TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES....3

本項で使用する用語･略語....4

1. まとめ....5
    1.1. 単回投与毒性試験....6
    1.2. 反復投与毒性試験....7
    1.3. 遺伝毒性試験....7
    1.4. がん原性試験....7
    1.5. 生殖発生毒性試験....7
    1.6. 依存性試験....8
    1.7. 代謝物の毒性試験....8

2. 単回投与毒性試験....9
    2.1. マウス単回経口投与毒性試験....9
    2.2. ラット単回経口投与毒性試験....9
    2.3. イヌ単回投与毒性試験....9

3. 反復投与毒性試験....11
    3.1. 重要な試験以外の試験....11
        3.1.1. ラット 28 日間経口投与毒性試験....11
        3.1.2. イヌ 28 日間経口投与毒性試験....11
        3.1.3. サル 27 日間経口投与毒性試験....12
    3.2. 重要な試験....13
        3.2.1. ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験....13
        3.2.2. イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験....14
        3.2.3. イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験....15

4. 遺伝毒性試験....17
    4.1. *In Vitro* 試験....17
        4.1.1. 細菌を用いる復帰突然変異試験....17
            4.1.1.1. 細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 1）....17
            4.1.1.2. 細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 2）....17

4.1.2. ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験 17
4.1.3. ほ乳類培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験 18
4.1.4. ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 18
4.2. *In Vivo* 試験 19
4.2.1. ラットの骨髄細胞を用いる染色体異常試験 19
4.2.2. マウスの骨髄細胞を用いる小核試験 19
5. がん原性試験 21
5.1. マウス 21
5.1.1. マウスがん原性用量設定試験 21
5.1.2. マウス 18 ヵ月間がん原性試験 21
5.2. ラット 22
5.2.1. ラット 24 ヵ月間がん原性試験 22
6. 生殖発生毒性試験 23
6.1. ラット受胎能および一般生殖能試験 23
6.2. ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験 24
6.3. ラット胚・胎児発生に関する試験 24
6.4. ウサギ胚・胎児発生に関する試験 25
6.5. ラット周産期および授乳期投与試験 26
7. 局所刺激性試験 28
8. その他の毒性試験 29
8.1. 依存性試験 29
8.1.1. ラット身体依存性用量設定試験 29
8.1.2. ラット身体依存性試験 29
8.1.3. サル薬物自己投与試験 30
8.2. 代謝物の毒性試験 32
8.2.1. ODV のラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験 32
8.2.2. ODV のイヌ 9 ヵ月間経口投与毒性試験 33
8.2.3. ODV のラット 24 ヵ月間経口投与がん原性試験 33
8.2.4. ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験 34
8.2.5. ODV のラット胚・胎児発生に関する試験 36

8.2.6. ODV のラット受胎能に関する追加試験 36
8.2.7. ODV のラット雌の生殖ホルモンへの影響に関する追加試験 37
8.2.8. ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験 38
8.2.9. ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験 39
9. 考察および結論 40
9.1. 一般毒性 40
9.2. 遺伝毒性およびがん原性 41
9.3. 生殖発生毒性 41
9.4. 依存性試験 41
9.5. 代謝物の毒性試験 41
9.6. 光毒性試験 42
9.7. 安全域 44
9.8. 結論 45
10. 図表 46
参考文献 47

LIST OF TABLES

Table 1. 毒性試験一覧 6
Table 2. ベンラファキシンと ODV の試験結果一覧 43
Table 3. ベンラファキシンの無毒性量に基づく安全域 44
Table 4. ODV の無毒性量に基づく安全域 45

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 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
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
ER	extended release：徐放性製剤
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HGPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase： ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
LD_{50}	lethal dose 50%：50%致死量
ODV	O-desmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン O-脱メチル体（WY-45,233）
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
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス

毒性試験の概要文

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）の安全性を評価するために，マウスおよびラットを用いた単回経口投与毒性試験，ラットを用いた最長 6 ヵ月間の反復経口投与毒性試験，イヌを用いた最長 12 ヵ月間の反復経口投与毒性試験，*in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験，マウスおよびラットを用いたがん原性試験，ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験，ラットおよびサルを用いた依存性試験を実施した。なお，非げっ歯類の急性毒性は，イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の初回投与後に評価した。また，トキシコキネティクス（TK）は，ラットおよびイヌを用いた単回経口投与試験ならびにラットを用いたがん原性試験において評価した。

投与経路は主として臨床適用経路である経口投与とした。げっ歯類およびウサギにおける経口投与毒性試験では，生理食塩液，イオン交換水，蒸留水または滅菌水を溶媒として強制経口投与した。また，イヌを用いた試験では，カプセルにベンラファキシンを充てんして経口投与した。なお，ベンラファキシンの毒性試験にはベンラファキシンの塩酸塩を用い，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（以下 ODV，開発番号：WY-45,233, 化学名：4-[(1RS)-2-(Dimethylamino)-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenol, 分子量：263.38）は，ベンラファキシンと同等の薬理活性を有している。ODV は動物における主要代謝物ではないことから，ラットおよびイヌを用いた ODV の反復投与毒性試験，ラットを用いた ODV のがん原性試験および生殖発生毒性試験によって ODV の安全性を評価した。なお，ODV の毒性試験には ODV のコハク酸塩を用い，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。

ベンラファキシンまたは ODV の安全域は，各試験の無毒性量における C_{max} および AUC を，臨床でのベンラファキシンまたは ODV の全身曝露量[a,b]で除して算出した。ベンラファキシンを用いた毒性試験ではラットがん原性試験を除き TK 試験を実施していないため，ラットまたはイヌに単回経口投与したときの薬物動態試験[c]の曝露量に基づく用量比換算から無毒性量の曝露量を推定して安全域を算出し，さらに投与用量の体表面積換算における安全域[1,d]も併記した。また ODV のラット胚・胎児発生に関する試験についても TK 試験を実施していないが，ODV の受胎能および発生毒性に関する試験における相当用量の TK 結果（参考資料 RPT-46989）から安全域を推定し，同様に投与用量の体表面積換算における安全域も併記した。なお，安全域算出の際には非結合型の曝露量を利用した。非結合型血漿中の曝露量の算出に用いたラット，イヌおよびヒトにおけるベンラファキシンの血漿中非結合型分率はそれぞれ 0.777，0.684 および 0.728 であり，ODV の血漿中非結合型分率は，それぞれ 0.604，0.740 および 0.701 であった[e]。

---

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

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

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

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

[e] CTD 2.6.4.4.2 項　蛋白結合率

すべての重要な毒性試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。ベンラファキシンおよび ODV の主な毒性試験をTable 1に示す。

Table 1.　毒性試験一覧

試験項目	投与方法	動物種
ベンラファキシンの毒性試験		
単回投与毒性	経口	マウス，ラット
反復投与毒性		
28 日間	経口	ラット，イヌ，サル
6 ヵ月間	経口	ラット，イヌ
12 ヵ月間	経口	イヌ
遺伝毒性		
復帰突然変異	*in vitro*	ネズミチフス菌
HGPRT 遺伝子突然変異	*in vitro*	CHO 細胞
姉妹染色分体交換	*in vitro*	CHO 細胞
染色体異常	*in vitro*	CHO 細胞
染色体異常	経口	ラット骨髄細胞
小核試験	経口	マウス骨髄細胞
がん原性		
18 ヵ月間	経口	マウス
24 ヵ月間	経口	ラット
生殖発生毒性		
受胎能および一般生殖能	経口	ラット
胚・胎児発生	経口	ラット，ウサギ
周産期および授乳期投与	経口	ラット
依存性		
身体依存性	経口	ラット
薬物自己投与	静脈内	サル
代謝物（ODV）の毒性試験		
反復投与毒性		
6 ヵ月間	経口	ラット
9 ヵ月間	経口	イヌ
がん原性		
24 ヵ月間	経口	ラット
生殖発生毒性		
受胎能および発生毒性	経口	ラット
胚・胎児発生	経口	ラット
追加試験		
受胎能	経口	ラット
雌生殖ホルモン	経口	ラット
雄生殖ホルモン，受胎能，性周期	経口	ラット
雌性周期	経口	ラット

1.1. 単回投与毒性試験

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

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

1.2. 反復投与毒性試験

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

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

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

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

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

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

1.3. 遺伝毒性試験

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

1.4. がん原性試験

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

1.5. 生殖発生毒性試験

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

ラット胚・胎児発生に関する試験（20，40，80 mg/kg/日）およびウサギ胚・胎児発生に関する試験（15，30，90 mg/kg/日）では，90 mg/kg/日でウサギ母動物の摂餌量減少を伴う体重抑制が認め

られたが，いずれの動物種にもベンラファキシンによる催奇形性は認められなかった。無毒性量は，ラットでは母動物，次世代動物とも 80 mg/kg/日，ウサギでは母動物で 30 mg/kg/日，次世代動物で 90 mg/kg/日と考えられた。

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

1.6. 依存性試験

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

1.7. 代謝物の毒性試験

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

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

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

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

以上の毒性試験成績は，ベンラファキシンをうつ病患者の長期治療に推奨される 1 日最高用量（225 mg）までの用量で使用した際の安全性を支持するものと考えられる。

2. 単回投与毒性試験

ベンラファキシンの単回投与毒性試験を，マウスおよびラットを用いて経口投与により実施した。また非げっ歯類の急性毒性については，イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の初回投与後に評価した。

2.1. マウス単回経口投与毒性試験

4.2.3.1.1 参考資料 GTR-11691，概要表 2.6.7 Table 5

CD-1 マウス（雌雄各 3 匹/群）に，ベンラファキシンを 80，113，160，226，320，640，1280 または 2560 mg/kg の用量で単回経口投与し，一般状態および死亡の有無を 7 日間観察した。

320 mg/kg で雌雄各 1 例，640 mg/kg で雄全例および雌 2 例，1280 mg/kg および 2560 mg/kg では全例が投与後 17 分以内に死亡した。これらの死亡例では自発運動量減少，腹臥位，運動失調，正向反射消失, 挙尾, 散瞳, 緩徐呼吸, 呼吸困難, 筋攣縮, 振戦および間代性痙攣が観察された。320 mg/kg および 640 mg/kg の生存例では強直性痙攣もみられ，これらの症状は投与後の約 4.5 時間以内に消失した。一方，226 mg/kg 以下の投与群では，113 mg/kg 以上で挙尾（雌），160 mg/kg 以上で散瞳（雌）および流涙（雄），226 mg/kg で自発運動量減少，緩徐呼吸および振戦がみられ，これらの症状は投与後約 2.5 時間まで継続した。

以上，本試験における LD_{50}（95%信頼区間）は 405.4（259.4，632.2）mg/kg および概略の致死量は 320 mg/kg と考えられた。

2.2. ラット単回経口投与毒性試験

4.2.3.1.2 参考資料 GTR-11694，概要表 2.6.7 Table 5

Sprague Dawley ラット（雌雄各 3 匹/群，雄 1000 mg/kg のみ 6 匹/群）に，ベンラファキシンを 3，10，50，100，200，280（雌のみ），400，600，800（800 mg/kg 以上は雄のみ），1000，1740，2950 mg/kg の用量で単回経口投与し，一般状態および死亡の有無を 7 日間観察した。

雄では，400 mg/kg および 600 mg/kg で各 1 例，800 mg/kg で 2 例，1000 mg/kg で 4 例，1740 mg/kg および 2950 mg/kg では全例が死亡した。雌では，280 mg/kg で 1 例，400 mg/kg で 2 例，600 mg/kg では全例が死亡した。これらの死亡例では自発運動量減少，腹臥位，運動失調，正向反射消失，挙尾，痛覚過敏，眼球突出，角膜乾燥，赤色鼻漏，角膜反射消失，流涙，散瞳，眼瞼下垂，流涎，緩除呼吸，呼吸困難，振戦，強直性痙攣，軟便および尿失禁がみられ，投与後 4 時間 20 分以内に死亡した。死亡がみられた用量における生存例では，糞排泄減少および摂餌量減少もみられ，これらの症状は投与後約 48 時間以内に消失した。一方，200 mg/kg 以下の投与群では，100 mg/kg 以上で散瞳，流涎および振戦，200 mg/kg で自発運動量減少，運動失調，尿失禁，緩徐呼吸および強直性痙攣がみられたが，これらの症状は投与後約 6 時間までに消失した。

以上，本試験における LD_{50}（95%信頼区間）は，雄で 672.7（327.8，1058.8）mg/kg，雌では 336.4（179.6，789.2）mg/kg，概略の致死量は雄で 400 mg/kg，雌で 280 mg/kg と考えられた。

2.3. イヌ単回投与毒性試験

4.2.3.2.2 参考資料 GTR-12172 Appendix 1，概要表 2.6.7 Table 5

非げっ歯類の急性毒性を，イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

28 日間反復経口投与毒性試験では，ビーグル犬（雌雄各 1 匹/群）にベンラファキシンを 0，5，25，50 または 75 mg/kg の用量でゼラチンカプセルを用いて経口投与した。投与 1 日に，75 mg/kg

の雌雄が死亡した。雄は痙攣を発症後，投与後 1 時間 10 分に死亡し，雌は投与後 24 時間に死亡発見された。死亡例では瞳孔反射の低下または消失を伴う散瞳，流涎，運動失調がみられた。5 mg/kg 以上で瞳孔反射の低下または消失を伴う散瞳がみられ，25 mg/kg の雄では痙攣が投与 1 日に認められた。

以上の成績から, イヌにおいては明らかな急性毒性発現用量は 25 mg/kg, 概略の致死量は 75 mg/kg と考えられた。

3. 反復投与毒性試験

3.1. 重要な試験以外の試験

3.1.1. ラット 28 日間経口投与毒性試験

4.2.3.2.1 参考資料 GTR-12171 Appendix 1，概要表 2.6.7 Table 6

6 ヵ月間経口投与毒性試験の用量設定のため，28 日間経口投与用量設定試験を実施した。Sprague Dawley ラット（雌雄各 4 匹/群）に，ベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照：生理食塩液），3，30，100，300 または 370 mg/kg/日の用量で投与した。

370 mg/kg/日の雌 1 例が投与 8 日に死亡した。死亡例では下腹部被毛の尿汚れ，散瞳がみられたが，剖検および病理組織学的検査によっても死因は明らかにできなかった。

30 mg/kg/日以上で散瞳，100 mg/kg/日以上で流涎および直腸温低下（雌），300 mg/kg/日以上で下腹部被毛の尿汚れおよび直腸温低下（雄）が認められた。これらの所見に加えて，370 mg/kg/日の生存例では間代性･強直性痙攣，糞排泄減少，自発運動量減少，運動失調，呼吸困難，振戦が認められた。100 mg/kg/日またはそれ以下の用量で認められた散瞳および流涎は散発的で発現頻度が低く，100 mg/kg/日以上でみられた直腸温低下も投与初日の投与後 1～4 時間のみの一過性の変化であったことから，これらの毒性学的意義は乏しいものと考えたが，300 mg/kg/日以上でみられた流涎は毒性変化と考えた。流涎，散瞳および直腸温低下は，本薬の薬理作用であるモノアミン取り込み阻害作用に起因すると考えられた。

100 mg/kg/日以上の雌で摂餌量が有意に減少したが，体重の変化はみられなかった。300 mg/kg/日以上では摂餌量減少を伴う体重抑制（雄）および尿中クロライドの増加が認められた。これらの所見に加えて，370 mg/kg/日の生存例では好中球数の増加およびリンパ球数の減少が認められた。血液生化学的検査，剖検および病理組織学的検査ではベンラファキシン投与による変化は認められなかった。

以上，300 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う体重抑制が認められたことから，本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

3.1.2. イヌ 28 日間経口投与毒性試験

4.2.3.2.2 参考資料 GTR-12172 Appendix 1，概要表 2.6.7 Table 6

6 ヵ月間経口投与毒性試験の用量設定のため，28 日間経口投与用量設定試験を実施した。ビーグル犬（雌雄各 1 匹/群）に，ベンラファキシンを 0（対照），5，25，50 または 75 mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルを用いて投与した。なお，50 mg/kg/日の雄は投与 1 日に発生した外傷のために試験続行は不可能と判断し，投与 3 日に別の雄 1 匹を 50 mg/kg/日投与群に追加して同様に評価した。

75 mg/kg/日の雌雄が投与 1 日に死亡した。雄は痙攣の後，投与後 1 時間 10 分に死亡し，雌は投与後 24 時間に死亡発見された。また 50 mg/kg/日の雄 1 例が投与 3 日に，痙攣を発症した後に死亡した。これらの死亡例では，瞳孔反射の低下を伴う散瞳，流涎および運動失調が認められた。病理組織学的検査により，75 mg/kg/日の雄では泌尿器系（腎臓，膀胱，輸尿管，前立腺）の非化膿性炎症および肝臓の炎症細胞浸潤，50 mg/kg/日の雄で胸腺の退縮が認められたが，ベンラファキシン投与との関連性は明らかではなく，50 mg/kg/日の雄についてはストレス発現による間接的な変化であると考えられた。75 mg/kg/日雌については剖検および病理組織学的検査によっても死因につながるような所見は認められなかった。

5 mg/kg/日以上で瞳孔反射の低下または消失を伴う散瞳がみられ，25 mg/kg/日以上では流涎，痙攣および投与 1 週に糞便減少または無便が認められた。5 mg/kg/日でみられた散瞳は一過性であり，数日で認められなくなった。流涎，瞳孔反射の低下または消失を伴う散瞳は，薬理作用に起因するものと考えられた。

5 mg/kg/日以上で投与 1 週に摂餌量減少を伴う一過性の体重減少（雄）がみられた。25 mg/kg/日以上では摂餌量減少を伴う明らかな体重減少が持続する個体が散見され，投与終了時には最大で -19.5%（投与前値との比較）の体重減少が認められた。また，25 mg/kg/日以上では摂水量減少，赤血球パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値）の増加（雄）もみられた。50 mg/kg/日以上では赤血球パラメータの増加（雌），尿中ナトリウムおよびクロライドの減少が認められた。直腸温，心機能検査（25 mg/kg/日および 50 mg/kg/日は評価不能），剖検および病理組織学的検査ではベンラファキシン投与による変化は認められなかった。

以上，25 mg/kg/日で投与期間を通じた体重減少を示す個体が認められたことから，本試験における無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられた。

3.1.3. サル 27 日間経口投与毒性試験

4.2.3.2.4 参考資料 GTR-12836，概要表 2.6.7 Table 6

サルにおけるベンラファキシンンの毒性を評価するため，27 日間経口投与試験を実施した。アカゲザル（雌雄各 1 匹/群）に，ベンラファキシンを 0（溶媒対照：滅菌水），25，80，125，170 または 260 mg/kg/日の用量で投与した。

170 mg/kg/日および 260 mg/kg/日の全例ならびに 125 mg/kg/日の雄が投与 5 日までに死亡した。これらの動物では自発運動量の減少，運動失調，瞳孔反射の低下を伴う散瞳，嘔吐，食欲不振，摂餌量減少を伴う体重減少および摂水量低下に伴う尿量減少が認められ，多くが痙攣を発現したのちに死亡した。剖検および病理組織学的検査によっても死因は明らかにできなかった。

125 mg/kg/日の雌で協調運動の低下，痙攣，散瞳が認められた。また 80 mg/kg/日の雄では摂水量低下に伴う尿量減少が，125 mg/kg/日の雌では摂餌量減少を伴う体重減少および摂水量低下に伴う尿量減少が認められた。

投与 1 週に 80 mg/kg/日の雄で ALT（12 倍；以下，投与前値との比較）および AST（6.7 倍）の上昇，ならびに軽度な尿素窒素の上昇，125 mg/kg/日の雌でも ALT および AST の上昇が認められたが，投与 4 週までには回復した。血液学的検査，剖検および病理組織学的検査ではベンラファキシン投与による変化は認められなかった。

以上，80 mg/kg/日で一過性ながら明らかな ALT および AST の上昇が認められたことから，本試験における無毒性量は 25 mg/kg/日と考えられた。

3.2. 重要な試験

3.2.1. ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験

4.2.3.2.1 参考資料 GTR-12171，概要表 2.6.7 Table 7

Sprague Dawley ラット（雌雄各 25 匹/群）にベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照），4.5，40，170 または 340 mg/kg/日の用量で 6 ヵ月間経口投与した。投与量はラット 28 日間経口投与用量設定試験（2.6.6.3.1.1項）の成績に基づいて設定した。すなわち，370 mg/kg/日で死亡例（雌 1/4 例）が認められたことから，本試験の高用量を 340 mg/kg/日とし，以下 170，40，4.5 mg/kg/日および溶媒（滅菌水）のみを投与する対照群ならびに無処置対照群を設けた。このうち雌雄各 10 匹/群を投与 14 週に途中解剖した。死亡の有無，一般状態観察，体重･摂餌量･直腸温度の測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。

340 mg/kg/日では，投与 2 日以降に雄 9 例および雌 12 例が死亡したため，投与 14 週（雄）および投与 9 週（雌）に残りの動物への投与を中止し，剖検した。170 mg/kg/日では雄 1 例および雌 5 例が投与 13 週～26 週の間に死亡した。これらの死亡例では，間代性・強直性痙攣，振戦，接触過敏，自発運動量減少，流涎，下腹部被毛の尿汚れおよび緩徐呼吸が認められ，最後の投与から 3 時間以内に死亡した。これらの死亡例では病理組織学的検査でうっ血等の死戦期にみられる変化が観察されたが，死因につながる所見は認められなかった。また，溶媒対照群の雄 1 例が投与過誤により死亡したほか，40 mg/kg/日の雄 1 例については自然発生性の乳腺の潰瘍性線維腫による一般状態悪化のため安楽殺した。

生存例では，40 mg/kg/日以上で流涎，散瞳および接触過敏，170 mg/kg/日以上で下腹部被毛の尿汚れ，自発運動量減少，間代性･強直性痙攣および振戦，340 mg/kg/日で運動失調がみられた。流涎および運動失調を除く一般状態の変化は，雄より雌で高頻度に認められた。なお，流涎，散瞳および接触過敏は，薬理作用に起因した所見と考えられ，軽度，一過性ないし発現頻度も低い（170 mg/kg/日以上の流涎を除く）ことから，毒性学的意義は乏しいものと考えられた。なお，下腹部被毛の尿汚れについては尿失禁との関連性が示唆された。

170 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う有意な体重抑制（-8.1%～-20.8%；以下，溶媒対照群との比較）が認められた。170 mg/kg/日以上の雌，340 mg/kg/日の雄で直腸温の低下傾向が初回投与後 1 時間から 4 時間に認められたが，薬理作用に起因するものと考えられた。

血液学的検査において，投与 7 週に 170 mg/kg/日の雌でヘマトクリット値の有意な低下（-2.0%），340 mg/kg/日の雌で赤血球数，ヘモグロビンおよびヘマトクリット値の有意な低下（-5.1%～-8.6%）がみられたが，いずれの変化も軽度であり，また，170 mg/kg/日の雌でみられた変化は剖検時には回復していたことから，これら赤血球系の変化は毒性学的意義は乏しいものと考えられた。

血液生化学的検査では，投与 15 週に 340 mg/kg/日の雄で ALP およびコレステロールの上昇が認められた。コレステロールの上昇については，溶媒対照群と比べて 31.6%の上昇でしかなく，投与 27 週における溶媒対照群の値とほぼ同等であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

尿検査では，投与 27 週に 40 mg/kg/日以上の雄で pH の有意な低下が認められたが，弱塩基性のプロトン化されたベンラファキシンならびにその代謝物であるトリメチルアミンおよびジメチルアミンとそれらの対イオンである塩化物イオンが尿中に排泄されることにより，尿の pH が低下した可能性が考えられた。なお，投与 7 週に尿量，投与 27 週に尿比重，ナトリウムおよびクロライドの有意な変動が散見されたが，いずれも用量依存性はみられず，毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

器官重量測定では，170 mg/kg/日の雄で心臓および腎臓の実重量の低下が認められたが，体重比相対重量の変化はみられなかったことから，体重抑制を反映した非特異的な変化であると考えられた。

眼科学的検査，剖検および病理組織学的検査では，ベンラファキシン投与による変化はみられなかった。

以上，170 mg/kg/日で死亡例，間代性･強直性痙攣，体重抑制が認められたことから，本試験における無毒性量は 40 mg/kg/日と考えられた。

本試験において TK 試験は実施していないが，薬物動態試験において雄の Sprague Dawley ラットにベンラファキシンを 35 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき（報告書番号 GTR-18356）および雌の Sprague Dawley ラットに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とき（GTR-15304）の曝露量に基づく用量比換算から，無毒性量である 40 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} は，雄でそれぞれ 1180 ng/mL および 1358 ng･hr/mL 程度，雌でそれぞれ 1645 ng/mL および 3052 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，雄でそれぞれ 3.8 倍および 0.2 倍，雌でそれぞれ 5.3 倍および 0.5 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を 50 kg のヒトに投与した場合の体表面積換算における安全域は，0.5 倍であった。

3.2.2. イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験

4.2.3.2.2 参考資料 GTR-12172，概要表 2.6.7 Table 8

ビーグル犬（雌雄各 7 匹/群）にベンラファキシンを 0（対照），2，7 または 22 mg/kg/日の用量で 6 ヵ月間強制経口投与した。投与量はイヌ 28 日間経口投与用量設定試験（2.6.6.3.1.2項）の成績に基づいて設定した。すなわち，50 mg/kg/日で死亡例（雄 1 例）が，25 mg/kg/日以上では体重減少が認められ，無毒性量は 5 mg/kg/日であったことから，本試験の高用量を 22 mg/kg/日とし，以下，7，2 mg/kg/日およびゼラチンカプセルのみを投与する対照群を設けた。死亡の有無，一般状態観察，体重･摂餌量の測定，摂水量･尿量の測定，心拍数･血圧の測定，心電図検査，神経機能検査，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。なお，雌雄各 3 匹/群を投与 3 ヵ月に屠殺し，所定の検査に供した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。2 mg/kg/日以上で瞳孔反射の低下または消失を伴う散瞳が投与 1 日からみられたが，試験の進行とともに減弱したことから，毒性学的意義に乏しいものと考えた。22 mg/kg/日では流涎，異常姿勢（開脚姿勢），舌なめずり行動および見当識障害が投与初期に観察された。

7 mg/kg/日および 22 mg/kg/日で，投与 1 週より摂餌量減少を伴う体重減少が認められたが，群平均では投与期間終了時にほぼ投与前値の体重まで回復した。なお，投与初期の摂餌量の減少は 22 mg/kg/日で顕著であったが，投与 3 週までには回復した。摂水量（投与後 0～24 時間）の減少が投与 1 週に 2 mg/kg/日以上でみられ，摂水量と並行して測定した尿量については，投与 1 週に 2 mg/kg/日および 22 mg/kg/日の雌で尿量（投与後 0～6 時間）の減少がみられたが，臨床病理検査における尿検査では関連する変化は認められなかった。

心機能検査では，22 mg/kg/日の雄 2 例で投与 37～170 日または投与 170 日の投与後 2 時間に心拍数低下がみられたが，心電図，血圧および心臓の病理組織学的検査に異常は認められなかった。

血液学的検査では，22 mg/kg/日の雌雄で投与 13 週に赤血球数（-9.2%～-10.2%：以下，対照群との比較），ヘモグロビン（-7.7%～-9.6%）およびヘマトクリット値（-8.0%～-10.8%）の有意な低下がみられたが，いずれの変化も軽度であり，それ以降の変化も含め毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

血液生化学的検査では，7 mg/kg/日および 22 mg/kg/日の雄で投与 6 週にコレステロールの有意な上昇（+26.2%～+28.5%）がみられたが，投与 13 週以降に変化は認められず，毒性学的意義に乏しい一過性の変化と考えられた。

尿検査では，22 mg/kg/日の雄で有意な尿比重の低下（-2.4%）が投与2週に認められたが，投与前値からの変動はごく軽度であった。また，7 mg/kg/日および22 mg/kg/日の雄で有意な尿量増加（+100%～+204%）が投与2～13週にみられたが，これは対照群の値が通常より低かったことに起因しており，投与前値からの変動はごく軽度で用量依存的な変化はみられず，投与20週以降には有意な変化は認められなかったことからも，毒性学的意義に乏しいものと考えられた。
神経機能検査，眼科学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査では，ベンラファキシン投与による変化は認められなかった。

以上，22 mg/kg/日で異常姿勢および見当識障害等が認められたことから，本試験における無毒性量は 7 mg/kg/日と考えられた。

本試験において TK 試験は実施していないが，薬物動態試験（報告書番号 GTR-16515）において雌ビーグル犬にベンラファキシンを 4 mg/kg/日の用量で単回経口投与したときの曝露量に基づく用量比換算から，無毒性量である 7 mg/kg/日の非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} は 575 ng/mL および 3591 ng•hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 1.9 倍および 0.6 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を 50 kg のヒトに投与した場合の体表面積換算における安全域は，1.4 倍であった。

3.2.3. イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験

4.2.3.2.3 報告書番号 GTR-16127，概要表 2.6.7 Table 9

ビーグル犬（雌雄各 5 匹/群）に，ベンラファキシンを 0（対照），4，10 または 24 mg/kg/日の用量で 12 ヵ月間強制経口投与した。投与量はイヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2項）の成績に基づいて設定した。すなわち，22 mg/kg/日で異常姿勢および見当識障害等が認められたものの死亡例がみられなかったことから，本試験の高用量を 24 mg/kg/日とし，以下 10，4 mg/kg/日およびゼラチンカプセルのみを投与する対照群を設けた。死亡の有無，一般状態観察，体重･摂餌量の測定，摂水量・尿量の測定，心拍数・血圧の測定，心電図検査，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。4 mg/kg/日以上の雌雄で散瞳がみられたが，試験の進行とともに減弱したことから，毒性学的意義は乏しいものと考えられた。また，10 mg/kg/日以上の雌および 24 mg/kg/日の雄で食欲不振が投与 2 ヵ月まで観察された。さらに，10 mg/kg/日以上で削痩が投与 3～4 ヵ月にみられ，4 mg/kg/日でも散見された。これらの症状はいずれも投与期間中に消失したことから，毒性学的意義は乏しいものと考えられた。

4 mg/kg/日以上の雌雄で摂餌量の有意な減少を伴う体重減少が投与 1～2 週にみられたが，一過性の変化であり，投与 5 週以降は多くの個体が対照群とほぼ同様に推移した。一方で，10 mg/kg/日以上の雌および 24 mg/kg/日の雄では明らかな体重減少が持続する個体がみられ，それぞれの投与終了時には最大で-20.9%の体重減少（投与前値との比較）がみられた。

