TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1
1. 緒言 2
ベンラファキシンの効能・効果（案）および用法・用量（案） 3

LIST OF FIGURES

Figure 1. ベンラファキシンの化学構造式 2

1. 緒言

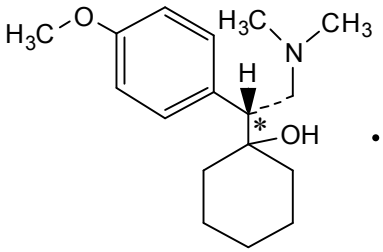
ベンラファキシン塩酸塩（以下ベンラファキシン，開発番号：WY-45,030，化学名：1-[(1RS)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride，分子量：313.87，遊離塩基分子量：277.41）は，Wyeth 社（現 Pfizer 社）によりうつ病・うつ状態の治療薬として開発されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）である。

うつ病は，抑うつ気分，興味・喜びの喪失，罪業感，精神運動抑制，自殺念慮等の精神症状，睡眠障害，食欲減退，疲労感，性欲減退等の身体症状を伴う，日常生活に重大な支障をきたす精神疾患である。うつ病の成因はいまだ解明に至っていないが，脳内の神経伝達物質であるセロトニン，ノルアドレナリン等のモノアミンの欠乏が，うつ状態に関与すると考えられている。

ベンラファキシンは，強力かつ選択的にセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害し，細胞外の両モノアミン濃度を上昇させる。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。ODV は，ベンラファキシンと同様に選択的なセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を示す。

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。ベンラファキシンについて予定している効能・効果および用法・用量を次頁に示す。

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：$C_{17}H_{27}NO_2HCl$

ベンラファキシンの効能・効果（案）および用法・用量（案）

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

［効能･効果に関連する使用上の注意］

1. 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告がある。また、本剤の投与により、特に18歳未満の大うつ病性障害患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されているため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［「小児等への投与」「その他の注意」の項参照］
2. 海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［「小児等への投与」の項参照］

【用法・用量】

通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5 mgを初期用量とし、1週後より1日75 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔を空けて1日用量として75 mgずつ行うこと。

［用法･用量に関連する使用上の注意］

1. 本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。［増量により不眠症状、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれるおそれがある。「その他の注意」の項参照］
2. 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため､本剤 37.5 mg を 2 日に 1 回投与から開始し、1 週間後に本剤 37.5 mg を 1 日 1 回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1 週間以上の間隔をあけて､本剤 37.5 mg/日ずつ､1 日 112.5 mg を超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。［「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照］
3. 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、必要に応じて減量又は投与間隔の延長を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。［「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照］

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3

LIST OF FIGURES 4

本項で使用する用語･略語 5

1. まとめ 7

1.1. 効力を裏付ける試験 7

1.2. 副次的薬理試験 8

1.3. 安全性薬理試験 8

2. 効力を裏付ける試験 9

2.1. *In vitro* 9

2.1.1. ヒト 5-HT および NA トランスポーターにおける取り込み阻害作用 9

2.1.2. ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用 10

2.1.3. 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 11

2.1.4. ラット脳皮質膜標品におけるイミプラミン結合阻害作用 11

2.1.5. 脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性 12

2.1.6. NA 遊離に及ぼす影響 13

2.1.7. MAO 活性に及ぼす影響 14

2.2. *In vivo* 15

2.2.1. 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 15

2.2.2. 尾懸垂試験における無動時間短縮作用 17

2.2.3. 強制水泳試験における無動時間短縮作用 18

2.2.4. 学習性無力モデルにおける回避学習改善効果 19

2.2.5. 居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用 21

3. 副次的薬理試験 23

3.1. 抗不安作用 23

3.2. 鎮痛作用 24

4. 安全性薬理試験 26

4.1. 中枢神経系に及ぼす作用 26

4.1.1. 運動機能に対する作用 26

4.1.2. 睡眠に対する作用 27
4.1.3. 痙攣に対する作用 27
4.2. 呼吸系に及ぼす作用 27
4.3. 心血管系に及ぼす作用 28
4.3.1. hERG 電流に対する作用 28
4.3.2. イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対する作用 29
4.3.3. 血行動態および心電図パラメータに対する作用 31
4.3.4. 刺激伝導系に及ぼす作用 31
4.3.5. 血圧反応に及ぼす作用 31
4.4. 代謝物の安全性薬理試験 32
4.4.1. 中枢神経系に及ぼす作用 32
4.4.1.1. ラットにおける一般状態観察 32
4.4.1.2. 運動機能に対する作用 32
4.4.1.3. 睡眠に対する作用 32
4.4.1.4. 痙攣に対する作用 33
4.4.2. 呼吸系に及ぼす作用 33
4.4.2.1. ラットにおける呼吸系への影響 33
4.4.2.2. モルモットにおける肺機能への影響 34
4.4.3. 心血管系に及ぼす作用 34
4.4.3.1. hERG チャネル阻害作用 34
4.4.3.2. 無麻酔イヌにおける血行動態および心電図パラメータに対する作用 35
4.4.3.3. 刺激伝導系に及ぼす作用 35
5. 考察および結論 37
5.1. 効力を裏付ける試験 37
5.2. 副次的薬理試験 41
5.3. 安全性薬理試験 41
5.3.1. 中枢神経系 41
5.3.2. 呼吸系 43
5.3.3. 心血管系 43
5.4. 結論 44

6. 図表 45

7. 参考文献 46

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 9

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 11

Table 3. ベンラファキシン，ベンラファキシン R 体およびベンラファキシン S 体のラット脳皮質膜でのイミプラミン結合阻害作用 12

Table 4. 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 13

Table 5. 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 13

Table 6. ベンラファキシンおよびイミプラミン経口投与によるラット学習性無力状態に対する作用 20

Table 7. ベンラファキシン，ODV フマル酸塩および ODV コハク酸塩の 4-plate 試験における移動回数増加作用 23

Table 8. ベンラファキシン，ODV およびデシプラミンの酢酸ライジング試験におけるライジング抑制作用 24

Table 9. ベンラファキシンおよびデシプラミンの 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作用 25

Table 10. ベンラファキシン（10 µmol/L）の hERG チャネル阻害作用 28

Table 11. ベンラファキシン（10，30，100 および 300 µmol/L）の hERG チャネル阻害作用 28

Table 12. ベンラファキシンのイヌ摘出プルキンエ線維活動電位に及ぼす影響 30

Table 13. ODV（10 µmol/L）の hERG チャネル阻害作用 34

Table 14. ODV（65 µmol/L および 135 µmol/L）の hERG チャネル阻害作用 35

Table 15. 強制水泳試験における抗うつ作用の比較 39

Table 16. 5-HT および NA 取り込み阻害作用の比較 40

LIST OF FIGURES

Figure 1. ベンラファキシンおよびODVのラット海馬スライスにおけるNA遊離に及ぼす影響 14

Figure 2. ベンラファキシン，ODVおよびデシプラミン皮下投与によるラット前頭皮質の細胞外NA濃度に対する作用 16

Figure 3. ベンラファキシンおよびODV皮下投与によるラット前頭皮質の細胞外5-HT濃度に対する作用 17

Figure 4. ベンラファキシンおよびODVの腹腔内投与によるマウス尾懸垂試験における無動時間短縮作用 18

Figure 5. ベンラファキシンおよびデシプラミン皮下投与によるマウス強制水泳試験における無動時間短縮作用 19

Figure 6. ベンラファキシンおよびデシプラミン経口投与によるマウス強制水泳試験における無動時間短縮作用 19

Figure 7. ベンラファキシン単回皮下投与および14日間持続皮下投与によるラット居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用 22

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）
APD	action potential duration：活動電位持続時間
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 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 : 投与後ゼロから無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
DA	dopamine：ドパミン
ED_{50}	50% effective dose：50%有効用量
ER	extended release：徐放性製剤
FOB	functional observational battery：機能観察総合評価法
HEK	human embryonic kidney：ヒト胎児腎臓
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid
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
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
MDCK	Madin-Darby canine kidney：イヌ腎臓
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）
NODV	N,O-didesmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン N,O-ジ脱メチル体（WY-46,689）
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）
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
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
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor：選択的セロトニン再取り込み阻害薬
Vmax	maximal upstroke velocity：活動電位最大立ち上がり速度
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. まとめ

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，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）であり，うつ病・うつ状態の治療を目的とした抗うつ薬として開発された。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ベンラファキシン O-脱メチル体（O-desmethyl-venlafaxine：ODV，開発番号：WY-45,233）の作用についても同様に検討した。

1.1. 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）。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）。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 $5\text{-}HT_1$, $5\text{-}HT_{1A}$ および $5\text{-}HT_2$ 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。さらに，ベンラファキシンはラット海馬を用いた検討で NA 遊離作用を示さず，ラット脳ホモジネートを用いた検討でモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害作用を示さなかった。また，ODV は，1，10 または 100 μmol/L でセロトニン $5\text{-}HT_2$ 受容体，アドレナリン α_1 受容体，ヒスタミン H_1 受容体，ドパミン D_2 受容体，ムスカリン受容体，オピオイド受容体，NMDA 受容体および NMDA 受容体 PCP

結合部位に対して結合親和性を示さず，ラット海馬を用いた検討で NA 遊離作用を示さなかった。

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，また，抗うつ薬の評価系であるマウス尾懸垂モデルおよび居住者・侵入者モデルにおいて既存の抗うつ薬様の作用を示した。ベンラファキシンの強制水泳試験および学習性無力モデルにおける検討においても，ベンラファキシンは既存の抗うつ薬様の作用を示した。

1.2. 副次的薬理試験

ベンラファキシンは，抗不安作用の評価系として用いられる 4-plate 試験において抗不安作用を示した。また，疼痛評価系として用いられる酢酸ライジング試験，フェニルベンゾキノン（PBQ）ライジング試験およびホットプレート試験において鎮痛作用を示した。一方，疼痛評価系の一つとして実施したテイルフリック試験では，同等の用量域では作用を示さなかった。ODV の抗不安作用および鎮痛作用を 4-plate 試験および酢酸ライジング試験で検討し，ODV はいずれの試験でも効果を示した。

1.3. 安全性薬理試験

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を示した。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みられなかった。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。

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，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変動が認められた。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）であった。また，麻酔イヌを用いた心刺激伝導系に対する検討では，心臓房室結節の刺激伝導速度の軽微な抑制がみられた。一方，ODV では，ベンラファキシンと同様に心拍数および平均動脈圧への影響がみられたが，その他に心血管系への影響は認められなかった。

2. 効力を裏付ける試験

2.1. *In vitro*

2.1.1. ヒト 5-HT および NA トランスポーターにおける取り込み阻害作用

4.2.1.1.1～3 報告書番号 GTR-24522，RPT-55855，RPT-50669

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）を発現させたヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞（試験 1；GTR-24522）および hNAT を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK-Net6 細胞または hSERT を発現するヒト絨毛がん由来 JAR 細胞（試験 2；RPT-55855）を用い，ベンラファキシンのセロトニン（5-HT）またはノルアドレナリン（NA）取り込み阻害作用を検討した。また，試験 2 と同じ試験系で ODV の 5-HT または NA 取り込み阻害作用を検討した（試験 3；RPT-50669）。

試験 1 では，hSERT または hNAT 発現 HeLa 細胞に，ベンラファキシンと[^{3}H]5-HT または[^{3}H]NA を添加して 37℃で 15 分間（hSERT）または 30 分間（hNAT）インキュベートし，細胞中に取り込まれた[^{3}H]5-HT および[^{3}H]NA を測定した。

