# 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）

## 2.6.1 緒言

大塚製薬株式会社

## 2.6.1　緒言

### 2.6.1.1　名称及び化学構造式

ブレクスピプラゾールの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

**一般名**：　INN　brexpiprazole

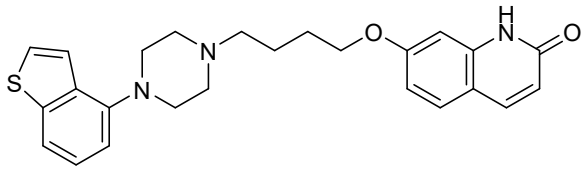
JAN　ブレクスピプラゾール（日本名），Brexpiprazole（英名）

**化学名**：　7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one

**CAS 登録番号**：913611-97-9

**コード番号**：OPC-34712（OPC-331，Lu AF41156）

**構造式**：




**分子式**：$C_{25}H_{27}N_3O_2S$

**分子量**：433.57

### 2.6.1.2　ブレクスピプラゾールの薬理作用

ブレクスピプラゾールは，ドパミン $D_2$ 受容体及びセロトニン 5-$HT_{1A}$ 受容体に強く結合して部分アゴニストとして働き，また，5-$HT_{2A}$ 受容体にはアンタゴニストとして働き，セロトニン-ドパミン神経系を調節する作用を有している。また，アドレナリン $\alpha_{1B}$ 及び $\alpha_{2C}$ 受容体に対しても強く結合し，アンタゴニストとして作用する。そして，これらの受容体に対する結合親和性がほぼ同等であることに加えて，アリピプラゾールと比べて $D_2$ 受容体に対する刺激作用が弱い，即ち固有活性が低いという特徴を有している。

### 2.6.1.3　ブレクスピプラゾールの予定する効能・効果及び用法・用量

ブレクスピプラゾールの予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示した。

**表 2.6.1-1　　ブレクスピプラゾールの予定する効能・効果及び用法・用量**

| | |
|---|---|
| **効能・効果** | うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） |
| **用法・用量** | 通常，成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお，忍容性に問題がなく，十分な効果が認められない場合に限り，1 日量 2 mg に増量することができる。 |

# 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）

## 2.6.2 薬理試験の概要文

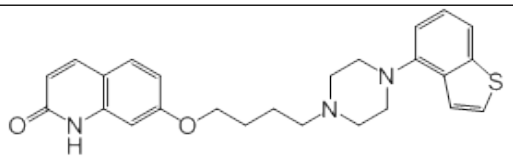
大塚製薬株式会社

# 目次

目次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
2.6.2 薬理試験の概要文 ..... 5
2.6.2.1 まとめ ..... 5
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 ..... 5
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 ..... 5
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 ..... 5
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 ..... 6
2.6.2.2.1 *In vivo*効力薬理 ..... 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 ..... 10
2.6.2.4 安全性薬理試験 ..... 10
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 10
2.6.2.6 考察及び結論 ..... 10
2.6.2.7 参考文献 ..... 11

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 |
|---|---|
| BDNF | 脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor） |
| LPS | リポポリサッカライド（Lipopolysaccharide） |
| SSRI | 選択的セロトニン再取り込み阻害薬<br>（Selective Serotonin reuptake inhibitor） |
| TrkB | トロポミオシン受容体キナーゼ B<br>（Tropomyosin receptor kinase B） |

| 名称（由来） | 構造式 |
| --- | --- |
| ブレクスピプラゾール（JAN）<br>OPC-34712（OPC-331，Lu AF41156） |  |

## 2.6.2　薬理試験の概要文

### 2.6.2.1　まとめ

ブレクスピプラゾールは，日本では 2018 年 1 月に販売名を「レキサルティ錠 1 mg，同錠 2 mg」，効能・効果を「統合失調症」として製造販売承認を取得している。ブレクスピプラゾール及び代謝物の薬理作用については，レキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時に評価されている。今般，効能追加として申請する「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効力を裏付ける試験として，2 種の抗うつ効果を予測する動物モデルを用いた薬効評価試験を実施した。副次的薬理試験，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験については，新たな試験は実施しなかった。

