

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	4
LIST OF FIGURES	5
本項で使用する用語・略語	7
1. 製品開発の根拠	8
1.1. 薬理学的分類	8
1.2. 疾患	8
1.3. 疫学	8
1.4. 治療ニーズ	8
1.5. 治療の現状	8
1.6. 開発の背景	9
1.7. 臨床開発計画および治験相談の概略	10
1.7.1. 開発計画の概要	10
1.7.2. 治験相談の概略	11
1.7.3. 臨床データパッケージ	12
2. 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.1. バイオアベイラビリティ	14
2.2. 薬物動態における食事の影響	15
3. 臨床薬理に関する概括評価	15
3.1. 健康人における薬物動態	15
3.2. 内因性要因による薬物動態への影響	15
3.2.1. 腎機能障害患者	15
3.2.2. 肝機能障害患者	16
3.2.3. 年齢（高齢者）	16
3.2.4. 性別	16
3.2.5. CYP2D6 遺伝子多型	16
3.3. 外因性要因による薬物動態への影響	17
3.3.1. 投与時刻	17
3.3.2. 薬物相互作用	17
4. 有効性の概括評価	19
4.1. 背景および概観	19
4.1.1. 対象疾患	20

4.1.2. 用法・用量.....	22
4.1.3. 対照薬（偽プラセボ, プラセボ）	22
4.1.4. 有効性の評価.....	23
4.1.5. 解析方法.....	23
4.2. 個々の試験結果要約	23
4.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	28
4.3.1. 被験者の内訳.....	28
4.3.2. 人口統計学的特性および他の基準値.....	29
4.3.3. 全有効性試験の結果の比較検討.....	29
4.3.3.1. 最終評価時の HAM-D ₁₇ 合計点	29
4.3.3.2. 最終評価時の HAM-D ₆ 合計点	31
4.3.3.3. 最終評価時の MADRS 合計点.....	33
4.3.4. 部分集団における結果の比較.....	34
4.3.4.1. うつ病相回数.....	35
4.3.4.2. 罹病期間.....	36
4.4. 長期投与時の有効性	38
4.4.1. 日本人長期投与例の結果から	39
4.4.2. 外国ランダム化治療中止試験の結果から	40
4.5. 有効性評価のまとめ	41
5. 安全性の概括評価	41
5.1. 安全性を評価した臨床試験	41
5.2. 全般的な曝露状況	42
5.2.1. 短期投与試験.....	42
5.2.2. 長期投与試験.....	43
5.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性.....	43
5.3.1. 短期投与試験.....	43
5.3.2. 長期投与試験.....	43
5.4. 有害事象	43
5.4.1. 比較的よく見られる有害事象.....	43
5.4.1.1. 短期投与試験.....	43
5.4.1.2. 長期投与試験.....	47
5.4.2. 死亡.....	49

5.4.3. その他の重篤な有害事象.....	51
5.4.4. 中止に至った有害事象.....	51
5.4.4.1. 短期投与試験.....	51
5.4.4.2. 長期投与試験.....	52
5.4.5. その他の特記すべき有害事象.....	52
5.4.5.1. 自殺傾向.....	52
5.4.5.2. 敵意・攻撃性関連事象（他害行為に関連する有害事象）.....	52
5.4.5.3. 躁病・軽躁.....	52
5.4.5.4. セロトニン症候群.....	52
5.4.5.5. 痙攣.....	53
5.4.5.6. 血圧上昇および脈拍数増加.....	53
5.4.5.7. QT 延長およびトルサード ド ポアント.....	53
5.4.5.8. 虚血性心疾患.....	53
5.4.5.9. 脂質への影響.....	53
5.4.5.10. 低ナトリウム血症・抗利尿ホルモン分泌不全症候群（SIADH）.....	54
5.4.5.11. 出血.....	54
5.4.5.12. 散瞳および緑内障.....	54
5.4.5.13. 重度の皮膚の副作用.....	54
5.4.5.14. アナフィラキシー反応に関連する有害事象.....	54
5.4.5.15. 横紋筋融解症.....	55
5.4.5.16. 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.....	55
5.4.5.17. 間質性肺疾患.....	55
5.4.5.18. 尿閉に関連する有害事象.....	55
5.5. 臨床検査値の評価.....	55
5.5.1. 短期投与試験.....	55
5.5.2. 長期投与試験.....	55
5.6. バイタルサイン.....	56
5.6.1. 短期投与試験.....	56
5.6.2. 長期投与試験.....	56
5.7. 心電図.....	57
5.7.1. 短期投与試験.....	57

5.7.2. 長期投与試験.....	57
5.8. 特別な患者集団および状況下における安全性	57
5.8.1. 内因性要因.....	57
5.8.1.1. 性別.....	58
5.8.1.2. 年齢別.....	58
5.8.1.3. 合併症の有無別.....	58
5.8.1.4. 臨床薬理試験の結果.....	58
5.8.2. 外因性要因.....	59
5.8.3. 薬物相互作用.....	60
5.8.4. 妊娠および授乳時の使用.....	64
5.8.5. 過量投与.....	64
5.8.6. 薬物乱用.....	64
5.8.7. 離脱症候群.....	65
5.8.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害	65
5.8.9. 小児への投与.....	65
5.9. 市販後データ	66
6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	66
6.1. ベネフィット	66
6.1.1. プラセボに対して有意に優れた抗うつ効果.....	66
6.1.2. 長期投与による抗うつ効果の維持と高い安全性.....	67
6.2. リスクおよびリスクマネジメント	67
6.2.1. 重要な特定されたリスク	67
6.2.2. 重要な潜在的リスク	68
6.2.3. 重要な不足情報.....	68
6.2.3.1. 軽度または中等度肝機能障害患者における安全性.....	68
6.2.3.2. 軽度または中等度腎機能障害患者における安全性.....	68
6.3. ベンラファキシン ER の臨床的位置付け	68
6.4. 用法・用量	69
7. 参考文献	71

LIST OF TABLES

Table 1. PMDA との治験相談	12
----------------------------	----

Table 2.	臨床データパッケージ	13
Table 3.	併用薬のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態への影響	17
Table 4.	ベンラファキシンの併用薬の薬物動態への影響	18
Table 5.	大うつ病性障害を対象とした国内試験一覧	19
Table 6.	大うつ病性障害を対象とした外国試験一覧	20
Table 7.	国内試験の対象患者	21
Table 8.	最終評価時（LOCF）の HAM-D ₁₇ 合計点（FAS）	30
Table 9.	外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D ₁₇ 合計点（ITT）	31
Table 10.	最終評価時（LOCF）の HAM-D ₆ 合計点（FAS）	32
Table 11.	外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D ₆ 合計点（ITT）	33
Table 12.	最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点（FAS）	34
Table 13.	外国試験成績：最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点（ITT）	34
Table 14.	最終評価時（LOCF）の HAM-D ₁₇ 合計点におけるベースラインからの変化量 （FAS）：うつ病相回数別	36
Table 15.	最終評価時（LOCF）の HAM-D ₁₇ 合計点におけるベースラインからの変化量 （FAS）：罹病期間別	38
Table 16.	大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験一覧（安全性評価）	42
Table 17.	国内短期投与試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラファキ シン ER 合計で発現割合 5%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263	45
Table 18.	外国短期可変用量試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラ ファキシン ER 合計で発現割合 5%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA	46
Table 19.	外国短期固定用量試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラ ファキシン ER 合計で発現割合 5%以上）：367EU	47
Table 20.	国内長期投与試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラファキ シン ER 合計で発現割合 5%以上）：818JA, B2411264	48
Table 21.	外国長期投与試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラファキ シン ER 合計で発現割合 5%以上）：365EU, 369US, 370US	49

LIST OF FIGURES

Figure 1.	うつ病治療の各期（急性・継続・維持）における 5 つの転帰（反応・寛解・再燃・ 回復・再発） ⁵	9
Figure 2.	急性期における抗うつ薬の有効性（反応率）および受容性（脱落率）のオッズ比 ²⁰	10
Figure 3.	ベースライン時の HAM-D ₁₇ 合計点の分布	25

Figure 4.	長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D ₁₇ 合計点の経時変化（OC, FAS）	39
Figure 5.	長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D ₁₇ 合計点の経時変化（OC, FAS）	40
Figure 6.	非再燃率の Kaplan-Meier 推定値__370-US 試験	41
Figure 7.	急性期における抗うつ薬の有効性（反応率）および受容性（脱落率）のオッズ比 20, 23（再掲）	69

本項で使用する用語・略語

AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
CGI	Clinical Global Impression
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 精神障害の診断と分類の手引き
EM	Extensive Metabolizer
ER	Extended Release, 徐放性製剤
FAS	Full Analysis Set
f _m	全身循環に到達した（ベンラファキシンの）薬物量のうち代謝物（ODV）となる量の割合
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression, ハミルトンのうつ病評価尺度
IM	Intermediate Metabolizer
IR	Immediate Release, 標準製剤
J-ART	医薬品副作用用語集
LOCF	Last Observation Carried Forward, 時系列データにおいて欠測値を直前の測定値で補完する方法
MAO	Monoamine Oxidase, モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OC	Observed Case Analysis, 欠測値を補完せずに観察された値のみを用いた解析
ODV	O-desmethylvenlafaxine, ベンラファキシンの O-脱メチル体
PCI	Potential Clinical Importance, 臨床的に意味のある変動の基準
PM	Poor Metabolizer
PPS	Per Protocol Set
PSUR	Periodic Safety Update Report, 定期的安全性最新報告
SIGH-D	Structured Interview Guide for The Hamilton Depression Rating Scale
SNRI	Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
Ae ₇₂	最終投与から 72 時間後までの蓄積尿中排泄量
VAS	Visual Analogue Scale

1. 製品開発の根拠

1.1. 薬理学的分類

ベンラファキシンは、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : 以下, SNRI）に分類される抗うつ薬である。本薬は、非臨床試験において、強力かつ選択的にセロトニンおよびノルアドレナリンの両方の再取り込みを阻害し、程度は弱いながらドパミンの再取り込みを阻害することが示されている。また、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害作用はなく、ラット脳膜標品を用いた検討において、ムスカリン、H₁ ヒスタミン、α₁ アドレナリン受容体に対する親和性も示さなかった。

1.2. 疾患

うつ病は、抑うつ気分、興味・喜びの喪失、罪業感、精神運動抑制、自殺念慮等の精神症状、睡眠障害、食欲減退、疲労感、性欲減退等の身体症状を伴う、日常生活に重大な支障をきたす精神疾患である。

うつ病の成因は、研究が進められているもののまだ明確になっていないが、脳内の神経伝達物質であるセロトニン、ノルアドレナリン等のモノアミンが欠乏し、シナプス伝達が低下するモノアミン仮説が基盤になっていると考えられている。

1.3. 疫学

2002 年度の厚生労働省研究班の実態調査では、日本でのうつ病の生涯有病率は 6.5～7.5%、12 ヶ月間有病率は 2.2%と報告されている¹。また、厚生労働省より提供される「厚生労働統計一覧」によると、うつ病を含む気分障害の治療を受けている患者数は 1999 年では 441,000 人²であったが、2011 年には 958,000 人³となり、明らかに増加している。

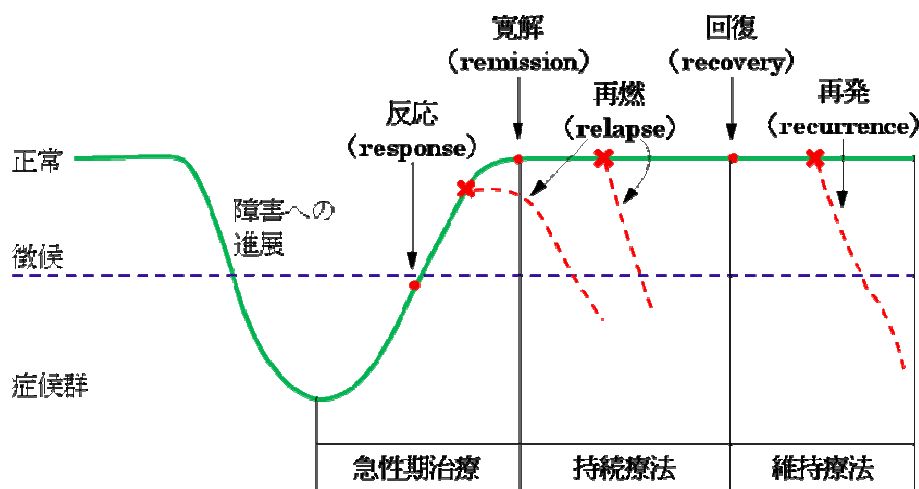
1.4. 治療ニーズ

うつ病は、2012 年に公表された結果では障害調整生存年数（disability adjusted life years : DALYs）で比較した疾患の相対的順位が 1990 年は第 15 位で、2010 年には第 11 位に上昇しており⁴、世界的規模でみても余命に重大な影響を及ぼす疾患の一つと認識されている。また、上述のとおり、近年日本でもうつ病の患者数は増加し、多くの患者は 2 回以上の病相を経験するなど慢性の経過をたどる、日常生活に重大な支障をきたす疾患とされている⁵。さらに、日本の自殺率は他の先進国と比べて高く⁶、十数年連続で 3 万人を超えている⁷が、その原因の一つがうつ病とされていること⁸からも、うつ病は、今なお治療ニーズが極めて高い疾患といえる。

1.5. 治療の現状

うつ病の治療には抗うつ薬による薬物治療、認知行動療法等の精神療法、電気けいれん療法等がある。うつ病の薬物治療は、急性期（うつ病相期）を中心に治療されているが、慢性で再燃・再発しやすい疾患であることから、現在では急性期に効果が認められた薬剤を使用した継続治療、維持治療が実施されている（Figure 1）。継続治療は急性期の治療中あるいは寛解後の症状の増悪（再燃）を予防するため、また、維持治療は回復過程から維持治療中の症状の増悪（再発）を予防するために行われ、国内外ともに、少なくとも再燃を予防するため急性期治療後 4～9 ヶ月の投与が奨められている^{9,10}。

Figure 1. うつ病治療の各期（急性・継続・維持）における5つの転帰（反応・寛解・再燃・回復・再発）⁵



かつて、うつ病における薬物治療は、三環系および四環系抗うつ薬等であったが、三環系抗うつ薬では抗コリン作用による口渇（口内乾燥）、便秘、排尿障害、眼圧上昇、鎮静作用による眠気、 α_1 受容体阻害作用による血圧低下、過量服用による致死的な不整脈、体重増加が認められる。また、三環系抗うつ薬の抗コリン作用を軽減した四環系抗うつ薬においても、鎮静作用による眠気が同程度に認められる^{11,12,13,14}。これらの副作用は、患者の日常生活に支障をきたし、服薬コンプライアンスを低下させるため、急性期治療だけでなく、継続治療および維持治療を困難にしていた。

そこで、これらの安全性に関する問題点を改善することを目的として選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: 以下、SSRI）や SNRI が開発された。SSRI や SNRI は三環系および四環系抗うつ薬と同程度の効果を有し、かつ抗コリン作用、 α_1 受容体阻害作用等による副作用が少なく、安全性の高い薬剤であると評価されている。

現在では国内外において SSRI や SNRI は急性期治療のみならず、継続治療および維持治療の観点からも、うつ病治療の第一選択薬となっている^{9,10}。

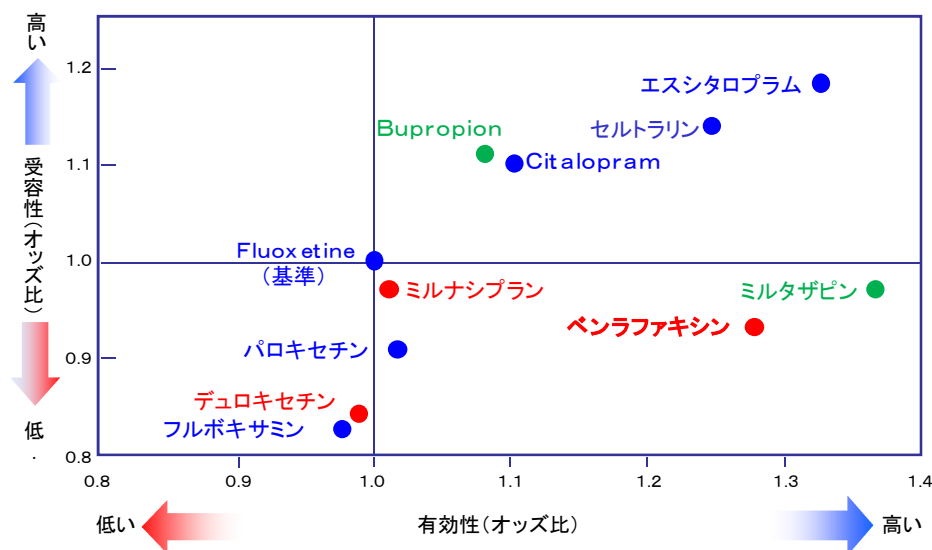
1.6. 開発の背景

ベンラファキシンは、当初 1 日 2～3 回投与の速放錠（IR 錠）として開発され、1993 年 9 月 23 日にニュージーランドで承認された。その後、治療アドヒアランスの向上を目的として、1 日 1 回投与の徐放性カプセル製剤（以下、ER）が開発され、1997 年 6 月にスイスで承認された後、同年 8 月および 10 月に、それぞれ英国および米国で承認され、2015 年 4 月現在 90 カ国を超える国と地域で承認されている。ベンラファキシン ER（以下、本剤）は外国において大うつ病性障害のほか全般性不安障害、社会不安障害およびパニック障害の適応症も取得しており、最も広く臨床使用されている抗うつ薬の 1 つである。また、本剤は、大うつ病性障害等の治療薬として浸透しており、米国の治療アルゴリズム（TMAP: Texas Medication Algorithm Project）では、精神病的特徴を伴わないうつ病治療の第一選択薬として推奨され¹⁵、TMAP およびメタアナリシス¹⁶で他の第一選択薬には反応しない、または忍容性がないために治療変更を要する場合の第二選択薬としても推奨されている。その他、American Psychiatric Association¹⁰、British Association for Psychopharmacology¹⁷、World Federation of Societies of Biological Psychiatry¹⁸、Canadian Network for

Mood and Anxiety Treatment¹⁹ などの代表的な大うつ病性障害の治療ガイドラインにおいても、SNRI は、SSRI、ミルタザピン等の新規抗うつ薬と同様に第一選択薬として推奨されている。

日本において SSRI や SNRI 等の新規抗うつ薬は、フルボキサミン、ミルナシبران、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、ミルタザピン、エスシタロプラムが開発・上市された。しかしながら、外国と比較するとうつ病治療に対する選択肢の幅は未だ限定的であり、SNRI に分類される抗うつ薬はミルナシبرانとデュロキセチンのみである。また、外国の臨床試験では、有効性と安全性（有害事象による投与中止）の面から、本剤はデュロキセチンよりも有用であり¹⁶、12 種類の新規抗うつ薬のネットワークメタアナリシス²⁰において、本剤の有効性は上位に位置づけられ、SSRI と比べて同等以上・SNRI の中では最も優れているとされた（Figure 2）。さらに、現状のうつ病治療では、最初の抗うつ薬で寛解が得られるのは全体の約 1/3 程度²¹とされているが、SSRI に十分な反応を示さなかった患者に対しては、別の SSRI に変更するよりも本剤に変更することで有意に高い寛解率が得られることがメタアナリシスで示されている²²。したがって、本剤は第一選択薬としてだけでなく、SSRI に十分な反応を示さなかった患者に対する第二選択薬としても、他の抗うつ薬にはないエビデンスを有することから、日本人うつ病患者の治療に貢献する抗うつ薬となり得ると考えられた。

Figure 2. 急性期における抗うつ薬の有効性（反応率）および受容性（脱落率）のオッズ比^{20, 23}



赤字：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，青字：選択的セロトニン阻害薬，緑字：その他の抗うつ薬

1.7. 臨床開発計画および治験相談の概略

1.7.1. 開発計画の概要

ベンラファキシン ER の日本人での臨床試験は、日本ワイス株式会社（現ファイザー株式会社）が 1995 年に開始した。日本で第 1 相試験、前期第 2 相試験、後期第 2 相試験を実施した後、XXXXXXXXXXについて医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA、旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）と治験相談を実施した。この時の PMDA の助言および後期第 2 相試験成績に基づき、日本人うつ病患者を対象とした第 3 相試験を 3 試験（二重盲検比較試験、長期継

続投与試験、高齢者試験）実施した。なお、当時国内にてプラセボ対照試験の実施が困難であったことから、後期第2相試験（治験 No.220-JA）と第3相実薬対照試験（治験 No.816-JA）の二重盲検比較試験においては、本剤 18.75 mg/日をプラセボの代わり（偽プラセボ）と位置付けて比較検討を行った。これらの結果をもって、20 年 月に医薬品製造販売承認申請を行ったが、申請された国内臨床試験の結果では、日本人患者において本剤の有効性が検証されているとは言えないと判断された。その意見を踏まえて、20 年 月に本剤の製造販売承認申請を取り下げた。その後、ファイザー株式会社とワイス株式会社の合併後に、本剤の開発を再開することとなり、本剤の再申請に必要な および について、20 年 月 日に医薬品 相談を実施し、それらについて PMDA と合意した。追加試験として、現在、日本人大うつ病性障害患者を対象とした第3相プラセボ対照試験および長期投与試験を実施した。また、 , , (, , ,) , , に係る医薬品 相談を実施した後、本製造販売承認申請を行った。

1.7.2. 治験相談の概略

医薬品 相談（薬機審長発第 号）

20 年 月に本剤の製造販売承認申請を取り下げた後、ファイザー株式会社とワイス株式会社の合併後、本剤の開発を再開することとなったため、本剤の再申請に必要な および について、20 年 月 日に医薬品 相談を実施した。

については、第3相プラセボ対照試験（治験 No.B2411263）およびその長期継続投与試験（治験 No.B2411264）が適切に実施され、期待される成績が得られることを前提に相談者が提示する [] に第3相プラセボ対照試験（治験 No.B2411263）および長期継続投与試験（治験 No.B2411264）を追加による製造販売承認申請は可能と考えるとの助言を得た。

については、本治験相談の 相談として、20 年 月 日に を実施し、その後書面でのやり取りを経て、両者合意に至り、第3相試験を開始した。

なお、B2411263 試験および B2411264 試験の試験計画立案に際しては、「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 11 月 16 日、薬食審査発 1116 第 1 号）を参考とした。

相談

, , , , , について 相談を実施した。

20 年 月 日以前に実施した PMDA との治験相談は、以下のとおりであった。

Table 1. PMDA との治験相談

相談実施日	番号	相談区分（主な相談内容）	議事録	添付箇所
20 年 月 日	#	相談（ この との妥当性）	医機治発第 号 平成 年 月 日	1.13
20 年 月 日	#	相談（ 、 ）	医機治発第 号 平成 年 月 日	1.13
20 年 月 日	—	（ の）	（なし）	—

1.7.3. 臨床データパッケージ

日本で実施し、終了したすべての臨床試験〔第1相試験（治験 No.155-JA, 156-JA, 153-JA）、前期第2相試験（治験 No.219-JA）、後期第2相試験（治験 No.220-JA）、第3相実薬対照試験（治験 No.816-JA）、第3相プラセボ対照試験（治験 No.B2411263）、高齢者試験（治験 No.817-JA）および長期継続投与試験（治験 No.818-JA, B2411264）〕を評価対象とする。また、腎障害患者および肝障害患者を対象とした臨床薬理試験については、外国で実施された試験成績（治験 No.110-US, 111-US, 140-US）を用いた。

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

臨床データパッケージの概要を [Table 2](#) に示した。

Table 2. 臨床データパッケージ

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

Table 2. 臨床データパッケージ (続き)

	国内臨床試験 (治験 No.)	外国臨床試験 (治験 No.)
第 2 相試験	前期第 2 相試験 (219-JA) ER : 18.75, 37.5, 75, 150, 225 mg/日 (34 例)	
	後期第 2 相試験 (220-JA) ER : 18.75, 75, 150 mg/日 (ER 18.75 mg 117 例, ER 75 mg 118 例, ER 150 mg 114 例)	二重盲検 (漸増) (208-US) ER : 75~150 mg/日 (P 100 例, IR 96 例, ER 97 例)
		二重盲検 (漸増) (209-US) ER : 75~225 mg/日 (P 102 例, ER 95 例)
		二重盲検 (漸増) (211-US) ER : 75~225 mg/日 (P 98 例, ER 100 例, Flu 103 例)
第 3 相試験	二重盲検比較試験 (816-JA) ER : 18.75, 75~150 mg/日 (ER 18.75 mg 236 例, ER 75~150 mg 238 例, Mil 121 例)	二重盲検 (漸増) (360-CA) ER : 75~225 mg/日 (P 119 例, ER 127 例, Flu 120 例)
	第 3 相プラセボ対照試験 (B2411263) ER : 75, 75~225 mg/日 (P 183 例, ER 75 mg 174 例, ER 75~225 mg 180 例)	二重盲検 (固定) (367-EU) ER : 75 mg/日, 150 mg/日 (P 83 例, ER 75 mg 83 例, ER 150 mg 82 例, Paro 81 例)
長期投与試験	長期投与試験 (B2411264) ER : 75~225 mg/日 (50 例)	長期投与試験 (369-US, 365-EU, 370-US)
	長期投与試験 (818-JA) ER : 75~150 mg/日 (247 例)	
高齢者対象試験	高齢者非盲検試験 (817-JA) ER : 75~150 mg/日 (100 例)	高齢者を含む臨床試験 (208-US, 209-US, 367-EU, 365-EU, 369-US, 211-US, 360-CA, 370-US)

