

2022 年 10 月 3 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

ダリドレキサントの日本人を対象とした 第 3 相試験における良好な結果について

- ・ ダリドレキサントにより、日本人の不眠症患者において主観的指標である総睡眠時間（sTST）及び睡眠潜時（sLSO）の有意な改善が示されました。
- ・ イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社は 2023 年上半期に日本の厚生労働省（MHLW）に製造販売承認申請を行う予定です。

アルシュビル、スイスおよび東京、日本 - 2022 年 10 月 3 日

本日、Idorsia Ltd (SIX: IDIA)及びイドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社は成人及び高齢の不眠症患者 490 例（65 歳以上を 30.1%含む）を対象に当社の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の 25 及び 50mg 用量を検討した国内第 3 相試験の良好な成績を発表しました。この結果は、既に Lancet Neurology 誌に報告されたダリドレキサントの安全性及び有効性プロファイルに概して合致していました。

本試験はダリドレキサントの有効性及び安全性を検討するための無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験でした。患者をダリドレキサント 50mg 群、25mg 群又はプラセボ群に無作為化し、1 日 1 回 28 日間投与しました。

この試験では、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目とも目的を達成することができました。ダリドレキサントは sTST の 28 日目におけるベースラインからの変化をプラセボに比べ有意に改善させました（50mg で $P<0.001$ 、25mg で $P=0.042$ ）。また、ダリドレキサントは sLSO の 28 日目におけるベースラインからの低下をプラセボに比べ有意に改善しました（50mg で $P<0.001$ 、25mg で $P=0.006$ ）。

有害事象の発現割合はダリドレキサントのいずれの投与群でもプラセボと同程度でした。二重盲検試験期間中の試験治療下での有害事象（TEAE）はダリドレキサント 50mg 投与患者の 23.5%、25mg 投与患者の 22.7%で報告されました（プラセボでは 24.4%）。発現率が 3%を超えプラセボよりも発現

割合が最も頻度の高かった TEAE は傾眠（ダリドレキサント 50 mg 群で 6.8%、ダリドレキサント 25 mg 群で 3.7%、プラセボ群で 2.4%）及び発熱（ダリドレキサント 50 mg 群で 0.6%、ダリドレキサント 25 mg 群で 3.7%、プラセボ群で 1.2%）でした。

第 3 相試験の医学専門家である内山 真先生（東京足立病院院長、日本大学客員教授、東邦大学客員教授）は以下のように述べています。

「不眠症は日本では非常に有病率が高く、重要な国民的健康問題として認識されています。不眠症の患者さんは入眠や睡眠維持が困難だけでなく、予定よりも早く目が覚めてしまうなどの問題があり、これが身体的及び精神的な健康に悪影響を及ぼします。この第 3 相試験ではダリドレキサントが不眠症患者の総睡眠時間を増加させ、睡眠潜時を短縮し、また翌朝に明確な症状を認めなかったという結果でしたが、これは不眠症の中核となる症状を改善する力があることを明確に示したものだと考えます。このような有望な結果は最適な半減期をもち、かつデュアルオレキシン受容体拮抗薬であるというユニークな特徴を表したものだと考えます。」

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 代表取締役社長 田中 諭は以下のように述べています。

「試験に参加された患者様、責任医師及び試験スタッフの皆様によりこのような質の高い試験が実現できたことを深く感謝いたします。イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社のチームは全試験データを分析し、日本での製造販売承認申請という形で本邦の規制当局とダリドレキサントで得られた豊富なデータを共有することを楽しみにしています。イドルシアのパートナーである持田製薬株式会社とともに、チーム全体が一刻も早くダリドレキサントを日本の不眠症患者の皆さんにお届けしたいと考えております。」

国内第 3 相試験について

国内第 3 相試験は不眠症患者を対象にダリドレキサントの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験でした。本試験の主目的は不眠症患者を対象にダリドレキサント 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前投与した際の 4 週後の有効性を検証することでした。ダリドレキサントの有効性として患者日誌による sTST 及び sLSO を測定しました。有効性主要評価項目は sTST 及び sLSO のベースラインから 4 週後への変化をダリドレキサント 50 mg 群とプラセボ群で比較することでした。有効性副次評価項目は sTST 及び sLSO のベースラインから 4 週後への変化をダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群で比較することでした。また、この試験では患者日誌による他のパラメータを用いてプラセボに対するダリドレキサントの 50 又は 25mg の

