TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 2
本項で使用する用語･略語 3
1. 非臨床試験計画概略 5
2. 薬理試験 7
2.1. 効力を裏付ける試験 7
2.2. 副次的薬理試験 11
2.3. 安全性薬理試験 12
2.3.1. 中枢神経系 12
2.3.2. 呼吸系 12
2.3.3. 心血管系 12
3. 薬物動態試験 14
3.1. 吸収 14
3.2. 分布 14
3.3. 代謝 15
3.4. 排泄 15
3.5. 薬物動態学的薬物相互作用 15
4. 毒性試験 17
4.1. 単回投与毒性試験 17
4.2. 反復投与毒性試験 17
4.3. 遺伝毒性試験 18
4.4. がん原性試験 18
4.5. 生殖発生毒性試験 18
4.6. 依存性試験 18
4.7. 代謝物の毒性試験 18
5. 総括および結論 20
5.1. 薬理試験 20
5.2. 薬物動態試験 28
5.3. 毒性試験 31
5.4. 結論 38
6. 参考文献 39

LIST OF TABLES

Table 1. ベンラファキシンの hSERT および hNAT における取り込み阻害作用 8
Table 2. ベンラファキシン，ベンラファキシン R 体，ベンラファキシン S 体，ODV，ODV R 体，ODV S 体，その他の代謝物およびデシプラミンのラット脳シナプトソームへの 5-HT，NA または DA 取り込み阻害作用 8
Table 3. ベンラファキシンおよび ODV の脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性 9
Table 4. ODV 以外の代謝物の脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性 9
Table 5. 強制水泳試験における抗うつ作用の比較 22
Table 6. 5-HT および NA 取り込み阻害作用の比較 23
Table 7. ベンラファキシンと ODV の試験結果一覧 34
Table 8. ベンラファキシンの無毒性量に基づく安全域 36
Table 9. ODV の無毒性量に基づく安全域 37

LIST OF FIGURES

Figure 1. ベンラファキシンの化学構造式 5

本項で使用する用語･略語

用語・略号	省略していない表現
5-HT	5-hydroxytriptamine：セロトニン
AH 時間	His 束領域の心房興奮から His 束電位までの伝導時間（主に房室結節の伝導時間に依存）
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 12 hours：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity：投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
Caco-2	human colonic carcinoma cell line：ヒト結腸癌由来細胞
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
DA	dopamine：ドパミン
ED_{50}	50% effective dose：50%有効用量
ER	extended release：徐放性製剤
FDA	Food and Drug Administration：米国医薬品食品安全局
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HGPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase： ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
hNAT	human noradrenaline transporter：ヒトノルアドレナリントランスポーター
hSERT	human serotonin transporter：ヒトセロトニントランスポーター
HV 時間	His 束から体表面心電図 QRS 波の開始までの時間（His 束，脚，Purkije 線維，心室に至る経路を反映）
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
ID_{50}	50% inhibitory dose：50%阻害用量
Ki	inhibition constant：阻害定数
MAO	monoamine oxidase：モノアミンオキシダーゼ
NA	noradrenaline：ノルアドレナリン
NMDA	N-methyl-D-aspartate：N-メチル-D-アスパラギン酸
NDV	N-desmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン N-脱メチル体（WY-45,494）
NNDV	N,N-didemethyl-venlafaxine：ベンラファキシン N,N-ジ脱メチル体（WY-45,821）
NNODV	N,N,O-tridesmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン N,N,O-トリ脱メチル体（WY-46,965）
NODV	N,O-didesmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン N,O-ジ脱メチル体（WY-46,689）
ODV	O-desmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン O-脱メチル体（WY-45,233）
PBQ	phenylbenzoquinone：フェニルベンゾキノン
PCP	phencyclidine：フェンサイクリジン
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
SNRI	serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SOP	standard operating procedures：標準業務手順書
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor：選択的セロトニン再取り込み阻害薬
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
WY-45,651	(R)-venlafaxine：ベンラファキシン R 体

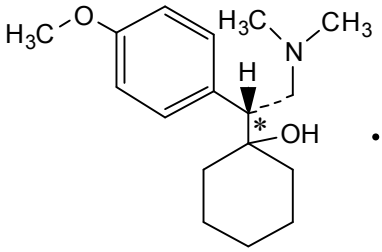
WY-45,655	(S)-venlafaxine：ベンラファキシン S 体
WY-47,877	1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-cis-1,4-cyclohexanediol： ベンラファキシンのシクロヘキサン環 cis-水酸化体
WY-47,894	1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-trans-1,4-cyclohexanediol： ベンラファキシンのシクロヘキサン環 trans-水酸化体
WY-47,961	5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-oxa-3-azaspiro[5,5]undecane-9-ol： ベンラファキシンの環化体

1. 非臨床試験計画概略

ベンラファキシン塩酸塩（以下ベンラファキシン，開発番号：WY-45,030，化学名：1-[(1RS)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride，分子量：313.87，遊離塩基分子量：277.41）は，Wyeth 社（現 Pfizer 社）によりうつ病・うつ状態の治療薬として開発されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）である。ベンラファキシンは経口投与後速やかに吸収され，ヒトにおける主な代謝物として O-脱メチル体（O-desmethyl-venlafaxine：ODV，開発番号：WY-45,233）を生じる。

今回の申請にあたり，ベンラファキシンの有効性および安全性に関する特徴を明らかにする目的で，薬理，薬物動態および毒性の各非臨床試験を実施した。また，一部の試験では ODV およびその他の代謝物についても評価した。

Figure 1.　ベンラファキシンの化学構造式



• HCl　および鏡像異性体

*：不斉炭素

分子式：$C_{17}H_{27}NO_2HCl$

非臨床薬理試験においては，ベンラファキシンの効力を裏付ける試験として，*in vitro* でモノアミン取り込み阻害作用および各種受容体への結合親和性について検討し，*in vivo* ではモノアミン取り込み阻害作用および行動薬理学的な抗うつ薬の評価モデルによる検討を行った。副次的薬理試験では，抗不安作用モデルおよび疼痛評価モデルにおける検討を行った。安全性薬理に関して，一般薬理試験として実施した中枢神経系および呼吸・循環器系を含む各種器官系に対する作用に関する試験成績を用いて評価した。

ベンラファキシンの薬物動態は，マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サルおよびヒト生体試料を用いて検討した。なお，薬物動態試験に用いた動物は，毒性試験と同一の動物種および系統とした。吸収，代謝および薬物動態学的薬物相互作用の検討には目的に応じた *in vitro* または *in vivo* 試験系（ヒト肝ミクロソームなど）を用いた。

毒性試験においては，ベンラファキシンの安全性を評価するために，マウスおよびラットを用いた単回経口投与毒性試験，ラットを用いた最長 6 ヵ月間の反復経口投与毒性試験，イヌを用いた最長 12 ヵ月間の反復経口投与毒性試験，*in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験，マウスおよびラットを用いたがん原性試験，ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験，ラットおよびサルを用いた依存性試

験を実施した。なお，非げっ歯類の急性毒性は，イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の初回投与後に評価した。トキシコキネティクス（TK）は，ラットおよびイヌを用いた単回経口投与試験ならびにラットを用いたがん原性試験において評価した。

毒性試験における試験デザインと検査項目は各国の規制当局（米国 FDA，欧州連合，日本）の定める実施規準を遵守した。重要な試験（一般毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験および生殖発生毒性試験）は GLP 基準に従って実施した。重要でない試験についても，GLP または施設 SOP を遵守する試験施設において，GLP 基準に準じて実施した。

2. 薬理試験

非臨床薬理試験においては，ベンラファキシンの効力を裏付ける試験として，*in vitro* でモノアミン取り込み阻害作用および各種受容体への結合親和性について検討し，*in vivo* ではモノアミン取り込み阻害作用および行動薬理学的な抗うつ薬の評価モデルによる検討を行った。副次的薬理試験では，抗不安作用モデルおよび疼痛評価モデルにおける検討を行った。安全性薬理に関して，一般薬理試験として実施した中枢神経系および呼吸・循環器系を含む各種器官系に対する作用に関する試験成績を用いて評価した。また，ヒトにおける主要代謝物である ODV の作用についても同様に検討した。

2.1. 効力を裏付ける試験

ベンラファキシンおよび ODV は，ヒトのセロトニントランスポーター（hSERT）またはノルアドレナリントランスポーター（hNAT）を発現させた細胞において，セロトニン（5-HT）およびノルアドレナリン（NA）の取り込み阻害作用を示した（ベンラファキシン IC_{50} 値，5-HT：0.031 μmol/L および 0.182 μmol/L，NA：0.402 μmol/L および 0.646 μmol/L，ODV IC_{50} 値，5-HT：0.047 μmol/L，NA：0.531 μmol/L）（Table 1）。

ラット脳シナプトソームを用いた検討においても，5-HT および NA 取り込み阻害作用を示し（ベンラファキシン IC_{50} 値，5-HT：0.19 μmol/L および 0.21 μmol/L，NA：0.64 μmol/L および 0.72 μmol/L，ODV IC_{50} 値，5-HT：0.18 μmol/L および 0.20 μmol/L，NA：1.16 μmol/L），弱いドパミン（DA）取り込み阻害作用を示した（ベンラファキシン IC_{50} 値，2.8 μmol/L，ODV IC_{50} 値，13.4 μmol/L）。また，ベンラファキシン R 体，ベンラファキシン S 体，ODV R 体，ODV S 体，WY-45,494（NDV），WY-46,689（NODV），WY-46,965（NNODV），WY-47,877，WY-47,894，WY-47,961 について検討した結果を併せて Table 2 に示す。ODV R 体および ODV S 体も 5-HT および NA 取り込み阻害作用を示したが，その活性はいずれにおいても ODV R 体で強かった。WY-45,494（NDV）および WY-47,877 は 5-HT，NA および DA 取り込み阻害作用を示したが，5-HT および NA 取り込みに対する阻害作用はその IC_{50} 値がベンラファキシンおよび ODV の 1/3～1/13 と弱い作用であった。また，DA 取り込み阻害作用は，ベンラファキシンおよび ODV と同様に弱い作用であった。その他の代謝物も弱い 5-HT 取り込み阻害作用を示したが，NA および DA 取り込み阻害作用は示さなかった。

さらに，ヒト NA トランスポーター発現細胞における nisoxetine 結合阻害作用（ベンラファキシン IC_{50} 値，0.55 μmol/L，ODV IC_{50} 値，0.89 μmol/L）およびラット脳皮質膜におけるイミプラミン結合阻害作用（ベンラファキシン Ki 値，0.09 μmol/L）を示した。

ラットの脳各部位から調製した中枢の各種受容体に対する親和性に関する試験では，ベンラファキシンは 1，10 または 100 μmol/L でセロトニン 5-HT_1，5-HT_{1A} および 5-HT_2 受容体，アドレナリンα_1，α_2 およびβ受容体，ヒスタミン H_1 受容体，非選択的ドパミン受容体，ドパミン D_1 および D_2 受容体，ムスカリン受容体，オピオイド受容体，N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体，NMDA 受容体フェンサイクリジン（PCP）結合部位および $GABA_A$ 受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対して結合親和性を示さなかった。また，ODV は，1，10 または 100 μmol/L でセロトニン 5-HT_2，アドレナリンα_1，ヒスタミン H_1，ドパミン D_2，ムスカリン，オピオイド，NMDA および NMDA 受容体 PCP 結合部位に対して結合親和性を示さなかった（Table 3）。WY-45,494，WY-46,689，WY-46,965，WY-47,877，WY-47,894 および WY-47,961 は，いずれもアドレナリンα_1，ヒスタミン H_1，ドパミン D_2，ムスカリンおよびオピオイド受容体に対して，結合親和性を示さなかった（Table 4）。

また, ベンラファキシンおよび ODV はラット海馬を用いた検討で NA 遊離作用を示さず, ベンラファキシンはモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害作用を示さなかった。

