



平成 28 年 5 月 17 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 欧州医薬品庁医薬品委員会の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、欧州での商品名:Uptravi®)について、このたびアクテリオン社が欧州医薬品庁の医薬品委員会から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 29 年 3 月期第 1 四半期に一時金収入が発生しますが、平成 28 年 5 月 12 日に発表した、平成 29 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)。

【以下、ご参考:アクテリオン社のリリース文和訳】

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) について欧州委員会から販売承認を取得

- 2016 年 5 月 12 日に欧州委員会から販売承認を取得
- 近く EU 市場で上市予定

スイス アルシュヴィル発 - 2016 年 5 月 17 日 - アクテリオン社 (SIX: ATLN) は、経口投与可能な IP 受容体選択的作動薬である Uptravi® (セレキシパグ) について、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬としての EU における販売承認を欧州委員会から取得したことを本日お知らせします。

Uptravi の適応は、WHO 機能分類 II 度 - III 度の PAH 成人患者に対する長期治療であり、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) とホスホジエステラーゼ 5 (PDE-5) 阻害薬の両方またはいずれか一方による治療では管理不十分な患者に対する併用療法として、あるいは ERA や PDE-5 阻害薬による治療対象とはならない患者に対する単剤療法として使用することができます。その有効性は、特発性および遺伝性 PAH、結合組織病に伴う PAH、修復済み単純先天性心疾患に伴う PAH などの PAH 患者集団において示されました。

日本新薬が創製した Uptravi の EU における添付文書は、第 3 相 GRIPHON 試験を根拠の一部としており、試験の主要結果は 2015 年 12 月に New England Journal of Medicine 誌に発表されました。PAH を対象とする過去最大のプラセボ比較試験である GRIPHON 試験において、WHO 機能分類 II 度 - III 度の PAH 患者における Uptravi の有効性、安全性および忍容性が立証されました。

GRIPHON 試験においてセレキシパグは、主要評価項目である治療期間終了までの PAH 関連合併症や理由を問わない死亡のイベント発生リスクをプラセボ比で 40%低下させました ($p < 0.0001$)。治療効果は、発生イベントの 81.9%を占める入院および病態悪化において主に認められました。セレキシパグの有用性は、PAH の病型、WHO 機能分類、試験参加時点における ERA および PDE-5 阻害薬の併用 (376 例、32.5%) を含む PAH 治療薬の使用など、既定の部分集団においても一貫して認められました。

ダブリンのメーター・ミザリコーディアエ病院の呼吸器内科顧問医師 Sean Gaine 教授は以下のように述べています。

「長年、プロスタサイクリン経路が PAH 治療の鍵となりうることはわかっていました。しかし、既存薬の投与方法が大きな負担であるために、プロスタサイクリン経路は十分活用されてきませんでした。PAH 治療中にプロスタサイクリンを投与される患者はわずか 20%ほどでした。今、長期予後の成績に裏付けられた革新的な経口薬である Uptravi によって、3 つの確立された治療経路全てを標的とする併用療法が可能になります。」

ボローニャ大学循環器研究所の肺高血圧センター長 Nazzareno Galiè 教授は以下のように言い添えています。

「Uptravi の承認は欧州の PAH 関係者にとって非常に良いニュースです。Uptravi によって、他の経路を標的とする 1 剤または 2 剤との併用の顕著な臨床的有用性が初めてもたらされます。忍容性も良好であり、Uptravi は多くの患者の PAH 治療に大きな変化を起こす治療選択肢となるでしょう。」

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

「アクテリオン社は、一連の PAH 治療において長期予後を改善する広範囲の製品ポートフォリオを有しています。本日の欧州委員会による Uptravi 承認を非常に喜ばしく思います。基礎治療中の患者においても長期予後を改善するこの素晴らしい経口薬を欧州の PAH 患者に提供できるようになります。私たちは、Uptravi を EU の患者に一刻も早く届けられるよう、最善を尽くします。」

