

*添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

2015年8月作成

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
処方箋医薬品^(注)

日本標準商品分類番号
871179

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

EFFEXOR[®]SR CAPSULE
ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル

貯法：室温保存
有効期限：最終年月を外箱等に記載

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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〔「相互作用」の項参照〕
- (3) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔使用経験がない。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。〕
- (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〔使用経験が少ない。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。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。〕

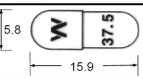
【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中：

販売名 成分	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	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)	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)
添加物	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. 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 37.5 mg		W 37.5	キャップ：淡灰色 ボディ：淡紅色 3号硬カプセル
イフェクサー SR カプセル 75 mg		W 75	キャップ：淡紅色 ボディ：淡紅色 1号硬カプセル

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。〔「小児等への投与」
「その他の注意」の項参照〕
2. 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。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。〔「小児等への投与」の項参照〕

【用法・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、症状に応じて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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。〕
「その他の注意」の項参照〕
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。〔「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照〕
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。〔「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔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。〕
〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 軽度から中等度の腎機能障害のある患者〔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。〕
〔「薬物動態」の項参照〕
- (3) 双極性障害患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (4) 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) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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) 高血圧又は心疾患のある患者〔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。〕
〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (10) QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、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（torsades de pointesを含む）を起こす可能性がある。〕
- (11) 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。〕

- (12) 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。〕
 (13) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕
 (14) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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) 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。特に、高血圧又は心疾患のある患者に投与する場合は、本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に測定すること。
- (6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (7) 投与中止（突然の中止）により、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) 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。

3. 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。

(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)	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。

(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。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	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、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	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。〔「重大な副作用」の項参照〕
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	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。	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。〔「重大な副作用」の項参照〕 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	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	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	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。	機序不明
シメチジン	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	本剤及び O-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	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。 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。	機序不明 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	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	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。

4. 副作用

国内臨床試験において、本剤が投与された総症例 1255 例中 1028 例 (81.9%) に副作用が発現した。主な副作用は、悪心 (33.5%)、腹部不快感 (腹痛、膨満、便秘等) (27.2%)、傾眠 (26.9%)、浮動性めまい (24.4%)、口内乾燥 (24.3%)、頭痛 (19.3%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 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。
- 悪性症候群 (頻度不明^注)**: 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 (CPK) 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。
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明^注)**: 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。
- QT 延長 (0.5%)、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動 (頻度不明^注)**: QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動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し、適切な処置を行うこと。
- 痙攣 (0.2%)**: 痙攣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、適切な処置を行うこと。
- アナフィラキシー (頻度不明^注)**: 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ので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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 (頻度不明^注)**: 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症 (頻度不明^注)**: 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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不全の発症に注意すること。
- 無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症 (頻度不明^注)、好中球数減少、血小板数減少 (0.2%)**: 無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症、好中球数減少、血小板数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺疾患 (頻度不明^注)**: 間質性肺疾患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し、適切な処置を行うこと。
- 高血圧クリーゼ (頻度不明^注)**: 高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 尿閉 (0.2%)**: 尿閉があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

注: 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

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明 ^注
過敏症		発疹、そう痒症	蕁麻疹	血管浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	傾眠、不眠症、頭痛、浮動性めまい	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、筋痙攣等)、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、嘔吐、口内乾燥、腹部不快感 (腹痛、膨満、便秘等)、下痢	食欲減退		睪炎、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
循環器	動悸	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 (GPT)・AST (GOT)・γ-GTP・LDH・Al-P・血中ビリルビンの上昇等)			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	

頻度は国内臨床試験に基づく

注: 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

5. 高齢者への投与

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ので、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。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があるので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

- 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI、SNRI が投与された婦人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。
- 妊娠ラットにベンラファキシン 30 mg/kg/日 (AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 0.4 倍) を経口投

与したとき、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた¹⁾。

- 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 100 mg/kg/日 (AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 1.7 倍) を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた¹⁾。
 - 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²⁾。
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[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^{3,4)}。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

- (1) 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。
- (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⁾。
* 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)
- (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⁶⁾。

8. 過量投与

海外の市販後において、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。過量投与による主な症状は、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。

処置: 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、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。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: 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報告されている。]

服用時: 本剤は徐放性製剤であるため、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。]

10. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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^{7,8)}。また、国内第 3 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⁹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁰⁾

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。

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

(2) 反復投与¹¹⁾

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。

投与量 (mg)	測定物質	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
		1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
75	未変化体	38±20	46±24	485±321	630±403
	ODV*	104±20	149±26	1732±272	2697±430
150	未変化体	108±58	143±90	1521±1021	2186±1680
	ODV*	196±64	276±87	3316±1056	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

2. 吸収 (食事の影響)¹²⁾

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。

3. 分布 (蛋白結合)¹³⁾

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。

4. 相互作用 (外国人データ)

(1) ハロペリドール¹⁴⁾

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¹⁵⁾

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¹⁶⁾

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)¹⁷⁾

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¹⁸⁾

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¹⁹⁾

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²⁰⁾

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^{21,22)}

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²³⁾

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²⁴⁾

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²⁵⁾

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) トルプタミド²⁶⁾

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、トルプタミド 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プタミドの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。

5. 代謝、排泄（外国人データ）²⁷⁾

健康成人男性 9 例に¹⁴C 標識ベンラファキシン 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、その内訳は未変化体（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。

(1) 腎機能障害患者²⁸⁾

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、未変化体及び ODV の AUC_{0-∞} は腎機能の低下に伴い増大する傾向がみられた。

対象	例数	測定物質	AUC _{0-∞} (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

(2) 肝機能障害患者²⁹⁾

Child-Pugh A 又は B 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-∞} は高い値を示したが、ODV の AUC_{0-∞} には一定の傾向はみられなかった。

対象	例数	投与量 (mg)	測定物質	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F* (L/h/kg)
健康成人	20	75	未変化体	769±763	2.25±1.75
			ODV	2861±1039	0.46±0.53
Child-Pugh A	8	37.5	未変化体	1823±1265**	0.90±0.83
			ODV	4231±2289**	0.28±0.09
Child-Pugh B	11	37.5	未変化体	2407±1874**	0.62±0.55
			ODV	2651±977**	0.94±2.10

* ODV では CL/F/f_m

** 投与量を 75 mg とした場合の換算値として表記
平均値±標準偏差

(3) CYP2D6 遺伝子多型別の薬物動態³⁰⁾

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。

CYP2D6 表現型	例数	測定物質	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (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

(4) 乳汁中移行⁴⁾

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。

【臨床成績】

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

(1) 二重盲検比較試験⁹⁾

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75 mg 又は 75~225 mg）又はプラセボを 8 週間投与した結果、主要評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D₁₇）合計点の最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、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

(2) 長期投与試験³¹⁾

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤(75~225 mg)を最大52週間投与した結果、治療を継続できた患者では長期間にわたり抗うつ効果が維持された。

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	297	15.8(8.30)	—
8週	292	8.5(5.74)	-7.4(7.57)
24/26週 ^{a)}	253	6.7(5.46)	-9.4(8.36)
44/52週 ^{b)}	198	5.4(5.41)	-11.0(8.04)

a) B2411264試験は24週、818-JA試験は26週

b) B2411264試験は44週、818-JA試験は52週

【薬効薬理】

(1) 抗うつ作用

- 1) マウス尾懸垂試験において無動時間を短縮した³²⁾。
- 2) マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した³³⁾。
- 3) ラット学習性無力モデルにおいて回避学習改善効果を示した³⁴⁾。
- 4) ラット居住者・侵入者モデルにおいて抗うつ薬様作用を示した³⁵⁾。

(2) 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³⁶⁾。*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³⁷⁾。
- 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³⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: ベンラファキシシン塩酸塩(Venlafaxine Hydrochloride)

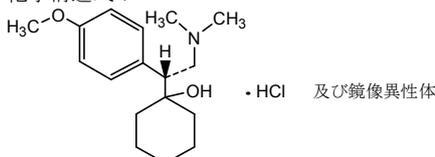
化学名:

1-[(1*R,S*)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride

分子式: C₁₇H₂₇NO₂·HCl

分子量: 313.86

化学構造式:



性状: ベンラファキシシン塩酸塩は白色の粉末である。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。

【包装】

イフェクサーSRカプセル 37.5mg: 100、500カプセル(PTP)、100カプセル(瓶)

イフェクサーSRカプセル 75mg: 100、500カプセル(PTP)、100カプセル(瓶)

【主要文献】

- 1) 社内資料: 毒性試験
- 2) 社内資料: 胎児移行性(ウサギ)(GTR-17290)
- 3) 社内資料: 乳汁中排泄(ラット)(GTR-17952)
- 4) Ilett KF, et al.: Br J Clin Pharmacol. 53(1): 17, 2002
- 5) Emslie GJ, et al.: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46: 479, 2007
- 6) Hammad TA, et al.: Arch Gen Psychiatry. 63(3): 332, 2006
- 7) Harvey AT, et al.: Arch Gen Psychiatry. 57: 503, 2000
- 8) Debonnel G, et al.: Int J Neuropsychopharmacol. 10: 51, 2007
- 9) 社内資料: 国内第3相試験(B2411263試験)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 社内資料: 薬物動態における食事の影響(156-JA試験)
- 13) 社内資料: タンパク結合率(*in vitro*)
- 14) 社内資料: ハロペリドールとの薬物相互作用(95-059-MA試験)
- 15) Amchin J, et al.: Psychopharmacol Bull. 34(2): 211, 1998
- 16) Albers LJ, et al.: Psychiatry Research 96(3): 235, 2000
- 17) Lindh JD, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 59(5-6): 401, 2003
- 18) Troy SM, et al.: J Clin Pharmacol. 38(5): 467, 1998
- 19) 社内資料: メトプロロールとの薬物相互作用(132-SW試験)
- 20) Amchin J, et al.: J Clin Pharmacol. 39(3): 297, 1999
- 21) Levin GM, et al.: Psychopharmacol Bull. 35(2): 62, 2001
- 22) Jann MW, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 68(5): 715, 2012
- 23) Troy SM, et al.: J Clin Pharmacol. 36(2): 175, 1996
- 24) 社内資料: カルバマゼピンとの薬物相互作用(133-UK試験)
- 25) Troy SM, et al.: J Clin Pharmacol. 35(4): 410, 1995
- 26) 社内資料: トルプタミドとの薬物相互作用(118-US試験)
- 27) Howell SR, et al.: Xenobiotica 23(4): 349, 1993
- 28) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態
- 29) 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態
- 30) Preskorn S, et al.: J Clin Psychopharmacol. 29(1): 39, 2009
- 31) 社内資料: 長期投与試験(B2411264試験、818-JA試験)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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
- 37) 社内資料: ラット大脳前頭葉皮質における細胞外5-HTおよびNA濃度増加作用(RPT-43824)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS.....	1
1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.1. 効能・効果（案）	2
1.2. 効能・効果（案） 設定根拠	2
2. 用法・用量（案） 及びその設定根拠.....	2
2.1. 用法・用量（案）	2
2.2. 用法・用量（案） 設定根拠	2
2.2.1. 用法.....	2
2.2.2. 開始用量.....	3
2.2.3. 増量間隔.....	3
2.2.4. 通常用量.....	3
2.2.5. 最高用量.....	3

