TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
本項で使用する用語・略語 4
1. 背景および概観 5
1.1. 申請する製剤の選択の経緯 5
1.2. ベンラファキシン ER の *in vitro* での製剤特性 6
1.3. ヒトバイオアベイラビリティ試験 6
1.3.1. 製剤設計のためのバイオアベイラビリティ試験 6
1.3.2. 絶対バイオアベイラビリティ 6
1.3.3. 相対バイオアベイラビリティ 6
1.3.4. 薬物動態への食事の影響の検討 7
1.4. *in vitro* 溶出特性 7
1.4.1. [redacted] および [redacted] による影響 7
1.5. 分析法の概観 7
1.5.1. 血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度の測定法 7
1.5.2. 血漿中ベンラファキシン，ODV，NDV，NODV 濃度の測定法 8
1.5.3. 血漿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法 8
1.5.4. 尿中薬物濃度の測定法 9
1.5.5. 尿中総薬物濃度の測定法 9
1.5.6. 尿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法 10
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1. 製剤設計のためのバイオアベイラビリティ試験 10
2.1.1. ベンラファキシン徐放性カプセル 3 種（75 mg，1 日 1 回）およびベンラファキシン IR（37.5 mg，1 日 2 回）投与時の相対バイオアベイラビリティ 10
2.2. 絶対バイオアベイラビリティ試験 12
2.2.1. ベンラファキシン静脈内投与（10 mg）に対するベンラファキシン IR（50 mg）およびベンラファキシン ER（75 mg）の単回投与時のバイオアベイラビリティ試験 12
2.3. 相対バイオアベイラビリティ試験 13

2.3.1. ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル）およびベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル）単回投与時のベンラファキシン IR（50 mg×1 錠）に対する相対バイオアベイラビリティ 13
2.3.2. ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル，1 日 1 回），ベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル 1 日 1 回），ベンラファキシン IR（75 mg×1 錠，1 日 2 回）4 日間反復投与時の相対バイオアベイラビリティ 14
2.4. 薬物動態における食事の影響 15
2.4.1. ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与時の食事（非高脂肪食）の影響 15
2.4.2. ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与時の食事（高脂肪食）の影響 17
2.4.3. ベンラファキシン ER 150 mg 単回投与時の食事（高脂肪食）の影響 18
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1. バイオアベイラビリティ 18
3.2. 食事の影響 21
4. 付録 23

LIST OF TABLES

Table 1. 血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度の測定法 8
Table 2. 血漿中ベンラファキシン，ODV，NDV，NODV 濃度の測定法 8
Table 3. 血漿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法 9
Table 4. 尿中薬物濃度の測定法 9
Table 5. 尿中総薬物濃度の測定法 10
Table 6. 尿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法 10
Table 7. ベンラファキシン IR (37.5 mg, 1 日 2 回) および徐放性カプセル Formulation 1, 2, 3（75 mg，1 日 1 回）を経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 11
Table 8. ベンラファキシン IR (37.5 mg, 1 日 2 回) および徐放性カプセル Formulation 1, 2, 3（75 mg，1 日 1 回）を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ 11
Table 9. 徐放性カプセル Formulation 1，2，3 を経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV のベンラファキシン IR に対する相対バイオアベイラビリティ（%） 12
Table 10. ベンラファキシン IV 投与（10 mg，30 分間），ベンラファキシン IR（50 mg）を経口投与またはベンラファキシン ER（75 mg）を経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ（単回投与） 13
Table 11. ベンラファキシン IV 投与（10 mg，30 分間），ベンラファキシン IR（50 mg）を経口投与またはベンラファキシン ER（75 mg）を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ（単回投与） 13

Table 12. ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル），ベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル）およびベンラファキシン IR（50 mg×1 錠）を単回経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータおよび相対バイオアベイラビリティ 14

Table 13. ベンラファキシン IR（75 mg×1 錠，1 日 2 回），ベンラファキシン ER 75 mg（1 日 1 回 2 カプセル）およびベンラファキシン ER 150 mg（1 日 1 回 1 カプセル）を 4 日間反復経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータおよび相対バイオアベイラビリティ 15

Table 14. 空腹時または食後（非高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 16

Table 15. 空腹時または食後（非高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ 17

Table 16. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 17

Table 17. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ 17

Table 18. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 150 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 18

Table 19. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 150 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ 18

Table 20. ベンラファキシン IR 錠に対する ER カプセルの相対バイオアベイラビリティ 20

Table 21. 空腹時または食後にベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ 21

Table 22. 空腹時または食後にベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の AUC_{inf} および AUC_{inf} の比の変動係数 22

Table 23. 製剤とそれを使用した臨床試験の一覧 23

Table 24. バイオアベイラビリティ試験の要約 24

Table 25. ベンラファキシンと ODV の T_{max} の中央値と範囲 30

LIST OF FIGURES

Figure 1. 臨床試験に用いられた製剤および最終製品，並びに実施した生物学的同等性試験 6

Figure 2. 空腹時および食後（非高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与した後のベンラファキシンおよび ODV の平均血漿中濃度推移 16

Figure 3. ベンラファキシン IR 錠と ER カプセルの AUC の関係（143-UK 試験） 19

Figure 4. ベンラファキシン IR 錠と ER カプセルの AUC の関係（136-US 試験） 19

Figure 5. ベンラファキシン IR 錠と ER カプセルの絶対 BA の関係（144-FR 試験） 20

本項で使用する用語・略語

Ae_{48}	cumulative amount of drug excreted in the urine from 0 to 48 hours : 最終投与から 48 時間後までの蓄積尿中排泄量
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours : 最終投与から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last time point when a quantitable plasma concentration can be measured：最終実測値観察時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C	capsule(s)：カプセル（数）
CI	confidence interval：信頼区間
[redacted]	[redacted]：[redacted]・[redacted]・[redacted]
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL/F	apparent clearance：みかけのクリアランス（＝$Dose_{po}$/AUC）
CL	total clearance：全身クリアランス（= $Dose_{iv}$/AUC）
ER	extended release：徐放性製剤
F	absolute bioavailability：絶対バイオアベイラビリティ
f_m	fraction ratio of metabolism from venlafaxine to O-desmethylvenlafaxine：全身循環に到達した（ベンラファキシン）薬物量のうち代謝物（O-脱メチル体）となる量の割合
IR	immediate release：標準製剤
IV	intravenous：静脈内
LC/MS/MS	liquid chromatograph/tandem mass spectometry：液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法
MR	Metabolic ratio：O-脱メチル体の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（=$AUC_{Venlafaxine}$/AUC_{ODV}）
NDV	N-desmethylvenlafaxine：ベンラファキシン N-脱メチル体
NNODV	N,N,O-tridesmethylvenlafaxine：ベンラファキシン N,N,O-トリ脱メチル体
NODV	N,O-didesmethylvenlafaxine：ベンラファキシン N,O-ジ脱メチル体
NY	[redacted]：[redacted]（製）
ODV	O-desmethylvenlafaxine：ベンラファキシン O-脱メチル体
PR	[redacted]：[redacted]（製）
T	tablet(s) ：錠（数）
$t_{½}$	elimination half-life：消失半減期
T_{90}	time to absorb 90% of the bioavailable dose：暴露量の 90%の吸収に要する時間
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady-state：定常状態における分布容積

1. 背景および概観

1.1. 申請する製剤の選択の経緯

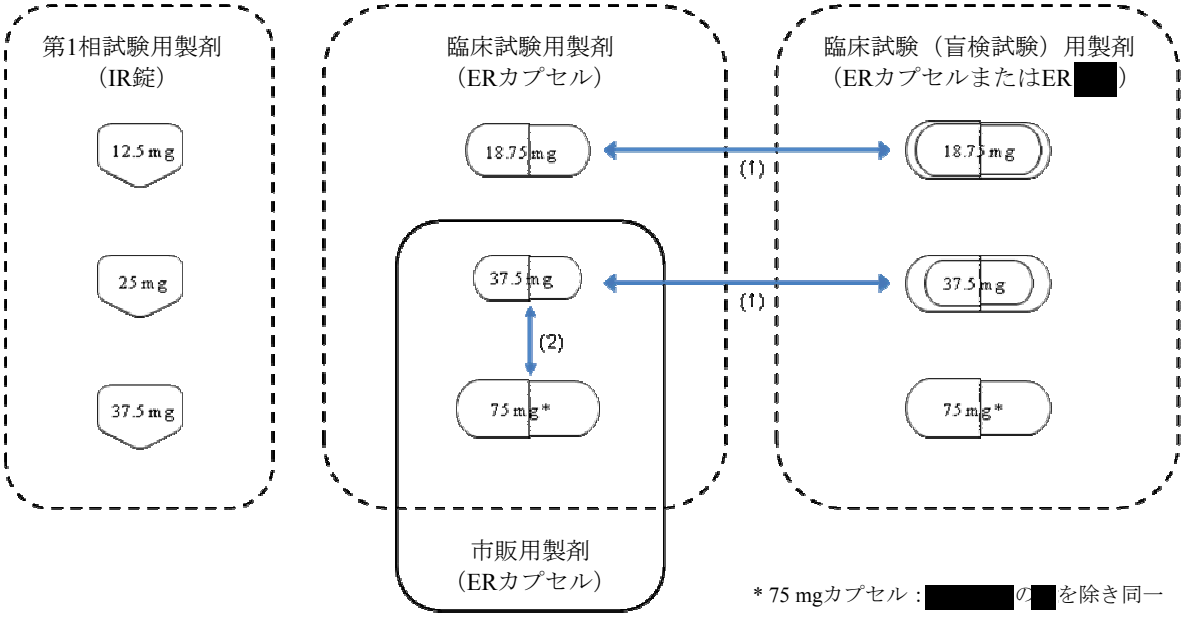
2013 年現在, 海外で販売されているファイザー社のベンラファキシン製剤には標準製剤である錠剤（以下，ベンラファキシン IR）および徐放性カプセル（以下，ベンラファキシン ER）の 2 種類がある。

ベンラファキシンは，1 日 2～3 回投与のベンラファキシン IR として開発され，1993 年 9 月にニュージーランドで承認された後，同年 12 月に米国で承認された。しかし，ベンラファキシン IR は未変化体の半減期が約 5 時間，活性代謝物である O-脱メチル体（ODV）の半減期が約 11 時間と短いために 1 日 2 または 3 回の経口投与が必要であり，投与回数の少ない利便性の高い製剤が望まれた。その後，1 日 1 回の投与が可能な徐放性製剤であるベンラファキシン ER の開発が進み，ベンラファキシン ER は大うつ病性障害の適応で，1997 年 6 月にスイスで承認された後，同年 8 月に英国，同年 10 月に米国で承認された。

本邦での最初の臨床試験は 1995 年 9 月から実施されたベンラファキシン IR の第 1 相単回投与試験（155-JA 試験）であった。この試験では悪心および嘔吐などが多くみられ，これらの有害事象の発現は血中薬物濃度の急激な上昇によるものと考えられた。ベンラファキシン ER は，服薬回数が少ないことによるコンプライアンスの向上と血中薬物濃度の上昇速度が緩やかであるという点でベンラファキシン IR よりも望ましいプロファイルを持つと考えられた。そのため，1995 年 12 月より実施したベンラファキシン ER での第 1 相単回投与試験（156-JA 試験）以降，第 1 相反復投与試験（153-JA 試験），前期後期第 2 相臨床試験（219-JA 試験，220-JA 試験），第 3 相臨床試験 3 試験（816-JA 試験，817-JA 試験，818-JA 試験，B2411263 試験，B2411264 試験）は，すべてベンラファキシン ER を用いて実施した。

臨床試験に使用したベンラファキシン ER 75 mg カプセルは申請製剤と同一あるいは[redacted]の[redacted]以外申請製剤と同一の製剤であり, ベンラファキシン ER 37.5 mg カプセルは申請製剤と同一あるいは[redacted]をさらに[redacted]に[redacted]した[redacted]のカプセル剤〔以下 37.5 mg ER[redacted]（[redacted]・[redacted]・[redacted]）〕であった（2.3.P.2.2.1.3 参照）。37.5 mg ER[redacted] については[redacted]の[redacted]および[redacted]の[redacted]の影響を検討するために生物学的同等性試験ガイドラインに従った[redacted]を実施した。その結果，37.5 mg ER[redacted] と申請予定製剤の 37.5 mg カプセルは生物学的に同等であった（2.3.P.2.2.1.4 参照）。臨床試験に用いられた製剤および最終製品，並びに実施した生物学的同等性試験について Figure 1 に図示した。また，製剤とそれを使用した臨床試験の一覧を Table 23 に示した。

Figure 1.　臨床試験に用いられた製剤および最終製品，並びに実施した生物学的同等性試験



(1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインを参考にした[redacted]
(2) [redacted]による[redacted]

1.2. ベンラファキシン ER の *in vitro* での製剤特性

ベンラファキシン ER は，ベンラファキシン塩酸塩を含有する球形の顆粒に[redacted]を[redacted]して製造した徐放性顆粒を 1 号または 3 号カプセルに充填した徐放性製剤である。

1.3. ヒトバイオアベイラビリティ試験

1.3.1. 製剤設計のためのバイオアベイラビリティ試験

徐放最適化のため外国人健康成人男性 16 例を対象に，ベンラファキシン徐放性カプセルの試作製剤 3 種（75 mg，1 日 1 回），およびベンラファキシン IR（37.5 mg，1 日 2 回）を経口投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した（127-US 試験：5.3.1.1.1）。

1.3.2. 絶対バイオアベイラビリティ

外国人健康男性 16 例を対象に，ベンラファキシンおよび活性代謝物である ODV の薬物動態パラメータの比較による絶対バイオアベイラビリティ(F)の評価を目的とし，ベンラファキシン 10 mg の 30 分間定速静脈内投与，ベンラファキシン IR（50 mg），ベンラファキシン ER（75 mg）およびプラセボの単回経口投与の 4 期クロスオーバー法による臨床試験を実施した（144-FR 試験：5.3.1.1.2）。

1.3.3. 相対バイオアベイラビリティ

外国人健康ボランティアを対象に，ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル），ベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル）およびベンラファキシン IR（50 mg×1 錠）の単回経口投与をク

ロスオーバー法により実施し，ベンラファキシン IR に対するベンラファキシン ER の相対バイオアベイラビリティの検討を行った（143-UK 試験：5.3.1.2.1）。

また，ベンラファキシン IR（75 mg×1 錠，1 日 2 回），ベンラファキシン ER（[redacted]製，75 mg×2 カプセル，1 日 1 回），ベンラファキシン ER（[redacted]製，75 mg×2 カプセル，1 日 1 回）およびベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル，1 日 1 回）を反復経口投与したときの，ベンラファキシン IR に対するベンラファキシン ER の相対バイオアベイラビリティについても検討した（136-US 試験：5.3.1.2.2）。

1.3.4. 薬物動態への食事の影響の検討

日本人健康男性を対象としたベンラファキシン ER 4 用量（37.5，75，150，225 mg）の用量漸増単回投与試験の 75 mg 投与群において，薬物動態における食事の影響をクロスオーバー法により副次的に検討した（156-JA 試験：5.3.3.1.2）。

また，外国人健康ボランティアを対象として，空腹下または高脂肪食摂取後にベンラファキシン ER（75 mg）を単回経口投与し薬物動態を比較する試験（138-US 試験：5.3.1.1.3）とベンラファキシン ER（150 mg）を単回経口投与し薬物動態を比較する試験（145-US 試験：5.3.1.1.4）を実施した。

1.4. *in vitro* 溶出特性

1.4.1. [redacted] および[redacted]による影響

ベンラファキシン ER の *in vitro* の溶出試験において，[redacted] および[redacted]による影響を受けないという特性が示されている。

1.5. 分析法の概観

1.5.1. 血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度の測定法

血漿中のベンラファキシンおよび ODV 濃度は，血漿試料 1.0 mL を液 - 液抽出により前処理し，高速液体クロマトグラフ法により同時測定した。本測定法におけるベンラファキシンの定量下限は 2.00～5.0 ng/mL であり，ODV の定量下限は 2.00～7.2 ng/mL であった。

Table 1.　血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度の測定法

測定対象	定量下限 (ng/mL)	日内変動		日間変動		該当試験	バリデーション報告書番号（添付資料番号）
		真度 (%)	精度 (%)	真度 (%)	精度 (%)		
ベンラファキシン	5.0	-9.1~1.9	1.4~4.6	-5.6~-0.9	1.4~5.0	155-JA, 156-JA, 153-JA	[redacted]-240-101A（5.3.1.4.1）
	5.0	-5.8~14.7	2.1~5.0	-0.3~7.1	2.9~4.8	110-US, 111-US	GTR-16852（5.3.1.4.5）
	2.00	-6.2~12.0	≤ 6.4	3.4~5.5	≤ 8.7	B2411263	B2069002（5.3.1.4.4）
ODV	5.0	-7.7~2.6	1.3~7.9	-3.5~-0.5	2.9~5.1	155-JA, 156-JA, 153-JA	[redacted]-240-101A
	7.2	-6.3~12.4	1.3~4.2	0.8~4.9	2.2~5.5	110-US, 111-US	GTR-16852
	2.00	-7.3~7.0	≤ 7.1	2.2~3.5	≤ 6.3	B2411263	B2069002

1.5.2. 血漿中ベンラファキシン，ODV，NDV，NODV 濃度の測定法

血漿中のベンラファキシン，ODV，N-脱メチル体（NDV），N,O-ジ脱メチル体（NODV）濃度は，血漿試料 1.0 mL を液‐液抽出により前処理し，高速液体クロマトグラフ法により同時測定した。本測定法におけるすべての測定対象の定量下限は 5.00 ng/mL であった。

Table 2.　血漿中ベンラファキシン，ODV，NDV，NODV 濃度の測定法

測定対象	日内変動		日間変動		該当試験	バリデーション報告書番号（添付資料番号）
	真度 (%)	精度 (%)	真度 (%)	精度 (%)		
ベンラファキシン	-4.3~5.0	0.6~3.3	-1.0~1.0	1.6~4.3	140-US	GTR-28167（5.3.1.4.7）
ODV	-5.3~5.0	0.7~4.2	-1.7~-0.7	1.7~4.7		
NDV	-2.8~4.0	0.5~4.0	-0.7~1.0	1.7~3.6		
NODV	-3.0~4.0	0.7~7.4	-0.3~1.0	2.1~5.5		

1.5.3. 血漿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法

血漿中のベンラファキシンおよび濃度 S(+)/R(-)比は，血漿試料 1.0 mL に含まれるベンラファキシンおよび ODV の各エナンチオマーに S(+) - ナプロキセンクロリドを反応させ，生成したジアステレオマーを液 - 液抽出により前処理し，液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により測定した。本測定法における各エナンチオマーの定量下限は 2.5 ng/mL であった。

Table 3.　血漿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法

測定対象	精度 総濃度 15, 50, 150 ng/mL SR 比 (4:6, 6:4)	該当試験	バリデーション 報告書番号 （添付資料番号）
S(+)-ベンラファキシン	1.17%~3.26%	140-US	GTR-32752 （5.3.1.4.6）
R(-)-ベンラファキシン	0.933%~2.35%		
S(+)-ODV	2.48%~5.64%		
R(-)-ODV	3.01%~5.59%		

1.5.4. 尿中薬物濃度の測定法

尿中のベンラファキシンおよびその代謝物の濃度は，尿試料 0.1 mL を液 - 液抽出により前処理し，高速液体クロマトグラフ法により同時測定した。本測定法における測定対象の定量下限はベンラファキシンおよび ODV において，すべての試験で 0.1 μg/mL であった。

Table 4.　尿中薬物濃度の測定法

測定対象	定量下限 (μg/mL)	日内変動		日間変動		該当試験	バリデーション 報告書番号 （添付資料番号）
		真度 (%)	精度 (%)	真度 (%)	精度 (%)		
ベンラファキシン	0.1	-4.4~2.4	0.3~6.3	-2.1~-0.1	2.0~2.3	155-JA 156-JA	240-95-038 （5.3.1.4.12）
	0.1			-1.2~4.5	0.4~1.2	153-JA	[redacted] 240-103A （5.3.1.4.2）
	0.1	-9.2~5.0	0.5~7.6			110-US 111-US	GTR-18080 （5.3.1.4.8）
	0.1	-12.4~14.8	0.3~2.2	1.0~5.0	7.4~8.8	140-US	GTR-26462 （5.3.1.4.11）
ODV	0.1	-4.8~2.7	0.6~7.6	-2.0~0.3	1.9~2.4	155-JA 156-JA	240-95-038
	0.1			-2.4~2.8	0.7~0.9	153-JA	[redacted] 240-103A
	0.1	-4.2~6.4	1.0~2.7			110-US 111-US	GTR-18080
	0.1	-5.3~4.7	0.4~2.0	-1.9~2.0	1.6~2.8	140-US	GTR-26462
NDV	0.1			-0.4~4.7	0.4~1.4	153-JA	[redacted] 240-103A
	0.1	-7.4~4.0	0.3~3.2	-4.1~0.0	1.6~2.4	140-US	GTR-26462
NNDV	0.1			-0.8~3.2	0.8~1.5	153-JA	[redacted] 240-103A
NODV	0.1	-14.5~8.4	0.8~3.0	-6.1~-1.2	4.8~7.3	140-US	GTR-26462

1.5.5. 尿中総薬物濃度の測定法

尿中のベンラファキシンおよびその代謝物の総濃度（抱合体濃度＋遊離体濃度）は，尿試料 0.1 mL にグルクロニダーゼを添加し，グルクロン酸抱合体を加水分解した後，液 - 液抽出により前処理し，高速液体クロマトグラフ法を用いて同時測定した。本測定法におけるすべての測定対象の定量下限は 0.1 μg/mL であった。

Table 5. 尿中総薬物濃度の測定法

測定対象	定量下限 (μg/mL)	日内変動		日間変動		該当試験	バリデーション報告書番号（添付資料番号）
		真度 (%)	精度 (%)	真度 (%)	精度 (%)		
ベンラファキシン	0.1	-2.0~14.7	1.7~5.1	6.0~7.0	2.3~5.8	140-US	GTR-26461（5.3.1.4.10）
ODV	0.1	-10.0~7.3	1.3~2.5	-4.0~-2.7	2.7~6.0	140-US	GTR-26461
	0.1			2.2~6.0	0.3~0.5	153-JA	[redacted] 240-104A（5.3.1.4.3）
NDV	0.1	-6.0~15.3	1.8~5.5	5.0~7.0	3.1~4.9	140-US	GTR-26461
NODV	0.1	-18.3~4.4	1.6~3.8	-10.6~-2.8	4.9~6.5	140-US	GTR-26461
	0.1			3.6~5.2	0.6~3.8	153-JA	[redacted] 240-104A
NNODV	0.1			3.6~6.8	0.3~0.8	153-JA	[redacted] 240-104A

1.5.6. 尿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法

尿中のベンラファキシンおよび濃度 S(+)/R(-)比は, 尿試料 0.1 mL に含まれるベンラファキシンおよび ODV の各エナンチオマーに S(+) - ナプロキセンクロリドを反応させ，生成したジアステレオマーを液 - 液抽出により前処理し LC/MS/MS により測定した。本測定法における各エナンチオマーの定量下限は 25 ng/mL であった。

Table 6. 尿中ベンラファキシンおよび ODV の光学異性体別濃度比の測定法

測定対象	精度	該当試験	バリデーション報告書番号（添付資料番号）
	総濃度 150, 500, 1500 ng/mL SR 比 (4:6, 6:4)		
S(+)-ベンラファキシン	0.2%~4.3%	140-US	GTR-32753（5.3.1.4.9）
R(-)-ベンラファキシン	0.4%~3.1%		
S(+)-ODV	0.0%~3.3%		
R(-)-ODV	0.0%~2.3%		

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 製剤設計のためのバイオアベイラビリティ試験

2.1.1. ベンラファキシン徐放性カプセル 3 種（75 mg，1 日 1 回）およびベンラファキシン IR（37.5 mg，1 日 2 回）投与時の相対バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性 16 例を対象に，ベンラファキシン徐放性カプセル試作製剤 3 種類（Formulation 1，2，3）（75 mg×1 錠，1 日 1 回），およびベンラファキシン IR（37.5 mg×1 錠，1 日 2 回）経口投与したときの，相対バイオアベイラビリティを検討した。本試験は 4 期クロスオーバー法で実施した（127-US 試験：5.3.1.1.1）。

本試験で使用された 3 種類の徐放性カプセルはすべて試作製剤であり，[redacted]の[redacted]を調節することにより溶出挙動を変化させ，Formulation 3，2，1 の順に溶出速度が遅くなるように設計した。なお，申請製剤であるベンラファキシン ER は，Formulation 2 および 3 の中間に相当する製剤である。（2.3.P.2.2.1 参照）

ベンラファキシン IR と比較して 3 種の試作徐放性カプセルの吸収は遅く，かつ持続的であった。ベンラファキシン IR 投与後のベンラファキシンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の平均値は 2.3 時間であったのに対し，徐放性カプセル（Formulation 1，2，3）ではそれぞれ 7.3，6.3，5.4 時間であった。ベンラファキシン IR 投与後のベンラファキシンの暴露量の 90%の吸収に要する時間（T_{90}）の平均値が 1.5 時間であったのに対し，徐放性カプセル投与後ではそれぞれ 16.2, 12.7, 8.3 時間であった。一方，活性代謝物の ODV では，ベンラファキシン IR と比較し徐放性カプセルでは，最高血漿中濃度（C_{max}）が若干低下し，T_{max} および T_{90} が延長，消失半減期（$t_{½}$）も若干延長した。

ベンラファキシン IR の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）を基準とした徐放性製剤の相対バイオアベイラビリティの評価では，Formulation 1 でのベンラファキシンの最終投与から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）の幾何平均値の比〔78%：90%信頼区間（CI）：76%～80%〕以外のパラメータの幾何平均値の比は 82%～106%の範囲であった。Formulation 2 および 3 のベンラファキシンの無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）の 90%CI はそれぞれ 88%～92%, 89%～93%であり，ODV の AUC_{inf} の 90%CI はそれぞれ 90%～98%, 89%～97%であった。本試験の結果，製剤の徐放化により期待された吸収速度の低下がみられ，また，徐放性製剤においてもベンラファキシン IR と同様のベンラファキシンの吸収量が得られることが確認された。

Table 7. ベンラファキシン IR（37.5 mg，1 日 2 回）および徐放性カプセル Formulation 1，2，3（75 mg，1 日 1 回）を経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	T_{90} (hr)
IR 37.5 mg 1 日 2 回	15	76 ± 26	2.3 ± 1.2	6.4 ± 2.4	1167 ± 590	1.5 ± 0.6
Formulation 1 75 mg 1 日 1 回	14	47 ± 17	7.3 ± 2.3	11.8 ± 2.8	964 ± 415	16.2 ± 5.2
Formulation 2 75 mg 1 日 1 回	16	58 ± 22	6.3 ± 1.0	9.9 ± 1.7	1056 ± 529	12.7 ± 6.6[a]
Formulation 3 75 mg 1 日 1 回	14	65 ± 25	5.4 ± 1.5	9.6 ± 2.1	979 ± 428	8.3 ± 6.3[b]

[a] n=14, [b] n=13　　算術平均値±標準偏差
引用：総括報告書（127-US 試験：5.3.1.1.1） Table 7

Table 8. ベンラファキシン IR（37.5 mg，1 日 2 回）および徐放性カプセル Formulation 1，2，3（75 mg，1 日 1 回）を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	T_{90} (hr)
IR 37.5 mg 1 日 2 回	15	87 ± 26	3.5 ± 1.7	10.4 ± 2.0	2328 ± 713	4.9 ± 1.9
Formulation 1 75 mg 1 日 1 回	14	73 ± 16	12.0 ± 2.8	13.1 ± 3.3	2290 ± 432	15.5 ± 3.8
Formulation 2 75 mg 1 日 1 回	16	74 ± 21	11.8 ± 2.9	12.2 ± 2.3	2208 ± 583	14.8 ± 2.2[a]
Formulation 3 75 mg 1 日 1 回	14	83 ± 20	8.7 ± 2.2	11.8 ± 2.0	2223 ± 382	14.0 ± 4.2[b]

[a] n=14, [b] n=13　　算術平均値±標準偏差
引用：総括報告書（127-US 試験：5.3.1.1.1） Table 14

Table 9. 徐放性カプセル Formulation 1，2，3 を経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV のベンラファキシン IR に対する相対バイオアベイラビリティ（%）

処置	ベンラファキシン				ODV			
	AUC_{24}	AUC_t	AUC_{inf}	Ae_{48}	AUC_{24}	AUC_t	AUC_{inf}	Ae_{48}
Formulation 1	78 (76~80)	82 (80~84)	91 (89~93)	98 (90~106)	86 (82~90)	90 (86~94)	95 (91~101)	97 (81~116)
Formulation 2	82 (80~84)	84 (82~86)	90 (88~92)	89 (83~95)	91 (88~95)	92 (88~96)	94 (90~98)	90 (76~106)
Formulation 3	88 (85~90)	86 (84~89)	91 (89~93)	106 (99~114)	96 (92~101)	92 (88~96)	93 (89~97)	103 (86~122)

幾何平均値（90%CI）
引用：総括報告書（127-US 試験：5.3.1.1.1） Table（p.21，p.24）

2.2. 絶対バイオアベイラビリティ試験

2.2.1. ベンラファキシン静脈内投与（10 mg）に対するベンラファキシン IR（50 mg）およびベンラファキシン ER（75 mg）の単回投与時のバイオアベイラビリティ試験

外国人健康成人男性 16 例を対象に，ベンラファキシン 10 mg の 30 分間定速静脈内（IV）投与，ベンラファキシン IR（50 mg×1 カプセル），ベンラファキシン ER（75 mg×1 カプセル）およびプラセボ単回経口投与時の，ベンラファキシンおよび活性代謝物 ODV の薬物動態パラメータを 4 期クロスオーバー法で検討した（144-FR 試験：5.3.1.1.2）。

ベンラファキシン IR 50 mg およびベンラファキシン ER 75 mg を経口投与したときの，ベンラファキシンの C_{max} の平均値はそれぞれ 68 ng/mL および 36 ng/mL であったが，AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 414 ng·hr/mL および 564 ng·hr/mL であった。また，IV 投与後の薬物動態パラメータを基準としたベンラファキシンの絶対バイオアベイラビリティ（F）の平均値は，ベンラファキシン IR で 44%，ベンラファキシン ER で 40%であった。ODV の C_{max} の平均値は，ベンラファキシン IR およびベンラファキシン ER でそれぞれ 120 ng/mL および 79 ng/mL であったが，AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 1887 ng·hr/mL および 2196 ng·hr/mL であった。

ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）の平均値は，ベンラファキシン IR で 0.28，ベンラファキシン ER で 0.31 であったのに対し，IV 投与では 0.47 と比較的高い値を示した。

これらの結果から，ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与時もベンラファキシン IR 50 mg 単回投与時と同様のバイオアベイラビリティを示すと考えられた。

Table 10. ベンラファキシン IV 投与（10 mg，30 分間），ベンラファキシン IR（50 mg）を経口投与またはベンラファキシン ER（75 mg）を経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ（単回投与）

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	F (%)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
IV 10 mg	16	66 ± 17 63.5	0.5 ± 0.1 0.5	5.0 ± 3.9 4.21	182 ± 73 173	100	0.85 ± 0.21 0.814	4.4 ± 1.9 4.17
IR 50 mg	16	68 ± 22 64.3	2.8 ± 0.8 2.7	4.1 ± 2.1 3.81	414 ± 293 360	44 ± 15 41.7	-	-
ER 75 mg	16	36 ± 15 33.1	5.8 ± 1.6 5.6	9.1 ± 5.1 7.71	564 ± 395 470	40 ± 14 36.3	-	-

上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
引用：総括報告書（144-FR 試験：5.3.1.1.2） Supportive Table 4

Table 11. ベンラファキシン IV 投与（10 mg，30 分間），ベンラファキシン IR（50 mg）を経口投与またはベンラファキシン ER（75 mg）を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ（単回投与）

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/f_m (L/hr/kg)	MR
IV 10 mg	15[a]	18 ± 6 18.2	4.4 ± 2.4 3.7	14 ± 12 11.70	401 ± 292 378	0.40 ± 0.14 0.372	0.47 ± 0.18 0.43
IR 50 mg	16	120 ± 44 110.8	3.2 ± 1.0 3.0	13 ± 7 11.81	1887 ± 581 1807	0.41 ± 0.12 0.389	0.28 ± 0.34 0.20
ER 75 mg	16	79 ± 20 75.8	8.3 ± 2.0 8.0	15 ± 5 14.11	2196 ± 538 2131	0.51 ± 0.14 0.495	0.31 ± 0.34 0.22

上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
[a] 血漿中 ODV 濃度を測定できなかった 1 例を除外した。
引用：総括報告書（144-FR 試験：5.3.1.1.2） Supportive Table 6

2.3. 相対バイオアベイラビリティ試験

2.3.1. ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル）およびベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル）単回投与時のベンラファキシン IR（50 mg×1 錠）に対する相対バイオアベイラビリティ

外国人健康ボランティア 24 例（男性 12 例，女性 12 例）を対象に，ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル）およびベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル）を単回経口投与し，ベンラファキシン IR（50 mg×1 錠）単回投与後の薬物動態パラメータとの比較により相対バイオアベイラビリティを検討した。本治験は 3 期クロスオーバー法で実施した（143-UK 試験：5.3.1.2.1）。

ベンラファキシン IR とベンラファキシン ER の C_{max} および AUC の比較は，ベンラファキシン ER の投与量を 50 mg に補正して行った。補正方法としては，本薬の薬物動態を当該濃度域において線形であるとみなし，143-UK 試験の ER カプセル投与群（投与量 150 mg）における個々の被験者の C_{max} および AUC の値に 1/3（50 mg/150 mg）を乗じた。ベンラファキシン ER 投与後のベンラファキシンおよびODV の C_{max} は同量のベンラファキシン IR 投与後と比較して，40%～45%程度に低下すると考えられた。一方で，AUC はベンラファキシン，ODV 共にベンラファキシン IR とベンラファキシン ER でほぼ同様の値を示すと考えられた（88%～102%）。

これらの結果から，ベンラファキシン ER はベンラファキシン IR と比較して吸収量は同じで吸収速度のみが低下した製剤であると考えられた。

ベンラファキシン ER 75 mg×2 カプセルまたは 150 mg×1 カプセルを単回経口投与したときの，ベンラファキシンおよび ODV の吸収速度および吸収量は同等であった。さらに，これらの製剤の AUC はベンラファキシン IR 投与後の AUC とほぼ一致しており，ベンラファキシンと ODV の吸収量はほぼ同様であると考えられた。

Table 12. ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル），ベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル）およびベンラファキシン IR（50 mg×1 錠）を単回経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータおよび相対バイオアベイラビリティ

処置	ベンラファキシン [a] (n=23)			ODV[a] (n=23)		
	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
ER 75 mg × 2C	107 ± 42 100	1587 ± 1165 1321	1775 ± 1206 1525	163 ± 53 149	4132 ± 1491 3755	4516 ± 1523 4168
ER 150 mg × 1C[c]	101 ± 36 95	1621 ± 1253 1331	1777 ± 1423 1464	167 ± 49 155	4268 ± 1293 4014	4787 ± 1551 4479
IR 50 mg × 1T	82 ± 28 77	571 ± 442 468	625 ± 470 517	120 ± 30 116	1558 ± 465 1462	1758 ± 494 1654
相対バイオアベイラビリティ（%）および 90%CI[b]						
ER 150 mg × 1C / ER 75 mg × 2C	95 (87~104)	98 (92~105)	95 (89~103)	103 (87~123)	102 (97~107)	102 (97~108)
ER 75 mg × 2C / IR 50 mg × 1T	42 (38~46)	92 (87~99)	94 (87~101)	43 (36~51)	88 (84~92)	88 (84~93)
ER 150 mg × 1C / IR 50 mg × 1T	40 (36~44)	91 (85~97)	90 (83~96)	45 (37~53)	90 (85~94)	90 (86~95)

a：上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
b：上段：幾何平均値の比，下段：90%CI〔ER 投与群の値は IR の投与量（50 mg）に補正した。〕
c：n=22（2 例が 1 期で中止）
引用：総括報告書（143-UK 試験：5.3.1.2.1） Table 6.1.1A，Table 6.1.2A

2.3.2. ベンラファキシン ER（75 mg×2 カプセル，1 日 1 回），ベンラファキシン ER（150 mg×1 カプセル 1 日 1 回），ベンラファキシン IR（75 mg×1 錠，1 日 2 回）4 日間反復投与時の相対バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男女 24 例を対象に，すべての被験者にベンラファキシン IR（37.5 mg×1 錠，1 日 2 回）3 日間投与した。その後，4 期クロスオーバー法でベンラファキシン IR（75 mg×1 錠，1 日 2 回），[redacted]が異なる 2 種類のベンラファキシン ER 75 mg（1 日 1 回 2 カプセル）およびベンラファキシン ER 150 mg（1 日 1 回 1 カプセル）を 4 日間反復経口投与し，それぞれの薬物動態を検討した（136-US 試験：5.3.1.2.2）。本試験で使用した 2 種類のベンラファキシン ER の[redacted]は[redacted]の[redacted]（NY）および[redacted]（PR）であるが，本邦で製造販売承認を取得する予定の製剤は，[redacted]製の製剤であり，これらの製剤特性については「2.3.P.2.2.1 製剤設計」に記載した。

ベンラファキシン ER 1 日 1 回反復投与では，ベンラファキシン IR 1 日 2 回投与時と比較してベンラファキシンの C_{max} が 62%～66%低下し，ベンラファキシンと ODV の T_{max} は 3～4 倍延長した。しかしながら，ODV の C_{max} は IR 錠と ER カプセルでほぼ同様の値を示した。AUC_{24} についてもベンラファキシン，ODV 共にベンラファキシン IR とベンラファキシン ER で同様の値（87%～99%）を示した。これらの結果から，ベンラファキシン ER 1 日 1 回投与はベンラファキシン IR の 1 日 2 回投与とほぼ同様のバイオアベイラビリティが得られると考えられた。

ベンラファキシンおよび ODV の C_{max}，T_{max}，AUC_{24} の比較結果から，含量が異なる製剤間のバイオアベイラビリティに違いは認められなかった。同様に，[redacted]が異なる製剤間のバイオアベイラビリティ（PR 製 ER 75 mg / NY 製 ER 75 mg）にも違いは認められなかった。

Table 13. ベンラファキシン IR（75 mg×1 錠，1 日 2 回），ベンラファキシン ER 75 mg（1 日 1 回 2 カプセル）およびベンラファキシン ER 150 mg（1 日 1 回 1 カプセル）を 4 日間反復経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータおよび相対バイオアベイラビリティ

処置	ベンラファキシン [a]				ODV[a]			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)
IR 75 mg×1T 1 日 2 回	225 ± 86 207	2.0 ± 0.7 1.9	50 ± 35 41	2604 ± 1325 2252	290 ± 117 260	3.1 ± 1.5 2.7	167 ± 69 150	5402 ± 2131 4887
ER（NY 製） 75 mg × 2C 1 日 1 回	155 ± 71 137	5.4 ± 1.4 5.2	51 ± 37 72	2246 ± 1216 1915	256 ± 108 230	7.8 ± 2.4 7.5	148 ± 61 135	5036 ± 2115 4536
ER（PR 製） 75 mg × 2C 1 日 1 回	157 ± 71 140	5.8 ± 1.6 5.6	50 ± 37 39	2240 ± 1218 1920	266 ± 105 239	9.2 ± 2.7 8.8	144 ± 65 130	5019 ± 2055 4541
ER（PR 製） 150 mg × 1C 1 日 1 回	149 ± 79 131	5.4 ± 1.1 5.3	51 ± 44 38	2222 ± 1403 1857	260 ± 109 233	9.0 ± 2.6 8.6	150 ± 62 135	5052 ± 2087 4544
相対バイオアベイラビリティ（%）および 90%CI[b]								
ER（PR 製） 75 mg / ER（NY 製）	101 (94~108)	107 (94~121)	95 (88~103)	98 (94~103)	104 (99~109)	118 (101~138)	97 (91~103)	100 (97~103)
ER（PR 製） 150 mg / ER（NY 製）	94 (88~101)	102 (90~116)	93 (86~101)	96 (91~101)	101 (97~106)	116 (99~135)	101 (95~107)	100 (97~103)
ER（NY 製） / IR	66 (61~70)	371 (328~420)	92 (85~100)	90 (86~95)	97 (93~102)	298 (254~349)	81 (76~86)	98 (96~101)
ER（PR 製） 75 mg × 2 / IR	66 (61~70)	396 (350~447)	88 (81~95)	89 (85~93)	101 (96~106)	352 (300~413)	78 (73~83)	98 (96~101)
ER（PR 製） 150 mg / IR	62 (58~66)	380 (336~430)	86 (79~93)	87 (82~91)	98 (94~103)	345 (294~404)	81 (76~87)	99 (96~102)

a：薬物動態パラメータ（上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値，n=24）
b：ER（NY 製）または IR に対する相対バイオアベイラビリティ（上段：幾何平均値の比，下段：90%CI）
略語：NY=[redacted]，PR=[redacted]
引用：総括報告書（136-US 試験：5.3.1.2.2） Table 8，Table 9，Table 16，Table 17

2.4. 薬物動態における食事の影響

2.4.1. ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与時の食事（非高脂肪食）の影響

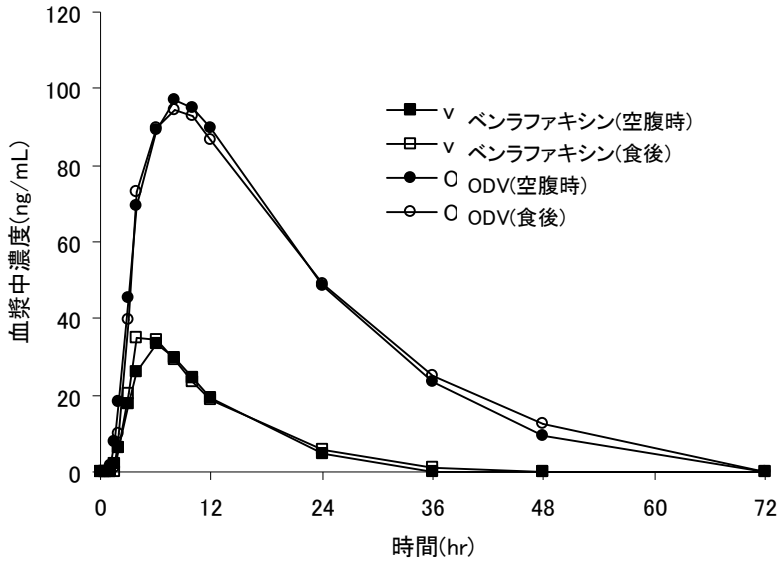
日本人健康成人男性に対する ER カプセル 4 用量（37.5，75，150，225 mg）の用量漸増単回投与試験において，薬物動態における食事（非高脂肪食）の影響を副次的に検討した（156-JA 試験：5.3.3.1.2）。

日本人健康男性 6 例を対象とし，空腹時または食後にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与した。本検討はクロスオーバー法で実施し，得られた薬物動態パラメータを比較することで薬物動態における食事の影響を検討した。食後投与における非高脂肪食（朝食）の内容は，ロール

パン 2 個（70 g），マーガリン 5 g，チーズ 20 g，半熟卵 1 個，オレンジジュース 100 mL，低脂肪ミルク 150 mL で，総カロリー 460 kcal，たんぱく質 22 g，脂肪 17 g，糖質 57 g 程度であった。

ベンラファキシンの C_{max} の平均値は空腹時および食後でそれぞれ 33 ng/mL および 38 ng/mL であり，AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 505 ng·hr/mL および 500 ng·hr/mL であった。また，ODV の C_{max} の平均値は空腹時および食後でそれぞれ 98 ng/mL および 96 ng/mL であり，AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 2462 ng·hr/mL および 2534 ng·hr/mL であった。空腹時と食後でベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータに違いは認められず，ベンラファキシン ER 投与後の薬物動態へ食事の影響はほとんどないと考えられた。

Figure 2.　空腹時および食後（非高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与した後のベンラファキシンおよび ODV の平均血漿中濃度推移



引用：総括報告書（156-JA 試験：5.3.3.1.2） 図 3.1.2M，図 3.1.5M，図 3.2.2M，図 3.2.5M

Table 14.　空腹時または食後（非高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与 時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)
空腹時	33 ± 15	6.0 ± 0.0	7.9 ± 2.3	505 ± 257	195 ± 116	3.32 ± 2.12
食後	38 ± 14	4.7 ± 1.0	7.6 ± 0.8	500 ± 208	176 ± 79.8	2.96 ± 1.39
調整済み幾何平均比とその 90%信頼区間						
幾何平均比（%） (食後/空腹時)	115	-	-	104	-	-
90%信頼区間（%）	108～122	-	-	87.7～124	-	-

算術平均値±標準偏差　　n=6
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験：5.3.3.1.2） Table 2

Table 15. 空腹時または食後（非高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)
空腹時	98 ± 19	8.0 ± 1.3	12.3 ± 2.1	2462 ± 391	31.15 ± 5.247	0.519 ± 0.0948
食後	96 ± 22	8.7 ± 1.6	13.3 ± 1.8	2534 ± 562	31.00 ± 7.703	0.517 ± 0.1372
調整済み幾何平均比とその 90%信頼区間						
幾何平均比（%）(食後/空腹時)	97.7	-	-	102	-	-
90%信頼区間（%）	92.9～103	-	-	90.5～114	-	-

算術平均値±標準偏差。但し，未変化体（ベンラファキシン）換算量として表記　n=6
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験：5.3.3.1.2） Table 3

2.4.2. ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与時の食事（高脂肪食）の影響

外国人健康成人男性 12 例を対象に, 空腹下または高脂肪食摂取後で, ベンラファキシン ER 75 mg（1 カプセル）を単回経口投与し薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本試験は，無作為化，オープン，2 期クロスオーバー法で実施した（138-US 試験：5.3.1.1.3）。

空腹時投与に対する食後投与のベンラファキシンの C_{max} の幾何平均値の比は 101%（90%CI：89%～114%），AUC_{inf} の幾何平均値の比は 96%（90%CI：87%～107%）であった。また，ODV の C_{max} の幾何平均値の比は 107%（90%CI：100%～114%），AUC_{inf} の幾何平均値の比は 101%（90%CI：93%～109%）であり，バイオアベイラビリティに食事による影響は認められなかった。

Table 16. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)
空腹時	45.1 ± 15.5 42.2	6.50 ± 1.24 6.38	11.4 ± 3.0 11.1	715 ± 300 645	841 ± 296 784	1.33 ± 0.61 1.22	21.41 ± 10.88 19.50
食後	44.5 ± 13.5 42.6	6.67 ± 1.56 6.50	10.6 ± 3.0 10.2	677 ± 270 624	797 ± 248 756	1.36 ± 0.60 1.27	20.60 ± 9.06 18.64

上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値　n=12
引用：総括報告書（138-US 試験：5.3.1.1.3） Table 5

Table 17. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	$V_z/F/f_m$ (L/kg)
空腹時	64.6 ± 17.8 62.3	10.67 ± 2.15 10.47	12.9 ± 2.8 12.6	1745 ± 634 1660	1967 ± 609 1893	0.52 ± 0.14 0.51	9.72 ± 3.47 9.20
食後	68.8 ± 18.3 66.5	11.00 ± 2.00 10.83	11.9 ± 2.0 11.7	1805 ± 558 1735	1982 ± 565 1913	0.52 ± 0.16 0.50	8.78 ± 2.49 8.48

上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値　n=12
引用：総括報告書（138-US 試験：5.3.1.1.3） Table 9

2.4.3. ベンラファキシン ER 150 mg 単回投与時の食事（高脂肪食）の影響

外国人健康成人男女 16 例を対象に，空腹下または高脂肪食摂取後で，ベンラファキシン ER 150 mg（1 カプセル）を単回経口投与し薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本試験は，無作為化，オープン，2 期クロスオーバー法で実施した（145-US 試験：5.3.1.1.4）。

空腹時投与に対する食後投与のベンラファキシンの C_{max} の幾何平均値の比は 99%（90%CI:91%～107%），AUC_{inf} の幾何平均値の比は 99%（90%CI：92%～107%）であった。また，ODV の C_{max} 比は 103%（90%CI：100%～107%），AUC_{inf} の幾何平均値の比は 99%（90%CI：93%～105%）であり，バイオアベイラビリティに食事による影響は認められなかった。これらの結果から，ベンラファキシン ER カプセル投与後の薬物動態に高脂肪食の影響は認められないと考えられた。

Table 18. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 150 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)
空腹時	89.3 ± 55.5 79.8	6.1 ± 0.5 6.1	10.3 ± 4.3 9.5	1643 ± 2209 1150	1834 ± 2511 1277	1.83 ± 1.07 1.48	22.7 ± 10.7 20.3
食後	89.7 ± 57.3 79.2	6.5 ± 2.3 6.2	10.5 ± 3.7 9.9	1667 ± 2431 1113	1877 ± 2752 1266	1.84 ± 1.05 1.49	24.3 ± 12.6 21.4

上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
n=15（空腹時投与の 3 時間 5 分後に嘔吐した症例 1 例を集計から除外した。）
引用：総括報告書（145-US 試験：5.3.1.1.4） Table 5

Table 19. 空腹時または食後（高脂肪食）にベンラファキシン ER 150 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F/f_m (L/hr/kg)	V_z/F/f_m (L/kg)
空腹時	150.9 ± 57.6 134.4	11.5 ± 4.0 11.0	13.1 ± 3.3 12.7	4238 ± 1271 3943	4418 ± 1277 4142	0.52 ± 0.40 0.46	11.1 ± 13.8 8.4
食後	154.4 ± 56.3 139.0	12.0 ± 4.0 11.5	13.7 ± 4.7 13.2	4143 ± 1252 3831	4331 ± 1208 4106	0.50 ± 0.30 0.46	11.6 ± 15.0 8.8

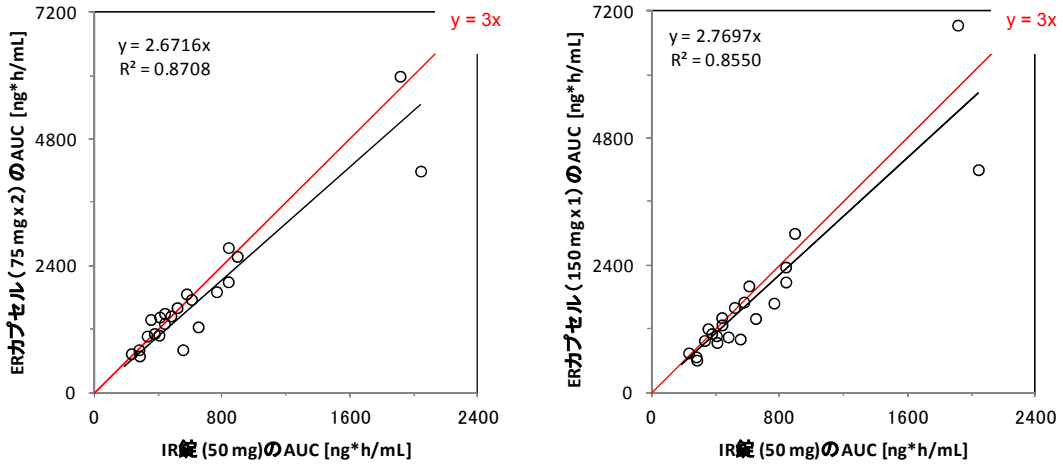
上段：算術平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
n=15（空腹時投与の 3 時間 5 分後に嘔吐した症例 1 例を集計から除外した。）
引用：総括報告書（145-US 試験：5.3.1.1.4） Table 9

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. バイオアベイラビリティ

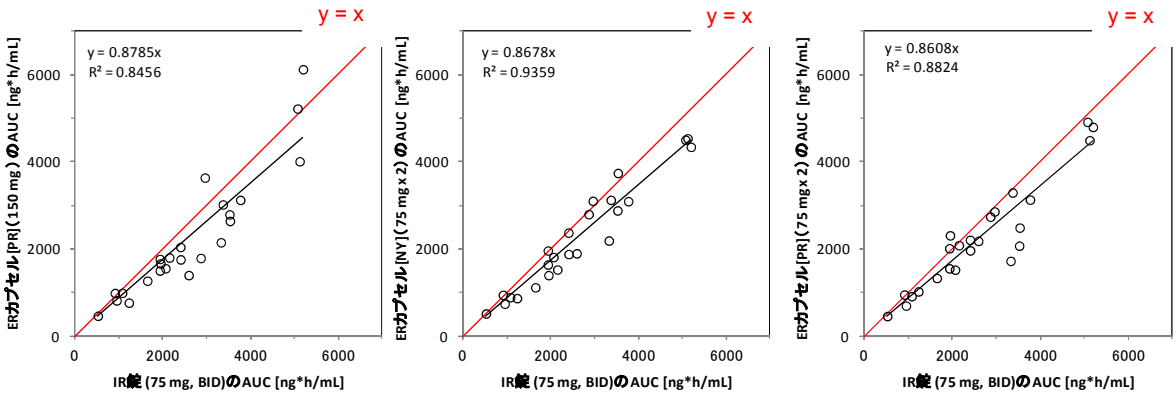
相対バイオアベイラビリティの検討を行った 2 試験（143-UK 試験：5.3.1.2.1，136-US 試験：5.3.1.2.2）ではベンラファキシン ER 投与後におけるベンラファキシンおよび ODV の AUC は，同量のベンラファキシン IR 投与後の 87%～99%に相当する AUC が得られている。143-UK 試験と 136-US 試験の AUC の個別データの散布図を Figure 3 と Figure 4 にそれぞれ示した。

Figure 3.　ベンラファキシン IR 錠と ER カプセルの AUC の関係（143-UK 試験）



引用：総括報告書（143-UK：5.3.1.2.1）Table 7

Figure 4.　ベンラファキシン IR 錠と ER カプセルの AUC の関係（136-US 試験）



引用：総括報告書（136-UK：5.3.1.2.2）Table 8

143-UK 試験, 136-US 試験のいずれにおいても, ベンラファキシン IR の AUC とベンラファキシン ER の AUC には相関関係が認められた。143-UK 試験におけるベンラファキシン IR の AUC_{inf} に対するベンラファキシン ER の AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は, いずれも生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であった。136-US 試験ではベンラファキシン IR の AUC_{24} に対するベンラファキシン ER の AUC_{24} の幾何平均値の比は 87%～90%であり, ベンラファキシン IR の AUC_{24} がベンラファキシン ER の AUC_{24} と比べて低めとなっていたが, 幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性基準の範囲内であった（Table 20）。

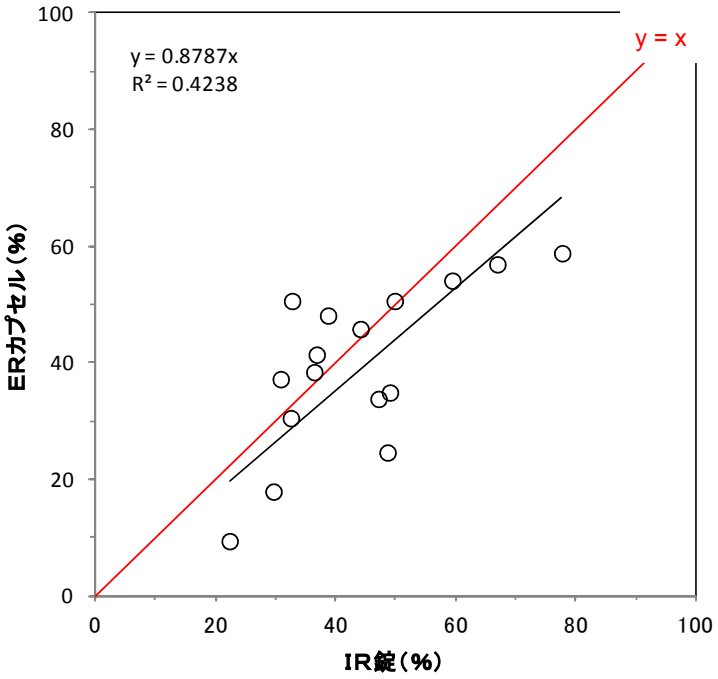
Table 20. ベンラファキシン IR 錠に対する ER カプセルの相対バイオアベイラビリティ

試験	評価パラメータ	標準製剤	被験製剤	ベンラファキシン	ODV
143-UK（単回）	AUC_{inf}	IR 錠 50 mg	ER カプセル，75 mg × 2（ER 50 mg 相当に補正）	94% (87%~101%)	88% (84%~93%)
			ER カプセル，150 mg（ER 50 mg 相当に補正）	90% (83%~96%)	90% (86%~95%)
136-US（反復）	AUC_{24}	IR 錠 75 mg 1 日 2 回	ER カプセル，NY 製 75 mg × 2，1 日 1 回	90% (86%~95%)	98% (96%~101%)
			ER カプセル，PR 製 75 mg × 2，1 日 1 回	89% (85%~93%)	98% (96%~101%)
			ER カプセル，PR 製 150 mg，1 日 1 回	87% (82%~91%)	99% (96%~102%)

上段：幾何平均値の比，下段：90%CI
引用：総括報告書（143-UK 試験：5.3.1.2.1） Table 6.1.1A, Table 6.1.2A；総括報告書（136-US 試験：5.3.1.2.2） Table 9, Table 17

また，静脈内投与後の AUC との比較による絶対バイオアベイラビリティ試験（144-FR 試験：5.3.1.1.2）のベンラファキシン IR およびベンラファキシン ER の絶対バイオアベイラビリティについて個別データを散布図として Figure 5 に示した。

Figure 5. ベンラファキシン IR 錠と ER カプセルの絶対 BA の関係（144-FR 試験）



引用：総括報告書（144-FR：5.3.1.1.2） Table 4

ベンラファキシン IR とベンラファキシン ER の絶対バイオアベイラビリティには相関関係が認められた（r^2=0.4238）。ベンラファキシン IR とベンラファキシン ER における絶対バイオアベイラビリティ（%）の平均値（±標準偏差）は，それぞれ 43.9±14.7 と 39.6±14.1 と同様の値を示した。

これらの試験の結果から，ベンラファキシン IR とベンラファキシン ER のバイオアベイラビリティはほぼ同様であると考えられる。

3.2. 食事の影響

日本および米国で実施した臨床試験（156-JA 試験：5.3.3.1.2，138-US 試験：5.3.1.1.3，145-US 試験：5.3.1.1.4）から得られたベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg 単回経口投与後におけるベンラファキシンおよび ODV の C_{max}，AUC_{inf}および T_{max} を Table 21 に示した。試験間で AUC_{inf} の平均値に違いがみられたが，試験内では食事の有無による違いはほとんどみられなかった。試験間での平均 AUC_{inf} の違いは個体間変動が大きいことに由来すると考えられ，同一被験者内での食事の有無による変動は相対的に小さいと推測された（Table 22）。これらの結果から，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は食事による影響をほとんど受けないと考えられる。

Table 21. 空腹時または食後にベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ

試験	条件	ベンラファキシン			ODV		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max}[a] (ng/mL)	AUC_{inf}[a] (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)
156-JA 試験 n=6	ER 75 mg（空腹時）	33 ± 15	505 ± 257	6.0 ± 0.0	98 ± 19	2462 ± 391	8.0 ± 1.3
	ER 75 mg（食後）	38 ± 14	500 ± 208	4.7 ± 1.0	96 ± 22	2534 ± 562	8.7 ± 1.6
138-US 試験 n=12	ER 75 mg（空腹時）	45 ± 16	841 ± 296	6.5 ± 1.2	65 ± 18	1967 ± 609	10.7 ± 2.2
	ER 75 mg（高脂肪食後）	45 ± 14	797 ± 248	6.7 ± 1.6	69 ± 18	1982 ± 565	11.0 ± 2.0
145-US 試験 n=15	ER 150 mg（空腹時）	89 ± 56	1834 ± 2511	6.1 ± 0.5	151 ± 58	4418 ± 1277	11.5 ± 4.0
	ER 150 mg（高脂肪食後）	90 ± 57	1877 ± 2752	6.5 ± 2.3	154 ± 56	4331 ± 1208	12.0 ± 4.0

算術平均値±標準偏差
[a] 156-JA のデータは未変化体換算量として表記
引用： Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験：5.3.3.1.2） Table 2, Table 3；総括報告書（138-US 試験：5.3.1.1.3） Table 5, Table 9；総括報告書（145-US 試験：5.3.1.1.4） Table 5, Table 9

Table 22. 空腹時または食後にベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンおよび ODV の AUC_{inf} および AUC_{inf} の比の変動係数

試験	ベンラファキシン			ODV		
	空腹時 AUC_{inf}	食後 AUC_{inf}	比*	空腹時 AUC_{inf}	食後 AUC_{inf}	比*
156-JA 試験 ER 75 mg (n=6)	50.9%	41.6%	19.5%	15.9%	22.2%	12.5%
138-US 試験 ER 75 mg (n=12)	35.2%	31.1%	18.0%	31.0%	28.5%	15.3%
145-US 試験 ER 150 mg (n=15)	136.9%	146.6%	15.7%	28.9%	27.9%	13.5%

* 空腹時 AUC_{inf} に対する食後 AUC_{inf} の比

引用： Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験 : 5.3.3.1.2） Appendix 5 ; 総括報告書（138-US 試験 : 5.3.1.1.3） Table 5, Table 9 ; 総括報告書（145-US 試験 : 5.3.1.1.4） Table 5, Table 9

4. 付録

Table 23. 製剤とそれを使用した臨床試験の一覧

製剤	カプセルの色（頭部／胴部）	使用した臨床試験
12.5 mg IR 錠	-	155-JA
25 mg IR 錠	-	155-JA
37.5 mg IR 錠	-	140-US，155-JA
18.75 mg ER カプセル	白色／白色	219-JA
37.5 mg ER カプセル	淡灰色／淡紅色	153-JA，156-JA，219-JA，817-JA，818-JA
75 mg ER カプセル	淡紅色／淡紅色	153-JA，156-JA，219-JA，817-JA，818-JA，B2411263，B2411264
18.75 mg ER[redacted]	灰色／灰色	220-JA，816-JA
37.5 mg ER[redacted]	灰色／灰色	220-JA，816-JA，B2411263，B2411264
75 mg ER カプセル	灰色／灰色	220-JA，816-JA

Table 24. バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類, 平均年齢（範囲）	投与方法 剤型 用量 投与経路 [ロット/batch 番号]	パラメータの算術平均値±標準偏差（上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV）				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
127-US	IR 37.5 mg × 1T 1 日 2 回と Formation 1, 2, 3 75 mg × 1T 1 日 1 回の相対バイオアベイラビリティの比較	無作為化, 非盲検, 4 期クロスオーバー	16 例（16/0）健康成人 29 歳（20~35）	IR 37.5 mg × 1T 1 日 2 回 1 日間経口 [2TCC]	76 ± 26	2.3 ± 1.2	1167 ± 590	6.4 ± 2.4	5.3.1.1.1
					87 ± 25	3.5 ± 1.7	2328 ± 713	10.4 ± 2.0	
				Formulation 1 75 mg × 1T 1 日 1 回 単回経口 [2TJN]	47 ± 17	7.3 ± 2.3	964 ± 415	11.8 ± 2.8	
					73 ± 16	12.0 ± 2.8	2290 ± 432	13.1 ± 3.3	
				Formulation 2 75 mg × 1T 1 日 1 回 単回経口 [2TJP]	58 ± 22	6.3 ± 1.0	1056 ± 529	9.9 ± 1.7	
					74 ± 21	11.8 ± 2.9	2208 ± 583	12.2 ± 2.3	
				Formulation 3 75 mg × 1T 1 日 1 回 単回経口 [2TJQ]	65 ± 25	5.4 ± 1.5	979 ± 428	9.6 ± 2.1	
					83 ± 20	8.7 ± 2.2	2223 ± 382	11.8 ± 2.0	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類，平均年齢（範囲）	投与方法 剤型 用量 投与経路 [ロット/batch 番号]	パラメータの算術平均値±標準偏差（上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV）					試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	F (%)	
144-FR	単回投与 IR 錠, ER カプセルの絶対バイオアベイラビリティの比較	無作為化，プラセボ対照，二重盲検，4 期クロスオーバー	16 例（16/0）健康成人 23 歳（19~27）	IV infusion 10 mg（30 分）単回静脈内投与 [4TCE]	66 ± 17	0.5 ± 0.1	182 ± 73	5.0 ± 3.9	100	5.3.1.1.2
					18 ± 6	4.4 ± 2.4	401 ± 292	14 ± 12	—	
				IR 50 mg×1T 単回経口 [4WES]	68 ± 22	2.8 ± 0.8	414 ± 293	4.1 ± 2.1	44±15	
					120 ± 44	3.2 ± 1.0	1887 ± 581	13 ± 7	—	
				ER 75 mg×1C 単回経口 [4TBL]	36 ± 15	5.8 ± 1.6	564 ± 395	9.1 ± 5.1	40±14	
					79 ± 20	8.3 ± 2.0	2196 ± 538	15 ± 5	—	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類, 平均年齢（範囲）	投与方法 剤型 用量 投与経路 [ロット/batch 番号]	パラメータの算術平均値±標準偏差（上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV）				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
143-UK	単回投与 IR 錠, ER カプセルの相対バイオアベイラビリティの比較	無作為化, 非盲検, 3 期クロスオーバー	24 例（12/12）健康成人 26 歳（19~38）	IR 50 mg × 1T 単回経口 [4WES]	82 ± 28	3.0 ± 1.4	625 ± 470	5.0 ± 3.2	5.3.1.2.1
					120 ± 30	5.5 ± 3.4	1758 ± 494	9.6 ± 2.5	
				ER 75 mg × 2C 単回経口 [3THV]	107 ± 42	6.1 ± 1.5	1775 ± 1206	11.8 ± 6.9	
					163 ± 53	10.5 ± 3.0	4516 ± 1523	13.2 ± 3.3	
				ER 150 mg × 1C 単回経口 [3TJB]	101 ± 36	5.7 ± 1.5	1777 ± 1423	10.3 ± 4.4	
					167 ± 49	12.3 ± 9.2	4787 ± 1551	14.6 ± 4.2	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類，平均年齢（範囲）	投与方法 剤型 用量 投与経路 [ロット/batch 番号]	パラメータの算術平均値±標準偏差（上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV）				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
136-US	反復投与（4 日間）ER 75 mg × 2C，ER 150 mg × 1C，IR 75 mg × 2T の相対バイオアベイラビリティの比較	無作為化，非盲検，4 期クロスオーバー	24 例（12/12）健康成人 28 歳（18~44）	ER（NY）75 mg × 2C 1 日 1 回 反復経口 [3THV]	155 ± 71	5.4 ± 1.4	2246 ± 1216	14.6 ± 5.5	5.3.1.2.2
					256 ± 108	7.8 ± 2.4	5036 ± 2115	22.5 ± 8.0	
				ER（PR）75 mg × 2C 1 日 1 回 反復経口 [4TBL]	157 ± 71	5.8 ± 1.6	2240 ± 1218	22.6 ± 34.1	
					266 ± 105	9.2 ± 2.7	5019 ± 2055	22.8 ± 10.9	
				ER（PR）150 mg × 1C 1 日 1 回 反復経口 [3TJB]	149 ± 79	5.4 ± 1.1	2222 ± 1403	16.5 ± 11.0	
					260 ± 109	9.0 ± 2.6	5052 ± 2087	20.9 ± 8.0	
				IR 75 mg × 1C 1 日 2 回 反復経口 [1TBX]	225 ± 86	2.0 ± 0.7	2604 ± 1325	6.4 ± 2.0	
					290 ± 117	3.1 ± 1.5	5402 ± 2131	18.1 ± 10.0	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類，平均年齢（範囲）	投与方法 剤型 用量 投与経路 [ロット/batch 番号]	パラメータの算術平均値±標準偏差（上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV[a]）				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
156-JA	単回投与 ER 37.5 mg × 1C ER 75 mg × 1C ER 75 mg × 2C ER 75 mg × 3C 薬物動態の検討 ER 75 mg × 1C 食事の影響の検討	無作為化，プラセボ対照，二重盲検， （食事の影響）2 期クロスオーバー	延べ 32 例 （32/0） 健康成人 23 歳 （20~26） 食事の影響 6 例 （6/0） 健康成人 24 歳 （21~26）	（空腹） ER 37.5 mg × 1C 単回経口 [9510513]	12.03 ± 7.373	6.00 ± 0.000	206.18 ± 177.730	9.322 ±3.2554	5.3.3.1.2
					54.17 ± 6.086	8.67 ± 1.033	1315.58 ± 311.039	11.788 ± 3.2263	
				（空腹） ER 75 mg × 1C 単回経口 [3THV1K]	33.38 ± 14.832	6.00 ± 0.000	504.82 ± 257.156	7.941 ± 2.2923	
					98.02 ± 18.908	8.00 ± 1.265	2462.27 ± 390.579	12.279 ± 2.0574	
				（空腹） ER 75 mg × 2C 単回経口 [3THV1K]	88.72 ± 64.768	6.33 ± 1.506	1830.30 ± 1752.905	9.718 ± 2.4865	
					175.66 ± 41.908	9.33 ± 2.066	4597.51 ± 995.437	11.053 ± 2.6982	
				（空腹） ER 75 mg × 3C 単回経口 [3THV1K]	100.68 ± 20.249	6.00 ± 1.265	1471.12 ± 237.579	7.600 ± 1.5540	
					321.87 ± 22.360	8.67 ± 1.633	8253.65 ± 547.385	11.729 ± 1.0739	
				（食後） ER 75 mg × 1C 単回経口 [3THV1K]	37.53 ± 14.072	4.67 ± 1.033	500.06 ± 208.180	7.609 ± 0.8388	
					96.37 ± 21.550	8.67 ± 1.633	2534.02 ± 562.474	13.294 ± 1.8367	

[a] 未変化体換算量として表記

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）被験者の種類, 平均年齢（範囲）	投与方法 剤型 用量 投与経路 [ロット/batch 番号]	パラメータの算術平均値±標準偏差（上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV）				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
138-US	ER 75 mg × 1C 空腹時または高脂肪食下での食事の影響の検討	無作為化, 非盲検, 2 期クロスオーバー	12 例（12/0）健康成人 30 歳（19~40）	（空腹）ER 75 mg × 1C 単回経口 [3THV]	45.1 ± 15.5	6.5 ± 1.2	841 ± 296	11.4 ± 3.0	5.3.1.1.3
					64.6 ± 17.8	10.7 ± 2.2	1967 ± 609	12.9 ± 2.8	
				（高脂肪食）ER 75 mg × 1C 単回経口 [3THV]	44.5 ± 13.5	6.7 ± 1.6	797 ± 248	10.6 ± 3.0	
					68.8 ± 18.3	11.0 ± 2.0	1982 ± 565	11.9 ± 2.0	
145-US	ER 150 mg × 1C 空腹時または高脂肪食下での食事の影響の検討	無作為化, 非盲検, 2 期クロスオーバー	16 例（13/3）健康成人 32 歳（20~44）	（空腹）ER 150 mg × 1C 単回経口 [3TJB1]	89.3 ± 55.5	6.1 ± 0.5	1834 ± 2511	10.3 ± 4.3	5.3.1.1.4
					150.9 ± 57.6	11.5 ± 4.0	4418 ± 1277	13.1 ± 3.3	
				（高脂肪食）ER 150 mg × 1C 単回経口 [3TJB1]	89.7 ± 57.3	6.5 ± 2.3	1877 ± 2752	10.5 ± 3.7	
					154.4 ± 56.3	12.0 ± 4.0	4331 ± 1208	13.7 ± 4.7	

Table 25.　ベンラファキシンと ODV の T_{max} の中央値と範囲

試験	群	ベンラファキシン			ODV		
		最小値	中央値	最大値	最小値	中央値	最大値
127-US	IR, 37.5 mg	1.0	2.0	4.0	1.0	4.0	8.0
	Formulation 1, 75 mg	4.0	6.0	12.0	6.0	12.0	16.0
	Formulation 2, 75 mg	4.0	6.0	8.0	8.0	10.0	20.0
	Formulation 3, 75 mg	4.0	6.0	8.0	6.0	8.0	14.0
144-FR	IV, 10 mg	0.3	0.5	0.5	1.0	4.0	8.0
	IR, 50 mg	1.5	3.0	4.0	1.5	3.0	6.0
	ER, 75 mg	3.0	6.0	8.0	6.0	8.0	12.0
143-UK	IR, 50 mg	1.0	4.0	6.0	0.5	4.0	16.0
	ER, 75 mg×2C	4.0	6.0	8.0	6.0	10.0	16.0
	ER, 150 mg×1C	1.0	6.0	10.0	6.0	10.0	48.0
136-US	ER (NY), 75 mg×2C	2.0	6.0	8.0	4.0	8.0	12.0
	ER (PR), 75 mg×2C	4.0	6.0	10.0	4.0	8.0	16.0
	ER (PR), 150 mg×1C	4.0	6.0	8.0	4.0	8.0	14.0
	IR, 75 mg 1日2回	1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	6.0
156-JA	ER, 37.5 mg (空腹)	6.0	6.0	6.0	8.0	8.0	10.0
	ER, 75 mg (空腹)	6.0	6.0	6.0	6.0	8.0	10.0
	ER, 150 mg (空腹)	4.0	6.0	8.0	6.0	10.0	12.0
	ER, 225 mg (空腹)	4.0	6.0	8.0	8.0	8.0	12.0
	ER, 75 mg (食後)	4.0	4.0	6.0	6.0	9.0	10.0
138-US	ER, 75 mg (空腹)	4.0	6.0	8.0	8.0	10.0	14.0
	ER, 75 mg (高脂肪食)	4.0	6.0	10.0	8.0	11.0	14.0
145-US	ER, 150 mg (空腹)	6.0	6.0	8.0	8.0	10.0	24.0
	ER, 150 mg (高脂肪食)	4.0	6.0	14.0	8.0	10.0	24.0

引用：臨床試験の総括報告書

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 11
本項で使用する用語･略語 15
1. 背景および概観 17
1.1. ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験 17
1.1.1. ベンラファキシンおよび ODV のタンパク結合 17
1.1.2. CYP2D6 によるベンラファキシンの立体選択的代謝 17
1.1.3. 酵素阻害 17
1.1.4. 代謝に基づく薬物相互作用 17
1.2. 臨床薬理試験 17
1.2.1. 日本人健康被験者における薬物動態 17
1.2.2. 外国人健康被験者における薬物動態 17
1.2.3. 内因性要因の検討 17
1.2.3.1. 腎機能障害患者における薬物動態 18
1.2.3.2. 肝機能障害患者における薬物動態 18
1.2.3.3. 年齢および性別の薬物動態への影響 18
1.2.3.4. CYP2D6 表現型による薬物動態への影響 18
1.2.4. 外因性要因の検討 18
1.2.4.1. 投与時間の薬物動態への影響 18
1.2.4.2. 食事の薬物動態への影響 18
1.2.5. 薬物相互作用 19
1.2.5.1. ジアゼパムとの薬物相互作用 19
1.2.5.2. カルバマゼピンとの薬物相互作用 19
1.2.5.3. アルプラゾラムとの薬物相互作用 19
1.2.5.4. ケトコナゾールとの薬物相互作用（文献報告） 19
1.2.5.5. シメチジンとの薬物相互作用 19
1.2.5.6. メトプロロールとの薬物相互作用 19
1.2.5.7. イミプラミンとの薬物相互作用 19
1.2.5.8. リスペリドンとの薬物相互作用 19
1.2.5.9. インジナビルとの薬物相互作用（文献報告） 19
1.2.5.10. ハロペリドールとの薬物相互作用 20
1.2.5.11. トルブタミドとの薬物相互作用 20
1.2.5.12. カフェインとの薬物相互作用 20

1.2.5.13. リチウムとの薬物相互作用 20
1.2.5.14. エタノールとの薬物相互作用 20
1.2.5.15. デキストロメトルファンとの薬物相互作用 20
2. 個々の試験結果の要約 22
2.1. ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験 22
2.1.1. ベンラファキシンおよび ODV のタンパク結合率 22
2.1.2. CYP2D6 によるベンラファキシンの立体選択的代謝 22
2.1.3. 酵素阻害 22
2.1.4. 代謝に基づく薬物相互作用 23
2.2. 健康被験者での薬物動態 23
2.2.1. 日本人健康男性におけるベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態 23
2.2.2. 日本人健康男性におけるベンラファキシン ER 単回投与時の薬物動態 24
2.2.3. 日本人健康男性におけるベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg，1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の薬物動態 27
2.2.4. 海外健康成人におけるベンラファキシン ER 単回経口投与時の薬物動態 29
2.2.5. 放射性標識ベンラファキシンによるマスバランス試験 30
2.2.6. 海外健康成人男性におけるベンラファキシン定速静脈内単回投与時の薬物動態 31
2.3. 内因性要因の検討 32
2.3.1. 腎機能障害患者におけるベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態 32
2.3.2. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態 34
2.3.3. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン IR 経口投与および定速静脈内投与時の薬物動態 35
2.3.3.1. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン IR 経口投与時の薬物動態 35
2.3.3.2. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン静脈内投与時の薬物動態 37
2.3.4. ベンラファキシン IR 単回投与および反復投与後の薬物動態への年齢および性別の影響 40
2.3.4.1. ベンラファキシン IR 単回投与後の薬物動態への年齢および性別の影響 40
2.3.4.2. ベンラファキシン IR 反復投与後の薬物動態への年齢および性別の影響 41
2.3.5. 大うつ病性障害外来患者を対象にベンラファキシン IR またはベンラファキシン ER を 75～150 mg/日 12 週間経口投与したときの薬物動態における年齢，体重および性別の影響 42

2.3.6. ベンラファキシン IR 単回投与（37.5 mg）および反復投与（37.5 mg および 75 mg，1 日 2 回）時の薬物動態への CYP2D6 表現型による影響 43
2.3.7. ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与および ODV コハク酸塩の徐放性製剤 100 mg 単回投与時の薬物動態における CYP2D6 表現型による影響 49
2.3.8. 日本人大うつ病性障害の患者におけるベンラファキシン ER 反復投与時（75 mg 固定用量または 75～225 mg 可変用量）の薬物動態における CYP2D6 の影響 53
2.4. 外因性要因の検討 55
2.4.1. 海外健康男性被験者におけるベンラファキシン ER 75 mg，1 日 1 回 4 日間反復経口投与時の薬物動態における投与時間の影響 55
2.4.2. 日本人健康男性におけるベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時の食事の影響 57
2.5. 薬物相互作用 57
2.5.1. ジアゼパムとの薬物相互作用 57
2.5.2. カルバマゼピンとの薬物相互作用 58
2.5.3. アルプラゾラムとの薬物相互作用 61
2.5.4. ケトコナゾールとの薬物相互作用（文献報告） 63
2.5.5. シメチジンとの薬物相互作用 64
2.5.6. メトプロロールとの相互作用 66
2.5.7. イミプラミンとの薬物相互作用 68
2.5.8. リスペリドンとの薬物相互作用 73
2.5.9. インジナビルとの薬物相互作用（文献報告） 75
2.5.10. ハロペリドールとの薬物相互作用 77
2.5.11. トルブタミドとの相互作用 78
2.5.12. カフェインとの薬物相互作用 80
2.5.13. リチウムとの薬物相互作用 81
2.5.14. エタノール（飲酒）との薬物相互作用 83
2.5.15. デキストロメトルファンとの薬物相互作用 85
2.6. 乳汁中への移行（文献報告） 85
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 86
3.1. ベンラファキシンの代謝経路の推定 86
3.1.1. CYP2D6 活性別のベンラファキシンの薬物動態と民族差の影響 86
3.1.1.1. CYP2D6 の活性が高い場合 86
3.1.1.2. CYP2D6 の活性が低い場合 88
3.1.1.3. CYP2D6 遺伝子多型の民族差による影響 89
3.2. ベンラファキシン ER 反復投与時の蓄積性の評価 99

3.3. ベンラファキシン ER 単回投与時の薬物動態パラメータの国内および海外データの比較 101
3.4. ベンラファキシン ER 反復投与時の薬物動態パラメータの国内および海外データの比較 103
3.5. 腎機能障害患者に対するベンラファキシンの薬物動態 105
3.5.1. 腎機能障害患者におけるベンラファキシン ER の臨床推奨用量 106
3.5.1.1. コンパートメントモデルに基づく考察（腎機能障害患者） 106
3.5.1.2. 生理学的薬物動態モデルに基づく考察（腎機能障害患者） 111
3.6. 肝機能障害患者に対するベンラファキシンの薬物動態 115
3.6.1. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン ER の臨床推奨用量 116
3.6.1.1. コンパートメントモデルに基づく考察（肝機能障害患者） 116
3.6.1.2. 生理学的薬物動態モデルに基づく考察（肝機能障害患者） 124
3.7. 母集団薬物動態解析 137
4. 特別な試験 144
4.1. 心電図 QT/QTc 間隔への影響 144
4.1.1. 非臨床試験結果 144
4.1.2. 国内外臨床試験における心電図 QT/QTc 間隔 144
4.1.2.1. 投与量による検討 144
4.1.2.2. 国内外のうつ病患者における血漿中濃度と QT 間隔の関係の検討 168
4.1.3. 国内外臨床試験における 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 171
4.1.4. 外国製造販売後安全性情報における 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 175
4.1.5. 総括 176
5. 付録 177
6. 引用文献 204

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床薬理試験一覧 21
Table 2. ベンラファキシンのラセミ体，R 体，S 体および NDV によるデキストロメトロファンの O-脱アルキル化（CYP2D6）阻害の K_i 値（n=1～5／濃度，平均値） 22
Table 3. ベンラファキシン IR 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 23
Table 4. ベンラファキシン IR 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータ 24
Table 5. ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 25
Table 6. ベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータ 26

Table 7. ベンラファキシン ER を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 28
Table 8. ベンラファキシン ER を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの ODV の薬物動態パラメータ 29
Table 9. ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 29
Table 10. ベンラファキシンの薬物動態パラメータにおけるパワーモデルの解析結果 30
Table 11. ベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータ 30
Table 12. ODV の薬物動態パラメータにおけるパワーモデルの解析結果 30
Table 13. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg 投与後の薬物動態パラメータ 30
Table 14. ベンラファキシン静脈内投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 32
Table 15. ベンラファキシン静脈内投与後の ODV の薬物動態パラメータ 32
Table 16. 腎機能障害患者, 維持透析患者および健康成人にベンラファキシン IR (50 mg) を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 33
Table 17. 腎機能障害患者, 維持透析患者および健康成人にベンラファキシン IR (50 mg) を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ 33
Table 18. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（25 mg）単回経口投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 34
Table 19. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（25 mg）単回経口投与後の ODV の薬物動態パラメータ 34
Table 20. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（肝機能障害患者：37.5 mg，健康成人：75 mg）を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 36
Table 21. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（肝機能障害患者：37.5 mg，健康成人：75 mg）を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ 36
Table 22. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン静脈内投与（肝機能障害患者 : 5 mg，健康成人 : 10 mg）したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ 37
Table 23. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン静脈内投与（肝機能障害患者：5 mg，健康成人：10 mg）したときの ODV の薬物動態パラメータ 37
Table 24. ベンラファキシン IR 50 mg 単回投与後におけるベンラファキシンの薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較 40
Table 25. ベンラファキシン IR 50 mg 単回投与後における ODV の薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較 41
Table 26. ベンラファキシン IR 50 mg，1 日 3 回反復経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較 41
Table 27. ベンラファキシン IR 50 mg，1 日 3 回反復経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較 42
Table 28. 母集団薬物動態解析に組み入れられた大うつ病性障害外来患者の患者背景 43

Table 29. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響 44
Table 30. CYP2D6 Extensive Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 44
Table 31. CYP2D6 Poor Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 45
Table 32. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの ODV の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響 45
Table 33. CYP2D6 Extensive Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別の ODV の薬物動態パラメータ 46
Table 34. CYP2D6 Poor Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別の ODV の薬物動態パラメータ 46
Table 35. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの NDV の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響 47
Table 36. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの NODV の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響 47
Table 37. ベンラファキシン IR を反復投与したときの，定常状態における未変化体および各代謝物の非抱合体および抱合体の尿中排泄率 48
Table 38. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの総活性体（ベンラファキシン+ODV）の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響 49
Table 39. CYP2D6 遺伝子型による活性分類（901-US 試験） 49
Table 40. 外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの血漿中ベンラファキシンの薬物動態パラメータ［CYP2D6 表現型別］ 50
Table 41. 外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの血漿中 ODV の薬物動態パラメータ［CYP2D6 表現型別］ 51
Table 42. 外国人健康被験者に DVS SR 100 mg を単回投与したときの血漿中 ODV の薬物動態パラメータ［CYP2D6 表現型別］ 52
Table 43. 日本人うつ病患者における CYP2D6 遺伝子多型発現率（B2411263 試験） 53
Table 44. CYP2D6 遺伝子型のアレル頻度に基づく活性発現頻度 54
Table 45. 第 8 週あるいは中止時におけるベンラファキシンと ODV の定常状態におけるトラフ濃度（C_{trough}）の要約統計量 54
Table 46. 午前または午後にベンラファキシン ER 75 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ 56
Table 47. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびジアゼパム（10 mg）併用投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ 57
Table 48. ジアゼパム（10 mg）の単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータ 58
Table 49. ジアゼパム（10 mg）の単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のジアゼパム脱メチル体（DMD）の薬物動態パラメータ 58

Table 50. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびカルバマゼピン（400 mg/日）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 59
Table 51. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびカルバマゼピン（400 mg/日）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ 60
Table 52. カルバマゼピン（400 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のカルバマゼピンの薬物動態パラメータ 60
Table 53. カルバマゼピン（400 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のカルバマゼピンエポキシド体の薬物動態パラメータ 61
Table 54. アルプラゾラム（2 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のアルプラゾラムの薬物動態パラメータ 62
Table 55. アルプラゾラム（2 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のアルプラゾラム，アルプラゾラムの α-水酸化体および 4-水酸化体の投与後 72 時間までの累積尿中排泄率 62
Table 56. ベンラファキシンとの相互作用試験におけるアルプラゾラムの薬物動態パラメータ 63
Table 57. ベンラファキシン IR（50 mg）単独投与時およびケトコナゾール（200 mg/日）併用投与時におけるベンラファキシンの薬物動態パラメータ 64
Table 58. ベンラファキシン IR（50 mg）単独投与時およびケトコナゾール（200 mg/日）併用投与時のベンラファキシン代謝物の薬物動態パラメータ 64
Table 59. ベンラファキシン IR （150 mg/日）単独投与時およびシメチジン（800 mg）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 65
Table 60. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびシメチジン（800 mg）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ 66
Table 61. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびメトプロロール（100 mg/日）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 67
Table 62. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびメトプロロール（100 mg/日）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ 67
Table 63. メトプロロール（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のメトプロロールの薬物動態パラメータ 67
Table 64. メトプロロール（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のメトプロロール α-水酸化体の薬物動態パラメータ 68
Table 65. ベンラファキシンおよびイミプラミンの投与スケジュール 69
Table 66. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 69
Table 67. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ 70
Table 68. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時の NDV の薬物動態パラメータ 70
Table 69. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時の NODV の薬物動態パラメータ 71

Table 70. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のイミプラミンの薬物動態パラメータ 71
Table 71. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のイミプラミン 2-水酸化体の薬物動態パラメータ 72
Table 72. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のデシプラミンの薬物動態パラメータ 72
Table 73. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のデシプラミン 2-水酸化体の薬物動態パラメータ 73
Table 74. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のリスペリドンの薬物動態パラメータ 74
Table 75. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のリスペリドン 9-水酸化体の薬物動態パラメータ 74
Table 76. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のリスペリドン総活性体の薬物動態パラメータ 74
Table 77. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時におけるリスペリドンおよびリスペリドン 9-水酸化体の投与後 96 時間後までの累積尿中排泄量 75
Table 78. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびインジナビル（800 mg）併用投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータの平均値 75
Table 79. インジナビル（800 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のインジナビルの薬物動態パラメータの平均値 76
Table 80. ベンラファキシン ER（75 mg/日）およびデスベンラファキシン徐放性製剤（50 mg/日）反復投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ 76
Table 81. インジナビル（800 mg）単独投与時（1 日目）およびベンラファキシン ER（75 mg/日）併用投与時（12 日目）のインジナビルの薬物動態パラメータ 77
Table 82. インジナビル（800 mg）単独投与時（1 日目）およびデスベンラファキシン徐放性製剤（50 mg/日）併用投与時（12 日目）のインジナビルの薬物動態パラメータ 77
Table 83. ハロペリドール 2 mg 単独単回投与およびベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回反復投与下における併用投与後のハロペリドールの薬物動態パラメータ 78
Table 84. トルブタミド 500 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のトルブタミドの薬物動態パラメータ 79
Table 85. トルブタミド 500 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時におけるトルブタミドのカルボキシル体の薬物動態パラメータ 79
Table 86. トルブタミド 500 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時におけるトルブタミドの水酸化体の尿中回収量 80
Table 87. カフェイン 200 mg 単独単回投与およびベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回反復投与下における併用投与後のカフェインの薬物動態パラメータ 81

Table 88. カフェイン 200 mg 単独単回投与およびベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回反復投与下における併用投与後のカフェイン代謝物の投与後 24 時間までの累積尿中排泄量 81
Table 89. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびリチウム（600 mg）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ 82
Table 90. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびリチウム（600 mg）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ 82
Table 91. リチウム（600 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR （150 mg/日）併用投与時のリチウムの薬物動態パラメータ 83
Table 92. ベンラファキシン IR （150 mg/日）単独投与時およびエタノール（0.5 g/kg）併用投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ 84
Table 93. エタノール（0.5 g/kg）単独投与時およびベンラファキシン IR （150 mg/日）併用投与時のエタノールの薬物動態パラメータ 84
Table 94. ベンラファキシン IR または Fluoxetine 投与時のデキストロメトルファン/デキストロファン尿中濃度比 85
Table 95. CYP2D6 の Extensive Metabolizer あるいは Poor Metabolizer にベンラファキシン IR 1 日 2 回反復投与後の定常状態における C_{max} とラット脳シナプトソームへの 5-HT，NA または DA 再取り込み阻害作用の IC_{50} との濃度比 90
Table 96. CYP2D6 表現型別 HAM-D17 合計点，HAM-D6 合計点，MADRS 合計点のベースラインからの変化量［LOCF］（B2411263 試験） 96
Table 97. CYP2D6 表現型別 HAM-D17 合計点，HAM-D6 合計点，MADRS 合計点のベースラインからの変化量［LOCF］（208-US 試験） 97
Table 98. CYP2D6 表現型別 HAM-D17 合計点，HAM-D6 合計点，MADRS 合計点のベースラインからの変化量［LOCF］（209-US 試験） 97
Table 99. 国内第 3 相プラセボ対照試験における CYP2D6 表現型別の有害事象発現状況［因果関係を問わない］（B2411263 試験） 98
Table 100. 外国プラセボ対照試験における CYP2D6 表現型別の有害事象発現状況［因果関係を問わない］（208-US，209-US 試験） 98
Table 101. ベンラファキシン ER 単回投与（156-JA 試験）と反復投与（153-JA 試験）のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較 100
Table 102. ベンラファキシン ER 単回投与（156-JA 試験）と反復投与（153-US 試験）の ODV の薬物動態パラメータの比較 101
Table 103. 国内試験（156-JA 試験）と海外試験（185-US，901-US 試験）におけるベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較 101
Table 104. 国内試験（156-JA 試験）と海外試験（185-US 試験）におけるベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータの比較 102
Table 105. 国内試験（153-JA 試験）と海外試験（139-US 試験）におけるベンラファキシン ER 75 mg 反復投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較 104
Table 106. 国内試験（153-JA 試験）と海外試験（139-US 試験）におけるベンラファキシン ER 75 mg 反復投与後の ODV の薬物動態パラメータの比較 104

Table 107. 腎機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較 106
Table 108. 腎機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時の ODV の薬物動態パラメータの比較 106
Table 109. 腎機能障害患者における薬物動態推定のためのシミュレーション条件 107
Table 110. 肝機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較 115
Table 111. 肝機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時の ODV の薬物動態パラメータの比較 116
Table 112. 肝機能障害患者における薬物動態推定のためのシミュレーション条件 117
Table 113. 健康成人，軽度および中等度の肝機能障害患者に維持用量として本剤 225 mg/日を投与したときの定常状態における平均薬物動態パラメータの予測値 133
Table 114. 母集団薬物動態解析に使用したデータの背景情報一覧 139
Table 115. フルモデルによる解析結果 140
Table 116. 最終モデル（ベースモデル）による解析結果 141
Table 117. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量 146
Table 118. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析 149
Table 119. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量 152
Table 120. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析 155
Table 121. 外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量 158
Table 122. 外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析 159
Table 123. 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量 160
Table 124. 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析 162
Table 125. 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量 164
Table 126. 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析 166
Table 127. 国内短期投与試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （220-JA，816-JA，817-JA，B2411263 試験） 172
Table 128. 国内長期投与試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （818-JA，B2411264 試験） 172
Table 129. 外国短期可変用量試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （208-US，209-US，211-US，360-CA 試験） 173
Table 130. 外国短期固定用量試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （367-EU 試験） 173
Table 131. 外国長期投与試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （365-EU，369-US，370-US 試験） 174

Table 132. 外国製造販売後安全性情報における QT/QTc 間隔延長および催不整脈関連有害事象 176
Table 133. 薬物動態試験の要約 177
Table 134. 薬物相互作用試験の要約（ベンラファキシンへの影響） 187
Table 135. 薬物相互作用試験の要約（ODV への影響） 191
Table 136. 薬物相互作用試験の要約（併用薬への影響） 195
Table 137. ベンラファキシンと ODV の T_{max} の中央値と範囲 200
Table 138. 光学活性体別ベンラファキシンと ODV の T_{max} の中央値と範囲 202
Table 139. NDV と NODV の T_{max} の中央値と範囲 202
Table 140. 薬物相互作用試験における被験薬およびその代謝物の T_{max} の中央値と範囲 203

LIST OF FIGURES

Figure 1. ベンラファキシン IR 単回投与後のベンラファキシンおよび ODV の平均血漿中濃度推移 23
Figure 2. ベンラファキシン ER の単回投与後のベンラファキシンおよび ODV の平均血漿中濃度推移 24
Figure 3. ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの CL/F 25
Figure 4. ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンと ODV の AUC の分布 26
Figure 5. ベンラファキシン ER, 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の平均血漿中ベンラファキシン濃度推移 27
Figure 6. ベンラファキシン ER, 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の平均血漿中 ODV 濃度推移 28
Figure 7. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR 経口投与（肝機能障害患者 : 37.5 mg，健康成人 : 75 mg）または静脈内投与（肝機能障害患者 : 5 mg，健康成人 : 10 mg）後の平均血漿中ベンラファキシン濃度推移 38
Figure 8. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR 経口投与（肝機能障害患者 : 37.5 mg，健康成人 : 75 mg）または静脈内投与（肝機能障害患者 : 5 mg，健康成人 : 10 mg）後の平均血漿中 ODV 濃度推移 39
Figure 9. 外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回投与したときの血漿中ベンラファキシン濃度中央値の推移［CYP2D6 表現型別］ 50
Figure 10. 外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回投与したときの血漿中 ODV 濃度中央値の推移［CYP2D6 表現型別］ 51
Figure 11. 外国人健康被験者に DVS SR 100 mg を単回投与したときの血漿中 ODV 濃度中央値の推移［CYP2D6 表現型別］ 52
Figure 12. CYP2D6 表現型別の採血直前の投与量とベンラファキシンおよび ODV のトラフ濃度（C_{trough}）合計値の平均値との関係（B2411263 試験） 55
Figure 13. 午前または午後にベンラファキシン ER 75 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した後のベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度推移 56

Figure 14. ヒトにおけるベンラファキシンの推定代謝経路 86
Figure 15. ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）と絶対バイオアベイラビリティ（F）の関係（144-FR 試験） 88
Figure 16. CYP2D6 の活性別ベンラファキシン IR 反復投与下におけるセロトニンの推定再取り込み阻害プロファイル 92
Figure 17. CYP2D6 の活性別ベンラファキシン IR 反復投与下におけるノルアドレナリンの推定再取り込み阻害プロファイル 93
Figure 18. CYP2D6 の活性別ベンラファキシン IR 反復投与下におけるドパミンの推定再取り込み阻害プロファイル 94
Figure 19. ベンラファキシン ER 1 日 1 回反復経口投与後の ODV の平均血漿中濃度推移 99
Figure 20. ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）の個別データと平均 103
Figure 21. ベンラファキシン ER 75 mg 反復投与後のベンラファキシンと ODV の AUC の関係（153-JA，139-US 試験） 105
Figure 22. 腎機能正常患者と腎機能障害患者，維持透析患者におけるベンラファキシン ER 反復投与後の推定血漿中濃度 108
Figure 23. 腎機能正常患者と腎機能障害患者，維持透析患者におけるベンラファキシン ER 反復投与後の脳内化学物質の推定再吸収阻害プロファイル 109
Figure 24. 維持透析患者にベンラファキシン ER 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に増量したとき，維持透析患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 2 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，維持透析患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 3 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，および健康成人にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に増量したときの血漿中ベンラファキシン，ODV 濃度およびそれらの総和の推移シミュレーション 110
Figure 25. 健康成人にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度 112
Figure 26. 軽度腎機能障害患者（GFR が 30～60 mL/min）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度 113
Figure 27. 中等度腎機能障害患者（GFR が 15～30 mL/min）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度 114
Figure 28. 肝機能障害の程度別の血漿中ベンラファキシン濃度推移のシミュレーション 117
Figure 29. 肝機能障害の程度別の血漿中 ODV 濃度推移のシミュレーション 118
Figure 30. 肝機能障害の程度別の血漿中 NDV 濃度推移のシミュレーション 118
Figure 31. 肝機能障害の程度別の血漿中ベンラファキシン濃度推移のシミュレーション 119
Figure 32. 肝機能障害の程度別の血漿中 ODV 濃度推移のシミュレーション 119
Figure 33. 肝機能障害の程度別の血漿中 NDV 濃度推移のシミュレーション 120
Figure 34. 肝機能障害の程度別の血漿中ベンラファキシン濃度推移のシミュレーション 120
Figure 35. 肝機能障害の程度別の血漿中 ODV 濃度推移のシミュレーション 121

Figure 36. 肝機能障害の程度別の血漿中 NDV 濃度推移のシミュレーション 121

Figure 37. 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間反復投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に増量したとき，軽度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 2 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，軽度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，および肝機能正常患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に増量したときの血漿中ベンラファキシン，ODV 濃度およびそれらの総和の推移シミュレーション 122

Figure 38. 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間反復投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に増量したとき，中等度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 2 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，中等度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，および肝機能正常患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に増量したときの血漿中ベンラファキシン，ODV 濃度およびそれらの総和の推移シミュレーション 123

Figure 39. 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度 125

Figure 40. 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し, その後 75 mg に増量したときのたときの推定血漿中濃度 126

Figure 41. 重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与したときの推定血漿中濃度 127

Figure 42. 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 48 時間ごとに 6 日間投与し，その後投与間隔を 24 時間ごとに変更したときの推定血漿中濃度 128

Figure 43. 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 48 時間ごとに 6 日間投与し，その後投与間隔を 24 時間ごとに変更したときの推定血漿中濃度 129

Figure 44. 重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 48 時間ごとに投与したときの推定血漿中濃度 130

Figure 45. 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 72 時間ごとに投与したときの推定血漿中濃度 131

Figure 46. 重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 72 時間ごとに投与したときの推定血漿中濃度 132

Figure 47. 健康成人および軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER を 1 日維持用量 225 mg 投与した場合の定常状態における推定血漿中薬物濃度 134

Figure 48. 中等度機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER を 1 日維持用量 225 mg 投与した場合の定常状態における推定血漿中薬物濃度 135

Figure 49. 中等度機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER を 1 日維持用量 112.5 mg 投与した場合の定常状態における推定血漿中薬物濃度 136

Figure 50. 母集団薬物動態解析に使用した構造モデル 137
Figure 51. 最終モデル（ベースモデル）の Goodness-of-fit プロット 142
Figure 52. 最終モデル（ベースモデル）での外国人（白人）と日本人の肝初回通過効果回避率（F_h）の個別推定値の分布 143
Figure 53. ベンラファキシン ER 225 mg 反復投与後の血漿中ベンラファキシン濃度の分布 （B2411263 試験） 169
Figure 54. ベンラファキシン ER 225 mg 反復投与後の血漿中 ODV 濃度の分布（B2411263 試験） 169
Figure 55. 血漿中薬物濃度および累積投与量と QTc 間隔のベースラインからの変化との関係 （B2411263 試験） 170
Figure 56. 血漿中薬物濃度および累積投与量と QTc 間隔のベースラインからの変化との関係 （209-US 試験） 171

本項で使用する用語･略語

Ae_{72}	cumulative amount of drug excreted in the urine from 0 to 72 hours：最終投与から 72 時間後までの累積尿中排泄量
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours : 最終投与から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the plasma concentration-time curve with in a dosing interval at steady-state：定常状態における一投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last time point when a quantitable plasma concentration can be measured：最終実測値観察時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability：生物学的利用能
BID	bis in die：1 日 2 回投与
C	capsule(s)：カプセル（数）
C_8	plasma concentration at 8 hours：投与 8 時間後の血漿中濃度
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL/F	apparent clearance：みかけのクリアランス（＝$Dose_{po}$/AUC）
CL	total clearance：全身クリアランス（= $Dose_{iv}$/AUC）
CL_m	total clearance for metabolite：代謝物の全身クリアランス
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
CYP	cytochrome P450：チトクロムP450
D	dose：投与量
DMD	desmethyldiazepam：ジアゼパムの脱メチル体
DVS	desvenlafaxine succinate：ベンラファキシン O-脱メチル体のコハク酸塩
E_h	hepatic extraction ratio：肝抽出率
ER	extended release：徐放性製剤
EM	extensive metabolizer：代謝能の高いヒト
F	absolute bioavailability：絶対バイオアベイラビリティ
F_a	absorption ratio：吸収率
F_h	avoidance of hepatic first-pass effect：肝初回通過効果回避率
f_m	fraction ratio of metabolism from venlafaxine to O-desmethylvenlafaxine : 全身循環に到達した（ベンラファキシン）薬物量のうち代謝物（O-脱メチル体）となる量の割合
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過速度
HAM-D	Hamilton rating scale for depression：ハミルトンのうつ病評価尺度
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IR	immediate release：標準製剤
IV	intravenous：静脈内
k	elimination rate constant：消失速度定数
k_a	absorption rate consntant：吸収速度定数
K_i	inhibition constant：阻害定数
k_m	elimination rate constant for metabolite：代謝物の消失速度定数
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
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
MADRS	Montgomery-Åsberg depression rating scale：包括的精神病理学評価尺度（Comprehensive Psychopathological Rating Scale；CPRS）のなかからうつ状態を評価するための 10 項目を抽出した CPRS の下位尺度
MR	metabolic ratio：O-脱メチル体の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（$=AUC_{Venlafaxine}/AUC_{ODV}$）
MRT	mean residence time：平均滞留時間
NDV	N-desmethylvenlafaxine：ベンラファキシン N-脱メチル体
NNODV	N,N,O-tridesmethylvenlafaxine：ベンラファキシン N,N,O-トリ脱メチル体
NODV	N,O-didesmethylvenlafaxine：ベンラファキシン N,O-ジ脱メチル体
ODV	O-desmethylvenlafaxine：ベンラファキシン O-脱メチル体
PBPK	Physiological-Based Pharmacokinetic：生理学的薬物動態の
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PM	poor metabolizer：代謝能の低いヒト
Q12H	quaque 12 hora：12 時間ごと投与
SGOT	serum glutamate oxaloacetate transaminase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
SGPT	serum glutamic-pyruvic transaminase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
SID	semel in die：1 日 1 回投与
SR	sustained release：徐放性製剤
T	tablet(s) ：錠（数）
$t_{½}$	elimination half-life：消失半減期
TID	ter in die：1 日 3 回投与
t_{lag}	absorption lag time：吸収ラグタイム
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
V_m	Volume of distribution for metabolite：代謝物の分布容積
V_{max}	maximal upstroke velocity：最大反応速度
V_{ss}	volume of distribution at steady-state：定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution based on the terminal phase：最終消失相に基づく分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase：最終消失相に基づくみかけの分布容積
V/F	apparent volume of distribution：みかけの分布容積
平均値	算術平均値（特に指定のない場合）

1. 背景および概観

1.1. ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験

1.1.1. ベンラファキシンおよび ODV のタンパク結合

ヒトの血漿または血清を用いて，^{14}C-ベンラファキシンおよびベンラファキシンの O-脱メチル体（ODV）の *in vitro* タンパク結合を検討した。測定方法には，平衡透析法または限外ろ過法を用いた（GTR-12087：5.3.2.1.1，GTR-17425：5.3.2.1.2）。

1.1.2. CYP2D6 によるベンラファキシンの立体選択的代謝

チトクロム P450（CYP）2D6 が Extensive Metabolizer（EM）であるヒト肝ミクロソームを用いて，ベンラファキシンのラセミ体，R 体および S 体の ODV への代謝パラメータを検討した（GTR-23916：5.3.2.2.1）。

1.1.3. 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用い，CYP1A2 によるエトキシレゾルフィンの O-脱アルキル化，CYP2C9 によるトルブタミドの 4-水酸化および CYP3A4 によるテストステロンの 6β-水酸化に及ぼすベンラファキシンの影響を検討した（GTR-27229：5.3.2.2.2）。また，CYP2D6 によるデキストロメトロファンの O-脱アルキル化に及ぼすベンラファキシン（ラセミ体，R 体，S 体），ODV およびベンラファキシンの N-脱メチル体（NDV）の影響についても検討した（GTR-23916：5.3.2.2.1，RPT-45185：5.3.2.2.3，GTR-22989：5.3.2.2.4）。

1.1.4. 代謝に基づく薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いて，CYP2D6 によるイミプラミンの 2-水酸化に対するベンラファキシンおよび Fluoxetine の阻害作用を検討した（GTR-27229：5.3.2.2.2）。

1.2. 臨床薬理試験

1.2.1. 日本人健康被験者における薬物動態

ベンラファキシン IR 12.5～37.5 mg の単回経口投与（155-JA 試験：5.3.3.1.1），ベンラファキシン ER 37.5～225 mg の単回経口投与（156-JA 試験：5.3.3.1.2）およびベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg，1 日 1 回 7 日間の反復経口投与（153-JA 試験：5.3.3.1.3）について薬物動態を検討した。

1.2.2. 外国人健康被験者における薬物動態

薬物動態における線形性の確認を目的として，非アジア系健康成人男女にベンラファキシン ER 37.5，75 および 225 mg を 3 期クロスーバー法で単回投与し，薬物動態を検討した（185-US 試験：5.3.3.1.4）。また，マスバランス試験として ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与し，血漿中薬物濃度および尿中·糞中排泄率を検討した（109-US 試験：5.3.3.1.5）。

さらに，ベンラファキシン 5, 10, 15 mg を 30 分間定速静脈内投与し，静脈内投与における薬物動態を検討した（135-FR 試験：5.3.3.1.6）。

1.2.3. 内因性要因の検討

内因性要因の検討として，腎機能障害患者，肝機能障害患者における薬物動態を検討した。また，薬物動態への年齢，性別および遺伝子多型による薬物動態への影響を検討した。

1.2.3.1. 腎機能障害患者における薬物動態

海外の高血圧症以外の疾患を合併していない腎機能障害患者に, ベンラファキシン IR 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した（111-US 試験：5.3.3.3.1）。

1.2.3.2. 肝機能障害患者における薬物動態

海外の肝機能障害患者に，ベンラファキシン IR 25 mg を単回投与した際の薬物動態を検討した（110-US 試験：5.3.3.3.2）。また，海外の肝機能障害患者にベンラファキシン IR 37.5 mg の経口投与とベンラファキシン 5 mg の定速静脈内投与を実施し薬物動態を検討した（140-US 試験：5.3.3.3.3）。

1.2.3.3. 年齢および性別の薬物動態への影響

海外の健康高齢男女に, ベンラファキシン IR 50 mg を 1 日 3 回 5 日間反復投与したときの薬物動態について, 二元配置分散分析により年齢および性別の影響を検討した（108-UK 試験：5.3.3.3.4）。

また，海外の大うつ病性障害外来患者を対象にベンラファキシン IR またはベンラファキシン ER 75～150 mg/日を 12 週間経口投与したときのベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を測定し，薬物動態における年齢，体重および性別の影響について母集団薬物動態解析法を用いて検討した（208-US 試験：5.3.5.1.4）。

1.2.3.4. CYP2D6 表現型による薬物動態への影響

デキストロメトルファンの代謝活性が EM または Poor Metabolizer （PM）であった海外の健康成人男性に，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について確認した（131-US 試験：5.3.3.3.5）。

さらに, 遺伝子型から CYP2D6 の EM または PM と推定された海外の健康被験者にベンラファキシン ER および ODV コハク酸塩（DVS）の徐放性製剤（SR）をそれぞれ単回投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態における CYP2D6 の影響について検討した（901-US 試験：5.3.3.3.6）。

また，日本人大うつ病性障害患者に対してベンラファキシン 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）反復投与後のベンラファキシンと ODV のトラフ濃度における CYP2D6 の影響について検討した（B2411263 試験：5.3.5.1.3）。

1.2.4. 外因性要因の検討

1.2.4.1. 投与時間の薬物動態への影響

海外の健康成人男性に，ベンラファキシン ER 75 mg を午前または午後に 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し，その薬物動態を比較検討した（139-US 試験：5.3.3.4.1）。

1.2.4.2. 食事の薬物動態への影響

日本人健康男性を対象としたベンラファキシン ER の用量漸増単回投与試験の 75 mg 投与群において, 薬物動態における食事の影響をクロスオーバー法により検討した（156-JA 試験：5.3.3.1.2）。

また, 外国人健康成人を対象として, 空腹下または高脂肪食摂取後にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与し薬物動態を比較する試験（138-US 試験：5.3.1.1.3） とベンラファキシン ER 150 mg を単回経口投与し薬物動態を比較する試験（145-US 試験：5.3.1.1.4）を実施した。

なお，食事の薬物動態への影響に関しては CTD 2.7.1.2.4 に個々の試験の要約を，CTD 2.7.1.3.2 に複数試験の結果の比較を示した。

1.2.5. 薬物相互作用

1.2.5.1. ジアゼパムとの薬物相互作用

海外の健康成人男性に，ベンラファキシン IR 150 mg/日を反復投与後にジアゼパム 10 mg を単回投与したときの薬物相互作用を検討した（114-US 試験：5.3.3.4.2）。

1.2.5.2. カルバマゼピンとの薬物相互作用

海外の健康成人男性に, ベンラファキシン IR 150 mg/日およびカルバマゼピン 400 mg/日を併用反復投与したときの相互作用を検討した（133-UK 試験：5.3.3.4.3）。

1.2.5.3. アルプラゾラムとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に，アルプラゾラム 2 mg を単回投与し，ベンラファキシン IR 75 mg/日または 150 mg/日を併用投与したときの薬物相互作用を検討した（95-057-MA 試験：5.3.3.4.11）[1]。

1.2.5.4. ケトコナゾールとの薬物相互作用（文献報告）

海外の健康成人男女に, ケトコナゾール 200 mg/日を投与し, ベンラファキシン IR 50 mg（CYP2D6 EM の被験者）または 25 mg（CYP2D6 PM の被験者）の単回投与を併用したときの薬物相互作用を検討した[2]。

1.2.5.5. シメチジンとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に, ベンラファキシン IR 150 mg/日およびシメチジン 800 mg を 1 日 1 回併用反復投与したときの相互作用を検討した（119-UK 試験：5.3.3.4.4）。

1.2.5.6. メトプロロールとの薬物相互作用

海外の健康成人男性に, ベンラファキシン IR 150 mg/日およびメトプロロール 100 mg/日を併用反復投与したときの相互作用を検討した（132-SW 試験：5.3.3.4.5）。

1.2.5.7. イミプラミンとの薬物相互作用

海外の健康成人男性に，ベンラファキシン IR 75 mg/日または 150 mg/日投与条件下で，イミプラミン 50 mg/日または 100 mg/日を併用反復投与したときの相互作用を検討した（129-US 試験：5.3.3.4.6）。

1.2.5.8. リスペリドンとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に, ベンラファキシン IR 150 mg/日投与条件下でリスペリドン 1 mg を単回併用投与したときの薬物相互作用を検討した（95-060-MA 試験：5.3.3.4.12）[3]。

1.2.5.9. インジナビルとの薬物相互作用（文献報告）

海外の健康成人男女に, ベンラファキシン IR 150 mg/日投与条件下でインジナビル 800 mg を単回投与したときの薬物相互作用を検討した[4]。

また，海外の健康成人 24 例にインジナビル 800 mg を単回経口投与し，各症例におけるインジナビルの薬物動態を評価した（1 日目）。12 例には，その翌日から本剤 37.5 mg を 4 日間反復経口投与し，その後 75 mg に増量して 6 日間反復経口投与後，12 日目にインジナビル 800 mg を併用

単回経口投与したときの薬物動態を評価した。また，他の 12 例にはデスベンラファキシン（ODV のコハク酸塩）50 mg の徐放性製剤を 10 日間反復経口投与し，その翌日（12 日目）にインジナビル 800 mg を併用単回経口投与し薬物動態を評価した[5]。

1.2.5.10. ハロペリドールとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に，ベンラファキシン IR 150 mg/日投与条件下でハロペリドール 2 mg を単回投与したときの薬物相互作用を検討した（95-059-MA 試験：5.3.3.4.7）。

1.2.5.11. トルブタミドとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に，ベンラファキシン IR 75 mg/日または 150 mg/日投与条件下でトルブタミド 500 mg を単回投与したときの薬物相互作用を検討した（118-US 試験：5.3.3.4.8）。

1.2.5.12. カフェインとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に，ベンラファキシン IR 150 mg/日投与条件下でカフェイン 200 mg を単回投与したときの薬物相互作用を検討した（95-056-MA 試験：5.3.3.4.13）[6]。

1.2.5.13. リチウムとの薬物相互作用

海外の健康成人男性に，IR 150 mg/日投与条件下で炭酸リチウム 600 mg を単回併用投与したときの薬物相互作用を検討した（116-US 試験：5.3.3.4.9）。

1.2.5.14. エタノールとの薬物相互作用

海外の健康成人男性に，ベンラファキシン IR 150 mg/日またはプラセボ反復投与条件下で，グレープフルーツジュースで混合したエタノール 0.5 g/kg またはグレープフルーツジュースのみを単回投与したときの相互作用を検討した（117-US 試験：5.3.3.4.10）。

1.2.5.15. デキストロメトルファンとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に，デキストロメトルファン液 30 mg を単独投与し，その後ベンラファキシン IR 75 mg/日および 150 mg/日または Fluoxetine 20 mg/日反復投与後にデキストロメトルファン液 30 mg を再び投与し，デキストロメトルファン/デキストロファンの尿中濃度比率の変化によりデキストロメトルファンの CYP2D6 による代謝への影響を検討した（95-055-MA 試験：5.3.3.4.14）。

Table 1.　臨床薬理試験一覧

分類		目的	試験デザイン*	ベンラファキシンの投与	剤型**	試験番号	資料
国内	第 1 相	IR 投与後の PK	－	単回	IR	155-JA	評価
		ER 投与後の PK （食事の影響）	－ ○（食事）	単回	ER	156-JA	評価
		ER 投与後の PK	－	反復	ER	153-JA	評価
	内因性要因	CYP2D6 遺伝子多型の影響	－	反復	ER	B2411263	評価
海外	薬物動態	薬物動態の線形性評価	○	単回	ER	185-US	参考
		マスバランス	－	単回	^{14}C-標識体 IR	109-US	参考
		静脈内投与後の PK	－	単回	IV	135-FR	参考
	内因性要因	腎機能障害患者の PK	－	単回	IR	111-US	評価
		肝機能障害患者の PK	－	単回	IR	110-US	評価
		肝機能障害患者の PK, BA	○（BA）	単回	IR,IV	140-US	評価
		年齢・性別の影響	－	反復	IR	108-UK	参考
		年齢・体重・性別の影響	－	反復	ER, IR	208-US	参考
		CYP2D6 遺伝子多型の影響	－	反復	IR	131-US	参考
		CYP2D6 遺伝子多型の影響	○	単回	ER, DVS SR	901-US	参考
	外因性要因	投与時間の影響	○	反復	ER	139-US	参考
	薬物相互作用	ジアゼパム	○	反復	IR	114-US	参考
		カルバマゼピン	△	反復	IR	133-UK	参考
		アルプラゾラム	△	反復	IR	95-057-MA	参考
		ケトコナゾール	△	単回	IR	文献	参考
		シメチジン	△	反復	IR	119-UK	参考
		メトプロロール	○	反復	IR	132-SW	参考
		イミプラミン	－，△	反復	IR	129-US	参考
		リスペリドン	△	反復	IR	95-060-MA	参考
		インジナビル	△	反復	IR	文献	参考
			△	反復	ER	文献	参考
		ハロペリドール	△	反復	IR	95-059-MA	参考
		トルブタミド	△	反復	IR	118-US	参考
		カフェイン	△	反復	IR	95-056-MA	参考
		リチウム	△	反復	IR	116-US	参考
		エタノール	○	反復	IR	117-US	参考
		デキストロメトルファン	－，△	反復	IR Fluoxetine	95-055-MA	参考

* ○：クロスオーバー，△：同一被験者内比較，－：並行群間比較
** IR：標準製剤，ER：徐放性製剤，IV：静脈内投与製剤，DVS SR：ODV コハク酸塩の徐放性製剤

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験

2.1.1. ベンラファキシンおよび ODV のタンパク結合率

ヒトの血漿または血清に ^{14}C 標識ベンラファキシンを添加しタンパク結合率を検討した。サンプル（血漿，血清），血漿採取方法（クエン酸，ヘパリン），実験方法（平衡透析法，限外ろ過法）および薬物濃度の違いによるタンパク結合率の差は認められず，ベンラファキシンのタンパク結合率は約 27～35%であった（GTR-12087：5.3.2.1.1）。

また，ヒトの血漿にベンラファキシンの活性代謝物である ODV を添加した際のタンパク結合率を検討した。ODV のタンパク結合率は約 30%であった（GTR-17425：5.3.2.1.2）。

2.1.2. CYP2D6 によるベンラファキシンの立体選択的代謝

CYP2D6 が EM であるヒト肝ミクロソームにおけるベンラファキシンのラセミ体，R 体および S 体の ODV への代謝はミカエリス定数（K_m）および最大反応速度（V_{max}）は S 体に比べて R 体の方が高く，V_{max}/K_m は R 体に比べて S 体の方が高かった（GTR-23916：5.3.2.2.1）。

2.1.3. 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームにおいて，ベンラファキシンは CYP1A2 によるエトキシレゾルフィンの O-脱アルキル化，CYP2C9 によるトルブタミドの 4-水酸化および CYP3A4 によるテストステロンの 6β-水酸化に対してほとんど影響しなかった（GTR-27229：5.3.2.2.2）。また，ODV（50 µmol/L）は CYP2D6 によるデキストロメトロファンの O-脱アルキル化にほとんど影響を及ぼさなかったが，ベンラファキシンのラセミ体，R 体，S 体および NDV は競合的に阻害した（GTR-23916：5.3.2.2.1，RPT-45185：5.3.2.2.3）。しかし，ベンラファキシンのラセミ体，R 体，S 体および NDV の CYP2D6 に対する阻害能は，陽性対照物質であるフルボキサミン，セルトラリン，Fluoxetine，パロキセチンに比べて弱かった（GTR-22989：5.3.2.2.4）。

ベンラファキシン，NDV および陽性対照物質であるフルボキサミン，セルトラリン，Fluoxetine，パロキセチンの K_i 値を Table 2 に示す。

Table 2.　ベンラファキシンのラセミ体，R 体，S 体および NDV によるデキストロメトロファンの O-脱アルキル化（CYP2D6）阻害の K_i 値（n=1～5／濃度，平均値）

薬物	K_i 値（µmol/L）
ベンラファキシン（ラセミ体）	20
ベンラファキシン（R 体）	45
ベンラファキシン（S 体）	12
NDV	20
フルボキサミン	1.8
セルトラリン	1.2
Fluoxetine	0.15
パロキセチン	0.065

引用：ベンラファキシンおよび NDV：GTR-23916：5.3.2.2.1，その他は GTR-22989：5.3.2.2.4

2.1.4. 代謝に基づく薬物相互作用

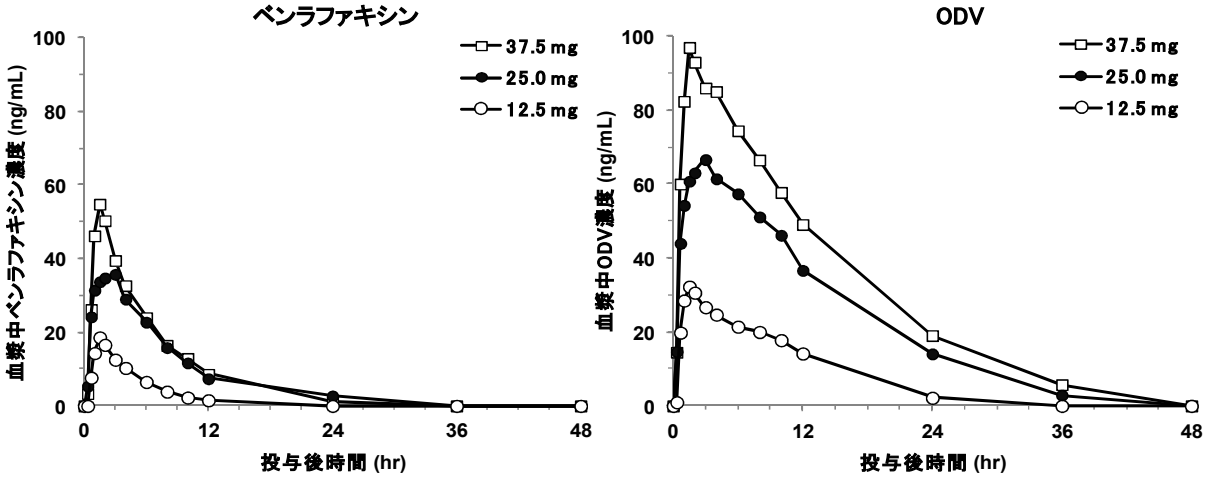
ヒト肝ミクロソームにおいて，CYP2D6 によるイミプラミンの 2-水酸化に対してベンラファキシンおよび Fluoxetine の阻害作用が認められたが，ベンラファキシンの阻害作用は Fluoxetine と比較して弱かった（GTR-27229：5.3.2.2.2）。

2.2. 健康被験者での薬物動態

2.2.1. 日本人健康男性におけるベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態

日本人健康男性延べ 18 例（各コホート 6 例）に，ベンラファキシン IR 12.5，25 または 37.5 mg を空腹時単回投与したときの薬物動態を検討した（155-JA 試験：5.3.3.1.1）。12.5 mg を投与した被験者と 37.5 mg を投与した被験者は，1 例を除き同一であり，投与の間には休薬期間を設けた。

Figure 1.　ベンラファキシン IR 単回投与後のベンラファキシンおよび ODV の平均血漿中濃度推移



引用：総括報告書（155-JA 試験：5.3.3.1.1）　表 3.1，表 3.2 より作図

Table 3.　ベンラファキシン IR 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	Ae_{48} (%)
12.5	20±12	1.4±0.4	3.5±1.0	94±102	115±100	168±99	4.4±3.7
25.0	44±25	1.8±1.0	4.4±1.9	329±309	358±314	120±77	6.3±4.8
37.5	56±25	1.4±0.2	3.9±1.2	363±277	371±277	151±102	4.0±4.1

平均値±標準偏差，n=6/投与量
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA 試験：5.3.3.1.1）　Table 2

ベンラファキシン IR 12.5，25，37.5 mg 単回投与後のベンラファキシンの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値は投与量に比例して増加したが，25 mg 投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）の平均値は 12.5 mg 投与時の AUC_{inf} の平均値の約 3 倍であり，37.5 mg 投与時の AUC_{inf} の平均値

とほぼ同じであった。AUC_{inf} に対応して 12.5 mg 群と 37.5 mg 群のみかけのクリアランス（CL/F）の平均値はほぼ一定であったが，25 mg 群では低い値を示した。ベンラファキシンの消失半減期（$t_{½}$）は約 4 時間で投与量に依存せず，ほぼ一定であった。

Table 4.　ベンラファキシン IR 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{48} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr)	Ae_{48} (%)
12.5	35±15	2.7±2.6	8.8±1.5	365±85	434±81	30±7	27.9±7.6
25.0	74±22	2.8±1.7	9.0±2.3	1048±161	1121±177	23±3	38.2±6.6
37.5	102±41	2.7±1.9	8.8±1.4	1428±376	1494±376	27±8	29.5±6.8

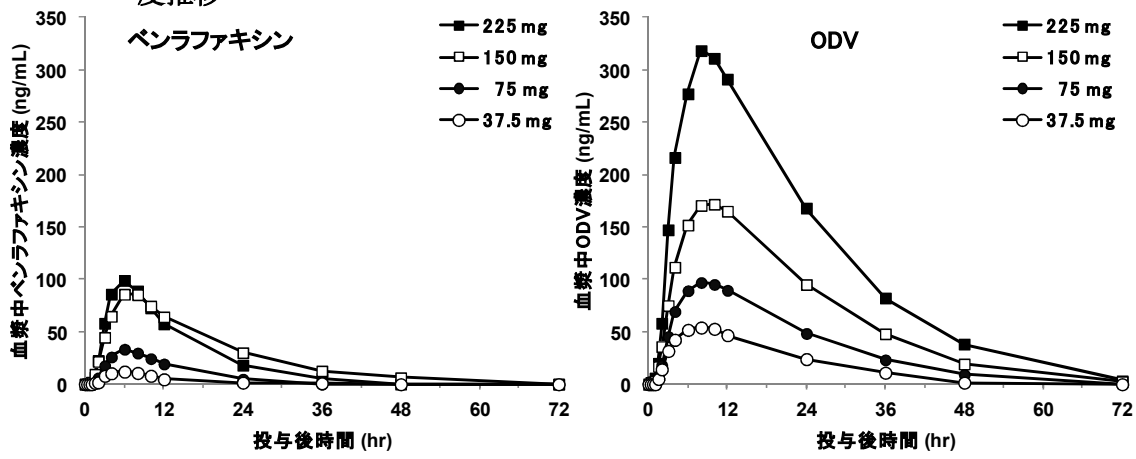
平均値±標準偏差（未変化体換算値として表記），n=6/投与量
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA 試験：5.3.3.1.1）　Table 3

ODV では，C_{max} と AUC_{inf} の平均値はともに投与量にほぼ比例した増加傾向を示した。また，ODV の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），$t_{½}$の平均値は用量に依存せずほぼ一定であった。

2.2.2. 日本人健康男性におけるベンラファキシン ER 単回投与時の薬物動態

日本人健康男性延べ 32 例（各 Step ベンラファキシン ER 投与 6 例，プラセボ投与 2 例）に，ベンラファキシン ER 37.5，75，150，225 mg を空腹時単回投与したときの薬物動態を検討した（156-JA 試験：5.3.3.1.2）。150 mg 群，225 mg 群には 37.5，75 mg またはプラセボを投与した同一被験者が含まれた。また，75mg 群では，2 期クロスオーバー法で食事の影響を検討した（2.7.1 章 2.4.1 項および 2.7.2 章 2.4.2 項参照）。

Figure 2.　ベンラファキシン ER の単回投与後のベンラファキシンおよび ODV の平均血漿中濃度推移



引用：総括報告書（156-JA試験：5.3.3.1.2）図3.1.1M，図3.1.2M，図3.1.2M，図3.1.4M，図3.2.1M，図3.2.2M，図3.2.2M，図3.2.4M

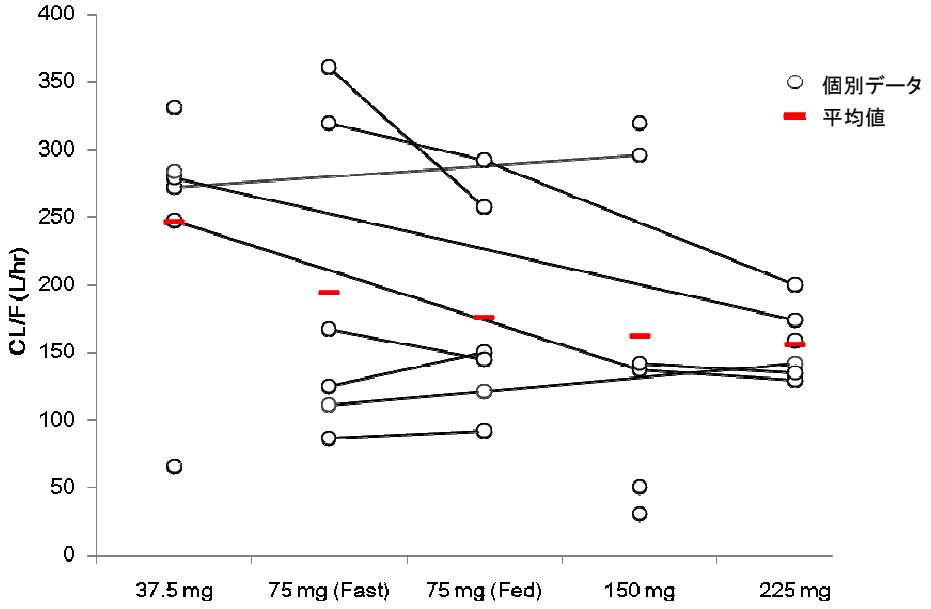
Table 5.　ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{72} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	Ae_{72} (%)
37.5	12±7	6.0±0.0	9.3±3.3	150±176	206±178	247±93	2.5±2.3
75.0	33±15	6.0±0.0	7.9±2.3	430±234	505±257	195±116	3.4±1.7
150	89±65	6.3±1.5	9.7±2.5	1729±1723	1830±1753	163±121	5.3±4.9
225	101±20	6.0±1.3	7.6±1.6	1419±221	1471±238	157±27	3.0±0.4

平均値±標準偏差，n=6
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験：5.3.3.1.2）　Table 2

ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの C_{max} の平均値は投与量依存的に増加した。AUC_{inf} の平均値は 37.5, 75, 225 mg 投与群間では投与量比とほぼ同じ比率であったものの, 150 mg 投与群においては 225 mg 投与群の平均値を上回るなど他の投与群の傾向から大きく逸脱していた。一方，AUC_{inf} のばらつき（標準偏差）は 150 mg 投与群において他の投与群に比べて大きな値を示していた。CL/F の平均値は，37.5 mg 投与群において 247 L/hr と他の投与群に比べて大きな値を示したものの，他の投与群の CL/F の平均値はほぼ同様であった。150 mg 投与群でみられた AUC_{inf} の平均値の他の投与群の傾向からの逸脱は，150 mg 投与群に CL/F が比較的小さい被験者が 2 例組み入れられたことによるものと考えられた（Figure 3）。T_{max} の平均値は 6.0～6.3 時間，$t_{½}$ の平均値は 7.6～9.7 時間と投与量間でほぼ一定であった。累積尿中排泄量（Ae_{72}）の平均値は 2.5～5.3%であり, ベンラファキシンが未変化体として尿中に排泄される量はわずかであることが示された。

Figure 3.　ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの CL/F



線は同一被験者からのデータであることを示す。
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験：5.3.3.1.2）　Figure 1

Table 6.　ベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータ

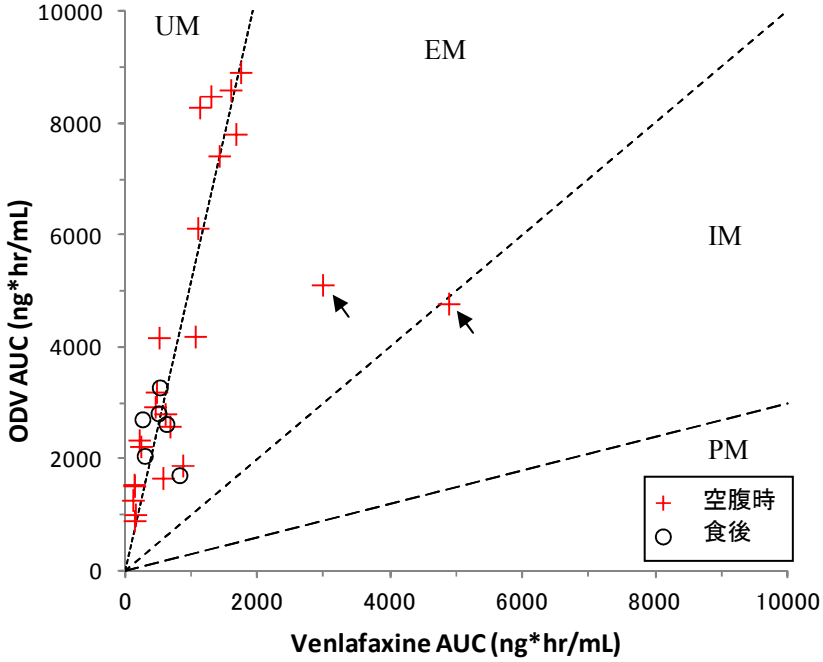
投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{72} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr)	Ae_{72} (%)
37.5	54±6	8.7±1.0	11.8±3.2	1201±270	1316±311	30±8	33.4±4.8
75.0	98±19	8.0±1.3	12.3±2.1	2385±385	2462±391	31±5	27.8±7.7
150	176±42	9.3±2.1	11.1±2.7	4515±988	4598±995	34±8	31.9±7.4
225	322±22	8.7±1.6	11.7±1.1	8107±542	8254±547	27±2	31.6±6.7

平均値±標準偏差（未変化体換算値として表記），n=6
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験：5.3.3.1.2）　Table 3

ベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の C_{max} および AUC_{inf} の平均値は用量比例性を示した。T_{max} の平均値は 8.0～9.3 時間，$t_{½}$ の平均値は 11.1～12.3 時間，Ae_{72} の平均値は 27.8～33.4%と投与量間でほぼ一定であった。

ベンラファキシンと ODV の AUC の分布を Figure 4 に示す。本試験において CYP2D6 の遺伝子型の測定は実施していないが，ベンラファキシンと ODV の AUC 比から Shams らの基準[7]を用いて CYP2D6 の活性を推定すると，150 mg 投与群の CL/F が比較的小さい 2 例の被験者のうち 1 例が Intermediate Metabolizer（IM）に相当するのみで，Poor Metabolizer（PM）に相当する被験者はいないと推定された。

Figure 4.　ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンと ODV の AUC の分布

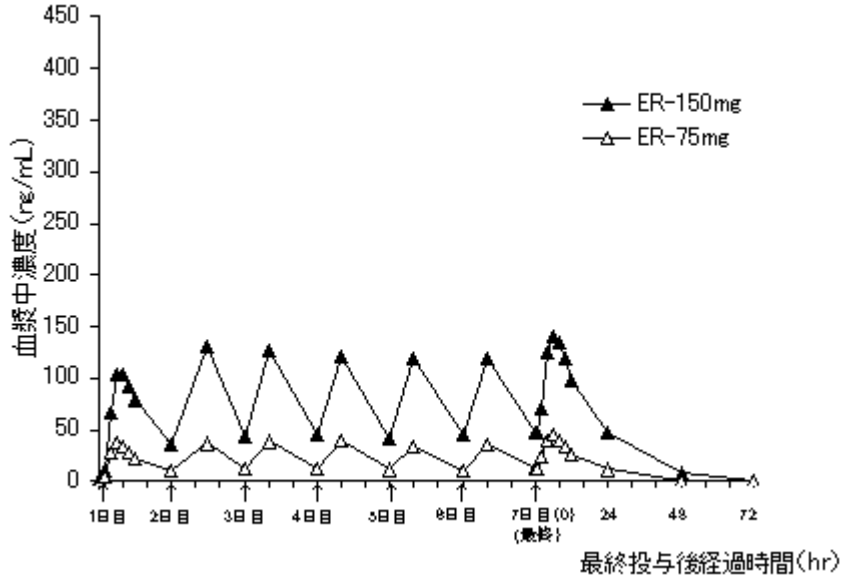


矢印が 150 mg 投与時に CL/F が小さかった 2 例の症例。$AUC_{Venlafaxine}$ に対する AUC_{ODV} の比が 0.3 以下の場合は Poor Metabolizer（PM），1～5.2 の範囲であれば Extenstive Metabolizer（EM），5.2 超の場合は Ultra-rapid Metabolizer（UM）と推定する。また，EM と PM の間の 0.3～1 の範囲は便宜的に Intermediate Metabolizer（IM）と推定する。
引用：Pharmacokinetic Analysis Report (156-JA 試験) Appendix 5

2.2.3. 日本人健康男性におけるベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg，1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の薬物動態

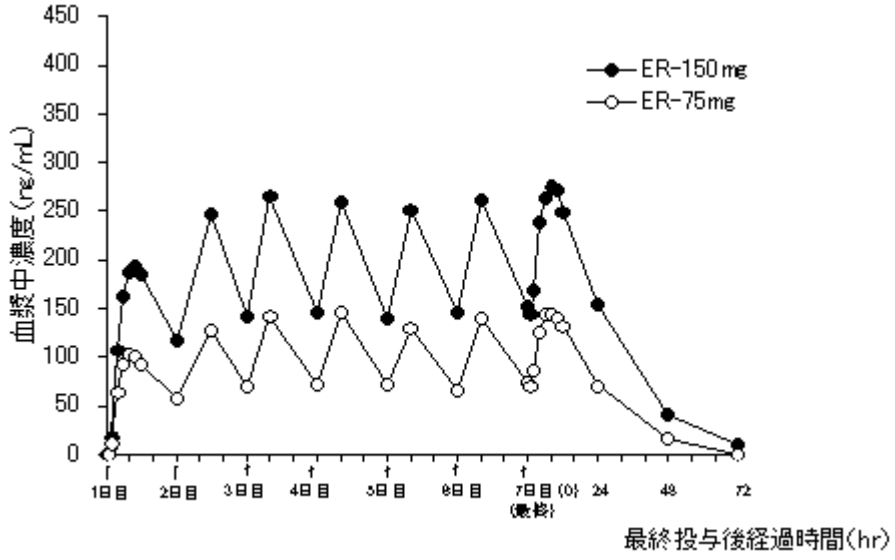
日本人健康男性 12 例（各投与量 6 例）に，ベンラファキシン ER 75 mg（37.5 mg × 2 カプセル）または 150 mg（75 mg × 2 カプセル）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した（153-JA 試験：5.3.3.1.3）。

Figure 5.　ベンラファキシン ER，1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の平均血漿中ベンラファキシン濃度推移



引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）図（p86）

Figure 6.　ベンラファキシン ER，1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の平均血漿中 ODV 濃度推移



引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）図（p87）

Table 7.　ベンラファキシン ER を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	観察日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	Ae_{24} (%)
75	1 日目	38±20	6.0±0.0	8.9±2.6	645±499	485±321	3.6±2.4
	7 日目	46±24	6.0±0.0	8.5±2.4	-	630±403	4.3±3.2
150	1 日目	108±58	6.7±1.0	9.6±2.9	2133±1688	1521±1021	5.0±3.6
	7 日目	143±90	6.3±0.8	9.0±2.7	-	2186±1680	8.9±6.8

平均値±標準偏差，n=6/投与量
引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）表 4.4

ベンラファキシン ER 75 mg 投与群において，1 日目および 7 日目のベンラファキシンの T_{max} の平均値は共に 6 時間で $t_{½}$の平均値は 8.9 および 8.5 時間でありほぼ同じであった。7 日目の AUC_{24} の平均値の 630 ng·hr/mL は 1 日目の AUC_{inf} の平均値（645 ng·hr/mL）とほぼ同じであり，ベンラファキシンの体内への累積はみられなかった。これらの傾向は 150 mg 投与群においても同様であった。

Table 8.　ベンラファキシン ER を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの ODV の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	観察日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	Ae_{24} (%)
75	1 日目	104±20	9.3±1.6	18.6±6.7	3267±527	1732±272	40.3±5.3
	7 日目	149±26	8.3±2.0	11.8±1.3	-	2697±430	63.9±6.9
150	1 日目	196±64	10.3±1.5	22.4±8.6	7180±2602	3316±1056	37.2±9.9
	7 日目	276±87	9.3±1.0	13.3±2.8	-	5237±1728	64.0±8.1

平均値±標準偏差，n=6/投与量
引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）表 4.5

ベンラファキシン ER 7 日間反復投与後の ODV の T_{max} の平均値は 1 日目と比べて若干速くなる傾向がみられた。ODV の 1 日目の $t_{½}$の平均値の 18.6～22.4 時間と単回投与試験の結果（11.1～12.3 時間：2.7.2 章 2.2.2 項参照）と比べて長かったが，これは 2 日目の投与のために十分な観察期間がとれなかったことに由来すると考えられる。7 日目の $t_{½}$の平均値は 11.8～13.3 時間であり，単回投与試験の結果とほぼ同じ値であった。75 mg 投与群の 7 日目の ODV の AUC_{24} の平均値は 2697 ng·hr/mL であり 1 日目の AUC_{inf}の 3267 ng·hr/mL と比べて小さく，150 mg 投与群の 7 日目の ODV の AUC_{24} の平均値は 5237 ng·hr/mL も 1 日目の AUC_{inf}の 7180 ng·hr/mL と比べて小さかった。これらは 1 日目の $t_{½}$の推定値により 1 日目の AUC_{inf} を過大評価している可能性が考えられる。

ベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg 反復投与時，3 日後にはベンラファキシン，ODV 共に定常状態に達し，最終投与 72 時間後には血漿中からほぼ消失することを確認した。

2.2.4. 海外健康成人におけるベンラファキシン ER 単回経口投与時の薬物動態

非アジア系健康成人男女 18 例に，休薬期間 5 日間 3 期クロスーバー法でベンラファキシン ER 37.5, 75 および 225 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した（185-US 試験：5.3.3.1.4）。本試験では，スクリーニング時の CYP2D6 対立遺伝子検査で EM と判断された被験者を対象とした。

ベンラファキシン ER 37.5，75 または 225mg 単回投与後の薬物動態と投与量の関係をパワーモデルにより検討した結果，ベンラファキシンの C_{max} は投与量の増加以上の増加がみられたが（P=0.006），AUC_{inf}は投与量に対し線形に増加していると考えられた。また，投与量間で CL/F の平均値に違いはみられなかった。T_{max} の平均値は約 6 時間，$t_{½}$の平均値は約 10 時間であった。

Table 9.　ベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/h/kg)
37.5	18	20.2±5.1	6.2±0.9	9.9±2.6	370.4±133.2	1.49±0.68
75	18	40.9±12.2	5.9±1.1	9.3±2.1	695.4±237.5	1.58±0.73
225	17	137.3±48.2	6.1±0.5	9.7±2.0	2332.4±1047.3	1.51±0.80

平均値±標準偏差
引用：総括報告書（185-US 試験：5.3.3.1.4）Table 8.1.1A

Table 10. ベンラファキシンの薬物動態パラメータにおけるパワーモデルの解析結果

薬物動態パラメータ	モデル式	べき乗項の95%信頼区間	帰無仮説: べき乗項=1の対立仮説: べき乗項≠1に対する検定のp値
C_{max}	$C_{max} = 0.42 \cdot [Dose(mg)]^{1.06}$	1.02 ~ 1.09	0.006
AUC_{inf}	$AUC_{inf} = 8.77 \cdot [Dose(mg)]^{1.01}$	0.96 ~ 1.05	0.73

引用：総括報告書（185-US 試験：5.3.3.1.4）Table 8.1.1B

ベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の C_{max} と AUC_{inf} の平均値は共に用量比例性を示した。いずれの投与群においても ODV の T_{max} の平均値は約 12 時間，$t_{½}$の平均値は約 14 時間と一定であった。

Table 11. ベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/h/kg)
37.5	18	39.0±9.3	11.2±2.6	14.8±3.0	1296.2±377.8	0.40±0.15
75	18	77.6±21.2	11.7±2.4	14.1±2.7	2524.3±729.7	0.41±0.15
225	17	231.0±52.8	11.3±2.0	13.2±2.4	7412.8±2051.5	0.42±0.16

平均値±標準偏差
引用：総括報告書（185-US 試験：5.3.3.1.4）Table 8.1.2A

Table 12. ODV の薬物動態パラメータにおけるパワーモデルの解析結果

薬物動態パラメータ	モデル式	べき乗項の95%信頼区間	帰無仮説: べき乗項=1 の対立仮説: べき乗項≠1 に対する検定の p 値
C_{max}	$C_{max} = 0.98 \cdot [Dose(mg)]^{1.01}$	0.97 ~ 1.04	0.71
AUC_{inf}	$AUC_{inf} = 34.68 \cdot [Dose(mg)]^{0.98}$	0.95 ~ 1.02	0.41

引用：総括報告書（185-US 試験：5.3.3.1.4）Table 8.1.2B

2.2.5. 放射性標識ベンラファキシンによるマスバランス試験

海外の健康成人男性 10 例に，^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg（非徐放性製剤）を単回経口投与し，血漿中薬物濃度および尿中，糞中の薬物排泄量を検討した（109-US 試験：5.3.3.1.5）。

Table 13. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg 投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)
ベンラファキシン	48±22	2.6±1.0	313±195
ODV	101±36	4.4±1.6	1389±476

平均値±標準偏差，n=10
引用：総括報告書（109-US 試験：5.3.3.1.5）Table (p.9)

^{14}C 標識ベンラファキシン投与後のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は，T_{max} が早くベンラファキシン IR 投与後の薬物動態に近いプロファイルを示した（Table 13）。

投与後 48 時間までに投与量の約 87%に相当する放射性標識物が尿中より回収された。その内訳は，ベンラファキシン（未変化体）が 4.7%，ODV が 55.8%（グルクロン酸抱合体 26.4%を含む），ベンラファキシンの N, O-ジ脱メチル体（NODV）が 16.0%（グルクロン酸抱合体 6.2%を含む），NDV が 1.0%，ベンラファキシンの N, N, O-トリ脱メチル体（NNODV）が 1.0%，その他の化学構造不明な代謝物の合計が 8.5%であった。投与後 120 時間後までには投与量の約 94%に相当する放射性物質が尿中（約 92%）および糞中（約 2%）から回収された。

2.2.6. 海外健康成人男性におけるベンラファキシン定速静脈内単回投与時の薬物動態

海外の健康成人男性 9 例に，ベンラファキシン 5，10 または 15mg を 30 分かけて定速静脈内投与したときの薬物動態を検討した（135-FR 試験：5.3.3.1.6）。

ベンラファキシン 5 mg 静脈内投与後の血漿中ベンラファキシン濃度は測定実施が困難であった。ベンラファキシン 5 mg 静脈内投与後の血漿中 ODV 濃度は，すべての被験者のすべての時点で検出限界（7.2 ng/mL）以下であった。

各被験者のベンラファキシンの CL は，10 mg 投与群では 0.79～1.18 L/h/kg と 3 例ともほぼ同じ値であった（Table 14）。15 mg 投与群においても 11 番，12 番の 2 例の被験者では 0.71 L/h/kg と 1.09 L/h/kg であったが，9 番の被験者は明らかに低い値（0.32 L/h/kg）を示した（Table 14）。ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）による分類[7]では，1 例が Ultra-rapid Metabolizer（UM），残りの 5 例は Extensive Metabolizer（EM）に分類されたが，EM のうち 9 番の被験者の MR は 0.78 と他の被験者の 0.18～0.42 との乖離がみられた（Table 15）。

さらに，肝抽出率 E_h より，今回組み入れられた 6 例のうち 3 例は血流速度依存型（E_h>0.7）の代謝速度であった（Table 14）。MR が他の症例よりも高かった 9 番の被験者は消失能依存型（E_h<0.3）の代謝速度であり，他の被験者と比べても相対的に CYP2D6 の代謝能が低かったと推測された。残りの 2 例は中間型の代謝速度であった。

本試験は静脈内投与であることから，肝臓中濃度は血漿中の C_{max} を上限とした範囲と考えられ，*in vitro* 試験のデータに基づく基質濃度と代謝速度の関係[8]から CYP2D6 の活性にかかわらず代謝酵素の反応速度は線形領域内にあると考えられる。

本試験は，1 群あたりの例数が 3 例と極めて小規模であり，また，CYP2D6 の遺伝子型や活性による層別化を行っていなかったため，CYP2D6 の活性が相対的に低い被験者が片方のコホートのみに偶然的に組み入れられたことにより，用量比と平均 AUC の比が一致しなかったものと考えられる。以上の考察から，ベンラファキシン 15 mg までの静脈内投与後の薬物動態は線形と考えられる。

Table 14.　ベンラファキシン静脈内投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与量群	被験者番号	実投与量 (mg)	体重 (kg)	C_{max} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CL (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	CL_{nr} (L/hr/kg)	E_h
10 mg	5	8.42	68	41.6	2.95	156	0.79	0.052	0.74	0.629
	6	8.45	75	48.6	2.56	112	1.00	0.065	0.94	0.881
	8	8.75	67	58.0	2.45	111	1.18	0.052	1.12	0.938
	平均		70	49.4	2.65	127	0.99	0.056	0.93	0.816
	標準偏差		4	8.2	0.26	26	0.19	0.007	0.19	0.164
15 mg	9	10.04	60	85.4	6.96	531	0.32	0.036	0.28	0.210
	11	13.09	66	105.0	4.90	280	0.71	0.087	0.62	0.512
	12	12.62	75	53.6	5.13	155	1.09	0.031	1.06	0.994
	平均		67	81.3	5.67	322	0.70	0.051	0.65	0.572
	標準偏差		8	25.9	1.13	192	0.39	0.031	0.39	0.395

E_h（肝抽出率）= $CL_{h,blood}$ / $Q_{h,blood}$ = $CL_{h,plasma}$·(P/B 比) / $Q_{h,blood}$ ≒ CL_{nr}·(P/B 比) / $Q_{h,blood}$
ただし，総括報告書（109-US 試験：5.3.3.1.5）Table 11（P32）より P/B（血漿中濃度/全血中濃度）比=1.2, $Q_{h,blood}$（肝血流速度）= 96 L/h とした。
引用：総括報告書（135-FR 試験：5.3.3.1.6）Supportive Table 1, Supportive Table 7

Table 15.　ベンラファキシン静脈内投与後の ODV の薬物動態パラメータ

投与量群	被験者番号	実投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	MR ($AUC_{Venlafaxine}/AUC_{ODV}$)
10 mg	5	8.42	14.2	42.3	892	0.18 [UM]
	6	8.45	12.6	28.4	566	0.20 [EM]
	8	8.75	17.7	13.6	357	0.31 [EM]
	平均		14.8	28.1	605	0.23
	標準偏差		2.6	14.4	270	0.07
15 mg	9	10.04	31.3	14.6	681	0.78 [EM]
	11	13.09	17.7	27.4	665	0.42 [EM]
	12	12.62	21.4	22.1	723	0.21 [EM]
	平均		23.5	21.4	690	0.47
	標準偏差		7.0	6.4	29	0.29

MR の分類は Shams らの基準（引用文献 7）による
引用：総括報告書（135-FR 試験：5.3.3.1.6）Supportive Table 13

2.3. 内因性要因の検討

2.3.1. 腎機能障害患者におけるベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態

海外の高血圧症以外の主要臓器疾患を合併していない腎機能障害患者 18 例（維持透析患者 6 例，30≤糸球体濾過速度（GFR）≤70 mL/min の軽度の腎機能障害患者 6 例，15≤GFR<30 mL/min の中等度の腎機能障害患者 5 例，GFR<15 mL/min の重度腎機能障害患者 1 例，平均 GFR=37 mL/min）および健康成人 18 例（平均 GFR=124 mL/min）に，ベンラファキシン IR 50 mg を単回経口投与した時の薬物動態を比較検討した（111-US 試験：5.3.3.3.1）。また，維持透析患者については，初回投与の 48 時間後にベンラファキシン IR 50 mg の 2 度目の投薬を行い，同時に 4 時間の透析を実施して薬物動態における透析の影響を評価した。

ベンラファキシンについては健康成人，腎機能障害患者および維持透析患者の 3 群間で，C_{max}，T_{max} およびみかけの分布容積（V_z/F）に違いはみられなかった。しかし，腎機能障害患者および維持透析患者で CL/F の低下，$t_{½}$の延長，AUC_{inf} の増加がみられた。特に，維持透析患者におけ

る $t_{½}$の延長（p=0.009）および AUC_{inf}の増加（p=0.02）は健康成人と比較して統計的に有意（p<0.05）であった。また，維持透析患者における腎クリアランス（CL_r）の低下も健康成人と比較して有意であった（p=0.003）。

Table 16. 腎機能障害患者，維持透析患者および健康成人にベンラファキシン IR（50 mg）を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

対象集団	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)	V_z/F (L/kg)	Ae_{72} (%)
健康成人 (n=18)	71±50	2.2±0.9	3.8±2.7	494±483	2.1±1.4	73±37	8.4±3.8	5.2±4.6
腎機能障害患者 (n=12)	73±30	2.5±1.1	5.8±3.9	749±692	1.6±1.4	34±15	9.8±4.5	3.3±2.8
軽度 (n=6)	62±25	1.9±0.3	5.0±4.0	458±244	2.1±1.8	36±12	11.4±5.8	2.7±2.1
中等度 (n=5)	75±27	2.9±1.5	6.0±4.2	844±839	1.3±0.6	37±16	8.8±1.5	4.3±4.2
重度 (n=1)	129	3.5	9.4	2015	0.3	10	4.3	3.1
維持透析患者 (n=6)	87±33	3.6±2.4	10.6±8.4	1420±1078	0.9±0.8	-	8.1±2.7	-
一元配置分散分析(p 値)	0.71	0.09	0.009	0.02	0.18	0.003	0.59	0.22
2 群の比較*	-	-	N=I<D	N=I<D	-	N>I	-	-

平均値±標準偏差
* Duncan の多重範囲検定による
軽度腎機能障害 : 30≤GFR≤70 mL/min，中等度腎機能障害 : 15≤GFR<30 mL/min，重度腎機能障害 : GFR<15 mL/min
略語：N=健康成人，I=腎機能障害患者，D=維持透析患者，GFR=糸球体濾過速度
引用：総括報告書（111-US 試験：5.3.3.3.1）Table 6

Table 17. 腎機能障害患者，維持透析患者および健康成人にベンラファキシン IR（50 mg）を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ

対象集団	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F/f_m (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)	Ae_{72} (%)
健康成人 (n=18)	106±47	3.9±1.5	12±3	2044±880	0.36±0.15	96±36	29±7
腎機能障害患者 (n=12)	113±48	5.1±2.1	17±9	3181±2642	0.33±0.20	53±27	20±8
軽度 (n=6)	129±35	4.0±0.9	13±3	2821±886	0.26±0.07	65±26	24±5
中等度 (n=5)	89±60	5.5±1.6	17±9	2047±1045	0.46±0.25	46±17	14±9
重度 (n=1)	140	10.0	38	11011	0.06	11	19
維持透析患者 (n=6)	96±48	9.4±2.6	29±18	4486±868	0.16±0.05	-	-
一元配置分散分析(p 値)	0.78	0.001	0.002	0.01	0.05	0.002	0.007
2 群の比較*	-	N=I<D	N=I<D	N<D	-	N>I	N>I

平均値±標準偏差
* Duncan の多重範囲検定による
軽度腎機能障害 : 30≤GFR≤70 mL/min，中等度腎機能障害 : 15≤GFR<30 mL/min，重度腎機能障害 : GFR<15 mL/min
略語：N=健康成人，I=腎機能障害患者，D=維持透析患者，GFR=糸球体濾過速度
引用：総括報告書（111-US 試験：5.3.3.3.1）Table 6

ODV の C_{max}の平均値には健康成人，腎機能障害患者および維持透析患者の 3 群間で違いはみられなかったものの，T_{max}，$t_{½}$および AUC_{inf}には 3 群間で統計的に有意な違い（p<0.05）がみられた。また，腎機能障害患者における CL_rの低下は健康成人と比較して有意であった（p=0.002）。

維持透析患者においてベンラファキシン IR と同時に 4 時間の透析を実施した結果，透析液中にベンラファキシンとして投与量の 2.0%，ODV として 2.5%が回収された。

以上の結果から，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は健康成人と腎機能障害患者では異なっており，腎疾患を合併する患者に対しては用量の調整が必要であると考えられた。

2.3.2. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態

海外の肝機能障害患者 12 例および健康成人 12 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，肝機能障害患者と健康成人で比較した（110-US 試験：5.3.3.3.2）。肝機能障害患者は，肝機能障害以外に臨床的に問題のある主要臓器疾患を合併していない，臨床検査値および肝機能障害の身体的徴候が安定している患者を選択した。肝機能障害患者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（SGOT）の平均値は 51 U（範囲：16～111 U）であり，アラニンアミノトランスフェラーゼ（SGPT）の平均値は 36 U（範囲：9～95 U）であった。

試験は 50 mg の単回投与で開始したが，50 mg を投与した 3 例中 2 例（肝機能障害患者と健康成人それぞれ 1 例）が悪心および嘔吐により試験を中止したため，投与量を 25 mg に減量して検討することとした。ベンラファキシン IR 50 mg が投与され，試験を中止しなかった肝機能障害患者の 1 例のデータは，25 mg 投与相当の薬物動態パラメータに換算して健康成人との比較に用いた。

Table 18. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（25 mg）単回経口投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

対象集団	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	k_a (hr^{-1})
健康被験者(n=11*)	37±19	1.5±0.8	3.9±1.7	252±190	2.1±1.4	0.101±0.041	6.30±4.58
肝機能障害患者(n=12)	40±15	2.1±0.8	9.8±9.1	546±477	1.4±1.5	0.079±0.030	2.86±1.67
一元配置分散分析(p 値)	0.66	0.12	0.05	0.07	0.29	0.16	0.02

平均値±標準偏差
* すべての採血ポイントで血漿中濃度が検出されなかった 1 例を解析から除外した。
引用：総括報告書（110-US 試験：5.3.3.3.2）Table 5

ベンラファキシン IR 25 mg の単回投与後の肝機能障害患者におけるベンラファキシンの吸収速度定数（k_a）は健康成人と比較して統計的に有意に低かった（p=0.02）。また，健康被験者と比較して肝機能障害患者では CL/F の平均値が約 33%低下，また $t_{½}$の平均値は約 2.5 倍の延長が見られた。

Table 19. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（25 mg）単回経口投与後の ODV の薬物動態パラメータ

対象集団	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	k_a (hr^{-1})
健康被験者(n=12)	52±21	3.0±1.5	12±4	959±285	0.37±0.11	0.129±0.030	2.27±1.88
肝機能障害患者(n=12)	40±25	6.9±3.2	22±7	1269±327	0.26±0.06	0.084±0.021	0.70±0.88
一元配置分散分析(p 値)	0.19	0.001	0.001	0.02	0.005	0.001	0.02

平均値±標準偏差
引用：総括報告書（110-US 試験：5.3.3.3.2）Table 5

ODV では，肝機能障害患者において健康被験者と比べて T_{max} の延長，$t_{½}$の延長，AUC_{inf} の増加，$CL/F/f_m$ および CL_r の低下，k_a の低下が認められた。

回帰分析において，ベンラファキシンおよび ODV のみかけのクリアランス（CL/F および $CL/F/f_m$），ならびにベンラファキシンの AUC と ODV の AUC の合計値（composite AUC）にはプロトロンビン時間との相関が認められた。プロトロンビン時間が 14～18 秒の肝機能障害患者では，ベンラファキシンの CL/F が 70%低下，ODV の $CL/F/f_m$ が 40%低下した。また，プロトロンビン時間が 22.1 秒の患者では，ベンラファキシンの CL/F が 0.21 L/hr/kg，ODV の $CL/F/f_m$ が 0.18 L/hr/kg と著明に低下した。

結論として，健康成人と肝機能障害患者ではベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は異なっており，中等度および重度の肝疾患患者ではベンラファキシンの用量の調整が必要と考えられた。

2.3.3. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン IR 経口投与および定速静脈内投与時の薬物動態

海外の急性期肝疾患でない安定した肝機能障害患者 20 例（Child-Pugh 分類クラス A：8 例，Child-Pugh 分類クラス B：12 例）および健康成人男女 21 例に対し，2 期クロスーバー法でベンラファキシン IR 経口投与および 30 分以上かけて定速静脈内単回投与を行い，肝機能障害患者および健康成人の薬物動態を比較した（140-US 試験：5.3.3.3.3）。

本試験では健康成人の投与量をベンラファキシン IR 経口投与は 75 mg，静脈内投与は 10 mg とし，肝機能障害患者では健康成人の投与量の半量（ベンラファキシン IR 経口投与は 37.5 mg，静脈内投与は 5 mg）とした。

なお，本試験ではスクリーニング時の CYP2D6 遺伝子検査で野生型の対立遺伝子をもつ被験者を対象とした。

2.3.3.1. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン IR 経口投与時の薬物動態

IR 経口投与後のベンラファキシンの C_{max} の平均値は Child-Pugh 分類クラス A 群，B 群ともに，健康成人の C_{max} の平均値より約 26%低い値を示したが，AUC_{inf} の平均値は投与量が 2 倍の健康成人と比較して Child-Pugh クラス A 群，B 群でそれぞれ 19%，57%高い値を示した。また，T_{max} について統計的な有意差は確認されなかったものの，その平均値は肝機能障害患者で健康成人と比較して約 0.8～1.1 時間の延長がみられた。$t_{½}$の平均値は健康成人と比べて肝機能障害患者では約 2 倍延長し，Child-Pugh 分類クラス B 群と健康成人の比較で有意な差が認められた。CL/F の平均値は肝機能障害患者で健康成人と比べて 60～72%の低下がみられ，Child-Pugh 分類クラス A 群および B 群ともに健康成人と比較し有意な差が認められた。F の平均値は Child-Pugh 分類クラス A 群が約 80%，Child-Pugh 分類クラス B 群が約 100%で，健康成人の約 50%と比較し，肝機能障害患者での上昇が見られた。

Table 20. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（肝機能障害患者：37.5 mg, 健康成人：75 mg）を単回経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

対象被験者群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)	F
健康成人(n=20)[a]	98.1±55.9	2.0±1.2	4.9±2.6	768.8±763.4	2.25±1.75	13.1±10.1	0.50±0.24
肝機能障害患者 Child-Pugh A (n=8)	72.9±28.7	3.1±1.6	8.6±4.9	911.3±632.7	0.90±0.83	7.8±2.6	0.79±0.20[c]
肝機能障害患者 Child-Pugh B (n=11)[b]	71.2±21.5	2.8±1.5	11.8±6.9	1203.7±937.0	0.62±0.55	7.2±2.0	1.03±0.59
二元配置分散分析による p 値							
被験者群	0.368	0.220	0.009	0.576	0.023	0.228	0.004
施設	0.604	0.455	0.691	0.917	0.463	0.391	0.326
被験者群*施設	0.644	0.976	0.980	0.929	0.999	0.886	0.725
Duncan の多重範囲検定	-	-	Pugh B > Healthy	-	Healthy > Pugh B = Pugh A	-	Pugh B > Healthy

平均値±標準偏差
a: 1 例が IR 経口投与前に中止
b: IR 経口投与と静脈内投与のデータを取り違えた可能性がある 1 例を除外
c: n=7（1 例が静脈内投与前に中止）
引用：総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Table ST 8-3

Table 21. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR（肝機能障害患者：37.5 mg, 健康成人 : 75 mg）を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ

対象被験者群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F/f_m (L/hr/kg)	V_z/F/f_m (L/kg)
健康成人(n=20)[a]	151.4±62.7	4.3±2.3	12.0±5.1	2860.9±1039.5	0.46±0.53	8.9±13.5
肝機能障害患者 Child-Pugh A (n=8)	75.4±48.9	7.3±3.7	17.2±5.1	2115.4±1144.5	0.28±0.09	6.6±2.8
肝機能障害患者 Child-Pugh B (n=11)[b]	43.4±24.4	9.5±6.6	16.2±3.8[c]	1325.3±488.5	0.94±2.10	7.3±2.3[c]
二元配置分散分析による p 値						
被験者群	0.001	0.004	0.016	0.001	0.706	0.950
施設	0.524	0.439	0.225	0.111	0.389	0.585
被験者群*施設	0.448	0.219	0.582	0.116	0.776	0.821
Duncan の多重範囲検定	Healthy > Pugh A = Pugh B	Pugh B >Healthy	Pugh A= Pugh B > Healthy	Healthy = Pugh A > Pugh B	-	-

平均値±標準偏差
a: 1 例が IR 経口投与前に中止
b: IR 経口投与と静脈内投与のデータを取り違えた可能性がある 1 例を除外
c: n=10
引用：総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Table ST 8-8

ODV の C_{max} の平均値は, 投与量が 2 倍の健康成人と比較し, Child-Pugh 分類クラス A 群は約 50%低い値，Child-Pugh 分類クラス B 群は約 71%低い値でともに有意な差が認められた。肝機能障害患者でT_{max}および$t_{½}$の平均値は延長しており, 健康成人との比較で統計的な有意差が認められた。

このことから，肝機能障害患者ではベンラファキシンから ODV への代謝速度が低下し，その結果 $t_{½}$が延長したと考えられた。

2.3.3.2. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン静脈内投与時の薬物動態

肝機能障害患者のベンラファキシンの C_{max} は投与量が 2 倍の健康成人と比較し約 60%低く，Child-Pugh 分類クラス A 群および B 群いずれも有意な差が認められた。また，肝機能障害患者の CL/F が健康成人と比較して約 15～30%低い値であった。

ODV は肝機能障害患者の半数以上で血漿中濃度測定値が検出限界濃度未満であったため，統計的な比較はできなかった。

Table 22. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン静脈内投与（肝機能障害患者：5 mg，健康成人：10 mg）したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ

対象被験者群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL (L/hr/kg)	V_z (L/kg)
健康成人(n=21)	59.0±24.1	0.7±0.8	4.8±.3.3	258.4±287.0	0.76±0.36	3.9±1.1
肝機能障害患者 Child-Pugh A (n=7)[a]	23.7±7.9	0.6±0.2	9.0±10.5	152.2±128.4	0.65±0.37	5.0±1.1
肝機能障害患者 Child-Pugh B (n=11)[b]	23.0±4.9	0.5±0.2	10.8±10.3	183.9±151.6	0.55±0.45	4.6±1.2
二元配置分散分析による p 値						
被験者群	0.001	0.821	0.264	0.643	0.380	0.288
施設	0.876	0.966	0.331	0.447	0.926	0.743
被験者群*施設	0.763	0.511	0.739	0.999	0.826	0.752
Duncan の 多重範囲検定	Healthy > Pugh A = Pugh B	-	-	-	-	-

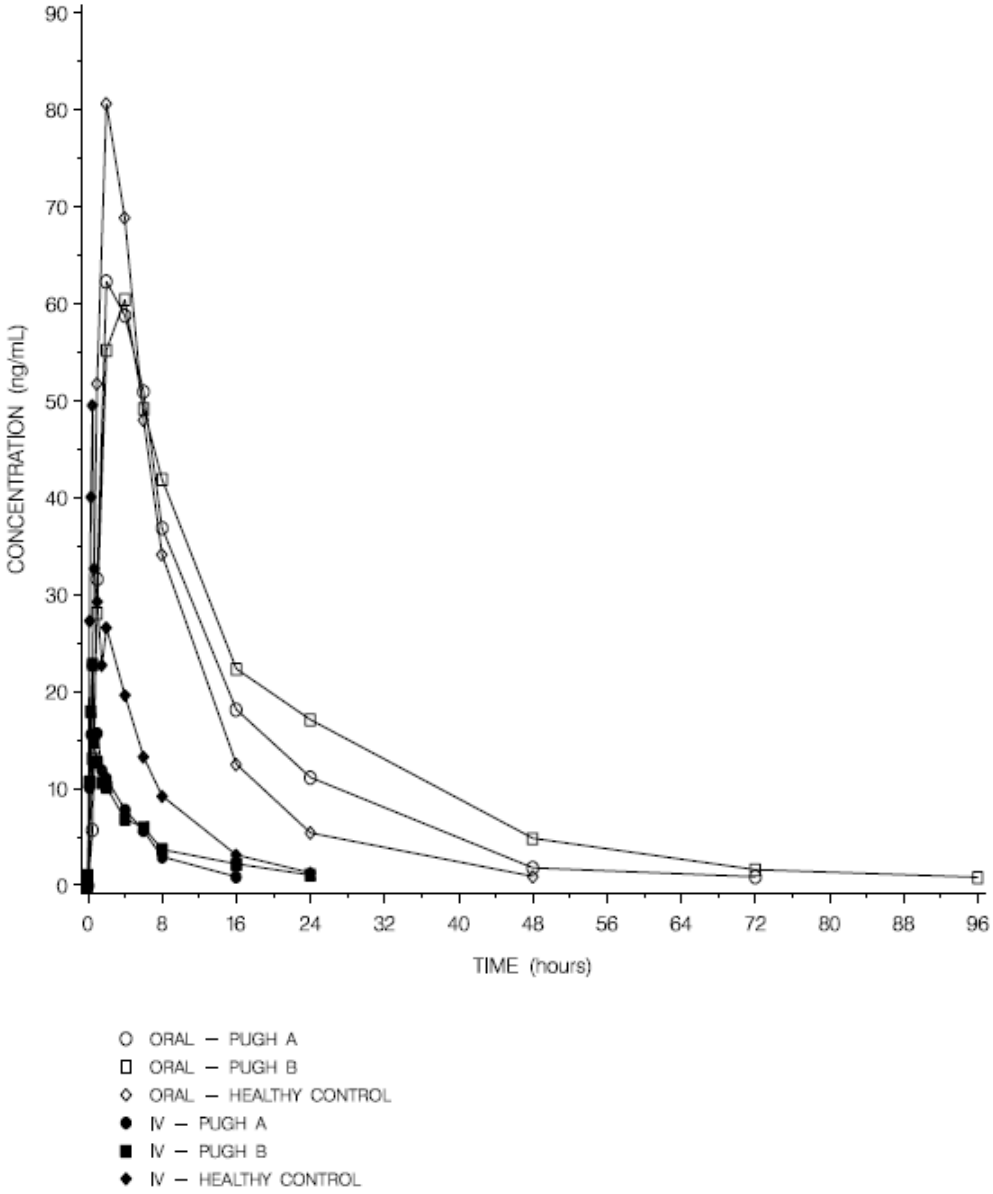
平均値±標準偏差
a: 1 例が静脈内投与前に中止
b: IR 経口投与と静脈内投与のデータを取り違えた可能性がある 1 例を除外
引用：総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Table ST 8-3

Table 23. 肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン静脈内投与（肝機能障害患者：5 mg，健康成人：10 mg）したときの ODV の薬物動態パラメータ

対象被験者群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/f_m (L/hr/kg)	V_z/f_m (L/kg)
健康成人(n=21)	28.9±48.1	6.8±5.6	16.6±7.2[c]	708.9±1062.8	0.51±0.63	6.0±2.5[c]
肝機能障害患者 Child-Pugh A (n=4)[a]	10.1±5.9	8.5±5.3	16.3±9.2[d]	231.0±162.8	2.86±5.22	6.0±3.5[d]
肝機能障害患者 Child-Pugh B (n=3)[b]	6.5±1.3	6.7±1.2	-	51.9±37.9	1.64±0.87	-

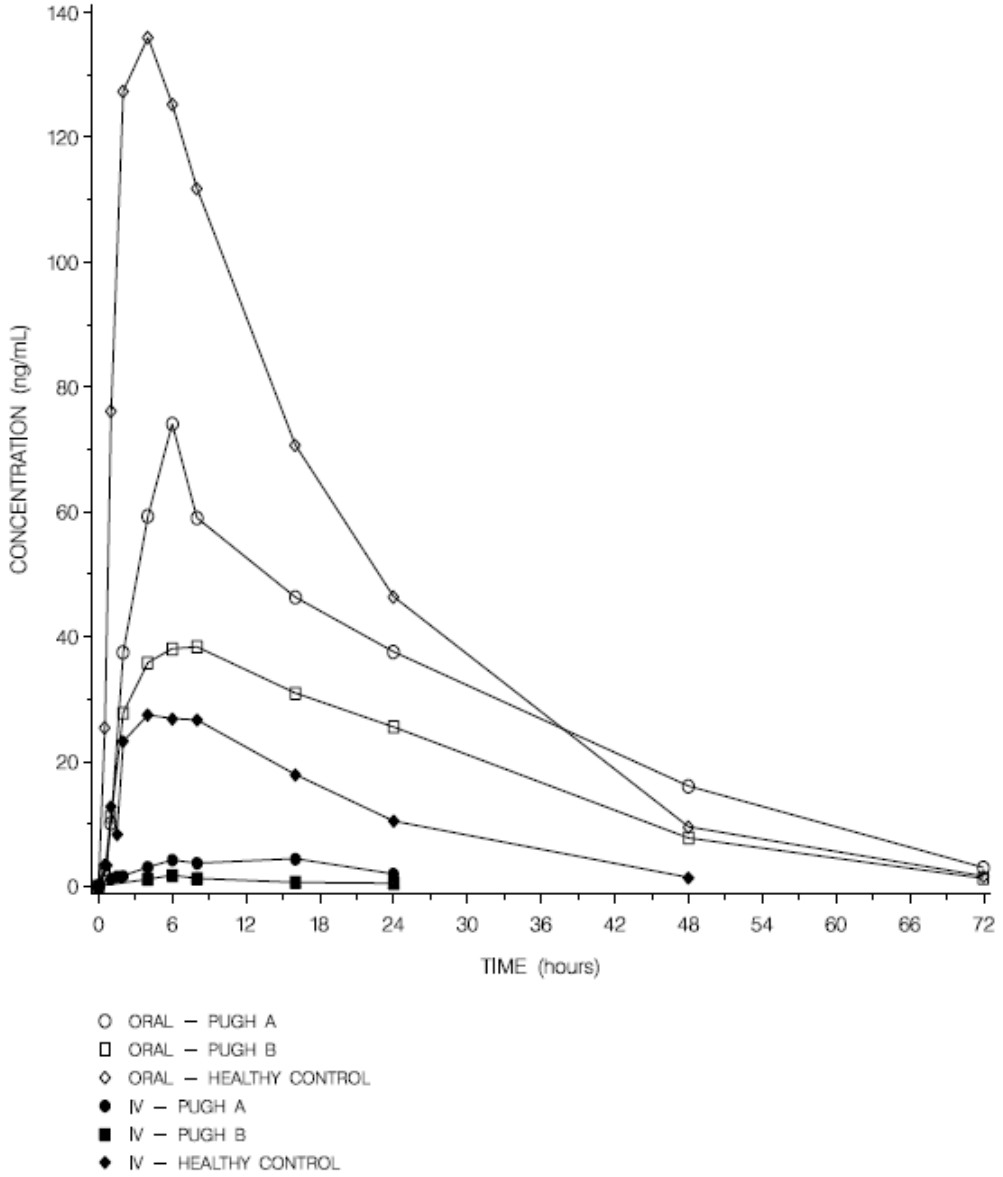
平均値±標準偏差
a: 1 例が静脈内投与前に中止
b: IR 経口投与と静脈内投与のデータを取り違えた可能性がある 1 例を除外
c: n=17
d: n=3
引用：総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Table ST 8-8

Figure 7.　肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR 経口投与（肝機能障害患者：37.5 mg，健康成人：75 mg）または静脈内投与（肝機能障害患者：5 mg，健康成人：10 mg）後の平均血漿中ベンラファキシン濃度推移



引用：総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Figure SF 8-1

Figure 8.　肝機能障害患者および健康成人にベンラファキシン IR 経口投与（肝機能障害患者：37.5 mg，健康成人：75 mg）または静脈内投与（肝機能障害患者：5 mg，健康成人：10 mg）後の平均血漿中 ODV 濃度推移



引用：総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Figure SF 8-12

以上の結果から，肝機能障害患者ではベンラファキシンの肝クリアランスの低下に伴い肝抽出率が低下しバイオアベイアビリティが約 2 倍まで増加しうることが示された。

軽度および中等度の肝機能障害患者にはベンラファキシンの用量を半量まで減量する必要があると考えられる。

2.3.4. ベンラファキシン IR 単回投与および反復投与後の薬物動態への年齢および性別の影響

海外の健康高齢者 18 例（男女各 9 例）および健康非高齢者 18 例（男女各 9 例）に，ベンラファキシン IR 50 mg の単回経口投与およびベンラファキシン IR 50 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの薬物動態を検討した（108-UK 試験：5.3.3.3.4）。薬物動態パラメータについて年齢および性別を因子とした二元配置共分散分析を実施した。各被験者には 1 日目にベンラファキシン IR 50 mg を単回投与した後 1 日休薬し，3～5 日目にベンラファキシン IR 150 mg/日（50 mg × 1 錠，1 日 3 回），6 日目にベンラファキシン IR 50 mg を 1 錠投与した。高齢者の平均年齢は 66 歳，範囲は 60～80 歳であり，非高齢者の平均年齢は 30 歳，範囲は 21～44 歳であった。

2.3.4.1. ベンラファキシン IR 単回投与後の薬物動態への年齢および性別の影響

ベンラファキシン IR 50 mg 単回投与後のベンラファキシンの C_{max}，T_{max}，$t_{½}$，AUC_{inf}，V_{ss}/F，CL/F に年齢及性別による影響は検出されかった。一方，ODV では CL/F，$t_{½}$，AUC_{inf} に非高齢者と高齢者の間で統計的に有意差がみられた。

性別の比較では，ベンラファキシンの薬物動態パラメータに性差はみられなかったが，ODV では女性では男性よりも C_{max} および AUC_{inf} が高い傾向が示された。

Table 24. ベンラファキシン IR 50 mg 単回投与後におけるベンラファキシンの薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較

対象被験者群 (各群 n=9)		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	T_{abs} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	V_{ss}/F (L)	CL/F (mL/min)
女性	非高齢者	94±12	1.6±0.1	1.0±0.1	654±100	3.7±0.4	450±47	1660±337
	高齢者	103±16	1.9±0.2	1.3±0.2[a]	622±102	3.5±0.3	501±88	1867±511
男性	非高齢者	80±7	2.2±0.3	1.4±0.2[a]	528±81	3.4±0.4	482±44	1857±238
	高齢者	94±9	1.4±0.1	0.8±0.1	706±103	4.9±0.5	544±52	1426±246
二元配置分散分析による p 値								
年齢		0.33	0.16	0.38	0.46	0.10	0.36	0.75
性別		0.34	0.69	0.96	0.83	0.18	0.54	0.73
年齢*性別		0.79	0.01	0.01	0.29	0.03	0.93	0.37

平均値±標準誤差
a: n=8
引用：総括報告書（108-UK 試験：5.3.3.3.4）表 (p.11)

Table 25. ベンラファキシン IR 50 mg 単回投与後における ODV の薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較

対象被験者群 (各群 n=9)		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	T_{abs} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (mL/min)
女性	非高齢者	129±11	3.6±0.5	1.8±0.3[a]	2275±173	10.7±0.8	384±30
	高齢者	152±10	3.8±0.4	1.6±0.2	3236±215	12.7±1.0	267±18
男性	非高齢者	104±12	4.3±0.5	2.2±0.3	1914±155	9.8±0.7	461±41
	高齢者	109±13	5.7±1.0	2.5±0.8[b]	2394±272	13.6±1.5	397±61
二元配置分散分析による p 値							
年齢		0.23	0.21	0.87	0.002	0. 01	0.03
性別		0.007	0.04	0.15	0.007	0.99	0.02
年齢*性別		0.46	0.36	0.62	0.26	0.38	0.51

平均値±標準誤差
a: n=8
b: n=7
引用：総括報告書（108-UK 試験：5.3.3.3.4）表 (p.11)

2.3.4.2. ベンラファキシン IR 反復投与後の薬物動態への年齢および性別の影響

ベンラファキシン IR 50mg を 1 日 3 回反復投与した時，ベンラファキシンおよび ODV の C_{max}，T_{max}，AUC_{ss}，CL/F（$CL/F/f_m$）には年齢の影響は検出されなかったが，ODV には非高齢者にくらべて高齢者で $t_{½}$の有意な延長が検出された。

性別の比較では，ベンラファキシンの薬物動態パラメータに性差は認められなかったが，ODV では女性では男性よりも C_{max} および $t_{½}$が短い傾向が示された。

Table 26. ベンラファキシン IR 50 mg，1 日 3 回反復経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較

対象被験者群 (各群 n=9)		C_0 (ng/mL)	C_8 (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{ss} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (mL/min)
女性	非高齢者	60±10	59±12	157±23	1.3±0.2	789±134	4.1±0.4	1383±259
	高齢者	60±12	62±12	157±26	1.8±0.2	833±148	4.0±0.3	1347±275
男性	非高齢者	48±10	50±11	140±21	1.7±0.2	698±121	3.6±0.4	1481±215
	高齢者	73±13	76±13	137±18	1.9±0.2	813±116	5.4±0.5	1212±185
二元配置分散分析による p 値								
年齢		0.29	0.24	0.94	0.05	0.55	0.04	0.52
性別		0.95	0.83	0.40	0.24	0.67	0.27	0.94
年齢*性別		0.28	0.35	0.94	0.61	0.79	0.03	0.63

平均値±標準誤差
引用：総括報告書（108-UK 試験：5.3.3.3.4）表 (p.12)

Table 27. ベンラファキシン IR 50 mg, 1 日 3 回反復経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータの年齢層別および性別比較

対象被験者群 (各群n=9)		C_0 (ng/mL)	C_8 (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{ss} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (mL/min)
女性	非高齢者	239±27	218±24	327±29	1.8±0.2	2231±206	9.9±0.8	405±43
	高齢者	277±31	276±33	382±41	1.9±0.2[a]	2587±298	10.9±0.5[a]	358±43
男性	非高齢者	186±21	193±22	258±22	2.1±0.2	1797±170	11.0±0.5	504±54
	高齢者	235±26	233±26	301±32	2.2±0.2	2142±222	12.7±0.6	425±46
二元配置分散分析によるp値								
年齢		0.11	0.09	0.13	0.62	0.14	0.03	0.19
性別		0.09	0.18	0.02	0.20	0.06	0.02	0.08
年齢*性別		0.85	0.80	0.85	0.99	0.98	0.56	0.74

平均値±標準誤差
a: n=8
引用：総括報告書（108-UK 試験：5.3.3.3.4）表 (p.12)

性別または年齢層による薬物動態パラメータへの影響は検出されたが，その違いは軽微であり，ベンラファキシン IR 50 mg 単回投与および 150 mg/日の反復投与において，年齢，性別はベンラファキシンの薬物動態パラメータにほとんど影響しないことを確認した。したがって，年齢および性別によるベンラファキシンの投与量の調整は必要ないと考えられた。

2.3.5. 大うつ病性障害外来患者を対象にベンラファキシン IR またはベンラファキシン ER を 75～150 mg/日 12 週間経口投与したときの薬物動態における年齢，体重および性別の影響

海外の大うつ病性障害外来患者 143 例（ベンラファキシン IR 群 78 例，ベンラファキシン ER 群 65 例）より 1 時点あるいは 2 時点で血漿中薬物濃度が測定された。これらに対し母集団薬物動態解析法を適用し，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態における年齢，体重および性別の影響について検討した（208-US 試験：5.3.5.1.4）。

ベンラファキシン ER は 1 日 1 回（午前）投与，ベンラファキシン IR は 1 日 2 回（午前および午後）投与した。投与はすべて食後とした。Day 1～14 は低用量（75 mg）を投与し，Day 15～84 は，用量を増量することで改善が期待できる場合は中用量（150 mg）を投与した。安全性を考慮し，減量が必要であれば低用量を投与した。血漿中薬物濃度測定用の採血は Day 42 と Day 84 に実施することとし，Day 84 より前に中止する場合は，漸減期間に入る前日に採血を行うこととした。

Table 28.　母集団薬物動態解析に組み入れられた大うつ病性障害外来患者の患者背景

	ベンラファキシン IR (n=78)	ベンラファキシン ER (n=65)	合計 (n=143)
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	40±11	43±12	42±11
範囲	18 ~ 70	19 ~ 72	18 ~ 72
体重（kg）			
平均値±標準偏差	79±20	78±18	79±19
範囲	50 ~ 134	47 ~ 133	47 ~ 134
性別（n）			
男性	27	23	50
女性	51	42	93
人種（n）			
白人	71	58	129
黒人	5	3	8
ヒスパニック	1	4	5
その他	1	0	1

引用：総括報告書（208-US 試験：5.3.5.1.4）　Table 9.1A

ベイジアン推定で問題が生じる一部の患者データを除外して解析を行った。

解析はベンラファキシン，ODV ともに 1-コンパートメントモデルに従うと仮定し，CL/F と V/F について推定を行った。ベンラファキシンについては CL/F と V/F の両方について個体間変動を推定したが，ODV では V/F の個体間変動は推定できなかった。ベンラファキシンと ODV のいずれにおいても，CL/F と V/F は体重あたりの値として推定することで目的関数値が低下したため，これらのパラメータに体重の影響をあらかじめ組み入れた。また，IR と ER とで CL/F に違いがないか検討を行い，ベンラファキシンには CL/F に製剤間で違いはみとめられなかったものの，ODV ではわずかに違いがみられモデルに製剤の影響が組み入れられた。ベンラファキシンおよび ODV それぞれの CL/F および V/F について，年齢と性別の影響を検討したが，有意な影響は検出されなかった。

ベンラファキシンおよび ODV の母集団薬物動態解析の結果，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は，体重の影響を受けるが，年齢および性別の影響を受けないことが示された。

2.3.6. ベンラファキシン IR 単回投与（37.5 mg）および反復投与（37.5 mg および 75 mg，1 日 2 回）時の薬物動態への CYP2D6 表現型による影響

ベンラファキシン IR 単回および反復投与時の薬物動態への CYP2D6 表現型による影響を比較検討した（131-US 試験：5.3.3.3.5）。事前にデキストロメトルファンを投与し，デキストロメトルファンの代謝活性の高い被験者を CYP2D6 Extensive Metabolizer（EM），代謝活性の低い被験者を CYP2D6 Poor Metabolizer（PM）に分類した。

海外の健康成人男性 15 例（EM：9 例，PM：6 例）に，ベンラファキシン IR 37.5 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与後，1 回投与量を 75 mg に増量し，さらに 1 日 2 回 5 日間反復経口投与を行ったときの薬物動態を検討した。また,単回投与後の薬物動態の検討に 37.5 mg 初回投与後のデータを用いた。

PM 群の定常状態におけるベンラファキシンの CL/F の平均値は EM 群の約 30%でしかなく，AUC_{12} では 3.2～3.7 倍であった。また，未変化体の平均尿中回収率は EM 群の約 3 倍であった。一方，PM 群の定常状態における ODV の C_{max}，AUC_{12} および Ae_{12} の平均値は EM 群の約 30%であった。PM 群の定常状態における NDV の C_{max}，AUC_{12} および Ae_{12} の平均値は EM 群の約 5～12 倍であった。PM 群で NDV の AUC_{12} が高値を示す理由としては，CYP2D6 の活性が低いことでベンラファキシンから ODV への代謝が減少し，代償的に CYP3A4 による NDV の生成が増加したためと考えられる。また，NDV は CYP2D6 により O-脱メチル化され NODV に代謝されると考えられるが, PM 群ではこの代謝も減少するために NDV の消失速度が減少していると考えられる。

Table 29. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響

投与量	CYP2D6 表現型	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC [a] (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Ae_{12} [b] (%)
単回 37.5 mg	EM (n=9)	56±17	2.4±0.9	-	370±147	5.0±1.7	1.65±0.96	3.5±2.3
	PM (n=6)	118±21	1.2±0.7	-	1455±541	8.4±3.1	0.38±0.13	13.7±6.3
反復 37.5 mg 1 日 2 回	EM (n=9)	80±32	1.7±1.0	14±7	441±148	5.2±1.4	1.26±0.46	8.5±3.1
	PM (n=6)	204±62	2.9±2.1	80±49	1645±824	7.1±1.0	0.36±0.14	26.1±19.3
反復 75 mg 1 日 2 回	EM (n=8) [c]	165±56	2.1±0.8	40±21	1082±455	5.5±2.3	1.18±0.77	9.4±4.1
	PM (n=6)	431±192	2.3±0.8	193±132	3487±2082	8.0±0.8	0.36±0.17	28.0±16.4

平均値±標準偏差
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
b: 非抱合体と抱合体の合計尿中排泄率
c: 投与 8 日目に頭痛により試験を中止した 1 例を解析から除外
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 6.1.1.1A, Table 4

Table 30. CYP2D6 Extensive Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与量	光学異性体	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC [a] (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
単回 37.5 mg	S(+)	33±12	3.0±1.2	-	4.7±1.7	221±97	1.43±1.05
	R(-)	19±8	3.0±1.2	-	4.8±1.8	124±89	3.15±2.58
反復 37.5 mg 1 日 2 回	S(+)	44±13	2.0±1.4	8.5±3.4	5.1±0.9	259±80	1.03±0.43
	R(-)	28±7	2.0±1.4	4.7±2.7	4.8±0.8	155±64	1.82±0.83
反復 75 mg 1 日 2 回 [b]	S(+)	97±27	2.3±1.3	28±13	7.2±3.8	682±268	0.84±0.46
	R(-)	69±14	2.3±1.3	17.4±9.0	6.0±1.9	466±175	1.18±0.54

平均値±標準偏差，n=4
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
b: 投与 8 日目に頭痛により試験を中止した 1 例を解析から除外
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 6.1.1.2A, Table 6.1.1.2B, Table 8, Table 9

Table 31. CYP2D6 Poor Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

投与量	光学異性体	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC [a] (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
単回 37.5 mg	S(+)	75±5	2.0±0.0	-	7.4±0.1	877±68	0.27±0.05
	R(-)	63±3	2.0±0.0	-	6.9±0.7	724±82	0.32±0.07
反復 37.5 mg 1 日 2 回	S(+)	147±16	3.0±1.4	71±39	8.0 (n=1)	1353±594	0.20±0.10
	R(-)	121±7	3.0±1.4	57±26	8.2 (n=1)	1103±416	0.23±0.11
反復 75 mg 1 日 2 回	S(+)	366±59	3.0±1.0	189±92	10.3 (n=1)	3226±1361	0.16±0.08
	R(-)	295±55	3.0±1.4	141±66	10.1 (n=1)	2469±1033	0.21±0.11

平均値±標準偏差，n=2
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5）Table 6.1.1.2A, Table 6.1.1.2B, Table 8, Table 9

ベンラファキシンの光学異性体別の薬物動態を検討した結果，EM 群において光学異性体間で CL/F の違いがみられ, CYP2D6 におけるベンラファキシンの代謝には立体選択性があることが示唆された。

Table 32. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの ODV の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響

投与量	CYP2D6 表現型	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC [a] (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	Ae_{12} [b] (%)
単回 37.5 mg	EM (n=9)	75±24	5.6±3.8	-	10.4±3.2 (n=5)	1139±690	0.63±0.40	12.8±2.4 (n=6)
	PM (n=6)	17±11	6.2±4.4	-	17.9±6.6 (n=2)	340±383	2.57±2.00	4.8±4.8 (n=3)
反復 37.5 mg 1 日 2 回	EM (n=9)	159±34	3.4±1.8	89±32	9.3±5.4 (n=3)	1493±391	0.35±0.09	50.3±9.2 (n=8)
	PM (n=6)	44±29	3.6±2.2 (n=5)	24±18	6.2±1.6 (n=3)	430±295	1.13±0.43 (n=5)	15.9±12.5 (n=4)
反復 75 mg 1 日 2 回	EM (n=8) [c]	306±93	4.3±2.7	167±53	7.1±2.5 (n=3)	2876±838	0.38±0.12	48.9±8.6
	PM (n=6)	93±64	2.5±1.2	54±41	7.8 (n=1)	915±664	1.09±0.42 [d]	13.5±11.1 (n=5)

平均値±標準偏差
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
b: 非抱合体と抱合体の合計尿中排泄率
c: 投与 8 日目に頭痛により試験を中止した 1 例を解析から除外
d: デキストロメトルファンの代謝活性が最も低かった 1 例の CL/F（217 L/hr/kg）を除外した値（この 1 例を含めた値は 37.2±88.3 L/hr/kg）
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 6.1.2.1A, Table 11, Table 12

Table 33. CYP2D6 Extensive Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別の ODV の薬物動態パラメータ

投与量	光学異性体	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC [a] (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
単回 37.5 mg	S(+)	35±16	4.5±1.0	-	11.4±3.6 (n=3)	640±401	0.66±0.66
	R(-)	45±21	3.0±1.2	-	10.2±3.9 (n=3)	734±484	0.55±0.51
反復 37.5 mg 1 日 2 回	S(+)	76±25	2.8±1.5	47±20	20.0±5.2	735±283	0.37±0.14
	R(-)	89±24	3.0±1.2	54±21	17.9±6.9 (n=3)	865±298	0.30±0.09
反復 75 mg 1 日 2 回	S(+)	155±56	4.0±3.6	84±37	9.6±6.0 (n=3)	1489±549	0.36±0.11
	R(-)	172±46	4.0±3.6	96±31	11.3±9.3 (n=3)	1663±439	0.30±0.07

平均値±標準偏差，n=4
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 6.1.2.2A, Table 6.1.2.2B, Table 16, Table 17

Table 34. CYP2D6 Poor Metabolizer の被験者にベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの光学異性体別の ODV の薬物動態パラメータ

投与量	光学異性体	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC [a] (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
単回 37.5 mg	S(+)	14	6.0	-	8.6	250	0.99
	R(-)	13	9.0	-	27.1	576	0.43
反復 37.5 mg 1 日 2 回	S(+)	37	6.0	23	9.1	388	0.64
	R(-)	37	6.0	22	8.3	393	0.63
反復 75 mg 1 日 2 回	S(+)	92	2.0	62	8.9	936	0.53
	R(-)	95	2.0	63	9.4	948	0.52

n=1
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5）Table 6.1.2.2A, Table 6.1.2.2B, Table 16, Table 17

Table 35. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの NDV の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響

投与量	CYP2D6 表現型	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC [a] (ng·hr/mL)	CL/F/f_m (L/hr/kg)	Ae_{12} [b] (%)
単回 37.5 mg	EM (n=9)	3.6±4.1	4.4±1.7 (n=5)	-	-	12±19	58±68 (n=5)	0.1±0.2 (n=6)
	PM (n=6)	16.4±8.4	9.5±1.2	-	-	150±88	7.0±9.5	1.6±1.5 (n=3)
反復 37.5 mg 1 日 2 回	EM (n=9)	8.0±4.4	1.8±1.0 (n=8)	2.0±3.4	9.5±1.2 (n=2)	57±46	9.09±5.46 [d]	1.4±1.1 (n=8)
	PM (n=6)	80.3±30.4	3.4±2.3	39±16	10.7±2.6 (n=3)	667±226	0.80±0.23	10.2±2.8 (n=4)
反復 75 mg 1 日 2 回	EM (n=8) [c]	23.2±12.4	3.1±1.6	9.4±7.3	6.2±0.8 (n=2)	190±113	10.8±13.8	1.8±1.3
	PM (n=6)	126±52	3.3±2.1	85±36	-	1319±587	0.86±0.33	10.0±4.4 (n=5)