その結果，ベンラファキシン（1 nmol/L～1 mmol/L）は濃度依存的に[^{3}H]5-HT および[^{3}H]NA の取り込みを阻害し，IC_{50} 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 182±14 nmol/L および 402±48 nmol/L であった（Table 1）。

試験 2 および試験 3 では，hSERT を発現している JAR 細胞または hNAT を発現させた MDCK-Net6 細胞に，ベンラファキシンまたは ODV を添加して 37℃で 10 分間（hSERT）または 20 分間（hNAT）インキュベートし，その後[^{3}H]5-HT または[^{3}H]NA を加えて 37℃で 5 分間インキュベートし，細胞中に取り込まれた[^{3}H]5-HT および[^{3}H]NA を測定した。

その結果，ベンラファキシン（hSERT;1 nmol/L～1 µmol/L，hNAT;1 nmol/L～10 µmol/L）は濃度依存的に[^{3}H]5-HT および[^{3}H]NA の取り込みを阻害し，IC_{50} 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 31.1±7.4 nmol/L および 646±120 nmol/L であった。また，ODV（hSERT;1 nmol/L～1 µmol/L，hNAT;1 nmol/L～10 µmol/L）も濃度依存的に[^{3}H]5-HT および[^{3}H]NA の取り込みを阻害し，IC_{50} 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 47.3±19.4 nmol/L および 531±113 nmol/L であった（Table 1）。

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。

2.1.2. ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用

4.2.1.1.4～6 報告書番号 GTR-10683，GTR-14602，GTR-17099

ラット脳シナプトソームを用い，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 体およびベンラファキシンの代謝物である ODV，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 および陽性対照としてデシプラミンの 5-HT，NA またはドパミン（DA）取り込み阻害作用を検討した。

シナプトソームは雄ラットの脳から調製し，被験物質，[^{14}C]5-HT，[^{3}H]NA または[^{3}H] DA と 37℃で 4～6 分間インキュベートし，シナプトソームに取り込まれた[^{14}C]5-HT，[^{3}H]NA または[^{3}H]DA を測定した。

ベンラファキシンは脳シナプトソームの 5-HT および NA の取り込みを阻害し，別個に実施した 2 試験（適用濃度は 0.05～2.0 µmol/L および 0.001～30 µmol/L）から得られた IC_{50} 値はそれぞれ 0.19 µmol/L および 0.21 µmol/L ならびに 0.64 µmol/L および 0.72 µmol/L であった。ベンラファキシン（0.03～10 µmol/L）は DA 取り込み阻害作用も示したが，その作用は 5-HT および NA 取り込み阻害作用と比較して弱い作用であった（IC_{50} 値＝2.8 µmol/L）。ベンラファキシン R 体（0.025～1.6 µmol/L）はベンラファキシンと同等の 5-HT および NA の取り込みを阻害活性を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 0.19 µmol/L および 0.76 µmol/L であった。ベンラファキシン S 体（0.1～6.4 µmol/L）も 5-HT および NA の取り込みを阻害したが，IC_{50} 値はそれぞれ 0.10 µmol/L および 3.14 µmol/L と NA 取り込み阻害作用は R 体と比して弱い作用であった（Table 2）。

ヒトにおける主代謝物である ODV は，ベンラファキシンとほぼ同等の 5-HT および NA 取り込み阻害作用を示したが［IC_{50} 値はそれぞれ 0.18 µmol/L および 0.20 µmol/L（別個に実施した 2 試験から得られた値，適用濃度はそれぞれ 0.1～30 µmol/L および 0.001～30 µmol/L）ならびに 1.16 µmol/L（適用濃度は 0.1～30 µmol/L）］，DA 取り込み阻害作用（適用濃度は 0.1～30 µmol/L）はベンラファキシンよりもさらに弱い作用であった（IC_{50} 値＝13.4 µmol/L）。ODV のエナンチオマーである ODV R 体および ODV S 体（いずれも 0.003～30 µmol/L）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（Table 2）。

WY-45,494（NDV）および WY-47,877（いずれも 5-HT および NA；0.03～10 µmol/L，DA；0.1～30 µmol/L）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[WY-46,689（NODV）および WY-47,894 は，5-HT および NA；0.03～10 µmol/L，DA；0.1～30 µmol/L，WY-46,965（NNODV）および WY-47,961 はいずれも 0.1～30 µmol/L]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（Table 2）。

デシプラミン（5-HT および NA；0.001～1 μmol/L，DA；0.1～30 μmol/L）はベンラファキシンより強い NA 取り込み阻害作用（IC_{50} 値＝0.15 μmol/L）を示したが，5-HT および DA 取り込みに対する阻害作用は弱い作用であった（Table 2）。

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

2.1.3. 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

4.2.1.1.2～3 報告書番号 RPT-55855，RPT-50669

hNAT を発現させた MDCK-Net6 細胞を用い，NA 取り込み阻害剤として知られる [^{3}H]nisoxetine に対するベンラファキシン（RPT-55855）および ODV（RPT-50669）の競合阻害作用を，放射性リガンド結合阻害試験により検討した。

ベンラファキシン（10 nmol/L～10 μmol/L）および ODV（10 nmol/L～10 μmol/L）は濃度依存的な[^{3}H]nisoxetine 結合阻害作用を示し，その IC_{50} 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 545.9±146.7 nmol/L および 893.4±194.5 nmol/L であった。

2.1.4. ラット脳皮質膜標品におけるイミプラミン結合阻害作用

4.2.1.1.4 報告書番号 GTR-10683

ラット脳皮質膜標品を用い， 5-HT および NA 取り込み阻害作用を有する[^{3}H]イミプラミンに対するベンラファキシン，ベンラファキシン R 体およびベンラファキシン S 体の競合阻害作用を，放射性リガンド結合阻害試験により検討した。

ベンラファキシン（1～10000 nmol/L），ベンラファキシン R 体（25～1600 nmol/L）およびベンラファキシン S 体（12.5～800 nmol/L）はいずれも[^{3}H]-イミプラミン結合阻害作用を示し，その作用はほぼ同等で Ki 値はそれぞれ，90，140 および 109 nmol/L であった（Table 3）。

Table 3. ベンラファキシン,ベンラファキシン R 体およびベンラファキシン S 体のラット脳皮質膜でのイミプラミン結合阻害作用

被験物質	Ki 値[nmol/L]
ベンラファキシン	90 (10-3000)
ベンラファキシン R 体	140 (100-200)
ベンラファキシン S 体	109 (71-198)

データは，平均値（95%信頼区間）を示す。

2.1.5. 脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性

4.2.1.1.4～11 報告書番号 GTR-10683, GTR-14602, GTR-17099, GTR-10747, GTR-15318, GTR-10880, GTR-18813, 参考資料 GTR-10755

ラットの脳各部位から調製した膜標品を用い，中枢の各種受容体に対するベンラファキシン，ODV，WY-45,494，WY-46,689，WY-46,965，WY-47,877，WY-47,894，WY-47,961 およびデシプラミンの結合親和性を放射性リガンド結合阻害試験により検討した。

ベンラファキシンは，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，ドパミン D_1 および D_2 受容体，[^{3}H]ドパミン結合により測定した非選択的ドパミン受容体，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 1，10 または 100 µmol/L の濃度で結合親和性を示さなかった（Table 4）。

ODV は，セロトニン 5-HT_2 受容体，アドレナリンα_1 受容体，ヒスタミン H_1 受容体，ドパミン D_2 受容体，中枢性ムスカリン受容体，オピオイド受容体，NMDA 受容体および NMDA 受容体 PCP 結合部位に対して 1，10 または 100 µmol/L の濃度で結合親和性を示さなかった（Table 4）。

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 5）。

デシプラミンは，アドレナリンα_2およびβ受容体に対して結合親和性を示さなかったが，アドレナリンα_1受容体，ヒスタミン H_1 受容体および中枢性ムスカリン受容体に対して親和性を示し，Ki 値はそれぞれ 0.3，0.124 および 0.05 µmol/L であった（Table 4）。

以上の結果から，ベンラファキシンの作用は 5-HT と NA に選択的と考えられた。

Table 4.　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 5.　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

2.1.6. NA 遊離に及ぼす影響

4.2.1.1.12 参考資料 GTR-17304

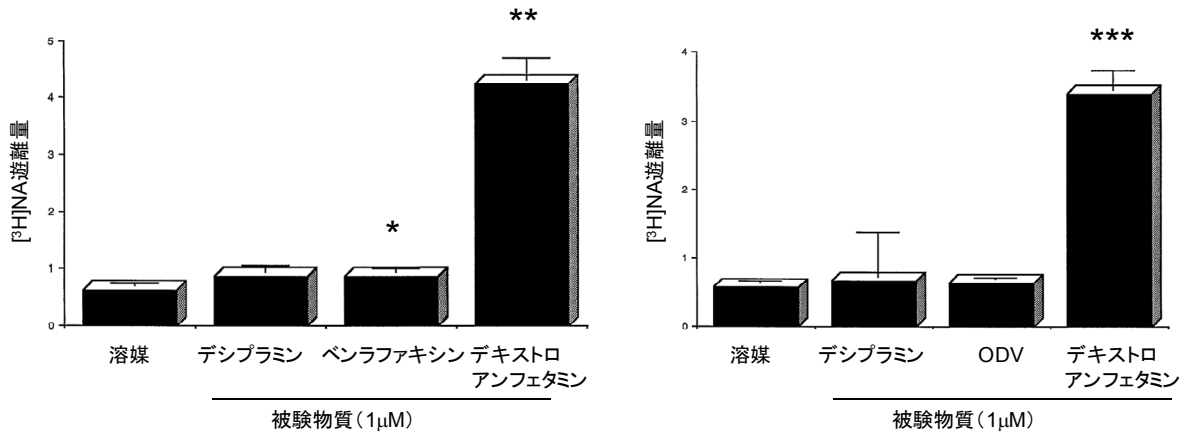
ラット海馬から調製したスライス標本を用い，ベンラファキシンおよび ODV の NA 遊離促進作用について検討した。

[^{3}H]NA を取り込ませたラット海馬スライス標本からの[^{3}H]NA 遊離量を測定し, NA 遊離に及ぼすベンラファキシン，ODV，デシプラミンおよびデキストロアンフェタミン（いずれも 1 µmol/L）の影響を検討した。

ベンラファキシンは, NA 遊離量を軽度増加させた（39%, p = 0.02）。ODV（11%, p = 0.25）およびデシプラミン（2 回の実験で 41%, p = 0.10 および 16%, p = 0.08）でもほぼ同様であった。一方，モノアミン遊離を促進する陽性対照のデキストロアンフェタミンは NA 遊離量を著しく増加させた（2 回の実験で 593%, p = 0.001 および 495%, p = 0.0006）（Figure 1）。

以上のように，ベンラファキシン，ODV およびデシプラミンにより NA 遊離量が増加したが，この作用はデキストロアンフェタミンと比較して極めて軽度であった。この増加は NA 遊離促進作用によるものではなく，NA 取り込み阻害作用に起因する可能性が考えられた。

Figure 1.　ベンラファキシンおよび ODV のラット海馬スライスにおける NA 遊離に及ぼす影響



データは, 平均値±標準誤差を示す。[^{3}H]NA 遊離量は, 被験物質添加前後の[^{3}H]NA 遊離量の比で示す。* p<0.02, ** p<0.001，*** p<0.0006：溶媒対照群との比較