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

効能・効果（案）

うつ病・うつ状態

1.2. 効能・効果（案）設定根拠

大うつ病性障害を有する患者を対象に本邦で実施した本剤のプラセボ対照二重盲検比較試験（B2411263 試験）において、主要評価項目である HAM-D₁₇ 合計点のベースラインから最終評価時（LOCF）までの平均変化量について、75 mg 群ではプラセボ群に対する優越性が示され、75～225 mg 群では示されなかった。事前に規定した閉検定手順により、75 mg 群の有効性が検証された。HAM-D₆ 合計点および MADRS 合計点においても、75 mg 群は一貫してプラセボ群より大きな効果を示し、主解析による結果を裏づけた。75～225 mg 群は、HAM-D₁₇ 合計点、HAM-D₆ 合計点、MADRS 合計点のいずれにおいてもプラセボ群より大きな効果を示し、HAM-D₆ 合計点および MADRS 合計点ではプラセボ群との差は統計的に有意であり、有効性が示唆された。参考とした外国試験においても、75～225 mg 群は、HAM-D₁₇ 合計点、HAM-D₆ 合計点、MADRS 合計点でプラセボ群より大きな効果を示し、その差は統計的に有意であった。また、部分集団における結果の比較から、罹病期間の長いもしくは反復性の被験者で、プラセボや低用量群におけるスコアの平均減少量が小さくなる傾向があり、その結果として本剤の有効性がより明確になることが示唆された。

日本人長期投与例の結果から、継続投与が可能であった被験者では効果の減弱は認められず、効果は持続することが示唆された。また、参考とした外国ランダム化治療中止試験の結果から、本剤を長期投与した場合においても、うつ病の急性期で認められた効果を維持していることが示された。

以上より、本剤の大うつ病性障害患者に対する有効性が認められたことから、既存薬の効能・効果を参考に、本剤の効能・効果（案）を「うつ病・うつ状態」とした。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

用法・用量（案）

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。

2.2. 用法・用量（案）設定根拠

2.2.1. 用法

本剤1日1回の投与を午前または午後のいずれの時間帯に行った場合においても、ベンラファキシンおよび活性代謝物であるO-脱メチル体（以下、ODV）の薬物動態に違いは認められず、本剤単回投与後の血漿中ベンラファキシン濃度およびODV濃度推移に食事の影響はみられなかったが、空腹時よりも食後の方がより高い安全性が期待されたことから食後投与とし、大うつ病性障害を対象とした国内試験はすべて1日1回で実施していることから、1日1回食後投与とした。

2.2.2. 開始用量

国内短期投与試験における開始用量服薬後 7 日以内に認められた有害事象の発現割合について、開始用量 37.5 mg は、75 mg と比べて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。したがって、開始用量を 37.5 mg とした。

2.2.3. 増量間隔

国内臨床試験では、ベンラファキシンおよ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 週間の間隔で増量できるように設定した。その結果、国内短期投与試験において、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、重篤な有害事象およ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、本剤の増量間隔を 1 週間以上とした。

2.2.4. 通常用量

①後期第 2 相試験 (治験 No.220-JA) において、日本人うつ病患者で 75 mg/日の有効性が示唆されたこと、②外国における承認最小有効用量は 75 mg/日であること、③Meyer らは、セロトニン再取り込み阻害作用による抗うつ作用を十分に発揮するためには、線条体のセロトニントランスポータの占有率が 80%以上必要であるとし、本剤では 75 mg/日での占有率が 80%超であったと報告しており、日本人と外国人で本剤の薬物動態に大きな違いはないこと、④第 3 相プラセボ対照試験 (治験 No.B2411263) において、ベンラファキシン ER 75 mg/日 (固定用量) のプラセボに対する優越性が検証されたことから、通常用量は 1 日 1 回 75 mg とした。

2.2.5. 最高用量

①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/日以上であり、米国における大うつ病性障害での平均投与量は 146.1 mg/日であり、ある程度の割合の大うつ病性障害患者が 225 mg/日まで増量していること、②75～225 mg/日までの漸増法で実施された大うつ病性障害を対象とした外国プラセボ対照試験 3 試験 (治験 No.209-US, 211-US, 360-CA) における試験終了時の平均 1 日投与量が、それぞれ 176.6 mg, 175.0 mg, 140.8 mg であったこと、③第 3 相プラセボ対照試験 (治験 No.B2411263) において、HAM-D₁₇ 合計点, HAM-D₆ 合計点および MADRS 合計点のいずれの評価尺度においても、75～225 mg/日は、プラセボ群よりも大きな減少を示しており、HAM-D₆ 合計点および 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と、④罹病期間が長い患者や低用量で効果がみられなかった患者など部分集団解析で、75～225 mg/日は、75 mg/日より大きな改善が得られることが示唆されたこと、⑤B2411263 試験および長期継続投与試験 (治験 No.B2411264) において、225 mg/日における安全性および忍容性に問題がなかったこと、⑥日常臨床では幅広い症状を呈する患者がいることから、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。したがって、最高用量を 225 mg とした。

以上より、本剤の用法・用量 (案) を「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。」とした。

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内外臨床試験成績、ファイザー社の企業中核シート（CCDS：Company Core Data Sheet）、本剤の米国添付文書および欧州製品特性概要、ならびに同種同効薬の添付文書を参考に設定した。なお関連する詳細なデータおよび情報については、製造販売承認後に医療機関に提供する「使用上の注意の解説」中に記載し、注意喚起を図る予定である。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤成分に過敏症の既往がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性があるため、CCDSに基づき設定した。</p>
<p>(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 [「相互作用」の項参照]</p>	<p>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、本剤のCCDSに基づき設定した。</p>
<p>(3) 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [使用経験がない。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。]</p>	<p>重度肝機能障害患者における臨床試験を実施していないことを踏まえて設定した。</p>
<p>(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 [使用経験が少ない。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。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。]</p>	<p>外国臨床薬理試験（111-US）において、重度腎機能障害患者および、維持透析患者で健康成人に比べ本剤の血中濃度が上昇したことを踏まえ設定した。</p>
<p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <p>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。 [「小児等への投与」「その他の注意」の項参照]</p>	<p>公表文献での報告および類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>2. 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。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。 [「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>外国臨床試験成績に基づき、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <p>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。「その他の注意」の項参照]</p>	<p>国内臨床試験成績（B2411263）を踏まえ設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。[「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照]</p>	<p>外国臨床薬理試験成績（110-US, 140-US）を踏まえて設定した。</p>
<p>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。[「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照]</p>	
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p>	<p>外国臨床薬理試験（110-US, 140-US）において、Child-Pugh</p>
<p>(1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者 [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。（「薬物動態」の項参照）]</p>	<p>分類 A および B を含む肝機能障害を有する外国人被験者で、本剤の血中濃度が上昇したことを踏まえて設定した。</p>
<p>(2) 軽度から中等度の腎機能障害のある患者 [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。（「薬物動態」の項参照）]</p>	<p>外国臨床薬理試験（111-US）において、腎機能障害を有する外国人被験者で、本剤の血中濃度が上昇したことを踏まえて設定した。</p>
<p>(3) 双極性障害患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]</p>	<p>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、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(4) 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。]</p>	<p>自殺念慮また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、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(5) 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。]</p>	<p>脳の器質的障害また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、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(6) 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。]</p>	<p>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、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(7) 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。]</p>	<p>抗うつ薬の投与により痙攣が報告されており、痙攣性疾患また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</p>

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
	<p>れていることから、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(8) 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。]</p>	<p>抗うつ薬の投与により散瞳が報告されており、緑内障または眼内圧亢進のある患者で症状が悪化することがあることから、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(9) 高血圧又は心疾患のある患者 [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。（「重要な基本的注意」の項参照）]</p>	<p>本剤を含むSNRIの投与により、血圧上昇、心拍数増加、高血圧クリーゼが報告されていることから、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(10) QT 延長又はその既往歴のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、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 (torsades de pointes を含む) を起こす可能性がある。]</p>	<p>本剤の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 延長や torsades de pointes が報告されており、現時点では、本剤との関連性を否定できないことから、CCDS に基づき設定した。</p>
<p>(11) 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。]</p>	<p>本剤を含むSNRI およびSSRI の投与により異常出血が報告されていることから、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(12) 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。]</p>	<p>本剤を含むSNRI 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、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(13) 小児 [「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>小児における安全性および有効性は確立していないことから設定した。</p>
<p>(14) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>	<p>60 歳以上の高齢者を対象とした外国臨床試験 (108-UK) で、非高齢者に比べて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ことから設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意 (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。</p>	<p>抗うつ薬を使用する際の一般的な注意事項として、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(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、躁病等がある</p>	<p>公表文献における報告や国内外臨床試験成績を踏まえ、類薬添</p>

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>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。</p>	<p>付文書を参考に設定した。</p>						
<p>(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。</p>	<p>抗うつ薬を使用する際の一般的な注意事項として、類薬添付文書を参考に設定した。</p>						
<p>(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。</p>	<p>抗うつ薬を使用する際の一般的な注意事項として、類薬添付文書を参考に設定した。</p>						
<p>(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。特に、高血圧又は心疾患のある患者に投与する場合は、本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に測定すること。</p>	<p>本剤を含む SNRI の投与により、血圧上昇、心拍数増加、高血圧クリーゼが報告されていること、および国内外臨床試験成績を踏まえ、類薬添付文書を参考に設定した。</p>						
<p>(6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p>	<p>本剤を含む SNRI の投与により、傾眠、めまい等が報告されていることから、類薬添付文書を参考に設定した。</p>						
<p>(7) 投与中止（突然の中止）により、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。</p>	<p>国内外臨床試験成績を踏まえ、CCDS に基づき、類薬添付文書を参考に設定した。</p>						
<p>(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。</p>	<p>国内外臨床試験成績を踏まえ、CCDS に基づき設定した。</p>						
<p>3. 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。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p>	<p>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、類薬添付文書を参考に設定した。</p>						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="232 1514 500 1551">薬剤名等</th> <th data-bbox="500 1514 773 1551">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="773 1514 1040 1551">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="232 1551 500 1892"> <p>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)</p> </td> <td data-bbox="500 1551 773 1892"> <p>本剤又は他の抗うつ薬で、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</p> </td> <td data-bbox="773 1551 1040 1892"> <p>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薬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。</p> </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>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)</p>	<p>本剤又は他の抗うつ薬で、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</p>	<p>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薬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。</p>
薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子				
<p>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)</p>	<p>本剤又は他の抗うつ薬で、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</p>	<p>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薬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。</p>					