Table 1.　ベンラファキシンの hSERT および hNAT における取り込み阻害作用

被験物質		IC50 値[nmol/L]	
		5-HT	NA
ベンラファキシン	試験 1[a]	182±14	402±48
	試験 2[b]	31.1±7.4	646±120
ODV	試験 3[c]	47.3±19.4	531±113

a ; GTR-24522, b ; RPT-55855, c ; RPT-50669
データは，平均値±標準誤差を示す。

Table 2.　ベンラファキシン，ベンラファキシン R 体，ベンラファキシン S 体，ODV，ODV R 体，ODV S 体，その他の代謝物およびデシプラミンのラット脳シナプトソームへの 5-HT，NA または DA 取り込み阻害作用

被験物質	IC50 値[μmol/L]		
	5-HT	NA	DA
ベンラファキシン	0.21 (0.15-0.28)[a] 0.19 (0.09-0.40)[c]	0.64 (0.50-0.84)[a] 0.72 (0.53-1.0)[c]	2.8 (1.8-5.1)[a]
ベンラファキシン R 体	0.19 (0.16-0.23)[a]	0.76 (0.61-0.99)[a]	-
ベンラファキシン S 体	0.10 (0.09-0.12)[a]	3.14 (2.87-3.45)[a]	-
ODV	0.18 (0.13-0.26)[b] 0.20 (0.13-0.32)[c]	1.16 (1.05-1.28)[b]	13.4 (12.2-14.7)[b]
ODV R 体	0.06 (0.04-0.09)[c]	0.27 (0.15-0.45)[c]	-
ODV S 体	0.12 (0.08-0.19)[c]	0.72 (0.53-1.00)[c]	-
WY-45,494（NDV）	1.6 (1.4-1.9)[b]	4.7 (2.9-9.9)[b]	21.1 (13.0-34.8)[b]
WY-46,689（NODV）	2.8 (1.3-9.8)[b]	>10[b]	>30[b]
WY-46,965（NNODV）	8.8 (4.6-23.8)[b]	>30[b]	>30[b]
WY-47,877	0.52 (0.3-0.8)[b]	8.1 (4.3-27.8)[b]	14.0 (10.4-20.3)[b]
WY-47,894	2.4 (2.0-3.0)[b]	>10[b]	>30[b]
WY-47,961	4.36 (3.6-5.3)[b]	20 (14.2-34.0)[b]	>30[b]
デシプラミン	1.5 (1.1-2.3)[a]	0.15 (0.07-0.38)[a]	～23[a]

a: GTR-10683, b:GTR-14602, c:GTR-17099
データは，平均値（95%信頼区間）を示す。
- : 評価せず

Table 3.　ベンラファキシンおよび ODV の脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性

受容体	IC50 値 [μmol/L]		
	ベンラファキシン	ODV	デシプラミン
セロトニン 5-HT_1	>10 [a]	-	-
セロトニン 5-HT_{1A}	>1 [f]	-	-
セロトニン 5-HT_2	>10 [a]	>1 [g]	-
アドレナリンα_1	>10 [b]	>1 [e]	0.3 (0.15-0.75) [b]
アドレナリンα_2	>10 [b]	-	> 10 [b]
アドレナリンβ	>10 [b]	-	> 10 [b]
ヒスタミン H_1	>10 [b]	>1 [e]	0.124 (0.077-0.198) [b]
ドパミン	>10 [d]	-	-
ドパミン D_1	>1 [f]	-	-
ドパミン D_2	>10 [d]	>1 [e]	-
ムスカリン	>10 [b]	>10 [e]	0.05 (0.036-0.068) [b]
オピオイド	>10 [c]	>1 [e]	-
NMDA	>100 [h]	>100 [h]	-
NMDA（PCP 結合部位）	>100 [h]	>100 [h]	-
$GABA_A$（ベンゾジアゼピン結合部位）	>10 [d, f]	-	-

a: GTR-10683, b: GTR-10747, c: GTR-10755, d: GTR-10880, e: GTR-14602, f: GTR-15318, g: GTR-17099, h: GTR-18813
-：評価せず
デシプラミンのデータは，Ki 値の平均値（95%信頼区間）を示す

Table 4.　ODV 以外の代謝物の脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性

受容体	IC50 値 [a]（μmol/L）					
	WY-45,494	WY-46,689	WY-46,965	WY-47,877	WY-47,894	WY-47,961
アドレナリンα_1	>1	>1	>10	>10	>10	>10
ヒスタミン H_1	>1	>1	>10	>10	>10	>10
ドパミン D_2	>1	>1	>1	>1	>1	>10
ムスカリン	>1	>1	>10	>10	>10	>10
オピオイド	>1	>1	-	>10	>1	>1

a：GTR-14602
-：評価せず

in vivo では，ベンラファキシンおよび ODV は，マイクロダイアリシス法を用いた検討でラット大脳前頭皮質における細胞外 5-HT および NA 濃度増加作用を示した。ベンラファキシンは，10 mg/kg および 30 mg/kg の用量で，大脳前頭皮質の細胞外 NA 濃度を溶媒投与群に比し有意に上昇させ，その作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の 414.4 ± 90.3%（平均 ± 標準誤差）に達した。同用量の ODV でも同様の作用が認められ，その作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の 231.9 ± 32.7%に達した。デシプラミンは 3, 10 および 30 mg/kg の用量で NA 濃度を有意に上昇させ, その作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の 498.5 ± 27.8%に達した。

5-HT に対しては，いずれの被験物質も単独投与では上昇作用を示さなかったが，5-HT_{1A} 拮抗薬（WAY-100635）との併用により，ベンラファキシンおよび ODV はともに 10 mg/kg および 30 mg/kg で有意な 5-HT 濃度の上昇を示した。ベンラファキシンおよび ODV の作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の 384.3 ± 52.6%および 292.7 ± 106.5%に達した。デシプラミンは 5-HT 濃度に対しては WAY-100635 との併用投与でも上昇作用を示さなかった。

以上のように，ベンラファキシンおよび ODV は，*in vivo* において細胞外 5-HT および NA 濃度を増加させることが示された。

なお，ベンラファキシンおよび ODV 単独投与時に 5-HT 濃度への作用がみられなかったのは，セロトニン作動性神経の細胞体上に存在する抑制性の 5-HT_{1A} 自己受容体が活性化されることによってニューロンの発火が抑制され，5-HT 再取り込み阻害作用によるシナプス間隙の 5-HT 濃度の上昇が抑制されたためと考えられた。5-HT_{1A} 選択的アンタゴニストである WAY-100635 を併用することにより，これらの自己受容体を介した作用が遮断され，ベンラファキシンおよび ODV による 5-HT 量の変化を検出することが可能となったと考えられた。

また，抗うつ薬の評価系であるマウス尾懸垂モデルで，ベンラファキシン，ODV フマル酸塩および ODV コハク酸塩は用量依存的に無動時間を短縮し，それぞれ 17.8 mg/kg，56 mg/kg および 100 mg/kg から統計的に有意な抑制作用を示した（抑制率はそれぞれ 28%，23%および 34%）。

さらに，居住者・侵入者モデルにおいて，単回投与したベンラファキシンは，用量依存的に居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を抑制した。その作用はいずれの用量においても統計的に有意であり，最高用量である 49.85 mg/kg における全行動に占める攻撃行動の割合の抑制率は 84%，抑制作用の ID_{50} 値は 6.89 mg/kg（95%信頼区間 : 3.25，11.08）であった。14 日間持続皮下投与では，ベンラファキシンの投与量はミニポンプ埋め込み時で 6.10±0.02 mg/kg，7 日目で 5.54±0.04 mg/kg，14 日目で 5.05±0.05 mg/kg（平均±標準誤差）であった。居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動は，単回投与の結果と異なり，持続皮下投与 7 日目および 14 日目で，投与前値に比較して有意に増加した。しかし，持続投与終了後 7 日では，攻撃行動は投与 14 日目の値と比較して有意に低下し，投与前値との間に有意差はみられなくなった。

単回投与した ODV は，用量依存的に居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を抑制し，その ID_{50} 値は 12.7 mg/kg であった。

本動物モデルにおいて持続投与により認められる攻撃行動の増加は, 患者でうつ病の回復に伴って自罰的な感情が軽減され, 感情の表出や社会行動が増加することに類似した行動と考えられる。単回投与における攻撃行動抑制の機序および行動の意味は不明であるが, 他の抗うつ薬投与によっても抑制されることが示されており[1,2]，ベンラファキシンおよび ODV が単回投与により攻撃行動を抑制し持続投与により増加させたことは，ベンラファキシンおよび ODV の抗うつ作用を示していると考えられる。

ベンラファキシンの強制水泳試験では，皮下投与のベンラファキシンは，水泳試験における無動時間を短縮し，15 mg/kg および 30 mg/kg においてそれぞれ溶媒対照群に対する抑制率 48%および 50%の有意な抑制作用がみられた。皮下投与における陽性対照のデシプラミン（1.875, 3.75 および 7.5 mg/kg）も用量依存的な短縮作用を示し，7.5 mg/kg で抑制率 31%の有意な抑制作用を示した。

一方，経口投与においては，ベンラファキシンは，30 mg/kg および 60 mg/kg で無動時間の短縮傾向を示したものの（それぞれ抑制率が 9%および 19%），いずれも統計的に有意な作用ではなかった。ベンラファキシン皮下投与時の血漿中濃度についての検討はしていないため皮下投与と経口投与における曝露量の差異は不明であるが，ラット PBQ ライジングモデル（2.6.2.3.2）においては皮下投与と経口投与時の ED_{50} 値はそれぞれ 8.1 mg/kg および 39.2 mg/kg であり，経口投与時の有効用量は皮下投与時の約 5 倍程度である可能性が考えられた。なお，経口投与のデシプラミン（7.5, 15, 30 mg/kg）は，用量依存的な抑制作用を示し 30 mg/kg で抑制率 30%の抑制作用を示したが，高用量での追加試験（15, 30 および 60 mg/kg）では，30 mg/kg で抑制率 44%の有意な抑制作用を示したものの，60 mg/kg では有意な作用を示さなかった。

学習性無力モデルにおける検討においても，ベンラファキシン 11.3 mg/kg の経口投与は，陽性対照薬のイミプラミン（16 mg/kg）の腹腔内投与と同様，有意に逃避回数を増加させ，抗うつ作用が示唆された。一方，1.13 mg/kg および 22.6 mg/kg の用量では本作用は認められなかった。中枢作用薬の行動薬理学的評価系においては，高用量で薬物反応が減弱するいわゆるベルシェイプの反応曲線がしばしば認められるが，これは，測定した指標が目的とした中枢作用だけではなく様々な薬理作用により影響を受けることが一因である可能性がある。本測定系の能動回避学習では，運動量への影響や電撃に関する感受性の低下（鎮痛作用）によって逃避回数が減少することが考えられる。副次的薬理試験においてベンラファキシンには鎮痛作用が認められていることから，本試験において高用量で逃避回数の増加が認められなかった原因にはこの鎮痛作用が関与している可能性が考えられた。

2.2. 副次的薬理試験

抗うつ作用以外の評価として，抗不安作用および鎮痛作用に関する検討を行った。

抗不安作用の評価系として用いられる 4-plate 試験において，ベンラファキシン（30 mg/kg）および ODV フマル酸塩（56 mg/kg）は電気刺激下での移動回数を増加させ，それぞれ電気刺激下での溶媒対照群の移動回数に対して 26.5%および 29.5%の有意な増加を示した。一方 ODV コハク酸塩は，30 mg/kg で有意な増加作用（37.8%）を示したが，56 mg/kg では作用が減弱した。

疼痛評価系として，酢酸ライジング試験，フェニルベンゾキノン（PBQ）ライジング試験，ホットプレート試験およびテイルフリック試験におけるベンラファキシンの作用を検討した。また，酢酸ライジング試験で ODV の作用を検討した。

酢酸ライジング試験では，ベンラファキシン，ODV およびデシプラミンはいずれも用量依存的に酢酸ライジング反応を抑制し，最大用量での抑制率はそれぞれ 82%，86%および 70%であり，ED_{50} 値は，それぞれ 3.5 mg/kg（95%信頼区間：1.2，10.0），6.8 mg/kg（95%信頼区間：2.7，17.0）および 1.9 mg/kg（95%信頼区間：0.7，5.3）であった。

PBQ ライジング試験では，ベンラファキシンおよびデシプラミンはいずれも皮下投与および経口投与でライジング反応を抑制し，その ED_{50} 値は，それぞれ皮下投与または経口投与で 8.1 mg/kg（95%信頼区間：5.6，11.7）および 39.2 mg/kg（95%信頼区間：30.4，50.6）ならびに 10.5 mg/kg（95%信頼区間：7.0，15.8）および 39.0 mg/kg（95%信頼区間：33.3，45.8）であった。

