

2024 年 7 月改訂（第 6 版）

日本標準商品分類番号

871179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) 薬価基準収載

イフェクサー[®]SR カプセル
37.5 mg・75 mg

EFFEXOR[®]SR CAPSULES

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル

劇薬 処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	徐放性硬カプセル
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	イフェクサーSR カプセル 37.5 mg : 1 カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩 42.43 mg (ベンラファキシンとして 37.5 mg) イフェクサーSR カプセル 75 mg : 1 カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩 84.85 mg (ベンラファキシンとして 75 mg)
一 般 名	和名：ベンラファキシン塩酸塩 (JAN) 洋名：Venlafaxine Hydrochloride (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015 年 9 月 28 日 薬価基準収載年月日：2015 年 11 月 26 日 販 売 開 始 年 月 日：2015 年 12 月 8 日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等に

より薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	41
2. 薬理作用	41
VII. 薬物動態に関する項目	49
1. 血中濃度の推移	49
2. 薬物速度論的パラメータ	55
3. 母集団（ポピュレーション）解析	56
4. 吸収	57
5. 分布	57
6. 代謝	59
7. 排泄	61
8. トランスポーターに関する情報	61
9. 透析等による除去率	61
10. 特定の背景を有する患者	62
11. その他	63

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64
1. 警告内容とその理由	64
2. 禁忌内容とその理由	64
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	64
5. 重要な基本的注意とその理由	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
7. 相互作用	72
8. 副作用	77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	85
10. 過量投与	85
11. 適用上の注意	85
12. その他の注意	86
IX. 非臨床試験に関する項目	88
1. 薬理試験	88
2. 毒性試験	91
X. 管理的事項に関する項目	94
1. 規制区分	94
2. 有効期間	94
3. 包装状態での貯法	94
4. 取扱い上の注意	94
5. 患者向け資材	94
6. 同一成分・同効薬	94
7. 国際誕生年月日	94
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	95
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	95
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	95
11. 再審査期間	95
12. 投薬期間制限に関する情報	95
13. 各種コード	95
14. 保険給付上の注意	96
XI. 文献	97
1. 引用文献	97
2. その他の参考文献	99
XII. 参考資料	100
1. 主な外国での発売状況	100
2. 海外における臨床支援情報	101
XIII. 備考	105
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	105
2. その他の関連資料	109

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イフェクサーSR カプセル（一般名：ベンラファキシン塩酸塩、以下ベンラファキシン）は、神経伝達物質であるセロトニン及びノルアドレナリンの両方の再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤〔Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor〕：以下、SNRI）として、1981年に米国ワイス社で発見された。

当初、ベンラファキシンは1日2～3回投与の即放錠として開発され、1993年にニュージーランドで承認された。その後、治療アドヒアランスの向上を目的として、1日1回投与の徐放性カプセル製剤であるイフェクサーSR カプセルが開発され、1997年にスイスで承認されたのをはじめ、2021年8月現在で80以上の国と地域で承認されている。

イフェクサーSR カプセルは、既に外国において大うつ病性障害などの治療薬として浸透しており、米国の治療アルゴリズム（TMAP：Texas Medication Algorithm Project）では、精神病性の特徴を伴わないうつ病治療の第一選択薬として推奨され¹⁾、また他の第一選択薬には反応しない、又は忍容性がないために治療変更を要する場合の第二選択薬としても推奨されている。本邦においては、1995年に日本ワイス株式会社が日本人での臨床試験を開始した。ファイザー株式会社とワイス株式会社の合併後はファイザー株式会社にて臨床試験を実施し、うつ病・うつ状態に対する有効性と安全性が認められたことから製造販売承認を申請し、2015年9月に「うつ病・うつ状態」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) イフェクサーSR は、うつ病・うつ状態に適応を有する、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）で、1日1回投与の徐放性製剤である。

「V-1. 効能又は効果」、「V-3. 用法及び用量」の項参照

- (2) SNRIであるイフェクサーSRは、低用量では主にセロトニン系に、高用量ではセロトニン系とともにノルアドレナリン系の作用がより強まることが示された。（*in vitro*）

「VI-2. 薬理作用」の項参照

- (3) イフェクサーSRは国内臨床試験において、うつ病・うつ状態に対して有効性を示した。

「V-5. 臨床成績」の項参照

- (4) 重大な副作用として、セロトニン症候群、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、QT延長、心室頻拍（torsade de pointesを含む）、心室細動、痙攣、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、横紋筋融解症、無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症、好中球数減少、血小板数減少、間質性肺疾患、高血圧クリーゼ、尿閉があらわれることがある。

※ 国内臨床試験：219-JA、220-JA、816-JA、817-JA、818-JA、B2411263及びB2411264

「VIII-8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

治療アドヒアランスの向上を目的とした1日1回投与の徐放性カプセル製剤である。

「IV-1. 剤形」の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：イフェクサーSR を適正にご 使用いただくために (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資料：イフェクサーSR カプセルを服用さ れる患者さんとそのご家族の方へ (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I-6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
セロトニン症候群、痙攣、離脱症候群、血圧上昇／高血圧クライゼ／心拍数増加、QT 延長／トルサード ポアント（TdP）、脂質への影響、低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合症候群（SIADH）、皮膚粘膜眼症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）／多形紅斑、アナフィラキシー、尿閉	自殺念慮／自殺企図、躁病／軽躁、異常出血：斑状出血／血腫／鼻出血／点状出血（生命を脅かす出血に至る）、閉塞隅角緑内障、敵意・攻撃性、虚血性心疾患、悪性症候群、横紋筋融解症、無顆粒球症／再生不良性貧血／汎血球減少症／好中球数減少／血小板数減少、間質性肺疾患、増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠、血圧上昇等）	軽度又は中等度肝機能障害患者における安全性、軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性
1. 2. 有効性に関する検討事項		
高用量投与時における有効性		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要	
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動	
追加の医薬品安全性監視活動： なし	追加のリスク最小化活動： ・医療従事者向け資材の作成・配布 ・患者向け資材の作成・配布	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イフェクサーSR カプセル 37.5 mg

イフェクサーSR カプセル 75 mg

(2) 洋名

EFFEXOR SR CAPSULES

(3) 名称の由来

EFFEXOR の“or”は“実行する者”を意味する接尾辞であり、efficacy（有効性）に関連する“effex”を実行する者という意味で命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベンラファキシン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

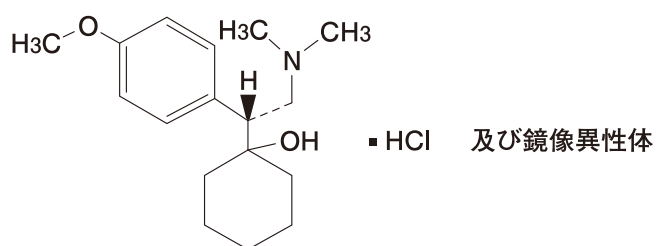
Venlafaxine Hydrochloride（JAN）

venlafaxine（INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₇NO₂・HCl

分子量：313.86

5. 化学名（命名法）又は本質

1-[(1*RS*)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：特になし

記号番号（治験番号）：PF-00345408、WY-45030、SHA930

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

室温において非吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：210～217℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

見かけの分配係数：0.344～204（オクタノール/pH 1.2～11.7 の緩衝液）

(7) その他の主な示性値

旋光度：比旋光度 $[\alpha]_D^{25}=0\pm 1.0^{\circ}$ （エタノール 50 mg/mL 溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ	総照度：120 万 lux・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ²	規格内

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法

塩化物の定性反応（2）

定量法：

電位差滴定法

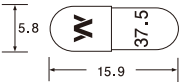
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

有効成分ベンラファキシン塩酸塩を含む核顆粒に、水溶性ポリマーと水難溶性ポリマーからなる放出制御膜をコーティングした徐放性顆粒を硬カプセルに充填した徐放性カプセル製剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)	重量 (mg)	色調等
イフェクサーSR カプセル 37.5 mg		169.6	キャップ：淡灰色 ボディ：淡紅色 3号硬カプセル 徐放カプセル
イフェクサーSR カプセル 75 mg		319.2	キャップ：淡紅色 ボディ：淡紅色 1号硬カプセル 徐放カプセル

(3) 識別コード

イフェクサーSR カプセル 37.5 mg : W 37.5

イフェクサーSR カプセル 75 mg : W 75

(4) 製剤の物性

pH による影響を受けない。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イフェクサーSR カプセル 37.5 mg	イフェクサーSR カプセル 75 mg
有効成分	1 カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩 42.43 mg (ベンラファキシンとして 37.5 mg)	1 カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩 84.85 mg (ベンラファキシンとして 75 mg)
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に認められる不純物は、原薬中に確認されたもしくは混在する可能性のある有機不純物のみであり、分解生成物は生成しなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	規格内 (変化なし)
		瓶包装		
加速試験	40℃/75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	規格内 (変化なし)
		瓶包装		
苛酷試験 (光)	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	PTP 包装	総照度：120 万 lux・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ²	規格内 (変化なし)

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性、含量、微生物限度*

* 長期保存試験の開始時及び 36 ヶ月時にのみ実施

(2) 無包装状態での安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光気密瓶 (褐色ガラス瓶)	6 箇月	規格内 (変化なし)
湿度	30±2℃、75%RH±5%RH	遮光開放瓶 (褐色ガラス瓶)	6 箇月	規格内 (変化なし)
光	2000Lx (D65 ランプ、25℃ ±2℃、湿度成り行き)	気密瓶 (透明ガラス瓶)	60 万 lx・hr	規格内 (変化なし)

試験項目：性状、含量、溶出試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験（回転バスケット法）

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

〈イフェクサーSR カプセル 37.5 mg〉

70 カプセル [14 カプセル (PTP) × 5]

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]

500 カプセル [10 カプセル (PTP) × 50]

100 カプセル [瓶]

〈イフェクサーSR カプセル 75 mg〉

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]

500 カプセル [10 カプセル (PTP) × 50]

100 カプセル [瓶]

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔

瓶包装：瓶－高密度ポリエチレン、キャップ－ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
うつ病・うつ状態

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告がある。また、本剤の投与により、特に 18 歳未満の大うつ病性障害患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されているため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照]
- 5.2 本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.2 参照]

<解説>

- 5.1 公表文献の検討から、抗うつ薬による自殺リスクは年齢の影響を受け、25 歳未満の患者では発現リスクが増加することが報告されていること²⁾、本剤の投与により、特に 18 歳未満の大うつ病性障害患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されていることから設定した。〔Ⅷ-6. (7) 小児等〕、〔Ⅷ-12. (1) 臨床使用に基づく情報〕の項参照)
- 5.2 海外で 7～17 歳の大うつ病性障害患者を対象に、本剤 37.5～225 mg/日を投与した 2 つのプラセボ対照試験の結果 (382-US 試験、394-US 試験)³⁾、本剤のプラセボに対する優越性が検証できなかったことから設定した。
- なお、国内臨床試験では成人の大うつ病性障害患者を対象としたため、18 歳未満の患者への投与経験はない。〔Ⅷ-6. (7) 小児等〕の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

<解説>

本剤及び活性代謝物 *o*-脱メチルベンラファキシン (ODV) の薬物動態は、投与時間や食事の影響を受けないことが報告されている。そのため朝夕の投与時間の縛りはないが、消化器系の副作用の回避など安全性の観点から、投与時間を食後に設定した。（「Ⅶ-1. (4) 1) 食事の影響」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

1) 開始用量

国内短期投与試験（220-JA、816-JA、817-JA、B2411263 試験）において、本剤の開始用量を 18.75 mg、37.5 mg、75 mg とした時の服用後 7 日以内に認められた有害事象の発現割合は、それぞれ 45.9%、50.9%及び 52.4%、重度の有害事象の発現割合は、5.4%、3.5%及び 8.7%、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 2.8%、6.0%及び 10.3%であった。開始用量 37.5 mg は、75 mg と比べて有害事象の発現割合に大きな違いはないものの、重度の有害事象の発現割合や中止に至った有害事象の割合は低かった。抗うつ薬の治療効果が認められるまでに数週間かかるため、治療を継続することは重要であり、重度の有害事象や中止に至った有害事象の割合が低い開始用量 37.5 mg は 75 mg より本剤の開始用量として適切であると考えられた。

国内短期投与試験開始時投与量別投与開始 7 日以内に発現した有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象（220-JA、816-JA、817-JA、B2411263 試験）

	プラセボ (N=183)	本剤		
		18.75mg (N=353)	37.5mg (N=796)	75mg (N=126)
有害事象発現例数 (%)	41 (22.4)	162 (45.9)	405 (50.9)	66 (52.4)
重度の有害事象発現例数 (%)	0	19 (5.4)	28 (3.5)	11 (8.7)
投与中止に至った有害事象 (%)	0	10 (2.8)	48 (6.0)	13 (10.3)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

2) 通常用量

B2411263 試験において、本剤 75 mg/日群は、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D₁₇) 合計点、HAM-D₆ 合計点及び Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 合計点のいずれの評価尺度においても、一貫してプラセボ群よりも大きな減少を示し、プラセボ群との差は統計的に有意であったことから、本剤 75 mg の 1 日 1 回投与によりうつ病の症状が改善したと判断できる。一方、安全性について、75 mg 群は 75～225 mg 群と比べて有害事象の発現割合は低く、忍容性は良好であった。

以上の結果から、通常用量は、1 日 1 回 75 mg が適切と考えられた。

3) 最高用量

B2411263 試験では、プラセボ群におけるスコアの平均減少量が大きく、75～225 mg/日群では 225 mg/日へ増量後にノルアドレナリンの作用⁴⁾、⁵⁾によりごく軽微な不眠⁶⁾、⁷⁾がみられ、HAM-D の睡眠障害スコアのみで、75～225 mg/日群の平均減少量が小さくなった。これらの影響により、75～225 mg/日群では、HAM-D₁₇ 合計点でプラセボ群との群間差が小さくなり、統計的に有意でなかったと考えられたが、HAM-D₁₇ 合計点、HAM-D₆ 合計点及び MADRS 合計点のいずれの評価尺度においても、プラセボ群よりも大きな減少を示しており、HAM-D₆ 合計点及び MADRS 合計点においてプラセボ群との差は統計的に有意であった。これらのことを総合的に評価すると、75～225 mg/日群においてもうつ病の症状が改善したと判断できると考えられた。

また、B2411263 試験及び 220-JA 試験の罹病期間による部分集団解析の結果、うつ病の罹病期間が長い患者において、75～225 mg 群や 150 mg 群の高い用量の群で、75 mg 群に比べてプラセボ群や 18.75 mg/日との差が大きく、本剤の有効性がより明確であった。さらに、B2411263 試験の増量方法は、有効性に関わらず忍容性に問題がなければ、1 週間以上の間隔で増量することとしていた。一方、日常臨床では、有効性が認められない場合に増量するのが、通常と考えられる。そこで、B2411263 試験で増量直前に全般改善度 (CGI-I) 又は概括重症度 (CGI-S) のスコアが 4 以上 (CGI-I : 不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化、CGI-S : 中等度の病的状態、やや重度の病的状態、重度の病的状態、最も重度の病的状態) の患者を対象に、75→150 mg 増量時の増量前と増量後の CGI-I 又は CGI-S の比較、150→225 mg 増量時の増量前と最終評価時での CGI-I 又は CGI-S を比較し、本剤の増量による症状の改善を検討した。対象患者数が限られるものの、75～225 mg 群において、CGI-I 又は CGI-S のスコアが 4 以上の患者で、75→150 mg、150→225 mg に増量することにより症状が改善した患者の割合が多くなった。このことから、75 mg/日で有効性がみられない場合、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うことにより、症状の改善が期待できると考えられた。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

B2411263 試験における増量前後の CGI-I 改善例、不変例、悪化例の割合

対象集団	投与群	75→150mg 増量時				150→225mg 増量時			
		改善	不変	悪化	計	改善	不変	悪化	計
全ての患者	プラセボ	50 (28.1)	118 (66.3)	10 (5.6)	178	87 (50.6)	69 (40.1)	16 (9.3)	172
	75mg/日	56 (34.8)	97 (60.2)	8 (5.0)	161	75 (51.7)	58 (40.0)	12 (8.3)	145
	75～225mg/日	64 (38.8)	94 (57.0)	7 (4.2)	165	82 (57.3)	54 (37.8)	7 (4.9)	143
増量直前に	プラセボ	29 (40.3)	42 (58.3)	1 (1.4)	72	30 (61.2)	18 (36.7)	1 (2.0)	49
CGI-I スコアが	75mg/日	25 (41.0)	33 (54.1)	3 (4.9)	61	20 (58.8)	13 (38.2)	1 (2.9)	34
4 以上 ^{a)} の患者	75～225mg/日	35 (48.6)	36 (50.0)	1 (1.4)	72	29 (82.9)	6 (17.1)	0 (0.0)	35

a) 4：不変、5：やや悪化、6：悪化、7：重篤に悪化

例数 (%)

B2411263 試験における増量前後の CGI-S 改善例、不変例、悪化例の割合

対象集団	投与群	75→150mg 増量時				150→225mg 増量時			
		改善	不変	悪化	計	改善	不変	悪化	計
全ての患者	プラセボ	49 (27.5)	127 (71.3)	2 (1.1)	178	93 (54.1)	68 (39.5)	11 (6.4)	172
	75mg/日	49 (30.4)	110 (68.3)	2 (1.2)	161	83 (57.2)	52 (35.9)	10 (6.9)	145
	75～225mg/日	54 (32.7)	108 (65.5)	3 (1.8)	165	84 (58.7)	52 (36.4)	7 (4.9)	143
増量直前に	プラセボ	43 (30.1)	99 (69.2)	1 (0.7)	143	67 (60.4)	39 (35.1)	5 (4.5)	111
CGI-S スコアが	75mg/日	34 (30.1)	77 (68.1)	2 (1.8)	113	50 (65.8)	22 (28.9)	4 (5.3)	76
4 以上 ^{a)} の患者	75～225mg/日	44 (36.1)	77 (63.1)	1 (0.8)	122	56 (71.8)	21 (26.9)	1 (1.3)	78

a) 4：中等度の病的状態、5：やや重度の病的状態、6：重度の病的状態、7：最も重度の病的状態

例数 (%)

一方、B2411263 試験において 75～225 mg 群では 75 mg 群よりも有害事象の発現割合は高くなるものの、忍容性は同程度であった。また、長期継続投与試験（B2411264 試験）において、225 mg/日における安全性及び忍容性に問題がなかった。

これらのことを踏まえると、日常臨床において、より多くのうつ病患者を適切に治療するためには、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減することは適切と考えた。

4) 漸増方法

B2411263 試験では、ベンラファキシン及びベンラファキシンの主代謝物の血漿中濃度が大部分の患者において 4 日間で定常状態に到達するため、用量に依存した有害事象は 1 週間以内に発現すると考え、1 週間隔での増量とした。

816-JA 試験及び B2411263 試験において、2 週後に 150 mg へ増量（816-JA 試験及び B2411263 試験）及び 3 週後に 225 mg へ増量（B2411263 試験のみ）した患者と増量しなかった患者における有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を下記表に示した。

可変投与群（816-JA 試験：75～150 mg 群、B2411263 試験：75～225 mg 群、以下同順）において、2 週後に 150 mg へ増量した患者及び増量しなかった患者における有害事象の発現割合はそれぞれ 47.4% 及び 53.7%、重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 1.7% 及び 1.1%、投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 0.3% 及び 3.2%、重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 0.7% 及び 0.0% であった。また、可変投与群において、3 週後に 225 mg へ増量した患者及び増量しなかった患者における有害事象の発現割合はそれぞれ

34.4%及び52.6%、投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ0.0%及び0.5%、重度の有害事象の発現割合はそれぞれ0.6%及び1.4%、重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ0.0%及び0.5%であった。

以上のとおり、国内短期投与試験では、1週間の間隔で増量できるように設定したが、増量しなかった患者に比べて、増量した患者で有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が顕著に高くなることはなかった。したがって、本剤を1週間の間隔で増量することは可能と考えた。

816-JA、B2411263試験の本剤可変投与群において、2週後に150mg又は3週後に225mgへ増量した患者及び増量しなかった患者の有害事象発現状況要約

	2週後の150mgへの増量 ^a		3週後の225mgへの増量 ^b	
	増量有 ^c (N=287)	増量無 (N=95)	増量有 ^d (N=157)	増量無 (N=213)
有害事象発現例数 (%)	136 (47.4)	51 (53.7)	54 (34.4)	112 (52.6)
重度の有害事象発現例数 (%)	5 (1.7)	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.4)
投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.3)	3 (3.2)	0	1 (0.5)
重篤な有害事象発現例数 (%)	2 (0.7)	0	0	1 (0.5)

MedDRA/J Ver. 16.1を用いて集計した

- a. 増量した患者は増量した日+7日間、増量しなかった患者はDay15からDay22までの7日間に発現した有害事象を集計した
- b. 増量した患者は増量した日+7日間、増量しなかった患者はDay22からDay29までの7日間に発現した有害事象を集計した
- c. Day15±3で増量した患者を対象とした
- d. Day22±3で増量した患者を対象とした

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。増量により不眠症状、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれるおそれがある。[15.1.3 参照]
- 7.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、本剤 37.5mg を 2 日に 1 回投与から開始し、1 週間後に本剤 37.5mg を 1 日 1 回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1 週間以上の間隔をあけて、本剤 37.5mg/日ずつ、1 日 112.5mg を超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[9.3.2、16.6.2 参照]
- 7.3 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、必要に応じて減量又は投与間隔の延長を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[9.3.2、16.6.2 参照]

<解説>

- 7.1 類薬添付文書及び第Ⅲ相プラセボ対照試験の結果（B2411263 試験）を踏まえ設定した。増量により不眠症状、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれるおそれがあるため、本剤を投与する際は、個々の患者の状態を慎重に観察しながら投与量を調節すること。（「Ⅷ-12.（1）臨床使用に基づく情報」の項参照）
- 7.2、7.3 外国臨床薬理試験（110-US 試験、140-US 試験）において、健康成人及び Child-Pugh 分類 A 及び B の肝機能障害を有する外国人患者に、ベンラファキシン IR（非徐放性製剤）を単回経口投与したときの、血漿中未変化体及び ODV（ベンラファキシンの *o*-脱メチル体）の薬物動態パラメータを検討した結果、肝機能障害の重症化に伴い、血漿中未変化体及び ODV の $t_{1/2}$ の延長と $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められたため、肝機能障害患者に対する注意事項を設定した。（「Ⅶ-10.（2）肝機能障害患者」、「Ⅷ-6.（3）肝機能障害患者」、「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

日本で実施し、終了したすべての臨床試験〔第Ⅰ相試験（治験 No. 155-JA、156-JA、153-JA）、前期第Ⅱ相試験（治験 No. 219-JA）、後期第Ⅱ相試験（治験 No. 220-JA）、第Ⅲ相実薬対照試験（治験 No. 816-JA）、第Ⅲ相プラセボ対照試験（治験 No. B2411263）、高齢者試験（治験 No. 817-JA）及び長期継続投与試験（治験 No. 818-JA、B2411264）〕の成績並びに外国で実施された試験成績〔腎障害患者及び肝障害患者を対象とした臨床薬理試験（治験 No. 111-US、110-US、140-US）〕に基づき評価した。

外国で実施した臨床薬理試験（治験 No. 108-UK、109-US、114-US、116-US、117-US、118-US、119-UK、127-US、129-US、131-US、132-SW、133-UK、135-FR、136-US、138-US、139-US、143-UK、144-FR、145-US、185-US、901-US、95-055-MA、95-056-MA、95-057-MA、95-059-MA、95-060-MA）及び外国で実施したうつ病を対象とした臨床試験（治験 No. 208-US、209-US、211-US、360-CA、365-EU、367-EU、369-US、370-US）を参考資料とした。

臨床データパッケージ

	国内臨床試験〔治験 No.〕	外国臨床試験〔治験 No.〕
第 I 相試験	単回投与試験〔155-JA〕 IR : 12.5、25、37.5 mg (18 例) 非盲検、単回投与、単施設／安全性、薬物動態	単回投与試験〔185-US〕 ER : 37.5、75、225 mg (18 例)
	単回投与試験〔156-JA〕 ER : P、37.5、75、150、225 mg (32 例) 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、クロスオーバー、単施設／安全性、薬物動態	
	反復投与試験〔153-JA〕 ER : P、75、150 mg/日 (16 例) 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与、単施設／安全性、薬物動態	反復投与試験〔136-US〕 ER : 150 mg/日、IR : 150 mg/日 (24 例)
	食事の影響〔156-JA〕 ER : P、75 mg (8 例) 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、クロスオーバー、単施設／安全性、薬物動態	反復投与試験・投与時間の影響〔139-US〕 ER : 75 mg/日 (18 例)
		高脂肪食の影響〔138-US〕 ER : 75 mg (12 例)
		高脂肪食の影響〔145-US〕 ER : 150 mg (16 例)
		高齢者の PK 試験〔108-UK〕 IR : 50 mg (高齢者 18 例、非高齢者 20 例)
		腎機能障害患者の試験〔111-US〕 IR : 50 mg (健康成人 18 例、腎機能障害患者 12 例、維持透析患者 6 例) 非盲検、単回投与、単施設／安全性、薬物動態
		肝機能障害患者の試験〔110-US〕 IR : 25 mg (健康成人 14 例、肝機能障害患者 18 例) 非盲検、単回投与、多施設共同／安全性、薬物動態
		肝機能障害患者の試験〔140-US〕 IR : 75 mg、IV : 10 mg (健康成人 21 例) IR : 37.5 mg、IV : 5 mg (肝機能障害患者 20 例) 非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー、多施設共同／安全性、薬物動態
		マスバランス試験〔109-US〕 ¹⁴ C 標識ベンラファキシリン 50 mg (10 例)
		徐放性試作製剤の BA 試験〔127-US〕 Formulation 1～3 : 75 mg/日、IR : 75 mg/日 (16 例)
		IR と ER の相対 BA 試験〔143-UK〕 IR : 50 mg、ER : 150 mg (24 例)
		静脈内投与における PK 試験〔135-FR〕 P、IV : 5、10、15 mg (12 例)
		IR と ER の絶対 BA 試験〔144-FR〕 P、IV : 10 mg、IR : 50 mg、ER : 75 mg (16 例)
		CYP2D6 表現型別 PK 試験〔131-US〕 IR : 75、150 mg/日 (EM 9 例、PM 6 例)
		CYP2D6 遺伝子型別 PK 試験〔901-US〕 ER : 75 mg、DVS SR : 100 mg (EM 7 例、PM 7 例)
		薬物相互作用試験 (下記はすべて IR を使用) ・ジアゼパム〔114-US〕・リチウム〔116-US〕 ・エタノール〔117-US〕・トルブタミド〔118-US〕 ・シメチジン〔119-UK〕・イミプラミン〔129-US〕 ・カルバマゼピン〔133-UK〕 ・メトプロロール〔132-SW〕 ・デキストロメトルファン〔95-055-MA〕 ・カフェイン〔95-056-MA〕 ・アルプラゾラム〔95-057-MA〕 ・ハロペリドール〔95-059-MA〕 ・リスベリドン〔95-060-MA〕



