

## 承認内容の要旨

一般名： 塩酸ミルナシプラン  
販売名： トレドミン、トレドミン錠 15、同 25  
承認取得者名： 旭化成工業株式会社

承認日： 平成 11 年 9 月 22 日

### 効能・効果：

うつ病・うつ状態

# 調査報告書

平成11年5月24日

新医薬品第三調査会

調 査	一 般 名	塩酸ミルナシبران
品 目	販 売 名	トレドミン、トレドミン錠 15、トレドミン錠 25
製造承認及び輸入承認を申請した会社名		旭化成工業株式会社

## 調査の概要

本薬はフランスのピエール・ファール社により合成されたシクロプロパンカルボン酸の誘導体で、セロトニン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を有する薬剤である。平成11年5月現在、海外では、うつ病に対してフランス等10ヶ国で承認されている。今回、「うつ病・うつ状態」を効能・効果として、旭化成工業株式会社より原薬の輸入承認申請及び製剤の製造承認申請がなされた。

原薬の規格及び試験方法については、赤外吸収測定法及び吸光度測定法を用いた確認試験を標準品を用いる方法に変更すること、ヒ素及び残留溶媒等についてコメントを求め、回答を了承し、規格及び試験方法は、適切に設定されたと判断した。

製剤の規格及び試験方法については、含量均一性試験の設定等についてコメントを求め、新たに提出された規格及び試験方法は、適切に設定されたと判断した。

原薬の安定性については、気密容器の保存条件において室温で36ヶ月間安定で必要な品質が保持されると判断した。

また製剤の安定性については、PTP包装品をアルミ袋に封入したものは、室温で36ヶ月間安定で必要な品質が保持されると判断した。

急性、亜急性、慢性及び生殖毒性試験は、国内及び海外において実施された。急性毒性は、ラット及びサルを用い、経口及び静脈内投与により検討された。ラットでのLD<sub>50</sub>値は経口投与で雄223mg/kg(国内)、295mg/kg(海外)、雌213mg/kg(国内)、356mg/kg(海外)であった。静脈内投与で雄47mg/kg(国内)、51.2mg/kg(海外)、雌51mg/kg(国内)、51.2mg/kg(海外)であった。サルでの概略致死量は、経口投与で約280mg/kgであった。

亜急性及び慢性毒性は、ラット及びサルを用い、強制経口投与により検討された。国内においては、ラット13週間10mg/kg/日投与で肝細胞の空胞変性、サル13週間15mg/kg/日投与で散瞳、眼瞼下垂、嘔吐、ラット52週間10mg/kg/日投与で尿素窒素の上昇、体重減少等、サル52週間25mg/kg/日投与で散瞳、体重の増加抑制が見られたことから、それぞれの試験での毒性学的無影響量は5mg/kg/日、5mg/kg/日、3mg/kg/日、7.9mg/kg/日と推定された。海外においては、ラット4

週間 10mg/kg/日投与で流涎が認められたが、投与期間中に回復傾向が見られたため、毒性学的無影響量は 10mg/kg/日と推定された。また、サル 1 ヶ月間 35mg/kg/日投与で 1 例に肝細胞の肥大が認められたため、毒性学的無影響量は 10mg/kg/日と推定された。ラット 26 週間 35 及び 120 mg/kg/日投与では、体重減少、肝細胞の腫大等が、10mg/kg/日投与では体重減少、脾臓、心臓の臓器重量の減少が認められた。サル 26 週間 5 及び 15mg/kg/日投与では嘔吐が見られた。なお、60mg/kg/日投与では嘔吐が著しかったため、40 日目から 40mg/kg/日投与に減量している。

調査会では、①ラット急性毒性試験で見られた発赤、死亡例で見られた胃すう壁消失、肺浮腫及び大腸腸管内の出血の発生機序等、②サル急性毒性試験で見られた前立腺、脾臓の重量増加、ヘマトクリット値、TG、GPT 上昇の意義、③ラット亜急性毒性試験及び慢性毒性試験で発生した肝細胞の空胞と免疫器官萎縮のメカニズム、④サル 13 週試験で見られた精細管、精巣上体及び前立腺萎縮の原因、⑤ラット 52 週試験で見られた尿量と尿素窒素増加の理由、⑥サル 1 ヶ月試験で見られた心電図の異常について申請者に説明を求めた。