ホットプレート試験では, ベンラファキシンおよびデシプラミンはいずれも皮下投与で鎮痛作用を示し，その ED_{50} 値は，それぞれ 18.2 mg/kg（95%信頼区間：7.8，42.7）および 26.0 mg/kg（95%信頼区間：16.2，41.7）であった。一方，経口投与では 60 mg/kg においても作用を示さなかった。

一方, テイルフリック試験では，ベンラファキシンおよびデシプラミンは皮下および経口投与でいずれも 25 mg/kg および 60 mg/kg まで鎮痛作用を示さなかった。

2.3. 安全性薬理試験

2.3.1. 中枢神経系

ベンラファキシンは，マウスへの経口投与により薬効発現用量で最大電撃痙攣抑制作用（ED_{50} 値：23.2 mg/kg）を示し，これはセロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害による抗痙攣作用[3]によるものと考えられた。一方，ベンラファキシンは最小電撃痙攣閾値に対しては作用を示さなかった。運動機能および睡眠に対しては，ベンラファキシンによる影響は認められなかった。

なお，ODV ではマウスへの高用量腹腔内投与により痙攣誘発作用が認められたのみで，ODV による新規な中枢神経系への影響は認められなかった。

2.3.2. 呼吸系

ベンラファキシン投与による, 麻酔イヌの肺コンダクタンスおよび動的コンプライアンスへの影響はみられず，麻酔モルモットの肺抵抗および動的コンプライアンスへの影響は認められなかった。

なお，ODV においても，ベンラファキシンと同様に呼吸系への影響は認められなかった。

2.3.3. 心血管系

ベンラファキシンによる hERG 電流阻害の IC_{50} 値は 47.0 μmol/L（13.0 μg/mL）[a]であった。またベンラファキシンは，イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対して有意な影響を及ぼさなかった。

ベンラファキシン投与により，イヌ，ラットおよび麻酔ネコにおいて心拍数増加および平均動脈圧の上昇が認められた。ノルアドレナリンは交感神経系で心拍数および平均動脈圧を上昇させることから，これらの所見は本薬の薬理作用であるノルアドレナリン再取り込み阻害作用が関与しているものと考えられた。一方，高用量を投与した麻酔ネコに認められた平均動脈圧の低下は，本薬のセロトニン再取り込み阻害作用に起因した過剰のセロトニンによる末梢血管拡張作用の関与[4]が推察される。

麻酔ネコにおいてベンラファキシンはアドレナリン作動性・ジメチルフェニルピペラジニウム作動性・ノルアドレナリン作動性昇圧反応を増強したが，アセチルコリンによる降圧反応には影響を及ぼさなかった。

麻酔イヌを用いた心刺激伝導系に対する検討では，AH 時間および HV 時間の軽微な延長がみられ，刺激伝導系に対する軽度のカルシウムチャネルおよびナトリウムチャネルの阻害の可能性が考えられたが，当該試験で心房および心室における刺激伝導時間への影響が認められなかった。

[a] ベンラファキシン遊離塩基分子量：277.41

一方，ODV では，ベンラファキシンと同様に自律神経系を介した心拍数および血圧への影響がみられた以外は，心血管系への影響は認められなかった。麻酔イヌへの ODV 静脈内投与によって，軽度の平均動脈圧の低下がみられたが，偶発的な変化である可能性が考えられた。

3. 薬物動態試験

ベンラファキシンの薬物動態は，マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サルおよびヒト生体試料を用いて検討した。なお，薬物動態試験に用いた動物は，毒性試験と同一の動物種および系統とした。吸収，代謝および薬物動態学的薬物相互作用の検討には目的に応じた *in vitro* または *in vivo* 試験系（ヒト肝ミクロソームなど）を用いた。また，ヒトにおける主要活性代謝物である ODV の薬物動態も，必要に応じて検討した。

3.1. 吸収

P 糖蛋白質（P-gp）を発現した Caco-2 細胞を用いた検討において，ベンラファキシンおよび ODV はいずれも P-gp の基質ではないと考えられた。

ベンラファキシン単回経口投与後のマウス（10 mg/kg～120 mg/kg），ラット（10 mg/kg～120 mg/kg）およびイヌ（4 mg/kg～22 mg/kg）における未変化体の C_{max} および AUC は，いずれの動物種においても用量の増加比を上回って増加し，非線形であることが示された。

ベンラファキシン単回経口投与後のラットにおいて，雄ラットの未変化体 AUC が雌ラットに比べて低い値を示したことから，ベンラファキシンの血漿中濃度には雌雄差が存在することが示された。イヌでは血漿中濃度に雌雄差は認められなかった。

ベンラファキシンをラット，イヌおよびサルに単回経口投与した後のバイオアベイラビリティ（BA）はそれぞれ 12.6%，59.8%および 6.5%であり，ベンラファキシンの BA に種差が存在することが示された。一方，ラット，イヌおよびサルに ^{14}C-ベンラファキシンを単回経口投与した後，放射能の大部分が尿中に排泄されたことから，いずれの動物種においてもベンラファキシンの消化管吸収率は高いことが示された。これらの結果から，ラット，イヌおよびサルにおける BA の種差は初回通過効果の差によるものと考えられた。

ベンラファキシンの R 体および S 体を単回経口投与した後の BA は，ラットでは 4.1%および 28.0%，サルでは 1.0%未満および 12.1%であり，R 体に比べて S 体の方が BA は大きいことが示された。ラットおよびサルにおけるベンラファキシンの消化管吸収率が高いことから，S 体に比べて R 体の方が経口投与後の初回通過効果が大きいことが示唆された。

いずれの動物種においても，ベンラファキシン反復投与による蓄積はみられなかった。

3.2. 分布

^{14}C-ベンラファキシンをアルビノラットに経口投与した後の放射能は組織に広く分布したものの，長時間にわたり高濃度の放射能が認められる組織はなかった。

^{14}C-ODV をアルビノまたは有色ラットに経口投与した後の放射能は，いずれにおいても速やかに組織中に広く分布したが，アルビノラットのぶどう膜および皮膚における ^{14}C-ODV 由来放射能は有色ラットの場合と比較して低く，消失もより速やかであったことから，^{14}C-ODV はメラニン含有組織へ軽度の親和性を有することが示された。ベンラファキシンは ODV と同一の塩基性官能基を有することから，ODV と同様にメラニン含有組織に軽度の親和性を有すると考えられる。

^{14}C-ベンラファキシンをラットに経口投与した後，ベンラファキシンおよび ODV の中枢移行性は良好であることが示された。

^{14}C-ベンラファキシンを妊娠ウサギに経口投与した後，ベンラファキシンおよび ODV は胎児に移行することが示された。このことから添付文書で注意喚起を行っている。

ベンラファキシンおよび ODV のラット，イヌおよびヒト血漿または血清中における蛋白結合率に濃度依存性はみられず，いずれの動物種においても，それぞれ約 20%～37%および約 25%～40%であった。ヒトにおけるベンラファキシンおよび ODV の血漿蛋白結合率はいずれも約 30%と比較的低かったことから，蛋白結合の置換に基づく薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

3.3. 代謝

^{14}C-ベンラファキシン経口投与後のマウス，ラット，イヌおよびサルにおける尿中代謝物には種差が認められ，マウスでは ODV 抱合体，NDV および NODV 抱合体が，ラットではシクロヘキサン環の cis-水酸化体が，イヌでは ODV 抱合体が，サルでは NNODV が主代謝物として検出された。ODV および NDV への代謝に寄与する主たる CYP 分子種は，それぞれ CYP2D6 および CYP3A3/4 であることが示された。なお，組換えヒト CYP 酵素を用いた *in vitro* 試験において，CYP2C19 もベンラファキシンの代謝に関与することが示唆されたが[5]，CYP2D6 および CYP3A3/4 と比べてその寄与は小さいと考えられる。

ベンラファキシンの R 体をラットに経口投与した後の血漿中に S 体は検出されず，また S 体を投与した際の血漿中には微量の R 体が検出されたが，これは投与液中に含まれていた微量の R 体に起因するものと考えられたことから，R 体および S 体は生体内で相互変換しないことが示された。

3.4. 排泄

^{14}C-ベンラファキシンをマウス，ラット，イヌおよびサルに経口投与した後，投与後 72 時間までに放射能の 85%以上が尿中に排泄されたことから，いずれの動物種においてもベンラファキシンの消化管吸収率は高いことが示された。

^{14}C-ベンラファキシンをラットに静脈内投与した後の胆汁中放射能排泄率は低く，血液中放射能濃度は胆管カニューレ処置ラットと偽手術処置ラットで同様の推移を示したことから，腸肝循環の影響はほとんどないものと考えられた。

^{14}C-ベンラファキシンを授乳ラットに経口投与した後，放射能は乳汁中に排泄されることが示された。このことから添付文書で注意喚起を行っている。

3.5. 薬物動態学的薬物相互作用

ベンラファキシンおよび ODV を用いた *in vitro* での薬物相互作用試験において，ベンラファキシンおよび ODV は CYP2D6 に対して弱い阻害作用を示したが，不可逆的阻害剤ではないことが示唆された。一方，CYP2D6 の基質となるイミプラミンとベンラファキシンを併用した臨床試験において，イミプラミンおよびイミプラミン 2-水酸化体の曝露量への影響は認められなかった（CTD 2.7.2.2.5.7 項参照）ことから，臨床用量においてベンラファキシンおよびその代謝物である ODV が CYP2D6 で代謝される薬剤の薬物動態に対して影響を与える可能性は低いと考えられた。なお，*in vitro* 試験結果からベンラファキシンによる CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 の阻害に起因した薬物相

互作用, ならびに代謝物である ODV による CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 および CYP3A4 の阻害に起因する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。NDV を用いた *in vitro* での薬物相互作用試験において，CYP2D6 の阻害に起因した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ベンラファキシンのラットへの反復経口投与および ODV を用いた *in vitro* 試験により，臨床用量ではベンラファキシンによる CYP 分子種の誘導および ODV による CYP3A4 誘導が生じる可能性は低いと考えられた。

ベンラファキシンを用いた *in vitro* 試験により，ベンラファキシンは，p-ニトロフェノールおよびエストロンのグルクロン酸抱合反応に影響しなかったのに対して, モルヒネのグルクロン酸抱合反応を競合的に阻害したものの, 臨床において本薬によるモルヒネのグルクロン酸抱合反応の阻害に基づく薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ベンラファキシンおよび ODV による P-gp 阻害は認められず，P-gp 排出トランスポーターを介した薬物相互作用の起こる可能性は低いものと考えられた。

4. 毒性試験

毒性試験においては，ベンラファキシンの安全性を評価するために，マウスおよびラットを用いた単回経口投与毒性試験，ラットを用いた最長 6 ヵ月間の反復経口投与毒性試験，イヌを用いた最長 12 ヵ月間の反復経口投与毒性試験，*in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験，マウスおよびラットを用いたがん原性試験，ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験，ラットおよびサルを用いた依存性試験を実施した。なお，非げっ歯類の急性毒性は，イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の初回投与後に評価した。トキシコキネティクス（TK）は，ラットおよびイヌを用いた単回経口投与試験ならびにラットを用いたがん原性試験において評価した。また，ヒトにおける主要代謝物である ODV の作用について，ラットおよびイヌを用いた ODV の反復投与毒性試験，ラットを用いた ODV のがん原性試験および生殖発生毒性試験によって ODV の安全性を評価した。

4.1. 単回投与毒性試験

単回経口投与による概略の致死量は，マウスでは 320 mg/kg，ラットで 400 mg/kg（雄），280 mg/kg（雌）であった。

非げっ歯類の単回経口投与における急性毒性について，イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の初回投与後に評価した結果，明らかな急性毒性発現用量は 25 mg/kg，概略の致死量は 75 mg/kg と考えられた。

