



ナルコレプシータイプ1治療における オレキシシン2受容体作動薬



デボラ・ハートマン, PhD
ニューロサイエンス領域、グローバルプログラムリーダー
武田薬品工業株式会社
東京
2019年11月21日

Better Health, Brighter Future

ナルコレプシータイプ1 (NT1) は希少・後天性の慢性神経疾患



全世界のNT1に罹患
した推定患者数¹



米国、欧州、日本
でのNT1の
推定診断率²



診断遅延期間
の平均³

- 心理面・社会生活に深刻な影響
- 現在の治療は部分的にのみ有効である
- 多剤併用が一般的である



“目覚めている時は、常に眠気が襲ってきます。眠っている時は、何度も目が覚めてしまいます。どんなにナルコレプシーをうまく制御しても常に疲れているため、いらいらします。疲れ切ってしまいます。”

—チャーリー、NT1を持つアドバイザー

1. Narcolepsy Network. Narcolepsy Fast Facts. <https://narcolepsynetwork.org/about-narcolepsy/narcolepsy-fast-facts/>で参照可能。最終更新2015年6月。最終アクセス2019年9月。

2. Thorpy et al. Sleep Med. 2014 May;15(5):502-7

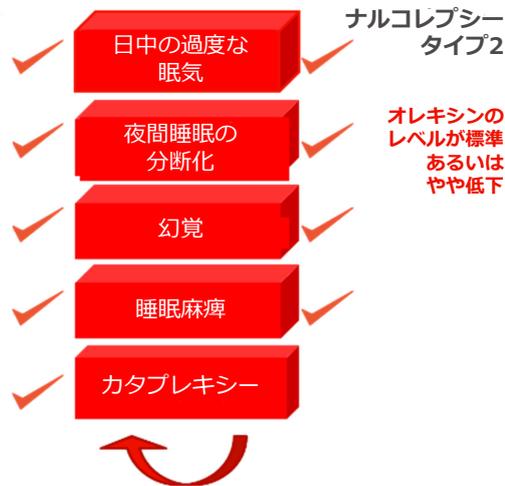
3. Frauscher B, J Clin Sleep Med 2013;9(8):805-12.

ナルコレプシータイプ1は脱力発作 (カタブレキシー) の存在 およびオレキシン低値により鑑別



ナルコレプシー
タイプ1

オレキシンの欠乏：
脳脊髄液中のレベル
が110pg/mL以下



ナルコレプシータイプ2はナルコレプシータイプ1に
診断が変わることがある

その他の過眠症疾患

- 特発性過眠症
- 閉塞性睡眠時無呼吸¹における
日中に残存する
過度な眠気

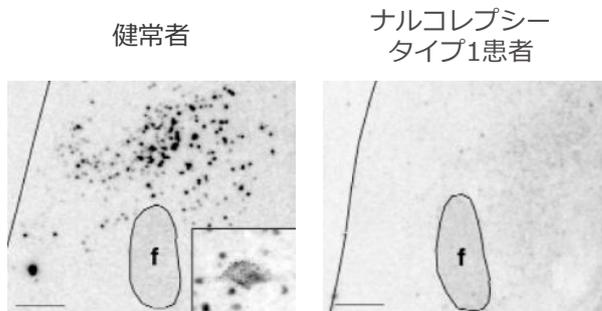
CSF：脳脊髄液；オレキシンはヒポクレチンともいう

1. 夜間、持続陽圧呼吸療法を使用している、閉塞性睡眠時無呼吸患者

ナルコレプシータイプ1は オレキシン産生ニューロンの顕著な消失に起因



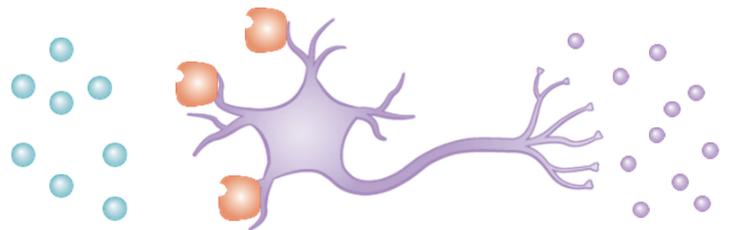
死後脳での視床下部切片のオレキシン mRNAラベリング



- NT1では視床下部のオレキシンニューロンが対照と
比較して>85%減少^{1, 2}

オレキシン2受容体 (OX2R) の活性化は 目覚めにつながり、覚醒状態を促進する³

オレキシン神経 ペプチドAおよびB オレキシン2受容体を有する
シナプス後ニューロン 覚醒を促進する
下流シグナル伝達



ナルコレプシータイプ1におけるオレキシン仮説

オレキシン2受容体アゴニストは欠如している内因性オレキシン
ペプチドに代わり、ナルコレプシータイプ1の原因であるオレキ
シン欠乏を補い、疾患特異的な症状を低減する

f：脳弓

1 以下の許可を得て転載：Springer Nature. Peyron C, et al. Nat Med. 2000;6:991-997.

