

2020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 Daridorexant 最初の臨床第III相試験 良好な結果を発表 不眠症患者における総体的な睡眠ならびに日中の活動に対する改善

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：東京都千代田区大手町 代表取締役社長：田中 諭）は、スイス本社（Idorsia Pharmaceuticals Ltd、スイス バーゼル CEO：Jean-Paul Clozel）が、2020年4月20日付で、デュアルオレキシン受容体拮抗薬 Daridorexant の最初の臨床第III相試験の結果を発表したことをお知らせいたします。試験結果の詳細は後述のとおりですが、代表取締役社長 田中 諭は、「この良好な結果により、今後の日本国内における Daridorexant の臨床試験に大きな期待ができる」と述べています。

スイス アルシュビル 2020年4月20日

Idorsia Ltd (SIX: IDIA) は本日、最初の重要な第III相試験である、930名の成人および高齢者（39.1%が65歳以上）の不眠症患者におけるデュアルオレキシン受容体拮抗薬 Daridorexant 25 mg および 50 mg 投与試験での良好な結果を発表した。

本試験により、翌朝の残存効果がなく客観的および主観的睡眠パラメータならびに日中の活動に対して Daridorexant による治療の有効性を示し、治療の中止による反跳症状や離脱症状は認められなかった。

睡眠ラボでの睡眠ポリグラフ検査によって客観的に測定した結果、25 mg および 50 mg の Daridorexant が入眠および睡眠持続を改善した。さらに自宅での患者日誌による日常測定の結果、Daridorexant は主観的総睡眠時間を大幅に改善した。この結果は、1ヶ月目および3ヶ月目で一貫して統計的に有意であり、持続した効果を示した。さらに、Daridorexant の治療により1ヶ月目および3ヶ月目の基準値からの患者の日中の活動を改善した。

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

「私たちは Daridorexant を睡眠治療薬として最適なプロファイルを持たせるよう創薬しましたが、それ以上の素晴らしい今回の結果に衝撃を受けました。承認後、Daridorexant を不眠症に悩む何百万人もの患者さまに提供することによって、イドルシアはこの医学的、社会的および経済的な問題に大きなインパクトを与えることでしょう。様々な制限がある今日の生活において、睡眠障害はとても大きな問題であり、多くの患者さまが使用できる安全性が認められ効果のある薬が必要であると強く感じています。今回の結果により、イドルシアは新しい時代へ突入します。会社設立から 3 年と経たずに、成熟したバイオ製薬会社になるというビジョンの達成に大きな一歩を踏み出しました。」

Director of the Sleep Disorder and Research Center at Henry Ford Hospital, Dr. Thomas Roth, PhD は以下のように述べています。

「不眠症への薬物治療は患者がすぐに入眠し、睡眠の持続を助けるだけでなく、睡眠不足による日中の活動の悪影響に対処する必要があります。これを達成するために最適な方法は、オレキシンの作用を阻害することによって不眠症患者にみられる過度に活性化された覚醒状態を遮断することだと考えます。この方法により患者は、脳の広範囲の鎮静状態を介して作用する様々な睡眠薬の有害事象を回避し、夜間に完全な睡眠を得られるでしょう。今回の 3 ヶ月間の第III相試験の卓越した結果により、Daridorexant が不眠症患者に意味のある必要性をもたらすでしょう。」

Head of Global Clinical Development of Idorsia, Guy Braunstein, MD は以下のように述べています。

「私たちが治験を計画するにあたって、睡眠の客観的指標に対する Daridorexant の効果を確認する必要がありました。そして、患者のニーズに応えることも重要なことでした。従って、患者の睡眠に対する認識と日中の活動を Daridorexant がいかに改善するかを評価することを目的にして治験計画を立てました。このことを実現するために、私たちは患者に結果を記録してもらう特別な手法を開発し検証を行いました。これは私たちの大きな責務であり、もし良好な結果をもたらす薬剤があるとすれば、それは Daridorexant であると確信していました。我々は睡眠科学にはこの情報が欠けていることを知っていました。」