#### 2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

ブレクスピプラゾールは，多種類のモノアミン受容体への結合親和性及び機能性を有している。そして，ブレクスピプラゾールは，ドパミン $D_2$ 受容体及びセロトニン 5-$HT_{1A}$ 受容体に強く結合して部分アゴニストとして働き，また，5-$HT_{2A}$ 受容体にはアンタゴニストとして働き，セロトニン-ドパミン神経系を調節する作用を有している。また，アドレナリン $\alpha_{1B}$ 及び $\alpha_{2C}$ 受容体に対しても強く結合し，アンタゴニストとして作用する。そして，これらの受容体に対する結合親和性がほぼ同等であることに加えて，アリピプラゾールと比べて $D_2$ 受容体に対する刺激作用が弱い，即ち固有活性が低いという特徴を有している。これらの受容体への作用を介してうつ病に対する補助療法において有効性を示すと考えられた。

##### 2.6.2.1.1.1　うつ病様モデル動物に対する作用

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，選択的セロトニン再取り込み阻害剤（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）及び巣作り行動を有意に改善した。

#### 2.6.2.1.2　副次的薬理試験

今回の効能追加申請にあたり，新たに実施した試験はない。

#### 2.6.2.1.3　安全性薬理試験

今回の効能追加申請にあたり，新たに実施した試験はない。

### 2.6.2.1.4　　薬力学的薬物相互作用試験

今回の効能追加申請にあたり，新たに実施した試験はない。

## 2.6.2.2　　効力を裏付ける試験

### 2.6.2.2.1　　*In vivo* 効力薬理

#### 2.6.2.2.1.1　うつ病様モデル動物に対する作用

**(1)　ラット強制水泳試験におけるブレクスピプラゾールの補助的治療効果**

**［概要表 2.6.3.2，報告書番号 L15785（参考資料）］**

強制水泳試験は，げっ歯類において抗うつ様効果の評価に用いられる古典的なモデルであるが，抗うつ薬（例えば，SSRI）は高用量においても弱いもしくは中程度の抗うつ様効果しか示さない[1]。ラットを水の入った容器に入れ，そこから脱出できないようにすると，最初の逃避行動の後，無動状態（行動的絶望）となる。この試験では，その無動時間をうつ病様行動の指標として測定する。抗うつ様効果は，無動反応を打ち消す，すなわち観察期間中の無動時間を短縮する能力で評価される。

ラット強制水泳試験は，試験前日に 15 分間の強制水泳訓練試行を行い，その 24 時間後に 5 分間の試験期間で実施した。ブレクスピプラゾールは，試験の 24 時間前と 2 時間前に経口投与された。SSRI であるフルオキセチンは，試験の 24 時間前，4 時間前，及び 1 時間前に，三環系抗うつ薬イミプラミンは試験の 24 時間前，4 時間前，及び 30 分前に腹腔内投与された。併用試験においては，各化合物は上記と同じ前処理時間にて投与された。

ブレクスピプラゾール（0.3，1 及び 3 mg/kg，経口）を単独で投与した場合，無動時間に対する効果は認められなかった（図 2.6.2-1）。また，フルオキセチンは 32 mg/kg において陽性対照化合物であるイミプラミンと比較して弱い効果を示した。ブレクスピプラゾール（3 mg/kg、経口）は低用量のフルオキセチン（16 mg/kg）の効果には影響を与えなかったものの，試験した最高用量のフルオキセチン（32 mg/kg）の効果を有意かつ顕著に増強した（図 2.6.2-2）。これらの結果よりブレクスピプラゾールと SSRI の併用療法は抗うつ作用を増強する可能性が示唆された。