2 Thannickal TC, et al. Neuron. 2000;27:469-474

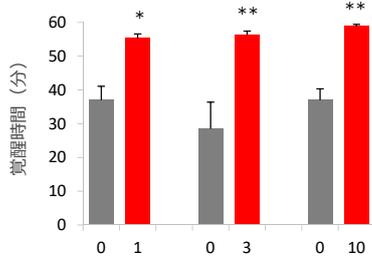
3. Tsujino N, et al. Pharmacol. Rev. 2009;61(2):162-176

選択的OX2受容体作動薬TAK-925は オレキシン欠乏モデルマウスでナルコレプシー様症状を低減



TAK-925による 覚醒状態の完全な回復

NT1モデルマウスにおける1時間の
うちの覚醒時間

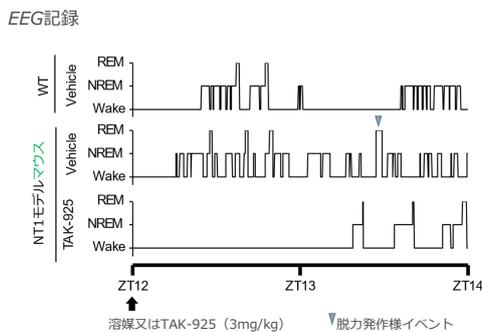


TAK-925 (mg/kg, s.c.)

*p<0.05, **p<0.01 vs プラセボ

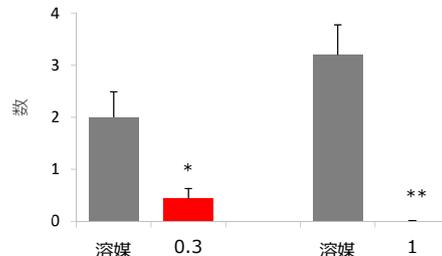
TAK-925による睡眠/覚醒 移行の消失

NT1モデルマウスの睡眠/覚醒移行
の睡眠経過図 (ヒポノグラム)



TAK-925による脱力発作様 エピソードの消失

NT1モデルマウスにおけるチョコレート
投与後3時間の脱力発作様エピソード数



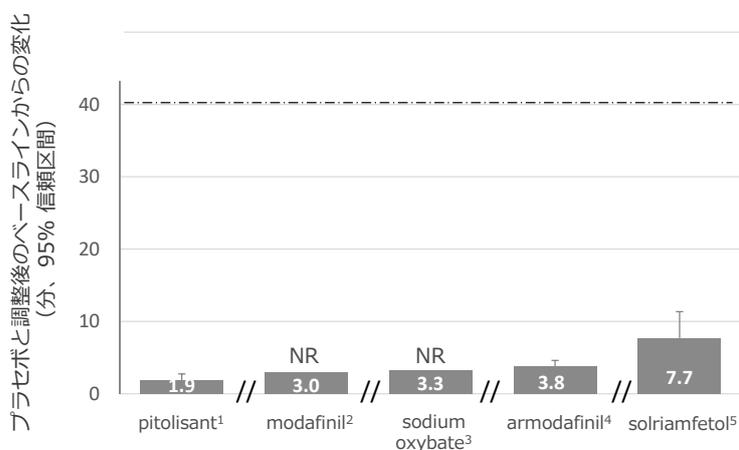
TAK-925 (mg/kg, s.c.)

*p<0.05, **p<0.01 vs プラセボ

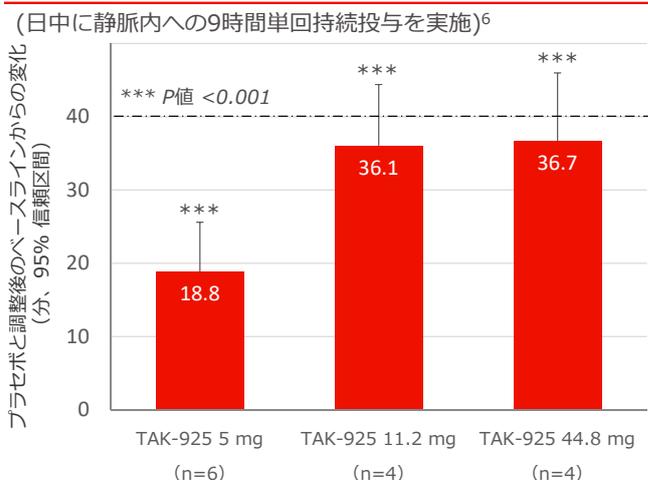
TAK-925はNT1患者における初期段階の コンセプト実証試験において有望な覚醒延長効果を示した