用量での効果を評価しました。この試験には 490 人の患者が登録され、ダリドレキサント 50、25mg 又はプラセボに 1:1:1 の割合で無作為化されました。不眠症は高年齢でよくみられ、断片的な睡眠、早期覚醒、及び日中の眠気を経験しやすく、集積した患者の約 30%は 65 歳以上でした。12 ヶ月の長期投与安全性試験は年内に結果をもたらす予定です。

日本におけるライセンス契約について

2019 年 12 月、イドルシア社と持田製薬株式会社は日本における不眠症及び関連疾患に対するダリドレキサントの供給、共同開発及び共同販売に関する独占的ライセンス契約を締結しました。

ダリドレキサントの世界的な承認状況

2022 年 1 月、米国食品医薬品局 (FDA) より QUVIVIQ (daridorexant) が承認され、その後 2022 年 5 月に市販されました。2022 年 4 月、欧州委員会により QUVIVIQ が販売承認され、その後、欧州委員会の決定委任手続きを経て英国の医薬品規制庁 (MHRA) により承認されました。現在、主要な欧州市場での発売準備を進めており、年内には最初の国での発売が見込まれています。Daridorexant は現在スイスメディックとヘルスカナダでも審査中です。

注釈

不眠症障害について

不眠症は、入眠又は睡眠の維持が困難であることを特徴とし、日中の活動の重要な部分において臨床的に明確な苦痛や機能不全を引き起こすと定義されています。睡眠量又は睡眠の質に対するこの影響は、十分な睡眠の機会にもかかわらず、少なくとも週3日起こり、3カ月の間持続するものとされています。

不眠症は睡眠中の過剰な覚醒シグナルの状態であり、研究によると、不眠症患者では睡眠中でも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。一般社団法人 日本生活習慣病予防協会の報告によると日本では推定有病率が成人人口の20%で、一般的な問題と捉えられています。

疾病としての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、日中の活動性に悪影響を与える持続的な状態です。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衛生指導、認知行動療法、薬物療法などがあります。

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、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。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。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。この覚醒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。

グローバル・ダリドレキサント・第3相登録プログラムについて（海外）

グローバルの第3相登録プログラムは3カ月間投与を行う二つのプラセボ対照二重盲検比較試験と長期の二重盲検継続試験から構成されました。このプログラムには合計1854人の不眠症患者が登録されました。不眠症は高齢でよくみられ、断片的な睡眠、早期覚醒、及び日中の眠気を経験しやすいことから、募集した患者の約40%は65歳以上でした。

プラセボ対照試験では客観的には睡眠治療の専門機関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）の有効性及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）指標である不眠日中症状及び影響質問票（IDSIQ）の眠気ドメインスコアを用いて毎日測定されました。

3用量すべての影響をプラセボと比較して測定した40週継続投与試験では、800人以上の患者が治療を継続し、不眠症の長期治療に関するデータが得られました。

第3相臨床試験のデータは Lancet Neurology 誌に報告されており、ピボタル試験ではダリドレキサント 50mg はプラセボと比較して、1 ヶ月目及び 3 ヶ月目の入眠、睡眠維持及び患者日誌による総睡眠時間を有意に改善することが検証されました。最大の効果は最高用量（50mg）で観察され、次いで 25mg でしたが、10mg 用量は有意な作用を示しませんでした。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構造における睡眠段階の割合は維持されていました。

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、患者報告による評価尺度です。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て評価され、多重性に関する第一種の過誤コントロールも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 25 mg では二つの試験において、1 ヶ月目及び 3 ヶ月目とも有意な改善ではなかったものの、ダリドレキサント 50 mg では、1 ヶ月目及び 3 ヶ月目の日中の眠気が統計学的に有意に改善しました。