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）			設定根拠
	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。		
(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	他の抗うつ薬でアルコールの併用による作用の増強が報告されていることから、類薬添付文書を参考に設定した。
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。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。	
メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	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、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	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ため、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。[「重大な副作用」の項参照]	
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	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ため、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。[「重大な副作用」の項参照]	
	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ため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	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	

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）			設定根拠
	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。	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	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。	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、類薬添付文書を参考に設定した。
ハロペリドール	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	薬物相互作用試験成績（95-059-MA）を踏まえ、CCDSに基づき設定した。
イミプラミン	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。	機序不明	薬物相互作用試験成績（129-US）を踏まえ、CCDSに基づき設定した。
シメチジン	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。	薬物相互作用試験成績（119-UK）を踏まえ、CCDSに基づき設定した。
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	本剤及びO-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。	公表文献での報告を踏まえ、CCDSに基づき設定した。
メトプロロール	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	薬物相互作用試験成績（132-SW）を踏まえ、CCDSに基づき設定した。
	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	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	公表文献での報告を踏まえ、CCDSに基づき設定した。
リスペリドン	リスペリドンの血中	本剤の薬物代謝酵素	薬物相互作用試験成績

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>（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。</p>	<p>（95-060-MA）を踏まえ、CCDSに基づき設定した。</p>
<p>4. 副作用 国内臨床試験において、本剤が投与された総症例 1255 例中 1028 例（81.9%）に副作用が発現した。主な副作用は、悪心（33.5%）、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等）（27.2%）、傾眠（26.9%）、浮動性めまい（24.4%）、口内乾燥（24.3%）、頭痛（19.3%）であった（承認時）。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>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（CPK）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。</p> <p>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。</p> <p>4) QT 延長（0.5%）、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動（頻度不明[※]）：QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 痙攣（0.2%）：痙攣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、適切な処置を行うこと。</p> <p>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ので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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（頻度不明[※]）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>国内臨床試験（219-JA、220-JA、816-JA、817-JA、818-JA、B2411263 および B2411264）の併合解析結果に基づき記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用 国内臨床試験（219-JA、220-JA、816-JA、817-JA、818-JA、B2411263 および B2411264）の併合解析結果を踏まえ、類薬添付文書を参考とし、CCDS および外国製造販売後安全性情報に基づき設定した。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、外国臨床試験または自発報告で認められた事象は頻度不明とした。</p>

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）					設定根拠
<p>と。</p> <p>8) 横紋筋融解症（頻度不明^注）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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不全の発症に注意すること。</p> <p>9) 無顆粒球症，再生不良性貧血，汎血球減少症（頻度不明^注），好中球数減少，血小板数減少（0.2%）：無顆粒球症，再生不良性貧血，汎血球減少症，好中球数減少，血小板数減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 間質性肺疾患（頻度不明^注）：間質性肺疾患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し，適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 高血圧クリーゼ（頻度不明^注）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 尿閉（0.2%）：尿閉があらわれることがあるので，症状があらわれた場合には投与を中止し，導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注：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</p>					
<p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>					<p>(2) その他の副作用 国内臨床試験で発現した有害事象を踏まえ，本剤のCCDSにおいて Adverse Drug Reaction として選択された事象に基づき，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，外国臨床試験または自発報告で認められた事象は頻度不明とした。</p>
	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^注	
過敏症		発疹，そう痒症	蕁麻疹	血管浮腫，光線過敏性反応	
精神神経系	傾眠，不眠症，頭痛，浮動性めまい	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，嘔吐，口内乾燥，腹部不快感（腹痛，膨満，便秘等），下痢	食欲減退		膣炎，歯ざしり	

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）					設定根拠
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	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(GPT)・AST(GOT)・γ-GTP・LDH・Al-P・血中ビリルビンの上昇等)			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		
<p>頻度は国内臨床試験に基づく 注：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</p>					
<p>5. 高齢者への投与 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ので，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。 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ので注意すること。</p>					<p>60歳以上の高齢者を対象とした外国臨床試験（108-UK）で，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。外国製造販売後安全性情報で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）の報告があり，公表文献において高齢者ではSIADHのリスクが高くなることから報告されていることから設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 1) 妊娠末期に本剤あるいは他の SSRI, SNRI が投与された婦人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。 2) 妊娠ラットにベンラファキシン 30 mg/kg/日 (AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 0.4 倍) を経口投与したとき、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた。 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 100 mg/kg/日 (AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 1.7 倍) を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた。 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。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[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。（「薬物動態」の項参照）]</p>	<p>類薬での報告、ラットおよびウサギを用いた本剤の動物試験の結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 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。</p>	<p>平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号薬務局長通知に基づき設定した。国内では、小児等を対象とした臨床試験を実施していない。</p>
<p>(2) 海外で実施した 7～17 歳の双うつ病性障害 (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。 * 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)</p>	<p>類薬添付文書を参考に、7～17 歳の双うつ病性障害を対象とした外国臨床試験成績に基づき設定した。</p>
<p>(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。</p>	<p>公表文献における報告に基づき設定した。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>海外の市販後において、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。過量投与による主な症状は、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。</p> <p>処置：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、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。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。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。</p>	<p>外国製造販売後安全性情報を踏まえ、CCDS に基づき設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている。]</p>	<p>日本製薬団体連合の自主申し合わせ事項として、業界内の統一した対応に基づき設定した。 （平成8年3月27日日薬連発第240号）</p>
<p>服用時：本剤は徐放性製剤であるため、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。]</p>	<p>本剤は徐放性製剤であることを踏まえ、CCDSに基づき設定した。</p>
<p>10. その他の注意 (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。</p>	<p>公表文献における報告および本剤の18歳未満の患者を対象とした外国臨床試験成績を踏まえ、類薬添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(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。</p>	<p>公表文献における報告を踏まえ、類薬の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>(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3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。</p>	<p>公表文献における報告および本剤の国内臨床試験成績（B2411263）を踏まえ、設定した。</p>

2. 副作用

国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）の併合解析結果を Table 1 に示した。副作用用語は MedDRA16.1 を用いた。

Table 1. 副作用集計表：国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）

器官分類 副作用用語	国内臨床試験合計 (N=1255)	
	例数	%
副作用	1028	81.9
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

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

Table 1. 副作用集計表：国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）

器官分類 副作用用語	国内臨床試験合計 (N=1255)	
	例数	%
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
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

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

Table 1. 副作用集計表：国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）

器官分類 副作用用語	国内臨床試験合計 (N=1255)	
	例数	%
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
過敏症	46	3.7
そう痒症	15	1.2
発疹	23	1.8
蕁麻疹	8	0.6
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

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

Table 1. 副作用集計表：国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）

器官分類 副作用用語	国内臨床試験合計 (N=1255)	
	例数	%
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
肝臓	127	10.1
肝機能検査値異常（ALT(GPT)・AST(GOT)・ γ -GTP・LDH・AI-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
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
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
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

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

Table 1. 副作用集計表：国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）

器官分類 副作用用語	国内臨床試験合計 (N=1255)	
	例数	%
不整脈	4	0.3
消化器系	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
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
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
ミオクローヌス	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

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

Table 1. 副作用集計表：国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）

器官分類 副作用用語	国内臨床試験合計 (N=1255)	
	例数	%
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
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
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

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

Table 1. 副作用集計表：国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263 および B2411264）

器官分類 副作用用語	国内臨床試験合計 (N=1255)	
	例数	%
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
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
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

1. 一般的名称に係る文書

1.1. JAN

本薬は平成27年1月30日付け薬食審査発0130第1号により、以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) ベンラファキシン塩酸塩

(英名) Venlafaxine Hydrochloride

1.2. INN

本薬は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 3, No. 3, 1989 (List 29), P.11 に収載されている。

一般的名称：

(英 名) venlafaxine

薬食審査発 0130 第 1 号
平成 27 年 1 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 14 年 10 月 15 日医薬審発第 1015001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添中、登録番号 14-2-B3 の記載内容について、別添 2 のとおり新たに定めたので、今後の各申請及び届出に際しては当該 JAN を用いるよう、併せて御周知願いたい。なお、本通知の適用の際現にある旧通知に基づく JAN が記載された書類等については、今後、新しく定めた JAN へ読み替えた上で、なお有効とする。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表) INN に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 25-1-B17

JAN (日本名) : イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

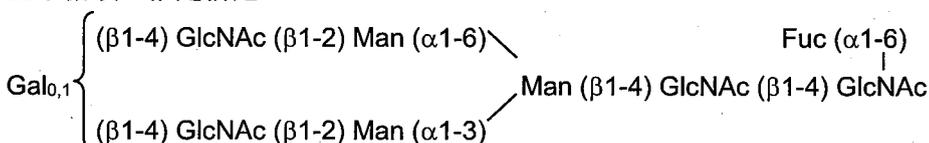
L鎖 DVQVTQSPSS LSASVGDRV T ITCRSSQSLA NSYGNTFLSW YLHKPGKAPQ
 LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCLOQTHQP
 YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYBREAK
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYRFT NYWIHWVRQA PGQGLEWIGG
 INPGNNYATY RRFKQGRVTM TADTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCTREG
 YGNYGAWFAY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK
 TYTCNVDHKP SNTKVDKRV E SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
 TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

