



2018年6月6日

報道関係者各位

エーザイ株式会社
Purdue Pharma L.P.

**レンボレキサントの最新データを第32回米国睡眠学会年次総会にて発表
-夜間覚醒時と翌朝起床後の姿勢安定性に関するゾルピデム徐放性製剤との比較および
翌朝の自動車運転能力の評価結果-**

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫、以下 エーザイ)とPurdue Pharma L.P.(本社:米国コネチカット州、President and CEO:Craig Landau、以下 Purdue Pharma)は、2018年6月2日から6日まで米国メリーランド州ボルチモアで開催された第32回米国睡眠学会(SLEEP2018)年次総会において、睡眠と覚醒を調節する薬剤として現在開発中のレンボレキサントに関する2つの臨床第I相試験(108試験および106試験)の最新データの発表をしたことをご知らせします。

レンボレキサントは、複数の睡眠障害を対象とした臨床試験での開発を進めています。本剤については、臨床第I相試験結果に加えて、副次評価項目としてゾルピデム酒石酸徐放性製剤(以下、ゾルピデム徐放性製剤)との直接比較を含む睡眠障害を対象としたプラセボ対照臨床第III相試験(SUNRISE 1試験/304試験)のトップライン結果を取得しています。

■108試験:「レンボレキサントのゾルピデムに対する聴覚覚醒閾値」(ポスター番号:097)

本試験の主要評価項目である夜間覚醒時の姿勢安定性について、レンボレキサント(5mg、10mg)群と、ゾルピデム徐放性製剤 6.25 mg 群ならびにプラセボ群との比較評価を行ったところ、姿勢安定性の指標である身体の高さのふらつきを表す数値のベースラインからの平均変化量について、レンボレキサント 5mg 群: 5.8 単位、レンボレキサント 10mg 群: 8.1 単位、ゾルピデム徐放性製剤群: 20.4 単位、プラセボ群: -1.1 単位となり、レンボレキサント両群はゾルピデム徐放性製剤群に対して統計学的な有意性が確認されました($p < 0.0001$)。

本試験では、55歳以上の健康な成人 56 人を対象に、就床時の薬剤投与約 4 時間後の夜間覚醒時の姿勢安定性を評価しました。身体の高さのふらつきの評価については、アルコール摂取時の影響度をもとに作られた指標を用いました。その指標では、ベースラインから 7 単位を超える場合が、臨床上問題となる身体の高さのふらつきと考えられており¹、これは血中アルコール濃度 0.05%時の身体の高さのふらつきと同等です。ゾルピデム徐放性製剤群では、夜間覚醒時の身体の高さのふらつきに関する数値が臨床上問題となる 7 単位の 3 倍弱増加しました。一方、レンボレキサント 5mg 群においては、臨床的に問題になるほどの変化は見られず、レンボレキサント 10mg 群では臨床的に問題となる閾値をわずかに上回る程度でした。

就床から 8 時間後の翌朝起床直後において、レンボレキサント群では、プラセボ投与群と同様に姿勢安定性への影響は見られず、有意な翌朝への持ち越し効果は確認されませんでした。ゾルピデム徐放性製剤群では、プラセボ群と比較して姿勢安定性が有意に低下しました。身体の高さのふらつきに関する数値について、投与前のベースラインに対する平均変化量は、プラセボ群: -2.2 単位、レンボレキサント 5mg 群: 0.4 単位、レンボレキサント 10mg 群: -0.4 単位であり、レンボレキサント両群はプラセボ群に対して身体の高さのふらつきに関する数値に有意な差は認められませんでした。一方、ゾルピデム徐放性製剤群の投与前のベースラインに対する平均変化量は 5.0 単位であり、プラセボ群に対して身体の高さのふらつきに関する数値に統計学的に有意な増加(ふらつき増)が確認されました($p = 0.01$)。

エーザイ・ニューロロジービジネスグループのチーフクリニカルオフィサー兼チーフメディカルオフィサーである Lynn Kramer, M.D.は、「姿勢安定性の低下は、転倒を引き起こすリスクとなるため²、夜間および翌朝覚醒時の姿勢安定性に支障をきたすことのない薬剤に依然として高いアンメット・メディカル・ニーズがあると考えています。睡眠と覚醒を調節する薬剤として開発中のレンボレキサントは姿勢安定性の低下によって引き起こされる様々なリスクを低減する可能性を持っています」と述べています。

本試験において、重篤な有害事象は認められませんでした。レンボレキサント群において、2人以上に確認された有害事象は頭痛でした。また、すべての投与群において、1人以上に見られた有害事象は鼻咽頭炎であり、これはプラセボ群においても観察されました。2人の被験者が有害事象により投与を中止しました。有害事象の発生頻度は低く、確認されたものはいずれも軽度または中程度でした。なお、傾眠の有害事象は観察されませんでした。