2.1.7. MAO 活性に及ぼす影響

4.2.1.1.4 報告書番号 GTR-10683

ラット脳ホモジネートを用い, モノアミンオキシダーゼ（MAO）活性に及ぼすベンラファキシンの影響を検討した。

ラットの小脳を除く全脳ホモジネートに[^{14}C]トリプタミンとベンラファキシンを添加して 37℃で 20 分間インキュベートし，MAO により生成した酸化生成物（主として[^{14}C]インドール酢酸）量を測定することにより MAO 活性に及ぼす影響を検討した。

ベンラファキシン（0.1～10 μmol/L）は 10 μmol/L までの濃度で，MAO 阻害作用を示さなかった。

2.2. *In vivo*

2.2.1. 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

4.2.1.1.13 報告書番号 RPT-43824

ベンラファキシンおよび ODV は *in vitro* で 5-HT および NA の取り込み阻害作用を示すことから，シナプス間隙で遊離したこれらのモノアミン量を増加させることが予想された。そこで，*in vivo* マイクロダイアリシス法により，ベンラファキシンおよび ODV のラット大脳前頭皮質における細胞外 5-HT および NA 濃度に及ぼす影響を検討した。

ハロセン麻酔下で雄 SD ラットの大脳前頭皮質にマイクロダイアリシス用のガイドカニューレを，また，両肩の間に皮下投与用のカニューレを装着し，術後 24 時間後にマイクロダイアリシス用プローブをガイドカニューレ内に挿入して，無麻酔無拘束で人工脳脊髄液を灌流した（流速 1 μL/min）。プローブ挿入後 3 時間経過してからプローブを通して灌流した透析液を採取し，20 分ごとに蓄積した。サンプルは HPLC により分析し，5-HT および NA 濃度を測定した。各データは，被験物質投与前 4 回の測定値（ベースライン）に対する百分率で表した。ベースラインの採取に続いて溶媒または 5-HT$_{1A}$ 受容体拮抗薬である WAY-100635（0.3 mg/kg）をカニューレを介して皮下投与し，その 20 分後にベンラファキシン（3, 10 および 30 mg/kg），ODV（10 mg/kg および 30 mg/kg），デシプラミン（3, 10 および 30 mg/kg）または溶媒を同様に皮下投与した。

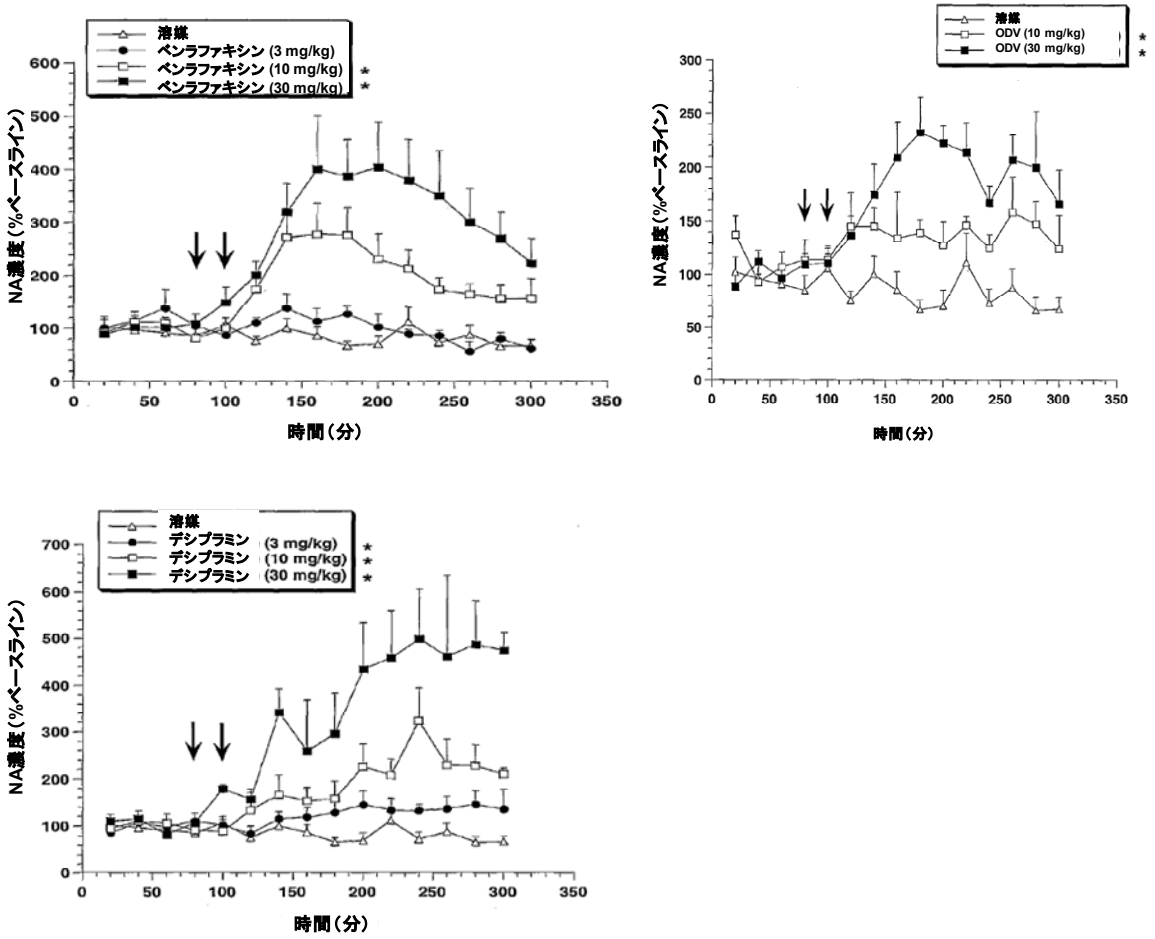
ベンラファキシンは，10 mg/kg および 30 mg/kg の用量で，大脳前頭皮質の細胞外 NA 濃度を溶媒投与群に比し有意に上昇させ，その作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の 414.4 ± 90.3%（平均 ± 標準誤差）に達した。同用量の ODV でも同様の作用が認められ，その作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の 231.9 ± 32.7%に達した。デシプラミンは 3, 10 および 30 mg/kg の用量で NA 濃度を有意に上昇させ，その作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の 498.5 ± 27.8%に達した（Figure 2）。

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（Figure 3）。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。

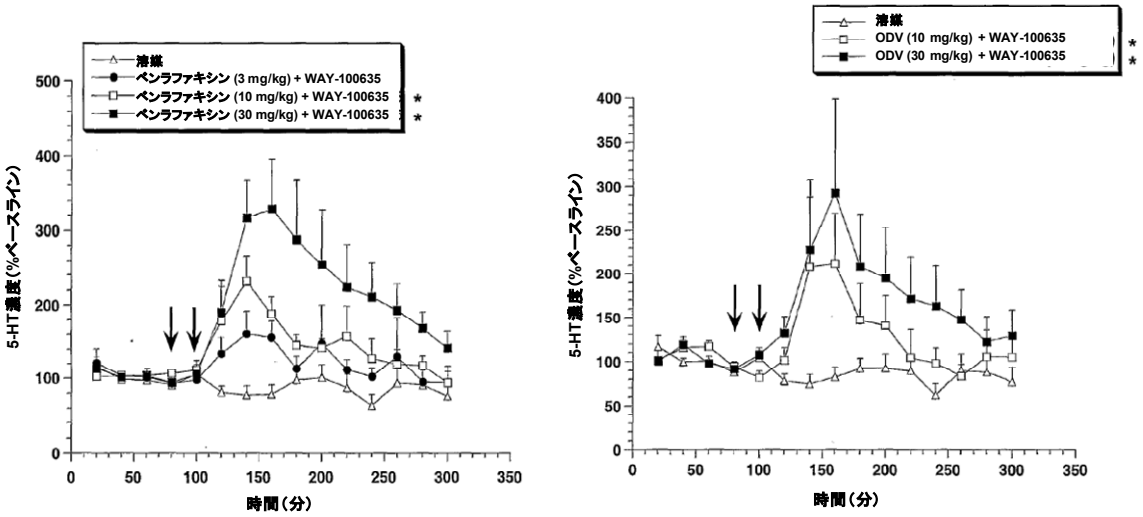
なお，ベンラファキシンおよび ODV 単独投与時に 5-HT 濃度への作用がみられなかったのは，セロトニン作動性神経の細胞体上に存在する抑制性の 5-HT_{1A} 自己受容体が活性化されることによってニューロンの発火が抑制され，5-HT 再取り込み阻害作用によるシナプス間隙の 5-HT 濃度の上昇が抑制されたためと考えられた。5-HT_{1A} 選択的アンタゴニストである WAY-100635 を併用することにより，これらの自己受容体を介した作用が遮断され，ベンラファキシンおよび ODV による 5-HT 量の変化を検出することが可能となったと考えられた。

Figure 2.　ベンラファキシン，ODV およびデシプラミン皮下投与によるラット前頭皮質の細胞外 NA 濃度に対する作用



データは，平均値±標準誤差を示す。初めの矢印は溶媒投与を，次の矢印は被験物質または溶媒の投与を示す。
溶媒対照群との有意差，* $p<0.05$：溶媒対照群との比較（Bonferroni の多重比較検定）

Figure 3.　ベンラファキシンおよびODV皮下投与によるラット前頭皮質の細胞外5-HT濃度に対する作用



データは，平均値±標準誤差を示す。初めの矢印は溶媒または WAY-100635 の投与を，次の矢印は被験物質または溶媒の投与を示す。* p<0.05：溶媒対照群との比較（Bonferroni の多重比較検定）

2.2.2. 尾懸垂試験における無動時間短縮作用

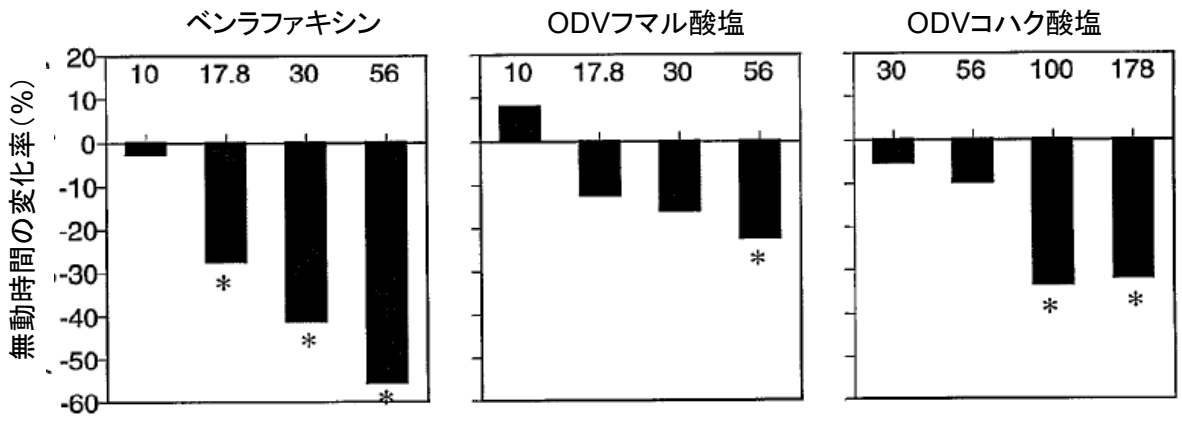
4.2.1.1.14 報告書番号 RPT-43898

抗うつ薬のスクリーニング法として用いられる絶望状態モデルの一つである尾懸垂試験で，ベンラファキシンおよび ODV の作用を検討した。

雄 DBA-2 マウスにベンラファキシン（10, 17.8, 30 および 56 mg/kg），ODV フマル酸塩（10, 17.8, 30 および 56 mg/kg）または ODV コハク酸塩（30, 56, 100 および 178 mg/kg）を腹腔内投与し, 投与後 60 分に圧トランスデューサーにつないだ金属棒にテープで尾を貼り付け，測定ケージ内で懸垂した。圧トランスデューサーによって 6 分間のマウスの活動レベルを測定し，あらかじめ設定した閾値以下の際に無動時間として記録した。