平均値±標準偏差
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
b: 非抱合体と抱合体の合計尿中排泄率
c: 投与 8 日目に頭痛により試験を中止した 1 例を解析から除外
d: 血漿中 NDV 濃度の実測値が 1 点しか得られなかった 1 例の CL/F（193 L/hr/kg）を除外した値（この 1 例を含めた値は 32.1±65.2 L/hr/kg）
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 6.1.3A, Table 19, Table 20

Table 36. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの NODV の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響

投与量	CYP2D6 表現型	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$t_{½}$ (hr)	AUC[a] (ng·hr/mL)	CL/F/f_m (L/hr/kg)	Ae_{12} [b] (%)
単回 37.5 mg	EM (n=9)	15.5±4.1	6.3±3.9	-	6.1 (n=1)	140±60	4.11±1.57	2.8±1.0 (n=6)
	PM (n=6)	6.3±5.7	6.8±4.6 (n=4)	-	-	46±52	20.8±29.1 (n=4)	1.9±1.7 (n=3)
反復 37.5 mg 1 日 2 回	EM (n=9)	37.5±9.1	2.9±2.0	24±6	8.0±5.5 (n=3)	370±84	1.44±0.43	17.6±2.2 (n=8)
	PM (n=6)	27.1±21.4	4.8±1.8 (n=5)	17±14	9.2±3.2 (n=3)	267±212	1.89±0.75 (n=5)	11.4±8.1 (n=4)
反復 75 mg 1 日 2 回	EM (n=8) [c]	79.8±20.5	3.9±2.9	51±16	9.7±4.0 (n=2)	800±204	1.35±0.42	19.4±2.3
	PM (n=6)	52.8±40.2	4.2±4.5 (n=5)	33±24	-	540±415	1.83±0.67 (n=5)	8.6±5.0 (n=5)

平均値±標準偏差
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
b: 非抱合体と抱合体の合計尿中排泄率
c: 投与 8 日目に頭痛により試験を中止した 1 例を解析から除外
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 6.1.4A, Table 22, Table 23

単回投与と 2 用量の反復投与とで半減期に違いがみられているケースがあるが，反復投与は 12 時間ごとに行われていたため，初日（単回投与後）と 5 日目（37.5 mg の反復投与後）の血漿中濃度の観察は最終投与後 12 時間までしか行うことができず，10 日目（75 mg の反復投与後）のみ投与終了後 24，48，72 時間後およびフォローアップ時の血漿中濃度の測定を行っていた。したがって，75 mg 反復投与時の半減期が最も信頼性の高い値であると考えられる。

ベンラファキシンおよびその代謝物の中で 75 mg 反復投与時の半減期の平均値で最も長かったのは EM の被験者における ODV の R 体でみられた 11.3 時間であった。反復投与 5 日目には初回投与から 96 時間が経過しており，半減期が最長である ODV の R 体においても投与開始から約 8.5 半減期が経過していたことから，CYP2D6 の EM および PM のいずれにおいても，5 日間の反復投与によってベンラファキシンおよびいずれの代謝物においても血漿中濃度は定常状態に達していると考えられる。

Table 37. ベンラファキシン IR を反復投与したときの，定常状態における未変化体および各代謝物の非抱合体および抱合体の尿中排泄率

投与量	未変化体/代謝物	非抱合体の Ae_{12} (%)		抱合体および非抱合体の Ae_{12} (%)	
		EM	PM	EM	PM
反復	ベンラファキシン	9±4	27±20	9±3	26±19
37.5 mg	ODV	35±8	10±8	50±9	16±13
1 日 2 回	NDV	1±1	9±3	1±1	10±3
(5 日目)	NODV	14±3	9±7	18±2	11±8
反復	ベンラファキシン	9±3	27±15	9±4	28±16
75 mg	ODV	32±6	9±7	49±9	14±11
1 日 2 回	NDV	2±1	9±4	2±1	10±4
(10 日目)	NODV	15±3	7±4	19±2	9±5

平均値±標準偏差
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 8C, Table 8D

各代謝物の尿中排泄率の非抱合体および抱合体の相対比は，EM 群および PM 群で同様であった。

PM 群および EM 群で各代謝物の生成に違いが認められたが，ノルアドレナリンおよびセロトニンの取り込み阻害活性の指標としての総曝露量 AUC（ベンラファキシン+ODV）には EM 群および PM 群で差はみられなかった。

Table 38. ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与したときの総活性体（ベンラファキシン+ODV）の薬物動態パラメータへの CYP2D6 表現型による影響

投与量	CYP2D6 表現型	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC[a] (ng·hr/mL)	Ae_{12} (%)
単回	EM (n=9)	125±26	-	1411±603	16.3±4.3 (n=6)
37.5 mg	PM (n=5)	125±23	-	1303±549	18.5±9.8 (n=3)
反復	EM (n=9)	224±41	105±32	1937±418	58.8±9.3 (n=8)
37.5 mg 1 日 2 回	PM (n=5)	236±78	91±26	1857±504	42.0±15.4 (n=4)
反復	EM (n=8) [c]	449±91	211±62	3963±966	58.4±8.8
75 mg 1 日 2 回	PM (n=6)	518±195	251±119	4405±1876	41.5±16.1 (n=5)

平均値±標準偏差
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
a: 単回投与では AUC_{inf}，反復投与では AUC_{12}
b: 非抱合体と抱合体の合計尿中排泄率
c: 投与 8 日目に頭痛により試験を中止した 1 例を解析から除外
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5） Table 6.1.5A, Table 24

CYP2D6 表現型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（ベンラファキシン+ODV）の曝露量には顕著な差は見られなかったため，CYP2D6 の遺伝子多型に基づくベンラファキシンの投与量調整の必要はないと考えられた。

2.3.7. ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与および ODV コハク酸塩の徐放性製剤 100 mg 単回投与時の薬物動態における CYP2D6 表現型による影響

ベンラファキシン ER および ODV コハク酸塩（DVS）の徐放性製剤（SR）をそれぞれ単回投与したときの薬物動態への CYP2D6 による影響を比較検討した（901-US 試験：5.3.3.3.6）。CYP2D6 対立遺伝子を調査し，各被験者における CYP2D6 活性の表現型（高代謝型〔EM〕，低代謝型〔PM〕）を推定した（Table 39）。

Table 39. CYP2D6 遺伝子型による活性分類（901-US 試験）

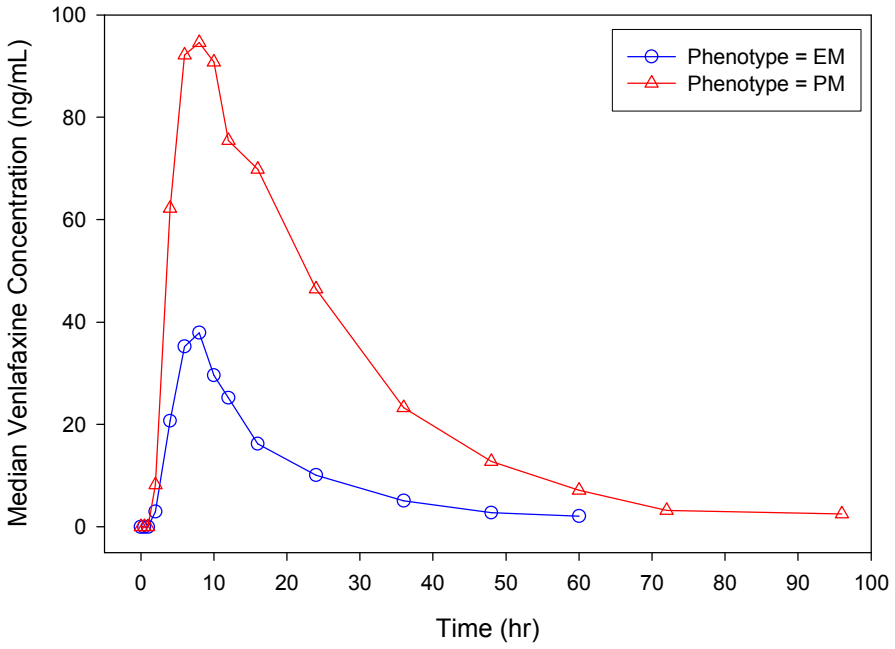
活性の表現型	遺伝子型
EM	*1/*1，*1/*2，*1/*4，*1/*9，*1/*10
PM	*4/*4，*4/*5

略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）Supportive Table 13.10

海外の健康成人男女 14 例（EM：7 例，PM：7 例）に，クロスオーバー法にてベンラファキシン ER 75 mg および DVS SR 100 mg を単回投与し薬物動態を検討した。ただし，PM 群の 1 例が DVS SR 投与後，ベンラファキシン ER 投与前に自己都合により治験を中止した。

CYP2D6 の EM 群および PM 群の被験者に，ベンラファキシン ER（75 mg）を投与したときの血漿中ベンラファキシン濃度の中央値の推移を Figure 9 に，ベンラファキシンの薬物動態パラメータの要約を Table 40 に示した。

Figure 9.　外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回投与したときの血漿中ベンラファキシン濃度中央値の推移［CYP2D6 表現型別］



引用：総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）Figure 8-1

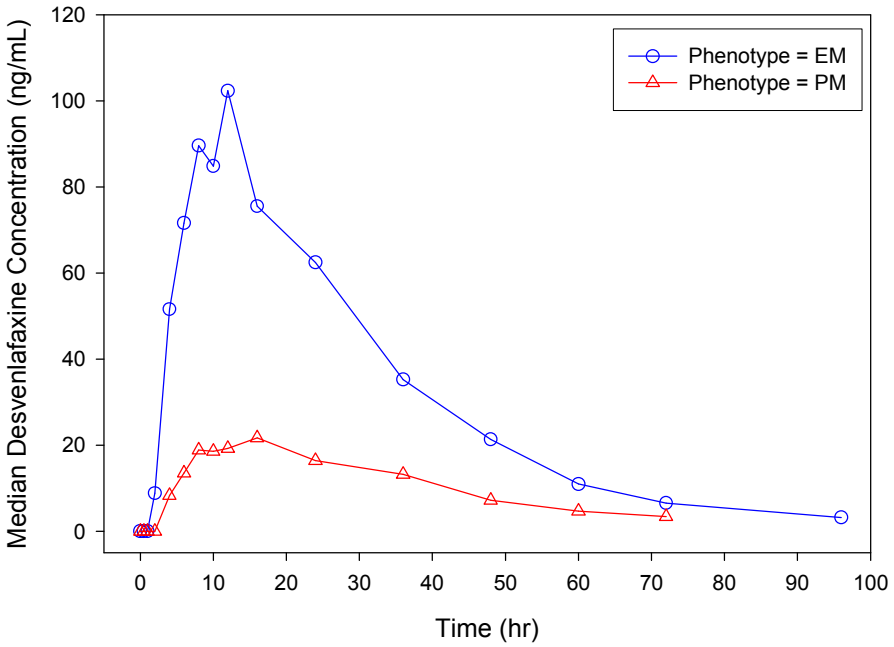
Table 40.　外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの血漿中ベンラファキシンの薬物動態パラメータ［CYP2D6 表現型別］

CYP2D6 表現型	項目	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (hr)	AUC (ng*hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)
EM（n=7）	平均値±標準偏差	39.6±14.1	6.0	591±246	10.9±2.4	2.3±1.3	32.6±13.7
	幾何平均	37.0		538	10.6	2.0	30.5
	最小値–最大値	16.8–57.8	6.0–10.0	229–838	8.2–14.9	1.2–4.4	17.4–57.7
PM（n=6）	平均値±標準偏差	98.6±10.6	7.0	2548±451	12.7±1.8	0.4±0.1	7.5±1.8
	幾何平均	98.1		2517	12.6	0.4	7.3
	最小値–最大値	88.7–111.8	6.0–10.0	2211–3200	10.4–15.1	0.2–0.6	5.0–10.3

a: t_{max} は中央値と範囲で表記
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）Supportive Table 13.6

CYP2D6 の EM 群および PM 群の被験者に，ベンラファキシン ER（75 mg）を投与したときの血漿中 ODV 濃度の中央値の推移を Figure 10 に，ODV の薬物動態パラメータの要約を Table 41 に示した。

Figure 10.　外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回投与したときの血漿中 ODV 濃度中央値の推移［CYP2D6 表現型別］



引用：総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）Figure 8-2

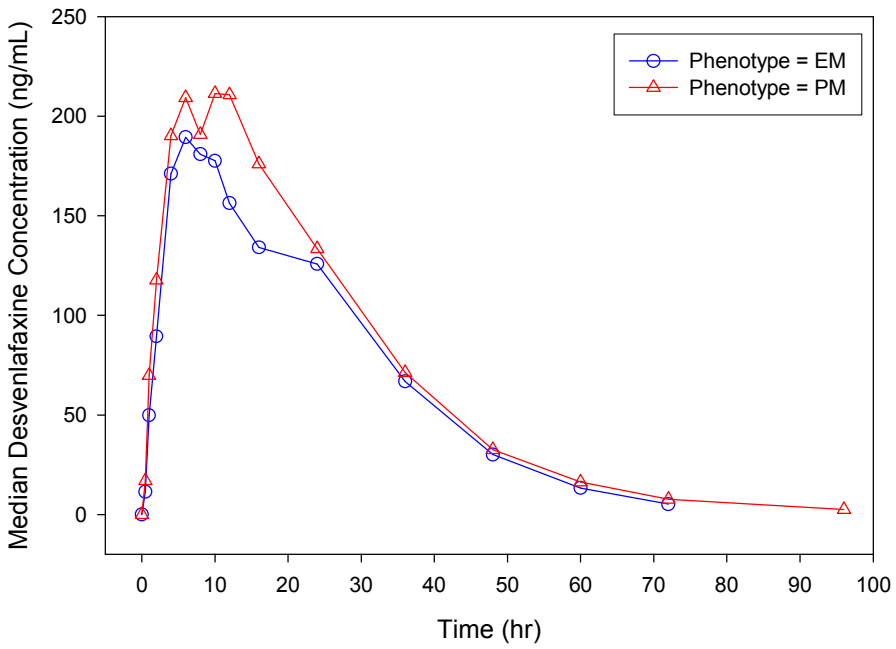
Table 41.　外国人健康被験者にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与したときの血漿中 ODV の薬物動態パラメータ［CYP2D6 表現型別］

CYP2D6 表現型	項目	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (hr)	AUC (ng*h/mL)	t½ (hr)
EM（n=7）	平均値±標準偏差	104.3±27.4	10.0	3078±838	13.6±3.2
	幾何平均	101.5		2989	13.3
	最小値–最大値	79.3–153.2	8.0–12.0	2057–4686	9.7–18.5
PM（n=6）	平均値±標準偏差	23.4±11.5	16.0	844±329	14.4±3.6
	幾何平均	21.0		787	14.0
	最小値–最大値	9.0–41.1	8.0–16.0	421–1248	9.4–19.1

a: t_{max} は中央値と範囲で表記
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）Supportive Table 13.7

CYP2D6 の EM 群および PM 群の被験者に，DVS SR（100 mg）を投与したときの血漿中 ODV 濃度の中央値の推移を Figure 11 に，ODV の薬物動態パラメータの要約を Table 42 に示した。

Figure 11.　外国人健康被験者に DVS SR 100 mg を単回投与したときの血漿中 ODV 濃度中央値の推移［CYP2D6 表現型別］



引用：総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）Figure 8-3

Table 42.　外国人健康被験者に DVS SR 100 mg を単回投与したときの血漿中 ODV の薬物動態パラメータ［CYP2D6 表現型別］

CYP2D6 表現型	項目	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC (ng*h/mL)	t½ (h)	CL/F (L/h/kg)	V_z/F (L/kg)
EM（n=7）	平均値±標準偏差	190.0±31.6	8.0	5630±1641	9.51±0.65	0.27±0.07	3.64±0.71
	幾何平均	187.7		5446	9.49	0.26	3.58
	最小値–最大値	144.9–236.0	4.0–24.0	3714–8782	8.74–10.43	0.17–0.36	2.54–4.56
PM（n=7）	平均値±標準偏差	249.6±105.0	6.0	5992±2281	11.43±3.82	0.28±0.13	4.37±1.84
	幾何平均	232.0		5428	10.98	0.26	4.10
	最小値–最大値	119.2–445.9	4.0–12.0	1741–8119	8.34–19.45	0.18–0.56	3.13–7.85

a: t_{max} は中央値と範囲で表記
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）Supportive Table 13.8

CYP2D6 の遺伝子型に基づき推定した EM 群と PM 群の間で，ベンラファキシン ER 投与後のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態に明確な違いが認められた。しかしながら，DVS SR 投与後の ODV の薬物動態には顕著な差はみられなかった。このことから，ベンラファキシン投与後の ODV への薬物動態への影響は初回通過効果により生じる ODV の生成量の変動に由来するものと考えられ，全身循環に到達した ODV は CYP2D6 の活性による影響はほとんど受けないと考えられた。

2.3.8. 日本人大うつ病性障害の患者におけるベンラファキシン ER 反復投与時（75 mg 固定用量または 75～225 mg 可変用量）の薬物動態における CYP2D6 の影響

日本人大うつ病性障害の成人外来患者に対してベンラファキシン 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）反復投与後の定常状態におけるベンラファキシンと ODV の薬物動態を評価する目的で，血漿中薬物濃度の測定の同意が得られた症例を対象に，治療期終了（8 週）・中止時におけるベンラファキシンおよび ODV のトラフ濃度を測定した。また，各被験者の遺伝子型に基づき CYP2D6 の活性を活性の高い順に Ultra-rapid Metabolizer（UM），Extensive Metabolizer（EM），Intermediate Metabolizer（IM），Poor Metabolizer（PM）の 4 つの表現型に分類し，被験者の CYP2D6 活性とトラフ濃度との関係について検討した（B2411263 試験：5.3.5.1.3）。

B2411263 試験で測定された 459 例の CYP2D6 の遺伝子型の集計結果を Table 43 に示した。

Table 43.　日本人うつ病患者における CYP2D6 遺伝子多型発現率（B2411263 試験）

活性分類	遺伝子型	例数（%）
Ultra-rapid Metabolizer (UM)	**小計**	**7 (1.5)**
	*1/*1×N	1 (0.2)
	*1/*2×N	5 (1.1)
	*1×N/*2	1 (0.2)
Extensive Metabolizer (EM)	**小計**	**310 (67.5)**
	*1/*1	71 (15.5)
	*1/*2	47 (10.2)
	*1/*10	143 (31.2)
	*1/*10×N	3 (0.7)
	*1/*41	2 (0.4)
	*2/*2	5 (1.1)
	*2/*10	39 (8.5)
Intermediate Metabolizer (IM)	**小計**	**139 (30.3)**
	*1/*4	2 (0.4)
	*1/*5	21 (4.6)
	*1/*21	6 (1.3)
	*10/*10	75 (16.3)
	*10/*10×N	3 (0.7)
	*10/*14B	1 (0.2)
	*10/*36	3 (0.7)
	*10/*41	2 (0.4)
	*2/*5	4 (0.9)
	*2/*21	4 (0.9)
	*5/*10	15 (3.3)
	*5/*14B	2 (0.4)
	*5/*41	1 (0.2)
Poor Metabolizer (PM)	**小計**	**3 (0.7)**
	*4/*5	1 (0.2)
	*5/*5	1 (0.2)
	*5/*36×2	1 (0.2)

Artifact ID: 8854567

本試験で見られた各活性型の割合は，公表値（Table 44）とほぼ同様であった。

Table 44. CYP2D6 遺伝子型のアレル頻度に基づく活性発現頻度

		Caucasian			Black	
	Japanese	All	Europe Caucasian	US Caucasian	All	US Black
UM	**0.009**	**0.031**	**0.040**	**0.023**	**0.047**	**0.023**
Increased/Increased	0.000	0.001	0.001	0.000	0.002	0.000
Increased/Normal	0.009	0.030	0.039	0.023	0.045	0.023
EM	**0.707**	**0.519**	**0.506**	**0.547**	**0.655**	**0.596**
Increased/Decreased	0.007	0.003	0.002	0.003	0.021	0.011
Increased/None	0.001	0.012	0.016	0.009	0.010	0.007
Normal/Normal	0.285	0.431	0.434	0.435	0.323	0.296
Normal/Decreased	0.414	0.073	0.054	0.100	0.301	0.282
IM	**0.279**	**0.379**	**0.381**	**0.369**	**0.283**	**0.348**
Normal/None	0.074	0.347	0.357	0.326	0.145	0.190
Decreased/Decreased	0.151	0.003	0.002	0.006	0.070	0.067
Decreased/None	0.054	0.029	0.022	0.037	0.068	0.091
PM	**0.005**	**0.070**	**0.073**	**0.061**	**0.016**	**0.031**
None/None	0.005	0.070	0.073	0.061	0.016	0.031

略語：UM=Ultra-rapid Metabolizer，EM=Extensive Metabolizer，IM=Intermediate Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：引用文献[9] Table 4 より抜粋し集計

採血直前のベンラファキシン ER の投与量と CYP2D6 表現型別のベンラファキシンと ODV のトラフ濃度の要約統計量を Table 45 に示した。CYP2D6 の表現型が同じ集団においては，直前に投与されたベンラファキシン ER の投与量に依存してベンラファキシンおよび ODV の平均トラフ濃度は上昇した。実薬投与群において CYP2D6 の PM に分類された症例は 2 例であり，UM に分類された症例は 4 例であった。直前の投与量が同一であっても CYP2D6 の活性が低い集団では，より活性の高い集団と比べてベンラファキシン濃度が高く，ODV 濃度が低い傾向がみられ，逆に CYP2D6 の活性が高い集団ではベンラファキシン濃度が低く，ODV 濃度が高値を示す傾向がみられた。

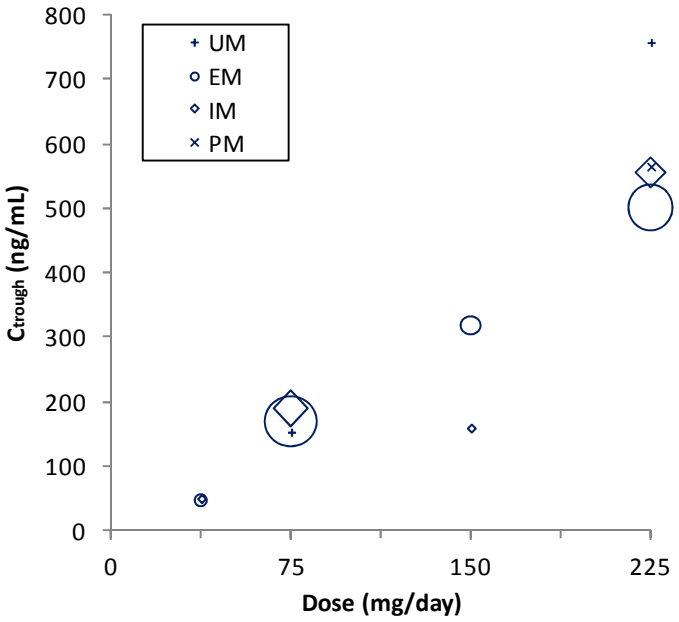
Table 45. 第 8 週あるいは中止時におけるベンラファキシンと ODV の定常状態におけるトラフ濃度（C_{trough}）の要約統計量

CYP2D6	直前の投与量別の C_{trough} (ng/mL)，平均値±標準偏差（評価対象例数）			
表現型	37.5 mg	75 mg	150 mg	225 mg
ベンラファキシン				
UM	-* (1)	12.7 ± 8.3 (2)	-	109.2 ± 86.1 (2)
EM	9.5 ± 12.7 (6)	31.8 ± 20.9 (87)	74.3 ± 57.0 (12)	131.4 ± 96.4 (74)
IM	12.3 ± 0.2 (2)	80.7 ± 66.8 (45)	56.4 ± 59.5 (2)	288.0 ± 288.1 (30)
PM	-	-	-	473.5 ± 266.6 (2)
ODV				
UM	-* (1)	141.0 ± 56.6 (2)	-	648.0 ± 258.8 (2)
EM	37.8 ± 31.3 (6)	139.0 ± 54.0 (87)	244.1 ± 163.8 (12)	368.8 ± 202.9 (74)
IM	38.6 ± 23.2 (2)	108.7 ± 67.2 (45)	103.8 ± 73.9 (2)	266.5 ± 113.1 (30)
PM	-	-	-	91.5 ± 60.2 (2)

略語 : UM=Ultra-rapid Metabolizer，EM=Extensive Metabolizer，IM=Intermediate Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
- : データなし，* : 定量限界未満データのみ
引用：B2411263 CSR, Table 14.4.3.1.1, Table 14.4.3.1.2 (11NOV2014)
（投与後 36 時間以内にも関わらずベンラファキシンと ODV が両方とも定量限界未満だった 35 例を除外）

一方で，Figure 12 に示すように，ベンラファキシンと ODV のトラフ濃度の合計値は，活性体の総量としては CYP2D6 の表現型を問わず投与量に比例して増加すると考えられた。

Figure 12. CYP2D6 表現型別の採血直前の投与量とベンラファキシンおよび ODV のトラフ濃度（C_{trough}）合計値の平均値との関係（B2411263 試験）



略語：UM=Ultra-rapid Metabolizer，EM=Extensive Metabolizer，IM=Intermediate Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
ODV の分子量は未補正。マーカーの大きさはデータ量を表す。
引用：B2411263 CSR, Table 14.4.3.1.1, Table 14.4.3.1.2 (11NOV2014)
（投与後 36 時間以内にも関わらずベンラファキシンと ODV が両方とも定量限界未満だった 35 例を除外）

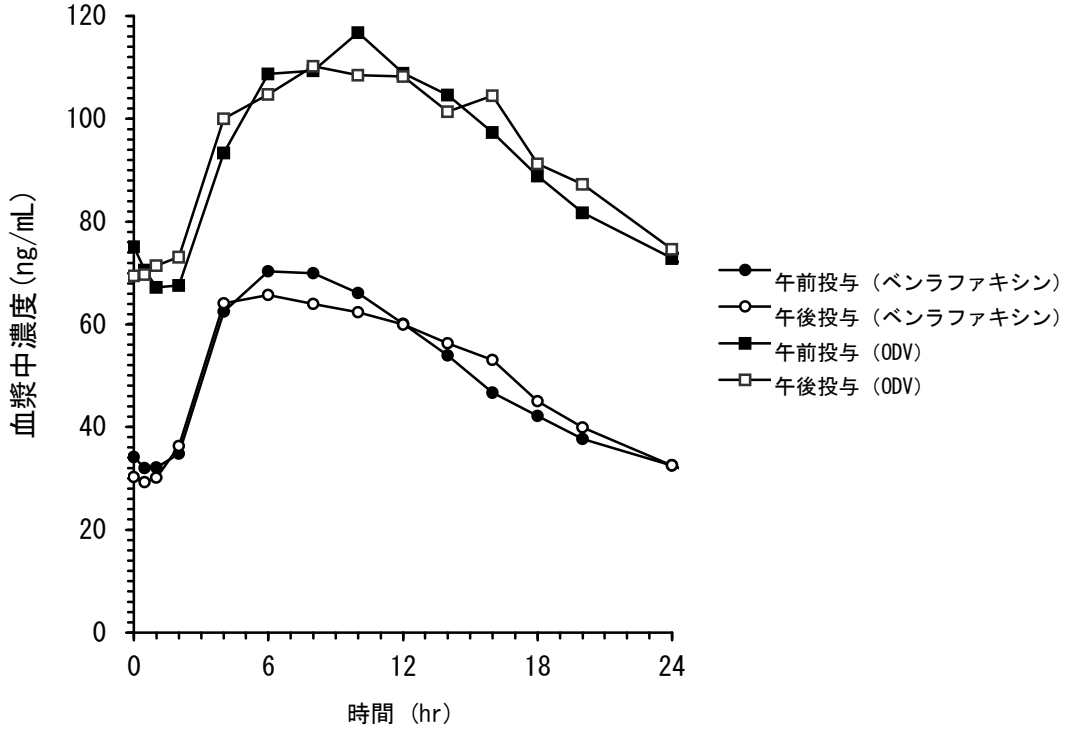
2.4. 外因性要因の検討

2.4.1. 海外健康男性被験者におけるベンラファキシン ER 75 mg，1 日 1 回 4 日間反復経口投与時の薬物動態における投与時間の影響

海外の健康男性 18 例に，ベンラファキシン ER 75mg を午前（AM 6:00）または午後（PM 6:00）に 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。試験は 2 期クロスオーバー法を用い，36 時間の休薬期間を設け午前および午後に投薬し薬物動態を比較した（139-US 試験：5.3.3.4.1）。各投与期間最終日である反復投与 4 日目の血液サンプルより得られたデータを用いて薬物動態パラメータを算出した。

ベンラファキシン ER 75mg を午前に投与した場合と午後に投与した場合において，ベンラファキシンおよび ODV の血中濃度推移（Figure 13）および薬物動態パラメータ（Table 46）に違いはみられなかった。

Figure 13.　午前または午後にベンラファキシン ER 75 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した後のベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度推移



引用：総括報告書（139-US 試験：5.3.3.4.1） Figure 1

Table 46.　午前または午後にベンラファキシン ER 75 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与したときのベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ

	ベンラファキシン			ODV		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)
午前投与	75±52	7.2±2.2	1220±1039	121±53	9.9±2.8	2251±963
午後投与	72±49	6.3±2.9	1222±990	117±52	10.4±4.0	2281±995
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間（午後/午前）						
幾何平均値の比	97	85	104	96	101	100
90%信頼区間	91~104	-	99~110	91~102	-	96~105

平均値±標準偏差，n=18
引用：総括報告書（139-US 試験：5.3.3.4.1） Table 6.1A, Table 6.2A

以上の結果より，ベンラファキシン ER の投与の時間帯による薬物動態への影響はないと考えられた。

2.4.2. 日本人健康男性におけるベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時の食事の影響

日本人健康男性 6 例を対象に，同一被験者に空腹下および食後に，ベンラファキシン ER 75 mg を単回投与し薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した（156-JA 試験：5.3.3.1.2）。本試験の詳細は 2.7.1 章 2.4.1 項ベンラファキシン ER 75 mg 単回投与時の食事の影響に示した。

ベンラファキシン ER 75 mg 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。

2.5. 薬物相互作用

2.5.1. ジアゼパムとの薬物相互作用

うつ病の患者に投与の可能性のあるマイナートランキライザーのジアゼパムとの薬物相互作用を検討した。ジアゼパムの代謝には主に CYP3A4 と CYP2C19 が関与している。

海外の健康成人男性 18 例に，ベンラファキシン IR 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回）反復経口投与後にジアゼパム 10 mg 単回経口投与したときの薬物相互作用を検討した（114-US 試験：5.3.3.4.2）。本試験は，ベンラファキシン期およびベンラファキシンプラセボ期（各 10 日間）の 2 期クロスオーバー法で実施し， 各期の 4 日目の朝にジアゼパムプラセボを，5 日目の朝にジアゼパムをそれぞれ単回投与した。ベンラファキシンについては二重盲検とし，ジアゼパムについては単盲検とした。血漿中のベンラファキシン, ODV，ジアゼパムおよびジアゼパムの活性代謝物である脱メチル体（DMD）の濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。

ベンラファキシン単独投与とジアゼパムとの併用におけるベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータを比較した結果, ジアゼパム併用の有無に関わらず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（Table 47）。ジアゼパムおよび DMD の薬物動態においても，ベンラファキシン併用時においても臨床上の影響を考慮すべき変化はみられなかった（Table 48, Table 49）。

Table 47. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびジアゼパム（10 mg）併用投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ

処置	ベンラファキシン			ODV		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)
IR（単独）	89±38	1.7±0.5	451±202	294±132	1.8±0.7	1858±611
IR+ジアゼパム（併用）	92±46	1.9±0.9	479±253	275±79	2.3±1.7	1911±590
二元配置分散分析						
処置（p 値）	0.41	0.33	0.18	0.39	0.31	0.27
検出力	0.99	0.28	0.99	0.77	0.12	0.99
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
幾何平均値の比	102	108	103	98	112	104
90%信頼区間	97~107	87~134	98~108	88~110	86~146	99~108

平均値±標準偏差，n=18
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（114-US 試験：5.3.3.4.2） Table 5

Table 48. ジアゼパム（10 mg）の単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	V_z/F (L/kg)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
ジアゼパム（単独）	317±66	1.4±0.7	24±8	0.85±0.28	5973±2304
ジアゼパム+IR（併用）	340±57	1.2±0.6	26±6	0.99±0.34	5008±1354
二元配置分散分析					
処置（p 値）	0.12	0.23	0.007	0.02	0.02
検出力	0.99	0.31	-	-	- *
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間					
幾何平均値の比	108	86	-	-	87
90%信頼区間	100~117	67~109	-	-	80~94

平均値±標準偏差，n=18
*: 統計学的有意差が得られたため検出力は算出しなかった。
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（114-US 試験：5.3.3.4.2） Table 5

Table 49. ジアゼパム（10 mg）の単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のジアゼパム脱メチル体（DMD）の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	CL/F/f_m (mL/hr/kg)	V_z/F/f_m (L/kg)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
ジアゼパム（単独）	27±10	50±26	40±14	2.88±1.15	3804±2103
ジアゼパム+IR（併用）	25±8	44±23	41±12	3.31±1.31	3444±1411
二元配置分散分析					
処置（p 値）	0.35	0.42	0.38	0.28	0.09
検出力	0.65	0.20	-	-	0.94
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間					
幾何平均値の比	93	87	-	-	95
90%信頼区間	81~108	62~123	-	-	88~101

平均値±標準偏差，n=18
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（114-US 試験：5.3.3.4.2） Table 5

上記の結果から，ベンラファキシンとジアゼパムの併用において薬物動態学的な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.2. カルバマゼピンとの薬物相互作用

主に CYP3A4 で代謝される抗てんかん薬カルバマゼピンとの薬物相互作用を検討した。

海外の健康成人男性 17 例に，ベンラファキシン IR 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回）およびカルバマゼピン 400 mg/日（200 mg，1 日 2 回）を併用反復経口投与したときの相互作用を検討した（133-UK 試験：5.3.3.4.3）。本試験は非盲検試験であり，ベンラファキシン IR 単独期およびカルバマゼピン期（カルバマゼピン単独からベンラファキシン/カルバマゼピン併用に移行）の 2 期クロスオーバー法を用い，カルバマゼピン単独は 14 日間，ベンラファキシン IR 単独および 2 剤併用は各 5 日間の反復投与を実施した。相互作用の評価項目として，ベンラファキシンおよび ODV の血漿中および尿中濃度，カルバマゼピンおよびカルバマゼピンの活性代謝物であるエポ

キシド体（carbamazepine-10,11-epoxide）の血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。

カルバマゼピン併用によるベンラファキシンの薬物動態への影響は見られなかった（Table 50）。ベンラファキシン単独投与時と比較し，カルバマゼピン併用時では ODV の C_{max}，AUC_8 に若干の上昇がみられたが，非併用時に対する相対比はいずれも 107%で，その 90%信頼区間（CI）はそれぞれ 101～115%と 99～114%であり，臨床的に問題となる変化ではないと考えられた（Table 51）。

カルバマゼピンおよびそのエポキシド体の薬物動態には，ベンラファキシンとの相互作用による影響はみられなかった。

Table 50. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびカルバマゼピン（400 mg/日）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_8 (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	Ae (%)	CL_r (mL/hr/kg)
IR（単独）[a]	166±91	2.0±0.9	68±57	911±601	1.19±0.85	8.9±6.4	73±42
	143	1.8	48	735	0.93	6.7	62
IR+カルバマゼピン（併用）[b]	182±114	1.5±0.5	77±73	997±746	1.21±0.96	9.5±8.7	64±27
	153	1.4	48	761	0.90	6.7	60
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	0.001	0.876	0.001	0.001	0.001	0.001	0.293
処置（p 値）	0.404	0.140	0.245	0.242	0.900	0.944	0.355
検出力	0.53	-	0.72	0.83	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比	106	-	99	102	-	-	-
90% 信頼区間	91~122	-	88~111	92~113	-	-	-

薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値）
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: n=16（1 期 2 日目に試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
b: n=15（上記の 1 例に加え，2 期 14 日目に有害事象により試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
引用：総括報告書（133-UK 試験：5.3.3.4.3） Table 6.3.1A

Table 51. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびカルバマゼピン（400 mg/日）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_8 (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	Ae (%)	CL_r (mL/hr/kg)
IR（単独）[a]	207±90	2.6±1.0	149±62	1449±604	0.60±0.34	30.0±15.7	140±40
	183	2.4	132	1286	0.53	25.2	134
IR+カルバマゼピン（併用）[b]	226±106	2.0±0.9	160±71	1568±719	0.60±0.40	22.2±10.8	101±24
	192	1.8	139	1343	0.51	19.3	98
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	0.001	0.962	0.001	0.001	0.001	0.001	0.371
処置（p 値）	0.019	0.189	0.080	0.047	0.601	0.001	0.002
検出力	0.99	-	0.96	0.99	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比	107	-	107	107	-	-	-
90%信頼区間	101~115	-	99~116	99~114	-	-	-

薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値）
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: n=16（1 期 2 日目に試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
b: n=15（上記の 1 例に加え，2 期 14 日目に有害事象により試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
引用：総括報告書（133-UK 試験：5.3.3.4.3） Table 6.3.2A

Table 52. カルバマゼピン（400 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のカルバマゼピンの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	CL/F (mL/hr/kg)
カルバマゼピン（単独）	7283±746	3.9±1.6	5298±810	76619±8175	36.4±6.9
	7245	3.6	5234	76191	35.9
カルバマゼピン+IR（併用）	6975±782	4.0±2.1	5143±668	72733±8647	38.3±6.9
	6934	3.5	5104	72254	37.8
二元配置分散分析					
被験者（p 値）	0.037	0.772	0.394	0.112	0.001
処置（p 値）	0.264	0.929	0.809	0.244	0.250
検出力	0.99	-	0.88	0.99	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間					
幾何平均値の比	97	-	99	96	-
90%信頼区間	92~102	-	90~109	90~102	-

薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値）
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: n=16（1 期 2 日目に試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
b: n=15（上記の 1 例に加え，2 期 14 日目に有害事象により試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
引用：総括報告書（133-UK 試験：5.3.3.4.3） Table 6.3.3A

Table 53. カルバマゼピン（400 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のカルバマゼピンエポキシド体の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (mL/hr/kg)
カルバマゼピン（単独）	835±180 817	5.3±3.6 5.8	585±115 574	8659±1422 8545	0.32±0.05 0.32
カルバマゼピン+IR（併用）	821±183 802	5.9±3.4 4.9	560±146 539	8659±1818 8486	0.33±0.07 0.32
二元配置分散分析					
被験者（p 値）	0.001	0.083	0.254	0.001	0.001
処置（p 値）	0.165	0.567	0.456	0.567	0.292
検出力	0.99	-	0.48	0.99	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間					
幾何平均値の比	96	-	93	98	-
90%信頼区間	92~100	-	79~108	93~102	-

薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値）
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: n=16（1 期 2 日目に試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
b: n=15（上記の 1 例に加え，2 期 14 日目に有害事象により試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
引用：総括報告書（133-UK 試験：5.3.3.4.3） Table 6.3.4A

上記の結果から，ベンラファキシンとカルバマゼピンの併用において，臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3. アルプラゾラムとの薬物相互作用

うつ病の患者に投与の可能性があり，CYP3A4 による代謝を受ける向精神薬アルプラゾラムとの薬物相互作用について非盲検試験により検討した（95-057-MA 試験：5.3.3.4.11）[1]。

海外の健康成人男女 16 例に，アルプラゾラム（2 mg）を単回経口投与し，その後，2 日間の休薬期間を設け，4 日目から 6 日目にベンラファキシン IR 75 mg/日（37.5 mg，1 日 2 回）を，7 日目から 12 日目にベンラファキシン IR 150 mg/日（75 mg，1 日 2 回）を反復経口投与した。10 日目にはアルプラゾラム 2 mg を単回併用投与した。血漿中アルプラゾラム濃度，尿中のアルプラゾラム α-水酸化体（alpha-hydroxyalprazolam：主活性代謝物）および 4-水酸化体（4-hydroxyalprazolam：微量代謝物）濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。また血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度も測定した。

アルプラゾラムとの併用により，血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度に変化はみられなかった。一方，ベンラファキシン併用によりアルプラゾラムの AUC_{inf} は 28%減少し，それに伴い CL/F は 57.7 mL/min から 78.9 mL/min に増加，$t_{½}$ は 17.4 時間から 13.7 時間に短縮した。また，アルプラゾラムの V/F も 80.7 L から 88.2 L に増加したが，C_{max} および T_{max} は併用の影響を受けなかった。

Table 54. アルプラゾラム（2 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のアルプラゾラムの薬物動態パラメータ

処置	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V/F (L)
アルプラゾラム（単独）	632±205	28.3±3.8	2.17±1.23	17.4±5.4	57.7±16.9	80.7±14.3
アルプラゾラム+IR（併用）	448±120	26.6±6.3	1.73±0.94	13.7±4.1	78.9±18.6	88.2±13.7
分散分析						
処置（p 値）	<0.0001	0.1715	-	<0.0001	<0.0001	0.0011
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
幾何平均値の比	72.0	92.5	-	-	-	-
90%信頼区間	68.3~76.0	86.1~99.4	-	-	-	-

平均値±標準偏差，n=15（試験 7 日目に有害事象により中止した 1 例を解析から除外した。）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：Psychopharmacol Bull 1998;34(2):211-9. Table 1

Table 55. アルプラゾラム（2 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のアルプラゾラム，アルプラゾラムの α-水酸化体および 4-水酸化体の投与後 72 時間までの累積尿中排泄率

尿中化合物	アルプラゾラム（単独） n =16	アルプラゾラム + ベンラファキシン IR（併用） n =14[a]
アルプラゾラム	13.5±3.2	11.2±2.7
α-水酸化体	28.1±6.6	27.6±6.4
4-水酸化体	27.6±6.6	27.3±5.0
合計	69.3±7.9	66.1±5.6

平均値±標準偏差，単位：%
a: 試験 7 日目に有害事象により中止した 1 例および 17 日目に被験者本人からの申し出により中止し 48~72 時間の蓄尿検体が得られなかった 1 例を解析から除外した。
引用：Psychopharmacol Bull 1998;34(2):211-9. Table 2

本試験において，アルプラゾラムの AUC に 28%の減少がみられたものの，その作用機序については不明である。ベンラファキシンが代謝酵素を誘導したという報告はなく，アルプラゾラム未変化体の腎排泄率は単独投与時と併用時とでほぼ同様であったこと，みかけのクリアランスが変化する一方で，細胞外液（約 12 L）よりも十分に大きい分布容積が連動した変化をみせていないことから，腎排泄および蛋白結合に関連した相互作用ではないと考えられた。

また，本試験におけるアルプラゾラムの薬物動態パラメータについて，2004 年に報告されたベンラファキシン ER を含む複数の薬物との相互作用を検討した DeVane らの論文による報告[10]と比較した（Table 56）。その結果，DeVane らの結果は，本試験におけるアルプラゾラム単独群の平均パラメータよりもアルプラゾラムとベンラファキシンの併用群のものに近かった。なお，この論文報告の結論は，ベンラファキシンとアルプラゾラムの併用による薬物相互作用は認められないとされた。DeVane らは併用薬としてベンラファキシン ER（150 mg/日）を用いてクロスオーバー法により評価していたことから，試験条件の違いにより 95-057-MA 試験とは異なる結果が得られた可能性も考えられる。

Table 56.　ベンラファキシンとの相互作用試験におけるアルプラゾラムの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	95-057-MA試験		DeVane ら(2004)	
	アルプラゾラム 2 mg 経口	アルプラゾラム 2 mg 経口+IR 併用	アルプラゾラム 2 mg 経口	アルプラゾラム 2 mg 経口+ER 併用
C_{max} (ng/mL)	28.3±3.8	26.6±6.3	25±13	24±11
T_{max} (hr)	2.17±1.23	1.73±0.94	2.6±1.6	2.3±2.1
AUC (ng·hr/mL)	632±205	448±120	410±158	401±155
$t_{½}$ (hr)	17.4±5.4	13.7±4.1	12.3±3.6	11.8±3.4

略語：IR=ベンラファキシン IR，ER=ベンラファキシン ER
引用：Psychopharmacol Bull 1998;34(2):211-9 Table 1，J Clin Psychopharmacol. 2004;24(1):4-10 Table 2

現時点においては本剤とアルプラゾラムとの相互作用は確定的ではなく，アルプラゾラムの用法用量の規定のとおりに症状に合わせて適宜増減を行って患者ごとに用量を調整することのほうが望ましいと考えられる。

2.5.4. ケトコナゾールとの薬物相互作用（文献報告）

主に CYP3A4 で代謝される抗真菌薬ケトコナゾールとの薬物相互作用を，CYP2D6 の代謝活性が異なる 2 つの集団で検討した[2]。被験者の CYP2D6 活性は，デブリソキンとその 4-水酸化体（代謝物）の尿中排泄量の比により分類し，代謝活性の高い被験者を CYP2D6 の EM とし，代謝活性の低い被験者を CYP2D6 の PM とした。

健康成人男女 21 例（EM : 14 例，PM : 7 例）に，ベンラファキシン IR を EM には 50 mg，PM には 25 mg が単回投与された。その後，2 週間の休薬期間を設け，1 日目にケトコナゾール単独（100 mg 経口，1 日 2 回），2 日目の朝にはケトコナゾール 100 mg にベンラファキシン IR（EM : 50 mg 経口，PM : 25 mg 経口）を併用し，更に 2 日目の夕方に再度ケトコナゾール 100 mg を投与した。血漿中および尿中のベンラファキシン，ODV，NDV および NODV 濃度並びに血漿中ケトコナゾール濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。

ベンラファキシン IR 単独投与後において，EM 群と比較し PM 群（50 mg 投与に換算）では， ベンラファキシンの AUC_{inf} が約 130%増加し，ODV の AUC_{inf} は約 70%減少した。ベンラファキシン単独投与におけるベンラファキシンおよび ODV の AUC_{inf} 比は，デブリソキンの MR との相関がみられた。

ケトコナゾールとの併用により，EM 群ではベンラファキシンと ODV の C_{max} および AUC_{inf} に増加がみられた。しかしながら，PM 群では 3 例で併用によりベンラファキシンの AUC_{inf} および C_{max} の増加がみられたものの，残る 3 例ではあまり変化はみられず傾向は一貫していなかった。

Table 57. ベンラファキシン IR（50 mg）単独投与時およびケトコナゾール（200 mg/日）併用投与時におけるベンラファキシンの薬物動態パラメータ

対象	処置	AUC_{inf} (nmol·hr/L)	C_{max} (nmol/L)	CL/F (L/hr)	$t_{½}$ (hr)
EM	IR（単独）	2771±2238	249±126	119±88.5	5.2±2.6
n=14	IR+ケトコナゾール（併用）	3472±3064	300±143	108±92.9	5.7±3.4
	変化率	+21%*	+26%**	-14%*	+6.7%
PM[a]	IR（単独）	6496±2931	364±103	33.8±18.0	10.6±3.3
n=6	IR+ケトコナゾール（併用）	9987±4360	506±74	21.6±10.0	11.8±3.6
	変化率	+70%	+48%*	-29%	+12.9%

平均値±標準偏差
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: PM の AUC_{inf} および C_{max} はベンラファキシン IR 50mg 相当量として実測値の 2 倍で表記した。
ベンラファキシン IR 単回投与後に有害事象により試験を中止した 1 例を解析から除外した。
*P<0.05，**P<0.01
引用：Eur J Clin Pharmacol 2003;59(5-6):401-6. Table 1

Table 58. ベンラファキシン IR（50 mg）単独投与時およびケトコナゾール（200 mg/日）併用投与時のベンラファキシン代謝物の薬物動態パラメータ

対象	処置	ODV		NDV	NODV
		AUC_{inf} (nmol/hr)	C_{max} (nmol/L)	C_{max} (nmol/L)	C_{max} (nmol/L)
EM	IR（単独）	7564±2415	399±182	27±22	62±19
n=14	IR+ケトコナゾール（併用）	9209±2958	448±204	25±23	56±22
	変化率	+23%**	+14%**	-16.2%	-8.7%
PM[a]	IR（単独）	2249±726	96±42	79±26	34±28
n=6	IR+ケトコナゾール（併用）	2729±765	110±44	98±25	23±23
	変化率	+33%	+29%	+36.7%	-46.1%

平均値±標準偏差
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: PM の AUC_{inf} および C_{max} はベンラファキシン IR 50mg 相当量として実測値の 2 倍で表記した。
ベンラファキシン IR 単回投与後に有害事象により試験を中止した 1 例を解析から除外した。さらに NODV が定量下限以下であった 2 例を解析から除外した。
*P<0.05，**P<0.01
引用：Eur J Clin Pharmacol 2003;59(5-6):401-6. Table 2

ケトコナゾールは海外では経口剤が市販されているが，国内では外用剤のみ市販されている。ケトコナゾールのクリーム剤 5 g を健康成人の背部に単純塗布した時においてケトコナゾールの血中濃度は検出限界（1 ng/mL）以下であったことから[11]，本邦においてはケトコナゾールの市販製剤との併用によりベンラファキシンの薬物動態に臨床上問題となるような変化が生じる可能性は低いと考えられる。しかしながら，ケトコナゾールと同様の代謝プロファイルまたは CYP の阻害作用を持つ薬物との併用では，ベンラファキシンおよび ODV の AUC が増加する可能性があり，併用に際しては注意を要する。

2.5.5. シメチジンとの薬物相互作用

海外の健康成人男女 24 例（但し，シメチジン併用開始前に中止した 5 例およびシメチジン併用開始後に中止した 1 例を除外した 18 例を薬物動態解析対象）に，ベンラファキシン IR 150 mg/

日（50 mg，1 日 3 回）およびシメチジン（800 mg，1 日 1 回）を併用反復経口投与し相互作用を検討した（119-UK 試験 : 5.3.3.4.4）。ベンラファキシン IR 50 mg（初日の 1 回目の投与のみ 25 mg）を 1 日 3 回，5 日間の反復投与を行い，6 日目からはベンラファキシン IR に加えてシメチジンの併用を開始した。相互作用の検討には，血漿中のベンラファキシンおよび ODV 濃度を用い，ベンラファキシン IR 単独投与時（5 日目）とシメチジン併用時（10 日目）の薬物動態パラメータを比較検討した。

シメチジンは CYP3A4 および CYP2D6 に対し強い阻害作用を示すことが知られている。シメチジン併用により，ベンラファキシンの CL/F は約 43%減少し，AUC_{24} は約 62%増加したが，ODV の薬物動態パラメータには併用による影響はみられなかった。したがって，シメチジンはベンラファキシンの O-脱メチル化による代謝以外の消失経路を阻害していると考えられた。

シメチジン併用による薬理作用への影響について，ベンラファキシンと ODV の AUC_{24} を合算した総活性体曝露量（AUC_{24}*）で比較すると，IR 単独では 11831 ng·hr/mL，シメチジン併用では 13354 ng·hr/mL であり，約 13%の増加であった。

Table 59.　ベンラファキシン IR （150 mg/日）単独投与時およびシメチジン（800 mg）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	CL/F (L/hr/kg)
IR（単独）	184±95	1.2±0.35	2511±1926	59±71	1.31±0.61
IR+シメチジン（併用）	293±119	1.3±0.46	4066±2316	102±89	0.75±0.34
二元配置分散分析					
被験者（p 値）	<0.001	0.11	<0.001	<0.001	<0.001
処置（p 値）	<0.001	0.75	<0.001	<0.001	<0.001
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間					
幾何平均値の比	164	-	171	-	-
90%信頼区間	153~176	-	157~186	-	-

平均値±標準偏差，n=18（投与 9 日目に試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（119-UK 試験：5.3.3.4.4） Table (p.14, 43)

Table 60. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびシメチジン（800 mg）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	AUC_{24}[a] (ng·hr/mL)
IR（単独）	491±191	1.7±1.3	9320±3833	311±134	0.33±0.22	11831±3666
IR+シメチジン（併用）	498±191	1.7±0.75	9289±3671	310±129	0.34±0.25	13354±2985
二元配置分散分析						
被験者（p 値）	<0.001	0.19	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
処置（p 値）	0.72	0.86	0.91	0.93	0.72	<0.001
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
幾何平均値の比	100	-	116	-	-	-
90%信頼区間	92~109	-	109~125	-	-	-

平均値±標準偏差，n=18（投与 9 日目に試験を中止した 1 例を解析から除外した。）
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: ベンラファキシンの AUC_{24} と ODV の AUC_{24} の和
引用：総括報告書（119-UK 試験：5.3.3.4.4） Table (p.14, 46)

上記の結果から，シメチジンの併用はベンラファキシンの AUC を増加させるものの，ODV の薬物動態には影響を与えないと考えられた。総活性体曝露量として見た場合のシメチジン併用によるベンラファキシンの薬物動態への影響は軽微であった。したがって，シメチジンの併用によりベンラファキシンの用量を調整する必要はないと考えられた。

2.5.6. メトプロロールとの相互作用

海外の健康成人男性 18 例に，ベンラファキシン IR 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回）にメトプロロール 100 mg/日（100 mg, 1 日 1 回）を併用反復経口投与し相互作用を検討した（132-SW 試験：5.3.3.4.5）。本試験は，ベンラファキシン期，メトプロロール期およびベンラファキシン/メトプロロール併用期の 3 期クロスオーバー法を用い，各期にはベンラファキシン IR またはメトプロロール，あるいは 2 剤併用で 5 日間反復投与した。血漿中のベンラファキシン，ODV，メトプロロールおよびメトプロロールの活性代謝物である α-水酸化体濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。

メトプロロールは主に CYP2D6 で代謝されることで知られているが，ベンラファキシン単独投与時に対するベンラファキシン/メトプロロール併用時の，ベンラファキシンおよび ODV の AUC_8 の幾何平均値の比はそれぞれ 109%および 93%で，その 90%CI はそれぞれ 102～116%，86～100%であり，主に CYP2D6 が寄与していると考えられているベンラファキシンから ODV への代謝に対するメトプロロールの影響はわずかであった。

一方，メトプロロール単独投与時に対するベンラファキシン/メトプロロール併用時のメトプロロールの C_{max} および AUC_{24} は約 30～40%増加し，CL/F の低下がみられた。しかし，メトプロロールの $t_{½}$ にはベンラファキシン併用による影響はみられなかった。メトプロロール α-水酸化体の AUC_{24} はベンラファキシン/メトプロロール併用時に単独投与時と比較して約 16%上昇していた。これらの結果から，メトプロロールの CL/F の低下は，初回通過効果における α-水酸化代謝以外の消失経路をベンラファキシンが直接あるいは間接的に阻害し，メトプロロールのバイオアベイラビリティを増加させたためと考えられた。

Table 61. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびメトプロロール（100 mg/日）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_8 (ng·hr/mL)	CL/F (L/h/kg)	$t_{½}$ (hr)
IR（単独）	14	154±74 138	1.4±0.5 1.3	54±39 41	782±444 670	1.13±0.65 0.96	5.4±2.9 4.9
IR+メトプロロール（併用）	15	154±77 136	1.5±0.4 1.5	52±38 40	796±468 670	1.19±0.85 0.97	6.0±3.1 5.4
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比 90%信頼区間	14	105 98~113	- -	110 94~127	109 102~116	- -	- -

上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（132-SW 試験：5.3.3.4.5） Supportive Table 6-4

Table 62. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびメトプロロール（100 mg/日）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_8 (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/h/kg)	$t_{½}$ (hr)
IR（単独）	14	222±96 203	1.8±0.7 1.7	152±63 139	1503±618 1385	0.50±0.21 0.46	19.1±11.0 17.2
IR+メトプロロール（併用）	15	210±81 194	2.1±0.8 2.0	137±53 127	1396±528 1298	0.54±0.21 0.50	16.1±8.7 14.4
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比 90%信頼区間	14	94 87~102	- -	90 82~100	93 86~100	- -	- -

上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（132-SW 試験：5.3.3.4.5） Supportive Table 6-8

Table 63. メトプロロール（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のメトプロロールの薬物動態パラメータ

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	CL/F (L/h/kg)	$t_{½}$ (hr)
メトプロロール（単独）	16	243±123 211	1.8±0.6 1.8	7.1±12.9 12.4	1625±1123 1269	1.37±1.20 1.02	4.1±1.4 3.9
メトプロロール+IR（併用）	15	318±141 290	2.0±0.6 1.9	11.2±18.8 15.0	2158±1531 1684	1.03±0.89 0.77	4.2±1.6 3.9
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比 90%信頼区間	15	139 123~157	- -	132 86~204	133 125~141	- -	- -

上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（132-SW 試験：5.3.3.4.5） Supportive Table 6-14

Table 64. メトプロロール（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のメトプロロール α-水酸化体の薬物動態パラメータ

処置	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/h/kg)	$t_{½}$ (hr)
メトプロロール（単独）	16	152±97 133	2.1±0.8 2.0	13.8±9.1 15.7	1640±842 1575	0.92±0.47 0.82	7.9±1.6 7.7
メトプロロール+IR（併用）	15	151±86 123	2.2±0.9 2.0	31.1±11.3 29.5	1908±829 1715	0.85±0.46 0.76	14.0±10.8 11.7
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比 90%信頼区間	15	103 96~111	- -	180 151~214	116 108~124	- -	- -

上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（132-SW 試験：5.3.3.4.5） Supportive Table 6-20

収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数を薬力学の項目として評価した。

ベンラファキシン IR 単独投与時の Day 1 の初回投与後において，最高血中濃度を示す投与 2 時間後に，仰臥位の収縮期血圧と拡張期血圧の平均値は投与前に比較して約 10 mmHg 上昇したが，脈拍数の平均値はほとんど変化しなかった。

メトプロロール単独投与時の Day 1 においては，投与 2 時間後に仰臥位の収縮期血圧および拡張期血圧の平均値は投与前に比較してそれぞれ約 15 mmHg および約 10 mmHg 低下し，脈拍数の平均値は約 10 bpm 減少した。

両剤併用時の Day 1 では，仰臥位の収縮期血圧および拡張期血圧の平均値はほとんど変化なく，脈拍数の平均値は約 5 bpm 減少した。

上記の結果から，メトプロロールとの併用によるベンラファキシンおよび ODV の薬物動態への影響はほとんどなく，併用に際しベンラファキシンの用量の調整は必要ないと考えられた。しかし，ベンラファキシンとの併用によりメトプロロールの血中濃度は上昇すると考えられる。一方で，ベンラファキシンと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る。

2.5.7. イミプラミンとの薬物相互作用

海外のデキストロメトルファン（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）の EM である健康成人男性 27 例を 2 投与群（Group A および B）に無作為に割り付け，ベンラファキシン IR 反復経口投与下において，イミプラミンを反復経口投与し相互作用を検討した（129-US 試験：5.3.3.4.6）。ベンラファキシンおよびイミプラミンの投与スケジュールを Table 65 に示した。血漿中および尿中のベンラファキシン，ODV，NDV，NODV，イミプラミン，イミプラミンの 2-水酸化体，デシプラミン，デシプラミンの 2-水酸化体の濃度を測定し，薬物動態パラメータを 2 群間で比較検討した。

イミプラミンの 2 位の水酸化は主に CYP2D6 を介した代謝であることが知られている。ベンラファキシン IR 単独投与時と比較し，イミプラミン併用時には，ベンラファキシン，NDV および NODV の C_{max} および AUC_{12} は増加し，ODV の C_{max} および AUC_{12} は減少していた。これらのこ

とから，イミプラミンの併用によりベンラファキシンの CYP2D6 による代謝が阻害され，ODV の生成が低下したと考えられた。

イミプラミン単独投与時と比較し，ベンラファキシン併用時においてイミプラミンの薬物動態に明確な変化はみられなかった。イミプラミンの 2-水酸化体の AUC_{12} はわずかに減少したが臨床的に問題となる変化ではないと考えれらた。一方で，デシプラミンおよびデシプラミン 2-水酸化体の C_{max} と AUC_{12} には増加がみられた。これは，ベンラファキシンの併用によりデシプラミン 2-水酸化体の腎クリアランスが低下したためと考えられた。これらのことから，イミプラミンの CYP2D6 による代謝におけるベンラファキシンの影響はほとんどないと考えらえられた。

Table 65. ベンラファキシンおよびイミプラミンの投与スケジュール

	1～5 日目	6～10 日目	11～15 日目	16～18 日目
Group A				
ベンラファキシン	投与なし	37.5mg 1 日 2 回	75mg 1 日 2 回	37.5mg 1 日 2 回
イミプラミン	50mg 1 日 2 回	50mg 1 日 2 回	50mg 1 日 2 回	25mg 1 日 2 回
Group B				
ベンラファキシン	37.5mg 1 日 2 回	37.5mg 1 日 2 回	37.5mg 1 日 2 回	投与なし
イミプラミン	投与なし	25mg 1 日 2 回	50mg 1 日 2 回	25mg 1 日 2 回

引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 4.6.2A

Table 66. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
IR	73±23	2.2±0.9	8.3±5.9	386±117	3.22±0.69	1.52±0.53	71±32
IR+イミプラミン 50 mg/日	75±24	2.0±0.7	12.6±7.0	433±136	3.95±1.29	1.39±0.59	61±29
IR+イミプラミン 100 mg/日	80±35	2.1±1.0	9.5±8.9	427±178	4.17±1.77	1.51±0.77	112±75
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	0.002	0.491	<0.001	<0.001	0.008	<0.001	0.649
処置（p 値）	0.635	0.903	0.024	0.156	0.069	0.703	0.062
検出力	0.45	0.20	0.18	0.87	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
イミプラミン 50 mg/日併用	101	-	138	111	-	-	-
/ IR 単独	83~125	-	114~166	96~129	-	-	-
イミプラミン 100 mg/日併用	103	-	120	105	-	-	-
/ IR 単独	84~127	-	98~147	90~122	-	-	-

平均値±標準偏差，n=12
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 25

Table 67. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
IR	149±35	2.8±1.5	76±22	1359±321	10.15±4.01	0.40±0.07	136±55
IR+イミプラミン 50mg/日	144±44	3.1±2.0	81±32	1364±441	8.43±4.16	0.41±0.10	118±54
IR+イミプラミン 100mg/日	129±51	3.5±3.3	62±28	1131±445	13.72±10.25	0.55±0.28	153±104
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	<0.001	0.146	<0.001	<0.001	0.099	0.013	0.213
処置（p 値）	0.027	0.781	0.002	<0.001	0.176	0.022	0.466
検出力	0.99	0.09	0.92	1.00	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
イミプラミン 50 mg/日併用 / IR 単独	95 84~109	-	103 91~117	99 88~111	-	-	-
イミプラミン 100 mg/日併用 / IR 単独	81 71~93	-	76 67~87	78 70~88	-	-	-

平均値±標準偏差，n=12（$t_{½}$は n=9）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 30

Table 68. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時の NDV の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
IR	8.8±4.5	2.7±1.2	59±41	5.97±2.74	13.23±10.67	89±94
IR+イミプラミン 50mg/日	11.1±6.3	2.3±1.3	89±57	7.42±2.83	9.13±9.19	59±48
IR+イミプラミン 100mg/日	13.5±7.6	2.7±1.2	101±71	5.81±2.06	6.95±6.24	117±108
二元配置分散分析						
被験者（p 値）	<0.001	0.427	<0.001	0.011	<0.001	0.916
処置（p 値）	0.003	0.686	<0.001	0.199	0.016	0.421
検出力	0.29	0.19	0.26	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
イミプラミン 50mg/日併用 / IR 単独	124 108~142	-	153 129~181	-	-	-
イミプラミン 100mg/日併用 / IR 単独	163 142~187	-	188 158~223	-	-	-

平均値±標準偏差，n=12（T_{max}，$CL/F/f_m$ および CL_r は n=10，$t_{½}$は n=7）
多くの被験者で C_{min} の値は定量限界（3.0 ng/mL）付近およびそれ以下であった。
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 35

Table 69. ベンラファキシン IR（75 mg/日）単独投与時およびイミプラミン併用投与時の NODV の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
IR	44±13	2.8±1.4	26±9	427±129	14.41±9.92	1.32±0.30	195±83
IR+イミプラミン 50mg/日	50±15	4.3±2.5	34±12	505±161	12.81±5.25	1.12±0.26	158±59
IR+イミプラミン 100mg/日	53±20	2.8±1.9	32±13	509±193	12.34±8.15	1.24±0.65	175±101
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	<0.001	0.406	<0.001	<0.001	0.022	<0.001	0.198
処置（p 値）	0.007	0.128	0.002	0.004	0.781	0.251	0.508
検出力	0.94	0.10	0.79	0.95	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
イミプラミン 50mg/日併用 / IR 単独	114 101~129	-	127 113~142	118 106~131	-	-	-
イミプラミン 100mg/日併用 / IR 単独	113 100~128	-	117 104~131	114 102~127	-	-	-

平均値±標準偏差，n=12（$t_{½}$は n=7）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 40

Table 70. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のイミプラミンの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
イミプラミン	52.4±18.7	3.1±1.4	23.6±10.0	436±172	8.96±4.63	1.86±0.93	4±7
イミプラミン + IR 75mg/日	58.0±25.5	3.6±2.0	24.7±10.6	477±209	9.68±5.04	1.75±0.88	8±9
イミプラミン + IR 150mg/日	56.6±24.0	3.8±1.7	26.3±14.6	489±233	9.07±7.48	1.76±0.93	9±8
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	<0.001	0.010	<0.001	<0.001	0.113	<0.001	0.032
処置（p 値）	0.284	0.386	0.396	0.118	0.944	0.397	0.187
検出力	0.89	0.21	0.73	0.98	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
IR 75mg/日併用 / イミプラミン単独	107 97~119	-	105 92~120	108 100~117	-	-	-
IR 150mg/日併用 / イミプラミン単独	105 95~117	-	104 91~118	109 100~118	-	-	-

平均値±標準偏差，n=11（AUC_{12}，$t_{½}$，CL/F，CL_rは n=10）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 5

Table 71. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のイミプラミン 2-水酸化体の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
イミプラミン	12.9±5.6	3.1±1.6	6.8±4.1	107.2±22.8	10.32±4.85	6.88±2.04	13±16
イミプラミン + IR 75mg/日	12.9±5.2	3.2±1.7	5.3±1.9	101.5±29.4	12.63±8.95	7.58±2.90	29±17
イミプラミン + IR 150mg/日	10.3±4.6	3.4±2.3	5.3±2.8	83.4±24.7	9.00±3.60	9.28±3.58	43±23
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	<0.001	0.521	<0.001	<0.001	0.551	<0.001	0.169
処置（p 値）	<0.001	0.945	0.093	<0.001	0.487	<0.001	0.014
検出力	1.00	0.11	0.46	1.00	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
IR 75mg/日併用	101	-	83	93	-	-	-
/ イミプラミン単独	92~110	-	69~98	87~100	-	-	-
IR 150mg/日併用	80	-	78	76	-	-	-
/ イミプラミン単独	73~87	-	66~93	71~82	-	-	-

平均値±標準偏差，n=11（AUC_{12}，$CL/F/f_m$ および CL_r は n=8，$t_{½}$は n=9,）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 10

Table 72. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のデシプラミンの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
イミプラミン	27.3±12.2	5.1±1.9	18.0±9.5	269.5±127.4	15.84±8.62	3.34±2.11	27±19
イミプラミン + IR 75mg/日	37.1±23.3	3.8±2.5	20.0±10.6	326.9±153.5	8.12±3.93	2.71±1.73	29±17
イミプラミン + IR 150mg/日	41.0±13.8	3.5±2.3	25.0±12.1	370.5±152.5	11.03±5.39	2.32±1.47	35±14
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	<0.001	0.227	<0.001	<0.001	0.013	<0.001	0.021
処置（p 値）	0.004	0.184	0.002	<0.001	0.024	<0.001	0.381
検出力	0.33	0.21	0.57	0.94	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
IR 75mg/日併用	129	-	112	122	-	-	-
/ イミプラミン単独	113~148	-	97~129	112~134	-	-	-
IR 150mg/日併用	157	-	140	141	-	-	-
/ イミプラミン単独	137~180	-	121~161	129~154	-	-	-

平均値±標準偏差，n=11（AUC_{12}，$CL/F/f_m$，CL_r は n=10，$t_{½}$は n=6）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 15

Table 73. イミプラミン（100 mg/日）単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のデシプラミン 2-水酸化体の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{12} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (mL/hr/kg)
イミプラミン	16.6±3.2	3.7±1.9	10.7±2.4	172.1±35.0	16.44±16.23	4.05±1.10	219±114
イミプラミン + IR 75mg/日	57.0±11.8	2.9±1.6	17.3±4.9	418.1±72.5	6.62±2.26	1.69±0.60	109±61
イミプラミン + IR 150mg/日	111.5±36.3	2.0±0.9	30.1±10.0	731.8±209.4	6.09±2.55	1.01±0.42	80±57
二元配置分散分析							
被験者（p 値）	0.159	0.299	0.007	0.092	0.221	0.018	<0.001
処置（p 値）	<0.001	0.034	<0.001	<0.001	0.057	<0.001	<0.001
検出力	0.07	0.23	0.18	0.11	-	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
IR 75mg/日併用 / イミプラミン単独	341 287~406	-	159 140~180	244 209~286	-	-	-
IR 150mg/日併用 / イミプラミン単独	650 547~773	-	272 240~308	418 357~488	-	-	-

平均値±標準偏差，n=11（AUC_{12}，$CL/F/f_m$，CL_r は n=9，$t_{½}$は n=8）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（129-US 試験：5.3.3.4.6）Table 20

上記の結果から，ベンラファキシンとイミプラミンの併用により，イミプラミンの薬物動態に影響があることを確認した。ベンラファキシンの薬物動態にも影響はみられたもの，臨床的に問題となる変化ではないと考えられた。イミプラミンは，うつ病・うつ状態の効能があり，併用の可能性が高い薬剤であることから，併用の際に注意が必要と考えられた。

2.5.8. リスペリドンとの薬物相互作用

海外の健康成人男女 30 例に，リスペリドン（1 mg）単回経口投与した後，5～14 日目にベンラファキシン IR（5～7 日目：37.5 mg 1 日 2 回，8～14 日目：75 mg 1 日 2 回）を経口投与した。11 日目にリスペリドン（1 mg）を再度単回経口投与し，薬物相互作用を検討した（95-060-MA 試験：5.3.3.4.12）[3]。本試験は非盲検試験で実施された。血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度，血漿中および尿中のリスペリドンおよびリスペリドン 9-水酸化体濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。30 例中 28 例が試験を完了し，試験実施計画書からの違反 4 例，（尿検体未採取 2 例およびキサンチン類含有の飲食物摂取 2 例）を除外した 24 例を解析の対象とした。

ベンラファキシン IR の併用により，リスペリドンの CL/F は約 38%減少し，V/F は約 17%減少した。その結果 AUC_{inf} が 32%，C_{max} が 29%増加した。

リスペリドン 9-水酸化体 の C_{max} はベンラファキシンの併用により有意に低下し，T_{max} も遅延した。リスペリドン 9-水酸化体の $CL/F/f_m$ および $V/F/f_m$ には併用による影響はみられなかった。

ベンラファキシン併用によりリスペリドンの累積尿中排泄量にほとんど変化はみられかったものの，リスペリドン 9-水酸化体の累積尿中排泄量は統計的に有意な減少を示した。

血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度にはリスペリドン併用による影響はみられなかった。

Table 74. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のリスペリドンの薬物動態パラメータ

	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V/F (L)	CL_r (mL/min)
リスペリドン	35.33±32.14	5.33±2.15	1.54±0.51	4.70±4.24	885±707	215±91	27.8±14.8
リスペリドン+IR	46.67±31.12	6.89±2.96	1.29±0.53	5.47±4.48	550±406	178±66	22.9±7.9
分散分析							
処置（p 値）	0.0001	0.0015	-	0.0014	0.0001	0.0041	0.1563
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比	149.46	129.84	-	-	-	-	-
90%信頼区間	133.8-166.9	117.5-143.5	-	-	-	-	-

平均値±標準偏差，n=24
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：J Clin Pharmacol 1999;39(3):297-309. Table I

Table 75. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のリスペリドン 9-水酸化体の薬物動態パラメータ

	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/Ff_m (mL/min)	$V/F/f_m$ (L)	CL_r (mL/min)
リスペリドン	104.31±34.84	4.03±2.08	4.77±3.39	23.05±5.43	180±69	381±248	51.8±12.8
リスペリドン+IR	103.03±33.38	3.62±1.71	6.63±4.74	22.80±5.01	180±64	373±219	41.3±11.9
分散分析							
処置（p 値）	0.5992	0.0154	-	0.7472	0.9728	0.7547	0.0052
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間							
幾何平均値の比	99.22	93.32	-	-	-	-	-
90%信頼区間	95.2-103.4	87.2-99.8	-	-	-	-	-

平均値±標準偏差，n=24
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：J Clin Pharmacol 1999;39(3):297-309. Table II

Table 76. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のリスペリドン総活性体の薬物動態パラメータ

	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
リスペリドン	139.25±35.29	8.73±2.21	1.75
リスペリドン+ベンラファキシン IR	149.30±36.04	9.69±2.99	1.50
分散分析			
処置（p 値）	0.0179	0.0296	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間			
幾何平均値の比	107.5	110.1	-
90%信頼区間	102.6~112.7	102.8~117.9	-

平均値±標準偏差（T_{max} は中央値），n=24
引用：治験総括報告書 Table 7, Appendix V

Table 77. リスペリドン（1 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時におけるリスペリドンおよびリスペリドン9-水酸化体の投与後96時間後までの累積尿中排泄量

	リスペリドン	9-水酸化体	総活性体（リスペリドン+9-水酸化体）
リスペリドン	6.09	30.9	36.7
リスペリドン+ベンラファキシン IR	6.70	24.9	31.3
p 値	0.7529	0.0139	0.0079

投与量に対する百分率（%）の平均値，n=24
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：J Clin Pharmacol 1999;39(3):297-309. Table IV

リスペリドンは統合失調症に適応がある抗精神病剤であり，通常 1 日 2～6 mg を経口投与する[12]。上記の結果から，ベンラファキシンと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臨床的に問題となる影響は与えないと考えられた。

2.5.9. インジナビルとの薬物相互作用（文献報告）

Levin らは，海外の健康成人男女 9 例にインジナビル 800 mg を単回投与し，その後 2～5 日目にベンラファキシン IR 75 mg/日（25 mg，1 日 3 回），6～11 日目に 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回）増量後，11 日目にインジナビル 800 mg を単回投与し薬物相互作用を検討した[4]。本試験は非盲検試験で実施した。血漿中ベンラファキシン，ODV およびインジナビル濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。

インジナビル併用によりベンラファキシンの C_{max} および AUC の平均値に影響はみられなかったが，ODV の AUC の平均値は 896 ng·hr/mL から 830 ng·hr/mL に減少した。一方，ベンラファキシンの併用によりインジナビルの C_{max} の平均値が 36%減少，AUC の平均値が 28%減少した。

Table 78. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびインジナビル（800 mg）併用投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータの平均値

	処置	C_{max}（ng/mL）	AUC（ng·hr/mL）
ベンラファキシン	IR（単独）	169	510
	IR+インジナビル（併用）	193	594
	対応のある t 検定（p 値）	0.472	0.378
ODV	IR（単独）	255	896
	IR+インジナビル（併用）	243	830
	対応のある t 検定（p 値）	0.457	0.028

n=8
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：Psychopharmacol Bull 2001;35(2):62-71. Table (p.64)

Table 79. インジナビル（800 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時のインジナビルの薬物動態パラメータの平均値

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$t_{½}$ (min)	AUC (ng·hr/mL)
インジナビル（単独）	9285	51	62	18141
インジナビル+IR（併用）	5984	48	59	13090
対応のあるt検定（p値）	0.038	0.815	0.434	0.016

n=8
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：Psychopharmacol Bull 2001;35(2):62-71. Table (p.64)

また，Jann らは海外の健康成人 24 例（平均年齢：28.3 歳，平均体重：72.3 kg）にインジナビル 800 mg を単回経口投与し，各症例におけるインジナビルの薬物動態を評価した（1 日目）。12 例には，その翌日から本剤 37.5 mg を 4 日間反復経口投与し，その後 75 mg に増量して 6 日間反復経口投与後、12 日目にインジナビル 800 mg を併用単回経口投与したときの薬物動態を評価した。また，他の 12 例にはデスベンラファキシン（ODV のコハク酸塩）の徐放性製剤 50 mg を 10 日間反復経口投与し，その翌日（12 日目）にインジナビル 800 mg を併用単回経口投与し，薬物動態を評価した[5]。インジナビルの薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により計算した。

ベンラファキシン ER の併用はインジナビルの薬物動態に臨床的に意義のある影響を与えなかった（Table 81）。デスベンラファキシンの併用ではベンラファキシン ER の併用よりも血漿中 ODV 濃度は高値であったが（Table 80），臨床的に意義のある影響を与えなかった（Table 82）。

Table 80. ベンラファキシン ER（75 mg/日）およびデスベンラファキシン徐放性製剤（50 mg/日）反復投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ

処置	ベンラファキシン			ODV		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{last} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{last} (ng/mL)
ER 投与群（n=12）	88.6±41.8	5.33±0.98	59.75±34.9	181.0±62.6	8.00±1.48	171.2±56.6
DVS SR 投与群(n=12)	-	-	-	251.5±96.3	4.83±1.02	190.6±81.2

平均値±標準偏差
略語：ER=ベンラファキシン ER，DVS SR=デスベンラファキシン（ODV のコハク酸塩）の徐放性製剤
引用：Eur J Clin Pharmacol 2012;68:715-21 Table 3

Table 81. インジナビル（800 mg）単独投与時（1 日目）およびベンラファキシン ER（75 mg/日）併用投与時（12 日目）のインジナビルの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	Vd/F (L)	CL/F (L/hr)
インジナビル（単独）	8062.5±2794.7	1.16±0.53	1.22±0.56	19052.5±6133.1	86.6±70.3	45.9±14.8
インジナビル＋ER（併用）	8279.9±1975.3	1.04±0.49	1.48±0.52	18133.7±5479.7	112.2±74.7	49.3±18.9

平均値±標準偏差，n=12
略語：ER=ベンラファキシン ER
引用：Eur J Clin Pharmacol 2012;68:715-21 Table 2

Table 82. インジナビル（800 mg）単独投与時（1 日目）およびデスベンラファキシン徐放性製剤（50 mg/日）併用投与時（12 日目）のインジナビルの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	Vd/F (L)	CL/F (L/hr)
インジナビル（単独）	8673.4±3065.9	0.87±0.22	1.28±0.21	24880.0±15988.9	90.1±62.9	46.9±30.1
インジナビル＋DVS SR（併用）	8510.4±3748.2	1.16±0.65	1.34±0.24	22565.2±12396.1	101.1±78.6	51.3±39.5

平均値±標準偏差，n=12
略語：DVS SR=デスベンラファキシン（ODV のコハク酸塩）の徐放性製剤
引用：Eur J Clin Pharmacol 2012;68:715-21 Table 2

インジナビルは HIV プロテアーゼ阻害剤であり，通常 1 回 800 mg を 1 日 3 回経口投与する[13]。HIV 患者にはうつ病を合併する患者が多いため，併用の可能性がある薬剤である。

ベンラファキシン ER の併用では，インジナビルの C_{max} および AUC に臨床的意義のある変化は認められなかったものの，ベンラファキシン IR の併用によりインジナビルの C_{max} および AUC の平均値は減少した。安定した抗ウイルス効果とウイルスの抵抗性を最小限に抑えるためプロテアーゼ阻害剤の血中濃度の維持は重要である。したがって，本剤とインジナビルの併用には注意を要すると考えられる。

2.5.10. ハロペリドールとの薬物相互作用

海外の健康成人男女 25 例にベンラファキシン IR 37.5 mg および 75 mg の 1 日 2 回反復投与条件下においてハロペリドール 2 mg を単回投与し，ベンラファキシンとその代謝物がハロペリドールの薬物動態に及ぼす影響を検討した（95-059-MA 試験：5.3.3.4.7）。5 日目から 7 日目までベンラファキシン IR 37.5 mg の 1 日 2 回経口反復投与を行い，8 日目から 14 日目まではベンラファキシン IR 75 mg を 1 日 2 回経口反復投与した。ハロペリドールの投与は 1 日目と 11 日目の朝に一晩絶食下で実施した。11 日目を除き，ベンラファキシンは朝夕の食後に投与した。1 日目と 11 日目に血漿中ハロペリドール濃度を測定し，ベンラファキシンによるハロペリドールの薬物動態への影響を比較検討した。

Table 83. ハロペリドール 2 mg 単独単回投与およびベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回反復投与下における併用投与後のハロペリドールの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	V/F (L)	CL/F (mL/min)
ハロペリドール	0.32±0.19	7.00±2.43	25.66±7.00	13.05±4.77	6729±3744	2945±1223
ハロペリドール +ベンラファキシン IR	0.60±0.28	6.08±2.12	24.07±5.71	22.22±7.79	3603±1794	1703±646
分散分析						
処置（p 値）	<0.0001	-	0.3430	<0.0001	<0.0001	<0.0001
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
幾何平均値の比	195.2	-	-	171.4	-	-
90%信頼区間	176.1~216.4	-	-	161.9~181.4	-	-

平均値±標準偏差，n=24
引用：解析報告書（95-059-MA 試験：5.3.3.4.7）Table 5

ハロペリドール単独投与時と比較してハロペリドールとベンラファキシンの併用時ではハロペリドールの CL/F は約 42%減少した。さらに，ベンラファキシン併用時のハロペリドールの C_{max} はハロペリドール単独投与時と比較して約 88%増加した。しかしながら，$t_{½}$に併用による影響が見られなかったことから，血漿中濃度の増加は，初回通過効果においてベンラファキシンが直接的あるいは間接的に代謝を阻害し全身循環への到達率，すなわち絶対バイオアベイラビリティ（F）を高めたことによるものと考えられた。

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，ベンラファキシンとの相互作用が CYP2D6 の阻害によるものか明らかではないが，ベンラファキシン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。

2.5.11. トルブタミドとの相互作用

海外の健康成人男女 12 例を対象に，ベンラファキシン IR 75 mg/日または 150 mg/日の反復投与下にトルブタミド 500 mg を単回投与し薬物相互作用を検討した（118-US 試験：5.3.3.4.8）。本試験は非盲検試験であり，初日の朝にトルブタミド 500 mg を単独単回投与し，3 日目から 7 日目の朝夕にベンラファキシン IR は 37.5 mg を，8 日目から 12 日目の朝夕にはベンラファキシン IR は 75 mg を投与した。トルブタミドは 6 日目と 11 日目の朝に 500 mg を単回投与し，ベンラファキシンとの相互作用を検討した。血漿中のトルブタミドおよびトルブタミドのカルボキシル体濃度，尿中のトルブタミドの水酸化体濃度を測定し，薬物動態パラメータを比較検討した。

トルブタミド単独投与時と比較し，ベンラファキシン IR 併用時のトルブタミドおよびトルブタミドのカルボキシル体の C_{max} および AUC の変化は約 15%以内であり，相対比でも差は認められなかった。

Table 84. トルブタミド 500 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時のトルブタミドの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
トルブタミド	51.4±8.2	3.8±1.3	624±198	673±211
トルブタミド+IR 75mg/日	48.5±6.4	4.1±1.7	602±173	651±184
トルブタミド+IR 150mg/日	50.9±6.9	3.9±1.7	588±174	628±184
二元配置分散分析				
被験者（p 値）	0.001	0.001	0.001	0.001
処置（p 値）	0.242	0.779	0.190	0.087
検出力	0.99	-	0.99	0.99
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間				
IR 75mg/日（併用）	95	-	97	97
/トルブタミド（単独）	90~100	-	92~102	93~102
IR 150mg/日（併用）	99	-	95	94
/トルブタミド（単独）	94~105	-	90~100	89~98

平均値±標準偏差，n=12
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（118-US 試験：5.3.3.4.8） Table 8.1A

Table 85. トルブタミド 500 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時におけるトルブタミドのカルボキシル体の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Ae_{48} (mg)	MR_{plasma}
トルブタミド	1.74±0.37	4.7±1.6	15.8±4.1	22.7±5.3	426.5±99.5	0.035±0.008
トルブタミド +IR 75mg/日	1.83±0.38	5.1±2.0	15.5±3.6	21.8±5.6	401.6±66.7	0.035±0.010
トルブタミド +IR 150mg/日	2.01±0.46	4.8±1.8	16.1±3.1	21.8±4.5	425.8±66.2	0.037±0.010
二元配置分散分析						
被験者（p 値）	0.001	0.001	0.001	0.001	0.004	0.001
処置（p 値）	0.001	0.665	0.336	0.348	0.487	0.195
検出力	0.99	-	0.99	0.99	-	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
IR 75mg/日（併用）	105	-	99	96	-	-
/トルブタミド（単独）	99~112	-	94~103	91~101	-	-
IR 150mg/日（併用）	115	-	103	97	-	-
/トルブタミド（単独）	109~122	-	99~108	92~101	-	-

平均値±標準偏差，n=12
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（118-US 試験：5.3.3.4.8） Table 8.3A

Table 86. トルブタミド 500 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 併用投与時におけるトルブタミドの水酸化体の尿中回収量

処置	尿中回収量(mg)		
	0~24 hr	24~48 hr	0~48 hr
トルブタミド	59.1±17.3	9.0±6.2	68.1±17.2
トルブタミド+IR 75mg/日	56.3±17.3	7.5±5.5	63.9±14.1
トルブタミド+IR 150mg/日	59.1±12.2	6.1±5.1	65.2±11.5
二元配置分散分析			
被験者（p 値）	0.001	0.001	0.001
処置（p 値）	0.700	0.045	0.519

平均値±標準偏差，n=12
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（118-US 試験：5.3.3.4.8） Table 8.2A

上記の結果から，ベンラファキシンとトルブタミドの併用によるトルブタミドの薬物動態への影響はないと考えられた。

2.5.12. カフェインとの薬物相互作用

海外の健康成人男女 16 例にベンラファキシン IR 37.5 mg および 75 mg の 1 日 2 回反復投与条件下においてカフェイン 200 mg を単回投与し，ベンラファキシンとその代謝物がカフェインの薬物動態に及ぼす影響を非盲検試験で検討した（95-056-MA 試験：5.3.3.4.13）[6]。2 日目から 4 日目までベンラファキシン IR 37.5 mg の 1 日 2 回経口反復投与を行い，5 日目から 8 日目まではベンラファキシン IR 75 mg を 1 日 2 回経口反復投与した。カフェインの投与は 1 日目と 8 日目の朝に空腹下において実施した。8 日目を除き，ベンラファキシンは朝夕の食後に投与した。1 日目と 8 日目に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，ベンラファキシンによるカフェインの薬物動態への影響を検討した。

ベンラファキシン IR 併用下においてもカフェイン単独投与時と比べてカフェインの C_{max} および AUC_{inf} に明確な変化はみられなかった。$t_{½}$には若干ではあるが有意な短縮が見られたものの，臨床的に問題となるような差ではなかった。尿中の代謝物については，いずれについてもベンラファキシンの併用により変化が生じなかった。

Table 87. カフェイン 200 mg 単独単回投与およびベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回反復投与下における併用投与後のカフェインの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	V/F (L)	CL/F (mL/min)
カフェイン（単独）	4.96±0.83	1.20±0.68	6.10±3.55	48.7±26.9	36.7±8.1	84.8±35.5
カフェイン+IR（併用）	5.48±1.63	1.00±0.42	5.46±3.19	46.4±26.5	35.0±8.1	90.3±40.1
分散分析						
処置（p 値）	0.0814	-	0.0125	0.3535	0.1040	0.1776
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
幾何平均値の比	108	-	-	94.7	-	-
90%信頼区間	99.4~117	-	-	87.9~102	-	-

平均値±標準偏差，n=15
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：J Clin Pharmacol 1999;39(3):252-9. Table I

Table 88. カフェイン 200 mg 単独単回投与およびベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回反復投与下における併用投与後のカフェイン代謝物の投与後 24 時間までの累積尿中排泄量

尿中代謝物 (mg)	カフェイン (単独) n=16	カフェイン +ベンラファキシン IR (併用) n=15
17X (1,7-dimethylxanthine)	8.75±3.07	7.96±2.75
37X (3,7-dimethylxanthine)	1.91±0.94	1.66±0.48
17U (1,7-dimethyluric acid)	13.4±3.6	13.7±4.4
1X (1-methylxanthine)	15.2±5.9	16.7±6.3
1U (1-methyluric acid)	24.5±9.0	25.7±8.7
AAMU (5-acetylamino-6-amino-3-methyluracil)	36.1±18.6	39.6±21.2

引用：J Clin Pharmaco. 1999;39(3):252-9. Table II

ベンラファキシン IR 150 mg/日（75 mg，1 日 2 回）反復投与条件下でカフェイン 200 mg を併用したとき，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。

2.5.13. リチウムとの薬物相互作用

海外の健康成人男性 12 例を対象に，躁病および躁うつ病の躁状態の患者に併用の可能性のある炭酸リチウム（以下，リチウム）とベンラファキシンの薬物相互作用を検討した（116-US 試験：5.3.3.4.9）。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ン IR 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回，但し初回の投与のみ 25 mg）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。血漿中および尿中のベンラファキシンおよび ODV 濃度，血清中および尿中のリチウム濃度を測定し，薬物相互作用を検討した。

リチウム併用によりベンラファキシンの腎クリアランスは約 50%減少したが，ベンラファキシンの C_{max}，T_{max} および AUC_8 には影響がみられなかった（Table 89）。ベンラファキシンの体内からの消失全体に対する尿中排泄の寄与率が低いこと，および AUC_8 に影響がみられなかったことから，腎クリアランスの変化が全身クリアランスに与える影響は小さいと考えられた。ODV についても，リチウム併用により腎クリアランスは低下したが，その程度はわずかであり，C_{max}，

T_{max} および AUC_8 には影響はみられなかった（Table 90）。一方，ベンラファキシン併用により，リチウムの C_{max} は約 10%上昇し，T_{max} は約 30 分短縮したが，AUC_{inf} に影響はみられなかった（Table 91）。

Table 89. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびリチウム（600 mg）併用投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)	Ae_8 (%)	CL_r (L/hr/kg)
IR（単独）	118±63	1.8±0.4	604±352	5.1±4.1	0.053±0.019
IR+リチウム （併用）	122±50	1.8±0.5	640±356	2.6±2.1	0.027±0.008
二元配置分散分析					
処置（p 値）	0.56	0.34	0.11	0.006	0.001
検出力（%）	94	97	99	-[a]	-[a]
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間					
幾何平均値の比	107	94	107	55	-
90%信頼区間	97~117	85~105	99~115	48~62	-

平均値±標準偏差，n=12
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: 統計学的有意差が得られた場合，検出力は算出しなかった。
引用：総括報告書（116-US 試験：5.3.3.4.9） Table 3, Table 5

Table 90. ベンラファキシン IR（150 mg/日）単独投与時およびリチウム（600 mg）併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)	Ae_8 (%)	CL_r (L/hr/kg)
IR（単独）	303±89	2.3±0.8	2097±597	20.2±6.4	0.073±0.018
IR+リチウム （併用）	304±87	2.4±1.5	2109±574	17.1±4.6	0.062±0.016
二元配置分散分析					
処置（p 値）	0.93	0.83	0.81	0.02	0.02
検出力（%）	99	18	99	-[a]	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間					
幾何平均値の比	100	92	101	82	-
90%信頼区間	96~105	72~118	97~106	74~92	-

平均値±標準偏差，n=12
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: 統計学的有意差が得られた場合，検出力は算出しなかった。
引用：総括報告書（116-US 試験：5.3.3.4.9） Table 3, Table 5

Table 91. リチウム（600 mg）単独投与時およびベンラファキシン IR （150 mg/日）併用投与時のリチウムの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (mEq/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (mEq·hr/mL)	Ae_{72} (%)	CL_r (mL/hr/kg)
リチウム（単独）	0.570±0.092	2.2±0.7	24±4	9.8±1.2	54.0±6.1	13.2±3.3
リチウム+ IR（併用）	0.627±0.069	1.6±0.6	23±4	9.5±1.7	54.2±5.9	13.7±4.2
二元配置分散分析						
処置（p 値）	0.007	0.001	0.27	0.38	0.93	0.57
検出力（%）	-[a]	-[a]	-	99	98	-
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
幾何平均値の比	111	73	-	96	100	-
90%信頼区間	105~117	66~82	-	91~102	93~109	-

平均値±標準偏差，n=12
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: 統計学的有意差が得られた場合，検出力は算出しなかった。
引用：総括報告書（116-US 試験：5.3.3.4.9） Table 5

リチウムは躁病および躁うつ病の躁状態に対し適応があり，通常，成人では炭酸リチウムとして 1 日 400～600 mg より開始し，1 日 1200 mg までの治療量に漸増する[14]。上記の結果から，ベンラファキシン IR 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回）反復投与後にリチウム（600 mg）を併用しても ベンラファキシンおよび ODV の C_{max}，T_{max}，AUC および全身クリアランスには影響しないと考えられた。また，ベンラファキシン IR 併用によりリチウムの C_{max} の上昇，T_{max} の短縮が確認されたが，その変化は軽微であり，また AUC_{inf} にも差はみられなかったことから，ベンラファキシン併用によるリチウムの薬物動態への影響は少ないものと考えられた。

2.5.14. エタノール（飲酒）との薬物相互作用

海外の健康成人男性 16 例（うち 1 例が治験薬投与後に個人的理由により治験を中止したため解析から除外し，薬物動態解析対象としては 15 例）に，ベンラファキシン IR 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回，但し初回は 25 mg）を反復経口投与し，その後エタノール 0.5 g/kg を単回投与したときの薬物相互作用を検討した（117-US 試験：5.3.3.4.10）。本試験は，ベンラファキシン期およびベンラファキシンプラセボ期の 2 期クロスオーバー法を用い，ベンラファキシンまたはベンラファキシンプラセボ 5 日間反復投与後，5 日目にグレープフルーツジュースで混合したエタノールまたはグレープフルーツジュースのみを併用，7 日目に，5 日目にエタノールを服用していない場合にはグレープフルーツジュースで混合したエタノール，エタノールを服用している場合にはグレープフルーツジュースのみを併用した。5 日目および 7 日目に血漿中ベンラファキシン，ODV 濃度および血清エタノール濃度を測定し，薬物動態における相互作用を検討した。

なお，Bailey らが 1989 年にグレープフルーツジュースと薬物（フェロジピン）との相互作用を初めて報告しているが[15]，本治験の計画当時，この相互作用（グレープフルーツジュースによる CYP3A4 阻害作用[16]）については，未だ周知とはなっていなかったため，Bailey らと同様にエタノールの味を隠す目的で，グレープフルーツジュースを使用したと考えられる。

エタノール併用によるベンラファキシンおよび ODV の C_{max} および AUC_8 に影響はみられなかった。また，ベンラファキシン IR 併用によるエタノールの C_{max}，T_{max} および AUC_8 にも影響はみられなかった。

Table 92. ベンラファキシン IR （150 mg/日）単独投与時およびエタノール（0.5 g/kg）併用投与時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ

処置	ベンラファキシン			ODV		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_8 (ng·hr/mL)
IR（単独）	115±52	1.8±0.4	585±316	260±97	2.0±0.6	1797±668
IR+エタノール（併用）	116±48	1.5±0.5	580±294	251±108	1.9±0.9	1680±729
二元配置分散分析						
処置（p 値）	0.81	0.19	0.83	0.51	0.70	0.16
検出力（%）	97	49	96	99	33	99
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間						
幾何平均値の比	101	86	98	94	92	91
90%信頼区間	92~112	70~105	88~108	85~103	73~116	82~100

平均値±標準偏差，n=13 （ノンコンプライアンスが疑われたため 2 例を解析から除外した。）
略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：総括報告書（117-US 試験：5.3.3.4.10） Table 5

Table 93. エタノール（0.5 g/kg）単独投与時およびベンラファキシン IR （150 mg/日）併用投与時のエタノールの薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (mg/dL)	T_{max}[a] (hr)	AUC (mg·hr/dL)
エタノール（単独）	59±8	2.0±0.3	157±38
エタノール+ IR（併用）	59±8	1.9±0.2	156±29
二元配置分散分析			
処置（p 値）	0.73	0.16	0.51
検出力（%）	99	99	99
幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間			
幾何平均値の比	101	95	100
90%信頼区間	97~105	88~102	95~106

平均値±標準偏差，n=13 （ノンコンプライアンスが疑われたため 2 例を解析から除外した。）
略語：IR=ベンラファキシン IR
a: T_{max} はベンラファキシン IR 投与を起点とした最高血漿中濃度到達時間
引用：総括報告書（117-US 試験：5.3.3.4.10） Table 5

ベンラファキシン IR 150 mg/日（50 mg，1 日 3 回）反復投与条件下でグレープフルーツジュースに混合したエタノール 0.5 g/kg を併用したとき，ベンラファキシン，ODV およびエタノールの薬物動態パラメータに影響はみられなかった。

エタノールとグレープフルーツジュースがそれぞれベンラファキシンおよび ODV の薬物動態に影響し，それらの影響が相殺している可能性を完全に否定することはできないものの，エタノールにおける代謝酵素への影響として知られているのは常用による誘導であるため[17]，エタノールの投与が単回である本試験においては，エタノールおよびグレープフルーツジュースがともにベンラファキシンおよび ODV の薬物動態に影響しなかった可能性の方が高いと考えられた。

2.5.15. デキストロメトルファンとの薬物相互作用

海外の健康成人男女に，デキストロメトルファン液 30 mg を単独投与し，その後ベンラファキシン IR 75 mg/日および 150　mg/日または Fluoxetine 20 mg/日反復投与後にデキストロメトルファン液 30 mg を再び投与し，デキストロメトルファン/デキストロファンの尿中濃度比率の変化によりデキストロメトルファンの CYP2D6 による代謝への影響を検討した（95-055-MA 試験：5.3.3.4.14）。

Table 94.　ベンラファキシン IR または Fluoxetine 投与時のデキストロメトルファン/デキストロファン尿中濃度比

	ベースライン	Day 7	Day 28	Day 42
Fluoxetine 群	0.014±0.024	0.072±0.092	0.159±0.167	0.077±0.104
ベンラファキシン IR 群	0.008±0.008	0.011±0.008	0.018±0.016	0.007±0.004

平均±標準偏差
引用：治験総括報告書 4.4 Effects on Dextromethorphan Ratios

ベンラファキシン群において，投与開始 28 日目のデキストロメトルファン/デキストロファンの尿中濃度比にわずかな上昇がみられたものの，ベンラファキシンの投与を中止して 2 週間後の 42 日目には濃度比はベースラインの値にまで回復した。一方，Fluoxetine 群におけるデキストロメトルファン/デキストロファンの尿中濃度比は，ベースラインから 28 日目までの間に大きく増加し，Fluoxetine の投与を中止して 2 週間後の 42 日目にもベースライン近くにまでは回復しなかった。ベンラファキシンは Fluoxetine に比べて，他剤の CYP2D6 による代謝への影響は弱いと考えられた。

2.6. 乳汁中への移行（文献報告）

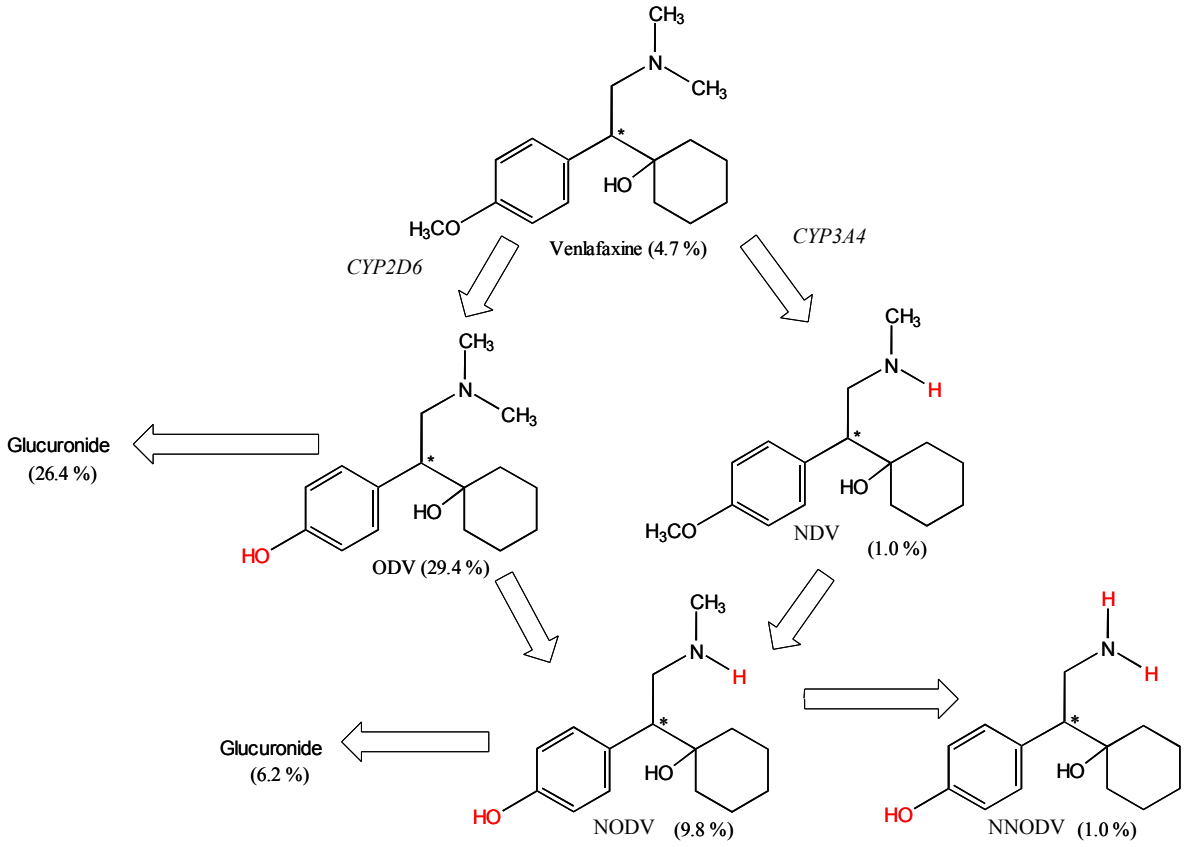
ベンラファキシン（非徐放化製剤）を服薬中（平均投与量 244 mg/日）の授乳婦 6 例の定常状態におけるベンラファキシンと ODV の乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ 2.5 倍と 2.7 倍であったと報告されている[18]。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. ベンラファキシンの代謝経路の推定

組換えヒトCYP酵素を用いた*in vitro*実験[8]および^{14}C標識ベンラファキシン投与後の尿中排泄代謝物量（2.2.5参照）から推定された代謝経路をFigure 14に示す。ベンラファキシンのO-脱メチル化はCYP2D6，N-脱メチル化はCYP3A4による代謝と考えられる。なお，*in vitro*実験において，CYP2C19もベンラファキシンの代謝への関与が示唆されたが，CYP2D6およびCYP3A4と比べてその寄与は小さいと考えられる。

Figure 14.　ヒトにおけるベンラファキシンの推定代謝経路



（ ）内は ^{14}C 標識ベンラファキシン投与後 48 時間までの尿中回収率
引用：総括報告書（109-US 試験：5.3.3.1.5） Figure 2, Table 4

3.1.1. CYP2D6 活性別のベンラファキシンの薬物動態と民族差の影響

3.1.1.1. CYP2D6 の活性が高い場合

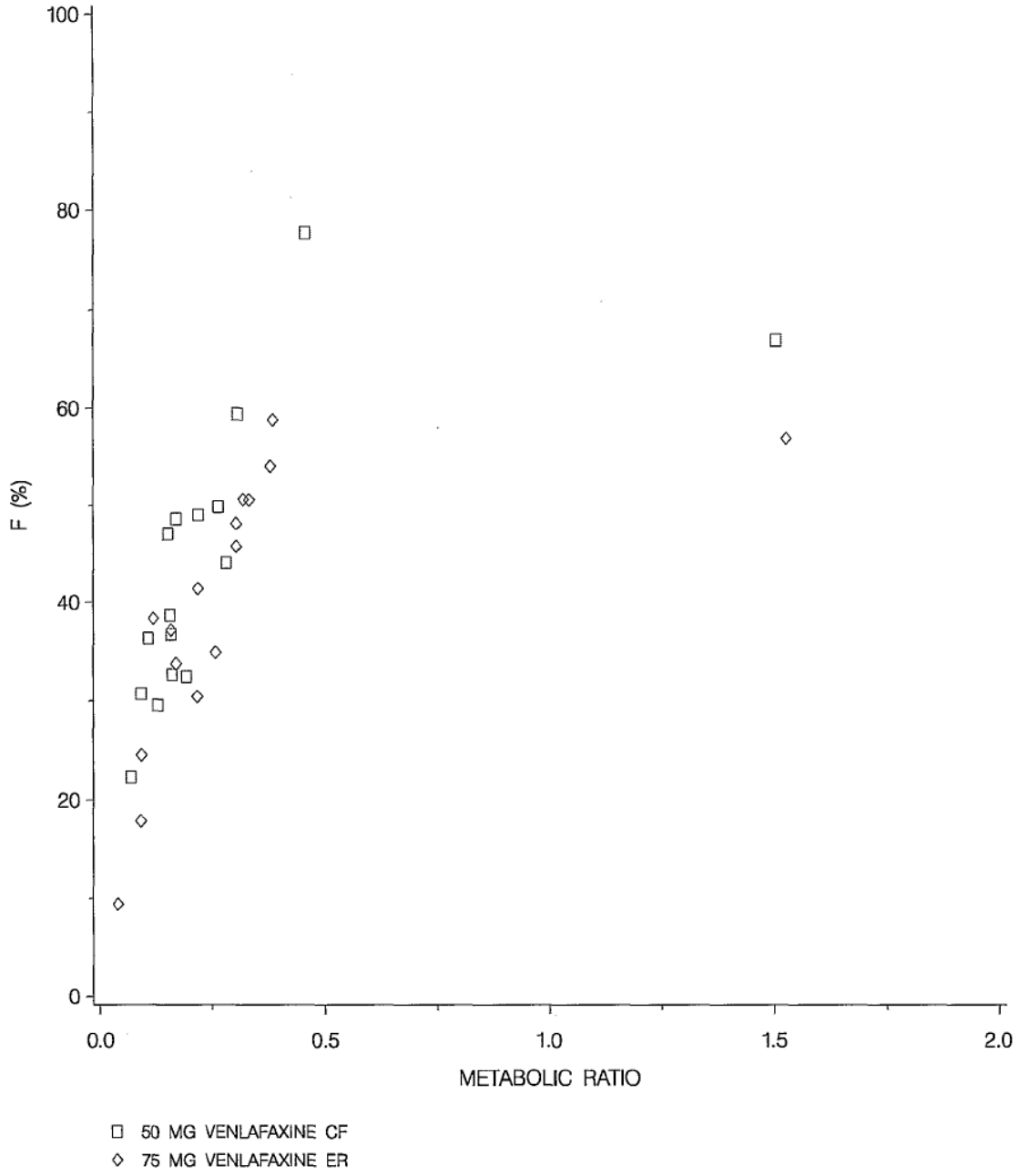
バイオアベイラビリティ（F）は，当該薬物が消化管での代謝を受けない場合，投与量に対して消化管から吸収されて肝臓に到達する薬物量の割合（F_a）と，肝臓に到達した薬物に対して初回通過効果を回避し未変化体のまま全身循環に到達した量の割合（F_h）の積となっている（$F=F_a \times F_h$）。マスバランス試験（109-US 試験：5.3.3.1.5）の結果，投与後 120 時間までの尿中に投与量の 92%に相当する放射性物質が回収されていることから，本薬の投与量の 9 割以上は消化管から

吸収され，未変化体あるいは代謝物の形で全身循環に到達していると考えられる（$F_a \geq 0.9$）。日本人を対象としたマスバランス試験は実施していないものの，日本人を対象とした IR 錠および ER カプセルの単回投与試験（155-JA 試験：5.3.3.1.1 および 156-JA 試験：5.3.3.1.2）における未変化体および ODV の尿中排泄量（Table 3～Table 6 より，4.4%～6.3%および 27.8%～38.2%）が，マスバランス試験の未変化体および ODV の尿中排泄量（それぞれ 4.7%および 29.4%,）とほぼ同様であることから，日本人においても $F_a \geq 0.9$ が成立していると推察される。

In vitro での CYP の各分子種における代謝速度[8]から，CYP2D6 の活性の高い集団では，消化管から吸収され肝臓に到達した薬物の多くが ODV に代謝されると考えられる。絶対バイオアベイラビリティを検討した海外試験（144-FR 試験：5.3.1.1.2）の結果から，ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）が低い（CYP2D6 の活性が高い）ほど F_h および $F_a \times F_h$ は 0 に近づき，代謝物として全身循環に入る割合 $F_a \times (1-F_h)$はより 1 に近づくと考えられた（Figure 15）。

全身循環血中に到達したベンラファキシンは再び肝臓にて代謝を受けることになるため，ここでも CYP2D6 の活性の違いによる影響を受けると考えられる。しかしながら，CYP2D6 の活性が高い場合には投与量のうちの多くが初回通過効果により ODV に既に代謝されてしまっていることに加え，腎排泄による消失への寄与もあるため，全身循環に到達したベンラファキシンからの ODV への代謝量は，比較的少ないと予想される。ODV の体内からの主な消失経路は腎排泄とグルクロン酸抱合であると考えられることから（Figure 14），CYP2D6 活性の ODV の薬物動態への影響はないと考えられる。

Figure 15. ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）と絶対バイオアベイラビリティ（F）の関係（144-FR 試験）



$MR = AUC_{Venlafaxine}/AUC_{ODV}$

引用：総括報告書（144-FR 試験：5.3.1.1.2）Figure 3

3.1.1.2. CYP2D6 の活性が低い場合

CYP2D6 の活性が低い集団では，ベンラファキシンの固有クリアランス（CL_{int}）が低いことに加え，初回通過効果においても代謝されにくくなりバイオアベイラビリティ（F）が高値となるた

め，みかけのクリアランス（CL/F）は CYP2D6 の活性が高い集団よりも小さい値になると考えられる。

また，CYP2D6 の活性が低い集団では，CYP2D6 以外の代謝酵素による代謝を受ける機会が増えると予想され，他の代謝酵素による本薬の代謝速度は速くないことから [8]，消化管から吸収され肝臓に到達した薬物の多くは未変化体として全身循環に入る（F_h が 1 に近づく）と考えられる。これはベンラファキシン IR 錠を CYP2D6 の EM と PM に投与した試験（131-US 試験：5.3.3.3.5）の PM 群において未変化体と NDV の尿中排泄率が EM 群に比べて多く，ODV の尿中排泄率が少ないことと一致している（Table 37）。CYP2D6 の活性が低い集団において，初回通過効果を受けて全身循環に入る総活性薬物量を考えるとき，投与量に対して全身循環に到達する未変化体の割合である $F_a \times F_h$ がより 1 に近づき，相対的に代謝物（ODV あるいは NDV）の割合である $Fa \times (1-F_h)$ が 0 に近づく。

CYP2D6 の活性が低い場合では，より多くのベンラファキシン未変化体が全身循環血中に存在し，再び肝臓にて代謝を受けることになるが，CYP2D6 の活性が低いために，全身循環血中のベンラファキシンからの ODV に代謝される絶対量は多くならないと考えられる。また，CYP2D6 の EM では未変化体の尿中排泄率が 9%であるのに対し，PM では 27%であったことから（Table 37），CYP2D6 の活性が低い場合には未変化体の体内からの消失については腎排泄の寄与率が相対的に高くなると考えられる。

3.1.1.3. CYP2D6 遺伝子多型の民族差による影響

3.1.1.3.1. CYP2D6 遺伝子多型の有効性への影響の検討

投与量のうち全身循環に到達する未変化体量の割合 $F(=F_a \times F_h)$は，CYP2D6 の活性により大きく変化すると考えられる。しかしながら，F_h の可変領域は 0～1 であり，消化管から吸収された後に肝臓で代謝される分$(1-F_h)$については主に ODV として全身循環に到達すると考えられ，さらに，全身循環に到達した未変化体から ODV への代謝量は少ないと考えられること，ODV の体内からの主消失経路は尿中排泄とグルクロン酸抱合で CYP2D6 が寄与しないことから，全身循環の薬物量をベンラファキシンと ODV の総量として評価する場合には，CYP2D6 の代謝活性にかかわらずほぼ一定であると考えられる。

CYP2D6 の遺伝子多型の発現頻度には日本人と外国人，特に欧米人とは民族差があることが知られているが [9]，本薬の薬物動態における CYP2D6 の活性の影響は主に F_h の違いとして現れることから，ベンラファキシンと ODV の薬理学および毒性のプロファイルが同様という前提に立てば，CYP2D6 の遺伝子多型の民族差が臨床的意義をもつ可能性は低いと考えられる。

ベンラファキシンおよび ODV の薬理活性をもたらすと考えられる各受容体における IC_{50}（CTD 2.6.2，Table 2）について，ベンラファキシンおよび ODV の C_{max}（Table 29 および Table 32）に対する比率を Table 95 に示す。なお，考察にあたっては脳内における遊離型濃度の推定値を用いた。

Table 95. CYP2D6 の Extensive Metabolizer あるいは Poor Metabolizer にベンラファキシン IR 1 日 2 回反復投与後の定常状態における C_{max} とラット脳シナプトソームへの 5-HT, NA または DA 再取り込み阻害作用の IC_{50} との濃度比

ベンラファキシンの用量	75 mg/day		150 mg/day	
CYP2D6 代謝活性	EM	PM	EM	PM
C_{max} (ng/mL) [131-US 試験]				
ベンラファキシン (MW: 277.4)	80.1	204.2	164.5	431.0
ODV (MW: 263.4)	159.2	44.4	306	92.8
NDV (MW: 263.4)	8.0	80.3	23.2	126.1
NODV (MW: 249.4)	37.5	27.1	79.8	52.8
C_{max} (μM)				
ベンラファキシン	0.289	0.736	0.593	1.554
ODV	0.604	0.169	1.163	0.352
NDV	0.030	0.305	0.088	0.479
NODV	0.150	0.109	0.320	0.212
$C_{max,free}$ (μM)[a]				
ベンラファキシン	0.202	0.515	0.415	1.088
ODV	0.423	0.118	0.814	0.247
NDV	0.021	0.213	0.062	0.335
NODV	0.105	0.076	0.224	0.148
$C_{max,free\ in\ Brain}$ (μM)[b]				
ベンラファキシン	0.096	0.245	0.198	0.518
ODV	0.201	0.056	0.388	0.117
NDV	0.010	0.102	0.029	0.160
NODV	0.050	0.036	0.107	0.071
比率（$C_{max,\ free\ in\ Brain}$ /IC_{50} [5-HT]）				
ベンラファキシン(IC_{50} for 5-HT: 0.2 μM)	48%	123%	99%	259%
ODV (IC_{50} for 5-HT: 0.19 μM)	106%	30%	204%	62%
NDV (IC_{50} for 5-HT: 1.6 μM)	0.6%	6.4%	1.8%	10%
NODV (IC_{50} for 5-HT: 2.8 μM)	1.8%	1.3%	3.8%	2.5%
比率（$C_{max,\ free\ in\ Brain}$ /IC_{50} [NA]）				
ベンラファキシン(IC_{50} for NA: 0.68 μM)	14%	36%	29%	76%
ODV (IC_{50} for NA: 1.16 μM)	17%	4.8%	33%	10%
NDV (IC_{50} for NA: 4.7 μM)	0.2%	2.2%	0.6%	3.4%
NODV (IC_{50} for NA: 10 μM を仮定)	0.5%	0.4%	1.1%	0.7%
比率（$C_{max,\ free\ in\ Brain}$ /IC_{50} [DA]）				
ベンラファキシン(IC_{50} for DA: 2.8 μM)	3.4%	8.8%	7.1%	18%
ODV (IC_{50} for DA: 13.4 μM)	1.5%	0.4%	2.9%	0.9%
NDV (IC_{50} for DA: 21.1 μM)	0.05%	0.5%	0.1%	0.8%
NODV (IC_{50} for DA: 30 μM を仮定)	0.2%	0.1%	0.4%	0.2%

略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer，5-HT=セロトニン，NA=ノルアドレナリン，DA=ドパミン，IC_{50}=50%阻害濃度
最大阻害 I_{max} はすべて 100%とした。
a: 未変化体およびすべての代謝物の血漿中遊離型分率を 0.7 として計算
b: 脳内遊離型分率に対する血漿中遊離型分率の比を 2.1 として計算[19]

ベンラファキシンおよびその代謝物の C_{max} は，ラット脳シナプトソームから推定されたセロトニン（5-HT），ノルアドレナリン（NA）およびドパミン（DA）の再取り込み阻害の 50%阻害濃度（IC_{50}）との相対関係から，いずれも最大阻害 I_{max} となる濃度までにはなっておらず，その薬理効果は用量依存的に発現すると予想された。また，NDV の薬理効果への寄与は CYP2D6 の PM において増大する可能性が示唆されたが，その寄与はベンラファキシンおよび ODV に比べて小さいと考えられた。また，NODV の薬理効果への寄与も相対的に小さく，考慮する必要はないと考えられた。

ベンラファキシンと ODV の 5-HT，NA および DA の再取り込み阻害は，互いに競合的に働くと考えられる。131-US 試験におけるベンラファキシンと ODV の平均血漿中濃度から脳内遊離型濃度の推定値を算出し，以下の式より，ベンラファキシンと ODV，およびその合算の再取り込み阻害率の推移を予想した（Figure 16～Figure 18）。なお，ODV 以外の代謝物に関しては，本薬投与後の薬理効果への寄与はそれほど高くないと考えられたことから，ベンラファキシンと ODV の薬物動態プロファイルに基づき薬理効果を推定した。

$$Inhibition(\%) = \frac{100 \cdot C_{Venlafaxine}}{C_{Venlafaxine} + IC_{50,Venlafaxine} \cdot \left(1 + \frac{C_{ODV}}{IC_{50,ODV}}\right)} + \frac{100 \cdot C_{ODV}}{C_{ODV} + IC_{50,ODV} \cdot \left(1 + \frac{C_{Venlafaxine}}{IC_{50,Venlafaxine}}\right)}$$

Figure 16 と Figure 17 より，セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用は CYP2D6 の活性にかかわらず本薬の用量に依存的に変化すると推定された。一方で，ドパミンの再取り込み阻害作用は用量と CYP2D6 活性の両方の影響を受けると推定された（Figure 18）。

ドパミンの再取り込み阻害作用には CYP2D6 活性の違いによる影響を受けると考えられるものの，薬理効果をもたらす主たる反応と考えられるセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用には CYP2D6 の活性の違いによる影響はみられていないことから，CYP2D6 の遺伝子多型に基づく用量調節は必ずしも必要ではないと考えられる。

Figure 16.　CYP2D6 の活性別ベンラファキシン IR 反復投与下におけるセロトニンの推定再取り込み阻害プロファイル

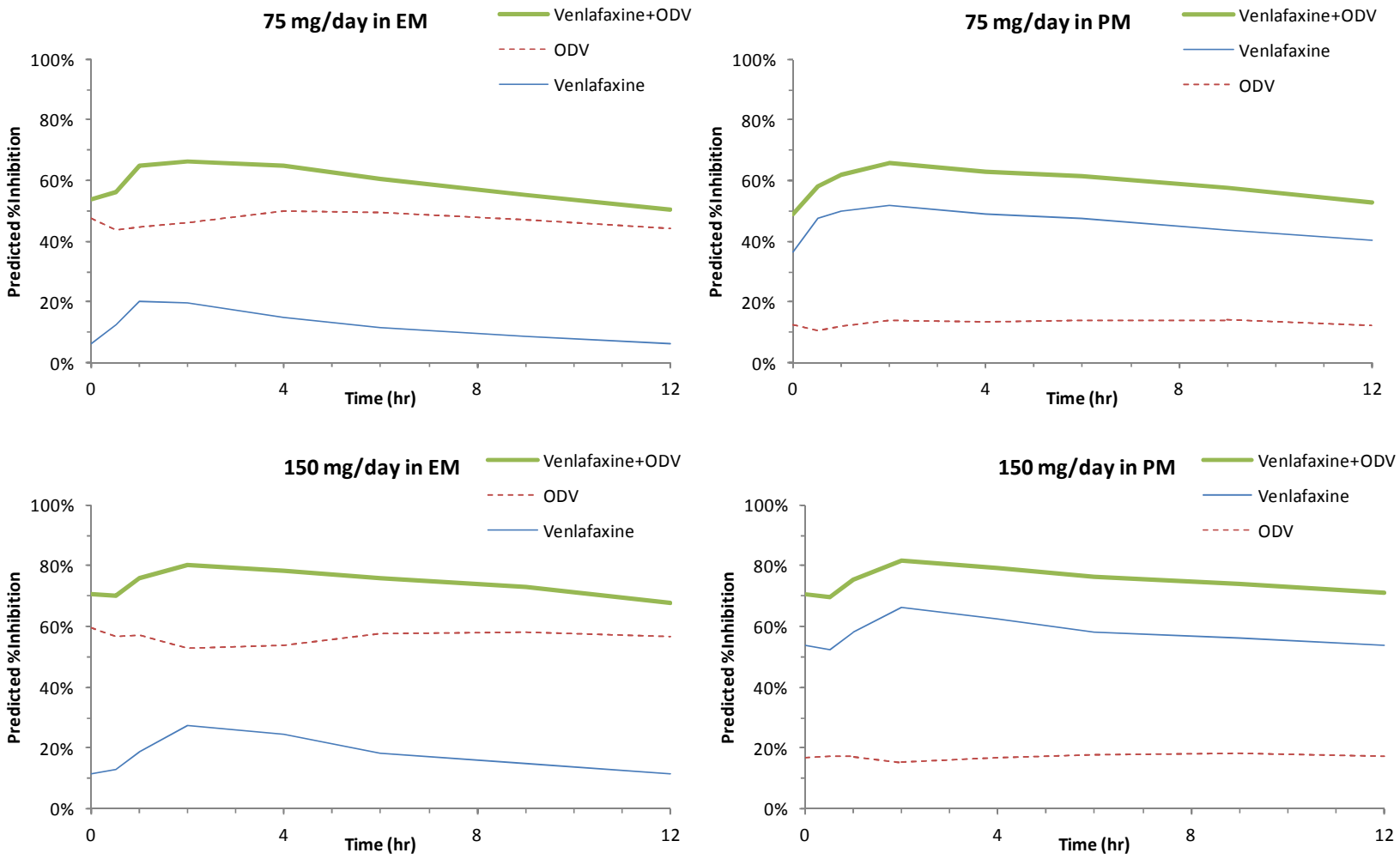


Figure 17.　CYP2D6 の活性別ベンラファキシン IR 反復投与下におけるノルアドレナリンの推定再取り込み阻害プロファイル

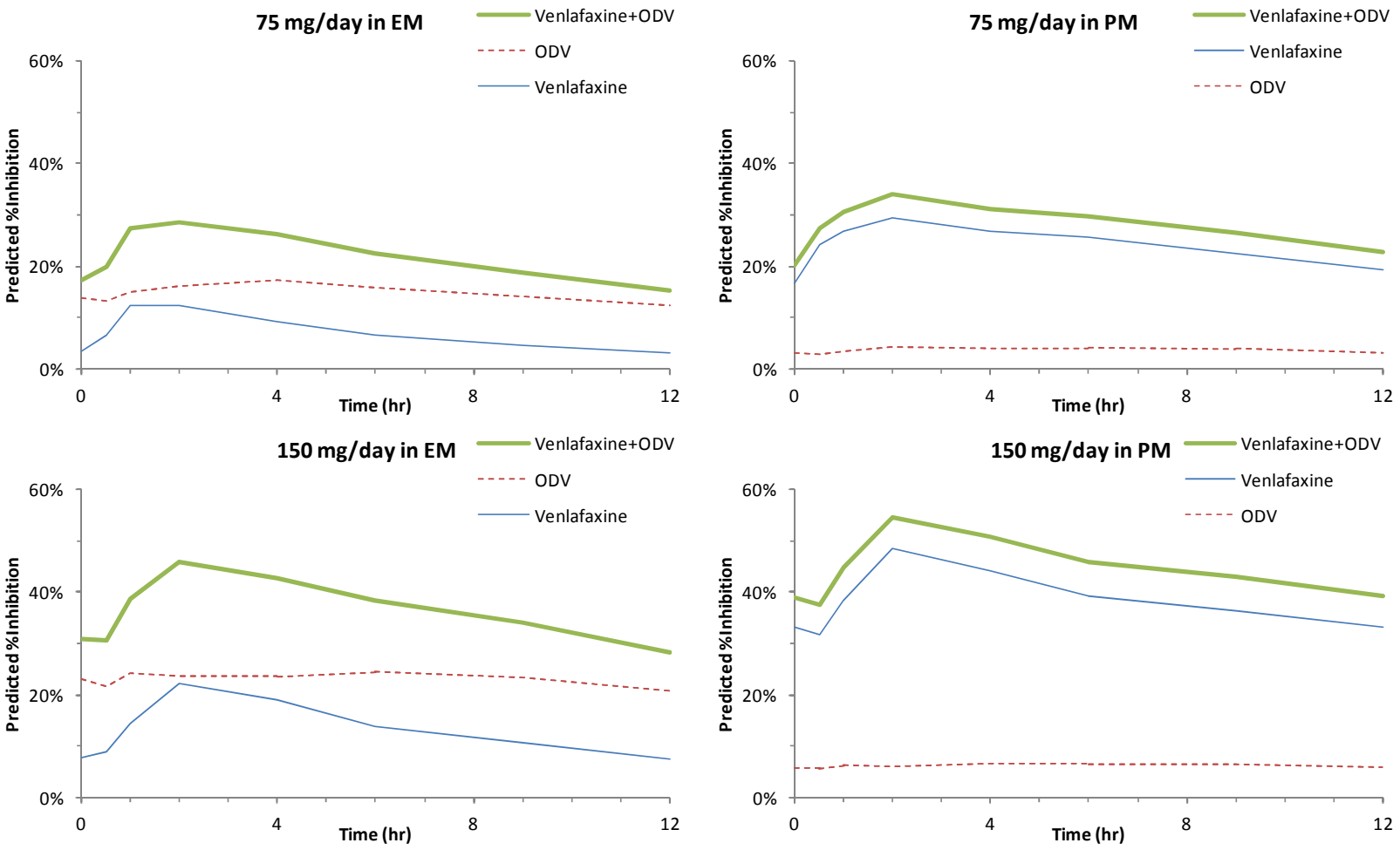
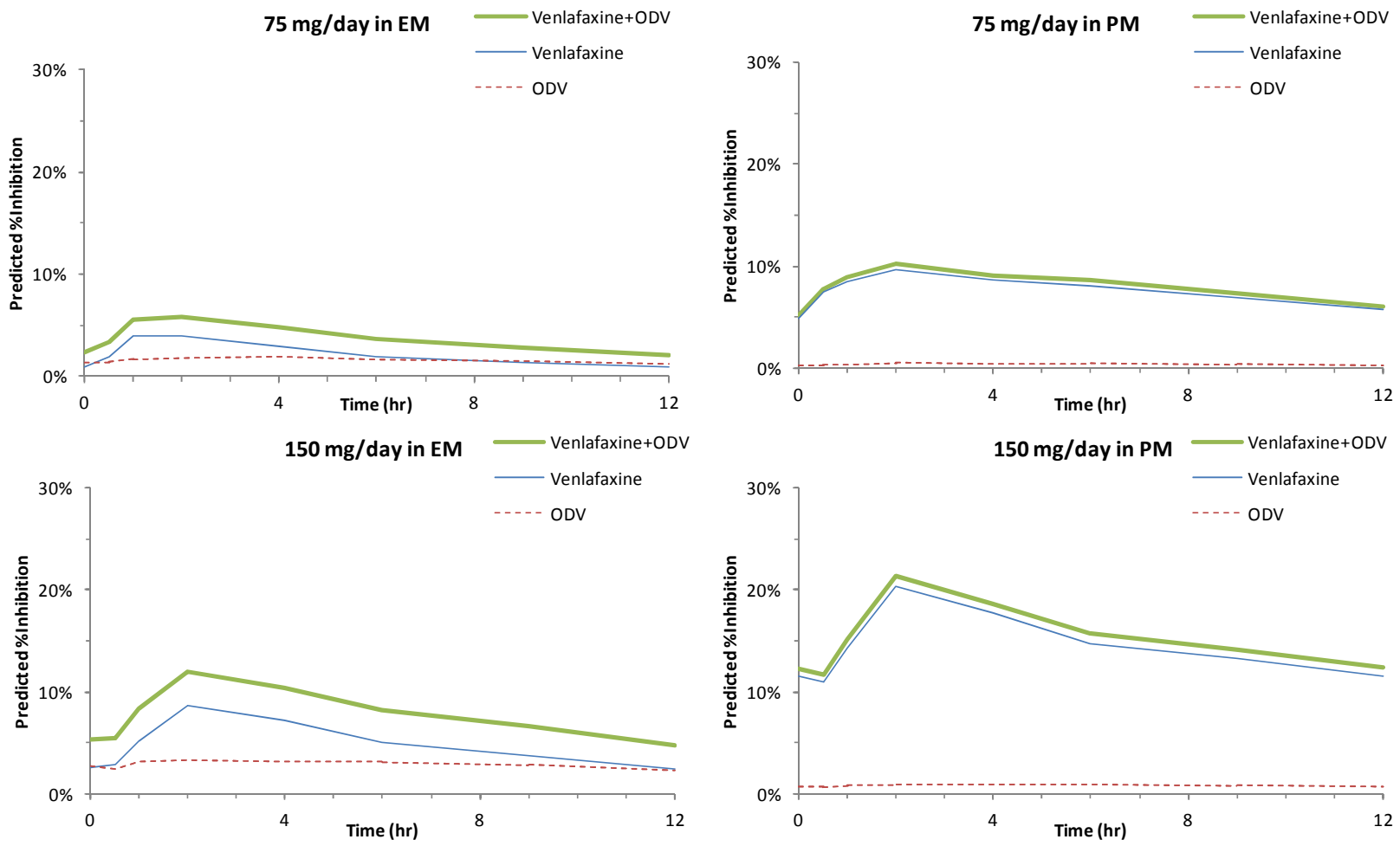


Figure 18.　CYP2D6 の活性別ベンラファキシン IR 反復投与下におけるドパミンの推定再取り込み阻害プロファイル



3.1.1.3.2. 国内外臨床試験における CYP2D6 表現型別の有効性

B2411263 試験，208-US 試験および 209-US 試験において，CYP2D6 表現型別の部分集団解析を実施した。本剤投与群のそれぞれの部分集団とプラセボ群全体に，HAM-D_{17} 合計点，HAM-D_6 合計点，MADRS 合計点のベースラインからの変化量（LOCF）に対して共分散分析（ANCOVA）モデルをあてはめた。その結果を Table 96，Table 97 および Table 98 にそれぞれ示した。

B2411263 試験において，CYP2D6 表現型別の HAM-D_{17} 合計点，HAM-D_6 合計点および MADRS 合計点の 75 mg/日群のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差は，いずれの評価尺度においても，Poor Metabolizer に比べて，Extensive Metabolizer の方が大きい傾向がみられた。また，75～225 mg/日群では，HAM-D_{17} 合計点で 75 mg/日群と同様の傾向がみられたが，HAM-D_6 合計点および MADRS 合計点では同程度であった。また，208-US 試験および 209-US 試験では，B2411263 試験の 75 mg/日群と同様の傾向がみられたが，Poor Metabolizer の患者数が少ないために推定精度が悪く，明確に結論づけられないと考えられた。

208-US 試験および 209-US 試験では，Poor Metabolizer 患者数が少ないために推定精度が悪かったこと，B2411263 試験では，投与群間や評価尺度間で一貫性がないこと，ベンラファキシン ER の投与群の各評価尺度の変化量がプラセボ群より大きかったことを踏まえると，CYP2D6 表現型別の有効性に大きな違いはないと考えられた。

Table 96. CYP2D6 表現型別 HAM-D17 合計点，HAM-D6 合計点，MADRS 合計点のベースラインからの変化量［LOCF］（B2411263 試験）

投与群 [a]	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点		$HAM\text{-}D_6$ 合計点		MADRS 合計点	
	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]
プラセボ群	-9.2 ± 6.8 (184)	—	-4.8 ± 3.9 (184)	—	-12.5 ± 9.5 (182)	—
75 mg/日群						
Extensive Metabolizer[c]	-11.3 ± 7.2 (102)	2.0 [0.4, 3.7]	-6.4 ± 4.3 (102)	1.6 [0.6, 2.6]	-15.7 ± 11.0 (102)	3.2 [0.7, 5.6]
Poor Metabolizer[d]	-9.9 ± 7.3 (50)	0.7 [-1.5, 2.8]	-6.1 ± 4.2 (50)	1.2 [0.0, 2.5]	-13.8 ± 11.6 (50)	1.3 [-1.8, 4.4]
不明	-11.0 ± 7.7 (22)	1.8 [-1.3, 4.8]	-6.0 ± 4.4 (22)	1.1 [-0.6, 2.9]	-16.2 ± 10.8 (20)	3.6 [-0.8, 8.1]
75～225 mg/日群						
Extensive Metabolizer[c]	-10.6 ± 6.3 (108)	1.4 [-0.2, 2.9]	-6.0 ± 3.9 (108)	1.2 [0.2, 2.1]	-15.3 ± 9.5 (108)	2.7 [0.5, 5.0]
Poor Metabolizer[d]	-9.9 ± 6.5 (40)	0.7 [-1.6, 3.0]	-6.1 ± 3.9 (40)	1.2 [-0.1, 2.6]	-15.4 ± 11.1 (40)	2.9 [-0.5, 6.2]
不明	-9.7 ± 7.7 (29)	0.5 [-2.2, 3.2]	-5.6 ± 4.5 (29)	0.7 [-0.8, 2.3]	-13.4 ± 12.6 (28)	0.9 [-3.1, 4.9]

引用：Table RCL5.14.3
a: 投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを部分集団ごとにあてはめた
b: プラセボ群－各群（Extensive Metabolizer，Poor Metabolizer）
c: Ultra-rapid Metabolizer を含む
d: Intermediate Metabolizer を含む

Table 97. CYP2D6 表現型別 HAM-D17 合計点，HAM-D6 合計点，MADRS 合計点のベースラインからの変化量［LOCF］（208-US 試験）

投与群 [a]	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点		$HAM\text{-}D_6$ 合計点		MADRS 合計点	
	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]
プラセボ群	-8.2 ± 7.0 (99)	—	-4.2 ± 4.2 (99)	—	-8.4 ± 9.4 (99)	—
ベンラファキシン ER						
Extensive Metabolizer	-14.4 ± 6.5 (69)	6.3 [4.2, 8.4]	-8.7 ± 3.6 (69)	4.5 [3.3, 5.8]	-17.4 ± 9.4 (69)	9.0 [6.1, 11.9]
Poor Metabolizer	-10.3 ± 7.3 (7)	2.1 [-3.4, 7.5]	-5.9 ± 5.0 (7)	1.7 [-1.6, 4.9]	-10.7 ± 10.4 (7)	2.3 [-5.1, 9.6]
不明	-9.8 ± 7.8 (16)	1.6 [-2.2, 5.4]	-6.0 ± 4.5 (16)	1.8 [-0.5, 4.1]	-11.6 ± 10.6 (16)	3.2 [-1.9, 8.3]
ベンラファキシン IR						
Extensive Metabolizer	-12.9 ± 6.1 (55)	4.7 [2.5, 6.9]	-8.0 ± 3.7 (55)	3.8 [2.4, 5.1]	-15.7 ± 9.0 (55)	7.3 [4.2, 10.4]
Poor Metabolizer	-8.0 ± 7.3 (8)	-0.2 [-5.3, 4.9]	-4.8 ± 5.4 (8)	0.5 [-2.6, 3.7]	-10.5 ± 10.8 (8)	2.1 [-4.9, 9.0]
不明	-7.3 ± 7.1 (24)	-0.9 [-4.1, 2.3]	-5.2 ± 4.4 (24)	1.0 [-0.9, 2.9]	-9.3 ± 9.7 (24)	0.8 [-3.4, 5.1]

引用：Table RCL5.14.1
a: 投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを部分集団ごとにあてはめた
b: プラセボ群－各群（Extensive Metabolizer，Poor Metabolizer）

Table 98. CYP2D6 表現型別 HAM-D17 合計点，HAM-D6 合計点，MADRS 合計点のベースラインからの変化量［LOCF］（209-US 試験）

投与群 [a]	$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点		$HAM\text{-}D_6$ 合計点		MADRS 合計点	
	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]	平均値 ± 標準偏差 (評価例数)	群間差 [b] [95%信頼区間]
プラセボ群	-6.1 ± 7.1 (100)	—	-3.5 ± 3.9 (100)	—	-7.0 ± 9.9 (100)	—
ベンラファキシン ER						
Extensive Metabolizer	-12.1 ± 6.2 (53)	6.0 [3.7, 8.3]	-7.6 ± 3.9 (53)	4.1 [2.8, 5.4]	-14.8 ± 10.3 (53)	7.8 [4.4, 11.1]
Poor Metabolizer	-10.7 ± 7.5 (14)	4.7 [0.6, 8.7]	-7.1 ± 4.3 (14)	3.7 [1.4, 5.9]	-13.4 ± 12.3 (14)	6.4 [0.6, 12.1]
不明	-6.6 ± 8.4 (24)	0.6 [-2.7, 3.9]	-3.8 ± 4.9 (24)	0.3 [-1.6, 2.1]	-8.1 ± 11.9 (24)	1.1 [-3.5, 5.7]

引用：Table RCL5.14.2
a: 投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを部分集団ごとにあてはめた
b: プラセボ群－ベンラファキシン ER（Extensive Metabolizer，Poor Metabolizer）

3.1.1.3.3. 国内外臨床試験における CYP2D6 表現型別の安全性

B2411263 試験および外国試験（208-US 試験および 209-US 試験）における CYP2D6 表現型別の有害事象発現状況を Table 99 および Table 100 に示した。

Table 99. 国内第 3 相プラセボ対照試験における CYP2D6 表現型別の有害事象発現状況［因果関係を問わない］（B2411263 試験）

	Extensive Metabolizer + Ultra-rapid Metabolizer		Intermediate Metabolizer + Poor Metabolizer	
	75 mg/日群 (N=102)	75～225 mg/日群 (N=108)	75 mg /日群 (N=50)	75～225 mg/日群 (N=41)
有害事象発現例数（%）	71 (69.6)	89 (82.4)	42 (84.0)	33 (80.5)
重度の有害事象発現例数（%）	2 (2.0)	1 (0.9)	2 (4.0)	0
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	4 (3.9)	6 (5.6)	4 (8.0)	0

引用：Table RCL5.14.4, Table RCL5.14.6

Table 100. 外国プラセボ対照試験における CYP2D6 表現型別の有害事象発現状況［因果関係を問わない］（208-US，209-US 試験）

	Extensive Metabolizer + Ultra-rapid Metabolizer		Intermediate Metabolizer + Poor Metabolizer	
	75～150 mg/日群 (N=69) [a]	75～225 mg/日群 (N=53) [a]	75～150 mg/日群 (N=7) [a]	75～225 mg/日群 (N=14)[a]
有害事象発現例数（%）	67 (97.1)	51 (96.2)	7 (100.0)	14 (100.0)
重度の有害事象発現例数（%）	14 (20.3)	18 (34.0)	1 (14.3)	6 (42.9)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	2 (2.9)	4 (7.5)	0	0

a: ベンラファキシンER投与群のみを対象とした
引用：Table 26.1-1, Table 26.3-1

B2411263 試験におけるベンラファキシン ER 75 mg/日群の CYP2D6 Extensive Mebabolizer（ここでは Ultra-rapid Metabolizer を含む，以下 EM）および Poor Metabolizer（ここでは Intermediate Metabolizer を含む，以下 PM）における有害事象の発現割合はそれぞれ 69.6%および 84.0%，重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 2.0%および 4.0%，投与中止に至った有害事象の割合は 3.9%および 8.0%であった。75～225 mg/日群の有害事象の発現割合はそれぞれ 82.4%および 80.5%，重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 0.9%および 0.0%，投与中止に至った有害事象の割合は 5.6%および 0.0%であった。75 mg/日群における有害事象の発現割合および投与中止に至った有害事象の発現割合が，PM で高くなっていたが，75～225 mg/日群では同じ傾向がみられなかった。外国試験におけるベンラファキシン ER 75～150 mg/日群の EM および PM における有害事象の発現割合は，それぞれ 97.1%および 100.0%，重度の有害事象の発現割合は，それぞれ 20.3%および 14.3%，投与中止に至った有害事象の割合は，それぞれ 2.9%および 0.0%であった。ベンラファキシン ER 75～225 mg/日群の EM および PM における有害事象の発現割合は，それぞれ 96.2%および 100.0%，重度の有害事象の発現割合は，それぞれ 34.0%および 42.9%，投与中止に至った有害事象の割合は，7.5%および 0.0%であった。75～150 mg/日群，75～225 mg/日群ともに，PM の患者数が少なかったこともあり，投与中止に至った有害事象の発現割合や重篤な有害事象の発現割合が 0.0%であったが，EM と PM における有害事象の発現割合や重度の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

B2411263 試験および外国試験から，EM や PM の違いにより有害事象の発現状況に一貫したものはないこと，CYP2D6 の PM と EM の違いがベンラファキシンと ODV の総濃度に与える影響は大きくないこと，ベンラファキシンと ODV は同一の薬理作用を有すること，ベンラファキシンと ODV を直接比較した臨床試験でベンラファキシンと ODV の有害事象のプロファイルに大きな違いはないこと[20]を考慮すると，EM と PM における有害事象の発現状況に異なる傾向はないと考えられる。

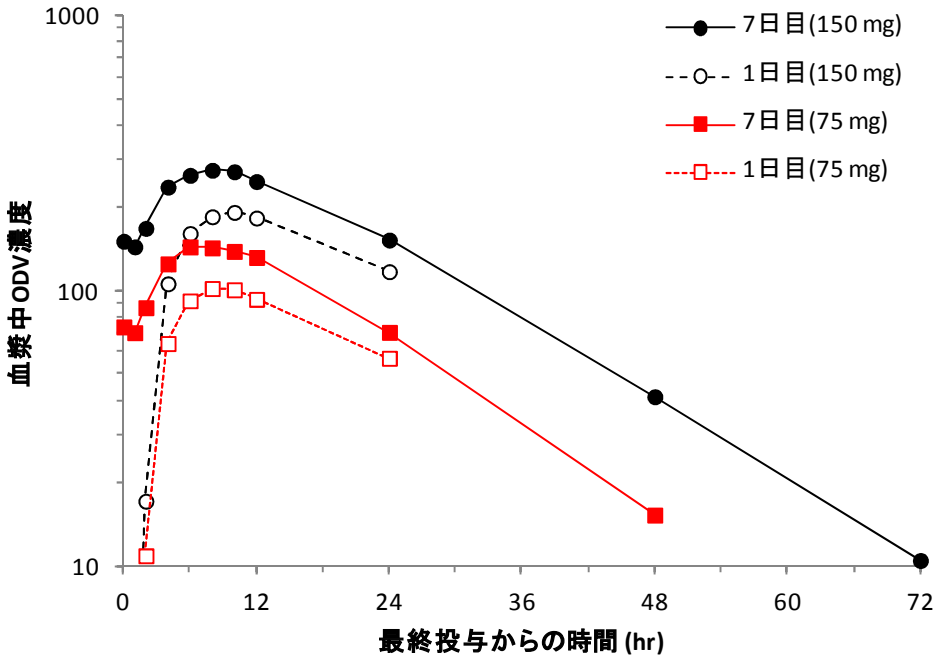
3.2. ベンラファキシン ER 反復投与時の蓄積性の評価

本薬の体内への蓄積性の評価を目的とし，ベンラファキシン ER を単回または反復投与したときの薬物動態パラメータを，2 つの国内試験（156-JA 試験：5.3.3.1.2，153-JA 試験；5.3.3.1.3）で比較した。

ベンラファキシンの $t_{½}$および CL/F の平均値は投与量に関わらず試験間で近い値を示しており，C_{max} の平均値も初回投与では試験間における違いはほとんどみられていない。AUC_{inf} の平均値については 153-JA 試験よりも 156-JA 試験で低い値を示していたが，CL/F に違いがみられていないことから，主に被験者間でデータのバラツキが大きく，分布が正規性に乏しいことに由来したものであると考えた。

ODV の AUC_{inf} は，153-JA 試験の 1 回目投与後の平均値では 156-JA 試験よりも高値を示した。これは，反復投与試験では 2 回目の投与のため血中濃度の観察を 24 時間までとしたために，最終消失相の $t_{½}$が正確に得られなかったためであると考えられた（Figure 19）。

Figure 19.　ベンラファキシン ER 1 日 1 回反復経口投与後の ODV の平均血漿中濃度推移



引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）表 2.3

ODV はベンラファキシンの代謝物であり，初回通過効果での生成に加えて，全身循環血中のベンラファキシンがある場合，ベンラファキシンが代謝されることでも全身循環血中に供給される。特に本剤は徐放性製剤であるため，ベンラファキシンは比較的長い時間をかけて消化管から放出，吸収されるため全身循環血中に持続的に存在することとなり，ODV への代謝も持続的になっていると考えられる。このため ODV の消失相にも flip-flop 現象が生じて見かけ上の半減期が延長し（IR の 155-JA 試験では平均 8.8～9.0 時間，ER の 156-JA 試験では平均 11.1～12.3 時間），また最終消失相以前（ベンラファキシンから ODV に代謝され全腎循環血中に入る量が十分小さくなる前）の時点まで $t_{½}$の算出に使われていたために，1 日目の $t_{½}$の値は過大評価されていると考えられる。

Figure 6 の 7 日間反復投与後の平均血漿中 ODV 濃度推移から，ODV の平均濃度は投与開始 3 日後には定常状態に達すると考えられた。また，定常状態への到達後には ODV の平均濃度推移は，投与回数が増えても，ほとんど変化せず定常状態を維持し，代謝酵素の誘導を疑わせるような血漿中 ODV 濃度の変化は認められなかった。

これらの結果より，ベンラファキシンおよび ODV の 7 日間の反復投与における体内への蓄積は，薬物動態プロファイルから予想される範囲であり，臨床的に問題となると考えられるような過剰な蓄積傾向はみられなかった。

Table 101. ベンラファキシン ER 単回投与（156-JA 試験）と反復投与（153-JA 試験）のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較

投与量	試験番号	投与回数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/h/kg)
75 mg	156-JA	単回	38±14	4.7±1.0	7.6±0.8	-	500±208	2.96±1.39
	153-JA	1 回目	38±20	6.0±0.0	8.9±2.6	485±321	645±499	3.24±2.63
		7 回目	46±24	6.0±0.0	8.5±2.4	630±403	-	-
150 mg	156-JA	単回 [a]	89±65	6.3±1.5	9.7±2.5	-	1830±1753	2.62±1.98
	153-JA	1 回目	108±58	6.7±1.0	9.6±2.9	1521±1021	2133±1688	2.75±3.70
		7 回目	143±90	6.3±0.8	9.0±2.7	2186±1680	-	-

平均値±標準偏差，n=6
a: 空腹時投与
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験）Table 2，総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）表 4.4

Table 102. ベンラファキシン ER 単回投与（156-JA 試験）と反復投与（153-US 試験）の ODV の薬物動態パラメータの比較

投与量	試験番号	投与回数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/h/kg)
75 mg	156-JA	単回	96±22	8.7±1.6	13.3±1.8	-	2462±391	0.519±0.095
	153-JA	1 回目	104±20	9.3±1.6	18.6±6.7	1732±272	3267±527	0.393±0.078
		7 回目	149±26	8.3±2.0	11.8±1.3	2697±430	-	-
150 mg	156-JA	単回 [a]	176±42	9.3±2.1	11.1±2.7	-	4598±995	0.553±0.129
	153-JA	1 回目	196±64	10.3±1.5	22.4±8.6	3316±1056	7180±2602	0.343±0.088
		7 回目	276±87	9.3±1.0	13.3±2.8	5237±1728	-	-

平均値±標準偏差，n=6
a: 空腹時投与
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験）Table 3，総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）表 4.5

3.3. ベンラファキシン ER 単回投与時の薬物動態パラメータの国内および海外データの比較

ベンラファキシン ER（37.5，75 および 225 mg）単回投与時の薬物動態パラメータを，国内データ（156-JA 試験）および海外データ（185-US，901-US 試験）で比較した。

ベンラファキシンの C_{max} および AUC の平均値は，海外データと比較し国内データが若干低い値を示しており，$t_{½}$も国内データは若干短い値を示していた。T_{max} はほぼ同値であった。

一方，ODV の C_{max} の平均値は，海外データと比較し国内データの方が高値であるものの，$t_{½}$および T_{max} は海外データの方が長い傾向がみられた。

海外試験（185-US 試験）は CYP2D6 の遺伝子多型検査で EM と判断された被験者のみであるにも関わらず，ベンラファキシンおよび ODV の $CL/F/f_m$ は CYP2D6 の遺伝子多型の影響を考慮していない日本人の方が高い値を示し，$t_{½}$も短かった。

Table 103. 国内試験（156-JA 試験）と海外試験（185-US，901-US 試験）におけるベンラファキシン ER 単回投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較

投与量 (mg)	試験番号	CYP 2D6	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
37.5	156-JA[a]	-	6	12.0±7.4	6.0±0.0	9.3±3.3	206.2±177.7	4.08±1.60
	185-US	EM	18	20.2±5.1	6.2±0.9	9.9±2.6	370.4±133.2	1.49±0.68
75	156-JA	-	6	37.5±14.1	4.7±1.0	7.6±0.8	500.1±208.2	2.96±1.39
	185-US	EM	18	40.9±12.2	5.9±1.1	9.3±2.1	695.4±237.5	1.58±0.73
	901-US	EM	7	39.6±14.1	6.6±1.5	10.9±2.4	591.2±245.5	2.26±1.27
		PM	6	98.6±10.6	7.3±1.6	12.7±1.8	2548.0±450.6	0.424±0.135
225	156-JA[a]	-	6	100.7±20.2	6.0±1.3	7.6±1.6	1471.1±237.6	2.46±0.51
	185-US	EM	17	137.3±48.2	6.1±0.5	9.7±2.0	2332.4±1047.3	1.51±0.80

平均値±標準偏差
a: 空腹時投与のデータ
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験）Table 2，総括報告書（185-JA 試験：5.3.3.1.4）表 8.1.1A，総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）表 13.6

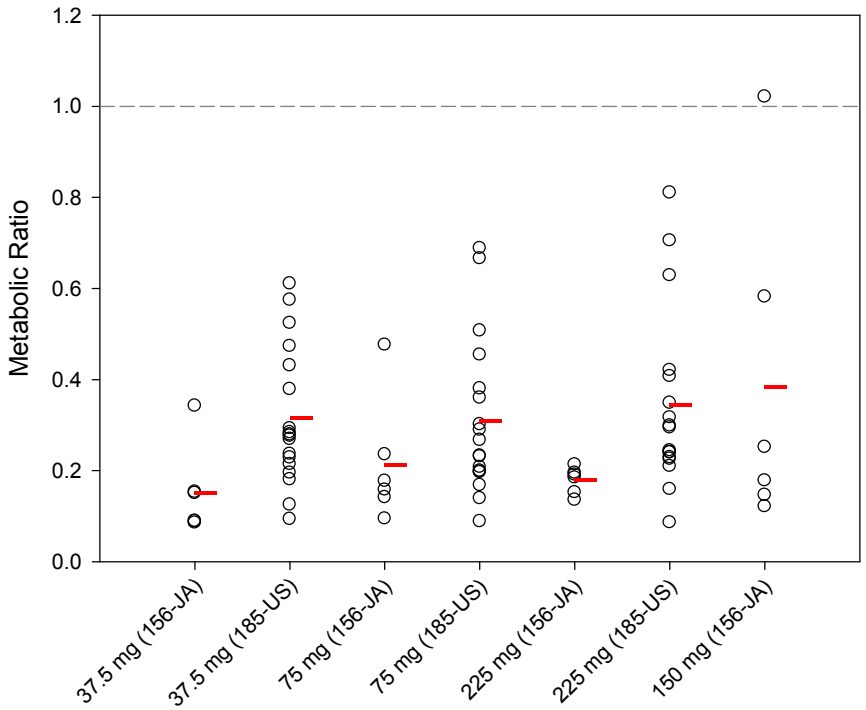
Table 104. 国内試験（156-JA 試験）と海外試験（185-US 試験）におけるベンラファキシン ER 単回投与後の ODV の薬物動態パラメータの比較

投与量 (mg)	試験番号	CYP 2D6	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)
37.5	156-JA[a]	-	6	54.2±6.1	8.7±1.0	11.8±3.2	1315.6±311.0	0.49±0.13
	185-US	EM	18	39.0±9.3	11.2±2.6	14.8±3.0	1296.2±377.8	0.40±0.15
75	156-JA	-	6	96.4±21.6	8.7±1.6	13.3±1.8	2534.0±562.5	0.52±0.14
	185-US	EM	18	77.6±21.2	11.7±2.4	14.1±2.7	2524.3±729.7	0.41±0.15
	901-US	EM	7	104.3±27.4	10.0±1.6	13.6±3.2	3078.1±837.8	NA
		PM	6	23.4±11.5	14.0±3.3	14.4±3.6	843.9±329.0	NA
225	156-JA[a]	-	6	321.9±22.4	8.7±1.6	11.7±1.1	8253.7±547.4	0.43±0.05
	185-US	EM	17	231.0±52.8	11.3±2.0	13.2±2.4	7412.8±2051.5	0.42±0.16

平均値±標準偏差
a: 空腹時投与のデータ
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（156-JA 試験）Table 3，総括報告書（185-JA 試験：5.3.3.1.4）表 8.1.2A，総括報告書（901-US 試験：5.3.3.3.6）表 13.7

156-JA 試験と 185-US 試験における ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）の分布を Figure 20 に示す。

Figure 20.　ODV の AUC に対するベンラファキシンの AUC の比（MR）の個別データと平均



○：個別データ　ー：平均値
引用：Pharmacokinetic Analysis Report (156-JA 試験) Appendix 5（75 mg 群は食後のデータを使用），総括報告書（185-US 試験：5.3.3.1.4）　ST 8-3, ST8-7 より作図

185-US 試験では CYP2D6 の Extensive Metabolizer と推定される遺伝子を持つ被験者のみが組み入れられ，Poor Metabolizer あるいは Intermediate Metabolizer に分類される（MR が 1 を超える）被験者は 1 例も組み入れられていなかった。しかしながら，実際には比較的 Intermediate Metabolizer に近い酵素活性の保持者が多く組み入れられていた(Figure 20)。一方で, 156-JA 試験では CYP2D6 の酵素活性あるいは遺伝子多型に基づく組み入れ基準は設定していないが，被験者の多くが MR で 0.3 未満という高い酵素活性の保持者であった。この被験者背景の相違が C_{max} および AUC の試験間差の原因と考えられる。

3.4. ベンラファキシン ER 反復投与時の薬物動態パラメータの国内および海外データの比較

ベンラファキシン ER 75 mg 反復投与時の薬物動態パラメータを，国内データ（153-JA 試験）および海外データ（139-US 試験）で比較した。

ベンラファキシンの C_{max} および AUC の平均値は，海外データと比較し国内データで低値を示しており，$t_{½}$も国内データでは短かった。一方，ODV の C_{max} の平均値は，海外データと比較し国内データが若干高値であるものの，$t_{½}$は海外データの方が長くなる傾向がみられた。

Table 105. 国内試験（153-JA 試験）と海外試験（139-US 試験）におけるベンラファキシン ER 75 mg 反復投与後のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較

試験番号	反復日数	投与時刻	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
153-JA	7 日	午前	6	46±24	6.0±0.0	8.5±2.4	630±403	-
139-US	4 日	午前	18	75±52	7.2±2.2	12.5±2.1	1220±1039	1.09±0.90
		午後	18	72±49	6.3±2.9	11.6±3.5	1222±990	1.08±0.85

平均値±標準偏差
引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）表 4.4，総括報告書（139-US 試験：5.3.3.4.1） Table 5

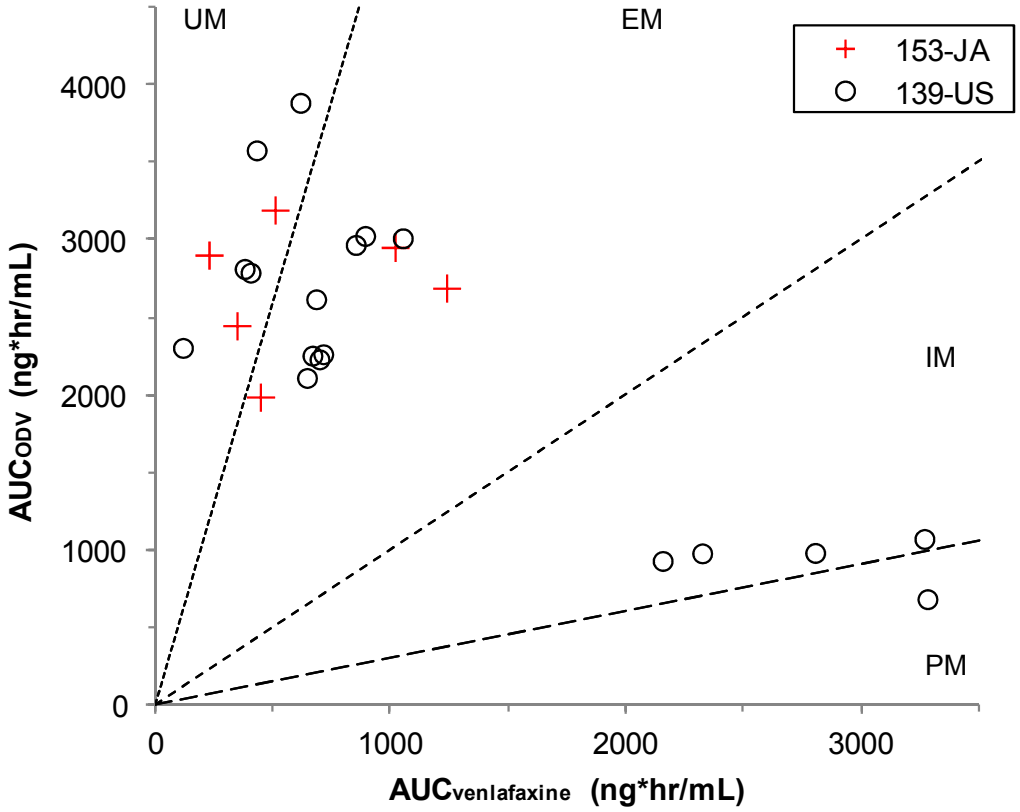
Table 106. 国内試験（153-JA 試験）と海外試験（139-US 試験）におけるベンラファキシン ER 75 mg 反復投与後の ODV の薬物動態パラメータの比較

試験番号	反復日数	投与時刻	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)
153-JA	7 日	午前	6	149±26[a]	8.3±2.0	11.8±1.3	2697±430[a]	-
139-US	4 日	午前	18	121±53	9.9±2.8	16.8±3.4	2251±963	0.33±0.20
		午後	18	117±52	10.4±4.0	16.4±5.1	2281±995	0.34±0.23

平均値±標準偏差
a: 未変化体換算値として表示
引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）表 4.5，総括報告書（139-US 試験：5.3.3.4.1） Table 9

本剤 75 mg の反復投与時における日本人と外国人の血漿中未変化体および ODV の $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係について Figure 21 に図示した。Shams らのベンラファキシンの AUC に対する ODV の AUC の比の基準[7]を用いると，153-JA 試験に組み入れられた日本人被験者 6 例は CYP2D6 の Ultra-rapid Metabolizer（UM）と Extensive Metabolizer（EM）にそれぞれ 3 例ずつに分類された。一方で，139-US 試験に組み入れられた米国人被験者 18 例のうち，5 例と 8 例がそれぞれ UM と EM に，4 例と 1 例がそれぞれ Intermediate Metabolizer（IM）と Poor Metabolizer（PM）に分類された。EM および UM に分類される症例では，試験を問わずベンラファキシンと ODV の AUC は一定の範囲内に分布していた。153-JA 試験の 75 mg 投与群において IM あるいは PM に分類される症例がいなかったことから，IM および PM の症例に関する比較はできないものの，CYP2D6 活性の低い集団が海外試験に多く登録されていたことが，国内試験と海外試験の平均値の違いの原因と考えられた。

Figure 21.　ベンラファキシン ER 75 mg 反復投与後のベンラファキシンと ODV の AUC の関係（153-JA，139-US 試験）



注：139-US 試験は午前投与のデータを用いた。
略語：UM=Ultra-rapid Metabolizer，EM=Extensive Metabolizer，IM=Intermediate Metabolizer，PM=Poor Metabolizer
引用：総括報告書（153-JA 試験：5.3.3.1.3）　表 4.1，表 4.2，総括報告書（139-US 試験：5.3.3.4.1）Table 4，Table 8

3.5. 腎機能障害患者に対するベンラファキシンの薬物動態

腎機能機能障害患者および維持透析患者におけるベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態パラメータ（111-US 試験）を日本人健康被験者（155-JA 試験）と比較した。

健康成人に対する腎機能障害患者および維持透析患者の薬物動態パラメータの変化傾向はベンラファキシンおよび ODV で同様であり，CL/F および CL_r の低下と $t_{½}$の延長であった。ベンラファキシンの消失全体における腎排泄の割合は小さいが，CL_r の低下以外の影響によるものと思われる CL/F の低下がみられている。この CL/F の低下の原因として，腎排泄が減少したことにより体内に貯留したベンラファキシンの代謝物がベンラファキシンの代謝を競合的に阻害し肝固有クリアランスを低下させている可能性が考えられる。

Table 107. 腎機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較

試験番号	投与量 (mg)	対象	n	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	Ae[a] (%)
155-JA	37.5	健康成人	6	3.9±1.2	371±277	2.4±1.6	0.064±0.031	4.0±4.1
111-US	50	健康成人	18	3.8±2.7	494±483	2.1±1.4	0.073±0.037	5.2±4.6
		腎機能障害患者	12	5.8±3.9	749±692	1.6±1.4	0.034±0.015	3.3±2.8
		維持透析患者	6	10.6±8.4	1420±1078	0.9±0.8	-	-

平均値±標準偏差
a: 155-JA では Ae_{48}，111-US では Ae_{72}
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA 試験）Appendix 5, 総括報告書（111-US 試験：5.3.3.3.1）Table 5, Table·7

Table 108. 腎機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時の ODV の薬物動態パラメータの比較

試験番号	投与量 (mg)	対象	n	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	Ae[a] (%)
155-JA[b]	37.5	健康成人	6	8.8±1.4	1428±376	0.42±0.13	0.119±0.025	30±7
111-US	50	健康成人	18	11.8±3.4	2044±880	0.36±0.15	0.096±0.036	29±7
		腎機能障害患者	12	16.8±9.4	3181±2642	0.33±0.20	0.053±0.027	20±8
		維持透析患者	6	28.5±17.8	4486±868	0.16±0.05	-	-

平均値±標準偏差
a: 155-JA では Ae_{48}，111-US では Ae_{72}
b: 未変化体換算値として表示
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA 試験）Appendix 5, 総括報告書（111-US 試験：5.3.3.3.1）Table 5, Table 7

3.5.1. 腎機能障害患者におけるベンラファキシン ER の臨床推奨用量

3.5.1.1. コンパートメントモデルに基づく考察（腎機能障害患者）

111-US 試験の結果において，ベンラファキシンおよび ODV のみかけのクリアランス（CL/F）の平均値は，軽度の腎機能障害では健康成人に比較的近い値を示し，維持透析患者でも健康成人の 43%～44%であった（ベンラファキシン：2.1 L/hr/kg [健康成人] vs 0.9 L/hr/kg [維持透析患者], ODV：0.36 L/hr/kg [健康成人] vs 0.16 L/hr/kg [維持透析患者]）。このことから，腎疾患患者に本薬を投与する際には，各患者の腎機能にあわせて投与量を減量する必要があるが，維持透析患者における CL/F は健康成人の約 50%であったことから，通常用量の半量までの減量で想定可能なすべての腎機能障害患者・維持透析患者に対応可能と考えられる。その確認のため，Table 109 に示す条件でベンラファキシン ER 反復投与後の血漿中薬物濃度のシミュレーションを行った（Figure 22）。なお，重度腎障害患者については 1 例のみの薬物動態データであることから，集団を代表する値としての信頼性は乏しいと考え，シミュレーションの対象外とした。腎機能障害患者および維持透析患者ではベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 2 週間投与，腎機能が正常な患者ではベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与し，その後 75 mg の 1 日 1 回に増量したと仮定してベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度推移を推定した。また，3.1.1.3 章と同様の方法で腎機能障害患者および維持透析患者におけるベンラファキシン ER 反復投与後の脳内化学物質の再吸収阻害率を推定した（Figure 23）。

Table 109. 腎機能障害患者における薬物動態推定のためのシミュレーション条件

パラメータ	腎機能正常患者	腎機能障害患者		維持透析患者	引用元
		軽度	中等度		
ベンラファキシン					
ka (1/hr) for ER*	0.08	0.08**	0.08**	0.08**	総括報告書(185-US), ST 8-4
CL/F (L/hr/kg)	2.1	2.1	1.3	0.9	総括報告書(111-US), Table 6
V/F (L/kg)	8.4	11.4	8.8	8.1	総括報告書(111-US), Table 6
ODV					
ka (1/hr) for ER*	0.05	0.05**	0.05**	0.05**	総括報告書(185-US), ST 8-8
$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	0.36	0.26	0.46	0.16	総括報告書(111-US), Table 6
$V/F/f_m$ (L/kg)	6.0	4.6	14.0	6.3	総括報告書(111-US), Table 6
体重 (kg)	60.0	60.0	60.0	60.0	

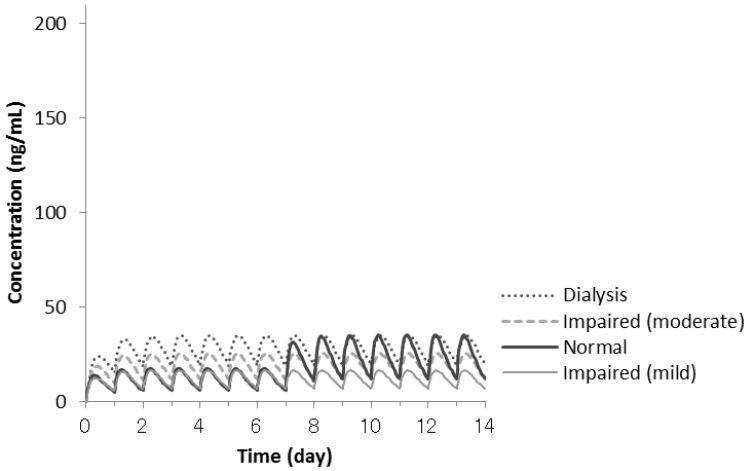
*：Flip-flop 現象が生じていることを想定し，ER 75mg 投与時の ke を ka として使用。
**：腎機能正常患者の推定値を参照

血漿中ベンラファキシン濃度は，腎機能の低下に伴い上昇する傾向がみられ，維持透析患者における定常状態の濃度は，腎機能が正常な患者の約 2 倍となると考えられる（Figure 22, A-2）。腎機能の低下による血漿中 ODV 濃度への影響については，維持透析患者ではベンラファキシンと同様の傾向であったものの，中等度の腎機能障害患者では腎機能が正常の患者と同様の推移を示しており，その傾向は一定ではなかった（Figure 22, B）。しかしながら，軽度から中等度の腎機能障害患者の血漿中のベンラファキシン濃度と ODV 濃度との総濃度（活性体総濃度）は，腎機能が正常な患者の活性体総濃度からの乖離は比較的小さいと考えられた（Figure 22, C）。

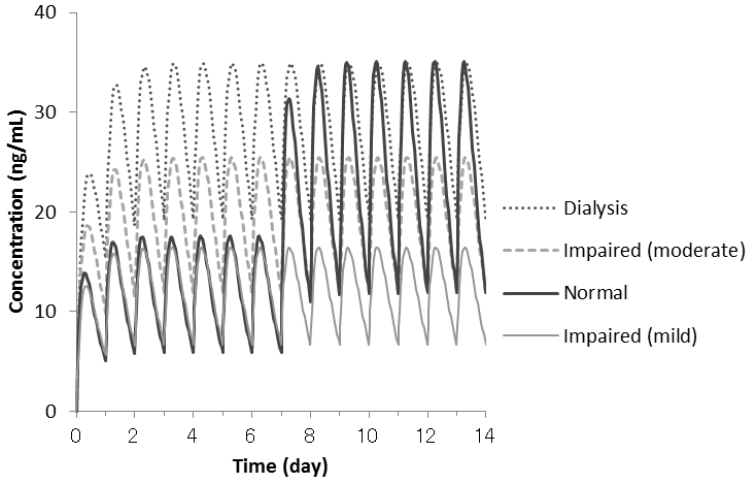
さらに維持透析患者における治療開始時の用法用量を検討する目的で，維持透析患者に対し①本剤 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間経口投与した後, 本剤 37.5 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したとき，②本剤 37.5 mg を 2 日に 1 回 1 週間経口投与した後，本剤 37.5 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したとき，③本剤 37.5 mg を 3 日に 1 回 1 週間経口投与した後，本剤 37.5 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したとき，および④腎機能正常患者に本剤 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間経口投与した後，本剤 75 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したときの血漿中未変化体と ODV 濃度およびそれらの総和の推移のシミュレーション結果について Figure 24 に示した。

Figure 22.　腎機能正常患者と腎機能障害患者，維持透析患者におけるベンラファキシン ER 反復投与後の推定血漿中濃度

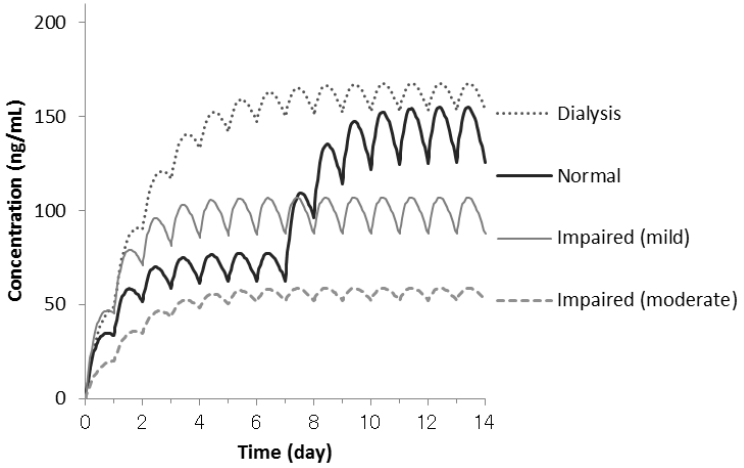
A-1) ベンラファキシン（未変化体）



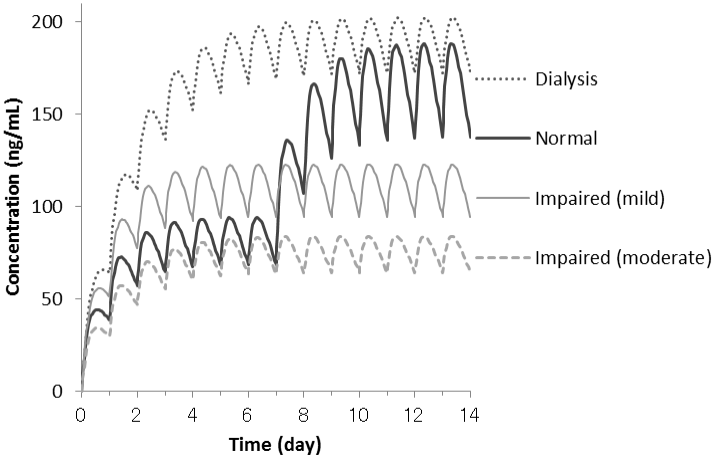
A-2) ベンラファキシン（未変化体）[Y軸範囲変更]



B) ODV



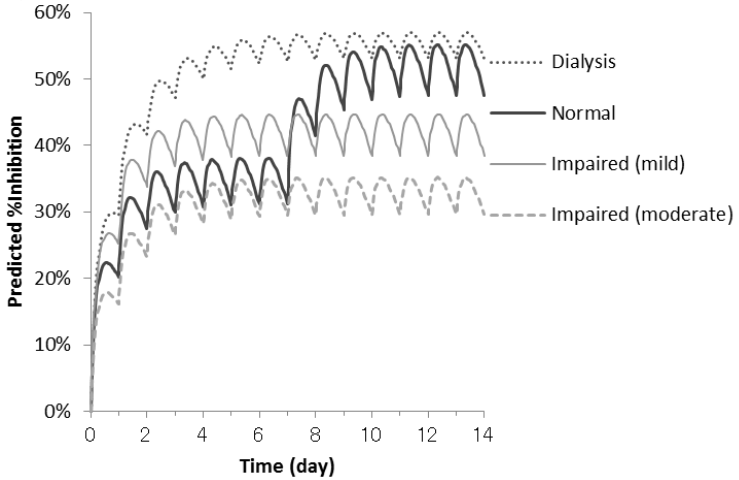
C) ベンラファキシン＋ODV（分子量未補正）



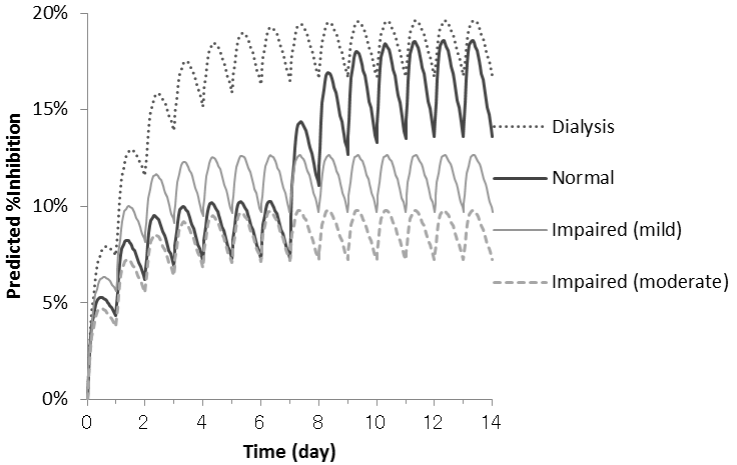
腎機能障害患者および維持透析患者ではベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 2 週間投与，腎機能正常患者ではベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与し，その後 75 mg の 1 日 1 回に増量したと仮定

Figure 23. 腎機能正常患者と腎機能障害患者, 維持透析患者におけるベンラファキシン ER 反復投与後の脳内化学物質の推定再吸収阻害プロファイル

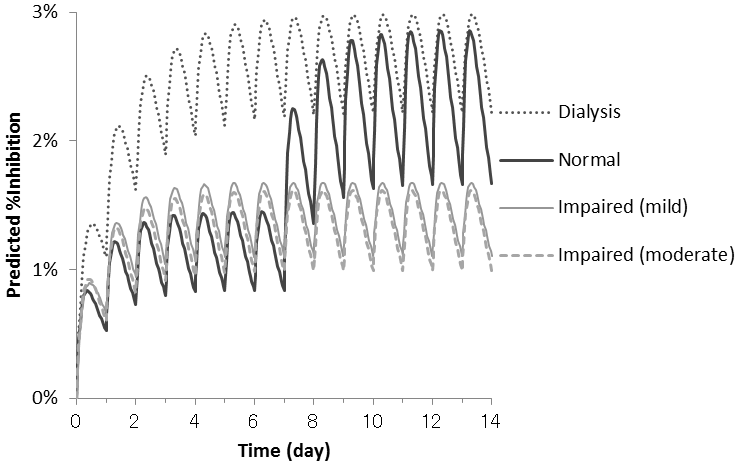
A) セロトニン



B) ノルアドレナリン



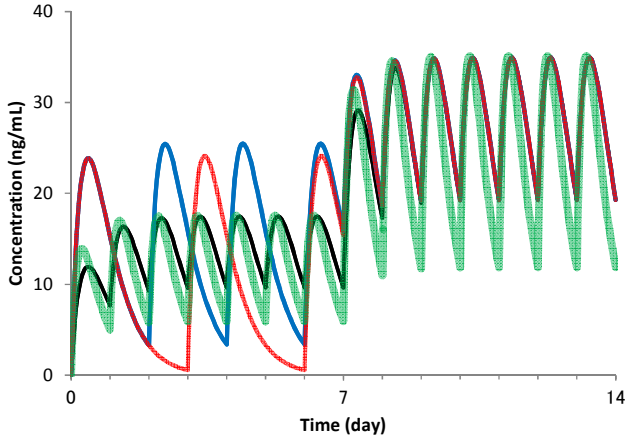
C) ドパミン



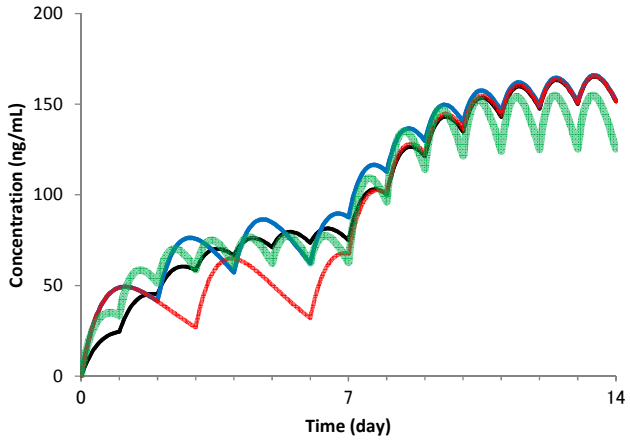
腎機能障害患者および維持透析患者ではベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 2 週間投与，腎機能正常患者ではベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与し，その後 75 mg の 1 日 1 回に増量したと仮定

Figure 24. **維持透析患者にベンラファキシン ER 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に増量したとき，維持透析患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 2 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，維持透析患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 3 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，および健康成人にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に増量したときの血漿中ベンラファキシン，ODV 濃度およびそれらの総和の推移シミュレーション**

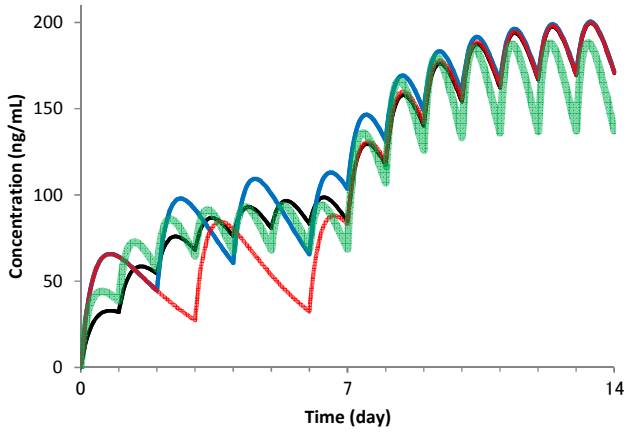
A) ベンラファキシン

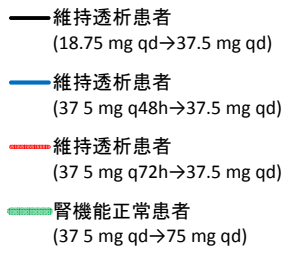


B) ODV



C) ベンラファキシン＋ODV





3.5.1.2. 生理学的薬物動態モデルに基づく考察（腎機能障害患者）

コンパートメントモデルに基づくシミュレーション結果を補足するため，さらに生理学的薬物動態（Physiological-Based Pharmacokinetic; PBPK）モデルに基づくシミュレーションを実施した。軽度腎機能障害患者（糸球体濾過速度 GFR が 30～60 mL/min）および中等度腎機能障害患者（GFR が 15～30 mL /min）に本剤（ベンラファキシン ER カプセル）37.5 mg を 24 時間ごとに投与したときの薬物動態を PBPK モデルにより推定し，軽度腎機能障害患者において ODV の曝露量が高くなるか検証を行った。PBPK モデルの構築および検証は SimCYP® (version 12 release 2)を用いたが，シミュレーションは SimCYP® (version 14 release 1)を用いた。

ベンラファキシン ER カプセル 37.5 mg 反復投与後の薬物動態の PBPK モデルによるシミュレーション結果では，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（Figure 26，Figure 27）は，その大部分が健康成人集団の予測分布（Figure 25）と重なっていた。

Figure 25.　健康成人にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度

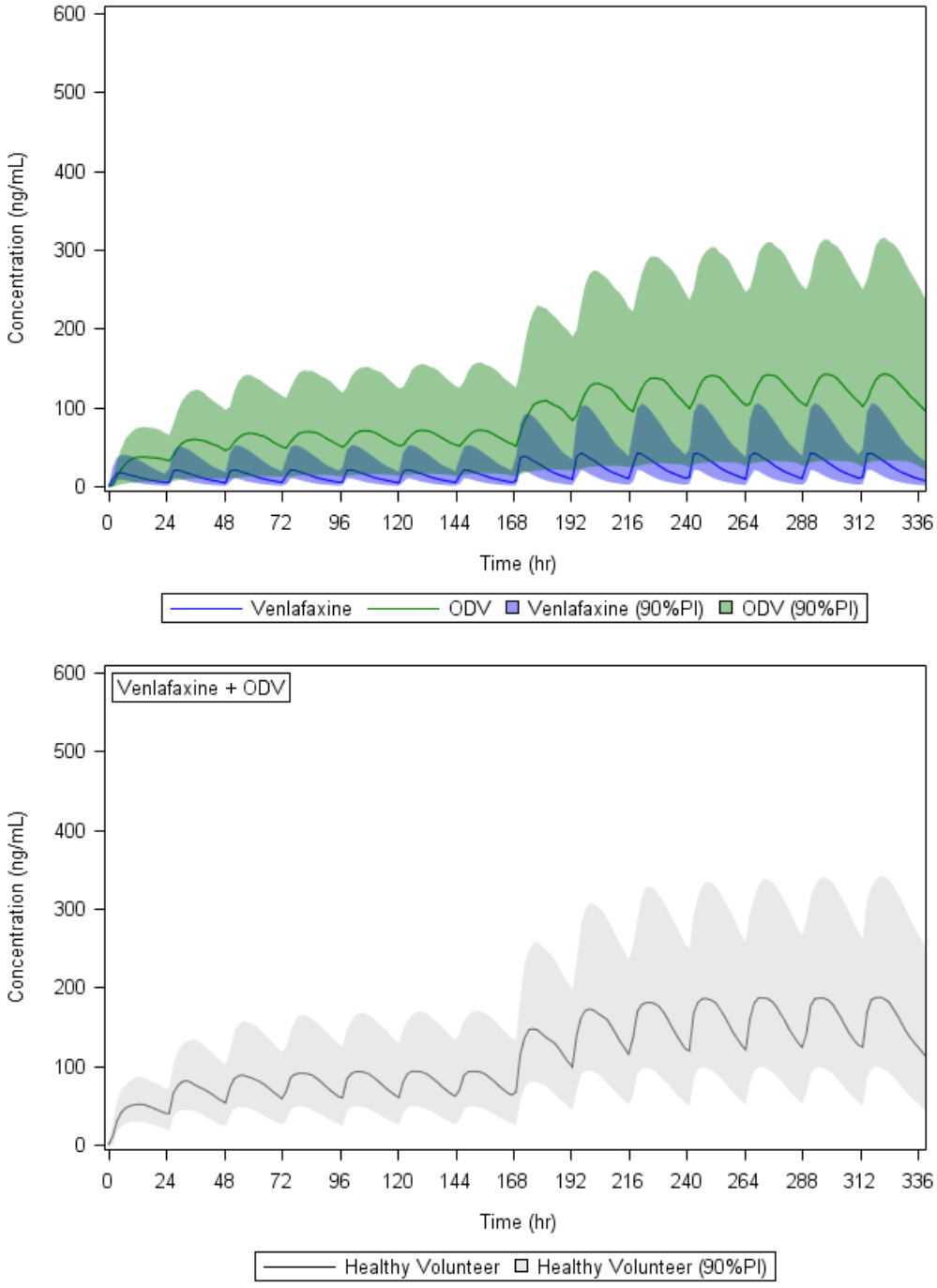
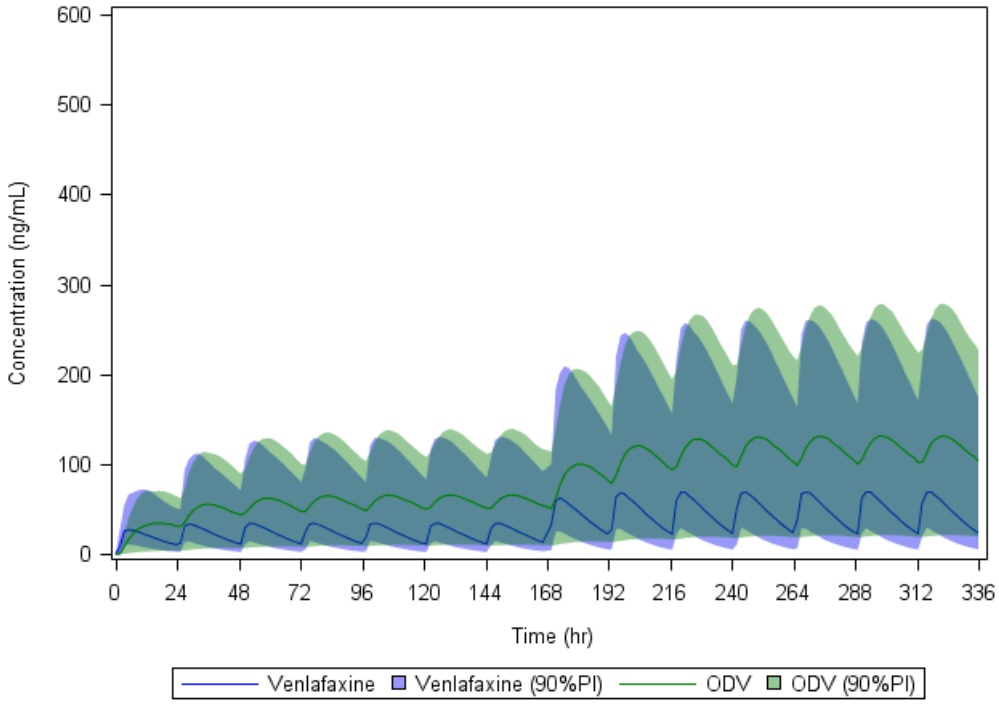


Figure 26.　軽度腎機能障害患者（GFR が 30～60 mL/min）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度



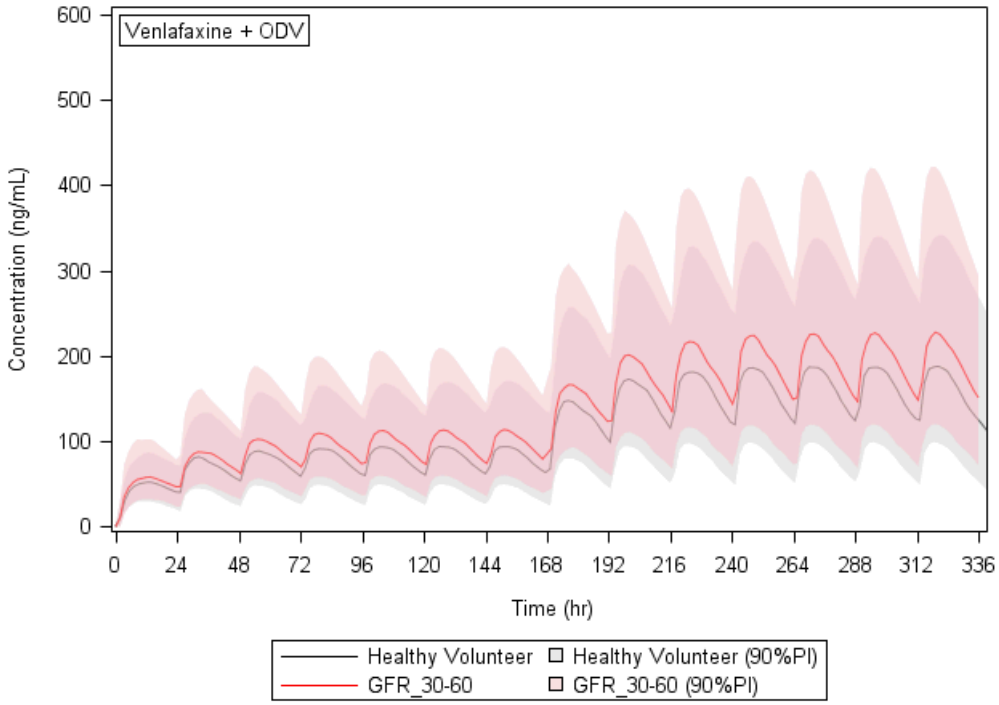
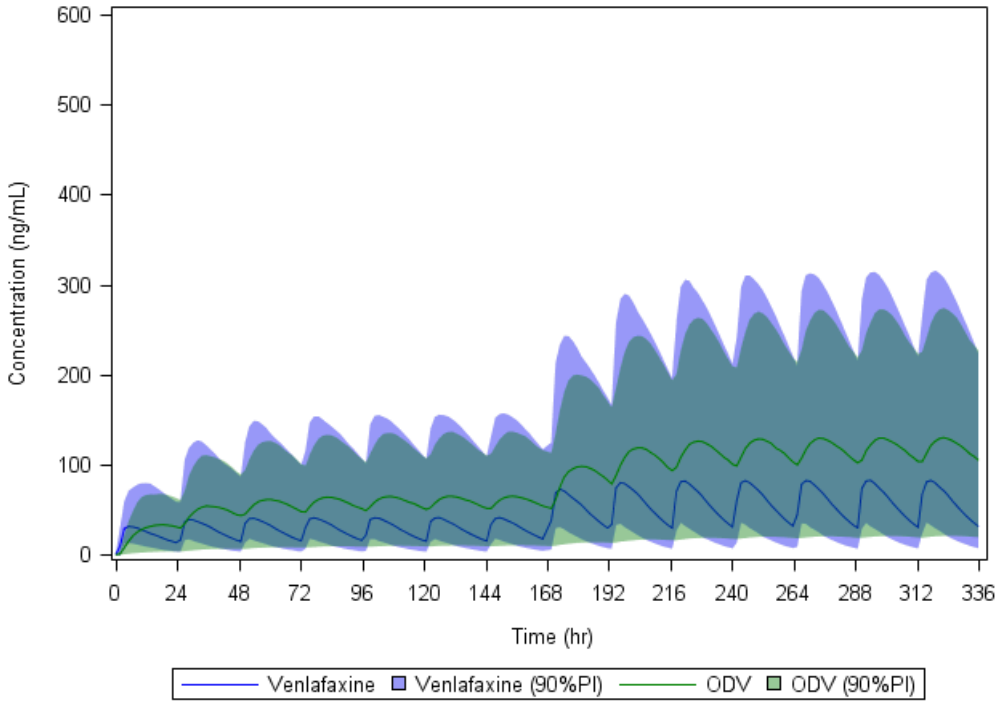
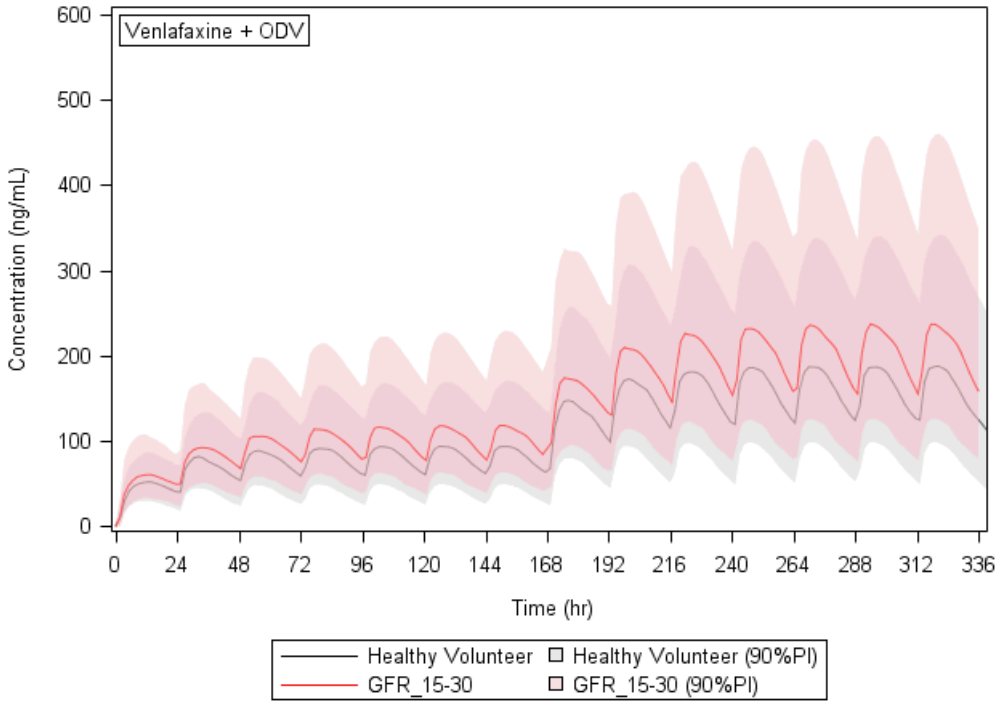


Figure 27.　中等度腎機能障害患者（GFR が 15～30 mL/min）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度





PBPK モデルに基づくシミュレーションにおいても，投与初期における軽度から中等度までの腎機能障害による本剤の薬物動態，特に C_{max} への影響は限定的であると考えられ，コンパートメントモデルに基づくシミュレーション結果とも整合していた。これらの結果から軽度から中等度までの腎機能障害患者に対し本剤 37.5 mg を初期用量とすることの安全性上の懸念は比較的小さいと考えられる。しかしながら，111-US 試験において腎障害の程度に応じて血漿中のベンラファキシンおよび ODV の AUC が上昇する傾向がみられていることから，繰り返し投与による体内への蓄積で C_{max} が上昇する可能性も考えられる。また，維持透析患者については，111-US 試験の結果からは，初回投与後の C_{max} への影響はほとんどないと考えられるが（Table 16，Table 17），健康被験者と比べて半減期が長くなることに加えて，透析液中には本薬は排泄されないことから，繰り返し投与による体内への蓄積で C_{max} の上昇が予想される。維持透析患者においては投与初期の投与間隔を調整する必要があると考えられる。

