



2020年7月7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 2 番目の臨床第III相試験 良好な結果を発表

- 本試験の結果により、前回の主要試験で得られた有効性および安全性プロファイルを裏付け、強化した。
- スイス本社は新薬承認申請（NDA）を2020年末に行うことを目標とする。

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、現地時間2020年7月6日付でデュアルオレキシン受容体拮抗薬 daridorexant の2番目の重要な臨床第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通りですが、代表取締役社長 田中 諭は、「daridorexant の確実な有効性と安全性を示した前回ならびに今回の試験結果により、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7月6日

Idorsia Ltd（SIX: IDIA）は本日、2番目の重要な第III相試験である、924名の成人および高齢者（39.3%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 10 mg および 25 mg 投与試験の良好な結果を発表した。



本試験の結果により、前回の重要な試験で得られた客観的および主観的睡眠パラメータに対する daridorexant による治療の有効性を裏付け、また翌朝の眠気を訴える患者がいないことから日中の活動における良好な効果を示し、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。

2020年4月20日、同社は daridorexant の最初の重要な試験の結果を発表し、25 mg および 50 mg の daridorexant が入眠および睡眠持続を改善したと説明した。また、daridorexant 50 mg 投与は日中の活動を大きく改善し、すべての結果は3ヶ月の試験期間にわたって持続された。

今回の2番目の試験において、睡眠研究所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、daridorexant 25 mg 投与は睡眠持続を大きく改善した。また、自宅での患者日誌による日常測定の結果、daridorexant 25 mg 投与は主観的総睡眠時間を大幅に改善した。これら睡眠指標は1ヶ月目および3ヶ月目で統計的に有意に改善し、持続した有益性を示した。

さらに、入眠および日中の活動に対する daridorexant 25 mg 投与の効果は、前回の試験で認められた結果と数値的に一貫性があった。しかし、16回の検定に対して Type 1 エラーをコントロールしているため、p 値が低いにもかかわらず評価項目は統計的に有意に達しなかった。

daridorexant の 10 mg 投与は、すべての有効性指標において改善を示したが、25 mg で観察された値よりもわずかに低く、統計的に有意には達しなかった。



daridorexant を 10~50 mg の 3 用量を投与した 2 つの大規模で重要な試験の結果により、有効性と忍容性に関するプロファイルの理解が深められた。さらに、2 つの第III相試験のデザインの類似性により、事前に計画した 25 mg とプラセボの 2 つのグループを統合解析することが可能である。この統合解析によって、daridorexant の効果をさらに特徴づけることができる。

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

「まず初めに、今回の試験の治験参加者、治験医師とそのスタッフの皆様および
イドルシアチームに対して感謝を申し上げます。この大規模な試験で
daridorexant 25 mg 投与が前回と同様の効果が確認できて嬉しく思っています。
両試験で一貫した治療効果が得られたことは注目に値します。daridorexant が日
中の活動を改善したことは患者にとって本当に画期的なことです。これまで集積
されたデータ、長期投与試験データ、臨床薬理試験及び患者報告関連データを含
む全ての試験成績を今後統合していくことを楽しみにしています。当局との相談、
学術界にデータを発表するなど我々にはするべき仕事が多くあります。」

安全性について

安全性のプロファイルは前回の試験と一致していた。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 10 mg および 25 mg を投与さ
れた患者のそれぞれ 38.2%および 39.3%と報告された（プラセボは 32.7%）。
daridorexant 25 mg 投与の TEAE はプラセボに比し 3%以上の患者で鼻咽頭炎、頭



痛、傾眠と疲労感が報告された。重篤な有害事象を経験した患者数は少なく、全投与群に分散していた（10 mg 3 例、25 mg 3 例、プラセボ 4 例）。独立した盲検下の判定において、過度の日中の眠気を有害事象として報告した患者数は少なく（10 mg 1 例、25 mg 4 例、プラセボ 1 例）、3 例で睡眠麻痺及び幻覚に関連する特に興味深い有害事象が認められた。カタレプシー様事象を示す事例は報告又は判定されなかった。ビジュアルアナログスケールを用いて毎朝評価したところ、翌朝の持ち越し効果は認められず、2 例の患者は薬剤の投与とは全く関連のない原因を有する自殺念慮を報告した（10 mg 1 例、25 mg 1 例）。自殺又は自傷行為は観察されなかった。投与中止による反跳性不眠や禁断症状はなかった。

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences at Stanford University, Emmanuel Mignot, MD は以下のように述べています。

