じていました。そしてこ



のたび、日本人の患者さまに対して証明することが出来ました。果敢に挑戦しピヴラッツ®の承認という結果につなげた、研究開発プログラムを行ってきたすべての人に感謝します。25 年以上にのぼる研究の結果、患者さまがピヴラッツ®による恩恵をこれから受けられるようになることをとても誇らしく思います。」

第III相試験について

第III相試験は、脳動脈瘤によるくも膜下出血（aSAH）後の日本人成人患者における脳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ピヴラッツ®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ました。患者を1:1に無作為に割り付け、aSAH発症後15日間まで、ピヴラッツ®10mg/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による出血を処置された患者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による出血を処置された患者221例が登録されました。

両試験ではピヴラッツ®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させ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。

原因を問わない脳梗塞、脳虚血症状及び死亡に対するピヴラッツ®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。

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。ピヴラッツ®群で $>5\%$ 、かつプラセボに比較して $>2\%$ 多くピヴラッツ®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

ピヴラッツ®点滴静注液 150mg（一般名：クラゾセンタンナトリウム）について

ピヴラッツ®は、エンドセリン受容体拮抗薬（Endothelin receptor antagonist：ERA）です。エンドセリン受容体にはエンドセリン A 受容体（ET_A）とエンドセリン B 受容体（ET_B）がありますが、ピヴラッツ®は ET_B よりも ET_A に対して 1000 倍程度高い選択性を有します。aSAH 発症後に酸化ヘモグロビン誘発性のエンドセリン産生及び赤血球からのエンドセリン放出の双方により、強力かつ持続的な血管収縮物質であるエンドセリンの濃度が上昇し、ET_A を介して脳血管攣縮を発症するとの報告があります。したがって、ET_A 選択的拮抗薬であるピヴラッツ®は、脳血管攣縮を予防する有望な薬剤になると考え開発に着手しました。

ピヴラッツ®の臨床試験においては脳血管攣縮の抑制だけでなく、それに関連した新規脳梗塞の発生及び遅発性虚血性神経脱落症状といったいわゆる脳血管攣縮に関連した事象（Morbidity）及び原因を問わない死亡（Mortality）を評価項目として臨床的なイベントの発現頻度を指標として初めて評価を行いました。その結果、ピヴラッツ®は、有効性では有意な Morbidity/Mortality イベント発現割合の低下を示し、安全性では既存の aSAH 治療薬で発現する出血等の有害事象は認められませんでした。

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 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III相試験である REACT を開始しました。第III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 年末を目標としています。

参考文献

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 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 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 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。

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 の初の外国法人として、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

080-2202-3088

www.idorsia.jp