

自社創製の「DAYVIGO™」(一般名:レンボレキサント)

成人患者様に対する不眠症治療薬として、米国FDAより新薬承認取得
—合計約2,000人の不眠症患者様を対象とした臨床開発プログラムにおいて、
入眠と睡眠維持の両方の改善が確認されたオレキシン受容体拮抗薬—

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)は、このたび、自社創製のオレキシン受容体拮抗薬「DAYVIGO™」(一般名:レンボレキサント)について、米国食品医薬品局(FDA)より、入眠困難、睡眠維持困難のいずれかまたはその両方を伴う成人の不眠症の適応¹で新薬承認を取得したことをお知らせします。米国において本剤(5mg錠および10mg錠製剤)は、承認後90日以内に予定されている米国麻薬取締局(the U.S. Drug Enforcement Administration: DEA)によるスケジュール審査の完了後に発売します。

レンボレキサントは、脳内で覚醒に関与する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。オレキシン1および2受容体双方の阻害作用によって、過度な覚醒状態を緩和します。本剤は、ノンレム睡眠の抑制に関与するオレキシン2受容体への阻害活性がより強く、速やかな入眠および十分な睡眠維持をもたらすと考えられています。

今回の承認は、合計約2,000人の不眠症の成人患者様を対象に6カ月間および1カ月間のプラセボとの比較により評価した2つのピボタル臨床第Ⅲ相試験(SUNRISE 2試験およびSUNRISE 1試験)をはじめとする臨床開発プログラムの結果に基づくものです。両試験の結果から、本剤は主観評価、客観評価の双方において、入眠および睡眠維持についてプラセボに対して有意に改善することが示されました。

また、両試験において、薬剤の投与を中止することにより投与前よりも強い不眠症状が現れる反跳性不眠は確認されず、いずれの「DAYVIGO」投与群においても投与中止後の離脱症状は見られませんでした。さらに、ふらつき、認知機能、自動車運転能力や呼吸器への影響など「DAYVIGO」の安全性について複数の試験で評価しました。

SUNRISE 2試験は、DSM-5^{*}基準により不眠症と診断された18歳以上の不眠症患者様を対象に「DAYVIGO」の有効性および安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較、6カ月間の臨床第Ⅲ相試験です。患者様は、プラセボ投与群(325人)、「DAYVIGO」5mg投与群(323人)および「DAYVIGO」10mg投与群(323人)に割り付けられました。主要評価項目として、睡眠潜時(就床から入眠までの時間)の投与前からの平均変化量について、患者様の睡眠日誌を用いて主観評価により評価しました。事前に規定された副次評価項目として、睡眠効率(就床時間に対する全睡眠時間)および中途覚醒時間の投与前からの変化量について、患者様の睡眠日誌を用いて主観評価により評価しました。本試験の結果、「DAYVIGO」(5mg、10mg)投与群は、有効性に関する主要評価項目ならびに副次評価項目を達成し、睡眠潜時、睡眠効率および中途覚醒時間について、プラセボ投与群に対して統計学的に有意に優れていることが確認されました¹。

SUNRISE 1試験は、DSM-5基準により不眠症と診断された不眠症患者様(女性55歳以上、男性65歳以上)を対象に、「DAYVIGO」(5mg、10mg)の有効性および安全性を評価する、無作為化、二重

盲検、プラセボおよび実薬対照、多施設共同、並行群間比較、1 カ月間の臨床第Ⅲ相試験です。患者様は、プラセボ投与群(208 人)、「DAYVIGO」5mg 投与群(266 人)および「DAYVIGO」10mg 投与群(269 人)、実薬群(263 人)に割り付けられました。主要評価項目として、1 カ月投与の最後の 2 日間(投与 29 日および 30 日)における睡眠潜時(就床から持続的な 10 分の睡眠に入眠するまでの時間)の投与前からの変化量について、睡眠ポリグラフによる終夜測定を用いて客観的に評価しました。事前に規定された副次評価項目として、1 カ月投与の最後の 2 日間における平均睡眠効率と中途覚醒時間について、睡眠ポリグラフを用いて客観的に評価しました。本試験の結果、「DAYVIGO」(5mg、10mg)投与群は、主要評価項目ならびに副次評価項目を達成し、睡眠潜時、睡眠効率および中途覚醒時間について、プラセボ投与群に対して有意に優れていることが確認されました¹。