本試験の副次評価項目として、レンボレキサント(5mg、10mg)投与約4時間後のアラームによる中途覚醒を評価する指標である聴覚覚醒閾値(AAT)について、ゾルピデム徐放性製剤群およびプラセボ群との比較評価を行いました。その結果、レンボレキサント両投与群において、プラセボ群およびゾルピデム徐放性製剤群に対する統計学的に有意な差は認められませんでした。各投与群のAATのプラセボ群との差は、レンボレキサント5mg群:1.7dB(デシベル)、レンボレキサント10mg群:-0.9dB、ゾルピデム徐放性製剤群:7.2dBでした(臨床上問題となるAATの増加は、8dB以上と考えられています)。なお、すべての投与群(プラセボ群:42人、レンボレキサント5mg群:47人、レンボレキサント10mg群:50人、ゾルピデム徐放性製剤群:50人)のうち、ゾルピデム徐放性製剤群の8人は、聴覚刺激最大のアラーム105dBでも覚醒しませんでした。投与群間の人数のばらつきは、被験者がAATによる刺激を施さなくともすでに覚醒していた、もしくはAAT装置に問題が生じたことに起因しています。

レンボレキサント試験のPrincipal InvestigatorでNational Sleep Foundationの前Chairman of the BoardでもあったRussell Rosenberg, Ph.D, D.ABSMは、「レンボレキサントは、覚醒状態を調節するオレキシン神経伝達系に作用することにより、過度の覚醒状態を緩和し、よい睡眠と目覚めに影響をおよぼすと考えられます。また、外部刺激によって目を覚ましにくくなることはありませんでした。これらのレンボレキサントの姿勢安定性と外部刺激への反応性におよぼす影響についてのデータは、これまでに実施された夜間姿勢安定性と聴覚覚醒閾値を評価した最大規模の試験として、睡眠障害の治療におけるアンメット・メディカル・ニーズを満たす希望となりうると考えられます」と述べています。

また、探索的評価項目として、夜間の中途覚醒後の再入眠までの時間を評価したところ、レンボレキサント両群ともに、プラセボ群に比べて統計学的に有意に夜間覚醒後の再入眠までの時間を短縮しました(レンボレキサント5mg群:-22.5分、レンボレキサント10mg群:-28.7分、ゾルピデム徐放性製剤群:-21.0分、全ての実薬群のプラセボに対する $p < 0.0001$)。レンボレキサント10mg群については、ゾルピデム徐放性製剤群に対し、統計学的に有意に再入眠までの時間を短縮しました($p = 0.02$)。

これらの結果は、最近完了した臨床第Ⅲ相試験(SUNRISE 1試験)から得られた知見をさらに補強するものです。本臨床第Ⅲ相試験では、レンボレキサント(5mg、10mg)群とプラセボ群との比較評価、また、副次評価項目として、ゾルピデム徐放性製剤群に対する優越性を評価しています。睡眠ポリグラフ検査法を用いた就床から入眠までにかかる時間と睡眠維持時間、ならびに起床時の姿勢安定性の評価において、レンボレキサント群は、ゾルピデム徐放性製剤群およびプラセボ群に対して有意に優れていることが検証されました。本試験において、有害事象に起因したレンボレキサント群の投与中止は、プラセボ群と同程度でした。レンボレキサント群で高頻度に観察された有害事象は頭痛および傾眠でした。

■106 試験:「レンボレキサントの成人と高齢者を対象とした公道における自動車運転能力試験」(ポスター番号:099)

106 試験は、成人と高齢者(48 人)を対象に、ゾピクロン群、プラセボ群を対照として、公道における自動車運転能力により、レンボレキサント群の翌朝への持ち越し効果を評価した臨床第 I 相試験です。本試験では、主要評価項目として、側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差(Standard Deviation of Lateral Position: SDLP)を指標に、単回投与後の翌朝および最終の反復投与後の翌朝の自動車運転能力について、プラセボ群との比較で評価しました。血中アルコール濃度 0.05%時の自動車運転能力を基準として、プラセボ群との比較における SDLP 値が 2.4cm を超える場合に、自動車運転能力において臨床的に問題となると考えられます。