4.2. 反復投与毒性試験

ラット 28 日間経口投与用量設定試験（3，30，100，300，370 mg/kg/日）では，100 mg/kg/日以上で流涎および直腸温低下，300 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重抑制および下腹部被毛の尿汚れ，370 mg/kg/日で死亡，間代性･強直性痙攣，自発運動量減少，運動失調，呼吸困難，振戦および糞排泄減少がみられ，無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（4.5，40，170，340 mg/kg/日）では，40 mg/kg/日以上で流涎，散瞳および接触過敏，170 mg/kg/日以上で死亡，間代性･強直性痙攣，振戦，自発運動量減少，摂餌量減少を伴う体重抑制，直腸温度の低下および下腹部被毛の尿汚れ，340 mg/kg/日で運動失調が認められ，無毒性量は 40 mg/kg/日と考えられた。

イヌ 28 日間経口投与用量設定試験（5，25，50，75 mg/kg/日）では，5 mg/kg/日以上で瞳孔反射の低下または消失を伴う散瞳，25 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重減少，痙攣および流涎，50 mg/kg/日以上で死亡が認められ，無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられた。

イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験（2，7，22 mg/kg/日）では，2 mg/kg/日以上で瞳孔反射の低下または消失を伴う散瞳，22 mg/kg/日で流涎，異常姿勢，舌なめずり行動，見当識障害が観察され，無毒性量は 7 mg/kg/日と考えられた。

イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4，10，24 mg/kg/日）では，4 mg/kg/日以上で散瞳，10 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重減少が認められ，無毒性量は 4 mg/kg/日と考えられた。

サル 27 日間経口投与毒性試験（25，80，125，170，260 mg/kg/日）では，80 mg/kg/日以上で ALT，AST および尿素窒素の上昇，125 mg/kg/日以上で死亡，摂餌量減少を伴う体重減少，協調運動の低下，痙攣および散瞳が認められ，無毒性量は 25 mg/kg/日と考えられた。

4.3. 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験，ほ乳類の培養細胞またはラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験，ならびにマウス骨髄細胞を用いる小核試験において，ベンラファキシンは遺伝毒性を示さなかった。

4.4. がん原性試験

マウス 18 ヵ月間がん原性試験（10，35，120 mg/kg/日）およびラット 24 ヵ月間がん原性試験（10，35，120 mg/kg/日）において，ベンラファキシンはがん原性を示さなかった。

4.5. 生殖発生毒性試験

ラット受胎能および一般生殖能試験（10，30，60 mg/kg/日）では，60 mg/kg/日で母動物の摂餌量減少を伴う体重抑制が認められたが，雄親動物の一般毒性，雌雄生殖能および次世代動物にベンラファキシン投与による影響は認められなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性に関しては 30 mg/kg/日，雄親動物の一般毒性，雌雄生殖能および次世代動物に関しては 60 mg/kg/日と考えられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験（20，40，80 mg/kg/日）およびウサギ胚・胎児発生に関する試験（15，30，90 mg/kg/日）では，90 mg/kg/日でウサギ母動物の摂餌量減少を伴う体重抑制が認められたが，いずれの動物種にもベンラファキシンによる催奇形性は認められなかった。無毒性量は，ラットでは母動物，次世代動物とも 80 mg/kg/日，ウサギでは母動物で 30 mg/kg/日，次世代動物で 90 mg/kg/日と考えられた。

ラット周産期および授乳期投与試験（10，30，80 mg/kg/日）では，80 mg/kg/日で母動物に体重増加抑制および哺育放棄がみられ，30 mg/kg/日以上で胎児の離乳前生存率の低下ならびに体重抑制が認められたことから，母動物の一般毒性および生殖能に関する無毒性量は 30 mg/kg/日，次世代発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

4.6. 依存性試験

ラット身体依存性試験では休薬開始後の体重推移や一般状態に退薬症候を示唆する変化は認められず，ベンラファキシンによる身体依存性は認められなかった。サルの薬物自己投与試験では強化効果が認められたものの，退薬症候や探索行動は観察されなかった。

4.7. 代謝物の毒性試験

ODV のラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（30，100，300 mg/kg/日）では，100 mg/kg/日以上で流涎，300 mg/kg/日の雄で摂餌量減少を伴う体重抑制が認められ，無毒性量は雄で 100 mg/kg/日および雌で 300 mg/kg/日と考えられた。ODV のイヌ 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験（5，15，50 mg/kg/日）では，いずれの用量においても毒性学的に意義のある変化は認められず，無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。

ラットにおける ODV の 24 ヵ月間投与がん原性試験において，がん原性はみられなかった。

ODV のラット受胎能に関する試験およびラットの胚・胎児発生毒性試験においては，雄親動物では 30 mg/kg/日以上で前立腺の絶対重量および体重比相対重量の減少ならびに体重増加抑制が認められ，

母動物では高用量（100 mg/kg/日または 300 mg/kg/日）で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められたほか， 30 mg/kg/日以上で性周期の異常（発情間期の延長）および 100 mg/kg/日以上に受胎能の低下がみられた，また雌雄生殖ホルモンへの影響に関する追加試験においては，雌の発情休止期のプロラクチンおよびエストロゲン濃度の減少ならびに性周期への影響が認められた。なお，催奇形性はみられず，次世代の発達にも ODV 投与による影響はみられなかった。

以上の代謝物の毒性試験結果から，受胎能への影響を除き ODV は親化合物であるベンラファキシン以上の毒性は有さないことが示された。

5. 総括および結論

5.1. 薬理試験

ベンラファキシンは，*in vitro* で 5-HT トランスポーターおよび NA トランスポーターに選択的に結合し，5-HT および NA の取り込みを阻害した。さらに，これらの結果から期待される脳内の NA 濃度の増加が，*in vivo* マイクロダイアリシス試験において確認された。5-HT 濃度についても，5-HT_{1A} 拮抗薬との併用によりその増加が同試験で観察された。また，これらの作用はヒトにおける主要代謝物である ODV においても認められた。

行動薬理学的な抗うつ薬の評価モデルである尾懸垂モデルおよび強制水泳試験において，ベンラファキシンは無動時間を短縮し抗うつ薬様の作用を示した。さらに，学習性無力モデルおよび居住者・侵入者設定による攻撃行動モデルにおいても既存の抗うつ薬と同様の作用を示した。尾懸垂モデルおよび居住者・侵入者設定による攻撃行動モデルにおいて検討を行った ODV も，同様に抗うつ薬様の作用を示した。

以上のことから，ベンラファキシンおよびヒトにおける主要代謝物である ODV は，5-HT トランスポーターおよび NA トランスポーターを選択的に阻害することにより，5-HT および NA 量を増加させ，抗うつ作用を発揮することが示唆された。

なお，ベンラファキシンおよび ODV は不斉炭素を有することから，R 体および S 体の立体異性体が存在する。それぞれの R 体および S 体はいずれも 5-HT および NA の取り込み阻害作用を示したが，ベンラファキシン S 体の NA 取り込み阻害作用は R 体の約 1/4 の強さであった。また，ヒトで認められる ODV 以外の代謝物である WY-45,494（NDV），WY-46,689（NODV），WY-46,965（NNODV）のモノアミントランスポーターに対する作用を検討した結果，WY-45,494（NDV）は 5-HT，NA および DA 取り込み阻害作用を示したが，いずれも弱い作用であった。WY-46,689（NODV）および WY-46,965（NNODV）も弱い 5-HT 取り込み阻害作用を示したが，NA および DA 取り込み阻害作用は示さなかった。これらは，その作用の程度とヒトでの存在比（CTD 2.7.2.2.2.5 項）を考慮すると，ヒトにおける薬効には寄与する可能性は低いと考えられた。さらにその他の代謝物のモノアミントランスポーターに対する作用の検討では，WY-47,877 がベンラファキシンおよび ODV の 1/3（IC_{50} 値比較）程度の 5-HT 取り込み阻害作用と弱い NA および DA 取り込み阻害作用を示したが，WY-47,877 はヒト血漿中にはほとんど認められないことが示唆され（CTD 2.7.2.2.2.5 項），ヒトにおける薬効には寄与していないと考えられた。なお，ベンラファキシンおよび ODV は弱い DA 取り込み阻害作用を有するが，ヒトに臨床用量を投与した際に推測される血漿中濃度から，DA 取り込み阻害作用が有効性および安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

同種同効薬との薬理作用の比較について，各種の効力を裏付ける試験で古くから抗うつ薬として知られるデシプラミンと比較を行い，ベンラファキシンおよび ODV はデシプラミンと同様の抗うつ薬様作用を有することを示したが，デシプラミンは現在本邦においては販売されていない。一方，近年，選択的に 5-HT トランスポーターに作用する選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Serotonin Selective Reuptake Inhibitor：SSRI）や，ベンラファキシンおよび ODV と同様，5-HT および NA トランスポーターに選択的に作用する SNRI が開発され，臨床で用いられており，本邦では既に，SSRI としてフルボキサミン，パロキセチン，セルトラリンおよびエスシタロプラムが承認され，また，SNRI としてミルナシプランおよびデュロキセチンが承認されている。これらの薬物とベンラファキシンおよび

ODV の比較試験は行っていないが，本邦で使用されている代表的な抗うつ薬との比較のため，以下に文献的考察を示す。

ラットの強制水泳試験による評価で，測定の 23.5，5，1 時間前の 3 回皮下投与した際のベンラファキシン，デュロキセチンおよびミルナシプランの作用が報告されている[6]。ベンラファキシンは 10～80 mg/kg の投与量で 10 mg/kg から，デュロキセチンは 5～40 mg/kg の投与量で 10 mg/kg から，ミルナシプランは 5～40 mg/kg の投与量で 20 mg/kg から用量依存的で有意な無動時間の短縮作用を示したことから，本測定系においてベンラファキシンはデュロキセチンと同用量から，また，ミルナシプランよりも低用量から抗うつ作用を発揮することが示された。同評価系で，パロキセチンは 5～40 mg/kg の投与量において 20 mg/kg から，セルトラリンは 5～40 mg/kg の投与量で 20 mg/kg から活性を示すことが報告されている[7]。

また，マウスの強制水泳試験において，測定 30 分前に単回腹腔内投与したベンラファキシン，デュロキセチンおよびエスシタロプラムの作用が報告されている[8]。ベンラファキシンは 2～64 mg/kg の投与量で 8 mg/kg から，デュロキセチンは 4～32 mg/kg の投与量で 16 mg/kg から，エスシタロプラムは 4～32 mg/kg の投与量で 8 mg/kg から有意な無動時間の短縮が認められ，また，無動状態が発現する潜時の有意な延長が，ベンラファキシンは 4 mg/kg から，デュロキセチンは 4 mg/kg から，エスシタロプラムは 8 mg/kg から認められた。

別の研究者らにより 4 週齢および 40 週齢のマウスを用いて測定 30 分前にベンラファキシン, セルトラリンまたはフルボキサミンを単回腹腔内投与した際の評価では，4 週齢のマウスを用いた場合，ベンラファキシンは 4～16 mg/kg の投与量で 8 mg/kg から，セルトラリンは 8～32 mg/kg の投与量で 16 mg/kg から，フルボキサミンは 4～16 mg/kg の投与量で 16 mg/kg から，有意な無動時間の短縮が認められた。40 週齢のマウスを用いた際には，ベンラファキシンおよびセルトラリンでは 16 mg/kg で有意な無動時間の短縮が認められたが，フルボキサミンでは作用が認められなかった[9]。

また，ラットの強制水泳試験において，測定 60 分前に 15 mg/kg の用量で経口投与した ODV は，有意な無動時間の短縮作用を示した[10]。

以上のように，ベンラファキシンの抗うつ薬様作用は他の SSRI および SNRI と同程度であった。

Table 5.　強制水泳試験における抗うつ作用の比較

動物種および投与法	薬剤	最小有効用量[b]（mg/kg）
ラット反復皮下投与[6, 7, a] （測定前 23.5，5，1 時間に 3 回投与）	ベンラファキシン	10
	ミルナシプラン	20
	デュロキセチン	10
	パロキセチン	20
	セルトラリン	20
マウス単回腹腔内投与[8]	ベンラファキシン	8 [4][b]
	デュロキセチン	16 [4][b]
	エスシタロプラム	8 [8][b]
マウス単回腹腔内投与[9] （4 週齢および 40 週齢）	ベンラファキシン	8（4 週齢），　16（40 週齢）
	セルトラリン	16（4 週齢），　16（40 週齢）
	フルボキサミン	16（4 週齢），>16（40 週齢）
ラット単回経口投与	ODV	15[c]

a: ベンラファキシン，ミルナシプランおよびデュロキセチンは，参考文献 6 に記載，パロキセチンおよびセルトラリンは参考文献 7 に記載
b: 無動時間短縮作用の最小有効用量を示す。[　]は無動時間発現潜時延長作用の最小有効用量を示す。
c: 1 用量のみでの評価