血液生化学的検査では，24 mg/kg/日の雄でコレステロールの有意な増加（+40.0%～+51.2%：対照群との比較）が投与期間を通じてみられたが，同群では投与前検査でも有意差が認められており，投与前値との比較ではほとんど差はみられなかった（+1.0%～+14.0%）ことから，毒性学的意義は乏しいと考えられた。

眼科学的検査，心血管系パラメータ，尿検査，血液学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査では，ベンラファキシン投与による影響は認められなかった。

以上，10 mg/kg/日で投与期間を通じた体重減少を示す個体が認められたことから，本試験における無毒性量は 4 mg/kg/日と考えられた。

本試験において TK 試験は実施していないが，薬物動態試験（報告書番号 GTR-16515）において雌ビーグル犬にベンラファキシンを 4 mg/kg/日の用量で単回経口投与したときの曝露量に基づき，無毒性量である 4 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} は 328 ng/mL および 2052 ng•hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 1.1 倍および 0.3 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を 50 kg のヒトに投与した場合の体表面積換算における安全域は，0.8 倍であった。

4. 遺伝毒性試験

4.1. *In Vitro* 試験

4.1.1. 細菌を用いる復帰突然変異試験

4.1.1.1. 細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 1）

4.2.3.3.1.1 参考資料 GTR-14586，概要表 2.6.7 Table 10

ネズミチフス菌（TA97a，TA98，TA100，TA102 および TA104）を用いて，代謝活性化系の存在下および非存在下にて復帰突然変異試験を実施した。ベンラファキシンの濃度は，代謝活性化系の存在下および非存在下ともに 0.5，5，50，500 および 5000 µg/plate とし，処理時間は 48 時間とした。溶媒対照としてジメチルスルホキシド，陽性対照として ICR-191（5 µg/plate：TA97a），2-アミノフルオレン（10 µg/plate：TA98），アジ化ナトリウム（1.5 µg/plate：TA100），クメンヒドロペルオキシド（100 µg/plate：TA102）およびメチルグリオキサール（50 µg/plate：TA104）を用いた。

本試験における復帰突然変異の頻度は，代謝活性化系の存在下，非存在下にかかわらずいずれの菌株においても 5000 µg/plate までの濃度で溶媒対照の 2 倍以下であった。一方，陽性対照では，溶媒対照群と比較して変異頻度が著しく上昇した。

4.1.1.2. 細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 2）

4.2.3.3.1.2 参考資料 GTR-09828，概要表 2.6.7 Table 11

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537 および TA1538）を用いて，代謝活性化系の存在下および非存在下にて復帰突然変異試験を実施した。ベンラファキシンの濃度は，代謝活性化系の存在下および非存在下ともに 100，300，1000，3000 および 10000 µg/plate とし，処理時間は 48 時間とした。溶媒対照としてジメチルスルホキシド，陽性対照として 2-ニトロフルオレン（1.0 µg/plate：TA98 および TA1538），アジ化ナトリウム（1.0 µg/plate：TA100 および TA1535）および 9-アミノアクリジン（100 µg/plate：TA1537）を用いた。

本試験における復帰突然変異の頻度は，代謝活性化系の存在下，非存在下にかかわらずいずれの菌株においても 10000 µg/plate までの濃度で溶媒対照の 2 倍以下であった（TA1537[S9-]の 10000 µg/plate を除く）。TA1537[S9-]の 10000 µg/plate での復帰突然変異の頻度は溶媒対照の 2 倍をわずかに上回っていた（2.08 倍）が，推奨最高濃度の 5000 µg/plate[2]を大きく上回る濃度でのみにみられたこと，および報告されている自然復帰コロニー数の範囲内[3]であることからこの変化は毒性学的な意義のある変化とは考えなかった。一方，陽性対照では変異頻度の著しい上昇が認められた。

実験 1 および実験 2 の成績より，ネズミチフス菌を用いる試験系においてベンラファキシンの復帰突然変異誘発性は陰性と判断された。

4.1.2. ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験

4.2.3.3.1.3 参考資料 GTR-17181，概要表 2.6.7 Table 12

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて，代謝活性化系の存在下および非存在下にてヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）座位における遺伝子突然変異試験を実施した。ベンラファキシンの濃度は，代謝活性化系の存在下および非存在下で 50 µg/mL～3000 µg/mL とした。処理時間は代謝活性化系の存在下で 5 時間，非存在下で 16 時間とした。溶媒対照としてイオン交換水，陽性対照として代謝活性化系の非存在下ではエチルメタ

ンスルホネート（235 µg/mL）を，存在下ではジメチルベンズアントラセン（15.0 µg/mL）を用いた。

代謝活性化系の存在下および非存在下ともに 3000 µg/mL の用量で細胞毒性が発現した。代謝活性化系の存在下，非存在下にかかわらず，ベンラファキシンによる変異頻度の上昇はみられなかった。一方，陽性対照では変異頻度の著しい上昇が認められた。

以上の成績より，CHO 細胞株を用いる試験系においてベンラファキシンの前進突然変異誘発性は陰性と判断された。

4.1.3. ほ乳類培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験

4.2.3.3.1.4 参考資料 GTR-15973，概要表 2.6.7 Table 13

CHO 細胞株を用いて，代謝活性化系の存在下および非存在下にて姉妹染色分体交換試験を実施した。ベンラファキシンの濃度は，代謝活性化系の存在下では 3，10，30，100，300，1000 および 3000 µg/mL，非存在下では 1，3，10，30，100，300 および 1000 µg/mL とした。処理時間は代謝活性化系の存在下で 2 時間，非存在下で 26 時間とし，各試験で細胞障害性が認められない最大濃度を含む 3 濃度を評価の対象とした。溶媒対照としてイオン交換水，陽性対照として代謝活性化系の存在下ではシクロホスファミド（2.5 µg/mL）を，非存在下ではマイトマイシン C（0.01 µg/mL）を用いた。

代謝活性化系の存在下の 1000 µg/mL 以上，ならびに非存在下の 300 µg/mL 以上の用量に細胞毒性が発現した。代謝活性化系の存在下，非存在下にかかわらず，ベンラファキシンによる姉妹染色分体交換頻度の上昇はみられなかった。一方，陽性対照では姉妹染色分体交換頻度の著しい上昇が認められた。

以上の成績より，CHO 細胞株を用いる試験系においてベンラファキシンの姉妹染色分体交換誘発性は陰性と判断された。

4.1.4. ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

4.2.3.3.1.5 参考資料 GTR-15974，概要表 2.6.7 Table 14

CHO 細胞株を用いて，代謝活性化系の存在下および非存在下にて染色体異常試験を実施した。ベンラファキシンの濃度は，代謝活性化系の存在下では 0.6 µg/mL～5040 µg/mL，代謝活性化系の非存在下では 1.0 µg/mL～5020 µg/mL とした。処理時間は代謝活性化系の存在下および非存在下で 10 時間または 20 時間とし，各試験で細胞障害性が認められない最大濃度を含む 3 濃度を評価の対象とした。溶媒対照としてイオン交換水，陽性対照として代謝活性化系の存在下ではシクロホスファミド（50.0 µg/mL）を，非存在下ではマイトマイシン C（0.3 µg/mL）を用いた。

代謝活性化系の存在下の 5000 µg/mL 以上，ならびに非存在下の 296 µg/mL 以上の用量に細胞毒性が発現した。代謝活性化系の存在下では 1512 µg/mL，代謝活性化系の非存在下では 150 µg/mL まで，ベンラファキシンによる染色体異常誘発率の増加は認められなかった。一方，陽性対照では染色体異常誘発率の著しい増加を認めた。

以上の成績より，CHO 細胞株を用いる試験系においてベンラファキシンの染色体の構造異常および数的異常の誘発性は陰性と判断された。

4.2. *In Vivo* 試験

4.2.1. ラットの骨髄細胞を用いる染色体異常試験

4.2.3.3.2.1 参考資料 GTR-17357，概要表 2.6.7 Table 15

ベンラファキシンの染色体異常誘発能を *in vivo* で評価するために，ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験を実施した。Sprague Dawley ラット（雌雄各 5 匹/群/検査時点）に，ベンラファキシンを 0（溶媒対照），40，130 または 400 mg/kg の用量で単回経口投与し，それぞれ投与 6，12 および 24 時間後に検査した。投与量は用量設定試験（4.2.3.3.2.1 参考資料 GTR-17357：100，200，300，400，500，600，800 mg/kg）の成績に基づいて設定した。すなわち，800 mg/kg の雄および 600 mg/kg の雌で死亡がみられ，生存例では分裂指数に異常がみられなかったことから，最高用量を 400 mg/kg とし，以下 130，40 mg/kg および溶媒（イオン交換水）を投与する対照群を設け，加えて投与 24 時間後の検査には雄 800 mg/kg および雌 600 mg/kg を投与する群を設けた。また，シクロホスファミド（30 mg/kg，単回経口投与）を陽性対照とした。ベンラファキシン投与群では投与 6，12 および 24 時間後に，シクロホスファミド投与群では投与 24 時間後に大腿骨骨髄塗沫標本を作製し，染色体異常出現率を求めた。死亡例，有糸分裂期の細胞数が少ない，もしくは観察に適さない標本については評価しなかった。なお，データ数が十分でない雌の投与後 24 時間時点の 40，130 および 400 mg/kg の用量のみ追加の試験（雌 6 匹/群）を実施し，1 回目の試験結果と合わせて評価した。

投与 6 時間後の評価のための 400 mg/kg の雄 2 例および雌 3 例，投与 12 時間後の評価のための 400 mg/kg の雄 2 例および雌 1 例ならびに投与 24 時間後の評価のための 400 mg/kg の雄 2 例，600 mg/kg の雌 2 例ならびに 800 mg/kg の雄 5 例が観察期間中に死亡した。なお，600 mg/kg および 800 mg/kg は毒性が発現したため，評価しなかった。

すべての時点において，ベンラファキシン投与群の染色体異常出現率は溶媒対照と同程度であった。一方，陽性対照では染色体異常出現率の著しい増加を認めた。

以上の成績より，ラット骨髄細胞を用いる *in vivo* 試験系においてベンラファキシンの染色体の構造異常や数的異常の誘発性は陰性と判断された。

4.2.2. マウスの骨髄細胞を用いる小核試験

4.2.3.3.2.2 報告書番号 GTR-23638，概要表 2.6.7 Table 16

ベンラファキシンの小核誘発性を *in vivo* で評価するために，マウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した。CD-1 マウス（雌雄各 5 匹/群/検査時点）にベンラファキシンを 0（溶媒対照），80，160 または 320 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与量はマウス単回経口投与毒性試験（2.6.6.2.1 項）の成績に基づいて設定した。すなわち，320 mg/kg/日で雌雄各 1/3 例の死亡がみられたことから，最高用量を 320 mg/kg とし，以下 160，80 および溶媒（イオン交換水）のみを投与する対照群を設けた。また，シクロホスファミド（80 mg/kg，単回経口投与）を陽性対照とした。ベンラファキシン投与群では，投与 24，48 および 72 時間後に，シクロホスファミド投与群では投与 24 時間後に大腿骨骨髄塗沫標本を作製し，小核出現率を求めた。加えて，全赤血球に対する多染性赤血球の割合も算出した。

320 mg/kg の雄 9 例および雌 4 例が投与後 2 時間以内に死亡した。320 mg/kg の全例で振戦および痙攣が投与直後に認められたが，生存例については投与後 24 時間までに回復した。

すべての観察時間において，ベンラファキシン投与群の小核出現率は溶媒対照群と同程度であった。一方，陽性対照では小核出現率の有意な増加が認められた。

以上の成績より，マウスの骨髄細胞を用いる *in vivo* 試験系においてベンラファキシンの小核誘発性は陰性と判断された。

5. がん原性試験

5.1. マウス

5.1.1. マウスがん原性用量設定試験

4.2.3.4.1.1 参考資料 GTR-18621，概要表 2.6.7 Table 17

CD-1 マウス（雌雄各 15 匹/群）にベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照：滅菌水），24，96，138，180 または 240 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間経口投与した。一般状態観察，体重および摂餌量測定，眼科学的検査，剖検，器官重量測定および病理組織学的検査を実施した。

試験期間中に溶媒対照群，96，180 および 240 mg/kg/日でそれぞれ 2，1，4 および 13 例が死亡した。このうち数例では剖検および病理組織学的検査で肺に急性のびまん性うっ血を認めたが，死因と考えられる病理組織学的変化はみられなかった。180 mg/kg/日以上で運動失調，振戦，間代性・強直性痙攣，自発運動量の亢進または低下，被毛の黄色化，および 240 mg/kg/日で散瞳および緩徐呼吸がみられた。

投与初期に軽度の体重抑制が対照群を含めて散発的にみられた。摂餌量，眼科学的検査，剖検，器官重量および病理組織学的検査にはベンラファキシン投与に関連した変化はみられなかった。

以上，180 mg/kg/日以上で間代性・強直性痙攣等がみられたことから，本試験における最大耐量は 138 mg/kg/日と考えられた。

5.1.2. マウス 18 ヵ月間がん原性試験

4.2.3.4.1.2 報告書番号 GTR-17646，概要表 2.6.7 Table 18

CD-1 マウス（雌雄各 60 匹/群，溶媒対照群は雌雄各 120 匹）にベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照），10，35 または 120 mg/kg/日の用量で 18 ヵ月間経口投与した。投与量はマウスを用いた 3 ヵ月間投与がん原性用量設定試験（2.6.6.5.1.1項）の成績に基づいて設定した。すなわち，マウスへの 3 ヵ月間のベンラファキシン投与により 180 mg/kg/日以上で間代性・強直性痙攣などの重篤な症状がみられ，138 mg/kg/日が最大耐量と考えられたことから，本試験の高用量を 120 mg/kg/日とし，以下 35，10 mg/kg/日および溶媒（イオン交換水）のみを投与する対照群と無処置対照群を設けた。死亡の有無，一般状態観察，腫瘤の触診，体重，摂餌量，血液学的検査，眼科学的検査，剖検，器官重量測定および病理組織学的検査を行った。

無処置対照群あるいは溶媒対照群と比較して 120 mg/kg/日の雄で生存率の低下が認められたが，雌の薬物投与群では認められなかった。すなわち，投与 78 週の生存率は雄の無処置対照群，溶媒対照群，10，35 および 120 mg/kg/日でそれぞれ 62%，57%，53%，60%および 30%，雌の無処置対照群，溶媒対照群，10，35 および 120 mg/kg/日でそれぞれ 60%，62%，60%，72%および 70%であった。主な死因は，雄では腎アミロイド症，腫瘍および尿路疾患であり，雌では卵巣血腫の破裂であった。120 mg/kg/日で自発運動量の亢進が認められた以外には，ベンラファキシン投与との関連が示唆される症状はみられなかった。

体重，摂餌量，血液学的検査，眼科学的検査，器官重量および剖検において，ベンラファキシン投与に起因した変化は認められなかった。

いずれのベンラファキシン投与群においても溶媒対照群と比較して腫瘍性病変の発生率の増加は認められなかった。

以上の成績より，ベンラファキシンはマウスにおいてがん原性を示さないと考えられた。

5.2. ラット

5.2.1. ラット 24 ヵ月間がん原性試験

4.2.3.4.1.3 報告書番号 GTR-18320，概要表 2.6.7 Table 19

Sprague Dawley ラット（雌雄各 70 匹/群，溶媒対照群は雌雄各 130 匹）にベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照），10，35 または 120 mg/kg/日の用量で 24 ヵ月間強制経口投与した。投与量はラットを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.1項）の成績に基づいて設定した。すなわち，170 mg/kg/日で死亡例，間代性･強直性痙攣，体重抑制が認められたことから，本試験の高用量を 120 mg/kg/日とし，以下 35，10 mg/kg/日ならびに溶媒（イオン交換水）のみを投与する対照群と無処置対照群を設けた。死亡の有無，一般状態，腫瘤の触診，体重・摂餌量の測定，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，眼科学的検査，剖検，器官重量測定および病理組織学的検査を行った。なお，雌雄 10 匹/群を投与 12 ヵ月に屠殺し，所定の検査に供した。最終投与後 24 時間の血漿を用いてベンラファキシン濃度を測定した。

投与 24 ヵ月の生存率は雄の無処置対照群，溶媒対照群，10，35 および 120 mg/kg/日でそれぞれ 55%，45%，32%，33%および 20%，雌の無処置対照群，溶媒対照群，10，35 および 120 mg/kg/日でそれぞれ 40%，47%，35%，37%および 25%で，無処置対照群あるいは溶媒対照群と比較して 120 mg/kg/日の雌雄で生存率の低下が認められた。一方，10 mg/kg/日および 35 mg/kg/日の生存率は無処置対照群あるいは溶媒対照群の値より低いものの，背景データの範囲内であったことからベンラファキシン投与による影響ではないと考えられた。本試験では 120 mg/kg/日で生存率の低下が認められたものの，18 ヵ月時点で約 50%が生存していたことから，同群を含めてがん原性評価が可能であると考えた[4]。なお，投与 12～24 ヵ月間の死亡は主に下垂体腺腫によるものであった。

120 mg/kg/日の雌雄で流涎および下腹部被毛の尿汚れがみられ，35 mg/kg/日以上では体重および摂餌量の減少または減少傾向がみられた。

その他の検査において，ベンラファキシン投与によると考えられる変化はなかった。また，いずれのベンラファキシン投与群においても腫瘍性病変の発生率の増加は認められなかった。

なお，120 mg/kg/日における最終投与後 24 時間での血漿中非結合型ベンラファキシン濃度は雌雄でそれぞれ 531 ng/mL および 99 ng/mL であり，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 1.7 倍および 0.32 倍であった。また薬物動態試験において雄の Sprague Dawley ラットにベンラファキシンを 120 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき（報告書番号 GTR-18356）および雌の Sprague Dawley ラットに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とき（GTR-15304）の曝露量に基づく用量比換算から，120 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの AUC24 は，雄で 9359 ng･hr/mL 程度，雌で 9155 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，雄で 1.6 倍，雌で 1.5 倍であった。

以上の成績より，ベンラファキシンはラットにおいてがん原性を示さないと考えられた。

6. 生殖発生毒性試験

6.1. ラット受胎能および一般生殖能試験

4.2.3.5.1.1 報告書番号 GTR-13878，概要表 2.6.7 Table 20

Sprague Dawley ラット（雌雄各 45 匹/群）にベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照），10，30 または 60 mg/kg/日の用量で，雄は交配開始前 75 日から剖検（雌の分娩）前日まで，雌は交配開始 19 日前から妊娠 20 日（21～24 匹/群：帝王切開群）あるいは分娩後 21 日（17～19 匹/群：分娩群）まで強制経口投与した。投与量はラット 28 日間経口投与用量設定試験（2.6.6.3.1.1 項）の成績に基づいて設定した。すなわち，100 mg/kg/日以上で流涎および雌での摂餌量の減少が，30 mg/kg/日では散瞳のみが認められたことから，本試験の高用量を 60 mg/kg/日とし，以下 30，10 mg/kg/日および溶媒（滅菌水）のみを投与する対照群ならびに無処置対照群を設けた。雄の一般状態観察，体重および摂餌量測定，ならびに妊娠 20 日まで雌の一般状態観察，体重・摂餌量・摂水量の測定および性周期観察を行い，帝王切開時には黄体数，生存胎児数，死亡胎児数，早期および後期吸収胚数，着床数，胎児の頭尾長および体重測定，性別判定ならびに外表，内臓および骨格検査を実施した。分娩後 21 日に剖検した母動物については，一般状態観察，分娩した新生児の性別判定，外表検査，死産胎児数および生存胎児数測定を行い，出生児は生後 4 日に同腹雌雄各 4 例を選んだ。F_1 出生児については，一般状態観察，体重測定，行動および発達観察ならびに離乳後生存および生殖能力検査を実施した。

無処置の雌 1 例，30 mg/kg/日の雄 1 例，60 mg/kg/日の雌 1 例が死亡発見され，剖検で膀胱拡張，腎盂拡張，腎臓の白色点あるいは白色領域，腎臓粗造あるいは陥凹などがみられた。本系統のラットでは自然発生性の腎障害が知られており[5]，また腎臓粗造と腎盂拡張は計画屠殺した無処置対照群または溶媒対照群でも認められていることから，自然発生性の腎障害がこれらの動物の死因であり，ベンラファキシン投与との関連性はないと考えられた。

一般状態観察では，ベンラファキシン投与群の雌雄の親動物に散瞳，流涎とそれに伴う鼻口周囲の汚れ，下腹部被毛の尿汚れが認められたが，これらは無処置または溶媒対照群でも認められており，10 mg/kg/日および 30 mg/kg/日の変化は軽度であった。散瞳および流涎は薬理作用に起因するものと考えられた。

雄親動物では，いずれの群においても体重，摂餌量，授胎率および剖検所見に変化は認められなかった。

母動物では，60 mg/kg/日で体重抑制（妊娠 20 日）および摂餌量減少（投与 1～2 週，妊娠 16～20 日）が認められたが，いずれの群においても受胎率，黄体数，着床数，胚死亡率などにベンラファキシン投与による影響は認められなかった。

帝王切開群では，30 mg/kg/日および 60 mg/kg/日で有意な胎児体重抑制および頭尾長の低下傾向が認められたものの，変化の程度はわずかであり背景データの範囲内であった。生存胎児数，性比，外表，内臓および骨格検査でベンラファキシン投与による影響は認められなかった。

分娩群では，ベンラファキシン投与群で死亡出生児数の有意な増加がみられたが，その数値は無処置対照群とほぼ同等で，これは溶媒対照群での死亡出生児数が 1 匹しか認められなかったことによるものと考えられた。F_1 出生児の一般状態観察，体重，行動および発達観察ならびに離乳後生存および生殖能力検査において，ベンラファキシン投与による影響は認められなかった。

以上のように，母動物では 60 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う体重抑制が認められ，雄親動物では 60 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性はみられなかったことから，母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg/日，雄親動物の一般毒性に関する無毒性量は 60 mg/kg/日であると考えられた。また，いずれの用量においても親動物の生殖能および F_1 次世代動物への明らかな影響は認められ

ていないことから，雌雄の生殖能および F_1 次世代動物に対する無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。

本試験において TK 試験は実施していないが，薬物動態試験（報告書番号 GTR-18356）において雄の Sprague Dawley ラットにベンラファキシンを 35 mg/kg/日の用量で単回経口投与したときの曝露量に基づく用量比換算から，雄親動物の一般毒性および雄生殖能に対する無毒性量である 60 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 1770 ng/mL および 2037 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 5.7 倍および 0.3 倍であった。また，薬物動態試験（報告書番号 GTR-15304）において雌の Sprague Dawley ラットに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ときの曝露量に基づく用量比換算から，雌生殖能および F_1 次世代動物に対する無毒性量である 60 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 2468 ng/mL および 4578 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 8.0 倍および 0.8 倍であった。また，母動物の一般毒性に関する無毒性量である 30 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 1234 ng/mL および 2289 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 4.0 倍および 0.4 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を 50 kg のヒトに投与した場合の体表面積換算における雄親動物の一般毒性，雌雄生殖能および F_1 次世代動物に対する安全域は 0.8 倍，母動物の一般毒性に対する安全域は 0.4 倍であった。

6.2. ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験

4.2.3.5.2.1 参考資料 GTR-13808，概要表 2.6.7 Table 21

Sprague Dawley ラット（雌 5 匹/群）にベンラファキシンを 0（溶媒対照：滅菌水），24，96，192，282 および 384 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に強制経口投与した。一般状態観察，体重および摂餌量測定を行い，妊娠 20 日に帝王切開して黄体数，生存胎児数，死亡胎児数，早期および後期吸収胚数，着床数および胎児体重の測定，性別判定ならびに外表検査を実施した。

母動物に死亡は認められなかった。192 mg/kg/日以上で下腹部の被毛の尿汚れ，自発運動量の減少および散瞳，282 mg/kg/日以上で流涙，192 mg/kg/日および 282 mg/kg/日で過度の流涎がみられた。また，96 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重抑制がみられた。着床後胚死亡率の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が 384 mg/kg/日でみられ，用量依存的な胎児体重抑制がすべてのベンラファキシン投与群でみられた。

6.3. ラット胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.5.2.2 報告書番号 GTR-13809，概要表 2.6.7 Table 22

Sprague Dawley ラット（雌 25 匹/群）にベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照），20，40 および 80 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に強制経口投与した。投与量はラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（2.6.6.6.2項）の成績に基づいて設定した。すなわち，母動物では摂餌量減少を伴う体重抑制が 96 mg/kg/日以上で，胎児の体重抑制が 24 mg/kg/日以上で認められたことから，本試験の高用量を母動物に軽度な体重抑制が生じることが期待される 80 mg/kg/日とし，以下 40，20 mg/kg/日および溶媒（滅菌水）のみを投与する対照群ならびに無処置対照群を設けた。一般状態観察，体重および摂餌量測定を行い，妊娠 20 日に帝王切開して黄体数，生存胎児数，死亡胎児数，早期および後期吸収胚数，着床数および胎児体重の測定，性別判定ならびに外表，内臓および骨格検査を実施した。

母動物に死亡や流産は認められなかった。一般状態観察では，すべてのベンラファキシン投与群で散瞳，40 mg/kg/日以上に流涎が観察された。流涎および散瞳は，薬理作用に起因した所見と考えられ，毒性学的意義は乏しいものと考えられた。80 mg/kg/日の母動物で投与期間中に摂餌量減

少傾向がみられたものの，体重変化は認められなかった。剖検ではベンラファキシン投与による変化は認められなかった。

胎児では，80 mg/kg/日に有意な体重抑制が認められたが，変化の程度はわずかであり背景データの範囲内であった。生存胎児数，性比，外表，内臓および骨格検査にベンラファキシン投与による影響は認められなかった。また，ベンラファキシンによる催奇形性は認められなかった。

以上，80 mg/kg/日まで母動物および胎児に明らかな影響がみられなかったことから，母動物の一般毒性，生殖に及ぼす影響および胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 80 mg/kg/日と考えられた。

本試験において TK 試験は実施していないが，薬物動態試験（報告書番号 GTR-15304）において雌の Sprague Dawley ラットにベンラファキシンを 22.1 mg/kg/日の用量で単回経口投与したときの曝露量に基づく用量比換算から，母動物の一般毒性，生殖に及ぼす影響および胚・胎児発生に関する無毒性量である 80 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 3291 ng/mL および 6103 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 11 倍および 1.0 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を 50 kg のヒトに投与した場合の体表面積換算における母動物の一般毒性，生殖に及ぼす影響および胚・胎児発生に対する安全域は 1.0 倍であった。

6.4. ウサギ胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.5.2.3 参考資料 GTR-12657，概要表 2.6.7 Table 23

Dutch ウサギ（雌 18 匹/群）に，ベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照），15，30 または 90 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に経口投与した。投与量はウサギの器官形成期投与用量設定試験（4.2.3.5.2.3 参考資料 GTR-12657 : 48，92，134，171，205 mg/kg/日）をもとに設定した。すなわち，92 mg/kg/日では母動物の死亡および胚胎児の生存率の低下がみられ，48 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重抑制が認められたことから，本試験の高用量を 90 mg/kg/日とし，以下 30，15 mg/kg/日および溶媒（イオン交換水）のみを投与する対照群ならびに無処置群を設けた。一般状態観察，体重および摂餌量測定を行い，妊娠 29 日に帝王切開して同腹児数，生存胎児数，吸収胚数および死亡胎児数，胎児体重および胎盤重量の測定，性別判定ならびに外表，内臓および骨格検査を実施した。

母動物ではベンラファキシン投与に起因する死亡や流産は認められなかった。なお，投与過誤により溶媒対照群の 2 例，15 mg/kg/日および 30 mg/kg/日の各 1 例が死亡した。

一般状態観察では，投与期間中に 90 mg/kg/日で糞便減少または無便，耳介冷触感の発現頻度上昇および摂餌量減少を伴う体重抑制がみられた。その他の検査項目にベンラファキシン投与による母動物への影響は認められなかった。

胎児では，90 mg/kg/日に吸収胚数の増加がみられたが，用量依存性はなく有意差もみられなかった。胎児体重，生存胎児数，胎盤重量および性比にベンラファキシン投与による影響は認められなかった。なお，外表検査では，90 mg/kg/日の 1 例に重複奇形（象鼻，単眼，無顎および無口）がみられたが，同腹児および同群の他の胎児には異常が認められていないこと，ウサギでは無眼症を伴う象鼻が自然発生奇形としてみられることから[6]，これは偶発的で毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。内臓検査では，心臓の W 字型心尖発現率の上昇傾向が用量依存的にみられたが，統計学的な有意差はなかったことから，毒性学的意義の乏しいものと考えられた。骨格検査でも骨化遅延，骨格の変異または奇形は認められず，ベンラファキシンには催奇形性がないものと考えられた。

以上の成績より，90 mg/kg/日で母動物の体重抑制が認められたことから，母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg/日，母動物の生殖および胚・胎児発生に関する無毒性量は 90 mg/kg/日と考えられた。

6.5. ラット周産期および授乳期投与試験

4.2.3.5.3.1 報告書番号 GTR-16269，概要表 2.6.7 Table 24

Sprague Dawley ラット（雌 20 匹/群）に，ベンラファキシンを 0（無処置対照），0（溶媒対照），10，30 または 80 mg/kg/日の用量で妊娠 15 日～分娩後 20 日まで経口投与した。投与量はこれまでに実施したラットの毒性試験の成績に基づいて設定した。すなわち，ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.1項）の 170 mg/kg/日の雌で死亡例が認められ，ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（2.6.6.6.2項）で母動物に摂餌量減少を伴う体重抑制が 96 mg/kg/日以上でみられたことから，本試験の高用量を母動物が死亡することなく軽度な体重抑制が生じることが期待される 80 mg/kg/日とし，以下 30，10 mg/kg/日および溶媒（蒸留水）のみを投与する対照群ならびに無処置対照群を設けた。母動物の一般状態観察，体重・摂餌量の測定，妊娠，分娩および授乳ならびに離乳前の F_1 出生児の後期胎児発達および生存率を評価した。離乳後の F_1 出生児（雌雄 20 匹/群）については，一般状態観察，体重測定，眼科学的検査，聴覚機能，学習・記憶，生殖能力検査および剖検を実施した。

母動物に死亡，流産または分娩異常は認められなかった。一般状態観察では，80 mg/kg/日に流涎がみられた。体重および摂餌量では，妊娠 15～20 日に 80 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う有意な体重増加抑制がみられた。妊娠期間および剖検においてベンラファキシン投与による影響は認められなかった。

離乳前の F_1 出生児では，30 mg/kg/日以上で離乳までの累積生存率および出生児体重の低下，80 mg/kg/日で出生率および生後 4 日までの生存率の有意な減少がみられた。これら F_1 出生児への影響は，出生前の児への影響を反映したものである可能性が高いと考えられた。また，80 mg/kg/日では胃内に乳汁がみられない出生児数および喰殺痕の増加が認められ，母動物の哺育放棄の可能性が示唆された。なお，催奇形性はみられなかった。

