

2023年7月31日

各位

会社名 大塚ホールディングス株式会社
代表者名 代表取締役社長 樋口 達夫
(コード番号: 4578 東証プライム)
問合せ先 IR部長 小暮 雄二
(TEL 03-6361-7411)

**ulotaront の統合失調症を対象とした
フェーズ 3 試験 (DIAMOND 1 試験および DIAMOND 2 試験) の
解析結果の速報について**

住友ファーマ株式会社（本社：大阪市、代表取締役社長：野村 博、以下「住友ファーマ」）および当社の 100%子会社である大塚製薬株式会社（本社：東京都、代表取締役社長：井上 眞、以下「大塚製薬」）は、セロトニン 5-HT_{1A} アゴニスト活性を持つ TAAR1（微量アミン関連受容体 1）アゴニストである ulotaront（一般名、開発コード：SEP-363856、以下「本剤」）の急性期の統合失調症患者を対象とした、本剤 1 日 1 回投与による有効性、安全性および忍容性を評価することを目的としたフェーズ 3 試験（DIAMOND : Developing Innovative Approaches for Mental Disorders 1 試験および DIAMOND 2 試験）において、いずれの試験においても主要評価項目を達成しなかったという解析結果の速報を得ましたので、お知らせします。なお、本件に伴う当社 2023 年 12 月期の連結業績予想への影響につきましては、今後精査してまいります。

DIAMOND 1 試験は、急性期の統合失調症患者 435 名を対象とした、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検比較試験であり、本剤 50mg/日、本剤 75mg/日を、6 週間投与した際の本剤のプラセボ投与群に対する有効性、安全性および忍容性を評価しました。

DIAMOND 1 試験の結果、主要評価項目である投与 6 週間後の陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale) *合計スコアのベースラインからの変化量において、いずれの投与群においても PANSS 合計スコアの減少が示され、プラセボ投与群-19.3 に対し、本剤 50mg/日投与群および本剤 75mg/日投与群はそれぞれ-16.9、-19.6 でした。

DIAMOND 2 試験は、急性期の統合失調症患者 464 名を対象とした、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検比較試験であり、本剤 75mg/日、本剤 100mg/日を、6 週間投与した際の本剤のプラセボ投与群に対する有効性、安全性および忍容性を評価しました。

DIAMOND 2 試験の結果、主要評価項目である投与 6 週間後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量において、プラセボ投与群-14.3 に対し、本剤 75mg/日投与群および本剤 100mg/日投与群はそれぞれ-16.4、-18.1 であり、数値的には減少を示しました。

DIAMOND 1 試験および DIAMOND 2 試験のいずれにおいても、プラセボ投与群で大きな改善が観察され、本剤の有効性をマスクした可能性があります。

安全性に関しては、両試験において、総じて良好な安全性と忍容性が示されました。

住友ファーマの代表取締役社長である野村 博は、次のように述べています。「私たちは、高いプラセボ効果が、画期的な本剤の治療効果をマスクしている可能性があると考えています。DIAMOND 1 試験および DIAMOND 2 試験で観察されたような高いプラセボ効果は、精神疾患の臨床試験では多く報告されていますが、特に DIAMOND 1 試験におけるプラセボ効果は極めて高いものでした。両試験は、COVID-19 パンデミックの期間中に実施されましたが、初期分析では、両試験で観察されたプラセボ効果に関し COVID-19 の影響が示唆されています。本剤の共同開発を実施している大塚製薬とともに次のステップを決定するために更に詳細なデータ解析を続けており、これらの結果を踏まえて今後の進め方について FDA と協議する予定です」

大塚製薬の代表取締役社長である井上 眞は、次のように述べています。「ulotaront は統合失調症の治療における新たな治療選択肢として、患者さんやご家族、医療関係者のアンメットニーズを解決する可能性を持っています。今回の結果を踏まえて、引き続き住友ファーマと緊密に連携しながら本剤のあらゆる可能性を検討するとともに、精神神経領域における提携開発品目の開発を通じて世界中で精神疾患に苦しむ患者さんや医療者に貢献できるよう協力していきます」

※ 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) : 主として統合失調症の精神状態を全般的に把握することを目的とした評価尺度です。陽性尺度 7 項目、陰性尺度 7 項目、総合精神病理尺度 16 項目の合計 30 項目で構成され、各項目は 1 (症状なし) から 7 (最重度) までの 7 段階で評価されます。

(ご参考)

Ulotaront について

Ulotaront は、セロトニン 5-HT_{1A} アゴニスト活性を持つ TAAR1 (微量アミン関連受容体 1) アゴニストです。現在、統合失調症 (日本および中国では DIAMOND 5 試験)、大うつ病補助療法 (aMDD) および全般不安症 (GAD) を対象として開発中であり、その他の適応症についても検討中です。

本剤は、2019 年 5 月に統合失調症の適応で米国食品医薬品局 (FDA) からブレイクスルーセラピー指定を受けています。本剤は、統合失調症患者さんを対象にフェーズ 3 試験を実施している初めてかつ唯一の TAAR1 アゴニストです。

また、aMDD および GAD を対象としたフェーズ 2/3 試験も実施中であり、これらを対象とした臨床試験は TAAR1 アゴニストとしては初めてとなります。

住友ファーマおよびその米国子会社である Sumitomo Pharma America 社ならびに大塚製薬は、本剤の共同開発・販売に関する提携契約を締結しています。Sumitomo Pharma America 社は、in vivo 表現型 SmartCube®プラットフォームと関連する人工知能 (AI) アルゴリズムを使用して、PsychoGenics 社と共同で本剤を創製しました。

Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1)について

微量アミン関連受容体 1 (TAAR1) は、中枢神経系および末梢に位置する Gタンパク質共役受容体です。TAAR1 は、TAAR ファミリーの中で最初に発見された受容体であり、精神疾患に関係する脳の領域やエネルギー代謝を調節する組織において顕著に発現しています。TAAR1 はドパミン、セロトニン、グルタミン酸のシグナル伝達に影響を与えることが示されており、統合失調症やその他の精神疾患に関連する報酬情報処理、認知、気分を調節する可能性があります。

統合失調症について

統合失調症は、世界中で 2,400 万人以上、米国では 200 万人以上の方々が罹患している、慢性的で重症化しやすい精神疾患です^{1,2}。幻覚、妄想、思考障害などの陽性症状、感情の平板化、社会的引きこもり、自発性低下などの陰性症状、記憶力、注意力、実行能力の低下などの認知機能障害が知られています³。

出典：

1. Schizophrenia and Psychosis Action Alliance. Societal Costs of Schizophrenia & Related Disorders. Schizophrenia & Psychosis Action Alliance; 2021. Accessed June 10, 2022. <https://sczaction.org/insight-initiative/societal-costs/>
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
3. Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R. The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. *Front Pharmacol*. 2018;8. Accessed October 4, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00987>

以上