両試験(SUNRISE2 試験は投与開始から 30 日)の「DAYVIGO」投与群において 5%以上の発現率で、かつプラセボ投与群と比べて少なくとも 2 倍の頻度で報告された有害事象は傾眠でした(「DAYVIGO」10mg 投与群:10%、「DAYVIGO」5mg 投与群:7%、プラセボ投与群:1%)。

さらに「DAYVIGO」の安全性について、平衡機能(ふらつき)、認知機能および翌朝の自動車運転能力等への影響などを詳細に評価しました。

- ・夜間覚醒時の安全性: 健康成人(女性 55 歳以上、男性 65 歳以上)を対象とする無作為化、プラセボおよび実薬対照の臨床第 I 試験(108 試験)において、「DAYVIGO」(5mg、10mg)またはプラセボを就床直前に単回投与し、就寝 4 時間後におけるアラームによる夜間の中途覚醒時の聴覚覚醒閾値、平衡機能、注意力、記憶力への影響について評価しました。就寝 4 時間後の夜間の中途覚醒時において、「DAYVIGO」(5mg、10mg)投与群は、プラセボ投与群と比較してふらつきの悪化ならびに用量依存的な注意力、記憶力の低下の影響が見られましたが、問題となるような聴覚覚醒閾値の悪化は確認されませんでした¹。
- ・翌日のふらつき、記憶力への影響: 55 歳以上の健康成人および不眠症患者様を対象とする無作為化、プラセボおよび実薬対照試験(SUNRISE1 試験、108 試験)において、「DAYVIGO」(5mg、10mg)の投与翌日のふらつき、記憶力への影響について評価しました。両試験の結果から、いずれの「DAYVIGO」投与群においても、翌日のふらつきおよび記憶力についてプラセボ投与群と比較して問題となるような悪化は見られませんでした¹。
- ・自動車運転能力への影響: 健康成人 24 人(平均年齢 49 歳)および高齢者 24 人(65 歳以上、平均年齢 67 歳)を対象とする無作為化、二重盲検、プラセボおよび実薬対照、4 期クロスオーバー、臨床第 I 相試験(106 試験)において、「DAYVIGO」(5mg、10mg)の単回投与後および連続投与後の翌朝の公道での自動車運転能力により持ち越し効果を評価しました。本試験の結果、「DAYVIGO」10mg 投与群の数名の被験者で自動車運転能力の低下が確認されましたが、成人および高齢者の自動車運転能力について、いずれの「DAYVIGO」投与群においてもプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な低下は確認されませんでした。

「DAYVIGO」の臨床試験における Principal Investigator で National Sleep Foundation の前 Chairman of the Board である Russell Rosenberg, Ph.D, D.ABSM は、「不眠症は、人々の健康や well-being に様々な持続的な影響を及ぼす慢性的な疾患です²。「DAYVIGO」の臨床試験の結果は、「DAYVIGO」が患者様の入眠と睡眠維持の改善に貢献しうることを証明しています」と述べています。

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である Lynn Kramer, M.D. は、「ピボタル臨床試験において、12 カ月間の安全性データと 6 カ月間の入眠と睡眠維持の両方の有効性データが確認された初めての薬剤である「DAYVIGO」が FDA から承認されたことを大変嬉しく思います。私たちは、非常に多くの不眠症患者様に、新たな治療選択肢をお届けできることを誇りに思い

ます。」と述べています。

本剤は、不眠症に係る適応で日本(2019年3月)、カナダ(同年8月)において新薬承認申請を行っています。

不眠症は、睡眠をとる十分な機会があるにもかかわらず、入眠困難、睡眠維持困難のいずれかまたはその両方に苦しむことが特徴であり、疲労、集中困難、易刺激性を引き起こす可能性があります^{2,9}。罹患頻度の高い代表的な睡眠障害のひとつで、全世界で成人の約30%の方が不眠症の症状を有しており^{7,8}、多くは数カ月から数年にわたります。その結果、不眠症は、長期欠勤や生産性の低下など、さまざまな社会的損失をもたらすことが明らかとなっています。

当社は、「DAYVIGO」を通じて、不眠症の患者様に入眠と睡眠維持によってもたらされる日中の活力ある生活をお届けし、リワーク/リカバリーに貢献することを目指してまいります。

