

参考資料

2010年12月6日

当参考資料は、F. ホフマン・ラ・ロシュが2010年12月6日（スイス現地時間）に発表した英文プレスリリースを、戦略的アライアンスを締結している中外製薬が翻訳版として、報道関係者の皆様に提供させていただくものです。

従いまして、日本国内と状況が異なる場合があること、また、正式言語が英語であるため、表現や内容につきましては英文プレスリリースが優先されますことをご留意下さい。

英文プレスリリースは、下記 URL よりご参照下さい。

http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-12-06b.htm

RG1678 について

統合失調症を対象とした第Ⅱ相国際共同治験に日本から中外製薬も参加しました。

2010年12月6日 バーゼル発

統合失調症に対するファーストインクラスの治験薬の 第Ⅱ相臨床試験で陰性症状の改善が認められた

グリシン再取り込み阻害剤 RG1678 が、新規作用機序を有する化合物として初めて統合失調症の陰性症状に対する意味のある改善をもたらす

本日、ロシュ社は統合失調症の治療薬として開発中のファーストインクラスのグリシン再取り込み阻害剤（GRI:Glycine Reuptake Inhibitor）RG1678¹⁾について、第Ⅱ相臨床試験における8週間投与の結果を発表しました。本試験において、統合失調症の陰性症状はRG1678によって臨床的に意味のある改善を示し、併せて、患者さんの個人的及び社会的機能も改善しました。本試験では、顕著な陰性症状を有する統合失調症の患者さんを対象として、RG1678を第2世代の抗精神病薬と併用投与した際の症状の改善を評価しました。

統合失調症は世界で約2,400万人が罹患しているといわれ、通常15歳から35歳の若い成人に好発します。統合失調症の患者さんはしばしば社会的活動に対する意欲や興味をなくし、社会的に孤立し、日常生活における喜びを感じる能力が低下します。これらは統合失調症の陰性症状とよばれています。現在承認されている治療薬では幻覚や妄想を含む陽性症状を主に改善し、持続するコントロール不良な陰性症状を有する患者さんでは、多くの場合十分な治療効果が得られていません。

ロシュ社のグローバル開発担当兼最高医学責任者 Hal Barron 博士は、「この新規化合物は、統合失調症の陰性症状を改善し、患者さんがより効果的に日常生活における活動を行えるようになる可能性をもつ、はじめての候補薬です」と述べるとともに、「統合失調症を治療する上での最終目標は、患者さんを可能な限り通常の生活を送れる状態に戻すことです。規制当局と協議を実施した上で、現在、RG1678の有効性を確認するための臨床第Ⅲ相試験が進められています」と語っています。

グリシン再取り込み阻害剤 RG1678 は、精神疾患の治療において重要なグルタミン酸系の神経伝達経路を標的とし、シナプス間隙のグリシン濃度を増加させることによりこの神経伝達を正常化する方向に作用します。このような脳内での RG1678 特有の作用機序により、統合失調症以外の精神疾患でも有用な治療薬として応用できる可能性があります。

試験について

本試験では、RG1678 の 3 用量（10mg、30mg 及び 60mg）について有効性及び安全性プロファイルを検討しました。有効性の主要評価項目は、8 週間投与後の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）の陰性症状因子スコアのベースラインからの変化量としました。副次的評価項目は、陰性症状に対する臨床的総合印象尺度（CGI）－改善度と個人的及び社会的機能（PSP）尺度を用いて評価しました。プロトコールに準じて治療された集団は、今回の proof-of-concept 試験の解析をする上で科学的に妥当な集団でした。

- ・ PANSS 陰性症状因子スコアの変化において、RG1678 10mg 及び 30mg を投与された患者さんでは、プラセボと比較して統計学的に有意な陰性症状の改善が認められました²⁾ [per-protocol (PP) 集団]。
- ・ 陰性症状に対する CGI－改善度において、RG1678 10mg 投与群とプラセボ投与群の間で統計学的に有意な差が認められました³⁾ (PP 集団)。
- ・ さらに、RG1678 10mg 投与群ではプラセボ投与群と比較して、PSP 尺度の評価において機能的な改善傾向も認められました⁴⁾ (PP 集団)。
- ・ 60mg 投与群では前臨床試験のデータと同様に、いずれの評価項目でも統計学的に有意な改善は認められませんでした。

RG1678 は概ね忍容性が認められ、安全性プロファイルも良好なものでした。少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した患者さんの割合はプラセボ投与群、RG1678 10mg および 30mg 投与群で同程度でした。有害事象により試験を中止した患者さんの割合は、プラセボ投与群と RG1678 10mg 投与群で 1%、RG1678 30mg 投与群で 9% 及び 60mg 投与群で 10% でした。何らかの理由で試験を中止した患者さんの割合は全ての投与群で同程度でした（13%～20%）。

