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

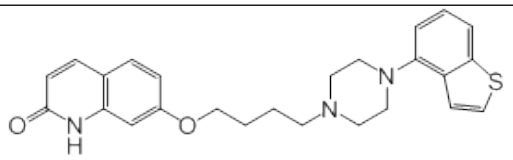
大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.4　非臨床試験の概括評価 5
2.4.1　非臨床試験計画概略 5
2.4.2　薬理試験 5
2.4.2.1　効力を裏付ける薬理試験 5
2.4.2.2　副次的薬理試験 6
2.4.2.3　安全性薬理試験 6
2.4.3　薬物動態試験 6
2.4.4　毒性試験 6
2.4.5　総括及び結論 6
2.4.6　参考文献 6

略号一覧

略号	省略していない表現
AD	Alzheimer’s Dementia アルツハイマー型認知症
APP	Amyloid-beta Precursor Protein アミロイドβ前駆体タンパク質

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

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，2023 年 12 月にうつ病・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）の効能又は効果で製造販売承認事項一部変更承認を取得している。今回追加効能として申請する「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」については，米国において 2023 年 5 月に「Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease」の効能・効果が承認されている。

今般，日本で実施した AD アジテーション患者を対象とした臨床試験において，AD アジテーションに対する有効性及び安全性が確認されたことから効能追加を行うものである。

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

AD 患者における行動障害の発症機序や病態生理は未だ十分解明されていないが，患者の神経画像研究から前頭皮質，前帯状皮質，後帯状皮質，扁桃体及び海馬の構造と機能の欠損に関連することが示唆されている [1]。また，モノアミン神経系における神経活動の異常や機能不全が報告されている [2,3,4]。さらに，AD 患者由来の変異型アミロイドβ前駆体タンパク質（APP）遺伝子組換え動物において，AD アジテーション様の表現型を示すとの報告が複数ある [5,6]。ブレクスピプラゾールは，世界的に汎用されている AD モデルマウスの一つである Tg2576 マウスが示す攻撃行動を抑制し，別の AD モデルマウス APPSL-Tg マウスが示す夜間概日リズム障害に基づく自発運動量変化を改善したとの報告がある [7]。

ブレクスピプラゾールの AD アジテーションに対する作用機序は不明であるが，ブレクスピプラゾールの主要な薬理作用は，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$\alpha_{1B/}\alpha_{2C}$ 受容体アンタゴニスト作用であり，これらの受容体への複合的な作用を介して有効性を示すと考えられた。

レキサルティ錠 1 mg 他の初回承認申請時にブレクスピプラゾールの上記の各種受容体に対する薬理作用に関する試験成績は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。

2.4.2.2　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

AD アジテーションに対する適応追加にあたり，初回承認申請時に提出した資料より薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の評価は可能と判断し，本申請に際して新たな試験は実施しなかった。

2.4.6　参考文献

1　Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? Mol Aspects Med. 2015 Jun-Oct;43-44:25-37.

2　Jacobs HIL, Riphagen JM, Ramakers IHGB, Verhey FRJ. Alzheimer's disease pathology: pathways between central norepinephrine activity, memory, and neuropsychiatric symptoms. Mol Psychiatry. 2021 Mar;26(3):897-906.

3　Lanctôt KL, Herrmann N, Mazzotta P. Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001 Winter;13(1):5-21.

4　Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 14:5-10.

5　Alexander G, Hanna A, Serna V, Younkin L, Younkin S, Janus C. Increased aggression in males in transgenic Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. Behav Brain Res. 2011 Jan 1;216(1):77-83.

6　Vloeberghs E, Van Dam D, Engelborghs S, Nagels G, Staufenbiel M, De Deyn PP. Altered circadian locomotor activity in APP23 mice: a model for BPSD disturbances. Eur J Neurosci. 2004 Nov;20(10):2757-66.

7　大塚製薬株式会社．佐藤慎二，前田健二，石川大，中村舞．ブレクスピプラゾール又はその塩を含有する神経変性疾患に伴う周辺症状又は精神疾患に伴う衝動性症状の予防及び／又は治療剤．特表2015-535211. 2015-12-10.