

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4 非臨床試験の概括評価

目次

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
2.4.1.1 薬理	5
2.4.1.2 薬物動態	6
2.4.1.3 毒性	6
2.4.2 薬理試験	7
2.4.2.1 作用機序	11
2.4.2.2 抗うつ薬評価試験系等における有効性	12
2.4.2.3 薬理作用上の特徴から期待される臨床での有用性	13
2.4.2.4 副次的薬理作用	13
2.4.2.5 光学異性体の薬理作用	14
2.4.2.6 代謝物の薬理作用	14
2.4.2.7 安全性薬理	14
2.4.3 薬物動態試験	16
2.4.3.1 分析法	18
2.4.3.2 吸収	18
2.4.3.3 分布	20
2.4.3.4 代謝	20
2.4.3.5 排泄	21
2.4.3.6 その他の薬物動態試験	22
2.4.4 毒性試験	23
2.4.4.1 単回投与毒性試験	24
2.4.4.2 反復投与毒性試験	24
2.4.4.3 遺伝毒性試験	26
2.4.4.4 がん原性試験	26
2.4.4.5 生殖発生毒性試験	27
2.4.4.6 肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに及ぼす影響	28
2.4.4.7 局所刺激性試験	29
2.4.4.8 その他の毒性試験	29
2.4.5 総括及び結論	30
2.4.6 参考文献一覧	33

2.4 非臨床試験の概括評価

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
APA	活動電位振幅
APD	活動電位持続時間
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC _{0-∞} : 0 時間から無限時間までの AUC AUC _{0-t_h} : 0 時間から t 時間までの AUC
CHL/IU 細胞	雌新生仔肺由来チャイニーズハムスター細胞
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{ss,min}	定常状態の最低血漿中濃度
DNA	デオキシリボ核酸
DRL	低反応率分化強化(Differential reinforcement of low rates of responding)
ED ₅₀	50%有効用量
HEK-293 細胞	ヒト胎児腎臓細胞
hERG	human ether-a-go-go-related gene
IC ₅₀	50%阻害濃度
i.p.	腹腔内投与
i.v.	静脈内投与
NaSSA	ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
NIH/3T3	マウス線維芽細胞株
pA ₂	競合的拮抗作用の効力を表す指標 (用量反応曲線を 2 倍高用量側に移動させるのに必要な化合物濃度の負対数)
pKi	受容体又はモノアミン再取り込み部位に対する親和性を表す指標 (阻害定数の負対数)
p.o.	経口投与
s.c.	皮下投与
SNRI	セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
V _{max}	最大立ち上がり速度

2.4 非臨床試験の概括評価

定義一覧

略語	定義など
化合物	
(R)-体	ミルタザピンのエナンチオマーのうち(R)-体
(S)-体	ミルタザピンのエナンチオマーのうち(S)-体
N-脱メチル体	demethyl mirtazapine
8-ヒドロキシ体	8-hydroxy mirtazapine
8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体	8-hydroxy mirtazapine glucuronide
8-ヒドロキシ-N-脱メチル体	8-hydroxydemethyl mirtazapine
13-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体	13-hydroxy mirtazapine glucuronide
13-ヒドロキシ-N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体	13-hydroxydemethyl mirtazapine glucuronide
N-カルバミン酸体のグルクロン抱合体	N-carbamate glucuronide
第4級アミンのグルクロン酸抱合体	quaternary N-glucuronide

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4 非臨床試験の概括評価

ミルタザピンの薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の実施に関する概略を示すとともに、それらに関する概括的な評価を記載した。各試験に関するより詳細な方法と結果については 2.6 の項の概要文及び概要表に記載した。各試験の最終報告書はモジュール 4 に添付した。

2.4.1 非臨床試験計画概略

ミルタザピンは、1994 年にオランダで最初に発売された後、米国（1996 年）を含む世界 80 ヶ国以上で発売され広く臨床使用されている抗うつ薬である。ミルタザピンはその薬理的な特徴から、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（noradrenergic and specific serotonergic antidepressant : NaSSA）という新しい抗うつ薬のカテゴリーに分類されている薬剤である。非臨床試験は主に 1990 年代に実施され、海外における承認申請時に提出されたものであるが、その後のガイドラインの変更等に伴い必要に応じて適宜、試験を追加した。以下に、ミルタザピンの薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験計画の詳細を記載した。

2.4.1.1 薬理

ミルタザピンの薬理学上の特徴を明らかにするため、各種動物のアドレナリン、セロトニン及びヒスタミン受容体への作用を検討するとともに *in vivo* においてモノアミン遊離に及ぼす作用及びモノアミン神経系伝達に及ぼす作用を検討するために脳内微小透析試験及び電気生理学的試験を実施した。また、ミルタザピンの抗うつ作用について、マウス及びラットでの行動薬理的試験により検討を行った。さらに、ミルタザピンの薬理作用の一つである睡眠への影響を検討するために、脳波を用いたラットの睡眠-覚醒行動解析を実施した。ミルタザピンの光学異性体及び生体で生成される主要代謝物の薬理作用についても検討を行った。

副次的薬理試験としてミルタザピンのアセチルコリン及びドパミン受容体への作用を検討し、またこれら以外の受容体、イオンチャネル及び細胞内伝達系に關与する分子等に対する結合親和性を検討した。

安全性薬理試験は、主な試験が安全性薬理試験ガイドライン（薬審第 902 号：平成 13 年 6 月 21 日、施行日：平成 15 年 7 月 1 日）の施行前に非 GLP 下で実施された。イヌのプルキンエ細胞を用いた活動電位に対する作用及び hERG 末尾電流に対する作用に関する試験は、安全性薬理試験ガイドライン施行以降に GLP 下で実施した。呼吸器系に対する試験については、単回及び反復投与毒性試験において呼吸器系に対する直接的な作用を示唆する所見が認められなかったこと、また 80 ヶ国以上の臨床使用において、呼吸器系に対する重大な作用は報告されていないことから実施しなかった。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1.2 薬物動態

ミルタザピンの薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）は、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて検討した。肝薬物代謝酵素誘導はマウス及びラットで、胎児・胎盤への移行及び乳汁排泄についてはラットで検討した。また、ミルタザピンの脳内への移行を検討するために、ラットを用いてミルタザピンの血漿中濃度と脳内濃度との関連についても評価した。ミルタザピンはラセミ体であるため、各エナンチオマーの血中濃度プロファイル及び代謝についてラット及びイヌを用いて検討した。さらに、腎機能の低下がミルタザピンの薬物動態に及ぼす影響に関して、腎摘出ラットを用いて検討した。*in vitro* の検討では、血漿タンパクへの結合に関して検討するとともに、ミルタザピンの放射ラベル体を用いた組織分布試験においてメラニンを含む組織に放射能が認められたため、合成メラニンへの結合に関して検討した。なお、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて実施した血中濃度プロファイルに関しては、トキシコキネティクスを兼ねて実施し、毒性試験における曝露量の確認ならびに毒性所見と血中濃度との考察の参考とした。

2.4.1.3 毒性

ミルタザピンの安全性評価のために、マウス及びラット用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた 13 週間及び 52 週間の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験）、ラット及びマウスを用いたがん原性試験並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験、胚及び胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）を実施した。投与経路は臨床投与経路である経口投与とした。また、ラット及びマウスを用いたがん原性試験でみられた所見の対応として、マウス及びラットを用いて肝薬物代謝酵素に対する影響を検討するとともに、ラットにおける甲状腺ホルモンに及ぼす影響についても検討した。

主な毒性試験は GLP に準拠して実施した。単回投与毒性試験及び 13 週間の反復投与毒性試験は非 GLP 試験に該当するが、適切に実施及び評価された試験である。なお、ほとんどの試験は ICH の毒性試験法ガイドラインの制定前に実施されたが、現在のガイドラインと同等もしくは関連した試験方法で実施されたものであった。毒性試験に付随したトキシコキネティクス試験は実施していないが、薬物動態試験をトキシコキネティクスも兼ねて実施し、毒性試験の曝露の参考とした。

なお、非げっ歯類の単回投与毒性試験は実施していないが、イヌの用量設定試験において急性毒性について評価した。

ミルタザピンの原薬及び製剤中の不純物及び分解物については、毒性試験の実施が必要と判断する基準に該当する物質がなかったため実施しなかった。代謝物についても、毒性試験の実施は必要でないと判断し、実施しなかった。また、ミルタザピンの臨床適応経路は経口であることから局所刺激性試験は実施せず、幼若動物を用いた試験も小児適応は計画されていないため実施しなかった。ミルタザピンの非臨床試験の結果及び臨床経験から判断して、依存性試験及び免疫毒性は実施しなかった。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.2 薬理試験

表 2.4.2-1に薬理試験の一覧を示す。

表 2.4.2-1 薬理試験一覧

試験系	用量	投与経路	評価項目	試験番号
効力を裏付ける試験				
アドレナリン受容体への作用				
ラット大脳皮質	10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α _{1A} 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ラット肝臓	10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α _{1B} 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ラット大脳皮質	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α ₂ 受容体に対する結合親和性	SDGRR 2489
ラット視床下部シナプトソーム画分	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	ノルアドレナリン再取り込み阻害作用	SDGRR 2489
ラット輪精管	≤3×10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α ₂ 受容体に対する作用	SDGRR 2488
ラット大脳皮質切片における高濃度カリウム刺激によるノルアドレナリン遊離	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α ₂ 受容体に対する作用	Neuropharmacology. 1988; 27: 399-408
ラット輪精管	≤3×10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α ₁ 受容体に対する作用	SDGRR 2489
モルモット右心房	≤10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン β ₁ 受容体に対する作用	SDGRR 2488
モルモット気管	≤3×10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン β ₂ 受容体に対する作用	SDGRR 2488
ラットにおけるクロニジン誘発瞳孔散大	1~32 mg/kg	皮下	アドレナリン α ₂ 受容体に対する作用	SDGRR 2489
セロトニン受容体への作用				
ラット海馬	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{1A} 受容体に対する結合親和性	SDGRR 2489
ラット線条体	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{1B} 受容体に対する結合親和性	SDGRR 2489
ブタ線条体	NA	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{1D} 受容体に対する結合親和性	J. Clin. Psychiatry. 1996; 57: 19-25
ラット大脳皮質	10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁶ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT ₂ 受容体に対する結合親和性	SDGRR 2489
ヒト 5-HT _{2A} 受容体発現 NIH/3T3 細胞	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{2A} 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ラット前頭皮質	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>		INT00027068
ヒト 5-HT _{2C} 受容体発現 NIH/3T3 細胞	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{2C} 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ブタ脈絡叢	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>		INT00027068
ヒト 5-HT ₃ 受容体発現 HEK-293 細胞	10 ⁻¹⁰ - 10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT ₃ 受容体に対する結合親和性	INT00027068
マウス神経芽細胞 (N1E-115)	10 ⁻¹¹ ~10 ⁻⁴ M	<i>in vitro</i>		Neuropharmacology. 1994; 33: 501-507
ヒト 5-HT _{4c/4d/4e} 受容体発現 CHO 細胞	10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{4c/4d/4e} 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ヒト 5-HT _{5A} 受容体発現 HEK-293 細胞	NA	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{5A} 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ラット線条体シナプトソーム画分	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	セロトニン再取り込み阻害作用	SDGRR 2489
ブタ脈絡叢切片におけるセロトニン誘発ミオイノシトールリン酸蓄積	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁴ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT _{2C} 受容体に対する作用	INT00027068