臨床データパッケージ（続き）

	国内臨床試験〔治験 No.〕	外国臨床試験〔治験 No.〕
第Ⅱ相試験	前期第Ⅱ相試験〔219-JA〕 ER：18.75、37.5、75、150、225 mg/日（34 例） 非盲検、用量漸増、多施設共同／評価期間：6 週間／有効性、安全性	
	後期第Ⅱ相試験〔220-JA〕 ER：18.75、75、150 mg/日（ER18.75 mg 117 例、ER75 mg 118 例、ER150 mg 114 例） 二重盲検、無作為化、並行群間比較、多施設共同／評価期間：8 週間／有効性、安全性	二重盲検（漸増）〔208-US〕 ER：75～150 mg/日（P 100 例、IR 96 例、ER 97 例） 二重盲検（漸増）〔209-US〕 ER：75～225 mg/日（P 102 例、ER 95 例） 二重盲検（漸増）〔211-US〕 ER：75～225 mg/日 （P 98 例、ER 100 例、Flu 103 例）
第Ⅲ相試験	二重盲検比較試験〔816-JA〕 ER：18.75、75～150 mg/日 （ER18.75 mg 236 例、ER75～150 mg 238 例、Mil 121 例） 二重盲検、無作為化、実薬対象、ダブルダミー、用量漸増、並行群間比較、多施設共同／評価期間：12 週間／有効性、安全性	二重盲検（漸増）〔360-CA〕 ER：75～225 mg/日 （P 119 例、ER 127 例、Flu 120 例）
	第Ⅲ相プラセボ対照試験〔B2411263〕 ER：75、75～225 mg/日（P 183 例、ER75 mg 174 例、ER75～225 mg 180 例） 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同／評価期間：8 週間／有効性、安全性、薬物動態	二重盲検（固定）〔367-EU〕 ER：75 mg/日、150 mg/日 （P 83 例、ER75 mg 83 例、ER150 mg 82 例、Paro 81 例）
長期投与試験	長期投与試験〔B2411264〕 ER：75～225 mg/日（50 例） 非盲検、用量漸増、多施設共同、B2411263 試験から延長／評価期間：44 週間／有効性、安全性	長期投与試験 〔369-US、365-EU、370-US〕
	長期投与試験〔818-JA〕 ER：75～150 mg/日（247 例） 非盲検、用量漸増、多施設共同、816-JA 試験から延長／評価期間：52 週間／有効性、安全性	
高齢者対象試験	高齢者非盲検試験〔817-JA〕 ER：75～150 mg/日（100 例） 非盲検、用量漸増、多施設共同／評価期間：12 週間／有効性、安全性	高齢者を含む臨床試験 〔208-US、209-US、367-EU、365-EU、369-US、211-US、360-CA、370-US〕

太枠内：評価対象試験

（）安全性解析対象例数

IR：ベンラファキシン非徐放化製剤、ER：ベンラファキシン徐放性製剤（本剤）、P：プラセボ、DVS SR：ODV*コハク酸塩の徐放性製剤、Mil：ミルナシブラン、Flu：フルオキセチン（国内未承認）、Paro：パロキセチン、IV：ベンラファキシン静脈内投与、EM：CYP2D6 高代謝能群、PM：CYP2D6 低代謝能群

* ODV（*O*-desmethylvenlafaxine）：ベンラファキシンの *O*-脱メチル体

注）国内で承認されたベンラファキシンの剤形は徐放性カプセルのみである。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与試験⁸⁾ [第 I 相単回投与試験 (156-JA 試験)]

健康成人男性 32 例 (37.5 mg 群 6 例、75 mg 群 6 例、150 mg 群 6 例、225 mg 群 6 例、プラセボ群は各投与群 2 例の計 8 例) を対象に、本剤を空腹時に単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。75 mg 群ではクロスオーバーにて、空腹時及び食後に投与した。

その結果、因果関係が否定されなかった有害事象は 37.5 mg 群に 3/6 例、75 mg 群 (空腹時) に 3/6 例、75 mg 群 (食後) に 1/6 例、150 mg 群に 5/6 例、225 mg 群に 5/6 例及びプラセボ群に 5/10 例 (75 mg 群はクロスオーバー法のため一部重複集計) に認められた。そのうち 3 例以上に発現した有害事象は、体温上昇 8 例、血中コルチコトロピン異常、血中成長ホルモン増加、悪心が各 5 例、下痢 4 例、頭痛、異常感、血中プロラクチン増加、傾眠が各 3 例であった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止はなかった。

悪心及び嘔吐が発現した 225 mg 群の 1 例のみ「自覚症状の面から忍容性にやや問題がある」と判定された。バイタルサイン (体温、血圧及び脈拍数) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。以上より、本剤 37.5、75、150 及び 225 mg 単回投与時の安全性は大きな問題はないものと判断され、本剤の日本人における当該用量範囲での忍容性が確認された。

2) 反復投与試験⁹⁾ [第 I 相反復投与試験 (153-JA 試験)]

健康成人男性 16 例 (75 mg 群 6 例、150 mg 群 6 例、プラセボ群は各投与群 2 例の計 4 例) に、本剤を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの、安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

その結果、因果関係が否定されなかった有害事象は 75 mg 群に 3/6 例、150 mg 群に 2/6 例及びプラセボ群に 4/4 例に認められた。そのうち 3 例以上に発現した有害事象は、体温上昇 4 例、血中コルチコトロピン異常 3 例であった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。有害事象による投与中止はプラセボ群の 1 例に認められた。

バイタルサイン (体温、血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、150 mg 群の 1 例に心室性期外収縮が認められたが、因果関係は否定された。以上より、本剤 75 及び 150 mg を 7 日間反復投与時の忍容性が確認された。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(3) 用量反応探索試験

1) うつ病及びうつ状態に対する前期第Ⅱ相臨床試験（219-JA 試験）¹⁰⁾

目的	うつ病及びうつ状態に対する本剤の有効性及び安全性を評価し、臨床用量の探索的検討を行う。
試験デザイン	非盲検、非対照、用量漸増法（任意漸増法）、多施設共同試験
対象	DSM-IV 分類により、大うつ病性障害又は双極性Ⅰ型障害のうつ病エピソードと診断された患者 34 例（有効性解析対象 27 例）
主な選択基準	・ 20 歳以上、65 歳未満の男女 ・ HAM-D₁₇ 合計点が 18 点以上かつ HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上の患者 ・ 双極性障害の場合、3 ヶ月以上症状が安定している患者 等
主な除外基準	・ 治験薬投与開始前 3 日以内に何らかの抗うつ薬の投与を受けた患者 ・ 自殺念慮の強い患者 ・ 高血圧症（収縮期血圧が 160 以上又は拡張期血圧が 95 以上）の患者 ・ DSM-IV 分類の第Ⅱ軸（人格障害、精神遅滞）の精神疾患の患者 等
試験方法	1 日 1 回夕食後投与。 ・ 評価期間（6 週間）：本剤 18.75 mg/日から開始し、1 週間毎に 37.5、75、150、225 mg/日の順に増減量*（任意で漸増）した。 *増量：HAM-D₁₇ 合計点が 12 点超、服薬率が 65%超、安全性に問題ない場合は、1 段階増量 同量：HAM-D₁₇ 合計点が 12 点以下、服薬率が 65%以下、安全性に問題ない場合は、同量 減量：有害事象発現時は、1 段階減量 ・ 評価終了後漸減期間（2 週間）：最終投与量が 150 mg/日以上の場合、1 週毎に 75 mg/日ずつ漸減した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：HAM-D₁₇ の評価〔合計点、反応率（合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合）、改善率（合計点が 12 点以下となった患者の割合）〕 副次評価項目：HAM-D の項目 1～21 の各評価項目、CGI-S、VAS による抑うつ気分 <u>安全性</u> 随伴症状、有害事象、血圧・脈拍、心電図等

<結果>

有効性

有効性解析対象 27 例の最終投与量は 18.75 mg/日が 9 例 (33.3%)、37.5 mg/日が 3 例 (11.1%)、75 mg/日が 7 例 (25.9%)、150 mg/日が 2 例 (7.4%)、225 mg/日は 6 例 (22.2%) であった。

主要評価項目である HAM-D₁₇ 合計点を最終投与量別にみると、ベースライン 24.5 ± 4.81 からの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 18.75 mg/日で 17.0 ± 8.32 、37.5 mg/日で 15.6 ± 10.16 、75 mg/日で 13.8 ± 10.80 、150 mg/日で 12.0 ± 9.26 、225 mg/日で 11.0 ± 8.85 であり、いずれの層も投与量の増加とともに HAM-D₁₇ 合計点は減少した。また、最終投与量が高用量であった患者ほど投与前の HAM-D₁₇ 合計点が高い傾向があった。

HAM-D₁₇ 反応率及び HAM-D₁₇ 改善率は、63.0% (17/27 例) 及び 70.4% (19/27 例) であった。有効性の結果より、本剤 75～225 mg/日は有効であることが示唆された。

安全性

因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は 67.6% (23/34 例) であった。そのうち 10%以上に発現した有害事象は、傾眠が 26.5% (9/34 例)、頭痛が 20.6% (7/34 例)、口内乾燥及び浮動性めまいが各 17.6% (各 6/34 例)、体位性めまいが 14.7% (5/34 例)、調節障害、悪心及び排尿困難が各 11.8% (各 4/34 例) であった。死亡、因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった。

安全性の結果より、本剤 75～225 mg/日は安全であることが示唆された。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週間より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

うつ病及びうつ状態に対する後期第Ⅱ相臨床試験（220-JA 試験）¹¹⁾

目的	大うつ病性障害に対する本剤の有効性及び安全性を 3 用量の並行群間比較試験により評価し、臨床用量を推定する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、固定用量、並行群間比較、多施設共同試験
対象	DSM-IV 分類により、大うつ病性障害と診断された患者 349 例（有効性解析対象*285 例）[18.75 mg 群：117 例（100 例）、75 mg 群：118 例（99 例）、150 mg 群：114 例（86 例）] * 治験実施計画書に適合しなかった症例を除いた有効性解析対象集団（PPS）
主な選択基準	・ 20歳以上、65歳未満の男女 ・ HAM-D₁₇合計点が18点以上かつHAM-D抑うつ気分が2点以上の患者 等
主な除外基準	・ 自殺念慮の強い患者 ・ DSM-IV 分類の統合失調症及び他の精神病性障害の既往又は合併のある患者 ・ 躁病の既往又は合併のある患者 ・ DSM-IV 分類の第Ⅱ軸（人格障害、精神遅滞）の精神疾患の患者 等
試験方法	18.75 mg 群、75 mg 群、150 mg 群に割り付けし、1 日 1 回夕食後に投与した。 ・ 評価期間（8 週間）：本剤 18.75、37.5、75 mg/日から開始し、1 週間後に 18.75、75、150 mg/日に固定した。 ・ 評価終了後漸減期間（1 週間）：75 mg 群は 37.5 mg/日、150 mg 群は 75 mg/日に漸減した。 18.75 mg 群：開始 18.75 mg/日→18.75 mg/日→漸減期間プラセボ 75 mg 群：開始 37.5 mg/日→75 mg/日→漸減期間 37.5 mg/日 150 mg 群：開始 75 mg/日→150 mg/日→漸減期間 75 mg/日
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：HAM-D ₁₇ 反応率（合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合） 副次評価項目：HAM-D ₁₇ 及び HAM-D ₂₁ の各評価項目、CGI-S、VAS による抑うつ気分 <u>安全性</u> 随伴症状、有害事象、バイタルサイン、心電図等
解析方法	最終評価時の HAM-D ₁₇ 反応率において、18.75 mg 群と 75 mg 群もしくは 18.75 mg 群と 150 mg 群に対する優越性の検証を目的として、Fisher の直接確率法で 18.75 mg 群と 75 mg 群、18.75 mg 群と 150 mg 群の群間比較を行った。

<結果>

有効性

主要評価項目

●HAM-D₁₇ 反応率

有効性解析対象 285 例における、最終評価時の HAM-D₁₇ 反応率は、18.75 mg 群が 57.0% (57/100 例)、75 mg 群が 66.7% (66/99 例)、150 mg 群が 74.4% (64/86 例) であり、150 mg 群と 18.75 mg 群との比較では統計的に有意な差が認められた (p=0.014, Fisher の直接確率法、群間差 [両側 95%信頼区間]: 17.4% [4.0~30.8%])。

有効性の結果より、本剤 150 mg/日の有効性が示され、本剤 75 mg/日の有効性も期待できると考えた。

副次評価項目

●HAM-D₁₇ 反応率の経時的推移

HAM-D₁₇ 反応率の経時的な推移は、4 週評価日には 18.75 mg 群の反応率が 46.0%であったのに対し、75 mg 群と 150 mg 群の反応率はそれぞれ 52.5%、58.1%といずれも 50%を超えた。その後も 8 週評価日まで反応率が 150 mg 群 > 75 mg 群 > 18.75 mg 群の順で経時的に推移した。

安全性

因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は、18.75 mg 群が 79.5% (93/117 例)、75 mg 群が 87.3% (103/118 例)、150 mg 群が 81.6% (93/114 例) であった。そのうちいずれかの群で 20%以上に発現した有害事象は、悪心 (18.75 mg 群 29.9%、75 mg 群 35.6%、150 mg 群 33.3%)、口内乾燥 (24.8%、29.7%、29.8%)、傾眠 (21.4%、28.0%、24.6%)、浮動性めまい (8.5%、11.0%、22.8%) であった。

因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、18.75 mg 群に 1 例 (倦怠感)、75 mg 群に 2 例 (血中カリウム減少及び心房細動)、150 mg 群に 2 例 3 件 (自殺企図、ミオクローヌス及び意識消失) が認められた。

有害事象による投与中止例は 18.75 mg 群 9 例、75 mg 群 14 例、150 mg 群 15 例であり、試験期間中の死亡はなかった。

75 mg から開始した場合でも多くの患者で問題なく増量できたが、14.9% (17/114 例) で増量できなかった患者がみられた。一方、37.5 mg/日から開始すると患者の投与継続が困難となる患者は約半数の 9.3% (11/118 例) となった。したがって、開始用量を 37.5 mg/日とする必要性が示唆された。

安全性の結果より、本剤 75~150 mg/日は安全であることが示唆された。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

②比較試験

i) うつ病に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験（816-JA 試験）¹²⁾

目的	本剤（75～150 mg/日）のミルナシブラン塩酸塩（50～100 mg/日）※に対する抗うつ効果の非劣性を検証する。																																																														
試験デザイン	二重盲検、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、用量漸増法（任意漸増法）、並行群間比較、多施設共同試験																																																														
対象	DSM-IV-TR 分類により、大うつ病性障害と診断された患者 595 例（有効性解析対象 ^{*1} 505 例） [本剤 18.75 mg 群：236 例（202 例）、本剤 75～150 mg 群：238 例（198 例）、ミルナシブラン群：121 例（105 例）] ^{*1} 治験実施計画書に適合しなかった症例を除いた有効性解析対象集団（PPS）																																																														
主な選択基準	・20歳以上65歳未満の男女 ・HAM-D₁₇合計点が18点以上かつHAM-D抑うつ気分が2点以上の患者 ・1ヵ月以上うつ症状がみられている患者 等																																																														
主な除外基準	・自殺念慮の強い患者 ・DSM-IV-TR分類の統合失調症、他の精神病的障害の既往又は合併のある患者 ・躁病の既往又は合併のある患者 等																																																														
試験方法	本剤 18.75 mg 群、本剤 75～150 mg 群、ミルナシブラン群に割り付けし、1 日 1 回夕食後又は 1 日 2 回朝夕食後に投与した。 ・評価期間（12 週間） 18.75 mg 群：本剤 18.75 mg/日を投与した。 75～150 mg 群：1 週目は 37.5 mg/日、2 週目は 75 mg/日、3 週目以降は増量基準^{*2}に従い 75～150 mg/日を投与した。 ミルナシブラン群：2 週目までは 50 mg/日、3 週目以降は増量基準^{*2}に従い 50～100 mg/日を投与した。 ^{*2} 増量基準：HAM-D₁₇の合計点が 13 点以上であり、安全性に問題がない場合は本剤 150 mg/日もしくはミルナシブラン 100 mg/日に増量。 ・評価終了後漸減期間（1 週間）：漸減投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">評価期間</th><th>漸減期間</th></tr> <tr> <th>開始薬</th><th>I 薬</th><th>II 薬</th><th>漸減薬</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">18.75 mg 群</td><td>1 日投与量</td><td>18.75 mg</td><td>18.75 mg</td><td>18.75 mg</td><td>—</td></tr> <tr> <td>朝</td><td>△ プラセボ</td><td>△ プラセボ</td><td>△△ プラセボ</td><td>—</td></tr> <tr> <td>夕</td><td>● △ 18.75 mg</td><td>● △ 18.75 mg</td><td>●○ △△ 18.75 mg</td><td>○ プラセボ</td></tr> <tr> <td rowspan="3">75-150 mg 群</td><td>1 日投与量</td><td>37.5 mg</td><td>75 mg</td><td>150 mg</td><td>75 mg</td></tr> <tr> <td>朝</td><td>△ プラセボ</td><td>△ プラセボ</td><td>△△ プラセボ</td><td></td></tr> <tr> <td>夕</td><td>■ △ 37.5 m</td><td>◆ △ 75 mg</td><td>◆◆ △△ 150 mg</td><td>◆ 75 mg</td></tr> <tr> <td rowspan="3">ミルナシ ブラン群</td><td>1 日投与量</td><td>50 mg</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td><td>—</td></tr> <tr> <td>朝</td><td>▲ 25 mg</td><td>▲ 25 mg</td><td>▲▲ 50 mg</td><td></td></tr> <tr> <td>夕</td><td>○ ▲ 25 mg</td><td>○ ▲ 25 mg</td><td>○○ ▲▲ 50 mg</td><td>○ プラセボ</td></tr> </tbody> </table> △：ミルナシブランプラセボ錠 ●：本剤 18.75 mg カプセル ◆：本剤 75 mg カプセル ▲：ミルナシブラン 25 mg 錠 ■：本剤 37.5 mg カプセル ○：本剤プラセボカプセル							評価期間			漸減期間	開始薬	I 薬	II 薬	漸減薬	18.75 mg 群	1 日投与量	18.75 mg	18.75 mg	18.75 mg	—	朝	△ プラセボ	△ プラセボ	△△ プラセボ	—	夕	● △ 18.75 mg	● △ 18.75 mg	●○ △△ 18.75 mg	○ プラセボ	75-150 mg 群	1 日投与量	37.5 mg	75 mg	150 mg	75 mg	朝	△ プラセボ	△ プラセボ	△△ プラセボ		夕	■ △ 37.5 m	◆ △ 75 mg	◆◆ △△ 150 mg	◆ 75 mg	ミルナシ ブラン群	1 日投与量	50 mg	50 mg	100 mg	—	朝	▲ 25 mg	▲ 25 mg	▲▲ 50 mg		夕	○ ▲ 25 mg	○ ▲ 25 mg	○○ ▲▲ 50 mg	○ プラセボ
		評価期間			漸減期間																																																										
		開始薬	I 薬	II 薬	漸減薬																																																										
18.75 mg 群	1 日投与量	18.75 mg	18.75 mg	18.75 mg	—																																																										
	朝	△ プラセボ	△ プラセボ	△△ プラセボ	—																																																										
	夕	● △ 18.75 mg	● △ 18.75 mg	●○ △△ 18.75 mg	○ プラセボ																																																										
75-150 mg 群	1 日投与量	37.5 mg	75 mg	150 mg	75 mg																																																										
	朝	△ プラセボ	△ プラセボ	△△ プラセボ																																																											
	夕	■ △ 37.5 m	◆ △ 75 mg	◆◆ △△ 150 mg	◆ 75 mg																																																										
ミルナシ ブラン群	1 日投与量	50 mg	50 mg	100 mg	—																																																										
	朝	▲ 25 mg	▲ 25 mg	▲▲ 50 mg																																																											
	夕	○ ▲ 25 mg	○ ▲ 25 mg	○○ ▲▲ 50 mg	○ プラセボ																																																										

評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：最終評価時の HAM-D ₁₇ 反応率（合計点がベースラインの 50% 以下となった患者の割合） 副次評価項目：HAM-D ₆ 及び HAM-D ₁₇ の各評価項目、CGI-S、VAS による抑うつ気分 <u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、心電図等
解析方法	各群の最終評価時の HAM-D ₁₇ 反応率の差及び差の両側 95%信頼区間を正規近似を用いて算出した。差の 95%信頼区間の下限値が臨床的同等性範囲の下限とした-10%を上回った場合、非劣性が検証されたと判断した。

※国内で承認されたミルナシプランの用法及び用量とは異なる。

<結果>

有効性

主要評価項目

●最終評価時の HAM-D₁₇ 反応率

有効性解析対象症例において、HAM-D₁₇ 反応率は 75～150 mg 群が 72.2%（143/198 例）、ミルナシプラン群が 70.5%（74/105 例）で、反応率の差 [95%信頼区間] は 1.7% [-9.0、12.5] であった。95%信頼区間の下限が臨床的同等性範囲の下限とした-10%を上回ったことから、75～150 mg 群のミルナシプラン群に対する非劣性が示された。

また、18.75 mg 群の HAM-D₁₇ 反応率は 74.8%（151/202 例）で、75～150 mg 群との反応率の差 [95%信頼区間] は-2.5% [-11.2、6.1] であり、75～150 mg 群の 18.75 mg 群に対する統計的な優越性はなかった。

副次評価項目

●HAM-D₁₇ 反応率の経時的推移

18.75 mg 群、75～150 mg 群及びミルナシプラン群のいずれの群も開始から 6 週評価日まで 1 週間に 4.8～16.1%の反応率の上昇を示し、その後は緩やかに上昇した。12 週評価日の反応率は 75～150 mg 群が 72.2%、ミルナシプラン群が 70.5%であった。HAM-D₁₇ 反応率の推移では、群間差はみられなかった。

安全性

因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は、18.75 mg 群 90.3%（213/236 例）、75～150 mg 群 92.4%（220/238 例）、ミルナシプラン群 98.3%（119/121 例）で、ミルナシプラン群と比較して 75～150 mg 群の発現率が統計的に低かった（p=0.026、Fisher の直接確率法）。

因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、18.75 mg 群に 3 例 4 件（アルコール中毒、好中球減少症、故意の自傷行為・うつ病）、75～150 mg 群に 6 例 7 件（栄養障害、うつ病、躁病、不安、薬疹、薬物相互作用、痙攣）、ミルナシプラン群に 1 例 1 件（うつ病）が認められた。試験期間中の死亡例はなかった。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

ii) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B2411263 試験)¹³⁾

目的	大うつ病性障害患者に対する本剤 75 mg/日 (固定用量) 及び 75～225 mg/日 (可変用量) の抗うつ作用をプラセボ対照として比較し、優越性を検証する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験
対象	DSM-IV-TR 分類により、大うつ病性障害と診断された 537 例 (有効性解析対象 535 例) [プラセボ群 : 183 例 (184 例)、75 mg 群 : 174 例、75～225 mg 群 : 180 例 (177 例)]
主な選択基準	・ 20歳以上の男女 ・ 単一エピソードの場合は90日以上、反復性の場合は28日以上継続している患者 ・ MADRSの合計点が26以上かつQIDS₁₆-SR-Jの合計点が16以上かつCGI-Sのスコアが4以上の患者 等
主な除外基準	・ 自殺の危険性がある患者 ・ DSM-IV-TR分類の統合失調症、妄想性障害、あるいは他の精神病性障害の既往又は合併のある患者 ・ DSM-IV-TR分類の第Ⅱ軸 (人格障害、精神遅滞) の精神疾患の患者 ・ 双極性障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害の既往又は合併のある患者 ・ 親、兄弟姉妹、子供が双極性障害である患者 等
試験方法	プラセボ群、75 mg 群、75～225 mg*群に割り付けし、1 日 1 回夕食後に投与した。 ・ スクリーニング期間 (2 週間) ・ 治療期間 (8 週間) 75 mg 群 : 37.5 mg/日を 1 週間投与後、75 mg/日を 7 週間投与した。 75～225 mg 群 : 37.5 mg/日を 1 週間投与後、忍容性に問題がなければ 1 週間毎に 75、150、225 mg/日の順に強制増量 (漸増) した。 ・ 評価終了後漸減期間 (2 週間) 75 mg 群 : 37.5 mg/日を 1 週間投与後、プラセボを 1 週間投与した。 75～225 mg 群 : 75 mg/日を 1 週間投与後、37.5 mg/日を 1 週間投与した (治療期 8 週目の用量が 75 mg/日だった患者では、37.5 mg/日を 1 週間投与後、プラセボを 1 週間投与した)。 * 以下の理由から、最高用量を 225 mg/日に設定した。 ・ 219-JA 試験で 225 mg/日が 6 例に使用され、安全性に問題がなかったこと。 ・ 海外における承認最高用量は、本剤が承認されている世界 90 カ国以上のすべての国で 225 mg/日以上であること。 ・ ベンラファキシン IR 150～225 mg/日は 75 mg/日に比較して優れた改善が認められ¹⁴⁾、また SSRI 及び他の SNRI 以上の効果が期待できる¹⁵⁾ こと。

評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：HAM-D₁₇ 合計点の変化量（治療期終了又は中止時までの変化量） 副次評価項目：HAM-D₁₇ 合計点の変化量（治療期終了又は中止時より前の各評価時点までの変化量）、MADRS 合計点、CGI-S、HAM-D₆ 合計点、QIDS₁₆-SR-J 合計点変化量、各評価時点の CGI-I <u>安全性</u> 有害事象、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、臨床検査値等
解析方法	治療群を因子、ベースラインの HAM-D ₁₇ 合計点／MADRS 合計点／CGI-S／HAM-D ₆ 合計点／QIDS ₁₆ -SR-J 合計点／CGI-I を共変量とした共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。

