

2022年4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

イドルシア初の製品である「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)」日本で発売開始

- 本邦において、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)」は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います。
- 薬価基準収載決定に伴い日本の国民健康保険制度は、ピヴラッツ®で実証された臨床的有效性が患者さまにとって重要な医療ニーズを満たすことを認めました。
- ピヴラッツ®は、日本において医師が患者さまの治療に使用できるようになりました。

スイス、アルシュビルー2022年4月20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、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)」が脳動脈瘤によるくも膜下出血患者さまの治療に医師が使用できるようになったことを発表しました。ピヴラッツ®は強力で選択的なエンドセリン A (ETA) 受容体拮抗薬であり、脳血管攣縮の根本原因を標的とします。ピヴラッツ®は、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います。

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⁷。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得ます²。脳血管攣縮により aSAH 患者において、最大 20~50%の割合で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^{3,4,5,6}。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⁸、重大な問題となっています。

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。

「イドルシアの最初の製品を日本で発売できることをとても誇りに思います。そしてこの製品は、今後続く患者さまの一助となるイドルシアの革新的な薬剤の始まりになると確信しています。また、この重要な製品を患者さまにお届けすることを可能にした日本のチームを誇りに思います。クラゾセンタンの臨床試験結果は非常に印象的であり、脳血管攣縮の予防における画期的な治療となるでしょう。ピヴラッツ®の薬価基準収載によって国民健康保険制度は、この革新的な薬剤が生命を脅かす状態にある患者さまにとっての重要な医療ニーズを満たすことを認識しました。専門医の先生方がついに患者さまのためにピヴラッツ®の使用が可能となり非常に喜んでいらっしゃることを知っています。先生方による初期治療が成功した後でさえ起こる脳血管攣縮による重篤な結果をピヴラッツ®によって防ぐことができるでしょう。私たちが一緒に協力することで多くの日本の患者さまの人生を変えることができると思っています。」

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

「私たちの研究チームが長年取り組んできた研究によって、イドルシアの最初の製品を患者さまにお届けでき非常にうれしく思います。ついに私たちの忍耐が報われ、私たちの薬剤によってこの予測不可能で重篤な状況に苦しむ患者さまを治療することができます。この画期的な出来事によって、イドルシアの研究室から患者さまのベッドサイドヘイノベーションをもたらすというイドルシアの変革を表しました。」

日本人の薬事承認取得プログラムについて

ピヴラッツ®の承認は、先日 Journal of Neurosurgery に掲載された日本におけるクラゾセンタンの第 III 相試験の結果に基づいています¹。この試験は、選択的エンドセリン A (ETA) 受容体拮抗薬であるクラゾセンタンが、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有意に低下させることを実証しました。

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 施設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術式を除いて同じであ

り、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。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ました。この解析において、プラセボと比較して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。

備考

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

REACT は、血管攣縮及び遅発性脳虚血のリスクが高い患者において至適用量、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^{9,10,11,12,13,14}から得られた知見に基づく第III相試験です。

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 例の患者は、15 カ国の約 95 施設で登録されており、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（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。クラゾセンタンはオーファンドラッグ指定をヨーロッパで 2003 年に、米国で 2006 年に受けており、承認後それぞれ 10 年と 7 年の独占期間が付与されます。

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. Dankbaar JW, et al. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neuroradiology. 2009;51(12):813-819.
5. Frontera JA, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? Stroke. 2009;40(6):1963-1968.
6. Rabinstein AA, et al. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2005;36(5):992-997.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Macdonald R L, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. Stroke. 2012; 43(6):1463-9.
13. 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.
14. Macdonald R L, et al. Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring After Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1). Stroke 2008; 39:3015-3021.

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。

イドルシアについて

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 1200 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