2.4 非臨床試験の概括評価

表 2.4.2-1 薬理試験一覧（続き）

試験系	用量	投与経路	評価項目	試験番号
マウス神経芽細胞におけるセロトニン誘発内向き電流	$5 \times 10^{-10} \sim 5 \times 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT ₃ 受容体に対する作用	Neuropharmacology. 1994; 33: 501-507
ラットにおける10195CERM誘発性の首振り行動及び陰莖勃起	0.1, 0.22, 0.46, 1, 3.2, 10 mg/kg	皮下	セロトニン 5-HT _{2A/2C} 受容体に対する作用	SDGRR 2488
ラットにおける下唇引き込み行動	0.22, 0.46, 1, 2.2, 4.6, 10, 22 mg/kg	皮下	セロトニン 5-HT _{1A} 受容体に対する作用	Psychopharmacology. 1997; 133: 275-282
ヒスタミン受容体への作用				
ヒト H ₁ 受容体発現 HEK-293 細胞	NA	<i>in vitro</i>	ヒスタミン H ₁ 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ラット全脳	$10^{-10} \sim 10^{-6}$ M	<i>in vitro</i>		SDGRR 2489
モルモット小脳	$\leq 10^{-6}$ M	<i>in vitro</i>		INT00027068
モルモット回腸	$\leq 3 \times 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	ヒスタミン H ₁ 受容体に対する作用	SDGRR 2489
モルモット右心房	$\leq 10^{-6}$ M	<i>in vitro</i>	ヒスタミン H ₂ 受容体に対する作用	SDGRR 2489
ノルアドレナリン作動性及びセロトニン作動性神経伝達に対する作用				
ラット海馬	2, 5 mg/kg	皮下	DOPAC 遊離量に対する作用	SDGRR 3965
ラット海馬	2, 5 mg/kg	皮下	セロトニン遊離量に対する作用	SDGRR 3965
ラット青斑核ノルアドレナリン作動性神経細胞	0.25 mg/kg	静脈内	ノルアドレナリン作動性神経細胞における自発放電に対する作用	J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 277: 861-871 (参考試験)
ラット背側縫線核セロトニン作動性神経細胞	0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25 mg/kg	静脈内	セロトニン作動性神経細胞における自発放電に対する作用	J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 277: 861-871 (参考試験)
抗うつ薬評価試験系における作用				
マウス	皮下: 0.46, 1, 4.6, 22 mg/kg 経口: 4.6, 10, 22 mg/kg	皮下又は経口	隔離による攻撃行動に対する作用	SDGRR 2488
ラット	1.25, 5, 20 mg/kg	腹腔内	オペラント行動に対する作用	Drug Dev. Res. 1994; 32: 58-66
ラット	0.5, 1, 2 mg/kg (12日間)	皮下	嗅球摘出ラットにおける運動量亢進に対する作用	Neuropharmacology. 1986; 25: 267-270 (参考試験)
ラット	2.5 mg/kg (1, 7, 14 日間)	腹腔内	強制水泳試験における不動時間に対する作用	Pol. J. Pharmacol. 1999; 51: 463-469 (参考試験)
睡眠-覚醒行動に対する作用				
ラット	0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.32, 1, 3.2, 10, 32 mg/kg	腹腔内	睡眠-覚醒行動に対する作用	INT00027068

NA：該当する記載事項なし

2.4 非臨床試験の概括評価

表 2.4.2-1 薬理試験一覧（続き）

試験系	用量	投与経路	評価項目	試験番号
代謝物の薬理作用				
ラット輸精管	$\leq 3 \times 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α_1 受容体に対する作用	SDGRR 2490
ラット大脳皮質	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	アドレナリン α_2 受容体に対する結合親和性	SDGRR 2490
ラットにおけるクロニジン誘発瞳孔散大	1, 3.2, 10, 32 mg/kg	皮下	アドレナリン α_2 受容体に対する作用	SDGRR 2490
ラット視床下部シナプトソーム画分	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	ノルアドレナリン再取り込み阻害作用	SDGRR 2490
ラット大脳皮質	$10^{-10} \sim 10^{-6}$ M	<i>in vitro</i>	セロトニン 5-HT ₂ 受容体に対する結合親和性	SDGRR 2490
ラットにおけるトリプタミン-D 誘発痙攣	0.22 ~ 10 mg/kg	皮下	セロトニン 5-HT ₂ 受容体に対する作用	SDGRR 2490
ラット線条体シナプトソーム画分	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	セロトニン再取り込み阻害作用	SDGRR 2490
モルモット回腸	$\leq 3 \times 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	ヒスタミン H ₁ 受容体に対する作用	SDGRR 2490
ラット	0.32 ~ 32 mg/kg	腹腔内	睡眠-覚醒行動に対する作用	SDGRR 2490
副次的薬理試験				
ヒト M ₁ 受容体発現 CHO 細胞	$10^{-9} \sim 10^{-4}$ M	<i>in vitro</i>	ムスカリン M ₁ 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ヒト M ₂ 受容体発現 CHO 細胞	$10^{-9} \sim 10^{-4}$ M	<i>in vitro</i>	ムスカリン M ₂ 受容体に対する結合親和性	INT00027068
ラット線条体	NA	<i>in vitro</i>	ドパミン D ₁ 受容体に対する結合親和性	J. Clin. Psychiatry. 1996; 57: 19-25
ラット線条体	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	ドパミン D ₂ 受容体に対する結合親和性	J. Clin. Psychiatry. 1996; 57: 19-25
動物組織又はヒト受容体発現細胞	10^{-5} M	<i>in vitro</i>	その他の受容体に対する結合親和性	INT00027068
モルモット回腸	$\leq 3 \times 10^{-5}$ M	<i>in vitro</i>	ムスカリン受容体に対する作用	SDGRR 2489
マウス	2.2, 4.6, 10, 22 mg/kg	皮下	アポモルフィン誘発よじ登り行動に対する作用	SDGRR 1461

NA：該当する記載事項なし

2.4 非臨床試験の概括評価

表 2.4.2-1 薬理試験一覧（続き）

試験系	用量	投与経路	評価項目	試験番号
安全性薬理試験				
中枢神経系への作用				
マウス	32, 100, 320 mg/kg	腹腔内	一般状態及び体温に対する作用	SDGRR 1461
マウス	4.6, 14, 46 mg/kg	皮下	自発運動量に対する影響	SDGRR 1461
ラット	4.6, 10, 22, 46 mg/kg	皮下	自発運動量及び探索行動に対する影響	SDGRR 1461
マウス	3.2, 10, 32 mg/kg	皮下	ヘキソバルビタール睡眠に対する作用	SDGRR 1461
マウス	4.6, 10, 22, 46 mg/kg	腹腔内	電撃誘発痙攣増強作用	SDGRR 1461
マウス	4.6, 10, 22, 46 mg/kg	経口	鎮痛作用（熱板法）	SDGRR 1461
心血管系への作用				
ウサギ	0.1, 1, 10 mg/kg	静脈内	血圧及び心拍数に対する影響	SDGRR 1470
ネコ	0.1, 1, 10 mg/kg	静脈内 持続投与 1 h	血圧及び心拍数に対する影響	SDGRR 1470
イヌ	0.1, 1, 10 mg/kg	静脈内	血圧及び心拍数に対する影響	SDGRR 1470
イヌ	30 mg/kg/h, 5h	静脈内 持続投与 ^a	心毒性	SDGRR 2145
イヌのプルキンエ線維	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	活動電位に対する影響	NL0069492
HEK-293 細胞	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	hERG 電流に対する影響	NL0069476

a：動物が死亡するまで又は投与開始から5時間までの持続静注

NA：該当する記載事項なし。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.2.1 作用機序

ミルタザピンはNaSSAという抗うつ薬の新しいカテゴリーに位置づけられる薬剤である¹。ミルタザピンの薬理作用の特徴は、アドレナリン α_2 受容体拮抗作用によりノルアドレナリン及びセロトニン神経伝達を促進し、さらに5-HT₂及び5-HT₃受容体に対する拮抗作用により選択的に5-HT_{1A}受容体への刺激を増強するところにあり、再取り込み阻害作用によりセロトニン又はノルアドレナリン神経伝達を促進する既存の三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)とは薬理作用の点で明らかに異なっている。

*In vitro*の検討において、ミルタザピンは α_1 及び α_2 受容体に対して拮抗的に作用し、 α_2 受容体に対する結合親和性は α_1 受容体に対する結合親和性より高かった(pKi; α_{1A} =6.4, α_{1B} =6.1, α_2 =6.9~7.0)。また、ミルタザピンは5-HT_{2A}、5-HT_{2C}及び5-HT₃受容体に対し比較的高い結合親和性を有し(pKi; 5-HT_{2A}=8.2~8.3, 5-HT_{2C}=7.85~8.4, 5-HT₃=6.8~8.1)、これらの受容体に対し拮抗作用を示したが、5-HT₁受容体に対する結合親和性は低かった(pKi=5.2~5.3)。ミルタザピンはノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用をほとんど有さなかった。*In vivo*の検討において、ミルタザピンは2又は5 mg/kgの皮下投与により、ラット海馬中のノルアドレナリン代謝物DOPAC及びセロトニン遊離量を上昇させた。また、250 μ g/kgのミルタザピンをラットに静脈内投与すると青斑核のノルアドレナリン作動性神経の自発放電が促進され、10~250 μ g/kgのミルタザピンをラットに静脈内投与すると背側縫線核のセロトニン作動性神経の自発放電が促進された。

ノルアドレナリンによる神経伝達は、ノルアドレナリン作動性神経細胞の細胞体と終末に存在する α_2 自己受容体によって抑制的に制御されている²。上述の試験成績から、ミルタザピンは α_2 自己受容体拮抗作用によりノルアドレナリン神経伝達を増強すると考えられる。また、ノルアドレナリンは、 α_1 受容体への刺激を介したセロトニン作動性神経細胞の発火促進と、 α_2 ヘテロ受容体への刺激を介したセロトニン遊離抑制によりセロトニン神経伝達を制御している^{3,4}。したがって、ミルタザピンによりシナプス間隙で増加したノルアドレナリンは、セロトニン作動性神経細胞上に存在する α_1 受容体を刺激してセロトニン作動性神経細胞の神経発火を促進し、さらにミルタザピンの α_2 ヘテロ受容体拮抗作用によりセロトニンの遊離が促進されるものと考察される。ミルタザピンは、5-HT₂及び5-HT₃受容体に対しても拮抗薬として作用するため、増加したセロトニンは抗うつ作用への関与が推察されている5-HT_{1A}受容体を選択的に活性化させると考えられる。実際、行動薬理試験においてミルタザピンは5-HT_{1A}受容体作動薬様の作用を示した。5-HT_{1A}受容体刺激作用はミルタザピンの急性投与のみならず、反復投与でも認められており、反復投与時にはセロトニン及びノルアドレナリン神経の活動性が持続的に高められ⁵、その結果5-HT_{1A}受容体を介した神経伝達が増強されることが報告されている⁶。このミルタザピンのノルアドレナリン及びセロトニン神経伝達促進作用と5-HT_{1A}受容体への選択的な刺激増強作用がミルタザピンの抗うつ薬としての作用機序であると考えられる(図2.4.2-1)。

