

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	3
LIST OF FIGURES	4
本項で使用する用語・略語	7
パラメータの略号および算出法.....	8
1. まとめ	9
1.1. 吸収	9
1.2. 分布	10
1.3. 代謝	10
1.4. 排泄	10
1.5. 薬物動態学的薬物相互作用	11
2. 分析法	12
2.1. HPLC/UV 法および GC/MS 法.....	12
2.1.1. 放射能測定法.....	12
3. 吸収	14
3.1. P-糖蛋白質基質性.....	14
3.2. ベンラファキシン単回投与時の血漿中濃度推移	14
3.2.1. マウス.....	14
3.2.2. ラット.....	15
3.2.2.1. 雄ラット（未変化体および ODV の血漿中濃度）	15
3.2.2.2. 雌雄ラット（未変化体, ODV, ODV グルクロン酸抱合体および NDV の血漿中濃度）	17
3.2.2.3. 雄ラット（ラセミ体およびエナンチオマー投与時の未変化体の血漿中濃度）	19
3.2.3. イヌ.....	21
3.2.3.1. 雌雄イヌ（未変化体, ODV, ODV グルクロン酸抱合体および NDV の血漿中濃度）	21
3.2.3.2. 雌イヌ（ゼラチンカプセルを用いて投与した時の血漿中濃度）	22
3.2.4. サル（ラセミ体およびエナンチオマー投与時の未変化体の血漿中濃度）	23
3.3. ベンラファキシン反復投与時の血漿中濃度	24
3.3.1. マウス.....	24
3.3.2. ラット.....	25
3.3.3. イヌ.....	26

4. 分布	28
4.1. 組織分布	28
4.1.1. ベンラファキシンの組織分布	28
4.1.2. ODV の組織分布	28
4.1.2.1. ODV の Sprague Dawley ラットにおける組織分布	28
4.1.2.2. ODV の Long Evans ラットにおける組織分布	29
4.2. 蛋白結合率	29
4.2.1. ベンラファキシンの蛋白結合率	29
4.2.2. ODV の蛋白結合率	30
4.3. 中枢移行性	30
4.4. 胎児移行性	31
5. 代謝	33
5.1. <i>in vivo</i> における代謝	33
5.1.1. 血漿中代謝物	33
5.1.2. 排泄物中代謝物	33
5.2. <i>in vitro</i> における代謝	34
5.2.1. ベンラファキシンから ODV への代謝	34
5.2.2. ベンラファキシンから NDV への代謝	35
5.2.3. エナンチオマーの相互変換	36
6. 排泄	37
6.1. 尿中および糞中排泄	37
6.1.1. マウス	37
6.1.2. ラット	37
6.1.3. イヌ	38
6.1.4. サル	38
6.2. 胆汁中排泄	39
6.3. 乳汁中排泄	39
7. 薬物動態学的薬物相互作用	40
7.1. CYP の阻害	40
7.1.1. <i>in vitro</i> 薬物代謝酵素の阻害	40
7.1.2. ODV による <i>in vitro</i> 薬物代謝酵素の阻害	40
7.1.3. NDV による <i>in vitro</i> 薬物代謝酵素の阻害	41

7.2. CYP の誘導	41
7.2.1. <i>in vivo</i> 薬物代謝酵素の誘導	41
7.2.2. ODV による <i>in vitro</i> CYP3A4 誘導	42
7.3. UDP-グルクロン酸転移酵素阻害	42
7.4. P-糖蛋白質阻害	43
8. その他の薬物動態試験	43
9. 考察および結論	44
9.1. 吸収	44
9.2. 分布	44
9.3. 代謝	45
9.4. 排泄	45
9.5. 薬物動態学的薬物相互作用	45
10. 図表	47
11. 参考文献	52

LIST OF TABLES

Table 1.	非臨床薬物動態試験に用いた主要な標準物質	9
Table 2.	マウスにベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および ODV の薬物動態パラメータ	15
Table 3.	雄ラットにベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および ODV の薬物動態パラメータ	17
Table 4.	雌ラットにベンラファキシンを 22.1 mg/kg または 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および代謝物の薬物動態パラメータ	18
Table 5.	雄ラットにベンラファキシンを 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および代謝物の薬物動態パラメータ	19
Table 6.	雄ラットにベンラファキシンのラセミ体, R 体および S 体を 22.1 mg/kg の用量で単回静脈内または経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ	20
Table 7.	雌雄イヌにベンラファキシンを 2 mg/kg の用量で単回静脈内または経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ	22
Table 8.	雌イヌにベンラファキシンを 4, 10 または 22 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ	23
Table 9.	雌サルにベンラファキシンのラセミ体, R 体および S 体を 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与または 10 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ	24

Table 10.	雄マウスにベンラファキシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の未変化体および ODV の薬物動態パラメータ	25
Table 11.	雄ラットにベンラファキシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の未変化体および ODV の薬物動態パラメータ	26
Table 12.	雄イヌにベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ	27
Table 13.	ラット, イヌおよびヒトの血漿または血清中における ¹⁴ C-ベンラファキシンの <i>in vitro</i> 蛋白結合率	30
Table 14.	ラット, イヌおよびヒトの血漿中における ODV の <i>in vitro</i> 蛋白結合率	30
Table 15.	雄マウス (22 mg/kg), 雄ラット (22.1 mg/kg), 雌雄イヌ (2 mg/kg), 雌サル (10 mg/kg) に ¹⁴ C-ベンラファキシンを単回経口投与後の尿中未変化体および代謝物の回収率	34
Table 16.	雄マウスに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿および糞中放射能排泄率	37
Table 17.	雄ラットに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 22.1 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿中放射能排泄率	37
Table 18.	雌雄イヌに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 2 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿および糞中放射能排泄率	38
Table 19.	雌サルに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿および糞中放射能排泄率	38
Table 20.	胆管カニユーレを施した雄ラットに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回静脈内投与後の胆汁中放射能排泄率	39
Table 21.	授乳ラットに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与後の乳汁および血液中放射能濃度	39

LIST OF FIGURES

Figure 1.	¹⁴ C-ベンラファキシンの構造式 (* : 標識位置)	13
Figure 2.	雄マウスにベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および ODV 濃度 (平均値±標準偏差, n=4 ; 5 匹/群の血漿をプールし, 4 プール/群/時点として測定した)	15
Figure 3.	雄ラットにベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および ODV 濃度 (平均値±標準偏差, n=5)	16
Figure 4.	雌ラットにベンラファキシンを 22.1 mg/kg または 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度 (平均値±標準偏差, n=3)	18
Figure 5.	雄ラットにベンラファキシンを 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度 (平均値±標準偏差, n=3)	19

Figure 6.	雄ラットにベンラファキシンのラセミ体, R 体および S 体を 22.1 mg/kg の用量で単回静脈内または経口投与した後の血漿中未変化体濃度 (平均値±標準偏差, n=3~4)	20
Figure 7.	雄ラットにベンラファキシンの R 体および S 体を 22.1 mg/kg の用量で単回静脈内または経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度 (平均値±標準偏差, n=3~4)	21
Figure 8.	雌雄イヌにベンラファキシンを 2 mg/kg の用量で単回静脈内または経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度 (平均値±標準偏差, n=3)	22
Figure 9.	雌イヌにベンラファキシンを 4, 10 または 22 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度 (平均値±標準偏差, n=4)	23
Figure 10.	雌サルにベンラファキシンのラセミ体, R 体および S 体を 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与または 10 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度 (平均値±標準偏差, n=3)	24
Figure 11.	雄マウスにベンラファキシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の血漿中未変化体および ODV 濃度 (平均値±標準偏差, n=4)	25
Figure 12.	雄ラットにベンラファキシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の血漿中未変化体および ODV 濃度 (平均値±標準偏差, n=5)	26
Figure 13.	雄イヌにベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の血漿中未変化体濃度 (平均値±標準偏差, n=3~4)	27
Figure 14.	雄ラットに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 22.5 mg/kg の用量で単回経口投与後のベンラファキシおよび代謝物の血漿および脳中濃度 (平均値±標準偏差, n=3)	31
Figure 15.	妊娠ウサギに ¹⁴ C-ベンラファキシンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与後の母動物および胎児の血漿ならびに組織中薬物濃度 (n=1)	32
Figure 16.	ベンラファキシンの推定代謝経路.....	36
Figure 17.	雄アルビノラットに ¹⁴ C-ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-9)	47
Figure 18.	雄アルビノラットに ¹⁴ C-ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-10)	47
Figure 19.	雄アルビノラットに ¹⁴ C-ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 8 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-11)	48
Figure 20.	雄アルビノラットに ¹⁴ C-ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-12)	48

Figure 21.	雄アルビノラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 48 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-13)	49
Figure 22.	雄アルビノラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 120 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-14)	49
Figure 23.	雄有色ラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 0.5 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-16)	50
Figure 24.	雄有色ラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-17)	50
Figure 25.	雄有色ラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 8 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-18)	51
Figure 26.	雄有色ラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-19)	51
Figure 27.	雄有色ラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 48 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-20)	52
Figure 28.	雄有色ラットに ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 120 時間の全身オートラジオグラム (出典: 報告書番号 RPT-55853 Figure7.0-21)	52

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
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₁₂	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 12 hours : 投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₁₂₀	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 120 hours : 投与後 0 から 120 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
FDA	Food and Drug Administration : 米国医薬品食品安全局
EM	extensive metabolizer : 代謝能の高いヒト
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
ER	extended release : 徐放性製剤
HepG2	ヒト肝細胞癌由来細胞株
HPLC/UV	高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法
K _i	inhibition constant : 阻害定数
K _m	Michaelis constant : ミカエリス定数
LSC	liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンター
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ 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)
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白質
PM	poor metabolizer : 代謝能の低いヒト
t _{1/2}	apparent terminal half-life : 消失半減期
T _{max}	time of occurrence of C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
V _{max}	maximal upstroke velocity : 最大反応速度
V _{ss}	volume of distribution at steady state : 定常状態における分布容積
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-45,818	1-[2-(dimethylamino)-1-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride : 内部標準物質
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

パラメータの略号および算出法

略号・用語	定義および算出法
$T_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間：(hr)
$C_{\max}$	最高血漿中濃度：(μg/mL)
AUC_t	ゼロから最終検出可能時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) 台形法を用いて算出した。 AUC_{24} は、ゼロから投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	ゼロから無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) $AUC_{\text{inf}} = AUC_t + C_t / k_{\text{el}}$
$t_{1/2}$	消失半減期：(hr) 以下の式を用いて算出した。 $t_{1/2} = \ln 2 / k_{\text{el}}$ k_{el} は、消失速度定数：(hr ⁻¹)
CL_{tot}	血漿クリアランス：(mL/min/kg) 以下の式を用いて算出した。 $CL_{\text{tot}} = \text{投与量} / AUC$
V_{ss}	定常状態における分布容積：(L/kg) 以下の式を用いて算出した。 $V_{\text{ss}} = CL_{\text{tot}} / k_{\text{el}}$
バイオアベイラビリティ	バイオアベイラビリティ：(%) 以下の式を用いて算出した。 バイオアベイラビリティ (%) = $\left(\frac{\text{経口投与したときの } AUC_{\text{inf}} \times \text{静脈内投与量}}{\text{静脈内投与したときの } AUC_{\text{inf}} \times \text{経口投与量}} \right) \times 100$
血漿蛋白結合率	以下の式を用いて算出した。 血漿蛋白結合率 (%) = $\left(1 - \frac{\text{非結合型薬物濃度}}{\text{血漿中薬物濃度}} \right) \times 100$
排泄率	尿中排泄率は以下の式により算出した。 尿中排泄率 (%) = $\Sigma \left(\frac{\text{尿中薬物 (放射能) 濃度} \times \text{尿量}}{\text{投与量 (放射能)}} \right) \times 100$ 糞中排泄率および胆汁中排泄率の算出も上式を用いて同様に算出した。
IC_{50}	IC_{50} 値はそれぞれのチトクロム P450 分子種に特異的な酵素反応を 50%阻害するときの被験薬物濃度：(μmol/L)
P_{app}	Caco-2 細胞などを用いた <i>in vitro</i> 細胞膜透過試験における被験薬物の見かけの透過係数：(×10 ⁻⁶ cm/sec) 頂側膜側に被験薬物を添加したときの頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数は $P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ と表し、側底膜側に被験薬物を添加したときの側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数は $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}}$ と表した。

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，分子内に不斉炭素を有する R 体（WY-45,651）および S 体（WY-45,655）のラセミ体である。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ベンラファキシン O-脱メチル体（以下 ODV，開発番号：WY-45,233，分子量：263.38）の薬物動態も，必要に応じて検討した。

試験に用いたベンラファキシンは遊離塩基または塩酸塩であり，特に記載しない限り水溶液として投与した。また，試験に用いた ODV は遊離塩基またはコハク酸塩であり，特に記載しない限り 0.25% Tween 80 を含む 0.5%カルボキシメチルセルロースの懸濁液として投与した。なお，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態試験における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。生体試料中のベンラファキシンおよび活性代謝物 ODV の定量には，高速液体クロマトグラフィー/紫外検出（HPLC/UV）法を用いた。主な標準物質の名称等を Table 1 に示す。また，分布，代謝および排泄の検討には ^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩または ^{14}C -ODV コハク酸塩を使用した。

Table 1. 非臨床薬物動態試験に用いた主要な標準物質

一般名または化学名	略号またはコード番号
Venlafaxine	WY-45,030
O-desmethyl-venlafaxine	ODV (WY-45,233)
N-desmethyl-venlafaxine	NDV (WY-45,494)
(R)-venlafaxine	WY-45,651
(S)-venlafaxine	WY-45,655
N,N-didesmethyl-venlafaxine	NNDV (WY-45,821)
N,O-didesmethyl-venlafaxine	NODV (WY-46,689)
N,N,O-tridesmethyl-venlafaxine	NNODV (WY-46,965)
1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-cis-1,4-cyclohexanediol	WY-47,877
1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-trans-1,4-cyclohexanediol	WY-47,894
5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-oxa-3-azaspiro[5,5]undecane-9-ol	WY-47,961

1.1. 吸収

P-糖蛋白質（P-gp）を発現した Caco-2 細胞を用いた検討結果から，ベンラファキシンおよび ODV はいずれも P-gp の基質となる可能性は低いと考えられた。

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，非線形性が認められた。またラットでは血漿中未変化体濃度に雌雄差が認められ，雌に比べて雄の方が低い推移を示したが，イヌでは血漿中未変化体濃度に雌雄差は認められなかった。

ベンラファキシシをラット、イヌおよびサルに単回経口投与した後の経口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、ベンラファキシシの BA に種差が存在することが示された。

ベンラファキシシの 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 BA が大きいことが示された。

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

1.2. 分布

¹⁴C-ベンラファキシシ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。

¹⁴C-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へ広く分布したが、アルビノラットのぶどう膜および皮膚における ¹⁴C-ODV 由来放射能は有色ラットの場合と比較し低く、消失もより速やかであったことから、¹⁴C-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。

¹⁴C-ベンラファキシシをラットに経口投与した後、ベンラファキシシおよび ODV の中枢移行性は良好であることが示された。

¹⁴C-ベンラファキシシを妊娠ウサギに経口投与した後、ベンラファキシシおよび ODV は胎児に移行することが示された。

ベンラファキシシおよび 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、それぞれ約 20%~37%および約 25%~40%であった。

1.3. 代謝

¹⁴C-ベンラファキシシをマウス、ラット、イヌおよびサルに経口投与した後の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 (WY-47,877) 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 への代謝に関与する主な CYP 分子種は、それぞれ CYP2D6 および CYP3A3/4 によることが示された。

またベンラファキシシの 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。

1.4. 排泄

¹⁴C-ベンラファキシシをマウス、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。

¹⁴C-ベンラファキシシ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。

¹⁴C-ベンラファキシシ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。

1.5. 薬物動態学的薬物相互作用

ベンラファキシシおよび ODV を用いた *in vitro* での薬物相互作用試験において、ベンラファキシシは CYP2D6 を介する薬物代謝を阻害したが、CYP2D6 に対する不可逆的阻害剤ではないことが示唆された。なお、ベンラファキシシによる CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 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。ODV を用いた *in vitro* での薬物相互作用試験において、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 および CYP3A4 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。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。

ベンラファキシシ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シによる CYP 分子種の誘導および ODV による CYP3A4 の誘導が生じる可能性は低いと考えられた。

ベンラファキシシを用いた *in vitro* 試験により、臨床用量ではベンラファキシシによる UDP-グルクロン酸転移酵素阻害が生じる可能性は低いと考えられた。

P-gp を発現した Caco-2 細胞を用いた検討において、ベンラファキシシおよび ODV による P-gp 阻害は認められなかった。

2. 分析法

非臨床薬物動態試験における生体試料中薬物濃度測定法は、精度および正確度についてバリデートされている。

2.1. HPLC/UV 法および GC/MS 法

4.2.2.1.1～9 報告書番号 [GTR-11166](#), [15962](#), [16507](#), [16852](#), [17310](#),
[RPT-45578](#), [46138](#), 参考資料 [68026](#), [68031](#), 概要表 [2.6.5 Table 2](#)

ベンラファキシンを投与した薬物動態試験では、未変化体およびヒトにおける主代謝物で薬理活性を有する ODV の血漿中濃度を同時に定量した。また、一部の試験では NDV, NODV, NNDV などの代謝物の血漿中濃度も同時定量した^a。

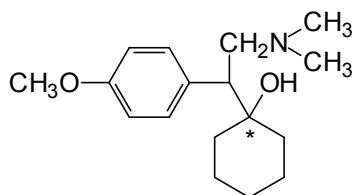
ベンラファキシンおよび各代謝物は、試料を液-液抽出後、高速液体クロマトグラフィー/紫外検出 (HPLC/UV) 法を用いて定量した。

ベンラファキシンの R 体および S 体の生体内での変換を検討した試験では、S(+)-ナプロキセンによる誘導化により光学分割した後、HPLC/UV 法で測定した。このときの検量線範囲は 0.050 µg/mL～5.000 µg/mL であった。この試験でベンラファキシンの 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ことから、その他の試験では光学分割せずベンラファキシンの濃度を定量した。ベンラファキシンのラセミ体、R 体または S 体を投与後の血漿中未変化体および代謝物濃度定量法における検量線の範囲は 0.005 µg/mL～0.720 µg/mL (マウス), 0.005 µg/mL～5.000 µg/mL (ラット, イヌ) および 0.025 µg/mL～5.000 µg/mL (サル) であった。また、ベンラファキシンを投与後に ODV のグルクロン酸抱合体濃度を測定した試験では、液-液抽出後の試料をβ-グルクロニダーゼ処理し、再度液-液抽出して同様に ODV 濃度を測定することで、グルクロン酸抱合体としての濃度を求めた。内標準物質にはメトプロロールまたは WY-45,818 を用いた。また、各試験における定量分析では、検量線および複数濃度の QC 試料の測定値から信頼性を確認した。

2.1.1. 放射能測定法

試験に用いたベンラファキシンおよび ODV の放射性標識化合物はそれぞれ ICN Radiochemicals 社および Amersham 社で合成した。¹⁴C-ベンラファキシンの標識位置を [Figure 1](#) に示す。なお、¹⁴C-ODV の標識位置も同様である。¹⁴C-ベンラファキシンの標識位置は化学的にも代謝的にも安定であり、分布、代謝および排泄の検討に用いた。¹⁴C-ベンラファキシンの比放射能は 0.11 µCi/mg～49 µCi/mg および 12.0 µCi/mg であり、放射化学的純度はそれぞれ 98%以上および 98.3%であった。

^a CTD 2.6.5 Table 2

Figure 1. ^{14}C -ベンラファキシンの構造式 (* : 標識位置)

組織分布試験における組織内放射能測定には組織摘出法を用い、ODV では定量的全身オートラジオグラフィーも実施した。組織切片は校正済みの標準試料と比較し、組織内放射能を組織 1 g または 1 mL 当たりのベンラファキシンの μg 当量 ($\mu\text{g eq/g}$ または $\mu\text{g eq/mL}$) として示した。

生体試料中の放射能は、燃焼法または可溶化法により液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて定量し、 ^{14}C -ベンラファキシンの濃度に換算した。なお、LSC の定量下限はバックグラウンドの 2 倍とした。

3. 吸収

3.1. P-糖蛋白質基質性

4.2.2.2.1 報告書番号 [RPT-61429](#), 概要表 [2.6.5 Table 3](#)

P-糖蛋白質 (P-gp) を発現した Caco-2 細胞単層膜を用い、側底膜側から頂側膜側 (B→A) および頂側膜側から側底膜側 (A→B) への両透過係数を求め、ベンラファキシンおよび ODV が P-gp の基質である可能性について評価した。P-gp の基質であるジゴキシンを陽性対照とし、B→A の見かけの透過係数 ($P_{appB \rightarrow A}$) および A→B の見かけの透過係数 ($P_{appA \rightarrow B}$) を算出し、見かけの流出比 ($P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$) が 2 以上の場合に排出トランスポーターの関与があると判断した。なお、P-gp 阻害薬としてベラパミルを用いた。

ジゴキシンの $P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$ は 25 で、ベラパミル存在下で顕著に低下したのに対し、ベンラファキシンおよび ODV の $P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$ は 2 未満であったことから、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。

3.2. ベンラファキシン単回投与時の血漿中濃度推移

3.2.1. マウス

4.2.2.2.2 報告書番号 [GTR-16517](#), 概要表 [2.6.5 Table 4](#)

CD-1 マウス (雄 20 匹/群/時点) にベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および ODV 濃度を [Figure 2](#) に、薬物動態パラメータを [Table 2](#) に示す。10, 35 および 120 mg/kg 投与における未変化体の T_{max} はいずれも 0.5 時間、 C_{max} は 0.630, 3.10 および 12.0 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{inf} は 0.820, 4.50 および 20.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $t_{1/2}$ は 1.0, 0.7 および 1.1 時間であった。同様に、ODV の T_{max} はいずれも 0.5 時間、 C_{max} は 0.189, 0.550 および 1.07 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{inf} は 0.200, 0.660 および 1.72 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $t_{1/2}$ は 0.4, 0.5 および 1.0 時間であった。未変化体の C_{max} および AUC_{inf} は用量比を上回って増加し、非線形であることが示された。

Figure 2. 雄マウスにベンラファキシンを10, 35または120 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体およびODV濃度（平均値±標準偏差, n=4 ; 5匹/群の血漿をプールし, 4 プール/群/時点として測定した）

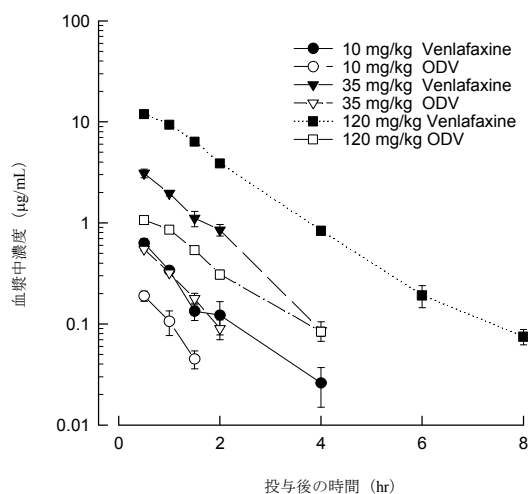


Table 2. マウスにベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および ODV の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	定量物質	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10	ベンラファキシン	0.5	0.630 ± 0.070	0.820	1.0
	ODV	0.5	0.189 ± 0.022	0.200	0.4
35	ベンラファキシン	0.5	3.100 ± 0.300	4.500	0.7
	ODV	0.5	0.550 ± 0.020	0.660	0.5
120	ベンラファキシン	0.5	12.00 ± 0.400	20.00	1.1
	ODV	0.5	1.070 ± 0.040	1.72	1.0

