

1.5 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 非臨床試験	7
1.5.2.2 臨床開発の経緯（外国）	8
1.5.2.3 臨床開発の経緯（日本）	8
1.5.3 引用文献.....	10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1950年代に、抗ヒスタミン剤として開発されたイミプラミンに、抗うつ作用があることが発見された。また、結核薬として開発されていたイプロニアジドが結核患者で偶然に多幸感や気分高揚作用をもたらすことがわかり、抗うつ剤として開発された^{1,2,3}。その後、これら薬剤の臨床使用が開始されるとともにその作用機序が明らかにされ、イプロニアジドはモノアミンの分解酵素であるモノアミン酸化酵素(MAO)を阻害し、神経終末のモノアミン含量を高めることが示された。一方、イミプラミンはモノアミンの再取り込みを阻害することにより、シナプス間隙のモノアミン濃度を高めることが明らかにされた⁴。この結果、うつ病の病因を脳内のノルアドレナリン及びセロトニン濃度の低下に起因すると考えるモノアミン仮説が提唱された。

イミプラミンをプロトタイプとした三環系抗うつ薬(TCA)と呼ばれる多くの薬剤が1960年代に開発され、アミトリプチリンを代表として臨床で使用されてきた。しかしながら、多くのTCAはモノアミン取り込み阻害以外にムスカリン受容体及びヒスタミン受容体に作用し、特にムスカリン受容体への阻害作用により口渇、霧視、便秘などの抗コリン様作用の有害事象が高頻度で生じることが臨床使用初期から問題となっていた。また、TCAは心毒性が高く、一度に多量に服用すると死亡する場合があります、さらに投与開始から抗うつ作用の発現までに数週間を必要とする⁴。これらの問題点を解決するため、1) TCAより副作用が少なく(特に抗コリン様副作用)、2)過量投与での毒性が低く、3)抗うつ作用の発現が早く、4) TCAに有効でない患者にも有効な抗うつ薬の登場が望まれていた。

オランダ・オルガノン社では、TCAの問題点を解決するため、1970年代から新規の化学構造を有するピペラジノアゼピン系誘導体の探索研究を実施し、1970年代初頭に四環系抗うつ薬である塩酸ミアンセリンのベンゼンA環をピリジンで置換した化合物としてOrg3770((14bRS)-1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine、一般名；ミルタザピン)を見出した。ミルタザピンの薬理作用の特徴は、シナプス前 α_2 アドレナリン自己及びヘテロ受容体を阻害し、脳内でのノルアドレナリン並びにセロトニンの遊離を増大させることである。更に5-HT₂及び5-HT₃受容体を阻害するため、5-HT₁受容体を選択的に活性化させる。また、ミルタザピンはノルアドレナリン、セロトニン並びにドパミンの再取り込みを阻害せず、モノアミン酸化酵素の活性も阻害しない。このため、三環系抗うつ薬やモノアミン酸化酵素阻害薬又は選択的セロトニン再取り込み阻害薬とは明確に薬理作用が異なる。ミルタザピンの構造は塩酸ミアンセリンと類似しているが、薬理作用の上では塩酸ミアンセリンはセロトニン遊離を増加させる作用がなく、また、塩酸ミアンセリンが持つノルアドレナリンの再取り込み阻害作用をミルタザピンは持たないという点で異なっている。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2 開発の経緯

ミルタザピンの非臨床試験及び臨床試験に関する開発の経緯を、図 1.5-1 及び図 1.5-2 に示す。

オランダ・オルガノン社は 19██ 年代前半より毒性試験、薬理試験を開始し、また、製剤化の検討を行った。動物試験による安全性を確認した後、19██ 年より健康女性を対象とした臨床試験を開始した。

区分	試験項目		担当会社		資料
			日本	外国	
品質に関する試験	原薬		○		3.2.S
	製剤		○		3.2.P
薬理試験	薬効を裏付ける試験		○		4.2.1.1
	副次的薬理		○		4.2.1.2
	安全性薬理		○		4.2.1.3
吸収、分布、代謝、排泄の試験	分析法・バリデーション		○		4.2.2.1
	吸収		○		4.2.2.2
	分布		○		4.2.2.3
	代謝		○		4.2.2.4
	排泄		○		4.2.2.5
	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		○		4.2.2.7
毒性試験	単回毒性		○		4.2.3.1
	反復毒性		○		4.2.3.2
	遺伝毒性	in vitro		○	4.2.3.3.1
			○		4.2.3.3.1
		in vivo		○	4.2.3.3.2
	がん原性	長期		○	4.2.3.4.1
		短期又は中期		○	4.2.3.4.2
	生殖発生毒性	初期胚発生		○	4.2.3.5.1
		胚・胎児発生		○	4.2.3.5.2
		出生前後の発生、母体の機能		○	4.2.3.5.3
	その他の毒性試験			○	4.2.3.5.4