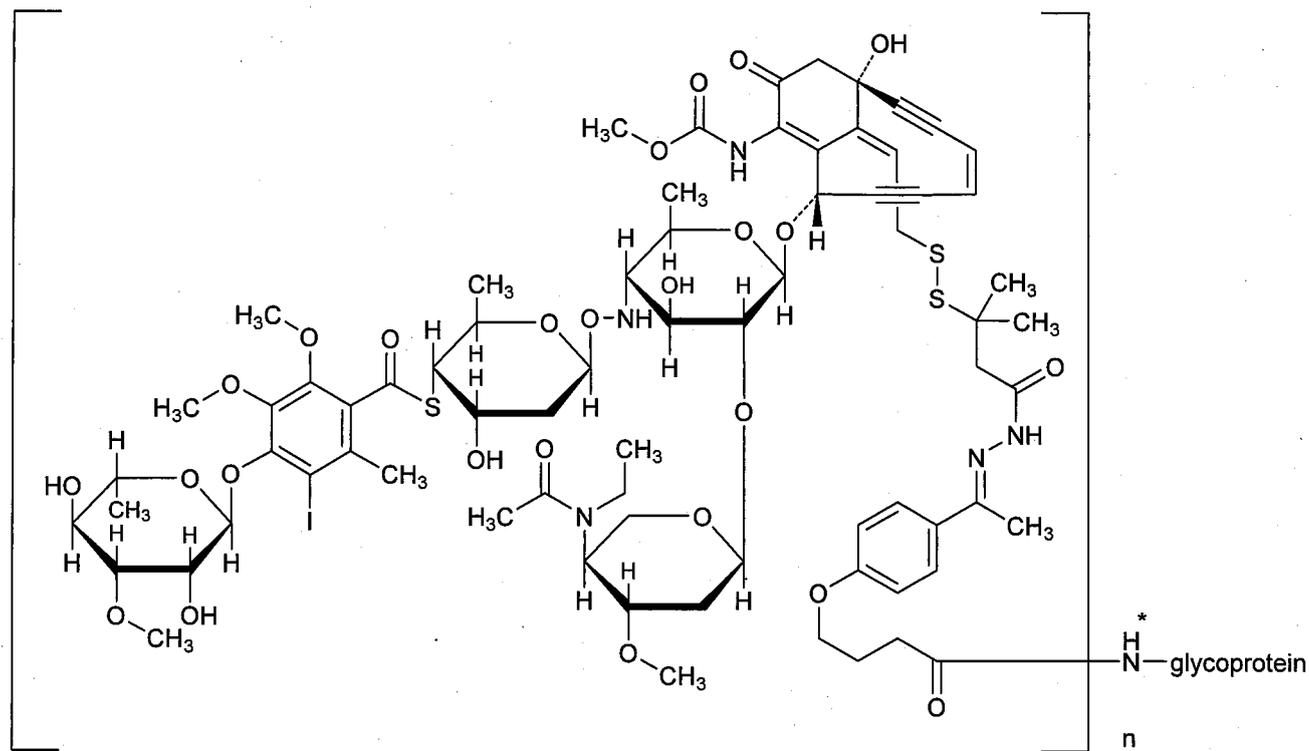
H鎖 N298 : 糖鎖結合 ; K247, K291, K335, K393:薬物結合可能部位 ; K448 : 部分的プロセシング ;

L鎖 C219-H鎖 C135, H鎖 C227-H鎖 C227, H鎖 C230-H鎖 C230 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



オゾガマイシンの構造式



n = 約 6

* InotuzumabのLys残基のアミノ基

C₆₅₁₈H₁₀₀₀₂N₁₇₃₈O₂₀₃₆S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₆H₃₃₈₁N₅₈₅O₆₇₆S₁₆

L鎖 C₁₀₅₃H₁₆₂₄N₂₈₄O₃₄₂S₅

イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体（分子量：約 159,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 149,000）の平均 6 個の Lys 残基に、オゾガマイシン（メチル {(1*R*, 4*Z*, 8*S*, 13*E*)-8-(4,6-ジデオキシ-4-[(4-*S*{4-[(6-デオキシ-3-*O*-メチル- α -*L*-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル]-4-スルファニル- β -*D*-リボヘキソピラノシル)オキシ]アミノ}-2-*O*-[2,4-ジデオキシ-4-(*N*-エチルアセトアミド)-3-*O*-メチル- α -*L*-トレオ-ペントピラノシル]- β -*D*-グルコピラノシルオキシ)-13-[2-({4-[2-(1-({4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル)エチリデン)ヒドラジニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル}ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル}カルバミン酸 (C₇₃H₉₇IN₆O₂₅S₃; 分子量: 1,681.68)) が結合している。

抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト CD22 抗体の相補性決定部及びヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

Inotuzumab Ozogamicin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 159,000) consisting of Ozogamicin (methyl {(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-dideoxy-4-[(4-*S*{4-[(6-deoxy-3-*O*-methyl- α -*L*-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-2-methylbenzoyl]-4-sulfanyl- β -*D*-ribohexopyranosyl)oxy]amino}-2-*O*-[2,4-dideoxy-4-(*N*-ethylacetamido)-3-*O*-methyl- α -*L*-threopentopyranosyl]- β -*D*-glucopyranosyloxy)-13-[2-({4-[2-(1-({4-(4-amino-4-oxobutyl)oxy]phenyl)ethylidene)hydrazinyl]-2-methyl-4-oxobutan-2-yl}disulfanyl)ethylidene]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diyn-10-yl}carbamate (C₇₃H₉₇IN₆O₂₅S₃; molecular weight: 1,681.68)) attached to an average of 6 Lys residues of a recombinant monoclonal antibody (molecular weight: ca. 149,000).

The monoclonal antibody moiety is a humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD22 monoclonal antibody and framework regions and constant regions from human IgG4 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein composed of 2 H-chains (γ 4-chain) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chain) consisting of 219 amino acid residues each.

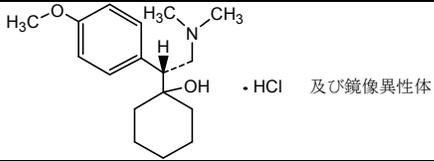
※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

登録番号 14-2-B3

旧 JAN 日本名	新 JAN 日本名
塩酸ベンラファキシン	ベンラファキシン塩酸塩※

※ (参考) JAN 英名 : Venlafaxine Hydrochloride

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-[(1RS)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride (別名 ベンラファキシン 塩酸塩)				
構造式					
効能・効果	うつ病・うつ状態				
用法・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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：ベンラファキシン塩酸塩 製剤：イフェクサーSR カプセル 37.5 mg [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 [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)]				
毒性	急性毒性				
	概略の致死量		経口 (mg/kg)		
	マウス		♂♀320		
	ラット		♂400, ♀280		
イヌ		♂♀75			
反復投与毒性					
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ヵ月	経口	4.5, 40, 170, 340	♂♀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ヵ月	経口	2, 7, 22	♂♀7	2 mg/kg/日：瞳孔反射減少または消失を伴う散瞳 22 mg/kg/日：流涎，異常姿勢，舌なめずり行動，見当識障害，一過性の心拍数低下
	12ヵ月	経口	4, 10, 24	♂♀4	4 mg/kg/日：散瞳 10 mg/kg/日：摂餌量減少を伴う体重減少

副作用	国内短期投与試験					
	副作用の発現率			臨床検査値異常 ^a 発現率		
	733/924 = 79.3 %			365/896=40.7%		
	副作用の種類	件数	%	臨床検査値異常 ^a の種類	件数	%
	悪心	304	32.9	尿蛋白陽性	145	16.3
	傾眠	211	22.8	尿潜血陽性	38	10.9
	口内乾燥	188	20.3	トリグリセリド増加	37	10.6
	便秘	176	19.0	総コレステロール増加	51	5.7
浮動性めまい	149	16.1	白血球増加	42	4.7	
		等			等	
	a. 臨床的に意味のある可能性のある変動					
会 社	ファイザー株式会社					