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%）（Figure 4）。

Figure 4.　ベンラファキシンおよび ODV の腹腔内投与によるマウス尾懸垂試験における無動時間短縮作用



データは投与前値の無動時間に対する変化率（%）を示す。* p<0.05：投与前値との比較（対比比較[最小二乗法]を用いた分散分析[ANOVA]）

2.2.3. 強制水泳試験における無動時間短縮作用

4.2.1.1.15 報告書番号 GTR-21946

尾懸垂試験と同様に絶望状態モデルとして抗うつ薬のスクリーニング法として用いられる強制水泳試験で，ベンラファキシンの作用を検討した。

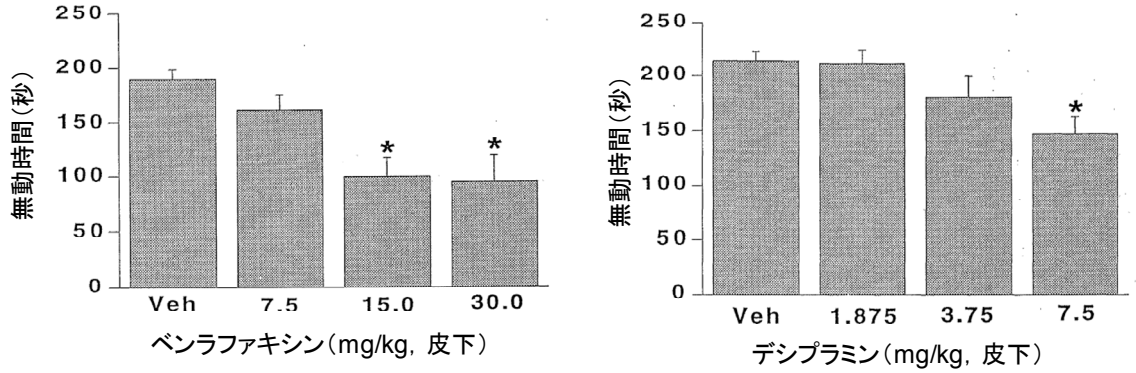
雄 MF1 マウス（8 匹/群）にベンラファキシンまたは溶媒（生理食塩液）を皮下（ベンラファキシンの用量 ; 7.5, 15 および 30 mg/kg）または経口投与（ベンラファキシンの用量 ; 15, 30 および 60 mg/kg）し，投与後 60 分に水泳試験を行った。水泳試験は水を入れたガラス製シリンダー（高さ 18.5 cm，直径 9 cm）にマウスを入れ，2 分後から 6 分後までの無動時間を計測した。

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が 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（Figure 5）。

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

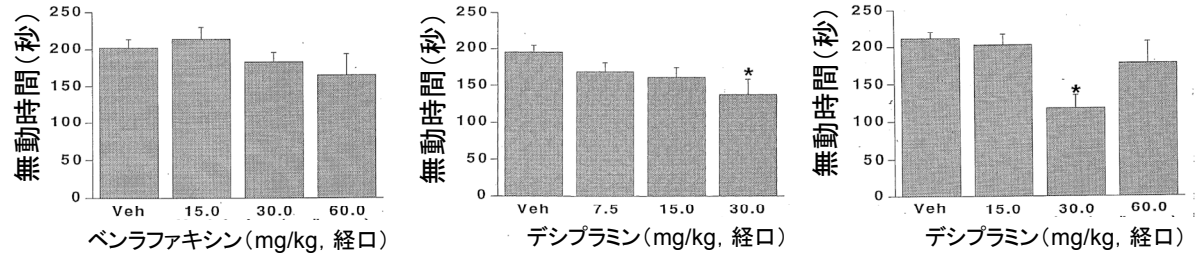
依存的な抑制作用を示し 30 mg/kg で抑制率 30%の抑制作用を示したが，高用量での追加試験（15, 30 および 60 mg/kg）では，30 mg/kg で抑制率 44%の有意な抑制作用を示したものの，60 mg/kg では有意な作用を示さなかった（Figure 6）。

Figure 5.　ベンラファキシンおよびデシプラミン皮下投与によるマウス強制水泳試験における無動時間短縮作用



データは平均値±標準誤差を示す（n=8）。* p<0.05：溶媒対照群との比較（Mann-Whitney U-test）

Figure 6.　ベンラファキシンおよびデシプラミン経口投与によるマウス強制水泳試験における無動時間短縮作用



データは平均値±標準誤差を示す（n=8）。* p<0.05：溶媒対照群との比較（Mann-Whitney U-test）

2.2.4. 学習性無力モデルにおける回避学習改善効果

4.2.1.1.16 報告書番号 GTR-21948

学習性無力モデルは，逃避不可能な電気ショックを与え続けることにより，ラットに電撃から逃れられないことを学習させて実験的にうつ状態を作り出し(学習性無力状態)，シャトルボックスを用いた能動的回避学習における回避および逃避行動の減少からうつ状態を評価するモデルである。本モデルにおけるベンラファキシンの作用について検討した。

雄 Wister ラット（10 匹/群）を用い，5 日間の試験を行った。ベンラファキシン（1.13, 11.3 および 22.6 mg/kg，経口投与），イミプラミン（16 mg/kg，腹腔内投与）または溶媒（経口投与）は，試験 1 日と 5 日には 1 日 1 回，2，3 および 4 日は 1 日 2 回反復投与した。

試験 1 日にラットを電撃チャンバーに入れ，60 分間逃避不可能な電撃を与えて学習性無力状態を惹起した。試験 3, 4 および 5 日では電撃回避用チャンバーを連結したチャンバー（シャトルボックス）にラットを入れ，能動的回避学習のセッションを実施した。本セッションでは電撃開始前に 3 秒間ライトを点灯させて回避条件づけを行った。ライト点灯中にラットが電撃回避用チャンバーへ移動しない場合は 0.8 mA の電撃を与え，それでも移動（逃避）せず 3 秒間電撃チャンバーに留まった場合は逃避行動の失敗とした。能動的回避学習のセッションは 1 セッション 30 試行で実施し，逃避行動の回数を測定した。なお，対照として，試験 1 日に電撃を与えず学習性無力状態を惹起しない無処置対照群を設けた。

試験 1 日に電撃を与えなかった無処置対照群と比較して，溶媒対照群では逃避回数が減少し，学習性無力状態が惹起されたことが示された。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（Table 6）。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。

Table 6. ベンラファキシンおよびイミプラミン経口投与によるラット学習性無力状態に対する作用

被験物質	用量 (mg/kg)	逃避回数（30 試行合計）		
		試験 3 日	試験 4 日	試験 5 日
溶媒対照	0	8.9 ± 2.8	6.9 ± 1.5	7.6 ± 2.1
無処置対照	0	15.9 ± 2.5 *	18.2 ± 2.4*	17.7 ± 2.7*
ベンラファキシン	1.13	9.2 ± 2.6	7.7 ± 2.9	8.1 ± 2.5
	11.3	14.4 ± 2.3	14.6 ± 2.6*	14.9 ± 2.9*
	22.6	6.1 ± 2.7	7.0 ± 3.7	4.7 ± 1.5
イミプラミン	16	15.8 ± 2.9*	13.9 ± 2.2*	12.6 ± 2.1

データは平均値±標準誤差を表す（n=10）。* $p<0.05$：溶媒対照群との比較（Dunnett の片側 t 検定）

2.2.5. 居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用

4.2.1.1.17～18 報告書番号 GTR-18678，RPT-43822

雄が居住しているケージ内に他のケージで飼育された雄の侵入動物を入れると居住動物に攻撃性が惹起され闘争が観察される。抗うつ薬は単回投与でこの闘争行動を著明に抑制することが報告されている[1]。本モデルにおける単回投与および 14 日間持続投与でのベンラファキシンの作用を検討した（GTR-18678）。また，別試験で，ODV の単回投与による作用を同様に検討した（RPT-43822）。

雄 Wistar ラットを用い，居住ラットは試験の 3 日前から隔離飼育し，侵入ラットは集団飼育とした。1 群 8 匹としてベンラファキシン（5.54, 16.62 および 49.85 mg/kg）および溶媒（生理食塩液）を居住ラットにのみ皮下投与した。ODV フマル酸塩は，3.3, 10 および 30 mg/kg の用量で皮下投与した。投与 30 分後に侵入ラットを居住ラットのケージに入れ，10 分間に生じた居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動をビデオ撮影で観察しスコア化した。

持続投与試験ではラットの皮下に浸透圧ミニポンプを埋め込み，ベンラファキシンの投与用量が 5.54 mg/kg/日（9.7 µL/日）となるように設定した。試験は，ポンプ埋め込み前，埋め込み後 7 日，14 日およびポンプ除去後 7 日に単回投与時と同様に行い，攻撃行動スコアを測定した。

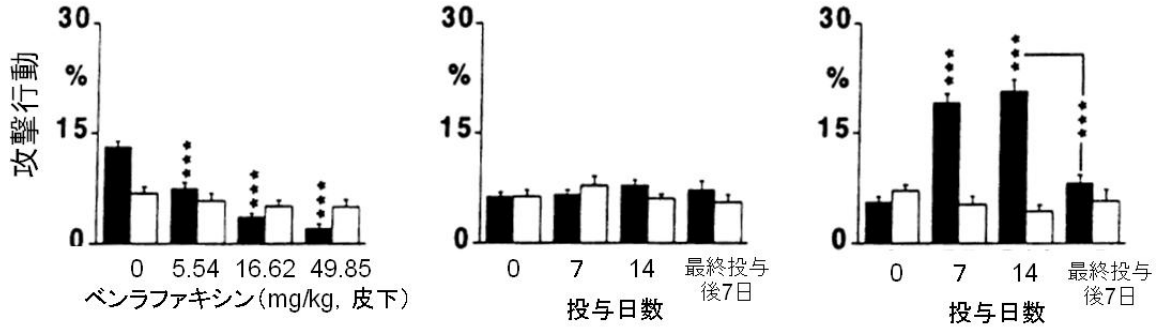
単回投与したベンラファキシンは，用量依存的に居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を抑制した。その作用はいずれの用量においても統計的に有意であり，最高用量である 49.85 mg/kg における全行動に占める攻撃行動の割合の抑制率は 84%，抑制作用の ID_{50} 値は 6.89 mg/kg（95%信頼区間：3.25，11.08）であった（Figure 7）。

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（Figure 7）。

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。

Figure 7.　ベンラファキシン単回皮下投与および 14 日間持続皮下投与によるラット居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用



データは，居住ラット（黒棒）および侵入ラット（白棒）の全行動に占める攻撃行動の割合の平均値±標準誤差を示す。左図は単回投与，中央図は溶媒（生理食塩液）持続投与，右図はベンラファキシン持続投与の結果を示す。溶媒およびベンラファキシンは居住ラットに投与した。*** p<0.001 : 溶媒対照群との比較（単回投与），投与 0 日との比較（反復投与 7 日および 14 日），投与 14 日との比較（反復投与最終投与後 7 日）（Mann-Whitney U-test）

