



2022年1月21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

成人の不眠症における夜間の症状と日中の活動性の両方に対する ダリドレキサントの効果を The Lancet Neurology に報告

- The Lancet Neurology で報告されているように、ダリドレキサントは夜間の症状と日中の活動性の両方を改善する薬物治療の効果を示した最初の不眠症治療薬です¹
- ダリドレキサント 50 mg は、入眠、睡眠の維持、および総睡眠時間においてプラセボと比較して有意な改善を示しました
- 2つの主要な第3相試験のうち1つで評価されたダリドレキサント 50 mg は、患者報告による日中の眠気を有意に減少させたことに加えて、FDA のガイドラインに従って検証された新たな方法で評価されました
- 有害事象の全体的な発現率は治療群間で同等でした
- ヨーロッパ中央時間 20 日の 14 時に The Lancet Neurology の発表に関する投資家向けウェブキャストを開催しました

Idorsia Ltd (SIX: IDIA)は本日、The Lancet Neurology に“[Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials](#)”（不眠症患者におけるダリドレキサントの安全性および有効性：2つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第3相試験成績）が発表されたことをお知らせします。ダリドレキサント 25 mg および 50 mg は睡眠評価指標を改善し、さらにダリドレキサント 50 mg は不眠症患者の日中の活動性も改善し、安全性プロファイルは良好でした¹。有害事象の全体的な発現率は、不眠症の成人と高齢者（65歳以上）では治療群間で同等でした¹。報告されているように、ダリドレキサント 50 mg は、主要評価項目である入眠および睡眠の維持のほか、副次評価項目である総睡眠時間および日中の眠気において、統計学的に有意な改善を示しました¹。

重要なことに、この試験は、確立された患者報告による評価手法を用いて、3つの異なる領域（警戒／認知、気分、眠気）を含む日中の活動性に対する不眠症治療の影響を検討した最初の試験でした¹。2つの試験のうち1つで評価されたダリドレキサント 50 mg は、全ての日中活動性領域にわたってベースラインと比較して高いレベルの一貫性をもって改善を示しました¹。

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

「不眠症の人はよく日中の活動への障害を訴えます。これは、不眠症の治療においてたびたび見逃される重大な問題であり、実際に多くの睡眠導入剤は、残存効果を有する場合、日中の活動性を損なう可能性があります。このプログラムでは、入眠、睡眠の維持および患者が報告した睡眠の量と質に対するダリドレキサントの有効性が認められただけでなく、日中の活動性、特に新しい尺度である IDSIQ で測定した眠気に関する領域において、50 mg の投与で有効性が認められました。ダリドレキサント 50 mg 群の患者は、気分、警戒／認知、および眠気を評価する新たに開発・確立された手法によって評価され、日中の活動性について複数の側面で改善を報告しました。ようやく不眠症が夜間の問題だけではなく、日中の活動に影響を及ぼす原因として認知されるようになったことをうれしく思います。」

有効性および安全性の評価指標

ダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較して 1 カ月目および 3 カ月目の入眠、睡眠の維持および患者報告による総睡眠時間を有意に改善しました¹。最大の効果は最高用量（50 mg）で報告され、次いで 25 mg であり、10 mg では有意な効果を示しませんでした¹。ベンゾジアゼピン受容体作動薬で報告されている所見とは対照的に、すべての治療群で睡眠段階の割合は保たれていました¹。

試験の主要な点は、不眠症患者の日中の活動性に対するダリドレキサントの影響を評価することであり、日中の不眠症症状とその影響に関する質問票（IDSIQ）を用いて評価しました。IDSIQ は、不眠症患者の日中の活動性を測定するために、患者入力を含む FDA のガイドラインに従って特別に開発された、有効な患者報告による評価尺度です^{1,2}。IDSIQ の眠気に関するス



コアは、両方の主要な試験の主要な副次評価項目とし、多重性を考慮したプラセボとの比較として評価されました。ダリドレキサント 50 mg では、1 カ月目および 3 カ月目の日中の眠気が統計学的に有意に改善しました¹。眠気に関するスコアは、いずれの時点でも 25 mg で有意な改善は認められませんでした¹。また、ダリドレキサント 50 mg は、追加の IDSIQ ドメインスコア（警戒／認知に関するスコア、気分に関するスコア）および合計スコアを改善しました（多重性を考慮せずプラセボに対して $p < 0.0005$ ）¹。ダリドレキサント 50 mg による日中の活動性の改善は、試験の 3 カ月間で徐々に増加しました¹。

有害事象の全体的な発現率は治療群間で同等でした¹。参加者の 5% 以上に発現した有害事象は、上咽頭炎および頭痛でした¹。傾眠および転倒を含め、用量範囲において用量依存的な有害事象の増加は認められませんでした¹。さらに、依存性、反跳性不眠または離脱症状は、治療の突然の中止時において観察されませんでした¹。治療群全体では、治療中止に至った有害事象はダリドレキサントよりもプラセボの方が数値的に高頻度でした¹。