3.6. 肝機能障害患者に対するベンラファキシンの薬物動態

肝機能障害患者に対するベンラファキシン IR 単回投与時の薬物動態を 2 試験（110-US 試験，140-US 試験）で比較した。

健康成人に対する肝機能障害患者の薬物動態パラメータの変化は 2 つの試験で同様であり，いずれの試験においてもベンラファキシンの CL/F の低下と $t_{½}$ の延長がみられた。一方，ODV では健康成人に対して肝機能障害患者で $t_{½}$ の延長はみられたが，$CL/F/f_m$ は一定の傾向を示さなかった。これは ODV の代謝速度の低下による血漿中 ODV 濃度の上昇と，ベンラファキシンの ODV への代謝が低下したことによる血漿中 ODV 濃度の低下とが相殺しているためと考えられた。

肝機能障害患者では血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度が上昇していたことから，肝疾患患者に本薬を投与する際には，患者の状態に応じて投与量を通常の約半量以下にまで減量する必要があると考えられた。

Table 110. 肝機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較

試験番号	対象	投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
155-JA	健康成人	25	6	44±25	1.8±1.0	4.4±1.9	358±314	2.0±1.3
110-US	健康成人	25	11	37±19	1.5±0.8	3.9±1.7	252±190	2.1±1.4
	肝機能障害患者	25	12	40±15	2.1±0.8	9.8±9.1	546±477	1.4±1.5
155-JA	健康成人	37.5	6	56±25	1.4±0.2	3.9±1.2	371±277	2.4±1.6
140-US	健康成人	75	20	98.1±55.9	2.0±1.2	4.9±2.6	768.8±763.4	2.25±1.75
	肝機能障害患者 Child-Pugh A	37.5	8	72.9±28.7	3.1±1.6	8.6±4.9	911.3±623.7	0.90±0.83
	肝機能障害患者 Child-Pugh B	37.5	11	71.2±21.5	2.8±1.5	11.8±6.9	1203.7±937.0	0.62±0.55

平均値±標準偏差

引用：Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA 試験）Table 2，総括報告書（110-US 試験：5.3.3.3.2）Table 5，総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Table ST 8-3

Table 111. 肝機能障害患者と健康成人におけるベンラファキシン IR 単回投与時の ODV の薬物動態パラメータの比較

試験番号	対象	投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)
155-JA	健康成人	25	6	74±22[a]	2.8±1.7	9.0±2.3	1121±180[a]	0.38±0.05
110-US	健康成人	25	11	52±21	3.0±1.5	12±4	959±285	0.37±0.11
	肝機能障害患者	25	12	40±25	6.9±3.2	22±7	1269±327	0.26±0.06
155-JA	健康成人	37.5	6	102±41[a]	2.7±1.9	8.8±1.4	1494±376[a]	0.42±0.13
140-US	健康成人	75	20	151.4±62.7	4.3±2.3	12.0±5.1	2860.9±1039.5	0.46±0.53
	肝機能障害患者 Child-Pugh A	37.5	8	75.4±48.9	7.3±3.7	17.2±5.1	2115.4±1144.5	0.28±0.09
	肝機能障害患者 Child-Pugh B	37.5	11	43.4±24.4	9.5±6.6	16.2±3.8	1325.3±488.5	0.94±2.10

平均値±標準偏差
a: 未変化体換算値として表示
引用：Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA 試験）Table 3，総括報告書（110-US 試験：5.3.3.3.2）Table 5，総括報告書（140-US 試験：5.3.3.3.3）Supportive Table ST 8-8

3.6.1. 肝機能障害患者におけるベンラファキシン ER の臨床推奨用量

3.6.1.1. コンパートメントモデルに基づく考察（肝機能障害患者）

肝機能障害患者におけるベンラファキシン ER の臨床推奨用量を設定するため，肝機能障害患者にベンラファキシン ER 75 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中濃度推移を Table 112 に示すシミュレーション条件と 1-コンパートメントモデルを用いて推定した。Figure 28 から Figure 30 は肝機能正常患者，肝機能障害患者ともに本剤 75 mg 1 日 1 回投与を仮定し，Figure 31 から Figure 33 は肝機能障害患者では肝機能正常患者の 50%用量（37.5 mg）の 1 日 1 回投与を仮定した。Figure 34 から Figure 36 は，肝機能障害患者では 50%用量（37.5 mg）の 2 日に 1 回の投与を仮定した。

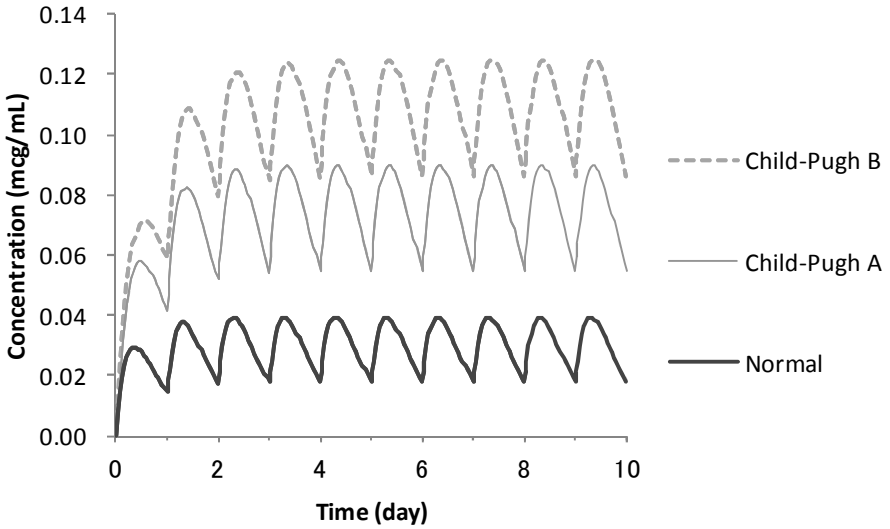
さらに，軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）および中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）における投与初期の推奨用法用量を検討する目的で，これらの患者に対し①本剤 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間経口投与した後，本剤 37.5 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したとき，②本剤 37.5 mg を 2 日に 1 回 1 週間経口投与した後，本剤 37.5 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したとき，③本剤 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間経口投与した後，本剤 75 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したとき，および④肝機能正常患者に本剤 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間経口投与した後，本剤 75 mg の 1 日 1 回経口投与に増量したときの血漿中未変化体と ODV 濃度およびそれらの総和の推移のシミュレーション結果について，Figure 37 と Figure 38 にそれぞれ示した。

Table 112. 肝機能障害患者における薬物動態推定のためのシミュレーション条件

パラメータ	肝機能正常患者	肝機能障害患者		引用元
		Child-Pugh A	Child-Pugh B	
ベンラファキシン				
ka (1/hr) for ER*	0.08	0.08**	0.08**	総括報告書(185-US), ST 8-4
CL/F (L/hr/kg)	1.70	0.68	0.47	総括報告書(140-US), ST 8-3
V/F (L/kg)	10.9	7.4	7.0	総括報告書(140-US), ST 8-3
ODV				
ka (1/hr) for ER*	0.05	0.05**	0.05**	総括報告書(185-US), ST 8-8
$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	0.35	0.26	0.41	総括報告書(140-US), ST 8-8
$V/F/f_m$ (L/kg)	5.7	6.2	6.9	総括報告書(140-US), ST 8-8
NDV				
ka (1/hr) for ER	0.05***	0.05***	0.05***	総括報告書(185-US), ST 8-8
$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	9.92	NA	3.27	総括報告書(140-US), ST 8-13
$V/F/f_m$ (L/kg)	54.7	NA	54.7**	総括報告書(140-US), ST 8-13
体重 (kg)	60.0	60.0	60.0	

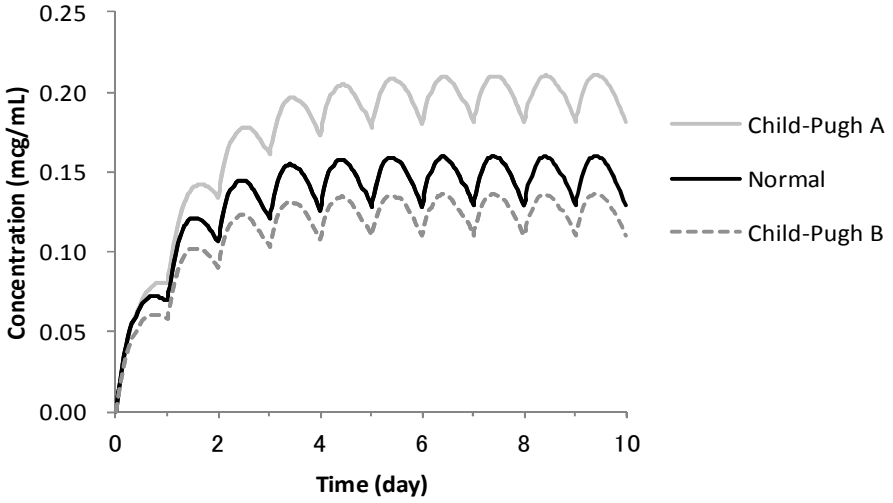
*：Flip-flop 現象が生じていることを想定し，ER 75mg 投与時の ke を ka として使用。
**：肝機能正常患者の推定値を参照
***：ODV の推定値を参照
NA：データなし（血漿中濃度の測定値が全て定量限界未満であったため）

Figure 28. 肝機能障害の程度別の血漿中ベンラファキシン濃度推移のシミュレーション



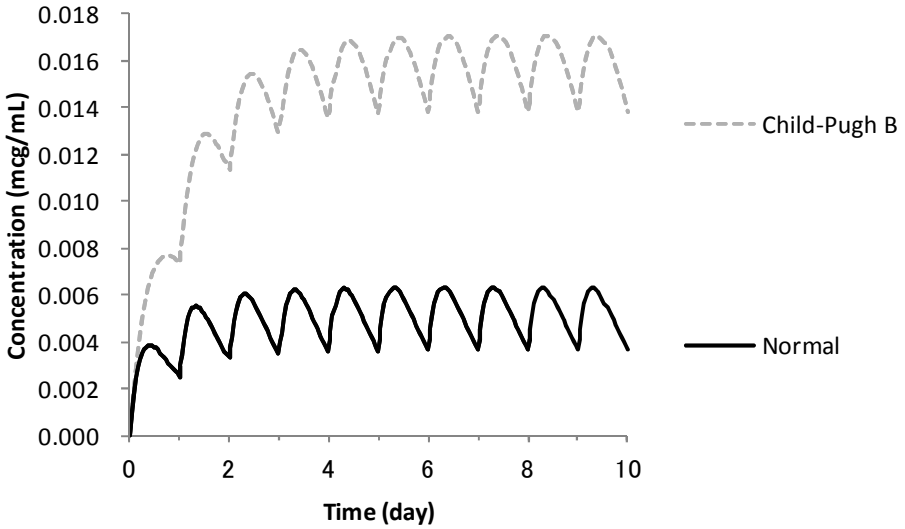
投与条件：ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与

Figure 29.　肝機能障害の程度別の血漿中 ODV 濃度推移のシミュレーション



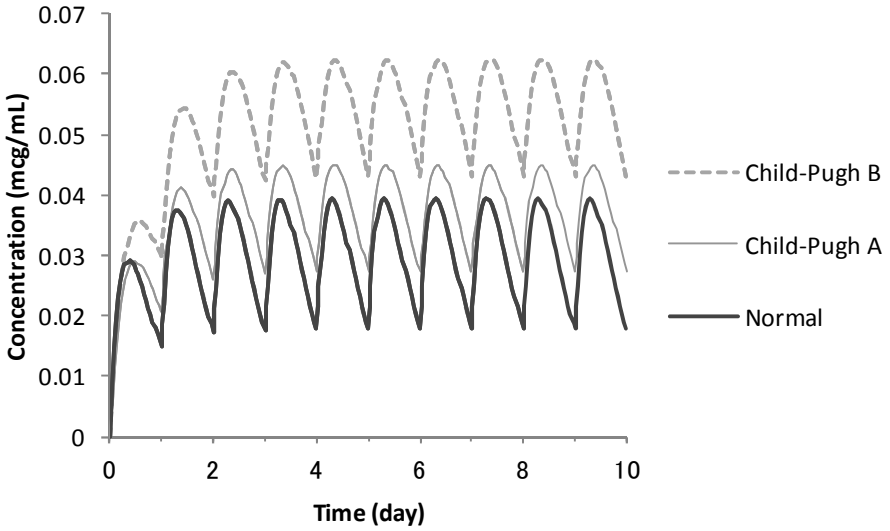
投与条件：ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与

Figure 30.　肝機能障害の程度別の血漿中 NDV 濃度推移のシミュレーション



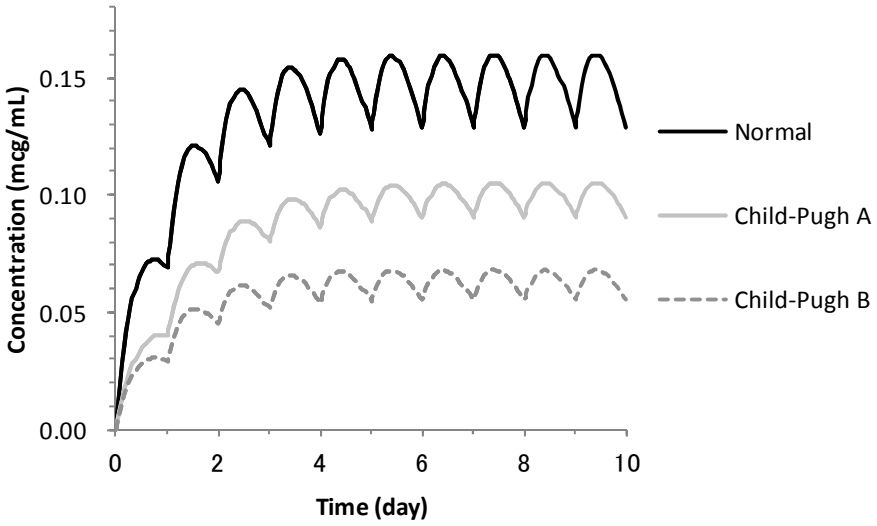
投与条件：ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与

Figure 31.　肝機能障害の程度別の血漿中ベンラファキシン濃度推移のシミュレーション



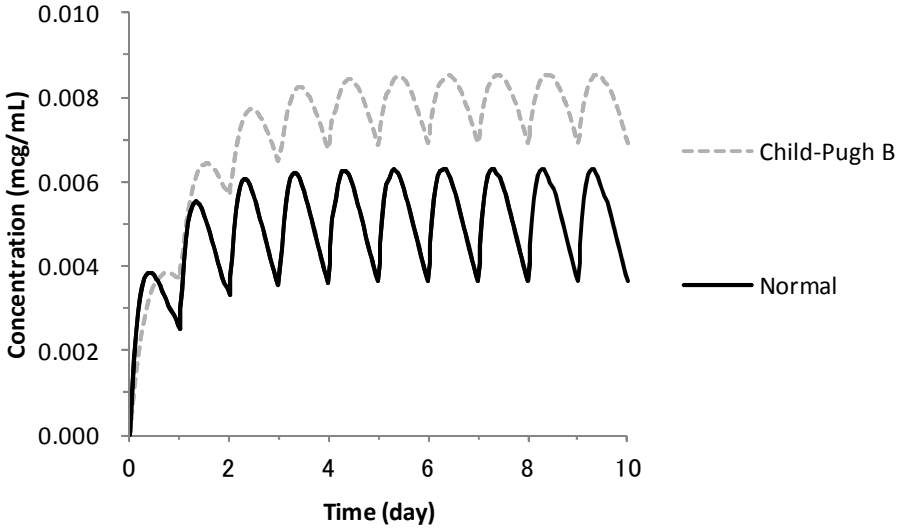
投与条件：肝機能正常患者（Normal）ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与
肝機能障害患者（Child-Pugh A, B）ベンラファキシン ER 37.5 mg 1 日 1 回反復投与

Figure 32.　肝機能障害の程度別の血漿中 ODV 濃度推移のシミュレーション



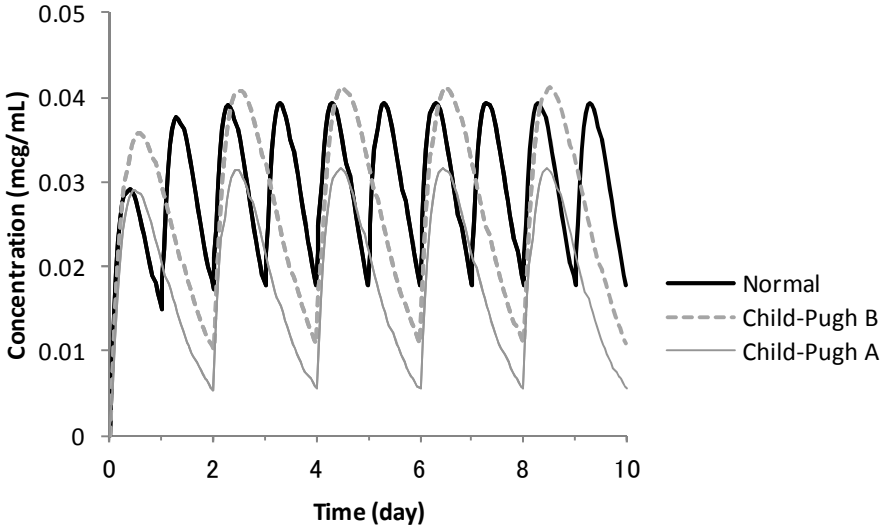
投与条件：肝機能正常患者（Normal）ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与
肝機能障害患者（Child-Pugh A, B）ベンラファキシン ER 37.5 mg 1 日 1 回反復投与

Figure 33.　肝機能障害の程度別の血漿中 NDV 濃度推移のシミュレーション



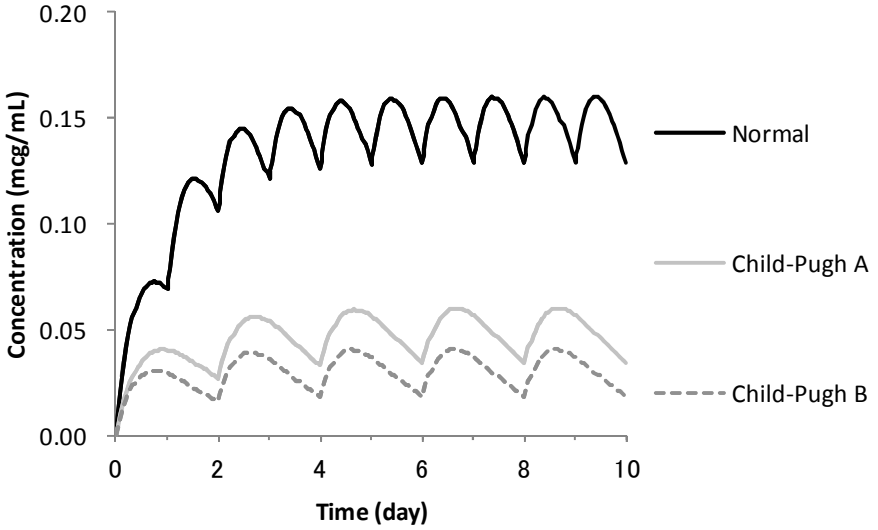
投与条件：肝機能正常患者（Normal）ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与
肝機能障害患者（Child-Pugh A, B）ベンラファキシン ER 37.5 mg 1 日 1 回反復投与

Figure 34.　肝機能障害の程度別の血漿中ベンラファキシン濃度推移のシミュレーション



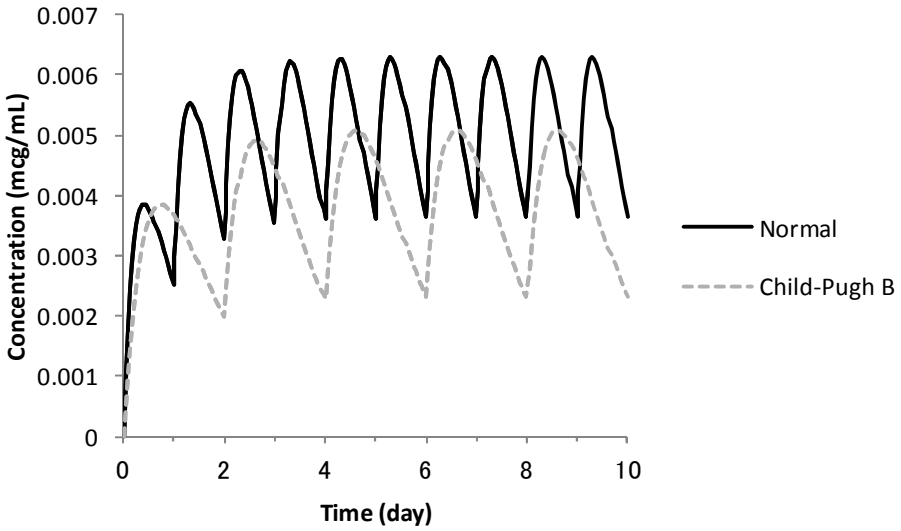
投与条件：肝機能正常患者（Normal）ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与
肝機能障害患者（Child-Pugh A, B）ベンラファキシン ER 37.5 mg 2 日 1 回反復投与

Figure 35.　肝機能障害の程度別の血漿中 ODV 濃度推移のシミュレーション



投与条件：肝機能正常患者（Normal）ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与
肝機能障害患者（Child-Pugh A, B）ベンラファキシン ER 37.5 mg 2 日 1 回反復投与

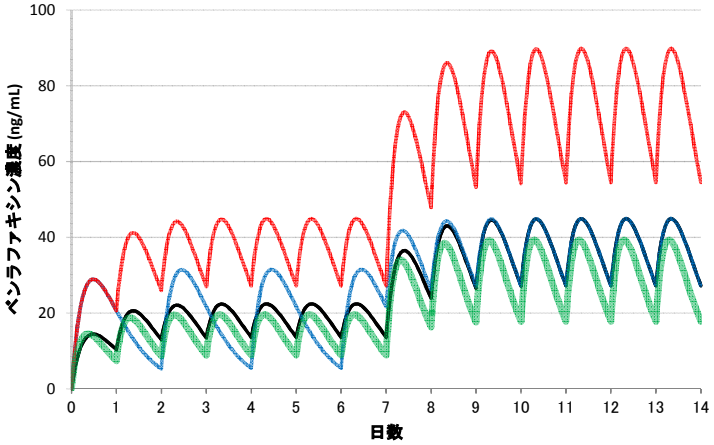
Figure 36.　肝機能障害の程度別の血漿中 NDV 濃度推移のシミュレーション



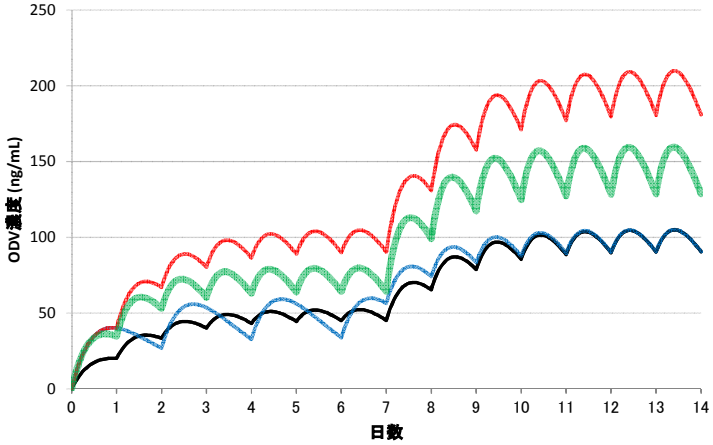
投与条件：肝機能正常患者（Normal）ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与
肝機能障害患者（Child-Pugh A, B）ベンラファキシン ER 37.5 mg 2 日 1 回反復投与

Figure 37.　軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間反復投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に増量したとき，軽度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 2 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，軽度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，および肝機能正常患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に増量したときの血漿中ベンラファキシン，ODV 濃度およびそれらの総和の推移シミュレーション

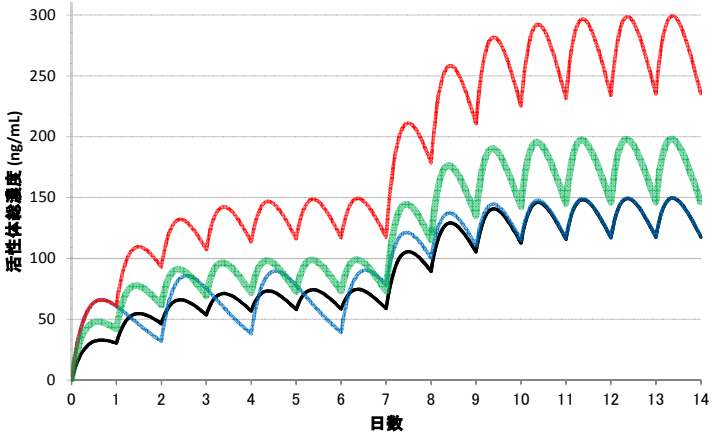
a) ベンラファキシン



b) ODV



c) ベンラファキシン+ODV



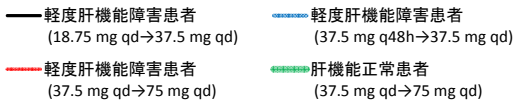
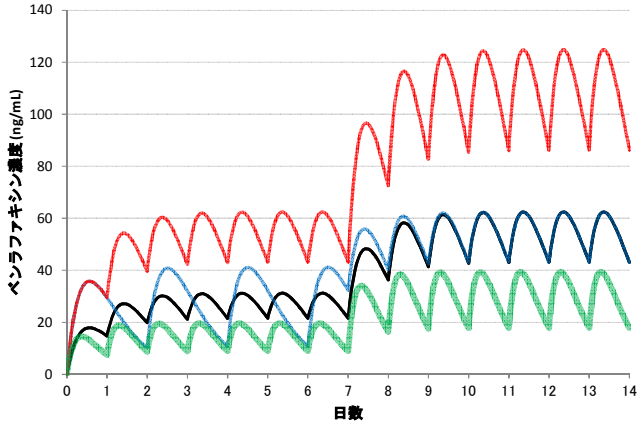
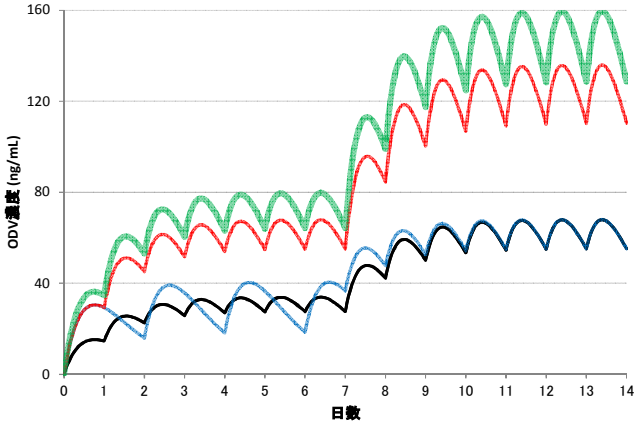


Figure 38. **中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 18.75 mg を 1 日 1 回 1 週間反復投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に増量したとき，中等度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 2 日 1 回 1 週間投与した後 37.5 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，中等度肝機能障害患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に変更したとき，および肝機能正常患者にベンラファキシン ER 37.5 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後 75 mg 1 日 1 回投与に増量したときの血漿中ベンラファキシン，ODV 濃度およびそれらの総和の推移シミュレーション**

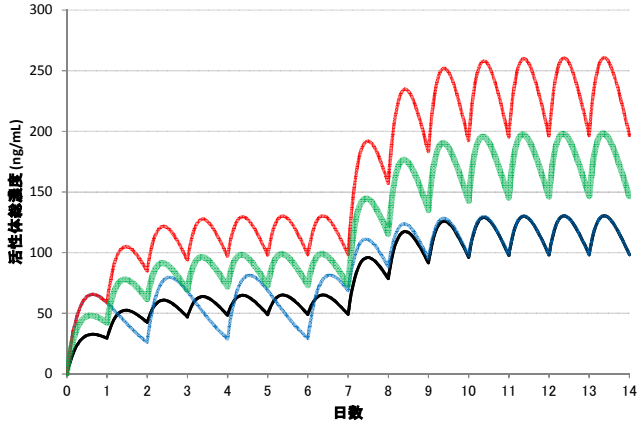
a) ベンラファキシン

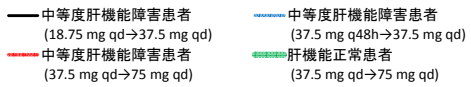


b) ODV



c) ベンラファキシン+ODV





今回使用したモデルでは未変化体濃度，ODV，NDV のそれぞれが線形の薬物動態に従うことを仮定しているため，肝機能正常患者と肝機能障害患者における本薬未変化体，ODV および NDV の曝露量の違いが反復投与により変化する可能性について考慮することはできないが，マスバランス試験の結果（2.2.5 項）から，これらの主要な消失経路は腎排泄もしくはグルクロン酸抱合であると考えられる。グルクロン酸抱合反応は，慢性疾患であっても代謝能の低下が比較的軽度であることが知られており，代謝能が大きく低下する可能性は低いと考えられる。

3.6.1.2. 生理学的薬物動態モデルに基づく考察（肝機能障害患者）

コンパートメントモデルに基づくシミュレーション結果を補足するため，さらに PBPK モデルを用いて軽度（Child-Pugh A）および中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害患者に加え，重度（Child-Pugh C）の肝機能障害患者における薬物動態を推定し，肝機能障害の程度が本薬の導入時の薬物動態に与える影響について詳細な検討を行った。PBPK モデルの構築には SimCYP® (version 12 release 2)を用い，シミュレーションには SimCYP® (version 14 release 1)を用いた。

軽度，中等度および重度の肝機能障害患者での投与開始第 1 週目における推定血漿中濃度推移（上段：ベンラファキシン，ODV；下段：総活性体濃度＜ベンラファキシンと ODV の濃度の和＞）をそれぞれ Figure 39，Figure 40 および Figure 41 に示す。シミュレーションの結果から，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重なる部分が大きいことが予想され，多くの患者で用法用量の調整は不要と考えられた。一方で，中等度以上の肝機能障害患者においては，健康成人における活性体総濃度の分布域よりも高くなっており，用法用量の調整が必要なケースが想定された。

肝機能が正常な患者への投与開始後 1 週間の投与量は，本剤の最小投与単位である 37.5 mg の 1 日 1 回投与を設定しているため，中等度および重度肝機能障害患者への投与開始後 1 週間のレジメンについては，投与間隔の調整で対応することを想定した。それに先立ち，投与間隔を 2 日に 1 回（48 時間ごと）あるいは 3 日に 1 回（72 時間ごと）とした場合についてシミュレーションを行い，投与間隔調整の可否について検討した（Figure 42～Figure 46）。

Figure 39.　軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し，その後 75 mg に増量したときの推定血漿中濃度

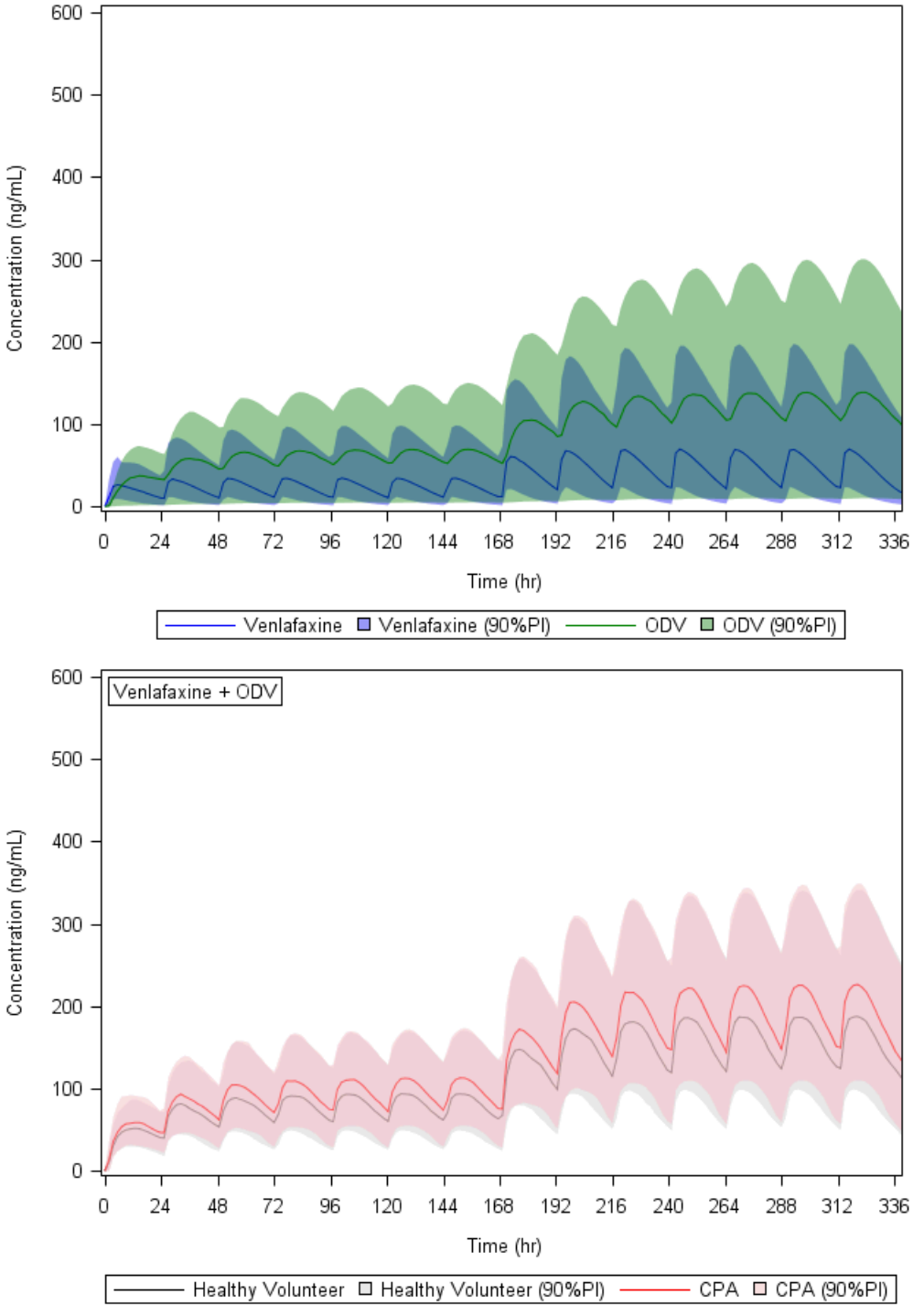


Figure 40.　中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し，その後 75 mg に増量したときのたときの推定血漿中濃度

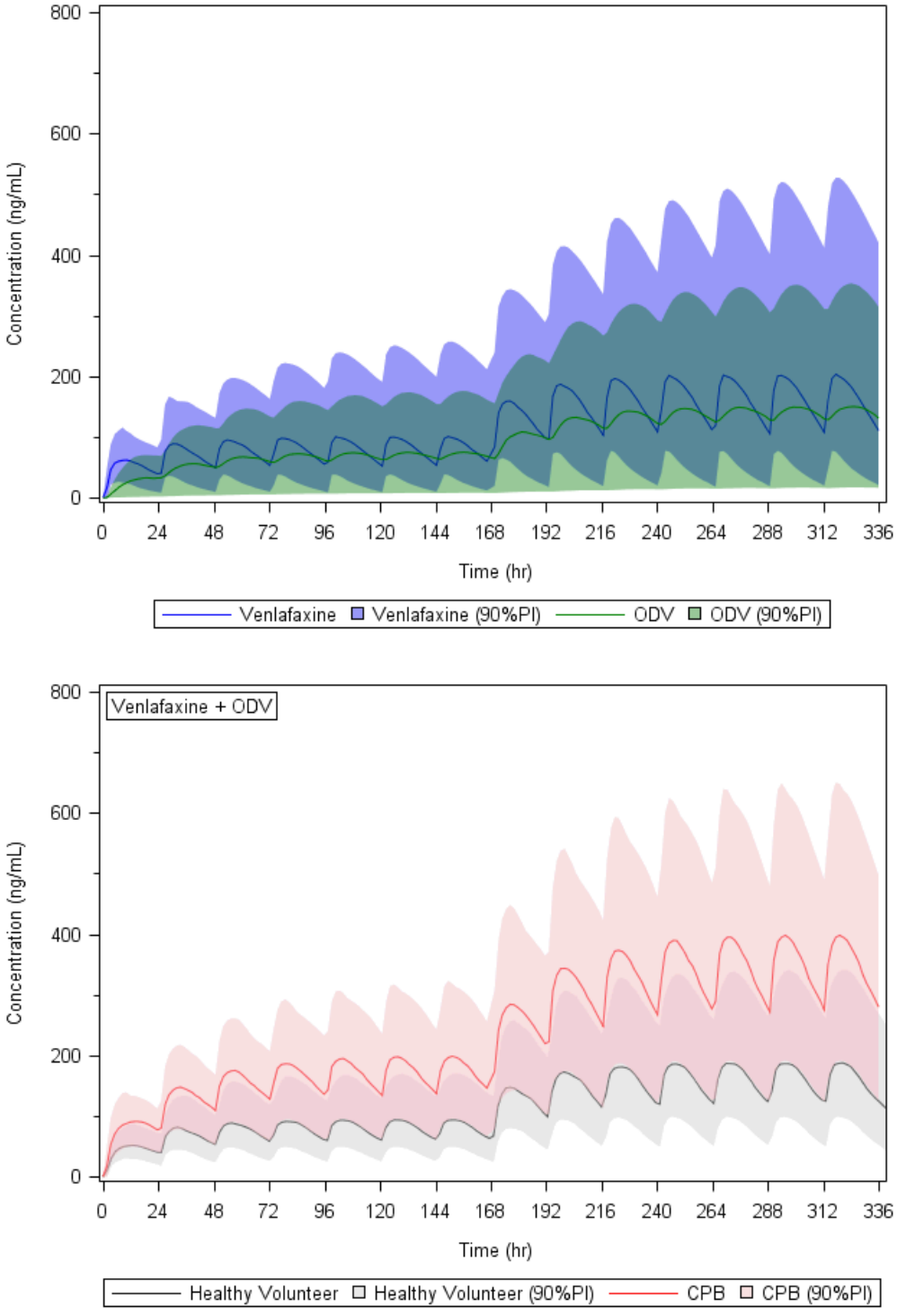


Figure 41. 重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与したときの推定血漿中濃度

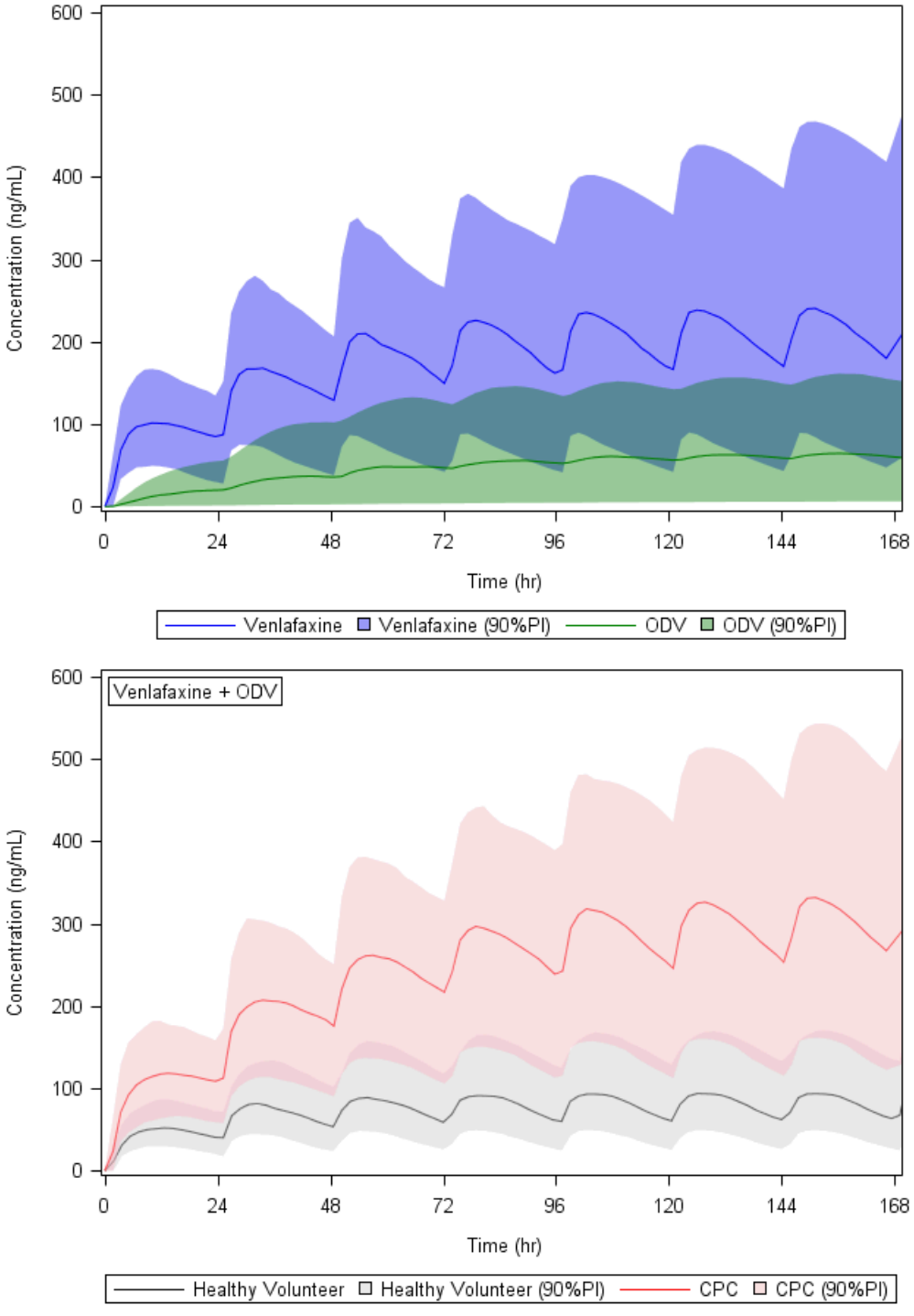
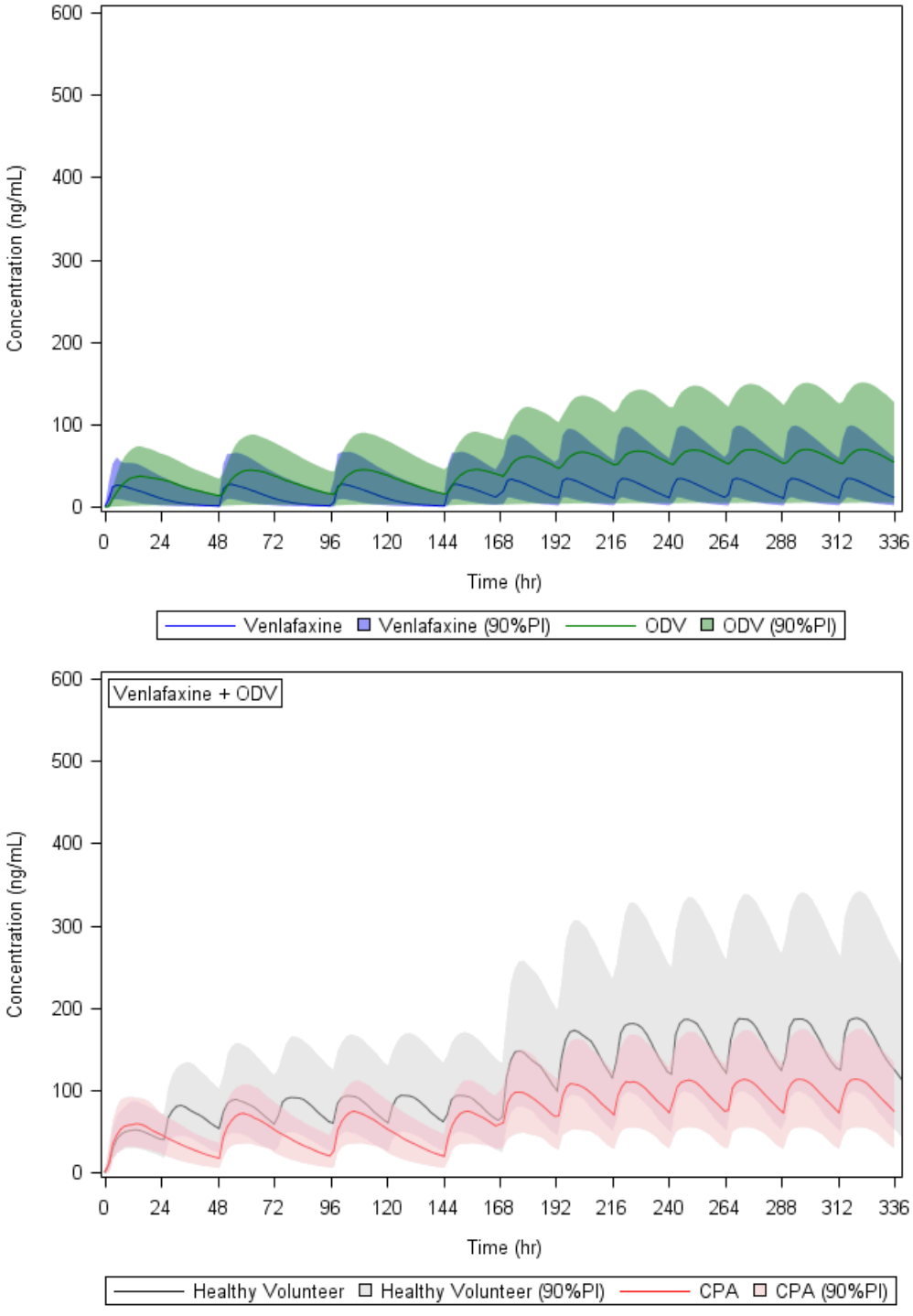
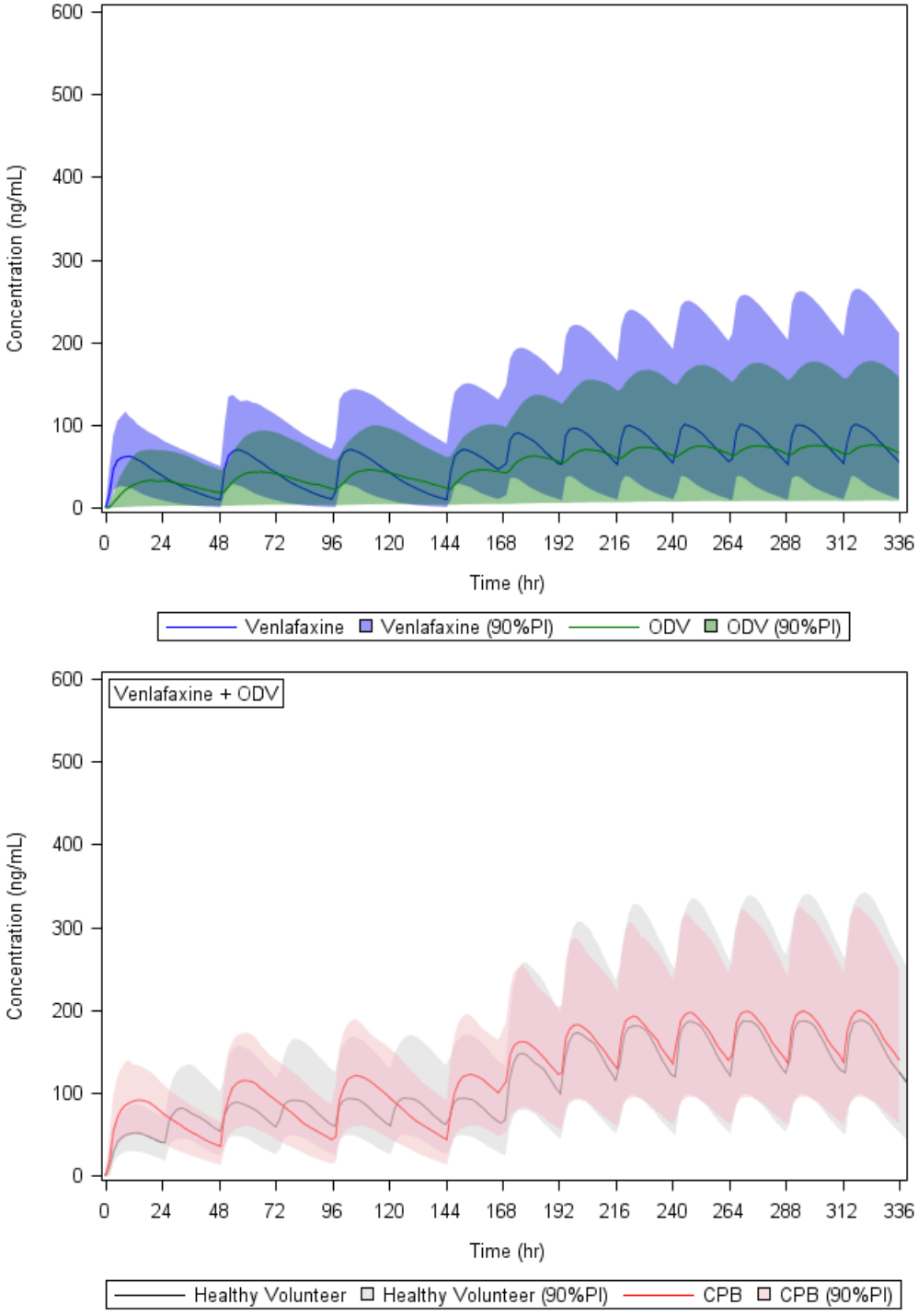


Figure 42.　軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 48 時間ごとに 6 日間投与し，その後投与間隔を 24 時間ごとに変更したときの推定血漿中濃度



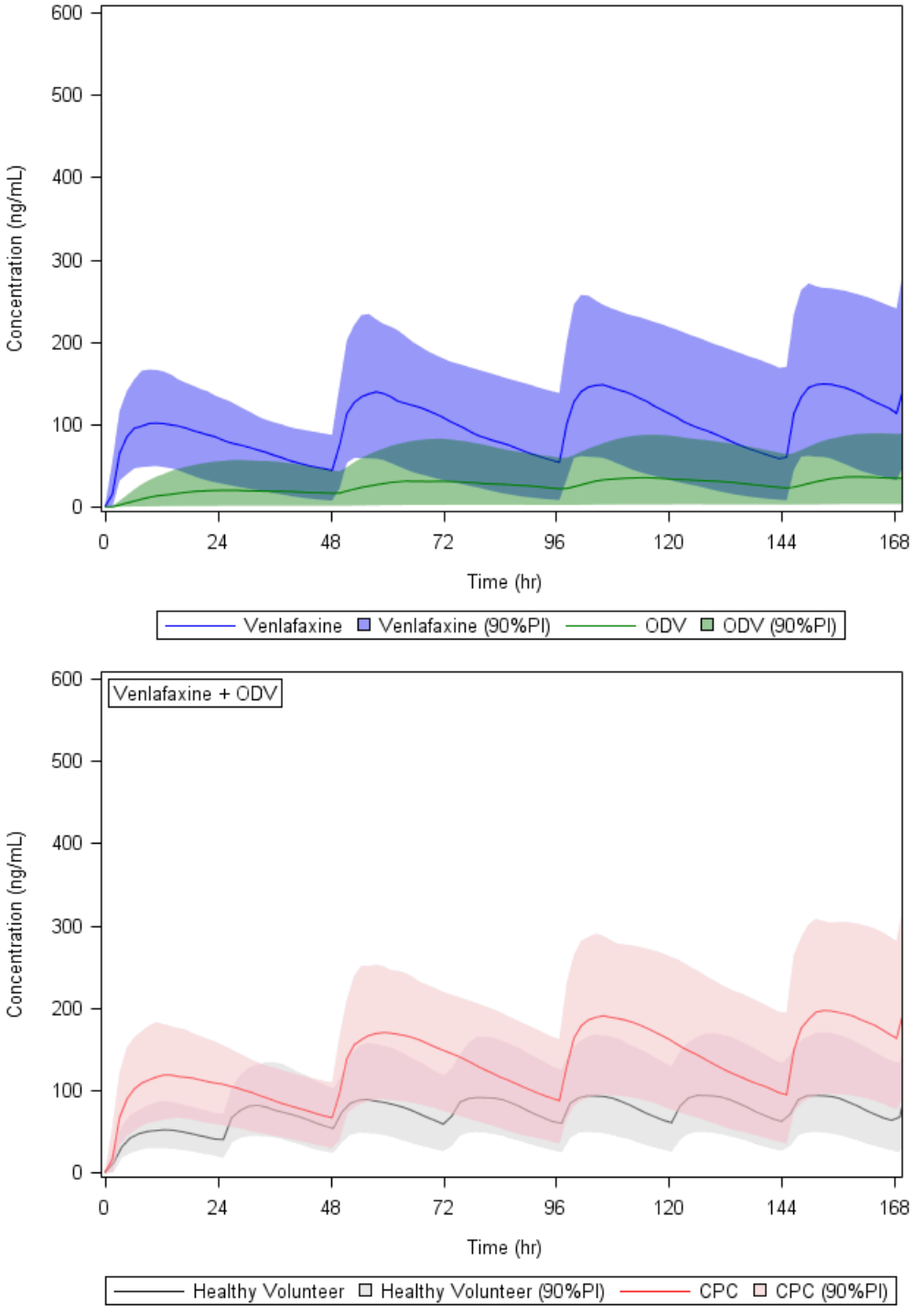
※健康成人はベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し，その後 75 mg に増量

Figure 43.　中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 48 時間ごとに 6 日間投与し，その後投与間隔を 24 時間ごとに変更したときの推定血漿中濃度



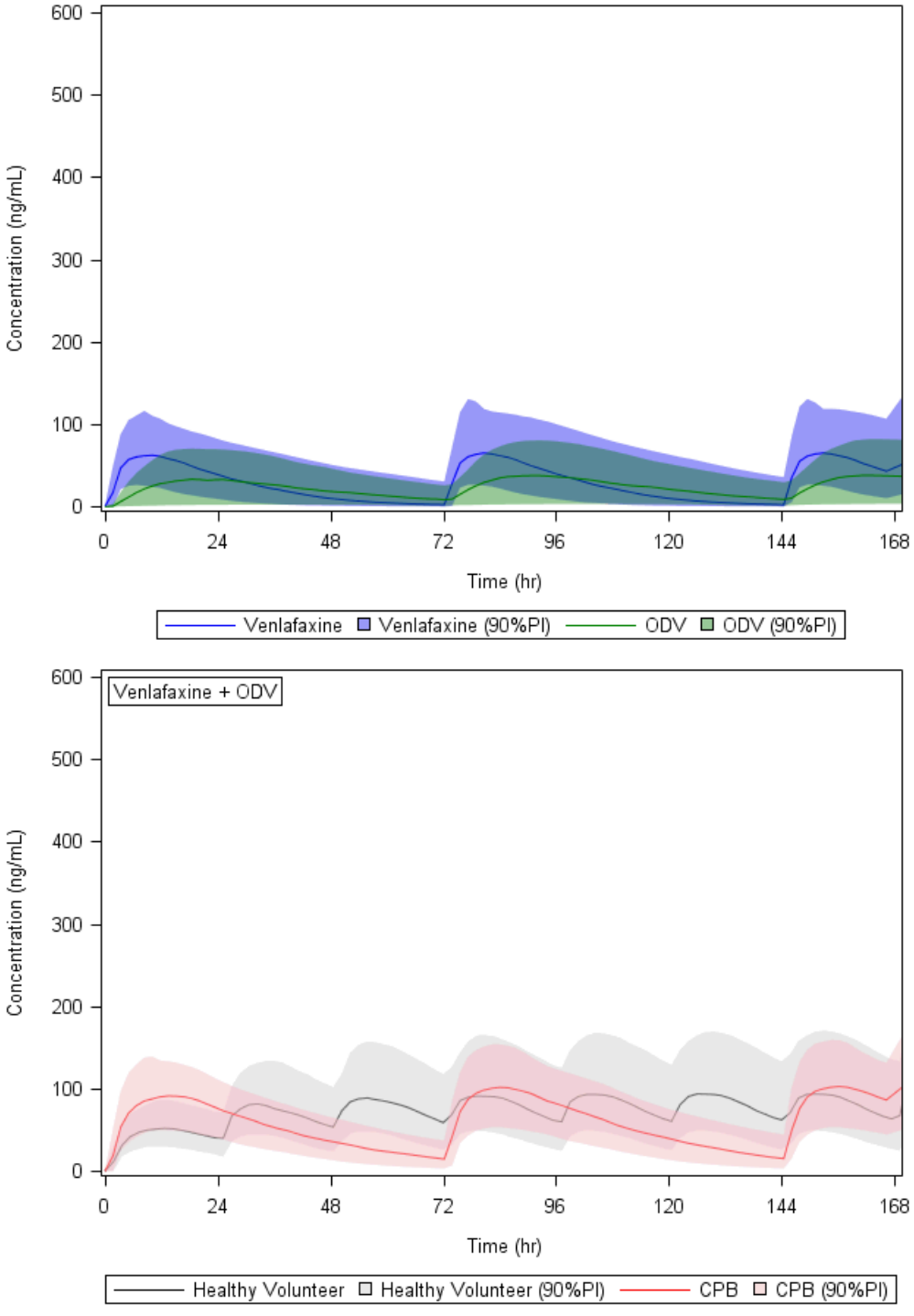
※健康成人はベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに 1 週間投与し，その後 75 mg に増量

Figure 44.　重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 48 時間ごとに投与したときの推定血漿中濃度



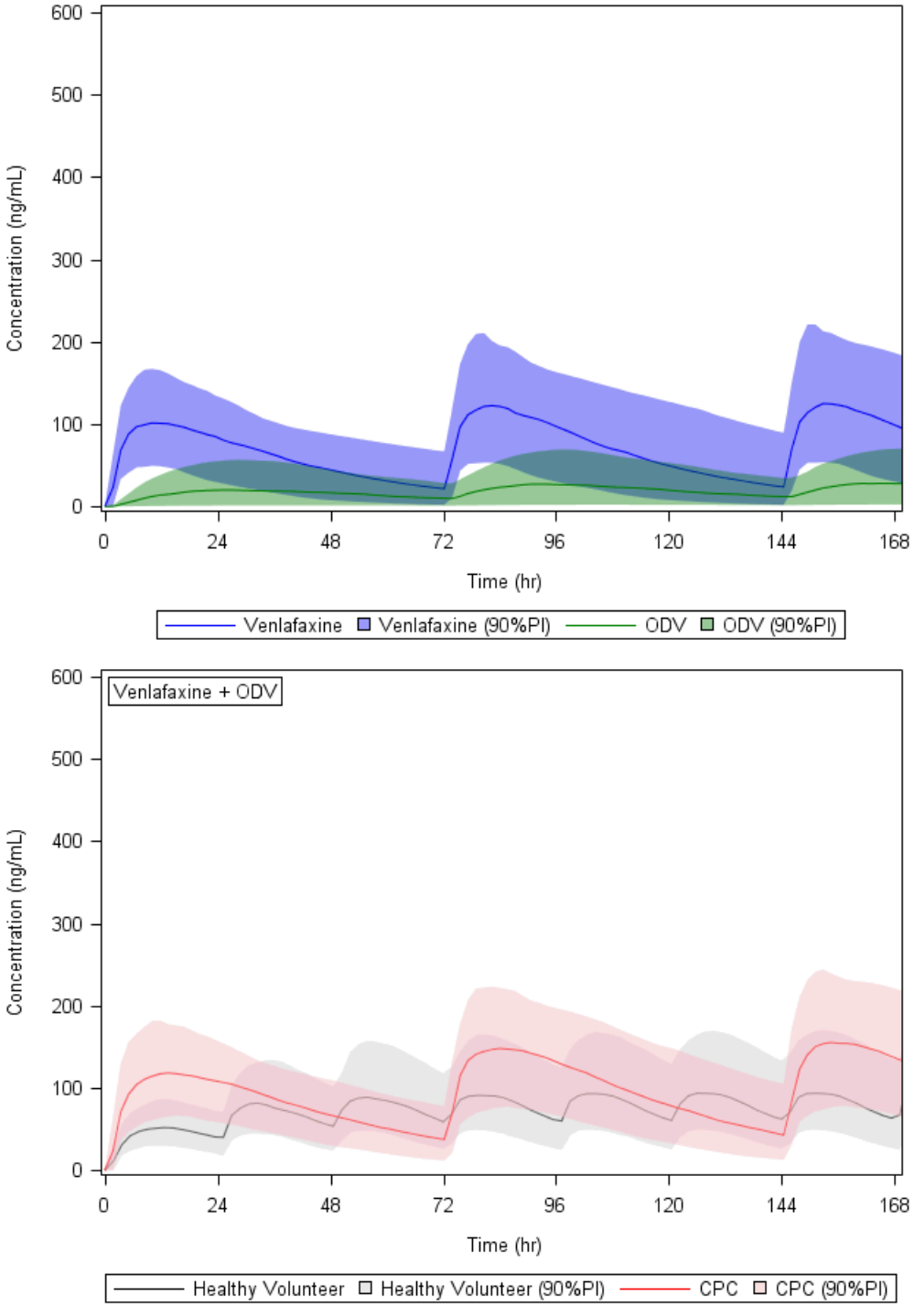
※健康成人はベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに投与

Figure 45.　中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 72 時間ごとに投与したときの推定血漿中濃度



※健康成人はベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに投与

Figure 46. 重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）にベンラファキシン ER 37.5 mg を 72 時間ごとに投与したときの推定血漿中濃度



※健康成人はベンラファキシン ER 37.5 mg を 24 時間ごとに投与

さらに，PBPK モデルを用いたシミュレーションにより軽度（Child-Pugh A）および中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害患者に維持用量として 225 mg/日を投与した時の薬物動態についても予測した（Table 113，Figure 47，Figure 48）。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）については，維持用量として 112.5 mg/日を投与した時の薬物動態についても予測した（Figure 49）。

軽度および中等度の肝障害患者については，ベンラファキシンおよび ODV ともに健康成人より高い曝露量が予測された。ベンラファキシン ER 225 mg/日が軽度の肝機能障害患者に投与された場合のベンラファキシンおよび ODV を合わせた総活性体としての C_{max} および AUC_{τ} の予測中央値はともに健康成人の 1.22 倍であった。中等度の肝機能障害患者では，総活性体の C_{max} および AUC_{τ} の予測中央値は健康成人のそれぞれ 2.11 倍，2.32 倍であり，維持投与量を半量の 112.5 mg/日としたとき，総活性体の C_{max} および AUC_{τ} は健康成人の 225 mg/日投与時とほぼ同様になると推定された（Figure 49）。

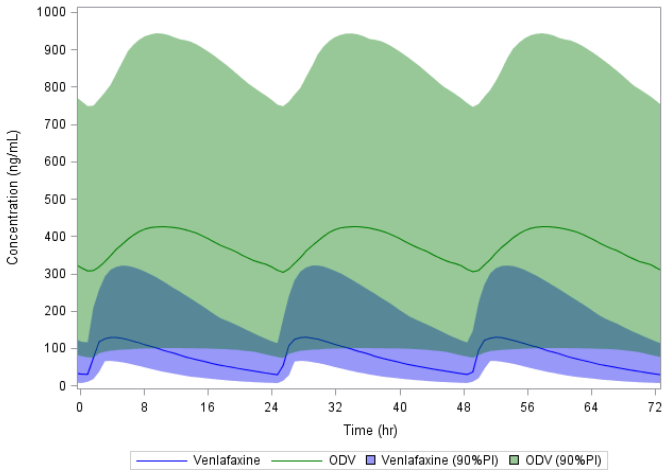
Table 113. 健康成人，軽度および中等度の肝機能障害患者に維持用量として本剤 225 mg/日を投与したときの定常状態における推定薬物動態パラメータの中央値

	ベンラファキシン		ODV		総活性体*	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·hr/mL)
健康成人	131	2121	426	14027	571	17028
軽度　（Child-Pugh A）	215	4460	414	14304	696	20705
中等度（Child-Pugh B）	623	17109	454	17588	1207	39474

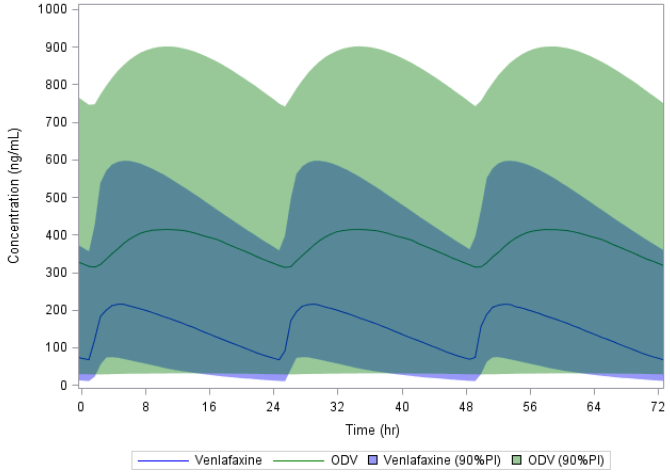
* ベンラファキシンと ODV（分子量未補正）の血漿中濃度の和より算出

Figure 47. 健康成人および軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）にベンラファキシン ER を 1 日維持用量 225 mg 投与した場合の定常状態における推定血漿中薬物濃度

a) 健康成人（ベンラファキシンと ODV）



b) 軽度肝機能障害患者（ベンラファキシンと ODV）



c) 健康成人と軽度肝機能障害患者（ベンラファキシン＋ODV）

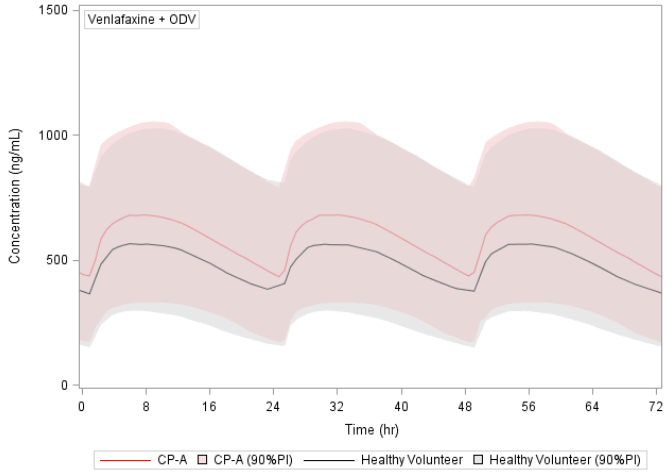


Figure 48.　中等度機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER を 1 日維持用量 225 mg 投与した場合の定常状態における推定血漿中薬物濃度

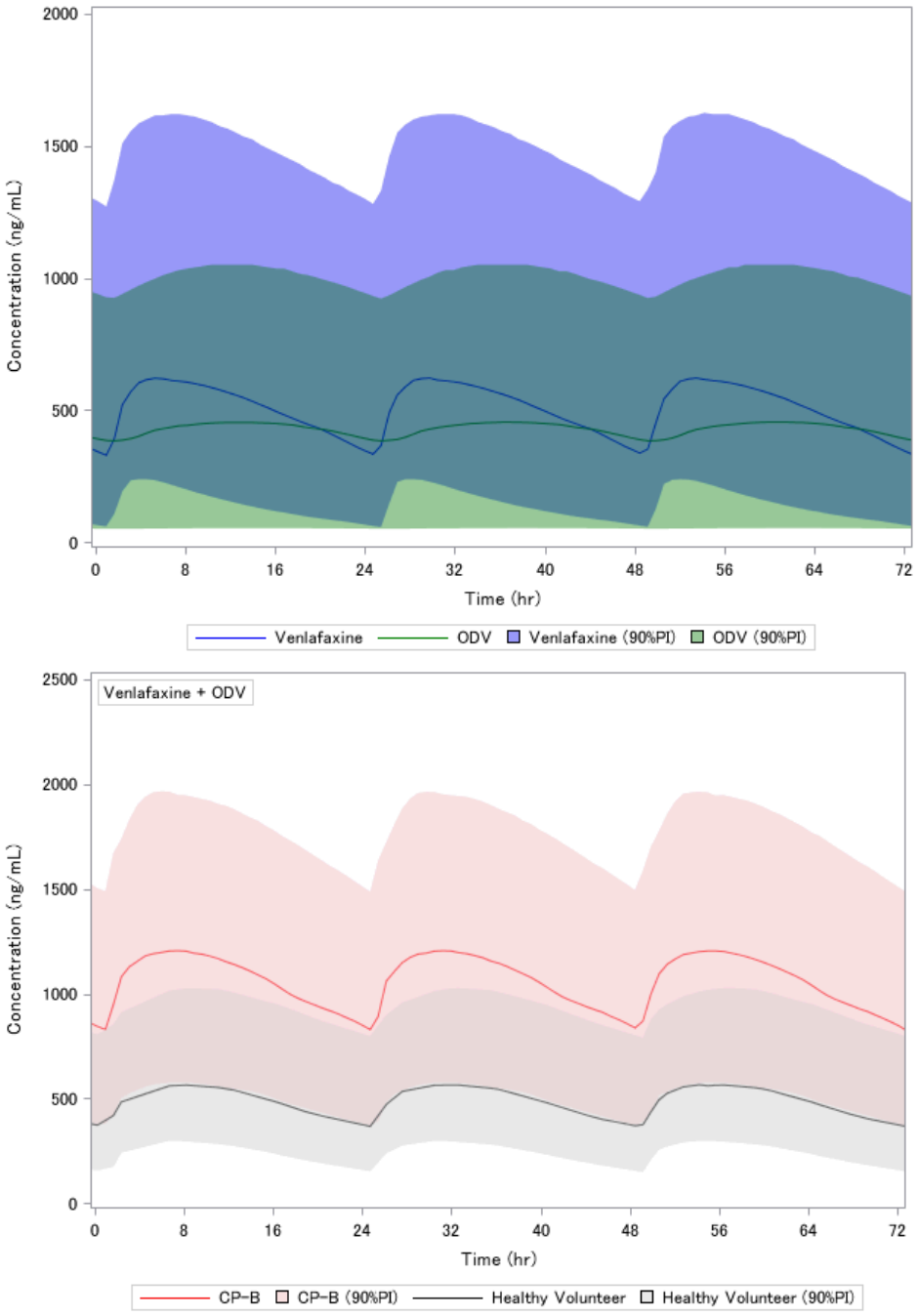
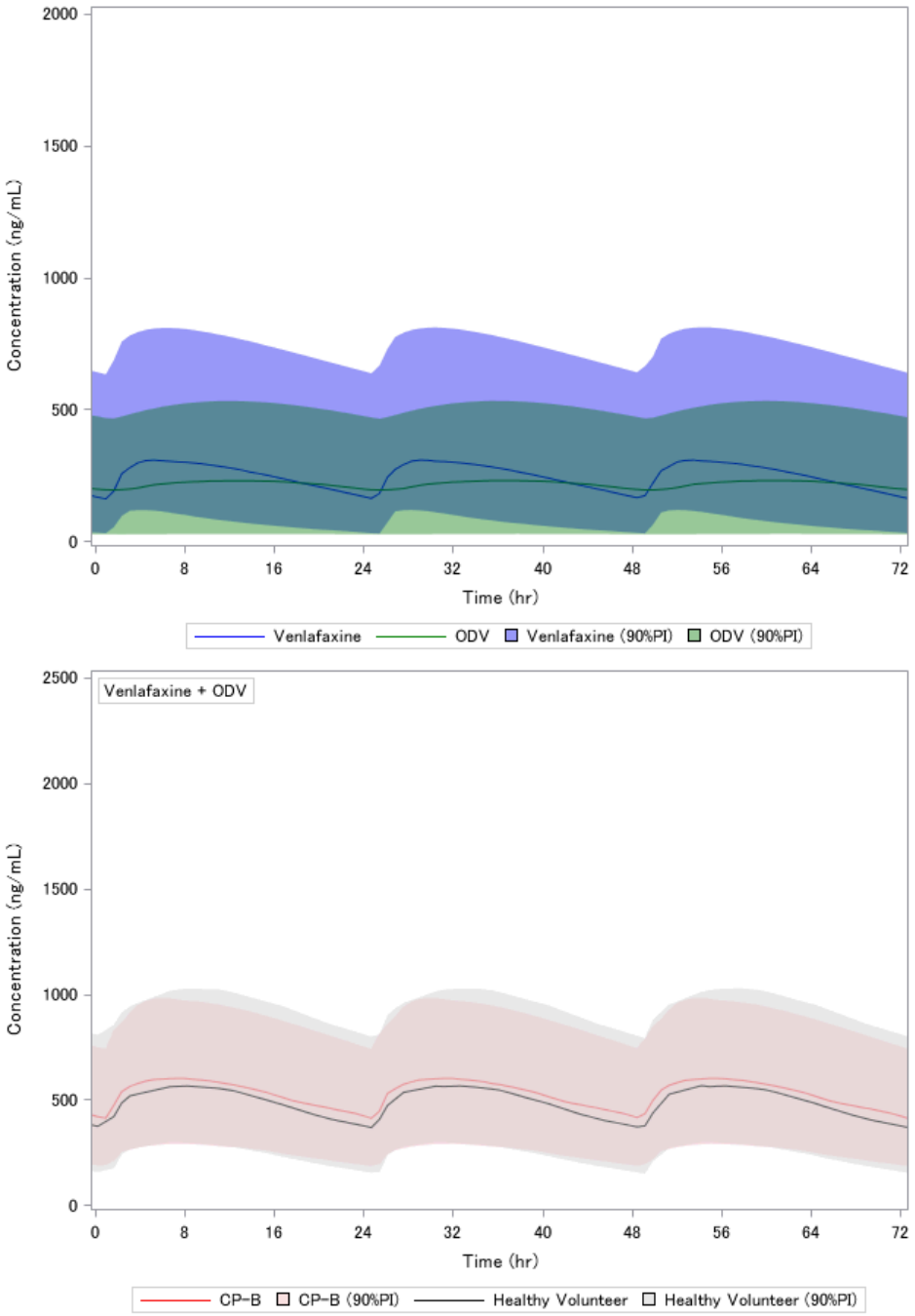


Figure 49.　中等度機能障害患者（Child-Pugh B）にベンラファキシン ER を 1 日維持用量 112.5 mg 投与した場合の定常状態における推定血漿中薬物濃度



※健康成人ではベンラファキシン ER の 1 日維持用量は 225 mg

肝機能の低下に伴い，未変化体，ODV，NDV の血漿中濃度が上昇する可能性が示唆されたが，シミュレーションの結果から，50%の用量調整および投与間隔の延長（隔日投与）により，中等度までの肝機能障害患者の血漿中薬物濃度を肝機能正常患者の血漿中濃度レベル以下に引き下げることが可能と考えられた。また，中等度から重度の肝機能障害患者への投与は開始時に投与間隔を調整することにより，その後は増量を調整することで活性体総濃度を健康成人の分布に近づけることが可能と考えられた。

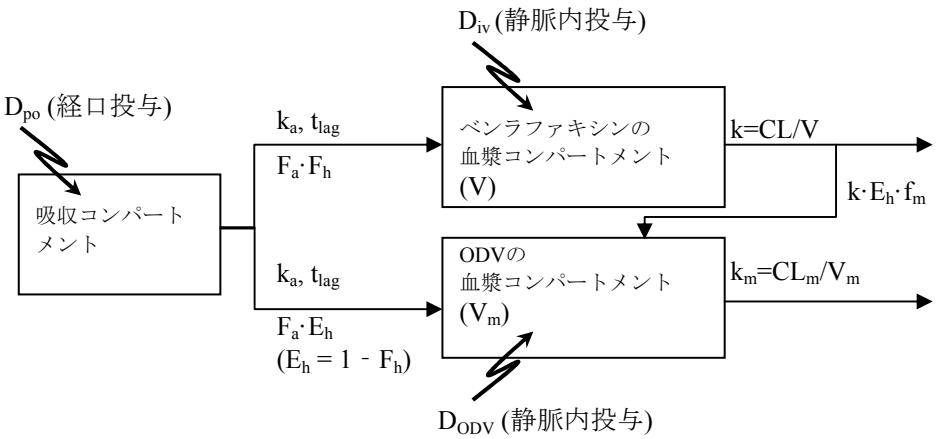
3.7. 母集団薬物動態解析

ベンラファキシン ER 投与後の薬物動態における詳細な民族間比較のため，日本人および外国人の健康被験者のデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。解析には，国内第 I 相試験 3 試験（153-JA，155-JA，156-JA 試験）の全データおよび海外臨床薬理試験のうち少なくともベンラファキシン ER またはベンラファキシンの静脈内投与を実施した 7 試験（135-FR，136-US，138-US，139-US，143-UK，144-FR，145-US 試験）に加えて，ODV を静脈内投与し，薬物動態評価を行った試験（174-US 試験）の ODV 静脈内投与後の薬物動態データを含む計 11 試験を用いた。

解析データの試験別の背景の要約を Table 114 に示す。外国人に比べて日本人の平均体重はわずかに小さかったが，範囲は外国人の方が広いため，解析上問題になる可能性は低いと考えられた。

解析に使用した構造モデルを Figure 50 に示す。ベンラファキシンは消化管からの吸収後，肝初回通過効果によって大部分が ODV に代謝されるため，肝初回通過効果回避率（F_h）をモデルに組み入れた。また全身循環に到達したベンラファキシンの一定割合が ODV に代謝されることを仮定した。モデルへの当てはめ計算は対数変換した血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度を用い，定量限界未満として報告されている血漿中濃度は当該時点における血漿中濃度が定量限界未満になる確率を尤度として，当てはめ計算に用いた。

Figure 50.　母集団薬物動態解析に使用した構造モデル



略語 : D=投与量，ka=吸収速度定数，t_{lag}=吸収ラグタイム，F_a=吸収率，F_h=肝初回通過効果回避率，E_h=肝抽出率，V＝分布容積，V_m=ODV の分布容積，CL=全身クリアランス，CL_m=ODV の全身クリアランス，k=消失速度定数，k_m=ODV の消失速度定数，$E_h \cdot f_m$=全身循環中のベンラファキシンから ODV に代謝される割合

薬物動態パラメータの共変量候補として，既知の情報に基づき，ベンラファキシンの分布容積（V），ODV のクリアランス（CL_m）と分布容積（V_m）における体重の影響について検討した。また，

ベンラファキシン IR 製剤の吸収速度定数（k_{aIR}），ベンラファキシンのクリアランス（CL），分布容積（V），肝初回通過効果回避率（F_h），ODV のクリアランス（CL_m）と分布容積（V_m）において，日本人と非日本人の差異について検討した。

全ての共変量候補をモデルに組み入れたフルモデルによる解析結果を Table 115 に示す。なお，共変量候補のパラメータへの影響は次の式により定義した。

体重の影響：$$TVP = P_{pop} \times \left(\frac{WT_i}{WT_{median}} \right)^{\theta}$$

人種（日本人）の影響：$$TVP = P_{pop} \times (1+\theta)^{JPNi}$$

TVP：薬物動態パラメータの個別推定値，Ppop：薬物動態パラメータの母集団推定値，JPNi：被験者 i の人種（日本人のとき 1，それ以外の人種のとき 0），WTi：被験者 i のベースラインにおける体重（kg），WTmedian：ベースラインにおける体重の中央値（kg），θ：共変量の影響（0 のとき影響なし）

Table 114. 母集団薬物動態解析に使用したデータの背景情報一覧

試験	外国人対象試験									日本人対象試験				合計
	135	136	138	139	143	144	145	174	計	153	155	156	計	
症例数	6	24	12	18	24	16	16	14	130	12	13	18	43	173
年齢（歳）														
平均	23.2	27.8	30.1	27.3	25.8	23.3	31.6	29.6	27.4	21.8	23.7	22.7	22.7	26.3
標準偏差	1.2	7.8	7.3	5.9	5.7	2.6	6.6	6.8	6.6	1.9	2.8	1.5	2.1	6.1
最小値	22	18	19	18	19	19	20	20	18	20	21	21	20	18
中央値	23.0	26.0	29.5	26.0	24.0	23.5	30.5	29.0	25.5	21.0	22.0	22.0	22.0	24.0
最大値	25	44	44	37	38	27	44	44	44	26	31	26	31	44
体重（kg）														
平均	68.50	69.96	78.92	74.50	65.79	71.31	79.56	81.68	73.19	63.17	61.38	61.89	62.09	70.43
標準偏差	5.75	11.60	9.07	8.64	11.77	4.92	8.39	9.74	10.82	7.08	5.91	6.30	6.28	10.98
最小値	60.0	50.0	65.0	55.0	50.0	59.0	64.0	65.7	50.0	55.0	66.0	49.0	49.0	49.0
中央値	67.50	70.50	81.00	74.50	63.00	71.50	80.00	82.10	73.00	62.00	60.00	62.50	61.00	70.10
最大値	75.0	92.0	90.0	88.0	96.0	79.0	93.0	96.5	96.5	77.0	71.0	74.0	77.0	96.5
性別														
男性	6	12	12	18	12	16	13	14	103	12	13	18	43	146
女性	0	12	0	0	12	0	3	0	27	0	0	0	0	27
人種														
白人	6	20	4	16	24	16	7	4	97	0	0	0	0	97
黒人	0	2	8	0	0	0	9	7	26	0	0	0	0	26
ヒスパニック	0	2	0	2	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4
日本人	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	13	18	43	43
その他	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	3
測定点数*														
ベンラファキシン	81	1352	252	616	724	458	378	0	3861	293	157	239	689	4550
ODV	40	1368	279	647	847	493	428	163	4265	316	204	326	846	5111

* 測定値が定量限界未満，あるいは欠測値を除く
Artifact ID: 9447144, 9460934

Table 115. フルモデルによる解析結果

	解析結果 (OBJ=-10197.816)	ブートストラップ・リサンプリングデータによる解析結果（Nrep=7[a]）
パラメータ	推定値	中央値
k_{aIR} (1/h)	1.48	1.48
k_{aER} (1/h)	0.0942	0.0942
t_{lagIR} (h)	0.216	0.216
t_{lagER} (h)	0.964	0.964
F_{aIR}	0.981	0.981
F_{aER}	0.911	0.911
V (L)	147	147
CL (L/h)	36.2	36.2
V_m (L)	366	366
CL_m (L/h)	25.9	25.9
F_h	0.353	0.353
f_m	0.675	0.675
Inter-individual variance		
ω^2 for k_{aIR}	1.14	1.14
ω^2 for t_{lagIR}	1.19	1.19
ω^2 for k_{aER}	0.0443	0.0443
ω^2 for t_{lagER}	0.0286	0.0286
ω^2 for V	0.0986	0.0986
ω^2 for CL	0.200	0.200
ω^2 for V_m	0.691	0.691
ω^2 for CL_m	0.0954	0.0954
ω^2 for logit of F_h	0.563	0.563
Inter-occasional variance		
ω^2 for logit of F_h	0.0197	0.0197
Effect of covariate		
Weight on V	0.000188	0.000188
Weight on CL_m	0.000147	0.000147
Weight on V_m	0.000121	0.000121
Japanese on k_{aIR}	0.186	0.186
Japanese on CL	-0.0201	-0.0201
Japanese on V	0.0114	0.0112
Japanese on CL_m	0.0106	0.0106
Japanese on V_m	-0.0514	-0.0514
Japanese on logit of F_h	-0.0761	-0.0761
Residual Error		
σ^2 additive for Venlafaxine	0.307	0.307
σ^2 relative for Venlafaxine	0.0292	0.0292
σ^2 additive for ODV	0.250	0.250
σ^2 relative for ODV	0.167	0.167

Aritifact ID: 9503667, 9517166
a: 収束値が得られなかった 493 のリサンプリングデータの解析結果は除外した。

ベンラファキシン IR における日本人の吸収速度定数（ka_{IR}）は外国人に比べて 18.6%高いと推定された。そのほかのベンラファキシンと ODV の薬物動態パラメータに臨床的に有意と考えられる体重の影響は検出されず，日本人と非日本人の間の違いも認められないか極めて軽微であった。500 のブートストラップ・リサンプリングデータによるフルモデルの解析では，収束値が得られた結果がわずか 7 セットであり，ベースモデルの 139 セットからその数は大きく減少した。こうした点を踏まえ，共変量を含まないベースモデルを最終モデルとした（Table 116）。

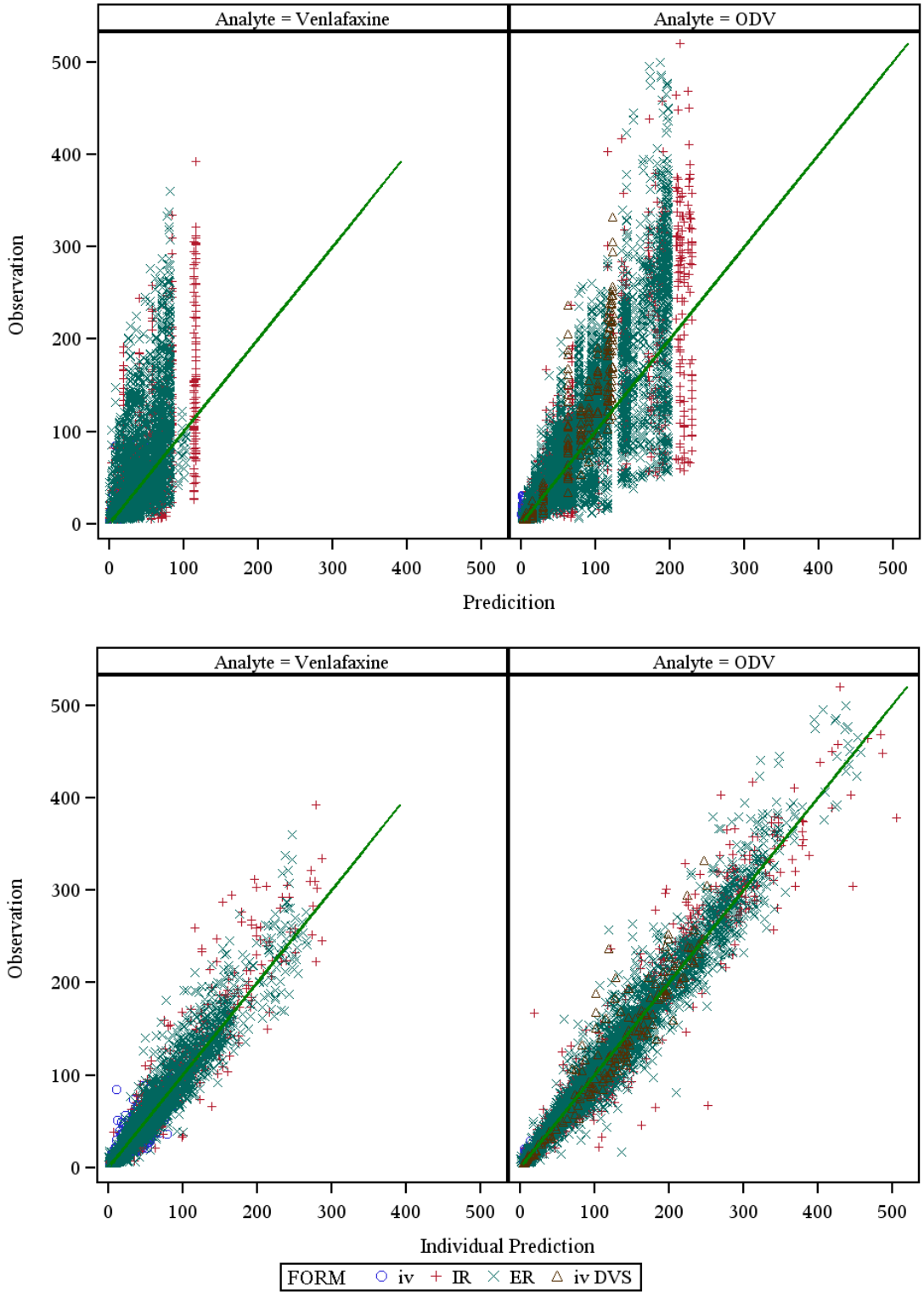
Table 116. 最終モデル（ベースモデル）による解析結果

	解析結果 (OBJ=-9917.205)	ブートストラップ・リサンプリングデータによる解析結果（Nrep=139[a]）	
パラメータ	推定値	中央値	95%信頼区間 [b]
k_{aIR} (1/h)	1.92	1.91	1.73, 2.07
k_{aER} (1/h)	0.103	0.103	0.0943, 0.111
t_{lagIR} (h)	0.191	0.197	0.185, 0.222
t_{lagER} (h)	1.02	1.04	0.949, 1.15
F_{aIR}	0.981	0.981	0.979, 0.984
F_{aER}	0.918	0.920	0.908, 0.931
V (L)	201	202	173, 235
CL (L/h)	37.3	35.6	27.8, 45.7
V_m (L)	438	401	281, 472
CL_m (L/h)	29.6	26.9	20.7, 30.3
F_h	0.373	0.365	0.306, 0.406
f_m	0.653	0.653	0.621, 0.715
Inter-individual variance			
ω^2 for k_{aIR}	1.02	1.02	0.963, 1.08
ω^2 for k_{aER}	1.00	0.986	0.730, 1.48
ω^2 for t_{lagIR}	0.0513	0.0523	0.0458, 0.0612
ω^2 for t_{lagER}	0.0252	0.0270	0.0227, 0.0377
ω^2 for V	0.147	0.148	0.106, 0.196
ω^2 for CL	0.208	0.209	0.162, 0.290
ω^2 for V_m	0.515	0.513	0.400, 0.663
ω^2 for CL_m	0.135	0.137	0.0941, 0.189
ω^2 for logit of F_h	0.673	0.712	0.550, 1.09
Inter-occasional variance			
ω^2 for logit of F_h	0.0267	0.0266	0.0218, 0.0345
Residual Error			
σ^2 additive for Venlafaxine	0.325	0.325	0.295, 0.365
σ^2 relative for Venlafaxine	0.0306	0.0308	0.0265, 0.0360
σ^2 additive for ODV	0.235	0.237	0.218, 0.273
σ^2 relative for ODV	0.170	0.171	0.154, 0.208

Aritifact ID: 9497381, 9517225
a: 収束値が得られなかった 361 のリサンプリングデータの解析結果は除外した。
b: リサンプリングデータによる解析結果の 2.5 パーセンタイルおよび 97.5 パーセンタイルから推定。

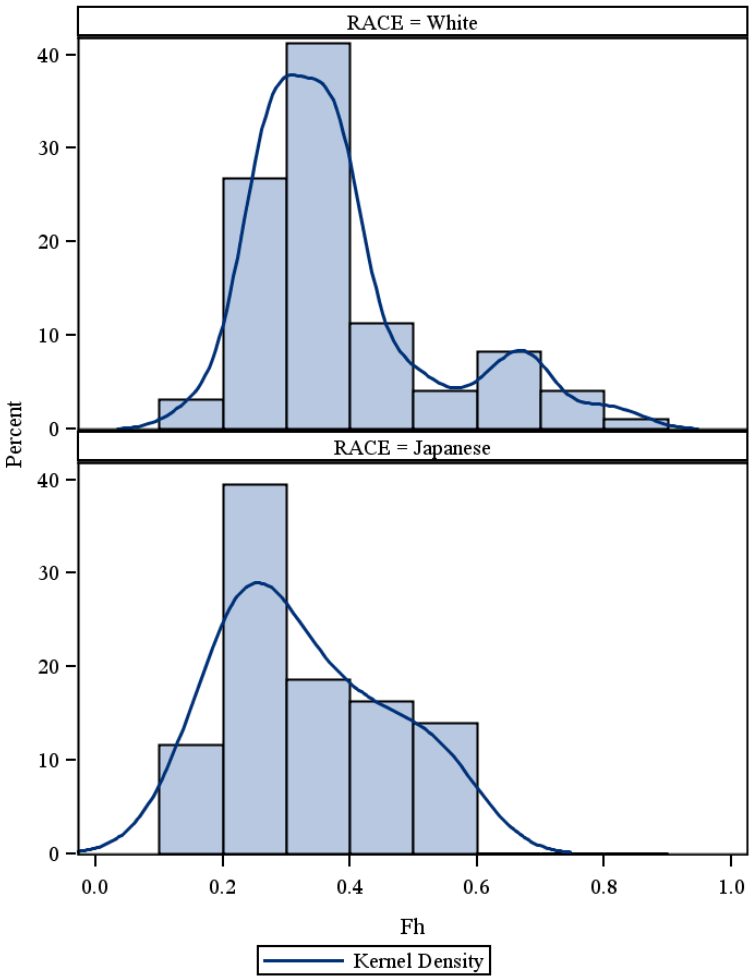
また，最終モデルの Goodness-of-fit プロットを Figure 51 に示した。最終モデルは良好な予測性を示すと考えられた。

Figure 51.　最終モデル（ベースモデル）の Goodness-of-fit プロット



Artifact ID：9504613

Figure 52.　最終モデル（ベースモデル）での外国人（白人）と日本人の肝初回通過効果回避率（F_h）の個別推定値の分布



Artifact ID：9504613

今回の解析データセットには日本人，白人，黒人，ヒスパニック，その他の人種が含まれているが，白人と日本人以外の人種の例数が限られているため，以下には日本人と白人のデータで検討した。

最終モデルにおける日本人と外国人（白人）の肝初回通過効果回避率（F_h）の分布を Figure 52 を示した。日本人の F_h の分布は，外国人（白人）よりも全体的に低めに分布していた。白人では F_h が極めて高い Poor Metabolizer に相当すると考えられる集団がわずかに検出されたが，日本人では認められなかった。白人と日本人における Poor Metabolizer の発現率はそれぞれ 7%と 0.5%と報告されていることから（Table 44），今回の日本人解析データ（43 例）には Poor Metabolizer が含まれていなかった可能性が考えられる。また，日本人では Intermediate Metabolizer に相当すると考えられる 0.5 付近に比較的多く分布していた。

母集団薬物動態解析の結果から，第 1 相臨床試験の間でみられた民族間の平均薬物動態パラメータの違いは，CYP2D6 の遺伝子多型による肝初回通過効果における ODV への代謝率（回避率）

の分布の違いに起因していると考えられた。一方で，ベンラファキシンおよびODVのクリアランスと分布容積には日本人と外国人で違いがみられなかったことから，CYP2D6の遺伝子多型に基づく活性の違いは，全身循環に到達するベンラファキシンとODVの割合には大きく影響するが，ベンラファキシンとODVの到達量の総量にはほとんど影響しないと考えられた。

4. 特別な試験

4.1. 心電図 QT/QTc 間隔への影響

4.1.1. 非臨床試験結果

安全性薬理試験においてベンラファキシンおよびODVのhERG（ヒト急速活性型遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子）チャネル電流に対する阻害作用を検討した結果，ベンラファキシンのIC_{50}値は47.0 µmol/L（13.0 µg/mL）であり，ODVについては検討可能な最高濃度195 µmol/L（51.4 µg/mL）においても阻害率は50%に達さなかった（CTD 2.6.2.4.3.1，2.6.2.4.4.3.1）。なお，日本人のCYP2D6 Poor Metabolizerにおけるベンラファキシンの非結合型C_{max}の推定値は0.310 µg/mL, CYP2D6 Extensive MetabolizerにおけるODVの非結合型C_{max}の推定値は0.374 µg/mLであり，ベンラファキシンのIC_{50}値およびODVのIC_{42}値はその40倍以上であった。また，イヌ摘出プルキンエ線維標本を用いた検討において，ベンラファキシン（10 µmol/L，2.77 µg/mL）で活動電位最大立ち上がり速度低下作用が認められたが（CTD 2.6.2.4.3.2），変化が認められた濃度は，日本人のCYP2D6 Poor Metabolizerにおけるベンラファキシンの非結合型C_{max}の推定値の約9倍であった。なお，活動電位持続時間に変化は認められなかった。また，麻酔イヌにベンラファキシン7.5 mg/kg/日以上を静脈内投与したとき，AH時間（His束領域の心房興奮からHis束電位までの伝導時間）およびHV時間（His束から体表面心電図QRS波の開始までの時間）の延長が認められたが（CTD 2.6.2.4.3.4），影響は軽微であり，当該試験では心房および心室における刺激伝導速度に影響は認められなかった。さらに，ODVの安全性薬理試験ならびにイヌを用いたベンラファキシン24 mg/kg/日までの12ヵ月間経口投与毒性試験（CTD 2.6.6.3.2.3）およびODV 50 mg/kg/日までの9ヵ月間経口投与毒性試験（CTD 2.6.6.8.2.2）で心電図の変化は認められなかった。

4.1.2. 国内外臨床試験における心電図 QT/QTc 間隔

4.1.2.1. 投与量による検討

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験，外国長期投与試験における心電図QT/QTc間隔のベースラインからの変化量およびカテゴリカル解析結果を最終検査実施日までの7日間のベンラファキシンの投与量の平均用量別にそれぞれTable 117～Table 126に示した。

Bazett補正法（$QT/(RR)^{1/2}$，以下QTcB）は，一般に，増加した心拍数では過大な補正，毎分60拍を下回る心拍数では過小な補正となり，Fridericia補正法（$QT/(RR)^{1/3}$，以下QTcF）は，心拍数が変化する被験者においてはBazett補正法より正確であるとされている[21]。本評価では，補正済みQT間隔としてQTcB間隔およびQTcF間隔を用いた。

国内短期投与試験の併合解析における最終評価時のQTcB間隔のベースラインからの平均変化量（msec）は，プラセボ，0 mg/日，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ1.4，-3.6，2.1，2.9，5.5，外国短期可変用量試験のベンラファキシンER投与群の併合解析では，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ-1.8，5.0，2.2，1.6，外国短期固定用量試験では，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ-1.8，4.7，6.5，0.6であった。国内短期投与試験では，心電図測定時の平均投与量が高かった患者で，QTcB間隔の変化量の平均値がやや大きくなったが，外国短期可変用量試験および外国短期固定

用量試験ではそのような傾向は認められなかった。また，国内短期投与試験の併合解析にける最終評価時の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，プラセボ，0 mg/日，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ-1.4，-6.4，-1.3，-4.1，-3.1，外国短期可変用量試験のベンラファキシン ER 投与群の併合解析では，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ-1.6，3.4，-1.9，0.8，外国短期固定用量試験の併合解析では，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ 0.8，3.1，4.4，-3.2 であり，心電図測定時の平均投与量が高かった患者で，QTcF 間隔の変化量の平均値が大きくなる傾向はみられなかった。一方，国内外短期投与試験における QTcB 間隔および QTcF 間隔のカテゴリカル解析で，最終評価時に>450 msec，>480 msec，>500 msec の患者の割合，ベースラインからの変化量が≥30 msec，≥60 msec の患者の割合が，心電図測定時の平均投与量が高かった患者で，高くなる傾向はみられなかった。

国内長期投与試験の併合解析における最終評価時の QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量は，0 mg/日，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ 25.7，-2.8，2.6，2.7，外国長期投与試験の併合解析では，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日，>225 mg/日でそれぞれ 2.7，8.9，2.8，11.9 であった。また，国内長期投与試験の併合解析における最終評価時の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，0 mg/日，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ 15.0，-3.7，0.9，-1.4，外国長期投与試験の併合解析では，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日，>225 mg/日でそれぞれ 1.3，7.5，-0.9，18.8 であった。なお，外国長期投与試験の併合解析における 225 mg/日の QTcF 間隔のデータは 1 例からしか得られなかったため，検討は行わなかった。一方，国内外長期投与試験における QTcB 間隔および QTcF 間隔のカテゴリカル解析で, 最終評価時に>450 msec, >480 msec, >500 msec の患者の割合，ベースラインからの変化量が≥30 msec および≥60 msec の患者の割合は，>225 mg/日の QTcB 間隔のカテゴリカル解析を除き，心電図測定時の平均投与量に依存的に高くなる傾向はみられなかった。このように，外国長期投与試験の併合解析における QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量が心電図測定時の平均投与量が>225 mg/日で大きくなる傾向や，QTcB 間隔のカテゴリカル解析で患者の割合が>225 mg/日で高くなる傾向がみられたが，QTcB 間隔の値は心拍数の影響を受けやすいこと, ベンラファキシン ER の 225 mg/日を超える用量では心拍数が増加する可能性が高いことを考慮すると，>225 mg/日における QTcB 間隔の結果は，心拍数の変化も原因の可能性の一つと考えられた。

国内外短期および国内外長期投与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 の投与量が高くなっても，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。

Table 117. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
220-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
816-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	9	-2.4	-24.0	-18.0	-2.0	5.0	30.0
0< ≤75 mg/日	320	-8.6	-77.0	-23.0	-9.0	5.0	64.0
75< ≤150 mg/日	133	-20.5	-72.0	-37.0	-22.0	-4.0	40.0
150< ≤225 mg/日							
ミルナシプラン	120	-30.5	-132.0	-49.0	-32.5	-8.5	54.0
817-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	2	0.5	-4.0	-4.0	0.5	5.0	5.0
0< ≤75 mg/日	57	-4.9	-158.0	-17.0	-4.0	10.0	70.0
75< ≤150 mg/日	37	-15.6	-83.0	-33.0	-18.0	2.0	51.0
150< ≤225 mg/日							
B2411263							
プラセボ	180	-6.6	-69.0	-21.0	-8.5	8.0	75.0
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	9	-4.0	-32.0	-10.0	2.0	4.0	10.0
0< ≤75 mg/日	179	-9.8	-72.0	-24.0	-12.0	6.0	54.0
75< ≤150 mg/日	19	-18.2	-49.0	-35.0	-27.0	-5.0	19.0
150< ≤225 mg/日	141	-19.7	-87.0	-35.0	-20.0	-5.0	52.0
国内短期投与試験併合							
プラセボ	180	-6.6	-69.0	-21.0	-8.5	8.0	75.0
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	20	-2.9	-32.0	-14.5	-1.0	5.0	30.0
0< ≤75 mg/日	556	-8.6	-158.0	-23.0	-10.0	6.0	70.0
75< ≤150 mg/日	189	-19.3	-83.0	-35.0	-21.0	-1.0	51.0
150< ≤225 mg/日	141	-19.7	-87.0	-35.0	-20.0	-5.0	52.0
ミルナシプラン	120	-30.5	-132.0	-49.0	-32.5	-8.5	54.0

Table 117. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTcB間隔（msec）							
220-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	13	3.6	-57.0	-7.0	-3.0	20.0	51.0
0< ≤75 mg/日	199	0.5	-80.0	-10.0	1.0	11.0	63.0
75< ≤150 mg/日	85	-0.6	-47.0	-14.0	0.0	13.0	44.0
150< ≤225 mg/日							
816-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	9	-4.9	-56.4	-17.2	3.1	12.8	21.8
0< ≤75 mg/日	314	3.1	-82.8	-16.9	5.3	20.5	90.1
75< ≤150 mg/日	130	5.1	-71.0	-13.3	4.4	22.3	80.4
150< ≤225 mg/日							
ミルナシプラン	117	4.0	-87.7	-15.0	2.4	23.8	98.7
817-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	2	-3.2	-19.9	-19.9	-3.2	13.4	13.4
0< ≤75 mg/日	50	-5.8	-222.0	-20.0	3.5	14.2	87.9
75< ≤150 mg/日	36	-0.9	-75.6	-14.3	3.0	18.6	55.1
150< ≤225 mg/日							
B2411263							
プラセボ	180	1.4	-59.0	-9.0	0.5	14.0	51.0
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	9	-13.0	-46.0	-28.0	-5.0	-2.0	13.0
0< ≤75 mg/日	179	4.3	-60.0	-9.0	4.0	18.0	60.0
75< ≤150 mg/日	19	10.8	-12.0	2.0	11.0	17.0	57.0
150< ≤225 mg/日	141	5.5	-56.0	-5.0	6.0	17.0	53.0
国内短期投与試験併合							
プラセボ	180	1.4	-59.0	-9.0	0.5	14.0	51.0
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	33	-3.6	-57.0	-16.0	-3.0	13.0	51.0
0< ≤75 mg/日	742	2.1	-222.0	-13.0	3.0	17.0	90.1
75< ≤150 mg/日	270	2.9	-75.6	-12.2	3.4	17.0	80.4
150< ≤225 mg/日	141	5.5	-56.0	-5.0	6.0	17.0	53.0
ミルナシプラン	117	4.0	-87.7	-15.0	2.4	23.8	98.7

Table 117. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTcF間隔（msec）							
220-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
816-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	9	-4.0	-43.2	-12.9	0.1	8.5	15.5
0< ≤75 mg/日	314	-1.1	-75.1	-15.8	-0.7	14.9	63.5
75< ≤150 mg/日	130	-4.3	-67.1	-17.4	-4.3	7.5	53.7
150< ≤225 mg/日							
ミルナシプラン	117	-8.7	-103.7	-25.7	-8.6	8.3	68.8
817-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	2	-1.9	-10.9	-10.9	-1.9	7.0	7.0
0< ≤75 mg/日	50	-5.4	-199.1	-16.5	-3.8	11.3	53.5
75< ≤150 mg/日	36	-6.0	-73.3	-17.2	-4.3	10.5	39.2
150< ≤225 mg/日							
B2411263							
プラセボ	180	-1.4	-62.0	-11.0	-2.0	8.0	39.0
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	9	-9.8	-33.0	-18.0	-7.0	0.0	9.0
0< ≤75 mg/日	179	-0.6	-40.0	-12.0	-1.0	10.0	38.0
75< ≤150 mg/日	19	0.8	-20.0	-10.0	0.0	12.0	26.0
150< ≤225 mg/日	141	-3.1	-40.0	-13.0	-2.0	7.0	38.0
国内短期投与試験併合							
プラセボ	180	-1.4	-62.0	-11.0	-2.0	8.0	39.0
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	20	-6.4	-43.2	-16.5	-1.0	6.0	15.5
0< ≤75 mg/日	543	-1.3	-199.1	-14.0	-1.0	12.5	63.5
75< ≤150 mg/日	185	-4.1	-73.3	-16.5	-4.1	9.4	53.7
150< ≤225 mg/日	141	-3.1	-40.0	-13.0	-2.0	7.0	38.0
ミルナシプラン	117	-8.7	-103.7	-25.7	-8.6	8.3	68.8

引用：p15.1.1 and p15.1.2
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した
b: ベンラファキシン最終投与後，1週間以上あとに最終検査を実施した

Table 118. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QT間隔（msec）						
220-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
816-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	9	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	1/9 (11.1)	0/9 (0.0)
0< ≤75 mg/日	320	3/320 (0.9)	0/320 (0.0)	0/320 (0.0)	11/320 (3.4)	1/320 (0.3)
75< ≤150 mg/日	133	3/133 (2.3)	0/133 (0.0)	0/133 (0.0)	5/133 (3.8)	0/133 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
ミルナシプラン	120	0/120 (0.0)	0/120 (0.0)	0/120 (0.0)	2/120 (1.7)	0/120 (0.0)
817-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)
0< ≤75 mg/日	57	2/57 (3.5)	0/57 (0.0)	0/57 (0.0)	2/57 (3.5)	2/57 (3.5)
75< ≤150 mg/日	37	0/37 (0.0)	0/37 (0.0)	0/37 (0.0)	3/37 (8.1)	0/37 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
B2411263						
プラセボ	180	12/180 (6.7)	4/180 (2.2)	0/180 (0.0)	9/180 (5.0)	3/180 (1.7)
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	9	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
0< ≤75 mg/日	179	3/179 (1.7)	0/179 (0.0)	0/179 (0.0)	8/179 (4.5)	0/179 (0.0)
75< ≤150 mg/日	19	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)
150< ≤225 mg/日	141	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	2/141 (1.4)	0/141 (0.0)
国内短期投与試験併合						
プラセボ	180	12/180 (6.7)	4/180 (2.2)	0/180 (0.0)	9/180 (5.0)	3/180 (1.7)
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	20	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)
0< ≤75 mg/日	556	8/556 (1.4)	0/556 (0.0)	0/556 (0.0)	21/556 (3.8)	3/556 (0.5)
75< ≤150 mg/日	189	3/189 (1.6)	0/189 (0.0)	0/189 (0.0)	8/189 (4.2)	0/189 (0.0)
150< ≤225 mg/日	141	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	2/141 (1.4)	0/141 (0.0)
ミルナシプラン	120	0/120 (0.0)	0/120 (0.0)	0/120 (0.0)	2/120 (1.7)	0/120 (0.0)

Table 118. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QTcB間隔（msec）						
220-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	13	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	2/13 (15.4)	0/13 (0.0)
0< ≤75 mg/日	199	2/199 (1.0)	0/199 (0.0)	0/199 (0.0)	8/199 (4.0)	1/199 (0.5)
75< ≤150 mg/日	85	0/85 (0.0)	0/85 (0.0)	0/85 (0.0)	5/85 (5.9)	0/85 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
816-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	9	1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
0< ≤75 mg/日	314	59/314 (18.8)	13/314 (4.1)	4/314 (1.3)	42/314 (13.4)	10/314 (3.2)
75< ≤150 mg/日	130	32/130 (24.6)	8/130 (6.2)	2/130 (1.5)	20/130 (15.4)	3/130 (2.3)
150< ≤225 mg/日						
ミルナシプラン	117	28/117 (23.9)	8/117 (6.8)	3/117 (2.6)	16/117 (13.7)	5/117 (4.3)
817-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)
0< ≤75 mg/日	50	12/50 (24.0)	1/50 (2.0)	1/50 (2.0)	2/50 (4.0)	2/50 (4.0)
75< ≤150 mg/日	36	13/36 (36.1)	4/36 (11.1)	0/36 (0.0)	4/36 (11.1)	0/36 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
B2411263						
プラセボ	180	14/180 (7.8)	1/180 (0.6)	0/180 (0.0)	8/180 (4.4)	0/180 (0.0)
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	9	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
0< ≤75 mg/日	179	24/179 (13.4)	2/179 (1.1)	0/179 (0.0)	14/179 (7.8)	1/179 (0.6)
75< ≤150 mg/日	19	4/19 (21.1)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	1/19 (5.3)	0/19 (0.0)
150< ≤225 mg/日	141	8/141 (5.7)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	14/141 (9.9)	0/141 (0.0)
国内短期投与試験併合						
プラセボ	180	14/180 (7.8)	1/180 (0.6)	0/180 (0.0)	8/180 (4.4)	0/180 (0.0)
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	33	1/33 (3.0)	0/33 (0.0)	0/33 (0.0)	2/33 (6.1)	0/33 (0.0)
0< ≤75 mg/日	742	97/742 (13.1)	16/742 (2.2)	5/742 (0.7)	66/742 (8.9)	14/742 (1.9)
75< ≤150 mg/日	270	49/270 (18.1)	12/270 (4.4)	2/270 (0.7)	30/270 (11.1)	3/270 (1.1)
150< ≤225 mg/日	141	8/141 (5.7)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	14/141 (9.9)	0/141 (0.0)
ミルナシプラン	117	28/117 (23.9)	8/117 (6.8)	3/117 (2.6)	16/117 (13.7)	5/117 (4.3)

Table 118. 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QTcF間隔（msec）						
220-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
816-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	9	1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
0< ≤75 mg/日	314	18/314 (5.7)	1/314 (0.3)	1/314 (0.3)	21/314 (6.7)	2/314 (0.6)
75< ≤150 mg/日	130	6/130 (4.6)	3/130 (2.3)	0/130 (0.0)	7/130 (5.4)	0/130 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
ミルナシプラン	117	7/117 (6.0)	0/117 (0.0)	0/117 (0.0)	7/117 (6.0)	1/117 (0.9)
817-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)
0< ≤75 mg/日	50	2/50 (4.0)	1/50 (2.0)	0/50 (0.0)	4/50 (8.0)	0/50 (0.0)
75< ≤150 mg/日	36	5/36 (13.9)	0/36 (0.0)	0/36 (0.0)	4/36 (11.1)	0/36 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
B2411263						
プラセボ	180	8/180 (4.4)	1/180 (0.6)	0/180 (0.0)	7/180 (3.9)	0/180 (0.0)
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	9	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
0< ≤75 mg/日	179	4/179 (2.2)	1/179 (0.6)	0/179 (0.0)	3/179 (1.7)	0/179 (0.0)
75< ≤150 mg/日	19	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)
150< ≤225 mg/日	141	3/141 (2.1)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	1/141 (0.7)	0/141 (0.0)
国内短期投与試験併合						
プラセボ	180	8/180 (4.4)	1/180 (0.6)	0/180 (0.0)	7/180 (3.9)	0/180 (0.0)
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	20	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
0< ≤75 mg/日	543	24/543 (4.4)	3/543 (0.6)	1/543 (0.2)	28/543 (5.2)	2/543 (0.4)
75< ≤150 mg/日	185	11/185 (5.9)	3/185 (1.6)	0/185 (0.0)	11/185 (5.9)	0/185 (0.0)
150< ≤225 mg/日	141	3/141 (2.1)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	1/141 (0.7)	0/141 (0.0)
ミルナシプラン	117	7/117 (6.0)	0/117 (0.0)	0/117 (0.0)	7/117 (6.0)	1/117 (0.9)

引用：p15.1.1 and p15.1.2
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した
b: ベンラファキシン最終投与後，1週間以上あとに最終検査を実施した

Table 119. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
208-US							
プラセボ	74	-6.6	-104.0	-24.0	0.0	16.0	40.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	15	3.5	-60.0	-20.0	10.0	20.0	40.0
75< ≤150 mg/日	63	-11.7	-80.0	-32.0	-12.0	0.0	60.0
150< ≤225 mg/日							
ベンラファキシンIR							
0< ≤75 mg/日	28	-13.1	-80.0	-30.0	-10.0	2.0	40.0
75< ≤150 mg/日	41	-5.5	-108.0	-16.0	0.0	8.0	48.0
150< ≤225 mg/日							
209-US							
プラセボ							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
211-US							
プラセボ							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
Fluoxetine							
360-CA							
プラセボ	93	0.3	-93.0	-10.0	0.0	12.0	100.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	37	-5.4	-80.0	-20.0	0.0	8.0	68.0
75< ≤150 mg/日	41	-6.5	-52.0	-21.0	-8.0	4.0	44.0
150< ≤225 mg/日	23	0.9	-52.0	-20.0	0.0	10.0	100.0
Fluoxetine	98	5.9	-80.0	-8.0	3.5	20.0	120.0
外国短期可変用量試験併合							
プラセボ	167	-2.7	-104.0	-20.0	0.0	14.0	100.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	52	-2.8	-80.0	-20.0	0.0	14.5	68.0
75< ≤150 mg/日	104	-9.7	-80.0	-28.0	-10.0	0.0	60.0
150< ≤225 mg/日	23	0.9	-52.0	-20.0	0.0	10.0	100.0
ベンラファキシンIR							
0< ≤75 mg/日	28	-13.1	-80.0	-30.0	-10.0	2.0	40.0
75< ≤150 mg/日	41	-5.5	-108.0	-16.0	0.0	8.0	48.0
150< ≤225 mg/日							
Fluoxetine	98	5.9	-80.0	-8.0	3.5	20.0	120.0

Table 119. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTcB間隔（msec）							
208-US							
プラセボ	74	2.8	-43.1	-14.0	1.1	16.2	58.4
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	15	18.0	-13.2	1.3	20.5	31.7	51.9
75< ≤150 mg/日	63	6.6	-52.8	-10.1	4.1	17.2	74.2
150< ≤225 mg/日							
ベンラファキシンIR							
0< ≤75 mg/日	28	-5.6	-62.5	-18.4	-5.2	10.6	23.5
75< ≤150 mg/日	41	-2.3	-55.9	-19.6	-4.4	18.6	41.5
150< ≤225 mg/日							
209-US							
プラセボ	88	-5.3	-66.0	-18.5	-4.0	8.0	31.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	13	1.8	-37.0	-19.0	0.0	24.0	45.0
75< ≤150 mg/日	25	7.2	-19.0	0.0	7.0	15.0	43.0
150< ≤225 mg/日	42	-1.5	-46.0	-15.0	-3.0	10.0	48.0
211-US							
プラセボ	87	0.2	-80.0	-12.0	0.0	11.0	90.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	12	2.4	-18.0	-11.5	0.0	6.5	39.0
75< ≤150 mg/日	32	-2.1	-60.0	-13.5	0.0	12.5	40.0
150< ≤225 mg/日	42	5.4	-60.0	-10.0	4.5	20.0	57.0
Fluoxetine	88	6.7	-90.0	-5.5	9.5	20.0	68.0
360-CA							
プラセボ	93	-4.0	-83.3	-19.1	-1.5	11.7	69.8
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	35	1.6	-91.0	-8.4	0.4	18.6	65.2
75< ≤150 mg/日	41	-4.4	-46.4	-21.5	-3.5	11.0	69.9
150< ≤225 mg/日	23	0.6	-41.8	-19.2	-2.7	12.1	78.6
Fluoxetine	97	2.5	-82.0	-15.5	3.1	14.7	91.5
外国短期可変用量試験併合							
プラセボ	342	-1.8	-83.3	-16.0	0.0	11.0	90.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	75	5.0	-91.0	-10.0	2.2	24.0	65.2
75< ≤150 mg/日	161	2.2	-60.0	-11.0	1.6	14.7	74.2
150< ≤225 mg/日	107	1.6	-60.0	-13.0	0.0	17.3	78.6
ベンラファキシンIR							
0< ≤75 mg/日	28	-5.6	-62.5	-18.4	-5.2	10.6	23.5
75< ≤150 mg/日	41	-2.3	-55.9	-19.6	-4.4	18.6	41.5
150< ≤225 mg/日							
Fluoxetine	185	4.5	-90.0	-8.0	7.0	17.5	91.5

Table 119. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTcF間隔（msec）							
208-US							
プラセボ	74	-0.4	-61.3	-14.0	0.2	12.2	41.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	15	12.9	-24.1	-5.1	13.7	27.1	47.7
75< ≤150 mg/日	63	0.2	-62.1	-10.3	-0.5	12.3	61.7
150< ≤225 mg/日							
ベンラファキシンIR							
0< ≤75 mg/日	28	-8.2	-68.9	-15.5	-7.0	4.6	26.1
75< ≤150 mg/日	41	-3.2	-58.4	-11.2	0.0	11.3	29.4
150< ≤225 mg/日							
209-US							
プラセボ							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
211-US							
プラセボ							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
Fluoxetine							
360-CA							
プラセボ	93	-2.6	-82.2	-14.2	0.0	9.7	67.9
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	35	-0.7	-87.3	-6.6	0.0	11.2	43.3
75< ≤150 mg/日	41	-5.1	-42.1	-20.5	-5.8	8.3	59.0
150< ≤225 mg/日	23	0.8	-45.2	-12.8	0.8	8.6	64.9
Fluoxetine	97	3.7	-78.3	-10.4	4.4	17.2	101.0
外国短期可変用量試験併合							
プラセボ	167	-1.6	-82.2	-14.2	0.0	10.9	67.9
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	50	3.4	-87.3	-5.1	3.4	15.3	47.7
75< ≤150 mg/日	104	-1.9	-62.1	-15.7	-2.7	10.8	61.7
150< ≤225 mg/日	23	0.8	-45.2	-12.8	0.8	8.6	64.9
ベンラファキシンIR							
0< ≤75 mg/日	28	-8.2	-68.9	-15.5	-7.0	4.6	26.1
75< ≤150 mg/日	41	-3.2	-58.4	-11.2	0.0	11.3	29.4
150< ≤225 mg/日							
Fluoxetine	97	3.7	-78.3	-10.4	4.4	17.2	101.0

引用：p15.1.1 and p15.1.4
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した

Table 120. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QT間隔（msec）						
208-US						
プラセボ	74	2/74 (2.7)	0/74 (0.0)	0/74 (0.0)	5/74 (6.8)	0/74 (0.0)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	15	0/15 (0.0)	0/15 (0.0)	0/15 (0.0)	3/15 (20.0)	0/15 (0.0)
75< ≤150 mg/日	63	1/63 (1.6)	0/63 (0.0)	0/63 (0.0)	4/63 (6.3)	1/63 (1.6)
150< ≤225 mg/日						
ベンラファキシンIR						
0< ≤75 mg/日	28	1/28 (3.6)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	3/28 (10.7)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	1/41 (2.4)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	3/41 (7.3)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
209-US						
プラセボ						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
211-US						
プラセボ						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
Fluoxetine						
360-CA						
プラセボ	93	4/93 (4.3)	0/93 (0.0)	0/93 (0.0)	8/93 (8.6)	1/93 (1.1)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	37	2/37 (5.4)	0/37 (0.0)	0/37 (0.0)	1/37 (2.7)	1/37 (2.7)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	6/41 (14.6)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日	23	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	2/23 (8.7)	1/23 (4.3)
Fluoxetine	98	0/98 (0.0)	0/98 (0.0)	0/98 (0.0)	17/98 (17.3)	1/98 (1.0)
外国短期可変用量試験併合						
プラセボ	167	6/167 (3.6)	0/167 (0.0)	0/167 (0.0)	13/167 (7.8)	1/167 (0.6)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	52	2/52 (3.8)	0/52 (0.0)	0/52 (0.0)	4/52 (7.7)	1/52 (1.9)
75< ≤150 mg/日	104	1/104 (1.0)	0/104 (0.0)	0/104 (0.0)	10/104 (9.6)	1/104 (1.0)
150< ≤225 mg/日	23	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	2/23 (8.7)	1/23 (4.3)
ベンラファキシンIR						
0< ≤75 mg/日	28	1/28 (3.6)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	3/28 (10.7)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	1/41 (2.4)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	3/41 (7.3)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
Fluoxetine	98	0/98 (0.0)	0/98 (0.0)	0/98 (0.0)	17/98 (17.3)	1/98 (1.0)

Table 120. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QTcB間隔（msec）						
208-US						
プラセボ	74	6/74 (8.1)	0/74 (0.0)	0/74 (0.0)	8/74 (10.8)	0/74 (0.0)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	15	2/15 (13.3)	0/15 (0.0)	0/15 (0.0)	5/15 (33.3)	0/15 (0.0)
75< ≤150 mg/日	63	5/63 (7.9)	1/63 (1.6)	0/63 (0.0)	7/63 (11.1)	1/63 (1.6)
150< ≤225 mg/日						
ベンラファキシンIR						
0< ≤75 mg/日	28	2/28 (7.1)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	4/41 (9.8)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
209-US						
プラセボ	88	1/88 (1.1)	0/88 (0.0)	0/88 (0.0)	2/88 (2.3)	0/88 (0.0)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	13	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	2/13 (15.4)	0/13 (0.0)
75< ≤150 mg/日	25	0/25 (0.0)	0/25 (0.0)	0/25 (0.0)	1/25 (4.0)	0/25 (0.0)
150< ≤225 mg/日	42	2/42 (4.8)	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)	6/42 (14.3)	0/42 (0.0)
211-US						
プラセボ	87	0/87 (0.0)	1/87 (1.1)	0/87 (0.0)	6/87 (6.9)	3/87 (3.4)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)	2/12 (16.7)	0/12 (0.0)
75< ≤150 mg/日	32	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	3/32 (9.4)	0/32 (0.0)
150< ≤225 mg/日	42	1/42 (2.4)	2/42 (4.8)	0/42 (0.0)	7/42 (16.7)	0/42 (0.0)
Fluoxetine	88	5/88 (5.7)	0/88 (0.0)	0/88 (0.0)	10/88 (11.4)	1/88 (1.1)
360-CA						
プラセボ	93	1/93 (1.1)	0/93 (0.0)	0/93 (0.0)	7/93 (7.5)	1/93 (1.1)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	35	0/35 (0.0)	2/35 (5.7)	0/35 (0.0)	4/35 (11.4)	1/35 (2.9)
75< ≤150 mg/日	41	2/41 (4.9)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	1/41 (2.4)	1/41 (2.4)
150< ≤225 mg/日	23	4/23 (17.4)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	1/23 (4.3)
Fluoxetine	97	1/97 (1.0)	0/97 (0.0)	0/97 (0.0)	8/97 (8.2)	4/97 (4.1)
外国短期可変用量試験併合						
プラセボ	342	8/342 (2.3)	1/342 (0.3)	0/342 (0.0)	23/342 (6.7)	4/342 (1.2)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	75	2/75 (2.7)	2/75 (2.7)	0/75 (0.0)	13/75 (17.3)	1/75 (1.3)
75< ≤150 mg/日	161	8/161 (5.0)	1/161 (0.6)	0/161 (0.0)	12/161 (7.5)	2/161 (1.2)
150< ≤225 mg/日	107	7/107 (6.5)	3/107 (2.8)	0/107 (0.0)	14/107 (13.1)	1/107 (0.9)
ベンラファキシンIR						
0< ≤75 mg/日	28	2/28 (7.1)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	4/41 (9.8)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
Fluoxetine	185	6/185 (3.2)	0/185 (0.0)	0/185 (0.0)	18/185 (9.7)	5/185 (2.7)

Table 120. 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QTcF間隔（msec）						
208-US						
プラセボ	74	0/74 (0.0)	0/74 (0.0)	0/74 (0.0)	5/74 (6.8)	0/74 (0.0)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	15	0/15 (0.0)	0/15 (0.0)	0/15 (0.0)	3/15 (20.0)	0/15 (0.0)
75< ≤150 mg/日	63	2/63 (3.2)	0/63 (0.0)	0/63 (0.0)	4/63 (6.3)	1/63 (1.6)
150< ≤225 mg/日						
ベンラファキシンIR						
0< ≤75 mg/日	28	1/28 (3.6)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
209-US						
プラセボ						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
211-US						
プラセボ						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
Fluoxetine						
360-CA						
プラセボ	93	0/93 (0.0)	0/93 (0.0)	0/93 (0.0)	4/93 (4.3)	1/93 (1.1)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	35	2/35 (5.7)	0/35 (0.0)	0/35 (0.0)	4/35 (11.4)	0/35 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	1/41 (2.4)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日	23	1/23 (4.3)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	1/23 (4.3)
Fluoxetine	97	0/97 (0.0)	0/97 (0.0)	0/97 (0.0)	8/97 (8.2)	1/97 (1.0)
外国短期可変用量試験併合						
プラセボ	167	0/167 (0.0)	0/167 (0.0)	0/167 (0.0)	9/167 (5.4)	1/167 (0.6)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	50	2/50 (4.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	7/50 (14.0)	0/50 (0.0)
75< ≤150 mg/日	104	2/104 (1.9)	0/104 (0.0)	0/104 (0.0)	5/104 (4.8)	1/104 (1.0)
150< ≤225 mg/日	23	1/23 (4.3)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	1/23 (4.3)
ベンラファキシンIR						
0< ≤75 mg/日	28	1/28 (3.6)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
Fluoxetine	97	0/97 (0.0)	0/97 (0.0)	0/97 (0.0)	8/97 (8.2)	1/97 (1.0)

引用：p15.1.1 and p15.1.4
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した

Table 121. 外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
367-EU							
プラセボ	64	5.1	-100.0	-20.0	0.0	20.0	218.0
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	71	-0.1	-100.0	-30.0	0.0	19.0	328.0
75< ≤150 mg/日	56	0.5	-120.0	-20.0	0.0	20.0	164.0
150< ≤225 mg/日	2	-10.0	-40.0	-40.0	-10.0	20.0	20.0
パロキセチン	55	4.3	-168.0	-10.0	0.0	26.0	96.0
QTcB間隔（msec）							
367-EU							
プラセボ	64	-1.8	-153.2	-25.5	-4.4	19.2	200.9
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	71	4.7	-82.2	-26.5	-0.2	19.0	331.5
75< ≤150 mg/日	56	6.5	-85.7	-15.3	4.9	26.9	191.8
150< ≤225 mg/日	2	0.6	-43.2	-43.2	0.6	44.4	44.4
パロキセチン	55	-6.9	-229.3	-27.0	3.6	19.9	73.5
QTcF間隔（msec）							
367-EU							
プラセボ	64	0.8	-133.7	-21.6	-2.3	20.0	206.6
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	71	3.1	-88.7	-21.3	0.0	17.2	327.1
75< ≤150 mg/日	56	4.4	-73.6	-10.0	6.0	17.2	182.2
150< ≤225 mg/日	2	-3.2	-42.1	-42.1	-3.2	35.7	35.7
パロキセチン	55	-2.9	-207.1	-17.2	4.5	20.8	68.9

引用：p15.1.1
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した

Table 122. 外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QT間隔（msec）						
367-EU						
プラセボ	64	0/64 (0.0)	0/64 (0.0)	0/64 (0.0)	7/64 (10.9)	6/64 (9.4)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	71	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	1/71 (1.4)	7/71 (9.9)	3/71 (4.2)
75< ≤150 mg/日	56	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)	4/56 (7.1)	4/56 (7.1)
150< ≤225 mg/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)
パロキセチン	55	0/55 (0.0)	0/55 (0.0)	0/55 (0.0)	8/55 (14.5)	5/55 (9.1)
QTcB間隔（msec）						
367-EU						
プラセボ	64	0/64 (0.0)	2/64 (3.1)	0/64 (0.0)	3/64 (4.7)	4/64 (6.3)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	71	7/71 (9.9)	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	9/71 (12.7)	2/71 (2.8)
75< ≤150 mg/日	56	3/56 (5.4)	3/56 (5.4)	0/56 (0.0)	8/56 (14.3)	4/56 (7.1)
150< ≤225 mg/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)
パロキセチン	55	3/55 (5.5)	0/55 (0.0)	1/55 (1.8)	6/55 (10.9)	3/55 (5.5)
QTcF間隔（msec）						
367-EU						
プラセボ	64	2/64 (3.1)	0/64 (0.0)	0/64 (0.0)	3/64 (4.7)	4/64 (6.3)
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	71	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	1/71 (1.4)	6/71 (8.5)	2/71 (2.8)
75< ≤150 mg/日	56	2/56 (3.6)	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)	5/56 (8.9)	2/56 (3.6)
150< ≤225 mg/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)
パロキセチン	55	1/55 (1.8)	1/55 (1.8)	0/55 (0.0)	5/55 (9.1)	2/55 (3.6)

引用：p15.1.1
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した

Table 123. 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
818-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	10	2.0	-40.0	-20.0	6.5	17.0	46.0
0< ≤75 mg/日	126	0.9	-53.0	-16.0	-2.0	17.0	76.0
75< ≤150 mg/日	110	-3.1	-77.0	-23.0	1.0	15.0	44.0
150< ≤225 mg/日							
B2411264							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	2	-14.0	-50.0	-50.0	-14.0	22.0	22.0
0< ≤75 mg/日	7	-20.7	-70.0	-18.0	-16.0	-10.0	-1.0
75< ≤150 mg/日	8	-5.1	-53.0	-23.5	-5.5	17.5	35.0
150< ≤225 mg/日	32	-9.2	-50.0	-23.0	-12.0	1.5	59.0
国内長期投与試験併合							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	12	-0.7	-50.0	-28.0	6.5	19.5	46.0
0< ≤75 mg/日	133	-0.2	-70.0	-16.0	-3.0	15.0	76.0
75< ≤150 mg/日	118	-3.2	-77.0	-23.0	1.0	15.0	44.0
150< ≤225 mg/日	32	-9.2	-50.0	-23.0	-12.0	1.5	59.0
QTcB間隔（msec）							
818-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	3	13.5	-8.4	-8.4	18.7	30.1	30.1
0< ≤75 mg/日	58	-2.7	-101.4	-22.7	-4.5	21.8	96.0
75< ≤150 mg/日	57	2.3	-72.7	-15.0	4.2	18.6	75.2
150< ≤225 mg/日							
B2411264							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	2	44.0	29.0	29.0	44.0	59.0	59.0
0< ≤75 mg/日	7	-3.9	-41.0	-21.0	2.0	10.0	23.0
75< ≤150 mg/日	8	4.8	-17.0	-4.0	1.0	16.0	29.0
150< ≤225 mg/日	32	2.7	-29.0	-13.0	2.5	15.0	41.0
国内長期投与試験併合							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	5	25.7	-8.4	18.7	29.0	30.1	59.0
0< ≤75 mg/日	65	-2.8	-101.4	-22.5	-4.2	17.5	96.0
75< ≤150 mg/日	65	2.6	-72.7	-14.8	2.2	18.6	75.2
150< ≤225 mg/日	32	2.7	-29.0	-13.0	2.5	15.0	41.0

Table 123. 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTcF間隔（msec）							
818-JA							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	3	9.0	-12.8	-12.8	14.5	25.3	25.3
0< ≤75 mg/日	58	-3.0	-83.9	-19.6	-3.1	15.2	67.9
75< ≤150 mg/日	57	0.9	-58.6	-12.3	3.6	15.1	60.9
150< ≤225 mg/日							
B2411264							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	2	24.0	2.0	2.0	24.0	46.0	46.0
0< ≤75 mg/日	7	-10.0	-51.0	-15.0	-5.0	1.0	12.0
75< ≤150 mg/日	8	1.1	-10.0	-3.5	2.0	5.5	11.0
150< ≤225 mg/日	32	-1.4	-26.0	-11.5	-3.5	7.5	33.0
国内長期投与試験併合							
ベンラファキシンER							
0 mg[b]/日	5	15.0	-12.8	2.0	14.5	25.3	46.0
0< ≤75 mg/日	65	-3.7	-83.9	-19.4	-3.1	12.0	67.9
75< ≤150 mg/日	65	0.9	-58.6	-10.9	3.2	12.6	60.9
150< ≤225 mg/日	32	-1.4	-26.0	-11.5	-3.5	7.5	33.0

引用：p15.1.1 and p15.1.3
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した
b: ベンラファキシン最終投与後，1週間以上あとに最終検査を実施した

Table 124. 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QT間隔（msec）						
818-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	10	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)	1/10 (10.0)	0/10 (0.0)
0< ≤75 mg/日	126	0/126 (0.0)	0/126 (0.0)	0/126 (0.0)	11/126 (8.7)	4/126 (3.2)
75< ≤150 mg/日	110	1/110 (0.9)	0/110 (0.0)	0/110 (0.0)	9/110 (8.2)	0/110 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
B2411264						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)
0< ≤75 mg/日	7	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)
75< ≤150 mg/日	8	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	0/8 (0.0)
150< ≤225 mg/日	32	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)
国内長期投与試験併合						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)	1/12 (8.3)	0/12 (0.0)
0< ≤75 mg/日	133	0/133 (0.0)	0/133 (0.0)	0/133 (0.0)	11/133 (8.3)	4/133 (3.0)
75< ≤150 mg/日	118	1/118 (0.8)	0/118 (0.0)	0/118 (0.0)	10/118 (8.5)	0/118 (0.0)
150< ≤225 mg/日	32	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)
QTcB間隔（msec）						
818-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	3	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	1/3 (33.3)	0/3 (0.0)
0< ≤75 mg/日	58	12/58 (20.7)	1/58 (1.7)	1/58 (1.7)	8/58 (13.8)	3/58 (5.2)
75< ≤150 mg/日	57	10/57 (17.5)	3/57 (5.3)	2/57 (3.5)	8/57 (14.0)	2/57 (3.5)
150< ≤225 mg/日						
B2411264						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	2	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)
0< ≤75 mg/日	7	1/7 (14.3)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)
75< ≤150 mg/日	8	3/8 (37.5)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)
150< ≤225 mg/日	32	6/32 (18.8)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)
国内長期投与試験併合						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	5	0/5 (0.0)	1/5 (20.0)	0/5 (0.0)	2/5 (40.0)	0/5 (0.0)
0< ≤75 mg/日	65	13/65 (20.0)	1/65 (1.5)	1/65 (1.5)	8/65 (12.3)	3/65 (4.6)
75< ≤150 mg/日	65	13/65 (20.0)	3/65 (4.6)	2/65 (3.1)	8/65 (12.3)	2/65 (3.1)
150< ≤225 mg/日	32	6/32 (18.8)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)

Table 124. 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QTcF間隔（msec）						
818-JA						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	3	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)
0< ≤75 mg/日	58	4/58 (6.9)	0/58 (0.0)	0/58 (0.0)	7/58 (12.1)	1/58 (1.7)
75< ≤150 mg/日	57	5/57 (8.8)	0/57 (0.0)	0/57 (0.0)	7/57 (12.3)	1/57 (1.8)
150< ≤225 mg/日						
B2411264						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	2	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)
0< ≤75 mg/日	7	1/7 (14.3)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)
75< ≤150 mg/日	8	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)
150< ≤225 mg/日	32	2/32 (6.3)	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)
国内長期投与試験併合						
ベンラファキシンER						
0 mg[b]/日	5	1/5 (20.0)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)	1/5 (20.0)	0/5 (0.0)
0< ≤75 mg/日	65	5/65 (7.7)	0/65 (0.0)	0/65 (0.0)	7/65 (10.8)	1/65 (1.5)
75< ≤150 mg/日	65	5/65 (7.7)	0/65 (0.0)	0/65 (0.0)	7/65 (10.8)	1/65 (1.5)
150< ≤225 mg/日	32	2/32 (6.3)	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)

引用：p15.1.1 and p15.1.3
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した
b: ベンラファキシン最終投与後，1週間以上あとに最終検査を実施した

Table 125. 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
369-US							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
225 mg/日<							
365-EU							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	99	0.2	-100.0	-20.0	0.0	20.0	80.0
75< ≤150 mg/日	78	7.7	-160.0	-20.0	0.0	20.0	140.0
150< ≤225 mg/日							
225 mg/日<	1	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
370-US							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	13	-18.2	-65.0	-40.0	-14.0	0.0	40.0
75< ≤150 mg/日	33	-15.6	-80.0	-30.0	-18.0	0.0	50.0
150< ≤225 mg/日	80	-10.8	-70.0	-25.0	-12.0	10.0	39.0
225 mg/日<							
外国長期投与試験併合							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	112	-1.9	-100.0	-20.0	0.0	20.0	80.0
75< ≤150 mg/日	111	0.7	-160.0	-20.0	0.0	20.0	140.0
150< ≤225 mg/日	80	-10.8	-70.0	-25.0	-12.0	10.0	39.0
225 mg/日<	1	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
QTcB間隔（msec）							
369-US							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	13	-1.7	-35.0	-22.0	-10.0	30.0	55.0
75< ≤150 mg/日	31	0.4	-80.0	-9.0	0.0	14.0	51.0
150< ≤225 mg/日	22	-3.2	-40.0	-20.0	-10.0	10.0	100.0
225 mg/日<	43	11.7	-44.0	-10.0	10.0	30.0	93.0
365-EU							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	98	4.1	-108.8	-11.0	4.9	21.1	108.7
75< ≤150 mg/日	78	14.4	-219.0	-11.5	5.6	45.5	185.7
150< ≤225 mg/日							
225 mg/日<	1	18.3	18.3	18.3	18.3	18.3	18.3
370-US							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	13	-2.8	-53.9	-23.5	3.4	11.0	47.5
75< ≤150 mg/日	33	3.8	-32.8	-9.4	4.9	17.0	49.8
150< ≤225 mg/日	80	4.5	-34.6	-6.7	3.8	17.7	42.2
225 mg/日<							
外国長期投与試験併合							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	124	2.7	-108.8	-12.9	3.7	21.0	108.7
75< ≤150 mg/日	142	8.9	-219.0	-10.0	4.8	21.1	185.7
150< ≤225 mg/日	102	2.8	-40.0	-10.0	2.2	14.3	100.0
225 mg/日<	44	11.9	-44.0	-8.5	10.0	28.0	93.0

Table 125. 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTcF間隔（msec）							
369-US							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日							
75< ≤150 mg/日							
150< ≤225 mg/日							
225 mg/日<							
365-EU							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	98	2.6	-102.2	-8.8	3.4	17.7	94.6
75< ≤150 mg/日	78	11.9	-198.6	-7.2	3.5	30.8	166.4
150< ≤225 mg/日							
225 mg/日<	1	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8
370-US							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	13	-8.2	-48.9	-23.5	-12.3	10.7	26.7
75< ≤150 mg/日	33	-3.0	-48.2	-14.3	-2.2	8.6	35.2
150< ≤225 mg/日	80	-0.9	-36.3	-9.0	-1.9	12.5	40.8
225 mg/日<							
外国長期投与試験併合							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	111	1.3	-102.2	-12.5	2.8	17.7	94.6
75< ≤150 mg/日	111	7.5	-198.6	-11.2	2.0	21.9	166.4
150< ≤225 mg/日	80	-0.9	-36.3	-9.0	-1.9	12.5	40.8
225 mg/日<	1	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8

引用：p15.1.1 and p15.1.6
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した

Table 126. 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QT間隔（msec）						
369-US						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
225 mg/日<						
365-EU						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	99	0/99 (0.0)	0/99 (0.0)	0/99 (0.0)	10/99 (10.1)	4/99 (4.0)
75< ≤150 mg/日	78	0/78 (0.0)	0/78 (0.0)	1/78 (1.3)	9/78 (11.5)	8/78 (10.3)
150< ≤225 mg/日						
225 mg/日<	1	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
370-US						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	13	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	1/13 (7.7)	0/13 (0.0)
75< ≤150 mg/日	33	0/33 (0.0)	0/33 (0.0)	0/33 (0.0)	1/33 (3.0)	0/33 (0.0)
150< ≤225 mg/日	80	1/80 (1.3)	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	4/80 (5.0)	0/80 (0.0)
225 mg/日<						
外国長期投与試験併合						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	112	0/112 (0.0)	0/112 (0.0)	0/112 (0.0)	11/112 (9.8)	4/112 (3.6)
75< ≤150 mg/日	111	0/111 (0.0)	0/111 (0.0)	1/111 (0.9)	10/111 (9.0)	8/111 (7.2)
150< ≤225 mg/日	80	1/80 (1.3)	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	4/80 (5.0)	0/80 (0.0)
225 mg/日<	1	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)

Table 126. 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QTcB間隔（msec）						
369-US						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	13	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	1/13 (7.7)	4/13 (30.8)	0/13 (0.0)
75< ≤150 mg/日	31	2/31 (6.5)	1/31 (3.2)	0/31 (0.0)	3/31 (9.7)	0/31 (0.0)
150< ≤225 mg/日	22	1/22 (4.5)	0/22 (0.0)	0/22 (0.0)	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)
225 mg/日<	43	4/43 (9.3)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	9/43 (20.9)	2/43 (4.7)
365-EU						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	98	8/98 (8.2)	2/98 (2.0)	0/98 (0.0)	8/98 (8.2)	5/98 (5.1)
75< ≤150 mg/日	78	6/78 (7.7)	2/78 (2.6)	0/78 (0.0)	11/78 (14.1)	13/78 (16.7)
150< ≤225 mg/日						
225 mg/日<	1	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
370-US						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	13	1/13 (7.7)	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	2/13 (15.4)	0/13 (0.0)
75< ≤150 mg/日	33	1/33 (3.0)	0/33 (0.0)	0/33 (0.0)	2/33 (6.1)	0/33 (0.0)
150< ≤225 mg/日	80	2/80 (2.5)	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	7/80 (8.8)	0/80 (0.0)
225 mg/日<						
外国長期投与試験併合						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	124	9/124 (7.3)	2/124 (1.6)	1/124 (0.8)	14/124 (11.3)	5/124 (4.0)
75< ≤150 mg/日	142	9/142 (6.3)	3/142 (2.1)	0/142 (0.0)	16/142 (11.3)	13/142 (9.2)
150< ≤225 mg/日	102	3/102 (2.9)	0/102 (0.0)	0/102 (0.0)	8/102 (7.8)	1/102 (1.0)
225 mg/日<	44	4/44 (9.1)	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)	9/44 (20.5)	2/44 (4.5)

Table 126. 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析

試験番号 投与群 投与量[a]	[N]	測定値（msec） >450	 >480	 >500	変化量（msec） ≥30	 ≥60
QTcF間隔（msec）						
369-US						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日						
75< ≤150 mg/日						
150< ≤225 mg/日						
225 mg/日<						
365-EU						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	98	3/98 (3.1)	0/98 (0.0)	0/98 (0.0)	8/98 (8.2)	4/98 (4.1)
75< ≤150 mg/日	78	0/78 (0.0)	0/78 (0.0)	1/78 (1.3)	13/78 (16.7)	8/78 (10.3)
150< ≤225 mg/日						
225 mg/日<	1	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
370-US						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	13	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)
75< ≤150 mg/日	33	1/33 (3.0)	0/33 (0.0)	0/33 (0.0)	2/33 (6.1)	0/33 (0.0)
150< ≤225 mg/日	80	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	2/80 (2.5)	0/80 (0.0)
225 mg/日<						
外国長期投与試験併合						
ベンラファキシンER						
0< ≤75 mg/日	111	3/111 (2.7)	0/111 (0.0)	0/111 (0.0)	8/111 (7.2)	4/111 (3.6)
75< ≤150 mg/日	111	1/111 (0.9)	0/111 (0.0)	1/111 (0.9)	15/111 (13.5)	8/111 (7.2)
150< ≤225 mg/日	80	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	2/80 (2.5)	0/80 (0.0)
225 mg/日<	1	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)

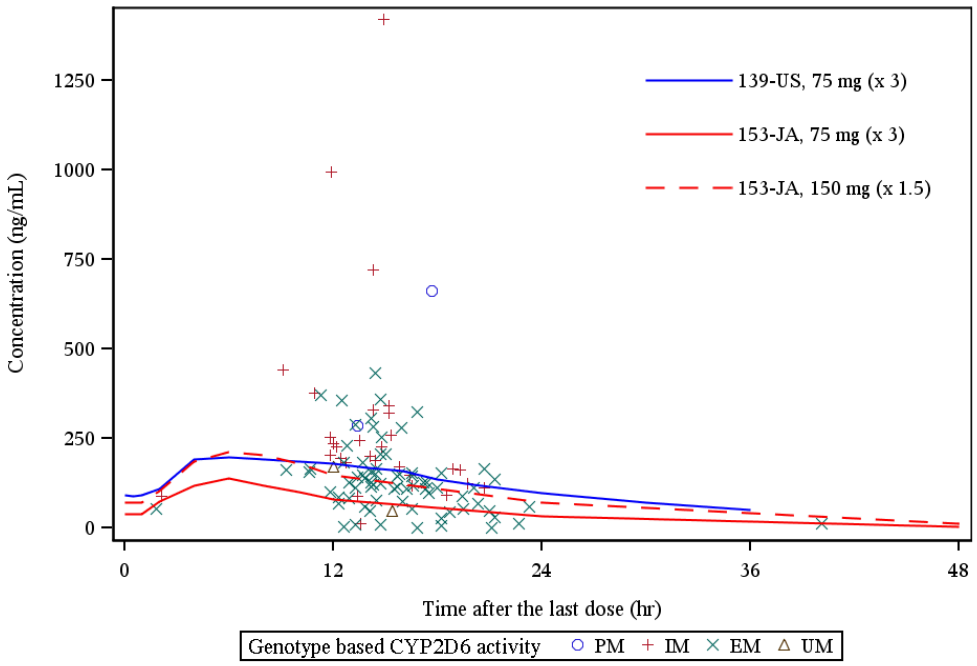
引用：p15.1.1 and p15.1.6
[N]: ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a: ベンラファキシンについては最終検査実施日までの7日間の投与量の平均で区分した

4.1.2.2. 国内外のうつ病患者における血漿中濃度と QT 間隔の関係の検討

国内第 3 相プラセボ対照試験（B2411263 試験：5.3.5.1.3）で観察された本剤 225 mg/日反復投与後の血漿中薬物濃度の分布と国内外の第 1 相反復投与試験（153-JA 試験：5.3.3.1.3 および 139-US 試験：5.3.3.4.1）の平均血漿中濃度を 225 mg/日相当に換算した推移について Figure 53 および Figure 54 に示した。

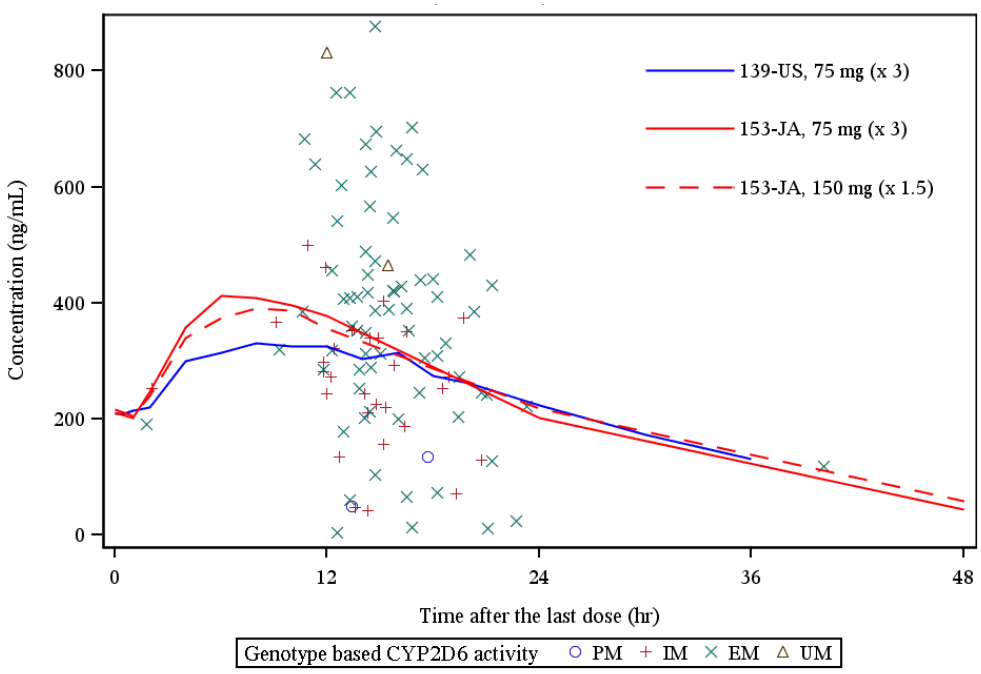
ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度の分布は既存の臨床試験から予測された濃度の周囲にあり，一部の患者でベンラファキシン濃度が高値を示したものの，日本人患者全体として特定の傾向はみられなかった。

Figure 53. ベンラファキシン ER 225 mg 反復投与後の血漿中ベンラファキシン濃度の分布（B2411263 試験）



Artifact ID: 8951436

Figure 54. ベンラファキシン ER 225 mg 反復投与後の血漿中 ODV 濃度の分布 （B2411263 試験）

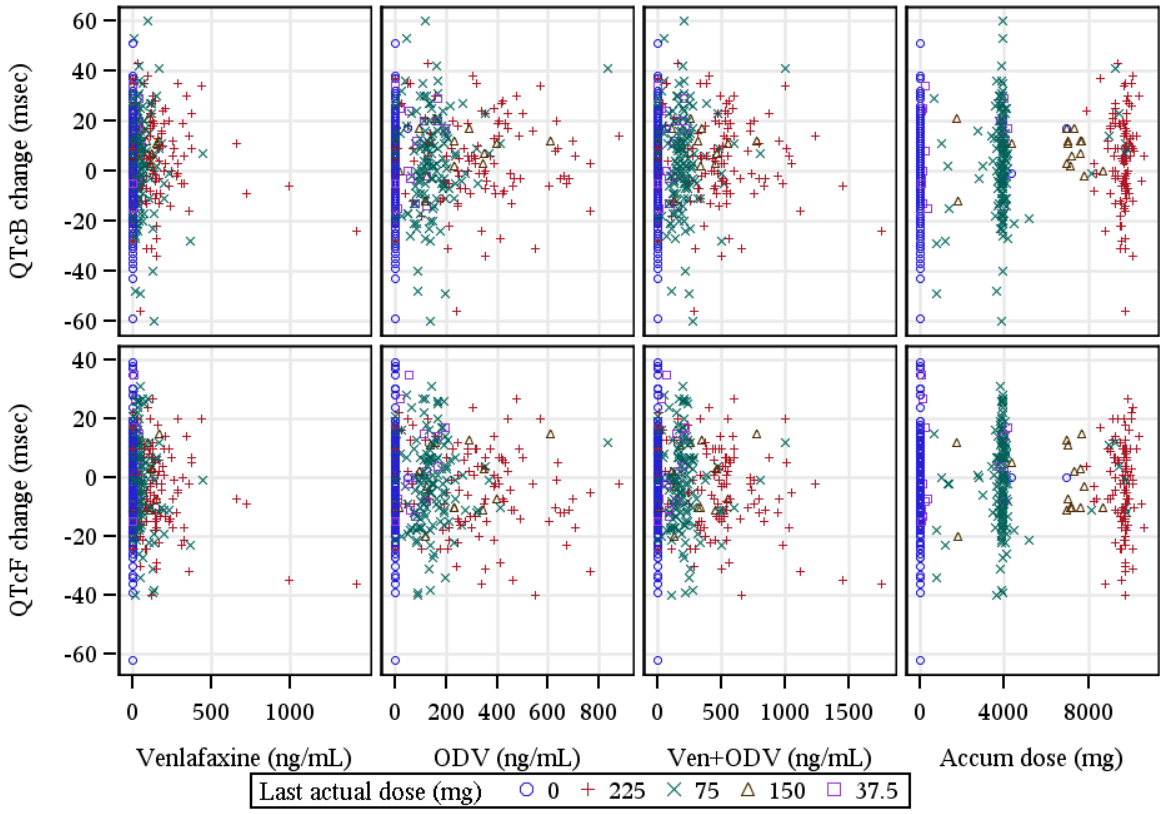


Artifact ID: 8951436

また，B2411263 試験のプラセボ群および実薬投与群において血漿中薬物濃度を測定した患者を対象とし，投与第 8 週における血漿中薬物濃度および累積投与量と QTc 間隔のベースラインからの変化量について探索的に検討した（Figure 55）。

ベンラファキシンと ODV の濃度，それらの和，累積投与量のいずれにおいても，QTc 間隔の変化量は，プラセボ群と実薬投与群でほぼ同じ範囲に分布しており，明確な関連は認められなかった。この結果から，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。

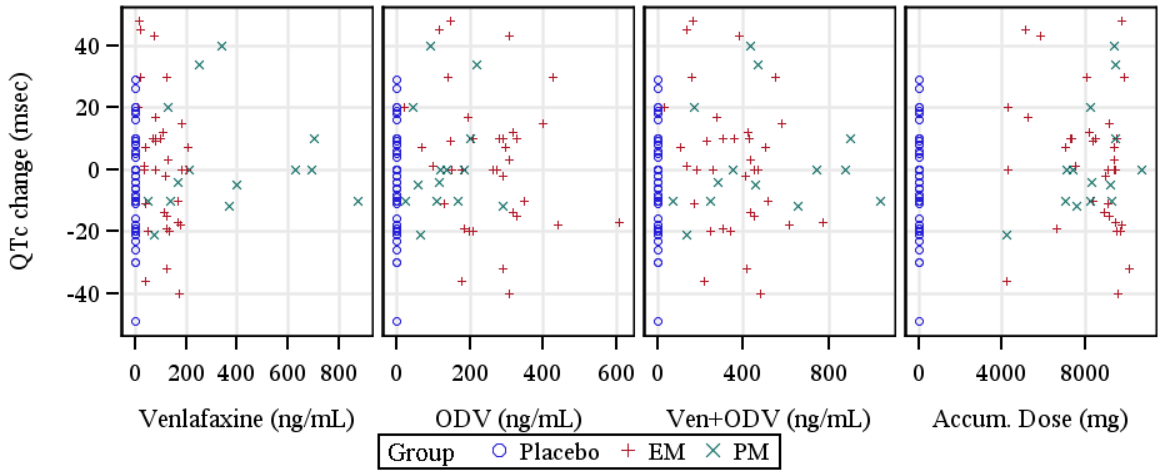
Figure 55.　血漿中薬物濃度および累積投与量と QTc 間隔のベースラインからの変化との関係（B2411263 試験）



Ven+ODV：ベンラファキシンと ODV の合計濃度，Accum dose：Week 8 までの累積投与量
Artifact ID: 8848332

また，225 mg/日までの用量範囲で有効性および安全性が検討され，血漿中濃度が測定された外国短期可変用量試験（209-US 試験：5.3.5.1.5）における投与第 8 週の血漿中薬物濃度，累積投与量と QTc 間隔のベースラインからの変化量について検討を行った（Figure 56）。209-US 試験においても QTc 間隔の変化量は，プラセボ群と実薬投与群でほぼ同じ範囲に分布しており，明確な関連は認められなかった。このことから，日本人におけるベンラファキシン ER による QT/QTc 間隔の延長のリスクは少なくとも外国人と同様であると考えられた。

Figure 56. 血漿中薬物濃度および累積投与量と QTc 間隔のベースラインからの変化との関係（209-US 試験）



Ven+ODV：ベンラファキシンと ODV の合計濃度，Accum dose：Week 8 までの累積投与量
Artifact ID: 8839211

4.1.3. 国内外臨床試験における 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

「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」を MedDRA 16.1 SMQ「Torsade de pointes/QT prolongation」の狭域または広域に該当する基本語，および MedDRA 16.1 基本語「Syncope」「Sudden death」「Ventricular fibrillation」「Ventricular flutter」「Convulsion」と定義した。

国内短期投与試験における 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の発現状況を Table 127 に示した。同様に，国内長期投与試験における発現状況を Table 128 に，外国短期可変用量試験における発現状況を Table 129 に，外国短期固定用量試験における発現状況を Table 130 に，外国長期投与試験における発現状況を Table 131 に示した。

国内短期投与試験のベンラファキシン ER 合計（18.75 mg 群を除く）における 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は，心電図 QT 延長 3 例（軽度 1 例，中等度 2 例），痙攣 2 例（軽度および重度），意識消失 1 例（軽度）で，プラセボ群では心電図 QT 延長 1 例（軽度）であった。国内長期投与試験では心電図 QT 延長 3 例（軽度 2 例，中等度 1 例）および意識消失 1 例（軽度）であった。

Table 127. 国内短期投与試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （220-JA, 816-JA，817-JA，B2411263 試験）

	プラセボ		18.75 mg		75 mg		150 mg		75-150 mg		75-225 mg		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
基本語	有 (N=13)	無 (N=170)	有 (N=17)	無 (N=336)	有 (N=26)	無 (N=266)	有 (N=8)	無 (N=106)	有 (N=39)	無 (N=299)	有 (N=10)	無 (N=170)	有 (N=83)	無 (N=841)	有 (N=4)	無 (N=117)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象発現例数	0	1 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (0.9)	1 (2.6)	3 (1.0)	0	0	1 (1.2)	5 (0.6)	0	3 (2.6)
心電図 QT 延長	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.4)	0	3 (2.6)
痙攣	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.3)	0	0	1 (1.2)	1 (0.1)	0	0
意識消失	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
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
引用：Table p15.2.1

Table 128. 国内長期投与試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （818-JA, B2411264 試験）

	75−150 mg		75−225 mg		ベンラファキシン合計	
基本語	有 (N=5)	無 (N=242)	有 (N=9)	無 (N=41)	有 (N=14)	無 (N=283)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象発現例数	0	2 (0.8)	0	2 (4.9)	0	4 (1.4)
心電図 QT 延長	0	1 (0.4)	0	2 (4.9)	0	3 (1.1)
意識消失	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
引用：Table p15.2.2

Table 129. 外国短期可変用量試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別（208-US，209-US，211-US，360-CA 試験）

	プラセボ		75-150 mg		75-225 mg		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=70)	(N=349)	(N=8)	(N=89)	(N=69)	(N=253)	(N=77)	(N=342)	(N=52)	(N=171)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象発現例数	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
失神	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.6)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
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
引用：Table p15.2.3

Table 130. 外国短期固定用量試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別（367-EU 試験）

	プラセボ		75 mg		150 mg		ベンラファキシン合計		パロオキセチン	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=18)	(N=65)	(N=24)	(N=59)	(N=26)	(N=56)	(N=50)	(N=115)	(N=25)	(N=56)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象発現例数	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
意識消失	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
引用：Table p15.2.4

Table 131. 外国長期投与試験で認められた QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象 心血管系合併症の有無別 （365-EU, 369-US, 370-US 試験）

	75-225 mg		75-150 mg		75-375 mg		ベンラファキシン合計	
	有	無	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=14)	(N=147)	(N=34)	(N=217)	(N=14)	(N=106)	(N=62)	(N=470)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象発現例数	0	1 (0.7)	0	2 (0.9)	1 (7.1)	3 (2.8)	1 (1.6)	6 (1.3)
心停止	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
意識消失	0	0	0	1 (0.5)	1 (7.1)	0	1 (1.6)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.8)	0	4 (0.9)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
引用：Table p15.2.5

外国短期可変用量試験のベンラファキシン ER 合計では失神 2 例（軽度および重度），プラセボ群でも失神 2 例（中等度および重度）が報告された。外国短期固定用量試験のベンラファキシン ER 合計では失神 1 例（重度），プラセボ群では意識消失 1 例（軽度）が報告された。外国長期投与試験では，心停止 1 例（重度），意識消失 2 例（いずれも軽度），失神 4 例（軽度 1 例および中等度 3 例）であった。心停止は投与開始後 6 ヵ月に発現し，当該患者（61 歳女性，合併症なし）は肺塞栓症を伴った心不全（有害事象名：心停止）のため死亡した。治験責任医師は，この事象を治験薬とは「関連なし」と判断した。

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は少数であり，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。外国長期投与試験の 1 例は心停止により死亡したが，その他の有害事象で後遺症を残して回復または死亡に至ったものはなく，発現時期にも一定の傾向は認められなかった。また，心血管系合併症を有する被験者数が少なかったものの，心血管系合併症の有の患者で 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の発現が顕著に多くなる傾向はみられなかった。

4.1.4. 外国製造販売後安全性情報における 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

ベンラファキシンの外国製造販売後安全性情報として，1993 年 9 月 23 日（国際誕生日）から 2014 年 9 月 30 日までの期間に安全性データベースに報告された有害事象（累積報告総数 81,206 例，220,711 事象）を対象に以下の条件で「QT/QTc 間隔延長および催不整脈関連有害事象」の検索を行った。当該期間における総曝露量は 59,670,505 人年（patient-years）であった。

「QT/QTc 間隔延長および催不整脈関連有害事象」の検索条件は，MedDRA 17.0 の MedDRA SMQ「Torsade de pointes/QT prolongation」の狭域または広域に該当する基本語，および基本語「Syncope」「Sudden death」「Ventricular fibrillation」「Ventricular flutter」「Convulsion」と定義した。

「QT/QTc 間隔延長および催不整脈関連有害事象」の報告状況を Table 132 に示した。報告された有害事象数の合計は 2762 件で，報告率（曝露量 10 万人年あたりの報告事象数）は約 4.6 であった。報告件数の多い主な事象（MedDRA 基本語）は痙攣 1189 件，失神 497 件，意識消失 412 件，心停止 201 件，心電図 QT 延長 197 件などであった。

Table 132. 外国製造販売後安全性情報における QT/QTc 間隔延長および催不整脈関連有害事象

	報告事象数（件）	
基本語 [a]	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
心停止	201	199
心細動	5	3
心肺停止	49	48
ＱＴ延長症候群	4	4
トルサード　ド　ポアント	26	26
心室性不整脈	12	12
心室細動	46	46
心室性頻脈性不整脈	1	1
心室性頻脈	76	76
心臓死	1	1
心突然死	4	4
突然死	34	34
心電図ＱＴ間隔異常	4	4
心電図ＱＴ延長	197	193
心電図再分極異常	4	2
痙攣	1189	1180
意識消失	412	358
失神	497	314
計	2762	2505

a: MedDRA/J version（17.0）

4.1.5. 総括

B2411263 試験で得られた血漿中濃度データから，ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度の分布は既存の臨床試験から予測された濃度の周囲にあり，一部の患者でベンラファキシン濃度が高値を示したものの，日本人患者全体として特定の傾向はみられないことが示された。また，投与量の比較から，国内外短期および国内外長期投与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 間隔の延長が生じるリスクは低いと考えられた。さらに，B2411263 試験および 209-US 試験からベンラファキシンと ODV の濃度あるいはそれらの和，累積投与量と QTc 間隔についての明確な関連は認められないことが示された。

これらの結果から，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。国内外臨床試験で当該有害事象は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ず，外国製造販売後安全性情報における 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の検討からも，注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。

5. 付録

Table 133. 薬物動態試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン /下段：活性代謝物 ODV)				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
155-JA	安全性・忍容性・薬物動態の検討	単施設, オープン, 単回投与	健康成人 18 例 (18/0) 24.2 歳 (21-31)	IR 12.5 mg x1T 単回経口 [9510512]	19.70±12.217	1.42±0.376	114.83±99.794	3.503±0.9780	5.3.3.1.1
					34.84±14.990	2.67±2.639	433.77±81.418	8.812±1.4909	
				IR 25 mg x1T 単回経口 [994-0939]	44.48±25.482	1.83±0.983	357.88±313.873	4.412±1.8578	
					73.81±22.236	2.83±1.722	1120.92±176.942	8.950±2.3273	
				IR 37.5 mg x1T 単回経口 [994-0223]	56.00±25.154	1.42±0.204	371.46±277.236	3.852±1.1970	
					101.67±41.139	2.67±1.941	1494.27±375.740	8.800±1.4001	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV)				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf}[a] (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
156-JA	安全性・忍容性・薬物動態の検討 食事の影響の検討	単施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照，単回投与, 2 期クロスオーバー法	健康成人 32 例 (32/0) 22.5 歳 (20-26)	(空腹) ER 37.5 mg x1C 単回経口 [9510513]	12.03±7.373	6.00±0.000	206.18±177.730	9.322±3.2554	5.3.3.1.2
					54.17±6.086	8.67±1.033	1315.58±311.039	11.788±3.2263	
				(空腹) ER 75 mg x1C 単回経口 [3THV1K]	33.38±14.832	6.00±0.000	504.82±257.156	7.941±2.2923	
					98.02±18.908	8.00±1.265	2462.27±390.579	12.279±2.0574	
				(空腹) ER 75 mg x2C 単回経口 [3THV1K]	88.72±64.768	6.33±1.506	1830.30±1752.905	9.718±2.4865	
					175.67±41.910	9.33±2.066	4597.51±995.437	11.053±2.6982	
				(空腹) ER 75 mgx3C 単回経口 [3THV1K]	100.68±20.249	6.00±1.265	1471.12±237.579	7.600±1.5540	
					321.88±22.360	8.67±1.633	8253.65±547.385	11.729±1.0739	
				(食後) ER 75 mg x1C 単回経口 [3THV1K]	37.53±14.072	4.67±1.033	500.06±208.180	7.609±0.8388	
					96.37±21.550	8.67±1.633	2534.02±562.474	13.294±1.8367	

a: 反復投与では AUC_{24}

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV)				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} [a] (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
153-JA	安全性・忍容性・薬物動態の検討	単施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照，反復投与	健康成人 16 例 (16/0) 21.8 歳 (20-26)	ER 75 mg x1C 単回経口 [W22130A]	37.93±19.959	6.00±0.000	645.03±499.115	8.879±2.6080	5.3.3.1.3
					104.05±20.315	9.33±1.633	3267.33±527.338	18.600±6.6533	
				ER 75 mg x2C 単回経口 [W22130A]	108.30±58.152	6.67±1.033	2133.31±1688.093	9.569±2.9170	
					196.10±64.288	10.33±1.506	7180.01±2601.942	22.370±8.5835	
				ER 37.5 mg x2C 反復経口 [W22067A]	46.27±24.459	6.00±0.000	629.73±402.587	8.498±2.3760	
					149.04±26.212	8.33±1.966	2696.80±429.706	11.849±1.3305	
				ER 75 mg x2C 反復経口 [W22130A]	143.25±89.942	6.33±0.816	2185.54±1679.789	9.043±2.6959	
					276.47±87.237	9.33±1.033	5237.34±1728.280	13.292±2.8016	
185-US	安全性・忍容性・薬物動態（線形性）の検討	単施設, 無作為化, オープン, 単回投与, 3 期クロスオーバー試験	健康成人 18 例 (18/0) 33.3 歳 (22-44)	ER 37.5 mg x1C 単回経口 [VX27409A]	20.2±5.1	6.2±0.9	370.4±133.2	9.93±2.58	5.3.3.1.4
					39.0±9.3	11.2±2.6	1296.2±377.8	14.79±3.03	
				ER 75 mg x1C 単回経口 [VX45706A]	40.9±12.2	5.9±1.1	695.4±237.5	9.29±2.11	
					77.6±21.2	11.7±2.4	2524.3±729.7	14.07±2.69	
				ER 75 mg x3C 単回経口 [VX45706A]	137.3±48.2	6.1±0.5	2332.4±1047.3	9.65±2.00	
					231.0±52.8	11.3±2.0	7412.8±2051.5	13.15±2.35	

a: 反復投与では AUC_{24}

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV)				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
109-US	^{14}C-ベンラファキシン経口投与後のベンラファキシンの代謝経路の特定	単施設, オープン, 単回投与	健康成人 10 例 (10/0) 28.4 歳 (23-35)	^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg x1C 単回経口 [109-1]	48.4±22.1	2.6±1.0	313±195	-	5.3.3.1.5
					100.5±35.7	4.4±1.6	1389±476	-	
135-FR	安全性・忍容性・薬物動態の検討	単施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照，ダブルダミー，単回投与, 並行群間比較試験	健康成人 12 例 (12/0) 22.7 歳 (21-26)	IV 5 mg 単回 IV [4TCE]	-	-	-	-	5.3.3.1.6
					-	-	-	-	
				IV 10 mg 単回 IV [4TCE]	49.4±8.2	0.44±0.17	127±26	2.65±0.26	
					14.8±2.6	3.75±2.38	605±270	28.1±14.4	
				IV 15 mg 単回 IV [4TCE]	81.3±25.9	0.36±0.24	322±192	5.67±1.13	
					23.5±7.0	3.00±1.00	690±29	21.4±6.4	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV) C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	試験報告書添付場所
111-US	腎機能障害被験者および健康被験者での薬物動態の比較	単施設, オープン, 単回投与, 並行群間比較試験	健康成人 18 例 (15/3) 43.4 歳 (25-61)	IR 50 mg x1T 単回経口 [600AIV-8WAZI]	71±50	2.2±0.9	494±483	3.8±2.7	5.3.3.3.1
					106±47	3.9±1.5	2044±880	11.8±3.4	
			腎機能疾患患者 12 例 (8/4) 43.4 歳 (24-65)	IR 50 mg x1T 単回経口 [600AIV-8WAZI]	73±30	2.5±1.1	749±692	5.8±3.9	
					113±48	5.1±2.1	3181±2642	16.8±9.4	
			維持透析患者 6 例 (5/1) 43.5 歳 (29-59)	IR 50 mg x1T 単回経口 [600AIV-8WAZI]	87±33	3.6±2.4	1420±1078	10.6±8.4	
					96±48	9.4±2.6	4486±868	28.5±17.8	
110-US	肝機能障害被験者および健康被験者での薬物動態の比較	多施設共同, オープン, 単回投与, 並行群間比較試験,	健康成人 12 例 (10/2) 37.8 歳 (25-59)	IR 25 mg x1T 単回経口 [600A-III-8VVM4]	37±19	1.5±0.8	252±190	3.9±1.7	5.3.3.3.2
					52±21	3.0±1.5	959±285	11.8±3.8	
			肝疾患患者 12 例 (11/1) 46.7 歳 (33-60)	IR 25 mg x1T 単回経口 [600A-III-8VVM4]	40±15	2.1±0.8	546±477	9.8±9.1	
					40±25	6.9±3.2	1269±327	21.6±7.1	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV) C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	試験報告書添付場所
140-US	肝機能障害被験者および健康被験者での薬物動態の比較	多施設共同, 無作為化, オープン, 単回投与, 2 期クロスオーバー試験	健康成人 21 例 (16/5) 51.7 歳 (34-68)	IR 75 mg x1T 単回経口 [9940233]	98.1±55.9	2.0±1.2	768.8±763.4	4.9±2.6	5.3.3.3.3
					151.4±62.7	4.3±2.3	2860.9±1039.5	12.0±5.1	
			健康成人 21 例 (16/5) 51.7 歳 (34-68)	IV 10 mg 単回 IV [4TCE(1940655)]	59.0±24.1	0.7±0.8	258.4±287.0	4.8±3.3	
					28.9±48.1	6.8±5.6	708.9±1062.8	16.6±7.2	
			Child-Pugh A 8 例 (7/1) 56.8 歳 (46-64)	IR 37.5 mg x1T 単回経口 [9940223]	72.9±28.7	3.1±1.6	911.3±632.7	8.6±4.9	
					75.4±48.9	7.3±3.7	2115.4±1144.5	17.2±5.1	
			Child-Pugh A 8 例 (7/1) 56.8 歳 (46-64)	IV 5 mg 単回 IV [4TCE(1940655)]	23.7±7.9	0.6±0.2	152.2±128.4	9.0±10.5	
					10.1±5.9	8.5±5.3	231.0±162.8	16.3±9.2	
			Child-Pugh B 12 例 (8/4) 50.7 歳 (35-68)	IR 37.5 mg x1T 単回経口 [9940223]	71.2±21.5	2.8±1.5	1203.7±937.0	11.8±6.9	
					43.4±24.4	9.5±6.6	1325.3±488.5	16.2±3.8	
			Child-Pugh B 12 例 (8/4) 50.7 歳 (35-68)	IV 5 mg 単回 IV [4TCE(1940655)]	23.0±4.9	0.5±0.2	183.9±151.6	10.8±10.3	
					6.5±1.3	6.7±1.2	51.9±37.9	-	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準誤差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV)				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
108-UK	年齢および性別の薬物動態への影響の検討	単施設, オープン, 単回投与および反復投与, 並行群間比較試験	女性 非高齢者 9 例 (0/9) 34.0 歳 (30-44)	IR 25 mg x2T 単回経口 [1614]	94±12	1.6±0.1	654±100	3.7±0.4	5.3.3.3.4
					129±11	3.6±0.5	2275±173	10.7±0.8	
			女性 高齢者 9 例 (0/9) 68.0 歳 (60-80)	IR 25 mg x2T 単回経口 [1614]	103±16	1.9±0.2	622±102	3.5±0.3	
					152±10	3.8±0.4	3236±215	12.7±1.0	
			男性 非高齢者 9 例 (9/0) 25.6 歳 (21-34)	IR 25 mg x2T 単回経口 [1614]	80±7	2.2±0.3	528±81	3.4±0.4	
					104±12	4.3±0.5	1914±155	9.8±0.7	
			男性 高齢者 9 例 (9/0) 64.6 歳 (60-74)	IR 25 mg x2T 単回経口 [1614]	94±9	1.4±0.1	706±103	4.9±0.5	
					109±13	5.7±1.0	2394±272	13.6±1.5	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準誤差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV)				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{ss} (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
108-UK	年齢および性別の薬物動態への影響の検討	単施設, オープン, 単回投与および反復投与, 並行群間比較試験	女性 非高齢者 9 例 (0/9) 34.0 歳 (30-44)	IR 25 mg x2T 反復経口 [1614]	157±23	1.3±0.2	789±134	4.1±0.3	5.3.3.3.4
					327±29	1.8±0.2	2231±206	9.9±0.8	
			女性 高齢者 9 例 (0/9) 68.0 歳 (60-80)	IR 25 mg x2T 反復経口 [1614]	157±26	1.8±0.2	833±148	4.0±0.3	
					382±41	1.9±0.2	2587±298	10.9±0.5	
			男性 非高齢者 9 例 (9/0) 25.6 歳 (21-34)	IR 25 mg x2T 反復経口 [1614]	140±21	1.7±0.2	698±121	3.6±0.4	
					258±22	2.1±0.2	1797±170	11.0±0.5	
			男性 高齢者 9 例 (9/0) 64.6 歳 (60-74)	IR 25 mg x2T 反復経口 [1614]	137±18	1.9±0.2	813±116	5.4±0.5	
					301±32	2.2±0.2	2142±222	12.7±0.6	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV)				試験報告書添付場所
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf}[a] (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	
131-US	CYP2D6 遺伝子多型の影響の検討	多施設共同, オープン, 単回投与および反復投与, 並行群間比較試験	健康成人 EM 9 例 (9/0) 30 歳 (19-44)	IR 37.5 mg x1T 単回経口 [EXP 1324 (2TCC)]	55.7±17.2	2.4±0.9	369.2±146.6	5.0±1.7	5.3.3.3.5
					74.9±24.3	5.6±3.8	1138.8±690.1	10.4±3.2	
				IR 37.5 mg x1T (Q12H) 反復経口 [EXP1324 (2TCC)]	80.1±32.2	1.7±1.0	441.1±147.9	5.2±1.4	
					159.2±33.8	3.4±1.8	1492.7±391.3	9.3±5.4	
				IR 75 mg x1T (Q12H) 反復経口 [EXP0400 (1TBX)]	164.5±55.8	2.1±0.8	1081.6±455.4	5.5±2.3	
					306.3±92.9	4.3±2.7	2875.8±837.9	7.1±2.5	
			健康成人 PM 6 例 (6/0) 28 歳 (20-41)	IR 37.5 mg x1T 単回経口 [EXP 1324 (2TCC)]	117.8±20.6	1.2±0.7	1454.8±541.2	8.4±3.1	
					17.0±10.7	6.2±4.4	339.9±383.2	17.9±6.6	
				IR 37.5 mg x1T (Q12H) 反復経口 [EXP1324 (2TCC)]	204.2±62.1	2.9±2.1	1644.5±823.6	7.1±1.0	
					44.4±29.4	3.6±2.2	430.3±295.3	6.2±1.6	
				IR 75 mg x1T (Q12H) 反復経口 [EXP0400 (1TBX)]	431.0±192.4	2.3±0.8	3486.7±2082.2	8.0±0.8	
					92.8±64.0	2.5±1.2	915.4±663.9	7.8	

a: 反復投与は AUC_{12}

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 平均年齢 (範囲)	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) [ロット/batch 番号]	パラメータの平均値±標準偏差 (上段：ベンラファキシン/下段：活性代謝物 ODV) C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf}[a] (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	試験報告書添付場所
901-US	CYP2D6遺伝子多型の影響の検討	単施設, 無作為化, オープン, 単回投与, 2期クロスオーバー試験	健康成人 EM 7 例 (5/2) 22 歳 (19-24)	ER 75 mg x 1C 単回経口 [2003B0097]	39.6±14.1	6.6±1.5	591.2±245.5	10.85±2.43	5.3.3.3.6
					104.30±27.38	10.0±1.6	3078.1±837.8	13.62±3.24	
				DVS SR 100 mg x 1T 単回経口 [A97186]					
					189.97±31.57	9.7±6.8	5630.3±1641.1	9.51±0.65	
			健康成人 PM 6 例 (4/2) 27 歳 (19-36)	ER 75 mg x 1C 単回経口 [2003B0097]	98.56±10.55	7.3±1.6	2548.0±450.6	12.67±1.79	
					23.44±11.51	14.0±3.3	843.9±329.0	14.39±3.62	
				DVS SR 100 mg x 1T 単回経口 [A97186]					
					249.63±105.04	7.1±2.8	5992.3±2281.2	11.43±3.82	
139-US	午前投与と午後投与の薬物動態の比較	単施設, 無作為化, オープン, 反復投与, 2 期クロスオーバー試験	健康成人 18 例 (18/0) 27 歳 (18-37)	ER 75 mg x1C (Q24H) 反復経口 午前投与 [3THV]	74.9±52.2	7.22±2.18	1220±1039	12.5±2.1	5.3.3.4.1
					120.7±52.6	9.89±2.78	2251±963	16.8±3.4	
				ER 75 mg x1C (Q24H) 反復経口 午後投与 [3THV]	71.8±49.0	6.33±2.93	1222±990	11.6±3.5	
					116.8±51.7	10.44±4.03	2281±995	16.4±5.1	

a: 反復投与は AUC_{24}

Table 134. 薬物相互作用試験の要約（ベンラファキシンへの影響）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
114-US	ベンラファキシンとジアゼパムとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検（ベンラファキシン），プラセボ対照，反復投与，2期クロスオーバー試験	経口 1期 Day1~10：初回IR 25 mg，以降 IR 50 mg 8時間ごと Day4：ジアゼパムプラセボ Day5：ジアゼパム10 mg SID washout期間(8日間) 2期 Day1~10：プラセボ Day4：ジアゼパムプラセボ Day5：ジアゼパム10 mg SID [IR 25 mg/600AIX-8WEN1R. 50 mg/600AX-8WAL1D] [ジアゼパム 10 mg/600A-XXVII-9THP1]	ベンラファキシン	健康成人男性 18例/18例 (18/0) 27歳 (19-44)	81	413	1.6	102 (97-107)	103 (98-108)	5.3.3.4.2
				ベンラファキシン＋ジアゼパム		83	426	1.7			
133-UK	ベンラファキシンとカルバマゼピンとの薬物相互作用	単施設，オープン，反復投与	経口 1期 Day1~5：IR 50 mg TID Day6：IR 50 mg SID 2期 Day1~14：カルバマゼピン 100 mg SID ~ 200 mg BID Day15~19：カルバマゼピン 200 mg BID + IR 50 mg TID Day20：カルバマゼピン 200 mg SID + IR 50 mg SID [IR 50 mg/91TGK1] [カルバマゼピン 100 mg/402886]	ベンラファキシン	健康成人男性 17例/15例 (17/0) 24.9歳 (21-37)	142.8	735	1.8	106[*1] (91-122)	102[*1] (92-113)	5.3.3.4.3
				ベンラファキシン＋カルバマゼピン		152.6	761	1.4			

*1: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)		幾何平均値 C_{max} (ng/mL)	幾何平均値 AUC (ng·hr/mL)	幾何平均値 T_{max} (hr)	幾何平均値の比 (90%信頼区間) C_{max} (%)	幾何平均値の比 (90%信頼区間) AUC (%)	試験報告書添付場所
(文献)	ベンラファキシンとケトコナゾールとの薬物相互作用	単施設，オープン，単回投与	経口 Day1：EM, IR 50 mg, PM, IR 25 mg SID washout期間(2週間) 2期 Day1,2：ケトコナゾール 100 mg BID Day 2：EM, IR 50 mg, PM, IR 25 mg SID	ベンラファキシン	健康成人被験者 21例/20例 (10/11) - (23-47)	EM (14)	249[*1] (nmol/h)	2771[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	引用文献 2
				ベンラファキシン＋ケトコナゾール			300[*1] (nmol/h)	3472[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	
				ベンラファキシン		PM (6)	364[*1] (nmol/h)	6496[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	
				ベンラファキシン＋ケトコナゾール			506[*1] (nmol/h)	9987[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	
119-UK	ベンラファキシンとシメチジンとの薬物相互作用	単施設，オープン，反復投与	経口 Day 1：初回IR 25 mg，IR 50 mg 8時間ごと Day 2～10：IR 50 mg TID Day 6～10：シメチジン 800 mg SID [IR錠 25 mg/Ⅲ 89TLF1，50 mg/Ⅳ 89TLG1] [シメチジン800 mg/Id# W 20146A Lot # HE9050]	ベンラファキシン	健康成人被験者 24例/18例 (9/9) 26歳 (18-41)		166	2100	-	-	-	5.3.3.4.4
				ベンラファキシン＋シメチジン			273	3588	-			
132-SW	ベンラファキシンとメトプロロールとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，ダブルダミー，反復投与，3期クロスオーバー試験	経口 Day 1～5 IR 50 mg TID メトプロロール 100 mg SID IR 50 mg TID+メトプロロール 100 mg SID washout期間(10~14日間) [IR 50 mg/91TGM] [メトプロロール 100 mg/H125-9-1-1]	ベンラファキシン	健康成人男性 IR:18例/14例 メトプロロール: 18例/16例 IR＋メトプロロール: 18例/15例 (18/0) 25.9歳 (22-38)		138.2	670	1.3	105[*2] (98-113)	109[*2] (102-116)	5.3.3.4.5
				ベンラファキシン＋メトプロロール			136.0	670	1.5			

*1: 算術平均値
*2: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
129-US	ベンラファキシンとイミプラミンとの薬物相互作用	単施設，無作為化，オープン，反復投与，並行群間比較試験	経口 A群 イミプラミン Day 1～14：50 mg BID Day 15：午前50 mg，午後25 mg Day 16～18：25 mg BID IR Day 6～10：37.5 mg BID Day 11～14：75 mg BID Day 15：午前75 mg，午後37.5 mg Day 16～18：37.5 mg BID B群 IR Day 1～14：37.5 mg BID Day 15：37.5 mg SID イミプラミン Day 6～10：25 mg BID Day 11～14：50 mg BID Day 15：午前50 mg，午後25 mg Day 16～18：25 mg BID [IR錠 37.5 mg/2TGL（AWPI Lot EXP 1324）] [イミプラミン錠 25 mg/Abbott Lot 53-282-AF22]	ベンラファキシン 37.5 mg	健康成人男性 A群:14例/11例 B群:13例/12例 (27/0) 28歳 (20-43)	66.2	343.1	1.9			5.3.3.4.6
				ベンラファキシン 37.5 mg ＋ イミプラミン 25 mg		70.6	406.4	1.9	101[*2] (82-126)	111[*2] (95-130)	
				ベンラファキシン 37.5 mg ＋ イミプラミン 50 mg		71.7	384.9	1.9	103[*2] (83-128)	105[*2] (90-123)	
(文献)	ベンラファキシンとインジナビルとの薬物相互作用	単施設，オープン，インジナビル単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 1: インジナビル 800 mg SID Day 2～5: IR 25 mg TID Day 6～11：IR 50 mg TID Day 11: インジナビル 800 mg SID	ベンラファキシン	健康成人被験者 9例/8例 (5/3) - -	169[*1]	510[*1]	-	-	-	引用文献 4
				ベンラファキシン＋インジナビル		193[*1]	594[*1]	-	-	-	

*1: 算術平均値
*2: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
116-US	ベンラファキシンとリチウムとの薬物相互作用	単施設，オープン，リチウム単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 1：リチウム600 mg SID Day 4：初回IR 25 mg，IR 50 mg 8時間ごと Day 5～10：IR 50 mg TID Day 8：リチウム600 mg SID [IR 25 mg/600A-III-9TAX2, 50 mg/600A-IV-9TDG2] [炭酸リチウム 300 mg，リチウム 8.12 mEq相当/19J07]	ベンラファキシン	健康成人被験者 12例/12例 (12/0) 34歳 (18-45)	105	525	1.8	107 (97-117)	107 (99-115)	5.3.3.4.9
				ベンラファキシン＋リチウム		112	561	1.7			
117-US	ベンラファキシンとエタノールとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与，2期クロスオーバー試験	経口 Day 1：初回IR 25 mg，以降IR 50 mg 8時間ごと Day 2~7：IR 50 mg TID Day 5：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ Day 7：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ（Day 5と異なる方） Day 1~7：プラセボ Day 5：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ Day 7：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ（Day 5と異なる方） [IR 25 mg/600AIX-8WEN1S, 50 mg/600IX-8WAK1H] [エタノール（グレープフルーツジュースに混入,20%v/v）]	ベンラファキシン	健康成人男性 16例/15例 (15/0) 24歳 (21-38)	105	518	2	101 (92-112)	98 (88-108)	5.3.3.4.10
				ベンラファキシン＋エタノール		106	508	2			

*1:算術平均

Table 135. 薬物相互作用試験の要約（ODV への影響）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
114-US	ベンラファキシンとジアゼパムとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検（ベンラファキシン），プラセボ対照，反復投与，2期クロスオーバー試験	経口 1期 Day1~10 : 初回IR 25 mg，以降 IR 50 mg 8時間ごと Day4：ジアゼパムプラセボ Day5：ジアゼパム10 mg SID washout期間(8日間) 2期 Day1~10：プラセボ Day4：ジアゼパムプラセボ Day5：ジアゼパム10 mg SID [IR 25 mg/600AIX-8WEN1R. 50 mg/600AX-8WAL1D] [ジアゼパム 10 mg/600A-XXVII-9THP1]	ベンラファキシン	健康成人男性 18例/18例 (18/0) 27歳 (19-44)	268	1748	1.7	98 (88-110)	104 (99-108)	5.3.3.4.2
				ベンラファキシン＋ジアゼパム		263	1814	1.9			
133-UK	ベンラファキシンとカルバマゼピンとの薬物相互作用	単施設，オープン，反復投与	経口 1期 Day1~5：IR 50 mg TID Day6：IR 50 mg SID 2期 Day1~14：カルバマゼピン 100 mg SID ~ 200 mg BID Day15~19：カルバマゼピン 200 mg BID + IR 50 mg TID Day20：カルバマゼピン 200 mg SID + IR 50 mg SID [IR 50 mg/91TGK1] [カルバマゼピン 100 mg/402886]	ベンラファキシン	健康成人男性 17例/15例 (17/0) 24.9歳 (21-37)	182.5	1286	2.4	107 [*1] (101-115)	107 [*1] (99-114)	5.3.3.4.3
				ベンラファキシン＋カルバマゼピン		192.0	1343	1.8			

*1: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)		幾何平均値 C_{max} (ng/mL)	幾何平均値 AUC (ng·hr/mL)	幾何平均値 T_{max} (hr)	幾何平均値の比 (90%信頼区間) C_{max} (%)	幾何平均値の比 (90%信頼区間) AUC (%)	試験報告書添付場所
(文献)	ベンラファキシンとケトコナゾールとの薬物相互作用	単施設，オープン，単回投与	経口 1期 Day1：EM, IR 50 mg, PM, IR 25 mg SID washout期間(2週間) 2期 Day1,2：ケトコナゾール 100 mg BID Day 2：EM, IR 50 mg, PM, IR 25 mg SID	ベンラファキシン	健康成人被験者 21例/20例 (10/11) - (23-47)	EM (14)	399[*1] (nmol/h)	7564[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	引用文献 2
				ベンラファキシン＋ケトコナゾール			448[*1] (nmol/h)	9209[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	
				ベンラファキシン		PM (6)	96[*1] (nmol/h)	2249[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	
				ベンラファキシン＋ケトコナゾール			110[*1] (nmol/h)	2729[*1] (nmol·hr/L)	-	-	-	
119-UK	ベンラファキシンとシメチジンとの薬物相互作用	単施設，オープン，反復投与	経口 Day 1：初回IR 25 mg，IR 50 mg 8時間ごと Day 2～10：IR 50 mg TID Day 6～10：シメチジン 800 mg SID [IR錠 25 mg/Ⅲ 89TLF1，50 mg/Ⅳ 89TLG1] [シメチジン800 mg/Id# W 20146A Lot # HE9050]	ベンラファキシン	健康成人被験者 24例/18例 (9/9) 26歳 (18-41)		446	8268	-	-	-	5.3.3.4.4
				ベンラファキシン＋シメチジン			446	8248	-			
132-SW	ベンラファキシンとメトプロロールとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，ダブルダミー，反復投与，3期クロスオーバー試験	経口 Day 1~5 IR 50 mg TID メトプロロール 100 mg SID IR 50 mg TID+メトプロロール 100 mg SID washout期間(10~14日間) [IR 50 mg/91TGM] [メトプロロール 100 mg/H125-9-1-1]	ベンラファキシン	健康成人男性 IR:18例/14例 メトプロロール:18例/16例 IR＋メトプロロール:18例/15例 (18/0) 25.9歳 (22-38)		202.9	1385	1.7	94[*2] (87-102)	93[*2] (86-100)	5.3.3.4.5
				ベンラファキシン＋メトプロロール			194.2	1298	2.0			

*1: 算術平均値
*2: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
129-US	ベンラファキシンとイミプラミンとの薬物相互作用	単施設，無作為化，オープン，反復投与，並行群間比較試験	経口 A群 イミプラミン Day 1～14：50 mg BID Day 15：午前50 mg，午後25 mg Day 16～18：25 mg BID IR Day 6～10：37.5 mg BID Day 11～14：75 mg BID Day 15：午前75 mg，午後37.5 mg Day 16～18：37.5 mg BID B群 IR Day 1～14：37.5 mg BID Day 15：37.5 mg SID イミプラミン Day 6～10：25 mg BID Day 11～14：50 mg BID Day 15：午前50 mg，午後25 mg Day 16～18：25 mg BID [IR錠 37.5 mg/2TGL（AWPI Lot EXP 1324）] [イミプラミン錠 25 mg/Abbott Lot 53-282-AF22]	ベンラファキシン 37.5 mg	健康成人男性 A群:14例/11例 B群:13例/12例 (27/0) 28歳 (20-43)	143.3	1302.8	2.4			5.3.3.4.6
				ベンラファキシン 37.5 mg ＋ イミプラミン 25 mg		138.7	1305.9	2.5	95[*2] (83-110)	99[*2] (87-111)	
				ベンラファキシン 37.5 mg ＋ イミプラミン 50 mg		117.9	1037.6	2.3	81[*2] (71-93)	78[*2] (69-89)	
(文献)	ベンラファキシンとインジナビルとの薬物相互作用	単施設，オープン，インジナビル単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 1: インジナビル 800 mg SID Day 2～5: IR 25 mg TID Day 6～11：IR 50 mg TID Day 11: インジナビル 800 mg SID	ベンラファキシン	健康成人被験者 9例/8例 (5/3) - -	255[*1]	896[*1]	-	-	-	引用文献 4
				ベンラファキシン ＋インジナビル		243[*1]	830[*1]	-	-	-	

*1: 算術平均値
*2: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
116-US	ベンラファキシンとリチウムとの薬物相互作用	単施設，オープン，リチウム単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 1：リチウム600 mg SID Day 4：初回IR 25 mg，IR 50 mg 8時間ごと Day 5～10：IR 50 mg TID Day 8：リチウム600 mg SID [IR 25 mg/600A-III-9TAX2, 50 mg/600A-IV-9TDG2] [炭酸リチウム 300 mg，リチウム 8.12 mEq相当/19J07]	ベンラファキシン	健康成人被験者 12例/12例 (12/0) 34歳 (18-45)	289	2005	2.2	100 (96-105)	101 (97-106)	5.3.3.4.9
				ベンラファキシン＋リチウム		290	2025	2.1			
117-US	ベンラファキシンとエタノールとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与，2期クロスオーバー試験	経口 Day 1：初回IR 25 mg，以降IR 50 mg 8時間ごと Day 2~7：IR 50 mg TID Day 5：エタノール0.5 g/kg SIDまたはプラセボ Day 7：エタノール0.5 g/kg SIDまたはプラセボ（Day 5と異なる方） Day 1~7：プラセボ Day 5：エタノール0.5 g/kg SIDまたはプラセボ Day 7：エタノール0.5 g/kg SIDまたはプラセボ（Day 5と異なる方） [IR 25 mg/600AIX-8WEN1S, 50 mg/600IX-8WAK1H] [エタノール（グレープフルーツジュースに混入,20%v/v）]	ベンラファキシン	健康成人男性 16例/15例 (15/0) 24歳 (21-38)	237	1637	2.0	94 (85-103)	91 (82-100)	5.3.3.4.10
				ベンラファキシン＋エタノール		220	1474	1.9			

*1: 算術平均値
*2: 最小二乗平均値の比

Table 136. 薬物相互作用試験の要約（併用薬への影響）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
114-US	ベンラファキシンとジアゼパムとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検（ベンラファキシン），プラセボ対照，反復投与，2期クロスオーバー試験	経口 1期 Day1~10：初回IR 25 mg，以降IR 50 mg 8時間ごと Day4：ジアゼパムプラセボ Day5：ジアゼパム10 mg SID washout期間(8日間) 2期 Day1~10：プラセボ Day4：ジアゼパムプラセボ Day5：ジアゼパム10 mg SID [IR 25 mg/600A1X-8WEN1R, 50 mg/600AX-8WAK1D] [ジアゼパム 10 mg/600A-XXVII-9THP1]	ジアゼパム	健康成人男性 18例/18例 (18/0) 27歳 (19-44)	311	5594	1.3	108 (100-117)	87 (80-94)	5.3.3.4.2
				ベンラファキシン＋ジアゼパム		336	4846	1.1			
133-UK	ベンラファキシンとカルバマゼピンとの薬物相互作用	単施設，オープン，反復投与	経口 1期 Day1~5：IR 50 mg TID Day6：IR 50 mg SID 2期 Day1~14：カルバマゼピン 100 mg SID ~ 200 mg BID Day15~19：カルバマゼピン 200 mg BID + IR 50 mg TID Day20：カルバマゼピン 200 mg SID + IR 50 mg SID [IR 50 mg/91TGK1] [カルバマゼピン 100 mg/402886]	カルバマゼピン	健康成人男性 17例/15例 (17/0) 24.9歳 (21-37)	7245	76191	3.6	97[*2] (92-102)	96[*2] (90-102)	5.3.3.4.3
				ベンラファキシン＋カルバマゼピン		6934	72254	3.5			
95-057-MA	ベンラファキシンとアルプラゾラムとの薬物相互作用	オープン，反復投与	経口 Day 1，10: アルプラゾラム 2mg SID Day 4～6: IR 37.5 mg BID Day 7～12: IR 75 mg BID	アルプラゾラム	健康成人被験者 16例/15例 (15/1) 32.5歳 (18-44)	28.3[*1]	632[*1]	2.17[*1]	92.5 (86.1-99.4)	72.0 (68.3-76.0)	5.3.3.4.11 引用文献 1
				ベンラファキシン＋アルプラゾラム		26.6[*1]	448[*1]	1.73[*1]			

*1: 算術平均値
*2: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･h/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
132-SW	ベンラファキシンとメトプロロールとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，ダブルダミー，反復投与，3期クロスオーバー試験	経口 IR 50 mg TID メトプロロール 100 mg SID IR 50 mg TID+メトプロロール 100 mg SID washout期間(10~14日間) [IR 50 mg/91TGM] [メトプロロール 100 mg/H125-9-1-1]	メトプロロール	健康成人男性 IR:18例/14例 メトプロロール :18例/16例 IR＋メトプロロール : 18例/15例 (18/0) 25.9歳 (22-38)	210.7	1269	1.8	139 [*1] (123-157)	133 [*1] (125-141)	5.3.3.4.5
				ベンラファキシン＋メトプロロール		290.0	1684	1.9			
129-US	ベンラファキシンとイミプラミンとの薬物相互作用	単施設，無作為化，オープン，反復投与，並行群間比較試験	経口 <u>A群</u> イミプラミン Day 1～14：50 mg BID Day 15：午前50 mg，午後25 mg Day 16～18：25 mg BID IR Day 6～10：37.5 mg BID Day 11～14：75 mg BID Day 15：午前75 mg，午後37.5 mg Day 16～18：37.5 mg BID <u>B群</u> IR Day 1～14：37.5 mg BID Day 15：37.5 mg SID イミプラミン Day 6～10：25 mg BID Day 11～14：50 mg BID Day 15：午前50 mg，午後25 mg Day 16～18：25 mg BID [IR錠 37.5 mg/2TGL（AWPI Lot EXP 1324）] [イミプラミン錠 25 mg/Abbott Lot 53-282-AF22]	イミプラミン 50 mg	健康成人男性 A群:14例/11例 B群:13例/12例 (27/0) 28歳 (20-43)	49.7	411.3	2.8			5.3.3.4.6
				ベンラファキシン 37.5 mg ＋ イミプラミン 50 mg		52.6	444.5	3.3	106 [*1] (96-117)	107 [*1] (100-115)	
				ベンラファキシン 75 mg ＋ イミプラミン 50 mg		52.1	441.8	3.5	105 [*1] (94-117)	107 [*1] (98-116)	

*1: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
95-060-MA	ベンラファキシンとリスペリドンとの薬物相互作用	単施設，オープン，リスペリドン単回投与，ベンラファキシンIR反復投与	経口 Day 1: リスペリドン 1 mg SID Day 5～7: IR 37.5 mg BID Day 8～14: IR 75 mg BID Day 11 リスペリドン 1 mg SID	リスペリドン	健康成人被験者 30例/28例 (20/8) 29.6歳 (19-45)	5.33[*1]	35.33[*1]	1.54*[1]	129.84 (117.5-143.5)	149.46 (133.8-166.9)	5.3.3.4.12 引用文献 3
				ベンラファキシン＋リスペリドン		6.89[*1]	46.67[*1]	1.29[*1]			
(文献)	ベンラファキシンとインジナビルとの薬物相互作用	単施設，オープン，インジナビル単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 1: インジナビル 800 mg SID Day 2～5: IR 25 mg TID Day 6～11：IR 50 mg TID Day 11: インジナビル 800 mg SID	インジナビル	健康成人被験者 9例/8例 (5/3) — —	9285[*1]	18141[*1]	51[*1] (min)	-	-	引用文献 4
				ベンラファキシン＋インジナビル		5984[*1]	13090[*1]	48[*1] (min)	-	-	
95-059-MA	ベンラファキシンとハロペリドールとの薬物相互作用	単施設，オープン，ハロペリドール単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 5～7: IR 37.5 mg BID Day 8～14: IR 75 mg BID Day 1,11:ハロペリドール 2 mg SID	1 日目 ハロペリドール	健康成人被験者 25例 (4/21) 29.5歳 (18-44)	0.32[*1]	13.05[*1]	7.00[*1]	195.2 (176.1-216.4)	171.4 (161.9-181.4)	5.3.3.4.7
				11 日目 ベンラファキシン＋ハロペリドール		0.60[*1]	22.22[*1]	6.08[*1]			
118-US	ベンラファキシンとトルブタミドとの薬物相互作用	単施設，オープン，反復投与	経口 Day 3～7：IR 37.5 mg BID Day 8～12：IR 75 mg BID Day1，6および11：トルブタミド 500 mg SID [IR 37.5 mg/9960830, 75 mg/9961013] [トルブタミド 500 mg/B080L]	トルブタミド	健康成人被験者 12例/12例 (11/1) 28歳 (19-50)	50.8	646	3.6			5.3.3.4.8
				ベンラファキシン 37.5 mg BID ＋トルブタミド		48.2	628	3.8	95[*2] (90-100)	97[*2] (93-102)	
				ベンラファキシン 75 mg BID ＋トルブタミド		50.5	605	3.6	99[*2] (94-105)	94[*2] (89-98)	

*1: 算術平均値
*2: 最小二乗平均値の比

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
95-056-MA	ベンラファキシンとカフェインとの薬物相互作用	単施設，オープン，カフェイン単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 2～4: IR 37.5 mg BID Day 5～8: IR 75mg BID Day 1,8: カフェイン 200mg SID	1 日目 カフェイン	健康成人被験者 16例/16例 (9/7) 31.1歳 (21-41)	4.96[*1] (μg/mL)	48.7[*1] (μg·hr/mL)	1.20[*1]	108 (99.4-117)	94.7 (87.9-102)	5.3.3.4.13 引用文献 6
				8 日目 ベンラファキシン＋カフェイン		5.48[*1] (μg/mL)	46.4[*1] (μg·hr/mL)	1.00[*1]			
116-US	ベンラファキシンとリチウムとの薬物相互作用	単施設，オープン，リチウム単回投与，ベンラファキシン反復投与	経口 Day 1：リチウム600 mg SID Day 4：初回IR 25 mg，IR 50 mg 8時間 ごと Day 5～10：IR 50 mg TID Day 8：リチウム600 mg SID [IR 25 mg/600A-III-9TAX2, 50 mg/600A-IV-9TDG2] [炭酸リチウム 300 mg，リチウム 8.12 mEq相当/19J07]	リチウム	健康成人被験者 12例/12例 (12/0) 34歳 (18-45)	0.563 (mEg/L)	9.8 (mEq･hr/L)	2.1	111 (105-117)	96 (91-102)	5.3.3.4.9
				ベンラファキシン＋リチウム		0.624 (mEg/L)	9.4 (mEq･hr/L)	1.5			
117-US	ベンラファキシンとエタノールとの薬物相互作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与，2期クロスオーバー試験	経口 Day 1：初回IR 25 mg，以降IR 50 mg 8時間ごと Day 2~7：IR 50 mg TID Day 5：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ Day 7：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ（Day 5と異なる方） Day 1~7：プラセボ Day 5：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ Day 7：エタノール0 5 g/kg SIDまたはプラセボ（Day 5と異なる方） [IR 25 mg/600AIX-8WEN1S, 50 mg/600IX-8WAK1H] [エタノール（グレープフルーツジュースに混入,20%v/v）]	エタノール	健康成人男性 16例/15例 (15/0) 24歳 (21-38)	58	152	2.0	101 (97-105)	100 (95-106)	5.3.3.4.10
				エタノール＋ベンラファキシン		59	153	1.9			

*1: 算術平均値

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被検薬投与経路，投与方法 [ロット番号]		被験者の種類 登録数/完了数 (男性/女性) 平均年齢 (年齢範囲)	幾何平均値			幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (%)	AUC (%)	
(文献)	ベンラファキシンER，DVS SRとインジナビルとの相互作用	オープン，インジナビル単回投与，ベンラファキシンER反復投与またはDVS SR反復投与	経口 ベンラファキシンER投与群 Day1：インジナビル 800 mg Day2～5：ER 37.5 mg SID Day6～11：ER 75 mg SID Day12：ER 75 mg +インジナビル 800 mg DVS SR投与群 Day1：インジナビル 800 mg Day2～11：DVS SR 50 mg SID Day12：DVS SR 50 mg +インジナビル 800 mg [ER 37.5 mg/E14514, 75 mg/E15875] [DVS SR 50 mg/ E22495] [インジナビル 400 mg/ Y9162]	インジナビル (ベンラファキシンER投与群)	健康成人被験者 24例/24例 (15/9) 28.3歳	8062.5[*1]	19052.5[*1]	1.16[*1]	-	-	引用文献 5
				ベンラファキシンER+インジナビル		8279.9[*1]	18133.7[*1]	1.04[*1]			
				インジナビル (DVS SR併用群)		8673.4[*1]	24880.0[*1]	0.87[*1]	-	-	
				DVS SR +インジナビル		8510.4[*1]	22565.2[*1]	1.16[*1]			

*1: 算術平均値

Table 137. ベンラファキシンと ODV の T_{max} の中央値と範囲

試験	群		ベンラファキシン			ODV		
			最小値	中央値	最大値	最小値	中央値	最大値
155-JA	IR 12.5 mg		1.0	1.5	2.0	1.0	1.8	8.0
	IR 25 mg		1.0	1.5	3.0	1.0	2.5	6.0
	IR 37.5 mg		1.0	1.5	1.5	1.0	1.8	6.0
153-JA	ER 75 mg 単回		6.0	6.0	6.0	8.0	9.0	12.0
	ER 150 mg 単回		6.0	6.0	8.0	8.0	10.0	12.0
	ER 75 mg/日 反復（q24h）		6.0	6.0	6.0	6.0	8.0	12.0
	ER 150 mg/日 反復（q24h）		6.0	6.0	8.0	8.0	10.0	10.0
185-US	ER 37.5 mg		4.0	6.0	8.0	6.0	12.0	16.0
	ER 75 mg		4.0	6.0	8.0	8.0	12.0	16.0
	ER 150 mg		6.0	6.0	8.0	8.0	12.0	16.0
109-US	^{14}C標識 50 mg		2.0	2.0	4.0	2.0	4.0	6.0
135-FR	IV 10 mg		0.3	0.5	0.6	1.3	4.0	6.0
	IV 15 mg		0.1	0.5	0.5	2.0	3.0	4.0
111-US	IR 50 mg（健康被験者）		0.3	2.4	4.2	1.5	3.8	6.8
	IR 50 mg（腎機能障害患者［全体］）		1.2	2.2	5.3	2.9	5.0	10.0
	IR 50 mg（腎機能障害患者［軽度］）		1.6	1.8	2.5	3.0	3.8	5.4
	IR 50 mg（腎機能障害患者［中等度］）		1.2	2.5	5.3	2.9	5.8	7.4
	IR 50 mg（腎機能障害患者［重度］）			3.5			10.0	
	IR 50 mg（維持透析患者）		1.3	3.0	7.3	5.9	10.0	12.8
110-US	IR 25 mg（健康被験者）		0.5	1.5	2.6	1.3	2.9	5.5
	IR 25 mg（肝機能障害患者）		0.6	1.9	3.5	1.1	7.7	10.7
140-US	IR 75 mg（健康被験者）		0.5	2.0	4.0	1.0	4.0	8.0
	IV 10 mg（健康被験者）		0.3	0.5	4.0	1.5	6.0	24.0
	IR 37.5 mg（肝機能障害患者 Child-Pugh A）		1.0	3.0	6.0	4.0	7.0	16.0
	IV 5 mg（肝機能障害患者 Child-Pugh A）		0.5	0.5	1.0	4.0	7.0	16.0
	IR 37.5 mg（肝機能障害患者 Child-Pugh B）		0.5	2.0	6.0	2.0	8.0	24.0
	IV 5 mg（肝機能障害患者 Child-Pugh B）		0.5	0.5	1.0	6.0	6.0	8.0
108-UK	IR 50 mg 非高齢・女性		0.7	1.3	2.2	1.0	1.9	2.6
	IR 50 mg 高齢・女性		1.0	1.8	2.8	1.3	1.8	3.0
	IR 50 mg 非高齢・男性		0.6	1.6	2.3	0.7	2.0	2.9
	IR 50 mg 高齢・男性		0.7	2.1	2.4	1.1	2.2	3.2
131-US	EM	IR 37.5 mg 単回	2.0	2.0	4.0	2.0	4.0	12.0
		IR 37.5 mg 反復（q12h）	1.0	1.0	4.0	1.0	4.0	6.0
		IR 75 mg 反復（q12h）	1.0	2.0	4.0	1.0	4.0	9.0
	PM	IR 37.5 mg 単回	0.5	1.0	2.0	2.0	6.0	12.0
		IR 37.5 mg 反復（q12h）	0.5	3.0	6.0	2.0	2.0	6.0
		IR 75 mg 反復（q12h）	2.0	2.0	4.0	1.0	2.0	4.0

Table 137. ベンラファキシンと ODV の T_{max} の中央値と範囲

試験	群		ベンラファキシン			ODV		
			最小値	中央値	最大値	最小値	中央値	最大値
901-US	EM	ER 75 mg 単回	6.0	6.0	10.0	8.0	10.0	12.0
		DVS SR 100 mg 単回	NA	NA	NA	4.0	8.0	24.0
	PM	ER 75 mg 単回	6.0	7.0	10.0	8.0	16.0	16.0
		DVS SR 100 mg 単回	NA	NA	NA	4.0	6.0	12.0
139-US	ER 75 mg (AM)		4.0	8.0	12.0	6.0	10.0	16.0
	ER 75 mg (PM)		4.0	6.0	14.0	4.0	10.0	16.0
114-US	IR 150 mg/日		1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	4.0
	IR 150 mg/日＋ジアゼパム10 mg		1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	8.0
133-UK	IR 150 mg/日		1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	4.0
	IR 150 mg/日＋カルバマゼピン400 mg/日		1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	4.0
119-UK	IR 150 mg/日		1.0	1.0	4.0	0.5	1.3	6.0
	IR 150 mg/日＋シメチジン800 mg/日		1.0	1.0	2.0	1.0	2.0	4.0
132-SW	IR 150 mg/日		0.5	1.5	2.0	1.0	1.8	4.0
	IR 150 mg/日＋メトプロロール100 mg/日		0.5	1.5	2.0	1.5	2.0	4.0
129-US	IR 75 mg/日		1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	6.0
	IR 75 mg/日＋イミプラミン50 mg/日		1.0	2.0	4.0	0.5	2.0	6.0
	IR 75 mg/日＋イミプラミン100 mg/日		1.0	2.0	4.0	0.5	2.0	12.0
116-US	IR 150 mg/日		1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0
	IR 150 mg/日+リチウム600 mg		1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	6.0
117-US	IR 150 mg/日		1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	3.0
	IR 150 mg/日+エタノール0.5 g/kg		0.0	1.5	2.0	0.0	2.0	4.0

略語：IR=ベンラファキシン IR，ER=ベンラファキシン ER，IV=ベンラファキシン静脈内投与
DVS SR=ODV コハク酸塩の徐放性製剤，EM=CYP2D6 Extensive Metabolizer，PM=CYP2D6 Poor Metabolizer
q12h=12 時間ごと投与，q24h=24 時間ごと投与，NA=データなし，AM=午前 6:00 投与，PM=午後 6:00 投与
引用：臨床試験の総括報告書

Table 138. 光学活性体別ベンラファキシンと ODV の T_{max} の中央値と範囲

群		S 体			R 体		
		最小値	中央値	最大値	最小値	中央値	最大値
ベンラファキシン							
EM	IR 37.5 mg 単回	2.0	3.0	4.0	2.0	3.0	4.0
	IR 37.5 mg 反復（q12h）	1.0	1.5	4.0	1.0	1.5	4.0
	IR 75 mg 反復（q12h）	1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	4.0
PM	IR 37.5 mg 単回	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	IR 37.5 mg 反復（q12h）	2.0	3.0	4.0	2.0	3.0	4.0
	IR 75 mg 反復（q12h）	2.0	3.0	4.0	2.0	3.0	4.0
ODV							
EM	IR 37.5 mg 単回	4.0	4.0	6.0	2.0	3.0	4.0
	IR 37.5 mg 反復（q12h）	1.0	3.0	4.0	2.0	3.0	4.0
	IR 75 mg 反復（q12h）	1.0	3.0	9.0	1.0	3.0	9.0
PM	IR 37.5 mg 単回	6.0	6.0	6.0	9.0	9.0	9.0
	IR 37.5 mg 反復（q12h）	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	IR 75 mg 反復（q12h）	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

略語：IR=ベンラファキシン IR，q12h=12 時間ごと投与，EM=CYP2D6 Extensive Metabolizer，PM=CYP2D6 Poor Metabolizer
引用：総括報告書（131-US 試験：5.3.3.3.5）

Table 139. NDV と NODV の T_{max} の中央値と範囲

試験	群		NDV			NODV		
			最小値	中央値	最大値	最小値	中央値	最大値
140-US	IR 75 mg（健康被験者）		1.0	2.0	6.0	1.0	4.0	16.0
	IR 37.5 mg（肝機能障害患者 Child-Pugh A）		NA	NA	NA	2.0	4.0	6.0
	IR 37.5 mg（肝機能障害患者 Child-Pugh B）		48.0	48.0	48.0	6.0	6.0	6.0
131-US	EM	IR 37.5 mg 単回	2.0	4.0	6.0	2.0	6.0	12.0
		IR 37.5 mg 反復（q12h）	1.0	1.5	4.0	1.0	2.0	6.0
		IR 75 mg 反復（q12h）	1.0	3.0	6.0	1.0	3.0	9.0
	PM	IR 37.5 mg 単回	9.0	9.0	12.0	2.0	6.5	12.0
		IR 37.5 mg 反復（q12h）	0.5	3.0	6.0	2.0	6.0	6.0
		IR 75 mg 反復（q12h）	2.0	2.0	6.0	1.0	2.0	12.0
129-US	IR 75 mg/日		1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	6.0
	IR 75 mg/日＋イミプラミン50 mg/日		1.0	2.0	4.0	1.0	4.0	10.0
	IR 75 mg/日＋イミプラミン100 mg/日		1.0	2.0	4.0	0.5	2.0	6.0

略語：IR=ベンラファキシン IR，q12h=12 時間ごと投与，NA=データなし，EM=CYP2D6 Extensive Metabolizer，PM=CYP2D6 Poor Metabolizer
引用：臨床試験の総括報告書

Table 140. 薬物相互作用試験における被験薬およびその代謝物の T_{max} の中央値と範囲

試験	被験薬	測定対象	被験薬単独			ベンラファキシン併用		
			最小値	中央値	最大値	最小値	中央値	最大値
114-US	ジアゼパム	ジアゼパム	0.5	1.0	3.0	0.5	1.0	3.0
		ジアゼパム脱メチル体	12	48	96	12	48	96
133-UK	カルバマゼピン	カルバマゼピン	1.0	4.0	8.0	1.0	4.0	10.0
		カルバマゼピンエポキシド体	0.0	5.0	12.0	1.0	6.0	12.0
95-057-MA	アルプラゾラム	アルプラゾラム	1.0	2.5	4.0	0.5	2.0	3.02
132-SW	メトプロロール	メトプロロール	1.0	2.0	3.0	1.0	2.0	3.0
		メトプロロールα-水酸化体	1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	4.0
129-US	イミプラミン	イミプラミン	2.0	2.0	6.0	2.0	4.0	8.0
	（IR 75 mg/日）	イミプラミン2-水酸化体	2.0	2.0	6.0	1.0	2.0	6.0
		デシプラミン	2.0	6.0	8.0	0.5	4.0	8.0
		デシプラミン2-水酸化体	0.5	4.0	6.0	1.0	2.0	6.0
	イミプラミン	イミプラミン	2.0	2.0	6.0	2.0	4.0	6.0
	（IR 150 mg/日）	イミプラミン2-水酸化体	2.0	2.0	6.0	0.0	4.0	6.0
		デシプラミン	2.0	6.0	8.0	0.0	4.0	6.0
		デシプラミン2-水酸化体	0.5	4.0	6.0	0.5	2.0	4.0
95-060-MA	リスペリドン	リスペリドン	1.0	1.5	3.0	0.5	1.5	3.0
		リスペリドン9-水酸化体	1.5	4.0	16.07	1.5	6.0	24.0
95-059-MA	ハロペリドール	ハロペリドール	4.0	6.0	16.0	3.0	6.0	12.0
118-US	トルブタミド	トルブタミド	2.0	4.0	6.0	2.0	4.0	8.0
	（IR 75 mg/日）	トルブタミド水酸化体	2.0	5.0	8.0	2.0	4.5	8.0
	トルブタミド	トルブタミド	2.0	4.0	6.0	2.0	4.0	8.0
	（IR 150 mg/日）	トルブタミド水酸化体	2.0	5.0	8.0	2.0	5.0	8.0
116-US	リチウム	リチウム	1.3	2.3	3.3	1.0	1.5	2.9
117-US	エタノール	エタノール	1.5	2.0	2.5	1.5	2.0	2.0

略語：IR=ベンラファキシン IR
引用：臨床試験の総括報告書

6. 引用文献

1 Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam. Psychopharmacol Bull 1998;34(2):211-9.