<結果>

有効性

主要評価項目

●HAM-D₁₇ 合計点の変化量

HAM-D₁₇ 合計点の変化量（最終評価時におけるベースラインからの平均変化量±標準偏差）は、プラセボ群で -9.2 ± 6.78 、75 mg 群で -10.8 ± 7.26 、75～225 mg 群で -10.3 ± 6.55 であった。プラセボ群との差 [95%信頼区間] は、75 mg 群で 1.50 [0.14, 2.87]、75～225 mg 群で 1.12 [-0.24, 2.48]であり、75 mg 群では統計的に有意であった ($p=0.031$)。本剤 (75 mg) のプラセボに対する優越性が示された。

HAM-D₁₇ 合計点の要約とプラセボ群との比較結果

投与群	例数	HAM-D ₁₇ 合計点の平均値（標準偏差）			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	184	22.4 (4.10)	13.2 (6.73)	-9.2 (6.78)	—	—
75 mg/日群	174	22.6 (4.05)	11.8 (7.20)	-10.8 (7.26)	1.50 [0.14, 2.87]	0.031
75～225 mg /日群	177	22.3 (4.00)	12.0 (6.69)	-10.3 (6.55)	1.12 [-0.24, 2.48]	0.106

a) 治療群を因子、ベースラインの HAM-D₁₇ 合計点を共変量とした共分散分析モデル

副次評価項目

MADRS 合計点、CGI-S、HAM-D₆ 合計点、QIDS₁₆-SR-J 合計点変化量及び CGI-I より、本剤 (75 mg 又は 75～225 mg) のプラセボに対する優越性が示された。

●MADRS 合計点の変化量

最終評価時におけるベースラインからの平均変化量±標準誤差は、プラセボ群で -12.41 ± 0.75 、75 mg 群で -15.30 ± 0.77 、75～225 mg 群で -15.05 ± 0.76 であった。プラセボ群との差 [95%信頼区間] は、75 mg 群で 2.88 [0.77, 5.00]、75～225 mg 群で 2.64 [0.54, 4.74] であり、いずれの差も統計的に有意であった ($p=0.008$ 、 $p=0.014$)。

MADRS 合計点の要約とプラセボ群との比較結果

投与群	例数	MADRS 合計点の平均値			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン ^{b)}	最終評価時 ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)}	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	182	33.2 (5.12)	20.5 (10.04)	-12.41 (0.75)	—	—
75 mg/日群	172	32.6 (4.42)	17.4 (11.12)	-15.30 (0.77)	2.88 [0.77, 5.00]	0.008
75～225 mg /日群	176	32.8 (4.74)	17.7 (10.16)	-15.05 (0.76)	2.64 [0.54, 4.74]	0.014

a) 治療群を因子、ベースラインの MADRS 合計点を共変量とした共分散分析モデル

b) 標準偏差

c) 標準誤差

●CGI-S の変化量

最終評価時におけるベースラインからの平均変化量±標準誤差は、プラセボ群で-1.3±0.08、75 mg 群で-1.6±0.08、75～225 mg 群で-1.6±0.08 であった。プラセボ群との差 [95%信頼区間] は 75 mg 群で 0.26 [0.03, 0.49]、75～225 mg 群で 0.25 [0.02, 0.48] で、いずれの差も統計的に有意であった (p=0.025、p=0.032)。

●HAM-D₆ 合計点の変化量

最終評価時におけるベースラインからの平均変化量±標準誤差は、プラセボ群で-4.9±0.28、75 mg 群で-6.1±0.29、75～225 mg 群で-6.0±0.29 であった。プラセボ群との差 [95%信頼区間] は 75 mg 群で 1.18 [0.39, 1.97]、75～225 mg 群で 1.06 [0.28, 1.85] で、いずれの差も統計的に有意であった (p=0.004、p=0.008)。

●QIDS₁₆-SR-J 合計点の変化量

最終評価時におけるベースラインからの平均変化量±標準誤差は、プラセボ群で-6.5±0.36、75 mg 群で-8.0±0.37、75～225 mg 群で-7.3±0.37 であった。プラセボ群との差 [95%信頼区間] *は 75 mg 群で 1.50 [0.48, 2.53]、75～225 mg 群で 0.77 [-0.25, 1.79] で、75 mg 群では統計的に有意であった (p=0.004)。

●CGI-I

最終評価時における平均値は、プラセボ群で 2.53、75 mg 群で 2.32、75～225 mg 群で 2.28 であった。プラセボ群との差 [95%信頼区間] *は 75 mg 群で 0.21 [-0.02, 0.45]、75～225 mg 群で 0.25[0.02, 0.48]で、75～225 mg 群では統計的に有意であった (p=0.034)。

安全性

●有害事象

有害事象の発現率は、プラセボ群で 67.2% (123/183 例)、75 mg/日群で 75.3% (131/174 例)、75～225 mg/日群で 81.7% (147/180 例) であった。そのうち主な有害事象は、悪心 (プラセボ群 13.1%、75 mg 群 22.4%、75～225 mg 群 29.4%)、鼻咽頭炎 (22.4%、20.1%、17.8%)、傾眠 (8.2%、12.1%、17.2%)、頭痛 (7.7%、9.2%、10.0%)、口渇 (7.7%、6.3%、10.0%) であった。

因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は、プラセボ群 40.4% (74/183 例)、75 mg 群 55.2% (96/174 例)、75～225 mg 群 70.0% (126/180 例) であった。そのうちいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、悪心 (プラセボ群 9.8%、75 mg 群 19.5%、75～225 mg 群 27.8%)、傾眠 (7.1%、11.5%、15.6%)、口渇 (7.7%、6.3%、10.0%) であった。

因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群に 1 例 (自殺既遂)、75～225 mg 群に 1 例 (自殺既遂) が認められた。

有害事象による中止は 22 例 (プラセボ群 3 例、75 mg 群 9 例、75～225 mg 群 10 例) で、本治験における死亡例は、上記のプラセボ群及び 75～225 mg 群の自殺既遂 2 例に認められた。

●コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)

ベースライン時に自殺念慮が認められず、治験薬投与後に自殺念慮が認められた患者は、プラセボ群で 11.5% (21/183 例)、75 mg 群で 4.0% (7/174 例)、75～225 mg 群 7.3% (13/179 例*) であった。治験薬投与後に自殺既遂が認められた患者は、プラセボ群 0.5% (1/183 例)、75 mg 群 0%、75～225 mg 群 0.6% (1/180 例) であった。

*安全性解析対象 180 例のうち、ベースラインの評価をしなかった 1 例を除いた 179 例

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

2) 安全性試験¹⁶⁾

①長期投与試験

i) うつ病に対する第Ⅲ相長期投与試験 (818-JA 試験)

目的	本剤 75～150 mg/日の長期投与における安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照、用量漸増法（任意漸増法）、多施設共同試験
対象	816-JA 試験を完了した DSM-IV-TR 分類により、大うつ病性障害と診断された患者 247 例
主な選択基準	・本試験に先立ち実施した実薬対照二重盲検試験（816-JA試験）で脱落・中止することなく12週間治験薬を服薬した患者 ・本試験に先立ち実施した816-JA試験参加期間中に有害事象が消失した患者、消失していない場合は12週評価時及び漸減終了時において有害事象の重症度が軽度又は中等度と判定された患者 ・原疾患に対する薬物療法が引き続き必要であると医師が判断した患者等
主な除外基準	・本治験開始前3ヵ月以内に、本試験に先立ち実施した816-JA試験で投与された以外の治験薬の投与を受けた患者 ・自殺念慮の強い患者 ・DSM-IV-TR分類の統合失調症及び他の精神病性障害の既往又は合併のある患者
試験方法	1 日 1 回夕食後投与。 ・評価期間（52 週間）：本剤 37.5 mg/日又は 75 mg/日から開始し、1 週間後に 37.5 mg/日の患者は 75 mg/日に、75 mg/日の患者は症状に応じて 75 mg/日を継続するか 150 mg/日に増量した。以降は、症状に応じて 75 mg/日又は 150 mg/日を投与した。 ・評価終了後漸減期間（1 週間）：最終投与量が 150 mg/日の場合 75 mg/日、最終投与量が 75 mg/日の場合 37.5 mg/日を投与した。
評価項目	<u>安全性</u>：有害事象、バイタルサイン、心電図等 <u>有効性</u>：HAM-D₁₇ 合計点・反応率・寛解率、HAM-D₆ 合計点・反応率、CGI-S、VAS による抑うつ気分

<結果>

安全性

安全性解析対象 247 例において、有害事象発現率は 98.4%（243/247 例）であり、そのうち主な事象は、鼻咽頭炎 66.0%（163/247 例）、悪心 48.6%（120/247 例）、傾眠 48.2%（119/247 例）、浮動性めまい 40.9%（101/247 例）、不眠症 40.9%（101/247 例）、頭痛 38.9%（96/247 例）であった。因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は 93.5%（231 例）であり、そのうち主な事象は、傾眠 44.5%（110/247 例）、悪心 43.3%（107/247 例）、浮動性めまい 38.1%（94/247 例）、不眠症 33.6%（83/247 例）、頭痛 32.8%（81/247 例）、口内乾燥 31.2%（77/247 例）等であった。

因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、8 例 9 件（故意の自傷行為が 2 件、躁病、自殺企図、好中球減少症、大腸癌、社会逃避行動、糖尿病、気胸が各 1 件）であった。因果関係が否定されなかった死亡例はなかった。有害事象による投与中止例は 19 例であった。本試験において認められた有害事象は、いずれも既知の有害事象であり、本剤の長期投与の安全性が確認された。

有効性

HAM-D₁₇ 合計点は、投与開始から 52 週まで徐々に減少し、26 週の HAM-D₁₇ 合計点のベースラインからの差は-3.4、52 週で-5.4 であった。効果は 52 週（12 ヶ月）まで安定して持続した。

HAM-D₁₇ 寛解率は 1 週に 46.2%を示し、26 週は 62.7%、52 週は 76.0%と徐々に上昇した。最終評価時では 70.4%であった。

先行試験のベースラインの HAM-D₁₇ 合計点を基に算出した HAM-D₁₇ 反応率（HAM-D₁₇ の合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合）は、26 週 80.6%、52 週 88.6%、最終評価時 85.0%であり、効果は 52 週（12 ヶ月）まで維持した。

HAM-D₁₇ 合計点の要約（平均値（標準偏差））

評価時期	例数	HAM-D ₁₇ 合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン	247	10.0 (6.09)	—
8 週	238	7.4 (5.79)	-2.60 (5.56)
26 週	201	6.7 (5.65)	-3.44 (5.64)
52 週	167	5.0 (4.98)	-5.40 (5.54)

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

ii) 第Ⅲ相長期投与試験（B2411264 試験）

目的	本剤 75～225 mg/日の長期投与における安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照、可変用量、多施設共同試験
対象	B2411263 試験を完了した DSM-IV-TR 分類により、大うつ病性障害の患者 50 例
主な選択基準	本試験に先立ち実施したプラセボ対照二重盲検試験（B2411263試験）において、重大な治験実施計画書違反がなく8週間の投与を完了し、治験薬に対する忍容性が良好であった外来患者等
試験方法	1 日 1 回夕食後に投与。 ・評価期間（10 ヶ月）：本剤 37.5 mg/日から開始し、忍容性に問題がなければ 1 週間毎に 75、150、225 mg/日 ^{*1} の順に強制増量 ^{*2} （漸増）した。 ・評価終了後漸減期間（1～3 週間）：漸減投与した。 ^{*1} 以下の理由から、最高用量を 225 mg/日に設定した。 ・ 219-JA 試験で 225 mg/日が 6 例に使用され、安全性に問題がなかったこと。 ・ 海外における承認最高用量は、本剤が承認されている世界 90 ヶ国以上のすべての国で 225 mg/日以上であること。 ・ ベンラファキシン IR 150～225 mg/日は 75 mg/日に比較して優れた改善が認められ ¹⁴⁾ 、また SSRI 及び他の SNRI 以上の効果が期待できる ¹⁵⁾ こと。 ^{*2} 忍容性に問題があると危惧される場合は同一用量を維持し、忍容性に問題があった場合は減量を可とした。75 mg/日以上服用できない場合は投与中止とした。
評価項目	安全性：有害事象、C-SSRS、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図等 有効性：HAM-D ₁₇ 合計点、CGI-S、CGI-I、QIDS ₁₆ -SR-J

<結果>

安全性

有害事象発現率は 98.0% (49/50 例) であり、そのうち主な事象は、鼻咽頭炎 40.0% (20/50 例)、頭痛 26.0% (13/50 例)、浮動性めまい 22.0% (11/50 例)、傾眠 18.0% (9/50 例)、便秘、悪心及び血圧上昇が各 14.0% (各 7/50 例) であった。因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は 82.0% (41/50 例) であり、そのうち主な事象は、頭痛 22.0% (11/50 例)、浮動性めまい 16.0% (8/50 例)、傾眠、便秘及び血圧上昇が各 14.0% (各 7/50 例) 等であった。

因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、1 例 (窃盗・性的虐待) であった。有害事象による投与中止例は 8 例で、試験期間中の死亡例はなかった。

有効性

●HAM-D₁₇

HAM-D₁₇ 合計点の平均値はベースラインの 12.0 から 44 週の 5.7 まで徐々に減少し、本剤の継続投与が可能であった患者において効果は持続することが示唆された。

また、1 週から 44 週までの HAM-D₁₇ 反応率は 6.0% から 62.5% まで増加し、HAM-D₁₇ 寛解率は 32.0% から 75.0% まで徐々に増加したことから、本剤の継続投与が可能であった患者では効果は持続することが示唆された。

HAM-D₁₇ 合計点の要約 (平均値 (標準偏差))

評価時期	例数	HAM-D ₁₇ 合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン	50	12.0 (6.10)	—
8 週	48	8.4 (4.59)	-3.88 (4.61)
24 週	44	6.8 (5.46)	-5.68 (5.08)
44 週	40	5.7 (6.00)	-7.08 (5.98)

●CGI-S、CGI-I

CGI-S の平均値はベースラインの 3.1 から 44 週の 1.8 まで徐々に減少し、本剤の継続投与が可能であった患者において効果は持続することが示唆された。

また、先行試験の 8 週時の患者の状態と比較した疾患の全般的な改善度である CGI-I の平均値は、本治験 1 週の 3.8 から 20 週の 2.1 まで減少した後、44 週まで同程度で推移した。

●QIDS₁₆-SR-J

QIDS₁₆-SR-J 合計点の平均値はベースラインの 11.2 から 44 週の 6.4 まで徐々に減少し、本剤の継続投与が可能であった患者において効果は持続することが示唆された。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(5) 患者・病態別試験

高齢者のうつ病に対する第Ⅲ相非盲検試験（817-JA 試験）¹⁷⁾

高齢者の大うつ病性障害患者 96 例に非盲検下で本剤（75～150 mg/日）を 1 日 1 回 12 週間投与し、本剤の安全性及び有効性を評価した。

本剤 37.5 mg/日又は 75 mg/日から開始し、1 週間毎に任意漸増した。HAM-D₁₇ 反応率 [95%信頼区間] は、4 週時 60.0% [46.5、72.4]、12 週時 85.4% [72.2、93.9]、最終評価時では 46.9% [36.6、57.3%] であった。

また、ベースライン時の HAM-D₁₇ 合計点（平均値±標準偏差）は 23.4±4.18 であったが、最終評価時は 14.1±10.57 まで減少した。以上より、高齢者に対して本剤 75～150 mg/日は有効であることが確認された。

安全性においても非高齢者を対象とした試験（V-5. (4) 1) ② i）816-JA 試験参照）及び海外の臨床試験から得られた結果との比較において差がなく、高齢者のうつ病に対し本剤 75～150 mg/日を 12 週間投与した時の安全性が確認された。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

●使用成績調査（終了）¹⁸⁾

うつ病・うつ状態に対する本剤の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

使用成績調査	
目的	うつ病・うつ状態に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	MedDRA/J v. 23.0 の器官別大分類及び基本語で集計。 ＜重点項目＞セロトニン症候群、痙攣、離脱症候群、血圧上昇／高血圧クリーゼ／心拍数増加、QT 延長／トルサード・ド・ポアント (TdP)、脂質への影響、低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合症候群 (SIADH)、皮膚粘膜眼症候群 (SJS) ／中毒性表皮壊死融解症 (TEN) ／多形紅斑、アナフィラキシー、尿閉、自殺念慮／自殺企図、躁病／軽躁、異常出血：斑状出血／血腫／鼻出血／点状出血（生命を脅かす出血に至る）、敵意・攻撃性、虚血性心疾患、無顆粒球症／再生不良性貧血／汎血球減少症／好中球数減少／血小板数減少、間質性肺疾患、増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠、血圧上昇等）、軽度又は中等度肝機能障害患者における安全性、及び軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項	1) Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) スコア 2) Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) スコア 3) 臨床全般印象度 (CGI)
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を少なくとも 1 回以上服薬した患者のうち、投与禁忌に該当する患者を除外し、本剤の投与開始日を含めて 14 日以内に調査登録された患者。
症例数	登録例：1200 例 本剤の 12 週間服薬完了例：900 例
実施期間	症例登録期間：2016 年 4 月～2019 年 3 月 調査期間：2016 年 4 月～2020 年 3 月
観察期間	最大 52 週（1 年間）

<主な試験結果>

安全性検討事項

安全性解析対象は 1334 例のうち、副作用は 312 例に 478 件認められ、副作用発現割合は 23.39%であった。主な副作用は、悪心 5.47%（73/1334 例）、傾眠 3.75%（50/1334 例）及び便秘 2.55%（34/1334 例）であった。（表 1）

本剤承認時までの国内臨床試験の併合解析で認められた副作用で最も発現割合が高かったものは悪心 33.5%、次いで腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等を含む）27.2%及び傾眠 26.9%であり、本調査で認められた副作用の種類は、これまでの国内臨床試験で認められた副作用の種類と大きく変わらなかった。

さらに、本調査では、重要な特定されたリスクとして調査した項目のうち、離脱症候群が 1.05%（14/1334 例）に認められた。それ以外の項目の発現割合はいずれも 1%未満

であった。重要な潜在的リスクでは、躁病／軽躁が最も多く 0.82% (11/1334 例) であった。(表 2)

また、肝機能障害や腎機能障害を有する患者への投与については、特記すべき副作用は認められなかった。

有効性

1) HAM-D スコアの経時推移

有効性解析対象集団の HAM-D₁₇ 合計点は、ベースラインで 21.1 ± 8.0 (1259 例) であり、経時的に減少が認められ、調査終了時又は中止日には、 -12.5 ± 9.3 であった。HAM-D₁₇ 反応率及び寛解率は、経時的に増加し、調査終了時又は中止日でそれぞれ 61.7% (95% CI : 58.6~64.8) 及び 51.2% (95% CI : 48.0~54.4) であった。

2) MADRS スコアの経時推移

有効性解析対象集団において MADRS 合計点の実測値 (平均±標準偏差) は、ベースラインの 27.3 ± 9.5 (902 例) から本剤服薬により経時的に減少した。

3) CGI-I の経時推移

有効性解析対象集団において、調査終了時又は中止日の時点での CGI-I は、著名改善 35.3% (364/1032 例)、中等度改善 25.7% (265/1032 例)、及び軽度改善 19.3% (199/1032 例) で、80.2% (828/1032 例) の症例で改善が認められた。

上記結果は承認時までに実施された臨床試験結果と同様の傾向を示していた。

表 1 副作用発現割合（安全性解析対象集団）

総症例数	1334		
副作用発現症例数（％）	312（23.39）		
副作用発現件数	478		
重篤な副作用発現症例数（％）	4（0.30）		
重篤な副作用発現件数	4		
器官別大分類	n（％）	事象名	n（％）
感染症および寄生虫症	1（0.07）	胃腸炎	1（0.07）
血液およびリンパ系障害	1（0.07）	貧血	1（0.07）
代謝および栄養障害	21（1.57）	過食	1（0.07）
		高コレステロール血症	2（0.15）
		高脂血症	4（0.30）
		食欲減退	13（0.97）
		低ナトリウム血症	1（0.07）
精神障害	57（4.27）	リビドー減退	1（0.07）
		易刺激性	2（0.15）
		遺尿	1（0.07）
		強迫性症状	1（0.07）
		恐怖	1（0.07）
		恐怖症	1（0.07）
		軽躁	5（0.37）
		幻覚	1（0.07）
		幻視	1（0.07）
		幻聴	3（0.22）
		故意の自傷行為	1（0.07）
		攻撃性	1（0.07）
		自殺企図	1（0.07）
		自殺念慮	1（0.07）
		初期不眠症	2（0.15）
		睡眠時随伴症	1（0.07）
		睡眠障害	5（0.37）
		早朝覚醒型不眠症	1（0.07）
		中期不眠症	4（0.30）
		敵意	1（0.07）
		怒り	2（0.15）
		不安	2（0.15）
		不快気分	1（0.07）
		不眠症	23（1.72）
		妄想	1（0.07）
		薬物恐怖症	1（0.07）
		抑うつ症状	1（0.07）
		譫妄	1（0.07）
		躁病	6（0.45）

器官別大分類	n (%)	事象名	n (%)
神経系障害	94 (7.05)	アカシジア ジスキネジア ミオクローヌス 安静時振戦 過眠症 感覚鈍麻 傾眠 構語障害 振戦 精神的機能障害 体位性めまい 注意力障害 頭痛 浮動性めまい 片頭痛 味覚不全	2 (0.15) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 4 (0.30) 2 (0.15) 50 (3.75) 1 (0.07) 3 (0.22) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 21 (1.57) 21 (1.57) 1 (0.07) 1 (0.07)
眼障害	2 (0.15)	眼瞼浮腫 光視症	1 (0.07) 1 (0.07)
耳および迷路障害	5 (0.37)	耳不快感 耳鳴 頭位性回転性めまい	1 (0.07) 3 (0.22) 1 (0.07)
心臓障害	13 (0.97)	動悸 頻脈	12 (0.90) 1 (0.07)
血管障害	5 (0.37)	ほてり 起立性低血圧 高血圧 低血圧 末梢冷感	1 (0.07) 2 (0.15) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.30)	あくび 咽喉絞扼感 呼吸困難 息詰まり感	1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07)
胃腸障害	128 (9.60)	おくび 悪心 胃炎 胃食道逆流性疾患 胃腸障害 下痢 口の感覚鈍麻 上腹部痛	1 (0.07) 73 (5.47) 3 (0.22) 1 (0.07) 2 (0.15) 9 (0.67) 1 (0.07) 4 (0.30)

器官別大分類	n (%)	事象名	n (%)
(胃腸障害のつづき)	128 (9.60)	腹痛 腹部不快感 腹部膨満 便秘 慢性胃炎 流涎過多 嘔吐	3 (0.22) 5 (0.37) 1 (0.07) 34 (2.55) 1 (0.07) 1 (0.07) 7 (0.52)
肝胆道系障害	11 (0.82)	肝機能異常 肝障害 薬物性肝障害	8 (0.60) 2 (0.15) 1 (0.07)
皮膚および皮下組織障害	13 (0.97)	アレルギー性皮膚炎 湿疹 寝汗 多汗症 冷汗	1 (0.07) 2 (0.15) 2 (0.15) 7 (0.52) 1 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.07)	筋骨格硬直	1 (0.07)
腎および尿路障害	10 (0.75)	尿失禁 尿閉 排尿困難 頻尿	2 (0.15) 1 (0.07) 6 (0.45) 2 (0.15)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.07)	自然流産	1 (0.07)
生殖系および乳房障害	4 (0.30)	射精障害 性機能不全	3 (0.22) 1 (0.07)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (2.70)	異常感 活動性低下 胸痛 倦怠感 口渇 治療効果減弱 不快感 浮腫 薬剤離脱症候群 離脱症候群	3 (0.22) 1 (0.07) 2 (0.15) 21 (1.57) 5 (0.37) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 2 (0.15)
臨床検査	12 (0.90)	眼圧上昇 血圧上昇 血中コレステロール増加 血中トリグリセリド増加 高比重リポ蛋白減少 脂質異常 心拍数増加 体重増加	1 (0.07) 6 (0.45) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07) 2 (0.15)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.07)	鎮静合併症	1 (0.07)

副作用は、MedDRA/J v. 23.0 の器官別大分類および基本語で集計した。

表2 重点調査項目別の副作用発現割合（安全性解析対象集団）

重点調査項目	有害事象	副作用
重要な特定されたリスク		
セロトニン症候群	0 (0.00)	0 (0.00)
痙攣	1 (0.07)	0 (0.00)
離脱症候群	14 (1.05)	14 (1.05)
血圧上昇／高血圧クリーゼ／心拍数増加	9 (0.67)	8 (0.60)
QT 延長／トルサード・ド・ポアント（TdP）	0 (0.00)	0 (0.00)
脂質への影響	12 (0.90)	9 (0.67)
低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合症候群（SIADH）	1 (0.07)	1 (0.07)
皮膚粘膜眼症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）／多形紅斑	0 (0.00)	0 (0.00)
アナフィラキシー	1 (0.07)	0 (0.00)
尿閉	1 (0.07)	1 (0.07)
重要な潜在的リスク		
自殺念慮／自殺企図	11 (0.82)	2 (0.15)
躁病／軽躁	12 (0.90)	11 (0.82)
異常出血：斑状出血／血腫／鼻出血／点状出血（生命を脅かす出血に至る）	1 (0.07)	0 (0.00)
敵意・攻撃性	2 (0.15)	2 (0.15)
虚血性心疾患	0 (0.00)	0 (0.00)
無顆粒球症／再生不良性貧血／汎血球減少症／好中球数減少／血小板数減少	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)
増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠，血圧上昇等）	12 (0.90)	6 (0.45)

総症例数は 1334 例。表内の数字は症例数（％）である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）：ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩