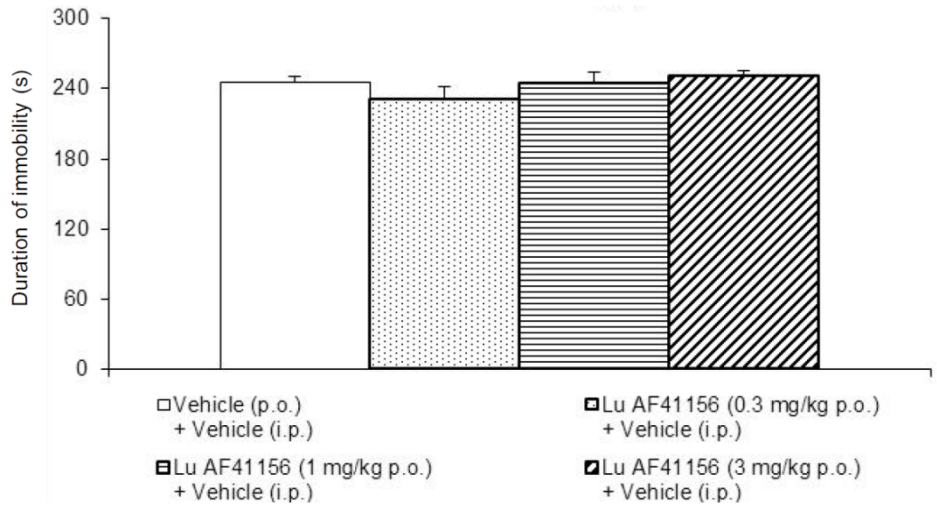



図 2.6.2-1　　ラット強制水泳試験における無動時間に対するブレクスピプラゾールの効果

平均値±標準誤差，n=10
Vehicle：溶媒，AF41156：ブレクスピプラゾール，p.o.：経口投与，i.p.：腹腔内投与
検定：一元配置分散分析
＜資料番号 4.2.1.1-01：図 2＞

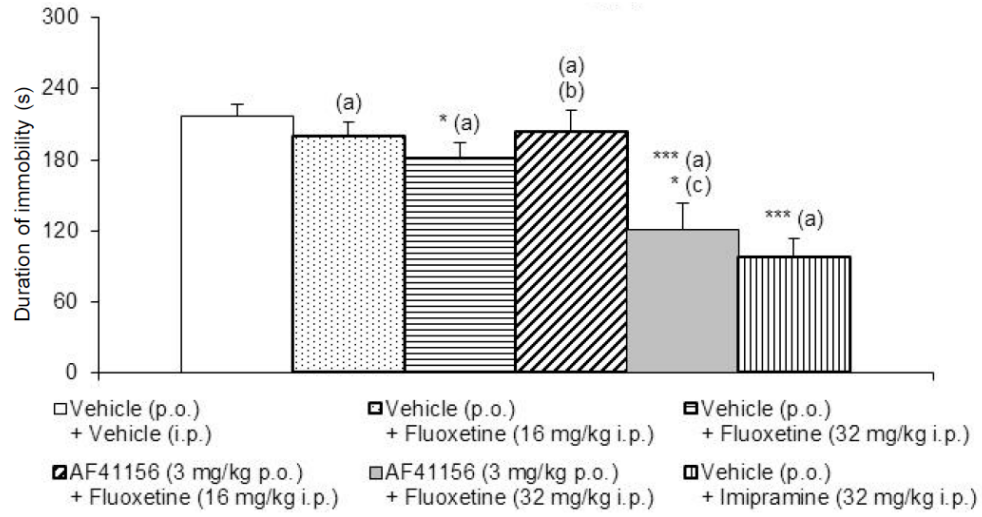



図 2.6.2-2　　ラット強制水泳試験における無動時間に対するブレクスピプラゾールのフルオキセチンとの併用効果

平均値±標準誤差，n=10
Vehicle：溶媒，AF41156：ブレクスピプラゾール，Fluoxetine：フルオキセチン，Imipramine：イミプラミン，p.o.：経口投与，i.p.：腹腔内投与
*：$p<0.05$，***：$p<0.001$（(a) Vehicle (p.o.) + Vehicle (i.p.)群との比較，(b)Vehicle (p.o.) + Fluoxetine (16 mg/kg, i.p.)群との比較，(c) Vehicle (p.o.) + Fluoxetine (32 mg/kg, i.p.)群との比較
検定：対応のない t 検定
＜資料番号 4.2.1.1-01：図 3＞