3. 副次的薬理試験

3.1. 抗不安作用

4.2.1.2.1 報告書番号 RPT-43898

抗不安作用の評価系として用いられている 4-plate 試験で, ベンラファキシンおよび ODV の作用を評価した。本試験では，動物がプレート間を移動する際に足へ軽い電気ショックを与えることにより新奇探索（プレート移動頻度）の抑制が惹起されるが，抗不安薬を投与することにより足へのショックがあった場合でもマウスの 4 枚のプレート間の移動頻度は増加する。

雄 Swiss Webster マウス（15 匹/群）にベンラファキシン（10, 17 および 30 mg/kg），ODV フマル酸塩（10, 30 および 56 mg/kg）または ODV コハク酸塩（10, 30 および 56 mg/kg）を腹腔内投与し，投与後 30 分に 1 分間の移動回数を測定した。

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（Table 7）。

Table 7. ベンラファキシン，ODV フマル酸塩および ODV コハク酸塩の 4-plate 試験における移動回数増加作用

被験物質	用量 (mg/kg)	移動回数	溶媒対照に対する変化率
溶媒対照	0	5.6 ± 0.3	100.0 ± 6.1
ベンラファキシン	10.0	6.2 ± 0.9	111.6 ± 16.7
	17.0	5.7 ± 0.5	102.0 ± 9.0
	30.0	7.0 ± 0.9**	126.5 ± 15.4
溶媒対照	0	4.9 ± 0.3	100.0 ± 6.1
ODV フマル酸塩	10.0	5.6 ± 0.6	115.1 ± 11.5
	30.0	5.4 ± 0.3	112.0 ± 7.0
	56.0	6.3 ± 0.4**	129.5 ± 7.6
溶媒対照	0	4.8 ± 0.3	100.0 ± 5.4
ODV コハク酸塩	10.0	5.5 ± 0.5	114.8 ± 9.5
	30.0	6.6 ± 0.5*	137.8 ± 11.2
	56.0	4.5 ± 0.4	94.0 ± 7.2

データは平均値±標準誤差（n=15）を示す。* p<0.05，** p<0.01：溶媒対照群との比較（対比比較[最小二乗法]を用いた分散分析[ANOVA]）

3.2. 鎮痛作用

4.2.1.2.2～3 報告書番号 GTR-15786，参考資料 GTR-10755

ベンラファキシンの鎮痛作用を評価するため，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を実施した。また，酢酸ライジング試験において，ODV の作用も評価した。

酢酸ライジング試験（GTR-15786）では，雄 SD ラット（8 匹/群）にベンラファキシン（2，6 および 20 mg/kg），ODV フマル酸塩（3，10 および 30 mg/kg），デシプラミン（0.5，1.5 および 5 mg/kg）または溶媒を腹腔内投与し，これらの被験物質投与後 20 分に 1%酢酸溶液を腹腔内投与してその 5 分後から 15 分間のライジング反応を計測した。

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（Table 8）。

Table 8. ベンラファキシン，ODV およびデシプラミンの酢酸ライジング試験におけるライジング抑制作用

被験物質	用量 mg/kg	ライジング数	抑制率 %	ED_{50} (95%信頼区間)
溶媒対照	0	22.4	-	
ベンラファキシン	2.0	13.4	40	3.5 (1.2，10.0)
	6.0	9.2	59	
	20.0	4.1	82	
デシプラミン	0.5	16.2	27	1.9 (0.7，5.3)
	1.5	13.2	41	
	5.0	6.6	70	
溶媒対照	0	14.8	-	
ODV	3.0	11.8	27	6.8 (2.7，17.0)
	10.0	5.2	64	
	30.0	2.1	86	

データは 8 例の平均値で示す。

PBQ ライジング試験（GTR-10755）では，マウス（10 匹/群）にベンラファキシン，デシプラミンまたは溶媒を皮下または経口投与し，これらの被験物質投与後に 0.02%フェニル-p-キノン溶液を腹腔内投与してその 5 分後から 10 分間および 25 分後から 10 分間のライジング反応を計測した。

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（Table 9）。

ホットプレート試験（GTR-10755）では，マウス（10 匹/群）にベンラファキシン，デシプラミンまたは溶媒を皮下または経口投与し，これらの被験物質投与後 30 分に 55℃に設定したホットプレート上での反応潜時を計測した。溶媒対照群の反応潜時に比して 3 秒以上の潜時延長が認められた場合に鎮痛作用ありと判断した。

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（Table 9）。

テイルフリック試験（GTR-10755）では，ラット（6 匹/群）にベンラファキシンまたはデシプラミンを皮下または経口投与し，これらの被験物質投与後 90 分まで 30 分ごとにテイルフリック試験を実施した。投与前値の反応潜時に比して 1.5 倍以上の潜時延長が認められた場合に鎮痛作用ありと判断した。

本試験では，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（Table 9）。

Table 9.　ベンラファキシンおよびデシプラミンの 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作用

試験	被験物質	鎮痛作用 ED_{50} (95%信頼区間) mg/kg	
		皮下投与	経口投与
PBQ ライジング	ベンラファキシン	8.1 (5.6，11.7)	39.2 (30.4，50.6)
	デシプラミン	10.5 (7.0，15.8)	39.0 (33.3，45.8)
ホットプレート	ベンラファキシン	18.2 (7.8，42.7)	60 まで作用なし
	デシプラミン	26.0 (16.2，41.7)	60 まで作用なし
テイルフリック	ベンラファキシン	25 まで作用なし	60 まで作用なし
	デシプラミン	25 まで作用なし	60 まで作用なし

4. 安全性薬理試験

中枢神経系,呼吸系,心血管系への影響に関する一般薬理試験の成績を用いてベンラファキシンの安全性薬理を評価した。これらの一般薬理試験には,安全性薬理コアバッテリー試験として求められているラットの中枢神経系，呼吸系およびイヌの心血管系に対する影響の評価が含まれている。また，本薬については，中枢神経系に活性がある薬物であることから，毒性試験において依存性を評価している。

ベンラファキシンの一般薬理試験にはベンラファキシン塩酸塩を用い，用量および濃度については遊離塩基に換算して表記した。

ベンラファキシンのヒトにおける主要代謝物である O-脱メチル体（ODV）は,ベンラファキシンと同様に薬理活性を有するが，動物では十分な曝露量が得られないことから，ODV の安全性薬理コアバッテリー試験を実施した。なお，ODV の安全性薬理試験には ODV のフマル酸塩またはコハク酸塩を用い,用量および濃度については遊離塩基に換算して表記した。

対照薬の用量および濃度についても，塩を用いている場合には遊離塩基に換算して表記した。

なお，ベンラファキシンの一般薬理試験のほとんどは，医薬審発第 902 号医薬局審査管理課長通知「安全性薬理試験ガイドラインについて」で規定された適用期日［平成 15 年（2003 年）7 月 1 日］以前に実施され GLP 非適用下で行われているが，一般毒性試験での成績と併せることにより，安全性薬理試験ガイドラインで検討すべきとされている項目を十分評価しうる内容となっており，また，原資料の存在を確認し信頼性も担保されている。ベンラファキシンの hERG チャネルアッセイおよび ODV の安全性薬理コアバッテリー試験については，GLP 基準を遵守して実施した。

4.1. 中枢神経系に及ぼす作用

4.1.1. 運動機能に対する作用

4.2.1.3.1 参考資料 GTR-10880，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシンの運動機能に及ぼす影響を評価するため，ラットにベンラファキシン塩酸塩を 0.1，0.25，0.5，1.0，2.5，5.0 または 10 mg/kg の用量で腹腔内投与して自発運動量（立ち上がり回数）を測定した。また，マウスに 3，10，30 または 100 mg/kg で経口投与して協調運動への影響（ロータロッド持久時間）を測定した。

ラットへの 10 mg/kg 腹腔内投与またはマウスへの 100 mg/kg 経口投与によっても自発運動量および協調運動への明らかな影響は認められず，また，興奮，鎮静または筋弛緩等の行動変化もみられなかった。

4.1.2. 睡眠に対する作用

4.2.1.3.1 参考資料 GTR-10880，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシンの睡眠に及ぼす影響を評価するため，ヘキソバルビタールにより睡眠誘発したマウスにベンラファキシン塩酸塩を 3，10，30 または 100 mg/kg の用量で経口投与し，睡眠時間を測定した。

マウスへの 100 mg/kg 経口投与によってもヘキソバルビタールにより誘発された睡眠時間に変化は認められなかった。

4.1.3. 痙攣に対する作用

4.2.1.3.1 参考資料 GTR-10880，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシンの痙攣に対する作用を評価するため，マウスにベンラファキシン塩酸塩を 3，10，30 または 100 mg/kg の用量で経口投与し，最大/最小電撃痙攣法により抗痙攣作用および痙攣閾値への作用を測定した。

マウスへの経口投与によってベンラファキシンは最大電撃痙攣抑制作用（ED_{50} 値：23.2 mg/kg）を示したが，100 mg/kg 投与によっても最小電撃痙攣閾値に対しては作用を示さず，抗痙攣作用を有するものと考えられた。

4.2. 呼吸系に及ぼす作用

4.2.1.3.2～3 参考資料 GTR-11371，GTR-15786，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシンの呼吸系への影響を評価するため，麻酔イヌにベンラファキシン塩酸塩を 10 mg/kg 腹腔内投与し，肺コンダクタンスおよび動的コンプライアンスを測定した。また，人工呼吸下の麻酔モルモットにベンラファキシン塩酸塩を 0.01，0.03，0.1，0.3，1，3 または 10 mg/kg の用量で静脈内投与し，肺抵抗および動的コンプライアンスを測定した。

イヌでは 10 mg/kg 腹腔内投与によっても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，モルモットでは 10 mg/kg の静脈内投与によっても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。

4.3. 心血管系に及ぼす作用

4.3.1. hERG 電流に対する作用

4.2.1.3.4～5 報告書番号 RPT-56896，RPT-57603，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシンの遅延整流性カリウムチャネル電流に及ぼす影響を，hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いたパッチクランプ法で評価した。

ベンラファキシン塩酸塩 10 µmol/L の hERG チャネル電流阻害率は 16.5%であった。一方，テルフェナジン（60 nmol/L）は約 80%の阻害率を示した（Table 10）。

ベンラファキシンの IC_{50} 値を求めるため，さらに高濃度（10, 30, 100 または 300 µmol/L）で検討したところ，ベンラファキシンは用量依存的な阻害作用を示し，IC_{50} 値は 47.0 µmol/L であった（Table 11）。

Table 10.　ベンラファキシン（10 µmol/L）のhERGチャネル阻害作用

被験物質		hERG チャネル電流阻害率（%）
溶媒対照[b]		-0.1 ± 0.5 [a]
ベンラファキシン	10 µmol/L	16.5 ± 4.6*
テルフェナジン	60 nmol/L	81.9 ± 3.5

報告書番号RPT-56896
a：平均値 ± 標準偏差（ベンラファキシン：N=4，溶媒対照：N=3，テルフェナジン：N=2）
b：0.1%DMSO含有HEPES緩衝生理的食塩液
*：p<0.05：溶媒対照との有意差（Dunnettの多重比較検定）