平均値±標準偏差 (n=4 : 5 匹/群の血漿をプールし, 4 プール/群/時点として測定した)

3.2.2. ラット

3.2.2.1. 雄ラット（未変化体および ODV の血漿中濃度）

4.2.2.2.3 報告書番号 GTR-18356, 概要表 2.6.5 Table 5

Sprague Dawley ラット（雄 5 匹/時点）にベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および ODV 濃度を Figure 3 に, 薬物動態パラメータを Table 3 に示す。10, 35 および 120 mg/kg 投与における未変化体の T_{max} はいずれも 0.5 時間, C_{max} は 0.131, 1.329 および 7.519 μg/mL, AUC_{inf} は 0.159, 1.529 および 12.045 μg·hr/mL, t_{1/2} は 0.6, 0.8 および 1.2 時間であった。同様に, ODV の T_{max} はいずれも 0.5 時間, C_{max} は 0.085, 0.370 および 0.880 μg/mL, AUC_{inf}

は 0.089, 0.612 および 3.233 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, $t_{1/2}$ は 0.6, 1.2 および 2.0 時間であった。未変化体の C_{max} および AUC_{inf} は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。

Figure 3. 雄ラットにベンラファキシンを10, 35または120 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体およびODV濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差, n=5）

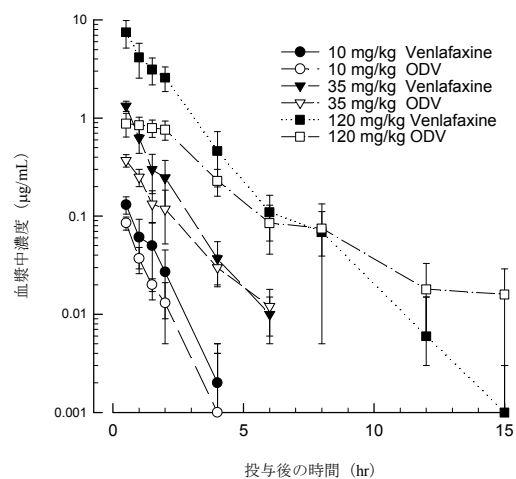


Table 3. 雄ラットにベンラファキシンを 10, 35 または 120 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および ODV の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	定量物質	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10	ベンラファキシン	0.5	0.131	0.159	0.6
	ODV	0.5	0.085	0.089	0.6
35	ベンラファキシン	0.5	1.329	1.529	0.8
	ODV	0.5	0.370	0.612	1.2
120	ベンラファキシン	0.5	7.519	12.045	1.2
	ODV	0.5	0.880	3.233	2.0
平均値 (n=5)					

3.2.2.2. 雌雄ラット（未変化体, ODV, ODV グルクロン酸抱合体および NDV の血漿中濃度）4.2.2.2.4 報告書番号 [GTR-15304](#), 概要表 [2.6.5 Table 6](#)

Sprague Dawley ラット（雌 3 匹/時点）にベンラファキシンを 22.1 mg/kg または 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度を [Figure 4](#) に、薬物動態パラメータを [Table 4](#) に示す。22.1 mg/kg 投与における未変化体, ODV, ODV グルクロン酸抱合体および NDV の T_{max} はいずれも 0.5 時間, C_{max} は 1.17, 0.28, 0.78 および 0.31 µg/mL, AUC_{inf} は 2.17, 0.87, 3.03 および 1.26 µg·hr/mL, t_{1/2} は 1.4, 1.9, 2.1 および 2.0 時間であった。同様に, 221 mg/kg 投与における T_{max} は 0.5, 4, 3 および 8 時間, C_{max} は 11.4, 1.35, 2.04 および 3.65 µg/mL, AUC_{inf} は 59.7, 19.6, 47.5 および 60.0 µg·hr/mL, t_{1/2} は 5.7, 7.4, 17.0 および 6.6 時間であった。また, 微量の NNDV も検出された。未変化体の AUC_{inf} は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。

Figure 4. 雌ラットにベンラファキシンを22.1 mg/kgまたは221 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度（平均値±標準偏差，n=3）

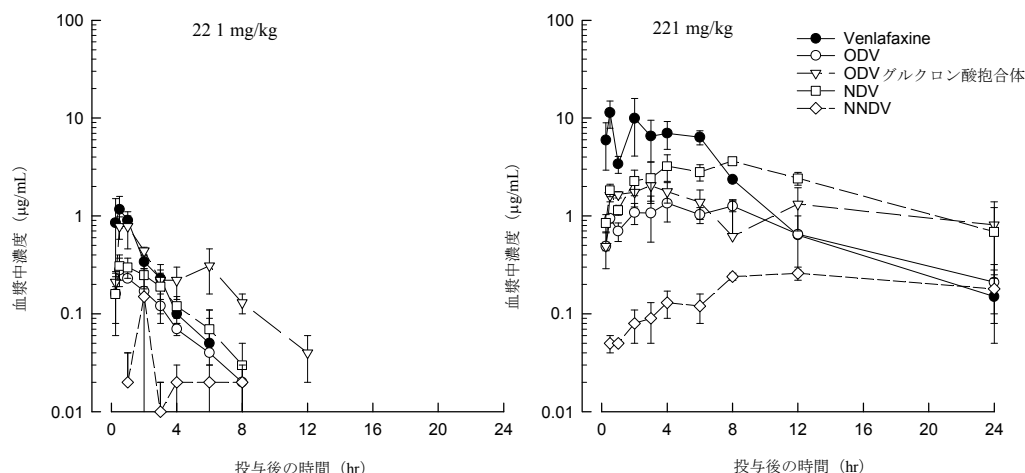


Table 4. 雌ラットにベンラファキシンを 22.1 mg/kg または 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	定量物質	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
22.1	ベンラファキシン	0.5	1.17 ± 0.42	2.17	1.4
	ODV	0.5	0.28 ± 0.09	0.87	1.9
	ODVグルクロン酸抱合体	0.5	0.78 ± 0.20	3.03	2.1
	NDV	0.5	0.31 ± 0.09	1.26	2.0
221	ベンラファキシン	0.5	11.4 ± 3.49	59.7	5.7
	ODV	4	1.35 ± 0.49	19.6	7.4
	ODVグルクロン酸抱合体	3	2.04 ± 0.62	47.5	17.0
	NDV	8	3.65 ± 0.22	60.0	6.6

平均値±標準偏差 (n=3)

さらに、Sprague Dawley ラット（雄 3 匹/時点）にベンラファキシンを 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度を Figure 5 に、薬物動態パラメータを Table 5 に示す。未変化体、ODV、ODV グルクロン酸抱合体および NDV の T_{max} は 0.25、4、3 および 4 時間、C_{max} は 17.2、1.82、1.18 および 5.98 μg/mL、AUC_{inf} は 19.3、10.7、12.7 および 44.2 μg·hr/mL、t_{1/2} は 12.0、13.2、14.6 および 16.4 時間であった。雄ラットの未変化体および ODV の AUC_{inf} は雌ラットに比べて低い値を示し、血漿中濃度に雌雄差が認められた。

Figure 5. 雄ラットにベンラファキシンを221 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度（平均値±標準偏差，n=3）

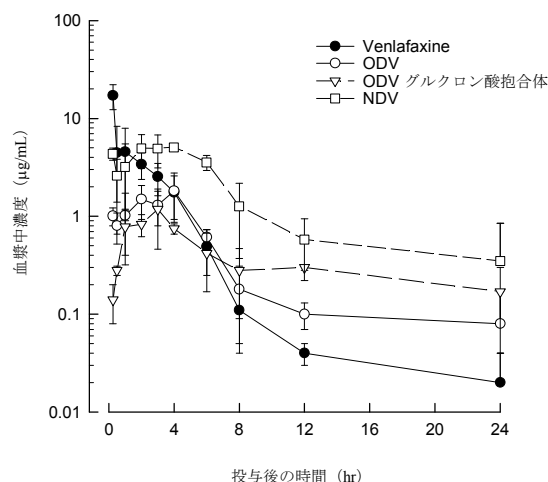


Table 5. 雄ラットにベンラファキシンを 221 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体および代謝物の薬物動態パラメータ

定量物質	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ベンラファキシン	0.25	17.2 ± 4.90	19.3	12.0
ODV	4	1.82 ± 0.95	10.7	13.2
ODV グルクロン酸抱合体	3	1.18 ± 0.72	12.7	14.6
NDV	4	5.98 ± 0.37	44.2	16.4

平均値±標準偏差 (n=3)

3.2.2.3. 雄ラット（ラセミ体およびエナンチオマー投与時の未変化体の血漿中濃度）

4.2.2.2.5 報告書番号 GTR-11513, 概要表 2.6.5 Table 7

Sprague Dawley ラット（雄 3～4 匹/時点）にベンラファキシンのラセミ体, R 体および S 体を 22.1 mg/kg の用量で単回静脈内（溶媒：生理食塩水）または経口投与した後の血漿中未変化体濃度を Figure 6 に、薬物動態パラメータを Table 6 に示す。ラセミ体, R 体および S 体を静脈内投与後の AUC_{inf} は 5.711, 3.714 および 3.883 μg·hr/mL, t_{1/2} は 1.3, 1.0 および 0.8 時間であり、CL_{tot} は 64.5, 99.1 および 94.9 mL/min/kg, V_{ss} は 6.6, 5.7 および 6.3 L/kg であった。また、経口投与後の T_{max} はいずれも 0.5 時間, C_{max} は 0.355, 0.123 および 0.716 μg/mL, AUC_{inf} は 0.722, 0.152 および 1.081 μg·hr/mL, t_{1/2} は 0.9, 0.6 および 0.9 時間, BA は 12.6%, 4.1% および 28.0% であった。

また、R 体および S 体を 22.1 mg/kg の用量で単回静脈内（溶媒：生理食塩水）または経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度を Figure 7 に示す。R 体の静脈内投与では ODV に比べて NDV の方が高い血漿中濃度を示したのに対して、S 体の静脈内投与では NDV に比べて ODV の方が高い

血漿中濃度を示した。R 体および S 体の経口投与においても共に NDV が検出され、R 体では NDV は未変化体より高い濃度を示したのに対し、S 体では未変化体と同程度であった。

Figure 6. 雄ラットにベンラファキシンのラセミ体、R 体および S 体を 22.1 mg/kg の用量で単回静脈内または経口投与した後の血漿中未変化体濃度（平均値±標準偏差，n=3~4）

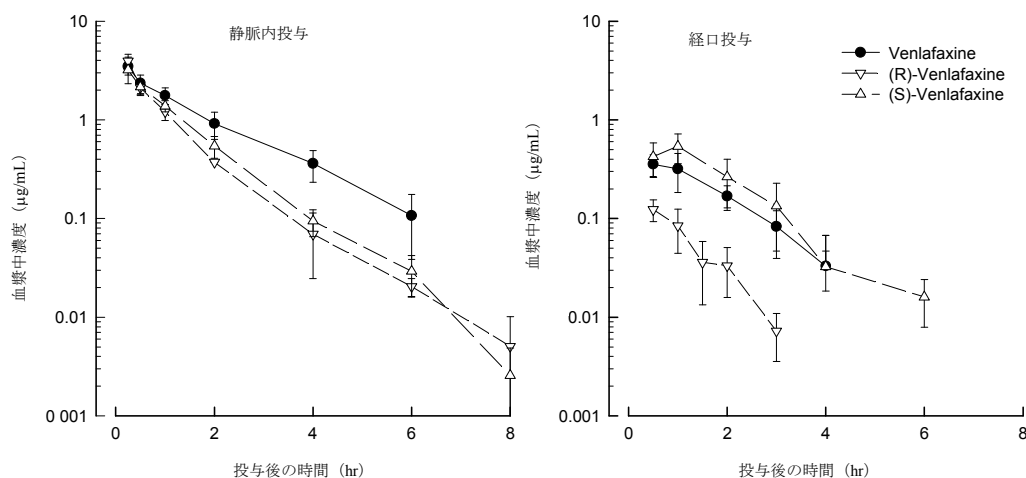
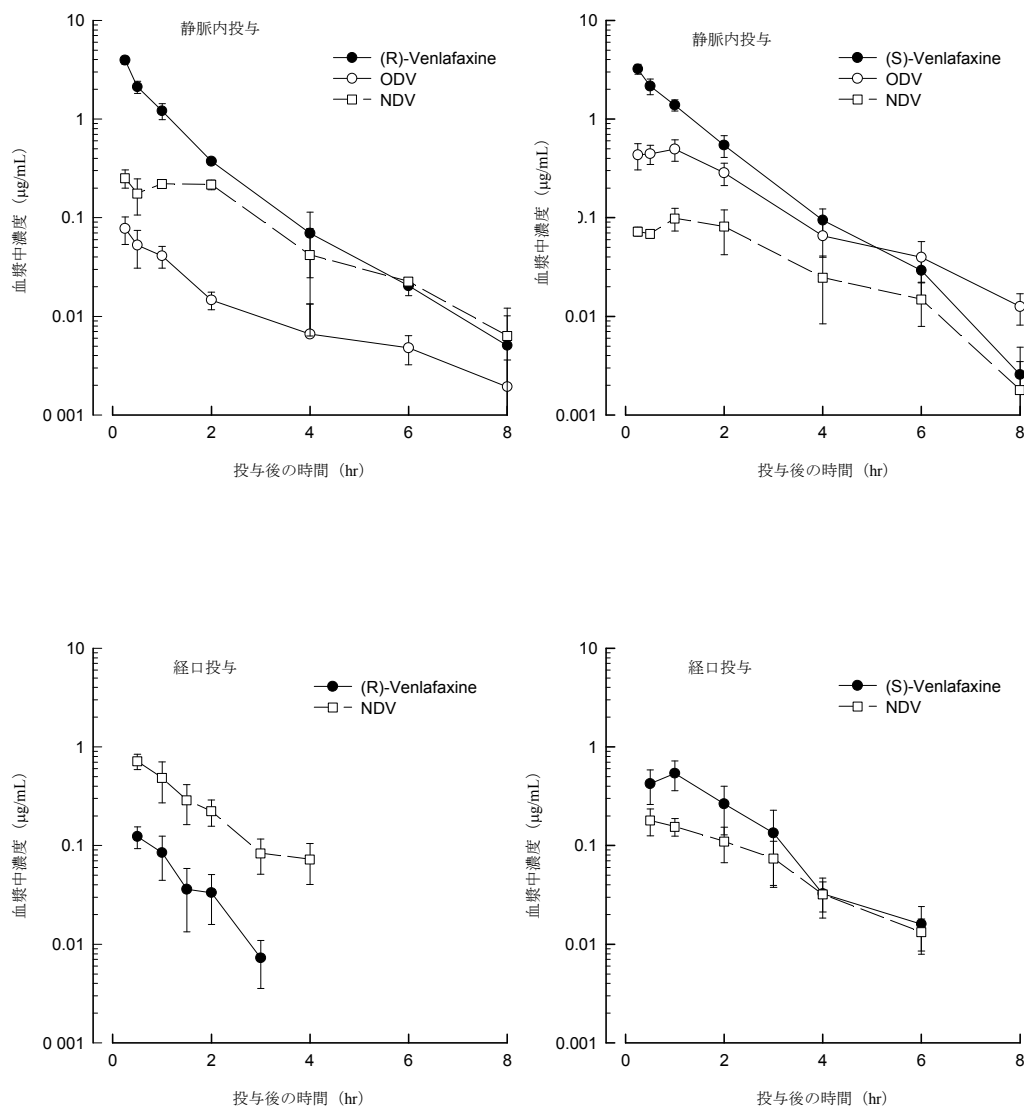


Table 6. 雄ラットにベンラファキシンのラセミ体、R 体および S 体を 22.1 mg/kg の用量で単回静脈内または経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与方法	投与薬物	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	
静脈内	ラセミ体	5.711	1.3	64.5	6.6	
	R体	3.714	1.0	99.1	5.7	
	S体	3.883	0.8	94.9	6.3	
投与方法	投与薬物	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	BA (%)
経口	ラセミ体	0.5	0.355 ± 0.087	0.722	0.9	12.6
	R体	0.5	0.123 ± 0.031	0.152	0.6	4.1
	S体	0.5	0.716 ± 0.129	1.081	0.9	28.0

平均値±標準偏差 (n=3~4)

Figure 7. 雄ラットにベンラファキシンのR体およびS体を22.1 mg/kgの用量で単回静脈内または経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度（平均値±標準偏差，n=3~4）



3.2.3. イヌ

3.2.3.1. 雌雄イヌ（未変化体，ODV，ODV グルクロン酸抱合体および NDV の血漿中濃度）

4.2.2.2.6 報告書番号 GTR-11778, 概要表 2.6.5 Table 8

ビーグル犬（雌2匹および雄1匹）にベンラファキシシンを2 mg/kgの用量で単回静脈内（溶媒：生理食塩水）または経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度をFigure 8に，未変化体の薬物動態パラメータをTable 7に示す。なお，雌雄の血漿中濃度に顕著な差がみられなかったことから，雌雄合

わせた平均値を記載した。静脈内投与後の AUC_{inf} は $2.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は2.8時間であり、 CL_{tot} は $13.5 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 、 V_{ss} は $2.8 \text{ L}/\text{kg}$ であった。また、経口投与後の T_{max} は0.7時間、 C_{max} は $0.440 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_{inf} は $1.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は3.0時間、BAは59.8%であった。なお、経口投与後の血漿中の主な代謝物は、ODVのグルクロン酸抱合体であった。

Figure 8. 雌雄イヌにベンラファキシンを2 mg/kgの用量で単回静脈内または経口投与した後の血漿中未変化体および代謝物濃度（平均値±標準偏差，n=3）

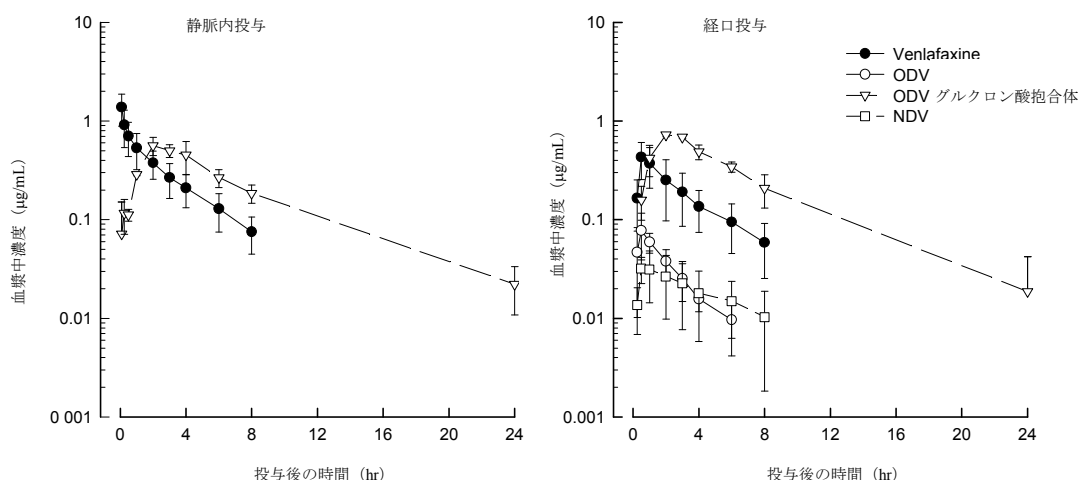


Table 7. 雌雄イヌにベンラファキシンを2 mg/kgの用量で単回静脈内または経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与方法	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	
静脈内	2.7 ± 1.0	2.8 ± 0.6	13.5 ± 4.1	2.8 ± 1.1	

投与方法	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	BA (%)
経口	0.7 ± 0.3	0.440 ± 0.163	1.6 ± 0.8	3.0 ± 0.2	59.8 ± 8.5

平均値±標準偏差 (n=3)

3.2.3.2. 雌イヌ（ゼラチンカプセルを用いて投与した時の血漿中濃度）

4.2.2.2.7 報告書番号 [GTR-16515](#)，概要表 [2.6.5 Table 9](#)

ビーグル犬（雌4匹）にベンラファキシン（ゼラチンカプセル）を4，10または22 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度をFigure 9に，薬物動態パラメータをTable 8に示す。4，10および22 mg/kg投与における T_{max} は2.3，2.3および3.8時間， C_{max} は0.48，1.84および4.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ， AUC_{inf} は3.0，11.6および33.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ， $t_{1/2}$ は3.1，3.1および4.1時間であった。未変化体の C_{max} および AUC_{inf} は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。なお，イヌにおいてNDVおよびNNDVは検出されたものの微量であり，ODVは検出されなかった。

Figure 9. 雌イヌにベンラファキシンを4, 10または22 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度 (平均値±標準偏差, n=4)

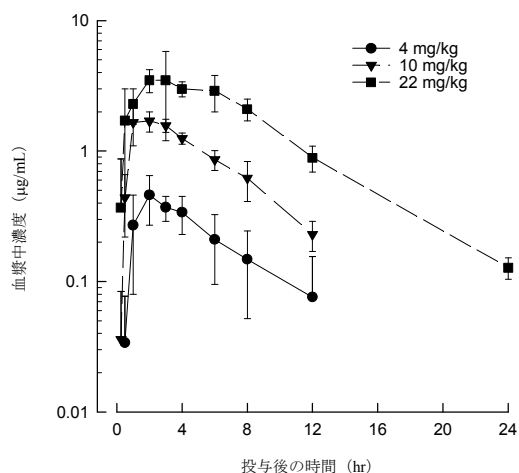


Table 8. 雌イヌにベンラファキシンを4, 10 または 22 mg/kg の用量で単回経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
4	2.3 ± 0.5	0.48 ± 0.17	3.00 ± 1.60	3.1 ± 0.5
10	2.3 ± 1.0	1.84 ± 0.42	11.6 ± 1.30	3.1 ± 0.5
22	3.8 ± 1.7	4.30 ± 1.80	33.0 ± 2.80	4.1 ± 0.3

平均値±標準偏差 (n=4)

3.2.4. サル（ラセミ体およびエナンチオマー投与時の未変化体の血漿中濃度）

4.2.2.2.8 報告書番号 GTR-12014, 概要表 2.6.5 Table 10

アカゲザル（雌3匹）にベンラファキシンのラセミ体, R体およびS体を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与（溶媒：生理食塩水）または10 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度をFigure 10に, 未変化体の薬物動態パラメータをTable 9に示す。ラセミ体, R体およびS体を静脈内投与後のAUC_{inf}は2.0, 2.3および2.7 μg·hr/mL, t_{1/2}は1.7, 1.5および1.6時間, CL_{tot}は41.0, 37.1および31.0 mL/min/kg, V_{ss}は3.5, 3.5および2.8 L/kgであった。同様に, 経口投与後のT_{max}は4.3, 3.0および3.0時間, C_{max}は0.0663, 0.0053および0.1093 μg/mL, AUC_{inf}は0.3, 0.04および0.7 μg·hr/mL, t_{1/2}は1.3, 2.3および3.9時間, BAは6.5%, 1.0%未満および12.1%であった。

