

## 治験結果の説明文書

異なる用量の RALMITARONT と「プラセボ」を比較して、気分、意欲、人との社会的交流に影響を及ぼすような統合失調症又は統合失調感情障害の症状を有する患者さんを対象として、RALMITARONT の効果の程度を検討する治験

この治験の正式な名称は、この説明文書の最後をご覧ください。

### この説明文書について

この説明文書は、治験の結果を要約したもので、以下の方々を対象としています。

- 一般の方々
- 治験に参加していただいた方々

この説明文書は、作成時点で明らかになっている情報に基づいています。

この治験は 2018 年 12 月に開始され、2023 年 3 月に早期中止となりました。その理由は、治験薬が期待通りの効果を発揮しなかったためです。

1つの治験薬のリスクや利益は1つの治験ですべてわかるものではありません。知っておくべきことをすべて調べるには、多くの治験へ、たくさんの方々に参加していただく必要があります。この治験の結果は、同じ治験薬を調べた他の治験の結果とは一致しないかもしれません。

つまり、この 1 つの説明文書に基づいて決定を行うべきではないということです。治療に関する決定は、必ず主治医に相談してから行ってください。

### この説明文書の内容

1. この治験に関する一般的な情報
2. この治験にはどのような方々が参加したのでしょうか？
3. どのようにこの治験は行われましたか？
4. この治験の結果はどのようなものでしたか？
5. 副作用はどのようなものでしたか？
6. この治験は研究にどのように役立ちましたか？
7. 他の治験は予定されていますか？
8. 詳しい情報はどこで見ることができますか？

### 用語解説

- PANSS – 陽性・陰性症状評価尺度
- NSFS – 陰性症状因子スコア
- BNSS – 簡易陰性症状評価尺度

## この治験に参加していただいた皆さまに感謝いたします

この治験に参加していただいた方々のご協力により、研究者らが治験薬「RALMITARONT」に関する重要な知見を得る助けになりました。

### 本治験に関する主な情報

- RALMITARONT は新しい治験薬です。つまり、どのような病気や障害に対してもまだ承認されていないということです。
- この治験は、RALMITARONT が統合失調症又は統合失調感情障害の陰性症状を有する患者さんの治療に役立つ可能性があるかどうかを調べるために行われました。
- この治験では、治験薬（「RALMITARONT」と呼ばれています）又は有効成分を全く含まない偽薬（「プラセボ」として知られています）のいずれかを患者さんに服用いただきました。なお、各患者さんがどちらを服用するかは意図されずに決定されました。
- 治験には4カ国から131名の患者さんが参加されました。
- わかったことは主に、RALMITARONT を服用した患者さんとプラセボを服用した患者さんでは、治験開始時から3ヵ月後における陰性症状（意欲、興味、熱意、関心の欠如など）の変化は同程度だったということでした。
- RALMITARONT を服用した1名（1%）で重篤な副作用が認められたのに対し、プラセボを服用した患者さんでは認められませんでした（0%）。
- パートAでは治験参加者が十分に集まらず、パートBでは期待されたほど治験薬（RALMITARONT）に効果が見られなかったため、この治験は早期に中止されました。

### 1. この治験に関する一般的な情報

#### なぜこの治験は実施されたのでしょうか？

統合失調症の症状は、エピソードとして経験されることがあり、その際には症状が特に重くなり（統合失調症の急性期エピソードとして知られています）、その後の期間は症状が軽くなります。症状は「陽性症状」又は「陰性症状」に分類することができます。陽性症状には、存在しないものを経験する（幻覚）、又は真実ではないことを信じ込む（妄想）など、行動や思考の変化が含まれます。陰性症状には、感情の変化、人との社会的交流を避ける、意欲の欠如などの物事への興味や喜びの喪失が含まれます。

