



2024年4月3日

オレキシン受容体拮抗剤「ボルノレキサント水和物」の不眠症患者様を対象とした第Ⅲ相臨床試験結果のお知らせ

大正製薬株式会社〔本社：東京都豊島区、社長：上原 茂〕（以下、当社）は、不眠症を予定適応症として日本国内で開発中のオレキシン受容体拮抗剤（一般名：ボルノレキサント水和物、開発コード「TS-142」、以下、ボルノレキサント）について、多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間比較試験として実施した国内第Ⅲ相臨床試験（TS142-301試験）において、良好な結果が得られましたことをお知らせいたします。この試験結果の詳細は論文および学会等で発表する予定です。

TS142-301試験は、不眠症患者様596名を対象にボルノレキサント（5 mg、10 mg又はプラセボを1日1回）を2週間投与し、睡眠潜時（sSL*¹、主要評価項目）及び睡眠効率（sSE*²、重要な副次評価項目）のベースラインからの変化量について、睡眠日誌による患者様の主観的評価を用いて、プラセボに対するボルノレキサントの優越性を検証した試験です。

その結果、有効性については、ボルノレキサント 5 mg 群、10 mg 群のいずれにおいても、入眠効果を評価する sSL 及び睡眠維持効果を評価する sSE とともに、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められました（いずれの評価項目、用量とも $P < 0.001$ ）。

安全性については、確認された有害事象のほとんどが軽度であり、重篤な有害事象は認められませんでした。主な有害事象は傾眠（5 mg 群で 3.1%、10 mg 群で 3.6%、プラセボ群で 1.5%）及び上咽頭炎（5 mg 群で 0.5%、10 mg 群で 3.0%、プラセボ群で 1.5%）であり、中止に至った有害事象は発熱（プラセボ群で 1例）でした。

ボルノレキサントは、当社研究所で創製されたオレキシン受容体拮抗剤です。オレキシン受容体阻害作用の維持と脂溶性の低減という相反する特徴を併せ持ち、分布容積が小さく消失半減期が短いという薬物動態プロファイルを示すことから^{1),2)}、不眠症治療薬の課題の1つである「投与翌日の持ち越し効果」の懸念が少ない不眠症治療薬としての開発を進めております。

これまでに、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験においても消失半減期が 1.32-3.25 時間と短いことを確認しており³⁾、また PSG*³ による客観的評価を用いた不眠症患者様を対象とした第Ⅱ相試験において proof of concept も達成しております⁴⁾。今回、検証試験である TS142-301 試験において、不眠症治療におけるボルノレキサントの有効性と安全性が確認されたことから、今後、本試験結果等をまとめ、国内において医療用医薬品として承認申請を行う予定です。

当社は、ボルノレキサントの開発を進めることにより、より多くの不眠症患者様に治療の選択肢を提供していきたいと考えています。

*1 sSL(subjective Sleep Latency): 睡眠日誌を用いた患者様による主観的評価による睡眠潜時(就床から眠りにつくまでの時間)のことです。不眠症治療薬の入眠効果を評価する指標の一つです。

*2 sSE(subjective Sleep Efficiency): 睡眠日誌を用いた患者様による主観的評価による睡眠効率(就床時間のうち睡眠時間が占める割合)のことです。不眠症治療薬の睡眠維持効果を評価する指標の一つです。

*3 PSG(polysomnography): 脳波・眼球運動・心電図・筋電図・呼吸曲線・いびき・動脈血酸素飽和度などの生体活動を、一晩にわたって測定する検査です。この検査により睡眠の状態を測定することができます。

【参考文献】

- 1) Futamura A, et al. Discovery of ORN0829, a potent dual orexin 1/2 receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Bioorg Med Chem.* 2020;28(13):115489.
- 2) Konno Y, et al. Preclinical metabolism and disposition of vornorexant/TS-142, a novel dual orexin 1/2 receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Pharmacol Res Perspect.*2024;12(2):e1183.
- 3) Kambe. D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety profile of the dual orexin receptor antagonist vornorexant/TS-142 in healthy Japanese participants following single/multiple dosing: Randomized, double-blind, placebo-controlled phase-1 studies. *Basic Clin Pharmacol. Toxicol.* 2023;133(5):437–619.
- 4) Uchiyama M, et al. Effects of TS-142, a novel dual orexin receptor antagonist, on sleep in patients with insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Psychopharmacology (Berl).* 2022;239(7):2143–154.