*DSM-5: 精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(アメリカ精神医学会)

以上

参考資料

1. レンボレキサントについて

レンボレキサントは、自社創製の新規低分子化合物で、脳内で覚醒に関与する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AおよびBと競合的に結合する拮抗剤です(IC₅₀値はオレキシン1受容体:6.1nM、オレキシン2受容体:2.6nM)。レンボレキサントは、オレキシン1および2受容体双方を阻害しますが、オレキシン2受容体への阻害活性がより強く、速やかな入眠および十分な睡眠維持効果が期待されます。

レンボレキサントは、臨床試験の結果から、原発性のみならず、うつ病などに併発する不眠症への有効性が示唆されています(SUNRISE 2試験およびSUNRISE 1試験)。

不眠症の適応のほか、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. 睡眠障害と不眠症(不眠障害)について

睡眠障害は、不眠症(不眠障害)、ISWRDのほか、過眠障害、呼吸関連睡眠障害などの疾患分類からなります。不眠症は、その中でもっとも一般的な疾患であり、全世界で成人の約30%の方が不眠症の症状を有しているとされています^{7,8}。不眠症は、睡眠をとる十分な機会があるにもかかわらず、入眠困難、睡眠維持困難またはその両方に苦しむことが特徴であり、疲労、集中困難、易刺激性を引き起こす可能性があります^{2,9}。

良質な睡眠は、脳を含めた健康にとっても重要であり¹¹、最適な睡眠時間は7-8時間とされています¹²。睡眠不足は、高血圧、事故によるけが、糖尿病、肥満、うつ病、心臓発作、脳卒中、認知症のリスクを増やすことに加え、気分や行動に対する悪影響など、幅広い健康への影響との関連性が示唆されています^{2,10}。

不眠症について、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¹³。高齢者も、不眠症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、不眠症に至ることがあります¹⁴。

3. SUNRISE 2試験(303試験)について⁴

SUNRISE 2試験は、グローバル(日本、北米、南米、欧州、アジアおよびオセアニア)で実施された、18歳から88歳の不眠障害患者様949人を対象とした、「DAYVIGO」の有効性および安全性を評価する、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、12カ月間の臨床第III相試験です。2週間のプラセボ投与期間を含む最長35日間の観察期、および6カ月のプラセボ対照投与期間と6カ月の実薬のみの投与期間と2週間のフォローアップ期間からなる治療期から構成されます。本試験では、患者様の自宅において、毎晩の就寝直

前に「DAYVIGO」5mg、10mg またはプラセボの錠剤が投与されました。また、最初の6カ月間にプラセボが投与された患者様は、後半6カ月はレンボレキサント5mgまたは10mgが投与されました。最初に実薬を投与された患者様は、後半6カ月においても継続して実薬が投与されました。

主要評価項目として、プラセボ対照の6カ月投与後における睡眠潜時のベースラインからの変化量について、患者様の睡眠日誌を用いて主観評価により評価しました。主な副次評価項目として、プラセボ対照の6カ月投与後における睡眠効率および中途覚醒時間のベースラインからの変化量について、患者様の睡眠日誌を用いて主観評価により評価しました。

本試験の結果、レンボレキサント投与群は、有効性に関する主要評価項目およびすべての副次評価項目を達成し、入眠および睡眠の維持について、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が確認されました。レンボレキサント投与群で観察された主な有害事象は、傾眠、上咽頭炎、頭痛、インフルエンザでした。

4. SUNRISE 1 試験(304 試験)について³

SUNRISE 1 試験は、北米と欧州において、55歳以上の不眠障害患者様1,006人(全症例の約45%は65歳以上)を対象とした、レンボレキサントの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボおよび実薬対照、並行群間比較臨床第Ⅲ相試験です。2週間のプラセボ投与期間を含む最長35日間の観察期および30日間の投与期間と最低2週間のフォローアップ期からなる治療期から構成されます。本試験では、レンボレキサント5mg、10mg、ゾルピデム徐放性製剤6.25mg、またはプラセボが投与されました。

主要評価項目として、1カ月投与の最後の2日間における睡眠潜時のベースラインからの変化量について、睡眠ポリグラフ検査等を用いてプラセボ群との比較により客観的に評価しました。主な副次評価項目として、1カ月投与の最後の2日間におけるプラセボ群との比較による平均睡眠効率と中途覚醒時間およびゾルピデム徐放製剤群との比較による睡眠時間後半部分の中途覚醒時間について、睡眠ポリグラフ検査法を用いて客観的に評価しました。