ドパミンやセロトニンなどの神経伝達物質は、脳細胞間でメッセージを運ぶ化学物質です。統合失調症の患者さんでは脳内のドパミン活性が異常に上昇すると考えられています。ドパミン濃度の低下を助ける薬は、一部の統合失調症患者さんの症状を管理するのに役立つことが知られています。統合失調症の急性期エピソードには、リスペリドンなどの抗精神病薬と呼ばれる薬が使用されます。この薬は、脳に対するドパミンの作用を遮断することで作用します。その他の抗精神病薬にはクロザピンがあります。クロザピンは治療で統合失調症が改善しなかった場合に使用されます。抗精神病薬は眠気、体重増加、かすみ目などの副作用を引き起こすことがあるため、新しい治療法が必要とされています。

RALMITARONT は新しい治験薬です。つまり、米国食品医薬品局を含め、どの国の保健当局からも販売が承認されていないということです。これまでの試験では、RALMITARONT は脳内のドーパミン濃度のバランスをとり、統合失調症の治療に使用できる可能性があることが示されています。研究者らは、RALMITARONT が統合失調症又は統合失調感情障害の患者さんの治療に役立つかどうかについて、さらに詳しく調べたいと考えていました。

## 治験薬はどのような薬でしょうか？

---

この治験では、「RALMITARONT」と呼ばれる薬について調べました。

- この薬の名前は「らるみたらんと」と発音します。
- RALMITARONT は、脳細胞の表面に見られるタンパク質（TAAR1 受容体として知られています）を部分的に阻害することによって作用します。これにより、ドーパミン及びセロトニンの脳内での反応が変化します。
- これは、RALMITARONT が統合失調症の症状を軽減できることを意味している可能性があります。
- RALMITARONT は異なる用量で治験が行われました。

RALMITARONT を「プラセボ」と比較しました。

- プラセボは、見た目はRALMITARONTにそっくりですが、有効成分は含まれていませんでした。つまり、有効成分に関連した体への影響はないということです。
- 研究者らは、どのような利益や副作用が実際にRALMITARONTによって引き起こされるかわかるように、治験薬とプラセボを比較しました。

## 研究者らは何を知りたかったのですか？

---

- 研究者らは、RALMITARONT とプラセボを比較し、RALMITARONT にどの程度効果があるかを調べるためにこの治験を実施しました（4 項「この治験の結果はどのようなものでしたか？」を参照してください）。
- また、この治験中にそれぞれの薬を服用したときに、何人の患者さんに副作用が起きたか、その副作用がどの程度重篤だったかを確認して、治験薬がどの程度安全かを調べたいと考えていました（5 項「副作用はどのようなものでしたか？」を参照してください）。

研究者が答えを得たかった疑問は主に次のとおりです。

1. RALMITARONT とプラセボを比較して、患者さんの陰性症状が治験開始から 3 ヶ月後にどのように変化しているか？

## これはどのような治験ですか？

---

この治験は「第 2 相」試験です。つまり、この治験の**前に**、統合失調症又は統合失調感情障害のない多くの方々を対象として RALMITARONT の治験がすでに行われているということです。この治験では、統合失調症又は統合失調感情障害の陰性症状を有する患者さんが、RALMITARONT 又はプラセボのいずれかを服用しました。その目的は、RALMITARONT に統合失調症の陰性症状を改善する効果があるかどうかを明らかにすることでした。

この治験は「ランダム化」試験でした。これは、治験に参加する患者さんがどの薬を服用するかが意図されずに決定されたということです。どの薬を服用するかをランダムに選択すると、両グループの患者さんのタイプ（例：年齢、人種）が同じよ

