

2024年6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 代表取締役社長兼CEO 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)

## 抗精神病薬「ブレクスピプラゾール」

### 成人の心的外傷後ストレス障害 (PTSD) について米国 FDA が申請を受理

#### 記

- 成人の心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 治療におけるブ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) が米国 FDA に受理されました
- 審査終了目標日 (PDUFA date) は 2025 年 2 月 8 日です
- 承認されれば、本剤は米国において 20 年以上ぶりの PTSD に対する新しい治療薬となります

当社の100%子会社である大塚製薬株式会社（本社：東京都、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、以下「ルンドベック社」）は、成人の心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の治療に対する抗精神病薬ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用療法の効能追加について、米国食品医薬品局 (FDA) が申請を受理したことをお知らせします。なお、当社 2024 年 12 月期の連結業績予想に変更はありません。

本剤の審査終了目標日 (PDUFA date) は2025年2月8日に設定されました。このたびの申請は、PTSD の成人患者さんを対象に、ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用療法の安全性と有効性を評価した3件のランダム化臨床試験のデータに基づいています<sup>1,2</sup>。

これら3つの試験における主要評価項目は、投与10週目までのプラセボとセルトラリン併用療法に対するブレクスピプラゾールとセルトラリン併用療法の CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5) 総スコアの変化量でした<sup>1</sup>。

試験はランダム化、二重盲検、アクティブコントロールで行われ、061 フェーズ2試験と071 フェーズ3試験は可変用量試験、072 フェーズ3試験は固定用量試験でした。061試験と071試験においてブレクスピプラゾールとセルトラリン併用群は、プラセボ+セルトラリン群と比較して、CAPS-5 総スコアの10週目までの変化量において統計学的に有意 ( $p<0.05$ ) な効果を示しました。072試験では、ブレクスピプラゾールとセルトラリン併用群は主要評価項目を達成しませんでした。PTSD 症状の改善は071試験および061試験と一貫していました。061試験と071試験では、臨床全般印象・重症度スコア (Clinical Global

Impression-Severity Illness : CGI-S) および CAPS-5 の 4 つの症状 (再体験症状、回避症状、考えや感情の否定的変化、過覚醒症状) において改善が見られました<sup>13</sup>。

ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用群の忍容性は良好であり、3つの試験における安全性の結果は、これまで得られたブレクスピプラゾールの安全性プロファイルと一貫していました。試験全体における治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現率は、ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用群で 55.5%、プラセボ+セルトラリン群で 56.2% でした<sup>2</sup>。

大塚製薬取締役兼、大塚ファーマシューティカル D&C Inc 上級副社長兼、医学責任者である John Kraus は、「PTSD は、最も一般的な精神疾患の一つです。米国では約 1,300 万人の成人が罹患しており、100 人中 7~8 人が人生のある時点で PTSD を経験しています<sup>4-10</sup>。PTSD による影響を受けている何百万人もの患者さんや介護者の方々のためになるような治療選択肢を提供できるよう、今後も努力を続けてまいります」と述べています。

ルンドベック社の上級副社長兼研究開発責任者である Johan Luthman は、「ブレクスピプラゾールとセルトラリンの併用療法は、現在の標準治療に対する重要な進歩です。私たちはこの併用療法の承認を得るために FDA と協力することを楽しみにしています。これらの重要な臨床試験に参加した患者さんと介護者の方々に感謝しています」と述べています。

#### 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、年によってはその発症率は約 5% にも上ります<sup>6-10</sup>。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。疾患は精神的または身体的に患者さんを苦しめ、時には命にかかわる事象も引き起こし、精神的、身体的、社会的なウェルビーイングが損なわれます。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<sup>11,12</sup>。

#### 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、2023年10月に「アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション (攻撃的行動及び発言、非攻撃的行動の亢進、焦燥を伴う言動等)」について効能追加申請を行っています。

<参考資料>

1. Behl S et al. Efficacy of Brexpiprazole in Combination with Sertraline for Patients with Post-Traumatic Stress Disorder: Summary of Data from Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. Presented at ASCP 2024 (May 28-31).
2. Behl S et al. Safety and Tolerability of Brexpiprazole in Combination with Sertraline for Patients with Post-Traumatic Stress Disorder: Summary of Data from Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. Presented at ASCP 2024 (May 28-31).
3. Behl, S. Clinical Program of Brexpiprazole in Combination with Sertraline for Patients with Post-Traumatic Stress Disorder. Panel presentation at ASCP May 28, 2024.
4. Kilpatrick DG, Resnick HS, Milanak ME, Miller MW, Keyes KM, Friedman MJ. National estimates of exposure to traumatic events and PTSD prevalence using DSM-IV and DSM-5 criteria. *J Trauma Stress*. 2013;26(5):537-547.
5. Spottswood M, Davydow DS, Huang H. The Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder in Primary Care: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2017;25(4):159-169.
6. 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.
7. 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.
8. U.S. Department of Veterans Affairs. How Common Is PTSD in Adults? Last updated: Feb. 3, 2023. Last accessed: April 30, 2024. Available at: [https://www.ptsd.va.gov/understand/common/common\\_adults.asp](https://www.ptsd.va.gov/understand/common/common_adults.asp)
9. US Census Bureau 2022 Data.
10. 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.
11. American Psychiatric Association. What is Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)? Last updated: November 2022. Last accessed: April 30, 2024. Available at: <https://www.psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is-ptsd>
12. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

以 上