太枠内：評価対象試験

() : 安全性解析対象例数

IR : 標準製剤, ER : 徐放性製剤, P : プラセボ, DVS SR : ODV コハク酸塩の徐放性製剤, Mil : ミルナシブラン, Flu : フルオキセチン, Paro : パロキセチン

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1. バイオアベイラビリティ

ベンラファキシン IR 錠経口投与後のベンラファキシンの絶対バイオアベイラビリティの平均値は 44%であり、ベンラファキシン ER カプセル (徐放性製剤) の平均値の 40%とほぼ同じであった。1 日投与量を等しく設定したベンラファキシン IR 錠 (1 日 2 回投与) とベンラファキシン ER カプセル (1 日 1 回投与) の反復投与における薬物動態を比較した結果、2 剤間の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 AUC は、ほぼ同様であった。一方で、ベンラファキシン、ODV とともに 1 回あたりの投与量が少ないベンラファキシン IR 錠よりもベンラファキシン ER カプセルの方が C_{max} は低く、 T_{max} についても ER カプセルの方が遅かった。これらの結果から、ER カプセルは消化管での吸収量をほとんど変えることなく吸収速度を遅くする製剤であることが示された。

2.2. 薬物動態における食事の影響

空腹時または食後にベンラファキシン ER カプセルを単回経口投与して薬物動態を比較したとき、ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータはほぼ同じ値を示した。ベンラファキシン ER カプセル投与後の薬物動態への食事の影響はみられなかった。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ベンラファキシンは経口投与後速やかに吸収された後、初回通過効果により高い割合で活性代謝物である ODV に代謝され、未変化体とともに全身循環に到達する。未変化体として全身循環に到達したベンラファキシンは再び肝臓で ODV や N-脱メチル体に代謝されと考えられる。このようにベンラファキシンは肝代謝型の消失プロファイルを示すが、全身循環中のベンラファキシンの一部は腎臓から尿中に排泄される。一方、ODV は多くがそのまま、もしくは抱合反応を受け尿中に排泄される。ODV の一部は肝臓で更に代謝を受け N, O-脱メチル体等に変換され尿中に排泄される。¹⁴C 標識ベンラファキシン（非徐放製剤）を用いたマスバランス試験の結果、経口投与されたベンラファキシンの約 87% が投与後 48 時間までに尿中に排泄された。

ベンラファキシンの O-脱メチル化は主に肝代謝酵素であるチトクロム P450 の分子種の一つである CYP2D6 による。一方で、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果において、ベンラファキシンの N-脱メチル化における CYP3A4 の関与と O-脱メチル化と N-脱メチル化両方への CYP2C19 の関与が示唆された²⁴。

国内外の臨床薬理試験においてベンラファキシンの血漿中濃度および薬物動態パラメータには大きな個体間変動がみられた。CYP2D6 の表現型および遺伝子型で層別した臨床薬理試験の結果から、この個体間変動の主な原因は主代謝酵素である CYP2D6 の遺伝子多型によると考えられる。

3.1. 健康人における薬物動態

ベンラファキシン ER カプセル 37.5 mg から 225 mg までの単回投与後の血漿中ベンラファキシン濃度および血漿中 ODV 濃度の C_{max} および AUC_{inf} は、150 mg 投与群における血漿中ベンラファキシン濃度を除き、それぞれ投与量の増加に伴う一定の上昇傾向が認められた。ベンラファキシンの平均 T_{max} は約 6 時間、平均 $t_{1/2}$ は 7.6～9.7 時間、平均 Ae_{72} は 2.5%～5.3%、ODV の平均 T_{max} は 8.0～9.3 時間、平均 $t_{1/2}$ は 11.1～12.3 時間、平均 Ae_{72} は 27.8%～33.4% であった。これらは用量に関係なくほぼ一定であった。

ベンラファキシン ER カプセル 75 mg または 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度は、投与開始約 3 日後に定常状態に達し、最終投与の 72 時間後には血漿中からほぼ消失した。ベンラファキシンについて 1 日目の AUC_{inf} と 7 日目の AUC_{24} はほぼ一致しており、繰り返し投与時においてもベンラファキシンが線形の薬物動態を示すことが確認された。

3.2. 内因性要因による薬物動態への影響

3.2.1. 腎機能障害患者

腎機能障害患者群および維持透析患者群へのベンラファキシン IR 錠投与後のベンラファキシンと ODV のクリアランスは、ともに健康被験者の約 40% 程度であった。透析液中に本薬はほとんど排泄されなかった。

生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いたシミュレーションから、ベンラファキシン ER カプセル 37.5 mg 反復投与後のベンラファキシンの C_{max} は健康成人 (21.3 ng/mL) に比べて軽度腎機能障害患者 (35.0 ng/mL)、中等度腎機能障害患者 (41.6 ng/mL) と腎機能の低下に伴って上昇する

と予想された。この傾向は AUC についても同様であった。一方で、総活性曝露量で大きな割合を占める ODV への腎機能低下による影響は C_{max} , AUC とともに大きくないと予想された。その結果、軽度あるいは中等度の腎機能障害患者に ER カプセルを 24 時間毎に投与したときの血漿中濃度シミュレーションによる予測分布は、その大部分が腎機能が正常な集団の予測分布と重なっていた。

3.2.2. 肝機能障害患者

軽度および中等度の肝疾患患者にベンラファキシシ IR 錠を投与したとき、ベンラファキシシの肝クリアランスの低下に伴い肝抽出率の低下がみられた。ベンラファキシシ IR 錠の健康人におけるバイオアベイアビリティが約 50%であるのに対し、肝疾患患者では、100%近くになりうることが示された。

PBPK モデルに基づくベンラファキシシ ER カプセル 37.5 mg 反復投与後のシミュレーション結果から、軽度の肝機能障害患者については、活性体総濃度の分布が健康成人とほぼ重なることが予想され、用法用量の調整は不要と考えられた。一方で肝機能障害患者にベンラファキシシ IR を単回投与した試験（140-US 試験）において、Child-Pugh A 群における CL/F の平均値が健康成人と比べ低下が見られ、コンパートメントモデルによるシミュレーションで曝露量が軽度に上昇すると推定されていることから、軽度肝機能障害患者への投与は慎重に行うべきと考えられた。中等度の肝機能障害患者においては、PBPK モデルに基づくシミュレーション結果から活性体総曝露量が健康成人の 2.16 倍になると推定されており、用法用量の調整が必要と考えられた。

3.2.3. 年齢（高齢者）

ベンラファキシシ IR 錠反復投与後の血漿中ベンラファキシシおよび ODV 濃度を高齢者と非高齢者とを比較したとき、その違いはわずかであった。

3.2.4. 性別

ベンラファキシシ IR 錠の単回投与及び反復投与において、ベンラファキシシの薬物動態には性別の影響はみられなかった。ベンラファキシシ IR 錠反復投与後の ODV の C_{max} , $t_{1/2}$, V_{ss}/f_m に性差が認められたが、その差はわずかであった。

3.2.5. CYP2D6 遺伝子多型

CYP2D6 の表現型が Poor Metabolizer (PM) である被験者にベンラファキシシ IR 錠を反復投与したときのベンラファキシシの AUC_{12} の平均値は、表現型が Extensive Metabolizer (EM) の被験者の AUC_{12} の平均値の 3.2~3.7 倍であった。一方で、PM の被験者における ODV の AUC_{12} の平均値は PM の AUC_{12} の平均値の 0.5~0.7 倍であった。CYP2D6 の活性の違いにより代謝物の生成率に違いが認められたが、総活性体（ベンラファキシシ+ODV）の曝露量には顕著な差はみられなかった。

CYP2D6 の遺伝子型により PM と分類された被験者にベンラファキシシ ER カプセルを単回投与したときのベンラファキシシの AUC の平均値は、遺伝子型により EM と分類された被験者の AUC の平均値の 4.3 倍であった。一方で、PM の被験者における ODV の AUC の平均値は PM の AUC の 0.3 倍であった。同じ被験者に ODV コハク酸塩の徐放性製剤（DVS SR）を投与した時、EM と PM とで ODV の薬物動態に明確な違いは見られなかった。

3.3. 外因性要因による薬物動態への影響

3.3.1. 投与時刻

ベンラファキシン ER カプセルを 1 日 1 回午前または午後のいずれの時間帯に投与した場合にでも、ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態はほぼ一定であった。

3.3.2. 薬物相互作用

ベンラファキシンと他剤との薬物動態に関する相互作用について Table 3 と Table 4 にまとめた。ベンラファキシンは、シメチジンやケトコナゾールが持つイミダゾール環による CYP のヘム鉄への配位によって CYP の活性が阻害された場合に比較的大きな血中濃度の変化を示した。一方で、他の薬物との間に臨床上問題となるような薬物動態学的な相互作用はみられなかった。

Table 3. 併用薬のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態への影響

併用薬剤 用法用量	ベンラファキシン 用法用量	ベンラファキシンの相対比		ODV の相対比	
		C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
ジアゼパム 10 mg, 単回経口投与	IR カプセル 50 mg 1 日 3 回	102%	103%	98%	104%
カルバマゼピン 200 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	106%	102%	107%	107%
ケトコナゾール(文献報告) 100 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 50 mg 単回 (2D6 EM)	126%	121%	114%	123%
ケトコナゾール(文献報告) 100 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 25 mg 単回 (2D6 PM)	148%	170%	129%	141%
シメチジン 800 mg, 1 日 1 回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	159%*	162%*	101%*	100%*
メトプロロール 100 mg, 1 日 1 回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	105%	109%	94%	93%
イミプラミン 25 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	101%	111%	95%	99%
イミプラミン 50 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	103%	105%	81%	78%
インジナビル (文献報告) 800 mg, 単回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	114%*	116%*	95%*	93%*
リチウム 600 mg, 単回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	107%	107%	100%	101%
エタノール 0.5 g/kg, 単回経口投与	IR カプセル 50 mg 1 日 3 回	101%	98%	94%	91%

*平均値の比による概算値

Table 4. ベンラファキシンの併用薬の薬物動態への影響

併用薬剤 用法用量	ベンラファキシン 用法用量	未変化体・代謝物名	相対比	
			C _{max}	AUC
ジアゼパム 10 mg, 単回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	diazepam desmethyldiazepam	108% 93%	87% 95%
カルバマゼピン 200 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	carbamazepine carbamazepine-10,11-epoxide	97% 96%	96% 98%
アルプラゾラム 2 mg, 単回経口投与	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	alprazolam	92.5%	72.0%
メトプロロール 100 mg, 1 日 1 回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	metoprolol α -hydroxymetoprolol	139% 103%	133% 116%
イミプラミン 25 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	imipramine 2-OH-imipramine desipramine 2-OH-desipramine	106% 100% 130% 353%	107% 92% 126% 253%
イミプラミン 50 mg, 1 日 2 回経口投与	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	imipramine 2-OH-imipramine desipramine 2-OH-desipramine	105% 80% 158% 662%	107% 77% 143% 438%
リスペリドン 1 mg, 単回投与経口投与	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	risperidone 9-hydroxyrisperidone	130% 93%	149% 99%
インジナビル（文献報告） 800 mg, 単回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	indinavir	64%*	72%*
インジナビル（文献報告） 800 mg, 単回経口投与	ER カプセル 75 mg 1 日 1 回	indinavir	103%*	95%*
ハロペリドール 2 mg, 単回経口投与	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	haloperidol	195%	171%
トルブタミド 500 mg, 単回経口投与	IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回	tolbutamide carboxytolbutamide	95% 105%	97% 96%
トルブタミド 500 mg, 単回経口投与	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	tolbutamide carboxytolbutamide	99% 115%	94% 97%
カフェイン 200 mg, 単回経口投与	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	caffeine	108%	94.7%
リチウム 600 mg, 単回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	lithium	111%	96%
エタノール 0.5 g/kg, 単回経口投与	IR 錠 50 mg 1 日 3 回	ethanol	101%	100%

*平均値の比による概算値

一方で、ベンラファキシンとイミプラミン、ハロペリドールあるいはインジナビルとの併用により薬物動態に大きな変化がみられた。これらの相互作用の作用機序は不明であるが、これらの薬剤およびこれらの薬物と同じ代謝プロファイルを持つ薬物とベンラファキシンとの併用に関しては、注意が必要と考えられた。

4. 有効性の概括評価

4.1. 背景および概観

ベンラファキシン ER の有効性は、大うつ病性障害患者を対象とした国内の短期投与試験 5 試験（治験 No.219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, B2411263）および長期投与試験 2 試験（治験 No.818-JA, B2411264）の成績に基づき評価した（Table 5）。220-JA, 816-JA および B2411263 試験は二重盲検群間比較試験であり、その他の試験は非盲検試験である。また、参考資料とした外国試験の成績についても本資料に含めた（Table 6）。

Table 5. 大うつ病性障害を対象とした国内試験一覧

試験の種類 試験番号 (CTD No.) 評価/参考	デザイン 有効性評価期間	投与群または維持用量	評価対象 例数 (FAS)	実施時期
前期第 2 相 219-JA (5.3.5.2.1) 評価	非盲検 6 週間	ベンラファキシン ER 18.75～225 mg/日	27	1997 年 4 月 ～1998 年 9 月
後期第 2 相 220-JA (5.3.5.1.1) 評価	二重盲検 8 週間	ベンラファキシン ER 18.75 mg/日 ベンラファキシン ER 75 mg/日 ベンラファキシン ER 150 mg/日	114 116 109	2000 年 1 月 ～2002 年 4 月
第 3 相 816-JA (5.3.5.1.2) 評価	二重盲検，実薬対 照 12 週間	ベンラファキシン ER 18.75 mg/日 ベンラファキシン ER 75～150 mg/日 ミルナシプラン 50～100 mg/日	232 234 121	2004 年 7 月 ～2006 年 5 月
第 3 相 B2411263 (5.3.5.1.3) 評価	二重盲検，プラセ ボ対照 8 週間	ベンラファキシン ER 75 mg/日 ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 プラセボ	174 177 184	2011 年 11 月 ～2014 年 3 月
高齢者試験 817-JA (5.3.5.2.2) 評価	非盲検 12 週間	ベンラファキシン ER 75～150 mg/日	96	2003 年 12 月 ～2006 年 3 月
長期投与試験 818-JA (5.3.5.2.3) 評価	非盲検，816-JA か ら延長 52 週間	ベンラファキシン ER 75～150 mg/日	247	2004 年 11 月 ～2007 年 2 月
長期投与試験 B2411264 (5.3.5.2.4) 評価	非盲検，B2411263 から延長 44 週間	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日	50	2012 年 1 月 ～2014 年 1 月

Table 6. 大うつ病性障害を対象とした外国試験一覧

試験の種類 試験番号 (CTD No.) 評価/参考	デザイン 有効性評価期間	投与群または維持用量	評価対象 例数 (ITT)	実施時期
第3相 208-US (5.3.5.1.4) 参考	二重盲検, プラセボ 対照 12週間	ベンラファキシン ER 75~150 mg/日 ベンラファキシン IR 75~150 mg/日 プラセボ	92 87 99	1994年5月 ~1995年2月
第3相 209-US (5.3.5.1.5) 参考	二重盲検, プラセボ 対照 8週間	ベンラファキシン ER 75~225 mg/日 プラセボ	91 100	1994年12月 ~1995年8月
第2相 211-US (5.3.5.1.6) 参考	二重盲検, プラセボ および実薬対照 8週間	ベンラファキシン ER 75~225 mg/日 フルオキセチン 20~60 mg/日 プラセボ	95 103 97	1995年8月 ~1996年7月
第3相 360-CA (5.3.5.1.7) 参考	二重盲検, プラセボ および実薬対照 12週間	ベンラファキシン ER 75~225 mg/日 フルオキセチン 20~60 mg/日 プラセボ	122 119 118	1995年8月 ~1996年10月
第3相 367-EU (5.3.5.1.8) 参考	二重盲検, プラセボ および実薬対照 8週間	ベンラファキシン ER 75 mg/日 ベンラファキシン ER 150 mg/日 パロキセチン 20 mg/日 プラセボ	83 78 80 82	1994年10月 ~1995年9月
ランダム化治療中止 試験 370-US (5.3.5.1.9) 参考	急性期: 非盲検含む 8週間 プラセボ対照二重盲 検期: 6ヵ月間	急性期: ベンラファキシン ER 75~225 mg/日 プラセボ対照二重盲検期: ベンラファキシン ER 75~225 mg/日 プラセボ	480 154 139	1996年6月 ~1998年4月
長期投与試験 365-EU (5.3.5.2.5) 参考	非盲検, 一部 367-EU から延長 12ヵ月間	ベンラファキシン ER 75~150 mg/日	240	1994年11月 ~1996年7月
長期投与試験 369-US (5.3.5.2.6) 参考	非盲検 12ヵ月間	ベンラファキシン ER 75~375 mg/日	111	1994年9月 ~1996年3月

4.1.1. 対象疾患

ベンラファキシン ER の国内試験における対象患者を Table 7 に示した。

ベンラファキシン ER の国内試験では, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (以下, DSM) で「大うつ病性障害, 単一エピソード」および「大うつ病性障害, 反復性」と診断された患者を対象とした。日本人における初期の用量の探索的検討であった 219-JA 試験のみは, 「双極 I 型障害, 最も新しいエピソードがうつ病」の患者も対象とした。「大うつ病性障害, 単一エピソード」は単一の大うつ病エピソードを有する場合, 「大うつ病性障害, 反復性」は 2 回またはそれ以上の大うつ病エピソードを有する場合に診断される。DSM は 1994 年に DSM-IV, 2000 年には DSM-IV-TR に改訂された。DSM の日本語訳は DSM-IV が 1995 年, DSM-IV-TR が 2002 年に発行されており, 国内試験では日本語訳にあわせて 219-JA および 220-JA 試験では DSM-IV, 816-JA, 817-JA, B2411263 試験では DSM-IV-TR を用いた。

大うつ病性障害の重症度に関しては、219-JA、220-JA、816-JA および 817-JA 試験では、主要評価項目である Hamilton Rating Scale for Depression（以下、HAM-D）²⁵を用いて、「HAM-D₁₇合計点が 18 点以上」かつ「HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上」を選択基準とした。しかしながら、816-JA 試験で偽プラセボ（18.75 mg/日）と統計的に有意な差を示すことができなかった。その理由の一つとして、ベースライン・インフレーションの可能性が考えられた（詳細は 4.2 項を参照）ことから、B2411263 試験ではこれを抑える一つの方法として、主要評価項目ではない Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale（以下、MADRS）合計点^{26,27}、日本語版自己記入式簡易抑うつ評価尺度（以下、QIDS₁₆-SR-J）^{28,29}および Clinical Global Impression - Severity（以下、CGI-S）スコアを選択基準に用いた。また、うつ病のエピソードの期間に関して、816-JA、817-JA 試験では大うつ病性障害、単一エピソードの患者でも「1 ヶ月以上」としたが、一般にエピソード期間が短い大うつ病性障害、単一エピソードの患者は、うつ病の診断が難しいことに加え、症状が安定していない可能性を有していることから、一過性のストレスやライフイベントによる一時的なうつ状態の患者を除外するため、B2411263 試験では「90 日以上」と設定した。

Table 7. 国内試験の対象患者

試験の種類 試験番号	診断基準	主な選択基準
前期第 2 相 219-JA	DSM-IV にて ・大うつ病性障害、単一エピソード ・大うつ病性障害、反復性 ・双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病	・HAM-D₁₇合計点が 18 点以上 ・HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上 ・双極性障害の場合 3 ヶ月以上症状が安定 ・性別、入院/外来問わず 20 歳以上 65 歳未満の患者
後期第 2 相 220-JA	DSM-IV にて ・大うつ病性障害、単一エピソード ・大うつ病性障害、反復性	・HAM-D₁₇合計点が 18 点以上 ・HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上 ・性別、入院/外来問わず 20 歳以上 65 歳未満の患者
第 3 相 816-JA	DSM-IV-TR にて ・大うつ病性障害、単一エピソード ・大うつ病性障害、反復性	・HAM-D₁₇合計点が 18 点以上 ・HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上 ・1 ヶ月以上うつ症状がみられている ・性別、入院/外来問わず 20 歳以上 65 歳未満の患者
第 3 相 B2411263	DSM-IV-TR にて ・大うつ病性障害、単一エピソード ・大うつ病性障害、反復性	・現エピソードが 90 日以上（単一エピソード）または 28 日以上（反復性）継続 ・MADRS 合計点が 26 点以上で、スクリーニング期開始時からベースラインまでに 25%以上減少または増加していない ・QIDS₁₆-SR-J 合計点が 16 点以上 ・CGI-S スコアが 4（中等度）以上 ・性別問わず 20 歳以上の外来患者
高齢者試験 817-JA	DSM-IV-TR にて ・大うつ病性障害、単一エピソード ・大うつ病性障害、反復性	・HAM-D₁₇合計点が 18 点以上 ・HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上 ・1 ヶ月以上うつ症状がみられている ・性別、入院/外来問わず 65 歳以上の患者
長期投与試験 818-JA	（816-JA 試験からの移行例）	
長期投与試験 B2411264	（B2411263 試験からの移行例）	

4.1.2. 用法・用量

国内試験の用量は、ベンラファキシン ER 1 日用量として 75～225 mg の範囲で有効性を評価した (Table 5)。

国内試験における最高用量は、219-JA 試験で 225 mg/日が 6 例に使用されていたものの、220-JA 試験、816-JA 試験、817-JA 試験では 150 mg/日としていた。B2411263 試験および B2411264 試験を計画するにあたり、以下の点を考慮して最高用量は 225 mg/日とした。

- ① 219-JA 試験で 225 mg/日が 6 例に使用され、安全性に問題がなかったこと
- ② 海外における承認最高用量は、本剤が承認されている世界 90 カ国以上のすべての国で 225 mg/日以上であること
- ③ ベンラファキシン IR 150～225 mg/日は 75 mg/日に比較して優れた改善が認められ³⁰、また SSRI および他の SNRI 以上の効果が期待できること¹⁶
- ④ 日本を含めて世界的にコンセンサスが得られている治療アルゴリズム³¹において、効果不十分な場合の次のステップは同じ薬剤の増量であるが、うつ病患者の抗うつ薬に対する反応には個人差があるので、用量を幅広く設定することは有用と考えられること
- ⑤ 日本で用いられるセルトラリン等抗うつ薬の最高用量が諸外国の最高用量より低い場合、日本における最高用量を使用しても効果が不十分な患者に対しては、諸外国の最高用量まで使用したいという医療現場の要望が強いこと

本剤の投与回数は薬物動態の観点から 1 日 1 回とし、国内および外国で実施した食事の影響を検討した試験において食事の影響を受けなかったものの、空腹時よりも食後の方がより高い安全性が期待できると考えられたことから、食後投与とした。また、抗うつ薬は低用量から漸増することが一般的であるため、臨床試験においても漸増法を用い、さらに安全性の観点から、有効性評価期間の後に 1～2 週間の漸減期間を設定した。

個々の試験の投与方法の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」にそれぞれ示した。

4.1.3. 対照薬 (偽プラセボ、プラセボ)

220-JA 試験および 816-JA 試験の計画当時は、国内でうつ病を対象とした臨床試験において対照をプラセボとすることは、当時国内にて実施が困難であったことから、プラセボに代えて偽プラセボ (本剤 18.75 mg/日) を対照として設定した (Table 5)。しかしながら、後期第 2 相試験 (治験 No.220-JA) では本剤 18.75 mg/日群に対する 75 mg/日群の有効性が、第 3 相試験 (治験 No.816-JA) では本剤 18.75 mg/日群に対する本剤 75～150 mg/日群の優越性が示されなかった。この原因として以下の可能性が考えられた。

- ① Meyer ら³²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%以上必要と報告しているが、本剤 18.75 mg での推定占有率は約 60%前後であり、十分な抗うつ効果が得られないものの、抗うつ効果が全くない用量ではないことが考えられたことから、18.75 mg/日をプラセボの代替とするには用量が高かった。
- ② Rutherford ら³³は、プラセボが含まれていない実薬対照の二重盲検比較試験では、プラセボ対照二重盲検比較試験に比べて、被験者や評価者の期待が高まり、実薬の反応率が高まることを報告している。18.75 mg/日群を偽プラセボとした試験では、すべての投与群が実薬であつ

たために被験者や評価者の期待が高まり、ホーソン効果やハロー効果によって本剤 18.75 mg/日群の反応率が想定以上に高くなった。

その結果、偽プラセボ（本剤 18.75 mg/日群）を対照としたことによって、偽プラセボに対する反応がプラセボへの反応以上に高まった可能性が考えられた。

以上のとおり、18.75 mg/日に対する優越性を検証することは、プラセボに対する優越性を検証することよりも難しかったと考えられたこと、国内でもプラセボ対照試験が実施可能になってきたことから、B2411263 試験ではプラセボを対照薬とした。