うな組み合わせになる可能性が高くなります。それぞれのグループで使用された薬以外の治療のその他すべての側面は同じでした。

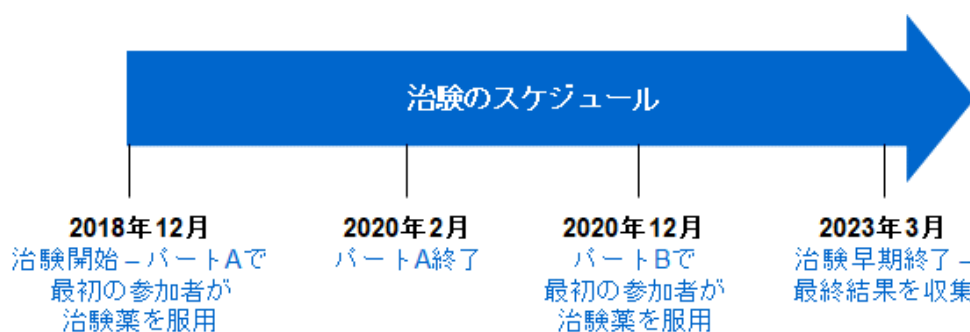
この治験は「二重盲検」試験でした。つまり、どの治験薬を服用しているかは、治験参加者にも治験担当医師にもわからないようになっているということです。治験の「盲検化」は、どの薬を服用するか知っていた場合に、薬によって見られる効果が、起こると期待したものにはよらないようにするために行われます。

## 治験はいつ、どこで行われたのでしょうか？

この治験は2つのパート（パートA及びパートB）に分けて実施されました。

パートAは2018年12月に開始され、2020年2月に早期中止となりました。これは、このパートの参加者が十分に集まらなかったためです。

パートBはパートAが終了した後、2020年12月に開始されました。パートBは、治験薬（RALMITARONT）が期待通りに作用しなかったため、早期に中止されました。この説明文書は、2023年3月に中止されるまでの治験結果を示しています。

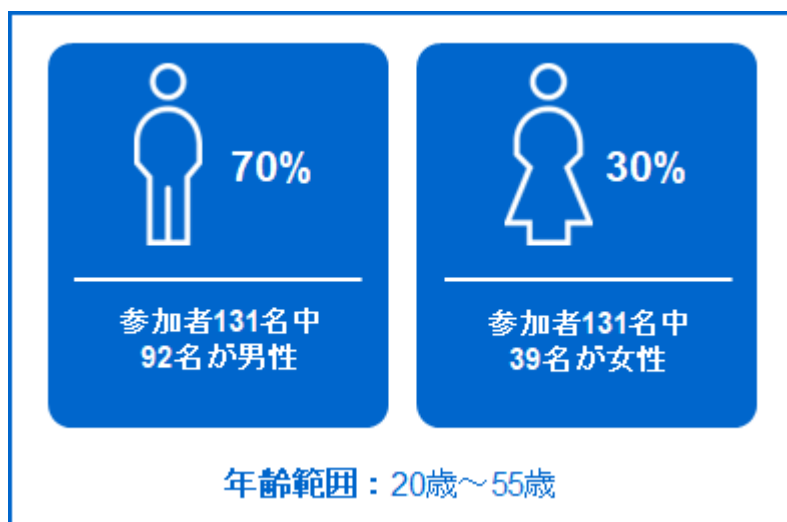


この治験は、4カ国、56の治験実施施設で実施されました。実施国は日本、スペイン、ウクライナ及び米国でした。

## 2. この治験にはどのような方々が参加したのでしょうか？

この治験には、統合失調症又は統合失調感情障害の患者さん131名が参加されました。パートAには27名、パートBには104名が参加されました。

この治験の参加者は20～55歳でした。131名中92名（70%）が男性、131名中39名（30%）が女性でした。



以下に該当する場合に、この治験に参加することができました。

- 18歳～55歳の方。
- 統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）—陰性症状因子スコア（NSFS）が18以上の方。PANSS-NSFSは統合失調症の症状の評価に使用する尺度です。陰性症状のスコアは7～49です。7は陰性症状が軽度であることを意味し、49は陰性症状が非常に重度であることを意味します。
- 非協調性、妄想、幻覚、過度の興奮、過剰な猜疑心、敵意、衝動性などの陽性症状に関するPANSSスコアが低い方。
- 治験薬を正しく服用し、治験担当医師の診察を受けるのを手伝ってくれる人がいる方。
- **パートBのみ**：治験参加前6ヵ月以上、1種類以上2種類以下の抗精神病薬を服用している方。