さらに、ミルタザピンはヒスタミンH₁受容体に対しても高い結合親和性を示し(pKi=8.9~9.3)、拮抗薬として作用した。この作用は国内臨床試験で約50%の患者で認められた鎮静作用と関連し(2.7.4.2参照)、うつ病治療の初期段階で有効な作用であると考えられる。

2.4 非臨床試験の概括評価

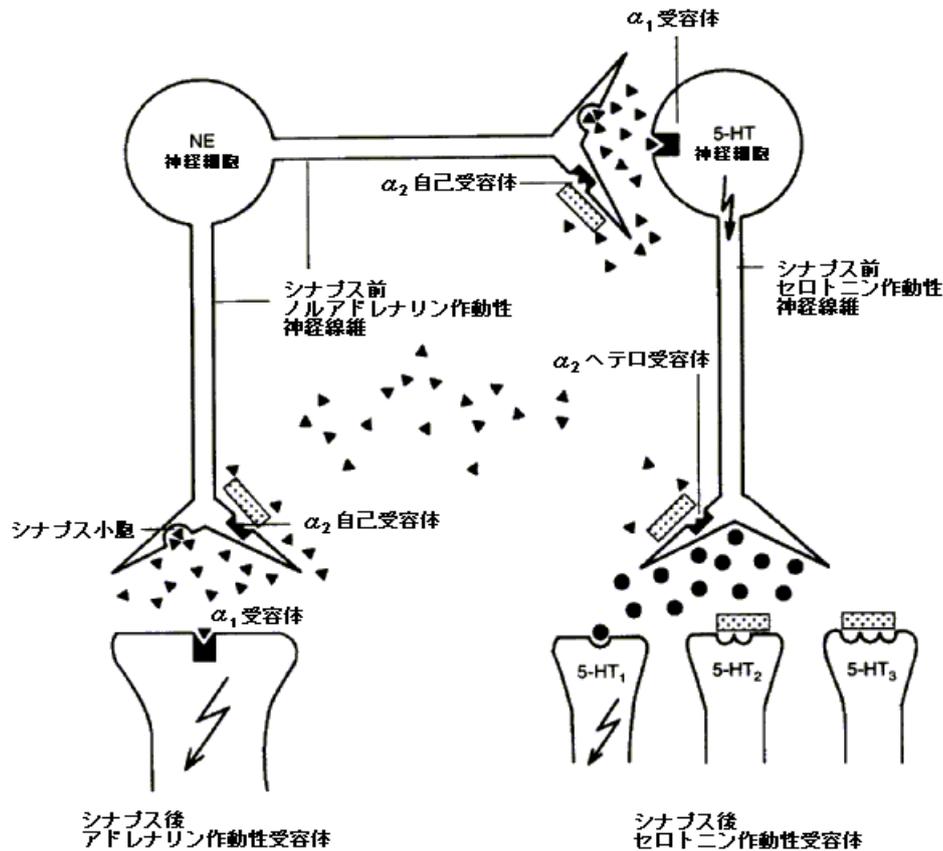


図 2.4.2-1 ミルタザピンの作用機序

◻◻◻◻ : ミルタザピン, ▼ : ノルアドレナリン, ● : セロトニン.

2.4.2.2 抗うつ薬評価試験系等における有効性

ミルタザピンの有効性を一連の行動薬理的試験において検討した。隔離飼育により発現するマウスの攻撃行動試験やラットのDRL72オペラント行動試験は多くの既存抗うつ薬が有効性を示すことから、化合物の臨床における抗うつ作用を予測する評価系として一般に用いられている^{7,8}。ミルタザピンの単回投与で隔離による攻撃行動が抑制され（皮下投与及び経口投与でのED₅₀はそれぞれ0.8と5.0 mg/kg）、DRL72スケジュールにおける強化獲得率が上昇した（5, 20 mg/kg, i.p.で有意に上昇）。嗅球摘出ラットの運動量亢進は、抗うつ薬の反復投与により正常に回復し、単回投与では効果がみられない点で臨床での作用と類似していることから抗うつ作用を予測する上で優れた試験系と考えられている⁹。ミルタザピンは0.5~2 mg/kgの12日間の皮下投与により、嗅球摘出ラットにおける探索行動の増加を抑制した。強制水泳試験は抗うつ作用を評価する試験系として最も汎用されている試験系の1つであるが、ミルタザピンをラットに2.5 mg/kgの用量で7又は14日間皮下投与すると、強制水泳試験における不動時間が有意に減少した。以上の評価系で認められたミルタザピンの有効性は、ミルタザピンが臨床において抗うつ効果を発揮することを裏付けるものであると考えられる。

ラットの睡眠-覚醒行動において、ミルタザピンは0.01~3.2 mg/kg, i.p.の用量で深睡眠を増加させ、その効果は投与後0.5~2時間で最大に達した。また、0.32 mg/kg以上のミルタザピンを投与すると、レム睡眠が減少した。深睡眠増加作用はミルタザピンのH₁受容体と5-HT_{2A}受容体に対する拮抗作用によるものであることが示唆された。健常成人に30 mgのミルタザピンを投与する

2.4 非臨床試験の概括評価

ことにより深睡眠が増加することが明らかにされており、臨床試験においてもミルタザピンは睡眠時間を増やすだけでなく、深い睡眠を誘発し、動物実験と同様の効果を示した (2.7.2.2 参照)。うつ状態では不眠を伴う場合が多く、ミルタザピンは睡眠障害の改善に効果を示すことが期待される。

2.4.2.3 薬理作用上の特徴から期待される臨床での有用性

ミルタザピンは α_2 受容体拮抗作用によりセロトニン神経伝達を促進させるため、SSRIとは異なりその効果は投与初期より発現することがシナプス後膜 5-HT_{1A}受容体活性化の電気生理学的評価により示されている¹⁰。さらに、国内外臨床試験において投与後 1~3 週間において、ミルタザピン群はSSRI群と比べHAM-D合計スコア (17 項目) の有意な減少が認められ、ミルタザピンがSSRIより早期に治療効果を発現することが示されている (2.7.3.2 参照)。また、SSRIは一般に嘔気・嘔吐、性機能障害などの副作用を発現させる¹¹。これらの副作用には 5-HT₂受容体や 5-HT₃受容体への非選択的な刺激の寄与が想定されているが、ミルタザピンは、これらの受容体に対して拮抗作用を示すことから、上記のような副作用の発現はSSRIと比較して低いことが期待される。

また、ミルタザピンはミアンセリンと類似の構造を有するが、両化合物の受容体結合親和性プロファイルには顕著な相違がみられる。ミアンセリンはミルタザピンと同様にアドレナリン受容体に対する拮抗作用を有するが、ミルタザピンとは異なり α_1 受容体に対する結合親和性と α_2 受容体に対する親和性がほぼ同等であり、またノルアドレナリンの再取り込み阻害剤としても作用する¹²。このような両化合物の受容体結合親和性プロファイルの相違は脳内伝達物質の遊離パターンの相違として現れ、両薬剤の有効性の発現に大きく関連するものと考えられる。実際、ミルタザピンは、ラット脳内のセロトニン及びノルアドレナリン代謝物DOPACの遊離を促進したが、ミアンセリンにはセロトニン遊離に対する作用は認められなかった。このように、ミルタザピンは、ノルアドレナリンに加えてセロトニンによる神経伝達を促進させることから、より高い治療効果を発現することが期待される。また、ミルタザピンの α_1 受容体に対する結合作用はミアンセリンや三環系抗うつ薬などに比べて低いため、ミルタザピンが起立性低血圧など α_1 受容体拮抗作用に起因する副作用を発現させる可能性は、これらの抗うつ薬と比較して低いと考えられる。

2.4.2.4 副次的薬理作用

ミルタザピンはムスカリン受容体に対し拮抗作用を示したが、ムスカリン受容体に対する結合親和性が比較的低いため、三環系抗うつ薬でよくみられる抗コリン性の副作用 (口渇、便秘など) の発現はこれらより低いと考えられる。さらに、ミルタザピンはドパミン D₁ 及び D₂ 受容体に対する結合親和性が比較的低く、ドパミン受容体拮抗作用及びドパミン再取り込み阻害作用を有さないことから、錐体外路系障害などのドパミンに関連する副作用を発現させる可能性は低いと期待される。また、ミルタザピンは上記受容体以外の受容体、イオンチャネル及び細胞内伝達系に関与する分子等に対し高い結合親和性を示さなかった。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.2.5 光学異性体の薬理作用

ミルタザピンの光学異性体はそれぞれミルタザピンの薬理作用に寄与している。(S)-体は主に α_2 及び 5-HT₂ 受容体に対し拮抗作用を有し、(R)-体は主に 5-HT₃ 受容体に対し拮抗作用を有している。このような両光学異性体の薬理作用が相互に協調することによって、特徴的なミルタザピンの抗うつ効果が発現するものと考えられる。

2.4.2.6 代謝物の薬理作用

ミルタザピンを単回静脈内又は単回経口投与した後のラットの脳内では、代謝物として N-脱メチル体のみが検出された。この代謝物の α_2 受容体、5-HT₂ 受容体及び H₁ 受容体に対する結合親和性はミルタザピンと同程度であったが、これらの受容体が関与する *in vivo* 試験（皮下又は腹腔内投与）における ED₅₀ 値はミルタザピンと比較して 10 倍以上高かった。また、ラットの睡眠-覚醒行動において N-脱メチル体は、ミルタザピンより約 10 倍高い用量で、ミルタザピンで認められる睡眠-覚醒パターンの変化とほぼ同様の作用を示した。健常成人にミルタザピンを反復投与すると、血漿中濃度の AUC として N-脱メチル体はミルタザピンの約 0.3~0.4 倍として検出されることから (2.7.2.2.参照)、N-脱メチル体はミルタザピンの抗うつ作用の一部に関与している可能性が考えられる。その他の代謝物の α_2 受容体及び 5-HT₂ 受容体に対する結合親和性はミルタザピンより低く、これらの受容体が関与する *in vivo* 試験における ED₅₀ 値はミルタザピンより高かった。また、これらの代謝物はラットの脳内では検出されていないことから、ミルタザピンの薬理作用への寄与は小さいと考察される。

2.4.2.7 安全性薬理

マウスを用いた中枢神経系の評価において、ミルタザピンの 32 及び 100 mg/kg i.p. で低体温がみられ、100 mg/kg i.p. で自発運動の低下がみられた。また、ミルタザピンの 14 及び 46 mg/kg s.c. で自発運動量の低下、10 及び 32 mg/kg s.c. でヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長、22 及び 46 mg/kg p.o. で鎮痛作用が認められた。これら中枢神経系に対する抑制作用はミルタザピンの薬理作用に基づくものと考えられた。