有害事象の全発現割合は治療群間で同等でした。主な副作用は頭痛及び傾眠であり、概ね副作用の大半が軽度から中等度でした。検討した用量の範囲において有害事象が用量依存的に増加するということはありませんでした。また、臨床試験において投与終了後の依存性、反跳性不眠、投与中止時の身体依存を示す乱用・離脱症状は認められませんでした。

内山 真 先生（医師、医学博士）について

東京足立病院院長

日本大学医学部 精神医学系 客員教授

東邦大学医学部 精神神経科 客員教授

ご略歴及びご専門：

医師, 東北大学医学部 1980

博士（医学）, 東京医科歯科大学 1994

精神保健指定医 1987

日本睡眠学会専門医 2002

日本精神神経学会精神科専門医 2006

日本臨床神経生理学会専門医（脳波） 2006

内山先生は現在イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社に対して助言を行っています。

参考文献

- Riemann, D., et al. Sleep. 2017;26(6):675-700.
- The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.; DSM-5; American Psychiatric Association, 2013).
- Wardle-Pinkston S., et al. Sleep Med Rev. 2019;48.
- Mignot, E., et al. Lancet Neurol. 2022;21:125-39.
- Muehlan, C., et al. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2020;16(11):1063-1078.
- Muehlan, C., et al. J Psychopharmacol. 2020;34(3):326-335.
- Buysse, D.J., et al. Drug Discov Today Dis Models. 2011;8(4):129-137.
- Levenson, J.C., et al. Chest. 2015;147(4):1179-1192.
- Boof, M.L., et al. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(2):195-205.
- Clifford, B.S., et al. Trends Neurosci. 2001;24(12):726-31.
- Gotter, A.L., et al. BMC Neuroscience. 2013;14(1):14-19.

ダリドレキサントの日本人を対象とした第3相試験における良好な結果について



- Patel, D., et al. J Clin Sleep Med. 2018;14(06):1017–1024.
- Hudgens, S., et al. Patient. 2020. doi:10.1007/s40271-020-00474-z.

2020年ピッツバーグ大学のIDSIQ[®]、無断転載を禁じます。IDSIQ-14の派生物はライセンスの下にIdorsia Pharmaceuticals Ltdが2020年に作成し、ライセンスの下にIdorsia Pharmaceuticals Ltdによって配布しました。さらに、IDSIQはIdorsia Pharmaceuticals Ltd.の登録商標です。

持田製薬株式会社について

持田製薬株式会社は、創業以来、独創的な医薬品の研究開発に取り組み、特色ある医薬品を医療の場に提供してきました。現在は、循環器、産婦人科、精神科、消化器の重点領域に注力するとともに、難治性疾患の治療剤、バイオ後続品を含む後発医薬品など、医療ニーズに応えた取り組みを行っています。持田製薬株式会社に関する詳しい情報は<https://www.mochida.co.jp/english>をご覧ください。

イドルシア ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社について

Idorsia Pharmaceuticals Ltdの初の外国法人として、2018年3月に設立されました。現在、日本の患者さまのために革新的で有望な化合物を開発し、上市を目指しています。

イドルシアについて

Idorsia Ltd. is reaching out for more – 我々ももっとアイデアを持ち、もっと多くを見つめ、もっと多くの患者さんを助けたいと思っています。これを達成するためにイドルシアを強靱な科学性を核としたバイオ医薬品をリードする会社への成長させます。

本社はヨーロッパにおけるバイオテクノロジーの中心地であるスイスのバーゼルの近くにあり、Idorsiaは低分子医薬品の発見、開発及び商品化を専門としており、治療オプションの可能性を広げています。Idorsiaは開発中の革新的な医薬品の幅広いポートフォリオ、ベンチからベッドサイドまでのすべての分野をカバーする経験豊富な専門家チーム、最先端の設備、および強力なバランスシートを備えています。これは、R&Dの取り組みをビジネスの成功に変換するための理想的な形です。

スイス証券取引所（IDIA）に2017年6月に上場しています。Idorsiaは目標を達成するための1200人を超える専門家チームを備えております。

お問い合わせ先

本件に関するお問い合わせ先

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

コーポレートブランディング

080-2202-3088

www.idorsia.jp