

イフェクサー[®]SRを 適正にご使用いただくために

改訂第10版

監修

徳島大学 名誉教授／

社会医療法人あいざと会藍里病院 あいざと精神医療研究所 所長 大森 哲郎 先生



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

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]

目次

■ はじめに	2
■ 効能・効果、用法・用量	3
■ 国内第3相試験	5
816-JA試験(検証的試験)	5
B2411263試験(検証的試験)	8
■ 安全性	13
副作用発現状況	13
副作用発現時期別の発現割合	14
副作用発現時の投与量と副作用の発現割合	15
増量に伴う副作用発現のリスク	16
自殺関連事象のリスク	19
自動車運転等への影響	21
投与に際して用量調節等の特別な注意が必要な患者	
■ 肝機能障害患者への投与	25
■ 腎機能障害患者への投与	27
巻末資料	29
主要文献	30

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)は、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)に分類される抗うつ薬です。

ベンラファキシン塩酸塩は、1981年に米国ワイス社の研究所で発見されました。当初は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ましたが、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(以下、本剤)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ます。

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ました。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、2015年9月に「うつ病・うつ状態」を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

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ました。

本冊子では、本剤の効能・効果、用法・用量、国内臨床試験結果とともに、本剤を適正にご使用いただくための安全性に関する情報、投与に際して用量調節等の特別な注意が必要な患者さんに関する重要な点を解説しております。本剤をご使用いただく前に、最新の電子化された添付文書(以下、電子添文)に加えて、本冊子をご精読いただけますようお願いいたします。

効能・効果、用法・用量

効能・効果

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

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]

用法・用量

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。

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37.5 mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5 mgを1日1回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、本剤37.5 mg/日ずつ、1日112.5 mgを超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[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]

<参考：Child-Pugh分類¹⁾>

項目 \ ポイント	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dL)	2.0未満	2.0～3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)	70超	40～70	40未満

各項目のポイントを加算し
その合計点で分類する。

Child-Pugh分類	A	5～6点
	B	7～9点
	C	10～15点

日本肝臓研究会編：原発性肝臓取り扱い規約 第6版[補訂版] 2019年3月 金原出版：15, 2019

本剤の投与方法

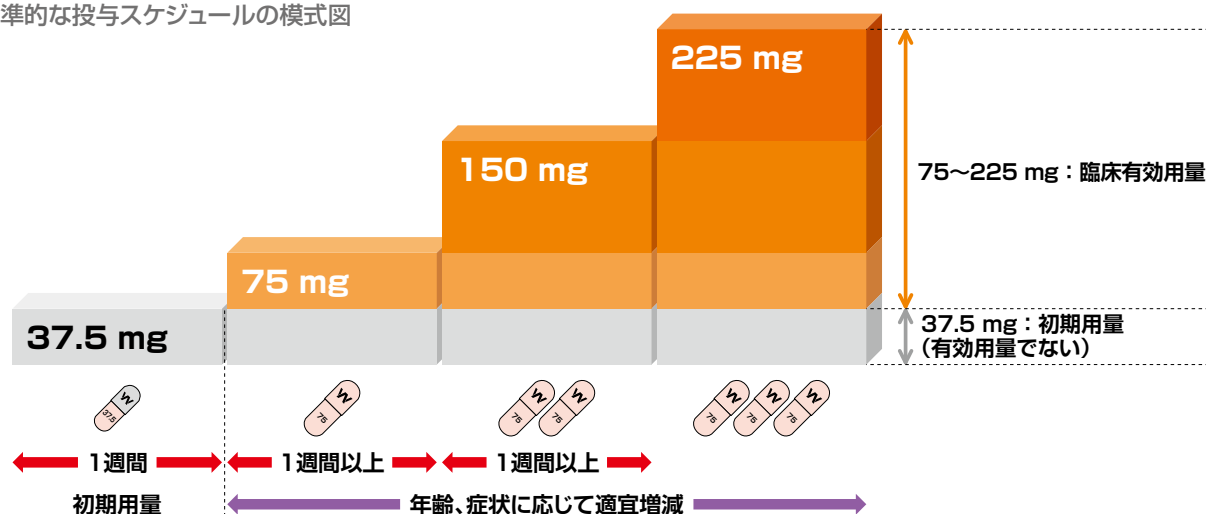
通常、成人には1日37.5 mgを初期用量とし、1週後より1日75 mgを1日1回食後に経口投与してください。臨床有効用量は1日75～225 mgです(下図)。年齢、症状に応じて1日225 mgを超えない範囲で適宜増減しますが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75 mgずつ行っていただくようお願いいたします。なお、投与量は必要最小限となるよう、患者さんごとに慎重に観察しながら調節してください(詳細はp16～18参照)。

また、本剤は、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、視覚障害等の中止後症状があらわれることが報告されています。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者さんの状態を観察しながら徐々に減量してください。

参考までに、国内第3相試験(B2411263)の漸減期の投与方法は下記の通りでした(詳細はp8参照)。

- 本剤75 mg/日群は、投与開始8週後から37.5 mg/日に減量し、1週間投与後、0 mg/日とした。
- 本剤75～225 mg/日群は、投与開始8週後から75 mg/日に減量し、1週間投与後、37.5 mg/日に減量した。

■ 標準的な投与スケジュールの模式図



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。

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37.5 mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5 mgを1日1回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、本剤37.5 mg/日ずつ、1日112.5 mgを超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[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]

8. 重要な基本的注意

- 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。

国内第3相試験

816-JA 試験(検証的試験)²⁾

社内資料：第3相臨床試験(816-JA試験) [承認時評価資料]

目的：HAM-D₁₇反応率(HAM-D₁₇合計点がベースラインの50%以下となった患者の割合)について、本剤75～150 mg/日(H群)のミルナシبران塩酸塩50～100 mg/日(MIL群)に対する抗うつ効果の非劣性を検証することを主目的とし、H群の本剤18.75 mg/日(L群)に対する抗うつ効果の優越性を検証することを副次目的としました。

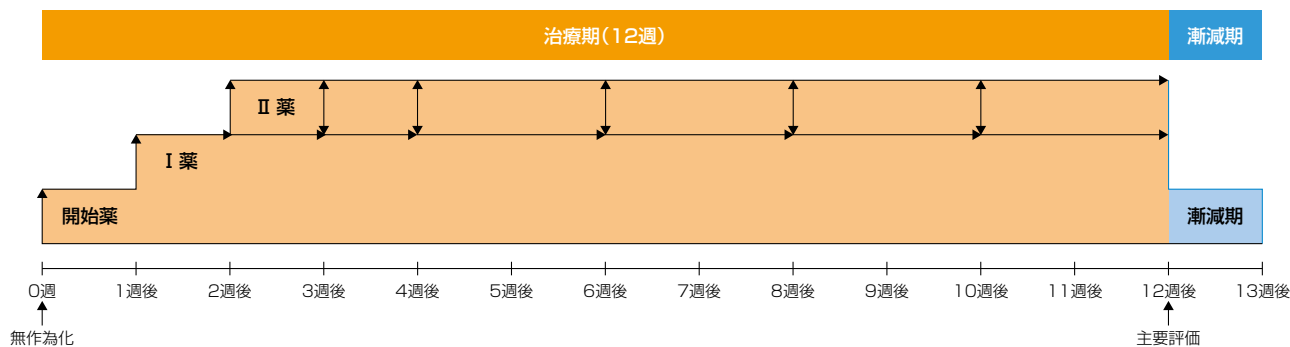
対象：DSM-IV-TR分類により大うつ病性障害と診断され、HAM-D₁₇合計点が18点以上かつHAM-D抑うつ気分スコアが2点以上の20歳以上65歳未満の患者600例を3群(L群、H群、MIL群)に無作為に割り付けました。

方法：本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群試験として実施しました。本剤18.75 mg/日(L群)もしくは本剤75～150 mg/日(H群)を1日1回夕食後またはミルナシبران50～100 mg/日(MIL群)を1日2回朝夕食後に経口投与することとし、投与期間は12週間としました(評価期間)。また、評価期間終了後には、L群およびMIL群はプラセボを、H群は75 mg/日を1週間投与することとしました(漸減期)。L群では18.75 mg/日、H群では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*に従い75 mg/日または150 mg/日、MIL群では2週目まで50 mg/日、3週目以降は増量基準*に従い50 mg/日または100 mg/日を投与しました(任意漸増)。

※増量基準：HAM-D₁₇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بران100 mg/日に増量。

図1 投与スケジュール

		有効性評価期間			漸減期間
		開始薬	I 薬	II 薬	漸減薬
L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
H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 mg	75 mg	150 mg	75 mg
MIL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



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週間以上の間隔を空けて1日用量として75 mgずつ行うこと。

評価項目：

有効性評価項目

主要評価項目 最終評価時のHAM-D₁₇反応率[H群のMIL群に対する非劣性の検証(検証的解析項目)、H群のL群に対する優越性の検証(副次解析)]

副次評価項目 HAM-D₁₇合計点、HAM-D₁₇寛解率(HAM-D₁₇合計点が7点以下となった患者の割合) 等

解析計画：有効性の主解析は優位水準を片側2.5%とし、第I種の過誤を保証した。有効性の副次解析および安全性の解析については多重性の調整は行わず、両側5%とした。最終評価時のHAM-D₁₇反応率におけるH群とMIL群の差および差の両側95%信頼区間を正規近似を用いて算出し、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。副次解析として、最終評価時のHAM-D₁₇反応率におけるH群とL群の差および差の両側95%信頼区間を正規近似を用いて算出した。また、HAM-D₁₇合計点、HAM-D₁₇寛解率について群ごとに各評価日の割合または基礎統計量を算出した。

有効性：治験薬が投与されたのは596例で、有効性の主要解析対象である治験実施計画書に適合した対象集団(PPS, Per Protocol Set)は505例(L群：202例、H群：198例、MIL群：105例)でした。主目的に関して、有効性の主要解析対象であるPPSにおけるHAM-D₁₇反応率はH群で72.2%、MIL群で70.5%であり、反応率の差[95%信頼区間]は1.7%[-9.0 to 12.5]でした。95%信頼下限が事前に設定した非劣性限界値である-10%を上回ったことから、H群のMIL群に対する非劣性が示されました。しかしながら、副次目的に関して、L群のHAM-D₁₇反応率は74.8%で、H群との反応率の差[95%信頼区間]は-2.5%[-11.2 to 6.1]であり、H群のL群に対する優越性は示されませんでした(表1)。

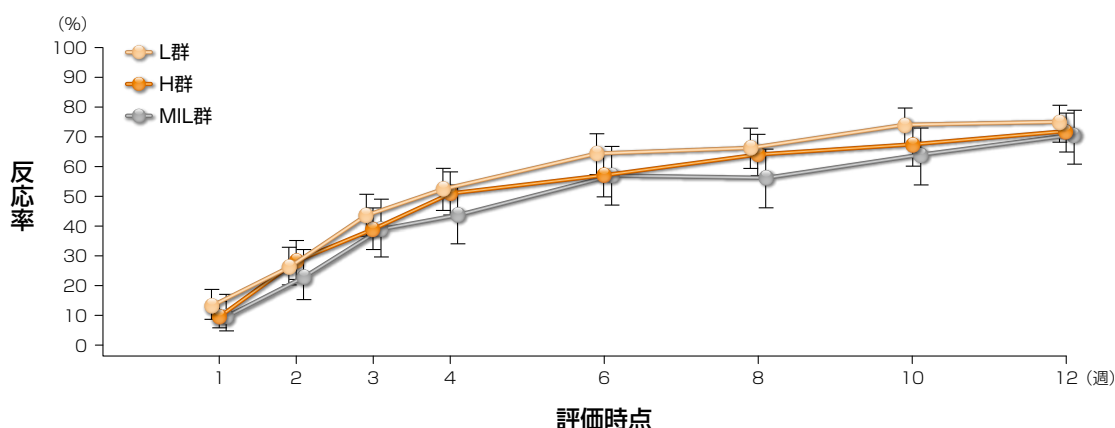
表1 最終評価時のHAM-D₁₇反応率の差および差の両側95%信頼区間(PPS、LOCF)