2 Lindh JD, Annas A, Meurling L, et al. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolisers of debrisoquine. Eur J Clin Pharmacol 2003;59(5-6):401-6.

3 Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. J Clin Pharmacol 1999;39(3):297-309.

4 Levin GM, Nelson LA, DeVane CL, et al. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. Psychopharmacol Bull 2001;35(2):62-71.

5 Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):715-21.

6 Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on CYP1A2-dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine. J Clin Pharmacol 1999;39(3):252-9.

7 Shams ME, Arneth B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. J Clin Pharm Ther. 2006;31(5):493-502.

8 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.

9 Shimizu T, Ochiai H, Asell F, et al. Bioinformatics research on inter-racial difference in drug metabolism I. Analysis on frequencies of mutant alleles and poor metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. Drug Metab Pharmacokinet. 2003;18(1):48-70.

10 DeVane CL, Donovan JL, Liston HL, et al. Comparative CYP3A4 inhibitory effects of venlafaxine, fluoxetine, sertraline, and nefazodone in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(1):4-10.

11 ニゾラール®クリーム 添付文書

12 リスパダール®錠 添付文書

13 クリキシバン®カプセル 添付文書

14 リーマス®錠 添付文書

15 Bailey DG, Spence JD, Edgar B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. Clin Invest Med. 1989;12(6):357-62.

16 Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, et al. The effect of grapefruit juice on drug disposition. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011;7(3):267-86.

17 Fuhr U. Induction of drug metabolising enzymes: pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. Clin Pharmacokinet. 2000;38(6):493-504.

18 Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(1):17-22.

19 Summerfield SG, Lucas AJ, Porter RA, et al. Toward an improved prediction of human in vivo brain penetration. Xenobiotica. 2008;38(12):1518-35.

20 Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA, et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23:188-97.

21 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 薬食審査発 1023 第 1 号. 平成 21 年 10 月 23 日.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 4
1. 背景および概観 5
1.1. 試験デザイン 6
1.1.1. 対象疾患 6
1.1.2. 用法・用量 8
1.1.3. 対照薬（偽プラセボ，プラセボ） 9
1.1.4. 有効性の評価 10
1.1.5. 解析方法 11
1.1.5.1. 解析対象集団 11
1.1.5.2. 解析方法の要約 11
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1. 国内臨床試験 12
2.2. 外国臨床試験 14
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 16
3.1. 試験対象集団 16
3.1.1. 人口統計学的特性および他の基準値 18
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 22
3.2.1. 最終評価時の HAM-D_{17} 合計点 22
3.2.2. HAM-D_{17} 合計点の週別推移 24
3.2.3. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率 27
3.2.4. 最終評価時の HAM-D_{17} 寛解率 28
3.2.5. 最終評価時の HAM-D_6 合計点 29
3.2.6. 最終評価時の MADRS 合計点 31
3.2.7. 最終評価時の CGI-S 32
3.3. 部分集団における結果の比較 33
3.3.1. 性 33
3.3.2. うつ病相回数 35
3.3.3. ベースライン HAM-D_{17} 合計点 37
3.3.4. 罹病期間 39
3.3.5. 今回エピソードの期間 41

3.3.6. 前治療薬の有無 43
3.3.7. 併用薬の有無 45
3.3.8. 高齢者と非高齢者 47
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 49
4.1. 用法・用量（案） 49
4.2. 用法・用量（案）設定根拠 49
4.2.1. 開始用量 49
4.2.2. 通常用量 49
4.2.3. 最高用量 50
4.2.4. 漸増方法 53
5. 効果の持続，耐薬性 54
5.1. 日本人長期投与例の結果から 54
5.2. 外国ランダム化治療中止試験の結果から 65
6. 付録 67
6.1. Supportive Tables 67
6.2. 引用文献 97

LIST OF TABLES

Table 1. 大うつ病性障害を対象とした国内試験一覧 5
Table 2. 大うつ病性障害を対象とした外国試験一覧 6
Table 3. 国内試験の対象患者 8
Table 4. 有効性評価項目の定義 10
Table 5. 評価項目と解析方法 11
Table 6. 被験者の内訳 17
Table 7. 人口統計学的特性および他の基準値（FAS） 19
Table 8. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点（FAS） 22
Table 9. 外国試験（短期投与試験）の試験デザイン 23
Table 10. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点（ITT） 24
Table 11. HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量における週別推移（FAS） 25
Table 12. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 反応率（FAS） 28
Table 13. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 寛解率（FAS） 29
Table 14. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点（FAS） 30

Table 15. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点（ITT） 31
Table 16. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点（FAS） 32
Table 17. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点（ITT） 32
Table 18. 最終評価時（LOCF）の CGI-S（FAS） 33
Table 19. 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）：性別 34
Table 20. 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 21. 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）：ベースライン HAM-D_{17} 合計点別 38
Table 22. 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 40
Table 23. 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）：今回エピソードの期間別 42
Table 24. 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）：前治療薬の有無別 44
Table 25. 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）：併用薬の有無別 46
Table 26. 高齢者試験（817-JA）と非高齢者試験（220-JA, 816-JA, B2411263）における HAM-D_{17} 合計点の経時推移（OC，FAS） 48
Table 27. 国内短期投与試験開始時投与量別投与開始 7 日以内に発現した有害事象，重度の有害事象および投与中止に至った有害事象（220-JA，816-JA，817-JA，B2411263） 49
Table 28. B2411263 試験における増量前後の CGI-I 改善例，不変例，悪化例の割合 52
Table 29. B2411263 試験における増量前後の CGI-S 改善例，不変例，悪化例の割合 53
Table 30. ベンラファキシン ER 可変投与群において，2 週後に 150 mg または 3 週後に 225 mg へ増量した患者および増量しなかった患者の有害事象発現状況要約－国内短期可変用量試験（816-JA，B2411263） 54
Table 31. 長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D_{17} 合計点の推移（OC, FAS） 56
Table 32. 長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D_{17} 寛解率の推移（OC, FAS） 59
Table 33. 長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 合計点の推移（OC, FAS） 61
Table 34. 長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 寛解率の推移（OC, FAS） 63
Table 35. 非再燃率（Survival-Analysis 集団）__370-US 65
Table 36. HAM-D_{21} 合計点の経時的推移（ITT）__370-US 66

LIST OF FIGURES

Figure 1. HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量における経時変化（FAS）__220-JA.....26
Figure 2. HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量における経時変化（FAS）__816-JA.....26
Figure 3. HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量における経時変化（FAS）__B2411263 27
Figure 4. B2411263 試験における HAM-D_{17}，HAM-D_6，不安・身体症状，睡眠障害スコアの推移（FAS，OC：0～8 週および LOCF） 51
Figure 5. 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） 58
Figure 6. 長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D_{17} 寛解率の経時変化（OC, FAS） 60
Figure 7. 長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 合計点の経時変化（OC, FAS） 62
Figure 8. 長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 寛解率の経時変化（OC, FAS） 64
Figure 9. 非再燃率の Kaplan-Meier 推定値__370-US 65

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（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, B2411263 試験）および長期投与試験 2 試験（818-JA, B2411264 試験）の成績に基づき評価した（Table 1）。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 2）。

Table 1.　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 2.　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

1.1. 試験デザイン

1.1.1. 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 3 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。

主な選択基準である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）を用いて，「$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点が 18 点以上」かつ「HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上」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 2.5.4.2 項参照）。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，日本語版自己記入式簡易抑うつ評価尺度（以下，$QIDS_{16}$-SR-J）[1,2]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 ヵ月以上」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 3.　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	・$HAM\text{-}D_{17}$ 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 ヵ月以上症状が安定 ・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	・$HAM\text{-}D_{17}$ 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	・$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点が 18 点以上 ・HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上 ・1 ヵ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 ・$QIDS_{16}$-SR-J 合計点が 16 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	・$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点が 18 点以上 ・HAM-D 抑うつ気分が 2 点以上 ・1 ヵ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）	

1.1.2. 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 1）。

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 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 ヵ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[3]，また SSRI および他の SNRI 以上の効果が期待できること[4]

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[5]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。

1.1.3. 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 1）。しかしながら，後期第 2 相試験（220-JA 試験）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（816-JA 試験）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（「2.5 臨床に関する概括評価」）。

① Meyer ら[6]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[7]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おり，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。

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。

1.1.4. 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 $QIDS_{16}$-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 $HAM\text{-}D_{17}$ 反応率を，B2411263 試験では $HAM\text{-}D_{17}$ 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。また，HAM-D を用いた有効性評価指標として，$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点の推移，$HAM\text{-}D_{17}$ 寛解率，$HAM\text{-}D_6$ 合計点の変化量等についても副次的に評価した。

これらの評価項目の定義を Table 4 に示した。

Table 4.　有効性評価項目の定義

項目名	定義
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点	HAM-D 17 項目の合計点
$HAM\text{-}D_{17}$ 反応率	HAM-D 17 項目の合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合（%）
$HAM\text{-}D_{17}$ 寛解率	HAM-D 17 項目の合計点が 7 以下となった患者の割合（%）
$HAM\text{-}D_6$ 合計点	HAM-D 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合計点
MADRS 合計点	MADRS の 10 項目の合計点
CGI-S（概括重症度）	概括重症度を以下の 7 段階で評価した。 「1：症状なし，正常」，「2：正常と病的状態の境界の状態」，「3：軽度の病的状態」，「4：中等度の病的状態」，「5：やや重度の病的状態」，「6：重度の病的状態」，「7：最も重度の病的状態」
CGI-I（全般改善度）	全般改善度を以下の 7 段階で評価した。 「1：著明改善」，「2：中等度改善」，「3：軽度改善」，「4：不変」，「5：やや悪化」，「6：悪化」，「7：重篤に悪化」
CGI-I 改善率	終了・中止時の CGI-I が「1：著明改善」，「2：中等度改善」となった患者の割合（%）
VAS	100 mm Visual Analogue Scale の線に左端（最も悪い）から右端（最も良い）までの間で最もあてはまる所に印をした左端からの距離（mm）
$QIDS_{16}$-SR 合計点	自己記入式うつ病評価尺度 16 項目のうち，9 つの症状の合計点

HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression，MADRS: Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale，CGI-S: Clinical Global Impression – Severity，CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement，VAS: Visual Analogue Scale，QIDS16-SR: The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology self-report version

全有効性試験の結果の比較検討の項では，220-JA，816-JA および B2411263 試験で共通して使用された評価項目が HAM-D および CGI-S であったことから，$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点，$HAM\text{-}D_{17}$ 反応率，$HAM\text{-}D_{17}$ 寛解率，$HAM\text{-}D_6$ 合計点および CGI-S について比較検討した。また，B2411263 試験では，参考資料とした外国試験でも使用した MADRS も評価しており，$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点，$HAM\text{-}D_6$ 合計点，MADRS 合計点については外国試験成績も示した。

1.1.5. 解析方法

1.1.5.1. 解析対象集団

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。一方，全試験を通しての結果の比較と解析の項では，試験間の比較と解釈を容易にするために，いずれの試験も FAS を対象として結果を提示した。

1.1.5.2. 解析方法の要約

$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点，$HAM\text{-}D_{17}$ 反応率，$HAM\text{-}D_{17}$ 寛解率，$HAM\text{-}D_{6}$ 合計点，MADRS 合計点および CGI-S の解析方法について，以下に要約した。

Table 5.　評価項目と解析方法

評価項目	解析方法
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点	最終評価時（LOCF）におけるベースラインからの変化量について，治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき比較する。 各評価時点において観測されたベースラインからの変化量について，反復測定データの混合効果モデルを用いて解析する。このモデルには，治療群，評価時点，治療群と評価時点の交互作用，ベースラインの $HAM\text{-}D_{17}$ 合計点を含める。
$HAM\text{-}D_{17}$ 反応率	最終評価時（LOCF）における反応（ベースラインの 50%以下になること）の有無を応答，治療群とベースラインの $HAM\text{-}D_{17}$ 合計点を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析する。参考のため，Fisher の直接確率法による p 値と差と正規近似による 95%信頼区間も併記する。
$HAM\text{-}D_{17}$ 寛解率	最終評価時（LOCF）における寛解（7 点以下になること）の有無を応答，治療群とベースラインの $HAM\text{-}D_{17}$ 合計点を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析する。参考のため，Fisher の直接確率法による p 値と差と正規近似による 95%信頼区間も併記する。
$HAM\text{-}D_{6}$ 合計点	最終評価時（LOCF）におけるベースラインからの変化量について，治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき比較する。
MADRS 合計点	最終評価時（LOCF）におけるベースラインからの変化量について，治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき比較する。
CGI-S	最終評価時（LOCF）におけるベースラインからの変化量について，治療群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づき比較する。

「3.2 全有効性試験の結果の比較検討」で用いた解析方法を示した。

2. 個々の試験結果の要約

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（219-JA, 220-JA, 816-JA, 817-JA, B2411263 試験）および長期投与試験 2 試験（818-JA, B2411264 試験）の成績に基づき評価した。また，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）についても要約した。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。

2.1. 国内臨床試験

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。最終投与量別に HAM-D_{17} 合計点の推移をみると，いずれの層も投与量の増加とともに HAM-D_{17} 合計点は減少した。また，HAM-D_{17} 累積反応率および累積改善率の検討からも，ベンラファキシン ER の 75～225 mg/日は有効であることが推察された。

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-D_{17} 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-D_{17} 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-D_{17} 反応率は，PPS では 75～150 mg 群が 72.2%およびミルナシプラン群が 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かった。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 で

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，③816-JA 試験において，本剤 18.75 mg/日群に対する本剤 75～150 mg/日任意漸増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，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（詳細は 2.5.4.2 項参照）。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。

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-D_{17} 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-D_6 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。$QIDS_{16}$-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-D_{17} 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-D_6 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-D_{17} 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-D_{17} 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 ヵ月（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-D_{17} 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 ヵ月，N=201）の HAM-D_{17} 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 ヵ月，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-D_{17} 合計点を基に算出した HAM-D_{17} 反応率は，26 週（6 ヵ月，N=201）で 80.6%，52 週（12 ヵ月，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，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-D_{17} 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-D_{17} 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-D_{17} 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 $QIDS_{16}$-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。

2.2. 外国臨床試験

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）について以下に示した。

外国第 3 相__208-US 試験（5.3.5.1.4）

208-US 試験はベンラファキシン IR またはベンラファキシン ER 75～150 mg/日を 12 週間投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較した二重盲検試験である。ベンラファキシン ER 群は，すべての主要評価項目（最終評価時の HAM-D_{21} 合計点，MADRS 合計点，HAM-D 抑うつ気分，CGI-S）において，プラセボ群と比べて大きな減少を示し，その差は統計的に有意であった。また，ベンラファキシン ER 群は，すべての主要評価項目において，ベンラファキシン IR 群（1 日 2 回投与）と比べて大きく減少し，その差は統計的に有意であった。

外国第 3 相__209-US 試験（5.3.5.1.5）

209-US 試験はベンラファキシン ER 75～225 mg/日を 8 週間投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較した二重盲検試験である。ベンラファキシン ER 群は，すべての主要評価項目（最終評価時の HAM-D_{21} 合計点，MADRS 合計点，HAM-D 抑うつ気分，CGI-S）において，プラセボ群と比べて大きな減少を示し，その差は統計的に有意であった。

外国第 2 相__211-US 試験（5.3.5.1.6）

211-US 試験はベンラファキシン ER 75～225 mg/日またはフルオキセチン 20～60 mg/日を 8 週間投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較した二重盲検試験である。ベンラファキシン ER 群は，すべての主要評価項目（最終評価時の $HAM\text{-}D_{21}$ 合計点，MADRS 合計点，HAM-D 抑うつ気分，HAM-A 合計点，CGI-S）において，プラセボ群と比べて大きな減少を示し，MADRS 合計点，HAM-D 抑うつ気分，CGI-S では統計的に有意な差が認められた。また，ベンラファキシン ER 群は，すべての主要評価項目において，フルオキセチン群と比べて大きく減少した。

外国第 3 相__360-CA 試験（5.3.5.1.7）

360-CA 試験はベンラファキシン ER 75～225 mg/日またはフルオキセチン 20～60 mg/日を 12 週間投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較した二重盲検試験である。主要目的であるベンラファキシン ER 群とフルオキセチン群の比較では，主要評価項目（最終評価時の $HAM\text{-}D_{21}$ 合計点，HAM-A 合計点，CGI-I）において，統計的に有意な差は認められなかった。副次目的であるプラセボ群との比較では，ベンラファキシン ER 群，フルオキセチン群のいずれも，すべての主要評価項目においてプラセボ群より大きく減少し，$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点および CGI-I では統計的に有意な差が認められた。

外国第 3 相__367-EU 試験（5.3.5.1.8）

367-EU 試験はベンラファキシン ER 75 mg/日，150 mg/日またはパロキセチン 20 mg/日を 8 週間投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較した二重盲検試験である。ベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群とプラセボ群の比較では，いずれの主要評価項目（最終評価時の $HAM\text{-}D_{21}$ 合計点，MADRS 合計点，CGI-I）においても，統計的に有意な差は認められなかった。ベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群はいずれも，$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点において，パロキセチン群と比べて大きな減少を示し，その差は統計的に有意であった。また，75 mg 群はすべての有効性評価項目（LOCF）において，150 mg 群より大きなスコアの改善を示したが，8 週評価時（OC）の $HAM\text{-}D_{21}$ 合計点および MARDS 合計点は，75 mg 群に比べて 150 mg 群でより大きな減少を示した。

外国ランダム化治療中止__370-US 試験（5.3.5.1.9）

370-US 試験はベンラファキシン ER 75～225 mg/日を 8 週間投与して効果が認められた被験者に対する再燃抑制効果を検討した，6 ヵ月間のプラセボ対照，二重盲検試験（ランダム化治療中止試験）である。6 ヵ月後の再燃率はプラセボ群で 52%，ベンラファキシン ER 群で 28%であった。6 ヵ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。また，プラセボ対照二重盲検期に 1 ヵ月まで継続できた集団から 6 ヵ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 群のすべての評価項目（$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点，MADRS 合計点，CGI-S）の平均値は，プラセボ群に比べて低く，最終評価時（LOCF）では統計的に有意な差が認められた。

外国長期投与__365-EU 試験（5.3.5.2.5）

365-EU 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した非盲検試験である。252 例が組み入れられ，12 ヵ月の完了例は 113 例であった。$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点は 2 週後より治験期間を通して減少し，最終評価時（LOCF）の $HAM\text{-}D_{21}$ 反応率および CGI-I 改善率（著明改善または中等度改善であった被験者の割合）は，それぞれ 69.9%および 76.4%であった。

外国長期投与__369-US 試験（5.3.5.2.6）

369-US 試験はベンラファキシン ER 75～375 mg/日の長期投与における安全性および有効性を検討した非盲検試験である。127 例が組み入れられ，12 ヵ月の完了例は 54 例であった。CGI-S はベースライン時 4.30 から最終評価時（LOCF）には 2.23 まで減少し，最終評価時（LOCF）の CGI-I 改善率は 76.6%であった。

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（220-JA，816-JA および B2411263 試験）について比較検討した。

3.1. 試験対象集団

各試験の被験者の内訳を Table 6 に示した。

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。

Table 6.　被験者の内訳

試験番号	220-JA 試験			816-JA 試験			B2411263 試験		
投与群	18.75 mg 群	75 mg 群	150 mg 群	18.75 mg 群	75～150 mg 群	MIL 群	プラセボ群	75 mg 群	75～225 mg 群
組み入れ例	118	120	115	238	240	122	184	174	180
投与例	117	119	114	237	238	121	183**	174	180**
FAS 解析対象例	114	116	109	232	234	121	184	174	177
PPS 解析対象例	100	99	86	202	198	105	175	170	175
完了例	81	82	74	180	175	89	166	151	158
中止例 [1]	36 (30.8)*	37 (31.1)	40 (35.1)	57 (24.1)	63 (26.5)	32 (26.4)	17 (9.3)**	23 (13.2)	22 (12.2)**
主な中止理由：									
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)
中止の申し入れ	13 (11.1)	12 (10.1)	13 (11.4)	19 (8.0)	24 (10.1)	11 (9.1)	11 (6.0)	9 (5.2)	8 (4.4)
転居	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
来院せず	6 (5.1)	4 (3.4)	3 (2.6)	0 (0.0)	5 (2.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)
有害事象発現	8 (6.8)	13 (10.9)	15 (13.2)	13 (5.5)	13 (5.5)	13 (10.7)	2 (1.1)	9 (5.2)	9 (5.0)
躁転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択除外基準違反	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	4 (3.4)	4 (3.4)	5 (4.4)	12 (5.1)	7 (2.9)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	4 (3.4)	4 (3.4)	4 (3.5)	6 (2.5)	6 (2.5)	2 (1.7)	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.7)

PGM 実行日:2014-10-20 11:38:43

[1]投与例における有効性評価期間の中止例および中止率（%）

*：複数の中止理由（「有害事象発現」および「中止の申し入れ」）のある症例が 1 例存在するため，中止例数の合計は各中止理由の和とはならない。

**：誤投与症例の 1 例（10501007）はプラセボ群に含めず，75～225 mg 群に含めた。

3.1.1. 人口統計学的特性および他の基準値

各試験の FAS における人口統計学的特性および有効性に関する基準値の特性を投与群別に Table 7 に示した。

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 ヵ月以内が多く，44.0%～75.0%を占めた。

ベースライン時の HAM-D_{17} 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。

Table 7.　人口統計学的特性および他の基準値（FAS）

試験番号	220-JA 試験			816-JA 試験			B2411263 試験		
投与群	18.75 mg 群 (N=114)	75 mg 群 (N=116)	150 mg 群 (N=109)	18.75 mg 群 (N=232)	75～150 mg 群 (N=234)	MIL 群 (N=121)	プラセボ群 (N=184)	75 mg 群 (N=174)	75～225 mg 群 (N=177)
性別									
男	63 (55.3)	62 (53.4)	59 (54.1)	90 (38.8)	110 (47.0)	60 (49.6)	91 (49.5)	84 (48.3)	92 (52.0)
女	51 (44.7)	54 (46.6)	50 (45.9)	142 (61.2)	124 (53.0)	61 (50.4)	93 (50.5)	90 (51.7)	85 (48.0)
年齢									
20 歳未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20≤～＜30	31 (27.2)	27 (23.3)	24 (22.0)	59 (25.4)	70 (29.9)	33 (27.3)	38 (20.7)	44 (25.3)	40 (22.6)
30≤～＜40	41 (36.0)	34 (29.3)	45 (41.3)	78 (33.6)	72 (30.8)	47 (38.8)	69 (37.5)	62 (35.6)	61 (34.5)
40≤～＜50	18 (15.8)	19 (16.4)	19 (17.4)	49 (21.1)	56 (23.9)	21 (17.4)	46 (25.0)	40 (23.0)	54 (30.5)
50≤～＜60	16 (14.0)	27 (23.3)	15 (13.8)	40 (17.2)	29 (12.4)	17 (14.0)	24 (13.0)	17 (9.8)	14 (7.9)
60≤～＜65	7 (6.1)	9 (7.8)	6 (5.5)	6 (2.6)	7 (3.0)	3 (2.5)	3 (1.6)	4 (2.3)	4 (2.3)
65 歳以上	1 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (2.2)	7 (4.0)	4 (2.3)
平均値±SD	38.2±11.8	40.4±12.2	38.6±11.0	38.0±11.0	37.3±10.9	36.7±11.0	38.6±11.1	38.4±11.9	38.2±10.2
中央値	36.0	39.0	37.0	37.0	36.0	35.0	37.0	37.0	37.0
範囲	20～67	20～64	20～63	20～64	20～64	20～64	20～75	20～76	21～72
体重									
50kg 未満	21 (18.4)	27 (23.3)	20 (18.3)	54 (23.3)	54 (23.1)	29 (24.0)	38 (20.7)	31 (17.8)	37 (20.9)
50≤～＜60	45 (39.5)	27 (23.3)	30 (27.5)	80 (34.5)	70 (29.9)	33 (27.3)	60 (32.6)	57 (32.8)	46 (26.0)
60≤～＜70	25 (21.9)	29 (25.0)	30 (27.5)	53 (22.8)	56 (23.9)	33 (27.3)	33 (17.9)	45 (25.9)	46 (26.0)
70≤～＜80	17 (14.9)	23 (19.8)	13 (11.9)	34 (14.7)	41 (17.5)	15 (12.4)	33 (17.9)	21 (12.1)	22 (12.4)
80kg 以上	6 (5.3)	10 (8.6)	16 (14.7)	11 (4.7)	13 (5.6)	11 (9.1)	20 (10.9)	20 (11.5)	26 (14.7)
平均値±SD	60.23±12.33	61.81±13.72	61.80±14.12	59.31±11.93	60.18±12.77	60.61±12.29	61.66±16.00	61.78±14.37	62.37±14.39
中央値	57.30	60.85	60.10	57.30	58.60	59.10	59.00	59.00	61.00
範囲	40.0～102.0	33.0～104.5	33.0～116.5	36.5～103.7	36.0～104.0	38.5～88.0	34.0～135.0	37.0～120.0	36.0～101.0
罹病期間 [a]									
1年未満	35 (30.7)	38 (32.8)	24 (22.0)	101 (43.5)	92 (39.3)	62 (51.2)	61 (33.2)	70 (40.2)	65 (36.7)
1≤～<5	57 (50.0)	49 (42.2)	50 (45.9)	72 (31.0)	81 (34.6)	34 (28.1)	74 (40.2)	61 (35.1)	57 (32.2)
5≤～<10	13 (11.4)	11 (9.5)	15 (13.8)	29 (12.5)	22 (9.4)	14 (11.6)	33 (17.9)	28 (16.1)	30 (16.9)
10年以上	7 (6.1)	15 (12.9)	18 (16.5)	20 (8.6)	31 (13.2)	7 (5.8)	16 (8.7)	15 (8.6)	25 (14.1)
不明	2 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.8)	10 (4.3)	8 (3.4)	4 (3.3)	0	0	0

Table 7.　人口統計学的特性および他の基準値（FAS）

試験番号	220-JA 試験			816-JA 試験			B2411263 試験		
投与群	18.75 mg 群 (N=114)	75 mg 群 (N=116)	150 mg 群 (N=109)	18.75 mg 群 (N=232)	75～150 mg 群 (N=234)	MIL 群 (N=121)	プラセボ群 (N=184)	75 mg 群 (N=174)	75～225 mg 群 (N=177)
うつ病相回数									
初回	78 (73.6)	70 (63.6)	46 (46.9)	150 (64.7)	151 (64.5)	77 (63.6)	92 (50.0)	100 (57.5)	96 (54.2)
2 回	16 (15.1)	27 (24.5)	42 (42.9)	38 (16.4)	43 (18.4)	20 (16.5)	64 (34.8)	46 (26.4)	47 (26.6)
3 回	7 (6.6)	5 (4.5)	7 (7.1)	13 (5.6)	12 (5.1)	7 (5.8)	17 (9.2)	14 (8.0)	20 (11.3)
4 回	3 (2.8)	6 (5.5)	3 (3.1)	5 (2.2)	4 (1.7)	5 (4.1)	8 (4.3)	5 (2.9)	10 (5.6)
5 回以上	2 (1.9)	2 (1.8)	0	3 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.6)	9 (5.2)	4 (2.3)
不明	8 (7.0)	6 (5.2)	11 (10.1)	23 (9.9)	24 (10.3)	11 (9.1)	0	0	0
今回エピソードの期間									
1 ヵ月以内	21 (18.4)	32 (27.6)	41 (38.0)	27 (11.6)	39 (16.7)	22 (18.2)	0	0	0
1<～≤3 ヵ月	28 (24.6)	21 (18.1)	21 (19.4)	61 (26.3)	54 (23.1)	33 (27.3)	25 (13.6)	23 (13.2)	29 (16.4)
3<～≤6 ヵ月	14 (12.3)	24 (20.7)	19 (17.6)	56 (24.1)	34 (14.5)	18 (14.9)	56 (30.4)	57 (32.8)	54 (30.5)
6<～≤12 ヵ月	21 (18.4)	14 (12.1)	11 (10.2)	30 (12.9)	44 (18.8)	28 (23.1)	56 (30.4)	47 (27.0)	44 (24.9)
1<～≤2 年	15 (13.2)	13 (11.2)	7 (6.5)	27 (11.6)	30 (12.8)	10 (8.3)	27 (14.7)	26 (14.9)	28 (15.8)
2 年超	15 (13.2)	12 (10.3)	9 (8.3)	26 (11.2)	27 (11.5)	7 (5.8)	20 (10.9)	21 (12.1)	22 (12.4)
不明	0	0	1 (0.9)	5 (2.2)	6 (2.6)	3 (2.5)	0	0	0
DSM-IV 診断名									
大うつ病性障害，単一エピソード	78 (68.4)	70 (60.3)	46 (42.2)	150 (64.7)	151 (64.5)	77 (63.6)	92 (50.0)	100 (57.5)	96 (54.2)
大うつ病性障害，反復性	36 (31.6)	46 (39.7)	63 (57.8)	82 (35.3)	83 (35.5)	44 (36.4)	92 (50.0)	74 (42.5)	81 (45.8)
HAM-D_{17} Baseline									
20 以下	27 (23.7)	28 (24.1)	25 (22.9)	87 (37.5)	89 (38.0)	47 (38.8)	66 (35.9)	56 (32.2)	62 (35.0)
21≤～≤25	47 (41.2)	50 (43.1)	45 (41.3)	94 (40.5)	94 (40.2)	48 (39.7)	79 (42.9)	75 (43.1)	79 (44.6)
26≤～≤30	26 (22.8)	26 (22.4)	27 (24.8)	40 (17.2)	42 (17.9)	21 (17.4)	32 (17.4)	37 (21.3)	32 (18.1)
31 以上	14 (12.3)	12 (10.3)	12 (11.0)	11 (4.7)	9 (3.8)	5 (4.1)	7 (3.8)	6 (3.4)	4 (2.3)
平均値±SD	24.3±4.6	24.0±4.5	24.2±4.3	22.8±4.1	22.5±4.1	22.5±3.8	22.4±4.1	22.6±4.0	22.3±4.0
中央値	24.0	23.0	24.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.5	22.0
範囲	18～38	18～38	18～34	18～37	16～37	18～35	12～33	12～35	12～33
CGI-S Baseline									
症状なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
境界域	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 7.　人口統計学的特性および他の基準値（FAS）

試験番号	220-JA 試験			816-JA 試験			B2411263 試験		
投与群	18.75 mg 群 (N=114)	75 mg 群 (N=116)	150 mg 群 (N=109)	18.75 mg 群 (N=232)	75～150 mg 群 (N=234)	MIL 群 (N=121)	プラセボ群 (N=184)	75 mg 群 (N=174)	75～225 mg 群 (N=177)
軽度	10 (8.8)	7 (6.0)	8 (7.3)	26 (11.2)	22 (9.4)	11 (9.1)	0	0	0
中等度	75 (65.8)	86 (74.1)	70 (64.2)	156 (67.2)	167 (71.4)	85 (70.2)	106 (57.6)	98 (56.3)	96 (54.2)
やや重度	24 (21.1)	20 (17.2)	28 (25.7)	47 (20.3)	36 (15.4)	22 (18.2)	57 (31.0)	65 (37.4)	68 (38.4)
重度	5 (4.4)	3 (2.6)	3 (2.8)	3 (1.3)	8 (3.4)	3 (2.5)	21 (11.4)	11 (6.3)	13 (7.3)
最も重度	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0

PGM 実行日:2014-10-20 9:40:59

a. 220-JA 試験は気分障害の発症年齢と年齢から，816-JA 試験は気分障害の発症年月から，B2411263 試験は大うつ病性障害の診断日から算出した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

220-JA，816-JA および B2411263 試験で共通して使用された評価項目は，HAM-D および CGI-S であったため，HAM-D_{17} 合計点，HAM-D_{17} 反応率，HAM-D_{17} 寛解率，HAM-D_6 合計点および CGI-S について比較検討した。また，B2411263 試験では，参考資料とした外国試験でも使用した MADRS も評価しており，HAM-D_{17} 合計点，HAM-D_6 合計点，MADRS 合計点については外国試験成績も示した。

3.2.1. 最終評価時の HAM-D_{17} 合計点

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 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-D_{17} 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-D_{17} 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)
ミルナシプラン	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)

PGM 実行日:2014-10-20 9:10:39
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（208-US，209-US，211-US，360-CA，367-EU 試験）のデザインについて Table 9 に要約し，試験結果を Table 10 に示した。

これらの外国試験 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 $HAM\text{-}D_{21}$ 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，$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点の結果を今回示した。

Table 9.　外国試験（短期投与試験）の試験デザイン

項目	208-US 試験	209-US 試験	211-US 試験	360-CA 試験	367-EU 試験
試験デザイン	多施設共同 二重盲検試験	多施設共同 二重盲検試験	多施設共同 二重盲検試験	多施設共同 二重盲検試験	多施設共同 二重盲検試験
有効性の主評価項目	HAM-D MADRS CGI-S	HAM-D MADRS CGI-S	HAM-D MADRS HAM-A CGI-S	HAM-D HAM-A CGI-S	HAM-D MADRS CGI-S
対象集団 対象患者	大うつ病性障害	大うつ病性障害	大うつ病性障害	不安を伴う 大うつ病性障害	大うつ病性障害
年齢	18歳以上	18歳以上	18歳以上	18歳以上	18歳以上
入院／外来	外来	外来	外来	外来	外来
診断基準	DSM-III-R	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV	DSM-III-R
選択基準 （HAM-D合計点）	≥20（21 項目）	≥20（21 項目）	≥20（21 項目）	≥20（17 項目）	≥20（21 項目）
今回エピソード 継続期間	1 ヵ月以上	1 ヵ月以上	1 ヵ月以上	1 ヵ月以上	1ヵ月以上
投与方法	任意漸増 （75～150 mg）	任意漸増 （75～225 mg）	任意漸増 （75～225 mg）	任意漸増 （75～225 mg）	固定用量 （75 mg/150 mg）
	1～2 週：75 mg 3～12 週：75 mg または 150 mg	1～2 週：75 mg 3～4 週：75 mg または 150 mg 5～8 週：75 mg, 150 mg または 225 mg	1～2 週：75 mg 3～4 週：75 mg または 150 mg 5～8 週：75 mg, 150 mg または 225 mg	1～2 週：75 mg 3～4 週：75 mg または 150 mg 5～12 週：75 mg, 150 mg または 225 mg	［75 mg 群］ 1～8 週：75 mg ［150 mg 群］ 1～8 週：150 mg
投与期間	12 週間	8 週間	8 週間	12 週間	8 週間
対照群	ベンラファキシン IR プラセボ	プラセボ	プラセボ フルオキセチン	プラセボ フルオキセチン	プラセボ パロキセチン

外国試験におけるベースライン時の $HAM\text{-}D_{17}$ 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 $HAM\text{-}D_{17}$ 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 $HAM\text{-}D_{17}$ 合計点の結果は $HAM\text{-}D_{21}$ 合計点の結果と同様であり，5 試験中 4 試験（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 10. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 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)

PGM 実行日:2014-10-20 9:57:59, 2014-10-20 9:58:42
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

3.2.2. HAM-D_{17} 合計点の週別推移

HAM-D_{17} 合計点の経時変化を試験ごとに Figure 1～Figure 3 に示し，要約統計量を Table 11 に示した。

HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量（調整平均値）において，ベンラファキシン ER 群は 1～4 週で比較的大きな減少を示し，緩徐ではあるがその後も経時的に減少していた。

Table 11. HAM-D_{17}合計点のベースラインからの変化量における週別推移（FAS）

評価時期	220-JA					816-JA					B2411263				
	投与群	N	調整平均[a]	(SE)	差(95%信頼区間)[b]	投与群	N	調整平均[a]	(SE)	差(95%信頼区間)[b]	投与群	N	調整平均[a]	(SE)	差(95%信頼区間)[b]
1週	18.75 mg	112	–3.77	(0.49)	—	18.75 mg	232	–4.98	0.33	—	プラセボ	184	–2.79	(0.25)	—
	75 mg	115	–4.12	(0.49)	0.35 (–1.00～1.71)	75～150 mg	232	–3.95	0.33	–1.03 (–1.95～–0.10)	75 mg	173	–3.04	(0.26)	0.25 (–0.47～0.97)
	150 mg	108	–4.11	(0.50)	0.34 (–1.04～1.72)	MIL	121	–3.95	0.46	–1.03 (–2.15～0.10)	75～225 mg	176	–2.55	(0.26)	–0.24 (–0.96～0.47)
2週	18.75 mg	100	–7.48	(0.61)	—	18.75 mg	213	–7.94	0.37	—	プラセボ	179	–4.62	(0.33)	—
	75 mg	103	–7.52	(0.61)	0.03 (–1.66～1.72)	75～150 mg	215	–6.96	0.37	–0.98 (–2.02～0.06)	75 mg	166	–5.19	(0.34)	0.58 (–0.35～1.50)
	150 mg	86	–7.65	(0.64)	0.16 (–1.58～1.91)	MIL	108	–6.90	0.52	–1.04 (–2.30～0.22)	75～225 mg	171	–4.80	(0.34)	0.18 (–0.74～1.10)
3週	18.75 mg	95	–9.25	(0.66)	—	18.75 mg	206	–9.94	0.39	—	プラセボ	176	–6.26	(0.38)	—
	75 mg	94	–9.79	(0.65)	0.54 (–1.29～2.36)	75～150 mg	204	–9.02	0.39	–0.92 (–2.01～0.17)	75 mg	164	–7.13	(0.40)	0.87 (–0.22～1.96)
	150 mg	84	–10.27	(0.69)	1.01 (–0.86～2.89)	MIL	106	–8.56	0.55	–1.38 (–2.70～–0.05)	75～225 mg	168	–6.64	(0.39)	0.38 (–0.70～1.46)
4週	18.75 mg	86	–11.29	(0.69)	—	18.75 mg	201	–11.42	0.40	—	プラセボ	174	–7.73	(0.42)	—
	75 mg	89	–10.94	(0.69)	–0.36 (–2.27～1.56)	75～150 mg	196	–10.66	0.41	–0.76 (–1.88～0.37)	75 mg	164	–8.73	(0.43)	0.99 (–0.18～2.17)
	150 mg	82	–12.14	(0.72)	0.85 (–1.11～2.81)	MIL	101	–9.80	0.57	–1.62 (–2.98～–0.25)	75～225 mg	165	–8.03	(0.43)	0.30 (–0.88～1.47)
6週	18.75 mg	83	–12.80	(0.70)	—	18.75 mg	194	–13.15	0.42	—	プラセボ	171	–9.12	(0.44)	—
	75 mg	86	–12.61	(0.70)	–0.19 (–2.14～1.75)	75～150 mg	188	–11.74	0.42	–1.41 (–2.58～–0.25)	75 mg	162	–10.67	(0.46)	1.55 (0.29～2.81)
	150 mg	83	–13.71	(0.72)	0.91 (–1.07～2.90)	MIL	101	–11.68	0.58	–1.47 (–2.88～–0.06)	75～225 mg	161	–9.55	(0.46)	0.43 (–0.82～1.68)
8週	18.75 mg	82	–13.58	(0.71)	—	18.75 mg	189	–13.63	0.42	—	プラセボ	167	–9.63	(0.47)	—
	75 mg	83	–14.22	(0.70)	0.63 (–1.33～2.59)	75～150 mg	182	–13.19	0.42	–0.44 (–1.60～0.72)	75 mg	157	–11.37	(0.49)	1.73 (0.40～3.07)
	150 mg	73	–15.38	(0.74)	1.80 (–0.21～3.81)	MIL	94	–11.96	0.58	–1.67 (–3.08～–0.26)	75～225 mg	162	–10.87	(0.48)	1.24 (–0.09～2.57)
10週						18.75 mg	187	–14.78	0.42	—					
						75～150 mg	181	–13.74	0.42	–1.04 (–2.19～0.12)					
						MIL	90	–12.99	0.59	–1.78 (–3.19～–0.37)					
12週						18.75 mg	179	–14.82	0.43	—					
						75～150 mg	175	–14.04	0.44	–0.77 (–1.98～0.43)					
						MIL	88	–13.68	0.61	–1.14 (–2.61～0.33)					

PGM実行日:2014-10-21 15:15:57

Supportive Table 1, Supportive Table 2, Supportive Table 3より引用

SE：標準誤差，MIL：ミルナシプラン群

a. 治療群，評価時点，治療群と評価時点の交互作用，ベースラインのHAM-D_{17}合計点をモデルに組み込んだ混合効果モデルに基づく解析

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

Figure 1.　HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量における経時変化（FAS）__220-JA

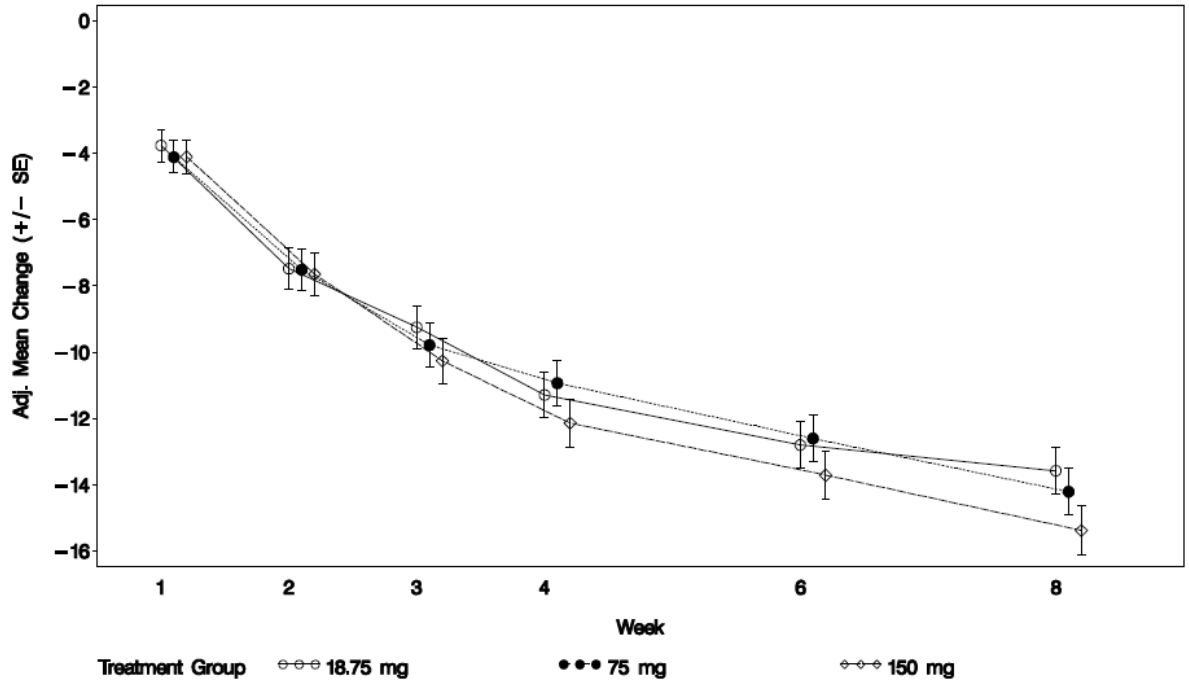


Figure 2.　HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量における経時変化（FAS）__816-JA

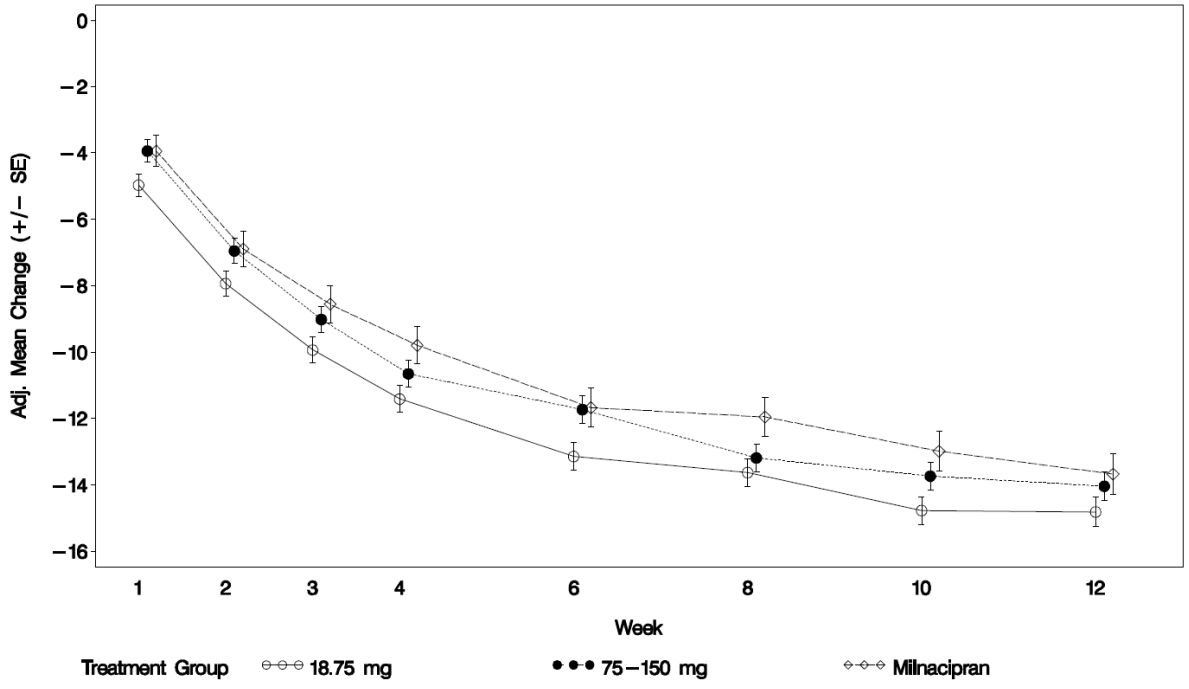
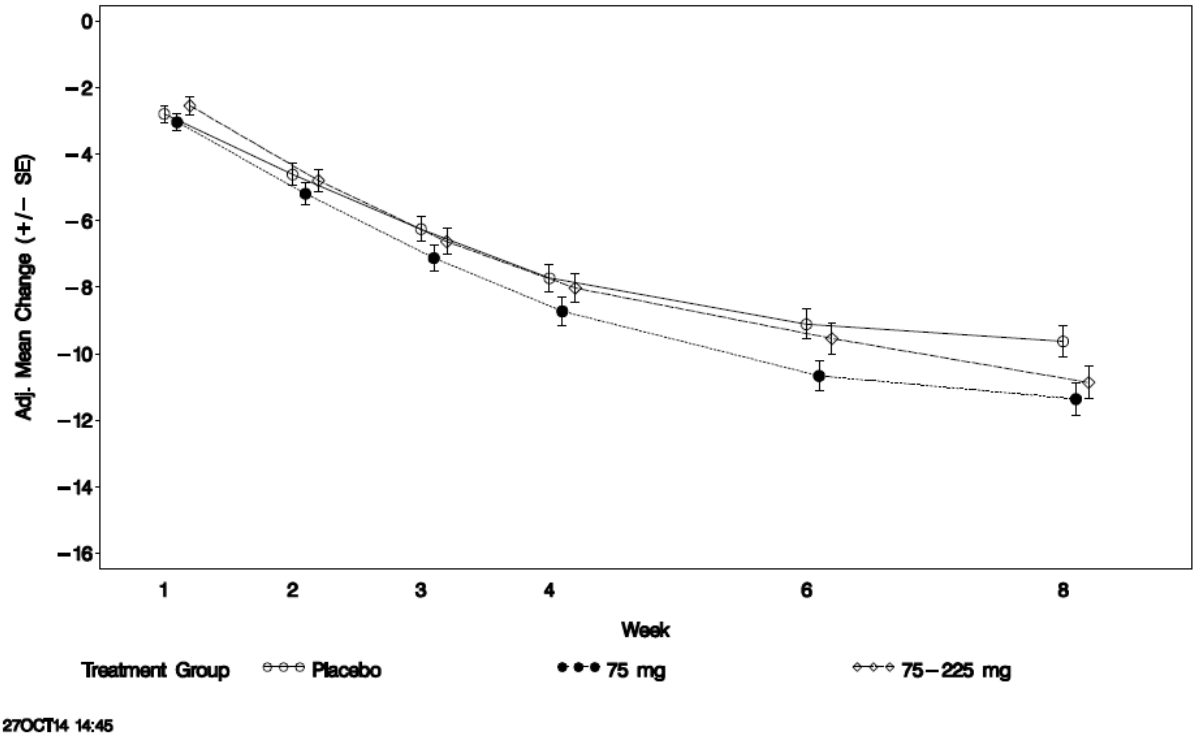


Figure 3.　HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量における経時変化（FAS）__B2411263



3.2.3. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 反応率（HAM-D_{17} 合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合）は，ベンラファキシン ER 群（18.75 mg を除く）で 48.0%～64.1%であった（Table 12）。

Table 12. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 反応率（FAS）

試験番号 投与群	反応例の割合	ロジスティック回帰モデル [a]			Fisher [b]	反応率の差 [c]	
		オッズ比	95%信頼区間（Wald）	p 値	p 値	差	95%信頼区間（正規近似）
220-JA							
18.75 mg	59/114 (51.8%)	—				—	
75 mg	69/116 (59.5%)	1.364	(0.81～2.30)	0.2445	0.2883	–7.7%	(–20.5%～5.1%)
150 mg	66/109 (60.6%)	1.430	(0.84～2.43)	0.1873	0.2246	–8.8%	(–21.8%～4.2%)
816-JA							
18.75 mg	163/232 (70.3%)	—				—	
75～150 mg	150/234 (64.1%)	0.749	(0.51～1.10)	0.1449	0.1681	6.2%	(–2.4%～14.7%)
ミルナシプラン	76/121 (62.8%)	0.707	(0.44～1.13)	0.1441	0.1870	7.4%	(–3.0%～17.9%)
B2411263							
プラセボ	81/184 (44.0%)	—				—	
75 mg	94/174 (54.0%)	1.497	(0.99～2.27)	0.0580	0.0720	–10.0%	(–20.3%～0.3%)
75～225 mg	85/177 (48.0%)	1.174	(0.78～1.78)	0.4485	0.4613	–4.0%	(–14.3%～6.3%)

Table c43.1 から引用

a. 反応の有無を応答，治療群とベースラインの HAM-D_{17} 合計点を説明変数としたロジスティック回帰モデルに基づく解析（220-JA, 816-JA：vs 18.75 mg 群，B2411263：vs プラセボ群）

b. Fisher の直接確率法（220-JA, 816-JA：vs 18.75 mg 群，B2411263：vs プラセボ群）

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

3.2.4. 最終評価時の HAM-D_{17} 寛解率

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 寛解率（HAM-D_{17} 合計点が 7 以下となった患者の割合）は，ベンラファキシン ER 群（18.75 mg を除く）で 27.1%～39.7%であった（Table 13）。

Table 13. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 寛解率（FAS）

試験番号 投与群	寛解例の割合	ロジスティック回帰モデル [a]			Fisher [b]	寛解率の差 [c]	
		オッズ比	95%信頼区間（Wald）	p 値	p 値	差	95%信頼区間（正規近似）
220-JA							
18.75 mg	39/114 (34.2%)	—				—	
75 mg	43/116 (37.1%)	1.107	(0.64～1.91)	0.7154	0.6812	–2.9%	(–15.2%～9.5%)
150 mg	40/109 (36.7%)	1.114	(0.64～1.94)	0.7026	0.7796	–2.5%	(–15.0%～10.1%)
816-JA							
18.75 mg	113/232 (48.7%)	—				—	
75～150 mg	93/234 (39.7%)	0.664	(0.46～0.97)	0.0329	0.0620	9.0%	(–0.0%～17.9%)
ミルナシプラン	48/121 (39.7%)	0.662	(0.42～1.04)	0.0759	0.1158	9.0%	(–1.8%～19.9%)
B2411263							
プラセボ	38/184 (20.7%)	—				—	
75 mg	51/174 (29.3%)	1.643	(1.01～2.68)	0.0471	0.0667	–8.7%	(–17.6%～0.3%)
75～225 mg	48/177 (27.1%)	1.428	(0.87～2.34)	0.1563	0.1742	–6.5%	(–15.2%～2.3%)

Table c43.2 から引用

a. 寛解の有無を応答，治療群とベースラインの HAM-D_{17} 合計点を説明変数としたロジスティック回帰モデルに基づく解析（220-JA, 816-JA：vs 18.75 mg 群，B2411263：vs プラセボ群）

b. Fisher の直接確率法（220-JA, 816-JA：vs 18.75 mg 群，B2411263：vs プラセボ群）

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

3.2.5. 最終評価時の HAM-D_6 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-D_6 合計点について比較した結果を Table 14 に示した。

最終評価時（LOCF）における HAM-D_6 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 15）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 14.　最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 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)

PGM 実行日:2014-10-20 11:08:30
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 15. 外国試験成績：最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 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)

PGM 実行日:2014-11-06 13:16:31, 2014-11-06 11:47:49
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

3.2.6. 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 16 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 17）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 16. 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)

PGM 実行日:2014-11-11 19:54:08
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 17. 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)

PGM 実行日:2014-11-06 13:17:04, 2014-11-14 17:57:20
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

3.2.7. 最終評価時の CGI-S

うつ病の概括重症度を 7 段階[a]で評価した CGI-S の最終評価時（LOCF）のスコアについて比較した結果を Table 18 に示した。

[a] 「1：症状なし，正常」，「2：正常と病的状態の境界の状態」，「3：軽度の病的状態」，「4：中等度の病的状態」，「5：やや重度の病的状態」，「6：重度の病的状態」，「7：最も重度の病的状態」

最終評価時（LOCF）における CGI-S 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，–1.26，–1.32，–1.45 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，–1.56，–1.40，–1.29 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，–1.31，–1.57，–1.56 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。

Table 18.　最終評価時（LOCF）の CGI-S（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	4.21	2.95	(1.22)	2.94	–1.26	(0.11)	—
75 mg	115	4.16	2.86	(1.24)	2.88	–1.32	(0.11)	0.06 (–0.25～0.37)
150 mg	109	4.24	2.77	(1.22)	2.75	–1.45	(0.11)	0.19 (–0.13～0.51)
816-JA								
18.75 mg	232	4.12	2.57	(1.20)	2.58	–1.56	(0.08)	—
75～150 mg	234	4.14	2.74	(1.19)	2.73	–1.40	(0.08)	–0.16 (–0.37～0.06)
ミルナシプラン	121	4.14	2.84	(1.16)	2.84	–1.29	(0.11)	–0.26 (–0.52～–0.01)
B2411263								
プラセボ	184	4.54	3.22	(1.13)	3.21	–1.31	(0.08)	—
75 mg	174	4.50	2.94	(1.17)	2.95	–1.57	(0.08)	0.26 (0.03～0.49)
75～225 mg	177	4.53	2.97	(1.06)	2.96	–1.56	(0.08)	0.25 (0.02～0.48)

PGM 実行日:2014-10-20 11:20:52
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

3.3. 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-D_{17} 合計点について，性，うつ病相回数，ベースライン HAM-D_{17} 合計点，罹病期間，今回エピソードの期間，前治療薬の有無別，併用薬の有無別に基づく部分集団の結果を検討した。ベースライン HAM-D_{17} 合計点，罹病期間，今回エピソードの期間の区分点には，B2411263 試験の中央値を用いた。なお，これらの基準値特性の分布は 3.1.1 項に示している。816-JA 試験では，大半の部分集団において，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では対象としなかった。参考として，HAM-D_6 合計点と MADRS 合計点の結果を付録に示した。最後に，高齢者と非高齢者の HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量を対比して提示した。

3.3.1. 性

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点について，性別の部分集団解析の結果を Table 19 に示した。各投与群におけるスコアの平均減少量ならびに対照（18.75 mg もしくはプラセボ）群との差において，性別での結果は試験間で一定の傾向は認められなかった。本剤群と対照群との差では，B2411263 試験，220-JA 試験，208-US 試験，360-CA 試験，367-EU 試験で，女性より男性で差が

大きくなる傾向が認められる一方で，209-US 試験と 211-US 試験では，男性より女性で差が大きくなる傾向が認められた。HAM-D_6 合計点（Supportive Table 25）と MADRS 合計点（Supportive Table 26）についても同様の傾向であった。以上から，性別では試験間で同様の傾向が認められず，性は本剤の有効性に一定の影響を及ぼしていないと考えられた。

Table 19. 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）：性別

性別	男性				女性			
	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	63	–10.92	(1.06)	—	51	–12.22	(1.25)	—
75 mg	62	–12.84	(1.07)	1.91 (–1.07～4.90)	54	–11.36	(1.22)	–0.86 (–4.32～2.60)
150 mg	59	–13.85	(1.09)	2.92 (–0.07～5.92)	50	–11.19	(1.26)	–1.02 (–4.53～2.49)
816-JA								
18.75 mg	90	–14.38	(0.71)	—	142	–12.66	(0.68)	—
75～150 mg	110	–12.68	(0.64)	–1.70 (–3.58～0.18)	124	–11.89	(0.72)	–0.76 (–2.71～1.19)
ミルナシプラン	60	–12.11	(0.87)	–2.28 (–4.48～–0.07)	61	–10.95	(1.03)	–1.71 (–4.14～0.73)
B2411263								
プラセボ	91	–9.28	(0.67)	—	93	–9.24	(0.70)	—
75 mg	84	–11.27	(0.70)	2.00 (0.10～3.90)	90	–10.26	(0.72)	1.02 (–0.96～3.00)
75～225 mg	92	–11.04	(0.66)	1.77 (–0.09～3.62)	85	–9.66	(0.73)	0.42 (–1.58～2.42)
208-US								
プラセボ	41	–6.89	(1.05)	—	58	–8.55	(0.91)	—
75–150 mg	34	–13.19	(1.19)	6.30 (3.13～9.48)	58	–13.76	(0.90)	5.22 (2.66～7.78)
IR	29	–10.32	(1.28)	3.43 (0.17～6.69)	58	–11.39	(0.90)	2.85 (0.33～5.37)
209-US								
プラセボ	41	−6.35	(1.20)		59	−5.90	(0.86)	
75–225 mg	33	–7.35	(1.34)	1.00 (–2.59～4.59)	58	–11.68	(0.87)	5.78 (3.36～8.20)
211-US								
プラセボ	35	−9.61	(1.18)		62	−9.07	(0.91)	
75–225 mg	26	–8.75	(1.37)	–0.86 (–4.45～2.74)	69	–12.41	(0.86)	3.34 (0.88～5.80)
フルオキセチン	32	–7.91	(1.24)	–1.70 (–5.10～1.70)	71	–10.63	(0.85)	1.56 (–0.88～4.01)
360-CA								
プラセボ	50	−10.21	(1.03)		68	−10.24	(1.00)	
75–225 mg	44	–16.08	(1.10)	5.87 (2.89～8.84)	78	–13.37	(0.93)	3.12 (0.43～5.82)
フルオキセチン	48	–13.77	(1.05)	3.56 (0.65～6.48)	71	–13.77	(0.98)	3.53 (0.77～6.29)
367-EU								
プラセボ	26	−11.46	(2.02)		55	−12.94	(1.30)	
75 mg	25	–14.57	(2.06)	3.11 (–2.62～8.84)	57	–14.68	(1.28)	1.73 (–1.87～5.34)
150 mg	28	–14.24	(1.96)	2.77 (–2.80～8.35)	47	–13.44	(1.41)	0.50 (–3.29～4.28)
パロキセチン	36	–10.47	(1.73)	–0.99 (–6.27～4.29)	44	–10.97	(1.46)	–1.97 (–5.83～1.89)

Supportive Table 4, Supportive Table 5, Supportive Table 6, RCL1.2.26.1, RCL1.2.27.1, RCL1.2.9.1, RCL1.2.12.1, RCL1.2.14.1 より引用
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

3.3.2. うつ病相回数

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点について，うつ病相回数別の部分集団解析の結果を Table 20 に示した。HAM-D_{17} 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。HAM-D_6 合計点（Supportive Table 33）と MADRS 合計点（Supportive Table 34）についても同様の傾向であった。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 20. 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

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)
ミルナシプラン	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)

Supportive Table 7, Supportive Table 8, Supportive Table 9, RCL1.2.26.5, RCL1.2.27.5, RCL1.2.9.5, RCL1.2.12.5, RCL1.2.14.5 より引用
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

3.3.3. ベースライン HAM-D_{17} 合計点

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点について，ベースライン時の HAM-D_{17} 合計点別の部分集団解析の結果を Table 21 に示した。一般に，ベースラインスコアが高い被験者ではスコア減少の余地が大きいことから，平均的にスコア減少量が大きくなる。HAM-D_{17} 合計点の結果でも，多くの試験でその傾向が認められた。本剤群と対照群との差でみると，ベースラインスコアの高い（23 点以上の）被験者と低い（22 点以下の）被験者の間で一定の傾向は認められなかった。B2411263 試験，211-US 試験，360-CA 試験では，高い被験者より低い被験者で差が大きくなる傾向が認められ，220-JA 試験，208-US 試験，209-US 試験，367-EU 試験では，逆の傾向が認められた。HAM-D_6 合計点（Supportive Table 27）と MADRS 合計点（Supportive Table 28）についても同様の傾向であった。以上のように，各投与群におけるスコアの平均減少量にはベースラインスコアは影響を及ぼす傾向があるが，対照群との比較では，試験間で同様の傾向が認められず，ベースラインスコアが本剤の有効性に一定の影響を及ぼしているものではないと考えられた。

Table 21. 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）：ベースライン HAM-D_{17} 合計点別

ベースライン HAM-D_{17} 合計点	22 点以下				23 点以上			
	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	45	–9.83	1.11	—	69	–12.72	1.13	—
75 mg	53	–10.63	1.03	0.81 (–2.19～3.81)	63	–13.19	1.18	0.47 (–2.76～3.70)
150 mg	43	–9.75	1.14	–0.08 (–3.23～3.07)	66	–14.60	1.16	1.88 (–1.32～5.07)
816-JA								
18.75 mg	124	–11.55	0.63	—	108	–15.48	0.78	—
75～150 mg	138	–10.88	0.59	–0.68 (–2.38～1.03)	96	–14.12	0.83	–1.36 (–3.61～0.89)
ミルナシプラン	67	–9.43	0.85	–2.12 (–4.20～–0.04)	54	–14.14	1.11	–1.34 (–4.01～1.33)
B2411263								
プラセボ	96	–7.53	(0.60)	—	88	–11.23	(0.77)	—
75 mg	87	–9.47	(0.63)	1.94 (0.23～3.65)	87	–12.22	(0.78)	0.99 (–1.17～3.15)
75～225 mg	100	–9.21	(0.59)	1.68 (0.03～3.34)	77	–11.56	(0.83)	0.33 (–1.90～2.56)
208-US								
プラセボ	53	–7.22	(0.88)	—	46	–9.03	(1.08)	—
75–150 mg	50	–11.36	(0.90)	4.13 (1.63～6.63)	42	–15.74	(1.13)	6.71 (3.62～9.80)
IR	54	–10.15	(0.87)	2.93 (0.47～5.39)	33	–12.42	(1.27)	3.39 (0.08～6.71)
209-US								
プラセボ	64	–5.31	(0.86)	—	36	–7.32	(1.25)	—
75–225 mg	54	–8.87	(0.94)	3.56 (1.02～6.09)	37	–12.07	(1.23)	4.75 (1.25～8.26)
211-US								
プラセボ	51	–6.98	(0.88)	—	46	–11.44	(1.17)	—
75–225 mg	45	–10.18	(0.94)	3.20 (0.66～5.74)	50	–12.60	(1.12)	1.16 (–2.03～4.35)
フルオキセチン	49	–7.35	(0.90)	0.38 (–2.10～2.86)	54	–12.21	(1.08)	0.77 (–2.38～3.91)
360-CA								
プラセボ	32	–7.83	(1.21)	—	86	–11.25	(0.91)	—
75–225 mg	40	–12.24	(1.09)	4.41 (1.16～7.65)	82	–15.42	(0.93)	4.16 (1.60～6.72)
フルオキセチン	40	–12.74	(1.08)	4.91 (1.69～8.14)	79	–14.10	(0.94)	2.85 (0.27～5.42)
367-EU								
プラセボ	18	–11.84	(1.55)	—	63	–12.62	(1.37)	—
75 mg	26	–12.84	(1.29)	1.00 (–3.00～5.00)	56	–15.40	(1.45)	2.78 (–1.14～6.71)
150 mg	18	–12.45	(1.55)	0.60 (–3.75～4.96)	57	–14.13	(1.44)	1.51 (–2.40～5.42)
パロキセチン	28	–11.67	(1.25)	–0.17 (–4.13～3.79)	52	–10.39	(1.50)	–2.22 (–6.22～1.77)

Supportive Table 10, Supportive Table 11, Supportive Table 12, RCL1.2.26.2, RCL1.2.27.2, RCL1.2.9.2, RCL1.2.12.2, RCL1.2.14.2 より引用

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

3.3.4. 罹病期間

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点について，罹病期間別の部分集団解析の結果を Table 22 に示した。HAM-D_{17} 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 ヵ月超の）被験者より短い（22 ヵ月以下の）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。HAM-D_6 合計点（Supportive Table 29）と MADRS 合計点（Supportive Table 30）についても同様の傾向であった。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 22. 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

罹病期間	22 ヵ月以下				22 ヵ月超			
	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)
ミルナシプラン	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)

Supportive Table 13, Supportive Table 14, Supportive Table 15, Q4_CDF&ANCOVA-DurationOSstudies-rev より引用
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
c: 罹病期間が不明・欠損の症例を除く

3.3.5. 今回エピソードの期間

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点について，今回エピソードの期間別の部分集団解析の結果を Table 23 に示した。HAM-D_{17} 合計点の結果から，B2411263 試験で，今回エピソードの期間の長短によって 75–225 mg 群の反応性に異なる傾向が認められたが，他の試験において同様の傾向は認められなかった。本剤群と対照群との差でみると，B2411263 試験，220-JA 試験，208-US 試験，211-US 試験において，今回エピソードの期間の長い（6.6 ヵ月超）被験者より短い（6.6 ヵ月以下）被験者で差が大きい傾向が認められたが，209-US 試験と 360-CA 試験では逆の傾向が認められた。367-EU 試験では，この部分集団間で顕著な差異は認められなかった。HAM-D_6 合計点（Supportive Table 31）については全試験で同様の傾向で，MADRS 合計点（Supportive Table 32）では 209-US 試験を除いて同様の傾向であった。以上から，今回エピソードの期間では試験間で同様の傾向が認められず，本剤の有効性に一定の影響を及ぼしているものではないと考えられた。

Table 23. 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）：今回エピソードの期間別

今回エピソードの期間	6.6 ヵ月以下				6.6 ヵ月超			
	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	63	–11.37	(1.13)	—	51	–11.77	(1.13)	—
75 mg	77	–12.56	(1.02)	1.19 (–1.80～4.18)	39	–11.28	(1.29)	–0.50 (3.91～2.92)
150 mg	81	–12.75	(0.99)	1.38 (–1.57～4.34)	27	–12.11	(1.56)	0.34 (–3.49～4.16)
816-JA[c]								
18.75 mg	144	–13.34	(0.66)	—	83	–13.19	(0.75)	—
75～150 mg	127	–12.31	(0.71)	–1.03 (–2.93～0.87)	101	–12.08	(0.68)	–1.11 (–3.12～0.89)
ミルナシプラン	73	–10.94	(0.93)	–2.40 (–4.65～–0.15)	45	–12.18	(1.03)	–1.02 (–3.53～1.49)
B2411263								
プラセボ	88	–8.76	(0.68)	—	96	–9.72	(0.68)	—
75 mg	87	–10.68	(0.69)	1.92 (0.01～3.83)	87	–10.82	(0.72)	1.10 (–0.85～3.06)
75～225 mg	92	–11.40	(0.67)	2.64 (0.76～4.52)	85	–9.26	(0.73)	–0.46 (–2.42～1.51)
208-US								
プラセボ	30	–7.44	(1.24)	—	69	–8.35	(0.83)	—
75–150 mg	35	–13.24	(1.13)	5.81 (2.44～9.17)	57	–13.18	(0.91)	4.82 (2.39～7.25)
IR	32	–12.29	(1.18)	4.86 (1.44～8.27)	55	–10.50	(0.93)	2.14 (–0.32～4.60)
209-US								
プラセボ	37	–6.14	(1.21)	—	63	–6.10	(0.89)	—
75–225 mg	40	–9.97	(1.16)	3.84 (0.49～7.18)	51	–10.17	(0.99)	4.08 (1.45～6.71)
211-US								
プラセボ	27	–9.18	(1.24)	—	70	–9.41	(0.89)	—
75–225 mg	36	–12.40	(1.06)	3.22 (–0.02～6.47)	59	–10.78	(0.97)	1.38 (–1.22～3.97)
フルオキセチン	26	–9.49	(1.26)	0.32 (–3.21～3.85)	77	–9.80	(0.85)	0.39 (–2.04～2.82)
360-CA								
プラセボ	38	–11.39	(1.36)	—	80	–9.71	(0.85)	—
75–225 mg	46	–13.46	(1.24)	2.07 (–1.58～5.71)	76	–15.06	(0.87)	5.36 (2.96～7.75)
フルオキセチン	41	–14.18	(1.32)	2.79 (–0.96～6.54)	78	–13.36	(0.86)	3.65 (1.28～6.03)
367-EU								
プラセボ	67	–12.61	(1.25)	—	14	–11.82	(2.26)	—
75 mg	60	–15.55	(1.32)	2.94 (–0.63～6.51)	22	–12.06	(1.82)	0.24 (–5.61～6.08)
150 mg	59	–13.73	(1.33)	1.12 (–2.47～4.71)	16	–13.73	(2.12)	1.91 (–4.28～8.09)
パロキセチン	65	–10.29	(1.27)	–2.33 (–5.84～1.18)	15	–12.89	(2.18)	1.07 (–5.21～7.35)

Supportive Table 16, Supportive Table 17, Supportive Table 18, RCL1.2.26.4, RCL1.2.27.4, RCL1.2.9.4, RCL1.2.12.4, RCL1.2.14.4 より引用

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

c: 今回エピソードの期間が不明・欠損の症例を除く

3.3.6. 前治療薬の有無

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点について，前治療薬の有無別の部分集団解析の結果を Table 24 に示した。HAM-D_{17} 合計点の結果から，前治療薬の有無によって，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。対照群と本剤群との差でみると，220-JA 試験，211-US 試験，360-CA 試験で，前治療薬のない被験者より前治療薬のある被験者で差が大きくなる傾向が認められたが，B2411263 試験，209-US 試験，367-EU 試験では，逆に，前治療薬のない被験者で差が大きくなる傾向が認められた。208-US 試験では，この部分集団間で顕著な差異は認められなかった。HAM-D_6 合計点（Supportive Table 35）では B2411263 試験および 360-CA 試験を除いて同様の傾向で, MADRS 合計点（Supportive Table 36）については B2411263 試験を除いて同様の傾向であった。以上から，前治療薬の有無別では試験間で同様の傾向が認められず，前治療薬の有無が本剤の有効性に一定の影響を及ぼしているものではないと考えられた。

Table 24. 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）：前治療薬の有無別

前治療薬の有無	無				有			
	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	53	–13.62	(1.14)	—	61	–9.92	(1.10)	—
75 mg	74	–13.03	(0.96)	–0.59 (–3.53～2.35)	42	–10.81	(1.33)	0.89 (–2.52～4.30)
150 mg	65	–12.94	(1.03)	–0.68 (–3.71～2.35)	44	–11.61	(1.30)	1.70 (–1.68～5.07)
816-JA								
18.75 mg	120	–13.84	(0.64)	—	112	–12.69	(0.75)	—
75～150 mg	119	–12.69	(0.64)	–1.16 (–2.93～0.62)	115	–11.84	(0.74)	–0.85 (–2.92～1.22)
ミルナシプラン	55	–14.03	(0.94)	0.18 (–2.06～2.43)	66	–9.54	(0.97)	–3.15 (–5.57～–0.73)
B2411263								
プラセボ	85	–8.91	(0.72)	—	99	–9.56	(0.66)	—
75 mg	79	–10.68	(0.75)	1.77 (–0.27～3.81)	95	–10.84	(0.67)	1.28 (–0.57～3.13)
75～225 mg	89	–10.61	(0.70)	1.69 (–0.29～3.67)	88	–10.10	(0.70)	0.55 (–1.34～2.44)
208-US								
プラセボ	49	−8.44	(0.99)	—	50	−7.65	(0.97)	—
75–150 mg	52	−13.93	(0.96)	5.49 (2.76～8.21)	40	−12.40	(1.07)	4.75 (1.89～7.60)
IR	39	−11.15	(1.10)	2.71 (−0.21～5.64)	48	−11.11	(0.98)	3.46 (0.70～6.21)
209-US								
プラセボ	50	−6.16	(0.95)	—	50	−6.17	(1.03)	—
75–225 mg	45	−12.00	(1.00)	5.84 (3.09～8.60)	46	−8.10	(1.07)	1.94 (−1.01～4.88)
211-US								
プラセボ	54	−10.46	(0.85)	—	43	−7.69	(1.21)	—
75–225 mg	43	−11.94	(0.95)	1.48 (−1.05～4.01)	52	−11.03	(1.10)	3.34 (0.10～6.59)
フルオキセチン	55	−10.69	(0.84)	0.23 (−2.14～2.59)	48	−8.75	(1.15)	1.06 (−2.24～4.36)
360-CA								
プラセボ	42	−10.44	(1.11)	—	76	−10.12	(0.93)	—
75–225 mg	37	−14.37	(1.18)	3.93 (0.72～7.13)	85	−14.36	(0.88)	4.24 (1.72～6.76)
フルオキセチン	40	−15.28	(1.14)	4.84 (1.70～7.98)	79	−12.97	(0.91)	2.85 (0.28～5.41)
367-EU								
プラセボ	38	−11.17	(1.82)	—	43	−13.66	(1.25)	—
75 mg	41	−14.65	(1.75)	3.48 (−1.50～8.46)	41	−14.60	(1.27)	0.95 (−2.57～4.47)
150 mg	38	−15.30	(1.82)	4.14 (−0.94～9.22)	37	−12.09	(1.34)	−1.57 (−5.18～2.04)
パロキセチン	38	−8.18	(1.82)	−2.99 (−8.08～2.10)	42	−13.12	(1.26)	−0.54 (−4.05～2.97)

Supportive Table 19, Supportive Table 20, Supportive Table 21, RCL1.2.26.6, RCL1.2.27.6, RCL1.2.9.6, RCL1.2.12.6, RCL1.2.14.6 より引用

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

3.3.7. 併用薬の有無

最終評価時（LOCF）の HAM-D_{17} 合計点について，併用薬の有無別の部分集団解析の結果を Table 25 に示した。HAM-D_{17} 合計点の結果から，併用薬の有無によって，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。208-US 試験，209-US 試験，211-US 試験では，併用薬使用例が少数であったが，対照群と本剤群との差でみると，220-JA 試験，208-US 試験，209-US 試験，211-US 試験で併用薬のない被験者より併用薬のある被験者で差が大きくなる傾向が認められた。一方，B2411263 試験と 367-EU 試験では，逆に，併用薬のない被験者で差が大きくなる傾向が認められた。360-CA 試験では，この部分集団間で顕著な差異は認められなかった。HAM-D_6 合計点（Supportive Table 37）と MADRS 合計点（Supportive Table 38）については B2411263 試験を除いて同様の傾向であった。併用薬は，被験薬の効果が不十分なときにそれを補う目的で使用されることや，反応が有害であるときにそれを軽減するために使用されることが想定され，併用薬の有無別の解析結果の解釈は非常に困難であるが，得られた結果から，併用薬の有無別で，試験間で一定の傾向は認められなかった。

Table 25. 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）：併用薬の有無別

併用薬の有無	無				有			
	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	39	–13.48	(1.34)	—	75	–10.65	(1.01)	—
75 mg	48	–12.25	(1.21)	–1.23 (–4.80～2.33)	68	–12.20	(1.06)	1.55 (–1.33～4.42)
150 mg	48	–11.95	(1.22)	–1.53 (–5.13～2.06)	61	–12.82	(1.12)	2.17 (–0.80～5.14)
816-JA								
18.75 mg	85	–13.97	(0.77)	—	147	–12.92	(0.64)	—
75～150 mg	82	–12.44	(0.78)	–1.54 (–3.69～0.62)	152	–12.21	(0.63)	–0.71 (–2.47～1.05)
ミルナシプラン	52	–12.30	(0.98)	–1.67 (–4.12～0.78)	69	–10.93	(0.93)	–1.98 (–4.20～0.23)
B2411263								
プラセボ	99	–9.71	(0.65)	—	85	–8.78	(0.72)	—
75 mg	99	–11.49	(0.65)	1.78 (–0.02～3.58)	75	–9.72	(0.76)	0.94 (–1.13～3.01)
75～225 mg	102	–10.88	(0.64)	1.17 (–0.62～2.95)	75	–9.67	(0.76)	0.89 (–1.17～2.96)
208-US								
プラセボ	89	−7.95	(0.73)	—	10	−8.36	(2.06)	—
75–150 mg	88	−13.15	(0.73)	5.20 (3.17～7.22)	4	−15.68	(3.36)	7.32 (−1.05～15.70)
IR	77	−11.37	(0.79)	3.41 (1.30～5.53)	10	−9.87	(2.04)	1.50 (−4.54～7.55)
209-US								
プラセボ	93	−6.40	(0.74)	—	7	−2.36	(2.55)	—
75–225 mg	84	−10.15	(0.78)	3.75 (1.63～5.87)	7	−9.21	(2.55)	6.84 (−1.11～14.79)
211-US								
プラセボ	83	−9.68	(0.78)	—	14	−6.87	(1.82)	—
75–225 mg	88	−11.29	(0.75)	1.61 (−0.51～3.74)	7	−12.78	(2.58)	5.91 (−0.59～12.42)
フルオキセチン	94	−10.30	(0.73)	0.62 (−1.47～2.72)	9	−4.38	(2.27)	−2.49 (−8.48～3.49)
360-CA								
プラセボ	71	−10.23	(0.89)	—	47	−9.77	(1.21)	—
75–225 mg	59	−14.96	(0.98)	4.73 (2.12～7.35)	63	−14.25	(1.05)	4.47 (1.31～7.64)
フルオキセチン	73	−14.24	(0.87)	4.01 (1.55～6.47)	46	−12.85	(1.22)	3.08 (−0.32～6.48)
367-EU								
プラセボ	58	−12.30	(1.36)	—	23	−13.10	(1.75)	—
75 mg	59	−14.68	(1.35)	2.38 (−1.39～6.15)	23	−14.59	(1.74)	1.50 (−3.41～6.40)
150 mg	53	−14.33	(1.43)	2.03 (−1.85～5.91)	22	−11.97	(1.78)	−1.13 (−6.11～3.84)
パロキセチン	62	−10.55	(1.32)	−1.74 (−5.48～1.99)	18	−11.55	(1.97)	−1.55 (−6.81～3.70)

Supportive Table 22, Supportive Table 23, Supportive Table 24, RCL1.2.26.7, RCL1.2.27.7, RCL1.2.9.7, RCL1.2.12.7, RCL1.2.14.7 より引用

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

3.3.8. 高齢者と非高齢者

高齢者を対象とした試験（817-JA）と非高齢者を主対象とした試験（220-JA，816-JA，B2411263）における HAM-D_{17} 合計点の経時推移を Table 26 に示した。HAM-D_{17} 合計点の平均値は，817-JA 試験では，ベースライン時に 96 例 23.4，8 週時に 52 例 7.3，12 週時に 48 例 5.6 であった。220-JA 試験では，18.75 mg 群のベースライン時に 114 例 24.3，8 週時に 82 例 9.0，75 mg 群でベースライン，8 週の順に，116 例 24.0，83 例 8.5，150 mg 群で，109 例 24.2，73 例 7.9 であった。816-JA 試験では, 18.75 mg 群のベースライン時に 232 例 22.8, 8 週時に 189 例 8.7, 12 週時に 179 例 7.3, 75～150 mg 群でベースライン，8 週，12 週の順に 234 例 22.5，182 例 9.0，175 例 8.2，ミルナシプラン群で，121 例 22.5，94 例 9.6，88 例 7.9 であった。B2411263 試験では，プラセボ群のベースライン時に 184 例 22.4, 8 週時に 167 例 12.5, 75 mg 群でベースライン, 8 週の順に, 174 例 22.6, 157 例 10.9，75～225 mg 群で，177 例 22.3，162 例 11.1 であった。これらは試験デザインが異なるため, HAM-D_{17} 合計点の経時推移の比較には注意が必要であるが，高齢者を対象とした 817-JA 試験は，非高齢者を対象とし，プラセボ群を含まない 220-JA 試験と 816-JA 試験と比較して，中止脱落例が多いものの，HAM-D_{17} 合計点は同様の推移を示した。これらのことから，本剤の有効性は，継続して投与可能である患者に対して，高齢者，非高齢者を問わず，同様であると示唆された。

Table 26.　高齢者試験（817-JA）と非高齢者試験（220-JA，816-JA，B2411263）における HAM-D_{17} 合計点の経時推移（OC，FAS）

	817-JA[a]			220-JA[b]									816-JA[c]								
	75～150 mg			18.75 mg			75 mg			150 mg			18.75 mg			75～150 mg			ミルナシプラン		
評価週	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)
0	96	23.4	(4.2)	114	24.3	(4.6)	116	24.0	(4.6)	109	24.2	(4.3)	232	22.8	(4.1)	234	22.5	(4.1)	121	22.5	(3.8)
1	96	20.9	(6.3)	112	20.5	(7.1)	115	19.9	(6.2)	108	20.1	(6.0)	232	17.7	(6.3)	232	18.5	(5.9)	121	18.5	(5.9)
2	72	16.0	(6.9)	100	16.0	(6.8)	103	15.7	(7.0)	86	15.8	(5.9)	213	14.6	(6.5)	215	15.2	(6.0)	108	15.3	(5.9)
3	65	13.6	(6.4)	95	14.5	(7.4)	94	13.9	(7.0)	84	13.2	(6.1)	206	12.5	(6.3)	204	13.1	(6.0)	106	13.5	(6.0)
4	60	11.4	(6.2)	86	11.3	(7.1)	89	12.0	(6.6)	82	11.7	(6.0)	201	11.1	(6.3)	196	11.4	(6.2)	101	12.0	(5.3)
6	57	9.4	(7.1)	83	10.0	(6.5)	86	9.9	(6.4)	83	9.9	(6.1)	194	9.2	(6.0)	188	10.4	(6.0)	101	10.0	(5.7)
8	52	7.3	(5.6)	82	9.0	(6.6)	83	8.5	(6.7)	73	7.9	(5.8)	189	8.7	(6.1)	182	9.0	(5.8)	94	9.6	(5.2)
10	51	6.3	(5.1)										187	7.7	(6.1)	181	8.4	(5.6)	90	8.6	(5.6)
12	48	5.6	(5.1)										179	7.3	(5.8)	175	8.2	(5.8)	88	7.9	(5.6)

	B2411263[d]								
	プラセボ			75 mg			75～225 mg		
評価週	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)	対象例数	平均値	(SD)
0	184	22.4	(4.1)	174	22.6	(4.1)	177	22.3	(4.0)
1	184	19.7	(5.0)	173	19.6	(5.1)	176	19.8	(4.9)
2	179	17.7	(5.3)	166	17.3	(5.7)	171	17.4	(5.4)
3	176	16.1	(5.8)	164	15.4	(6.2)	168	15.4	(5.8)
4	174	14.4	(5.9)	164	13.7	(6.0)	165	13.9	(5.8)
6	171	13.1	(6.0)	162	11.6	(6.2)	161	12.3	(5.7)
8	167	12.5	(6.2)	157	10.9	(6.3)	162	11.1	(5.8)

SOURCE　a: 総括報告書 表 14.2-6，b: Supportive Table 1.1 Summary of HAM-D_{17}(OC) - 220-JA ，c: Supportive Table 2.1 Summary of HAM-D_{17}(OC) - 816-JA，d: 総括報告書 Table 14.2.2.4

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量（案）

国内におけるうつ病・うつ状態に対するベンラファキシン ER の用法・用量（案）は，日本人大うつ病性障害患者を対象とした国内第 3 相試験（B2411263 試験および B2411264 試験）の結果を中心に以下のように設定した。

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

4.2. 用法・用量（案）設定根拠

4.2.1. 開始用量

国内短期投与試験における開始用量服用後 7 日以内に認められた開始時投与量別の有害事象について，有害事象発現例数，重度の有害事象発現例数および中止に至った有害事象発現例数を Table 27 に示した。

国内短期投与試験において，ベンラファキシン ER の開始用量を 18.75 mg，37.5 mg，75 mg とした時の服用後 7 日以内に認められた有害事象の発現割合は, それぞれ 45.9%, 50.9%および 52.4%, 重度の有害事象の発現割合は，5.4%，3.5%および 8.7%，中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 2.8%，6.0%および 10.3%であった。

以上のとおり，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。

Table 27. 国内短期投与試験開始時投与量別投与開始 7 日以内に発現した有害事象，重度の有害事象および投与中止に至った有害事象（220-JA，816-JA，817-JA，B2411263）

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

Source: Table c32.1.2.3, Table c32.1.1.8
a. 過誤によりベンラファキシン ER 75～225 mg/日の投与を受けたプラセボ群の 1 例（被験者 ID10501007）は除く

4.2.2. 通常用量

B2411263 試験において，ベンラファキシン ER 75 mg/日群は，HAM-D_{17} 合計点，HAM-D_6 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，プラセボ群との差は統計的に有意であったことから，本剤 75 mg の 1 日 1 回投与に

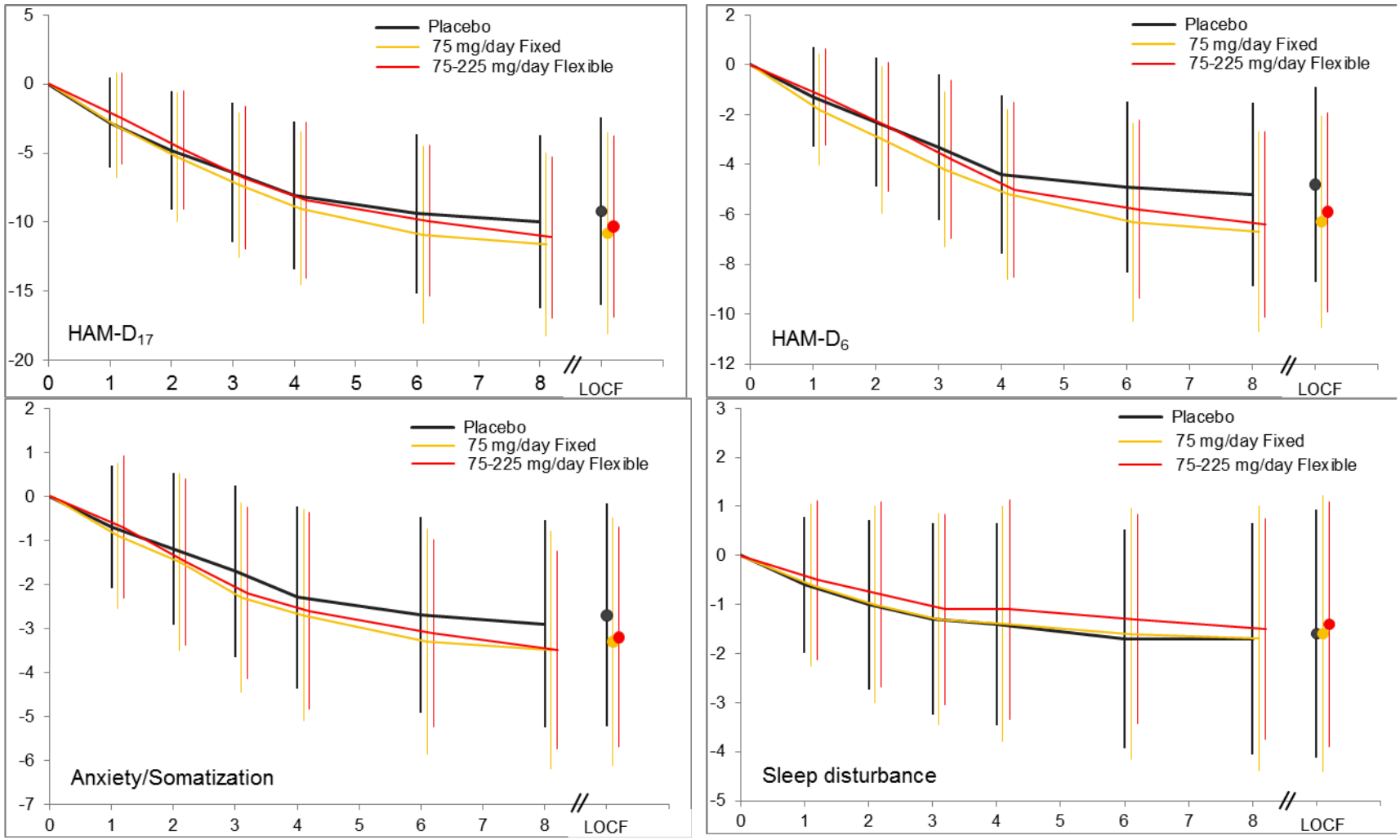
よりうつ病の症状が改善したと判断できる。一方，安全性について，75 mg 群は 75～225 mg 群と比べて有害事象の発現割合は低く，忍容性は良好であった。

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

4.2.3. 最高用量

B2411263 試験では，これまでの大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照試験のメタ・アナリシスの多くの論文[8,9,10,11,12]で指摘されているのと同様に，プラセボ群の反応性が高くなったと考えられた。実際に，3.3.2 項うつ病相回数と 3.3.4 項罹病期間による部分集団解析で示したように，プラセボ群におけるスコアの平均減少量が大きかった。さらに，75～225 mg/日群では 225 mg/日へ増量後にノルアドレナリンの作用[13,14]によりごく軽微な不眠[15,16]がみられ，Figure 4 に示したように，HAM-D の睡眠障害スコアのみで，75～225 mg/日群の平均減少量が小さくなった。これらの影響により，75～225 mg/日群では，HAM-D_{17} 合計点でプラセボ群との群間差が小さくなり，統計的に有意でなかったと考えられたが，HAM-D_{17} 合計点，HAM-D_6 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-D_6 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。これらのことを総合的に評価すると，75～225 mg/日群においてもうつ病の症状が改善したと判断できると考えられた。

Figure 4.　B2411263 試験における HAM-D_{17}，HAM-D_6，不安・身体症状，睡眠障害スコアの推移（FAS，OC：0～8 週および LOCF）



HAM-D_6 合計点 ＝ Σ (Item 1, 2, 7, 8, 10, 13)，不安・身体症状スコア ＝ Σ (item 10, 11, 12, 13, 15, 17)，睡眠障害スコア ＝Σ (item 4, 5, 6)　（平均±標準偏差）

国内の日常臨床における大うつ病性障害患者の罹病期間の調査結果はないが，米国で実施された日常臨床に極めて近い大うつ病性障害患者を対象とした Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial の Step 1（N=3,671）におけるうつ病の平均罹病期間 ± 標準偏差は, 15.3 ± 13.1 年[17]であった。一方で, B2411263 試験および 220-JA 試験では, それぞれ 3.8 ± 4.51 年，3.7 ± 5.98 年であり，米国 STAR*D の平均罹病期間を考慮すると，国内の日常臨床における大うつ病性障害患者の平均罹病期間は，B2411263 試験や 220-JA 試験の被験者より長いと推察された。

B2411263 試験および 220-JA 試験の罹病期間による部分集団解析の結果，うつ病の罹病期間が長い被験者において，75～225 mg 群や 150 mg 群の高い用量の群で，75 mg 群に比べてプラセボ群や 18.75 mg/日との差が大きく，本剤の有効性がより明確であった（3.3.4 項罹病期間参照）。

また，B2411263 試験の増量方法は，有効性に関わらず忍容性に問題がなければ，1 週間以上の間隔で増量することとしていた。一方, 日常臨床では, 有効性が認められない場合に増量するのが, 通常と考えられる。そこで，B2411263 試験で増量直前に全般改善度（CGI-I）または概括重症度（CGI-S）のスコアが 4 以上（CGI-I：不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，CGI-S：中等度の病的状態，やや重度の病的状態，重度の病的状態，最も重度の病的状態）の患者を対象に，75→150 mg（処方 B→C）増量時の増量前と増量後の CGI-I または CGI-S の比較，150→225 mg（処方 C→D）増量時の増量前と最終評価時での CGI-I または CGI-S を比較し，ベンラファキシン ER の増量による症状の改善を検討した（Table 28 および Table 29）。Table 28 および Table 29 には参考として，増量前の改善度によらないすべての被験者の結果も示した。

対象被験者数が限られるものの，75～225 mg 群において，全般改善度（CGI-I）または概括重症度（CGI-S）のスコアが 4 以上の被験者で，75→150 mg，150→225 mg に増量することにより症状が改善した被験者の割合が多くなった。このことから，75 mg/日で有効性がみられない場合，増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うことにより，症状の改善が期待できると考えられた。

Table 28. B2411263 試験における増量前後の CGI-I 改善例，不変例，悪化例の割合

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

a) 4：不変，5：やや悪化，6：悪化，7：重篤に悪化
例数(%)

Table 29. B2411263 試験における増量前後の CGI-S 改善例，不変例，悪化例の割合

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

a) 4: 中等度の病的状態，5: やや重度の病的状態，6: 重度の病的状態，7: 最も重度の病的状態
例数(%)

一方，B2411263 試験において 75～225 mg 群では 75 mg 群よりも有害事象の発現割合は高くなるものの，忍容性は同程度であった（CTD 2.7.6.35）。また，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（CTD 2.7.6.45）。

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

4.2.4. 漸増方法

国内第 3 相プラセボ対照試験（B2411263 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 週間隔での増量とした。

国内短期可変用量試験の可変投与群では，2 週後に 150 mg へ増量（816-JA 試験および B2411263 試験）および 3 週後に 225 mg へ増量（B2411263 試験のみ）した患者と増量しかなった患者における有害事象，投与中止に至った有害事象および重篤な有害事象を Table 30 に示した。

国内短期可変用量試験の可変投与群（816-JA 試験：75～150 mg 群，B2411263 試験：75～225 mg 群，以下同順）において，2 週後に 150 mg へ増量した患者および増量しなかった患者における有害事象の発現割合はそれぞれ 47.4%および 53.7%，重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 1.7%および 1.1%，投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 0.3%および 3.2%，重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 0.7%および 0.0%であった。また，国内短期可変用量試験の可変投与群において，3 週後（国内）に 225 mg へ増量した患者および増量しなかった患者における有害事象の発現割合はそれぞれ 34.4%および 52.6%，投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 0.0%および 0.5%，重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 0.6%および 1.4%，重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 0.0%および 0.5%であった。

以上のとおり，国内短期投与試験では，1 週間の間隔で増量できるように設定したが，増量しなかった患者に比べて，増量した患者で有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象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，本剤を 1 週間の間隔で増量することは可能と考えた。

Table 30. ベンラファキシン ER 可変投与群において，2 週後に 150 mg または 3 週後に 225 mg へ増量した患者および増量しなかった患者の有害事象発現状況要約－国内短期可変用量試験（816-JA，B2411263）

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

Source: Table RCL 3.5, Table RCL 3.7, Table RCL 3.9, Table RCL 3.11, Table RCL 3.13, Table RCL 3.15
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
a. 増量した患者は増量した日＋7 日間，増量しなかった患者は Day15 から Day22 までの 7 日間に発現した有害事象を集計した
b. 増量した患者は増量した日＋7 日間，増量しなかった患者は Day22 から Day29 までの 7 日間に発現した有害事象を集計した
c. Day15 ± 3 で増量した患者を対象とした
d. Day22 ± 3 で増量した患者を対象とした

5. 効果の持続，耐薬性

国内では長期投与試験を 2 試験（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 2.1 項，2.2 項および「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1. 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-D_{17} 合計点の推移（OC）を Table 31，Figure 5 に示し，HAM-D_{17} 寛解率の推移（OC）を Table 32，Figure 6 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-D_{17} 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 ヵ月）ではそれぞれ–15.4，–16.2，52 週（12 ヵ月）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。HAM-D_{17} 寛解率（HAM-D_{17} 合計点が 7 以下となった患者の割合）でも同様に，816-JA 試験の 12 週間でそれぞれ 48.2%，48.9%であったのが，818-JA 試験に移行後 26 週（6 ヵ月）ではそれぞれ 60.0%，75.0%，52 週（12 ヵ月）ではそれぞれ 73.0%，90.0%であり，継続投与が可能であった患者では効果の減弱は認められなかった。

長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 合計点の推移（OC）を Table 33，Figure 7 に示し，HAM-D_{17} 寛解率の推移（OC）を Table 34，Figure 8 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-D_{17} 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 であった。HAM-D_{17} 寛解率（HAM-D_{17} 合計点が 7 以下となった患者の割合）でも同様に，先行試験の 8 週間でそれぞれ 17.1%，26.7%であったのが，この継続試験に移行後 24 週ではそれぞれ 65.5%，66.7%，44 週ではそれぞれ 74.1%，76.9%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。

Table 31. 長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D_{17} 合計点の推移（OC, FAS）

816-JA試験の投与群	評価時期	N[a]	平均値±SD	95%信頼区間	ベースラインからの変化量	
					平均値±SD	範囲
18.75 mg	DB Baseline	101	22.6±4.23	(21.7～23.4)	—	
	DB Week 1	101	17.5±5.82	(16.4～18.7)	–5.0±4.77	(–21.0～5.0)
	DB Week 2	100	14.8±5.95	(13.6～16.0)	–7.8±5.39	(–23.0～4.0)
	DB Week 3	101	12.5±5.79	(11.4～13.7)	–10.0±5.67	(–31.0～2.0)
	DB Week 4	101	11.3±5.65	(10.1～12.4)	–11.3±5.73	(–34.0～2.0)
	DB Week 6	101	9.1±5.64	(8.0～10.3)	–13.4±6.03	(–37.0～0.0)
	DB Week 8	101	8.8±5.75	(7.6～9.9)	–13.8±6.17	(–36.0～–2.0)
	DB Week 10	101	8.1±5.45	(7.0～9.1)	–14.5±5.88	(–35.0～0.0)
	DB Week 12	101	8.0±5.61	(6.9～9.1)	–14.6±6.10	(–36.0～6.0)
	LT Baseline	101	10.0±5.99	(8.8～11.2)	–12.6±5.99	(–25.0～2.0)
	LT Week 1	101	9.0±5.53	(7.9～10.1)	–13.5±5.81	(–34.0～1.0)
	LT Week 2	101	8.4±5.83	(7.3～9.6)	–14.1±6.19	(–36.0～0.0)
	LT Week 4	101	8.3±5.58	(7.2～9.4)	–14.3±5.99	(–37.0～–1.0)
	LT Week 8	97	7.9±5.65	(6.8～9.1)	–14.6±5.74	(–37.0～–1.0)
	LT Week 16	91	6.9±5.44	(5.8～8.0)	–15.5±5.72	(–37.0～–1.0)
	LT Week 26	82	6.6±5.03	(5.5～7.7)	–15.8±5.77	(–29.0～–1.0)
	LT Week 34	73	6.7±5.98	(5.3～8.1)	–15.9±5.91	(–29.0～–3.0)
	LT Week 42	71	5.5±5.00	(4.3～6.6)	–17.3±5.73	(–36.0～–4.0)
	LT Week 52	69	5.0±4.89	(3.8～6.1)	–17.7±5.87	(–37.0～–5.0)
75～150 mg	DB Baseline	98	22.8±4.01	(22.0～23.6)	—	
	DB Week 1	98	18.7±5.51	(17.6～19.8)	–4.1±4.64	(–17.0～7.0)
	DB Week 2	98	15.8±6.20	(14.5～17.0)	–7.0±5.87	(–21.0～8.0)
	DB Week 3	98	13.1±6.23	(11.8～14.3)	–9.7±5.85	(–25.0～5.0)
	DB Week 4	98	11.4±6.46	(10.1～12.7)	–11.4±6.40	(–27.0～5.0)
	DB Week 6	98	10.7±6.13	(9.4～11.9)	–12.1±6.06	(–29.0～1.0)
	DB Week 8	98	9.1±5.91	(8.0～10.3)	–13.6±5.92	(–32.0～0.0)
	DB Week 10	98	8.8±5.87	(7.6～10.0)	–14.0±5.93	(–33.0～–1.0)
	DB Week 12	98	8.4±5.89	(7.2～9.5)	–14.4±6.06	(–33.0～1.0)
	LT Baseline	98	10.4±6.66	(9.1～11.7)	–12.4±6.22	(–25.0～2.0)
	LT Week 1	98	8.6±5.89	(7.4～9.8)	–14.2±5.74	(–26.0～2.0)
	LT Week 2	97	8.2±5.27	(7.1～9.2)	–14.7±5.62	(–27.0～3.0)
	LT Week 4	96	8.3±6.05	(7.1～9.5)	–14.5±6.24	(–26.0～4.0)
	LT Week 8	94	7.5±6.41	(6.2～8.8)	–15.1±6.69	(–31.0～3.0)
	LT Week 16	88	6.9±5.65	(5.7～8.1)	–15.7±5.73	(–31.0～–1.0)
	LT Week 26	82	7.5±6.50	(6.1～9.0)	–15.1±6.44	(–31.0～5.0)
	LT Week 34	74	6.7±6.01	(5.3～8.1)	–16.0±6.20	(–31.0～1.0)
	LT Week 42	71	6.5±5.82	(5.1～7.9)	–16.1±5.91	(–31.0～–2.0)
	LT Week 52	67	5.8±5.47	(4.4～7.1)	–16.9±5.73	(–31.0～3.0)
ミルナシプラン	DB Baseline	47	22.4±3.77	(21.3～23.5)	—	
	DB Week 1	47	17.8±5.97	(16.1～19.6)	–4.6±4.58	(–16.0～2.0)
	DB Week 2	47	14.7±5.22	(13.2～16.2)	–7.7±4.73	(–18.0～1.0)
	DB Week 3	47	12.9±5.35	(11.3～14.4)	–9.5±5.64	(–25.0～7.0)
	DB Week 4	46	11.2±4.65	(9.8～12.5)	–11.2±5.02	(–26.0～–2.0)
	DB Week 6	47	9.4±4.76	(8.0～10.8)	–13.0±5.68	(–29.0～3.0)
	DB Week 8	47	9.5±4.72	(8.1～10.9)	–12.9±5.44	(–26.0～–4.0)
	DB Week 10	47	8.4±4.64	(7.0～9.7)	–14.0±5.83	(–29.0～–2.0)
	DB Week 12	47	7.2±4.41	(5.9～8.5)	–15.2±5.38	(–29.0～–3.0)
	LT Baseline	47	9.1±5.00	(7.7～10.6)	–13.3±6.45	(–27.0～4.0)
	LT Week 1	47	8.1±4.66	(6.7～9.4)	–14.3±6.01	(–29.0～0.0)

Table 31.　長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D_{17} 合計点の推移（OC, FAS）

816-JA試験の投与群	評価時期	N[a]	平均値±SD	95%信頼区間	ベースラインからの変化量	
					平均値±SD	範囲
	LT Week 2	46	7.0±4.33	(5.7～8.3)	–15.3±5.06	(–28.0～–5.0)
	LT Week 4	46	6.6±4.07	(5.4～7.8)	–15.8±4.71	(–28.0～–5.0)
	LT Week 8	46	6.3±4.59	(5.0～7.7)	–16.0±5.20	(–30.0～–5.0)
	LT Week 16	40	4.7±4.34	(3.3～6.0)	–17.2±5.54	(–27.0～–1.0)
	LT Week 26	36	5.2±4.61	(3.7～6.8)	–16.2±5.62	(–28.0～–2.0)
	LT Week 34	33	4.5±3.94	(3.1～5.9)	–16.8±4.79	(–26.0～–8.0)
	LT Week 42	31	4.0±4.07	(2.5～5.5)	–17.3±5.21	(–27.0～–5.0)
	LT Week 52	30	3.4±3.71	(2.0～4.8)	–17.9±5.27	(–29.0～–3.0)

SD：標準偏差，DB：816-JA試験，LT：818-JA試験

PGM実行日:2014-10-29 22:09:11

a. 818-JA試験のFAS 247例のうち，816-JA試験にベンラファキシンER群であったのは200例であった。そのうち1例は816-JA試験のFAS解析から除外されたため，DB期の対象例数は200例に満たない。

Figure 5.　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）

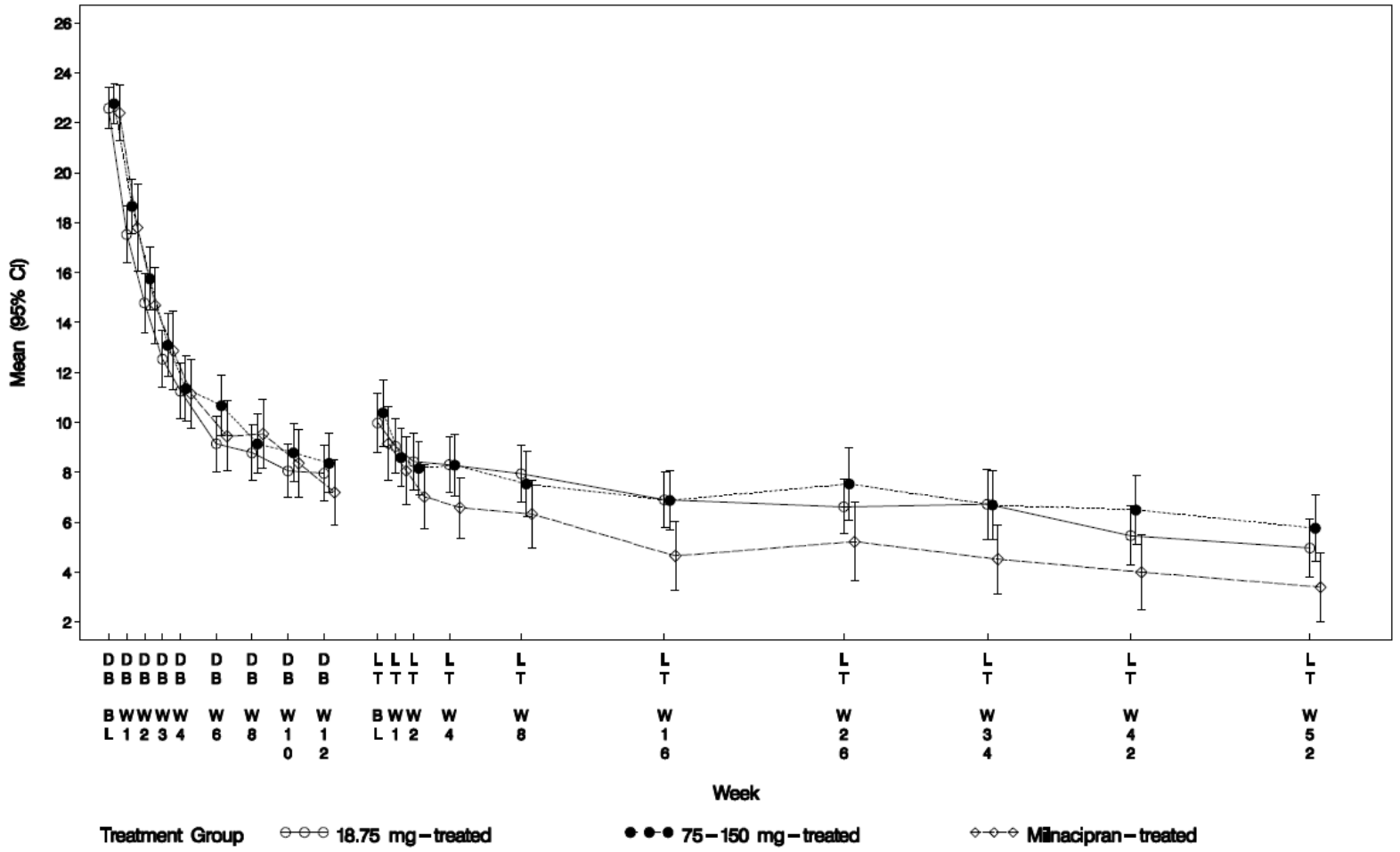


Table 32. 長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D_{17} 寛解率の推移（OC, FAS）

816-JA試験の投与群	18.75 mg		75～150 mg		ミルナシプラン	
評価時期	寛解例の割合	寛解率の95%信頼区間	寛解例の割合	寛解率の95%信頼区間	寛解例の割合	寛解率の95%信頼区間
DB Week 1	2/101 (2.0)	(0.2～7.0)	1/98 (1.0)	(0.0～5.6)	3/ 47 (6.4)	(1.3～ 17.5)
DB Week 2	12/100 (12.0)	(6.4～20.0)	6/98 (6.1)	(2.3～12.9)	3/ 47 (6.4)	(1.3～ 17.5)
DB Week 3	20/101 (19.8)	(12.5～28.9)	18/98 (18.4)	(11.3～27.5)	9/ 47 (19.1)	(9.1～ 33.3)
DB Week 4	23/101 (22.8)	(15.0～32.2)	31/98 (31.6)	(22.6～41.8)	10/ 46 (21.7)	(10.9～ 36.4)
DB Week 6	40/101 (39.6)	(30.0～49.8)	37/98 (37.8)	(28.2～48.1)	16/ 47 (34.0)	(20.9～ 49.3)
DB Week 8	46/101 (45.5)	(35.6～55.8)	39/98 (39.8)	(30.0～50.2)	16/ 47 (34.0)	(20.9～ 49.3)
DB Week 10	48/101 (47.5)	(37.5～57.7)	46/98 (46.9)	(36.8～57.3)	21/ 47 (44.7)	(30.2～ 59.9)
DB Week 12	52/101 (51.5)	(41.3～61.6)	44/98 (44.9)	(34.8～55.3)	23/ 47 (48.9)	(34.1～ 63.9)
LT Baseline	40/101 (39.6)	(30.0～49.8)	35/98 (35.7)	(26.3～46.0)	18/ 47 (38.3)	(24.5～ 53.6)
LT Week 1	46/101 (45.5)	(35.6～55.8)	42/98 (42.9)	(32.9～53.3)	25/ 47 (53.2)	(38.1～ 67.9)
LT Week 2	52/101 (51.5)	(41.3～61.6)	46/97 (47.4)	(37.2～57.8)	29/ 47 (61.7)	(46.4～ 75.5)
LT Week 4	51/101 (50.5)	(40.4～60.6)	45/96 (46.9)	(36.6～57.3)	29/ 47 (61.7)	(46.4～ 75.5)
LT Week 8	49/98 (50.0)	(39.7～60.3)	48/94 (51.1)	(40.5～61.5)	28/ 46 (60.9)	(45.4～ 74.9)
LT Week 16	54/91 (59.3)	(48.5～69.5)	48/88 (54.5)	(43.6～65.2)	31/ 41 (75.6)	(59.7～ 87.6)
LT Week 26	51/82 (62.2)	(50.8～72.7)	47/82 (57.3)	(45.9～68.2)	27/ 36 (75.0)	(57.8～ 87.9)
LT Week 34	48/73 (65.8)	(53.7～76.5)	48/74 (64.9)	(52.9～75.6)	25/ 33 (75.8)	(57.7～ 88.9)
LT Week 42	52/71 (73.2)	(61.4～83.1)	44/71 (62.0)	(49.7～73.2)	27/ 32 (84.4)	(67.2～ 94.7)
LT Week 52	53/69 (76.8)	(65.1～86.1)	46/67 (68.7)	(56.2～79.4)	27/ 30 (90.0)	(73.5～ 97.9)

DB：816-JA試験，LT：818-JA試験　　（ ）：%
PGM実行日:2014-10-29 22:25:08

Figure 6.　長期移行例（816-JA→818-JA）における HAM-D_{17} 寛解率の経時変化（OC, FAS）

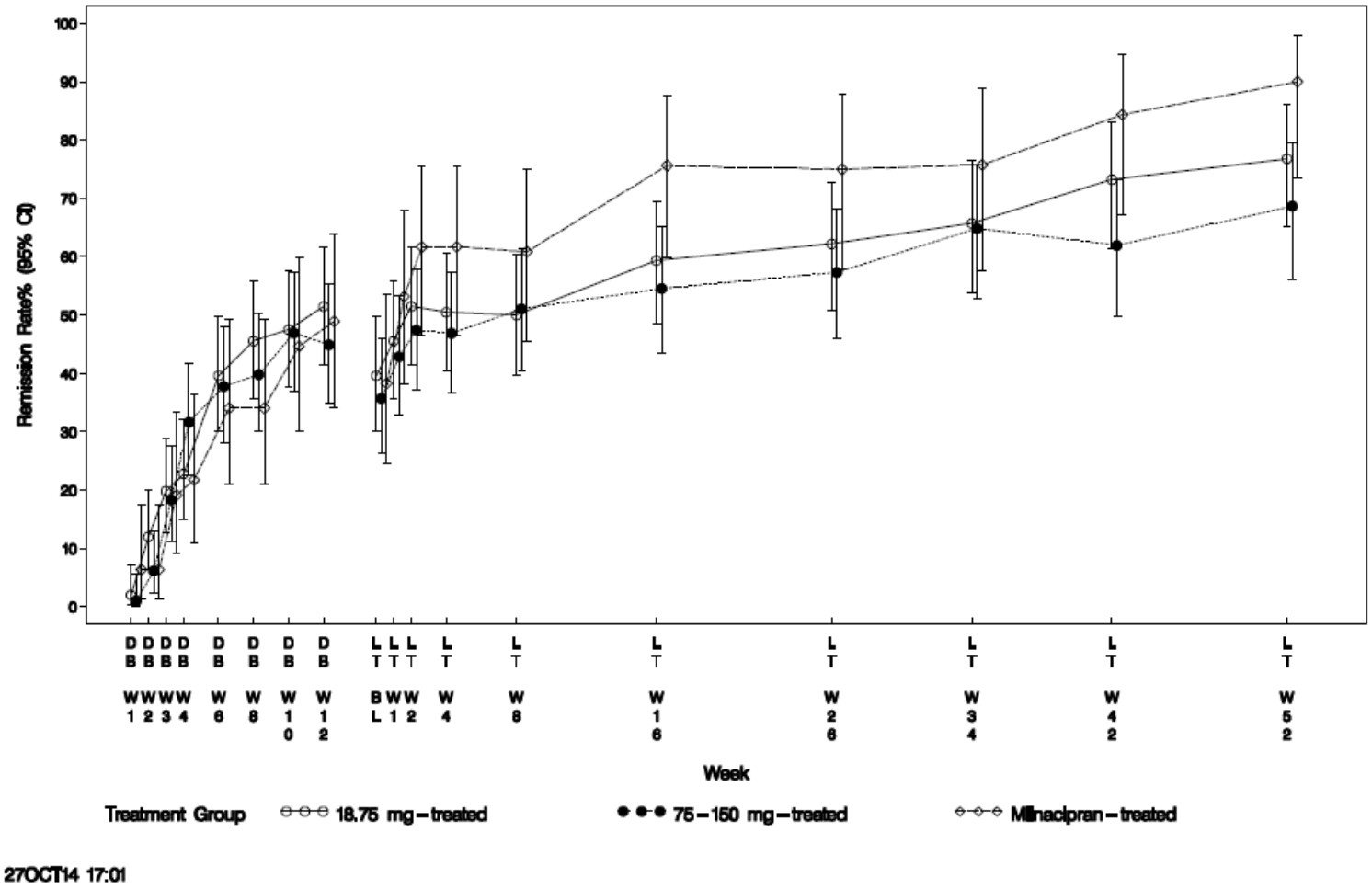


Table 33. 長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 合計点の推移（OC, FAS）

B2411263試験の投与群	評価時期	N	平均値±SD	95%信頼区間	ベースラインからの変化量	
					平均値±SD	範囲
ベンラファキシンER	DB Baseline	35	23.5±4.86	(21.8～25.1)	—	
	DB Week 1	35	19.6±5.65	(17.7～21.6)	–3.8±4.08	(–16.0～2.0)
	DB Week 2	34	17.7±6.63	(15.4～20.0)	–5.7±4.66	(–17.0～0.0)
	DB Week 3	35	15.4±6.46	(13.2～17.6)	–8.1±5.55	(–18.0～1.0)
	DB Week 4	35	13.7±6.79	(11.4～16.0)	–9.8±6.22	(–20.0～0.0)
	DB Week 6	35	11.6±6.87	(9.3～14.0)	–11.8±5.84	(–22.0～0.0)
	DB Week 8	35	11.8±5.81	(9.8～13.8)	–11.7±5.36	(–22.0～2.0)
	LT Baseline	35	11.8±5.81	(9.8～13.8)	–11.7±5.36	(–22.0～2.0)
	LT Week 1	35	10.7±5.57	(8.8～12.6)	–12.8±5.50	(–22.0～–1.0)
	LT Week 2	35	10.2±4.64	(8.6～11.8)	–13.3±5.60	(–24.0～2.0)
	LT Week 3	35	9.2±5.05	(7.5～11.0)	–14.2±5.88	(–23.0～3.0)
	LT Week 4	35	8.9±4.56	(7.3～10.4)	–14.6±5.87	(–25.0～–2.0)
	LT Week 6	33	9.1±3.94	(7.7～10.5)	–14.5±5.51	(–23.0～–4.0)
	LT Week 8	33	8.9±4.45	(7.3～10.5)	–14.8±5.29	(–23.0～–2.0)
	LT Week 12	32	8.3±5.31	(6.4～10.2)	–15.7±5.32	(–24.0～–5.0)
	LT Week 16	31	8.2±6.85	(5.7～10.7)	–15.8±6.74	(–25.0～8.0)
	LT Week 20	30	6.3±4.93	(4.4～8.1)	–17.8±5.56	(–28.0～–5.0)
	LT Week 24	29	6.8±5.77	(4.6～9.0)	–17.1±6.36	(–32.0～–6.0)
	LT Week 28	28	6.5±5.43	(4.4～8.6)	–17.8±5.98	(–32.0～–5.0)
	LT Week 32	27	6.4±5.54	(4.2～8.6)	–17.7±6.41	(–32.0～–2.0)
	LT Week 36	27	6.7±6.16	(4.3～9.1)	–17.4±6.69	(–31.0～4.0)
	LT Week 40	27	6.6±6.99	(3.8～9.3)	–17.6±7.41	(–31.0～4.0)
	LT Week 44	27	6.1±6.59	(3.5～8.7)	–18.0±7.13	(–31.0～4.0)
プラセボ	DB Baseline	15	22.5±4.22	(20.1～24.8)	—	
	DB Week 1	15	19.6±4.14	(17.3～21.9)	–2.9±2.90	(–10.0～1.0)
	DB Week 2	15	18.1±4.71	(15.5～20.7)	–4.4±4.95	(–15.0～2.0)
	DB Week 3	15	16.7±4.71	(14.1～19.3)	–5.7±5.42	(–18.0～2.0)
	DB Week 4	15	15.1±5.11	(12.2～17.9)	–7.4±5.60	(–21.0～–1.0)
	DB Week 6	15	12.3±5.91	(9.1～15.6)	–10.1±6.28	(–24.0～–1.0)
	DB Week 8	15	12.6±6.92	(8.8～16.4)	–9.9±7.27	(–25.0～–1.0)
	LT Baseline	15	12.6±6.92	(8.8～16.4)	–9.9±7.27	(–25.0～–1.0)
	LT Week 1	15	11.9±6.62	(8.2～15.5)	–10.6±6.67	(–21.0～–1.0)
	LT Week 2	15	11.3±6.35	(7.8～14.9)	–11.1±7.04	(–24.0～0.0)
	LT Week 3	15	11.3±6.34	(7.8～14.8)	–11.1±7.99	(–24.0～3.0)
	LT Week 4	15	9.9±6.19	(6.4～13.3)	–12.6±7.35	(–26.0～2.0)
	LT Week 6	14	8.1±5.05	(5.2～11.1)	–14.1±6.31	(–26.0～–5.0)
	LT Week 8	15	7.2±4.83	(4.5～9.9)	–15.3±6.40	(–26.0～–4.0)
	LT Week 12	15	8.2±4.92	(5.5～10.9)	–14.3±5.96	(–25.0～–3.0)
	LT Week 16	15	7.1±4.91	(4.3～9.8)	–15.4±5.74	(–26.0～–4.0)
	LT Week 20	15	6.3±4.10	(4.0～8.5)	–16.2±5.72	(–29.0～–8.0)
	LT Week 24	15	6.7±4.98	(3.9～9.4)	–15.8±6.17	(–29.0～–4.0)
	LT Week 28	14	6.1±4.99	(3.3～9.0)	–16.7±6.22	(–29.0～–3.0)
	LT Week 32	14	5.8±4.96	(2.9～8.7)	–17.1±5.85	(–29.0～–5.0)
	LT Week 36	14	5.0±4.40	(2.5～7.5)	–17.9±5.72	(–29.0～–6.0)
	LT Week 40	13	4.6±4.05	(2.2～7.1)	–17.8±5.73	(–29.0～–6.0)
	LT Week 44	13	4.7±4.61	(1.9～7.5)	–18.3±6.18	(–31.0～–6.0)

SD：標準偏差，DB：B2411263試験，LT：B2411264試験
PGM実行日:2014-10-21 17:40:18

Figure 7.　長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 合計点の経時変化（OC, FAS）

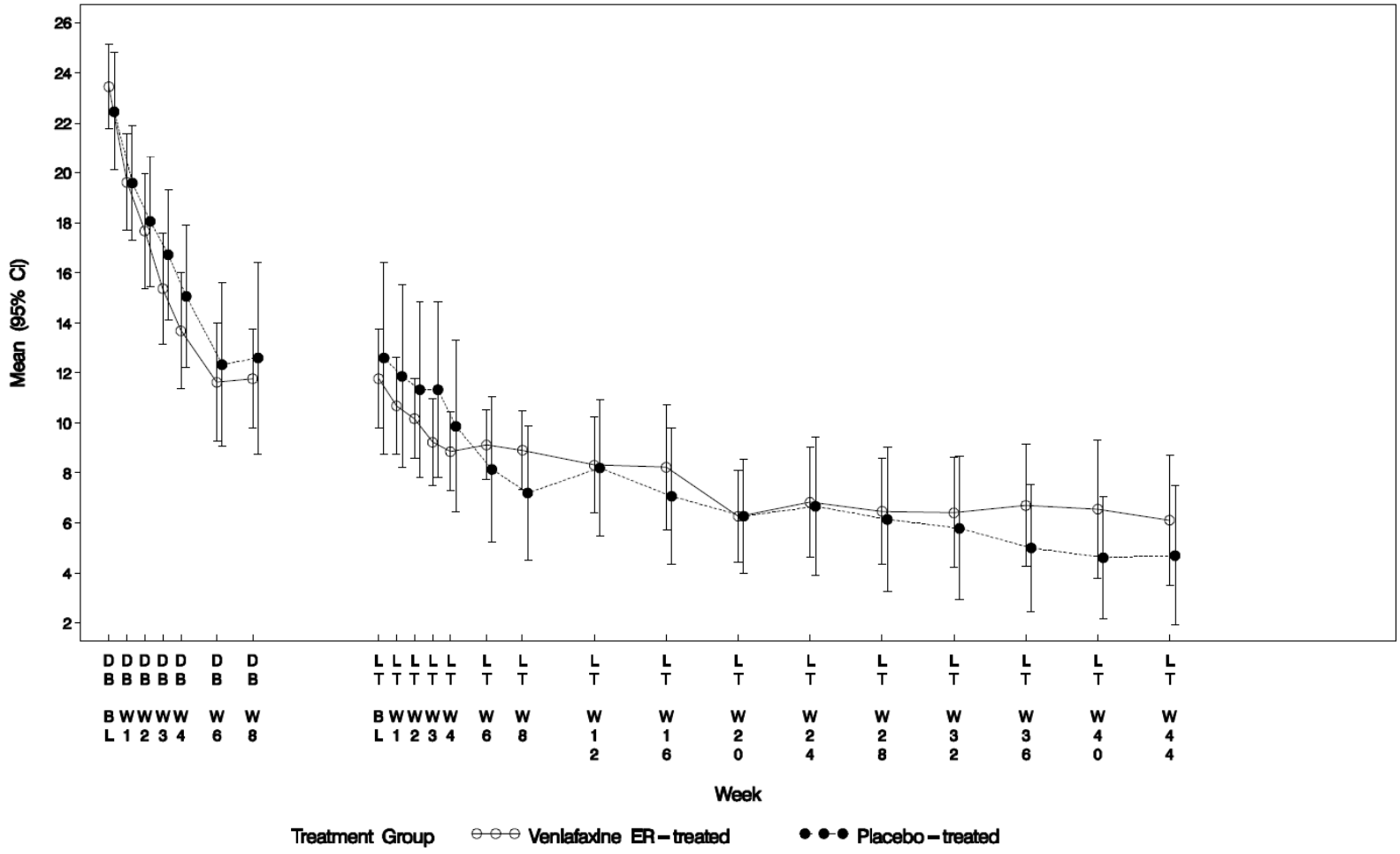
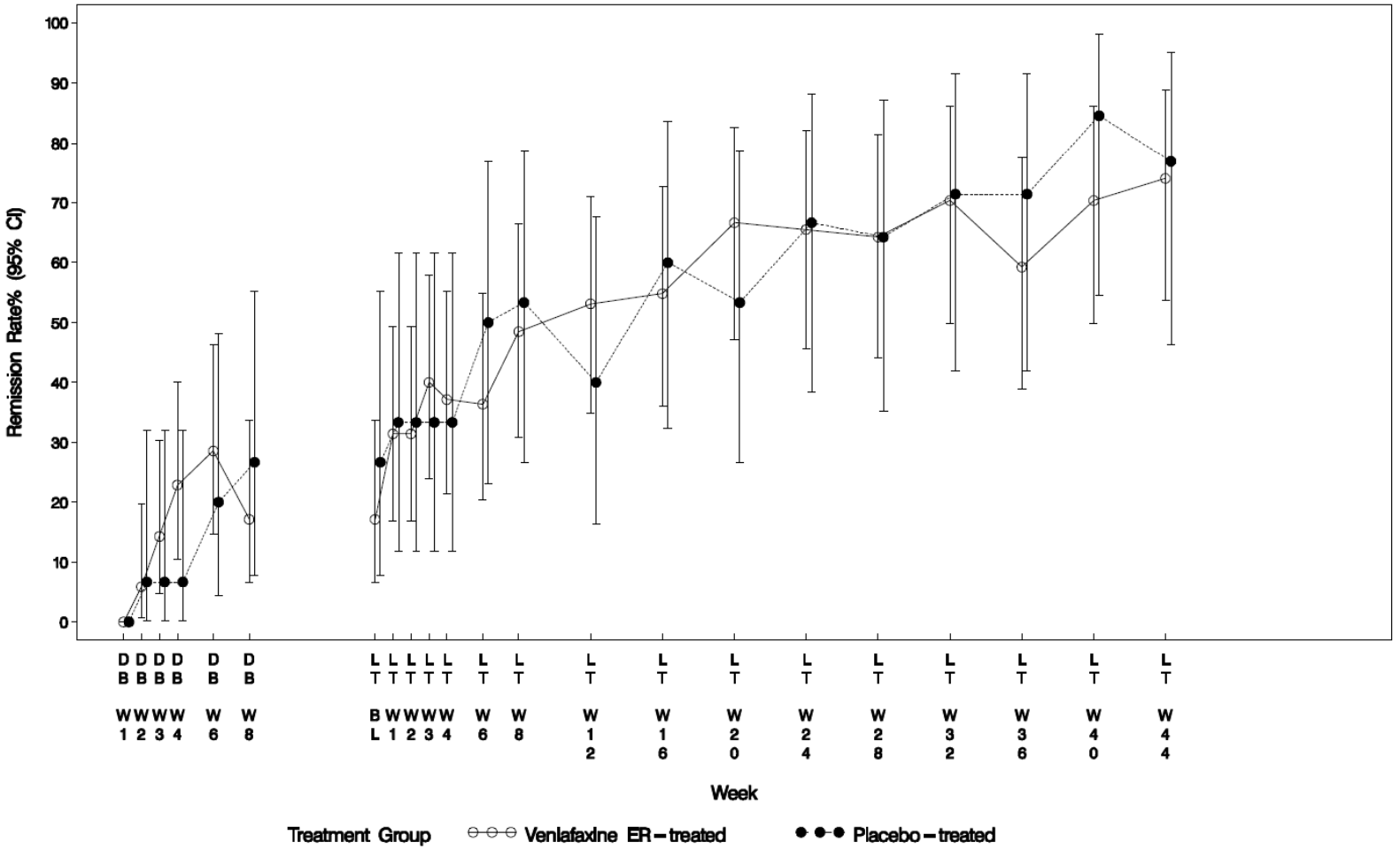


Table 34. 長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 寛解率の推移（OC, FAS）

B2411263試験の投与群	ベンラファキシンER		プラセボ	
評価時期	寛解例の割合	寛解率の95%信頼区間	寛解例の割合	寛解率の95%信頼区間
DB Week 1	0/35		0/15	
DB Week 2	2/34 (5.9)	(0.7～19.7)	1/15 (6.7)	(0.2～31.9)
DB Week 3	5/35 (14.3)	(4.8～30.3)	1/15 (6.7)	(0.2～31.9)
DB Week 4	8/35 (22.9)	(10.4～40.1)	1/15 (6.7)	(0.2～31.9)
DB Week 6	10/35 (28.6)	(14.6～46.3)	3/15 (20.0)	(4.3～48.1)
DB Week 8	6/35 (17.1)	(6.6～33.6)	4/15 (26.7)	(7.8～55.1)
LT Baseline	6/35 (17.1)	(6.6～33.6)	4/15 (26.7)	(7.8～55.1)
LT Week 1	11/35 (31.4)	(16.9～49.3)	5/15 (33.3)	(11.8～61.6)
LT Week 2	11/35 (31.4)	(16.9～49.3)	5/15 (33.3)	(11.8～61.6)
LT Week 3	14/35 (40.0)	(23.9～57.9)	5/15 (33.3)	(11.8～61.6)
LT Week 4	13/35 (37.1)	(21.5～55.1)	5/15 (33.3)	(11.8～61.6)
LT Week 6	12/33 (36.4)	(20.4～54.9)	7/14 (50.0)	(23.0～77.0)
LT Week 8	16/33 (48.5)	(30.8～66.5)	8/15 (53.3)	(26.6～78.7)
LT Week 12	17/32 (53.1)	(34.7～70.9)	6/15 (40.0)	(16.3～67.7)
LT Week 16	17/31 (54.8)	(36.0～72.7)	9/15 (60.0)	(32.3～83.7)
LT Week 20	20/30 (66.7)	(47.2～82.7)	8/15 (53.3)	(26.6～78.7)
LT Week 24	19/29 (65.5)	(45.7～82.1)	10/15 (66.7)	(38.4～88.2)
LT Week 28	18/28 (64.3)	(44.1～81.4)	9/14 (64.3)	(35.1～87.2)
LT Week 32	19/27 (70.4)	(49.8～86.2)	10/14 (71.4)	(41.9～91.6)
LT Week 36	16/27 (59.3)	(38.8～77.6)	10/14 (71.4)	(41.9～91.6)
LT Week 40	19/27 (70.4)	(49.8～86.2)	11/13 (84.6)	(54.6～98.1)
LT Week 44	20/27 (74.1)	(53.7～88.9)	10/13 (76.9)	(46.2～95.0)

DB：B2411263試験，LT：B2411264試験 （ ）：%
PGM実行日:2014-10-22 17:38:06

Figure 8.　長期移行例（B2411263→B2411264）における HAM-D_{17} 寛解率の経時変化（OC, FAS）



5.2. 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を検討した結果，6 ヵ月間の再燃率はプラセボ群で 52%，ベンラファキシン ER 群で 28%であった（Table 35）。6 ヵ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：$p \leq 0.001$，Figure 9）。また，プラセボ対照二重盲検期に 1 ヵ月まで継続できた集団から 6 ヵ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-D_{21} 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（$p<0.001$，Table 36）。

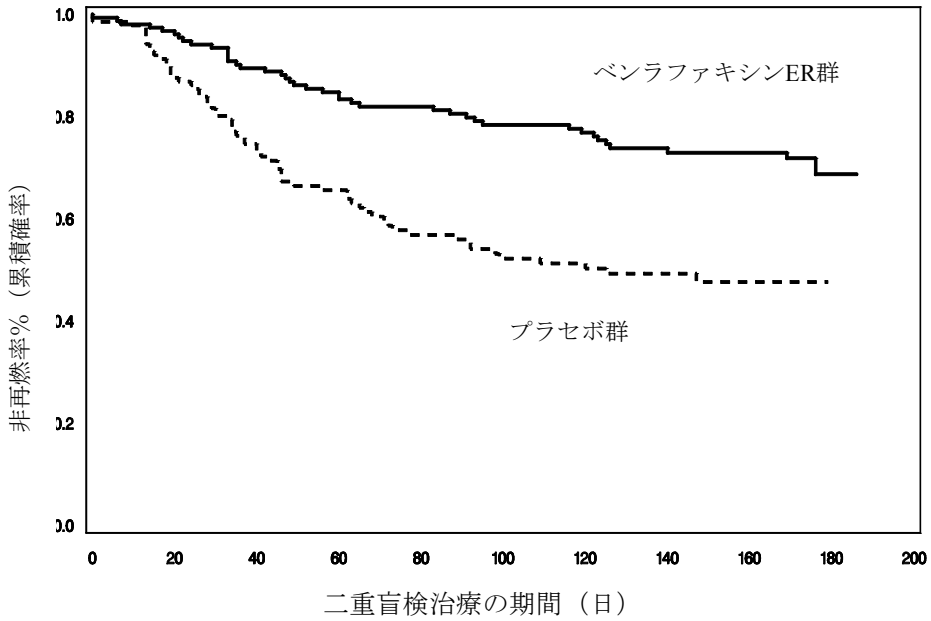
以上のとおり，ベンラファキシン ER を長期投与した場合においても，うつ病の急性期で認められた効果を維持していることが示された。

Table 35.　非再燃率（Survival-Analysis 集団）__370-US

評価時期	プラセボ群 N=138			ベンラファキシン ER 群 N=154		
	再燃した被験者数	再燃以外の中止例数	非再燃率（累積）	再燃した被験者数	再燃以外の中止例数	非再燃率（累積）
1 ヵ月	25	4	0.82	9	3	0.94
2 ヵ月	19	11	0.67	14	5	0.85
3 ヵ月	11	5	0.57	5	4	0.81
4 ヵ月	6	4	0.51	5	5	0.78
5 ヵ月	2	3	0.49	5	10	0.74
6 ヵ月	1	24	0.48	2	33	0.72

治験総括報告書 Table 9.4.2.1A から引用

Figure 9.　非再燃率の Kaplan-Meier 推定値__370-US



治験総括報告書 Figure 9.4.2.1A から引用

Table 36. HAM-D_{21} 合計点の経時的推移（ITT）__370-US

評価時期	投与群	N	調整平均 [a]（95%信頼区間）	ベースラインからの変化量の調整平均	p 値（F 検定）
ベースライン	プラセボ	139	6.4		
	ベンラファキシン ER	154	6.6		
1 ヵ月	プラセボ	117	11.4(10.1～12.7)	5.0	0.003
	ベンラファキシン ER	144	8.9(7.7～10.0)	2.5	
2 ヵ月	プラセボ	78	8.9(7.7～10.2)	2.6	0.013
	ベンラファキシン ER	125	7.0(6.0～ 8.0)	0.6	
3 ヵ月	プラセボ	63	8.9(7.5～10.4)	2.6	0.013
	ベンラファキシン ER	113	6.7(5.7～7.8)	0.4	
4 ヵ月	プラセボ	53	7.6(6.1～9.1)	1.3	0.233
	ベンラファキシン ER	102	6.5(5.5～7.6)	0.2	
5 ヵ月	プラセボ	47	7.1(5.7～8.6)	1.0	0.170
	ベンラファキシン ER	90	6.0(5.0～6.9)	–0.2	
6 ヵ月	プラセボ	40	6.9(5.5～8.4)	0.9	0.080
	ベンラファキシン ER	77	5.4(4.4～6.4)	–0.6	
最終評価時（LOCF）	プラセボ	117	13.3(11.8～14.9)	6.9	<0.001
	ベンラファキシン ER	144	9.1(7.8～10.4)	2.7	

a. ベースラインは算術平均
治験総括報告書 Table S9-3 から引用

6. 付録

Supportive Table および引用文献一覧を付録に含めた。

6.1. Supportive Tables

LIST OF SUPPORTIVE TABLES

Supportive Table 1. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 Using Mixed-Effects Model for Repeated Measures Based on Observed Data (FAS) 70
Supportive Table 2. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 Using Mixed-Effects Model for Repeated Measures Based on Observed Data (FAS) 71
Supportive Table 3. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 Using Mixed-Effects Model for Repeated Measures Based on Observed Data (FAS)..... 72
Supportive Table 4. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Sex..... 72
Supportive Table 5. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 12 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Sex..... 73
Supportive Table 6. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Sex..... 73
Supportive Table 7. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Number of Episode..... 74
Supportive Table 8. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 12 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Number of Episode..... 74
Supportive Table 9. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Number of Episode 75
Supportive Table 10. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by HAM-D17 Baseline..... 75
Supportive Table 11. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 12 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by HAM-D17 Baseline..... 76
Supportive Table 12. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by HAM-D17 Baseline 76
Supportive Table 13. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the disorder 77
Supportive Table 14. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the disorder 77
Supportive Table 15. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the disorder 78
Supportive Table 16. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the current episode 78

Supportive Table 17. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the current episode 79
Supportive Table 18. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the current episode 79
Supportive Table 19. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Previous medication 80
Supportive Table 20. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Previous medication 80
Supportive Table 21. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Previous medication 81
Supportive Table 22. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Concomitant medication 81
Supportive Table 23. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Concomitant medication 82
Supportive Table 24. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Concomitant medication 82
Supportive Table 25. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：性別 83
Supportive Table 26. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：性別 84
Supportive Table 27. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：ベースライン HAM-D_{17} 合計点別 85
Supportive Table 28. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：ベースライン HAM-D_{17} 合計点別 86
Supportive Table 29. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 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 87
Supportive Table 30. 最終評価時（LOCF）の MADRS 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 88
Supportive Table 31. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：今回エピソードの期間別 89
Supportive Table 32. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：今回エピソードの期間別 90
Supportive Table 33. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 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 91
Supportive Table 34. 最終評価時（LOCF）の MADRS 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 92
Supportive Table 35. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：前治療薬の有無別 93

Supportive Table 36. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：前治療薬の有無別 94
Supportive Table 37. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：併用薬の有無別 95
Supportive Table 38. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：併用薬の有無別 96

Supportive Table 1. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 Using Mixed-Effects Model for Repeated Measures Based on Observed Data (FAS)

Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Raw Mean Change	Adj. Mean Change	SE (Adj. Mean Change)	95% CI Adj. Mean Diff(a) vs. 18.75 mg
Week 1	18.75 mg	112	20.48	24.29	–3.81	–3.77	0.49	
	75 mg	115	19.86	23.96	–4.10	–4.12	0.49	0.35 (–1.00, 1.71)
	150 mg	108	20.07	24.28	–4.20	–4.11	0.50	0.34 (–1.04, 1.72)
Week 2	18.75 mg	100	16.03	24.22	–8.19	–7.48	0.61	
	75 mg	103	15.73	23.67	–7.94	–7.52	0.61	0.03 (–1.66, 1.72)
	150 mg	86	15.84	24.17	–8.34	–7.65	0.64	0.16 (–1.58, 1.91)
Week 3	18.75 mg	95	14.45	24.18	–9.73	–9.25	0.66	
	75 mg	94	13.85	23.91	–10.06	–9.79	0.65	0.54 (–1.29, 2.36)
	150 mg	84	13.19	24.14	–10.95	–10.27	0.69	1.01 (–0.86, 2.89)
Week 4	18.75 mg	86	11.33	23.90	–12.57	–11.29	0.69	
	75 mg	89	11.97	23.46	–11.49	–10.94	0.69	–0.36 (–2.27, 1.56)
	150 mg	82	11.68	24.38	–12.70	–12.14	0.72	0.85 (–1.11, 2.81)
Week 6	18.75 mg	83	9.96	23.70	–13.73	–12.80	0.70	
	75 mg	86	9.91	23.50	–13.59	–12.61	0.70	–0.19 (–2.14, 1.75)
	150 mg	83	9.88	24.35	–14.47	–13.71	0.72	0.91 (–1.07, 2.90)
Week 8	18.75 mg	82	9.01	23.80	–14.79	–13.58	0.71	
	75 mg	83	8.48	23.52	–15.04	–14.22	0.70	0.63 (–1.33, 2.59)
	150 mg	73	7.90	24.45	–16.55	–15.38	0.74	1.80 (–0.21, 3.81)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from mixed model: change from baseline=baseline+treatment+visit+treatment*visit with 'Unstructured' covariance structure
PGM実行日:2014-10-21 17:43:08

Supportive Table 2. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 Using Mixed-Effects Model for Repeated Measures Based on Observed Data (FAS)

Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Raw Mean Change	Adj. Mean Change	SE (Adj. Mean Change)	95% CI Adj. Mean Diff(a) vs. 18.75 mg
Week 1	18.75 mg	232	17.70	22.75	–5.05	–4.98	0.33	
	75-150 mg	232	18.54	22.50	–3.96	–3.95	0.33	–1.03 (–1.95, –0.10)
	Milnacipran	121	18.54	22.47	–3.93	–3.95	0.46	–1.03 (–2.15, 0.10)
Week 2	18.75 mg	213	14.59	22.81	–8.22	–7.94	0.37	
	75-150 mg	215	15.24	22.44	–7.20	–6.96	0.37	–0.98 (–2.02, 0.06)
	Milnacipran	108	15.26	22.44	–7.18	–6.90	0.52	–1.04 (–2.30, 0.22)
Week 3	18.75 mg	206	12.51	22.70	–10.19	–9.94	0.39	
	75-150 mg	204	13.15	22.43	–9.28	–9.02	0.39	–0.92 (–2.01, 0.17)
	Milnacipran	106	13.45	22.40	–8.94	–8.56	0.55	–1.38 (–2.70, –0.05)
Week 4	18.75 mg	201	11.08	22.71	–11.62	–11.42	0.40	
	75-150 mg	196	11.43	22.38	–10.95	–10.66	0.41	–0.76 (–1.88, 0.37)
	Milnacipran	101	12.02	22.33	–10.31	–9.80	0.57	–1.62 (–2.98, –0.25)
Week 6	18.75 mg	194	9.24	22.64	–13.40	–13.15	0.42	
	75-150 mg	188	10.39	22.37	–11.98	–11.74	0.42	–1.41 (–2.58, –0.25)
	Milnacipran	101	10.05	22.27	–12.22	–11.68	0.58	–1.47 (–2.88, –0.06)
Week 8	18.75 mg	189	8.73	22.69	–13.96	–13.63	0.42	
	75-150 mg	182	8.97	22.31	–13.35	–13.19	0.42	–0.44 (–1.60, 0.72)
	Milnacipran	94	9.57	22.40	–12.83	–11.96	0.58	–1.67 (–3.08, –0.26)
Week 10	18.75 mg	187	7.68	22.67	–14.99	–14.78	0.42	
	75-150 mg	181	8.39	22.36	–13.98	–13.74	0.42	–1.04 (–2.19, 0.12)
	Milnacipran	90	8.59	22.34	–13.76	–12.99	0.59	–1.78 (–3.19, –0.37)
Week 12	18.75 mg	179	7.35	22.66	–15.31	–14.82	0.43	
	75-150 mg	175	8.21	22.37	–14.16	–14.04	0.44	–0.77 (–1.98, 0.43)
	Milnacipran	88	7.91	22.42	–14.51	–13.68	0.61	–1.14 (–2.61, 0.33)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from mixed model: change from baseline=baseline+treatment+visit+treatment*visit with 'Unstructured' covariance structure
PGM実行日:2014-10-21 18:17:46

Supportive Table 3. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 Using Mixed-Effects Model for Repeated Measures Based on Observed Data (FAS)

Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Raw Mean Change	Adj. Mean Change	SE (Adj. Mean Change)	95% CI Adj. Mean Diff(a) vs. Placebo
Week 1	Placebo	184	19.65	22.45	–2.79	–2.79	0.25	
	75 mg	173	19.62	22.65	–3.03	–3.04	0.26	0.25 (–0.47, 0.97)
	75-225 mg	176	19.78	22.32	–2.54	–2.55	0.26	–0.24 (–0.96, 0.47)
Week 2	Placebo	179	17.71	22.49	–4.78	–4.62	0.33	
	75 mg	166	17.32	22.63	–5.31	–5.19	0.34	0.58 (–0.35, 1.50)
	75-225 mg	171	17.39	22.21	–4.82	–4.80	0.34	0.18 (–0.74, 1.10)
Week 3	Placebo	176	16.09	22.51	–6.42	–6.26	0.38	
	75 mg	164	15.35	22.65	–7.30	–7.13	0.40	0.87 (–0.22, 1.96)
	75-225 mg	168	15.42	22.24	–6.82	–6.64	0.39	0.38 (–0.70, 1.46)
Week 4	Placebo	174	14.37	22.47	–8.09	–7.73	0.42	
	75 mg	164	13.65	22.60	–8.96	–8.73	0.43	0.99 (–0.18, 2.17)
	75-225 mg	165	13.85	22.24	–8.38	–8.03	0.43	0.30 (–0.88, 1.47)
Week 6	Placebo	171	13.11	22.50	–9.40	–9.12	0.44	
	75 mg	162	11.60	22.54	–10.94	–10.67	0.46	1.55 (0.29, 2.81)
	75-225 mg	161	12.25	22.17	–9.91	–9.55	0.46	0.43 (–0.82, 1.68)
Week 8	Placebo	167	12.51	22.49	–9.98	–9.63	0.47	
	75 mg	157	10.89	22.48	–11.60	–11.37	0.49	1.73 (0.40, 3.07)
	75-225 mg	162	11.14	22.23	–11.09	–10.87	0.48	1.24 (–0.09, 2.57)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
LS Means obtained from mixed model: change from baseline=baseline+treatment+visit+treatment*visit with 'Unstructured' covariance structure
PGM 実行日:2014-10-21 18:01:25

Supportive Table 4. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Sex

								Adj. Change from Baseline		
Sex	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Mean	SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
Female	Week 8	18.75 mg	51	11.90	9.52	23.86	12.22	–12.22	1.25	
		75 mg	54	13.39	9.73	25.00	13.07	–11.36	1.22	–0.86 (–4.32, 2.60)
		150 mg	50	13.22	8.31	24.40	13.24	–11.19	1.26	–1.02 (–4.53, 2.49)
Male	Week 8	18.75 mg	63	13.43	9.27	24.67	13.02	–10.92	1.06	
		75 mg	62	10.60	8.57	23.05	11.10	–12.84	1.07	1.91 (–1.07, 4.90)
		150 mg	59	10.19	8.24	24.10	10.09	–13.85	1.09	2.92 (–0.07, 5.92)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 9:09:38

Supportive Table 5. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 12 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Sex

Sex	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline: Mean	Adj. Change from Baseline: SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
Female	Week 12	18.75 mg	142	9.97	8.65	22.62	9.98	–12.66	0.68	
		75-150 mg	124	10.73	7.72	22.60	10.74	–11.89	0.72	–0.76 (–2.71, 1.19)
		Milnacipran	61	11.72	8.29	22.72	11.68	–10.95	1.03	–1.71 (–4.14, 0.73)
Male	Week 12	18.75 mg	90	8.43	6.51	22.96	8.16	–14.38	0.71	
		75-150 mg	110	9.75	7.41	22.38	9.86	–12.68	0.64	–1.70 (–3.58, 0.18)
		Milnacipran	60	10.22	7.97	22.22	10.43	–12.11	0.87	–2.28 (–4.48, –0.07)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 9:34:34

Supportive Table 6. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Sex

Sex	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline: Mean	Adj. Change from Baseline: SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
Female	Week 8	Placebo	93	13.03	6.26	22.12	13.17	–9.24	0.70	
		75 mg	90	12.41	7.48	22.94	12.15	–10.26	0.72	1.02 (–0.96, 3.00)
		75-225 mg	85	12.64	7.35	22.16	12.75	–9.66	0.73	0.42 (–1.58, 2.42)
Male	Week 8	Placebo	91	13.38	7.21	22.78	13.26	–9.28	0.67	
		75 mg	84	11.15	6.88	22.33	11.26	–11.27	0.70	2.00 (0.10, 3.90)
		75-225 mg	92	11.46	6.00	22.47	11.49	–11.04	0.66	1.77 (–0.09, 3.62)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 10:18:43

Supportive Table 7. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Number of Episode

Number of Episode	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
1	Week 8	18.75 mg	78	11.92	8.88	24.36	11.82	–12.36	0.97	
		75 mg	70	10.87	8.95	23.87	11.05	–13.13	1.02	0.78 (–2.00, 3.55)
		150 mg	46	11.87	8.65	24.35	11.77	–12.41	1.26	0.05 (–3.08, 3.18)
2+ [b]	Week 8	18.75 mg	36	14.53	10.25	24.19	14.50	–9.65	1.46	
		75 mg	46	13.46	9.45	24.09	13.49	–10.65	1.29	1.01 (–2.84, 4.85)
		150 mg	63	11.37	8.23	24.16	11.36	–12.79	1.10	3.14 (–0.47, 6.75)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
b. Number of Episode=Unknown is contained.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 8:58:37

Supportive Table 8. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 12 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Number of Episode

Number of Episode	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
1	Week 12	18.75 mg	150	8.70	7.56	22.57	8.74	–13.92	0.60	
		75-150 mg	151	9.68	6.85	22.79	9.62	–13.04	0.59	–0.88 (–2.53, 0.77)
		Milnacipran	77	10.65	8.54	22.58	10.68	–11.98	0.83	–1.94 (–3.96, 0.07)
2+ [b]	Week 12	18.75 mg	82	10.61	8.42	23.07	10.16	–12.31	0.86	
		75-150 mg	83	11.35	8.68	21.98	11.72	–10.75	0.86	–1.56 (–3.97, 0.85)
		Milnacipran	44	11.55	7.43	22.27	11.69	–10.78	1.17	–1.53 (–4.41, 1.34)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
b. Number of Episode=Unknown is contained.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 9:19:35

Supportive Table 9. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Number of Episode

Number of Episode	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
1	Week 8	Placebo	92	11.91	5.79	22.23	12.01	–10.50	0.66	
		75 mg	100	11.57	6.95	23.08	11.37	–11.13	0.64	0.63 (–1.18, 2.44)
		75-225 mg	96	11.56	6.53	22.17	11.68	–10.83	0.65	0.33 (–1.49, 2.15)
2+ [b]	Week 8	Placebo	92	14.50	7.36	22.66	14.35	–8.08	0.70	
		75 mg	74	12.12	7.57	22.07	12.36	–10.07	0.78	1.99 (–0.08, 4.06)
		75-225 mg	81	12.57	6.87	22.51	12.52	–9.91	0.75	1.83 (–0.19, 3.85)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
b. Number of Episode=Unknown is contained.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 9:13:29

Supportive Table 10. Protocol 220JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by HAM-D17 Baseline

HAM-D17 Baseline	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=22	Week 8	18.75 mg	45	10.18	7.15	19.93	10.23	–9.83	1.11	
		75 mg	53	9.47	7.73	20.17	9.42	–10.63	1.03	0.81 (–2.19, 3.81)
		150 mg	43	10.30	7.46	20.05	10.31	–9.75	1.14	–0.08 (–3.23, 3.07)
>22	Week 8	18.75 mg	69	14.42	10.27	27.16	14.37	–12.72	1.13	
		75 mg	63	13.94	9.88	27.14	13.90	–13.19	1.18	0.47 (–2.76, 3.70)
		150 mg	66	12.41	8.88	26.97	12.49	–14.60	1.16	1.88 (–1.32, 5.07)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 18:35:36

Supportive Table 11. Protocol 816JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 12 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by HAM-D17 Baseline

HAM-D17 Baseline	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=22	Week 12	18.75 mg	124	8.08	7.27	19.61	8.14	–11.55	0.63	
		75-150 mg	138	8.88	6.52	19.78	8.82	–10.88	0.59	–0.68 (–2.38, 1.03)
		Milnacipran	67	10.27	7.70	19.70	10.27	–9.43	0.85	–2.12 (–4.20, –0.04)
>22	Week 12	18.75 mg	108	10.86	8.38	26.35	10.81	–15.48	0.78	
		75-150 mg	96	12.27	8.52	26.42	12.17	–14.12	0.83	–1.36 (–3.61, 0.89)
		Milnacipran	54	11.85	8.63	25.91	12.15	–14.14	1.11	–1.34 (–4.01, 1.33)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 19:11:46

Supportive Table 12. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by HAM-D17 Baseline

HAM-D17 Baseline	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Baseline Raw Mean (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=22	Week 8	Placebo	96	11.82	5.77	19.24	11.84	–7.53	0.60	
		75 mg	87	9.91	6.06	19.39	9.91	–9.47	0.63	1.94 (0.23, 3.65)
		75-225 mg	100	10.18	5.82	19.49	10.16	–9.21	0.59	1.68 (0.03, 3.34)
>22	Week 8	Placebo	88	14.72	7.38	25.94	14.72	–11.23	0.77	
		75 mg	87	13.70	7.77	25.91	13.73	–12.22	0.78	0.99 (–1.17, 3.15)
		75-225 mg	77	14.42	7.02	26.00	14.38	–11.56	0.83	0.33 (–1.90, 2.56)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
PGM実行日:2014-10-21 20:37:08

Supportive Table 13. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the disorder

Duration of the disorder	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=22	Week 8	18.75 mg	66	12.44	9.73	12.21	–12.42	1.12	
		75 mg	66	11.03	9.85	11.56	–13.07	1.12	0.65 (–2.48, 3.78)
		150 mg	49	12.59	8.23	12.18	–12.46	1.30	0.03 (–3.34, 3.40)
>22	Week 8	18.75 mg	46	12.93	9.01	13.24	–10.33	1.20	
		75 mg	47	13.23	8.36	12.81	–10.76	1.19	0.43 (–2.92, 3.78)
		150 mg	58	10.33	8.29	10.42	–13.15	1.07	2.82 (–0.35, 5.99)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: H1.24

Supportive Table 14. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the disorder

Duration of the disorder	Visit	Treatment Group	Number of Subjects[b]	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=22	Week 12	18.75 mg	121	8.97	8.06	9.02	–13.43	0.68	
		75-150 mg	123	9.14	6.97	9.06	–13.39	0.67	–0.04 (–1.93, 1.84)
		Milnacipran	71	11.07	8.48	11.13	–11.32	0.89	–2.11 (–4.31, 0.09)
>22	Week 12	18.75 mg	101	10.02	7.82	9.85	–12.94	0.76	
		75-150 mg	103	12.02	8.09	12.20	–10.59	0.75	–2.35 (–4.44, –0.25)
		Milnacipran	46	11.15	7.92	11.12	–11.67	1.12	–1.27 (–3.92, 1.39)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
b. Excluded subjects whose duaration of the disorder was unknown
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: RCL1.2.3.3

Supportive Table 15. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the disorder

Duration of the disorder	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=22	Week 8	Placebo	88	11.86	5.59	12.01	–10.41	0.67	
		75 mg	96	11.05	7.05	10.91	–11.50	0.64	1.10 (–0.74, 2.93)
		75-225 mg	83	11.86	6.52	11.86	–10.55	0.69	0.15 (–1.75, 2.05)
>22	Week 8	Placebo	96	14.44	7.45	14.25	–8.28	0.69	
		75 mg	78	12.73	7.32	12.77	–9.76	0.76	1.48 (–0.55, 3.50)
		75-225 mg	94	12.17	6.86	12.33	–10.19	0.70	1.91 (–0.01, 3.84)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: H1.17

Supportive Table 16. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the current episode

Duration of the current episode	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=6.6	Week 8	18.75 mg	63	13.03	9.73	13.06	–11.37	1.13	
		75 mg	77	11.81	9.85	11.87	–12.56	1.02	1.19 (–1.80, 4.18)
		150 mg	81	11.77	8.01	11.68	–12.75	0.99	1.38 (–1.57, 4.34)
>6.6	Week 8	18.75 mg	51	12.39	8.99	11.89	–11.77	1.13	
		75 mg	39	12.08	7.86	12.39	–11.28	1.29	–0.50 (–3.91, 2.92)
		150 mg	27	11.07	9.65	11.56	–12.11	1.56	0.34 (–3.49, 4.16)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: RCL1.2.1.4

Supportive Table 17. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the current episode

Duration of the current episode	Visit	Treatment Group	Number of Subjects[b]	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline: Mean	Adj. Change from Baseline: SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=6.6	Week 12	18.75 mg	144	9.38	8.27	9.24	–13.34	0.66	
		75-150 mg	127	10.25	8.56	10.27	–12.31	0.71	–1.03 (–2.93, 0.87)
		Milnacipran	73	11.37	8.38	11.64	–10.94	0.93	–2.40 (–4.65, –0.15)
>6.6	Week 12	18.75 mg	83	9.41	7.40	9.43	–13.19	0.75	
		75-150 mg	101	10.50	6.21	10.55	–12.08	0.68	–1.11 (–3.12, 0.89)
		Milnacipran	45	10.58	8.00	10.45	–12.18	1.03	–1.02 (–3.53, 1.49)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
b. Excluded subjects whose duaration of the current episode was unknown
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: RCL1.2.3.4

Supportive Table 18. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Duration of the current episode

Duration of the current episode	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline: Mean	Adj. Change from Baseline: SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
<=6.6	Week 8	Placebo	88	13.51	6.75	13.59	–8.76	0.68	
		75 mg	87	11.85	7.26	11.67	–10.68	0.69	1.92 (0.01, 3.83)
		75-225 mg	92	10.85	5.95	10.95	–11.40	0.67	2.64 (0.76, 4.52)
>6.6	Week 8	Placebo	96	12.93	6.74	12.88	–9.72	0.68	
		75 mg	87	11.76	7.18	11.77	–10.82	0.72	1.10 (–0.85, 3.06)
		75-225 mg	85	13.29	7.22	13.33	–9.26	0.73	–0.46 (–2.42, 1.51)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: Table 14.2.2.10.3

Supportive Table 19. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Previous medication

Previous medication	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
0	Week 8	18.75 mg	53	10.06	8.26	10.12	–13.62	1.14	
		75 mg	74	10.62	8.51	10.70	–13.03	0.96	–0.59 (–3.53, 2.35)
		150 mg	65	10.94	8.14	10.80	–12.94	1.03	–0.68 (–3.71, 2.35)
1 <=	Week 8	18.75 mg	61	15.08	9.71	14.81	–9.92	1.10	
		75 mg	42	14.14	10.01	13.92	–10.81	1.33	0.89 (–2.52, 4.30)
		150 mg	44	12.52	8.71	13.11	–11.61	1.30	1.70 (–1.68, 5.07)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: RCL1.2.1.6

Supportive Table 20. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Previous medication

Previous medication	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
0	Week 12	18.75 mg	120	8.77	7.48	8.57	–13.84	0.64	
		75-150 mg	119	9.70	7.25	9.73	–12.69	0.64	–1.16 (–2.93, 0.62)
		Milnacipran	55	8.04	6.45	8.39	–14.03	0.94	0.18 (–2.06, 2.43)
1 <=	Week 12	18.75 mg	112	10.03	8.33	10.08	–12.69	0.75	
		75-150 mg	115	10.86	7.89	10.93	–11.84	0.74	–0.85 (–2.92, 1.22)
		Milnacipran	66	13.42	8.61	13.23	–9.54	0.97	–3.15 (–5.57, –0.73)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: RCL1.2.3.6

Supportive Table 21. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Previous medication

Previous medication	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
0	Week 8	Placebo	85	12.87	6.76	12.89	–8.91	0.72	
		75 mg	79	11.20	7.06	11.12	–10.68	0.75	1.77 (–0.27, 3.81)
		75-225 mg	89	11.13	6.78	11.19	–10.61	0.70	1.69 (–0.29, 3.67)
1 <=	Week 8	Placebo	99	13.49	6.73	13.52	–9.56	0.66	
		75 mg	95	12.31	7.32	12.24	–10.84	0.67	1.28 (–0.57, 3.13)
		75-225 mg	88	12.92	6.51	12.97	–10.10	0.70	0.55 (–1.34, 2.44)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: Table 14.2.2.10.4

Supportive Table 22. Protocol 220-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Concomitant medication

Concomitant medication	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
0	Week 8	18.75 mg	39	9.15	7.43	9.26	–13.48	1.34	
		75 mg	48	10.35	8.08	10.50	–12.25	1.21	–1.23 (–4.80, 2.33)
		150 mg	48	11.02	9.33	10.79	–11.95	1.22	–1.53 (–5.13, 2.06)
1 <=	Week 8	18.75 mg	75	14.61	9.76	14.46	–10.65	1.01	
		75 mg	68	12.99	9.82	12.91	–12.20	1.06	1.55 (–1.33, 4.42)
		150 mg	61	12.02	7.59	12.29	–12.82	1.12	2.17 (–0.80, 5.14)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: RCL1.2.1.7

Supportive Table 23. Protocol 816-JA: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Concomitant medication

Concomitant medication	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
0	Week 12	18.75 mg	85	7.54	7.15	7.50	–13.97	0.77	
		75-150 mg	82	9.05	7.17	9.04	–12.44	0.78	–1.54 (–3.69, 0.62)
		Milnacipran	52	9.10	7.20	9.17	–12.30	0.98	–1.67 (–4.12, 0.78)
1 <=	Week 12	18.75 mg	147	10.44	8.16	10.34	–12.92	0.64	
		75-150 mg	152	10.93	7.73	11.05	–12.21	0.63	–0.71 (–2.47, 1.05)
		Milnacipran	69	12.39	8.55	12.33	–10.93	0.93	–1.98 (–4.20, 0.23)

a. Adjusted mean difference=18.75 mg - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: RCL1.2.3.7

Supportive Table 24. Protocol B2411263: Comparison of Changes from Baseline for HAM-D17 at Week 8 Using ANCOVA Based on LOCF Data (FAS)_by Concomitant medication

Concomitant medication	Visit	Treatment Group	Number of Subjects	Raw Mean (Score)	Raw SD (Score)	Adj. Mean (Score)	Adj. Change from Baseline Mean	Adj. Change from Baseline SE	Adj. Mean Diff(a) (95% CI)
0	Week 8	Placebo	99	12.24	6.78	12.31	–9.71	0.65	
		75 mg	99	10.64	6.54	10.53	–11.49	0.65	1.78 (–0.02, 3.58)
		75-225 mg	102	11.10	6.37	11.14	–10.88	0.64	1.17 (–0.62, 2.95)
1 <=	Week 8	Placebo	85	14.33	6.54	14.27	–8.78	0.72	
		75 mg	75	13.35	7.77	13.33	–9.72	0.76	0.94 (–1.13, 3.01)
		75-225 mg	75	13.28	6.95	13.37	–9.67	0.76	0.89 (–1.17, 2.96)

a. Adjusted mean difference=Placebo - treatment.
LS Means obtained from model including treatment as factor and baseline as a covariate.
SOURCE: Table 14.2.2.10.5

Supportive Table 25. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：性別

性別	男性				女性			
	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	63	–5.24	0.53	—	51	–5.98	0.59	—
75 mg	62	–6.34	0.54	1.09 (–0.40 , 2.59)	54	–5.87	0.58	–0.12 (–1.76 , 1.53)
150 mg	59	–7.20	0.55	1.96 (0.45 , 3.46)	50	–5.56	0.60	–0.42 (–2.08 , 1.24)
816-JA								
18.75 mg	90	–4.84	0.36	—	142	–4.04	0.33	—
75～150 mg	110	–4.43	0.33	–0.41 (–1.36 , 0.55)	124	–4.36	0.35	0.31 (–0.64 , 1.27)
ミルナシプラン	60	–4.32	0.44	–0.51 (–1.63 , 0.61)	61	–3.49	0.50	–0.56 (–1.74 , 0.62)
B2411263								
プラセボ	91	–4.97	0.39	—	93	–4.92	0.41	—
75 mg	84	–6.25	0.40	1.28 (0.18, 2.38)	90	–5.93	0.41	1.01 (–0.13, 2.16)
75～225 mg	92	–6.29	0.39	1.33 (0.25, 2.40)	85	–5.65	0.42	0.73 (–0.43, 1.88)
208-US								
プラセボ	41	–3.47	0.60	—	58	–4.79	0.53	—
75–150 mg	34	–7.46	0.66	3.99 (2.21 , 5.77)	58	–8.50	0.54	3.71 (2.21 , 5.21)
IR	29	–7.12	0.71	3.65 (1.81 , 5.49)	58	–6.61	0.53	1.82 (0.34 , 3.31)
209-US								
プラセボ	41	–3.81	0.68	—	59	–3.26	0.51	—
75–225 mg	33	–4.45	0.76	0.65 (–1.38 , 2.68)	58	–7.39	0.51	4.12 (2.70 , 5.55)
211-US								
プラセボ	35	–4.99	0.70	—	62	–5.04	0.54	—
75–225 mg	26	–5.65	0.81	0.66 (–1.46 , 2.79)	69	–7.58	0.51	2.54 (1.07 , 4.01)
フルオキセチン	32	–4.73	0.73	–0.26 (–2.27 , 1.75)	71	–6.73	0.50	1.69 (0.23 , 3.15)
360-CA								
プラセボ	50	–4.97	0.57	—	68	–4.90	0.54	—
75–225 mg	44	–8.88	0.61	3.92 (2.26 , 5.57)	78	–7.15	0.50	2.26 (0.81 , 3.70)
フルオキセチン	48	–8.02	0.58	3.05 (1.44 , 4.66)	71	–7.30	0.52	2.41 (0.93 , 3.88)
367-EU								
プラセボ	26	–5.96	1.03	—	55	–6.72	0.66	—
75 mg	25	–7.28	1.05	1.32 (–1.59 , 4.24)	57	–7.84	0.64	1.12 (–0.70 , 2.94)
150 mg	28	–6.96	0.99	1.00 (–1.83 , 3.84)	47	–6.82	0.71	0.10 (–1.80 , 2.00)
パロキセチン	36	–5.23	0.88	–0.73 (–3.41 , 1.96)	44	–5.61	0.74	–1.11 (–3.06 , 0.84)

Table 14.2.5.4.1, RCL1.2.2.1, RCL1.2.4.1, RCL1.2.5.1, RCL1.2.7.1, RCL1.2.10.1, RCL1.2.13.1, RCL1.2.15.1 より引用
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，他の試験：プラセボ群 – 各投与群

Supportive Table 26. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：性別

性別	男性				女性			
	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]
B2411263								
プラセボ	90	–11.50	1.05	—	92	–13.30	1.07	—
75 mg	82	–15.76	1.10	4.26 (1.26, 7.27)	90	–14.89	1.08	1.58 (–1.41, 4.58)
75～225 mg	92	–16.03	1.04	4.53 (1.61, 7.45)	84	–13.97	1.12	0.67 (–2.38, 3.71)
208-US								
プラセボ	41	−7.21	1.45	—	58	−9.30	1.19	—
75–150 mg	34	−16.02	1.60	8.81 (4.49 , 13.14)	58	−15.87	1.19	6.57 (3.24 , 9.90)
IR	29	−14.05	1.71	6.84 (2.41 , 11.27)	58	−13.20	1.18	3.90 (0.60 , 7.21)
209-US								
プラセボ	41	−6.59	1.68	—	59	−7.41	1.28	—
75–225 mg	33	−7.66	1.87	1.06 (−3.96 , 6.08)	58	−14.96	1.29	7.55 (3.95 , 11.15)
211-US								
プラセボ	35	−11.79	1.66	—	62	−11.20	1.31	—
75–225 mg	26	−11.03	1.90	−0.76 (−5.76 , 4.25)	69	−16.78	1.24	5.58 (2.01 , 9.15)
フルオキセチン	32	−10.17	1.74	−1.61 (−6.43 , 3.21)	71	−13.96	1.23	2.76 (−0.78 , 6.30)
367-EU								
プラセボ	26	−13.76	2.66	—	55	−15.26	1.64	—
75 mg	25	−17.53	2.71	3.77 (−3.74 , 11.28)	57	−18.29	1.61	3.03 (−1.52 , 7.57)
150 mg	28	−18.29	2.58	4.53 (−2.83 , 11.88)	47	−15.88	1.78	0.61 (−4.16 , 5.39)
パロキセチン	36	−13.49	2.26	−0.27 (−7.18 , 6.63)	43	−13.20	1.86	−2.06 (−6.96 , 2.83)

Table 14.2.3.4.1, RCL1.2.6.1, RCL1.2.8.1, RCL1.2.11.1, RCL1.2.16.1 より引用
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

Supportive Table 27. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：ベースライン HAM-D_{17} 合計点別

ベースライン HAM-D_{17} 合計点	22 点以下				23 点以上			
	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	45	–5.53	0.58	—	69	–5.74	0.53	—
75 mg	53	–6.05	0.53	0.52 (–1.04 , 2.08)	63	–6.01	0.56	0.27 (–1.25 , 1.79)
150 mg	43	–5.38	0.59	–0.15 (–1.79 , 1.49)	66	–7.15	0.55	1.40 (–0.10 , 2.91)
816-JA								
18.75 mg	124	–3.81	0.32	—	108	–5.03	0.38	—
75～150 mg	138	–3.93	0.30	0.13 (–0.73 , 0.99)	96	–4.97	0.41	−0.06 (–1.16 , 1.04)
ミルナシプラン	67	–3.26	0.43	–0.55 (–1.59 , 0.50)	54	–4.74	0.54	−0.29 (–1.59 , 1.02)
B2411263								
プラセボ	96	–4.45	0.36	—	88	–5.52	0.43	—
75 mg	87	–5.71	0.38	1.26 (0.23, 2.28)	87	–6.53	0.43	1.01 (–0.19, 2.21)
75～225 mg	100	–5.85	0.35	1.39 (0.40, 2.38)	77	–6.03	0.46	0.50 (–0.74, 1.74)
208-US								
プラセボ	53	−4.10	0.54	—	46	−4.47	0.60	—
75–150 mg	50	−7.78	0.55	3.67 (2.15 , 5.19)	42	−8.59	0.63	4.12 (2.39 , 5.85)
IR	54	−6.49	0.53	2.39 (0.90 , 3.89)	33	−7.04	0.71	2.57 (0.71 , 4.43)
209-US								
プラセボ	64	−3.28	0.52	—	36	−3.83	0.68	—
75–225 mg	54	−5.79	0.56	2.51 (0.99 , 4.02)	37	−7.11	0.67	3.28 (1.37 , 5.19)
211-US								
プラセボ	51	−4.58	0.58	—	46	−5.45	0.66	—
75–225 mg	45	−6.93	0.62	2.34 (0.67 , 4.01)	50	−7.21	0.63	1.76 (−0.05 , 3.57)
フルオキセチン	49	−5.50	0.59	0.92 (−0.71 , 2.55)	54	−6.67	0.61	1.22 (−0.55 , 2.99)
360-CA								
プラセボ	32	−4.48	0.66	—	86	−5.09	0.48	—
75–225 mg	40	−7.72	0.59	3.24 (1.46 , 5.01)	82	−7.89	0.49	2.80 (1.45 , 4.15)
フルオキセチン	40	−7.72	0.59	3.24 (1.49 , 4.99)	79	−7.44	0.50	2.36 (0.99 , 3.72)
367-EU								
プラセボ	18	−6.46	0.83	—	63	−6.43	0.69	—
75 mg	26	−7.33	0.68	0.87 (−1.27 , 3.02)	56	−7.80	0.73	1.37 (−0.60 , 3.34)
150 mg	18	−6.99	0.82	0.53 (−1.81 , 2.86)	57	−6.93	0.72	0.50 (−1.47 , 2.47)
パロキセチン	28	−5.91	0.66	−0.55 (−2.66 , 1.56)	52	−5.16	0.76	−1.27 (−3.29 , 0.74)

Table 14.2.5.4.2, RCL1.2.2.2, RCL1.2.4.2, RCL1.2.5.2, RCL1.2.7.2, RCL1.2.10.2, RCL1.2.13.2, RCL1.2.15.2 より引用
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

Supportive Table 28. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：ベースライン HAM-D_{17} 合計点別

