

2013年11月21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 東証一部)
問 合 せ 先 IR部 IR担当部長 木村 琢磨
(TEL 03-6361-7411)

月1回投与の持続性注射剤「Abilify Maintena®」(エビリファイ メンテナ) 成人統合失調症の維持治療を適応として欧州承認

当社の100%子会社である大塚製薬株式会社が、欧州において「Abilify Maintena®」の成人統合失調症の維持治療を適応とした承認を取得しましたので、お知らせします。

なお、2013年11月13日に発表した当社2013年度の連結業績予想に変更はありません。

- 「Abilify Maintena」(エビリファイ メンテナ)は、統合失調症の治療薬として欧州初のドパミンD2受容体パーシャルアゴニストの月1回投与の持続性注射剤となる。有効性と安全性に関して評価され、現在60カ国・地域で販売している「エビリファイ」の新剤形。本年3月より共同販売を開始している米国に次ぐ承認
- 欧州における統合失調症の発症率は他国と同様に約1%で、440万人の患者さんがいると報告されている^{*1}。従来の経口薬剤による治療では統合失調症の患者さんの60%が薬を適切に服用しておらず再発につながっている。統合失調症は再発を繰り返す度に状態が悪化し精神および身体機能の回復が困難になるため、月1回投与の持続性注射剤による治療は再発リスクを低減する上で有力な選択肢のひとつとなる
- 大塚製薬とルンドベック社は中枢神経疾患領域の治療薬に注力するグローバル・アライアンスを締結しており、欧州では「エビリファイ錠」の共同販促を本年4月に開始、今後「Abilify Maintena」(エビリファイ メンテナ)を共同展開していく

大塚製薬株式会社(本社：東京都千代田区、代表取締役社長：岩本太郎、以下「大塚製薬」)とH.ルンドベック A/S(本社：デンマーク、コペンハーゲン、CEO：ウルフ・ウインバーク、以下「ルンドベック社」)は、欧州委員会(EC)より、経口の「エビリファイ」によって状態が安定した成人統合失調症の維持治療薬として「Abilify Maintena」(エビリファイ メンテナ)の販売承認を取得しました。

「Abilify Maintena」(エビリファイ メンテナ)は、月1回の投与で血中濃度が持続する筋注用デポ製剤です。米国では2013年3月より販売しており、欧州では本年9月に欧州医薬品庁(EMA^{*2})内の欧州医薬品委員会(CHMP^{*3})が販売承認を推奨していました。CHMPの推奨は2本の試験結果をもとにしており、1本目の臨床試験では「Abilify Maintena」(エビリファイ メンテナ)とプラセボを比較して統合失調症の再発までの期間を有意に延長し^{*4}、2本目の試験では経口の「エビリファイ」と同等の効果を確認しています^{*5}。試験中に行われた薬

の切り替えの満足度の調査において「Abilify Maintena」（エビリファイ メンテナ）による治療を受けた93%の統合失調症患者さんが、前治療の経口抗精神病薬から月1回投与の持続性注射剤に切り替えても治療に「非常に満足」、「大いに満足」、あるいは「満足」と回答しました*6。

大塚製薬ヨーロッパのCEO兼社長であるオーレ・ヴァールグレンは「『Abilify Maintena』（エビリファイ メンテナ）の承認は欧州の統合失調症患者さんや関係者に歓迎されると確信しています。統合失調症は再発を繰り返すことで脳に悪影響を及ぼし、回復が困難になっていきます。両社は、医療従事者や介護者の皆様とパートナーを組み、統合失調症の再発抑制に取り組むことで患者さんが病気を発症する前の生活に戻れるチャンスをつくりたいと考えています」と述べています。

ルンドベック社の上級副社長兼国際マーケットと欧州担当のオーレ・クリンツは「統合失調症の治療において長期間にわたる再発の抑制は重要ですが、そのためには患者さんが長期に治療を継続できる良好な忍容性を持つ治療薬であることが大事です。『Abilify Maintena』（エビリファイ メンテナ）は、これらの条件を満たす薬剤であり、臨床試験でも高い満足度が得られています」と述べています。

「Abilify Maintena」（エビリファイ メンテナ）は、唯一の月1回投与のドパミンD2受容体パーシャルアゴニスト製剤です。統合失調症の患者さんは、再発を回避するために治療を受けますが、抗精神病薬を指示通りに服用しなかったり、服用そのものを中断してしまったりすることで再発することも少なくありません。服薬を中断する原因として、病識の欠落や現在の治療薬の副作用などの報告もありますが、治療薬の複雑な投与方法や家族からの支援が困難なことなどがあげられます*7。経口の「エビリファイ」と同様の忍容性プロファイルを持つ月1回製剤の「Abilify Maintena」（エビリファイ メンテナ）は、医療従事者と患者さんの双方にとっての新たな治療選択肢となり、統合失調症の再発リスクの低減に寄与します。