有効性の主要および副次評価項目の概要

Daridorexant はプラセボとの比較においてベースラインからの睡眠潜時（LPS）の減少として測定される入眠までの時間を有意に改善した。Daridorexant はプラセボとの比較においてベースラインからの中途覚醒時間（WASO）の減少として測定される睡眠持続時間を有意に改善した。患者によって毎日記録される総睡眠時間（sTST）はプラセボとの比較においてベースラインから有意に増加した。これらの睡眠指標すべてが 25 mg と 50 mg の用量で投与 1 ヶ月および 3 ヶ月後の両時点で有意に改善した。日中の患者の活動に及ぼす不眠症の影響が、米国食品医薬品局（FDA）の企業指針に基づき検証された患者報告結果（PRO）手法の一つである日中の患者不眠症症状とその影響に関する質問票（IDSIQ）の睡眠領域スコアを用いて毎日測定された。Daridorexant は「肉体的および精神的な疲労感が少ない」、「眠気が少ない」および「より活発である」として患者が日中に記録した日中活動性を改善した。その結果は投与 1 ヶ月および 3 ヶ月後ともに 50 mg では有意な改善を、25 mg では改善傾向を示した。総合的に、夜間および日中における客観的および主観的評価項目の解析により、主要および副次評価項目とも用量間で一貫した結果が得られ、この効果は持続的であった。

安全性について

有害事象の頻度はプラセボおよび Daridorexant の両用量群で同等であった。二重盲検試験期における治療薬に関連する有害事象（TEAEs）は Daridorexant 25 mg および 50 mg を投与された患者のそれぞれ 37.7% および 37.7% と報告された（プラセボは 34.0%）。3% 以上の患者で報告され、プラセボよりも多い TEAE は鼻咽頭炎と頭痛であった。重篤な有害事象の頻度は Daridorexant 投与群よりプラセボ群のほうが高かった（25 mg 2 例、50 mg 3 例、プラセボ 7 例）。盲検下の解析では、過度の日中の眠気を示すナルコレプシー様症状は全投与群で同等であり（合計 4 例）、複雑な睡眠行動を示すものは計 3 例で見られた。ビジュアルアナログスケールで毎朝測定した翌朝の残存効果は見られなかった。投与中止による反跳性不眠や禁断症状はなく、自殺、自殺観念および自傷行為もなかった。

Guy Braunstein, MD は以下のように続けています。

「Daridorexant の効力を判断するのに豊富なデータを示す広範且つ確実な試験を実施してくれた治験機関とイドルシアの治験チームならびにすべての治験参加者に対して、多大な

感謝の言葉を述べたいと思います。この重要な試験結果は睡眠の指標において一貫した利益をもたらすものであり注目に値します。更に、この試験は不眠症用剤が日中の患者状態を改善することを示した初めての試験になります。不眠症に苦しんでいる患者に何が欲しいのか尋ねると、それは長く眠れて日中には気分が良いことでしょう。Daridorexant は患者の真の問題に向き合った薬剤です。安全性を損なうことなく効果が得られたことを考えれば、これらの結果はさらに素晴らしいものになります。私たちは Daridorexant 10mg と 25 mg を用いた 2 番目の重要な試験結果が出るのを楽しみにしています。」

Idorsia Chief Scientific Officer, Martine Clozel, MD は以下のように述べています。

「私たちの研究チームは、1998 年にオレキシンとオレキシン受容体が最初に報告されて以来、その科学的研究に取り組んできました。初期研究により、オレキシン・システムの拮抗作用が不眠症患者に自然睡眠構造をもたらす鍵であると結論付けました。Daridorexant は偶然に発見されたのではなく、この素晴らしい可能性を明らかにする理想の化合物を見つけるため、私たちは非常に熱心に非臨床および臨床の研究を続けました。私たちは、即効性があり、一晩続く十分な効果がある一方で翌朝にネガティブな残存効果を避けるのに十分な短時間効果を持つデュアル拮抗薬を探求しました。本日お伝えした結果は、Daridorexant が価値あるものであることを示しており、20 年に及びこのプロジェクトに執着した私たちが正しかったことが証明されました。この結果により、最適化した薬によって何が達成されるかを示しています。Daridorexant の創薬チームを心から誇りに思います。」

Idorsia Chief Commercial Officer, Simon Jose は以下のように述べています。

「何百万人もの不眠症に悩む患者さまたちが夜間に睡眠を得られ、また非常に重要である日中の活動を改善する新しい治療法を求めてきました。Daridorexant は、入眠と睡眠持続の改善だけでなく日中活動の改善を証明した初めての睡眠薬です。私たちは規制当局の審査後、この医薬品を睡眠障害に悩む患者さまに提供できる日を心待ちにしています。今回の豊富なエビデンスによって、このユニークな鎮静作用のない睡眠薬が大きな成功を収め、睡眠市場に変化と近代化をもたらす機会に期待しています。」