①について、発赤はセロトニンによる皮膚末梢血管拡張、胃すう壁消失は大量経口投与による胃粘膜血管壁からの透過性亢進、肺浮腫は死亡に至る過程での肺毛細血管の透過性亢進、大腸腸管内出血は、死戦期の浮腫と死後変化の複合によるものと推察し、調査会はこれを了承した。②について、前立腺、脾臓の重量増加及び TG の上昇は偶発的、GPT の上昇は本薬投与の影響による可能性を否定できないものの概略の致死量を超える極めて高用量で発現したものであり、肝障害を示唆する他の検査値変動もないことから臨床的に問題ない、ヘマトクリット値の上昇は軽度の血液濃縮、③について、肝細胞の空胞は肝臓での代謝障害による脂質の蓄積による脂肪肝、免疫器官萎縮は摂餌量低下による栄養状態の悪化に伴う変化、④について、若年齢のサルに本薬を投与し体重増加抑制が起こったことによる性成熟の遅延、⑤について、尿量の増加は摂水量の軽度増加、尿素窒素増加は本薬投与による摂餌量減少に伴う低栄養状態、⑥について、本薬投与の二次的作用による代謝率の低下や全身衰弱による徐脈によるものとそれぞれ推察し、調査会はこれを了承した。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギ（器官形成期投与試験）を用いて強制経口投与で行われ、さらにラットによる繁殖試験（FDA 方式）が追加されたが、催奇形作用は認められなかった。各試験においては、高用量で胚・胎児死亡率の増加や出生時生存児数の減少が認められ、次世代の発生に対する毒性学的無影響量は、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で 80mg/kg/日、ラット及びウサギ器官形成期投与試験でそれぞれ 10mg/kg/日及び 60mg/kg/日、ラット周産期及び授乳期投与試験で 2.5mg/kg/日であった。

調査会では、使用されている用語の定義の確認や不適切な表現の修正などを求め、変更点を概要に明記することで了承した。

依存性試験では、サルを用いて検討したが、身体及び精神依存性は認められなかった。

抗原性試験は、マウス、ラット、モルモットを用い、ASA、PCA、PHA 反応により検討したが、抗原性は認められなかった。

変異原性試験では、復帰突然変異、染色体異常及びマウス小核試験により検討したが、変異原性は認められなかった。

がん原性試験は、マウス、ラットを用い検討したが、がん原性は認められなかった。

本薬の薬効を裏付ける試験では各種のうつ症状モデル動物を用いて検討が行われ、抗うつ作用に関連するとされる各種症状に対する作用が認められた。その効力は塩酸イミプラミンとほぼ同程度であった。本薬の作用機序は、モノアミン神経終末におけるセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込みの阻害が示唆されている。脳内の各種神経伝達物質受容体に対する親和性は極めて低かった。

本薬の主要代謝物及び分解物にはセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用は認められなかった。本薬はラセミ体であるが、光学異性体である d 体は本薬と同程度の作用を示し、l 体は弱い作用を示した。

一般薬理試験においては、臨床上問題となる可能性のある作用は認められなかった。

調査会では、本薬の薬効を裏付ける試験における用量が臨床用量よりも非常に高いこと及び臨床的に併用される可能性のある薬剤との相互作用等について説明を求めた。回答では、本薬の薬物動態を考慮すると試験用量は臨床における有効用量の範囲内であること、海外で実施された抗不安薬や抗精神病薬との併用試験において臨床上問題となる副作用は認められていないこと等が示されたので、これを了承した。

本薬の吸収、分布、代謝、排泄は、ラット、サル、マウス、イヌ及びヒトにおいて検討された。

本薬をラットに単回経口投与後、血漿中の未変化体濃度は 20~30 分後に  $C_{max}$  に到達し、半減期 1.6~1.8 時間で消失した。本薬は小腸全体で吸収され、食餌の影響が認められた。さらに初回通過効果が予想され、生物学的利用率は 73%であった。