### (2)　マウス慢性緩和ストレスモデルにおけるブレクスピプラゾールの補助的治療効果

［概要表 2.6.3.2，報告書番号 L15786（参考資料）］

慢性緩和ストレスモデルは，アンヘドニア（快感消失）などのうつ病の中核的な症状を含んでおり，さらに抗うつ薬の作用発現が遅いという臨床でよく知られている特徴を示すことから，抗うつ作用を評価するための最も妥当性の高い動物モデルの一つと考えられている[2]。マウスに対して予測できない複数の軽度のストレスを 8 週間にわたって継続的に負荷し，マウスが示すストレス反応を，反応の種類に応じて毎週もしくはある時点で評価した。ストレスの負荷開始から無気力様ストレス反応の発現を示唆するコートステートスコアの経時的な悪化が認められ，3 週目から 8 週目まで慢性薬物投与を実施した。また，7 週目（薬物投与後 4 週間）に，Deacon が報告したスコアリング[3]を用いて巣作り行動を測定した。

コートステートスコアにおいては，フルオキセチン投与（5 又は 10 mg/kg/日、腹腔内）により段階的に改善し，投薬開始後それぞれ 2 週間後及び 1 週間後から有意な改善効果が検出された（図 2.6.2-3）。また，ブレクスピプラゾール（0.1 mg/kg，経口，1 日 2 回投与）とフルオキセチン（10 mg/kg/日，腹腔内）の併用投与は，投薬開始後 3～5 週目においてフルオキセチン単独投与のコートステートスコアに対する効果をさらに増強した。ブレクスピプラゾール（0.03 mg/kg，経口，1 日 2 回投与）は，投薬開始後 3 週目におけるフルオキセチンの反応を一過性に増強させた。

巣作り行動においては，巣材をホームケージに導入してから 5 時間後，ブレクスピプラゾール及びフルオキセチンの併用投与（それぞれ 0.1 及び 10 mg/kg）は溶媒群に対して有意に改善したが、フルオキセチン単独投与では効果が認められなかった（図 2.6.2-4）。また，巣材導入の 24 時間後の巣作り行動も評価したが，フルオキセチン単独でもブレクスピプラゾールとの併用と同程度の効果があったため，この条件ではすでに効果がプラトーに達していたと考えられた。