投与群	HAM-D ₁₇ 反応率(最終評価時)(主要評価項目)		群間比較(H群との差)	
	反応例数	反応率(%)	差(%)	差の95%信頼区間*
L群(n=202)	151	74.8	-2.5 [†]	-11.2 to 6.1
H群(n=198)	143	72.2	/	
MIL群(n=105)	74	70.5		
			1.7 [‡]	-9.0 to 12.5

*：正規近似 †：副次解析 ‡：検証的解析結果

HAM-D₁₇反応率の推移は、いずれの群も同様の傾向で、開始から6週評価日までは大きな上昇を示し、その後は緩やかに上昇しました(図2)。

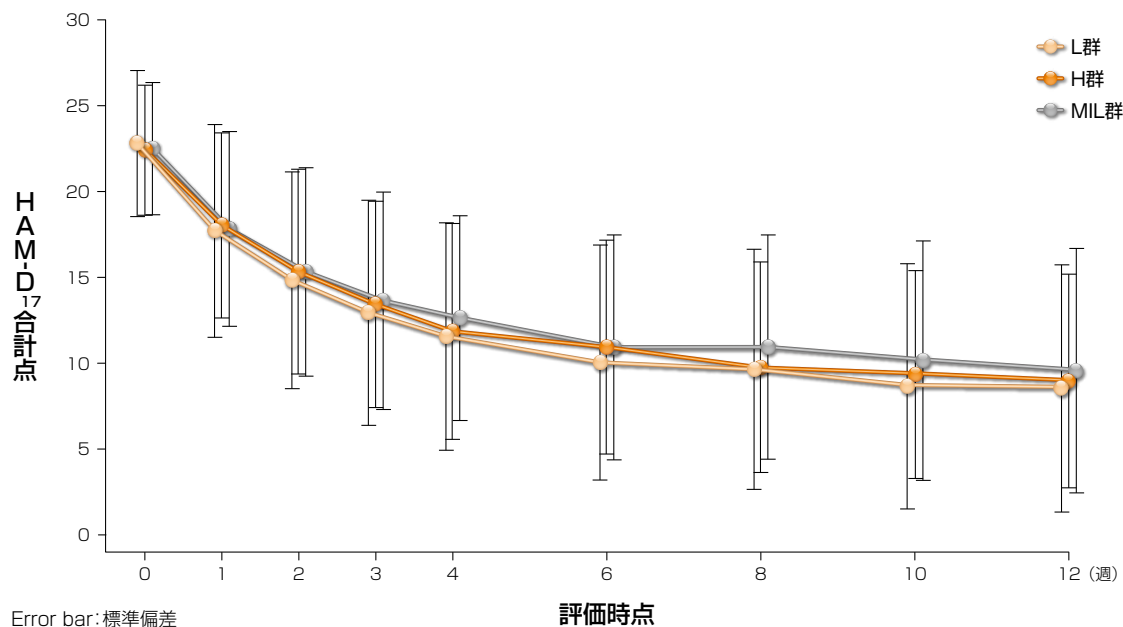
図2 HAM-D₁₇反応率と95%信頼区間の推移(PPS、LOCF)



国内第3相試験

HAM-D₁₇合計点の経時的推移を図3に示します。

図3 HAM-D₁₇合計点の経時的推移(PPS、LOCF)



最終評価時のHAM-D₁₇寛解率は、L群51.0%、H群45.5%、MIL群44.8%でした(表2)。

表2 最終評価時のHAM-D₁₇寛解率(PPS、LOCF)

投与群	HAM-D ₁₇ 寛解率(最終評価時)(副次評価項目)	
	寛解例数	寛解率(%)
L群 (n=202)	103	51.0
H群 (n=198)	90	45.5
MIL群 (n=105)	47	44.8

安全性: 治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、L群90.3%(213/236例)、H群92.4%(220/238例)、MIL群98.3%(119/121例)でした。

まとめ: 有効性の評価において、主目的であるHAM-D₁₇反応率のH群のMIL群に対する非劣性が示されました。しかしながら、副次目的であるH群のL群に対する優越性は示されませんでした。

本剤の安全性および忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は認められませんでした。

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週間以上の間隔を空けて1日用量として75 mgずつ行うこと。

B2411263試験(検証的試験)^{3, 4)}

社内資料：国内第3相試験(B2411263試験)[承認時評価資料]
Higuchi, T. et al.: Int Clin Psychopharmacol 31(1):8, 2016
(著者にヴィアトリス製薬合同会社の社員が含まれている)

目的：大うつ病性障害患者に対する本剤75 mg/日(固定用量)および75~225 mg/日(可変用量)の抗うつ効果についてプラセボを対照として比較し、優越性を検証することとしました。

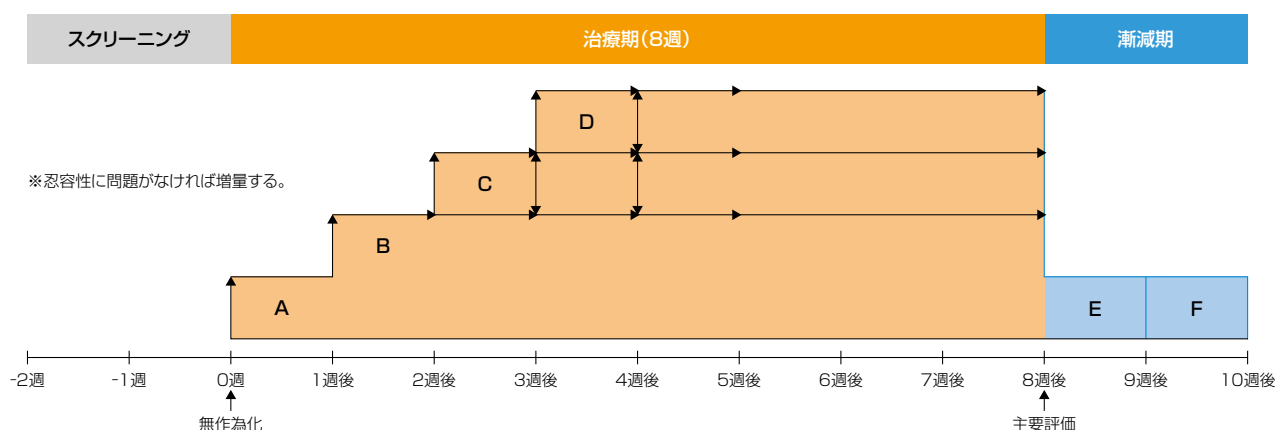
対象：DSM-IV-TR分類により大うつ病性障害と診断され、MADRS合計点が26点以上、QIDS₁₆-SR-J合計点が16点以上、CGI-Sスコア4以上の20歳以上の外来患者538例を対象としました。

方法：本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験として実施されました。2週間のスクリーニング期、8週間の治療期および2週間の漸減期から構成され、その後、本剤最終服用日の2週後に追跡調査を行いました(図4)。プラセボ群(184例)、本剤75 mg/日群(174例)、本剤75~225 mg/日群(180例)に無作為に割り付け、被験薬を1日1回食後に投与しました。治療期において、75 mg/日群は37.5 mg/日を1週間投与後、75 mg/日に増量し、計8週間投与しました。75~225 mg/日群は37.5 mg/日を1週間投与後、75 mg/日に増量し、以降は3週間まで忍容性に問題なければ1週ごとに75 mg/日ずつ増量しました。4週後以降の用量変更は行わず、計8週間投与しました(強制漸増法)。漸減期において、75 mg/日群は8週後から37.5 mg/日に減量し、1週間投与後、0 mg/日としました。75~225 mg/日群は8週後から75 mg/日に減量し、1週間投与後、37.5 mg/日に減量しました(ただし、8週時に75 mg/日を服用していた患者は75 mg/日群と同様の漸減スケジュールとしました)。

図4 投与スケジュール

	処方A	処方B	処方C	処方D	処方E	処方F
プラセボ群	0 mg/日	0 mg/日	0 mg/日	0 mg/日	0 mg/日	0 mg/日
イフェクサーSR 75 mg/日群	37.5 mg/日	75 mg/日	75 mg/日	75 mg/日	37.5 mg/日	0 mg/日
イフェクサーSR 75~225 mg/日群	37.5 mg/日	75 mg/日	150 mg/日	225 mg/日	37.5 mg/日 ^{a)} 75 mg/日 ^{b)}	0 mg/日 ^{a)} 37.5 mg/日 ^{b)}

a) 8週時に、処方Bを服用していた被験者 b) 8週時に、処方Cまたは処方Dを服用していた被験者



国内第3相試験

評価項目：

有効性評価項目

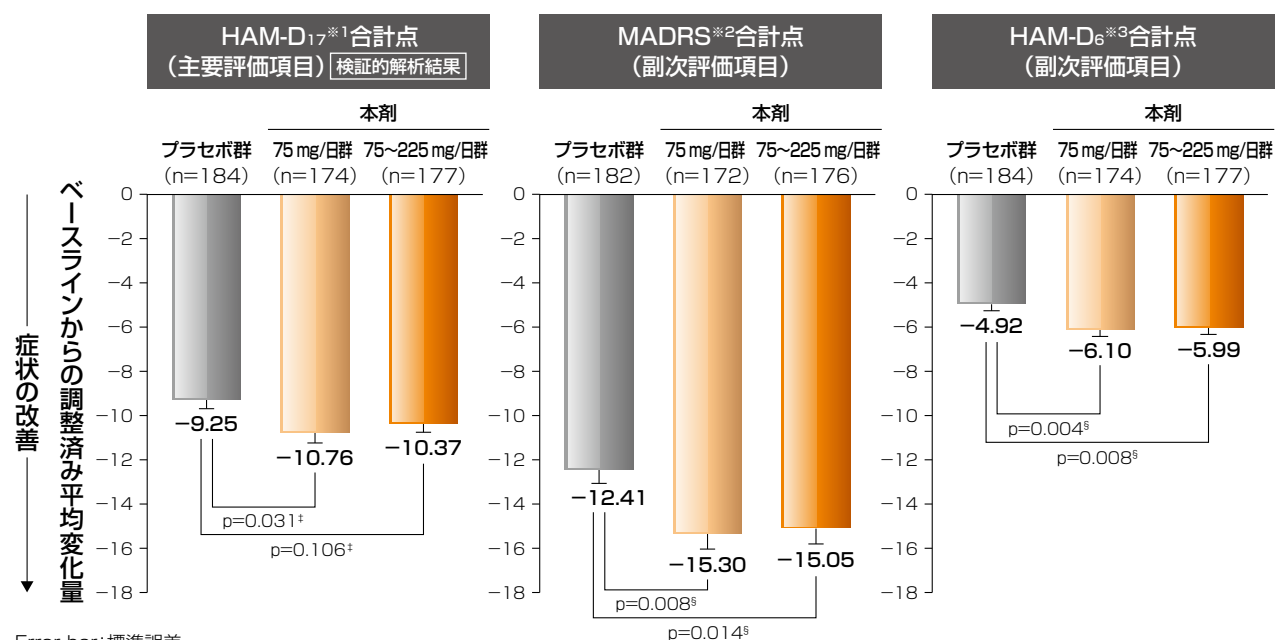
主要評価項目 HAM-D₁₇*¹合計点のベースラインから治療期終了(8週)・中止時までの変化量(検証的解析項目) 等

副次評価項目 MADRS*²合計点、HAM-D₆*³合計点 等

解析計画：ベースラインから治療期終了時評価(LOCF)までのHAM-D₁₇変化量について、投与群を因子、ベースラインのHAM-D₁₇合計点を共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルに基づいて、(1)プラセボ群と75 mg/日(固定用量)群、および(2)プラセボ群と75～225 mg/日(可変用量)群を比較した。主要評価項目については、有意水準を0.05(両側検定)として、(1)で統計的有意差が認められたときだけ(2)を実施することで、第I種の過誤確率の増大を制御した。各評価時点において観測されたベースラインからの変化量について、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値を含めた反復測定データの混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。この解析では、主解析の感度分析として、8週時点のみで各実薬群とプラセボ群の対比較を計画した。