図 1.5-1 開発の経緯図（非臨床試験）

試験項目		担当会社		資料
		日本	外国	
生物薬剤学試験	バイオアベイラビリティ試験		○	5.3.1.1
	比較BA試験，生物学的の同等性試験		○	5.3.1.2
	生物学的及び理化学的分析法検討試験		○	5.3.1.4
ヒト生体試料を用いた薬物動態	血漿蛋白結合試験		○	5.3.2.1
	肝代謝，薬物相互作用		○	5.3.2.2
	他のヒト生体試料を用いた試験		○	5.3.2.3
臨床薬物動態（PK）試験	健康被験者に 日本人試験（22525） におけるPK,初期		○	5.3.3.1
	忍溶性 外国試験		○	5.3.3.1
	内因性要因を検討したPK試験		○	5.3.3.3
	外因性要因を検討したPK試験		○	5.3.3.4
臨床薬力学（PD）試験	健康被験者におけるPD, PK/PD試験		○	5.3.4.1
有効性・安全性試験	比較対照試験	国内試験（9902）	NOK	5.3.5.1
		国内試験（001）	MS	5.3.5.1
		外国試験	○	5.3.5.1
	非対照試験	国内試験（002）	MS	5.3.5.2
	その他の試験		○	5.3.5.4

NOK: 日本オルガノン, MS: 明治製菓

図 1.5-2 開発の経緯図（臨床試験）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.1 非臨床試験

薬理試験

効力を裏付ける薬理試験はオランダ・オルガノン社で開始された。ミルタザピンは抗うつ作用を示唆する行動モデルの一部には単回投与で効果を示さなかったが、嗅球切除ラットの行動モデルラットにおいて 2 週間の反復投与で効果を示し、また、強制水泳試験、睡眠 - 覚醒パターン解析で抗うつ作用を示唆した。

ミルタザピンは中枢神経系の α_2 自己受容体及びヘテロ受容体のアンタゴニストとして作用し、ノルアドレナリン及びセロトニンの遊離を増大させる。5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体がミルタザピンにより遮断されるため、セロトニン神経伝達の増強作用は主に 5-HT₁ 受容体刺激を介して発揮されるものと考えられた。また、ミルタザピンはノルアドレナリン及びセロトニンの取り込み阻害作用を持たないことが示された。

(S)- 体は主に α_2 及び 5-HT₂ 受容体の阻害作用を持ち、(R)- 体は主に 5-HT₃ 受容体の阻害作用を持つ。このため両エナンチオマーがミルタザピンの抗うつ作用に必須であると思われる。ラットの脳内で検出される唯一の代謝物である N-脱メチル体の α_2 受容体阻害作用、セロトニン受容体阻害作用は親化合物とほぼ同等であった。

吸収・分布・代謝・排泄 (ADME 試験)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた試験がオランダ・オルガノン社で開始された。ミルタザピンは経口投与により速やかに吸収され、広範囲に代謝された後、数日以内に尿及び糞中に排泄された。ミルタザピンの主な代謝経路は 8-ヒドロキシ化、N-脱メチル化及び N-酸化であり、8-ヒドロキシ化にはチトクローム P450 分子種である CYP2D6 並びに CYP1A2 が、N-脱メチル化及び N-酸化には主に CYP3A が関与していた。高用量の投与により肝酵素活性が誘導されたが肝毒性の兆候は見られなかった。(R)-体は(S)-体に比べ長い消失半減期、高いクリアランス及び大きな分布容積を示し、ミルタザピンは両エナンチオマーの中間値を示した。また、代謝物のエナンチオ選択性は、わずかな代謝物で種特異的な差が見られたのみであった。

毒性 (安全性) 試験

毒性試験はオランダ・オルガノン社及び外国 CRO で実施された。また、遺伝毒性試験の一部を国内 CRO で実施した。なお、ラセミ体であるミルタザピンの急性毒性は、エナンチオマーと同等であった。ラット及びイヌにおける 13 週、52 週反復投与試験で臨床開発の上で問題となる毒性所見は認められなかった。また、ミルタザピンに生殖発生毒性・遺伝毒性は認められなかった。

ラットのがん原性試験において甲状腺腫瘍が、また、マウスのがん原性試験において肝臓の腫瘍の発生率が増加した。これらの変化はがん原性ではなく、種特異的なものであり、高用量を長期間投与したことによる肝酵素の誘導に伴ったものと思われる。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.2 臨床開発の経緯（外国）

欧州において 1994 年から 1996 年にかけて健康成人を対象とした第 I 相試験を実施した。また、プラセボを対照とした比較試験を 1994 年から実施した。1994 年にオランダで、1996 年に米国で本剤が承認された後も第 IV 相臨床試験を実施しており、現在までにうつ病患者を対象とした約 160 試験を実施した。本申請では、うつ病患者を対象とした臨床試験として、2.7.3.1.2 で示した選択基準に合致する 27 試験を参考資料として選択した。