これらの 2 つの行動指標の結果から，ブレクスピプラゾールはフルオキセチンの抗うつ様効果を増強する可能性が示唆された。

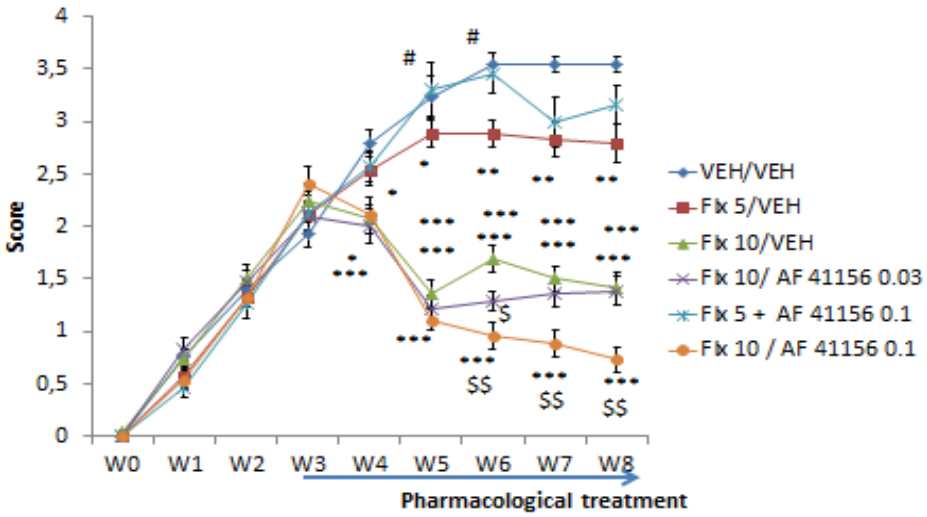



図 2.6.2-3　　マウス慢性軽度ストレスモデルにおけるコートステートスコアに対するブレクスピプラゾールのフルオキセチンとの併用効果

平均値±標準誤差，n=10-15
W：ストレス負荷開始からの週，VEH：溶媒，Flx：フルオキセチン，AF41156：ブレクスピプラゾール
*：p<0.05，**：p<0.01，***：p<0.001（VEH+VEH 群との比較），S：p<0.05，
$$：p<0.01（フルオキセチン10 mg/kg 群との比較），#：p<0.05（フルオキセチン5 mg/kg 群との比較）
検定：Kruskal-Wallis 検定後，Mann-Whitney 検定
＜資料番号4.2.1.1-02：図2＞

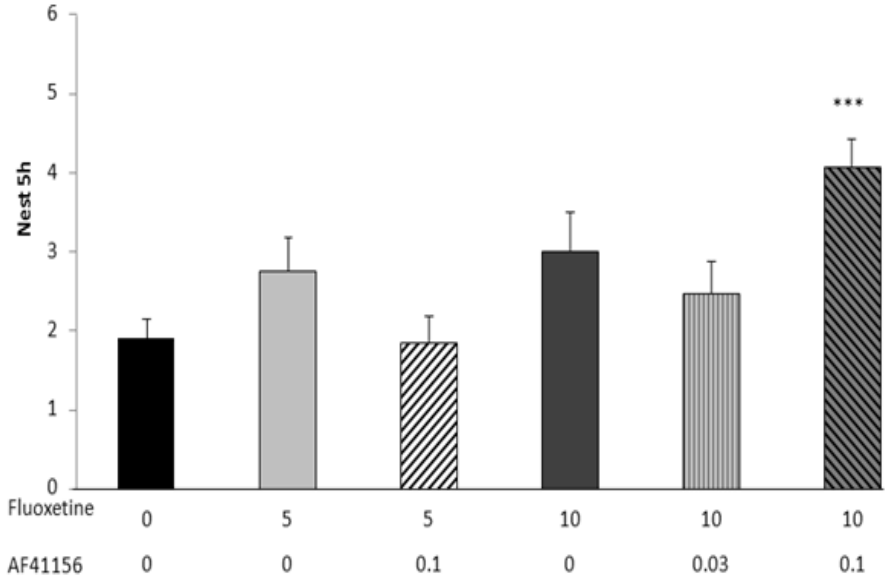



**図 2.6.2-4　　マウス慢性緩和ストレスモデルにおける巣作り行動に対するブレクスピプラゾールのフルオキセチンとの併用効果**

平均値±標準誤差，n=10-14，巣材投入後 5 時間後の巣作り行動のスコアリングを実施した。
Fluoxetine：フルオキセチン，AF41156：ブレクスピプラゾール
***：p<0.001（溶媒+溶媒群との比較）
検定：Kruskal-Wallis 検定後，Mann-Whitney 検定
＜資料番号 4.2.1.1-02：図 4＞

### 2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし。

### 2.6.2.4　安全性薬理試験

該当なし。

### 2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

### 2.6.2.6　考察及び結論

SSRI に対するブレクスピプラゾールの併用効果を検討するため，抗うつ薬の薬効評価において最も汎用されている強制水泳試験と，臨床症状との類似性や抗うつ薬の反応性からうつ病様動物モデルとして妥当性が高いと考えられている慢性緩和ストレスモデルを用いて評価を実施した。