離乳後の F_1 出生児では，30 mg/kg/日以上の雄で 4～8 週齢に有意な体重抑制がみられた。80 mg/kg/日の雌では 4 週齢から妊娠 13 日まで試験期間を通した有意な体重抑制が認められた。これらは，出生時の体重抑制に起因しているものと考えられた。なお，80 mg/kg/日の雌では 4～8 週齢で体重増加抑制が認められたものの，無処置対照との有意差はなかった。一般状態観察，眼科学的検査，聴覚機能，学習・記憶，生殖能力検査および剖検ならびに F_2 胎児にベンラファキシン投与による影響は認められなかった。

以上のように，80 mg/kg/日の母動物で体重増加抑制および哺育放棄が，30 mg/kg/日以上で胎児の離乳前生存率の低下ならびに体重抑制が認められたことから，母動物の一般毒性および生殖能に関する無毒性量は 30 mg/kg/日，次世代発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

本試験において TK 試験は実施していないが，薬物動態試験（報告書番号 GTR-15304）において雌の Sprague Dawley ラットにベンラファキシンを 22.1 mg/kg/日の用量で単回経口投与したときの曝露量に基づく用量比換算から，母動物の一般毒性および生殖能に関する無毒性量である 30 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 1234 ng/mL および 2289 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 4.0 倍および 0.4 倍であった。また，次世代発生に関する無毒性量である 10 mg/kg/日における非結合型ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{24} はそれぞれ 411 ng/mL および 763 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 1.3 倍および 0.1 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を 50 kg のヒトに投与した場合の体表面積換算に

おける母動物の一般毒性および生殖能に対する安全域は 0.4 倍，次世代発生に対する安全域は 0.1 倍であった。

7. 局所刺激性試験

ベンラファキシンは経口投与製剤であることから，局所刺激性試験は実施しなかった。

8. その他の毒性試験

8.1. 依存性試験

8.1.1. ラット身体依存性用量設定試験

4.2.3.7.4.1 報告書番号 RPT-67101，概要表 2.6.7 Table 25

身体依存性試験に用いる用量を選定するため，1 週間混餌投与による用量設定試験を実施した。Sprague Dawley ラット（雄各 5 匹/群）にベンラファキシンを 0（対照），0.12，0.36，1.2，3.6 または 12.0 mg/g 飼料の混餌用量で 1 週間摂取させた。また飼料のみを投与する対照群を設けた。なお，試験 8 日（投与最終日の翌日）の午前および午後にベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度を測定した。

ベンラファキシンの摂取量は，0.12 mg/g 飼料群で 9.1～10.1 mg/kg/日，0.36 mg/g 飼料群で 26.3～29.8 mg/kg/日，1.2 mg/g 飼料群で 88.8～99.6 mg/kg/日，3.6 mg/g 飼料群で 240.9～260.0 mg/kg/日および 12.0 mg/g 飼料群では 299.0～454.2 mg/kg/日であった。

12.0 mg/g 飼料群で立毛および糞便減少が認められた。また 12.0 mg/g 飼料群では摂餌量減少を伴う有意な体重抑制（-28.4%；以下，対照群との比較）がみられた。3.6 mg/g 飼料群においても軽微な摂餌量低下を伴う軽微な体重抑制（-6.2%）が認められたものの有意差は認められなかった。

なお，0.12，0.36，1.2，3.6 および 12.0 mg/g 飼料群のベンラファキシンの平均血漿中濃度は，試験 8 日の午前（8:00）ではそれぞれ 0（検出限界以下），11.3，86.5，249 および 810 ng/mL，午後（18:00）ではそれぞれ 0，0，0，29.7 および 348 ng/mL であった。また ODV の平均血漿中濃度は，試験 8 日の午前（8:00）ではそれぞれ 0，0，50.5，211 および 1000 ng/mL，午後（18:00）ではそれぞれ 0，0，0，51.5 および 418 ng/mL であった。

以上，12.0 mg/g 飼料群では体重抑制が認められ，その程度から用量制限毒性と考えられた。また 3.6 mg/g 飼料群では臨床用量における推定曝露量と同程度の曝露量が得られた。

8.1.2. ラット身体依存性試験

4.2.3.7.4.2 報告書番号 RPT-67100，概要表 2.6.7 Table 26

Sprague Dawley ラット（雄 10 匹/群）にベンラファキシンを 0（対照），1.8 または 3.6 mg/g 飼料の混餌用量で 4 週間摂取させ，ベンラファキシンの身体依存性を評価した。用量はラットを用いた身体依存性用量設定試験（2.6.6.8.1.1項）の成績に基づいて設定した。すなわち，3.6 mg/g 飼料群では臨床推定曝露量と同程度の曝露量において有意差を伴わない軽度の体重抑制および摂餌量の減少がみられたことから，本試験における高用量を 3.6 mg/g 飼料とし，以下 1.8 mg/g 飼料群および飼料のみを投与する対照群を設けた。また，ジアゼパム 2，4，6 および 8 mg/g 飼料を 1 週間間隔で漸増摂取させる陽性対照群を設けた。4 週間の投与期間終了後に退薬症候を観察するため，薬物混餌を飼料のみに置き換えて 1 週間の休薬期間を設け，中枢神経系に関連する一般状態観察および摂餌量・体重の測定を行った。なお，3.6 mg/g 飼料群については 10 匹のサテライト群を設け，投与 14 日および 28 日の午前または午後にベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度を測定した。

ベンラファキシンの摂取量は，1.8 mg/g 飼料群で 112.3～157.0 mg/kg/日，3.6 mg/g 飼料群では 221.0～297.9 mg/kg/日であり，血漿中濃度測定群（3.6 mg/g 飼料投与）では，206.8～309.0 mg/kg/日，ジアゼパム群では 153.1～513.6 mg/kg/日であった。

ベンラファキシン投与群では，投与期間中に中枢神経系に関連する一般状態の変化は認められなかったが，摂餌量減少を伴う体重抑制（-7.8%～-16.8%；以下，対照群との比較）がみられた。休

薬期間中には摂餌量は対照群と同程度まで回復し，体重の増加傾向もみられ，退薬症候は認められなかった。一方，ジアゼパム群では投与期間中の反応性亢進，摂餌量減少を伴う体重抑制（-15.9%）がみられ，休薬期間中には退薬症候として反応性亢進および摂餌量減少を伴う体重減少（最大-4.1%；同群の投与最終日の値との比較）が認められた。

3.6 mg/g 飼料群のベンラファキシンの平均血漿中濃度は，投与 14 日の午前（8:00）は 444 ng/mL，午後（18:00）は 274 ng/mL，投与 28 日の午前は 372 ng/mL，午後は 143 ng/mL であった。また，3.6 mg/g 飼料群の ODV の血漿中濃度は，投与 14 日の午前は 351 ng/mL，午後は 179 ng/mL，投与 28 日の午前は 309 ng/mL，午後は 114 ng/mL であった。なお，3.6 mg/g 飼料群のベンラファキシンおよび ODV の曝露量は，臨床用量における推定曝露量と同程度であった。

以上の結果から，ベンラファキシンはラットにおいて身体依存性を示さないと考えられた。

8.1.3. サル薬物自己投与試験

4.2.3.7.4.3 報告書番号 RPT-67102，概要表 2.6.7 Table 27

アカゲザルを用いた薬物自己投与試験によりベンラファキシンの強化効果を評価した。まず，Phase 1A 試験としてベンラファキシンを 0（溶媒対照：4 匹）および 2.5，5 または 10 mg/kg の用量（2 匹/群，10 mg/kg：1 匹）で単回静脈内投与し中枢神経系に関連する一般状態観察を実施した。11 日間の休薬後，Phase 1B 試験としてベンラファキシンを 0.25，0.5 または 1 mg/kg（2 匹/群）を単回静脈内投与し，ベンラファキシンの血漿中濃度測定を行った。Phase 2 試験では 2 時間および 24 時間の静脈内自己投与試験を実施した。2 時間自己投与試験では，Phase 1 試験の結果を基に，サル 4 匹にベンラファキシンを 1.0，0.5，0.25，0.125 および 0.06 mg/kg の用量で漸減投与し，中枢神経症状の観察および 1 日 2 時間，連続 4 日間自己投与回数の計測を行った。24 時間自己投与試験では，2 時間自己投与試験の結果を基に，別のサル 4 匹にベンラファキシンを 0.5，0.25 および 0.125 mg/kg の用量での漸減投与により 1 日 24 時間，連続 2 週間自己投与させ，強化効果の有無（10 回/日を超える自己投与回数が 5 日間以上連続した場合，強化効果陽性と判定）と中枢神経症状の観察を行った。さらに，0.125 mg/kg 投与を終了した 2 匹について生理食塩液の自己投与を連続 1 週間実施し，退薬症候およびベンラファキシンに対する探索行動の有無を調べた。なお，Phase 2 試験で用いた動物については，ペントバルビタールで強化効果がみられ，生理食塩液では強化効果はみられないことを事前に確認し，自己投与試験に供した。

Phase 1A：5 mg/kg 群の 1 例で投与直後に軽度な流涎がみられた。10 mg/kg 群では痙攣，散瞳，流涎，運動低下，横臥，閉眼，うずくまり，反応性低下，運動失調，動作緩慢，顔面の紅潮，および摂餌量の減少がみられた。

Phase 1B：投与後 5 分のベンラファキシンの血漿中濃度は，0.25，0.5 および 1 mg/kg でそれぞれ 66.5，120 および 322 ng/mL であった。臨床におけるベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与時の推定 C_{max} が約 90 ng/mL であることから，Phase 2 試験の 2 時間自己投与試験で用いる用量を 0.06，0.125，0.25，0.5 および 1.0 mg/kg とした。

Phase 2，2 時間自己投与試験：ベンラファキシン投与により，3/4 例で自己投与回数の増加（≥11 回/2 時間）が認められ，散瞳，摂餌量の減少および筋攣縮がみられた。このうち，2/3 例では 0.5 mg/kg，1/3 例では 0.125 mg/kg において摂取回数のピークがみられ，逆 U 字型の用量反応性を示した。この結果から，24 時間自己投与試験の用量を 0.5, 0.25 または 0.125 mg/kg に設定した。

Phase 2，24 時間自己投与試験：0.5，0.25 または 0.125 mg/kg で，3/4 例で自己投与回数の増加がみられ，ベンラファキシンは強化効果陽性と判定された。当該試験における自己投与回数の変化も概ね逆 U 字型の用量反応性を示し，他の強化効果を有する薬物[7]と同様の傾向が確認された。なお，ベンラファキシン自己投与はほとんどが室内照明時間帯に限られていた。強化効果が認められた

個体では，散瞳，流涎，持続的な運動，および敏捷な運動などがみられた。また，休薬開始後において退薬症候および探索行動は認められなかった。

以上の成績より，ベンラファキシンは強化効果を有すると判断されたものの，休薬による退薬症候や探索行動は認められなかった。

8.2. 代謝物の毒性試験

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（ODV）は，ベンラファキシンと同様に薬理活性を持つが，動物ではベンラファキシン投与では十分な曝露量が得られないことから，ODV のラットを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験，イヌを用いた 9 ヵ月間経口投与毒性試験，ラット 24 ヵ月間経口投与がん原性試験，ラット受胎能および発生毒性に関する試験ならびにラット胚・胎児発生毒性試験の試験成績を示した。

8.2.1. ODV のラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験

4.2.3.7.5.1 報告書番号 RPT-49309，概要表 2.6.7 Table 28

Sprague Dawley ラット（雌雄各 20 匹/群）に ODV を 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含むイオン交換水），30，100 または 300 mg/kg/日の用量で 6 ヵ月間強制経口投与した。一般状態観察，体重･摂餌量の測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。加えて TK 群（雌雄各 9 匹/群）を設け，投与 102 日の血漿を用いて ODV 濃度を測定した。

投与に関連した死亡例は認められなかった。なお，投与期間中に 4 例の死亡例が認められたが，3 例（対照群の雄 1 例，30 mg/kg/日の雄 1 例，300 mg/kg/日の雌 1 例）は投与過誤，100 mg/kg/日の雄 1 例は自然発生性の下部尿路疾患（膀胱および前立腺の炎症）による衰弱により安楽殺した。

100 mg/kg/日の雌 2 例および 300 mg/kg/日の雌雄で流涎が認められたが，薬理作用に起因した軽度な変化と考えられ，毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。

300 mg/kg/日の雄では，投与終了時に摂餌量減少を伴う有意な体重抑制（-10%：以下，対照群との比較）がみられた。

血液学的検査では，30 mg/kg/日以上で，網状赤血球数（-7%～-47%）および白血球数（-9%～-22%）の減少が投与 13 週および 26 週に認められたが，赤血球パラメータおよび個々の白血球サブタイプに変化が認められていないことから，毒性学的意義は乏しいものと考えられた。

血液生化学的検査では，30 mg/kg/日以上の雌でコレステロールの減少が投与 13 週（-16%～-21%）および投与 26 週（-14%～-18%；300 mg/kg/日を除く），100 mg/kg/日以上の雄でトリグリセリドの減少が投与 13 週（-21%～-29%）および 26 週（-15%～-20%），100 mg/kg/日以上の雌でカリウム増加が投与 26 週（+14%～+15%），300 mg/kg/日の雄および 100 mg/kg/日以上の雌でアルカリホスファターゼ増加が投与 13 週（それぞれ+20%および+19%）および投与 26 週（それぞれ+31%および+17%～+27%）に認められたが，これらの変化の程度は小さく，関連した病理組織学的検査もみられなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。

眼科学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査において ODV 投与に関連した所見は認められなかった。

以上，300 mg/kg/日の雄で体重抑制が認められ，雌では 300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化が認められなかったことから，本試験の無毒性量は，雄で 100 mg/kg/日，雌で 300 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における非結合型 ODV の C_{max} および AUC_{24} は雄でそれぞれ 1244 ng/mL および 6788 ng･hr/mL，雌でそれぞれ 4973 ng/mL および 46423 ng･hr/mL であり，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，雄ではそれぞれ 3.3 倍および 0.8 倍，雌ではそれぞれ 13 倍および 5.7 倍であった。

8.2.2. ODV のイヌ 9 ヵ月間経口投与毒性試験

4.2.3.7.5.3 報告書番号 RPT-49456，概要表 2.6.7 Table 29

ビーグル犬（雌雄各 4 匹/群）に ODV を 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含むイオン交換水），5, 15 または 50 mg/kg/日の用量で 9 ヵ月間強制経口投与した。死亡の有無，一般状態観察，体重･摂餌量の測定，心拍数・血圧の測定，心電図検査，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を実施した。投与 1 日および 267 日の血漿中 ODV 濃度を測定した。

投与期間中に死亡は認められなかった。15 mg/kg/日以上で腹部発赤が投与 1 ヵ月まで，50 mg/kg/日で耳介・鼻面の発赤が散発的に，自発運動量の減少が投与 1 日にみられたが，これらの症状はいずれも一過性ないし散発性で軽度なものであったことから，毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

体重，摂餌量，眼科学的検査，心血管系パラメータ，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検および病理組織学的検査では，投与に関連した変化は認められなかった。

以上，最高用量である 50 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化が認められなかったことから，本試験の無毒性量は，50 mg/kg/日と判断した。無毒性量における非結合型 ODV の C_{max} および AUC_{24} は雄でそれぞれ 4826 ng/mL および 11869 ng･hr/mL，雌でそれぞれ 5423 ng/mL および 11087 ng･hr/mL であり，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，雄ではそれぞれ 13 倍および 1.5 倍，雌ではそれぞれ 15 倍および 1.4 倍であった。

8.2.3. ODV のラット 24 ヵ月間経口投与がん原性試験

4.2.3.7.5.5 報告書番号 RPT-57596，概要表 2.6.7 Table 30

Sprague Dawley ラット（雌雄各 60 匹/群，溶媒対照群は雌雄各 120 匹）に，ODV を雄には 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水），30，100 または 300 mg/kg/日の用量で，雌には 0（溶媒対照），50，150 または 500 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 24 ヵ月間強制経口投与した。死亡の有無，一般状態観察，腫瘤の触診，体重，摂餌量，血液学的検査，剖検および病理組織学的検査を行った。投与終了時（投与 716 日または 729 日）の血漿を用いて ODV 濃度を測定した。

ODV 投与群における生存率は，対照群と比較して有意差は認められなかった。すなわち，Kaplan Meier 法に基づいて算出した生存率は，雄の溶媒対照群，30，100 および 300 mg/kg/日でそれぞれ 31%, 40%, 30%および 38%, 雌の溶媒対照群，50, 150 および 500 mg/kg/日でそれぞれ 29%, 25%, 26%および 25%であった。

雄の対照群および ODV 投与群の主な死因は，腫瘍（下垂体腺腫，組織球肉腫，リンパ腫，血管肉腫，皮下線維腫，線維肉腫，神経線維肉腫および乳腺線維腺腫）であった。腎疾患，下部尿路疾患および投与過誤が死因となった例もみられた。雌の対照群および ODV 投与群の主な死因は，腫瘍（主に下垂体および乳腺）であった。

流涎および眼周囲赤色物（紅涙）または鼻周囲赤色物が，雌雄ともに対照群よりも ODV 投与群で高頻度に認められた。なお，眼周囲赤色物（紅涙）はラット特異的なストレスに対する非特異的反応とされており[8]，鼻周囲赤色物も紅涙に伴う二次的な症状であることから，毒性学的意義のある変化とは考えなかった。ODV 投与群の体重は雌雄とも投与期間を通して概して用量依存的な抑制傾向を示し，投与終了時には，雄の 300 mg/kg/日および雌の 500 mg/kg/日で体重抑制（それぞれ -10%および-16%；以下，対照群との比較）が認められた。また，雄の 100 mg/kg/日以上ならびに雌の 150 mg/kg/日以上で摂餌量の減少がみられた。この摂餌量の減少は ODV 投与に起因したものと考えられ，体重抑制の原因と考えられた。

血液学的検査（投与 52 週）および剖検では，ODV 投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査では，500 mg/kg/日の雌で網膜変性（萎縮）の増加傾向が認められた。この網膜変性は，アルビノラットでよくみられる光曝露による網膜変性の特徴を示しており，ODV の薬理作用である散瞳により網膜における光曝露量が増加したことに起因[9]するものと推察された。

ODV 投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は，雌雄いずれのラットにもみられなかった。30 mg/kg/日の雄で，副腎髄質の良性褐色細胞腫の発生頻度に，2 群間検定で有意な増加（$p \leq 0.025$）が認められたが，傾向検定では有意差は認められず（$p = 0.840$），発生頻度も背景データの範囲内であったため，ODV 投与とは関連がない変化と考えられた。なお，ODV 投与群の雌では乳腺線維腺腫の発生率の有意な減少が認められた。

以上の成績より，ODV はラットにおいてがん原性を示さないと考えられた。また，投与終期の投与後 1 時間の血漿中非結合型 ODV 濃度は 300 mg/kg/日の雄および 500 mg/kg/日の雌で，それぞれ 18333 ng/mL および 22970 ng/mL であり，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 49 倍および 61 倍であった。また雌雄 Sprague Dawley ラットに ODV を 300 mg/kg/日の用量で 6 ヵ月間反復経口投与したとき（報告書番号 RPT-49309）の曝露量に基づく用量比換算から，300 mg/kg/日の雄および 500 mg/kg/日の雌における非結合型 ODV の AUC24 は，それぞれ 34071 ng･hr/mL 程度および 77372 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 4.2 倍および 9.5 倍であった。

8.2.4. ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験

4.2.3.7.5.7 報告書番号 RPT-46325，概要表 2.6.7 Table 31

Sprague Dawley ラット（雌雄各 25 匹/群）に ODV を 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水），30，100 または 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。雄には投与群の雌との交配開始 4 週間前から剖検前日までの 18 週間，雌には投与群の雄との交配開始 2 週間前から妊娠 20 日までの約 5～6 週間投与を行った。まず，ODV をそれぞれ 4 週および 2 週間投与した雄および雌を交配させたが，妊娠率の低下がみられたため，投与開始から 13 週間経過した雄を，別途無処置群の雌と交配させ，交尾能および受胎能への影響を検討した。死亡の有無，一般状態，体重および摂餌量（雄および ODV 投与群の雌）を観察・測定し，性周期（ODV 投与群の雌），生殖能パラメータ（交尾率，受胎率および交尾成立までの日数），妊娠子宮重量，妊娠 21 日の帝王切開パラメータ（黄体数，生存胎児数，胚・胎児死亡率），剖検，雄性生殖器官（精巣，精巣上体，精嚢および前立腺）の重量および病理組織学的検査，胎盤外観，胎児性別，胎児重量，胎児外表および口腔検査，ならびに胎児内臓および骨格検査（ODV 投与群の雌の胎児のみ）を実施した。無処置雌と交配させた雄（21 例/群）および TK 群の雌（妊娠 6～17 日に 30，100 または 300 mg/kg/日を投与，9 例/群）から採血を実施し，血漿中 ODV 濃度を測定した。

ODV 投与に関連した死亡は認められなかった。300 mg/kg/日の雄 2 例が，ODV 投与群の雌との交配前に死亡した。これらの死亡例は投与過誤によるものか，もしくは当該動物以外では認められなかった腎臓の自然発生病変に関連するものと考えられた。これら 2 例の雄と交配予定の 300 mg/kg/日の雌 2 例は，交配前に安楽殺した。TK 群の雌の 100 mg/kg/日において採血後に認められた 1 例の死亡は，偶発的なものと判断した。

一般状態変化として，30 mg/kg/日以上で流涎の増加が，30 mg/kg/日以上の雄および 100 mg/kg/日以上の雌で鼻口周囲赤色物が，100 mg/kg/日以上で対側性前肢足踏みが，300 mg/kg/日の雄で眼周囲赤色物が，300 mg/kg/日の雌雄で会陰部被毛黄色化が認められた。対側性前肢足踏みはセロトニン活性の増加により誘発されることから[10,11]，この変化はいずれも薬理作用によるものと考えられた。

300 mg/kg/日の雄では，投与 4 週（雌との交配開始前）に摂餌量の減少を伴う有意な体重増加抑制（-15%：以下，対照群との比較）がみられた。さらに，30 mg/kg/日以上で投与 13 週（無処置雌との交配開始前）および 18 週に用量依存的な体重増加抑制（それぞれ-7%～-20%および-9%～-24%）が認められた。投与終了時の ODV 投与群の雄の体重は，対照群と比較して 30，100 および 300 mg/kg/日でそれぞれ-4%，-5%および-11%低値であった。

100 mg/kg/日および 300 mg/kg/日の雌では，投与 1 週に摂餌量の減少がみられたが，交配開始前 2 週間の体重への影響は認められなかった。妊娠 0～20 日に，300 mg/kg/日の雌で摂餌量減少を伴う体重増加抑制（-19%）が認められ，妊娠子宮重量の減少も認められた。100 mg/kg/日および 300 mg/kg/日の雌では，対照群と比較して補正妊娠期体重増加量（妊娠子宮重量を差し引いた値）の減少（それぞれ-19%および-27%）が認められた。30 mg/kg/日以上の雌では，着床前期間中（妊娠 0～5 日）に摂餌量の減少（-6%～-19%）が認められた。

30 mg/kg/日以上の雄において，用量依存的な前立腺の絶対重量および体重比相対重量の減少が認められたが, 30 mg/kg/日では関連する病理組織学的変化はみられなかった。100 mg/kg/日以上では，前立腺重量の減少に関連して，ごく軽度の前立腺萎縮の発生頻度が増加した。いずれの用量においても，精巣上体，精嚢および精巣における器官重量，剖検所見および病理組織学的検査に関する変化は認められなかった。

30 mg/kg/日以上の雌では，性周期の変動（性周期が 7 日間以上）を示す個体の発現頻度が増加した。対照群，30，100 および 300 mg/kg/日における性周期の変動の発現頻度はそれぞれ 2/25 例，11/25 例，9/25 例および 15/25 例であった。性周期の変動に関連した変化として，発情期の継続および消失がみられた。ODV 投与群の雌雄を交配させた場合, 交尾率に影響は認められなかったが，交配成立までの期間が全用量で増加（対照群の 2.23 日に対して，平均 4.13～5.05 日）した。セロトニン活性は雌ラットの性周期に影響し[12,13]，雌雄ラットの性行動を阻害する[14,15,16,17,18]可能性があることから，性周期の変動と交尾成立までの日数の延長は，ODV の薬理作用に関連するものと推察された。

雌雄それぞれに 0, 30, 100 または 300 mg/kg/日を投与し交配させた場合, 受胎率はそれぞれ 100%, 96%, 83%および 50%で, 100 mg/kg/日および 300 mg/kg/日の受胎率は対照群と比較し有意に低かった。0，30，100 または 300 mg/kg/日を投与した雄と無処置の雌を交配させた場合，交尾率，交尾成立までの日数および受胎率のいずれにおいても変化は認められなかった。

ODV を投与した雌雄の交配により得られた胎児については，300 mg/kg/日で，着床前胚損失率の増加（4.4 倍）に伴う一腹あたりの着床数の減少（-16%）および一腹あたりの生存胎児数の減少（-14%）が認められた。雌雄の胎児重量（絶対重量および着床総数による補正値）は 300 mg/kg/日でわずかに減少（-4%～-9%）した。胎児外表および胎盤外観には，ODV 投与による影響は認められなかった。ODV 投与群の雄と無処置の雌を交配させた場合，胚・胎児発生への影響は認められなかった。

以上，30 mg/kg/日以上の雄において，用量依存的な前立腺の絶対重量および体重比相対重量の減少ならびに用量依存的な体重増加抑制が認められたことから，雄親の一般状態における無毒性量は 30 mg/kg/日未満であると考えられた。30 mg/kg/日における非結合型の C_{max} および AUC_{24} は投与 18 週の雄でそれぞれ 614 ng/mL および 1741 ng･hr/mL であり，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 1.6 倍未満および 0.2 倍未満であった。100 mg/kg/日以上の雌で補正妊娠期体重増加量および受胎率の低下が認められたことから，雌親の一般状態および雌の生殖能に対する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日であると考えられた。この用量における非結合型の C_{max} および AUC_{24} は妊娠 17 日の雌でそれぞれ 885 ng/mL および 3742 ng･hr/mL であり，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 2.4 倍および 0.5 倍であった。また，雄の生殖能に対する無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられ，この用量における非結合型の C_{max} および AUC_{24} は, 投与 18 週の雄でそれぞれ 3383 ng/mL および 31776 ng･hr/mL で，

臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 9.0 倍および 3.9 倍であった。また 300 mg/kg/日で生存胎児数の減少等が認められたことから，胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられ，この用量における非結合型の C_{max} および AUC_{24} は，妊娠 17 日の雌でそれぞれ 1584 ng/mL および 13868 ng･hr/mL で，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 4.2 倍および 1.7 倍であった。

8.2.5. ODV のラット胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.7.5.9 報告書番号 RPT-75474，概要表 2.6.7 Table 32

Sprague Dawley ラット（雌 25 匹/群）に ODV を 0（溶媒対照 : 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水），30，100 または 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，妊娠 6～17 日に強制経口投与して，ODV の胚･胎児発生への影響を評価した。母動物について，死亡の有無，一般状態，体重および摂餌量を観察・測定し，妊娠子宮重量，妊娠 21 日の帝王切開時に黄体数，同腹児数，胚・胎児死亡率の測定ならびに剖検を実施した。胎児については，性別，体重，外表および口腔検査，内臓および骨格検査，ならびに胎盤外観の観察を実施した。

母動物に死亡は認められなかった。300 mg/kg/日の母動物で流涎が認められたが薬理作用に起因した軽度な変化と考えられた。300 mg/kg/日では，投与期間中（妊娠 6～17 日）に摂餌量低下を伴う母動物の体重増加抑制（-18% : 以下，対照群との比較，妊娠 6～8 日の間は-40%）がみられたが，投与終了後（妊娠 18～20 日）には体重増加量の亢進（+25%）がみられた。妊娠 6～20 日の補正体重の抑制傾向（-19%）もみられた。母動物の剖検所見に異常は認められなかった。

黄体数，同腹児数，胚・胎児死亡率には，投与に関連した影響は認められなかった。300 mg/kg/日では，胎児重量が減少（-6%）し，その結果，妊娠子宮重量も減少した。また，胎児の骨化遅延が増加し，胎児重量の減少の原因と考えられた。胎児の性比，胎児の外表および口腔検査ならびに胎盤外観に，投与に関連した影響は認められず，ODV に催奇形性はないものと考えられた。

以上のように，300 mg/kg/日で母動物の摂餌量の減少を伴う体重増加抑制ならびに胎児の骨化遅延およびそれに伴う胎児体重抑制がみられたことから，母動物の一般毒性に関する無毒性量および胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日，また，母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。

本試験において TK 試験は実施していないが，ODV の受胎能および発生毒性に関する試験の TK 結果（参考資料 RPT-46989）から，母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量に相当する 300 mg/kg/日の C_{max} および AUC_{24} は，妊娠 17 日の雌でそれぞれ 4306 ng/mL および 57644 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 12 倍および 7.1 倍であった。また，母動物の一般毒性に関する無毒性量および胚・胎児発生に関する無毒性量に相当する 100 mg/kg/日における C_{max} および AUC_{24} は，妊娠 17 日の雌でそれぞれ 1584 ng/mL および 13868 ng･hr/mL 程度と推定され，臨床での ODV 曝露量と比較したときの安全域（非結合型換算）は，それぞれ 4.2 倍および 1.7 倍であった。なお，臨床用量 225 mg を 50 kg のヒトに投与した場合の体表面積換算における母動物の生殖に及ぼす影響に対する安全域は 3.8 倍，母動物の一般毒性に関する無毒性量および胚・胎児発生に対する安全域は 1.3 倍であった。

8.2.6. ODV のラット受胎能に関する追加試験

4.2.3.7.5.10 報告書番号 RPT-52502，概要表 2.6.7 Table 33

ラットにおける受胎能および発生毒性に関する試験（2.6.6.8.2.4項）で ODV を投与した雌雄を交配させた際に認められた受胎能低下が，雌雄のいずれに起因するかを検討するために，追加試験

を実施した。Sprague Dawley ラット（雌雄 15 匹/群）に，ODV を 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水），100 または 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与し，無処置ラットと交配させた。投与期間は，雄では無処置雌との交配 4 週間前から剖検前日までの約 7 週間，雌では無処置雄との交配 2 週間前から妊娠 7 日までの約 3～4 週間とした。死亡の有無，一般状態，体重および摂餌量を観察・測定し，性周期，交尾率，受胎率および交尾成立までの日数，妊娠子宮重量，妊娠 14 日の帝王切開時には黄体数，着床数，早期および後期吸収胚数，生存胎児数，死亡胎児数，剖検ならびに胚形態の検査を実施した。

