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

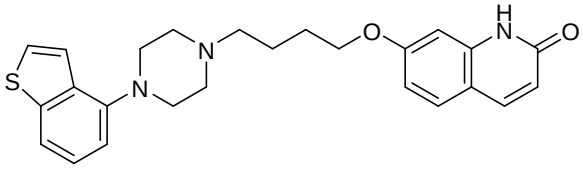
JAN　ブレクスピプラゾール（日本名），Brexpiprazole（英名）

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。さらに，アドレナリン α_{1B} 及び α_{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	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
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 0.5 mg から投与を開始した後，1 週間以上の間隔をあけて増量し，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 1 回 2 mg に増量することができるが，増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

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

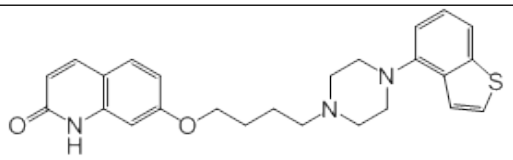
大塚製薬株式会社

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
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.6.2.6 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）	

2.6.2　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（OPC-34712，OPC-331，Lu AF41156）及び代謝物の薬理作用については，統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（レキサルティ錠 1 mg 他）の初回承認申請時に実施又は文献考察しており，その試験成績は経口剤承認申請時に提出した資料に基づき審査されている（初回承認申請資料概要 2.6.2.2 参照）。

今般，効能追加として申請する「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」に関して，効力を裏付ける試験，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の新たな試験は実施しなかった。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

アルツハイマー型認知症（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[1,2]。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[3]。

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α_{1B}及びα_{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。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。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，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。

上記の各受容体に対する薬理作用は初回申請時に実施又は文献考察しており，その試験成績は初回申請時に提出した資料に基づき審査されている（初回承認申請資料概要2.6.2.2参照）

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当する記載事項なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当する記載事項なし。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する記載事項なし。

2.6.2.6　参考文献

1　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.

2　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.

3　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.

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 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.2 副次的薬理試験 3
2.6.3.3 安全性薬理試験 3
2.6.3.4 薬力学的薬物相互作用試験 3

2.6.3　薬理試験概要表

本申請に際し新たな試験を実施しなかったため，該当する資料はない。

2.6.3.1　効力を裏付ける試験

本申請に際し新たな効力を裏付ける試験は実施していない。

2.6.3.2　副次的薬理試験

本申請に際し新たな副次的薬理試験は実施していない。

2.6.3.3　安全性薬理試験

本申請に際し新たな安全性薬理試験は実施していない。

2.6.3.4　薬力学的薬物相互作用試験

本申請に際し新たな薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。