ラットに  $^{14}C$  標識体を単回経口投与後、肝臓、膀胱、腎臓、肺等に速やかに分布し、ほとんどの組織で血漿と同様な消失を示した。また反復経口投与後の血中及び組織からの消失は緩徐であったが、大部分は尿、糞中に回収された。サルにおいては、肝臓、下垂体、腎臓等に高濃度に移行し、その消失は緩徐であった。ラット、サル、ヒト血漿への蛋白結合率は *in vitro* で 22~39%と低く、*in vivo* においても 21~39%であった。

$^{14}C$  標識体を単回経口投与後の尿中排泄率はラットでは 59%、サルでは 88%であった。ラットにおける胆汁排泄率は 43%であり、腸肝循環が認められた。

$^{14}C$  標識体をラットに単回経口投与後の主代謝経路は N-ジエチル基の酸化的脱エチル反応及び抱合反応であった。その他にフェニル環の水酸化反応、環化反応も認められた。

健康人に本薬単回経口投与後の血漿中濃度は 2.0~2.6 時間で最高値に達し、半減期 7.9~8.2 時間で消失した。尿中への未変化体としての排泄率は 49~55%、脱エチル体及び抱合体の各代謝物は合計 81~87%が排泄された。反復経口投与の薬物動態への影響は認められなかった。ヒトにおける食事の影響はほとんど認められなかった。日本人とフランス人の健康者及び高齢者にはそれぞれ血漿中体内動態に大きな差異は認められなかった。

調査会では、予想された初回通過効果について詳細な検討を要求し、追加実験による検討の結果、初回通過効果は主として肝臓で起こるが、吸収率の良い薬物であるところから、その効果の程度は小さいと考えられたとの回答がなされた。また、単回経口投与後に対して反復経口投与後の血漿中濃度の消失にラットでは遅れが見られるが、ヒトでは見られない点について説明を求めたが、どちらの種においても未変化体の消失には反復投与による差はなく、代謝物の血球からの

消失が遅延の原因と考えられ、したがって、ラットのみでなくヒトにおいてもこうした遅延が生じる可能性が考えられる。但しこの血球からの消失の遅れは、安全上問題はないこと等の回答がなされた。調査会では以上の回答を了承した。

臨床試験は健康成人 42 例、健康高齢者 8 例、うつ病・うつ状態の患者 657 例、合計 707 例を対象に行われた。

第 I 相試験は健康成人 14 例を対象に 12.5mg から開始し、25mg、50mg、100mg の単回経口投与試験と 1 回 25mg、1 日 2 回、8 日間の塩酸イミプラミンを対照にした反復投与試験が二重盲検法で施行された。50mg 以上で嘔気、頭痛、頭重、口渇、ふらつき等が認められ、初回投与量は 50mg/日以下が適当と推察された。

前期第 II 相試験は、原則として大うつ病、うつ病性双極性障害 (DSM-III-R 分類) と診断される患者 47 名に対し、オープン試験で最初の 1 週間は 1 回 25mg、1 日 2 回で投与を開始し、2 週目以降は症状に応じて 150mg/日まで増量できることとし 4 週間で判定した。結果は著明改善 21.7%、中等度改善以上は 50%であった。また中等度改善以上の 23 例中 19 例 (82.6%) の最高投与量が 150mg/日以下で、50mg/日で改善率 (中等度改善以上) が 57.1%であった。副作用は 37.0%に便秘、口渇、嘔気及びめまい等がみられ、うち 4 例が投与中止に至っており、その内容は嘔吐が 1 例、嘔気が 1 例、頭痛及び嘔気が 1 例、発疹が 1 例であったが、重篤なものはなかった。ただし、初期投与量 50mg/日において、10 例 14 件の副作用が発現しており、このうち 7 例 11 件が投与 1 週間以内に発現していることから、初期投与量をさらに高用量に設定することは困難であると申請者は判断した。

後期第 II 相試験は、25~75mg/日群 (低用量群) と 50~150mg/日群 (高用量群) の 2 群で二重盲検法、Fixed-Flexible 法で 104 例に対して行われた。結果は最終全般改善度は中等度改善以上で低用量群 46.0%、高用量群 66.0%であり、高用量群は低用量群に比し有意に優れていた。概括安全度では、「副作用なし」が低用量群で 48.0%、高用量群で 61.7%であり、両群間に有意差は認められなかった。以上より本薬の初期投与量は 50mg/日、最高投与量は 100~150mg/日が適切であると考えられた。さらに、別の Fixed-Flexible 法によるオープン試験で 82 例を対象に試験がなされたが、最終全般改善度 (中等度改善以上) は 25-150mg/日投与群 37.1%、50~150mg/日投与群 46.2%で両群間に有意差はなかった。