また，作用機序に関して，*in vitro* および *in vivo* での 5-HT トランスポーターおよび NA トランスポーターへの作用を文献を用いて比較した結果を Table 6 に示す。

Table 6.　5-HT および NA 取り込み阻害作用の比較

5-HT および NA トランスポーターへの結合親和性（Ki 値: nmol/L） [11]

	5-HT	NA	NA/5-HT 比
ベンラファキシン	74 ± 1.9	1260 ± 144	17
フルボキサミン	6.7 ± 0.2	1361 ± 36	203
パロキセチン	0.04 ± 0.004	11.8 ± 0.6	294

5-HT および NA トランスポーターへの結合親和性（Ki 値: nmol/L） [12]

	5-HT	NA	NA/5-HT 比
ベンラファキシン	82 ± 3	2483 ± 43	30
デュロキセチン	0.8 ± 0.04	7.5 ± 0.3	9.3
ミルナシプラン	123 ± 11	200 ± 2	1.6
セルトラリン	0.9 ± 0.2	715 ± 52	794

***in vitro* 取り込み阻害作用（IC_{50}: nmol/L）** [13]

	5-HT	NA	NA/5-HT 比
ミルナシプラン	203	100	0.5

***in vitro* 取り込み阻害作用（IC_{50}: nmol/L）**

	5-HT	NA	NA/5-HT 比
ODV[a]	47.3 ± 19.4	531 ± 113	11
ODV[b]	0.18	1.16	6

a: 4.2.1.1.3 RPT-50669
b: 4.2.1.1.5 GTR-14602

***in vivo* 取り込み阻害作用（ED_{50}: mg/kg, i.p.）** [12]

	5-HT	NA	NA/5-HT 比
ベンラファキシン	5.9	>100	>17
デュロキセチン	2.3	14.9	6.5
ミルナシプラン	24.6	43.5	1.8
セルトラリン	1	>30	>30

***in vivo* 細胞外 5-HT および NA 濃度増加作用（ピーク増加%）** [a, 12]

		5-HT	NA	NA/5-HT 比
ベンラファキシン	5 mg/kg (i.p.)	176 ± 19	181 ± 18	1.0
	15 mg/kg (i.p.)	278 ± 35	196 ± 23	0.71
	40 mg/kg (i.p.)	274 ± 34	260 ± 20	0.95
デュロキセチン	5 mg/kg (i.p.)	216 ± 35	196 ± 10	0.91
	15 mg/kg (i.p.)	217 ± 23	296 ± 13	1.4
ミルナシプラン	5 mg/kg (i.p.)	120 ± 10	142 ± 14	1.2
	40 mg/kg (i.p.)	165 ± 21	168 ± 8	1.0

a: ベースラインに対する増加率（%）

***in vivo* 細胞外 5-HT および NA 濃度増加作用（ピーク増加%）** [a,b]

		5-HT	NA	NA/5-HT 比
ODV	30 mg/kg (s.c.)	293 ± 107	232 ± 33	0.79

a: ベースラインに対する増加率（%）
b: 4.2.1.1.13 RPT-43824

in vitro での比較では，5-HT トランスポーターおよび NA トランスポーターに対する作用の強さや 5-HT に対する選択性（NA/5-HT 比）には薬剤ごとに違いがあるが，ベンラファキシン，デュロキセチン，ミルナシプラン，フルボキサミンの *in vivo* 動物モデルにおける有効用量は前述のように類似していた。ODV に関しては 1 用量のみの評価で最小有効用量は明らかではないが，同等用量で有効性を発揮することが確認された。また，*in vivo* の細胞外 5-HT および NA 濃度増加試験では，評価された用量範囲において，ベンラファキシンおよび ODV の最大効力はデュロキセチンとほぼ同等であり，ミルナシプランより高い作用を示した。抗うつ作用の効力の比較は臨床試験により行われるべきものと考えるが，動物モデルにおいては，ベンラファキシンおよび ODV の抗うつ薬様作用は *in vitro* プロファイルの違いにかかわらず同程度であった。

なお，複数の抗うつ薬の臨床試験のメタアナリシスによると，ベンラファキシンとデュロキセチンの有効性に有意な差はみられなかったものの忍容性の点でベンラファキシンが優れ有用であると考えられること[14]，12 種類の新規抗うつ薬のネットワークメタアナリシスで本剤の有効性は上位に位置づけられ，SNRI の中では最も優れているとされていること[15]，SSRI に十分な反応を示さなかった患者に対して別の SSRI に変更するよりもベンラファキシンに変更すると有意な寛解が得られること[16]が示されている。

既存の抗うつ薬において抗不安作用および鎮痛作用が報告されていることから[17, 18]，副次的薬理作用として，抗不安作用の評価系として用いられている 4-plate 試験ならびに鎮痛作用の評価系として用いられている酢酸ライジング試験，PBQ ライジング試験，ホットプレート試験およびテイルフリック試験におけるベンラファキシンの作用を検討した。また，4-plate 試験および酢酸ライジング試験で ODV の作用を検討した。その結果，ベンラファキシンは，上位中枢を介さない脊髄反射での評価系であるテイルフリック試験を除き，いずれの試験においてもほぼ同等の用量域で作用を示し，抗不安作用および鎮痛作用を有することが示唆された。また，ODV も同様に 4-plate 試験および酢酸ライジング試験で効果を示し，抗不安作用および鎮痛作用を有することが示唆された。

ベンラファキシンは，マウスへの経口投与により薬効発現用量で最大電撃痙攣抑制作用（ED_{50} 値：23.2 mg/kg）を示し，これはセロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害による抗痙攣作用[3]によるものと考えられた。この抗痙攣作用は，痙攣閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく，発作焦点からてんかん発射の広がりを阻止することによるものと考えられる[19, 20]。一方，ベンラファキシンの一般毒性試験では，マウス，ラット，イヌおよびサルへの高用量投与（マウスで 320 mg/kg 以上[a]，ラットで 170 mg/kg/日以上[b]，イヌで 25 mg/kg/日以上[c]，サルで 125 mg/kg/日以上[d]）により痙攣が認められている。これに符合し，ラットペンチレンテトラゾール誘発痙攣増強モデルにおいて，ベンラファキシンの 25 mg/kg または 50 mg/kg 投与では痙攣は認められず，75，100 および 150 mg/kg では痙攣が発現したとの報告がある[21]。高用量での痙攣誘発作用はデュロキセチン[22]およびミルナシ

[a] CTD 2.6.6.2.1 項，マウス単回経口投与毒性試験
[b] CTD 2.6.6.3.2.1 項，ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験
[c] CTD 2.6.6.3.1.2 項，イヌ 28 日間経口投与毒性試験
[d] CTD 2.6.6.3.1.3 項，サル 27 日間経口投与毒性試験

プラン[23]でも認められており，ベンラファキシンおよびデュロキセチンは弱いドパミン取り込み阻害作用を有すること[22]，またミルナシプランではドパミン取り込み阻害作用は確認されていないが *in vivo* では脳内ドパミン量をデュロキセチンと同様に上昇させることから[24,25]，高用量での脳内ドパミン上昇が関連する可能性も考えられたが，痙攣発現機序の詳細に関しては明らかではない[21]。なお，毒性試験において最も低い曝露量で痙攣の発症が認められたのはサルへの 125 mg/kg/日以上の反復投与であり，125 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 829 ng/mL および 3750 ng•hr/mL 程度[a]と推定され，臨床での曝露量[b]と比較したときの曝露比（総薬物濃度）は，それぞれ 1.9 倍および 0.5 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を体重 50 kg，体表面積 1.5 m^2 のヒトに投与した場合の体表面積換算[26]における曝露比は，1.6 倍であった。

また，運動機能および睡眠に対しては，ベンラファキシンが影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。一方，一般薬理試験で検討された用量を超える用量（ラットで 170 mg/kg/日，イヌで 50 mg/kg/日）を投与した一般毒性試験では，自発運動量減少および運動失調等が認められているが，これはデュロキセチンやフルボキサミンなどの他の SNRI および SSRI でも共通してみられる所見[22,27,28]であり，本薬の薬理作用であるセロトニン取り込み阻害作用に基づく変化であると考えられる。

以上，ベンラファキシンは低用量では抗痙攣作用，高用量では運動機能への影響および痙攣誘発作用を有することが示された。また，臨床においても痙攣が報告されていることから（CTD 2.5.5.4.5.5 項），添付文書で注意喚起を行っている。

なお，ODV ではマウスへの高用量腹腔内投与により痙攣誘発作用が認められたのみで，ODV による新規な中枢神経系への影響は認められなかった。マウスで認められた高用量での痙攣誘発作用はベンラファキシンと同様に，脳内のドパミン上昇が関連しているものと考えられた。ODV の一般薬理試験では血中 ODV 濃度測定を実施していないが，ODV のマウスへの 100 mg/kg 単回腹腔内投与時の C_{max} は 9403 ng/mL 程度と推定され[c]，臨床での ODV 曝露量[d]から曝露比は 18 倍と推定された。

なお，ODV の一般毒性試験では，ODV のラットへの 300 mg/kg[非結合型 C_{max}：4032 ng/mL（雄），4973 ng/mL（雌）][e,f]およびイヌへの 50 mg/kg[非結合型 C_{max} : 4826 ng/mL（雄），5423 ng/mL（雌）][e,f]

---

[a] サルにベンラファキシンを 10 mg/kg/日の用量で単回経口投与したときの C_{max} および AUC_{inf} はそれぞれ 66.3 ng/mL および 300 ng･hr/mL であることから，用量比換算により 125 mg/kg/日における C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 829 ng/mL および 3750 ng･hr/mL と推定される。

[b] 日本人の CYP2D6 Poor metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき（ベンラファキシンの曝露量が最も高くなる条件）の定常状態における推定 C_{max} および AUC_{24} は，それぞれ 426 ng/mL および 8291 ng•hr/mL（試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330）となる。

[c] マウスにベンラファキシンを 100 mg/kg/日の用量で 14 日間経口投与したときの C_{max} は 9403 ng/mL であることから，100 mg/kg/日を単回腹腔内投与したときの C_{max} は低く見積もっても 9403 ng/mL 程度と推定される。

[d] 日本人の CYP2D6 Extensive metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき（ODV の曝露量が最も高くなる条件）の ODV の定常状態における推定 C_{max} は 533 ng/mL である（試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330）。

[e] CTD 2.6.7 項，Table 3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

[f] CTD 2.6.4.4 項，ODV の蛋白結合率（ラット：39.6%，イヌ：26.0%）

の反復投与によっても痙攣誘発作用は認められておらず[a]，臨床での ODV 曝露量（日本人，非結合型 C_{max}：374 ng/mL）[b]から安全域は 11 倍以上と推定された。

ベンラファキシン投与による，イヌの肺コンダクタンスおよび動的コンプライアンスへの影響はみられず，モルモットの肺抵抗および動的コンプライアンスへの影響は認められなかった。なお，ベンラファキシンの一般毒性試験ではマウスおよびラットの高用量投与群で緩徐呼吸および呼吸困難が認められたが，これらの変化はいずれも一般状態悪化の認められた例と一致しており，直接的な呼吸器系への影響によるものではないと考えられた。これらのことから，ベンラファキシン投与により，臨床上問題となる呼吸系の副作用が生じる可能性は低いと考えられた。実際に，臨床における主要な副作用として，特に注意喚起すべき呼吸系の副作用は報告されていない。なお，ODV においても，ベンラファキシンと同様に呼吸系への影響は認められなかった。