セレキシパグの安全性は、症候性 PAH 患者 1,156 例が参加して実施された第 3 相長期プラセボ比較試験において評価されました。平均投与期間は、セレキシパグ投与患者が 76.4 週間 (中央値 70.7 週間)、プラセボ投与患者が 71.2 週間 (63.7 週間) でした。セレキシパグの投与期間は最長で 4.2 年間に達しました。

Uptravi の薬理学的作用に関連のある副作用のうち、最もよく観察されたものは頭痛、下痢、吐き気および嘔吐、顎の痛み、筋肉痛、四肢の痛み、関節痛、顔面紅潮でした。これらの副作用は用量漸増期間において、より頻繁に観察されました。これらの副作用の大部分は軽度あるいは中等度のものでした。

当社は一刻も早く Uptravi を EU 全域に届けられるよう努力し、近くドイツから販売を開始します。フランスでは、Uptravi はコホート ATU で承認されており、ERA ならびに PDE-5 阻害薬の併用で管理不十分な患者への提供が始まっています。

各国におけるセレキシパグの審査状況

これまでに米国 (2015 年 12 月 21 日)、カナダ (2016 年 1 月 21 日)、ニュージーランド (2016 年 3 月 17 日)、オーストラリア (2016 年 3 月 18 日)、韓国 (2016 年 5 月 11 日) および欧州委員会 (2016 年 5 月 12 日) で承認されています。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、日本、スイス、台湾、トルコでは審査中です。

Uptravi® (セレキシパグ) について

日本新薬が創製した Uptravi (セレキシパグ) は、PAH においてプロスタサイクリン経路をターゲットとする経口 IP 受容体選択的作動薬として唯一承認されています。

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 つの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 試験について

GRIPHON 試験はグローバルピボタル第 3 相試験であり、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を評価するためにデザインされました。

合計 1,156 例の患者が無作為化され、プラセボまたはセレキシパグを投与されました。患者個別の用量まで漸増する投与方法を用い、1 回あたり 200 µg を 1 日 2 回投与から開始し、1 週毎に 200 µg ずつ増量し、最高で 1 回あたり 1600 µg を 1 日 2 回投与しました。患者がある用量を耐容できない場合、1 つ前の耐用量に減量されました。主要評価項目イベントは 397 例、プラセボ群の 41.6%、セレキシパグ群の 27.0%に発生しました (プラセボ群に対するセレキシパグ群のハザード比 0.60、99%信頼区間 0.46 - 0.78、 $P < 0.0001$)。病態悪化および入院がイベントの 81.9%を占めました。

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。主要評価項目におけるセレキシパグの効果は、試験参加時点で PAH 治療薬を服用していなかった部分集団と、すでに PAH 治療薬 (ERA および PDE-5 阻害薬の併用を含む) を服用していた部分集団で同様でした。

プラセボ群よりも Uptravi 群においてより高頻度 (3%以上) に発生した副作用は、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。これらの副作用は、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セレキシパグ群の 1% (8 例) に発生しましたが、プラセボ群にはそのような副作用は認められませんでした。

プロスタサイクリン経路の役割

プロスタサイクリン経路は、PAH の病態生理ならびに治療に関連する、最も良く特徴が分かっている 3 つの経路のうちの 1 つです。プロスタサイクリンはプロスタノイドであり、人体においてシグナル分子として働いています。プロスタサイクリンは、他の血管作動性物質と同様に、内皮細胞により産生されます。プロスタサイクリンは血管拡張作用、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用ならびに血小板凝集抑制作用を持ちます。特定の疾患においては、内皮細胞によるプロスタサイクリン産生が損なわれ、結果として過剰なエンドセリンやトロンボキサンによる有害な作用が現れます。

アクテリオン社と日本新薬の提携について

2008 年 4 月、アクテリオン社と日本新薬は全世界における独占提携契約を締結しました。本契約に基づき、アクテリオン社は日本を除く全世界におけるセレキシパグの開発および販売に責任を持ち、日本では両社は共同開発および共同販売を行います。日本新薬は、開発段階に応じたマイルストーン、販売マイルストーンおよびセレキシパグの販売に対するロイヤルティを受領します。

以上