本試験の結果、レンボレキサント(2.5mg、5mg、10mg)群では、単回投与後(2 日目朝)および反復投与開始 9 日目朝におけるプラセボ群との平均 SDLP 値の比較について、いずれも統計学的な有意差は認められず、主要評価項目を達成しました。一方、ゾピクロン 7.5mg 群では、プラセボ群と比較して平均 SDLP 値が有意に増加しました。投与 2 日目におけるプラセボ群に対する平均 SDLP 値の差は、レンボレキサント 2.5mg 群:0.02cm、レンボレキサント 5mg 群:0.23cm、レンボレキサント 10mg 群:0.73cm、ゾピクロン 7.5mg 群:2.04cm でした。また、反復投与開始 9 日目におけるプラセボ群に対する平均 SDLP 値の差は、レンボレキサント 2.5mg 群:0.48cm、レンボレキサント 5mg 群:0.36cm、レンボレキサント 10mg 群:0.74cm、ゾピクロン 7.5mg 群:1.88cm でした。SDLP の平均変化における 95%信頼区間の上限は、すべてのレンボレキサント群(投与 2 日目および 9 日目)において、2.4cm 未満であり、これは臨床的に自動車運転能力に支障をきたさなかったことを示しています。ゾピクロン 7.5mg 群の SDLP の平均変化における 95%信頼区間の上限は、投与 2 日目および 9 日目ともに 2.4cm より大きく、本試験の評価感度の妥当性を担保しています。

レンボレキサント群では、運転試験が終了する前に運転を停止する例はありませんでしたが、ゾピクロン群では、384 人中 3 人(0.8%)が予定された運転試験が終了する前に運転を停止しました。本試験のすべての投与群において重篤な有害事象および有害事象による試験中止は認められませんでした。本試験のレンボレキサント群において観察された主な有害事象は、傾眠、頭痛、口内乾燥でした。傾眠は、レンボレキサント 10mg 群において、レンボレキサント 2.5mg 群および 5mg 群よりも高頻度で観察されました。

Purdue Pharma の Chief Medical Officer である Marcelo Bigal, M.D., Ph.D は、「不眠の治療においては、患者様が夜にぐっすり眠れることに加え、必要ならば、夜間でも問題なく目を覚まして活動ができることが重要となります。私たちは、今回の研究成果を発表できることを嬉しく思うとともに、睡眠障害の患者様のアンメット・ニーズを解決できるように、レンボレキサントの価値を探求し続けていきます」と述べています。

レンボレキサントは、エーザイが創製し、睡眠と覚醒を調節する薬剤としてエーザイと Purdue Pharma が共同開発を行っています。両社は、患者様が眠れないという根本原因に直接作用すると考えらるレンボレキサントの開発研究を通じて、睡眠障害に悩む患者様とそのご家族の QOL 向上に、より一層貢献してまいります。

以上

本件に関する報道関係お問い合わせ先	
エーザイ株式会社 PR 部 TEL:03-3817-5120	Purdue Pharma L.P. Danielle Lewis TEL: +1-203-588-7653

参考資料

1. レンボレキサントについて

レンボレキサント(開発コード:E2006)は、エーザイ創製の新規低分子化合物で、オレキシン受容体の2種のサブタイプ(オレキシン1および2受容体)に対し、オレキシンと競合的に結合する拮抗剤です。不眠障害では、オレキシンが関与する睡眠・覚醒の制御機構が正常に働いていない可能性があります。正常な睡眠時はオレキシン作動性神経が抑制されることから、オレキシンによる神経伝達の阻害により睡眠導入や睡眠維持をはかることができる可能性があり、エーザイとPurdue Pharmaは、レンボレキサントを複数の睡眠障害を対象とした臨床試験での開発を進めています。

また、軽度、中等度アルツハイマー型認知症に伴う不規則睡眠覚醒リズム障害(ISWRD)を対象とした臨床第Ⅱ相試験が進行中です。

2. 108試験について³

108試験は、米国において、55歳以上の健康な成人56人を対象に、アラームによる夜間覚醒時および翌朝起床後の、レンボレキサントの姿勢安定性および認知機能への影響を評価する、無作為化、二重盲検、4期クロスオーバー、並行群間比較臨床第Ⅰ相試験です。本試験では、120人の中から63人を無作為化し、うち56人にレンボレキサント2.5mg、5mg、10mgまたはプラセボを単回投与し、ベースラインとそれぞれの単回投与後における8時間の睡眠ポリグラフによって評価しました。目覚めていない場合、被験者は夜間のノンレム睡眠2の状態(就寝後/服用後4時間から4時間半の間)から目覚めました。ベッドサイドでは、目を閉じた身体の揺れを、重心動揺計を用いて、60秒間、円弧確度の $1/3^\circ$ の単位で計測しました。アルコール(0.5g/kg)摂取時の影響をベンチマークとして、ベースラインからの7単位以上の増加を臨床的に有意に問題となる変化量として設定し、投与8時間後の体の揺れを評価しました。

また、本試験ではレンボレキサントの聴覚覚醒閾値(AAT)への影響を評価しました。被験者は、イヤホンをして眠りにつき、3秒間の1000Hzの音で15秒間隔で刺激されました。被験者が目を覚ましたと言うまで、15dBから5dBずつ105dBまで音量を増加し、覚醒閾値は反応値の1単位低いdB値でした。