ベンラファキシン投与により，イヌ，ラットおよび麻酔ネコにおいて心拍数増加および平均動脈圧の上昇が認められた。ノルアドレナリンは交感神経系で心拍数および平均動脈圧を上昇させることから，これらの所見は本薬の薬理作用であるノルアドレナリン再取り込み阻害作用が関与しているものと考えられた。一方，高用量を投与した麻酔ネコに認められた平均動脈圧の低下は，本薬のセロトニン再取り込み阻害作用に起因した過剰のセロトニンによる末梢血管拡張作用の関与[4]が推察される。さらに，麻酔ネコにおいてベンラファキシンはアドレナリン作動性・ジメチルフェニルピペラジニウム作動性・ノルアドレナリン作動性昇圧反応を増強したが，アセチルコリンによる降圧反応には影響を及ぼさなかった。これらの昇圧反応増強作用は，本薬の薬理作用であるノルアドレナリン再取り込み阻害作用に基づくものと考えられた。当該試験におけるベンラファキシン高用量投与では自律神経作動薬による昇圧反応の増強は観察されなかったが，これはベンラファキシンの高用量投与でみられる血圧低下作用により相殺されたものと考えられた。なお，麻酔イヌを用いた心刺激伝導系に対する検討では，AH 時間および HV 時間の軽微な延長がみられ，刺激伝導系に対する軽度のカルシウムチャネルおよびナトリウムチャネルの阻害の可能性が考えられたが，当該試験で心房および心室における刺激伝導時間への影響が認められなかったこと，イヌの 12 ヵ月間経口投与毒性試験では 24 mg/kg/日投与でも心拍数および心電図パラメータに異常がみられなかったことから（CTD 2.6.6.3.2.3 項），これらの心臓興奮伝導時間の軽微な延長は臨床上大きな問題とはならないものと考えた。なお，一般毒性試験では，イヌの 6 ヵ月間反復投与毒性試験（CTD 2.6.6.3.2.2 項）の 22 mg/kg/日投与でみられた一過性の心拍数低下の発現機序は不明であり，その他の心血管系への影響を示唆する一般状態，心電図変化および病理学的所見は認められなかった。以上のように，心拍数および血圧への影響は心血管系に対する本薬の直接的な作用ではなく，自律神経系を介した作用に基づくものと考えられた。臨床では，ベンラファキシンの投与により，高用量になると血圧および脈拍数はわずかに増加する傾向がみられた（CTD 2.5.5.4.5.6 項）。これらのことから，心血管系への影響について添付文書で注意喚起を行っている。

---

[a] CTD 2.6.6.8.2 項，代謝物の毒性試験

[b] 日本人の CYP2D6 Extensive metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき（ODV の曝露量が最も高くなる条件）の ODV の定常状態における推定 C_{max} は 533 ng/mL である（試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330）。

また，ベンラファキシンによる hERG 電流阻害の IC_{50} 値は 47.0 µmol/L（13.0 µg/mL）[a]であること，また臨床でのベンラファキシン曝露量（日本人，非結合型 C_{max}：0.310 µg/mL）[b]は IC_{50} 値の 40 倍以上であることから[29, 30]，臨床用量における hERG 電流に対する影響はほとんどないものと考えられる。実際，臨床曝露量と同程度[c]まで達したイヌにおいても QT 間隔を含めた心血管系の変化は認められていない。一方，ODV では，ベンラファキシンと同様に自律神経系を介した心拍数および血圧への影響がみられた以外は，心血管系への影響は認められなかった。麻酔イヌへの ODV 静脈内投与によって，軽度の平均動脈圧の低下がみられたが，偶発的な変化である可能性が考えられた。なお，ODV のラットおよびイヌの反復投与毒性試験において心血管系への影響を示唆する一般症状，心電図変化および病理学的所見は認められていない。

[a] ベンラファキシン遊離塩基分子量：277.41

[b] 日本人の CYP2D6 Poor metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき（ベンラファキシンの曝露量が最も高くなる条件）の定常状態における推定 C_{max} は 426 ng/mL であり（試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330），ヒトにおけるベンラファキシンの *in vitro* 血漿蛋白結合率（27.2%）で補正すると，非結合型薬物濃度は 310 ng/mL となる。

[c] CTD 2.6.6.3.2.3 項，イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験における無毒性量 4 mg/kg/日の非結合型 C_{max}：328 ng/mL

5.2. 薬物動態試験

吸収に関する検討では，P-gp を発現した Caco-2 細胞を用いた検討において，ベンラファキシンおよび ODV はいずれも P-gp の基質ではないと考えられた。

ベンラファキシン単回経口投与後のマウス（10 mg/kg～120 mg/kg），ラット（10 mg/kg～120 mg/kg）およびイヌ（4 mg/kg～22 mg/kg）における未変化体の C_{max} および AUC は，いずれの動物種においても用量の増加比を上回って増加し，非線形であることが示された。

ベンラファキシン単回経口投与後のラットにおいて，雄ラットの未変化体 AUC が雌ラットに比べて低い値を示したことから，ベンラファキシンの血漿中濃度には雌雄差が存在することが示された。このことは，ラットでは雌雄差の存在する代謝酵素による代謝が主たる消失機序であることに起因する可能性が高いと考えられた。イヌでは血漿中濃度に雌雄差は認められなかった。

ベンラファキシンをラット，イヌおよびサルに単回経口投与した後の BA はそれぞれ 12.6%，59.8%および 6.5%であり，ベンラファキシンの BA に種差が存在することが示された。一方，ラット，イヌおよびサルに ^{14}C-ベンラファキシンを単回経口投与した後，放射能の大部分が尿中に排泄されたことから，いずれの動物種においてもベンラファキシンの消化管吸収率は高いことが示された。これらの結果から，ラット，イヌおよびサルにおける BA の種差は初回通過効果の差によるものと考えられた。

ベンラファキシンの R 体および S 体を単回経口投与した後の BA は，ラットでは 4.1%および 28.0%，サルでは 1.0%未満および 12.1%であり，R 体に比べて S 体の方が BA は大きいことが示された。ラットおよびサルにおけるベンラファキシンの消化管吸収率が高いことから，S 体に比べて R 体の方が経口投与後の初回通過効果が大きいことが示唆された。

いずれの動物種においても，ベンラファキシン反復投与による蓄積はみられなかった。

分布に関する検討では，^{14}C-ベンラファキシンをアルビノラットに経口投与した後の放射能は組織に広く分布したものの，長時間にわたり高濃度の放射能が認められる組織はなかった。

^{14}C-ODV をアルビノまたは有色ラットに経口投与した後の放射能は，いずれにおいても速やかに組織中に広く分布したが，アルビノラットのぶどう膜および皮膚における ^{14}C-ODV 由来放射能は有色ラットの場合と比較して低く，消失もより速やかであったことから，^{14}C-ODV はメラニン含有組織へ軽度の親和性を有することが示された。ベンラファキシンは ODV と同一の塩基性官能基を有することから，ODV と同様にメラニン含有組織に軽度の親和性を有すると考えられる。

^{14}C-ベンラファキシンをラットに経口投与した後，ベンラファキシンおよび ODV の中枢移行性は良好であることが示された。

^{14}C-ベンラファキシンを妊娠ウサギに経口投与した後，ベンラファキシンおよび ODV は胎児に移行することが示された。このことから添付文書で「妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与した実験で、胎児への移行が認められた」と注意喚起を行っている。

ベンラファキシンおよび ODV のラット，イヌおよびヒト血漿または血清中における蛋白結合率に濃度依存性はみられず，いずれの動物種においても，それぞれ約 20%～37%および約 25%～40%であっ

た。ヒトにおけるベンラファキシンおよびODVの血漿蛋白結合率はいずれも約30%と比較的低かったことから，蛋白結合の置換に基づく薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

代謝に関する検討では，^{14}C-ベンラファキシン経口投与後のマウス，ラット，イヌおよびサルにおける尿中代謝物には種差が認められ，マウスではODV抱合体，NDVおよびNODV抱合体が，ラットではシクロヘキサン環のcis-水酸化体が，イヌではODV抱合体が，サルではNNODVが主代謝物として検出された。ODVおよびNDVへの代謝に寄与する主たるCYP分子種は，それぞれCYP2D6およびCYP3A3/4であることが示された。なお，組換えヒトCYP酵素を用いた*in vitro*試験において，CYP2C19もベンラファキシンの代謝に関与することが示唆されたが[31]，CYP2D6およびCYP3A3/4と比べてその寄与は小さいと考えられる。

ベンラファキシンのR体をラットに経口投与した後の血漿中にS体は検出されず，またS体を投与した際の血漿中には微量のR体が検出されたが，これは投与液中に含まれていた微量のR体に起因するものと考えられたことから，R体およびS体は生体内で相互変換しないことが示された。

排泄に関する検討では，^{14}C-ベンラファキシンをマウス，ラット，イヌおよびサルに経口投与した後，投与後72時間までに放射能の85%以上が尿中に排泄されたことから，いずれの動物種においてもベンラファキシンの消化管吸収率は高いことが示された。

^{14}C-ベンラファキシンをラットに静脈内投与した後の胆汁中放射能排泄率は低く，血液中放射能濃度は胆管カニューレ処置ラットと偽手術処置ラットで同様の推移を示したことから，腸肝循環の影響はほとんどないものと考えられた。

^{14}C-ベンラファキシンを授乳ラットに経口投与した後，放射能は乳汁中に排泄されることが示された。このことから添付文書で「ラット及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている」と注意喚起を行っている。

ベンラファキシンおよびODVを用いた*in vitro*での薬物相互作用試験において，ベンラファキシンおよびODVはCYP2D6に対して弱い阻害作用を示したが，不可逆的阻害剤ではないことが示唆された。一方，CYP2D6の基質となるイミプラミンとベンラファキシンを併用した臨床試験において，イミプラミンおよびイミプラミン2-水酸化体の曝露量への影響は認められなかった（CTD 2.7.2.2.5.7項参照）ことから，臨床用量においてベンラファキシンおよびその代謝物であるODVがCYP2D6で代謝される薬剤の薬物動態に対して影響を与える可能性は低いと考えられた。なお，*in vitro*試験結果からベンラファキシンによるCYP1A2，CYP2C9，CYP2C19およびCYP3A4の阻害に起因した薬物相互作用，ならびに代謝物であるODVによるCYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1およびCYP3A4の阻害に起因する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。NDVを用いた*in vitro*での薬物相互作用試験において，CYP2D6の阻害に起因した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ベンラファキシンのラットへの反復経口投与およびODVを用いた*in vitro*試験により，臨床用量ではベンラファキシンによるCYP分子種の誘導およびODVによるCYP3A4誘導が生じる可能性は低いと考えられた。

ベンラファキシンを用いた*in vitro*試験により，ベンラファキシンは，p-ニトロフェノールおよびエストロンのグルクロン酸抱合反応に影響しなかったのに対して，モルヒネのグルクロン酸抱合反応を

競合的に阻害したものの, 臨床において本薬によるモルヒネのグルクロン酸抱合反応の阻害に基づく薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ベンラファキシンおよび ODV による P-gp 阻害は認められず，P-gp 排出トランスポーターを介した薬物相互作用の起こる可能性は低いものと考えられた。

5.3. 毒性試験

一般毒性試験では，すべての動物種に共通して，流涎，散瞳，振戦，痙攣および運動失調などの神経症状が認められた。これらの症状は，類薬である SNRI（デュロキセチン，ミルナシプラン）[22,27] および SSRI（エスシタロプラム，セルトラリン）[32,33] でも共通して認められており，本薬の薬理作用であるモノアミン取り込み阻害作用に基づく中枢神経症状と考えられた。なお，流涎，散瞳など，薬理作用に起因すると考えられるもので，一過性ないし軽度な症状については，毒性学的意義の乏しいものと判断した。

ベンラファキシンの単回経口投与による概略の致死量は，マウスで 320 mg/kg，ラットの雄で 400 mg/kg，雌で 280 mg/kg，イヌで 75 mg/kg と考えられた。主な急性所見として，散瞳，自発運動量減少，振戦，間代性・強直性痙攣，運動失調などが認められたが，生存例では投与後 2.5～48 時間以内に消失した。

ラット反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日以上で散瞳，40 mg/kg/日以上で流涎，100 mg/kg/日以上で直腸温低下，170 mg/kg/日以上で振戦，間代性・強直性痙攣などの症状，摂餌量低下を伴う体重抑制および死亡の発生がみられ，ラットにおける無毒性量は 40 mg/kg/日と考えられた。

