

脳動脈瘤によるくも膜下出血後の脳血管攣縮に関連する症状及び原因を問わない死亡に対するクラゾセンタンの効果を The Journal of Neurosurgery に報告

- Journal of Neurosurgery に掲載された結果は、クラゾセンタンが脳動脈瘤によるくも膜下出血（aSAH）後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を有意に減少させたことを示し、安全性上予測できない事象もありませんでした。
- 日本人患者を対象とした本試験の結果により、2022年1月、日本においてピヴラッツ®（クラゾセンタン）が承認されました。ピヴラッツ®は2022年4月に販売開始予定です。

Allschwill, Switzerland – 2022年4月1日

Idorsia Ltd (SIX:IDIA)とイドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社は、本日 Journal of Neurosurgery 誌に「脳動脈瘤によるくも膜下出血後の脳血管攣縮に関連する症状及び原因を問わない死亡に対するクラゾセンタンの効果：日本人患者を対象とした2つの無作為化第III相試験」が発表されたことをお知らせします¹。クラゾセンタンは選択的エンドセリン A (ET_A) 受容体拮抗薬であり、aSAH 後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を有意に減少させ、安全性上予測できない事象も見られませんでした¹。

脳動脈瘤によるくも膜下出血（aSAH）は、くも膜下腔に突然生じる生命を驚かす出血状態であり、動脈瘤の破裂によって引き起こされます^{2,3}。破裂を防ぐためには、緊急の治療として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²。血栓の溶解そして血管収縮因子の放出は、脳血管攣縮を引き起こし、通常これは aSAH 後約3日後に始まり、8~11日目に重症度がピークに達し、21日目までに消失するとされています⁴。未治療の場合、脳血管攣縮は aSAH 患者の障害及び死亡につながる主要な要因となります²。脳血管攣縮により aSAH 患者において、最大 40%の遅発性虚血性神経脱落症状（DIND）に至り、脳血管攣縮を発現した患者の半数は脳梗塞に至ります³。aSAH の発症率は 10 万人あたり年 22.5 人であり、日本では世界の他の国々に比べ 2~3 倍高い発症率であり⁵、重大な問題となっています。

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の低減に対するクラゾセンタンの有効性及び安全性を評価する 2 つの前向き、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照第 III 相試験が日本の 57 の脳神経外科において並行して実施されました。患者は 1:1 に無作為化され、aSAH の発症から 48 時間以内に 10mg/hr のクラゾセンタンまたはプラセボのいずれかを aSAH 後最大 15 日間持続静脈内投与しました。2 つの試験プロトコールは同じであり、インターベンションを実施している患者を除き血管内コイルリング術（JapicCTI-163369; 「コイルリング試験」）または外科的クリッピング術（JapicCTI-163368; 「クリッピング試験」）において各試験 221 人の患者を登録しました。

両試験において、クラゾセンタンはプラセボと比較して 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を有意に 50%以上減少させました（両試験で $p < 0.01$ ）。複合評価項目は

、脳血管攣縮に関連する遅延性虚血性神経脱落症状（DIND）／脳血管攣縮に関連する新規脳梗塞／原因を問わない死亡の少なくとも一つにより定義され、盲検下で独立した委員会によって判定されました。事前に計画された併合解析においてもクラゾセンタンは、aSAH 後 6 週間以内の原因を問わない症状及び死亡を有意に減少させ（ $p < 0.05$ ）、各試験においては数値的に改善傾向が認められました。副次評価項目の併合解析においてクラゾセンタンは、主要評価項目の個々のイベント発現を減少させ、脳血管攣縮に関連する DIND を 60%減少させ（ $p = 0.0004$ ）、また脳血管攣縮に関連する新規脳梗塞を 55%減少させました（ $p < 0.0001$ ）。

今回の試験において、現在世界中で 2,000 人以上の患者に投与されているクラゾセンタンの報告されている安全性プロファイルが確認できました。これらの 2 つの試験において、安全性上予測できない事象はありませんでした。クラゾセンタン群で >5%（かつプラセボと比較して >2%の差）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、胸水、脳浮腫及び肺水腫）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。

「Journal of Neurosurgery に掲載された成績は、クラゾセンタンによる治療が脳神経外科医として破裂した脳動脈瘤を処置した後に恐れている転帰を有意に減少させることを確認したものです。プラセボと比較したクラゾセンタンの成績は、脳血管攣縮に関連する DIND のリスクが約 3 分の 2 減少し、また脳血管攣縮に関連する新規脳梗塞のリスクは半分以上減少するという非常に印象的なものでした。そしてこれらの効果と一致して、攣縮した血管を開くためのバルーン血管形成術などの救済療法の必要性も 57%減少しました。」

富永悌二教授は以下のように結論づけています。

「クラゾセンタンは、SAH 術後の脳血管攣縮、及び脳血管攣縮に関連する新規脳梗塞及び虚血症状を予防するために 20 年以上にわたって開発された唯一の革新的な薬剤です。この予測不能で重篤な状態に苦しむ多くの患者さんの生活を変えることができるものと私は信じています。」

ピヴラッツ®（クラゾセンタン）150 mg について

ピヴラッツ（クラゾセンタン）は、脳血管攣縮の根本原因を標的とする強力かつ選択的なエンドセリン A（ET_A）受容体拮抗薬です。ピヴラッツは ET-1 と ET_A 受容体との相互作用を遮断することにより、ET-1 による脳血管攣縮を阻害するように設計されています^{6,7,8}。

2022 年 1 月、「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、ピヴラッツ®（クラゾセンタン）150 mg が承認されました。イドルシアファーマシューティカルズ ジャパン株式会社は、2022 年 4 月、患者さまへ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よう準備ができています。

備考

REACT について - クラゾセンタンのグローバル承認申請に向けた治験プログラム

REACT は、aSAH 後の成人患者における脳血管攣縮に関連する遅延性脳虚血 (DCI) 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第 III 相試験です。第 III 相試験は、脳血管攣縮及び DCI 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^{9,10,11}。この試験は、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、試験の完了は 2022 年末を目標としています。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 (15mg/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。クラゾセンタンは、欧州 (2003 年) 及び米国 (2006 年) において希少疾病用医薬品の指定を受けており、承認後それぞれ 10 年間及び 7 年間の独占期間を有しています。

参考文献

1. Endo H, Hagihara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, Tominaga T. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. *J Neurosurg*. Published online April 01, 2022; DOI: 10.3171/2022.2.JNS212914
2. Daou BJ, et al. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25(10):1096-1112.
3. de Oliveira JG, et al. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2007; 30(1): 22-31.
4. Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage part I: incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994; 1(1): 19-26.
5. Etminan N, et al. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019; 76(5): 588-597.
6. Fujimura M, et al. Preventive Effect of Clazosentan against Cerebral Vasospasm after Clipping Surgery for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Japanese and Korean Patients. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(1-2):59-67.
7. Vajkoczy P, et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase IIa study. *J Neurosurg*. 2005;103(1):9-17.
8. Roux S, et al. Ro 61-1790, a new hydrosoluble endothelin antagonist: general pharmacology and effects on experimental cerebral vasospasm. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283(3):1110-1118.
9. Macdonald R L, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012; 43(6):1463-9.
10. Macdonald R L, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *The Lancet Neurology*, 2011; 10(7):618-625.
11. Macdonald R L, et al. Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring After Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1). *Stroke* 2008; 39:3015-3021.

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