3. 106試験について⁴

106試験は、公道での自動車運転能力を評価する、健康な成人24人および高齢者24人を対象に実施された、無作為化、二重盲検、プラセボおよび実薬対照、4期クロスオーバー、並行群間比較臨床第Ⅰ相試験です。本試験では、レンボレキサント2.5mg、5mg、10mgのうち2用量、ならびにプラセボが8日連続して就床直前に投与されました。陽性対照薬としてのゾピクロン7.5mgは1日目および8日目に投与され、残りの6日間はプラセボが投与されました。本試験では、主要評価項目として、側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差(Standard Deviation of Lateral Position: SDLP)を指標に、自動車運転能力を薬物を投与した翌朝に評価しました。

4. 睡眠障害について

人口調査によると、全世界において、予想より多くの睡眠障害の患者様が報告されています。睡眠障害は、入眠困難、睡眠維持またはその両方に苦しむことが特徴です。睡眠をとる十分な機会があるにもかかわらず、疲労、集中困難、そして易刺激性を引き起こす可能性があります^{4,5}。不眠障害はもっとも一般的な睡眠障害であり、約10%の方が不眠障害の症状を有しています^{5,6}。

良く眠ることは、脳を含めたからだの健康にとっても重要です。睡眠不足は、高血圧、事故、糖尿病、うつ病、心臓発作、脳卒中、認知症のリスク増加に加え、気分や行動に対する悪影響など、幅広い範囲での健康への影響との関連性が示唆されています^{7,8}。

動物および人での試験結果によると、睡眠と炎症マーカーの間には関連性がある事が示唆されています^{5,9}。また、睡眠と死亡率、多くの病気、病気のリスク因子に関しても、7-8時間の最適な睡眠時間と関連があると言われています^{5,9}。不眠障害について、女性は男性に比べて、約1.4倍罹患率が高いとの報告もあります¹⁰。

高齢者に関しても、不眠障害の罹患率が高いことが知られています。老化による、睡眠の乱れ、頻繁な起床、早朝の起床などによる睡眠パターンの変化により、不眠障害に至ることがあります¹¹。

5. エーザイ株式会社について

エーザイ株式会社は、患者様とご家族の喜怒哀楽を第一義に考え、そのベネフィット向上に貢献する「ヒューマン・ヘルスケア (hhc)」を企業理念としています。グローバルな研究開発・生産・販売拠点ネットワークを持ち、戦略的重要領域と位置づける「神経領域」「がん」を中心とするアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患領域において、世界で約 1 万人の社員が革新的な新薬の創出と提供に取り組んでいます。

また、当社は開発途上国・新興国における医薬品アクセスの改善に向け主要なステークホルダーズとの連携を通じ積極的な活動を展開しています。

エーザイ株式会社の詳細情報は、<http://www.eisai.co.jp> をご覧ください。

6. Purdue Pharma L.P.について

Purdue Pharma L.P.とその米国における関連会社は、コネチカット州スタンフォード市に本社を置く、株式非上場企業です。Purdue Pharma は、患者様とプロバイダーに、革新的な医薬品を提供することを目的とするネットワーク関連企業の一翼を担っています。当社のリーダーシップおよび従業員は、医療や生活にプラスの影響を与える高品質な製品や教育リソースの提供を通じて、医療従事者、患者様および介護者の方々に貢献することをめざしています。Purdue Pharma の詳細情報は、<http://www.purduepharma.com/> をご覧ください。

¹ Wesnes KA, Garatt C, Wickens M, Gudgoen A, Oliver S. Effects of sibutramine alone and with alcohol on cognitive function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:110-17.

² Blaszczyk JW, et al. Ageing and postural stability. *Stud Phys Cult Tourism*. 2006;13(S):11-14.

³ Eisai Inc. Crossover study to evaluate the effect of lemborexant versus placebo and zolpidem on postural stability, auditory awakening threshold, and cognitive performance in healthy subjects 55 years and older (E2006-A001-108). Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03008447?term=lemborexant+108&rank=1>. NLM identifier: NCT03008447.

⁴ Eisai Inc. Study to evaluate the effect of lemborexant versus placebo on driving performance in healthy adult and elderly subjects (E2006-E044-106). Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583451?term=lemborexant+106&rank=1>. NLM identifier: NCT02583451.

⁵ Ferrie JE, et al. Sleep epidemiology – a rapidly growing field. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1431–1437.

⁶ Ohayon MM, et al. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 002;6(2):97-111.

⁷ Institute of Medicine. Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem. Washington, DC: National Academies Press. 2006.

⁸ Pase MP, Himali JJ, Grima NA, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. 2017;89(12):1244-1250.

⁹ Trenell MI, et al. Sleep and metabolic control: waking to a problem? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1-9.

¹⁰ Zhang B, Wing, YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93.

¹¹ Ohayon MM, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27:1255-1273.