イヌでは 2 mg/kg/日以上で瞳孔反射低下または消失を伴う散瞳，10 mg/kg/日以上で摂餌量低下を伴う体重減少，22 mg/kg/日以上で流涎，異常姿勢，見当識障害，25 mg/kg/日以上で痙攣，50 mg/kg/日以上で死亡例の発生がみられ，イヌにおける無毒性量は 4 mg/kg/日と考えられた。なお，イヌの 6 ヵ月間経口投与試験で，22 mg/kg/日の雄 2 例に認められた心拍数減少は投与後 2 時間にのみ観察された一過性の変化であり，他の心機能パラメータおよび病理組織学的検査，ならびに 12 ヵ月間経口投与毒性試験では 24 mg/kg/日まで同様の変化がみられなかったことから，その毒性学的意義は不明であった。

サルでは 80 mg/kg/日以上で ALT および AST の上昇ならびに軽微な尿素窒素の上昇，125 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重減少，散瞳，自発運動量の減少，運動失調および痙攣などの症状および死亡例の発生がみられ，サルにおける無毒性量は 25 mg/kg/日と考えられた。

ラット，イヌおよびサルで認められた死亡発生は，いずれの動物種においてもその多くで体重抑制または体重減少，一般状態の悪化とともに痙攣の発症が認められたが，剖検および病理組織学的検査によっても死因を明らかにすることはできなかった。

なお，散瞳および痙攣については臨床においても発現が報告されているため（CTD 2.5.5.4.5 項），添付文書で注意喚起を行っている。

ベンラファキシンは遺伝毒性を示さず，また，マウスにおける 18 ヵ月間およびラットにおける 24 ヵ月間投与試験でがん原性はみられなかった。なお，ラットにおける 24 ヵ月間投与試験においては，用量依存的な生存率の低下が認められたものの，18 ヵ月時点で約 50%が生存しており，がん原性の評価には問題ないと判断した。その他の検査において，ベンラファキシン投与に起因する変化はみられず，いずれのベンラファキシン投与群においても腫瘍性病変の発生率の増加は認められなかった。

ラットでは母動物に 60 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重抑制，80 mg/kg/日で哺育放棄などの影響が認められたが，雌雄の受胎能や妊娠維持への影響はみられなかった。次世代動物への影響としては，30 mg/kg/日以上で離乳前新生児における生存率低下や体重抑制などの成長遅延が認められたが，

胎児発生，離乳後の出生児の発達にはベンラファキシン投与による影響はみられなかった。なお，胎児への影響については，類薬であるデュロキセチン，セルトラリン等でも認められており[33,34]，出生児の生存率，体重への影響はセロトニン取り込み阻害によるセロトニン神経系に対する作用と関連している可能性が考えられた。

ウサギでは摂餌量減少を伴う体重抑制が母動物で認められたものの，ベンラファキシン 90 mg/kg 投与によっても胎児発生への影響はみられなかった。

以上の結果から，生殖への影響については添付文書において「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］妊娠ラットにベンラファキシン 30 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 0.4 倍）を経口投与したとき、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた。」と注意喚起を行っている。

ラットの身体依存性試験では休薬開始後の体重推移や一般状態に退薬症候を示唆する変化は認められず，ベンラファキシンによる身体依存性はみられなかった。サルの薬物自己投与試験では強化効果が認められたものの，休薬による退薬症候や探索行動は観察されなかった。なお，サルを用いた弁別試験において 30 mg/kg のベンラファキシン経口投与によるアンフェタミンへの般化が報告されている[35]。しかしながら，国内臨床試験では薬物乱用，薬物依存および関連する有害事象は報告されていない（CTD 2.5.5.8.6 項）。

ODV のラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験では，300 mg/kg/日の雄で体重抑制が認められ，雌では 300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化が認められなかったことから，無毒性量は 100 mg/kg/日（雄）および 300 mg/kg/日（雌）と考えられた。また，ODV のイヌ 9 ヵ月間経口投与毒性試験では毒性学的意義のある所見は認められず，無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。

ラットにおける ODV の 24 ヵ月間投与がん原性試験において，がん原性はみられなかった。

ODV のラット受胎能に関する試験およびラットの胚・胎児発生毒性試験においては，雄親動物では 30 mg/kg/日以上で前立腺の絶対重量および体重比相対重量の減少ならびに体重増加抑制が認められ，母動物では 30 mg/kg/日以上で性周期の異常（発情間期の延長）および 100 mg/kg/日で受胎能の低下ならびに補正妊娠期体重増加抑制が認められたが，催奇形性はみられず，次世代の発達にも ODV 投与による影響はみられなかった。また雌雄生殖ホルモンへの影響に関する追加試験においては，雌の発情休止期のプロラクチンおよびエストロゲン濃度の減少ならびに性周期への影響が認められた。エストロゲンの低下は性周期を延長させることから[36,37]，ODV の性周期への影響にはエストロゲンが直接的に作用している可能性が考えられる。加えてプロラクチンは，黄体のエストロゲン受容体発現に必要であること[38,39]，17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの発現を上昇させること[40]，黄体形成ホルモン受容体の発現を維持しエストラジオールの産生を亢進させること[38, 39,41]から，プロラクチンの低下を介した作用が性周期への影響に関与している可能性も考えられ，黄体機能におけるプロラクチンの作用はラットに特異的であることから[42]，ODV の性周期への影響はヒトに比べラットにおいてより鋭敏に捕えられている可能性が考えられた。ODV 投与による雌の性周期に関する変化は一貫して再現されるものではなく，変化の程度も小さかったことから軽微な影響であることが示唆され，さらに回復性が示されたこと，雌性生殖器の病理組織学的変化は伴っていないこと，ラットでみられた生殖ホルモンの変化と性周期変動の関係のヒトへの外挿性が明らかではないことから，ラット

でみられた性周期への影響がヒトでのリスクを示す可能性は低いと考えられる。実際，国内および外国における臨床試験においてベンラファキシンのホルモン変動および性機能に関連する有害事象が認められたもののこれらの割合が一貫して高いことはなく，類薬と比較してホルモン変動および性機能関連の有害事象の発現リスクを高めることはないと考えられる。しかしながら，ODV と当該事象の発現との関連性を否定できないことから，添付文書において「妊娠ラットに活性代謝物である O−脱メチルベンラファキシン 100 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 1.7 倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた」と注意喚起を行っている。なお，雌の性周期への影響は類薬であるデュロキセチンでも認められている [34]。

ベンラファキシンおよび ODV はメラニン親和性を有すると考えられる（2.6.4.9.2 項）。UV 吸収スペクトルにおけるベンラファキシンの UV 吸収極大は 226 nm および 274 nm，ODV の UV 吸収極大は 224 nm および 274 nm で，いずれも 290 nm より長波長側では UV 吸収はみられなかった。また，化学構造的に可視域での吸収の可能性は低いと考えられる。EMEA の Note for guidance on photosafety testing および ICH S10 ガイドライン（光安全性の評価）によれば，太陽光の範囲内（290-700 nm）に光の吸収帯が存在しない場合は，光安全性の懸念を呈することはないとされており，ベンラファキシンおよび ODV はこの条件に該当すると考えられることから，ヒトにおいて光毒性が問題となる懸念は低いと考える。

Table 7.　ベンラファキシンと ODV の試験結果一覧

試験項目	ベンラファキシンの主な所見	ODV の主な所見
反復投与毒性		
ラット 6 ヵ月間 （ベンラファキシン：4.5, 40, 170, 340 mg/kg/日） （ODV : 30, 100, 300 mg/kg/日）	無毒性量：40 mg/kg/日 40 mg/kg/日：流涎，散瞳，接触過敏 170 mg/kg/日：下腹部被毛尿汚れ，直腸温低下，自発運動量減少，間代性･強直性痙攣，振戦，摂餌量減少を伴う体重抑制，死亡 340 mg/kg/日：運動失調	無毒性量：100 mg/kg/日（雄） 300 mg/kg/日（雌） 100 mg/kg/日：流涎 300 mg/kg/日：摂餌量減少を伴う体重増加抑制（雄）
イヌ 6 ヵ月間 （2, 7, 22 mg/kg/日）	無毒性量：7 mg/kg/日 2 mg/kg/日：瞳孔反射減少または消失を伴う散瞳 22 mg/kg/日：流涎，異常姿勢，舌なめずり行動，見当識障害，一過性の心拍数低下	－
イヌ 9 ヵ月間 （5, 15,50 mg/kg/日）	－	無毒性量：50 mg/kg/日
イヌ 12 ヵ月間 （4, 10, 24 mg/kg/日）	無毒性量：4 mg/kg/日 4 mg/kg/日：散瞳 10 mg/kg/日：摂餌量減少を伴う体重減少	－
遺伝毒性試験	いずれの試験も陰性	－
がん原性試験		
ラット 24 ヵ月間	がん原性：なし	がん原性：なし
生殖発生毒性		
ラット受胎能 （ベンラファキシン：10, 30, 60 mg/kg/日） （ODV : 30, 100, 300 mg/kg/日）	雌雄生殖能：影響なし 雄親動物：影響なし F_1 次世代動物：影響なし 60 mg/kg/日；摂餌量減少を伴う体重抑制（母動物）	雄生殖能：影響なし 30 mg/kg/日：前立腺の絶対重量および体重比相対重量の減少，摂餌量減少を伴う体重増加抑制（雄親動物） 100 mg/kg/日：摂餌量減少を伴う体重増加抑制，受胎能の低下（母動物） 300 mg/kg/日：生存胎児数および胎児重量減少（胎児）
ラット胚・胎児発生 （ベンラファキシン：20, 40, 80 mg/kg/日） （ODV : 30, 100, 300 mg/kg/日）	催奇形性：なし 母動物，胎児：影響なし	催奇形性：なし 300 mg/kg/日：摂餌量の減少を伴う体重抑制（母動物） 300 mg/kg/日：骨化遅延およびそれに伴う胎児体重抑制（胎児）
ウサギ胚・胎児発生 (15, 30, 90 mg/kg/日)	催奇形性：なし 胎児：影響なし 90 mg/kg/日：体重抑制（母動物）	－
ラット周産期および授乳期 （10, 30, 80 mg/kg/日）	催奇形性：なし F_2 胎児：影響なし 30 mg/kg/日：離乳前生存率の低下ならびに体重抑制（胎児） 80 mg/kg/日；摂餌量減少を伴う体重増加抑制，哺育放棄（母動物）	－

ベンラファキシンおよびODVの反復投与毒性試験および生殖発生毒性試験において求められた無毒性量とヒトでの曝露量に基づき安全域を算出し，Table 8 および Table 9 に示した。なお，安全域は，各試験の無毒性量における C_{max} および AUC を，臨床でのベンラファキシンまたは ODV の全身曝露量[a,b]で除して算出した。ベンラファキシンを用いた毒性試験ではラットがん原性試験を除き TK 試験を実施していないため，ラットまたはイヌに単回経口投与したときの薬物動態試験[c]の曝露量に基づく用量比換算から無毒性量の曝露量を推定して安全域を算出し，さらに投与用量の体表面積換算における安全域[26,d]も併記した。また ODV のラット胚・胎児発生に関する試験についても TK 試験を実施していないが，ODV の受胎能および発生毒性に関する試験における相当用量の TK 結果（RPT-46989）から安全域を推定し，同様に投与用量の体表面積換算における安全域も併記した。なお，安全域算出の際には非結合型の曝露量を利用した。非結合型血漿中の曝露量の算出に用いたラット，イヌおよびヒトにおけるベンラファキシンの血漿中非結合型分率はそれぞれ 0.777，0.684 および 0.728 であり，ODV の血漿中非結合型分率は，それぞれ 0.604，0.740 および 0.701 であった[e]。

[a]試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330：日本人の CYP2D6 Poor Metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における推定全身曝露量（C_{max}; 426 ng/mL，AUC_{24}; 8291 ng･hr/mL）

[b]試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330：日本人の CYP2D6 Extensive Metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における推定全身曝露量（C_{max}; 533 ng/mL，AUC_{inf}; 11658 ng･hr/mL）

[c]CTD 2.6.4.3.2 項（ベンラファキシン単回投与時の血漿中濃度推移）

[d]体重 50 kg，体表面積 1.5 m^2 のヒトにベンラファキシン ER 225 mg を投与した場合に換算し，投与量をバイオアベイラビリティで補正した（ヒト：40%，ラット：12.6%，イヌ：59.8%）