300 mg/kg/日の雄 1 例は，流涎以外の一般状態変化が認められなかったものの，投与 9 日に死亡した。当該動物の剖検の結果，膀胱，精嚢および脾臓の変色・膨満ならびに片側性の腎盂拡張が認められた。死因は不明であるが，ODV を 300 mg/kg/日までの用量で投与したラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（2.6.6.8.2.1項）では，投与に関連した死亡や類似の剖検所見は認められなかったことから，本試験におけるこの死亡例および剖検所見は，ODV 投与に関連したものではないと判断した。これ以外に途中死亡例や特記すべき剖検所見は認められなかった。

一般状態変化として，100 mg/kg/日以上の雌雄で流涎が，300 mg/kg/日の雌で鼻口周囲赤色色素付着と会陰部被毛の黄色化が認められた。

300 mg/kg/日の雄では，投与に関連した体重増加量の減少が，交配前期間である投与 1～28 日（-11%；以下，対照群との比較）および全投与期間である投与 1～45 日（-12%）に認められた。100 mg/kg/日の雄では，体重増加量の減少は認められなかった。100 mg/kg/日および 300 mg/kg/日の雌では，妊娠 1 週（妊娠 0～6 日）に体重増加量の減少が認められた（それぞれ-23%および-33%）。補正妊娠期体重増加量（妊娠子宮重量を差し引いた値）も，それぞれ-12%および-15%であったが，剖検時の体重は対照群と同程度であった。300 mg/kg/日の雄では交配 4 週間前に，300 mg/kg/日の雌では交配 2 週間前と妊娠 1 週に，摂餌量減少が認められた（それぞれ-5%～-12%および-9%～-19%）。

ODV を投与した雌雄で交尾率および受胎能に影響はみられなかった。雌の 100 mg/kg/日以上では交尾成立までの日数が，対照群と比較して約 1～1.4 日増加した。また，300 mg/kg/日の雌では全例で性周期が認められたものの周期に変動が生じ，性周期異常の割合は，対照群で 14%（2/14 例）であったのに対し，60%（9/15 例）であった。性周期異常の大半は，発情休止期の延長であった。黄体数，着床数，早期および後期吸収胚数，生存胎児数，胎児死亡数ならびに胚形態に対する影響は，雌雄いずれに投与した場合にも認められなかった。

以上のように，雄に ODV を投与し無処置雌と交配させた場合，300 mg/kg/日まで交尾能および受胎能に影響は認められなかったが，雌に ODV を投与した場合，300 mg/kg/日で性周期異常が認められ，100 mg/kg/日以上で交尾成立までの日数が増加した。このように，ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験（2.6.6.8.2.4項）で認められた受胎能への影響は，主に雌を介したものであると考えられた。

8.2.7. ODV のラット雌の生殖ホルモンへの影響に関する追加試験

4.2.3.7.5.11 参考資料 RPT-56476，概要表 2.6.7 Table 34

ラットにおける受胎能および発生毒性に関する試験（2.6.6.8.2.4項）で ODV を投与した雌雄を交配させた際に認められた受胎能低下に関連し，雌の生殖ホルモンに対する ODV の影響を評価した。Sprague Dawley ラット（雌 15 匹/群）に ODV を 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水）または 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。投与は，まず性周期評価期間として 2 週間行い，その後は最初の発情前期もしくはその予定日まで継続し，剖検当日も実施した。死亡の有無，一般状態，体重および摂餌量を観察・測定し，性周期，剖検および血清中生殖ホルモン濃度（プロラクチン，黄体形成ホルモン，エストロゲンお

よびプロゲステロン）の検査を実施した。なお，性周期については，Goldman らの方法[19]に準じ，個体ごとに膣洗浄により膣スメア標本を作製し，膣細胞診により発情前期，発情期，発情後期，発情休止期の各期に分類した。試験期間中は毎日スメアを採取して湿標本で性周期の判定を行い，さらに，生殖ホルモンデータ解析時の性周期分類は採血（解剖）前に膣スメアを採取し染色標本を作製して確定した。

投与に関連した死亡例および剖検所見は認められなかったが，一般状態変化として，脱毛および流涎が認められた。ODV 投与により投与 1 週に摂餌量減少（-24% : 以下，対照群との比較）を伴う体重増加量の減少（-52%）が認められた。しかしながら，投与 2 週では ODV 投与群の摂餌量および体重増加量に差はみられず，最終体重（投与 18 日）にも差は認められなかった。

雌の性周期に対する ODV の影響を評価したところ，評価期間中に性周期が認められない，もしくは，1 性周期しか認められなかった動物が，対照群では 27%（4/15 例）であったのに対し，300 mg/kg/日では 53%（8/15 例）であった。これらの性周期変動の原因として，ODV 投与により，発情休止期のプロラクチンおよびエストロゲンの濃度が，対照群と比較して有意に減少（いずれも-49%）したことが考えられた。発情休止期および発情前期/発情期の黄体形成ホルモンの濃度は，有意ではないものの対照群と比較して減少した（それぞれ-25%および-13%）。プロラクチンおよびエストロゲンはいずれもラットの妊娠の成立および維持に重要であるため，これらのホルモン濃度の低下は，雌への投与が一腹あたりの生存胎児数減少の一因であることを示唆するものと考えられる。なお，当該試験での採血（解剖）は，湿標本に基づいた毎日の性周期判定に基づき，すべての個体で発情前期またはその予定日に実施するように計画したが，実際には発情休止期が連続したために，発情前期の予定日がしばしば発情休止期の 2 日目となり，このことにより，血中の黄体形成ホルモンおよびプロラクチンが高値を示すと考えられる発情前期に加え，低値を示すと考えられる発情休止期においても，ODV 投与による血中生殖ホルモン濃度への影響について検討することが可能となった。

以上のように，雌ラットへの ODV の投与により，性周期がないもしくは不規則となる個体がわずかに増加した。発情休止期のプロラクチンおよびエストロゲンレベルの有意な低下が認められたことから，これらのホルモンレベルの低下と性周期の変動との関連が示唆された。

8.2.8. ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験

4.2.3.7.5.12 報告書番号 RPT-57867，概要表 2.6.7 Table 35

ラットにおける受胎能および発生毒性に関する試験（2.6.6.8.2.4項）で ODV を投与した雌雄を交配させた際に認められた受胎能低下に関連し，ODV の雄生殖ホルモンに対する影響と，受胎能および性周期に対する影響の回復性について検討した。Sprague Dawley ラット（雌雄各 15 匹/群）に ODV を 0 mg/kg/日（溶媒対照 : 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水）または 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。回復期間のない群では，雄に 11～13 週間（投与群の雌との交配 10 週間前から剖検の前日まで），雌に 3～5 週間（投与群の雄との交配 2 週間前から妊娠 7 日まで）投与した。回復期間のある群では，雄に対しては，10 週間の投与期間とそれに続く 10 週間の回復期間の後に雌との交配を実施し，雌に対しては，2 週間の投与期間とそれに続く 2 週間の回復期間の後に雄との交配を実施した。死亡の有無，一般状態，体重および摂餌量を観察・測定し，性周期，交尾行動［投与群］，交尾率，受胎率，交尾成立までの日数，妊娠子宮重量，妊娠 12 日の帝王切開パラメータ（黄体数，生存胎児数，胚死亡率），雄の血清生殖ホルモン濃度，精巣，精巣上体および前立腺の重量，精巣上体の精子数および運動性の検査ならびに剖検を実施した。

投与に関連した死亡例および剖検所見は認められなかった。回復期間のある対照群および300 mg/kg/日の雄各 1 例は，それぞれ採血および投与の過誤により切迫屠殺した。回復期間のある300 mg/kg/日の雌 2 例は，交尾および出産の確認ができなかったため安楽殺した。ODV 投与に関連した一般状態変化として，雌雄で流涎が，雌では会陰部被毛黄色化および鼻口周囲赤色物が認められた。雄では，ODV 投与により，交配前投与期間（投与 1～70 日）に，体重増加量の減少（-9%～-13%：以下，対照群との比較）が生じ，体重は低値（-4%～-6%）を示した。回復期間がない場合は最終（投与 78 日）体重は，対照群と比較してわずかに低値のままであったが（-4%），回復期間がある場合は 10 週間の交配前回復期間（投与 71～140 日）に体重増加量が回復し，投与 141 日の体重に対照群との差は認められなかった。雌では，ODV 投与により，投与 1 週に体重増加量の減少（-63%～-68%）が認められたが，投与 2 週には回復した。その後の回復期および妊娠期間中の体重増加量に ODV 投与に関連した影響は認められなかった。また，妊娠子宮重量に ODV 投与に関連した影響は認められなかった。

雌の性周期ならびに雌雄の交尾能および受胎能に対し，投与に関連した影響は認められなかった。回復期間がない場合，ODV 投与により，一腹あたりの生存胚（生存胎児）数が対照群（15.3 例［214 例/14 腹］）と比較して減少（12.7［190 例/15 腹］）した。生存胚数の減少は，ODV 投与に関連した黄体数の減少と着床前後胚損失率の上昇に起因していると考えられた。回復期間がある場合，黄体数，生存胎児数および胚死亡率への影響は認められなかった。

雄では，精子パラメータ，プロラクチン，テストステロンおよびジヒドロテストステロン濃度，ならびに生殖器官重量に，ODV 投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように，本試験において受胎能に対する影響は認められなかった。ODV を投与した雌雄を交配させたところ，一腹あたりの生存胚数が減少したが，この影響は雌雄でそれぞれ 2 週間および 10 週間の回復期間を経て回復し，また，雄動物において精子および生殖ホルモンへの影響も認められなかった。

8.2.9. ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験

4.2.3.7.5.13 報告書番号 RPT-60456，概要表 2.6.7 Table 36

ラットにおける受胎能および発生毒性に関する試験（2.6.6.8.2.4項）で ODV を投与した雌雄を交配させた際に認められた受胎能低下に関連し，ODV の雌ラットの性周期への影響とその回復性を評価した。Sprague Dawley ラット（雌 30 匹/群）に ODV を 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水）または 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間強制経口投与し，その後，28 日間の回復期間を設けた。死亡の有無，一般状態，体重および摂餌量，ならびに性周期を観察・測定し，剖検を実施した。

投与に関連した死亡例は認められなかったが，投与に関連した一般状態の変化として過剰な流涎が認められた。また，投与期間中には摂餌量の軽微な減少（-8%：対照群との比較）が認められたが，体重および体重増加量の変化はみられなかった。剖検においても異常所見はみられなかった。

ODV 投与群では，平均性周期回数の減少が認められ，投与期間中に性周期の延長した個体が増加した。性周期の変動は投与終了後約 2 週間続いたが，回復期間の 3 週および 4 週目には，平均性周期数，14 日あたり 3 回または 4 回の性周期を示した個体数，および 6 回以上発情休止期がみられた個体数が対照群と同程度となった。これにより，性周期への影響の回復性が示された。

以上のように，ODV を 300 mg/kg/日で 28 日間経口投与した場合，性周期に変動が生じ，投与期間中，性周期が延長した個体数が増加した。性周期への影響は，投与終了後約 2 週間認められたが，回復期間終了時までには回復した。

9. 考察および結論

ベンラファキシンは非臨床薬理試験において，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両方の再取り込みを阻害し，程度は弱いながらドパミンの再取り込みを阻害することが示されている。ベンラファキシンの安全性を評価するため，単回（マウス，ラット）および反復（ラット，イヌ，サル）経口投与毒性試験，*in vitro* および *in vivo*（マウス，ラット）の遺伝毒性試験，がん原性試験（マウス，ラット），生殖発生毒性試験（ラット，ウサギ），依存性試験（ラット，サル）を実施した。なお，非げっ歯類の急性毒性は，イヌを用いた反復経口投与毒性試験の初回投与後の成績で評価した。さらに，ベンラファキシンのヒトにおける主要代謝物である ODV は，ベンラファキシンと同様に薬理活性を有しているが，動物では十分な曝露量が得られないことから，その安全性を ODV の反復経口投与毒性試験（ラット，イヌ），がん原性試験（ラット）および生殖発生毒性試験（ラット）で評価した。これらの結果の要約をTable 2に示す。

9.1. 一般毒性

すべての動物種に共通して，流涎，散瞳，振戦，痙攣および運動失調などの神経症状が認められた。これらの症状は，類薬である SNRI（デュロキセチン，ミルナシプラン）[20,21]および SSRI（エスシタロプラム，セルトラリン）[22,23]でも共通して認められており，本薬の薬理作用であるモノアミン取り込み阻害作用に基づく中枢神経症状と考えられた。なお，流涎，散瞳など，薬理作用に起因すると考えられるもので，一過性ないし軽度な症状については，毒性学的意義の乏しいものと判断した。

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

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

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

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

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

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

9.2. 遺伝毒性およびがん原性

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

9.3. 生殖発生毒性

ラットでは母動物に 60 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重抑制，80 mg/kg/日で哺育放棄などの影響が認められたが，雌雄の受胎能や妊娠維持への影響はみられなかった。次世代動物への影響としては，30 mg/kg/日以上で離乳前新生児における生存率低下や体重抑制などの成長遅延が認められたが，胎児発生，離乳後の出生児の発達にはベンラファキシン投与による影響はみられなかった。なお，胎児への影響については，類薬であるデュロキセチン，セルトラリン等でも認められており[24,23]，出生児の生存率，体重への影響はセロトニン取り込み阻害によるセロトニン神経系に対する作用と関連している可能性が考えられた。

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

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

9.4. 依存性試験

ラットの身体依存性試験では休薬開始後の体重推移や一般状態に退薬症候を示唆する変化は認められず，ベンラファキシンによる身体依存性はみられなかった。サルの薬物自己投与試験では強化効果が認められたものの，休薬による退薬症候や探索行動は観察されなかった。なお，サルを用いた弁別試験において 30 mg/kg のベンラファキシン経口投与によるアンフェタミンへの般化が報告されている[25]。しかしながら，国内臨床試験では薬物乱用，薬物依存および関連する有害事象は報告されていない（CTD 2.5.5.8.6 項）。

9.5. 代謝物の毒性試験

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

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

ODV のラット受胎能に関する試験およびラットの胚・胎児発生毒性試験においては，雄親動物では 30 mg/kg/日以上で前立腺の絶対重量および体重比相対重量の減少ならびに体重増加抑制が認められ，母動物では 30 mg/kg/日以上で性周期の異常（発情休止期の延長）および 100 mg/kg/日で受胎能の低下ならびに補正妊娠期体重増加抑制が認められたが，催奇形性はみられず，次世代の発達にも ODV 投与による影響はみられなかった。また雌雄生殖ホルモンへの影響に関する追加試験においては，雌の発情休止期のプロラクチンおよびエストロゲン濃度の減少ならびに性周期への影響が認められた。エストロゲンの低下は性周期を延長させることから[26,27]，ODV の性周期へ

の影響にはエストロゲンが直接的に作用している可能性が考えられる。加えてプロラクチンは，黄体のエストロゲン受容体発現に必要であること[28,29]，17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの発現を上昇させること[30]，黄体形成ホルモン受容体の発現を維持しエストラジオールの産生を亢進させること[28, 29,31]から，プロラクチンの低下を介した作用が性周期への影響に関与している可能性も考えられ，黄体機能におけるプロラクチンの作用はラットに特異的であることから[32]，ODV の性周期への影響はヒトに比べラットにおいてより鋭敏に捕えられている可能性が考えられた。ODV 投与による雌の性周期に関する変化は一貫して再現されるものではなく，変化の程度も小さかったことから軽微な影響であることが示唆され，さらに回復性が示されたこと，雌性生殖器の病理組織学的変化は伴っていないこと，ラットでみられた生殖ホルモンの変化と性周期変動の関係のヒトへの外挿性が明らかではないことから，ラットでみられた性周期への影響がヒトでのリスクを示す可能性は低いと考えられる。実際，国内および外国における臨床試験においてベンラファキシンのホルモン変動および性機能に関連する有害事象が認められたもののこれらの割合が一貫して高いことはなく，類薬と比較してホルモン変動および性機能関連の有害事象の発現リスクを高めることはないと考えられる。しかしながら，ODV と当該事象の発現との関連性を否定できないことから，添付文書において「妊娠ラットに活性代謝物である O–脱メチルベンラファキシン 100 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 1.7 倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた」と注意喚起を行っている。なお，雌の性周期への影響は類薬であるデュロキセチンでも認められている[24]。

9.6. 光毒性試験

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

Table 2.　ベンラファキシンと ODV の試験結果一覧

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

9.7. 安全域

ベンラファキシンおよびODVの反復投与毒性試験および生殖発生毒性試験において求められた無毒性量とヒトでの曝露量に基づき安全域を算出し，Table 3およびTable 4に示した。なお，安全域は，冒頭のまとめの項に記載した方法に基づいて算出した。

Table 3.　ベンラファキシンの無毒性量に基づく安全域

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

a：非結合型の値を示す。

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

c：FDAガイダンス[1]に基づき，体重50 kg，体表面積1.5 m^2のヒトにベンラファキシン ER 225 mgを投与した場合に換算し，投与量をバイオアベイラビリティで補正した（ヒト：40%，ラット：12.6%，イヌ：59.8%）。

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

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

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

Table 4.　ODV の無毒性量に基づく安全域

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

a：非結合型の値を示す。

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

9.8. 結論

ベンラファキシンおよび ODV の主な毒性所見は，主として作用機序であるセロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害作用に関連するものであった。毒性試験の結果は，ベンラファキシンをうつ病・うつ状態の患者の長期治療に推奨される 1 日最高用量（225 mg）までの用量で使用した際の安全性を支持するものと考えられる。

10. 図表

表は，本文の適切な箇所および 2.6.7 に記載した。

参考文献

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

[2] 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて　薬食審査発 0920 第 2 号　平成 24 年 9 月 20 日

[3] 三宅幸雄，森田健，若田明裕他編　医薬品のための遺伝毒性試験 Q&A　サイエンティスト社　2000 年

[4] Davies TS, Lynch BS, Monro AM, et al. Rodent carcinogenicity tests need be no longer than 18 months: an analysis based on 210 chemicals in the IARC monographs. Food Chem Toxicol. 2000;38(2-3):219-35.

[5] Peter CP, Burek JD, van Zwieten MJ. Spontaneous nephropathies in rats. Toxicol Pathol. 1986;14(1):91-100.

[6] Palmer AK. Spontaneous malformations of the New Zealand White rabbit: The background to safety evaluation tests. Lab. Anim. 1968;2:195-206.

[7] Johanson CE, Schuster CR. Animal models of drugs self-administration. In: Mello NK, editor. Advances in Substance Abuse, Behavioral and Biological Research. Vol 2. London: JAI Press INC; 1981. p.219-97

[8] Harkness JE, Ridgway MD. Chromodacryorrhea in laboratory rats (Rattus norvegicus): etiologic considerations. Lab Anim Sci 1980;30(5):841-4.

[9] García-Ayuso D, Salinas-Navarro M, Agudo-Barriuso M, et al. Retinal ganglion cell axonal compression by retinal vessels in light-induced retinal degeneration. Mol Vis. 2011;17:1716-33.

[10] Jacobs BL. Mini review. An animal behavior model for studying central serotonergic synapses. Life Sci. 1976;19:777-86.

[11] Wieland S, Goodale D, Lucki I. Behavioral effects of 8-OH-DPAT: studies using the Microtaxic ventricular injector. J Neurosci Methods. 1989;30:151-9.

[12] PDR® Entry for AMERGE® (naratriptan hydrochloride). In: Physicians' Desk Reference Electronic Library. Montvale, NJ: Thomson Medical Economics Company, Inc; 2003.

[13] PDR® Entry for MAXALT® (rizatriptan benzoate). In: Physicians' Desk Reference Electronic Library. Montvale, NJ: Thomson Medical Economics Company, Inc; 2003.

[14] Meyerson BJ, Carrer H, Eliasson M. 5-Hydroxytyptamine and sexual behavior in the female rat. Adv Biochem Psychopharmacol. 1974;11:229-42.

[15] Lorrain DS, Matuszewich L, Friedman RD, et al. Extracellular serotonin in the lateral hypothalamic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats. J Neurosci. 1997;17(23):9361-6.

[16] Hull EM, Lorrain DS, Du J, et al. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. Behav Brain Res. 1999:105:105-16.

[17] Matuszczyk JV, Larsson K, Eriksson E. Subchronic administration of fluoxetine impairs estrous behavior in intact female rats. Neuropsychopharmacology. 1998;19(6):492-8.

[18] Cantor JM, Binik YM, Pfaus JG. Chronic fluoxetine inhibits sexual behavior in the male rat: reversal with oxytocin. Psychopharmacology(Berl). 1999;144:355-62.

[19] Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007;80(2):84-97.

[20] 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）

[21] 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）

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

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

[24] サインバルタカプセル 20mg，同 30mg，CTD 第 2 部 資料概要，2.6.6 毒性試験の概要文，承認取得者名：塩野義製薬株式会社，販売：日本イーライリリー株式会社，承認年月：平成 22 年 1 月

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES....1

本項で使用する用語･略語....3

LIST OF TABLES

Table 1. 毒性試験一覧....4

Table 2. トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験一覧....7

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....8

Table 4. 毒性試験：被験物質の一覧....10

Table 5. 単回投与毒性試験....12

Table 6. 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験....15

Table 7. 反復投与毒性試験：ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験....17

Table 8. 反復投与毒性試験：イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験....20

Table 9. 反復投与毒性試験：イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験....23

Table 10. *In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 1）....25

Table 11. *In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 2）....27

Table 12. *In vitro* 遺伝毒性試験： ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験....28

Table 13. *In vitro* 遺伝毒性試験： ほ乳類培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験....32

Table 14. *In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験....33

Table 15. *In vivo* 遺伝毒性試験：ラットの骨髄細胞を用いる染色体異常試験....36

Table 16. *In vivo* 遺伝毒性試験：マウスの骨髄細胞を用いる小核試験....37

Table 17. がん原性：マウスがん原性用量設定試験....38

Table 18. がん原性：マウス 18 ヵ月間がん原性試験....39

Table 19. がん原性：ラット 24 ヵ月間がん原性試験 41

Table 20. 生殖発生毒性試験：ラット受胎能および一般生殖能試験 43

Table 21. 生殖発生毒性試験： ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験 47

Table 22. 生殖発生毒性試験： ラット胚・胎児発生に関する試験 48

Table 23. 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 50

Table 24. 生殖発生毒性試験：ラット周産期および授乳期投与試験 52

Table 25. その他の毒性試験：ラット身体依存性用量設定試験 56

Table 26. その他の毒性試験：ラット身体依存性試験 57

Table 27. その他の毒性試験：サル薬物自己投与試験 58

Table 28. その他の毒性試験: ODV のラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験 61

Table 29. その他の毒性試験: ODV のイヌ 9 ヵ月間経口投与毒性試験 64

Table 30. その他の毒性試験: ODV のラット 24 ヵ月間投与がん原性試験 66

Table 31. その他の毒性試験：ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験 71

Table 32. その他の毒性試験： ODV のラット胚・胎児発生に関する試験 76

Table 33. その他の毒性試験：ODV のラット受胎能に関する追加試験 78

Table 34. その他の毒性試験：ODV のラット雌の生殖ホルモンへの影響に関する追加試験 82

Table 35. その他の毒性試験：ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験 84

Table 36. その他の毒性試験：ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験 90

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 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
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CPA	cyclophosphamide：シクロホスファミド
DMBA	dimethylbenz anthracene：ジメチルベンズアントラセン
DMSO	dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
EMS	ethyl methanesulfonate：エチルメタンスルホネート
ER	extended release：徐放性製剤
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCl	hydrochloride：塩酸塩
HGPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase： ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD_{50}	lethal dose 50%：50%致死量
MMC	mitomycin：マイトマイシン C
ODV	O-desmethyl-venlafaxine：ベンラファキシン O-脱メチル体（WY-45,233）
PCE	polychromatic erythrocytes：多染性赤血球
S9	Aroclor 誘発ラット肝代謝活性化系
SD	Sprague-Dawley
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス

Table 1.　毒性試験一覧

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

試験項目	動物種/系統 [a]	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg） [b]	GLP適用	試験実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性	マウス/CD-1	経口	単回	80 - 2560	*	Wyeth Research (USA)	GTR-11691	4.2.3.1.1
	ラット/SD	経口	単回	雄：3 - 2950 雌：3 - 600	*	Wyeth Research (USA)	GTR-11694	4.2.3.1.2
反復投与毒性	ラット/SD	経口	28 日間	3, 30, 100, 300, 370	*	Wyeth Research (USA)	GTR-12171	4.2.3.2.1
	ラット/SD	経口	6 ヵ月間	4.5, 40, 170, 340	*	Wyeth Research (USA)	GTR-12171	4.2.3.2.1
	イヌ/ビーグル	経口	28 日間	5, 25, 50, 75	*	Wyeth Research (USA)	GTR-12172	4.2.3.2.2
	イヌ/ビーグル	経口	6 ヵ月間	2, 7, 22	*	Wyeth Research (USA)	GTR-12172	4.2.3.2.2
	イヌ/ビーグル	経口	12 ヵ月間	4, 10, 24	適	[redacted]	GTR-16127	4.2.3.2.3
	サル/アカゲ	経口	27 日間	25, 80, 125, 170, 260	*	Wyeth Research (USA)	GTR-12836	4.2.3.2.4
遺伝毒性	ネズミチフス菌	*in vitro*	NA	0.5 - 5000 µg/plate（-S9 および+S9）	*	Wyeth Research (USA)	GTR-14586	4.2.3.3.1.1
	ネズミチフス菌	*in vitro*	NA	100 - 10000 µg/plate（-S9 および+S9）	*	Wyeth Research (USA)	GTR-09828	4.2.3.3.1.2
	CHO 細胞	*in vitro*	NA	50 - 3000 µg/mL（-S9 および+S9）	*	[redacted]	GTR-17181	4.2.3.3.1.3
	CHO 細胞	*in vitro*	NA	1 - 1000 µg/mL（-S9） 3 - 3000 µg/mL（+S9）	*	[redacted]	GTR-15973	4.2.3.3.1.4
	CHO 細胞	*in vitro*	NA	1 - 5020 µg/mL（-S9） 0.6 - 5040 µg/mL（+S9）	*	[redacted]	GTR-15974	4.2.3.3.1.5
	ラット/SD	経口	単回	40, 130, 400, 600, 800	*	[redacted]	GTR-17357	4.2.3.3.2.1
	マウス/CD-1	経口	単回	80, 160, 320	適	[redacted]	GTR-23638	4.2.3.3.2.2
がん原性	マウス/CD-1	経口	3 ヵ月間	24,96,138,180,240	非	Wyeth Research (USA)	GTR-18621	4.2.3.4.1.1
	マウス/CD-1	経口	18 ヵ月間	10, 35, 120	適	[redacted]	GTR-17646	4.2.3.4.1.2
	ラット/SD	経口	24 ヵ月間	10, 35, 120	適	[redacted]	GTR-18320	4.2.3.4.1.3

Table 1.　毒性試験一覧（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

試験項目	動物種/系統 [a]	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg） [b]	GLP適用	試験実施施設	試験番号	記載箇所
生殖発生毒性	ラット/SD	経口	雄：交配前 75 日-剖検前日 雌：交配前 19 日-分娩後 21 日	10, 30, 60	適	[redacted]	GTR-13878	4.2.3.5.1.1
	ラット/SD	経口	雌：妊娠 6-15 日	24, 96, 192, 282, 384	非	[redacted]	GTR-13808	4.2.3.5.2.1
	ラット/SD	経口	雌：妊娠 6-15 日	20, 40, 80	適	[redacted]	GTR-13809	4.2.3.5.2.2
	ウサギ/Dutch	経口	雌：妊娠 6-18 日	15, 30, 90	*	Wyeth Research (UK)	GTR-12657	4.2.3.5.2.3
	ラット/SD	経口	雌：妊娠 15 日-分娩後 20 日	10, 30, 80	適	[redacted]	GTR-16269	4.2.3.5.3.1
依存性	ラット/SD	経口（混餌）	1 週間	0.12, 0.36, 1.2, 3.6, 12.0 mg/g food	適	[redacted]	RPT-67101	4.2.3.7.4.1
	ラット/SD	経口（混餌）	4 週間	1.8, 3.6 mg/g food	適	[redacted]	RPT-67100	4.2.3.7.4.2
	サル/アカゲ	静脈内	単回/4 日間/1 – 2 週間	2.5, 5, 10 mg/kg, 1.0, 0.5, 0.25, 0.125, 0.06 mg/kg/infusion	適	[redacted]	RPT-67102	4.2.3.7.4.3

Table 1.　毒性試験一覧（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

試験項目	動物種/系統 [a]	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg） [b]	GLP 適用	試験実施施設	試験番号	記載箇所
ODV 反復投与毒性	ラット/SD	経口	6 ヵ月間	30, 100, 300	適	Wyeth Research (Italy)	RPT-49309	4.2.3.7.5.1
	イヌ/ビーグル	経口	9 ヵ月間	5, 15, 50	適	[redacted]	RPT-49456	4.2.3.7.5.3
ODV がん原性	ラット/SD	経口	2 年間	雄：30, 100, 300 雌：50, 150, 500	適	Wyeth Research (USA)	RPT-57596	4.2.3.7.5.5
ODV 生殖発生毒性	ラット/SD	経口	雄：交配開始 4 週間前～剖検前日 雌：交配開始 2 週間前～妊娠 20 日	30, 100, 300	適	Wyeth Research (USA)	RPT-46325	4.2.3.7.5.7
	ラット/SD	経口	雌：妊娠 6-17 日	30, 100, 300	適	Wyeth Research (USA)	RPT-75474	4.2.3.7.5.9
	ラット/SD	経口	雄：交配開始 4 週間前～剖検前日 雌：交配開始 2 週間前～妊娠 7 日	100, 300	適	Wyeth Research (USA)	RPT-52502	4.2.3.7.5.10
	ラット/SD	経口	雌：2 週間～発情前期	300	非	Wyeth Research (USA)	RPT-56476	4.2.3.7.5.11
	ラット/SD	経口	雄：10～13 週間 雌：2～5 週間	300	適	Wyeth Research (USA)	RPT-57867	4.2.3.7.5.12
	ラット/SD	経口	雌：28 日間	300	適	[redacted] (USA)	RPT-60456	4.2.3.7.5.13

NA：該当せず，CHO：チャイニーズハムスター卵巣，[redacted]
a：特に記載がない場合は，雌雄を示す。
b：特に記載がない場合は mg/kg または mg/kg/日を示す。
＊：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.　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験一覧