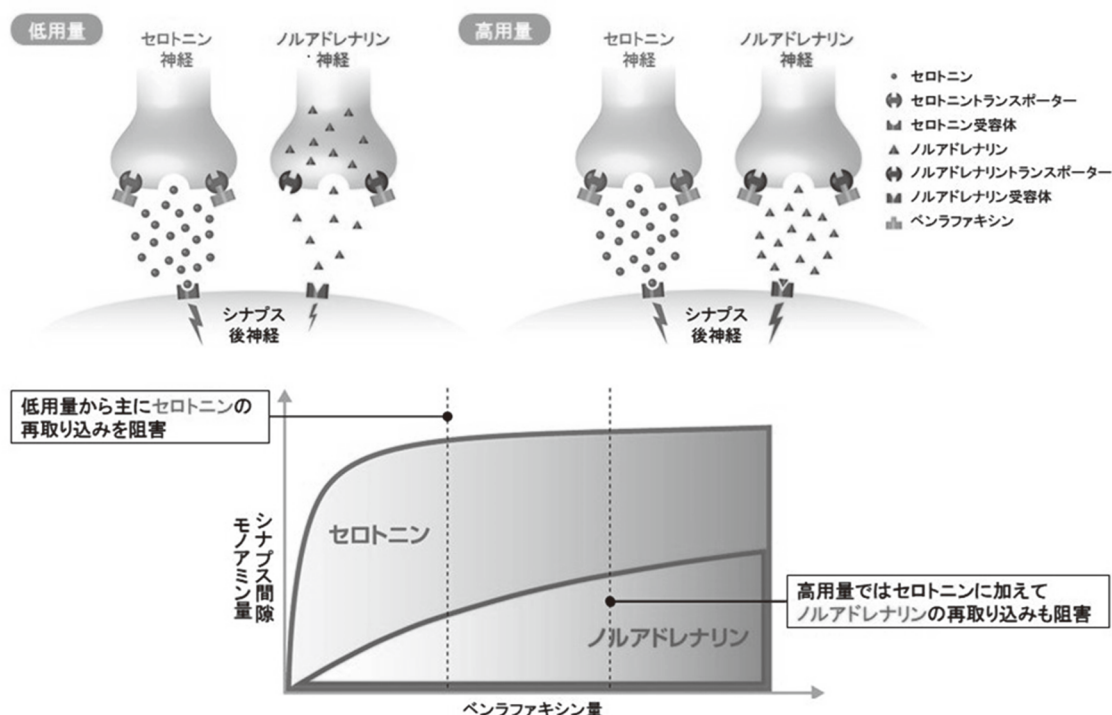
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 本薬及び活性代謝物である *O*-脱メチルベンラファキシシン（ODV）は *in vitro* においてラット脳シナプトソーム分画におけるセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示し、ドパミンの取り込みに対し弱い阻害作用を示した¹⁹⁾。*in vivo* においてもセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示した²⁰⁾。
また、低用量から主にセロトニン系に作用し、高用量ではセロトニン系とともにノルアドレナリン系の作用がより強まることを示した²⁰⁾、²¹⁾。
- 2) ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリンの濃度を共に増加させたが、セロトニンの増加は一過性かつ軽度であった²⁰⁾。

作用機序イメージ（*in vitro*）



監修：昭和大学 名誉教授 上島 国利先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) モノアミン取り込み阻害作用

① ラット脳シナプトソーム分画におけるモノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

ラット脳シナプトソーム分画に、デシプラミンを陽性対照として、ベンラファキシン及び ODV を添加し、シナプトソームに取り込まれたセロトニン ($[^{14}\text{C}]5\text{-HT}$)、ノルアドレナリン ($[^3\text{H}]\text{NA}$) 又はドパミン ($[^3\text{H}]\text{DA}$) を測定した。

ベンラファキシンの IC_{50} 値は 5-HT: $0.19\sim 0.21\ \mu\text{mol/L}$ 、NA: $0.64\sim 0.72\ \mu\text{mol/L}$ 、DA: $2.8\ \mu\text{mol/L}$ であり、5-HT 及び NA に対する取り込み阻害作用と、DA に対する弱い取り込み阻害作用を示した。

また、ODV の IC_{50} 値は 5-HT: $0.18\sim 0.20\ \mu\text{mol/L}$ 、NA: $1.16\ \mu\text{mol/L}$ 、DA: $13.4\ \mu\text{mol/L}$ であり、5-HT 及び NA に対してベンラファキシンとほぼ同等の取り込み阻害作用と、ベンラファキシンより弱い作用であったが DA 取り込み阻害作用も示した。

ベンラファキシン及び ODV の
ラット脳シナプトソームへの 5-HT、NA 又は DA 取り込み阻害作用

被験物質	IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)		
	5-HT	NA	DA
ベンラファキシン	0.21 (0.15-0.28)	0.64 (0.50-0.84)	2.8 (1.8- 5.1)
	0.19 (0.09-0.40)	0.72 (0.53-1.0)	
ODV	0.18 (0.13-0.26)	1.16 (1.05-1.28)	13.4 (12.2-14.7)
	0.20 (0.13-0.32)		
デシプラミン	1.5 (1.1- 2.3)	0.15 (0.07-0.38)	~23
平均値 (95%信頼区間)			

②ラット大脳前頭皮質における細胞外 5-HT 及び NA 濃度増加作用 (*in vivo*)²⁰⁾

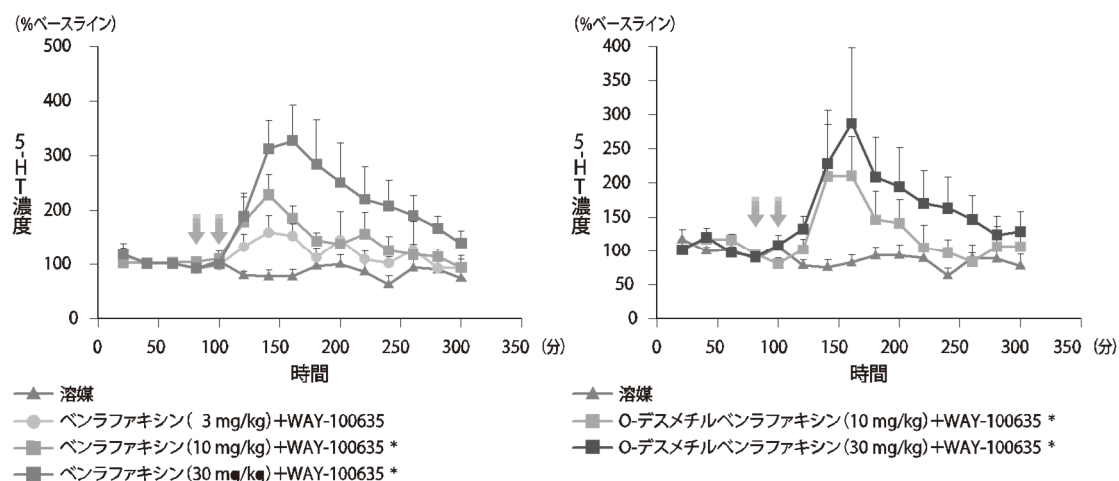
雄 SD ラットにベンラファキシン (3、10、30 mg/kg)、ODV (10、30 mg/kg) 及び溶媒を皮下投与後、マイクロダイアリス法にて回収した透析液より大脳前頭皮質の細胞外 5-HT 及び NA 濃度を測定した。

ベンラファキシン及び ODV は、いずれも 10 及び 30 mg/kg で大脳前頭皮質の細胞外 NA 濃度を溶媒投与群に対し有意に上昇させ、その作用は 30 mg/kg では最大で投与前値の $414.4 \pm 90.3\%$ 及び $231.9 \pm 32.7\%$ (平均±標準誤差) に達した。

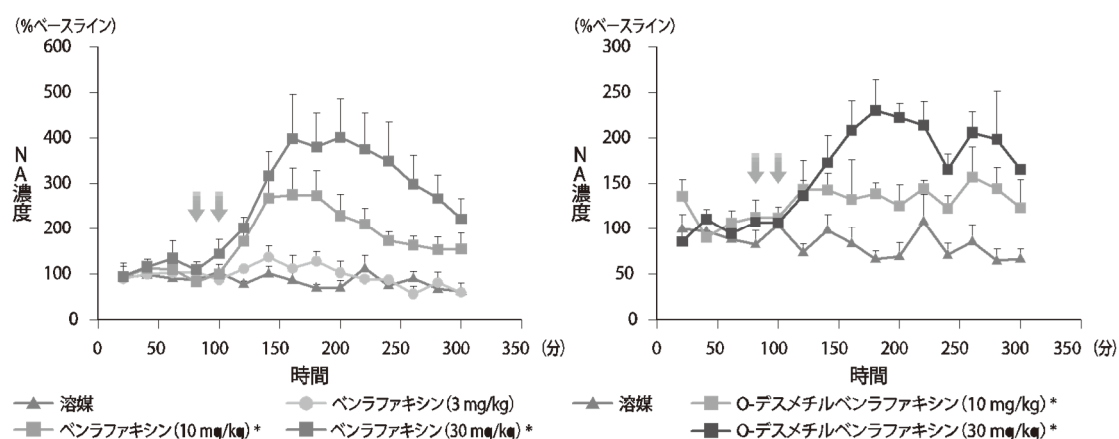
また、ベンラファキシン及び ODV の単独投与では 5-HT 濃度の上昇作用を示さなかったが、5-HT_{1A} 拮抗薬 (WAY-100635) との併用により、いずれも 10 及び 30 mg/kg で有意な 5-HT 濃度の上昇を示し、30 mg/kg では最大で投与前値の $384.3 \pm 52.6\%$ 及び $292.7 \pm 106.5\%$ (平均±標準誤差) に達した。

ベンラファキシン及び ODV 皮下投与による ラット前頭皮質の細胞外 5-HT 及び NA 濃度に対する作用

細胞外 5-HT 濃度



細胞外 NA 濃度



平均値±標準誤差

初めの矢印は溶媒又は 5-HT_{1A} 拮抗薬投与、次の矢印は被験物質又は溶媒の投与を示す。

* $p < 0.05$: 溶媒対照群との比較 (Bonferroni の多重比較検定)

③ヒト 5-HT 及び NA トランスポーターにおける取り込み阻害作用 (*in vitro*)²¹⁾

ヒトのセロトニントランスポーター(hSERT)又はノルアドレナリントランスポーター(hNAT)を発現させたヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞に、ベンラファキシン(1 nmol/L~1 mmol/L)を、hSERT を発現しているヒト絨毛がん由来 JAR 細胞及び hNAT を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK-Net6 細胞に、ベンラファキシン (hSERT : 1 nmol/L~1 μ mol/L、hNAT : 1 nmol/L~10 μ mol/L) 又は ODV (hSERT : 1 nmol/L~1 μ mol/L、hNAT : 1 nmol/L~10 μ mol/L) を添加し、細胞中に取り込まれたセロトニン ($[^3\text{H}]$ 5-HT) 及びノルアドレナリン ($[^3\text{H}]$ NA) を測定したとき、ベンラファキシン及び ODV はいずれも濃度依存的に $[^3\text{H}]$ 5-HT 及び $[^3\text{H}]$ NA の取り込みを阻害した。

ベンラファキシンの hSERT 及び hNAT における取り込み阻害作用

被験物質		IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		5-HT	NA
ベンラファキシン	試験 1 (HeLa 細胞)	182 ± 14	402 ± 48
	試験 2 (MDCK-Net6 細胞及び JAR 細胞)	31.1 ± 7.4	646 ± 120
ODV	試験 3 (MDCK-Net6 細胞及び JAR 細胞)	47.3 ± 19.4	531 ± 113
平均値 ± 標準誤差			

2) 脳内各種神経伝達物質受容体に対する結合親和性について (*in vitro*)²²⁾

ラットの脳各部位から調製した中枢の各種受容体に、ベンラファキシン (1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) 及び ODV (1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) の結合親和性を放射性リガンド結合阻害試験により検討したとき、ベンラファキシンはセロトニン 5-HT₁、5-HT_{1A} 及び 5-HT₂ 受容体、アドレナリン α_1 、 α_2 及び β 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、非選択的ドパミン受容体、ドパミン D₁ 及び D₂ 受容体、ムスカリン受容体、オピオイド受容体、*N*-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体、NMDA 受容体フェンサイクリジン (PCP) 結合部位及び GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対して結合親和性を示さなかった。また ODV ではセロトニン 5-HT₂、アドレナリン α_1 、ヒスタミン H₁、ドパミン D₂、ムスカリン、オピオイド、NMDA 及び NMDA 受容体 PCP 結合部位に対して結合親和性を示さなかった。

ベンラファキシン及び ODV の脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性

受容体	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)		
	ベンラファキシン	ODV	デシプラミン*
セロトニン 5-HT ₁	>10	—	—
セロトニン 5-HT _{1A}	>1	—	—
セロトニン 5-HT ₂	>10	>1	—
アドレナリン α_1	>10	>1	0.3 (0.15-0.75)
アドレナリン α_2	>10	—	>10
アドレナリン β	>10	—	>10
ヒスタミン H ₁	>10	>1	0.124 (0.077-0.198)
ドパミン	>10	—	—
ドパミン D ₁	>1	—	—
ドパミン D ₂	>10	>1	—
ムスカリン	>10	>10	0.05 (0.036-0.068)
オピオイド	>10	>1	—
NMDA	>100	>100	—
NMDA (PCP 結合部位)	>100	>100	—
GABA _A (ベンゾジアゼピン結合部位)	>10	—	—

* Ki 値の平均値 (95%信頼区間)

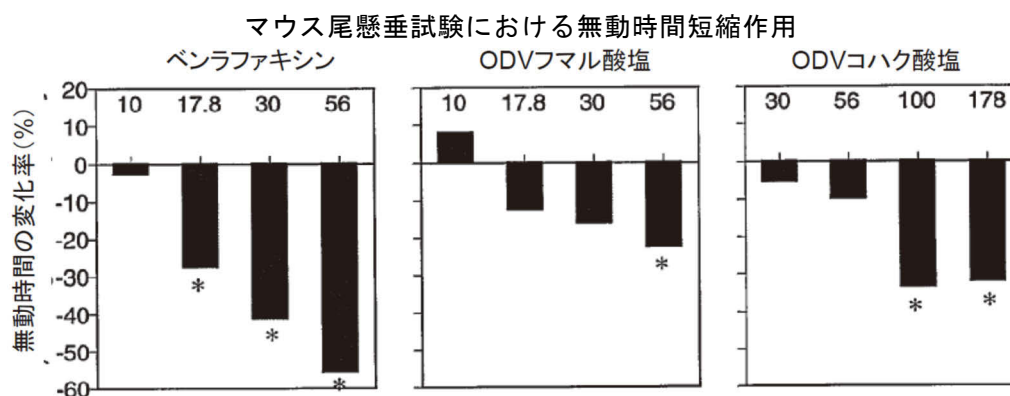
3) 抗うつ作用

行動薬理学的な抗うつ薬の評価モデルについて (*in vivo*)

①尾懸垂試験における無動時間短縮作用 (マウス)²³⁾

マウス尾懸垂モデルにて、雄 DBA-2 マウスにベンラファキシン (10、17.8、30、56 mg/kg)、ODV フマル酸塩 (10、17.8、30、56 mg/kg) 及び ODV コハク酸塩 (30、56、100、178 mg/kg) を腹腔内投与したとき、用量依存的に無動時間を短縮した。

ベンラファキシン 17.8 mg/kg、ODV フマル酸塩 56 mg/kg 及び ODV コハク酸塩 100 mg/kg の抑制率はそれぞれ 28%、23%及び 34%で、統計的に有意な抑制作用を示した。



投与前値の無動時間に対する変化率 (%)

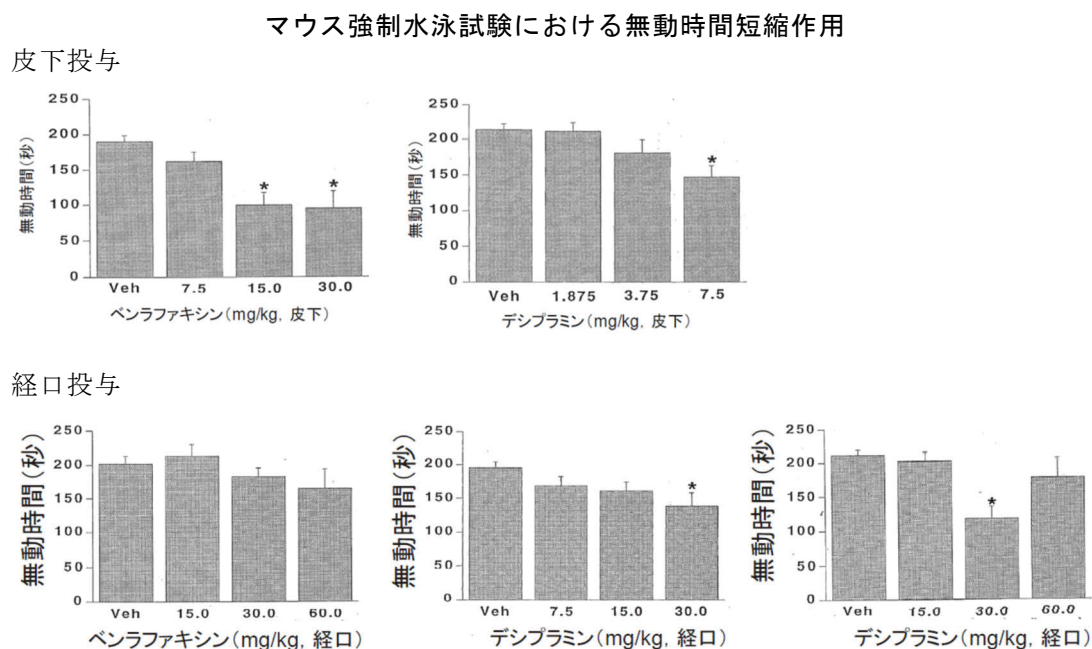
* $p < 0.05$: 投与前値との比較 (対比比較 [最小二乗法] を用いた分散分析 [ANOVA])

②強制水泳試験における無動時間短縮作用 (マウス)²⁴⁾

マウス強制水泳モデルにて、雄 MF1 マウス (各群 $n=8$) にデシプラミンを陽性対照として、ベンラファキシン 7.5、15、30 mg/kg を皮下投与、ベンラファキシン 15、30、60 mg/kg を経口投与したとき、溶媒対照群と比較して無動時間を短縮した。

15 mg/kg 及び 30 mg/kg 皮下投与時の抑制率はそれぞれ 48% 及び 50% で、有意な抑制作用を示した。30 mg/kg 及び 60 mg/kg 経口投与時の抑制率はそれぞれ 9% 及び 19% であった。

デシプラミン 7.5 mg/kg 皮下投与時及び 30 mg/kg 経口投与時の抑制率はそれぞれ 31% 及び 30%~44% で、有意な抑制作用を示したものの、60 mg/kg では有意な作用を示さなかった。



平均値 ± 標準誤差 (各群 $n=8$)

* $p < 0.05$: 溶媒対照群との比較 (Mann-Whitney U 検定)

③学習性無力モデルにおける回避学習改善効果（ラット）²⁵⁾

ラット学習性無力モデルにて、雄 Wistar ラット（各群 n=10）に、イミプラミンを陽性対照として、ベンラファキシン（1.13、11.3、22.6 mg/kg）又は溶媒を経口投与したとき、11.3 mg/kg の用量で溶媒対照群と比較して有意に回避回数を増加させ、抗うつ薬様作用が認められた。1.13 mg/kg 及び 22.6 mg/kg の用量では本作用は認められなかった。

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

平均値±標準誤差（各群 n=10）

* p<0.05：溶媒対照群との比較（Dunnett の片側 t 検定）

④居住者・侵入者モデルにおける抗うつ薬様作用（ラット）²⁶⁾

ラット居住者・侵入者モデルにて、雄 Wistar 居住ラット（各群 n=8）にベンラファキシン（5.54、16.62、49.85 mg/kg）、ODV フマル酸塩（3.3、10、30 mg/kg）及び溶媒を単回皮下投与したとき、ベンラファキシン及び ODV フマル酸塩は用量依存的に居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を抑制し、抗うつ薬作用を示した。

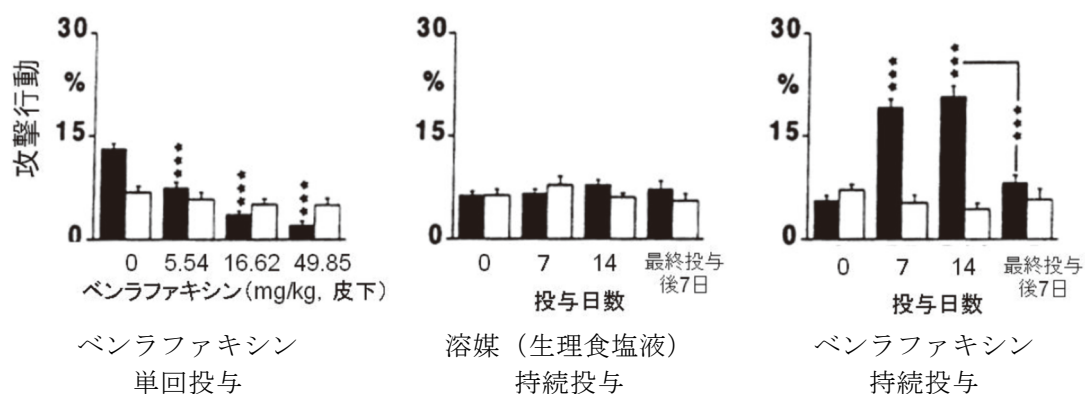
ベンラファキシンはいずれの用量においても統計的に有意な抑制作用を示し、最高用量 49.85 mg/kg での全行動に占める攻撃行動の割合の抑制率は 84%、抑制作用の ID₅₀ 値は 6.89 mg/kg (95%信頼区間:3.25、11.08)であった。また、ODV フマル酸塩の ID₅₀ 値は 12.7 mg/kg であった。

一方、ベンラファキシン（ミニポンプ埋め込み時 6.10±0.02 mg/kg、7 日目で 5.54±0.04 mg/kg、14 日目で 5.05±0.05 mg/kg（平均±標準誤差））又は溶媒を 14 日間持続皮下投与したとき、ベンラファキシンは、7 日目及び 14 日目で居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を有意に増加させた。

持続投与による攻撃行動の増加は、患者のうつ病回復に伴う類似行動と考えられる。単回投与による攻撃行動の抑制は、他の抗うつ薬でも抑制されることが示されている^{27)、28)}。このことより、単回投与により攻撃行動を抑制し持続投与により増加させたことは、ベンラファキシン及び ODV フマル酸塩の抗うつ作用を示していると考えられる。

ラット居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用

黒棒：居住ラット、白棒：侵入ラット



全行動に占める攻撃行動の割合の平均値±標準誤差

*** $p < 0.001$: 溶媒対照群との比較 (単回投与)、投与 0 日との比較 (反復投与 7 日及び 14 日)、投与 14 日との比較 (反復投与最終投与後 7 日) (Mann-Whitney U 検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁸⁾

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与したとき、ベンラファキシン未変化体の血漿中濃度は投与 6 時間後に最高値に達した。本剤の主代謝物であり薬理活性を有する *o*-脱メチルベンラファキシン (ODV) の血漿中濃度は投与 8~10 時間後に最高値に達した。未変化体の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は用量比例性を示さなかった。

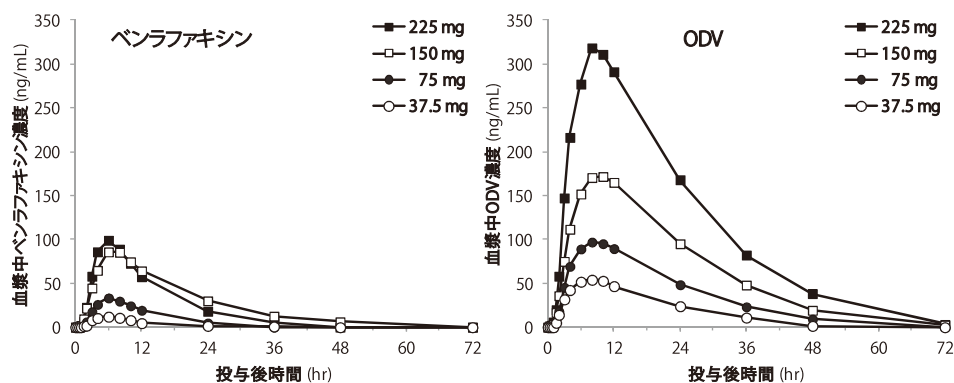
本剤単回投与後のベンラファキシン及び ODV の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
37.5	未変化体	12±7	6.0±0.0	9.3±3.3	206±178
	ODV*	54±6	8.7±1.0	11.8±3.2	1316±311
75	未変化体	33±15	6.0±0.0	7.9±2.3	505±257
	ODV*	98±19	8.0±1.3	12.3±2.1	2462±391
150	未変化体	89±65	6.3±1.5	9.7±2.5	1830±1753
	ODV*	176±42	9.3±2.1	11.1±2.7	4598±995
225	未変化体	101±20	6.0±1.3	7.6±1.6	1471±238
	ODV*	322±22	8.7±1.6	11.7±1.1	8254±547

* ベンラファキシン換算

平均値±標準偏差、例数：各用量 6 例

本剤単回投与後のベンラファキシン及び ODV の平均血漿中濃度推移



注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

2) 反復投与⁹⁾

健康成人男性に本剤を1日1回7日間反復経口投与したとき、未変化体及びODVのいずれも反復投与開始3日目には定常状態に到達した。

本剤反復投与後のベンラファキシン及びODVの薬物動態パラメータ

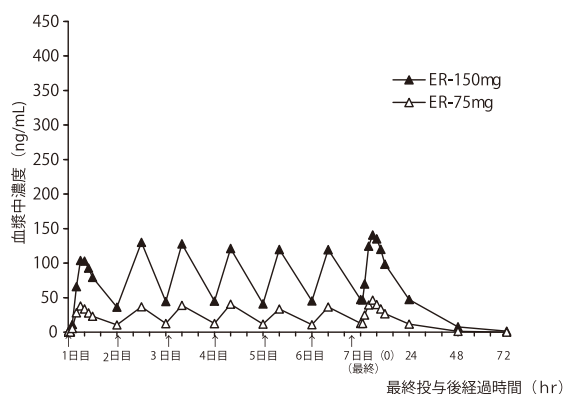
投与量 (mg)	測定物質	観察日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
75	未変化体	1日目	38±20	6.0±0.0	8.9±2.6	485±321
		7日目	46±24	6.0±0.0	8.5±2.4	630±403
	ODV*	1日目	104±20	9.3±1.6	18.6±6.7	1732±272
		7日目	149±26	8.3±2.0	11.8±1.3	2697±430
150	未変化体	1日目	108±58	6.7±1.0	9.6±2.9	1521±1021
		7日目	143±90	6.3±0.8	9.0±2.7	2186±1680
	ODV*	1日目	196±64	10.3±1.5	22.4±8.6	3316±1056
		7日目	276±87	9.3±1.0	13.3±2.8	5237±1728