心血管系の評価において、麻酔ネコにおいて 10 mg/kg i.v. で血圧の低下、心拍数の低下が認められ、麻酔イヌにおいて 1 及び 10 mg/kg i.v. で心拍数の減少、心筋収縮力の低下及び末梢抵抗の増大が認められた。また、無麻酔ウサギにおいてミルタザピンの 10 mg/kg i.v. でノルアドレナリンにより誘発される血圧上昇及びイソプレナリンにより誘発される心拍数増加に対する弱い抑制作用が認められた。麻酔ネコにおいて、迷走神経刺激による血圧低下に対する抑制作用及び頸動脈結紮による血圧上昇に対する抑制作用が認められた。これらのことより、ミルタザピンには弱いながらも α_1 及び β_1 受容体拮抗作用並びに自律神経反射に対する抑制作用があることが示唆された。

また、麻酔イヌにおける心毒性の試験では、静脈内の持続投与 (30 mg/kg/h) で投与後 5 時間以内に 5 例中 4 例が死亡し、それまでに心拍数、血圧、心拍出量及び心筋収縮力の低下がみられた。これらの変化はミルタザピンが臨床用量に比べ非常に高濃度で持続的に曝露されたことによる心抑制の影響と考えられた。同様の作用はイミプラミン及びミアンセリンでも認められた。

QT間隔の延長に関する評価では、hERG 末尾電流に対して濃度依存的な抑制がみられたが、そ

2.4 非臨床試験の概括評価

のIC₅₀ 値は 7.9 μMでありヒトにおけるC_{max}より算出された血漿中タンパク非結合型濃度よりも約95倍高値であった。他の抗うつ薬におけるhERG末尾電流のIC₅₀ 値と比較しても（IC₅₀ 値：フルオキセチン；1.50 μM，シタロプラム；3.97 μM，フルボキサミン；3.8 μM，イミプラミン；3.4 μM）^{13, 14, 15}ミルタザピンのhERG末尾電流に対する阻害作用は強くなかった。また、イヌのプルキンエ線維の活動電位に対してAPDを短縮する作用並びにV_{max}及びAPAを低下させる作用が認められたが、APDの延長作用は認められなかった。なお、ミルタザピンの日本人を対象として実施された臨床試験における心電図検査では、不整脈の発現頻度は対照群よりも低く、また臨床上問題となるような不整脈やQT/QTcの延長は認められていない（2.7.4.2 参照）。これらのことより、ミルタザピンが臨床用量でQT間隔延長に関連する不整脈を誘発するリスクは低いものと考えられた。

以上の安全性薬理試験の結果より、中枢神経系及び心血管系に対して作用が認められたものの、これまでの海外での使用実績¹⁶からミルタザピンが臨床用量で中枢神経系及び心血管系に重篤な影響を与えるリスクは低いと考えた。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.3 薬物動態試験

表 2.4.3-1に薬物動態試験の一覧を示す。

表 2.4.3-1 薬物動態試験一覧

動物種	被験物質, 投与量 性別, 例数	投与経路 投与期間	検討項目	試験番号
<i>in vitro</i>	ミルタザピン, (R)-体, (S)-体 各 1~2 mg ラット灌流肝臓	—	ラセミ体及び光学異性体の血漿 中濃度	SDGRR2513
<i>in vitro</i>	[³ H]-ミルタザピン+ミルタザピン 0.002~2 µg eq./mL 血漿 (マウス, ラット, ウサギ, イヌ)	—	血漿タンパク結合	SDGRR4347
<i>in vitro</i>	[³ H]-(R)-体, [³ H]-(S)-体 各 0.001~1 µg eq./mL 血漿 (ラット)	—	血漿タンパク結合	SDGRR2513
<i>in vitro</i>	ミルタザピン, ミアンセリン, クロロキシン 各 35, 67, 106 nmol/mL 合成メラニン	—	メラニンへの結合	SDGRR2402 Drug Metab Rev 1984;15:1183-212
マウス	ミルタザピン 2, 20, 100, 200 mg/kg/day 各雄 3 匹, 雌 3 匹	経口 単回, 14 日間反復	血漿中濃度	SDGRR4377
マウス	[³ H]-ミルタザピン+ミルタザピン 40 mg eq./kg 雄 4 匹	経口, 単回	血漿, 尿, 糞中代謝物 累積排泄	SDGRR2290
マウス	ミルタザピン 200 mg/kg/day フェノバルビタール 80 mg/kg/day 各雄 5 匹	経口 (混餌, 飲水) 4, 28 日間反復	肝薬物代謝酵素に対する作用	SDGRR2236
ラット	ミルタザピン 10, 40, 120 mg/kg/day 各雄 4~6 匹, 雌 4~6 匹	経口 単回, 29 日間反復	血漿中濃度	SDGRR3455
ラット	ミルタザピン 1, 2 mg/匹/day 各雄 8 匹, 雌 5~6 匹	静脈内, 単回	血漿中濃度	SDGRR2288
ラット	ミルタザピン, (R)-体, (S)-体 各 2 mg/匹 各雄 4~8 匹	静脈内, 単回	ラセミ体及び光学異性体の血漿 中濃度	SDGRR2513
ラット	[³ H]-ミルタザピン 5 mg eq./匹 各雄 3 匹, 雌 3 匹	経口 単回, 8, 17, 21 日間反復	組織内濃度	SDGRR2156
ラット	[³ H]-ミルタザピン 1 mg eq./匹 各雄 1 匹	経口, 単回 静脈内, 単回	脳内分布	SDGRR2290
ラット	[³ H]-ミルタザピン 6.2 mg eq./匹 雌 2 匹	経口, 単回	胎盤・胎児への移行性	SDGRR2300
ラット	[³ H]-ミルタザピン+ミルタザピン 20 mg eq./kg (胆汁は 5.5 mg eq./kg) 雄 5 匹, 雌 3~7 匹	経口, 単回	血漿, 尿, 糞, 胆汁, 脳中代謝物 累積排泄	SDGRR2290
ラット	[³ H]-ミルタザピン 6.2 mg eq./匹 雌 2 匹	経口, 単回	胎児中代謝物	SDGRR2300
ラット	(R)-体, (S)-体 各 2 mg/匹 雄 3 匹, 雌 3 匹	静脈内, 単回	代謝に関するエナンチオ選択性	SDGRR2513

2.4 非臨床試験の概括評価

表 2.4.3-1 薬物動態試験一覧（続き）

動物種	被験物質, 投与量 性別, 例数	投与経路 投与期間	検討項目	試験番号
ラット	ミルタザピン 80 mg/kg, 8-ヒドロキシ体 40 mg/kg 各雄 3 匹, 雌 3 匹	経口, 単回	代謝に関するエナンチオ選択性	SDGRR2513
ラット	ミルタザピン, フェノバルビタール 各 80 mg/kg/day 各雄 4 匹, 雌 4 匹	経口, 腹腔内 4 日間反復	肝薬物代謝酵素に対する作用	SDGRR2124
ラット	ミルタザピン 60 mg/kg/day 雄 3~6 匹	経口 (混餌) 4, 14 日間反復	肝薬物代謝酵素に対する作用	SDGRR3444
ラット	[³ H]-ミルタザピン 5 mg eq./匹 各雄 3~9 匹, 雌 3~9 匹	経口 単回, 21 日間反復	累積排泄	SDGRR2156
ラット	[³ H]-ミルタザピン 5.4 mg eq./kg 雌 2 匹	経口, 単回	乳汁排泄	SDGRR2300
ラット	ミルタザピン 2 mg/匹 雄 4~6 匹	静脈内, 単回	腎摘出の影響	SDGRR2373
モルモット	[³ H]-ミルタザピン+ミルタザピン 20 mg eq./kg 雄 3 匹, 雌 3 匹	経口, 単回	血漿, 尿, 糞中代謝物 累積排泄	SDGRR2290
ウサギ	ミルタザピン 2.5, 10, 40 mg/kg/day 雄 1~3 匹, 雌 2~3 匹	経口 単回, 14 日間反復	血漿中濃度	SDGRR4378
ウサギ	[³ H]-ミルタザピン+ミルタザピン 20 mg eq./kg 雌 2~3 匹	経口, 単回	血漿, 尿, 糞中代謝物 累積排泄	SDGRR2290
イヌ	ミルタザピン 5, 20, 80 mg/kg/day 雄 3 匹, 雌 3 匹	経口 単回, 29 日間反復	血漿中濃度	SDGRR3454
イヌ	ミルタザピン 1, 2 mg/kg 雄 2 匹, 雌 2 匹	静脈内, 単回	血漿中濃度	SDGRR2288
イヌ	[³ H]-ミルタザピン+ミルタザピン 20 mg eq./kg 雄 2 匹, 雌 2 匹	経口, 単回	血漿, 尿, 糞中代謝物 累積排泄	SDGRR2290
イヌ	(R)-体, (S)-体 各 4 mg/kg 各雄 1 匹, 雌 1 匹	静脈内, 単回	代謝に関するエナンチオ選択性	SDGRR2513
イヌ	ミルタザピン 20 mg/kg, 雌 2 匹	経口, 単回	代謝に関するエナンチオ選択性	SDGRR2513

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.3.1 分析法

標識化合物を用いたマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌにおける *in vivo* 試験及び各種 *in vitro* 試験の各試料中濃度は、液体シンチレーションカウンターで測定した。また、尿及び糞中代謝物の定性分析には、適宜、薄層クロマトグラフィ及び高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を単独又は組み合わせて用いた。また、¹H-NMR 分光法、質量分析法及び赤外分光法にて、分離した代謝物の構造を確認した。

非標識化合物を用いた試験における、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中未変化体は、サンプルをヘキサン抽出後、ガスクロマトグラフィ-窒素リン検出法により分離定量した。分析法のバリデーションは、ラット及びイヌ試料について実施した。定量限界は、ラット及びイヌ血漿でそれぞれ 2 ng/mL 及び 0.2 ng/mL であり、各試験における試料の測定感度としては十分であった。光学異性体投与時の血漿及び尿中代謝物 (ラット及びイヌ) の定性分析には、HPLC-蛍光検出法を用いた。

2.4.3.2 吸収

ミルタザピンはマウス、ラット、ウサギ及びイヌの経口投与において速やかに吸収され、概ね投与 2 時間以内に最高血漿中濃度に到達した。動物での t_{max} は日本人健康成人男性志願者の t_{max} と同等であった。マウス及びイヌでの結果から、反復経口投与では単回投与時に比べて血漿中濃度が低くなる傾向が示唆された。これは、マウス及びラットの肝薬物代謝酵素誘導試験で酵素誘導が確認されていることや、イヌの 52 週間毒性試験で薬物代謝酵素の誘導を示唆する中心性の肝細胞腫大が認められていることから、薬物代謝酵素の誘導によるものと考えられた。血漿中ミルタザピン濃度は、用量の増加を上回って増加したが、これは、初回通過効果の飽和によるものと考えられた。なお、日本人及び外国人被験者においては用量で補正した AUC 及び C_{max} は投与量間でほぼ一致し、また単回投与及び反復投与時の C_{max} と AUC の差は小さく、動物で認められた薬物動態の非線形性や酵素誘導はヒトにおいては認められていない (2.7.2.3 参照)。