詳細な試験結果は近々学会ならびに学術論文で発表されるでしょう。

第III相承認申請プログラムについて

第III相承認申請プログラムは、18ヶ国の160以上の医療機関から約1,800人の不眠症患者（各試験で900人）を登録する、2つの3ヶ月間の検証試験、および40週間の長期投与試験で構成されています。

検証的な多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、ポリソムノグラフィー試験は、成人および高齢者の不眠症患者における客観的および主観的な睡眠ならびに日中の活動パラメータに対する Daridorexant の有効性および安全性を評価します。ここで報告されている最初の試験では、3ヶ月にわたって25 mg および50 mg の投与量での効果を評価しました。2番目の試験は、3ヶ月にわたって10 mg および25 mg の投与量での効果を評価し、2020年第3四半期に結果報告の予定です。40週間の長期投与試験では3つの用量すべての効果を評価し、不眠症の長期治療に関するデータが得られます。

備考

不眠症について

不眠症は、睡眠への不満と日中の活動への悪影響の組み合わせで定義されます。睡眠への不満とは、十分な睡眠の機会があるにもかかわらず、少なくとも3ヶ月間にわたって週に少なくとも3晩において入眠が困難および/または睡眠を維持することが困難であることを指します。

不眠症は、世界中で最も一般的に報告されている睡眠障害であり、その影響はしばしば過小評価されています。実際には生活の質を損なう状態になる可能性があります。眠れない夜は、人々をいらいらさせ、勉強、社会活動さらには人間関係に至るまで日常生活の多くに影響を与える可能性があります。不眠症の患者さまは、運動や社会活動をするためのエネルギーや動機が欠如しているかもしれません。また、通勤や職場での事故や怪我のリスクが高まり、欠勤や職場での生産性の低下の主な原因となるため、経済的にも大きな影響を与える可能性があります。不眠症の患者さまは、十分な睡眠がとれる人と比べると日中落ち込んだり、集中力が欠如したり、活動量が低下したりする傾向があります。さらに睡眠について考えると、ストレスを感じ、ネガティブな思考パターンにつながり、それは睡

眠をより困難にし悪循環に陥る可能性があります。慢性的な不眠症は、心血管系疾患および脳血管系疾患とも関連しており死亡率の増加につながります。

不眠症の治療目標は、睡眠の質と量を改善し不眠症に関連する日中の活動制限を減らすとともに、有害事象と翌朝の残存効果を回避することです。現在の不眠症の治療には、認知行動療法、睡眠の健康維持推奨、薬物療法などがあります。現在最も広く処方されている不眠症治療薬は、中枢神経系の主要な抑制性神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸（GABA）の効果を高める薬剤です。この薬物療法は、翌日の残存効果、順行性健忘症、耐性や依存症のリスクなどの副作用があることから短期間の使用のみが承認されています。

不眠症における Daridorexant を支持するデータ

成人および高齢者の不眠症患者における Daridorexant の安全性および有効性は、2 つの試験を含む包括的な第 II 相プログラムで評価されました。そのうちの 1 つの試験は、ゾルピデム 10 mg をアクティブな対照薬としました。両試験ともに、睡眠の維持および入眠に対して期待される効果を示し、有意な用量反応関係を示しました。治療は概して良好な忍容性を示しました。

360 人の成人患者（18～64 歳）を対象とした治療期間が 4 週間の最初の第 II 相試験では、1 日目と 2 日目の WASO の用量依存的に有意な減少（ポリソムノグラフィーで測定された治療の最初の 2 夜における、入眠後の平均中途覚醒時間のベースラインからの減少）を示しました。加えて、Daridorexant は、LPS（持続睡眠潜時）を用量依存的に有意に減少させました。Daridorexant による治療は概して良好な忍容性を示しました。Daridorexant に関連する重篤な有害事象の報告はありませんでした。

58 人の高齢者の患者（65 歳以上）で実施された 2 番目の第 II 相試験の良好な結果は、成人集団で認められた Daridorexant の有効性および安全性プロファイルと一致していました。この試験結果でも、1 日目および 2 日目の WASO および LPS において用量依存的に有意な減少を示しました。Daridorexant による治療は概して良好な忍容性を示しました。Daridorexant に関連する重篤な有害事象の報告はありませんでした。

第Ⅰ相プログラムからのデータは、優れた安全性および忍容性ととも、睡眠薬における最適な薬物動態学的および薬力学的プロファイルを示しました。

Director of the Sleep Disorder and Research Center at Henry Ford Hospital, Dr. Thomas Roth, PhD について