Figure 10. 雌サルにベンラファキシンのラセミ体、R体およびS体を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与または10 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度（平均値±標準偏差，n=3）

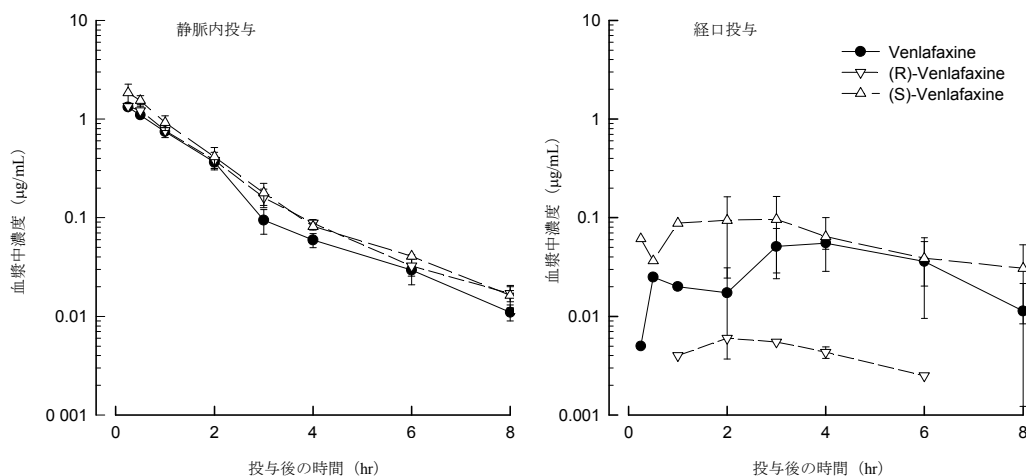


Table 9. 雌サルにベンラファキシンのラセミ体、R体およびS体を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与または10 mg/kgの用量で単回経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与方法	投与薬物	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	
静脈内	ラセミ体	2.0 ± 0.1	1.7 ± 0.1	41.0 ± 2.6	3.5 ± 0.2	
	R体	2.3 ± 0.2	1.5 ± 0.1	37.1 ± 4.1	3.5 ± 0.4	
	S体	2.7 ± 0.4	1.6 ± 0.3	31.0 ± 4.5	2.8 ± 0.6	
投与方法	投与薬物	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	BA (%)
経口	ラセミ体	4.3 ± 1.5	0.0663 ± 0.0155	0.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	6.5 ± 1.9
	R体	3.0 ± 1.0	0.0053 ± 0.0012	0.04 ± 0.01	2.3 ± 1.6	<1.0
	S体	3.0 ± 1.0	0.1093 ± 0.0592	0.7 ± 0.4	3.9 ± 3.4	12.1 ± 6.2

平均値±標準偏差 (n=3)

3.3. ベンラファキシン反復投与時の血漿中濃度

3.3.1. マウス

4.2.2.2.9 報告書番号 GTR-17424, 概要表 2.6.5 Table 11

CD マウス（雄 20 匹/時点）にベンラファキシシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの、単回および 14 日間投与後の血漿中未変化体および ODV 濃度を Figure 11 に、薬物動態パラメータを Table 10 に示す。単回および 14 日間投与後の未変化体の T_{max} はともに 0.5 時間、C_{max} は 13.22 μg/mL および 9.070 μg/mL、AUC_{inf} は 22.46 μg·hr/mL および 14.19 μg·hr/mL、t_{1/2} はいずれも 1.0 時間であった。同様に、ODV の T_{max} はいずれも 0.5 時間、C_{max} は 1.156 μg/mL および 0.297 μg/mL、

AUC_{inf} は $1.950 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および $0.690 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, $t_{1/2}$ はいずれも 1.2 時間であった。ベンラファキシンの反復投与による蓄積はみられず、血漿中未変化体および ODV 濃度が低下する傾向が示された。

Figure 11. 雄マウスにベンラファキシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の血漿中未変化体および ODV 濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差, $n=4$)

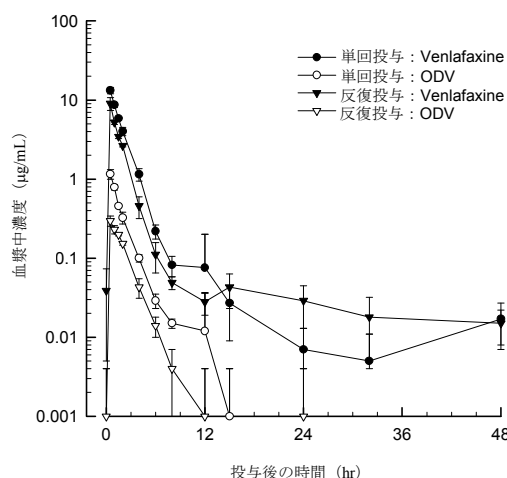


Table 10. 雄マウスにベンラファキシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の未変化体および ODV の薬物動態パラメータ

投与日	定量物質	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
1	ベンラファキシン	0.5	13.220	22.46	1.0
	ODV	0.5	1.156	1.950	1.2
14	ベンラファキシン	0.5	9.070	14.19	1.0
	ODV	0.5	0.297	0.690	1.2

平均値 ($n=4$: 5 匹/群の血漿をプールし、4 プール/群/時点として測定した。)

3.3.2. ラット

4.2.2.2.10 報告書番号 GTR-16975, 概要表 2.6.5 Table 12

Sprague Dawley ラット (雄 5 匹/時点) にベンラファキシンを 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの、単回および 14 日間投与後の血漿中未変化体および ODV 濃度を Figure 12 に、薬物動態パラメータを Table 11 に示す。単回および 14 日間投与後の未変化体の T_{max} はいずれも 0.5 時間, C_{max} は $7.63 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $3.49 \mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{inf} は $12.45 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および $6.77 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, $t_{1/2}$ は 1.01 および 1.50 時間であった。同様に、ODV の T_{max} はいずれも 1.5 時間, C_{max} は $0.89 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $1.01 \mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{inf} は $3.45 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および $3.95 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, $t_{1/2}$ は 2.18 および 2.60 時間であった。ベンラファキシンの反復投与による蓄積はみられず、血漿中未変化体濃度が低下する傾向が示された。

Figure 12. 雄ラットにベンラファキシンを120 mg/kgの用量で1日1回14日間反復経口投与した後の血漿中未変化体およびODV濃度（平均値±標準偏差，n=5）

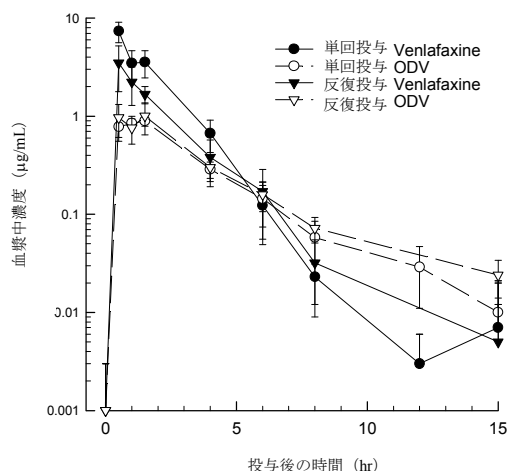


Table 11. 雄ラットにベンラファキシンを120 mg/kgの用量で1日1回14日間反復経口投与した後の未変化体およびODVの薬物動態パラメータ

投与日	定量物質	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1	ベンラファキシン	0.5	7.63	12.45	1.01
	ODV	1.5	0.89	3.45	2.18
14	ベンラファキシン	0.5	3.49	6.77	1.50
	ODV	1.5	1.01	3.95	2.60

平均値 (n=5)

3.3.3. イヌ

4.2.2.2.11 報告書番号 GTR-17404, 概要表 2.6.5 Table 13

ビーグル犬（雄4匹/時点）にベンラファキシン（ゼラチンカプセル）を22 mg/kgの用量で1日1回14日間経口投与したときの、初回および最終回投与後の血漿中未変化体濃度を、3, 7および10回投与2時間後の血漿中未変化体濃度と併せてFigure 13に、薬物動態パラメータをTable 12に示す。初回および最終回投与後のT_{max}は1.0時間および1.1時間、C_{max}は3.70 μg/mLおよび4.25 μg/mL、AUC_{inf}は27.29 μg·hr/mLおよび26.84 μg·hr/mL、t_{1/2}は4.52時間および4.00時間であった。ベンラファキシンの反復投与による蓄積はみられず、投与初回および14日間反復投与後の薬物動態パラメータはほぼ同等であった。なお、投与2時間後の濃度は、いずれの投与日においてもほぼ一定値を示した。

Figure 13. 雄イヌにベンラファキシンを22 mg/kgの用量で1日1回14日間反復経口投与した後の血漿中未変化体濃度（平均値±標準偏差，n=3~4）

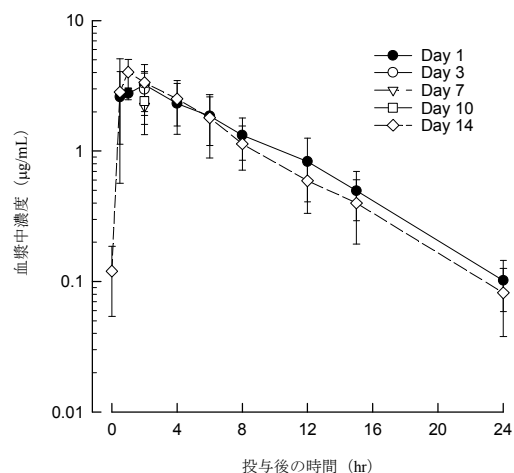


Table 12. 雄イヌにベンラファキシンを22 mg/kgの用量で1日1回14日間反復経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1	1.0 ± 0.7	3.70 ± 0.85	27.29 ± 8.65	4.52 ± 0.32
14	1.1 ± 0.6	4.25 ± 1.21	26.84 ± 10.00	4.00 ± 0.58

平均値±標準偏差 (n=4)

4. 分布

4.1. 組織分布

4.1.1. ベンラファキシリンの組織分布

4.2.2.3.1 報告書番号 [GTR-14057](#), 概要表 [2.6.5 Table 14](#)

Sprague Dawley ラット (雄 3~4 匹/時点) に ^{14}C -ベンラファキシリンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与した後の組織中放射能濃度を, 組織摘出法^aを用いて評価した。放射能はすべての組織に広く分布し, ベンラファキシリンのラットにおける V_{ss} が大きいこと^bと一致した。

雄アルビノラットでは, 最初の測定時点である投与後 4 時間にほとんどの組織で放射能濃度は最高値に達し, 脂肪および脳を除いて血漿中放射能濃度 (1.8 $\mu\text{g eq/g}$) より高値を示した。投与後 4 時間に高い放射能が認められた組織は, 膀胱 (178; 以下, 組織/血漿中濃度比), 小腸 (83), 胆汁 (52), 腎臓 (11), 肝臓 (10), 胃 (10), 下垂体 (9.4), 大腸 (7.2) および肺 (7.2) であった。放射能の分布パターンから, 特に高い放射能が認められた組織は, ベンラファキシリンの経口吸収, 代謝および排泄に関与する組織であると考えられた。吸収, 代謝および排泄に関与する組織以外では, 下垂体および肺で投与後 4 時間に高い放射能が検出されたものの, 投与後 24 時間には検出されなかった。投与後 240 時間には大部分の組織で放射能は検出されず, 放射能の検出された膀胱 (0.16 $\mu\text{g eq/g}$) および肝臓 (0.067 $\mu\text{g eq/g}$) においても検出限界をわずかに上回る程度であったことから, ベンラファキシリンおよびその代謝物の組織蓄積性はないことが示唆された。投与した放射能の約 75%は投与後 96 時間に尿中排泄され, 残りは主に糞中に排泄されたものと考えられた。

4.1.2. ODV の組織分布

4.1.2.1. ODV の Sprague Dawley ラットにおける組織分布

4.2.2.3.2 報告書番号 [RPT-55853](#), 概要表 [2.6.5 Table 15](#)

Sprague Dawley ラット (雄 1 匹/時点) に ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与し, ^{14}C -ODV 由来放射能の組織分布を, 定量的全身オートラジオグラフィ^cおよび組織摘出法^cを用いて評価した ([Figure 17](#)~[Figure 22](#))。 ^{14}C -ODV 由来放射能ピークが, 投与後 0.5 時間に大腸を除くすべての組織および血漿で観察され, ^{14}C -ODV および代謝物の吸収および分布が速やかであることが示された。

血液以外の組織で, 組織/血漿中 AUC 比が 1 を超えたのは, 膀胱 (9.7), 肝臓 (7.4), 腎臓髄質 (5.1), 小腸 (3.4), 大腸 (2.5), 胃 (2.4), 腎臓全体 (2.1), および腎臓皮質 (1.7) であった。放射能の分布パターンから, 特に高い放射能が認められた組織は, ODV の経口吸収, 代謝および排泄に関与する組織であると考えられた。中枢の各領域における ^{14}C -ODV 由来放射能の曝露量は小さく, 放射能の組織/血漿中 AUC_{inf} 比は, 側脳室で 0.3, 小脳, 大脳, 脳幹および脊髄で 0.1 であった。脳脊髄液を含む側脳室は, 脳の他の領域と比べて 4.6~6.6 倍高い放射能濃度を示したことから, ODV は血

^a 投与後 4, 24, 96 および 240 時間に各臓器の放射能を測定した。

^b CTD 2.6.4.3.2.2.3 項

^c 投与後 0.5, 4, 8, 24, 48 および 120 時間に各臓器の放射能を測定した。

液脳関門を経て徐々に脳内に分布するものと考えられた。投与後 120 時間における組織中放射能濃度は、定量限界未満もしくはそれぞれの $C_{\max}$ と比べて顕著に低く（1%未満）、血漿およびすべての組織からの消失が速やかであることが示された。血液中での ^{14}C -ODV 由来放射能の $C_{\max}$ は血漿中ほど高くはなく、血液/血漿中 AUC_{120} 比も 0.7 であることから、 ^{14}C -ODV およびその代謝物の血球移行性はあまり高いことが示された。一方、投与 120 時間での血液/血漿中放射能濃度比は定量的全身オートラジオグラフィー群および組織摘出法群ともに 1 を超えることから、 ^{14}C -ODV 由来放射能は血球中にやや持続的に分布することが示されたが、この時の血液中放射能濃度は $C_{\max}$ の 0.2%～0.3% まで低下していた。

4.1.2.2. ODV の Long Evans ラットにおける組織分布

4.2.2.3.2 報告書番号 RPT-55853, 概要表 2.6.5 Table 15

Long Evans ラット（雄 1 匹/時点）に ^{14}C -ODV を 30 mg/kg の用量で単回経口投与し、メラニン含有組織への放射能分布について、定量的全身オートラジオグラフィー^aを用いて検討した（Figure 23～Figure 28）。 ^{14}C -ODV 由来放射能の血漿中および血液中濃度推移は、Sprague Dawley ラットの場合と同等であった。ぶどう膜および有色皮膚での放射能の $C_{\max}$ は、それぞれ投与後 4 時間および 0.5 時間で認められ、組織/血漿中放射能 AUC_{inf} 比はそれぞれ 7.3 および 0.7 であった。Sprague Dawley（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 Long Evans（有色）ラットの場合と比較して低く（組織/血漿中 AUC_{inf} 比はぶどう膜で 0.3、皮膚で 0.4）、消失もより速やか（投与後 120 時間では検出限界未満）であった。このことから、 ^{14}C -ODV の経口投与後の放射能は、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。なお、投与後 120 時間では、ぶどう膜および皮膚における ^{14}C -ODV 由来放射能濃度は、 $C_{\max}$ のそれぞれ 10%および 3.3%まで低下した。

4.2. 蛋白結合率

4.2.1. ベンラファキシンの蛋白結合率

4.2.2.3.3 報告書番号 GTR-12087, 概要表 2.6.5 Table 16

ラット、イヌおよびヒトの血漿または血清に ^{14}C -ベンラファキシンを添加したときの蛋白結合率を Table 13 に示す。ベンラファキシンの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約 20%～37%であった。また、サンプル（血漿、血清）、血漿採取方法（クエン酸処理、ヘパリン処理）および実験方法（平衡透析法、限外ろ過法）の違いによる蛋白結合率の差は認められなかった。

^a 投与後 0.5, 4, 8, 24, 48 および 120 時間に各臓器の放射能を測定した。

Table 13. ラット、イヌおよびヒトの血漿または血清中における ^{14}C -ベンラファキシンの *in vitro* 蛋白結合率

動物種	サンプル	方法	^{14}C -ベンラファキシンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	蛋白結合率 (%)
ラット	血漿 (ヘパリン処理)	平衡透析法	0.022~4.1	22.3
イヌ	血清	限外ろ過法	0.046~1.4	31.6
	血漿 (ヘパリン処理)	平衡透析法	0.25	30.8
	血漿 (ヘパリン処理)	限外ろ過法	0.25	35.2
ヒト	血漿 (ヘパリン処理)	平衡透析法	0.0025~2.2	27.2
	血漿 (クエン酸処理)	平衡透析法	0.0036~2.6	27.3
	血清	平衡透析法	0.0034~3.0	31.7

平均値 (n=5~16)

4.2.2. ODV の蛋白結合率

4.2.2.3.4 報告書番号 [GTR-17425](#), 概要表 [2.6.5 Table 17](#)

ラット、イヌおよびヒトの血漿に ODV を添加したときの平衡透析法により測定した蛋白結合率を Table 14 に示す。ODV の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約 25%~40%であった。

Table 14. ラット、イヌおよびヒトの血漿中における ODV の *in vitro* 蛋白結合率

動物種	サンプル	方法	ODV濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	蛋白結合率 (%)
ラット	血漿 (ヘパリン処理)	平衡透析法	1.1~5.9	39.6
イヌ	血漿 (ヘパリン処理)	平衡透析法	0.3~1.7	26.0
ヒト	血漿 (ヘパリン処理)	平衡透析法	0.04~0.20	29.9

平均値 (n=12~14)

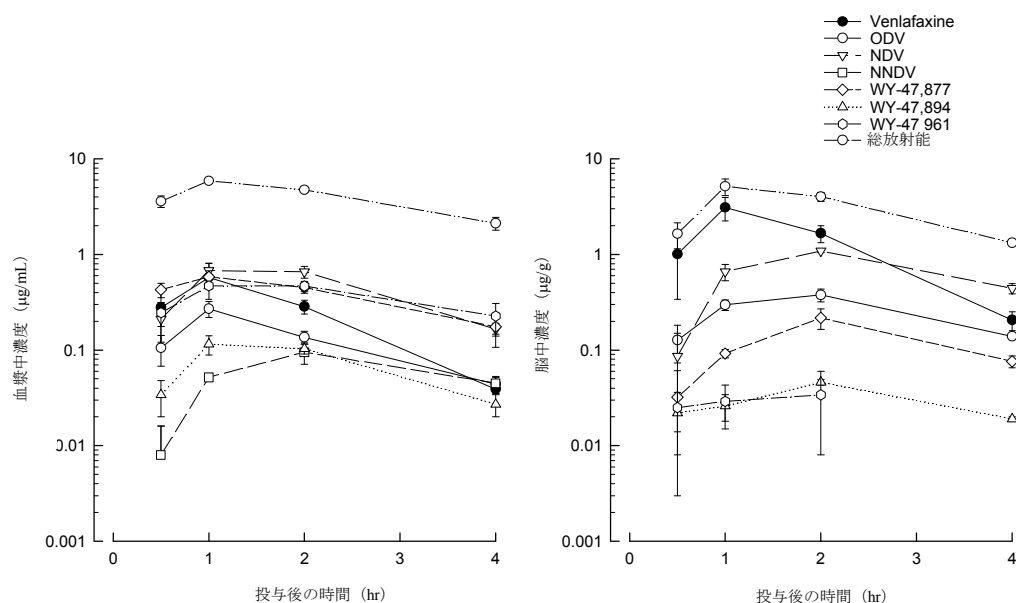
4.3. 中枢移行性

4.2.2.3.5 報告書番号 [GTR-14130](#), 概要表 [2.6.5 Table 18](#)

Sprague Dawley ラット (雄 3 匹/時点) に ^{14}C -ベンラファキシンを 22.5 mg/kg の用量で単回経口投与した後の血漿および脳放射能、未変化体および代謝物濃度を [Figure 14](#) に示す。

ベンラファキシンおよび ODV の脳濃度は、いずれの時点においても血漿中濃度より高く、良好な中枢移行性を示した。一方、NNDV およびシクロヘキサン環の水酸化代謝物の脳内濃度は、いずれの時点においても血漿中濃度より低い値を示した。

Figure 14. 雄ラットに¹⁴C-ベンラファキシンを22.5 mg/kgの用量で単回経口投与後のベンラファキシンおよび代謝物の血漿および脳中濃度（平均値±標準偏差，n=3）



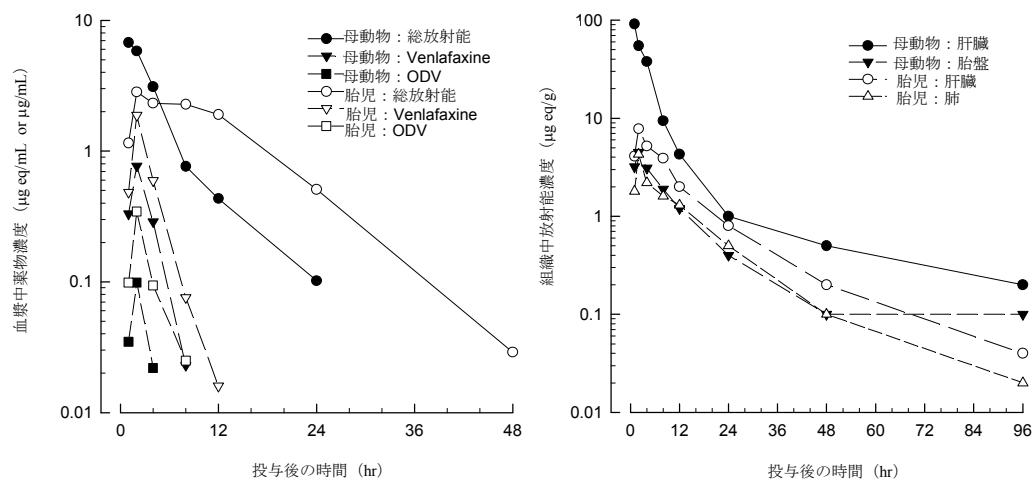
4.4. 胎児移行性

4.2.2.3.6 報告書番号 [GTR-17290](#), 概要表 [2.6.5 Table 19](#)

Dutch Belted ウサギ（妊娠 26 日/雌 1 匹/時点）に ¹⁴C-ベンラファキシンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与した後の母動物および胎児の血漿中放射能、未変化体、代謝物濃度ならびに母動物および胎児の肝臓、胎児の肺および胎盤中放射能濃度を [Figure 15](#) に示す。

血漿中総放射能の AUC は母動物と胎児で同等であり、血漿中の未変化体および ODV の AUC は母動物に比べて胎児の方が高い値を示し、胎児移行性を示した。胎児の血漿中未変化体および ODV は速やかに消失し、それぞれ投与後 24 時間および 12 時間の放射能濃度は検出限界未満であった。一方、肝臓における総放射能濃度は胎児と比べ母動物で高い値を示し、胎児の肺における放射能と同様に投与後 48 時間においても検出されたが、投与後 96 時間には投与後 2 時間の値の 1%未満まで低下した。