有効性：主要評価項目であるHAM-D₁₇合計点のベースラインから8週治療期終了時・中止時までの調整済み平均変化量は、75 mg/日群で-10.76、75～225 mg/日群で-10.37、プラセボ群で-9.25でした。プラセボ群との差は75 mg/日群で統計的に有意でしたが(p=0.031)、75～225 mg/日群では統計的に有意ではありませんでした(p=0.106)。副次評価項目であるMADRSおよびHAM-D₆合計点のベースラインから8週治療期終了時・中止時までの調整済み平均変化量は、75 mg/日群、75～225 mg/日群いずれもプラセボ群との差が統計的に有意でした(図5)。

図5 各評価尺度における本剤のうつ病改善効果(8週治療期終了時・中止時[†])



Error bar: 標準誤差

†: 投与終了時の値が欠測の場合は、直前の評価値(非欠測値)で補完(LOCF, Last Observation Carried Forward)

p: 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)によるp値(両側検定)

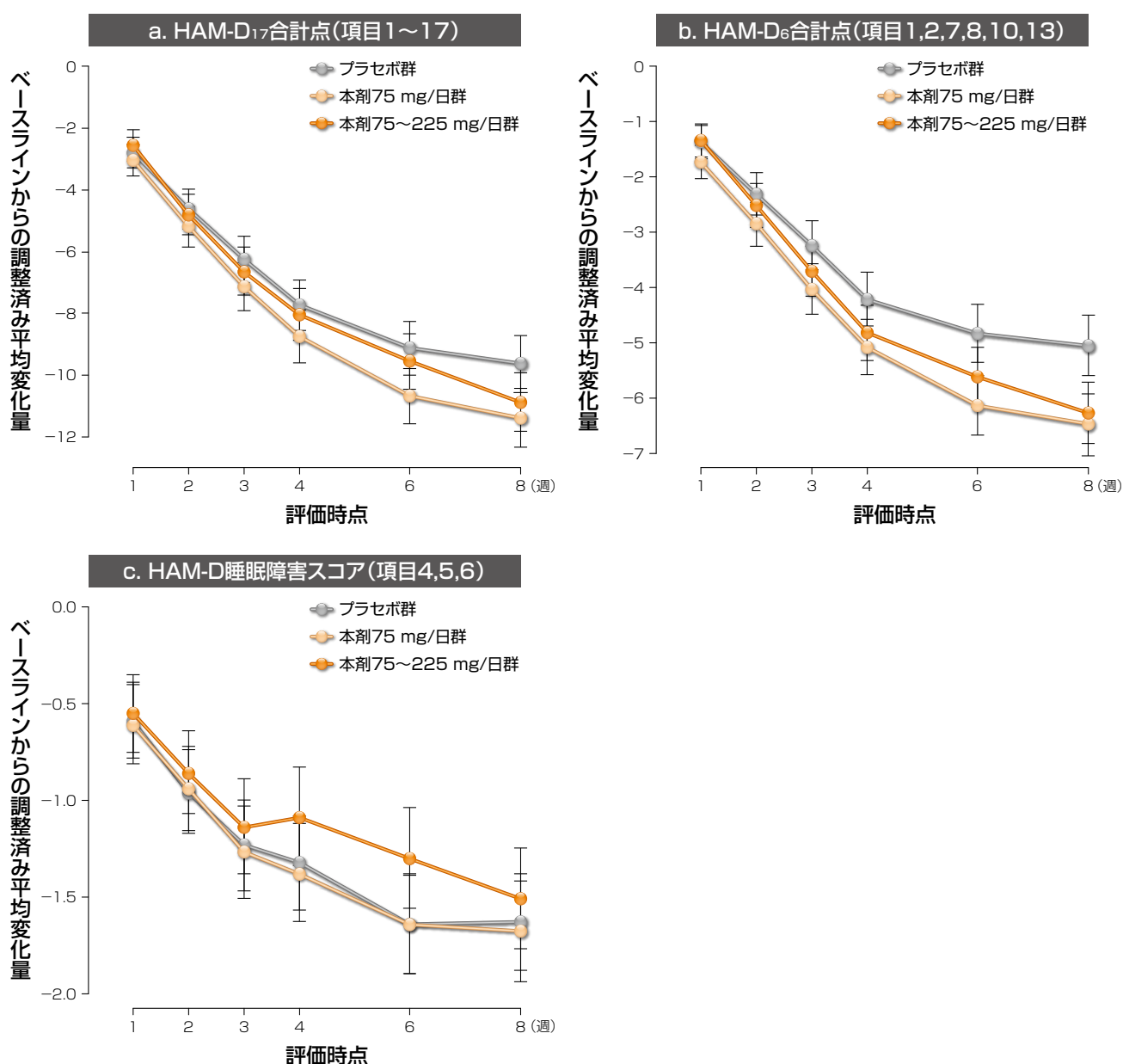
有意水準0.05(両側検定)

†: 検証的p値 §: 名目上のp値

※1～3: 各評価項目は巻末資料参照

次に、75～225 mg/日群において主要評価項目でプラセボ群との差が統計的に有意でなかった要因をより詳細に考察するため、HAM-Dのサブスケールにおけるベースラインから各評価時点までの調整済み平均変化量を推定し、図6に示します(HAM-D₁₇合計点、HAM-D₆合計点、HAM-D睡眠障害スコア⁵⁾)。睡眠障害スコア(c)は、HAM-D₆合計点(b)とは変化の傾向が異なり、75～225 mg/日群において4週以降でプラセボ群よりも改善の程度が減少していました。その結果、75～225 mg/日群においてHAM-D₁₇合計点(a)でプラセボ群との差が小さくなったと考えられました。75～225 mg/日群では80%以上の被験者が3週後に225 mg/日に増量されていたことから、この睡眠障害スコアの推移は、本剤の高用量投与によるノルアドレナリン作用の影響を受けていると考えられました(詳細はp16～18参照)^{6, 7)}。

図6 HAM-Dサブスケールのベースラインから各評価時点における平均変化量と95%信頼区間(MMRM*)

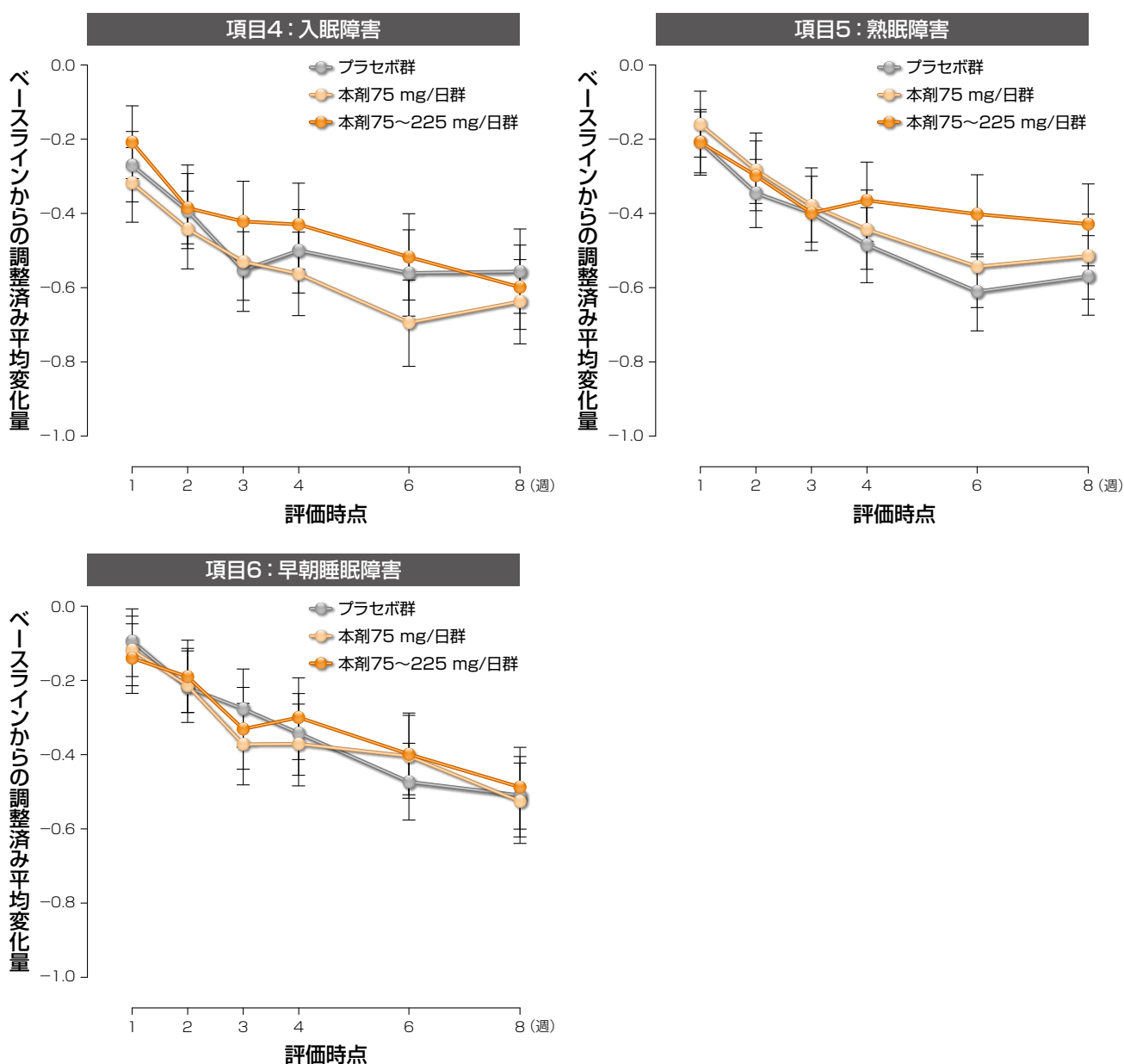


※ MMRM: Mixed effect Models for Repeated Measures (投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、それぞれのベースラインスコアを含め、共分散行列を無構造とした反復測定データの混合効果モデル)

国内第3相試験

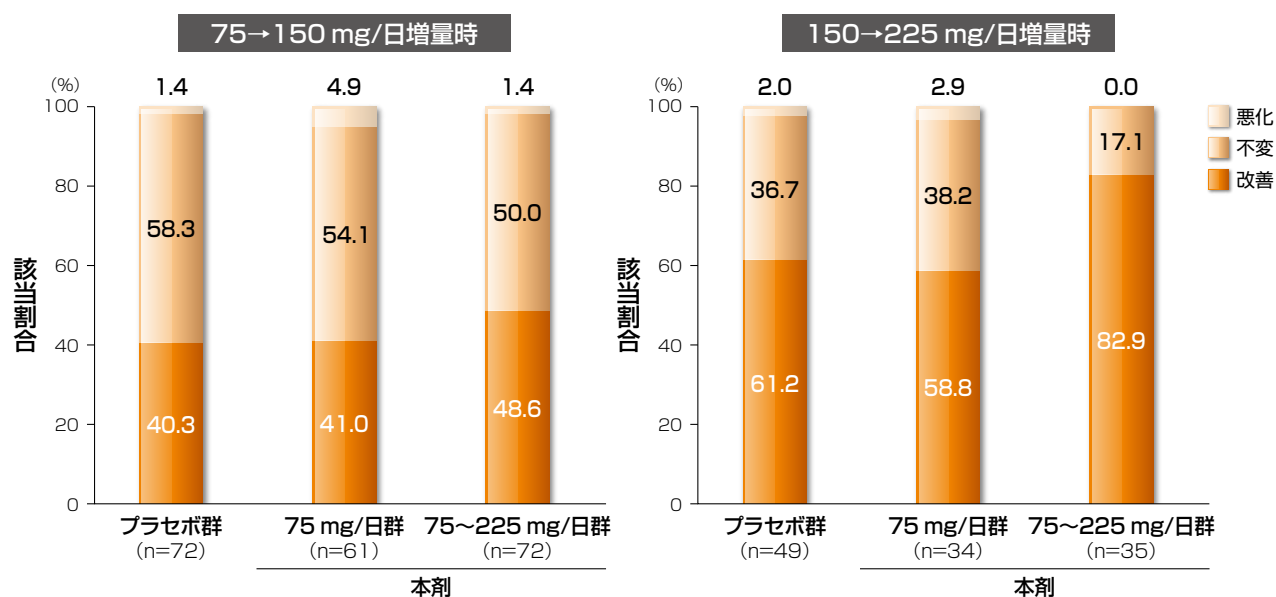
HAM-D睡眠障害スコアの各項目(項目4:入眠障害、項目5:熟眠障害、項目6:早朝睡眠障害)についてベースラインからの調整済み平均変化量の経時推移をみると、もっとも影響を受けていたのは項目5:熟眠障害であることが示唆されました(図7)。