ベースライン HAM-D_{17} 合計点	22 点以下				23 点以上			
	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]
B2411263								
プラセボ	96	–11.31	0.99	—	86	–13.70	1.15	—
75 mg	87	–15.07	1.04	3.76 (0.94, 6.58)	85	–15.63	1.15	1.92 (–1.29, 5.14)
75～225 mg	100	–14.87	0.97	3.56 (0.84, 6.29)	76	–15.12	1.22	1.42 (–1.87, 4.71)
208-US								
プラセボ	53	−7.97	1.16	—	46	−9.17	1.46	—
75–150 mg	50	−14.22	1.20	6.25 (2.96 , 9.55)	42	−18.14	1.53	8.97 (4.76 , 13.18)
IR	54	−12.27	1.15	4.31 (1.09 , 7.53)	33	−14.97	1.73	5.80 (1.32 , 10.27)
209-US								
プラセボ	64	−6.32	1.28	—	36	−8.18	1.78	—
75–225 mg	54	−10.60	1.39	4.27 (0.53 , 8.01)	37	−15.04	1.76	6.86 (1.87 , 11.86)
211-US								
プラセボ	51	−9.36	1.27	—	46	−13.55	1.67	—
75–225 mg	45	−14.43	1.35	5.07 (1.40 , 8.74)	50	−15.91	1.60	2.35 (−2.21 , 6.92)
フルオキセチン	49	−10.22	1.29	0.86 (−2.71 , 4.43)	54	−15.24	1.54	1.69 (−2.80 , 6.18)
367-EU								
プラセボ	18	−14.88	2.01	—	63	−14.94	1.77	—
75 mg	26	−16.64	1.67	1.76 (−3.43 , 6.96)	56	−18.75	1.87	3.81 (−1.27 , 8.88)
150 mg	18	−15.30	2.01	0.43 (−5.22 , 6.08)	57	−17.06	1.86	2.11 (−2.94 , 7.17)
パロキセチン	28	−14.32	1.61	−0.55 (−5.66 , 4.56)	51	−12.73	1.96	−2.22 (−7.42 , 2.99)

Table 14.2.3.4.2, RCL1.2.6.2, RCL1.2.8.2, RCL1.2.11.2, RCL1.2.16.2 より引用
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

Supportive Table 29. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 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 ヵ月以下				22 ヵ月超			
	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	–5.91	0.55	—	46	–5.25	0.58	—
75 mg	66	–6.55	0.55	0.64 (–0.91 , 2.19)	47	–5.41	0.57	0.15 (–1.46 , 1.77)
150 mg	49	–6.15	0.64	0.23 (–1.44 , 1.90)	58	–6.87	0.51	1.62 (0.08 , 3.15)
816-JA[c]								
18.75 mg	121	–4.58	0.34	—	101	–4.04	0.37	—
75～150 mg	123	–5.04	0.34	0.46 (–0.49 , 1.40)	103	–3.60	0.36	–0.44 (–1.46 , 0.58)
ミルナシプラン	71	–3.89	0.44	−0.69 (–1.79 , 0.40)	46	–3.96	0.55	–0.08 (–1.38 , 1.22)
B2411263								
プラセボ	88	–5.78	0.39	—	96	–4.17	0.40	—
75 mg	96	–6.31	0.37	0.54 (–0.52 , 1.59)	78	–5.77	0.44	1.59 (0.42 , 2.77)
75～225 mg	83	–6.19	0.40	0.41 (–0.68 , 1.49)	94	–5.83	0.40	1.66 (0.54 , 2.78)
208-US								
プラセボ	43	−4.66	0.64	—	56	−3.93	0.52	—
75–150 mg	32	−8.96	0.74	4.30 (2.37 , 6.23)	60	−7.64	0.50	3.70 (2.29 , 5.12)
IR	31	−7.57	0.75	2.91 (0.95 , 4.87)	56	−6.35	0.52	2.42 (0.98 , 3.86)
209-US								
プラセボ	21	−3.76	0.82	—	79	−3.41	0.48	—
75–225 mg	26	−7.96	0.73	4.20 (1.99 , 6.42)	65	−5.67	0.53	2.25 (0.85 , 3.66)
211-US								
プラセボ	31	−5.11	0.78	—	66	−4.98	0.52	—
75–225 mg	29	−6.24	0.80	1.13 (−1.11 , 3.36)	66	−7.42	0.52	2.44 (0.98 , 3.90)
フルオキセチン	32	−6.99	0.76	1.88 (−0.30 , 4.05)	71	−5.72	0.50	0.74 (−0.69 , 2.17)
360-CA								
プラセボ	31	−5.71	0.81	—	87	−4.79	0.44	—
75–225 mg	33	−7.46	0.79	1.75 (−0.50 , 4.00)	89	−7.85	0.44	3.06 (1.82 , 4.29)
フルオキセチン	32	−7.50	0.80	1.79 (−0.46 , 4.05)	87	−7.53	0.44	2.74 (1.50 , 3.97)
367-EU								
プラセボ	37	−6.83	0.83	—	44	−6.17	0.74	—
75 mg	36	−7.32	0.84	0.49 (−1.86 , 2.84)	46	−7.75	0.73	1.58 (−0.48 , 3.63)
150 mg	27	−7.79	0.97	0.96 (−1.58 , 3.50)	48	−6.47	0.71	0.30 (−1.73 , 2.33)
パロキセチン	33	−5.06	0.88	−1.77 (−4.18 , 0.64)	47	−5.68	0.72	−0.49 (−2.54 , 1.57)

H1.17, H1.24, RCL1.2.4.3, Q4_CDF&ANCOVA-Duration-OSstudies-rev より引用
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
c: 罹病期間が不明・欠損の症例を除く

Supportive Table 30. 最終評価時（LOCF）の MADRS 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 ヵ月以下				22 ヵ月超			
	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]
B2411263								
プラセボ	88	–13.74	1.02	—	94	–11.17	1.09	—
75 mg	95	–16.35	0.98	2.61 (–0.19 , 5.40)	77	–13.98	1.21	2.80 (–0.41 , 6.01)
75～225 mg	82	–14.76	1.06	1.01 (–1.89 , 3.91)	94	–15.33	1.09	4.15 (1.11 , 7.19)
208-US								
プラセボ	43	−9.08	1.47	—	56	−7.96	1.17	—
75–150 mg	32	−17.35	1.70	8.27 (3.81 , 12.74)	60	−15.08	1.13	7.13 (3.92 , 10.33)
IR	31	−15.79	1.72	6.72 (2.22 , 11.21)	56	−12.30	1.17	4.34 (1.09 , 7.59)
209-US								
プラセボ	21	−6.37	2.15	—	79	−7.16	1.14	—
75–225 mg	26	−16.05	1.93	9.68 (3.86 , 15.50)	65	−10.95	1.26	3.79 (0.43 , 7.14)
211-US								
プラセボ	31	−11.79	1.88	—	66	−11.22	1.24	—
75–225 mg	29	−13.69	1.96	1.91 (−3.49 , 7.30)	66	−15.98	1.24	4.75 (1.30 , 8.20)
フルオキセチン	32	−15.73	1.87	3.94 (−1.33 , 9.21)	71	−11.38	1.19	0.15 (−3.24 , 3.55)
367-EU								
プラセボ	37	−15.65	2.15	—	44	−14.60	1.85	—
75 mg	36	−17.77	2.18	2.12 (−3.94 , 8.19)	46	−17.50	1.81	2.90 (−2.21 , 8.01)
150 mg	27	−19.08	2.52	3.44 (−3.14 , 10.01)	48	−15.24	1.77	0.64 (−4.41 , 5.69)
パロキセチン	32	−12.47	2.31	−3.18 (−9.43 , 3.06)	47	−14.03	1.79	−0.57 (−5.65 , 4.52)

M1.5, Q4_CDF&ANCOVA-Duration-OSstudies-rev より引用
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

Supportive Table 31. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：今回エピソードの期間別

今回エピソードの期間	6.6 ヵ月以下				6.6 ヵ月超			
	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	63	–5.48	0.54	—	51	–5.67	0.58	—
75 mg	77	–6.28	0.49	0.80 (–0.64 , 2.25)	39	–5.77	0.66	0.11 (–1.64 , 1.85)
150 mg	81	–6.54	0.48	1.06 (–0.37 , 2.49)	27	–6.21	0.80	0.55 (–1.40 , 2.50)
816-JA[c]								
18.75 mg	144	–4.54	0.32	—	83	–4.05	0.39	—
75～150 mg	127	–4.31	0.35	–0.23 (–1.16 , 0.70)	101	–4.55	0.35	0.49 (–0.54 , 1.53)
ミルナシプラン	73	–3.78	0.46	–0.75 (–1.85 , 0.35)	45	–4.16	0.52	0.11 (–1.18 , 1.39)
B2411263								
プラセボ	88	–4.69	0.40	—	96	–5.15	0.39	—
75 mg	87	–6.13	0.40	1.45 (0.33, 2.56)	87	–6.06	0.41	0.91 (–0.21, 2.03)
75～225 mg	92	–6.69	0.39	2.00 (0.91, 3.10)	85	–5.22	0.42	0.07 (–1.05, 1.20)
208-US								
プラセボ	30	−3.82	0.75	—	69	−4.43	0.47	—
75–150 mg	35	−8.05	0.70	4.23 (2.20 , 6.27)	57	−8.14	0.52	3.71 (2.31 , 5.10)
IR	32	−7.17	0.73	3.35 (1.28 , 5.42)	55	−6.55	0.53	2.12 (0.71 , 3.52)
209-US								
プラセボ	37	−3.82	0.70	—	63	−3.29	0.52	—
75–225 mg	40	−6.07	0.68	2.25 (0.31 , 4.19)	51	−6.52	0.58	3.23 (1.69 , 4.77)
211-US								
プラセボ	27	−4.90	0.76	—	70	−5.08	0.53	—
75–225 mg	36	−7.37	0.66	2.47 (0.47 , 4.48)	59	−6.86	0.58	1.78 (0.23 , 3.32)
フルオキセチン	26	−6.13	0.78	1.23 (−0.93 , 3.39)	77	−6.10	0.50	1.02 (−0.42 , 2.47)
360-CA								
プラセボ	38	−5.70	0.72	—	80	−4.53	0.47	—
75–225 mg	46	−7.24	0.65	1.54 (−0.38 , 3.45)	76	−8.11	0.48	3.58 (2.26 , 4.90)
フルオキセチン	41	−8.23	0.69	2.53 (0.56 , 4.50)	78	−7.28	0.47	2.75 (1.44 , 4.06)
367-EU								
プラセボ	67	−6.60	0.63	—	14	−5.70	1.19	—
75 mg	60	−8.06	0.67	1.45 (−0.37 , 3.27)	22	−6.68	0.95	0.98 (−2.13 , 4.09)
150 mg	59	−6.76	0.67	0.16 (−1.65 , 1.97)	16	−7.16	1.10	1.46 (−1.75 , 4.66)
パロキセチン	65	−5.20	0.64	−1.40 (−3.19 , 0.39)	15	−6.65	1.13	0.95 (−2.36 , 4.26)

Table 14.2.5.4.3, RCL1.2.2.4, RCL1.2.4.4, RCL1.2.5.4, RCL1.2.7.4, RCL1.2.10.4, RCL1.2.13.4, RCL1.2.15.4 より引用
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
c: 今回エピソードの期間が不明・欠損の症例を除く

Supportive Table 32. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：今回エピソードの期間別

今回エピソードの期間	6.6 ヵ月以下				6.6 ヵ月超			
	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]
B2411263								
プラセボ	88	–11.41	1.04	—	94	–13.44	1.07	—
75 mg	85	–15.71	1.06	4.30 (1.37 , 7.23)	87	–14.90	1.11	1.45 (–1.59 , 4.50)
75～225 mg	91	–16.42	1.03	5.01 (2.13 , 7.89)	85	–13.50	1.13	0.05 (–3.02 , 3.12)
208-US								
プラセボ	30	−8.05	1.61	—	69	−8.76	1.10	—
75–150 mg	35	−15.87	1.50	7.82 (3.43 , 12.21)	57	−15.50	1.22	6.73 (3.49 , 9.98)
IR	32	−15.44	1.56	7.39 (2.96 , 11.82)	55	−12.64	1.23	3.87 (0.61 , 7.13)
209-US								
プラセボ	37	−7.08	1.69	—	63	−7.04	1.32	—
75–225 mg	40	−12.86	1.62	5.78 (1.11 , 10.45)	51	−11.93	1.47	4.89 (0.96 , 8.81)
211-US								
プラセボ	27	−11.67	1.81	—	70	−11.36	1.24	—
75–225 mg	36	−17.07	1.56	5.40 (0.65 , 10.15)	59	−13.91	1.36	2.55 (−1.09 , 6.18)
フルオキセチン	26	−12.74	1.84	1.07 (−4.06 , 6.20)	77	−12.88	1.19	1.52 (−1.88 , 4.91)
367-EU								
プラセボ	67	−15.14	1.60	—	14	−13.14	2.86	—
75 mg	60	−19.63	1.70	4.49 (−0.10 , 9.09)	22	−13.66	2.26	0.52 (−6.75 , 7.79)
150 mg	59	−16.41	1.71	1.27 (−3.35 , 5.89)	16	−17.84	2.69	4.69 (−3.23 , 12.62)
パロキセチン	64	−12.88	1.64	−2.26 (−6.79 , 2.27)	15	−15.73	2.74	2.59 (−5.33 , 10.50)

Table 14.2.3.4.3, RCL1.2.6.4, RCL1.2.8.4, RCL1.2.11.4, RCL1.2.16.4 より引用
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

Supportive Table 33. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 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	–5.82	0.48	—	36	–5.05	0.70	—
75 mg	70	–6.47	0.51	0.64 (–0.74 , 2.03)	46	–5.56	0.62	0.51 (–1.34 , 2.35)
150 mg	46	–6.12	0.63	0.30 (–1.27 , 1.86)	63	–6.70	0.53	1.65 (–0.08 , 3.39)
816-JA								
18.75 mg	150	–4.62	0.30	—	82	–3.88	0.41	—
75～150 mg	151	–4.87	0.30	0.25 (–0.59 , 1.08)	83	–3.47	0.41	–0.40 (–1.55 , 0.74)
ミルナシプラン	77	–4.14	0.42	−0.49 (–1.49 , 0.52)	44	–3.55	0.56	–0.33 (–1.71 , 1.05)
B2411263								
プラセボ	92	–5.80	0.37	—	92	–4.08	0.41	—
75 mg	100	–6.09	0.36	0.28 (–0.74 , 1.31)	74	–6.01	0.46	1.94 (0.72 , 3.15)
75～225 mg	96	–6.32	0.37	0.51 (–0.51 , 1.54)	81	–5.66	0.44	1.58 (0.39 , 2.77)
208-US								
プラセボ	62	−4.38	0.54	—	37	−4.02	0.60	—
75–150 mg	48	−7.83	0.61	3.46 (1.85 , 5.06)	44	−8.43	0.56	4.41 (2.78 , 6.03)
IR	44	−6.46	0.64	2.08 (0.44 , 3.73)	43	−7.08	0.56	3.06 (1.42 , 4.69)
209-US								
プラセボ	46	−3.59	0.58	—	54	−3.48	0.59	—
75–225 mg	43	−6.97	0.60	3.38 (1.72 , 5.04)	48	−5.65	0.63	2.18 (0.46 , 3.89)
211-US								
プラセボ	56	−4.84	0.60	—	41	−5.29	0.62	—
75–225 mg	47	−6.78	0.65	1.94 (0.19 , 3.69)	48	−7.31	0.57	2.02 (0.35 , 3.69)
フルオキセチン	59	−5.37	0.58	0.53 (−1.13 , 2.19)	44	−7.09	0.60	1.79 (0.09 , 3.50)
360-CA								
プラセボ	54	−4.67	0.59	—	64	−5.12	0.53	—
75–225 mg	54	−8.49	0.60	3.82 (2.15 , 5.50)	68	−7.25	0.51	2.14 (0.69 , 3.59)
フルオキセチン	56	−7.37	0.58	2.70 (1.06 , 4.34)	63	−7.77	0.53	2.65 (1.17 , 4.13)
367-EU								
プラセボ	31	−7.66	0.90	—	50	−5.80	0.69	—
75 mg	33	−6.90	0.88	−0.76 (−3.25 , 1.73)	49	−8.06	0.70	2.26 (0.32 , 4.20)
150 mg	26	−7.63	0.99	−0.03 (−2.68 , 2.62)	49	−6.55	0.70	0.75 (−1.18 , 2.68)
パロキセチン	27	−4.80	0.97	−2.86 (−5.49 , −0.23)	53	−5.75	0.67	−0.05 (−1.96 , 1.86)

H1.18, RCL1.2.2.5, RCL1.2.4.5, RCL1.2.5.5, RCL1.2.7.5, RCL1.2.10.5, RCL1.2.13.5, RCL1.2.15.5 より引用
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

Supportive Table 34. 最終評価時（LOCF）の MADRS 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]
B2411263								
プラセボ	92	–13.89	1.04	—	90	–10.88	1.08	—
75 mg	99	–15.70	1.00	1.81 (–1.03 , 4.65)	73	–14.70	1.20	3.83 (0.64 , 7.02)
75～225 mg	95	–15.23	1.02	1.34 (–1.54 , 4.22)	81	–14.91	1.14	4.04 (0.94 , 7.14)
208-US								
プラセボ	62	−8.70	1.23	—	37	−8.06	1.36	—
75–150 mg	48	−15.40	1.40	6.70 (3.01 , 10.39)	44	−16.33	1.24	8.28 (4.63 , 11.92)
IR	44	−12.68	1.46	3.98 (0.20 , 7.77)	43	−14.42	1.26	6.37 (2.70 , 10.03)
209-US								
プラセボ	46	−6.83	1.45	—	54	−7.19	1.46	—
75–225 mg	43	−13.88	1.50	7.05 (2.89 , 11.21)	48	−11.02	1.55	3.83 (−0.41 , 8.06)
211-US								
プラセボ	56	−11.33	1.42	—	41	−11.58	1.54	—
75–225 mg	47	−14.19	1.56	2.86 (−1.32 , 7.03)	48	−16.13	1.42	4.55 (0.40 , 8.69)
フルオキセチン	59	−12.15	1.39	0.82 (−3.10 , 4.74)	44	−13.68	1.48	2.10 (−2.14 , 6.33)
367-EU								
プラセボ	31	−18.09	2.32	—	50	−13.35	1.75	—
75 mg	33	−16.44	2.24	−1.65 (−8.05 , 4.76)	49	−18.73	1.77	5.38 (0.47 , 10.29)
150 mg	26	−18.13	2.52	0.04 (−6.76 , 6.84)	49	−15.82	1.76	2.48 (−2.41 , 7.36)
パロキセチン	27	−11.56	2.47	−6.54 (−13.24 , 0.17)	52	−14.28	1.71	0.94 (−3.90 , 5.77)

M1.6, RCL1.2.6.5, RCL1.2.8.5, RCL1.2.11.5, RCL1.2.16.5 より引用
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

Supportive Table 35. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：前治療薬の有無別

前治療薬の有無	無				有			
	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	53	–6.66	0.56	—	61	–4.82	0.55	—
75 mg	74	–6.59	0.47	–0.07 (–1.51 , 1.37)	42	–5.36	0.66	0.54 (–1.15 , 2.23)
150 mg	65	–6.56	0.51	–0.09 (–1.59 , 1.40)	44	–5.95	0.65	1.13 (–0.55 , 2.81)
816-JA								
18.75 mg	120	–4.41	0.33	—	112	–4.27	0.36	—
75～150 mg	119	–4.47	0.33	0.05 (–0.85 , 0.96)	115	–4.29	0.36	0.02 (–0.98 , 1.02)
ミルナシプラン	55	–4.77	0.48	0.36 (–0.78 , 1.50)	66	–3.25	0.47	–1.02 (–2.19 , 0.15)
B2411263								
プラセボ	85	–4.77	0.42	—	99	–5.08	0.38	—
75 mg	79	–5.88	0.43	1.11 (–0.07, 2.29)	95	–6.30	0.39	1.22 (0.15, 2.29)
75～225 mg	89	–5.99	0.41	1.22 (0.08, 2.36)	88	–5.94	0.40	0.86 (–0.23, 1.95)
208-US								
プラセボ	49	−4.69	0.57	—	50	−3.82	0.57	—
75–150 mg	52	−8.28	0.55	3.59 (2.02 , 5.16)	40	−7.85	0.64	4.04 (2.35 , 5.72)
IR	39	−6.55	0.64	1.86 (0.17 , 3.56)	48	−6.98	0.58	3.16 (1.57 , 4.76)
209-US								
プラセボ	50	−3.35	0.57	—	50	−3.63	0.58	—
75–225 mg	45	−7.19	0.60	3.84 (2.20 , 5.49)	46	−5.46	0.61	1.83 (0.15 , 3.50)
211-US								
プラセボ	54	−5.85	0.54	—	43	−4.02	0.69	—
75–225 mg	43	−7.44	0.61	1.59 (−0.02 , 3.20)	52	−6.70	0.63	2.68 (0.83 , 4.52)
フルオキセチン	55	−6.69	0.53	0.84 (−0.65 , 2.34)	48	−5.45	0.65	1.42 (−0.45 , 3.30)
360-CA								
プラセボ	42	−5.04	0.61	—	76	−4.83	0.51	—
75–225 mg	37	−8.10	0.65	3.06 (1.28 , 4.83)	85	−7.66	0.48	2.82 (1.45 , 4.20)
フルオキセチン	40	−8.61	0.62	3.56 (1.83 , 5.30)	79	−7.07	0.50	2.24 (0.84 , 3.64)
367-EU								
プラセボ	38	−5.97	0.90	—	43	−6.96	0.66	—
75 mg	41	−7.65	0.87	1.67 (−0.80 , 4.15)	41	−7.68	0.68	0.73 (−1.15 , 2.60)
150 mg	38	−7.73	0.90	1.76 (−0.75 , 4.27)	37	−5.99	0.71	−0.97 (−2.89 , 0.95)
パロキセチン	38	−4.46	0.90	−1.51 (−4.03 , 1.01)	42	−6.29	0.67	−0.67 (−2.55 , 1.21)

Table 14.2.5.4.4, RCL1.2.2.6, RCL1.2.4.6, RCL1.2.5.6, RCL1.2.7.6, RCL1.2.10.6, RCL1.2.13.6, RCL1.2.15.6 より引用
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

Supportive Table 36. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：前治療薬の有無別

前治療薬の有無	無				有			
	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]
B2411263								
プラセボ	84	–12.29	1.16	—	98	–12.54	0.99	—
75 mg	78	–14.68	1.20	2.38 (–0.90 , 5.66)	94	–15.81	1.01	3.27 (0.49 , 6.04)
75～225 mg	88	–15.30	1.13	3.01 (–0.17 , 6.19)	88	–14.78	1.04	2.23 (–0.59 , 5.05)
208-US								
プラセボ	49	−8.97	1.36	—	50	−8.33	1.24	—
75–150 mg	52	−16.18	1.31	7.21 (3.47 , 10.95)	40	−15.24	1.38	6.91 (3.24 , 10.59)
IR	39	−13.29	1.51	4.32 (0.29 , 8.36)	48	−13.51	1.26	5.18 (1.66 , 8.70)
209-US								
プラセボ	50	−6.84	1.33	—	50	−7.33	1.54	—
75–225 mg	45	−15.20	1.40	8.35 (4.51 , 12.19)	46	−9.47	1.60	2.14 (−2.27 , 6.56)
211-US								
プラセボ	54	−12.92	1.25	—	43	−9.41	1.69	—
75–225 mg	43	−16.00	1.41	3.08 (−0.65 , 6.81)	52	−14.75	1.54	5.34 (0.81 , 9.86)
フルオキセチン	55	−13.41	1.25	0.50 (−3.00 , 3.99)	48	−11.96	1.60	2.55 (−2.06 , 7.16)
367-EU								
プラセボ	38	−13.57	2.37	—	43	−16.01	1.56	—
75 mg	41	−18.30	2.29	4.73 (−1.78 , 11.24)	41	−17.77	1.60	1.76 (−2.66 , 6.18)
150 mg	38	−18.85	2.38	5.29 (−1.36 , 11.93)	37	−14.35	1.68	−1.66 (−6.19 , 2.87)
パロキセチン	37	−10.02	2.41	−3.55 (−10.24 , 3.13)	42	−16.41	1.58	0.40 (−3.98 , 4.79)

Table 14.2.3.4.4, RCL1.2.6.6, RCL1.2.8.6, RCL1.2.11.6, RCL1.2.16.6 より引用
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

Supportive Table 37. 最終評価時（LOCF）の HAM-D_6 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：併用薬の有無別

併用薬の有無	無				有			
	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	39	–6.46	0.69	—	75	–5.22	0.48	—
75 mg	48	–6.15	0.61	–0.31 (–2.13 , 1.50)	68	–6.11	0.51	0.88 (–0.50 , 2.27)
150 mg	48	–6.22	0.62	–0.25 (–2.10 , 1.61)	61	–6.48	0.54	1.25 (–0.18 , 2.68)
816-JA								
18.75 mg	85	–4.51	0.38	—	147	–4.27	0.32	—
75～150 mg	82	–4.29	0.39	–0.22 (–1.30 , 0.85)	152	–4.45	0.31	0.18 (–0.69 , 1.05)
ミルナシプラン	52	–4.23	0.49	–0.28 (–1.50 , 0.94)	69	–3.62	0.46	–0.65 (–1.74 , 0.45)
B2411263								
プラセボ	99	–5.29	0.38	—	85	–4.54	0.41	—
75 mg	99	–6.45	0.38	1.15 (0.10, 2.21)	75	–5.59	0.44	1.05 (–0.14, 2.24)
75～225 mg	102	–6.11	0.37	0.82 (–0.22, 1.86)	75	–5.81	0.44	1.27 (0.08, 2.46)
208-US								
プラセボ	89	–4.26	0.42	—	10	–4.11	1.39	—
75–150 mg	88	–8.08	0.42	3.81 (2.65 , 4.98)	4	–8.46	2.30	4.35 (–1.25 , 9.96)
IR	77	–7.00	0.45	2.74 (1.53 , 3.95)	10	–5.21	1.42	1.10 (–3.03 , 5.24)
209-US								
プラセボ	93	–3.64	0.43	—	7	–1.59	1.72	—
75–225 mg	84	–6.33	0.45	2.68 (1.45 , 3.91)	7	–6.13	1.72	4.54 (–0.84 , 9.92)
211-US								
プラセボ	83	–5.25	0.46	—	14	–3.71	1.16	—
75–225 mg	88	–6.99	0.45	1.74 (0.47 , 3.01)	7	–7.85	1.64	4.14 (0.02 , 8.27)
フルオキセチン	94	–6.50	0.43	1.25 (0.01 , 2.50)	9	–2.01	1.45	–1.70 (–5.55 , 2.15)
360-CA								
プラセボ	71	–5.06	0.47	—	47	–4.68	0.68	—
75–225 mg	59	–8.14	0.51	3.08 (1.70 , 4.45)	63	–7.52	0.58	2.84 (1.07 , 4.61)
フルオキセチン	73	–8.06	0.46	3.00 (1.71 , 4.30)	46	–6.76	0.68	2.09 (0.19 , 3.99)
367-EU								
プラセボ	58	–6.25	0.68	—	23	–7.16	0.97	—
75 mg	59	–7.57	0.67	1.32 (–0.56 , 3.19)	23	–7.87	0.96	0.70 (–2.01 , 3.41)
150 mg	53	–7.20	0.71	0.94 (–0.98 , 2.87)	22	–6.04	0.98	–1.12 (–3.86 , 1.62)
パロキセチン	62	–5.31	0.65	–0.95 (–2.80 , 0.91)	18	–5.85	1.09	–1.31 (–4.23 , 1.61)

Table 14.2.5.4.5, RCL1.2.2.7, RCL1.2.4.7, RCL1.2.5.7, RCL1.2.7.7, RCL1.2.10.7, RCL1.2.13.7, RCL1.2.15.7 より引用
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

Supportive Table 38. 最終評価時（LOCF）の MADRS 合計点におけるベースラインからの変化量（FAS）：併用薬の有無別

併用薬の有無	無				有			
	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]
B2411263								
プラセボ	99	–13.33	1.04	—	83	–11.32	1.08	—
75 mg	98	–16.03	1.05	2.70 (–0.21 , 5.60)	74	–14.33	1.14	3.00 (–0.09 , 6.10)
75～225 mg	101	–15.39	1.03	2.06 (–0.83 , 4.94)	75	–14.60	1.13	3.27 (0.19 , 6.36)
208-US								
プラセボ	89	−8.52	0.96		10	−7.86	2.84	
75–150 mg	88	−15.76	0.97	7.23 (4.54 , 9.93)	4	−17.41	4.69	9.54 (−2.02 , 21.11)
IR	77	−14.00	1.04	5.48 (2.69 , 8.27)	10	−10.28	2.85	2.41 (−5.93 , 10.75)
209-US								
プラセボ	93	−7.54	1.06		7	−0.85	3.89	
75–225 mg	84	−12.51	1.12	4.98 (1.93 , 8.03)	7	−10.01	3.89	9.17 (−3.03 , 21.36)
211-US								
プラセボ	83	−11.82	1.12		14	−9.42	2.52	
75–225 mg	88	−15.08	1.08	3.26 (0.20 , 6.32)	7	−16.57	3.56	7.15 (−1.81 , 16.10)
フルオキセチン	94	−13.41	1.05	1.59 (−1.43 , 4.61)	9	−5.91	3.14	−3.51 (−11.79 , 4.76)
367-EU								
プラセボ	58	−14.51	1.77		23	−15.98	2.08	
75 mg	59	−17.82	1.76	3.30 (−1.62 , 8.23)	23	−18.41	2.08	2.43 (−3.44 , 8.30)
150 mg	53	−17.45	1.86	2.93 (−2.13 , 8.00)	22	−14.69	2.13	−1.30 (−7.21 , 4.61)
パロキセチン	61	−13.45	1.73	−1.07 (−5.95 , 3.82)	18	−13.21	2.35	−2.77 (−9.02 , 3.48)

Table 14.2.3.4.5, RCL1.2.6.7, RCL1.2.8.7, RCL1.2.11.7, RCL1.2.16.7 より引用
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

6.2. 引用文献

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Nutt DJ, Davidson JR, Gelenberg AJ, et al. International consensus statement on major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2010;71 Suppl E1:e08.

6. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [^{11}C] DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry 2004;161:826-835.

7. 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.

8. Khan A, Bhat A, Kolts R, et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? CNS Neurosci Ther. 2010;16:217-26.

9. Khin NA, Chen YF, Yang Y, et al. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. J Clin Psychiatry. 2011;72:464-72.

10. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. Eur Neuropsychopharmacol. 2009;19:34-40.

11. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review. Neuropsychopharmacology. 2012;37:851-64.

12. Musgnung J, Guico-Pabia CJ, Pedersen R, et al. Placebo Response in Trials of Antidepressants in Patients With Major Depressive Disorder (Poster). American Psychiatric Association, May 22-26, 2010, New Orleans, Louisiana.

13. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:503-9.

14. Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, et al. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10:51-61.

15. Stahl SM, Mendels J, Schwartz GE. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:388-92.

16. Fava M, McGrath PJ, Sheu WP, et al. Switching to Reboxetine: An Efficacy and Safety Study in Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Fluoxetine. J Clin Psychopharmacol. 2003;23:365-9.

17. 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.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 11
1. 医薬品への曝露 12
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 12
1.1.1. 安全性を評価した臨床試験 12
1.1.2. 安全性の評価方法 13
1.2. 全般的な曝露状況 15
1.2.1. 短期投与試験 15
1.2.2. 長期投与試験 21
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 25
1.3.1. 短期投与試験 25
1.3.2. 長期投与試験 28
2. 有害事象 30
2.1. 有害事象の解析 30
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 30
2.1.1.1. 短期投与試験 30
2.1.1.2. 長期投与試験 42
2.1.2. 死亡 52
2.1.3. その他の重篤な有害事象 56
2.1.4. その他の重要な有害事象 70
2.1.4.1. 中止に至った有害事象 70
2.1.4.2. その他の特記すべき有害事象 82
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 194
2.2. 個別有害事象の文章による説明 200
3. 臨床検査値の評価 200
3.1. 短期投与試験 201
3.2. 長期投与試験 223
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 233
4.1. バイタルサイン 233
4.1.1. 短期投与試験 234
4.1.2. 長期投与試験 244

4.2. 心電図 249
4.2.1. 短期投与試験 249
4.2.2. 長期投与試験 259
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 265
5.1. 内因性要因 265
5.1.1. 性別 265
5.1.2. 年齢別 269
5.1.3. 合併症の有無別 276
5.1.4. 臨床薬理試験の結果 280
5.2. 外因性要因 281
5.3. 薬物相互作用 285
5.4. 妊娠および授乳時の使用 289
5.5. 過量投与 290
5.6. 薬物乱用 292
5.7. 離脱症状および反跳現象 292
5.7.1. 最終投与量別発現状況 292
5.7.2. 投与期間別発現状況 300
5.8. 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 301
6. 市販後データ 302
7. 付録 307

LIST OF TABLES

Table 1. 大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験一覧 12
Table 2. 臨床薬理試験一覧 13
Table 3. 有害事象の集計に用いた有害事象用語辞書 14
Table 4. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（国内短期投与試験）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 16
Table 5. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（外国短期可変用量試験）：208US, 209US, 211US, 360CA 18
Table 6. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（外国短期固定用量試験）：367EU 19
Table 7. 国内短期投与試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 20

Table 8. 外国短期可変用量試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：208US, 209US, 211US, 360CA 21
Table 9. 外国短期固定用量試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：367EU 21
Table 10. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（国内長期投与試験）：818JA, B2411264 22
Table 11. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（外国長期投与試験）：365EU, 369US, 370US 23
Table 12. 国内長期投与試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：818JA, B2411264 24
Table 13. 外国長期投与試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：365EU, 369US, 370US 25
Table 14. 国内短期投与試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 26
Table 15. 外国短期可変用量試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA 27
Table 16. 外国短期固定用量試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：367EU 28
Table 17. 国内長期投与試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：818JA, B2411264 29
Table 18. 外国長期投与試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US 30
Table 19. 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 2%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 32
Table 20. 国内短期投与試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 34
Table 21. 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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA 37
Table 22. 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 2%以上）：367EU 39
Table 23. 外国短期可変用量試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA 40
Table 24. 外国短期固定用量試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：367EU 41
Table 25. 国内長期投与試験で認められた主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：818JA, B2411264 43
Table 26. 国内長期投与試験の 2%以上に認められた有害事象の発現時期（因果関係を問わない）：818JA, B2411264 45

Table 27. 外国長期投与試験で認められた主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：365EU, 369US, 370US 48
Table 28. 外国長期投与試験の 2%以上に認められた有害事象の発現時期（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US 51
Table 29. 死亡例にみられた有害事象一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264 55
Table 30. 死亡例一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US 55
Table 31. 重篤な有害事象一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264 57
Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US 60
Table 33. 国内短期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 71
Table 34. 外国短期可変用量試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 76
Table 35. 外国短期固定用量試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：367EU 79
Table 36. 国内長期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：818JA, B2411264 80
Table 37. 外国長期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US 81
Table 38. 有害事象の定義 84
Table 39. B2411263 試験におけるコロンビア自殺評価スケールでの自殺評価 86
Table 40. B2411264 試験におけるコロンビア自殺評価スケールでの自殺評価 87
Table 41. 外国製造販売後安全性情報における自殺関連有害事象 88
Table 42. 18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮 [2] 89
Table 43. Treatment of Resistant Depression in Adolescents（TORDIA）における有害事象 91
Table 44. フルオキセチンに対する医学的に治療が必要な自殺企図の相対リスク 91
Table 45. ベンラファキシン ER の 7～17 歳の大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照比較試験における調整済み CDRS-R の変化量（LOCF） 93
Table 46. 成人の精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮のリスク [4] 94
Table 47. 外国製造販売後安全性情報における敵意/攻撃性関連有害事象 98
Table 48. 18 歳未満の大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による敵意・激越の相対リスク 99

Table 49. 抗うつ薬における暴力関連事象の報告 100
Table 50. 外国製造販売後安全性情報における躁病/軽躁 102
Table 51. 外国製造販売後安全性情報における悪性症候群関連の有害事象 105
Table 52. 外国製造販売後安全性情報におけるセロトニン症候群関連の有害事象 105
Table 53. 外国製造販売後安全性情報における痙攣に関連する有害事象 109
Table 54. バイタルサインの PCI 基準 110
Table 55. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－国内短期投与試験（220JA，816JA，817JA，B2411263） 113
Table 56. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－外国短期可変用量試験（208US，209US，211US，360CA） 113
Table 57. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－外国短期固定用量試験（367EU） 114
Table 58. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－国内長期投与試験（818JA，B2411264） 114
Table 59. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－外国長期投与試験（369US，365EU，370US） 114
Table 60. 外国製造販売後安全性情報における心血管系有害事象 116
Table 61 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（220JA，816JA，817JA，B2411263） 120
Table 62 国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（220JA, 816JA, 817JA, B2411263） 121
Table 63 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（208US, 209US，211US，360CA） 122
Table 64 外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（208US, 209US, 211US，360CA） 123
Table 65 外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（367EU） 124
Table 66 外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（367EU） 125
Table 67 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（818JA，B2411264） 126
Table 68 国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（818JA，B2411264） 127
Table 69 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（369US，365EU，370US） 128
Table 70 外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（369US，365EU，370US） 129

Table 71 外国製造販売後安全性情報における 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 131
Table 72. 外国製造販売後安全性情報における虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象 136
Table 73. 米国 Poison Control データにおける過量投与による心血管系の事象（%） 137
Table 74. ベンラファキシンのフルオキセチン，citalopram，dosulepin に対する突然死または瀕死のオッズ比 138
Table 75. ベンラファキシンとセルトラリンの 66 歳以上の高齢者におけるイベント（N=90,114） 139
Table 76. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準[a]に該当した患者－国内短期投与試験（220JA，816JA，817JA，B2411263） 143
Table 77. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準[a]に該当した患者－外国短期可変用量試験（208US，209US，211US，360CA） 143
Table 78. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準[a]に該当した患者－外国短期固定用量試験（367EU） 143
Table 79. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準[a]に該当した患者－国内長期投与試験（818JA，B2411264） 144
Table 80. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準[a]に該当した患者－外国長期投与試験（369US，365EU，370US） 144
Table 81. 外国製造販売後安全性情報における脂質代謝異常に関する有害事象 145
Table 82. 大うつ病性障害を対象とした 6 ヵ月以上の試験の試験デザインおよびコレステロールの増加に関する記載 146
Table 83. 外国製造販売後安全性情報における低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に関連する有害事象 148
Table 84. 外国製造販売後安全性情報における出血に関連する有害事象 150
Table 85. 外国製造販売後安全性情報における緑内障に関連する有害事象 155
Table 86. 外国製造販売後安全性情報における重度の皮膚に関連する有害事象 156
Table 87. 外国製造販売後安全性情報におけるアナフィラキシー反応に関連する有害事象 158
Table 88. 外国製造販売後安全性情報における横紋筋融解症に関連する有害事象 159
Table 89. 外国製造販売後安全性情報における無顆粒球症，再生不良性貧血，汎血球減少症，好中球数減少および血小板数減少の報告状況 161
Table 90. 外国製造販売後安全性情報における間質性肺疾患に関連する事象の報告状況 162
Table 91. 外国製造販売後安全性情報における尿閉に関連する有害事象 164
Table 92. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 167

Table 93. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 172
Table 94. 国内長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：818JA, B2411264 176
Table 95. 国内長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：818JA, B2411264 178
Table 96. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 180
Table 97. 外国短期固定用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：367EU 183
Table 98. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：208US, 209US, 211US, 360CA 185
Table 99. 外国短期固定用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：367EU 188
Table 100. 外国長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US 190
Table 101. 外国長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：365EU, 369US, 370US 193
Table 102. 国内短期投与試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 196
Table 103. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 197
Table 104. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：367EU 198
Table 105. 国内長期投与試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：818JA, B2411264 199
Table 106. 外国長期投与試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US 200
Table 107. 臨床検査値の PCI 201
Table 108. 国内短期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 203
Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 205
Table 110. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA 212
Table 111. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA 214

Table 112. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：367EU 219
Table 113. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：367EU 220
Table 114. 国内長期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：818JA, B2411264 224
Table 115. 国内長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264 226
Table 116. 外国長期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US 230
Table 117. 外国長期投与試験のベンラファキシン ER 合計における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US 232
Table 118. バイタルサインの PCI 233
Table 119. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 235
Table 120. 国内短期投与試験における持続性高血圧・持続性脈拍数増加該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 235
Table 121. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 236
Table 122. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA 239
Table 123. 外国短期可変用量試験における持続性高血圧・持続性脈拍数増加該当例（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA 239
Table 124. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA 240
Table 125. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）：367EU 242
Table 126. 外国短期固定用量試験における持続性高血圧・持続性脈拍数増加該当例（安全性解析対象）：367EU 242
Table 127. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：367EU 243
Table 128. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）：818JA, B2411264 245
Table 129. 国内長期投与試験における持続性高血圧該当例（安全性解析対象）：818JA, B2411264 245
Table 130. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264 246

Table 131. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの PCI 該当例(安全性解析対象):365EU, 369US, 370US 247
Table 132. 外国長期投与試験における持続性高血圧該当例 (安全性解析対象):365EU, 369US, 370US 247
Table 133. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量(安全性解析対象):365EU, 369US, 370US 248
Table 134. 12 誘導心電図の PCI 249
Table 135. 国内短期投与試験における ECG の PCI 該当例(安全性解析対象):220JA, 816JA, 817JA, B2411263 251
Table 136. 国内短期投与試験における ECG の要約統計量(安全性解析対象):220JA, 816JA, 817JA, B2411263 252
Table 137. 外国短期可変用量試験における ECG の PCI 該当例(安全性解析対象):208US, 209US, 211US, 360CA 255
Table 138. 外国短期可変用量試験における ECG の要約統計量(安全性解析対象):208US, 209US, 211US, 360CA 256
Table 139. 外国短期固定用量試験における ECG の PCI 該当例(安全性解析対象):367EU 257
Table 140. 外国短期固定用量試験における ECG の要約統計量(安全性解析対象):367EU 258
Table 141. 国内長期投与試験における ECG の PCI 該当例(安全性解析対象):818JA, B2411264 260
Table 142. 国内長期投与試験における ECG の要約統計量(安全性解析対象):818JA, B2411264 261
Table 143. 外国長期投与試験における ECG の PCI 該当例(安全性解析対象):365EU, 369US, 370US 263
Table 144. 外国長期投与試験における ECG の要約統計量(安全性解析対象):365EU, 369US, 370US 264
Table 145. 性別__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 2%以上):220JA, 816JA, 817JA, B2411263 266
Table 146. 性別__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 2%以上):208US, 209US, 211US, 360CA 267
Table 147. 性別__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 2%以上):367EU 269
Table 148. 年齢別__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 2%以上):220JA, 816JA, 817JA, B2411263 270
Table 149. 年齢別__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 2%以上):208US, 209US, 211US, 360CA 272

Table 150. 年齢別__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 2%以上）：367EU 275
Table 151. 合併症の有無別__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 2%以上):220JA, 816JA, 817JA, B2411263 277
Table 152. 合併症の有無別__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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA 278
Table 153. 合併症の有無別__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 2%以上）：367EU 280
Table 154. 併用薬の有無別__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 2%以上):220JA, 816JA, 817JA, B2411263 282
Table 155. 併用薬の有無別__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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA 283
Table 156. 併用薬の有無別__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 2%以上）：367EU 285
Table 157. 過量投与例一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264 291
Table 158. 最終投与量別__国内短期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 293
Table 159. 最終投与量別__外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：208US, 209US, 211US, 360CA 294
Table 160. 最終投与量別__外国短期固定用量試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：367EU 296
Table 161. 最終投与量別__国内長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：818JA, B2411264 297
Table 162. 最終投与量別__外国長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：365EU, 369US, 370US 298
Table 163. 投与期間別__国内長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：818JA, B2411264 300
Table 164. 投与期間別__外国長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：365EU, 369US, 370US 301
Table 165. 性別・年齢別処方内訳 302
Table 166. 対象疾患別処方内訳 303
Table 167. 医学的に確認された報告例の特性要約 304

LIST OF FIGURES

Figure 1. 18 歳未満の精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮の発現リスク [2] 90
Figure 2. フルオキセチンに対する医学的に治療が必要な自殺企図の相対発現リスク [9] 92
Figure 3. 精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮のオッズ比 [4] 94
Figure 4. 18 歳未満の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による敵意・激越の発現リスク [11] 100
Figure 5. 持続性高血圧の累積割合 112
Figure 6. ベンラファキシン ER 服用中の 1 時点における投与量と QTc 間隔と関係 132
Figure 7. ベンラファキシンを過量服用した患者における心拍数と QT 間隔の関係 132
Figure 8. 抗うつ薬およびメタドン（対照薬：QT 間隔が延長する薬剤）の用量ごとの補正済み QT 間隔 134
Figure 9. 抗うつ薬の心突然死や心室性不整脈の調整済みハザード比（パロキセチンを対照） 138
Figure 10. 66 歳以上の高齢者におけるベンラファキシンのセルトラリンに対するイベントの重み付けハザード比 [37] 140
Figure 11. 有害事象の内訳（件数）：MedDRA 器官分類別 306
Figure 12. 有害事象の内訳（例数%）：MedDRA 基本語別（報告例の 2%以上） 306

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

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。その後開発された今回の申請製剤であるベンラファキシン 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 月現在で世界 90 以上の国と地域で承認されている。

1.1.1. 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 1）。

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（219-JA，220-JA，816-JA，817-JA，B2411263）および長期投与試験 2 試験（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（可変用量：208-US，209-US，211-US，360-CA，固定用量：367-EU），ランダム化治療中止試験 1 試験（370-US）および長期投与試験 2 試験（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 ヵ月）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。

さらに，臨床薬理試験で得られた安全性データを要約した（Table 2）。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（155-JA，156-JA，153-JA），高齢者と非高齢者を比較した 1 試験（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（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（110-US，140-US），CYP2D6 表現型による影響を検討した 2 試験（131-US，901-US），投与時期の影響を検討した 1 試験（139-US），薬物相互作用を検討した 13 試験の計 23 試験である。

Table 1.　大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験一覧

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

Table 2.　臨床薬理試験一覧

試験番号	国内/外国	試験の種類	剤形	評価/参考
155-JA	国内	単回投与（12.5, 25, 37.5 mg），健康成人対象	IR	評価
156-JA	国内	単回投与（37.5, 75, 150, 225 mg），健康成人対象，食事の影響	ER	評価
153-JA	国内	反復投与（75, 150 mg），健康成人対象	ER	評価
108-UK	外国	単回投与（50 mg），反復投与（150 mg），高齢者と非高齢者の比較，性別の比較	IR	参考
111-US	外国	単回投与（50 mg），腎機能障害患者と健康成人の比較	IR	評価
110-US	外国	単回投与（25 mg），肝機能障害患者と健康成人の比較	IR	評価
140-US	外国	単回投与，肝機能障害患者と健康成人の比較，IR（37.5, 75 mg）と静脈内投与（5, 10 mg）のクロスオーバー法	IR	評価
131-US	外国	反復投与（75～150 mg），デキストロメトルファンの Extensive Metabolizer および Poor Metabolizer である健康成人を対象, CYP2D6 表現型による影響	IR	参考
901-US	外国	単回投与, CYP2D6 の EM と PM である健康成人を対象, ER カプセル 75 mg と DVS SR 錠 100 mg のクロスオーバー法	ER	参考
139-US	外国	単回投与（75 mg），午前または午後投与での検討，クロスオーバー法	ER	参考
114-US	外国	反復投与（150 mg），ジアゼパムとの薬物相互作用の検討，健康成人対象，クロスオーバー法	IR	参考
133-UK	外国	反復投与（150 mg），カルバマゼピンとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
119-UK	外国	反復投与（150 mg），シメチジンとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
132-SW	外国	反復投与（150 mg），メトプロロールとの薬物相互作用の検討，健康成人対象，クロスオーバー法	IR	参考
129-US	外国	反復投与（75, 150 mg），イミプラミンとの薬物相互作用の検討，健康成人対象，並行群間比較	IR	参考
059-MA	外国	反復投与（150 mg），ハロペリドールとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
118-US	外国	反復投与（75～150 mg），トルブタミドとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
116-US	外国	反復投与（150 mg），リチウムとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
117-US	外国	反復投与（150 mg），エタノールとの薬物相互作用の検討，健康成人対象，クロスオーバー法	IR	参考
057-MA	外国	反復投与（150 mg），アルプラゾラムとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
060-MA	外国	反復投与（150 mg），リスペリドンとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
056-MA	外国	反復投与（150 mg），カフェインとの薬物相互作用の検討，健康成人対象	IR	参考
055-MA	外国	反復投与（150 mg），デキストロメトルファンとの薬物相互作用の検討，健康成人対象，フルオキセチンとの並行群間比較	IR	参考

（ ）：ベンラファキシン 1 日投与量

1.1.2. 安全性の評価方法

2～4 項の「有害事象」,「臨床検査値の評価」および「バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目」では，大うつ病性障害患者を対象にベンラファキシン ER を用いて実施した国内試験 6 試験（219-JA 試験は「死亡」，「その他の重篤な有害事象」のみ対象とした）および外国試験 8 試験の安全性データを用いて評価した。国内試験，外国試験のそれぞれについて，短期投与試験と長期投与試験を分けて併合し，投与群別に結果を示した。なお，外国短期投与試験は可変用量試験と固定用量試験に分けて併合した。

2.1.1 項の「比較的よく見られる有害事象」では，併合したデータセットにおけるベンラファキシン ER 合計で発現率 2%以上の有害事象を示し，すべての有害事象については 7 項の付録に含めた。

2.1.4 項「その他の重要な有害事象」では，治験の中止に至った有害事象を評価した。さらに，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の重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクに基づき，以下の事象について検討した。

自殺関連事象，敵意・攻撃性関連有害事象（他害行為に関連する有害事象），躁病/軽躁，悪性症候群およびセロトニン症候群に関連する有害事象，痙攣に関連する有害事象，心血管系への影響（血圧上昇，脈拍数の増加，心血管系有害事象，心電図における QT/QTc 間隔の延長，QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象，虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象），脂質代謝異常（血清コレステロール値の上昇，脂質代謝異常に関する有害事象），低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン分泌不全症候群（SIADH）に関連する有害事象，出血に関連する有害事象，眼部に関連する有害事象（緑内障に関連する有害事象を含む），アナフィラキシー反応に関連する有害事象，重度の皮膚の副作用，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尿閉に関連する有害事象

また，薬物乱用・薬物依存は 5.6 薬物乱用，離脱症候群は 5.7 離脱症状および反跳現象に記載した。

臨床検査，バイタルサインおよび心電図は，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）に該当した患者数，および最終評価時の要約統計量とベースラインからの差の要約統計量を評価した（各評価時の要約統計量は 7 項の付録に含めた）。PCI はワイス社（現ファイザー社）が規定した基準であり，試験により若干異なっていたが，本項では医薬品事前評価相談に基づいた同一の PCI を適用して解析した結果を示した。臨床検査，バイタルサイン，心電図の PCI はそれぞれ結果の項に示した。

有害事象は治験薬投与後に発現または悪化した事象とし，治験薬との因果関係判定により，「有害事象（因果関係を問わない）」および「因果関係を否定できない有害事象」に分類した。本剤との因果関係が「なし」と判定された場合を除き，「因果関係を否定できない有害事象」と分類した。また，本項では大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験の有害事象は MedDRA/J を用いて集計した。

Table 3.　有害事象の集計に用いた有害事象用語辞書

試験番号	国内／外国	第 2 部 臨床的安全性	第 5 部 治験総括報告書
220-JA	国内	MedDRA/J Ver. 16.1	J-ART
816-JA	国内	MedDRA/J Ver. 16.1	MedDRA/J Ver. 9.0
817-JA	国内	MedDRA/J Ver. 16.1	MedDRA/J Ver. 9.0
818-JA	国内	MedDRA/J Ver. 16.1	MedDRA/J Ver. 9.0
B2411263	国内	MedDRA/J Ver. 16.1	MedDRA/J Ver. 16.1
B2411264	国内	MedDRA/J Ver. 16.1	MedDRA/J Ver. 16.1
208-US	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART
209-US	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART
211-US	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART
360-CA	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART
367-EU	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART
370-US	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART
365-EU	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART
369-US	外国	MedDRA/J Ver. 16.1	COSTART

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 短期投与試験

短期投与試験の曝露状況として，治験薬の投与期間（漸減期間を含む）とその期間を通じた平均投与量の分布を Table 4（国内試験）ならびに Table 5，Table 6（外国試験）に示した。また，各観察期間における平均投与量（±標準偏差）を Table 7（国内試験）ならびに Table 8，Table 9（外国試験）に示した。

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（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。

[a] 忍容性に問題がなければ増量する強制増量法とした

Table 4. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（国内短期投与試験）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

		ベンラファキシン平均投与量（mg/日）						
投与群[a]	曝露期間（日）	0～18.75	～37.5	～75	～150	～225	> 225	合計
18.75 mg	>0-7	28	0	0	0	0	0	28
	>7-14	15	0	0	0	0	0	15
	>14-21	15	0	0	0	0	0	15
	>21-28	8	0	0	0	0	0	8
	>28-35	9	0	0	0	0	0	9
	>35-42	5	0	0	0	0	0	5
	>42-60	29	0	0	0	0	0	29
	>60-90	180	0	0	0	0	0	180
	>90-120	64	0	0	0	0	0	64
	Total	353	0	0	0	0	0	353
75 mg	>0-7	0	19	0	0	0	0	19
	>7-14	0	1	4	0	0	0	5
	>14-21	0	1	10	0	0	0	11
	>21-28	0	1	5	0	0	0	6
	>35-42	0	0	6	0	0	0	6
	>42-60	0	0	55	0	0	0	55
	>60-90	0	0	190	0	0	0	190
	Total	0	22	270	0	0	0	292
150 mg	>0-7	1	1	24	0	0	0	26
	>7-14	0	0	0	1	0	0	1
	>21-28	0	0	0	2	0	0	2
	>28-35	0	0	1	1	0	0	2
	>35-42	0	0	0	8	0	0	8
	>42-60	0	0	0	18	0	0	18
	>60-90	0	0	0	57	0	0	57
	Total	1	1	25	87	0	0	114
75～150 mg	>0-7	12	24	6	0	0	0	42
	>7-14	1	9	7	1	0	0	18
	>14-21	0	0	11	2	0	0	13
	>21-28	0	0	2	9	0	0	11
	>28-35	0	0	4	6	0	0	10
	>35-42	0	0	2	2	0	0	4
	>42-60	0	0	2	5	0	0	7
	>60-90	0	0	59	71	0	0	130
	>90-120	0	0	14	89	0	0	103
	Total	13	33	107	185	0	0	338
75～225 mg	>0-7	0	7	0	0	0	0	7
	>7-14	0	1	3	0	0	0	4
	>14-21	1	0	1	2	0	0	4
	>35-42	0	0	0	3	1	0	4
	>42-60	0	0	0	2	14	0	16
	>60-90	0	0	3	102	40	0	145
	Total	1	8	7	109	55	0	180

Table 4. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（国内短期投与試験）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

		ミルナシプラン平均投与量（mg/日）			
投与群[a]	曝露期間（日）	0～50	～100	>100	合計
ミルナシプラン	>0-7	12	0	0	12
	>7-14	3	0	0	3
	>14-21	1	1	0	2
	>21-28	1	0	0	1
	>28-35	1	2	0	3
	>35-42	1	0	0	1
	>42-60	0	7	0	7
	>60-90	20	43	0	63
	>90-120	0	29	0	29
	Total	39	82	0	121

PGM実行日:2014-10-24 13:26:02
a. 安全性解析対象集団

Table 5. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（外国短期可変用量試験）: 208US, 209US, 211US, 360CA

		ベンラファキシン平均投与量（mg/日）						
投与群[a]	曝露期間（日）	0～18.75	～37.5	～75	～150	～225	> 225	合計
75～150 mg	>0-7	0	0	7	0	0	0	7
	>7-14	0	0	4	0	0	0	4
	>14-21	0	0	1	3	0	0	4
	>21-28	0	0	0	1	0	0	1
	>28-35	0	0	0	1	0	0	1
	>35-42	0	0	0	3	0	0	3
	>42-60	0	0	1	3	0	0	4
	>60-90	0	0	6	16	0	0	22
	>90-120	0	0	1	50	0	0	51
	Total	0	0	20	77	0	0	97
75～225 mg	>0-7	0	0	21	0	0	0	21
	>7-14	0	0	5	0	0	0	5
	>14-21	0	0	8	3	0	0	11
	>21-28	0	0	4	4	0	0	8
	>28-35	0	0	0	6	0	0	6
	>35-42	0	0	2	9	0	0	11
	>42-60	0	0	8	20	5	0	33
	>60-90	0	0	22	103	65	0	190
	>90-120	0	0	5	17	14	0	36
	>120-150	0	0	1	0	0	0	1
	Total	0	0	76	162	84	0	322
IR製剤	>0-7	0	2	11	0	0	0	13
（75～150 mg）	>7-14	0	0	3	0	0	0	3
	>14-21	0	0	3	1	0	0	4
	>21-28	0	0	0	4	0	0	4
	>28-35	0	0	1	0	0	0	1
	>35-42	0	0	0	5	0	0	5
	>42-60	0	0	0	3	0	0	3
	>60-90	0	0	9	14	0	0	23
	>90-120	0	0	4	35	0	0	39
	>120-150	0	0	0	1	0	0	1
	Total	0	2	31	63	0	0	96

		フルオキセチン平均投与量（mg/日）			
投与群[a]	曝露期間（日）	0～20	～40	～60	合計
フルオキセチン	>0-7	4	0	0	4
	>7-14	4	0	0	4
	>14-21	6	2	0	8
	>21-28	2	6	0	8
	>28-35	0	7	0	7
	>35-42	3	11	1	15
	>42-60	1	15	4	20
	>60-90	11	71	31	113
	>90-120	6	18	20	44
	Total	37	130	56	223

PGM実行日:2014-10-24 15:13:34

a. 安全性解析対象集団

Table 6.　治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（外国短期固定用量試験）：367EU

		ベンラファキシン平均投与量（mg/日）						
投与群[a]	曝露期間（日）	0～18.75	～37.5	～75	～150	～225	> 225	合計
75 mg	>0-7	0	0	1	0	0	0	1
	>7-14	0	0	1	0	0	0	1
	>14-21	0	0	4	1	0	0	5
	>21-28	0	0	5	1	0	0	6
	>28-35	0	0	1	0	0	0	1
	>42-60	0	0	21	1	0	0	22
	>60-90	0	0	47	0	0	0	47
	Total	0	0	80	3	0	0	83
150 mg	>0-7	0	0	0	7	0	0	7
	>7-14	0	0	0	1	1	0	2
	>14-21	0	0	0	3	0	0	3
	>21-28	0	0	0	5	0	0	5
	>28-35	0	0	0	1	0	0	1
	>35-42	0	0	0	4	0	0	4
	>42-60	0	0	0	20	1	0	21
	>60-90	0	0	0	38	1	0	39
	Total	0	0	0	79	3	0	82

		パロキセチン平均投与量（mg/日）		
投与群[a]	曝露期間（日）	0～20	～40	合計
パロキセチン	>0-7	3	0	3
	>7-14	4	0	4
	>14-21	1	0	1
	>21-28	7	0	7
	>28-35	3	0	3
	>35-42	4	0	4
	>42-60	20	1	21
	>60-90	38	0	38
	Total	80	1	81

PGM実行日:2014-10-24 15:13:46

a. 安全性解析対象集団

Table 7. 国内短期投与試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	18.75 mg			75 mg			150 mg			75～150 mg			75～225 mg			ミルナシプラン		
観察期間	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD
1週	348	17.9	±2.4	291	37.6	±4.2	113	68.1	±15.6	336	36.7	±9.4	180	39.3	±5.3	121	46.6	±9.3
2週	315	18.3	±1.8	261	73.1	±6.7	86	146.9	±11.8	290	73.3	±11.4	171	76.8	±12.4	108	48.3	±6.0
3週	301	18.2	±1.5	236	74.0	±4.6	84	145.8	±14.1	269	116.1	±37.7	168	146.5	±21.8	106	76.0	±25.1
4週	287	18.4	±1.5	231	74.1	±4.0	82	144.8	±18.8	258	119.5	±36.4	160	210.9	±30.2	102	80.6	±23.9
5週				141	75.0	±0.0							152	212.7	±32.4			
6週	278	18.3	±1.7	225	74.4	±3.8	83	143.0	±19.3	247	118.7	±37.0	149	213.9	±31.9	101	82.4	±22.8
8週	271	18.4	±1.0	220	73.8	±5.7	73	145.8	±13.3	235	120.0	±37.2	147	214.3	±31.6	95	80.6	±25.1
10週	188	18.3	±1.5	35	75.0	±0.0				233	120.3	±36.7	28	214.3	±33.6	90	82.0	±23.0
12週	179	18.2	±1.4							227	118.0	±37.8				89	81.3	±24.2
漸減期	188	0.1	±0.7	203	33.8	±4.3	65	72.3	±10.2	164	67.9	±13.7	145	68.7	±7.1	60	0.7	±5.5

PGM実行日:2014-10-24 13:01:57
SD：標準偏差

Table 8. 外国短期可変用量試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：208US, 209US, 211US, 360CA

観察期間	75～150 mg			75～225 mg			IR 製剤			フルオキセチン		
（日）	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD
>0-7	97	73.6	±3.7	322	73.7	±5.1	96	70.7	±9.5	223	19.8	±1.1
>7-14	90	74.9	±9.4	300	75.1	±6.9	83	75.1	±9.7	219	20.1	±1.7
>14-21	86	123.6	±33.8	295	114.0	±34.8	80	113.6	±35.2	215	30.8	±9.4
>21-28	82	133.7	±30.7	285	126.3	±35.1	76	122.3	±33.8	206	33.5	±9.2
>28-35	80	135.0	±32.0	277	155.5	±55.0	72	124.6	±34.0	197	40.1	±14.5
>35-42	80	134.2	±31.1	269	159.4	±57.5	71	120.1	±36.1	191	41.1	±15.0
>42-60	77	135.5	±27.3	257	163.9	±55.9	66	123.9	±32.5	176	42.1	±14.3
>60-90	73	137.0	±24.6	128	139.8	±55.6	62	118.4	±35.4	105	38.7	±15.8
>90-120	13	115.4	±38.9	15	113.3	±52.5	14	74.4	±33.9	14	29.6	±13.3
>120-150				1	75.0							
漸減期	55	77.3	±5.1	181	97.2	±23.2	33	68.4	±19.6	129	25.2	±5.7

PGM 実行日:2014-10-24 15:13:57
SD：標準偏差

Table 9. 外国短期固定用量試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：367EU

	75 mg			150 mg			パロキセチン		
観察期間（日）	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD	N	平均値	±SD
>0-7	83	75.8	±9.1	82	149.5	±3.3	81	19.9	±0.6
>7-14	82	75.0	±1.7	75	149.8	±5.8	78	20.0	±0.7
>14-21	81	75.3	±1.7	72	147.8	±12.4	74	20.0	±0.3
>21-28	75	75.0	±0.0	70	149.4	±5.1	73	20.0	±0.3
>28-35	69	75.0	±0.0	65	148.7	±13.6	66	20.1	±0.5
>35-42	69	75.0	±0.0	64	150.3	±2.7	63	20.0	±0.4
>42-60	69	74.4	±3.0	60	149.7	±4.4	59	19.7	±0.9
>60-90	12	74.1	±3.1	7	150.0	±0.0	6	20.0	±0.0
漸減期	57	0.0	±0.0	46	72.4	±10.2	44	0.0	±0.0

PGM実行日:2014-10-24 15:14:09
SD：標準偏差

1.2.2. 長期投与試験

長期投与試験の曝露状況として，治験薬の投与期間（漸減期間を含む）とその期間を通じた平均投与量の分布を Table 10（国内試験）および Table 11（外国試験）に示した。また，各観察期間における平均投与量（±標準偏差）を Table 12（国内試験）および Table 13（外国試験）に示した。

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 164.1～202.8 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。

[a] 忍容性に問題がなければ増量する強制増量法とした

Table 10. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（国内長期投与試験）: 818JA, B2411264

投与群[a]	曝露期間（日）	ベンラファキシンER平均投与量（mg/日） 18.75～37.5	～75	～150	～225	> 225	合計
75-150 mg	>0-7	1	0	0	0	0	1
（818JA）	>7-14	1	1	0	0	0	2
	>28-35	0	1	0	0	0	1
	>35-42	0	0	1	0	0	1
	>42-60	0	2	3	0	0	5
	>60-90	0	5	7	0	0	12
	>90-120	0	6	6	0	0	12
	>120-150	0	3	3	0	0	6
	>150-180	0	3	4	0	0	7
	>180-210	0	8	8	0	0	16
	>210-240	0	0	5	0	0	5
	>240-270	0	1	3	0	0	4
	>270-300	0	1	1	0	0	2
	>300-330	0	1	2	0	0	3
	>330-360	0	0	7	0	0	7
	>360	0	69	94	0	0	163
	Total	2	101	144	0	0	247
75-225 mg	>28-35	0	2	0	0	0	2
（B2411264）	>60-90	0	0	0	1	0	1
	>90-120	0	0	0	2	0	2
	>120-150	0	0	1	0	0	1
	>150-180	0	0	0	1	0	1
	>180-210	0	0	0	1	0	1
	>210-240	0	0	0	1	0	1
	>270-300	0	0	1	0	0	1
	>300-330	0	2	6	24	0	32
	>330-360	0	0	0	8	0	8
	Total	0	4	8	38	0	50

PGM実行日:2014-10-24 13:36:40
a. 安全性解析対象集団

Table 11. 治験薬曝露期間別平均投与量別の被験者数（外国長期投与試験）：365EU, 369US, 370US

		ベンラファキシンER平均投与量（mg/日）					
投与群[a]	曝露期間（日）	18.75～37.5	～75	～150	～225	> 225	合計
75-225 mg	>60-90	0	1	5	9	1	16
（370US）	>90-120	0	0	3	18	0	21
	>120-150	0	1	2	7	0	10
	>150-180	0	0	2	7	0	9
	>180-210	0	1	4	11	0	16
	>210-240	0	2	6	18	0	26
	>240-270	0	3	19	40	0	62
	>270-300	0	0	0	1	0	1
	Total	0	8	41	111	1	161
75-150 mg	>0-7	0	9	0	0	0	9
（365EU）	>7-14	0	4	0	0	0	4
	>14-21	1	4	2	0	0	7
	>21-28	0	1	2	0	0	3
	>28-35	0	3	3	0	0	6
	>35-42	0	2	1	0	0	3
	>42-60	0	3	7	0	0	10
	>60-90	0	4	8	0	0	12
	>90-120	0	6	4	1	0	11
	>120-150	0	3	9	0	0	12
	>150-180	0	6	9	0	0	15
	>180-210	0	7	11	0	0	18
	>210-240	0	1	4	0	0	5
	>240-270	0	2	7	1	0	10
	>270-300	0	2	4	0	0	6
	>300-330	0	5	3	0	0	8
	>330-360	0	7	10	0	0	17
	>360	0	38	57	0	0	95
	Total	1	107	141	2	0	251
75-375 mg	>0-7	1	6	0	0	0	7
（369US）	>7-14	0	1	0	0	0	1
	>14-21	1	1	0	0	0	2
	>21-28	0	2	0	0	0	2
	>35-42	0	0	1	0	0	1
	>42-60	0	0	3	1	0	4
	>60-90	0	0	5	3	0	8
	>90-120	0	0	2	4	1	7
	>120-150	0	0	1	0	3	4
	>150-180	0	0	1	5	1	7
	>180-210	0	0	0	3	4	7
	>210-240	0	0	1	2	2	5
	>240-270	0	0	0	2	1	3
	>270-300	0	0	1	0	3	4
	>300-330	0	0	0	1	1	2
	>330-360	0	1	3	4	4	12
	>360	0	0	6	9	29	44
	Total	2	11	24	34	49	120

PGM実行日:2014-10-24 15:14:21

a. 安全性解析対象集団

Table 12.　国内長期投与試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：818JA, B2411264

	75～150 mg（818JA）			75～225 mg（B2411264）		
観察期間	N	平均値	±標準偏差	N	平均値	±標準偏差
1週	247	49.9	±18.1	50	38.7	±2.5
2週	246	85.1	±28.5	50	74.7	±9.8
4週	244	99.4	±36.3	50	164.1	±36.8
6週	243	103.9	±36.9	48	193.9	±44.9
8週	241	107.2	±37.9	47	194.6	±44.7
10週	234	108.7	±38.6	47	197.4	±42.5
12週	232	108.7	±38.4	46	199.6	±41.8
14週	222	107.4	±38.2	44	202.8	±40.8
16週	220	108.9	±37.9	44	202.8	±41.5
18週	212	108.9	±37.7	44	202.1	±41.2
20週	212	110.1	±37.7	44	200.8	±41.9
22週	207	110.1	±38.5	44	192.6	±46.9
24週	204	110.6	±38.5	44	192.9	±46.7
26週	200	111.0	±38.2	43	193.4	±47.2
28週	191	111.2	±38.2	42	195.3	±46.5
30週	184	111.9	±38.2	42	196.4	±46.7
32週	183	111.7	±38.1	41	197.4	±46.6
34週	181	110.1	±38.7	41	198.0	±47.0
36週	173	111.3	±38.3	41	197.6	±46.7
38週	172	109.4	±37.8	41	197.0	±49.5
40週	173	109.9	±38.0	41	193.9	±53.0
42週	173	110.1	±37.8	41	192.6	±54.7
44週	173	110.2	±38.1	40	197.1	±49.8
46週	171	108.9	±38.3	16	181.5	±55.7
48週	166	109.5	±38.0	1	75.0	
50週	165	107.6	±39.1			
52週	164	107.9	±38.1			
漸減期	197	54.9	±18.9	44	91.3	±25.6

PGM実行日:2014-10-24 12:56:03

Table 13. 外国長期投与試験における各観察期間での平均投与量（mg/日）：365EU, 369US, 370US

	75～225 mg（370US）			75～150 mg（365EU）			75～375 mg（369US）		
観察期間（日）	N	平均値	±標準偏差	N	平均値	±標準偏差	N	平均値	±標準偏差
>0-7	161	54.7	±18.7	251	74.3	±5.2	120	72.8	±7.5
>7-14	161	75.3	±9.3	242	74.6	±10.5	113	75.8	±9.9
>14-21	161	129.6	±35.1	238	95.9	±33.0	112	135.6	±25.0
>21-28	161	137.9	±27.9	231	99.7	±35.3	109	144.1	±20.5
>28-35	161	185.8	±64.5	228	105.3	±36.2	107	181.9	±41.3
>35-42	161	192.1	±63.0	222	106.7	±37.2	107	187.4	±51.3
>42-60	161	192.8	±61.2	219	107.6	±36.1	106	196.4	±56.9
>60-90	109	188.5	±46.2	209	111.7	±37.0	101	219.0	±72.3
>90-120	88	182.3	±51.6	197	114.3	±41.5	94	242.6	±81.3
>120-150	77	182.5	±47.2	185	111.9	±37.2	84	255.5	±82.3
>150-180	73	184.5	±47.4	174	109.6	±37.7	83	260.9	±84.2
>180-210	63	190.5	±48.6	157	109.3	±37.0	75	261.9	±89.0
>210-240	58	187.7	±48.6	140	108.9	±37.8	68	262.8	±95.9
>240-270	31	159.5	±65.2	136	114.9	±71.5	64	265.7	±94.9
>270-300				125	109.9	±37.6	60	264.5	±97.0
>300-330				119	109.6	±38.1	56	260.6	±102.8
>330-360				111	111.5	±37.2	54	258.9	±102.0
>360				92	106.9	±38.5	30	244.5	±100.8
漸減期	110	152.3	±55.2	46	74.3	±4.4	53	144.4	±57.2

PGM実行日:2014-10-24 15:14:33

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 短期投与試験

短期投与試験の安全性解析対象集団での人口統計学的特性およびその他の特性について，Table 14（国内試験）および Table 15，Table 16（外国試験）に示した。

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。

Table 14. 国内短期投与試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

項目 分類	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)	ミルナシプラン (N=121)
性別								
男	91 (49.7)	157 (44.5)	147 (50.3)	60 (52.6)	135 (39.9)	93 (51.7)	435 (47.1)	60 (49.6)
女	92 (50.3)	196 (55.5)	145 (49.7)	54 (47.4)	203 (60.1)	87 (48.3)	489 (52.9)	61 (50.4)
年齢（歳）								
平均値±標準偏差	38.6±11.12	38.3±11.36	39.2±11.98	38.8±11.02	47.7±18.65	38.2±10.21	42.1±15.02	36.7±10.96
中央値	37.0	37.0	38.0	37.0	44.0	37.0	39.0	35.0
範囲	20～75	20～67	20～76	20～63	20～89	21～72	20～89	20～64
身長（cm）								
平均値±標準偏差	164.86±9.157	163.58±8.407	164.62±8.496	164.11±9.724	160.53±10.215	163.87±8.719	162.92±9.515	164.34±8.239
中央値	164.00	163.00	164.60	165.00	160.15	165.00	163.00	165.00
範囲	143.0～186.0	143.0～184.8	145.0～185.0	143.0～188.5	136.5～193.0	144.0～187.0	136.5～193.0	147.5～183.8
体重（kg）								
平均値±標準偏差	61.69±16.041	59.53±12.015	61.79±14.046	61.39±14.135	57.25±12.571	62.39±14.287	60.20±13.749	60.61±12.293
中央値	59.00	57.30	60.00	60.00	55.35	61.00	58.00	59.10
範囲	34.0～135.0	36.5～103.7	33.0～120.0	33.0～116.5	31.0～104.0	36.0～101.0	31.0～120.0	38.5～88.0
うつ病相の回数								
初回	91 (49.7)	231 (65.4)	172 (58.9)	50 (43.9)	210 (62.1)	97 (53.9)	529 (57.3)	77 (63.6)
2 回	64 (35.0)	57 (16.1)	73 (25.0)	43 (37.7)	54 (16.0)	49 (27.2)	219 (23.7)	20 (16.5)
3 回以上	28 (15.3)	33 (9.3)	41 (14.0)	10 (8.8)	31 (9.2)	34 (18.9)	116 (12.6)	13 (10.7)
不明	0	32 (9.1)	6 (2.1)	11 (9.6)	43 (12.7)	0	60 (6.5)	11 (9.1)
合併症								
有	124 (67.8)	186 (52.7)	156 (53.4)	47 (41.2)	220 (65.1)	119 (66.1)	542 (58.7)	74 (61.2)
無	59 (32.2)	167 (47.3)	136 (46.6)	67 (58.8)	118 (34.9)	61 (33.9)	382 (41.3)	47 (38.8)
併用薬								
有	92 (50.3)	285 (80.7)	172 (58.9)	84 (73.7)	293 (86.7)	85 (47.2)	634 (68.6)	98 (81.0)
無	91 (49.7)	68 (19.3)	120 (41.1)	30 (26.3)	45 (13.3)	95 (52.8)	290 (31.4)	23 (19.0)

PGM 実行日:2014-10-20 20:01:24 （ ）：%

a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 15. 外国短期可変用量試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

項目 分類	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)
性別						
男	169 (40.3)	37 (38.1)	109 (33.9)	146 (34.8)	31 (32.3)	80 (35.9)
女	250 (59.7)	60 (61.9)	213 (66.1)	273 (65.2)	65 (67.7)	143 (64.1)
年齢（歳）						
平均値±標準偏差	40.7±11.27	39.7±11.02	40.4±11.40	40.2±11.30	42.5±11.80	41.7±11.77
中央値	40.0	39.0	39.0	39.0	42.0	41.0
範囲	18～80	18～70	18～71	18～71	19～72	18～70
身長（cm）						
平均値±標準偏差	169.75±9.515	170.36±9.378	168.68±9.141	169.07±9.213	168.63±8.903	168.37±9.583
中央値	170.00	170.20	167.60	168.00	167.60	167.60
範囲	137.2～200.7	152.4～190.5	144.8～193.0	144.8～193.0	152.4～193.0	143.5～194.3
体重（kg）						
平均値±標準偏差	79.87±19.131	78.95±19.184	77.62±18.743	77.93±18.831	77.69±17.991	77.37±18.654
中央値	76.15	73.90	74.40	74.40	76.30	74.40
範囲	39.5～145.1	50.3～134.3	43.1～153.0	43.1～153.0	46.7～132.9	38.8～152.9
うつ病相の回数						
初回	219 (52.3)	51 (52.6)	153 (47.5)	204 (48.7)	47 (49.0)	115 (51.6)
2 回	108 (25.8)	32 (33.0)	100 (31.1)	132 (31.5)	31 (32.3)	51 (22.9)
3 回以上	92 (22.0)	14 (14.4)	69 (21.4)	83 (19.8)	18 (18.8)	57 (25.6)
不明	0	0	0	0	0	0
合併症 [b]						
有	70 (16.7)	8 (8.2)	69 (21.4)	77 (18.4)	6 (6.3)	52 (23.3)
無	349 (83.3)	89 (91.8)	253 (78.6)	342 (81.6)	90 (93.8)	171 (76.7)
併用薬						
有	375 (89.5)	85 (87.6)	290 (90.1)	375 (89.5)	83 (86.5)	203 (91.0)
無	44 (10.5)	12 (12.4)	32 (9.9)	44 (10.5)	13 (13.5)	20 (9.0)

PGM 実行日:2014-10-21 19:43:35 （ ）：%

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

b. 208, 209, 211 試験：PSYCHIATRIC HISTORY and HYPERTENSION, 360 試験：PSYCHIATRIC HISTORY

Table 16. 外国短期固定用量試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：367EU

項目 分類	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)
性別					
男	26 (31.3)	25 (30.1)	29 (35.4)	54 (32.7)	37 (45.7)
女	57 (68.7)	58 (69.9)	53 (64.6)	111 (67.3)	44 (54.3)
年齢（歳）					
平均値±標準偏差	44.6±11.55	44.8±12.82	44.5±10.71	44.6±11.79	48.3±12.38
中央値	47.0	45.0	46.0	45.0	48.0
範囲	19～71	18～77	24～74	18～77	24～75
身長（cm）					
平均値±標準偏差	165.42±8.796	165.37±9.181	167.26±8.670	166.31±8.954	167.99±8.490
中央値	165.00	164.00	167.00	165.00	168.00
範囲	147.0～190.0	150.0～188.0	148.0～190.0	148.0～190.0	148.0～186.0
体重（kg）					
平均値±標準偏差	66.39±12.179	68.34±13.136	71.52±15.392	69.92±14.347	71.14±15.337
中央値	66.00	67.00	67.00	67.00	72.00
範囲	41.0～105.0	40.0～94.5	38.5～130.0	38.5～130.0	38.0～104.0
うつ病相の回数					
初回	31 (37.3)	34 (41.0)	28 (34.1)	62 (37.6)	27 (33.3)
2 回	19 (22.9)	20 (24.1)	14 (17.1)	34 (20.6)	19 (23.5)
3 回以上	33 (39.8)	29 (34.9)	40 (48.8)	69 (41.8)	35 (43.2)
不明	0	0	0	0	0
合併症 [a]					
有	18 (21.7)	24 (28.9)	26 (31.7)	50 (30.3)	25 (30.9)
無	65 (78.3)	59 (71.1)	56 (68.3)	115 (69.7)	56 (69.1)
併用薬					
有	35 (42.2)	33 (39.8)	29 (35.4)	62 (37.6)	34 (42.0)
無	48 (57.8)	50 (60.2)	53 (64.6)	103 (62.4)	47 (58.0)

PGM 実行日:2014-10-21 19:43:46 （ ）：%
a. PSYCHIATRIC HISTORY

1.3.2. 長期投与試験

長期投与試験の安全性解析対象集団での人口統計学的特性およびその他の特性について，Table 17（国内試験）および Table 18（外国試験）に示した。

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。

Table 17. 国内長期投与試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：818JA, B2411264

項目 分類	818JA 75～150 mg (N=247)	B2411264 75～225 mg (N=50)	ベンラファキシン合計 (N=297)
性別			
男	118 (47.8)	24 (48.0)	142 (47.8)
女	129 (52.2)	26 (52.0)	155 (52.2)
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	37.1±10.64	43.7±13.64	38.2±11.44
中央値	36.0	42.0	37.0
範囲	20～64	24～72	20～72
身長（cm）			
平均値±標準偏差	164.26±8.331	163.96±8.885	164.21±8.412
中央値	164.00	163.00	164.00
範囲	145.0～193.0	148.0～187.0	145.0～193.0
体重（kg）			
平均値±標準偏差	61.32±12.881	62.90±16.282	61.58±13.495
中央値	59.00	58.00	58.60
範囲	36.5～103.0	37.0～135.0	36.5～135.0
うつ病相の回数 [a]			
初回	157 (63.6)	29 (58.0)	186 (62.6)
2 回	46 (18.6)	10 (20.0)	56 (18.9)
3 回以上	17 (6.9)	11 (22.0)	28 (9.4)
不明	27 (10.9)	0	27 (9.1)
合併症			
有	170 (68.8)	39 (78.0)	209 (70.4)
無	77 (31.2)	11 (22.0)	88 (29.6)
併用薬			
有	232 (93.9)	17 (34.0)	249 (83.8)
無	15 (6.1)	33 (66.0)	48 (16.2)

PGM 実行日:2014-10-20 23:19:18 （ ）：%

a. 前試験（816JA,B2411263）エントリー時の情報

Table 18. 外国長期投与試験における人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

項目 分類	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)
性別				
男	56 (34.8)	60 (23.9)	34 (28.3)	150 (28.2)
女	105 (65.2)	191 (76.1)	86 (71.7)	382 (71.8)
年齢（歳）				
平均値±標準偏差	42.6±9.83	47.9±13.24	40.6±10.93	44.7±12.18
中央値	43.0	48.0	39.0	44.0
範囲	21～75	22～82	20～70	20～82
身長（cm）				
平均値±標準偏差	169.78±9.293	164.72±7.981	168.13±9.607	167.02±9.043
中央値	168.00	165.00	167.60	166.20
範囲	152.0～193.0	146.0～190.0	147.3～193.0	146.0～193.0
体重（kg）				
平均値±標準偏差	80.40±23.416	67.82±12.678	81.99±22.796	74.82±20.038
中央値	78.00	67.00	76.90	70.20
範囲	44.0～148.0	39.0～115.0	45.4～149.2	39.0～149.2
うつ病相の回数				
初回	61 (37.9)	66 (26.3)	59 (49.2)	186 (35.0)
2 回	60 (37.3)	42 (16.7)	34 (28.3)	136 (25.6)
3 回以上	40 (24.8)	96 (38.2)	27 (22.5)	163 (30.6)
不明	0	47 (18.7)	0	47 (8.8)
合併症 [a]				
有	14 (8.7)	34 (13.5)	14 (11.7)	62 (11.7)
無	147 (91.3)	217 (86.5)	106 (88.3)	470 (88.3)
併用薬				
有	152 (94.4)	226 (90.0)	108 (90.0)	486 (91.4)
無	9 (5.6)	25 (10.0)	12 (10.0)	46 (8.6)

PGM 実行日:2014-10-26 19:05:31 （ ）：%
a. 365 試験：PSYCHIATRIC HISTORY，369, 370 試験：PSYCHIATRIC HISTORY and HYPERTENSION

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

本項では国内外の短期投与試験，長期投与試験のそれぞれ併合したデータセットにおけるベンラファキシン ER 合計で発現割合が 2%以上の有害事象を示した。

2.1.1.1. 短期投与試験

国内試験で認められた主な有害事象について，Table 19（因果関係を問わない）および Table 20（因果関係を否定できない）に示した。すべての有害事象については 7 項付録 Supportive Table 1, Supportive Table 2 に示した。

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，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。

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。

Table 19. 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 2%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)	ミルナシプラン (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)
腹部不快感	4 (2.2)	17 (4.8)	10 (3.4)	2 (1.8)	16 (4.7)	11 (6.1)	39 (4.2)	9 (7.4)
上腹部痛	7 (3.8)	12 (3.4)	7 (2.4)	3 (2.6)	17 (5.0)	0	27 (2.9)	4 (3.3)
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)
口渇	14 (7.7)	0	11 (3.8)	0	0	18 (10.0)	29 (3.1)	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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	17 (4.8)	12 (4.1)	9 (7.9)	18 (5.3)	2 (1.1)	41 (4.4)	7 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	11 (3.1)	7 (2.4)	6 (5.3)	10 (3.0)	0	23 (2.5)	3 (2.5)
血中コレステロール増加	0	9 (2.5)	6 (2.1)	9 (7.9)	13 (3.8)	0	28 (3.0)	2 (1.7)
血圧上昇	2 (1.1)	7 (2.0)	4 (1.4)	5 (4.4)	6 (1.8)	5 (2.8)	20 (2.2)	1 (0.8)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	14 (4.0)	8 (2.7)	7 (6.1)	25 (7.4)	3 (1.7)	43 (4.7)	5 (4.1)
心拍数増加	4 (2.2)	1 (0.3)	11 (3.8)	1 (0.9)	4 (1.2)	13 (7.2)	29 (3.1)	6 (5.0)
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)

Table 19. 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 2%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)	ミルナシプラン (N=121)
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)
感覚鈍麻	2 (1.1)	11 (3.1)	3 (1.0)	4 (3.5)	16 (4.7)	1 (0.6)	24 (2.6)	3 (2.5)
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.
PGM実行日:2014-10-18 13:05:03
a. ベンラファキシンER 18.75 mg群を除くベンラファキシンER投与例合計

Table 20. 国内短期投与試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%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)	ミルナシプラン (N=121)
発現例数（%）	74 (40.4)	306 (86.7)	199 (68.2)	93 (81.6)	315 (93.2)	126 (70.0)	733 (79.3)	119 (98.3)
心臓障害	5 (2.7)	54 (15.3)	23 (7.9)	13 (11.4)	72 (21.3)	13 (7.2)	121 (13.1)	35 (28.9)
動悸	5 (2.7)	53 (15.0)	20 (6.8)	12 (10.5)	66 (19.5)	6 (3.3)	104 (11.3)	30 (24.8)
眼障害	0	56 (15.9)	14 (4.8)	14 (12.3)	59 (17.5)	3 (1.7)	90 (9.7)	14 (11.6)
調節障害	0	44 (12.5)	12 (4.1)	13 (11.4)	47 (13.9)	0	72 (7.8)	13 (10.7)
胃腸障害	38 (20.8)	215 (60.9)	139 (47.6)	71 (62.3)	245 (72.5)	74 (41.1)	529 (57.3)	99 (81.8)
腹部不快感	3 (1.6)	15 (4.2)	9 (3.1)	2 (1.8)	15 (4.4)	9 (5.0)	35 (3.8)	8 (6.6)
上腹部痛	4 (2.2)	8 (2.3)	6 (2.1)	3 (2.6)	11 (3.3)	0	20 (2.2)	3 (2.5)
便秘	6 (3.3)	55 (15.6)	34 (11.6)	21 (18.4)	105 (31.1)	16 (8.9)	176 (19.0)	35 (28.9)
下痢	4 (2.2)	28 (7.9)	10 (3.4)	4 (3.5)	17 (5.0)	6 (3.3)	37 (4.0)	10 (8.3)
口内乾燥	1 (0.5)	92 (26.1)	40 (13.7)	34 (29.8)	107 (31.7)	7 (3.9)	188 (20.3)	33 (27.3)
悪心	18 (9.8)	115 (32.6)	76 (26.0)	38 (33.3)	140 (41.4)	50 (27.8)	304 (32.9)	64 (52.9)
嘔吐	4 (2.2)	27 (7.6)	12 (4.1)	6 (5.3)	40 (11.8)	3 (1.7)	61 (6.6)	22 (18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (11.5)	45 (12.7)	38 (13.0)	8 (7.0)	51 (15.1)	32 (17.8)	129 (14.0)	12 (9.9)
倦怠感	4 (2.2)	13 (3.7)	14 (4.8)	3 (2.6)	24 (7.1)	11 (6.1)	52 (5.6)	6 (5.0)
口渇	14 (7.7)	0	11 (3.8)	0	0	18 (10.0)	29 (3.1)	0
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	13 (3.7)	2 (0.7)	0	20 (5.9)	1 (0.6)	23 (2.5)	4 (3.3)
鼻咽頭炎	1 (0.5)	10 (2.8)	1 (0.3)	0	18 (5.3)	0	19 (2.1)	3 (2.5)
臨床検査	11 (6.0)	102 (28.9)	52 (17.8)	45 (39.5)	100 (29.6)	21 (11.7)	218 (23.6)	39 (32.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	17 (4.8)	10 (3.4)	9 (7.9)	18 (5.3)	0	37 (4.0)	7 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	11 (3.1)	7 (2.4)	6 (5.3)	10 (3.0)	0	23 (2.5)	3 (2.5)
血中コレステロール増加	0	8 (2.3)	6 (2.1)	8 (7.0)	11 (3.3)	0	25 (2.7)	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	14 (4.0)	6 (2.1)	7 (6.1)	24 (7.1)	3 (1.7)	40 (4.3)	4 (3.3)
心拍数増加	3 (1.6)	1 (0.3)	10 (3.4)	0	3 (0.9)	12 (6.7)	25 (2.7)	6 (5.0)
体重減少	1 (0.5)	19 (5.4)	7 (2.4)	14 (12.3)	28 (8.3)	1 (0.6)	50 (5.4)	11 (9.1)
代謝および栄養障害	6 (3.3)	24 (6.8)	14 (4.8)	8 (7.0)	20 (5.9)	5 (2.8)	47 (5.1)	5 (4.1)
食欲減退	1 (0.5)	21 (5.9)	12 (4.1)	8 (7.0)	15 (4.4)	3 (1.7)	38 (4.1)	4 (3.3)
神経系障害	23 (12.6)	201 (56.9)	91 (31.2)	58 (50.9)	204 (60.4)	54 (30.0)	407 (44.0)	88 (72.7)
浮動性めまい	4 (2.2)	75 (21.2)	20 (6.8)	26 (22.8)	87 (25.7)	16 (8.9)	149 (16.1)	35 (28.9)
体位性めまい	1 (0.5)	40 (11.3)	12 (4.1)	12 (10.5)	48 (14.2)	5 (2.8)	77 (8.3)	27 (22.3)

Table 20. 国内短期投与試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%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)	ミルナシプラン (N=121)
頭痛	5 (2.7)	90 (25.5)	28 (9.6)	18 (15.8)	77 (22.8)	15 (8.3)	138 (14.9)	44 (36.4)
感覚鈍麻	1 (0.5)	8 (2.3)	2 (0.7)	3 (2.6)	14 (4.1)	1 (0.6)	20 (2.2)	3 (2.5)
傾眠	13 (7.1)	116 (32.9)	53 (18.2)	28 (24.6)	102 (30.2)	28 (15.6)	211 (22.8)	37 (30.6)
精神障害	10 (5.5)	62 (17.6)	23 (7.9)	18 (15.8)	87 (25.7)	16 (8.9)	144 (15.6)	29 (24.0)
不眠症	5 (2.7)	42 (11.9)	13 (4.5)	11 (9.6)	68 (20.1)	6 (3.3)	98 (10.6)	23 (19.0)
腎および尿路障害	1 (0.5)	26 (7.4)	14 (4.8)	12 (10.5)	46 (13.6)	7 (3.9)	79 (8.5)	28 (23.1)
排尿困難	0	21 (5.9)	8 (2.7)	9 (7.9)	42 (12.4)	2 (1.1)	61 (6.6)	23 (19.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)	18 (5.1)	20 (6.8)	13 (11.4)	33 (9.8)	20 (11.1)	86 (9.3)	18 (14.9)
多汗症	1 (0.5)	7 (2.0)	9 (3.1)	6 (5.3)	17 (5.0)	14 (7.8)	46 (5.0)	7 (5.8)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-18 13:15:23
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

外国試験で認められた主な有害事象について, 可変用量試験, 固定用量試験別にそれぞれ Table 21, Table 22（因果関係を問わない）および Table 23，Table 24（因果関係を否定できない）に示した。すべての有害事象については 7 項付録 Supportive Table 17～Supportive Table 20 に示した。

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。

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。

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。

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 21. 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 2%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)
心臓障害	18 (4.3)	4 (4.1)	18 (5.6)	22 (5.3)	4 (4.2)	13 (5.8)
動悸	12 (2.9)	3 (3.1)	13 (4.0)	16 (3.8)	4 (4.2)	10 (4.5)
耳および迷路障害	12 (2.9)	4 (4.1)	26 (8.1)	30 (7.2)	7 (7.3)	13 (5.8)
耳鳴	9 (2.1)	2 (2.1)	15 (4.7)	17 (4.1)	2 (2.1)	10 (4.5)
眼障害	17 (4.1)	10 (10.3)	36 (11.2)	46 (11.0)	9 (9.4)	18 (8.1)
霧視	3 (0.7)	8 (8.2)	10 (3.1)	18 (4.3)	6 (6.3)	6 (2.7)
視力障害	8 (1.9)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	1 (1.0)	9 (4.0)
胃腸障害	205 (48.9)	73 (75.3)	223 (69.3)	296 (70.6)	68 (70.8)	152 (68.2)
腹部不快感	5 (1.2)	2 (2.1)	8 (2.5)	10 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.3)
腹痛	14 (3.3)	3 (3.1)	16 (5.0)	19 (4.5)	2 (2.1)	14 (6.3)
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)
易刺激性	10 (2.4)	8 (8.2)	9 (2.8)	17 (4.1)	5 (5.2)	4 (1.8)
疼痛	16 (3.8)	1 (1.0)	14 (4.3)	15 (3.6)	0	12 (5.4)
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)
感染	20 (4.8)	0	16 (5.0)	16 (3.8)	0	13 (5.8)
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)
咽頭炎	10 (2.4)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	0	9 (4.0)
鼻炎	7 (1.7)	3 (3.1)	7 (2.2)	10 (2.4)	5 (5.2)	6 (2.7)
副鼻腔炎	16 (3.8)	5 (5.2)	12 (3.7)	17 (4.1)	6 (6.3)	4 (1.8)
上気道感染	20 (4.8)	6 (6.2)	8 (2.5)	14 (3.3)	3 (3.1)	15 (6.7)
傷害，中毒および処置合併症	29 (6.9)	4 (4.1)	18 (5.6)	22 (5.3)	7 (7.3)	14 (6.3)
損傷	10 (2.4)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	0	9 (4.0)
臨床検査	21 (5.0)	7 (7.2)	25 (7.8)	32 (7.6)	5 (5.2)	10 (4.5)
血圧上昇	8 (1.9)	1 (1.0)	8 (2.5)	9 (2.1)	2 (2.1)	4 (1.8)
体重減少	2 (0.5)	3 (3.1)	9 (2.8)	12 (2.9)	1 (1.0)	1 (0.4)
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)
関節痛	17 (4.1)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	4 (4.2)	2 (0.9)
背部痛	42 (10.0)	8 (8.2)	20 (6.2)	28 (6.7)	9 (9.4)	18 (8.1)
筋痙縮	9 (2.1)	3 (3.1)	6 (1.9)	9 (2.1)	4 (4.2)	3 (1.3)
筋肉痛	18 (4.3)	2 (2.1)	7 (2.2)	9 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.2)
頚部痛	5 (1.2)	4 (4.1)	5 (1.6)	9 (2.1)	4 (4.2)	0
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)
味覚異常	6 (1.4)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.3)
頭痛	167 (39.9)	42 (43.3)	117 (36.3)	159 (37.9)	29 (30.2)	88 (39.5)

Table 21. 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 2%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)
筋緊張亢進	3 (0.7)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	1 (1.0)	2 (0.9)
錯感覚	8 (1.9)	5 (5.2)	14 (4.3)	19 (4.5)	3 (3.1)	3 (1.3)
鎮静	6 (1.4)	3 (3.1)	11 (3.4)	14 (3.3)	5 (5.2)	3 (1.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (1.9)	7 (7.2)	3 (0.9)	10 (2.4)	2 (2.1)	3 (1.3)
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)
激越	7 (1.7)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	6 (6.3)	7 (3.1)
無オルガズム症	1 (0.2)	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	2 (2.1)	5 (2.2)
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)
中期不眠症	3 (0.7)	4 (4.1)	10 (3.1)	14 (3.3)	1 (1.0)	3 (1.3)
神経過敏	14 (3.3)	5 (5.2)	36 (11.2)	41 (9.8)	3 (3.1)	16 (7.2)
悪夢	2 (0.5)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	2 (2.1)	2 (0.9)
腎および尿路障害	13 (3.1)	4 (4.1)	29 (9.0)	33 (7.9)	8 (8.3)	10 (4.5)
頻尿	9 (2.1)	1 (1.0)	18 (5.6)	19 (4.5)	4 (4.2)	6 (2.7)
生殖系および乳房障害	32 (7.6)	16 (16.5)	51 (15.8)	67 (16.0)	13 (13.5)	18 (8.1)
月経困難症	20 (4.8)	4 (4.1)	10 (3.1)	14 (3.3)	6 (6.3)	7 (3.1)
射精遅延	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	0	3 (1.3)
男性性機能不全	0	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	1 (1.0)	4 (1.8)
勃起不全	4 (1.0)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	3 (3.1)	2 (0.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	47 (11.2)	16 (16.5)	47 (14.6)	63 (15.0)	15 (15.6)	31 (13.9)
あくび	0	3 (3.1)	15 (4.7)	18 (4.3)	2 (2.1)	10 (4.5)
口腔咽頭痛	13 (3.1)	4 (4.1)	11 (3.4)	15 (3.6)	2 (2.1)	3 (1.3)
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)
寝汗	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	1 (1.0)	1 (0.4)
発疹	10 (2.4)	1 (1.0)	14 (4.3)	15 (3.6)	0	9 (4.0)
血管障害	10 (2.4)	4 (4.1)	32 (9.9)	36 (8.6)	7 (7.3)	19 (8.5)
高血圧	1 (0.2)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	1 (1.0)	1 (0.4)
血管拡張	3 (0.7)	1 (1.0)	10 (3.1)	11 (2.6)	0	7 (3.1)
ほてり	4 (1.0)	3 (3.1)	10 (3.1)	13 (3.1)	5 (5.2)	6 (2.7)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 16:19:59
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 22. 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 2%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)
便秘	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	5 (6.2)
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)
嘔吐	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.0)	5 (6.0)	6 (7.3)	11 (6.7)	4 (4.9)
疲労	1 (1.2)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	2 (2.5)
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)
振戦	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	3 (3.7)
精神障害	6 (7.2)	13 (15.7)	11 (13.4)	24 (14.5)	10 (12.3)
激越	0	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (2.5)
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)
血管障害	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	6 (3.6)	4 (4.9)
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-29 10:11:40

Table 23. 外国短期可変用量試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%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（%）	318 (75.9)	90 (92.8)	294 (91.3)	384 (91.6)	86 (89.6)	196 (87.9)
心臓障害	15 (3.6)	3 (3.1)	18 (5.6)	21 (5.0)	4 (4.2)	11 (4.9)
動悸	9 (2.1)	3 (3.1)	13 (4.0)	16 (3.8)	4 (4.2)	9 (4.0)
耳および迷路障害	8 (1.9)	3 (3.1)	20 (6.2)	23 (5.5)	3 (3.1)	9 (4.0)
耳鳴	7 (1.7)	2 (2.1)	14 (4.3)	16 (3.8)	2 (2.1)	8 (3.6)
眼障害	13 (3.1)	9 (9.3)	33 (10.2)	42 (10.0)	8 (8.3)	15 (6.7)
霧視	3 (0.7)	8 (8.2)	10 (3.1)	18 (4.3)	6 (6.3)	6 (2.7)
視力障害	8 (1.9)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	0	8 (3.6)
胃腸障害	174 (41.5)	67 (69.1)	206 (64.0)	273 (65.2)	67 (69.8)	135 (60.5)
腹痛	11 (2.6)	1 (1.0)	13 (4.0)	14 (3.3)	2 (2.1)	10 (4.5)
便秘	37 (8.8)	16 (16.5)	57 (17.7)	73 (17.4)	14 (14.6)	18 (8.1)
下痢	36 (8.6)	13 (13.4)	36 (11.2)	49 (11.7)	3 (3.1)	33 (14.8)
口内乾燥	45 (10.7)	16 (16.5)	67 (20.8)	83 (19.8)	21 (21.9)	31 (13.9)
消化不良	28 (6.7)	5 (5.2)	21 (6.5)	26 (6.2)	9 (9.4)	35 (15.7)
鼓腸	16 (3.8)	8 (8.2)	18 (5.6)	26 (6.2)	4 (4.2)	15 (6.7)
悪心	64 (15.3)	40 (41.2)	115 (35.7)	155 (37.0)	42 (43.8)	57 (25.6)
嘔吐	6 (1.4)	3 (3.1)	12 (3.7)	15 (3.6)	15 (15.6)	10 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (12.6)	19 (19.6)	61 (18.9)	80 (19.1)	26 (27.1)	39 (17.5)
無力症	17 (4.1)	2 (2.1)	21 (6.5)	23 (5.5)	7 (7.3)	13 (5.8)
疲労	15 (3.6)	7 (7.2)	14 (4.3)	21 (5.0)	8 (8.3)	7 (3.1)
易刺激性	9 (2.1)	8 (8.2)	8 (2.5)	16 (3.8)	3 (3.1)	4 (1.8)
感染症および寄生虫症	15 (3.6)	5 (5.2)	21 (6.5)	26 (6.2)	2 (2.1)	13 (5.8)
インフルエンザ	4 (1.0)	0	11 (3.4)	11 (2.6)	0	6 (2.7)
臨床検査	17 (4.1)	6 (6.2)	24 (7.5)	30 (7.2)	4 (4.2)	9 (4.0)
血圧上昇	6 (1.4)	1 (1.0)	8 (2.5)	9 (2.1)	2 (2.1)	4 (1.8)
体重減少	2 (0.5)	2 (2.1)	8 (2.5)	10 (2.4)	1 (1.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	25 (6.0)	11 (11.3)	41 (12.7)	52 (12.4)	9 (9.4)	19 (8.5)
食欲減退	15 (3.6)	10 (10.3)	36 (11.2)	46 (11.0)	6 (6.3)	18 (8.1)
神経系障害	195 (46.5)	60 (61.9)	192 (59.6)	252 (60.1)	62 (64.6)	113 (50.7)
浮動性めまい	42 (10.0)	27 (27.8)	93 (28.9)	120 (28.6)	31 (32.3)	24 (10.8)
頭痛	132 (31.5)	25 (25.8)	95 (29.5)	120 (28.6)	23 (24.0)	72 (32.3)
錯感覚	6 (1.4)	5 (5.2)	13 (4.0)	18 (4.3)	2 (2.1)	3 (1.3)
鎮静	6 (1.4)	3 (3.1)	11 (3.4)	14 (3.3)	5 (5.2)	3 (1.3)
傾眠	20 (4.8)	16 (16.5)	38 (11.8)	54 (12.9)	17 (17.7)	26 (11.7)
振戦	7 (1.7)	6 (6.2)	29 (9.0)	35 (8.4)	4 (4.2)	21 (9.4)
精神障害	94 (22.4)	45 (46.4)	154 (47.8)	199 (47.5)	41 (42.7)	86 (38.6)
異常な夢	8 (1.9)	11 (11.3)	10 (3.1)	21 (5.0)	5 (5.2)	2 (0.9)
激越	6 (1.4)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	6 (6.3)	6 (2.7)
無オルガズム症	1 (0.2)	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	2 (2.1)	5 (2.2)
不安	20 (4.8)	1 (1.0)	21 (6.5)	22 (5.3)	3 (3.1)	15 (6.7)
不眠症	38 (9.1)	18 (18.6)	70 (21.7)	88 (21.0)	18 (18.8)	36 (16.1)
リビドー減退	8 (1.9)	5 (5.2)	18 (5.6)	23 (5.5)	3 (3.1)	8 (3.6)
中期不眠症	3 (0.7)	4 (4.1)	10 (3.1)	14 (3.3)	1 (1.0)	3 (1.3)
神経過敏	13 (3.1)	4 (4.1)	35 (10.9)	39 (9.3)	3 (3.1)	15 (6.7)
腎および尿路障害	13 (3.1)	4 (4.1)	22 (6.8)	26 (6.2)	7 (7.3)	8 (3.6)
頻尿	9 (2.1)	1 (1.0)	14 (4.3)	15 (3.6)	4 (4.2)	6 (2.7)
生殖系および乳房障害	11 (2.6)	9 (9.3)	39 (12.1)	48 (11.5)	5 (5.2)	11 (4.9)
射精遅延	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	0	3 (1.3)

Table 23. 外国短期可変用量試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%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)
男性性機能不全	0	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	1 (1.0)	4 (1.8)
勃起不全	4 (1.0)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	3 (3.1)	2 (0.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (4.8)	8 (8.2)	22 (6.8)	30 (7.2)	4 (4.2)	20 (9.0)
あくび	0	3 (3.1)	15 (4.7)	18 (4.3)	2 (2.1)	10 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	36 (8.6)	21 (21.6)	68 (21.1)	89 (21.2)	16 (16.7)	41 (18.4)
多汗症	20 (4.8)	13 (13.4)	51 (15.8)	64 (15.3)	12 (12.5)	27 (12.1)
寝汗	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	1 (1.0)	1 (0.4)
発疹	6 (1.4)	0	10 (3.1)	10 (2.4)	0	6 (2.7)
血管障害	8 (1.9)	2 (2.1)	28 (8.7)	30 (7.2)	6 (6.3)	15 (6.7)
血管拡張	2 (0.5)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	0	6 (2.7)
ほてり	4 (1.0)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	4 (4.2)	5 (2.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 16:23:10
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 24. 外国短期固定用量試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%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（%）	33 (39.8)	46 (55.4)	43 (52.4)	89 (53.9)	48 (59.3)
胃腸障害	12 (14.5)	18 (21.7)	24 (29.3)	42 (25.5)	28 (34.6)
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)	18 (22.0)	31 (18.8)	16 (19.8)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.8)	3 (3.6)	5 (6.1)	8 (4.8)	4 (4.9)
疲労	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.7)	5 (3.0)	2 (2.5)
神経系障害	15 (18.1)	19 (22.9)	17 (20.7)	36 (21.8)	25 (30.9)
浮動性めまい	2 (2.4)	7 (8.4)	2 (2.4)	9 (5.5)	0
頭痛	9 (10.8)	8 (9.6)	5 (6.1)	13 (7.9)	7 (8.6)
傾眠	2 (2.4)	6 (7.2)	5 (6.1)	11 (6.7)	8 (9.9)
振戦	2 (2.4)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	3 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.6)	10 (12.0)	12 (14.6)	22 (13.3)	6 (7.4)
多汗症	1 (1.2)	7 (8.4)	10 (12.2)	17 (10.3)	4 (4.9)
血管障害	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	6 (3.6)	4 (4.9)
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-30 17:11:10

2.1.1.2. 長期投与試験

国内試験で認められた主な有害事象について Table 25 に示し，それらを発現時期別に Table 26 に示した。すべての有害事象については 7 項付録 Supportive Table 3，Supportive Table 4 に示した。

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。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 25. 国内長期投与試験で認められた主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：818JA, B2411264

	75～150 mg (N=247)		75～225 mg (N=50)		ベンラファキシン合計 (N=297)	
器官分類 基本語	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
発現例数（%）	243 (98.4)	231 (93.5)	49 (98.0)	41 (82.0)	292 (98.3)	272 (91.6)
心臓障害	69 (27.9)	60 (24.3)	5 (10.0)	5 (10.0)	74 (24.9)	65 (21.9)
動悸	64 (25.9)	55 (22.3)	5 (10.0)	5 (10.0)	69 (23.2)	60 (20.2)
耳および迷路障害	21 (8.5)	16 (6.5)	7 (14.0)	5 (10.0)	28 (9.4)	21 (7.1)
耳鳴	14 (5.7)	11 (4.5)	4 (8.0)	3 (6.0)	18 (6.1)	14 (4.7)
眼障害	49 (19.8)	39 (15.8)	4 (8.0)	1 (2.0)	53 (17.8)	40 (13.5)
調節障害	33 (13.4)	31 (12.6)	0	0	33 (11.1)	31 (10.4)
胃腸障害	189 (76.5)	176 (71.3)	22 (44.0)	17 (34.0)	211 (71.0)	193 (65.0)
腹部不快感	9 (3.6)	8 (3.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	10 (3.4)	9 (3.0)
腹部膨満	11 (4.5)	10 (4.0)	0	0	11 (3.7)	10 (3.4)
腹痛	11 (4.5)	6 (2.4)	0	0	11 (3.7)	6 (2.0)
上腹部痛	21 (8.5)	16 (6.5)	2 (4.0)	2 (4.0)	23 (7.7)	18 (6.1)
便秘	75 (30.4)	68 (27.5)	7 (14.0)	7 (14.0)	82 (27.6)	75 (25.3)
下痢	36 (14.6)	25 (10.1)	2 (4.0)	1 (2.0)	38 (12.8)	26 (8.8)
口内乾燥	81 (32.8)	77 (31.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	82 (27.6)	78 (26.3)
消化不良	6 (2.4)	3 (1.2)	0	0	6 (2.0)	3 (1.0)
痔核	8 (3.2)	6 (2.4)	0	0	8 (2.7)	6 (2.0)
悪心	120 (48.6)	107 (43.3)	7 (14.0)	5 (10.0)	127 (42.8)	112 (37.7)
口内炎	4 (1.6)	4 (1.6)	2 (4.0)	0	6 (2.0)	4 (1.3)
歯痛	11 (4.5)	3 (1.2)	1 (2.0)	0	12 (4.0)	3 (1.0)
嘔吐	54 (21.9)	46 (18.6)	3 (6.0)	2 (4.0)	57 (19.2)	48 (16.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (18.6)	38 (15.4)	17 (34.0)	12 (24.0)	63 (21.2)	50 (16.8)
胸痛	4 (1.6)	4 (1.6)	2 (4.0)	1 (2.0)	6 (2.0)	5 (1.7)
異常感	6 (2.4)	6 (2.4)	6 (12.0)	5 (10.0)	12 (4.0)	11 (3.7)
易刺激性	13 (5.3)	11 (4.5)	2 (4.0)	0	15 (5.1)	11 (3.7)
倦怠感	13 (5.3)	11 (4.5)	2 (4.0)	1 (2.0)	15 (5.1)	12 (4.0)
発熱	8 (3.2)	3 (1.2)	1 (2.0)	0	9 (3.0)	3 (1.0)
肝胆道系障害	5 (2.0)	5 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	8 (2.7)	7 (2.4)
肝機能異常	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (6.0)	2 (4.0)	6 (2.0)	5 (1.7)
免疫系障害	6 (2.4)	2 (0.8)	3 (6.0)	0	9 (3.0)	2 (0.7)
季節性アレルギー	6 (2.4)	2 (0.8)	3 (6.0)	0	9 (3.0)	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	169 (68.4)	61 (24.7)	26 (52.0)	0	195 (65.7)	61 (20.5)
インフルエンザ	7 (2.8)	1 (0.4)	1 (2.0)	0	8 (2.7)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	163 (66.0)	59 (23.9)	20 (40.0)	0	183 (61.6)	59 (19.9)
臨床検査	104 (42.1)	92 (37.2)	19 (38.0)	14 (28.0)	123 (41.4)	106 (35.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (11.3)	25 (10.1)	2 (4.0)	2 (4.0)	30 (10.1)	27 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (6.5)	13 (5.3)	2 (4.0)	2 (4.0)	18 (6.1)	15 (5.1)
血中コレステロール増加	14 (5.7)	10 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	16 (5.4)	11 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22 (8.9)	17 (6.9)	0	0	22 (7.4)	17 (5.7)
血圧上昇	7 (2.8)	5 (2.0)	7 (14.0)	7 (14.0)	14 (4.7)	12 (4.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	16 (6.5)	14 (5.7)	2 (4.0)	2 (4.0)	18 (6.1)	16 (5.4)
尿中ブドウ糖陽性	9 (3.6)	7 (2.8)	0	0	9 (3.0)	7 (2.4)

Table 25. 国内長期投与試験で認められた主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：818JA, B2411264

	75～150 mg (N=247)		75～225 mg (N=50)		ベンラファキシン合計 (N=297)	
器官分類 基本語	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
体重減少	15 (6.1)	13 (5.3)	3 (6.0)	1 (2.0)	18 (6.1)	14 (4.7)
体重増加	17 (6.9)	17 (6.9)	5 (10.0)	5 (10.0)	22 (7.4)	22 (7.4)
白血球数増加	10 (4.0)	10 (4.0)	0	0	10 (3.4)	10 (3.4)
尿中蛋白陽性	12 (4.9)	11 (4.5)	1 (2.0)	0	13 (4.4)	11 (3.7)
代謝および栄養障害	27 (10.9)	18 (7.3)	5 (10.0)	4 (8.0)	32 (10.8)	22 (7.4)
糖尿病	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (6.0)	1 (2.0)	6 (2.0)	3 (1.0)
食欲減退	20 (8.1)	14 (5.7)	0	0	20 (6.7)	14 (4.7)
筋骨格系および結合組織障害	56 (22.7)	38 (15.4)	9 (18.0)	1 (2.0)	65 (21.9)	39 (13.1)
背部痛	25 (10.1)	17 (6.9)	1 (2.0)	0	26 (8.8)	17 (5.7)
筋肉痛	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (6.0)	0	6 (2.0)	3 (1.0)
四肢痛	5 (2.0)	4 (1.6)	2 (4.0)	0	7 (2.4)	4 (1.3)
筋骨格硬直	15 (6.1)	11 (4.5)	2 (4.0)	1 (2.0)	17 (5.7)	12 (4.0)
神経系障害	193 (78.1)	182 (73.7)	31 (62.0)	25 (50.0)	224 (75.4)	207 (69.7)
浮動性めまい	101 (40.9)	94 (38.1)	11 (22.0)	8 (16.0)	112 (37.7)	102 (34.3)
体位性めまい	57 (23.1)	51 (20.6)	0	0	57 (19.2)	51 (17.2)
味覚異常	6 (2.4)	3 (1.2)	0	0	6 (2.0)	3 (1.0)
頭痛	96 (38.9)	81 (32.8)	13 (26.0)	11 (22.0)	109 (36.7)	92 (31.0)
感覚鈍麻	12 (4.9)	12 (4.9)	5 (10.0)	2 (4.0)	17 (5.7)	14 (4.7)
傾眠	119 (48.2)	110 (44.5)	9 (18.0)	7 (14.0)	128 (43.1)	117 (39.4)
振戦	7 (2.8)	7 (2.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	8 (2.7)	8 (2.7)
精神障害	121 (49.0)	104 (42.1)	12 (24.0)	8 (16.0)	133 (44.8)	112 (37.7)
不眠症	101 (40.9)	83 (33.6)	6 (12.0)	4 (8.0)	107 (36.0)	87 (29.3)
中期不眠症	5 (2.0)	5 (2.0)	1 (2.0)	0	6 (2.0)	5 (1.7)
身体表現性障害	9 (3.6)	7 (2.8)	0	0	9 (3.0)	7 (2.4)
腎および尿路障害	30 (12.1)	23 (9.3)	1 (2.0)	1 (2.0)	31 (10.4)	24 (8.1)
排尿困難	21 (8.5)	17 (6.9)	0	0	21 (7.1)	17 (5.7)
頻尿	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0	6 (2.0)	6 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	49 (19.8)	24 (9.7)	5 (10.0)	2 (4.0)	54 (18.2)	26 (8.8)
上気道の炎症	14 (5.7)	4 (1.6)	0	0	14 (4.7)	4 (1.3)
口腔咽頭痛	9 (3.6)	6 (2.4)	0	0	9 (3.0)	6 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	47 (19.0)	34 (13.8)	14 (28.0)	8 (16.0)	61 (20.5)	42 (14.1)
湿疹	7 (2.8)	4 (1.6)	0	0	7 (2.4)	4 (1.3)
多汗症	14 (5.7)	12 (4.9)	2 (4.0)	2 (4.0)	16 (5.4)	14 (4.7)
寝汗	9 (3.6)	7 (2.8)	0	0	9 (3.0)	7 (2.4)
そう痒症	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (10.0)	4 (8.0)	7 (2.4)	5 (1.7)
発疹	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (2.0)	1 (2.0)	6 (2.0)	5 (1.7)
血管障害	9 (3.6)	6 (2.4)	6 (12.0)	2 (4.0)	15 (5.1)	8 (2.7)
高血圧	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (12.0)	2 (4.0)	9 (3.0)	5 (1.7)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-18 13:25:26

Table 26. 国内長期投与試験の 2%以上に認められた有害事象の発現時期（因果関係を問わない）：818JA, B2411264

器官分類 基本語	合計 (N=297)	～90 日 (N=297)	91～180 日 (N=270)	181～270 日 (N=243)	271～360 日 (N=216)	361 日～ (N=163)
全有害事象	292 (98.3)	277 (93.3)	197 (72.4)	153 (63.0)	132 (61.1)	65 (39.9)
心臓障害	74 (24.9)	41 (13.8)	15 (5.5)	10 (4.1)	8 (3.7)	2 (1.2)
動悸	69 (23.2)	37 (12.5)	14 (5.1)	9 (3.7)	8 (3.7)	1 (0.6)
耳および迷路障害	28 (9.4)	3 (1.0)	10 (3.7)	7 (2.9)	5 (2.3)	5 (3.1)
耳鳴	18 (6.1)	2 (0.7)	5 (1.8)	3 (1.2)	3 (1.4)	5 (3.1)
眼障害	53 (17.8)	28 (9.4)	15 (5.5)	7 (2.9)	4 (1.9)	3 (1.8)
調節障害	33 (11.1)	22 (7.4)	6 (2.2)	3 (1.2)	0	2 (1.2)
胃腸障害	211 (71.0)	160 (53.9)	65 (23.9)	56 (23.0)	34 (15.7)	15 (9.2)
腹部不快感	10 (3.4)	6 (2.0)	4 (1.5)	0	0	0
腹部膨満	11 (3.7)	4 (1.3)	2 (0.7)	5 (2.1)	0	0
腹痛	11 (3.7)	3 (1.0)	6 (2.2)	2 (0.8)	0	0
上腹部痛	23 (7.7)	11 (3.7)	3 (1.1)	6 (2.5)	2 (0.9)	1 (0.6)
便秘	82 (27.6)	57 (19.2)	13 (4.8)	6 (2.5)	6 (2.8)	0
下痢	38 (12.8)	14 (4.7)	10 (3.7)	10 (4.1)	3 (1.4)	1 (0.6)
口内乾燥	82 (27.6)	57 (19.2)	12 (4.4)	5 (2.1)	6 (2.8)	2 (1.2)
消化不良	6 (2.0)	5 (1.7)	0	1 (0.4)	0	0
痔核	8 (2.7)	3 (1.0)	0	2 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.6)
悪心	127 (42.8)	74 (24.9)	19 (7.0)	16 (6.6)	10 (4.6)	8 (4.9)
口内炎	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.6)
歯痛	12 (4.0)	4 (1.3)	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.6)
嘔吐	57 (19.2)	29 (9.8)	12 (4.4)	10 (4.1)	3 (1.4)	3 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (21.2)	25 (8.4)	14 (5.1)	14 (5.8)	8 (3.7)	10 (6.1)
胸痛	6 (2.0)	3 (1.0)	0	3 (1.2)	0	0
異常感	12 (4.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.9)	3 (1.8)
易刺激性	15 (5.1)	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.6)	2 (0.9)	3 (1.8)
倦怠感	15 (5.1)	5 (1.7)	3 (1.1)	4 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.2)
発熱	9 (3.0)	3 (1.0)	4 (1.5)	0	2 (0.9)	0
肝胆道系障害	8 (2.7)	5 (1.7)	3 (1.1)	0	0	0
肝機能異常	6 (2.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0
免疫系障害	9 (3.0)	4 (1.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
季節性アレルギー	9 (3.0)	4 (1.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	195 (65.7)	91 (30.6)	52 (19.1)	38 (15.6)	25 (11.6)	5 (3.1)
インフルエンザ	8 (2.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.6)
鼻咽頭炎	183 (61.6)	84 (28.3)	44 (16.2)	33 (13.6)	20 (9.3)	2 (1.2)
臨床検査	123 (41.4)	65 (21.9)	40 (14.7)	33 (13.6)	21 (9.7)	15 (9.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (10.1)	10 (3.4)	8 (2.9)	6 (2.5)	5 (2.3)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (6.1)	2 (0.7)	6 (2.2)	6 (2.5)	4 (1.9)	0
血中コレステロール増加	16 (5.4)	9 (3.0)	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22 (7.4)	12 (4.0)	7 (2.6)	2 (0.8)	1 (0.5)	0
血圧上昇	14 (4.7)	6 (2.0)	5 (1.8)	3 (1.2)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (6.1)	5 (1.7)	5 (1.8)	4 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.8)
尿中ブドウ糖陽性	9 (3.0)	5 (1.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.6)
体重減少	18 (6.1)	11 (3.7)	4 (1.5)	3 (1.2)	0	0
体重増加	22 (7.4)	10 (3.4)	6 (2.2)	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (0.6)
白血球数増加	10 (3.4)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	4 (1.9)	3 (1.8)
尿中蛋白陽性	13 (4.4)	3 (1.0)	0	6 (2.5)	2 (0.9)	2 (1.2)

Table 26. 国内長期投与試験の 2%以上に認められた有害事象の発現時期（因果関係を問わない）：818JA, B2411264

器官分類 基本語	合計 (N=297)	～90 日 (N=297)	91～180 日 (N=270)	181～270 日 (N=243)	271～360 日 (N=216)	361 日～ (N=163)
代謝および栄養障害	32 (10.8)	15 (5.1)	4 (1.5)	7 (2.9)	6 (2.8)	1 (0.6)
糖尿病	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0
食欲減退	20 (6.7)	10 (3.4)	2 (0.7)	6 (2.5)	2 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	65 (21.9)	29 (9.8)	19 (7.0)	19 (7.8)	17 (7.9)	1 (0.6)
背部痛	26 (8.8)	7 (2.4)	8 (2.9)	7 (2.9)	4 (1.9)	0
筋肉痛	6 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
四肢痛	7 (2.4)	2 (0.7)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
筋骨格硬直	17 (5.7)	7 (2.4)	3 (1.1)	3 (1.2)	4 (1.9)	0
神経系障害	224 (75.4)	159 (53.5)	67 (24.6)	38 (15.6)	37 (17.1)	24 (14.7)
浮動性めまい	112 (37.7)	45 (15.2)	19 (7.0)	17 (7.0)	14 (6.5)	17 (10.4)
体位性めまい	57 (19.2)	28 (9.4)	13 (4.8)	6 (2.5)	5 (2.3)	5 (3.1)
味覚異常	6 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
頭痛	109 (36.7)	64 (21.5)	20 (7.4)	9 (3.7)	11 (5.1)	5 (3.1)
感覚鈍麻	17 (5.7)	4 (1.3)	4 (1.5)	1 (0.4)	4 (1.9)	4 (2.5)
傾眠	128 (43.1)	97 (32.7)	19 (7.0)	6 (2.5)	5 (2.3)	1 (0.6)
振戦	8 (2.7)	6 (2.0)	0	0	2 (0.9)	0
精神障害	133 (44.8)	84 (28.3)	29 (10.7)	18 (7.4)	15 (6.9)	9 (5.5)
不眠症	107 (36.0)	68 (22.9)	13 (4.8)	8 (3.3)	13 (6.0)	5 (3.1)
中期不眠症	6 (2.0)	3 (1.0)	3 (1.1)	0	0	0
身体表現性障害	9 (3.0)	5 (1.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	31 (10.4)	14 (4.7)	11 (4.0)	4 (1.6)	3 (1.4)	1 (0.6)
排尿困難	21 (7.1)	10 (3.4)	6 (2.2)	3 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.6)
頻尿	6 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	54 (18.2)	14 (4.7)	11 (4.0)	18 (7.4)	16 (7.4)	0
上気道の炎症	14 (4.7)	4 (1.3)	5 (1.8)	2 (0.8)	3 (1.4)	0
口腔咽頭痛	9 (3.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	61 (20.5)	29 (9.8)	16 (5.9)	13 (5.3)	13 (6.0)	1 (0.6)
湿疹	7 (2.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	4 (1.9)	0
多汗症	16 (5.4)	9 (3.0)	2 (0.7)	3 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.6)
寝汗	9 (3.0)	4 (1.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
そう痒症	7 (2.4)	4 (1.3)	2 (0.7)	0	1 (0.5)	0
発疹	6 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	0
血管障害	15 (5.1)	9 (3.0)	2 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.9)	0
高血圧	9 (3.0)	7 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-24 14:57:51

外国試験で認められた主な有害事象について Table 27 に示し，それらを発現時期別に Table 28 に示した。すべての有害事象については 7 項付録 Supportive Table 21, Supportive Table 22 に示した。

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。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 27.　外国長期投与試験で認められた主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：365EU, 369US, 370US

	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
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)	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)	157 (97.5)	159 (63.3)	114 (95.0)	430 (80.8)
心臓障害	9 (5.6)	9 (3.6)	9 (7.5)	27 (5.1)	8 (5.0)	5 (2.0)	6 (5.0)	19 (3.6)
動悸	9 (5.6)	2 (0.8)	6 (5.0)	17 (3.2)	8 (5.0)	2 (0.8)	3 (2.5)	13 (2.4)
耳および迷路障害	15 (9.3)	13 (5.2)	7 (5.8)	35 (6.6)	9 (5.6)	11 (4.4)	1 (0.8)	21 (3.9)
耳痛	5 (3.1)	1 (0.4)	5 (4.2)	11 (2.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
眼障害	15 (9.3)	9 (3.6)	15 (12.5)	39 (7.3)	12 (7.5)	6 (2.4)	12 (10.0)	30 (5.6)
霧視	6 (3.7)	3 (1.2)	8 (6.7)	17 (3.2)	5 (3.1)	3 (1.2)	7 (5.8)	15 (2.8)
胃腸障害	132 (82.0)	107 (42.6)	93 (77.5)	332 (62.4)	119 (73.9)	101 (40.2)	86 (71.7)	306 (57.5)
腹部不快感	7 (4.3)	2 (0.8)	6 (5.0)	15 (2.8)	3 (1.9)	2 (0.8)	4 (3.3)	9 (1.7)
腹痛	3 (1.9)	5 (2.0)	8 (6.7)	16 (3.0)	0	2 (0.8)	4 (3.3)	6 (1.1)
上腹部痛	8 (5.0)	20 (8.0)	6 (5.0)	34 (6.4)	5 (3.1)	16 (6.4)	3 (2.5)	24 (4.5)
便秘	41 (25.5)	20 (8.0)	21 (17.5)	82 (15.4)	35 (21.7)	19 (7.6)	20 (16.7)	74 (13.9)
下痢	31 (19.3)	14 (5.6)	22 (18.3)	67 (12.6)	23 (14.3)	8 (3.2)	14 (11.7)	45 (8.5)
口内乾燥	49 (30.4)	29 (11.6)	29 (24.2)	107 (20.1)	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)	16 (9.9)	3 (1.2)	7 (5.8)	26 (4.9)
鼓腸	14 (8.7)	1 (0.4)	10 (8.3)	25 (4.7)	13 (8.1)	0	10 (8.3)	23 (4.3)
悪心	64 (39.8)	58 (23.1)	59 (49.2)	181 (34.0)	59 (36.6)	54 (21.5)	58 (48.3)	171 (32.1)
歯痛	11 (6.8)	3 (1.2)	4 (3.3)	18 (3.4)	0	0	0	0
嘔吐	12 (7.5)	13 (5.2)	8 (6.7)	33 (6.2)	2 (1.2)	11 (4.4)	6 (5.0)	19 (3.6)
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)	46 (28.6)	12 (4.8)	37 (30.8)	95 (17.9)
無力症	8 (5.0)	5 (2.0)	5 (4.2)	18 (3.4)	5 (3.1)	3 (1.2)	5 (4.2)	13 (2.4)
疲労	29 (18.0)	4 (1.6)	20 (16.7)	53 (10.0)	24 (14.9)	3 (1.2)	19 (15.8)	46 (8.6)
易刺激性	14 (8.7)	3 (1.2)	8 (6.7)	25 (4.7)	11 (6.8)	3 (1.2)	6 (5.0)	20 (3.8)
疼痛	12 (7.5)	0	10 (8.3)	22 (4.1)	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
発熱	8 (5.0)	3 (1.2)	2 (1.7)	13 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
感染症および寄生虫症	86 (53.4)	64 (25.5)	62 (51.7)	212 (39.8)	6 (3.7)	7 (2.8)	8 (6.7)	21 (3.9)
気管支炎	6 (3.7)	10 (4.0)	4 (3.3)	20 (3.8)	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	8 (5.0)	0	3 (2.5)	11 (2.1)	0	0	0	0
インフルエンザ	18 (11.2)	16 (6.4)	21 (17.5)	55 (10.3)	0	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (0.8)

Table 27.　外国長期投与試験で認められた主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：365EU, 369US, 370US

	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
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)**	**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)**
鼻咽頭炎	25 (15.5)	5 (2.0)	21 (17.5)	51 (9.6)	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
副鼻腔炎	14 (8.7)	7 (2.8)	9 (7.5)	30 (5.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
上気道感染	25 (15.5)	12 (4.8)	18 (15.0)	55 (10.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
傷害，中毒および処置合併症	23 (14.3)	19 (7.6)	19 (15.8)	61 (11.5)	3 (1.9)	4 (1.6)	3 (2.5)	10 (1.9)
損傷	11 (6.8)	0	6 (5.0)	17 (3.2)	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
臨床検査	15 (9.3)	23 (9.2)	27 (22.5)	65 (12.2)	15 (9.3)	17 (6.8)	26 (21.7)	58 (10.9)
血圧上昇	8 (5.0)	3 (1.2)	10 (8.3)	21 (3.9)	8 (5.0)	3 (1.2)	10 (8.3)	21 (3.9)
体重増加	4 (2.5)	7 (2.8)	11 (9.2)	22 (4.1)	4 (2.5)	6 (2.4)	11 (9.2)	21 (3.9)
代謝および栄養障害	29 (18.0)	9 (3.6)	17 (14.2)	55 (10.3)	27 (16.8)	8 (3.2)	15 (12.5)	50 (9.4)
食欲減退	26 (16.1)	7 (2.8)	12 (10.0)	45 (8.5)	25 (15.5)	7 (2.8)	12 (10.0)	44 (8.3)
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)	16 (9.9)	2 (0.8)	8 (6.7)	26 (4.9)
関節痛	10 (6.2)	3 (1.2)	6 (5.0)	19 (3.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
背部痛	16 (9.9)	10 (4.0)	20 (16.7)	46 (8.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
筋肉痛	20 (12.4)	1 (0.4)	7 (5.8)	28 (5.3)	7 (4.3)	1 (0.4)	2 (1.7)	10 (1.9)
頚部痛	6 (3.7)	3 (1.2)	4 (3.3)	13 (2.4)	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
四肢痛	5 (3.1)	4 (1.6)	3 (2.5)	12 (2.3)	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
神経系障害	124 (77.0)	86 (34.3)	98 (81.7)	308 (57.9)	114 (70.8)	74 (29.5)	90 (75.0)	278 (52.3)
注意力障害	4 (2.5)	1 (0.4)	9 (7.5)	14 (2.6)	3 (1.9)	1 (0.4)	7 (5.8)	11 (2.1)
浮動性めまい	59 (36.6)	23 (9.2)	44 (36.7)	126 (23.7)	56 (34.8)	18 (7.2)	41 (34.2)	115 (21.6)
頭痛	83 (51.6)	48 (19.1)	70 (58.3)	201 (37.8)	69 (42.9)	36 (14.3)	45 (37.5)	150 (28.2)
記憶障害	2 (1.2)	2 (0.8)	11 (9.2)	15 (2.8)	2 (1.2)	1 (0.4)	11 (9.2)	14 (2.6)
片頭痛	5 (3.1)	5 (2.0)	4 (3.3)	14 (2.6)	2 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.8)	6 (1.1)
錯感覚	8 (5.0)	1 (0.4)	2 (1.7)	11 (2.1)	8 (5.0)	1 (0.4)	2 (1.7)	11 (2.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	10 (6.2)	1 (0.4)	5 (4.2)	16 (3.0)	5 (3.1)	0	1 (0.8)	6 (1.1)
傾眠	15 (9.3)	22 (8.8)	24 (20.0)	61 (11.5)	15 (9.3)	22 (8.8)	23 (19.2)	60 (11.3)
振戦	13 (8.1)	11 (4.4)	12 (10.0)	36 (6.8)	12 (7.5)	10 (4.0)	12 (10.0)	34 (6.4)
精神障害	86 (53.4)	56 (22.3)	70 (58.3)	212 (39.8)	82 (50.9)	38 (15.1)	64 (53.3)	184 (34.6)
異常な夢	19 (11.8)	2 (0.8)	6 (5.0)	27 (5.1)	18 (11.2)	2 (0.8)	5 (4.2)	25 (4.7)
激越	5 (3.1)	6 (2.4)	8 (6.7)	19 (3.6)	4 (2.5)	6 (2.4)	8 (6.7)	18 (3.4)
無オルガズム症	8 (5.0)	0	8 (6.7)	16 (3.0)	8 (5.0)	0	8 (6.7)	16 (3.0)

Table 27.　外国長期投与試験で認められた主な有害事象（ベンラファキシン ER 合計で発現割合 2%以上）：365EU, 369US, 370US

	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
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)	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)
不安	20 (12.4)	15 (6.0)	9 (7.5)	44 (8.3)	15 (9.3)	9 (3.6)	5 (4.2)	29 (5.5)
うつ病	4 (2.5)	3 (1.2)	7 (5.8)	14 (2.6)	4 (2.5)	1 (0.4)	3 (2.5)	8 (1.5)
不眠症	42 (26.1)	11 (4.4)	36 (30.0)	89 (16.7)	36 (22.4)	7 (2.8)	32 (26.7)	75 (14.1)
リビドー減退	9 (5.6)	2 (0.8)	4 (3.3)	15 (2.8)	9 (5.6)	2 (0.8)	4 (3.3)	15 (2.8)
神経過敏	6 (3.7)	5 (2.0)	8 (6.7)	19 (3.6)	6 (3.7)	5 (2.0)	8 (6.7)	19 (3.6)
落ち着きのなさ	7 (4.3)	1 (0.4)	4 (3.3)	12 (2.3)	6 (3.7)	1 (0.4)	3 (2.5)	10 (1.9)
生殖系および乳房障害	27 (16.8)	10 (4.0)	31 (25.8)	68 (12.8)	17 (10.6)	3 (1.2)	18 (15.0)	38 (7.1)
月経困難症	11 (6.8)	2 (0.8)	12 (10.0)	25 (4.7)	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
勃起不全	6 (3.7)	1 (0.4)	7 (5.8)	14 (2.6)	6 (3.7)	1 (0.4)	7 (5.8)	14 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	54 (33.5)	22 (8.8)	26 (21.7)	102 (19.2)	11 (6.8)	2 (0.8)	10 (8.3)	23 (4.3)
咳嗽	13 (8.1)	5 (2.0)	5 (4.2)	23 (4.3)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
鼻閉	8 (5.0)	0	5 (4.2)	13 (2.4)	1 (0.6)	0	3 (2.5)	4 (0.8)
副鼻腔うっ血	12 (7.5)	0	3 (2.5)	15 (2.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	13 (8.1)	6 (2.4)	7 (5.8)	26 (4.9)	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	51 (31.7)	41 (16.3)	37 (30.8)	129 (24.2)	41 (25.5)	31 (12.4)	31 (25.8)	103 (19.4)
多汗症	30 (18.6)	20 (8.0)	16 (13.3)	66 (12.4)	27 (16.8)	20 (8.0)	15 (12.5)	62 (11.7)
寝汗	11 (6.8)	3 (1.2)	5 (4.2)	19 (3.6)	11 (6.8)	2 (0.8)	5 (4.2)	18 (3.4)
発疹	8 (5.0)	5 (2.0)	5 (4.2)	18 (3.4)	4 (2.5)	3 (1.2)	2 (1.7)	9 (1.7)
血管障害	21 (13.0)	14 (5.6)	15 (12.5)	50 (9.4)	20 (12.4)	9 (3.6)	15 (12.5)	44 (8.3)
高血圧	7 (4.3)	3 (1.2)	6 (5.0)	16 (3.0)	6 (3.7)	3 (1.2)	6 (5.0)	15 (2.8)
ほてり	9 (5.6)	1 (0.4)	9 (7.5)	19 (3.6)	9 (5.6)	1 (0.4)	9 (7.5)	19 (3.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-29 10:37:44

Table 28. 外国長期投与試験の 2%以上に認められた有害事象の発現時期（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US

器官分類 基本語	合計 (N=532)	～90日 (N=532)	91～180日 (N=437)	181～270日 (N=341)	271～360日 (N=189)	361日～ (N=138)
全有害事象	467 (87.8)	434 (81.6)	241 (55.1)	172 (50.4)	69 (36.5)	56 (40.6)
心臓障害	27 (5.1)	17 (3.2)	3 (0.7)	4 (1.2)	1 (0.5)	2 (1.4)
動悸	17 (3.2)	14 (2.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	35 (6.6)	18 (3.4)	7 (1.6)	6 (1.8)	3 (1.6)	2 (1.4)
耳痛	11 (2.1)	7 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.7)
眼障害	39 (7.3)	26 (4.9)	6 (1.4)	4 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.7)
霧視	17 (3.2)	12 (2.3)	3 (0.7)	2 (0.6)	0	0
胃腸障害	332 (62.4)	295 (55.5)	55 (12.6)	43 (12.6)	20 (10.6)	14 (10.1)
腹部不快感	15 (2.8)	10 (1.9)	3 (0.7)	2 (0.6)	0	0
腹痛	16 (3.0)	7 (1.3)	5 (1.1)	2 (0.6)	2 (1.1)	0
上腹部痛	34 (6.4)	24 (4.5)	4 (0.9)	2 (0.6)	3 (1.6)	1 (0.7)
便秘	82 (15.4)	72 (13.5)	8 (1.8)	2 (0.6)	0	0
下痢	67 (12.6)	41 (7.7)	6 (1.4)	11 (3.2)	3 (1.6)	6 (4.3)
口内乾燥	107 (20.1)	98 (18.4)	3 (0.7)	4 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.7)
消化不良	37 (7.0)	31 (5.8)	2 (0.5)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
鼓腸	25 (4.7)	18 (3.4)	4 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.7)
悪心	181 (34.0)	144 (27.1)	8 (1.8)	13 (3.8)	8 (4.2)	8 (5.8)
歯痛	18 (3.4)	11 (2.1)	6 (1.4)	1 (0.3)	0	0
嘔吐	33 (6.2)	17 (3.2)	7 (1.6)	5 (1.5)	1 (0.5)	3 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	132 (24.8)	81 (15.2)	27 (6.2)	33 (9.7)	4 (2.1)	8 (5.8)
無力症	18 (3.4)	10 (1.9)	2 (0.5)	4 (1.2)	0	2 (1.4)
疲労	53 (10.0)	34 (6.4)	7 (1.6)	7 (2.1)	1 (0.5)	4 (2.9)
易刺激性	25 (4.7)	13 (2.4)	4 (0.9)	5 (1.5)	0	3 (2.2)
疼痛	22 (4.1)	10 (1.9)	4 (0.9)	7 (2.1)	1 (0.5)	0
発熱	13 (2.4)	6 (1.1)	2 (0.5)	5 (1.5)	0	0
感染症および寄生虫症	212 (39.8)	137 (25.8)	83 (19.0)	38 (11.1)	22 (11.6)	8 (5.8)
気管支炎	20 (3.8)	9 (1.7)	6 (1.4)	5 (1.5)	0	0
ウイルス性胃腸炎	11 (2.1)	5 (0.9)	4 (0.9)	2 (0.6)	0	0
インフルエンザ	55 (10.3)	24 (4.5)	16 (3.7)	6 (1.8)	6 (3.2)	3 (2.2)
鼻咽頭炎	51 (9.6)	34 (6.4)	12 (2.7)	3 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.7)
副鼻腔炎	30 (5.6)	9 (1.7)	15 (3.4)	4 (1.2)	2 (1.1)	0
上気道感染	55 (10.3)	26 (4.9)	19 (4.3)	3 (0.9)	7 (3.7)	0
傷害，中毒および処置合併症	61 (11.5)	29 (5.5)	16 (3.7)	11 (3.2)	5 (2.6)	2 (1.4)
損傷	17 (3.2)	9 (1.7)	3 (0.7)	5 (1.5)	0	0
臨床検査	65 (12.2)	32 (6.0)	12 (2.7)	15 (4.4)	4 (2.1)	4 (2.9)
血圧上昇	21 (3.9)	13 (2.4)	3 (0.7)	4 (1.2)	1 (0.5)	0
体重増加	22 (4.1)	8 (1.5)	7 (1.6)	6 (1.8)	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	55 (10.3)	43 (8.1)	9 (2.1)	4 (1.2)	1 (0.5)	0
食欲減退	45 (8.5)	38 (7.1)	4 (0.9)	3 (0.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	121 (22.7)	64 (12.0)	46 (10.5)	31 (9.1)	9 (4.8)	2 (1.4)
関節痛	19 (3.6)	6 (1.1)	6 (1.4)	5 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.7)
背部痛	46 (8.6)	23 (4.3)	12 (2.7)	9 (2.6)	2 (1.1)	0
筋肉痛	28 (5.3)	15 (2.8)	9 (2.1)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
頚部痛	13 (2.4)	6 (1.1)	6 (1.4)	0	1 (0.5)	0
四肢痛	12 (2.3)	6 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
神経系障害	308 (57.9)	253 (47.6)	75 (17.2)	57 (16.7)	18 (9.5)	21 (15.2)
注意力障害	14 (2.6)	6 (1.1)	5 (1.1)	2 (0.6)	0	1 (0.7)
浮動性めまい	126 (23.7)	55 (10.3)	26 (5.9)	27 (7.9)	8 (4.2)	10 (7.2)

Table 28. 外国長期投与試験の 2%以上に認められた有害事象の発現時期（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US

器官分類 基本語	合計 (N=532)	～90日 (N=532)	91～180日 (N=437)	181～270日 (N=341)	271～360日 (N=189)	361日～ (N=138)
頭痛	201 (37.8)	166 (31.2)	17 (3.9)	10 (2.9)	3 (1.6)	5 (3.6)
記憶障害	15 (2.8)	8 (1.5)	2 (0.5)	4 (1.2)	1 (0.5)	0
片頭痛	14 (2.6)	7 (1.3)	5 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0
錯感覚	11 (2.1)	5 (0.9)	1 (0.2)	4 (1.2)	1 (0.5)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	16 (3.0)	6 (1.1)	5 (1.1)	4 (1.2)	0	1 (0.7)
傾眠	61 (11.5)	50 (9.4)	6 (1.4)	5 (1.5)	0	0
振戦	36 (6.8)	26 (4.9)	5 (1.1)	2 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)
精神障害	212 (39.8)	160 (30.1)	41 (9.4)	29 (8.5)	9 (4.8)	14 (10.1)
異常な夢	27 (5.1)	19 (3.6)	6 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	0
激越	19 (3.6)	13 (2.4)	4 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.7)
無オルガズム症	16 (3.0)	15 (2.8)	1 (0.2)	0	0	0
不安	44 (8.3)	31 (5.8)	5 (1.1)	6 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.7)
うつ病	14 (2.6)	6 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.9)
不眠症	89 (16.7)	71 (13.3)	8 (1.8)	4 (1.2)	4 (2.1)	2 (1.4)
リビドー減退	15 (2.8)	11 (2.1)	4 (0.9)	0	0	0
神経過敏	19 (3.6)	15 (2.8)	3 (0.7)	0	0	1 (0.7)
落ち着きのなさ	12 (2.3)	8 (1.5)	2 (0.5)	2 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	68 (12.8)	54 (10.2)	9 (2.1)	6 (1.8)	5 (2.6)	1 (0.7)
月経困難症	25 (4.7)	20 (3.8)	2 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.5)	0
勃起不全	14 (2.6)	12 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	102 (19.2)	56 (10.5)	26 (5.9)	19 (5.6)	4 (2.1)	5 (3.6)
咳嗽	23 (4.3)	10 (1.9)	8 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.5)	0
鼻閉	13 (2.4)	10 (1.9)	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
副鼻腔うっ血	15 (2.8)	7 (1.3)	1 (0.2)	7 (2.1)	0	0
口腔咽頭痛	26 (4.9)	16 (3.0)	4 (0.9)	4 (1.2)	0	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	129 (24.2)	90 (16.9)	32 (7.3)	16 (4.7)	4 (2.1)	1 (0.7)
多汗症	66 (12.4)	50 (9.4)	9 (2.1)	5 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.7)
寝汗	19 (3.6)	16 (3.0)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	0
発疹	18 (3.4)	4 (0.8)	8 (1.8)	3 (0.9)	3 (1.6)	0
血管障害	50 (9.4)	29 (5.5)	8 (1.8)	10 (2.9)	3 (1.6)	2 (1.4)
高血圧	16 (3.0)	6 (1.1)	3 (0.7)	4 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.7)
ほてり	19 (3.6)	15 (2.8)	0	3 (0.9)	0	1 (0.7)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-24 15:35:32

2.1.2. 死亡

国内外臨床試験における死亡の一覧を Table 29（国内試験）および Table 30（外国試験）に示した。

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 項に示した。

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 $HAM\text{-}D_{17}$ 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 5 mg 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。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である」と判断した。

B2411263 試験の残り 1 例は 75～225 mg 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 37.5 mg 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 75 mg/日より開始し，150 mg/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 100/80 mmHg 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 12,500 U 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 25,000 U に増量し，オフロキサシン 300 mg 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 ヵ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見られたが，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。血管造影で大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。

Table 29. 死亡例にみられた有害事象一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264

試験番号	投与群	症例番号	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	重篤度	重篤度(分類)	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰	治験
818-JA	75～150 mg	3102-008	41/男	150 mg	紅斑	軽度	重篤でない		28	44	関連なし	有	消失・回復	継続
				150 mg	嘔吐	軽度	重篤でない		57	1	関連不明	無	消失・回復	継続
				150 mg	胃炎	軽度	重篤でない		71	15	関連ないともいえない	有	軽快/追跡不能	継続
				150 mg	自殺既遂	-	重篤	死亡	97		関連なし	無	追跡不能	中止
B2411263	プラセボ	10401009	43/男	プラセボ	大うつ病	軽度	重篤ではない		15	11	関連なし	無	不変	継続
				プラセボ	悪心	中等度	重篤ではない		15	11	関連あり	無	不変	継続
				プラセボ	不眠症	軽度	重篤ではない		15	11	関連なし	有	不変	継続
				プラセボ	関節損傷	軽度	重篤ではない		16	10	関連なし	無	不変	継続
				プラセボ	交通事故	軽度	重篤ではない		16	1	関連あり	無	消失・回復	継続
				プラセボ	自殺既遂	重度	重篤	死亡	25		関連あり	無	死亡	中止
	75～225 mg	10481009	49/男	37.5 mg	自殺既遂	重度	重篤	死亡	7		関連あり	無	死亡	中止

発現時期=有害事象発現日–初回投与開始日+1; 持続期間=転帰確認日–発現日+1
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-24 15:17:58（219-JA 試験は総括報告書より）

Table 30. 死亡例一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
365-EU	75～150 mg	36514002	白人	61/女	150 mg	低血圧	軽度	107	86	関連なし	薬物治療	死亡
					150 mg	心停止	重度	185	8	関連なし	中止	死亡
					150 mg	肺塞栓症	重度	185	8	関連なし	中止	死亡
		36524009	白人	72/女	150 mg	急性肺水腫	重度	207	1	関連なし	なし	死亡
367-EU	75 mg	36713102	白人	62/女	75 mg	低酸素症	重度	21	7	関連なし	中止，その他（入院含む）	死亡

発現時期=有害事象発現日–初回投与開始日+1; 持続期間=転帰確認日–発現日+1
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM実行日:2014-10-24 13:58:19

2.1.3. その他の重篤な有害事象

国内外臨床試験における重篤な有害事象（死亡含む）の一覧を Table 31（国内試験）および Table 32（外国試験）に示した。

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，ミルナシプランが投与された 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。

Table 31. 重篤な有害事象一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264

試験番号	投与群	患者番号	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰	治験
219-JA（評価）	18.75-225 mg	1-10	35/男	服用中止13日後	薬疹	高度	53	89	関連なし	有	消失	
220-JA（評価）	18.75 mg	022組04番	61/女	18.75mg	倦怠感	高度	4	22	関連不明	有	消失・回復	
		046組03番	28/女	18.75mg	妊娠時曝露	−	25	16	関連なし	有	消失・回復	
	75 mg	018組06番	50/女	75mg	血中カリウム減少	−	26	84	たぶん関連あり	無	消失・回復	中止
		019組04番	64/男	75mg	心房細動	−	22	4	たぶん関連あり	無	消失・回復	中止
		033組03番	58/女	37.5mg（漸減薬）	自殺企図	高度	3	4	関連なし	有	消失・回復	中止
		034組02番	60/女	37.5mg	自殺企図	高度	2	2	関連なし	無	消失・回復	中止
	150 mg	009組01番	37/男	150mg	自殺企図	軽度	23	7	関連ないともいえない	無	消失・回復	
		017組05番	39/男	75mg	ミオクローヌス	軽度	1	1	関連ないともいえない	無	消失・回復	中止
				75mg	意識消失	軽度	1	1	関連ないともいえない	無	消失・回復	中止
816-JA（評価）	18.75 mg	007組07番	61/女	中止・終了後	肺の悪性新生物	高度	106	2	関連なし	無	不変	
		018組02番	51/女	18.75mg	うつ病	高度	9	182	関連なし	有	消失・回復	中止
		022組01番	49/女	中止・終了後	うつ病	中等度	15	34	関連なし	無	消失・回復	
		037組07番	23/男	18.75mg	アルコール中毒	中等度	74	2	関連ないともいえない	無	消失・回復	継続
		040組08番	50/女	18.75mg	好中球減少症	中等度	57	87	関連あり	無	消失・回復	継続
		048組02番	26/女	18.75mg	椎間板突出	中等度	69	7	関連なし	有	消失・回復	中止
		074組06番	22/女	18.75mg	故意の自傷行為	中等度	65	9	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
				中止・終了後	うつ病	中等度	72	119	関連ないともいえない	有	消失・回復	
		077組06番	29/女	18.75mg	転倒	高度	57	107	関連なし	有	軽快	中止
		096組02番	23/女	中止・終了後	自殺企図	高度	105	2	関連なし	有	消失・回復	
	75-150 mg	002組02番	47/男	150mg	一酸化炭素ヘモグロビン血症	軽度	57	1	関連なし	有	消失・回復	継続
		016組08番	27/女	150mg	栄養障害	中等度	57	9	関連不明	有	消失・回復	継続
		017組05番	38/女	37.5mg	うつ病	高度	1	35	関連不明	有	消失・回復	継続
		027組01番	30/男	75mg	躁病	中等度	10	188	たぶん関連あり	有	軽快	中止
		032組07番	47/男	150mg	不安	軽度	15	35	関連なし	無	消失・回復	継続
				150mg	不眠症	高度	15	35	関連なし	無	消失・回復	継続
		036組09番	64/男	150mg	不安	軽度	16	7	関連ないともいえない	無	追跡不能	継続
		037組03番	27/女	150mg	薬疹	中等度	79	3	関連ないともいえない	有	消失・回復	継続
				150mg	薬物相互作用	中等度	79	3	関連ないともいえない	無	消失・回復	継続

Table 31. 重篤な有害事象一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264

試験番号	投与群	患者番号	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰	治験
		047組03番	22/女	75mg	企図的過量投与	中等度	13	2	関連なし	有	消失・回復	中止
		047組08番	21/女	中止・終了後	企図的過量投与	中等度	40	2	関連なし	有	消失・回復	
		072組07番	28/男	150mg	痙攣	高度	29	1	関連ないともいえない	有	消失・回復	継続
		096組10番	33/男	75mg	自殺企図	中等度	10	2	関連なし	無	消失・回復	継続
	ミルナシプラン	057組07番	47/男	中止・終了後	前立腺炎	中等度	37	36	関連なし	有	消失・回復	
		077組08番	33/女	100mg	うつ病	中等度	35		関連ないともいえない	有	追跡不能	中止
817-JA	75-150 mg	0079-001	65/女	75mg	プリンツメタル狭心症	高度	2	1	関連不明	有	消失・回復	中止
（評価）		0079-009	86/女	投与開始前	急性膵炎	中等度	–31	18		有	消失・回復	
				37.5mg	低カリウム血症	中等度	3	18	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
				37.5mg	低クロール血症	中等度	3	27	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
				37.5mg	低ナトリウム血症	中等度	3	23	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
				37.5mg	低蛋白血症	中等度	3	62	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
		0157-001	81/男	75mg	譫妄	軽度	33	2	関連なし	無	追跡不能	中止
				75mg	肺炎	中等度	34	1	関連なし	有	追跡不能	中止
		0157-003	73/女	中止・終了後	全身健康状態低下	中等度	8	53	関連ないともいえない	有	消失・回復	
		0165-003	75/女	37.5mg	自殺企図	高度	5	2	関連ないともいえない	無	消失・回復	中止
		0167-002	66/男	75mg	激越	中等度	8	168	関連なし	有	消失・回復	中止
		5900-001	82/女	37.5mg	便秘	中等度	5	212	多分関連あり	有	軽快	中止
B2411263	プラセボ	10211009	46/女	プラセボ	貧血	重度	16	20	関連なし	有	消失・回復	継続
（評価）		10401009[a]	43/男	プラセボ	自殺既遂	重度	25		関連あり	無	死亡	中止
	75 mg	10611014	51/男	プラセボ(漸減薬)	メニエール病	重度	65	51	関連なし	有	不変	継続
	75-225 mg	10481009[a]	49/男	37.5mg	自殺既遂	重度	7		関連あり	無	死亡	中止
818-JA	75-150 mg	0168-004	37/女	150mg	自殺企図	高度	177	175	関連なし	有	軽快	中止
（評価）		0169-013	48/男	150mg	脊柱管狭窄症	中等度	63	103	関連なし	有	不変	中止
		0169-016	57/女	中止・終了後	結腸癌	高度	160	134	関連不明	有	不変	
		2461-001	56/男	75mg	社会逃避行動	高度	321	38	関連ないともいえない	無	消失・回復	中止
				75mg	糖尿病	高度	323	8	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
		2816-009	52/男	75mg	躁病	高度	13	25	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
		2821-015	36/男	150mg	脊髄ヘルニア	高度	163	56	関連なし	有	消失・回復	中止
		3080-001	60/男	75mg	糖尿病	高度	40	11	関連なし	有	消失・回復	継続
		3087-002	24/男	150mg	故意の自傷行為	軽度	123	5	関連ないともいえない	無	消失・回復	継続

Table 31. 重篤な有害事象一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264

試験番号	投与群	患者番号	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰	治験
		3087-007	38/男	150mg	自殺企図	高度	161	9	関連ないともいえない	有	消失・回復	中止
		3102-008[a]	41/男	150mg	自殺既遂	–	97		関連なし	無	追跡不能	中止
		3110-007	27/男	150mg	自然気胸	高度	312	42	関連ないともいえない	有	消失・回復	継続
		3112-003	23/女	75mg	故意の自傷行為	中等度	74	12	関連ないともいえない	有	消失・回復	継続
		3441-004	40/女	75mg	好中球減少症	中等度	190	15	たぶん関連あり	無	消失・回復	中止
		5029-003	49/男	中止・終了後	インフルエンザ	高度	381	9	関連なし	有	消失・回復	
				中止・終了後	喘息	高度	382	8	関連なし	有	消失・回復	
		5903-005	28/男	150mg	胃腸炎	中等度	29	4	関連なし	有	消失・回復	継続
		8724-018	36/女	150mg	腸炎	高度	42	4	関連なし	有	消失・回復	継続
		9227-004	43/男	75mg	半月板損傷	高度	138	263	関連なし	有	軽快	継続
B2411264	75-225 mg	10471001	27/男	225mg	犯罪	重度	56	37	関連あり	無		中止
（評価）		10481003	34/男	37.5mg （漸減薬）	発熱	軽度	335	2	関連なし	無	消失・回復	継続

発現時期=有害事象発現日–初回投与開始日+1; 持続期間=転帰確認日–発現日+1
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-24 15:48:14（219-JA 試験は総括報告書より）
a. 死亡例（Table 29 参照）

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
208-US（参考）	プラセボ	20815019	白人	50/女	-	ブドウ糖増加，コレステロール増加	-			-	-	-
		20818009	白人	55/女	最終投与後	潰瘍	中等度	14	8	関連なし	中止	消失
	75～150 mg	20811005	白人	37/女	75 mg	そう痒症	中等度	11	26	関連あるかもしれない	薬物治療	消失
					75 mg	蕁麻疹	中等度	11	76	関連あるかもしれない	中止，薬物治療	消失
					75 mg	全身性皮疹	中等度	22	5	関連あるかもしれない	一時中断	消失
		20816023	白人	45/女	150 mg	乳房腫瘤	軽度	31	41	関連なし	その他（入院含む）	消失
		20818015	黒人	38/女	150 mg	痔核	中等度	66	9	関連なし	中止	継続
					150 mg	卵巣嚢胞	中等度	66	9	関連なし	中止	継続
		20821004	白人	22/男	75 mg	体重減少	中等度	7	13	多分関連あり	中止	消失
					75 mg	食欲減退	重度	9	11	多分関連あり	中止	消失
					75 mg	下痢	重度	10	9	関連あるかもしれない	中止，薬物治療	消失
					最終投与後	血中カリウム減少	中等度	14	8	関連あるかもしれない	中止	消失
					最終投与後	蛋白尿	中等度	14	8	関連あるかもしれない	中止	消失
		20822005	白人	41/男	75 mg	痛風	中等度	11	4	関連なし	薬物治療	消失
	IR製剤	20812005	白人	39/女	150 mg	蕁麻疹	軽度	33	7	関連あるかもしれない	中止，薬物治療	消失
		20813032	白人	27/女	75 mg	子宮頚部スミア異常	中等度	43	37	関連なし	その他（入院含む）	継続
		20818002	白人	46/男	150 mg	腎結石症	重度	81	3	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		20818008	白人	43/女	75 mg	悪心	重度	1	3	関連あり	中止	消失
					75 mg	振戦	重度	1	4	関連あり	中止	消失
		20820002	白人	69/女	75 mg	気胸	重度	10	15	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
					75 mg	肋骨骨折	重度	10	15	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		20820014	その他	39/女	75 mg	全身性そう痒症	中等度	8	17	関連あるかもしれない	中止	消失
		20821033	白人	48/男	-	ブドウ糖値上昇	-			-	-	-
		20822011	白人	66/男	投与開始前	低ナトリウム血症	中等度	-4	13	関連あるかもしれない	その他（入院含む）	消失
					-	治験後の心膜炎	-			-	-	-

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
209-US	プラセボ	20902005	白人	45/女	プラセボ	発疹	中等度	29	20	関連あるかもしれない	中止，薬物治療	継続
（参考）		20904006	白人	39/女	プラセボ	胆石症	中等度	54	8	関連なし	その他（入院含む）	継続
		20906005	白人	54/女	プラセボ	糖尿病	軽度	39	28	関連なし	薬物治療	継続
		20906019	白人	77/男	プラセボ	胃食道逆流性疾患	重度	16	1	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		20908005	白人	40/女	プラセボ	失神	中等度	29	1	関連あるかもしれない	なし	消失
		20909005	白人	56/女	プラセボ	背部痛	重度	5	2	関連なし	薬物治療	消失
					プラセボ	頚部痛	重度	29	6	関連なし	薬物治療	消失
		20910019	白人	52/女	プラセボ	血圧上昇	中等度	16	24	多分関連あり	なし	消失
		20911009	白人	48/女	プラセボ	胸痛	中等度	23	1	関連なし	なし	消失
		20911018	白人	34/女	プラセボ	胸部不快感	軽度	5	15	関連あるかもしれない	なし	消失
		20911023	白人	37/女	-	自殺念慮	-			-	-	-
		20912014	白人	36/女	プラセボ	自殺念慮	重度	12	2	関連なし	中止	継続
	75～225 mg	20901014	白人	40/女	225 mg	子宮平滑筋腫	中等度	54	17	関連なし	その他（入院含む）	継続
		20903006	白人	51/男	最終投与後	高血圧	重度	45		関連あるかもしれない	その他（入院含む）	継続
					-	治験後のアレルギー反応	-			-	-	-
		20905021	白人	36/男	225 mg	女性化乳房	中等度	34	40	多分関連あり	なし	継続
					-	血圧上昇	-			-	-	-
		20907004	白人	66/男	75 mg	排尿躊躇	軽度	13	29	関連あるかもしれない	なし	消失
		20908017	白人	49/男	75 mg	血圧上昇	軽度	14	34	関連あるかもしれない	中止	消失
		20910002	白人	45/女	150 mg	高血圧	中等度	29	6	多分関連あり	中止	継続
360-CA	プラセボ	36001012	白人	48/女	プラセボ	失神	重度	21	1	関連なし	なし	消失
（参考）		36006003	白人	41/女	プラセボ	リンパ節症	軽度	47	51	関連あるかもしれない	その他（入院含む）	継続
		36014005	白人	47/男	プラセボ	損傷	軽度	57	1	関連なし	なし	消失
		36014006	白人	41/女	プラセボ	損傷	軽度	63	1	関連あるかもしれない	なし	消失
					プラセボ	激越	重度	68	1	関連なし	なし	消失
		36015007	白人	52/男	プラセボ	自殺念慮	重度	32	2	関連なし	中止	継続
		36015021	白人	19/女	プラセボ	性的虐待	重度	82	1	関連なし	なし	消失
		36020003	白人	24/女	プラセボ	卵巣嚢胞	中等度	4	1	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
		36020025	白人	50/女	プラセボ	頭痛	中等度	56	3	関連なし	薬物治療	消失
	75～225 mg	36006001	白人	26/女	最終投与後	離脱症候群	中等度	89	12	多分関連あり	薬物治療	消失
		36012006	白人	51/女	225 mg	自殺念慮	重度	56	12	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36015023	白人	27/女	75 mg	感染	中等度	17	36	関連なし	薬物治療	消失
		36018012	白人	39/女	-	乳房腫瘤	-			-	-	-
		36020004	白人	34/女	75 mg	過量投与	軽度	58	1	関連なし	その他（入院含む）	消失
		36020017	白人	27/男	150 mg	気胸	中等度	33	5	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36022059	白人	42/男	75 mg	損傷	中等度	83	11	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	継続
		36024009	白人	64/男	75 mg	失神	重度	5	1	関連あるかもしれない	中止，その他（入院含む）	消失
		36026001	白人	29/女	75 mg	偶発的過量投与	中等度	16	2	関連なし	中止，薬物治療，その他（入院含む）	消失
	フルオキセチン	36006007	白人	43/男	40 mg	躁病	中等度	37	25	多分関連あり	中止	消失
		36022021	白人	56/男	20 mg	腎結石症	重度	47	2	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36022025	白人	65/男	40 mg	胸痛	軽度	16	7	関連なし	なし	消失
		36022038	白人	18/女	60 mg	過量投与	軽度	79	3	関連なし	なし	消失
		36024010	白人	40/女	最終投与後	自殺企図	中等度	68	1	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36026039	白人	46/女	40 mg	クローン病	重度	41	7	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36027006	白人	43/男	40 mg	損傷	重度	41	6	関連なし	その他（入院含む）	消失
367-EU（参考）	プラセボ	36711006	白人	34/女	プラセボ	意識消失	軽度	55	2	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36719012	白人	38/女	-	治験後のうつ病による入院／自殺企図	-			-	-	-
		36720005	白人	44/女	プラセボ	不安	中等度	8	1	関連あるかもしれない	中止	継続

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
		36731006	白人	34/女	プラセボ	不安	中等度	56	6	関連あるかもしれない	その他（入院含む）	継続
	75 mg	36713102[a]	白人	62/女	75 mg	自殺企図	重度	21	1	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36713301	白人	56/女	75 mg	上腕骨骨折	重度	29	31	関連なし	薬物治療	継続
		36716025	白人	35/女	75 mg	挫傷	中等度	18	1	関連なし	中止	消失
		36719016	白人	77/女	75 mg	浮動性めまい	重度	2	42	関連あり	なし	消失
					75 mg	平衡障害	中等度	22	22	関連あり	中止	消失
					75 mg	転倒	中等度	26	1	関連あり	中止	消失
	150 mg	36716009	白人	29/男	150 mg	尿閉	中等度	37	7	多分関連あり	なし	消失
					150 mg	尿閉	重度	44	3	多分関連あり	中止	継続
		36719004	白人	36/女	-	うつ病の悪化	-			-	-	-
		36719014	白人	42/男	150 mg	うつ病	重度	41	17	多分関連あり	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36719018	白人	31/女	最終投与後	激越	重度	34	1	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36723009	白人	50/女	150 mg	抑うつ症状	中等度	51	5	関連あるかもしれない	中止	継続
		36727006	白人	46/女	150 mg	開口障害	重度	9	17	多分関連あり	中止	継続
					150 mg	口内乾燥	重度	9	26	関連あり	中止	消失
	パロキセチン	36701004	白人	64/男	最終投与後	企図的過量投与	重度	43	1	関連なし	中止	消失
		36703004	白人	37/男	最終投与後	企図的過量投与	中等度	38	1	関連なし	中止	消失
		36709001	白人	69/女	投与開始前	不安	中等度	–6	34	関連あるかもしれない	その他（入院含む）	継続
		36709008	白人	73/女	20 mg	うつ病	重度	6	2	多分関連あり	中止，その他（入院含む）	継続
		36716012	白人	58/男	-	不安／自殺願望	-			-	-	-
		36716027	白人	58/男	20 mg	錯乱状態	重度	8	3	多分関連あり	中止	継続
		36719009	白人	54/女	20 mg	錯乱状態	軽度	23	2	関連あるかもしれない	その他（入院含む）	継続
		36729014	白人	40/女	最終投与後	自殺企図	中等度	68	1	多分関連あり	なし	消失

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
365-EU（参考）	75～150 mg	36501006	白人	36/女	150 mg	頭部損傷	軽度	114	1	関連なし	なし	消失
					150 mg	頭痛	中等度	120	4	関連なし	その他（入院含む）	消失
		36505111	白人	43/男	75 mg	躁病	中等度	34	21	関連あるかもしれない	中止，薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36505301	白人	56/女	投与開始前	頭痛	中等度	-58	258	関連なし	なし	消失
					150 mg	胃潰瘍	中等度	76	133	関連あるかもしれない	薬物治療	継続
					150 mg	頭痛	重度	201	8	関連あるかもしれない	中止，薬物治療	継続
		36505302	白人	49/女	75 mg	頚部損傷	中等度	272	76	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36505410	白人	67/女	-	入院（社会的入院）	-			-	-	-
		36505412	白人	57/女	150 mg	うつ病	重度	17	47	多分関連あり	中止，その他（入院含む）	消失
		36508010	白人	60/女	75 mg	腰椎骨折	重度	77	19	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36511001	白人	39/女	-	左足半月板の小手術	中等度			関連なし	-	-
		36512005	白人	53/男	75 mg	背部痛	重度	77	8	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36514002[a]	白人	61/女	150 mg	心停止	重度	185	8	関連なし	中止	死亡
					150 mg	肺塞栓症	重度	185	8	関連なし	中止	死亡
		36515001	白人	52/女	6000 mg	自殺企図	重度	115	1	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36515007	白人	70/女	150 mg	錯乱状態	重度	31	5	関連あるかもしれない	中止	消失
		36516003	白人	45/女	-	機能性子宮出血	重度			関連なし	-	-
		36516005	白人	67/女	75 mg	結節性紅斑	重度	69	11	関連あるかもしれない	中止	継続
		36519002	白人	26/女	最終投与後	自殺企図	重度	325	1	多分関連あり	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36521006	白人	36/男	75 mg	第7脳神経麻痺	中等度	43	1	関連あるかもしれない	中止，その他（入院含む）	継続
		36522007	白人	69/女	150 mg	発疹	重度	31	3	関連あるかもしれない	中止	継続
		36524002	白人	30/女	150 mg	蕁麻疹	重度	115	8	関連あるかもしれない	一時中断	消失
					150 mg	妊娠	-	256		関連なし	中止	継続

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
		36524009[a]	白人	72/女	150 mg	急性肺水腫	重度	207	1	関連なし	なし	死亡
		36526002	白人	60/女	150 mg	不安	重度	144	2	関連なし	その他（入院含む）	消失
		36526003	白人	52/女	-	入院（社会的入院）	-			-	-	-
		36528001	白人	24/女	75 mg	傾眠	重度	15	3	関連あるかもしれない	中止	継続
					75 mg	転倒	重度	16	1	関連あるかもしれない	中止	消失
		36528002	白人	41/男	75 mg	骨新生物	中等度	1	227	関連なし	その他（入院含む）	継続
					75 mg	骨痛	中等度	1	227	関連なし	なし	継続
		36528004	白人	44/男	最終投与後	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重度	371		多分関連あり	薬物治療	継続
					最終投与後	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重度	371		多分関連あり	薬物治療	継続
		36529001	白人	82/女	150 mg	頭部損傷	中等度	149	1	関連なし	なし	消失
		36529005	白人	36/男	150 mg	一酸化炭素中毒	中等度	227	2	関連なし	その他（入院含む）	消失
		36530004	白人	49/女	75 mg	乳房の良性新生物	中等度	326	41	関連なし	なし	継続
		36531009	白人	44/女	75 mg	第2度熱傷	重度	55	312	関連なし	薬物治療	継続
		36532001	黒人	27/女	2850 mg	自殺企図	中等度	244	1	関連なし	中止，薬物治療	消失
		36532009	白人	52/女	150 mg	閉塞隅角緑内障	軽度	250	17	関連あるかもしれない	中止，薬物治療	継続
		36533008	白人	49/男	75 mg	腹痛	重度	155	196	関連なし	一時中断，薬物治療，その他（入院含む）	継続
		36534002	白人	54/男	150 mg	体重減少	重度	56	65	関連なし	なし	消失
					150 mg	激越	重度	104	18	関連あるかもしれない	減量，薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36535002	白人	28/女	75 mg	妊娠	重度	121	41	関連なし	中止	消失
		36537001	白人	61/女	75 mg	聴神経腫	重度	164	107	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36537003	白人	74/女	150 mg	心房粗動	中等度	347		関連あるかもしれない	薬物治療，その他（入院含む）	継続
		36537006	白人	25/女	最終投与後	頭痛	重度	386	2	関連あるかもしれない	薬物治療	消失

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
		36537007	白人	23/女	150 mg	四肢損傷	中等度	100	24	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
369-US（参考）	75～375 mg	36901005	白人	47/女	-	血圧上昇	-			-	-	-
		36901011	白人	24/女	75 mg	体重増加	中等度	17	132	関連あるかもしれない	中止	継続
		36901015	白人	70/男	300 mg	寛骨臼骨折	中等度	352	1	関連なし	中止，薬物治療	消失
					-	血清GOT増加	-			-	-	-
		36901019	白人	38/女	300 mg	損傷	軽度	163	1	関連なし	なし	消失
		36902002	白人	54/女	最終投与後	意識消失	軽度	179	1	関連あるかもしれない	中止，その他（入院含む）	消失
		36902006	黒人	24/女	150 mg	期外収縮	重度	36	21	関連あるかもしれない	中止	消失
		36902008	白人	26/女	225 mg	裂孔ヘルニア	中等度	83	10	関連なし	中止，薬物治療	継続
		36903004	白人	30/女	225 mg	胃潰瘍	軽度	196	44	関連なし	薬物治療	消失
		36903010	白人	41/女	225 mg	機械性蕁麻疹	中等度	90	14	関連あるかもしれない	中止	消失
					225 mg	斑状丘疹状皮疹	中等度	90	6	関連あるかもしれない	中止	消失
		36903016	白人	28/女	75 mg	失神	軽度	399	1	関連あるかもしれない	なし	消失
		36903018	白人	29/女	-	ブドウ糖増加	-			-	-	-
		36904004	白人	52/男	375 mg	口内炎	中等度	97	274	関連あるかもしれない	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36904006	黒人	41/男	最終投与後	幻聴	中等度	168	6	多分関連あり	なし	消失
		36904015	白人	34/女	375 mg	自殺企図	重度	195	1	関連あるかもしれない	中止，薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36905003	白人	63/女	300 mg	複視	軽度	96	25	多分関連あり	減量	消失
		36905004	白人	45/男	最終投与後	うっ血性心不全	軽度	79	8	関連なし	中止	消失
					最終投与後	心筋梗塞	重度	79	1	関連あるかもしれない	中止	消失
		36905006	白人	39/女	375 mg	妊娠	中等度	90	35	関連なし	中止	消失
		36905008	白人	52/女	-	ライム病	-			-	-	-
					-	脛骨の腱炎	-			-	-	-
		36906002	白人	51/女	150 mg	心電図異常	中等度	29	28	関連あるかもしれない	中止	消失
		36906005	白人	42/女	75 mg	乳房腫瘤	軽度	369	2	関連なし	その他（入院含む）	継続
		36906007	白人	46/男	75 mg	損傷	中等度	17	1	関連なし	なし	消失
					75 mg	前立腺炎	中等度	46	317	関連なし	薬物治療	継続

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
		36906008	白人	43/女	375 mg	発疹	軽度	142	21	関連あるかもしれない	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36906010	白人	44/男	375 mg	損傷	中等度	215	1	関連なし	なし	消失
		36907003	白人	34/女	300 mg	体重増加	中等度	56	93	関連あるかもしれない	中止	継続
		36907004	白人	32/男	300 mg	異常行動	重度	196	3	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36907006	白人	43/男	300 mg	高血圧	中等度	184	37	関連あるかもしれない	減量	継続
		36907009	白人	44/男	75 mg	高血圧	中等度	14	15	関連あるかもしれない	中止	継続
		36907011	白人	36/女	225 mg	胸膜障害	中等度	155	16	関連なし	薬物治療	消失
		36907013	白人	22/女	最終投与後	うつ病	重度	297	2	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		36908003	白人	44/男	150 mg	胸痛	重度	176	1	関連あるかもしれない	なし	消失
		36908004	白人	27/女	150 mg	心電図変化	中等度	28	43	関連あるかもしれない	減量，その他（入院含む）	消失
		36908007	白人	31/女	-	扁平上皮乳頭腫	-			-	-	-
		36908010	白人	44/女	150 mg	筋肉痛	中等度	91	13	関連なし	薬物治療	消失
		36908014	白人	38/男	-	血清GOT増加	-			-	-	-
		36908016	白人	27/女	300 mg	光線過敏性反応	重度	178	8	関連なし	薬物治療	消失
					300 mg	全身性浮腫	重度	178	8	関連なし	薬物治療	消失
		36908017	白人	29/女	300 mg	胸痛	重度	137	2	関連あるかもしれない	その他（入院含む）	消失
		36909002	白人	35/女	225 mg	血圧上昇	中等度	61	15	関連あり	中止，減量	継続
		36909005	白人	42/女	300 mg	損傷	重度	46	17	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		36909010	白人	37/女	375 mg	蕁麻疹	重度	202	21	関連なし	薬物治療	消失
		36909011	白人	46/女	375 mg	そう痒症	重度	207	14	関連あるかもしれない	なし	消失
		36909013	白人	37/女	150 mg	記憶障害	重度	206	47	関連あるかもしれない	中止	継続
		36909015	白人	36/女	375 mg	食欲減退	重度	154	226	関連あるかもしれない	なし	継続
					-	体重減少	-			-	-	-

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
370-US（参考）	ベンラファキシン	37004001	白人	20/女	最終投与後	幻覚	重度	40		関連あるかもしれない	なし	継続
		37008169	白人	56/男	最終投与後	うつ病	重度	40	19	関連あるかもしれない	その他（入院含む）	消失
		37008175	ヒスパニック	41/女	最終投与後	躁病	重度	35		多分関連あり	中止，その他（入院含む）	継続
		37010028	白人	35/女	225 mg	虫垂炎	重度	41	2	関連なし	薬物治療	消失
		37011007	白人	59/女	225 mg	軽躁	軽度	32	22	多分関連あり	中止	継続
		37012038	白人	34/男	最終投与後	自殺念慮	中等度	44	2	関連なし	その他（入院含む）	消失
	V→P	37004044	白人	48/男	プラセボ	現実感消失	重度	89	1	多分関連あり	なし	消失
					プラセボ	妄想	中等度	89	1	多分関連あり	なし	消失
					最終投与後	浮動性めまい	中等度	91	1	関連あり	中止，薬物治療	消失
		37005018	白人	41/女	最終投与後	腫瘍切除	-	175		-	-	-
		37008170	白人	58/男	プラセボ	躁病	中等度	91	8	多分関連あり	中止	消失
		37011020	白人	54/女	最終投与後	自殺念慮	中等度	69	1	多分関連あり	中止	消失
	V→V	37002040	白人	42/女	最終投与後	うつ病	重度	79	5	関連あるかもしれない	中止，薬物治療，その他（入院含む）	消失
		37003032	黒人	21/男	最終投与後	自殺企図	重度	74	1	関連なし	中止，薬物治療，その他（入院含む）	消失
		37004042	白人	48/女	37.5 mg	錯感覚	軽度	3	8	関連あるかもしれない	なし	消失
					75 mg	錯感覚	中等度	127	55	関連あるかもしれない	なし	消失
					75 mg	錯感覚	中等度	182	24	多分関連あり	中止，その他（入院含む）	消失
					最終投与後	錯感覚	軽度	206		多分関連あり	なし	継続
		37005041	白人	42/女	225 mg	自殺念慮	中等度	196	1	関連あるかもしれない	中止	消失
		37006018	白人	46/女	225 mg	関節痛	中等度	138	119	関連なし	薬物治療	継続
		37008120	白人	55/女	225 mg	肺炎	中等度	109	24	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
					225 mg	肺炎	重度	132	10	関連なし	薬物治療	消失
					225 mg	肺炎	重度	152	15	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失
		37011024	白人	38/女	225 mg	血小板減少症	重度	240	2	多分関連あり	なし	継続

Table 32. 重篤な有害事象一覧（外国試験）：208US, 209US, 211US, 360CA, 367EU, 365EU, 369US, 370US

試験番号	投与群	患者番号	人種	年齢/性別	発現時投与量	有害事象	重症度	発現時期(日)	持続期間(日)	因果関係	処置	転帰
		37012005	白人	45/女	225 mg	自殺念慮	中等度	63	3	関連なし	中止，その他（入院含む）	消失
		37012027	白人	48/男	225 mg	感染	重度	163	5	関連なし	薬物治療，その他（入院含む）	消失

発現時期=有害事象発現日–初回投与開始日+1; 持続期間=転帰確認日–発現日+1
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM実行日:2014-10-27 15:10:07
a. 死亡例（Table 30参照）
V→P：急性期にベンラファキシン，プラセボ対照二重盲検期にプラセボが投与された
V→V：急性期，プラセボ対照二重盲検期のいずれもベンラファキシンが投与された

2.1.4. その他の重要な有害事象

本項では中止に至った有害事象，その他の特記すべき有害事象を示した。

2.1.4.1. 中止に至った有害事象

2.1.4.1.1. 短期投与試験

短期投与試験で中止に至った有害事象について，Table 33（国内試験）および Table 34，Table 35（外国試験）に示した。

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，当該 10 例に認められた有害事象について CTD 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。

Table 33. 国内短期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)	ミルナシプラン (N=121)
中止に至った有害事象発現例（%）	3 (1.6)	22 (6.2)	23 (7.9)	15 (13.2)	42 (12.4)	10 (5.6)	90 (9.7)	13 (10.7)
心臓障害	0	3 (0.8)	5 (1.7)	0	5 (1.5)	1 (0.6)	11 (1.2)	5 (4.1)
心房細動	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
動悸	0	2 (0.6)	2 (0.7)	0	4 (1.2)	1 (0.6)	7 (0.8)	4 (3.3)
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
心不快感	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
調節障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
霧視	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
胃腸障害	0	8 (2.3)	8 (2.7)	6 (5.3)	15 (4.4)	3 (1.7)	32 (3.5)	7 (5.8)
腹部不快感	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.8)
腹部膨満	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	1 (0.8)
便秘	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
下痢	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
口内乾燥	0	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.6)	0	6 (0.6)	1 (0.8)
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
悪心	0	6 (1.7)	5 (1.7)	4 (3.5)	9 (2.7)	2 (1.1)	20 (2.2)	4 (3.3)
口腔内不快感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
嘔吐	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	4 (1.2)	0	5 (0.5)	5 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.4)	2 (1.8)	5 (1.5)	1 (0.6)	12 (1.3)	2 (1.7)
無力症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.8)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
熱感	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
易刺激性	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
倦怠感	2 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.4)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	7 (0.8)	1 (0.8)
異物感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0

Table 33. 国内短期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)	ミルナシプラン (N=121)
肝胆道系障害	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
肝機能異常	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
転倒	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上腕骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
骨盤骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	5 (0.5)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
リンパ球数減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
白血球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Table 33. 国内短期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)	ミルナシプラン (N=121)
代謝および栄養障害	0	4 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	6 (0.6)	1 (0.8)
高血糖	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
食欲減退	0	3 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (0.8)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
関節痛	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
背部痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
椎間板突出	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
神経系障害	0	8 (2.3)	4 (1.4)	7 (6.1)	10 (3.0)	0	21 (2.3)	5 (4.1)
自律神経失調	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (2.6)	2 (0.6)	0	6 (0.6)	3 (2.5)
体位性めまい	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (1.7)
ジスキネジー	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
構音障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
頭痛	0	3 (0.8)	0	1 (0.9)	4 (1.2)	0	5 (0.5)	2 (1.7)
感覚鈍麻	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
嗜眠	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
意識消失	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
錯感覚	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
傾眠	0	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (2.6)	2 (0.6)	0	8 (0.9)	1 (0.8)
振戦	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
精神障害	1 (0.5)	8 (2.3)	9 (3.1)	3 (2.6)	11 (3.3)	5 (2.8)	28 (3.0)	3 (2.5)
激越	0	0	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0

Table 33. 国内短期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)	ミルナシプラン (N=121)
不安	0	4 (1.1)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
自殺既遂	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
譫妄	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
妄想	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	0
フラッシュバック	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
不眠症	0	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	8 (0.9)	3 (2.5)
躁病	0	0	0	0	4 (1.2)	0	4 (0.4)	0
悪夢	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
自殺念慮	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
離脱症候群	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
早朝覚醒型不眠症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
排尿困難	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
頻尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
月経遅延	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
過換気	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
気胸	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0	3 (0.9)	0	6 (0.6)	4 (3.3)
冷汗	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
多汗症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (1.7)
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 33. 国内短期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)	ミルナシプラン (N=121)
血管障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
ほてり	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-18 13:40:09
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 34. 外国短期可変用量試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)
中止に至った有害事象発現例（%）	15 (3.6)	11 (11.3)	28 (8.7)	39 (9.3)	12 (12.5)	15 (6.7)
心臓障害	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
動悸	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
頻脈	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
眼障害	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	0
眼痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
霧視	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (2.1)	0
視力障害	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
胃腸障害	4 (1.0)	7 (7.2)	13 (4.0)	20 (4.8)	7 (7.3)	7 (3.1)
腹部不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
腹痛	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
便秘	0	0	0	0	2 (2.1)	0
下痢	1 (0.2)	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
口内乾燥	0	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	2 (2.1)	0
消化不良	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
鼓腸	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0
悪心	0	3 (3.1)	8 (2.5)	11 (2.6)	3 (3.1)	5 (2.2)
嘔吐	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (3.1)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.7)	4 (4.1)	3 (0.9)	7 (1.7)	2 (2.1)	2 (0.9)
無力症	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.4)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.4)
泣き	1 (0.2)	0	0	0	0	0
疲労	2 (0.5)	3 (3.1)	0	3 (0.7)	0	1 (0.4)
異常感	0	0	0	0	1 (1.0)	0
易刺激性	1 (0.2)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
疼痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
臨床検査	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
血圧上昇	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
心拍数増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心拍数不整	1 (0.2)	0	0	0	0	0
体重減少	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.0)	0	1 (0.4)
食欲減退	0	2 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.0)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
筋攣縮	1 (0.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (1.0)	5 (5.2)	12 (3.7)	17 (4.1)	7 (7.3)	6 (2.7)
浮動性めまい	2 (0.5)	3 (3.1)	7 (2.2)	10 (2.4)	1 (1.0)	1 (0.4)
味覚異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
頭痛	3 (0.7)	2 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.9)
筋緊張亢進	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
運動低下	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.0)	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.4)

Table 34. 外国短期可変用量試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)
記憶障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
錯感覚	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
精神運動亢進	0	0	0	0	2 (2.1)	0
鎮静	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
傾眠	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
失神	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
振戦	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	2 (2.1)	3 (1.3)
精神障害	7 (1.7)	3 (3.1)	12 (3.7)	15 (3.6)	3 (3.1)	7 (3.1)
異常な夢	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
激越	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
怒り	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
無オルガズム症	0	0	0	0	1 (1.0)	0
不安	3 (0.7)	0	4 (1.2)	4 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
うつ病	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
現実感消失	0	0	0	0	1 (1.0)	0
失見当識	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
解離性障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (0.5)	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	0	1 (0.4)
躁病	0	0	0	0	0	1 (0.4)
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
気分動揺	1 (0.2)	0	0	0	0	0
神経過敏	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
悪夢	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
妄想症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
自殺念慮	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (0.4)
緊張	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
思考異常	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
精神緩慢	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感情不安定	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
頻尿	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
無月経	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
男性性機能不全	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
呼吸困難	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
呼吸異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
あくび	0	0	0	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	2 (2.1)	2 (0.9)
発疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.4)
蕁麻疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)

Table 34. 外国短期可変用量試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
外科および内科処置	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
中枢神経系刺激	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
血管障害	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (2.1)	0
高血圧	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
ほてり	1 (0.2)	0	0	0	2 (2.1)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 16:27:06
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 35. 外国短期固定用量試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)
中止に至った有害事象発現例（%）	3 (3.6)	5 (6.0)	9 (11.0)	14 (8.5)	6 (7.4)
心臓障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
動悸	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
胃腸障害	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (6.1)	7 (4.2)	3 (3.7)
腹部不快感	1 (1.2)	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
消化不良	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0
悪心	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.9)	5 (3.0)	3 (3.7)
嘔吐	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
疲労	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
易刺激性	1 (1.2)	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
転倒	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
臨床検査	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
血圧上昇	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0
食欲減退	1 (1.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
開口障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
神経系障害	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (6.1)	8 (4.8)	3 (3.7)
味覚消失	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
浮動性めまい	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	0
過眠症	0	0	0	0	1 (1.2)
嗜眠	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
片頭痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (1.2)
傾眠	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
失神	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
振戦	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
平衡障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
精神障害	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (2.4)	3 (3.7)
激越	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
不安	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (1.2)
うつ病	0	0	0	0	1 (1.2)
不眠症	0	0	0	0	1 (1.2)
リビド消失	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
睡眠障害	1 (1.2)	0	0	0	0
抑うつ症状	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
尿閉	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
多汗症	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-30 13:05:18

2.1.4.1.2. 長期投与試験

長期投与試験で中止に至った有害事象について，Table 36（国内試験）および Table 37（外国試験）に示した。

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。

Table 36. 国内長期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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)
中止に至った有害事象発現例（%）	19 (7.7)	7 (14.0)	26 (8.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃腸障害	2 (0.8)	0	2 (0.7)
腹痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪心	1 (0.4)	0	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.4)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.0)	1 (0.3)
異常感	0	1 (2.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	1 (2.0)	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (2.0)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.2)	0	3 (1.0)
妊娠時曝露	3 (1.2)	0	3 (1.0)
臨床検査	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
血圧上昇	1 (0.4)	0	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
糖尿病	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	1 (2.0)	1 (0.3)
傾眠	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
脊髄ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神障害	8 (3.2)	1 (2.0)	9 (3.0)
自殺既遂	1 (0.4)	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (2.0)	1 (0.3)
不眠症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
躁病	3 (1.2)	0	3 (1.0)
社会逃避行動	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自殺企図	2 (0.8)	0	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.0)	1 (0.3)
そう痒症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
社会環境	0	1 (2.0)	1 (0.3)
犯罪	0	1 (2.0)	1 (0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-18 13:49:04

Table 37. 外国長期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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 ER 合計 （N=532）
中止に至った有害事象発現例（%）	11 (6.8)	32 (12.7)	33 (27.5)	76 (14.3)
心臓障害	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
期外収縮	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
頻脈	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
眼障害	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
複視	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
霧視	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	15 (6.0)	9 (7.5)	24 (4.5)
腹部不快感	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
上腹部痛	0	3 (1.2)	1 (0.8)	4 (0.8)
便秘	0	3 (1.2)	2 (1.7)	5 (0.9)
下痢	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
口内乾燥	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
消化不良	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
胃腸障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
悪心	0	9 (3.6)	5 (4.2)	14 (2.6)
嘔吐	0	5 (2.0)	2 (1.7)	7 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (1.2)	1 (0.8)	4 (0.8)
無力症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
疲労	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
寛骨臼骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
転倒	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.6)	1 (0.4)	4 (3.3)	6 (1.1)
血圧上昇	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
心電図異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
体重増加	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
代謝および栄養障害	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
食欲減退	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
神経系障害	3 (1.9)	7 (2.8)	12 (10.0)	22 (4.1)
浮動性めまい	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
頭痛	0	2 (0.8)	7 (5.8)	9 (1.7)
反射減弱	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
意識消失	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
記憶障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
傾眠	0	4 (1.6)	2 (1.7)	6 (1.1)
振戦	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
精神障害	3 (1.9)	8 (3.2)	8 (6.7)	19 (3.6)
激越	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
無オルガズム症	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
不安	1 (0.6)	4 (1.6)	1 (0.8)	6 (1.1)
錯乱状態	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)

Table 37. 外国長期投与試験で中止に至った有害事象（因果関係を問わない）：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 ER 合計 (N=532)
うつ病	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
現実感消失	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
初期不眠症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
不眠症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
パニック発作	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
自殺企図	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
排尿躊躇	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	3 (2.5)	3 (0.6)
射精遅延	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
射精不能	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
男性性機能不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
勃起不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.2)	6 (2.4)	3 (2.5)	11 (2.1)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
紅斑	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結節性紅斑	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多汗症	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
寝汗	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
発疹	2 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.6)
全身性皮疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
血管障害	3 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (0.9)
高血圧	3 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (0.9)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-29 13:51:41

2.1.4.2. その他の特記すべき有害事象

ベンラファキシンの医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクに基づき，その他の特記すべき有害事象として，自殺関連事象，敵意・攻撃性関連有害事象（他害行為に関連する有害事象），躁病/軽躁，悪性症候群およびセロトニン症候群に関連する有害事象，痙攣に関連する有害事象，心血管系への影響（血圧上昇，脈拍数増加，心血管系有害事象，心電図における QT/QTc 間隔の延長，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，虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象），脂質代謝異常（血清コレステロール値の上昇，脂質代謝異常に関する有害事象），低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に関連する有害事象，出血に関連する有害事象，眼部に関連する有害事象（緑内障に関連する有害事象を含む），重度の皮膚の副作用，アナフィラキシー反応に関連する有害事象，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尿閉に関連する有害事象について検討した。また，薬物乱用・薬物依存は 5.6 項，離脱症候群は 5.7 項に記載した。

これらの有害事象の定義を Table 38 に示し，国内短期投与試験における該当する有害事象をそれぞれ Table 92（因果関係を問わない）および Table 93（因果関係を否定できない），国内長期投与試験をそれぞれ Table 94（因果関係を問わない）および Table 95（因果関係を否定できない），外国短期可変用量試験をそれぞれ Table 96（因果関係を問わない）および Table 98（因果関係を否定できない），外国短期固定用量試験をそれぞれ Table 97（因果関係を問わない）および Table 99（因果関係を否定できない），外国長期投与試験をそれぞれ Table 100（因果関係を問わない）および Table 101（因果関係を否定できない）に示した。

また，外国製造販売後安全性情報を検討した事象については，ベンラファキシンの外国製造販売後安全性情報として，1993 年 9 月 23 日（国際誕生日）から 2014 年 9 月 30 日までの期間に安全性データベースに報告された有害事象（累積報告総数 81,206 例，220,711 事象）を対象に検索を行った。当該期間における総曝露量は約 59,670,505 人年（patient-years）であった。

Table 38.　有害事象の定義

事象	定義
自殺関連事象	● SMQ「Suicide/self-injury」の狭域に該当する基本語
敵意/攻撃性関連有害事象（他害行為に関連する有害事象）	● SMQ「Hostility/aggression」の狭域または広域に該当する基本語 ● 上記に加え，FDA Talk Paper（FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children (issued 3/22/2004)に記載された事象（anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, impulsivity, akathisia (severe restlessness) , hypomania, mania）に対応する基本語「Anxiety」「Agitation」「Panic attack」「Insomnia」「Irritability」「Hostility」「Impulsive behaviour」「Akathisia」「Restlessness」「Hypomania」「Mania」 ● SMQ「Hostility/aggression」の狭域に該当する基本語
躁病/軽躁	● MedDRA 基本語「Mania」「Hypomania」
悪性症候群に関連する有害事象	● SMQ「Neuroleptic malignant syndrome」の狭域に該当する基本語
セロトニン症候群に関連する有害事象	● MedDRA 基本語「Serotonin syndrome」「Confusional state」「Elevated mood」「Coma」「Depressed level of consciousness」「Agitation」「Nervousness」「Insomnia」「Pyrexia」「Hyperhidrosis」「Tachycardia」「Tachypnoea」「Dyspnoea」「Diarrhoea」「Hypotension」「Hypertension」「Myoclonus」「Tremor」「Chills」「Muscle rigidity」「Hyperreflexia」「Coordination abnormal」「Mydriasis」「Irritability」「Akathisia」「Disorientation」「Dizziness」
痙攣に関連する有害事象	● SMQ「convulsion」の狭域に該当する基本語
心血管系への影響	心血管系有害事象 ● SMQ「Cardiac arrythmias」「Cardiac failure」「Cardiomyopathy」「Ischaemic heart disease」「Hypertension」「Torsade de pointes/QT prolongation」のいずれかの狭域に該当する基本語 QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用に関連する事象 ● SMQ「Torsade de pointes/QT prolongation」の狭域または広域に該当する基本語 ● 上記に加え，ICH E14 ガイドライン 4.1 項に，潜在的な催不整脈的作用のシグナルとなり得るとして提示されている臨床的事象（Syncope, Sudden death, Ventricular fibrillation, Ventricular flutter, Seizures）に対応する基本語「Syncope」「Sudden death」「Ventricular fibrillation」「Ventricular flutter」「Convulsion」 虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象 ● SMQ「Ischaemic heart disease」または「Ischaemic cerebrovascular conditions」の狭域に該当する基本語
脂質代謝異常に関連する有害事象	● SMQ「Dyslipidaemia」の狭域に該当する基本語
低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に関連する有害事象	● SMQ「Hyponatraemia/SIADH」の狭域または広域に該当する基本語
出血に関連する事象	● SMQ「Haemorrhage terms (excl laboratory terms)」の狭域または広域に該当する基本語
眼部に関連する有害事象 緑内障に関連する有害事象	● MedDRA SOC「Eye disorders」に該当する基本語 ● SMQ「Glaucoma」の狭域に該当する基本語
重度の皮膚の副作用	● SMQ「Severe cutaneous adverse reactions」の狭域に該当する基本語
アナフィラキシー反応に関連する有害事象	● SMQ「Anaphylactic reaction」の狭域に該当する基本語
離脱症候群	● SMQ「Drug withdrawal」の狭域および広域に該当する基本語 ● MedDRA 基本語「Anxiety」「Chills」「Confusional state」「Crying」「Diarrhoea」「Disturbance in attention」「Dizziness」「Somnolence」「Muscle contractions involuntary」「Myoclonus」「Fatigue」「Headache」「Hypomania」「Coordination abnormal」「Insomnia」「Irritability」「Feeling jittery」