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩および ODV コハク酸塩

試験項目	動物種/系統 [a]	投与方法	投与量（mg/kg） [b]	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
ベンラファキシン							
がん原性	ラット/SD	経口	10, 35, 120	非	Wyeth Research (USA)	GTR-17590	4.2.3.4.1.4
ODV							
反復							
6 ヵ月間	ラット/SD	経口	30, 100, 300	＊	Wyeth Research (Italy)	RPT-48170	4.2.3.7.5.2
9 ヵ月間	イヌ/ビーグル	経口	5, 15, 50	＊	[redacted]	RPT-49108	4.2.3.7.5.4
がん原性	ラット/SD	経口	雄：30, 100, 300 雌：50, 150, 500	＊	Wyeth Research (USA)	RPT-59614	4.2.3.7.5.6
受胎能	ラット/SD	経口	30, 100, 300	＊	Wyeth Research (USA)	RPT-46989	4.2.3.7.5.8

a：特に記載がない場合は，雌雄を示す。
b：特に記載がない場合は mg/kg（単回投与）または mg/kg/日を示す。
＊：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 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

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

ベンラファキシンの C_{24}（平均値）	
投与量 (mg/kg/日)	**ラット（がん原性）**
	C_{24}[a] （ng/mL）
10	ND
35	16.4（雄） 9.1（雌）
120	127（雄） 684（雌）

ND：定量限界未満
a：最終投与後 24 時間の値

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（続き）

被験物質： ODV コハク酸塩

ODV の C_{max} および AUC_{24}（平均値）							
投与量（mg/kg/日）	ラット（6 ヵ月間）[a]		イヌ（9 ヵ月間）		ラット（がん原性）	ラット（受胎能）	
	C_{max}（ng/mL）	AUC_{24}（ng･hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{24}（ng･hr/mL）	C_1[b]（ng/mL）	C_{max}[c]（ng/mL）	AUC_{24}[c]（ng･hr/mL）
5			292（雄） 327（雌）	695（雄） 573（雌）			
15			1622（雄） 1684（雌）	3382（雄） 3620（雌）			
30	892（雄） 1619（雌）	3364（雄） 6441（雌）			3022（雄）	1016（雄） 1465（雌）	2282（雄） 6195（雌）
50			6521（雄） 7329（雌）	16039（雄） 14982（雌）	8265（雌）		
100	2060（雄） 3579（雌）	11238（雄） 25568（雌）			15158（雄）	2634（雄） 2623（雌）	14456（雄） 22960（雌）
150					17754（雌）		
300	6675（雄） 8234（雌）	56409（雄） 76860（雌）			30353（雄）	5601（雄） 7129（雌）	52610（雄） 95437（雌）
500					38030（雌）		

a：投与 102 日の値
b：投与 729 日（雄）および投与 716 日（雌）の投与後 1 時間の値
c：投与 18 週（雄）および妊娠 17 日（雌）の値

Table 4.　毒性試験：被験物質の一覧

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

ロット番号	純度 [a] (%)	個々の不純物 [b] (%)	不純物合計 (%)	試験項目	試験番号
C-13224	99.2%	0.15%	0.19%	マウス単回投与	GTR-11691
				ラット単回投与	GTR-11694
				ラット 6 ヵ月間反復投与	GTR-12171
				イヌ 6 ヵ月間反復投与	GTR-12172
C-13770	99.5%	0.14%	0.19%	イヌ 12 ヵ月間反復投与	GTR-16127
C-13449	100.3%	0.05%[c]	0.05% [c]	復帰突然変異	GTR-14586
I-8000-80-X-1	NA	NA	NA	復帰突然変異	GTR-09828
C-13827	99.5%	0.12%	0.17%	CHO 細胞 HGPRT 遺伝子突然変異	GTR-17181
				CHO 細胞姉妹染色分体	GTR-15973
				CHO 細胞染色体異常	GTR-15974
				ラット骨髄染色体異常	GTR-17357
C-13897	99.6%	0.12%	0.23%	マウス骨髄小核	GTR-23638
C-13738	99.2%	0.20%	0.20%	マウスがん原性	GTR-17646
				ラットがん原性	GTR-18320
				ラットがん原性 TK	GTR-17590
C-13224	99.2%	0.15%	0.19%	マウスがん原性用量設定	GTR-18621
				ラット妊娠前，妊娠期間および授乳期投与	GTR-13878
				ラット胚・胎児発生用量設定	GTR-13808
				ラット胚・胎児発生	GTR-13809
				ウサギ胚・胎児発生	GTR-12657
C-13769	99.9%	0.11%	0.25%	ラット周産期および授乳期投与	GTR-16269
3000003322	99.9%	0.03%	0.10%	ラット依存性用量設定	RPT-67101
				ラット依存性	RPT-67100
				サル依存性	RPT-67102

NA：該当なし
a：HPLC による測定結果
b：既知類縁物質（ 類縁物質A*,類縁物質B*,類縁物質C* ）およびその他の不純物で最も多い量，c：薄層クロマトグラフィーによる測定結果

*; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

Table 4.　毒性試験：被験物質の一覧（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

ロット番号	HPLC による測定結果	純度 [a] (%)	個々の不純物 [b] (%)	不純物合計 (%)	試験項目	試験番号
RB2608		99.9%	0.04%	0.04%	ラット 6 ヵ月間反復投与	RPT-49309
					イヌ 9 ヵ月間反復投与	RPT-49456
RB2637		99.5%	0.02%	0.02%	ラット 6 ヵ月間反復投与	RPT-49309
RB2691		99.5%	0.03%	0.03%	ラットがん原性	RPT-57596
RB4605		99.4%	0.03%	0.03%		
RB1636		97.8%	>0.01%	>0.01%	ラット受胎能・発生	RPT-46325
RB4663		100.2%	0.02%	0.02%	ラット胚・胎児発生	RPT-75474
RB2691		99.5%	0.03%	0.03%	ラット受胎能追加試験	RPT-52502
RB1636		97.8%	>0.01%	>0.01%	ラット雌受胎能追加試験	RPT-56476
					ラット雄受胎能追加試験	RPT-57867
					ラット雌性周期追加試験	RPT-60456

a：HPLC による測定結果
b：既知類縁物質（ 類縁物質A*,類縁物質B*,類縁物質C* ）およびその他の不純物で最も多い量

*; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

Table 5.　単回投与毒性試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

動物種/系統	溶媒/投与方法	投与量 (mg/kg)	例数（/性/群）	概略の致死量（mg/kg）	LD_{50}（95%信頼区間）	特記すべき所見	試験番号
マウス/ CD-1	生理食塩液/経口	80 113 160 226 320 640 1280 2560	3	320	405.4 mg/kg （259.4，632.2）	• 320 mg/kg では雌雄各 1 例，640 mg/kg では雄全例および雌 2 例，1280 mg/kg および 2560 mg/kg では全例が死亡。 • 死亡例では，自発運動減少，腹臥位，運動失調，正向反射消失，挙尾，散瞳，緩徐呼吸，呼吸困難，筋攣縮，振戦および間代性痙攣がみられ，投与後 17 分以内に死亡。 • 致死量における生存例では強直性痙攣もみられ，これらの症状は約 4.5 時間以内に消失。 • 113 mg/kg 以上：挙尾（雌） • 160 mg/kg 以上：散瞳（雌）および流涙（雄） • 226 mg/kg：自発運動減少，緩徐呼吸および振戦 • 非致死量におけるいずれの症状も投与後，約 2.5 時間まで継続。	GTR-11691

Table 5.　単回投与毒性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

動物種/系統	溶媒/投与方法	投与量 (mg/kg)	例数（/性/群）	概略の致死量（mg/kg）	LD_{50}（95%信頼区間）	特記すべき所見	試験番号
ラット/SD	生理食塩液/経口	3 10 50 100 200 280 400 600 800 1000 1740 2950	3[a]	雄：400 雌：280	雄：672.7 mg/kg（327.8，1058.8） 雌：336.4 mg/kg（179.6，789.2）	• 雄では，400 mg/kg および 600 mg/kg で各 1 例，800 mg/kg で 2 例，1000 mg/kg で 4 例，1740 mg/kg および 2950 mg/kg では全例が死亡。雌では，280 mg/kg で 1 例，400 mg/kg で 2 例，600 mg/kg では全例が死亡。 • 死亡例では，自発運動減少，腹臥位，運動失調，正向反射消失，挙尾，痛覚過敏，眼球突出，角膜乾燥，赤色鼻漏，角膜反射消失，流涙，散瞳，眼瞼下垂，流涎，緩除呼吸，呼吸困難，振戦，強直性痙攣，軟便および尿失禁がみられ，投与後 4 時間 20 分以内に死亡。 • 致死量における生存例では糞排泄減少および摂餌量減少もみられ，これらの症状は約 48 時間以内に消失。 • 100 mg/kg 以上：散瞳，流涎および振戦 • 200 mg/kg：自発運動減少，運動失調，尿失禁，緩徐呼吸および強直性痙攣。いずれも約 6 時間以内に消失。	GTR-11694

a：280 mg/kg は雌のみ，800 mg/kg 以上は雄のみ，1000 mg/kg は雄 6 例。

Table 5.　単回投与毒性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

動物種/ 系統	溶媒/ 投与方法	投与量 (mg/kg)	例数 (/性/群)	急性毒性発現用量/ 概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
イヌ/ビーグル [a]	ゼラチンカプセル/経口	0 5 25 50 75	1	25/75	• 75 mg/kg の雌雄が投与 1 日に死亡，雄では痙攣が認められ，投与後 1 時間 10 分に死亡。雌は投与後 24 時間に死亡発見された。 • 死亡例では瞳孔反射低下または消失を伴う散瞳，流涎，運動失調がみられた。 • 5 mg/kg 以上：瞳孔反射低下または消失を伴う散瞳 • 25 mg/kg：痙攣（雄）	GTR-12172

a：非げっ歯類の単回投与はイヌの反復経口投与毒性試験の初回投与後に評価した。

Table 6.　反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

動物種/系統	溶媒/投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	例数 (/性/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号
ラット/SD	生理食塩液/経口	28 日間	無処置, 0, 3, 30, 100, 300, 370	4	100	• 370 mg/kg/日の雌 1 例が試験 8 日に死亡 • 死亡例で下腹部被毛の尿汚れ，散瞳 • 3 mg/kg/日：特記すべき所見なし • 30 mg/kg/日以上：散瞳 • 100 mg/kg/日以上：流涎，摂餌量減少（雌），直腸温低下（雌） • 300 mg/kg/日以上：下腹部被毛の尿汚れ，直腸温低下（雄），摂餌量減少を伴う体重抑制（雄），尿中 Cl 量の増加 • 370 mg/kg/日：間代性･強直性痙攣，糞排泄減少，自発運動減少，運動失調，呼吸困難，振戦，好中球数の増加，リンパ球数の減少	GTR-12171
イヌ/ビーグル	ゼラチンカプセル/経口	28 日間	0, 5, 25, 50, 75	1（50 mg/kg/日雄は試験 1 日に外傷のため，試験 3 日に別の動物に差し替えた。）	5	• 75 mg/kg/日の雌雄が試験 1 日に，50 mg/kg/日の雄が試験 3 日に死亡。75 mg/kg/日の雄で泌尿器系（腎臓，膀胱，輸尿管，前立腺）の非化膿性炎症および肝臓の炎症細胞浸潤。50 mg/kg/日の雄で胸腺の退縮。 • 死亡例では瞳孔反射低下または消失を伴う散瞳，流涎，運動失調がみられた。 • 5 mg/kg/日以上：瞳孔反射低下または消失を伴う散瞳，摂餌量減少を伴う一過性の体重減少（雄） • 25 mg/kg/日以上：流涎，痙攣，糞便減少または無便，摂餌量減少を伴う持続的な体重減少，摂水量減少，赤血球パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値）増加（雄） • 50 mg/kg/日：赤血球パラメータ増加（雌），尿中 Na および Cl 量の減少	GTR-12172

Table 6.　反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

動物種/系統	溶媒/投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	例数 (/性/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号
サル/アカゲ	滅菌水/経口	27 日間	0, 25, 80, 125, 170, 260	1	25	• 170 および 260 mg/kg/日の全例ならびに 125 mg/kg/日の雄が投与 5 日までに死亡 • 死亡例で痙攣，自発運動量の減少，運動失調，瞳孔反射の低下を伴う散瞳，嘔吐，食欲不振，摂餌量低下を伴う体重減少，摂水量低下に伴う尿量減少 • 80 mg/kg/日（雄）：摂水量低下を伴う尿量減少，ALT，AST，尿素窒素の上昇 • 125 mg/kg/日（雌）：協調運動の低下，痙攣，散瞳，摂餌量低下を伴う体重減少，摂水量低下を伴う尿量減少，ALT，AST の上昇	GTR-12836

Table 7.　反復投与毒性試験：ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Wy-45,030 HCl:　Six Month Oral (Gastric Intubation) Drug Safety Evaluation Study in Rats
動物種/系統：ラット/SD
試験開始時週齢：7 週齢
投与開始日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：なし
無毒性量：40 mg/kg/日
投与期間：6 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒：滅菌水
試験番号：GTR-12171
記載箇所：4.2.3.2.1
GLP 適用：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

被験物質	無処置		溶媒		ベンラファキシン							
投与量（mg/kg/日）	0		0（対照）		4.5		40		170		340	
動物数	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
途中解剖 [a]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	16	13
死亡数	0	0	1[b]	0	0	0	1[c]	0	1	5	9	12
一般状態												
流涎	—	—	+	—	+	—	+	+	+	+	+	+
散瞳	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
下腹部被毛の尿汚れ	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
間代性･強直性痙攣	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
接触過敏	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
運動失調	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
振戦	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
自発運動減少	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+
体重（%）[d]												
雄:投与 98 日, 雌:投与 63 日	541.1 g	285.4 g	551.6 g	272.7 g	-2.6	-3.6	-3.3	+0.8	-12.1**	-8.1**	-20.8**	-11.4**
投与 182 日	610.9 g	386.1 g*	643.2 g	342.6 g	-2.4	-5.0	-4.0	-3.0	-15.9	-14.2*	NE	NE
1 日摂餌量（%）[d] 投与 182 日	24.1 g	18.8 g	25.0 g	16.5 g	+1.2	+1.2	-4.4	-1.2	-16.4**	-7.3	NE	NE

Table 7.　反復投与毒性試験：ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質		**無処置**		**溶媒**		**ベンラファキシン**							
投与量（mg/kg/日）		**0**		**0（対照）**		**4.5**		**40**		**170**		**340**	
動物数		雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
直腸温（℃）													
投与 1 日	投与前	36.4	37.0	36.7	37.4	37.0	37.2	36.8	37.7	36.3	37.3	36.9	37.8
	1 時間後	36.7	37.6	36.9	37.8	37.0	37.5	36.9	37.4	36.2	35.4	35.7	35.8
	4 時間後	36.8	37.2	36.9	37.3	37.0	37.0	36.8	37.3	36.6	36.2	36.2	34.8
	24 時間後	36.7	37.7	36.9	37.7	36.9	37.1	36.9	37.7	37.0	37.5	36.9	38.2
投与 8 日	投与前	36.8	37.9	37.3	37.9	36.9	37.9	37.9	38.2	37.3	38.2	37.5	37.5
	1 時間後	37.4	37.8	37.2	38.1	37.0	37.3	36.6	37.5	36.8	37.3	36.6	36.9
	4 時間後	36.6	37.1	36.8	37.1	36.7	37.2	36.6	37.9	36.5	37.8	36.9	37.4
	24 時間後	36.8	38.0	36.8	38.1	37.2	37.6	37.3	38.4	37.5	38.2	37.3	37.7
投与 176 日	投与前	35.6	36.9	35.6	37.2	36.1	36.7	35.6	36.9	36.1	36.9	NE	NE
	1 時間後	35.7	36.7	35.8	37.1	36.0	37.0	36.1	37.3	35.8	37.0	NE	NE
	4 時間後	35.5	36.3	36.1	36.3	35.7	36.1	35.8	37.1	36.0	37.3	NE	NE
	24 時間後	35.5	37.0	35.5	37.1	35.7	36.6	36.3	37.7	36.2	37.1	NE	NE
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査													
赤血球数（10^{12}/L）	7 週	—	7.995	—	8.083	—	8.099	—	8.141	—	7.950	—	7.669**
	27 週	—	8.615	—	8.714	—	8.494	—	8.659	—	8.640	NE	NE
ヘモグロビン（/dL）	7 週	—	15.27	—	15.44	—	15.61	—	15.81	—	14.91	—	14.16**
	27 週	—	15.87	—	16.11	—	15.99	—	16.26	—	15.69	NE	NE
ヘマトクリット（%）	7 週	—	44.11	—	44.89	—	45.15	—	45.81	—	42.94*	—	41.05**
	27 週	—	49.39	—	50.20	—	49.77	—	50.39	—	48.65	NE	NE
血液生化学的検査													
ALP（IU/L）	15 週	76.4	—	82.1	—	72.5	—	74.2	—	99.2	—	149.4**	NE
	27 週	69.4	—	71.6	—	71.6	—	76.0	—	88.6	—	NE	NE
コレステロール（mg/dL）	15 週	71.2	—	68.0	—	74.8	—	70.9	—	76.7	—	89.5**	NE
	27 週	84.0	—	84.1	—	86.3	—	83.6	—	92.8	—	NE	NE

Table 7.　反復投与毒性試験：ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質		**無処置**		**溶媒**		**ベンラファキシン**							
投与量（mg/kg/日）		**0**		**0（対照）**		**4.5**		**40**		**170**		**340**	
動物数		雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
尿検査													
尿量 (mL)	7 週	4.65	5.25	6.45	5.35	5.60	4.50	3.10**	3.25*	4.25*	3.45	4.60	3.50
尿比重	27 週	1.059	1.044	1.050	1.045	1.053	1.050	1.064*	1.061*	1.050	1.052	NE	NE
pH	27 週	6.73	6.40	6.86	6.33	6.73	6.47	6.00**	6.07	6.14*	6.10	NE	NE
Na (mmol)	27 週	0.26	0.17	0.34	0.19	0.27	0.18	0.06**	0.07**	0.22	0.11	NE	NE
Cl (mmol)	27 週	0.25	0.15	0.24	0.22	0.21	0.14**	0.10**	0.06**	0.25	0.19	NE	NE
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量													
心臓	絶対重量（g）	1.704	1.160	1.851	1.101	1.799	1.102	1.721	1.006*	1.529	0.979	NE	NE
	相対（脳比）重量	0.7753	0.5741	0.8525	0.5564	0.8248	0.5603	0.7751	0.5015	0.7147	0.5051	NE	NE
腎臓	絶対重量（g）	3.525	2.337	3.770	2.090	3.587	2.139	3.614	2.153	3.340*	2.186	NE	NE
	相対（脳比）重量	1.5986	1.1554*	1.7355	1.0560	1.6438	1.0871	1.6255	1.0901	1.5623	1.1285	NE	NE
病理組織学的検査		NE	NE	—	—	NE	NE	NE	NE	—	—	NE	NE

－：特記すべき所見なし，+：所見あり，NE：検査せず

*p<0.05，**p<0.01：溶媒対照との有意差検定（Dunnett's Test）

a：投与 14 週に各群（10 例/性/群）の動物を途中解剖した。ただし 340 mg/kg は全生存例の雄を投与 14 週に，雌を投与 9 週に解剖した。

b：投与 125 日に投与過誤により瀕死解剖した。

c：投与 150 日に自然発生乳腺腫瘍により瀕死解剖した。

d：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。

Table 8.　反復投与毒性試験：イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Wy-45,030 HCl:　Six Month Oral (Capsule) Drug Safety Evaluation Study in Dogs

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始時月齢：11 ヵ月齢
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項：なし
無毒性量：7 mg/kg/日

投与期間：6 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
投与形態：ゼラチンカプセル

試験番号：GTR-12172
記載箇所：4.2.3.2.2
GLP 適用：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

被験物質	**ゼラチンカプセル**		**ベンラファキシン**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**2**		**7**		**22**	
動物数	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7
途中解剖数 [a]	3	3	3	3	3	3	3	3
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態　散瞳	—	—	+	+	+	+	+	+
瞳孔反射低下･消失	—	—	+	+	+	+	+	+
流涎	—	—	—	—	—	—	+	+
異常姿勢	—	—	—	—	—	—	+	+
舌なめずり行動	—	—	—	—	—	—	+	+
見当識障害	—	—	—	—	—	—	+	+
神経学的観察	—	—	—	—	—	—	—	—
体重（kg）　投与前	12.1	9.7	11.9	11.3	12.1	11.4	12.2	10.5
投与 1 週	11.9	9.7	11.7	11.2	11.5	10.9	11.3	9.8
3 ヵ月（投与 84 日）	12.6	10.0	12.3	11.6	12.3	11.8	11.5	10.2
6 ヵ月（投与 180 日）	12.8	10.5	12.1	11.7	12.7	12.2	11.7	11.4
体重増加量 [b] (%)								
投与前-投与 3 ヵ月	+4	+3	+3	+3	+2	+4	-6	-3
投与前-投与 6 ヵ月	+8	+12	+4	+8	+5	+14	-2	+1
摂餌量	—	—	—	—	—	—	↓（第 3 週以降回復）	

Table 8.　反復投与毒性試験：イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**ゼラチンカプセル**		**ベンラファキシン**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**2**		**7**		**22**	
動物数	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7
飲水量（mL）								
投与 1 週（0-6 時間）	311	256	157*	105*	114*	101*	50*	44*
投与 1 週（6-24 時間）	427	328	370	281	205*	225*	208*	105*
投与 12 週（0-6 時間）	377	397	322	335	316	347	355	180*
尿量[c]（mL）投与 1 週（0-6 時間）	16	30	14	8.4*	12	16	12	10*
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心機能検査								
心拍数[d]（回/分）　投与前	80	95	110	105	110	120	70, 130	110, 75
投与 177 日[e] 投与後 2 時間	100	120	105	75	90	135	45-50, 85	135, 90
尿検査								
尿量（mL）　2 週	26	—	68	—	75**	—	79**	—
13 週	57	—	92	—	132**	—	114*	—
尿比重　2 週	1.080	—	1.064	—	1.063	—	1.054**	—
血液学的検査（13 週）								
赤血球数（10^{12}/L）	7.504	7.424	7.221	7.503	7.554	7.121	6.810*	6.670*
ヘモグロビン（/dL）	17.31	17.41	16.86	17.67	17.49	16.53	15.97*	15.74*
ヘマトクリット（%）	51.07	51.56	49.64	51.47	51.40	48.70	46.99*	46.00*
血液生化学的検査								
コレステロール（mg/dL） 6 週	162.4	—	174.0	—	204.9*	—	208.7*	—
26 週	136.0	—	145.5	—	160.5	—	145.5	—

Table 8.　反復投与毒性試験：イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**ゼラチンカプセル**		**ベンラファキシン**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**2**		**7**		**22**	
動物数	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7	雄 7	雌 7
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	NE	NE	NE	NE	—	—

－：特記すべき所見なし，+：所見あり，↓：減少，NE：検査せず
*p<0.05，**p<0.01：対照との有意差検定（Dunnett's test，飲水量および尿量：Student-Newman Keuls test）
a：投与 3 ヵ月後に解剖した。
b：体重増加量は投与開始前値との比較。
c：自由飲水時の尿量
d：雌雄各 1 例（22 mg/kg/日：雌雄各 2 例の個体値）
e：22 mg/kg/日では投与 170 日に測定

Table 9.　反復投与毒性試験：イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：WY-45,030 HCl One Year Oral Toxicity Study - Dog
動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：12 ヵ月間　　試験番号：GTR-16127
試験開始時月齢：12-13 ヵ月齢　　休薬期間：なし　　記載箇所：4.2.3.2.3
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適
特記事項：なし　　投与形態：ゼラチンカプセル
無毒性量：4 mg/kg/日

被験物質	ゼラチンカプセル		ベンラファキシン					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**4**		**10**		**24**	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
散瞳　投与 1-6 ヵ月	―	―	+	+	+	+	+	+
削痩　投与 3-4 ヵ月	―	―	+	+	+	+	+	+
食欲不振　投与 1-2 週	―	―	+	+	+	+	+	+
食欲不振　投与 2 ヵ月	―	―	―	―	―	+	+	+
体重（kg）　投与前	10.3	8.2	10.2	8.0	10.4	8.3	10.6	8.3
投与 1 週	10.2	8.1	9.9	7.6	9.6	7.7	9.8	7.5
投与 52 週	10.7	8.0	11.2	8.3	10.6	8.2	10.1	8.2
体重増加量（%）[a]　投与前-投与 52 週	+3.9	+5.3	+9.8	+3.8	+1.9	-1.2	-4.7	-1.2
1 日摂餌量（%）[b]	270 g	222 g	-5.6	+2.3	-5.6	-17.1	-2.6	-11.3
飲水量	―	―	―	―	―	―	―	―
眼科学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―
心機能検査	―	―	―	―	―	―	―	―
尿検査	―	―	―	―	―	―	―	―
血液学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―

Table 9.　反復投与毒性試験：イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**ゼラチンカプセル**		**ベンラファキシン**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**4**		**10**		**24**	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
血液生化学的検査								
コレステロール（mg/dL）　投与前	149	172	123	143	134	149	186*	179
投与 6 ヵ月	141	188	134	147	144	168	212**	212
投与 12 ヵ月	125	147	129	154	130	168	189**	182
剖検	―	―	―	―	―	―	―	―
器官重量	―	―	―	―	―	―	―	―
病理組織学的検査	―	―	NE	NE	NE	NE	―	―

－：特記すべき所見なし，+：所見あり，NE：検査せず
*p<0.05，**p<0.01：対照との有意差検定（Bartlett's test）
a：体重増加量は投与開始前と投与 52 週の比較。
b：対照群は投与期間の平均値を示す。投与群は溶媒対照との差を％で示す。

Table 10.　*In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 1）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Evaluation of WY-45,030 HCl by the Salmonella/Microsome Mutagenicity Test (Ames Test)

菌株：*Salmonella typhimurium*
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：DMSO（ジメチルスルホキシド）
処理：プレート法 48 時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
独立して実施した試験数：2
プレート数：3
分析細胞数／培養：-
陽性対照： ICR-191，2-アミノフルオレン，アジ化ナトリウム，クメンヒドロペルオキシドおよびメチルグリオキサール
試験番号：GTR-14586
記載箇所：4.2.3.3.1.1
GLP 適用：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
処理年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

検討試験（用量設定試験）

代謝活性化	被験物質	投与量（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）					判定
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA104	
＋S9	溶媒対照	0	216 ± 6	38 ± 3	137 ± 3	417 ± 6	410 ± 10	
	ベンラファキシン	0.5	185 ± 12	44 ± 3	153 ± 6	471 ± 22	363 ± 4	－
		5	214 ± 8	40 ± 7	134 ± 5	479 ± 9	390 ± 25	－
		50	203 ± 3	48 ± 14	137 ± 24	510 ± 12	378 ± 10	－
		500	205 ± 14	33 ± 8	158 ± 31	465 ± 6	413 ± 13	－
		5000	201 ± 6	43 ± 6	160 ± 13	399 ± 13	295 ± 2	－
	陽性対照		913 ± 78	1983 ± 60	200 ± 6	1550 ± 107	1185 ± 68	＋
－S9	溶媒対照	0	179 ± 17	24 ± 6	151 ± 5	395 ± 7	379 ± 24	
	ベンラファキシン	0.5	163 ± 7	21 ± 2	144 ± 21	418 ± 8	345 ± 28	－
		5	171 ± 8	18 ± 1	150 ± 6	392 ± 29	372 ± 12	－
		50	170 ± 1	22 ± 4	129 ± 7	381 ± 22	376 ± 37	－
		500	198 ± 4	25 ± 2	140 ± 5	397 ± 25	385 ± 12	－
		5000	167 ± 23	25 ± 3	158 ± 5	261 ± 31	245 ± 15	－
	陽性対照		2234 ± 55	32 ± 7	840 ± 14	1321 ± 20	1152 ± 18	＋

陽性対照：ICR-191 5 µg/plate（TA97a），2-アミノフルオレン 10 µg/plate（TA98），アジ化ナトリウム 1.5 µg/plate（TA100），クメンヒドロペルオキシド 100 µg/plate（TA102），メチルグリオキサール 50 µg/plate（TA104）
＋：陽性，－：陰性

Table 10.　*In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 1）（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

確認試験（本試験）

代謝活性化	被験物質	投与量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）					判定
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA104	
＋S9	溶媒対照	0	216 ± 9	34 ± 2	144 ± 16	466 ± 6	449 ± 8	
	ベンラファキシン	0.5	195 ± 12	31 ± 1	158 ± 11	408 ± 20	451 ± 19	－
		5	231 ± 25	34 ± 5	158 ± 18	425 ± 8	443 ± 9	－
		50	223 ± 4	34 ± 6	144 ± 15	457 ± 6	450 ± 4	－
		500	219 ± 5	37 ± 5	159 ± 5	427 ± 18	446 ± 29	－
		5000	230 ± 7	50 ± 2	157 ± 7	311 ± 10	316 ± 21	－
	陽性対照		589 ± 23	1838 ± 32	202 ± 12	1279 ± 83	1211 ± 81	＋
－S9	溶媒対照	0	185 ± 9	21 ± 5	137 ± 14	368 ± 25	412 ± 18	
	ベンラファキシン	0.5	173 ± 4	20 ± 2	137 ± 5	319 ± 27	439 ± 4	－
		5	190 ± 4	20 ± 2	130 ± 20	349 ± 7	435 ± 8	－
		50	168 ± 4	19 ± 6	152 ± 15	341 ± 4	429 ± 9	－
		500	204 ± 5	22 ± 7	160 ± 5	339 ± 9	402 ± 14	－
		5000	185 ± 7	24 ± 7	147 ± 10	201 ± 7	256 ± 18	－
	陽性対照		2025 ± 31	74 ± 19	788 ± 22	1302 ± 62	1223 ± 6	＋

陽性対照：ICR-191 5 μg/plate（TA97a），2-アミノフルオレン 10 μg/plate（TA98），アジ化ナトリウム 1.5 μg/plate（TA100），クメンヒドロペルオキシド 100 μg/plate（TA102），メチルグリオキサール 50 μg/plate（TA104）
＋：陽性，－：陰性

Table 11.　*In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験（試験 2）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Wy-45,030：Reverse Mutation Assay in *Salmonella typhimurium*
菌株：*Salmonella typhimurium*
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：DMSO（ジメチルスルホキシド）
処理：プレート法 48 時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
独立して実施した試験数：1
プレート数：3
分析細胞数／培養：-
陽性対照： 2-ニトロフルオレン，アジ化ナトリウムおよび 9-アミノアクリジン
試験番号：GTR-09828
記載箇所：4.2.3.3.1.2
GLP 適用：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
処理年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