図7 HAM-D睡眠障害スコア(項目4, 5, 6)のベースラインから各評価時点における調整済み平均変化量と95%信頼区間(MMRM)



また、本試験の各投与群における75→150 mg/日増量時の増量前と増量後のCGI-I※¹の比較、ならびに150→225 mg/日増量時の増量前と最終評価時でのCGI-Iの比較を行い、これらの結果について、増量前後での改善例、不変例、悪化例の割合を集計しました。その結果、効果不十分例(増量直前にCGI-Iスコアが4以上)の増量時における75～225 mg/日群のCGI-Iは、75→150 mg/日増量時、150→225 mg/日増量時のいずれにおいてもプラセボ群、75 mg/日群と比べて、改善例の割合が高い傾向が認められました(図8)。

図8 効果不十分例※²における、本剤の増量によりCGI-Iが改善または悪化した患者の割合



※ 1 : CGI-I(全般改善度)

※ 2 : 効果不十分例：増量直前にCGI-Iスコアが4以上

改善：CGI-Iスコアが1(著明改善)、2(中等度改善)、3(軽度改善)に該当する患者

不変：CGI-Iスコアが4(不変)

悪化：CGI-Iスコアが5(やや悪化)、6(悪化)、7(重篤に悪化)に該当する患者

安全性：治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、治療期ではプラセボ群で71例(38.8%)、75 mg/日群で90例(51.7%)、75～225 mg/日群で122例(67.8%)であり、漸減期・追跡調査ではプラセボ群で11例(6.7%)、75 mg/日群で24例(16.6%)、75～225 mg/日群で24例(14.8%)でした。

まとめ：本試験において、75 mg/日群では、主要評価項目についてプラセボ群に対する優越性が示されましたが、75～225 mg/日群では示されませんでした。HAM-D₁₇合計点で75～225 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示されなかった要因の一つとして、本剤高用量投与時のノルアドレナリン作用による睡眠障害スコアへの影響(特に項目5：熟眠障害)が考えられました。しかしながら75～225 mg/日群では、主要評価項目およびいずれの副次評価項目においてもプラセボ群より大きな効果を示しており、副次評価項目のMADRS合計点、HAM-D₆合計点等ではプラセボ群との差は統計的に有意であったことから、本剤の有効性が示唆されました。また、本剤 75 mg/日で有効性が認められない場合、150または 225 mg/日まで増量することで症状の改善が認められる患者が一定数存在することが示唆されました。

本剤の安全性および忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は認められませんでした。

安全性

副作用発現状況

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験⁸⁾、国内短期投与試験⁹⁾および長期投与試験¹⁰⁾で認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現状況(表3、4)、ならびに国内短期投与試験⁹⁾で認められた主な副作用(5%以上)を示します(表5)。

表3 副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現状況⁹⁾(注1)

評価対象例数	1,255 例
発現例数	1,028 例
発現割合(%)	81.9%

表4 国内短期投与試験および長期投与試験における副作用の発現状況(注2)

	短期投与試験 ⁹⁾	長期投与試験 ¹⁰⁾
評価対象例数	924例	297例
発現例数	733例	272例
発現割合(%)	79.3%	91.6%

表5 国内短期投与試験で5%以上に認められた副作用とその発現割合⁹⁾

副作用	例数(発現割合)
全体	924例
悪心	304 (32.9%)
傾眠	211 (22.8%)
口内乾燥	188 (20.3%)
便秘	176 (19.0%)
浮動性めまい	149 (16.1%)
頭痛	138 (14.9%)
動悸	104 (11.3%)
不眠症	98 (10.6%)
体位性めまい	77 (8.3%)
調節障害	72 (7.8%)
嘔吐	61 (6.6%)
排尿困難	61 (6.6%)
倦怠感	52 (5.6%)
体重減少	50 (5.4%)

副作用用語はMedDRA/J 16.1を用いた。

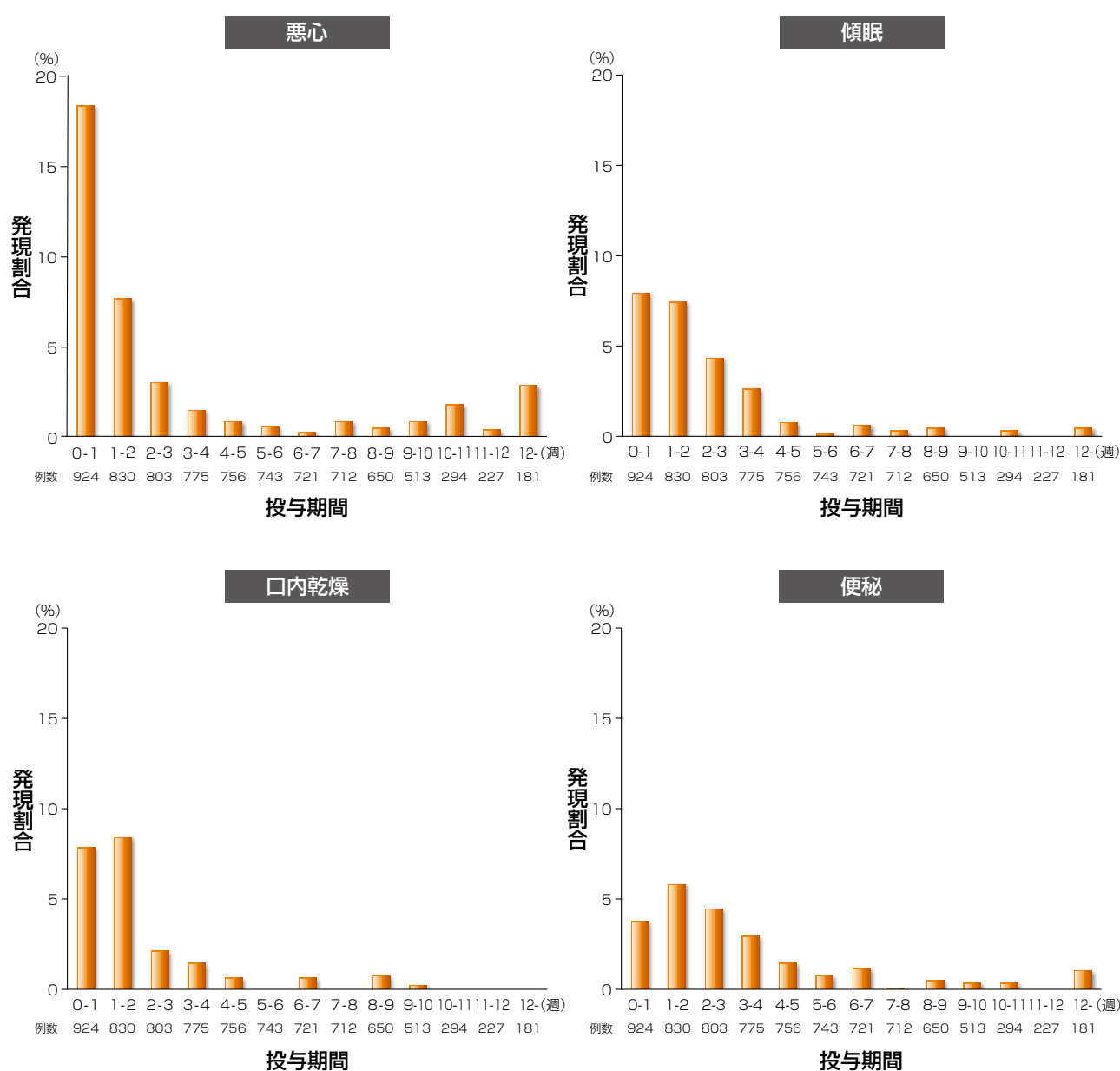
(注1)国内短期投与試験(219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, B2411263)、国内長期投与試験(818-JA, B2411264)の併合解析

(注2)国内短期投与試験(220-JA, 816-JA, 817-JA, B2411263)、国内長期投与試験(818-JA, B2411264)における本剤18.75 mg/日群を除く本剤投与例合計

副作用発現時期別の発現割合

大うつ病性障害患者を対象とした国内短期投与試験⁹⁾において本剤投与群(37.5～225 mg/日)で認められた副作用を発現時期別に集計したところ、発現割合が高かったのは投与開始から1～2週間以内であり、各試験別でも同様の傾向でした。特に発現割合の高かった上位4事象(悪心、傾眠、口内乾燥、便秘)について、初発時期別の発現割合を以下に示します(図9)。悪心は投与開始1週間以内に最も多く認められ、その他の3事象は投与開始から1～2週間以内に多く認められました。本剤投与初期の副作用発現には特にご留意いただき、患者さんへの服薬指導の実施と必要に応じて適切な処置のご検討をお願いいたします。

図9 国内短期投与試験における副作用初発時期別の発現割合※(主な副作用別)



※各時期の例数：0-1週924例、1-2週830例、2-3週803例、3-4週775例、4-5週756例、5-6週743例、6-7週721例、7-8週712例、8-9週650例、9-10週513例、10-11週294例、11-12週227例、12週-181例