Table 38. 有害事象の定義

事象		定義
		「Myalgia」「Nausea」「Paraesthesia」「Depression」「Hyperhidrosis」「Tachycardia」「Tremor」「Mood altered」「Vertigo」「Abnormal dreams」「Vomiting」「Asthenia」「Yawning」
横紋筋融解症	●	SMQ「Rhabdomyolysis/myopathy」の狭域に該当する基本語
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	●	SMQ「Agranulocytosis」の狭域に該当する基本語，MedDRA 基本語「Neutrophil count decreased」「Platelet count decreased」
間質性肺疾患	●	SMQ「Interstitial lung disease」の狭域に該当する基本語
尿閉に関連する有害事象	●	MedDRA SOC「Renal and urinary disorders」に該当する基本語

国内外臨床試験については MedDRA16.1，外国製造販売後安全性情報については MedDRA17.0 を使用した。

2.1.4.2.1. 自殺関連事象

大うつ病性障害の疾患自体が，自殺念慮や自殺行動（自殺関連事象）の発現リスクを有しており，そのリスクは症状の寛解が得られるまで持続する。一方で，抗うつ薬が自殺関連事象の発現を誘発する可能性が長年懸念されている。

2.1.4.2.1.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.1.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における自殺関連有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 0.5%，18.75 mg 群で 1.4%，ベンラファキシン ER 合計で 1.4%（75 mg 群：1.4%，150 mg 群：2.6%，75～150 mg 群：1.5%，75～225 mg 群：0.6%），ミルナシプラン群で 0.0%であり，いずれの投与群も発現割合は低く，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

有害事象の他に，国内第 3 相プラセボ対照試験（B2411263 試験）では，すべての受診時にコロンビア自殺評価スケールで自殺評価を行っており，結果を Table 39 に示した。

ベースライン時に自殺既遂，自殺企図，準備行動，自殺の意図のない自傷行為が認められた患者はいなかった。治験薬投与後に自殺既遂がプラセボ群および 75～225 mg/日群で各 1 例，自殺の意図のない自傷行動が 75 mg/日群で 1 例認められた。当該被験者は同時に発現した激越のため治験を中止した。これらの事象はいずれも有害事象として報告された。その他，自殺企図，準備行動が認められた患者はいなかった。また，治験薬投与後に自殺念慮が認められた患者は，プラセボ群で 54 例（29.5%），75 mg/日群で 36 例（20.7%），75～225 mg/日群で 46 例（25.7%）であった。

以上のとおり，ベンラファキシン ER の自殺既遂および自殺の意図のない自傷行為の発現割合は低く，自殺企図，準備行動は認められなかった。また，ベンラファキシン ER の自殺念慮の発現割合はプラセボ群より高くはなかった。これらの事象において，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

Table 39. B2411263 試験におけるコロンビア自殺評価スケールでの自殺評価

	プラセボ群 (N=183)	75 mg/日群 (N=174)	75～225 mg/日群 (N=180)
スクリーニング			
自殺企図　あり	5 (2.7)	3 (1.7)	4 (2.2)
差し迫った自殺行動のための準備行動　あり	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (3.9)
自殺念慮　あり	79 (43.2)	72 (41.4)	90 (50.0)
自殺の意図のない自傷行為　あり	10 (5.5)	3 (1.7)	4 (2.2)
ベースライン			
自殺既遂　あり	0	0	0
自殺企図　あり	0	0	0
差し迫った自殺行動のための準備行動　あり	0	0	0
自殺念慮　あり	39 (21.3)	41 (23.6)	47 (26.1)
自殺の意図のない自傷行為　あり	0	0	0
治験薬服用後のいずれかの受診時			
自殺既遂　あり	1 (0.5)	0	1 (0.6)
自殺企図　あり	0	0	0
差し迫った自殺行動のための準備行動　あり	0	0	0
自殺念慮　あり	54 (29.5)	36 (20.7)	46 (25.7)
自殺の意図のない自傷行為　あり	0	1 (0.6)	0
ベースライン時が「なし」で，治験薬服用後のいずれかの受診時が「あり」			
自殺既遂　あり	1 (0.5)	0	1 (0.6)
自殺企図　あり	0	0	0
差し迫った自殺行動のための準備行動　あり	0	0	0
自殺念慮　あり	21 (11.5)	7 (4.0)	13 (7.3)
自殺の意図のない自傷行為　あり	0	1 (0.6)	0

B2411263 治験総括報告書 Table 14.3.4.5.1 より引用

外国短期可変用量試験における自殺関連有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 0.7%，ベンラファキシン ER 合計で 1.2%（75～150 mg 群 : 1.0%，75～225 mg 群 : 1.2%），フルオキセチン群で 1.8%であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で 0.0%，ベンラファキシン ER 合計で 1.8%（75 mg 群：2.4%，150 mg 群：1.2%），パロキセチン群で 2.5%であり，いずれの投与群も発現割合は低く，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

2.1.4.2.1.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における自殺関連事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 2.4%（75～150 mg 群：2.8%，75～225 mg 群：0.0%）であり，発現割合は低かった。

国内長期投与試験（B2411264 試験）におけるコロンビア自殺評価スケールの結果を Table 40 に示した。

治験薬投与後に自殺既遂，自殺企図，準備行動，自殺の意図のない自傷行為が認められた患者はいなかった。また，治験薬投与後に自殺念慮が認められた患者は 5 例（10.0%）であり，そのうち 3 例が先行試験ではベンラファキシン群，2 例がプラセボ群であった。5 例すべてにベースライン時点で自殺念慮が認められており，有害事象としての報告はなかった。

以上のとおり，ベンラファキシン ER 75～225 mg/日の長期投与により，自殺念慮は認められたものの，自殺既遂，自殺企図，準備行動，自殺の意図のない自傷行為は認められなかった。

Table 40. B2411264 試験におけるコロンビア自殺評価スケールでの自殺評価

	75～225 mg/日群 (N=50)
ベースライン	
自殺既遂　あり	0
自殺企図　あり	0
差し迫った自殺行動のための準備行動　あり	0
自殺念慮　あり	5 (10.0)
自殺の意図のない自傷行為　あり	0
治験薬服用後のいずれかの受診時	
自殺既遂　あり	0
自殺企図　あり	0
差し迫った自殺行動のための準備行動　あり	0
自殺念慮　あり	5 (10.0)
自殺の意図のない自傷行為　あり	0
ベースライン時が「なし」で，治験薬服用後のいずれかの受診時が「あり」	
自殺既遂　あり	0
自殺企図　あり	0
差し迫った自殺行動のための準備行動　あり	0
自殺念慮　あり	0
自殺の意図のない自傷行為　あり	0

B2411264 治験総括報告書 Table 14.3.4.5.1 より引用

外国長期投与試験における自殺関連有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 1.5%（75～225 mg 群：2.5%，75～150 mg 群：1.2%，75～375 mg 群：0.8%）であり，発現割合は低かった。

2.1.4.2.1.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの自殺関連有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 41 に示した。報告された有害事象数は合計 5,114 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 8.6 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は企図的過量投与 1,665 件，自殺念慮 1,296 件，自殺企図 1,170 件，自殺既遂 709 件，故意の自傷行為 115 件などであった。

Table 41. 外国製造販売後安全性情報における自殺関連有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
企図的過量投与	1,665	1,578
故意の中毒	7	7
自殺既遂	709	708
希死念慮を有するうつ病	16	15
故意の自傷行為	115	108
自傷行動	22	22
自傷念慮	73	69
自殺行為	41	41
自殺念慮	1,296	1,252
自殺企図	1,170	1,158
計	5,114	4,958

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.1.3. 文献における検討

2003～2004 年に，18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験で，選択的セロトニン再取り込み薬を中心とした新規抗うつ薬の自殺関連事象の発現がプラセボより高くなるという検討結果が米国 FDA および英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（MHRA）から報告[1,2,3]され，18 歳未満の患者に対する抗うつ薬の使用が制限された。その後 18 歳未満の患者だけでなく，すべての年齢の患者を対象に自殺関連事象との関連性が検討され，米国 FDA は抗うつ薬と自殺関連事象において年齢の影響が大きく，25 歳未満の患者では抗うつ薬により自殺関連事象の発現リスクが増加するとの検討結果を報告[4]した。その結果に基づき，国内外の主要国では 25 歳未満の患者に対する抗うつ薬の使用にあたって，自殺関連事象の発現リスクが増加するとの注意喚起が行なわれた。なお，米国 FDA は自殺関連事象を適切かつ正確に評価するために，試験実施中に発現した自殺関連事象が疑われる記載も自殺関連事象であるか否かを再度検討し，コロンビア大学が開発した Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）[5]を用いて，事象を「自殺既遂（Coding 1）」，「自殺企図（Coding 2）」，「差し迫った自殺の準備行動（Coding 3）」，「自殺念慮（Coding 4）」，「自傷行為（自殺の意図不明）（Coding 5）」，「情報不十分（致死的事象）（Coding 6）」，「情報不十分（致死的事象でない）（Coding 9）」に分類し，解析を実施した。

2.1.4.2.1.3.1. 18 歳未満における自殺関連事象

米国 FDA が 2004 年に実施した，18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における C-CASA を用いた自殺行動・自殺念慮の発現リスクの解析では，ベンラファキシン ER（37.5～225 mg/日）の 18 歳未満の大うつ病性障害または全般性不安障害患者を対象としたプラセボ対照試験 4 試験（大うつ病性障害：2 試験，全般性不安障害：2 試験）が対象になった（Table 42）[2,6]。

4 試験のいずれにおいても自殺既遂は認められなかった。自殺行動・自殺念慮〔C-CASA 分類で，自殺企図（Coding 2），差し迫った自殺の準備行動（Coding 3）または自殺念慮（Coding 4）とされた事象〕はベンラファキシン ER で 339 例中 9 例（自殺行動 2 例，自殺念慮 7 例），プラセボで 342 例中 1 例（自殺行動 1 例）であり，ベンラファキシン ER のプラセボに対する自殺行動・自殺念慮のリスク比（95%信頼区間）をメタ・アナリシスで推定すると，4.97（1.09～22.72）となり，95%信頼区間は 1 を含まなかった。

試験ごとに比べるとベンラファキシン ER のプラセボに対する自殺行動・自殺念慮の発現リスク比の 95%信頼区間は，フルオキセチン（MDD，TADS），フルボキサミン（OCD，01），パロキセチン（SAD，676），セルトラリン（MDD，501001）などと大きく重なっていた（Figure 1）。

疾患別では，大うつ病性障害を対象とした 2 試験における自殺行動・自殺念慮はベンラファキシン ER 群で 182 例中 8 例（自殺行動 1 例，自殺念慮 7 例），プラセボ群で 179 例中 0 例であり，ベンラファキシン ER のプラセボに対する自殺行動・自殺念慮の発現リスク比（95%信頼区間）は 8.84（1.12～69.51）であったが，自殺行動・自殺念慮として解析された多くは自殺念慮であった。全般性不安障害を対象とした 2 試験における自殺行動・自殺念慮はベンラファキシン ER で 157 例中 1 例（自殺行動 1 例），プラセボで 163 例中 1 例（自殺行動 1 例）であり，自殺行動・自殺念慮の発現例数は同じであった。

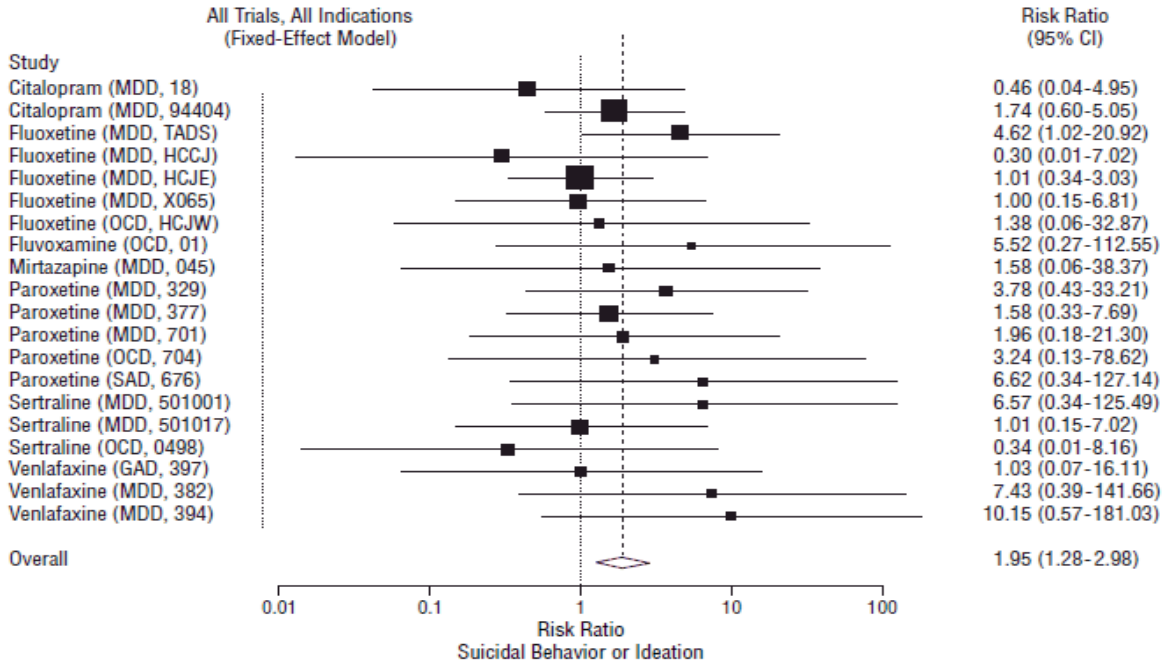
以上のとおり，18 歳未満の大うつ病性障害を対象とした試験において，ベンラファキシン ER の自殺行動・自殺念慮の発現リスクはプラセボと比べて高かったが，ベンラファキシン ER において自殺行動・自殺念慮として解析された多くは自殺念慮であり，自殺行動・自殺念慮の発現リスクは，他の新規の抗うつ薬の試験と 95%信頼区間が大きく重なり，疾患ごとでベンラファキシン ER の自殺行動・自殺念慮の発現リスクが異なっていた。

Table 42. 18 歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮 [2,6]

	治験 No.	対象疾患	抗うつ薬			プラセボ		
			N	n[a]	(%)	N	n[a]	(%)
Bupropion	75	大うつ病性障害	72	0		37	0	
Citalopram	94404	大うつ病性障害	124	9 [6,3]	(7.3)	120	5 [2,3]	(4.2)
	CIT-MD-18	大うつ病性障害	93	1 [1,0]	(1.1)	85	2 [1,1]	(2.4)
フルオキセチン	HCCJ	大うつ病性障害	21	0		19	1 [1,0]	(5.3)
	HCJE	大うつ病性障害	109	6 [0,6]	(5.5)	110	6 [0,6]	(5.5)
	HCJW	強迫性障害	71	1 [1,0]	(1.4)	32	0	
	X065	大うつ病性障害	48	2 [2,0]	(4.2)	48	2 [0,2]	(4.2)
	TADS	大うつ病性障害	109	9 [2,7]	(8.3)	112	2 [0,2]	(1.8)
フルボキサミン	RH-114-02-01	強迫性障害	57	2 [0,2]	(3.5)	63	0	
Nefazodone	CN104-141	大うつ病性障害	95	0		95	0	
	CN104-187	大うつ病性障害	184	0		94	0	
パロキセチン	329	大うつ病性障害	93	4 [2,2]	(4.3)	88	1 [0,1]	(1.1)
	377	大うつ病性障害	180	6 [5,1]	(3.3)	95	2 [2,0]	(2.1)
	676	社会不安障害	165	3 [0,3]	(1.8)	156	0	
	701	大うつ病性障害	104	2 [2,0]	(1.9)	102	1 [0,1]	(1.0)
	704	強迫性障害	99	1 [0,1]	(1.0)	107	0	
ミルタザピン	003-045	大うつ病性障害	170	1 [0,1]	(0.6)	89	0	
セルトラリン	90CE21-0498	強迫性障害	92	0		95	1 [0,1]	(1.1)
	A0501001	大うつ病性障害	97	3 [1,2]	(3.1)	91	0	
	A0501017	大うつ病性障害	92	2 [1,1]	(2.2)	93	2 [2,0]	(2.2)
ベンラファキシン ER	382	大うつ病性障害	80	3 [0,3]	(3.8)	85	0	
	394	大うつ病性障害	102	5 [1,4]	(4.9)	94	0	
	396	全般性不安障害	80	0		84	0	
	397	全般性不安障害	77	1 [1,0]	(1.3)	79	1 [1,0]	(1.3)

a. 自殺行動の例数，自殺念慮の例数の合計 [自殺行動の例数，自殺念慮の例数]

Figure 1.　18 歳未満の精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮の発現リスク [2]



MDD：大うつ病性障害，OCD：強迫性障害，SAD：社会不安障害，GAD：全般性不安障害

その他に，SSRI の治療で効果がなかった 12～18 歳の大うつ病性障害患者 334 例を対象とし，別の SSRI（フルオキセチン，パロキセチンまたは citalopram のいずれか），ベンラファキシン，別の SSRI+認知行動療法（CBT），ベンラファキシン+CBT の 4 群に無作為に割り付けられた 12 週間治療の試験（Treatment of Resistant Depression in Adolescents : TORDIA）において，ベースラインで自殺念慮のスコアが高い患者で SSRI に比べてベンラファキシンで自傷行為が増えるとの部分解析の結果が報告[7]されているが，自殺関連有害事象の発現割合は，SSRI，ベンラファキシンでそれぞれ 18.5%，22.3%，自殺企図はそれぞれ 3.6%，6.6%で大きな違いはなかった（Table 43）[8]。

Table 43. Treatment of Resistant Depression in Adolescents（TORDIA）における有害事象[8]

	SSRI[a]	ベンラファキシン	薬物治療	認知行動療法
対象例数	168	166	168	166
重篤な有害事象発現例数（%）	18 (10.7)	19 (11.4)	14 (8.3)	23 (13.9)
有害事象発現例数	86 (51.2)	78 (47.0)	84 (50.0)	80 (48.2)
事象				
自殺関連事象[b]	31 (18.5)	37 (22.3)	32 (19.0)	36 (21.7)
自殺企図	6 (3.6)	11 (6.6)	7 (4.2)	10 (6.0)
傾眠	5 (3.0)	12 (7.2)	7 (4.2)	10 (6.0)
易刺激性	8 (4.8)	8 (4.8)	6 (3.6)	10 (6.0)
インフルエンザ様症状	31 (18.5)	21 (12.7)	26 (15.5)	26 (15.7)
痛み	24 (14.3)	23 (13.9)	23 (13.7)	24 (14.5)
事故/損傷	12 (7.1)	7 (4.2)	10 (6.0)	9 (5.4)
胃腸症状	9 (5.4)	7 (4.2)	7 (4.2)	9 (5.4)
皮膚症状	3 (1.8)	13 (7.8)	7 (4.2)	9 (5.4)
筋骨格系	6 (3.6)	10 (6.0)	5 (3.0)	11 (6.6)

a. フルオキセチン，パロキセチンまたは citalopram
b. 自殺念慮，自殺企図，自傷行為

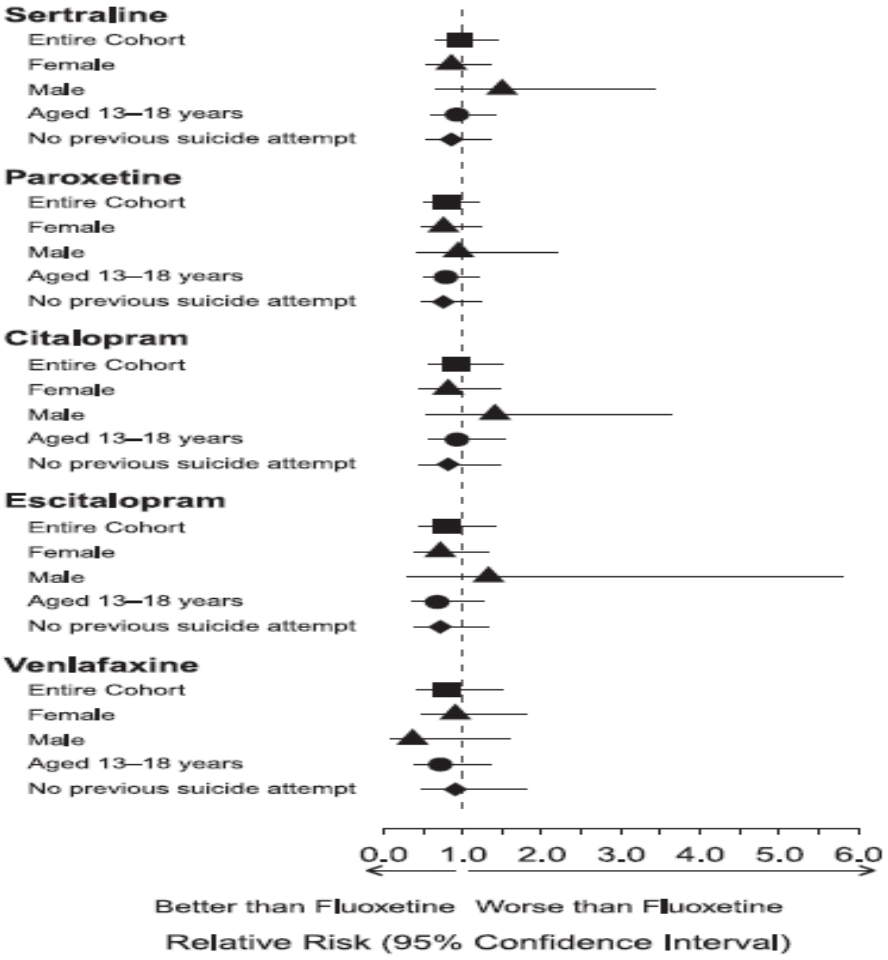
さらに，テネシー州の medicaid に登録されている 6～18 歳の 36,842 例を対象としたコホート研究で，本剤は，米国で 18 歳未満の患者に推奨されている抗うつ薬フルオキセチンと比較して，医学的に治療を必要とする自殺企図の発現リスクは高くはなかったと報告されている（Table 44, Figure 2）[9]。

Table 44. フルオキセチンに対する医学的に治療が必要な自殺企図の相対リスク[9]

	人・年	自殺企図の数	発現率/1000 人・年	調整済相対リスク（95%信頼区間）
フルオキセチン	3070	76	24.8	1
セルトラリン	4208	104	24.7	0.97(0.66−1.45)
パロキセチン	2956	71	24.0	0.80(0.52−1.21)
Citalopram	1271	37	29.1	0.92(0.57−1.50)
エスシタロプラム	1066	27	25.3	0.80(0.45−1.43)
ベンラファキシン	721	21	29.1	0.80(0.43−1.51)
複数の SSRIs を併用	1354	83	61.3	1.70 (1.10–2.62)

相対リスクは，一般化推定方程式を用いたポアソン回帰モデルにより推定し，治療，年齢，暦年，精神疾患（向精神薬の使用と重篤な精神疾患の診断），医療機関の使用（精神科および医療入院，不慮の外傷）による傾向スコアの逆数で重みづけた。傾向スコアの逆数による重みは，若干の影響の大きな重みのために，99 パーセント点で打ち切った。

Figure 2.　フルオキセチンに対する医学的に治療が必要な自殺企図の相対発現リスク [9]



以上のとおり，18 歳未満の患者におけるベンラファキシン ER のプラセボ対照試験で自殺行動・自殺念慮として解析された多くは自殺念慮であり，自殺行動・自殺念慮の発現リスクは，他の新規の抗うつ薬の試験と 95%信頼区間が大きく重なっていること，疾患ごとでベンラファキシン ER の自殺行動・自殺念慮の発現リスクが異なっていたこと，TORDIA において，ベンラファキシンの自殺関連事象や自殺企図の発現リスクは SSRI と大きく異ならないこと，コホート研究の結果からベンラファキシンの医学的に治療を必要とする自殺企図の発現リスクは高くはならなかったと報告されていることから，ベンラファキシンの小児・青年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。

2.1.4.2.1.3.2. 18 歳未満における有効性

国内臨床試験では成人の大うつ病性障害患者を対象としていたため，18 歳未満の使用経験はない。外国では，ベンラファキシン ER の 7～17 歳の大うつ病性障害患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験を実施した [10]。2 試験のデザインはいずれも，ベンラファキシン ER（用量：37.5～225 mg/ 日）またはプラセボに無作為に割り付ける 8 週間投与，二重盲検，多施設共同比較試験であった。主要評価項目は最終評価時（LOCF）の CDRS-R のベースラインからの変化量であったが，いずれの試験でもプラセボに対する優越性は検証できなかった。しかしながら 2 試験を併

合し，年齢別（7～11 歳，12～17 歳）に CDRS-R のベースラインからの変化量を解析したところ，7～11 歳では平均変化量のプラセボ群との差は統計的に有意ではなかったが，12～17 歳では有意であった（Table 45）。

Table 45. ベンラファキシン ER の 7～17 歳の大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照比較試験における調整済み CDRS-R の変化量（LOCF）[10]

		ベンラファキシン ER	プラセボ	p 値
382試験	例数	68	73	
	変化量#	–18.1 ± 1.6	–16.1 ± 1.5	0.34
394試験	例数	101	92	
	変化量#	–24.6 ± 1.3	–22.8 ± 1.4	0.39
7～11歳	例数	71	66	
（2試験の併合）	変化量#	–22.7 ± 1.5	–24 ± 1.5	0.53
12～17歳	例数	98	99	
（2試験の併合）	変化量#	–24.4 ± 1.3	–20.0 ± 1.4	0.022

CDRS-R: Children's Depression Rating Scale-Revised　　調整平均±標準誤差
#：（試験），投与群，年齢，ベースライン値を含めたANCOVAモデルに基づく

米国 FDA は 18 歳未満の大うつ病性障害などの精神疾患が適切に治療されない場合の影響を考慮し，ベンラファキシンを含む抗うつ薬の使用を禁忌とはせず，自殺行動，自殺念慮の発現リスクについて添付文書上で適切に注意喚起することとした[2]。また，英国 MHRA は，ベンラファキシン ER の 18 歳未満の大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照試験の結果から 2003 年 9 月に 18 歳未満の患者に対してベンラファキシンを禁忌としたが，現在では，米国同様に対処している。

2.1.4.2.1.3.3. 成人における自殺関連事象

米国 FDA は成人においても，上述の 18 歳未満の患者を対象にした解析と同様に，自殺行動・自殺念慮の発現リスクを検討した。ベンラファキシンの解析では，ワイス社（現ファイザー社）が実施したベンラファキシン ER および IR の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験 37 試験（大うつ病性障害：22 試験，全般性不安障害：2 試験，社会不安障害：4 試験，全般性不安障害・社会不安障害：1 試験，パニック障害：5 試験，外傷後ストレス障害：1 試験，月経前気分不快障害：1 試験，アルツハイマー病：1 試験）およびその他の製薬会社がベンラファキシンを実薬対照とした試験が対象となった。

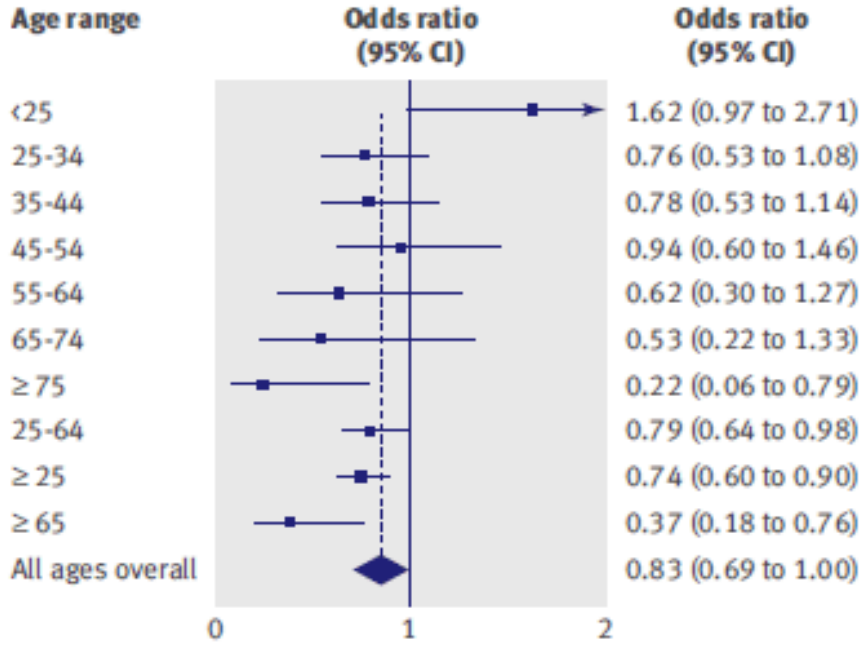
自殺行動・自殺念慮〔C-CASA 分類で，自殺既遂（Coding 1），自殺企図（Coding 2），差し迫った自殺の準備行動（Coding 3）または自殺念慮（Coding 4）とされた事象〕がベンラファキシンで 5593 例中 29 件，プラセボで 3904 例中 30 件，ベンラファキシンのプラセボに対する自殺行動・自殺念慮のオッズ比（95%信頼区間）は 0.71（0.44～1.16）であった（Table 46）[4]。

Table 46.　成人の精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮のリスク [4]

	抗うつ薬		プラセボ		オッズ比 (95% CI)	p値	リスクの差/1000 (95% CI)	p値
	イベント数	対象例数	イベント数	対象例数				
Citalopram	24	2661	7	1371	2.11 (0.90, 4.94)	0.09	4.05 (−1.38, 9.49)	0.14
エスシタロプラム	10	3130	5	2604	2.44 (0.90, 6.63)	0.08	1.27 (−1.38, 3.93)	0.35
フルオキセチン	81	7180	67	4814	0.71 (0.52, 0.99)	0.04	−3.39 (−7.61, 0.82)	0.11
フルボキサミン	22	2187	13	1828	1.25 (0.66, 2.39)	0.49	3.13 (−2.80, 9.06)	0.30
パロキセチン	50	9919	29	6972	0.93 (0.62, 1.42)	0.75	0.50 (−1.56, 2.55)	0.64
セルトラリン	18	6363	28	5081	0.51 (0.29, 0.91)	0.02	−2.50 (−4.99, −0.01)	0.05
デュロキセチン	25	2327	18	1460	0.88 (0.47, 1.63)	0.68	−2.23 (−9.11, 4.65)	0.52
ベンラファキシン	29	5593	30	3904	0.71 (0.44, 1.16)	0.17	−2.55 (−6.02, 0.92)	0.15
Bupropion	7	2659	4	1800	1.35 (0.45, 4.06)	0.59	−0.50 (−3.15, 2.14)	0.71
ミルタザピン	8	1016	6	644	0.97 (0.34, 2.78)	0.96	−0.02 (−9.14, 9.11)	1.00

これらの 18 歳未満および成人を対象とした，ベンラファキシンを含む抗うつ薬の一連の米国 FDA の解析から，抗うつ薬により自殺行動・自殺念慮が年齢の影響を受け，25 歳未満の患者ではプラセボに比較して自殺リスクが増加し，65 歳以上では自殺リスクが減少することが報告され（Figure 3）[4]，この結果に基づき，米国，欧州，日本などの主要な国の抗うつ薬の添付文書で，25 歳未満の患者に対して，自殺の発現リスクが増加するとの注意喚起が行われた。

Figure 3.　精神疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による自殺行動・自殺念慮のオッズ比 [4]



2.1.4.2.1.4. 注意喚起の内容

国内および外国臨床試験において，自殺関連事象の発現割合は，ベンラファキシン ER 投与群を含め低く，国内第 3 相プラセボ対照試験（B2411263 試験）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。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もなかった。さらに，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，ベンラファキシン ER の投与により，小児・青年の精神疾患患者に対する自殺行動・自殺念慮の発現リスクが増加する可能性はあるが，そのリスクは他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられた。また，本剤の成人の精神疾患に対する自殺行動・自殺念慮の発現リスクが増加することは確認されなかった。これらのことから，ベンラファキシン ER の自殺関連事象の発現リスクは，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

［効能･効果に関連する使用上の注意］

1. 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告がある。また、本剤の投与により、特に 18 歳未満の大うつ病性障害の患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されているため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［「小児等への投与」「その他の注意」の項参照］
2. 海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［「小児等への投与」の項参照］

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］

2. 重要な基本的注意

(1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。

7. 小児等への投与

(3) 18歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における、プラセボに対する本剤の自殺行動・自殺念慮のリスク比と95%信頼区間は4.97［1.09, 22.72］であり、本剤投与時に自殺行動・自殺念慮のリスクが増加したとの報告がある。

10. その他の注意

(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。
なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。

2.1.4.2.2. 敵意・攻撃性関連有害事象（他害行為に関連する有害事象）

2.1.4.2.2.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.2.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における敵意/攻撃性関連有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 5.5%, 18.75 mg 群で 21.0%, ベンラファキシン ER 合計で 16.7%（75 mg 群：11.0%, 150 mg 群：15.8%，75～150 mg 群：27.5%，75～225 mg 群：6.1%），ミルナシプラン群で 24.8%であり，ベンラファキシン ER のいずれの投与群も，ミルナシプラン群より顕著に高くはなく，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。敵意/攻撃性関連有害事象の中で，不眠症の発現割合が最も高く，プラセボ群で 3.3%, 18.75 mg 群で 17.0%, ベンラファキシン ER 合計で 13.2%（75 mg 群：6.8%，150 mg 群：12.3%，75～150 mg 群：23.7%，75～225 mg 群：4.4%），ミルナシプラン群で 22.3%であり，不眠症以外の事象の発現割合は低く，特定の事象の発現割合が用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。

外国短期可変用量試験における敵意/攻撃性関連有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 23.2%，ベンラファキシン ER 合計で 32.7%（75～150 mg 群：26.8%，75～225 mg 群：34.5%），フルオキセチン群で 30.9%であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で 6.0%，ベンラファキシン ER 合計で 7.3%（75 mg 群：7.2%，150 mg 群：7.3%），パロキセチン群で 7.4%であり，ベンラファキシン ER のいずれの投与群も，フルオキセチン群やパロキセチン群に比べて顕著に高くはなかった。また，外国短期可変用量試験における敵意/攻撃性関連有害事象の発現割合が，外国短期固定用量試験より高かったが，外国短期可変用量試験における敵意/攻撃性関連有害事象の多くは不眠症であり，不眠症以外の事象の発現割合は低く，特定の事象の発現割合が用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。

また，敵意/攻撃性関連有害事象を SMQ「Hostility/aggression」の狭域に該当する基本語で集計したところ，国内短期投与試験では 18.75 mg 群で 1 例（攻撃性）みられたのみで，外国短期可変用量試験ではプラセボ群で 1.2%，ベンラファキシン ER 合計で 0.7%（75～150 mg 群：0.0%，75～225 mg 群：0.9%），フルオキセチン群で 0.0%，外国短期固定用量試験では，いずれの投与群でもみられなかった。

2.1.4.2.2.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における敵意/攻撃性関連有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 40.1%（75～150 mg 群：44.9%，75～225 mg 群：16.0%）で，外国長期投与試験では 30.5%（75～225 mg 群：44.1%，75～150 mg 群：13.9%，75～375 mg 群：46.7%）であった。敵意/攻撃性関連有害事象の多くは不眠症であり，不眠症以外の発現割合は低く，特定の事象の発現割合が顕著に高くなる傾向は認められなかった。

また，国内および外国短期投与試験と同様に，敵意/攻撃性関連有害事象を SMQ「Hostility/aggression」の狭域に該当する基本語で集計したところ，国内長期投与試験ではみられず，外国長期投与試験では 1 例（攻撃性；75～150 mg 群）のみであった。

2.1.4.2.2.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの敵意/攻撃性関連有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 47 に示した。報告された有害事象数は合計 15,008 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 25.2 件

であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は不眠症 3,845 件，不安 3,279 件，激越 1,762 件，易刺激性 885 件，攻撃性 675 件などであった。

Table 47.　外国製造販売後安全性情報における敵意/攻撃性関連有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
銃創	10	10
損傷	50	30
裂傷	27	19
刺創	1	1
アカシジア	151	70
精神運動亢進	173	42
異常行動	339	136
アクティベーション症候群	1	1
感情不安定	159	27
攻撃性	675	303
激越性うつ病	2	2
激越	1,762	587
怒り	457	91
反社会的行動	18	5
不安	3,279	788
注意喚起行動	3	1
好戦的態度	6	2
双極性障害	107	88
双極 1 型障害	28	19
双極 2 型障害	6	6
境界性パーソナリティ障害	2	2
素行障害	2	0
妄想性障害，嫉妬型	1	0
妄想性障害，被害型	1	1
脱抑制	36	13
社会的行為障害	20	8
殺人念慮	83	83
敵意	143	86
軽躁	176	86
せっかち	26	0
衝動制御障害	25	12
衝動行為	54	12
不眠症	3,845	587
間欠性爆発性障害	4	1
易刺激性	885	100
躁病	499	287
反抗挑戦性障害	2	1
小児性愛	1	1
パニック発作	546	162
妄想症	181	91
妄想性パーソナリティ障害	1	0
性嗜好異常	1	1
人格変化	105	30
パーソナリティ障害	36	21
精神病的行動	12	5

Table 47. 外国製造販売後安全性情報における敵意/攻撃性関連有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
精神病性障害	197	148
放火癖	1	1
落ち着きのなさ	650	112
統合失調症、妄想型	1	1
絶叫	40	7
物質誘発性精神病性障害	7	7
暴力関連症状	53	42
窒息	25	25
非行	1	1
殺人	33	33
入獄	4	3
身体的虐待	1	0
身体的暴行	29	29
性的虐待	7	6
窃盗	10	5
言語的虐待	8	3
計	15,008	4,241

MedDRA/J version 17.0

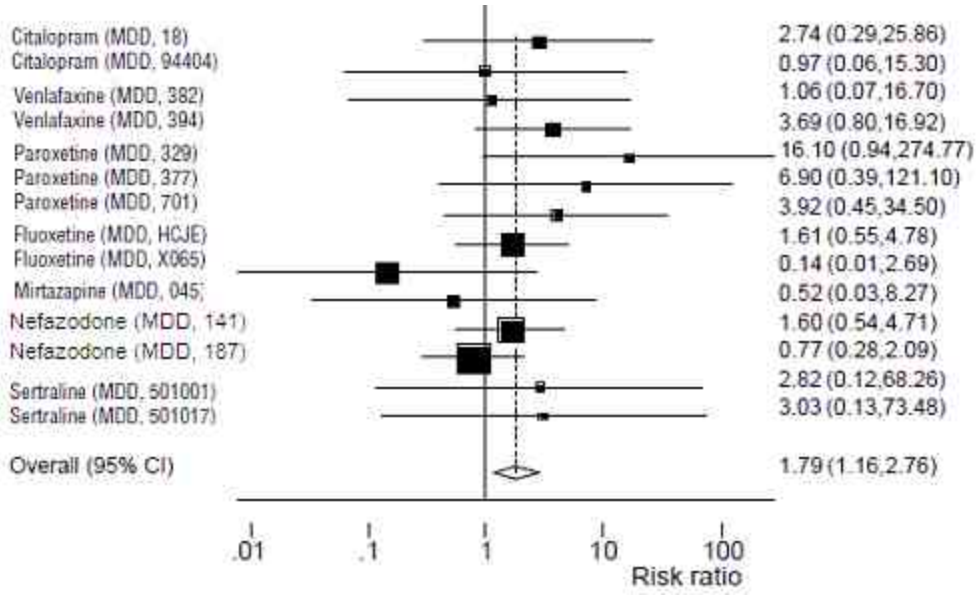
2.1.4.2.2.3. 文献における検討

米国 FDA が 2004 年に実施した自殺関連事象の解析の一部として，18 歳未満の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験における敵意・激越の発現リスクの解析が行われた。この解析では，ベンラファキシン ER（37.5～225 mg/日）の 18 歳未満の大うつ病性障害の患者を対象としたプラセボ対照試験 2 試験が対象になった。ベンラファキシン ER のプラセボに対する敵意・激越の発現リスク比（95%信頼区間）は 2.86（0.78～10.44）であり，ベンラファキシン ER のプラセボに対する敵意・激越のリスク比の 95%信頼区間は，他の抗うつ薬と大きく重なっていた（Table 48，Figure 4）[11]。また，TORDIA において，敵意/攻撃性関連有害事象の一つである易刺激性の発現割合は，ベンラファキシン，SSRI ともに 4.8%で同程度であった（Table 43）[8]。

Table 48. 18 歳未満の大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による敵意・激越の相対リスク[11]

	相対リスク（95%信頼区間）
フルオキセチン	1.01 (0.40, 2.55)
パロキセチン	7.69 (1.80, 32.99)
セルトラリン	2.92 (0.31, 27.93)
Citalopram	1.87 (0.34, 10.13)
ベンラファキシン ER	2.86 (0.78, 10.44)
ミルタザピン	0.52 (0.03, 8.27)
Nefazodone	1.09 (0.53, 2.25)

Figure 4.　18 歳未満の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験における抗うつ薬による敵意・激越の発現リスク [11]



さらに，2004 年～2009 年 9 月までの米国 FDA の Adverse Event Reporting System（AERS）における重篤な有害事象のデータを使用して算出した暴力関連事象（殺人，殺人念慮，身体的暴力，身体的虐待，暴力関連症状）の Proportional Reporting Ratios（PRR：特定事象の報告割合の比）は，すべての抗うつ薬で 8.4，ベンラファキシンで 8.3 であり，特にベンラファキシンで PRR が高い値ではなかった（Table 49）[12]。

Table 49.　抗うつ薬における暴力関連事象の報告[12]

	PRR	カイ 2 乗	p 値	暴力関連事象の報告例数	重篤な有害事象の報告例数
すべての抗うつ薬	8.4	2956.3	p<0.01	578	37632
フルオキセチン	10.9	615.7	p<0.01	72	2752
パロキセチン	10.3	1353.2	p<0.01	177	7508
フルボキサミン	8.4	25.8	p<0.01	5	239
ベンラファキシン	8.3	517.2	p<0.01	85	4283
デスベンラファキシン	7.9	41.4	p<0.01	8	410
セルトラリン	6.7	297.4	p<0.01	64	3938
エスシタロプラム	5.0	94	p<0.01	31	2529
Citalopram	4.3	83.1	p<0.01	34	3192
アミトリプチリン	4.2	4.5	p = 0.033	3	286
ブプロピオン	3.9	70.6	p<0.01	35	3689
トラゾドン	3.5	4.9	p = 0.026	4	457
ミルタザピン	3.4	22.4	p<0.01	15	1810
デュロキセチン	2.8	49.7	p<0.01	45	6539

PRR：Proportional Reporting Ratios（特定事象の報告割合の比）

2.1.4.2.2.4. 注意喚起の内容

国内および外国臨床試験において，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く，特定の事象の発現割合が顕著に高くなる傾向は認められなかった。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もなかった。さらに，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。これらのことから，ベンラファキシン ER の敵意/攻撃性関連有害事象の発現リスクは，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(6) 衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状が増悪することがある。］

2. 重要な基本的注意

(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。

2.1.4.2.3. 躁病/軽躁

大うつ病エピソードが発現して大うつ病性障害と診断されても，その後，躁病エピソードや軽躁病エピソードが出現し，双極性障害と診断が変更になる場合もある。そのため，大うつ病性障害に抗うつ薬を投与し，躁病エピソードや軽躁病エピソードが出現しても，抗うつ薬が誘発したのか，そもそも双極性障害であったのかを結論づけることは困難である[13]。

2.1.4.2.3.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.3.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における躁病/軽躁（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 0.0%，18.75 mg 群で 0.3%，ベンラファキシン ER 合計で 0.6%（75 mg 群 : 0.3%，150 mg 群で 0.9%，75～150 mg 群で 1.2%，75～225 mg 群で 0.0%），ミルナシプラン群で 0.0%であり，いずれの投与群も発現割合は低く，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

外国短期可変用量試験における躁病/軽躁（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 0.0%，ベンラファキシン ER 合計で 0.2%（75～150 mg 群：0.0%，75～225 mg 群：0.3%），フルオキセチン群で 0.4%，外国短期固定用量試験ではいずれの投与群でも躁病/軽躁の報告はなく，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

2.1.4.2.3.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における躁病/軽躁（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 1.3%（75～150 mg 群で 1.6%，75～225 mg 群で 0.0%）で，外国長期投与試験では 0.4%（75～225 mg 群で 0.0%，75～150 mg 群で 0.4%，75～375 mg 群で 0.8%）であり，発現割合は低かった。

2.1.4.2.3.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの躁病/軽躁の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 50 に示した。報告された有害事象数は合計 675 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 1.1 件であった。報告された事象（MedDRA PT）は，躁病 499 件，軽躁 176 件であった。

Table 50.　外国製造販売後安全性情報における躁病/軽躁

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
軽躁	176	86
躁病	499	287
計	675	373

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.3.3. 文献における検討

ベンラファキシンの投与により，躁病/軽躁の発現が報告されているが，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない[14]。

2.1.4.2.3.4. 注意喚起の内容

国内および外国臨床試験において，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，その発現割合は低く，躁病/軽躁の発現リスクについて，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられた。そのため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(3) 双極性障害患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］

2. 重要な基本的注意

(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

(6) 投与中止（突然の中止）により、軽躁、不安、激越、神経過敏、錯乱、睡眠障害、疲労、傾眠、錯感覚、めまい、痙攣、頭痛、感冒様症状、耳鳴、協調運動障害、振戦、発汗、口内乾燥、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

2.1.4.2.4. 悪性症候群およびセロトニン症候群に関連する有害事象

セロトニン症候群は，精神状態変化（例えば，激越，幻覚，昏睡），自律神経不安定（例えば，頻脈，不安定血圧，高熱），神経筋異常（例えば，反射亢進，協調運動障害），胃腸症状（例えば，悪心，嘔吐，下痢）等の症状を呈し，重度のセロトニン症候群は，悪性症候群に類似していることがあり，高熱，筋固縮，バイタルサインの急激な変動を伴う自律神経不安定，精神状態の変化等が観察される。

2.1.4.2.4.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.4.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における悪性症候群に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，ベンラファキシン ER 合計で 2 例（75 mg 群 : 1 例，75～150 mg 群 : 1 例，いずれもセロトニン症候群）であった。また，国内短期投与試験におけるセロトニン症候群に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 12.6%，18.75 mg 群で 47.9%，ベンラファキシン ER 合計で 39.5%（75 mg 群：26.4%，150 mg 群：42.1%，75～150 mg 群：55.9%，75～225 mg 群：28.3%），ミルナシプラン群で 57.0%であり，ベンラファキシン ER のいずれの投与群も，ミルナシプラン群より高くはなく，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。ベンラファキシン ER 合計で発現割合が 10%以上の事象は，浮動性めまい（プラセボ群 : 2.7%，18.75 mg 群 : 25.5%，75 mg 群：8.9%，150 mg 群：24.6%，75～150 mg 群：29.6%，75～225 mg 群：10.0%，ミルナシプラン群：31.4%，以下同順），不眠症（3.3%，17.0%，6.8%，12.3%，23.7%，4.4%，22.3%）であった。

外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験で，悪性症候群に関連する有害事象の発現はなかった。また，外国短期可変用量試験におけるセロトニン症候群に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 38.7%，ベンラファキシン ER 合計で 64.4%（75～150 mg 群：59.8%，75～225 mg 群：65.8%），フルオキセチン群で 52.9%であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で 19.3%，ベンラファキシン ER 合計で 26.1%（75 mg 群 : 25.3%，150 mg 群：26.8%），パロキセチン群で 23.5%であった。外国短期可変用量試験において，ベンラファ

キシン ER 合計の発現割合はフルオキセチン群より高かったものの, 外国短期固定用量試験では, パロキセチン群より顕著に高くはなかった。外国短期可変用量試験において，ベンラファキシン ER 合計で発現割合が 10%以上の事象は，浮動性めまい（プラセボ群：11.5%，75～150 mg 群：28.9%，75～225 mg 群：32.6%，フルオキセチン群：12.6%，以下同順），不眠症（12.4%，19.6%，24.2%，17.5%），多汗症（5.0%，13.4%，16.1%，12.6%），下痢（11.5%，13.4%，15.5%，19.7%）であり, 外国短期固定用量試験においてベンラファキシン ER 合計が 10%以上の事象は多汗症（プラセボ群：1.2%，75 mg 群：8.4%，150 mg 群：13.4%，パロキセチン群：4.9%）であった。なお，外国短期可変用量試験において，ベンラファキシン ER 合計の発現割合がフルオキセチン群より高かった主な理由は，浮動性めまいや不眠症の発現割合の違いによるものと考えられた。

ベンラファキシン ER 合計における MedDRA 基本語「セロトニン症候群」の発現は，国内短期投与試験で 2 例（0.2%）にみられたのみで，外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験ではみられなかった。

2.1.4.2.4.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験で，悪性症候群に関連する有害事象の発現はなかった。また，国内長期投与試験におけるセロトニン症候群に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，75～150 mg 群で 68.8%, 75～225 mg 群で 46.0%であった。ベンラファキシン ER 合計で発現割合が 10%以上の事象は，浮動性めまい（75～150 mg 群：40.9%，75～225 mg 群：22.0%，以下同順），不眠症（40.9%，12.0%），下痢（14.6%，4.0%）であった。

外国長期投与試験で，悪性症候群に関連する有害事象の発現はなかった。また，外国長期投与試験におけるセロトニン症候群に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，75～225 mg 群で 78.3%，75～150 mg 群で 31.9%，75～375 mg 群で 70.8%であった。ベンラファキシン ER 合計で発現割合が 10%以上の事象は，浮動性めまい（75～225 mg 群：36.6%，75～150 mg 群：9.2%，75～375 mg 群：36.7%，以下同順），不眠症（26.1%，4.4%，30.0%），下痢（19.3%，5.6%，18.3%），多汗症（18.6%，8.0%，13.3%）であった。

国内長期投与試験および外国長期投与試験では, ベンラファキシン ER 合計における MedDRA 基本語「セロトニン症候群」の発現はみられなかった。

以上のとおり, ベンラファキシン ER の悪性症候群に関連する有害事象の発現割合は極めて低く，セロトニン症候群に関連する有害事象の発現割合は，フルオキセチン群より高かったものの，その主な理由は，浮動性めまいや不眠症の発現割合の違いによるものと考えられ，パロキセチンと比べて顕著に高くはなかった。また，ベンラファキシン ER における MedDRA 基本語「セロトニン症候群」の発現は極めて少なかった。これらのことを踏まえると，他の抗うつ薬と比べて顕著に高くなることはないと考えられた。

2.1.4.2.4.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの悪性症候群関連の有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 51 に示した。報告された有害事象数は合計 617 件で, 報告率は曝露量 10 万人年あたり約 1.0 件であった。報告された事象（MedDRA PT）はセロトニン症候群 504 件，悪性症候群 99 件，悪性高熱 14 件であった。

また，ベンラファキシンのセロトニン症候群関連の有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 52 に示した。報告された有害事象数は合計 32,951 件で，報告率は曝露量 10 万人年

あたり約 55.2 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は浮動性めまい 6,193 件，多汗症 4,122 件，不眠症 3,845 件，振戦 2,698 件，高血圧 1,961 件などであった。

Table 51. 外国製造販売後安全性情報における悪性症候群関連の有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
悪性高熱	14	14
悪性症候群	99	99
セロトニン症候群	504	493
計	617	606

MedDRA/J version 17.0

Table 52. 外国製造販売後安全性情報におけるセロトニン症候群関連の有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
頻脈	1,612	1,077
散瞳	998	393
下痢	1,688	429
悪寒	557	174
発熱	475	249
筋固縮	96	52
アカシジア	151	70
昏睡	247	246
協調運動異常	259	115
意識レベルの低下	141	109
浮動性めまい	6,193	1,140
反射亢進	63	41
ミオクローヌス	157	78
セロトニン症候群	504	493
振戦	2,698	770
激越	1,762	587
錯乱状態	1,251	624
失見当識	499	204
高揚状態	17	4
不眠症	3,845	587
易刺激性	885	100
神経過敏	1,338	285
呼吸困難	820	344
頻呼吸	35	29
多汗症	4,122	918
高血圧	1,961	1,130
低血圧	577	393
計	32,951	10,641

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.4.3. 文献における検討

セロトニン症候群や悪性症候群は，セロトニン作動薬（SSRI，SNRI，トリプタン，フェンタニル，デキストロメトルファン，トラマドール，タペンタドール，meperidine，メサドン，ペンタゾシン等）やセロトニン代謝阻害薬（MAOI 等）の併用，セロトニン作働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[15,16]。また，ベンラファキシンの投与によりセロトニン症候群や悪性症候群の発現が報告されているが，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない[17]。

2.1.4.2.4.4. 注意喚起の内容

国内および外国臨床試験において, ベンラファキシン ER の投与により, 悪性症候群やセロトニン症候群に関連する有害事象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。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もなかった。さらに，公表文献の検討から，本剤の発現リスクは，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない。これらのことから，本剤の悪性症候群およびセロトニン症候群に関連する有害事象の発現リスクは，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
(2) モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［「相互作用」の項参照］

3. 相互作用
(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は14日間以上、本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合は7日間以上の間隔をおくこと。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メチルチオニニウム塩化物水和物 （ メチレンブルー）	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO 阻害作用によりセロトニン作用が増強されると考えられる。
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。［「重大な副作用」の項参照］
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。［「重大な副作用」の項参照］

4. 副作用
（1）重大な副作用
1） セロトニン症候群（0.2%）：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経失調等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
2） 悪性症候群（頻度不明[注)]）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現

時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.5. 痙攣に関連する有害事象

2.1.4.2.5.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験において, 18.75 mg で 1 例, ベンラファキシン ER 合計で痙攣が 2 例（75～150 mg 群：2 例）報告されているが，ベンラファキシン ER の外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内および外国長期投与試験では痙攣の報告はなかった。また，ベンラファキシン IR 錠の大うつ病性障害を対象とした試験において 0.3%（8/3084 例）に痙攣が報告されている[18]。これらのことを踏まえると，痙攣とベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はないと考えられた。

2.1.4.2.5.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの痙攣に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 53 に示した。報告された有害事象数は合計 1,897 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 3.2 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は痙攣 1,189 件，大発作痙攣 342 件，間代性痙攣 91 件，てんかん 90 件，てんかん重積状態 38 件などであった。

Table 53.　外国製造販売後安全性情報における痙攣に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
てんかんにおける原因不明の突然死	1	1
脱力発作	1	1
間代性痙攣	91	60
複雑部分発作	7	7
痙攣	1,189	1,180
新生児痙攣	29	29
痙攣閾値低下	5	5
夢幻状態	6	1
薬物離脱性痙攣	6	5
てんかん	90	89
てんかんの前兆	7	2
熱性痙攣	1	1
大発作痙攣	342	342
ミオクロニーてんかん	2	2
部分発作	10	10
二次性全般化を伴う部分発作	1	1
小発作てんかん	34	33
発作後麻痺	1	1
発作後状態	1	1
単純部分発作	3	3
てんかん重積状態	38	38
側頭葉てんかん	1	1
強直性間代性運動	5	4
強直性痙攣	10	10
子癇	5	5
既視感	11	5
計	1,897	1,837

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.5.3. 文献における検討

ほとんどの抗うつ薬は痙攣の発現リスクがあり，特に痙攣の既往歴がある患者では使用に際しては注意が必要とされている[19]。ベンラファキシンの投与により痙攣が報告されているが，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない[17]。

2.1.4.2.5.4. 注意喚起の内容

国内および外国臨床試験において，ベンラファキシン ER の投与により痙攣が報告されているが，発現割合は低く，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない。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もなかった。これらのことから，ベンラファキシン ER の痙攣の発現リスクは，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(7)　てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすことがある。］

4. 副作用
（1）重大な副作用
5)　痙攣（0.2%）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2.1.4.2.6. 心血管系への影響

2.1.4.2.6.1. 血圧上昇

2.1.4.2.6.1.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験，外国長期投与試験における最頻投与量別の PCI（Table 54）に該当した割合および持続性高血圧（収縮期，拡張期）・持続性脈拍数増加に該当した割合をそれぞれ Table 55，Table 56，Table 57，Table 58，Table 59 に示した。なお，持続性上昇または持続性増加は，3 回の受診時に連続して PCI に該当した患者とした。

Table 54.　バイタルサインの PCI 基準

項目	基準
収縮期血圧	140 mm Hg 以上 かつ ベースライン値より 20 mm Hg 以上上昇した場合
	100 mm Hg 以下 かつ ベースライン値より 20 mm Hg 以上低下した場合
拡張期血圧	90 mm Hg 以上 かつ ベースライン値より 10 mm Hg 以上上昇した場合
	50 mm Hg 以下 かつ ベースライン値より 10 mm Hg 以上低下した場合
脈拍数	100 回/分を上回る かつ ベースライン値より 15 回/分以上増加した場合
	60 回/分を下回る かつ ベースライン値より 15 回/分以上減少した場合

2.1.4.2.6.1.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験において，最頻投与量別の収縮期血圧上昇の PCI に該当した割合は，プラセボで 3.3%，18.75 mg で 11.5%，37.5 mg で 9.0%，75 mg で 8.7%，150 mg で 14.5%，225 mg で 6.3%，ミルナシプラン 50 mg で 10.5%，ミルナシプラン 100 mg で 18.8%であった。また，持続性高血圧（収縮期）の割合は，それぞれ 0.5%，0.9%，1.3%，0.7%，0.7%，1.4%，0.0%，4.7%であった。一方，最頻投与量別の拡張期血圧上昇の PCI に該当した割合は，それぞれ 7.1%，15.2%，11.5%，15.4%，21.2%，13.2%，22.8%，37.5%であった。また，持続性高血圧（拡張期）の割合は，それぞれ 0.5%，1.4%，0.0%，2.1%，3.0%，1.4%，0.0%，9.4%であった。このように，ベンラファキシン ER の最頻投与量と持続性高血圧（収縮期および拡張期）の割合との間に明確な関係は認められず，持続性高血圧（収縮期および拡張期）の割合は，ミルナシプラン 100 mg と比較して低かった。

外国短期可変用量試験において，最頻投与量別の収縮期血圧上昇の PCI に該当した割合は，プラセボで 3.9%，75 mg で 6.7%，150 mg で 8.9%，225 mg で 5.5%，フルオキセチン 20 mg で 3.1%，フルオキセチン 40 mg で 12.0%，フルオキセチン 60 mg で 2.0%，外国短期固定用量試験ではプ

ラセボで 9.8%，75 mg で 12.3%，150 mg で 3.7%，パロキセチンで 11.3%であった。また，持続性高血圧（収縮期）の割合は，外国短期可変用量試験でそれぞれ 0.0%，0.0%，0.5%，0.0%，0.0%，1.3%，0.0%，外国短期固定用量試験でそれぞれ 0.0%，4.9%，0.0%，0.0%であった。一方，最頻投与量別の拡張期血圧上昇の PCI に該当した割合は，外国短期可変用量試験で 7.3%，9.5%，11.8%，11.0%，4.1%，13.3%，4.0%，外国短期固定用量試験で 4.9%，9.9%，7.4%，10.0%であった。また，持続性高血圧（拡張期）の割合は，外国短期可変用量試験でそれぞれ 0.0%，2.4%，3.0%，2.2%，0.0%，1.3%，0.0%，外国短期固定用量試験でそれぞれ 0.0%，4.9%，0.0%，2.5%であった。このように，ベンラファキシン ER の最頻投与量と持続性高血圧（収縮期および拡張期）の割合との間に明確な関係は認められなかった。

2.1.4.2.6.1.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験において，最頻投与量別の収縮期血圧上昇の PCI に該当した割合は，75 mg で 22.3%，150 mg で 26.7%，225 mg で 17.6%であり，持続性高血圧（収縮期）の割合は，それぞれ 5.4%，3.8%，8.8%であった。一方，最頻投与量別の拡張期血圧上昇の PCI に該当した割合は，それぞれ 30.0%，39.7%，41.2%，持続性高血圧（拡張期）の割合は，それぞれ 3.8%，10.7%，11.8%であった。このように，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）の割合は高くなる傾向がみられた。

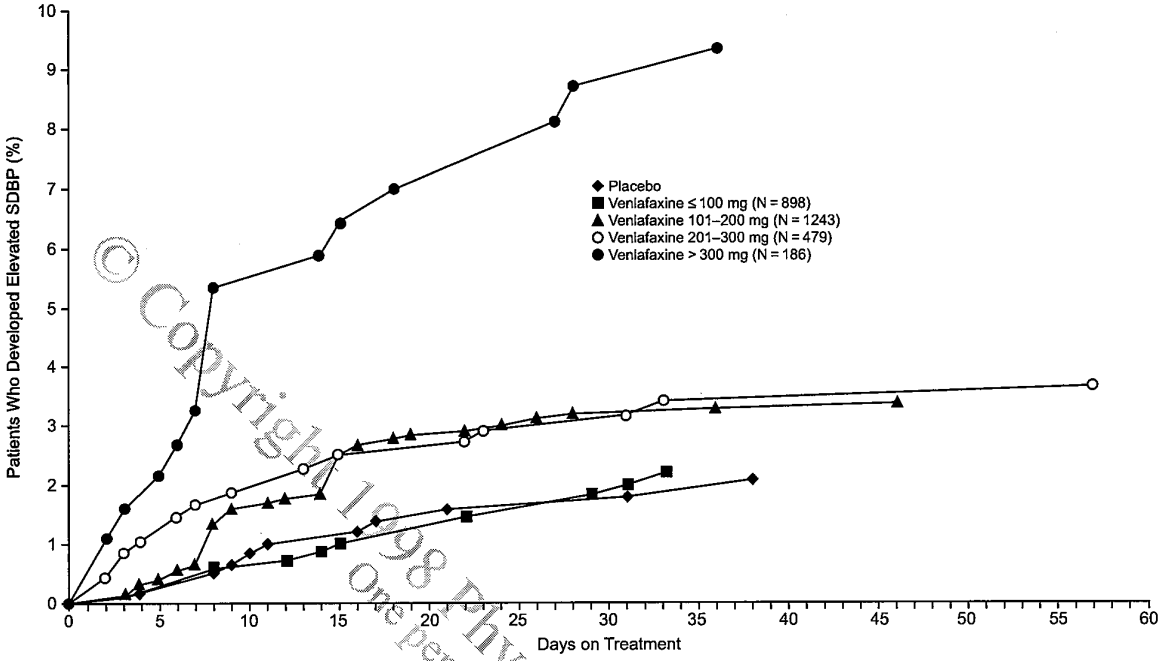
外国長期投与試験において，最頻投与量別の収縮期血圧上昇の PCI に該当した割合は，75 mg で 13.9%，150 mg で 22.5%，225 mg で 13.8%，300 mg で 20.0%，375 mg で 12.5%であり，持続性高血圧（収縮期）の割合は，それぞれ 1.8%，2.8%，2.3%，4.0%，0.0%であった。一方，最頻投与量別の拡張期血圧上昇の PCI に該当した割合は，それぞれ 16.3%，26.4%，18.5%，12.0%，16.7%であり，持続性高血圧（拡張期）の割合は，それぞれ 3.0%，5.1%，3.8%，4.0%，0.0%であった。このように，ベンラファキシン ER の最頻投与量と持続性高血圧（収縮期および拡張期）の割合との間に明確な関係は認められなかった。

以上のとおり，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）の割合が高くなる傾向がみられたが，国内短期投与試験では，ベンラファキシン ER の持続性血圧上昇の割合はミルナシプランと比較して高くはなかった。そのため，ベンラファキシン ER の血圧上昇に対して，ミルナシプランと同程度の注意喚起が適切と考えられた。

2.1.4.2.6.1.2. 文献における検討

ベンラファキシンの大うつ病性障害を対象とした第 2 相試験および第 3 相試験に参加し，ベンラファキシン（用量 25～375 mg/日）が投与された 2817 例（外来患者 2613 例，入院患者 204 例）を対象に，ベンラファキシンの血圧に対する影響の検討が報告されている [20]。この報告で持続性高血圧（仰臥位拡張期血圧が 3 回の測定でいずれも 90 mmHg 以上の場合）の発現割合は，プラセボで 2.2%（13/592 例），≤ 100 mg/日で 1.7%（15/883 例），101～200 mg/日で 3.5%（42/1201 例），201～300 mg/日で 3.7%（17/462 例），> 300 mg/日で 9.1%（17/186 例）であり，≤ 100 mg/日ではプラセボと同程度であるが，300 mg/日を超える用量では臨床的に意味のある程度に増加すると報告されている（Figure 5）。

Figure 5.　持続性高血圧の累積割合[20]



© Copyright 1998 Phy one pe

2.1.4.2.6.2. 脈拍数増加

2.1.4.2.6.2.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.6.2.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験において，最頻投与量別の脈拍数増加の PCI に該当した割合は，プラセボで 4.9%，18.75 mg で 6.6%，37.5 mg で 5.1%，75 mg で 13.5%，150 mg で 19.3%，225 mg で 13.2%，ミルナシプラン 50 mg で 36.8%，ミルナシプラン 100 mg で 51.6%であり，持続性脈拍数増加の割合は，それぞれ 0.5%，0.0%，0.0%，0.7%，1.1%，1.4%，10.5%，12.5%であった。このように，ベンラファキシン ER の最頻投与量と持続性脈拍数増加の割合との間に明確な関係は認められなかった。

外国短期可変用量試験において，最頻投与量別の脈拍数増加の PCI に該当した割合は，プラセボで 3.6%，75 mg で 3.8%，150 mg で 5.4%，225 mg で 7.7%，フルオキセチン 20 mg で 2.0%，フルオキセチン 40 mg で 4.0%，フルオキセチン 60 mg で 2.0%，外国短期固定用量試験ではプラセボで 8.5%，75 mg で 0.0%，150 mg で 3.7%，パロキセチンで 2.5%であった。また，持続性脈拍数増加の割合は，外国短期可変用量試験でそれぞれ 0.0%，0.0%，0.0%，0.0%，0.0%，0.0%，0.0%，外国短期固定用量試験でそれぞれ 0.0%，0.0%，0.0%，0.0%であった。このように，ベンラファキシン ER の最頻投与量と持続性脈拍数増加の割合との間に明確な関係は認められなかった。

2.1.4.2.6.2.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験において, 最頻投与量別の脈拍数増加の PCI に該当した割合は, 75 mg で 14.6%, 150 mg で 22.9%，225 mg で 17.6%であり，持続性脈拍数増加の割合は，それぞれ 1.5%，3.1%，

2.9%であった。このように，ベンラファキシン ER の最頻投与量が高くなると，持続性脈拍数増加の割合がわずかながら高くなる傾向がみられた。

外国長期投与試験において, 最頻投与量別の脈拍数増加の PCI に該当した割合は, 75 mg で 4.2%, 150 mg で 11.8%，225 mg で 10.0%，300 mg で 40.0%，375 mg で 20.8%であり，持続性脈拍数増加の割合は，それぞれ 0.0%，0.6%，0.0%，0.0%，0.0%であった。このように，ベンラファキシン ER の最頻投与量と持続性脈拍数増加の割合との間に明確な関係は認められなかった。

以上のとおり，国内外短期投与試験では，ベンラファキシン ER の最頻投与量と持続性脈拍数増加の割合との間に明確な関係は認められなかった。一方，外国長期投与試験では明確ではなかったが，国内長期投与試験では，ベンラファキシン ER の最頻投与量が高くなると，持続性脈拍数増加の割合がわずかながら高くなる傾向がみられた。しかしながら，国内短期投与試験における持続性脈拍数増加の割合は, ミルナシプランと比較して明らかに低いため, ベンラファキシン ER の持続性脈拍数増加のリスクはミルナシプランより高くはないと考えられた。そのため，ベンラファキシン ER の脈拍数増加に対して, ミルナシプランと同程度の注意喚起が適切と考えられた。

Table 55. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－国内短期投与試験（220JA，816JA，817JA，B2411263）

	プラセボ	ベンラファキシン ER						ベンラファキシン ER 合計	ミルナシプラン	
		0 mg	18.75 mg	37.5 mg	75 mg	150 mg	225 mg		50 mg	100 mg
	(N=183)	(N=1)	(N=349)	(N=78)	(N=423)	(N=269)	(N=144)	(N=915)	(N=57)	(N=64)
少なくとも1回										
収縮期血圧	6 (3.3)	0	40 (11.5)	7 (9.0)	37 (8.7)	39 (14.5)	9 (6.3)	92 (10.1)	6 (10.5)	12 (18.8)
拡張期血圧	13 (7.1)	0	53 (15.2)	9 (11.5)	65 (15.4)	57 (21.2)	19 (13.2)	150 (16.4)	13 (22.8)	24 (37.5)
脈拍数	9 (4.9)	0	23 (6.6)	4 (5.1)	57[a] (13.5)	52 (19.3)	19 (13.2)	132[b] (14.4)	21 (36.8)	33 (51.6)
持続性上昇/増加										
収縮期血圧	1 (0.5)	0	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.4)	8 (0.9)	0	3 (4.7)
拡張期血圧	1 (0.5)	0	5 (1.4)	0	9 (2.1)	8 (3.0)	2 (1.4)	19 (2.1)	0	6 (9.4)
脈拍数	1 (0.5)	0	0	0	3[a] (0.7)	3 (1.1)	2 (1.4)	8[b] (0.9)	6 (10.5)	8 (12.5)

Source: Table c17.3.3, Table c17.3.4 被験者数（%）
a: N=422, b: N=914

Table 56. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－外国短期可変用量試験（208US，209US，211US，360CA）

	プラセボ	ベンラファキシン ER				ベンラファキシン ER 合計	フルオキセチン		
		37.5 mg	75 mg	150 mg	225 mg		20 mg	40 mg	60 mg
	(N=413)	(N=3)	(N=210)	(N=203)	(N=91)	(N=507)	(N=98)	(N=75)	(N=50)
少なくとも1回									
収縮期血圧	16 (3.9)	0	14 (6.7)	18 (8.9)	5 (5.5)	37 (7.3)	3 (3.1)	9 (12.0)	1 (2.0)
拡張期血圧	30 (7.3)	0	20 (9.5)	24 (11.8)	10 (11.0)	54 (10.7)	4 (4.1)	10 (13.3)	2 (4.0)
脈拍数	15 (3.6)	0	8 (3.8)	11 (5.4)	7 (7.7)	26 (5.1)	2 (2.0)	3 (4.0)	1 (2.0)
持続性上昇/増加									
収縮期血圧	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	1 (1.3)	0
拡張期血圧	0	0	5 (2.4)	6 (3.0)	2 (2.2)	13 (2.6)	0	1 (1.3)	0
脈拍数	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Table c17.3.1, Table c17.3.2 被験者数（%）
仰臥位

Table 57. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－外国短期固定用量試験（367EU）

	プラセボ	ベンラファキシン ER		ベンラファキシン ER 合計	パロキセチン
		75 mg	150 mg		
	(N=82)	(N=81)	(N=81)	(N=162)	(N=80)
少なくとも 1 回					
収縮期血圧	8 (9.8)	10 (12.3)	3 (3.7)	13 (8.0)	9 (11.3)
拡張期血圧	4 (4.9)	8 (9.9)	6 (7.4)	14 (8.6)	8 (10.0)
脈拍数	7 (8.5)	0	3 (3.7)	3 (1.9)	2 (2.5)
持続性上昇/増加					
収縮期血圧	0	4 (4.9)	0	4 (2.5)	0
拡張期血圧	0	4 (4.9)	0	4 (2.5)	2 (2.5)
脈拍数	0	0	0	0	0

Source: Table c17.1.4.1, Table c17.2.4 被験者数（%）
仰臥位

Table 58. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－国内長期投与試験（818JA，B2411264）

	ベンラファキシン ER				ベンラファキシン ER 合計
	37.5 mg	75 mg	150 mg	225 mg	
	(N=2)	(N=130)	(N=131)	(N=34)	(N=297)
少なくとも 1 回					
収縮期血圧	0	29 (22.3)	35 (26.7)	6 (17.6)	70 (23.6)
拡張期血圧	0	39 (30.0)	52 (39.7)	14 (41.2)	105 (35.4)
脈拍数	0	19 (14.6)	30 (22.9)	6 (17.6)	55 (18.5)
持続性上昇/増加					
収縮期血圧	0	7 (5.4)	5 (3.8)	3 (8.8)	15 (5.1)
拡張期血圧	0	5 (3.8)	14 (10.7)	4 (11.8)	23 (7.7)
脈拍数	0	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (2.9)	7 (2.4)

Source: Table c17.3.5, Table c17.3.6 被験者数（%）

Table 59. 最頻投与量別血圧上昇および脈拍数増加の PCI に該当した割合－外国長期投与試験（369US，365EU，370US）

	ベンラファキシン ER						ベンラファキシン ER 合計
	75 mg	150 mg	225 mg	300 mg	375 mg	675 mg	
	(N=166)	(N=178)	(N=130)	(N=25)	(N=24)	(N=1)	(N=524)
少なくとも 1 回							
収縮期血圧	23 (13.9)	40 (22.5)	18 (13.8)	5 (20.0)	3 (12.5)	0	89 (17.0)
拡張期血圧	27 (16.3)	47 (26.4)	24 (18.5)	3 (12.0)	4 (16.7)	1 (100.0)	106 (20.2)
脈拍数	7 (4.2)	21 (11.8)	13 (10.0)	10 (40.0)	5 (20.8)	0	56 (10.7)
持続性上昇/増加							
収縮期血圧	3 (1.8)	5 (2.8)	3 (2.3)	1 (4.0)	0	0	12 (2.3)
拡張期血圧	5 (3.0)	9 (5.1)	5 (3.8)	1 (4.0)	0	0	20 (3.8)
脈拍数	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)

Source: Table c17.3.7, Table c17.3.8 被験者数（%）
仰臥位

2.1.4.2.6.3. 心血管系有害事象

2.1.4.2.6.3.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.6.3.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における心血管系有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 1.6%，18.75 mg 群で 3.1%，ベンラファキシン ER 合計で 5.2%（75 mg 群：3.8%，150 mg 群：5.3%，75～150 mg 群：6.5%，75～225 mg 群：5.0%），ミルナシプラン群で 6.6%であり，ベンラファキシンのいずれの投与群も，ミルナシプラン群より高くはなかった。

外国短期可変用量試験における心血管系有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 3.3%，ベンラファキシン ER 合計で 4.8%（75～150 mg 群：1.0%，75～225 mg 群：5.9%），フルオキセチン群で 3.6%であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で 3.6%，ベンラファキシン ER 合計で 4.2%（75 mg 群：6.0%，150 mg 群：2.4%），パロキセチン群で 6.2%であり，ベンラファキシンのいずれの投与群も，フルオキセチン群やパロキセチン群より顕著に高くはなかった。

2.1.4.2.6.3.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における心血管系有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 10.8%（75～150 mg 群：7.3%，75～225 mg 群：28.0%）で，外国長期投与試験では 8.8%（75～225 mg 群：9.3%，75～150 mg 群：5.2%，75～375 mg 群：15.8%）であった。

2.1.4.2.6.3.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの心血管系有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 60 に示した。重篤および非重篤な事象全体については，報告された有害事象数の合計は 5,737 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 9.6 であった。報告件数の多い主な事象（MedDRA PT）は高血圧 1,961 件，血圧上昇 1,345 件，心電図 QT 延長 197 件，心筋梗塞 193 件，不整脈 184 件などであった。重篤な事象については，報告された有害事象数の合計は 3,653 件で，報告率は約 6.1 であった。報告件数の多い主な事象（MedDRA PT）は高血圧 1,130 件，血圧上昇 479 件，心電図 QT 延長 193 件，心筋梗塞 192 件，心房細動 120 件などであった。

Table 60.　外国製造販売後安全性情報における心血管系有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
急性冠動脈症候群	10	10
急性左室不全	1	1
急性心筋梗塞	9	9
アダムス・ストークス症候群	2	2
狭心症	65	49
不安定狭心症	4	4
不整脈	184	119
新生児不整脈	1	1
上室性不整脈	4	3
冠動脈硬化症	5	4
冠動脈攣縮	9	8
心房内伝導時間遅延	1	1
心房細動	141	120
心房粗動	22	21
心房頻脈	16	14
房室ブロック	22	20
完全房室ブロック	16	16
第一度房室ブロック	24	20
第二度房室ブロック	13	12
二束ブロック	1	0
徐脈性不整脈	1	1
ブルガダ症候群	1	1
脚ブロック	23	20
両側性脚ブロック	1	0
左脚ブロック	31	21
右脚ブロック	57	44
心不全	94	94
急性心不全	4	4
うっ血性心不全	55	55
心細動	5	3
心粗動	16	9
心原性ショック	16	16
心筋症	48	48
急性心筋症	2	2
新生児心筋症	2	2
心肺不全	2	2
心毒性	15	14
伝導障害	3	3
うっ血性心筋症	23	23
冠動脈疾患	18	17
冠動脈解離	1	1
冠動脈閉塞	12	12
肺性心	1	1
心室内伝導障害	1	0
期外収縮	54	17
胎児不整脈	6	6
胎児心拍障害	3	3
高血圧性心疾患	1	1

Table 60.　外国製造販売後安全性情報における心血管系有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
虚血性心筋症	1	1
左室不全	11	11
QT 延長症候群	4	4
低心拍出量症候群	1	1
心筋線維症	1	1
心筋梗塞	193	192
心筋虚血	22	21
結節性不整脈	1	1
結節性調律	4	4
梗塞後狭心症	1	1
無脈性電気活動	6	6
固有心室調律	1	1
右室不全	5	5
洞不全症候群	3	2
無症候性心筋梗塞	2	2
洞房ブロック	1	1
洞性不整脈	6	5
洞性徐脈	18	14
洞性頻脈	89	58
ストレス心筋症	13	13
上室性期外収縮	24	16
上室性頻脈	85	78
頻脈性不整脈	4	2
トルサード ド ポアント	26	26
心室性不整脈	12	12
心室無収縮	5	5
心室性期外収縮	92	70
心室不全	1	1
心室細動	46	46
心室性頻脈性不整脈	1	1
心室性頻脈	76	76
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	2	2
肥大型心筋症	4	4
高血圧性網膜症	2	1
心突然死	4	4
肝臓うっ血	3	2
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	3	2
拡張期血圧上昇	34	9
血圧上昇	1,345	479
起立血圧上昇	1	1
収縮期血圧上昇	38	13
駆出率異常	2	2
駆出率減少	12	12
心電図 PQ 間隔延長	1	1
心電図 PR 短縮	1	0
心電図 QRS 群延長	36	36
心電図 QT 間隔異常	4	4
心電図 QT 延長	197	193

Table 60.　外国製造販売後安全性情報における心血管系有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
心電図再分極異常	4	2
心拍数不整	56	21
トロポニン I 増加	3	3
トロポニン増加	5	4
代謝症候群	2	2
高血圧性脳症	3	3
子癇	5	5
妊娠高血圧	17	12
HELLP 症候群	4	4
子癇前症	41	37
急性肺水腫	5	5
肺水腫	56	54
新生児肺水腫	2	2
冠動脈ステント挿入	2	2
冠動脈バイパス	1	1
コントロール不良の血圧	4	2
拡張期高血圧	5	5
本態性高血圧症	3	0
高血圧	1,961	1,130
新生児高血圧	2	1
高血圧クリーゼ	42	42
不安定高血圧	3	2
悪性高血圧	6	6
起立性高血圧	1	0
二次性高血圧	2	2
収縮期高血圧	12	10
計	5,737	3,653

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.6.4. 心電図における QT/QTc 間隔の延長

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験，外国長期投与試験における心電図 QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量およびカテゴリカル解析結果を最終検査実施日までの 7 日間のベンラファキシンの投与量の平均用量別にそれぞれ Table 61～Table 70 に示した。

Bazett 補正法（$QT/(RR)^{1/2}$，以下 QTcB）は，一般に，増加した心拍数では過大な補正，毎分 60 拍を下回る心拍数では過小な補正となり，Fridericia 補正法（$QT/(RR)^{1/3}$，以下 QTcF）は，心拍数が変化する被験者においては Bazett 補正法より正確であるとされている[21]。本評価では，補正済み QT 間隔として QTcB 間隔および QTcF 間隔を用いた。

2.1.4.2.6.4.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.6.4.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における最終評価時の QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量(msec)は，プラセボ，0 mg/日，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ 1.4，–3.6，2.1，2.9，5.5 であった。また，最終評価時の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，プラセボ，0 mg/日，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ–1.4，–6.4，–1.3，–4.1，–3.1 であった。一方，国内短期投与試験における QTcB 間隔および QTcF 間隔のカテゴリカル解析で，最終評価時に>450 msec，>480 msec，>500 msec の患者の割合，ベースラインからの変化量が≥30 msec，≥60 msec の患者の割合が，ECG 測定時の平均投与量が高かった患者で，高くなる傾向はなかった。

外国短期可変用量試験における最終評価時の QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量(msec)は，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ–1.8，5.0，2.2，1.6，外国短期固定用量試験では，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ–1.8，4.7，6.5，0.6 であった。また，外国短期可変用量試験における最終評価時の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ–1.6，3.4，–1.9，0.8，外国短期固定用量試験では，プラセボ，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ 0.8，3.1，4.4，–3.2 であった。一方，外国短期投与試験における QTcB 間隔および QTcF 間隔のカテゴリカル解析で，最終評価時に>450 msec，>480 msec，>500 msec の患者の割合，ベースラインからの変化量が≥30 msec，≥60 msec の患者の割合が，ECG 測定時の平均投与量が高かった患者で，高くなる傾向はなかった。

以上のとおり，国内短期投与試験では，QTcB 間隔の変化量の平均値は ECG 測定時の平均投与量が高かった患者でやや大きくなったが，外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験ではそのような傾向は認められず，QTcF 間隔の変化量の平均値では，国内外短期投与試験で ECG 測定時の平均投与量が高かった患者で大きくなる傾向はなかった。また，国内外短期投与試験における QTcB 間隔および QTcF 間隔のカテゴリカル解析で，最終評価時に>450 msec，>480 msec，>500 msec の患者の割合，ベースラインからの変化量が≥30 msec，≥60 msec の患者の割合が，ECG 測定時の平均投与量が高かった患者で，高くなる傾向はなかった。

2.1.4.2.6.4.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における最終評価時の QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量は, 0 mg/日, 0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ 25.7，−2.8，2.6，2.7 であった。また，最終評価時の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は, 0 mg/日, 0< ≤75 mg/日, 75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日でそれぞれ 15.0，−3.7，0.9，−1.4 であった。一方，国内長期投与試験における QTcB 間隔および QTcF 間隔のカテゴリカル解析で，最終評価時に>450 msec，>480 msec，>500 msec の患者の割合，ベースラインからの変化量が≥30 msec および≥60 msec の患者の割合は，ECG 測定時の平均投与量が高かった患者で，高くなる傾向はなかった。

外国長期投与試験における最終評価時の QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量は，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日，>225 mg/日でそれぞれ 2.7，8.9，2.8，11.9 であった。また，最終評価時の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，0< ≤75 mg/日，75< ≤150 mg/日，150< ≤225 mg/日，>225 mg/日でそれぞれ 1.3，7.5，−0.9，18.8 であった。なお，外国長期投与試験における>225 mg/日の QTcF 間隔のデータは 1 例のみであり, 適切な検討はできなかった。一方，外国長期投与試験における QTcB 間隔および QTcF 間隔のカテゴリカル解析で，最終評価

時に>450 msec，>480 msec，>500 msec の患者の割合，ベースラインからの変化量が≥30 msec および≥60 msec の患者の割合は，>225 mg/日の QTcB 間隔のカテゴリカル解析を除き，ECG 測定時の平均投与量が高かった患者で，高くなる傾向はなかった。このように，外国長期投与試験の併合解析で，ECG 測定時の平均投与量が>225 mg/日において，QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量が大きくなる傾向や QTcB 間隔のカテゴリカル解析で患者の割合が高くなる傾向がみられたが，QTcB 間隔の値は心拍数の影響を受けやすいこと，ベンラファキシン ER の 225 mg/日を超える用量では心拍数が増加する可能性が高いことを考慮すると，>225 mg/日における QTcB 間隔の結果は，心拍数の影響を受けたことも理由の一つと考えられた。

以上のとおり，国内外短期および国内外長期投与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 の投与量が高くなっても，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。

Table 61　国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（220JA，816JA，817JA，B2411263）

投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
プラセボ	180	–6.6	–69.0	–21.0	–8.5	8.0	75.0
ベンラファキシン ER							
0 mg[b]/日	20	–2.9	–32.0	–14.5	–1.0	5.0	30.0
0< ≤75 mg/日	556	–8.6	–158.0	–23.0	–10.0	6.0	70.0
75< ≤150 mg/日	189	–19.3	–83.0	–35.0	–21.0	–1.0	51.0
150< ≤225 mg/日	141	–19.7	–87.0	–35.0	–20.0	–5.0	52.0
ミルナシプラン	120	–30.5	–132.0	–49.0	–32.5	–8.5	54.0
QTcB間隔（msec）							
プラセボ	180	1.4	–59.0	–9.0	0.5	14.0	51.0
ベンラファキシン ER							
0 mg[b]/日	33	–3.6	–57.0	–16.0	–3.0	13.0	51.0
0< ≤75 mg/日	742	2.1	–222.0	–13.0	3.0	17.0	90.1
75< ≤150 mg/日	270	2.9	–75.6	–12.2	3.4	17.0	80.4
150< ≤225 mg/日	141	5.5	–56.0	–5.0	6.0	17.0	53.0
ミルナシプラン	117	4.0	–87.7	–15.0	2.4	23.8	98.7
QTcF間隔（msec）							
プラセボ	180	–1.4	–62.0	–11.0	–2.0	8.0	39.0
ベンラファキシン ER							
0 mg[b]/日	20	–6.4	–43.2	–16.5	–1.0	6.0	15.5
0< ≤75 mg/日	543	–1.3	–199.1	–14.0	–1.0	12.5	63.5
75< ≤150 mg/日	185	–4.1	–73.3	–16.5	–4.1	9.4	53.7
150< ≤225 mg/日	141	–3.1	–40.0	–13.0	–2.0	7.0	38.0
ミルナシプラン	117	–8.7	–103.7	–25.7	–8.6	8.3	68.8

Source: p15.1.1 and p15.1.2
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した
b. ベンラファキシン最終投与後，1 週間以上あとに最終検査を実施した

Table 62　国内短期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（220JA，816JA，817JA，B2411263）

投与群		測定値（msec）			変化量（msec）	
投与量[a]	[N]	>450	>480	>500	≥30	≥60
QT間隔（msec）						
プラセボ	180	12/180 (6.7)	4/180 (2.2)	0/180 (0.0)	9/180 (5.0)	3/180 (1.7)
ベンラファキシン ER						
0 mg[b]/日	20	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)
0< ≤75 mg/日	556	8/556 (1.4)	0/556 (0.0)	0/556 (0.0)	21/556 (3.8)	3/556 (0.5)
75< ≤150 mg/日	189	3/189 (1.6)	0/189 (0.0)	0/189 (0.0)	8/189 (4.2)	0/189 (0.0)
150< ≤225 mg/日	141	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	2/141 (1.4)	0/141 (0.0)
ミルナシプラン	120	0/120 (0.0)	0/120 (0.0)	0/120 (0.0)	2/120 (1.7)	0/120 (0.0)
QTcB間隔（msec）						
プラセボ	180	14/180 (7.8)	1/180 (0.6)	0/180 (0.0)	8/180 (4.4)	0/180 (0.0)
ベンラファキシン ER						
0 mg[b]/日	33	1/33 (3.0)	0/33 (0.0)	0/33 (0.0)	2/33 (6.1)	0/33 (0.0)
0< ≤75 mg/日	742	97/742 (13.1)	16/742 (2.2)	5/742 (0.7)	66/742 (8.9)	14/742 (1.9)
75< ≤150 mg/日	270	49/270 (18.1)	12/270 (4.4)	2/270 (0.7)	30/270 (11.1)	3/270 (1.1)
150< ≤225 mg/日	141	8/141 (5.7)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	14/141 (9.9)	0/141 (0.0)
ミルナシプラン	117	28/117 (23.9)	8/117 (6.8)	3/117 (2.6)	16/117 (13.7)	5/117 (4.3)
QTcF間隔（msec）						
プラセボ	180	8/180 (4.4)	1/180 (0.6)	0/180 (0.0)	7/180 (3.9)	0/180 (0.0)
ベンラファキシン ER						
0 mg[b]/日	20	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
0< ≤75 mg/日	543	24/543 (4.4)	3/543 (0.6)	1/543 (0.2)	28/543 (5.2)	2/543 (0.4)
75< ≤150 mg/日	185	11/185 (5.9)	3/185 (1.6)	0/185 (0.0)	11/185 (5.9)	0/185 (0.0)
150< ≤225 mg/日	141	3/141 (2.1)	0/141 (0.0)	0/141 (0.0)	1/141 (0.7)	0/141 (0.0)
ミルナシプラン	117	7/117 (6.0)	0/117 (0.0)	0/117 (0.0)	7/117 (6.0)	1/117 (0.9)

Source: p15.1.1 and p15.1.2　　被験者数（%）

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計

a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

b. ベンラファキシン最終投与後，1 週間以上あとに最終検査を実施した

Table 63　外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（208US，209US，211US，360CA）

投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
プラセボ	167	–2.7	–104.0	–20.0	0.0	14.0	100.0
ベンラファキシン ER							
0< ≤75 mg/日	52	–2.8	–80.0	–20.0	0.0	14.5	68.0
75< ≤150 mg/日	104	–9.7	–80.0	–28.0	–10.0	0.0	60.0
150< ≤225 mg/日	23	0.9	–52.0	–20.0	0.0	10.0	100.0
ベンラファキシン IR							
0< ≤75 mg/日	28	–13.1	–80.0	–30.0	–10.0	2.0	40.0
75< ≤150 mg/日	41	–5.5	–108.0	–16.0	0.0	8.0	48.0
150< ≤225 mg/日							
フルオキセチン	98	5.9	–80.0	–8.0	3.5	20.0	120.0
QTcB間隔（msec）							
プラセボ	342	–1.8	–83.3	–16.0	0.0	11.0	90.0
ベンラファキシン ER							
0< ≤75 mg/日	75	5.0	–91.0	–10.0	2.2	24.0	65.2
75< ≤150 mg/日	161	2.2	–60.0	–11.0	1.6	14.7	74.2
150< ≤225 mg/日	107	1.6	–60.0	–13.0	0.0	17.3	78.6
ベンラファキシン IR							
0< ≤75 mg/日	28	–5.6	–62.5	–18.4	–5.2	10.6	23.5
75< ≤150 mg/日	41	–2.3	–55.9	–19.6	–4.4	18.6	41.5
150< ≤225 mg/日							
フルオキセチン	185	4.5	–90.0	–8.0	7.0	17.5	91.5
QTcF間隔（msec）							
プラセボ	167	–1.6	–82.2	–14.2	0.0	10.9	67.9
ベンラファキシン ER							
0< ≤75 mg/日	50	3.4	–87.3	–5.1	3.4	15.3	47.7
75< ≤150 mg/日	104	–1.9	–62.1	–15.7	–2.7	10.8	61.7
150< ≤225 mg/日	23	0.8	–45.2	–12.8	0.8	8.6	64.9
ベンラファキシン IR							
0< ≤75 mg/日	28	–8.2	–68.9	–15.5	–7.0	4.6	26.1
75< ≤150 mg/日	41	–3.2	–58.4	–11.2	0.0	11.3	29.4
150< ≤225 mg/日							
フルオキセチン	97	3.7	–78.3	–10.4	4.4	17.2	101.0

Source: p15.1.1 and p15.1.4
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

Table 64　外国短期可変用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（208US，209US，211US，360CA）

投与群		測定値（msec）			変化量（msec）	
投与量[a]	[N]	>450	>480	>500	≥30	≥60
QT間隔（msec）						
プラセボ	167	6/167 (3.6)	0/167 (0.0)	0/167 (0.0)	13/167 (7.8)	1/167 (0.6)
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	52	2/52 (3.8)	0/52 (0.0)	0/52 (0.0)	4/52 (7.7)	1/52 (1.9)
75< ≤150 mg/日	104	1/104 (1.0)	0/104 (0.0)	0/104 (0.0)	10/104 (9.6)	1/104 (1.0)
150< ≤225 mg/日	23	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	2/23 (8.7)	1/23 (4.3)
ベンラファキシン IR						
0< ≤75 mg/日	28	1/28 (3.6)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	3/28 (10.7)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	1/41 (2.4)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	3/41 (7.3)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
フルオキセチン	98	0/98 (0.0)	0/98 (0.0)	0/98 (0.0)	17/98 (17.3)	1/98 (1.0)
QTcB間隔（msec）						
プラセボ						
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	75	2/75 (2.7)	2/75 (2.7)	0/75 (0.0)	13/75 (17.3)	1/75 (1.3)
75< ≤150 mg/日	161	8/161 (5.0)	1/161 (0.6)	0/161 (0.0)	12/161 (7.5)	2/161 (1.2)
150< ≤225 mg/日	107	7/107 (6.5)	3/107 (2.8)	0/107 (0.0)	14/107 (13.1)	1/107 (0.9)
ベンラファキシン IR						
0< ≤75 mg/日	28	2/28 (7.1)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	4/41 (9.8)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
フルオキセチン	185	6/185 (3.2)	0/185 (0.0)	0/185 (0.0)	18/185 (9.7)	5/185 (2.7)
QTcF間隔（msec）						
プラセボ	167	0/167 (0.0)	0/167 (0.0)	0/167 (0.0)	9/167 (5.4)	1/167 (0.6)
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	50	2/50 (4.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	7/50 (14.0)	0/50 (0.0)
75< ≤150 mg/日	104	2/104 (1.9)	0/104 (0.0)	0/104 (0.0)	5/104 (4.8)	1/104 (1.0)
150< ≤225 mg/日	23	1/23 (4.3)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	1/23 (4.3)
ベンラファキシン IR						
0< ≤75 mg/日	28	1/28 (3.6)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)
75< ≤150 mg/日	41	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)	0/41 (0.0)
150< ≤225 mg/日						
フルオキセチン	97	0/97 (0.0)	0/97 (0.0)	0/97 (0.0)	8/97 (8.2)	1/97 (1.0)

Source: p15.1.1 and p15.1.4　　被験者数（%）

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計

a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

Table 65　外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（367EU）

投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
プラセボ	64	5.1	–100.0	–20.0	0.0	20.0	218.0
ベンラファキシン ER							
0< ≤75 mg/日	71	–0.1	–100.0	–30.0	0.0	19.0	328.0
75< ≤150 mg/日	56	0.5	–120.0	–20.0	0.0	20.0	164.0
150< ≤225 mg/日	2	–10.0	–40.0	–40.0	–10.0	20.0	20.0
パロキセチン	55	4.3	–168.0	–10.0	0.0	26.0	96.0
QTcB間隔（msec）							
プラセボ	64	–1.8	–153.2	–25.5	–4.4	19.2	200.9
ベンラファキシン ER							
0< ≤75 mg/日	71	4.7	–82.2	–26.5	–0.2	19.0	331.5
75< ≤150 mg/日	56	6.5	–85.7	–15.3	4.9	26.9	191.8
150< ≤225 mg/日	2	0.6	–43.2	–43.2	0.6	44.4	44.4
パロキセチン	55	–6.9	–229.3	–27.0	3.6	19.9	73.5
QTcF間隔（msec）							
プラセボ	64	0.8	–133.7	–21.6	–2.3	20.0	206.6
ベンラファキシン ER							
0< ≤75 mg/日	71	3.1	–88.7	–21.3	0.0	17.2	327.1
75< ≤150 mg/日	56	4.4	–73.6	–10.0	6.0	17.2	182.2
150< ≤225 mg/日	2	–3.2	–42.1	–42.1	–3.2	35.7	35.7
パロキセチン	55	–2.9	–207.1	–17.2	4.5	20.8	68.9

Source: p15.1.1
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

Table 66　外国短期固定用量試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（367EU）

投与群		測定値（msec）			変化量（msec）	
投与量[a]	[N]	>450	>480	>500	≥30	≥60
QT間隔（msec）						
プラセボ	64	0/64 (0.0)	0/64 (0.0)	0/64 (0.0)	7/64 (10.9)	6/64 (9.4)
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	71	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	1/71 (1.4)	7/71 (9.9)	3/71 (4.2)
75< ≤150 mg/日	56	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)	4/56 (7.1)	4/56 (7.1)
150< ≤225 mg/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)
パロキセチン	55	0/55 (0.0)	0/55 (0.0)	0/55 (0.0)	8/55 (14.5)	5/55 (9.1)
QTcB間隔（msec）						
プラセボ	64	0/64 (0.0)	2/64 (3.1)	0/64 (0.0)	3/64 (4.7)	4/64 (6.3)
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	71	7/71 (9.9)	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	9/71 (12.7)	2/71 (2.8)
75< ≤150 mg/日	56	3/56 (5.4)	3/56 (5.4)	0/56 (0.0)	8/56 (14.3)	4/56 (7.1)
150< ≤225 mg/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)
パロキセチン	55	3/55 (5.5)	0/55 (0.0)	1/55 (1.8)	6/55 (10.9)	3/55 (5.5)
QTcF間隔（msec）						
プラセボ	64	2/64 (3.1)	0/64 (0.0)	0/64 (0.0)	3/64 (4.7)	4/64 (6.3)
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	71	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	1/71 (1.4)	6/71 (8.5)	2/71 (2.8)
75< ≤150 mg/日	56	2/56 (3.6)	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)	5/56 (8.9)	2/56 (3.6)
150< ≤225 mg/日	2	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)
パロキセチン	55	1/55 (1.8)	1/55 (1.8)	0/55 (0.0)	5/55 (9.1)	2/55 (3.6)

Source: p15.1.1　　被験者数（%）

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計

a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

Table 67　国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（818JA, B2411264）

投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
ベンラファキシン ER							
0 mg[b]/日	12	–0.7	–50.0	–28.0	6.5	19.5	46.0
0< ≤75 mg/日	133	–0.2	–70.0	–16.0	–3.0	15.0	76.0
75< ≤150 mg/日	118	–3.2	–77.0	–23.0	1.0	15.0	44.0
150< ≤225 mg/日	32	–9.2	–50.0	–23.0	–12.0	1.5	59.0
QTcB間隔（msec）							
ベンラファキシン ER							
0 mg[b]/日	5	25.7	–8.4	18.7	29.0	30.1	59.0
0< ≤75 mg/日	65	–2.8	–101.4	–22.5	–4.2	17.5	96.0
75< ≤150 mg/日	65	2.6	–72.7	–14.8	2.2	18.6	75.2
150< ≤225 mg/日	32	2.7	–29.0	–13.0	2.5	15.0	41.0
QTcF間隔（msec）							
ベンラファキシン ER							
0 mg[b]/日	5	15.0	–12.8	2.0	14.5	25.3	46.0
0< ≤75 mg/日	65	–3.7	–83.9	–19.4	–3.1	12.0	67.9
75< ≤150 mg/日	65	0.9	–58.6	–10.9	3.2	12.6	60.9
150< ≤225 mg/日	32	–1.4	–26.0	–11.5	–3.5	7.5	33.0

Source: p15.1.1 and p15.1.3
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した
b. ベンラファキシン最終投与後，1 週間以上あとに最終検査を実施した

Table 68　国内長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（818JA，B2411264）

投与群		測定値（msec）			変化量（msec）	
投与量[a]	[N]	>450	>480	>500	≥30	≥60
QT間隔（msec）						
ベンラファキシン ER						
0 mg[b]/日	12	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)	1/12 (8.3)	0/12 (0.0)
0< ≤75 mg/日	133	0/133 (0.0)	0/133 (0.0)	0/133 (0.0)	11/133 (8.3)	4/133 (3.0)
75< ≤150 mg/日	118	1/118 (0.8)	0/118 (0.0)	0/118 (0.0)	10/118 (8.5)	0/118 (0.0)
150< ≤225 mg/日	32	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)
QTcB間隔（msec）						
ベンラファキシン ER						
0 mg[b]/日	5	0/5 (0.0)	1/5 (20.0)	0/5 (0.0)	2/5 (40.0)	0/5 (0.0)
0< ≤75 mg/日	65	13/65 (20.0)	1/65 (1.5)	1/65 (1.5)	8/65 (12.3)	3/65 (4.6)
75< ≤150 mg/日	65	13/65 (20.0)	3/65 (4.6)	2/65 (3.1)	8/65 (12.3)	2/65 (3.1)
150< ≤225 mg/日	32	6/32 (18.8)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)
QTcF間隔（msec）						
ベンラファキシン ER						
0 mg[b]/日	5	1/5 (20.0)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)	1/5 (20.0)	0/5 (0.0)
0< ≤75 mg/日	65	5/65 (7.7)	0/65 (0.0)	0/65 (0.0)	7/65 (10.8)	1/65 (1.5)
75< ≤150 mg/日	65	5/65 (7.7)	0/65 (0.0)	0/65 (0.0)	7/65 (10.8)	1/65 (1.5)
150< ≤225 mg/日	32	2/32 (6.3)	0/32 (0.0)	0/32 (0.0)	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)

Source: p15.1.1 and p15.1.3　　被験者数（%）

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計

a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

b. ベンラファキシン最終投与後，1 週間以上あとに最終検査を実施した

Table 69　外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量（369US，365EU，370US）

投与群 投与量[a]	[N]	平均値	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QT間隔（msec）							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	112	–1.9	–100.0	–20.0	0.0	20.0	80.0
75< ≤150 mg/日	111	0.7	–160.0	–20.0	0.0	20.0	140.0
150< ≤225 mg/日	80	–10.8	–70.0	–25.0	–12.0	10.0	39.0
225 mg/日<	1	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
QTcB間隔（msec）							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	124	2.7	–108.8	–12.9	3.7	21.0	108.7
75< ≤150 mg/日	142	8.9	–219.0	–10.0	4.8	21.1	185.7
150< ≤225 mg/日	102	2.8	–40.0	–10.0	2.2	14.3	100.0
225 mg/日<	44	11.9	–44.0	–8.5	10.0	28.0	93.0
QTcF間隔（msec）							
ベンラファキシンER							
0< ≤75 mg/日	111	1.3	–102.2	–12.5	2.8	17.7	94.6
75< ≤150 mg/日	111	7.5	–198.6	–11.2	2.0	21.9	166.4
150< ≤225 mg/日	80	–0.9	–36.3	–9.0	–1.9	12.5	40.8
225 mg/日<	1	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8

Source: p15.1.1 and p15.1.6
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

Table 70　外国長期投与試験における QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析（369US，365EU，370US）

投与群		測定値（msec）			変化量（msec）	
投与量[a]	[N]	>450	>480	>500	≥30	≥60
QT間隔（msec）						
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	112	0/112 (0.0)	0/112 (0.0)	0/112 (0.0)	11/112 (9.8)	4/112 (3.6)
75< ≤150 mg/日	111	0/111 (0.0)	0/111 (0.0)	1/111 (0.9)	10/111 (9.0)	8/111 (7.2)
150< ≤225 mg/日	80	1/80 (1.3)	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	4/80 (5.0)	0/80 (0.0)
225 mg/日<	1	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
QTcB間隔（msec）						
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	124	9/124 (7.3)	2/124 (1.6)	1/124 (0.8)	14/124 (11.3)	5/124 (4.0)
75< ≤150 mg/日	142	9/142 (6.3)	3/142 (2.1)	0/142 (0.0)	16/142 (11.3)	13/142 (9.2)
150< ≤225 mg/日	102	3/102 (2.9)	0/102 (0.0)	0/102 (0.0)	8/102 (7.8)	1/102 (1.0)
225 mg/日<	44	4/44 (9.1)	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)	9/44 (20.5)	2/44 (4.5)
QTcF間隔（msec）						
ベンラファキシン ER						
0< ≤75 mg/日	111	3/111 (2.7)	0/111 (0.0)	0/111 (0.0)	8/111 (7.2)	4/111 (3.6)
75< ≤150 mg/日	111	1/111 (0.9)	0/111 (0.0)	1/111 (0.9)	15/111 (13.5)	8/111 (7.2)
150< ≤225 mg/日	80	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	0/80 (0.0)	2/80 (2.5)	0/80 (0.0)
225 mg/日<	1	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)

Source: p15.1.1 and p15.1.6　　被験者数（%）
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a. ベンラファキシンについては最終検査実施日までの 7 日間の投与量の平均で区分した

2.1.4.2.6.5. 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

2.1.4.2.6.5.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.6.5.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における 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（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 0.5%，18.75 mg 群で 0.6%，ベンラファキシン ER 合計で 0.6%（75 mg 群：0.3%，150 mg 群：0.9%，75～150 mg 群：1.2%，75～225 mg 群：0.0%），ミルナシプラン群で 2.5%であり，いずれの投与群も発現割合は低く，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。ベンラファキシン ER 合計における事象としては，心電図 QT 延長 3 例（75 mg 群：1 例，75～150 mg 群：2 例），痙攣 2 例（75～150 mg 群：2 例），意識消失 1 例（150 mg 群：1 例）であり，プラセボ群では心電図 QT 延長 1 例，18.75 mg 群では痙攣 1 例，意識消失 1 例であった。

外国短期可変用量試験における 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（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 0.5%，ベンラファキシン ER 合計で 0.5%（75～150 mg 群：0.0%，75～225 mg 群：0.6%），フルオキセチン群で 0.4%であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で 1.2%，ベンラファキシン ER 合計で 0.6%（75 mg 群：0.0%，150 mg 群：1.2%），パロキセチン群で 0.0%であり，いずれの投与群も発現割合は低く，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

外国短期可変用量試験のベンラファキシン ER 合計における事象としては, 失神 2 例（75～225 mg 群：2 例）で，同様にプラセボ群でも失神 2 例であった。外国短期固定用量試験では，失神 1 例（150 mg 群）で，プラセボ群では意識消失 1 例であった。

2.1.4.2.6.5.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における 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（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 1.3%（75～150 mg 群：0.8%，75～225 mg 群 : 4.0%）であり，発現割合は低かった。事象としては，心電図 QT 延長 3 例（75～150 mg 群：1 例，75～225 mg 群：2 例）および意識消失 1 例（75～150 mg 群）であった。

外国長期投与試験における 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（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 1.3%（75～225 mg 群：0.6%，75～150 mg 群：0.8%，75～375 mg 群：3.3%）であり，発現割合は低かった。事象としては，心停止 1 例（75～150 mg 群），意識消失 2 例（75～150 mg 群：1 例，75～375 mg 群：1 例），失神 4 例（75～225 mg 群：1 例，75～375 mg 群：3 例）であった。なお，心停止は投与開始後 6 ヵ月に発現し，当該患者（61 歳女性，合併症なし）は肺塞栓症を伴った心不全（有害事象名：心停止）のため死亡した。治験責任医師は，この事象を治験薬とは「関連なし」と判断した。

以上のとおり，国内および外国臨床試験で 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は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。

2.1.4.2.6.5.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの 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の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 71 に示した。報告された有害事象数の合計は 2,762 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 4.6 件であった。報告件数の多い主な事象（MedDRA PT）は痙攣 1,189 件，失神 497 件，意識消失 412 件，心停止 201 件，心電図 QT 延長 197 件などであった。

Table 71　外国製造販売後安全性情報における 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

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
心停止	201	199
心細動	5	3
心肺停止	49	48
QT 延長症候群	4	4
トルサード ド ポアント	26	26
心室性不整脈	12	12
心室細動	46	46
心室性頻脈性不整脈	1	1
心室性頻脈	76	76
心臓死	1	1
心突然死	4	4
突然死	34	34
心電図 QT 間隔異常	4	4
心電図 QT 延長	197	193
心電図再分極異常	4	2
痙攣	1,189	1,180
意識消失	412	358
失神	497	314
計	2,762	2,505

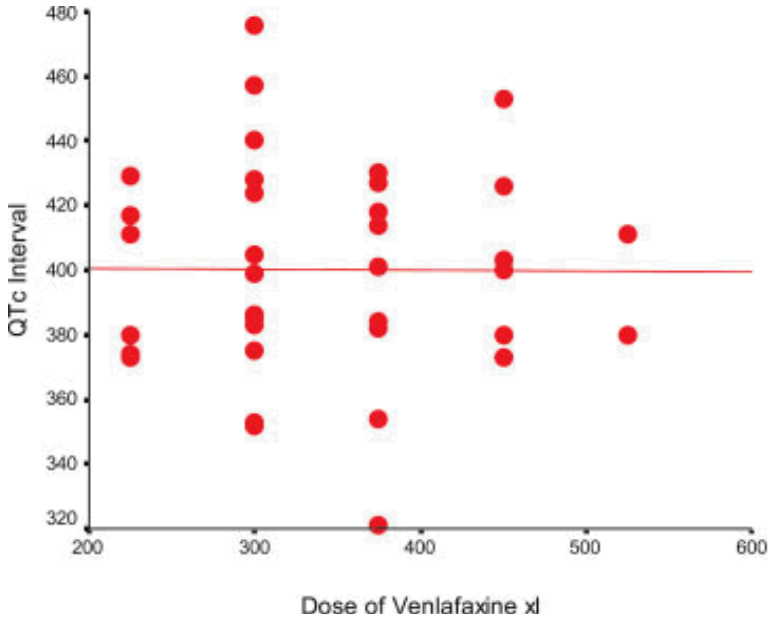
MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.6.5.3. 文献における検討

オーストラリアや英国の研究[22,23]において，ベンラファキシンの過量投与により，QT 間隔が延長したことが報告されているが，致死的な不整脈が発現した患者は 51 例中 0 例，一過性の不整脈が 235 例中 3 例であったと報告されている。

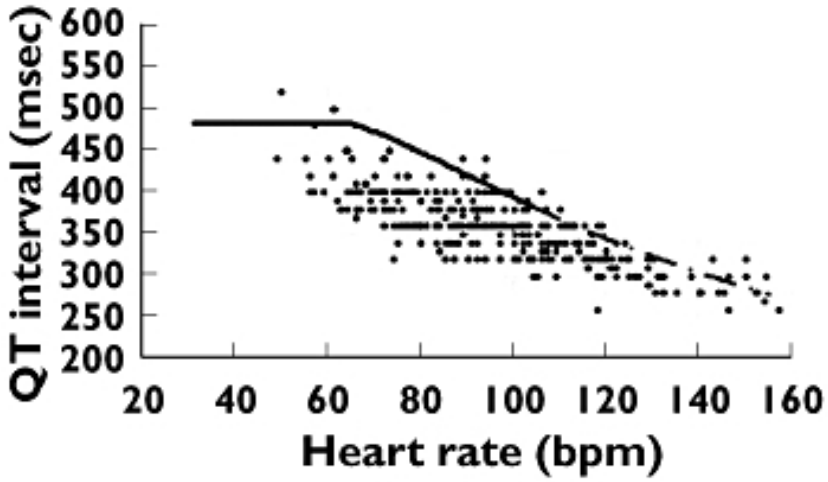
ベンラファキシンの高用量を 12 ヵ月以上服用している 37 例の大うつ病性障害の患者における QT/QTc 間隔の延長の検討で，QTc 間隔が 500 msec 以上になった患者はおらず（Figure 6），また投与量と QTc 間隔に明確な相関は認められなかった[24]。

Figure 6.　ベンラファキシン ER 服用中の 1 時点における投与量と QTc 間隔と関係[24]



また，ベンラファキシンの過量投与後に心電図が測定できた 273 例（369 回の過量投与）を検討した研究で，369 回の過量投与のうち伝導異常が認められたのは 7 回のみで，7 回のうち 5 回の伝導異常はベンラファキシン投与前にも異常がみられた。この研究において，心拍数で補正した QT 間隔がトルサード ド ポアントのリスクが高くなる値を示したのは 6%（22/369 回）（Figure 7）のみであり，不整脈が認められた患者はいなかった。[25]

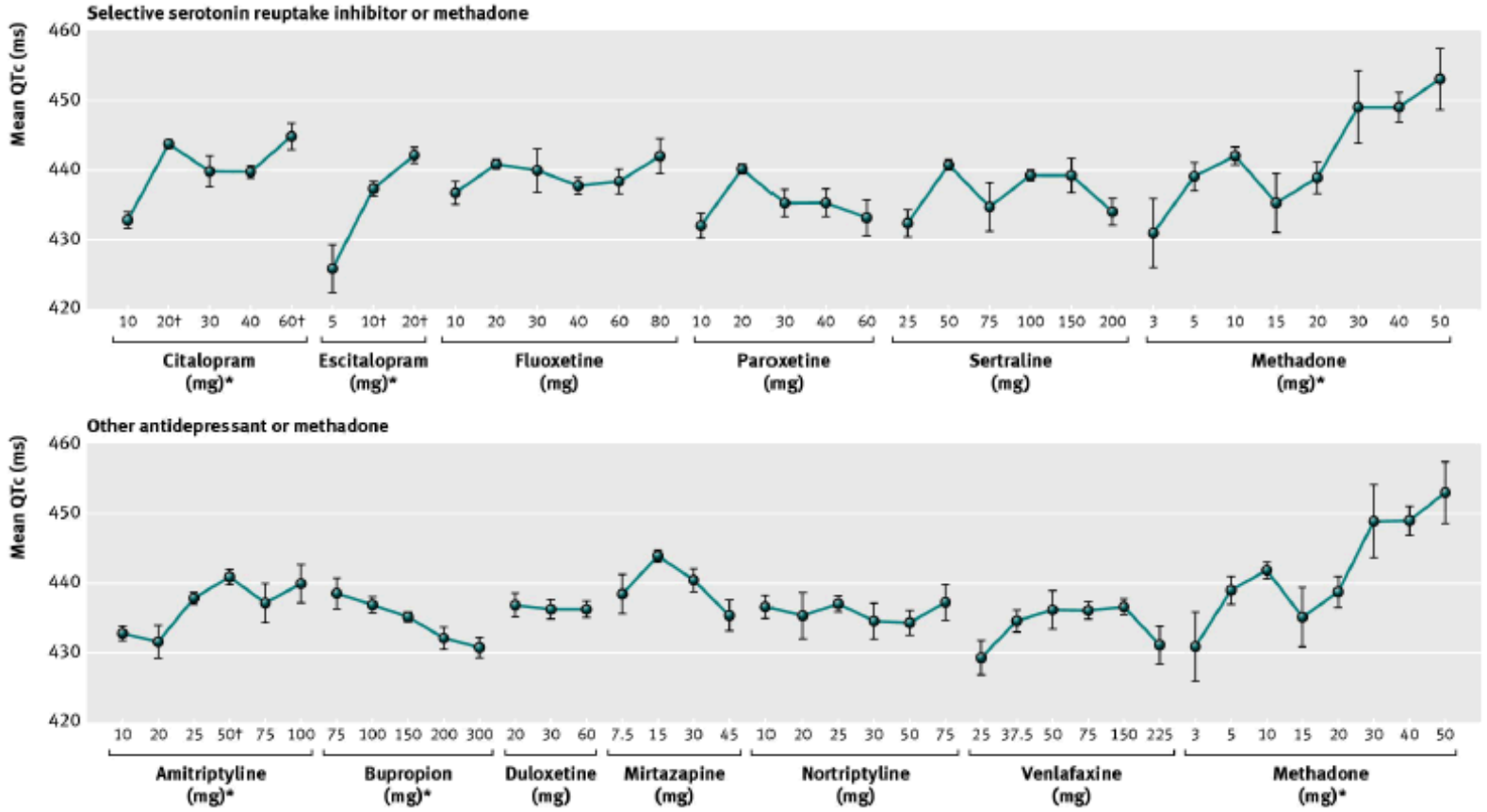
Figure 7.　ベンラファキシンを過量服用した患者における心拍数と QT 間隔の関係[25]



注：実線より上方がトルサード ド ポアントのリスクが高くなることを示し，下方はリスクが低くなることを示している

抗うつ薬またはメタドン（対照薬：QT 間隔を延長させる薬剤）が処方され，処方後 14～90 日以内に心電図が測定された 38,397 例を対象に用量と QT 間隔の延長の関係を検討した米国での研究で，対照薬であるメタドン，抗うつ薬の citalopram，エスシタロプラムおよびアミトリプチリンは，用量の増加とともに有意に QT 間隔を延長させることが確認されたが，ベンラファキシンは用量が増加しても QT 間隔の延長はみられなかった（Figure 8）[26]。

Figure 8.　抗うつ薬およびメタドン（対照薬：QT 間隔が延長する薬剤）の用量ごとの補正済み QT 間隔[26]



2.1.4.2.6.6. 虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象

2.1.4.2.6.6.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.6.6.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，プラセボ群，75 mg 群，150 mg 群，ミルナシプラン群で報告はなく，18.75 mg 群で 1 例（0.3%，心筋梗塞），75～150 mg 群で 1 例（0.3%，プリンツメタル狭心症），75～225 mg 群で 1 例（0.6%，狭心症）報告されたが，いずれの投与群も発現割合は極めて低く，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

外国短期可変用量試験における虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，プラセボ群，75～150 mg 群，75～225 mg 群で報告はなく，フルオキセチン群で 2 例（0.9%，狭心症 2 例）であり，外国短期固定用量試験でもプラセボ群，75 mg 群，150 mg 群，パロキセチン群のいずれも報告がなかった。

2.1.4.2.6.6.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験では虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象（因果関係を問わない）の報告はなかった。また，外国長期投与試験では，75～375 mg 群で 1 例（0.8%，冠動脈疾患・心筋梗塞）のみであった。

2.1.4.2.6.6.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 72 に示した。報告された有害事象数は合計 728 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 1.2 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は脳血管発作 225 件，心筋梗塞 193 件，狭心症 65 件，一過性脳虚血発作 50 件，心筋虚血 22 件などであった。

Table 72.　外国製造販売後安全性情報における虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
急性冠動脈症候群	10	10
急性心筋梗塞	9	9
狭心症	65	49
不安定狭心症	4	4
冠動脈硬化症	5	4
冠動脈攣縮	9	8
冠動脈疾患	18	17
冠動脈解離	1	1
冠動脈閉塞	12	12
虚血性心筋症	1	1
心筋梗塞	193	192
心筋虚血	22	21
梗塞後狭心症	1	1
無症候性心筋梗塞	2	2
ストレス心筋症	13	13
一過性黒内障	3	3
網膜動脈閉塞	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	3	2
トロポニンI増加	3	3
トロポニン増加	5	4
大脳基底核卒中	1	1
脳低酸素症	2	2
脳幹梗塞	4	4
脳幹部虚血	1	1
頚動脈塞栓	1	1
頚動脈硬化症	1	1
頚動脈閉塞	3	3
頚動脈狭窄	2	1
小脳梗塞	2	2
脳梗塞	14	14
脳虚血	10	10
虚血性脳小血管疾患	1	1
脳血栓症	2	2
脳血管収縮	4	4
大脳静脈血栓症	2	2
脳血管発作	225	224
脳血管障害	2	2
低酸素性虚血性脳症	3	3
虚血性脳梗塞	1	1
虚血性脳卒中	8	8
ラクナ梗塞	4	4
一過性脳虚血発作	50	49
血管性脳症	2	1
冠動脈ステント挿入	2	2
冠動脈バイパス	1	1
計	728	701

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.6.6.3. 文献における検討

うつ病が心血管疾患や脳卒中のリスク因子とのメタ・アナリシスの結果[27,28]，選択的セロトニン再取り込み阻害薬の使用により心血管疾患の発現リスクを増大させるとの報告[29,30]および逆に選択的セロトニン再取り込み阻害薬の使用が保護的に働くといった報告[31]もある。

米国における抗うつ薬の過量投与の報告では，ベンラファキシンの過量投与による致死的な事象は 2000 年～2004 年で 5510 例中 12 例であったが，心臓に関するイベントは心静止 0.1%，心停止 0.1%，伝導障害 0.7%，リズム障害（心室性頻脈・心室細動）0.1%，リズム障害（その他）0.3%，ECG の変化（その他）0.4%であり，SSRI での発現割合と違いはなかった（Table 73）[32]。

Table 73. 米国 Poison Control データにおける過量投与による心血管系の事象（%）[32]

	ベンラファキシン	デュロキセチン	Citalopram	エスシタロプラム	フルオキセチン	フルボキサミン	パロキセチン	セルトラリン
心静止	0.1	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0.2	0	0.6	0.4	0.2	0.3	0.3	0.2
心停止	0.1	0	0.1	0	0	0	0	0
胸痛	0.3	0	0.3	0.5	0.2	1.1	0.2	0.3
伝導障害	0.7	2.8	1.3	1.1	0.2	0	0.2	0.1
リズム障害（その他）	0.3	0	0.5	0.3	0.1	0.3	0.2	0.1
リズム障害（心室性頻脈・心室細動）	0.1	0	0.1	0	0	0	0	0
ECG の変化（その他）	0.4	0	0.8	0.7	0.2	0.8	0.2	0.1
低血圧	1.4	2.8	0.9	0.6	0.4	1.4	0.4	0.3
高血圧	4.4	8.3	1.9	1.7	1.6	1.6	1.7	2.7
頻脈	17.8	11.1	9.9	9	5.6	10.4	8.1	10.9

また，英国 General Practice Research Database（GPRD）におけるレトロスペクティブな解析から，ベンラファキシンの新規使用患者は，フルオキセチン，citalopram の新規使用患者に比べて，①抗精神病薬，ベンゾジアゼピン，気分安定薬，QT 間隔を延長させる可能性がある薬剤との併用の割合が高いこと，②ベンラファキシンの使用の前に三環系抗うつ薬，SSRI，MAO 阻害薬およびその他の抗うつ薬の使用歴が多かったこと，③うつ病の重症度が高く，自殺企図が多かったことが示された。また，致死的な心室性不整脈の既往がある患者，心臓除細動の既往がある患者，心停止から蘇生した患者，除細動器植え込みをした患者，先天性伝導障害の患者，進行性の心筋症の患者は，心血管イベントのリスクが高いため除外し，明らかな心疾患による突然死および瀕死に限定し，QT 間隔を延長させる併用薬の使用，精神疾患やその他の疾患など，心室性不整脈や心疾患による突然死を引き起こしやすい要因を考慮したところ，ベンラファキシンの心疾患による突然死および瀕死（心疾患による突然死，虚血性心疾患による死亡および急性心室性不整脈）の調整済みオッズ比（95%信頼区間）は，対フルオキセチン（GPRD で最も使用されていた SSRI）で 0.66（0.38～1.14），対 citalopram（ベンラファキシンと同じ年に発売）で 0.89（0.50～1.60），対 dosulepin（GPRD で最も使用されていた三環系抗うつ薬）で 0.83（0.46～1.52）であり，ベンラファキシンの心疾患による突然死および瀕死のリスクは他の SSRI を超えるものではないと報告された（Table 74）[33]。

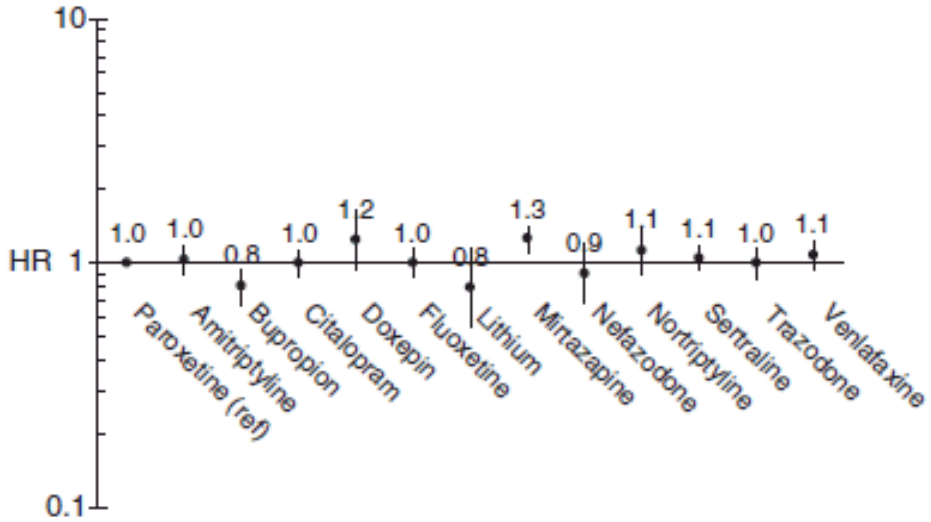
Table 74. ベンラファキシンのフルオキセチン，citalopram，dosulepin に対する突然死または瀕死のオッズ比[33]

	患者数（%）		オッズ比	調整済みオッズ比（95%信頼区間）	
	イベント (n=568)	対照群 (n=14,812)		モデル1*	モデル2†
ベンラファキシン	18 (3.2)	544 (3. 7)			
対フルオキセチン	63 (11.1)	1281 (8.6)	0.65	0.66 (0.38-1.14)	0.66 (0.38-1.14)
対citalopram	39 (6.9)	1079 (7.3)	0.90	0.89 (0.50-1.60)	0.88 (0.49-1.56)
対dosulepin	35 (6.2)	1012 (6.8)	0.99	0.83 (0.46-1.52)	0.86 (0.48-1.56)
対3剤のうち，いずれか	137 (24.1)	3372 (22.8)	0.81	0.77 (0.46-1.30)	0.78 (0.47-1.29)

*モデル 1：前年までに確認された BMI≥30，喫煙状況，アルコール乱用，うつ病の重症度，自殺企図，糖尿病，冠動脈バイパス移植・内視鏡下心臓手術，上室性不整脈，左室肥大，冠動脈疾患・狭心症，うっ血性心不全，重度のうっ血性心不全，虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作，末梢血管疾患，高脂血症，高血圧，低カリウム血症，関節リウマチ，てんかん，統合失調症，抗精神病薬，ベンゾジアゼピン系薬剤，気分安定薬，抗不整脈薬，QT を延長させる薬剤，QT を延長させる可能性のある薬剤，脂質調節薬，ループ利尿薬の使用で調整した。
†モデル 2：コホートエントリー前に確認されたモデル 1 の因子で調整した。

さらに，米国における Medicaid のデータベースを使用した検討（130 万人・年の抗うつ薬の曝露）でも，パロキセチンを対照としたベンラファキシンの心突然死や心室性不整脈の調整済みハザード比は 1.1 であり，パロキセチンと同程度であった（Figure 9）[34]。

Figure 9. 抗うつ薬の心突然死や心室性不整脈の調整済みハザード比（パロキセチンを対照）[34]



注：年齢，性別，人種，州，Nursing home residence，双極性障害の病歴，アンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用歴，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用歴で調整

米国における大規模な health insurance のデータベースを使用した検討（64,000 人・年の抗うつ薬の曝露）でも，デュロキセチンを対照としたベンラファキシンの調整済み心血管イベント（心血管系イベントによる死亡，突然死，急性心筋梗塞，高血圧クリーゼ，心停止・心室性不整脈，冠動脈血行再建）の発現率比は 1.01（95%信頼区間：0.68～1.49）であり，デュロキセチンと同程度

であった[35]。また，フランスのデータベースを用いた検討でも，ミルナシプランを対照としたベンラファキシンの調整済み心血管イベント（急性心筋梗塞，心房細動，心停止，うっ血性心不全，虚血性心疾患・冠動脈疾患，脳卒中・一過性脳虚血発作，動脈瘤・アテローム性動脈硬化症）の調整済み発現率比は 1.29（95%信頼区間：0.76～2.17）であり，ミルナシプランと同程度であった[36]。

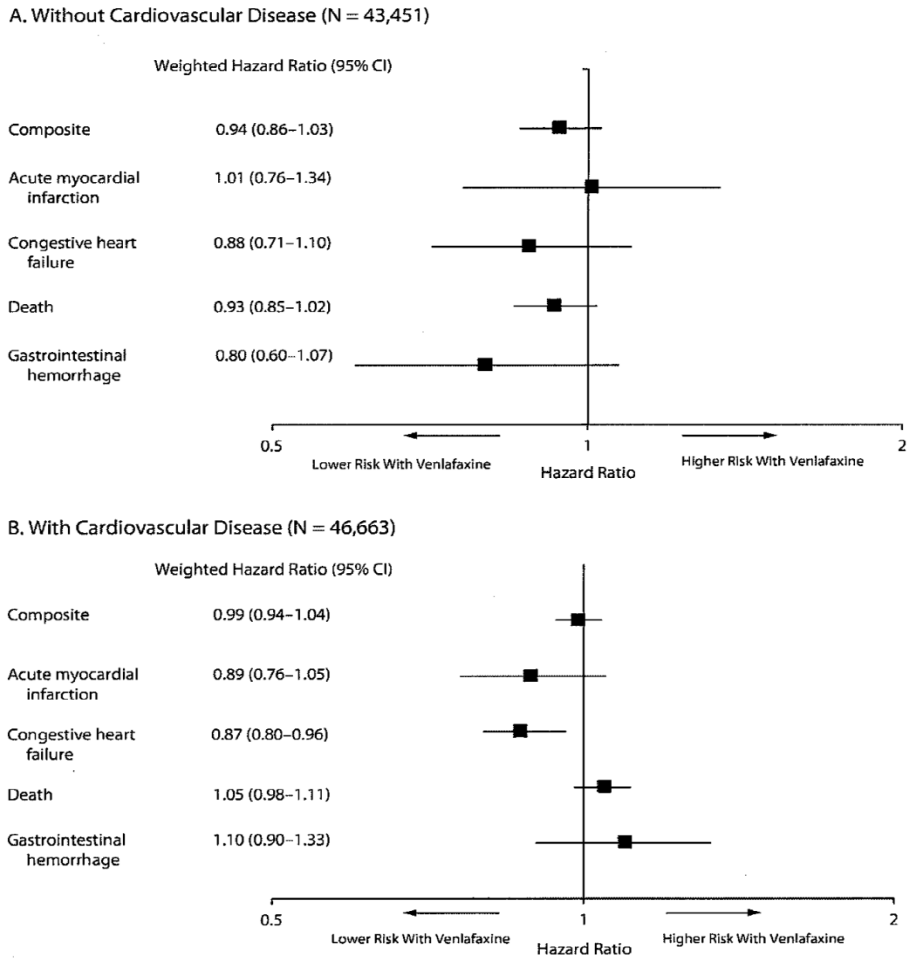
カナダオンタリオ州の health care database を使用し，新規にベンラファキシン（48,876 例）あるいはセルトラリン（41,238 例）が処方されたすべての 66 歳以上の患者を対象とした研究で，ベンラファキシンの死亡や急性心筋梗塞，うっ血性心不全の発現リスクは，セルトラリンより高くはなく（Table 75），またベースラインにおける心疾患の有無別でも発現リスクは高くなかったと報告されている（Figure 10）[37]。

Table 75. ベンラファキシンとセルトラリンの 66 歳以上の高齢者におけるイベント（N=90,114）[37]

	イベントが発現した患者数（%）		ハザード比 (95%信頼区間)	重み付け後*のイベントが発現した患者数（%）		重み付け*ハザード比 (95%信頼区間)
	ベンラファキシン	セルトラリン		ベンラファキシン	セルトラリン	
複合アウトカム[a]	3,966 (8.1)	3,707 (9.0)	0.74 (0.71-0.77)	4,259 (8.7)	3,459 (8.4)	0.97 (0.93-1.02)
急性心筋梗塞	430 (0.9)	404 (1.0)	0.71 (0.62-0.82)	447 (0.9)	385 (0.9)	0.91 (0.80-10.5)
うっ血性心不全	986 (2.0)	1,109 (2.7)	0.60 (0.55-0.66)	1,094 (2.2)	955 (2.4)	0.87 (0.80-0.95)
死亡	3,098 (6.3)	2,770 (6.7)	0.77 (0.73-0.81)	3,325 (6.8)	2,602 (6.3)	1.01 (0.96-1.06)
胃腸出血	333 (0.7)	298 (0.7)	0.88 (0.75-1.03)	353 (0.7)	282 (0.7)	0.99 (0.84-1.16)

a 複合アウトカム：死亡，急性心筋梗塞・うっ血性心不全による入院
*Propensity score を用いた重み付け。Propensity score はロジスティック回帰モデルを用いて推定した。

Figure 10. 66 歳以上の高齢者におけるベンラファキシンのセルトラリンに対するイベントの重み付けハザード比 [37]



2.1.4.2.6.7. 注意喚起の内容

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高くなる傾向がみられたが，国内短期投与試験において，ベンラファキシン ER の持続性血圧上昇や脈拍数増加，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, QT/QTc 間隔の延長について, 本剤 225 mg/日までの用量範囲において臨床的に問題となる QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考えられ，国内および外国臨床試験で 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や虚血性心疾患・脳疾患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ず，外国製造販売後安全性情報における 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や虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象の検討からも，注意喚起レベルをあげるべき情報の集積はなかった。さらに，公表文献からも，本剤の投与による致死的な心血管系イベントのリスクは，SSRI や他の SNRI と比較して注意喚起レベルを上げるほど高くはないと考えられた。

これらのことから，ベンラファキシン ER の血圧上昇および脈拍数増加の発現リスクは，ミルナシプランと同程度の注意喚起が適切と考えられ，QT/QTc 間隔の延長の発現リスクは，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(9) 高血圧又は心疾患のある患者［心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれ、症状を悪化させるおそれがある。］

(10) QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者［QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こす可能性がある。］

2. 重要な基本的注意

(5) 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、本剤投与中は、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。特に、高血圧又は心疾患のある患者に投与する場合は、本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に測定すること。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

4) QT延長（0.5%）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動（頻度不明[注)]）：QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明[注)]
循環器	動悸	血圧上昇、頻脈	血圧低下、起立性低血圧	

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.7. 脂質代謝異常

2.1.4.2.7.1. 血清コレステロール値の上昇

2.1.4.2.7.1.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験，外国長期投与試験における血清コレステロール値の増加の PCI 基準（219 mg/dL 以上かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合）に該当した患者をそれぞれ Table 76，Table 77，Table 78，Table 79，Table 80 に示した。なお，国内試験で，B2411263 試験および B2411264 試験と，その他の試験では，臨床検査値の実施時期および集計方法が異なっていたため，B2411263 試験および B2411264 試験試験は［ ］内に値を示した。

2.1.4.2.7.1.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における EOT（治療期の最終観察時）［EOS（試験の最終観察時）］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は，プラセボ群で［0.98 mg/dL］，ベンラファキシン ER 合計で 5.96 mg/dL［6.59 mg/dL］であった。また，血清コレステロール値の増加の PCI 基準に該当した割合は，プラセボ群で 1.1%，18.75 mg 群で 3.5%，ベンラファキシン ER 合計で 5.7%（75 mg 群：4.2%，150 mg 群：7.8%，75～150 mg 群：6.7%，75～225 mg 群：5.1%），ミルナシプラン群で 1.7%であり，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

外国短期可変用量試験における EOT 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は，プラセボ群で–5.09 mg/dL，ベンラファキシン ER 合計で 1.97 mg/dL であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で–5.45 mg/dL，ベンラファキシン ER 合計で–0.53 mg/dL であった。また，外国短期可変用量試験における血清コレステロール値の増加の PCI 基準に該当した割合は，プラセボ群で 1.3%，ベンラファキシン ER 合計で 2.9%（75～150 mg 群：2.3%，75～225 mg 群：3.0%），フルオキセチン群で 0.5%であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で 5.3%，ベンラファキシン ER 合計で 4.2%（75 mg 群：4.1%，150 mg 群：4.2%），パロキセチン群で 5.3%であり，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係はなかった。

2.1.4.2.7.1.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における EOT［EOS］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は，ベンラファキシン ER 合計で 8.37 mg/dL［5.33 mg/dL］であった。また，血清コレステロール値の増加の PCI 基準に該当した割合は，ベンラファキシン ER 合計で 12.6%（75～150 mg 群：12.7%，75～225 mg 群：12.2%）であった。

外国長期投与試験における EOT 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は，ベンラファキシン ER 合計で 4.21 mg/dL であった。また，血清コレステロール値の増加の PCI 基準に該当した割合は，ベンラファキシン ER 合計で 10.8%（75～225 mg 群：6.8%，75～150 mg 群：13.6%，75～375 mg 群：11.3%）であった。

また，米国添付文書[18]の血清コレステロールの項で，「大うつ病性障害を対象とした市販前の 12 週間までのプラセボ対照比較試験において，Effexor XR 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は約 1.5 mg/dL 増加したが，プラセボでは 7.4 mg/dL 減少した。全般性不安障害を対象とした市販前の 8 週間および 6 ヵ月間までのプラセボ対照比較試験において，Effexor XR の最終評価時の平均変化量は，それぞれ約 1.0 mg/dL および 2.3 mg/dL 増加したが，プラセボではそれぞれ 4.9 mg/dL および 7.7 mg/dL 減少した。社会不安障害を対象とした市販前の 12 週間および 6 ヵ月間までのプラセボ対照比較試験において，Effexor XR の最終評価時の平均変化量は約 7.9 mg/dL および 5.6 mg/dL 増加したが，プラセボでは 2.9 mg/dL および 4.2 mg/dL 減少した。パニック障害を対象とした市販前の 12 週間までのプラセボ対照比較試験において，Effexor XR の最終評価時の平均変化量は約 5.8 mg/dL 増加したが，プラセボでは 3.7 mg/dL 減少した。」，「12 ヵ月のプラセボ対照延長試験において，Effexor 錠（ベンラファキシン速放錠）を 3 ヵ月以上投与された患者において，最終評価時の平均変化量は 9.1 mg/dL 増加したが，プラセボ群では 7.1 mg/dL 減少した。この増加は，投与期間に比例しており，用量が高いほど増加が多い傾向がみられた。」と記載されている。したがって，外国人でも，疾患や製剤の違いによりベンラファキシンの最終評価時の血清コレステロールのベースラインからの平均変化量は，短期投与試験では 1.0～7.9 mg/dL，長期投与試験では 2.3～9.1 mg/dL の範囲で増加していた。

以上のとおり，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は，短期および長期投与試験のいずれも国内での変化量がやや大きくなっているが，ベースラインからの平均変化量は約 8 mg/dL 以内であり，外国人でも，疾患の違いによりベンラファキシンの最終評価時の血清コレステロールのベースラインからの平均変化量は，短期投与試験では 1.0～7.9 mg/dL，長期投与試験では 2.3～9.1 mg/dL の範囲で増加していること，特に長期の治療が必要な大うつ病性障害では，国内外の長期投与試験における血清コレステロール値の増加の PCI 該当例に大きな違いはなかったことから，国内および外国において本剤の血清コレステロール値に及ぼす影響に差はないと考えられた。

Table 76. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準 [a] に該当した患者－国内短期投与試験（220JA，816JA，817JA，B2411263）

	プラセボ	ベンラファキシン ER					ベンラファキシン ER 合計 [b]	ミルナシプラン
		18.75 mg	75 mg	150 mg	75-150 mg	75-225 mg		
	(N=181)	(N=347)	(N=285)	(N=102)	(N=326)	(N=177)	(N=890)	(N=120)
該当患者数（%）	2 (1.1)	12 (3.5)	12 (4.2)	8 (7.8)	22 (6.7)	9 (5.1)	51 (5.7)	2 (1.7)

Source: Table c16.3.6
a. 219mg/dL 以上かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合と定義した。
b. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 77. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準 [a] に該当した患者－外国短期可変用量試験（208US，209US，211US，360CA）

	プラセボ	ベンラファキシン ER		ベンラファキシン ER 合計	フルオキセチン
		75-150 mg	75-225 mg		
	(N=379)	(N=88)	(N=296)	(N=384)	(N=209)
該当患者数（%）	5 (1.3)	2 (2.3)	9 (3.0)	11 (2.9)	1 (0.5)

Source: Table c16.3.8
a. 219mg/dL 以上かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合と定義した。

Table 78. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準 [a] に該当した患者－外国短期固定用量試験（367EU）

	プラセボ	ベンラファキシン ER		ベンラファキシン ER 合計	パロキセチン
		75 mg	150 mg		
	(N=75)	(N=73)	(N=71)	(N=144)	(N=76)
該当患者数（%）	4 (5.3)	3 (4.1)	3 (4.2)	6 (4.2)	4 (5.3)

Source: Table c16.3.9
a. 219mg/dL 以上かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合と定義した。

Table 79. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準[a]に該当した患者－国内長期投与試験（818JA，B2411264）

	ベンラファキシン ER		ベンラファキシン ER 合計 (N=294)
	75-150 mg (N=245)	75-225 mg (N=49)	
該当患者数（%）	31 (12.7)	6 (12.2)	37 (12.6)

Source: Table c16.3.7
a. 219mg/dL 以上かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合と定義した。

Table 80. 血清コレステロール値の増加の PCI 基準[a]に該当した患者－外国長期投与試験（369US，365EU，370US）

	ベンラファキシン ER			ベンラファキシン ER 合計 (N=461)
	75-225 mg (N=147)	75-150 mg (N=199)	75-375 mg (N=115)	
該当患者数（%）	10 (6.8)	27 (13.6)	13 (11.3)	50 (10.8)

Source: Table c16.3.10
a. 219mg/dL 以上かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合と定義した。

2.1.4.2.7.2. 脂質代謝異常に関する有害事象

2.1.4.2.7.2.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.7.2.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における脂質代謝異常に関する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 1.6%，18.75 mg 群で 3.7%，ベンラファキシン ER 合計で 3.6%（75 mg 群：3.1%，150 mg 群：7.9%，75～150 mg 群：4.1%，75～225 mg 群：0.6%），ミルナシプラン群で 2.5%であり，ベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係は認められなかった。

外国短期可変用量試験における脂質代謝異常に関する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，75～150 mg 群，75～225 mg 群，フルオキセチン群では 0.0%，プラセボ群で 0.2%（1 例：高コレステロール血症）であり，外国短期固定用量試験では，75 mg 群，150 mg 群で 0.0%，プラセボ群で 1.2%（1 例：高トリグリセリド血症），パロキセチン群で 2.5%（2 例：血中トリグリセリド増加 2 例，高コレステロール血症 1 例）であり，ベンラファキシン ER のいずれの投与群も脂質代謝異常に関連する有害事象の報告はなかった。

2.1.4.2.7.2.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における脂質代謝異常に関する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 6.7%（75～150 mg 群：6.1%，75～225 mg 群：10.0%）で，外国長期投与試験では 0.4%（75～225 mg 群：0.0%，75～150 mg 群：0.8%，75～375 mg 群：0.0%）であった。

以上のとおり，国内短期および長期投与試験におけるベンラファキシン ER の脂質代謝異常に関する有害事象の発現割合は，外国短期および長期投与試験に比べて多かったものの，国内短期投与試験においてベンラファキシン ER の投与量との間に明確な関係は認められなかった。また，前述の血清コレステロール値の検討から国内および外国において本剤の血清コレステロール値

に及ぼす影響に差はなかった。これらのことから国内および外国で，本剤による脂質代謝異常の発現リスクに違いはないと考えられた。

2.1.4.2.7.2.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの脂質代謝異常に関する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 81 に示した。報告された有害事象数は合計 864 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 1.4 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は血中コレステロール増加 442 件，高コレステロール血症 127 件，血中トリグリセリド増加 113 件などであった。

Table 81. 外国製造販売後安全性情報における脂質代謝異常に関する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
5型高脂血症	2	2
血中コレステロール異常	17	3
血中コレステロール減少	6	1
血中コレステロール増加	442	73
血中トリグリセリド異常	4	1
血中トリグリセリド減少	3	0
血中トリグリセリド増加	113	29
高比重リポ蛋白減少	10	4
高比重リポ蛋白増加	9	1
脂質異常	3	0
脂質増加	7	0
低比重リポ蛋白異常	2	1
低比重リポ蛋白減少	1	0
低比重リポ蛋白増加	36	7
総コレステロール／HDL比減少	1	0
総コレステロール／HDL比増加	1	1
超低比重リポ蛋白増加	1	0
脂質異常症	4	3
高コレステロール血症	127	65
高脂血症	40	27
高トリグリセリド血症	35	23
計	864	241

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.7.2.3. 文献における検討

ミルタザピンの健康成人を対象とした 4 週間の試験で，総コレステロール値上昇について，ミルタザピン群は，ベースラインと比べて有意に上昇したことが報告され[38]，また，パロキセチンを 8 週間服用した健康成人で low density lipoprotein cholesterol（LDL-C）がベースラインと比べて 11.5%上昇したことが報告されている[39]。しかしながら，最近の抗うつ薬に関する総説[17]等では，脂質代謝異常は取りあげられていない。

コレステロール等脂質代謝異常は，抗うつ薬の投与が長くなると異常値を示す患者の割合が高くなると考えられることから，長期投与試験における総コレステロール値の上昇等脂質代謝異常の記載を掲載した（Table 82）。6 ヵ月～1 年 8 ヵ月の投与では，本剤の総コレステロール値が有意に増加した患者の割合が，SSRI より高くなることはなかった。また，最長 2 年 8 ヵ月間，本剤が投与された患者では，フルオキセチンや 2 年間プラセボが投与された患者より有意に増加した患

者の割合が高くなったものの，1 年 8 ヵ月間本剤が投与されたあとに 1 年間プラセボが投与された患者（プラセボ B）とリスクは同程度であり，1 年 8 ヵ月から 2 年 8 ヵ月の 1 年間で本剤とプラセボ B で有意に増加した患者の割合が同程度であったことを考慮すると，本剤により総コレステロール値が有意に増加したか結論づけることは困難と考えられた。

以上のことから，本剤は，他の抗うつ薬等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た。

Table 82. 大うつ病性障害を対象とした 6 ヵ月以上の試験の試験デザインおよびコレステロールの増加に関する記載

	試験デザイン	治療群	治療期間	総コレステロール値が有意に増加した患者の割合
Ballús, 2000[40]	無作為化，二重盲検	-Ven IR 75～150 mg/日 -Par 20～40 mg/日	24 週	NA
Allard, 2004[41]	65 歳以上，無作為化，二重盲検	-Ven ER 75～150 mg/日 -Cit 10～20 mg/日	6 ヵ月	NA
0600B-100469-US[42,a]	無作為化，二重盲検	-Ven ER 75～300 mg/日 ・Ven ER ＋Ven ER ＋プラセボ ・プラセボ -Flu 20～60 mg/日	最長 2 年 8 ヵ月	維持治療 A の BL から有意に増加[b]した患者の割合 Ven ER 5.9% (6/101) Flu 6.8% (4/59) プラセボ 4.0% (4/100) 維持治療 B の BL から有意に増加[b]した患者の割合 Ven ER 7.7% (3/39) Flu 2.7% (1/37) プラセボ A 2.6%(1/38) プラセボ B 6.1%(2/33)
Baldomero, 2005[43]	無作為化，非盲検	-Ven 75～225 mg/日 -複数の抗うつ薬から選択	24 週	NA
Thase, 2011[44], 0600B-100470[45]	無作為化，非盲検	-Ven 75～225 mg/日 -複数の SSRI から選択	6 ヵ月	6 ヵ月：BL から有意に増加[c]した患者の割合 Ven ER 1.2% (8/688) SSRIs 1.4% (10/697) ・Flu 0.0% (0/114) ・Par 1.5% (2/131) ・Cit 0.8% (2/259) ・Ser 3.1% (6/193)
Olié J, 2010[46]	無作為化，二重盲検	-Ven 100～200 mg/日 -Mil 100～200 mg/日	24 週	NA

a. 急性期の大うつ病性障害患者に対して，ベンラファキシン ER またはフルオキセチンが 3：1 の割合で無作為に割り付けられ，10 週間投与され，改善がみられた場合には，同じ薬剤を 6 ヵ月投与した。その後，フルオキセチンに割り付けられた患者は最長 2 年間（維持治療 A：1 年，維持治療 B：1 年）投与が継続された。ベンラファキシン ER に割り付けられ，6 ヵ月の投与で改善した患者は，ベンラファキシン ER またはプラセボに 1：1 の割合で無作為に割り付けられ，1 年投与された（維持治療 A）。なお，プラセボに割り付けられた患者は最長 2 年間投与が継続された（プラセボ A）。さらに，ベンラファキシン ER に割り付けられ 1 年投与された患者は，ベンラファキシン ER またはプラセボ（プラセボ B）に 1：1 の割合で無作為に割り付けられ，投与が継続された（維持治療 B）。
b. ≥7.758 mmol/L or ≥6.75 mmol/L and ≥1.29 mmol/L increase from baseline
c. Increase = 1.29 mmol/L and value = 6.75 mmol/L
Ven：ベンラファキシン，Flu：フルオキセチン，Mil：ミルナシプラン，SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬，Par：パロキセチン，Cit：Citalopram，Ser：セルトラリン，BL：ベースライン，NA：記載されていない

2.1.4.2.7.3. 注意喚起の内容

国内短期および長期投与試験におけるベンラファキシン ER の脂質代謝異常に関する有害事象の発現割合は，外国短期および長期投与試験に比べて多かったものの，国内短期投与試験において

ベンラファキシン ER の投与量と発現割合との間に明確な関係は認められなかった。また，国内および外国臨床試験において，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は，短期および長期投与試験のいずれも国内で変化量がやや大きくなっているが，ベースラインからの平均変化量は約 8 mg/dL 以内であり，外国人でも，疾患の違いによりベンラファキシンの最終評価時の血清コレステロールのベースラインからの平均変化量は，短期投与試験では 1.0～7.9 mg/dL，長期投与試験では 2.3～9.1 mg/dL の範囲で増加していること，特に長期の治療が必要な大うつ病性障害では，国内外の長期投与試験における血清コレステロール値の増加に関する PCI 該当例に大きな違いはなかったことから，国内および外国において本剤の血清コレステロール値に及ぼす影響に差はないと考えられた。さらに，公表文献の検討から，本剤は，他の抗うつ薬等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た。これらのことから，ベンラファキシン ER の脂質代謝異常の発現リスクは，ベンラファキシンの外国添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】
2. 重要な基本的注意
(8) 血清コレステロールの上昇が報告されているので、本剤を長期に投与する場合はコレステロール値の測定を考慮し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

4. 副作用
(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明[注)]
代謝・内分泌		血中コレステロール増加		

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.8. 低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に関連する有害事象

2.1.4.2.8.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験において，ベンラファキシン ER 合計で低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に関連する有害事象が 6 例（75 mg 群 : 2 例，150 mg 群 : 1 例，75～150 mg 群 : 3 例）発現した。なお，18.75 mg 群で低ナトリウム血症が 1 例報告された。また，外国短期投与試験，国内および外国長期投与試験では，低ナトリウム血症および SIADH に関する有害事象の報告はなかった。

2.1.4.2.8.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの低ナトリウム血症および SIADH に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 83 に示した。報告された有害事象数は合計 1,021 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 1.7 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は低ナトリウム血症 762 件，抗利尿ホルモン不適合分泌 164 件，血中ナトリウム減少 51 件，脳浮腫 17 件，血中ナトリウム異常 6 件などであった。

Table 83. 外国製造販売後安全性情報における低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
抗利尿ホルモン不適合分泌	164	144
血中抗利尿ホルモン検査異常	1	1
血中抗利尿ホルモン増加	2	1
血中電解質異常	2	0
血中電解質減少	4	3
血液浸透圧低下	1	1
血中ナトリウム異常	6	2
血中ナトリウム減少	51	23
尿浸透圧上昇	1	1
尿中ナトリウム増加	3	2
低ナトリウム血症	762	639
低ナトリウム血症候群	2	2
水中毒	2	2
脳浮腫	17	17
低ナトリウム血性脳症	2	2
浸透圧性脱髄症候群	1	1
計	1,021	841

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.8.3. 文献における検討

主として SSRI の投与により低ナトリウム血症が報告され，その原因の多くが SIADH と推測されている。SSRI だけでなくベンラファキシンでも低ナトリウム血症が報告されている。正確な作用機序は不明であるが，動物実験では $5HT_2$ および $5HT_{1c}$ 受容体を介したセロトニンの刺激作用が抗利尿ホルモン分泌に関与している可能性が指摘されている[47]。

抗うつ薬の投与，特に，高齢者への投与によって，SIADH の発現リスクが高くなることが知られている[48]。ベンラファキシンの投与により，低ナトリウム血症および SIADH に関する有害事象が報告されているが，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない[17]。

2.1.4.2.8.4. 注意喚起の内容

国内臨床試験において，ベンラファキシンの投与により，低ナトリウム血症および SIADH に関する有害事象が報告されているが，ベンラファキシン ER 投与群を含め発現割合が極めて低かった。また，外国製造販売後安全性情報から，注意喚起レベルをあげるべき情報の集積もなかった。さらに，公表文献の検討から，抗うつ薬の投与，特に，高齢者の投与によって，SIADH の発現リスクが高くなることが知られているが，他の抗うつ薬と比べて発現リスクに差はあるとの報告はない。これらのことから，ベンラファキシン ER の低ナトリウム血症および SIADH に関する有害事象の発現リスクは，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

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

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

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

2.1.4.2.9. 出血に関連する有害事象

2.1.4.2.9.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.9.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における出血に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 4.4%，18.75 mg 群で 2.8%，ベンラファキシン ER 合計で 1.4%（75 mg 群：0.3%，150 mg 群：2.6%，75～150 mg 群：2.4%，75～225 mg 群：0.6%），ミルナシプラン群で 1.7%であり，ベンラファキシン ER の発現割合は，プラセボ群，18.75 mg 群やミルナシプラン群と大きな違いはなかった。

外国短期可変用量試験における出血に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 2.4%，ベンラファキシン ER 合計で 3.6%（75～150 mg 群：6.2%，75～225 mg 群：2.8%），フルオキセチン群で 4.9%であり，外国短期固定用量試験では，プラセボ群で 2.4%，ベンラファキシン ER 合計で 1.8%（75 mg 群：2.4%，150 mg 群：1.2%），パロキセチン群で 0.0%であり，ベンラファキシン ER の発現割合は，プラセボ群やフルオキセチン群と大きな違いはなかった。

2.1.4.2.9.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における出血に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 3.4%（75～150 mg 群：3.6%，75～225 mg 群：2.0%）で，外国長期投与試験では 6.0%（75～225 mg 群：6.2%，75～150 mg 群：2.4%，75～375 mg 群：13.3%）であった。

2.1.4.2.9.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの出血に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 84 に示した。報告された有害事象数は合計 2,796 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 4.7 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は斑状出血 477 件，挫傷 309 件，鼻出血 179 件，月経過多 156 件，不正子宮出血 142 件などであった。

Table 84.　外国製造販売後安全性情報における出血に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
播種性血管内凝固	12	12
出血性貧血	6	6
出血性素因	12	4
出血性障害	3	2
免疫性血小板減少性紫斑病	17	17
内出血発生の増加傾向	29	4
特発性血腫	10	3
血小板減少性紫斑病	1	1
血栓性血小板減少性紫斑病	2	2
心嚢内出血	1	1
心室破裂	1	1
出血性脳動静脈奇形	1	1
耳出血	1	0
副腎出血	1	1
結膜出血	8	5
眼出血	34	20
眼瞼出血	1	0
視神経乳頭出血	1	1
網膜出血	16	12
強膜出血	2	1
硝子体出血	2	1
腹壁血腫	2	2
肛門出血	3	1
血性下痢	7	6
出血性腸憩室	1	1
出血性十二指腸潰瘍	2	1
出血性腸炎	2	2
胃出血	9	6
出血性胃潰瘍	7	5
出血性胃炎	4	4
胃腸出血	71	62
出血性胃腸潰瘍	1	1
歯肉出血	56	11
吐血	49	42
血便排泄	45	16
痔出血	10	3
腸出血	4	4
口唇出血	3	0
下部消化管出血	3	3
マロリー・ワイス症候群	1	1
メレナ	26	19
口腔内出血	12	6
食道出血	1	1
出血性食道炎	1	1
出血性膵炎	1	1
出血性消化性潰瘍	2	2
腹膜出血	2	2
出血性直腸炎	1	1

Table 84.　外国製造販売後安全性情報における出血に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
直腸出血	79	50
出血性直腸潰瘍	1	0
後腹膜血腫	2	2
小腸出血	2	2
出血性口内炎	1	0
上部消化管出血	4	4
注射部位血腫	1	1
粘膜出血	7	1
穿刺部位出血	1	0
潰瘍性出血	5	5
挫傷	309	32
硬膜外血腫	1	1
眼挫傷	1	1
眼窩周囲挫傷	4	2
眼窩周囲血腫	5	2
処置後出血	11	8
処置による出血	3	3
脾血腫	1	1
皮下血腫	3	2
硬膜下血腫	17	17
硬膜下出血	3	3
外傷性血腫	6	5
尿中血陽性	90	58
出血性関節症	3	3
筋肉内出血	5	5
脳幹出血	1	1
小脳血腫	1	1
小脳出血	1	1
脳血腫	8	8
脳出血	28	27
胎児脳出血	1	1
新生児脳出血	1	1
頭蓋内出血	8	8
出血性卒中	23	23
頭蓋内血腫	1	1
脳室内出血	2	2
新生児脳室内出血	1	1
髄膜出血	2	2
破裂性脳動脈瘤	3	3
くも膜下出血	13	13
新生児くも膜下出血	2	2
妊娠時出血	11	5
前置胎盤による出血	1	1
分娩後出血	8	6
胎盤早期剥離	8	8
胎盤後血腫	3	3
分娩第3期出血	2	2
血尿	32	11

Table 84.　外国製造販売後安全性情報における出血に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
尿道出血	1	0
膀胱出血	1	1
異常消退出血	3	0
乳房血腫	1	1
乳房出血	5	2
機能不全性子宮出血	2	0
性器出血	6	1
血精液症	11	4
出血性卵巣嚢胞	1	1
過長過多不規則月経	65	49
月経過多	156	41
不正子宮出血	142	21
血性乳頭滲出液	1	1
陰茎出血	1	0
閉経後出血	14	6
子宮出血	15	10
腟出血	107	27
鼻出血	179	61
喀血	17	11
血胸	2	2
咽頭出血	2	2
肺胞出血	4	4
肺出血	2	2
気道出血	1	1
血性水疱	3	0
斑状出血	477	206
皮下出血	10	3
表皮下出血	1	1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	3	3
点状出血	55	16
紫斑	49	22
皮膚出血	23	4
出血性皮膚潰瘍	1	0
血管性紫斑病	1	1
動脈瘤破裂	2	2
血性分泌物	1	1
失血	1	1
血腫	138	38
出血	73	51
出血性ショック	4	4
血管破裂	2	1
計	2,796	1,240

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.9.3. 文献における検討

SSRI 等のセロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤は，血小板におけるセロトニンの取り込みを阻害することにより，血小板が正常な凝固に必要なセロトニンを血液中から得る能力を阻害すると考えられている。疫学研究において，セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤の使用と胃腸出血やその他の出血との間に関連性が認められ，アスピリン，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID），ワルファリン，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[49,50]。ベンラファキシンの出血リスクを他の抗うつ薬と比較した公表論文[37,51,52,53,54,55,56,57,58]のほとんどが，データベースを用いたコホート研究であるが，ベンラファキシンの投与による出血リスクが SSRI 等の他の新規の抗うつ薬に比べて一貫して高くなる傾向は認められなかった。

2.1.4.2.9.4. 注意喚起の内容

国内および外国臨床試験において，ベンラファキシン ER の投与により，出血に関連する有害事象が報告されているが，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，18.75 mg 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。また，外国製造販売後安全性情報から，注意喚起レベルをあげるべき情報の集積もなかった。さらに，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 等の他の新規の抗うつ薬に比べて一貫して高くなる傾向は認められなかった。これらのことから，ベンラファキシン ER の出血に関連する有害事象の発現リスクは，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(11) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者［皮膚や粘膜の出血、消化管出血等が報告されており、出血傾向が増強することがある。］

3. 相互作用

（2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
出血傾向が増強する薬剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリン等の抗凝固剤	出血傾向が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	SNRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。

4. 副作用

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明[注)]
血液			異常出血（斑状出血、粘膜出血、胃腸出血等）	出血時間延長

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.10. 眼部に関連する有害事象（緑内障に関連する有害事象を含む）

2.1.4.2.10.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.10.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における眼部に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 1.1%，18.75 mg 群で 18.1%，ベンラファキシン ER 合計で 11.0%（75 mg 群：5.8%，150 mg 群：13.2%，75～150 mg 群：19.5%，75～225 mg 群：2.2%），ミルナシプラン群で 14.0%であり，発現割合が高かった投与群（18.75 mg 群，75 mg 群，150 mg 群，75～150 mg 群）では調節障害の発現割合が高かった。調節障害（因果関係を問わない）の発現割合は，220-JA，816-JA および 817-JA 試験からの集計である 18.75 mg 群では 13.9%，150 mg 群で 11.4%，75～150 mg 群で 14.2%，ミルナシプラン群で 13.2%であったが，B2411263 試験からのプラセボ群では 0.0%，75～225 mg 群で 0.0%であり，ベンラファキシン ER の投与量と調節障害の発現割合との間に明確な関係はなかった。また，緑内障に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，プラセボ群，18.75 mg 群，75 mg 群，150 mg 群，75～150 mg 群，75～225 mg 群，ミルナシプラン群のいずれの投与群でも報告はなかった。

外国短期可変用量試験における眼部に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，プラセボ群で 4.1%，ベンラファキシン ER 合計で 11.0%（75～150 mg 群：10.3%，75～225 mg 群：11.2%），フルオキセチン群で 8.1%であった。外国短期可変用量試験のベンラファキシン ER 合計で発現割合が 2%以上かつプラセボ群より高い発現割合を示した事象は霧視（75～150 mg 群：8.2%，75～225 mg 群：3.1%，以下同順）および視力障害（1.0%，3.7%）で，フルオキセチン群ではそれぞれ 2.7%，4.0%であること，ベンラファキシン ER でも投与群によって発現割合に違いがあることを踏まえると，ベンラファキシン ER の眼部に関連する有害事象は，フルオキセチン群と大きな違いはないと考えられた。また，外国短期固定用量試験における眼部に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，プラセボ群で 1.2%，ベンラファキシン ER 合計で 2.4%（75 mg 群：1.2%，150 mg 群：3.7%），パロキセチン群 3.7%であり，ベンラファキシン ER のいずれの投与群もパロキセチン群と大きな違いはなかった。緑内障に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験のいずれでも報告はなかった。

2.1.4.2.10.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における眼部に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 17.8%［75～150 mg 群：19.8%（調節障害の発現割合：13.4%），75～225 mg 群：8.0%］であった。緑内障に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，いずれの投与群でも報告はなかった。また，外国長期投与試験における眼部に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 7.3%（75～225 mg 群：9.3%，75～150 mg 群：3.6%，75～375 mg 群：12.5%）であった。緑内障に関連する有害事象（因果関係を問わない）は，閉塞隅角緑内障が 1 例（75～150 mg 群）報告された。

2.1.4.2.10.2. 外国製造販売後安全性情報（緑内障に関連する有害事象）

ベンラファキシンの緑内障に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 85 に示した。報告された有害事象数は合計 273 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 0.5 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は緑内障 112 件，眼圧上昇 97 件，閉塞隅角緑内障 35 件，光輪視 6 件などであった。

Table 85.　外国製造販売後安全性情報における緑内障に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
発達緑内障	1	1
閉塞隅角緑内障	35	33
境界域緑内障	1	0
緑内障	112	88
緑内障性毛様体炎発症	1	0
光輪視	6	0
正常眼圧緑内障	5	2
高眼圧症	5	2
開放隅角緑内障	5	4
眼圧上昇	97	31
眼圧検査異常	3	2
瞳孔対光反射試験異常	2	1
計	273	164

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.10.3. 文献における検討（緑内障に関連する有害事象）

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はあるが，ベンラファキシンによる発現が他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない[59]。

2.1.4.2.10.4. 注意喚起の内容

国内短期投与試験では，ベンラファキシン ER 18.75 mg 群，75 mg 群，150 mg 群，75～150 mg 群の眼部に関連する有害事象は，プラセボ群より高かった。しかしながら，眼部に関連する有害事象の発現割合が高かった投与群（18.75 mg 群，75 mg 群，150 mg 群，75～150 mg 群）では調節障害の発現割合が高く，試験ごとに検討すると，ベンラファキシン ER の投与量と調節障害の発現割合との間に明確な関係はなかった。外国短期投与試験では，他の抗うつ薬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，注意喚起レベルをあげるべき情報の集積もなかった。さらに，公表文献の検討から，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はあるが，ベンラファキシンによる発現が他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない。これらのことから，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(8) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者［症状が増悪することがある。］

4. 副作用
(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明[注)]
感覚器	調節障害	視覚障害		散瞳、閉塞隅角緑内障

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.11. 重度の皮膚の副作用

2.1.4.2.11.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験および外国長期投与試験において，ベンラファキシン ER で重度の皮膚の副作用の報告はなかった。

2.1.4.2.11.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの重度の皮膚に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 86 に示した。報告された有害事象数は合計 172 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 0.3 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は水疱性皮膚炎 40 件，多形紅斑 33 件，剥脱性皮膚炎 27 件，スティーブンス・ジョンソン症候群 26 件などであった。

Table 86. 外国製造販売後安全性情報における重度の皮膚に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
急性汎発性発疹性膿疱症	3	3
皮膚血管炎	4	1
水疱性皮膚炎	40	17
剥脱性皮膚炎	27	19
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	8	8
多形紅斑	33	23
剥脱性発疹	5	0
皮膚壊死	2	2
スティーブンス・ジョンソン症候群	26	26
中毒性表皮壊死融解症	11	11
中毒性皮疹	13	8
計	172	118

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.11.3. 文献における検討

ベンラファキシンの投与により重度の皮膚の副作用が報告されているが，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない[60]。

2.1.4.2.11.4. 注意喚起の内容

国内外臨床試験では，ベンラファキシン ER の投与により重度の皮膚の副作用の発現は報告されていないが，外国製造販売後安全性情報では報告されている。また，公表文献の検討から，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。これらのことから，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】
4. 副作用
(1) 重大な副作用

7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（頻度不明[注)]）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.12. アナフィラキシー反応に関連する有害事象

2.1.4.2.12.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験および外国長期投与試験において，ベンラファキシン ER でアナフィラキシー反応に関連する有害事象の報告はなかった。

2.1.4.2.12.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンのアナフィラキシー反応に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 87 に示した。報告された有害事象数は合計 227 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 0.4 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は，循環虚脱 77 件，アナフィラキシー反応 42 件，ショック 31 件などであった。

Table 87. 外国製造販売後安全性情報におけるアナフィラキシー反応に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
心停止	7	7
心肺停止	1	1
口唇腫脹	2	2
口腔浮腫	1	1
舌腫脹	2	2
胸部不快感	2	1
顔面浮腫	1	1
アナフィラキシー反応	42	42
アナフィラキシーショック	14	14
アナフィラキシー様反応	6	6
1型過敏症	2	2
血圧低下	1	1
喘息	1	1
咳嗽	2	1
呼吸困難	10	9
過換気	1	1
呼吸停止	1	1
呼吸窮迫	2	2
呼吸不全	1	1
血管浮腫	5	5
そう痒症	3	1
発疹	1	1
蕁麻疹	3	1
循環虚脱	77	76
低血圧	8	7
ショック	31	30
計	227	217

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.12.3. 文献における検討

ベンラファキシンの投与により，アナフィラキシー反応の発現が報告されているが，他の抗うつ薬と比較して差があるとの報告はない[17]。

2.1.4.2.12.4. 注意喚起の内容

国内外臨床試験では，ベンラファキシン ER の投与によりアナフィラキシー反応の発現は報告されていないが，外国製造販売後安全性情報では報告されている。また，公表文献の検討から，ベンラファキシンでアナフィラキシー反応の発現リスクが高くなるとの報告はない。これらのことから，他の抗うつ薬と大きな違いはないと考えられるため，ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】
4. 副作用
(1) 重大な副作用

6) アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.13. 横紋筋融解症

2.1.4.2.13.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験および外国長期投与試験において，ベンラファキシン ER で横紋筋融解症の報告はなかった。

2.1.4.2.13.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの横紋筋融解症に関連する有害事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 88 に示した。報告された有害事象数は合計 177 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 0.3 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は横紋筋融解症 153 件，ミオパチー16 件などであった。

Table 88. 外国製造販売後安全性情報における横紋筋融解症に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
血中ミオグロビン増加	3	1
尿中ミオグロビン陽性	1	1
筋壊死	1	1
ミオパチー	16	11
中毒性ミオパチー	1	1
横紋筋融解症	153	153
ミオグロビン尿	2	1
計	177	169

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.13.3. 注意喚起の内容

国内外臨床試験では，ベンラファキシン ER の投与により横紋筋融解症の発現は報告されていないが，外国製造販売後安全性情報では報告されている。ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】
4. 副作用

(1) 重大な副作用

8) 横紋筋融解症（頻度不明[注)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.14. 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

2.1.4.2.14.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.14.1.1. 短期投与試験

国内外短期投与試験における好中球数減少および血小板数減少の発現割合は，国内短期投与試験のプラセボ群でどちらも 0%（0/183 例），本剤群ではそれぞれ 0.2%（2/924 例）および 0.3%（3/924 例）と極めて低く，外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験では認められなかった。

2.1.4.2.14.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験および外国長期投与試験において，ベンラファキシン ER で好中球数減少および血小板数減少の報告はなかった。

2.1.4.2.14.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの無顆粒球症，再生不良性貧血，汎血球減少症，好中球数減少および血小板数減少の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 89 に示した。報告された有害事象数は合計 203 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 0.3 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は血小板数減少 59 件，汎血球減少症 46 件，無顆粒球症 42 件などであった。

Table 89. 外国製造販売後安全性情報における無顆粒球症，再生不良性貧血，汎血球減少症，好中球数減少および血小板数減少の報告状況

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
無顆粒球症	42	42
再生不良性貧血	12	12
骨髄機能不全	19	19
汎血球減少症	46	45
好中球減少性敗血症	2	2
血小板数減少	59	26
好中球数減少	23	7
計	203	153

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.14.3. 注意喚起の内容

国内外臨床試験では，ベンラファキシン ER の投与により無顆粒球症/再生不良性貧血/汎血球減少症の発現は報告されておらず，好中球数減少および血小板数減少の発現割合は極めて低いが，外国製造販売後安全性情報では報告されている。ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

9) 無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症（頻度不明[注)]）、好中球数減少、血小板数減少（0.2%）：無顆粒球症、再生不良性貧血、汎血球減少症、好中球数減少、血小板数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.15. 間質性肺疾患

2.1.4.2.15.1. 国内および外国臨床試験

国内短期投与試験，外国短期可変用量試験，外国短期固定用量試験，国内長期投与試験および外国長期投与試験において，ベンラファキシン ER で間質性肺疾患の報告はなかった。

2.1.4.2.15.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの間質性肺疾患に関連する事象の報告状況（事象全体および重篤事象）を Table 90 に示した。報告された有害事象数は合計 112 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約

0.2 件であった。報告数の多い主な事象（MedDRA PT）は間質性肺疾患 35 件，好中球性肺炎 14 件，肺線維症 14 件，肺臓炎 13 件などであった。

Table 90.　外国製造販売後安全性情報における間質性肺疾患に関連する事象の報告状況

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
間質性肺疾患	35	35
好酸球性肺炎	14	14
肺線維症	14	13
肺臓炎	13	13
胞隔炎	8	8
アレルギー性胞隔炎	8	8
肺浸潤	7	7
細気管支炎	5	5
急性好酸球性肺炎	2	2
好酸球増加・筋痛症候群	1	1
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1	1
急性間質性肺臓炎	1	1
慢性好酸球性肺炎	1	1
特発性肺線維症	1	1
肺毒性	1	1
計	112	111

MedDRA/J version 17.0

2.1.4.2.15.3. 注意喚起の内容

国内外臨床試験では，ベンラファキシン ER の投与により間質性肺疾患の発現は報告されていないが，外国製造販売後安全性情報では報告されている。ベンラファキシンの外国添付文書および他の抗うつ薬の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1)　重大な副作用

10) 間質性肺疾患（頻度不明[注)]）：間質性肺疾患が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：海外の臨床試験又は自発報告で認められた事象は頻度不明とした

2.1.4.2.16. 尿閉に関連する有害事象

2.1.4.2.16.1. 国内および外国臨床試験

2.1.4.2.16.1.1. 短期投与試験

国内短期投与試験における尿閉に関連する有害事象（因果関係を問わない）のうち，ベンラファキシン ER 合計で 2 例以上に認められた事象は，排尿困難（プラセボ群 : 0.0%，18.75 mg : 6.5%，ベンラファキシン ER 合計 : 6.8%，ミルナシプラン群 : 19.8%，以下同順），頻尿（0.0%，0.8%，1.7%，2.5%），尿閉（0.0%，0.3%，0.2%，0.8%）であり，ベンラファキシン ER 合計におけるこれらの事象の発現割合はミルナシプランと比較して小さく，ベンラファキシン ER において明確な用量反応関係は認められなかった。

外国短期可変用量試験における尿閉に関連する有害事象（因果関係を問わない）のうち，ベンラファキシン ER 合計で 2 例以上に認められた事象は，排尿困難（プラセボ群 : 0.2%，ベンラファキシン ER 合計 : 1.0%，フルオキセチン群 : 0.4%，以下同順），尿意切迫（0.2%，0.7%，0.4%），夜間頻尿（0.0%，0.7%，0.0%），頻尿（2.1%，4.5%，2.7%），排尿躊躇（0.0%，0.5%，0.0%），尿閉（0.0%，0.5%，0.4%），外国短期固定用量試験では，尿閉（プラセボ群 : 0.0%，ベンラファキシン ER 合計 : 1.8%，パロキセチン群 : 0.0%）であり，ベンラファキシン ER 合計におけるこれらの事象の発現割合は低く，ベンラファキシン ER において明確な用量反応関係は認められなかった。

2.1.4.2.16.1.2. 長期投与試験

国内長期投与試験における尿閉に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，ベンラファキシン ER 合計で 10.4%（75～150 mg 群 : 12.1%，75～225 mg 群 : 2.0%）で，外国長期投与試験では 5.3%（75～225 mg 群 : 8.7%，75～150 mg 群 : 2.8%，75～375 mg 群 : 5.8%）であった。

2.1.4.2.16.2. 外国製造販売後安全性情報

ベンラファキシンの尿閉に関連する事象の報告状況を Table 91 に示した。報告された有害事象数は合計 2,681 件で，報告率は曝露量 10 万人年あたり約 4.5 件であった。報告数の多い主な事象は尿閉 493 件，頻尿 339 件，排尿困難 314 件，尿失禁 227 件，排尿異常 161 件などであった。

Table 91.　外国製造販売後安全性情報における尿閉に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
急性腎前性腎不全	6	6
無尿	17	12
無緊張性膀胱	6	5
自動膀胱	1	0
高窒素血症	1	0
ビリルビン尿	2	2
膀胱拡大	8	7
膀胱不快感	4	0
膀胱障害	27	5
膀胱刺激症状	2	0
膀胱閉塞	1	1
膀胱痛	20	10
膀胱脱	4	4
膀胱痙縮	7	2
膀胱結石	1	1
尿道結石	1	0
尿路結石	4	1
着色尿	45	12
肋骨脊柱角圧痛	5	3
結晶尿	1	1
間質性膀胱炎	5	2
非感染性膀胱炎	1	0
排尿困難	314	80
遺尿	35	7
巣状分節性糸球体硬化症	1	0
糸球体腎炎	2	1
膜性糸球体腎炎	2	2
糖尿	2	2
血尿	32	11
水腎症	7	7
高カルシウム尿症	1	0
緊張性膀胱	3	1
IgA腎症	1	0
失禁	39	6
ケトン尿	1	1
腎腫大	1	1
矮小腎	2	2
白血球尿	1	1
排尿異常	161	64
排尿回数減少	4	0
尿意切迫	100	28
ミオグロビン尿	2	1
腎炎	2	2
腎性尿崩症	2	2
腎結石症	39	25
腎症	2	2
中毒性ネフロパシー	1	1
ネフローゼ症候群	3	2
神経因性膀胱	7	3

Table 91.　外国製造販売後安全性情報における尿閉に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
夜間頻尿	54	15
閉塞性尿路疾患	1	1
乏尿	15	11
気尿症	1	1
頻尿	339	89
多尿	68	24
腎前性腎不全	1	1
蛋白尿	23	14
腎盂腎杯拡張症	6	6
膿尿	1	1
逆流性腎症	1	1
腎動脈狭窄症	1	1
腎仙痛	20	11
腎嚢胞	10	7
腎障害	23	18
腎不全	104	103
急性腎不全	64	63
慢性腎不全	8	8
腎肥大	1	0
腎機能障害	49	40
腎梗塞	1	1
腎損傷	1	1
腎腫瘤	1	0
腎臓痛	13	5
腎尿細管性アシドーシス	1	1
腎尿細管障害	1	1
腎尿細管壊死	4	4
精液尿	16	0
機能的単腎	1	1
有痛性排尿困難	1	0
腹圧性尿失禁	10	0
終末尿滴下	1	0
尿細管間質性腎炎	11	11
尿管瘻	1	1
尿管破裂	1	1
尿道分泌物	6	0
尿道障害	3	1
尿道出血	1	0
尿道痙攣	2	0
非感染性尿道炎	2	1
切迫性尿失禁	6	0
膀胱出血	1	1
排尿躊躇	65	12
尿失禁	227	66
尿閉	493	234
尿路障害	21	6
尿路閉塞	6	4
尿路痛	3	0
尿異常	7	1

Table 91.　外国製造販売後安全性情報における尿閉に関連する有害事象

基本語	報告事象数（件）	
	有害事象全体（重篤および非重篤）	重篤な事象のみ
尿流量減少	18	0
尿臭異常	24	2
尿生殖器障害	3	0
膀胱尿管逆流	3	3
計	2,681	1,099

MedDRA/J version（17.0）

2.1.4.2.16.3. 注意喚起の内容

臨床試験で発現した尿閉に関連する有害事象に国内外で大きな違いはないと考えられ，国内外臨床試験における本剤群の尿閉に関連する有害事象の発現リスクはミルナシプラン群より低く，フルオキセチンやパロキセチンと同程度であると考えられたが，本剤はノルアドレナリン再取込阻害作用を有することから，他の SNRI の国内添付文書における注意喚起状況を踏まえ，添付文書案で以下のように注意喚起を行うこととした。

【使用上の注意】

1. 慎重投与

(12) 前立腺肥大等排尿困難のある患者［ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。］

4. 副作用

(1)　重大な副作用

12) 尿閉（0.2%）：尿閉があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

Table 92. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
自殺関連事象	1 (0.5)	5 (1.4)	4 (1.4)	3 (2.6)	5 (1.5)	1 (0.6)	13 (1.4)	0
自殺既遂	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
企図的過量投与	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
故意の自傷行為	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
自傷行動	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.8)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	10 (5.5)	74 (21.0)	32 (11.0)	18 (15.8)	93 (27.5)	11 (6.1)	154 (16.7)	30 (24.8)
攻撃性	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
激越	1 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.1)	8 (0.9)	0
アカシジア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
不安	0	7 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.9)	8 (2.4)	1 (0.6)	13 (1.4)	1 (0.8)
衝動行為	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
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)
易刺激性	3 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.9)	9 (2.7)	1 (0.6)	15 (1.6)	2 (1.7)
躁病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
パニック発作	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (1.7)
精神運動亢進	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
感情不安定	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
敵意/攻撃性（SMQ 狭域）	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
躁病/軽躁	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
躁病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
悪性症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
セロトニン症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
セロトニン症候群関連の有害事象	23 (12.6)	169 (47.9)	77 (26.4)	48 (42.1)	189 (55.9)	51 (28.3)	365 (39.5)	69 (57.0)
激越	1 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.1)	8 (0.9)	0
アカシジア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
悪寒	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (1.8)	3 (0.9)	1 (0.6)	6 (0.6)	0
意識レベルの低下	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)

Table 92. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
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)
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)
呼吸困難	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
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)
高血圧	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (1.8)	2 (1.1)	9 (1.0)	3 (2.5)
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)
易刺激性	3 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.9)	9 (2.7)	1 (0.6)	15 (1.6)	2 (1.7)
筋固縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
発熱	2 (1.1)	10 (2.8)	2 (0.7)	2 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.7)	13 (1.4)	3 (2.5)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
頻脈	0	0	4 (1.4)	0	2 (0.6)	7 (3.9)	13 (1.4)	5 (4.1)
振戦	0	7 (2.0)	4 (1.4)	3 (2.6)	9 (2.7)	0	16 (1.7)	2 (1.7)
痙攣に関連する有害事象	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
痙攣	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
心血管系有害事象	3 (1.6)	11 (3.1)	11 (3.8)	6 (5.3)	22 (6.5)	9 (5.0)	48 (5.2)	8 (6.6)
狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上室性不整脈	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
血圧上昇	2 (1.1)	7 (2.0)	4 (1.4)	5 (4.4)	6 (1.8)	5 (2.8)	20 (2.2)	1 (0.8)
拡張期高血圧	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	3 (2.5)
本態性高血圧症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
高血圧	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (1.8)	2 (1.1)	9 (1.0)	3 (2.5)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0

Table 92. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
心電図 PR 延長	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	3 (2.5)
痙攣	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
心電図 QT 延長	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	3 (2.5)
意識消失	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
脂質代謝異常に関する有害事象	3 (1.6)	13 (3.7)	9 (3.1)	9 (7.9)	14 (4.1)	1 (0.6)	33 (3.6)	3 (2.5)
血中コレステロール減少	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	9 (2.5)	6 (2.1)	9 (7.9)	13 (3.8)	0	28 (3.0)	2 (1.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
高脂血症	2 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
低ナトリウム血症およびSIADHに関連する有害事象	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	6 (0.6)	0
血中ナトリウム減少	0	0	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
出血に関連する事象	8 (4.4)	10 (2.8)	1 (0.3)	3 (2.6)	8 (2.4)	1 (0.6)	13 (1.4)	2 (1.7)
結膜出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血尿	2 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
皮下出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
メレナ	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Table 92. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
月経過多	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
肛門出血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
挫傷	3 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	6 (0.6)	0
眼窩周囲挫傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
眼部に関連する有害事象	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)
眼精疲労	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	4 (1.2)	0	5 (0.5)	0
眼瞼痙攣	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
結膜出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
眼乾燥	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
眼脂	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼痛	0	6 (1.7)	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
霧視	0	4 (1.1)	0	0	7 (2.1)	2 (1.1)	9 (1.0)	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
眼の異物感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼そう痒症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼の隈	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
重度の皮膚の副作用	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 92. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
無顆粒球症関連有害事象	0	3 (0.8)	3 (1.0)	0	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
好中球数減少	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
血小板数減少	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	3 (0.3)	0
尿閉に関連する有害事象	2 (1.1)	30 (8.5)	14 (4.8)	14 (12.3)	50 (14.8)	7 (3.9)	85 (9.2)	29 (24.0)
尿管結石	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
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)
血尿	2 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
頻尿	0	3 (0.8)	3 (1.0)	3 (2.6)	5 (1.5)	5 (2.8)	16 (1.7)	3 (2.5)
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
尿失禁	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
膀胱炎様症状	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
排尿回数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-18 14:12:25, 2014-11-06 14:12:05, 2015-07-23 13:18:20
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 93. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
自殺関連事象	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.6)	5 (0.5)	0
自殺既遂	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
故意の自傷行為	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
自傷行動	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	9 (4.9)	51 (14.4)	22 (7.5)	13 (11.4)	79 (23.4)	9 (5.0)	123 (13.3)	26 (21.5)
激越	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	2 (1.1)	5 (0.5)	0
アカシジア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
不安	0	5 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.6)	8 (0.9)	1 (0.8)
不眠症	5 (2.7)	42 (11.9)	13 (4.5)	11 (9.6)	68 (20.1)	6 (3.3)	98 (10.6)	23 (19.0)
易刺激性	3 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.4)	0	7 (2.1)	0	11 (1.2)	2 (1.7)
躁病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
精神運動亢進	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
躁病/軽躁	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
躁病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
悪性症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
セロトニン症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
セロトニン症候群関連の有害事象	15 (8.2)	140 (39.7)	61 (20.9)	38 (33.3)	165 (48.8)	45 (25.0)	309 (33.4)	61 (50.4)
激越	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	2 (1.1)	5 (0.5)	0
アカシジア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
悪寒	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.6)	5 (0.5)	0
意識レベルの低下	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
下痢	4 (2.2)	28 (7.9)	10 (3.4)	4 (3.5)	17 (5.0)	6 (3.3)	37 (4.0)	10 (8.3)
浮動性めまい	4 (2.2)	75 (21.2)	20 (6.8)	26 (22.8)	87 (25.7)	16 (8.9)	149 (16.1)	35 (28.9)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
多汗症	1 (0.5)	7 (2.0)	9 (3.1)	6 (5.3)	17 (5.0)	14 (7.8)	46 (5.0)	7 (5.8)
高血圧	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (1.5)	2 (1.1)	8 (0.9)	3 (2.5)
不眠症	5 (2.7)	42 (11.9)	13 (4.5)	11 (9.6)	68 (20.1)	6 (3.3)	98 (10.6)	23 (19.0)

Table 93. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
易刺激性	3 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.4)	0	7 (2.1)	0	11 (1.2)	2 (1.7)
筋固縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
発熱	0	6 (1.7)	0	1 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.6)	7 (0.8)	1 (0.8)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
頻脈	0	0	4 (1.4)	0	2 (0.6)	7 (3.9)	13 (1.4)	5 (4.1)
振戦	0	7 (2.0)	4 (1.4)	3 (2.6)	8 (2.4)	0	15 (1.6)	2 (1.7)
痙攣に関連する有害事象	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
痙攣	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
心血管系有害事象	3 (1.6)	10 (2.8)	10 (3.4)	5 (4.4)	19 (5.6)	8 (4.4)	42 (4.5)	8 (6.6)
上室性不整脈	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
血圧上昇	2 (1.1)	7 (2.0)	4 (1.4)	4 (3.5)	5 (1.5)	5 (2.8)	18 (1.9)	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	3 (2.5)
本態性高血圧症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
高血圧	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (1.5)	2 (1.1)	8 (0.9)	3 (2.5)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
心電図 PR 延長	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	3 (2.5)
痙攣	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
心電図 QT 延長	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	3 (2.5)
意識消失	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Table 93. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
脂質代謝異常に関する有害事象	3 (1.6)	10 (2.8)	8 (2.7)	8 (7.0)	12 (3.6)	0	28 (3.0)	2 (1.7)
血中コレステロール減少	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	8 (2.3)	6 (2.1)	8 (7.0)	11 (3.3)	0	25 (2.7)	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
高脂血症	2 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
低ナトリウム血症およびSIADHに関連する有害事象	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	6 (0.6)	0
血中ナトリウム減少	0	0	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
出血に関連する事象	3 (1.6)	8 (2.3)	1 (0.3)	2 (1.8)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	1 (0.8)
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血尿	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
メレナ	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
月経過多	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
挫傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼部に関連する有害事象	0	56 (15.9)	14 (4.8)	14 (12.3)	59 (17.5)	3 (1.7)	90 (9.7)	14 (11.6)
調節障害	0	44 (12.5)	12 (4.1)	13 (11.4)	47 (13.9)	0	72 (7.8)	13 (10.7)
眼精疲労	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
眼瞼痙攣	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼痛	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0

Table 93. 国内短期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

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)	ミルナシプラン (N=121)
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
霧視	0	4 (1.1)	0	0	6 (1.8)	2 (1.1)	8 (0.9)	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
眼の異物感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼の腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
重度の皮膚の副作用	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
無顆粒球症関連有害事象	0	3 (0.8)	3 (1.0)	0	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
好中球数減少	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
血小板数減少	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	3 (0.3)	0
尿閉に関連する有害事象	1 (0.5)	26 (7.4)	14 (4.8)	12 (10.5)	46 (13.6)	7 (3.9)	79 (8.5)	28 (23.1)
尿管結石	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
排尿困難	0	21 (5.9)	8 (2.7)	9 (7.9)	42 (12.4)	2 (1.1)	61 (6.6)	23 (19.0)
血尿	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
頻尿	0	2 (0.6)	3 (1.0)	2 (1.8)	3 (0.9)	5 (2.8)	13 (1.4)	3 (2.5)
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
尿失禁	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
排尿回数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-22 14:03:47, 2014-11-06 14:18:26, 2015-07-23 13:18:47
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 94. 国内長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：818JA, B2411264

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)
自殺関連事象	7 (2.8)	0	7 (2.4)
自殺既遂	1 (0.4)	0	1 (0.3)
企図的過量投与	1 (0.4)	0	1 (0.3)
故意の自傷行為	2 (0.8)	0	2 (0.7)
自殺企図	2 (0.8)	0	2 (0.7)
自傷行動	1 (0.4)	0	1 (0.3)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	111 (44.9)	8 (16.0)	119 (40.1)
激越	0	2 (4.0)	2 (0.7)
アカシジア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不安	1 (0.4)	0	1 (0.3)
咬刺傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不眠症	101 (40.9)	6 (12.0)	107 (36.0)
易刺激性	13 (5.3)	2 (4.0)	15 (5.1)
躁病	4 (1.6)	0	4 (1.3)
精神運動亢進	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感情不安定	1 (0.4)	0	1 (0.3)
異常行動	0	1 (2.0)	1 (0.3)
躁病/軽躁	4 (1.6)	0	4 (1.3)
躁病	4 (1.6)	0	4 (1.3)
セロトニン症候群関連の有害事象	170 (68.8)	23 (46.0)	193 (65.0)
激越	0	2 (4.0)	2 (0.7)
アカシジア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪寒	2 (0.8)	0	2 (0.7)
下痢	36 (14.6)	2 (4.0)	38 (12.8)
浮動性めまい	101 (40.9)	11 (22.0)	112 (37.7)
呼吸困難	0	1 (2.0)	1 (0.3)
高揚状態	1 (0.4)	0	1 (0.3)
多汗症	14 (5.7)	2 (4.0)	16 (5.4)
高血圧	3 (1.2)	6 (12.0)	9 (3.0)
低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不眠症	101 (40.9)	6 (12.0)	107 (36.0)
易刺激性	13 (5.3)	2 (4.0)	15 (5.1)
筋固縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ミオクローヌス	0	1 (2.0)	1 (0.3)
神経過敏	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発熱	8 (3.2)	1 (2.0)	9 (3.0)
頻脈	4 (1.6)	0	4 (1.3)
振戦	7 (2.8)	1 (2.0)	8 (2.7)
心血管系有害事象	18 (7.3)	14 (28.0)	32 (10.8)
不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血圧上昇	7 (2.8)	7 (14.0)	14 (4.7)
右脚ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 PR 短縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
心拍数不整	3 (1.2)	0	3 (1.0)
高血圧	3 (1.2)	6 (12.0)	9 (3.0)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Table 94. 国内長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：818JA, B2411264

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)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	2 (0.8)	2 (4.0)	4 (1.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
意識消失	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脂質代謝異常に関する有害事象	15 (6.1)	5 (10.0)	20 (6.7)
血中コレステロール増加	14 (5.7)	2 (4.0)	16 (5.4)
高コレステロール血症	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.0)	1 (0.3)
高脂血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
出血に関連する事象	9 (3.6)	1 (2.0)	10 (3.4)
鼻出血	0	1 (2.0)	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不正子宮出血	3 (1.2)	0	3 (1.0)
網膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
挫傷	5 (2.0)	0	5 (1.7)
眼部に関連する有害事象	49 (19.8)	4 (8.0)	53 (17.8)
調節障害	33 (13.4)	0	33 (11.1)
眼精疲労	4 (1.6)	0	4 (1.3)
眼瞼痙攣	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
白内障	0	1 (2.0)	1 (0.3)
結膜炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
眼乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼瞼浮腫	3 (1.2)	0	3 (1.0)
近視	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼充血	0	1 (2.0)	1 (0.3)
光視症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
網膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
霧視	2 (0.8)	0	2 (0.7)
硝子体浮遊物	3 (1.2)	0	3 (1.0)
眼瞼そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
尿閉に関連する有害事象	30 (12.1)	1 (2.0)	31 (10.4)
排尿困難	21 (8.5)	0	21 (7.1)
夜間頻尿	0	1 (2.0)	1 (0.3)
頻尿	6 (2.4)	0	6 (2.0)
尿閉	2 (0.8)	0	2 (0.7)
腎機能障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	4 (1.6)	0	4 (1.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-22 14:13:02, 2014-11-06 15:20:49, 2015-07-23 13:19:19

Table 95. 国内長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：818JA, B2411264

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)
自殺関連事象	3 (1.2)	0	3 (1.0)
故意の自傷行為	2 (0.8)	0	2 (0.7)
自殺企図	1 (0.4)	0	1 (0.3)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	91 (36.8)	5 (10.0)	96 (32.3)
激越	0	2 (4.0)	2 (0.7)
アカシジア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不眠症	83 (33.6)	4 (8.0)	87 (29.3)
易刺激性	11 (4.5)	0	11 (3.7)
躁病	4 (1.6)	0	4 (1.3)
精神運動亢進	1 (0.4)	0	1 (0.3)
躁病/軽躁	4 (1.6)	0	4 (1.3)
躁病	4 (1.6)	0	4 (1.3)
セロトニン症候群関連の有害事象	153 (61.9)	16 (32.0)	169 (56.9)
激越	0	2 (4.0)	2 (0.7)
アカシジア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪寒	2 (0.8)	0	2 (0.7)
下痢	25 (10.1)	1 (2.0)	26 (8.8)
浮動性めまい	94 (38.1)	8 (16.0)	102 (34.3)
高揚状態	1 (0.4)	0	1 (0.3)
多汗症	12 (4.9)	2 (4.0)	14 (4.7)
高血圧	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不眠症	83 (33.6)	4 (8.0)	87 (29.3)
易刺激性	11 (4.5)	0	11 (3.7)
筋固縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発熱	3 (1.2)	0	3 (1.0)
頻脈	3 (1.2)	0	3 (1.0)
振戦	7 (2.8)	1 (2.0)	8 (2.7)
心血管系有害事象	16 (6.5)	10 (20.0)	26 (8.8)
不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血圧上昇	5 (2.0)	7 (14.0)	12 (4.0)
右脚ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 PR 短縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
心拍数不整	3 (1.2)	0	3 (1.0)
高血圧	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	2 (0.8)	2 (4.0)	4 (1.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
意識消失	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脂質代謝異常に関する有害事象	11 (4.5)	3 (6.0)	14 (4.7)
血中コレステロール増加	10 (4.0)	1 (2.0)	11 (3.7)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.0)	1 (0.3)
高脂血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
出血に関連する事象	5 (2.0)	1 (2.0)	6 (2.0)
鼻出血	0	1 (2.0)	1 (0.3)