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

「The Lancet Neurology に掲載されたこれらのデータは、ダリドレキサントの開発プログラムで得られたエビデンスの深さと薬剤の特性が明らかになり、信じていた結果となりました。この薬剤は、残存する朝の眠気を避けながら、最適で効果的な用量で入眠と睡眠の維持に有効であるようデザインされています。このプロファイルと両オレキシン受容体に対する同等な遮断作用により、不眠症に特徴的な慢性交感神経活動亢進の抑制につながり、さらにはダリドレキサント 50 mg で観察された日中の活動性の改善を説明できるかもしれません。」

不眠症におけるダリドレキサント

不眠症は、入眠または睡眠の維持が困難であることを特徴とし、日中の活動の障害に関連しています¹。日中の訴えは幅広く、疲労や活力の低下から気分の変化、認知障害などが不眠症患者から報告されています¹。不眠症は過活動覚醒系と関連しています³。

新しいデュアルオレキシン受容体拮抗薬であるダリドレキサントは、不眠症の治療のために Idorsia により設計と開発が行われました。ダリドレキサントは、オレキシンの活性を遮断することにより、不眠に特徴的な過剰な覚醒状態を標的とします^{1,4}。ダリドレキサントは特異的

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⁵。

注釈

不眠症について

不眠症は、日中の機能に重大な負の影響と睡眠に対する不満が組み合わさったものとして定義されています⁶。睡眠に対する不満は、睡眠の機会が十分であるにもかかわらず、少なくとも3ヵ月間、入眠および/または睡眠持続が少なくとも週3夜困難な状態とされています⁶。

不眠症は睡眠中に過剰な脳活動の状態であり、研究では、不眠症患者において睡眠中は覚醒に関連する脳の領域がより活動的なままであることが示されています^{7,8}。

不眠症は一般的な問題であり、有病率は成人人口の約10%です⁹。これに基づき、米国の成人人口を約2億5000万人と仮定すると、米国には約2500万人の成人が不眠症に罹患しています。欧州では、不眠症の推定有病率は6~12%であり¹⁰、カナダでは推定10%が不眠症に罹患しています¹¹。

不眠症は、短時間の睡眠不足とはまったく異なり、身体的にも精神的にも大きな負担となり¹²、日中の活動性に悪影響を与える持続的な状態です⁶。Idorsiaの研究によると、質の悪い睡眠は、集中力、気分、活力水準といった日常生活のさまざまな側面に影響を及ぼすことが示されています。

不眠症の治療目標は、睡眠の質と量を改善し、日中の活動への影響を減らすとともに、有害事象と翌朝の持ち越し効果を回避することです。現在推奨されている不眠症の治療には、睡眠の健康維持推奨、認知行動療法、薬物療法などがあります¹³。

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^{13,14,15}。神経ペプチドであるオレキシンは、神経細胞が脳内で互いに情報伝達するためのタンパクであり、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¹⁴。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（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¹⁶。通常、オレキシンの量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¹³。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^{7,8}。

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

Ecole Normale Supérieure (フランス、パリ、ウルム) 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。

References

1. [Mignot E, et al. Lancet Neurol. 2022; 21: 125–39](#)
2. Hudgens S, et al. Patient. 2020. doi:10.1007/s40271-020-00474-z.
3. Nofzinger EA, et al. Am J Psychiatry. 2004;161(11):2126-2128
4. Wang C, et al. Front Mol Neurosci. 2018;11:220.
5. Muehlan, C., et al. Clin Pharmacol Ther. 2018;104(5): 1022-1029.



6. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.; DSM-5; American Psychiatric Association, 2013).
7. Levenson JC, et al. Chest. 2015;147(4):1179-1192.
8. Buysse DJ, et al. Drug Discov Today Dis Models. 2011;8(4):129-137.
9. Schlack R, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):740-748.
10. Riemann D, et al. Sleep. 2017;26(6):675-700.
11. Chaput, Statistics Canada; 2018 Dec 19;29(12):16-20.
12. Wardle-Pinkston S, et al. Sleep Med Rev.2019;48:101205.
13. Muehlan C, et al. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2020 16(11), pp.1063–1078.
14. Muehlan, C., et al. J Psychopharmacol. 2020;34(3): 326-335.
15. Boof, M. L., et al. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(2): 195-205.
16. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Clifford B. Saper, Thomas C. Chou and Thomas E. Scammell. TRENDS in Neurosciences Vol.24 No.12 December 2001

Idorsia について

Reaching out for more – Idorsia 社は、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 社は、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 社は 1000 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。

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

investor.relations@idorsia.com

media.relations@idorsia.com

www.idorsia.com