ロス博士は 1978 年からデトロイトのヘンリーフォード病院の睡眠障害研究センターのディレクターです。ロス博士はミシガン州デトロイトのウェイン州立大学医学部精神科の教授でもあり、またミシガン州アナーバーのミシガン医科大学精神科の臨床教授でもありません。

ロス博士は睡眠研究学会の会長および National Sleep Foundation (NSF) の会長を務めた後、国立睡眠障害研究センターのアドバイザリーボードの委員長に就任しました。さらに、Associated Professional Sleep Societies (APSS) の理事会メンバーであり、学会プログラム委員および世界睡眠研究学会の会長も務めました。

ロス博士は Association of Sleep Disorders Center (ASDC) の設立に尽力し協会の二代目会長を務め、また世界保健機関の睡眠と健康に関する世界的プロジェクトの会長も務めました。またロス博士は多数の論文執筆ならびに共同執筆に加え、学術誌「Sleep」の編集長も務めました。現在は「Sleep Reviews」、「Stress Medicine」および「Advances in Therapy and Human Psychopharmacology」の編集委員を務めています。

2002 年、ロス博士は睡眠科学、睡眠医学、そして公衆衛生への功績と貢献により NSF の生涯功労賞を受賞しました。また睡眠研究学会から Distinguished Research Award、睡眠医学会から Nathaniel Kleitman Award を受賞しました。ロス博士の睡眠分野への貢献は、研究の実績および多数の世界的な研究者への奨学金、さらには多くの学生や仲間の指導に至るまで広範囲にわたっています。ロス博士は現在 Idorsia 社のコンサルタントを務めています。

References

- Dauvilliers, Y., et al. (2020). Ann Neurol 87(3): 347-356.
- Muehlan, C., et al. (2020). J Clin Psychopharmacol 40(2): 157-166.
- Muehlan, C., et al. (2020). J Psychopharmacol 34(3): 326-335.
- Boof, M. L., et al. (2019). Eur J Clin Pharmacol 75(2): 195-205.
- Muehlan, C., et al. (2019). Curr Drug Metab 20(4): 254-265.



- Muehlan, C., et al. (2019). Eur Neuropsychopharmacol 29(7): 847-857.
- Muehlan, C., et al. (2018). Clin Pharmacol Ther 104(5): 1022-1029.
- Treiber, A., et al. (2017). J Pharmacol Exp Ther 362(3): 489-503.
- Brisbare-Roch, C., et al. (2007). Nat Med 13(2): 150-5.

About Idorsia

Idorsia Ltd is reaching out for more - We have more ideas, we see more opportunities and we want to help more patients. In order to achieve this, we will develop Idorsia into one of Europe's leading biopharmaceutical companies, with a strong scientific core.

Headquartered in Switzerland - a biotech-hub of Europe - Idorsia is specialized in the discovery and development of small molecules, to transform the horizon of therapeutic options. Idorsia has a broad portfolio of innovative drugs in the pipeline, an experienced team, a fully-functional research center, and a strong balance sheet – the ideal constellation to bringing R&D efforts to business success.

Idorsia was listed on the SIX Swiss Exchange (ticker symbol: IDIA) in June 2017 and has over 800 highly qualified specialists dedicated to realizing our ambitious targets.

For further information, please contact

Andrew C. Weiss

Senior Vice President, Head of Investor Relations & Corporate Communications

Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, CH-4123 Allschwil

+41 58 844 10 10

www.idorsia.com

本件に関する国内のお問い合わせ先

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

コーポレートコミュニケーションズ (Tel : 03-5204-1332)

The above information contains certain "forward-looking statements", relating to the company's business, which can be identified by the use of forward-looking terminology such as "estimates", "believes", "expects", "may", "are expected to", "will", "will continue", "should", "would be", "seeks", "pending" or "anticipates" or similar expressions, or by discussions of strategy, plans or intentions. Such statements include descriptions of the company's investment and research and development programs and anticipated expenditures in connection therewith, descriptions of new products expected to be introduced by the company and anticipated customer demand for such products and products in the company's existing portfolio. Such statements reflect the current views of the company with respect to future events and are subject to certain risks, uncertainties and assumptions. Many factors could cause the actual results, performance or achievements of the company to be materially different from any future results, performances or achievements that may be expressed or implied by such forward-looking statements. Should one or more of these risks or uncertainties materialize, or should underlying assumptions prove incorrect, actual results may vary materially from those described herein as anticipated, believed, estimated or expected.