4.1.4. 有効性の評価

大うつ病性障害を対象とした臨床試験では、うつ病の重症度を標準化された評価尺度で評価することが一般的であり、HAM-D、MADRS が使用されることが多い。そのため、本剤の有効性評価は、国内試験および外国試験のいずれも HAM-D、MADRS を使用した。大うつ病性障害は個人ごとに多様な症状を示すため、概括評価を合わせて使用することが多く、本剤の有効性評価においても、CGI-S や Clinical Global Impression – Improvement（以下、CGI-I）を使用した。HAM-D、MADRS、CGI-S、CGI-I は医師による評価尺度であるが、患者自身も症状を自覚できるため、自己評価法として Visual Analogue Scale（以下、VAS）による抑うつ気分の評価や QIDS₁₆-SR-J を使用した。

これらの評価方法のうち、HAM-D を有効性の主要評価とし、220-JA、816-JA 試験では最終評価時の HAM-D₁₇ 反応率（スコアがベースラインの 50%以下になった患者の割合）を、B2411263 試験では HAM-D₁₇ 合計点のベースラインからの変化量（最終評価時）を主要評価項目とした。

4.1.5. 解析方法

国内二重盲検試験の解析対象集団は、各試験の治験実施計画書および解析計画書において、220-JA および 816-JA 試験では Per Protocol Set（以下、PPS）を主解析対象集団、Full Analysis Set（以下、FAS）を副次解析対象集団とし、B2411263 試験では FAS を主解析対象集団、PPS を副次解析対象集団と定めた。

4.2. 個々の試験結果要約

ベンラファキシン ER の有効性は、大うつ病性障害患者を対象とした国内の短期投与試験 5 試験（治験 No.219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, B2411263）および長期投与試験 2 試験（治験 No.818-JA, B2411264）の成績に基づき評価した。参考資料とした外国試験（短期投与試験 5 試験、ランダム化治療中止試験 1 試験、長期投与試験 2 試験）については CTD 2.7.3.2.2 項に要約した。これらの個々の試験結果の詳細は、「2.7.6 個々の試験結果のまとめ」に示した。

前期第 2 相__219-JA 試験 (5.3.5.2.1)

219-JA 試験は臨床用量の探索的検討を目的とした、任意漸増法による非盲検試験である。組み入れ 35 例、治験薬投与 34 例のうち、有効性解析対象は 27 例であった。最終投与量は 18.75 mg/日が 9 例（33.3%）と最も多く、最大投与量である 225 mg/日は 6 例（22.2%）であった。

後期第 2 相__220-JA 試験 (5.3.5.1.1)

220-JA 試験は 3 用量（18.75 mg/日、75 mg/日、150 mg/日：以下同順）の有効性および安全性を評価し、ベンラファキシン ER の臨床用量を推定することを目的とした、固定用量による無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。無作為化 353 例、治験薬投与 350 例のうち、FAS は 339 例（114 例、116 例、109 例）、有効性の主解析対象集団である PPS は 285 例（100 例、99 例、

86 例)であった。主要評価項目である最終評価時(LOCF)の HAM-D₁₇ 反応率は、PPS では 18.75 mg 群が 57.0%、75 mg 群が 66.7%、150 mg 群が 74.4%であった。75 mg 群と 18.75 mg 群との差は統計的に有意ではなかったが、150 mg 群と 18.75 mg 群との差は統計的に有意であった ($p=0.014$: Fisher の直接確率法、HAM-D₁₇ 反応率の差および両側 95%信頼区間 : 17.4% [4.0%~30.8%])。一方、副次解析対象集団の FAS では PPS と同様に 18.75 mg 群<75 mg 群<150 mg 群の順に反応率が高くなったが、18.75 mg 群と 75 mg 群の差および 18.75 mg 群と 150 mg 群の差は統計的に有意でなかった。PPS と FAS の結果の差異について検討した結果、開始用量が 75 mg/日の高用量群において投与初期の中止脱落が多かったことが影響していると考えられたため、それらを除外した FAS (II 薬評価あり) を定義して解析したところ、PPS と同様に 150 mg 群と 18.75 mg 群との差は統計的に有意であった。以上のとおり、ベンラファキシン ER 150 mg/日の有効性が確認され、次相の試験では開始用量を 37.5 mg/日として実施することにより、ベンラファキシン ER 75~150 mg/日の有効性が検証できると考えられた。

第 3 相_816-JA 試験 (5.3.5.1.2)

816-JA 試験はベンラファキシン ER 75~150 mg/日のミルナシプララン 50~100 mg/日に対する非劣性の検証を主要目的、ベンラファキシン ER 75~150 mg/日の 18.75 mg/日に対する優越性の検討を副次目的とした、任意漸増法による無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。無作為化 600 例、治験薬投与 596 例のうち、FAS は 587 例 (18.75 mg 群 : 232 例、75~150 mg 群 : 234 例、ミルナシプララン群 : 121 例、以下同順)、有効性の主解析対象集団である PPS は 505 例 (202 例、198 例、105 例) であった。主要評価項目である最終評価時 (LOCF) の HAM-D₁₇ 反応率は、PPS では 75~150 mg 群が 72.2%およびミルナシプララン群が 70.5%で、反応率の差は 1.7%、差の両側 95%信頼区間は-9.0%~12.5%であった。両側 95%信頼区間の下限が臨床的同等性範囲の下限とした-10%を上回っていた。しかしながら、75~150 mg 群と 18.75 mg 群の反応率の差は統計的に有意ではなかったため、ベンラファキシン ER 75~150 mg/日のミルナシプララン 50~100 mg/日に対する非劣性について結論づけることはできなかった。

B2411263 試験を開始するにあたっての 220-JA および 816-JA 試験の考察

これまでの試験では以下のことが示されていない。220-JA 試験において、①推奨維持用量である 75 mg/日群の有効性は示されていないこと、②150 mg/日群の有効性について FAS と PPS の結果が乖離しており、当該試験成績は頑健な結果とは言い難いこと、③第 3 相試験 (治験 No.816-JA) において、本剤 18.75 mg/日群に対する本剤 75~150 mg/日群の優越性が示されていないこと。

これらに対する考察として、以下に示すとおり、偽プラセボ (本剤 18.75 mg/日) を対照としたことによるホーソン効果やハロー効果の可能性、ベースライン・インフレーションの可能性、開始用量が高かったことによる早期脱落の不均衡により、220-JA 試験および 816-JA 試験で本剤の有効性を明確に示すことができなかったと考えられた。これらの事項は試験デザイン上の問題であり、日本人に対するベンラファキシン ER の有効性を否定するものでなく、B2411263 試験の試験デザインを改善することで、ベンラファキシン ER の有効性が検証できると判断した。

偽プラセボ (本剤 18.75 mg/日) を対照としたこと

後期第 2 相試験 (治験 No.220-JA) および第 3 相試験 (治験 No.816-JA) の計画当時、国内でうつ病を対象とした試験で、対照としてプラセボを使用することは、当時国内にて実施が困難であったことから、偽プラセボ (本剤 18.75 mg/日) をプラセボに代えて対照として設定した。

後期第 2 相試験 (治験 No.220-JA) において本剤 18.75 mg/日群に対する 75 mg/日群の有効性が示されなかったこと、および第 3 相試験 (治験 No.816-JA) において、本剤 18.75 mg/日群に対する

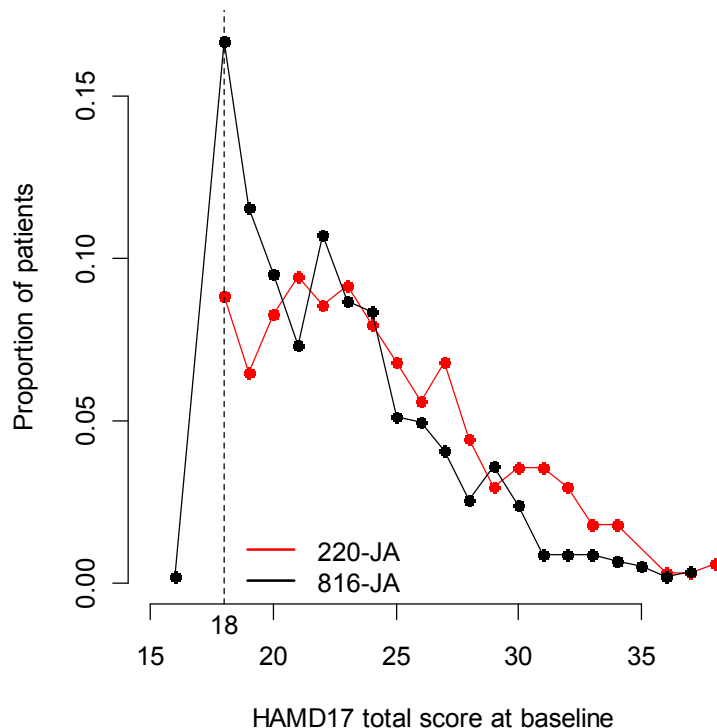
本剤 75～150 mg/日群の優越性が示されなかったことの原因の一つとして、本剤 18.75 mg/日群をプラセボの代替とするには高い用量であったこと、すべての投与群が実薬であったために被験者や評価者の期待が高まり、ホーソン効果やハロー効果によって本剤 18.75 mg/日群の反応率が想定以上に高くなったことが考えられた（4.1.3 対照薬（偽プラセボ、プラセボ）参照）。

ベースライン・インフレーションの可能性

第3相試験（治験 No.816-JA）において、本剤 18.75 mg/日群に対する本剤 75～150 mg/日群の優越性が示されなかったもう一つの原因として、選択基準の一つに主要評価項目の HAM-D₁₇ 合計点を用いており、ベースライン・インフレーションの可能性が考えられた。

- Kobak ら^{34,35}は、評価者によっては、選択基準に重症度の評価尺度による基準値が設定されている場合、被験者の組み入れを急ぐあまり、ベースラインなどの点数を高めにつけてしまう、いわゆるベースライン・インフレーションが認められることがあると報告している。
- 220-JA 試験と 816-JA 試験ではともに、選択基準の一つに、ベースラインの HAM-D₁₇ 合計点が 18 点以上であることが設定されていたが、220-JA 試験に比較して 816-JA 試験では 18 から 20 点の患者の割合が多かった（Figure 3）。一般に、施設数が増加することによって、評価者数も増加し、評価における評価者間変動も大きくなることが報告されている^{36,37}。816-JA 試験の目標症例数は 590 例と一カ国で実施するには大規模であり、また試験を予定期間内で完了するために 73 施設によって実施されたことも、816-JA 試験でのベースライン・インフレーションの一因であると考えられた。

Figure 3. ベースライン時の HAM-D₁₇ 合計点の分布



開始用量が高かったこと

後期第2相試験（治験 No.220-JA）において、150 mg/日群の有効性について PPS と FAS が乖離している原因としては、開始用量服用中に「有害事象発現」または有害事象によると考えられる「中止の申し入れ」が理由で中止した割合は、開始用量が 37.5 mg/日（75 mg/日群）では 9.3%（11/118 例）で、開始用量が 75 mg/日（150 mg/日群）では 14.9%（17/114 例）と開始用量が 37.5 mg/日の場合より高く、150 mg 群（開始用量は 75 mg/日）において、投与初期の中止が多かったことが影響していると考えられた。

これらの事項は試験デザイン上の問題であり、日本人に対する本剤の有効性を否定するものではないと判断しているため、B2411263 試験の試験デザインを以下のとおり改善して実施し、有効性が検証できれば、承認申請することが可能と判断した。

220-JA および 816-JA 試験の考察に基づき検討した B2411263 試験デザイン

プラセボを対照としたこと

本剤 18.75 mg/日を対照として優越性を検証することは、プラセボに対する優越性を検証することよりも難しく、現在では国内でうつ病を対象とした試験でもプラセボ対照試験が実施可能であることから、プラセボ対照とした。

ベースライン・インフレーションの回避（選択基準における重症度の基準）

ベースライン・インフレーションを抑える一つの方法として、HAM-D₁₇ 合計点を主要評価項目とし、選択基準に主要評価項目ではない MADRS 合計点と患者の自己評価尺度を用いた。また、Rief³⁸は、96 試験を対象としたメタアナリシスを実施し、2005 年に報告された試験のプラセボ群における評価尺度のベースラインからの減少量が 1980 年に比べて 2 倍以上になる一方で、患者の自己評価尺度ではこのような現象がみられていなかったと報告しており、患者の自己評価尺度を選択基準に追加することでベースライン・インフレーションを起しにくくなる考えた。このように、偏りなく、精度よく薬効を評価するために、主要評価項目ではない評価尺度および患者の自己評価尺度でベースライン時の重症度を評価することとした。

開始用量

後期第2相試験（治験 No.220-JA）で、開始用量を 37.5 mg/日した場合と比べて開始用量を 75 mg/日した場合で投与初期の中止が増加したため 37.5 mg/日とした。

B2411263 試験では以下の用量における有効性および安全性を検証する試験とした。

最小有効用量

最小有効用量としては、①後期第2相試験において、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海外における承認最小有効用量は、75 mg/日であること、③Meyer³²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%以上必要と報告しているが、本剤では 75 mg/日での占有率が 80%超であったと報告していることから 75 mg/日と推定した。

最高用量

国内試験における最高用量は、219-JA 試験で 225 mg/日が 6 例に使用されていたものの、220-JA 試験、816-JA 試験、817-JA 試験では 150 mg/日としていた。B2411263 試験および B2411264 試験を計画するにあたり、①219-JA 試験で 225 mg/日が 6 例に使用され、安全性に問題がなかったこと、②海外における承認最高用量について、本剤が承認されている世界 90 カ国以上のすべての国で 225 mg/日以上であること、③225 mg/日は、75 mg/日に比較して優れた改善が認められ³⁰、また SSRI および他の SNRI 以上の効果が期待できること¹⁶、④日本を含めて世界的にコンセンサスが得られている治療アルゴリズム³¹において、効果不十分な場合の次のステップは同じ薬剤の増量であり、うつ病患者の抗うつ薬に対する反応に個人差があることから、用量を幅広く設定することは有用と考えられること、⑤セルトラリン等の抗うつ薬の場合、日本の最大用量が諸外国の最大用量より低く設定されており、日本における最高用量を使用しても効果が不十分な患者に対して諸外国の最大用量まで使用したいという要望が強いことから、ベンラファキシン ER では諸外国の最大用量に合わせて 225 mg/日とした。

また、長期継続投与試験（治験 No.B2411264）においても、225 mg/日を検討することとした。

以上のことを考慮し、B2411263 試験の用量群は、プラセボ、最小有効用量の 75 mg/日（固定用量）、忍容性に問題がなければ最高用量まで増量可能とした 75～225 mg/日（可変用量）とし、実薬群は開始用量を 37.5 mg/日とした。

第 3 相__B2411263 試験 (5.3.5.1.3)

B2411263 試験はベンラファキシン ER 75 mg/日（固定用量）およびベンラファキシン ER 75～225 mg/日（可変用量）のプラセボに対する優越性の検証を主要目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。無作為化 538 例、治験薬投与 537 例のうち、有効性の主解析対象集団である FAS は 535 例（プラセボ群 184 例、75 mg 群 174 例、75～225 mg 群 177 例、以下同順）、PPS は 520 例（175 例、170 例、175 例）であった。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）までの変化量（調整平均値）は、プラセボ群で-9.25、75 mg 群で-10.76、75～225 mg 群で-10.37 であった。プラセボ群との差は 75 mg 群で 1.50 であり、この差は統計的に有意であった（ $p=0.031$ ）が、75～225 mg 群では 1.12 で統計的に有意ではなかった（ $p=0.106$ ）。副次評価項目である MADRS 合計点、CGI-S および HAM-D₆ 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/日群および 75～225 mg/日群とプラセボ群との差は統計的に有意であった。QIDS₁₆-SR-J 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は、75 mg/日群とプラセボ群との差は統計的に有意であったが、75～225 mg/日群とプラセボ群との差は統計的に有意ではなかった。最終評価時（LOCF）における CGI-I については、75～225 mg/日群とプラセボ群との差は統計的に有意であったが、75 mg/日群とプラセボ群との差は統計的に有意ではなかった。以上のとおり、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。副次評価項目においても、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、主要評価項目およびいずれの副次評価項目においてもプラセボ群より大きな効果を示し、副次評価項目の MADRS 合計点、CGI-S、HAM-D₆ 合計点および CGI-I 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。

高齢者__817-JA 試験 (5.3.5.2.2)

817-JA 試験はベンラファキシン ER 75～150 mg/日の高齢者に対する安全性および有効性を検討することを目的とした、任意漸増法による非盲検試験である。組み入れおよび治験薬投与 100 例のうち、有効性の主解析対象集団である FAS は 96 例、PPS は 71 例であった。FAS での最終評価時 (LOCF) の HAM-D₁₇ 反応率 (両側 95%信頼区間) は 46.9% (36.6%～57.3%) であった。また、ベースライン時の HAM-D₁₇ 合計点 (平均値±標準偏差) は 23.4±4.18 であったが、最終評価時 (LOCF) は 14.1±10.57 であった。以上のとおり、高齢者に対してベンラファキシン ER 75～150 mg/日は有効であることが確認された。

長期投与__818-JA 試験 (5.3.5.2.3)

818-JA 試験はベンラファキシン ER 75～150 mg/日の長期投与における安全性および有効性を検討することを目的とした、任意漸増法による非盲検、長期継続投与試験 (816-JA 試験からの延長) である。組み入れ 248 例、治験薬投与 247 例のうち、200 例が 6 ヶ月 (26 週) 以上投与された。有効性の主解析対象集団である FAS は 247 例、PPS は 237 例であった。HAM-D₁₇ 合計点は、本試験の開始時 (ベースライン) から 52 週まで徐々に減少し、26 週 (6 ヶ月, N=201) の HAM-D₁₇ 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は -3.4±5.64, 52 週 (12 ヶ月, N=167) で -5.4±5.54 であり、FAS (N=247) の最終評価時 (LOCF) では -4.1±6.22 であった。また、816-JA 試験のベースラインの HAM-D₁₇ 合計点を基に算出した HAM-D₁₇ 反応率は、26 週 (6 ヶ月, N=201) で 80.6%, 52 週 (12 ヶ月, N=167) で 88.6%, FAS (N=247) の最終評価時 (LOCF) で 85.0% であり、前試験終了時と同等以上の効果を維持した。以上のことから、ベンラファキシン ER 75～150 mg/日の投与により、12 ヶ月間の継続投与が可能な患者では有効性が持続していることが確認された。

長期投与__B2411264 試験 (5.3.5.2.4)

B2411264 試験はベンラファキシン ER 75～225 mg/日の長期投与における安全性および有効性を検討することを目的とした、任意漸増法による非盲検、長期継続投与試験 (B2411263 試験からの延長) である。本試験に組み入れられた 50 例のうち 38 例が治療期・漸減期を完了した。HAM-D₁₇ 合計点のベースラインから 44 週までの変化量 (平均値) は -7.1 であり、HAM-D₁₇ 合計点の平均値はベースラインの 12.0 から 44 週の 5.7 まで徐々に減少した。HAM-D₁₇ 合計点の反応例の割合は、1 週の 6.0% から 44 週の 62.5% まで増加し、寛解例の割合は 1 週の 32.0% から 44 週の 75.0% まで徐々に増加した。CGI-S スコアのベースラインから 44 週までの変化量 (平均値) は -1.3 であり、CGI-S スコアの平均値はベースラインの 3.1 から 20 週に 2.0 まで減少し、44 週では 1.8 であった。CGI-I や QIDS₁₆-SR-J 合計点も同様にベースラインから 44 週まで徐々に減少した。これらの結果から、ベンラファキシンの継続投与が可能であった被験者では効果は持続することが示唆された。また、先行試験のデータを併合した先行試験の投与群別解析においても、先行試験の投与群によらず、ベンラファキシン投与による同様の効果が確認された。

4.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では国内二重盲検試験 (治験 No.220-JA, 816-JA および B2411263) について比較検討した。有効性の結果については、参考として、外国試験成績も提示した。

4.3.1. 被験者の内訳

投与群別の中止例の割合は 9.3%～35.1% であった。主な中止理由のうち有害事象発現により中止した被験者は 1.1%～13.2%, 効果不十分により中止した被験者は 0%～5.1% であった。

4.3.2. 人口統計学的特性および他の基準値

816-JA 試験の 18.75 mg 群は男性 (38.8%) に比べて女性 (61.2%) が多かったが、その他の投与群では男女の割合はほぼ同じであった。

年齢の平均値は 36.7～40.4 歳であり、年齢層別では 30 歳代が 29.3%～41.3% で多かった。

罹病期間は 220-JA 試験では 1 年以上 5 年未満が 42.2%～50.0% で最も多く、816-JA 試験では 1 年未満が 39.3%～51.2% で最も多かった。B2411263 試験では 1 年未満と 1 年以上 5 年未満が同程度に多く、32.2%～40.2% であった。うつ病相回数はいずれも初回が最も多く、46.9%～73.6% であった。今回エピソードの期間は 6 ヶ月以内が多く、44.0%～75.0% を占めた。

ベースライン時の HAM-D₁₇ 合計点の平均値は 22.3～24.3 であり、スコア分布と同様、投与群による違いはなかった。CGI-S はいずれの投与群も中等度が最も多く、54.2%～74.1% を占めた。

以上のとおり、各試験の人口統計学的特性および有効性に関する基準値の特性に大きな違いはないと考えられた。

4.3.3. 全有効性試験の結果の比較検討

4.3.3.1. 最終評価時の HAM-D₁₇ 合計点

最終評価時 (LOCF) の HAM-D₁₇ 合計点について比較した結果を [Table 8](#) に示した。

最終評価時 (LOCF) における HAM-D₁₇ 合計点のベースラインからの変化量 (調整平均値) は、220-JA 試験の 18.75 mg 群, 75 mg 群, 150 mg 群でそれぞれ, -11.50, -12.15, -12.63 であり, 75 mg 群, 150 mg 群と 18.75 mg 群の差の 95% 信頼区間はいずれも 0 を含み, これらの差は有意水準 0.05 で統計的に有意ではなかった。816-JA 試験では, 18.75 mg 群, 75～150 mg 群, ミルナシプラン群でそれぞれ, -13.30, -12.27, -11.55 であり, 75～150 mg 群と 18.75 mg 群の差は統計的に有意ではなかった。B2411263 試験では, プラセボ群, 75 mg 群, 75～225 mg 群でそれぞれ, -9.25, -10.76, -10.37 であり, 75 mg 群とプラセボ群の差の 95% 信頼区間は 0 を含まず, この差は有意水準 0.05 で統計的に有意であったが, 75～225 mg 群とプラセボ群の差は統計的に有意ではなかった。

Table 8. 最終評価時（LOCF）の HAM-D₁₇ 合計点（FAS）

試験番号 投与群	N	算術平均			調整平均 ^a			群間比較 ^b
		BL	EOT	(SD)	EOT	BL からの 変化量	(SE)	差 (95%信頼区間)
220-JA								
18.75 mg	114	24.31	12.75	(9.37)	12.66	-11.50	(0.81)	—
75 mg	116	23.96	11.90	(9.20)	12.02	-12.15	(0.80)	0.65 (-1.59~2.88)
150 mg	109	24.24	11.58	(8.37)	11.54	-12.63	(0.83)	1.13 (-1.15~3.40)
816-JA								
18.75 mg	232	22.75	9.38	(7.91)	9.29	-13.30	(0.49)	—
75~150 mg	234	22.50	10.27	(7.58)	10.32	-12.27	(0.49)	-1.03 (-2.40~0.34)
ミルナシプラシ	121	22.47	10.98	(8.13)	11.04	-11.55	(0.68)	-1.75 (-3.41~-0.10)
B2411263								
プラセボ	184	22.45	13.21	(6.73)	13.22	-9.25	(0.48)	—
75 mg	174	22.65	11.80	(7.20)	11.71	-10.76	(0.50)	1.50 (0.14~2.87)
75~225 mg	177	22.32	12.02	(6.69)	12.10	-10.37	(0.49)	1.12 (-0.24~2.48)

2.7.3 Table 8

BL：ベースライン，EOT：最終評価時（LOCF），SD：標準偏差，SE：標準誤差

a. 治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. 220-JA, 816-JA：18.75 mg 群 - 各投与群，B2411263：プラセボ群 - 各投与群

外国で実施したベンラファキシン ER の臨床試験（治験 No.208-US，209-US，211-US，360-CA，367-EU）の試験結果を Table 9 に示した。

外国試験 5 試験は，ベンラファキシン ER の大うつ病性障害の承認申請のために実施された臨床試験であり，国内試験と同様に大うつ病性障害の成人患者を対象とし，ベンラファキシン ER の有効性を評価した短期投与（8~12 週）の二重盲検並行群間比較試験である。この 5 試験中 4 試験でプラセボに対する優越性が検証されている。なお，これらの外国試験ではいずれも最終評価時（LOCF）の HAM-D₂₁ 合計点を主要評価項目の一つとしているが，国内試験との比較可能性の観点から，HAM-D₁₇ 合計点の結果を示した。

外国試験におけるベースライン時の HAM-D₁₇ 合計点の平均値は，各投与群で 21.61~25.49 であり，試験間で多少のばらつきはあるものの，同一試験内では投与群間の差異はなかった。また，国内試験のベースライン平均値は 22.32~24.31 であり，外国試験のベースライン平均値の範囲にあった。