* ベンラファキシン換算

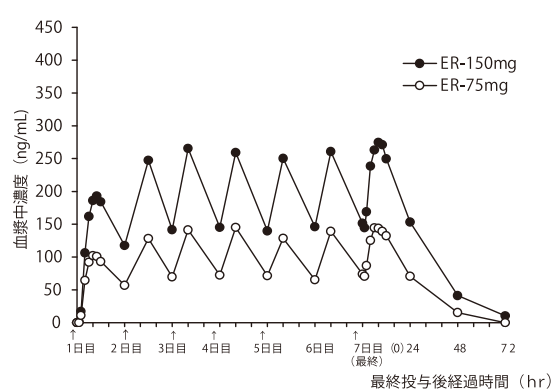
平均値±標準偏差、例数：各用量6例

本剤反復投与後のベンラファキシン及びODVの平均血漿中濃度推移

ベンラファキシン



ODV



注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5mgを初期用量とし、1週後より1日75mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75mgずつ行うこと。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁹⁾

健康成人男性 6 例に本剤 75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、未変化体及び ODV の C_{max} 及び AUC に空腹時投与時と食後投与時の差は認められなかった。食事による本剤の薬物動態への影響はみられなかったが、空腹時より食後の方がより高い安全性が期待されたことから、本剤の用法は食後投与とした。

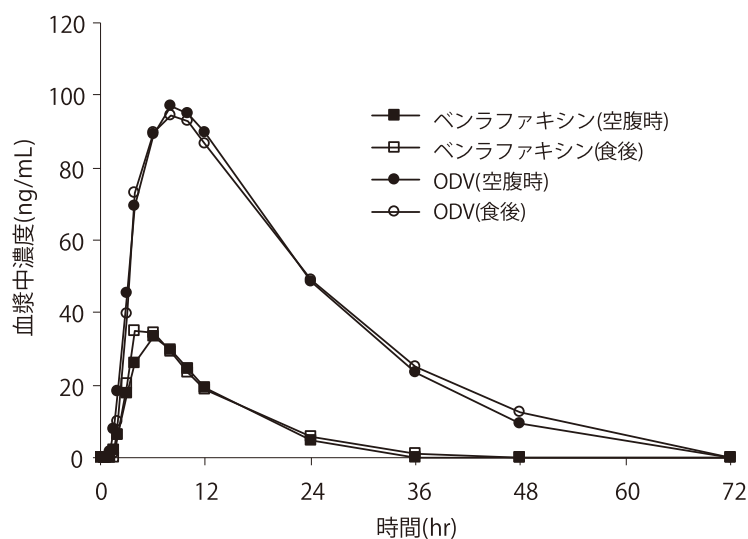
空腹時又は食後（非高脂肪食）に本剤 75 mg 単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与時期	未変化体		ODV*	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng〇h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng〇h/mL)
空腹時	33±15	505±257	98±19	2462±391
食後	38±14	500±208	96±22	2534±562
調整済み幾何平均比とその 90%信頼区間				
幾何平均比 (%) (食後／空腹時)	115	104	97.7	102
90%信頼区間 (%)	108～122	87.7～124	92.9～103	90.5～114

算術平均値±標準偏差、n=6

* 未変化体（ベンラファキシン）換算量として表記

空腹時又は食後（非高脂肪食）に本剤 75 mg 単回経口投与した時の平均血漿中濃度推移



注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

2) 併用薬の影響

①ハロペリドール（外国人データ）³⁰⁾

健康成人 25 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mg の 1 日 2 回反復経口投与下において、ハロペリドール 2 mg を併用単回投与し薬物動態を検討した。併用によりハロペリドールの AUC は約 70%増加した。

②アルプラゾラム（外国人データ）³¹⁾

健康成人 16 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mg の 1 日 2 回反復経口投与下において、アルプラゾラム 2 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、アルプラゾラムの AUC は約 30%減少した。

③イミプラミン（外国人データ）³²⁾

デキストロメトルフアン（主消失経路は CYP2D6 による代謝）及びメフェニトイン（主消失経路は CYP2C による代謝）の代謝能が高い健康成人男性 27 例を 2 投与群に無作為に割り付け、ベンラファキシン（非徐放化製剤）反復経口投与下において、イミプラミンを併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用によりイミプラミンの薬物動態に影響はみられなかったが、イミプラミンの活性代謝物であるデシプラミンの AUC は 35%増加した。

④ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）（外国人データ）³³⁾

健康成人（CYP2D6 高代謝能群[EM] 14 例、CYP2D6 低代謝能群[PM] 7 例）にケトコナゾール 100 mg を 12 時間毎に 4 回経口投与し、その 3 回目にベンラファキシン（非徐放化製剤）を EM には 50 mg、PM には 25 mg を併用単回投与し薬物動態を検討した。併用により、EM ではベンラファキシン及び ODV の AUC が平均でそれぞれ 21%、23%増加した。PM では併用によるベンラファキシンの AUC 及び C_{max} の変化率の範囲は単独投与時と比較して、それぞれ -1.9%～+206%、-4.8%～+119%であり影響が一貫していなかった。

⑤シメチジン（外国人データ）³⁴⁾

健康成人 18 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg を 1 日 3 回、シメチジン 800 mg を 1 日 1 回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンの AUC は約 62%増加したが、ODV には影響を与えず、ベンラファキシンと ODV の AUC の合算値としては約 13%の増加であった。

⑥メトプロロール（外国人データ）³⁵⁾

健康成人 18 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg を 1 日 3 回及びメトプロロール 100 mg を 1 日 1 回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、メトプロロールの C_{max} と AUC はそれぞれ 39%と 33%増加した。

⑦リスペリドン（外国人データ）³⁶⁾

健康成人 30 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75 mg の 1 日 2 回反復経口投与下において、リスペリドン 1 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。併用によりリスペリドンの C_{max} は 29% 増加し、AUC は 32% 増加したが、リスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシリスペリドン）及び総活性体（リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンの合計）としての影響はわずかであった。

⑧インジナビル（外国人データ）^{37)、38)}

健康成人 9 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg の 1 日 3 回反復経口投与下において、インジナビル 800 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、インジナビルの C_{max} は 36% 減少し、AUC は 28% 減少した。しかし、健康成人 12 例に本剤 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与下において、インジナビル 800 mg を併用単回経口投与したときの薬物動態に関する報告では、ベンラファキシン及びインジナビルの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

⑨リチウム（外国人データ）³⁹⁾

健康成人 12 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg を 1 日 3 回 7 日間経口投与後、リチウム 600 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、リチウムの薬物動態には、ほとんど影響はみられなかった。

⑩カルバマゼピン（外国人データ）⁴⁰⁾

健康成人 16 例にカルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回単独反復経口投与あるいはベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg を 1 日 3 回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンとカルバマゼピンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

⑪ジアゼパム（外国人データ）⁴¹⁾

健康成人男性 18 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg を 1 日 3 回反復経口投与後、ジアゼパム 10 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンとジアゼパムの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

⑫トルブタミド（国内未承認）（外国人データ）⁴²⁾

健康成人 12 例にベンラファキシン（非徐放化製剤）37.5 mg 又は 75 mg を 1 日 2 回反復経口投与後、トルブタミド 500 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシン及びトルブタミドの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

併用薬によるベンラファキシン及び ODV の薬物動態への影響

併用薬剤 用法及び用量	ベンラファキシン 用法及び用量	ベンラファキシン 相対比 (%)		ODV 相対比 (%)	
		C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
ジアゼパム 10 mg、単回経口	IR カプセル 50 mg 1 日 3 回	102	103	98	104
カルバマゼピン 200 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	106	102	107	107
ケトコナゾール（文献報告） 100 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 50 mg 単回（2D6EM）	126	121	114	123
ケトコナゾール（文献報告） 100 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 25 mg 単回（2D6PM）	148	170	129	141
シメチジン 800 mg、1 日 1 回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	159*	162*	101*	100*
メトプロロール 100 mg、1 日 1 回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	105	109	94	93
イミプラミン 25 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	101	111	95	99
イミプラミン 50 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	103	105	81	78
インジナビル（文献報告） 800 mg、単回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	114*	116*	95*	93*
リチウム 600 mg、単回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	107	107	100	101
エタノール 0.5 g/kg、単回経口	IR カプセル 50 mg 1 日 3 回	101	98	94	91

* 平均値の比による概算値、IR カプセル／錠：ベンラファキシン非徐放化製剤

ベンラファキシンによる併用薬の薬物動態への影響

併用薬剤 用法及び用量	ベンラファキシン 用法及び用量	未変化体・代謝物名	相対比 (%)	
			C _{max}	AUC
ジアゼパム 10 mg、単回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	diazepam desmethyldiazepam	108 93	87 95
カルバマゼピン 200 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	carbamazepine carbamazepine-10, 11-epoxide	97 96	96 98
アルプラゾラム 2 mg、単回経口	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	alprazolam	92.5	72.0
メトプロロール 100 mg、1 日 1 回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	metoprolol α-hydroxymetoprolol	139 103	133 116
イミプラミン 50 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	imipramine 2-OH-imipramine desipramine 2-OH-desipramine	106 100 130 353	107 92 126 253
イミプラミン 50 mg、1 日 2 回経口	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	imipramine 2-OH-imipramine desipramine 2-OH-desipramine	105 80 158 662	107 77 143 438

ベンラファキシンによる併用薬の薬物動態への影響（続き）

併用薬剤 用法及び用量	ベンラファキシン 用法及び用量	未変化体・代謝物名	相対比（％）	
			C _{max}	AUC
リスペリドン 1 mg、単回経口	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	risperidone 9-hydroxyrisperidone	130 93	149 99
インジナビル（文献報告） 800 mg、単回経口	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	indinavir	64*	72*
インジナビル（文献報告） 800 mg、単回経口	ER カプセル 75 mg 1 日 1 回	indinavir	103*	95*
ハロペリドール 2 mg、単回経口	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	haloperidol	195	171
トルブタミド 500 mg、単回経口	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	tolbutamide carboxytolbutamide	95 105	97 96
トルブタミド 500 mg、単回経口	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	tolbutamide carboxytolbutamide	99 115	94 97
カフェイン 200 mg、単回経口	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	caffeine	108	94.7
リチウム 600 mg、単回経口	IR 錠 50 mg、 1 日 3 回	lithium	111	96
エタノール 0.5 g/kg、単回経口	IR カプセル 50 mg 1 日 3 回	ethanol	101	100

* 平均値の比による概算値、IR 錠：ベンラファキシン非徐放化製剤、ER カプセル：本剤

注）国内で承認されたベンラファキシンの剤形は徐放性カプセルのみである。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週間後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法⁴³⁾

日本人健康成人と外国人健康成人におけるベンラファキシンの薬物動態及び薬物動態に影響を及ぼす要因（体重、人種）を検討する目的で母集団解析を実施した。本剤投与後のベンラファキシンの薬物動態は 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデル（吸収ラグタイムあり）で記述した。

（2）吸収速度定数

<日本人健康成人と外国人健康成人の併合母集団解析データ>⁴³⁾
 $k_a = 0.103 \text{ h}^{-1}$

（3）消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

＜日本人健康成人と外国人健康成人の併合母集団解析データ＞⁴³⁾

CL=37.3 L/h (CL/F=109 L/h)

CL/F：全身クリアランス／バイオアベイラビリティ（見かけのクリアランス）

(5) 分布容積

＜日本人健康成人と外国人健康成人の併合母集団解析データ＞⁴³⁾

V=201 L (V/F=588 L)

V/F：分布容積／バイオアベイラビリティ（見かけの分布容積）

(6) その他

該当資料なし

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして１日 37.5 mg を初期用量とし、１週間後より１日 75 mg を１日１回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ１日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は１週間以上の間隔をあけて１日用量として 75 mg ずつ行うこと。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「Ⅶ-2. (1) 解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因⁴³⁾

日本人健康成人（153-JA、155-JA、156-JA 試験）と外国人健康成人（135-FR、136-US、138-US、139-US、143-UK、144-FR、145-US 試験、174-US 試験）の併合データを用いて体重のベンラファキシン未変化体及び ODV の薬物動態に与える影響について検討を行ったが、クリアランス及び分布容積への体重の影響は検出されなかった。

「Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして１日 37.5 mg を初期用量とし、１週間後より１日 75 mg を１日１回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ１日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は１週間以上の間隔をあけて１日用量として 75 mg ずつ行うこと。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

＜日本人健康成人と外国人健康成人の併合母集団解析データ＞⁴³⁾

$$F=Fa \cdot Fh=0.918 \cdot 0.373 \approx 0.342$$

Fa：吸収率（経口投与された本剤のうち消化管から吸収され肝臓に到達する割合）

Fh：肝初回通過効果回避率

(2) 吸収部位

＜日本人健康成人と外国人健康成人の併合母集団解析データ＞⁴³⁾

本剤の投与量の9割以上は消化管から吸収され、未変化体あるいは代謝物の形で全身循環に到達すると推察される（Fa=0.918）。

Fa：吸収率（経口投与された本剤のうち消化管から吸収され肝臓に到達する割合）

本剤は消化管での吸収量をほとんど変えることなく吸収速度を遅くする製剤である（「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5 mgを初期用量とし、1週間後より1日75 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75 mgずつ行うこと。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

（ラット）⁴⁴⁾

雄SDラットに¹⁴C標識ベンラファキシン22.5 mg/kgを単回経口投与したとき、ベンラファキシン未変化体及びODVの脑中濃度はいずれの時点においても血漿中濃度より高く、中枢移行性は良好であった。

脳／血漿中濃度比

	0.5 h	1 h	2 h	4 h
未変化体	3.53±0.27	6.02±2.47	5.82±0.35	5.26±1.19
ODV	1.17±0.16	1.12±0.19	2.81±0.50	3.26±0.70

平均値±標準偏差、n=3／時点

(2) 血液－胎盤関門通過性

(ウサギ)⁴⁵⁾

¹⁴C 標識ベンラファキシンを妊娠 Dutch Belted ウサギに経口投与したとき、血漿中総放射能の AUC は母動物と胎児で同等であり、血漿中のベンラファキシン未変化体及び ODV の AUC は母動物に比べて胎児の方が高い値を示し、胎児移行性が認められた。

「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)⁴⁶⁾

ベンラファキシン（非徐放化製剤）を服薬中（平均投与量 244 mg/日）の授乳婦 6 例の定常状態におけるベンラファキシンと ODV の乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ 2.5 倍と 2.7 倍であった。

(ラット)⁴⁷⁾

¹⁴C 標識ベンラファキシンを授乳 SD ラットに経口投与したとき、放射能は血液中に比べて高く乳汁中に排泄されたが、投与 24 時間後には検出限界以下まで低下した。

「Ⅷ-6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

(ラット)

「Ⅶ-5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

(ラット)⁴⁸⁾

雄 SD ラットに ¹⁴C 標識ベンラファキシン 22 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能はすべての組織に広く分布し、ほとんどの組織で投与後 4 時間に放射能濃度が最高値に達し、脂肪及び脳を除いて血漿中放射能濃度 (1.8 μ g eq/g) より高値を示した。投与後 4 時間に高い放射能が認められた組織（組織／血漿中濃度比）は、膀胱 (178)、小腸 (83)、胆汁 (52)、腎臓 (11)、肝臓 (10)、胃 (10)、下垂体 (9.4)、大腸 (7.2) 及び肺 (7.2) であった。また、長時間にわたり高濃度の放射能が認められる組織はなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)⁴⁹⁾

ヒト血漿又は血清を用いて平衡透析法により測定したベンラファキシン及び ODV の蛋白結合率は、いずれも約 30% であった。

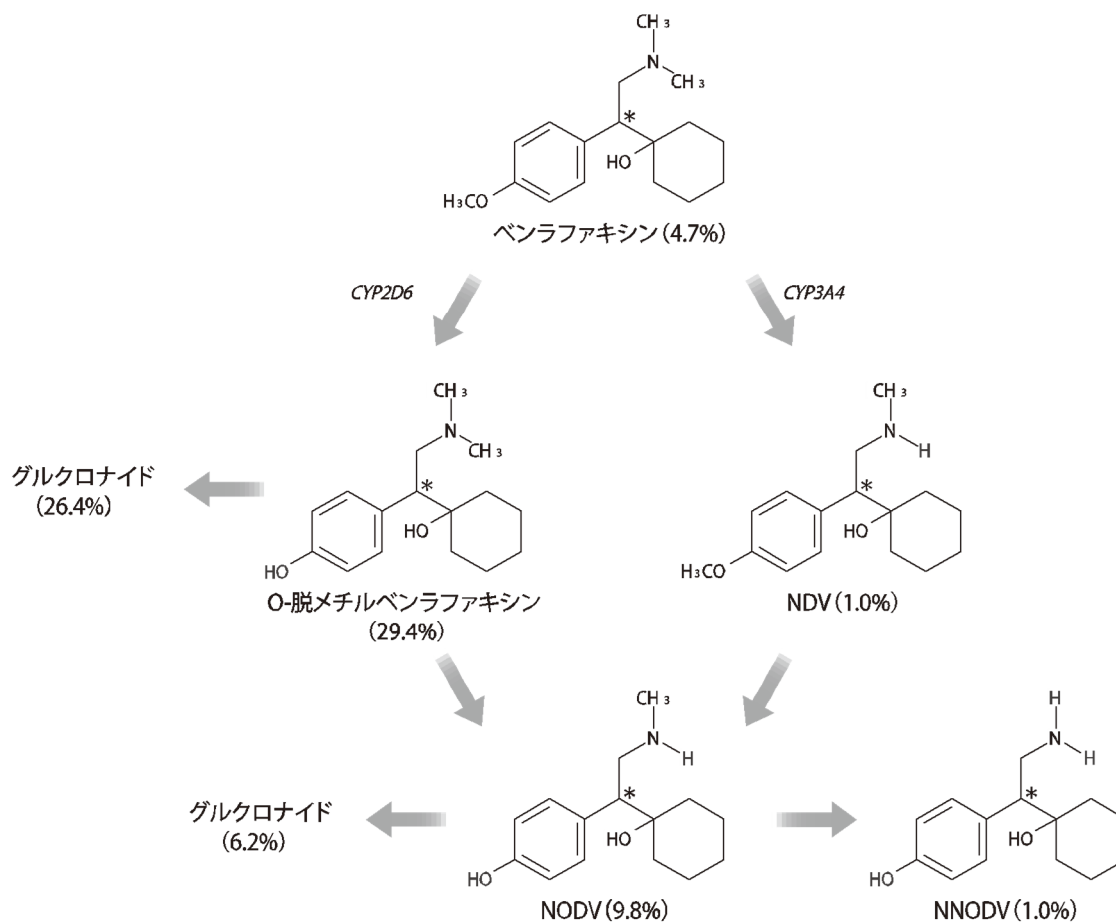
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：ベンラファキシンは吸収された後、初回通過効果により主に活性代謝物である *O*-脱メチルベンラファキシン (ODV) に代謝され、未変化体とともに全身循環に到達する。未変化体として全身循環に到達したベンラファキシンは再び肝臓で ODV、*N*-脱メチルベンラファキシン (NDV)、*N, O*-ジ脱メチルベンラファキシン (NODV) 及びその他の副代謝物に代謝される。

ヒトにおけるベンラファキシンの推定代謝経路



() 内は ^{14}C 標識ベンラファキシン投与後 48 時間までの尿中回収率

NDV : *N*-脱メチルベンラファキシン、NODV : *N, O*-ジ脱メチルベンラファキシン

NNODV : *N, N, O*-トリ脱メチルベンラファキシン

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) ベンラファキシンの代謝に関与する CYP 酵素 (*in vivo*) (*in vitro*)

主として肝代謝酵素 CYP2D6 及び一部 CYP3A4 で代謝される。

ベンラファキシンの *O*-脱メチル化は CYP2D6、*N*-脱メチル化は CYP3A4 による代謝と考えられる。なお、*in vitro* 実験において、CYP2C19 もベンラファキシンの代謝への関与が示唆されたが、CYP2D6 及び CYP3A4 と比べてその寄与は小さいと考えられる。

2) CYP 阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ベンラファキシシン及び ODV は CYP2D6 に対して弱い阻害作用 (ベンラファキシシン K_i 値: 12~45 $\mu\text{mol/L}$ 、ODV IC_{50} 値: 50~90 $\mu\text{mol/L}$) を示したが、不可逆的阻害剤ではないことが示唆された。なお、ベンラファキシシンは、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の活性を、ODV は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4 の活性をほとんど阻害しなかった (IC_{50} 値: >100~1000 $\mu\text{mol/L}$)。

3) CYP 誘導作用 (*in vivo*) (*in vitro*)

SD ラット (雄、各群 $n=6$) にベンラファキシシン 10、40 又は 120 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与したとき、肝薬物代謝酵素系に対する影響は認められなかった。また、ヒト肝細胞癌由来細胞を用いた *in vitro* 試験において、ODV による CYP3A4 誘導は 10 $\mu\text{mol/L}$ (推定臨床 C_{max} の約 7 倍) まで認められなかった。これらの結果から、臨床用量ではベンラファキシシンによる CYP 分子種の誘導及び ODV による CYP3A4 誘導が生じる可能性は低いと考えられた。

4) UDP-グルクロン酸転移酵素阻害作用 (*in vitro*)

ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ベンラファキシシンは *p*-ニトロフェノール及びエストロンのグルクロン酸抱合反応に影響しなかったのに対して、モルヒネのグルクロン酸抱合反応を競合的に阻害したものの (IC_{50} 値: 7~179 $\mu\text{mol/L}$ 、推定臨床 C_{max} の約 12 倍)、臨床用量ではモルヒネのグルクロン酸抱合反応の阻害に基づく薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

高い初回通過効果を受ける。

<日本人健康成人と外国人健康成人の併合母集団解析データ>⁴³⁾

肝抽出率 (Eh) = $1 - F_h = 0.627$

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物 *O*-脱メチルベンラファキシシン (ODV) は薬理活性を有する。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量: うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

7. 排泄

(外国人データ)⁵⁰⁾

健康成人男性 9 例に ^{14}C 標識ベンラファキシシン 50 mg (非徐放化製剤) を単回経口投与したとき、投与後 48 時間で総放射能の 87% が尿中に排泄された。投与後 120 時間以内の累積尿中排泄率は投与量の 92%、糞中では 1.9%、累積総排泄率は 94% であった。48 時間での尿中排泄率の内訳は、未変化体 (4.7%)、ODV (29.4%)、ODV のグルクロン酸抱合体 (26.4%)、その他の代謝物 (26.5%) であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週間より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

8. トランスポーターに関する情報

P 糖蛋白質 (P-gp) を発現した Caco-2 細胞を用いた検討において、ベンラファキシシン及び ODV はいずれも P-gp の基質及び阻害剤ではなかった。

9. 透析等による除去率

本剤は透析ではほとんど除去されない。

(外国人データ)⁵¹⁾

維持透析患者群 6 例にベンラファキシシン (非徐放化製剤) 50 mg を経口投与し、4 時間の透析を実施したとき、透析液中の回収率はベンラファキシシンと ODV でそれぞれ投与量の 2.0% と 2.5% であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週間より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

(外国人データ：111-US 試験)⁵¹⁾

腎機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg を単回経口投与したとき、ベンラファキシン未変化体及び ODV の $AUC_{0-\infty}$ は腎機能の低下に伴い増大する傾向がみられた。また、 CL/F 及び CL_r の低下もみられた。

従って、軽度から中等度の腎機能障害のある患者には慎重に投与する必要がある。なお、重度の腎機能障害（糸球体ろ過量 15 mL/min 未満）のある患者には禁忌である。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.4」及び「Ⅷ-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

腎機能障害患者にベンラファキシン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

対象	例数	測定物質	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	CL/F^* (L/h/kg)	CL_r (mL/h/kg)
健康成人	18	未変化体	494±483	2.1±1.4	73±37
		ODV	2044±880	0.36±0.15	96±36
軽度腎障害	6	未変化体	458±244	2.1±1.8	36±12
		ODV	2821±886	0.26±0.07	65±26
中等度腎障害	5	未変化体	844±839	1.3±0.6	37±16
		ODV	2047±1045	0.46±0.25	46±17

* ODV では $CL/F/f_m$

平均値±標準偏差

軽度腎機能障害：30≤GFR≤70 mL/min、中等度腎機能障害：15≤GFR<30 mL/min

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週間後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(2) 肝機能障害患者

(外国人データ：140-US 試験)⁵²⁾

Child-Pugh 分類 A 又は B（軽度又は中等度）の肝機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）を単回経口投与したとき、肝機能がより低い集団で未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は、投与量が 2 倍の健康成人と比較して Child-Pugh 分類 A 群で 19%、B 群で 57% 高い値を示したが、ODV の $AUC_{0-\infty}$ には一定の傾向はみられなかった。

従って、軽度から中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A から B）のある患者には慎重に投与する必要がある。なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者には禁忌である。

（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.3」、「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

肝機能障害患者にベンラファキシン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

対象	例数	投与量 (mg)	測定物質	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	CL/F^{*1} (L/h/kg)
健康成人	20	75	未変化体	4.9 ± 2.6	769 ± 763	2.25 ± 1.75
			ODV	12.0 ± 5.1	2861 ± 1039	0.46 ± 0.53
Child-Pugh 分類 A	8	37.5	未変化体	8.6 ± 4.9	$1823 \pm 1265^{*2}$	0.90 ± 0.83
			ODV	17.2 ± 5.1	$4231 \pm 2289^{*2}$	0.28 ± 0.09
Child-Pugh 分類 B	11	37.5	未変化体	11.8 ± 6.9	$2407 \pm 1874^{*2}$	0.62 ± 0.55
			ODV	$16.2 \pm 3.8^{*3}$	$2651 \pm 977^{*2}$	0.94 ± 2.10

*¹ ODV では $CL/F/f_m$ *² 投与量を 75 mg とした場合の換算値として表記*³ n=10

平均値±標準偏差

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(3) CYP2D6 遺伝子多型別の薬物動態

(外国人データ)⁵³⁾

CYP2D6 の遺伝子型より高代謝型 (EM) と低代謝型 (PM) に分類された健康成人にそれぞれ本剤 75 mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体と ODV の血漿中濃度は CYP2D6 表現型の影響を受けることが示唆された。

遺伝子型により分類された CYP2D6 表現型の
ベンラファキシン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