ラット、ウサギ及びイヌへの経口投与において、ラット及びウサギでは、ミルタザピンの AUC が雄に比べ雌で有意に高かったが、イヌでは雌雄での差はみられなかった (表 2.4.3-2)。なお、外国人健康被験者による薬物動態試験では、男性に比べ女性で AUC 及び定常状態での C_{ss,min} が大きく、消失半減期が長かった。しかしながら、国内外の臨床試験において HAM-D 合計スコアの減少量に投与群間と性別に有意な交互作用が認められず (2.7.3.3 参照)、また比較的良好にみられた有害事象の発現率に大きな性差はみられなかったことから (2.7.4.2 参照)、臨床的な影響はないものと考えられた。

2.4 非臨床試験の概括評価

表 2.4.3-2 定常状態時の血漿中ミルタザピンの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別 (例数)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	資料番号
ラット	10	雄 (4)	521±246	171±89	1.0±0.5	1.89, 1.95 ^{a)}	SDGRR3455
		雌 (6)	1081±345	427±192	0.8±0.7	3.38±1.97 ^{b)}	
	40	雄 (5)	940±524	296±173	0.8±0.7	1.33±0.16 ^{c)}	
		雌 (4)	2928±1239	895±245	0.6±0.6	5.15, 5.26 ^{a)}	
	120	雄 (5)	2204±1186	498±235	1.2±1.2	1.54±0.58 ^{b)}	
		雌 (4)	3862±797	1321±735	1.9±2.7	2.17, 1.46 ^{a)}	
ウサギ	10	雄 (1)	143	65	0.34	3.60	SDGRR4378
		雌 (2)	787, 562	208, 327	1.07, 0.51	7.73, 1.68	
	40	雄 (3)	3015±707	795±527	2.20±1.82	3.94±0.50	
		雌 (3)	6770±3113	958±400	0.33±0.12	3.58±0.56	
イヌ	5	雄 (3)	17±6	8±5	0.7±0.3	—	SDGRR3454
		雌 (3)	24±1	8±6	1.5±0.8	32.4 ^{d)}	
	20	雄 (3)	101±22	32±13	1.5±0.6	7.3±3.6	
		雌 (3)	144±59	58±45	1.7±0.6	9.1±5.2	
	80	雄 (3)	1623±964	502±289	2.0±0.0	4.0±0.4	
		雌 (3)	2015±1036	525±275	2.3±0.5	6.5±2.3	
ヒト ^{e)}	15	男性 (9)	393±84.6	43±9	0.75~3	—	22525 試験
	30	男性 (9)	778±178	83±28	0.75~3	—	
	45	男性 (9)	1147±288	146±50	0.75~3	23.2±6.1	

平均値±S.D (ウサギ 10 mg 群は個体値, ヒト t_{max} は最小値~最大値), — : 算出せず,
a) n=2, 個別値, b) n=4, c) n=3, d) n=1, e) 日本人健康被験者

バイオアベイラビリティ試験は特に実施していないが、ラット及びイヌでの経口投与試験及び静脈内投与試験の結果をあわせて考察すると、ラット（雌）でのバイオアベイラビリティは 10~120 mg/kg の投与量でいずれも 24~28% と推定され、投与用量による差は認められなかった。一方、イヌ（雌雄）では、5~80 mg/kg の投与量で用量の増加に伴いバイオアベイラビリティの増加がみられ、5 mg/kg で 1%、80 mg/kg で 17% と推定された。なお、ヒトのバイオアベイラビリティ（約 50%）は動物でのバイオアベイラビリティに比べて高かった（2.7.1.2 参照）。ミルタザピンは未変化体としてほとんど排泄されないことから代謝を受けやすい薬剤であると考えられ、消化管におけるミルタザピンの代謝は検討していないものの、消化管あるいは肝臓における初回通過効果を受けることが推察された。したがって、上記のような動物種間で認められたバイオアベイラビリティの差は初回通過効果の程度の差に関連するものと考えられた。

ラット肝灌流モデルにおいて、ラセミ体と光学異性体間で代謝クリアランスに差はなかった。雄ラットでの静脈内投与試験では、(S)-体に比べて(R)-体では消失半減期が長く、クリアランスが高く、分布容積が大きくなる傾向がみられたが、顕著な差はなかった。ラセミ体では両光学異性体の中間の値を示した。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.3.3 分布

有色ラットを用いた組織分布試験では、脳、皮膚、心臓、肺及び眼球に軽度な放射能の蓄積が認められた。合成メラニンを用いた結合試験の結果、ミルタザピンは可逆的なメラニンへの結合性を示したことから、脳、眼球及び皮膚のようなメラニン含有組織への滞留に反映されたものと考えられた。しかし、ミルタザピンとメラニンの結合は、有毒な色素沈着を誘発することが知られているクロロキンに比べ弱いことが確認されており、これまでのミルタザピンの臨床試験の実績においても、ミルタザピンとメラニンとの結合に関連する副作用の発現が問題となった経験はない。

ミルタザピンの血漿タンパク結合率は、検討した全動物種間で差はなく、0.002～2 µg/mL の範囲でほぼ一定であり、72～86%であった。なお、ミルタザピンのヒト血漿タンパクへの結合率は0.01～10 µg/mL の濃度範囲で 84.5%と動物でのタンパク結合率と同程度であり、その結合は可逆的であった (2.7.2.3 参照)。

ラットに³H]-ミルタザピンを投与したときの脳中への放射能の分布は、静脈内単回投与では投与2分後に、経口投与では投与60分後に最高に達したことから、ミルタザピンは速やかに脳内に移行するものと考えられた。最高脳内放射能は、静脈内投与及び経口投与で、それぞれ投与量の2.6%及び0.13%であった。また、血漿中及び脳内放射能はおおよそ一定の比で存在し、血漿中放射能の増減に伴い脳内放射能も増減した。

妊娠ラットにおける試験の結果、経口投与後2時間での本薬の胎児への移行量は投与量の0.04%以下であり、本薬は胎盤を通過するが、その程度は低いと考えられた。ただし、これまでの妊婦へのミルタザピンの使用は少なく十分な安全性に関する情報がないため、本薬の妊婦への投与は、その有益性とリスクを十分に検討のうえ注意して行われるべきである。

2.4.3.4 代謝

ミルタザピンは経口投与後広範に代謝され、数日以内に尿及び糞中に排泄された。主な代謝経路は、N-脱メチル化及びN-酸化、並びにその後の抱合であった。全動物種において、ミルタザピンは主に8-ヒドロキシ体に代謝された。その他の代謝経路として、N-脱メチル化及びN-酸化が認められた。その後、8-ヒドロキシ体は主にグルクロン酸によって、N-脱メチル体は硫酸によって抱合された。ミルタザピンの第4級アミンのグルクロン酸抱合体はモルモット及びヒトでのみ認められ、8-ヒドロキシ-N-酸化体はイヌ及びNew Zealand 白色系ウサギでのみ認められた。13-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体、13-ヒドロキシ-N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体及びN-カルバミン酸体のグルクロン酸抱合体の生成はマウスでのみ認められた。なお、ミルタザピンの第4級アミンのグルクロン酸抱合体は、胆汁排泄後に加水分解され未変化体として消化管から再吸収される可能性が考えられる。ヒトにおけるミルタザピンの代謝においては、8位水酸化には主にCYP2D6及びCYP1A2が関与し、N-脱メチル化及びN-酸化には主にCYP3A4が、またCYP1A2も関与することが確認されている (2.7.2.3 参照)。

DA ラット (デブリスオキンの酸化代謝能が低いモデル) 及び WU ラット (デブリスオキンの酸化代謝能が高いモデル) の代謝経路は、定量的及び定性的に両系統で同じであった。DA ラットモデルのヒトへの外挿性については確認されていないが、CYP2D6 のフェノタイプの異なる被験者

2.4 非臨床試験の概括評価

(PM 及び EM : デブリソキンによるフェノタイピング) を対象とした臨床試験の結果では、未変化体及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータは、両被験者間で差はみられなかった。 *in vitro* 試験において、CYP2D6 がミルタザピンの生体内変換に関与することが確認されているにもかかわらず両被験者間で差がみられなかったことから、ミルタザピンは他の代替薬物代謝酵素によって消失するものと考えられた。

血漿、胆汁及び尿中では主に抱合体が認められ、糞中には非抱合体のみが含まれていた。ラット脳では未変化体及び N-脱メチル体のみが認められており、薬理試験における *in vitro* での受容体との結合親和性から、未変化体に加え、N-脱メチル体も薬理作用に一部は寄与している可能性も考えられた。

ラット胎児中及び乳汁中代謝物は母獣血漿中代謝物プロファイルと類似していた。

ラセミ体の代謝におけるエナンチオ選択性は、尿中非抱合代謝物の生成にわずかな種差が認められたにすぎなかった。

雌雄イヌにミルタザピンの各エナンチオマーを静脈内投与したときの血漿には、8-ヒドロキシグルクロン酸抱合体が各エナンチオマーから各々1種類のジアステレオマーとして検出されたことから、代謝におけるラセミ化は起こらないと考えられた。ラットに各エナンチオマーを経口投与したときの血漿中代謝物は、8-ヒドロキシ-N-脱メチル体は(S)-体から、N-酸化体は(R)-体からのみ生成されたが、これら両代謝物とも量的に少ない代謝物であることから、ラットを用いて実施した薬理試験や毒性試験において重要な影響を与えるものではないと考えられた。

マウス及びラットにおいて、ミルタザピンの反復投与によりフェノバルビタールと同程度の肝薬物代謝酵素の誘導が認められた。

2.4.3.5 排泄

ミルタザピン及びその代謝物は、単回経口投与後数日中に尿及び糞中に排泄され、投与後6日間で、マウスでは5%未満が、他の動物種では1%未満が尿中未変化体として排泄された。ラットにおける単回経口投与後6日間の総放射能に対する排泄率(尿及び糞中)は雄で92%、雌で88%、21日間反復投与の最終投与から6日間の総放射能に対する排泄率は雄で85%、雌で89%であり、単回投与と反復投与で排泄の程度は同じであった。放射能排泄量は投与後の最初の24時間が最も高かった。外国人健康被験者によるマスバランス試験においても、投与後24時間での排泄量が最も多く、投与後168時間までに投与量の79.9~94.2%が排泄され、そのうちの57.6~82.5%が尿中に、9.3~22.3%が糞中に排泄された。なお、尿中へ排泄された未変化体は投与量の5%以下であった(2.7.2.2 参照)。

授乳ラットからの哺乳による乳仔中への本薬の移行量は、投与後5時間で投与量の0.2~0.6%であり、その代謝物組成は母獣のものと類似していた。ヒトの本薬投与後の母乳中への排泄はごく少量であるとの報告があるが¹⁷、限られたデータしか得られていないため本薬の授乳婦への投与は、その有益性とリスクを十分に検討のうえ注意して行われるべきである。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

腎機能の低下がミルタザピンの薬物動態に及ぼす影響に関して、腎摘出ラットを用いて検討したところ、腎摘出雄性ラットでの薬物速度論的パラメータ（消失半減期，AUC，クリアランス，分布容積）には偽手術群との間で差は認められず，腎機能障害はラットでのミルタザピンの消失に影響を及ぼさなかった．一方，ヒトにおいては，軽度の腎機能障害患者ではラットと同様に薬物動態パラメータに影響はみられなかったが，中等度及び重度の腎機能障害患者では腎機能が正常な被験者と比較してAUCが増加し（中等度腎機能低下者群：54%増加，重度腎機能低下者群：116%増加），CLが低下した（2.7.2.3 参照）．

