



平成 27 年 12 月 22 日

各 位

会社名 日本新薬株式会社
代表者 代表取締役社長 前川重信
(コード番号 4516 東証第一部)
問合せ先 広報部長 吉岡 敏広
TEL 075-321-9103

当社が創薬したセレキシパグの、導出先企業による販売承認取得のお知らせ

日本新薬株式会社(本社:京都市、社長:前川重信)が創製し、平成 20 年 4 月にアクテリオン社(本社:スイス Allschwil、最高経営責任者:Jean-Paul Clozel, M.D.)に導出したセレキシパグ(開発記号:NS-304、米国での商品名:Uptravi®)について、このたびアクテリオン社が米国において販売承認を取得しましたのでお知らせします。

アクテリオン社の承認取得に伴い、当社では、平成 28 年 3 月期第 3 四半期に一時金収入が発生しますが、平成 27 年 11 月 6 日に発表した、平成 28 年 3 月期の通期業績見通しに修正はありません。

以下のリリース文は、アクテリオン社のプレスリリースを参考までに和訳したものです。内容については、アクテリオン社のオリジナルの英文が優先することをご了承ください(アクテリオン社の WEB サイトでご確認ください)。

【ご参考:アクテリオン社のリリース文和訳】

2015 年 12 月 22 日

アクテリオン社、肺動脈性肺高血圧症治療薬 Uptravi® (セレキシパグ) について米国 FDA から承認を取得

- Uptravi は肺動脈性肺高血圧症 (PAH、WHO グループ 1) の病態悪化を遅延させ、入院のリスクを低減する PAH 治療薬として承認された
- Uptravi は 2016 年 1 月上旬に米国で発売予定
- Uptravi は PAH 治療における重要な選択肢となり、Opsumit®ならびに Veletri®と共にアクテリオンの製品ポートフォリオを補完する

アルシュヴィル、スイス- 2015 年 12 月 22 日- アクテリオン社(SIX: ATLN)は、日本新薬が創製した、経口で有効な IP 受容体選択的作動薬である Uptravi (セレキシパグ) が本日、PAH 治療薬としての使用を米国食品医薬品局 (FDA) から承認されましたことをお知らせします。

Uptravi の適応は、肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHO グループ 1）の病態悪化の遅延および入院のリスク低減です。

その有効性は、WHO 機能分類 II-III の PAH 患者を対象とした長期臨床試験で立証されました。試験に参加した患者は、特発性および遺伝性 PAH（58%）、結合組織病に伴う PAH（29%）、シャント修復済み先天性心疾患に伴う PAH（10%）でした。

ミシガン大学循環器内科肺高血圧プログラム部長の Vallerie McLaughlin, MD は以下のように述べています。

「プロスタサイクリン経路は、ずっと以前から、PAH における重要な治療ターゲットであると考えられてきました。しかし、今日に至るまで、十分に活用されてきたとは言えません。それは一つには、既存のプロスタノイド治療には、患者や患者をサポートする人々に対し、極めて大きな負担が生じていたためです。説得力ある長期予後の成績をもつ Uptravi の承認により、より多くの患者がこの治療ターゲットの恩恵を受け、もっと早い段で治療を受けることができるようになるでしょう。」

アクテリオン CEO の Jean-Paul Clozel MD は以下のように述べています。

「本日の FDA による Uptravi 承認は、アクテリオンにとってもう一つの画期的な出来事です。我々のパートナーである日本新薬と共に、プロスタサイクリン経路を標的とする優れた経口治療薬を提供できることを誇りに思います。Uptravi の添付文書には、ERA、PDE-5 阻害薬、そして - PAH 領域において初めて - ERA と PDE-5 阻害薬の 2 剤併用などの前治療の種類に関わらず、上乘せ投与により PAH に伴う入院リスクの低減といった長期予後の改善が認められることが記されています。」

「Uptravi の登場により、Opsumit などの基礎的薬剤による治療の開始後、そして疾患後期に Veletri を使用するよりかなり前に、疾患の進行を遅らせる選択肢が増えます。アクテリオンは、長期有効性と安全性、そして利便性を併せ持ち、一連の PAH 治療を網羅する、類いまれな治療薬のポートフォリオを持つこととなります。」