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
第3部 品質に関する文書								
3.2.S 原薬								
3.2.S	第1巻	ベンラファキシン塩酸塩原薬	Nagesh, Bandi et al.	1983年12月～2013年1月	インドシャスン社, スイスジークフリード社	外国	社内資料	評価
3.2.P 製剤								
3.2.P	第2巻	ベンラファキシン塩酸塩製剤	Nagesh, Bandi et al.	1993年12月～ (継続中)	アイルランドファイザー社ニューブリッジ工場	外国	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A	—	その他	Nagesh, Bandi et al.	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料								
		該当資料なし						
3.3 参考文献								
		該当資料なし						
第4部 非臨床試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	GTR-24522	Inhibition of cloned human norepinephrine and serotonin transporters by Venlafaxine	██████████	19██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.2	RPT-55855	Activity of Venlafaxine (WY-45030) at the Human Norepinephrine and Serotonin Transporters	██████████	20██年██月, 20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.3	RPT-50669	Activity of DVS-233 (WY-45233) at the human norepinephrine and serotonin transporters	██████████	20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.4	GTR-10683	In Vitro Antidepressant Activity of Wy-45,030 and Related Compounds.	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.5	GTR-14602	Biochemical and behavioral pharmacological activity of Wy-45,233 and other metabolites of Wy-45,030	██████████	19██年██月, 19██年██月, 20██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.6	GTR-17099	Preclinical CNS Evaluation of Wy-45,233 and its Enantiomers	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.7	GTR-10747	In Vitro Assessment of Side-effect Liability for Wy-45,030 and Related Compounds: Cholinergic, Adrenergic, and Histamine-1 Receptor Binding Studies	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.8	GTR-10755	Analgesic Effects of Wy-45,030 and Related Compounds	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.1.1.9	GTR-10880	Ancillary Neuropharmacology of Wy-45,030		19年 月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.10	GTR-15318	Additional Neurochemical Studies on the Antidepressant Agent Venlafaxine (Wy-45,030)		19年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.11	GTR-18813	The N-methyl-D-aspartic acid and phencyclidine receptor affinities of venlafaxine, Wy-45,233, and imipramine		19年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.12	GTR-17304	Effects of Venlafaxine and Wy-45,233 on Norepinephrine Release		19年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.1.13	RPT-43824	Effects of acute treatment with Wy-45233, WAY-120197 and WAY-120198 on brain levels of serotonin and norepinephrine in rat cortex		20年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.14	RPT-43898	Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of venlafaxine and its metabolite O-desmethylvenlafaxine		20年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.15	GTR-21946	Venlafaxine exhibits antidepressant activity in the mouse forced-swimming (behavioural despair) test		19年 月	Wyeth Research, 英国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.16	GTR-21948	The evaluation of Venlafaxine in the rat Learned Helplessness test		19年 月	Switzerland	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.17	GTR-18678	Venlafaxine (Wy 45030) exhibits pre-clinical antidepressant activity in the resident-intruder social interaction test		19年 月	Wyeth Research, 英国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.18	RPT-43822	Effects of Acute Treatment with Wy-45233, WAY-120197 and WAY-120198 on the Non-Social and Agonist Behavior Expressed by Resident Rats		20年 月, 20年 月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2.1 (4.2.1.1.14と同じ)	RPT-43898	Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of Venlafaxine and its metabolite O-desmethylvenlafaxine		20年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.2	GTR-15786	Immunopharmacology Division Report on the Ancillary Pharmacology of WY-45233		19年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.1.2.3 (4.2.1.1.8と同じ)	GTR-10755	Analgesic Effects of WY-45,030 and Related Compounds		19年 月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3.1 (4.2.1.1.9と同じ)	GTR-10880	Ancillary Neuropharmacology of Wy-45,030		19年 月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.2	GTR-11371	The acute pulmonary effects of Wy-45,030F in the anesthetized dog		19年 月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.3 (4.2.1.2.2と同じ)	GTR-15786	Immunopharmacology Division Report on the Ancillary Pharmacology of WY-45,233		19年 月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.1.3.4	RPT-56896	Venlafaxine HCl: Effects on cloned hERG channels expressed in mammalian cells (Protocol 04_2292)	██████████	20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.5	RPT-57603	Effexor [®] XR: Concentration-response relationship in cloned hERG channels expressed in mammalian cells (Protocol 04_2577)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.6	GTR-15331	Cellular electrophysiologic effects of the novel antidepressant venlafaxine (Wy-45,030) in canine Purkinje fibers	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.7	GTR-10843	Cardiovascular studies with Wy-45,030, an antidepressant agent	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.8	GTR-16320	Electrophysiological effects of Wy-45,030, Wy-45,233D and Imipramine in anesthetized dogs	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.9	RPT-45379	DVS-233: A single dose oral (gavage) central nervous system safety pharmacology study in male rats	██████████	20██年██月～██月	██████████, Canada	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.10	GTR-16323	Ancillary CNS pharmacology of Wy-45,233D	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.11	RPT-45370	DVS-233: A single dose oral (gavage) respiratory safety pharmacology study in male rats	██████████	20██年██月～██月	██████████, Canada	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.12	RPT-54402	DVS-233: Effects on cloned hERG channels expressed in mammalian cells (Protocol 04_0437)	██████████	20██年██月～██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.13	RPT-57604	Desvenlafaxine succinate: Concentration-response relationship in closed hERG channels expressed in mammalian cells (Protocol 04_2604)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.14	RPT-45496	DVS-233 (Wy-45233): A single oral dose crossover cardiovascular study in male and female beagle dogs (Protocol 01_0449)	██████████	20██年██月, 20██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.1.4	薬学的薬物相互作用試験							
		該当資料なし						
4.2	薬物動態試験							
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	GTR-16507	A High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of Wy-45,030 and Wy-45,233 in Dog and Mouse Plasma	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.2	GTR-16852	Venlafaxine: A high performance liquid chromatographic method for the determination of venlafaxine and Wy-45,233 (the 0-desmethyl metabolite of venlafaxine) in human, dog, rat and mouse plasma	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.3	GTR-11166	High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of Wy-45,030 in Plasma	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.4	RPT-45578	DVS-233: Cross-Validation of an HPLC/UV method for the quantification of WY-45233 (ODV) in rat plasma (Protocol 02_0092)	██████████	20██年██月, 20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.1.5	GTR-17310	A High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of Venlafaxine (Wy-45,030) Enantiomers in Dog Plasma	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.6	RPT-68026 (NCE005)	Validation of an analytical method for determination of Venlafaxine and WY-45233 in rat plasma (LA05374: WKK Report No. NCE005, 2006; ██████████ LA05374, 2006)	██████████	20██年██月～██月, 20██年██月	██████████, 日本	国内	社内資料	参考
4.2.2.1.7	GTR-15962	A High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of Wy-45,030 in Dog Plasma	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.8	RPT-46138	DVS-233: Cross-Validation of an HPLC/UV method for the quantification of Wy-45233 (ODV) in dog plasma (Protocol 02_0202)	██████████	20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.9	RPT-68031 (NCE004)	Validation of an Analytical Method for Determination of Venlafaxine and WY-45233 in Monkey Plasma (LA05375: WKK Report No. NCE004-A, 2006; ██████████ LA05375-FR1, 2006)	██████████	20██年██月	██████████, 日本	国内	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2.1	RPT-61429	DVS-233: Evaluation as a Substrate for P-glycoprotein in Caco-2 Monolayers: Comparator Study (Protocol 04_2291)	██████████	20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.2	GTR-16517	The pharmacokinetics of Wy-45,030 and Wy-45,233 in mice receiving Wy-45,030 at single oral doses of 10, 35 or 120 mg/kg	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.3	GTR-18356	Venlafaxine: Pharmacokinetics of venlafaxine and Wy-45,233 in rats following escalating in doses of venlafaxine hydrochloride	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.4	GTR-15304	Pharmacokinetics of Wy-45,030 in Male and Female Rats	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.5	GTR-11513	Pharmacokinetic Studies of Wy-45,030 and Its Enantiomers, Wy-45,651 and Wy-45,655, in Rats	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.6	GTR-11778	Pharmacokinetic Studies of Wy-45,030 in Dogs	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.7	GTR-16515	The pharmacokinetics of Wy-45,030 in dogs receiving Wy-45,030 at single oral doses of 4, 10 and 22 mg/kg	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.8	GTR-12014	Pharmacokinetic Profile of Wy-45,030 and its Enantiomers, Wy-45,651 and Wy-45,655, in Rhesus Monkeys	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.9	GTR-17424	Venlafaxine: Pharmacokinetics of venlafaxine and Wy-45,233 in mice following ig doses of venlafaxine hydrochloride (120 mg/kg/day) for 14 days	██████████	19██年██月, 19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.10	GTR-16975	Venlafaxine: Pharmacokinetics of venlafaxine and Wy-45,233 in rats following ig doses of venlafaxine hydrochloride (120 mg/kg/day) for 14 days	██████████	19██年██月, 20██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.2.11	GTR-17404	Venlafaxine: Pharmacokinetics of venlafaxine in beagle dogs given venlafaxine for 14 consecutive days	██████████	19██年██月, 19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3.1	GTR-14057	The Tissue Distribution of Radioactivity in Rats Receiving Single 22 mg/kg ig Doses of ¹⁴ C-Wy-45,030	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.2	RPT-55853	DVS-233: Tissue Distribution of [¹⁴ C]-DVS-233-Derived Radioactivity Following a Single Oral (30 mg/kg) Administration of [¹⁴ C]-DVS-233 in Male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats (Protocol 02_1530)	██████████	20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.3	GTR-12087	Protein Binding of ¹⁴ C-Wy-45,030 in Human, Rat and Dog Plasma and Serum	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.4	GTR-17425	Protein Binding of Wy-45,233 in Rat, Dog and Human Plasma	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.5	GTR-14130	Disposition of Wy-45,030 in Brain and Plasma of Rats	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.6	GTR-17290	Placental transfer of [¹⁴ C]venlafaxine by the rabbit	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4.1	GTR-17401	The metabolic disposition of [¹⁴ C]venlafaxine (Wy-45,030) in the mouse	██████████	19██年██月, 19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.2	GTR-12980	Metabolic Disposition of Wy-45,030 in the Rat	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.3	GTR-12981	Metabolic Disposition of Wy-45,030 in the Dog	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.4	GTR-12982	Metabolic Disposition of Wy-45,030 in the Rhesus Monkey	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.5	GTR-22989	The Interaction of Venlafaxine with Cytochrome P450 2D6 - In Vitro Studies by Dr. Sellers	██████████	19██年██月, 20██年██月	██████████ Canada	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.6	GTR-23916	Venlafaxine: Stereoselective Metabolism and Interactions with Cytochromes P450 2D6 and 3A3/4 in Human Liver Microsomes - In Vitro Studies by Dr. Sellers	██████████	19██年██月, 20██年██月, 20██年██月	██████████ Canada	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.7	GTR-18808	In vivo study on the chiral inversion of the (R) and (S) enantiomers of venlafaxine	██████████	19██年██月, 19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.5 排泄								