大塚製薬とルンドベック社は、2011年11月に開発の早期段階および後期段階にある最大で5つの化合物の共同開発と商業化におけるアライアンスを締結しました。世界の中枢神経領域（CNS）の治療発展を重視した両社にとって、「Abilify Maintena」（エビリファイ メンテナ）は欧州で販売していく初めての製品となります。

以上

*1 世界保健機構(WHO)、The global burden of disease: 2004年(2008年改訂)より

*2 EMA = European Medicines Agency

*3 CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use

*4 Kane, JM et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012; 73(5):617-62

*5 Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized, non-inferiority study vs. oral aripiprazole. Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 18-22 May, 2013 (Poster)

*6 Sanchez R, et al. Patient-reported Outcomes with Aripiprazole-Intramuscular-Depot for Long-term Maintenance Treatment in Schizophrenia. NR6-42 2012 (poster)

*7 Baloush-Kleinman V, et al. Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: a six-month naturalistic follow-up study. Schizophr Res. 2011;130(1-3):176-81

<参考>

「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) について

「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) (一般名: アリピプラゾール持続性懸濁注射剤) は、アリピプラゾールの筋注用デポ製剤で、注射用水で用時調製することで、注射可能な懸濁液となる月 1 回投与の無菌の凍結乾燥製剤です。欧州の「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) は、経口のエビリファイを服用し統合失調症の維持療法で症状が安定している成人患者さんを対象としての効能が承認されました。

統合失調症および疾患の再発について

統合失調症は、思考プロセスや感情表現への歪みの特徴とする慢性疾患です。幻聴、妄想、まとまらない発言や思考などの症状が現れ、結果として重大な社会生活および就業への障害となります。成人期初期に発病(発現)することが多く、症状の緩和のために一生にわたる治療が必要になることがあります。

欧米では、成人人口の約 1% が統合失調症を抱え、世界では約 2,400 万人の成人患者さんがいると推計されています^{*8, 9}。欧州には性差なく 440 万人の成人統合失調症患者さんがいるとの報告があります。統合失調症の根本的な治療法は、いまだ確立していませんが、症状や再発リスクを管理するために、多くの患者さんに適切と考えられる抗精神病薬による薬物治療が行われています。しかし、疾患が十分に管理されない場合、疾患の再発リスクが高まることが分かっています。

統合失調症は社会的にも大きな負担となっており、WHO によると DALY (障害調整生存年数: 寿命・健康ロス) の主要因として男性では第 5 位、女性では第 6 位に挙げられており、治療費負担の大きな疾病の 1 つでもあります^{*10}。患者さんの 50% は適切な治療を受けておらず、80% は発症から 5 年以内に再発するため統合失調症の分野では未解決の課題が多いといえます^{*11}。

抗精神病薬が効かなくなった、または薬の服用を中止した患者さんは、統合失調症の再発の可能性があります。薬の服用を中止する理由は様々で、疾患に関する理解不足、現行の治療法による副作用、複雑な投薬計画、または家族のサポート不足などが挙げられます。

臨床試験成績について

「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) の有効性は、2 つの二重盲検ランダム化臨床第 III 相試験 (52 週および 38 週の試験) で検証されました。

1 つめの臨床試験において、「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) 投与群はプラセボ投与群に対して、主要評価である統合失調症の再発までの期間を有意に延長しました。副次評価では、試験終了時において「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) 投与群はプラセボ投与群と比較して、再発した患者の割合を有意に低下しました。

2 つめの臨床試験において、主要評価である 26 週目の時点での再発率は、「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) 投与群と経口アリピプラゾール投与群で同等でした。また、「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) 投与群は、月 1 回投与の偽プラセボ投与群よりも効果が優れていることも示されました (APA2013 の国際会議で発表)。また、副次評価である再発までの期間についても、維持療法の有効性が示されました。

2 つの臨床試験において「Abilify Maintenance」(エビリファイ メンテナ) 投与群で 5% 以上の頻度でみられた有害事象は、体重の増加 (9.0%)、アカシジア (7.9%)、不眠 (5.8%)、注射部位の痛み (5.1%) でした。

*8 National Institute of Mental Health (NIMH)、Health Topics: Statistics より

*9 世界保健機構 (WHO)、統合失調症ファクトシート 2010 より

*10 National Institute of Mental Health (NIMH)、The Numbers Count: Mental Disorders in America 2010 より

*11 Robinson D, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch gen Psychiatry. 1999;56(3):241-247