

2024年12月19日

報道関係各位

【医療関連事業】

プレクスピプラゾールの成人の心的外傷後ストレス障害(PTSD)に対する
フェーズ3試験の詳細な結果が医学誌「JAMA Psychiatry」に掲載

- プレクスピプラゾールとセルトラリン併用群は、セルトラリンとプラセボ併用群に対し、PTSDの症状を統計学的に有意に改善した¹（1週目から10週目までのCAPS-5合計スコアの変化）
- プレクスピプラゾールとセルトラリン併用群の安全性プロファイルは、プレクスピプラゾールの既存の適応症の安全性プロファイルと一致していた¹
- 大塚製薬とルンドベックは、2024年4月、米国食品医薬品局(FDA)に、成人のPTSD治療におけるプレクスピプラゾールとセルトラリン併用療法の効能追加承認申請(sNDA)を提出した。現在審査中で、審査終了目標日(PDUFA date)は2025年2月8日(米国時間)
- PTSDは、トラウマ(心的外傷)に基づく神経精神疾患であり、1年間に約1,300万人の米国成人に影響を与え、100人に6人近くが生涯のある時点においてPTSDと診断されている²⁻⁶

大塚製薬株式会社の米国子会社であるOtsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.(所在地:米国ニュージャージー州・プリンストン、以下「OPDC」とH.ルンドベックA/S(本社:デンマーク、コペンハーゲン、以下「ルンドベック」)は、成人のPTSDを対象とした、プレクスピプラゾールとセルトラリンの併用投与におけるフェーズ3試験の詳細な解析結果が、「JAMA Psychiatry」に掲載されたことを発表しました。プレクスピプラゾールとセルトラリン併用群は、セルトラリンとプラセボ併用群と比較して、主要評価項目である投与1週目から10週目までのCAPS-5(Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5)総スコアの変化量で測定したPTSD症状を統計学的に有意に改善しました¹。

本フェーズ3試験(NCT04124614)は、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験で行われ、PTSDの治療におけるプレクスピプラゾールとセルトラリン併用療法の有効性と安全性を評価しました。本試験には416名の成人外来患者さんが参加し、プレクスピプラゾール(2~3mg/日)とセルトラリン(150mg/日)の併用群、またはセルトラリン(150mg/日)とプラセボの併用群に無作為に割り付けられました。主要評価項目は、投与1週目から10週目までのCAPS-5総スコアの変化量でした。プレクスピプラゾールとセルトラリン併用群では、セルトラリンとプラセボ併用群と比較して、CAPS-5の総スコアが統計学的に有意に改善しました(併用投与群:-19.2/ プラセボ群:-13.6)。最小二乗平均差は-5.59(95% CI: -8.79 ~ -2.38; P<0.01)でした¹。また、副次的評価項目である臨床医による病状重症度スコア(CGI-S)の1週目から10週目までの変化および基準値(0日目)から12週目までの社会的機能の簡易目録(B-IPF)の変化も達成されました¹。

プレクスピプラゾールとセルトラリン併用群の忍容性は概ね良好であり、これまで承認された適応

症におけるブレクスピプラゾールの安全性プロファイルと一致していました。有害事象による中止率は、ブレクスピプラゾールとセルトラリン併用群で3.9% (205人中8人)、セルトラリンとプラセボ併用群で10.2% (196人中20人)でした。ブレクスピプラゾールとセルトラリン併用群とセルトラリンとプラセボ併用投与群を比較した際、5%以上の頻度で発生した有害事象は、吐き気(12.2% 対 11.7%)、疲労(6.8% 対 4.1%)、体重増加(5.9% 対 1.5%)、眠気(5.4% 対 2.6%)でした¹。

JAMA Psychiatryの論文の筆頭著者である、アラバマ大学医療システム精神医学・行動神経生物学部の精神医学臨床教授Lori Davis博士は、「米国の約6%の人口が生涯のある時点においてPTSDに罹患しますが、治療を受けようとするのは約半数に過ぎません。このフェーズ3試験の結果は、将来、患者さんに新たな治療オプションを提供するという希望につながる重要な進歩であり、大変勇気づけられるものです」と述べています。