外国試験の最終評価時（LOCF）における HAM-D₁₇ 合計点のベースラインからの変化量（調整平均値）は，プラセボ群で-12.52~-6.10 であり，367-EU 試験で最も大きかった。一方，ベンラファキシン ER 群では-14.62~-10.10 であり，国内試験のベンラファキシン ER 投与群（-12.63~-10.37）はその範囲にあった。

外国試験における最終評価時（LOCF）の HAM-D₁₇ 合計点の結果は HAM-D₂₁ 合計点の結果と同様であり，5 試験中 4 試験（治験 No.208-US，209-US，211-US，360-CA）で，ベンラファキシン ER 群はプラセボ群と比べて統計的に有意な改善を示した。

Table 9. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D₁₇ 合計点（ITT）

試験番号 投与群	N	算術平均			調整平均 ^a			群間比較 ^b
		BL	EOT	(SD)	EOT	BL からの 変化量	(SE)	差 (95%信頼区間)
208-US								
プラセボ	99	22.46	14.27	(7.18)	14.10	-7.99	(0.68)	—
75～150 mg	92	22.13	8.82	(6.71)	8.80	-13.30	(0.71)	5.30 (3.36～7.24)
Ven IR	87	21.63	10.72	(6.88)	10.94	-11.15	(0.73)	3.16 (1.18～5.14)
209-US								
プラセボ	100	21.61	15.59	(7.43)	15.72	-6.10	(0.71)	—
75～225 mg	91	22.04	11.86	(7.27)	11.72	-10.10	(0.75)	4.00 (1.97～6.04)
211-US								
プラセボ	97	22.69	13.47	(7.06)	13.49	-9.25	(0.73)	—
75～225 mg	95	22.81	11.35	(7.39)	11.33	-11.41	(0.73)	2.16 (0.13～4.19)
フルオキセチン	103	22.73	12.95	(7.15)	12.96	-9.79	(0.70)	0.53 (-1.46～2.53)
360-CA								
プラセボ	118	24.89	14.63	(8.06)	14.61	-10.25	(0.73)	—
75～225 mg	122	25.02	10.57	(8.66)	10.49	-14.37	(0.72)	4.12 (2.12～6.13)
フルオキセチン	119	24.67	11.03	(7.88)	11.14	-13.72	(0.73)	3.47 (1.45～5.49)
367-EU								
プラセボ	81	25.12	12.59	(10.41)	12.42	-12.52	(1.09)	—
75 mg	82	24.89	10.27	(9.26)	10.32	-14.62	(1.08)	2.10 (-0.92～5.13)
150 mg	75	25.49	11.73	(11.44)	11.21	-13.73	(1.14)	1.21 (-1.89～4.31)
パロキセチン	80	24.30	13.56	(10.68)	14.17	-10.77	(1.10)	-1.75 (-4.81～1.30)

2.7.3 Table 10

BL：ベースライン，EOT：最終評価時（LOCF），SD：標準偏差，SE：標準誤差，Ven IR：ベンラファキシン IR（75～150 mg）

a. 治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. プラセボ - 各投与群

4.3.3.2. 最終評価時の HAM-D₆ 合計点

HAM-D の項目のうち、「抑うつ気分，罪業感，仕事と活動，精神運動抑制，精神的不安，一般的な身体症状」の 6 つの項目の合計点である HAM-D₆ 合計点について比較した結果を Table 10 に示した。

最終評価時（LOCF）における HAM-D₆ 合計点のベースラインからの変化量（調整平均値）は，220-JA 試験の 18.75 mg 群，75 mg 群，150 mg 群でそれぞれ，-5.58，-6.11，-6.45 であり，816-JA 試験の 18.75 mg，75～150 mg 群，ミルナシプラン群でそれぞれ，-4.35，-4.39，-3.91 であった。いずれの試験においても，18.75 mg 群とベンラファキシン ER 群の差の 95%信頼区間は 0 を含み，これらの差は有意水準 0.05 で統計的に有意ではなかった。B2411263 試験では，プラセボ群，75 mg 群，75～225 mg 群でそれぞれ，-4.92，-6.10，-5.99 であり，各ベンラファキシン ER 群とプラセボ群の差の 95%信頼区間は 0 を含まず，これらの差は統計的に有意であった。

外国試験（Table 11）では，367-EU 試験を除く 4 試験でベンラファキシン ER 群とプラセボ群の差の 95%信頼区間は 0 を含まず，これらの差は統計的に有意であった。

Table 10. 最終評価時（LOCF）の HAM-D₆ 合計点（FAS）

試験番号 投与群	N	算術平均			調整平均 ^a			群間比較 ^b
		BL	EOT	(SD)	EOT	BL からの 変化量	(SE)	差 (95%信頼区間)
220-JA								
18.75 mg	114	11.95	6.40	(4.43)	6.43	-5.58	(0.40)	—
75 mg	116	11.97	5.88	(4.38)	5.90	-6.11	(0.39)	0.53 (-0.56~1.63)
150 mg	109	12.11	5.60	(4.11)	5.55	-6.45	(0.40)	0.88 (-0.24~1.99)
816-JA								
18.75 mg	232	9.07	4.83	(4.19)	4.96	-4.35	(0.24)	—
75~150 mg	234	9.54	5.05	(3.99)	4.93	-4.39	(0.24)	0.03 (-0.64~0.71)
ミルナシプラン	121	9.35	5.42	(3.94)	5.40	-3.91	(0.34)	-0.44 (-1.26~0.38)
B2411263								
プラセボ	184	11.63	6.80	(3.85)	6.85	-4.92	(0.28)	—
75 mg	174	12.01	5.76	(3.86)	5.67	-6.10	(0.29)	1.18 (0.39~1.97)
75~225 mg	177	11.69	5.76	(3.91)	5.79	-5.99	(0.29)	1.06 (0.28~1.85)

2.7.3 Table 14

BL：ベースライン，EOT：最終評価時（LOCF），SD：標準偏差，SE：標準誤差

a. 治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. 220-JA, 816-JA：18.75 mg 群 - 各投与群，B2411263：プラセボ群 - 各投与群

Table 11. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D₆ 合計点（ITT）

試験番号 投与群	N	算術平均			調整平均 ^a			群間比較 ^b
		BL	EOT	(SD)	EOT	BL からの 変化量	(SE)	差 (95%信頼区間)
208-US								
プラセボ	99	12.41	8.21	(4.08)	8.22	-4.24	(0.40)	—
75-150 mg	92	12.37	4.34	(3.76)	4.36	-8.11	(0.41)	3.87 (2.73～5.00)
Ven IR	87	12.62	5.71	(4.09)	5.68	-6.79	(0.43)	2.55 (1.40～3.70)
209-US								
プラセボ	100	12.54	9.06	(4.41)	9.10	-3.49	(0.42)	—
75-225 mg	91	12.64	6.31	(4.42)	6.27	-6.32	(0.44)	2.83 (1.64～4.02)
211-US								
プラセボ	97	12.73	7.61	(4.37)	7.56	-5.02	(0.43)	—
75-225 mg	95	12.44	5.48	(4.19)	5.53	-7.06	(0.44)	2.03 (0.82～3.25)
フルオキセチン	103	12.58	6.48	(4.30)	6.48	-6.11	(0.42)	1.08 (-0.10～2.27)
360-CA								
プラセボ	118	12.81	7.81	(4.36)	7.76	-4.92	(0.39)	—
75-225 mg	122	12.50	4.83	(4.43)	4.90	-7.78	(0.39)	2.86 (1.77～3.95)
フルオキセチン	119	12.74	5.12	(4.25)	5.09	-7.59	(0.39)	2.67 (1.57～3.76)
367-EU								
プラセボ	82	12.85	6.33	(5.26)	6.14	-6.46	(0.55)	—
75 mg	83	12.45	4.94	(4.74)	5.06	-7.55	(0.55)	1.08 (-0.45～2.62)
150 mg	78	12.88	6.10	(5.78)	5.89	-6.71	(0.57)	0.25 (-1.31～1.81)
パロキセチン	80	12.25	6.89	(5.14)	7.16	-5.45	(0.56)	-1.02 (-2.57～0.54)

2.7.3 Table 15

BL：ベースライン，EOT：最終評価時（LOCF），SD：標準偏差，SE：標準誤差，Ven IR：ベンラファキシン IR（75～150 mg）

a. 治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. プラセボ群 - 各投与群

4.3.3.3. 最終評価時の MADRS 合計点

国内では B2411263 試験だけで MADRS を使用し，その結果を Table 12 に示した。最終評価時（LOCF）における MADRS 合計点のベースラインからの変化量（調整平均値）は，プラセボ群，75 mg 群，75～225 mg 群でそれぞれ，-12.41，-15.30，-15.05 であり，各ベンラファキシン ER 群とプラセボ群の差の 95%信頼区間は 0 を含まず，これらの差は有意水準 0.05 で統計的に有意であった。

外国試験（Table 13）では，360-CA 試験を除く 4 試験で MADRS を使用しており，367-EU 試験を除く 3 試験でベンラファキシン ER 群とプラセボ群の差の 95%信頼区間が 0 を含まず，これらの差は統計的に有意であった。

Table 12. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点（FAS）

試験番号 投与群	N	算術平均			調整平均 ^a			群間比較 ^b
		BL	EOT	(SD)	EOT	BL からの 変化量	(SE)	差 (95%信頼区間)
B2411263								
プラセボ	182	33.08	20.54	(10.04)	20.39	−12.41	(0.75)	—
75 mg	172	32.61	17.40	(11.12)	17.51	−15.30	(0.77)	2.88 (0.77〜5.00)
75〜225 mg	176	32.72	17.70	(10.16)	17.75	−15.05	(0.76)	2.64 (0.54〜4.74)

2.7.3 Table 16

BL：ベースライン，EOT：最終評価時（LOCF），SD：標準偏差，SE：標準誤差

a. 治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. プラセボ群 - 各投与群

Table 13. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点（ITT）

試験番号 投与群	N	算術平均			調整平均 ^a			群間比較 ^b
		BL	EOT	(SD)	EOT	BL からの 変化量	(SE)	差 (95%信頼区間)
208-US								
プラセボ	99	26.58	18.13	(9.63)	18.13	-8.44	(0.91)	—
75-150 mg	92	26.66	10.74	(9.58)	10.70	-15.87	(0.95)	7.43 (4.84～10.01)
Ven IR	87	26.47	12.99	(8.72)	13.03	-13.54	(0.97)	5.10 (2.48～7.72)
209-US								
プラセボ	100	27.75	20.74	(10.64)	20.80	-7.06	(1.03)	—
75-225 mg	91	27.99	15.60	(10.76)	15.54	-12.33	(1.08)	5.27 (2.31～8.22)
211-US								
プラセボ	97	28.43	17.13	(10.08)	17.20	-11.41	(1.04)	—
75-225 mg	95	28.21	13.25	(10.20)	13.40	-15.21	(1.05)	3.80 (0.89～6.71)
フルオキセチン	103	29.14	16.01	(11.00)	15.82	-12.79	(1.01)	1.38 (-1.47～4.24)
367-EU								
プラセボ	81	29.88	15.09	(13.72)	15.08	-14.79	(1.41)	—
75 mg	82	29.66	11.63	(11.79)	11.80	-18.07	(1.40)	3.28 (-0.63～7.19)
150 mg	75	30.61	13.83	(14.11)	13.24	-16.63	(1.47)	1.84 (-2.16～5.84)
パロキセチン	79	29.38	16.09	(14.31)	16.47	-13.40	(1.43)	-1.39 (-5.34～2.56)

2.7.3 Table 17

BL：ベースライン，EOT：最終評価時（LOCF），SD：標準偏差，SE：標準誤差，Ven IR：ベンラファキシン IR（75～150 mg）

a. 治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. プラセボ群 - 各投与群

4.3.4. 部分集団における結果の比較

評価対象とした 220-JA，816-JA および B2411263 試験，参考資料とした外国短期投与の 5 試験（208-US，209-US，211-US，360-CA，367-EU）の最終評価時（LOCF）の HAM-D₁₇ 合計点について，うつ病相回数および罹病期間に基づく部分集団の結果を示した。罹病期間の区分点には，B2411263 試験の中央値であった 22 カ月を用いた。816-JA 試験では，試験全体と同様に，対照（18.75 mg）群におけるスコアの平均減少量が本剤群よりも大きく，解釈が困難な結果であったため，結果の提示のみにとどめて考察はしなかった。

4.3.4.1. うつ病相回数

うつ病相回数別の部分集団解析の結果を Table 14 に示した。HAM-D₁₇ 合計点の結果から、うつ病相回数によって、各投与群におけるスコアの平均減少量に試験間で一定の傾向は認められなかったが、B2411263 試験、220-JA 試験、208-US 試験、367-EU 試験において、うつ病相が 2 回以上（反復性）の被験者で対照（18.75 mg およびプラセボ）群の平均減少量が小さい傾向があった。この影響もあり、対照群と本剤群との差でみると、B2411263 試験、220-JA 試験、208-US 試験、211-US 試験、367-EU 試験で、うつ病相が 1 回（単一エピソード）の被験者より 2 回以上（反復性）の被験者で差が大きくなる傾向が認められた。209-US 試験と 360-CA 試験では、逆に、再発被験者より初発被験者で差が大きくなる傾向が認められた。以上のように、対照群におけるスコアの平均減少量にうつ病相回数が影響を及ぼす可能性があり、その結果、対照群との比較で反復性の被験者で本剤群との差が大きくなり、本剤の有効性がより明確になったと考えられた。単一エピソードの被験者においては、対照群でスコアの平均減少量が大きくなったが、本剤の有効性が減弱するものではないと考えられた。

Table 14. 最終評価時 (LOCF) の HAM-D₁₇ 合計点におけるベースラインからの変化量 (FAS) : うつ病相回数別

うつ病相回数	1 回				2 回以上			
	N	調整平均 ^a	(SE)	差 (95%信頼区間) ^b	N	調整平均 ^a	(SE)	差 (95%信頼区間) ^b
220-JA								
18.75 mg	78	-12.36	(0.97)	—	36	-9.65	(1.46)	—
75 mg	70	-13.13	(1.02)	0.78 (-2.00~3.55)	46	-10.65	(1.29)	1.01(-2.84~4.85)
150 mg	46	-12.41	(1.26)	0.05 (-3.08~3.18)	63	-12.79	(1.10)	3.14(-0.47~6.75)
816-JA								
18.75 mg	150	-13.92	(0.60)	—	82	-12.31	(0.86)	—
75~150 mg	151	-13.04	(0.59)	-0.88 (-2.53~0.77)	83	-10.75	(0.86)	-1.56(-3.97~0.85)
ミルナシブラン	77	-11.98	(0.83)	-1.94 (-3.96~0.07)	44	-10.78	(1.17)	-1.53(-4.41~1.34)
B2411263								
プラセボ	92	-10.50	(0.66)	—	92	-8.08	(0.70)	—
75 mg	100	-11.13	(0.64)	0.63 (-1.18~2.44)	74	-10.07	(0.78)	1.99(-0.08~4.06)
75~225 mg	96	-10.83	(0.65)	0.33 (-1.49~2.15)	81	-9.91	(0.75)	1.83(-0.19~3.85)
208-US								
プラセボ	62	-8.51	(0.91)	—	37	-7.30	(1.05)	—
75~150 mg	48	-13.22	(1.03)	4.71 (2.00~7.43)	44	-13.35	(0.96)	6.05 (3.23~8.87)
IR	44	-10.31	(1.09)	1.81 (-1.01~4.63)	43	-11.90	(0.97)	4.60 (1.76~7.43)
209-US								
プラセボ	46	-6.33	(0.98)	—	54	-5.90	(1.02)	—
75~225 mg	43	-11.65	(1.01)	5.31 (2.51~8.12)	48	-8.71	(1.08)	2.81 (-0.14~5.75)
211-US								
プラセボ	56	-8.89	(0.98)	—	41	-9.88	(1.07)	—
75~225 mg	47	-10.70	(1.07)	1.81 (-1.07~4.68)	48	-12.07	(0.98)	2.19 (-0.69~5.07)
フルオキセチン	59	-8.42	(0.96)	-0.47 (-3.18~2.24)	44	-11.54	(1.03)	1.66 (-1.28~4.61)
360-CA								
プラセボ	54	-9.64	(1.10)	—	64	-10.76	(0.97)	—
75~225 mg	54	-15.00	(1.10)	5.36 (2.30~8.42)	68	-14.01	(0.94)	3.25 (0.58~5.92)
フルオキセチン	56	-12.90	(1.08)	3.26 (0.23~6.29)	63	-14.31	(0.98)	3.55 (0.82~6.27)
367-EU								
プラセボ	31	-15.04	(1.84)	—	50	-11.04	(1.34)	—
75 mg	33	-13.43	(1.79)	-1.60 (-6.68~3.48)	49	-15.15	(1.35)	4.12 (0.36~7.87)
150 mg	26	-14.87	(2.01)	-0.17 (-5.57~5.23)	49	-13.12	(1.35)	2.08 (-1.66~5.82)
パロキセチン	27	-9.52	(1.98)	-5.51 (-10.86~-0.17)	53	-11.53	(1.30)	0.49 (-3.20~4.17)

2.7.3 Table 20

SE : 標準誤差

a. 治療群を因子, ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. 220-JA, 816-JA : 18.75 mg 群 - 各投与群, その他の試験 : プラセボ群 - 各投与群

4.3.4.2. 罹病期間

罹病期間別の部分集団解析の結果を Table 15 に示した。HAM-D₁₇ 合計点の結果から, 若干の例外があるものの, 全般に, 罹病期間の長い (22 ヶ月超の) 被験者より短い (22 ヶ月以下の) 被験者で, 各投与群におけるスコアの平均減少量が大きい傾向が認められた。この傾向は, 特に対照

群で顕著であった。対照群と本剤群との差でみると、B2411263 試験, 220-JA 試験, 211-US 試験, 360-CA 試験で、罹病期間の短い被験者より長い被験者で、差が大きくなる傾向が認められた。逆に、罹病期間の長い被験者より短い被験者で差が大きくなる傾向が認められた試験は 209-US 試験のみで、他の試験では、罹病期間による部分集団間で顕著な差異は認められなかった。以上のことから、各投与群におけるスコアの平均減少量に罹病期間が影響を及ぼす傾向があり、とくに対照群で顕著であったために、対照群との比較では、罹病期間の長い被験者で本剤群との差が大きくなり、本剤の有効性がより明確になったと考えられた。罹病期間の短い被験者においては、プラセボ群でもスコアの平均減少量が大きくなったが、本剤の有効性が減弱するものではないと考えられた。

Table 15. 最終評価時 (LOCF) の HAM-D₁₇ 合計点におけるベースラインからの変化量 (FAS) : 罹病期間別

罹病期間	22 ヶ月以下				22 ヶ月超			
	N	調整 平均 ^a	(SE)	差 (95%信頼区間) ^b	N	調整 平均 ^a	(SE)	差 (95%信頼区間) ^b
220-JA								
18.75 mg	66	-12.42	(1.12)	—	46	-10.33	(1.20)	—
75 mg	66	-13.07	(1.12)	0.65 (-2.48~3.78)	47	-10.76	(1.19)	0.43 (-2.92~3.78)
150 mg	49	-12.46	(1.30)	0.03 (-3.34~3.40)	58	-13.15	(1.07)	2.82 (-0.35~5.99)
816-JA^c								
18.75 mg	121	-13.43	(0.68)	—	101	-12.94	(0.76)	—
75~150 mg	123	-13.39	(0.67)	-0.04 (-1.93~1.84)	103	-10.59	(0.75)	-2.35 (-4.44~-0.25)
ミルナシブラン	71	-11.32	(0.89)	-2.11 (-4.31~0.09)	46	-11.67	(1.12)	-1.27 (-3.92~1.39)
B2411263								
プラセボ	88	-10.41	(0.67)	—	96	-8.28	(0.69)	—
75 mg	96	-11.50	(0.64)	1.10 (-0.74~2.93)	78	-9.76	(0.76)	1.48 (-0.55~3.50)
75~225 mg	83	-10.55	(0.69)	0.15 (-1.75~2.05)	94	-10.19	(0.70)	1.91 (-0.01~3.84)
208-US								
プラセボ	43	-8.98	(1.09)	—	56	-7.29	(0.89)	—
75~150 mg	32	-14.43	(1.25)	5.45 (2.17~8.73)	60	-12.69	(0.86)	5.40 (2.96~7.84)
IR	31	-11.93	(1.29)	2.95 (-0.43~6.33)	56	-10.67	(0.89)	3.38 (0.90~5.86)
209-US								
プラセボ	21	-6.48	(1.47)	—	79	-6.05	(0.80)	—
75~225 mg	26	-12.73	(1.32)	6.25 (2.25~10.25)	65	-8.99	(0.88)	2.94 (0.59~5.29)
211-US								
プラセボ	31	-9.12	(1.30)	—	66	-9.30	(0.88)	—
75~225 mg	29	-10.06	(1.34)	0.95 (-2.76~4.65)	66	-12.02	(0.88)	2.72 (0.26~5.17)
フルオキセチン	32	-11.14	(1.28)	2.02 (-1.60~5.64)	71	-9.18	(0.85)	-0.12 (-2.53~2.29)
360-CA								
プラセボ	31	-12.10	(1.51)	—	87	-9.88	(0.82)	—
75~225 mg	33	-13.55	(1.46)	1.45 (-2.71~5.62)	89	-14.67	(0.82)	4.79 (2.50~7.07)
フルオキセチン	32	-13.18	(1.48)	1.08 (-3.11~5.28)	87	-13.69	(0.83)	3.82 (1.52~6.11)
367-EU								
プラセボ	37	-13.24	(1.68)	—	44	-11.83	(1.45)	—
75 mg	36	-14.60	(1.70)	1.35 (-3.38~6.09)	46	-14.39	(1.41)	2.56 (-1.44~6.55)
150 mg	27	-15.43	(1.97)	2.19 (-2.95~7.33)	48	-12.73	(1.38)	0.90 (-3.05~4.84)
パロキセチン	33	-9.93	(1.78)	-3.32 (-8.16~1.53)	47	-11.27	(1.40)	-0.56 (-4.55~3.43)

2.7.3 Table 22

a. 治療群を因子, ベースライン値を共変量とした ANCOVA

b. 220-JA, 816-JA : 18.75 mg 群 - 各投与群, その他の試験 : プラセボ群 - 各投与群

c. 罹病期間が不明・欠損の症例を除く

4.4. 長期投与時の有効性

国内では長期投与試験を 2 試験 (治験 No.818-JA, B2411264), それぞれ 816-JA 試験または B2411263 試験からの延長試験として実施している。そこで本項では長期投与試験データに加え, 長期投与試験移行例の先行試験データも示した。

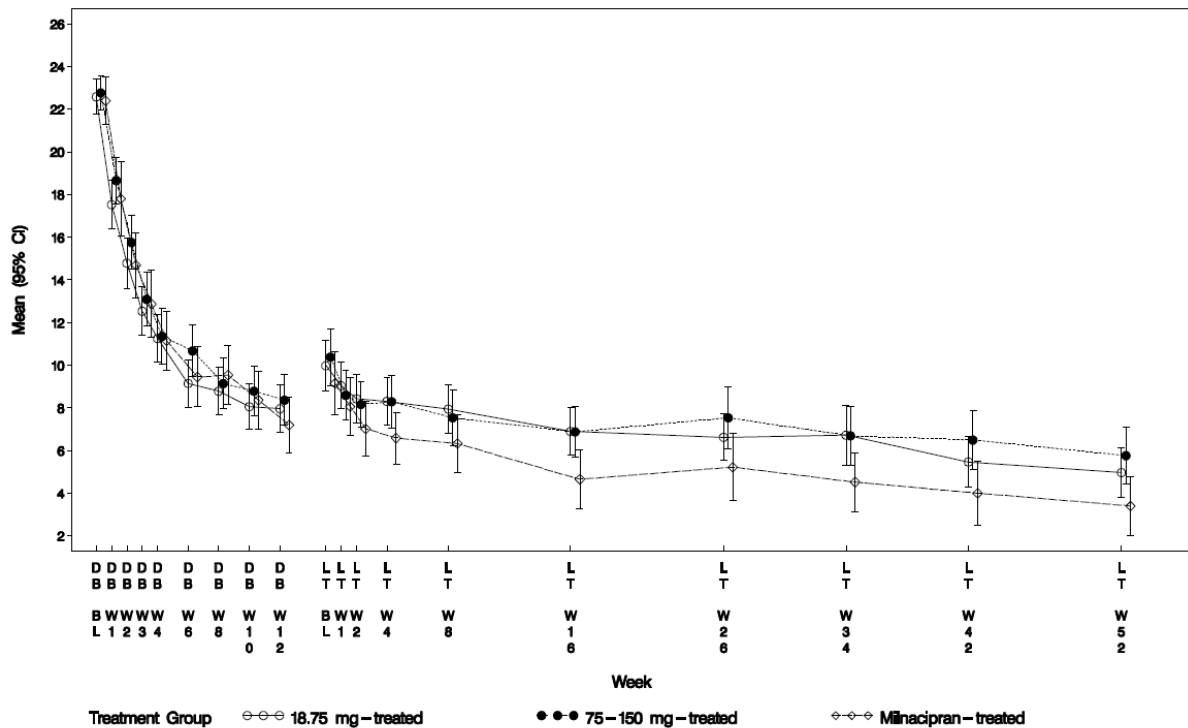
また、ベンラファキシン ER の再燃抑制効果を検討するために外国で実施した、ランダム化治療中止試験の結果を参考までに示した。個々の試験の概要は CTD 2.7.3.2.1 項、CTD 2.7.3.2.2 項および「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.4.1. 日本人長期投与例の結果から