代謝活性化	被験物質	投与量（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					判定
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538	
＋S9	溶媒対照	0	40	187	32	14	38	
	ベンラファキシン	100	34	162	29	23	39	－
		300	47	216	30	12	37	－
		1000	50	168	22	16	58	－
		3000	47	182	29	8	43	－
		10000	60	178	20	5	19	－
	陽性対照		2235	1494	1028	307	1252	＋
－S9	溶媒対照	0	26	265	21	12	11	
	ベンラファキシン	100	17	258	29	14	14	－
		300	20	240	36	11	17	－
		1000	28	238	26	13	11	－
		3000	26	261	24	13	13	－
		10000	21	258	21	25	9	－
	陽性対照		314	1012	394	1856	428	＋

陽性対照：2-ニトロフルオレン 1 µg/plate（TA98 および TA1538），アジ化ナトリウム 1 µg/plate（TA100 および TA1535），9-アミノアクリジン 100 µg/plate（TA1537）
＋：陽性，－：陰性

Table 12.　*In vitro* 遺伝毒性試験：　ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：CHO/HGRPT *In Vitro* Mammalian Cell Mutation Assay with Wy-45,030 HCl

系統：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：イオン交換水
細胞毒性：3000 µg/mL（-S9，+S9），
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：6（-S9：3, +S9：3）
プレート数：5
分析細胞数／培養：-
培養細胞数：200 細胞/プレート
陽性対照：エチルメタンスルホネート（EMS），
ジメチルベンズアントラセン（DMBA）

試験番号：GTR-17181
記載箇所：4.2.3.3.1.3
GLP 適用：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
処理年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験系	**CHO 細胞（16 時間処理）**				
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 (µg/mL)**	**細胞毒性**	**突然変異**	
			%コロニー形成率（平均）[a]	**突然変異コロニー総数/5 プレート（平均）[a]**	**突然変異頻度（平均）[a, *]**
-S9 実験 1	陽性対照（EMS）	235	33.9	187	554.4
	溶媒対照（イオン交換水）	(1.0%)	42.5	15.5	37
	ベンラファキシン	50	NE	NE	NE
		100	51.4	15.5	30.2
		150	58.7	22	41.1
		300	28.5	9.5	33.2
		500	43.4	13	30.8
		1000	60.5	10	18.2
		1500	31.1	8.5	29.5
		3000	細胞毒性発現		

NE：検査せず
*：突然変異細胞数/10^6 細胞
a：測定回数：　N=2

Table 12.　*In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

試験系	**CHO 細胞（16 時間処理）**				
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 (μg/mL)**	**細胞毒性**	**突然変異**	
			%コロニー形成率（平均）[a]	**突然変異コロニー総数（平均）[a]**	**突然変異頻度（平均）[a, *]**
-S9 実験 2	陽性対照（EMS）	235	47.8	84	87.9
	溶媒対照（イオン交換水）	(1.0%)	55.3	7.3	14.3
	ベンラファキシン	150	52.8	9.5	17.8
		300	86.8	12	6.9
		500	61.7	12	17.9
		1000	52.2	5	9.8
		1500	44.1	10	23.0
		2000	34.2	8	23.8
		2500	43.6	3.5	8.2
		3000	47.8	0	0.0

* 突然変異細胞数/10^6 細胞

a：測定回数：陽性対照 N=1, 溶媒対照 N=4, ベンラファキシン N=2 （300 μg/mL のみ N=1）

-S9 実験 3	陽性対照（EMS）	235	26.8	202.5	766.7
	溶媒対照（イオン交換水）	(1.0%)	61.5	4.5	7.4
	ベンラファキシン	300	73.7	4.5	6.2
		500	31.5	12	19.0
		1000	36.7	4.5	12.3
		1500	43.8	5	11.3
		2000	36.6	6	8.2
		2500	58.3	8.5	13.0
		3000	細胞毒性発現		

a：測定回数：溶媒対照 N=4, 陽性対照・ベンラファキシン N=2（500 μg/mL および 2000 μg/mL のみ N=1）

Table 12.　*In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

試験系	**CHO 細胞（5 時間処理）**				
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 (μg/mL)**	**細胞毒性**	**突然変異**	
			%コロニー形成率（平均）[a]	**突然変異コロニー総数（平均）[a]**	**突然変異頻度（平均）[a,*]**
+S9 実験 1	陽性対照（DMBA）	15.0	26.3	73	272.3
	溶媒対照（イオン交換水）	(1.0%)	43.2	4	9.3
	ベンラファキシン	50	37.2	6	17.7
		100	43.4	5	11.5
		150	53.4	0	0.0
		300	32.5	0.5	1.8
		500	NE	NE	NE
		1000	38.4	4.5	13.0
		1500	37.6	4.5	13.5
		3000	細胞毒性発現		
+S9 実験 2	陽性対照（DMBA）	15.0	39.0	18	52.8
	溶媒対照（イオン交換水）	(1.0%)	33.4	5.5	17.2
	ベンラファキシン	100	NE	NE	NE
		150	NE	NE	NE
		300	44.9	5.5	12.8
		500	63.2	0	0.0
		1000	33.3	4.5	13.5
		1500	58.2	0	0.0
		2000	35.5	4	10.2
		2500	33.8	2	6.3
		3000	細胞毒性発現		

NE：検査せず
*：突然変異細胞数/10^6 個
a：測定回数：実験 1 溶媒対照 N=1，実験 2 溶媒対照 N=4，陽性対照・ベンラファキシン N=2

Table 12.　*In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

試験系	**CHO 細胞（5 時間処理）**				
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 (μg/mL)**	**細胞毒性**	**突然変異**	
			%コロニー形成率（平均）[a]	**突然変異コロニー総数（平均）[a]**	**突然変異頻度（平均）[a,*]**
+S9 実験 3	陽性対照（DMBA）	15.0	40.1	136	341.6
	溶媒対照（イオン交換水）	(1.0%)	56.0	14.3	29.0
	ベンラファキシン	300	55.9	9.5	17.2
		500	63.1	10.5	15.9
		1000	57.5	20	34.9
		1500	63.4	19.5	30.9
		2000	59.1	12.5	21.2
		2500	57.7	17	29.2
		3000	57.4	17.5	30.6

*：突然変異細胞数/10^6 個

a：測定回数：溶媒対照 N=4，陽性対照・ベンラファキシン N=2

Table 13.　*In vitro* 遺伝毒性試験：　ほ乳類培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Evaluation of the Wy-45,030 HCl: in the *In Vitro* Sister Chromatid Exchange Assay
系統：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：イオン交換水
細胞毒性：1000 µg/mL（+S9），
300 µg/mL（-S9）
遺伝毒性：なし
独立して実施した試験数：1
プレート数：2
分析細胞数/培養：100
陽性対照：シクロホスファミド（CPA），
マイトマイシン C（MMC）
試験番号：GTR-15973
記載箇所：4.2.3.3.1.4
GLP 適用：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
処理年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験系	CHO 細胞（26 時間処理）						
代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/mL)	観察細胞数 [a]	細胞あたりの SCE 数 [a]	分裂指数 [a]	M1 細胞と M2 細胞の比率 [a] (%)	
						M1	M2
-S9	陽性対照（MMC）	0.01	10	45.6	2.3	13.0	87.0
	溶媒対照（イオン交換水）	(2.0%)	50	8.3	3.3	5.5	94.5
	ベンラファキシン	10	50	8.0	3.4	2.5	97.5
		30	50	7.9	3.3	4.0	96.0
		100	50	7.5	2.3	4.0	96.0
		300	0	NE[b]	0.7	84.5	15.5
		1000	NE[c]	NE[c]	NE[c]	NE[c]	NE[c]
+S9	陽性対照（CPA）	2.5	10	43.8	3.0	5.5	94.5
	溶媒対照（イオン交換水）	(2.0%)	50	7.5	3.5	1.5	98.5
	ベンラファキシン	30	50	7.5	3.3	2.5	97.5
		100	50	7.8	3.4	4.0	96.0
		300	50	7.5	2.3	3.0	97.0
		1000	0	NE[b]	0.3	NE[b]	NE[b]
		3000	NE[c]	NE[c]	NE[c]	NE[c]	NE[c]

SCE：姉妹染色分体交換
NE：検査せず
a：測定回数：N=2
b：分裂中期の細胞数が少ないため検査を実施しなかった。
c：分裂中期の細胞数が認められなかったため検査を実施しなかった。

Table 14.　*In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：*In Vitro* Chromosomal Aberration Assay on Wy-45,030 HCl
系統：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：イオン交換水
細胞毒性：500 または 296 µg/mL（10 または 20 時間，-S9），5040 または 5000 µg/mL（10 または 20 時間，+S9）
遺伝毒性：なし
独立して実施した試験数：2
プレート数：2
分析細胞数／培養：100
陽性対照：マイトマイシン C（MMC），シクロホスファミド（CPA）
試験番号：GTR-15974
記載箇所：4.2.3.3.1.5
GLP 適用：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
処理年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験系	CHO 細胞（10 時間処理）									
代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/mL)	分析細胞数	分裂指数(%)	染色体異常（ギャップを含まない）			染色体異常（ギャップを含む）		
					異常数	異常数/細胞	出現率(%)	異常数	異常数/細胞	出現率(%)
-S9	陽性対照（MMC）	0.3	50	2.8	7	0.14	14	13	0.26	22
			50	2.8	12	0.24	22	16	0.32	28
	イオン交換水	(2.0%)	100	2.0	3	0.03	3	3	0.03	3
			100	3.0	2*	0.02*	2	3*	0.03*	3
	ベンラファキシン	15	100	4.5	5*	0.05*	4	7*	0.07*	6
			100	1.8	4*	0.04*	4	7*	0.07*	7
		50	100	2.4	3*	0.03*	3	6*	0.06*	6
			100	3.4	5	0.05	5	5	0.05	5
		150	100	1.0	3	0.03	3	3	0.03	3
			100	2.0	3	0.03	3	4	0.04	4
		500	細胞毒性発現							
+S9	陽性対照（CPA）	50	50	2.7	23	0.46	36	40	0.80	54
			50	4.2	32*	0.64*	38	44*	0.88*	42
	イオン交換水	(2.0%)	100	7.5	17*	0.17*	7	22*	0.22*	12
			100	5.6	5*	0.05*	5	10*	0.10*	9
	ベンラファキシン	151.2	100	10.0	8*	0.08*	7	12*	0.12*	11
			100	13.8	8	0.08	5	15	0.15	12
		504	100	10.7	4*	0.04*	4	7*	0.07*	7
			100	8.8	3*	0.03*	3	5*	0.05*	5
		1512	100	10.0	6	0.06	5	12	0.12	10
			100	7.2	7*	0.07*	4	11*	0.11*	7
		5040	細胞毒性発現							

Table 14. ***In vitro*** **遺伝毒性試験：ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験（続き）**

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

試験系	CHO 細胞（20 時間処理）									
代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/mL)	分析細胞数	分裂指数(%)	染色体異常（ギャップを含まない）			染色体異常（ギャップを含む）		
					異常数	異常数/細胞	出現率(%)	異常数	異常数/細胞	出現率(%)
-S9	陽性対照（MMC）	0.3	50 50	1.8 2.6	23* 42*	0.46* 0.84*	32 46	30* 56*	0.60* 1.12*	42 52
	イオン交換水	（2.0%）	100 100	5.2 7.8	2 0	0.02 0.00	2 0	3 0	0.03 0.00	3 0
	ベンラファキシン	3	100 100	3.9 5.6	6* 6*	0.06* 0.06*	4 4	7* 12*	0.07* 0.12*	5 7
		10	100 100	7.2 8.1	1 2*	0.01 0.02*	1 2	1 3*	0.01 0.03*	1 3
		30.2	100 100	4.9 6.0	1 5	0.01 0.05	1 3	1 6	0.01 0.06	1 4
		502	細胞毒性発現							
-S9	陽性対照（MMC）	0.3	25 25	1.3 1.2	29* 16	1.16* 0.64	52 36	31* 17	1.24* 0.68	52 40
	イオン交換水	（2.0%）	100 100	5.7 1.6	1 3*	0.01 0.03*	1 3	2 5*	0.02 0.05*	2 5
	ベンラファキシン	14.8	100 100	2.9 2.6	3* 0	0.03* 0.00	3 0	6* 1	0.06* 0.01	6 1
		50	100 100	2.3 1.2	3 1*	0.03 0.01*	2 1	4 1*	0.04 0.01*	3 1
		148	100 100	2.2 1.2	1 4*	0.01 0.04*	1 3	3 5*	0.03 0.05*	3 4
		296	細胞毒性発現							

Table 14.　*In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

試験系	CHO 細胞（20 時間処理）									
代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分析細胞数	分裂指数（%）	染色体異常（ギャップを含まない）			染色体異常（ギャップを含む）		
					異常数	異常数/細胞	出現率（%）	異常数	異常数/細胞	出現率（%）
+S9	陽性対照（CPA）	50	25	0.6	57*	2.28*	88	57*	2.28*	88
			25	2.4	91*	3.64*	84	98*	3.92*	88
	イオン交換水	（2.0%）	100	2.0	5	0.05	4	7	0.07	5
			100	7.6	6	0.06	5	9	0.09	6
	ベンラファキシン	150	132	6.8	8	0.06	3	10	0.08	5
			78	1.4	4	0.05	4	5	0.06	5
		500	100	4.2	3	0.03	2	4	0.04	2
			100	4.8	0	0.00	0	2	0.02	2
		1500	100	3.4	5	0.05	2	5	0.05	2
			100	3.4	5*	0.05*	4	6*	0.06*	5
		5000	細胞毒性発現							

*：1 細胞あたり 10 個を超える染色体異常（細粉化または損傷）を示した。

Table 15.　*In vivo* 遺伝毒性試験：ラットの骨髄細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：*In Vivo* Chromosomal Aberration Assay in Rats with Wy-45,030 HCl
動物種/系統：ラット/ SD　　投与期間：単回投与　　試験番号：GTR-17357
週齢：8-9 週齢　　投与方法/溶媒：経口/イオン交換水　　記載箇所：4.2.3.3.2.1
毒性（死亡例）：800 mg/kg（雄），600 mg/kg（雌）　　観察時間：投与後 6，12，24 時間　　GLP 適用：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
遺伝毒性：なし　　陽性対照：シクロホスファミド（CPA）　　投与日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

性	観察時間	被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	分析細胞数	異常数	異常数/細胞	出現率（%）
雄	6	イオン交換水	0（10 mL/kg）	3	300	2	0.007	0.7
		ベンラファキシン	40	5	250	1	0.004	0.4
			130	5	250	1	0.004	0.4
			400	3	150	3	0.020	2.0
	12	イオン交換水	0（10 mL/kg）	4	250	2	0.008	0.8
		ベンラファキシン	40	5	240	0	0.000	0.0
			130	4	250	4	0.016	1.6
			400	2	250	2	0.008	0.8
	24	イオン交換水	0（10 mL/kg）	3	136	2	0.015	1.5
		ベンラファキシン	40	4	190	2	0.011	1.1
			130	4	200	1	0.005	0.5
			400	1	50	1	0.020	2.0
		CPA	30	3	150	139	0.927	30.0
雌	6	イオン交換水	0（10 mL/kg）	5	250	6	0.024	2.4
		ベンラファキシン	40	5	250	4	0.016	1.6
			130	5	250	4	0.016	1.6
			400	3	300	6	0.020	2.0
	12	イオン交換水	0（10 mL/kg）	3	271	7	0.026	2.6
		ベンラファキシン	40	5	250	1	0.004	0.4
			130	5	250	3	0.012	1.2
			400	3	261	1	0.004	0.4
	24	イオン交換水	0（10 mL/kg）	7	434	4	0.009	0.9
		ベンラファキシン	40	6	400	3	0.008	0.8
			130	7	373	3	0.008	0.8
			400	8	424	10	0.024	2.4
		CPA	30	4	166	80	0.482	18.7

Table 16.　*In vivo* 遺伝毒性試験：マウスの骨髄細胞を用いる小核試験

被験物質：ベンラファキシン

報告書の題名：Mutagenicity Test on Venlafaxine (WY-45030) *in vivo* Mouse Micronucleus Assay
動物種/系統：マウス/ CD-1
週齢：8 週齢
評価した細胞：多染性赤血球
分析細胞数/動物：1000
特記事項：なし
毒性：320 mg/kg で振戦，痙攣，13/60 例（予備動物を含む）の死亡
遺伝毒性：なし
曝露量の証明：320 mg/kg で明らかな毒性
投与期間：単回
計測時間：投与後 24，48，72 時間
投与方法：経口
溶媒：イオン交換水
陽性対照：シクロホスファミド（CPA）
試験番号：GTR-23638
記載箇所：4.2.3.3.2.2
GLP 適用：適
投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

被験物質	投与量 (mg/kg)	サンプル採取時間 (投与後)	動物数 (雄/雌)	小核を有する PCE（%） 平均値 ± 標準誤差			PCE/NCE 比 平均値 ± 標準誤差		判定
				雄	雌	総計	雄	雌	
イオン交換水	0	24 hr	5 / 5	0.12 ± 0.05	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.31 ± 0.10	0.93 ± 0.16	
		48 hr	5 / 5	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.04	0.06 ± 0.02	1.05 ± 0.15	0.87 ± 0.26	
		72 hr	5 / 5	0.06 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.79 ± 0.16	0.77 ± 0.05	
ベンラファキシン	80	24 hr	5 / 5	0.08 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.54 ± 0.07	0.80 ± 0.12	－
		48 hr	5 / 5	0.04 ± 0.02	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.02	1.39 ± 0.34	1.13 ± 0.11	－
		72 hr	5 / 5	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.53 ± 0.14	0.71 ± 0.13	－
	160	24 hr	5 / 5	0.10 ± 0.03	0.10 ± 0.06	0.10 ± 0.03	0.63 ± 0.22	0.76 ± 0.13	－
		48 hr	5 / 5	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0.76 ± 0.11	0.84 ± 0.05	－
		72 hr	5 / 5	0.08 ± 0.02	0.10 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.25 ± 0.06	1.19 ± 0.13	－
	320	24 hr	4 / 5	0.03 ± 0.03	0.06 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.58 ± 0.31	1.02 ± 0.09	－
		48 hr	3 / 5	0.10 ± 0.10	0.08 ± 0.04	0.09 ± 0.04	1.54 ± 0.32	1.23 ± 0.11	－
		72 hr	4 / 5	0.03 ± 0.03	0.14 ± 0.04	0.09 ± 0.03	0.60 ± 0.19	1.12 ± 0.13	－
陽性対照（CPA）	80	24 hr	5 / 5	2.38 ± 0.39*	2.00 ± 0.26*	2.19 ± 0.23*	0.35 ± 0.09	0.57 ± 0.01	＋

*p<0.05：溶媒対照との有意差検定，－：陰性，＋：陽性，　PCE=多染性赤血球，NCE=正染性赤血球

Table 17.　がん原性：マウスがん原性用量設定試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：WY-45,030 HCl　Three Month Oral (Intubation) Dose Range Study in Mice
動物種/系統：マウス/ CD-1　投与期間：3 ヵ月間　試験番号：GTR-18621
試験開始時週齢：6 週齢　休薬期間：なし　記載箇所：4.2.3.4.1.1
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：経口　GLP 適用：非
特記事項：なし　溶媒：滅菌水

被験物質	無処置		溶媒		ベンラファキシン									
投与量 （mg/kg/日）	0		0（対照）		24		96		138		180		240	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
死亡数	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	3	1	10	3
一般状態　運動失調	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	－	＋	＋
振戦	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	－	＋	＋
間代性・強直性痙攣	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	－	＋	＋
自発運動量亢進	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	＋
自発運動量低下	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	－	＋	＋
被毛の黄色化	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	－	＋	－
散瞳	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	－
緩徐呼吸	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	＋	－
体重[a]（%）　1 週	+3.0	+2.0	24.93 g	20.33 g	-1.6	+5.6	-2.9	-0.6	-0.8	+0.3	-1.0	-1.3	-2.6	-0.3
13 週	+2.5	-2.4	33.36 g	28.21 g	+1.9	+1.6	-2.1	-1.8	+3.9	-1.5	+2.2	-5.3	-4.7	-2.2
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし，＋：所見あり
a：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。

Table 18.　がん原性：マウス 18 ヵ月間がん原性試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：WY-45,030 HCl: Eighteen Month Oral (Intubation) Carcinogenicity Study in Mice
動物種/系統：マウス/ CD-1　　投与期間：18 ヵ月間　　試験番号：GTR-17646
試験開始時週齢：7 週齢　　休薬期間：なし　　記載箇所：4.2.3.4.1.2
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適
高用量の設定根拠：毒性による基準　　溶媒：イオン交換水
特記事項：なし
がん原性：なし

被験物質	**無処置**		**溶媒**		**ベンラファキシン**					
投与量 （mg/kg/日）	**0**		**0（対照）**		**10**		**35**		**120**	
動物数	雄 60	雌 60	雄 120	雌 120	雄 60	雌 60	雄 60	雌 60	雄 60	雌 60
死亡数 [a]	23	24	52	46	28	24	24	17	42[a]	18
生存動物数　78 週	37	36	68	74	32	36	36	43	18	42
生存率（%）	62	60	57	62	53	60	60	72	30	70
一般状態　自発運動量亢進	―	―	―	―	―	―	―	―	+	+
体重 [b]（%）　78 週	+4.8	+8.6	40 g	35 g	0	0	0	+2.9	0	+5.7
1 日摂餌量 [b]（%）	+3.8	+7.5	5.2 g	5.3 g	0	+1.9	0	0	0	0
眼科学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
血液学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
器官重量	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
剖検	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―

Table 18.　がん原性：マウス 18 ヵ月間がん原性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**		**溶媒**		**ベンラファキシン**					
投与量　（mg/kg/日）	**0**		**0（対照）**		**10**		**35**		**120**	
動物数	雄 60	雌 60	雄 120	雌 120	雄 60	雌 60	雄 60	雌 60	雄 60	雌 60
病理組織学的検査										
非腫瘍性病変	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腫瘍性病変（腫瘍発生数 /評価動物数）										
肝細胞腺腫	11/60 (18.3%)	—	18/120 (15.8%)	—	7/60 (11.7%)	—	12/60 (20.0%)	—	9/60 (15.0%)	—
肝臓血管肉腫	—	—	6/120 (5.0%)	—	1/60 (1.7%)	—	1/60 (1.7%)	—	2/60 (3.3%)	—
肺細気管支肺胞腺腫	4/60 (6.7%)	4/60 (6.7%)	18/120 (15.0%)	8/120 (6.7%)	5/60 (8.3%)	2/60 (3.3%)	2/60 (3.3%)	2/60 (3.3%)	4/60 (6.7%)	2/60 (3.3%)
悪性リンパ腫	—	3/60 (5.0%)	—	5/120 (4.2%)	—	5/60 (8.3%)	—	3/60 (5.0%)	—	2/60 (3.3%)
乳腺腺癌	—	1/60 (1.7%)	—	1/120 (0.8%)	—	1/60 (1.7%)	—	4/60 (6.7%)	—	3/60 (5.0%)
下垂体腺腫	—	2/60 (3.3%)	—	2/118 (1.7%)	—	—	—	4/58 (6.9%)	—	—
子宮ポリープ	—	2/60 (3.3%)	—	2/120 (1.7%)	—	2/60 (3.3%)	—	1/60 (1.7%)	—	4/60 (6.7%)

－：特記すべき所見なし，+：所見あり

a：主な死因；腎アミロイド症，腫瘍，尿路疾患，卵巣血腫

b：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。

Table 19.　がん原性：ラット 24 ヵ月間がん原性試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：WY-45,030 HCl　Two Year Oral (Intubation) Toxicity and Oncogenicity Study in Rats
動物種/系統：ラット/ SD　投与期間：24 ヵ月間　試験番号：GTR-18320，17590
試験開始時週齢：5 週齢　休薬期間：なし　記載箇所：4.2.3.4.1.3，4.2.3.4.1.4
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：経口　GLP 適用：適
特記事項：なし　溶媒：イオン交換水
がん原性：なし

被験物質	無処置		溶媒		ベンラファキシン					
投与量（mg/kg/日）	**0**		**0（対照）**		**10**		**35**		**120**	
トキシコキネティクス [a] C_{24}（ng/mL）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	16.4	9.1	127	684
動物数	雄 70	雌 70	雄 130	雌 130	雄 70	雌 70	雄 70	雌 70	雄 70	雌 70
途中解剖 [b]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡数 [c]	27	36	66	64	41	39	40	38	48	45
生存動物数 [c] 104 週	33	24	54	56	19	21	20	22	12	15
生存率（%）[c]	55	40	45	47	32	35	33	37	20	25
一般状態 流涎	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
下腹部被毛の尿汚れ	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
体重 [d]（%） 104 週	-2.2	-3.6	691 g	466 g	-0.1	-3.2	-4.5	-8.6	-22.2	-21.5
摂餌量 [d]（%）	+1.2	+4.3	24.8 g	18.5 g	-1.6	+0.5	-3.2	-2.7	-10.5	-8.1
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
非腫瘍性病変	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Table 19.　がん原性：ラット 24 ヵ月間がん原性試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**		**溶媒**		**ベンラファキシン**					
投与量　（mg/kg/日）	**0**		**0（対照）**		**10**		**35**		**120**	
動物数	雄 70	雌 70	雄 130	雌 130	雄 70	雌 70	雄 70	雌 70	雄 70	雌 70
病理組織学的検査（腫瘍発生数 / 評価動物数）										
副腎皮質腺腫	2/69 (2.9%)	—	4/129 (3.1%)	—	0/70 (0.0%)	—	4/67 (6.0%)	—	4/70 (5.7%)	—
副腎褐色細胞腺腫	4/68 (5.9%)	—	12/128 (9.4%)	—	4/70 (5.7%)	—	2/66 (3.0%)	—	3/70 (4.3%)	—
膵臓ラ氏島腺腫	8/69 (11.6%)	—	13/129 (10.1%)	—	2/70 (2.9%)	—	4/67 (6.0%)	—	2/70 (2.9%)	—
下垂体腺腫	29/69 (42.0%)	53/69 (76.8%)	66/129 (51.2%)	93/130 (71.5%)	27/68 (39.7%)	43/68 (63.2%)	23/65 (35.4%)*	41/66 (62.1%)	19/70 (27.1%)*	32/69 (46.4%)*
皮膚角化棘細胞腫	8/70 (11.4%)	—	7/130 (5.4%)	—	2/70 (2.9%)	—	2/70 (2.9%)	—	3/70 (4.3%)	—
甲状腺濾胞腺腫	2/68 (2.9%)	6/68 (8.8%)	1/129 (0.8%)	4/130 (3.1%)	2/70 (2.9%)	5/67 (7.5%)	0/67 (0.0%)	2/66 (3.0%)	3/70 (4.3%)	2/69 (2.9%)
甲状腺 C 細胞腺腫	4/68 (5.9%)	—	10/129 (7.8%)	—	3/70 (4.3%)	—	3/67 (4.5%)	—	4/70 (5.7%)	—
乳腺線維腺腫	—	18/70 (25.7%)	—	35/130 (26.9%)	—	17/70 (24.3%)	—	8/70 (11.4%)*	—	3/70 (4.3%)*
乳腺腺癌	—	11/70 (15.7%)	—	19/130 (14.6%)	—	3/70 (4.3%)*	—	6/70 (8.6%)	—	4/70 (5.7%)*

－：特記すべき所見なし，+：所見あり，ND：定量限界未満，*p<0.05：溶媒対照との有意差検定（Incidental tumor test）
a：最終投与後 24 時間に採血した。
b：12 ヵ月間投与後に解剖した。
c：120 mg/kg/日群は投与 716 日に全例を剖検した。主な死因；下垂体腫瘍
d：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す（120 mg/kg/日群は 102 週）。

Table 20.　生殖発生毒性試験：ラット受胎能および一般生殖能試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：A Fertility and General Reproductive Performance Study in Rats with Wy-45,030 HCl
動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時週齢：雄；6 週齢　雌；12 週齢
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項：なし
無毒性量：
F_0 一般毒性；60 mg/kg/日（雄）， 30 mg/kg/日（雌）
F_0 生殖能；60 mg/kg/日
F_1 次世代動物；60 mg/kg/日
投与期間：雄；交配開始 75 日前～剖検前日
雌；交配開始 19 日前～分娩後 21 日
投与方法：経口
溶媒：滅菌水
同腹児の調整／非調整：8 例／腹
試験番号：GTR-13878
記載箇所：4.2.3.5.1.1
GLP 適用：適

被験物質	無処置	溶媒	ベンラファキシン		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**60**
親動物（雄）					
動物数	45	45	45	45	45
死亡数 [a]	0	0	0	1	0
一般状態					
散瞳	—	—	+	+	+
流涎	—	—	+	+	+
鼻口周囲の汚れ	+	+	+	+	+
下腹部被毛の尿汚れ	+	+	+	+	+
体重 [b]（%）　16 週	552.4 g	547.9 g	+0.9	-3.2	-3.2
1 日摂餌量 [b]（%）　16 週	54.8 g	55.3 g	-4.3**	-3.4	-3.3
授胎動物数/交尾動物数	38/45	42/45	36/45	41/44	36/44
授胎率 [c]（%）	84.4	93.3	80.0	93.2	81.8
剖検	—	—	—	—	—

Table 20.　生殖発生毒性試験：ラット受胎能および一般生殖能試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**60**
親動物（雌）					
動物数 [d]	45	45	45	45	45
死亡数 [e]	1	0	0	0	1
一般状態					
散瞳	+	—	+	+	+
流涎	—	—	+	+	+
鼻口周囲の汚れ	—	+	+	+	+
下腹部被毛の尿汚れ	+	+	+	+	+
体重 [b]（%）					
妊娠時（妊娠 20 日）	385 g	393 g	-0.5	-1.3	-4.8*
体重増加量 [b]（%）					
妊娠時（妊娠 20 日）	128 g	133 g	-6.0	-5.3	-11.3**
1 日摂餌量 [b]（%）					
交配前（8-9 週）	19.9 g	19.9 g	-4.5	-6.0	-16.6**
妊娠時（妊娠 16-20 日）	26 g	26 g	0	0	-7.7**
飲水量 [c]　(g)					
交配前（10-11 週）	26.0	27.6	31.0*	34.4**	30.9
妊娠時（妊娠 16-20 日）	50	52	58	59*	55
哺育時（授乳 7-14 日）	83	86	92	93	86
交配所要日数 [c]	3.4	3.0	3.8	3.4	3.2
受胎動物数/交尾動物数	40/44	44/45	40/45	43/45	39/44
受胎率 [c]（%）	90.9	97.8	88.9	95.6	88.6