Figure 15. 妊娠ウサギに ^{14}C -ベンラファキシンを20 mg/kgの用量で単回経口投与後の母動物および胎児の血漿ならびに組織中薬物濃度 (n=1)



5. 代謝

5.1. *in vivo* における代謝

5.1.1. 血漿中代謝物

各動物種の血漿中代謝物は本 CTD 2.6.4.3 吸収の項において検討されている。

5.1.2. 排泄物中代謝物

4.2.2.4.1～4 試験報告書 [GTR-17401](#), [12980](#), [12981](#), [12982](#), 概要表 [2.6.5 Table 20](#)

CD-1 マウス (雄: 22 mg/kg), Sprague Dawley ラット (雄: 22.1 mg/kg), ビーグル犬 (雌雄: 2 mg/kg) およびアカゲザル (雌: 10 mg/kg) に ^{14}C -ベンラファキシンを単回経口投与した後の尿中未変化体および代謝物の回収率を [Table 15](#) に示す。投与量の 10%以上を占める代謝物は、マウスでは ODV のグルクロン酸抱合体 (11.7%) ならびに硫酸抱合体 (10.7%), NDV (11.3%) および NODV のグルクロン酸抱合体 (14.5%), ラットでは WY-47,877 (14.9%), イヌでは ODV のグルクロン酸抱合体 (19.7%), サルでは NNODV (13.1%) であった。

以上の検討結果から、ベンラファキシンの主要な代謝経路はトリメチルアミノ部位の脱メチル化および芳香環の水酸化 (N-脱メチル化) とこれら代謝の複合であり、さらにグルクロン酸または硫酸抱合代謝を受けることが示された。

Table 15. 雄マウス (22 mg/kg), 雄ラット (22.1 mg/kg), 雌雄イヌ (2 mg/kg), 雌サル (10 mg/kg) に ^{14}C -ベンラファキシリンを単回経口投与後の尿中未変化体および代謝物の回収率

化合物	尿中回収率 (% of dose)			
	マウス ^a	ラット (n=4)	イヌ (n=3)	サル (n=3)
ベンラファキシリン	13.8 ± 1.9	1.78 ± 0.44	7.9 ± 4.9	0.3 ± 0.2
ODV	6.8 ± 0.8	5.29 ± 0.88	1.9 ± 0.4	0.1 ± 0.0
ODVグルクロン酸抱合体	11.7 ± 1.7	2.95 ± 0.67	19.7 ± 1.2	0.6 ± 0.4
ODV硫酸抱合体	10.7 ± 1.5	NA	NA	NA
NDV	11.3 ± 0.7	7.74 ± 1.79	1.3 ± 0.7	0.5 ± 0.3
NODV	1.2 ± 0.2	0.91 ± 0.33	0.6 ± 0.2	1.8 ± 0.7
NODVグルクロン酸抱合体	14.5 ± 3.6	3.41 ± 0.99	5.9 ± 0.3	1.4 ± 0.6
NODV硫酸抱合体	0.9 ± 0.1	NA	NA	NA
NNDV	0.5 ± 0.1	0.90 ± 0.21	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1
NNODV	0.3 ± 0.1	< 0.05	0.4 ± 0.3	13.1 ± 1.7
NNODVグルクロン酸抱合体	ND	0.13 ± 0.13	1.5 ± 0.4	4.5 ± 0.6
WY-47,877	8.5 ± 1.1	14.86 ± 3.61	ND	3.0 ± 0.3
WY-47,894	ND	3.66 ± 0.86	ND	0.1 ± 0.0
WY-47,961	ND	6.04 ± 0.88	ND	7.0 ± 0.7
構造未決定	12.3 ± 1.6	2.56 ± 0.77 ^b 1.30 ± 0.16 ^b	NA	NA
計	92.4 ± 9.6	44.94 ± 5.32 ^c 6.49 ± 1.07 ^d	39.5 ± 7.5	32.5 ± 0.3

平均値±標準偏差

a: n=4 (5匹の尿をプールし, 4 プール/時点として測定した。)

b: シクロヘキサン環 2 または 3 位水酸化体

c: 非抱合体の総計

d: 抱合体の総計

ND: 検出されず, NA: 分析せず

5.2. *in vitro* における代謝

ヒト肝ミクロソームおよびヒト CYP 発現系酵素を用いてベンラファキシリンから ODV および NDV への代謝に関与する CYP 分子種を検討したところ, ベンラファキシリンから 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。推定代謝経路を Figure 16 に示す。

5.2.1. ベンラファキシリンから ODV への代謝

4.2.2.4.5~4.2.2.4.6 報告書番号 GTR-22989, -23916, 概要表 2.6.5 Table 21, 23

ヒト肝ミクロソームを用いてベンラファキシリンから ODV への代謝に関与する CYP 分子種を検討した。

CYP2D6 に対して Extensive Metabolizer (EM) または Poor Metabolizer (PM) のヒト肝ミクロソームを用いて、ベンラファキシシン ($2.5 \mu\text{mol/L} \sim 200 \mu\text{mol/L}$) から ODV への代謝パラメータを検討したところ、EM における $V_{\max}$ は $1.6 \sim 3.3 \text{ nmol/mg protein/20min}$ であり、 K_m は $12 \mu\text{mol/L} \sim 16 \mu\text{mol/L}$ であったのに対し、PM においては高用量においても ODV はほとんど検出されず、代謝パラメータも算出されなかった。また、ヒト肝ミクロソームにおけるベンラファキシシン ($20 \mu\text{mol/L}$) から ODV の生成に関与する CYP 分子種を検討した結果、CYP2D6 の阻害剤であるキニジン ($0.1 \mu\text{mol/L}$) によって ODV の生成はほぼ完全に阻害された。なお、ヒト CYP2D6 発現系において、ベンラファキシシン ($2.5 \mu\text{mol/L} \sim 200 \mu\text{mol/L}$) から ODV を生成する O-脱メチル化反応の $V_{\max}$ は $0.22 \text{ nmol/mg protein/10min}$ であり、 K_m は $30 \mu\text{mol/L}$ であった。

これらの結果から、ヒトではベンラファキシシンから ODV への代謝 (O-脱メチル化) に CYP2D6 が関与することが示唆された。

また、CYP2D6 EM のヒト肝ミクロソームにおけるベンラファキシシンのラセミ体、R 体および S 体の ODV への代謝パラメータについては、 K_m および $V_{\max}$ は S 体に比べて R 体の方が高く、 $V_{\max}/K_m$ は R 体に比べて S 体の方が高かった。

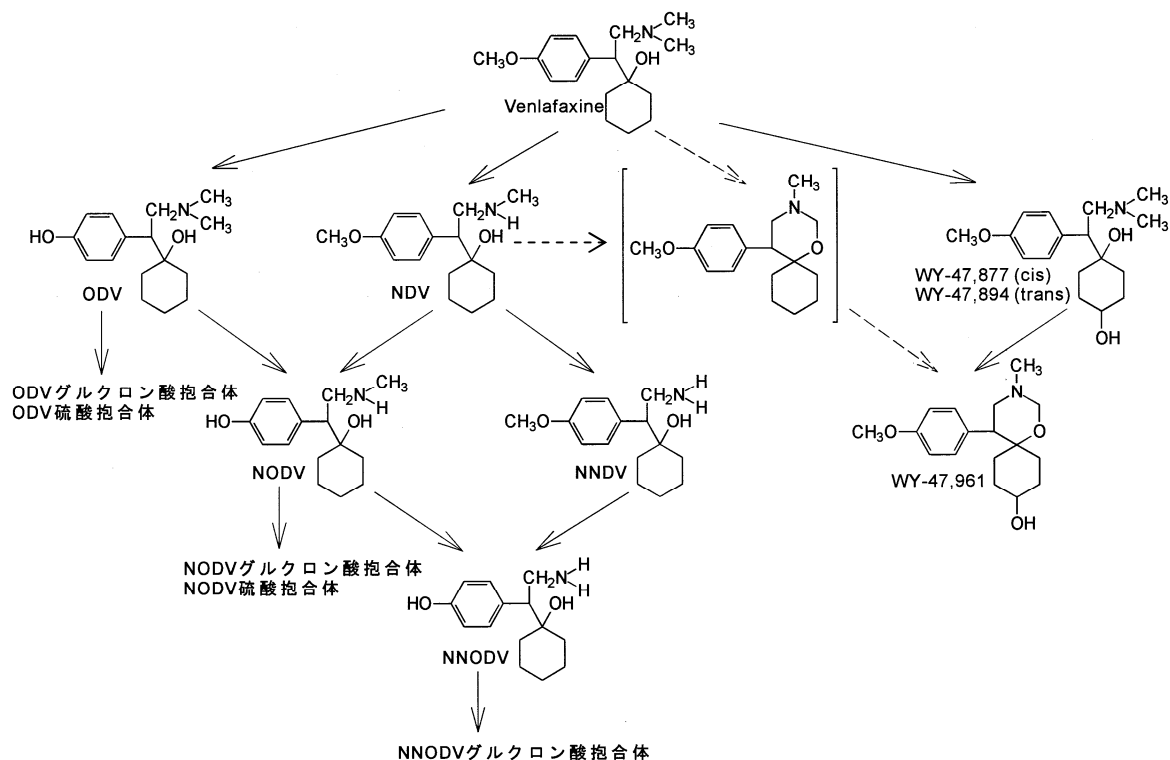
5.2.2. ベンラファキシシンから NDV への代謝

4.2.2.4.6 報告書番号 GTR-23916, 概要表 2.6.5 Table 22

ヒト肝ミクロソームを用いてベンラファキシシンから NDV への代謝に関与する CYP 分子種を検討した。ヒト肝ミクロソームにおいて、ベンラファキシシンの R 体または S 体 (いずれも $100 \mu\text{mol/L}$) から NDV の生成に関与する CYP 分子種を検討した結果^a、CYP3A3/4 の阻害剤であるケトコナゾール ($1 \mu\text{mol/L}$) またはトロレアンドマイシン ($250 \mu\text{mol/L}$) によって NDV の生成はほぼ完全に阻害された。

これらの結果から、ヒトではベンラファキシシンから NDV への代謝 (N-脱メチル化) に CYP3A3/4 が関与することが示された。

^a CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8/9, CYP3A3/4 のそれぞれに特異的な基質を用いて、それらの代謝物生成速度とベンラファキシシンから NDV への代謝速度を比較した。

Figure 16. ベンラファキシンの推定代謝経路¹

5.2.3. エナンチオマーの相互変換

4.2.2.4.7 報告書番号 [GTR-18808](#), 概要表 [2.6.5 Table 25](#)

Sprague Dawley ラット (雄 3 匹) にベンラファキシンの R 体または S 体を 60 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度をキラル分離により測定した。

R 体を経口投与した後の血漿中に S 体は検出されなかった。また、S 体を投与した際の血漿中未変化体濃度のうち S 体は 97%以上であったが微量の R 体が検出された。投与液の濃度を測定したところ、R 体の投与液からは S 体は検出されず、S 体の投与液からは 3.5%の R 体が検出されたことから、S 体を投与した際に検出された R 体は、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。

これらの結果から、R 体および S 体は生体内で相互変換しないものと考えられた。

6. 排泄

6.1. 尿中および糞中排泄

6.1.1. マウス

4.2.2.5.1 報告書番号 GTR-17401, 概要表 2.6.5 Table 26

CD-1 マウス（雄 20 匹/時点）に ^{14}C -ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与した後の尿中および糞中への放射能排泄率を Table 16 に示す。投与後 24 時間までに投与量の 87%が尿中に排泄され、168 時間までの尿および糞中への放射能排泄率はそれぞれ 92.6%および 5.8%であった。

Table 16. 雄マウスに ^{14}C -ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿および糞中放射能排泄率

投与後の時間 (hr)	排泄率 (% of dose)		
	尿	糞	合計
0~24	87.36 ± 7.72	4.69 ± 0.75	92.05 ± 7.88
24~48	3.18 ± 2.16	0.64 ± 0.22	3.82 ± 2.32
48~72	1.01 ± 0.91	0.22 ± 0.10	1.22 ± 0.99
72~96	0.57 ± 0.31	0.18 ± 0.04	0.75 ± 0.30
96~120	0.23 ± 0.13	0.08 ± 0.01	0.31 ± 0.12
120~144	0.14 ± 0.07	0.01 ± 0.03	0.15 ± 0.06
144~168	0.14 ± 0.08	0.01 ± 0.02	0.15 ± 0.09
0~168	92.6 ± 5.8	5.8 ± 0.7	98.5 ± 5.8

平均値±標準偏差 (n=4 : 5 匹の尿をプールし、4 プール/時点として測定した。)

6.1.2. ラット

4.2.2.5.2 報告書番号 GTR-12980, 概要表 2.6.5 Table 26

Sprague Dawley ラット（雄 4 匹）に ^{14}C -ベンラファキシンを 22.1 mg/kg の用量で単回経口投与した後の尿中への放射能排泄率を Table 17 に示す。投与後 24 時間までに投与量の 95.7%が尿中に排泄され、投与後 72 時間までの尿中への放射能排泄率は 97.0%であった。

Table 17. 雄ラットに ^{14}C -ベンラファキシンを 22.1 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿中放射能排泄率

投与後の時間 (hr)	尿中排泄率 (% of dose)
0~6	69.1 ± 3.0
6~24	26.6 ± 3.5
24~48	1.0 ± 0.6
48~72	0.3 ± 0.2
0~72	97.0 ± 2.7

平均値±標準偏差 (n=4)

6.1.3. イヌ

4.2.2.5.3 報告書番号 GTR-12981, 概要表 2.6.5 Table 26

ビーグル犬（雄 1 匹，雌 2 匹）に ^{14}C -ベンラファキシンを 2 mg/kg の用量で単回経口投与した後の尿中および糞中への放射能排泄率を Table 18 に示す。投与後 24 時間までに投与量の 71% が尿中に排泄され，投与後 96 時間までの尿中および糞中への放射能排泄率はそれぞれ 86.0% および 5.6% であった。

Table 18. 雌雄イヌに ^{14}C -ベンラファキシンを 2 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿および糞中放射能排泄率

投与後の時間 (hr)	排泄率 (% of dose)	
	尿	糞
0~6	2.3 ± 1.9	2.7 ± 0.4
6~24	68.7 ± 13.1	
24~48	12.9 ± 3.0	2.5 ± 1.9
48~72	1.6 ± 0.4	0.2 ± 0.2
72~96	0.5 ± 0.3	0.1 ± 0.1
0~96	86.0 ± 10.6	5.6 ± 1.8
平均値±標準偏差 (n=3)		

6.1.4. サル

4.2.2.5.4 報告書番号 GTR-12982, 概要表 2.6.5 Table 26

アカゲザル（雌 3 匹）に ^{14}C -ベンラファキシンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した後の尿中および糞中への放射能排泄率を Table 19 に示す。投与後 24 時間までに投与量の 80% が尿中に排泄され，投与後 72 時間までの尿および糞中への放射能排泄率はそれぞれ 85.3% および 9.1% であった。

Table 19. 雌サルに ^{14}C -ベンラファキシンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿および糞中放射能排泄率

投与後の時間 (hr)	排泄率 (% of dose)	
	尿	糞
0~6	43.5 ± 15.6	2.1 ± 1.1
6~24	36.5 ± 10.8	
24~48	4.3 ± 0.5	6.0 ± 1.9
48~72	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.4
0~72	85.3 ± 4.6	9.1 ± 2.1
平均値±標準偏差 (n=3)		

6.2. 胆汁中排泄

4.2.2.5.5 報告書番号 GTR-17709, 概要表 2.6.5 Table 27

胆管カニューレを施した Sprague Dawley ラット（雄 7 匹）に ^{14}C -ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の胆汁中への放射能排泄率を Table 20 に示す。投与後 24 時間までの胆汁中への放射能排泄率は 3.97% であった。また、胆汁中にはベンラファキシンおよび ODV は検出されず、主代謝物は ODV グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体ならびに NODV グルクロン酸抱合体であった。なお、血液中放射能濃度は偽手術処置ラットと胆管カニューレ処置ラットで同様の推移を示した。

Table 20. 胆管カニューレを施した雄ラットに ^{14}C -ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回静脈内投与後の胆汁中放射能排泄率

投与後の時間 (hr)	胆汁中排泄率 (% of dose)
0~4	2.22 ± 2.34
4~8	0.48 ± 0.70
8~24	0.65 ± 0.35
0~24	3.97 ± 3.26
平均値±標準偏差 (n=7)	

6.3. 乳汁中排泄

4.2.2.5.6 報告書番号 GTR-17952, 概要表 2.6.5 Table 28

授乳 Sprague Dawley ラット（雌 3 匹/時点）に ^{14}C -ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与した後の乳汁および血液中放射能濃度を Table 21 に示す。乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度に比べて高く乳汁中に排泄されることが示されたが、投与 24 時間後には検出限界以下まで低下した。

Table 21. 授乳ラットに ^{14}C -ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与後の乳汁および血液中放射能濃度

投与後の時間 (hr)	乳汁中濃度 (μg eq/mL)	血液中濃度 (μg eq/mL)	乳汁／血液比
1	10.2 ± 2.2	3.3 ± 0.2	3.1 ± 0.7
3	7.6 ± 1.3	3.1 ± 0.5	2.5 ± 0.1
6	4.7 ± 1.9	0.6 ± 0.1	7.9 ± 2.9
12	0.9 ± 0.5	ND	NC
24	ND	ND	NC
AUC ₁₂ (μg eq-hr/mL)	54.3	15.4	3.5

平均値±標準偏差 (n=3)

ND : 検出されず, NC : 算出せず

7. 薬物動態学的薬物相互作用

7.1. CYP の阻害

7.1.1. *in vitro* 薬物代謝酵素の阻害

4.2.2.6.1~3, 4.2.2.6.5 報告書番号 [GTR-22989,-23916,-27229](#), [RPT-74648](#), 概要表 [2.6.5 Table 29~30](#), [32](#)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4) の活性に及ぼすベンラファキシンの影響を検討した。その結果、デキストロメトローファン O-脱メチル化 (CYP2D6) に対してベンラファキシンのラセミ体, R 体, および S 体は競合的に阻害し (K_i 値はそれぞれ 20, 45 および 12 $\mu\text{mol/L}$) , またイミプラミンの 2-水酸化 (CYP2D6) に対してもベンラファキシンは阻害作用を示した (K_i 値 : 41.0 $\mu\text{mol/L}$) が、これらの阻害能は陽性対照物質に比べて弱いものであった。なお、ベンラファキシンは、CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 活性をほとんど阻害しなかった (IC_{50} 値 > 1000 $\mu\text{mol/L}$) 。

さらに、ベンラファキシンによる CYP2D6 の不可逆的阻害の可能性を検討した。NADPH 存在下または非存在下において、ベンラファキシンとヒト肝ミクロソームをブレインキュベーションした後、ブフラロールの 1'-水酸化 (CYP2D6) の検出により CYP 酵素活性を測定したところ、CYP2D6 の活性阻害の程度は、ブレインキュベーション時の NADPH の有無にかかわらず同等 (差は 20%未満) であった。したがって、ベンラファキシンは CYP2D6 の不可逆的阻害剤ではないことが示唆された。

これらの結果から、臨床用量においてベンラファキシンは CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 によって代謝される薬剤と臨床的に重篤な薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。一方、ベンラファキシンは CYP2D6 に対して弱い阻害作用を示したものの不可逆的阻害作用はみられなかった。FDA のドラフトガイダンス²および EMA のガイドライン³に基づく評価^aによると、臨床 C_{max}/K_i 値は両者の基準を上回ったが、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) ことから、臨床用量においてベンラファキシンの 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る。

7.1.2. ODV による *in vitro* 薬物代謝酵素の阻害

4.2.2.6.4~6 報告書番号 [RPT-45185,-74648,-71771](#), 概要表 [2.6.5 Table 31~33](#)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 および CYP3A4) の活性に及ぼす ODV の影響を検討した。その結果、CYP2D6 によるブフラロールの 1'-水酸化代謝およびデキストロメトローファンの O-脱メチル化代謝に対する ODV の IC_{50} 値は 50 $\mu\text{mol/L}$ ~ 90 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、ODV による CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

^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際の定常状態におけるベンラファキシンの C_{max} の推定値 (426 ng/mL, 1.54 $\mu\text{mol/L}$) および非結合型 C_{max} の推定値 (310 ng/mL, 1.12 $\mu\text{mol/L}$) を K_i で除すると、それぞれ 0.13 (>0.1) および 0.09 (>0.02) となる。

CYP2C19, CYP2E1 および CYP3A4 の活性に対して、評価した最高濃度である 100 $\mu\text{mol/L}$ まで顕著な阻害は認められなかった。

さらに、ODV による CYP2D6 の不可逆的阻害の可能性を検討した。NADPH 存在下または非存在下において、ODV とヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションした後、ブフラロールの 1'-水酸化 (CYP2D6) の検出により CYP 酵素活性を測定したところ、CYP2D6 の活性阻害の程度は、プレインキュベーション時の NADPH の有無に関わらず同等 (差は 20%未満) であった。したがって、ODV は CYP2D6 の不可逆的阻害剤ではないことが示唆された。

これらの結果から、臨床用量において ODV は CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 および CYP3A4 によって代謝される薬剤と臨床的に重篤な薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。一方、ODV は CYP2D6 に対して弱い阻害作用を示したものの不可逆的阻害作用はみられなかった。FDA のドラフトガイダンス²および EMA のガイドライン³に基づく評価^aによると、臨床 C_{max} /推定 K_i 値は EMA の基準をわずかに上回ったが、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) ことから、臨床用量においてベンラファキシンの代謝物である ODV が CYP2D6 で代謝される薬剤の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられる。

7.1.3. NDV による *in vitro* 薬物代謝酵素の阻害

4.2.2.6.1~2 報告書番号 [GTR-22989,-23916](#), 概要表 [2.6.5 Table 29](#)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2D6 の活性に及ぼす NDV の影響を検討した。その結果、CYP2D6 によるデキストロメトルファン^bの O-脱メチル化代謝に対する NDV の K_i 値は、20 $\mu\text{mol/L}$ であったが、この阻害能は陽性対照物質に比べて弱いものであった。また FDA のドラフトガイダンス²に基づく評価^bによると、薬物動態学的薬物相互作用は生じないものと考えられた。

したがって、NDV はデキストロメトルファンと臨床的に重篤な薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

7.2. CYP の誘導

7.2.1. *in vivo* 薬物代謝酵素の誘導

4.2.2.6.7~8 報告書番号 [GTR-16630](#), [18704](#), 概要表 [2.6.5 Table 34](#)

^a 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 を反復経口投与した際の定常状態における ODV の C_{max} の推定値 (533 ng/mL, 2.02 $\mu\text{mol/L}$) および非結合型 C_{max} の推定値 (374 ng/mL, 1.42 $\mu\text{mol/L}$) を IC_{50} 値/2 (推定 K_i 値)² で除すると、それぞれ 0.1 未満および 0.06 (>0.02) となる。

^b ベンラファキシン IR 225 mg を CYP2D6 Poor Metabolizer に 1 日 2 回 5 日間反復経口投与した際の NDV の C_{max} の推定値 (378 ng/mL, 1.44 $\mu\text{mol/L}$) を K_i で除すると、0.1 未満となる。