長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D₁₇ 合計点の推移（Observed Case Analysis : OC）を Figure 4 に示した。

818-JA 試験の FAS 247 例の 816-JA 試験での投与群は、ベンラファキシン ER 18.75 mg 群が 102 例、75～150 mg 群が 98 例、ミルナシプラン群が 47 例であった。816-JA 試験でベンラファキシン ER が投与された 200 例とミルナシプランが投与された 47 例の HAM-D₁₇ 合計点のベースラインからの変化量（平均値）は、816-JA 試験の 12 週間でそれぞれ-14.5, -15.2 であった。818-JA 試験に移行後は全例ベンラファキシン ER 75～150 mg が投与され、26 週（6 ヶ月）ではそれぞれ-15.4, -16.2, 52 週（12 ヶ月）ではそれぞれ-17.2, -17.9 であり、816-JA 試験の投与群にかかわらず、継続投与が可能であった患者では有効性の維持が確認された。

Figure 4. 長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D₁₇ 合計点の経時変化（OC, FAS）



27OCT14 17:01

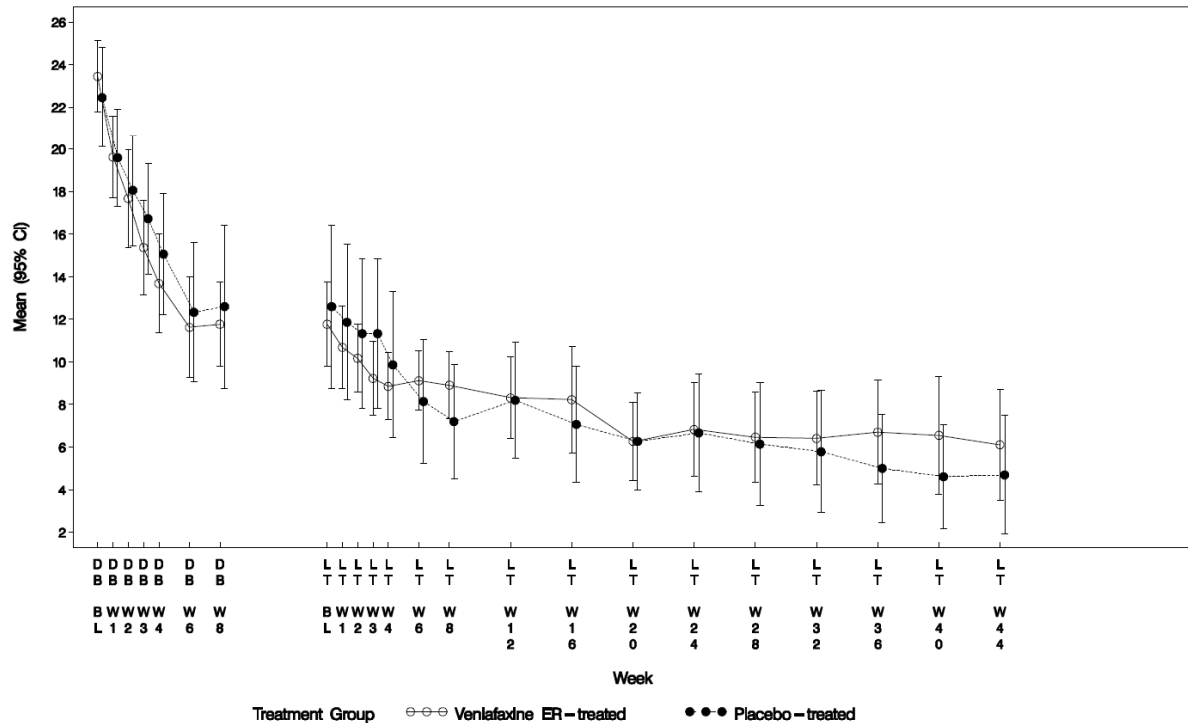
2.7.3 Figure 5

長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D₁₇ 合計点の推移（Observed Case Analysis : OC）を Figure 5 に示した。

B2411264 試験の FAS 50 例のうち、先行試験の B2411263 試験でベンラファキシン ER が投与された被験者が 35 例、プラセボが投与された被験者が 15 例であった。先行試験でベンラファキシン

ER が投与された 35 例とプラセボが投与された 15 例の HAM-D₁₇ 合計点のベースラインからの変化量（平均値）は、B2411263 試験の 8 週間でそれぞれ -11.7, -9.9 であった。B2411264 試験に移行後は全例ベンラファキシン ER 75~225 mg が投与され、24 週ではそれぞれ -17.1, -15.8, 44 週ではそれぞれ -18.0, -18.3 であり、先行試験の投与群にかかわらず、継続投与が可能であった患者では効果は持続することが示唆された。

Figure 5. 長期移行例 (B2411263→B2411264) における HAM-D₁₇ 合計点の経時変化 (OC, FAS)



27OCT14 17:01

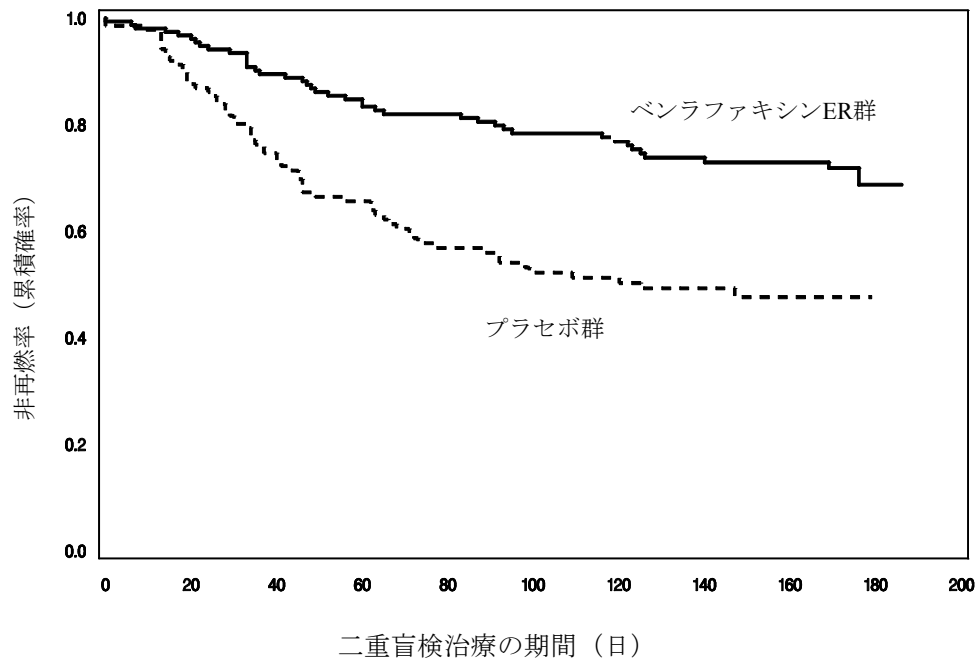
2.7.3 Figure 7

4.4.2. 外国ランダム化治療中止試験の結果から

ベンラファキシン ER 75~225 mg/日を 8 週間投与して効果が認められた大うつ病性障害患者に対する再燃抑制効果（治験 No.370-US）は、6 ヶ月間の再燃率がプラセボ群で 52%，ベンラファキシン ER 群で 28%であった。6 ヶ月の二重盲検期を通して、ベンラファキシン ER 群における再燃率はプラセボ群に比べて低く、統計的に有意な差が認められた（ログランク検定： $p < 0.001$, Figure 6）。また、プラセボ対照二重盲検期に 1 ヶ月まで継続できた集団から 6 ヶ月まで継続できた集団のそれぞれにおいて、ベンラファキシン ER 群の HAM-D₂₁ 合計点の平均値はプラセボ群に比べて低く、中止例については中止時点の評価を用いた最終評価時（LOCF）では、統計的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。

以上のとおり、ベンラファキシン ER 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。

Figure 6. 非再燃率の Kaplan-Meier 推定値_370-US 試験



治験総括報告書 Figure 9.4.2.1A から引用

4.5. 有効性評価のまとめ

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。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性を評価した臨床試験

ベンラファキシン ER の安全性は、大うつ病性障害患者を対象とした国内試験 (評価資料) および外国試験 (参考資料) の成績に基づいて評価した (Table 16)。

ベンラファキシン ER の大うつ病性障害患者を対象とした国内試験は、短期投与試験 5 試験（治験 No.219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, B2411263）および長期投与試験 2 試験（治験 No.818-JA, B2411264）である。また、ベンラファキシン ER の大うつ病性障害患者を対象とした外国試験は、短期投与試験 5 試験（治験 No.208-US, 209-US, 211-US, 360-CA, 367-EU）、ランダム化治療中止試験 1 試験（治験 No.370-US）および長期投与試験 2 試験（治験 No.365-EU, 369-US）である。ランダム化治療中止試験はプラセボ対照二重盲検期（6 ヶ月）にベンラファキシン ER が投与された患者の結果を、急性期（8 週）データを含めて長期投与試験として提示した。

臨床薬理試験は、食事の影響を検討した 1 試験を含む国内第 1 相試験（治験 No.155-JA, 156-JA, 153-JA）、高齢者と非高齢者を比較した 1 試験（治験 No.108-UK）、腎機能障害を有する被験者への影響を検討した 1 試験（治験 No.111-US）、肝機能障害を有する被験者への影響を検討した 2 試験（治験 No.110-US, 140-US）、CYP2D6 表現型による影響を検討した 2 試験（治験 No.131-US, 901-US）、投与時期の影響を検討した 1 試験（治験 No.139-US）、薬物相互作用を検討した 13 試験の計 23 試験を申請資料に添付し、5.8.1～5.8.3 項に一部要約した。

Table 16. 大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験一覧（安全性評価）

試験番号	国内/ 外国	試験の種類	剤形	評価/ 参考
219-JA	国内	短期投与, 非盲検, 可変用量 (18.75～225 mg)	ER	評価
220-JA	国内	短期投与, 二重盲検, 固定用量 (18.75, 75, 150 mg)	ER	評価
816-JA	国内	短期投与, 二重盲検, 固定または可変用量 (18.75, 75～150 mg)	ER	評価
B2411263	国内	短期投与, プラセボ対照二重盲検, 固定または可変用量 (75, 75～225 mg)	ER	評価
817-JA	国内	短期投与, 非盲検, 高齢者, 可変用量 (75～150 mg)	ER	評価
818-JA	国内	長期投与, 非盲検, 可変用量 (75～150 mg)	ER	評価
B2411264	国内	長期投与, 非盲検, 可変用量 (75～225 mg)	ER	評価
208-US	外国	短期投与, プラセボ対照二重盲検, 可変用量 (75～150 mg)	ER/IR	参考
209-US	外国	短期投与, プラセボ対照二重盲検, 可変用量 (75～225 mg)	ER	参考
211-US	外国	短期投与, プラセボおよび実薬対照二重盲検, 可変用量 (75～225 mg)	ER	参考
360-CA	外国	短期投与, プラセボおよび実薬対照二重盲検, 可変用量 (75～225 mg)	ER	参考
367-EU	外国	短期投与, プラセボおよび実薬対照二重盲検, 固定用量 (75, 150 mg)	ER	参考
370-US	外国	ランダム化治療中止, プラセボ対照二重盲検, 可変用量 (75～225 mg)	ER	参考
365-EU	外国	長期投与, 非盲検, 可変用量 (75～150 mg)	ER	参考
369-US	外国	長期投与, 非盲検, 可変用量 (75～375 mg)	ER	参考

() : ベンラファキシン 1 日投与量

5.2. 全般的な曝露状況

5.2.1. 短期投与試験

国内試験では、可変用量群 75～150 mg 群（816-JA, 817-JA : 338 例）で、最大投与量^aが投与可能であった 3～12 週の平均投与量は 116.1～120.3 mg/日であった。また、75～225 mg 群（B2411263 : 180 例）では、最大投与量^aが投与可能であった 4～8 週の平均投与量は 210.9～214.3 mg/日であった。

外国試験は、可変用量群 75～150 mg 群（208-US : 97 例）で、最大投与量^aが投与可能であった 3～12 週のベンラファキシン ER の平均投与量は 123.6～137.0 mg/日であった。また、75～225 mg 群

^a 忍容性に問題がなければ増量する強制増量法とした

(209-US, 211-US, 360-CA : 322 例) では、最大投与量^aが投与可能であった 5～12 週の平均投与量は 139.8～163.9 mg/日であった。

5.2.2. 長期投与試験

国内長期投与試験では、ベンラファキシン ER が投与された 297 例のうち、180 日超の投与は 243 例、360 日超の投与は 163 例であった。最大投与量^aが投与可能であった 3 または 4 週以降の平均投与量は、818-JA 試験では 99.4～111.9 mg/日、B2411264 試験では 192.6～202.8 mg/日の間で推移した。

外国長期投与試験では、ベンラファキシン ER が投与された 532 例のうち、180 日超の投与は 341 例、360 日超の投与は 139 例であった。

5.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

5.3.1. 短期投与試験

国内試験の 75～150 mg 群には高齢者試験 (817-JA) が含まれていたため、他の投与群に比べて女性の割合 (60.1%) および年齢 (平均 47.7 歳) がやや高かったが、ベンラファキシン ER 合計では、男女の割合はほぼ等しかった。その他の特性で投与群間に大きな違いはみられなかった。ベンラファキシン ER 合計でみると、平均年齢は 42.1 歳、平均体重は 60.20 kg であり、うつ病相回数は初回 (57.3%) が最も多く、併用薬ありは 68.6%であった。

一方、外国可変用量試験ではやや女性が多く、ベンラファキシン ER 合計では 65.2%であった。その他の特性についてベンラファキシン ER 合計では、平均年齢 40.2 歳、平均体重 77.93 kg であり、うつ病相回数初回は 48.7%、併用薬ありは 89.5%であった。また、外国固定用量試験でも同様にやや女性が多く、ベンラファキシン ER 合計では 67.3%であった。その他の特性についてベンラファキシン ER 合計では、平均年齢 44.6 歳、平均体重 69.92 kg であり、うつ病相回数初回は 37.6%、併用薬ありは 37.6%であった。

5.3.2. 長期投与試験

国内外長期投与試験のいずれもそれぞれの短期投与試験における被験者背景と同様であった。

5.4. 有害事象

5.4.1. 比較的良好に見られる有害事象

5.4.1.1. 短期投与試験

国内試験の有害事象はプラセボ群、18.75 mg 群、75 mg 群、150 mg 群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、67.2%、92.6%、81.5%、93.0%、97.0%、81.7%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で多く認められた有害事象 (10%以上) は、悪心 (35.2%)、傾眠 (25.0%)、口内乾燥 (21.0%)、便秘 (19.8%)、鼻咽頭炎 (18.8%)、浮動性めまい (18.6%)、頭痛 (18.5%)、不眠症 (13.2%)、動悸 (12.4%) であった (Table 17)。

因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群、18.75 mg 群、75 mg 群、150 mg 群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、40.4%、86.7%、68.2%、81.6%、93.2%、70.0%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で多く認められた因果関係を否定できない有害事象 (10%以上) は、悪心 (32.9%)、傾眠 (22.8%)、口内乾燥 (20.3%)、便秘 (19.0%)、浮動性めまい (16.1%)、頭痛 (14.9%)、動悸 (11.3%)、不眠症 (10.6%) であった。

外国可変用量試験での有害事象はプラセボ群, 75～150 mg 群, 75～225 mg 群でそれぞれ, 88.8%, 95.9%, 96.0%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で多く認められた有害事象 (10%以上) は, 悪心 (39.9%), 頭痛 (37.9%), 浮動性めまい (31.7%), 不眠症 (23.2%), 口内乾燥 (20.0%), 便秘 (17.9%), 多汗症 (15.5%), 下痢 (15.0%), 傾眠 (13.4%), 食欲減退 (11.2%) であった (Table 18)。

また, 因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群, 75～150 mg 群, 75～225 mg 群でそれぞれ, 75.9%, 92.8%, 91.3%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で多く認められた有害事象 (10%以上) は, 悪心 (37.0%), 頭痛, 浮動性めまい (各 28.6%), 不眠症 (21.0%), 口内乾燥 (19.8%), 便秘 (17.4%), 多汗症 (15.3%), 傾眠 (12.9%), 下痢 (11.7%), 食欲減退 (11.0%) であった。

外国固定用量試験での有害事象はプラセボ群, 75 mg 群, 150 mg 群でそれぞれ, 56.6%, 63.9%, 63.4%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で多く認められた有害事象 (10%以上) は, 悪心 (19.4%), 多汗症 (10.9%) であった (Table 19)。

また, 因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群, 75 mg 群, 150 mg 群でそれぞれ, 39.8%, 55.4%, 52.4%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で多く認められた有害事象 (10%以上) は, 悪心 (18.8%), 多汗症 (10.3%) であった。

Table 17. 国内短期投与試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 5%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ (N=183)	18.75 mg (N=353)	75 mg (N=292)	150 mg (N=114)	75-150 mg (N=338)	75-225 mg (N=180)	ベンラファキシン合計 ^a (N=924)	ミルナシブラン (N=121)
発現例数 (%)	123 (67.2)	327 (92.6)	238 (81.5)	106 (93.0)	328 (97.0)	147 (81.7)	819 (88.6)	120 (99.2)
心臓障害	5 (2.7)	65 (18.4)	28 (9.6)	17 (14.9)	78 (23.1)	14 (7.8)	137 (14.8)	40 (33.1)
動悸	5 (2.7)	63 (17.8)	23 (7.9)	16 (14.0)	70 (20.7)	6 (3.3)	115 (12.4)	35 (28.9)
眼障害	2 (1.1)	64 (18.1)	17 (5.8)	15 (13.2)	66 (19.5)	4 (2.2)	102 (11.0)	17 (14.0)
調節障害	0	49 (13.9)	13 (4.5)	13 (11.4)	48 (14.2)	0	74 (8.0)	16 (13.2)
胃腸障害	55 (30.1)	233 (66.0)	153 (52.4)	78 (68.4)	263 (77.8)	79 (43.9)	573 (62.0)	102 (84.3)
便秘	8 (4.4)	64 (18.1)	36 (12.3)	24 (21.1)	106 (31.4)	17 (9.4)	183 (19.8)	37 (30.6)
下痢	7 (3.8)	37 (10.5)	15 (5.1)	6 (5.3)	28 (8.3)	8 (4.4)	57 (6.2)	14 (11.6)
口内乾燥	1 (0.5)	97 (27.5)	41 (14.0)	35 (30.7)	111 (32.8)	7 (3.9)	194 (21.0)	35 (28.9)
悪心	24 (13.1)	129 (36.5)	84 (28.8)	40 (35.1)	148 (43.8)	53 (29.4)	325 (35.2)	66 (54.5)
嘔吐	7 (3.8)	33 (9.3)	13 (4.5)	10 (8.8)	48 (14.2)	4 (2.2)	75 (8.1)	28 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (13.7)	51 (14.4)	44 (15.1)	15 (13.2)	62 (18.3)	36 (20.0)	157 (17.0)	15 (12.4)
倦怠感	5 (2.7)	14 (4.0)	18 (6.2)	6 (5.3)	27 (8.0)	11 (6.1)	62 (6.7)	6 (5.0)
感染症および寄生虫症	48 (26.2)	72 (20.4)	57 (19.5)	15 (13.2)	91 (26.9)	41 (22.8)	204 (22.1)	40 (33.1)
鼻咽頭炎	41 (22.4)	64 (18.1)	46 (15.8)	13 (11.4)	83 (24.6)	32 (17.8)	174 (18.8)	35 (28.9)
臨床検査	13 (7.1)	110 (31.2)	62 (21.2)	52 (45.6)	110 (32.5)	26 (14.4)	250 (27.1)	43 (35.5)
体重減少	1 (0.5)	27 (7.6)	13 (4.5)	16 (14.0)	36 (10.7)	2 (1.1)	67 (7.3)	11 (9.1)
代謝および栄養障害	6 (3.3)	28 (7.9)	19 (6.5)	10 (8.8)	23 (6.8)	7 (3.9)	59 (6.4)	5 (4.1)
食欲減退	1 (0.5)	23 (6.5)	16 (5.5)	10 (8.8)	18 (5.3)	4 (2.2)	48 (5.2)	4 (3.3)
神経系障害	36 (19.7)	228 (64.6)	107 (36.6)	63 (55.3)	226 (66.9)	61 (33.9)	457 (49.5)	91 (75.2)
浮動性めまい	5 (2.7)	90 (25.5)	26 (8.9)	28 (24.6)	100 (29.6)	18 (10.0)	172 (18.6)	38 (31.4)
体位性めまい	1 (0.5)	51 (14.4)	12 (4.1)	14 (12.3)	52 (15.4)	5 (2.8)	83 (9.0)	30 (24.8)
頭痛	14 (7.7)	110 (31.2)	38 (13.0)	23 (20.2)	92 (27.2)	18 (10.0)	171 (18.5)	53 (43.8)
傾眠	15 (8.2)	134 (38.0)	56 (19.2)	29 (25.4)	115 (34.0)	31 (17.2)	231 (25.0)	38 (31.4)
精神障害	14 (7.7)	90 (25.5)	37 (12.7)	23 (20.2)	102 (30.2)	19 (10.6)	181 (19.6)	37 (30.6)
不眠症	6 (3.3)	60 (17.0)	20 (6.8)	14 (12.3)	80 (23.7)	8 (4.4)	122 (13.2)	27 (22.3)
腎および尿路障害	2 (1.1)	30 (8.5)	14 (4.8)	14 (12.3)	50 (14.8)	7 (3.9)	85 (9.2)	29 (24.0)
排尿困難	0	23 (6.5)	8 (2.7)	10 (8.8)	43 (12.7)	2 (1.1)	63 (6.8)	24 (19.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (3.8)	27 (7.6)	22 (7.5)	19 (16.7)	43 (12.7)	24 (13.3)	108 (11.7)	27 (22.3)
多汗症	2 (1.1)	8 (2.3)	9 (3.1)	7 (6.1)	19 (5.6)	15 (8.3)	50 (5.4)	8 (6.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

CTD 2.7.4 Table 19より引用

a. ベンラファキシンER18.75 mg群を除くベンラファキシンER投与例合計

Table 18. 外国短期可変用量試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 5%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ (N=419)	75-150 mg (N=97)	75-225 mg (N=322)	ベンラファ キシン合計 ^a (N=419)	IR 製剤 (N=96)	フルオキ セチン (N=223)
発現例数 (%)	372 (88.8)	93 (95.9)	309 (96.0)	402 (95.9)	91 (94.8)	209 (93.7)
胃腸障害	205 (48.9)	73 (75.3)	223 (69.3)	296 (70.6)	68 (70.8)	152 (68.2)
便秘	40 (9.5)	16 (16.5)	59 (18.3)	75 (17.9)	14 (14.6)	18 (8.1)
下痢	48 (11.5)	13 (13.4)	50 (15.5)	63 (15.0)	5 (5.2)	44 (19.7)
口内乾燥	47 (11.2)	16 (16.5)	68 (21.1)	84 (20.0)	21 (21.9)	33 (14.8)
消化不良	43 (10.3)	6 (6.2)	32 (9.9)	38 (9.1)	9 (9.4)	43 (19.3)
鼓腸	19 (4.5)	8 (8.2)	20 (6.2)	28 (6.7)	4 (4.2)	15 (6.7)
悪心	75 (17.9)	44 (45.4)	123 (38.2)	167 (39.9)	43 (44.8)	60 (26.9)
嘔吐	9 (2.1)	5 (5.2)	17 (5.3)	22 (5.3)	16 (16.7)	14 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	81 (19.3)	21 (21.6)	73 (22.7)	94 (22.4)	31 (32.3)	55 (24.7)
無力症	19 (4.5)	2 (2.1)	23 (7.1)	25 (6.0)	8 (8.3)	14 (6.3)
疲労	17 (4.1)	7 (7.2)	17 (5.3)	24 (5.7)	9 (9.4)	9 (4.0)
感染症および寄生虫症	128 (30.5)	32 (33.0)	105 (32.6)	137 (32.7)	32 (33.3)	69 (30.9)
インフルエンザ	26 (6.2)	1 (1.0)	26 (8.1)	27 (6.4)	3 (3.1)	22 (9.9)
鼻咽頭炎	23 (5.5)	9 (9.3)	15 (4.7)	24 (5.7)	10 (10.4)	4 (1.8)
代謝および栄養障害	26 (6.2)	13 (13.4)	42 (13.0)	55 (13.1)	9 (9.4)	19 (8.5)
食欲減退	15 (3.6)	10 (10.3)	37 (11.5)	47 (11.2)	6 (6.3)	18 (8.1)
筋骨格系および結合組織障害	97 (23.2)	19 (19.6)	55 (17.1)	74 (17.7)	23 (24.0)	38 (17.0)
背部痛	42 (10.0)	8 (8.2)	20 (6.2)	28 (6.7)	9 (9.4)	18 (8.1)
神経系障害	235 (56.1)	69 (71.1)	215 (66.8)	284 (67.8)	66 (68.8)	131 (58.7)
浮動性めまい	48 (11.5)	28 (28.9)	105 (32.6)	133 (31.7)	32 (33.3)	28 (12.6)
頭痛	167 (39.9)	42 (43.3)	117 (36.3)	159 (37.9)	29 (30.2)	88 (39.5)
傾眠	21 (5.0)	16 (16.5)	40 (12.4)	56 (13.4)	17 (17.7)	26 (11.7)
振戦	9 (2.1)	6 (6.2)	30 (9.3)	36 (8.6)	5 (5.2)	22 (9.9)
精神障害	114 (27.2)	47 (48.5)	164 (50.9)	211 (50.4)	42 (43.8)	91 (40.8)
異常な夢	8 (1.9)	11 (11.3)	10 (3.1)	21 (5.0)	5 (5.2)	2 (0.9)
不安	23 (5.5)	1 (1.0)	22 (6.8)	23 (5.5)	3 (3.1)	15 (6.7)
不眠症	52 (12.4)	19 (19.6)	78 (24.2)	97 (23.2)	19 (19.8)	39 (17.5)
リビドー減退	8 (1.9)	5 (5.2)	18 (5.6)	23 (5.5)	3 (3.1)	8 (3.6)
神経過敏	14 (3.3)	5 (5.2)	36 (11.2)	41 (9.8)	3 (3.1)	16 (7.2)
皮膚および皮下組織障害	48 (11.5)	22 (22.7)	77 (23.9)	99 (23.6)	19 (19.8)	47 (21.1)
多汗症	21 (5.0)	13 (13.4)	52 (16.1)	65 (15.5)	12 (12.5)	28 (12.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