覚醒維持検査 (MWT) における睡眠潜時：現在の薬剤治療



覚醒維持検査 (MWT) における睡眠潜時：TAK-925



- TAK-925の忍容性は良好；ほとんどの有害事象は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった
- TAK-925-1001試験では、各投与期に4回の40分間のMWTを実施した
- TAK-925とその他の治療については、試験デザインが異なり、直接試験間の比較を実施することはできない

NR：95%信頼区間の記載なし

1 Lancet Neurol. 2017 Mar;16(3):200-207; 2 FDA statistical Review: Page 5, 200 mg; 3 Sleep. 2006 Jul;29(7):939-46; 4 Clinicaltrials.gov (NCT00078377); 5 FDA Statistical Review, Study 14-002

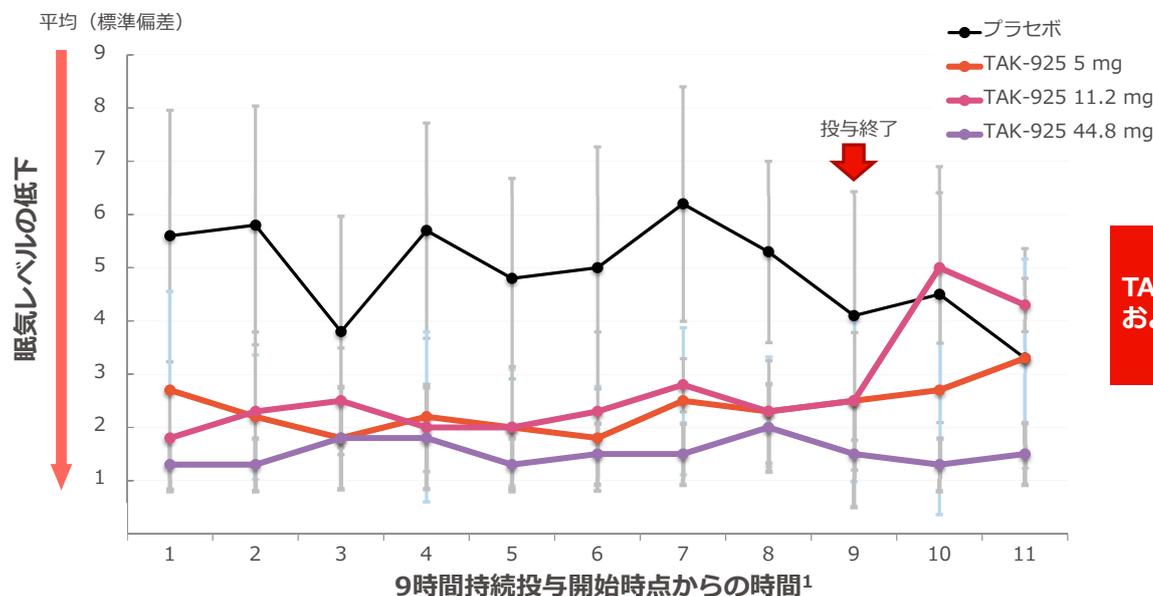
6 Evans R, Tanaka S, Tanaka S, et al. 2019. A phase 1 single ascending dose study of a novel orexin 2 receptor agonist, TAK-925, in healthy volunteers (HV) and subjects with narcolepsy type 1 (NT1) to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic outcomes. Abstract presented at World Sleep 2019, Vancouver, Canada. <http://www.professionalabstracts.com/ws2019/iPlanner/#/presentation/1832>

TAK-925はNT1患者における初期段階のコンセプト実証試験において主観的眠気を低減



TAK-925投与中および投与後のカロリンスカ眠気尺度値

(日中における、単回、9時間持続静脈投与)