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.4 毒性試験

表 2.4.4-1に毒性試験の一覧を示す。

表 2.4.4-1 毒性試験一覧

試験の種類及び使用動物	用量 (mg/kg)	投与経路/投与期間	動物数/群	GLP 適用	試験番号
単回投与毒性試験					
マウス	雄：500～930 雌：550～1000	経口	雄 6 匹，雌 6 匹	非適	SDGRR1453
ラット	雄：400～800 雌：250～400	経口	雄 6～14 匹，雌 6～8 匹	非適	SDGRR1462
反復投与毒性試験					
ラット	0, 10, 40, 120	経口/13 週間	雄 20～30 匹，雌 20～30 匹	非適	SDGRR1703
イヌ	0, 5, 20, 80	経口/13 週間	雄 3～5 匹，雌 3～5 匹	非適	SDGRR1678
ラット	0, 2.5, 20, 120	経口/52 週間	雄 30～40 匹，雌 30～40 匹	適	SDGRR2013
イヌ	0, 2.5, 15, 80	経口/52 週間	雄 6～8 匹，雌 6～8 匹	適	SDGRR2343
遺伝毒性試験					
復帰突然変異試験 <i>S.Typhimurium</i> , <i>E. coli</i>	0～4000 µg/plate	<i>in vitro</i>	—	適	■ 41-51
染色体異常試験 CHL/IU	0～300 µg/mL	<i>in vitro</i>	—	適	■ 41-52
小核試験 ラット	0～100	経口/2 日間	雄 6 匹，雌 6 匹	適	SDGRR2137
がん原性試験					
マウス	0, 2, 20, 200	経口/18 ヶ月	雄 50 匹，雌 50 匹	適	SDGRR2357
ラット	0, 2, 20, 60	経口/24 ヶ月	雄 50 匹，雌 50 匹	適	SDGRR2510
生殖発生毒性試験					
ラット	0, 2.5, 15, 100	経口/ 雄：交配前 9 週～交配 期間 雌：交配前 14 日～授乳 期間	雄 40 匹，雌 40 匹	適	SDGRR2347
ラット	0, 2.5, 15, 100	経口/G6～G17	妊娠動物 31～33 匹	適	SDGRR2430
ウサギ	0, 2.5, 10, 40	経口/G6～G18	妊娠動物 15～23 匹	適	SDGRR2304
ラット	0, 2.5, 15, 100	経口/G17～L28	妊娠動物 20～24 匹	適	SDGRR2431

—： *in vitro* 試験のため該当せず。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.4.1 単回投与毒性試験

雄及び雌マウスにそれぞれ 500～930 mg/kg 及び 550～1000 mg/kg を、雄及び雌ラットにそれぞれ 400～800 mg/kg 及び 250～400 mg/kg を単回経口投与し、ミルタザピンの急性毒性を検討した。一般状態観察では、ミルタザピン投与群で運動失調、自発運動量低下、眼瞼下垂、振戦、筋攣縮、呼吸の異常及び立毛がマウス及びラットにおいて観察されたが、これらの症状は投与後 1 日には消失した。概略の致死量は雄及び雌マウスでそれぞれ 500 及び 550 mg/kg、雄及び雌ラットでそれぞれ 400 及び 281 mg/kg であった。

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施していないため、イヌにミルタザピンの 40 mg/kg から 100 mg/kg を投与した用量設定試験の初回投与後の成績で急性毒性を評価した。100 mg/kg を投与した雌雄イヌで嘔吐、振戦及び自発運動量低下が観察されたが、いずれの投与群においても死亡は認められなかった。

以上、単回投与毒性試験におけるミルタザピンの致死性の毒性は、臨床投与量と比較し高用量でのみ認められるものであった。ミルタザピンをヒトに過量投与した場合に認められる症状は、比較的軽度であり、その主な症状としては頻脈及び軽度の高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中樞神経系の抑制が報告されている (2.7.4.5 参照)。単回投与毒性試験の結果は、ミルタザピンが臨床試験において比較的安全性が高いことと一致する結果であると考えられた。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

2.4.4.2.1 ラット

雌雄のラットを用いて、13 週間反復経口投与試験を 10、40 及び 120 mg/kg/日の用量で、52 週間反復経口投与試験を 2.5、20 及び 120 mg/kg の用量で実施した。それぞれ投与終了後に休薬期間を 4 週間及び 5 週間設け回復性も検討した。

一般状態観察では、13 週間試験の 120 mg/kg の雌で投与 2 日のみにミルタザピンの急性毒性に関連した散瞳、流涎、眼瞼下垂、体温低下、緩徐呼吸、流涙、立毛、円背位及び筋弛緩が観察されたが、52 週間試験ではいずれの投与量においても一般状態に変化は認められなかった。体重の増加抑制が 13 週間及び 52 週間試験の 120 mg/kg でみられた。摂餌量の増加が 13 週間試験の 40 mg/kg 以上及び 52 週間試験の 2.5 mg/kg 以上でみられた。

両試験とも、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査又は眼科学的検査においてミルタザピン投与に関連した変化は認められなかった。

13 週間試験において雄の 10 mg/kg 以上で甲状腺重量の増加がみられ、40 mg/kg 以上で甲状腺濾胞細胞の肥大が認められた。これは、ミルタザピンがラットにおいて肝薬物代謝酵素を誘導することが確認されており、当該試験においても肝薬物代謝酵素の誘導を示唆する中心性の肝細胞肥大が認められていることから、肝薬物代謝酵素誘導に関連したラット特異的な変化であると判断した。また、軽度の腎の尿細管上皮細胞の空胞化が 13 週間試験の 40 mg/kg 以上、52 週間試験の 20 mg/kg 以上で認められた。この変化は、電子顕微鏡学的検査の結果から異物に対するエンドサイトーシス—ライソゾーム系の適応反応によるものと考えられ、可逆的で壊死や変性を伴うものではなく、腎機能検査にも異常はなかったことから毒性学的に重要な変化ではないと判断した。

また、すべての変化は休薬後に回復又は回復傾向を示した。なお、52 週間試験において、13

2.4 非臨床試験の概括評価

週間試験から新たに発現した変化は認められなかった。

以上より、120 mg/kgで体重増加抑制が認められたため、ラットでの無毒性量は20 mg/kgと考えられた。しかし、海外の臨床試験において体重減少の報告は非常に少なく、むしろ体重増加が一般的な有害事象として知られていることから^{14,18}、ラットの毒性試験で認められた体重増加抑制に関しても、臨床使用においては毒性学的な意義は低いものと考えられた。

毒性試験とは別に実施したトキシコキネティクス試験から、ラットにおいて体重増加の抑制が認められた120 mg/kg/日投与時の C_{max} は雄で498 ng/mL、雌で1321 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄で2204 ng·h/mL、雌で3862 ng·h/mLであり、日本人で予定される最大臨床投与量（45 mg）における C_{max} （146 ng/mL）及び AUC_{0-24h} （1147 ng·h/mL）より高かった。

2.4.4.2.2 イヌ

雌雄のイヌを用いて、13週間反復経口投与試験を5、20及び80 mg/kg/日の用量で、52週間反復経口投与試験を2.5、15及び80 mg/kg/日の用量で実施した。それぞれ投与終了後に7週間及び5週間の休薬期間を設け回復性も検討した。

一般状態観察では、13週間試験の20 mg/kg以上で嘔吐、軟便、自発運動低下及び体躯の振戦が一過性に観察され、80 mg/kgで活動性の亢進及び異常発声（雄のみ）が観察された。52週間試験の80 mg/kgで一時的な嘔吐、流涎、振戦及び痙攣並びに不活発が観察された。また、両試験の80 mg/kgで体重の減少あるいは増加抑制が認められたが、軽度でかつ一過性の変動であるため、毒性学的な意義はないと判断した。

13週間試験の5 mg/kg以上の群で肝重量増加、52週間試験の80 mg/kgでALP及びALT活性値の増加と小葉中心性の肝細胞腫大が観察されたが、いずれの試験においても肝臓に傷害性の変化が認められなかったことからミルタザピンの薬物代謝酵素の誘導によるものと考えられた。13週間試験の5 mg/kg以上の雄で前立腺重量の低下及び前立腺の腺房の萎縮がみられた。この前立腺の変化については、追加試験を実施して、イヌに20 mg/kg/日を13週間反復経口投与した時のミルタザピン投与との関連性を詳細に検討した結果、前立腺に病理学的な異常は認められず、前立腺のDNA量及びDNA合成にも影響がないことを確認した。また、52週間反復投与試験においても前立腺に異常な所見は認められず再現性もないことからミルタザピン投与による変化ではないと考えられた。なお、海外臨床試験において血漿中テストステロン値の変化は認められておらず¹⁹、これまでの臨床使用経験においても前立腺への影響は報告されていない¹⁶。

また、すべての変化は休薬により回復した。なお、52週間試験において、13週間試験から新たに発現した変化は認められなかった。

以上より、急性作用と考えられる一過性の症状変化及び薬理作用に基づく中枢性の症状変化が観察されたものの、反復投与に関連する毒性は認められなかったことから、イヌ13週間及び52週間試験における無毒性量は80 mg/kg/日と判断した。

毒性試験とは別に実施したトキシコキネティクス試験から、イヌの無毒性量である80 mg/kg/日投与の C_{max} は雄で502 ng/mL、雌で525 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄で1623 ng·h/mL、雌で2015 ng·h/mLであり、日本人で予定される最大臨床投与量（45 mg）における C_{max} （146 ng/mL）及び AUC_{0-24h} （1147 ng·h/mL）より高かった。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.4.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験, CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験, ラットを用いた小核試験の結果はすべて陰性であった。さらに姉妹染色分体交換試験, チャイニーズハムスター細胞株を用いた遺伝子突然変異試験, 不定期 DNA 合成試験についても実施したが, これらも陰性であった。以上より, ミルタザピンに遺伝毒性はないものと考えられた。

2.4.4.4 がん原性試験

2.4.4.4.1 18 カ月マウスがん原性試験

雌雄マウスにミルタザピンの 2, 20 及び 200 mg/kg/日を 18 カ月経口投与し, がん原性を検討した。

肉眼的観察において, 20 及び 200 mg/kg の雄で肝臓の結節・腫瘍の発現が確認され, 病理組織学的検査の結果, 200 mg/kg の雄で肝細胞腫瘍の有意な増加が認められた。また, 電子顕微鏡学的検査において肝小葉中心部の細胞に滑面小胞体の増生が観察された。肝臓における変化は, マウスにおいて肝ミクロゾームの酵素を誘導することが追加試験によって確認されており, かつ遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから, 薬物代謝酵素を誘導するような薬剤に対して肝臓の感受性が高いマウスにおいて特異的に認められる変化であると考えられた。さらに, トランスジェニックマウスを用いたがん原性試験においても, ミルタザピン投与に関連した腫瘍発生の増加傾向は認められなかった。