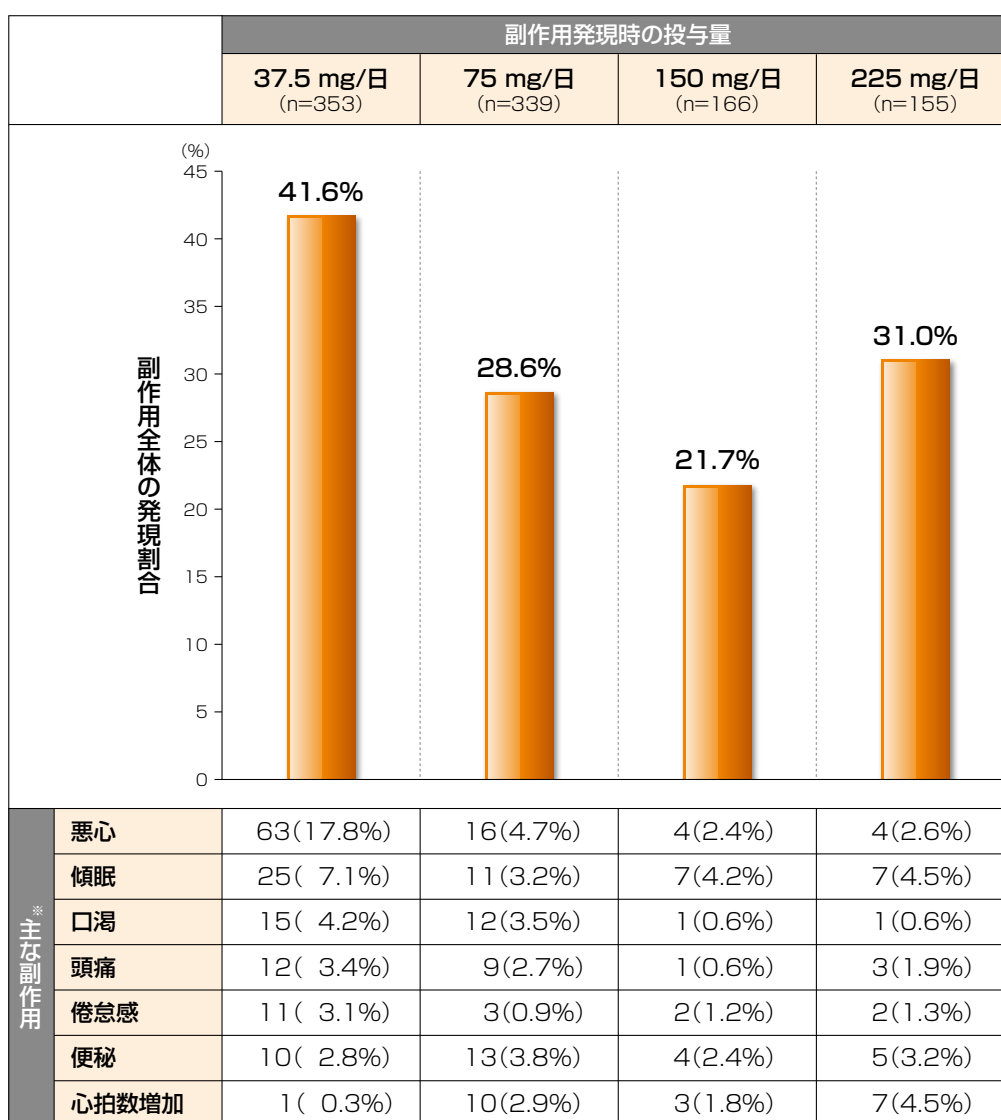
安全性

副作用発現時の投与量と副作用の発現割合

本剤を増量した時の副作用発現状況を検討するため、大うつ病性障害患者を対象とした国内第3相試験(B2411263)の本剤投与群(75 mg/日群、75~225 mg/日群)を併合し、治療中に認められた副作用(初発に限らない)について、副作用発現時の投与量ごとに、副作用全体の発現割合と主な副作用の発現状況を集計しました(図10)。その結果、最も多く認められたのは37.5 mg/日投与時(41.6%)であり、本剤150 mg/日および225 mg/日投与時の副作用発現割合(それぞれ21.7%、31.0%)は、75 mg/日投与時の発現割合(28.6%)を大きく上回るものではなく、認められた事象の種類についても大きな差異は認められませんでした。

本剤増量時には、患者さんごとに慎重に観察しながら行っていただくようお願いいたします。

図10 B2411263試験における副作用発現時の投与量と副作用の発現割合



副作用用語はMedDRA/J 16.1を用いた。

例数(発現割合)

※主な副作用：治療期間中、いずれかの用量で3%以上に認められた副作用(複数発現している場合、そのすべての副作用を含む)

増量に伴う副作用発現のリスク

本剤は、低用量では主にセロトニン作用、高用量ではセロトニン作用に加えてノルアドレナリン作用があらわれるとの報告があります^{6, 7)}。したがって、本剤の増量により、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可能性があります。

● ノルアドレナリン関連副作用発現時の投与量と副作用の発現割合

本剤を増量したときのノルアドレナリン作用に関連する副作用の発現状況を検討するため、大うつ病性障害患者を対象とした国内第3相試験(B2411263)における、副作用発現時の投与量別の副作用発現状況を表6にまとめました(図10と同様の集計方法)。これらの副作用について、明らかな用量依存的増加は認められませんでした。高用量投与時に一部の副作用(頻脈、心拍数増加)の発現割合が高い傾向が認められました。

表6 B2411263試験における副作用発現時の投与量とノルアドレナリン関連副作用の発現割合

	副作用発現時の投与量			
	37.5 mg/日 (n=353)	75 mg/日 (n=339)	150 mg/日 (n=166)	225 mg/日 (n=155)
副作用全体	147 (41.6%)	97 (28.6%)	36 (21.7%)	48 (31.0%)
不眠	4 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
血圧上昇	0	5 (1.5%)	0	3 (1.9%)
高血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
動悸	6 (1.7%)	5 (1.5%)	0	1 (0.6%)
頻脈	0	5 (1.5%)	2 (1.2%)	4 (2.6%)
心拍数増加	1 (0.3%)	10 (2.9%)	3 (1.8%)	7 (4.5%)

例数(発現割合)

1. 睡眠に及ぼす影響

国内第3相試験(B2411263)における不眠の副作用発現割合は、本剤37.5 mg/日投与時に1.1%、75 mg/日投与時に0.6%、150 mg/日投与時に0.6%、225 mg/日投与時に0.6%と用量依存的な増加は認められませんでした(表6)。一方、75~225 mg/日群のHAM-D睡眠障害スコアの改善は75 mg/日群やプラセボ群より緩徐であり、本剤の高用量投与時に軽微な不眠傾向が認められたと考えられます(p10~11 参照)。

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]

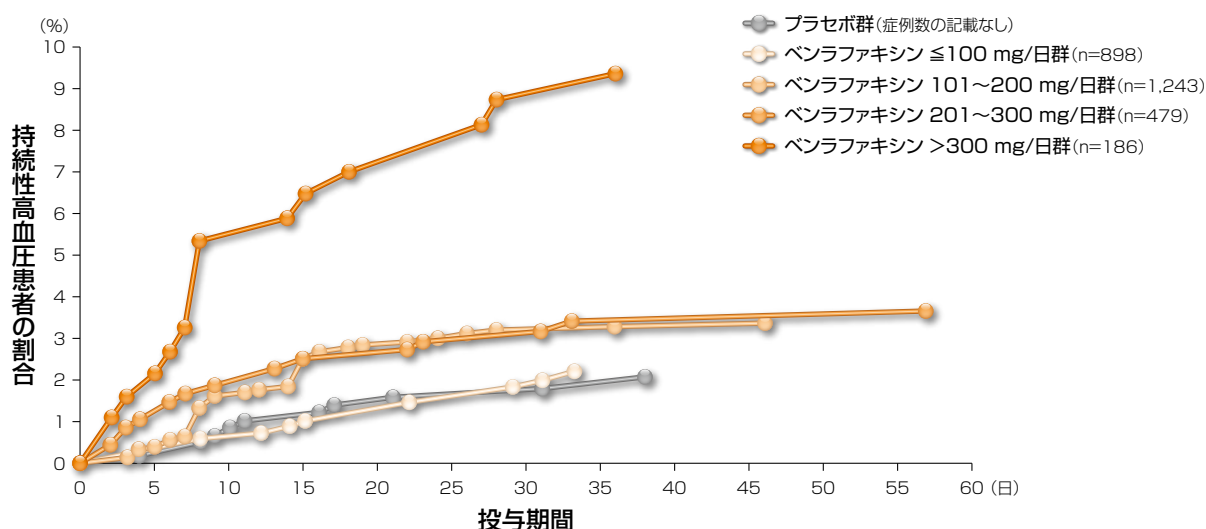
安全性

2. 血圧に及ぼす影響

国内第3相試験(B2411263)における血圧関連の副作用発現割合は表6に示す通りで、拡張期血圧上昇、血圧上昇、高血圧いずれについても用量依存的な増加は認められませんでした。

一方、外国人大うつ病性障害患者を対象としたベンラファキシンの臨床試験の統合解析により、ベンラファキシン25～375 mg/日が投与された2,817例(外来患者2,613例、入院患者204例)における、ベンラファキシンの血圧に対する影響が検討されました¹¹⁾。この報告で持続性高血圧(仰臥位拡張期血圧が3回の測定でいずれも90 mmHg以上の場合)の発現割合は、プラセボ群で2.2%(13/592例)、ベンラファキシン ≤ 100 mg/日群で1.7%(15/883例)、101～200 mg/日群で3.5%(42/1,201例)、201～300 mg/日群で3.7%(17/462例)、 >300 mg/日群で9.1%(17/186例)であり、 ≤ 100 mg/日ではプラセボと同程度ですが、300 mg/日を超える用量では臨床的に明らかな増加が認められています(図11)。

図11 ベンラファキシンの各用量群における持続性高血圧の累積割合(外国人データ)¹¹⁾



Thase, M. E., Effects of venlafaxine on blood pressure : a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. The Journal of Clinical Psychiatry. 59(10), 502-508, 1998, Copyright 1998, Physicians Postgraduate Press. Reprinted by permission. (本研究はファイザー社(現ヴィアトリス社)の資金により行われた。また本論文の著者にファイザー社(現ヴィアトリス社)より講演料、コンサルタント料などを受領している者が含まれる。)

3. 心拍数、脈拍数に及ぼす影響

国内第3相試験(B2411263)における心拍数、脈拍数関連の副作用発現割合は表6に示す通りで、頻脈と心拍数増加の副作用発現割合は明らかな用量依存性は認められないものの、いずれも37.5、75、150 mg/日投与時と比べて225 mg/日投与時において高く、本剤の高用量投与時にノルアドレナリン作用があらわれた可能性が考えられました。

以上を踏まえ、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者さんごとに慎重に観察しながら調節し、本剤を増量する場合には特に、患者さんの状態をよく観察しながら慎重に行ってください。

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。

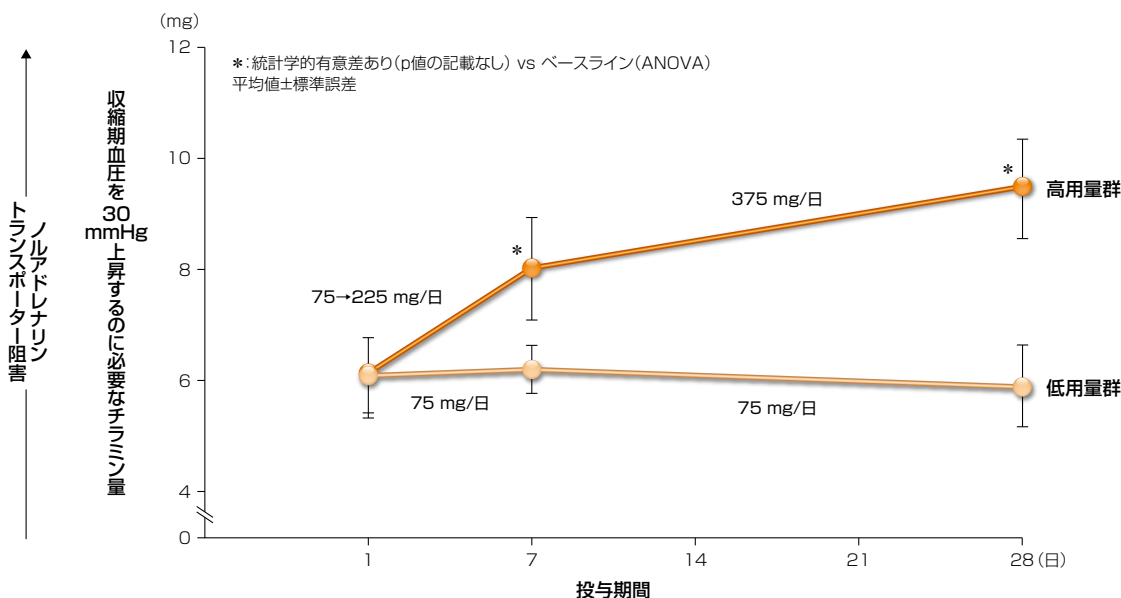
7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者さん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]

参考情報

健康成人および大うつ病性障害患者に本剤225 mg/日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、本剤の増量によりノルアドレナリン作用があらわれる可能性があります(図12)^{6, 7)}。

図12 ベンラファキシンのノルアドレナリン再取り込み阻害作用(外国人データ、大うつ病性障害患者)⁶⁾



対 象：DSM-IV分類により大うつ病と診断された、HAM-D₂₁ 合計点>20点で18～65歳の患者44例

方 法：無作為化二重盲検試験。患者を低用量群(22例)または高用量群(22例)に無作為に割り付け、低用量群はベンラファキシン(非徐放化製剤)を75 mg/日、高用量群は投与1・2日目にはベンラファキシン(非徐放化製剤)を75 mg/日、3・4日目は150 mg/日、5・6日目は225 mg/日、7～28日目は375 mg/日を28日間投与した。