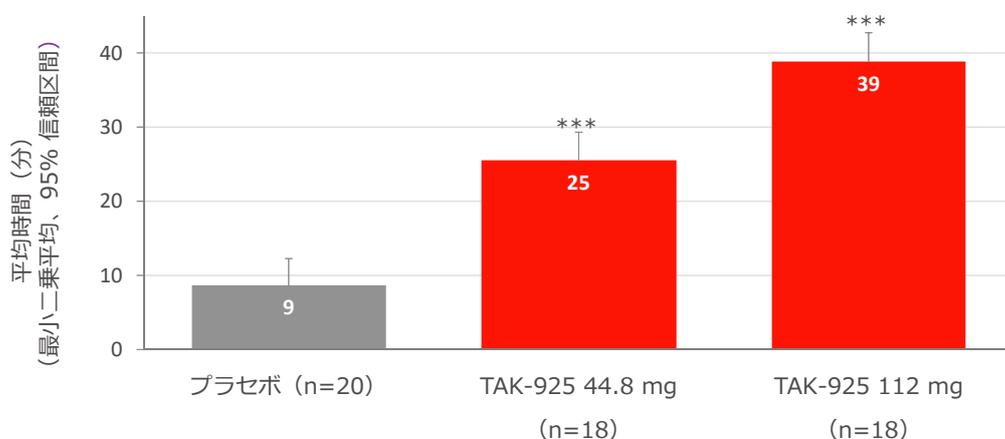
TAK-925は覚醒の主観的および客観的指標を改善

1. TAK-925の有効血中半減期 < 2時間
 Evans R, Tanaka S, Tanaka S, et al. 2019. A phase 1 single ascending dose study of a novel orexin 2 receptor agonist, TAK-925, in healthy volunteers (HV) and subjects with narcolepsy type 1 (NT1) to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic outcomes. Abstract presented at World Sleep 2019. Vancouver, Canada. <http://www.professionalabstracts.com/ws2019/iPlanner/#/presentation/1832>

TAK-925は2本目の臨床第1相試験で断眠した健康成人で覚醒を維持



断眠した健康成人における覚醒維持検査 (MWT) での睡眠潜時¹



本成績は、TAK-925がオレキシンの欠乏を伴わないその他の過眠症疾患治療にも有効であることを示唆

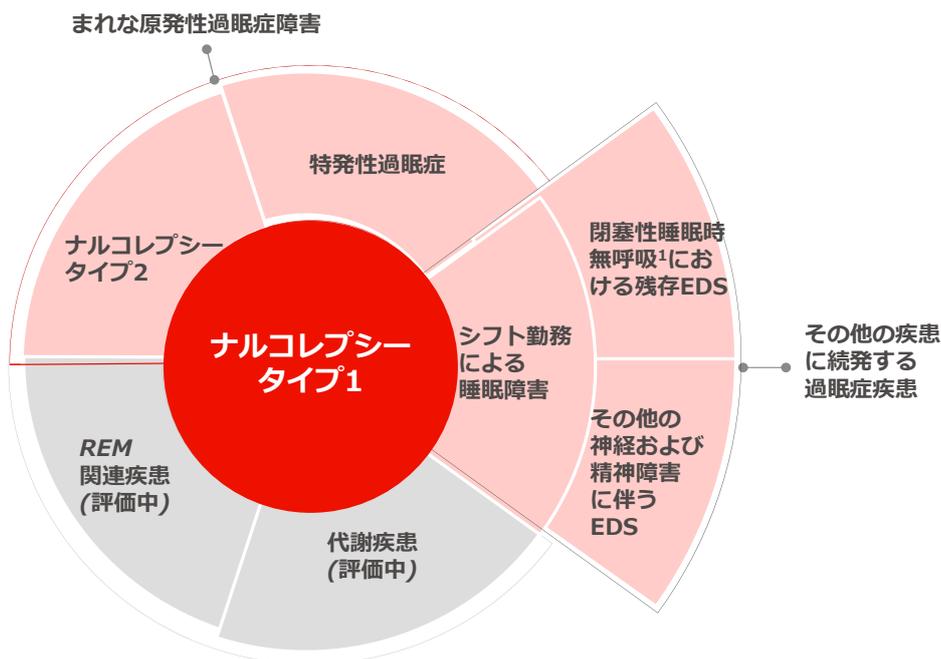
TAK-925の忍容性は良好；ほとんどの有害事象は軽度で、重篤な有害事象は認められなかった

1. Evans R, Hazel J, Faessel H, et al. 2019. Results of a phase 1b, 4-period crossover, placebo-controlled, randomized, single dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of TAK-925, a novel orexin 2 agonist, in sleep-deprived healthy adults, utilizing modafinil as an active comparator. Abstract presented at World Sleep 2019. Vancouver, Canada. <http://www.professionalabstracts.com/ws2019/iPlanner/#/presentation/2821>