以下に該当する場合は、この治験に参加することができませんでした。

- 他の薬による副作用があり、体の動きに影響がある方。
- 双極性障害、うつ病、活動性のCOVID-19感染などの特定の医学的状態がある方。
- 複数の抗うつ薬を服用している方。
- 治験参加前の5年以内にクロザピン（抗精神病薬）による治療を受けたことがある方（ただし、低用量で治験参加の1年超前に服用を中止した場合は可）。
- 最近別の治験に参加された方。
- 妊娠中又は授乳中の方、治験中又は治験薬の最終服用後1ヵ月以内の妊娠を計画している方。
- **パートAのみ**：自分自身や他の人を傷つけることに関連した行動歴がある方。

### 3. どのようにこの治験は行われましたか？

この治験のパート A では、2つの治験治療のうちの1つが意図されずに選択されました。治験治療はコンピュータによってランダムに選択されました。治験治療のグループは以下のとおりでした。

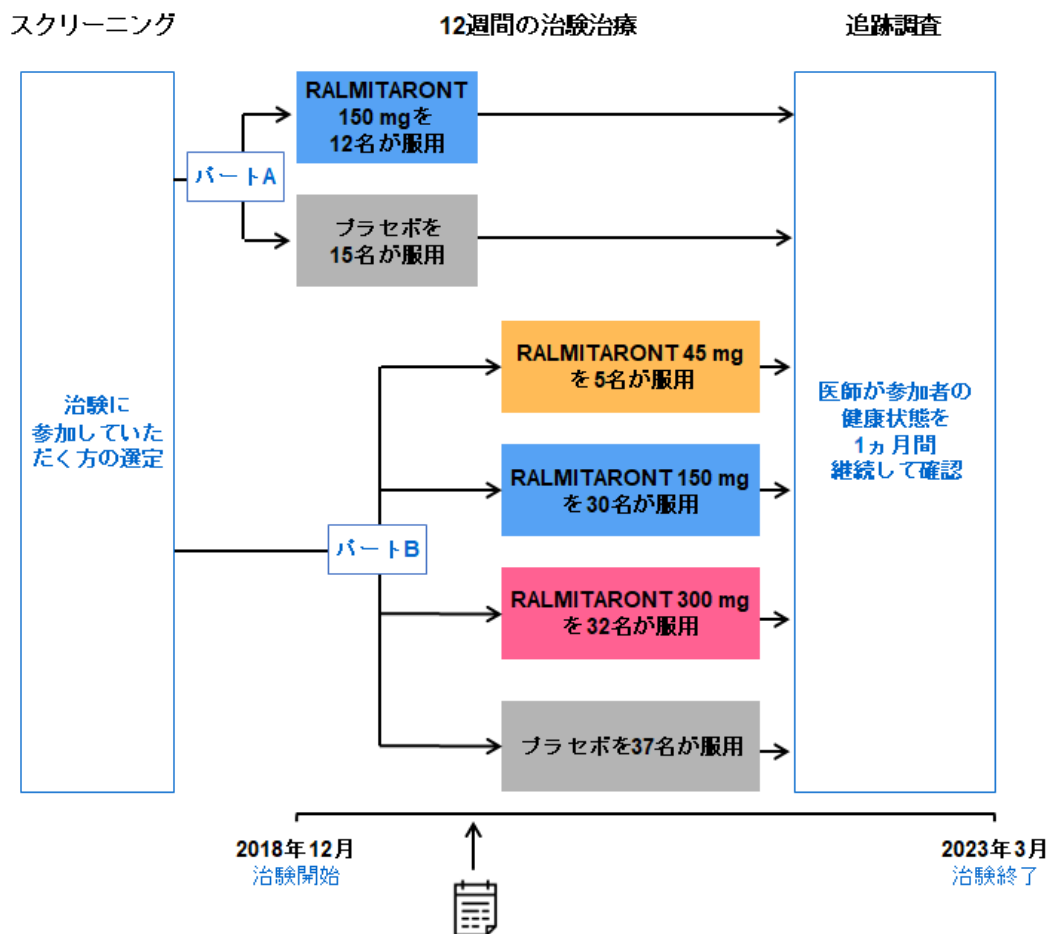
- **RALMITARONT 150 mg**（治験薬） – カプセルとして1日1回服用
- **プラセボ** – カプセルとして1日1回服用