※非徐放化製剤は、本邦では承認されておりません。

Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, de Montigny C, Lavoie N, Blier P, Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression, International Journal of Neuropsychopharmacology, 2007, 10 (1), 51-61, by permission of Oxford University Press and CINP.
[本研究はファイザー社(現ヴィアトリス社)のサポートにより行われた。また本論文の著者にファイザー社(現ヴィアトリス社)より講演料、コンサルタント料などを受領している者が含まれる。]

※**チラミン昇圧反応試験**：チラミンはモノアミンに構造が類似しているため、チラミンを静脈内注射すると交感神経終末のノルアドレナリントランスポーターに取り込まれ、ノルアドレナリン小胞内のノルアドレナリンとチラミンが置換されることによりノルアドレナリンの遊離が促進され、血管収縮作用により血圧が上昇する。ノルアドレナリントランスポーターを阻害する物質を同時に投与すると、この昇圧反応が起こらなくなることを利用した試験方法⁷⁾。

15. その他の注意

15.1.3 健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤225 mg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。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。[7.1 参照]

安全性

自殺関連事象のリスク

うつ症状を呈する患者さんには希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者さんの状態および病態の変化を注意深く観察していただくようお願いいたします。

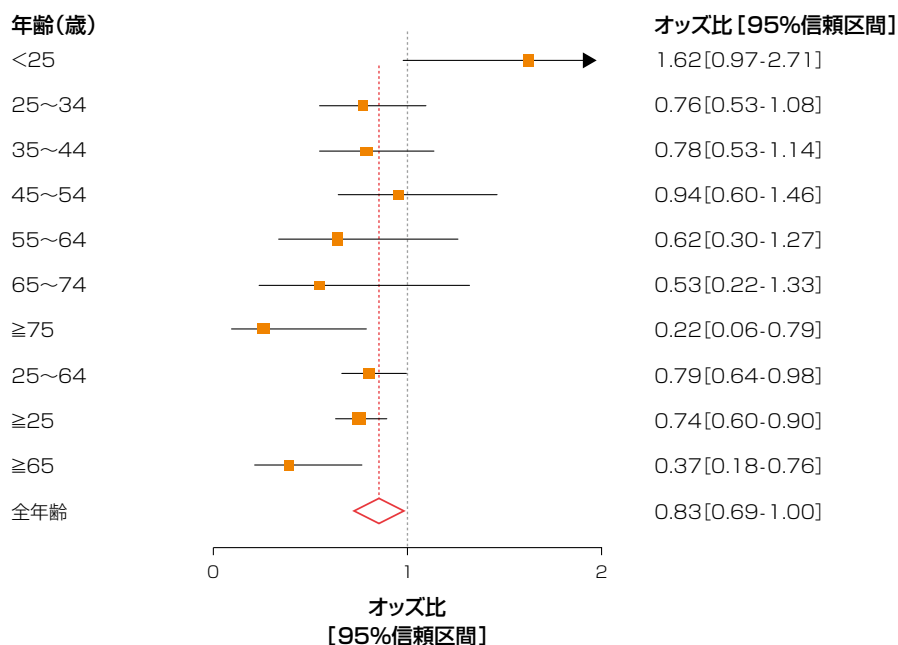
1. 成人

米国FDAにより、抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮の発現リスクが検討されています¹²⁾。自殺行動・自殺念慮は、本剤投与群5,593例中29件、プラセボ群で3,904例中30件であり、本剤のプラセボに対する自殺行動・自殺念慮のオッズ比[95%信頼区間]は成人において0.71[0.44-1.16]でした。

一方、18歳未満および成人を対象とした、本剤を含む抗うつ薬の一連の米国FDAの解析から、抗うつ薬により自殺行動・自殺念慮が年齢の影響を受け、24歳以下の患者ではプラセボに比較して自殺リスクが増加し、65歳以上では自殺リスクが減少することが報告されました(図13)。この結果に基づき、米国、欧州、日本などの主要な国の抗うつ薬の添付文書で、24歳以下の患者に対して、自殺念慮、自殺企図の発現リスクが増加するとの注意喚起が行われました。

以上を踏まえ、他の抗うつ薬と同様に、24歳以下の大うつ病性障害患者さんに対する本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮いただくようお願いいたします。

図13 精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における、
抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮のオッズ比(海外データ)¹²⁾



対象・方法: 12の抗うつ薬*における372のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(大うつ病等の精神疾患を有する成人患者99,231例)における、抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮の発現リスクについて解析した。

※ 12の抗うつ薬: bupropion, citalopram, デュロキセチン, エスシタロプラム, fluoxetine, fluoxetine/オランザピン(最終的に解析から除外), フルボキサミン, ミルタザピン, nefazodone, パロキセチン, セルトラリン, 本剤

英字は日本未承認

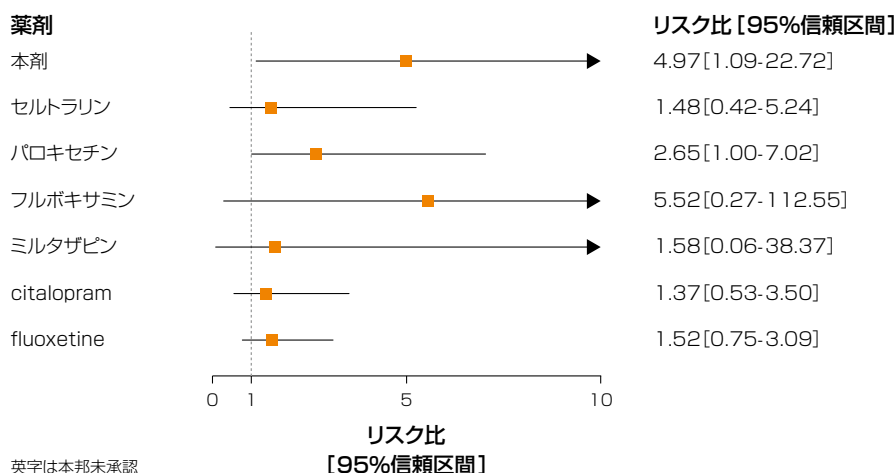
Reproduced from BMJ, Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G, 339: b2880, doi: 10.1136/bmj.b2880, copyright 2009 with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

2. 小児

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¹³⁾では、本剤(37.5~225 mg/日)の18歳未満の大うつ病性障害患者または全般性不安障害患者を対象としたプラセボ対照試験各2試験のいずれにおいても、自殺既遂は認められませんでした。一方、自殺行動・自殺念慮は本剤群で339例中9例(自殺行動2例、自殺念慮7例)、プラセボ群で342例中1例(自殺行動1例)でした。本剤のプラセボに対する自殺行動・自殺念慮のリスク比[95%信頼区間]をメタ・アナリシスで推定すると4.97[1.09-22.72]であり、本剤の投与により、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高まる可能性が示唆されました(図14)。

以上を踏まえ、18歳未満の大うつ病性障害患者さんに対する本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮いただくようお願いいたします。

図14 18歳未満の精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における、抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮の発現リスク(海外データ)¹³⁾



対象・方法: 小児を対象とした9つの抗うつ薬*における24のプラセボ対照試験(大うつ病等の精神疾患を有する患児4,582例)における、抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮の発現リスクについて解析した。

*9つの抗うつ薬: fluoxetine、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、citalopram、bupropion、nefazodone、ミルタザピン、本剤

Hammad TA, Laughren T, Racoosin J, Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs, Archives of general psychiatry. 63 (3), 332-339, 2006より作図

4. 効能又は効果 うつ病・うつ状態

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]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

9.7 小児等

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]

15. その他の注意

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]

自動車運転等への影響

自動車運転等危険を伴う機械の操作を希望される患者さんへの注意点

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知により、本剤を含むセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)の「使用上の注意」が改訂されました。これまで、本剤の服用中は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作(以下、「自動車運転等」という。)を行わないよう求めていましたが、今回の改訂では、医師が患者さんに本剤の副作用に関して適切な指導を行うなど一定の条件を満たした上で、十分注意して自動車運転等を行うよう求めることとされました。また、患者さんがめまい、眠気や睡眠不足等の体調不良を自覚した場合は、運転をしないよう注意喚起することとされました。

本通知に合わせ、同安全対策課長通知(薬生安発1125第2号および3号、2016年11月25日)により「医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項」が、都道府県等衛生主管部長を通じて医療機関及び薬局へ、また各関連団体・学会等にも周知されております。「重要な基本的注意」の内容と併せて、本注意事項のご確認をお願いします。

8. 重要な基本的注意

- 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。

● 医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項*

1. 本剤を処方される患者が自動車運転等を希望する際に医師が注意すべき点

- ①患者のうつ病等の精神疾患の状態が安定しているかよく観察する。
- ②用法・用量を遵守する。
- ③患者に対する本剤の影響には個人差があるので、個々の患者をよく観察する。
- ④本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがあるので、患者の自覚症状の有無を確認する。
- ⑤投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時には、患者にとって適切な用量で精神疾患の状態が安定しているか、特に患者の状態に注意する必要がある。そのため、自動車運転等の可否を判断する前に一定期間、観察することも検討する。
- ⑥多剤併用処方は避け、必要最小限のシンプルな処方計画を心がける。また、併用薬がある場合は自動車運転等への影響を予測することが困難なため、場合によっては自動車運転等を避けるよう注意することが適切な場合もある。

2. 本剤を処方された患者が自動車運転等を行う際に患者が注意すべき点

- ①本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがある。
- ②投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時等は上記副作用が発生しやすいため、可能な限り自動車運転等を控え、めまい、眠気や睡眠不足等の体調不良を自覚した場合は、自動車運転等を絶対に行わない。

*厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知(薬生安発1125第2号および3号、2016年11月25日)より抜粋

安全性

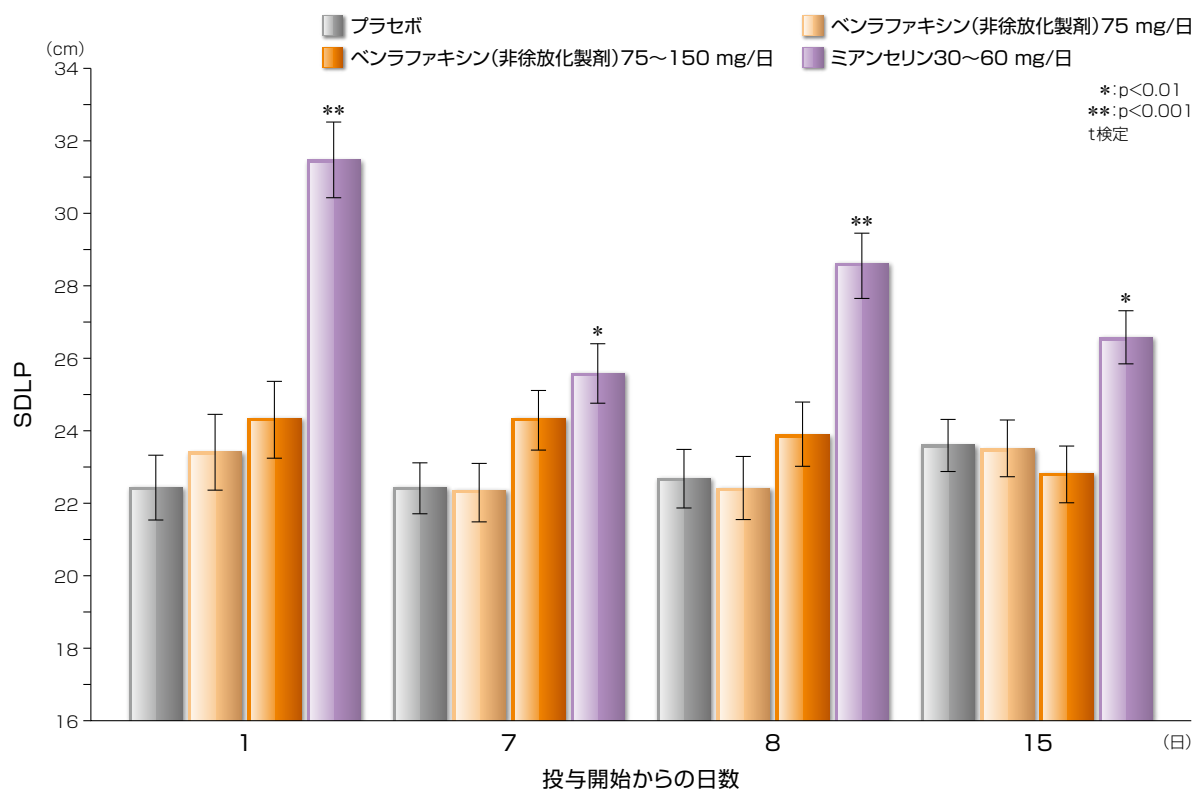
参考情報

自動車運転能力等に及ぼす影響を評価した試験データ(海外データ)^{14, 15)}

- 健康成人37例を対象として、ベンラファキシン(非徐放化製剤)の自動車の運転能力と精神運動機能に及ぼす影響を検討したプラセボ対照(プラセボ、ベンラファキシン(非徐放化製剤) 75 mg/日、同75～150 mg/日、ミアンセリン30～60 mg/日)、無作為化二重盲検4期(各15日間)クロスオーバー試験が実施されました。主要評価項目として、実際に運転したときの自動車走行中の横揺れの程度を表す Standard deviation of lateral position (SDLP; 次頁参照)が評価されました(図15)。ベンラファキシン(非徐放化製剤)群では、プラセボ群と比較してSDLPに有意に大きな影響が認められず、精神運動機能にもほとんど影響は認められませんでした。一方、いずれの薬剤投与群においても投与7日目までの間に一時的に注意維持(vigilance performance)の低下が認められました。