Uptravi の安全性は、症候性 PAH 患者 1,156 例が参加して実施された長期プラセボ比較試験（GRIPHON 試験）において評価されました。本試験における治験薬の投与期間は、最長 4.2 年、中央値 1.4 年でした。

プラセボ群よりも Uptravi 群においてより高頻度（3%以上）に発生した有害事象は、頭痛、下痢、顎の痛み、吐き気、筋肉痛、嘔吐、四肢の痛み、顔面紅潮、関節痛、貧血、食欲減退、発疹でした。これらの有害事象は、用量漸増期間においてより高頻度に認められました。甲状腺機能亢進症が Uptravi 群の 1%（8 例）に発生しましたが、プラセボ群にはそのような有害事象は認められませんでした。

アクテリオンは、2016 年 1 月上旬に米国内で Uptravi が使用可能になると見込んでいます。米国以外の地域においては、アクテリオンは引き続き規制当局と連携し、Uptravi の承認取得を目指します。

GRIPHON 試験の成績

Uptravi の承認根拠の一部に、1,156 例の患者において最長 4.2 年の投与を行った長期グローバル PIII 試験である GRIPHON 試験の成績が含まれています。試験に参加した被験者は、80%以上が既存の PAH 治療薬の投与を受けていました。GRIPHON 試験において、セレキシパグは主要評価項目である死亡や病態悪化の発生リスクをプラセボ比で 40%低下させました（ $p < 0.0001$ ）。

セレキシパグの有用性は、PAH の病型、機能分類や、ERA と PDE5 阻害薬の併用療法を含む PAH 基礎治療など、既定の部分集団においても一貫して認められました。

忍容性に基づいてセレキシパグを個別維持用量まで漸増することで、検討された用量範囲において長期予後ベネフィットを得ることができました。GRIPHON 試験において、治験薬の投与は1回あたり 200 μ g を1日2回から開始され、1週おきに 200 μ g ずつ増量し、最高で1回あたり 1600 μ g を1日2回投与しました。最大耐用量へ漸増することで、低用量群 (200、400 μ g を1日2回)、中用量群 (600、800、1000 μ g を1日2回)、高用量群 (1200、1400、1600 μ g を1日2回) のいずれの既定の部分集団においても、セレキシパグの有用性は一貫して認められました。

###

各国における審査状況

アクテリオンは2014年12月に米国FDAおよび欧州EMAに申請資料を提出しました。欧州では現在も審査が続いています。その他各国の保健当局への承認申請も継続して進めており、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、韓国、スイス、台湾では審査中です。

UPTRAVI® (セレキシパグ)について

Uptravi (セレキシパグ)は、日本新薬が創製した、強力かつ経口投与可能な IP 受容体選択的作動薬です。

Uptravi とその主要代謝物は、プロスタサイクリン受容体 (IP 受容体) に選択的に作用します。IP 受容体は5つある主要なプロスタノイド受容体 (IP、EP、DP、TP、FP)のうちの1つです。プロスタサイクリンはIP受容体を活性化し、血管拡張を誘導し、血管平滑筋の増殖を阻害します。

GRIPHON 試験

GRIPHON 試験(Prostacyclin (PGI₂) Receptor agonist In Pulmonary arterial HypertensiON)は、多施設共同プラセボ対照二重盲験無作為化試験であり、PAH 患者におけるセレキシパグ経口投与の長期有効性と安全性を評価しました。

GRIPHON 試験は、PAH を対象とする過去最大の無作為化比較試験であり、北南米、欧州、アジア太平洋の39カ国181施設で実施され、1,156例のPAH患者が参加しました。患者はセレキシパグあるいはプラセボを1日2回服用し、加えて、3か月以上投与量が安定している場合に限り、基礎治療としてPAH治療薬の服用を継続することが可能とされました。試験参加時点で、全体の80%の患者がERA、PDE-5阻害薬のいずれか、あるいは両方のPAH治療薬を服用していました。

このピボタルなイベント観察型の試験は、セレキシパグ投与により病態悪化・死亡が最初に発生するまでの期間がプラセボ比で延長されることを実証し、ならびに、PAH患者におけるセレキシパグの安全性プロファイルを評価するためにデザインされました。試験において医師より報告された全ての病態悪化・死亡のイベントは、3人で構成される独立重要イベント委員会にて盲験下で審査されました。

以上