Table 11.　ベンラファキシン（10，30，100および300 µmol/L）のhERGチャネル阻害作用

被験物質		hERG チャネル電流阻害率（%）
溶媒対照 [b]		0.4 ± 0.2 [a]
ベンラファキシン	10 µmol/L	15.8 ± 3.4*
	30 µmol/L	36.5 ± 3.5*
	100 µmol/L	70.5 ± 1.1*
	300 µmol/L	89.4 ± 0.6*
テルフェナジン	60 nmol/L	85.2 ± 1.3*

報告書番号 RPT-57603
a：平均値 ± 標準偏差（ベンラファキシンおよび溶媒対照：N = 3，テルフェナジン：N = 2）
b：0.1%DMSO 含有 HEPES 緩衝生理的食塩液
*：p<0.05：溶媒対照との有意差（Dunnett の多重比較検定）

ベンラファキシンの 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[3,4]，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た。

4.3.2. イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対する作用

4.2.1.3.6 参考資料 GTR-15331，概要表 2.6.3 Table 4

イヌの摘出プルキンエ線維標本を用いてベンラファキシンの静止膜電位，活動電位振幅，活動電位持続時間（APD）および活動電位最大立ち上がり速度（Vmax）に対する影響を検討した。刺激間隔 1000 msec および 330 msec でペーシングを行い，ベンラファキシン塩酸塩の 0（対照），0.3，1，3，10 µmol/L の濃度で活動電位を記録し，APD20，APD60 および APD80 を求めた。

ベンラファキシン 10 µmol/L（2.77 µg/mL）[a]添加により刺激間隔サイクル 1000 msec および 330 msec で Vmax の低下傾向が認められたが，活動電位のオーバーシュートおよび APD への影響はみられなかった（Table 12）。一方，イミプラミンは両刺激サイクルにおいて活動電位のオーバーシュート（3 µmol/L）および APD20（刺激間隔 1000 msec では 0.3，1 および 3 µmol/L，330 msec では 1 µmol/L および 3 µmol/L）を有意に減少させ，さらに刺激間隔 1000 msec では APD60（1 µmol/L および 3 µmol/L），330 msec では Vmax（3 µmol/L）も有意に低下させた。

なお，本試験では ODV についても同様に検討しているが，ODV フマル酸塩は，10 µmol/L（2.63 µg/mL）[c]添加によっても Vmax および APD に影響を及ぼさなかった。

[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] ODV 遊離塩基分子量：263.38

Table 12.　ベンラファキシンのイヌ摘出プルキンエ線維活動電位に及ぼす影響

濃度 （μmol/L）	例数	OvSh （mV）	APD20 （msec）	APD60 （msec）	APD80 （msec）	Vmax （V/sec）
刺激サイクル：1000 msec						
0	10	38 ± 1	259 ± 14 [a]	345 ± 18	400 ± 15	724 ± 20
0.3	6	39 ± 1	259 ± 16	340 ± 19	402 ± 17	707 ± 14
1	7	38 ± 1	270 ± 17	362 ± 18	412 ± 16	710 ± 27
3	7	39 ± 1	268 ± 13	365 ± 15	420 ± 11	704 ± 33
10	6	36 ± 1	255 ± 14	371 ± 15	440 ± 10	630 ± 40
刺激サイクル：330 msec						
0	10	37 ± 1	145 ± 3	216 ± 5	263 ± 4	702 ± 20
0.3	6	39 ± 1	149 ± 5	214 ± 6	267 ± 5	667 ± 14
1	7	37 ± 1	145 ± 4	220 ± 6	264 ± 5	682 ± 28
3	7	37 ± 1	143 ± 5	221 ± 5	267 ± 4	672 ± 33
10	6	35 ± 1	131 ± 4	220 ± 6	273 ± 4	591 ± 46

a：平均値 ± 標準偏差
投与前値に対する有意差なし（Dunnett の一元配置分散分析）
OvSh：オーバーシュート

4.3.3. 血行動態および心電図パラメータに対する作用

4.2.1.3.7 参考資料 GTR-10843，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシン塩酸塩を無麻酔下でイヌに 10 mg/kg およびラットに 30 mg/kg の用量で経口投与，あるいは麻酔下でネコに 0.3, 1, 3 または 10 mg/kg の用量で静脈内投与し，平均動脈圧，心拍数および心電図パラメータに及ぼす影響を評価した。

イヌへの 10 mg/kg，ラットへの 30 mg/kg 経口投与または麻酔ネコへの 0.3 mg/kg および 1 mg/kg 静脈内投与により，平均動脈圧の上昇および心拍数増加が認められた。

一方，麻酔ネコにベンラファキシンを 3 mg/kg および 10 mg/kg の用量で静脈内投与したところ，心拍数は増加したが平均動脈圧は低下した。さらに用量増加に伴う T 波の振幅増大（0.3 mg/kg 以上），P 波および QRS の振幅低下（1 mg/kg 以上）も認められたが，心室性不整脈，QTc 延長および心伝導時間の異常を示唆する結果は得られなかった。

4.3.4. 刺激伝導系に及ぼす作用

4.2.1.3.8 参考資料 GTR-16320，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシンの心臓の刺激伝導系に及ぼす影響を評価するため，麻酔イヌにベンラファキシン塩酸塩を 1，2.5，5，7.5 または 10 mg/kg の用量で静脈内投与し，刺激伝導時間を測定した。

麻酔イヌへの 10 mg/kg 投与によっても，心房および心室における刺激伝導時間への影響は認められなかった。7.5 mg/kg 以上で AH 時間の延長が，10 mg/kg で HV 時間の延長が有意に認められた（約 10%）ものの，ベンラファキシンの作用はイミプラミン（7.5 mg/kg および 10 mg/kg でそれぞれ 22.0%および 24.4%）より軽度であった。

4.3.5. 血圧反応に及ぼす作用

4.2.1.3.7 参考資料 GTR-10843，概要表 2.6.3 Table 4

ベンラファキシンの血圧に及ぼす作用を評価するため，麻酔ネコにベンラファキシン塩酸塩を 0.3，1.0，3.0 または 10 mg/kg の用量で静脈内投与し，自律神経作動薬（ノルアドレナリン，アドレナリン，ジメチルフェニルピペラジニウムおよびアセチルコリン）誘発性の血圧変動に対する影響を観察した。

麻酔ネコへの 0.3, 1 および 3 mg/kg 静脈内投与でアドレナリン作動性昇圧反応を，1 mg/kg および 3 mg/kg でジメチルフェニルピペラジニウム作動性昇圧反応を，3 mg/kg で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。

4.4. 代謝物の安全性薬理試験

4.4.1. 中枢神経系に及ぼす作用

4.4.1.1. ラットにおける一般状態観察

4.2.1.3.9 報告書番号 RPT-45379，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の中枢神経系に関連する一般状態に及ぼす影響を評価するため，ラットに ODV コハク酸塩を 100，500 または 1000 mg/kg の用量で経口投与し，感覚，運動および行動に関する定性的評価（機能観察総合評価法，FOB）と後肢開脚幅，握力および直腸温の測定による定量的評価を実施した。

ラットへの 1000 mg/kg 経口投与によっても，FOB，後肢開脚幅および握力に，ODV 投与に関連した影響は認められなかった。500 mg/kg および 1000 mg/kg では平均直腸温の低下が観察され，本薬の薬理作用に起因するものと考えられたが，その値は正常ラットの直腸温の範囲内（35.8℃～37.6℃）[5, 6]であったことから，安全性評価の上で意義のある変化ではないと考えられた。

以上の結果より，ODV は中枢神経系に関連する一般状態に影響を及ぼさないものと考えられた。

4.4.1.2. 運動機能に対する作用

4.2.1.3.10 参考資料 GTR-16323，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の運動機能に及ぼす影響を評価するため，ラットに ODV フマル酸塩を 3，10 または 30 mg/kg の用量で腹腔内投与して自発運動量を測定した。また，マウスに 3，10 または 30 mg/kg の用量で腹腔内投与して協調運動への影響を測定した。

ODV の 30 mg/kg 腹腔内投与によっても，ラットの自発運動量およびマウスの協調運動への影響は認められなかった。

以上の成績より，ODV は運動機能には影響を及ぼさないものと考えられた。

4.4.1.3. 睡眠に対する作用

4.2.1.3.10 参考資料 GTR-16323，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の睡眠作用に及ぼす影響を評価するため，ヘキソバルビタールにより睡眠誘発したラットに ODV フマル酸塩を 3，10 または 30 mg/kg の用量で腹腔内投与し，睡眠時間を測定した。

ラットへの 30 mg/kg 腹腔内投与によってもヘキソバルビタールにより誘発された睡眠時間に変化は認められず，ODV は睡眠に影響を及ぼさないものと考えられた。

4.4.1.4. 痙攣に対する作用

4.4.1.4.1. 最大/最小電撃痙攣法

4.2.1.3.10 参考資料 GTR-16323，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の痙攣に対する作用を評価するため，マウスに ODV フマル酸塩を 3，10，30 または 100 mg/kg の用量で腹腔内投与し，最大/最小電撃痙攣法により抗痙攣作用および痙攣閾値への作用を測定した。

マウスへの 30 mg/kg 腹腔内投与によっても最大電撃痙攣抑制作用および最小電撃痙攣閾値に対する作用を示さなかった。なお，100 mg/kg については投与後 10 分以内に間代性痙攣による全身状態の悪化により全例が死亡したため，検査を実施しなかった。

以上の結果から，ODV は抗痙攣作用および痙攣閾値に対する作用を有さないものと考えられた。

4.4.1.4.2. 痙攣誘発作用

4.2.1.3.10 参考資料 GTR-16323，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の痙攣誘発作用を評価するため，マウスに ODV フマル酸塩を 100 mg/kg の用量で腹腔内投与し，間代性痙攣発現回数および死亡数の計測を 3 回実施した。

マウスへの 100 mg/kg 腹腔内投与を 3 回実施したところ，それぞれ 7/10 例，7/7 例，8/10 例で間代性痙攣を発現したのち死亡した。一方，イミプラミン 100 mg/kg を投与したマウスでは，それぞれ 9/10 例，5/7 例，5/10 例で間代性痙攣を発現したものの，死亡例はそれぞれ 1/10 例，1/7 例，0/10 例であった。

以上の結果から，ODV は痙攣誘発作用を有するものと考えられた。

4.4.2. 呼吸系に及ぼす作用

4.4.2.1. ラットにおける呼吸系への影響

4.2.1.3.11 報告書番号 RPT-45370，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の呼吸機能への影響を評価するため，ラットに ODV コハク酸塩を 100，500 または 1000 mg/kg の用量で経口投与し，呼吸数，1 回換気量および分時換気量を測定した。

ラットへの 1000 mg/kg までの経口投与により，呼吸数の用量依存的な減少と，それに伴う分時換気量の減少が認められた。しかしながら，ODV 投与群の分時換気量の群平均値（160～276 mL/分）は正常ラットの公表値（平均 160 mL/分，範囲 90～270 mL/分[7]あるいは 162 ± 42 mL/分[8]）のほぼ範囲内であったため，これらの減少は安全性評価の上で意義のあるものではないと考えられた。なお，1 回換気量に変化は認められなかった。

以上の結果から，ODV は呼吸機能に対して明らかな影響を及ぼさないものと考えられた。

4.4.2.2. モルモットにおける肺機能への影響

4.2.1.3.3 参考資料 GTR-15786，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の肺機能に対する影響を評価するために，麻酔および人工呼吸下のモルモットに，ODV フマル酸塩を 0.01，0.03，0.1，0.3，1，3 または 10 mg/kg の用量で静脈内投与し，肺抵抗および動的コンプライアンスを測定した。