CYP2D6 表現型	例数	測定物質	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
EM	7	未変化体	40 ± 14	10.9 ± 2.4	591 ± 246
		ODV	104 ± 27	13.6 ± 3.2	3078 ± 838
PM	6	未変化体	99 ± 11	12.7 ± 1.8	2548 ± 451
		ODV	23 ± 12	14.4 ± 3.6	844 ± 329

平均値±標準偏差

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10. 1参照]
- 2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9. 3. 1参照]
- 2.4 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量15mL/min未満）のある患者又は透析中の患者 [9. 2. 1参照]

<解説>

- 2.1 本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性があるため設定した。
- 2.2 抗うつ薬と MAO 阻害剤の相互作用が報告されており、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
MAO 阻害剤はセロトニンの分解を阻害して、脳内のセロトニン濃度を上昇させるため、本剤との併用により作用が増強されると考えられる。併用により、発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがあるため、MAO 阻害剤を投与中の患者、あるいは MAO 阻害剤の投与を中止後 2 週間以内の患者には、本剤を投与しないこと。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）
- 2.3 重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。
- 2.4 外国臨床薬理試験（111-US 試験）において、本剤を投与した重度の腎機能障害患者（GFR 15 mL/min 未満）及び維持透析患者は、外国人患者でそれぞれ 1 例及び 6 例のみであった。また、試験の結果、重度の腎機能障害患者及び透析患者において、本剤のクリアランスの低下とそれに伴う血漿中濃度の上昇が認められたこと、本剤は透析でほとんど除去されないことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
[5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照]
- 8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1 参照]
- 8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照]
- 8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。[5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1 参照]
- 8.5 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、本剤投与中は、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7、11.1.11 参照]
- 8.6 眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。
- 8.7 投与中止（突然の中止）又は減量により、攻撃性、軽躁、不安、激越、神経過敏、錯乱、睡眠障害、疲労、傾眠、錯感覚、めまい、痙攣、頭痛、感冒様症状、耳鳴、協調運動障害、振戦、発汗、口内乾燥、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、視覚障害等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
- 8.8 血清コレステロールの上昇が報告されているので、本剤を長期に投与する場合はコレステロール値の測定を考慮し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

<解説>

- 8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、薬物療法の開始早期並びに投与量の変更時には、患者の状態や病態の変化を注意深く観察する必要があることから、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 8.2 SSRI 及び SNRI を服用した後の副作用報告の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例があり、また、これらに関わる前駆症状として不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等が報告されていることから、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 8.3 薬剤の大量服用は自殺方法の一つであり、うつ病患者では処方された薬剤を自殺目的で大量服用する可能性があるため、自殺傾向が認められる患者に対する抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

- 8.4 自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について、患者のみならず患者の家族等にも十分説明し、自殺傾向や他害行為を早期発見することが必要であることから、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 8.5 本剤を含む SNRI の投与により、心拍数増加、血圧上昇及び高血圧クリーゼが報告されていることから、SNRI に共通の注意事項として設定した。（「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.7」の項参照）
- 8.6 厚生労働省は、日本神経精神薬理学会及び日本うつ病学会による「添付文書に関する要望書^{*1}」（2014 年 1 月）を受けて、本剤を含む SNRI の自動車の運転等危険を伴う機械の操作時の安全性に関する調査を実施した。その調査結果^{*2}に基づいて発出された厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に従い、精神疾患の症状や併用薬等の状況により自動車運転を控えるべき患者に対して、SNRI 服用中に自動車の運転等危険を伴う機械の操作を禁止するのではなく、SSRI と同様に自動車運転に注意する旨の注意喚起をすること、自動車運転を希望する患者には、主治医が運転に影響を及ぼしうる SNRI の副作用についてよく説明した上で、患者が眠気やめまいを自覚した場合は、運転をしないよう注意喚起することとした。
- ^{*1} 添付文書に関する要望書（平成 26 年 1 月 17 日）：日本神経精神薬理学会・日本うつ病学会
https://www.jsnp-org.jp/csrinfo/img/info_20140311_1.pdf 2024/05/13 参照
- ^{*2} 調査結果報告書（平成 28 年 10 月 12 日）：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000140973.pdf>
2024/05/13 参照
- 8.7 本剤を含む多くの抗うつ薬で、投与中止（突然の中止）により、離脱症候群に関連する事象があらわれることが報告されていることから、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 8.8 公表文献の検討⁵⁴⁾～⁵⁶⁾から、他の抗うつ薬等と比較して本剤でコレステロール等脂質代謝異常の発現リスクが顕著に高くなる可能性は低いと考えられたが、本剤の国内外臨床試験で血清コレステロールの上昇が報告されているため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 双極性障害患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照]

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.7.3、15.1.1 参照]

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.4 参照]

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.3 参照]

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすことがある。[11.1.5 参照]

9.1.6 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状が増悪することがある。

9.1.7 高血圧又は心疾患のある患者

本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

心拍数増加、血圧上昇、高血圧クライゼがあらわれ、症状を悪化させるおそれがある。[8.5、11.1.11 参照]

9.1.8 QT 延長又はその既往歴のある患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者

QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む) を起こす可能性がある。[10.2、11.1.4 参照]

9.1.9 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者

皮膚や粘膜の出血、消化管出血等が報告されており、出血傾向が増強することがある。[10.2 参照]

9.1.10 前立腺肥大等排尿困難のある患者

ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。

<解説>

- 9.1.1 双極性障害患者への投与により、躁転や自殺企図があらわれることがあるため、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 9.1.2 自殺企図の既往歴は最も重要な自殺の危険因子であり、この危険因子を有する患者は同様の行動を繰り返す傾向が強く、自殺企図の既往のない一般人口と比較し、少なくとも数十倍高いと報告されている⁵⁷⁾。自殺念慮又は自殺企図の既往や自殺念慮のある患者への投与により、自殺念慮や自殺企図があらわれることがあるため、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者への投与により、精神症状を増悪させることがあるため、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者への投与により、精神症状を増悪させることがあるため、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 9.1.5 痙攣性疾患又は、これらの既往歴のある患者で発現リスクが高いことが報告されているため⁵⁸⁾、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

- 9.1.6 緑内障又は眼内圧亢進のある患者への投与により、症状が悪化することがあるため⁵⁹⁾、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
- 9.1.7 SNRI の投与により、心拍数増加、血圧上昇及び高血圧クリーゼが報告されていることから、SNRI 共通の注意事項として設定した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 9.1.8 2012 年 12 月、ニュージーランドの規制当局 MEDSAFE（Medicines and Medical Devices Safety Authority）は、抗うつ薬（三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、MAO 阻害薬等）と QT 延長／torsade de pointes のリスクに関するレビュー結果をまとめ、ニュージーランドで承認されている多くの種類の抗うつ薬は、QT 延長と関連があると結論づけた。本剤の外国製造販売後安全性情報でも、QT 延長等のリスクファクターを有する患者で、本剤との関連性を否定できない QT 延長や torsade de pointes が報告されていることから設定した。
- 9.1.9 SSRI 等のセロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤は、血小板におけるセロトニン取り込みを阻害することで、血小板の正常な凝固を阻害すると考えられている。疫学研究において、セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤の使用と胃腸出血やその他の出血との間に関連性が認められ、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ワルファリン及びその他の抗凝固薬と本剤を併用した場合に出血リスクがさらに上昇するとの報告がされている^{60)、61)}。本剤を含む SNRI 及び SSRI の投与により異常出血が報告されていることから、共通の注意事項として設定した。
- 9.1.10 本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有していることから、SNRI 共通の注意事項として設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.2.1 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量 15mL/min 未満）のある患者又は透析中の患者

投与しないこと。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。〔2.4 参照〕

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

〔16.6.1 参照〕

<解説>

9.2.1 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.4」の項参照

9.2.2 外国臨床薬理試験（111-US 試験）において、腎機能障害を有する外国人患者で、腎機能障害の重症化に伴い、血漿中未変化体及び ODV の $t_{1/2}$ の延長と $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められ、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。〔2.3 参照〕

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

〔7.2、7.3、16.6.2 参照〕

<解説>

9.3.1 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.3」の項参照

9.3.2 外国臨床薬理試験（110-US 試験、140-US 試験）において、Child-Pugh 分類 A 及び B を含む肝機能障害を有する外国人患者で、肝機能障害の重症化に伴い、血漿中未変化体及び ODV の $t_{1/2}$ の延長と $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められ、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI が投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。

9.5.2 妊娠ラットにベンラファキシン 30mg/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⁶²⁾。

9.5.3 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 100mg/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⁶²⁾。

9.5.4 妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与した実験で、胎児への移行が認められた⁴⁵⁾。

<解説>

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

他の抗うつ薬での報告⁶²⁾、ラット及びウサギを用いた本剤の動物試験結果⁴⁵⁾を踏まえ設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている^{46、47)}。[16.3.2 参照]

<解説>

ベンラファキシン IR を服薬中（平均投与量 244 mg/日^{注)}）の授乳婦 6 例の定常状態におけるベンラファキシンと ODV の乳汁中濃度は、血漿中濃度のそれぞれ 2.5 倍と 2.7 倍であったと報告されている⁴⁶⁾。

授乳ラットに ¹⁴C-ベンラファキシンを 22 mg/kg の用量で単回経口投与した場合においてもベンラファキシンが乳汁中に排泄されることが示されたが、投与 24 時間後には検出限界以下まで低下した⁴⁷⁾。以上を踏まえ、授乳中の女性に対する注意事項を設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施した 7～17 歳の双極性障害（DSM-IV^{注)}）における分類）患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある³⁾。[5.2 参照]

注) DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

9.7.3 18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における、プラセボに対する本剤の自殺行動・自殺念慮のリスク比と 95%信頼区間は 4.97 [1.09, 22.72] であり、本剤投与時に自殺行動・自殺念慮のリスクが増加したとの報告がある⁶³⁾。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

<解説>

9.7.1 国内臨床試験では、成人の双極性障害患者を対象としたため、18 歳未満の患者への投与経験はなく、外国臨床試験においても 6 歳未満の小児等に対する評価は実施していない。したがって、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

なお、公表文献において 25 歳未満の患者では抗うつ薬により自殺関連事象の発現リスクが増加するとの検討結果が報告されている²⁾。

9.7.2 7～17 歳の双極性障害患者を対象とした外国臨床試験結果（382-US 試験、394-US 試験）に基づき設定した³⁾。2 つのプラセボ対照試験において、ベースラインから最終評価時の CDRS-R の変化量を評価した結果、いずれの試験でも本剤のプラセボに対する優越性は検証されなかった。

9.7.3 公表文献の報告⁶³⁾に基づき設定した。

米国 FDA が 2004 年に実施した、18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における自殺行動・自殺念慮の発現リスクの解析の結果、本剤投与群で自殺既遂は認められなかったが、自殺行動・自殺念慮が認められ、本剤のプラセボに対するリスク比と 95%信頼区間は 4.97 (1.09～22.72) であった。

本剤の投与により、18 歳未満ではプラセボと比較して自殺行動、自殺念慮のリスクが増加する可能性が示唆されたため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して投与すること。一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多い。また、高齢者において低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の危険性が高くなることがある。[11.1.3 参照]

<解説>

高齢者 (60 歳以上) と非高齢者 (18～45 歳) を対象とした外国臨床試験 (108-UK 試験) において、非高齢者に比べて高齢者で有害事象の発現割合が高くなることはなかったが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、肝機能や腎機能の低下がある場合には、本剤の血中濃度の上昇を考慮する必要がある。また、外国製造販売後安全性情報で低ナトリウム血症及び SIADH の報告があり、公表文献において高齢者では低ナトリウム血症及び SIADH のリスクが高くなることが報告されていること⁶⁴⁾ から設定した。 (「Ⅷ-6. (2) 腎機能障害患者 及び (3) 肝機能障害患者」、 「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 及び一部 CYP3A4 で代謝される。

<解説>

「VII-6. 代謝」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.2 参照]	本剤又は他の抗うつ剤で、併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO 阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は 14 日間以上、本剤投与後に MAO 阻害剤を投与する場合は 7 日間以上の間隔をおくこと。	主に MAO 阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられる。

<解説>

抗うつ薬と MAO 阻害剤の相互作用が報告されていることから設定した。

MAO 阻害剤は神経外アミン総量を増加させ、抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込みを阻害すると考えられる。

新たな MAO-B 阻害剤 サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ錠) が発売され、同添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にて、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤としてベンラファキシン塩酸塩が記載されたことを受け、本剤においても注意喚起を行うこととした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	相互に中枢神経抑制作用を増強させる可能性がある。
メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー） [11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤の MAO 阻害作用によりセロトニン作用が増強されると考えられる。
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、トラマドール塩酸塩含有製剤、メサドン塩酸塩、ペンタゾシン含有製剤、ペチジン塩酸塩含有製剤、タペントドール塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤、フェンタニル含有製剤、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 [11.1.1 参照]	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [11.1.1 参照]	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。
	本剤及び O-脱メチル体の血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導すると考えられる。
アドレナリン、ノルアドレナリン	これらの薬剤（特に注射剤）との併用により、心血管作用（血圧上昇等）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
出血傾向が増強する薬剤 アスピリン等の非ステロイド系炎症剤、ワルファリン等の抗凝固剤 [9.1.9 参照]	出血傾向が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	SNRI の投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
ハロペリドール [16.7.1 参照]	ハロペリドールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	機序不明
イミプラミン塩酸塩 [16.7.3 参照]	イミプラミンの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	
シメチジン [16.7.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	シメチジンの薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール、エリスロマイシン、リトナビル等 [16.7.4 参照]	本剤及び <i>O</i> -脱メチル体の血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（経口剤）の併用による本剤の副代謝経路の阻害が報告されている。
メトプロロール酒石酸塩 [16.7.6 参照]	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
	メトプロロールの降圧作用が減弱するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 [16.7.8 参照]	インジナビルの血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
リスペリドン [16.7.7 参照]	リスペリドンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤の薬物代謝酵素（CYP2D6）の阻害作用により、リスペリドンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.8、11.1.4 参照]	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

<解説>

アルコール（飲酒）

本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ薬でアルコール併用による中枢神経抑制作用の増強が報告されていることから、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）

他の抗うつ薬でメチルチオニウム塩化物水和物併用による作用の増強が報告されていることから、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

セロトニン作用薬

本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等

本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため相互に作用が増強すること、一方で、セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導すると報告されていることから、設定した。

アドレナリン、ノルアドレナリン

本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、SNRI 共通の注意事項として設定した。

出血傾向が増強する薬剤

本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有し、異常出血が報告されていることから、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

ハロペリドール

外国臨床薬理試験（95-059-MA 試験）において、健康成人男女 25 例を対象にベンラファキシン IR 75 mg を 1 日 2 回反復経口投与後、ハロペリドール 2 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した結果、併用によりハロペリドールの AUC が約 70%増加した³⁰⁾。作用機序は不明であるが、ベンラファキシンはハロペリドールの薬物動態に影響を与えると考えられるため設定した。

イミプラミン

外国臨床薬理試験（129-US 試験）において、デキストロメトルフアン（主消失経路は CYP2D6 による代謝）及びメフェニトイン（主消失経路は CYP2C による代謝）の代謝能が高い健康成人男性 27 例を 2 投与群に無作為に割り付け、ベンラファキシン IR の反復経口投与下における、イミプラミン併用反復経口投与下の薬物動態を検討した結果、併用によるイミプラミンの薬物動態に影響はみられなかったが、イミプラミンの活性代謝物であるデシプラミンの AUC が 35%増加した³²⁾。作用機序は不明であるが、併用によりイミプラミンの代謝に影響が生じることが考えられるため設定した。

シメチジン

外国臨床薬理試験（119-UK 試験）において、健康成人男女 18 例を対象に、ベンラファキシン IR 50 mg を 1 日 3 回、シメチジン 800 mg を 1 日 1 回併用反復経口投与し薬物動態を検討した結果、併用によりベンラファキシンの AUC は約 62%増加したが、ODV には影響を与えず、ベンラファキシンと ODV の AUC 合算値としては約 13%の増加となった³⁴⁾。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

CYP3A4 阻害剤

海外の公表文献において、健康成人 21 例（CYP2D6 高代謝能群 [EM] : 14 例、CYP2D6 低代謝能群 [PM] : 7 例）を対象に、ケトコナゾール 100 mg を 12 時間毎に 4 回経口投与し（ケトコナゾールの経口剤は国内未発売）、その 3 回目にベンラファキシン IR を EM には 50 mg、PM には 25 mg を併用単回投与し薬物動態を検討した結果、併用により EM ではベンラファキシン及び ODV の AUC が平均でそれぞれ 21%、23%増加した。PM では併用によるベンラファキシンの AUC 及び C_{max} の変化率の範囲は単独投与時と比較して、それぞれ-1.9%～+206%、-4.8%～+119%であり、影響が一貫していなかった³³⁾。

メトプロロール

外国臨床薬理試験 (132-SW 試験) において、健康成人男性 18 例を対象に、ベンラファキシン IR 50 mg を 1 日 3 回及びメトプロロール 100 mg を 1 日 1 回併用反復経口投与し薬物動態を検討した結果、併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、メトプロロールの C_{max} と AUC はそれぞれ 39%と 33%増加した³⁵⁾。一方で、ベンラファキシンの併用によりメトプロロールの降圧作用に減弱がみられ、ベンラファキシンとメトプロロールを併用するには注意が必要と考えられるため設定した。

インジナビル

海外の公表文献において、健康成人男女 9 例を対象に、ベンラファキシン IR 50 mg の 1 日 3 回反復経口投与下で、インジナビル 800 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した結果、併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、インジナビルの C_{max} と AUC は平均値でそれぞれ 36%と 28%減少した³⁷⁾。しかし、健康成人 12 例を対象に、本剤 75 mg の 1 日 1 回反復経口投与下で、インジナビル 800 mg を併用単回経口投与したときの薬物動態は、ベンラファキシン及びインジナビルでほとんど影響はみられなかった³⁸⁾。HIV 患者はうつ病を合併することが多く、HIV プロテアーゼ阻害剤であるインジナビルは本剤と併用する可能性がある薬剤と考えられるため設定した。

リスペリドン

外国臨床薬理試験 (95-060-MA 試験) において、健康成人男女 30 例を対象に、ベンラファキシン IR 75 mg の 1 日 2 回反復経口投与下で、リスペリドン 1 mg を併用単回経口投与し薬物動態を検討した結果、併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、リスペリドンの C_{max} と AUC はそれぞれ 29%と 32%増加した。しかし、リスペリドンの主活性代謝物 (9-ヒドロキシリスペリドン) 及び総活性体 (リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンの合計) としての影響はわずかであった³⁶⁾。

QT 延長を起こすことが知られている薬剤

「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 8」及び「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 4」の項参照

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：うつ病・うつ状態に対して、通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5 mg を初期用量とし、1 週間より 1 日 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うこと。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群 (0.2%)

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経失調等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[10.2 参照]

11.1.2 悪性症候群 (頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。[9.8 参照]

11.1.4 QT 延長 (0.5%)、心室頻拍 (torsade de pointes を含む) (頻度不明)、心室細動 (頻度不明)

[9.1.8、10.2 参照]

11.1.5 痙攣 (0.2%)

[9.1.5 参照]

11.1.6 アナフィラキシー (頻度不明)

アナフィラキシー (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等) があらわれることがある。

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 無顆粒球症 (頻度不明)、再生不良性貧血 (頻度不明)、汎血球減少症 (頻度不明)、好中球数減少 (0.2%)、血小板数減少 (0.2%)

必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.10 間質性肺疾患 (頻度不明)

11.1.11 高血圧クリーゼ（頻度不明）

血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。[8.5、9.1.7 参照]

11.1.12 尿閉（0.2%）

導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

11.1.2 セロトニン症候群

国内短期投与試験において、本剤投与後にセロトニン症候群の副作用が2例（0.2%）に認められた。

また、セロトニン症候群や悪性症候群は、セロトニン作動薬（SSRI、SNRI、トリプタン、フェンタニル、デキストロメトルファン、トラマドール、タペンタドール、meperidine、メサドン、ペンタゾシン等）やセロトニン代謝阻害薬（MAO 阻害剤等）の併用、セロトニン作動薬と抗精神病薬等のドパミン拮抗薬との併用により、発現リスクが増加することが報告されているため^{65）、66）}、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

下記の診断基準を参考に、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。また、セロトニン症候群は脳内のセロトニン活性の亢進により発症すると考えられているため、本剤と脳内セロトニン濃度を高める薬剤を併用する場合は、特に注意すること。

[参考]

*セロトニン症候群の診断基準⁶⁷⁾

1982年から1990年までに発表された12論文38例をもとにSternbachは以下の診断基準を挙げている。

A) セロトニン作動薬の追加投与や投薬量の増加と一致して、次の症状の少なくとも3つを認める。

1) 精神状態の変化〔錯乱、軽躁状態〕、2) 興奮、3) ミオクローヌス、4) 反射亢進、5) 発汗、6) 悪寒、7) 振戦、8) 下痢、9) 協調運動障害、10) 発熱

B) 他の病因（例えば感染、代謝疾患、物質乱用やその離脱）が否定されること。

C) 上に挙げた臨床症状の出現前に抗精神病剤が投与されたり、その用量が増量されていないこと。

*セロトニン症候群の発現機序

抗うつ剤の投与中に発現する副作用であり、セロトニン作動性の抗うつ剤によって脳内のセロトニン活性が亢進した結果発症すると考えられている。

11.1.2 悪性症候群

国内外の臨床試験において、悪性症候群の発現は認められなかったが、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。

下記の診断基準を参考に、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。なお、悪性症候群は抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。

[参考]

*悪性症候群の診断基準⁶⁸⁾

代表的なCaroffらの診断基準は、以下の5項目すべてを同時に満たすことが必要とされている。

- 1) 発症前 7 日以内の抗精神病剤による治療（持効性製剤の場合では 2～4 週間）
- 2) 高熱（38 度以上）
- 3) 筋強剛
- 4) 意識障害、頻脈、頻呼吸あるいは低酸素症、発汗あるいは流涎、振戦、尿失禁、CK（CPK）上昇あるいはミオグロビン尿、白血球増加、代謝性アシドーシスのうち 5 項目
- 5) 他の薬物性、全身性、精神神経疾患の除外

＊悪性症候群の発現機序⁶⁹⁾

様々な仮説があり明確な機序は不明だが、ドパミン受容体遮断説によると、黒質線条体におけるドパミン受容体遮断作用が筋強剛の原因となり、視床下部におけるドパミン受容体の遮断が中枢性体温調節の障害と自律神経系の障害を引き起こす。

また、脳幹網様体におけるドパミン受容体の遮断は無動や意識障害レベルの障害を引き起こす可能性があると考えられている。

＊悪性症候群とセロトニン症候群の比較⁷⁰⁾

両症候群の臨床症状は非常に類似しており、その鑑別が問題になることがある。
次に示す臨床症状等を総合し両症候群の鑑別を行う。

悪性症候群とセロトニン症候群の比較

	悪性症候群	セロトニン症候群
原因	ドパミン拮抗薬 ドパミン作動薬の中断	セロトニン作動薬
高熱（>38℃）	>90%	46%
意識障害	>90%	54%
不安・焦燥	少ない	頻度多い
筋強剛	>90%	49%
自律神経症状	>90%	50～90%
反射亢進	まれ	55%
ミオクローヌス	まれ	57%
血清 CK（CPK）の上昇	>90%	18%
白血球増加	>90%	13%

11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

国内短期投与試験において、本剤投与後に低ナトリウム血症及び SIADH に関連する有害事象が 6 例で認められたこと、公表文献において高齢者に対する抗うつ薬投与により低ナトリウム血症及び SIADH の発現リスクが高くなることが報告されていることから⁶⁴⁾、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。（「Ⅷ-6.（8）高齢者」の項参照）

異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

[参考]

＊SIADH の症状及び診断基準⁷¹⁾

通常、血清ナトリウム濃度は抗利尿ホルモン（ADH）により調節されているが、血清ナトリウム濃度が低値にも関わらず、生理的な濃度を超えて不適切に ADH が分泌され、希釈尿の生成が困難になって低ナトリウム血症が続く状態を SIADH と呼ぶ。

症状は①低ナトリウム血症（135 mEq/L 以下）、②低浸透圧血症、③臨床的には脱水症状がない、④尿中へのナトリウム排泄持続（20 mEq/L 以上）、⑤一定の尿浸透圧（100 mOsm/kg 以上）、⑥腎機能・副腎機能正常の各項を主徴とする。

11.1.4 QT 延長、心室頻拍（torsade de pointes を含む）、心室細動

国内臨床試験において、本剤投与後に QT 延長の副作用が 6 例（0.5%）で認められたこと、及び外国製造販売後安全性情報から、QT 延長のリスクを有する患者で、QT 延長、torsade de pointes 及び心室細動が報告されており、本剤との関連性を否定できないことから設定した。

11.1.5 痙攣

国内臨床試験において、本剤投与後に痙攣の副作用が 2 例（0.2%）で認められたこと、及び公表文献において、痙攣の既往歴のある患者に抗うつ薬を投与することで、痙攣の発現リスクが高くなることが報告されている⁵⁸⁾ため設定した。

11.1.6 アナフィラキシー

国内外の臨床試験において、アナフィラキシー反応に関連する有害事象の発現は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告があることから設定した。

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑

国内外の臨床試験において、重度の皮膚の副作用の発現は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告があることから設定した。

11.1.8 横紋筋融解症

国内外の臨床試験において、横紋筋融解症の発現は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告があることから設定した。

11.1.9 無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症、好中球数減少、血小板数減少

国内臨床試験において、本剤投与後に好中球数減少及び血小板数減少の副作用が共に 3 例（0.2%）ずつで認められたこと、及び外国製造販売後安全性情報において報告があることから設定した。

11.1.10 間質性肺疾患

国内外の臨床試験において、間質性肺疾患の発現は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告があることから、事象の重篤性を踏まえ設定した。

11.1.11 高血圧クリーゼ

国内外の臨床試験において、高血圧クリーゼの発現は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告があることから設定した。