ブレクスピプラゾールは，ラット強制水泳試験においてフルオキセチンの効果を増強させたが，単独投与においては影響しなかった。慢性緩和ストレスモデルにおいてもブレクスピプラゾールは，ストレス負荷によるうつ病関連症状に対するフルオキセチンによる改善効果を増強した。

また，これらの動物モデル以外にも社会的敗北ストレスモデルや LPS 誘発の炎症モデルにおいて，ブレクスピプラゾールはフルオキセチンによるうつ病様行動の改善効果を増強することが報告されており [4,5]，抗うつ様効果を増強するブレクスピプラゾールの作用機序として，ストレス負荷により障害される BDNF-TrkB シグナル伝達経路の改善が示唆されている。さらにマウスを用いた強制水泳試験において，フルオキセチン含む他の SSRI との併用においてもブレクスピプラゾールは抗うつ様効果を増強することが報告されている [6]。

ブレクスピプラゾールは主要な薬理作用としてドパミン $D_2$ 受容体部分アゴニスト作用，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及びアドレナリン $\alpha_{1B/2C}$ 受容体アンタゴニスト作用を有している [7]。抗うつ効果の増強に対するこれらの受容体の関与についての詳細はよく分かっていないものの，セロトニン 5-$HT_{1A}$ 受容体部分アゴニストやセロトニン 5-$HT_{2A}$ 受容体アンタゴニストが抗うつ作用や抗不安作用を有していることが知られている [8]。また，アドレナリン $\alpha_1$ 受容体及び $\alpha_2$ 受容体も抗うつ効果に関連することが示唆されており [9]，特に選択的なアドレナリン $\alpha_{2C}$ 受容体アンタゴニストは動物モデルにおいて抗うつ様作用を示すことが報告されている [10]。さらに，ドパミン $D_2$ 受容体部分アゴニストであるアリピプラゾールがうつ病，うつ症状に対する補助療法として承認されていることから，これらの複数の受容体への作用が組み合わさることによりブレクスピプラゾールの抗うつ様作用の発現に寄与しているものと考えられる。

安全性の観点からは，レキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時に評価されたように，ドパミン $D_2$ 受容体機能関連副作用である錐体外路症状や高プロラクチン血症の発現のリスクが，ブレクスピプラゾールは他の非定型抗精神病薬に比べ低いことが非臨床試験において既に示されている [11]。また，抗精神病薬の長期投与は遅発性ジスキネジアを引き起こす危険性が知られており，その原因の一つとしてドパミン $D_2$ 受容体の過感受性が考えられている。ブレクスピプラゾールはラットの反復投与においてドパミン $D_2$ 受容体過敏症の誘発リスクが低いことが報告されている [12]。

以上の事から，ブレクスピプラゾールは抗うつ薬との併用により，その抗うつ効果を増強することが期待され，さらに高い安全性及び忍容性を持つと考えられた。

### 2.6.2.7　参考文献


1　Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(4-5):547-69.

2　Willner P, Muscat R, Papp M. Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. Neurosci Biobehav Rev. 1992 Winter;16(4):525-34.

3　Deacon RM. Assessing nest building in mice. Nat Protoc. 2006;1(3):1117-9.

4　Ma M, Ren Q, Yang C, Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Adjunctive treatment of brexpiprazole with fluoxetine shows a rapid antidepressant effect in social defeat stress model: Role of BDNF-TrkB signaling. Sci Rep. 2016 Dec 19;6:39209.

5 Ma M, Ren Q, Yang C, Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Antidepressant effects of combination of brexpiprazole and fluoxetine on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation. Psychopharmacology (Berl). 2017 Feb;234(4):525-33.

6 Amada N, Hirose T, Suzuki M, Kakumoto Y, Futamura T, Maeda K, et al. Synergistic anti-depressive effect of combination treatment of Brexpiprazole and selective serotonin reuptake inhibitors on forced swimming test in mice. Neuropsychopharmacol Rep. 2023;00:1–5. https://doi.org/10.1002/npr2.12316

7 Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. J Pharmacol Exp Ther. 2014 Sep;350(3):589-604.