Table 20.　生殖発生毒性試験：ラット受胎能および一般生殖能試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	無処置	溶媒	ベンラファキシン		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**60**
帝王切開群					
評価母動物数	21	24	22	24	22
黄体数[c]	16.0	15.8	16.9	16.4	16.1
着床数[c]	13.9	14.0	15.4	15.3	13.5
剖検	—	—	—	—	—
胚・胎児					
着床前胚死亡率[c]（%）	2.2	1.9	1.5	1.1	2.6
着床後胚死亡率[c]（%）	0.9	0.7	0.9	0.8	0.6
生存胎児数[c]（雄/雌）	13.0（6.1/6.9）	13.3（6.1/7.1）	14.5（7.2/7.4）	14.5（7.0/7.5）	12.9（7.0/5.9）
死亡胎児数	0	0	0	0	0
胎児体重[c]（g）	3.5	3.6	3.5	3.4**	3.4*
頭尾長[c]（cm）	3.5	3.5	3.4	3.3	3.3
外表検査	—	—	—	—	—
内臓検査	—	—	—	—	—
骨格検査	—	—	—	—	—
分娩群					
評価母動物数	19	18	18	19	17
妊娠期間[c]	21.7	21.8	21.8	21.7	21.8
出生児数[c]	11.9	13.9	13.7	12.9	11.9
性比（数，雄/雌）	122/104	130/147	118/128	121/125	108/94
死亡出生児数	8*	1	10**	8*	7*
出生児体重[c]（%）出生 1 日	6.8	6.8	6.5	6.4	6.3
出生 4 日	9.5	9.5	9.1	9.2	9.2

Table 20.　生殖発生毒性試験：ラット受胎能および一般生殖能試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**60**
F_1 動物					
評価出生児数（雌雄）	4/性/腹	4/性/腹	4/性/腹	4/性/腹	4/性/腹
一般状態観察	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－
行動	－	－	－	－	－
発達観察	－	－	－	－	－
離乳後生存	－	－	－	－	－
生殖能力検査	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし，+：所見あり
*p<0.05，**p<0.01：溶媒対照との有意差検定（Dunnett's test）
a：交配前に死亡した。
b：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を％で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
c：平均値
d：雌 45 例のうち帝王切開群 24 例，分娩群 21 例
e：無処置群の 1 例は妊娠 6 日に死亡，高用量群は交配前に死亡した。

Table 21.　生殖発生毒性試験：　ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Wy-45,030 HCl　Teratology Rat Range-Finding Study – Oral Intubation
動物種/系統：ラット/ SD　　投与期間：妊娠 6-15 日　　試験番号：GTR-13808
試験開始時日齢：70 日齢　　交尾成立日：妊娠 0 日　　記載箇所：4.2.3.5.2.1
特記事項：なし　　帝王切開日：妊娠 20 日　　GLP 適用：非
投与方法：経口
溶媒：滅菌水

被験物質	溶媒	ベンラファキシン				
投与量（mg/kg/日）	0（対照）	24	96	192	282	384
親動物（雌）						
使用動物数	5	5	5	5	5	5
妊娠動物数	3	4	5	5	5	4
死亡数	0	0	0	0	0	0
一般状態 下腹部の被毛の尿汚れ	－	－	－	＋	＋	＋
自発運動量減少	－	－	－	＋	＋	＋
散瞳	－	－	－	＋	＋	＋
流涙	－	－	－	－	＋	＋
過度の流涎	－	－	－	＋	＋	－
体重[a]（%）　妊娠 20 日	381 g	-4.7	-10.5	-11.8	-13.1	-18.9
体重増加量[a]（%）　妊娠 6-15 日	58 g	-6.9	-32.8	-74.1	-101.7	-125.9
1 日摂餌量[a]（%）　妊娠 6-15 日	25.3 g	-8.7	-24.5	-35.6	-45.5	-55.3
剖検	－	－	－	－	－	－
黄体数[b]	17.3	15.3	15.0	15.2	15.4	16.8
着床数[b]	15.0	14.5	13.0	14.0	15.2	15.3
着床後胚死亡率[b]（%）	2.7	0.8	0.6	0.4	1.6	5.0
胎児						
着床前死亡率[b]（%）	13.5	4.9	13.3	7.9	1.3	9.0
着床後死亡率[b]（%）	17.8	5.2	4.6	2.9	10.5	32.8
胎児体重[b]（g）	3.5	3.2	3.1	2.9	2.6	2.5
性比（%雄）	35.1	54.5	48.4	50.0	52.2	46.3
外表検査	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし，＋：所見あり，a：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。　b：平均値

Table 22.　生殖発生毒性試験： ラット胚・胎児発生に関する試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Wy-45,030 HCl　Teratology Study in Rats
動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時週齢：13 週齢
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項：なし
無毒性量：
F_0 一般毒性；80 mg/kg/日（雌）
F_0 生殖能；80 mg/kg/日（雌）
F_1 胎児；80 mg/kg/日
投与期間：妊娠 6-15 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 20 日
投与方法：経口
溶媒：滅菌水
試験番号：GTR-13809
記載箇所：4.2.3.5.2.2
GLP 適用：適

被験物質	無処置	溶媒	ベンラファキシン		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**20**	**40**	**80**
親動物（雌）					
妊娠動物数	24	23	25	22	22
死亡数	0	0	0	0	0
一般状態　散瞳	—	—	+	+	+
流涎	—	—	—	+	+
体重[a]（%）　妊娠 20 日	411 g	409 g	-2.7	-0.7	-1.5
1 日摂餌量[a]（%）妊娠 6-15 日	25.7 g	26.1 g	-6.9	-4.6	-11.9
剖検	—	—	—	—	—
黄体数[b]	17.5	18.2	19.6	19.9	18.5
着床数[b]	15.8	16.3	16.2	15.9	16.5
着床後胚死亡率[b]（%）	0.8	0.9	1.3	1.1	1.2
胎児					
評価母体数	24	23	25	22	22
生存胎児数[b]	15.0	15.4	14.9	14.8	15.3
着床前死亡率[b]（%）	9.5	10.3	17.4	19.9	6.9
着床後死亡率[b]（%）	5.3	5.6	7.9	6.9	7.1
胎児体重[b]（g）	3.7	3.6	3.6	3.6	3.5*
性比（%雄）	51.3	57.5	46.5	49.8	50.7

Table 22.　生殖発生毒性試験： ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**20**	**40**	**80**
胎児					
外表検査	－	－	－	－	－
内臓検査	－	－	－	－	－
骨格検査	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし，+：所見あり，*p<0.05：溶媒対照との有意差検定
a：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を％で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
b：平均値

Table 23.　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：WY-45030: Effect on Pregnancy and Foetal Development in the Dutch Rabbit
動物種/系統：ウサギ/ Dutch
試験開始時月齢：未経産性成熟
投与開始日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：なし
無毒性量：
F_0 一般毒性；30 mg/kg/日（雌）
F_0 生殖能；90 mg/kg/日（雌）
F_1 胎児；90 mg/kg/日
投与期間：妊娠 6-18 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 29 日
投与方法：強制経口
溶媒：イオン交換水
試験番号：GTR-12657
記載箇所：4.2.3.5.2.3
GLP 適用：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

被験物質	無処置	溶媒	ベンラファキシン		
投与量（mg/kg/日）	0	0（対照）	15	30	90
親動物（雌）					
妊娠動物数	18	18	18	17	18
死亡数	1[a]	2[b]	1[b]	1[b]	0
一般状態					
糞便減少または無便	—	—	—	—	+
耳介冷触感	+	—	+	—	+
体重[c]（%） 妊娠 18 日	2.38 kg	2.20 kg	+3.6	+0.9	-5.0**
妊娠 29 日	2.37 kg	2.28 kg	+4.4	+2.6	+3.9
摂餌量[c]（%） 妊娠 7-8 日	104.7 g	93.9 g	+3.4	-1.6	-43.8**
妊娠 27-28 日	56.9 g	70.7 g	-21.8	+12.0*	+36.5**
剖検	—	—	—	—	—
吸収胚	9	15	9	5	20
吸収胚/腹[d]	0.59	0.88	0.53	0.36	1.11
吸収胚率[d](%)	7.6	12.7	6.8	5.5	14.1
胎盤重量[d]	3.82	3.98	4.07	3.66	4.06

Table 23.　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**15**	**30**	**90**
胎児					
評価母体数	17	16	17	14	17
生存胎児数 [d]	6.47	6.44	7.24	6.14	7.63
胎児体重 [d]（g）	31.9	33.1	32.2	33.7	32.6
性比（雄/雌比）	1.16	1.20	1.27	0.79	0.91
外表検査　重複奇形（例数）（象鼻，単眼，無顎，無口）	0	0	0	0	1
内臓検査 心臓：W 字型心尖（%）	10.8	11.7	12.9	15.1	18.0
骨格検査	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし，+：所見あり
*p<0.05，**p<0.01：溶媒対照との有意差検定（Kruskal-Wallis test）
a：感染症のため妊娠 24 日に安楽殺した
b：投与過誤により死亡
c：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
d：平均値

Table 24.　生殖発生毒性試験：ラット周産期および授乳期投与試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：WY-45,030 HCl　Segment III Study in Rats
動物種/系統：ラット/ SD　　投与期間：妊娠 15 日-分娩後 20 日　　試験番号：GTR-16269
試験開始時週齢：10 週齢　　交尾成立日：妊娠 0 日　　記載箇所：4.2.3.5.3.1
投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適
特記事項：なし　　溶媒：蒸留水
無毒性量：　　同腹児の調整/非調整：4 例/性/腹
F_0 一般毒性：30 mg/kg/日（雌）
F_0 生殖能：30 mg/kg/日（雌）
F_1 出生児：10 mg/kg/日

被験物質	無処置	溶媒	ベンラファキシン		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**80**
親動物（雌）					
動物数	20	20	20	20	20
死亡数	0	0	0	0	0
一般状態　流涎	—	—	—	—	+
体重[a]（%）					
妊娠 20 日	360 g	360 g	-1.9	-0.6	-3.1
授乳 21 日	303 g	295 g	+2.0	+1.7	+1.4
体重増加量[a]（%）					
妊娠 15-20 日	57.9 g	55.3 g	-4.2	-3.3	-19.5**
授乳 14-21 日	-5.3 g*	-14.4 g	+91.0**	+68.8	+75.7*
1 日摂餌量[a]（%）					
妊娠 15-20 日	26 g	26 g	-7.7	-7.7	-15.4**
授乳 14-21 日	67 g	66 g	-3.0	-6.1	-15.2**
剖検	—	—	—	—	—
妊娠動物	20	20	20	20	20
妊娠率（%）	100	100	100	100	100
妊娠期間[b]（日）	22.1	22.2	22.0	22.2	22.1
授乳時間[b]（hr）	2.1	2.2	2.1	2.1	2.4
授乳率[b]（%）	99.4	99.3	91.0	93.8	93.8

Table 24.　生殖発生毒性試験：ラット周産期および授乳期投与試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**80**
F_1 出生児（離乳前）					
評価母体数	20	20	20	20	20
出生児数/腹	13.9	13.8	13.8	13.7	13.7
性比（%雄）	45	48	49	53	55
出生率[b]（%）	96.4	96.5	94.5	90.5	78.2*
出生後生存率[b,c]（%）	94.5	85.8	80.1	76.1	40.7**
累積生存率[b,d]（%）	90.7	83.2	70.5	67.1*	36.0**
体重[b]（g）					
生後 0 日（雄/雌）	5.8/5.5	5.9/5.5	5.6/5.3	5.4*/5.1**	5.1**/4.8**
生後 4 日（雄/雌）	8.3/7.9	8.6/8.1	8.0/7.6	8.0/7.8	8.2/7.7
胎児発育					
耳介開展[b]（%）生後 3 日	32.5	23.5	35.1	42.5	53.0
剖検					
胃内母乳なし（出生児総数）	10	19	12	25	54
（母動物総数）	3	7	6	10	13
喰殺痕（出生児総数）	2	5	4	7	10
（母動物総数）	1	5	1	2	5
F_1 雄出生児（離乳後）					
評価動物数	20	20	20	20	20
一般状態	—	—	—	—	—
体重[a]（%）　4 週齢	80 g	83 g	-2.4	-6.0*	-9.6**
8 週齢	300 g	305 g	-4.3	-5.9*	-7.9**
体重増加量[a]（%）4-9 週齢	255.1 g	260.7 g	-4.7	-4.7	-6.3
9-15 週齢	143.3 g	147.8 g	-8.1	-3.6	-3.0
剖検	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—

Table 24.　生殖発生毒性試験：ラット周産期および授乳期投与試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**80**
F_1 雄出生児（離乳後）					
感覚機能	—	—	—	—	—
学習・記憶	—	—	—	—	—
交尾動物数	20	20	20	20	20
授胎動物数	20	20	20	20	20
F_1 雌出生児（離乳後）					
評価動物数	20	20	20	20	20
一般状態	—	—	—	—	—
体重[a]（%）　4 週齢	76 g	77 g	-3.9	-5.2	-13.0**
妊娠 0 日	260 g	264 g	-4.5	-3.8	-8.3**
妊娠 13 日	305 g	311 g	-3.2	-4.5	-7.4**
体重増加量[a]（%）4-8 週齢	118.2 g	122.1 g	-5.2*	-2.4	-7.9**
8-12 週齢	57.3 g	58.3 g	-6.5	-8.1	-5.3
剖検	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—
感覚機能	—	—	—	—	—
学習・記憶	—	—	—	—	—
精子確認の雌動物数	20	20	20	20	20
妊娠動物数	20	20	20	20	20
黄体数[b]	17.3	17.4	16.4	16.8	17.5
着床数[b]	13.7	14.6	14.5	12.8	14.2
着床前死亡率[b]（%）	19.7	15.1	10.9	23.4	19.4
着床後死亡率[b]（%）	6.6	5.1	5.4	5.8	4.4

Table 24.　生殖発生毒性試験：ラット周産期および授乳期投与試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

被験物質	**無処置**	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0（対照）**	**10**	**30**	**80**
F_2胎児					
生存胎児数/腹[b]　妊娠 13 日	12.7	13.9	13.8	12.0	13.5

－：特記すべき所見なし，+：所見あり

*p<0.05，**p<0.01：溶媒対照との有意差検定（体重および摂餌量：Student's t test，体重増加量，出生率，出生後生存率および累積生存率：Kruskal-Wallis test）

a：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を％で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。

b：平均値

c：生後 4 日までの生存率

d：離乳までの生存率

Table 25.　その他の毒性試験：ラット身体依存性用量設定試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Venlafaxine: A Dose Range-Finding Physical Dependency Study in Rats
動物種/系統：ラット/ SD　　投与期間：1 週間　　試験番号：RPT-67101
試験開始時月齢：7 週齢　　投与方法：経口（混餌）　　記載箇所：4.2.3.7.4.1
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　GLP 適用：適
特記事項：なし

被験物質	飼料	ベンラファキシン				
投与量(mg/g food)	**0**	**0.12**	**0.36**	**1.2**	**3.6**	**12.0**
動物数（雄）	5	5	5	5	5	5
死亡数	0	0	0	0	0	0
一般状態（発現例数）						
反応性亢進	－	－	－	1	1	－
立毛	－	－	－	－	－	3
糞便減少	－	－	－	－	－	5
体重（%）　投与 8 日	306	-0.7	-1.6	-0.3	-6.2	-28.4**
1 日摂餌量（%）　投与 6-8 日	23.4	-3.4	-7.7	-5.1	-15.8*	-64.1**
被験物質摂取量（mg/kg/日）	0	9.1～10.1	26.3～29.8	88.8～99.6	240.9～260.0	299.0～454.2

－：特記すべき所見なし
*p<0.05，**p<0.01：対照との有意差検定（Dunnett's test）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。

Table 26.　その他の毒性試験：ラット身体依存性試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Venlafaxine: Physical Dependency Study in Rats
動物種/系統：ラット/ SD　　投与期間：4 週間　　試験番号：RPT-67100
試験開始時月齢：6 週齢　　退薬症候観察期間：1 週間　　記載箇所：4.2.3.7.4.2
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口（混餌）　　GLP 適用：適
特記事項：なし

被験物質	**飼料**	**ジアゼパム**	**ベンラファキシン**	
投与量(mg/g food)	**0**	**2→4→6→8** [a]	**1.8**	**3.6**
動物数（雄）	10	10	10	10
死亡数	0	0	0	0
投与期間				
一般状態（発現例数）				
反応性亢進	1	2	1	―
体重[b]（%）　投与 29 日	410 g	-15.9	-7.8	-16.8
摂餌量[b]（%）　投与 27-29 日	26.6 g	-18.4	-12.4	-21.1
被験物質摂取量（mg/kg/日）	NE	153.1 – 513.6	112.3 – 157.0	221.0 – 297.9
退薬症候観察期間				
一般状態（発現例数）				
反応性亢進	1	7	3	1
体重増加量[b]（%）投与 29 日-観察 2 日	10 g	-140	+110	+160
1 日摂餌量[b]（%）　観察 2 日	26.4 g	-58.0	+1.5	0

－：特記すべき所見なし，NE：検査せず
a：飼料 1 g あたり 2 mg から 1 週間ごとに 2 mg ずつ漸増
b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

Table 27.　その他の毒性試験：サル薬物自己投与試験

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

報告書の題名：Venlafaxine: A Drug Dependency Study on the Reinforcing Effect when administered by Intravenous Self-administration to Rhesus Monkeys

動物種/系統：サル/アカゲ
試験開始時年齢：9-15 歳
投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：なし

投与期間：Phase 1；単回
Phase 2；1 用量につき 4 日（2 時間自己投与）または 1 用量につき 1～2 週間（24 時間自己投与）
退薬症候観察期間：1 週間（Phase 2，24 時間自己投与）
投与方法：静脈内
溶媒：生理食塩液

試験番号：RPT-67102
記載箇所：4.2.3.7.4.3
GLP 適用：適

Phase 1A 試験

被験物質	**溶媒**	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg）	**0**	**2.5**	**5**	**10**
投与容量（mL/kg）	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**
動物数	4	2	2	1
死亡	0	0	0	0
一般状態	－	－	流涎（投与直後，軽度）	痙攣，散瞳，流涎，運動低下，横臥，閉眼，うずくまり，反応性低下，運動失調，動作緩慢，顔面の紅潮，摂餌量の減少

Phase 1B 試験

被験物質	**ベンラファキシン**		
投与量（mg/kg）	**0.25**	**0.5**	**1.0**
動物数	2	2	2
血漿中濃度[a]（投与 5 分後，ng/mL）	66.5	120	322

Table 27.　その他の毒性試験：サル薬物自己投与試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

Phase 2，2 時間自己投与試験							
被験物質	**ペントバルビタール**	**溶媒**	**ベンラファキシン**				
投与量（mg/kg/infusion）	**1.0**	**0**	**1.0**	**0.5**	**0.25**	**0.125**	**0.06**
投与容量（mL/kg/infusion）	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**
投与期間	**4 日間**	**4 日間**	**4 日間**	**4 日間**	**4 日間**	**4 日間**	**4 日間**
一般状態	動作緩慢，運動失調	–	散瞳，摂餌量の減少，筋攣縮	散瞳，筋攣縮	散瞳，筋攣縮	–	–
1 日平均摂取回数							
動物番号（性）							
20（雄）	14.7	3.3	20.0	22.0	16.3	8.7	11.0
26（雌）	14.7	1.3	1.0	2.0	1.7	0.7	0.0
32（雄）	15.0	5.3	6.3	30.3	25.7	27.0	21.3
1407（雌）	18.0	4.3	3.3	17.3	14.7	19.3	3.0

Table 27.　その他の毒性試験：サル薬物自己投与試験（続き）

被験物質：ベンラファキシン塩酸塩

Phase 2，24 時間自己投与試験						
被験物質	**ペントバルビタール**	**溶媒**	**ベンラファキシン**			**溶媒**
投与量（mg/kg/infusion）	**1.0**	**0**	**0.5**	**0.25**	**0.125**	**0**
投与容量（mL/kg/infusion）	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**	**0.25**
投与期間	**3 日**	**1 週間**	**2 週間**	**2 週間**	**2 週間**	**1 週間**
一般状態	流涎，動作緩慢，運動失調	－	流涎，持続的な運動，立毛，敏捷な運動，眼球周囲の紅潮，下唇の下垂，顔面の紅潮，散瞳	流涎，持続的な運動，立毛，敏捷な運動，眼球周囲の紅潮，下唇の下垂，摂餌量の減少，散瞳	持続的な運動，立毛，敏捷な運動，下唇の下垂，摂餌量の減少	不穏状態，立毛，下唇の下垂
1 日平均摂取回数						
動物番号（性）						
2（雄）	20.0	3.6	43.5	62.5	71.6	22.3
10（雌）	19.7	1.6	24.9	24.8	16.0	1.3
13（雌）	18.7	0.3	1.4	0.4	0.0	NE
27（雌）	20.0	1.6	14.6	118.1	17.1	NE

－：特記すべき所見なし，NE：検査せず，a：各群 2 例の平均値

Table 28.　その他の毒性試験: ODV のラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質:ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233 Succinate: Tweenty-six Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats
動物種/系統：ラット/SD
試験開始時週齢：6 週齢
投与開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項：なし
無毒性量：100 mg/kg/日（雄），300 mg/kg/日（雌）
投与期間：6 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含むイオン交換水
試験番号：RPT-49309，48170*
記載箇所：4.2.3.7.5.1，4.2.3.7.5.2
GLP 適用：適
＊：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

被験物質	溶媒		ODV					
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		100		300	
動物数	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20
トキシコキネティクス用の動物数	0	0	9	9	9	9	9	9
トキシコキネティクス[a]								
C_{max} (ng/mL)								
投与 102[b]	NA	NA	892 ± 254	1619 ± 130	2060 ± 217	3579 ± 241	6675 ± 1067	8234 ± 1472
AUC_{24}(ng·h/mL)								
投与 102[b]	NA	NA	3364 ± 384	6441 ± 300	11238 ± 695	25568 ± 2350	56409 ± 6428	76860 ± 6433
死亡数	1[c]	0	1[c]	0	1[c]	0	0	1[c]
一般状態								
流涎	–	–	–	–	–	+	+	+
体重（%）[d] 投与 176 日	564.7 g	302.1 g	+0.8	+2.1	-3.0	-1.2	-10.3**	-3.2
1 日摂餌量（%）[d]投与 176-183 日	27.6 g	21.2 g	+1.4	-1.4	-1.8	-0.5	-10.9**	-6.1
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

Table 28.　その他の毒性試験: ODV のラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質:ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**		**ODV**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**300**	
動物数	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20
血液学的検査								
網状赤血球数(%)								
投与 13 週	0.45	0.40	0.36	0.30	0.42	0.32	0.32	0.36
投与 26 週	0.90	0.56	0.70	0.40	0.50**	0.50	0.48**	0.58
白血球数(E^3/μL)								
投与 13 週	10.70	6.14	10.70	6.20	9.70	5.42	9.66	5.42
投与 26 週	10.60	7.56	11.08	6.38	9.52	5.86	9.58	6.12
血液生化学的検査								
ALP(U/L)								
投与 13 週	150.3	91.6	167.6	98.2	163.8	109.2	180.6	109.4
投与 26 週	132.0	75.4	152.2	77.6	133.4	88.0	173.2	95.8
カリウム (mEq/L)								
投与 13 週	–	5.92	–	6.16	–	6.12	–	6.10
投与 26 週	–	5.20	–	5.66	–	5.94	–	6.00
コレステロール (mg/dL)								
投与 13 週	–	93.8	–	73.8	–	75.2	–	78.6
投与 26 週	–	100.0	–	85.6	–	81.6	–	95.6
トリグリセリド (mg/dL)								
投与 13 週	56.0	–	53.6	–	40.0	–	44.4	–
投与 26 週	88.3	–	83.2	–	70.2	–	74.8	–

Table 28.　その他の毒性試験: ODV のラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質:ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**		**ODV**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**300**	
動物数	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

－：特記すべき所見なし，+：所見あり，NA：該当せず，** $p \leq 0.01$：溶媒対照との有意差検定（体重および摂餌量：Dunnett's test ， 血液学的検査： Student's t-test）

a：ODV 曝露量：平均 ± 標準偏差

b：投与 102 日の投与後 0.5, 1, 2, 4, 10 および 24 時間に採血した（雌雄各 3 匹/群/時点）

c：投与に関連した死亡例は認められなかった。なお，投与期間中に 4 例の死亡例が認められたが，3 例（対照群の雄 1 例，30 mg/kg/日の雄 1 例，300 mg/kg/日の雌 1 例）は投与過誤，1 例（100 mg/kg/日の雄）は自然発生性の下部尿路疾患（膀胱および前立腺の炎症）による衰弱により切迫屠殺した。

d：対照群は実数値の平均，投与群は溶媒対照群との差を％で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。

Table 29.　その他の毒性試験: ODV のイヌ 9 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233: Thirty-nine Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs
動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始時月齢： 6～8 ヵ月齢
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項：なし
無毒性量： 50 mg/kg/日
投与期間： 9 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒： 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含むイオン交換水
試験番号：RPT-49456，49108*
記載箇所：4.2.3.7.5.3，4.2.3.7.5.4
GLP 適用：適
*：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

被験物質	溶媒		ODV					
投与量（mg/kg/日）	0 (対照)		5		15		50	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
トキシコキネティクス[a]								
C_{max}（ng/mL）								
投与 1 日	NA	NA	265 ± 90	211 ± 41	1018 ± 376	1179 ± 252	6601 ± 2757	6179 ± 1767
投与 267 日	NA	NA	292 ± 143	327 ± 45	1622 ± 646	1684 ± 634	6521 ± 1891	7329 ± 2735
AUC_{24}（ng·h/mL）								
投与 1 日	NA	NA	343 ± 142	342 ± 74	1665 ± 258	2004 ± 593	11516 ± 4525	11720 ± 3568
投与 267 日	NA	NA	695 ± 597	573 ± 153	3382 ± 1292	3620 ± 1284	16039 ± 1505	14982 ± 4749
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
自発運動量減少	–	–	–	–	–	–	+	+
腹部発赤	–	–	–	–	+	+	+	+
耳介・鼻面の発赤	–	–	–	–	–	–	+	+
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
体重	–	–	–	–	–	–	–	–

Table 29.　その他の毒性試験: ODV のイヌ 9 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**		**ODV**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心血管系パラメータ	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし，+：所見あり，NA：該当せず
a：ODV 曝露量：平均値 ± 標準偏差

Table 30.　その他の毒性試験: ODV のラット 24 ヵ月間投与がん原性試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233: Two-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Rats
動物種/系統：ラット/SD
試験開始時週齢：　7 週齢
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
がん原性：なし
投与期間：24 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒：0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水
試験番号：RPT-57596，59614*
記載箇所：4.2.3.7.5.5，4.2.3.7.5.6
GLP 適用：適
＊：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

被験物質	溶媒		ODV					
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30	50	100	150	300	500
トキシコキネティクス[a] C_1 (ng/mL)	ND	ND	3022 ± 920	8265 ± 1856	15158 ± 1782	17754 ± 4273	30353±11162	38030 ± 9472
動物数	雄 120	雌 120	雄 60	雌 60	雄 60	雌 60	雄 60	雌 60
途中解剖／死亡数	88	87	39	47	44	45	39	45
生存動物数	32	33	21	13	16	15	21	15
生存率（%）	31	29	40	25	30	26	38	25
一般状態　流涎	–	–	+	+	+	+	+	+
眼周囲赤色物	–	–	–	–	–	–	–	–
鼻周囲赤色物	–	–	–	–	–	–	–	–
体重[b](%)　3 週	397 g	242 g	-2	-4**	-2	-1	-2	-3**
26 週	702 g	363 g	-3*	-5*	-7**	-1	-10**	-11**
54 週	805 g	472 g	-3	-8**	-9**	-8**	-12**	-19**
78 週	822 g	518 g	-2	-2	-9**	-6*	-10**	-17**
104 週[c]	775 g	512 g	-2	7	-7	-1	-10	-16**
1 日摂餌量[b]（%）　4 週	28.29 g	19.30 g	-1	-4	-2	-3	-6	-11
15 週	28.92 g	19.51 g	-1	-1	-3	-5	-10	-12
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–

Table 30.　その他の毒性試験: ODV のラット 24 ヵ月間投与がん原性試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**		**ODV**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**	**50**	**100**	**150**	**300**	**500**
病理組織学的検査（腫瘍発生数/評価動物数）								
副腎皮質								
皮質腺腫	1/120	0/120	0/60	1/60	1/60	0/60	1/60	0/60
皮質癌	0/120	1/120	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
副腎髄質								
良性褐色細胞腫	10/120	2/119	12/60[d]	0/59	5/60	0/60	3/59	0/60
神経節細胞腫	1/120	0/119	0/60	0/59	0/60	0/60	0/59	0/60
悪性褐色細胞腫	3/120	0/119	1/60	0/59	0/60	0/60	2/59	0/60
脳								
星状細胞腫	2/119	1/120	0/60	1/60	2/60	0/60	1/60	0/60
頸髄								
星状細胞腫	0/120	0/119	0/60	1/60	1/60	0/60	0/60	0/59
ハーダー腺								
腺腫	0/120	0/120	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/59
心臓								
心内膜性神経鞘腫	1/120	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
腎臓								
間葉性腫瘍	1/120	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
肝臓								
肝細胞腺腫	0/120	1/120	0/60	0/60	0/60	0/60	2/60	0/60
肝細胞癌	3/120	1/120	0/60	0/60	2/60	0/60	2/60	0/60
肺								
肺細気管支肺胞腺腫	0/120	0/120	0/59	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60
肺細気管支肺胞癌	2/120	3/120	0/59	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60

