目次

目次 1
表一覧 1
略語・略号一覧 1
2.4.1 非臨床試験計画概略 2
2.4.2 薬理試験 2
2.4.2.1 抗不安作用 2
2.4.3 薬物動態試験 3
2.4.4 毒性試験 3

表一覧

表 2.4.2-1 ベンラファキシン、ODV フマル酸塩および ODV コハク酸塩の 4-plate 試験における移動回数増加作用 3

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
GAD	Generalized Anxiety Disorder	全般不安症／全般性不安障害
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剤

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ベンラファキシンは SNRI に分類される。ベンラファキシン及びその活性代謝物である O-脱メチルベンラファキシン（ODV）およびその活性体は、強力かつ選択的にセロトニン及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非臨床試験において示されている。

ベンラファキシンは、本邦においては、うつ病・うつ状態の効能・効果で 2015 年 9 月 28 日に承認されている。ベンラファキシンの非臨床試験としては、初回承認申請時（2014 年 12 月 26 日）に、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を提出しており、抗不安作用に関する薬理試験についてはうつ病・うつ状態の承認申請書添付資料（MDD CTD2.6.2.3.1）において既に明らかにされている。GAD の適切な疾患動物モデルは確立されていないと考えられることから、GAD の効能効果の追加のための承認事項一部変更承認申請にあたり、新たな薬理試験は実施していない。

2.4.2 薬理試験

本追加申請にあたり、新たな非臨床薬理試験は実施していないが、うつ病・うつ状態の承認申請時に提出済の抗不安作用に関する薬理試験の概要を以下に示す。

2.4.2.1 抗不安作用

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

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

ベンラファキシン（30 mg/kg）および ODV フマル酸塩（56 mg/kg）は電気刺激下での移動回数を増加させ、それぞれ電気刺激下での溶媒対照群の移動回数に対して 26.5%および 29.5%の有意な増加を示した。一方 ODV コハク酸塩は、30 mg/kg で有意な増加作用（37.8%）を示したが、56 mg/kg では作用が減弱した（表 2.4.2-1）。

上記により、ベンラファキシンおよびヒトでの主要代謝物である ODV による抗不安作用が示された。

表 2.4.2-1 ベンラファキシン、ODV フマル酸塩および ODV コハク酸塩の 4-plate 試験における移動回数増加作用

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

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

2.4.3 薬物動態試験

本申請にあたり、新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

本申請にあたり、新たな非臨床毒性試験は実施していない。