11.1.12 尿閉

国内臨床試験において、本剤投与後に尿閉の副作用が 3 例（0.2%）で認められたことから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症	じん麻疹	血管浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	傾眠 (26.9%)、浮動性めまい (24.4%)、頭痛 (19.3%)、不眠症 (16.0%)	易刺激性、異常感覚 (錯感覚、感覚鈍麻等)、筋緊張亢進 (筋骨格硬直、筋痙縮等)、振戦	躁病、激越、落ち着きのなさ、幻覚、せん妄、異常な夢 (悪夢等)、無感情、失神、味覚異常、リビドー減退、アカシジア、ジスキネジー、ミオクローヌス	錯乱状態、神経過敏、鎮静、離人症、錐体外路障害 (ジストニーを含む)、協調運動障害、平衡障害
消化器	悪心 (33.5%)、腹部不快感 (腹痛、膨満、便秘等) (27.2%)、口内乾燥 (24.3%)、嘔吐、下痢	食欲減退		膵炎、歯ぎしり
感覚器	調節障害	耳鳴、視覚障害		散瞳、閉塞隅角緑内障
循環器	動悸 (13.2%)	血圧上昇、頻脈	血圧低下、起立性低血圧	
血液			異常出血 (斑状出血、粘膜出血、胃腸出血等)	出血時間延長
肝臓	肝機能検査値異常 (ALT・AST・ γ -GTP・LDH・Al-P・血中ビリルビンの上昇等) (10.0%)			肝炎
泌尿器・生殖器	排尿困難	頻尿	月経障害、射精障害、勃起不全	尿失禁、オルガズム障害、無オルガズム症
代謝・内分泌		血中コレステロール増加	低ナトリウム血症	血中プロラクチン増加
その他	体重減少、発汗 (寝汗等)、無力症 (疲労、倦怠感等)	ほてり、体重増加	あくび、悪寒、呼吸困難、脱毛症、骨折	

<解説>

国内臨床試験で発現した有害事象を踏まえ、本剤の CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) に基づき、注意喚起すべき事象を設定した。なお、各事象の頻度は、国内臨床試験の併合解析結果に基づいて分類し、海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国本社が作成する文書

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧

国内臨床試験（219-JA 試験、220-JA 試験、816-JA 試験、817-JA 試験、818-JA 試験、B2411263 試験及び B2411264 試験）の併合解析結果を踏まえて記載した。

	国内臨床試験合計	
評価対象例数	1255 例	
副作用発現例（発現率%）	1028 (81.9)	
器官分類 副作用用語	例数	%
過敏症	46	3.7
そう痒症	15	1.2
発疹	23	1.8
蕁麻疹	8	0.6
精神神経系	721	57.5
うつ病	6	0.5
アカシジア	3	0.2
ジスキネジー	2	0.2
セロトニン症候群	2	0.2
パーキンソニズム	1	0.1
フラッシュバック	1	0.1
ミオクロヌス	2	0.2
リビドー減退	5	0.4
レム睡眠異常	1	0.1
易刺激性	22	1.8
異常な夢（悪夢を含む）	6	0.5
異常感	3	0.2
異常感覚（錯感覚、感覚鈍麻等）	45	3.6
異物感	3	0.2
過眠症	1	0.1
解離性障害	1	0.1
気分不良	1	0.1
記憶障害	3	0.2
筋緊張亢進（筋骨格硬直、筋痙縮等）	31	2.5
傾眠	337	26.9
激越	7	0.6
健忘	1	0.1
幻覚	3	0.2
広場恐怖症	1	0.1
構音・構語障害	4	0.3
高揚状態	1	0.1
自殺企図	3	0.2
自殺既遂	1	0.1
自殺念慮	1	0.1
自傷行動	3	0.2
失神	2	0.2
社会逃避行動	1	0.1
振戦	23	1.8
精神運動亢進	1	0.1
息詰まり感	11	0.9
注意力障害	2	0.2
統合失調症	1	0.1

器官分類 副作用用語	例数	%
頭がぼーっとした	4	0.3
頭痛	242	19.3
頭部不快感	1	0.1
不安	9	0.7
不眠症	201	16.0
浮動性めまい	306	24.4
浮遊感	13	1.0
味覚異常	10	0.8
無感情	2	0.2
妄想	3	0.2
落ち着きのなさ	1	0.1
離脱症候群	8	0.6
嗜眠	1	0.1
痙攣	2	0.2
譫妄	1	0.1
躁病	10	0.8
消化器	752	59.9
おくび	5	0.4
悪心	420	33.5
胃腸炎	10	0.8
胃腸音異常	1	0.1
胃腸障害	3	0.2
胃潰瘍	1	0.1
下痢	66	5.3
過敏性腸症候群	1	0.1
感染性腸炎	1	0.1
空気嚥下	1	0.1
血便排泄	2	0.2
口腔ヘルペス	2	0.2
口腔内不快感	3	0.2
口唇炎	5	0.4
口唇乾燥	1	0.1
口内炎	6	0.5
口内乾燥	305	24.3
硬便	2	0.2
歯痛	5	0.4
痔核	6	0.5
消化管運動過剰	1	0.1
消化不良	10	0.8
食中毒	1	0.1
食道炎	3	0.2
食欲減退	54	4.3
舌炎	4	0.3
舌障害	1	0.1
唾液分泌亢進	1	0.1
腹部症状	1	0.1

器官分類 副作用用語	例数	%
腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等を含む）	341	27.2
嘔吐	109	8.7
嚥下障害	1	0.1
齲歯	2	0.2
感覚器	167	13.3
メニエール病	1	0.1
回転性めまい	9	0.7
角膜炎	1	0.1
眼乾燥	2	0.2
眼充血	1	0.1
眼精疲労	5	0.4
眼瞼浮腫	1	0.1
眼瞼痙攣	3	0.2
眼窩周囲障害	1	0.1
光視症	2	0.2
視覚障害	13	1.0
耳痛	2	0.2
耳不快感	3	0.2
耳鳴	22	1.8
乗物酔い	1	0.1
中耳の炎症	1	0.1
聴覚過敏	3	0.2
聴覚障害	1	0.1
聴力低下	3	0.2
調節障害	107	8.5
麦粒腫	2	0.2
飛蚊症	2	0.2
流涙増加	1	0.1
循環器	265	21.1
QT 延長	6	0.5
右脚ブロック	1	0.1
期外収縮	6	0.5
起立性低血圧	1	0.1
狭心症	1	0.1
血圧上昇	49	3.9
血圧低下	8	0.6
血圧変動	1	0.1
心電図異常	8	0.6
心房細動	3	0.2
第一度房室ブロック	2	0.2
動悸	166	13.2
頻脈	46	3.7
不整脈	4	0.3
血液	56	4.5
ヘマトクリット減少	3	0.2
ヘマトクリット増加	1	0.1
ヘモグロビン減少	5	0.4
ヘモグロビン増加	1	0.1
リンパ球数減少	1	0.1

器官分類 副作用用語	例数	%
異常出血（斑状出血、粘膜出血、胃腸出血等）	4	0.3
血小板数減少	3	0.2
血小板数増加	3	0.2
好塩基球数増加	1	0.1
好酸球数増加	2	0.2
好中球数減少	3	0.2
好中球数増加	2	0.2
赤血球数減少	3	0.2
単球数増加	1	0.1
白血球数減少	10	0.8
白血球数増加	21	1.7
貧血	3	0.2
肝臓	127	10.1
肝機能検査値異常（ALT（GPT）・AST（GOT）・ γ -GTP・LDH・Al-P・血中ビリルビンの上昇等）	125	10.0
肝臓血管腫	1	0.1
脂肪肝	2	0.2
泌尿器・生殖器	156	12.4
BUN 増加	1	0.1
血中クレアチニン増加	1	0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30	2.4
月経障害	9	0.7
子宮内膜症	1	0.1
射精障害	5	0.4
腎機能障害	1	0.1
性器びらん	1	0.1
性機能不全	5	0.4
前立腺炎	2	0.2
尿中ウロビリノーゲン増加	3	0.2
尿閉	3	0.2
排尿困難	83	6.6
非感染性膀胱炎	1	0.1
頻尿	22	1.8
勃起不全	4	0.3
卵巣腫大	1	0.1
膀胱炎	1	0.1
代謝・内分泌	118	9.4
グリコヘモグロビン増加	1	0.1
栄養障害	1	0.1
下垂体機能低下症	1	0.1
過食	2	0.2
血中アルブミン減少	2	0.2
血中アルブミン増加	2	0.2
血中カリウム減少	3	0.2
血中カリウム増加	3	0.2
血中カルシウム減少	1	0.1
血中カルシウム増加	1	0.1

器官分類 副作用用語	例数	%
血中クロール減少	5	0.4
血中コレステロール増加	39	3.1
血中リン減少	5	0.4
血中リン増加	2	0.2
高カリウム血症	2	0.2
高トリグリセリド血症	1	0.1
高脂血症	4	0.3
総蛋白減少	5	0.4
総蛋白増加	3	0.2
低カリウム血症	1	0.1
低クロール血症	1	0.1
低ナトリウム血症	6	0.5
低蛋白血症	1	0.1
糖尿病	3	0.2
尿蛋白	27	2.2
尿糖	17	1.4
その他	380	30.3
あくび	7	0.6
ほてり	18	1.4
アミラーゼ増加	1	0.1
インフルエンザ	1	0.1
リンパ節炎	1	0.1
悪寒	8	0.6
咽喉乾燥	1	0.1
過換気	2	0.2
開口障害	1	0.1
咳嗽	6	0.5
滑液嚢腫	1	0.1
汗腺障害	1	0.1
関節腫脹	1	0.1
関節障害	1	0.1
関節痛	8	0.6
顔面痛	1	0.1
季節性アレルギー	2	0.2
胸痛	7	0.6
胸部不快感	10	0.8
局所腫脹	1	0.1
筋骨格痛	9	0.7
筋骨格不快感	1	0.1
筋力低下	3	0.2
偶発的製品曝露	1	0.1
頸部痛	3	0.2
結腸癌	1	0.1
呼吸困難	1	0.1
誤薬投与	1	0.1
口腔咽頭痛	8	0.6
口腔咽頭不快感	6	0.5
口腔咽頭痙攣	1	0.1
骨折	2	0.2
挫傷	1	0.1
四肢痛	8	0.6

器官分類 副作用用語	例数	%
自然気胸	1	0.1
湿性咳嗽	1	0.1
腫脹	1	0.1
重感	1	0.1
上気道炎	7	0.6
上顎炎	1	0.1
全身健康状態低下	1	0.1
体重減少	66	5.3
体重増加	26	2.1
脱水	2	0.2
脱毛症	2	0.2
椎間板障害	1	0.1
爪変色	1	0.1
転倒	3	0.2
乳汁漏出症	1	0.1
熱感	5	0.4
熱傷	1	0.1
脳振盪	1	0.1
背部痛	20	1.6
白癬感染	1	0.1
発汗（寝汗を含む）	78	6.2
発声障害	1	0.1
発熱	10	0.8
犯罪	1	0.1
皮膚炎	4	0.3
皮膚乳頭腫	2	0.2
皮膚嚢腫	1	0.1
皮膚剥脱	1	0.1
皮膚疼痛	1	0.1
鼻咽頭炎	79	6.3
鼻炎	4	0.3
鼻閉塞	1	0.1
鼻漏	2	0.2
浮腫	5	0.4
平滑筋肉腫	1	0.1
変形性関節症	2	0.2
歩行障害	2	0.2
末梢冷感	4	0.3
無力症（疲労、倦怠感を含む）	72	5.7
薬物相互作用	1	0.1
冷感	2	0.2
冷汗	5	0.4
肋骨痛	1	0.1
喘息	2	0.2
扁桃炎	1	0.1
疼痛	1	0.1
痰貯留	1	0.1
腱鞘炎	1	0.1
単径部痛	1	0.1

副作用名は MedDRA Ver. 16.1 の基本語（PT）で記載

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

市販後において、本剤の過量投与、又は他剤やアルコールを併用した本剤の過量投与が報告されている。

13.1 症状

主な症状として、頻脈、意識レベルの変化、散瞳、発作、嘔吐であり、心電図の変化（QT 延長、脚ブロック、QRS の延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、横紋筋融解症、回転性めまい、肝臓壊死、セロトニン症候群及び死亡も報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。

<解説>

外国製造販売後安全性情報に基づき設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 服用時の注意

カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりせず、そのまま嚙まずに服用するよう指導すること。砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。

<解説>

14.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項として、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。

14.2 本剤は徐放性製剤であることを踏まえ設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外で実施した大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。
なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3 参照]
- 15.1.2 主に 50 歳以上を対象に実施した海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与した患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。
- 15.1.3 健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤 225mg 以上を投与したとき、チラミン昇圧反応の抑制が報告されており、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれる可能性がある^{4)、5)}。また、国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）では、本剤 75 mg より高用量を投与したとき、軽微な不眠傾向が認められた¹³⁾。[7.1 参照]

<解説>

- 15.1.1 2003～2004 年に、18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験で、SSRI を中心とした新規抗うつ薬の自殺関連事象の発現がプラセボより高くなるという検討結果が米国 FDA 及び英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) から報告⁶³⁾され、18 歳未満の患者に対する抗うつ薬の使用が制限された。その後、米国 FDA は 18 歳未満の患者だけでなく、すべての年齢の患者を対象に自殺関連事象との関連性を検討し、抗うつ薬と自殺関連事象において年齢の影響が大きく、25 歳未満の患者では抗うつ薬により自殺関連事象の発現リスクが増加するとの検討結果を報告²⁾した。この結果に基づき、日本を含む主要国では 25 歳未満の患者に対する抗うつ薬の使用にあたって、自殺関連事象の発現リスクが増加するとの注意喚起が行われたことから設定した。
- 15.1.2 公表文献における報告を踏まえ、抗うつ薬に共通の注意事項として設定した。
2010 年 3 月、EMA (欧州医薬品庁) のファーマコヴィジランス諮問委員会 (Pharmacovigilance Working Party : PhVWP) による SSRI 及び三環系抗うつ剤と骨折リスクについての評価報告書を受け、医薬品医療機器総合機構においても SSRI 及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤の骨折の評価が行われた結果、海外の疫学調査において、50 歳以上の患者に SSRI 及び三環系抗うつ剤を投与した場合、機序は明らかではないが骨折リスクが高くなることが示唆された。そのため、国内においても主に 50 歳以上の患者への投与について注意喚起を設定した。
EMA の PhVWP は、2010 年 3 月抗うつ剤と骨折リスクの増加について多くの論文を評価し、評価報告書を公開した。
- 15.1.3 公表文献^{4)、5)}による報告、及び第Ⅲ相プラセボ対照試験¹³⁾の結果 (B2411263 試験) を踏まえ設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁷²⁾

1) 中枢神経系

中枢神経系の安全性薬理試験

試験項目		動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	所見
運動機能	自発運動量	ラット	腹腔内	0.1、0.25、0.5、1.0、2.5、5.0、10	影響なし
	協調運動	マウス	経口	3、10、30、100	影響なし
睡眠		マウス	経口	3、10、30、100	影響なし
痙攣		マウス	経口	3、10、30、100	薬効発現用量で抗痙攣作用 (ED ₅₀ 値 : 23.2 mg/kg) を示した。

ODV では、マウスへの高用量腹腔内投与により痙攣誘発作用のみ認められた。

2) 呼吸系

呼吸系の安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	所見
肺コンダクタンス／動的コンプライアンス	麻酔イヌ	腹腔内	10	影響なし
肺抵抗／動的コンプライアンス	麻酔モルモット	静脈内	0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10	影響なし

ODV では、呼吸系への影響は認められなかった。

3) 心血管系

心血管系の安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量	所見
hERG チャネル阻害作用	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	10 μ mol/L	hERG チャネル電流阻害率：16.5%
			10、30、100、300 μ mol/L	用量依存的な hERG チャネル電流阻害作用（IC ₅₀ 値：47.0 μ mol/L）を示した。
活動電位	イヌ摘出ブルキンエ線維	<i>in vitro</i>	0.3、1、3、10 μ mol/L	影響なし
血行動態及び心電図パラメータ	麻酔ネコ	静脈内	0.3、1、3、10 mg/kg	0.3 mg/kg：血圧上昇（<10%）、心拍数増加（<10%） ≥0.3 mg/kg：T 波振幅増大 1 mg/kg：血圧上昇（<10%）、心拍数増加（約 20%） ≥1 mg/kg：P 波及び QRS 振幅低下 3 mg/kg：血圧低下（約 20%）、心拍数増加（約 30%） 10 mg/kg：血圧低下（約 55%）、心拍数増加（約 20%）
	イヌ	経口	10 mg/kg	血圧上昇（約 33%）、心拍数増加（約 60%）
	ラット	経口	30 mg/kg	平均血圧上昇（約 10%）、心拍数増加（約 40%）
心刺激伝導系	麻酔イヌ	静脈内	1、2.5、5、7.5、10 mg/kg	心房及び心室における刺激伝導時間への影響なし 7.5 mg/kg：AH 時間延長（<10%） 10 mg/kg：AH 時間延長（13.7%）、HV 時間延長（約 10%）
血圧反応： 自律神経作動薬（ノルアドレナリン、アドレナリン、ジメチルフェニルピペラジニウム、アセチルコリン）	麻酔ネコ	静脈内	0.3、1、3、10 mg/kg	アセチルコリンによる降圧反応は影響なし 0.3 mg/kg：アドレナリン作動性昇圧増強（43%） 1 mg/kg：アドレナリン作動性昇圧増強（78%）、ジメチルフェニルピペラジニウム作動性昇圧増強（34%） 3 mg/kg：アドレナリン作動性昇圧増強（113%）、ジメチルフェニルピペラジニウム作動性昇圧増強（47%）、ノルアドレナリン作動性昇圧反応増強（74%）

AH 時間：His 束領域の心房興奮から His 束電位までの伝導時間（主に房室結節の伝導時間に依存）

HV 時間：His 束から体表面心電図 QRS 波の開始までの時間（His 束、脚、Purkije 線維、心室に至る経路を反映）

ODV では、自律神経系を介した心拍数及び血圧への影響のみ認められた。

(3) その他の薬理試験

1) 抗不安作用 (*in vivo*)⁷³⁾

マウス 4-plate 試験において、ベンラファキシン (30 mg/kg) 及び ODV フマル酸塩 (56 mg/kg) の腹腔内投与で、電気刺激下での移動回数を有意に増加 (26.5%及び 29.5%) し、抗不安作用を示した。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。

2) 鎮痛作用 (*in vivo*)⁷⁴⁾

①酢酸ライジング試験

ラット酢酸ライジング試験において、デシプラミンを陽性対照とし、ベンラファキシン及び ODV の腹腔内投与で、用量依存的に酢酸ライジング反応を抑制し、鎮痛作用を示した。最大用量での抑制率は 82%及び 86%であり、ED₅₀ 値は 3.5 mg/kg (95%信頼区間: 1.2、10.0) 及び 6.8 mg/kg (95%信頼区間: 2.7、17.0) であった。

②フェニルベンゾキノン (PBQ) ライジング試験

マウス PBQ ライジング試験において、デシプラミンを陽性対照とし、ベンラファキシンの皮下投与及び経口投与でライジング反応を抑制し、鎮痛作用を示した。ED₅₀ 値は、皮下投与で 8.1 mg/kg (95%信頼区間: 5.6、11.7)、経口投与で 39.2 mg/kg (95%信頼区間: 30.4、50.6) であった。

③ホットプレート試験

マウスホットプレート試験において、デシプラミンを陽性対照とし、ベンラファキシン皮下投与で鎮痛作用を示し、ED₅₀ 値は 18.2 mg/kg (95%信頼区間: 7.8、42.7) であった。一方、経口投与では 60 mg/kg においても作用を示さなかった。

④テイルフリック試験

ラットテイルフリック試験において、ベンラファキシン皮下及び経口投与のいずれも 25 mg/kg 及び 60 mg/kg まで鎮痛作用を示さなかった。

以上①～④の結果、ベンラファキシンは、上位中枢を介さない脊髓反射での評価系である④テイルフリック試験を除き、鎮痛作用を有することが示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶²⁾

ベンラファキシン単回経口投与による概略の致死量は、マウスでは 320 mg/kg、ラットでは雄 400 mg/kg、雌 280 mg/kg であった。イヌを用いた 28 日間反復経口投与時の初回投与後の評価では、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 であった。

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	雌雄 320
ラット	経口	雄 400、雌 280
イヌ	経口	雌雄 75

(2) 反復投与毒性試験⁶²⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 ヶ月	経口	4.5、40、170、340	雌雄 40	≥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
イヌ	6 ヶ月	経口	2、7、22	雌雄 7	≥2 mg/kg/日：瞳孔反射減少又は消失を伴う散瞳 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
	12 ヶ月	経口	4、10、24	雌雄 4	≥4 mg/kg/日：散瞳 ≥10 mg/kg/日：摂餌量減少を伴う体重減少

ラットに主要代謝物 *O*-脱メチル体 (ODV) 30、100、300 mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与したとき、100 mg/kg/日以上で流涎、300 mg/kg/日で雄に摂餌量減少を伴う体重抑制が認められ、無毒性量は雄 100 mg/kg/日、雌 300 mg/kg/日であった。

また、イヌに ODV 5、15、50 mg/kg/日を 9 ヶ月間反復経口投与したとき、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/日であった。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*) (*in vivo*)⁶²⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、ほ乳類の培養細胞又はラット骨髓細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髓細胞を用いた小核試験において、ベンラファキシンは遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験⁶²⁾

マウス 18 ヶ月間がん原性試験（10、35、120 mg/kg/日）及びラット 24 ヶ月間がん原性試験（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。また、ラットにおける ODV の 24 ヶ月間投与がん原性試験においてもがん原性はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁶²⁾

試験項目 動物種 例数	投与量 (mg/kg/日)		無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
受胎能 ラット ベンラフ ァキシ ン n=45/群 ODV n=25/群	ベンラフ ァキシ ン	10、30、60	母動物一般毒性：30 雄親動物一般毒性、雌雄 生殖能、F ₁ 次世代動物： 60	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 母動物：60 mg/kg/日で摂餌量減少を伴 う体重抑制
	ODV	30、100 ^{a)} 、300	雄親動物一般状態：<30 雌親動物一般状態・母動 物の生殖能：30 胚・胎児発生：100 ^{a)} 雄親動物の生殖能：300	雄生殖能：影響なし 雄親動物：30 mg/kg/日で前立腺の絶対 重量及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 母動物：100 mg/kg/日 ^{a)} で摂餌量減少を 伴う体重増加抑制、受胎能の低下 胎児：300 mg/kg/日で生存胎児数、胎児 重量減少
胚・胎児 発生 ラット n=25/群	ベンラフ ァキシ ン	20、40、80	母動物一般毒性、生殖 能、胚・胎児発生：80	催奇形性：なし 母動物：影響なし 胎児：影響なし
	ODV	30、100、300	母動物の一般毒性、胚・ 胎児発生：100 母動物の生殖能：300	催奇形性：なし 母動物：300 mg/kg/日で摂餌量の減少を 伴う体重抑制 胎児：300 mg/kg/日で骨化遅延及びそれ に伴う胎児体重抑制
胚・胎児 発生 ウサギ n=18/群	ベンラフ ァキシ ン	15、30、90	母動物一般毒性：30 母動物の生殖、胚・胎児 発生：90	催奇形性：なし 胎児：影響なし 母動物：90 mg/kg/日で体重抑制
周産期及 び授乳期 ラット n=20/群	ベンラフ ァキシ ン	10、30 ^{b)} 、80	次世代発生：10 母動物一般毒性、生殖 能：30 ^{b)}	催奇形性：なし F ₁ 出生児：30 mg/kg/日 ^{b)} で離乳前生存 率低下、体重抑制 F ₂ 胎児：影響なし 母動物：80 mg/kg/日で摂餌量減少を伴 う体重増加抑制、哺育放棄

- a) 妊娠ラットに ODV100 mg/kg/日を投与したときの曝露量は、AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 1.7 倍である。
b) 妊娠ラットにベンラファキシン 30 mg/kg/日を投与したときの曝露量は、AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 0.4 倍である。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁶²⁾

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、休薬による退薬症候や探索行動は観察されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イフェクサーSR カプセル 37.5 mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
イフェクサーSR カプセル 75 mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ベンラファキシン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：イフェクサーSR カプセルを服用される患者さんとそのご家族の方へ
「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「X III. 備考」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない
同 効 薬：ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、フルボキサミン
マレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、エスシタロプラムシュウ酸塩 等

7. 国際誕生年月日

1993 年 9 月 23 日（ニュージーランド）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
イフェクサーSR カプセル 37.5 mg	2015 年 9 月 28 日	22700AMX01007	2015 年 11 月 26 日	2015 年 12 月 8 日
イフェクサーSR カプセル 75 mg	2015 年 9 月 28 日	22700AMX01008	2015 年 11 月 26 日	2015 年 12 月 8 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年（2015 年 9 月 28 日～2025 年 9 月 27 日）

＊小児に対する用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、2022 年 5 月 26 日付けで再審査期間が 8 年から 10 年に延長された。

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由（抜粋）

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1 参照]

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
イフェクサーSR カプセル 37.5 mg	1179055N1021	1179055N1021	124495302	622449501
イフェクサーSR カプセル 75 mg	1179055N2028	1179055N2028	124496002	622449601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Crismon ML, et al. : J Clin Psychiatry. 1999 ; 60 (3) : 142-156 (PMID : 10192589)
- 2) Stone M, et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880 (PMID: 19671933)
- 3) Emslie GJ, et al. : J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 ; 46 (4) : 479-488 (PMID : 17420682)
- 4) Harvey AT, et al. : Arch Gen Psychiatry. 2000 ; 57 (5) : 503-509 (PMID : 10807491)
- 5) Debonnel G, et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 2007 ; 10 (1) : 51-61 (PMID : 16690006)
- 6) Stahl SM, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2002 ; 22 : 388-392 (PMID : 12172338)
- 7) Fava M, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2003 ; 23 : 365-369 (PMID : 12920412)
- 8) 社内資料：健康成人における単回投与時の薬物動態（156-JA 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 8）
- 9) 社内資料：健康成人における反復投与時の薬物動態（153-JA 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 9）
- 10) 社内資料：前期第Ⅱ相臨床試験（219-JA 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 42）
- 11) 社内資料：後期第Ⅱ相臨床試験（220-JA 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 33）
- 12) 社内資料：第Ⅲ相比較試験（816-JA 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 34）
- 13) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（B2411263 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 35）
- 14) Rudolph RL, et al. : J Clin Psychiatry. 1998 ; 59 : 116-122 (PMID : 9541154)
- 15) Schueler YB, et al. : Acta Psychiatr Scand. 2011 ; 123 (4) : 247-265 (PMID : 20831742)
- 16) 社内資料：長期投与試験（B2411264 試験、818-JA 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 44、CTD2. 7. 6. 45）
- 17) 社内資料：国内高齢者対象試験（817-JA 試験）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 7. 6. 43）
- 18) 野本 佳介他：新薬と臨床. 2021 ; 70 (9) 1022-1052
- 19) 社内資料：ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 1. 2）
- 20) 社内資料：ラット大脳前頭皮質における細胞外 5-HT および NA 濃度増加作用（RPT-43824）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 2. 1）
- 21) 社内資料：ヒト 5-HT および NA トランスポーターにおける取り込み阻害作用（*in vitro*）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 1. 1）
- 22) 社内資料：脳内各種神経伝達物質受容体への結合親和性（*in vitro*）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 1. 5）
- 23) 社内資料：尾懸垂試験における無動時間短縮作用（マウス）（RPT-43898）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 2. 2）
- 24) 社内資料：強制水泳試験における無動時間短縮作用（マウス）（GTR-21946）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 2. 3）
- 25) 社内資料：学習性無力モデルにおける回避学習改善効果（ラット）（GTR-21948）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 2. 4）
- 26) 社内資料：居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用（ラット）（承認年月：2015. 9. 28、CTD2. 6. 2. 2. 2. 5）
- 27) Mitchell PJ, et al. : Neurosci Biobehav Rev. 1991 ; 15 (4) : 539-544 (PMID : 1792016)
- 28) Mitchell PJ, et al. : Behav Pharmacol. 1997 ; 8 : 585 (PMID : 9832972)