Table 30.　その他の毒性試験: ODV のラット 24 ヵ月間投与がん原性試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**50**	**100**	**150**	**300**	**500**
病理組織学的検査（腫瘍発生数 / 評価動物数）							
乳腺							
腺腫	0/96	7/120	0/51	2/60	0/46	2/60	0/48	2/60
線維腺腫	3/96	68/120	1/51	20/60[e]	1/46	22/60[e]	1/48	12/60[e]
腺癌	1/96	31/120	0/51	12/60	0/46	10/60	1/48	15/60
線維腺腫中に生じた腺腫	0/96	2/120	0/51	0/60	0/46	1/60	0/48	0/60
多臓器							
線維腫	7/120	5/120	6/60	0/60	5/60	1/60	2/60	2/60
線維肉腫	7/120	0/120	3/60	1/60	6/60	0/60	3/60	0/60
血管肉腫	3/120	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
組織球肉腫	1/120	4/120	1/60	2/60	3/60	1/60	1/60	1/60
脂肪肉腫	1/120	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
リンパ腫	2/120	1/120	0/60	1/60	1/60	0/60	3/60	0/60
中皮腫	1/120	1/120	0/60	1/60	1/60	0/60	1/60	0/60
神経線維腫	0/120	0/120	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60
神経線維肉腫	0/120	0/120	2/60	0/60	1/60	0/60	1/60	0/60
骨肉腫	0/120	0/120	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60
未分化の肉腫	2/120	0/120	1/60	0/60	1/60	1/60	0/60	0/60
卵巣							
良性顆粒膜細胞腫	NA	0/120	NA	1/60	NA	0/57	NA	1/59
膵臓							
腺房細胞腺腫	2/120	2/120	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	1/60
ラ氏島細胞腫	7/120	2/120	2/60	1/60	4/60	0/60	4/60	0/60
ラ氏島細胞癌	2/120	1/120	3/60	0/60	2/60	0/60	2/60	0/60

Table 30.　その他の毒性試験: ODV のラット 24 ヵ月間投与がん原性試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	溶媒		ODV					
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30	50	100	150	300	500
病理組織学的検査（腫瘍発生数 / 評価動物数）								
上皮小体								
腺腫	1/103	2/106	3/55	0/51	0/49	0/49	0/53	0/50
下垂体								
腺腫	59/119	88/119	24/59	41/60	27/57	43/59	23/59	43/60
癌腫	0/119	4/119	0/59	2/60	0/57	3/59	0/59	4/60
精嚢								
平滑筋肉腫	0/115	NA	0/59	NA	1/58	NA	0/59	NA
骨格筋								
横紋筋肉腫	0/120	1/120	0/60	0/59	0/60	0/60	0/60	0/59
皮膚								
褐色脂肪腫	0/119	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60
脂肪腫	4/119	0/120	2/60	0/60	6/60	0/60	0/60	0/60
扁平上皮乳頭腫	6/119	0/120	2/60	0/60	3/60	0/60	1/60	0/60
毛包上皮腫	1/119	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60
平滑筋肉腫	0/119	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60
悪性基底細胞腫	1/119	0/120	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
粘液肉腫	0/119	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60
扁平上皮癌	3/119	0/120	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
胃								
扁平上皮乳頭腫	3/119	0/120	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
腺癌	0/118	0/120	0/60	0/59	1/58	0/59	0/58	0/60
精巣								
間質細胞腺腫	4/120	NA	5/59	NA	2/59	NA	5/60	NA
胸腺								
悪性胸腺腫	0/113	0/119	0/56	0/60	0/51	0/57	1/55	0/60
未分化肉腫	0/113	0/119	1/56	0/60	0/51	0/57	0/55	0/60

Table 30.　その他の毒性試験: ODV のラット 24 ヵ月間投与がん原性試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**		**ODV**					
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**	**50**	**100**	**150**	**300**	**500**
病理組織学的検査（腫瘍発生数 / 評価動物数）								
甲状腺								
C 細胞腺腫	10/118	12/120	8/60	1/58	6/58	2/57	3/58	4/60
濾胞細胞腺腫	1/118	1/120	1/60	1/58	1/58	0/57	1/58	0/60
C 細胞癌	1/118	1/120	1/60	1/58	1/58	0/57	2/58	2/60
濾胞細胞腫	0/118	0/120	0/60	0/58	0/58	0/57	0/58	2/60
舌								
扁平上皮癌	1/120	0/120	0/59	0/58	0/60	0/60	0/60	0/59
扁平上皮乳頭腫	0/120	0/120	0/59	1/58	0/60	0/60	0/60	0/59
膀胱								
乳頭腫	0/119	0/117	0/60	0/59	0/60	0/60	1/60	1/60
癌腫	0/119	0/117	0/60	0/59	0/60	0/60	1/60	0/60
子宮								
内膜間質ポリープ	NA	4/120	NA	4/60	NA	3/60	NA	1/60
平滑筋肉腫	NA	1/120	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60
膣								
ポリープ	NA	1/118	NA	0/59	NA	0/59	NA	1/60
病理組織学的検査（非腫瘍発生数 / 評価動物数）								
眼								
網膜変性	0/32	14/33	0/21	1/13	0/16	3/15	0/21	11/15

–：特記すべき所見なし，+：所見あり，ND：定量限界未満，NA：該当せず
* $p \le 0.05$, ** $p \le 0.01$：対照との有意差検定（一元配置分散分析）
a：ODV 曝露量：平均値 ± 標準偏差，投与 729 日（雄）および投与 716 日（雌）の投与後 1 時間の血漿中 ODV 濃度を測定した。
b：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
c：雌は 103 週のデータ。
d：2 群間検定で統計学的有意差がみられた（$p \le 0.025$）が，発現率が背景の範囲内であり，傾向検定で統計学的有意差がみられなかった（$p = 0.840$）ため，薬物関連性の変化とは考えなかった。
e：trend test で統計学的に有意な発生率の低下がみられた。

Table 31.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233: Oral (Gavage) Fertility and Developmental Toxicity Study in Rats
動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時週齢：7-9 週齢（雄）
11-13 週齢（雌）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雄）
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雌）
特記事項：なし
無毒性量：
F_0 一般毒性：<30 mg/kg/日（雄），30 mg/kg/日（雌）
F_0 生殖能：300 mg/kg/日（雄），30 mg/kg/日（雌）
F_1 胎児：100 mg/kg/日

投与期間：交配開始 4 週間前から剖検前日までの 18 週間（雄），交配開始 2 週間前から妊娠 20 日までの約 5～6 週間（雌）
帝王切開日：妊娠 21 日
投与方法：経口
溶媒： 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水

試験番号：RPT-46325，46989*
記載箇所：4.2.3.7.5.7，4.2.3.7.5.8
GLP 適用：適
*：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

被験物質	溶媒	ODV		
投与量（mg/kg/日）	0（対照）	30	100	300
親動物（雄）				
トキシコキネティクス				
AUC_{24}（ng·h/mL）投与18週[a]	NA	2882 ± 254	14456 ± 1175	52610 ± 3654
妊娠動物数	25	25	25	25
死亡数	0	0	0	0
途中解剖／死亡数	0	0	0	2[b]
一般状態				
対側性前肢足踏み	–	–	+	+
眼周囲赤色物	–	–	–	+
鼻口周囲赤色物	–	+	+	+
流涎	–	+	+	+
会陰部被毛黄色化	–	–	–	+

Table 31.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**		
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**100**	**300**
親動物（雄）				
体重（%）[c, d]				
投与127日	645.36 g	-4	-5	-11
体重増加量（%）[c]				
投与1-28日	130.48 g	-3	-2	-15**
投与1-91日	279.12 g	-7	-9**	-20**
投与1-126日	314.52 g	-9*	-11**	-24**
1日摂餌量（%）[c]				
投与1-7日	27.78 g	-1	-3	-9**
投与8-14日	27.46 g	-1	-2	-6
投与15-21日	26.97 g	-1	1	-7**
投与22-28日	26.56 g	0	2	-5*
剖検	–	–	–	–
器官重量（%）[c]				
前立腺				
絶対重量	1.515 g	-15*	-22**	-34**
相対重量	0.237%	-12	-18**	-25**
病理組織学的検査				
前立腺萎縮	1	1	7	14
交尾成立までの日数	2.23	4.38**	4.13*	5.05**
交尾動物数	22	24	23	22

Table 31.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**		
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**100**	**300**
親動物（雌）				
トキシコキネティクス				
AUC_{24}（ng·h/mL）妊娠17日[a]	NA	6195 ± 467	22960 ± 1759	95437 ± 16088
途中解剖／死亡数	0	0	0	0
一般状態				
対側性前肢足踏み	–	–	+	+
鼻口周囲赤色物	–	–	+	+
流涎	–	+	+	+
会陰部被毛黄色化	–	–	–	+
体重増加量（%）[c]				
妊娠0-20日	151.23 g	-5	-7	-19**
妊娠子宮重量（g）	98.14	95.27	97.21	84.00
補正妊娠期体重増加量（%）[c]	53.09 g	-8	-19*	-27**
1日摂餌量（%）[c]				
交配開始前 投与1-7日	18.09 g/日	-3	-10**	-19**
妊娠0-5日	21.71 g/日	-6	-8*	-19**
妊娠0-20日	22.48 g/日	-3	-5	-12**
剖検	–	–	–	–
発情周期異常	2/25	11/25	9/25	15/25
正常性周期（%）	96	68*	80	61**
性周期なし（%）	4	24**	0	4
性周期長（日）	4.06	4.29	4.30	4.11
交配成立までの期間（日）	2.23	4.38**	4.13*	5.05**
交尾動物数	22	24	23	22
妊娠動物数	22	23	19	11
受胎率（%）	100	96	83	50**

Table 31.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**		
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**100**	**300**
親動物（雌）				
流産母動物数または全胚吸収母動物数	0	1	0	1
黄体数	17.14	17.64	16.79	16.73
着床数	16.50	15.86	16.05	13.91
着床前胚損失数	0.64	1.77	0.74	2.82
着床前胚損失率（%）	4	10	4	17
胎児（ODV投与雌由来）				
評価胎児数	22	22	19	11
生存胎児数	14.64	14.36	14.79	12.55
吸収または死亡数	1.86	1.50	1.26	1.36
胎児死亡数	0	0.05	0	0
着床後胚損失率	11	9	8	10
胎児体重（g）				
絶対重量（雄）	5.11	5.17	4.96	4.92
着床総数補正値（雄）	5.13	5.17	4.97	4.86
絶対重量（雌）	4.85	4.89	4.77	4.43
着床総数補正値（雌）	4.85	4.89	4.77	4.43
性比（%雄）	52	46	45	55

Table 31.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能および発生毒性に関する試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**		
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**100**	**300**
評価した腹/胎児総数				
外表検査	22/322	22/317	19/281	11/138
内臓検査	22/162	22/158	19/141	11/71
骨格検査	22/160	22/159	19/140	11/67
異常のみられた腹/胎児総数[e]				
外表検査	–	–	–	–
内臓検査	–	–	–	–
骨格検査	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし，+：所見あり，NA：該当せず
*：p<0.05，**：p<0.01：対照との有意差検定（一対比較検定）
a：平均値 ± 標準誤差
b：投与過誤もしくは自然発生病変による死亡
c：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
d：特記ない限り，投与最終日の値
e：ODV 投与に起因する変化のみ記載

Table 32. その他の毒性試験： ODV のラット胚・胎児発生に関する試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in Rats
動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時週齢：9-11 週齢
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項：なし
無毒性量：
F_0 一般毒性：100 mg/kg/日（雌）
F_0 生殖能：300 mg/kg/日（雌）
F_1 胎児：100 mg/kg/日
投与期間：妊娠 6-17 日
帝王切開日：妊娠 21 日
投与方法：経口
溶媒： 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水
試験番号：RPT-75474
記載箇所：4.2.3.7.5.9
GLP 適用：適

被験物質		溶媒	ODV		
投与量（mg/kg/日）		0（対照）	30	100	300
親動物（雌）					
妊娠動物数		25	25	25	25
死亡数		0	0	0	0
一般状態	流涎	–	–	–	+
体重 [a](%)	妊娠 6 日	243.83 g	0	0	1
	妊娠 8 日	254.52 g	1	0	-2
	妊娠 17 日	327.91 g	0	-1	-4
	妊娠 18 日	342.17 g	0	-2	-5
	妊娠 21 日	367.74 g	0	-1	-3
体重増加量 [a](%)	妊娠 6-8 日	17.30 g	5	-4	-40**
	妊娠 6-17 日	98.35 g	0	-6	-18**
	妊娠 6-20 日	123.91 g	0	-2	-9
	妊娠 18-20 日	25.57 g	-2	12	25
補正体重増加量 [a](%)	妊娠 6-20 日	31.00 g	-19	-8	-19
1 日摂餌量 [a](g)	妊娠 6-17 日	25.27 g/日	0	-6*	-11**
	妊娠 18-20 日	21.68 g/日	1	6	11

Table 32.　その他の毒性試験： ODV のラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**		
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**100**	**300**
妊娠子宮重量[b]（g）	92.91	98.65	92.92	87.80
剖検	–	–	–	–
黄体数[b]	14.87	15.39	14.72	14.72
着床数[b]	13.43	14.65	13.56	13.72
早期胚吸収[b]	0.61	0.52	0.72	1.00
後期胚吸収[b]	0.00	0.04	0.00	0.00
胎児				
死亡胎児数[b]	0.00	0.00	0.00	0.00
着床前死亡率[b]	1.43	0.74	1.16	1.00
着床後死亡率[b]	0.61	0.57	0.72	1.00
生存胎児数[b]	12.83	14.09	12.84	12.72
性比（%雄）[b]	48	47	46	50
胎児体重[b]（g）　雄	5.57	5.35	5.54	5.22**
雌	5.27	5.11	5.21	4.94**
外表検査	–	–	–	–
内臓検査	–	–	–	–
骨格検査	–	–	–	–
骨化遅延[b]	0.36	0.42	0.35	0.50

–：特記すべき所見なし，+：所見あり
*：p<0.05，**：p<0.01：対照との有意差検定（一元配置分散分析）
a：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
b：平均値

Table 33. その他の毒性試験：ODV のラット受胎能に関する追加試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233:Oral (gavage) fertility study in rats
動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時週齢：7-10 週齢（雄）
11-14 週齢（雌）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雄）
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雌）
特記事項：なし

投与期間：交配開始 4 週間前から剖検前日までの 7 週間（雄），交配開始 2 週間前から妊娠 7 日までの約 3～4 週間（雌）
帝王切開日：妊娠 14 日
投与方法：経口
溶媒： 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水

試験番号：RPT-52502
記載箇所：4.2.3.7.5.10
GLP 適用：適

被験物質		溶媒	ODV	
投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300
親動物（雄）				
動物数		15	15	15
途中解剖，死亡数		0	0	1[a]
一般状態				
流涎		–	+	+
剖検		–	–	–
器官重量		–	–	–
体重（%）[b]	投与1日	333.07 g	0	-1
	投与29日	469.40 g	0	-4
	投与46日	505.33 g	-1	-5
体重増加量（%）[b]				
	投与1-28日	136.33 g	1	-11*
	投与1-45日	172.27 g	-2	-12*

Table 33.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**	
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**100**	**300**
親動物（雄）（続き）			
1日摂餌量（%）[b]			
投与1-7日	29.19 g	-5	-12**
投与8-14日	29.02 g	-4	-5
投与15-21日	29.50 g	-3	-6
投与22-28日	28.62 g	-1	-7**
交尾成立までの日数[c]	2.67	2.87	2.14
交尾動物数	15	15	14
妊娠動物数	14	14	13
親動物（雌）			
動物数	15	15	15
途中解剖，死亡数	0	0	0
一般状態			
鼻口周囲赤色物	–	–	+
流涎	–	+	+
会陰部被毛黄色化	–	–	+
剖検	–	–	–
体重（%）[b]			
交配開始前 投与1日	255.13 g	-1	0
交配開始前 投与15日	273.40 g	-1	0
妊娠0日	276.50 g	2	0
妊娠7日	315.79 g	-1	-4
妊娠14日	352.36 g	-1	-3
体重増加量（%）[b]			
交配開始前 投与1-14日	18.27 g	-2	0
妊娠0-6日	39.29 g	-23*	-33**
妊娠7-13日	36.57 g	3	10

Table 33.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**	
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**100**	**300**
親動物（雌）（続き）			
妊娠子宮重量（g）[c]	16.29	15.00	16.33
補正妊娠期体重増加量（%）[b]	59.57 g	-12	-15
1日摂餌量（%）[b]			
交配開始前 投与1-14日	20.11 g	-3	-9*
妊娠0-6日	23.02 g	-4	-19**
妊娠7-13日	25.23 g	5	3
発情周期			
性周期のみられない動物の数	1	1	0
正常性周期（%）	86	71	40**
性周期なし（%）	7	7	0
性周期異常（%）	14	29	60
正常性周期動物の性周期長（日）[c]	4.04	4.15	4.00
平均性周期長（日）[c]	4.04	4.18	4.17
交配成立までの期間（日）[c]	2.07	3.40	3.00
交尾動物数	15	15	15
妊娠動物数	14	14	15
流産または全胚吸収数	10	16	16
黄体数[c]	17.50	17.71	17.80
着床数[c]	17.21	16.21	17.00
着床前胚損失率（%）	2	9	5

Table 33.　その他の毒性試験：ODV のラット受胎能に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**	
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**100**	**300**
胎児（ODV投与雌由来）			
評価親動物数	14	14	15
生存胎児数[c]	16.50	15.07	15.93
吸収胚数[c]	0.71	1.14	1.07
死亡胎児数	0	0	0

–：特記すべき所見なし，+：所見あり
*：p<0.05，**：p<0.01：対照との有意差検定（一対比較検定）
a.　投与との関連性のない死亡
b.　対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
c.　平均値

Table 34.　その他の毒性試験：ODV のラット雌の生殖ホルモンへの影響に関する追加試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233:Multiple dose oral (gavage) investigative reproduction study in female rats

動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時週齢：11-13 週齢（雌）
投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：雌の性周期への影響を評価した
性周期への影響：あり

投与期間：性周期評価期間として 2 週間行い，その後は最初の発情前期もしくはその予定日まで継続し，剖検当日も実施した
帝王切開日：最初の発情前期もしくはその予定日
投与方法：経口
溶媒： 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水

試験番号：RPT-56476
記載箇所：4.2.3.7.5.11
GLP 適用：非

被験物質		**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）		**0（対照）**	**300**
動物（雌）			
動物数		15	15
途中解剖／死亡数		0	0
一般状態			
脱毛		–	+
流涎		–	+
体重(%)[a]	投与1日	278.5 g	0
	投与15日	294.1 g	-1
	投与18日	300.4 g (N = 7)	-2 (N = 3)
体重増加量(%)[a]	投与1-7日	7.7 g	-52
	投与8-14日	7.9 g	33
1日摂餌量(%)[a]	投与1-7日	21.6 g	-24
	投与8-14日	21.8 g	-4
剖検		–	–

Table 34.　その他の毒性試験：ODV のラット雌の生殖ホルモンへの影響に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
血清中生殖ホルモン濃度		
発情休止期[b]（例数）	6	7
プロラクチン (ng/mL)[c]	58.88	30.12*
黄体形成ホルモン(ng/mL)[c]	2.41	1.81
エストロゲン (pg/mL)[c]	59.87	30.26*
プロゲステロン(ng/mL)[c]	18.86	18.81
発情前期/発情期（例数）	9	8
プロラクチン (ng/mL)[c]	84.86	63.70
黄体形成ホルモン(ng/mL)[c]	12.23	10.62
エストロゲン(pg/mL)[c]	61.19	51.21
プロゲステロン(ng/mL)[c]	26.40	29.30
性周期[d]		
性周期あり（例数）	14	13
正常性周期（例数）[e]	11	7
性周期なし（%）	7	13
正常性周期（%）	79	54
性周期長（日）[c]	4.32	4.35
正常性周期長（日）[c]	4.14	4.21

–：特記すべき所見なし，+：所見あり
*：$p<0.05$：対照との有意差検定（一元配置分散分析）
a：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
b：生殖ホルモンデータ解析時の性周期は，解剖（採血）前に膣スメアを採取して染色標本を作製し，Goldman らの方法に準じて分類した。
c：平均値
d：投与期間中の性周期は，毎日膣スメアを採取して湿標本を作製し，Goldman らの方法に準じて分類した。
e：2 週間の投与期間中に認められた性周期が 1 回のみの場合，正常な性周期ではないと判断した。

Table 35. その他の毒性試験：ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名：DVS-233:Multiple dose oral (gavage) investigative reproduction study in rats

動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時週齢：7-9 週齢（雄）
11-13 週齢（雌）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雄）
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雌：回復期間なし）
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雌：回復期間あり）
特記事項：15 匹/性/群は交配前に回復期間を設けた
無影響量：
F_0 一般毒性：NA（雄）
F_0 一般毒性：NA（雌）

投与期間：（雄）回復期間のない群 - 11～13 週間（投与群の雌との交配 10 週間前から剖検の前日まで），回復期間のある群 - 10 週間の投与期間と 10 週間の回復期間
（雌）回復期間のない群 - 3～5 週間（投与群の雄との交配 2 週間前から妊娠 7 日まで），回復期間のある群 - 2 週間の投与期間と 2 週間の回復期間
交配日：回復期間後（妊娠 0 日）
帝王切開日：妊娠 12 日
投与方法：経口
溶媒： 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水

試験番号：RPT-57867
記載箇所：4.2.3.7.5.12
GLP 適用：適

被験物質	溶媒	ODV
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0 動物（雄）		
動物数	30	30
途中解剖／死亡数	1[a]	1[b]
一般状態		
流涎	–	+
剖検	–	–
回復期間なし（例数）	15	15
体重 (%)[c] 投与1日	316.67 g	0
投与71日	582.53 g	-4
投与78日	571.73 g	-4
体重増加量(%)[c] 投与1-70日	265.87 g	-9
1日摂餌量(%)[c] 投与1-70日	29.75 g	-4

Table 35.　その他の毒性試験：ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質		**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）		**0（対照）**	**300**
F_0動物（雄）			
回復期間なし（続き）			
血清中生殖ホルモン濃度[d]			
プロラクチン (ng/mL)		35.47	27.91
デヒドロテストステロン(ng/mL)		0.07	0.06
テストステロン (ng/mL)		1.27	0.89
精子パラメータ[d]			
運動性（%）		91.90	90.52
精子数/精巣上体 (10^6)		177.68	167.32
精子数/ g精巣上体(10^6/g)		551.89	540.82
回復期間あり（例数）		15	15[e]
体重 (%)[c]	投与1日	318.13 g	-1
	投与71日	584.80 g	-6
	投与141日	693.20 g	-4
体重増加量 (%)[c]	投与1-70日	266.67 g	-13
	投与71-140日	108.40 g	9
1日摂餌量 (%)[c]	投与1-70日	30.25 g	-8
	投与71-140日	30.93 g	-2
血清中生殖ホルモン濃度[d]			
プロラクチン (ng/mL)		49.76	47.22
デヒドロテストステロン(ng/mL)		0.06	0.07
テストステロン (ng/mL)		1.08	1.39
精子パラメータ[d]			
運動性（%）		95.94	96.12
精子数/精巣上体 (10^6)		228.66	191.30
精子数/ g精巣上体(10^6/g)		620.37	548.84

Table 35.　その他の毒性試験：ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）		
動物数	30	30
途中解剖／死亡数	0	2[f]
一般状態		
鼻口周囲赤色物	–	+
流涎	–	+
会陰部被毛黄色化	–	+
剖検	–	–
回復期間なし（例数）	15[g]	15
体重 (%)[c] 交配前投与1日	234.80 g	1
交配前投与8日	243.53 g	-2
交配前投与15日	254.60 g	0
妊娠0日	256.00 g	0
妊娠12日	311.00 g	1
体重増加量 (%)[c]		
交配前投与1-7日	8.73 g	-63
交配前投与8-14日	11.07 g	45
妊娠0-11日	55.00 g	10
1日摂餌量 (%)[c]		
交配前投与1-14日	19.26 g	-10**
妊娠0-11日	21.15 g	4
性周期パラメータ		
性周期なし（%）	13	7
正常性周期（%）	69	85
性周期長（日）[d]	4.46	4.23

Table 35.　その他の毒性試験：ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）		
回復期間なし（続き）		
交配および生殖能評価（例数）	14	15
交配成立までの期間（日）[d]	2.00	2.33
交尾動物数	14	15
妊娠動物数	14	15
全胚吸収母動物数[d]	0.43	0.67
妊娠子宮重量（g）[d]	7.93	7.27
黄体数[d]	16.43	15.07
着床数[d]	15.86	13.73
着床前胚損失率（%）[d]	3	9
胎児死亡数[d]	0.14	0.40*
生存胎児数[d]	15.29	12.67*
回復期間あり（例数）	15[g]	15[h]
体重(%)[c] 交配前投与1日	251.33 g	-1
交配前投与8日	257.93 g	-3
交配前投与15日	267.60 g	-2
交配前投与29日	285.53 g	-2
妊娠0日	277.86 g	2
妊娠12日	323.79 g	0
体重増加量(%)[c]		
交配前投与1-7日	6.60 g	-68
交配前投与8-14日	9.67 g	23
交配前投与15-21日	9.13 g	-14
交配前投与22-28日	8.80 g	-1
妊娠0-11日	45.93 g	-12

Table 35.　その他の毒性試験：ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）		
回復期間あり（続き）		
1日摂餌量 (%) [c]		
交配前投与1-14日	20.89 g	-16**
交配前投与15-28日	21.04 g	5
妊娠0-11日	21.45 g	-5
性周期パラメータ		
性周期なし（%）	0	7
正常性周期（%）	87	86
性周期長（日）[d]	4.37	4.18
交配および生殖能評価（例数）	14	11
交配成立までの期間（日）[d]	1.07	1.36
交尾動物数	14	13
妊娠動物数	14	11
全胚吸収母動物数[d]	0.71	0.82
妊娠子宮重量（g）[d]	7.71	8.27
黄体数[d]	16.21	16.64
着床数[d]	15.79	16.00
着床前胚損失率（%）[d]	3	4
胎児死亡数[d]	0.14	0.00
生存胎児数[d]	14.93	15.18

Table 35. その他の毒性試験：ODV のラット雄生殖ホルモンへの影響ならびに受胎能および性周期への影響の回復性に関する追加試験（続き）

–：特記すべき所見なし，+：所見あり
*：p<0.05，**：p<0.01：対照との有意差検定（傾向検定）
a：採血過誤により切迫屠殺した。 b：投与過誤により切迫屠殺した。
c：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。
d：平均値
e：投与 39 日以降は 14 匹
f：交尾の確認ができなかったため安楽死させた。
g：妊娠 0 日以降は 14 匹
h：妊娠 0 日以降は 11 匹

Table 36. その他の毒性試験：ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験

被験物質：ODV コハク酸塩

報告書の題名： Desvenlafaxine succinate:Oral (gavage) estrous cycle evaluation study of desvenlafaxine succinate in female rats

動物種/系統：ラット/ SD（雌）　投与期間：28 日間　試験番号：RPT-60456
試験開始時週齢：約 83 日齢　投与方法：経口　記載箇所：4.2.3.7.5.13
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　溶媒： 0.5%メチルセルロースおよび 0.25%ポリソルベート 80 を含む精製水　GLP 適用：適
特記事項：投与後に 28 日間の回復期間を設けた

被験物質	溶媒	ODV
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0 動物（雌）		
動物数	30	30
途中解剖／死亡数	0	0
一般状態		
流涎	–	+
剖検	–	–
体重(%)	–	–
体重増加量(%)	–	–
1日摂餌量 (%)[a]		
試験1-29日	19.6 g	-8**
試験29-58日	19.2 g	9**

Table 36.　その他の毒性試験：ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）（続き）		
性周期評価		
投与前		
平均性周期回数/14日	3.0	3.1
性周期回数/14日		
2回　動物数（%）	2 (6.7)	5 (16.7)
3回　動物数（%）	25 (83.3)	17 (56.7)*
4回　動物数（%）	3 (10.0)	8 (26.7)
6回以上発情休止期のみられた動物	0	0
6回以上発情期のみられた動物	0	0
発情サイクルステージ別期間（%）		
発情前期	17.4	17.1
発情期	23.3	24.8
発情後期	11.6	16.4**
発情休止期	47.6	41.7*

Table 36.　その他の毒性試験：ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）		
性周期評価（続き）		
投与期間（試験2～16日）		
平均性周期回数/14日	3.7	3.2**
性周期回数/14日		
1回　動物数（%）	0 (0.0)	3 (10.0)
2回　動物数（%）	1 (3.3)	2 (6.7)
3回　動物数（%）	7 (23.3)	11 (36.7)
4回　動物数（%）	22 (73.3)	14 (46.7)
6回以上発情休止期のみられた動物	0	1
6回以上発情期のみられた動物	0	0
発情サイクルステージ別期間（%）		
発情前期	20.0	18.8
発情期	29.5	27.9
発情後期	13.3	11.2
発情休止期	37.1	42.1

Table 36.　その他の毒性試験：ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）		
性周期評価（続き）		
投与期間（試験17～29日）		
平均性周期回数/14日	2.9	2.7
性周期回数/14日		
1回　動物数（%）	3 (10.0)	4 (13.3)
2回　動物数（%）	2 (6.7)	6 (20.0)
3回　動物数（%）	21 (70.0)	14 (46.7)
4回　動物数（%）	4 (13.3)	6 (20.0)
6回以上発情休止期のみられた動物	2	4
6回以上発情期のみられた動物	0	0
発情サイクルステージ別期間（%）		
発情前期	18.8	13.6**
発情期	22.1	22.4
発情後期	14.0	13.8
発情休止期	45.0	50.2

Table 36.　その他の毒性試験：ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）		
性周期評価（続き）		
回復期間（試験30～43日）		
平均性周期回数/14日	3.5	2.8**
性周期回数/14日		
0回　動物数（%）	0 (0)	1 (3.3)
1回　動物数（%）	0 (0)	3 (10.0)
2回　動物数（%）	2 (6.7)	5 (16.7)
3回　動物数（%）	10 (33.3)	13 (43.3)
4回　動物数（%）	18 (60.0)	8 (26.7)*
6回以上発情休止期のみられた動物	1	7
6回以上発情期のみられた動物	0	0
発情サイクルステージ別期間（%）		
発情前期	17.4	13.3**
発情期	27.2	21.9**
発情後期	6.9	8.3
発情休止期	48.6	56.4**

Table 36.　その他の毒性試験：ODV のラット性周期への影響とその回復性に関する追加試験（続き）

被験物質：ODV コハク酸塩

被験物質	**溶媒**	**ODV**
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**300**
F_0動物（雌）		
性周期評価（続き）		
回復期間（試験44～57日）		
平均性周期回数/14日	2.5	2.7
性周期回数/14日		
0回　動物数（%）	2 (6.7)	0 (0.0)
1回　動物数（%）	3 (10.0)	4 (13.3)
2回　動物数（%）	4 (13.3)	4 (13.3)
3回　動物数（%）	19 (63.3)	18 (60.0)
4回　動物数（%）	2 (6.7)	4 (13.3)
6回以上発情休止期のみられた動物	6	5
6回以上発情期のみられた動物	1	0
発情サイクルステージ別期間（%）		
発情前期	15.2	16.9
発情期	22.1	20.0
発情後期	10.5	10.4
発情休止期	52.1	52.6

–：特記すべき所見なし，+：所見あり
*：$p<0.05$，**：$p<0.01$：対照との有意差検定（傾向検定）
a：対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。なお，統計学的有意差は実測値に基づく。