本試験の結果、レンボレキサント投与群は、主要評価項目ならびに主な副次評価項目を達成し、ゾルピデム6.25mg投与群およびプラセボ投与群に対して有意に優れていることが確認されました。レンボレキサント投与群で観察された主な有害事象は、頭痛と傾眠でした。

5. 106 試験について⁵

106 試験は、健康な成人および高齢者48人(23歳から78歳、平均58.5歳)を対象に、公道での自動車運転能力によりレンボレキサントの翌朝への持ち越効果を評価する、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、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のうちの2用量)またはプラセボについて、8夜連続で就寝直前に被験者(65歳以上:24人、23歳から64歳:24人)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日目夜および8日目夜に投与され、残りの6夜はプラセボが投与されました。主要評価項目として、2日目朝および9日目朝の自動車運転能力について、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)を指標として評価し、投与から約9時間後に評価しました。

公道でのテストでは、被験者はドライビングインストラクター資格者の同乗のもと、専用の機器を搭載した自動車を、約1時間かけて約100km(約60マイル)の幹線道路を走行しました。時速95kmの一定速度を維持し、低速走行車線の車道外側線に沿って安定して走行することが求められました。

本試験の結果、レンボレキサント10mg投与群の数名の被験者で自動車運転能力の低下が確認されましたが、成人および高齢者の自動車運転能力について、いずれのレンボレキサント投与群においても、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な自動車運転能力の低下は確認されませんでした。

6. 108 試験について⁶

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、レンボレキサントの平衡機能、聴覚覚醒閾値、認知機能への影響を評価する、無作為化、二重盲検、臨床第Ⅰ相試験です。本試験ではレンボレキサント5mg、10mg、ゾルピデム徐放性製剤6.25mg、またはプラセボが就床直前に単回投与されました。主要評価項目として、投与約4時間後のアラームによる夜間中途覚醒時における平衡機能(ふらつき)について、重心動揺計を用い、ゾルピデム徐放製剤群との比較によって評価しました。

本試験の結果、ゾルピデム徐放性製剤群では、夜間覚醒時の身体のみらつきに関する数値が臨床上問題となる指標(血中アルコール濃度 0.05%時)となる 7 単位の 3 倍弱増加しましたが、「DAYVIGO」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、ゾルピデム徐放性製剤群は、プラセボ群と比較して有意なみらつきの悪化が確認されましたが、いずれのレンボレキサント投与群においてもプラセボ投与群と比較して問題となるような悪化が見られませんでした。

1. Eisai Inc. DAYVIGO Full Prescribing Information. 2019.
2. Institute of Medicine. Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem. Washington, DC: *National Academies Press*. 2006.
3. Eisai Inc. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator, parallel-group study of the efficacy and safety of lemborexant in subjects 55 years and older with insomnia disorder. (E2006-G000-304). (Clinicaltrials.gov Identifier NCT02783729). 2018. Unpublished data on file.
4. Eisai Inc. A long-term multicenter, randomized, double-blind, controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of lemborexant in subjects with insomnia disorder (E2006-G000-303). (Clinicaltrials.gov Identifier NCT02952820). 2018. Unpublished data on file.
5. Eisai Inc. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, 4-period crossover study to evaluate the effect of DAYVIGO versus placebo on driving performance in healthy adult and elderly subjects. (E2006-E044-106). (Clinicaltrials.gov Identifier NCT02583451). 2017. Unpublished data on file.
6. Eisai Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled and active-comparator, 4-period crossover study to evaluate the effect of DAYVIGO versus placebo and zolpidem on postural stability, auditory awakening. (E2006-A001-108). (Clinicaltrials.gov Identifier NCT03008447). 2017. Unpublished data on file.
7. Ferrie JE, et al. Sleep epidemiology - a rapidly growing field. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1431-1437.
8. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5 Suppl):S7-S10.
9. Ohayon MM, et al. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97-111.
10. 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.
11. Cappuccio FP, et al. Sleep and cardio-metabolic disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:110.
12. Cappuccio FP, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585-592.
13. Roth T, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, second edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry*. 2011;69:592- 600.
14. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(1):41-53.