この治験のパート B では、4つの治験治療のうちの1つが意図されずに選択されました。治験治療はコンピュータによってランダムに選択されました。治験治療のグループは以下のとおりでした。

- **RALMITARONT 45 mg**（治験薬） – カプセルとして1日1回服用
- **RALMITARONT 150 mg**（治験薬） – カプセルとして1日1回服用
- **RALMITARONT 300 mg**（治験薬） – カプセルとして1日1回服用
- **プラセボ** – カプセルとして1日1回服用

この治験のパート A は、参加者が十分に集まらなかったため、早期に中止されました。パート B は、治験薬（RALMITARONT）が期待通りに作用しなかったため、早期に中止されました。この治験の参加者は12週間にわたって治験治療を受けました。治験薬の服用を終えた後、健康状態を全般的に確認するために、再び治験実施施設に来院するよう参加者に求めました。以下のフローチャートは、この治験で予定されているすべての段階を示しています。





スケジュール上の記号 (📅) は、パート A についてこの説明文書の情報が収集された時期、つまり、1年後の2020年2月を示しています。

#### 4. この治験の結果はどのようなものでしたか？

**疑問 1：RALMITARONT とプラセボを比較して、患者さんの陰性症状が治験開始から3ヵ月後にどの程度変化しているか？**

研究者らは、この治験開始から3ヵ月後に患者さんの陰性症状（意欲、興味、熱意、関心の欠如など）がどの程度変化したかを調査しました。これは、統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度—陰性症状因子スコア（PANSS-NSFS）及び簡易陰性症状評価尺度（BNSS）スコアを用いて行われました。PANSS-NSFS 及び BNSS は、患者さんの統合失調症症状の重症度を評価するものです。

- パート B で RALMITARONT を服用した患者さんとプラセボを服用した患者さんでは、治験開始時から3ヵ月後における PANSS-NSFS の変化は同程度でした。
- パート A 及びパート B で RALMITARONT を服用した患者さんとプラセボを服用した患者さんでは、治験開始時から3ヵ月後における BNSS スコアの変化は同程度でした。

全体的に見て、プラセボと比較して、RALMITARONT による治療の利益は認められませんでした。

本項には、この治験の主要な結果のみを示しています。その他の結果に関する情報は、この説明文書の最後に記載されているウェブサイトでご覧いただけます（8項参照）。

## 5. 副作用はどのようなものでしたか？

副作用とは、治験期間中に起こる医学的な問題（めまいなど）です。

- 治験担当医師がその副作用は治験治療に関連すると考えたため、この説明文書に記載されています。
- この治験に参加したすべての患者さんにすべての副作用がみられたわけではありません。
- 副作用は軽度のものから非常に重篤なものまでありますが、すべて人によって異なります。
- この説明文書に記載されている副作用は、この1つの治験で見られたものであることを認識することが重要です。したがって、この説明文書に記載されている副作用は、他の治験で見られた副作用とは異なる場合があります。
- 重篤な副作用及び多くみられた副作用を以下の項に示します。

### 重篤な副作用

副作用は、生命を脅かす場合、入院での治療が必要な場合、又は永続的な問題を引き起こす場合に、「重篤」とみなします。

この治験中、131名中1名（1%）に少なくとも1件の重篤な副作用がみられました。RALMITARONTを服用した1名（1%）で重篤な副作用である便秘が認められたのに対し、プラセボを服用した患者さんでは認められませんでした（0%）。

この治験中に、副作用のために治験薬の服用を中止することを決めた方もいました。

- RALMITARONTを服用するグループでは、79名中6名（8%）が治験薬の服用を中止しました。
- プラセボを服用するグループでは52名中2名（4%）が治験薬の服用を中止しました。

### 最も多くみられた副作用

この治験期間中、100名あたり約17名（17%）に重篤とみなされない副作用が認められました。重篤とみなされない副作用が認められたのは、RALMITARONTを服用した患者さんでは100名あたり約18名（18%）であったのに対し、プラセボを服用した患者さんでは100名あたり約15名（15%）でした。