モルモットへの 10 mg/kg までの静脈内投与によっても肺抵抗および動的コンプライアンスに影響はみられなかった。

以上の結果から，ODV は肺機能に対して明らかな影響を及ぼさないものと考えられた。

なお，本試験では 1 mg/kg 以上で平均動脈圧の上昇が認められた。

4.4.3. 心血管系に及ぼす作用

4.4.3.1. hERG チャネル阻害作用

4.2.1.3.12～13 報告書番号 RPT-54402，RPT-57604，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の遅延整流性カリウムチャネル電流に及ぼす影響を，hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いたパッチクランプ法で評価した。

10 µmol/L の ODV コハク酸塩は，hERG 電流に対して阻害作用を示さなかった。一方，テルフェナジン（60 nmol/L）は約 80%の阻害率を示した（Table 13）。

ODV の IC_{50} 値を求めるため，さらに高濃度（65 µmol/L または 195 µmol/L）の ODV フマル酸塩で検討したところ，ODV の hERG 電流の抑制率は，65 µmol/L で 22.6%，195 µmol/L で 42.3%であった（Table 14）。溶媒に用いた DMSO の濃度が 0.3%を超えると hERG 電流を阻害しアッセイに影響を及ぼす可能性がある[9]こと，0.1%DMSO への ODV の溶解度が 65 µmol/L であることから，評価可能な最高濃度は 195 µmol/L であった。このことから，IC_{50} 値は>195 µmol/L であり，195 µmol/L は hERG 電流の 42%阻害濃度（IC_{42}）であると考えられた。

Table 13.　ODV（10 µmol/L）のhERGチャネル阻害作用

被験物質		hERG チャネル電流阻害率（%）[a]
溶媒対照[b]		0.1 ± 0.4
ODV	10 µmol/L	0.7 ± 0.4
テルフェナジン	60 nmol/L	79.1 ± 1.8

報告書番号 RPT-54402
a：平均値 ± 標準偏差（ODV および溶媒対照：N = 3，テルフェナジン：N = 2）
b：0.1%DMSO 含有 HEPES 緩衝生理的食塩液

Table 14.　ODV（65 µmol/Lおよび135 µmol/L）のhERGチャネル阻害作用

被験物質		hERG チャネル電流阻害率（%）[a]
溶媒対照 [b]		0.6 ± 0.3
ODV	65 µmol/L	22.6 ± 2.3
	195 µmol/L	42.3 ± 0.8
テルフェナジン	60 nmol/L	83.9 ± 1.8*

報告書番号 RPT-57604
a：平均値 ± 標準偏差（ODV：N=3，溶媒対照：N=3，テルフェナジン：N=2）
b：0.1%DMSO 含有 HEPES 緩衝生理的食塩液
*：p<0.05：溶媒対照群に対する有意差（Dunnett の多重比較検定）

ODV の IC_{50} 値は>195 µmol/L（51.4 µg/mL）[a]であること，また臨床での ODV 曝露量（日本人，非結合型 C_{max}：0.374 µg/mL）[b]が IC_{50} 値の 130 倍以上であることから[3, 4]，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た。

4.4.3.2. 無麻酔イヌにおける血行動態および心電図パラメータに対する作用

4.2.1.3.14 参考資料 RPT-45496，概要表 2.6.3 Table 4

ODV コハク酸塩を無麻酔下でイヌに 30，100 または 300 mg/kg の用量で経口投与し，心拍数，平均動脈圧および心電図パラメータに及ぼす影響を評価した。

イヌへの 100 mg/kg および 300 mg/kg 投与により，平均動脈圧の上昇および心拍数の増加がみられ，これは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。300 mg/kg では投与後約 2 時間に全例で振戦，運動失調，横臥，散瞳，頻呼吸または徐脈，間代性痙攣がみられたため，安楽殺した。いずれの用量においても，不整脈や心伝導系の異常を示す心電図波形は認められず，QT 延長もみられなかった。PR 間隔および QRS 間隔も正常の範囲内であった。30 mg/kg では ODV 投与の影響は認められなかった。

4.4.3.3. 刺激伝導系に及ぼす作用

4.2.1.3.8 参考資料 GTR-16320，概要表 2.6.3 Table 4

ODV の心臓の刺激伝導系に及ぼす影響を評価するため，麻酔イヌに ODV フマル酸塩を 1，2.5，5，7.5 および 10 mg/kg の用量で静脈内投与し，刺激伝導時間を測定した。

麻酔イヌへの 10 mg/kg までの静脈内投与によっても，心房および心室の有効不応期，AH 時間および HV 時間に変化は認められなかった。7.5 mg/kg および 10 mg/kg 投与によ

[a] ODV 遊離塩基分子量：263.38

[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の（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 であり（試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330），ヒトにおける ODV の *in vitro* 血漿蛋白結合率（29.9%）で補正すると，非結合型薬物濃度は 374 ng/mL となる。

り，投与前値と比べて平均動脈圧がそれぞれ約 12%および約 18%と有意に低下したが，その変化の程度は軽度であった。

5. 考察および結論

5.1. 効力を裏付ける試験

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[10]。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[11]。

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[12]。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[13]。

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[14]。

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 15.　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[10, 11, 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[12]	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[13] （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 10 に記載，パロキセチンおよびセルトラリンは参考文献 11 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 16に示す。

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[15]，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[16]，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[17]が示されている。

Table 16. 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）[18]			
	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）[19]			
	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）[20]			
	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.）[19]			
	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, 19]				
		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				

5.2. 副次的薬理試験

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[21, 22]，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。

5.3. 安全性薬理試験

5.3.1. 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[23]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[24, 25]。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[26]。高用量での痙攣誘発作用はデュロキセチン[27]およびミルナシプラン[28]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[27]，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[29,30]，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[26]。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}

[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

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[31]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[27,32,33]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]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[g]，臨床で

[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%）

[g] CTD 2.6.6.8.2 項，代謝物の毒性試験

の ODV 曝露量（日本人，非結合型 C_{max}：374 ng/mL）[a]から安全域は 11 倍以上と推定された。

5.3.2. 呼吸系

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。

以上の考察から，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。

5.3.3. 心血管系

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[34]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

[a]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 であり（試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330），ヒトにおける ODV の *in vitro* 血漿蛋白結合率（29.9%）で補正すると，非結合型薬物濃度は 374 ng/mL となる。

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 ヵ月間経口投与毒性試験（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。

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[3,4]，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。

5.4. 結論

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。

[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

6. 図表

図表は，本文の適切な箇所および 2.6.3 に記載した。

7. 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] 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.

[4] 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.

[5] Bivin WS, Crawford MP, Brewer NR. Morphophysiology. In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH, editors. The laboratory rat. New York: Academic Press; 1979. 81 p.

[6] Harkness JE, Wagner JE. Biology and Medicine of Rabbits and Rodents. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983. 45 p.

[7] Crosfill ML, Widdicombe JG. Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species. J Physiol. 1961;158:1-14.

[8] Leong KJ, Dowd GF, MacFarland HN. A new technique for tidal volume measurement in unanaesthetized small animals. Can J Physiol Pharmacol. 1964;42:189-98.

[9] Du X, Lu D, Daharsh ED, et al. Dimethyl sulfoxide effects on hERG channels expressed in HEK293 cells. J Pharmacol Toxicol Methods. 2006;54(2):164-72.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

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

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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.

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

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

[23] 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.

[24] 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.

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

[26] 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.

[27] 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）

[28] 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

[29] 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

[30] 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

[31] 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.

[32] 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）

[33] 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）

[34] 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.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES....1

本項で使用する用語・略語....2

LIST OF TABLES

Table 1. 薬理試験一覧....3

Table 2. 効力を裏付ける試験....9

Table 3. 副次的薬理試験....9

Table 4. 安全性薬理試験....10

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
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）
CD	caesarean derived
DA	dopamine：ドパミン
ED_{50}	50% effective dose：50%有効用量
ER	extended release：徐放性製剤
HEK	human embryonic kidney：ヒト胎児腎臓
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
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
MAO	monoamine oxidase：モノアミンオキシダーゼ
MDCK	Madin-Darby canine kidney：イヌ腎臓
NA	noradrenaline：ノルアドレナリン
NDV	N-desmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン N-脱メチル体（WY-45,494）
NODV	N,O-didesmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン N,O-ジ脱メチル体（WY-46,689）
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）
ODV	O-desmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン O-脱メチル体（WY-45,233）
SD	Sprague Dawley
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

Table 1. 薬理試験一覧

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験						
ヒトの 5-HT および NA トランスポーター阻害作用	HeLa 細胞	ベンラファキシン塩酸塩	*in vitro*	[redacted] (USA)	GTR-24522	4.2.1.1.1
	MDCK-Net6 細胞 JAR 細胞	ベンラファキシン塩酸塩		Wyeth Research (USA)	RPT-55855	4.2.1.1.2
	MDCK-Net6 細胞 JAR 細胞	ODV コハク酸塩		Wyeth Research (USA)	RPT-50669	4.2.1.1.3
モノアミン取り込み阻害作用	ラット脳シナプトゾーム	ベンラファキシン塩酸塩	*in vitro*	Wyeth Research (USA)	GTR-10683 GTR-17099	4.2.1.1.4 4.2.1.1.6
		ベンラファキシン R 体塩酸塩			GTR-10683	4.2.1.1.4
		ベンラファキシン S 体塩酸塩				
		ODV フマル酸塩			GTR-14602	4.2.1.1.5
		ODV R 体フマル酸塩			GTR-17099	4.2.1.1.6
		ODV S 体フマル酸塩				
		WY-45,494 塩酸塩（NDV）				
		WY-46,689（NODV）				
		WY-46,965 塩酸塩（NNODV）			GTR-14602	4.2.1.1.5
		WY-47,877				
		WY-47,894				
		WY-47,961 シュウ酸塩				
nisoxetine 結合阻害作用	MDCK-Net6 細胞	ベンラファキシン塩酸塩	*in vitro*	Wyeth Research (USA)	RPT-55855	4.2.1.1.2
		ODV コハク酸塩			RPT-50669	4.2.1.1.3
イミプラミン結合阻害作用	ラット脳皮質膜標品	ベンラファキシン塩酸塩	*in vitro*	Wyeth Research (USA)	GTR-10683	4.2.1.1.4
		ベンラファキシン R 体塩酸塩				
		ベンラファキシン S 体塩酸塩				

Table 1. 薬理試験一覧（続き）

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
各種受容体への結合親和性	ラット脳膜標品	ベンラファキシン塩酸塩	*in vitro*	Wyeth Research (USA)	GTR-10683 GTR-10747 GTR-10755 GTR-10880 GTR-15318 GTR-18813	4.2.1.1.4 4.2.1.1.7 4.2.1.1.8 4.2.1.1.9 4.2.1.1.10 4.2.1.1.11
		ODV フマル酸塩			GTR-14602 GTR-17099 GTR-18813	4.2.1.1.5 4.2.1.1.6 4.2.1.1.11
		デシプラミン			GTR-10747	4.2.1.1.7
		WY-45,494 塩酸塩（NDV）			GTR-14602	4.2.1.1.5
		WY-46,689（NODV）				
		WY-46,965 塩酸塩（NNODV）				
		WY-47,877				
		WY-47,894				
		WY-47,961 シュウ酸塩				
NA 遊離に及ぼす影響	ラット海馬スライス標品	ベンラファキシン塩酸塩 ODV フマル酸塩	*in vitro*	Wyeth Research (USA)	GTR-17304	4.2.1.1.12
MAO 活性に及ぼす影響	ラット脳ホモジネート	ベンラファキシン塩酸塩	*in vitro*	Wyeth Research (USA)	GTR-10683	4.2.1.1.4
マイクロダイアリシスによる大脳前頭皮質における 5-HT および NA 量の測定	ラット/ SD	ベンラファキシン	皮下	Wyeth Research (USA)	RPT-43824	4.2.1.1.13
		ODV				