第 III 相比較臨床試験は二重盲検法で塩酸イミプラミンと塩酸ミアンセリンを対照薬とした 2 つの試験が行われた。

塩酸イミプラミンを対照薬とした試験は 132 例を対象として実施され、最終全般改善度は中等度改善以上で本薬群で 58.1%、対照薬群で 56.3%で両群間に有意差はなく、同等性は検証できなかった。1 週時の週別改善度では本薬が有意に優れていた。概括安全度では「副作用なし」が本薬群で 56.5%、対照群で 49.2%であり、有意差は認められなかったが、副作用では起立性低血圧は本薬で有意に少なかった。

塩酸ミアンセリンを対照薬とした試験は 179 例を対象として実施され、最終全般改善度は中等度改善以上で本薬群で 48.2%、対照群で 38.9%であり、同等性が確認された。1 週時の週別改善度では有意差は認められなかった。概括安全度では「副作用なし」が本薬群で 61.4%、対照群で

47.4%であったが、副作用では眠気は本薬で有意に少なかった。また、抗コリン作用による副作用は本薬では少なく、嘔気、嘔吐は本薬に多い傾向がみられた。臨床検査値異常の発現率は本薬が有意に低かった。

高齢者を対象としたオープン試験として、29例に本薬30mg～90mgの投与がなされ、最終全般改善度の中等度改善以上は42.3%であり、90mg/日まで増量された症例で中等度改善以上の症例がなかったことから、臨床用量は30～60mg/日が適当と考えられた。

さらに4週間投与して軽度改善以上の効果を示し、安全性に問題なく、投与継続が可能と判断された症例38例に12週間の長期投与を行う試験が実施され、安全性に特に問題を認めなかった。

また心療内科領域のうつ病及びうつ状態に対する46例のオープン試験では、30mg～60mg/日の投与で最終全般改善度において62.2%の中等度改善以上を示した。

調査会では、申請されている初期用量が50mg/日とされているが、後期第Ⅱ相試験の二重盲検試験における効果発現時投与量からみると、25mg/日の投与でも十分な効果が得られている可能性があることから、この事実を用法・用量に反映させられないか申請者に検討させた。それに対して、改善以上の効果でみると初期投与量25mg/日及び50mg/日は同程度だが、増量により非高齢者では50mg/日開始群の方が改善度が高くなること、悪化症例が少ないこと、50mg/日開始群の方が総合的に副作用発現率が低く、推奨量100mg/日に増量しやすいことから初期投与量は50mg/日が好ましいと考えられること、さらに、高齢者においては25mg/日で十分な効果が認められ申請用量を別途設定していることとの回答がなされたので、市販後に開始用量の再確認を含めた用量－反応関係の確認のための市販後臨床試験を行うことを条件にこれを了承した。

また、第Ⅲ相試験で塩酸イミプラミンとの比較試験では同等性が検証されず、安全度で有意差がないこと、また、塩酸ミアンセリンに対しては安全度において有意差がないことに関して説明を求めた。これに対して、塩酸イミプラミンに比較して、心・循環器系の副作用である起立性低血圧が有意に少なかったこと、投与1週時において有意差が示されていることから効果発現の速さは有意に優れたこと、塩酸ミアンセリンについては、眠気、肝機能検査異常で有意差が得られたこと等の説明がなされた。しかし、これらの試験から本薬の期待される薬効プロフィールが十分に明確にされたとはいえない点もあることから、本薬の臨床的特徴の検証を目的とした市販後臨床試験を行うことを条件にこれを了承した。また、高齢者における用法・用量についてもさらに検討が必要と判断された。

調査会では、以上のような審議を踏まえ、以下の条件を付した上で本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。なお、原体及び製剤は劇薬に該当する。

#### (承認条件)

本薬の用量－反応関係の確認及び本薬の臨床的特徴の検証を目的とした市販後臨床試験を行うこと。また、高齢者を対象とした特別調査も実施し、これらの成績を再審査資料として提出すること。