8 Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. Pharmacol Ther. 2013 Jan;137(1):119-31.

9 Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its α-Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. Front Psychiatry. 2017 Mar 17;8:42.

10 Uys MM, Shahid M, Harvey BH. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the $\alpha_{2C}$-Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia-New Developments and Future Perspective. Front Psychiatry. 2017 Aug 14;8:144.

11 Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, Amada N, McQuade RD, et al. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. J Pharmacol Exp Ther. 2014 Sep;350(3):605-14

12 Amada N, Akazawa H, Ohgi Y, Maeda K, Sugino H, Kurahashi N, et al. Brexpiprazole has a low risk of dopamine $D_2$ receptor sensitization and inhibits rebound phenomena related to $D_2$ and serotonin 5-$HT_{2A}$ receptors in rats. Neuropsychopharmacol Rep. 2019 Dec;39(4):279-88.

# 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）

## 2.6.3 薬理試験概要表

大塚製薬株式会社

# 目次

目次 ..... 2

2.6.3.1 薬理試験：一覧表 ..... 3

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 ..... 4

2.6.3.3 副次的薬理試験 ..... 5

2.6.3.4 安全性薬理試験 ..... 5

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 5

## 2.6.3.1　薬理試験：一覧表

2.6.3.1　薬理試験　一覧表（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 報告書番号 | CTD の記載箇所（資料番号） |
|---|---|---|---|---|---|
| (1)ブレクスピプラゾールの効力を裏付ける試験 | | | | | |
| ①うつ病様モデル動物における作用 | | | | | |
| ラット強制水泳試験におけるフルオキセチンとの併用効果 | ラット | 経口 | [redacted], フランス | L15785 | 4.2.1.1-01 |
| マウス慢性緩和ストレスモデルにおけるフルオキセチンとの併用効果 | マウス | 経口 | [redacted], フランス | L15786 | 4.2.1.1-02 |

## 2.6.3.2　効力を裏付ける試験

### 2.6.3.2　効力を裏付ける試験（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与量<br>（mg/kg） | 性別及び<br>動物数／群 | 特記すべき所見 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (1) ブレクスピプラゾールの効力を裏付ける試験 | | | | | | | |
| ①うつ様病モデル動物における作用 | | | | | | | |
| ラット強制水泳試験におけるフルオキセチンとの併用効果 | ラット | 経口 | 0.3, 1, 3 mg/kg | M/10 | ラット強制水泳試験において，ブレクスピプラゾールの単独投与は影響を及ぼさなかった。ブレクスピプラゾール 3 mg/kg とフルオキセチン（32 mg/kg，腹腔内）を併用投与すると，溶媒対照群及びフルオキセチン単独投与群に対して有意に無動時間が短縮した。 | L15785 | 4.2.1.1-01 |
| マウス慢性緩和ストレスモデルにおけるフルオキセチンとの併用効果 | マウス | 経口 | 0.03,<br>0.1 mg/kg<br>（1 日 2 回） | M/10-15 | マウス慢性軽緩和ストレスモデルにおいて，フルオキセチンの単独投与（5 及び 10 mg/kg、腹腔内）は、被毛の状態（コートステート）を有意に改善した。ブレクスピプラゾール（0.1 mg/kg）とフルオキセチン（10 mg/kg，腹腔内）の併用投与は，フルオキセチン単独投与のコートステート改善作用を増強した。低用量のブレクスピプラゾール（0.03 mg/kg）はフルオキセチンの反応を一過性に増強させた。また，ホームケージに巣材を導入してから 5 時間後の巣作り行動は，ブレクスピプラゾール（0.1 mg/kg）とフルオキセチン（10 mg/kg，腹腔内）の併用により有意に改善したが，フルオキセチン単独では効果がなかった。 | L15786 | 4.2.1.1-02 |

### 2.6.3.3　副次的薬理試験

新たな副次的薬理試験は実施していない。

### 2.6.3.4　安全性薬理試験

新たな安全性薬理試験は実施していない。

### 2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

新たな薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。