以上のことから, 当該試験で認められた肝細胞腫瘍の有意な増加は, ミルタザピンの臨床使用に際して, ヒトの肝臓における催腫瘍性を示唆する所見ではないと判断した。

毒性試験とは別に実施したマウスのトキシコキネティクス試験では, 2 mg/kg 経口投与の AUC_{0-4h} は算出できず (定量限界以下の試料が多かったため), 20 及び 200 mg/kg の AUC_{0-7h} はそれぞれ雄で 78.7 及び 1609 ng·h/mL, 雌で 39.5 及び 527 ng·h/mL であった。

2.4.4.4.2 24 カ月ラットがん原性試験

雌雄ラットにミルタザピンの 2, 20 及び 60 mg/kg/日を 24 カ月経口投与し, がん原性を検討した。60 mg/kg の雄において甲状腺濾胞細胞腺腫, 嚢胞腺腫及び濾胞細胞癌の有意な増加が観察された。この変化は, ラットにおいてミルタザピン投与後に UDPGT を含む肝薬物代謝酵素の誘導及び甲状腺ホルモン (T_3 及び T_4) の血中濃度の低下並びに甲状腺刺激ホルモンの上昇が追加試験によって確認されたことから, 肝臓の酵素誘導によって甲状腺ホルモン代謝が亢進した結果, 血中の TSH が高値となり慢性的に甲状腺が刺激されたことで発現したラットに特異的な所見であり, ヒトにおけるミルタザピンの催腫瘍性を示唆する所見ではないと判断した。また, 海外の臨床試験において甲状腺への影響は報告されていない¹⁶。

毒性試験とは別に実施したラットのトキシコキネティクス試験では, 10, 40 及び 120 mg/kg/日の AUC_{0-24h} はそれぞれ雄で 521, 940 及び 2204 ng·h/mL, 雌で 1081, 2928 及び 3862 ng·h/mL であった。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生後の発生に関する試験

雄ラットには交配前9週より交配期間中、雌ラットには交配前14日から妊娠7日、13日もしくは出産後28日までミルタザピンの2.5、15及び100 mg/kg/日を1日1回経口投与した。

100 mg/kgの雄で体重増加抑制が観察されたが、雌雄ともに一般状態、交尾行動及び受胎能に異常は認められなかった。妊娠13日まで投与した2.5及び100 mg/kgで着床前胚損失率の上昇が認められたが、妊娠7日まで投与した動物で着床前胚損失率の変化は認められなかった。妊娠7日までの投与及び妊娠13日までの投与のいずれにおいても着床後胚損失率の変化は認められなかった。100 mg/kgにおいて、F₁出生児の生後24時間生存率の有意な低下が認められたが生後24時間以降生存率への影響は認められなかった。また異常胎児、奇形率への影響は認められなかった。

以上、雄親動物においてミルタザピンの100 mg/kg/日で明らかな体重増加の抑制が認められたことから、雄親動物の一般毒性学的無毒性量は15 mg/kg/日と判断した。また、出生児においては100 mg/kg/日で生後24時間生存率の有意な低下が認められたため、出生児に対する無毒性量は15 mg/kg/日と判断した。雄親動物の生殖毒性学的無毒性量、雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎児の無毒性量は100 mg/kg/日と考えられた。

2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験

2.4.4.5.2.1 ラット

ミルタザピンの2.5、15及び100 mg/kg/日を雌ラットの妊娠6日から妊娠17日まで反復経口投与した。一般状態に影響は認められなかった。妊娠期間は100 mg/kgで延長したが、15及び2.5 mg/kgでは影響は認められなかった。100 mg/kgで妊娠期間中、体重増加抑制がみられ、摂餌量も投与6～10日及び15～17日に低下したが、以後回復した。

100 mg/kgで着床後胚損失率の増加がみられたが、いずれの投与群においても催奇形性は認められなかった。F₁世代動物において死亡率、性周期、交尾率、受胎率、着床前もしくは着床後胚損失率、身体及び行動発達に異常は認められなかった。

以上より、ラットにおける母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量は15 mg/kg/日、胚/胎児の無毒性量は15 mg/kg/日、出生児の無毒性量は100 mg/kg/日と判断した。また、いずれの投与群においても催奇形性は認められなかった。

なお、ミルタザピンの100 mg/kg/日を雌ラットに投与した胚・胎児発生に関する参考試験において、着床後胚損失率の増加及びミルタザピン投与群に奇形発生率及び奇形をもつ同腹児率のわずかな増加が観察された。発生した奇形の内訳は無眼球症2例、腰椎弓位置異常2例、舌異常1例であった。これらの奇形発生率は腰椎弓位置異常を除き、背景データの範囲内であった²⁰。さらに、海外の市販後データ及び文献調査の結果においてもミルタザピンの催奇形性は認められなかった²¹。したがって、これらの結果と評価試験において奇形率の増加が認められなかったことを勘案し、当該参考試験で認められた奇形はミルタザピンの催奇形性によるものではないと判断した。

2.4.4.5.2.2 ウサギ

ミルタザピンの2.5、10及び40 mg/kg/日をウサギの妊娠6～18日に1日1回経口投与した。い

2.4 非臨床試験の概括評価

ずれの投与群においても母動物の摂餌量、体重及び着床後胚損失率に変化は認められず、胚・胎児発生異常も認められなかった。

以上より、ウサギにおける母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎児の無毒性量はいずれも 40 mg/kg/日と判断した。

2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ミルタザピンの 2.5, 15 及び 100 mg/kg/日を雌ラットの妊娠 17 日から出産後 28 日まで反復経口投与した。母動物の一般状態及び妊娠期間への影響は認められなかったが、体重増加抑制が 100 mg/kg で観察された。F₁ 動物では、100 mg/kg において新生児死亡率の増加及び体重の増加抑制がみられたが、それ以外の身体及び行動の発達、性周期、交尾行動、妊娠能、着床前胚損失率及び着床後胚損失率に影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性学的無毒性量は 15 mg/kg/日、生殖毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日及び F₁ 動物の無毒性量は 15 mg/kg/日と判断した。

2.4.4.6 肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに及ぼす影響

2.4.4.6.1 マウス

18 ヶ月マウスがん原性試験で観察された肝細胞腫瘍増加の機序を検討するため、雄 CD-1 系マウスにがん原性試験の最高用量と同用量の 200 mg/kg/日を混餌経口投与し、肝ミクロゾーム酵素の誘導を評価した。その結果、ミルタザピン投与後 4 及び 28 日にチトクローム P450、アミノピリン-N-デメチラーゼ、アニリンヒドロキシラーゼ、7-エトキシマリン-O-デエチラーゼ及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性の上昇が確認され、マウスにおける肝ミクロゾーム酵素系の誘導が示唆された。

以上より、マウスがん原性試験で観察された肝腫瘍の増加はミルタザピンの遺伝毒性によるものではなく、肝ミクロゾーム酵素誘導に関連したものであると判断した²²。

2.4.4.6.2 ラット

24 ヶ月ラットがん原性試験で観察された甲状腺濾胞細胞での腫瘍増加の機序を検討するため、ラット肝薬物代謝酵素の誘導及び甲状腺ホルモンへの影響を検討した。ミルタザピンを雄 CD (SD) ラットに 14 日間 (60 mg/kg/日)、28 日間 (60 及び 120 mg/kg/日) 又は 92 日間 (60 mg/kg/日) 投与した 3 つの試験を実施した。14 日間投与試験では、肝重量の増加及び 7-エトキシマリン-O-デエチラーゼと p-ニトロフェノール-UDPGT 活性の有意な上昇がみられ、T₄ 値の有意な低下が認められた。28 日間投与試験では、ミルタザピンによる肝薬物代謝酵素に対する影響はフェノバルビタールの第 I 相、第 II 相酵素に対する影響と類似していた。投与 14 日目に T₄ 値の低下が認められた。92 日間投与試験では、TSH 値の上昇が投与 14 及び 28 日目に、T₃ 値の低下がミルタザピン投与群で投与 4 日目に観察された。これらの結果を総合的に考察すると、ミルタザピンの投与によりラットにおいて p-ニトロフェノール-UDPGT を含む肝薬物代謝酵素が誘導されて甲状腺ホルモンのクリアランスが増加し、血清中の T₃ 及び T₄ 値の低下及び TSH 値の増加が生じることが示唆された。以上より、ラットがん原性試験で観察された甲状腺濾胞上皮細胞の腫瘍は、ミルタザピンの遺伝毒性によるものではなく、肝薬物代謝酵素誘導による下垂体-甲状腺系を介し

2.4 非臨床試験の概括評価

たラット特異的な機序により誘発されるものと考えられた。なお、海外の臨床経験において甲状腺に対する重篤な影響は報告されていない¹⁶。

2.4.4.7 局所刺激性試験

ミルタザピンの臨床適応経路は経口投与であるため、局所刺激性試験は実施していない。なお、非臨床経口投与毒性試験において胃及び消化管に器質的な傷害は認められなかった。

2.4.4.8 その他の毒性試験

2.4.4.8.1 依存性試験

ミルタザピンの依存性に関する毒性試験は実施していないが、非臨床試験結果及び臨床経験から薬物依存や薬物乱用の可能性は少ないと判断される²³。

2.4.4.8.2 免疫毒性試験

ミルタザピンの反復投与毒性試験の血液学的検査及び病理学的検査において免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。これまでの臨床経験においても著しい免疫毒性を示唆する報告はない。以上の根拠から、免疫毒性試験の実施の必要はないと判断した。

2.4.4.8.3 類縁物質の毒性

ミルタザピンの原薬中の不純物として不純物 A*、不純物 B*、不純物 C*、不純物 D*及び不純物 E*が特定されている。これら不純物の申請規格値はいずれも ICH Q3 の原薬中の不純物において安全性確認が必要とされる閾値 (0.15%) より低い \leq 0.05% として設定されている。以上のことから、類縁物質の毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.8.4 代謝物の毒性

ミルタザピンの代謝物は動物及びヒトで 15 種類が見いだされている。これらのうちヒトでミルタザピンの投与量の 10%以上の尿中排泄が認められた代謝物は、8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体 (8-OH gluc) 及び第 4 級アミンのグルクロン酸抱合体 (N⁺-gluc) の 2 種のみであった。8-OH gluc のヒトにおける排泄量は男性で 10~20%、女性 20~30%であり、これらの値は実験動物で認められた値 (雄ラット及び雌ラットでそれぞれ 15~20%及び 10~15%、雌雄イヌで 10~15%) よりもわずかに高値を示した。N⁺-gluc のヒトでの尿中排泄量は男性 5~10%、女性 10~20%であったが、実験動物ではモルモットを除きこの代謝物は検出されなかった。

8-OH gluc 及び N⁺-gluc はグルクロン酸抱合体であることから、速やかに排泄されることが推察でき、その毒性はミルタザピンの毒性に比べて弱いものと考えられる。また、これまでのヒトでの使用実績においてミルタザピンの安全性は十分に評価されていると判断し、代謝物を用いた毒性試験は実施しなかった。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.5 総括及び結論