4.2.2.5.1 (4.2.2.4.1と同じ)	GTR-17401	The metabolic disposition of [¹⁴ C]venlafaxine (Wy-45,030) in the mouse	██████████	19██年██月, 19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.5.2 (4.2.2.4.2と同じ)	GTR-12980	Metabolic Disposition of Wy-45,030 in the Rat	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.5.3 (4.2.2.4.3と同じ)	GTR-12981	Metabolic Disposition of Wy-45,030 in the Dog	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.5.4 (4.2.2.4.4と同じ)	GTR-12982	Metabolic Disposition of Wy-45,030 in the Rhesus Monkey	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.5.5	GTR-17709	Biliary excretion of [¹⁴ C]venlafaxine (Wy-45,030) in rats	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.5.6	GTR-17952	Secretion of [¹⁴ C]venlafaxine into the milk of lactating rats	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)								
4.2.2.6.1 (4.2.2.4.5と同じ)	GTR-22989	The Interaction of Venlafaxine with Cytochrome P450 2D6 - In Vitro Studies by ██████████	██████████	19██年██月, 20██年██月	██████████ Canada	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.2 (4.2.2.4.6と同じ)	GTR-23916	Venlafaxine: Stereoselective Metabolism and Interaction with Cytochromes P450 2D6 and 3A3/4 in Human Liver Microsomes - In Vitro Studies by ██████████	██████████	19██年██月, 20██年██月, 20██年██月	██████████ Canada	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.3	GTR-27229	Venlafaxine: In vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with fluoxetine, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.4	RPT-45185	DVS-233 (WY-45233): Evaluation of Inhibition of Human Cytochrome P450S 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 (Protocol 01_0431)	██████████	20██年██月, 20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.5	RPT-74648	Desvenlafaxine Succinate and Venlafaxine: Assessment of Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A in Human Liver Microsomes (Protocols 04_1793, 07_0491)	██████████	20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.6	RPT-71771	Desvenlafaxine Succinate: Reversible Inhibition of CYP2B6-Mediated Bupropion Hydroxylation and CYP2E1-Mediated Chlorzoxazone-6-Hydroxylation in Human Liver Microsomes (Protocol 07_3233)	██████████	20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.7	GTR-16630	Induction of Drug Metabolizing Capacity of Rat Liver by Venlafaxine	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.8	GTR-18704	Lack of effect of venlafaxine administration on aminopyrine demethylase activity in rat liver	██████████	19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.9	RPT-56305	DVS-233: Evaluating the potential for Induction of Cytochrome P4503A4 by DVS-233 using the CYP3A4-Luc Reporter Gene Assay	██████████	20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.10	GTR-12607	In Vitro Inhibition of UDP-Glucuronyltransferase by Wy-45,030, its Enantiomers and Wy-46,175 in Rat Liver Microsomes	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.6.11	RPT-59746	DVS-233: Inhibition of P-glycoprotein Activity in Caco-2 Monolayers: Comparator Study (Protocol 04_2291)	██████████	20██年██月～██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
		該当資料なし						
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1.1	GTR-11691	Wy-45,030 Hydrochloride Acute Oral Toxicity in Mice	██████████	19██年██月～██月, 19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.1.2	GTR-11694	Wy-45,030 Hydrochloride Acute Oral Toxicity in Rats	██████████	19██年██月～██月, 19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2.1	GTR-12171	Wy-45,030 HCl Six Month Oral (Gastric Intubation) Drug Safety Evaluation Study in Rats	██████████	19██年██月～19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.2.2	GTR-12172	Wy-45,030 HCl: Six month oral (capsule) drug safety evaluation study in dogs	██████████	19██年██月～19██年██月, 19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.2.3	GTR-16127	One Year Oral Toxicity Study in Dogs of Wy-45,030 HCl	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.4	GTR-12836	Wy-45,030 HCl: One Month Oral (Naso-Gastric) Dose Range Toxicity in Rhesus Monkeys	██████████	19██年██月～19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro 試験								
4.2.3.3.1.1	GTR-14586	Evaluation of Wy-45,030 HCl by the salmonella/microsome mutagenicity test (ames test)	██████████	19██年██月～██月	Ayerst Laboratories Research, Inc., 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.3.1.2	GTR-09828	Wy-45,030: Reverse Mutation Assay in Salmonella typhimurium	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.3.1.3	GTR-17181	CHO/HGPRT In Vitro Mammalian Cell Mutation Assay with WY-45,030 HCl	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.3.1.4	GTR-15973	Evaluation of WY-45,030 HCl: in the In Vitro Sister Chromatid Exchange Assay	██████████	19██年██月～██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.3.1.5	GTR-15974	In vitro chromosomal aberration assay on WY-45,030 HCl	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.3.2 In Vivo 試験								
4.2.3.3.2.1	GTR-17357	In vivo chromosomal aberration assay in rats with WY-45,030 HCl	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.3.2.2	GTR-23638	Mutagenicity test on Venlafaxine (WY45030) in vivo mouse micronucleus assay	██████████	19██年██月～██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
4.2.3.4.1.1	GTR-18621	WY-45,030 HCl: Three Month Oral (Intubation) Dose Range Study in Mice	██████████	19██年██月～19██年██月, 19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.4.1.2	GTR-17646	WY-45,030 HCl: Eighteen Month Oral (Intubation) Carcinogenicity Study in Mice	██████████	19██年██月～19██年██月, 19██年██月, 19██年██月, 19██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.4.1.3	GTR-18320	Two Year Oral (Intubation) Toxicity and Oncogenicity Study in Rats with Wy-45,030 HCl	██████████	19██年██月～19██年██月, 19██年██月, 19██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.4.1.4	GTR-17590	Venlafaxine: Concentrations of venlafaxine and Wy-45,233 in the plasma of rats receiving venlafaxine at doses of 10, 35 and 120 mg/kg/day for two years. (Study No. 238-084)	██████████	19██年██月, 19██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1.1	GTR-13878	A Fertility and General Reproductive Performance Study in Rats with Wy-45,030 HCl	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2.1	GTR-13808	Wy-45,030 HCl: Range-Finding Teratology Study in Rats	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.5.2.2	GTR-13809	WY 45030 HCl: Teratology Study in Rats	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2.3	GTR-12657	Wy 45030: Effect on pregnancy and foetal development in the Dutch rabbit	██████████	19██年██月～19██年██月	Wyeth Research, 英国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
4.2.3.5.3.1	GTR-16269	Wy 45030 HCl Rat Peri and Post Natal Study	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████, 英国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.3.7.4 依存性試験								
4.2.3.7.4.1	RPT-67101	Venlafaxine: A Dose Range-Finding Physical Dependency Study in Rats (■■■■■■■■■■ Report No. LA05341, 2006)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜■■月	■■■■■■■■■■, 日本	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4.2	RPT-67100	Venlafaxine: Physical Dependency Study in Rats (■■■■■■■■■■ Report NO. NCE002, 2006)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜■■月, 20■■年■■月	■■■■■■■■■■, 日本	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4.3	RPT-67102	Venlafaxine: A Drug Dependency study on the Reinforcing Effect when administered by Intravenous Self-administration to Rhesus Monkeys (■■■■■■■■■■ Report NO. LA05340, 2006)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜■■月	■■■■■■■■■■, 日本	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
4.2.3.7.5.1	RPT-49309	DVS-233 Succinate: Twenty-six week oral (gavage) toxicity study in rats (Protocol 01_0535)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月	Wyeth European Drug Safety & Metabolism Research Center, Italy (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5.2	RPT-48170	DVS-233 Succinate: Bioanalytical and toxicokinetics report: Twenty-six week oral (gavage) toxicity study in rats (Protocol 01_0535)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月, 20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.5.3	RPT-49456	DVS-233: Thirty-nine week oral (gavage) toxicity study in dogs (Wyeth Research Protocol No. 01_0482)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月	■■■■■■■■■■, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5.4	RPT-49108	DVS-233: Thirty-nine week oral (gavage) toxicity study in dogs (Protocol 01_0482): Bioanalytical and toxicokinetic report	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月, 20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.5.5	RPT-57596	DVS-233: Two-year oral (gavage) carcinogenicity study in rats (Protocol 02_1252)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月, 20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5.6	RPT-59614	DVS-233: Two-year oral (gavage) carcinogenicity study in rats (Protocol 02_1252): Bioanalytical report	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.5.7	RPT-46325	DVS-233: Oral (gavage) fertility and developmental toxicity study in rats (Protocol 02_0221)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月, 20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5.8	RPT-46989	DVS-233: Oral (gavage) fertility and developmental toxicity study in rats: Bioanalytical and toxicokinetics report (Protocol 02_0221)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月, 20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.5.9	RPT-75474	DVS-233: Oral (gavage) developmental toxicity study in rats (Protocol 08_2128)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5.10	RPT-52502	DVS-233: Oral (gavage) fertility study in rats (Protocol 03_1705)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5.11	RPT-56476	DVS-233: Multiple dose oral (gavage) investigative reproduction study in female rats (Protocol 04_1661)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.5.12	RPT-57867	DVS-233: Multiple dose oral (gavage) investigative reproduction study in rats (Protocol 04_1812)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.5.13	RPT-60456	Desvenlafaxine succinate: Oral (gavage) estrous cycle evaluation study of desvenlafaxine succinate in female rats (Wyeth Protocol 05_1726)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月〜20■■年■■月	■■■■■■■■■■, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.3.7.7 その他の試験								
		該当資料なし						
4.3 参考文献								
		該当資料なし						
第5部 臨床試験報告書								
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
5.3.1.1.1	0600B-127-US	A Comparative bioavailability study of three sustained-release formulations and the conventional formulation of Venlafaxine (WY-45030) : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1993年2月～1993年3月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.1.1.2	0600B-144-FR	The absolute bioavailability and EEG effects of conventional formulation and extended-release Venlafaxine in healthy volunteers : Final report.	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年8月～1995年9月	仏国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.1.1.3	0600B-138-US	A randomized, open-label, crossover study of the effect of food on the pharmacokinetics of 75 mg Venlafaxine extended-release capsules (Venlafaxine ER) in healthy male volunteers : Final report.	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年7月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.1.1.4	0600B-145-US	A randomized, open-label, crossover study of the effect of food on the pharmacokinetics of 150mg Venlafaxine extended-release capsules (Venlafaxine ER) in healthy adult volunteers : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年11月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同索性 (BE) 試験報告書								