大塚製薬取締役兼、OPDC上級副社長兼、医学責任者であるJohn Krausは、「このたびの試験結果は、ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用療法が、米国で数百万人いるといわれるPTSD患者さんにとっての治療選択肢になる可能性を示しています。ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用は、PTSDの症状において意義のある改善を示しました」と述べています。

ルンドベックの上級副社長兼研究開発責任者であるJohan Luthmanは、「この試験結果は、PTSD患者さんに貢献する新たな機会を提供してくれています。私たちはFDAと密に連携し、PTSD患者さんやそのコミュニティを支える医療関係者に、ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用療法を提供できるよう努力を続けます」と述べています。

【CAPS-5について】

CAPS-5は、DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition)で定義されているPTSDの診断および症状の重症度を評価するためにデザインされた臨床診断面接尺度です。面接は30項目からなり、スコアが高いほど予後が悪いことを示します^{1,7,8}。

【PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder) について】

PTSDは、米国で最も一般的な精神疾患のひとつであり、特定の年におけるPTSD発症率は約5%にも上ります^{2,4,9,10}。PTSDは、心的外傷となる出来事や状況を経験または目にしたことで起こりうる精神疾患です。PTSDは患者さんにとって精神的または身体的に有害であるか、命にかかわる経験となり、精神的、身体的、社会的、精神的な健康が影響を受ける可能性があります。要因となる出来事の例として、自然災害や重大事故、テロ行為、戦争、暴力、いじめなどがあります^{11,12,13}。

【ブレクスピプラゾールについて】

新規抗精神病薬「レキサルティ(一般名:ブレクスピプラゾール)」は、大塚製薬が創製した独自の薬理作用を有する化合物です。海外ではルンドベック社と共同開発し、2015年に米国で「成人の大うつ病補助療法」および「成人の統合失調症」の2つの効能で承認され、現在、日本を含めた約60の国・地域で展開しています。2023年5月には、米国で初めてとなる「アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション」の効能追加の承認を米国FDAより取得しました。日本でも、2024年9月に「アルツハイマー

型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動」の効能追加の承認を取得しています。

<参考資料>

1. Davis LL, Behl S, Lee D, et al. Brexpiprazole and Sertraline Combination Treatment in Posttraumatic Stress Disorder. *JAMA Psychiatry*. Published online December 18, 2024. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.3996
2. U.S. Department of Veterans Affairs. How Common Is PTSD in Adults? Accessed September 2024. www.ptsd.va.gov/understand/common/common_adults.asp.
3. US Census Bureau. (2022). National Population by Characteristics: 2020-2022. Retrieved from www.census.gov/data/tables/time-series/demo/popest/2020s-national-detail.html.
4. Lehavot K, Katon JG, Chen JA, Fortney JC, Simpson TL. Post-traumatic Stress Disorder by Gender and Veteran Status [published correction appears in *Am J Prev Med*. 2019 Oct;57(4):573]. *Am J Prev Med*. 2018;54(1):e1-e9.
5. Goldstein RB, Smith SM, Chou SP, et al. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(8):1137-1148.
6. Schein J, Houle C, Urganus A, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in the United States: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(12):2151-2161.
7. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
8. U.S. Department of Veterans Affairs. Inventory of Psychosocial Functioning (IPF). Accessed December 2024. https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/functioning-other/ipf_psychosocial_function.asp
9. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H -U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012;21(3):169-184.
10. Lancaster CL, Teeters JB, Gros DF, Back SE. Posttraumatic Stress Disorder: Overview of Evidence-Based Assessment and Treatment. *J Clin Med*. 2016;5(11):105.
11. Davis LL, Schein J, Cloutier M, et al. The Economic Burden of Posttraumatic Stress Disorder in the United States From a Societal Perspective. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(3):21m14116.
12. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013
13. American Psychiatric Association. What is Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)? Last updated: November 2022. Last accessed: August 28, 2024. Available at: www.psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is-ptsd.
14. Davis LL, Urganus A, Gagnon-Sanschagrin P, et al. Patient journey of civilian adults diagnosed with posttraumatic stress disorder-A chart review study. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(3):505-516.