ミルタザピンは NaSSA という新しい抗うつ薬のカテゴリーに位置づけられる薬剤である。その薬理学的な特徴は、アドレナリン α_2 受容体拮抗作用によりノルアドレナリン及びセロトニンによる神経伝達を促進し、さらに 5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体拮抗作用により 5-HT_{1A} 受容体への刺激を選択的に増強する点にあり、再取り込み阻害作用によりセロトニン又はノルアドレナリンによる神経伝達を促進する既存の三環系及び四環系抗うつ薬、SSRI 及び SNRI とは明らかに異なっている。このようなミルタザピン特有の薬理作用は、ミルタザピンの両光学異性体それぞれの薬理プロファイルを併せ持つことによりもたらされているものと考えられる。

ミルタザピンは α_2 受容体拮抗作用によりセロトニン神経伝達を直接的に促進するため、長期間投与による 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{1D} 自己受容体の脱感作を経てシナプス間隙のセロトニン遊離量を増大させることにより治療効果を発現させると考えられている。SSRI より早期に治療効果が期待できる。実際、臨床試験においても、投与後 1~3 週間において、ミルタザピン群は SSRI 群と比べ HAM-D 合計スコア (17 項目) の有意な減少が認められ、ミルタザピンが SSRI より早期に治療効果が発現することが示されている (2.7.3.2 参照)。また、SSRI で発現する嘔気・嘔吐、性機能障害などは 5-HT₂ 受容体や 5-HT₃ 受容体への非選択的な刺激に起因すると考えられているが、ミルタザピンは、これらの受容体に対して拮抗作用を示すことから、上記のような副作用を発現させる可能性は SSRI と比較して低いことが期待される。国内臨床試験において、フルボキサミン群の悪心の発現率が 13.7% (14/102 例) と、ミルタザピン群の 3.0% (3/101 例) に比べ有意に高かった。また性機能障害に該当する有害事象もミルタザピン群で報告されていない (2.7.4.2 参照)。

ノルアドレナリン作動神経系とセロトニン作動神経系は、異なる機序でそれぞれうつ病への治療効果に寄与している可能性が示唆されている²⁴。また、ノルアドレナリンの再取り込みを選択的に阻害するデシプラミンと SSRI を併用することにより単剤の場合より寛解率が高いとの知見がある²⁵。したがって、ノルアドレナリン作動性神経系とセロトニン作動性神経系の双方への賦活作用を有するミルタザピンには、その相互作用による治療効果の増強が期待される。なお、ミアンセリンにはセロトニン遊離促進作用がなく、セロトニン作動性神経系への賦活作用はないものと考えられる。

ミルタザピンは、5-HT_{2A} 受容体及び H₁ 受容体に対する拮抗作用に起因する深睡眠増強作用により、睡眠障害を伴ううつ病の治療に対しても早期から有効性を示すと考えられるが、危険を伴う作業に従事する患者などに対して影響を及ぼす可能性があるため十分に注意を喚起する必要がある。一方、ミルタザピンは α_1 受容体、ムスカリン M₁ 及び M₂ 受容体並びにドパミン D₁ 及び D₂ 受容体に対する結合親和性が比較的低いため、 α_1 受容体拮抗作用に起因する副作用、抗コリン性副作用及び錐体外路系副作用の発現の可能性は低いと考えられる。安全性薬理試験の結果、中枢神経系及び心血管系に対する抑制作用が示唆されたものの、臨床用量においては安全性上の大きな問題はないものと考えられた。

ミルタザピンはラット及びイヌの経口投与薬物動態試験から比較的吸収が早く、投与後概ね 2 時間以内に最高血中濃度に到達することが示唆されたが、ヒトにおいても同様な傾向であることが確認されている。ミルタザピンの主要な代謝経路は肝における N-脱メチル化及び N-酸化とそれに引き続く抱合である。ミルタザピンは全動物種において主に 8-ヒドロキシ体に代謝され、その

2.4 非臨床試験の概括評価

他の代謝経路として N-脱メチル化及び N-酸化が認められた。代謝物のうちミルタザピンの N-脱メチル体のみがラットの脳内において認められており、この代謝物はミルタザピンと同様の薬理学的な作用を有していることから、ミルタザピンの抗うつ作用の一部に関与している可能性も考えられる。ヒトにおけるミルタザピンの代謝においては、8-ヒドロキシル化には CYP2D6 及び CYP1A2 が主に関与し、N-脱メチル化及び N-酸化には主に CYP3A4 が、また CYP1A2 も関与することが確認されている (2.7.2.2 参照)。ミルタザピンは比較的広範な代謝経路を有しており、ひとつの代謝経路が障害されても他の代謝経路で代替されるものと考えられた。肝障害患者における臨床試験において、ミルタザピンのクリアランスが低下し、AUC の増加が認められていることから、肝機能の低下が予測される患者へミルタザピンを投与する場合には、クリアランスの低下に配慮する必要がある。また、ミルタザピンは腎排泄型の薬剤ではなく、腎摘出手術を施したラットを用いた実験からも腎機能障害によりミルタザピンの排泄に影響がないことが確認されているが、臨床試験において中等度及び重度の腎機能障害患者で、ミルタザピンのクリアランスが低下し、AUC が増加することが示されていることから、腎機能障害患者へ投与する場合においてもクリアランスの低下に配慮する必要がある。

マウス及びラットにおいて肝薬物代謝酵素の誘導が認められているが、ミルタザピンの日本人での臨床試験でも肝薬物代謝酵素誘導を示唆するような結果は認められていないことから、ヒトの臨床使用においては肝薬物代謝酵素の誘導は起こらないものと考えられた。ミルタザピンの動物での薬物動態に関する性差に関しては、血漿中濃度に明確ではないが若干の雌雄の差が認められる場合があった。外国人健康被験者による薬物動態比較試験では、男性に比べ女性で AUC 及び定常状態での $C_{ss,min}$ が大きく、消失半減期が長かったが、このことは男女間でのクリアランス及び分布容積の違いによるものと考えられた (2.7.2.3 参照)。しかし、臨床試験における有効性及び安全性に男性と女性の間で明確な違いは認められていないことから、薬物動態の男女間の違いによる臨床的な影響はないものと考えられた。また、ミルタザピンはラセミ体であるが、各エナンチオマーの薬物動態試験を実施し評価した結果、そのことが問題となるような薬物動態学的な側面は認められなかった。

ミルタザピンの単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の結果からは特に、臨床使用においてヒトの安全性に問題となるような所見は認められなかった。遺伝毒性試験の結果からミルタザピンに遺伝毒性は認められなかった。がん原性試験においては、マウスで肝細胞腫瘍の発現の増加がみられ、ラットで甲状腺濾胞細胞の腫瘍の発現の増加がみられたが、いずれも肝薬物代謝酵素の誘導に関連した種特異的な所見であり、ヒトにおける催腫瘍性を示唆する所見ではないと考えられた。ミルタザピンのラット及びウサギの胚・胎児発生試験並びに得られているヒトの情報から催奇形性は認められていないため、ミルタザピンはヒトにおいて催奇形性を示す可能性は低いと考えられた。しかし、ラットにおいて高用量 (100 mg/kg) で母動物に対する影響と胚・胎児に対する影響が示唆され、また、薬物動態試験において胎盤への移行と乳汁中への移行が確認されていることから、妊婦、産婦及び授乳婦への投与については、使用上の注意を添付文書に記載することとした。

以上、非臨床での薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果から、ミルタザピンのノルアドレナリン及びセロトニン両神経系への賦活作用を示す NaSSA としての薬理学的特徴が示され、比

2.4 非臨床試験の概括評価

較的早期に治療効果が期待でき、かつ安全な使用が可能な抗うつ剤であることが示唆された。さらに、非臨床試験の結果から得られた情報と海外の 80 カ国以上の国における使用実績を通して蓄積されたヒトでの有効性と安全性並びに薬物動態に関する有益な情報をもとに、ミルタザピンの適正使用のために必要な情報は添付文書に反映することとした。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.6 参考文献一覧

- 1 Stahl SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000
- 2 Curet O, de Montigny C. Electrophysiological characterization of adrenoceptors in the rat dorsal hippocampus. III. Evidence for the physiological role of terminal alpha 2-adrenergic autoreceptors. *Brain Res* 1989;499(1):18-26.
- 3 Baraban JM, Aghajanian GK. Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by alpha-adrenoceptor antagonists. *Neuropharmacology* 1980;19(4):355-63.
- 4 Mongeau R, Blier P, de Montigny C. In vivo electrophysiological evidence for tonic activation by endogenous noradrenaline of alpha 2-adrenoceptors on 5-hydroxytryptamine terminals in the rat hippocampus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993;347(3):266-72.
- 5 Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effects of long-term treatment with the alpha 2-adrenoceptor antagonist mirtazapine on 5-HT neurotransmission. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997;355(1):20-9.
- 6 Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J Neurosci* 1998;18(23):10150-6.
- 7 Malick JB. The pharmacology of isolation-induced aggressive behavior in mice. *Curr Dev Psychopharmacol* 1979;5:1-27.
- 8 O'Donnell JM, Marek GJ, Seiden LS. Antidepressant effects assessed using behavior maintained under a differential-reinforcement-of-low-rate (DRL) operant schedule. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(4-5):785-98.
- 9 Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(4-5):627-47.
- 10 Besson A, Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effects of the co-administration of mirtazapine and paroxetine on serotonergic neurotransmission in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(3):177-88.
- 11 Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 2001;76(5):511-27.
- 12 Kelder J, Funke C, De Boer T, Delbressine L, Leysen D, Nickolson V. A comparison of the physicochemical and biological properties of mirtazapine and mianserin. *J Pharm Pharmacol* 1997;49(4):403-11.
- 13 Witchel HJ, Pabbathi VK, Hofmann G, Paul AA, Hancox JC. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett.* 2002;512(1-3):59-66.
- 14 Teschemacher AG, Seward EP, Hancox JC, Witchel HJ. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. *Br J Pharmacol.* 1999;128(2):479-85.
- 15 Milnes JT, Crociani O, Arcangeli A, Hancox JC, Witchel HJ. Blockade of HERG potassium currents by fluvoxamine: incomplete attenuation by S6 mutations at F656 or Y652. *Br J Pharmacol.* 2003;139(5):887-98.
- 16 Periodic safety update report for Remeron. Up to [REDACTED] 20[REDACTED]. INT00015646
- 17 Kristensen JH, Ilett KF, Rampono J, Kohan R, Hackett LP. Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(3):322-7.
- 18 Clinical trials analysis for evaluation of observations (weight decrease, prostate effects, thyroid effects) in animal studies with mirtazapine. 20[REDACTED] INT00036608
- 19 Clinical studies (01430 and 82007) to evaluate the effects of mirtazapine on prostate. 20[REDACTED]; INT00037709

2.4 非臨床試験の概括評価

- 20 Mirtazapine: Assessment preclinical data on embryofetal development 20█. INT00018335
- 21 Congenital malformations and perinatal complications following use of mirtazapine in pregnancy: cumulative review of post-marketing surveillance data and review of the medical literature 20█. INT00008979
- 22 伊藤信行編 標的器官の毒性病理 II 消化器系 最新毒性病理学. 東京: 中山書店; 1994. p149-171
- 23 Clinical trials analysis (mirtazapine) for adverse events with MedDRA preferred term 'euphoric mood' 20█. INT00036609
- 24 Delgado PL. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 4:25-30.
- 25 Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB, Jr., Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. Biol Psychiatry 2004;55(3):296-300.