5.3.1.2.1	0600B-143-UK	A single-dose relative bioavailability study of two extended release and one conventional formulation of venlafaxine in healthy adult volunteers : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年3月～1995年7月	英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.1.2.2	0600B-136-US	A relative bioavailability study of two Venlafaxine extended-release 75-mg formulations, one Venlafaxine extended-release 150-mg formulation, and the conventional formulation of Venlafaxine in healthy adult volunteers : Final report.	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年9月～1994年10月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	■■■■-240-101A	Venlafaxine及び代謝物ODVのヒト血漿及び尿中濃度のHPLC法による測定に関する手順書	■■■■	1995年9月 (報告書発行日)	日本	国内	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.2	■■■■-240-103A	Venlafaxine及びその代謝物のヒト尿中濃度のHPLC法による測定に関する手順書	■■■■	1996年10月 (報告書発行日)	日本	国内	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.3	■■■■-240-104A	ヒト尿中総WY-46965, WY-46689及びODV濃度のHPLC法による測定に関する手順書	■■■■	1996年10月 (報告書発行日)	日本	国内	社内資料 分析法検討 報告書	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.1.4.4	B2069002	The validation of an LC/MS/MS assay method for the determination of Venlafaxine and Desmethylvenlafaxine in human K ₂ EDTA plasma	██████████	2012年3月 (報告書発行日)	中国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.5	GTR-16852	Venlafaxine: A high performance liquid chromatographic method for the determination of Venlafaxine and WY-45,233 (the O-desmethyl metabolite of venlafaxine) in human, dog, rat and mouse plasma	ワイス社 (現ファイザー社)	1989年6月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.6	GTR-32752	Method validation for the determination of the enantiomeric ratios of Venlafaxine and WY-45233 in human plasma by electrospray LC/MS/MS	██████████	1998年7月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.7	GTR-28167	The method validation of N,O-didesmethylvenlafaxine, O-desmethylvenlafaxine (WY-45233), N-desmethylvenlafaxine and Venlafaxine (WY-45030) in human plasma	██████████	1996年8月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.8	GTR-18080	Venlafaxine: Analysis of concentrations in urine of fed or fasted human subjects administered 50 mg of Venlafaxine, as the hydrochloride salt	ワイス社 (現ファイザー社)	1990年4月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.9	GTR-32753	Method validation for the determination of the enantiomeric ratios of Venlafaxine and WY-45233 in human urine by electrospray LC/MS/MS	██████████	1998年8月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.10	GTR-26461	HPLC method of total (unconjugated plus conjugated) Venlafaxine, O-desmethylvenlafaxine, N-desmethylvenlafaxine, and N,O-didesmethylvenlafaxine concentrations in urine - assay validation report from Bioassay Laboratory, Inc.	██████████	1996年2月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.11	GTR-26462	HPLC method of unconjugated Venlafaxine, O-desmethylvenlafaxine, N-desmethylvenlafaxine, and N,O-didesmethylvenlafaxine in human urine - assay validation from Bioassay Laboratory, Inc.	██████████	1995年9月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.12	240-95-038	ヒト血漿及び尿中Venlafaxine及び代謝物ODV測定のパリデーション結果	██████████	1995年12月 (報告書発行日)	日本	国内	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.3と同じ)	GTR-12087	Protein Binding of ¹⁴ C-Wy-45,030 in Human, Rat and Dog Plasma and Serum	██████████	19██年██月	Wyeth Laboratories, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
5.3.2.1.2 (4.2.2.3.4と同じ)	GTR-17425	Protein Binding of Wy-45,233 in Rat, Dog and Human Plasma	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.6と同じ)	GTR-23916	Venlafaxine: Stereoselective Metabolism and Interactions with Cytochromes P450 2D6 and 3A3/4 in Human Liver Microsomes - In Vitro Studies by Dr. Sellers	██████████	19██年██月, 20██年██月, 20██年██月	██████████ Canada	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.2 (4.2.2.6.3と同じ)	GTR-27229	Venlafaxine: In vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with fluoxetine, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2	██████████	19██年██月, 20██年██月	Wyeth-Ayerst Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.3 (4.2.2.6.4と同じ)	RPT-45185	DVS-233 (WY-45233): Evaluation of Inhibition of Human Cytochrome P450S 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 (Protocol 01_0431)	██████████	20██年██月, 20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.2.2.4 (4.2.2.4.5と同じ)	GTR-22989	The Interaction of Venlafaxine with Cytochrome P450 2D6 - In Vitro Studies by Dr. Sellers		19■■年■月, 20■■年■月	Canada	外国	社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1.1	0600B1-155-JA (600-B-101-JA-IR)	WY-45,030 IR錠の第I相臨床試験 -単回経口投与試験- :臨床薬理試験実施報告書		1995年9月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.3.1.2	0600B1-156-JA (600-B-101-JA-ER)	WY-45,030 ERカプセル剤の第I相臨床試験 -単回経口投与試験- :治験総括報告書		1995年12月～1996年2月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.3.1.3	0600B1-153-JA	WY-45,030 (Venlafaxine) ERカプセル剤の第I相臨床試験 -反復経口投与試験- :治験総括報告書		1996年7月～1996年9月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.3.1.4	0600B1-185-US	An open-label, 3-period, randomized crossover study to evaluate the pharmacokinetics of Venlafaxine extended release : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	2002年5月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.1.5	0600A-109-US	A ¹⁴ C-labeled metabolic disposition study of an antidepressant (Venlafaxine; WY-45,030) in healthy volunteers : Final report.	ワイス社 (現ファイザー社)	1988年11月～1989年1月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.1.6	0600A-135-FR	A study of the safety, tolerance, and pharmacokinetics of single ascending doses of Venlafaxine administered intravenously to healthy volunteers : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年4月～1995年5月	仏国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3.1	0600A-111-US	Pharmacokinetic and statistical evaluation of the effect of renal disease on the disposition of Venlafaxine : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1989年1月～1990年1月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.3.2	0600A-110-US	Pharmacokinetic and statistical evaluation of the effect of hepatic disease on the disposition of Venlafaxine : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1989年7月～1990年4月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.3.3	0600A1-140-US	A randomized, open-label, crossover study of the pharmacokinetics of intravenous and oral Venlafaxine in subjects with hepatic impairment and healthy control volunteers : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1996年4月～1997年5月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.3.3.4	0600A-108-UK	Pharmacokinetic study of Venlafaxine in healthy young adults and elderly subjects : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1988年4月～1988年8月	英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価参考
5.3.3.3.5	0600A-131-US	An open-label study of pharmacokinetics of Venlafaxine in extensive and poor metabolizers of Dextromethorphan : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年6月～1995年5月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.3.6	3151A1-901-US	Final report: A randomized, open-label, 2-period, parallel group, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of Venlafaxine extended release and DVS SR in healthy subjects who are extensive or poor cytochrome p450 2D6 substrate	ワイス社 (現ファイザー社)	2006年5月～2006年6月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.3.7	PF-00345408_16Jun14_135330	SimCYP® modeling and simulation for venlafaxine and desvenlafaxine In CYP2D6 EM and PM subjects and in renal and hepatic impairment	ファイザー社	2014年6月	米国	外国	社内資料	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4.1	0600B-139-US	A randomized, multiple-dose, crossover study of the effect of AM versus PM dose administration on the pharmacokinetics of Venlafaxine extended-release capsule (Venlafaxine ER) in healthy male volunteers : Final report.	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年6月～1994年7月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.2	0600A-114-US	Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and statistical evaluation of a double blind study of the potential drug-drug interaction of 50mg Venlafaxine q8h and a single 10mg Diazepam dose : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1990年2月～1990年3月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.3	0600A1-133-UK	Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction between Venlafaxine and Carbamazepine in healthy male subjects : Final close-out report.	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年7月～1994年9月	英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.4	0600A-119-UK	Pharmacokinetic effect of Cimetidine on steady-state Venlafaxine in normal volunteers : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1989年11月～1990年2月	英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.5	0600A-132-SW	Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction between Venlafaxine and Metoprolol in healthy male volunteers : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年10月～1994年12月	スウェーデン	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.6	0600A-129-US	An open-label study of the effect of Venlafaxine on imipramine metabolism mediated by the Cytochrome P-450 Isoenzyme CYP2D6 in extensive metabolizers of Dextromethorphan and Mephenytoin : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年1月～1994年2月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.7	95-059-MA	An open-label study to evaluate the effect of Effexor on the pharmacokinetic disposition of Haloperidol in healthy male and female volunteers : Integrated clinical and statistical report		1995年10月～1995年12月	米国	外国	社外資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.8	0600A1-118-US	An open-label, multiple-dose drug interaction study to assess the effects of a therapeutic regimen of Venlafaxine on CYP2C9 metabolism of Tolbutamide : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1996年10月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.9	0600A-116-US	Pharmacokinetic and statistical evaluation of the potential drug-drug interaction of 50mg Venlafaxine q8h and a single 600mg Lithium dose : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1989年12月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.10	0600A-117-US	Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and statistical evaluation of a double-blind study of the potential drug-drug interaction of 50mg Venlafaxine q8h and a single 0.5g/kg Ethanol dose : Final report	ワイス社 (現ファイザー社)	1990年3月～1990年4月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.3.4.11	95-057-MA	An open-label study to evaluate the effect of Effexor® on CYP3A3/4-dependent metabolism as measured by the pharmacokinetic disposition of Alprazolam and its metabolites in healthy male and female volunteers : Integrated clinical and statistical report	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年9月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.12	95-060-MA	An open-label study to evaluate the effect of Effexor® on the pharmacokinetic disposition of Risperidone and 9-hydroxyrisperidone in healthy male and female volunteers : Integrated clinical and statistical report	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年9月～1995年11月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.13	95-056-MA	An open-label study to evaluate the effect of Effexor® on CYP1A2 dependent metabolism as measured by the pharmacokinetic disposition of Caffeine and its metabolites in healthy male and female volunteers : Integrated clinical and statistical report	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年8月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.4.14	95-055-MA	A relative drug interaction study to determine the effect of Venlafaxine and Fluoxetine on the metabolism of Dextromethorphan, a P450 marker	■■■■■■■■■■	1995年9月～1995年11月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-B241b- DP4-370	Population pharmacokinetics of Venlafaxine	ファイザー社	2014年9月	日本	日本	社内資料	参考
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	0600B1-220-JA	WY-45,030のうつ病およびうつ状態に対する後期第II相臨床試験 (多施設共同二重盲検並行群間比較試験)	ワイス社 (現ファイザー社)	2000年1月～2002年4月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.1.2	0600B1-816-JA	WY-45,030のうつ病に対する第III相多施設共同二重盲検比較試験	ワイス社 (現ファイザー社)	2004年7月～2006年5月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.1.3	B2411263	大うつ病性障害の成人外来患者を対象としたベンラファキシンERの有効性及び安全性を評価するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同試験	ファイザー社	2011年11月～2014年3月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.1.4	0600B-208-US	A double-blind, placebo-controlled study of Venlafaxine and Venlafaxine ER in outpatients with major depression	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年5月～1995年2月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.5.1.5	0600B-209-US	Double-blind, placebo-controlled study of Venlafaxine ER in outpatients with major depression	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年12月～1995年8月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.5.1.6	0600B1-211-US	A double-blind, randomized, placebo-controlled, trial of once-daily Venlafaxine ER and Fluoxetine for the treatment of depression	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年8月～1996年7月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.5.1.7	0600B1-360-CA	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Venlafaxine extended release versus Fluoxetine in depressed outpatients with concomitant anxiety	ワイス社 (現ファイザー社)	1995年8月～1996年10月	カナダ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.5.1.8	0600B-367-EU	A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study of the efficacy and safety of Venlafaxine extended release and Paroxetine in depressed outpatients	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年10月～1995年9月	ベルギー, フランス, イタリア, 英国, スイス	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.5.1.9	0600B1-370-US	An evaluation of Venlafaxine ER in the prevention of relapse in outpatients with major depression	ワイス社 (現ファイザー社)	1996年6月～1998年4月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	0600B1-219-JA	WY-45,030 ERカプセルのうつ病およびうつ状態に対する前期第II相臨床試験	ワイス社 (現ファイザー社)	1997年4月～1998年9月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.2.2	0600B1-817-JA	WY-45,030の高齢者のうつ病に対する第III相オープン試験	ワイス社 (現ファイザー社)	2003年12月～2006年3月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.2.3	0600B1-818-JA	WY-45,030のうつ病に対する第III相長期投与試験	ワイス社 (現ファイザー社)	2004年11月～2007年2月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.2.4	B2411264	大うつ病性障害の成人外来患者を対象としたベンラファキシンERの安全性および有効性を評価する非盲検長期投与試験	ファイザー社	2012年1月～2014年1月	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.2.5	0600B-365-EU	Open-label, long-term, safety evaluation of Venlafaxine extended-release in depressed outpatients	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年11月～1996年7月	ベルギー, フランス, イタリア, 英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.5.2.6	0600B1-369-US	An open-label evaluation of the long-term safety and clinical acceptability of Venlafaxine extended-release capsules in depressed outpatients	ワイス社 (現ファイザー社)	1994年9月～1996年3月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