ベンラファキシンの肝薬物代謝酵素系に対する影響について、Sprague Dawley ラット（雄 6 匹/群）にベンラファキシンを 10, 40 または 120 mg/kg/日の用量で、加えて陽性対照としてフェノバルビタールを 80 mg/kg/日の用量で、それぞれ 1 日 1 回 7 日間経口投与したところ、ベンラファキシンのいずれの用量においても肝薬物代謝酵素系（ミクロソーム蛋白濃度、チトクロム P450 濃度およびアミノピリン脱メチル化酵素活性）に対する影響は認められなかった。

したがって、臨床用量ではベンラファキシンによる CYP 分子種の誘導が生じる可能性は低いと考えられる。

7.2.2. ODV による *in vitro* CYP3A4 誘導

4.2.2.6.9 報告書番号 RPT-56305, 概要表 2.6.5 Table 35

ODV の CYP3A4 誘導能について、ルシフェラーゼアッセイにより検討した。ヒト肝細胞癌由来細胞株 (HepG2) に、プレグナン X 受容体 (PXR) の発現ベクターおよび PXR 応答性 CYP3A4 プロモーターを有するレポーターベクターをトランスフェクトし、ODV とインキュベートしたところ、ODV は 10 $\mu\text{mol/L}$ (約 2.63 $\mu\text{g/mL}$) までヒト CYP3A4 を誘導しなかった。この濃度は、臨床最大用量であるベンラファキシン ER 225 mg を CYP2D6 Extensive Metabolizer に反復投与した際の ODV の非結合型 C_{max} の推定値 (374 ng/mL)^aの約 7 倍であった。陽性対照であるリファンピシンは 10 $\mu\text{mol/L}$ で 53 倍の誘導を示したが、陰性対照であるラット特異的 CYP3A 誘導剤のプレグネノロン 16 α カルボニトリルは、50 $\mu\text{mol/L}$ で CYP3A4 を誘導しなかった。したがって、臨床用量では ODV による CYP3A4 誘導が生じる可能性は低いと考えられる。

7.3. UDP-グルクロン酸転移酵素阻害

4.2.2.6.10 報告書番号 GTR-12607, 概要表 2.6.5 Table 36

ラット肝ミクロソームを用いて、モルヒネ、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及ぼすベンラファキシンのラセミ体 (5 $\mu\text{mol/L}$ ~ 100 $\mu\text{mol/L}$)、R 体 (1 $\mu\text{mol/L}$ ~ 100 $\mu\text{mol/L}$) および S 体 (5 $\mu\text{mol/L}$ ~ 50 $\mu\text{mol/L}$) の影響を検討した。なお、これらの化合物は、ラット肝 UDP-グルクロン酸転移酵素の 3 つのグループ (メチルコラントレン誘導型、フェノバルビタール誘導型および非誘導型) を代表する基質として選択された。

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ものの、モルヒネのグルクロン酸抱合反応を競合的に阻害することが示された。1 $\mu\text{mol/L}$ モルヒネのグルクロン酸抱合反応に対するベンラファキシンのラセミ体、R 体および S 体の IC_{50} 値は 8, 179 および 7 $\mu\text{mol/L}$ 、 K_i 値は 14, 117 および 11 $\mu\text{mol/L}$ であったが、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際の定常状態におけるベンラファキシ

^a 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 を反復経口投与したときの定常状態における ODV の推定全身曝露量 (C_{max} ; 533 ng/mL)

の非結合型 $C_{\max}$ の推定値 (310 ng/mL, 1.12 $\mu\text{mol/L}$) ^a の約 12 倍以上であった。したがって、臨床用量ではベンラファキシシンによる UDP-グルクロン酸転移酵素阻害が生じる可能性は低いと考えられる。

7.4. P-糖蛋白質阻害

4.2.2.6.11 報告書番号 [RPT-59746](#), 概要表 [2.6.5 Table 37](#)

P-gp を発現した Caco-2 細胞単層膜を用い、ベンラファキシシンおよび ODV の P-gp 阻害作用の有無を検討した。

P-gp 基質として ³H-ジゴキシシン (5 $\mu\text{mol/L}$) を用い、ベンラファキシシンおよび ODV (1, 2.5, 10, 25, 50, 100 および 250 $\mu\text{mol/L}$) による P-gp 阻害の IC_{50} 値を測定したところ、ベンラファキシシンおよび ODV による P-gp 阻害作用は認められなかった。

8. その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

^a 試験報告書 PF-00345408_16Jun14_135330 : 日本人の CYP2D6 Poor Metabolizer にベンラファキシシン ER 225 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの推定全身曝露量 ($C_{\max}$: 426 ng/mL)

9. 考察および結論

毒性試験で用いた動物種におけるベンラファキシシまたはODVの吸収、分布、代謝および排泄を検討した。また、ヒト試料など目的に応じた*in vitro*評価系を用いてベンラファキシシまたは代謝物の薬物動態を検討した。

9.1. 吸収

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

ベンラファキシシ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。

ベンラファキシシ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、ベンラファキシシ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。

ベンラファキシシをラット、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、ベンラファキシシの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¹⁴C-ベンラファキシシ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シ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。

ベンラファキシシの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シ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、ベンラファキシシ反復投与による蓄積はみられなかった。

9.2. 分布

¹⁴C-ベンラファキシシ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。

¹⁴C-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¹⁴C-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、¹⁴C-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。ベンラファキシシは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。

¹⁴C-ベンラファキシシをラットに経口投与した後、ベンラファキシシおよびODVの中枢移行性は良好であることが示された。

¹⁴C-ベンラファキシシンを妊娠ウサギに経口投与した後、ベンラファキシシンおよび 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。

9.3. 代謝

¹⁴C-ベンラファキシ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 もベンラファキシシンの代謝に関与することが示唆されたが⁴、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。

9.4. 排泄

¹⁴C-ベンラファキシシンをマウス、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シンの消化管吸収率は高いことが示された。

¹⁴C-ベンラファキシ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。

¹⁴C-ベンラファキシ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。

9.5. 薬物動態学的薬物相互作用

ベンラファキシシンおよび 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。

ベンラファキシシンを用いた *in vitro* 試験により、ベンラファキシシンは、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。

10. 図表

図表は、本文の適切な箇所および以下に記載した。

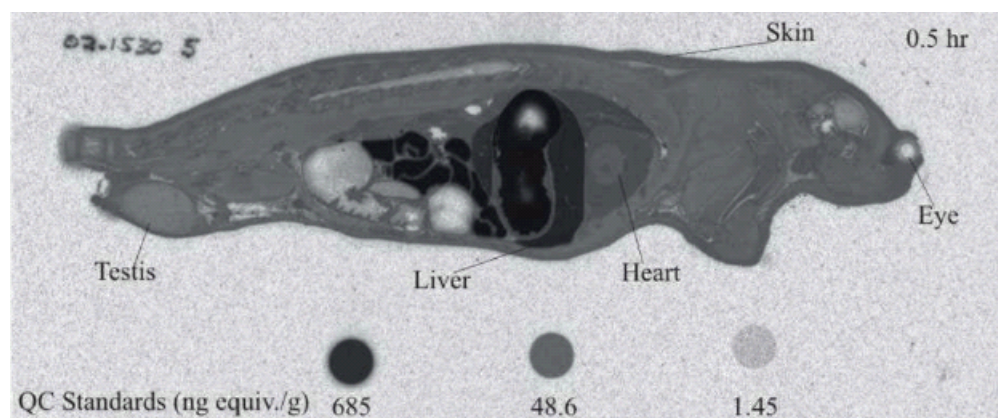


Figure 17. 雄アルビノラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後0.5時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-9)

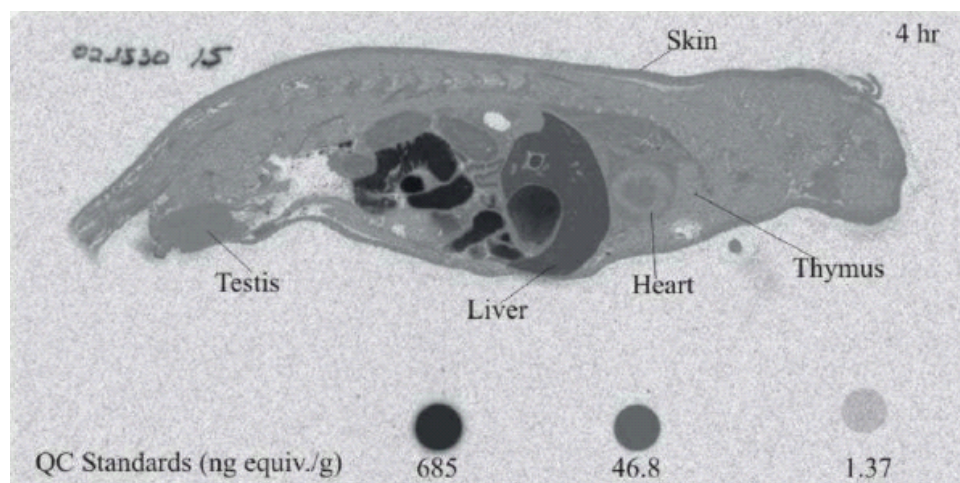


Figure 18. 雄アルビノラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後4時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-10)

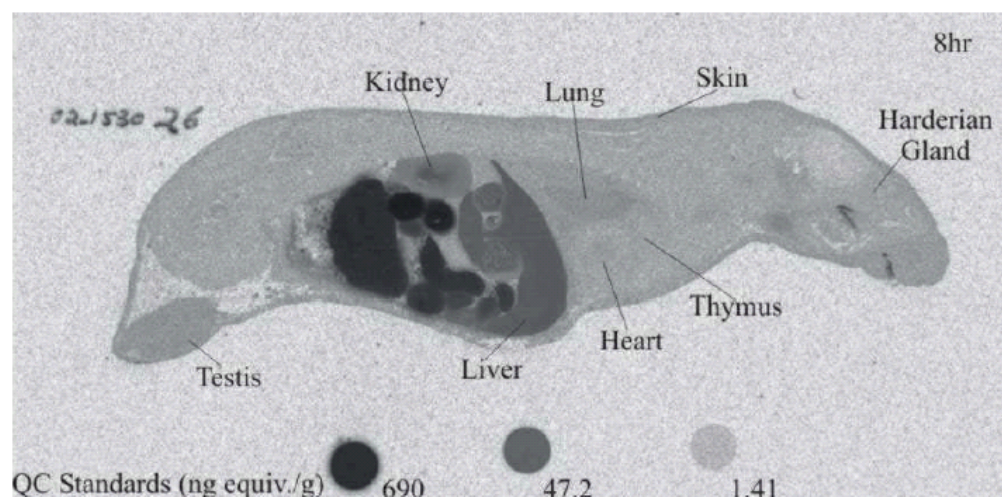


Figure 19. 雄アルビノラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後8時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-11)

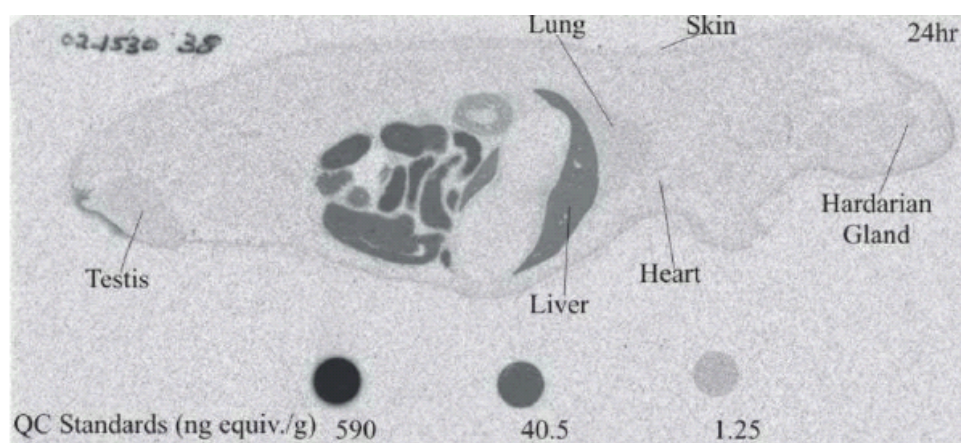


Figure 20. 雄アルビノラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後24時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-12)

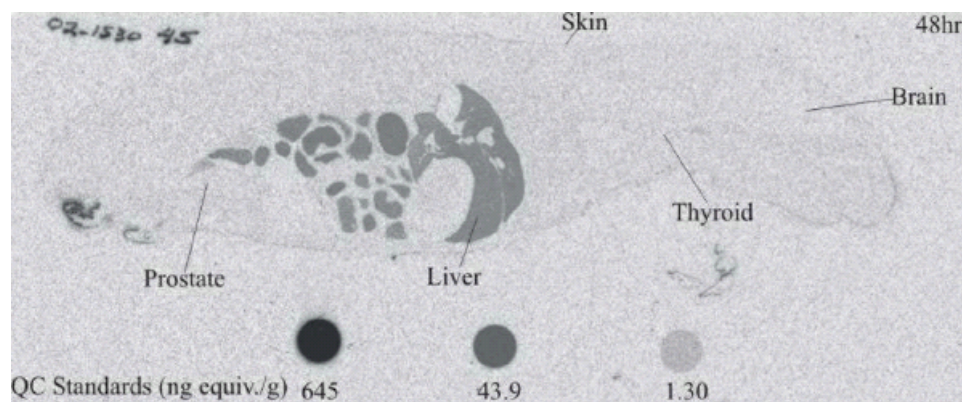


Figure 21. 雄アルビノラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後48時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-13)

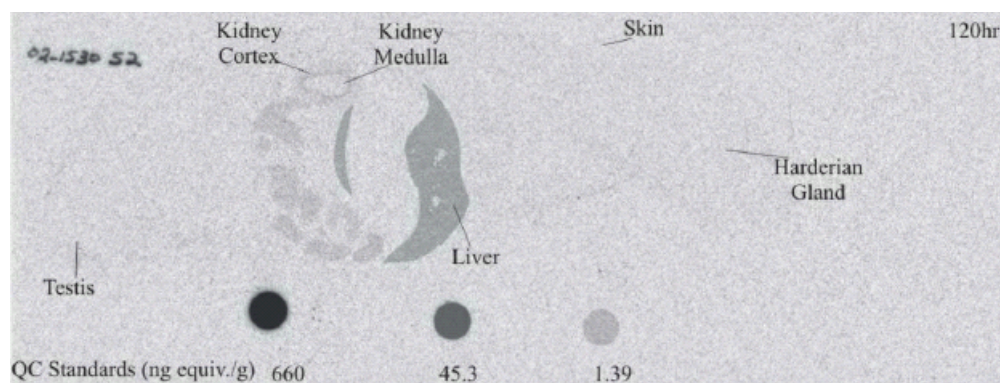


Figure 22. 雄アルビノラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後120時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-14)

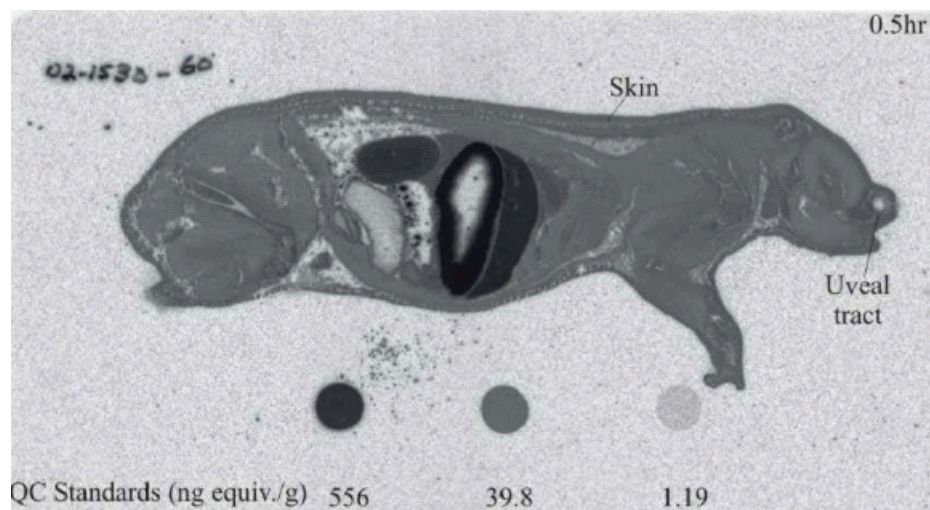


Figure 23. 雄有色ラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後0.5時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-16)

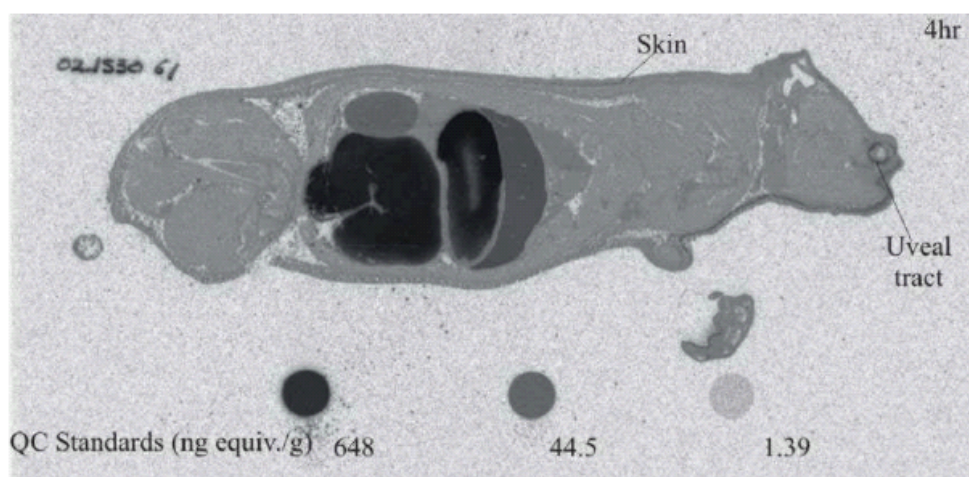


Figure 24. 雄有色ラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後4時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-17)

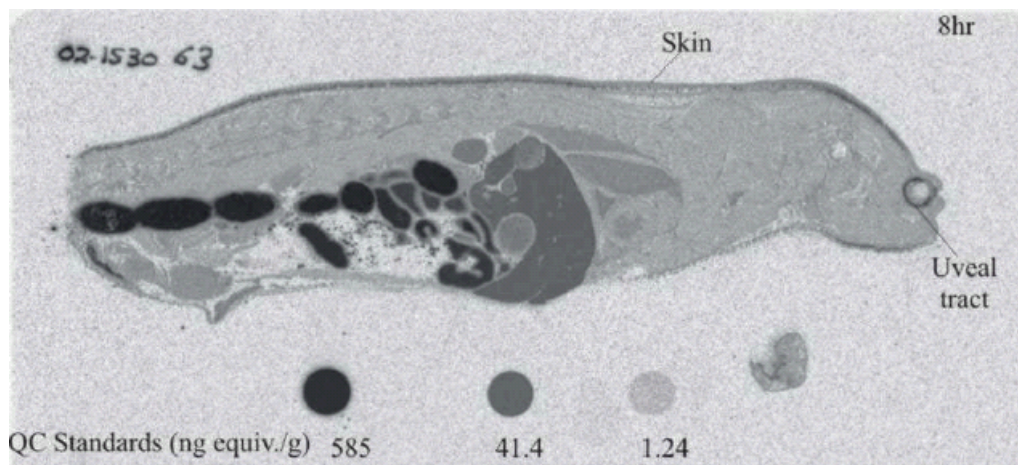


Figure 25. 雄有色ラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後8時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-18)

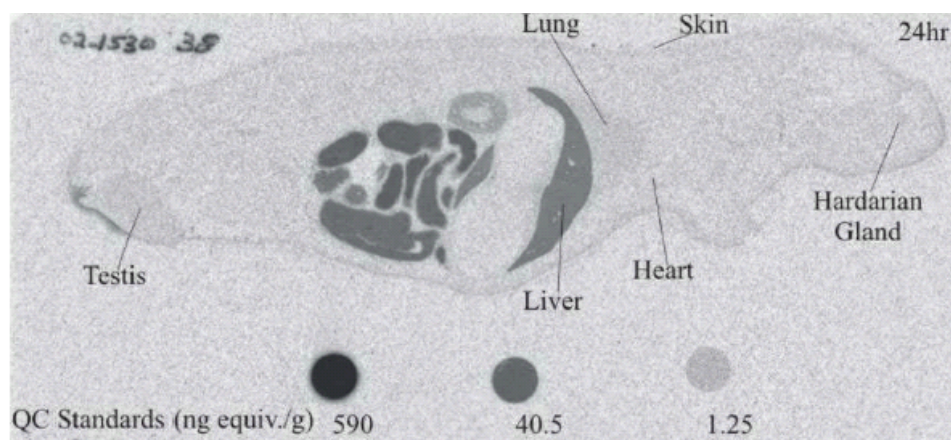


Figure 26. 雄有色ラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後24時間の全身オートラジオグラム
(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-19)

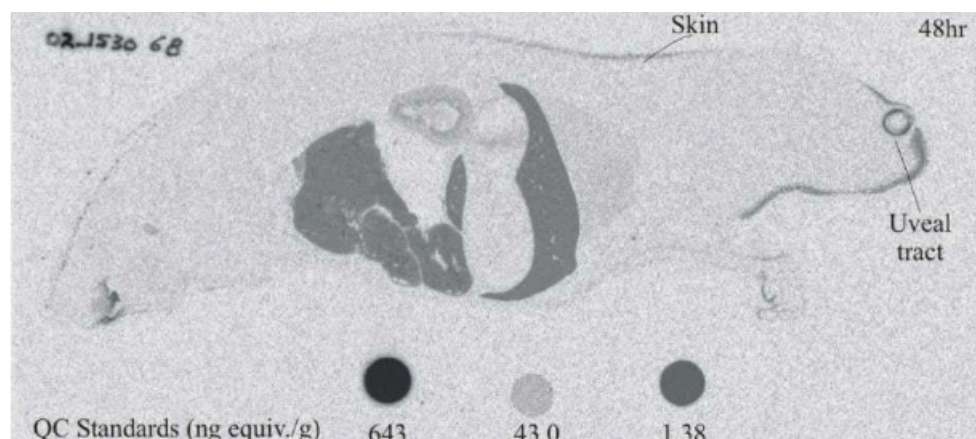


Figure 27. 雄有色ラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後48時間の全身オートラジオグラム

(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-20)

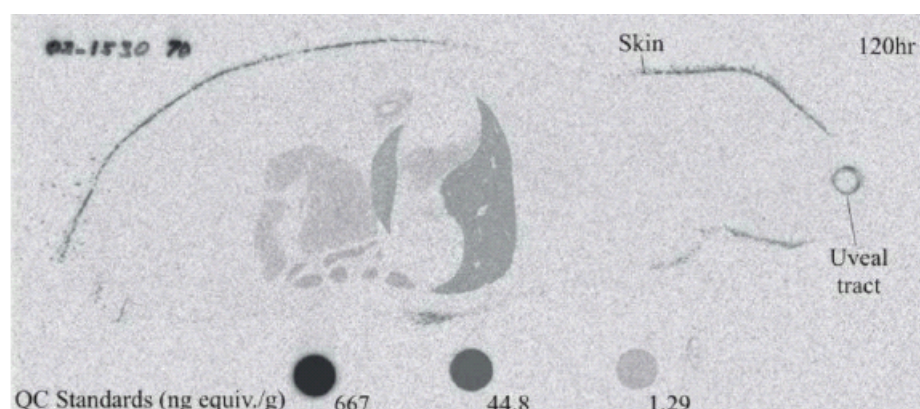


Figure 28. 雄有色ラットに ^{14}C -ODVを30 mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後120時間の全身オートラジオグラム