試験デザインについて

- ・ 本試験は、顕著な陰性症状のある統合失調症の患者さん 323 名における RG1678 のプラセボを対象とした第 II 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験です。
- ・ 患者さんは第 2 世代の抗精神病薬と併用して RG1678 またはプラセボを 1 日 1 回経口で 8 週間服用した後、4 週間の後観察を受けました。
- ・ 主要評価項目は、8 週目における PANSS 陰性症状因子スコアの、ベースラインからの変化量による評価としました。
- ・ 副次的評価項目は、PANSS 陰性症状因子スコアの奏効例の割合（ベースラインから 20%以上の改善と定義）、陰性症状に対する臨床的総合印象尺度（CGI）－改善度並びに PSP 尺度総合スコアのベースラインからの平均変化量を用いた 8 週目の治療効果でした。

試験プロトコールについて

- ・ プロトコールに準じて投与された集団（PP 解析対象集団）は、今回の proof-of-concept 試験において科学的に妥当な集団であり、この集団での主要な有効性結果は統計学的に有意でした。プロトコールの基準を満たさなかった患者さんや施設を含む ITT 集団の結果も統計学的な傾向

を示しました。

安全性について

- ・本試験において、RG1678 は概ね忍容性が認められ、安全性プロファイルも良好なものでした。
- ・投与期間及び後観察期間中に、治験担当医師により関連性が否定されなかった 3 件の重篤な有害事象が発現しました。その内訳は 10mg 投与群の不安、30mg 投与群の自殺企図及び 60mg 投与群のパニック発作でした。これらの重篤な有害事象は、統合失調症の患者さん及び本試験の対象患者さんにおいて稀な事象ではなく、今後の臨床試験においても綿密に観察していきます。
- ・用量依存的なヘモグロビン値の減少が本試験で認められましたが、臨床上特に問題となるものではありませんでした。

試験で用いた評価指標について

陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)

- ・ PANSS では、統合失調症における多くの症状の重症度を判定するために作られた 30 項目からなる尺度を用いて評価します。問診や家族または一次医療従事者からの報告に基づいて、30 種類の症状について 1~7 点で患者さんを評価します。

臨床的総合印象尺度 (CGI) - 改善度

- ・ CGI による改善度は、投与開始後に患者さんの診察毎に評価します。医師は、著明改善 (1) から著明悪化 (7) の 7 点スケールを用いて、患者さんの全般的な臨床症状をベースライン時と比較します。

個人的及び社会的機能 (PSP) 尺度

- ・ PSP 尺度は問診に加えて、四つの主な領域 (社会的活動性、個人的・社会的人間関係、自己管理能力、問題行動及び攻撃的行動) における患者さんの機能の観察を組み合わせで評価します。0~100 の尺度は 10 毎の等間隔に細分されており、これを用いることで機能レベルのわずかな変化を判定することができます。

統合失調症について

統合失調症は、日常生活を営む能力に影響を及ぼす思考や行動の根深い障害を特徴とする重篤な精神疾患です。世界保健機関 (WHO) の推定では、全世界で約 2,400 万人が統合失調症に罹患しており、好発年齢は 15~35 歳です。統合失調症の症状は、陽性症状、陰性症状および認知機能障害に大別されます。陽性症状は幻覚や妄想などの精神病的な症状です。陰性症状は、無関心、社会的ひきこもり、日常生活における活力の欠如や喜びを感じる能力の低下など、主に行動や感情の障害に付随したものです。認知機能障害には、集中困難、指示に従うことが困難、作業の遂行困難、記憶障害及びまとまりのない思考などが挙げられます。

ロシュ社について

ロシュ社は、スイスのバーゼルに本社を置く医薬品ならびに診断薬事業の双方に強みを持つ研究開発型の世界的ヘルスケア企業です。ロシュ社は、がん、ウイルス感染症、炎症、代謝ならびに中枢神経系領域において他社と一線を画した薬剤を保有する世界最大のバイオテクノロジー企業です。さらにロシュ社は、体外診断薬、がんの組織学的診断、糖尿病管理のパイオニアとして世界的リーダーとなっています。ロシュ社では、パーソナライズド・ヘルスケア戦略を駆使し、患者さんの健康、QOL、延命を明確に改善する薬剤や診断薬の提供を目指しています。

2009年、ロシュ社は世界各国に約80,000人の社員を擁し、研究開発費に約100億スイスフランを投資しています。ロシュ・グループの2009年の売上は491億スイスフランでした。ジェネンテック社（米国）は、100%子会社としてロシュ・グループのメンバーとなっています。また、ロシュ社は中外製薬（日本）の株式の過半数を保有しています。さらに詳しい情報は www.roche.com をご覧下さい。

参考文献

1. 'Glycine Transporter Type 1 (GLYT1) Inhibitor RG1678: Positive Results Of The Proof-Of-Concept Study For The Treatment Of Negative Symptoms In Schizophrenia', Umbricht D. et al., ACNP 2010
2. P-value 0.049 and 0.034, per-protocol population.
3. P-value 0.025, per-protocol population.
4. P-value 0.072, per-protocol population.