Table 95. 国内長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：818JA, B2411264

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)
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不正子宮出血	2 (0.8)	0	2 (0.7)
網膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
挫傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼部に関連する有害事象	39 (15.8)	1 (2.0)	40 (13.5)
調節障害	31 (12.6)	0	31 (10.4)
眼精疲労	2 (0.8)	0	2 (0.7)
眼瞼痙攣	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
眼乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
光視症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
網膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
霧視	2 (0.8)	0	2 (0.7)
硝子体浮遊物	2 (0.8)	0	2 (0.7)
尿閉に関連する有害事象	23 (9.3)	1 (2.0)	24 (8.1)
排尿困難	17 (6.9)	0	17 (5.7)
夜間頻尿	0	1 (2.0)	1 (0.3)
頻尿	6 (2.4)	0	6 (2.0)
尿閉	2 (0.8)	0	2 (0.7)
腎機能障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-22 14:24:15, 2014-11-06 15:24:26, 2015-07-23 13:19:57

Table 96. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

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)	フルオキセチン (N=223)
自殺関連事象	3 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	4 (1.8)
自殺念慮	3 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	2 (0.9)
自殺企図	0	0	0	0	2 (0.9)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	97 (23.2)	26 (26.8)	111 (34.5)	137 (32.7)	69 (30.9)
激越	7 (1.7)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	7 (3.1)
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
怒り	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
不安	23 (5.5)	1 (1.0)	22 (6.8)	23 (5.5)	15 (6.7)
敵意	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
損傷	10 (2.4)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	9 (4.0)
不眠症	52 (12.4)	19 (19.6)	78 (24.2)	97 (23.2)	39 (17.5)
易刺激性	10 (2.4)	8 (8.2)	9 (2.8)	17 (4.1)	4 (1.8)
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
パニック発作	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)
妄想症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
精神運動亢進	1 (0.2)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.3)
性的虐待	1 (0.2)	0	0	0	0
感情不安定	1 (0.2)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	2 (0.9)
敵意/攻撃性（SMQ 狭域）	5 (1.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0
怒り	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
敵意	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
性的虐待	1 (0.2)	0	0	0	0
躁病/軽躁	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
セロトニン症候群関連の有害事象	162 (38.7)	58 (59.8)	212 (65.8)	270 (64.4)	118 (52.9)
激越	7 (1.7)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	7 (3.1)
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
悪寒	3 (0.7)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
錯乱状態	4 (1.0)	2 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.7)	0
協調運動異常	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
下痢	48 (11.5)	13 (13.4)	50 (15.5)	63 (15.0)	44 (19.7)
失見当識	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	1 (0.4)
浮動性めまい	48 (11.5)	28 (28.9)	105 (32.6)	133 (31.7)	28 (12.6)
呼吸困難	7 (1.7)	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	5 (2.2)
多汗症	21 (5.0)	13 (13.4)	52 (16.1)	65 (15.5)	28 (12.6)
反射亢進	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧	1 (0.2)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	1 (0.4)
不眠症	52 (12.4)	19 (19.6)	78 (24.2)	97 (23.2)	39 (17.5)
易刺激性	10 (2.4)	8 (8.2)	9 (2.8)	17 (4.1)	4 (1.8)
散瞳	0	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	0
ミオクローヌス	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.3)
神経過敏	14 (3.3)	5 (5.2)	36 (11.2)	41 (9.8)	16 (7.2)
発熱	4 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	4 (1.8)
頻脈	2 (0.5)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (0.4)
振戦	9 (2.1)	6 (6.2)	30 (9.3)	36 (8.6)	22 (9.9)
心血管系有害事象	14 (3.3)	1 (1.0)	19 (5.9)	20 (4.8)	8 (3.6)
狭心症	0	0	0	0	2 (0.9)
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0

Table 96. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

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)	フルオキセチン (N=223)
血圧上昇	8 (1.9)	1 (1.0)	8 (2.5)	9 (2.1)	4 (1.8)
右脚ブロック	2 (0.5)	0	0	0	0
期外収縮	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
心拍数不整	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
高血圧	1 (0.2)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	1 (0.4)
洞性徐脈	2 (0.5)	0	0	0	0
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.4)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.4)
失神	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象	0	0	0	0	2 (0.9)
狭心症	0	0	0	0	2 (0.9)
脂質代謝異常に関する有害事象	1 (0.2)	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0	0
低ナトリウム血症および SIADH に関連する有害事象	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0
出血に関連する事象	10 (2.4)	6 (6.2)	9 (2.8)	15 (3.6)	11 (4.9)
斑状出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.3)
鼻出血	4 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	4 (1.8)
眼出血	0	0	0	0	1 (0.4)
歯肉出血	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
吐血	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
血腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
血尿	1 (0.2)	0	0	0	0
喀血	1 (0.2)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
メレナ	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
機能性子宮出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
月経過多	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
不正子宮出血	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)
直腸出血	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	1 (0.4)
挫傷	3 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
出血	0	0	0	0	1 (0.4)
眼部に関連する有害事象	17 (4.1)	10 (10.3)	36 (11.2)	46 (11.0)	18 (8.1)
眼の異常感	1 (0.2)	0	0	0	0
調節障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
弱視	0	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
結膜炎	3 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.3)
眼乾燥	0	0	4 (1.2)	4 (1.0)	1 (0.4)
眼の障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
眼出血	0	0	0	0	1 (0.4)
眼痛	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.9)
散瞳	0	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	0
近視	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
夜盲	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
眼充血	1 (0.2)	0	0	0	0
羞明	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0

Table 96. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

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)	フルオキセチン (N=223)
霧視	3 (0.7)	8 (8.2)	10 (3.1)	18 (4.3)	6 (2.7)
視力障害	8 (1.9)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	9 (4.0)
眼そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	0
尿閉に関連する有害事象	13 (3.1)	4 (4.1)	29 (9.0)	33 (7.9)	10 (4.5)
膀胱痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
着色尿	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	1 (0.4)
血尿	1 (0.2)	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.4)
腎結石症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.9)
夜間頻尿	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0
頻尿	9 (2.1)	1 (1.0)	18 (5.6)	19 (4.5)	6 (2.7)
多尿	1 (0.2)	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
排尿躊躇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (0.4)
尿閉	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.4)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-15 19:18:42, 2014-11-06 15:28:32, 2015-07-23 13:20:26
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 97. 外国短期固定用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：367EU

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)
自殺関連事象	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	2 (2.5)
企図的過量投与	0	0	0	0	1 (1.2)
自殺念慮	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
自殺企図	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	5 (6.0)	6 (7.2)	6 (7.3)	12 (7.3)	6 (7.4)
激越	0	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (2.5)
不安	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
損傷	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
不眠症	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	3 (3.7)
易刺激性	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
裂傷	1 (1.2)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
セロトニン症候群関連の有害事象	16 (19.3)	21 (25.3)	22 (26.8)	43 (26.1)	19 (23.5)
激越	0	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (2.5)
悪寒	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
錯乱状態	0	0	0	0	2 (2.5)
下痢	6 (7.2)	3 (3.6)	0	3 (1.8)	6 (7.4)
浮動性めまい	3 (3.6)	7 (8.4)	5 (6.1)	12 (7.3)	0
呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
多汗症	1 (1.2)	7 (8.4)	11 (13.4)	18 (10.9)	4 (4.9)
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)
不眠症	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	3 (3.7)
易刺激性	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
散瞳	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
神経過敏	1 (1.2)	0	0	0	0
発熱	1 (1.2)	0	0	0	0
振戦	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	3 (3.7)
心血管系有害事象	3 (3.6)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	5 (6.2)
不整脈	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0
血圧上昇	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
左脚ブロック	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (1.2)
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.2)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
意識消失	1 (1.2)	0	0	0	0
失神	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
脂質代謝異常に関する有害事象	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (2.5)
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0	0	0
出血に関連する事象	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	0
斑状出血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
不正子宮出血	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
腟出血	1 (1.2)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
痔出血	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0

Table 97. 外国短期固定用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：367EU

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)
眼部に関連する有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	3 (3.7)
調節障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (2.5)
散瞳	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
眼充血	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
霧視	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
変視症	1 (1.2)	0	0	0	0
尿閉に関連する有害事象	1 (1.2)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
遺尿	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
頻尿	1 (1.2)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
尿閉	0	0	3 (3.7)	3 (1.8)	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (1.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-09-26 21:53:30, 2014-11-06 15:36:52, 2015-07-23 13:21:04

Table 98. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：208US, 209US, 211US, 360CA

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)	フルオキセチン (N=223)
自殺関連事象	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	2 (0.9)
自殺念慮	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	2 (0.9)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	71 (16.9)	26 (26.8)	95 (29.5)	121 (28.9)	59 (26.5)
激越	6 (1.4)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	6 (2.7)
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
怒り	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
不安	20 (4.8)	1 (1.0)	21 (6.5)	22 (5.3)	15 (6.7)
敵意	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
損傷	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
不眠症	38 (9.1)	18 (18.6)	70 (21.7)	88 (21.0)	36 (16.1)
易刺激性	9 (2.1)	8 (8.2)	8 (2.5)	16 (3.8)	4 (1.8)
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.4)
妄想症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
精神運動亢進	1 (0.2)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.3)
感情不安定	1 (0.2)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	2 (0.9)
敵意/攻撃性（SMQ 狭域）	4 (1.0)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
怒り	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
敵意	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
躁病/軽躁	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
セロトニン症候群関連の有害事象	138 (32.9)	56 (57.7)	193 (59.9)	249 (59.4)	106 (47.5)
激越	6 (1.4)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	6 (2.7)
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
悪寒	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
錯乱状態	3 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0
協調運動異常	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
下痢	36 (8.6)	13 (13.4)	36 (11.2)	49 (11.7)	33 (14.8)
失見当識	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	1 (0.4)
浮動性めまい	42 (10.0)	27 (27.8)	93 (28.9)	120 (28.6)	24 (10.8)
呼吸困難	7 (1.7)	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	5 (2.2)
多汗症	20 (4.8)	13 (13.4)	51 (15.8)	64 (15.3)	27 (12.1)
反射亢進	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧	1 (0.2)	0	8 (2.5)	8 (1.9)	1 (0.4)
不眠症	38 (9.1)	18 (18.6)	70 (21.7)	88 (21.0)	36 (16.1)
易刺激性	9 (2.1)	8 (8.2)	8 (2.5)	16 (3.8)	4 (1.8)
散瞳	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0
ミオクローヌス	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.3)
神経過敏	13 (3.1)	4 (4.1)	35 (10.9)	39 (9.3)	15 (6.7)
発熱	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (0.9)
頻脈	2 (0.5)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (0.4)
振戦	7 (1.7)	6 (6.2)	29 (9.0)	35 (8.4)	21 (9.4)
心血管系有害事象	12 (2.9)	1 (1.0)	18 (5.6)	19 (4.5)	7 (3.1)
狭心症	0	0	0	0	1 (0.4)
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
血圧上昇	6 (1.4)	1 (1.0)	8 (2.5)	9 (2.1)	4 (1.8)
右脚ブロック	2 (0.5)	0	0	0	0
心拍数不整	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)

Table 98. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：208US, 209US, 211US, 360CA

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)	フルオキセチン (N=223)
高血圧	1 (0.2)	0	8 (2.5)	8 (1.9)	1 (0.4)
洞性徐脈	2 (0.5)	0	0	0	0
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.4)
失神	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象	0	0	0	0	1 (0.4)
狭心症	0	0	0	0	1 (0.4)
脂質代謝異常に関する有害事象	1 (0.2)	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0	0
低ナトリウム血症および SIADH に関連する有害事象	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0
出血に関連する事象	9 (2.1)	4 (4.1)	2 (0.6)	6 (1.4)	5 (2.2)
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.4)
鼻出血	3 (0.7)	0	0	0	2 (0.9)
眼出血	0	0	0	0	1 (0.4)
歯肉出血	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
吐血	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
血尿	1 (0.2)	0	0	0	0
喀血	1 (0.2)	0	0	0	0
機能性子宮出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
月経過多	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
不正子宮出血	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (0.4)
直腸出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
挫傷	2 (0.5)	0	0	0	0
眼部に関連する有害事象	13 (3.1)	9 (9.3)	33 (10.2)	42 (10.0)	15 (6.7)
眼の異常感	1 (0.2)	0	0	0	0
調節障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
弱視	0	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)
眼乾燥	0	0	4 (1.2)	4 (1.0)	1 (0.4)
眼出血	0	0	0	0	1 (0.4)
眼痛	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.9)
散瞳	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0
近視	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
夜盲	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
羞明	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
霧視	3 (0.7)	8 (8.2)	10 (3.1)	18 (4.3)	6 (2.7)
視力障害	8 (1.9)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	8 (3.6)
眼そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	0
尿閉に関連する有害事象	13 (3.1)	4 (4.1)	22 (6.8)	26 (6.2)	8 (3.6)
膀胱痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
着色尿	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	1 (0.4)
血尿	1 (0.2)	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
夜間頻尿	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0

Table 98. 外国短期可変用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：208US, 209US, 211US, 360CA

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)	フルオキセチン (N=223)
頻尿	9 (2.1)	1 (1.0)	14 (4.3)	15 (3.6)	6 (2.7)
多尿	1 (0.2)	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0
排尿躊躇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (0.4)
尿閉	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.4)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-10-16 16:34:22, 2014-11-06 15:40:20, 2015-07-23 13:21:34
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 99. 外国短期固定用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：367EU

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)
自殺関連事象	0	0	0	0	1 (1.2)
自殺企図	0	0	0	0	1 (1.2)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	4 (4.8)	4 (4.8)	3 (3.7)	7 (4.2)	4 (4.9)
激越	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	2 (2.5)
不安	2 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
不眠症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
易刺激性	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
セロトニン症候群関連の有害事象	14 (16.9)	21 (25.3)	16 (19.5)	37 (22.4)	17 (21.0)
激越	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	2 (2.5)
悪寒	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
錯乱状態	0	0	0	0	2 (2.5)
下痢	5 (6.0)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	5 (6.2)
浮動性めまい	2 (2.4)	7 (8.4)	2 (2.4)	9 (5.5)	0
呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
多汗症	1 (1.2)	7 (8.4)	10 (12.2)	17 (10.3)	4 (4.9)
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)
不眠症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
易刺激性	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
散瞳	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
神経過敏	1 (1.2)	0	0	0	0
振戦	2 (2.4)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	3 (3.7)
心血管系有害事象	3 (3.6)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	3 (3.7)
不整脈	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0
血圧上昇	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
左脚ブロック	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.2)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
失神	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
脂質代謝異常に関する有害事象	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (2.5)
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0	0	0
出血に関連する事象	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
斑状出血	1 (1.2)	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
眼部に関連する有害事象	1 (1.2)	0	3 (3.7)	3 (1.8)	3 (3.7)
調節障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (2.5)
散瞳	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
霧視	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
変視症	1 (1.2)	0	0	0	0
尿閉に関連する有害事象	1 (1.2)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
遺尿	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
頻尿	1 (1.2)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
尿閉	0	0	3 (3.7)	3 (1.8)	0

Table 99. 外国短期固定用量試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：367EU

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)
尿臭異常	0	0	0	0	1 (1.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-09-30 15:51:25, 2014-11-06 15:45:02, 2015-07-23 13:22:29

Table 100. 外国長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US

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）
自殺関連事象	4 (2.5)	3 (1.2)	1 (0.8)	8 (1.5)
自殺念慮	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
自殺企図	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	71 (44.1)	35 (13.9)	56 (46.7)	162 (30.5)
攻撃性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
激越	5 (3.1)	6 (2.4)	8 (6.7)	19 (3.6)
不安	20 (12.4)	15 (6.0)	9 (7.5)	44 (8.3)
損傷	11 (6.8)	0	6 (5.0)	17 (3.2)
不眠症	42 (26.1)	11 (4.4)	36 (30.0)	89 (16.7)
易刺激性	14 (8.7)	3 (1.2)	8 (6.7)	25 (4.7)
裂傷	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.8)	4 (0.8)
躁病	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
パニック発作	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
精神運動亢進	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
落ち着きのなさ	7 (4.3)	1 (0.4)	4 (3.3)	12 (2.3)
感情不安定	0	0	4 (3.3)	4 (0.8)
異常行動	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
敵意/攻撃性（SMQ 狭域）	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
攻撃性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
躁病/軽躁	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
躁病	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
セロトニン症候群関連の有害事象	126 (78.3)	80 (31.9)	85 (70.8)	291 (54.7)
激越	5 (3.1)	6 (2.4)	8 (6.7)	19 (3.6)
悪寒	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
錯乱状態	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
協調運動異常	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
下痢	31 (19.3)	14 (5.6)	22 (18.3)	67 (12.6)
失見当識	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
浮動性めまい	59 (36.6)	23 (9.2)	44 (36.7)	126 (23.7)
呼吸困難	4 (2.5)	2 (0.8)	2 (1.7)	8 (1.5)
多汗症	30 (18.6)	20 (8.0)	16 (13.3)	66 (12.4)
高血圧	7 (4.3)	3 (1.2)	6 (5.0)	16 (3.0)
低血圧	0	4 (1.6)	0	4 (0.8)
不眠症	42 (26.1)	11 (4.4)	36 (30.0)	89 (16.7)
易刺激性	14 (8.7)	3 (1.2)	8 (6.7)	25 (4.7)
散瞳	3 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (0.9)
ミオクローヌス	5 (3.1)	0	3 (2.5)	8 (1.5)
神経過敏	6 (3.7)	5 (2.0)	8 (6.7)	19 (3.6)
発熱	8 (5.0)	3 (1.2)	2 (1.7)	13 (2.4)
頻脈	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
振戦	13 (8.1)	11 (4.4)	12 (10.0)	36 (6.8)
心血管系有害事象	15 (9.3)	13 (5.2)	19 (15.8)	47 (8.8)
急性肺水腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心房細動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心房粗動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血圧上昇	8 (5.0)	3 (1.2)	10 (8.3)	21 (3.9)
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Table 100. 外国長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US

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）
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
右脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
拡張期高血圧	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
期外収縮	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
高血圧	7 (4.3)	3 (1.2)	6 (5.0)	16 (3.0)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	1 (0.6)	2 (0.8)	4 (3.3)	7 (1.3)
心停止	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
意識消失	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
失神	1 (0.6)	0	3 (2.5)	4 (0.8)
虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
脂質代謝異常に関する有害事象	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
出血に関連する事象	10 (6.2)	6 (2.4)	16 (13.3)	32 (6.0)
斑状出血	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
鼻出血	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
血尿	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
内出血発生の増加傾向	3 (1.9)	0	3 (2.5)	6 (1.1)
機能性子宮出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
月経過多	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
不正子宮出血	0	3 (1.2)	3 (2.5)	6 (1.1)
直腸出血	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
挫傷	1 (0.6)	1 (0.4)	4 (3.3)	6 (1.1)
痔出血	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
眼部に関連する有害事象	15 (9.3)	9 (3.6)	15 (12.5)	39 (7.3)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
複視	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
眼乾燥	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
眼の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
散瞳	3 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (0.9)
眼充血	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
暗点	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
霧視	6 (3.7)	3 (1.2)	8 (6.7)	17 (3.2)
視力障害	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
緑内障に関連する有害事象	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿閉に関連する有害事象	14 (8.7)	7 (2.8)	7 (5.8)	28 (5.3)
膀胱痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

Table 100. 外国長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US

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）
排尿困難	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
血尿	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
失禁	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
排尿異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿意切迫	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
夜間頻尿	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頻尿	5 (3.1)	1 (0.4)	0	6 (1.1)
多尿	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
排尿躊躇	2 (1.2)	0	4 (3.3)	6 (1.1)
尿失禁	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿閉	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
腹圧性尿失禁	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-09-29 11:56:46, 2014-11-06 15:48:06, 2015-07-23 13:22:58

Table 101. 外国長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：365EU, 369US, 370US

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）
自殺関連事象	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
自殺念慮	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
自殺企図	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
敵意/攻撃性（他害行為に関連する有害事象）	56 (34.8)	24 (9.6)	49 (40.8)	129 (24.2)
攻撃性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
激越	4 (2.5)	6 (2.4)	8 (6.7)	18 (3.4)
不安	15 (9.3)	9 (3.6)	5 (4.2)	29 (5.5)
損傷	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
不眠症	36 (22.4)	7 (2.8)	32 (26.7)	75 (14.1)
易刺激性	11 (6.8)	3 (1.2)	6 (5.0)	20 (3.8)
躁病	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
パニック発作	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
精神運動亢進	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
落ち着きのなさ	6 (3.7)	1 (0.4)	3 (2.5)	10 (1.9)
感情不安定	0	0	4 (3.3)	4 (0.8)
敵意/攻撃性（SMQ 狭域）	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
攻撃性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
躁病/軽躁	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
躁病	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
セロトニン症候群関連の有害事象	118 (73.3)	69 (27.5)	78 (65.0)	265 (49.8)
激越	4 (2.5)	6 (2.4)	8 (6.7)	18 (3.4)
悪寒	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
錯乱状態	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
協調運動異常	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
下痢	23 (14.3)	8 (3.2)	14 (11.7)	45 (8.5)
失見当識	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
浮動性めまい	56 (34.8)	18 (7.2)	41 (34.2)	115 (21.6)
呼吸困難	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
多汗症	27 (16.8)	20 (8.0)	15 (12.5)	62 (11.7)
高血圧	6 (3.7)	3 (1.2)	6 (5.0)	15 (2.8)
低血圧	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
不眠症	36 (22.4)	7 (2.8)	32 (26.7)	75 (14.1)
易刺激性	11 (6.8)	3 (1.2)	6 (5.0)	20 (3.8)
散瞳	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
ミオクローヌス	5 (3.1)	0	2 (1.7)	7 (1.3)
神経過敏	6 (3.7)	5 (2.0)	8 (6.7)	19 (3.6)
発熱	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
頻脈	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
振戦	12 (7.5)	10 (4.0)	12 (10.0)	34 (6.4)
心血管系有害事象	14 (8.7)	10 (4.0)	19 (15.8)	43 (8.1)
心房細動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心房粗動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血圧上昇	8 (5.0)	3 (1.2)	10 (8.3)	21 (3.9)
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
拡張期高血圧	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)

Table 101. 外国長期投与試験で認められたその他の特記すべき有害事象（因果関係を否定できない）：365EU, 369US, 370US

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)
高血圧	6 (3.7)	3 (1.2)	6 (5.0)	15 (2.8)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
QT/QTc 間隔の延長および催不整脈作用関連有害事象	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
意識消失	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
失神	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
虚血性心疾患・脳疾患に関連する有害事象	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
出血に関連する事象	6 (3.7)	1 (0.4)	11 (9.2)	18 (3.4)
斑状出血	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
内出血発生の増加傾向	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
月経過多	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
不正子宮出血	0	0	3 (2.5)	3 (0.6)
直腸出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
挫傷	1 (0.6)	0	3 (2.5)	4 (0.8)
痔出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼部に関連する有害事象	12 (7.5)	6 (2.4)	12 (10.0)	30 (5.6)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
複視	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
眼乾燥	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
眼の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
散瞳	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
眼充血	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
暗点	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
霧視	5 (3.1)	3 (1.2)	7 (5.8)	15 (2.8)
視力障害	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
緑内障に関連する有害事象	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿閉に関連する有害事象	11 (6.8)	4 (1.6)	3 (2.5)	18 (3.4)
膀胱痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
排尿困難	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
失禁	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
尿意切迫	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
頻尿	5 (3.1)	1 (0.4)	0	6 (1.1)
多尿	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
排尿躊躇	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
尿失禁	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿閉	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied. （ ）：%
PGM 実行日:2014-09-30 16:19:18, 2014-11-06 15:51:39, 2015-07-23 13:23:27

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

国内外臨床試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合を Table 102～Table 106 に示した。

国内短期投与試験のベンラファキシン ER 合計で最も発現割合が高かったのは，胃腸障害（62.0%）であり，次いで神経系障害（49.5%），臨床検査（27.1%），感染症および寄生虫症（22.1%），精神障害（19.6%）であった。

外国短期可変用量試験のベンラファキシン ER 合計で最も発現割合が高かったのは，胃腸障害（70.6%）であり，次いで神経系障害（67.8%），精神障害（50.4%），感染症および寄生虫症（32.7%），皮膚および皮下組織障害（23.6%）であった。

外国短期固定用量試験のベンラファキシン ER 合計で最も発現割合が高かったのは，胃腸障害（27.3%）であり，次いで神経系障害（25.5%），精神障害，皮膚および皮下組織障害（各 14.5%），感染症および寄生虫症（10.9%）であった。

国内長期投与試験のベンラファキシン ER 合計で最も発現割合が高かったのは，神経系障害（75.4%）であり，次いで胃腸障害（71.0%），感染症および寄生虫症（65.7%），精神障害（44.8%），臨床検査（41.4%）であった。

外国長期投与試験のベンラファキシン ER 合計で最も発現割合が高かったのは，胃腸障害（62.4%）であり，次いで神経系障害（57.9%），精神障害，感染症および寄生虫症（各 39.8%），皮膚および皮下組織障害（24.2%）であった。

以上のとおり，国内試験では短期投与・長期投与にかかわらず，主に認められた器官分類の種類は同じであったが，長期投与試験では感染症および寄生虫症の発現割合が高くなった。また，外国試験でも短期投与試験と長期投与試験で主に認められた器官分類の種類は同じであった。一方，国内試験と外国試験を比べると，国内試験では臨床検査の発現割合が高かった。

Table 102. 国内短期投与試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類	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)	ミルナシプラン (N=121)
全有害事象（%）	123 (67.2)	327 (92.6)	238 (81.5)	106 (93.0)	328 (97.0)	147 (81.7)	819 (88.6)	120 (99.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
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)
耳および迷路障害	3 (1.6)	7 (2.0)	10 (3.4)	2 (1.8)	10 (3.0)	11 (6.1)	33 (3.6)	3 (2.5)
内分泌障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
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)
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)
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)
肝胆道系障害	2 (1.1)	5 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	3 (1.7)	9 (1.0)	2 (1.7)
免疫系障害	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	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)
傷害，中毒および処置合併症	6 (3.3)	8 (2.3)	4 (1.4)	2 (1.8)	17 (5.0)	4 (2.2)	27 (2.9)	2 (1.7)
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)
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)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.2)	34 (9.6)	12 (4.1)	4 (3.5)	44 (13.0)	7 (3.9)	67 (7.3)	12 (9.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
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)
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)
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)
生殖系および乳房障害	2 (1.1)	11 (3.1)	7 (2.4)	5 (4.4)	9 (2.7)	4 (2.2)	25 (2.7)	4 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	29 (8.2)	14 (4.8)	7 (6.1)	24 (7.1)	8 (4.4)	53 (5.7)	11 (9.1)
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)
血管障害	3 (1.6)	5 (1.4)	5 (1.7)	3 (2.6)	18 (5.3)	5 (2.8)	31 (3.4)	11 (9.1)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-21 16:26:29
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 103. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類	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)
全有害事象（%）	372 (88.8)	93 (95.9)	309 (96.0)	402 (95.9)	91 (94.8)	209 (93.7)
血液およびリンパ系障害	4 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.6)	6 (1.4)	0	1 (0.4)
心臓障害	18 (4.3)	4 (4.1)	18 (5.6)	22 (5.3)	4 (4.2)	13 (5.8)
耳および迷路障害	12 (2.9)	4 (4.1)	26 (8.1)	30 (7.2)	7 (7.3)	13 (5.8)
眼障害	17 (4.1)	10 (10.3)	36 (11.2)	46 (11.0)	9 (9.4)	18 (8.1)
胃腸障害	205 (48.9)	73 (75.3)	223 (69.3)	296 (70.6)	68 (70.8)	152 (68.2)
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)
肝胆道系障害	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.9)
免疫系障害	7 (1.7)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	0	6 (2.7)
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)
傷害，中毒および処置合併症	29 (6.9)	4 (4.1)	18 (5.6)	22 (5.3)	7 (7.3)	14 (6.3)
臨床検査	21 (5.0)	7 (7.2)	25 (7.8)	32 (7.6)	5 (5.2)	10 (4.5)
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)
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)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
神経系障害	235 (56.1)	69 (71.1)	215 (66.8)	284 (67.8)	66 (68.8)	131 (58.7)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0	0	0	0
精神障害	114 (27.2)	47 (48.5)	164 (50.9)	211 (50.4)	42 (43.8)	91 (40.8)
腎および尿路障害	13 (3.1)	4 (4.1)	29 (9.0)	33 (7.9)	8 (8.3)	10 (4.5)
生殖系および乳房障害	32 (7.6)	16 (16.5)	51 (15.8)	67 (16.0)	13 (13.5)	18 (8.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	47 (11.2)	16 (16.5)	47 (14.6)	63 (15.0)	15 (15.6)	31 (13.9)
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)
社会環境	1 (0.2)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.2)	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	1 (1.0)	0
血管障害	10 (2.4)	4 (4.1)	32 (9.9)	36 (8.6)	7 (7.3)	19 (8.5)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 15:23:39
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 104. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：367EU

器官分類	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)
全有害事象（%）	47 (56.6)	53 (63.9)	52 (63.4)	105 (63.6)	54 (66.7)
心臓障害	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.9)	5 (3.0)	2 (2.5)
耳および迷路障害	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (3.7)	5 (3.0)	2 (2.5)
眼障害	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	3 (3.7)
胃腸障害	15 (18.1)	19 (22.9)	26 (31.7)	45 (27.3)	29 (35.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.0)	5 (6.0)	6 (7.3)	11 (6.7)	4 (4.9)
免疫系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	8 (9.6)	12 (14.5)	6 (7.3)	18 (10.9)	5 (6.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.2)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	2 (2.5)
臨床検査	3 (3.6)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	4 (4.9)
代謝および栄養障害	3 (3.6)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	5 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (9.6)	1 (1.2)	7 (8.5)	8 (4.8)	4 (4.9)
神経系障害	22 (26.5)	20 (24.1)	22 (26.8)	42 (25.5)	26 (32.1)
精神障害	6 (7.2)	13 (15.7)	11 (13.4)	24 (14.5)	10 (12.3)
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	3 (3.6)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	7 (8.4)	5 (6.1)	12 (7.3)	6 (7.4)
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)
血管障害	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	6 (3.6)	4 (4.9)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 14:19:46

Table 105. 国内長期投与試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：818JA, B2411264

器官分類	75～150 mg (N=247)	75～225 mg (N=50)	ベンラファキシン合計 (N=297)
全有害事象（%）	243 (98.4)	49 (98.0)	292 (98.3)
血液およびリンパ系障害	6 (2.4)	0	6 (2.0)
心臓障害	69 (27.9)	5 (10.0)	74 (24.9)
耳および迷路障害	21 (8.5)	7 (14.0)	28 (9.4)
眼障害	49 (19.8)	4 (8.0)	53 (17.8)
胃腸障害	189 (76.5)	22 (44.0)	211 (71.0)
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)
肝胆道系障害	5 (2.0)	3 (6.0)	8 (2.7)
免疫系障害	6 (2.4)	3 (6.0)	9 (3.0)
感染症および寄生虫症	169 (68.4)	26 (52.0)	195 (65.7)
傷害，中毒および処置合併症	31 (12.6)	4 (8.0)	35 (11.8)
臨床検査	104 (42.1)	19 (38.0)	123 (41.4)
代謝および栄養障害	27 (10.9)	5 (10.0)	32 (10.8)
筋骨格系および結合組織障害	56 (22.7)	9 (18.0)	65 (21.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (2.8)	0	7 (2.4)
神経系障害	193 (78.1)	31 (62.0)	224 (75.4)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神障害	121 (49.0)	12 (24.0)	133 (44.8)
腎および尿路障害	30 (12.1)	1 (2.0)	31 (10.4)
生殖系および乳房障害	16 (6.5)	2 (4.0)	18 (6.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	49 (19.8)	5 (10.0)	54 (18.2)
皮膚および皮下組織障害	47 (19.0)	14 (28.0)	61 (20.5)
社会環境	0	1 (2.0)	1 (0.3)
外科および内科処置	0	1 (2.0)	1 (0.3)
血管障害	9 (3.6)	6 (12.0)	15 (5.1)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 13:53:17

Table 106. 外国長期投与試験で認められた有害事象の器官分類別発現割合（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US

器官分類	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)
全有害事象（%）	160 (99.4)	191 (76.1)	116 (96.7)	467 (87.8)
血液およびリンパ系障害	7 (4.3)	1 (0.4)	4 (3.3)	12 (2.3)
心臓障害	9 (5.6)	9 (3.6)	9 (7.5)	27 (5.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	15 (9.3)	13 (5.2)	7 (5.8)	35 (6.6)
内分泌障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
眼障害	15 (9.3)	9 (3.6)	15 (12.5)	39 (7.3)
胃腸障害	132 (82.0)	107 (42.6)	93 (77.5)	332 (62.4)
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)
免疫系障害	8 (5.0)	4 (1.6)	3 (2.5)	15 (2.8)
感染症および寄生虫症	86 (53.4)	64 (25.5)	62 (51.7)	212 (39.8)
傷害，中毒および処置合併症	23 (14.3)	19 (7.6)	19 (15.8)	61 (11.5)
臨床検査	15 (9.3)	23 (9.2)	27 (22.5)	65 (12.2)
代謝および栄養障害	29 (18.0)	9 (3.6)	17 (14.2)	55 (10.3)
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)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
神経系障害	124 (77.0)	86 (34.3)	98 (81.7)	308 (57.9)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
精神障害	86 (53.4)	56 (22.3)	70 (58.3)	212 (39.8)
腎および尿路障害	14 (8.7)	7 (2.8)	7 (5.8)	28 (5.3)
生殖系および乳房障害	27 (16.8)	10 (4.0)	31 (25.8)	68 (12.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	54 (33.5)	22 (8.8)	26 (21.7)	102 (19.2)
皮膚および皮下組織障害	51 (31.7)	41 (16.3)	37 (30.8)	129 (24.2)
社会環境	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
外科および内科処置	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
血管障害	21 (13.0)	14 (5.6)	15 (12.5)	50 (9.4)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 14:41:05

2.2. 個別有害事象の文章による説明

死亡およびその他の重篤な有害事象の詳細は，試験ごとに 2.7.6 項に記述した。

3. 臨床検査値の評価

本項では，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）」（Table 107）および臨床検査値の要約統計量を用いて臨床検査値について評価した。

PCI を用いた評価については，漸減期間終了時を含む治験期間中の臨床検査値について PCI に該当する被験者数を投与群ごとに示した。要約統計量については，ベンラファキシン ER 投与例合計のベースラインおよび最終評価時，ならびに最終評価時のベースラインからの差を示した。

なお，すべての投与群におけるすべての検査時の要約統計量およびベースラインからの差の要約統計量は 7 項付録に示した。

Table 107. 臨床検査値の PCI

検査項目	基準
白血球数	基準値上限超かつベースライン値より 2000/mm^3 以上増加した場合または基準値下限未満かつベースライン値より 2000/mm^3 以上減少した場合
ヘモグロビン量	ベースライン値より 2 g/dL 以上減少した場合
ヘマトクリット値	ベースライン値より 5%以上減少した場合
血小板数	基準値上限超かつベースライン値より 20% 以上増加した場合または基準値下限未満かつベースライン値より 20% 以上減少した場合
総蛋白	基準値上限超かつベースライン値より 1 g/dL 以上増加した場合または基準値下限未満かつベースライン値より 1 g/dL 以上減少した場合
アルブミン	基準値下限未満かつベースライン値より 1 g/dL 以上減少した場合
GOT(AST)	基準値上限の 3 倍以上になった場合
GPT(ALT)	基準値上限の 3 倍以上になった場合
LDH	基準値上限の 3 倍以上になった場合
総ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍以上になった場合
ALP	基準値上限の 3 倍以上になった場合
コレステロール	基準値上限超かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合
トリグリセリド	基準値上限超かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加した場合
血糖	≥ 180 mg/dL または < 50 mg/dL になった場合
BUN	基準値上限の 1.5 倍以上になった場合
尿素	基準値上限の 1.5 倍以上になった場合
尿酸	基準値上限超かつベースライン値より 3 mg/dL 以上増加した場合
クレアチニン	基準値上限の 1.5 倍以上になった場合
ナトリウム	基準値上限超かつベースライン値より 5 mEq/L 以上増加した場合または基準値下限未満かつベースライン値より 5 mEq/L 以上減少した場合
クロライド	基準値上限超かつベースライン値より 5 mEq/L 以上増加した場合または基準値下限未満かつベースライン値より 5 mEq/L 以上減少した場合
カリウム	基準値上限超かつベースライン値より 0.5 mEq/L 以上増加した場合または基準値下限未満かつベースライン値より 0.5 mEq/L 以上減少した場合
カルシウム	基準値上限超かつベースライン値より 2 mEq/L 以上増加した場合または基準値下限未満かつベースライン値より 2 mEq/L 以上減少した場合
尿糖	陽性または偽陽性
尿潜血	陽性または偽陽性
尿蛋白	陽性または偽陽性

3.1. 短期投与試験

短期投与試験で認められた臨床検査値の PCI 該当例について，Table 108（国内試験）および Table 110，Table 112（外国試験）に示した。

国内試験での 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（Table 109，Table 111，Table 113）。

Table 108. 国内短期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

分類 検査項目	プラセボ	18.75 mg	75 mg	150 mg	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	ミルナシプラン
全体（%）	50/181 (27.6)	148/347 (42.7)	94/288 (32.6)	51/105 (48.6)	165/326 (50.6)	55/177 (31.1)	365/896 (40.7)	66/120 (55.0)
血液学的検査								
白血球数								
増加	3/181 (1.7)	22/346 (6.4)	11/286 (3.8)	8/104 (7.7)	15/326 (4.6)	8/176 (4.5)	42/892 (4.7)	7/119 (5.9)
減少	0/181	8/346 (2.3)	1/286 (0.3)	1/104 (1.0)	3/326 (0.9)	1/176 (0.6)	6/892 (0.7)	0/119
ヘモグロビン量								
減少	1/181 (0.6)	7/346 (2.0)	3/286 (1.0)	3/104 (2.9)	8/326 (2.5)	0/176	14/892 (1.6)	2/119 (1.7)
ヘマトクリット値								
減少	2/181 (1.1)	14/346 (4.0)	8/286 (2.8)	4/104 (3.8)	13/326 (4.0)	1/176 (0.6)	26/892 (2.9)	3/119 (2.5)
血小板数								
増加	1/181 (0.6)	1/346 (0.3)	1/286 (0.3)	4/104 (3.8)	4/326 (1.2)	2/175 (1.1)	11/891 (1.2)	2/119 (1.7)
減少	0/181	5/346 (1.4)	2/286 (0.7)	0/104	8/326 (2.5)	0/175	10/891 (1.1)	0/119
血液生化学的検査								
総蛋白								
増加	0/181	4/347 (1.2)	1/286 (0.3)	0/105	4/326 (1.2)	1/177 (0.6)	6/894 (0.7)	3/120 (2.5)
減少	0/181	4/347 (1.2)	0/286	1/105 (1.0)	3/326 (0.9)	0/177	4/894 (0.4)	2/120 (1.7)
アルブミン								
減少	0/181	0/343	0/279	0/100	1/325 (0.3)	0/177	1/881 (0.1)	0/120
GOT(AST)								
高値	0/181	3/347 (0.9)	1/286 (0.3)	2/105 (1.9)	1/326 (0.3)	0/177	4/894 (0.4)	0/120
GPT(ALT)								
高値	0/181	9/347 (2.6)	3/286 (1.0)	4/105 (3.8)	4/326 (1.2)	1/177 (0.6)	12/894 (1.3)	1/120 (0.8)
LDH								
高値	–	1/347 (0.3)	0/115	0/105	0/326	–	0/546	0/120
総ビリルビン								
高値	4/181 (2.2)	15/347 (4.3)	3/286 (1.0)	1/105 (1.0)	3/326 (0.9)	2/177 (1.1)	9/894 (1.0)	3/120 (2.5)
ALP								
高値	0/181	0/346	0/286	0/105	0/326	0/177	0/894	0/120
総コレステロール								
増加	2/181 (1.1)	12/347 (3.5)	12/285 (4.2)	8/102 (7.8)	22/326 (6.7)	9/177 (5.1)	51/890 (5.7)	2/120 (1.7)
トリグリセリド								
増加	13/181 (7.2)	–	21/171 (12.3)	–	–	16/177 (9.0)	37/348 (10.6)	–

Table 108. 国内短期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

分類 検査項目	プラセボ	18.75 mg	75 mg	150 mg	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	ミルナシプラン
血糖								
高値	1/181 (0.6)	–	2/171 (1.2)	–	–	1/177 (0.6)	3/348 (0.9)	–
低値	0/181	–	0/171	–	–	0/177	0/348	–
BUN								
高値	0/181	0/347	0/286	0/105	0/326	0/177	0/894	0/120
尿酸								
増加	0/181	–	0/171	–	–	0/177	0/348	–
クレアチニン								
高値	0/181	0/347	0/285	0/105	1/326 (0.3)	0/177	1/893 (0.1)	0/120
ナトリウム								
増加	0/181	0/347	0/286	0/105	0/326	0/177	0/894	0/120
減少	0/181	2/347 (0.6)	2/286 (0.7)	1/105 (1.0)	15/326 (4.6)	1/177 (0.6)	19/894 (2.1)	0/120
クロライド								
増加	0/181	6/347 (1.7)	2/286 (0.7)	1/105 (1.0)	7/326 (2.1)	0/177	10/894 (1.1)	1/120 (0.8)
減少	3/181 (1.7)	15/347 (4.3)	10/286 (3.5)	3/105 (2.9)	11/326 (3.4)	1/177 (0.6)	25/894 (2.8)	3/120 (2.5)
カリウム								
増加	0/181	3/347 (0.9)	1/286 (0.3)	1/105 (1.0)	3/326 (0.9)	0/177	5/894 (0.6)	3/120 (2.5)
減少	1/181 (0.6)	2/347 (0.6)	2/286 (0.7)	4/105 (3.8)	12/326 (3.7)	1/177 (0.6)	19/894 (2.1)	0/120
カルシウム								
増加	0/181	0/344	0/283	0/103	0/325	0/177	0/888	0/120
尿検査								
尿蛋白	2/181 (1.1)	64/347 (18.4)	24/286 (8.4)	27/105 (25.7)	90/324 (27.8)	4/177 (2.3)	145/892 (16.3)	47/120 (39.2)
尿糖	3/181 (1.7)	23/347 (6.6)	7/286 (2.4)	9/105 (8.6)	24/324 (7.4)	0/177	40/892 (4.5)	8/120 (6.7)
尿潜血	25/181 (13.8)	–	18/172 (10.5)	–	–	20/177 (11.3)	38/349 (10.9)	–

PGM 実行日:2014-10-20 20:01:06, 2015-04-04 17:50:39
コレステロール基準値上限：219 mg/dL（統一），トリグリセリド基準値上限：149 mg/dL（統一）
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
血液学的検査							
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	32	6.26	1.83	5.86	1.84	0.40	1.15
漸減	151	5.88	1.70	5.90	1.87	–0.02	1.36
EOS	181	5.95	1.73	5.89	1.87	0.06	1.34
ベンラファキシン合計 a							
EOT	597	6.24	1.81	6.24	1.83	0.00	1.64
漸減	540	6.27	1.89	6.27	1.74	0.00	1.61
EOS	347	6.36	1.91	6.19	1.86	0.17	1.58
ミルナシプラン							
EOT	119	6.32	1.84	5.99	1.52	0.32	1.50
漸減	60	5.99	1.58	5.92	1.54	0.07	1.60
好中球 (%)							
プラセボ							
EOT	32	62.85	6.91	59.39	6.39	3.46	7.22
漸減	151	58.38	8.64	58.42	8.85	–0.04	8.84
EOS	181	59.12	8.56	58.54	8.50	0.57	8.71
ベンラファキシン合計 a							
EOT	268	57.29	9.86	57.49	8.95	–0.20	9.99
漸減	376	57.63	9.50	58.10	9.24	–0.47	10.07
EOS	347	59.43	9.12	58.78	8.86	0.65	9.48
好酸球 (%)							
プラセボ							
EOT	32	2.27	2.12	2.46	1.88	–0.20	1.51
漸減	151	2.83	2.19	2.81	2.11	0.02	1.64
EOS	181	2.75	2.19	2.76	2.07	–0.01	1.62
ベンラファキシン合計 a							
EOT	594	2.42	2.51	2.32	2.53	0.10	2.42
漸減	540	2.72	2.52	2.57	2.36	0.15	2.29
EOS	347	2.81	2.27	2.92	2.37	–0.11	1.83
ミルナシプラン							
EOT	119	2.69	2.73	2.86	2.77	–0.17	3.27
漸減	60	3.00	2.71	3.12	3.37	–0.12	3.73
好塩基球 (%)							
プラセボ							
EOT	32	0.44	0.28	0.42	0.22	0.02	0.39
漸減	151	0.51	0.33	0.48	0.36	0.03	0.47
EOS	181	0.50	0.32	0.47	0.34	0.03	0.46
ベンラファキシン合計 a							
EOT	594	0.75	0.94	0.84	0.96	–0.09	1.25
漸減	540	0.73	0.85	0.66	0.82	0.07	1.01
EOS	347	0.45	0.33	0.45	0.32	0.00	0.39
ミルナシプラン							
EOT	119	0.96	0.99	1.18	1.08	–0.22	1.30
漸減	60	1.17	1.36	1.20	1.19	–0.03	1.73
単球 (%)							
プラセボ							
EOT	32	6.10	1.48	6.32	1.39	–0.22	1.38

Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	151	6.60	1.71	6.68	1.68	–0.08	1.87
EOS	181	6.52	1.69	6.61	1.64	–0.10	1.80
ベンラファキシン合計 a							
EOT	594	4.37	2.37	4.14	2.24	0.22	2.55
漸減	540	5.45	2.42	5.17	2.46	0.28	2.25
EOS	347	6.55	1.90	6.57	1.79	–0.01	1.85
ミルナシプラン							
EOT	119	3.48	2.24	3.73	2.14	–0.25	2.85
漸減	60	4.00	2.75	3.47	1.93	0.53	3.25
リンパ球 (%)							
プラセボ							
EOT	32	28.34	5.77	31.40	6.14	–3.06	6.43
漸減	151	31.68	7.66	31.62	7.87	0.06	7.62
EOS	181	31.12	7.50	31.61	7.62	–0.49	7.54
ベンラファキシン合計 a							
EOT	594	36.09	10.11	35.68	9.47	0.41	10.67
漸減	540	34.71	9.44	34.27	9.40	0.45	9.62
EOS	347	30.76	8.22	31.29	8.07	–0.53	8.12
ミルナシプラン							
EOT	119	38.41	9.30	37.37	9.23	1.04	11.77
漸減	60	39.10	10.77	37.37	9.00	1.73	11.88
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	32	4.45	0.50	4.40	0.49	0.05	0.21
漸減	151	4.41	0.49	4.40	0.51	0.01	0.27
EOS	181	4.42	0.48	4.40	0.50	0.02	0.26
ベンラファキシン合計 a							
EOT	597	4.53	0.50	4.53	0.50	0.00	0.25
漸減	541	4.49	0.49	4.51	0.48	–0.02	0.25
EOS	347	4.48	0.49	4.46	0.48	0.02	0.24
ミルナシプラン							
EOT	119	4.67	0.47	4.60	0.44	0.08	0.28
漸減	60	4.54	0.50	4.61	0.46	–0.08	0.21
ヘモグロビン量 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	32	13.84	1.78	13.63	2.00	0.21	0.80
漸減	151	13.66	1.74	13.63	1.84	0.03	0.87
EOS	181	13.69	1.74	13.64	1.87	0.05	0.86
ベンラファキシン合計 a							
EOT	597	14.05	1.60	14.12	1.58	–0.07	0.78
漸減	542	13.94	1.56	14.06	1.57	–0.12	0.76
EOS	347	13.94	1.55	13.90	1.55	0.04	0.76
ミルナシプラン							
EOT	119	14.28	1.66	14.14	1.57	0.14	0.82
漸減	60	13.81	1.62	14.19	1.60	–0.38	0.69
ヘマトクリット値 (%)							
プラセボ							
EOT	32	41.35	5.03	40.69	5.57	0.66	2.33
漸減	151	40.76	4.82	40.56	5.15	0.20	2.53

Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOS	181	40.85	4.83	40.59	5.20	0.25	2.50
ベンラファキシン合計 a							
EOT	597	42.15	4.36	42.11	4.29	0.04	2.25
漸減	541	41.73	4.30	41.87	4.20	–0.14	2.23
EOS	347	41.45	4.40	41.28	4.34	0.17	2.20
ミルナシプラン							
EOT	119	43.76	4.71	43.04	4.44	0.71	2.49
漸減	60	42.32	4.72	43.17	4.63	–0.86	2.02
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	32	24.01	4.32	24.07	5.05	–0.06	3.73
漸減	151	23.96	5.27	24.34	6.09	–0.38	3.35
EOS	181	23.95	5.12	24.20	5.80	–0.26	3.29
ベンラファキシン合計 a							
EOT	598	24.65	5.69	24.03	5.55	0.62	3.50
漸減	539	24.40	5.21	23.66	5.50	0.74	3.40
EOS	346	24.18	5.26	23.56	5.25	0.62	3.29
ミルナシプラン							
EOT	119	25.74	4.89	24.43	4.74	1.31	2.92
漸減	60	25.85	4.75	24.80	4.53	1.05	2.02
血液生化学的検査							
総蛋白 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	32	7.31	0.39	7.20	0.36	0.11	0.37
漸減	151	7.18	0.37	7.18	0.43	0.00	0.36
EOS	181	7.20	0.37	7.19	0.42	0.02	0.37
ベンラファキシン合計 a							
EOT	598	7.34	0.47	7.40	0.49	–0.06	0.43
漸減	540	7.26	0.45	7.33	0.47	–0.07	0.40
EOS	348	7.22	0.43	7.21	0.43	0.02	0.37
ミルナシプラン							
EOT	120	7.54	0.46	7.49	0.43	0.05	0.49
漸減	60	7.29	0.51	7.50	0.42	–0.20	0.37
アルブミン (g/dL)							
プラセボ							
EOT	32	4.52	0.25	4.44	0.22	0.08	0.26
漸減	151	4.48	0.26	4.48	0.30	0.00	0.25
EOS	181	4.49	0.26	4.47	0.29	0.01	0.25
ベンラファキシン合計 a							
EOT	589	4.52	0.32	4.57	0.33	–0.05	0.26
漸減	540	4.49	0.28	4.54	0.31	–0.05	0.24
EOS	348	4.48	0.27	4.48	0.27	0.00	0.25
ミルナシプラン							
EOT	120	4.68	0.30	4.66	0.25	0.02	0.27
漸減	60	4.53	0.28	4.67	0.24	–0.14	0.23
GOT(AST) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	32	24.63	8.09	23.94	7.17	0.69	7.68
漸減	151	22.79	8.02	22.61	7.39	0.19	6.02

Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOS	181	23.06	8.06	22.81	7.38	0.24	6.34
ベンラファキシン合計 a							
EOT	598	23.29	14.13	22.48	13.33	0.81	15.86
漸減	540	24.45	10.24	22.74	10.92	1.71	10.41
EOS	348	25.79	13.10	23.43	10.05	2.36	12.47
ミルナシプラン							
EOT	120	20.83	6.86	21.00	11.12	–0.18	9.24
漸減	60	22.28	7.78	22.57	13.69	–0.28	11.57
GPT(ALT) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	32	26.06	20.71	23.19	14.78	2.88	13.68
漸減	151	21.52	19.44	21.54	17.35	–0.03	11.20
EOS	181	22.35	19.78	21.92	16.97	0.43	11.73
ベンラファキシン合計 a							
EOT	598	25.70	25.34	23.64	24.30	2.06	27.30
漸減	541	26.14	20.67	23.38	21.82	2.76	19.32
EOS	348	27.47	21.60	23.91	23.22	3.57	19.92
ミルナシプラン							
EOT	120	23.92	14.50	22.98	19.04	0.93	13.87
漸減	60	24.52	13.22	24.97	20.05	–0.45	16.13
総ビリルビン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	0.81	0.36	0.70	0.28	0.10	0.32
漸減	151	0.76	0.35	0.81	0.40	–0.05	0.33
EOS	181	0.77	0.36	0.79	0.38	–0.02	0.34
ベンラファキシン合計 a							
EOT	598	0.56	0.25	0.62	0.30	–0.06	0.26
漸減	540	0.63	0.31	0.68	0.32	–0.05	0.27
EOS	348	0.74	0.35	0.78	0.35	–0.04	0.31
ミルナシプラン							
EOT	120	0.57	0.27	0.58	0.25	–0.01	0.24
漸減	60	0.54	0.23	0.59	0.26	–0.05	0.21
ALP (IU/L)							
プラセボ							
EOT	32	195.69	66.45	189.53	55.80	6.16	24.81
漸減	151	200.52	60.45	196.22	59.63	4.30	28.44
EOS	181	199.79	61.64	195.06	59.21	4.73	27.84
ベンラファキシン合計 a							
EOT	598	208.12	81.04	195.87	73.27	12.25	48.68
漸減	540	207.74	75.51	196.15	67.51	11.59	44.08
EOS	348	211.55	62.55	199.67	60.00	11.88	40.35
ミルナシプラン							
EOT	120	220.68	67.25	203.81	56.45	16.87	34.56
漸減	60	211.17	52.76	205.13	49.37	6.03	31.55
γ-GTP (IU/L)							
プラセボ							
EOT	32	26.03	21.32	25.00	18.78	1.03	12.28
漸減	151	32.07	53.71	30.81	36.39	1.25	28.59
EOS	181	31.15	49.86	29.94	34.17	1.22	26.59

Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
EOT	597	37.97	49.90	36.08	51.09	1.89	39.69
漸減	541	36.63	48.93	33.03	48.09	3.60	38.21
EOS	348	33.68	35.96	28.37	28.07	5.30	22.51
ミルナシプラン							
EOT	120	34.66	53.55	39.77	76.12	–5.11	32.01
漸減	60	31.22	31.08	35.50	40.26	–4.28	28.51
総コレステロール (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	195.03	37.72	194.59	38.09	0.44	26.01
漸減	151	195.45	34.12	193.89	34.99	1.56	25.82
EOS	181	195.25	34.83	194.27	35.55	0.98	25.67
ベンラファキシン合計 a							
EOT	596	206.88	37.74	200.91	36.75	5.96	25.74
漸減	540	205.78	36.13	199.22	36.98	6.56	28.86
EOS	348	201.97	36.46	195.38	36.59	6.59	29.34
ミルナシプラン							
EOT	120	203.10	36.68	200.27	40.06	2.83	23.43
漸減	60	194.18	35.08	200.20	39.68	–6.02	24.30
トリグリセリド (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	91.06	51.65	99.31	57.30	–8.25	43.47
漸減	151	103.75	81.38	109.15	97.08	–5.39	81.05
EOS	181	102.06	77.30	107.98	91.68	–5.92	76.16
ベンラファキシン合計 a							
EOT	77	106.35	54.35	95.96	50.88	10.39	46.57
漸減	275	117.05	101.34	111.36	78.72	5.69	81.55
EOS	348	114.24	93.25	107.86	73.98	6.38	75.32
血糖 (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	95.22	14.32	93.94	11.61	1.28	8.68
漸減	151	97.44	16.78	95.94	13.42	1.50	13.40
EOS	181	97.12	16.44	95.59	13.19	1.53	12.74
ベンラファキシン合計 a							
EOT	77	98.23	13.78	96.61	11.43	1.62	13.45
漸減	275	98.56	20.46	95.53	13.93	3.04	17.16
EOS	348	98.47	19.23	95.71	13.36	2.76	16.50
BUN (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	11.81	2.96	11.66	3.03	0.16	2.69
漸減	151	11.60	3.15	11.40	2.95	0.19	3.08
EOS	181	11.62	3.12	11.44	2.96	0.18	3.02
ベンラファキシン合計 a							
EOT	597	12.43	3.56	12.52	3.52	–0.09	3.18
漸減	540	12.34	3.47	12.06	3.24	0.28	3.19
EOS	348	11.82	3.58	11.60	3.05	0.22	3.09
ミルナシプラン							
EOT	120	12.05	2.96	12.09	2.91	–0.04	2.82
漸減	60	11.76	2.72	12.40	2.81	–0.64	2.41

Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
クレアチニン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	0.66	0.15	0.65	0.14	0.01	0.05
漸減	151	0.68	0.13	0.68	0.13	0.00	0.06
EOS	181	0.68	0.13	0.67	0.13	0.00	0.05
ベンラファキシン合計 a							
EOT	597	0.75	0.18	0.76	0.18	–0.01	0.08
漸減	540	0.73	0.17	0.73	0.17	–0.01	0.08
EOS	348	0.68	0.14	0.68	0.14	0.00	0.06
ミルナシプラン							
EOT	120	0.72	0.16	0.71	0.15	0.01	0.07
漸減	60	0.71	0.15	0.72	0.15	–0.02	0.06
ナトリウム (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	32	139.41	3.13	139.56	3.58	–0.16	2.02
漸減	151	140.45	1.53	140.44	1.69	0.01	1.80
EOS	181	140.27	1.94	140.29	2.15	–0.03	1.84
ベンラファキシン合計 a							
EOT	599	140.71	2.74	141.17	2.34	–0.46	2.70
漸減	540	140.77	1.99	140.78	2.06	–0.01	1.96
EOS	348	140.06	1.85	140.17	1.76	–0.11	1.76
ミルナシプラン							
EOT	120	141.84	1.58	141.89	1.55	–0.05	1.94
漸減	60	142.07	1.54	141.92	1.68	0.15	1.89
クロライド (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	32	101.97	3.29	101.84	3.38	0.13	2.31
漸減	151	102.68	1.76	102.73	1.91	–0.05	2.11
EOS	181	102.55	2.12	102.57	2.25	–0.02	2.15
ベンラファキシン合計 a							
EOT	598	103.05	3.16	103.57	2.81	–0.52	3.01
漸減	540	103.20	2.36	103.17	2.54	0.03	2.50
EOS	348	102.30	1.95	102.55	2.02	–0.25	2.11
ミルナシプラン							
EOT	120	104.15	2.12	104.79	2.23	–0.64	2.59
漸減	60	105.00	2.59	105.00	2.20	0.00	2.78
カリウム (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	32	4.12	0.40	4.19	0.36	–0.08	0.31
漸減	151	4.10	0.35	4.16	0.35	–0.06	0.30
EOS	181	4.09	0.35	4.16	0.34	–0.07	0.30
ベンラファキシン合計 a							
EOT	599	4.12	0.40	4.13	0.41	–0.01	0.44
漸減	540	4.12	0.32	4.15	0.36	–0.03	0.36
EOS	348	4.10	0.33	4.15	0.34	–0.05	0.34
ミルナシプラン							
EOT	120	4.07	0.32	4.10	0.31	–0.04	0.35
漸減	60	4.01	0.28	4.10	0.29	–0.09	0.34

Table 109. 国内短期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
カルシウム (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	9.29	0.33	9.22	0.30	0.07	0.31
漸減	151	9.25	0.30	9.29	0.36	–0.04	0.33
EOS	181	9.26	0.31	9.28	0.35	–0.02	0.32
ベンラファキシン合計 a							
EOT	595	9.28	0.39	9.33	0.39	–0.05	0.38
漸減	539	9.22	0.37	9.28	0.38	–0.06	0.36
EOS	348	9.21	0.37	9.24	0.35	–0.03	0.34
ミルナシプラン							
EOT	120	9.39	0.39	9.44	0.38	–0.05	0.39
漸減	60	9.26	0.38	9.40	0.37	–0.14	0.42
無機リン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	32	3.47	0.53	3.53	0.46	–0.06	0.51
漸減	151	3.49	0.49	3.50	0.43	–0.01	0.47
EOS	181	3.48	0.50	3.51	0.44	–0.02	0.48
ベンラファキシン合計 a							
EOT	596	3.43	0.55	3.47	0.75	–0.04	0.76
漸減	540	3.45	0.51	3.45	0.74	0.00	0.77
EOS	348	3.41	0.47	3.41	0.45	0.00	0.46
ミルナシプラン							
EOT	120	3.53	0.62	3.43	0.54	0.10	0.67
漸減	60	3.36	0.51	3.40	0.41	–0.05	0.56

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411263 試験のみ）
Supportive Table 11 より引用

Table 110. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）: 208US, 209US, 211US, 360CA

分類 検査項目	プラセボ	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	フルオキセチン
全体（%）	94/382 (24.6)	34/88 (38.6)	67/302 (22.2)	101/390 (25.9)	52/211 (24.6)
血液学的検査					
白血球数					
増加	5/374 (1.3)	3/88 (3.4)	10/296 (3.4)	13/384 (3.4)	4/211 (1.9)
減少	4/374 (1.1)	1/88 (1.1)	6/296 (2.0)	7/384 (1.8)	2/211 (0.9)
ヘモグロビン量					
減少	1/373 (0.3)	2/88 (2.3)	1/296 (0.3)	3/384 (0.8)	1/211 (0.5)
ヘマトクリット値					
減少	19/368 (5.2)	8/88 (9.1)	6/294 (2.0)	14/382 (3.7)	5/209 (2.4)
血小板数					
増加	3/371 (0.8)	2/88 (2.3)	0/295	2/383 (0.5)	1/211 (0.5)
減少	0/371	0/88	1/295 (0.3)	1/383 (0.3)	0/211
血液生化学的検査					
総蛋白					
増加	0/379	0/88	0/296	0/384	0/209
減少	0/379	0/88	1/296 (0.3)	1/384 (0.3)	1/209 (0.5)
アルブミン					
減少	0/271	0/88	0/182	0/270	0/96
GOT(AST)					
高値	0/377	0/88	1/296 (0.3)	1/384 (0.3)	0/211
GPT(ALT)					
高値	1/108 (0.9)	-	1/115 (0.9)	1/115 (0.9)	2/118 (1.7)
LDH					
高値	0/2	-	0/2	0/2	0/3
総ビリルビン					
高値	6/374 (1.6)	0/87	0/295	0/382	0/211
ALP					
高値	0/380	0/88	0/298	0/386	0/210
コレステロール					
増加	5/379 (1.3)	2/88 (2.3)	9/296 (3.0)	11/384 (2.9)	1/209 (0.5)
トリグリセリド					
増加	18/106 (17.0)	-	15/114 (13.2)	15/114 (13.2)	19/113 (16.8)
血糖					
高値	3/376 (0.8)	0/88	1/297 (0.3)	1/385 (0.3)	2/211 (0.9)
低値	0/376	0/88	1/297 (0.3)	1/385 (0.3)	0/211
尿素					
高値	-	-	0/1	0/1	0/2
尿酸					
増加	0/272	0/88	1/182 (0.5)	1/270 (0.4)	0/96
BUN					
高値	0/381	0/88	0/298	0/386	0/211
クレアチニン					
高値	0/381	0/88	0/300	0/388	0/211
ナトリウム					
増加	0/272	0/88	0/181	0/269	0/96
減少	2/272 (0.7)	0/88	2/181 (1.1)	2/269 (0.7)	2/96 (2.1)
クロライド					
増加	1/271 (0.4)	0/88	1/181 (0.6)	1/269 (0.4)	1/96 (1.0)
減少	0/271	0/88	0/181	0/269	0/96

Table 110. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）: 208US, 209US, 211US, 360CA

分類 検査項目	プラセボ	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	フルオキセチン
カリウム					
増加	1/271 (0.4)	0/88	0/180	0/268	0/95
減少	1/271 (0.4)	1/88 (1.1)	0/180	1/268 (0.4)	0/95
カルシウム					
増加	0/272	0/88	0/182	0/270	0/96
尿検査					
尿蛋白	11/268 (4.1)	13/88 (14.8)	6/180 (3.3)	19/268 (7.1)	4/96 (4.2)
尿糖	4/268 (1.5)	0/88	3/180 (1.7)	3/268 (1.1)	3/96 (3.1)
尿潜血	28/272 (10.3)	14/88 (15.9)	20/182 (11.0)	34/270 (12.6)	11/96 (11.5)

PGM 実行日:2014-10-24 22:01:06, 2015-04-04 18:28:51
コレステロール基準値上限：219 mg/dL（統一），トリグリセリド基準値上限：149 mg/dL（統一）
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 111. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
血液学的検査							
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	346	6.70	1.89	6.83	1.88	–0.12	1.45
ベンラファキシン合計 a							
EOT	349	6.67	1.98	6.86	1.81	–0.19	1.63
フルオキセチン							
EOT	190	6.53	1.93	6.61	1.83	–0.08	1.71
好中球 (%)							
プラセボ							
EOT	98	61.84	8.74	65.79	38.12	–3.96	38.18
ベンラファキシン合計 a							
EOT	103	63.34	25.01	61.19	7.87	2.15	23.74
フルオキセチン							
EOT	102	62.59	8.09	61.50	8.08	1.09	7.01
好酸球 (%)							
プラセボ							
EOT	98	1.89	1.48	2.10	1.61	–0.21	1.52
ベンラファキシン合計 a							
EOT	103	2.35	6.01	2.05	1.62	0.30	5.87
フルオキセチン							
EOT	102	1.92	1.60	2.06	1.88	–0.14	1.28
好塩基球 (%)							
プラセボ							
EOT	98	0.79	0.42	0.91	0.99	–0.11	0.80
ベンラファキシン合計 a							
EOT	103	0.81	0.45	0.82	0.35	–0.01	0.46
フルオキセチン							
EOT	102	0.84	0.37	0.78	0.37	0.05	0.36
単球数(%)							
プラセボ							
EOT	98	6.48	1.75	6.62	5.67	–0.14	5.63
ベンラファキシン合計 a							
EOT	103	7.07	4.71	6.39	2.09	0.68	5.06
フルオキセチン							
EOT	102	6.78	2.01	6.27	1.82	0.51	2.05
リンパ球数(%)							
プラセボ							
EOT	98	29.00	8.05	30.31	15.35	–1.31	14.57
ベンラファキシン合計 a							
EOT	103	33.42	20.71	29.55	7.32	3.87	21.02
フルオキセチン							
EOT	102	27.89	7.11	29.35	6.99	–1.46	5.93
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	97	4.78	0.42	4.82	0.40	–0.03	0.21
ベンラファキシン合計 a							
EOT	102	4.76	0.44	4.79	0.42	–0.02	0.25

Table 111. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
フルオキセチン							
EOT	102	4.70	0.42	4.75	0.45	–0.05	0.26
ヘモグロビン量 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	345	14.37	1.31	14.62	1.36	–0.25	0.57
ベンラファキシン合計 a							
EOT	349	14.29	1.34	14.33	1.36	–0.04	0.73
フルオキセチン							
EOT	190	14.18	1.23	14.32	1.22	–0.15	0.68
ヘマトクリット値 (%)							
プラセボ							
EOT	339	41.84	3.70	42.40	3.76	–0.56	2.41
ベンラファキシン合計 a							
EOT	347	41.72	3.72	41.72	3.71	0.00	2.56
フルオキセチン							
EOT	188	41.41	3.35	41.66	3.43	–0.26	2.39
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	343	26.78	6.14	27.26	5.85	–0.48	3.69
ベンラファキシン合計 a							
EOT	348	27.12	6.24	27.15	6.14	–0.04	3.89
フルオキセチン							
EOT	190	27.47	5.65	26.92	5.67	0.55	3.57
血液生化学的検査							
総蛋白 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	352	7.15	0.40	7.29	0.43	–0.14	0.36
ベンラファキシン合計 a							
EOT	350	7.22	0.45	7.30	0.44	–0.08	0.44
フルオキセチン							
EOT	187	7.17	0.41	7.29	0.42	–0.12	0.42
アルブミン (g/dL)							
プラセボ							
EOT	249	4.08	0.32	4.19	0.33	–0.11	0.26
ベンラファキシン合計 a							
EOT	245	4.12	0.31	4.19	0.30	–0.07	0.27
フルオキセチン							
EOT	88	4.11	0.31	4.19	0.31	–0.08	0.35
GOT(AST) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	349	20.92	8.25	21.31	9.07	–0.39	6.54
ベンラファキシン合計 a							
EOT	348	22.91	15.48	21.47	11.31	1.44	16.36
フルオキセチン							
EOT	187	21.13	7.54	20.66	7.07	0.47	6.53
GPT(ALT) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	97	21.33	14.66	23.27	15.78	–1.94	6.49

Table 111. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
EOT	101	26.09	38.36	22.28	14.12	3.81	38.81
フルオキセチン							
EOT	99	23.41	17.69	21.39	15.70	2.02	12.96
総ビリルビン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	345	0.60	0.34	0.60	0.33	0.00	0.19
ベンラファキシン合計 a							
EOT	343	0.51	0.22	0.55	0.25	–0.03	0.21
フルオキセチン							
EOT	185	0.58	0.27	0.58	0.31	0.00	0.20
ALP (IU/L)							
プラセボ							
EOT	350	62.15	19.25	62.52	18.84	–0.37	8.21
ベンラファキシン合計 a							
EOT	347	66.73	20.53	62.50	19.35	4.24	10.21
フルオキセチン							
EOT	184	65.23	20.89	63.23	19.43	2.01	9.97
コレステロール (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	352	198.94	42.84	204.03	41.35	–5.09	26.41
ベンラファキシン合計 a							
EOT	350	201.69	40.30	199.72	40.34	1.97	25.35
フルオキセチン							
EOT	187	200.37	42.10	201.67	42.56	–1.30	22.85
トリグリセリド (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	100	160.80	100.92	164.88	109.51	–4.08	87.57
ベンラファキシン合計 a							
EOT	104	148.59	79.44	148.32	83.02	0.27	64.06
フルオキセチン							
EOT	99	165.65	119.12	165.92	113.80	–0.27	72.81
血糖 (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	346	92.20	20.51	90.92	17.29	1.29	20.17
ベンラファキシン合計 a							
EOT	347	89.92	19.27	90.72	20.89	–0.80	16.70
フルオキセチン							
EOT	187	90.83	26.11	89.98	13.77	0.85	23.74
BUN (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	352	13.38	3.73	13.27	3.57	0.11	3.03
ベンラファキシン合計 a							
EOT	349	12.90	3.71	12.84	3.52	0.06	3.39
フルオキセチン							
EOT	187	12.97	4.04	12.40	3.26	0.58	3.19
尿酸 (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	251	5.10	1.40	5.05	1.34	0.04	0.74

Table 111. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	4.67	1.38	4.81	1.36	–0.14	0.75
フルオキセチン							
EOT	88	4.76	1.51	5.15	1.60	–0.39	0.96
クレアチニン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	352	1.10	0.19	1.09	0.17	0.01	0.10
ベンラファキシン合計 a							
EOT	351	1.06	0.16	1.07	0.16	0.00	0.11
フルオキセチン							
EOT	187	1.06	0.16	1.05	0.15	0.01	0.10
ナトリウム (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	251	138.63	2.51	138.65	2.05	–0.01	2.68
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	137.94	2.49	138.51	2.42	–0.57	2.57
フルオキセチン							
EOT	88	136.65	2.40	137.27	2.17	–0.63	2.89
クロライド (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	250	104.65	2.87	104.36	2.90	0.29	3.41
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	103.90	2.79	104.50	2.73	–0.60	3.33
フルオキセチン							
EOT	88	102.97	2.59	103.33	2.77	–0.36	3.39
カリウム (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	248	4.14	0.33	4.14	0.34	0.00	0.36
ベンラファキシン合計 a							
EOT	245	4.14	0.36	4.16	0.38	–0.02	0.38
フルオキセチン							
EOT	87	4.12	0.34	4.12	0.38	0.00	0.39
カルシウム (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	251	9.05	0.40	9.08	0.40	–0.03	0.40
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	9.03	0.38	9.07	0.38	–0.04	0.40
フルオキセチン							
EOT	88	9.07	0.41	9.12	0.37	–0.05	0.45
リン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	246	3.65	0.60	3.68	0.58	–0.02	0.62
ベンラファキシン合計 a							
EOT	244	3.54	0.56	3.65	0.55	–0.11	0.61
フルオキセチン							
EOT	87	3.56	0.53	3.69	0.46	–0.14	0.59

Table 111. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
尿検査							
尿比重							
プラセボ							
EOT	243	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
ベンラファキシン合計 a							
EOT	242	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
フルオキセチン							
EOT	88	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
尿 pH							
プラセボ							
EOT	243	5.98	0.84	6.03	0.83	–0.05	1.05
ベンラファキシン合計 a							
EOT	242	6.10	0.92	6.02	0.81	0.08	1.05
フルオキセチン							
EOT	88	5.73	0.74	5.89	0.77	–0.16	1.00

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
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
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
Supportive Table 34 より引用

Table 112. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）: 367EU

分類 検査項目	プラセボ	75 mg	150 mg	ベンラファキシン合計	パロキセチン
全体（%）	18/76 (23.7)	12/74 (16.2)	18/72 (25.0)	30/146 (20.5)	24/77 (31.2)
血液学的検査					
白血球数					
増加	5/76 (6.6)	1/73 (1.4)	4/72 (5.6)	5/145 (3.4)	3/77 (3.9)
減少	1/76 (1.3)	1/73 (1.4)	0/72	1/145 (0.7)	0/77
ヘモグロビン量					
減少	1/76 (1.3)	1/74 (1.4)	0/71	1/145 (0.7)	2/77 (2.6)
ヘマトクリット値					
減少	1/76 (1.3)	2/74 (2.7)	2/71 (2.8)	4/145 (2.8)	6/77 (7.8)
血小板数					
増加	0/75	0/72	1/70 (1.4)	1/142 (0.7)	2/74 (2.7)
減少	1/75 (1.3)	0/72	1/70 (1.4)	1/142 (0.7)	1/74 (1.4)
血液生化学的検査					
総蛋白					
増加	1/76 (1.3)	0/71	0/70	0/141	0/73
減少	1/76 (1.3)	0/71	1/70 (1.4)	1/141 (0.7)	2/73 (2.7)
GOT(AST)					
高値	0/76	0/74	0/71	0/145	0/77
GPT(ALT)					
高値	0/76	0/74	0/71	0/145	1/77 (1.3)
総ビリルビン					
高値	0/76	0/69	0/66	0/135	0/76
ALP					
高値	0/76	0/74	0/70	0/144	1/77 (1.3)
コレステロール					
増加	4/75 (5.3)	3/73 (4.1)	3/71 (4.2)	6/144 (4.2)	4/76 (5.3)
トリグリセリド					
増加	9/75 (12.0)	7/73 (9.6)	11/70 (15.7)	18/143 (12.6)	6/75 (8.0)
尿素					
高値	0/75	0/72	1/72 (1.4)	1/144 (0.7)	1/76 (1.3)
クレアチニン					
高値	0/76	0/74	0/72	0/146	0/77

PGM 実行日:2014-10-24 22:12:28
コレステロール基準値上限：219 mg/dL（統一），トリグリセリド基準値上限：149 mg/dL（統一）

Table 113. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
血液学的検査							
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	71	7.05	2.57	7.36	2.28	–0.31	1.93
ベンラファキシン合計							
EOT	135	7.13	2.00	7.44	2.01	–0.31	1.68
パロキセチン							
EOT	65	7.08	2.03	7.60	2.30	–0.52	1.61
好中球 (%)							
プラセボ							
EOT	69	58.95	9.34	59.80	10.68	–0.85	9.49
ベンラファキシン合計							
EOT	131	58.17	8.55	58.56	9.54	–0.40	8.58
パロキセチン							
EOT	65	59.60	8.59	61.01	7.77	–1.42	8.70
好酸球 (%)							
プラセボ							
EOT	67	2.34	1.95	2.29	1.77	0.05	1.86
ベンラファキシン合計							
EOT	128	2.48	1.99	2.40	2.01	0.08	1.94
パロキセチン							
EOT	64	2.67	2.27	2.04	1.48	0.63	2.15
好塩基球 (%)							
プラセボ							
EOT	64	0.46	0.44	0.54	0.57	–0.08	0.58
ベンラファキシン合計							
EOT	125	0.60	0.57	0.63	0.63	–0.02	0.73
パロキセチン							
EOT	63	0.56	0.52	0.57	0.53	–0.01	0.51
単球数 (%)							
プラセボ							
EOT	71	5.90	2.19	6.24	2.36	–0.34	2.21
ベンラファキシン合計							
EOT	134	6.16	2.15	5.92	2.20	0.24	2.27
パロキセチン							
EOT	65	5.85	2.17	6.16	2.22	–0.31	2.01
リンパ球数 (%)							
プラセボ							
EOT	71	31.66	7.86	30.56	9.36	1.10	7.85
ベンラファキシン合計							
EOT	135	32.17	8.33	31.75	8.94	0.42	7.58
パロキセチン							
EOT	65	30.72	8.07	29.67	7.70	1.05	8.08
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	71	4.57	0.42	4.61	0.45	–0.04	0.23
ベンラファキシン合計							
EOT	136	4.61	0.47	4.62	0.44	0.00	0.26
パロキセチン							
EOT	65	4.65	0.44	4.73	0.48	–0.08	0.23

Table 113. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ヘモグロビン量 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	71	13.88	1.33	13.93	1.28	–0.05	0.88
ベンラファキシン合計							
EOT	135	14.01	1.40	14.08	1.38	–0.07	0.77
パロキセチン							
EOT	65	14.18	1.35	14.45	1.47	–0.28	0.78
ヘマトクリット値 (%)							
プラセボ							
EOT	71	42.01	4.38	42.27	4.38	–0.26	2.62
ベンラファキシン合計							
EOT	135	42.04	4.37	42.20	4.16	–0.17	2.67
パロキセチン							
EOT	65	42.39	4.07	43.26	4.42	–0.87	2.77
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	70	26.48	6.05	26.98	5.97	–0.51	4.23
ベンラファキシン合計							
EOT	133	26.45	5.87	26.73	5.94	–0.28	5.47
パロキセチン							
EOT	62	25.93	5.82	26.59	6.48	–0.66	3.89
血液生化学的検査							
総蛋白 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	71	7.13	0.48	7.18	0.57	–0.05	0.49
ベンラファキシン合計							
EOT	132	7.16	0.49	7.26	0.53	–0.11	0.48
パロキセチン							
EOT	60	7.14	0.48	7.25	0.51	–0.12	0.53
GOT(AST) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	71	17.27	8.20	17.99	8.90	–0.72	5.59
ベンラファキシン合計							
EOT	135	19.91	10.32	20.93	14.15	–1.02	11.58
パロキセチン							
EOT	64	19.64	8.66	18.83	9.51	0.81	4.94
GPT(ALT) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	71	20.38	16.85	20.62	17.32	–0.24	9.74
ベンラファキシン合計							
EOT	135	19.90	13.42	21.25	17.33	–1.35	11.84
パロキセチン							
EOT	64	24.44	18.97	22.02	15.71	2.42	9.44
総ビリルビン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	70	0.53	0.21	0.54	0.21	–0.01	0.17
ベンラファキシン合計							
EOT	133	0.51	0.23	0.52	0.23	–0.01	0.22
パロキセチン							
EOT	64	0.53	0.21	0.52	0.22	0.01	0.18

Table 113. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）: 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ALP (IU/L)							
プラセボ							
EOT	71	105.45	59.12	108.94	58.63	–3.49	17.46
ベンラファキシン合計							
EOT	134	111.36	72.98	105.94	58.80	5.42	30.67
パロキセチン							
EOT	63	123.87	136.06	117.13	69.19	6.75	88.31
コレステロール (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	70	215.82	47.32	221.28	48.46	–5.45	32.97
ベンラファキシン合計							
EOT	134	219.43	39.78	219.96	47.63	–0.53	34.04
パロキセチン							
EOT	64	218.41	43.02	219.39	47.44	–0.97	34.10
トリグリセリド (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	70	143.12	125.72	126.34	86.78	16.77	77.26
ベンラファキシン合計							
EOT	133	140.41	81.86	142.08	94.70	–1.67	71.44
パロキセチン							
EOT	63	139.22	81.04	144.80	92.80	–5.58	66.80
尿素 (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	71	13.89	4.40	14.24	4.88	–0.35	4.27
ベンラファキシン合計							
EOT	133	14.55	4.39	14.09	3.70	0.45	3.61
パロキセチン							
EOT	64	14.99	4.83	14.82	5.70	0.17	3.76
クレアチニン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	71	0.94	0.17	0.97	0.18	–0.03	0.15
ベンラファキシン合計							
EOT	135	0.96	0.15	0.98	0.21	–0.02	0.15
パロキセチン							
EOT	64	1.03	0.22	1.02	0.22	0.01	0.11

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
Supportive Table 35 より引用

3.2. 長期投与試験

長期投与試験で認められた臨床検査値の PCI 該当例について，Table 114（国内試験）および Table 116（外国試験）に示した。

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（Table 115，Table 117）。

Table 114. 国内長期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：818JA, B2411264

分類 検査項目	75～150 mg	75～225 mg	ベンラファキシン合計
全体（%）	170/247 (68.8)	31/49 (63.3)	201/296 (67.9)
血液学的検査			
白血球数			
増加	29/245 (11.8)	4/48 (8.3)	33/293 (11.3)
減少	8/245 (3.3)	1/48 (2.1)	9/293 (3.1)
ヘモグロビン量			
減少	13/245 (5.3)	2/48 (4.2)	15/293 (5.1)
ヘマトクリット値			
減少	11/245 (4.5)	2/48 (4.2)	13/293 (4.4)
血小板数			
増加	16/245 (6.5)	2/48 (4.2)	18/293 (6.1)
減少	3/245 (1.2)	0/48	3/293 (1.0)
血液生化学的検査			
総蛋白			
増加	4/245 (1.6)	0/49	4/294 (1.4)
減少	6/245 (2.4)	0/49	6/294 (2.0)
アルブミン			
減少	0/245	0/49	0/294
GOT(AST)			
高値	2/247 (0.8)	0/49	2/296 (0.7)
GPT(GPT)			
高値	12/247 (4.9)	1/49 (2.0)	13/296 (4.4)
LDH			
高値	1/247 (0.4)	－	1/247 (0.4)
総ビリルビン			
高値	8/247 (3.2)	3/49 (6.1)	11/296 (3.7)
ALP			
高値	0/247	0/49	0/296
総コレステロール			
増加	31/245 (12.7)	6/49 (12.2)	37/294 (12.6)
トリグリセリド			
増加	－	12/49 (24.5)	12/49 (24.5)
血糖			
高値	－	3/49 (6.1)	3/49 (6.1)
低値	－	0/49	0/49
BUN			
高値	0/247	0/49	0/296
尿酸			
増加	－	0/49	0/49
クレアチニン			
高値	1/247 (0.4)	0/49	1/296 (0.3)
ナトリウム			
増加	1/245 (0.4)	0/49	1/294 (0.3)
減少	1/245 (0.4)	1/49 (2.0)	2/294 (0.7)
クロライド			
増加	5/245 (2.0)	0/49	5/294 (1.7)
減少	1/245 (0.4)	0/49	1/294 (0.3)
カリウム			
増加	8/245 (3.3)	1/49 (2.0)	9/294 (3.1)
減少	15/245 (6.1)	0/49	15/294 (5.1)

Table 114. 国内長期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：818JA, B2411264

分類 検査項目	75～150 mg		75～225 mg		ベンラファキシン合計	
カルシウム						
増加	0/245		0/49		0/294	
尿検査						
尿蛋白	106/246	(43.1)	3/49	(6.1)	109/295	(36.9)
尿糖	29/246	(11.8)	3/49	(6.1)	32/295	(10.8)
尿潜血	－		10/49	(20.4)	10/49	(20.4)

PGM 実行日:2014-10-20 21:59:31, 2015-04-04 18:11:19
コレステロール基準値上限：219 mg/dL（統一），トリグリセリド基準値上限：149 mg/dL（統一）

Table 115. 国内長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
血液学的検査							
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
75-150 mg							
EOT	242	6.40	1.95	6.19	1.86	0.20	1.76
75-225 mg							
EOT	46	6.34	1.77	6.46	1.73	–0.12	1.16
ベンラファキシン合計							
EOT	288	6.39	1.92	6.24	1.84	0.15	1.68
好中球 (%)							
75-225 mg							
EOT	46	61.32	8.38	61.50	7.56	–0.18	6.51
好酸球 (%)							
75-150 mg							
EOT	242	2.74	2.88	2.87	3.08	–0.13	2.97
75-225 mg							
EOT	46	2.86	2.76	2.96	2.55	–0.10	1.96
ベンラファキシン合計							
EOT	288	2.76	2.85	2.89	3.00	–0.12	2.83
好塩基球 (%)							
75-150 mg							
EOT	242	1.14	1.19	1.00	1.07	0.14	1.47
75-225 mg							
EOT	46	0.45	0.27	0.48	0.31	–0.03	0.40
ベンラファキシン合計							
EOT	288	1.03	1.12	0.91	1.00	0.12	1.36
単球 (%)							
75-150 mg							
EOT	242	4.82	2.57	3.83	2.32	1.00	3.21
75-225 mg							
EOT	46	6.22	1.71	6.15	1.74	0.07	1.46
ベンラファキシン合計							
EOT	288	5.05	2.51	4.20	2.39	0.85	3.02
リンパ球 (%)							
75-150 mg							
EOT	242	39.41	9.85	38.88	9.89	0.54	11.44
75-225 mg							
EOT	46	29.15	7.43	28.92	6.44	0.23	5.62
ベンラファキシン合計							
EOT	288	37.77	10.21	37.29	10.10	0.49	10.72
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
75-150 mg							
EOT	242	4.65	0.53	4.56	0.50	0.09	0.25
75-225 mg							
EOT	47	4.42	0.54	4.44	0.55	–0.03	0.22
ベンラファキシン合計							
EOT	289	4.61	0.54	4.54	0.51	0.07	0.25
ヘモグロビン量 (g/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	13.98	1.83	13.91	1.72	0.07	0.82

Table 115. 国内長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-225 mg							
EOT	47	13.93	1.69	13.97	1.68	–0.04	0.75
ベンラファキシン合計							
EOT	289	13.97	1.81	13.92	1.71	0.05	0.81
ヘマトクリット値 (%)							
75-150 mg							
EOT	242	43.45	4.93	42.79	4.57	0.65	2.34
75-225 mg							
EOT	47	41.52	4.91	41.55	4.90	–0.03	2.14
ベンラファキシン合計							
EOT	289	43.13	4.97	42.59	4.64	0.54	2.32
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
75-150 mg							
EOT	242	26.34	5.80	25.31	5.32	1.03	3.34
75-225 mg							
EOT	46	25.98	5.94	24.97	5.55	1.01	4.45
ベンラファキシン合計							
EOT	288	26.28	5.81	25.25	5.35	1.03	3.53
血液生化学的検査							
総蛋白 (g/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	7.32	0.43	7.36	0.43	–0.04	0.39
75-225 mg							
EOT	47	7.31	0.37	7.33	0.45	–0.02	0.39
ベンラファキシン合計							
EOT	289	7.32	0.42	7.36	0.44	–0.04	0.39
アルブミン (g/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	4.51	0.29	4.53	0.28	–0.02	0.23
75-225 mg							
EOT	47	4.50	0.26	4.55	0.25	–0.05	0.27
ベンラファキシン合計							
EOT	289	4.51	0.28	4.54	0.28	–0.02	0.24
GOT(AST) (IU/L)							
75-150 mg							
EOT	242	23.38	12.99	22.17	10.05	1.22	9.45
75-225 mg							
EOT	48	27.48	11.91	26.02	8.51	1.46	8.90
ベンラファキシン合計							
EOT	290	24.06	12.89	22.80	9.91	1.26	9.34
GPT(ALT) (IU/L)							
75-150 mg							
EOT	242	27.55	25.47	25.55	22.45	2.00	17.77
75-225 mg							
EOT	48	28.90	22.33	30.17	19.98	–1.27	20.32
ベンラファキシン合計							
EOT	290	27.77	24.95	26.31	22.09	1.46	18.22
LDH (IU/L)							
75-150 mg							
EOT	242	168.78	32.87	164.92	32.51	3.86	22.32

Table 115. 国内長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
総ビリルビン (mg/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	0.54	0.29	0.55	0.28	–0.02	0.27
75-225 mg							
EOT	47	0.74	0.36	0.75	0.32	–0.01	0.28
ベンラファキシン合計							
EOT	289	0.57	0.31	0.59	0.29	–0.02	0.27
ALP (IU/L)							
75-150 mg							
EOT	242	214.83	69.69	211.77	73.65	3.06	45.74
75-225 mg							
EOT	47	231.96	68.12	225.15	68.90	6.81	29.30
ベンラファキシン合計							
EOT	289	217.62	69.61	213.95	72.95	3.67	43.47
γ-GTP (IU/L)							
75-150 mg							
EOT	242	39.23	64.10	33.54	42.78	5.69	36.22
75-225 mg							
EOT	48	42.35	46.71	39.60	33.58	2.75	28.79
ベンラファキシン合計							
EOT	290	39.75	61.50	34.54	41.41	5.20	35.07
総コレステロール (mg/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	206.55	39.12	197.71	37.30	8.85	26.12
75-225 mg							
EOT	47	214.45	38.74	208.51	36.55	5.94	30.44
ベンラファキシン合計							
EOT	289	207.84	39.10	199.46	37.33	8.37	26.83
トリグリセリド (mg/dL)							
75-225 mg							
EOT	47	111.64	89.94	106.30	48.19	5.34	72.43
血糖 (mg/dL)							
75-225 mg							
EOT	47	99.70	24.54	97.98	16.52	1.72	18.71
BUN (mg/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	12.32	3.18	11.97	3.25	0.35	3.11
75-225 mg							
EOT	47	12.72	3.37	12.28	3.35	0.45	3.16
ベンラファキシン合計							
EOT	289	12.39	3.21	12.02	3.27	0.37	3.12
クレアチニン (mg/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	0.70	0.15	0.70	0.15	0.00	0.07
75-225 mg							
EOT	47	0.66	0.15	0.65	0.15	0.01	0.06
ベンラファキシン合計							
EOT	289	0.69	0.15	0.69	0.15	0.00	0.07

Table 115. 国内長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
CK (IU/L)							
75-150 mg							
EOT	242	108.71	63.36	106.10	63.98	2.61	58.95
ナトリウム (mEq/L)							
75-150 mg							
EOT	242	140.99	2.07	141.53	1.70	–0.55	2.16
75-225 mg							
EOT	47	139.62	1.76	139.45	2.02	0.17	1.86
ベンラファキシン合計							
EOT	289	140.76	2.08	141.19	1.92	–0.43	2.12
クロライド (mEq/L)							
75-150 mg							
EOT	242	104.67	2.43	104.67	2.26	0.00	2.62
75-225 mg							
EOT	47	101.49	2.13	101.38	2.05	0.11	2.18
ベンラファキシン合計							
EOT	289	104.15	2.66	104.14	2.54	0.01	2.55
カリウム (mEq/L)							
75-150 mg							
EOT	242	4.09	0.34	4.10	0.33	–0.02	0.37
75-225 mg							
EOT	47	4.22	0.29	4.10	0.31	0.11	0.35
ベンラファキシン合計							
EOT	289	4.11	0.34	4.10	0.32	0.00	0.37
カルシウム (mg/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	9.32	0.40	9.32	0.37	0.00	0.36
75-225 mg							
EOT	47	9.22	0.33	9.25	0.36	–0.03	0.32
ベンラファキシン合計							
EOT	289	9.30	0.39	9.31	0.37	–0.01	0.35
無機リン (mg/dL)							
75-150 mg							
EOT	242	3.48	0.54	3.45	0.55	0.02	0.59
75-225 mg							
EOT	47	3.35	0.48	3.36	0.42	–0.01	0.37
ベンラファキシン合計							
EOT	289	3.46	0.53	3.44	0.53	0.02	0.56

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
Supportive Table 12 より引用

Table 116. 外国長期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

分類 検査項目	370US 75～225 mg	365EU 75～150 mg	369US 75～375 mg	ベンラファキシン ER 合計
全体（%）	43/149 (28.9)	85/210 (40.5)	79/115 (68.7)	207/474 (43.7)
血液学的検査				
白血球数				
増加	1/148 (0.7)	13/204 (6.4)	7/114 (6.1)	21/466 (4.5)
減少	2/148 (1.4)	2/204 (1.0)	5/114 (4.4)	9/466 (1.9)
ヘモグロビン量				
減少	1/148 (0.7)	4/204 (2.0)	5/114 (4.4)	10/466 (2.1)
ヘマトクリット値				
減少	8/146 (5.5)	9/204 (4.4)	10/114 (8.8)	27/464 (5.8)
血小板数				
増加	7/148 (4.7)	6/198 (3.0)	7/114 (6.1)	20/460 (4.3)
減少	1/148 (0.7)	2/198 (1.0)	0/114	3/460 (0.7)
血液生化学的検査				
総蛋白				
増加	0/148	2/194 (1.0)	0/115	2/457 (0.4)
減少	0/148	2/194 (1.0)	0/115	2/457 (0.4)
アルブミン				
減少	0/148	–	0/115	0/263
GOT(AST)				
高値	0/149	1/210 (0.5)	1/115 (0.9)	2/474 (0.4)
GPT(ALT)				
高値	0/3	1/210 (0.5)	0/2	1/215 (0.5)
LDH				
高値	0/3	–	0/2	0/5
総ビリルビン				
高値	0/148	3/208 (1.4)	1/115 (0.9)	4/471 (0.8)
ALP				
高値	0/149	0/207	0/115	0/471
コレステロール				
増加	10/147 (6.8)	27/199 (13.6)	13/115 (11.3)	50/461 (10.8)
トリグリセリド				
増加	–	43/198 (21.7)	–	43/198 (21.7)
血糖				
高値	2/147 (1.4)	–	3/115 (2.6)	5/262 (1.9)
低値	0/147	–	0/115	0/262
尿素				
高値	–	1/192 (0.5)	–	1/192 (0.5)
BUN				
高値	0/148	–	0/115	0/263
尿酸				
増加	1/147 (0.7)	–	0/115	1/262 (0.4)
クレアチニン				
高値	0/148	0/208	0/115	0/471
ナトリウム				
増加	0/148	–	0/115	0/263
減少	2/148 (1.4)	–	3/115 (2.6)	5/263 (1.9)
クロライド				
増加	2/148 (1.4)	–	0/115	2/263 (0.8)
減少	0/148	–	0/115	0/263

Table 116. 外国長期投与試験における臨床検査値の PCI 該当例（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

分類 検査項目	370US 75～225 mg	365EU 75～150 mg	369US 75～375 mg	ベンラファキシン ER 合計
カリウム				
増加	0/147	−	0/115	0/262
減少	1/147 (0.7)	−	1/115 (0.9)	2/262 (0.8)
カルシウム				
増加	0/147	−	0/115	0/262
尿検査				
尿蛋白	2/146 (1.4)	−	21/115 (18.3)	23/261 (8.8)
尿糖	5/145 (3.4)	−	7/115 (6.1)	12/260 (4.6)
尿潜血	10/146 (6.8)	−	43/115 (37.4)	53/261 (20.3)

PGM 実行日:2014-10-24 22:24:21, 2015-04-04 18:37:17
コレステロール基準値上限：219 mg/dL（統一），トリグリセリド基準値上限：149 mg/dL（統一）

Table 117. 外国長期投与試験のベンラファキシン ER 合計における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
血液学的検査							
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
EOT	428	7.01	2.05	7.17	2.08	–0.16	1.77
好中球 (%)							
EOT	175	57.75	8.74	57.16	9.73	0.59	9.65
好酸球 (%)							
EOT	175	2.41	1.61	2.56	1.95	–0.15	1.85
好塩基球 (%)							
EOT	175	0.65	0.53	0.57	0.51	0.09	0.65
単球 (%)							
EOT	184	6.26	2.18	6.22	2.27	0.04	2.08
リンパ球 (%)							
EOT	184	32.45	8.16	32.88	8.69	–0.43	8.09
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
EOT	320	4.63	0.63	4.61	0.44	0.02	0.56
ヘモグロビン量 (g/dL)							
EOT	428	13.95	1.29	13.96	1.30	–0.01	0.81
ヘマトクリット値 (%)							
EOT	426	41.64	3.63	41.48	3.63	0.16	2.85
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
EOT	422	27.17	6.57	26.80	6.51	0.37	4.31
血液生化学的検査							
総蛋白 (g/dL)							
EOT	420	7.21	0.47	7.22	0.47	–0.01	0.46
アルブミン (g/dL)							
EOT	242	4.10	0.31	4.14	0.31	–0.05	0.29
GOT(AST) (IU/L)							
EOT	428	21.59	9.26	19.94	8.79	1.65	8.51
GPT(ALT) (IU/L)							
EOT	185	20.28	13.30	19.46	12.92	0.82	14.06
総ビリルビン (mg/dL)							
EOT	427	0.49	0.25	0.53	0.27	–0.03	0.23
ALP (IU/L)							
EOT	423	92.56	64.05	85.79	55.23	6.78	29.09
コレステロール (mg/dL)							
EOT	425	216.31	42.97	212.10	44.79	4.21	35.31
トリグリセリド (mg/dL)							
EOT	184	148.76	101.63	143.32	84.19	5.44	85.13
血糖 (mg/dL)							
EOT	242	92.78	20.23	93.15	21.06	–0.38	18.42
尿素 (mg/dL)							
EOT	171	15.14	4.50	14.66	4.43	0.48	3.92
BUN (mg/dL)							
EOT	242	12.95	3.80	12.98	3.60	–0.02	3.16
尿酸 (mg/dL)							
EOT	242	4.65	1.35	4.67	1.30	–0.02	0.72
クレアチニン (mg/dL)							
EOT	426	1.01	0.17	1.02	0.18	–0.01	0.11
ナトリウム (mEq/L)							
EOT	242	138.96	2.70	139.32	2.47	–0.36	3.25

Table 117. 外国長期投与試験のベンラファキシン ER 合計における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
クロライド (mEq/L)							
EOT	242	104.52	2.93	105.71	2.90	–1.18	3.56
カリウム (mEq/L)							
EOT	242	4.19	0.34	4.19	0.34	0.00	0.40
カルシウム (mg/dL)							
EOT	242	9.09	0.41	9.13	0.39	–0.04	0.41
リン (mg/dL)							
EOT	242	3.48	0.59	3.59	0.52	–0.11	0.61
尿検査							
尿比重							
EOT	108	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
尿 pH							
EOT	234	5.79	0.83	5.71	0.85	0.08	1.04

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
Supportive Table 36 より引用

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

本項では，ベースラインおよび漸減期間を含む治験期間中のバイタルサインについて，PCI（Table 118）に該当した被験者数を評価した。また，血圧と脈拍数については，3 回の受診時に連続して PCI に該当した患者をそれぞれ持続性高血圧（収縮期，拡張期）または持続性脈拍数増加と定義し，持続的上昇または持続的増加が認められた被験者数の割合を示した。さらに，ベースラインおよび最終評価時，ならびに最終評価時のベースラインからの差の要約統計量を評価した。

なお，すべての検査時の要約統計量およびベースラインからの差の要約統計量は 7 項付録に示した。

Table 118. バイタルサインの PCI

項目	基準
収縮期血圧	140 mmHg 以上かつ ベースライン値より 20 mmHg 以上上昇した場合
	100 mmHg 以下かつ ベースライン値より 20 mmHg 以上低下した場合
拡張期血圧	90 mmHg 以上かつ ベースライン値より 10 mmHg 以上上昇した場合
	50 mmHg 以下かつ ベースライン値より 10 mmHg 以上低下した場合
脈拍数	100 回/分以上かつ ベースライン値より 15 回/分以上増加した場合
	60 回/分以下かつ ベースライン値より 15 回/分以上減少した場合
体重	ベースライン値より 7%以上増加した場合
	ベースライン値より 7%以上減少した場合

4.1.1. 短期投与試験

短期投与試験で認められたバイタルサインの PCI 該当例について，Table 119（国内試験）および Table 122，Table 125（外国試験）に示した。

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（Table 121）。

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（Table 124）。

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（Table 127）。

Table 119. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）	プラセボ	18.75 mg	75 mg	150 mg	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	ミルナシプラン
収縮期血圧 (mmHg)								
上昇	6/183 (3.3)	40/349 (11.5)	17/290 (5.9)	11/111 (9.9)	53/336 (15.8)	11/178 (6.2)	92/915 (10.1)	18/121 (14.9)
低下	0/183	23/349 (6.6)	7/290 (2.4)	9/111 (8.1)	19/336 (5.7)	2/178 (1.1)	37/915 (4.0)	5/121 (4.1)
拡張期血圧 (mmHg)								
上昇	13/183 (7.1)	53/349 (15.2)	43/290 (14.8)	25/111 (22.5)	60/336 (17.9)	22/178 (12.4)	150/915 (16.4)	37/121 (30.6)
低下	5/183 (2.7)	20/349 (5.7)	5/290 (1.7)	3/111 (2.7)	16/336 (4.8)	0/178	24/915 (2.6)	4/121 (3.3)
脈拍数 (回/分)								
増加	9/183 (4.9)	23/349 (6.6)	37/290 (12.8)	13/111 (11.7)	58/335 (17.3)	24/178 (13.5)	132/914 (14.4)	54/121 (44.6)
減少	7/183 (3.8)	23/349 (6.6)	4/290 (1.4)	1/111 (0.9)	8/335 (2.4)	5/178 (2.8)	18/914 (2.0)	1/121 (0.8)
体重 (kg)								
増加	6/181 (3.3)	17/349 (4.9)	8/290 (2.8)	6/110 (5.5)	19/334 (5.7)	5/178 (2.8)	38/912 (4.2)	2/121 (1.7)
減少	0/181	19/349 (5.4)	11/290 (3.8)	11/110 (10.0)	27/334 (8.1)	8/178 (4.5)	57/912 (6.3)	4/121 (3.3)

PGM 実行日:2014-10-22 9:51:49 （ ）：%

a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 120. 国内短期投与試験における持続性高血圧・持続性脈拍数増加該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ	18.75 mg	75 mg	150 mg	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	ミルナシプラン
収縮期血圧(mmHg) 持続的上昇	1/183 (0.5)	3/349 (0.9)	1/290 (0.3)	1/111 (0.9)	4/336 (1.2)	2/178 (1.1)	8/915 (0.9)	3/121 (2.5)
拡張期血圧(mmHg) 持続的上昇	1/183 (0.5)	5/349 (1.4)	7/290 (2.4)	2/111 (1.8)	7/336 (2.1)	3/178 (1.7)	19/915 (2.1)	6/121 (5.0)
脈拍数(回/分) 持続的増加	1/183 (0.5)	0/349	2/290 (0.7)	2/111 (1.8)	1/335 (0.3)	3/178 (1.7)	8/914 (0.9)	14/121 (11.6)

PGM 実行日:2014-10-27 5:48:18 （ ）：%

a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 121. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）: 220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
プラセボ							
EOT	183	115.3	15.9	113.1	15.4	2.2	9.1
漸減	151	114.7	15.5	113.0	15.2	1.7	9.0
EOS	183	114.5	15.4	113.1	15.4	1.4	9.1
18.75 mg							
EOT	345	118.3	16.9	119.4	17.3	–1.0	13.4
漸減	186	118.8	16.7	120.5	16.6	–1.7	14.4
75 mg							
EOT	285	118.1	15.4	117.1	18.4	1.1	12.4
漸減	200	115.6	14.6	115.3	15.6	0.3	11.5
EOS	174	114.3	15.0	113.5	15.0	0.8	10.2
150 mg							
EOT	104	120.0	17.7	119.0	17.6	1.0	13.5
漸減	62	122.9	18.0	121.8	17.4	1.2	16.3
75～150 mg							
EOT	336	121.3	17.8	122.1	18.5	–0.8	15.9
漸減	164	122.4	18.5	123.6	19.5	–1.2	16.0
75～225 mg							
EOT	178	118.0	13.9	113.3	14.3	4.7	9.7
漸減	145	118.3	14.7	113.1	14.1	5.2	9.4
EOS	178	118.2	14.6	113.3	14.3	4.9	9.3
ベンラファキシン合計 a							
EOT	903	119.5	16.4	118.4	17.9	1.1	13.6
漸減	571	119.0	16.5	117.8	17.2	1.2	13.3
EOS	352	116.3	14.9	113.4	14.6	2.9	10.0
ミルナシプラン							
EOT	121	123.0	16.9	119.0	15.6	4.0	12.5
漸減	60	122.8	19.0	118.6	14.5	4.2	15.7
拡張期血圧 (mmHg)							
プラセボ							
EOT	183	73.6	11.8	73.4	12.3	0.2	8.0
漸減	151	74.7	12.1	73.8	12.9	0.9	8.7
EOS	183	74.1	11.7	73.4	12.3	0.7	8.4
18.75 mg							
EOT	345	74.3	12.4	75.2	12.4	–0.9	10.1
漸減	186	74.7	12.5	75.9	11.6	–1.2	10.1
75 mg							
EOT	285	76.3	11.9	74.4	12.1	2.0	9.3
漸減	200	74.7	11.4	73.9	11.5	0.7	8.9
EOS	174	75.2	11.9	73.3	11.7	1.9	7.4
150 mg							
EOT	104	77.5	12.9	75.3	13.8	2.2	11.1
漸減	62	76.7	14.5	77.2	14.1	–0.5	13.2
75～150 mg							
EOT	336	74.9	12.4	74.4	11.6	0.4	11.5
漸減	164	74.7	11.9	74.9	12.0	–0.3	11.7
75～225 mg							
EOT	178	78.2	10.9	73.6	10.9	4.7	7.9
漸減	145	77.0	10.3	74.0	10.6	3.0	7.6
EOS	178	76.8	10.6	73.6	10.9	3.2	7.5

Table 121. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）: 220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
EOT	903	76.3	12.1	74.3	11.9	2.0	10.3
漸減	571	75.5	11.7	74.6	11.8	0.9	10.1
EOS	352	76.0	11.3	73.5	11.3	2.5	7.5
ミルナシプラン							
EOT	121	79.1	12.7	75.1	11.5	4.0	9.8
漸減	60	77.0	11.8	75.2	9.0	1.8	10.1
脈拍数 (回/分)							
プラセボ							
EOT	183	74.3	11.5	71.5	10.3	2.8	9.7
漸減	151	71.4	10.6	71.3	11.0	0.1	9.2
EOS	183	72.3	10.7	71.5	10.3	0.9	9.3
18.75 mg							
EOT	345	76.5	11.6	73.5	11.8	3.0	11.8
漸減	186	78.4	11.4	73.9	11.8	4.5	12.7
75 mg							
EOT	285	78.1	12.7	72.6	11.2	5.5	11.3
漸減	200	76.9	11.3	72.6	11.2	4.3	10.8
EOS	174	78.0	11.2	72.8	10.8	5.2	9.8
150 mg							
EOT	104	82.5	10.2	74.5	9.6	7.9	12.1
漸減	62	82.5	9.8	75.0	9.5	7.4	10.2
75～150 mg							
EOT	335	80.0	12.1	74.1	12.4	6.0	12.4
漸減	164	78.7	12.5	72.8	12.2	5.9	13.1
75～225 mg							
EOT	178	80.1	11.5	71.8	10.5	8.3	10.9
漸減	145	76.6	10.4	71.5	10.1	5.1	9.3
EOS	178	76.9	10.7	71.8	10.5	5.1	9.9
ベンラファキシン合計 a							
EOT	902	79.7	12.0	73.2	11.4	6.5	11.8
漸減	571	77.9	11.4	72.6	11.1	5.3	11.1
EOS	352	77.4	10.9	72.3	10.6	5.2	9.8
ミルナシプラン							
EOT	121	87.6	14.1	72.9	10.6	14.7	14.5
漸減	60	80.9	13.2	71.8	9.9	9.1	11.4
体重 (kg)							
プラセボ							
EOT	181	62.3	16.3	61.9	16.0	0.4	1.7
漸減	151	61.7	15.4	61.4	15.2	0.4	1.9
EOS	181	62.1	16.3	61.9	16.0	0.3	1.9
18.75 mg							
EOT	345	59.3	11.8	59.5	11.9	–0.1	2.1
漸減	186	61.2	12.8	61.3	13.0	0.0	2.3
75 mg							
EOT	285	61.6	14.1	61.9	14.1	–0.3	1.8
漸減	200	62.4	14.2	62.3	14.1	0.0	2.0
EOS	174	61.8	14.4	61.8	14.4	0.0	2.0
150 mg							
EOT	104	61.4	13.9	62.2	14.3	–0.8	2.6
漸減	62	62.0	11.9	62.4	12.2	–0.5	2.5

Table 121. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）: 220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75～150 mg							
EOT	334	57.1	12.8	57.4	12.6	–0.2	2.5
漸減	164	58.1	12.9	58.3	12.8	–0.2	2.8
75～225 mg							
EOT	178	61.8	14.1	62.3	14.4	–0.5	1.9
漸減	145	62.5	14.1	62.6	14.4	–0.2	2.0
EOS	178	62.0	14.1	62.3	14.4	–0.3	2.1
ベンラファキシン合計 a							
EOT	901	60.0	13.8	60.3	13.8	–0.4	2.2
漸減	571	61.1	13.7	61.3	13.7	–0.1	2.3
EOS	352	61.9	14.2	62.1	14.3	–0.2	2.0
ミルナシプラン							
EOT	121	59.7	11.8	60.6	12.3	–0.9	2.1
漸減	60	60.9	11.6	62.0	12.1	–1.1	2.3

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
Supportive Table 13 より引用
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411263 試験のみ）

Table 122. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）	プラセボ	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	フルオキセチン
収縮期血圧 (mm Hg)					
立位					
上昇	15/414 (3.6)	6/96 (6.3)	28/318 (8.8)	34/414 (8.2)	9/223 (4.0)
低下	17/414 (4.1)	2/96 (2.1)	14/318 (4.4)	16/414 (3.9)	10/223 (4.5)
仰臥位					
上昇	16/413 (3.9)	8/96 (8.3)	23/318 (7.2)	31/414 (7.5)	13/223 (5.8)
低下	14/413 (3.4)	1/96 (1.0)	7/318 (2.2)	8/414 (1.9)	5/223 (2.2)
拡張期血圧 (mm Hg)					
立位					
上昇	43/414 (10.4)	17/96 (17.7)	59/318 (18.6)	76/414 (18.4)	18/223 (8.1)
低下	2/414 (0.5)	2/96 (2.1)	0/318	2/414 (0.5)	2/223 (0.9)
仰臥位					
上昇	30/413 (7.3)	10/96 (10.4)	35/318 (11.0)	45/414 (10.9)	16/223 (7.2)
低下	5/413 (1.2)	2/96 (2.1)	1/318 (0.3)	3/414 (0.7)	1/223 (0.4)
脈拍数（回/分）					
仰臥位					
増加	15/413 (3.6)	5/96 (5.2)	15/318 (4.7)	20/414 (4.8)	6/223 (2.7)
減少	22/413 (5.3)	3/96 (3.1)	14/318 (4.4)	17/414 (4.1)	21/223 (9.4)
体重 (kg)					
増加	5/413 (1.2)	1/96 (1.0)	6/317 (1.9)	7/413 (1.7)	5/223 (2.2)
減少	6/413 (1.5)	2/96 (2.1)	13/317 (4.1)	15/413 (3.6)	10/223 (4.5)

PGM 実行日:2014-10-18 13:40:21 （ ）：%

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 123. 外国短期可変用量試験における持続性高血圧・持続性脈拍数増加該当例（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	フルオキセチン
収縮期血圧(mmHg) 持続的上昇	0/413	0/96	0/318	0/414	1/223 (0.4)
拡張期血圧(mmHg) 持続的上昇	0/413	2/96 (2.1)	11/318 (3.5)	13/414 (3.1)	1/223 (0.4)
脈拍数(回/分) 持続的増加	0/413	0/96	0/318	0/414	0/223

PGM 実行日:2014-10-27 5:47:27 （ ）：%

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 124. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧（立位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	413	117.1	14.0	117.9	13.9	–0.8	12.2
75～150 mg							
EOT	93	118.0	14.2	115.8	13.8	2.3	10.8
75～225 mg							
EOT	307	119.5	13.2	118.2	13.8	1.3	11.4
ベンラファキシン合計 a							
EOT	400	119.1	13.4	117.6	13.8	1.5	11.3
フルオキセチン							
EOT	222	118.7	15.1	118.5	14.3	0.2	11.3
収縮期血圧（仰臥位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	411	117.9	13.8	118.7	13.1	–0.8	10.7
75～150 mg							
EOT	93	119.7	14.4	117.6	13.4	2.1	10.7
75～225 mg							
EOT	307	120.5	12.9	119.2	13.0	1.4	11.2
ベンラファキシン合計 a							
EOT	400	120.3	13.2	118.8	13.1	1.6	11.0
フルオキセチン							
EOT	221	120.1	14.6	120.5	14.8	–0.4	11.1
拡張期血圧（立位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	413	78.1	10.0	78.1	9.1	0.0	9.1
75～150 mg							
EOT	93	79.2	10.6	77.2	9.4	2.0	9.1
75～225 mg							
EOT	307	80.4	9.7	78.2	8.9	2.2	9.3
ベンラファキシン合計 a							
EOT	400	80.1	9.9	77.9	9.0	2.2	9.2
フルオキセチン							
EOT	222	78.5	9.3	79.1	9.7	–0.5	8.6
拡張期血圧（仰臥位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	411	74.8	9.9	74.9	8.8	–0.1	8.4
75～150 mg							
EOT	93	75.4	9.1	73.3	10.3	2.1	8.4
75～225 mg							
EOT	307	77.9	9.2	75.7	8.4	2.2	8.7
ベンラファキシン合計 a							
EOT	400	77.3	9.2	75.1	8.9	2.2	8.6
フルオキセチン							
EOT	221	75.0	9.5	76.0	9.1	–1.1	8.1
脈拍数（仰臥位）（回/分）							
プラセボ							
EOT	411	72.9	10.2	72.5	10.3	0.4	9.8
75～150 mg							
EOT	93	75.0	9.6	71.8	10.4	3.2	11.9
75～225 mg							
EOT	307	74.8	10.0	71.6	9.8	3.2	9.8

Table 124. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
EOT	400	74.8	9.9	71.6	9.9	3.2	10.3
フルオキセチン							
EOT	221	70.4	10.1	71.5	10.0	–1.1	10.2
体重 (kg)							
プラセボ							
EOT	412	80.2	19.3	79.9	19.2	0.3	1.9
75～150 mg							
EOT	93	78.9	19.3	79.2	19.3	–0.3	2.3
75～225 mg							
EOT	306	76.8	18.6	77.9	18.9	–1.0	2.5
ベンラファキシン合計 a							
EOT	399	77.3	18.7	78.2	19.0	–0.9	2.5
フルオキセチン							
EOT	222	76.3	18.1	77.4	18.7	–1.2	3.2

PGM 実行日:2014-10-20 16:44:49
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
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 125. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）	プラセボ	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計	パロキセチン
収縮期血圧 (mm Hg)					
立位					
上昇	6/83 (7.2)	6/83 (7.2)	5/81 (6.2)	11/164 (6.7)	6/80 (7.5)
低下	2/83 (2.4)	3/83 (3.6)	1/81 (1.2)	4/164 (2.4)	3/80 (3.8)
仰臥位					
上昇	8/82 (9.8)	10/81 (12.3)	3/81 (3.7)	13/162 (8.0)	9/80 (11.3)
低下	3/82 (3.7)	3/81 (3.7)	1/81 (1.2)	4/162 (2.5)	1/80 (1.3)
拡張期血圧 (mm Hg)					
立位					
上昇	7/83 (8.4)	13/83 (15.7)	14/81 (17.3)	27/164 (16.5)	13/80 (16.3)
低下	0/83	0/83	0/81	0/164	0/80
仰臥位					
上昇	4/82 (4.9)	8/81 (9.9)	6/81 (7.4)	14/162 (8.6)	8/80 (10.0)
低下	1/82 (1.2)	1/81 (1.2)	1/81 (1.2)	2/162 (1.2)	0/80
脈拍数（回/分）					
仰臥位					
増加	7/82 (8.5)	0/81	3/81 (3.7)	3/162 (1.9)	2/80 (2.5)
減少	4/82 (4.9)	3/81 (3.7)	2/81 (2.5)	5/162 (3.1)	7/80 (8.8)
体重 (kg)					
増加	5/83 (6.0)	3/83 (3.6)	2/81 (2.5)	5/164 (3.0)	2/80 (2.5)
減少	1/83 (1.2)	3/83 (3.6)	4/81 (4.9)	7/164 (4.3)	1/80 (1.3)

PGM 実行日:2014-10-18 14:08:40 （ ）：%

Table 126. 外国短期固定用量試験における持続性高血圧・持続性脈拍数増加該当例（安全性解析対象）：367EU

	プラセボ	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計	パロキセチン
収縮期血圧(mmHg) 持続的上昇	0/82	4/81 (4.9)	0/81	4/162 (2.5)	0/80
拡張期血圧(mmHg) 持続的上昇	0/82	4/81 (4.9)	0/81	4/162 (2.5)	2/80 (2.5)
脈拍数(回/分) 持続的増加	0/82	0/81	0/81	0/162	0/80

PGM 実行日:2014-10-27 5:47:43 （ ）：%

Table 127. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧（立位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	82	123.2	12.9	124.6	13.3	–1.5	12.6
75 mg							
EOT	83	126.2	16.5	128.0	18.5	–1.7	12.7
150 mg							
EOT	78	123.9	13.7	126.6	14.6	–2.8	10.9
ベンラファキシン合計							
EOT	161	125.1	15.2	127.3	16.7	–2.2	11.8
パロキセチン							
EOT	80	125.7	16.2	128.0	16.2	–2.3	11.0
収縮期血圧（仰臥位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	81	123.6	11.7	126.6	12.5	–2.9	11.7
75 mg							
EOT	81	125.6	17.2	127.3	17.4	–1.7	11.9
150 mg							
EOT	78	124.2	13.6	127.2	14.8	–3.0	10.5
ベンラファキシン合計							
EOT	159	124.9	15.5	127.2	16.1	–2.3	11.2
パロキセチン							
EOT	80	125.3	17.0	128.4	15.8	–3.1	11.0
拡張期血圧（立位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	82	78.1	9.9	78.6	9.6	–0.5	9.1
75 mg							
EOT	83	78.2	10.1	78.1	10.9	0.1	8.8
150 mg							
EOT	78	78.8	9.7	79.3	10.8	–0.5	9.3
ベンラファキシン合計							
EOT	161	78.5	9.9	78.7	10.8	–0.2	9.0
パロキセチン							
EOT	80	77.7	9.9	79.5	9.7	–1.9	7.2
拡張期血圧（仰臥位）(mm Hg)							
プラセボ							
EOT	81	76.2	8.2	77.6	10.0	–1.4	7.7
75 mg							
EOT	81	76.7	9.8	76.5	9.4	0.2	7.9
150 mg							
EOT	78	77.1	8.9	78.3	10.8	–1.1	9.4
ベンラファキシン合計							
EOT	159	76.9	9.3	77.4	10.1	–0.5	8.7
パロキセチン							
EOT	80	76.1	9.8	77.9	9.8	–1.8	6.9
脈拍数（仰臥位）（回/分）							
プラセボ							
EOT	81	76.3	10.5	76.2	12.3	0.1	11.3
75 mg							
EOT	81	76.1	10.4	77.5	12.5	–1.4	10.0
150 mg							
EOT	78	77.3	9.9	78.4	9.6	–1.1	9.0
ベンラファキシン合計							
EOT	159	76.7	10.1	77.9	11.2	–1.2	9.5

Table 127. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位） 投与群 検査時期	[N]	測定値 平均値	測定値 標準偏差	ベースライン 平均値	ベースライン 標準偏差	ベースラインからの差 平均値	ベースラインからの差 標準偏差
パロキセチン							
EOT	80	75.7	9.7	76.0	9.2	–0.3	8.8
体重 (kg)							
プラセボ							
EOT	82	66.6	12.2	66.3	12.2	0.3	1.9
75 mg							
EOT	83	68.4	12.6	68.3	13.1	0.1	2.4
150 mg							
EOT	78	71.7	14.9	72.0	15.2	–0.3	2.5
ベンラファキシン合計							
EOT	161	70.0	13.8	70.1	14.2	–0.1	2.4
パロキセチン							
EOT	80	71.1	15.6	71.1	15.4	0.1	1.9

PGM 実行日:2014-10-20 16:45:07
[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

4.1.2. 長期投与試験

長期投与試験で認められたバイタルサインの PCI 該当例について，Table 128（国内試験）および Table 131（外国試験）に示した。

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（Table 130）。

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（Table 133）。

Table 128. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）: 818JA, B2411264

検査項目（単位）	75～150 mg	75～225 mg	ベンラファキシン合計
収縮期血圧 (mmHg)			
上昇	61/247 (24.7)	9/50 (18.0)	70/297 (23.6)
低下	31/247 (12.6)	1/50 (2.0)	32/297 (10.8)
拡張期血圧 (mmHg)			
上昇	86/247 (34.8)	19/50 (38.0)	105/297 (35.4)
低下	26/247 (10.5)	1/50 (2.0)	27/297 (9.1)
脈拍数 (回/分)			
増加	49/247 (19.8)	6/50 (12.0)	55/297 (18.5)
減少	22/247 (8.9)	1/50 (2.0)	23/297 (7.7)
体重 (kg)			
増加	68/247 (27.5)	15/50 (30.0)	83/297 (27.9)
減少	22/247 (8.9)	5/50 (10.0)	27/297 (9.1)

PGM 実行日:2014-10-22 9:52:46 （ ） : %

Table 129. 国内長期投与試験における持続性高血圧該当例（安全性解析対象）: 818JA, B2411264

	75～150 mg	75～225 mg	ベンラファキシン合計
収縮期血圧(mmHg) 持続的上昇	12/247 (4.9)	3/50 (6.0)	15/297 (5.1)
拡張期血圧(mmHg) 持続的上昇	19/247 (7.7)	4/50 (8.0)	23/297 (7.7)
脈拍数(回/分) 持続的増加	6/247 (2.4)	1/50 (2.0)	7/297 (2.4)

PGM 実行日:2014-10-27 5:48:01 （ ） : %

Table 130. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）: 818JA, B2411264

検査項目（単位） 投与群 検査時期	[N]	測定値 平均値	測定値 標準偏差	ベースライン 平均値	ベースライン 標準偏差	ベースラインからの差 平均値	ベースラインからの差 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
75～150 mg							
EOT	247	119.2	16.5	117.6	16.4	1.6	13.7
漸減	196	119.2	16.5	116.9	16.4	2.4	11.7
75～225 mg							
EOT	50	124.3	17.2	120.0	17.2	4.3	12.1
漸減	44	123.7	17.9	120.5	17.0	3.2	11.6
EOS	50	123.8	18.1	120.0	17.2	3.8	11.2
ベンラファキシン合計							
EOT	297	120.0	16.7	118.0	16.5	2.0	13.4
漸減	240	120.0	16.9	117.5	16.5	2.5	11.7
EOS	50	123.8	18.1	120.0	17.2	3.8	11.2
拡張期血圧 (mmHg)							
75～150 mg							
EOT	247	76.9	12.6	74.2	12.6	2.7	10.9
漸減	196	76.0	13.0	74.3	13.0	1.8	10.0
75～225 mg							
EOT	50	80.0	12.6	77.4	12.2	2.7	10.7
漸減	44	79.9	14.4	78.3	12.2	1.6	11.0
EOS	50	79.5	14.1	77.4	12.2	2.1	10.5
ベンラファキシン合計							
EOT	297	77.4	12.6	74.7	12.5	2.7	10.8
漸減	240	76.7	13.3	75.0	12.9	1.7	10.2
EOS	50	79.5	14.1	77.4	12.2	2.1	10.5
脈拍数 (回/分)							
75～150 mg							
EOT	247	79.2	12.0	78.3	11.6	0.9	11.7
漸減	196	77.0	11.2	78.0	11.2	–1.0	11.7
75～225 mg							
EOT	50	80.6	10.8	77.1	10.5	3.5	10.4
漸減	44	75.9	9.6	77.5	10.9	–1.6	9.3
EOS	50	77.1	10.6	77.1	10.5	–0.1	10.3
ベンラファキシン合計							
EOT	297	79.4	11.8	78.1	11.4	1.3	11.5
漸減	240	76.8	10.9	77.9	11.1	–1.1	11.3
EOS	50	77.1	10.6	77.1	10.5	–0.1	10.3
体重 (kg)							
75～150 mg							
EOT	247	62.6	13.3	61.3	12.9	1.2	3.1
漸減	196	63.1	13.5	61.5	13.2	1.5	3.2
75～225 mg							
EOT	50	64.4	16.8	62.4	16.0	1.9	4.1
漸減	44	65.8	17.2	63.4	16.6	2.4	4.3
EOS	50	64.6	16.7	62.4	16.0	2.1	4.2
ベンラファキシン合計							
EOT	297	62.9	13.9	61.5	13.4	1.4	3.3
漸減	240	63.6	14.3	61.9	13.9	1.7	3.4
EOS	50	64.6	16.7	62.4	16.0	2.1	4.2

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
Supportive Table 14 より引用
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411264 試験のみ）

Table 131. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの PCI 該当例（安全性解析対象）: 365EU, 369US, 370US

検査項目 （単位）	370US 75～225 mg	365EU 75～150 mg	369US 75～375 mg	ベンラファキシン 合計
収縮期血圧 (mm Hg)				
立位				
上昇	21/161 (13.0)	46/249 (18.5)	14/116 (12.1)	81/526 (15.4)
低下	4/161 (2.5)	16/249 (6.4)	6/116 (5.2)	26/526 (4.9)
仰臥位				
上昇	22/161 (13.7)	50/247 (20.2)	17/116 (14.7)	89/524 (17.0)
低下	4/161 (2.5)	10/247 (4.0)	6/116 (5.2)	20/524 (3.8)
拡張期血圧(mm Hg)				
立位				
上昇	48/161 (29.8)	63/249 (25.3)	29/116 (25.0)	140/526 (26.6)
低下	0/161	5/249 (2.0)	2/116 (1.7)	7/526 (1.3)
仰臥位				
上昇	31/161 (19.3)	54/247 (21.9)	21/116 (18.1)	106/524 (20.2)
低下	3/161 (1.9)	4/247 (1.6)	3/116 (2.6)	10/524 (1.9)
脈拍数 (回/分)				
仰臥位				
増加	14/161 (8.7)	19/247 (7.7)	23/116 (19.8)	56/524 (10.7)
減少	11/161 (6.8)	15/247 (6.1)	7/116 (6.0)	33/524 (6.3)
体重 (kg)				
増加	20/161 (12.4)	44/248 (17.7)	22/115 (19.1)	86/524 (16.4)
減少	17/161 (10.6)	15/248 (6.0)	16/115 (13.9)	48/524 (9.2)

PGM実行日:2014-10-18 15:15:05 （ ） : %

Table 132. 外国長期投与試験における持続性高血圧該当例（安全性解析対象）: 365EU, 369US, 370US

	370US 75～225 mg	365EU 75～150 mg	369US 75～375 mg	ベンラファキシン 合計
収縮期血圧(mmHg) 持続的上昇	3/161 (1.9)	7/247 (2.8)	2/116 (1.7)	12/524 (2.3)
拡張期血圧(mmHg) 持続的上昇	3/161 (1.9)	12/247 (4.9)	5/116 (4.3)	20/524 (3.8)
脈拍数(回/分) 持続的増加	0/161	1/247 (0.4)	0/116	1/524 (0.2)

PGM実行日:2014-10-27 5:48:35 （ ） : %

Table 133. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）: 365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧（立位） (mm Hg)							
75～225 mg							
EOT	161	122.0	14.6	115.3	13.9	6.7	12.6
75～150 mg							
EOT	240	127.1	16.4	125.4	16.0	1.7	13.8
75～375 mg							
EOT	111	121.4	15.8	116.9	13.4	4.4	12.6
ベンラファキシン合計							
EOT	512	124.3	15.9	120.4	15.5	3.8	13.4
収縮期血圧（仰臥位） (mm Hg)							
75～225 mg							
EOT	161	122.3	14.0	116.3	12.8	6.0	11.7
75～150 mg							
EOT	238	127.6	16.0	126.2	16.0	1.5	13.8
75～375 mg							
EOT	111	123.0	15.4	117.9	12.6	5.1	12.7
ベンラファキシン合計							
EOT	510	124.9	15.4	121.3	15.1	3.7	13.1
拡張期血圧（立位） (mm Hg)							
75～225 mg							
EOT	161	81.7	9.9	76.7	9.7	5.0	8.8
75～150 mg							
EOT	240	79.3	11.2	77.8	10.3	1.5	9.4
75～375 mg							
EOT	111	80.1	11.0	76.8	9.6	3.3	9.7
ベンラファキシン合計							
EOT	512	80.2	10.8	77.2	9.9	3.0	9.4
拡張期血圧（仰臥位） (mm Hg)							
75～225 mg							
EOT	161	79.1	9.3	73.8	9.1	5.3	8.8
75～150 mg							
EOT	238	78.2	9.6	76.8	9.3	1.4	9.6
75～375 mg							
EOT	111	78.4	10.6	74.9	9.0	3.4	9.4
ベンラファキシン合計							
EOT	510	78.5	9.7	75.4	9.3	3.1	9.5
脈拍数（仰臥位）（回/分）							
75～225 mg							
EOT	161	77.4	9.1	73.1	9.4	4.3	11.1
75～150 mg							
EOT	238	78.0	11.4	75.9	10.3	2.1	11.7
75～375 mg							
EOT	111	76.1	10.9	73.9	10.6	2.2	12.5
ベンラファキシン合計							
EOT	510	77.4	10.6	74.6	10.2	2.8	11.7

Table 133. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの要約統計量（安全性解析対象）: 365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
体重 (kg)							
75～225 mg							
EOT	161	80.9	23.7	80.4	23.4	0.5	4.0
75～150 mg							
EOT	240	68.8	12.8	68.0	12.8	0.8	3.9
75～375 mg							
EOT	111	83.5	22.7	82.5	22.9	0.9	5.1
ベンラファキシン合計							
EOT	512	75.8	20.2	75.0	20.1	0.7	4.2

PGM実行日:2014-10-20 16:45:41
[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

4.2. 心電図

本項では，ベースラインおよび漸減期間を含む投与期間中の心電図記録について PCI（Table 134）に該当した被験者数を評価した。さらに，ベースラインおよび最終評価時，ならびに最終評価時のベースラインからの差の要約統計量を評価した。

なお，すべての検査時の心電図間隔の要約統計量およびベースラインからの差の要約統計量は 7 項付録に示した。

Table 134. 12 誘導心電図の PCI

項目	基準
PR間隔	200 msecを超えるかつ ベースライン値より10%以上延長した場合
QRS間隔	120 msec以上であった場合
QT/QTc間隔	以下のカテゴリに該当する被験者 450 msec超，480 msec以下 480 msec超，500 msec以下 500 msec超 ベースラインより30 msec以上増加 ベースラインより60 msec以上増加
リズム	正常から異常に変化した場合

4.2.1. 短期投与試験

短期投与試験で認められた ECG の PCI 該当例について，Table 135（国内試験）および Table 137，Table 139（外国試験）に示した。

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 の被験者はそれぞれ 0%，2.9%，0%，0%，4.1%，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%，15.1%，2.3%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ランに比べて変化量は小さかった（Table 136）。

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（Table 138）。

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 mg 群，150 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（Table 140）。

Table 135. 国内短期投与試験における ECG の PCI 該当例（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

項目	プラセボ	18.75 mg	75 mg	150 mg	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	ミルナシプラン
PQ(PR) 間隔								
延長	0/181	7/345 (2.0)	3/285 (1.1)	0/103	3/324 (0.9)	1/177 (0.6)	7/889 (0.8)	1/120 (0.8)
QRS 間隔								
延長	2/181 (1.1)	10/346 (2.9)	8/286 (2.8)	3/104 (2.9)	7/325 (2.2)	5/177 (2.8)	23/892 (2.6)	2/120 (1.7)
QT 間隔 (msec)								
450< ≤480	18/181 (9.9)	9/234 (3.8)	6/172 (3.5)	−	8/324 (2.5)	3/177 (1.7)	17/673 (2.5)	0/120
480< ≤500	5/181 (2.8)	0/234	0/172	−	1/324 (0.3)	0/177	1/673 (0.1)	0/120
500<	0/181	0/234	0/172	−	0/324	0/177	0/673	0/120
ベースラインより 30 以上増加	13/181 (7.2)	23/234 (9.8)	13/172 (7.6)	−	23/324 (7.1)	8/177 (4.5)	44/673 (6.5)	5/120 (4.2)
ベースラインより 60 以上増加	4/181 (2.2)	1/234 (0.4)	0/172	−	6/324 (1.9)	0/177	6/673 (0.9)	0/120
QTcB 間隔 (msec)								
450< ≤480	22/181 (12.2)	98/345 (28.4)	36/286 (12.6)	2/104 (1.9)	140/319 (43.9)	20/177 (11.3)	198/886 (22.3)	51/120 (42.5)
480< ≤500	1/181 (0.6)	25/345 (7.2)	3/286 (1.0)	0/104	40/319 (12.5)	0/177	43/886 (4.9)	14/120 (11.7)
500<	0/181	10/345 (2.9)	0/286	0/104	13/319 (4.1)	0/177	13/886 (1.5)	8/120 (6.7)
ベースラインより 30 以上増加	13/181 (7.2)	87/341 (25.5)	39/286 (13.6)	12/103 (11.7)	84/311 (27.0)	28/177 (15.8)	163/877 (18.6)	38/117 (32.5)
ベースラインより 60 以上増加	0/181	18/341 (5.3)	3/286 (1.0)	0/103	22/311 (7.1)	0/177	25/877 (2.9)	8/117 (6.8)
QTcF 間隔 (msec)								
450< ≤480	12/181 (6.6)	40/233 (17.2)	7/172 (4.1)	−	48/319 (15.0)	3/177 (1.7)	58/668 (8.7)	15/120 (12.5)
480< ≤500	1/181 (0.6)	4/233 (1.7)	2/172 (1.2)	−	4/319 (1.3)	0/177	6/668 (0.9)	1/120 (0.8)
500<	0/181	1/233 (0.4)	0/172	−	2/319 (0.6)	0/177	2/668 (0.3)	0/120
ベースラインより 30 以上増加	11/181 (6.1)	38/230 (16.5)	4/172 (2.3)	−	47/311 (15.1)	4/177 (2.3)	55/660 (8.3)	12/117 (10.3)
ベースラインより 60 以上増加	0/181	6/230 (2.6)	0/172	−	3/311 (1.0)	0/177	3/660 (0.5)	1/117 (0.9)

PGM 実行日:2014-10-17 19:28:10 （ ）：%

a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 136. 国内短期投与試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ(PR) 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	180	162.4	21.8	162.1	21.2	0.3	12.5
漸減	151	162.1	20.3	160.9	21.1	1.3	10.7
EOS	181	163.0	21.0	162.1	21.2	0.9	11.3
18.75 mg							
EOT	339	151.1	20.8	151.7	21.2	–0.6	12.7
漸減	168	152.0	26.5	151.6	18.2	0.5	21.7
75 mg							
EOT	274	153.5	18.9	154.3	20.0	–0.7	12.5
漸減	186	154.9	18.9	155.5	19.3	–0.6	11.5
EOS	172	158.4	17.7	158.3	19.0	0.2	12.9
150 mg							
EOT	89	148.2	19.4	149.2	19.6	–1.0	12.2
漸減	43	149.8	20.6	149.4	19.7	0.4	13.4
75～150 mg							
EOT	324	152.2	21.2	155.2	22.0	–2.9	11.6
漸減	164	151.5	20.8	154.6	21.3	–3.2	11.2
75～225 mg							
EOT	177	157.8	19.9	162.5	20.9	–4.7	12.6
漸減	145	159.4	19.3	162.2	20.6	–2.8	11.6
EOS	177	159.2	19.5	162.5	20.9	–3.3	11.7
ベンラファキシン合計a							
EOT	864	153.4	20.2	155.8	21.3	–2.4	12.2
漸減	538	154.7	20.0	156.6	20.6	–1.9	11.6
EOS	349	158.8	18.6	160.4	20.1	–1.6	12.4
ミルナシプラン							
EOT	120	143.9	18.0	148.1	20.9	–4.2	14.6
漸減	60	142.8	19.6	146.3	19.5	–3.5	12.9
QRS 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	180	93.4	9.4	91.8	8.6	1.6	6.5
漸減	151	92.7	9.5	91.5	8.4	1.2	6.4
EOS	181	93.0	10.0	91.8	8.6	1.2	6.3
18.75 mg							
EOT	339	90.2	12.4	90.9	12.4	–0.7	6.2
漸減	168	91.2	12.0	91.2	12.7	0.0	6.7
75 mg							
EOT	275	92.2	12.4	91.7	12.2	0.4	6.1
漸減	187	92.0	12.2	91.6	11.8	0.4	6.7
EOS	172	93.7	11.1	93.1	11.3	0.6	6.7
150 mg							
EOT	89	91.2	14.9	91.7	14.3	–0.5	5.3
漸減	44	92.9	14.1	92.8	13.5	0.1	4.7
75～150 mg							
EOT	325	89.9	12.6	90.4	12.5	–0.4	6.8
漸減	164	90.5	12.4	91.1	12.6	–0.6	6.7
75～225 mg							
EOT	177	92.1	9.4	91.8	10.0	0.3	7.0
漸減	145	92.5	9.5	91.2	9.0	1.3	6.8
EOS	177	92.6	9.8	91.8	10.0	0.8	6.9

Table 136. 国内短期投与試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計a							
EOT	866	91.2	12.2	91.2	12.1	0.0	6.5
漸減	540	91.7	11.8	91.4	11.5	0.3	6.6
EOS	349	93.1	10.5	92.4	10.6	0.7	6.8
ミルナシプラン							
EOT	120	91.0	12.3	91.9	13.4	–0.9	7.9
漸減	60	90.9	11.4	92.4	13.3	–1.6	8.3
QT 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	180	399.7	32.6	406.3	31.8	–6.6	24.3
漸減	151	405.7	30.6	407.3	32.9	–1.7	20.8
EOS	181	403.7	30.7	406.2	31.7	–2.5	20.6
18.75 mg							
EOT	234	385.2	27.1	392.5	30.0	–7.3	20.8
漸減	120	383.2	28.1	394.9	30.2	–11.7	22.6
75 mg							
EOT	172	389.9	29.6	399.3	27.8	–9.4	21.6
漸減	131	391.2	30.1	398.5	28.1	–7.3	21.7
EOS	172	392.7	29.9	399.3	27.8	–6.7	21.3
75～150 mg							
EOT	324	380.1	28.3	394.5	31.5	–14.4	26.9
漸減	164	384.7	29.4	398.7	32.7	–14.0	27.0
75～225 mg							
EOT	177	381.9	26.8	400.6	30.5	–18.6	22.2
漸減	145	391.8	27.6	400.3	30.4	–8.5	22.3
EOS	177	391.4	27.1	400.6	30.5	–9.2	21.6
ベンラファキシン合計a							
EOT	673	383.1	28.5	397.3	30.4	–14.2	24.7
漸減	440	389.0	29.1	399.2	30.6	–10.2	24.1
EOS	349	392.0	28.5	400.0	29.1	–8.0	21.5
ミルナシプラン							
12週	90	359.7	27.5	395.3	28.8	–35.6	30.8
EOT	120	363.1	29.7	393.6	29.0	–30.5	30.8
漸減	60	374.3	27.0	394.3	28.8	–19.9	22.2
QTc 間隔 (msec)							
18.75 mg							
EOT	339	407.4	22.1	405.6	23.7	1.8	17.6
漸減	168	410.8	23.0	406.5	24.8	4.3	17.4
75 mg							
EOT	103	394.7	27.0	395.7	26.9	–1.1	19.0
漸減	56	395.6	31.4	392.8	28.3	2.8	23.1
150 mg							
EOT	89	398.8	25.5	398.2	26.0	0.6	20.1
漸減	44	396.0	29.0	396.0	26.5	0.1	19.8
75～150 mg							
EOT	324	413.8	21.8	412.3	22.2	1.5	19.3
漸減	164	416.9	21.1	413.2	23.2	3.7	19.7
ベンラファキシン合計a							
EOT	516	407.4	25.0	406.6	25.0	0.8	19.4
漸減	264	408.9	26.9	406.0	26.5	2.9	20.5

Table 136. 国内短期投与試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ミルナシプラン							
EOT	120	419.3	21.2	410.8	20.5	8.5	20.9
漸減	60	413.9	21.6	412.1	23.3	1.8	19.7
QTcB 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	180	420.6	21.7	419.2	20.3	1.4	17.1
漸減	151	420.4	22.7	419.6	20.2	0.8	16.7
EOS	181	420.0	22.0	419.1	20.3	0.9	16.1
18.75 mg							
EOT	335	420.7	30.0	418.6	33.3	2.1	27.3
漸減	165	425.1	31.0	421.3	34.6	3.8	26.3
75 mg							
EOT	275	412.3	28.5	409.8	26.6	2.4	19.3
漸減	187	416.0	28.4	409.7	26.5	6.4	19.2
EOS	172	424.9	23.4	418.3	22.7	6.6	17.7
150 mg							
EOT	89	398.8	25.5	398.2	26.0	0.6	20.1
漸減	44	396.0	29.0	396.0	26.5	0.1	19.8
75～150 mg							
EOT	311	435.7	30.6	433.4	29.3	2.3	31.8
漸減	161	437.5	29.4	435.2	29.1	2.3	28.9
75～225 mg							
EOT	177	417.9	22.1	413.0	22.2	4.8	18.6
漸減	145	421.8	20.6	412.5	21.7	9.4	17.6
EOS	177	420.6	21.9	413.0	22.2	7.6	18.5
ベンラファキシン合計a							
EOT	852	420.6	30.4	417.9	29.5	2.7	24.5
漸減	537	422.4	29.3	417.0	29.0	5.4	22.4
EOS	349	422.7	22.7	415.6	22.6	7.1	18.1
ミルナシプラン							
EOT	117	435.3	31.4	431.3	28.7	4.0	31.9
漸減	58	431.9	27.7	428.9	26.6	3.0	23.7
QTcF 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	180	413.2	20.8	414.6	19.9	–1.4	15.2
漸減	151	415.2	21.0	415.2	19.7	0.0	14.3
EOS	181	414.3	20.8	414.5	19.8	–0.2	13.7
18.75 mg							
EOT	230	414.5	23.5	415.6	27.2	–1.0	22.9
漸減	117	417.7	23.3	418.9	27.0	–1.3	21.8
75 mg							
EOT	172	411.2	21.7	411.6	20.1	–0.3	14.8
漸減	131	413.0	20.5	410.4	19.9	2.6	13.2
EOS	172	413.6	21.5	411.6	20.1	2.0	13.3
75～150 mg							
EOT	311	416.0	25.9	419.8	25.8	–3.8	25.5
漸減	161	418.6	24.9	422.4	26.1	–3.8	22.8
75～225 mg							
EOT	177	405.4	19.7	408.5	21.0	–3.2	14.6
漸減	145	411.4	19.2	408.1	20.5	3.3	14.2
EOS	177	410.4	19.7	408.5	21.0	1.9	14.6

Table 136. 国内短期投与試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計a							
EOT	660	411.9	23.7	414.6	23.7	–2.7	20.6
漸減	437	414.5	22.0	414.0	23.4	0.5	17.9
EOS	349	412.0	20.7	410.0	20.6	1.9	13.9
ミルナシプラン							
EOT	117	409.5	26.6	418.2	24.4	–8.7	26.2
漸減	58	411.6	22.8	416.7	23.8	–5.1	18.7

[N] ― ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
Supportive Table 15 より引用
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411263試験のみ）

Table 137. 外国短期可変用量試験における ECG の PCI 該当例（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

項目	プラセボ	75-150 mg	75-225 mg	ベンラファキシン合計 [a]	フルオキセチン
リズム					
全般	9/373 (2.4)	1/88 (1.1)	8/300 (2.7)	9/388 (2.3)	8/210 (3.8)
PQ(PR) 間隔					
延長	1/370 (0.3)	0/88	1/296 (0.3)	1/384 (0.3)	1/208 (0.5)
QRS 間隔					
延長	4/373 (1.1)	1/88 (1.1)	2/300 (0.7)	3/388 (0.8)	2/209 (1.0)
QT 間隔(msec)					
450< ≤480	6/185 (3.2)	1/88 (1.1)	2/117 (1.7)	3/205 (1.5)	0/111
480< ≤500	0/185	0/88	0/117	0/205	1/111 (0.9)
500<	0/185	0/88	0/117	0/205	0/111
ベースラインより30以上増加	14/183 (7.7)	8/88 (9.1)	10/115 (8.7)	18/203 (8.9)	20/110 (18.2)
ベースラインより60以上増加	1/183 (0.5)	1/88 (1.1)	2/115 (1.7)	3/203 (1.5)	1/110 (0.9)
QTcB 間隔(msec)					
450< ≤480	8/370 (2.2)	8/88 (9.1)	11/297 (3.7)	19/385 (4.9)	6/206 (2.9)
480< ≤500	1/370 (0.3)	1/88 (1.1)	5/297 (1.7)	6/385 (1.6)	0/206
500<	0/370	0/88	0/297	0/385	0/206
ベースラインより30以上増加	25/368 (6.8)	13/88 (14.8)	27/295 (9.2)	40/383 (10.4)	20/205 (9.8)
ベースラインより60以上増加	4/368 (1.1)	1/88 (1.1)	3/295 (1.0)	4/383 (1.0)	5/205 (2.4)
QTcF 間隔(msec)					
450< ≤480	0/185	2/88 (2.3)	3/115 (2.6)	5/203 (2.5)	1/110 (0.9)
480< ≤500	0/185	0/88	0/115	0/203	0/110
500<	0/185	0/88	0/115	0/203	0/110
ベースラインより30以上増加	10/183 (5.5)	8/88 (9.1)	6/113 (5.3)	14/201 (7.0)	8/109 (7.3)
ベースラインより60以上増加	1/183 (0.5)	1/88 (1.1)	1/113 (0.9)	2/201 (1.0)	1/109 (0.9)

PGM 実行日:2014-10-17 19:28:29
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 138. 外国短期可変用量試験における ECG の要約統計量(安全性解析対象):208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目 (単位)		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ (PR) 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	342	155.5	23.4	154.5	23.5	0.9	16.0
75～150 mg							
EOT	78	154.7	22.9	156.5	26.3	–1.8	15.2
75～225 mg							
EOT	266	151.1	22.1	153.2	22.5	–2.1	15.6
ベンラファキシン合計a							
EOT	344	151.9	22.3	154.0	23.4	–2.0	15.5
フルオキセチン							
EOT	187	151.6	22.5	153.1	22.6	–1.5	16.1
QRS 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	345	84.2	12.1	84.4	11.4	–0.2	9.6
75～150 mg							
EOT	78	83.6	12.1	85.5	12.2	–1.9	8.3
75～225 mg							
EOT	269	83.4	12.1	83.7	13.7	–0.3	9.4
ベンラファキシン合計a							
EOT	347	83.4	12.1	84.1	13.4	–0.7	9.2
フルオキセチン							
EOT	188	83.1	14.8	82.4	13.9	0.7	10.1
QT 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	167	385.4	30.8	388.1	32.6	–2.7	28.3
75～150 mg							
EOT	78	383.7	27.6	392.5	26.8	–8.8	28.9
75～225 mg							
EOT	101	378.0	30.2	382.4	29.8	–4.4	27.6
ベンラファキシン合計a							
EOT	179	380.5	29.1	386.8	28.9	–6.3	28.1
フルオキセチン							
EOT	98	387.7	31.0	381.8	36.2	5.9	28.2
QTcB 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	342	405.6	26.6	407.3	26.1	–1.8	23.6
75～150 mg							
EOT	78	415.8	26.8	407.0	23.0	8.8	22.7
75～225 mg							
EOT	265	408.8	26.7	407.9	26.7	0.8	23.8
ベンラファキシン合計a							
EOT	343	410.4	26.9	407.7	25.8	2.6	23.8
フルオキセチン							
EOT	185	407.4	29.0	402.9	29.4	4.5	26.3
QTcF 間隔 (msec)							
プラセボ							
EOT	167	398.4	24.4	400.0	25.3	–1.6	21.8
75～150 mg							
EOT	78	404.6	23.6	401.9	20.4	2.7	22.2
75～225 mg							
EOT	99	396.0	27.8	398.1	24.8	–2.2	23.2

Table 138. 外国短期可変用量試験における ECG の要約統計量(安全性解析対象):208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計a							
EOT	177	399.8	26.3	399.8	23.0	0.0	22.8
フルオキセチン							
EOT	97	396.1	27.7	392.4	29.5	3.7	25.7

[N] ー ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
Supportive Table 40 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
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Table 139. 外国短期固定用量試験における ECG の PCI 該当例（安全性解析対象）：367EU

項目	プラセボ	75 mg	150 mg	ベンラファキシン合計	パロキセチン
リズム					
全般	0/73	0/73	0/66	0/139	0/66
PQ(PR) 間隔					
延長	1/73 (1.4)	0/72	0/65	0/137	0/66
QRS 間隔					
延長	2/76 (2.6)	2/73 (2.7)	2/66 (3.0)	4/139 (2.9)	2/68 (2.9)
QT 間隔(msec)					
450< ≤480	0/76	0/73	0/66	0/139	0/68
480< ≤500	0/76	1/73 (1.4)	0/66	1/139 (0.7)	0/68
500<	0/76	1/73 (1.4)	0/66	1/139 (0.7)	0/68
ベースラインより30以上増加	8/73 (11.0)	8/73 (11.0)	5/64 (7.8)	13/137 (9.5)	10/65 (15.4)
ベースラインより60以上増加	6/73 (8.2)	3/73 (4.1)	4/64 (6.3)	7/137 (5.1)	5/65 (7.7)
QTcB 間隔(msec)					
450< ≤480	0/76	7/73 (9.6)	4/66 (6.1)	11/139 (7.9)	3/68 (4.4)
480< ≤500	2/76 (2.6)	0/73	3/66 (4.5)	3/139 (2.2)	0/68
500<	0/76	1/73 (1.4)	0/66	1/139 (0.7)	1/68 (1.5)
ベースラインより30以上増加	5/73 (6.8)	10/73 (13.7)	11/64 (17.2)	21/137 (15.3)	8/65 (12.3)
ベースラインより60以上増加	4/73 (5.5)	2/73 (2.7)	4/64 (6.3)	6/137 (4.4)	3/65 (4.6)
QTcF 間隔(msec)					
450< ≤480	2/76 (2.6)	0/73	2/66 (3.0)	2/139 (1.4)	1/68 (1.5)
480< ≤500	0/76	1/73 (1.4)	0/66	1/139 (0.7)	1/68 (1.5)
500<	0/76	1/73 (1.4)	0/66	1/139 (0.7)	0/68
ベースラインより30以上増加	4/73 (5.5)	7/73 (9.6)	7/64 (10.9)	14/137 (10.2)	6/65 (9.2)
ベースラインより60以上増加	4/73 (5.5)	2/73 (2.7)	2/64 (3.1)	4/137 (2.9)	2/65 (3.1)

PGM 実行日:2014-10-17 19:28:42 （ ）：%

Table 140. 外国短期固定用量試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PR間隔(msec)							
プラセボ							
EOT	64	159.3	31.9	151.7	31.1	7.6	32.2
75 mg							
EOT	68	157.3	26.0	160.1	23.0	–2.9	17.6
150 mg							
EOT	61	155.8	22.5	153.7	27.7	2.2	19.1
ベンラファキシン合計							
EOT	129	156.6	24.3	157.1	25.4	–0.5	18.4
パロキセチン							
EOT	56	156.7	23.6	154.9	24.6	1.8	26.8
QRS間隔(msec)							
プラセボ							
EOT	63	71.5	19.6	74.2	16.4	–2.6	18.4
75 mg							
EOT	68	74.4	22.8	75.4	23.8	–1.0	16.5
150 mg							
EOT	59	73.4	21.3	73.8	17.2	–0.4	16.5
ベンラファキシン合計							
EOT	127	73.9	22.0	74.7	20.9	–0.8	16.5
パロキセチン							
EOT	56	68.6	22.8	72.3	20.0	–3.8	18.7
QT間隔(msec)							
プラセボ							
EOT	64	353.5	55.5	348.4	66.7	5.1	50.5
75 mg							
EOT	69	362.7	61.6	363.1	54.9	–0.4	60.8
150 mg							
EOT	60	357.0	51.0	356.6	57.4	0.4	40.9
ベンラファキシン合計							
EOT	129	360.1	56.8	360.1	56.0	0.0	52.3
パロキセチン							
EOT	55	365.5	63.6	361.2	58.4	4.3	41.5
QTcB間隔(msec)							
プラセボ							
EOT	64	385.2	62.5	387.0	78.0	–1.8	50.8
75 mg							
EOT	69	399.4	68.6	394.3	63.9	5.1	64.9
150 mg							
EOT	60	400.9	55.8	395.0	62.8	5.9	41.1
ベンラファキシン合計							
EOT	129	400.1	62.7	394.6	63.1	5.4	54.9
パロキセチン							
EOT	55	391.8	63.2	398.7	64.9	–6.9	46.9
QTcF間隔(msec)							
プラセボ							
EOT	64	374.1	58.5	373.3	72.1	0.8	48.9
75 mg							
EOT	69	386.5	64.5	383.3	58.7	3.2	62.2
150 mg							
EOT	60	385.5	52.5	381.5	59.0	4.0	38.1
ベンラファキシン合計							
EOT	129	386.0	59.0	382.4	58.6	3.6	52.2

Table 140. 外国短期固定用量試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
パロキセチン							
EOT	55	382.6	61.8	385.5	60.6	–2.9	42.5

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
Supportive Table 41より引用
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

4.2.2. 長期投与試験

長期投与試験で認められた心電図の PCI 該当例について，Table 141（国内試験）および Table 143（外国試験）に示した。

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（Table 142，Table 144）。

Table 141. 国内長期投与試験における ECG の PCI 該当例（安全性解析対象）:818JA, B2411264

項目	75～150 mg		75～225 mg		ベンラファキシン合計	
PQ(PR) 間隔						
延長	2/246	(0.8)	2/49	(4.1)	4/295	(1.4)
QRS 間隔						
延長	4/247	(1.6)	4/49	(8.2)	8/296	(2.7)
QT 間隔(msec)						
450< ≤480	7/247	(2.8)	5/49	(10.2)	12/296	(4.1)
480< ≤500	0/247		0/49		0/296	
500<	0/247		0/49		0/296	
ベースラインより30以上増加	66/246	(26.8)	7/49	(14.3)	73/295	(24.7)
ベースラインより60以上増加	9/246	(3.7)	0/49		9/295	(3.1)
QTcB 間隔(msec)						
450< ≤480	133/247	(53.8)	16/49	(32.7)	149/296	(50.3)
480< ≤500	38/247	(15.4)	4/49	(8.2)	42/296	(14.2)
500<	20/247	(8.1)	1/49	(2.0)	21/296	(7.1)
ベースラインより30以上増加	45/118	(38.1)	8/49	(16.3)	53/167	(31.7)
ベースラインより60以上増加	12/118	(10.2)	0/49		12/167	(7.2)
QTcF 間隔(msec)						
450< ≤480	50/247	(20.2)	8/49	(16.3)	58/296	(19.6)
480< ≤500	6/247	(2.4)	1/49	(2.0)	7/296	(2.4)
500<	3/247	(1.2)	0/49		3/296	(1.0)
ベースラインより30以上増加	32/118	(27.1)	4/49	(8.2)	36/167	(21.6)
ベースラインより60以上増加	6/118	(5.1)	0/49		6/167	(3.6)

PGM実行日:2014-10-17 19:28:57 （ ）: %

Table 142. 国内長期投与試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）: 818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ(PR) 間隔 (msec)							
75～150 mg							
EOT	243	150.6	19.3	151.6	20.0	–1.0	13.0
漸減	195	149.6	19.8	151.4	20.4	–1.8	12.5
75～225 mg							
EOT	49	162.7	18.1	167.7	17.6	–5.0	10.6
漸減	44	167.0	21.2	168.1	18.1	–1.1	12.5
EOS	49	165.8	20.8	167.7	17.6	–1.9	12.7
ベンラファキシン合計							
EOT	292	152.7	19.6	154.3	20.5	–1.6	12.7
漸減	239	152.8	21.2	154.5	21.0	–1.7	12.5
EOS	49	165.8	20.8	167.7	17.6	–1.9	12.7
QRS 間隔 (msec)							
75～150 mg							
EOT	243	90.7	11.9	90.1	11.4	0.5	7.3
漸減	195	90.7	11.7	90.2	11.4	0.4	7.3
75～225 mg							
EOT	49	95.2	12.9	96.3	11.8	–1.1	7.2
漸減	44	96.8	12.2	96.3	12.4	0.6	7.2
EOS	49	96.0	11.9	96.3	11.8	–0.3	7.4
ベンラファキシン合計							
EOT	292	91.4	12.2	91.1	11.7	0.3	7.3
漸減	239	91.8	12.0	91.3	11.8	0.5	7.3
EOS	49	96.0	11.9	96.3	11.8	–0.3	7.4
QT 間隔 (msec)							
75～150 mg							
EOT	243	379.6	27.5	380.9	28.0	–1.4	24.9
漸減	195	382.9	27.6	380.8	27.6	2.1	23.9
75～225 mg							
EOT	49	390.4	26.6	400.8	31.9	–10.4	23.1
漸減	44	397.5	22.9	399.5	32.8	–2.0	23.7
EOS	49	396.8	23.6	400.8	31.9	–4.0	24.9
ベンラファキシン合計							
EOT	292	381.4	27.6	384.3	29.6	–2.9	24.8
漸減	239	385.6	27.4	384.2	29.5	1.4	23.9
EOS	49	396.8	23.6	400.8	31.9	–4.0	24.9
QTc 間隔 (msec)							
75～150 mg							
EOT	243	413.6	19.8	413.3	21.2	0.3	17.9
漸減	195	413.2	20.1	412.4	21.0	0.8	17.8
QTcB 間隔 (msec)							
75～150 mg							
EOT	115	430.7	31.4	431.6	30.0	–0.9	32.8
漸減	97	429.5	29.0	431.3	29.6	–1.8	29.3
75～225 mg							
EOT	49	432.3	24.8	428.5	23.0	3.8	19.6
漸減	44	432.0	21.7	429.3	23.0	2.7	14.9
EOS	49	434.1	22.9	428.5	23.0	5.6	17.3
ベンラファキシン合計							
EOT	164	431.2	29.5	430.7	28.1	0.5	29.5
漸減	141	430.3	26.9	430.7	27.6	–0.4	25.7
EOS	49	434.1	22.9	428.5	23.0	5.6	17.3

Table 142. 国内長期投与試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）: 818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
QTcF 間隔 (msec)							
75～150 mg							
EOT	115	412.2	25.9	414.0	26.4	–1.8	26.1
漸減	97	413.1	24.2	413.7	26.0	–0.6	22.9
75～225 mg							
EOT	49	417.6	21.6	418.8	23.1	–1.2	16.1
漸減	44	420.1	19.0	418.8	23.4	1.2	13.9
EOS	49	421.1	19.9	418.8	23.1	2.3	14.8
ベンラファキシン合計							
EOT	164	413.8	24.7	415.4	25.5	–1.7	23.5
漸減	141	415.3	22.9	415.3	25.2	0.0	20.5
EOS	49	421.1	19.9	418.8	23.1	2.3	14.8

[N] ー ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
Supportive Table 16 より引用
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411264試験のみ）

Table 143. 外国長期投与試験における ECG の PCI 該当例（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

項目	370US 75～225 mg	365EU 75～150 mg	369US 75～375 mg	ベンラファキシン合計
リズム				
全般	6/143 (4.2)	2/166 (1.2)	13/116 (11.2)	21/425 (4.9)
PQ(PR) 間隔				
延長	0/142	5/195 (2.6)	0/116	5/453 (1.1)
QRS 間隔				
延長	0/143	8/206 (3.9)	0/116	8/465 (1.7)
QT 間隔(msec)				
450< ≤480	1/143 (0.7)	0/206	−	1/349 (0.3)
480< ≤500	0/143	0/206	−	0/349
500<	0/143	2/206 (1.0)	−	2/349 (0.6)
ベースラインより30以上増加	7/143 (4.9)	29/196 (14.8)	−	36/339 (10.6)
ベースラインより60以上増加	1/143 (0.7)	16/196 (8.2)	−	17/339 (5.0)
QTcB 間隔(msec)				
450< ≤480	5/143 (3.5)	20/205 (9.8)	12/116 (10.3)	37/464 (8.0)
480< ≤500	1/143 (0.7)	6/205 (2.9)	2/116 (1.7)	9/464 (1.9)
500<	0/143	2/205 (1.0)	1/116 (0.9)	3/464 (0.6)
ベースラインより30以上増加	13/143 (9.1)	27/195 (13.8)	32/116 (27.6)	72/454 (15.9)
ベースラインより60以上増加	1/143 (0.7)	23/195 (11.8)	10/116 (8.6)	34/454 (7.5)
QTcF 間隔(msec)				
450< ≤480	2/143 (1.4)	5/205 (2.4)	−	7/348 (2.0)
480< ≤500	0/143	0/205	−	0/348
500<	0/143	3/205 (1.5)	−	3/348 (0.9)
ベースラインより30以上増加	5/143 (3.5)	26/195 (13.3)	−	31/338 (9.2)
ベースラインより60以上増加	1/143 (0.7)	16/195 (8.2)	−	17/338 (5.0)

PGM実行日:2014-10-17 20:21:00 （）:%

Table 144. 外国長期投与試験における ECG の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PR間隔(msec)							
75～225 mg							
EOT	125	148.8	19.9	154.6	22.2	–5.8	16.8
75～150 mg							
EOT	177	157.4	27.4	155.6	25.0	1.8	26.9
75～375 mg							
EOT	109	152.1	22.0	155.7	26.7	–3.6	16.1
ベンラファキシン合計							
EOT	411	153.4	24.2	155.4	24.6	–2.0	21.8
QRS間隔(msec)							
75～225 mg							
EOT	126	83.3	10.2	82.9	11.2	0.4	9.7
75～150 mg							
EOT	178	74.6	23.3	74.8	23.2	–0.2	18.9
75～375 mg							
EOT	109	80.3	12.0	81.5	10.6	–1.2	8.1
ベンラファキシン合計							
EOT	413	78.8	17.8	79.1	17.7	–0.3	14.1
QT間隔(msec)							
75～225 mg							
EOT	126	374.3	28.6	387.1	30.1	–12.8	25.1
75～150 mg							
EOT	178	365.9	41.5	362.3	43.4	3.6	40.3
75～375 mg							
EOT	0						
ベンラファキシン合計							
EOT	304	369.4	36.9	372.6	40.3	–3.2	35.7
QTcB間隔(msec)							
75～225 mg							
EOT	126	411.5	23.2	407.9	24.3	3.6	19.9
75～150 mg							
EOT	177	404.6	43.9	395.9	46.4	8.7	43.0
75～375 mg							
EOT	109	416.7	26.9	412.8	26.9	3.9	28.3
ベンラファキシン合計							
EOT	412	409.9	34.7	404.1	36.7	5.9	33.6
QTcF間隔(msec)							
75～225 mg							
EOT	126	398.4	20.5	400.6	22.1	–2.2	18.5
75～150 mg							
EOT	177	390.9	40.1	384.1	42.9	6.8	39.5
75～375 mg							
EOT	0						
ベンラファキシン合計							
EOT	303	394.0	33.5	391.0	36.6	3.1	32.7

PGM実行日:2014-10-17 22:04:02
[N] – ベースラインおよび投与後測定値が存在する症例のみ集計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

本項では，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。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。

5.1.1. 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（Table 145）。

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（Table 146）。

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（Table 147）。

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。

Table 145. 性別__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 2%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
	男 (N=91)	女 (N=92)	男 (N=435)	女 (N=489)	男 (N=60)	女 (N=61)
発現例数（%）	56 (61.5)	67 (72.8)	371 (85.3)	448 (91.6)	59 (98.3)	61 (100.0)
心臓障害	2 (2.2)	3 (3.3)	57 (13.1)	80 (16.4)	16 (26.7)	24 (39.3)
動悸	2 (2.2)	3 (3.3)	44 (10.1)	71 (14.5)	13 (21.7)	22 (36.1)
眼障害	0	2 (2.2)	43 (9.9)	59 (12.1)	11 (18.3)	6 (9.8)
調節障害	0	0	34 (7.8)	40 (8.2)	11 (18.3)	5 (8.2)
胃腸障害	24 (26.4)	31 (33.7)	249 (57.2)	324 (66.3)	48 (80.0)	54 (88.5)
腹部不快感	2 (2.2)	2 (2.2)	13 (3.0)	26 (5.3)	4 (6.7)	5 (8.2)
上腹部痛	2 (2.2)	5 (5.4)	11 (2.5)	16 (3.3)	2 (3.3)	2 (3.3)
便秘	4 (4.4)	4 (4.3)	73 (16.8)	110 (22.5)	15 (25.0)	22 (36.1)
下痢	4 (4.4)	3 (3.3)	30 (6.9)	27 (5.5)	8 (13.3)	6 (9.8)
口内乾燥	1 (1.1)	0	81 (18.6)	113 (23.1)	17 (28.3)	18 (29.5)
悪心	10 (11.0)	14 (15.2)	134 (30.8)	191 (39.1)	30 (50.0)	36 (59.0)
嘔吐	0	7 (7.6)	26 (6.0)	49 (10.0)	9 (15.0)	19 (31.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (12.1)	14 (15.2)	68 (15.6)	89 (18.2)	4 (6.7)	11 (18.0)
倦怠感	2 (2.2)	3 (3.3)	30 (6.9)	32 (6.5)	1 (1.7)	5 (8.2)
口渇	6 (6.6)	8 (8.7)	8 (1.8)	21 (4.3)	0	0
感染症および寄生虫症	19 (20.9)	29 (31.5)	83 (19.1)	121 (24.7)	17 (28.3)	23 (37.7)
鼻咽頭炎	17 (18.7)	24 (26.1)	71 (16.3)	103 (21.1)	15 (25.0)	20 (32.8)
臨床検査	4 (4.4)	9 (9.8)	131 (30.1)	119 (24.3)	24 (40.0)	19 (31.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	27 (6.2)	14 (2.9)	3 (5.0)	4 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	14 (3.2)	9 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.3)
血中コレステロール増加	0	0	14 (3.2)	14 (2.9)	1 (1.7)	1 (1.6)
血圧上昇	0	2 (2.2)	15 (3.4)	5 (1.0)	1 (1.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	22 (5.1)	21 (4.3)	4 (6.7)	1 (1.6)
心拍数増加	2 (2.2)	2 (2.2)	17 (3.9)	12 (2.5)	4 (6.7)	2 (3.3)
体重減少	0	1 (1.1)	28 (6.4)	39 (8.0)	7 (11.7)	4 (6.6)
代謝および栄養障害	3 (3.3)	3 (3.3)	24 (5.5)	35 (7.2)	2 (3.3)	3 (4.9)
食欲減退	0	1 (1.1)	17 (3.9)	31 (6.3)	1 (1.7)	3 (4.9)
神経系障害	18 (19.8)	18 (19.6)	208 (47.8)	249 (50.9)	42 (70.0)	49 (80.3)
浮動性めまい	3 (3.3)	2 (2.2)	71 (16.3)	101 (20.7)	16 (26.7)	22 (36.1)
体位性めまい	1 (1.1)	0	39 (9.0)	44 (9.0)	13 (21.7)	17 (27.9)
頭痛	5 (5.5)	9 (9.8)	80 (18.4)	91 (18.6)	25 (41.7)	28 (45.9)
感覚鈍麻	1 (1.1)	1 (1.1)	10 (2.3)	14 (2.9)	1 (1.7)	2 (3.3)
傾眠	8 (8.8)	7 (7.6)	106 (24.4)	125 (25.6)	15 (25.0)	23 (37.7)
精神障害	7 (7.7)	7 (7.6)	80 (18.4)	101 (20.7)	16 (26.7)	21 (34.4)
不眠症	4 (4.4)	2 (2.2)	54 (12.4)	68 (13.9)	11 (18.3)	16 (26.2)
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (1.1)	44 (10.1)	41 (8.4)	22 (36.7)	7 (11.5)
排尿困難	0	0	34 (7.8)	29 (5.9)	19 (31.7)	5 (8.2)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.6)	1 (1.1)	40 (9.2)	68 (13.9)	8 (13.3)	19 (31.1)
多汗症	2 (2.2)	0	20 (4.6)	30 (6.1)	2 (3.3)	6 (9.8)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-20 9:44:33
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 146. 性別__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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
発現例数（%）	148 (87.6)	224 (89.6)	138 (94.5)	264 (96.7)	76 (95.0)	133 (93.0)
心臓障害	5 (3.0)	13 (5.2)	9 (6.2)	13 (4.8)	6 (7.5)	7 (4.9)
動悸	2 (1.2)	10 (4.0)	7 (4.8)	9 (3.3)	3 (3.8)	7 (4.9)
耳および迷路障害	4 (2.4)	8 (3.2)	16 (11.0)	14 (5.1)	4 (5.0)	9 (6.3)
耳鳴	2 (1.2)	7 (2.8)	9 (6.2)	8 (2.9)	3 (3.8)	7 (4.9)
眼障害	8 (4.7)	9 (3.6)	10 (6.8)	36 (13.2)	6 (7.5)	12 (8.4)
霧視	0	3 (1.2)	6 (4.1)	12 (4.4)	2 (2.5)	4 (2.8)
視力障害	5 (3.0)	3 (1.2)	2 (1.4)	11 (4.0)	3 (3.8)	6 (4.2)
胃腸障害	71 (42.0)	134 (53.6)	100 (68.5)	196 (71.8)	52 (65.0)	100 (69.9)
腹部不快感	2 (1.2)	3 (1.2)	4 (2.7)	6 (2.2)	1 (1.3)	2 (1.4)
腹痛	3 (1.8)	11 (4.4)	4 (2.7)	15 (5.5)	4 (5.0)	10 (7.0)
便秘	12 (7.1)	28 (11.2)	18 (12.3)	57 (20.9)	4 (5.0)	14 (9.8)
下痢	16 (9.5)	32 (12.8)	26 (17.8)	37 (13.6)	15 (18.8)	29 (20.3)
口内乾燥	18 (10.7)	29 (11.6)	26 (17.8)	58 (21.2)	11 (13.8)	22 (15.4)
消化不良	15 (8.9)	28 (11.2)	13 (8.9)	25 (9.2)	17 (21.3)	26 (18.2)
鼓腸	6 (3.6)	13 (5.2)	11 (7.5)	17 (6.2)	4 (5.0)	11 (7.7)
悪心	22 (13.0)	53 (21.2)	55 (37.7)	112 (41.0)	17 (21.3)	43 (30.1)
嘔吐	2 (1.2)	7 (2.8)	7 (4.8)	15 (5.5)	4 (5.0)	10 (7.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (18.3)	50 (20.0)	25 (17.1)	69 (25.3)	26 (32.5)	29 (20.3)
無力症	9 (5.3)	10 (4.0)	9 (6.2)	16 (5.9)	7 (8.8)	7 (4.9)
疲労	3 (1.8)	14 (5.6)	7 (4.8)	17 (6.2)	2 (2.5)	7 (4.9)
易刺激性	5 (3.0)	5 (2.0)	5 (3.4)	12 (4.4)	2 (2.5)	2 (1.4)
疼痛	9 (5.3)	7 (2.8)	2 (1.4)	13 (4.8)	3 (3.8)	9 (6.3)
感染症および寄生虫症	47 (27.8)	81 (32.4)	41 (28.1)	96 (35.2)	20 (25.0)	49 (34.3)
感染	6 (3.6)	14 (5.6)	6 (4.1)	10 (3.7)	6 (7.5)	7 (4.9)
インフルエンザ	8 (4.7)	18 (7.2)	10 (6.8)	17 (6.2)	3 (3.8)	19 (13.3)
鼻咽頭炎	12 (7.1)	11 (4.4)	8 (5.5)	16 (5.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
咽頭炎	2 (1.2)	8 (3.2)	3 (2.1)	10 (3.7)	5 (6.3)	4 (2.8)
鼻炎	3 (1.8)	4 (1.6)	3 (2.1)	7 (2.6)	2 (2.5)	4 (2.8)
副鼻腔炎	6 (3.6)	10 (4.0)	3 (2.1)	14 (5.1)	2 (2.5)	2 (1.4)
上気道感染	7 (4.1)	13 (5.2)	6 (4.1)	8 (2.9)	4 (5.0)	11 (7.7)
傷害，中毒および処置合併症	12 (7.1)	17 (6.8)	8 (5.5)	14 (5.1)	3 (3.8)	11 (7.7)
損傷	4 (2.4)	6 (2.4)	3 (2.1)	6 (2.2)	3 (3.8)	6 (4.2)
臨床検査	9 (5.3)	12 (4.8)	13 (8.9)	19 (7.0)	4 (5.0)	6 (4.2)
血圧上昇	4 (2.4)	4 (1.6)	4 (2.7)	5 (1.8)	2 (2.5)	2 (1.4)
体重減少	1 (0.6)	1 (0.4)	4 (2.7)	8 (2.9)	1 (1.3)	0
代謝および栄養障害	8 (4.7)	18 (7.2)	16 (11.0)	39 (14.3)	3 (3.8)	16 (11.2)
食欲減退	3 (1.8)	12 (4.8)	12 (8.2)	35 (12.8)	3 (3.8)	15 (10.5)
筋骨格系および結合組織障害	25 (14.8)	72 (28.8)	26 (17.8)	48 (17.6)	14 (17.5)	24 (16.8)
関節痛	3 (1.8)	14 (5.6)	5 (3.4)	5 (1.8)	0	2 (1.4)
背部痛	7 (4.1)	35 (14.0)	6 (4.1)	22 (8.1)	7 (8.8)	11 (7.7)
筋痙縮	3 (1.8)	6 (2.4)	3 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.3)	2 (1.4)
筋肉痛	7 (4.1)	11 (4.4)	2 (1.4)	7 (2.6)	2 (2.5)	3 (2.1)
頚部痛	0	5 (2.0)	4 (2.7)	5 (1.8)	0	0
神経系障害	87 (51.5)	148 (59.2)	90 (61.6)	194 (71.1)	47 (58.8)	84 (58.7)
浮動性めまい	16 (9.5)	32 (12.8)	41 (28.1)	92 (33.7)	8 (10.0)	20 (14.0)
味覚異常	2 (1.2)	4 (1.6)	3 (2.1)	7 (2.6)	2 (2.5)	1 (0.7)
頭痛	65 (38.5)	102 (40.8)	52 (35.6)	107 (39.2)	33 (41.3)	55 (38.5)

Table 146. 性別__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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	男 (N=169)	女 (N=250)	男 (N=146)	女 (N=273)	男 (N=80)	女 (N=143)
筋緊張亢進	1 (0.6)	2 (0.8)	3 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.3)	1 (0.7)
錯感覚	3 (1.8)	5 (2.0)	5 (3.4)	14 (5.1)	1 (1.3)	2 (1.4)
鎮静	1 (0.6)	5 (2.0)	5 (3.4)	9 (3.3)	2 (2.5)	1 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	7 (2.8)	1 (0.7)	9 (3.3)	0	3 (2.1)
傾眠	3 (1.8)	18 (7.2)	17 (11.6)	39 (14.3)	13 (16.3)	13 (9.1)
振戦	5 (3.0)	4 (1.6)	8 (5.5)	28 (10.3)	8 (10.0)	14 (9.8)
精神障害	46 (27.2)	68 (27.2)	78 (53.4)	133 (48.7)	31 (38.8)	60 (42.0)
異常な夢	1 (0.6)	7 (2.8)	4 (2.7)	17 (6.2)	1 (1.3)	1 (0.7)
激越	2 (1.2)	5 (2.0)	6 (4.1)	5 (1.8)	1 (1.3)	6 (4.2)
無オルガズム症	0	1 (0.4)	2 (1.4)	11 (4.0)	3 (3.8)	2 (1.4)
不安	13 (7.7)	10 (4.0)	8 (5.5)	15 (5.5)	6 (7.5)	9 (6.3)
不眠症	21 (12.4)	31 (12.4)	38 (26.0)	59 (21.6)	12 (15.0)	27 (18.9)
リビドー減退	3 (1.8)	5 (2.0)	16 (11.0)	7 (2.6)	4 (5.0)	4 (2.8)
中期不眠症	1 (0.6)	2 (0.8)	5 (3.4)	9 (3.3)	1 (1.3)	2 (1.4)
神経過敏	8 (4.7)	6 (2.4)	14 (9.6)	27 (9.9)	6 (7.5)	10 (7.0)
悪夢	1 (0.6)	1 (0.4)	5 (3.4)	8 (2.9)	0	2 (1.4)
腎および尿路障害	4 (2.4)	9 (3.6)	19 (13.0)	14 (5.1)	7 (8.8)	3 (2.1)
頻尿	2 (1.2)	7 (2.8)	8 (5.5)	11 (4.0)	4 (5.0)	2 (1.4)
生殖系および乳房障害	5 (3.0)	27 (10.8)	43 (29.5)	24 (8.8)	11 (13.8)	7 (4.9)
月経困難症	0	20 (8.0)	0	14 (5.1)	0	7 (4.9)
射精遅延	1 (0.6)	0	11 (7.5)	0	3 (3.8)	0
男性性機能不全	0	0	13 (8.9)	0	4 (5.0)	0
勃起不全	4 (2.4)	0	9 (6.2)	0	2 (2.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (8.9)	32 (12.8)	18 (12.3)	45 (16.5)	14 (17.5)	17 (11.9)
あくび	0	0	6 (4.1)	12 (4.4)	7 (8.8)	3 (2.1)
口腔咽頭痛	5 (3.0)	8 (3.2)	5 (3.4)	10 (3.7)	0	3 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	15 (8.9)	33 (13.2)	29 (19.9)	70 (25.6)	15 (18.8)	32 (22.4)
多汗症	7 (4.1)	14 (5.6)	23 (15.8)	42 (15.4)	12 (15.0)	16 (11.2)
寝汗	0	1 (0.4)	3 (2.1)	8 (2.9)	0	1 (0.7)
発疹	2 (1.2)	8 (3.2)	3 (2.1)	12 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.2)
血管障害	3 (1.8)	7 (2.8)	13 (8.9)	23 (8.4)	8 (10.0)	11 (7.7)
高血圧	0	1 (0.4)	3 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.3)	0
血管拡張	2 (1.2)	1 (0.4)	7 (4.8)	4 (1.5)	5 (6.3)	2 (1.4)
ほてり	0	4 (1.6)	2 (1.4)	11 (4.0)	1 (1.3)	5 (3.5)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:12:51
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 147. 性別__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 2%以上）：367EU

	プラセボ		ベンラファキシン合計		パロキセチン	
	男 (N=26)	女 (N=57)	男 (N=54)	女 (N=111)	男 (N=37)	女 (N=44)
発現例数（%）	16 (61.5)	31 (54.4)	34 (63.0)	71 (64.0)	22 (59.5)	32 (72.7)
胃腸障害	5 (19.2)	10 (17.5)	13 (24.1)	32 (28.8)	10 (27.0)	19 (43.2)
便秘	1 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.9)	3 (2.7)	2 (5.4)	3 (6.8)
口内乾燥	0	0	3 (5.6)	7 (6.3)	1 (2.7)	5 (11.4)
悪心	2 (7.7)	3 (5.3)	9 (16.7)	23 (20.7)	3 (8.1)	13 (29.5)
嘔吐	0	2 (3.5)	0	4 (3.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	4 (7.0)	2 (3.7)	9 (8.1)	2 (5.4)	2 (4.5)
疲労	0	1 (1.8)	2 (3.7)	4 (3.6)	1 (2.7)	1 (2.3)
神経系障害	7 (26.9)	15 (26.3)	15 (27.8)	27 (24.3)	14 (37.8)	12 (27.3)
浮動性めまい	0	3 (5.3)	5 (9.3)	7 (6.3)	0	0
頭痛	2 (7.7)	9 (15.8)	4 (7.4)	12 (10.8)	5 (13.5)	3 (6.8)
傾眠	2 (7.7)	0	3 (5.6)	8 (7.2)	3 (8.1)	5 (11.4)
振戦	1 (3.8)	2 (3.5)	3 (5.6)	3 (2.7)	2 (5.4)	1 (2.3)
精神障害	0	6 (10.5)	6 (11.1)	18 (16.2)	2 (5.4)	8 (18.2)
激越	0	0	0	4 (3.6)	0	2 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (5.3)	10 (18.5)	14 (12.6)	2 (5.4)	4 (9.1)
多汗症	0	1 (1.8)	8 (14.8)	10 (9.0)	2 (5.4)	2 (4.5)
血管障害	1 (3.8)	3 (5.3)	4 (7.4)	2 (1.8)	1 (2.7)	3 (6.8)
高血圧	0	1 (1.8)	3 (5.6)	1 (0.9)	1 (2.7)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-27 11:24:22

5.1.2. 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%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（Table 148）。

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（Table 149）。

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（Table 150）。

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。

Table 148. 年齢別__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 2%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
発現例数（%）	91 (70.5)	29 (58.0)	3 (75.0)	526 (88.0)	186 (86.5)	107 (96.4)	90 (98.9)	30 (100.0)
心臓障害	4 (3.1)	1 (2.0)	0	78 (13.0)	36 (16.7)	23 (20.7)	30 (33.0)	10 (33.3)
動悸	4 (3.1)	1 (2.0)	0	67 (11.2)	30 (14.0)	18 (16.2)	27 (29.7)	8 (26.7)
眼障害	1 (0.8)	1 (2.0)	0	58 (9.7)	26 (12.1)	18 (16.2)	12 (13.2)	5 (16.7)
調節障害	0	0	0	41 (6.9)	22 (10.2)	11 (9.9)	12 (13.2)	4 (13.3)
胃腸障害	45 (34.9)	10 (20.0)	0	358 (59.9)	134 (62.3)	81 (73.0)	83 (91.2)	19 (63.3)
腹部不快感	2 (1.6)	2 (4.0)	0	23 (3.8)	8 (3.7)	8 (7.2)	8 (8.8)	1 (3.3)
上腹部痛	6 (4.7)	1 (2.0)	0	16 (2.7)	4 (1.9)	7 (6.3)	4 (4.4)	0
便秘	6 (4.7)	2 (4.0)	0	109 (18.2)	43 (20.0)	31 (27.9)	30 (33.0)	7 (23.3)
下痢	7 (5.4)	0	0	34 (5.7)	11 (5.1)	12 (10.8)	11 (12.1)	3 (10.0)
口内乾燥	1 (0.8)	0	0	124 (20.7)	42 (19.5)	28 (25.2)	29 (31.9)	6 (20.0)
悪心	20 (15.5)	4 (8.0)	0	213 (35.6)	76 (35.3)	36 (32.4)	56 (61.5)	10 (33.3)
嘔吐	7 (5.4)	0	0	51 (8.5)	11 (5.1)	13 (11.7)	22 (24.2)	6 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (14.7)	4 (8.0)	2 (50.0)	104 (17.4)	31 (14.4)	22 (19.8)	13 (14.3)	2 (6.7)
倦怠感	4 (3.1)	1 (2.0)	0	38 (6.4)	14 (6.5)	10 (9.0)	5 (5.5)	1 (3.3)
口渇	11 (8.5)	2 (4.0)	1 (25.0)	20 (3.3)	8 (3.7)	1 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	38 (29.5)	10 (20.0)	0	148 (24.7)	41 (19.1)	15 (13.5)	34 (37.4)	6 (20.0)
鼻咽頭炎	33 (25.6)	8 (16.0)	0	128 (21.4)	35 (16.3)	11 (9.9)	30 (33.0)	5 (16.7)
臨床検査	8 (6.2)	4 (8.0)	1 (25.0)	152 (25.4)	58 (27.0)	40 (36.0)	30 (33.0)	13 (43.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	29 (4.8)	10 (4.7)	2 (1.8)	5 (5.5)	2 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	14 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.9)	2 (2.2)	1 (3.3)
血中コレステロール増加	0	0	0	10 (1.7)	13 (6.0)	5 (4.5)	1 (1.1)	1 (3.3)
血圧上昇	2 (1.6)	0	0	11 (1.8)	4 (1.9)	5 (4.5)	1 (1.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	0	23 (3.8)	9 (4.2)	11 (9.9)	4 (4.4)	1 (3.3)
心拍数増加	3 (2.3)	1 (2.0)	0	21 (3.5)	6 (2.8)	2 (1.8)	4 (4.4)	2 (6.7)
体重減少	0	0	1 (25.0)	46 (7.7)	8 (3.7)	13 (11.7)	10 (11.0)	1 (3.3)
代謝および栄養障害	4 (3.1)	2 (4.0)	0	32 (5.4)	13 (6.0)	14 (12.6)	3 (3.3)	2 (6.7)
食欲減退	1 (0.8)	0	0	28 (4.7)	10 (4.7)	10 (9.0)	2 (2.2)	2 (6.7)
神経系障害	22 (17.1)	13 (26.0)	1 (25.0)	299 (50.0)	98 (45.6)	60 (54.1)	69 (75.8)	22 (73.3)
浮動性めまい	3 (2.3)	1 (2.0)	1 (25.0)	122 (20.4)	23 (10.7)	27 (24.3)	29 (31.9)	9 (30.0)

Table 148. 年齢別__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 2%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
体位性めまい	0	1 (2.0)	0	58 (9.7)	14 (6.5)	11 (9.9)	26 (28.6)	4 (13.3)
頭痛	7 (5.4)	6 (12.0)	1 (25.0)	111 (18.6)	38 (17.7)	22 (19.8)	37 (40.7)	16 (53.3)
感覚鈍麻	2 (1.6)	0	0	16 (2.7)	3 (1.4)	5 (4.5)	2 (2.2)	1 (3.3)
傾眠	9 (7.0)	5 (10.0)	1 (25.0)	156 (26.1)	55 (25.6)	20 (18.0)	35 (38.5)	3 (10.0)
精神障害	12 (9.3)	2 (4.0)	0	126 (21.1)	33 (15.3)	22 (19.8)	31 (34.1)	6 (20.0)
不眠症	6 (4.7)	0	0	85 (14.2)	25 (11.6)	12 (10.8)	24 (26.4)	3 (10.0)
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (2.0)	0	51 (8.5)	19 (8.8)	15 (13.5)	23 (25.3)	6 (20.0)
排尿困難	0	0	0	35 (5.9)	13 (6.0)	15 (13.5)	18 (19.8)	6 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.9)	1 (2.0)	1 (25.0)	61 (10.2)	31 (14.4)	16 (14.4)	20 (22.0)	7 (23.3)
多汗症	2 (1.6)	0	0	28 (4.7)	17 (7.9)	5 (4.5)	5 (5.5)	3 (10.0)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-28 19:02:41
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 149. 年齢別__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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
発現例数（%）	235 (88.0)	131 (89.7)	6 (100.0)	263 (96.0)	129 (95.6)	10 (100.0)	119 (90.8)	86 (97.7)	4 (100.0)
心臓障害	11 (4.1)	7 (4.8)	0	16 (5.8)	6 (4.4)	0	6 (4.6)	5 (5.7)	2 (50.0)
動悸	9 (3.4)	3 (2.1)	0	14 (5.1)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	5 (5.7)	1 (25.0)
耳および迷路障害	7 (2.6)	5 (3.4)	0	19 (6.9)	10 (7.4)	1 (10.0)	9 (6.9)	4 (4.5)	0
耳鳴	5 (1.9)	4 (2.7)	0	11 (4.0)	6 (4.4)	0	8 (6.1)	2 (2.3)	0
眼障害	13 (4.9)	4 (2.7)	0	31 (11.3)	15 (11.1)	0	11 (8.4)	7 (8.0)	0
霧視	2 (0.7)	1 (0.7)	0	12 (4.4)	6 (4.4)	0	5 (3.8)	1 (1.1)	0
視力障害	7 (2.6)	1 (0.7)	0	9 (3.3)	4 (3.0)	0	4 (3.1)	5 (5.7)	0
胃腸障害	134 (50.2)	68 (46.6)	3 (50.0)	188 (68.6)	100 (74.1)	8 (80.0)	89 (67.9)	61 (69.3)	2 (50.0)
腹部不快感	3 (1.1)	2 (1.4)	0	9 (3.3)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
腹痛	9 (3.4)	4 (2.7)	1 (16.7)	13 (4.7)	6 (4.4)	0	5 (3.8)	9 (10.2)	0
便秘	25 (9.4)	15 (10.3)	0	44 (16.1)	28 (20.7)	3 (30.0)	12 (9.2)	6 (6.8)	0
下痢	35 (13.1)	13 (8.9)	0	45 (16.4)	17 (12.6)	1 (10.0)	26 (19.8)	17 (19.3)	1 (25.0)
口内乾燥	37 (13.9)	10 (6.8)	0	52 (19.0)	29 (21.5)	3 (30.0)	18 (13.7)	14 (15.9)	1 (25.0)
消化不良	31 (11.6)	11 (7.5)	1 (16.7)	25 (9.1)	12 (8.9)	1 (10.0)	24 (18.3)	18 (20.5)	1 (25.0)
鼓腸	10 (3.7)	9 (6.2)	0	15 (5.5)	11 (8.1)	2 (20.0)	8 (6.1)	7 (8.0)	0
悪心	53 (19.9)	21 (14.4)	1 (16.7)	112 (40.9)	52 (38.5)	3 (30.0)	37 (28.2)	22 (25.0)	1 (25.0)
嘔吐	6 (2.2)	3 (2.1)	0	17 (6.2)	4 (3.0)	1 (10.0)	7 (5.3)	7 (8.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (19.9)	28 (19.2)	0	71 (25.9)	22 (16.3)	1 (10.0)	28 (21.4)	24 (27.3)	3 (75.0)
無力症	15 (5.6)	4 (2.7)	0	20 (7.3)	5 (3.7)	0	4 (3.1)	10 (11.4)	0
疲労	11 (4.1)	6 (4.1)	0	17 (6.2)	7 (5.2)	0	3 (2.3)	4 (4.5)	2 (50.0)
易刺激性	6 (2.2)	4 (2.7)	0	14 (5.1)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	2 (2.3)	0
疼痛	11 (4.1)	5 (3.4)	0	11 (4.0)	4 (3.0)	0	7 (5.3)	5 (5.7)	0
感染症および寄生虫症	78 (29.2)	49 (33.6)	1 (16.7)	94 (34.3)	39 (28.9)	4 (40.0)	38 (29.0)	30 (34.1)	1 (25.0)
感染	10 (3.7)	10 (6.8)	0	13 (4.7)	3 (2.2)	0	6 (4.6)	7 (8.0)	0
インフルエンザ	16 (6.0)	10 (6.8)	0	20 (7.3)	6 (4.4)	1 (10.0)	11 (8.4)	11 (12.5)	0
鼻咽頭炎	16 (6.0)	7 (4.8)	0	14 (5.1)	10 (7.4)	0	4 (3.1)	0	0
咽頭炎	9 (3.4)	1 (0.7)	0	9 (3.3)	4 (3.0)	0	5 (3.8)	4 (4.5)	0
鼻炎	4 (1.5)	3 (2.1)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	1 (10.0)	4 (3.1)	2 (2.3)	0
副鼻腔炎	11 (4.1)	5 (3.4)	0	11 (4.0)	6 (4.4)	0	3 (2.3)	1 (1.1)	0

Table 149. 年齢別__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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
上気道感染	12 (4.5)	7 (4.8)	1 (16.7)	10 (3.6)	3 (2.2)	1 (10.0)	11 (8.4)	4 (4.5)	0
傷害，中毒および処置合併症	21 (7.9)	8 (5.5)	0	17 (6.2)	5 (3.7)	0	11 (8.4)	3 (3.4)	0
損傷	7 (2.6)	3 (2.1)	0	9 (3.3)	0	0	8 (6.1)	1 (1.1)	0
臨床検査	13 (4.9)	8 (5.5)	0	22 (8.0)	9 (6.7)	1 (10.0)	4 (3.1)	6 (6.8)	0
血圧上昇	4 (1.5)	4 (2.7)	0	4 (1.5)	5 (3.7)	0	1 (0.8)	3 (3.4)	0
体重減少	1 (0.4)	1 (0.7)	0	9 (3.3)	3 (2.2)	0	0	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	15 (5.6)	11 (7.5)	0	38 (13.9)	15 (11.1)	2 (20.0)	8 (6.1)	11 (12.5)	0
食欲減退	12 (4.5)	3 (2.1)	0	31 (11.3)	14 (10.4)	2 (20.0)	7 (5.3)	11 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	60 (22.5)	37 (25.3)	0	49 (17.9)	25 (18.5)	0	21 (16.0)	17 (19.3)	0
関節痛	6 (2.2)	11 (7.5)	0	8 (2.9)	2 (1.5)	0	0	2 (2.3)	0
背部痛	24 (9.0)	18 (12.3)	0	17 (6.2)	11 (8.1)	0	11 (8.4)	7 (8.0)	0
筋痙縮	8 (3.0)	1 (0.7)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
筋肉痛	16 (6.0)	2 (1.4)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	1 (1.1)	0
頚部痛	3 (1.1)	2 (1.4)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	0	0	0
神経系障害	141 (52.8)	90 (61.6)	4 (66.7)	184 (67.2)	92 (68.1)	8 (80.0)	74 (56.5)	54 (61.4)	3 (75.0)
浮動性めまい	31 (11.6)	15 (10.3)	2 (33.3)	95 (34.7)	36 (26.7)	2 (20.0)	14 (10.7)	14 (15.9)	0
味覚異常	2 (0.7)	4 (2.7)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	1 (10.0)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
頭痛	103 (38.6)	63 (43.2)	1 (16.7)	102 (37.2)	52 (38.5)	5 (50.0)	48 (36.6)	37 (42.0)	3 (75.0)
筋緊張亢進	2 (0.7)	1 (0.7)	0	5 (1.8)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
錯感覚	5 (1.9)	3 (2.1)	0	11 (4.0)	8 (5.9)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
鎮静	2 (0.7)	4 (2.7)	0	12 (4.4)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (1.9)	3 (2.1)	0	6 (2.2)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	2 (2.3)	0
傾眠	14 (5.2)	7 (4.8)	0	41 (15.0)	14 (10.4)	1 (10.0)	16 (12.2)	9 (10.2)	1 (25.0)
振戦	8 (3.0)	1 (0.7)	0	24 (8.8)	11 (8.1)	1 (10.0)	11 (8.4)	10 (11.4)	1 (25.0)
精神障害	71 (26.6)	41 (28.1)	2 (33.3)	143 (52.2)	65 (48.1)	3 (30.0)	53 (40.5)	37 (42.0)	1 (25.0)
異常な夢	4 (1.5)	3 (2.1)	1 (16.7)	19 (6.9)	1 (0.7)	1 (10.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0
激越	4 (1.5)	3 (2.1)	0	9 (3.3)	2 (1.5)	0	5 (3.8)	2 (2.3)	0
無オルガズム症	1 (0.4)	0	0	9 (3.3)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	3 (3.4)	0
不安	15 (5.6)	7 (4.8)	1 (16.7)	14 (5.1)	9 (6.7)	0	9 (6.9)	6 (6.8)	0
不眠症	31 (11.6)	21 (14.4)	0	63 (23.0)	33 (24.4)	1 (10.0)	22 (16.8)	17 (19.3)	0

