レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験 3
2.4.2.2 副次的薬理試験 3
2.4.2.3 安全性薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 4
2.4.5 総括及び結論 4

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

ブレクスピプラゾールは，大塚製薬株式会社によって合成された非定型抗精神病薬であり，セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用，アドレナリン α_{1B}/α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用，さらに固有活性が最適化されたドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用を有する薬剤である。日本では，2018 年 1 月に「レキサルティ錠 1 mg，同錠 2 mg」の販売名で「統合失調症」を効能・効果として製造販売承認を取得している。その後，2021 年 8 月に剤形追加として「レキサルティ OD 錠 0.5 mg，同 OD 錠 1 mg，同 OD 錠 2 mg」の製造販売承認を取得している。

今般，日本で実施した大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験において，選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin reuptake inhibitor，SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor，SNRI）で反応不十分な患者に対するブレクスピプラゾール補助療法の有効性及び安全性が確認されたことから効能追加申請を行うものである。

本申請の効能・効果に該当するうつ病補助療法に対する効力を裏付ける試験として，新たにうつ病様モデルにおいて効力を裏付ける試験を実施した。

安全性薬理試験，非臨床薬物動態試験及び毒性試験の成績については，レキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時に既に評価されていることから，本申請に際して新たに実施した試験はない。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける薬理試験

ラット強制水泳試験及びマウス慢性緩和ストレスモデルを用いてブレクスピプラゾールの抗うつ様作用を検討した。

ラット強制水泳試験において，SSRI であるフルオキセチン（32 mg/kg，腹腔内）と併用してブレクスピプラゾール（3 mg/kg）を経口投与した場合，抗うつ作用の指標とされる無動時間が，フルオキセチン単独投与と比べ有意に減少した。また，ブレクスピプラゾールの単独投与は無動時間に影響しなかった。

マウス慢性緩和ストレスモデルにおいて，フルオキセチン（10 mg/kg，腹腔内，1 日 2 回）へのブレクスピプラゾールの併用投与（0.03 及び 0.1 mg/kg，経口，1 日 2 回）は，フルオキセチン単独投与に比べ，被毛の状態（コートステート）および巣作り行動を有意に改善した。

2.4.2.2　副次的薬理試験

ブレクスピプラゾールの副次的薬理試験成績は，レキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時に既に評価されていることから，本申請に際して新たに実施した試験はない。

2.4.2.3　安全性薬理試験

ブレクスピプラゾールの安全性薬理試験成績は，レキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時に

既に評価されていることから，本申請に際して新たに実施した試験はない。

2.4.3　薬物動態試験

ブレクスピプラゾールの非臨床薬物動態試験成績は，レキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時に既に評価されていることから，本申請に際して新たに実施した試験はない。

2.4.4　毒性試験

ブレクスピプラゾールの毒性試験成績はレキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時に既に評価されていることから，本申請に際して新たに実施した試験はない。

2.4.5　総括及び結論

ブレクスピプラゾールは 2 種類のうつ病様動物モデルにおいて，SSRI であるフルオキセチンと併用することにより，その改善効果を増強することが確認された。