パートA及びパートB両方のすべての治験治療のグループで最も多くみられた副作用を以下の表に示します。これらは、2名以上に認められ、すべての治験治療のグループで最も多くみられた7つの副作用です。一部の患者さんでは複数の副作用が認められました。これは、その患者さんが表中の複数の行に含まれているということです。



この治験で報告された最も多くみられた副作用	RALMITARONT を服用した患者さん (計 79 名)	プラセボを服用した患者さん (計 52 名)
めまい	4% (79 名中 3 名)	0% (52 名中 0 名)
眠気	1% (79 名中 1 名)	4% (52 名中 2 名)
頭痛	1% (79 名中 1 名)	2% (52 名中 1 名)
便秘	3% (79 名中 2 名)	0% (52 名中 0 名)
気分が悪い (吐き気)	3% (79 名中 2 名)	0% (52 名中 0 名)
発疹	3% (79 名中 2 名)	0% (52 名中 0 名)
食欲低下	1% (79 名中 1 名)	2% (52 名中 1 名)

## その他の副作用

その他の副作用（上記に記載されていないもの）に関する情報は、この説明文書の最後に記載されているウェブサイトでご覧いただけます。8 項をご参照ください。

## 6. この治験は研究にどのように役立ちましたか？

ここに示す情報は、統合失調症又は統合失調感情障害の患者さん 131 名を対象とした 1 つの治験から得られたものです。これらの結果は、研究者らが RALMITARONT についてさらに詳しく知るのに役立ちました。

1 つの治験薬のリスクや利益は 1 つの治験ですべてわかるものではありません。知っておくべきことをすべて調べるには、多くの治験へ、たくさんの方々に参加していただく必要があります。この治験の結果は、同じ治験薬を調べた他の治験の結果とは一致しないかもしれません。

- つまり、この 1 つの説明文書に基づいて決定を行うべきではないということです。治療に関する決定は、必ず主治医に相談してから行ってください。

## 7. 他の治験は予定されていますか？

この説明文書の作成時点では、RALMITARONT について調べる治験は他に計画されていません。

## 8. 詳しい情報はどこで見ることができますか？

この治験に関する詳しい情報は、以下のウェブサイトでご覧いただけます。

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03669640>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004752-16/results>

### この治験について質問がある場合、どこに問い合わせたらいいのでしょうか？

この説明文書を読んだ後、さらにご質問がある場合は、

- 【国内】  
この治験の依頼者である中外製薬株式会社にご連絡いただくことが可能です。  
住所：東京都中央区日本橋室町二丁目 1-1  
Tel：フリーダイヤル 0120-049-699  
e-mail：clinical-trials@chugai-pharm.co.jp

お願い事項）上記フリーダイヤルは中外製薬の製品に関する問合せ窓口番号となりますので、電話でお問合せの際には「RALMITARONT の【治験結果の説明文書】に関する問合せ」である旨を最初にご説明ください。

この治験に参加し、その結果についてご質問がある場合は、

- 治験を実施した病院やクリニックの治験担当医師やスタッフにご相談ください。

ご自身の治療についてご質問がある場合は、

- 主治医にご相談ください。

### この治験は誰が計画し、誰が費用を負担していますか？

この治験は、海外ではスイスのバーゼルを本拠地とするエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社、日本では中外製薬株式会社が計画し、費用を負担しました。

### 本治験の正式名称とその他の識別情報

本治験の正式名称：「PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFECTS OF RO6889450 (RALMITARONT) IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER AND NEGATIVE SYMPTOMS」（統合失調症又は統合失調感情障害の陰性症状を有する患者を対象としてRO6889450（RALMITARONT）の有効性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第II相臨床試験）

この治験は「TWAIN I」として知られています。

- 治験実施計画書番号：BP40283
- ClinicalTrials.gov 識別 ID 番号：NCT03669640
- EudraCT 番号：2020-004752-16
- jRCT 番号：jRCT2031200287