(出典：報告書番号RPT-55853 Figure7.0-21)

11. 参考文献

- ¹ Howell SR, Husbands GE, Scatina JA, et al. Metabolic disposition of ^{14}C -venlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man. *Xenobiotica*. 1993;23(4):349-59.
- ² FDA Guidance for Industry Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, 2012
- ³ EMA Guideline on the Investigation of Drug Interactions, 2012

- ⁴ 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.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
本項で使用する用語・略語	3
パラメータの略号および算出法.....	4

LIST OF TABLES

Table 1.	薬物動態試験一覧	5
Table 2.	分析法およびバリデーション試験	8
Table 3.	薬物動態試験：吸収 P-糖蛋白質基質性	10
Table 4.	薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄マウス）	12
Table 5.	薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄ラット）	13
Table 6.	薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌雄ラット）	14
Table 7.	薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄ラット，エナンチオマー）	15
Table 8.	薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌雄イヌ）	16
Table 9.	薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌イヌ）	17
Table 10.	薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル，エナンチオマー）	18
Table 11.	薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）	19
Table 12.	薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）	20
Table 13.	薬物動態試験：反復投与後の吸収（イヌ）	21
Table 14.	薬物動態試験：ベンラファキシンの組織分布	22
Table 15.	薬物動態試験：ODV の組織分布	24
Table 16.	薬物動態試験：ベンラファキシンの蛋白結合率	27
Table 17.	薬物動態試験：ODV の蛋白結合率	29
Table 18.	薬物動態試験：中枢移行性	30
Table 19.	薬物動態試験：胎児移行性	31
Table 20.	薬物動態試験：in vivo における代謝	32
Table 21.	薬物動態試験：in vitro における代謝（ベンラファキシンから ODV）	33

Table 22.	薬物動態試験：in vitro における代謝（ベンラファキシンから NDV）	34
Table 23.	薬物動態試験：in vitro における代謝（立体選択性）	35
Table 24.	薬物動態試験：推定代謝経路	36
Table 25.	薬物動態試験：エナンチオマーの相互変換	37
Table 26.	薬物動態試験：尿・糞中排泄	38
Table 27.	薬物動態試験：胆汁中排泄	39
Table 28.	薬物動態試験：乳汁中排泄	40
Table 29.	薬物動態試験：in vitro 薬物代謝酵素の阻害（CYP2D6：デキストロメ トロファン O-脱アルキル化）	41
Table 30.	薬物動態試験：in vitro 薬物代謝酵素の阻害（CYP2D6：イミプラミン 2-水酸化、デシプラミン 2-水酸化）	42
Table 31.	薬物動態試験：ODV による in vitro 薬物代謝酵素の阻害	43
Table 32.	薬物動態試験：ベンラファキシンおよび ODV による in vitro 薬物代謝 酵素の不可逆的阻害	44
Table 33.	薬物動態試験：ODV による in vitro 薬物代謝酵素の可逆的阻害	45
Table 34.	薬物動態試験：in vivo 薬物代謝酵素の誘導	46
Table 35.	薬物動態試験：ODV による in vitro 薬物代謝酵素の誘導	47
Table 36.	薬物動態試験：UDP-グルクロン酸転移酵素阻害	48
Table 37.	薬物動態試験：P-糖蛋白質の阻害	49
Table 38.	薬物動態試験：その他	50

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
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₁₂	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 12 hours : 投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
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 ₉₆	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours : 投与後 0 から 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
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
DMSO	dimethyl sulfoxide : ジメチルスルホキシド
EM	extensive metabolizer : 代謝能の高いヒト
ER	extended release : 徐放性製剤
HepG2	ヒト肝細胞癌由来細胞株
HPLC/UV	高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法
K _i	inhibition constant : 阻害定数
K _m	Michaelis constant : ミカエリス定数
LSC	liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンタ
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
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)
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白質
PM	poor metabolizer : 代謝能の低いヒト
QTD	quantitative tissue distribution : 定量的組織分布
QWBAR	quantitative whole body autoradiography : 定量的全身オートラジオグラフィー
SD	Splague-Dawley
t _{1/2}	apparent terminal half-life : 消失半減期
T _{max}	time of occurrence of C _{max} : 最高濃度到達時間
V _{max}	maximal upstroke velocity : 最大反応速度
V _{ss}	volume of distribution at steady state : 定常状態における分布容積
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

パラメータの略号および算出法

略号・用語	定義および算出法
$T_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間：(hr)
$C_{\max}$	最高血漿中濃度：(μg/mL)
AUC_t	ゼロから最終検出可能時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) 台形法を用いて算出した。 AUC_{24} は、ゼロから投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\inf}$	ゼロから無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) $AUC_{\inf} = AUC_t + Ct/k_{el}$
$t_{1/2}$	消失半減期：(hr) 以下の式を用いて算出した。 $t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$ k_{el} は、消失速度定数：(hr ⁻¹)
CL_{tot}	血漿クリアランス：(mL/min/kg) 以下の式を用いて算出した。 $CL_{\text{tot}} = \text{投与量}/AUC$
V_{ss}	定常状態における分布容積：(L/kg) 以下の式を用いて算出した。 $V_{ss} = CL_{\text{tot}}/k_{el}$
バイオアベイラビリティ	バイオアベイラビリティ：(%) 以下の式を用いて算出した。 バイオアベイラビリティ (%) = $\left[\frac{\text{経口投与したときの } AUC_{\inf} \times \text{静脈内投与量}}{\text{静脈内投与したときの } AUC_{\inf} \times \text{経口投与量}} \right] \times 100$
血漿蛋白結合率	以下の式を用いて算出した。 血漿蛋白結合率 (%) = $\left[1 - \frac{\text{非結合型薬物濃度}}{\text{血漿中薬物濃度}} \right] \times 100$
排泄率	尿中排泄率は以下の式により算出した。 尿中排泄率 (%) = $\Sigma \left[\frac{\text{尿中薬物 (放射能) 濃度} \times \text{尿量}}{\text{投与量 (放射能)}} \right] \times 100$ 糞中排泄率および胆汁中排泄率の算出も上式を用いて同様に算出した。
IC_{50}	IC_{50} 値はそれぞれのチトクロム P450 分子種に特異的な酵素反応を 50% 阻害するときの被験薬物濃度：(μmol/L)
P_{app}	Caco-2 細胞などを用いた <i>in vitro</i> 細胞膜透過試験における被験薬物の見かけの透過係数：(×10 ⁻⁶ cm/sec) 頂側膜側に被験薬物を添加したときの頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数は $P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ と表し、側底膜側に被験薬物を添加したときの側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数は $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}}$ と表した。

Table 1. 薬物動態試験一覧

被験物質：ベンラファキシン，ODV およびその他の代謝物							
試験項目	試験系	被験物質	投与方法	投与量	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収							
P-糖蛋白質 基質性	Caco-2細胞	ベンラファキシン塩酸塩 ODVコハク酸塩	<i>in vitro</i>	5～100 µmol/L	Wyeth Research (USA)	RPT-61429	4.2.2.2.1
血漿中濃度 (単回投与)	雄マウス/CD-1	ベンラファキシン塩酸塩	経口	10, 35, 120 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-16517	4.2.2.2.2
	雄ラット/SD	ベンラファキシン塩酸塩	経口	10, 35, 120 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-18356	4.2.2.2.3
	雌ラット/SD	ベンラファキシン塩酸塩	経口	22.1, 221 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-15304	4.2.2.2.4
	雄ラット/SD	ベンラファキシン塩酸塩 WY-45,651塩酸塩 WY-45,655塩酸塩	静脈内 経口	22.1 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-11513	4.2.2.2.5
	雄ラット/SD	ベンラファキシン塩酸塩	経口	221 mg/kg	Wyeth Research (USA)		
	雌雄イヌ/ビー グル	ベンラファキシン塩酸塩	静脈内 経口	2 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-11778	4.2.2.2.6
	雌イヌ/ビーグ ル	ベンラファキシン塩酸塩	経口	4, 10, 22 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-16515	4.2.2.2.7
	雌サル/アカゲ	ベンラファキシン塩酸塩 WY-45,651塩酸塩 WY-45,655塩酸塩	静脈内 経口	5 mg/kg (静脈内) 10 mg/kg (経口)	Wyeth Research (USA)	GTR-12014	4.2.2.2.8
血漿中濃度 (反復投与)	雄マウス/CD-1	ベンラファキシン塩酸塩	経口	120 mg/kg/日×14	Wyeth Research (USA)	GTR-17424	4.2.2.2.9
	雄ラット/SD	ベンラファキシン塩酸塩	経口	120 mg/kg/日×14	Wyeth Research (USA)	GTR-16975	4.2.2.2.10
	雄イヌ/ビーグ ル	ベンラファキシン塩酸塩	経口	22 mg/kg/日×14	Wyeth Research (USA)	GTR-17404	4.2.2.2.11

Table 1. 薬物動態試験一覧（続き）

被験物質：ベンラファキシン，ODV およびその他の代謝物							
試験項目	試験系	被験物質	投与方法	投与量	実施施設	試験番号	記載箇所
分布							
組織中濃度	雄ラット/SD	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	22 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-14057	4.2.2.3.1
	雄ラット/SD	^{14}C -ODVコハク酸塩	経口	30 mg/kg	Wyeth Research (USA)	RPT-55853	4.2.2.3.2
	雄ラット/Long Evans	^{14}C -ODVコハク酸塩	経口	30 mg/kg			
蛋白結合	ラット，イヌ，ヒト 血漿または血清	^{14}C -ベンラファキシン	<i>in vitro</i>	0.0025～4.1 $\mu\text{g/mL}$	Wyeth Research (USA)	GTR-12087	4.2.2.3.3
	ラット，イヌ，ヒト血漿	ODV	<i>in vitro</i>	0.04～5.9 $\mu\text{g/mL}$	Wyeth Research (USA)	GTR-17425	4.2.2.3.4
中枢移行	雄ラット/SD	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	22.5 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-14130	4.2.2.3.5
胎児移行	妊娠ウサギ/Dutch belted	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	20 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-17290	4.2.2.3.6
代謝							
尿中代謝物	雄マウス/CD-1	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	22 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-17401	4.2.2.4.1
	雄ラット/SD	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	22.1 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-12980	4.2.2.4.2
	雌雄イヌ/ビーグル	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	2 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-12981	4.2.2.4.3
	雌サル/アカゲ	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	10 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-12982	4.2.2.4.4
<i>in vitro</i> 代謝	ヒト肝ミクロソーム	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	<i>in vitro</i>	2.5～200 $\mu\text{mol/L}$		GTR-22989	4.2.2.4.5
	ヒト肝ミクロソーム	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	<i>in vitro</i>	5～500 $\mu\text{mol/L}$		GTR-23916	4.2.2.4.6
エナンチオ マー相互変換	雄ラット/SD	WY-45,651塩酸塩 WY-45,655塩酸塩	経口	60 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-18808	4.2.2.4.7
排泄							
尿・糞中排泄	雄マウス/CD-1	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	22 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-17401	4.2.2.5.1
	雄ラット/SD	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	22.1 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-12980	4.2.2.5.2
	雌雄イヌ/ビーグル	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	2 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-12981	4.2.2.5.3
	雌サル/アカゲ	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	10 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-12982	4.2.2.5.4
胆汁中排泄	雄ラット/SD	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	静脈内	22 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-17709	4.2.2.5.5
乳汁中排泄	雌ラット/SD	^{14}C -ベンラファキシン塩酸塩	経口	22 mg/kg	Wyeth Research (USA)	GTR-17952	4.2.2.5.6

Table 1. 薬物動態試験一覧（続き）

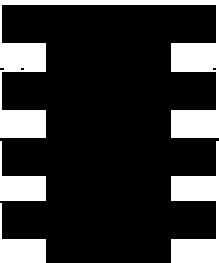
被験物質：ベンラファキシン，ODV およびその他の代謝物							
試験項目	試験系	被験物質	投与方法	投与量	実施施設	試験番号	記載箇所
薬物動態学的薬物相互作用							
酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	ベンラファキシン	<i>in vitro</i>	2.5～200 µmol/L		GTR-22989	4.2.2.6.1
	ヒト肝ミクロソーム	ベンラファキシン塩酸塩 WY-45,651, WY-45,655	<i>in vitro</i>	10～50 µmol/L			
	ヒト肝ミクロソーム	ODV	<i>in vitro</i>	10～100 µmol/L		GTR-23916	4.2.2.6.2
	ヒト肝ミクロソーム	NDV塩酸塩	<i>in vitro</i>	8.8～88 µmol/L			
	ヒト肝ミクロソーム	ベンラファキシン	<i>in vitro</i>	10～1000 µmol/L	Wyeth Research (USA)	GTR-27229	4.2.2.6.3
時間依存的 阻害	ヒト肝ミクロソーム	ODVコハク酸塩	<i>in vitro</i>	0.01～100 µmol/L	Wyeth Research (USA)	RPT-45185	4.2.2.6.4
	ヒト肝ミクロソーム	ベンラファキシン塩酸塩 ODVコハク酸塩	<i>in vitro</i>	1～100 µmol/L	Wyeth Research (USA)	RPT-74648	4.2.2.6.5
可逆的 阻害	ヒト肝ミクロソーム	ODVコハク酸塩	<i>in vitro</i>	0.1～100 µmol/L	Wyeth Research (USA)	RPT-71771	4.2.2.6.6
酵素誘導	雄ラット/SD	ベンラファキシン塩酸塩	経口	10, 40, 120 mg/kg/日×7	Wyeth Research (USA)	GTR-16630	4.2.2.6.7
	雄ラット/SD	ベンラファキシン塩酸塩	経口	10, 40, 120 mg/kg/日×7	Wyeth Research (USA)	GTR-18704	4.2.2.6.8
	HepG2細胞	ODVコハク酸塩	<i>in vitro</i>	2～10 µmol/L	Wyeth Research (USA)	RPT-56305	4.2.2.6.9
UDP-グル クロン酸転 移酵素阻害	ラット肝ミクロソーム	ベンラファキシン WY-45,651, WY-45,655	<i>in vitro</i>	1～100 µmol/L	Wyeth Research (USA)	GTR-12607	4.2.2.6.10
P-糖蛋白質 阻害	Caco-2細胞	ベンラファキシン塩酸塩 ODVコハク酸塩	<i>in vitro</i>	1～250 µmol/L	Wyeth Research (USA)	RPT-59746	4.2.2.6.11

Table 2. 分析法およびバリデーション試験

被験物質：ベンラファキシン，ODV およびその他の代謝物								
生体試料	前処理法	分析法	分析対象	検量線範囲 (µg/mL)		実施施設	試験番号	記載箇所
				下限	上限			
マウス血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.025	0.500	Wyeth Research (USA)	GTR-16507	4.2.2.1.1
			ODV	0.025	0.500			
マウス血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.005	0.500	Wyeth Research (USA)	GTR-16852	4.2.2.1.2
			ODV	0.0072	0.720			
ラット血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.0221	0.266	Wyeth Research (USA)	GTR-11166	4.2.2.1.3
			ODV	0.0174	0.208			
			NDV	0.0220	0.263			
			NODV	0.0213	0.256			
			NNDV	0.0219	0.262			
ラット血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.010	0.500	Wyeth Research (USA)	GTR-16852	4.2.2.1.2
			ODV	0.0072	0.720			
ラット血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ODV	0.005	5.000	Wyeth Research (USA)	RPT-45578	4.2.2.1.4
ラット血漿	液-液抽出 誘導体化	HPLC/UV	WY-45,651	0.050	5.000	Wyeth Research (USA)	GTR-17310	4.2.2.1.5
			WY-45,655	0.050	5.000			
ラット血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.025	5.000	■■■■■■■■■■	RPT-68026	4.2.2.1.6
			ODV	0.025	5.000			

Table 2. 分析法およびバリデーション試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン，ODV およびその他の代謝物								
生体試料	前処理法	分析法	分析対象	検量線範囲（μg/mL）		実施施設	試験番号	記載箇所
				下限	上限			
イヌ血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.0221	0.266	Wyeth Research (USA)	GTR-11166	4.2.2.1.3
			ODV	0.0174	0.208			
			NDV	0.0220	0.263			
			NODV	0.0213	0.256			
			NNDV	0.0219	0.262			
イヌ血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.025	0.500	Wyeth Research (USA)	GTR-15962	4.2.2.1.7
イヌ血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.025	0.500	Wyeth Research (USA)	GTR-16507	4.2.2.1.1
			ODV	0.025	0.500			
イヌ血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.005	0.500	Wyeth Research (USA)	GTR-16852	4.2.2.1.2
			ODV	0.0072	0.720			
イヌ血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ODV	0.005	5.000	Wyeth Research (USA)	RPT-46138	4.2.2.1.8
サル血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.0221	0.266	Wyeth Research (USA)	GTR-11166	4.2.2.1.3
			ODV	0.0174	0.208			
			NDV	0.0220	0.263			
			NODV	0.0213	0.256			
			NNDV	0.0219	0.262			
サル血漿	液-液抽出	HPLC/UV	ベンラファキシン	0.025	5.000	██████████	RPT-68031	4.2.2.1.9
			ODV	0.025	5.000			

Table 3. 薬物動態試験：吸収 P-糖蛋白質基質性

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩および ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.2.1

試験番号：RPT-61429

試験系：Caco-2 細胞単層膜

分析法：LC/MS/MS

被験物質	濃度 (μmol/L)	$P_{appA \rightarrow B}$ (10^{-6} cm/sec)	$P_{appB \rightarrow A}$ (10^{-6} cm/sec)	$P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$
ベンラファキシン	5	4.62 ± 0.65	6.84 ± 0.50	1.5
	25	4.75 ± 0.53	6.50 ± 0.77	1.4
	100	4.81 ± 0.27	5.39 ± 0.28	1.1
ODV	5	9.90 ± 0.41	15.1 ± 1.26	1.5
	25	8.18 ± 0.23	12.4 ± 0.38	1.5
	100	7.27 ± 0.33	9.54 ± 0.59	1.3
bupropion	5	5.09 ± 1.68	7.96 ± 1.42	1.6
	25	4.15 ± 0.41	8.84 ± 1.02	2.1
	100	5.74 ± 0.72	7.47 ± 0.98	1.3
パロキセチン	5	0.17 ± 0.02	1.26 ± 0.37	7.7
	25	0.53 ± 0.06	2.13 ± 0.15	4.0
	100	1.64 ± 0.21	4.51 ± 0.83	2.8
+ ベラパミル (100 μmol/L)	5	0.43 ± 0.02	1.39 ± 0.67	3.2
デュロキセチン	5	0.36 ± 0.02	0.93 ± 0.44	2.6
	25	0.52 ± 0.07	2.05 ± 0.13	3.9
	100	1.69 ± 0.18	3.76 ± 0.25	2.2
+ ベラパミル (100 μmol/L)	5	0.78 ± 0.12	0.75 ± 0.05	1.0

Table 3. 薬物動態試験：吸収 P-糖蛋白基質性（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩および ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.2.1

試験番号：RPT-61429

被験物質	濃度 (μmol/L)	$P_{appA \rightarrow B}$ (10^{-6} cm/sec)	$P_{appB \rightarrow A}$ (10^{-6} cm/sec)	$P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$
アミトリプチン	5	0.98 ± 0.09	2.42 ± 0.30	2.5
	25	1.94 ± 0.17	3.64 ± 0.18	1.9
	100	3.10 ± 0.45	4.71 ± 0.38	1.5
+ ベラパミル (100 μmol/L)	5	1.03 ± 0.10	0.90 ± 0.15	0.9
ジゴキシシン	5	0.70 ± 0.01	17.7 ± 0.58	25
+ ベラパミル (100 μmol/L)	5	4.58 ± 0.33	6.59 ± 0.19	1.4

平均値±標準偏差

A =頂側膜側, B =側底膜側

 $P_{appA \rightarrow B}$: 頂側膜側から側底膜側 (A→B) への透過係数 $P_{appB \rightarrow A}$: 側底膜側から頂側膜側 (B→A) への透過係数

Table 4. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄マウス）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.2

試験番号：GTR-16517

動物種	雄マウス/CD-1					
動物数	20匹/群/時点 ^a					
投与時摂食状態	絶食					
溶媒/投与形態	溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	10, 35, 120					
試料	血漿					
定量物質	ベンラファキシン, ODV					
定量法	HPLC/UV					
定量物質	ベンラファキシン			ODV		
ベンラファキシン投与 量 (mg/kg)	10	35	120	10	35	120
C _{max} (µg/mL)	0.630 ± 0.070	3.100 ± 0.300	12.00 ± 0.400	0.189 ± 0.022	0.550 ± 0.020	1.070 ± 0.040
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
t _{1/2} (hr)	1.0	0.7	1.1	0.4	0.5	1.0
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	0.820	4.500	20.00	0.200	0.660	1.720

平均値±標準偏差

a : n=4 (5 匹/群の血漿をプールし, 4 プール/群/時点として測定した。)

Table 5. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄ラット）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.3

試験番号：GTR-18356

動物種	ラット/SD					
性別 / 動物数	雄5匹/時点					
投与時摂食状態	絶食					
溶媒 / 投与形態	溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	10, 35, 120					
試料	血漿					
定量物質	ベンラファキシン, ODV					
定量法	HPLC/UV					
定量物質	ベンラファキシン			ODV		
ベンラファキシン投与量 (mg/kg)	10	35	120	10	35	120
C _{max} (µg/mL)	0.131	1.329	7.519	0.085	0.370	0.880
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
t _{1/2} (hr)	0.6	0.8	1.2	0.6	1.2	2.0
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	0.159	1.529	12.045	0.089	0.612	3.233
平均値						

Table 6. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌雄ラット）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.4

試験番号：GTR-15304

動物種	ラット/SD								
性別 / 動物数	雌雄各3匹/時点								
投与時摂食状態	絶食								
溶媒 / 投与形態	溶液								
投与方法	経口								
投与量 (mg/kg)	22.1, 221								
試料	血漿								
定量物質	ベンラファキシン, ODV, ODVグルクロン酸抱合体, NDV								
定量法	HPLC/UV								
定量物質	ベンラファキシン		ODV		ODVグルクロン酸抱合体		NDV		
ベンラファキシン投与量 (mg/kg)	22.1	221	22.1	221	22.1	221	22.1	221	
雌	C _{max} (μg/mL)	1.17 ± 0.42	11.4 ± 3.49	0.28 ± 0.09	1.35 ± 0.49	0.78 ± 0.20	2.04 ± 0.62	0.31 ± 0.09	3.65 ± 0.22
	T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	4	0.5	3	0.5	8
	t _{1/2} (hr)	1.4	5.7	1.9	7.4	2.1	17.0	2.0	6.6
	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	2.17	59.7	0.87	19.6	3.03	47.5	1.26	60.0
雄	C _{max} (μg/mL)	0.36 ± 0.09	17.2 ± 4.90	NA	1.82 ± 0.95	NA	1.18 ± 0.72	NA	5.98 ± 0.37
	T _{max} (hr)	0.5	0.25	NA	4	NA	3	NA	4
	t _{1/2} (hr)	0.8	12.0	NA	13.2	NA	14.6	NA	16.4
	AUC _{inf} (μg·hr/mL)	0.76	19.3	NA	10.7	NA	12.7	NA	44.2

