

2019年3月25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部長 小暮雄二
(TEL 03-6361-7411)

アルツハイマー型認知症に伴う行動障害（アジテーション）を対象とした 「AVP-786」のフェーズ3試験結果の速報について

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：樋口達夫、以下「大塚製薬」）は、本日、米国子会社アバニア社が開発している新規化合物「AVP-786」のアルツハイマー型認知症に伴う行動障害（アジテーション）を対象とした、有効性、安全性および忍容性を検討する最初のフェーズ3試験の結果速報を発表しましたのでお知らせします。なお、当社2019年度の連結業績予想に変更はありません。

本試験は、中等度から重度のアルツハイマー型認知症に伴うアジテーション症状を有する50歳から90歳の患者さん410名を対象とした多施設共同、ランダム化、プラセボ対照の12週間の二重盲検比較試験で、Sequential Parallel Comparison Design (SPCD) という試験デザインで実施されました。

試験の結果、AVP-786の2つの用量のうち一方の用量で、主要評価項目であるCMAI（Cohen-Mansfield Agitation Inventory：アジテーション症状29項目の出現頻度を評価する指標）においてプラセボに比べ統計学的に有意な改善が見られました。もう一方の用量では、改善傾向を示したもののプラセボ群との有意差は見られませんでした。主要な副次的評価項目でも、一方の用量で統計学的に有意な改善が確認され、同様の傾向が見られました。AVP-786投与群においてプラセボ群と比較して有害事象の頻度が高く、5%以上で見られた有害事象は、転倒、尿路感染、頭痛、下痢でした。試験期間中の死亡率は低く、投薬に関連すると思われる死亡例はありませんでした。

アバニア社の臨床開発担当副社長サンジェ・デュベは、「AVP-786の最初のフェーズ3試験から得られた結果は大変有望なものです。現時点で、アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション症状に対する承認された治療薬はありません。患者さんの治療ギャップを埋める前進になるでしょう。私たちは今後、この試験の全ての結果を詳細に解析し、学術専門誌で発表する予定です。現在実施中のあと2本のフェーズ3試験は、SPCDではなく通常の比較試験のデザインで実施します」と述べています。

米国には約580万人のアルツハイマー型認知症の患者さんがいると推定されていますが、多くの患者さん

は過剰行動、暴言、暴力などの行動障害（アジテーション）を起こすといわれています。こういった症状は患者さん自身や介護者の負担となり、生活の質にも影響を与えます。またアジテーションは、介護施設への入居の可能性の上昇や認知症の進行にも関係しています。

【AVP-786について】

AVP-786は、重水素化したデキストロメトルファン（d6-DM）とキニジンを配合した新規化合物です。重水素化により、チトクロームP450 (CYP2D6) による代謝が低減されd6-DMの血中安定性が高まります。AVP-786は、中等度から重度のアルツハイマー型認知症に伴うアジテーション症状を対象とした臨床試験のほか、統合失調症陰性症状および外傷性脳損傷においても臨床試験を実施中です。

【AVP-786のフェーズ3試験デザインについて】

1本目の試験（15-AVP-786-301）は、中等度から重度のアルツハイマー型認知症に伴うアジテーション症状を有する50歳から90歳の米国の患者さん410名を対象とした多施設共同、ランダム化、プラセボ対照の12週間の二重盲検比較試験で、Sequential Parallel Comparison Design (SPCD) という試験デザインを用いました。主要評価項目としてCMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory : アジテーション症状29項目の出現頻度を評価する指標) を採用しています。患者さんはAVP-786の2つの用量のうちどちらかの投与群とプラセボ群に分けられ、最初の6週間（ステージ1）のAVP-786投与群は次の6週間（ステージ2）でも同じ用量を継続して投与されました。ステージ1でのプラセボ群は、ステージ2ではAVP-786の2つの用量とプラセボに1:1:1で割り付けられ、ステージ1におけるノンレスポonderのデータのみが実薬群の結果と合わせてSPCD解析に使用されています。

試験の詳細は、ClinicalTrials.govを参照ください（NCT02442765）。

実施中の2本のフェーズ3試験（15-AVP-786-302および17-AVP-786-305）は、SPCDではなく通常のプラセボ比較試験のデザインを用いています。

【アバニア社について】 <http://www.avanir.com>

アバニア社（米国カリフォルニア州）は、アンメットメディカルニーズのある中枢神経疾患領域に注力した開発を行っています。2015年1月に大塚製薬の子会社となり大塚グループの傘下に入りました。

以上