※非徐放化製剤は、本邦では承認されておりません。

図15 各投与群におけるSDLPの調整済み平均値と標準誤差¹⁴⁾



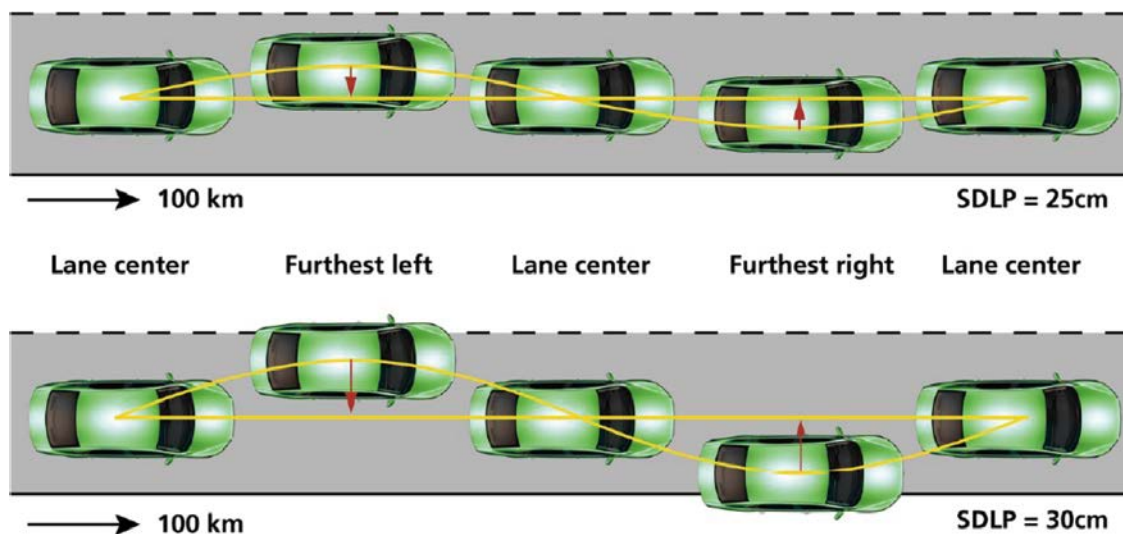
対 象: 運転免許を有し、直近の3年間に8,000km/年以上の運転経験を有する22～40歳の健康成人37例

方 法: 無作為化二重盲検4期(各15日間)クロスオーバー試験。対象にベンラファキシン(非徐放化製剤) 75 mg/日、ベンラファキシン(非徐放化製剤) 75～150 mg/日(開始8日目に150 mgに増量)、ミアンセリン30～60 mg/日(開始8日目に60 mgに増量)、プラセボを各15日間投与し、各投与期間の1、7、8、15日目に運転能力を評価した。

O'Hanlon, J. F. et al.: J Clin Psychopharmacol 18 (3): 212, 1998

<参考：Standard deviation of lateral position(SDLP)>

高速道路を一定の速度で100km走行したときの車体の横揺れの程度を評価したものです。



van de Loo, A. J. A. E. et al.: Psychopharmacology (Berl) 234: 3175, 2017
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

2. 入院中のうつ病患者を対象として、自動車運転能力と精神運動機能に及ぼす影響を検討した無作為化ケースコントロール試験が実施されました。本剤150～300 mg/日が28日間投与された20例では、投与前と比較してうつ症状や精神運動機能が改善(注意維持を除く)し、自動車運転能力指標(Global driving ability score)が有意に改善しました。ただし、精神運動機能の各ドメイン(視覚、選択的注意、注意維持、反応性、ストレス耐性)は、いずれも健康成人と同程度にまでは到達していませんでした。また、本剤による治療で外来通院が可能となった患者の自動車運転能力を、実際に50分間一般道路を運転し、同乗するインストラクターが評価する指標(Global rating)において評価したところ、健康成人と有意な運転能力の差は認められませんでした。"good drivers"と評価を受けたのは薬剤投与群全体の72.5%であり、全例ではありませんでした。

Brunnauer, A. et al.: Pharmacopsychiatry 48 (2): 65, 2015
(本論文の著者にファイザー社(現ヴィアトリス社)より講演料などを受領している者が含まれる。)

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。

8. 重要な基本的注意

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。

肝機能障害患者への投与¹⁶⁾

肝機能障害のある患者さんでは、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ため、肝機能障害の程度に応じて投与方法を変更する必要があります(表7)。

表7 肝機能障害患者への投与方法

		添付文書の要項	投与方法		
			投与開始時	増量時	維持管理時
肝機能正常者		—	初期用量37.5 mg/日 連日投与	投与開始1週後より75 mg/日へ 増量、以降は症状に応じ1週間以上 の間隔をあけて75 mg/日ずつ増量	225 mg/日を超えない 範囲で適宜増減
肝機能障害患者	軽度	慎重投与 （必要に応じて 用量調節）	初 期 用 量37.5 mg/日 連日投与。必要に応じて 投与間隔を延長	患者の状態を十分に観察しながら 投与開始1週後より75 mg/日へ 増量、以降は症状に応じ1週間以上 の間隔をあけて75 mg/日ずつ増量	225 mg/日を超えない 範囲で適宜増減
	中等度	慎重投与 （用量調節必要）	初期用量37.5 mgを2日 に1回投与から開始。 1週間後に37.5 mg/日 連日投与に増量	患者の状態を十分に観察しながら 症状に応じ1週間以上の間隔をあけ て37.5 mg/日ずつ増量	112.5 mg/日を超え ない範囲で適宜増減
	重度	禁忌	—	—	—

軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A) p3参照
 中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B) p3参照
 重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C) p3参照

健康成人と肝機能障害患者における薬物動態

外国人健康成人20例および肝機能障害患者19例(Child-Pugh分類A:8例、Child-Pugh分類B:11例)を対象にベンラファキシシ(非徐放化製剤)を単回経口投与したときの、血漿中未変化体および活性代謝物O-デスメチルベンラファキシシの薬物動態パラメータを示します(表8)。肝機能障害の重症化に伴い血漿中未変化体の $t_{1/2}$ の延長および $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められました。なお、重度肝機能障害患者での臨床試験は実施していません。

※非徐放化製剤は、本邦では承認されていません。

表8 健康成人および肝機能障害患者におけるベンラファキシシ(非徐放化製剤)単回経口投与後のベンラファキシシ血漿中未変化体およびO-デスメチルベンラファキシシの薬物動態パラメータ(外国人データ)

対象	n	投与量 (mg)	未変化体					O-デスメチルベンラファキシシ			
			C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	$F^a)$	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F/ f_m (L/h/kg)
健康成人	20	75	98.1± 55.9	4.9± 2.6	769± 763	2.25± 1.75	0.50± 0.24	151.4± 62.7	12.0± 5.1	2,861± 1,040	0.46± 0.53
軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A)	8	37.5	72.9± 28.7	8.6± 4.9	911± 633	0.90± 0.83	0.79± 0.20 ^{b)}	75.4± 48.9	17.2± 5.1	2,115± 1,145	0.28± 0.09
中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B)	11		71.2± 21.5	11.8± 6.9	1,204± 937	0.62± 0.55	1.03± 0.59	43.4± 24.4	16.2± 3.8 ^{c)}	1,325± 489	0.94± 2.10

a)同一被験者への静脈内投与後のデータとの比較に基づく

b)n=7

c)n=10

平均値±標準偏差

軽度の肝機能障害のある患者 <慎重投与>

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)のある患者さんでは、本剤のクリアランスが低下し、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ります。

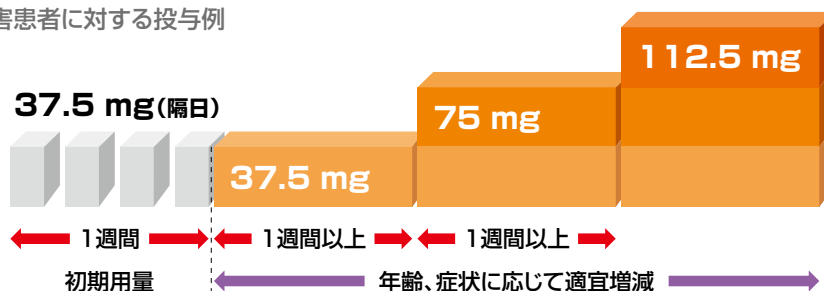
- **投与開始時**：37.5 mgの1日に1回投与から開始可能ですが、必要に応じて投与間隔の延長(2日に1回など)を考慮してください。
- **増量時**：副作用発現にご留意いただき、患者さんの状態を十分に観察しながら、1週間以上の間隔をあけて75 mg/日ずつ、1日用量として225 mgを超えない範囲で行ってください。なお、必要に応じて減量(37.5 mg/日ずつなど)または投与間隔の延長(2日に1回など)を考慮してください。
- **維持管理時**：患者さんの状態を十分に観察しながら、1日用量として225 mgを超えない範囲で適宜増減してください。

中等度の肝機能障害のある患者 <慎重投与>

中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者さんでは、本剤のクリアランスが低下し、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ります。

- **投与開始時**：37.5 mgの2日に1回投与から投与を開始し、1週間後に37.5 mgの連日投与に増量してください。
- **増量時**：副作用発現にご留意いただき、患者さんの状態を十分に観察しながら、1週間以上の間隔をあけて37.5 mg/日ずつ、1日用量として112.5 mgを超えない範囲で行ってください。
- **維持管理時**：患者さんの状態を十分に観察しながら、1日用量として112.5 mgを超えない範囲で適宜増減してください。

■ 中等度肝機能障害患者に対する投与例



重度の肝機能障害のある患者 <禁忌>

重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者さんでは、臨床試験を実施しておらず、本剤の使用経験がありません。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ため投与しないでください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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]

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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37.5 mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5 mgを1日1回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、本剤37.5 mg/日ずつ、1日112.5 mgを超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[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]

腎機能障害患者への投与¹⁷⁾

腎機能障害のある患者さんでは、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ため、腎機能障害の程度に応じて投与できる場合とできない場合があります(表9)。

表9 腎機能障害患者への投与方法

		添付文書の要項	投与方法		
			投与開始時	増量時	維持管理時
腎機能正常者		—	初期用量 37.5 mg/日 連日投与	投与開始 1 週後より 75 mg/日へ 増量、以降は症状に応じ 1 週間以上 の間隔をあけて 75 mg/日ずつ増量	225 mg/日を超えない 範囲で適宜増減
腎機能障害患者	軽度	慎重投与 (用量調節不要)	初期用量 37.5 mg/日 連日投与	投与開始 1 週後より 75 mg/日へ 増量、以降は症状に応じ 1 週間以上 の間隔をあけて 75 mg/日ずつ増量	225 mg/日を超えない 範囲で適宜増減
	中等度				
	重度	禁忌	—	—	—
	透析中の 患者				