CTD 2.7.4 Table 21 より引用

a. ベンラファキシン IR 製剤を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 19. 外国短期固定用量試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 5%以上）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ (N=83)	75 mg (N=83)	150 mg (N=82)	ベンラファ キシン合計 (N=165)	パロキセチン (N=81)
発現例数 (%)	47 (56.6)	53 (63.9)	52 (63.4)	105 (63.6)	54 (66.7)
胃腸障害	15 (18.1)	19 (22.9)	26 (31.7)	45 (27.3)	29 (35.8)
口内乾燥	0	4 (4.8)	6 (7.3)	10 (6.1)	6 (7.4)
悪心	5 (6.0)	13 (15.7)	19 (23.2)	32 (19.4)	16 (19.8)
神経系障害	22 (26.5)	20 (24.1)	22 (26.8)	42 (25.5)	26 (32.1)
浮動性めまい	3 (3.6)	7 (8.4)	5 (6.1)	12 (7.3)	0
頭痛	11 (13.3)	9 (10.8)	7 (8.5)	16 (9.7)	8 (9.9)
傾眠	2 (2.4)	6 (7.2)	5 (6.1)	11 (6.7)	8 (9.9)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.6)	11 (13.3)	13 (15.9)	24 (14.5)	6 (7.4)
多汗症	1 (1.2)	7 (8.4)	11 (13.4)	18 (10.9)	4 (4.9)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

CTD 2.7.4 Table 22 より引用

5.4.1.2. 長期投与試験

国内試験の有害事象はベンラファキシン ER 合計で 98.3%に認められた。多く認められた有害事象（20%以上）は、鼻咽頭炎（61.6%）、傾眠（43.1%）、悪心（42.8%）、浮動性めまい（37.7%）、頭痛（36.7%）、不眠症（36.0%）、便秘、口内乾燥（各 27.6%）、動悸（23.2%）であった（Table 20）。有害事象の発現時期の結果から、投与 180 日超または 360 日超で発現割合が明らかに高くなる事象はなかった。

外国試験の有害事象はベンラファキシン ER 合計で 87.8%に認められた。多く認められた有害事象（10%以上）は、頭痛（37.8%）、悪心（34.0%）、浮動性めまい（23.7%）、口内乾燥（20.1%）、不眠症（16.7%）、便秘（15.4%）、下痢（12.6%）、多汗症（12.4%）、傾眠（11.5%）、インフルエンザ、上気道感染（各 10.3%）、疲労（10.0%）であった（Table 21）。有害事象の発現時期の結果から、投与 180 日超または 360 日超で発現割合が明らかに高くなる事象はなかった。

Table 20. 国内長期投与試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象(ベンラファキシン ER 合計で発現割合 5%以上) : 818JA, B2411264

器官分類 基本語	75～150 mg (N=247)	75～225 mg (N=50)	ベンラファキ シン合計 (N=297)
発現例数 (%)	243 (98.4)	49 (98.0)	292 (98.3)
心臓障害	69 (27.9)	5 (10.0)	74 (24.9)
動悸	64 (25.9)	5 (10.0)	69 (23.2)
耳および迷路障害	21 (8.5)	7 (14.0)	28 (9.4)
耳鳴	14 (5.7)	4 (8.0)	18 (6.1)
眼障害	49 (19.8)	4 (8.0)	53 (17.8)
調節障害	33 (13.4)	0	33 (11.1)
胃腸障害	189 (76.5)	22 (44.0)	211 (71.0)
上腹部痛	21 (8.5)	2 (4.0)	23 (7.7)
便秘	75 (30.4)	7 (14.0)	82 (27.6)
下痢	36 (14.6)	2 (4.0)	38 (12.8)
口内乾燥	81 (32.8)	1 (2.0)	82 (27.6)
悪心	120 (48.6)	7 (14.0)	127 (42.8)
嘔吐	54 (21.9)	3 (6.0)	57 (19.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (18.6)	17 (34.0)	63 (21.2)
易刺激性	13 (5.3)	2 (4.0)	15 (5.1)
倦怠感	13 (5.3)	2 (4.0)	15 (5.1)
感染症および寄生虫症	169 (68.4)	26 (52.0)	195 (65.7)
鼻咽頭炎	163 (66.0)	20 (40.0)	183 (61.6)
臨床検査	104 (42.1)	19 (38.0)	123 (41.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (11.3)	2 (4.0)	30 (10.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (6.5)	2 (4.0)	18 (6.1)
血中コレステロール増加	14 (5.7)	2 (4.0)	16 (5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22 (8.9)	0	22 (7.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16 (6.5)	2 (4.0)	18 (6.1)
体重減少	15 (6.1)	3 (6.0)	18 (6.1)
体重増加	17 (6.9)	5 (10.0)	22 (7.4)
代謝および栄養障害	27 (10.9)	5 (10.0)	32 (10.8)
食欲減退	20 (8.1)	0	20 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	56 (22.7)	9 (18.0)	65 (21.9)
背部痛	25 (10.1)	1 (2.0)	26 (8.8)
筋骨格硬直	15 (6.1)	2 (4.0)	17 (5.7)
神経系障害	193 (78.1)	31 (62.0)	224 (75.4)
浮動性めまい	101 (40.9)	11 (22.0)	112 (37.7)
体位性めまい	57 (23.1)	0	57 (19.2)
頭痛	96 (38.9)	13 (26.0)	109 (36.7)
感覚鈍麻	12 (4.9)	5 (10.0)	17 (5.7)
傾眠	119 (48.2)	9 (18.0)	128 (43.1)
精神障害	121 (49.0)	12 (24.0)	133 (44.8)
不眠症	101 (40.9)	6 (12.0)	107 (36.0)
腎および尿路障害	30 (12.1)	1 (2.0)	31 (10.4)
排尿困難	21 (8.5)	0	21 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	47 (19.0)	14 (28.0)	61 (20.5)
多汗症	14 (5.7)	2 (4.0)	16 (5.4)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

CTD 2.7.4 Table 25 より引用

Table 21. 外国長期投与試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 5%以上）：365EU, 369US, 370US

器官分類 基本語	370US 75～225 mg (N=161)	365EU 75～150 mg (N=251)	369US 75～375 mg (N=120)	ベンラファキシ ン合計 (N=532)
発現例数 (%)	160 (99.4)	191 (76.1)	116 (96.7)	467 (87.8)
胃腸障害	132 (82.0)	107 (42.6)	93 (77.5)	332 (62.4)
上腹部痛	8 (5.0)	20 (8.0)	6 (5.0)	34 (6.4)
便秘	41 (25.5)	20 (8.0)	21 (17.5)	82 (15.4)
下痢	31 (19.3)	14 (5.6)	22 (18.3)	67 (12.6)
口内乾燥	49 (30.4)	29 (11.6)	29 (24.2)	107 (20.1)
消化不良	20 (12.4)	3 (1.2)	14 (11.7)	37 (7.0)
悪心	64 (39.8)	58 (23.1)	59 (49.2)	181 (34.0)
嘔吐	12 (7.5)	13 (5.2)	8 (6.7)	33 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (40.4)	20 (8.0)	47 (39.2)	132 (24.8)
疲労	29 (18.0)	4 (1.6)	20 (16.7)	53 (10.0)
感染症および寄生虫症	86 (53.4)	64 (25.5)	62 (51.7)	212 (39.8)
インフルエンザ	18 (11.2)	16 (6.4)	21 (17.5)	55 (10.3)
鼻咽頭炎	25 (15.5)	5 (2.0)	21 (17.5)	51 (9.6)
副鼻腔炎	14 (8.7)	7 (2.8)	9 (7.5)	30 (5.6)
上気道感染	25 (15.5)	12 (4.8)	18 (15.0)	55 (10.3)
代謝および栄養障害	29 (18.0)	9 (3.6)	17 (14.2)	55 (10.3)
食欲減退	26 (16.1)	7 (2.8)	12 (10.0)	45 (8.5)
筋骨格系および結合組織障害	59 (36.6)	24 (9.6)	38 (31.7)	121 (22.7)
背部痛	16 (9.9)	10 (4.0)	20 (16.7)	46 (8.6)
筋肉痛	20 (12.4)	1 (0.4)	7 (5.8)	28 (5.3)
神経系障害	124 (77.0)	86 (34.3)	98 (81.7)	308 (57.9)
浮動性めまい	59 (36.6)	23 (9.2)	44 (36.7)	126 (23.7)
頭痛	83 (51.6)	48 (19.1)	70 (58.3)	201 (37.8)
傾眠	15 (9.3)	22 (8.8)	24 (20.0)	61 (11.5)
振戦	13 (8.1)	11 (4.4)	12 (10.0)	36 (6.8)
精神障害	86 (53.4)	56 (22.3)	70 (58.3)	212 (39.8)
異常な夢	19 (11.8)	2 (0.8)	6 (5.0)	27 (5.1)
不安	20 (12.4)	15 (6.0)	9 (7.5)	44 (8.3)
不眠症	42 (26.1)	11 (4.4)	36 (30.0)	89 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	51 (31.7)	41 (16.3)	37 (30.8)	129 (24.2)
多汗症	30 (18.6)	20 (8.0)	16 (13.3)	66 (12.4)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

CTD 2.7.4 Table 27 より引用

5.4.2. 死亡

国内試験での死亡は3例（818-JA 試験1例，B2411263 試験2例）に認められ、いずれも自殺既遂による死亡であった（詳細は [CTD 2.7.6 項](#)）。

818-JA 試験の1例は、死亡前の最後の来院（自殺既遂の12日前，治験薬投与開始85日後）で自殺念慮について何も語っておらず、近況報告として「ずっとやっていなかった麻雀を楽しめた。」と話していた。最後に HAM-D を実施したのは投与後57日であり、この日の HAM-D₁₇ 合計点は13，HAM-D の自殺のスコアは1であった。投与後85日の最後の来院時でもうつ症状は同様であり、うつ病の改善傾向は持続していた。同居人の説明によると、患者は自殺既遂のあった日の帰宅前も麻雀をしていたようである。また、自殺既遂8日前から治験薬は服用していなかったようであった。

治験責任医師は、「自殺に至る前の状況はこれまでのうつ病の経過を考慮すると、本事象はうつ病の回復期に見られる突発的な自殺既遂であり、治験薬との因果関係はない」と判断した。

B2411263 試験の1例はプラセボ群であり、投与開始25日目に死亡した。本患者には合計21日間にわたってプラセボを1日1回投与した。その他にうつ病による不眠症に対して酒石酸ゾルピデム5mgが1日1回必要に応じて投与された。治験薬投与開始15日後、嘔気を訴え始めたため、治験薬（プラセボ）を減量した。投与22日後、うつ病、不眠症および食欲不振を発現したが、過度なものではなかった。抑うつ症状にわずかな増悪が認められていた。同日、生活難について過度に悲観的になっている様子がみられ、失業することを心配していたが、その後も普段どおり勤めに出た。投与24日後、患者は通常業務を夜まで行い、23時頃、会社に退職の意思を伝えた。投与開始25日目、患者は首を吊って自殺した。死亡推定時刻は早朝であった。治験薬（プラセボ）は投与22日後の受診時に処方されていたが、その後、治験薬を継続したかどうかは明らかではない。死因は大うつ病増悪および縊死と報告された。剖検は実施しなかった。

治験責任医師は、「本事象が治験薬開始後に発生したことから、治験薬との因果関係は否定することができず、また、酒石酸ゾルピデムとの因果関係は、酒石酸ゾルピデムがまれに自殺衝動の抑制の欠如を引き起こす可能性があるため、否定することはできない」と考え、「治験薬および酒石酸ゾルピデムの投与および中止の影響は、患者の服薬状況が不明のため判断できないが、薬剤が自殺の要因となった可能性は低く、自殺の最大の理由は患者が退職を決めたことのような」と判断した。

B2411263 試験の残り1例は75～225mg群であり、投与開始7日目に死亡した。本患者には合計6日間にわたってベンラファキシン ER 37.5mgを1日1回投与した（服薬遵守は患者の親族の意見に基づく）。治験責任医師は来院1日目にC-SSRS（コロンビア自殺評価スケール）を用いて自殺のリスク評価を行い、自殺行為または自殺企図のような自殺関連事象の病歴がないことを確認した。その時点で、MADRSによる睡眠減少の評価を行ったところ、睡眠時間は2～3時間未満であった。来院2回目に患者はベンラファキシン投与群に無作為割り付けされた（投与開始1日目）。MADRSによる睡眠減少の評価は来院2回目でも変化はなく、睡眠時間は2～3時間未満であった。投与開始7日目、自殺既遂により死亡しているところを発見された。剖検は実施されなかった。検死証明書から、腹腔内臓器損傷が直接死因と考えられることが明らかになった。患者は自宅で胸腹部をナイフで刺して自殺を図り、結果として腹腔内臓器損傷が生じた。併用薬は、高血圧に対するバルサルタン、大うつ病による睡眠障害に対する酒石酸ゾルピデムなどであった。

治験責任医師の見解では、自殺既遂は治験薬とは関連があるが、併用薬または治験手順には関連がないということであった。

外国試験での死亡は3例で、365-EU試験で2例、367-EU試験で1例に認められた（詳細はCTD 2.7.6項）。

365-EU試験の死亡例の1例は、肺塞栓症を伴った心不全のため死亡した。ベンラファキシン ERの投与は75mg/日より開始し、150mg/日に増量した。治験薬投与開始4ヵ月後に軽度の低血圧がみられ、臥位および立位血圧100/80mmHgであった。治験薬投与開始6ヵ月後に血栓性静脈炎が発現し、ヘパリン12,500Uにより治療していたが、血栓性静脈炎の発現11日後に入院となった。入院中、ヘパリンを25,000Uに増量し、オフロキサシン300mgも追加したが、入院7日後に死亡した。治験責任医師は、本剤との因果関係はないと判断した。

365-EU試験の残り1例は、急性肺水腫により死亡した。患者は当該治験登録約2年前にベンラファキシンの治験（350-FR試験）に参加していたが、その際には有害事象は認められなかった。

本治験でベンラファキシン ER 投与後うつ症状は改善していたが、治験薬投与開始 7 ヶ月後に急性肺水腫により死亡した。治験責任医師は、本剤との因果関係はないと判断した。

367-EU 試験の死亡例 1 例は、自殺企図後の死亡であった。ベンラファキシン ER 75 mg を投与し、2 週後の HAM-D および MADRS 評価で軽度改善していることを確認したが、治験薬投与開始約 3 週後に首つりによる自殺を図った。患者の夫の話では、自殺企図の前日は気分が良さそうで、自殺を図るとは予測できなかったとのことであった。自殺企図発見後に搬送される際、蘇生処置を行ったが、病院到着時には深い昏睡状態にあった。鎮静薬を投与し、半坐位で補助換気を開始した。自殺企図 2 日後の CT スキャンではびまん性脳浮腫が広範囲にみられたが、梗塞はなかった。その後、肺炎、糖尿病および血行動態不安定がみられ、自殺企図 4 日後の夜間に神経障害を生じた。血管造影で脳内の血流が認められず脳死と判断され、その 2 日後に死亡した。治験責任医師は、自殺と本剤の因果関係はないと判断した。

5.4.3. その他の重篤な有害事象

国内短期投与試験では、プラセボが投与された 183 例中 2 例、ベンラファキシン ER (18.75 mg 含む) が投与された 1311 例中 38 例、ミルナシブランが投与された 121 例中 2 例に重篤な有害事象が認められた。国内長期投与試験では、ベンラファキシン ER が投与された 297 例中 19 例に重篤な有害事象が認められた。

また、外国短期投与試験では、プラセボが投与された 502 例中 25 例、ベンラファキシン ER または IR が投与された 680 例中 38 例、フルオキセチンが投与された 223 例中 7 例、パロキセチンが投与された 81 例中 8 例に重篤な有害事象が認められた。外国長期投与試験 (370-US 含む) では、ベンラファキシン ER が投与された 861 例中 94 例、プラセボが投与された 157 例中 4 例に重篤な有害事象が認められた。

これらの症例の詳細は [CTD 2.7.6](#) 項にそれぞれ示した。

5.4.4. 中止に至った有害事象

5.4.4.1. 短期投与試験

国内試験で中止に至った有害事象は、プラセボ群、18.75 mg 群、75 mg 群、150 mg 群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、1.6%、6.2%、7.9%、13.2%、12.4%、5.6%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で認められた主な事象 (1%以上) は悪心 (2.2%) のみであった。

なお、219-JA 試験では有害事象による中止例が 10 例あったが、中止の原因となった有害事象を特定していなかったため、本集計から除外した。当該 10 例に認められた有害事象については [2.7.6](#) 項に示した。

外国可変用量試験で中止に至った有害事象は、プラセボ群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、3.6%、11.3%、8.7%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で認められた主な事象 (1%以上) は、悪心 (2.6%)、浮動性めまい (2.4%)、口内乾燥、不眠症 (各 1.2%)、頭痛、不安 (各 1.0%) であった。

外国固定用量試験で中止に至った有害事象は、プラセボ群、75 mg 群、150 mg 群でそれぞれ、3.6%、6.0%、11.0%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で認められた主な事象 (1%以上) は、悪心 (3.0%)、浮動性めまい (1.8%)、嘔吐、傾眠、激越、多汗症 (各 1.2%) であった。

5.4.4.2. 長期投与試験

国内試験で中止に至った有害事象はベンラファキシン ER 合計で 8.8%に認められた。複数例に認められた事象は、妊娠時曝露、躁病（各 1.0%）、糖尿病、傾眠、自殺企図（各 0.7%）であった。

外国試験で中止に至った有害事象はベンラファキシン ER 合計で 14.3%に認められた。主な事象（1%以上）は、悪心（2.6%）、頭痛（1.7%）、嘔吐（1.3%）、傾眠、不安（各 1.1%）であった。

5.4.5. その他の特記すべき有害事象

その他の特記すべき有害事象として、ベンラファキシンの医薬品リスク管理計画に基づき、本剤の重要なリスクについて、他の抗うつ薬と比較検討を行った。各有害事象の検討は、CTD 2.7.4.2.1.4.2 項に記載した。なお、離脱症候群は 5.8.7 離脱症候群に記載した。

5.4.5.1. 自殺傾向

国内外臨床試験における自殺関連事象の発現割合は、ベンラファキシンERを含むすべての群において低かった。また、国内第3相プラセボ対照試験（治験No.B2411263）におけるベンラファキシンERの自殺関連事象の発現割合やコロンビア自殺評価スケールでの自殺評価の結果は、プラセボ群と比較して高くはなかった。

公表文献の検討から、抗うつ薬による自殺リスクは年齢の影響を受け、25歳未満の患者では発現リスクが増加することが報告されているが³⁹、ベンラファキシンの自殺関連有害事象の発現リスクは、他のSSRIと顕著に異なることはないと考えられた^{40,41,42,43}。

さらに、ベンラファキシンの外国製造販売後安全性情報から、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.2. 敵意・攻撃性関連事象（他害行為に関連する有害事象）

国内外臨床試験において、ベンラファキシン ER の投与により、敵意/攻撃性関連有害事象が報告されているが、その多くは不眠症であり、その他の事象の発現割合は低かった。

公表文献の検討から、ベンラファキシン投与による敵意/攻撃性関連有害事象の発現は、他の抗うつ薬と比べて高くはなかった^{42,44,45}。

また、ベンラファキシンの外国製造販売後安全性情報から、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.3. 躁病・軽躁

国内外臨床試験において、ベンラファキシン ER の投与により、躁病/軽躁の発現が報告されているが、発現割合は低く、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.4. セロトニン症候群

国内外臨床試験において、ベンラファキシン ER の投与により、セロトニン症候群に関連する有害事象等が報告されているが、他の抗うつ薬と比べて顕著に高くはなかった。

公表文献において、セロトニン症候群は、セロトニン作動薬やセロトニン代謝阻害薬（MAOI 等）の併用、セロトニン作動薬と抗精神病薬等のドパミン拮抗薬との併用により、発現リスクが増加

することが報告されているが^{46,47}、他の抗うつ薬と比較してベンラファキシンで発現リスクが高くなるとの報告はない⁴⁸。

また、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.5. 痙攣

国内短期投与試験のベンラファキシン ER における痙攣の発現は極めて少なく、外国短期投与試験および国内外長期投与試験では認められなかった。

公表文献において、痙攣の既往があると、痙攣の発現リスクが高くなることが知られているが⁴⁹、他の抗うつ薬と比較して発現リスクが高くなるとの報告はなく⁴⁸、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.6. 血圧上昇および脈拍数増加

国内長期投与試験ではベンラファキシン ER の投与量が高くなると、持続性高血圧（収縮期および拡張期）および持続性脈拍数増加の割合が大きくなる傾向がみられたが、国内短期投与試験の結果からベンラファキシン ER の血圧上昇や脈拍数増加ならびに心血管系有害事象の発現リスクはミルナシプラン群と比較して高くはなかった。

また、外国製造販売後安全性情報からも、心血管系有害事象について他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.7. QT 延長およびトルサード ド ポアント

国内外臨床試験で、QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用に関連する有害事象が少数例報告されたが、発現した事象やその発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかった。また、国内外臨床試験における最終評価時の QTcB 間隔および QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量やカテゴリカル解析の結果から、ベンラファキシン ER の用量に依存して QT/QTc 間隔が延長するリスクは低いと考えられ、225 mg/日までの用量範囲において臨床的に問題となる QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考えられた。

公表文献の検討から、ベンラファキシンの投与量と QT 間隔の間に明確な関係は認められなかった^{50,51,52,53,54}。

また、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.8. 虚血性心疾患

国内外臨床試験におけるベンラファキシン ER の虚血性心疾患に関連する有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。

公表文献の検討から、本剤の投与による致死的な心血管系有害事象の発現リスクは、他の抗うつ薬と比べ大きな違いはないと考えられ^{55,56,57,58,59,60}、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.9. 脂質への影響

国内臨床試験で報告されたベンラファキシン ER の脂質代謝異常に関連する有害事象の発現割合は、外国臨床試験に比べて多かったものの、国内短期投与試験におけるベンラファキシン ER の

投与量と発現割合の間に明確な関係は認められなかった。また、ベンラファキシン ER の最終評価時の血清コレステロール値のベースラインからの平均変化量の検討結果から、本剤の血清コレステロール値に及ぼす影響について、国内外で相違はないと考えられた。

公表文献の検討から、本剤は、他の抗うつ薬と比較してコレステロール等脂質代謝異常の発現リスクが顕著に高くなる可能性は低いと考えられ^{61,62,63}、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.10. 低ナトリウム血症・抗利尿ホルモン分泌不全症候群（SIADH）

国内外臨床試験における低ナトリウム血症の発現割合は極めて低く、SIADH は認められなかった。

公表文献の検討から、抗うつ薬の投与、特に、高齢者への投与によって、発現リスクが高くなることが報告されているが⁶⁴、他の抗うつ薬と比べてベンラファキシンで発現リスクが高くなるとの報告はなく⁴⁸、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.11. 出血

国内外臨床試験におけるベンラファキシン ER の出血に関連する有害事象の発現割合は、プラセボや他の抗うつ薬と比較して顕著に高くなる傾向は認められなかった。

疫学研究において、セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤の使用と胃腸出血やその他の出血との間に関連性が認められること、およびアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ワルファリン、その他の抗凝固薬と併用したときは、このリスクがさらに上昇することがあると報告されているが^{65,66}、公表文献の検討から、ベンラファキシンの投与による出血リスクが SSRI 等の他の抗うつ薬と比べて一貫して高くなる傾向は認められなかった^{60,67,68,69,70,71,72,73,74}。