NA：該当せず

平均値±標準偏差

Table 7. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄ラット，エナンチオマー）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩，WY-45,651 塩酸塩（R 体）および WY-45,655 塩酸塩（S 体）

記載箇所：4.2.2.2.5

試験番号：GTR-11513

動物種	ラット/SD					
性別 / 動物数	雄3~4匹/時点					
投与時摂食状態	絶食					
溶媒 / 投与形態	溶液					
投与方法	経口，静脈内					
投与量（mg/kg）	22.1, 221					
試料	血漿					
定量物質	ベンラファキシン ラセミ体，R体，S体					
定量法	HPLC/UV					
投与方法	経口			静脈内		
定量物質	ラセミ体	R体	S体	ラセミ体	R体	S体
投与量（mg/kg）	22.1	22.1	22.1	22.1	22.1	22.1
C _{max} (μg/mL)	0.355 ± 0.087 ^a	0.123 ± 0.031 ^b	0.716 ± 0.129 ^b	NA	NA	NA
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	NA	NA	NA
t _{1/2} (hr)	0.9	0.6	0.9	1.3	1.0	0.8
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	0.7217	0.1519	1.0809	5.7106	3.7142	3.8828
CL _{tot} (mL/min/kg)	510.4	2424.3	340.8	64.5	99.1	94.9
V _{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	6.6	5.7	6.3
BA (%)	12.6	4.1	28.0	NA	NA	NA

NA: 該当なし

平均値±標準偏差

a : n=3

b : n=4

Table 8. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌雄イヌ）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.6

試験番号：GTR-11778

動物種	イヌ/ビーグル	
性別 / 動物数	雌雄3匹	
投与時摂食状態	絶食	
溶媒 / 投与形態	溶液	
投与方法	経口，静脈内	
投与量 (mg/kg)	2	
試料	血漿	
定量物質	ベンラファキシン	
定量法	HPLC/UV	
投与方法	経口	静脈内
定量物質	ベンラファキシン	ベンラファキシン
ベンラファキシン 投与量 (mg/kg)	2	2
C _{max} (µg/mL)	0.440 ± 0.163	NA
T _{max} (hr)	0.7 ± 0.3	NA
t _{1/2} (hr)	3.0 ± 0.2	2.8 ± 0.6
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	1.6 ± 0.8	2.7 ± 1.0
CL _{tot} (mL/min/kg)	23.6 ± 10.0	13.5 ± 4.1
V _{ss} (L/kg)	NA	2.8 ± 1.1
BA (%)	59.8 ± 8.5	NA

NA：該当なし

平均値±標準偏差（雌雄合算値）

Table 9. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌イヌ）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.7

試験番号：GTR-16515

動物種	イヌ/ビーグル		
性別 / 動物数	雌4匹		
投与時摂食状態	絶食		
溶媒 / 投与形態	ゼラチンカプセル		
投与方法	経口		
投与量 (mg/kg)	4, 10, 22		
試料	血漿		
定量物質	ベンラファキシン		
定量法	HPLC/UV		
定量物質	ベンラファキシン		
ベンラファキシン投与量 (mg/kg)	4	10	22
C _{max} (µg/mL)	0.48 ± 0.17	1.84 ± 0.42	4.30 ± 1.80
T _{max} (hr)	2.3 ± 0.5	2.3 ± 1.0	3.8 ± 1.7
t _{1/2} (hr)	3.1 ± 0.5	3.1 ± 0.5	4.1 ± 0.3
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	3.00 ± 1.60	11.6 ± 1.30	33.0 ± 2.80

平均値±標準偏差

Table 10. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル，エナンチオマー）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩，WY-45,651 塩酸塩（R 体）および WY-45,655 塩酸塩（S 体）

記載箇所：4.2.2.2.8

試験番号：GTR-12014

動物種	サル/アカゲ					
性別 / 動物数	雌3匹					
投与時摂食状態	絶食					
溶媒 / 投与形態	溶液					
投与方法	経口，静脈内					
投与量（mg/kg）	10， 5					
試料	血漿					
定量物質	ベンラファキシン ラセミ体， R体， S体					
定量法	HPLC/UV					
投与方法	経口			静脈内		
定量物質	ラセミ体	R体	S体	ラセミ体	R体	S体
投与量（mg/kg）	10	10	10	5	5	5
C _{max} (μg/mL)	0.0663 ± 0.0155	0.0053 ± 0.0012	0.1093 ± 0.0592	NA	NA	NA
T _{max} (hr)	4.3 ± 1.5	3.0 ± 1.0	3.0 ± 1.0	NA	NA	NA
t _{1/2} (hr)	1.3 ± 0.1	2.3 ± 1.6	3.9 ± 3.4	1.7 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.3
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	0.3 ± 0.1	0.04 ± 0.01	0.7 ± 0.4	2.0 ± 0.1	2.3 ± 0.2	2.7 ± 0.4
CL _{tot} (mL/min/kg)	668.0 ± 250.8	5466 ± 1133	327 ± 232.5	41.0 ± 2.6	37.1 ± 4.1	31.0 ± 4.5
V _{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.4	2.8 ± 0.6
BA (%)	6.5 ± 1.9	<1.0	12.1 ± 6.2	NA	NA	NA

NA: 該当なし

平均値±標準偏差

Table 11. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.9

試験番号：GTR-17424

動物種	マウス/CD			
性別 / 動物数	雄20匹/時点			
投与時摂食状態	採血日のみ絶食			
溶媒 / 投与形態	溶液			
投与方法	経口			
投与量 (mg/kg)	120			
試料	血漿			
定量物質	ベンラファキシン, ODV			
定量法	HPLC/UV			
定量物質	ベンラファキシン		ODV	
ベンラファキシン投与量 (mg/kg)	120		120	
投与日	1	14	1	14
C _{max} (µg/mL)	13.220	9.070	1.156	0.297
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5
t _{1/2} (hr)	1.0	1.0	1.2	1.2
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	22.46	14.19	1.950	0.690

平均値 (n=4 : 5 匹/群の血漿をプールし、4 プール/群/時点として測定した。)

Table 12. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.10

試験番号：GTR-16975

動物種	ラット/SD			
性別 / 動物数	雄5匹/時点			
投与時摂食状態	採血日のみ絶食			
溶媒 / 投与形態	溶液			
投与方法	経口			
投与量 (mg/kg)	120			
試料	血漿			
定量物質	ベンラファキシン, ODV			
定量法	HPLC/UV			
定量物質	ベンラファキシン		ODV	
ベンラファキシン投与量 (mg/kg)	120		120	
投与日	1	14	1	14
C _{max} (µg/mL)	7.63	3.49	0.89	1.01
T _{max} (hr)	0.5	0.5	1.5	1.5
t _{1/2} (hr)	1.01	1.50	2.18	2.60
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	12.45	6.77	3.45	3.95
平均値 (n=5)				

Table 13. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（イヌ）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.2.11

試験番号：GTR-17404

動物種	イヌ/ビーグル	
性別 / 動物数	雄4匹	
投与時摂食状態	採血日のみ絶食	
溶媒 / 投与形態	ゼラチンカプセル	
投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	22	
試料	血漿	
定量物質	ベンラファキシン	
定量法	HPLC/UV	
定量物質	ベンラファキシン	
ベンラファキシン投与量 (mg/kg)	22	
投与日	1	14
$C_{\max}$ (μg/mL)	3.70 ± 0.85	4.25 ± 1.21
$T_{\max}$ (hr)	1.0 ± 0.7	1.1 ± 0.6
$t_{1/2}$ (hr)	4.52 ± 0.32	4.00 ± 0.58
$AUC_{\inf}$ (μg·hr/mL)	27.29 ± 8.65	26.84 ± 10.00
平均値±標準偏差		

Table 14. 薬物動態試験：ベンラファキシンの組織分布

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.3.1

試験番号：GTR-14057

動物種	ラット/SD			
性別 / 動物数	雄3〜4匹/時点			
投与時摂食状態	絶食	放射性核種	¹⁴ C	
溶媒 / 投与形態	溶液	比放射能	2.1 µCi/mg	
投与方法	経口	放射化学的純度	> 99%	
投与量 (mg/kg)	22	定量法	LSC	
放射能濃度 (µg eq/g)				
組織	4 hr	24 hr	96 hr	240 hr
血漿	1.8 ± 0.1	0.070 ± 0.053	ND	ND
血液	1.7 ± 0.1	0.039 ± 0.022	ND	ND
脳	1.1 ± 0.1	ND	ND	ND
下垂体	17 ± 5	ND	ND	ND
顎下腺	10 ± 2	0.047 ± 0.019	ND	ND
甲状腺	5.2 ± 0.7	ND	ND	ND
胸腺	6.0 ± 1.1	0.056 ± 0.018	ND	ND
肺	13 ± 2	ND	ND	ND
心臓	3.8 ± 0.5	0.050 ± 0.013	ND	ND
肝臓	18 ± 4	1.6 ± 0.7	0.42 ± 0.05	0.067 ± 0.033
脾臓	5.9 ± 0.7	0.035 ± 0.010	ND	ND
脾臓	8.5 ± 1.6	0.077 ± 0.057	ND	ND
副腎	7.4 ± 2.2	0.18 ± 0.09	ND	ND
腎臓	20 ± 4	0.35 ± 0.23	0.036 ± 0.004	ND
前立腺	5.9 ± 0.4	0.47 ± 0.15	0.047 ± 0.020	ND
精巣	5.3 ± 0.2	0.66 ± 0.17	ND	ND
膀胱 ^a	320 ± 160	0.59 ± 0.44	ND	0.16 ± 0.09

Table 14. 薬物動態試験：ベンラファキシンの組織分布（続き）被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.3.1

試験番号：GTR-14057

組織	放射能濃度 (μg eq/g)			
	4 hr	24 hr	96 hr	240 hr
小腸 ^a	150 ± 20	1.2 ± 0.6	0.079 ± 0.042	ND
胆汁	93 ± 28	3.9 ± 1.0	ND	ND
胃 ^a	18 ± 5.0	0.125 ± 0.16	ND	ND
盲腸, 大腸 ^a	13 ± 4.0	2.3 ± 1.1	0.11 ± 0.060	ND
骨格筋	4.3 ± 0.4	0.051 ± 0.033	0.042 ± 0.017	ND
リンパ節	4.1 ± 1.0	0.089 ± 0.065	ND	ND
皮膚	3.7 ± 0.5	0.2 ± 0.046	0.12 ± 0.02	ND
脂肪	1.3 ± 0.5	0.053 ± 0.009	ND	ND

a : 内容物を含む
 平均値±標準偏差

Table 15. 薬物動態試験：ODV の組織分布

被験物質：¹⁴C-ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.3.2

試験番号：RPT-55853

動物種	ラット/SD, Long Evans						
性別 / 動物数	雄1匹/時点						
投与時摂食状態	自由給餌						
溶媒 / 投与形態	溶液						
投与方法	経口						
投与量 (mg/kg)	30						
		放射性核種					¹⁴ C
		比放射能					12.0 μCi/mg
		放射化学的純度					98.3%
		定量法					QTD, QWBAR
動物種	組織	放射能濃度 (ng eq/g)					
(定量方法)		0.5 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	120 hr
Sprague Dawley (QTD)	血漿	14493	911	602	53.6	19.7	8.25
	血液	8866	591	394	41.8	21.5	25.5
	骨	2780	297	153	45.0	17.5	LOQ
	脳	992	312	115	LOQ	LOQ	LOQ
	脂肪	2449	157	218	LOQ	LOQ	LOQ
	大腸	3975	4246	7086	390	45.8	LOQ
	肝臓	72574	5106	3673	1537	787	348
	前立腺	7891	2408	547	298	15.8	7.64
	小腸	53755	4233	1182	124	33.7	9.78
	胃	43715	1044	804	53.7	LOQ	LOQ
	膀胱	107399	12886	13247	111	34.5	LOQ

LOQ：定量限界(4.40 ng eq/g)以下。

Table 15. 薬物動態試験：ODV の組織分布（続き）

被験物質：¹⁴C-ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.3.2

試験番号：RPT-55853

動物種 (定量方法)	組織	放射能濃度 (ng eq/g)					
		0.5 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	120 hr
Sprague Dawley (QWBAR)	血漿	16407	1819	744	72.3	31.0	6.5
	血液	10188	1120	538	58.4	28.6	22.6
	骨髄	6034	672	324	LOQ	LOQ	LOQ
	脳	981	208	81.5	LOQ	LOQ	LOQ
	脳幹	785	158	72.0	LOQ	LOQ	LOQ
	小脳	1073	238	120	LOQ	LOQ	LOQ
	大脳	719	211	105	LOQ	LOQ	LOQ
	脊髄	954	211	118	LOQ	LOQ	LOQ
	側脳室	7043	494	206	LOQ	LOQ	LOQ
	眼	1009	415	163	LOQ	LOQ	LOQ
	ハート腺	5958	662	287	LOQ	LOQ	LOQ
	心臓	6193	679	270	LOQ	LOQ	LOQ
	腎臓	31861	4008	1680	203	153	LOQ
	皮質	19792	3436	1383	255	190	45.3
	髄質	99473	6013	2849	66.2	64.6	LOQ
	肝臓	88704	8752	5645	1163	737	250
	肺	11243	1385	556	58.0	LOQ	LOQ

LOQ：定量限界(41.3 ng eq/g)以下。

Table 15. 薬物動態試験：ODV の組織分布（続き）

被験物質：¹⁴C-ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.3.2

試験番号：RPT-55853

動物種 (定量方法)	組織	放射能濃度 (ng eq/g)					
		0.5 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	120 hr
Sprague Dawley (QWBAR)	リンパ節	6685	814	309	LOQ	LOQ	LOQ
	筋肉	3541	573	240	LOQ	LOQ	LOQ
	脾臓	9218	1256	408	LOQ	LOQ	LOQ
	副腎	10293	1104	536	64.1	LOQ	LOQ
	下垂体	9143	1136	333	63.1	LOQ	LOQ
	前立腺	5325	942	229	LOQ	LOQ	LOQ
	唾液腺	14152	1746	638	44.0	LOQ	LOQ
	皮膚	5630	851	348	LOQ	LOQ	LOQ
	脾臓	8788	740	395	LOQ	LOQ	LOQ
	精巣	1712	1198	480	43.9	LOQ	LOQ
	胸腺	3263	608	271	LOQ	LOQ	LOQ
	甲状腺	9753	967	255	LOQ	LOQ	LOQ
	ぶどう膜	5688	564	245	LOQ	LOQ	LOQ
Long Evans (QWBAR)	血漿	11546	2478	808	143	40.9	7.88
	血液	6982	1455	502	100	48.1	19.0
	皮膚	3755	850	873	380	54.3	122
	ぶどう膜	6259	6721	5892	4463	1867	673

LOQ：定量限界(41.3 ng eq/g)以下。

Table 16. 薬物動態試験：ベンラファキシンの蛋白結合率

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン

記載箇所：4.2.2.3.3

試験番号：GTR-12087

放射性核種	¹⁴ C					
比放射能	13.6 µCi/µmol					
放射化学的純度	99.2%					
定量法	LSC					
動物種	サンプル	方法	¹⁴ C-ベンラファキシン濃度 (µg/mL)	蛋白結合率 (%)	例数/濃度	蛋白結合率 (%) ^a
ラット	血漿 (ヘパリン処理)	平衡透析法	0.0220	24.5	4	22.3
			0.201	22.0		
			1.93	20.3		
			4.10	22.8		
イヌ	血清	限外ろ過法	0.0464	33.4	1	31.6
			0.162	31.2		
			0.445	30.4		
			0.454	31.2		
			1.31	29.3		
			1.43	33.8		

a：平均値

Table 16. 薬物動態試験：ベンラファキシンの蛋白結合率（続き）被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン

記載箇所：4.2.2.3.3

試験番号：GTR-12087

動物種	サンプル	方法	¹⁴ C-ベンラファキシン濃度 (μg/mL)	蛋白結合率 (%)	例数/濃度	蛋白結合率 (%) ^a
ヒト	血漿（ヘパリン処理）	平衡透析法	0.250	32.6, 32.1, 27.0, 31.8, 30.3	5	30.8
	血漿（ヘパリン処理）	限外ろ過法	0.250	37.4, 35.1, 33.1, 34.5, 35.2	5	35.2
	血漿（ヘパリン処理）	平衡透析法	0.0025	26.0	4	27.2
			0.0199	30.0		
			0.218	26.3		
			2.22	26.2		
	血漿（クエン酸処理）	平衡透析法	0.0036	24.5	4	27.3
			0.0315	28.4		
			0.256	28.8		
			2.64	27.5		
	血清	平衡透析法	0.0034	34.1	4	31.7
			0.0316	30.2		
			0.296	33.3		
			2.97	29.9		

a：平均値

Table 17. 薬物動態試験：ODV の蛋白結合率

被験物質：ODV

記載箇所：4.2.2.3.4

試験番号：GTR-17425

方法 定量法	平衡透析法 HPLC					
動物種	サンプル	方法	ODV濃度 (μg/mL)	蛋白結合率 (%)	例数/濃度	蛋白結合率 (%) ^a
ラット	血漿（ヘパリン処理）	平衡透析法	1.11	40.8	4～5	39.6
			2.68	37.8		
			5.94	40.5		
イヌ	血漿（ヘパリン処理）	平衡透析法	0.34	25.6	4～5	26.0
			0.82	25.7		
			1.67	26.5		
ヒト	血漿（ヘパリン処理）	平衡透析法	0.035	24.6	2～5	29.9
			0.124	32.1		
			0.200	29.7		

a：平均値

Table 18. 薬物動態試験：中枢移行性

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.3.5

試験番号：GTR-14130

動物種	ラット/SD			
性別 / 動物数	雄3匹/時点			
投与時摂食状態	絶食	放射性核種	¹⁴ C	
溶媒 / 投与形態	溶液	比放射能	0.437 μCi/μmol	
投与方法	経口	放射化学的純度	98%	
投与量 (mg/kg)	22.5	定量法	HPLC/UVおよびLSC	
脳／血漿中濃度比				
	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr
ベンラファキシン	3.53 ± 0.27	6.02 ± 2.47	5.82 ± 0.35	5.26 ± 1.19
ODV	1.17 ± 0.16	1.12 ± 0.19	2.81 ± 0.50	3.26 ± 0.70
NDV	0.37 ± 0.24	0.99 ± 0.22	1.70 ± 0.23	2.68 ± 0.18
NNDV	<1 ^a	<1	<1	<1
WY-47,877	0.08 ± 0.07	0.16 ± 0.04	0.50 ± 0.19	0.46 ± 0.11
WY-47,894	0.79 ± 0.80	0.22 ± 0.03	0.45 ± 0.04	0.72 ± 0.18
WY-47,961	0.11 ± 0.05	0.06 ± 0.03	0.08 ± 0.05	<1
総放射能	0.46 ± 0.09	0.88 ± 0.17	0.85 ± 0.04	0.64 ± 0.13

平均値±標準偏差

a：脳中濃度は検出されず。

Table 19. 薬物動態試験：胎児移行性

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.3.6

試験番号：GTR-17290

動物種	妊娠ウサギ/Dutch belted			放射性核種	¹⁴ C
妊娠日数 / 動物数	妊娠26日/雌1匹/時点			比放射能	2.35 μCi/mg
投与時摂食状態	絶食			放射化学的純度	> 98.5%
溶媒 / 投与形態	溶液			定量法	HPLC/UVおよびLSC
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	20				
AUC ^a					
	血漿		肝臓	肺	胎盤
	総放射能	ベンラファキシン	ODV	総放射能	総放射能
母動物	31.96	2.36	0.28	639.6	NS
胎児	39.78	5.24	0.92	85.6	44.7
胎児/母動物	1.2	2.2	3.3	0.13	NC

NC：算出せず

NS：採取せず

a：血漿は AUC₂₄ (µg·hr/mL または µg eq·hr/mL)，組織は AUC₉₆ (µg eq·hr/g) の平均値。

Table 20. 薬物動態試験：in vivo における代謝

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.4.1~4.2.2.4.4

試験番号	GTR-17401	GTR-12980	GTR-12981	GTR-12982
動物種	マウス/CD-1	ラット/SD	イヌ/ビーグル	サル/アカゲ
性別 / 動物数	雄20匹 ^a	雄4匹	雄1匹, 雌2匹	雌3匹
投与時摂食状態	絶食	絶食	絶食	絶食
溶媒 / 投与形態	溶液	溶液	溶液	溶液
投与方法	経口	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	22	22.1	2	10
放射性核種	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C
比放射能	3 μ Ci/mg	0.139 μ Ci/ μ mol	0.103 μ Ci/ μ mol	0.062 μ Ci/ μ mol
放射化学的純度	> 99%	99%	99%	99%
定量法	HPLC/UVおよびLSC	HPLC/UVおよびLSC	HPLC/UVおよびLSC	HPLC/UVおよびLSC
尿中回収率 (% of dose)				
ベンラファキシン	13.8 $\pm$ 1.9	1.78 $\pm$ 0.44	7.9 $\pm$ 4.9	0.3 $\pm$ 0.2
ODV	6.8 $\pm$ 0.8	5.29 $\pm$ 0.88	1.9 $\pm$ 0.4	0.1 $\pm$ 0.0
ODVグルクロン酸抱合体	11.7 $\pm$ 1.7	2.95 $\pm$ 0.67	19.7 $\pm$ 1.2	0.6 $\pm$ 0.4
ODV硫酸抱合体	10.7 $\pm$ 1.5	NA	NA	NA
NDV	11.3 $\pm$ 0.7	7.74 $\pm$ 1.79	1.3 $\pm$ 0.7	0.5 $\pm$ 0.3
NODV	1.2 $\pm$ 0.2	0.91 $\pm$ 0.33	0.6 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.7
NODVグルクロン酸抱合体	14.5 $\pm$ 3.6	3.41 $\pm$ 0.99	5.9 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.6
NODV硫酸抱合体	0.9 $\pm$ 0.1	NA	NA	NA
NNDV	0.5 $\pm$ 0.1	0.90 $\pm$ 0.21	0.3 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.1
NNODV	0.3 $\pm$ 0.1	< 0.05	0.4 $\pm$ 0.3	13.1 $\pm$ 1.7
NNODVグルクロン酸抱合体	ND	0.13 $\pm$ 0.13	1.5 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.6
WY-47,877	8.5 $\pm$ 1.1	14.86 $\pm$ 3.61	ND	3.0 $\pm$ 0.3
WY-47,894	ND	3.66 $\pm$ 0.86	ND	0.1 $\pm$ 0.0
WY-47,961	ND	6.04 $\pm$ 0.88	ND	7.0 $\pm$ 0.7

平均値 $\pm$ 標準偏差

NA：分析せず

ND：検出されず

a：5匹の尿をプールし、4 プール/時点として測定した。

Table 21. 薬物動態試験：in vitro における代謝（ベンラファキシンから ODV）

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.4.5

試験番号：GTR-22989

動物種	ヒト		
サンプル	CYP2D6のExtensive Metabolizer (EM)の肝ミクロソーム (3例) CYP2D6のPoor Metabolizer(PM)の肝ミクロソーム (2例)		
被験物質濃度	2.5～200 μmol/L		
定量物質	ODV		
定量法	HPLC/UV		
ベンラファキシンからODVへの代謝パラメータ			
ヒト肝ミクロソーム	CYP2D6代謝能	K _m (μmol/L)	V _{max} (nmol/mg protein/20 min)
K12	EM	12	3.3
K20	EM	14	1.6
K27	EM	16	2.2
K16	PM	NC	NC
K19	PM	NC	NC