[e] CTD 2.6.4.4.2 項　蛋白結合率

Table 8.　ベンラファキシンの無毒性量に基づく安全域

試験の種類	動物種	投与期間	無毒性量	C_{max}（ng/mL）[a]（安全域）[b]	AUC (ng•hr/mL)[a]（安全域）[b]	体表面積換算（安全域）[c]
反復投与	ラット	6 ヵ月間	40 mg/kg/日	雄：1180 [d]（3.8） 雌：1645 [e]（5.3）	雄：1358 [d]（0.2） 雌：3052 [e]（0.5）	（0.5）
	イヌ	6 ヵ月間	7 mg/kg/日	575 [f]（1.9）	3591 [f]（0.6）	（1.4）
		12 ヵ月間	4 mg/kg/日	328 [f]（1.1）	2052 [f]（0.3）	（0.8）
生殖毒性	ラット	受胎能	60 mg/kg/日（雄親動物の一般毒性，雌雄生殖能，F_1次世代動物）	雄：1770 [d]（5.7） 雌：2468 [e]（8.0）	雄：2037 [d]（0.3） 雌：4578 [e]（0.8）	（0.8）
			30 mg/kg/日（母動物の一般毒性）	1234 [e]（4.0）	2289 [e]（0.4）	（0.4）
		胚･胎児発生	80 mg/kg/日（母動物の一般毒性，生殖能，胚・胎児発生）	3291 [e]（11）	6103 [e]（1.0）	（1.0）
		周産期および授乳期	30 mg/kg/日（母動物の一般毒性，生殖能）	1234 [e]（4.0）	2289 [e]（0.4）	（0.4）
			10 mg/kg/日（次世代発生）	411 [e]（1.3）	763 [e]（0.1）	（0.1）

a：非結合型の値を示す。

b：無毒性量におけるベンラファキシンの非結合型曝露量を，日本人の CYP2D6 Poor Metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態におけるベンラファキシンの非結合型曝露量の推定値（C_{max}; 310 ng/mL，AUC_{inf}; 6036 ng•hr/mL）で除した。

c：FDA ガイダンス [26] に基づき，体重 50 kg，体表面積 1.5 m^2 のヒトにベンラファキシン ER 225 mg を投与した場合に換算し，投与量をバイオアベイラビリティで補正した（ヒト：40%，ラット：12.6%，イヌ：59.8%）。

d. 雄ラットにベンラファキシン 35 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量（C_{max}：1329 ng/mL，AUC：1529 ng･hr/mL）から比例計算（4.2.2.2.3 報告書番号 GTR-18356）

e. 雌ラットにベンラファキシン 22.1 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量（C_{max}：1170 ng/mL，AUC：2170 ng･hr/mL）から比例計算（4.2.2.2.4 報告書番号 GTR-15304）

f. 雌イヌにベンラファキシン 4 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量（C_{max}：480 ng/mL，AUC：3000 ng･hr/mL）から比例計算（4.2.2.2.7 報告書番号 GTR-16515）

Table 9.　ODV の無毒性量に基づく安全域

試験の種類	動物種	投与期間	無毒性量	C_{max}（ng/mL）[a]（安全域）[b]	AUC (ng•hr/mL)[a]（安全域）[b]
反復投与	ラット	6 ヵ月間	雄：100 mg/kg/日	1244 （3.3）	6788 （0.8）
			雌：300 mg/kg/日	4973 （13）	46423 （5.7）
	イヌ	9 ヵ月間	50 mg/kg/日	雄：4826 （13）	雄：11869 （1.5）
				雌：5423 （15）	雌：11087 （1.4）
生殖毒性	ラット	受胎能	<30 mg/kg/日 （雄親動物の一般状態）	雄：<614 （<1.6）	雄：<1741 （<0.2）
			30 mg/kg/日 （雌親動物の一般状態・母動物の生殖能）	雌：885 （2.4）	雌：3742 （0.5）
			100 mg/kg/日 （胚・胎児発生）	1584 （4.2）	13868 （1.7）
			300 mg/kg/日 （雄親動物の生殖能）	3383 （9.0）	31776 （3.9）
		胚・胎児発生	300 mg/kg/日 （母動物の生殖能）	4306 （12）	57644 （7.1）
			100 mg/kg/日 （母動物の一般毒性，胚・胎児発生）	1584 （4.2）	13868 （1.7）

a：非結合型の値を示す。

b：無毒性量における ODV の非結合型曝露量を，日本人の CYP2D6 Extensive Metabolizer にベンラファキシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における ODV の非結合型曝露量の推定値（C_{max}; 374 ng/mL，AUC_{inf}; 8172 ng•hr/mL）で除した。

5.4. 結論

以上のように，非臨床薬理試験において，ベンラファキシンおよびヒトにおける主要代謝物である ODV は 5-HT トランスポーターおよび NA トランスポーターに対する選択的な阻害作用を示し，5-HT および NA 取り込み阻害作用により *in vivo* において抗うつ薬様の作用を示したことから，うつ病の治療において有効であることが期待される。安全性薬理に関する検討からは，ベンラファキシンおよび ODV は，本薬の薬理作用である 5-HT および NA 取り込み阻害に基づく中枢神経系を介した影響を含め，臨床使用上安全性に大きな問題を生じる可能性は低いと考えられた。また，毒性試験においてみられたベンラファキシンおよび ODV の主な毒性所見も，主として 5-HT および NA 取り込み阻害作用に関連するものであった。毒性試験の結果は，ベンラファキシンをうつ病・うつ状態の患者の長期治療に推奨される 1 日最高用量（225 mg）までの用量で使用した際の安全性を支持するものと考えられる。

これらの薬理試験，薬物動態試験および毒性試験により，ベンラファキシンの非臨床における包括的な評価がなされ，うつ病・うつ状態の患者へベンラファキシンを長期投与するために十分な成績が得られた。

6. 参考文献

[1] Mitchell PJ, Fletcher A, Redfern PH. Is antidepressant efficacy revealed by drug-induced changes in rat behaviour exhibited during social interaction? Neurosci Biobehav Rev 1991;15:539-44.

[2] Mitchell PJ, Redfern PH. Potentiation of the time-dependent, antidepressant-induced changes in the agonistic behaviour of resident rats by the 5-HT1A receptor antagonist, WAY-100635. Behav Pharmacol 1997;8:585-606.

[3] Trimble MR, Meldrum BS. Monoamines, epilepsy and schizophrenia. In: Obiols J, Ballus E, Gonzales-Monclus E, Pujol J, editors. Biological Psychiatry Today. Amsterdam: Elsevier; 1979:p.470-5.

[4] Alper RH. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on baroreceptor reflex sensitivity and body weight in young and old rats. J Gerontol. 1992;47(4):B130-6.

[5] Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K, et al. O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants. Neuropsychopharmacology. 1999;20(5):480-90.

[6] Rénéric J-P, Lucki I. Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test. Psychopharmacology (Berl) 1998;136:190-7.

[7] Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacology (Berl) 1995;121:66-72.

[8] Castagné V, Porsolt RD, Moser P. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. Eur J Pharmacol. 2009;616(1-3):128-33.

[9] David DJP, Bourin M, Hascoët M, et al. Comparison of antidepressant activity in 4- and 40-week-old male mice in the forced swimming test: involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in old mice. Psychopharmacology (Berl) 2001;153:443-9.

[10] Tian JW, Jiang WL, Zhong Y, et al. Preclinical pharmacology of TP1, a novel potent triple reuptake inhibitor with antidepressant properties. Neuroscience. 2011;196:124-30.

[11] Béïque JC, Lavoie N, de Montigny C, et al. Affinities of venlafaxine and various reuptake inhibitors for the serotonin and norepinephrine transporters. Eur J Pharmacol. 1998;349:129-32.

[12] Koch S, Hemrick-Luecke SK, Thompson LK, et al. Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats. Neuropharmacology. 2003;45(7):935-44.

[13] Moret C, Charveron M, Finberg JP, et al. Biochemical profile of midalcipran (F 2207), 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug. Neuropharmacology. 1985;24(12):1211-9.

[14] Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10: CD006533

[15] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009;373:746-58.

[16] Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. Biol Psychiatry. 2008;63:699-704.

[17] Zohar J, Westenberg HG. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2000;403:39-49.

[18] Fields HL, Levine JD. Pain-Mechanisms and management. West J Med. 1984;141(3):347-57

[19] McNamara JO. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill Education, LLC; 2010.

[20] Toman JE. Neuropharmacologic considerations in psychic seizures. Neurology. 1951;1:444-60.

[21] Santos JG Jr, Do Monte FH, Russi M, et al. Proconvulsant effects of high doses of venlafaxine in pentylenetetrazole-convulsive rats. Braz J Med Biol Res. 2002 Apr;35(4):469-72.

[22] 医薬品インタビューフォーム，サインバルタカプセル 20mg，同 30mg，製造販売元：塩野義製薬株式会社，販売：日本イーライリリー株式会社，2013 年 4 月改訂版（第 5 版）

[23] 新薬承認申請資料トレドミン（塩酸ミルナシプラン）に関する資料，資料概要，ホ．薬理作用，2．一般薬理試験

[24] 新薬承認申請資料サインバルタカプセル 20 mg，同 30 mg, CTD 第 2 部資料概要, 2.6.2 薬理試験の概要文，2.6.2.2 効力を裏付ける試験

[25] 新薬承認申請資料トレドミン（塩酸ミルナシプラン）に関する資料，資料概要，ホ．薬理作用，1．効力を裏付ける試験

[26] U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation Research. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.

[27] 医薬品インタビューフォーム，トレドミン錠 12.5mg，同 15mg，同 25mg，同 50mg，製造販売元：旭化成ファーマ株式会社，2013 年 5 月改訂版（第 13 版）

[28] 医薬品インタビューフォーム，デプロメール錠 25mg，同 50mg，同 75mg，製造販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社，2013 年 4 月改訂版（第 22 版）

[29] Roche O, Trube G, Zuegge J, et al. A virtual screening method for prediction of the HERG potassium channel liability of compound libraries. Chembiochem. 2002;3:455-9.

[30] Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res. 2003;58:32-45.

[31] Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K, et al. O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants. Neuropsychopharmacology. 1999;20(5):480-90.

[32] 医薬品インタビューフォーム, レクサプロ錠 10mg, 製造販売元:持田製薬株式会社, 2013 年 6 月改訂版（第 4 版）

[33] 医薬品インタビューフォーム，ジェイゾロフト錠 25mg，同 50mg，製造販売元 : ファイザー株式会社， 2013 年 4 月改訂版（第 10 版）

[34] 申請資料概要，ジェイゾロフト錠 25mg，同 50mg（塩酸セルトラリン）に関する資料，ニ項（毒性），承認取得者名：ファイザー株式会社，承認年月：平成 18 年 4 月

[35] Nader MA, Woolverton WL. Evaluation of the discriminative stimulus effects of venlafaxine, a potential antidepressant, in rhesus monkeys. Drug Dev Res. 1992;25:75-80.

[36] Nelson JF, Felicio LS, Osterburg HH, et al. Altered profiles of estradiol and progesterone associated with prolonged estrous cycles and persistent vaginal cornification in aging C57BL/6J mice. Biol Reprod. 1981;24(4):784-94.

[37] Schwartz NB. A model for regulation of ovulation in the rat. Recent Prog Horm Res. 1969;25:1-55.

[38] Frasor J, Gibori G. Prolactin regulation of estrogen receptor expression. Trends Endocrinol Metab. 2003;14(3):118-23.

[39] Gibori G. The corpus luteum of pregnancy. In: Adashi EY, Leung PCK, editors. The Ovary. New York: Raven Press; 1993.

[40] Duan WR, Parmer TG, Albarracin CT, et al. PRAP, a prolactin receptor associated protein: its gene expression and regulation in the corpus luteum. Endocrinology. 1997;138(8):3216-21.

[41] Richards JS, Williams JJ. Luteal cell receptor content for prolactin (PRL) and luteinizing hormone (LH): regulation by LH and PRL. Endocrinology. 1976;99(6):1571-81.

[42] Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? Endocr Rev. 2008;29(1):1-41.