「daridorexant の臨床試験ではオレキシン受容体拮抗のすべての可能性である優れた効果と良好な安全性プロファイルが示されました。睡眠調節におけるオレキシンの役割が発見されてから 20 年が経過した今、このことが示されたのを見るのは興味深いことです。私にとって、daridorexant で日中の活動の改善が見られたことが最も印象的です。患者さんにとって重要なことは、夜間の睡眠を改善するだけでなく、日中にどのように感じるかということです。このプログラムでは、昼間と夜間を通して薬剤の利益を測定することにより、患者を平衡状態に戻すとともに睡眠薬で期待される水準を引き上げました。これにより、患者のニーズが不眠症を治療する際の処方決定にとり最も重要視されるようになります。」



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

「私は、daridorexant を用いた前回の試験の優れた結果に驚きましたが、今回は日中の活動と安全性を含む効果の結果の一貫性に感動しました。私は daridorexant に具備している偉大な科学を誇りに感じているとともに、イドルシアが患者に焦点を当てた包括的なプログラムを短期間で設計し、実行してきたことを誇りに思っています。私は、daridorexant が不眠症市場を大きく変革させる影響力をもつユニークな薬剤になると信じています。全社一丸となって本年末には FDA に NDA 申請し、上市の成功に向けた準備をするために取り組んでいます。やらなければならない仕事は確かに沢山ありますが、私たちはすでにあらゆる面で大きな進展を遂げています。」

臨床第III相試験の詳細な結果は近々学会ならびに学術論文で発表される予定です。

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、3ヶ月間の検証試験及び長期投与試験で構成されています。極めて重要な両試験は完了しており、18カ国の160以上の試験施設で約1850例の不眠症患者が登録されています。不眠はしばしば後年に発症するため、募集患者数の約40%が65歳以上でした。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で、客観的には睡眠研究所で睡眠ポリグラフ検査を実施し、主観的には自宅で患者日誌をつけることにより、睡眠及び日中の活動パラメータに対する3用量の daridorexant (10 mg、25 mg、50 mg) の有効性および安全性を評価しました。不眠が患者の日中の活動に及ぼす



影響は、米国食品医薬品局（FDA）の業界向けガイダンスに従って検証され、患者報告アウトカム（PRO）手段である不眠日中症状および影響質問票（IDSIQ）からの眠気ドメインスコアを用いて毎日測定されました。806 例の患者が、現在実施中の 40 週間の延長試験で治療を継続することを決定しました。この試験では、3 用量すべての効果をプラセボと比較して測定し、不眠症の長期治療のデータを作成します。

備考

不眠症について

不眠症は、患者さまの生活に深刻な影響を及ぼしうる覚醒シグナルが活性化された状態です。不眠症は、最低 3 ヶ月間にわたって週に少なくとも 3 回入眠が困難および／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。

10 人に 1 人が不眠症と推定されており、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させ悪循環



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への障害を減らすとともに、有害事象と翌朝の持ち越し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、翌日の持ち越し効果、前向き健忘症、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。

オレキシン系について

覚醒と睡眠のシグナル伝達は、脳内の複雑な神経回路によって調節されています。このプロセスの重要な因子の 1 つが覚醒を促進するオレキシン系です。神経ペプチドであるオレキシンは、オレキシン A とオレキシン B の 2 種類があり、その受容体 OX1R と OX2R を介して覚醒を促進します。この神経ペプチドとその受容体がオレキシン系を構成しています。オレキシン系は覚醒系の標的ニューロンを刺激し、覚醒を促進するいくつかの化学伝達物質（ドパミン、セロトニン、ヒスタミン、アセチルコリン、ノルエピネフリン）の放出を誘導します。通常、オレキシンの値は覚醒の促進とともに一日を通して上昇し、その後夜間に低下します。オレキシン系の過剰な活性化は、不眠症の重要な要因であると考えられています。

Idorsia の研究チームは、オレキシンおよびオレキシン受容体が 1998 年に初めて報告されて以来、その研究に取り組んできました。チームの初期の研究からは、オ



レキシン系の遮断が不眠症患者の自然な睡眠構造を維持する鍵であるという結論に至りました。これを標的として、チームは、迅速な効果発現作用を有し、夜間における作用持続時間が十分であり、至適用量において翌朝の持ち越し効果がないデュアルアンタゴニストの創薬を開始しました。

デュアルオレキシン受容体拮抗作用について

デュアルオレキシン受容体アンタゴニスト（DORA）は、以前の薬物とは全く異なる不眠症治療のアプローチであり、オレキシンの活性を遮断することにより過剰な覚醒状態を抑制します。DORA は、特異的にオレキシン系に作用するものであり、2つのオレキシン受容体に競合的に結合し、オレキシンの活性を可逆的に遮断します。オレキシン受容体を遮断すると、不眠症において過剰に活性化した他の覚醒促進神経伝達物質のダウストリーム活性を低下させ、臨床的な有効性につながると考えられています。