また、外国製造販売後安全性情報から、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.12. 散瞳および緑内障

外国長期投与試験で緑内障に関連する有害事象が 1 例認められたが、国内外短期投与試験および国内長期投与試験では認められなかった。

抗うつ薬が急性閉塞隅角緑内障の発現リスクを増加させるという報告⁷⁵があるが、他の抗うつ薬と比べてベンラファキシンで発現リスクが高くなるとの報告はなく⁴⁸、外国製造販売後安全性情報からも、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5.4.5.13. 重度の皮膚の副作用

国内外臨床試験で重度の皮膚の副作用は認められなかった。

外国製造販売後において報告があるが、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなく、公表文献の検討からも、ベンラファキシンで発現リスクが高くなるとの報告はない⁷⁶。

5.4.5.14. アナフィラキシー反応に関連する有害事象

国内外臨床試験でアナフィラキシー反応に関連する有害事象は認められなかった。

外国製造販売後において報告があるが、他の抗うつ薬と比べて注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなく、公表文献の検討からも、ベンラファキシンで発現リスクが高くなるとの報告はない⁴⁸。

5.4.5.15. 横紋筋融解症

国内外臨床試験で横紋筋融解症は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告がある。

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

国内短期投与試験において、ベンラファキシン ER の投与により、好中球数減少および血小板数減少が報告されているが、発現割合は極めて低く、外国製造販売後安全性情報において報告がある。

5.4.5.17. 間質性肺疾患

国内外臨床試験で間質性肺疾患は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告がある。

5.4.5.18. 尿閉に関連する有害事象

国内外臨床試験におけるベンラファキシン ER の尿閉に関連する有害事象の発現割合は、プラセボや他の抗うつ薬と比較して顕著に高くなる傾向は認められなかったが、外国製造販売後安全性情報において報告がある。

5.5. 臨床検査値の評価

5.5.1. 短期投与試験

国内試験での臨床的に意味のある可能性のある変動基準「Potential Clinical Importance (以下, PCI)」該当例は、プラセボ群, 18.75 mg 群, 75 mg 群, 150 mg 群, 75~150 mg 群, 75~225 mg 群でそれぞれ, 27.6%, 42.7%, 32.6%, 48.6%, 50.6%, 31.1%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で5%以上であった項目は、尿蛋白陽性 (16.3%), 尿潜血陽性 (10.9%), トリグリセリド増加 (10.6%), 総コレステロール増加 (5.7%) であった。

外国可変用量試験での PCI 該当例は、プラセボ群, 75~150 mg 群, 75~225 mg 群でそれぞれ, 24.6%, 38.6%, 22.2%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で5%以上であった項目は、トリグリセリド増加 (13.2%), 尿潜血陽性 (12.6%), 尿蛋白陽性 (7.1%) であった。

外国固定用量試験での PCI 該当例は、プラセボ群, 75 mg 群, 150 mg 群でそれぞれ, 23.7%, 16.2%, 25.0%に認められた。ベンラファキシン ER 合計で5%以上であった項目は、トリグリセリド増加 (12.6%) であった。

国内試験, 外国試験のいずれも、ベンラファキシン ER において顕著な変動を示した臨床検査項目はなかった。

5.5.2. 長期投与試験

国内試験のベンラファキシン ER 合計における PCI 該当例は 67.9%に認められた。検査項目別で5%以上であったのは、尿蛋白陽性 (36.9%), トリグリセリド増加 (24.5%), 尿潜血陽性 (20.4%), 総コレステロール増加 (12.6%), 白血球数増加 (11.3%), 尿糖陽性 (10.8%), 血小板数増加 (6.1%), 血糖高値 (6.1%), ヘモグロビン量減少 (5.1%), カリウム減少 (5.1%) であった。

外国試験のベンラファキシン ER 合計における PCI 該当例は 43.7%に認められた。5%以上であった項目は、トリグリセリド増加 (21.7%)，尿潜血陽性 (20.3%)，コレステロール増加 (10.8%)，尿蛋白陽性 (8.8%)，ヘマトクリット値減少 (5.8%) であった。

国内試験，外国試験のいずれも，ベンラファキシン ER において顕著な変動を示した臨床検査項目はなかった。

5.6. バイタルサイン

5.6.1. 短期投与試験

国内試験のベンラファキシン ER 合計における PCI 該当例は，血圧上昇(収縮期，拡張期)が 10.1%，16.4%，血圧低下(収縮期，拡張期)が 4.0%，2.6%であった。同様に脈拍数は増加 14.4%，減少 2.0%であり，体重は増加 4.2%，減少 6.3%であった。また，持続性高血圧(収縮期，拡張期)および持続性脈拍数増加該当例は，ベンラファキシン ER 合計でそれぞれ 0.9%，2.1%，0.9%であった。バイタルサインの要約統計量を見ると，ベンラファキシン ER ではいずれの検査項目でも顕著な変動はなく，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数ではミルナシプランに比べて変化量は小さかった。

外国可変用量試験のベンラファキシン ER 合計における PCI 該当例は，血圧上昇(収縮期，拡張期：仰臥位)が 7.5%，10.9%，血圧低下(収縮期，拡張期：仰臥位)が 1.9%，0.7%であった。同様に脈拍数は増加 4.8%，減少 4.1%であり，体重は増加 1.7%，減少 3.6%であった。また，持続性高血圧(収縮期，拡張期)および持続性脈拍数増加該当例は，ベンラファキシン ER 合計でそれぞれ 0%，3.1%，0%であった。バイタルサインの要約統計量を見ると，ベンラファキシン ER ではいずれの検査項目でも顕著な変動はなかった。

外国固定用量試験のベンラファキシン ER 合計における PCI 該当例は，血圧上昇(収縮期，拡張期：仰臥位)が 8.0%，8.6%，血圧低下(収縮期，拡張期：仰臥位)が 2.5%，1.2%であった。同様に脈拍数は増加 1.9%，減少 3.1%であり，体重は増加 3.0%，減少 4.3%であった。また，持続性高血圧(収縮期，拡張期)および持続性脈拍数増加該当例は，ベンラファキシン ER 合計でそれぞれ 2.5%，2.5%，0%であった。バイタルサインの要約統計量を見ると，ベンラファキシン ER ではいずれの検査項目でも顕著な変動はなかった。

5.6.2. 長期投与試験

国内試験のベンラファキシン ER 合計における PCI 該当例は，血圧上昇(収縮期，拡張期)が 23.6%，35.4%，血圧低下(収縮期，拡張期)が 10.8%，9.1%であった。同様に脈拍数は増加 18.5%，減少 7.7%であり，体重は増加 27.9%，減少 9.1%であった。また，持続性高血圧(収縮期，拡張期)および持続性脈拍数増加該当例は，ベンラファキシン ER 合計でそれぞれ 5.1%，7.7%，2.4%であった。バイタルサインの要約統計量を見ると，いずれの検査項目でも変化量は小さかった。

外国試験のベンラファキシン ER 合計における PCI 該当例は，血圧上昇(収縮期，拡張期：仰臥位)が 1.3%，3.4%，血圧低下(収縮期，拡張期：仰臥位)が 1.7%，1.9%であった。同様に脈拍数は増加 0.8%，減少 0.2%であり，体重は増加 16.4%，減少 9.2%であった。また，持続性高血圧(収縮期，拡張期)および持続性脈拍数増加該当例は，ベンラファキシン ER 合計でそれぞれ 2.3%，3.8%，0.2%であった。バイタルサインの要約統計量を見ると，いずれの検査項目でも顕著な変動はなかった。

5.7. 心電図

5.7.1. 短期投与試験

国内試験で QTcB 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群、18.75 mg 群、75 mg 群、150 mg 群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、7.2%、25.5%、13.6%、11.7%、27.0%、15.8%であったが、>500 msec の被験者はいずれも 0%であった。また、QTcF 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群、18.75 mg 群、75 mg 群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、6.1%、16.5%、2.3%、1.0%、0%であり、>500 msec の被験者はそれぞれ、0%、0.4%、0%、0.6%、0%であった。ECG の要約統計量を見ると、ベンラファキシン ER ではいずれの項目でも顕著な変動はなく、QT 間隔、QTc 間隔ではミルナシプルランに比べて変化量は小さかった。

外国可変用量試験で QTcB 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、6.8%、14.8%、9.2%であり、>500 msec の被験者はいずれも 0%であった。また、QTcF 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、5.5%、9.1%、5.3%であり、>500 msec の被験者はいずれも 0%であった。ECG の要約統計量を見ると、ベンラファキシン ER ではいずれの項目でも顕著な変動はなかった。

外国固定用量試験で QTcB 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群、75 mg 群、150 mg 群でそれぞれ、6.8%、13.7%、17.2%であり、>500 msec の被験者はそれぞれ、0%、1.4%、0%であった。また、QTcF 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群、75～150 mg 群、75～225 mg 群でそれぞれ、5.5%、9.6%、10.9%であり、>500 msec の被験者はそれぞれ、0%、1.4%、0%であった。ECG の要約統計量を見ると、ベンラファキシン ER ではいずれの項目でも顕著な変動はなかった。

5.7.2. 長期投与試験

国内試験のベンラファキシン ER 合計で QTcB 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は 31.7%であり、>500 msec の被験者は 7.1%であった。また、QTcF 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は 21.6%であり、>500 msec の被験者は 1.0%であった。

外国試験のベンラファキシン ER 合計で QTcB 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は 15.9%であり、>500 msec の被験者は 0.6%であった。また、QTcF 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した被験者の割合は 9.2%であり、>500 msec の被験者は 0.9%であった。

国内試験、外国試験のいずれも、ECG の要約統計量において顕著な変動はみられなかった。

5.8. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.8.1. 内因性要因

大うつ病性障害患者を対象とした国内外短期投与試験のベンラファキシン ER 合計で発現割合が 2%以上であった有害事象について、性別、年齢別、合併症の有無別に検討した (2.7.4.5.1 項)。また、臨床薬理試験 (高齢者と非高齢者を比較した 108-UK 試験、腎機能障害を有する被験者への影響を検討した 111-US 試験、肝機能障害を有する被験者への影響を検討した 110-US 試験、140-US 試験、CYP2D6 表現型による影響を検討した 131-US 試験) についても、安全性の要約を示した。

5.8.1.1. 性別

国内短期投与試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、男性 61.5%、女性 72.8%であり、ベンラファキシン ER 合計では男性 85.3%、女性 91.6%であった。

外国短期可変用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、男性 87.6%、女性 89.6%であり、ベンラファキシン ER 合計では男性 94.5%、女性 96.7%であった。

外国短期固定用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、男性 61.5%、女性 54.4%であり、ベンラファキシン ER 合計では男性 63.0%、女性 64.0%であった。

国内試験、外国試験のいずれも、ベンラファキシン ER で認められた有害事象の発現割合に性による違いはみられなかった。

5.8.1.2. 年齢別

国内短期投与試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、18～44 歳 70.5%、45～64 歳 58.0%、65 歳以上 75.0%であり、ベンラファキシン ER 合計では、18～44 歳 88.0%、45～64 歳 86.5%、65 歳以上 96.4%であった。

外国短期可変用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、18～44 歳 88.0%、45～64 歳 89.7%であり、ベンラファキシン ER 合計では 18～44 歳 96.0%、45～64 歳 95.6%であった。

外国短期固定用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、18～44 歳 64.9%、45～64 歳 53.5%であり、ベンラファキシン ER 合計では 18～44 歳 64.9%、45～64 歳 64.1%であった。

国内試験、外国試験のいずれも、ベンラファキシン ER で認められた有害事象において、18～44 歳に比べて 45～64 歳で発現割合が高くなることはなかった。

5.8.1.3. 合併症の有無別

国内短期投与試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、合併症あり 70.2%、合併症なし 61.0%であり、ベンラファキシン ER 合計では合併症あり 90.8%、合併症なし 85.6%であった。合併症なしに比べて合併症ありで多くみられた有害事象（差が 10%以上）はなかった。

外国短期可変用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、合併症あり 87.1%、合併症なし 89.1%であり、ベンラファキシン ER 合計では合併症あり 96.1%、合併症なし 95.9%であった。合併症なしに比べて合併症ありで多くみられた有害事象（差が 10%以上）はなかった。

外国短期固定用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、合併症あり 33.3%、合併症なし 63.1%であり、ベンラファキシン ER 合計では合併症あり 48.0%、合併症なし 70.4%であった。合併症なしに比べて合併症ありで多くみられた有害事象（差が 10%以上）はなかった。

外国試験で収集した合併症のカテゴリは国内試験と異なるため、国内外試験結果の直接比較は困難であるが、国内外試験のいずれもベンラファキシン ER で認められた有害事象の発現割合に合併症の有無による違いはみられなかった。

5.8.1.4. 臨床薬理試験の結果

ベンラファキシン ER はベンラファキシンを含有する核顆粒からの薬物放出を徐放性皮膜によって制御した徐放性製剤であり、ベンラファキシン ER のバイオアベイラビリティはベンラファキシン IR と同程度であることが確認されている。一般的に、放出特性の異なる製剤においても生

体内に吸収された薬物の代謝・排泄過程に違いはないと考えられる。これらのことから、外国でベンラファキシン IR を用いて実施した臨床薬理試験の結果を用いて、高齢者、腎機能障害患者および肝機能障害患者における薬物動態、薬物相互作用を評価し、それらに基づき日本人でのベンラファキシン ER の安全性を考察することは可能と判断した。

5.8.1.4.1. 高齢者

高齢者（60 歳以上）18 例と非高齢者（18～45 歳）20 例にベンラファキシン IR 50 mg を単回および反復投与したときの薬物動態を比較した 108-UK 試験において、非高齢者に比べて高齢者で有害事象の発現割合が高くなることはなかった（詳細は [CTD 2.7.6.16](#) 項）。

5.8.1.4.2. 腎機能障害患者

高血圧症以外の疾患を合併していない維持透析患者 6 例、腎機能障害患者 12 例および健康成人 18 例に、ベンラファキシン IR 50 mg を単回投与したときの薬物動態を比較した 111-US 試験において、維持透析患者および腎機能障害患者での有害事象発現頻度が高く、これらの患者では配慮が必要であると考えられた（詳細は [CTD 2.7.6.13](#) 項）。

5.8.1.4.3. 肝機能障害患者

肝機能障害患者 18 例および健康成人 14 例に、ベンラファキシン IR 25 mg を単回投与したときの薬物動態を比較した 110-US 試験、ならびに肝機能障害患者 20 例および健康成人 21 例に、2 期クロスオーバー法でベンラファキシンを単回経口投与および静脈内単回投与したときの薬物動態を比較した 140-US 試験において、健康成人と比べて肝機能障害患者では有害事象発現頻度が高く、これらの患者では配慮が必要であると考えられた（詳細は [CTD 2.7.6.14](#), [CTD 2.7.6.15](#) 項）。

5.8.1.4.4. CYP2D6 遺伝子多型

デキストロメトルフアンの代謝活性が Extensive Metabolizer (EM) または Poor Metabolizer (PM) であった健康被験者に、ベンラファキシン IR 37.5 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、1 回投与量を 75 mg に増量してさらに 5 日間反復経口投与したときの薬物動態を確認した 131-US 試験において、PM 群の有害事象の発現割合は EM 群に比べやや高かったが、その違いは軽微であった。また、ベンラファキシン ER 75 mg を単回投与したときの薬物動態を確認した 901-US 試験において、PM 群の有害事象の発現（6 例中 3 例）より EM 群の発現（7 例中 4 例）の方がやや多かった。131-US 試験、901-US 試験ともにベンラファキシンと活性代謝物である ODV を合わせた薬物動態は PM 群と EM 群の間ではほぼ同様であったことから、CYP2D6 の EM 群と PM 群で、投与量を変更する必要はないと考えられた（詳細は [CTD 2.7.6.17](#), [CTD 2.7.6.18](#) 項）。

5.8.2. 外因性要因

大うつ病性障害患者を対象とした国内外短期投与試験のベンラファキシン合計で発現率が 2% 以上であった有害事象について、併用薬の有無別に検討した（[CTD 2.7.4.5.2](#) 項）。また、臨床薬理試験（食事の影響を検討した 156-JA 試験、投与時期の影響を検討した 139-US 試験）についても、安全性の要約を示した。

国内短期投与試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、併用薬あり 72.8%、併用薬なし 61.5% であり、ベンラファキシン合計では併用薬あり 92.6%、併用薬なし 80.0% であった。併用薬なしに比べて併用薬ありで多くみられた有害事象（差が 10% 以上）は浮動性めまいのみであった。

外国短期可変用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、併用薬あり 90.1%、併用薬なし 77.3% であり、ベンラファキシン合計では併用薬あり 96.8%、併用薬なし 88.6% であった。ベンラ

ファキシシン合計で併用薬なしに比べて併用薬ありで多くみられた有害事象（差が 10%以上）はなかった。

外国短期固定用量試験のプラセボ群での有害事象発現割合は、併用薬あり 65.7%、併用薬なし 50.0%であり、ベンラファキシシン合計では併用薬あり 74.2%、併用薬なし 57.3%であった。ベンラファキシシン合計で併用薬なしに比べて併用薬ありで多くみられた有害事象（差が 10%以上）はなかった。

日本人健康成人男性に対するベンラファキシシン ER (37.5 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg) 単回投与の薬物動態に加え、クロスオーバー法 (75 mg 空腹時単回投与×75 mg 食後単回投与) にて食事の影響を検討した 156-JA 試験において、有害事象は空腹時投与で 6 例中 3 例、食後投与で 6 例中 1 例に認められたが忍容性に問題はなく、薬物動態パラメータを検討した結果では、食事の影響は認められなかった（詳細は CTD 2.7.6.8 項）。

また、健康成人男性 18 例にベンラファキシシン ER 75 mg を 2 期クロスオーバー法で午前 6 時または午後 6 時に 1 日 1 回 4 日間反復投与したときの薬物動態を比較した 139-US 試験において、有害事象は午前投与で 18 例中 5 例、午後投与で 18 例中 9 例に認められたが忍容性に問題はなく、薬物動態プロファイルも服薬時刻に影響されなかった（詳細は CTD 2.7.6.19 項）。

5.8.3. 薬物相互作用

以下の薬物とベンラファキシシンとの薬物相互作用を検討した外国臨床薬理試験の結果を要約した (CTD 2.7.4.5.3 項)。詳細はそれぞれ 2.7.6 項に示した。

ジアゼパム、カルバマゼピン、シメチジン、メトプロロール、イミプラミン、ハロペリドール、トルブタミド、リチウム、エタノール、アルプラゾラム、リスペリドン、カフェイン、デキストロメトルフアン

ジアゼパムとの薬物相互作用：114-US 試験 (CTD 2.7.6.20 項)

主に CYP3A4 と CYP2C19 で代謝される薬物であるジアゼパムとの薬物相互作用を検討した。健康成人男性 18 例に、クロスオーバー法にてベンラファキシシン IR 150 mg/日またはプラセボを 5 日間反復経口投与後にジアゼパム 10 mg を単回経口投与した。ジアゼパムを併用単回投与した後もベンラファキシシン IR はそのまま合計 10 日間反復投与した。

有害事象はプラセボ単回投与時 18 例中 12 例、プラセボとジアゼパム併用投与時 18 例中 16 例、ベンラファキシシン IR 単回投与時 18 例中 17 例、ベンラファキシシン IR とジアゼパム併用投与時 18 例中 16 例、ウォッシュアウトまたは終了後 18 例中 9 例に認められた。ベンラファキシシン IR とジアゼパム併用投与時の主な有害事象は、ベンラファキシシン IR 単回投与時またはプラセボとジアゼパム併用投与時に認められた有害事象と同様であった。

ベンラファキシシン IR 反復投与中にジアゼパム 10 mg を併用投与しても薬物動態および精神運動・精神機能において、臨床的に考慮すべき相互作用は認められなかった。

カルバマゼピンとの薬物相互作用：133-UK (CTD 2.7.6.21 項)

主に CYP3A4 で代謝される薬物であるカルバマゼピンとの薬物相互作用を検討した。健康成人男性 17 例に、ベンラファキシシン IR (150 mg/日) とカルバマゼピン (400 mg/日) を併用して 5 日間反復経口投与し、それぞれの単回投与時と比較した。

有害事象はベンラファキシン IR 単独投与時 17 例中 12 例、カルバマゼピン単独投与時 16 例中 5 例、ベンラファキシン IR とカルバマゼピン併用投与時 16 例中 12 例に認められた。ベンラファキシン IR とカルバマゼピン併用投与時の主な有害事象は、ベンラファキシン IR 単独投与時に認められた有害事象と同様であった。

ベンラファキシンとカルバマゼピンの薬物相互作用は認められず、用量の調整なしに併用することが可能であると考えられた。

シメチジンとの薬物相互作用：119-UK (CTD 2.7.6.22 項)

CYP3A4 および CYP2D6 に対し強い阻害作用を示す薬物であるシメチジンとの薬物相互作用を検討した。健康成人男女 24 例にベンラファキシン IR (150 mg/日) を 5 日間投与後、シメチジン 800 mg を併用し 5 日間反復経口投与した。

有害事象はベンラファキシン IR 単独投与時 24 例中 22 例、ベンラファキシン IR とシメチジン併用投与時 19 例中 10 例に認められた。

シメチジンと併用することにより、ベンラファキシンの代謝は影響を受けた。AUC は 60% 以上増加し、クリアランスは 40% 以上減少した。活性代謝物 ODV の薬物動態は明らかな影響を受けなかった。シメチジン併用により総活性量としての AUC (ベンラファキシンと ODV の AUC の合計) の増加は 13% であったことから、ベンラファキシン IR はシメチジンと併用する際に投与量の調整は必要ないと思われた。しかし、高齢者または肝機能不全を有する患者ではベンラファキシン IR とシメチジンとの併用投与による相互作用は不明であり、より顕著になる可能性も考えられることから、これらの患者には慎重に投与することが必要であると考えられた。

メトプロロールとの薬物相互作用：132-SW (CTD 2.7.6.23 項)

主に CYP2D6 で代謝される薬物であるメトプロロールとの薬物相互作用を検討した。健康成人男性 18 例にベンラファキシン IR 150 mg/日単独、メトプロロール 100 mg/日単独、ベンラファキシン IR とメトプロロールの併用を、3 期クロスオーバー法にて各期 5 日間反復経口投与した。

有害事象はベンラファキシン IR 単独投与時 18 例中 18 例、メトプロロール単独投与時 16 例中 11 例、ベンラファキシン IR とメトプロロール併用投与時 15 例中 15 例に認められた。

ベンラファキシンはメトプロロールの血漿中濃度を約 30%~40% 上昇させるものの、その活性代謝物メトプロロール α -水酸化体の血漿中濃度にはほとんど影響しなかった。メトプロロールは、ベンラファキシンまたはその活性代謝物 ODV の薬物動態パラメータに临床上重要な変化をきたすことはなく、少なくともベンラファキシン IR の用量調整の必要性はないと考えられた。一方で、ベンラファキシンの併用によりメトプロロールの降圧作用に減弱がみられたため、ベンラファキシンとメトプロロールを併用する際には注意が必要と考えられた。

イミプラミンとの薬物相互作用：129-US (CTD 2.7.6.24 項)

主に CYP2D6 により代謝される薬物であるイミプラミンとの薬物相互作用を検討した。健康成人男性 27 例を 2 群 (A 群と B 群) に無作為に割り付け、A 群ではイミプラミンから投与を開始し、50~100 mg/日を 18 日間、ベンラファキシン IR 75~150 mg/日を 13 日間投与した (総投与期間 18 日のうち併用 13 日)。B 群ではベンラファキシン IR から投与を開始し、75 mg/日を 15 日間、イミプラミン 50~100 mg/日を 13 日間投与した (総投与期間 18 日のうち併用 13 日)。対象はデキストロメトルフエン (CYP2D6 による代謝が主消失経路) およびメフェニトイン (CYP2C による代謝が主消失経路) に対し代謝能が高い被験者とした。

有害事象は、A 群 14 例中 13 例、B 群 13 例中 13 例に認められた。

ベンラファキシシ IR を併用投与しても、イミプラミンの薬物動態プロファイルは影響を受けなかったが、イミプラミンの代謝物のプロファイルには影響がみられた。また、イミプラミンの併用によりベンラファキシシの ODV への代謝が阻害されたと考えられたが、その変化はわずかであった。本試験で用いた投与量でのベンラファキシシ IR とイミプラミンとの併用により臨床的に問題となる事象が新たに生じる可能性は低いと考えられるが、ベンラファキシシ IR の併用によりイミプラミンの代謝に影響が生じるため、2 剤を併用する時は注意を要すると考えられた。

ハロペリドールとの薬物相互作用：95-059-MA (CTD 2.7.6.25 項)

主に CYP2D6 により代謝される薬物であるハロペリドールとの薬物相互作用を検討した。健康成人男女 25 例を対象に、ベンラファキシシ IR 150 mg/日を反復経口投与後にハロペリドール 2 mg を単回経口投与した。

有害事象は 25 例中 24 例に発現したが、重篤な有害事象および有害事象による中止は認められなかった。

CYP2D6 により生成されるハロペリドールの代謝物の血漿中濃度を測定していないため、ベンラファキシシとの相互作用が CYP2D6 の阻害によるものか明らかではないが、ベンラファキシシはハロペリドールの薬物動態に影響を与えるため、その併用には注意を要すると考えられた。