Table 1. 薬理試験一覧（続き）

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
尾懸垂試験における無動時間短縮作用	マウス/ DBA-2	ベンラファキシン塩酸塩	腹腔内	Wyeth Research (USA)	RPT-43898	4.2.1.1.14
		ODV フマル酸塩 ODV コハク酸塩	腹腔内			
強制水泳試験における無動時間短縮作用	マウス/ MF-1	ベンラファキシン塩酸塩	皮下，経口	Wyeth Research (UK)	GTR-21946	4.2.1.1.15
学習性無力モデルにおける回避学習改善効果	ラット/ Wister	ベンラファキシン塩酸塩	経口	[redacted] (Switzerland)	GTR-21948	4.2.1.1.16
居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用	ラット/ Wister	ベンラファキシン塩酸塩	皮下（単回）	Wyeth Research (UK)	GTR-18678	4.2.1.1.17
			皮下（14 日間持続）			
		ODV フマル酸塩	皮下（単回）	Wyeth Research (USA)	RPT-43822	4.2.1.1.18

Table 1. 薬理試験一覧（続き）

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
副次的薬理試験						
4 プレート試験における抗不安作用	マウス/ Swiss Webster	ベンラファキシン ODV フマル酸塩 ODV コハク酸塩	腹腔内	Wyeth Research (USA)	RPT-43898	4.2.1.2.1
酢酸ライジング試験における鎮痛作用	ラット/ SD	ベンラファキシン塩酸塩 ODV フマル酸塩	腹腔内	Wyeth Research (USA)	GTR-15786	4.2.1.2.2
フェニルベンゾキノンライジング試験における鎮痛作用	マウス	ベンラファキシン塩酸塩	皮下，経口	Wyeth Research (USA)	GTR-10755	4.2.1.2.3
ホットプレート試験における鎮痛作用	マウス	ベンラファキシン塩酸塩	皮下，経口	Wyeth Research (USA)	GTR-10755	4.2.1.2.3
テイルフリック試験における鎮痛作用	ラット	ベンラファキシン塩酸塩	皮下，経口	Wyeth Research (USA)	GTR-10755	4.2.1.2.3

Table 1. 薬理試験一覧（続き）

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
安全性薬理試験							
中枢神経系							
運動機能に対する作用							
自発運動量	ラット/ CD	ベンラファキシン塩酸塩	腹腔内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-10880	4.2.1.3.1
協調運動	マウス/ CF-1	ベンラファキシン塩酸塩	経口				
睡眠に対する作用	マウス/ CF-1	ベンラファキシン塩酸塩	経口	非	Wyeth Research (USA)	GTR-10880	4.2.1.3.1
痙攣に対する作用	マウス/ CF-1	ベンラファキシン塩酸塩	経口	非	Wyeth Research (USA)	GTR-10880	4.2.1.3.1
呼吸系							
肺コンダクタンス/動的コンプライアンス	麻酔イヌ/ビーグル	ベンラファキシン塩酸塩	腹腔内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-11371	4.2.1.3.2
肺抵抗/動的コンプライアンス	麻酔モルモット /Hartley	ベンラファキシン塩酸塩	静脈内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-15786	4.2.1.3.3
心血管系							
hERG チャネル阻害作用	HEK293 細胞	ベンラファキシン塩酸塩	*in vitro*	適	[redacted] (USA)	RPT-56896	4.2.1.3.4
				適	[redacted] (USA)	RPT-57603	4.2.1.3.5
活動電位	イヌ摘出プルキンエ線維	ベンラファキシン塩酸塩 ODV フマル酸塩	*in vitro*	非	Wyeth Research (USA)	GTR-15331	4.2.1.3.6
血行動態および心電図パラメータ	麻酔ネコ	ベンラファキシン塩酸塩	静脈内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-10843	4.2.1.3.7
	イヌ/雑種		経口				
	ラット/ SD		経口				
心刺激伝導系	麻酔イヌ	ベンラファキシン塩酸塩	静脈内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-16320	4.2.1.3.8
血圧反応	麻酔ネコ	ベンラファキシン塩酸塩	静脈内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-10843	4.2.1.3.7

Table 1. 薬理試験一覧（続き）

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
代謝物の安全性薬理試験							
中枢神経系							
一般状態観察	ラット/ SD	ODV コハク酸塩	経口	適	[redacted] (Canada)	RPT-45379	4.2.1.3.9
運動機能に対する作用							
自発運動量	ラット/ SD	ODV フマル酸塩	腹腔内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-16323	4.2.1.3.10
協調運動	マウス/ CF-1		腹腔内				
睡眠に対する作用	ラット/ SD		腹腔内				
痙攣に対する作用							
最大/最小電撃痙攣法	マウス/ CF-1		腹腔内				
痙攣誘発作用	マウス/ CF-1, CD-1		腹腔内				
呼吸系							
プレチスモグラフィー	ラット/ SD	ODV コハク酸塩	経口	適	[redacted] (Canada)	RPT-45370	4.2.1.3.11
肺抵抗/動的コンプライアンス	麻酔モルモット / Hartley	ODV フマル酸塩	静脈内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-15786	4.2.1.3.3
心血管系							
hERG チャネル阻害作用	HEK293 細胞	ODV コハク酸塩	*in vitro*	適	[redacted] (USA)	RPT-54402	4.2.1.3.12
		ODV コハク酸塩		適	[redacted] (USA)	RPT-57604	4.2.1.3.13
血行動態および心電図パラメータ	無麻酔イヌ /ビーグル	ODV コハク酸塩	経口	＊	Wyeth Research (USA)	RPT-45496	4.2.1.3.14
心刺激伝導系	麻酔イヌ	ODV フマル酸塩	静脈内	非	Wyeth Research (USA)	GTR-16320	4.2.1.3.8

＊：試験実施時期に政府機関等の GLP 調査を受けていないが，当該施設が GLP 適用下で運営されていたことを確認

Table 2. 効力を裏付ける試験

概要文中に記載

Table 3. 副次的薬理試験

概要文中に記載

Table 4. 安全性薬理試験

被験物質：ベンラファキシン

試験項目	動物種	投与方法	投与量（mg/kg）	試験成績	試験番号
安全性薬理試験					
中枢神経系					
運動機能に対する作用					
自発運動量	ラット/ CD	腹腔内	0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10	影響なし	GTR-10880
協調運動	マウス/ CF-1	経口	3, 10, 30, 100	影響なし	
睡眠に対する作用	マウス/ CF-1	経口	3, 10, 30, 100	影響なし	GTR-10880
痙攣に対する作用	マウス/ CF-1	経口	3, 10, 30, 100	抗痙攣作用 ED_{50} 値：23.2 mg/kg 最小電撃痙攣閾値：影響なし	GTR-10880
呼吸系					
肺コンダクタンス/動的コンプライアンス	麻酔イヌ /ビーグル	腹腔内	10	影響なし	GTR-11371
肺抵抗/動的コンプライアンス	麻酔モルモット/Hartley	静脈内	0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10	影響なし	GTR-15786
心血管系					
hERG チャネル阻害作用	HEK293 細胞	*in vitro*	10 µmol/L	hERG チャネル電流阻害率（16.5%）	RPT-56896
			10, 30, 100, 300 µmol/L	IC_{50} 値: 47.0 µmol/L	RPT-57603
活動電位	イヌ摘出プルキンエ線維	*in vitro*	0.3, 1, 3, 10 µmol/L	影響なし	GTR-15331
血行動態および心電図パラメータ	麻酔ネコ	静脈内	0.3	血圧上昇（<10%），心拍数増加（<10%），T 波の振幅増大	GTR-10843
			1	血圧上昇（<10%），心拍数増加（約 20%），T 波の振幅増大，P 波および QRS の振幅低下	
			3, 10	血圧低下（約 20%, 約 55%） 心拍数増加（約 30%，約 20%），T 波の振幅増大，P 波および QRS の振幅低下	

Table 4. 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン

試験項目	動物種	投与方法	投与量（mg/kg）	試験成績	試験番号
血行動態および心電図パラメータ	イヌ/雑種	経口	10	血圧上昇（約 33%），心拍数増加（約 60%）	GTR-10843
	ラット/ SD	経口	30	平均血圧上昇（約 10%），心拍数増加（約 40%）	
心刺激伝導系	麻酔イヌ	静脈内	1, 2.5, 5	影響なし	GTR-16320
			7.5	AH 時間の延長（<10%）	
			10	AH 時間の延長（13.7%），HV 時間の延長（約 10%）	
血圧反応 ノルアドレナリン，アドレナリン，ジメチルフェニルピペラジニウム，アセチルコリン	麻酔ネコ	静脈内	0.3	アドレナリン昇圧反応増強（43%）	GTR-10843
			1	アドレナリン昇圧反応増強（78%），ジメチルフェニルピペラジニウム昇圧反応増強（34%）	
			3	アドレナリン昇圧反応増強（113%），ジメチルフェニルピペラジニウム昇圧反応増強（47%），ノルアドレナリン昇圧反応増強 （74%）	GTR-10843
			10	増強なし	

Table 4. 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ODV

試験項目	動物種	投与方法	投与量（mg/kg）	試験成績	試験番号
代謝物の安全性薬理試験					
中枢神経系					
一般状態観察	ラット/ SD	経口	100, 500, 1000	影響なし	RPT-45379
運動機能に対する作用					GTR-16323
自発運動量	ラット/ SD	腹腔内	3, 10, 30	影響なし	
協調運動	マウス/ CF-1	腹腔内	3, 10, 30	影響なし	
睡眠に対する作用	ラット/ SD	腹腔内	3, 10, 30	影響なし	
痙攣に対する作用					
最大/最小電撃法	マウス/ CF-1	腹腔内	3, 10, 30, 100	作用なし	
痙攣誘発作用	マウス/ CF-1（実験 1, 2）	腹腔内	100	間代性痙攣・死亡：7/10 例（実験 1），7/7 例（実験 2）	
	マウス/ CD-1	腹腔内	100	間代性痙攣・死亡：8/10 例	
呼吸系					
プレチスモグラフィー	ラット/ SD	経口	100，500，1000	影響なし	RPT-45370
肺抵抗/動的コンプライアンス	麻酔モルモット/Hartley	静脈内	0.01, 0.03, 0.1,0.3, 1, 3, 10	影響なし	GTR-15786

Table 4. 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ODV

試験項目	動物種	投与方法	投与量（mg/kg）	試験成績	試験番号
心血管系					
hERG チャネル阻害作用	HEK293 細胞	*in vitro*	10 µmol/L	作用なし	RPT-54402
			65, 195 µmol/L	65 µmol/L（22.6%）， 195 µmol/L（42.3%）	RPT-57604
血行動態および心電図パラメータ	麻酔イヌ/ビーグル	経口	30	影響なし	RPT-45496
			100	血圧上昇（雄：130%，雌：115%） 心拍数増加（雄：137%，雌：66%）	
			300	血圧上昇（雄：74%，雌：87%） 心拍数増加（雄：157%，雌：83%）	
心刺激伝導系	麻酔イヌ	静脈内	1, 2.5, 5	影響なし	GTR-16320
			7.5, 10	血圧低下（10%～15%）	