不眠症における daridorexant を支持するデータ

2020年4月に daridorexant 25 mg および 50 mg の用量にて検討した最初の第3相試験の結果が報告されました。本試験において、客観的および主観的な睡眠パラメータおよび日中の活動に対する daridorexant の有効性が示され、翌朝の持ち越し効果は認められず、治療中止時の反跳症状または離脱症状も認められませんでした。

daridorexant は、25 mg および 50 mg の両用量において、睡眠研究所で客観的な睡眠ポリグラフ検査による入眠および睡眠の維持を有意に改善しました。また、



daridorexant は自宅での毎日の主観的な患者日誌による総睡眠時間を有意に改善しました。この結果は、1ヶ月目および3ヶ月目ともに一貫して統計学的に有意であり、持続的な効果が示されました。さらに、daridorexant は、1ヶ月目と3ヶ月目においてベースラインからの日中の活動の改善を示しました。

有害事象の発現率は、いずれの用量においてもプラセボ群と daridorexant 群で同等でした。二重盲検試験期間中に発現した有害事象 (TEAEs) は、daridorexant 25 mg および 50 mg において、それぞれ 37.7%および 37.7%でした (プラセボは 34.0%)。daridorexant 投与の TEAE はプラセボに比し 3%以上の患者で鼻咽頭炎および頭痛が報告された。

第3相試験の実施前に、成人および高齢の不眠症患者に対する daridorexant の安全性および有効性について、2本の第2相試験により評価しました。そのうちの1つは陽性対照としてゾルピデム 10 mg を含めました。両試験ともに睡眠維持および入眠に対して望まれる効果を示し、有意な用量相関性が認められ、忍容性は概して良好でした。

薬物乱用の懸念、薬物相互作用、翌朝の運転機能、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) または閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) の呼吸機能、肝障害および腎障害患者における薬物動態を含む総合的な臨床薬理試験が約 20 件実施されています。

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences at Stanford University, Emmanuel Mignot, MDについて

Ecole Normale Supérieure (フランス、パリ、ウルク) の元学生で、フランスのパリ第5および第6大学において医師資格と博士号を取得しました。



1991年に教員としてスタンフォードに加わる前の数年間、フランスで医師として勤務し、1993年にスタンフォード・ナルコレプシー・センターの所長に任命されました。Mignot博士は2001年にCraig Reynolds Professor of Psychiatry and Behavioral Sciencesに任命されました。2009年から2019年までスタンフォード睡眠医科学センター長を務めました。

Mignot博士はナルコレプシーの原因を発見したことで国際的に認知されています。Mignot博士の知見は、ヒポクレチン（オレキシン）受容体を遮断する新しい睡眠薬の開発につながり、他の治療応用の可能性を示唆しています。Mignot博士の研究は、ナルコレプシーがA型インフルエンザのヒトにおける分子模倣を示唆する、ヒポクレチン系の選択的自己免疫疾患であることも証明しました。

Mignot博士は、国立睡眠基金および国立健康研究所賞、Howard Hughes Medical Institute Investigator and McKnight Neuroscience 賞、Narcolepsy Network professional service 賞、Drs. C. and F. Demuth 11th Award for the Young Investigators in the Neurosciences、WC Dement Academic Achievement Award in sleep disorders medicine、CINP and ACNP awards in neuropharmacology、およびJacobaeus賞など、多くの研究助成金および栄えある賞を取得しています。

Mignot博士はAmerican Physicians Association of American Physicians, Institute of MedicineおよびNational Academy of Sciences（米国）の選任メンバーです。200を超える独創的な科学論文の共著者であり、睡眠・生物学研究の分野で科学雑誌の編集委員を務めています。Mignot博士は、現在いくつかの専門家



および政府機関のメンバーを務めています。睡眠研究学会会長、国立衛生研究所睡眠障害研究諮問委員会委員長、国立精神衛生研究所科学カウンセラー委員会委員長を務めてきました。

Mignot博士の現在の研究の大部分は、他の脳障害の神経免疫学に間接的関連性をもつ、ヒポクレチン(オレキシン)の細胞喪失によって引き起こされる障害であるナルコレプシーの神経生物学、遺伝学および免疫学に焦点を当てています。彼の研究室では、ヒトの睡眠および睡眠障害の研究において、ゲノムワイド関連、エキソームまたは全ゲノム配列決定などの最先端のヒト遺伝学技術を用い、動物モデルでの並行研究を行っています。彼の研究室は睡眠障害のウェブベースの評価、睡眠ポリグラフ(PSG)のコンピュータベースの処理、アウトカム研究にも興味を持っています。Mignot博士はIdorsiaのコンサルタントを務めています。

参考文献

- Dauvilliers, Y., et al. (2020). *Ann Neurol* 87(3): 347-356.
- Zammit, G., et al. (2020). *Neurology* 94(21): e2222-e2232.
- 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, Hegenheimerweg 91, CH-4123 Allschwil
+41 58 844 10 10
www.idorsia.com

本件に関する日本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.