軽度腎機能障害患者(糸球体ろ過量: 30 mL/min以上、60 mL/min未満)

中等度腎機能障害患者(糸球体ろ過量: 15 mL/min以上、30 mL/min未満)

重度腎機能障害患者(糸球体ろ過量: 15 mL/min未満)

健康成人と腎機能障害患者における薬物動態

外国人健康成人 18 例、腎機能障害患者 12 例[糸球体ろ過量(以下、「GFR」) 30~70 mL/min(軽度)の患者 6 例、GFR 15~30 mL/min(中等度)の患者 5 例および GFR 15 mL/min未満(重度)の患者 1 例] および維持透析患者 6 例を対象に、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の血漿中未変化体および O-デスメチルベンラファキシンの薬物動態パラメータを表 10 に示します。腎機能障害の重症化に伴い、血漿中未変化体および O-デスメチルベンラファキシンの $t_{1/2}$ の延長と $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められました。また、維持透析患者では透析液中に投与量の 2.0% の未変化体および 2.5% の O-デスメチルベンラファキシンがそれぞれ回収されました。

※非徐放化製剤は、本邦では承認されておりません。

表 10 健康成人、腎機能障害患者および維持透析患者におけるベンラファキシン(非徐放化製剤) 50 mg 単回経口投与後のベンラファキシン血漿中未変化体および O-デスメチルベンラファキシンの薬物動態パラメータ(外国人データ)

対象	n	未変化体					O-デスメチルベンラファキシン				
		C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	CL _r (mL/h/kg)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F _m (L/h/kg)	CL _r (mL/h/kg)
健康成人	18	71±50	3.8±2.7	494±483	2.1±1.4	73±37	106±47	12±3	2,044±880	0.36±0.15	96±36
軽度腎機能障害患者	6	62±25	5.0±4.0	458±244	2.1±1.8	36±12	129±35	13±3	2,821±886	0.26±0.07	65±26
中等度腎機能障害患者	5	75±27	6.0±4.2	844±839	1.3±0.6	37±16	89±60	17±9	2,047±1,045	0.46±0.25	46±17
重度腎機能障害患者	1	129	9.4	2,015	0.3	10	140	38	11,011	0.06	11
維持透析患者	6	87±33	10.6±8.4	1,420±1,078	0.9±0.8	—	96±48	29±18	4,486±868	0.16±0.05	—

平均値±標準偏差

軽度・中等度腎機能障害のある患者 <慎重投与>

軽度・中等度の腎機能障害のある患者さん(GFR 15 mL/min以上)では、本剤の推定血漿中活性体総濃度の推移が腎機能正常者(健康成人)と比べて大きな違いはないことから、用量調節は不要です。ただし、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、特に投与初期の副作用発現に注意してください。

重度の腎機能障害のある患者 <禁忌>

重度の腎機能障害のある患者さん(GFR 15 mL/min未満)では、海外で臨床試験を実施していますが、対象が1例と使用経験が少ないこと、また臨床試験の結果、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ていること(表10)から、投与しないでください。

透析中の患者 <禁忌>

透析中の患者さんでは海外で臨床試験を実施していますが、臨床試験の結果、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ていること(表10)、また、本剤は透析でほとんど除去されないこと(p27)から、投与しないでください。

参考までに、日本の「腹膜透析ガイドライン(2009年版)¹⁸⁾」、「維持血液透析ガイドライン(2013年版)¹⁹⁾」において、透析の開始を考慮すべき基準としてGFR<15 mL/min/1.73 m²*が設定されています。

※ 1.73m²は国際標準体表面積²⁰⁾

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 15 mL/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]

巻末資料

■ 主な国内臨床試験の概要^{2~4, 21~25)}

	国内試験	試験デザイン	試験内容
短期投与試験	219-JA ²¹⁾	前期第2相臨床試験 オープンラベル試験	大うつ病性障害患者を対象に、本剤18.75~225 mg/日を6週間投与し、臨床用量の探索的検討を行う。
	220-JA ²²⁾	後期第2相臨床試験 無作為化二重盲検並行群間比較試験	大うつ病性障害患者を対象に、本剤18.75 mg/日、75 mg/日または150 mg/日を8週間投与し、臨床用量を推定する。
	816-JA ²⁾	第3相臨床試験 実薬対照無作為化 二重盲検並行群間比較試験	大うつ病性障害患者を対象に、本剤18.75 mg/日、75~150 mg/日またはミルナシプラン50~100 mg/日を12週間投与し、有効性および安全性を比較評価する。(本剤75~150 mg/日のミルナシプランに対する非劣性の検証)
	817-JA ²³⁾	第3相高齢者対象試験 オープンラベル試験	高齢者の大うつ病性障害患者を対象に、本剤75~150 mg/日を12週間投与し、安全性および有効性を評価する。
	B2411263 ^{3, 4)}	第3相臨床試験 プラセボ対照無作為化 二重盲検並行群間比較試験	大うつ病性障害患者を対象に、本剤75 mg/日(固定用量)、75~225 mg/日(可変用量)またはプラセボを8週間投与し、有効性および安全性を比較評価する。
長期投与試験	818-JA ²⁴⁾	第3相長期投与試験 オープンラベル試験	816-JA試験で12週間の投与を終了した患者に本剤75~150 mg/日を52週間まで投与し、長期投与での安全性および有効性を評価する。
	B2411264 ^{4, 25)}	第3相長期投与試験 オープンラベル試験	B2411263試験で8週間の投与を終了した患者に本剤75~225 mg/日を最大10ヵ月間投与し、長期投与での安全性および有効性を評価する。

■ HAM-D₁₇およびHAM-D₆評価項目^{26~28)}

1. 抑うつ気分*
2. 罪業感*
3. 自殺
4. 入眠障害
5. 熟眠障害
6. 早朝睡眠障害
7. 仕事と興味*
8. 精神運動抑制*
9. 激越
10. 精神的不安*
11. 身体についての不安
12. 消化器系の身体症状
13. 一般的な身体症状*
14. 性欲減退
15. 心気症
16. 体重減少
17. 病識

*HAM-D₆評価項目

■ MADRS評価項目^{29, 30)}

1. 外見に表出される悲しみ
2. 言葉で表現された悲しみ
3. 内的緊張
4. 睡眠減少
5. 食欲減退
6. 集中困難
7. 制止
8. 感情を持てないこと
9. 悲観的思考
10. 自殺思考

主要文献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約 第6版[補訂版] 2019年3月 金原出版：15, 2019
- 2) 社内資料：第3相臨床試験(816-JA試験)[承認時評価資料]
- 3) 社内資料：国内第3相試験(B2411263試験)[承認時評価資料]
- 4) Higuchi, T. et al. : Int Clin Psychopharmacol 31 (1) : 8, 2016
- 5) Cleary, P. et al. : Drugs Exp Clin Res 1 : 115, 1977
- 6) Debonnel, G. et al. : Int J Neuropsychopharmacol 10 (1) : 51, 2007
- 7) Harvey, A. T. et al. : Arch Gen Psychiatry 57 (5) : 503, 2000
- 8) 社内資料：国内臨床試験(短期投与試験および長期投与試験)における副作用
- 9) 社内資料：国内短期投与試験における副作用
- 10) 社内資料：国内長期投与試験における副作用
- 11) Thase, M. E. : J Clin Psychiatry 59 (10) : 502, 1998
- 12) Stone, M. et al. : BMJ 339 : b2880, 2009
- 13) Hammad, T. A. et al. : Arch Gen Psychiatry 63 (3) : 332, 2006
- 14) O'Hanlon, J. F. et al. : J Clin Psychopharmacol 18 (3) : 212, 1998
- 15) Brunnaer, A. et al. : Pharmacopsychiatry 48 (2) : 65, 2015
- 16) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 17) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 18) 2009年版 日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」透析会誌 42 (4) : 285, 2009
- 19) (社)日本透析医学会「維持血液透析ガイドライン：血液透析導入」透析会誌 46 (12) : 1107, 2013
- 20) 日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書：日腎会誌 43 (1) : 1, 2001
- 21) 社内資料：前期第2相臨床試験(219-JA試験)[承認時評価資料]
- 22) 社内資料：後期第2相臨床試験(220-JA試験)[承認時評価資料]
- 23) 社内資料：国内高齢者対象試験(817-JA試験)[承認時評価資料]
- 24) 社内資料：長期投与試験(818-JA試験)[承認時評価資料]
- 25) 社内資料：長期投与試験(B2411264試験)[承認時評価資料]
- 26) Hamilton, M. : J Neurol Neurosurg Psychiatry 23 : 56, 1960
- 27) 稲田 俊也ほか：精神科診断学 6 (1) : 61, 1995
- 28) Bech, P. et al. : Acta Psychiatr Scand 51 (3) : 161, 1975
- 29) Montgomery, S. A. et al. : Br J Psychiatry 134 : 382, 1979
- 30) 上島 国利ほか：臨床精神薬理 6 (3) : 341, 2003

MEMO

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dotted lines.

MEMO

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dotted lines.



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

注意－医師等の処方箋により使用すること

劇薬 処方箋医薬品

貯法：室温保存 有効期間：3年

販売名	イフェクサーSR カプセル37.5mg	イフェクサーSR カプセル75mg
承認番号	22700AMX01007	22700AMX01008
承認年月	2015年9月	
薬価収載	2015年11月	
販売開始	2015年12月	
国際誕生	1993年9月	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

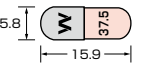
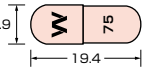
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1参照]
- 2.3 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1参照]
- 2.4 重度の腎機能障害(糸球体ろ過量15mL/min未満)のある患者又は透析中の患者[9.2.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イフェクサーSRカプセル37.5mg	イフェクサーSRカプセル75mg
有効成分	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩42.43mg (ベンラファキシンとして37.5mg)	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩84.85mg (ベンラファキシンとして75mg)
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

3.2 製剤の性状

販売名	外形(mm)	識別コード	色調等
イフェクサーSR カプセル37.5mg		W 37.5	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75mg		W 75	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

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

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]

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。

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いおそれがあるため、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いおそれがあるため、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]

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は十分説明を行い、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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要因のある患者

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、高血圧クリーゼがあらわれ、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。

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]

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]

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]

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歳のうつ病性障害(DSM-IV[®])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]

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]

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。

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(エフビー) ラサギンメシル酸塩 (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変化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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メチルチオニウム塩化物水合物(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、タベンタドール塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水合物含有製剤、フェンタニル含有製剤、トリプタン系薬剤、L-トリプタン含有製剤、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。	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。
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抗炎症剤、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β-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。	
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
リスベリドン [16.7.7参照]	リスベ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、リスベ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。

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。

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、高尿尿、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。

●その他詳細は最新の電子添文をご参照ください。

●「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

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

文献請求先及び問い合わせ先：メディカルインフォメーション部

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 間質性肺炎疾患(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。

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		脾炎、歯ざしり
感覚器	調節障害	耳鳴、視覚障害		散瞳、閉塞隅角緑内障
循環系	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	

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。

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、そのまま噛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。

15. その他の注意

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。また、国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)では、本剤75mg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。[7.1参照]

21. 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。

22. 包装

〈イフェクサーSRカプセル37.5mg〉 70カプセル[14カプセル(PTP)×5] 500カプセル[10カプセル(PTP)×50]	100カプセル[10カプセル(PTP)×10] 100カプセル[瓶]
〈イフェクサーSRカプセル75mg〉 100カプセル[10カプセル(PTP)×10] 100カプセル[瓶]	500カプセル[10カプセル(PTP)×50]

イフェクサーSRカプセル電子添文 2024年7月改訂(第7版)

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

文献請求先及び問い合わせ先：メディカルインフォメーション部