トルブタミドとの薬物相互作用：118-US (CTD 2.7.6.26 項)

主に CYP2C9 により代謝される薬物であるトルブタミドとの薬物相互作用を検討した。健康成人男女 12 例を対象に、ベンラファキシシ IR 75 mg/日および 150 mg/日を 5 日間ずつ反復投与下にトルブタミド 500 mg を単回投与した。

有害事象は 12 例全例から報告されたが、重度の有害事象の発現および有害事象による中止はなく、忍容性は良好であった。

ベンラファキシシ IR の併用投与は、トルブタミドの CYP2C9 による代謝に影響しなかった。このことから、ベンラファキシシ IR は CYP2C9 により代謝される他の薬剤と併用しても、併用薬の代謝に影響を与えないと考えられた。

リチウムとの薬物相互作用：116-US (CTD 2.7.6.27 項)

主に腎により排泄される薬物である炭酸リチウム（以下、リチウム）との薬物相互作用を検討した。健康成人男性 12 例を対象に試験 1 日目に 600 mg のリチウムを単回経口投与した。4 日目から 11 日目まで 7 日間ベンラファキシシ IR 150 mg/日（ただし初日のみ 125 mg/日）を反復投与し、8 日目に再度 600 mg のリチウムを単回投与した。

有害事象は 12 例中 10 例に発現したがいずれも軽度であった。主な有害事象は傾眠、無力症、悪心であった。

リチウムはベンラファキシシおよび ODV の腎クリアランスを低下させたものの、ベンラファキシシの全消失経路における腎排泄の割合は小さく、曝露量 (AUC) への影響はほとんどなかった。ベンラファキシシはリチウムの $C_{\max}$ を約 10% 増加させ $T_{\max}$ を短縮させたが、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。

エタノールとの薬物相互作用：117-US (CTD 2.7.6.28 項)

エタノールとの薬物相互作用をクロスオーバー法にて検討した。健康成人男性 16 例にベンラファキシリン IR 150 mg/日またはプラセボを反復経口投与し、その後エタノール 0.5 g/kg を単回投与した。

有害事象は、プラセボ単回投与時 16 例中 5 例、プラセボとエタノール併用投与時 16 例中 16 例、ベンラファキシリン IR 単回投与時 16 例中 14 例、ベンラファキシリン IR とエタノール併用投与時 15 例中 13 例に認められた。

エタノールはベンラファキシリンと ODV の薬物動態に影響を与えなかった。また、ベンラファキシリンはエタノールの薬物動態、薬力学に影響を与えなかった。

アルプラゾラムとの薬物相互作用：95-057-MA (CTD 2.7.6.29 項)

主に CYP3A3/4 により代謝される薬物であるアルプラゾラムとの薬物相互作用を検討した。健康成人男女 16 例を対象に、ベンラファキシリン IR 150 mg/日を反復経口投与後にアルプラゾラム 2 mg を単回経口投与した。

有害事象は 16 例全例から報告されたが、重篤な有害事象は認められなかった。1 例が有害事象(錯乱状態)により中止した。

ベンラファキシリンとの併用によりアルプラゾラムの AUC の減少がみられたが、減少は 30%未満と比較的小さく、この薬物相互作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

リスペリドンとの薬物相互作用：95-060-MA (CTD 2.7.6.30 項)

主に CYP2D6 により代謝される薬物であるリスペリドンとの薬物相互作用を検討した。健康成人男女 30 例を対象に、ベンラファキシリン IR 150 mg/日を反復経口投与後にリスペリドン 1 mg を単回経口投与した。

有害事象は 30 例全例から報告されたが、重篤な有害事象の発現および有害事象による中止はなかった。

リスペリドンとベンラファキシリンの併用によりリスペリドンの代謝が阻害されリスペリドンの血中濃度が上昇すると考えられるが、リスペリドンの総活性体濃度としては、ベンラファキシリンは臨床的に問題となる影響を与えないと考えられた。

カフェインとの薬物相互作用：95-056-MA (CTD 2.7.6.31 項)

主に CYP1A2 により代謝されるカフェインとの薬物相互作用を検討した。健康成人男女 16 例を対象に、ベンラファキシリン IR 150 mg/日を反復経口投与後にカフェイン 200 mg を単回経口投与した。

有害事象は 16 例全例から報告されたが、重篤な有害事象の発現および有害事象による中止はなかった。

血漿中カフェイン濃度と尿中のカフェインの代謝物濃度を測定し、ベンラファキシリンによるカフェインの薬物動態への影響を検討した結果、カフェインの薬物動態パラメータに影響がないことを確認した。

デキストロメトルフアンとの薬物相互作用：95-055-MA (CTD 2.7.6.32 項)

主に CYP2D6 により代謝されるデキストロメトルフアンとの薬物相互作用を検討した。健康成人男女 28 例を対象に、ベンラファキシシ IR 150 mg/日またはフルオキセチン 20 mg/日を反復経口投与し、デキストロメトルフアン液 30 mg を-1 日目、7 日目、28 日目、42 日目に経口投与した。

有害事象は 28 例中 24 例に認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。1 例（フルオキセチン群）が有害事象（胸部絞扼感）により中止した。

ベンラファキシシおよびフルオキセチンの CYP2D6 への影響をデキストロメトルフアン/デキストロファンの尿中濃度比率を指標に検討した結果、ベンラファキシシはフルオキセチンに比べて、デキストロメトルフアンの CYP2D6 代謝への影響は弱いことが示された。したがって、ベンラファキシシはフルオキセチンよりも CYP2D6 阻害効果は弱いと考えられた。

5.8.4. 妊娠および授乳時の使用

妊婦におけるベンラファキシシ投与に関する安全性は確立していない。妊婦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。出産まであるいは出産直前までベンラファキシシが投与された場合、新生児に中断症候群があらわれることがある。

妊娠末期にベンラファキシシを投与された婦人が出産した新生児において、経管栄養、呼吸補助、入院期間の延長を必要とする合併症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シ 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、胎児の生存率低下および体重抑制が認められた。また妊娠ラットに ODV 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。

ベンラファキシシおよび ODV はヒトの乳汁中に移行することが報告されている。そのため、授乳を中止するかベンラファキシシの投与を中止すること。

5.8.5. 過量投与

国内臨床試験（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, 818-JA, B2411263, B2411264）では 6 例（818-JA : 3 例, B2411264 : 3 例）に過量投与があった。このうち、有害事象が発現したのは 3 例で、嘔吐・浮動性めまい・悪心（1 例）、急性扁桃炎（1 例）、動悸（1 例）であった。

外国臨床試験では、重篤な有害事象として報告された事象のうち、過量投与が報告されたのは 2 例（365-EU）であった。1 例はベンラファキシシ ER 6 g およびロラゼパム 2.5 mg を同時に服用した。緊急入院で胃洗浄後、約 3 週間入院となった。入院期間中、フルオキセチン、ロラゼパムおよびフルニトラゼパムが投与され精神状態は安定した。もう 1 例はベンラファキシシ 2.85 g を服用した。患者は 1 日のみ入院した。入院期間中に四肢の錯感覚があったが、後遺症なく回復し退院となった。その他に有害事象としてベンラファキシシ ER の過量服用の報告はなかった。

5.8.6. 薬物乱用

臨床試験において求薬行動、耐性の出現、投与期間が長くなることによる増量は示されなかった。

ベンラファキシシは、*in vitro* 試験においてオピオイド、ベンゾジアゼピン、フェンシクリジンまたは N-メチル-D-アスパラギン酸水和物 (NMDA) 受容体との親和性がないことが示されている。ベンラファキシシは、げっ歯類において明らかな中枢神経興奮様作用を示さなかった。ベンラファキシシはラットにおいて身体依存性を示さなかった。サルを用いた自己投与試験では、ベン

ラファキシンの静脈内への自己投与回数の増加が認められたものの、退薬症候や探索行動は観察されなかった。なお、サルを用いた弁別試験においてベンラファキシンのアンフェタミンへの般化が報告されている⁷⁷。

国内臨床試験で、薬物乱用、薬物依存および関連する有害事象の報告はなかった。

外国臨床試験では、365-EU 試験で有害事象として薬物依存が 2 例、薬物乱用が 1 例報告された。いずれも、アルコールに対する依存の有害事象として報告されたものであった。

5.8.7. 離脱症候群

抗うつ薬による治療では、離脱症候群発現のリスクを軽減する目的で、治療中止に際して用量を漸減することが一般的である。ベンラファキシン ER の国内外臨床試験でも同様に、試験終了に際しては、原則、用量を漸減するデザインとしている。本項では国内外臨床試験における漸減期およびそれ以降に発現した離脱症候群に関連する有害事象について、最終投与量別、投与期間別に検討した結果（CTD 2.7.4.5.7 項）を要約した。

最終投与量別に検討した結果、国内短期投与試験および外国短期固定用量試験における有害事象の発現割合は、最終投与量が高くなっても有害事象や重度の有害事象の発現割合が高くなることはなかったが、外国短期可変用量試験では最終投与量が高くなると、有害事象や重度の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められた。また、国内長期投与試験では最終投与量が高くなると、有害事象の発現割合がやや高くなる傾向があったが、重度の有害事象の発現割合が高くなることはなかった。外国長期投与試験では最終投与量が高くなると、有害事象や重度の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められた。

以上、国内短期投与試験では明確ではなかったが、国内長期投与試験および外国短期および長期投与試験では、最終投与量が高くなると、離脱症候群に関連する有害事象の発現が多くなる傾向がみられた。

国内外長期投与試験について投与期間別に検討した結果、国内長期投与試験では投与期間が 3 ヶ月超、外国長期投与試験では投与期間が 1 ヶ月超から発現割合が高くなる傾向がみられた。いずれの試験でも重度の有害事象は発現割合が低く、投与期間との関係は明らかではなかった。

以上、国内および外国長期投与試験から投与期間が長くなると、離脱症候群に関連する有害事象発現割合が高くなる傾向がみられた。

以上のとおり、離脱症候群は、国内および外国試験でも認められている事象であり、ベンラファキシンの外国の添付文書や国内のその他の抗うつ薬でも注意喚起されていることから、ベンラファキシンでも同様の注意喚起が必要と考えられた。

5.8.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

健康被験者を対象とした行動能力に対するベンラファキシンの影響を検討する臨床試験において、ベンラファキシンの精神運動、認識または複雑な行動能力に対して臨床的に意味のある影響は示されなかった。しかし、向精神薬は判断、思考または運動能力に影響を与えることもあるため、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。

5.8.9. 小児への投与

日本で小児のうつ病を対象とした臨床試験は実施しておらず、ベンラファキシン ER の小児のうつ病に対する有効性および安全性は確認されていない。

5.9. 市販後データ

ベンラファキシン ER に先行して開発されたベンラファキシン IR 錠 (1 日 2~3 回投与) は、1993 年にニュージーランドでうつ病を適応症として承認された。

ベンラファキシン ER (1 日 1 回投与) は、1997 年にうつ病を適応症として米国、英国等で承認され、2015 年 4 月現在では世界 90 以上の国と地域で承認されている。

外国では、大うつ病性障害、全般性不安障害、社会不安障害およびパニック障害の適応症を取得している。

ベンラファキシンの市販後を含む安全性情報は、欧州での登録日である 1994 年 5 月 5 日以降、年次 PSUR に記載されている。本項では PSUR 最新版 (第 17 版: 2009 年 5 月 6 日から 2012 年 5 月 5 日の情報を含む) について要約し、第 5 部 (5.3.6 項) に添付した。

PSUR 第 17 版によると、ベンラファキシン IR 錠と ER カプセルのこの間の処方は、それぞれ 21,715,162 錠 (1,503,972,058 mg) および 2,464,656,025 カプセル (264,295,198,241 mg) であった。

PSUR 第 17 版では医療機関および他の医学的に確認された報告として、4458 例 11660 件の有害事象があり、国際誕生日以降の累積は 50110 例となった。4458 例の内訳は自発報告 4300 例と臨床試験等の非自発報告 158 例、重篤 2107 例と非重篤 2351 例であり、死亡例 176 例を含んだ。

報告された有害事象で最も多かったのは精神障害 (1941 件) であり、次いで一般・全身障害および投与部位の状態 (1882 件)、神経系障害 (1708 件)、傷害、中毒および処置合併症 (929 件)、胃腸障害 (903 件)、臨床検査 (858 件) であった。

これらの情報はこれまでに集積されたベンラファキシンの安全性プロファイルをサポートするものであり、ベンラファキシンのベネフィット・リスクに影響を及ぼす新たな所見は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

ベンラファキシン ER のうつ病に対する有効性および安全性は既に外国で確立されており、外国ではうつ病の治療に広く使用されている薬剤である。

日本で実施した臨床試験、外国で実施した非臨床試験、臨床試験の結果および外国での製造販売後の使用経験から、ベンラファキシン ER が日本の市場で抗うつ薬として使用される際のベネフィットおよびリスクを要約し、以下に示す。

6.1. ベネフィット

6.1.1. プラセボに対して有意に優れた抗うつ効果

B2411263 試験で、HAM-D₁₇ 合計点の治療期終了 (8 週) ・中止時におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群で -9.25、ベンラファキシン ER 75 mg/日群で -10.76、75~225 mg/日群で -10.37 であった。プラセボ群との差は、ベンラファキシン ER 75 mg/日群で 1.50 であり、この差は統計的に有意 ($p = 0.031$) であった。また、HAM-D₆ 合計点の治療期終了 (8 週) ・中止時におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群で -4.92、ベンラファキシン ER 75 mg/日群で -6.10、ベンラファキシン ER 75~225 mg/日群で -5.99 であり、プラセボ群との差は、ベンラファキシン ER 75 mg/日群で 1.18、ベンラファキシン ER 75~225 mg/日群で 1.06 であり、いずれの差も統計的に有意であった ($p = 0.004$, $p = 0.008$) さらに、MADRS 合計点の治療期終了 (8 週) ・中止時におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラ

セボ群で-12.41, ベンラファキシン ER 75 mg 群で-15.30, ベンラファキシン ER 75~225 mg 群で-15.05 であり, プラセボ群との差は, ベンラファキシン ER 75 mg/日群で 2.88, ベンラファキシン ER 75~225 mg/日群で 2.64 であり, いずれの差も統計的に有意であった ($p = 0.008$, $p = 0.014$)。

以上から, ベンラファキシン ER 75 mg/日群およびベンラファキシン ER 75~225 mg/日群ともに, 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, 一貫してプラセボ群よりも大きな減少を示しており, ベンラファキシン ER 75 mg/日群では, HAM-D₁₇ 合計点, HAM-D₆ 合計点および MADRS 合計点で, ベンラファキシン ER 75~225 mg/日群では,, うつ病の精神症状や中核症状を中心に評価している HAM-D₆ 合計点および MADRS 合計点でその差は統計的に有意であったことから, 本剤のうつ病に対する臨床的意義は高いと考えられた。

6.1.2. 長期投与による抗うつ効果の維持と高い安全性

B2411264 試験で, HAM-D₁₇ 合計点の平均値は, ベースライン (長期投与試験開始時) から 44 週 (長期投与試験の治療期終了時) まで徐々に減少した。CGI-S スコアの平均値は 20 週まで徐々に減少し, その後 44 週までわずかに減少した。CGI-I スコアの平均値は 20 週まで徐々に減少し, その後 44 週まで同程度で推移した。また, QIDS₁₆-SR-J の合計点の平均値は 44 週まで徐々に減少した。これらの結果から, ベンラファキシン ER の継続投与が可能であった被験者では, 効果は持続することが示唆された。また, 先行試験の投与群によらず, ベンラファキシン ER 投与により, 同様の効果が観察された。また, ベンラファキシン ER の長期投与の安全性および忍容性は良好であり, 安全性の問題は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。

1.5 項に示したとおり, うつ病の薬物治療は急性期を中心に実施されているものの, 再燃予防のため継続治療が推奨されている。本剤は長期に抗うつ効果が維持され, 安全性および忍容性が良好であったことから, 急性期治療のみならず, 継続治療および維持治療の観点からも, うつ病治療の第一選択薬となると考えられた。

6.2. リスクおよびリスクマネジメント

ICH-E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画 (平成 17 年 9 月 6 日)」に従い, 本剤の非臨床試験成績, 国内外臨床試験成績, 外国製造販売後安全性情報および類薬で報告されている安全性情報を踏まえ, 本剤の重要な特定されたリスク, 重要な潜在的リスクおよび重要な不足情報を以下のとおり設定した。

6.2.1. 重要な特定されたリスク

本剤の重要な特定されたリスクを, セロトニン症候群, 痙攣, 離脱症候群, 血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加, QT 延長/トルサード ド ポアント (TdP), 脂質への影響, 低ナトリウム血症/抗利尿ホルモン不適合症候群 (SIADH), 皮膚粘膜眼症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死融解症 (TEN) /多形紅斑, アナフィラキシーおよび尿閉とした。

これらの事象は, 抗うつ薬の投与により発現することが知られている。本剤の国内外臨床試験, 外国製造販売後安全性情報および公表文献における検討結果から, 本剤投与時のこれらの事象の発現リスクについて国内外で明らかな相違はなく, 他の抗うつ薬とも大きな違いはないと考えられることから, 本剤の添付文書においては, 本剤の外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書と同様に注意喚起することとした (5.4.5 項, CTD 2.7.4.2.1.4.2 項)。

6.2.2. 重要な潜在的リスク

本剤の重要な潜在的リスクを、自殺念慮/自殺企図、躁病/軽躁、異常出血、閉塞隅角緑内障、敵意・攻撃性、虚血性心疾患、悪性症候群、横紋筋融解症、無顆粒球症/再生不良性貧血/汎血球減少症/好中球数減少/血小板数減少、間質性肺疾患および増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠、血圧上昇等）とした。これらの事象は、抗うつ薬を投与した患者において報告されているが、本剤の国内外臨床試験、外国製造販売後安全性情報および公表文献における検討結果から、本剤との関連性は明確ではないことから、重要な潜在的リスクに設定した。

6.2.3. 重要な不足情報

本剤の重要な不足情報を、軽度または中等度肝機能障害患者における安全性および軽度または中等度腎機能障害患者における安全性とした。

6.2.3.1. 軽度または中等度肝機能障害患者における安全性

軽度または中等度肝機能障害患者を対象とした外国臨床試験はあるものの、国内臨床試験においては臨床的に問題となる肝疾患を有する患者を除外していた。しかしながら、国内においても実臨床では軽度または中等度肝機能障害を合併する患者に使用される可能性があることから、「軽度または中等度肝機能障害患者における安全性」を重要な不足情報に設定し、適切に情報提供および情報収集を行うこととした（詳細は [CTD 2.7.6.14](#), [CTD 2.7.6.15](#) 項参照）。

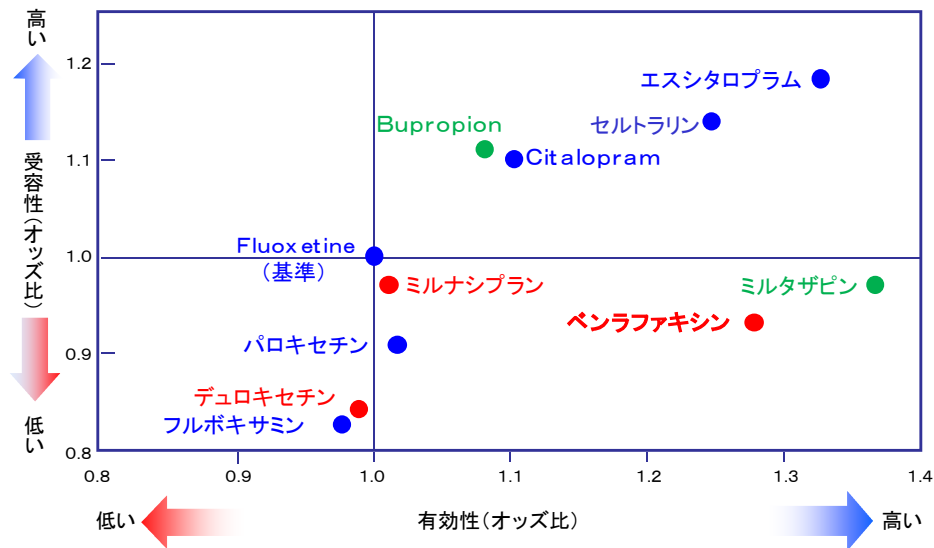
6.2.3.2. 軽度または中等度腎機能障害患者における安全性

腎機能障害患者を対象とした外国臨床試験はあるものの、国内においては腎機能障害患者に対する安全性の評価は実施していない。しかしながら、国内においても実臨床では軽度または中等度腎機能障害を合併する患者に使用される可能性があることから、「軽度または中等度腎機能障害患者における安全性」を重要な不足情報に設定し、適切に情報提供および情報収集を行うこととした（[CTD 2.7.6.13](#) 項参照）。

6.3. ベンラファキシン ER の臨床的位置付け

うつ病は日常活動を低下させる重大な疾患であり、国内でもうつ病患者は年々増加している。うつ病がその原因の一つとされている自殺において、日本の自殺率は国際的に見ても高い状況にあり⁷⁸、うつ病治療の重要性は一層増している。現在、日本において使用可能な新規抗うつ薬は、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、ミルタザピン、エスシタロプラムである。しかしながら、外国と比較するとうつ病治療に対する選択肢の幅は未だ限定的であり、日本で SNRI に分類される抗うつ薬はミルナシプランとデュロキセチンのみである。また、外国の臨床試験では、有効性と安全性（有害事象による投与中止）の面から、本剤はデュロキセチンよりも有用であり¹⁶、12 種類の新規抗うつ薬のネットワークメタアナリシス^{20, 23}において、本剤の有効性は上位に位置づけられ、SSRI と比べて同等以上・SNRI の中では最も優れているとされた（[Figure 7](#)）。さらに、現状のうつ病治療では、最初の抗うつ薬で寛解が得られるのは全体の約 1/3 程度²¹とされているが、SSRI に十分な反応を示さなかった患者に対しては、別の SSRI に変更するよりも本剤に変更することで有意な寛解が得られることがメタアナリシスで示されている²²。したがって、本剤は第一選択薬としてだけではなく、SSRI に十分な反応を示さなかった患者に対する第二選択薬としても、他の抗うつ薬にはないエビデンスを有することから、日本人うつ病患者の治療に貢献する抗うつ薬となり得ると考えられた。

Figure 7. 急性期における抗うつ薬の有効性（反応率）および受容性（脱落率）のオッズ比^{20, 23}
（再掲）



赤字：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，青字：選択的セロトニン阻害薬，緑字：その他の抗うつ薬

6.4. 用法・用量

国内における用法・用量（案）の設定根拠を以下に記載した。

「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。」

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 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。

開始用量：

開始用量 37.5 mg は、75 mg と比べて有害事象の発現割合に大きな違いはないものの、重度の有害事象の発現割合や中止に至った有害事象の割合は低かった。抗うつ薬の治療効果が認められるまでに数週間かかるため、治療を継続することは重要であり、重度の有害事象や中止に至った有害事象の割合が低い開始用量 37.5 mg は 75 mg より本剤の開始用量として適切であると考えられた。

よって、開始用量は 37.5 mg とした。

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。

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³²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。

最高用量：

①本剤が承認されている世界90ヵ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、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 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。

7. 参考文献

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>
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.
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.
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. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52 Suppl 5:28-34.
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
7. 内閣府. 自殺の統計. 自殺統計に基づく自殺者数; 2012
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
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
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§ionid=1667485>
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.
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.
13. 竹内龍雄. 抗うつ薬の歴史ー三環系抗うつ薬から SSRI までー. 治療学 2000;34:1281-4.
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.
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.
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.
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.

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.
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.
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.
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.
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.
23. Patrick G, Combs G, Gavagan T. Initiating antidepressant therapy? Try these 2 drugs first. *J Fam Pract* 2009;58:365-9.
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. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(5):480-90.
25. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
26. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
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.
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.
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.
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.
31. Nutt DJ, Davidson JR, Gelenberg AJ, et al. International consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl E1:e08.
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.
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.

34. Kobak KA, Feiger AD & Lipsitz JD. Interview quality and signal detection in clinical trials. *Am J Psychiatry* 2005;162:628.
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.
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.
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.
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.
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)
40. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-9.
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. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065B1_28_Handout-Events-by-trial-table-Corrected.pdf
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.
43. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, et al. Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics*. 2014;133:204-10.
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>
45. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One* 2010;5:e15337. doi: 10.1371/journal.pone.0015337.
46. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
47. Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2008;42:1290-7.
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. 46.)

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. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Nov;230(2):191-201.
50. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013; 346 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f288> (Published 29 January 2013)
51. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM* 2003;96:369-74.
52. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:192-7.
53. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:129-33.
54. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:572-6.
55. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol* 2008;4:238-50.
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.c249> (Published 5 February 2010)
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.
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.
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].
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 :e552-8.
61. Clinical study report 0600B-100469, REPORT DATE: 27 April 2006.
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.
63. Clinical study report 0600B-100470, REPORT DATE: 24 March 2004.
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.

65. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacotherapy*, 2006;26:1307-13.
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.
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.
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.
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.
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: 33-8.
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).
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.
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).
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].
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.
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.
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.
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>