1.5.2.3 臨床開発の経緯（日本）

日本オルガノン株式会社は、19[]年から19[]年にかけて、日本人健康成人男性に本剤を2～30 mgを投与する単回経口投与試験及び5 mg, 10 mg, 15 mgを7日間投与する反復経口投与試験を行い、薬物動態及び忍容性について検討を行った。その結果、本剤は速やかに吸収され、反復投与試験では投与4日目に定常状態に達した。反復投与試験においてALAT, ASATに用量依存的な一過性上昇が認められたが、その他安全性については、本剤の忍容性が確認された。しかしながら、肝酵素の上昇に関する治験担当医師の判断を基に、第Ⅰ相臨床試験終了時点で日本における開発を中断した。一方、欧州における健康成人男性を対象とした試験においても、同様な肝酵素上昇が認められたが、上昇した肝酵素レベルは全例において短期間で正常に回復しており、臨床試験は継続された。なお、本申請では、上記の19[]年から19[]年にかけて実施した試験については、試験に関する資料の保全が不十分であったことから、参考資料とした。

開発中断後の方針として、欧米において進行中の本剤の臨床試験成績を評価した後に、日本における開発の再開を検討する方針を採った。その後、欧米における試験成績が集積され、本剤の有効性及び安全性が立証された。うつ病患者を対象とした外国の臨床試験において、肝酵素パラメータの上昇が時折観察されたが、黄疸、肝炎、薬剤誘発性発熱は1例も観察されなかった。

日本での開発を再開するにあたり、外国でのさまざまな試験の安全性についての情報を含めた解析を行った結果、肝酵素パラメータが「臨床的に意味のある高値（正常範囲の上限の3倍を超える値に相当）」を示した回数について、本剤及びプラセボ、実薬対照の間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、これらの肝酵素パラメータの上昇は、投与中一過性に認められたものであり、投与継続中あるいは中止後、正常に回復していた。また、肝酵素パラメータの上昇とその時期、投与量、回復に要した時間、年齢、性別との間に明確な因果関係はなかった。これらの試験成績について、1999年12月に、肝臓領域の医学専門家に精査を依頼したところ、本剤の肝機能に及ぼす安全性に特別な問題はないとの見解が示され、日本における開発の再開を決定した。

19 年 月 にブリッジング試験を利用した臨床開発戦略について 相談を行
い、 , 「
「
」という助言を得た。

この助言を参考とし、19■年■月から19■年■月にかけてドイツにおいて、日本人と白人での薬物動態及び安全性を比較する目的で第Ⅰ相臨床試験を実施した。また米国においてブリッジン

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

グの対照となるべき適切な試験がないことから、日本と欧州で同一のプロトコルを用いた DSM-IV 診断によるうつ病患者を対象としたマレイン酸フルボキサミン対照の二重盲検比較試験を日本と外国とで 20 年 年 月からほぼ同時期に実施し、本剤の有効性及び安全性について民族間の類似性を検討した。

ドイツで実施した日本人と外国人における第 I 相試験において、日本人の AUC が外国人より高く、薬物動態に関しては民族間に差が認められた。しかしながら、フルボキサミンを対照とした二重盲検比較試験において、日本人と外国人で有効性及び安全性の面では民族間に差がなかった。このため、ブリッジングによる外国の臨床試験データを利用した申請データパッケージを作成し申請することにした。

20 年 月に 相談を行い、「 」の助言を受け、ブリッジング戦略を利用した開発を断念した。

その後、 を計画し、承認申請の可能性について 20 年 月に 相談を実施し、「 」との助言を得た。

この相談後、日本オルガノン株式会社単独での本剤の開発を断念し、20 年 月に明治製菓株式会社との共同開発に合意した。20 年 月に明治製菓株式会社が過去 3 回の機構相談の結果を踏まえ、 相談を行い以下の助言を得た。

- ・

この相談結果に基づき、うつ病及びうつ状態の患者を対象に、本剤 15 mg、30 mg、及び 45 mg/日群の 3 用量とプラセボ群を用いた二重盲検法による用量反応試験を 20 年 月から実施した。20 年 月に、本剤 30 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、15 mg～45 mg/日投与の範囲で本剤の有効性と安全性が確認された。

上記プラセボ対照比較試験の結果を受け、日本オルガノン株式会社と明治製菓株式会社は、これまでに得られている日本人での臨床試験データ及び現在進行中である日本人における長期投与試験を基に、外国の成績も踏まえて評価を行うことで、本剤の承認申請が可能と考え、この考え方の妥当性について 20 年 月に 相談を実施した。この 相談で について以下の助言を得、その後に実薬との比較試験を実施せず、今回申請するに至った。

- ・

なお、日本オルガノン株式会社は明治製菓株式会社と共に 2007 年 7 月に新薬承認申請したが、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

2008年7月のシェリング・プラウ株式会社との事業統合に伴い、日本オルガノン株式会社の新薬承認申請はシェリング・プラウ株式会社に承継された。

引用文献

- 1 Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:1-21.
- 2 Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34:13-25.
- 3 山田朋樹, 抗うつ薬の種類と薬理. 山田和夫編集. 抗うつ薬の選び方と使い方: 南江堂 2004. p25-37.
- 4 Antidepressant drugs. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P, editors. *Pharmacology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2001. p.553-64.