2. Int J Neurosci. 1990 May;52(1-2):29-37.

***: プラセボに対してのp値 < 0.001

当社はオレキシバイオロジーにおけるイノベーションをリードし OX2受容体作動薬の治療適応の拡大にコミット



- ナルコレプシータイプ2を対象とした**TAK-925-1003**試験 (NCT03748979)
- 閉塞性睡眠時無呼吸を対象とした残存EDSに関する**SPARKLE 2001**試験 (NCT04091425)
- 特発性過眠症を対象とした**SPARKLE 2002**試験 (NCT04091438)

REM : 急速眼球運動、EDS : 日中の過度の眠気
1. 夜間、持続陽圧呼吸療法を使用している、閉塞性睡眠時無呼吸患者

ナルコレプシータイプ1を対象に 臨床試験を開始予定の経口OX2受容体作動薬TAK-994



TAK-994-1501 ナルコレプシータイプ1におけるコンセプト実証試験



SPARKLE
OREXIN INNOVATION

- 北米および日本における多施設共同、プラセボ対照比較試験
- 登録目標：成人72名
- 投与期間：28日間
- 探索的評価項目は覚醒維持検査 (MWT)、エプワース眠気尺度 (ESS)、および週当たりのカタプレキシー発生率 (WCR)

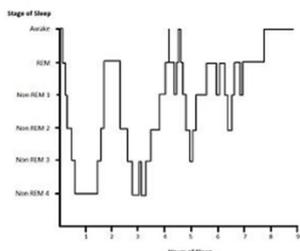
デジタル技術により 睡眠障害に対するOX2受容体作動薬の開発強化



従来の臨床検査機器は睡眠障害の症状を完全に測定するわけではない

デジタル測定で睡眠構造の特性のさらなる評価を行い臨床試験評価をサポート

ヒトの手によるスコアリング
が必要なPSG¹

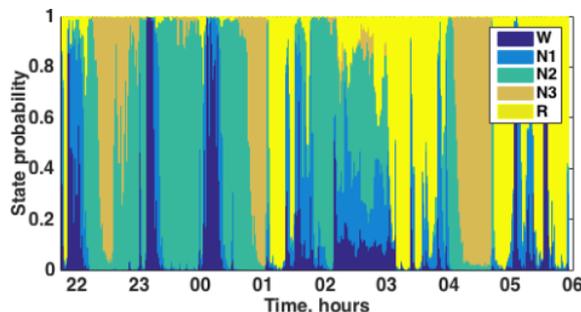


PATIENT ACTIVITY DIARY
for Holter Electrocardiogram

Patient name _____
 Hook-up date _____ Recorder # _____
 Start time _____ AM/PM Age _____
 End time _____ AM/PM Sex _____
 Patient ID _____
 Physician _____ Phone # _____
 Facility _____
 Indications _____
 Medications _____
 Pacemaker _____ Type _____
 Hook-up Technician _____



NT1 nPSGの自動解析²



- 疾患負担および治療効果を理解するためのリアルタイムデータ収集
- 治療を最適化するための非侵襲的測定
- デジタルフィンガープリントを使用した患者層別化

nPSG - 夜間睡眠ポリグラフ検査

1. Danker-Hopfeら、J Sleep Res (2009) およびYounes & Hanly, J Clin Sleep Med (2016) に基づく評定者間一致は約80% ; 2. 記載の解析はStephansenら、Nature Comm (2018) に基づく

当社は変革をもたらす治療オプションとして、ナルコレプシー タイプ1の患者さんにOX2受容体作動薬を提供することを目指す



TAK-925

- NT1に関する早期コンセプト実証を達成
- Breakthrough Therapy指定を取得
- 先駆け審査指定を取得
- 製剤開発活動を開始

TAK-994

初の経口OX2受容体作動薬
TAK-994のPh1試験開始

NT1におけるSPARKLE-1501
コンセプト実証試験を開始

NT1検証試験開始を予定
2024年度に初回承認を目指す

2019年度

2020年度

2021年度

これらのOX2受容体作動薬の早期臨床試験に参加していただいた全ての参加者様に感謝いたします

1

TAK-925は、ナルコレプシータイプ1におけるOX2受容体作動薬の早期コンセプト実証を達成

2

TAK-925は、他の睡眠関連障害の治療としてのOX2受容体作動薬のポテンシャルを実証

3

TAK-994は経口OX2受容体作動薬であり、ナルコレプシータイプ1を対象とした臨床試験を開始予定