NC：算出せず

Table 22. 薬物動態試験：in vitro における代謝（ベンラファキシンから NDV）

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.4.6

試験番号：GTR-23916

動物種	ヒト		
サンプル	CYP2D6のExtensive Metabolizerの肝ミクロソーム（3例）		
被験物質濃度	100 µmol/L		
定量物質	NDV		
定量法	HPLC/UV		
ベンラファキシンからNDVへの代謝速度 (nmol/mg protein/20 min)		R体	S体
DMSO（溶媒対照）		0.20	0.25
+ 0.1 µmol/L ケトコナゾール		0.16	0.16
+ 1 µmol/L ケトコナゾール		0.09	0.12
+ 10 µmol/L ケトコナゾール		0.09	0.07
DMSO（溶媒対照）		0.28	0.40
+ 250 µmol/L トロレアンドマイシン		0	0.10
+ 500 µmol/L トロレアンドマイシン		0	0
平均値			

Table 23. 薬物動態試験：in vitro における代謝（立体選択性）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩，WY-45,651 塩酸塩（R 体）および WY-45,655 塩酸塩（S 体）

記載箇所：4.2.2.4.6

試験番号：GTR-23916

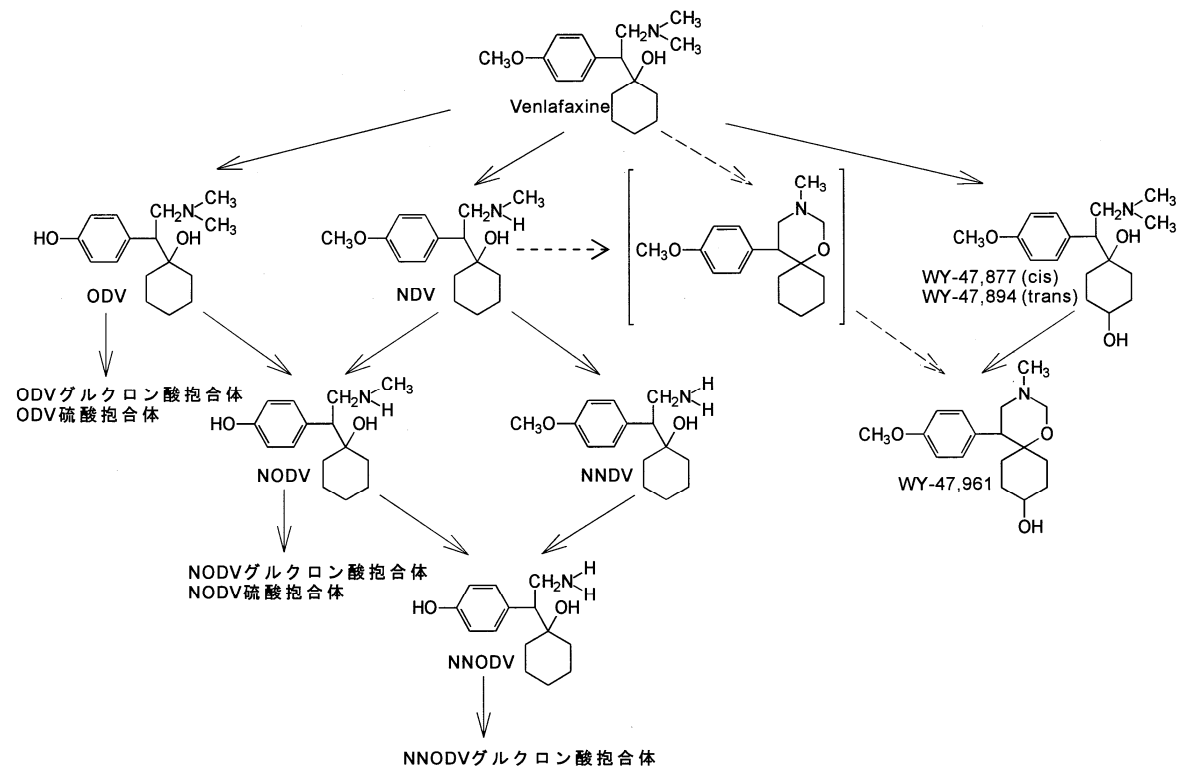
動物種	ヒト		
サンプル	CYP2D6のExtensive Metabolizerの肝ミクロソーム（3例）		
被験物質濃度	5～500 $\mu\text{mol/L}$		
定量物質	ODV		
定量法	HPLC/UV		
ベンラファキシンからODVへの代謝パラメータ	ラセミ体	R体	S体
K_m ($\mu\text{mol/L}$)	26.0 ± 8.7	70.0 ± 17.5	13.6 ± 5.0
$V_{\max}$ (nmol/mg protein/20 min)	3.7 ± 0.8	8.4 ± 1.8	2.8 ± 1.0
$V_{\max}/K_m$	0.17 ± 0.10	0.13 ± 0.06	0.25 ± 0.17
平均値±標準偏差			

Table 24. 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.4.5~4.2.2.4.6

試験番号：GTR-22989, GTR-23916



ODV および NDV への代謝はそれぞれ CYP2D6 および CYP3A3/4 によることが示された。

Table 25. 薬物動態試験：エナンチオマーの相互変換

被験物質： WY-45,651 塩酸塩（R 体）および WY-45,655 塩酸塩（S 体）

記載箇所：4.2.2.4.7

試験番号：GTR-18808

動物種	ラット/SD
性別 / 動物数	雄3匹/時点
投与時摂食状態	絶食
溶媒 / 投与形態	溶液
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	60
定量法	HPLC/UV

投与後の時間 (hr)	R体 (60 mg/kg) 投与時の血漿中濃度		S体 (60 mg/kg) 投与時の血漿中濃度	
	R体	S体	R体	S体
0.5	0.63 ± 0.38	ND	0.09 ± 0.02	3.08 ± 0.77
1.5	0.46 ± 0.07	ND	0.05 ± 0.02	1.84 ± 0.95
2.5	0.18 ± 0.15	ND	0.02 ± 0.01	0.54 ± 0.11

投与後の時間 (hr)	ベンラファキシンのS体投与後の 血漿中未変化体濃度のR/S比	ベンラファキシンのS体の 投与液中のR/S比
		0.035 ± 0.012
0.5	0.028 ± 0.001	
1.5	0.030 ± 0.002	
2.5	0.029 ± 0.001	

平均値±標準偏差 (n=3)
 ND：検出されず

Table 26. 薬物動態試験：尿・糞中排泄

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.5.1～4.2.2.5.4

試験番号	GTR-17401		GTR-12980		GTR-12981		GTR-12982	
動物種	マウス/CD-1		ラット/SD		イヌ/ビーグル		サル/アカゲ	
性別 / 動物数	雄20匹/群 ^a		雄4匹		雄1匹, 雌2匹		雌3匹	
投与時摂食状態	絶食		絶食		絶食		絶食	
溶媒 / 投与形態	溶液		溶液		溶液		溶液	
投与方法	経口		経口		経口		経口	
投与量 (mg/kg)	22		22.1		2		10	
放射性核種	¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C	
比放射能	3 μCi/mg		0.139 μCi/μmol		0.103 μCi/μmol		0.062 μCi/μmol	
放射化学的純度	> 99%		99%		99%		99%	
定量法	LSC		LSC		LSC		LSC	
投与後の時間 (hr)	排泄率 (% of dose)							
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0～6	87.36 ± 7.72 ^b	4.69 ± 0.75 ^b	69.1 ± 3.0	NS	2.3 ± 1.9	2.7 ± 0.4 ^b	43.5 ± 15.6	2.1 ± 1.1 ^b
6～24			26.6 ± 3.5	NS	68.7 ± 13.1		36.5 ± 10.8	
24～48	3.18 ± 2.16	0.64 ± 0.22	1.0 ± 0.6	NS	12.9 ± 3.0	2.5 ± 1.9	4.3 ± 0.5	6.0 ± 1.9
48～72	1.01 ± 0.91	0.22 ± 0.10	0.3 ± 0.2	NS	1.6 ± 0.4	0.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.4
72～96	0.57 ± 0.31	0.18 ± 0.04	NS	NS	0.5 ± 0.3	0.1 ± 0.1	NS	NS
96～120	0.23 ± 0.13	0.08 ± 0.01	NS	NS	NS	NS	NS	NS
120～144	0.14 ± 0.07	0.01 ± 0.03	NS	NS	NS	NS	NS	NS
144～168	0.14 ± 0.08	0.01 ± 0.02	NS	NS	NS	NS	NS	NS
合計	92.6 ± 5.8	5.8 ± 0.7	97.0 ± 2.7	NS	86.0 ± 10.6	5.6 ± 1.8	85.3 ± 4.6	9.1 ± 2.1

平均値±標準偏差, NS: 採取せず

a: 5 匹/群の尿および糞をプールし, 4 プール/群/時点として測定した。

b: 0～24 hr

Table 27. 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.5.5

試験番号：GTR-17709

動物種	ラット/SD (胆管カニューレ処置)		
性別 / 動物数	雄7匹	放射性核種	¹⁴ C
投与時摂食状態	非絶食	比放射能	0.11 µCi/mg
溶媒 / 投与形態	溶液	放射化学的純度	> 99%
投与方法	静脈内	定量法	LSC
投与量 (mg/kg)	22		
投与後の時間 (hr)		胆汁排泄率 (% of dose)	
0～4		2.22 ± 2.34	
4～8		0.48 ± 0.70	
8～24		0.65 ± 0.35	
合計		3.97 ± 3.26	
化合物		胆汁排泄率 (% of dose)	
ベンラファキシン		ND	
ODV		ND	
ODV抱合体 ^a		0.84 ± 0.51 ^b	
NODV		0.03 ± 0.03	
NODVグルクロン酸抱合体		0.68 ± 0.21	
NNDV		0.07 ± 0.02	
NNODV		0.04 ± 0.03	
WY-47,877		0.01 ± 0.02	

平均値±標準偏差

a：ODV のグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体の総和

b：n=4（投与後 0～4 時間：3 匹，投与後 4～8 時間：1 匹）

Table 28. 薬物動態試験：乳汁中排泄

被験物質：¹⁴C-ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.5.6

試験番号：GTR-17952

動物種	授乳ラット/SD					放射性核種	¹⁴ C
性別 / 動物数	雌3匹/時点					比放射能	0.13 µCi/mg
投与時摂食状態	非絶食					放射化学的純度	> 99%
溶媒 / 投与形態	溶液					定量法	LSC
投与方法	経口						
投与量 (mg/kg)	22						
	放射能濃度 (µg eq/mL)						AUC ₁₂
	1 hr	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr		(µg eq·hr/mL)
乳汁	10.2 ± 2.2	7.6 ± 1.3	4.7 ± 1.9	0.9 ± 0.5	ND		54.3
血液	3.3 ± 0.2	3.1 ± 0.5	0.6 ± 0.1	ND	ND		15.4
乳汁/血液	3.1 ± 0.7	2.5 ± 0.1	7.9 ± 2.9	NC	NC		3.5

平均値±標準偏差

NC：算出せず

ND：検出されず

Table 29. 薬物動態試験：*in vitro* 薬物代謝酵素の阻害（CYP2D6：デキストロメトロファン O-脱アルキル化）

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

記載箇所：4.2.2.6.1, 4.2.2.6.2

試験番号：GTR-22989,-23916

動物種 サンプル	ヒト 肝ミクロソーム（1例）	デキストロメトロファンO-脱アルキル化に対するK _i 値（μmol/L）						
ラセミ体	R体	S体	ODV	NDV	フルボキサミン	セルトラリン	フルオキセチン	パロキセチン
20	45	12	ND	20	1.8	1.2	0.15	0.065

ND：推定できず

Table 30. 薬物動態試験：*in vitro* 薬物代謝酵素の阻害（CYP2D6：イミプラミン 2-水酸化、デシプラミン 2-水酸化）

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

記載箇所：4.2.2.6.3

試験番号：GTR-27229

動物種 サンプル	ヒト 肝ミクロソーム（3例）	K _i 値（μmol/L）			
		ベンラファキシン	対照物質 フルオキセチン	イミプラミン	デシプラミン
	イミプラミン2-水酸化	41.0 ± 9.5	1.6 ± 0.8	NS	NS
	デシプラミン2-水酸化	ND	1.3 ± 0.5	NS	NS
	ベンラファキシンO-脱メチル化	NS	NS	3.9 ± 1.7	1.7 ± 0.9

平均値±標準偏差

ND：推定できず

NS：試験せず

Table 31. 薬物動態試験：ODV による *in vitro* 薬物代謝酵素の阻害

被験物質：ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.6.4

試験番号：RPT-45185

試験系：ヒト肝ミクロソーム

分析法：LC/MS/MS

濃度範囲：0, 0.01, 0.1, 1, 10, 30, 100 $\mu\text{mol/L}$

CYP分子種 ^a	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)	
	ODV	CYP特異的阻害剤
CYP1A2 ^a	> 100	0.02 α -ナフトフラボン
CYP2C8 ^a	> 100	10 ケルセチン
CYP2C9 ^a	> 100	1 スルファフェナゾール
CYP2C19 ^a	> 100	20 トラニルシプロミン
CYP2D6 (ブフラロールを含む混合物) ^a	50	0.2 キニジン
CYP2D6 (ブフラロール 1回目) ^b	70	ND
CYP2D6 (ブフラロール 2回目) ^b	50	ND
CYP2D6 (デキストロメトロファン 1回目) ^b	80	ND
CYP2D6 (デキストロメトロファン 2回目) ^b	90	ND
CYP3A4 ^a	> 100	0.08 ケトコナゾール

ND：推定できず

a：触媒活性を測定するためのプローブ基質の混合物，CYP1A2（エトキシレゾルフィン），CYP2C8（タキソール），CYP2C9（ジクロフェナク），CYP2C19（S-mephenytoin），CYP2D6（ブフラロール），CYP3A4（ミダゾラム）

b：CYP2D6 に対する阻害活性を測定するために，2 回の追加試験を実施した。2 回目のインキュベーション時に 30 $\mu\text{mol/L}$ の ODV を添加した。

Table 32. 薬物動態試験：ベンラファキシシおよび ODV による *in vitro* 薬物代謝酵素の不可逆的阻害

被験物質：ベンラファキシシ塩酸塩および ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.6.5

試験番号：RPT-74648

試験系：ヒト肝ミクロソーム

分析法：LC/MS/MS

評価濃度：0, 1, 10, 100 $\mu\text{mol/L}$

化合物	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	活性（%：溶媒対照との比較）							
		CYP2C9 (-N)	CYP2C9 (+N)	CYP2C19 (-N)	CYP2C19 (+N)	CYP2D6 (-N)	CYP2D6 (+N)	CYP3A (-N)	CYP3A (+N)
ベンラファ キシシ	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	1	106	91	108	101	101	98	109	106
	10	106	89	107	106	98	96	105	104
	100	116	92	90	86	90	85	101	93
ODV	0	100 $\pm$ 0.4	100 $\pm$ 11	100 $\pm$ 8	100 $\pm$ 8	100 $\pm$ 1	100 $\pm$ 5	100 $\pm$ 2	100 $\pm$ 8
	1	104 $\pm$ 3	95 $\pm$ 8	98 $\pm$ 3	84 $\pm$ 3	97 $\pm$ 3	101 $\pm$ 4	95 $\pm$ 2	88 $\pm$ 4
	10	99 $\pm$ 1	97 $\pm$ 3	98 $\pm$ 5	89 $\pm$ 1	101 $\pm$ 2	102 $\pm$ 3	96 $\pm$ 1	87 $\pm$ 1
	100	115 $\pm$ 2	104 $\pm$ 6	ND	84 $\pm$ 5	102 $\pm$ 2	92 $\pm$ 0.5	107 $\pm$ 3	88 $\pm$ 2

平均値 $\pm$ 標準偏差

N：NADPH

ND：推定できず

Table 33. 薬物動態試験：ODV による *in vitro* 薬物代謝酵素の可逆的阻害

被験物質：ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.6.6

試験番号：RPT-71771

試験系：ヒト肝ミクロソーム

分析法：LC/MS/MS

評価濃度：0.1～100 $\mu\text{mol/L}$

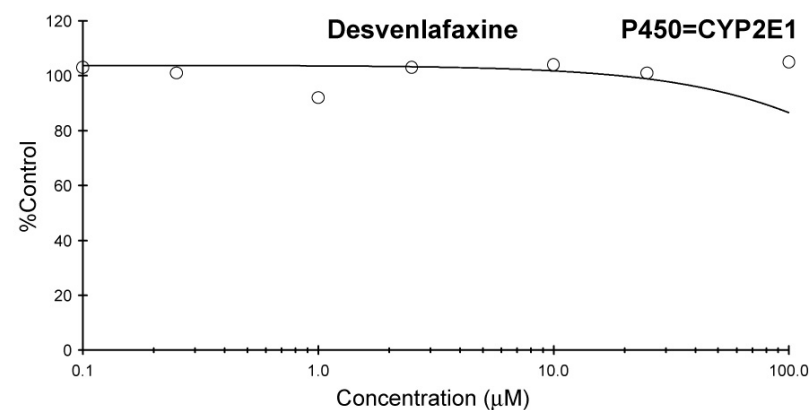
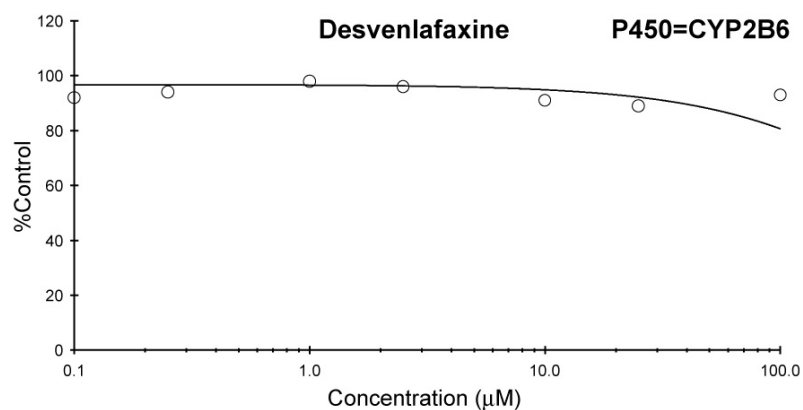


Table 34. 薬物動態試験： *in vivo* 薬物代謝酵素の誘導

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

記載箇所：4.2.2.4.7, 4.2.2.4.8

試験番号：GTR-16630, 18704

動物種	ラット/SD						
性別 / 動物数	雄6匹/群						
投与時摂食状態	採取日のみ絶食						
溶媒 / 投与形態	溶液						
投与方法	経口						
投与期間	7日						
処置	投与量 (mg/kg/ 日)	体重増加 (g/7日)	肝体重比 (%)	ミクロソーム 蛋白濃度 (mg/g liver)	チトクロム P450濃度 (nmol/ mg protein)	アミノピリン脱メチル化酵素	
						K _m (mmol/L)	V _{max} (nmol/min/ mg protein)
対照群 ^a		53.7 ± 4.8	2.87 ± 0.07	13.6 ± 0.78	1.36 ± 0.13	1.01 ± 0.16	9.26 ± 1.40
ベンラファキシン	10	47.8 ± 9.0	3.00 ± 0.10	13.4 ± 0.50	1.25 ± 0.12	1.04 ± 0.23	8.94 ± 1.83
	40	58.5 ± 8.7	2.98 ± 0.10	13.5 ± 0.31	1.30 ± 0.08	1.09 ± 0.39	9.62 ± 0.77
	120	51.0 ± 3.9	3.05 ± 0.14	14.2 ± 0.99	1.34 ± 0.09	1.19 ± 0.52	9.15 ± 1.27
フェノバルビタール	80	52.7 ± 2.5	4.29 ± 0.42*	20.6 ± 1.2*	2.56 ± 0.32*	0.54 ± 0.12*	21.7 ± 4.87*

平均値±標準偏差

a：水を投与

*：対照群と有意差あり (p<0.05, Dunnett の多重比較検定)。

Table 35. 薬物動態試験：ODV による *in vitro* 薬物代謝酵素の誘導

被験物質：ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.6.9

試験番号：RPT-56305

試験系：CYP3A4-ルシフェラーゼアッセイ

分析法：ルミノメーター

評価濃度：2, 4, 10 $\mu\text{mol/L}$

化合物	濃度 (μmol/L)	発光量									平均値 (n=9)	変化率
		A			B			C				
		1	2	3	1	2	3	1	2	3		
DMSO (溶媒対照)	0.01%	0.07	0.07	0.07	0.08	0.09	0.08	0.07	0.07	0.07	0.08	1
ODV	2	0.06	0.06	0.07	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.89
	4	0.07	0.08	0.08	0.07	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.94
	10	0.07	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.09	0.08	0.08	0.08	1.04
	50	0.09	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.08	1.31
PCN ^{†a}	50	0.09	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.08	1.31
リファンピシシ	10	4.23	4.40	4.28	4.15	3.88	4.09	3.79	3.68	3.79	4.03	53.1

a：プレグネノロン 16 α カルボニトリル

Table 36. 薬物動態試験：UDP-グルクロン酸転移酵素阻害

被験物質：ベンラファキシンおよび代謝物

記載箇所：4.2.2.6.10

試験番号：GTR-12607

動物種 サンプル	ラット 肝ミクロソーム (3例)	代謝阻害パラメータ (K_i 値： $\mu\text{mol/L}$)			
		ラセミ体	R体	S体	対照物質1 ジアゼパム
p-ニトロフェノールのグルクロン酸抱合化		50 $\mu\text{mol/L}$ で 阻害せず	NS	NS	50 $\mu\text{mol/L}$ で 阻害せず
エストロンのグルクロン酸抱合化		100 $\mu\text{mol/L}$ で 阻害せず	NS	NS	100 $\mu\text{mol/L}$ で 22%阻害
モルヒネのグルクロン酸抱合化		14	117	11	31
NS：試験せず					

Table 37. 薬物動態試験：P-糖蛋白質の阻害

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩および ODV コハク酸塩

記載箇所：4.2.2.6.11

試験番号：RPT-59746

試験系：Caco-2細胞単層膜

分析法：LSC（ $[^3\text{H}]$ ジゴキシンをP-gpのプローブ基質として用いた）評価濃度：0, 1, 2.5, 10, 25, 50, 100, 250 $\mu\text{mol/L}$

化合物	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)
ベンラファキシン	ND
ODV	ND
デュロキセチン	354 $\pm$ 55 ^a
パロキセチン	262 $\pm$ 34 ^a
セルトラリン	346 $\pm$ 115 ^a
bupropion	768 $\pm$ 205 ^a
アミトリプチン	129 $\pm$ 6.6
ベラパミル	12.2 $\pm$ 1.5

平均値 $\pm$ 標準偏差ND：推定できず（濃度依存的な阻害がみられず、250 $\mu\text{mol/L}$ においても20%を越える阻害が認められなかった。）a：250 $\mu\text{mol/L}$ 時の阻害率（50%未満）から外挿したIC₅₀値

Table 38. 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。