- 29) 社内資料：薬物動態における食事の影響（156-JA 試験）（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.1.2.4）
- 30) 社内資料：ハロペリドールとの薬物相互作用（95-059-MA 試験）（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.1.2.5.10）
- 31) Amchin J, et al. : Psychopharmacol Bull. 1998 ; 34 (2) : 211-219 (PMID : 9641003)
- 32) 社内資料：イミプラミンとの薬物相互作用（129-US 試験）（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.1.2.5.7）
- 33) Lindh JD, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003 ; 59 (5-6) : 401-406 (PMID : 12898080)
- 34) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 1998 ; 38 (5) : 467-474 (PMID : 9602962)
- 35) 社内資料：メトプロロールとの薬物相互作用（132-SW 試験）（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.1.2.5.6）
- 36) Amchin J, et al. : J Clin Pharmacol. 1999 ; 39 (3) : 297-309 (PMID : 10073330)
- 37) Levin GM, et al. : Psychopharmacol Bull. 2001 ; 35 (2) : 62-71 (PMID : 12397887)
- 38) Jann MW, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68 (5) : 715-721 (PMID : 22173281)
- 39) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 1996 ; 36 (2) : 175-181 (PMID : 8852394)
- 40) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用（133-UK 試験）（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.2.5.2）
- 41) Troy SM, et al. : J Clin Pharmacol. 1995 ; 35 (4) : 410-419 (PMID : 7650232)
- 42) 社内資料：トルブタミドとの薬物相互作用（118-US 試験）（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.2.5.11）
- 43) 社内資料：母集団薬物動態解析（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.3.7）
- 44) 社内資料：中枢移行性（ラット）（承認年月：2015.9.28、CTD2.6.4.4.3）
- 45) 社内資料：胎児移行性（ウサギ）（GTR-17290）（承認年月：2015.9.28、CTD2.6.4.4.4）
- 46) Ilett KF, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 53 (1) : 17-22 (PMID : 11849190)
- 47) 社内資料：乳汁中排泄（ラット）（GTR-17952）（承認年月：2015.9.28、CTD2.6.4.6.3）
- 48) 社内資料：組織分布（ラット）（承認年月：2015.9.28、CTD2.6.4.4.1）
- 49) 社内資料：タンパク結合率（*in vitro*）（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.2.1.1）
- 50) Howell SR, et al. : Xenobiotica. 1993 ; 23 (4) : 349-359 (PMID : 8337893)
- 51) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.3.5）
- 52) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（承認年月：2015.9.28、CTD2.7.2.3.6）
- 53) Preskorn S, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2009 ; 29 (1) : 39-43 (PMID : 19142106)
- 54) Gartlehner G, et al. : Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2011 Dec. (Comparative Effectiveness Reviews, No.46.) (PMID : 22299185)
- 55) Nicholas LM, et al. : J Clin Psychiatry. 2003 ; 64 (8) : 883-889 (PMID : 12927002)
- 56) Lara N, et al. : J Clin Psychiatry. 2003 ; 64 (12) : 1455-1259 (PMID : 14728107)
- 57) 高橋 祥友：神経科. 2005 ; 6 (6) : 568
- 58) Köster M, et al. : Psychopharmacology (Berl) . 2013 ; 230 (2) : 191-201 (PMID : 24068157)
- 59) Seitz DP, et al. : J Clin Psychopharmacol. , 2012 ; 32 (3) : 403-407 (PMID : 22544015)
- 60) Mort JR, et al. : Pharmacotherapy. 2006 ; 26 (9) : 1307-1313 (PMID : 16945053)
- 61) de Abajo FJ, : Drugs Aging. 2011 ; 28 (5) : 345-367 (PMID : 21542658)
- 62) 社内資料：毒性試験（承認年月：2015.9.28、CTD2.4.5.3）
- 63) Hammad TA, et al. : Arch Gen Psychiatry. 2006 ; 63 (3) : 332-339 (PMID : 16520440)
- 64) Spigset O, et al. : Pharmacotherapy. 1997 ; 17 (2) : 348-352 (PMID : 9085327)

- 65) Boyer EW, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 352 (11) : 1112-1120 (PMID : 15784664)
- 66) Stevens DL, : Ann Pharmacother. 2008 ; 42 (9) : 1290-1297 (PMID : 18628446)
- 67) Sternbach H, : Am J Psychiatry. 1991 ; 148 (6) : 705-713 (PMID : 2035713)
- 68) Caroff SN, et al. : Med Clin North Am. 1993 ; 77 (1) : 185-202 (PMID : 8093494)
- 69) Velamoor VR, : Drug Saf. 1998 ; 19 (1) : 73-82 (PMID : 9673859)
- 70) Mills KC, : Crit Care Clin. 1997 ; 13 (4) : 763-783 (PMID : 9330840)
- 71) 日本病院薬剤師会編：“抗利尿ホルモン不適合分泌症候群” 重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社. 1997 ; 91
- 72) 社内資料：一般薬理試験（承認年月：2015.9.28、CTD2.6.2.4)
- 73) 社内資料：不安症状への影響（マウス）（承認年月：2015.9.28、CTD2.6.2.3.1)
- 74) 社内資料：痛みへの影響（ラット）（承認年月：2015.9.28、CTD2.6.2.3.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021 年 8 月現在、海外で販売されているベンラファキシン製剤には 1 日 2～3 回投与の錠剤及び 1 日 1 回投与の徐放性カプセルの 2 種類がある。

ベンラファキシンの 1 日 2～3 回投与の錠剤は 1993 年 6 月にニュージーランドで承認された。徐放性カプセル製剤は、1997 年 6 月スイスで承認された後、同年 8 月に英国、10 月に米国で承認され、2021 年 8 月現在、80 カ国以上の国と地域で承認されている。

外国における発売状況（2023 年 12 月現在）

国名	米国
会社名	Viatrix Specialty LLC (米国)
販売名	Effexor XR®
承認年月日	1997 年 10 月 30 日
剤形・含量	徐放性カプセル／37.5 mg、75 mg、150 mg
効能又は効果	大うつ病性障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害
用法及び用量	<u>大うつ病性障害、全般性不安障害</u> ：初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回投与量に反応しない患者では、最大用量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、最大 75 mg/日ずつ、4 日以上の間隔で増量すること。 <u>社会不安障害（社会恐怖症）</u> ：推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。 <u>パニック障害</u> ：初回推奨投与量は 37.5 mg 1 日 1 回を 7 日間である。75 mg/日に反応しない患者では、最大用量約 225 mg/日まで増量することにより、有効な場合がある。必要に応じ、最大 75 mg/日ずつ 7 日以上の間隔で増量すること。

(2023 年 8 月)

国名	英国
会社名	Upjohn UK Limited (英国)
販売名	Efexor XL 75 mg prolonged-release capsules, hard Efexor XL 150 mg prolonged-release capsules, hard Efexor XL 225 mg prolonged-release capsules, hard
承認年月日	1997 年 8 月 5 日：75 mg、150 mg 徐放性硬カプセル 2014 年 10 月 31 日：225 mg 徐放性硬カプセル
剤形・含量	徐放性硬カプセル／75 mg、150 mg、225 mg
効能又は効果	大うつ病エピソードの治療・再発予防、全般性不安障害、社会不安障害、 広場恐怖症の併発を問わないパニック障害
用法及び用量	<u>大うつ病エピソード</u> ：初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回投与量で効果が得られない患者では、最大用量 375 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。重症度により、さらに短い間隔で増量することが可能であるが、4 日未満の間隔では増量しないこと。再発予防の推奨用量はエピソードの治療に用いた用量と同量である。 <u>全般性不安障害、社会不安障害</u> ：初回推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。初回投与量で効果が得られない患者では、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。 <u>パニック障害</u> ：初回推奨用量は 37.5 mg/日を 7 日間である。その後、75 mg/日まで増量すること。75 mg/日で効果が得られない患者では、最大用量 225 mg/日まで増量することで効果が得られる場合がある。増量は間隔を 2 週間以上あけて行うこと。

(2023 年 5 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

6. 用法及び用量

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI が投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。

9.5.2 妊娠ラットにベンラファキシン 30mg/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。

9.5.3 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 100mg/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。

9.5.4 妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与した実験で、胎児への移行が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 8 月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from published epidemiologic studies on venlafaxine use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse fetal outcomes. Available data from observational studies with venlafaxine have identified a potential increased risk for preeclampsia when used during mid to late pregnancy; exposure to SNRIs near delivery may increase the risk for postpartum hemorrhage. There are risks associated with untreated depression in pregnancy and poor neonatal adaptation in newborns with exposure to SNRIs, including Effexor XR, during pregnancy.

	<u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Women who discontinue antidepressants during pregnancy are more likely to experience a relapse of major depression than women who continue antidepressants. This finding is from a prospective, longitudinal study that followed 201 pregnant women with a history of major depression who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum. <i>Maternal Adverse Reactions</i> Exposure to Effexor XR in mid to late pregnancy may increase the risk for preeclampsia, and exposure to Effexor XR in the month before delivery may be associated with an increased risk of postpartum hemorrhage. <u>Data</u> <i>Human Data</i> Published epidemiological studies of pregnant women exposed to venlafaxine have not established an increased risk of major birth defects, miscarriage or other adverse developmental outcomes. Methodological limitations may both fail to identify true findings and also identify findings that are not true. Retrospective cohort studies based on claims data have shown an association between venlafaxine use and preeclampsia, compared to depressed women who did not take an antidepressant during pregnancy. One study that assessed venlafaxine exposure in the second trimester or first half of the third trimester and preeclampsia showed an increased risk compared to unexposed depressed women (adjusted [adj] RR 1.57, 95% confidence interval [CI] 1.29-1.91). Preeclampsia was observed at venlafaxine doses equal to or greater than 75 mg per day and a duration of treatment >30 days. Another study that assessed venlafaxine exposure in gestational weeks 10-20 and preeclampsia showed an increased risk at doses equal to or greater than 150 mg per day. Available data are limited by possible outcome misclassification and possible confounding due to depression severity and other confounders. Retrospective cohort studies based on claims data have suggested an association between venlafaxine use near the time of delivery or through delivery and postpartum hemorrhage. One study showed an increased risk for postpartum hemorrhage when venlafaxine exposure occurred through delivery, compared to unexposed depressed women (adj RR 2.24 [95% CI 1.69-2.97]). There was no increased risk in women who were exposed to venlafaxine earlier in pregnancy. Limitations of this study include possible confounding due to depression severity and other confounders. Another study showed an increased risk for postpartum hemorrhage when SNRI exposure occurred for at least 15 days in the last month of pregnancy or through delivery, compared to unexposed women (adj RR 1.64-1.76). The results of this study may be confounded by the effects of depression.
--	--

	Lactation <u>Risk Summary</u> Data from published literature report the presence of venlafaxine and its active metabolite in human milk and have not shown adverse reactions in breastfed infants. There are no data on the effects of venlafaxine on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Effexor XR and any potential adverse effects on the breastfed child from Effexor XR or from the underlying maternal condition <u>Data</u> In a lactation study conducted in 11 breastfeeding women (at a mean of 20.1 months post-partum) who were taking a mean daily dose of 194.3 mg of venlafaxine and in a lactation study conducted in 6 breastfeeding women who were taking a daily dose of 225 mg to 300 mg of venlafaxine (at a mean of 7months post-partum), the estimated mean relative infant dose was 8.1 % and 6.4% based on the sum of venlafaxine and its major metabolite, desvenlafaxine. No adverse reactions were seen in the infants.
オーストラリア の分類： (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B2 (2024 年 1 月) < 参考：分類の概要 > オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施した 7～17 歳の双うつ病性障害（DSM-IV^注）における分類）患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2 参照]

注) DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

9.7.3 18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における、プラセボに対する本剤の自殺行動・自殺念慮のリスク比と 95%信頼区間は 4.97 [1.09, 22.72] であり、本剤投与時に自殺行動・自殺念慮のリスクが増加したとの報告がある。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 8 月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of Effexor XR in pediatric patients have not been established. Two placebo-controlled trials in 766 pediatric patients with MDD and two placebo-controlled trials in 793 pediatric patients with GAD have been conducted with Effexor XR, and the data were not sufficient to support use in pediatric patients. In the studies conducted in pediatric patients ages 6 to 17 years, the occurrence of blood pressure and cholesterol increases was considered to be clinically relevant in pediatric patients and was similar to that observed in adult patients. The following adverse reactions were also observed in pediatric patients: abdominal pain, agitation, dyspepsia, ecchymosis, epistaxis, and myalgia. Although no studies have been designed to primarily assess Effexor XR's impact on the growth, development, and maturation of children and adolescents, the studies that have been done suggest that Effexor XR may adversely affect weight and height. Decreased appetite and weight loss were observed in placebo-controlled studies of pediatric patients 6 to 17 years. In pediatric clinical studies, the adverse reaction, suicidal ideation, was observed. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients.

出典	記載内容
英国の SPC (2023 年 5 月)	<u>Paediatric population</u> Venlafaxine is not recommended for use in children and adolescents. Controlled clinical studies in children and adolescents with major depressive disorder failed to demonstrate efficacy and do not support the use of venlafaxine in these patients. The efficacy and safety of venlafaxine for other indications in children and adolescents under the age of 18 have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉碎

イフェクサーSR カプセル 37.5mg の脱カプセル状態での安定性試験

①30℃±2℃/75%RH±5%RH、1000 lx（褐色ガラス瓶、開栓）

測定項目		測定時期	開始時			7 日（168 時間）			14 日（336 時間）			30 日（720 時間）		
		繰返し	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
性状（外観）			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒		
水分（EP）（%）	測定値		2.86	2.79	2.78	6.67	6.75	6.43	7.05	6.94	6.99	6.99	7.08	6.97
	平均値		2.81			6.62			6.99			7.01		
含量（%）	測定値		99.5	100.7	99.5	98.9	99.4	98.6	99.4	99.1	99.2	99.2	99.1	99.3
	平均値		99.9			99.0			99.2			99.2		
	残存率 ¹⁾					99			99			99		
溶出性（%）	2 時間	測定値	20.9	21.7	16.6	18.6	20.1	25.2	22.1	18.9	20.8	23.0	25.0	19.7
			19.1	20.3	21.8	24.1	20.7	23.3	23.0	19.8	22.6	19.6	19.0	24.2
		最小値	16.6			18.6			18.9			19.0		
		最大値	21.8			25.2			23.0			25.0		
		平均値	20.1			22.0			21.2			21.8		
	4 時間	測定値	46.4	48.7	45.4	47.1	44.3	52.1	48.5	47.5	47.8	48.6	51.3	46.2
			46.4	47.6	50.1	52.7	48.8	51.2	49.5	46.9	47.9	46.3	45.4	50.7
		最小値	45.4			44.3			46.9			45.4		
		最大値	50.1			52.7			49.5			51.3		
		平均値	47.4			49.4			48.0			48.1		
	8 時間	測定値	73.0	73.9	72.3	73.4	69.7	77.0	73.6	73.2	73.0	74.1	74.4	71.6
			73.4	74.0	76.3	76.9	73.0	75.2	74.7	73.2	72.3	72.6	71.0	74.7
		最小値	72.7			69.7			72.3			71.0		
		最大値	76.3			77.0			74.7			74.7		
		平均値	73.9			74.2			73.3			73.1		
	12 時間	測定値	83.9	84.9	83.6	84.2	81.3	86.5	84.8	83.7	84.1	84.6	84.3	83.0
			84.4	85.0	86.7	86.8	84.1	85.7	85.5	84.2	82.9	83.7	82.0	84.6
		最小値	83.6			81.3			82.9			82.0		
		最大値	86.7			86.8			85.5			84.6		
		平均値	84.8			84.8			84.2			83.7		
	24 時間	測定値	95.5	96.3	95.9	96.4	94.6	98.0	96.4	96.2	95.9	96.2	95.7	95.4
			96.3	97.0	98.0	97.9	95.8	97.5	96.8	95.8	94.8	95.5	94.4	96.3
		最小値	95.5			94.6			94.8			94.4		
		最大値	98.0			98.0			96.8			96.3		
		平均値	96.5			96.7			96.0			95.6		

1)：対 開始時（%）

②30℃±2℃/75%RH±5%RH、1000 lx（透明ガラス瓶、開栓）

測定項目		測定時期	開始時			7 日（168 時間）			14 日（336 時間）			30 日（720 時間）		
		繰返し	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
性状（外観）			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒		
水分（EP） （%）	測定値		2.86	2.79	2.78	6.26	6.36	6.45	6.85	6.64	6.53	6.73	6.76	6.77
	平均値		2.81			6.36			6.67			6.75		
含量 （%）	測定値		99.5	100.7	99.5	98.6	98.7	98.7	99.1	99.5	99.0	99.2	99.5	99.3
	平均値		99.9			98.7			99.2			99.3		
	残存率 ¹⁾					99			99			99		
溶出性 （%）	2 時間	測定値	20.9	21.7	16.6	19.4	20.6	20.9	23.0	22.8	24.9	25.6	23.1	21.9
			19.1	20.3	21.8	20.3	21.5	20.7	24.3	21.8	23.9	19.8	23.3	23.9
		最小値	16.6			19.4			21.8			19.8		
		最大値	21.8			21.5			24.9			25.6		
		平均値	20.1			20.6			23.5			22.9		
	4 時間	測定値	46.4	48.7	45.4	46.3	48.4	47.4	51.7	51.0	50.8	50.4	50.0	49.5
			46.4	47.6	50.1	47.4	48.3	47.9	47.8	48.9	51.1	47.2	49.7	50.5
		最小値	45.4			46.3			47.8			47.2		
		最大値	50.1			48.4			51.7			50.5		
		平均値	47.4			47.6			50.2			49.6		
	8 時間	測定値	73.0	73.9	72.3	72.0	73.1	72.9	75.7	74.6	74.0	73.6	73.4	73.4
			73.4	74.0	76.3	73.0	73.9	74.6	72.3	73.9	74.4	72.0	73.9	74.1
		最小値	72.7			72.0			72.3			72.0		
		最大値	76.3			74.6			75.7			74.1		
		平均値	73.9			73.3			74.2			73.4		
	12 時間	測定値	83.9	84.9	83.6	83.1	83.6	83.6	85.7	85.1	84.4	83.5	84.0	83.4
			84.4	85.0	86.7	84.2	84.2	84.8	83.0	84.8	84.7	82.6	84.7	86.2
		最小値	83.6			83.1			83.0			82.6		
		最大値	86.7			84.8			85.7			86.2		
		平均値	84.8			83.9			84.6			84.1		
	24 時間	測定値	95.5	96.3	95.9	95.3	95.3	95.6	96.6	96.3	95.9	95.6	95.7	95.4
			96.3	97.0	98.0	95.6	96.0	96.9	95.3	96.5	95.8	95.3	96.1	96.0
		最小値	95.5			95.3			95.3			95.3		
		最大値	98.0			96.9			96.6			96.1		
		平均値	96.5			95.8			96.1			95.7		

1)：対 開始時（%）

2)：開始時の結果は、「褐色ガラス瓶、開栓」の結果を引用した。

③30℃±2℃/75%RH±5%RH、1000 lx（褐色ガラス瓶、密栓）

測定項目		測定時期	開始時			7 日（168 時間）			14 日（336 時間）			30 日（720 時間）		
		繰返し	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
性状（外観）			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒		
水分（EP） （%）	測定値		2.86	2.79	2.78	2.77	2.78	2.77	2.81	2.82	2.82	2.81	2.82	2.82
	平均値		2.81			2.77			2.82			2.82		
含量 （%）	測定値		99.5	100.7	99.5	99.8	99.7	100.8	99.7	99.9	99.4	100.1	100.1	100.1
	平均値		99.9			100.1			99.7			100.1		
	残存率 ¹⁾					100			100			100		
溶出性 （%）	2 時間	測定値	20.9	21.7	16.6	18.1	18.7	16.7	22.5	20.4	19.3	19.2	20.9	20.8
			19.1	20.3	21.8	24.6	21.1	16.7	17.0	20.4	16.0	18.6	21.7	22.3
		最小値	16.6			16.7			16.0			18.6		
		最大値	21.8			24.6			22.5			22.3		
		平均値	20.1			19.3			19.3			20.6		
	4 時間	測定値	46.4	48.7	45.4	46.0	46.2	46.5	50.4	48.1	46.2	46.4	49.5	47.6
			46.4	47.6	50.1	51.8	48.4	44.8	43.0	48.4	43.5	43.2	48.2	47.6
		最小値	45.4			44.8			43.0			43.2		
		最大値	50.1			51.8			50.4			49.5		
		平均値	47.4			47.3			46.6			47.1		
	8 時間	測定値	73.0	73.9	72.3	73.6	72.7	73.0	75.3	74.4	72.3	72.2	75.2	72.9
			73.4	74.0	76.3	75.7	74.0	71.8	69.9	73.9	72.0	70.0	74.3	73.1
		最小値	72.7			71.8			69.9			70.0		
		最大値	76.3			75.7			75.3			75.2		
		平均値	73.9			73.5			73.0			73.0		
	12 時間	測定値	83.9	84.9	83.6	84.6	83.3	83.5	86.3	84.6	83.3	83.2	85.2	83.7
			84.4	85.0	86.7	85.6	84.5	83.1	81.7	84.5	83.3	81.6	84.6	83.9
		最小値	83.6			83.1			81.7			81.6		
		最大値	86.7			85.6			86.3			85.2		
		平均値	84.8			84.1			84.0			83.7		
	24 時間	測定値	95.5	96.3	95.9	96.5	95.2	95.2	97.0	96.3	95.2	94.9	95.8	95.2
			96.3	97.0	98.0	96.9	96.0	95.4	95.2	95.7	96.0	94.2	95.7	95.4
		最小値	95.5			95.2			95.2			94.2		
		最大値	98.0			96.9			97.0			95.8		
		平均値	96.5			95.9			95.9			95.2		

1)：対 開始時（%）

2)：開始時の結果は、「褐色ガラス瓶、開栓」の結果を引用した。

④30°C±2°C/75%RH±5%RH、1000 lx（透明ガラス瓶、密栓）

測定項目		測定時期	開始時			7 日（168 時間）			14 日（336 時間）			30 日（720 時間）		
		繰返し	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
性状（外観）			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒			白色の顆粒		
水分（EP） （%）	測定値		2.86	2.79	2.78	2.78	2.79	2.88	2.78	2.82	2.77	2.85	2.88	2.92
	平均値		2.81			2.82			2.79			2.88		
含量 （%）	測定値		99.5	100.7	99.5	100.0	99.9	100.0	99.9	99.7	99.5	100.0	100.0	100.0
	平均値		99.9			100.0			99.7			100.0		
	残存率 ¹⁾					100			100			100		
溶出性 （%）	2 時間	測定値	20.9	21.7	16.6	19.3	14.5	20.8	19.0	21.2	19.4	18.2	18.0	20.4
			19.1	20.3	21.8	23.2	13.2	18.4	21.7	20.3	21.5	18.3	21.6	19.5
		最小値	16.6			13.2			19.0			18.0		
		最大値	21.8			23.2			21.7			21.6		
		平均値	20.1			18.2			20.5			19.3		
	4 時間	測定値	46.4	48.7	45.4	45.1	41.6	49.3	47.0	47.0	47.7	46.0	46.6	47.4
			46.4	47.6	50.1	51.0	40.0	44.8	49.9	48.5	49.1	46.2	50.0	47.8
		最小値	45.4			40.0			47.0			46.0		
		最大値	50.1			51.0			49.9			50.0		
		平均値	47.4			45.3			48.2			47.3		
	8 時間	測定値	73.0	73.9	72.3	70.8	68.7	75.2	73.0	72.2	73.3	72.3	71.6	72.1
			73.4	74.0	76.3	76.2	69.3	71.3	75.1	73.8	75.9	71.8	74.1	73.4
		最小値	72.7			68.7			72.2			71.6		
		最大値	76.3			76.2			75.9			74.1		
		平均値	73.9			71.9			73.9			72.6		
	12 時間	測定値	83.9	84.9	83.6	81.8	80.7	85.0	83.9	82.9	83.9	82.6	82.3	82.8
			84.4	85.0	86.7	86.2	81.8	82.8	85.7	84.4	86.5	82.8	84.4	84.1
		最小値	83.6			80.7			82.9			82.3		
		最大値	86.7			86.2			86.5			84.4		
		平均値	84.8			83.1			84.6			83.2		
	24 時間	測定値	95.5	96.3	95.9	94.2	94.0	96.2	95.7	95.1	95.7	94.7	94.4	95.1
			96.3	97.0	98.0	97.5	95.4	95.7	97.0	96.1	97.8	95.6	96.4	96.2
		最小値	95.5			94.0			95.1			94.4		
		最大値	98.0			97.5			97.8			96.4		
		平均値	96.5			95.5			96.2			95.4		

1)：対 開始時（%）

2)：開始時の結果は、「褐色ガラス瓶、開栓」の結果を引用した。

注）本剤を脱カプセルしての投与は弊社としては推奨していない。

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：イフェクサー[®]SR を適正にご使用いただくために
- ・患者向け資料：イフェクサー[®]SR カプセルを服用される患者さんとそのご家族の方へ

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目 3 番 1 号

フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目 3 番 1 号