		該当資料なし						
5.3.5.4 その他の試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1		PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 17 for Venlafaxine Hydrochloride Tablets and Extended Release Capsules (06 MAY 2009 through 05 MAY 2012)	ファイザー社	—	—	外国		—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	0600B1-219-JA 0600B1-220-JA 0600B1-816-JA 0600B1-817-JA 0600B1-818-JA B2411263 B2411264	症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7.2	0600B1-219-JA 0600B1-220-JA 0600B1-816-JA 0600B1-817-JA 0600B1-818-JA B2411263 B2411264	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7.3	0600B1-219-JA 0600B1-220-JA 0600B1-816-JA 0600B1-817-JA 0600B1-818-JA B2411263 B2411264	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7.4	0600B1-219-JA 0600B1-220-JA 0600B1-816-JA 0600B1-817-JA 0600B1-818-JA B2411263 B2411264	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
5.4 参考文献								
5.4.1	—	川上憲人. 心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究: 厚生労働科学特別研究事業 平成14年度総括研究報告書; 心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究; 2003. Available from URL: http://mental.m.u-tokyo.ac.jp/h14tokubetsu/総括研究報告書.pdf	—	—	—	—	—	—
5.4.2	—	厚生労働省統計表データベース. 平成11年患者調査. 総患者数, 性・年齢階級×傷病大分類別;1999.	—	—	—	—	—	—
5.4.3	—	厚生労働省統計表データベース. 平成23年患者調査. 総患者数, 性・年齢階級×傷病大分類別; 2011.	—	—	—	—	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.4	—	Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2197-223.		—	—			—
5.4.5	—	Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52 Suppl 5:28-34.		—	—			—
5.4.6	—	内閣府. 平成24年版自殺対策白書.国際的にみた自殺の状況と外国人の自殺の状況; 2012		—	—			—
5.4.7	—	内閣府.自殺の統計.自殺統計に基づく自殺者数; 2012		—	—			—
5.4.8	—	内閣府.平成24年版自殺対策白書.特集 自殺統計の分析; 2012		—	—			—
5.4.9	—	伊賀淳一, 大森哲郎, 小笠原一能ら. 日本うつ病学会治療ガイドラインII. 大うつ病性障害2012 Ver.1. 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会 平成24年7月26日		—	—			—
5.4.10	—	American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder 3rd ed. URL: http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&sectionid=1667485		—	—			—
5.4.11	—	上田展久, 中村純. 抗うつ薬の副作用と対策. 日本臨床 2001;59:1535-8.		—	—			—
5.4.12	—	小山司, 井上猛. 三環系・四環系抗うつ薬. 日本臨床 2001;59:1513-7.		—	—			—
5.4.13	—	竹内龍雄. 抗うつ薬の歴史—三環系抗うつ薬からSSRIまで—. 治療学 2000;34:1281-4.		—	—			—
5.4.14	—	Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders-III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. J Psychopharmacol 1998; 12(3 Suppl B): S55-87.		—	—			—
5.4.15	—	Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: Report of the texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1999;60:142-56.		—	—			—
5.4.16	—	Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. Acta Psychiatr Scand 2011;123:247-65.		—	—			—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.17	—	Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol. 2008; 22: 343-96.		—				—
5.4.18	—	Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. World J Biol Psychiatry. 2007;8:67-104.		—				—
5.4.19	—	Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord. 2009 ;117 Suppl 1:S26-43.		—				—
5.4.20	—	Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009;373:746-58.		—				—
5.4.21	—	Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006;163:1905-17.		—				—
5.4.22	—	Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. Biol Psychiatry 2008;63:699-704.		—				—
5.4.23	—	Patrick G, Combs G, Gavagan T. Initiating antidepressant therapy? Try these 2 drugs first. J Fam Pract 2009;58:365-9.		—				—
5.4.24	—	Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K, et al. O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants. Neurosychopharmacology 1999;20(5):480-90.		—				—
5.4.25	—	Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.		—				—
5.4.26	—	Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979;134:382-9.		—				—
5.4.27	—	上島国利, 樋口輝彦, 田村かおるら. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) の日本語訳の作成経緯. 臨床精神薬理 2003;6:341-63.		—				—
5.4.28	—	Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. Biol Psychiatry 2003;54:573-83.		—				—
5.4.29	—	藤澤大介, 中川敦夫, 田島美幸ら. 日本語版自己記入式簡易抑うつ尺度(日本語版QIDS-SR)の開発. ストレス科学 2010;25:43-52.		—				—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.30	—	Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. J Clin Psychiatry 1998;59:116-22.		—	—			—
5.4.31	—	Nutt DJ, Davidson JR, Gelenberg AJ, et al. International consensus statement on major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2010;71 Suppl E1:e08.		—	—			—
5.4.32	—	Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C] DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry 2004;161:826-835.		—	—			—
5.4.33	—	Rutherford BR, Sneed JR, Roose SP. Does study design influence outcome?. The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials. Psychother Psychosom. 2009;78:172-181.		—	—			—
5.4.34	—	Kobak KA, Feiger AD & Lipsitz JD. Interview quality and signal detection in clinical trials. Am J Psychiatry 2005;162:628.		—	—			—
5.4.35	—	Kobak KA, Kane JM, Thase ME, et al. Why do clinical trials fail? The problem of measurement error in clinical trials: time to test new paradigms? J Clin Psychopharmacol 2007;27:1-5.		—	—			—
5.4.36	—	Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008; 5:e45.		—	—			—
5.4.37	—	Bridge, J. A., B. Birmaher, Iyengar S, et al. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. Am J Psychiatry 2009;166: 42-49.		—	—			—
5.4.38	—	Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. J Affect Disord 2009;118:1-8.		—	—			—
5.4.39	—	Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009;339:b2880. doi:10.1136/bmj.b2880 (Published 11 August 2009)		—	—			—
5.4.40	—	Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 2006;63:332-9.		—	—			—
5.4.41	—	Food and Drug Administration Background Information Handout - Events by Trial Table (Corrected), Food and Drug Administration Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee. September 13 - 14, 2004.		—	—			—
5.4.42	—	Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:901-13.		—	—			—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.43	—	Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, et al. Antidepressants and suicide attempts in children. <i>Pediatrics</i> . 2014;133:204-10.		—	—			—
5.4.44	—	Hammad TA. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality. Review and Evaluation of Clinical Data. Date Review Completed: August 16, 2004. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf		—	—			—
5.4.45	—	Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. <i>PLoS One</i> 2010;5:e15337. doi: 10.1371/journal.pone.0015337.		—	—			—
5.4.46	—	Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. <i>N Engl J Med</i> 2005;352:1112-20.		—	—			—
5.4.47	—	Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. <i>Ann Pharmacother</i> 2008;42:1290-7.		—	—			—
5.4.48	—	Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, 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. 104)		—	—			—
5.4.49	—	Köster M, Grohmann R, Engel RR, et al. Seizures during antidepressant treatment in psychiatric inpatients--results from the transnational pharmacovigilance project "Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie" (AMSP) 1993-2008. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 2013 Nov;230(2):191-201.		—	—			—
5.4.50	—	Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. <i>BMJ</i> 2013; 346 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f288 (Published 29 January 2013)		—	—			—
5.4.51	—	Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. <i>QJM</i> 2003;96:369-74.		—	—			—
5.4.52	—	Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2007;64:192-7.		—	—			—
5.4.53	—	Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2007;22:129-33.		—	—			—
5.4.54	—	Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2009;67:572-6.		—	—			—
5.4.55	—	White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. <i>J Med Toxicol</i> 2008;4:238-50.		—	—			—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.56	—	Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. BMJ 2010;340 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e249 (Published 5 February 2010)	—	—	—	—	—	—
5.4.57	—	Leonard CE, Bilker WB, Newcomb C, et al. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:903-13.	—	—	—	—	—	—
5.4.58	—	Xue F, Strombom I, Turnbull B, et al. Treatment with duloxetine in adults and the incidence of cardiovascular events. J Clin Psychopharmacol 2012;32:23-30.	—	—	—	—	—	—
5.4.59	—	Mease PJ, Zimetbaum PJ, Duh MS, et al. Epidemiologic Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients Receiving Milnacipran, Venlafaxine, or Amitriptyline: Evidence from French Health Data (February). Ann Pharmacother 2011 Feb 8. [Epub ahead of print].	—	—	—	—	—	—
5.4.60	—	Ho JM, Gomes T, Straus SE, et al. Adverse cardiac events in older patients receiving venlafaxine: a population-based study. J Clin Psychiatry. 2014 ;75 :e5528.	—	—	—	—	—	—
5.4.61	—	Clinical study report 0600B-100469, REPORT DATE: 27 April 2006.	—	—	—	—	—	—
5.4.62	—	Thase ME, Ninan PT, Musgnung JJ, et al. Remission with venlafaxine extended release or selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients: a randomized, open-label study. Prim Care Companion CNS Disord. 2011;13(1). pii: PCC.10m00979.	—	—	—	—	—	—
5.4.63	—	Clinical study report 0600B-100470, REPORT DATE: 24 March 2004.	—	—	—	—	—	—
5.4.64	—	Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in Relation to Treatment with Antidepressants: A Survey of Reports in the World Health Organization Data Base for Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions. Pharmacotherapy 1997;17:348-52.	—	—	—	—	—	—
5.4.65	—	Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pharmacotherapy, 2006;26:1307-13.	—	—	—	—	—	—
5.4.66	—	de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. Drugs Aging 2011;28:345-67.	—	—	—	—	—	—
5.4.67	—	Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med. 2004;164:2367-70.	—	—	—	—	—	—
5.4.68	—	Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. Drug Saf. 2008;31:159-68.	—	—	—	—	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.69	—	de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. Arch Gen Psychiatry. 2008;65:795-803.		—	—			—
5.4.70	—	Barbui C, Andretta M, De Vitis G, et al. Antidepressant drug prescription and risk of abnormal bleeding: a case-control study. J Clin Psychopharmacol. 2009; 29: 338.		—	—			—
5.4.71	—	Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ. 2011 Aug 2;343:d4551. doi: 10.1136/bmj.d4551 (Published 2 August 2011).		—	—			—
5.4.72	—	Lee YC, Shau WY, Chang CH, et al. Antidepressant use and the risk of upper gastrointestinal bleeding in psychiatric patients: a nationwide cohort study in Taiwan. J Clin Psychopharmacol. 2012; 32:518-24.		—	—			—
5.4.73	—	Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. BMJ. 2013 Aug 21;347:f4877. doi: 10.1136/bmj.f4877 (Published 21 August 2013).		—	—			—
5.4.74	—	Wang YP, Chen YT, Tsai CF, et al. Short-Term Use of Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. Am J Psychiatry. 2013 Sep 13. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12111467. [Epub ahead of print].		—	—			—
5.4.75	—	Seitz DP, Campbell RJ, Bell CM, et al. Short-term exposure to antidepressant drugs and risk of acute angle-closure glaucoma among older adults. J Clin Psychopharmacol. 2012 ;32:403-7.		—	—			—
5.4.76	—	Lange-Asschenfeldt C, Grohmann R, Lange-Asschenfeldt B, et al. Cutaneous adverse reactions to psychotropic drugs: data from a multicenter surveillance program. J Clin Psychiatry. 2009;70:1258-65.		—	—			—
5.4.77	—	Nader MA, Woolverton WL. Evaluation of the discriminative stimulus effects of venlafaxine, a potential antidepressant, in rhesus monkeys. Drug Dev Res 1992;25:75-80.		—	—			—
5.4.78	—	厚生労働省. 自殺・うつ病等対策プロジェクトチームとりまとめについてhttp://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/jisatsu/torimatome.html		—	—			—