Table 149. 年齢別__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 2%以上）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
リビドー減退	7 (2.6)	1 (0.7)	0	14 (5.1)	9 (6.7)	0	3 (2.3)	5 (5.7)	0
中期不眠症	2 (0.7)	1 (0.7)	0	12 (4.4)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
神経過敏	8 (3.0)	6 (4.1)	0	33 (12.0)	7 (5.2)	1 (10.0)	5 (3.8)	11 (12.5)	0
悪夢	1 (0.4)	1 (0.7)	0	8 (2.9)	5 (3.7)	0	2 (1.5)	0	0
腎および尿路障害	5 (1.9)	8 (5.5)	0	15 (5.5)	15 (11.1)	3 (30.0)	4 (3.1)	6 (6.8)	0
頻尿	2 (0.7)	7 (4.8)	0	9 (3.3)	9 (6.7)	1 (10.0)	1 (0.8)	5 (5.7)	0
生殖系および乳房障害	25 (9.4)	7 (4.8)	0	46 (16.8)	20 (14.8)	1 (10.0)	11 (8.4)	7 (8.0)	0
月経困難症	16 (6.0)	4 (2.7)	0	14 (5.1)	0	0	6 (4.6)	1 (1.1)	0
射精遅延	1 (0.4)	0	0	8 (2.9)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
男性性機能不全	0	0	0	8 (2.9)	5 (3.7)	0	2 (1.5)	2 (2.3)	0
勃起不全	2 (0.7)	2 (1.4)	0	6 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	27 (10.1)	19 (13.0)	1 (16.7)	47 (17.2)	16 (11.9)	0	19 (14.5)	11 (12.5)	1 (25.0)
あくび	0	0	0	17 (6.2)	1 (0.7)	0	5 (3.8)	5 (5.7)	0
口腔咽頭痛	8 (3.0)	5 (3.4)	0	11 (4.0)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	29 (10.9)	19 (13.0)	0	64 (23.4)	33 (24.4)	2 (20.0)	21 (16.0)	25 (28.4)	1 (25.0)
多汗症	12 (4.5)	9 (6.2)	0	42 (15.3)	21 (15.6)	2 (20.0)	14 (10.7)	14 (15.9)	0
寝汗	1 (0.4)	0	0	6 (2.2)	5 (3.7)	0	0	1 (1.1)	0
発疹	7 (2.6)	3 (2.1)	0	10 (3.6)	5 (3.7)	0	5 (3.8)	3 (3.4)	1 (25.0)
血管障害	4 (1.5)	6 (4.1)	0	30 (10.9)	6 (4.4)	0	13 (9.9)	6 (6.8)	0
高血圧	0	1 (0.7)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
血管拡張	3 (1.1)	0	0	9 (3.3)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	3 (3.4)	0
ほてり	1 (0.4)	3 (2.1)	0	11 (4.0)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	2 (2.3)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:38:58
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 150. 年齢別__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 2%以上）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計			パロキセチン		
	18-44 歳 (N=37)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=3)	18-44 歳 (N=77)	45-64 歳 (N=78)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=30)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=8)
発現例数（%）	24 (64.9)	23 (53.5)	0	50 (64.9)	50 (64.1)	5 (50.0)	18 (60.0)	29 (67.4)	7 (87.5)
胃腸障害	7 (18.9)	8 (18.6)	0	23 (29.9)	21 (26.9)	1 (10.0)	10 (33.3)	15 (34.9)	4 (50.0)
便秘	0	2 (4.7)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	2 (4.7)	3 (37.5)
口内乾燥	0	0	0	4 (5.2)	5 (6.4)	1 (10.0)	3 (10.0)	3 (7.0)	0
悪心	2 (5.4)	3 (7.0)	0	17 (22.1)	14 (17.9)	1 (10.0)	9 (30.0)	6 (14.0)	1 (12.5)
嘔吐	0	2 (4.7)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.1)	2 (4.7)	0	4 (5.2)	7 (9.0)	0	2 (6.7)	2 (4.7)	0
疲労	0	1 (2.3)	0	3 (3.9)	3 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (2.3)	0
神経系障害	13 (35.1)	9 (20.9)	0	16 (20.8)	22 (28.2)	4 (40.0)	9 (30.0)	15 (34.9)	2 (25.0)
浮動性めまい	3 (8.1)	0	0	2 (2.6)	9 (11.5)	1 (10.0)	0	0	0
頭痛	6 (16.2)	5 (11.6)	0	7 (9.1)	8 (10.3)	1 (10.0)	2 (6.7)	5 (11.6)	1 (12.5)
傾眠	0	2 (4.7)	0	2 (2.6)	7 (9.0)	2 (20.0)	2 (6.7)	6 (14.0)	0
振戦	2 (5.4)	1 (2.3)	0	3 (3.9)	3 (3.8)	0	2 (6.7)	1 (2.3)	0
精神障害	5 (13.5)	1 (2.3)	0	17 (22.1)	7 (9.0)	0	5 (16.7)	4 (9.3)	1 (12.5)
激越	0	0	0	3 (3.9)	1 (1.3)	0	2 (6.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (5.4)	1 (2.3)	0	15 (19.5)	8 (10.3)	1 (10.0)	2 (6.7)	3 (7.0)	1 (12.5)
多汗症	0	1 (2.3)	0	11 (14.3)	6 (7.7)	1 (10.0)	1 (3.3)	2 (4.7)	1 (12.5)
血管障害	0	4 (9.3)	0	3 (3.9)	3 (3.8)	0	1 (3.3)	2 (4.7)	1 (12.5)
高血圧	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	3 (3.8)	0	0	1 (2.3)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-27 13:14:18

5.1.3. 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（Table 151）。

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（Table 152）。

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（Table 153）。

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。

Table 151. 合併症の有無別__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 2%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=124)	プラセボ 無 (N=59)	ベンラファキシン合計[a] 有 (N=542)	ベンラファキシン合計[a] 無 (N=382)	ミルナシプラン 有 (N=74)	ミルナシプラン 無 (N=47)
発現例数（%）	87 (70.2)	36 (61.0)	492 (90.8)	327 (85.6)	74 (100.0)	46 (97.9)
心臓障害	4 (3.2)	1 (1.7)	87 (16.1)	50 (13.1)	24 (32.4)	16 (34.0)
動悸	4 (3.2)	1 (1.7)	71 (13.1)	44 (11.5)	20 (27.0)	15 (31.9)
眼障害	1 (0.8)	1 (1.7)	59 (10.9)	43 (11.3)	13 (17.6)	4 (8.5)
調節障害	0	0	41 (7.6)	33 (8.6)	13 (17.6)	3 (6.4)
胃腸障害	38 (30.6)	17 (28.8)	342 (63.1)	231 (60.5)	63 (85.1)	39 (83.0)
腹部不快感	3 (2.4)	1 (1.7)	29 (5.4)	10 (2.6)	5 (6.8)	4 (8.5)
上腹部痛	6 (4.8)	1 (1.7)	20 (3.7)	7 (1.8)	3 (4.1)	1 (2.1)
便秘	3 (2.4)	5 (8.5)	106 (19.6)	77 (20.2)	20 (27.0)	17 (36.2)
下痢	6 (4.8)	1 (1.7)	36 (6.6)	21 (5.5)	9 (12.2)	5 (10.6)
口内乾燥	0	1 (1.7)	101 (18.6)	93 (24.3)	21 (28.4)	14 (29.8)
悪心	16 (12.9)	8 (13.6)	191 (35.2)	134 (35.1)	40 (54.1)	26 (55.3)
嘔吐	7 (5.6)	0	46 (8.5)	29 (7.6)	20 (27.0)	8 (17.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (13.7)	8 (13.6)	103 (19.0)	54 (14.1)	8 (10.8)	7 (14.9)
倦怠感	2 (1.6)	3 (5.1)	39 (7.2)	23 (6.0)	2 (2.7)	4 (8.5)
口渇	10 (8.1)	4 (6.8)	22 (4.1)	7 (1.8)	0	0
感染症および寄生虫症	35 (28.2)	13 (22.0)	131 (24.2)	73 (19.1)	26 (35.1)	14 (29.8)
鼻咽頭炎	28 (22.6)	13 (22.0)	111 (20.5)	63 (16.5)	23 (31.1)	12 (25.5)
臨床検査	10 (8.1)	3 (5.1)	163 (30.1)	87 (22.8)	30 (40.5)	13 (27.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	20 (3.7)	21 (5.5)	5 (6.8)	2 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	9 (1.7)	14 (3.7)	2 (2.7)	1 (2.1)
血中コレステロール増加	0	0	19 (3.5)	9 (2.4)	2 (2.7)	0
血圧上昇	1 (0.8)	1 (1.7)	13 (2.4)	7 (1.8)	1 (1.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	26 (4.8)	17 (4.5)	5 (6.8)	0
心拍数増加	4 (3.2)	0	21 (3.9)	8 (2.1)	5 (6.8)	1 (2.1)
体重減少	1 (0.8)	0	44 (8.1)	23 (6.0)	7 (9.5)	4 (8.5)
代謝および栄養障害	5 (4.0)	1 (1.7)	38 (7.0)	21 (5.5)	5 (6.8)	0
食欲減退	1 (0.8)	0	29 (5.4)	19 (5.0)	4 (5.4)	0
神経系障害	24 (19.4)	12 (20.3)	278 (51.3)	179 (46.9)	56 (75.7)	35 (74.5)
浮動性めまい	2 (1.6)	3 (5.1)	111 (20.5)	61 (16.0)	25 (33.8)	13 (27.7)
体位性めまい	1 (0.8)	0	51 (9.4)	32 (8.4)	18 (24.3)	12 (25.5)
頭痛	8 (6.5)	6 (10.2)	102 (18.8)	69 (18.1)	33 (44.6)	20 (42.6)
感覚鈍麻	2 (1.6)	0	19 (3.5)	5 (1.3)	2 (2.7)	1 (2.1)
傾眠	11 (8.9)	4 (6.8)	138 (25.5)	93 (24.3)	27 (36.5)	11 (23.4)
精神障害	10 (8.1)	4 (6.8)	109 (20.1)	72 (18.8)	24 (32.4)	13 (27.7)
不眠症	4 (3.2)	2 (3.4)	74 (13.7)	48 (12.6)	17 (23.0)	10 (21.3)
腎および尿路障害	2 (1.6)	0	51 (9.4)	34 (8.9)	20 (27.0)	9 (19.1)
排尿困難	0	0	34 (6.3)	29 (7.6)	16 (21.6)	8 (17.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.8)	1 (1.7)	68 (12.5)	40 (10.5)	16 (21.6)	11 (23.4)
多汗症	1 (0.8)	1 (1.7)	28 (5.2)	22 (5.8)	4 (5.4)	4 (8.5)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-20 10:04:09
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 152. 合併症の有無別__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 2%以上）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=70)	プラセボ 無 (N=349)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=77)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=342)	フルオキセチン 有 (N=52)	フルオキセチン 無 (N=171)
発現例数（%）	61 (87.1)	311 (89.1)	74 (96.1)	328 (95.9)	49 (94.2)	160 (93.6)
心臓障害	4 (5.7)	14 (4.0)	3 (3.9)	19 (5.6)	6 (11.5)	7 (4.1)
動悸	2 (2.9)	10 (2.9)	3 (3.9)	13 (3.8)	6 (11.5)	4 (2.3)
耳および迷路障害	1 (1.4)	11 (3.2)	6 (7.8)	24 (7.0)	5 (9.6)	8 (4.7)
耳鳴	1 (1.4)	8 (2.3)	3 (3.9)	14 (4.1)	3 (5.8)	7 (4.1)
眼障害	3 (4.3)	14 (4.0)	9 (11.7)	37 (10.8)	4 (7.7)	14 (8.2)
霧視	0	3 (0.9)	2 (2.6)	16 (4.7)	1 (1.9)	5 (2.9)
視力障害	3 (4.3)	5 (1.4)	2 (2.6)	11 (3.2)	3 (5.8)	6 (3.5)
胃腸障害	36 (51.4)	169 (48.4)	56 (72.7)	240 (70.2)	28 (53.8)	124 (72.5)
腹部不快感	0	5 (1.4)	1 (1.3)	9 (2.6)	0	3 (1.8)
腹痛	4 (5.7)	10 (2.9)	6 (7.8)	13 (3.8)	3 (5.8)	11 (6.4)
便秘	9 (12.9)	31 (8.9)	13 (16.9)	62 (18.1)	3 (5.8)	15 (8.8)
下痢	10 (14.3)	38 (10.9)	12 (15.6)	51 (14.9)	10 (19.2)	34 (19.9)
口内乾燥	3 (4.3)	44 (12.6)	14 (18.2)	70 (20.5)	8 (15.4)	25 (14.6)
消化不良	6 (8.6)	37 (10.6)	9 (11.7)	29 (8.5)	6 (11.5)	37 (21.6)
鼓腸	2 (2.9)	17 (4.9)	5 (6.5)	23 (6.7)	2 (3.8)	13 (7.6)
悪心	12 (17.1)	63 (18.1)	32 (41.6)	135 (39.5)	14 (26.9)	46 (26.9)
嘔吐	0	9 (2.6)	5 (6.5)	17 (5.0)	2 (3.8)	12 (7.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (21.4)	66 (18.9)	22 (28.6)	72 (21.1)	14 (26.9)	41 (24.0)
無力症	5 (7.1)	14 (4.0)	6 (7.8)	19 (5.6)	4 (7.7)	10 (5.8)
疲労	1 (1.4)	16 (4.6)	3 (3.9)	21 (6.1)	0	9 (5.3)
易刺激性	1 (1.4)	9 (2.6)	3 (3.9)	14 (4.1)	1 (1.9)	3 (1.8)
疼痛	3 (4.3)	13 (3.7)	4 (5.2)	11 (3.2)	5 (9.6)	7 (4.1)
感染症および寄生虫症	29 (41.4)	99 (28.4)	26 (33.8)	111 (32.5)	17 (32.7)	52 (30.4)
感染	6 (8.6)	14 (4.0)	4 (5.2)	12 (3.5)	3 (5.8)	10 (5.8)
インフルエンザ	6 (8.6)	20 (5.7)	9 (11.7)	18 (5.3)	4 (7.7)	18 (10.5)
鼻咽頭炎	3 (4.3)	20 (5.7)	3 (3.9)	21 (6.1)	0	4 (2.3)
咽頭炎	3 (4.3)	7 (2.0)	3 (3.9)	10 (2.9)	5 (9.6)	4 (2.3)
鼻炎	2 (2.9)	5 (1.4)	1 (1.3)	9 (2.6)	2 (3.8)	4 (2.3)
副鼻腔炎	2 (2.9)	14 (4.0)	2 (2.6)	15 (4.4)	2 (3.8)	2 (1.2)
上気道感染	6 (8.6)	14 (4.0)	0	14 (4.1)	3 (5.8)	12 (7.0)
傷害，中毒および処置合併症	8 (11.4)	21 (6.0)	3 (3.9)	19 (5.6)	1 (1.9)	13 (7.6)
損傷	5 (7.1)	5 (1.4)	2 (2.6)	7 (2.0)	1 (1.9)	8 (4.7)
臨床検査	5 (7.1)	16 (4.6)	5 (6.5)	27 (7.9)	3 (5.8)	7 (4.1)
血圧上昇	2 (2.9)	6 (1.7)	2 (2.6)	7 (2.0)	1 (1.9)	3 (1.8)
体重減少	0	2 (0.6)	3 (3.9)	9 (2.6)	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	3 (4.3)	23 (6.6)	7 (9.1)	48 (14.0)	2 (3.8)	17 (9.9)
食欲減退	2 (2.9)	13 (3.7)	6 (7.8)	41 (12.0)	2 (3.8)	16 (9.4)
筋骨格系および結合組織障害	21 (30.0)	76 (21.8)	11 (14.3)	63 (18.4)	9 (17.3)	29 (17.0)
関節痛	6 (8.6)	11 (3.2)	2 (2.6)	8 (2.3)	1 (1.9)	1 (0.6)
背部痛	11 (15.7)	31 (8.9)	5 (6.5)	23 (6.7)	6 (11.5)	12 (7.0)
筋痙縮	1 (1.4)	8 (2.3)	0	9 (2.6)	1 (1.9)	2 (1.2)
筋肉痛	4 (5.7)	14 (4.0)	2 (2.6)	7 (2.0)	1 (1.9)	4 (2.3)
頚部痛	1 (1.4)	4 (1.1)	2 (2.6)	7 (2.0)	0	0
神経系障害	40 (57.1)	195 (55.9)	47 (61.0)	237 (69.3)	31 (59.6)	100 (58.5)
浮動性めまい	9 (12.9)	39 (11.2)	21 (27.3)	112 (32.7)	11 (21.2)	17 (9.9)
味覚異常	1 (1.4)	5 (1.4)	2 (2.6)	8 (2.3)	1 (1.9)	2 (1.2)

Table 152. 合併症の有無別__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 2%以上）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=70)	 無 (N=349)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=77)	 無 (N=342)	フルオキセチン 有 (N=52)	 無 (N=171)
頭痛	28 (40.0)	139 (39.8)	29 (37.7)	130 (38.0)	18 (34.6)	70 (40.9)
筋緊張亢進	0	3 (0.9)	4 (5.2)	5 (1.5)	2 (3.8)	0
錯感覚	1 (1.4)	7 (2.0)	4 (5.2)	15 (4.4)	0	3 (1.8)
鎮静	0	6 (1.7)	0	14 (4.1)	0	3 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.4)	7 (2.0)	0	10 (2.9)	0	3 (1.8)
傾眠	1 (1.4)	20 (5.7)	11 (14.3)	45 (13.2)	6 (11.5)	20 (11.7)
振戦	1 (1.4)	8 (2.3)	8 (10.4)	28 (8.2)	6 (11.5)	16 (9.4)
精神障害	23 (32.9)	91 (26.1)	37 (48.1)	174 (50.9)	20 (38.5)	71 (41.5)
異常な夢	2 (2.9)	6 (1.7)	2 (2.6)	19 (5.6)	0	2 (1.2)
激越	2 (2.9)	5 (1.4)	1 (1.3)	10 (2.9)	2 (3.8)	5 (2.9)
無オルガズム症	0	1 (0.3)	2 (2.6)	11 (3.2)	2 (3.8)	3 (1.8)
不安	6 (8.6)	17 (4.9)	2 (2.6)	21 (6.1)	6 (11.5)	9 (5.3)
不眠症	10 (14.3)	42 (12.0)	19 (24.7)	78 (22.8)	4 (7.7)	35 (20.5)
リビドー減退	1 (1.4)	7 (2.0)	3 (3.9)	20 (5.8)	1 (1.9)	7 (4.1)
中期不眠症	1 (1.4)	2 (0.6)	1 (1.3)	13 (3.8)	0	3 (1.8)
神経過敏	2 (2.9)	12 (3.4)	8 (10.4)	33 (9.6)	4 (7.7)	12 (7.0)
悪夢	0	2 (0.6)	3 (3.9)	10 (2.9)	0	2 (1.2)
腎および尿路障害	1 (1.4)	12 (3.4)	7 (9.1)	26 (7.6)	2 (3.8)	8 (4.7)
頻尿	1 (1.4)	8 (2.3)	2 (2.6)	17 (5.0)	1 (1.9)	5 (2.9)
生殖系および乳房障害	6 (8.6)	26 (7.4)	16 (20.8)	51 (14.9)	6 (11.5)	12 (7.0)
月経困難症	3 (4.3)	17 (4.9)	1 (1.3)	13 (3.8)	3 (5.8)	4 (2.3)
射精遅延	1 (1.4)	0	3 (3.9)	8 (2.3)	0	3 (1.8)
男性性機能不全	0	0	5 (6.5)	8 (2.3)	2 (3.8)	2 (1.2)
勃起不全	1 (1.4)	3 (0.9)	5 (6.5)	4 (1.2)	1 (1.9)	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (8.6)	41 (11.7)	8 (10.4)	55 (16.1)	6 (11.5)	25 (14.6)
あくび	0	0	2 (2.6)	16 (4.7)	0	10 (5.8)
口腔咽頭痛	3 (4.3)	10 (2.9)	1 (1.3)	14 (4.1)	0	3 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (10.0)	41 (11.7)	17 (22.1)	82 (24.0)	11 (21.2)	36 (21.1)
多汗症	1 (1.4)	20 (5.7)	12 (15.6)	53 (15.5)	6 (11.5)	22 (12.9)
寝汗	0	1 (0.3)	1 (1.3)	10 (2.9)	0	1 (0.6)
発疹	1 (1.4)	9 (2.6)	4 (5.2)	11 (3.2)	1 (1.9)	8 (4.7)
血管障害	4 (5.7)	6 (1.7)	10 (13.0)	26 (7.6)	3 (5.8)	16 (9.4)
高血圧	1 (1.4)	0	2 (2.6)	7 (2.0)	0	1 (0.6)
血管拡張	2 (2.9)	1 (0.3)	4 (5.2)	7 (2.0)	1 (1.9)	6 (3.5)
ほてり	0	4 (1.1)	2 (2.6)	11 (3.2)	1 (1.9)	5 (2.9)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:18:51
合併症：208, 209, 211 試験では PSYCHIATRIC HISTORY and HYPERTENSION, 360 試験では PSYCHIATRIC HISTORY のデータを収集した
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 153. 合併症の有無別__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 2%以上）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=18)	プラセボ 無 (N=65)	ベンラファキシン合計 有 (N=50)	ベンラファキシン合計 無 (N=115)	パロキセチン 有 (N=25)	パロキセチン 無 (N=56)
発現例数（%）	6 (33.3)	41 (63.1)	24 (48.0)	81 (70.4)	13 (52.0)	41 (73.2)
胃腸障害	4 (22.2)	11 (16.9)	13 (26.0)	32 (27.8)	8 (32.0)	21 (37.5)
便秘	1 (5.6)	1 (1.5)	1 (2.0)	3 (2.6)	2 (8.0)	3 (5.4)
口内乾燥	0	0	4 (8.0)	6 (5.2)	3 (12.0)	3 (5.4)
悪心	1 (5.6)	4 (6.2)	9 (18.0)	23 (20.0)	5 (20.0)	11 (19.6)
嘔吐	0	2 (3.1)	1 (2.0)	3 (2.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	4 (6.2)	3 (6.0)	8 (7.0)	1 (4.0)	3 (5.4)
疲労	0	1 (1.5)	0	6 (5.2)	1 (4.0)	1 (1.8)
神経系障害	3 (16.7)	19 (29.2)	10 (20.0)	32 (27.8)	5 (20.0)	21 (37.5)
浮動性めまい	0	3 (4.6)	2 (4.0)	10 (8.7)	0	0
頭痛	1 (5.6)	10 (15.4)	3 (6.0)	13 (11.3)	2 (8.0)	6 (10.7)
傾眠	1 (5.6)	1 (1.5)	4 (8.0)	7 (6.1)	2 (8.0)	6 (10.7)
振戦	1 (5.6)	2 (3.1)	0	6 (5.2)	1 (4.0)	2 (3.6)
精神障害	1 (5.6)	5 (7.7)	5 (10.0)	19 (16.5)	3 (12.0)	7 (12.5)
激越	0	0	1 (2.0)	3 (2.6)	0	2 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (4.6)	4 (8.0)	20 (17.4)	3 (12.0)	3 (5.4)
多汗症	0	1 (1.5)	2 (4.0)	16 (13.9)	2 (8.0)	2 (3.6)
血管障害	0	4 (6.2)	0	6 (5.2)	0	4 (7.1)
高血圧	0	1 (1.5)	0	4 (3.5)	0	1 (1.8)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-29 11:55:39
合併症：367 試験では PSYCHIATRIC HISTORY のデータを収集した

5.1.4. 臨床薬理試験の結果

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）。

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かったことから，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）。

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かったことから，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）。

デキストロメトルファンの代謝活性が 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）。

5.2. 外因性要因

本項では，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割合が 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。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（Table 154）。

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（Table 155）。

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（Table 156）。

日本人健康成人男性に対するベンラファキシン 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）。

Table 154. 併用薬の有無別__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 2%以上）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=92)	プラセボ 無 (N=91)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=634)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=290)	ミルナシプラン 有 (N=98)	ミルナシプラン 無 (N=23)
発現例数（%）	67 (72.8)	56 (61.5)	587 (92.6)	232 (80.0)	98 (100.0)	22 (95.7)
心臓障害	3 (3.3)	2 (2.2)	106 (16.7)	31 (10.7)	33 (33.7)	7 (30.4)
動悸	3 (3.3)	2 (2.2)	91 (14.4)	24 (8.3)	28 (28.6)	7 (30.4)
眼障害	2 (2.2)	0	87 (13.7)	15 (5.2)	16 (16.3)	1 (4.3)
調節障害	0	0	63 (9.9)	11 (3.8)	16 (16.3)	0
胃腸障害	31 (33.7)	24 (26.4)	427 (67.4)	146 (50.3)	87 (88.8)	15 (65.2)
腹部不快感	3 (3.3)	1 (1.1)	31 (4.9)	8 (2.8)	7 (7.1)	2 (8.7)
上腹部痛	5 (5.4)	2 (2.2)	22 (3.5)	5 (1.7)	3 (3.1)	1 (4.3)
便秘	7 (7.6)	1 (1.1)	144 (22.7)	39 (13.4)	31 (31.6)	6 (26.1)
下痢	3 (3.3)	4 (4.4)	48 (7.6)	9 (3.1)	13 (13.3)	1 (4.3)
口内乾燥	1 (1.1)	0	152 (24.0)	42 (14.5)	30 (30.6)	5 (21.7)
悪心	13 (14.1)	11 (12.1)	239 (37.7)	86 (29.7)	56 (57.1)	10 (43.5)
嘔吐	4 (4.3)	3 (3.3)	64 (10.1)	11 (3.8)	23 (23.5)	5 (21.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (15.2)	11 (12.1)	114 (18.0)	43 (14.8)	13 (13.3)	2 (8.7)
倦怠感	2 (2.2)	3 (3.3)	51 (8.0)	11 (3.8)	5 (5.1)	1 (4.3)
口渇	8 (8.7)	6 (6.6)	16 (2.5)	13 (4.5)	0	0
感染症および寄生虫症	26 (28.3)	22 (24.2)	154 (24.3)	50 (17.2)	36 (36.7)	4 (17.4)
鼻咽頭炎	21 (22.8)	20 (22.0)	133 (21.0)	41 (14.1)	31 (31.6)	4 (17.4)
臨床検査	7 (7.6)	6 (6.6)	201 (31.7)	49 (16.9)	33 (33.7)	10 (43.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	33 (5.2)	8 (2.8)	5 (5.1)	2 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	18 (2.8)	5 (1.7)	3 (3.1)	0
血中コレステロール増加	0	0	23 (3.6)	5 (1.7)	0	2 (8.7)
血圧上昇	2 (2.2)	0	14 (2.2)	6 (2.1)	1 (1.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	34 (5.4)	9 (3.1)	3 (3.1)	2 (8.7)
心拍数増加	3 (3.3)	1 (1.1)	16 (2.5)	13 (4.5)	5 (5.1)	1 (4.3)
体重減少	0	1 (1.1)	57 (9.0)	10 (3.4)	9 (9.2)	2 (8.7)
代謝および栄養障害	2 (2.2)	4 (4.4)	46 (7.3)	13 (4.5)	4 (4.1)	1 (4.3)
食欲減退	0	1 (1.1)	40 (6.3)	8 (2.8)	3 (3.1)	1 (4.3)
神経系障害	22 (23.9)	14 (15.4)	350 (55.2)	107 (36.9)	74 (75.5)	17 (73.9)
浮動性めまい	3 (3.3)	2 (2.2)	138 (21.8)	34 (11.7)	30 (30.6)	8 (34.8)
体位性めまい	1 (1.1)	0	68 (10.7)	15 (5.2)	24 (24.5)	6 (26.1)
頭痛	9 (9.8)	5 (5.5)	133 (21.0)	38 (13.1)	44 (44.9)	9 (39.1)
感覚鈍麻	2 (2.2)	0	23 (3.6)	1 (0.3)	3 (3.1)	0
傾眠	7 (7.6)	8 (8.8)	174 (27.4)	57 (19.7)	29 (29.6)	9 (39.1)
精神障害	9 (9.8)	5 (5.5)	144 (22.7)	37 (12.8)	33 (33.7)	4 (17.4)
不眠症	4 (4.3)	2 (2.2)	99 (15.6)	23 (7.9)	24 (24.5)	3 (13.0)
腎および尿路障害	2 (2.2)	0	68 (10.7)	17 (5.9)	26 (26.5)	3 (13.0)
排尿困難	0	0	56 (8.8)	7 (2.4)	21 (21.4)	3 (13.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.5)	1 (1.1)	84 (13.2)	24 (8.3)	21 (21.4)	6 (26.1)
多汗症	2 (2.2)	0	35 (5.5)	15 (5.2)	5 (5.1)	3 (13.0)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-20 10:04:31
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Table 155. 併用薬の有無別__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 2%以上）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=375)	プラセボ 無 (N=44)	ベンラファキシン合計[a] 有 (N=375)	ベンラファキシン合計[a] 無 (N=44)	フルオキセチン 有 (N=203)	フルオキセチン 無 (N=20)
発現例数（%）	338 (90.1)	34 (77.3)	363 (96.8)	39 (88.6)	194 (95.6)	15 (75.0)
心臓障害	17 (4.5)	1 (2.3)	20 (5.3)	2 (4.5)	13 (6.4)	0
動悸	11 (2.9)	1 (2.3)	14 (3.7)	2 (4.5)	10 (4.9)	0
耳および迷路障害	11 (2.9)	1 (2.3)	29 (7.7)	1 (2.3)	13 (6.4)	0
耳鳴	8 (2.1)	1 (2.3)	16 (4.3)	1 (2.3)	10 (4.9)	0
眼障害	16 (4.3)	1 (2.3)	42 (11.2)	4 (9.1)	17 (8.4)	1 (5.0)
霧視	3 (0.8)	0	15 (4.0)	3 (6.8)	5 (2.5)	1 (5.0)
視力障害	8 (2.1)	0	12 (3.2)	1 (2.3)	9 (4.4)	0
胃腸障害	191 (50.9)	14 (31.8)	270 (72.0)	26 (59.1)	142 (70.0)	10 (50.0)
腹部不快感	5 (1.3)	0	10 (2.7)	0	2 (1.0)	1 (5.0)
腹痛	13 (3.5)	1 (2.3)	19 (5.1)	0	14 (6.9)	0
便秘	39 (10.4)	1 (2.3)	69 (18.4)	6 (13.6)	17 (8.4)	1 (5.0)
下痢	48 (12.8)	0	59 (15.7)	4 (9.1)	41 (20.2)	3 (15.0)
口内乾燥	45 (12.0)	2 (4.5)	76 (20.3)	8 (18.2)	31 (15.3)	2 (10.0)
消化不良	42 (11.2)	1 (2.3)	37 (9.9)	1 (2.3)	40 (19.7)	3 (15.0)
鼓腸	19 (5.1)	0	28 (7.5)	0	15 (7.4)	0
悪心	68 (18.1)	7 (15.9)	147 (39.2)	20 (45.5)	58 (28.6)	2 (10.0)
嘔吐	9 (2.4)	0	22 (5.9)	0	14 (6.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (19.7)	7 (15.9)	86 (22.9)	8 (18.2)	53 (26.1)	2 (10.0)
無力症	17 (4.5)	2 (4.5)	23 (6.1)	2 (4.5)	13 (6.4)	1 (5.0)
疲労	14 (3.7)	3 (6.8)	20 (5.3)	4 (9.1)	9 (4.4)	0
易刺激性	9 (2.4)	1 (2.3)	17 (4.5)	0	4 (2.0)	0
疼痛	16 (4.3)	0	14 (3.7)	1 (2.3)	12 (5.9)	0
感染症および寄生虫症	126 (33.6)	2 (4.5)	132 (35.2)	5 (11.4)	69 (34.0)	0
感染	19 (5.1)	1 (2.3)	16 (4.3)	0	13 (6.4)	0
インフルエンザ	26 (6.9)	0	26 (6.9)	1 (2.3)	22 (10.8)	0
鼻咽頭炎	22 (5.9)	1 (2.3)	24 (6.4)	0	4 (2.0)	0
咽頭炎	10 (2.7)	0	13 (3.5)	0	9 (4.4)	0
鼻炎	7 (1.9)	0	10 (2.7)	0	6 (3.0)	0
副鼻腔炎	16 (4.3)	0	17 (4.5)	0	4 (2.0)	0
上気道感染	20 (5.3)	0	11 (2.9)	3 (6.8)	15 (7.4)	0
傷害，中毒および処置合併症	27 (7.2)	2 (4.5)	22 (5.9)	0	14 (6.9)	0
損傷	10 (2.7)	0	9 (2.4)	0	9 (4.4)	0
臨床検査	18 (4.8)	3 (6.8)	31 (8.3)	1 (2.3)	9 (4.4)	1 (5.0)
血圧上昇	6 (1.6)	2 (4.5)	9 (2.4)	0	3 (1.5)	1 (5.0)
体重減少	2 (0.5)	0	12 (3.2)	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	24 (6.4)	2 (4.5)	48 (12.8)	7 (15.9)	19 (9.4)	0
食欲減退	14 (3.7)	1 (2.3)	40 (10.7)	7 (15.9)	18 (8.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	92 (24.5)	5 (11.4)	73 (19.5)	1 (2.3)	38 (18.7)	0
関節痛	16 (4.3)	1 (2.3)	10 (2.7)	0	2 (1.0)	0
背部痛	40 (10.7)	2 (4.5)	28 (7.5)	0	18 (8.9)	0
筋痙縮	8 (2.1)	1 (2.3)	9 (2.4)	0	3 (1.5)	0
筋肉痛	18 (4.8)	0	9 (2.4)	0	5 (2.5)	0
頚部痛	5 (1.3)	0	9 (2.4)	0	0	0
神経系障害	218 (58.1)	17 (38.6)	263 (70.1)	21 (47.7)	125 (61.6)	6 (30.0)
浮動性めまい	42 (11.2)	6 (13.6)	121 (32.3)	12 (27.3)	27 (13.3)	1 (5.0)
味覚異常	5 (1.3)	1 (2.3)	10 (2.7)	0	3 (1.5)	0
頭痛	158 (42.1)	9 (20.5)	146 (38.9)	13 (29.5)	85 (41.9)	3 (15.0)

Table 155. 併用薬の有無別__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 2%以上）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=375)	プラセボ 無 (N=44)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=375)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=44)	フルオキセチン 有 (N=203)	フルオキセチン 無 (N=20)
筋緊張亢進	3 (0.8)	0	9 (2.4)	0	2 (1.0)	0
錯感覚	8 (2.1)	0	19 (5.1)	0	3 (1.5)	0
鎮静	6 (1.6)	0	11 (2.9)	3 (6.8)	2 (1.0)	1 (5.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (2.1)	0	10 (2.7)	0	3 (1.5)	0
傾眠	18 (4.8)	3 (6.8)	54 (14.4)	2 (4.5)	26 (12.8)	0
振戦	8 (2.1)	1 (2.3)	34 (9.1)	2 (4.5)	21 (10.3)	1 (5.0)
精神障害	107 (28.5)	7 (15.9)	192 (51.2)	19 (43.2)	89 (43.8)	2 (10.0)
異常な夢	8 (2.1)	0	20 (5.3)	1 (2.3)	2 (1.0)	0
激越	6 (1.6)	1 (2.3)	11 (2.9)	0	7 (3.4)	0
無オルガズム症	1 (0.3)	0	13 (3.5)	0	5 (2.5)	0
不安	22 (5.9)	1 (2.3)	22 (5.9)	1 (2.3)	14 (6.9)	1 (5.0)
不眠症	50 (13.3)	2 (4.5)	85 (22.7)	12 (27.3)	39 (19.2)	0
リビドー減退	7 (1.9)	1 (2.3)	22 (5.9)	1 (2.3)	8 (3.9)	0
中期不眠症	3 (0.8)	0	14 (3.7)	0	3 (1.5)	0
神経過敏	14 (3.7)	0	39 (10.4)	2 (4.5)	16 (7.9)	0
悪夢	2 (0.5)	0	13 (3.5)	0	2 (1.0)	0
腎および尿路障害	13 (3.5)	0	32 (8.5)	1 (2.3)	10 (4.9)	0
頻尿	9 (2.4)	0	18 (4.8)	1 (2.3)	6 (3.0)	0
生殖系および乳房障害	30 (8.0)	2 (4.5)	63 (16.8)	4 (9.1)	17 (8.4)	1 (5.0)
月経困難症	19 (5.1)	1 (2.3)	14 (3.7)	0	7 (3.4)	0
射精遅延	1 (0.3)	0	11 (2.9)	0	2 (1.0)	1 (5.0)
男性性機能不全	0	0	11 (2.9)	2 (4.5)	4 (2.0)	0
勃起不全	3 (0.8)	1 (2.3)	8 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	45 (12.0)	2 (4.5)	61 (16.3)	2 (4.5)	30 (14.8)	1 (5.0)
あくび	0	0	17 (4.5)	1 (2.3)	10 (4.9)	0
口腔咽頭痛	13 (3.5)	0	15 (4.0)	0	3 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	46 (12.3)	2 (4.5)	95 (25.3)	4 (9.1)	44 (21.7)	3 (15.0)
多汗症	20 (5.3)	1 (2.3)	62 (16.5)	3 (6.8)	25 (12.3)	3 (15.0)
寝汗	1 (0.3)	0	11 (2.9)	0	1 (0.5)	0
発疹	10 (2.7)	0	15 (4.0)	0	9 (4.4)	0
血管障害	10 (2.7)	0	33 (8.8)	3 (6.8)	17 (8.4)	2 (10.0)
高血圧	1 (0.3)	0	8 (2.1)	1 (2.3)	1 (0.5)	0
血管拡張	3 (0.8)	0	10 (2.7)	1 (2.3)	6 (3.0)	1 (5.0)
ほてり	4 (1.1)	0	12 (3.2)	1 (2.3)	5 (2.5)	1 (5.0)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:19:18
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 156. 併用薬の有無別__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 2%以上）：367EU

	プラセボ		ベンラファキシン合計		パロキセチン	
	有 (N=35)	無 (N=48)	有 (N=62)	無 (N=103)	有 (N=34)	無 (N=47)
発現例数（%）	23 (65.7)	24 (50.0)	46 (74.2)	59 (57.3)	29 (85.3)	25 (53.2)
胃腸障害	5 (14.3)	10 (20.8)	15 (24.2)	30 (29.1)	15 (44.1)	14 (29.8)
便秘	1 (2.9)	1 (2.1)	2 (3.2)	2 (1.9)	4 (11.8)	1 (2.1)
口内乾燥	0	0	3 (4.8)	7 (6.8)	3 (8.8)	3 (6.4)
悪心	2 (5.7)	3 (6.3)	7 (11.3)	25 (24.3)	9 (26.5)	7 (14.9)
嘔吐	0	2 (4.2)	1 (1.6)	3 (2.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.6)	2 (4.2)	4 (6.5)	7 (6.8)	1 (2.9)	3 (6.4)
疲労	0	1 (2.1)	1 (1.6)	5 (4.9)	1 (2.9)	1 (2.1)
神経系障害	9 (25.7)	13 (27.1)	14 (22.6)	28 (27.2)	11 (32.4)	15 (31.9)
浮動性めまい	3 (8.6)	0	3 (4.8)	9 (8.7)	0	0
頭痛	2 (5.7)	9 (18.8)	9 (14.5)	7 (6.8)	4 (11.8)	4 (8.5)
傾眠	0	2 (4.2)	3 (4.8)	8 (7.8)	4 (11.8)	4 (8.5)
振戦	1 (2.9)	2 (4.2)	3 (4.8)	3 (2.9)	1 (2.9)	2 (4.3)
精神障害	4 (11.4)	2 (4.2)	16 (25.8)	8 (7.8)	6 (17.6)	4 (8.5)
激越	0	0	3 (4.8)	1 (1.0)	1 (2.9)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.7)	1 (2.1)	13 (21.0)	11 (10.7)	4 (11.8)	2 (4.3)
多汗症	0	1 (2.1)	10 (16.1)	8 (7.8)	2 (5.9)	2 (4.3)
血管障害	0	4 (8.3)	2 (3.2)	4 (3.9)	3 (8.8)	1 (2.1)
高血圧	0	1 (2.1)	2 (3.2)	2 (1.9)	0	1 (2.1)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-29 11:59:07

5.3. 薬物相互作用

外国で実施した以下の薬物とベンラファキシンとの薬物相互作用を検討した臨床薬理試験（Table 2）で報告された有害事象を要約した。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ァン

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独投与時 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，ベンラファキシン IR 単独投与時 18 例中 17 例，ベンラファキシン 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，ベンラファキシン IR 単独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，それぞれの単独投与時と比較した。

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臨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ァン（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。

ベンラファキシン 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ンの 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ン 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，ベンラファキシン 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，ベンラファキシン 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，ベンラファキシンとの相互作用が CYP2D6 の阻害によるものか明らかではないが，ベンラファキシン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，ベンラファキシン 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。

ベンラファキシン 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，ベンラファキシン 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ン 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ンおよび ODV の腎クリアランスを低下させたものの，ベンラファキシン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。ベンラファキシンはリチウムの 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，プラセボ単独投与時 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，ベンラファキシン IR 単独投与時 16 例中 14 例，ベンラファキシン 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ァ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ァ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，ベンラファキシン 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ァン液 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。

ベンラファキシン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ァン/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，ベンラファキシンはフルオキセチンに比べて，デキストロメトルファンの CYP2D6 代謝への影響は弱いことが示された。したがって，ベンラファキシン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。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊婦におけるベンラファキシン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ンが投与された場合，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ン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ン 30 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 0.4 倍）を経口投与したとき，胎児の生存率低下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。

ベンラファキシンおよび 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ンの投与を中止すること。

国内外臨床試験では，妊娠および授乳中の女性の組み入れを除外しているが，予定外の妊娠報告例について以下に示した。

国内臨床試験では，220-JA 試験で 1 例（46 組 3 番），818-JA 試験で 4 例（被験者番号 8724002, 2814004，2814011，8727012）および B2411263 試験で 1 例（被験者番号 10011003）に予定外の妊娠が報告された。このうち，2 例は出産まで至ったが母子ともに異常はみられなかった。2 例

は人工中絶術，1 例は追跡不能となり，残る 1 例は追跡調査中であったが，その後，自然流産となった。なお，220-JA 試験の 1 例は，治験薬投与後に妊娠が判明したが，妊娠週数から治験薬投与前に妊娠していたものと考えられた。

外国臨床試験では，365-EU 試験の 2 例（被験者番号 36535002，36524002）および 369-US 試験の 1 例（被験者番号 36905006）で予定外の妊娠があった。このうち 2 例は人工妊娠中絶を行っており，1 例（被験者番号 36524002）のみ出産に至った。当該症例は，30 歳の女性で治験薬投与を開始して約 8.5 ヵ月後に妊娠と診断された。妊娠と診断された時点ではベンラファキシン ER 150 mg/日を投与していた。妊娠が判明した後は，ベンラファキシン ER および他の併用薬は直ちに中止した。妊娠後の経過は良好であり，正常分娩であった。新生児は出産時および追跡時ともに健康であった。

5.5. 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[a]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，過量投与の報告は 2 例（365-EU）であった。1 例はベンラファキシン 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ン 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。

[a] 本剤の未変化体の半減期は 7～10 時間，活性代謝物 O-desmethyl venlafaxine（ODV）の半減期は 11～13 時間であり，4 日程度でほぼ完全に体内から消失すると考えられるため，過量服用後 5 日以内が過量服用の影響によるものとし，過量服用例における服用後 5 日以内に発現した有害事象を示した。

Table 157. 過量投与例一覧（国内試験）：219JA, 220JA, 816JA, 817JA, 818JA, B2411263, B2411264

試験番号	患者番号	年齢/性別	投与期間	有害事象[a]	重症度	因果関係	発現時期		持続期間	過量服用		処置	治験	転帰
							初回投与日から	過量服用から		初回投与日から	服用量			
818JA	2817005	33/男	187日	悪心	軽度	関連ないともいえない	187日	1日	2日	187日	525 mg	なし	継続	消失・回復
				嘔吐	軽度	関連ないともいえない	187日	1日	2日	187日	525 mg	なし	継続	消失・回復
				浮動性めまい	軽度	関連ないともいえない	187日	1日	2日	187日	525 mg	なし	継続	消失・回復
	3110001	22/男	313日	急性扁桃炎	中等度	関連ないともいえない	307日	5日	15日	303日	300 mg	あり	継続	消失・回復
	5097002	41/女	371日	－						268日	300 mg			
B2411264	10181001	30/男	333日	動悸	軽度	関連あり	238日	2日	1日	237日	450 mg	なし	継続	消失・回復
	10301005	47/男	322日	過量投与	軽度	関連なし	22日	1日	4日	22日	300 mg	なし	継続	消失・回復
	10321003	33/女	321日	－						308日	300 mg			

投与期間=漸減期最終日-初回投与開始日+1; 発現時期=有害事象発現日-初回投与開始日（過量服用日）+1; 持続期間=転帰確認日-発現日+1
a. 過量服用例における服用後5日以内に発現した有害事象
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM実行日:2014-10-28 14:05:00（219-JA試験は総括報告書より）

5.6. 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。

ベンラファキシンは，*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。ベンラファキシンは，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。ベンラファキシン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が[61]，般化の認められた用量は臨床での 1 日最高用量である 225 mg を上回るものであった。

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。

5.7. 離脱症状および反跳現象

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を最終投与量別，投与期間別に示した。

5.7.1. 最終投与量別発現状況

国内短期投与試験（Table 158），外国短期可変用量試験（Table 159），外国短期固定用量試験（Table 160）における最終投与量別（プラセボ/18.75 mg/37.5 mg/75 mg/150 mg/225 mg の順）の離脱症候群に関連する有害事象の発現割合（%）は，それぞれ 10.9/11.0/7.0/11.3/14.8/16.0, 6.4/-/-/26.1/43.8/39.4, 1.2/-/-/10.0/7.5/-, 重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 0.0/0.6/1.4/0.7/0.4/0.0, 0.2/-/-/2.2/5.7/7.7，0.0/-/-/1.3/2.5/- であった。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。

国内長期投与試験（Table 161），外国長期投与試験（Table 162）のベンラファキシン ER 合計における最終投与量別（75 mg/150 mg/225 mg/300 mg/375 mg の順）の離脱症候群に関連する有害事象の発現割合（%）はそれぞれ 25.5/21.4/30.3/-/-，14.8/28.8/48.8/73.3/36.4，重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 0.0/0.8/0.0/-/-，3.9/4.5/5.8/13.3/9.1 であった。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。

Table 158. 最終投与量別__国内短期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

		ベンラファキシン						ミルナシプラン	
器官分類 基本語	**プラセボ (N=183)**	**0 mg (N=1)**	**18.75 mg (N=353)**	**37.5 mg (N=71)**	**75 mg (N=425)**	**150 mg (N=283)**	**225 mg (N=144)**	**50 mg (N=50)**	**100 mg (N=71)**
発現例数（%）	20 (10.9)	0	39 (11.0)	5 (7.0)	48 (11.3)	42 (14.8)	23 (16.0)	4 (8.0)	10 (14.1)
重度の発現例数（%）	0	0	2 (0.6)	1 (1.4)	3 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	4 (2.8)	0	0
回転性めまい	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	4 (2.8)	0	0
胃腸障害	9 (4.9)	0	13 (3.7)	1 (1.4)	14 (3.3)	20 (7.1)	8 (5.6)	1 (2.0)	3 (4.2)
下痢	0	0	2 (0.6)	1 (1.4)	3 (0.7)	3 (1.1)	2 (1.4)	1 (2.0)	1 (1.4)
悪心	9 (4.9)	0	10 (2.8)	0	11 (2.6)	14 (4.9)	6 (4.2)	0	2 (2.8)
嘔吐	0	0	4 (1.1)	1 (1.4)	2 (0.5)	6 (2.1)	0	1 (2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.4)	0	0
無力症	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.7)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
易刺激性	0	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	9 (4.9)	0	28 (7.9)	4 (5.6)	32 (7.5)	25 (8.8)	12 (8.3)	4 (8.0)	4 (5.6)
浮動性めまい	1 (0.5)	0	16 (4.5)	3 (4.2)	19 (4.5)	19 (6.7)	7 (4.9)	2 (4.0)	1 (1.4)
頭痛	4 (2.2)	0	11 (3.1)	0	12 (2.8)	5 (1.8)	3 (2.1)	2 (4.0)	1 (1.4)
傾眠	4 (2.2)	0	7 (2.0)	2 (2.8)	4 (0.9)	3 (1.1)	3 (2.1)	1 (2.0)	1 (1.4)
振戦	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.4)
精神障害	2 (1.1)	0	7 (2.0)	0	5 (1.2)	6 (2.1)	1 (0.7)	1 (2.0)	3 (4.2)
不安	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
うつ病	2 (1.1)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	3 (0.8)	0	5 (1.2)	4 (1.4)	1 (0.7)	1 (2.0)	2 (2.8)
離脱症候群	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.7)	0	0	0
多汗症	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.7)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
Table c36.1.1.6 より引用
PGM 実行日:2014-10-17 16:30:37

Table 159. 最終投与量別__外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：208US, 209US, 211US, 360CA

		ベンラファキシン				フルオキセチン				
器官分類 基本語	**プラセボ (N=419)**	**0 mg (N=5)**	**75 mg (N=134)**	**150 mg (N=176)**	**225 mg (N=104)**	**0 mg (N=6)**	**20 mg (N=67)**	**40 mg (N=82)**	**60 mg (N=67)**	**80 mg (N=1)**
発現例数（%）	27 (6.4)	1 (20.0)	35 (26.1)	77 (43.8)	41 (39.4)	1 (16.7)	7 (10.4)	18 (22.0)	13 (19.4)	0
重度の発現例数（%）	1 (0.2)	0	3 (2.2)	10 (5.7)	8 (7.7)	0	0	2 (2.4)	2 (3.0)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.7)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (0.7)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	9 (2.1)	1 (20.0)	12 (9.0)	30 (17.0)	15 (14.4)	0	3 (4.5)	3 (3.7)	4 (6.0)	0
下痢	3 (0.7)	1 (20.0)	4 (3.0)	9 (5.1)	4 (3.8)	0	3 (4.5)	1 (1.2)	2 (3.0)	0
悪心	7 (1.7)	0	9 (6.7)	19 (10.8)	11 (10.6)	0	1 (1.5)	2 (2.4)	2 (3.0)	0
嘔吐	1 (0.2)	0	0	3 (1.7)	2 (1.9)	0	0	0	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.2)	0	4 (3.0)	11 (6.3)	3 (2.9)	0	1 (1.5)	2 (2.4)	3 (4.5)	0
無力症	1 (0.2)	0	0	2 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (1.5)	2 (2.4)	0	0
悪寒	1 (0.2)	0	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
泣き	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (0.2)	0	1 (0.7)	3 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
びくびく感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
易刺激性	2 (0.5)	0	2 (1.5)	6 (3.4)	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	0	1 (0.7)	3 (1.7)	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.5)	0
筋肉痛	1 (0.2)	0	1 (0.7)	3 (1.7)	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.5)	0
神経系障害	10 (2.4)	0	24 (17.9)	55 (31.3)	29 (27.9)	0	2 (3.0)	11 (13.4)	10 (14.9)	0
協調運動異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	5 (1.2)	0	19 (14.2)	37 (21.0)	19 (18.3)	0	0	3 (3.7)	0	0
頭痛	4 (1.0)	0	7 (5.2)	18 (10.2)	15 (14.4)	0	2 (3.0)	8 (9.8)	6 (9.0)	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
錯感覚	0	0	2 (1.5)	5 (2.8)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.2)	0	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (3.0)	0
振戦	1 (0.2)	0	0	0	3 (2.9)	0	0	0	3 (4.5)	0
精神障害	5 (1.2)	0	8 (6.0)	15 (8.5)	11 (10.6)	0	1 (1.5)	5 (6.1)	2 (3.0)	0
異常な夢	0	0	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
不安	2 (0.5)	0	3 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.0)	0	0	2 (2.4)	1 (1.5)	0
錯乱状態	0	0	2 (1.5)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0

Table 159. 最終投与量別__外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ (N=419)	ベンラファキシン 0 mg (N=5)	 75 mg (N=134)	 150 mg (N=176)	 225 mg (N=104)	フルオキセチン 0 mg (N=6)	 20 mg (N=67)	 40 mg (N=82)	 60 mg (N=67)	 80 mg (N=1)
うつ病	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.9)	0	0	1 (1.2)	1 (1.5)	0
不眠症	3 (0.7)	0	3 (2.2)	9 (5.1)	6 (5.8)	0	1 (1.5)	3 (3.7)	2 (3.0)	0
離脱症候群	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0	2 (1.5)	7 (4.0)	2 (1.9)	1 (16.7)	0	0	0	0
多汗症	1 (0.2)	0	2 (1.5)	7 (4.0)	2 (1.9)	1 (16.7)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
Table c36.1.1.8 より引用
PGM 実行日:2014-10-08 11:18:42

Table 160. 最終投与量別__外国短期固定用量試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：367EU

器官分類 基本語	プラセボ (N=83)	ベンラファキシン 0 mg (N=5)	 75 mg (N=80)	 150 mg (N=80)	パロキセチン 0 mg (N=4)	 20 mg (N=77)
発現例数（%）	1 (1.2)	0	8 (10.0)	6 (7.5)	0	1 (1.3)
重度の発現例数（%）	0	0	1 (1.3)	2 (2.5)	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
回転性めまい	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
胃腸障害	0	0	3 (3.8)	2 (2.5)	0	0
悪心	0	0	3 (3.8)	2 (2.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)
神経系障害	1 (1.2)	0	5 (6.3)	2 (2.5)	0	0
浮動性めまい	0	0	3 (3.8)	2 (2.5)	0	0
頭痛	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (1.3)	0	0
振戦	0	0	2 (2.5)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.3)	2 (2.5)	0	0
不安	0	0	0	1 (1.3)	0	0
うつ病	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
不眠症	0	0	0	1 (1.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0
多汗症	0	0	1 (1.3)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
Table c36.1.1.9 より引用
PGM 実行日:2014-10-08 11:20:33

Table 161. 最終投与量別__国内長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：818JA, B2411264

器官分類 基本語	37.5 mg (N=1)	75 mg (N=137)	150 mg (N=126)	225 mg (N=33)
発現例数（%）	0	35 (25.5)	27 (21.4)	10 (30.3)
重度の発現例数（%）	0	0	1 (0.8)	0
心臓障害	0	1 (0.7)	0	0
頻脈	0	1 (0.7)	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.8)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	0	9 (6.6)	11 (8.7)	2 (6.1)
下痢	0	0	1 (0.8)	0
悪心	0	9 (6.6)	10 (7.9)	1 (3.0)
嘔吐	0	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (3.6)	2 (1.6)	2 (6.1)
悪寒	0	0	1 (0.8)	0
薬剤離脱症候群	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
易刺激性	0	4 (2.9)	0	2 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (3.0)
筋肉痛	0	0	0	1 (3.0)
神経系障害	0	23 (16.8)	16 (12.7)	7 (21.2)
浮動性めまい	0	20 (14.6)	12 (9.5)	6 (18.2)
頭痛	0	6 (4.4)	6 (4.8)	1 (3.0)
傾眠	0	1 (0.7)	3 (2.4)	1 (3.0)
精神障害	0	7 (5.1)	5 (4.0)	0
不眠症	0	6 (4.4)	2 (1.6)	0
離脱症候群	0	1 (0.7)	3 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7)	0	1 (3.0)
多汗症	0	1 (0.7)	0	1 (3.0)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
Table c36.1.1.7 より引用
PGM 実行日:2014-10-17 16:31:42

Table 162. 最終投与量別__外国長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：365EU, 369US, 370US

器官分類 基本語	0 mg (N=11)	37.5 mg (N=1)	75 mg (N=203)	150 mg (N=156)	225 mg (N=121)	300 mg (N=15)	375 mg (N=22)	375 mg 超 (N=3)
発現例数（%）	3 (27.3)	0	30 (14.8)	45 (28.8)	59 (48.8)	11 (73.3)	8 (36.4)	0
重度の発現例数（%）	0	0	8 (3.9)	7 (4.5)	7 (5.8)	2 (13.3)	2 (9.1)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.8)	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.8)	0	0	0
胃腸障害	2 (18.2)	0	11 (5.4)	19 (12.2)	18 (14.9)	3 (20.0)	3 (13.6)	0
下痢	1 (9.1)	0	1 (0.5)	11 (7.1)	6 (5.0)	1 (6.7)	1 (4.5)	0
悪心	1 (9.1)	0	11 (5.4)	18 (11.5)	12 (9.9)	2 (13.3)	2 (9.1)	0
嘔吐	0	0	1 (0.5)	2 (1.3)	3 (2.5)	1 (6.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	0	5 (2.5)	5 (3.2)	10 (8.3)	3 (20.0)	3 (13.6)	0
無力症	1 (9.1)	0	0	1 (0.6)	2 (1.7)	0	1 (4.5)	0
悪寒	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (4.5)	0
泣き	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
疲労	1 (9.1)	0	0	3 (1.9)	3 (2.5)	2 (13.3)	1 (4.5)	0
びくびく感	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.8)	0	0	0
易刺激性	0	0	5 (2.5)	0	4 (3.3)	2 (13.3)	1 (4.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.5)	3 (1.9)	5 (4.1)	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (0.5)	3 (1.9)	5 (4.1)	0	0	0
神経系障害	0	0	23 (11.3)	32 (20.5)	38 (31.4)	9 (60.0)	6 (27.3)	0
協調運動異常	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.8)	1 (6.7)	1 (4.5)	0
浮動性めまい	0	0	13 (6.4)	25 (16.0)	24 (19.8)	7 (46.7)	2 (9.1)	0
頭痛	0	0	11 (5.4)	11 (7.1)	14 (11.6)	1 (6.7)	4 (18.2)	0
錯感覚	0	0	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (2.5)	1 (6.7)	0	0
傾眠	0	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.7)	0	0	0
振戦	0	0	2 (1.0)	1 (0.6)	4 (3.3)	0	0	0
精神障害	2 (18.2)	0	6 (3.0)	10 (6.4)	22 (18.2)	1 (6.7)	3 (13.6)	0
異常な夢	0	0	0	0	9 (7.4)	0	0	0
不安	1 (9.1)	0	2 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.5)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.8)	0	0	0
うつ病	1 (9.1)	0	0	1 (0.6)	2 (1.7)	1 (6.7)	2 (9.1)	0
不眠症	1 (9.1)	0	4 (2.0)	4 (2.6)	11 (9.1)	0	1 (4.5)	0

Table 162. 最終投与量別__外国長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：365EU, 369US, 370US

器官分類 基本語	0 mg (N=11)	37.5 mg (N=1)	75 mg (N=203)	150 mg (N=156)	225 mg (N=121)	300 mg (N=15)	375 mg (N=22)	375 mg 超 (N=3)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	0	2 (1.0)	2 (1.3)	8 (6.6)	1 (6.7)	0	0
多汗症	1 (9.1)	0	2 (1.0)	2 (1.3)	8 (6.6)	1 (6.7)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
Table c36.1.1.10 より引用
PGM 実行日:2014-10-08 10:58:39

5.7.2. 投与期間別発現状況

国内長期投与試験（Table 163），外国長期投与試験（Table 164）のベンラファキシン ER 合計における投与期間別（0～1 ヵ月/1 ヵ月超～3 ヵ月/3 ヵ月超～6 ヵ月/6 ヵ月超～12 ヵ月/12 ヵ月超の順）の離脱症候群に関連する有害事象の発現割合（%）はそれぞれ 0.0/0.0/34.5/23.8/26.4, 5.4/20.7/24.0/40.9/26.1，重度の有害事象の発現割合（%）はそれぞれ 0.0/0.0/0.0/0.0/0.6, 2.7/5.2/2.1/5.4/6.5 であった。国内長期投与試験では投与期間が 3 ヵ月超，外国長期投与試験では投与期間が 1 ヵ月超から発現割合が高くなった。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。

Table 163. 投与期間別__国内長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：818JA, B2411264

器官分類 基本語	～1 ヵ月 (N=3)	1 ヵ月～ 3 ヵ月 (N=22)	3 ヵ月～ 6 ヵ月 (N=29)	6 ヵ月～ 12 ヵ月 (N=80)	12 ヵ月超 (N=163)	全体 (N=297)
発現例数（%）	0	0	10 (34.5)	19 (23.8)	43 (26.4)	72 (24.2)
重度の発現例数（%）	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (0.3)
頻脈	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.3)
回転性めまい	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	0	1 (3.4)	5 (6.3)	16 (9.8)	22 (7.4)
下痢	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
悪心	0	0	1 (3.4)	4 (5.0)	15 (9.2)	20 (6.7)
嘔吐	0	0	0	1 (1.3)	4 (2.5)	5 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	3 (3.8)	6 (3.7)	9 (3.0)
悪寒	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.3)
薬剤離脱症候群	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (0.7)
易刺激性	0	0	0	2 (2.5)	4 (2.5)	6 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.3)
筋肉痛	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	0	7 (24.1)	14 (17.5)	25 (15.3)	46 (15.5)
浮動性めまい	0	0	6 (20.7)	11 (13.8)	21 (12.9)	38 (12.8)
頭痛	0	0	2 (6.9)	4 (5.0)	7 (4.3)	13 (4.4)
傾眠	0	0	1 (3.4)	2 (2.5)	2 (1.2)	5 (1.7)
精神障害	0	0	1 (3.4)	2 (2.5)	9 (5.5)	12 (4.0)
不眠症	0	0	1 (3.4)	0	7 (4.3)	8 (2.7)
離脱症候群	0	0	0	2 (2.5)	2 (1.2)	4 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (0.7)
多汗症	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (0.7)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
Table c36.1.1.2 より引用
PGM 実行日:2014-10-17 13:53:37

Table 164. 投与期間別__外国長期投与試験の治療期終了後に発現した離脱症候群に関連する有害事象：365EU, 369US, 370US

器官分類 基本語	～1 ヵ月 (N=37)	1 ヵ月～ 3 ヵ月 (N=58)	3 ヵ月～ 6 ヵ月 (N=96)	6 ヵ月～ 12 ヵ月 (N=203)	12 ヵ月超 (N=138)	全体 (N=532)
発現例数（%）	2 (5.4)	12 (20.7)	23 (24.0)	83 (40.9)	36 (26.1)	156 (29.3)
重度の発現例数（%）	1 (2.7)	3 (5.2)	2 (2.1)	11 (5.4)	9 (6.5)	26 (4.9)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.4)
回転性めまい	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.4)
胃腸障害	1 (2.7)	3 (5.2)	5 (5.2)	34 (16.7)	13 (9.4)	56 (10.5)
下痢	0	0	0	14 (6.9)	7 (5.1)	21 (3.9)
悪心	1 (2.7)	2 (3.4)	5 (5.2)	29 (14.3)	9 (6.5)	46 (8.6)
嘔吐	0	1 (1.7)	0	4 (2.0)	2 (1.4)	7 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)	6 (6.3)	13 (6.4)	8 (5.8)	28 (5.3)
無力症	0	0	2 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.4)	5 (0.9)
悪寒	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.7)	2 (0.4)
泣き	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
疲労	0	0	1 (1.0)	5 (2.5)	4 (2.9)	10 (1.9)
びくびく感	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.4)
易刺激性	0	1 (1.7)	3 (3.1)	5 (2.5)	3 (2.2)	12 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)	1 (1.0)	7 (3.4)	0	9 (1.7)
筋肉痛	0	1 (1.7)	1 (1.0)	7 (3.4)	0	9 (1.7)
神経系障害	1 (2.7)	7 (12.1)	17 (17.7)	56 (27.6)	27 (19.6)	108 (20.3)
協調運動異常	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
注意力障害	0	0	2 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.7)	4 (0.8)
浮動性めまい	0	5 (8.6)	12 (12.5)	38 (18.7)	16 (11.6)	71 (13.3)
頭痛	1 (2.7)	1 (1.7)	3 (3.1)	23 (11.3)	13 (9.4)	41 (7.7)
錯感覚	0	0	1 (1.0)	5 (2.5)	0	6 (1.1)
傾眠	0	0	1 (1.0)	3 (1.5)	0	4 (0.8)
振戦	0	2 (3.4)	1 (1.0)	4 (2.0)	0	7 (1.3)
精神障害	1 (2.7)	5 (8.6)	7 (7.3)	21 (10.3)	10 (7.2)	44 (8.3)
異常な夢	0	0	3 (3.1)	6 (3.0)	0	9 (1.7)
不安	1 (2.7)	3 (5.2)	0	6 (3.0)	1 (0.7)	11 (2.1)
錯乱状態	0	1 (1.7)	0	1 (0.5)	0	2 (0.4)
うつ病	0	1 (1.7)	0	2 (1.0)	4 (2.9)	7 (1.3)
不眠症	0	0	4 (4.2)	11 (5.4)	6 (4.3)	21 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.7)	3 (3.1)	9 (4.4)	1 (0.7)	14 (2.6)
多汗症	0	1 (1.7)	3 (3.1)	9 (4.4)	1 (0.7)	14 (2.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
Table c36.1.1.5 より引用
PGM 実行日:2014-10-08 11:16:11

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. 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注意すること。

6. 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。IMS データベースにおいて，これらの疾患に対して，1999 年の第一四半期から 2010 年第四四半期までの全世界の処方は，ベンラファキシン ER で 1,032,899,587,500 カプセル，推定平均 1 日投与量は 135 mg/日で，曝露は約 20,961,940 人•年であった。

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 PSUR を添付した。

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）であり，各平均 1 日投与量（101 mg/日および 135 mg/日）から換算した推定曝露は，それぞれ 40,797 人•年および 5,363,677 人•年であった。IMS データベースに基づく処方対象の内訳を Table 165，Table 166 に示した。

Table 165. 性別・年齢別処方内訳

	性別の処方割合（%）[a]		
年齢	**女性**	**男性**	**不明**
17 歳以下	0.7	1.0	---
18～30 歳	10.2	12.2	7.9
31～50 歳	39.4	42.4	30.2
51～64 歳	29.7	28.8	16.4
65～74 歳	10.6	8.6	4.9
75 歳以上	8.0	5.9	2.8
不明	1.4	1.0	37.8
合計	**100**	**100**	**100**

PSUR 第 17 版 Table 4 より引用
a. 女性，男性，性別不明それぞれの合計を 100 とした場合の処方対象年齢の内訳

Table 166. 対象疾患別処方内訳

対象疾患（ICD-10 診断）	処方割合（%）
気分（感情）障害	68.9
神経症性障害，ストレス関連障害および身体表現性障害	20.7
統合失調症，統合失調症型障害および妄想性障害	2.0
全身症状および徴候	1.5
成人の人格および行動の障害	0.9
女性生殖器の非炎症性障害	0.8
その他	5.3

PSUR 第 17 版 Table 5 より引用

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[a]を含んだ。4458 例の特性を Table 167 に要約した。

[a] 致命的な転帰として 182 例の報告があったが，このうち子宮内曝露例 8 例を除外し，ベンラファキシン投与が事後に確認された 2 例を新たに加えた。

Table 167. 医学的に確認された報告例の特性要約

特性		N=4458	
		n	(%)
性別	女	2682	60.2%
	男	1190	26.7%
	情報なし	586	13.1%
年齢（歳） 範囲 0.0～99.0 平均値 48.1 中央値 47.0 標準偏差 17.48 （N = 2825）	≤ 17	153	3.4%
	18-30	404	9.1%
	31-50	1219	27.3%
	51-64	635	14.2%
	65-74	280	6.3%
	≥75	256	5.7%
	不明	1511	33.9%
適応 [a]	不明	2498	56.0%
	うつ病	1442	32.4%
	不安	201	4.5%
	大うつ病	135	3.0%
	双極性障害	47	1.1%
	不安障害	41	0.9%
	全般性不安障害	37	0.8%
	双極性障害I型	25	0.6%
	ほてり	22	0.5%
	パニック障害	21	0.5%
	パニック発作	20	0.5%
1 日投与量 [b]	0～25 mg	10	0.2%
	25～50 mg	347	7.8%
	50～100 mg	811	18.2%
	100～250 mg	871	20.0%
	250～1000 mg	236	5.3%
	1000 mg超	6	0.1%
	不明	2172	49.0%
	その他	44	1.0%
	情報なし	16	0.4%
転帰	回復/消失	1086	24.4%
	軽快	282	6.3%
	後遺症を残して回復	23	0.5%
	報告時未回復	767	17.2%
	死亡	182	4.1%
	不明	2118	48.0%
関連性が疑われた併用薬 [c]	クエチアピン	106	2.4%
	ミルタザピン	81	1.8%
	エタノール	69	1.6%
	ロラゼパム	58	1.3%
	デスベンラファキシン	53	1.2%
	アルプラゾラム	51	1.1%
	セルトラリン	48	1.1%
	オランザピン	46	1.0%
	プレガバリン	46	1.0%

Table 167. 医学的に確認された報告例の特性要約

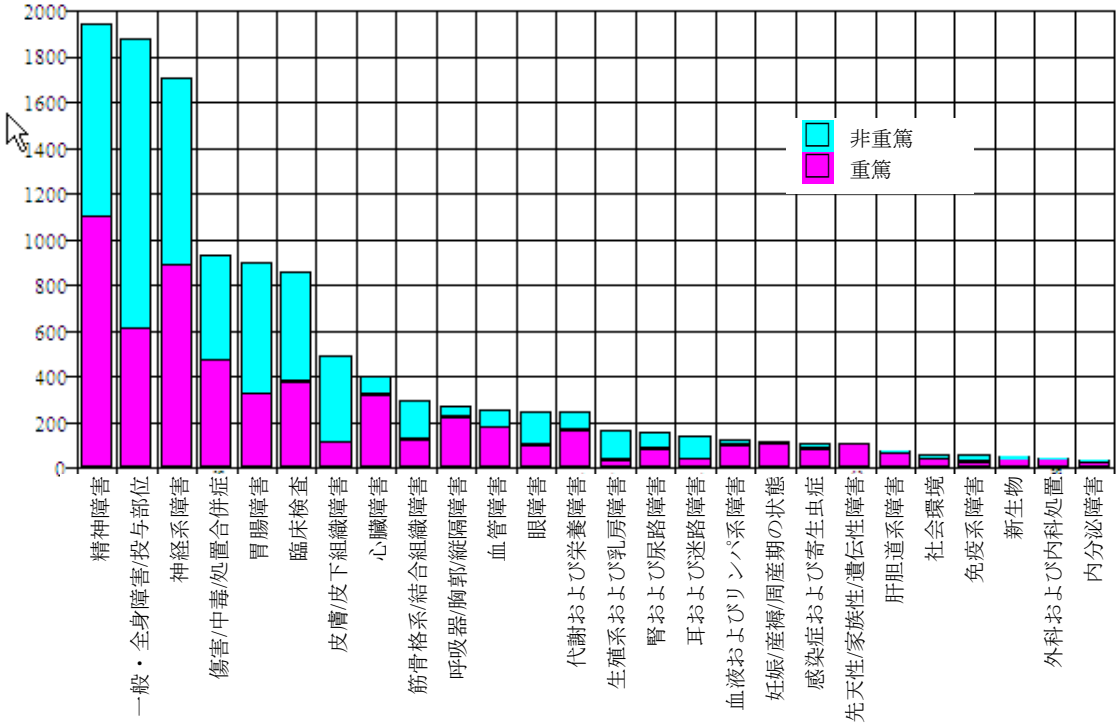
特性		N=4458	
		n	(%)
併用薬（上位 10 薬剤）	レボチロキシン	125	2.8%
	アルプラゾラム	93	2.1%
	ロラゼパム	86	1.9%
	シンバスタチン	69	1.6%
	パラセタモール	68	1.5%
	ミルタザピン	67	1.5%
	アセチルサリチル酸	65	1.5%
	クロナゼパム	62	1.4%
	エスオメプラゾール	59	1.3%
	オメプラゾール	58	1.3%
	ゾピクロン	58	1.3%

PSUR 第 17 版 Table 12 より引用
a. 20 例以上を提示
b. 重複例あり
c. 40 例以上を提示

報告された有害事象の内訳を MedDRA の器官分類別に Figure 11, 基本語別に Figure 12 に示した。器官分類別で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。

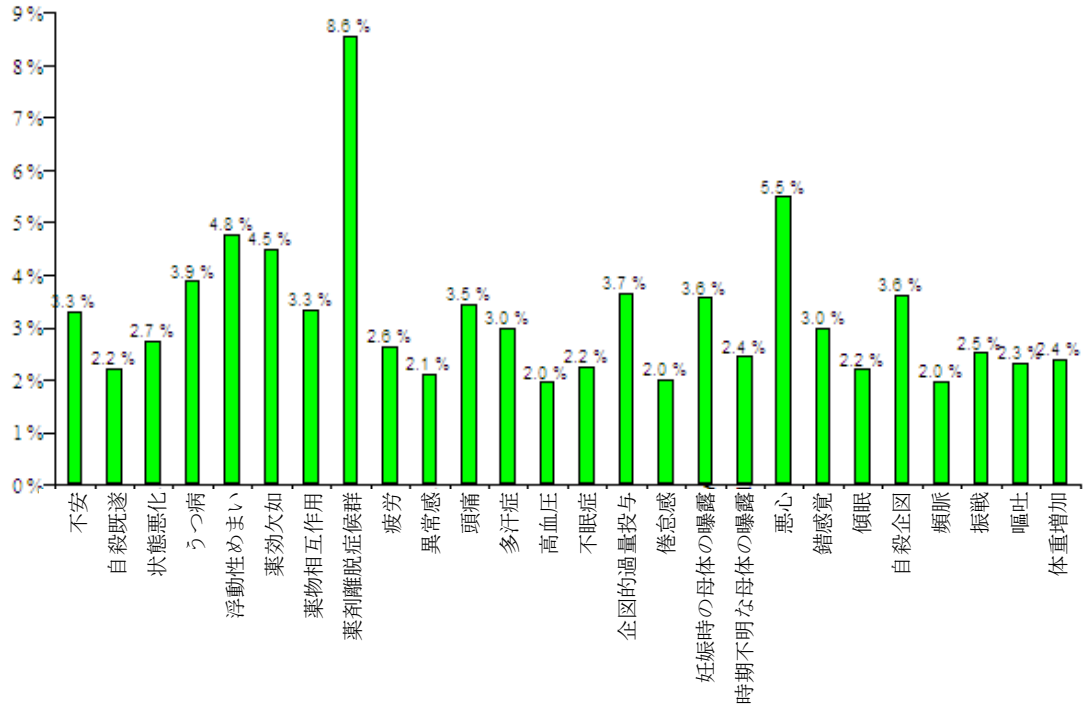
これらの情報はこれまでに集積されたベンラファキシンの安全性プロファイルを支持するものであり，ベンラファキシンのベネフィット・リスクに影響を及ぼす新たな所見は認められなかった。

Figure 11. 有害事象の内訳（件数）：MedDRA 器官分類別



PSUR 第 17 版 Figure 1 より引用

Figure 12. 有害事象の内訳（例数%）：MedDRA 基本語別（報告例の 2%以上）



PSUR 第 17 版 Figure 2 より引用

7. 付録

引用文献一覧および Supportive Table を付録に含めた。

1. MHRA. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy. 10 Dec 2003. http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019494

2. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 2006;63:332-9.

3. Report of the CSM expert working group on the safety on the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. December 2004. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf

4. Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009;339:b2880. doi:10.1136/bmj.b2880 (Published 11 August 2009)

5. Posner K, Oquendo MA, Gould M, et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. Am J Psychiatry 2007;164:1035-43.

6. 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

7. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. Am J Psychiatry. 2009;166:418-26.

8. 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.

9. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, et al. Antidepressants and suicide attempts in children. Pediatrics. 2014;133:204-10.

10. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, et al. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:479-88.

11. 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

12. 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.

13. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. J Affect Disord 2013;148:129-35.

14. Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. Bipolar Disord. 2004;6:32-42.

15. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

16. Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. Ann Pharmacother 2008;42:1290-7.

17. 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.)

18. Effexor XR® US Prescribing information, Revised August 2014.

19. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. Int J Clin Pract 2005;59:1435-40.

20. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998;59:502-8.

21. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価. 薬食審査発 1023 第 1 号. 平成 21 年 10 月 23 日.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. Br J Clin Pharmacol 2009;67:572-6.

26. 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)

27. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22:613-26.

28. Dong JY, Zhang YH, Tong J, et al. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. Stroke. 2012;43:32-7.

29. Tata LJ, West J, Smith C, et al. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. Heart. 2005;91:465-71.

30. Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, et al. A secondary analysis of a duration response association between selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of acute myocardial infarction in the aging population. Ann Epidemiol. 2008;18:316-21.

31. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol. 2011;107:972-9.

32. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. J Med Toxicol 2008;4:238-50.

33. 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)

34. 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.

35. 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.

36. 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].

37. 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.

38. Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM, et al. The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. J Clin Psychiatry. 2003;64:883-9.

39. Lara N, Baker GB, Archer SL, et al. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. J Clin Psychiatry. 2003;64:1455-9.

40. Ballús C, Quiros G, De Flores T, et al.The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. Int Clin Psychopharmacol. 2000;15:43-8.

41. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19:1123-30.

42. Clinical study report 0600B-100469, REPORT DATE: 27 April 2006.

43. Baldomero EB, Ubago JG, Cercós CL, et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. Depress Anxiety. 2005;22:68-76.

44. 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.

45. Clinical study report 0600B-100470, REPORT DATE: 24 March 2004.

46. Olié JP, Gourion D, Montagne A, et al. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010;6:71-9.

47. Kirby D, Ames D. Hyponatremia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:484-93.

48. 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.

49. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pharmacotherapy, 2006;26:1307-13.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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).

56. 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.

57. 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).

58. 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].

59. 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.

60. 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.

61. 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.

LIST OF SUPPORTIVE TABLES

Supportive Table 1. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 4

Supportive Table 2. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 14

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：818JA, B2411264 22

Supportive Table 4. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：818JA, B2411264 29

Supportive Table 5 性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 35

Supportive Table 6. 年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 45

Supportive Table 7. 合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 54

Supportive Table 8. 併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 64

Supportive Table 9. 国内短期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 74

Supportive Table 10. 国内長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：818JA, B2411264 79

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 82

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264 124

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 147

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264 155

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263 162

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264 172

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 180

Supportive Table 18. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：367EU 190
Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：208US, 209US, 211US, 360CA 194
Supportive Table 20. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：367EU 201
Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US 204
Supportive Table 22. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：365EU, 369US, 370US 214
Supportive Table 23. 性別　外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 220
Supportive Table 24. 性別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU 230
Supportive Table 25. 年齢別　外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 235
Supportive Table 26. 年齢別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU 251
Supportive Table 27. 合併症の有無別　外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 258
Supportive Table 28. 合併症の有無別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU 268
Supportive Table 29. 併用薬の有無別　外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 273
Supportive Table 30. 併用薬の有無別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU 283
Supportive Table 31. 外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA 288
Supportive Table 32. 外国短期固定用量試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：367EU 292
Supportive Table 33. 外国長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：365EU, 369US, 370US 293
Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA 298
Supportive Table 35. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：　367EU 305

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US....310
Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA....339
Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU....351
Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US....359
Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA....369
Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU....379
Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US....386

Supportive Table 1. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (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)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
貧血	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
一酸化炭素ヘモグロビン血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
好中球減少症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
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)
狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上室性不整脈	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
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)
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
頻脈	0	0	4 (1.4)	0	2 (0.6)	7 (3.9)	13 (1.4)	5 (4.1)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
左室肥大	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
心不快感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	3 (1.6)	7 (2.0)	10 (3.4)	2 (1.8)	10 (3.0)	11 (6.1)	33 (3.6)	3 (2.5)
耳痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
聴覚過敏	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
メニエール病	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
耳鳴	1 (0.5)	3 (0.8)	4 (1.4)	2 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.6)	11 (1.2)	2 (1.7)
回転性めまい	2 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.4)	0	0	6 (3.3)	10 (1.1)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
耳不快感	0	2 (0.6)	0	0	3 (0.9)	2 (1.1)	5 (0.5)	0
中耳の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
下垂体機能低下症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
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)
眼精疲労	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	4 (1.2)	0	5 (0.5)	0
眼瞼痙攣	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
結膜出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
眼乾燥	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
眼脂	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼痛	0	6 (1.7)	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
霧視	0	4 (1.1)	0	0	7 (2.1)	2 (1.1)	9 (1.0)	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
眼の異物感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Supportive Table 1.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼そう痒症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼の障	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
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)
腹部不快感	4 (2.2)	17 (4.8)	10 (3.4)	2 (1.8)	16 (4.7)	11 (6.1)	39 (4.2)	9 (7.4)
腹部膨満	2 (1.1)	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	6 (0.6)	1 (0.8)
腹痛	1 (0.5)	7 (2.0)	3 (1.0)	2 (1.8)	6 (1.8)	0	11 (1.2)	5 (4.1)
下腹部痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
上腹部痛	7 (3.8)	12 (3.4)	7 (2.4)	3 (2.6)	17 (5.0)	0	27 (2.9)	4 (3.3)
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
口唇炎	0	0	0	0	4 (1.2)	0	4 (0.4)	0
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)
齲歯	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
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)
消化不良	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	7 (0.8)	2 (1.7)
嚥下障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
おくび	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
硬便	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
鼓腸	0	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (1.8)	0	0	4 (0.4)	0
食中毒	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
排便回数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
胃炎	0	3 (0.8)	0	2 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
歯肉痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
歯肉腫脹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
舌炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
痔核	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
過敏性腸症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
メレナ	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
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)
口腔内不快感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
急性膵炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
歯周病	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肛門周囲炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
流涎過多	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
口内炎	0	8 (2.3)	4 (1.4)	2 (1.8)	2 (0.6)	2 (1.1)	10 (1.1)	2 (1.7)
舌障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
歯の障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	2 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	5 (0.5)	1 (0.8)
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)
肛門出血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
消化管運動過剰	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
空気嚥下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
口の感覚鈍麻	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 1.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
腹部症状	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
消化管運動障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸の炎症	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
肛門びらん	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
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)
無力症	0	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	2 (1.1)	8 (0.9)	1 (0.8)
胸部不快感	0	5 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.9)	6 (1.8)	2 (1.1)	11 (1.2)	1 (0.8)
胸痛	1 (0.5)	4 (1.1)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
悪寒	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (1.8)	3 (0.9)	1 (0.6)	6 (0.6)	0
不快感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
薬物相互作用	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
疲労	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.8)
異常感	0	5 (1.4)	2 (0.7)	2 (1.8)	3 (0.9)	4 (2.2)	11 (1.2)	0
冷感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
酩酊感	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
熱感	0	3 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	6 (0.6)	1 (0.8)
歩行障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
易刺激性	3 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.9)	9 (2.7)	1 (0.6)	15 (1.6)	2 (1.7)
局所腫脹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
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)
浮腫	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
末梢性浮腫	0	4 (1.1)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
疼痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
発熱	2 (1.1)	10 (2.8)	2 (0.7)	2 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.7)	13 (1.4)	3 (2.5)
腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
口渇	14 (7.7)	0	11 (3.8)	0	0	18 (10.0)	29 (3.1)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
適用部位湿疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
異物感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
肝胆道系障害	2 (1.1)	5 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	3 (1.7)	9 (1.0)	2 (1.7)
肝機能異常	2 (1.1)	5 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	3 (1.7)	9 (1.0)	1 (0.8)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
免疫系障害	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
季節性アレルギー	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
金属アレルギー	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	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)
急性扁桃炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
蜂巣炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
感染性下痢	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
蓄膿	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
胃腸炎	2 (1.1)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
歯肉炎	3 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
麦粒腫	0	0	0	2 (1.8)	2 (0.6)	0	4 (0.4)	1 (0.8)
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
インフルエンザ	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
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)

Supportive Table 1.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
歯冠周囲炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.2)	0
肺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.5)
上気道感染	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (0.2)	0
白癬感染	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
ウイルス性腸炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
口腔ヘルペス	2 (1.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
傷害，中毒および処置合併症	6 (3.3)	8 (2.3)	4 (1.4)	2 (1.8)	17 (5.0)	4 (2.2)	27 (2.9)	2 (1.7)
アルコール中毒	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
転倒	0	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
手骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上腕骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
関節脱臼	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
過量投与	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
胃手術後症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
肋骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
交通事故	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
誤薬投与	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
擦過傷	0	0	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
挫傷	3 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	6 (0.6)	0
創傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
熱傷	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.8)
関節損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
骨亀裂	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
妊娠時曝露	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	17 (4.8)	12 (4.1)	9 (7.9)	18 (5.3)	2 (1.1)	41 (4.4)	7 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	11 (3.1)	7 (2.4)	6 (5.3)	10 (3.0)	0	23 (2.5)	3 (2.5)
好塩基球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	5 (1.4)	1 (0.3)	3 (2.6)	1 (0.3)	0	5 (0.5)	2 (1.7)
血中カルシウム減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 1.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
血中クロール減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
血中コレステロール減少	0	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	9 (2.5)	6 (2.1)	9 (7.9)	13 (3.8)	0	28 (3.0)	2 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	8 (2.3)	0	1 (0.9)	13 (3.8)	0	14 (1.5)	5 (4.1)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
血中卵胞刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
血中成長ホルモン異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	7 (2.0)	0	2 (1.8)	3 (0.9)	0	5 (0.5)	0
血中カリウム減少	0	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
血中カリウム増加	0	2 (0.6)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
血圧低下	0	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (1.8)	1 (0.3)	0	6 (0.6)	0
拡張期血圧低下	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
血圧上昇	2 (1.1)	7 (2.0)	4 (1.4)	5 (4.4)	6 (1.8)	5 (2.8)	20 (2.2)	1 (0.8)
血中プロラクチン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
体温上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	3 (2.5)
心電図 T 波逆転	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
好酸球数減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	14 (4.0)	8 (2.7)	7 (6.1)	25 (7.4)	3 (1.7)	43 (4.7)	5 (4.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	7 (2.0)	2 (0.7)	6 (5.3)	6 (1.8)	0	14 (1.5)	3 (2.5)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
顆粒球数減少	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
ヘマトクリット減少	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
ヘマトクリット増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿中血陽性	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	3 (0.8)	2 (0.7)	2 (1.8)	3 (0.9)	0	7 (0.8)	0
ヘモグロビン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	4 (2.2)	1 (0.3)	11 (3.8)	1 (0.9)	4 (1.2)	13 (7.2)	29 (3.1)	6 (5.0)
総鉄結合能減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (1.1)	4 (0.4)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
リンパ球数減少	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
好中球数減少	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
好中球数増加	0	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.9)	0	0	3 (0.3)	0
血小板数減少	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	3 (0.3)	0
総蛋白減少	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
総蛋白増加	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
赤血球数減少	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
赤血球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
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)
体重増加	2 (1.1)	9 (2.5)	2 (0.7)	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	7 (0.8)	0
白血球数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	5 (0.5)	2 (1.7)

Supportive Table 1. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
白血球数増加	0	15 (4.2)	5 (1.7)	8 (7.0)	4 (1.2)	1 (0.6)	18 (1.9)	2 (1.7)
血中リン減少	0	5 (1.4)	2 (0.7)	3 (2.6)	0	0	5 (0.5)	0
血中リン増加	0	4 (1.1)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
心電図異常 P 波	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
尿中蛋白陽性	0	9 (2.5)	3 (1.0)	5 (4.4)	7 (2.1)	0	15 (1.6)	10 (8.3)
心電図 PR 延長	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	7 (2.0)	0	3 (2.6)	13 (3.8)	0	16 (1.7)	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
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)
脱水	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
高カルシウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
高血糖	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
過食	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
低クロール血症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
食欲亢進	1 (0.5)	3 (0.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
体重変動	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
代謝障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
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)
高脂血症	2 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.2)	34 (9.6)	12 (4.1)	4 (3.5)	44 (13.0)	7 (3.9)	67 (7.3)	12 (9.9)
関節痛	1 (0.5)	0	0	2 (1.8)	8 (2.4)	0	10 (1.1)	1 (0.8)
関節炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
関節障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
背部痛	1 (0.5)	8 (2.3)	5 (1.7)	0	11 (3.3)	2 (1.1)	18 (1.9)	3 (2.5)
側腹部痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
筋固縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
筋痙縮	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
筋攣縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
筋力低下	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
筋骨格痛	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	5 (0.5)	1 (0.8)
頚部痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
四肢痛	0	5 (1.4)	1 (0.3)	0	7 (2.1)	2 (1.1)	10 (1.1)	1 (0.8)
重感	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
腱鞘炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
開口障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
椎間板突出	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	10 (2.8)	2 (0.7)	1 (0.9)	12 (3.6)	0	15 (1.6)	5 (4.1)

Supportive Table 1. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
筋骨格不快感	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (1.7)
四肢不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
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)
アカシジア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
健忘	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
自律神経失調	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
頚腕症候群	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
痙攣	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
意識レベルの低下	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
注意力障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
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)
異常感覚	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
味覚異常	0	8 (2.3)	4 (1.4)	3 (2.6)	6 (1.8)	0	13 (1.4)	2 (1.7)
ジスキネジー	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
構音障害	0	0	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
蟻走感	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
頭部不快感	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	3 (2.5)
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)
過眠症	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.1)	11 (3.1)	3 (1.0)	4 (3.5)	16 (4.7)	1 (0.6)	24 (2.6)	3 (2.5)
嗜眠	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
意識消失	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
記憶障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
片頭痛	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.8)
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
パーキンソニズム	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
精神運動亢進	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
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)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
振戦	0	7 (2.0)	4 (1.4)	3 (2.6)	9 (2.7)	0	16 (1.7)	2 (1.7)
睡眠の質低下	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
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)
異常な夢	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
攻撃性	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
激越	1 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.1)	8 (0.9)	0
不安	0	7 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.9)	8 (2.4)	1 (0.6)	13 (1.4)	1 (0.8)
無感情	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
神経性過食症	0	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (1.7)
自殺既遂	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
譫妄	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
妄想	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
うつ病	2 (1.1)	6 (1.7)	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.8)
解離性障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0

Supportive Table 1.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
情動障害	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
幻覚	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
幻聴	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
幻視	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
衝動行為	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
初期不眠症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
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)
故意の自傷行為	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
躁病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
中期不眠症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
悪夢	0	0	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
パニック発作	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (1.7)
被害妄想	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
睡眠障害	1 (0.5)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	0
自殺念慮	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
離脱症候群	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
自己誘発性嘔吐	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
身体表現性障害	0	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	2 (1.7)
感情不安定	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
大うつ病	3 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
精神症状	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
自傷行動	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.8)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0
早朝覚醒型不眠症	0	3 (0.8)	0	0	4 (1.2)	0	4 (0.4)	0
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)
尿管結石	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
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)
血尿	2 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
頻尿	0	3 (0.8)	3 (1.0)	3 (2.6)	5 (1.5)	5 (2.8)	16 (1.7)	3 (2.5)
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
尿失禁	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
膀胱炎様症状	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
排尿回数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	2 (1.1)	11 (3.1)	7 (2.4)	5 (4.4)	9 (2.7)	4 (2.2)	25 (2.7)	4 (3.3)
無月経	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
月経困難症	0	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
射精遅延	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
射精障害	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	1 (0.8)
精巣上体炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
月経過多	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
月経遅延	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	3 (0.8)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
不正子宮出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
骨盤内うっ血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 1. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
前立腺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.8)
性機能不全	0	0	2 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0
外陰腟不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	1 (0.3)	2 (1.8)	0	1 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	29 (8.2)	14 (4.8)	7 (6.1)	24 (7.1)	8 (4.4)	53 (5.7)	11 (9.1)
喘息	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
息詰まり感	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
咳嗽	0	3 (0.8)	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (2.5)
咽喉乾燥	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
発声障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
過換気	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.8)
鼻乾燥	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (1.7)
鼻閉塞	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
気胸	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
くしゃみ	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
あくび	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	2 (1.1)	7 (0.8)	0
上気道の炎症	0	4 (1.1)	6 (2.1)	2 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.6)	13 (1.4)	2 (1.7)
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
鼻部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
痰貯留	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
咽頭の炎症	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
口腔咽頭痛	0	7 (2.0)	2 (0.7)	4 (3.5)	5 (1.5)	2 (1.1)	13 (1.4)	0
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)
ざ瘡	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.8)
脱毛症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
冷汗	0	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	1 (0.8)
皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
接触性皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.8)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0
薬疹	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
湿疹	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.7)	3 (2.6)	3 (0.9)	2 (1.1)	10 (1.1)	4 (3.3)
紅斑	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
皮下出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
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)
寝汗	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (2.6)	2 (0.6)	2 (1.1)	10 (1.1)	1 (0.8)
丘疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
立毛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
そう痒症	0	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.8)	5 (1.5)	1 (0.6)	9 (1.0)	2 (1.7)
発疹	1 (0.5)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	4 (1.2)	2 (1.1)	7 (0.8)	6 (5.0)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0

Supportive Table 1. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
皮膚亀裂	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
汗腺障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
蕁麻疹	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	3 (0.9)	0	5 (0.5)	3 (2.5)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
血管障害	3 (1.6)	5 (1.4)	5 (1.7)	3 (2.6)	18 (5.3)	5 (2.8)	31 (3.4)	11 (9.1)
血圧変動	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
拡張期高血圧	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
本態性高血圧症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
高血圧	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (1.8)	2 (1.1)	9 (1.0)	3 (2.5)
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	1 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.6)	6 (0.6)	4 (3.3)
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
ほてり	2 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.4)	2 (1.8)	7 (2.1)	2 (1.1)	15 (1.6)	4 (3.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 14:35:31
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Supportive Table 2. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
発現例数（%）	74 (40.4)	306 (86.7)	199 (68.2)	93 (81.6)	315 (93.2)	126 (70.0)	733 (79.3)	119 (98.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
貧血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
好中球減少症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (2.7)	54 (15.3)	23 (7.9)	13 (11.4)	72 (21.3)	13 (7.2)	121 (13.1)	35 (28.9)
上室性不整脈	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
動悸	5 (2.7)	53 (15.0)	20 (6.8)	12 (10.5)	66 (19.5)	6 (3.3)	104 (11.3)	30 (24.8)
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
頻脈	0	0	4 (1.4)	0	2 (0.6)	7 (3.9)	13 (1.4)	5 (4.1)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
耳および迷路障害	2 (1.1)	5 (1.4)	7 (2.4)	2 (1.8)	7 (2.1)	6 (3.3)	22 (2.4)	3 (2.5)
耳痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
聴覚過敏	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
耳鳴	0	3 (0.8)	3 (1.0)	2 (1.8)	3 (0.9)	0	8 (0.9)	2 (1.7)
回転性めまい	2 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.4)	0	0	3 (1.7)	7 (0.8)	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
耳不快感	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.3)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
下垂体機能低下症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	0	56 (15.9)	14 (4.8)	14 (12.3)	59 (17.5)	3 (1.7)	90 (9.7)	14 (11.6)
調節障害	0	44 (12.5)	12 (4.1)	13 (11.4)	47 (13.9)	0	72 (7.8)	13 (10.7)
眼精疲労	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
眼瞼痙攣	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼痛	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
霧視	0	4 (1.1)	0	0	6 (1.8)	2 (1.1)	8 (0.9)	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
眼の異物感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
眼の隈	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	38 (20.8)	215 (60.9)	139 (47.6)	71 (62.3)	245 (72.5)	74 (41.1)	529 (57.3)	99 (81.8)
腹部不快感	3 (1.6)	15 (4.2)	9 (3.1)	2 (1.8)	15 (4.4)	9 (5.0)	35 (3.8)	8 (6.6)
腹部膨満	2 (1.1)	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	6 (0.6)	1 (0.8)
腹痛	1 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.7)	2 (1.8)	4 (1.2)	0	8 (0.9)	2 (1.7)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
上腹部痛	4 (2.2)	8 (2.3)	6 (2.1)	3 (2.6)	11 (3.3)	0	20 (2.2)	3 (2.5)
口唇炎	0	0	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
便秘	6 (3.3)	55 (15.6)	34 (11.6)	21 (18.4)	105 (31.1)	16 (8.9)	176 (19.0)	35 (28.9)
齲歯	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
下痢	4 (2.2)	28 (7.9)	10 (3.4)	4 (3.5)	17 (5.0)	6 (3.3)	37 (4.0)	10 (8.3)

Supportive Table 2.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
口内乾燥	1 (0.5)	92 (26.1)	40 (13.7)	34 (29.8)	107 (31.7)	7 (3.9)	188 (20.3)	33 (27.3)
消化不良	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	7 (0.8)	2 (1.7)
嚥下障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
おくび	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
硬便	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
鼓腸	0	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (1.8)	0	0	4 (0.4)	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
排便回数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
胃炎	0	2 (0.6)	0	2 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
歯肉腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
過敏性腸症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
メレナ	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
悪心	18 (9.8)	115 (32.6)	76 (26.0)	38 (33.3)	140 (41.4)	50 (27.8)	304 (32.9)	64 (52.9)
口腔内不快感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
歯周病	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
口内炎	0	6 (1.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
舌障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
歯痛	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
嘔吐	4 (2.2)	27 (7.6)	12 (4.1)	6 (5.3)	40 (11.8)	3 (1.7)	61 (6.6)	22 (18.2)
消化管運動過剰	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
空気嚥下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
口の感覚鈍麻	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
腹部症状	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (11.5)	45 (12.7)	38 (13.0)	8 (7.0)	51 (15.1)	32 (17.8)	129 (14.0)	12 (9.9)
無力症	0	2 (0.6)	3 (1.0)	0	2 (0.6)	2 (1.1)	7 (0.8)	1 (0.8)
胸部不快感	0	4 (1.1)	2 (0.7)	0	3 (0.9)	2 (1.1)	7 (0.8)	1 (0.8)
胸痛	0	4 (1.1)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
悪寒	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.6)	5 (0.5)	0
不快感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
薬物相互作用	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
疲労	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
異常感	0	5 (1.4)	2 (0.7)	2 (1.8)	3 (0.9)	3 (1.7)	10 (1.1)	0
冷感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
熱感	0	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	1 (0.8)
歩行障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
易刺激性	3 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.4)	0	7 (2.1)	0	11 (1.2)	2 (1.7)
局所腫脹	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
倦怠感	4 (2.2)	13 (3.7)	14 (4.8)	3 (2.6)	24 (7.1)	11 (6.1)	52 (5.6)	6 (5.0)
浮腫	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
末梢性浮腫	0	4 (1.1)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
疼痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
発熱	0	6 (1.7)	0	1 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.6)	7 (0.8)	1 (0.8)
腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
口渇	14 (7.7)	0	11 (3.8)	0	0	18 (10.0)	29 (3.1)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)

Supportive Table 2.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
異物感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
肝胆道系障害	1 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	2 (1.1)	7 (0.8)	2 (1.7)
肝機能異常	1 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	2 (1.1)	7 (0.8)	1 (0.8)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
免疫系障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
金属アレルギー	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	13 (3.7)	2 (0.7)	0	20 (5.9)	1 (0.6)	23 (2.5)	4 (3.3)
膀胱炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
蓄膿	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.5)	10 (2.8)	1 (0.3)	0	18 (5.3)	0	19 (2.1)	3 (2.5)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
白癬感染	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
傷害, 中毒および処置合併症	2 (1.1)	3 (0.8)	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
アルコール中毒	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
転倒	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
手骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
肋骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
交通事故	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
誤薬投与	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
挫傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	11 (6.0)	102 (28.9)	52 (17.8)	45 (39.5)	100 (29.6)	21 (11.7)	218 (23.6)	39 (32.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	17 (4.8)	10 (3.4)	9 (7.9)	18 (5.3)	0	37 (4.0)	7 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	11 (3.1)	7 (2.4)	6 (5.3)	10 (3.0)	0	23 (2.5)	3 (2.5)
好塩基球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	5 (1.4)	1 (0.3)	3 (2.6)	1 (0.3)	0	5 (0.5)	2 (1.7)
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血中クロール減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
血中コレステロール減少	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	8 (2.3)	6 (2.1)	8 (7.0)	11 (3.3)	0	25 (2.7)	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	8 (2.3)	0	1 (0.9)	12 (3.6)	0	13 (1.4)	4 (3.3)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血中乳酸脱水素酵素減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	6 (1.7)	0	2 (1.8)	3 (0.9)	0	5 (0.5)	0
血中カリウム減少	0	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
血中カリウム増加	0	2 (0.6)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
血圧低下	0	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (1.8)	1 (0.3)	0	6 (0.6)	0
拡張期血圧低下	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
血圧上昇	2 (1.1)	7 (2.0)	4 (1.4)	4 (3.5)	5 (1.5)	5 (2.8)	18 (1.9)	1 (0.8)
血中プロラクチン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
体温上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)

Supportive Table 2.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
心電図 QT 延長	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	3 (2.5)
心電図 T 波逆転	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	14 (4.0)	6 (2.1)	7 (6.1)	24 (7.1)	3 (1.7)	40 (4.3)	4 (3.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	5 (1.4)	1 (0.3)	4 (3.5)	5 (1.5)	0	10 (1.1)	3 (2.5)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
ヘマトクリット減少	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
ヘマトクリット増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿中血陽性	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	5 (0.5)	0
心拍数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	3 (1.6)	1 (0.3)	10 (3.4)	0	3 (0.9)	12 (6.7)	25 (2.7)	6 (5.0)
総鉄結合能減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
好中球数減少	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
好中球数増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
血小板数減少	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	3 (0.3)	0
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
総蛋白増加	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
赤血球数減少	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
赤血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
体重減少	1 (0.5)	19 (5.4)	7 (2.4)	14 (12.3)	28 (8.3)	1 (0.6)	50 (5.4)	11 (9.1)
体重増加	2 (1.1)	8 (2.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
白血球数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	5 (0.5)	2 (1.7)
白血球数増加	0	12 (3.4)	2 (0.7)	6 (5.3)	3 (0.9)	0	11 (1.2)	0
血中リン減少	0	5 (1.4)	2 (0.7)	2 (1.8)	0	0	4 (0.4)	0
血中リン増加	0	4 (1.1)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
心電図異常 P 波	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
尿中蛋白陽性	0	8 (2.3)	3 (1.0)	4 (3.5)	7 (2.1)	0	14 (1.5)	9 (7.4)
心電図 RP 延長	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6 (1.7)	0	3 (2.6)	13 (3.8)	0	16 (1.7)	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
代謝および栄養障害	6 (3.3)	24 (6.8)	14 (4.8)	8 (7.0)	20 (5.9)	5 (2.8)	47 (5.1)	5 (4.1)
脱水	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
高カルシウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
過食	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
低クロール血症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
食欲亢進	1 (0.5)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0

Supportive Table 2. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
体重変動	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
代謝障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
食欲減退	1 (0.5)	21 (5.9)	12 (4.1)	8 (7.0)	15 (4.4)	3 (1.7)	38 (4.1)	4 (3.3)
高脂血症	2 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	19 (5.4)	6 (2.1)	1 (0.9)	25 (7.4)	4 (2.2)	36 (3.9)	7 (5.8)
関節痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	5 (1.5)	0	6 (0.6)	0
関節障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
背部痛	0	4 (1.1)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
側腹部痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
筋固縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
筋痙縮	0	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
筋攣縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
筋力低下	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
筋骨格痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
筋肉痛	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
四肢痛	0	4 (1.1)	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.8)
重感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
開口障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
筋骨格硬直	0	6 (1.7)	1 (0.3)	0	8 (2.4)	0	9 (1.0)	2 (1.7)
筋骨格不快感	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (1.7)
四肢不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	23 (12.6)	201 (56.9)	91 (31.2)	58 (50.9)	204 (60.4)	54 (30.0)	407 (44.0)	88 (72.7)
アカシジア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
健忘	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
自律神経失調	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
痙攣	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
意識レベルの低下	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
注意力障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
浮動性めまい	4 (2.2)	75 (21.2)	20 (6.8)	26 (22.8)	87 (25.7)	16 (8.9)	149 (16.1)	35 (28.9)
体位性めまい	1 (0.5)	40 (11.3)	12 (4.1)	12 (10.5)	48 (14.2)	5 (2.8)	77 (8.3)	27 (22.3)
異常感覚	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
味覚異常	0	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.9)	3 (0.9)	0	7 (0.8)	1 (0.8)
ジスキネジー	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
構音障害	0	0	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	0
蟻走感	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
頭部不快感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	3 (2.5)
頭痛	5 (2.7)	90 (25.5)	28 (9.6)	18 (15.8)	77 (22.8)	15 (8.3)	138 (14.9)	44 (36.4)
過眠症	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	8 (2.3)	2 (0.7)	3 (2.6)	14 (4.1)	1 (0.6)	20 (2.2)	3 (2.5)
嗜眠	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
意識消失	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
片頭痛	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
錯感覚	0	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 2.　国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
パーキンソニズム	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
精神運動亢進	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
セロトニン症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
傾眠	13 (7.1)	116 (32.9)	53 (18.2)	28 (24.6)	102 (30.2)	28 (15.6)	211 (22.8)	37 (30.6)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
振戦	0	7 (2.0)	4 (1.4)	3 (2.6)	8 (2.4)	0	15 (1.6)	2 (1.7)
睡眠の質低下	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	10 (5.5)	62 (17.6)	23 (7.9)	18 (15.8)	87 (25.7)	16 (8.9)	144 (15.6)	29 (24.0)
異常な夢	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
激越	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	2 (1.1)	5 (0.5)	0
不安	0	5 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.6)	8 (0.9)	1 (0.8)
無感情	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
神経性過食症	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
自殺既遂	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
譫妄	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
妄想	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
うつ病	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	1 (0.8)
解離性障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
情動障害	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
幻覚	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
幻聴	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
幻視	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
初期不眠症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
不眠症	5 (2.7)	42 (11.9)	13 (4.5)	11 (9.6)	68 (20.1)	6 (3.3)	98 (10.6)	23 (19.0)
故意の自傷行為	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	4 (0.4)	0
躁病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	4 (1.2)	0	6 (0.6)	0
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
悪夢	0	0	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
被害妄想	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
睡眠障害	1 (0.5)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	0
自殺念慮	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
離脱症候群	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
身体表現性障害	0	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
精神症状	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
自傷行動	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
早朝覚醒型不眠症	0	2 (0.6)	0	0	4 (1.2)	0	4 (0.4)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	26 (7.4)	14 (4.8)	12 (10.5)	46 (13.6)	7 (3.9)	79 (8.5)	28 (23.1)
尿管結石	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
排尿困難	0	21 (5.9)	8 (2.7)	9 (7.9)	42 (12.4)	2 (1.1)	61 (6.6)	23 (19.0)
血尿	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
頻尿	0	2 (0.6)	3 (1.0)	2 (1.8)	3 (0.9)	5 (2.8)	13 (1.4)	3 (2.5)
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
尿失禁	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
排尿回数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 2. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
生殖系および乳房障害	0	9 (2.5)	5 (1.7)	4 (3.5)	5 (1.5)	4 (2.2)	18 (1.9)	2 (1.7)
無月経	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
射精遅延	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	0
射精障害	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	1 (0.8)
月経過多	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
月経遅延	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	3 (0.8)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
不正子宮出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
性機能不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
外陰腟不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	1 (0.3)	2 (1.8)	0	1 (0.6)	4 (0.4)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	11 (3.1)	5 (1.7)	2 (1.8)	11 (3.3)	5 (2.8)	23 (2.5)	7 (5.8)
息詰まり感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
咳嗽	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (1.7)
咽喉乾燥	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
発声障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
過換気	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.8)
鼻乾燥	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
あくび	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	2 (1.1)	7 (0.8)	0
上気道の炎症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
鼻部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
痰貯留	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
咽頭の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)	18 (5.1)	20 (6.8)	13 (11.4)	33 (9.8)	20 (11.1)	86 (9.3)	18 (14.9)
ざ瘡	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
脱毛症	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
冷汗	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	0
皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
薬疹	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
湿疹	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	4 (0.4)	2 (1.7)
紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
皮下出血	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
多汗症	1 (0.5)	7 (2.0)	9 (3.1)	6 (5.3)	17 (5.0)	14 (7.8)	46 (5.0)	7 (5.8)
寝汗	0	2 (0.6)	3 (1.0)	2 (1.8)	2 (0.6)	2 (1.1)	9 (1.0)	1 (0.8)
立毛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
そう痒症	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.9)	5 (1.5)	0	7 (0.8)	1 (0.8)
発疹	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.4)	4 (3.3)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
蕁麻疹	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)

Supportive Table 2. 国内短期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
血管障害	3 (1.6)	4 (1.1)	5 (1.7)	2 (1.8)	16 (4.7)	5 (2.8)	28 (3.0)	10 (8.3)
血圧変動	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
本態性高血圧症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
高血圧	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (1.5)	2 (1.1)	8 (0.9)	3 (2.5)
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.4)	2 (1.7)
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
ほてり	2 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.4)	2 (1.8)	7 (2.1)	2 (1.1)	15 (1.6)	4 (3.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 13:45:34
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
血液およびリンパ系障害	6 (2.4)	0	6 (2.0)
貧血	2 (0.8)	0	2 (0.7)
鉄欠乏性貧血	3 (1.2)	0	3 (1.0)
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心臓障害	69 (27.9)	5 (10.0)	74 (24.9)
不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
動悸	64 (25.9)	5 (10.0)	69 (23.2)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頻脈	4 (1.6)	0	4 (1.3)
耳および迷路障害	21 (8.5)	7 (14.0)	28 (9.4)
聴覚過敏	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
メニエール病	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
耳鳴	14 (5.7)	4 (8.0)	18 (6.1)
回転性めまい	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
聴力低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)
突発難聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外耳痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
中耳の炎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼障害	49 (19.8)	4 (8.0)	53 (17.8)
調節障害	33 (13.4)	0	33 (11.1)
眼精疲労	4 (1.6)	0	4 (1.3)
眼瞼痙攣	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
白内障	0	1 (2.0)	1 (0.3)
結膜炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
眼乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼瞼浮腫	3 (1.2)	0	3 (1.0)
近視	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼充血	0	1 (2.0)	1 (0.3)
光視症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
網膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
霧視	2 (0.8)	0	2 (0.7)
硝子体浮遊物	3 (1.2)	0	3 (1.0)
眼瞼そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
胃腸障害	189 (76.5)	22 (44.0)	211 (71.0)
腹部不快感	9 (3.6)	1 (2.0)	10 (3.4)
腹部膨満	11 (4.5)	0	11 (3.7)
腹痛	11 (4.5)	0	11 (3.7)
下腹部痛	2 (0.8)	0	2 (0.7)
上腹部痛	21 (8.5)	2 (4.0)	23 (7.7)
口唇炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
便秘	75 (30.4)	7 (14.0)	82 (27.6)
齲歯	2 (0.8)	0	2 (0.7)
下痢	36 (14.6)	2 (4.0)	38 (12.8)
口内乾燥	81 (32.8)	1 (2.0)	82 (27.6)
消化不良	6 (2.4)	0	6 (2.0)
腸炎	3 (1.2)	0	3 (1.0)

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
おくび	1 (0.4)	0	1 (0.3)
食中毒	1 (0.4)	0	1 (0.3)
排便回数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃炎	4 (1.6)	0	4 (1.3)
萎縮性胃炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	3 (6.0)	3 (1.0)
胃腸障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
舌炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
舌痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痔核	8 (3.2)	0	8 (2.7)
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪心	120 (48.6)	7 (14.0)	127 (42.8)
食道炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口内炎	4 (1.6)	2 (4.0)	6 (2.0)
歯痛	11 (4.5)	1 (2.0)	12 (4.0)
嘔吐	54 (21.9)	3 (6.0)	57 (19.2)
口の感覚鈍麻	2 (0.8)	0	2 (0.7)
胃腸音異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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)
無力症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
胸部不快感	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
胸痛	4 (1.6)	2 (4.0)	6 (2.0)
悪寒	2 (0.8)	0	2 (0.7)
薬剤離脱症候群	2 (0.8)	0	2 (0.7)
顔面痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
疲労	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
異常感	6 (2.4)	6 (12.0)	12 (4.0)
冷感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
熱感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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)
浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発熱	8 (3.2)	1 (2.0)	9 (3.0)
口渇	0	4 (8.0)	4 (1.3)
異物感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	1 (2.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (2.0)	3 (6.0)	8 (2.7)
肝機能異常	3 (1.2)	3 (6.0)	6 (2.0)
脂肪肝	2 (0.8)	0	2 (0.7)
免疫系障害	6 (2.4)	3 (6.0)	9 (3.0)
季節性アレルギー	6 (2.4)	3 (6.0)	9 (3.0)
感染症および寄生虫症	169 (68.4)	26 (52.0)	195 (65.7)
急性扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
蜂巣炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
膀胱炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
喉頭蓋炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
胃腸炎	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
歯肉炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
麦粒腫	3 (1.2)	1 (2.0)	4 (1.3)
伝染性単核症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
インフルエンザ	7 (2.8)	1 (2.0)	8 (2.7)
鼻咽頭炎	163 (66.0)	20 (40.0)	183 (61.6)
歯周炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鼻炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
副鼻腔炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
扁桃炎	3 (1.2)	0	3 (1.0)
感染性腸炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
クラミジア感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	3 (1.2)	0	3 (1.0)
傷害，中毒および処置合併症	31 (12.6)	4 (8.0)	35 (11.8)
偶発的過量投与	1 (0.4)	0	1 (0.3)
咬刺傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上顆炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
転倒	0	3 (6.0)	3 (1.0)
足骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
手骨折	3 (1.2)	0	3 (1.0)
角膜損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
企図的過量投与	1 (0.4)	0	1 (0.3)
関節脱臼	1 (0.4)	0	1 (0.3)
靭帯捻挫	3 (1.2)	0	3 (1.0)
過量投与	0	1 (2.0)	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
擦過傷	2 (0.8)	0	2 (0.7)
挫傷	5 (2.0)	0	5 (1.7)
創傷	5 (2.0)	0	5 (1.7)
熱傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創合併症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
靭帯損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
半月板損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
偶発的製品曝露	1 (0.4)	0	1 (0.3)
妊娠時曝露	4 (1.6)	0	4 (1.3)
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)
アミラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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)
血中アルブミン増加	2 (0.8)	0	2 (0.7)
血中ビリルビン増加	3 (1.2)	1 (2.0)	4 (1.3)
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)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (2.0)	0	5 (1.7)
血圧低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血圧上昇	7 (2.8)	7 (14.0)	14 (4.7)
心電図 PR 短縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
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)
尿中ブドウ糖陽性	9 (3.6)	0	9 (3.0)
心拍数増加	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
心拍数不整	3 (1.2)	0	3 (1.0)
肝機能検査異常	5 (2.0)	0	5 (1.7)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.0)	1 (0.3)
総蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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)
白血球数減少	3 (1.2)	0	3 (1.0)
白血球数増加	10 (4.0)	0	10 (3.4)
血中リン減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中リン増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血小板数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	12 (4.9)	1 (2.0)	13 (4.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 ST-T 変化	1 (0.4)	0	1 (0.3)
便潜血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
便潜血陽性	0	1 (2.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	27 (10.9)	5 (10.0)	32 (10.8)
脱水	2 (0.8)	0	2 (0.7)
糖尿病	3 (1.2)	3 (6.0)	6 (2.0)
高コレステロール血症	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
過食	0	1 (2.0)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
食欲減退	20 (8.1)	0	20 (6.7)
高脂血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	56 (22.7)	9 (18.0)	65 (21.9)
関節痛	2 (0.8)	2 (4.0)	4 (1.3)
背部痛	25 (10.1)	1 (2.0)	26 (8.8)
側腹部痛	2 (0.8)	0	2 (0.7)
関節拘縮	0	1 (2.0)	1 (0.3)
関節腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
筋固縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋痙縮	2 (0.8)	0	2 (0.7)
筋攣縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋力低下	3 (1.2)	0	3 (1.0)
筋骨格痛	3 (1.2)	0	3 (1.0)
筋肉痛	3 (1.2)	3 (6.0)	6 (2.0)
頚部痛	4 (1.6)	0	4 (1.3)
変形性関節症	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
四肢痛	5 (2.0)	2 (4.0)	7 (2.4)
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
変形性脊椎症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
滑液嚢腫	2 (0.8)	0	2 (0.7)
顎関節症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腱鞘炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
椎間板突出	2 (0.8)	0	2 (0.7)
筋骨格硬直	15 (6.1)	2 (4.0)	17 (5.7)
椎間板障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (2.8)	0	7 (2.4)
結腸癌	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝臓血管腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
平滑筋肉腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脂肪腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	0	2 (0.7)
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	193 (78.1)	31 (62.0)	224 (75.4)
アカシジア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
健忘	0	1 (2.0)	1 (0.3)
注意力障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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)
異常感覚	1 (0.4)	0	1 (0.3)
構語障害	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
味覚異常	6 (2.4)	0	6 (2.0)
頭部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頭痛	96 (38.9)	13 (26.0)	109 (36.7)
知覚過敏	0	1 (2.0)	1 (0.3)
過眠症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	12 (4.9)	5 (10.0)	17 (5.7)
意識消失	1 (0.4)	0	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
片頭痛	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
ミオクローヌス	0	1 (2.0)	1 (0.3)
精神運動亢進	1 (0.4)	0	1 (0.3)
逆行性健忘	0	1 (2.0)	1 (0.3)
睡眠時麻痺	1 (0.4)	0	1 (0.3)
傾眠	119 (48.2)	9 (18.0)	128 (43.1)
緊張性頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
振戦	7 (2.8)	1 (2.0)	8 (2.7)
睡眠の質低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊髄ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊髄係留症候群	0	1 (2.0)	1 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自然流産	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神障害	121 (49.0)	12 (24.0)	133 (44.8)
急性ストレス反応	0	1 (2.0)	1 (0.3)
激越	0	2 (4.0)	2 (0.7)
広場恐怖症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不安	1 (0.4)	0	1 (0.3)
無感情	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経性過食症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
自殺既遂	1 (0.4)	0	1 (0.3)
抑うつ気分	2 (0.8)	0	2 (0.7)
うつ病	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
高揚状態	1 (0.4)	0	1 (0.3)
幻聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
初期不眠症	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
不眠症	101 (40.9)	6 (12.0)	107 (36.0)
故意の自傷行為	2 (0.8)	0	2 (0.7)
リビド消失	0	1 (2.0)	1 (0.3)
躁病	4 (1.6)	0	4 (1.3)
中期不眠症	5 (2.0)	1 (2.0)	6 (2.0)
神経過敏	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪夢	2 (0.8)	0	2 (0.7)
統合失調症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
社会逃避行動	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ストレス	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自殺企図	2 (0.8)	0	2 (0.7)
離脱症候群	5 (2.0)	0	5 (1.7)
身体表現性障害	9 (3.6)	0	9 (3.0)
感情不安定	1 (0.4)	0	1 (0.3)
異常行動	0	1 (2.0)	1 (0.3)
自傷行動	1 (0.4)	0	1 (0.3)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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)
夜間頻尿	0	1 (2.0)	1 (0.3)
頻尿	6 (2.4)	0	6 (2.0)
尿閉	2 (0.8)	0	2 (0.7)
腎機能障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	4 (1.6)	0	4 (1.3)
生殖系および乳房障害	16 (6.5)	2 (4.0)	18 (6.1)
良性前立腺肥大症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
月経困難症	5 (2.0)	0	5 (1.7)
子宮内膜症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
乳汁漏出症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
閉経期症状	0	1 (2.0)	1 (0.3)
月経遅延	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不規則月経	2 (0.8)	0	2 (0.7)
不正子宮出血	3 (1.2)	0	3 (1.0)
卵巣腫大	1 (0.4)	0	1 (0.3)
陰部そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
性機能不全	2 (0.8)	0	2 (0.7)
腟の炎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
性器びらん	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	49 (19.8)	5 (10.0)	54 (18.2)
喘息	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
咳嗽	5 (2.0)	0	5 (1.7)
発声障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸困難	0	1 (2.0)	1 (0.3)
鼻出血	0	1 (2.0)	1 (0.3)
過換気	2 (0.8)	0	2 (0.7)
鼻の炎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Supportive Table 3. 国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
鼻閉塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔咽頭痙攣	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自然気胸	1 (0.4)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	5 (2.0)	0	5 (1.7)
鼻漏	5 (2.0)	0	5 (1.7)
くしゃみ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上気道の炎症	14 (5.7)	0	14 (4.7)
咽頭の炎症	4 (1.6)	0	4 (1.3)
口腔咽頭不快感	4 (1.6)	1 (2.0)	5 (1.7)
口腔咽頭痛	9 (3.6)	0	9 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	47 (19.0)	14 (28.0)	61 (20.5)
脱毛症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
円形脱毛症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
水疱	1 (0.4)	0	1 (0.3)
冷汗	0	1 (2.0)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	2 (0.8)	0	2 (0.7)
皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
接触性皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
薬疹	0	1 (2.0)	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)
異汗性湿疹	0	1 (2.0)	1 (0.3)
湿疹	7 (2.8)	0	7 (2.4)
紅斑	3 (1.2)	0	3 (1.0)
多汗症	14 (5.7)	2 (4.0)	16 (5.4)
過角化	1 (0.4)	0	1 (0.3)
爪変色	1 (0.4)	0	1 (0.3)
寝汗	9 (3.6)	0	9 (3.0)
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ばら色粃糠疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
そう痒症	2 (0.8)	5 (10.0)	7 (2.4)
発疹	5 (2.0)	1 (2.0)	6 (2.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
汗腺障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
蕁麻疹	4 (1.6)	1 (2.0)	5 (1.7)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
手皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
社会環境	0	1 (2.0)	1 (0.3)
犯罪	0	1 (2.0)	1 (0.3)
外科および内科処置	0	1 (2.0)	1 (0.3)
抜歯	0	1 (2.0)	1 (0.3)
血管障害	9 (3.6)	6 (12.0)	15 (5.1)
潮紅	1 (0.4)	0	1 (0.3)
高血圧	3 (1.2)	6 (12.0)	9 (3.0)
低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.3)
起立性低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ほてり	2 (0.8)	0	2 (0.7)
糖尿病性血管障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 15:26:34

Supportive Table 4.　国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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（%）	231 (93.5)	41 (82.0)	272 (91.6)
血液およびリンパ系障害	3 (1.2)	0	3 (1.0)
鉄欠乏性貧血	2 (0.8)	0	2 (0.7)
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心臓障害	60 (24.3)	5 (10.0)	65 (21.9)
不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
動悸	55 (22.3)	5 (10.0)	60 (20.2)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頻脈	3 (1.2)	0	3 (1.0)
耳および迷路障害	16 (6.5)	5 (10.0)	21 (7.1)
聴覚過敏	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
メニエール病	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳鳴	11 (4.5)	3 (6.0)	14 (4.7)
回転性めまい	0	2 (4.0)	2 (0.7)
聴力低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)
突発難聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外耳痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
中耳の炎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼障害	39 (15.8)	1 (2.0)	40 (13.5)
調節障害	31 (12.6)	0	31 (10.4)
眼精疲労	2 (0.8)	0	2 (0.7)
眼瞼痙攣	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
眼乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
光視症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
網膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
霧視	2 (0.8)	0	2 (0.7)
硝子体浮遊物	2 (0.8)	0	2 (0.7)
胃腸障害	176 (71.3)	17 (34.0)	193 (65.0)
腹部不快感	8 (3.2)	1 (2.0)	9 (3.0)
腹部膨満	10 (4.0)	0	10 (3.4)
腹痛	6 (2.4)	0	6 (2.0)
下腹部痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上腹部痛	16 (6.5)	2 (4.0)	18 (6.1)
口唇炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
便秘	68 (27.5)	7 (14.0)	75 (25.3)
齲歯	1 (0.4)	0	1 (0.3)
下痢	25 (10.1)	1 (2.0)	26 (8.8)
口内乾燥	77 (31.2)	1 (2.0)	78 (26.3)
消化不良	3 (1.2)	0	3 (1.0)
腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
おくび	1 (0.4)	0	1 (0.3)
排便回数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃炎	3 (1.2)	0	3 (1.0)
萎縮性胃炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	2 (4.0)	2 (0.7)
胃腸障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
舌炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Supportive Table 4.　国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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）
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痔核	6 (2.4)	0	6 (2.0)
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪心	107 (43.3)	5 (10.0)	112 (37.7)
食道炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口内炎	4 (1.6)	0	4 (1.3)
歯痛	3 (1.2)	0	3 (1.0)
嘔吐	46 (18.6)	2 (4.0)	48 (16.2)
口の感覚鈍麻	2 (0.8)	0	2 (0.7)
胃腸音異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (15.4)	12 (24.0)	50 (16.8)
無力症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
胸部不快感	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
胸痛	4 (1.6)	1 (2.0)	5 (1.7)
悪寒	2 (0.8)	0	2 (0.7)
薬剤離脱症候群	2 (0.8)	0	2 (0.7)
顔面痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
疲労	2 (0.8)	0	2 (0.7)
異常感	6 (2.4)	5 (10.0)	11 (3.7)
冷感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
熱感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
易刺激性	11 (4.5)	0	11 (3.7)
倦怠感	11 (4.5)	1 (2.0)	12 (4.0)
浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発熱	3 (1.2)	0	3 (1.0)
口渇	0	4 (8.0)	4 (1.3)
異物感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	1 (2.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (2.0)	2 (4.0)	7 (2.4)
肝機能異常	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
脂肪肝	2 (0.8)	0	2 (0.7)
免疫系障害	2 (0.8)	0	2 (0.7)
季節性アレルギー	2 (0.8)	0	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	61 (24.7)	0	61 (20.5)
急性扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
麦粒腫	2 (0.8)	0	2 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	59 (23.9)	0	59 (19.9)
鼻炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
感染性腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	5 (2.0)	2 (4.0)	7 (2.4)
上顆炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
転倒	0	2 (4.0)	2 (0.7)
手骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
挫傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
熱傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
偶発的製品曝露	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Supportive Table 4.　国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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）
臨床検査	92 (37.2)	14 (28.0)	106 (35.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (10.1)	2 (4.0)	27 (9.1)
アミラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.3)	2 (4.0)	15 (5.1)
血中アルブミン増加	2 (0.8)	0	2 (0.7)
血中ビリルビン増加	3 (1.2)	0	3 (1.0)
血中コレステロール増加	10 (4.0)	1 (2.0)	11 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (6.9)	0	17 (5.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.6)	0	4 (1.3)
血圧低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血圧上昇	5 (2.0)	7 (14.0)	12 (4.0)
心電図 RP 短縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (5.7)	2 (4.0)	16 (5.4)
尿中ブドウ糖陽性	7 (2.8)	0	7 (2.4)
心拍数増加	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
心拍数不整	3 (1.2)	0	3 (1.0)
肝機能検査異常	4 (1.6)	0	4 (1.3)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.0)	1 (0.3)
総蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
体重減少	13 (5.3)	1 (2.0)	14 (4.7)
体重増加	17 (6.9)	5 (10.0)	22 (7.4)
白血球数減少	3 (1.2)	0	3 (1.0)
白血球数増加	10 (4.0)	0	10 (3.4)
血中リン減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中リン増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血小板数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	11 (4.5)	0	11 (3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図 ST-T 変化	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	18 (7.3)	4 (8.0)	22 (7.4)
糖尿病	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
過食	0	1 (2.0)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
食欲減退	14 (5.7)	0	14 (4.7)
高脂血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	38 (15.4)	1 (2.0)	39 (13.1)
関節痛	2 (0.8)	0	2 (0.7)
背部痛	17 (6.9)	0	17 (5.7)
側腹部痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
関節腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋固縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋痙縮	2 (0.8)	0	2 (0.7)
筋攣縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋力低下	2 (0.8)	0	2 (0.7)

Supportive Table 4.　国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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）
筋骨格痛	3 (1.2)	0	3 (1.0)
筋肉痛	3 (1.2)	0	3 (1.0)
頚部痛	2 (0.8)	0	2 (0.7)
変形性関節症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
四肢痛	4 (1.6)	0	4 (1.3)
滑液嚢腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	11 (4.5)	1 (2.0)	12 (4.0)
椎間板障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (2.0)	0	5 (1.7)
結腸癌	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝臓血管腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
平滑筋肉腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	0	2 (0.7)
神経系障害	182 (73.7)	25 (50.0)	207 (69.7)
アカシジア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
健忘	0	1 (2.0)	1 (0.3)
注意力障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
浮動性めまい	94 (38.1)	8 (16.0)	102 (34.3)
体位性めまい	51 (20.6)	0	51 (17.2)
異常感覚	1 (0.4)	0	1 (0.3)
味覚異常	3 (1.2)	0	3 (1.0)
頭部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頭痛	81 (32.8)	11 (22.0)	92 (31.0)
知覚過敏	0	1 (2.0)	1 (0.3)
過眠症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	12 (4.9)	2 (4.0)	14 (4.7)
意識消失	1 (0.4)	0	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
片頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神運動亢進	1 (0.4)	0	1 (0.3)
傾眠	110 (44.5)	7 (14.0)	117 (39.4)
緊張性頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
振戦	7 (2.8)	1 (2.0)	8 (2.7)
睡眠の質低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神障害	104 (42.1)	8 (16.0)	112 (37.7)
激越	0	2 (4.0)	2 (0.7)
広場恐怖症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
無感情	1 (0.4)	0	1 (0.3)
抑うつ気分	1 (0.4)	0	1 (0.3)
うつ病	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
高揚状態	1 (0.4)	0	1 (0.3)
幻聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
初期不眠症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
不眠症	83 (33.6)	4 (8.0)	87 (29.3)
故意の自傷行為	2 (0.8)	0	2 (0.7)
リビド消失	0	1 (2.0)	1 (0.3)
躁病	4 (1.6)	0	4 (1.3)
中期不眠症	5 (2.0)	0	5 (1.7)

Supportive Table 4.　国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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）
悪夢	2 (0.8)	0	2 (0.7)
統合失調症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
社会逃避行動	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.4)	0	1 (0.3)
離脱症候群	5 (2.0)	0	5 (1.7)
身体表現性障害	7 (2.8)	0	7 (2.4)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	23 (9.3)	1 (2.0)	24 (8.1)
排尿困難	17 (6.9)	0	17 (5.7)
夜間頻尿	0	1 (2.0)	1 (0.3)
頻尿	6 (2.4)	0	6 (2.0)
尿閉	2 (0.8)	0	2 (0.7)
腎機能障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	11 (4.5)	0	11 (3.7)
子宮内膜症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
乳汁漏出症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
月経遅延	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不規則月経	2 (0.8)	0	2 (0.7)
不正子宮出血	2 (0.8)	0	2 (0.7)
卵巣腫大	1 (0.4)	0	1 (0.3)
陰部そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
性機能不全	2 (0.8)	0	2 (0.7)
性器びらん	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	24 (9.7)	2 (4.0)	26 (8.8)
喘息	2 (0.8)	0	2 (0.7)
咳嗽	4 (1.6)	0	4 (1.3)
鼻出血	0	1 (2.0)	1 (0.3)
鼻閉塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔咽頭痙攣	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自然気胸	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	0	2 (0.7)
鼻漏	2 (0.8)	0	2 (0.7)
上気道の炎症	4 (1.6)	0	4 (1.3)
咽頭の炎症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
口腔咽頭不快感	4 (1.6)	1 (2.0)	5 (1.7)
口腔咽頭痛	6 (2.4)	0	6 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	34 (13.8)	8 (16.0)	42 (14.1)
脱毛症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
湿疹	4 (1.6)	0	4 (1.3)
紅斑	2 (0.8)	0	2 (0.7)
多汗症	12 (4.9)	2 (4.0)	14 (4.7)
爪変色	1 (0.4)	0	1 (0.3)
寝汗	7 (2.8)	0	7 (2.4)
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ばら色粃糠疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.4)	4 (8.0)	5 (1.7)

Supportive Table 4.　国内長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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）
発疹	4 (1.6)	1 (2.0)	5 (1.7)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
汗腺障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
蕁麻疹	3 (1.2)	1 (2.0)	4 (1.3)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
社会環境	0	1 (2.0)	1 (0.3)
犯罪	0	1 (2.0)	1 (0.3)
血管障害	6 (2.4)	2 (4.0)	8 (2.7)
高血圧	3 (1.2)	2 (4.0)	5 (1.7)
低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.3)
起立性低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ほてり	1 (0.4)	0	1 (0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 14:45:45

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=91)	プラセボ 女 (N=92)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=435)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=489)	ミルナシプラン 男 (N=60)	ミルナシプラン 女 (N=61)
発現例数（%）	56 (61.5)	67 (72.8)	371 (85.3)	448 (91.6)	59 (98.3)	61 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0
貧血	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0
一酸化炭素ヘモグロビン血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.2)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
心臓障害	2 (2.2)	3 (3.3)	57 (13.1)	80 (16.4)	16 (26.7)	24 (39.3)
狭心症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
不整脈	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心房細動	0	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0	0	0
動悸	2 (2.2)	3 (3.3)	44 (10.1)	71 (14.5)	13 (21.7)	22 (36.1)
プリンツメタル狭心症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	1 (1.7)	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.2)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
頻脈	0	0	7 (1.6)	6 (1.2)	3 (5.0)	2 (3.3)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
左室肥大	0	0	0	1 (0.2)	0	0
心不快感	0	0	0	1 (0.2)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	2 (2.2)	8 (1.8)	25 (5.1)	1 (1.7)	2 (3.3)
耳痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
聴覚障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
聴覚過敏	0	0	1 (0.2)	0	0	0
メニエール病	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
乗物酔い	0	0	0	1 (0.2)	0	0
耳鳴	0	1 (1.1)	3 (0.7)	8 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)
回転性めまい	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.5)	8 (1.6)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.2)	0	0
聴力低下	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)
耳不快感	0	0	0	5 (1.0)	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
下垂体機能低下症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼障害	0	2 (2.2)	43 (9.9)	59 (12.1)	11 (18.3)	6 (9.8)
調節障害	0	0	34 (7.8)	40 (8.2)	11 (18.3)	5 (8.2)
眼精疲労	0	0	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.2)	0	0	0
結膜出血	0	1 (1.1)	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼脂	0	0	0	1 (0.2)	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
角膜炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
流涙増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
光視症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
霧視	0	0	2 (0.5)	7 (1.4)	0	0
視力低下	0	0	0	1 (0.2)	0	0
視力障害	0	0	0	2 (0.4)	0	0

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	**男**	**女**	**男**	**女**	**男**	**女**
基本語	**(N=91)**	**(N=92)**	**(N=435)**	**(N=489)**	**(N=60)**	**(N=61)**
結膜充血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	24 (26.4)	31 (33.7)	249 (57.2)	324 (66.3)	48 (80.0)	54 (88.5)
腹部不快感	2 (2.2)	2 (2.2)	13 (3.0)	26 (5.3)	4 (6.7)	5 (8.2)
腹部膨満	2 (2.2)	0	3 (0.7)	3 (0.6)	1 (1.7)	0
腹痛	0	1 (1.1)	7 (1.6)	4 (0.8)	2 (3.3)	3 (4.9)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.7)	0
上腹部痛	2 (2.2)	5 (5.4)	11 (2.5)	16 (3.3)	2 (3.3)	2 (3.3)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
口唇炎	0	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0
便秘	4 (4.4)	4 (4.3)	73 (16.8)	110 (22.5)	15 (25.0)	22 (36.1)
齲歯	1 (1.1)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
下痢	4 (4.4)	3 (3.3)	30 (6.9)	27 (5.5)	8 (13.3)	6 (9.8)
口内乾燥	1 (1.1)	0	81 (18.6)	113 (23.1)	17 (28.3)	18 (29.5)
消化不良	1 (1.1)	0	5 (1.1)	2 (0.4)	1 (1.7)	1 (1.6)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
おくび	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
硬便	0	0	2 (0.5)	0	0	0
鼓腸	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
食中毒	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.7)	0
排便回数増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃炎	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	0	0	2 (0.5)	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	1 (1.6)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	1 (0.2)	0	0
舌炎	0	0	3 (0.7)	0	0	0
血便排泄	0	0	0	1 (0.2)	0	0
痔核	0	0	0	2 (0.4)	0	0
腸閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.1)	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (0.2)	0	0
悪心	10 (11.0)	14 (15.2)	134 (30.8)	191 (39.1)	30 (50.0)	36 (59.0)
口腔内不快感	0	0	0	3 (0.6)	0	0
急性膵炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
肛門周囲炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
流涎過多	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口内炎	0	0	2 (0.5)	8 (1.6)	0	2 (3.3)
舌障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
歯の障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0
歯痛	0	2 (2.2)	2 (0.5)	3 (0.6)	1 (1.7)	0
嘔吐	0	7 (7.6)	26 (6.0)	49 (10.0)	9 (15.0)	19 (31.1)
肛門出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
消化管運動過剰	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=91)	(N=92)	(N=435)	(N=489)	(N=60)	(N=61)
空気嚥下	0	0	0	1 (0.2)	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.7)	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (0.2)	0	0
腹部症状	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門びらん	1 (1.1)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (12.1)	14 (15.2)	68 (15.6)	89 (18.2)	4 (6.7)	11 (18.0)
無力症	0	0	4 (0.9)	4 (0.8)	0	1 (1.6)
胸部不快感	0	0	2 (0.5)	9 (1.8)	1 (1.7)	0
胸痛	1 (1.1)	0	0	3 (0.6)	0	0
悪寒	0	1 (1.1)	3 (0.7)	3 (0.6)	0	0
不快感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
薬物相互作用	0	0	0	1 (0.2)	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
疲労	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (1.6)
異常感	0	0	8 (1.8)	3 (0.6)	0	0
冷感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
酩酊感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
熱感	0	0	4 (0.9)	2 (0.4)	1 (1.7)	0
歩行障害	0	1 (1.1)	0	2 (0.4)	0	0
易刺激性	3 (3.3)	0	10 (2.3)	5 (1.0)	0	2 (3.3)
局所腫脹	0	0	0	2 (0.4)	0	0
倦怠感	2 (2.2)	3 (3.3)	30 (6.9)	32 (6.5)	1 (1.7)	5 (8.2)
浮腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
疼痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
発熱	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (0.7)	10 (2.0)	1 (1.7)	2 (3.3)
腫脹	0	0	0	1 (0.2)	0	0
口渇	6 (6.6)	8 (8.7)	8 (1.8)	21 (4.3)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	1 (0.2)	0	0
適用部位湿疹	0	0	0	1 (0.2)	0	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	1 (1.6)
異物感	0	0	2 (0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (1.6)	2 (0.4)	2 (3.3)	0
肝機能異常	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (1.6)	2 (0.4)	1 (1.7)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.7)	0
免疫系障害	0	1 (1.1)	0	2 (0.4)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.2)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	1 (0.2)	0	0
金属アレルギー	0	1 (1.1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	19 (20.9)	29 (31.5)	83 (19.1)	121 (24.7)	17 (28.3)	23 (37.7)
急性扁桃炎	0	0	0	2 (0.4)	0	0
膀胱炎	0	1 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
感染性下痢	0	0	0	1 (0.2)	0	0
せつ	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯肉炎	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (1.6)
帯状疱疹	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=91)	(N=92)	(N=435)	(N=489)	(N=60)	(N=61)
麦粒腫	0	0	2 (0.5)	2 (0.4)	1 (1.7)	0
膿痂疹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	2 (0.4)	0	0
鼻咽頭炎	17 (18.7)	24 (26.1)	71 (16.3)	103 (21.1)	15 (25.0)	20 (32.8)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
咽頭炎	0	0	0	2 (0.4)	0	0
肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	2 (3.3)	1 (1.6)
上気道感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.1)	0	0	0	0
感染性腸炎	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
白癬感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	2 (0.4)	0	0
口腔ヘルペス	0	2 (2.2)	2 (0.5)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.2)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (4.4)	2 (2.2)	10 (2.3)	17 (3.5)	1 (1.7)	1 (1.6)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	0
脳振盪	0	0	1 (0.2)	0	0	0
転倒	0	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0
手骨折	0	0	1 (0.2)	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	2 (0.4)	0	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過量投与	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃手術後症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	0
肋骨骨折	0	0	2 (0.5)	0	0	0
交通事故	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	0
誤薬投与	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0
擦過傷	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
肉離れ	0	0	0	1 (0.2)	0	0
挫傷	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	5 (1.0)	0	0
創傷	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
熱傷	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.7)	0
関節損傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	0	1 (0.2)	0	0
骨亀裂	0	0	0	1 (0.2)	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	0
眼挫傷	0	0	0	0	0	1 (1.6)
臨床検査	4 (4.4)	9 (9.8)	131 (30.1)	119 (24.3)	24 (40.0)	19 (31.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	27 (6.2)	14 (2.9)	3 (5.0)	4 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	14 (3.2)	9 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.3)

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=91)	(N=92)	(N=435)	(N=489)	(N=60)	(N=61)
好塩基球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (1.6)
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	4 (0.8)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	14 (3.2)	14 (2.9)	1 (1.7)	1 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	9 (2.1)	5 (1.0)	4 (6.7)	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中卵胞刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	1 (1.6)
血中成長ホルモン異常	0	0	0	0	0	1 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	2 (0.4)	0	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
血圧低下	0	0	2 (0.5)	4 (0.8)	0	0
拡張期血圧低下	0	1 (1.1)	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.5)	0	0	0
血圧上昇	0	2 (2.2)	15 (3.4)	5 (1.0)	1 (1.7)	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	5 (1.0)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.1)	2 (0.5)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心電図異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (1.7)	0
心電図 QT 延長	0	1 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (3.3)
心電図 T 波逆転	0	0	2 (0.5)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	22 (5.1)	21 (4.3)	4 (6.7)	1 (1.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.1)	13 (3.0)	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (3.3)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
顆粒球数減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	1 (1.6)
尿中血陽性	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	3 (0.7)	4 (0.8)	0	0
心拍数減少	0	1 (1.1)	0	0	0	0
心拍数増加	2 (2.2)	2 (2.2)	17 (3.9)	12 (2.5)	4 (6.7)	2 (3.3)
肝機能検査異常	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
単球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
好中球数増加	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
血小板数減少	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
総蛋白減少	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
赤血球数減少	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (1.6)
赤血球数増加	0	0	0	0	1 (1.7)	0
体重減少	0	1 (1.1)	28 (6.4)	39 (8.0)	7 (11.7)	4 (6.6)

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=91)	(N=92)	(N=435)	(N=489)	(N=60)	(N=61)
体重増加	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (1.4)	1 (0.2)	0	0
白血球数減少	0	0	1 (0.2)	4 (0.8)	0	2 (3.3)
白血球数増加	0	0	11 (2.5)	7 (1.4)	1 (1.7)	1 (1.6)
血中リン減少	0	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
血中リン増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	1 (1.7)	0
血小板数増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	6 (1.4)	9 (1.8)	5 (8.3)	5 (8.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	7 (1.6)	9 (1.8)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	1 (1.6)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	3 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (3.3)	3 (3.3)	24 (5.5)	35 (7.2)	2 (3.3)	3 (4.9)
脱水	0	0	0	2 (0.4)	0	0
糖尿病	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.7)	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過食	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
低クロール血症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
低蛋白血症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
食欲亢進	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
代謝障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
食欲減退	0	1 (1.1)	17 (3.9)	31 (6.3)	1 (1.7)	3 (4.9)
高脂血症	2 (2.2)	0	2 (0.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.3)	1 (1.1)	29 (6.7)	38 (7.8)	4 (6.7)	8 (13.1)
関節痛	1 (1.1)	0	3 (0.7)	7 (1.4)	0	1 (1.6)
関節炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
関節障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
背部痛	1 (1.1)	0	4 (0.9)	14 (2.9)	1 (1.7)	2 (3.3)
鼡径部痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋固縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0
筋攣縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
筋肉痛	1 (1.1)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	1 (1.6)
頚部痛	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
四肢痛	0	0	6 (1.4)	4 (0.8)	1 (1.7)	0
重感	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)
開口障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (1.1)	0	6 (1.4)	9 (1.8)	1 (1.7)	4 (6.6)
筋骨格不快感	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.7)	1 (1.6)
神経系障害	18 (19.8)	18 (19.6)	208 (47.8)	249 (50.9)	42 (70.0)	49 (80.3)
アカシジア	0	0	2 (0.5)	0	0	0
大脳萎縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=91)	(N=92)	(N=435)	(N=489)	(N=60)	(N=61)
頚腕症候群	1 (1.1)	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	2 (0.5)	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)
注意力障害	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)
浮動性めまい	3 (3.3)	2 (2.2)	71 (16.3)	101 (20.7)	16 (26.7)	22 (36.1)
体位性めまい	1 (1.1)	0	39 (9.0)	44 (9.0)	13 (21.7)	17 (27.9)
構語障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
味覚異常	0	0	4 (0.9)	9 (1.8)	0	2 (3.3)
ジスキネジー	0	0	0	2 (0.4)	0	0
構音障害	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
蟻走感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	2 (0.4)	1 (1.7)	2 (3.3)
頭痛	5 (5.5)	9 (9.8)	80 (18.4)	91 (18.6)	25 (41.7)	28 (45.9)
過眠症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (1.1)	1 (1.1)	10 (2.3)	14 (2.9)	1 (1.7)	2 (3.3)
嗜眠	0	0	0	1 (0.2)	0	0
意識消失	0	0	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	0	0	0	3 (0.6)	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)
ミオクローヌス	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (1.6)
錯感覚	0	0	1 (0.2)	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	1 (0.2)	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (1.6)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
傾眠	8 (8.8)	7 (7.6)	106 (24.4)	125 (25.6)	15 (25.0)	23 (37.7)
緊張性頭痛	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
振戦	0	0	3 (0.7)	13 (2.7)	1 (1.7)	1 (1.6)
睡眠の質低下	0	0	0	1 (0.2)	0	0
精神障害	7 (7.7)	7 (7.6)	80 (18.4)	101 (20.7)	16 (26.7)	21 (34.4)
異常な夢	0	0	0	1 (0.2)	0	0
激越	0	1 (1.1)	3 (0.7)	5 (1.0)	0	0
不安	0	0	8 (1.8)	5 (1.0)	0	1 (1.6)
無感情	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.7)	0
神経性過食症	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (3.3)
自殺既遂	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
譫妄	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
妄想	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
うつ病	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	1 (1.6)
解離性障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
情動障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	0	1 (0.2)	0	0
幻覚	0	0	0	1 (0.2)	0	0
幻聴	0	0	0	2 (0.4)	0	0
幻視	0	0	0	1 (0.2)	0	0
衝動行為	0	0	0	1 (0.2)	0	0
初期不眠症	0	0	0	1 (0.2)	1 (1.7)	0
不眠症	4 (4.4)	2 (2.2)	54 (12.4)	68 (13.9)	11 (18.3)	16 (26.2)
リビドー減退	0	0	4 (0.9)	0	0	0

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=91)	(N=92)	(N=435)	(N=489)	(N=60)	(N=61)
躁病	0	0	4 (0.9)	2 (0.4)	0	0
中期不眠症	0	0	2 (0.5)	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (1.7)	0
パニック発作	0	0	0	2 (0.4)	2 (3.3)	0
被害妄想	0	0	0	1 (0.2)	0	0
レム睡眠異常	0	0	1 (0.2)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.2)	0	0	0
睡眠障害	0	1 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0
自殺念慮	0	0	0	1 (0.2)	0	0
自殺企図	0	0	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0
離脱症候群	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.7)	0
自己誘発性嘔吐	0	0	0	1 (0.2)	0	0
身体表現性障害	0	0	0	3 (0.6)	0	2 (3.3)
感情不安定	0	0	0	1 (0.2)	0	0
大うつ病	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0
自傷行動	0	0	0	4 (0.8)	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (1.1)	44 (10.1)	41 (8.4)	22 (36.7)	7 (11.5)
尿管結石	0	0	0	0	1 (1.7)	0
排尿困難	0	0	34 (7.8)	29 (5.9)	19 (31.7)	5 (8.2)
血尿	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	1 (1.7)	0
尿意切迫	0	0	0	1 (0.2)	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頻尿	0	0	7 (1.6)	9 (1.8)	0	3 (4.9)
蛋白尿	0	0	0	1 (0.2)	0	0
尿閉	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.7)	0
終末尿滴下	0	0	0	0	1 (1.7)	0
排尿回数減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (1.1)	15 (3.4)	10 (2.0)	3 (5.0)	1 (1.6)
乳房痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
月経困難症	0	0	0	2 (0.4)	0	0
射精遅延	0	0	2 (0.5)	0	0	0
射精障害	0	0	3 (0.7)	0	1 (1.7)	0
精巣上体炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0
不規則月経	0	0	0	2 (0.4)	0	1 (1.6)
不正子宮出血	0	0	0	3 (0.6)	0	0
骨盤内うっ血	0	0	0	1 (0.2)	0	0
前立腺炎	0	0	2 (0.5)	0	1 (1.7)	0
性機能不全	0	0	4 (0.9)	0	0	0
勃起不全	0	0	4 (0.9)	0	1 (1.7)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (2.2)	22 (5.1)	31 (6.3)	5 (8.3)	6 (9.8)
喘息	0	0	0	2 (0.4)	0	0
息詰まり感	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (1.6)
咳嗽	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (3.3)	1 (1.6)
咽喉乾燥	0	0	1 (0.2)	0	0	0
発声障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=91)	(N=92)	(N=435)	(N=489)	(N=60)	(N=61)
呼吸困難	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻出血	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0
過換気	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	0	1 (1.6)
鼻の炎症	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)
咽頭浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.2)	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	1 (1.7)	0
あくび	0	0	1 (0.2)	6 (1.2)	0	0
上気道の炎症	0	0	7 (1.6)	6 (1.2)	1 (1.7)	1 (1.6)
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	0	1 (1.6)
痰貯留	0	0	1 (0.2)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	1 (0.2)	1 (1.7)	0
口腔咽頭不快感	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	4 (0.9)	9 (1.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (6.6)	1 (1.1)	40 (9.2)	68 (13.9)	8 (13.3)	19 (31.1)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.2)	1 (1.7)	0
脱毛症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
円形脱毛症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
冷汗	0	0	2 (0.5)	3 (0.6)	0	1 (1.6)
皮膚炎	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)
接触性皮膚炎	0	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0
薬疹	0	0	0	2 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.2)	0	0
湿疹	1 (1.1)	0	4 (0.9)	6 (1.2)	3 (5.0)	1 (1.6)
紅斑	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	1 (1.6)
皮下出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
多汗症	2 (2.2)	0	20 (4.6)	30 (6.1)	2 (3.3)	6 (9.8)
寝汗	1 (1.1)	0	4 (0.9)	6 (1.2)	1 (1.7)	0
丘疹	0	1 (1.1)	0	0	0	0
立毛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
そう痒症	0	0	5 (1.1)	4 (0.8)	0	2 (3.3)
発疹	1 (1.1)	0	3 (0.7)	4 (0.8)	0	6 (9.8)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	1 (0.2)	0	0
汗腺障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	5 (1.0)	1 (1.7)	2 (3.3)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)
血管障害	0	3 (3.3)	10 (2.3)	21 (4.3)	2 (3.3)	9 (14.8)
血圧変動	0	0	1 (0.2)	0	0	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高血圧	0	0	5 (1.1)	4 (0.8)	1 (1.7)	2 (3.3)
起立性低血圧	0	1 (1.1)	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	2 (0.5)	4 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.9)
末梢循環不良	0	0	0	0	0	1 (1.6)

Supportive Table 5　性別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類 基本語	男 (N=91)	女 (N=92)	男 (N=435)	女 (N=489)	男 (N=60)	女 (N=61)
ほてり	0	2 (2.2)	1 (0.2)	14 (2.9)	0	4 (6.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 14:01:23
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
発現例数（%）	91 (70.5)	29 (58.0)	3 (75.0)	526 (88.0)	186 (86.5)	107 (96.4)	90 (98.9)	30 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0)	0	2 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
貧血	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
一酸化炭素ヘモグロビン血症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
心臓障害	4 (3.1)	1 (2.0)	0	78 (13.0)	36 (16.7)	23 (20.7)	30 (33.0)	10 (33.3)
狭心症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
心房細動	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	2 (1.8)	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
動悸	4 (3.1)	1 (2.0)	0	67 (11.2)	30 (14.0)	18 (16.2)	27 (29.7)	8 (26.7)
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
頻脈	0	0	0	9 (1.5)	3 (1.4)	1 (0.9)	3 (3.3)	2 (6.7)
心室性期外収縮	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
心不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.6)	1 (2.0)	0	21 (3.5)	6 (2.8)	6 (5.4)	1 (1.1)	2 (6.7)
耳痛	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
聴覚障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
聴覚過敏	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
メニエール病	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
乗物酔い	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.8)	0	0	5 (0.8)	2 (0.9)	4 (3.6)	1 (1.1)	1 (3.3)
回転性めまい	1 (0.8)	1 (2.0)	0	8 (1.3)	2 (0.9)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (3.3)
耳不快感	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
下垂体機能低下症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
眼障害	1 (0.8)	1 (2.0)	0	58 (9.7)	26 (12.1)	18 (16.2)	12 (13.2)	5 (16.7)
調節障害	0	0	0	41 (6.9)	22 (10.2)	11 (9.9)	12 (13.2)	4 (13.3)
眼精疲労	0	0	0	3 (0.5)	0	2 (1.8)	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
眼乾燥	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
霧視	0	0	0	5 (0.8)	1 (0.5)	3 (2.7)	0	0
視力低下	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
結膜充血	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸障害	45 (34.9)	10 (20.0)	0	358 (59.9)	134 (62.3)	81 (73.0)	83 (91.2)	19 (63.3)
腹部不快感	2 (1.6)	2 (4.0)	0	23 (3.8)	8 (3.7)	8 (7.2)	8 (8.8)	1 (3.3)
腹部膨満	1 (0.8)	1 (2.0)	0	3 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (1.1)	0

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
腹痛	1 (0.8)	0	0	9 (1.5)	2 (0.9)	0	4 (4.4)	1 (3.3)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
上腹部痛	6 (4.7)	1 (2.0)	0	16 (2.7)	4 (1.9)	7 (6.3)	4 (4.4)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
口唇炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (1.8)	0	0
便秘	6 (4.7)	2 (4.0)	0	109 (18.2)	43 (20.0)	31 (27.9)	30 (33.0)	7 (23.3)
齲歯	1 (0.8)	0	0	2 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
下痢	7 (5.4)	0	0	34 (5.7)	11 (5.1)	12 (10.8)	11 (12.1)	3 (10.0)
口内乾燥	1 (0.8)	0	0	124 (20.7)	42 (19.5)	28 (25.2)	29 (31.9)	6 (20.0)
消化不良	1 (0.8)	0	0	4 (0.7)	1 (0.5)	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (3.3)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
おくび	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
硬便	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
食中毒	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0
排便回数増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
胃腸障害	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
歯肉痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
舌炎	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
血便排泄	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
悪心	20 (15.5)	4 (8.0)	0	213 (35.6)	76 (35.3)	36 (32.4)	56 (61.5)	10 (33.3)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
急性膵炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
肛門周囲炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	5 (0.8)	5 (2.3)	0	1 (1.1)	1 (3.3)
舌障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
歯の障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.8)	1 (2.0)	0	4 (0.7)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
嘔吐	7 (5.4)	0	0	51 (8.5)	11 (5.1)	13 (11.7)	22 (24.2)	6 (20.0)
肛門出血	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
消化管運動過剰	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
空気嚥下	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
腹部症状	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
肛門びらん	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (14.7)	4 (8.0)	2 (50.0)	104 (17.4)	31 (14.4)	22 (19.8)	13 (14.3)	2 (6.7)
無力症	0	0	0	6 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
胸部不快感	0	0	0	7 (1.2)	1 (0.5)	3 (2.7)	1 (1.1)	0
胸痛	1 (0.8)	0	0	3 (0.5)	0	0	0	0
悪寒	1 (0.8)	0	0	3 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.9)	0	0
不快感	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
薬物相互作用	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
顔面痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
疲労	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	1 (3.3)
異常感	0	0	0	9 (1.5)	0	2 (1.8)	0	0
冷感	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
酩酊感	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
熱感	0	0	0	3 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (1.1)	0
歩行障害	0	0	1 (25.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
易刺激性	3 (2.3)	0	0	10 (1.7)	4 (1.9)	1 (0.9)	2 (2.2)	0
局所腫脹	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
倦怠感	4 (3.1)	1 (2.0)	0	38 (6.4)	14 (6.5)	10 (9.0)	5 (5.5)	1 (3.3)
浮腫	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (1.8)	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
発熱	1 (0.8)	1 (2.0)	0	10 (1.7)	0	3 (2.7)	3 (3.3)	0
腫脹	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
口渇	11 (8.5)	2 (4.0)	1 (25.0)	20 (3.3)	8 (3.7)	1 (0.9)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
適用部位湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
異物感	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (2.0)	0	7 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (2.2)	0
肝機能異常	1 (0.8)	1 (2.0)	0	7 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
金属アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	38 (29.5)	10 (20.0)	0	148 (24.7)	41 (19.1)	15 (13.5)	34 (37.4)	6 (20.0)
急性扁桃炎	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 (2.0)	0	2 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0
感染性下痢	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	1 (0.8)	1 (2.0)	0	2 (0.3)	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.6)	1 (2.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
帯状疱疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (3.3)
麦粒腫	0	0	0	4 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
膿痂疹	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	33 (25.6)	8 (16.0)	0	128 (21.4)	35 (16.3)	11 (9.9)	30 (33.0)	5 (16.7)
爪囲炎	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.3)	0
上気道感染	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	0	1 (2.0)	0	2 (0.3)	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.6)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
傷害，中毒および処置合併症	5 (3.9)	1 (2.0)	0	14 (2.3)	6 (2.8)	7 (6.3)	2 (2.2)	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
脳振盪	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
転倒	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
手骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
胃手術後症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
交通事故	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
誤薬投与	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (1.8)	0	0
肉離れ	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
挫傷	3 (2.3)	0	0	3 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.8)	0	0
創傷	0	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0
熱傷	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (1.1)	0
関節損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
骨亀裂	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
臨床検査	8 (6.2)	4 (8.0)	1 (25.0)	152 (25.4)	58 (27.0)	40 (36.0)	30 (33.0)	13 (43.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	29 (4.8)	10 (4.7)	2 (1.8)	5 (5.5)	2 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	14 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.9)	2 (2.2)	1 (3.3)
好塩基球数増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	3 (0.5)	2 (0.9)	0	2 (2.2)	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (1.8)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	10 (1.7)	13 (6.0)	5 (4.5)	1 (1.1)	1 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	8 (1.3)	2 (0.9)	4 (3.6)	4 (4.4)	1 (3.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
血中卵胞刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
血中成長ホルモン異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	3 (0.5)	0	2 (1.8)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
血圧低下	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
拡張期血圧低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
血圧上昇	2 (1.6)	0	0	11 (1.8)	4 (1.9)	5 (4.5)	1 (1.1)	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	3 (1.4)	2 (1.8)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
心電図異常	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
心電図 QT 延長	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (2.2)	1 (3.3)

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
心電図 T 波逆転	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	0	23 (3.8)	9 (4.2)	11 (9.9)	4 (4.4)	1 (3.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0	0	5 (0.8)	5 (2.3)	4 (3.6)	0	3 (10.0)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
顆粒球数減少	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
尿中血陽性	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.5)	3 (2.7)	0	0
心拍数減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	3 (2.3)	1 (2.0)	0	21 (3.5)	6 (2.8)	2 (1.8)	4 (4.4)	2 (6.7)
肝機能検査異常	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
単球数増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	3 (1.4)	0	0	0
総蛋白減少	0	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0
総蛋白増加	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.9)	0	1 (3.3)
赤血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
体重減少	0	0	1 (25.0)	46 (7.7)	8 (3.7)	13 (11.7)	10 (11.0)	1 (3.3)
体重増加	1 (0.8)	1 (2.0)	0	5 (0.8)	2 (0.9)	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (3.3)
白血球数増加	0	0	0	13 (2.2)	4 (1.9)	1 (0.9)	2 (2.2)	0
血中リン減少	0	0	0	2 (0.3)	3 (1.4)	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
血小板数増加	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	7 (1.2)	4 (1.9)	4 (3.6)	9 (9.9)	1 (3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	8 (1.3)	1 (0.5)	7 (6.3)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
代謝および栄養障害	4 (3.1)	2 (4.0)	0	32 (5.4)	13 (6.0)	14 (12.6)	3 (3.3)	2 (6.7)
脱水	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
過食	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
食欲亢進	1 (0.8)	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
代謝障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.8)	0	0	28 (4.7)	10 (4.7)	10 (9.0)	2 (2.2)	2 (6.7)
高脂血症	1 (0.8)	1 (2.0)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.3)	1 (2.0)	0	40 (6.7)	10 (4.7)	17 (15.3)	5 (5.5)	7 (23.3)
関節痛	0	1 (2.0)	0	5 (0.8)	1 (0.5)	4 (3.6)	0	1 (3.3)
関節炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
関節障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
背部痛	1 (0.8)	0	0	9 (1.5)	2 (0.9)	7 (6.3)	2 (2.2)	1 (3.3)
肛径部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
筋固縮	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	2 (1.8)	0	0
筋攣縮	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (3.3)
筋肉痛	1 (0.8)	0	0	3 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	1 (3.3)
頚部痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (3.3)
四肢痛	0	0	0	5 (0.8)	1 (0.5)	4 (3.6)	0	1 (3.3)
重感	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0
開口障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	10 (1.7)	3 (1.4)	2 (1.8)	3 (3.3)	2 (6.7)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (6.7)
神経系障害	22 (17.1)	13 (26.0)	1 (25.0)	299 (50.0)	98 (45.6)	60 (54.1)	69 (75.8)	22 (73.3)
アカシジア	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (3.3)
注意力障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (3.3)
浮動性めまい	3 (2.3)	1 (2.0)	1 (25.0)	122 (20.4)	23 (10.7)	27 (24.3)	29 (31.9)	9 (30.0)
体位性めまい	0	1 (2.0)	0	58 (9.7)	14 (6.5)	11 (9.9)	26 (28.6)	4 (13.3)
構語障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	4 (0.7)	5 (2.3)	4 (3.6)	1 (1.1)	1 (3.3)
ジスキネジー	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
構音障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
蟻走感	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (2.2)	1 (3.3)
頭痛	7 (5.4)	6 (12.0)	1 (25.0)	111 (18.6)	38 (17.7)	22 (19.8)	37 (40.7)	16 (53.3)
過眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.6)	0	0	16 (2.7)	3 (1.4)	5 (4.5)	2 (2.2)	1 (3.3)
嗜眠	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
意識消失	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (1.8)	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0
ミオクローヌス	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	1 (3.3)
錯感覚	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
セロトニン症候群	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
傾眠	9 (7.0)	5 (10.0)	1 (25.0)	156 (26.1)	55 (25.6)	20 (18.0)	35 (38.5)	3 (10.0)
緊張性頭痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
振戦	0	0	0	7 (1.2)	5 (2.3)	4 (3.6)	2 (2.2)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
精神障害	12 (9.3)	2 (4.0)	0	126 (21.1)	33 (15.3)	22 (19.8)	31 (34.1)	6 (20.0)
異常な夢	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
激越	1 (0.8)	0	0	6 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
不安	0	0	0	5 (0.8)	3 (1.4)	5 (4.5)	0	1 (3.3)

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
無感情	0	0	0	2 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0
神経性過食症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (3.3)
自殺既遂	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0
妄想	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
うつ病	1 (0.8)	1 (2.0)	0	4 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
解離性障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
情動障害	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
幻聴	0	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0
幻視	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
衝動行為	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (3.3)
不眠症	6 (4.7)	0	0	85 (14.2)	25 (11.6)	12 (10.8)	24 (26.4)	3 (10.0)
リビドー減退	0	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
躁病	0	0	0	5 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
パニック発作	0	0	0	0	0	2 (1.8)	2 (2.2)	0
被害妄想	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
自殺企図	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.9)	0	0
離脱症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0
自己誘発性嘔吐	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
身体表現性障害	0	0	0	3 (0.5)	0	0	2 (2.2)	0
感情不安定	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
大うつ病	3 (2.3)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
自傷行動	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (2.0)	0	51 (8.5)	19 (8.8)	15 (13.5)	23 (25.3)	6 (20.0)
尿管結石	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
排尿困難	0	0	0	35 (5.9)	13 (6.0)	15 (13.5)	18 (19.8)	6 (20.0)
血尿	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
尿意切迫	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
頻尿	0	0	0	11 (1.8)	5 (2.3)	0	3 (3.3)	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	2 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
排尿回数減少	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.6)	0	0	22 (3.7)	3 (1.4)	0	2 (2.2)	2 (6.7)
乳房痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
月経困難症	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
射精遅延	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
射精障害	0	0	0	3 (0.5)	0	0	1 (1.1)	0
精巣上体炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0
不正子宮出血	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0	0
骨盤内うっ血	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
前立腺炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (3.3)
性機能不全	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	0	0	35 (5.9)	8 (3.7)	10 (9.0)	8 (8.8)	3 (10.0)
喘息	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
息詰まり感	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	1 (3.3)
咳嗽	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (1.8)	2 (2.2)	1 (3.3)
咽喉乾燥	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
鼻出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
過換気	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0
咽頭浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
あくび	0	0	0	7 (1.2)	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	12 (2.0)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (3.3)
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
痰貯留	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	7 (1.2)	3 (1.4)	3 (2.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (3.9)	1 (2.0)	1 (25.0)	61 (10.2)	31 (14.4)	16 (14.4)	20 (22.0)	7 (23.3)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (3.3)
脱毛症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
冷汗	0	0	0	1 (0.2)	3 (1.4)	1 (0.9)	0	1 (3.3)
皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
薬疹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
湿疹	0	0	1 (25.0)	8 (1.3)	0	2 (1.8)	4 (4.4)	0
紅斑	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	2 (1.8)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
皮下出血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
多汗症	2 (1.6)	0	0	28 (4.7)	17 (7.9)	5 (4.5)	5 (5.5)	3 (10.0)
寝汗	1 (0.8)	0	0	5 (0.8)	4 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
丘疹	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
立毛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
そう痒症	0	0	0	6 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.8)	2 (2.2)	0
発疹	1 (0.8)	0	0	4 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.9)	4 (4.4)	2 (6.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
汗腺障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (2.2)	1 (3.3)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0
血管障害	3 (2.3)	0	0	10 (1.7)	7 (3.3)	14 (12.6)	6 (6.6)	5 (16.7)
血圧変動	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
本態性高血圧症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	2 (0.3)	0	7 (6.3)	1 (1.1)	2 (6.7)

Supportive Table 6.　年齢別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			ミルナシプラン	
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=129)	45-64 歳 (N=50)	65 歳以上 (N=4)	18-44 歳 (N=598)	45-64 歳 (N=215)	65 歳以上 (N=111)	18-44 歳 (N=91)	45-64 歳 (N=30)
起立性低血圧	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (2.2)	2 (6.7)
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
ほてり	2 (1.6)	0	0	5 (0.8)	5 (2.3)	5 (4.5)	3 (3.3)	1 (3.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 11:16:10
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=124)		プラセボ 無 (N=59)		ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=542)		ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=382)		ミルナシプラン 有 (N=74)		ミルナシプラン 無 (N=47)	
発現例数（%）	87	(70.2)	36	(61.0)	492	(90.8)	327	(85.6)	74	(100.0)	46	(97.9)
血液およびリンパ系障害	1	(0.8)	0		2	(0.4)	2	(0.5)	0		0	
貧血	1	(0.8)	0		0		1	(0.3)	0		0	
一酸化炭素ヘモグロビン血症	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
鉄欠乏性貧血	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
リンパ節炎	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
心臓障害	4	(3.2)	1	(1.7)	87	(16.1)	50	(13.1)	24	(32.4)	16	(34.0)
狭心症	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
不整脈	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
心房細動	0		0		3	(0.6)	1	(0.3)	0		0	
第一度房室ブロック	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
動悸	4	(3.2)	1	(1.7)	71	(13.1)	44	(11.5)	20	(27.0)	15	(31.9)
プリンツメタル狭心症	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
洞性不整脈	0		0		0		0		1	(1.4)	0	
洞性頻脈	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
上室性期外収縮	0		0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
頻脈	0		0		11	(2.0)	2	(0.5)	3	(4.1)	2	(4.3)
心室性期外収縮	0		0		0		3	(0.8)	0		0	
左室肥大	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
心不快感	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
耳および迷路障害	3	(2.4)	0		23	(4.2)	10	(2.6)	1	(1.4)	2	(4.3)
耳痛	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
聴覚障害	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
聴覚過敏	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
メニエール病	0		0		2	(0.4)	0		0		0	
乗物酔い	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
耳鳴	1	(0.8)	0		9	(1.7)	2	(0.5)	1	(1.4)	1	(2.1)
回転性めまい	2	(1.6)	0		5	(0.9)	5	(1.3)	0		0	
頭位性回転性めまい	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
聴力低下	0		0		1	(0.2)	0		0		1	(2.1)
耳不快感	0		0		3	(0.6)	2	(0.5)	0		0	
内分泌障害	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
下垂体機能低下症	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
眼障害	1	(0.8)	1	(1.7)	59	(10.9)	43	(11.3)	13	(17.6)	4	(8.5)
調節障害	0		0		41	(7.6)	33	(8.6)	13	(17.6)	3	(6.4)
眼精疲労	0		0		4	(0.7)	1	(0.3)	0		0	
眼瞼痙攣	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
結膜出血	0		1	(1.7)	0		0		0		0	
結膜炎	1	(0.8)	0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
眼乾燥	0		0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
眼脂	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
虹彩毛様体炎	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
角膜炎	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
流涙増加	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
光視症	0		0		0		0		0		1	(2.1)
霧視	0		0		6	(1.1)	3	(0.8)	0		0	
視力低下	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
視力障害	0		0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=124)	(N=59)	(N=542)	(N=382)	(N=74)	(N=47)
結膜充血	0	0	0	1 (0.3)	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	38 (30.6)	17 (28.8)	342 (63.1)	231 (60.5)	63 (85.1)	39 (83.0)
腹部不快感	3 (2.4)	1 (1.7)	29 (5.4)	10 (2.6)	5 (6.8)	4 (8.5)
腹部膨満	2 (1.6)	0	3 (0.6)	3 (0.8)	1 (1.4)	0
腹痛	0	1 (1.7)	1 (0.2)	10 (2.6)	4 (5.4)	1 (2.1)
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (2.1)
上腹部痛	6 (4.8)	1 (1.7)	20 (3.7)	7 (1.8)	3 (4.1)	1 (2.1)
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口唇炎	0	0	3 (0.6)	1 (0.3)	0	0
便秘	3 (2.4)	5 (8.5)	106 (19.6)	77 (20.2)	20 (27.0)	17 (36.2)
齲歯	0	1 (1.7)	3 (0.6)	0	0	0
下痢	6 (4.8)	1 (1.7)	36 (6.6)	21 (5.5)	9 (12.2)	5 (10.6)
口内乾燥	0	1 (1.7)	101 (18.6)	93 (24.3)	21 (28.4)	14 (29.8)
消化不良	1 (0.8)	0	6 (1.1)	1 (0.3)	1 (1.4)	1 (2.1)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
おくび	0	0	3 (0.6)	1 (0.3)	0	0
硬便	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
鼓腸	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0
食中毒	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.4)	0
排便回数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃炎	0	0	4 (0.7)	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (0.4)	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	1 (2.1)
歯肉痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
舌炎	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.2)	0	0	0
痔核	0	0	2 (0.4)	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	1 (0.2)	0	0	0
悪心	16 (12.9)	8 (13.6)	191 (35.2)	134 (35.1)	40 (54.1)	26 (55.3)
口腔内不快感	0	0	3 (0.6)	0	0	0
急性膵炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲炎	0	0	0	1 (0.3)	0	0
流涎過多	0	0	0	1 (0.3)	0	0
口内炎	0	0	4 (0.7)	6 (1.6)	2 (2.7)	0
舌障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歯の障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0
歯痛	2 (1.6)	0	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.4)	0
嘔吐	7 (5.6)	0	46 (8.5)	29 (7.6)	20 (27.0)	8 (17.0)
肛門出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
消化管運動過剰	0	0	0	1 (0.3)	0	0

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=124)	プラセボ 無 (N=59)	ベンラファキシン合計[a] 有 (N=542)	ベンラファキシン合計[a] 無 (N=382)	ミルナシプラン 有 (N=74)	ミルナシプラン 無 (N=47)
空気嚥下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (1.4)	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (0.3)	0	0
腹部症状	0	0	0	1 (0.3)	0	0
肛門びらん	1 (0.8)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (13.7)	8 (13.6)	103 (19.0)	54 (14.1)	8 (10.8)	7 (14.9)
無力症	0	0	5 (0.9)	3 (0.8)	0	1 (2.1)
胸部不快感	0	0	6 (1.1)	5 (1.3)	0	1 (2.1)
胸痛	0	1 (1.7)	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
悪寒	1 (0.8)	0	3 (0.6)	3 (0.8)	0	0
不快感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
薬物相互作用	0	0	0	1 (0.3)	0	0
顔面痛	0	0	0	0	1 (1.4)	0
疲労	0	0	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
異常感	0	0	8 (1.5)	3 (0.8)	0	0
冷感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
酩酊感	0	0	0	1 (0.3)	0	0
熱感	0	0	4 (0.7)	2 (0.5)	1 (1.4)	0
歩行障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
易刺激性	1 (0.8)	2 (3.4)	12 (2.2)	3 (0.8)	2 (2.7)	0
局所腫脹	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
倦怠感	2 (1.6)	3 (5.1)	39 (7.2)	23 (6.0)	2 (2.7)	4 (8.5)
浮腫	0	0	0	2 (0.5)	0	0
末梢性浮腫	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0
発熱	2 (1.6)	0	9 (1.7)	4 (1.0)	2 (2.7)	1 (2.1)
腫脹	0	0	0	1 (0.3)	0	0
口渇	10 (8.1)	4 (6.8)	22 (4.1)	7 (1.8)	0	0
全身健康状態低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
適用部位湿疹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	1 (2.1)
異物感	0	0	0	2 (0.5)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (1.7)	6 (1.1)	3 (0.8)	2 (2.7)	0
肝機能異常	1 (0.8)	1 (1.7)	6 (1.1)	3 (0.8)	1 (1.4)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.3)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.2)	0	0	0
金属アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	35 (28.2)	13 (22.0)	131 (24.2)	73 (19.1)	26 (35.1)	14 (29.8)
急性扁桃炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
感染性下痢	0	0	1 (0.2)	0	0	0
せつ	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胃腸炎	2 (1.6)	0	2 (0.4)	0	0	0
歯肉炎	3 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (1.4)	0
帯状疱疹	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	1 (2.1)

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=124)		プラセボ 無 (N=59)		ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=542)		ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=382)		ミルナシプラン 有 (N=74)		ミルナシプラン 無 (N=47)	
麦粒腫	0		0		2	(0.4)	2	(0.5)	1	(1.4)	0	
膿痂疹	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
インフルエンザ	0		0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
鼻咽頭炎	28	(22.6)	13	(22.0)	111	(20.5)	63	(16.5)	23	(31.1)	12	(25.5)
爪囲炎	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
歯冠周囲炎	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
咽頭炎	0		0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
肺炎	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
副鼻腔炎	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
皮膚感染	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
扁桃炎	0		0		0		0		2	(2.7)	1	(2.1)
上気道感染	0		0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
外陰部腟カンジダ症	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
感染性腸炎	1	(0.8)	0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
白癬感染	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
ウイルス性腸炎	0		0		2	(0.4)	0		0		0	
口腔ヘルペス	2	(1.6)	0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.8)	0		1	(0.2)	0		0		0	
カンジダ感染	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
傷害，中毒および処置合併症	4	(3.2)	2	(3.4)	19	(3.5)	8	(2.1)	2	(2.7)	0	
鎖骨骨折	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
脳振盪	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
転倒	0		0		4	(0.7)	0		0		0	
手骨折	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
企図的過量投与	0		0		0		2	(0.5)	0		0	
靭帯捻挫	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
過量投与	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
胃手術後症候群	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
肋骨骨折	0		0		1	(0.2)	1	(0.3)	0		0	
交通事故	1	(0.8)	0		0		1	(0.3)	0		0	
脊椎圧迫骨折	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
誤薬投与	1	(0.8)	0		0		1	(0.3)	0		0	
擦過傷	0		0		2	(0.4)	1	(0.3)	0		0	
肉離れ	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
挫傷	1	(0.8)	2	(3.4)	4	(0.7)	2	(0.5)	0		0	
創傷	0		0		3	(0.6)	0		0		0	
熱傷	0		0		2	(0.4)	0		1	(1.4)	0	
関節損傷	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
靭帯損傷	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
眼窩周囲挫傷	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
骨亀裂	0		0		0		1	(0.3)	0		0	
外傷後頚部症候群	0		0		1	(0.2)	0		0		0	
眼挫傷	0		0		0		0		1	(1.4)	0	
臨床検査	10	(8.1)	3	(5.1)	163	(30.1)	87	(22.8)	30	(40.5)	13	(27.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		20	(3.7)	21	(5.5)	5	(6.8)	2	(4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		9	(1.7)	14	(3.7)	2	(2.7)	1	(2.1)

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=124)	(N=59)	(N=542)	(N=382)	(N=74)	(N=47)
好塩基球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	3 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.7)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中クロール減少	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	19 (3.5)	9 (2.4)	2 (2.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	10 (1.8)	4 (1.0)	3 (4.1)	2 (4.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
血中卵胞刺激ホルモン減少	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血中成長ホルモン異常	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (0.7)	1 (0.3)	0	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
血中カリウム増加	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
血圧低下	0	0	3 (0.6)	3 (0.8)	0	0
拡張期血圧低下	0	1 (1.7)	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
血圧上昇	1 (0.8)	1 (1.7)	13 (2.4)	7 (1.8)	1 (1.4)	0
血中ナトリウム減少	0	0	3 (0.6)	2 (0.5)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.7)	2 (0.4)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
心電図異常	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
心電図 QT 延長	0	1 (1.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.4)	2 (4.3)
心電図 T 波逆転	0	0	2 (0.4)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	4 (0.7)	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	26 (4.8)	17 (4.5)	5 (6.8)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0	11 (2.0)	3 (0.8)	2 (2.7)	1 (2.1)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
顆粒球数減少	0	0	0	1 (0.3)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0
尿中血陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	4 (0.7)	3 (0.8)	0	0
心拍数減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0
心拍数増加	4 (3.2)	0	21 (3.9)	8 (2.1)	5 (6.8)	1 (2.1)
肝機能検査異常	0	0	4 (0.7)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	2 (0.5)	0	0
単球数増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	0	0	2 (0.4)	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
血小板数減少	0	0	3 (0.6)	0	0	0
総蛋白減少	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
総蛋白増加	0	0	2 (0.4)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	1 (2.1)
赤血球数増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0
体重減少	1 (0.8)	0	44 (8.1)	23 (6.0)	7 (9.5)	4 (8.5)

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=124)	(N=59)	(N=542)	(N=382)	(N=74)	(N=47)
体重増加	2 (1.6)	0	3 (0.6)	4 (1.0)	0	0
白血球数減少	0	0	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.4)	1 (2.1)
白血球数増加	0	0	9 (1.7)	9 (2.4)	0	2 (4.3)
血中リン減少	0	0	4 (0.7)	1 (0.3)	0	0
血中リン増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血小板数増加	0	0	0	2 (0.5)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	9 (1.7)	6 (1.6)	7 (9.5)	3 (6.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	10 (1.8)	6 (1.6)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	1 (1.4)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	5 (4.0)	1 (1.7)	38 (7.0)	21 (5.5)	5 (6.8)	0
脱水	0	0	2 (0.4)	0	0	0
糖尿病	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過食	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	0	0
低クロール血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.8)	0	2 (0.4)	0	0	0
代謝障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
食欲減退	1 (0.8)	0	29 (5.4)	19 (5.0)	4 (5.4)	0
高脂血症	1 (0.8)	1 (1.7)	2 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.4)	1 (1.7)	41 (7.6)	26 (6.8)	10 (13.5)	2 (4.3)
関節痛	1 (0.8)	0	7 (1.3)	3 (0.8)	1 (1.4)	0
関節炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
関節障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
背部痛	1 (0.8)	0	13 (2.4)	5 (1.3)	2 (2.7)	1 (2.1)
凧径部痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0
筋固縮	0	0	0	1 (0.3)	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	0	4 (0.7)	0	0	0
筋攣縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
筋肉痛	0	1 (1.7)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.4)	0
頚部痛	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.4)	0
四肢痛	0	0	7 (1.3)	3 (0.8)	1 (1.4)	0
重感	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.4)	0
開口障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格硬直	0	1 (1.7)	7 (1.3)	8 (2.1)	5 (6.8)	0
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.4)	1 (2.1)
神経系障害	24 (19.4)	12 (20.3)	278 (51.3)	179 (46.9)	56 (75.7)	35 (74.5)
アカシジア	0	0	2 (0.4)	0	0	0
大脳萎縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=124)	(N=59)	(N=542)	(N=382)	(N=74)	(N=47)
頚腕症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	2 (0.4)	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (2.1)
注意力障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
浮動性めまい	2 (1.6)	3 (5.1)	111 (20.5)	61 (16.0)	25 (33.8)	13 (27.7)
体位性めまい	1 (0.8)	0	51 (9.4)	32 (8.4)	18 (24.3)	12 (25.5)
構語障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
味覚異常	0	0	10 (1.8)	3 (0.8)	2 (2.7)	0
ジスキネジー	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
構音障害	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
蟻走感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頭部不快感	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (2.7)	1 (2.1)
頭痛	8 (6.5)	6 (10.2)	102 (18.8)	69 (18.1)	33 (44.6)	20 (42.6)
過眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.6)	0	19 (3.5)	5 (1.3)	2 (2.7)	1 (2.1)
嗜眠	0	0	1 (0.2)	0	0	0
意識消失	0	0	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	0	0	3 (0.6)	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.4)	0
ミオクローヌス	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (2.1)
錯感覚	0	0	1 (0.2)	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	1 (0.2)	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0
セロトニン症候群	0	0	2 (0.4)	0	0	0
傾眠	11 (8.9)	4 (6.8)	138 (25.5)	93 (24.3)	27 (36.5)	11 (23.4)
緊張性頭痛	1 (0.8)	0	2 (0.4)	0	0	0
振戦	0	0	10 (1.8)	6 (1.6)	1 (1.4)	1 (2.1)
睡眠の質低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	10 (8.1)	4 (6.8)	109 (20.1)	72 (18.8)	24 (32.4)	13 (27.7)
異常な夢	0	0	0	1 (0.3)	0	0
激越	1 (0.8)	0	4 (0.7)	4 (1.0)	0	0
不安	0	0	10 (1.8)	3 (0.8)	1 (1.4)	0
無感情	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (2.1)
神経性過食症	0	0	0	1 (0.3)	2 (2.7)	0
自殺既遂	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0
譫妄	0	0	2 (0.4)	0	0	0
妄想	0	0	2 (0.4)	0	0	0
うつ病	2 (1.6)	0	2 (0.4)	2 (0.5)	0	1 (2.1)
解離性障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
情動障害	2 (1.6)	0	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	1 (0.2)	0	0	0
幻覚	0	0	1 (0.2)	0	0	0
幻聴	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
幻視	0	0	1 (0.2)	0	0	0
衝動行為	0	0	0	1 (0.3)	0	0
初期不眠症	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
不眠症	4 (3.2)	2 (3.4)	74 (13.7)	48 (12.6)	17 (23.0)	10 (21.3)
リビドー減退	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=124)	(N=59)	(N=542)	(N=382)	(N=74)	(N=47)
躁病	0	0	2 (0.4)	4 (1.0)	0	0
中期不眠症	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
悪夢	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (1.4)	0
パニック発作	0	0	2 (0.4)	0	1 (1.4)	1 (2.1)
被害妄想	0	0	0	1 (0.3)	0	0
レム睡眠異常	0	0	1 (0.2)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.3)	0	0
睡眠障害	0	1 (1.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
自殺念慮	0	0	0	1 (0.3)	0	0
自殺企図	0	0	2 (0.4)	3 (0.8)	0	0
離脱症候群	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
自己誘発性嘔吐	0	0	0	1 (0.3)	0	0
身体表現性障害	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (1.4)	1 (2.1)
感情不安定	0	0	1 (0.2)	0	0	0
大うつ病	2 (1.6)	1 (1.7)	1 (0.2)	0	0	0
自傷行動	0	0	3 (0.6)	1 (0.3)	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	3 (0.6)	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	2 (1.6)	0	51 (9.4)	34 (8.9)	20 (27.0)	9 (19.1)
尿管結石	0	0	0	0	1 (1.4)	0
排尿困難	0	0	34 (6.3)	29 (7.6)	16 (21.6)	8 (17.0)
血尿	2 (1.6)	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	1 (1.4)	0
尿意切迫	0	0	0	1 (0.3)	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頻尿	0	0	13 (2.4)	3 (0.8)	2 (2.7)	1 (2.1)
蛋白尿	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿閉	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.4)	0
終末尿滴下	0	0	0	0	1 (1.4)	0
排尿回数減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.6)	0	15 (2.8)	10 (2.6)	3 (4.1)	1 (2.1)
乳房痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
月経困難症	0	0	0	2 (0.5)	0	0
射精遅延	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
射精障害	0	0	3 (0.6)	0	0	1 (2.1)
精巣上体炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	0
不規則月経	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.4)	0
不正子宮出血	0	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
骨盤内うっ血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
前立腺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.4)	0
性機能不全	0	0	4 (0.7)	0	0	0
勃起不全	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (1.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	0	38 (7.0)	15 (3.9)	9 (12.2)	2 (4.3)
喘息	0	0	2 (0.4)	0	0	0
息詰まり感	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (2.1)
咳嗽	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	2 (2.7)	1 (2.1)
咽喉乾燥	0	0	1 (0.2)	0	0	0
発声障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=124)	(N=59)	(N=542)	(N=382)	(N=74)	(N=47)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.3)	0	0
鼻出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	0
過換気	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (1.4)	0
鼻の炎症	0	0	0	0	2 (2.7)	0
咽頭浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.2)	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	1 (1.4)	0
あくび	0	0	5 (0.9)	2 (0.5)	0	0
上気道の炎症	0	0	9 (1.7)	4 (1.0)	2 (2.7)	0
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	1 (1.4)	0
痰貯留	0	0	1 (0.2)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.4)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.8)	0	2 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	10 (1.8)	3 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (4.8)	1 (1.7)	68 (12.5)	40 (10.5)	16 (21.6)	11 (23.4)
ざ瘡	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (2.1)
脱毛症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
円形脱毛症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
冷汗	0	0	4 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.4)	0
皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
接触性皮膚炎	0	0	3 (0.6)	1 (0.3)	0	0
薬疹	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (0.2)	0	0	0
湿疹	1 (0.8)	0	8 (1.5)	2 (0.5)	4 (5.4)	0
紅斑	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	1 (2.1)
皮下出血	0	0	0	2 (0.5)	0	0
多汗症	1 (0.8)	1 (1.7)	28 (5.2)	22 (5.8)	4 (5.4)	4 (8.5)
寝汗	1 (0.8)	0	6 (1.1)	4 (1.0)	1 (1.4)	0
丘疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
立毛	0	0	0	0	1 (1.4)	0
そう痒症	0	0	6 (1.1)	3 (0.8)	1 (1.4)	1 (2.1)
発疹	1 (0.8)	0	4 (0.7)	3 (0.8)	3 (4.1)	3 (6.4)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (0.2)	0	0	0
汗腺障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	3 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.7)	1 (2.1)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.4)	0
血管障害	2 (1.6)	1 (1.7)	22 (4.1)	9 (2.4)	9 (12.2)	2 (4.3)
血圧変動	0	0	1 (0.2)	0	0	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高血圧	0	0	9 (1.7)	0	2 (2.7)	1 (2.1)
起立性低血圧	1 (0.8)	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	4 (0.7)	2 (0.5)	4 (5.4)	0
末梢循環不良	0	0	0	0	1 (1.4)	0

Supportive Table 7.　合併症の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		ミルナシプラン	
器官分類 基本語	有 (N=124)	無 (N=59)	有 (N=542)	無 (N=382)	有 (N=74)	無 (N=47)
ほてり	1 (0.8)	1 (1.7)	7 (1.3)	8 (2.1)	3 (4.1)	1 (2.1)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-28 19:22:21
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=92)	 無 (N=91)	ベンラファキシン合計[a] 有 (N=634)	 無 (N=290)	ミルナシプラン 有 (N=98)	 無 (N=23)
発現例数	67 (72.8)	56 (61.5)	587 (92.6)	232 (80.0)	98 (100.0)	22 (95.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	4 (0.6)	0	0	0
貧血	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	0
一酸化炭素ヘモグロビン血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
リンパ節炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	3 (3.3)	2 (2.2)	106 (16.7)	31 (10.7)	33 (33.7)	7 (30.4)
狭心症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
不整脈	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心房細動	0	0	4 (0.6)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0	0	0
動悸	3 (3.3)	2 (2.2)	91 (14.4)	24 (8.3)	28 (28.6)	7 (30.4)
プリンツメタル狭心症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	1 (1.0)	0
洞性頻脈	0	0	0	1 (0.3)	0	0
上室性期外収縮	0	0	2 (0.3)	0	0	0
頻脈	0	0	7 (1.1)	6 (2.1)	5 (5.1)	0
心室性期外収縮	0	0	3 (0.5)	0	0	0
左室肥大	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心不快感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (3.3)	0	20 (3.2)	13 (4.5)	3 (3.1)	0
耳痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
聴覚障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
聴覚過敏	0	0	1 (0.2)	0	0	0
メニエール病	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
乗物酔い	0	0	0	1 (0.3)	0	0
耳鳴	1 (1.1)	0	9 (1.4)	2 (0.7)	2 (2.0)	0
回転性めまい	2 (2.2)	0	2 (0.3)	8 (2.8)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.2)	0	0	0
聴力低下	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
耳不快感	0	0	4 (0.6)	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
下垂体機能低下症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼障害	2 (2.2)	0	87 (13.7)	15 (5.2)	16 (16.3)	1 (4.3)
調節障害	0	0	63 (9.9)	11 (3.8)	16 (16.3)	0
眼精疲労	0	0	5 (0.8)	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.2)	0	0	0
結膜出血	1 (1.1)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (1.1)	0	2 (0.3)	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
眼脂	0	0	1 (0.2)	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	1 (0.3)	0	0
角膜炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
流涙増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	1 (4.3)
霧視	0	0	9 (1.4)	0	0	0
視力低下	0	0	0	1 (0.3)	0	0
視力障害	0	0	2 (0.3)	0	0	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=92)	(N=91)	(N=634)	(N=290)	(N=98)	(N=23)
結膜充血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
眼窩周囲障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	31 (33.7)	24 (26.4)	427 (67.4)	146 (50.3)	87 (88.8)	15 (65.2)
腹部不快感	3 (3.3)	1 (1.1)	31 (4.9)	8 (2.8)	7 (7.1)	2 (8.7)
腹部膨満	0	2 (2.2)	5 (0.8)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
腹痛	1 (1.1)	0	8 (1.3)	3 (1.0)	5 (5.1)	0
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0
上腹部痛	5 (5.4)	2 (2.2)	22 (3.5)	5 (1.7)	3 (3.1)	1 (4.3)
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口唇炎	0	0	4 (0.6)	0	0	0
便秘	7 (7.6)	1 (1.1)	144 (22.7)	39 (13.4)	31 (31.6)	6 (26.1)
齲歯	0	1 (1.1)	3 (0.5)	0	0	0
下痢	3 (3.3)	4 (4.4)	48 (7.6)	9 (3.1)	13 (13.3)	1 (4.3)
口内乾燥	1 (1.1)	0	152 (24.0)	42 (14.5)	30 (30.6)	5 (21.7)
消化不良	1 (1.1)	0	7 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (4.3)
嚥下障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (0.3)	0	0
おくび	0	0	4 (0.6)	0	0	0
硬便	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
鼓腸	0	0	4 (0.6)	0	0	0
食中毒	0	0	2 (0.3)	0	1 (1.0)	0
排便回数増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胃炎	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)	0	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (0.3)	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0
歯肉痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
舌炎	0	0	3 (0.5)	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.2)	0	0	0
痔核	0	0	2 (0.3)	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.1)	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	1 (0.2)	0	0	0
悪心	13 (14.1)	11 (12.1)	239 (37.7)	86 (29.7)	56 (57.1)	10 (43.5)
口腔内不快感	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性膵炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
流涎過多	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口内炎	0	0	9 (1.4)	1 (0.3)	1 (1.0)	1 (4.3)
舌障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歯の障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (0.8)	0	1 (1.0)	0
嘔吐	4 (4.3)	3 (3.3)	64 (10.1)	11 (3.8)	23 (23.5)	5 (21.7)
肛門出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
消化管運動過剰	0	0	0	1 (0.3)	0	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=92)	プラセボ 無 (N=91)	ベンラファキシン合計[a] 有 (N=634)	ベンラファキシン合計[a] 無 (N=290)	ミルナシプラン 有 (N=98)	ミルナシプラン 無 (N=23)
空気嚥下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
口の錯感覚	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腹部症状	0	0	0	1 (0.3)	0	0
肛門びらん	0	1 (1.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (15.2)	11 (12.1)	114 (18.0)	43 (14.8)	13 (13.3)	2 (8.7)
無力症	0	0	8 (1.3)	0	1 (1.0)	0
胸部不快感	0	0	7 (1.1)	4 (1.4)	1 (1.0)	0
胸痛	1 (1.1)	0	3 (0.5)	0	0	0
悪寒	1 (1.1)	0	3 (0.5)	3 (1.0)	0	0
不快感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
薬物相互作用	0	0	1 (0.2)	0	0	0
顔面痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0
疲労	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (4.3)
異常感	0	0	8 (1.3)	3 (1.0)	0	0
冷感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
酩酊感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
熱感	0	0	5 (0.8)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
歩行障害	0	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
易刺激性	2 (2.2)	1 (1.1)	12 (1.9)	3 (1.0)	2 (2.0)	0
局所腫脹	0	0	2 (0.3)	0	0	0
倦怠感	2 (2.2)	3 (3.3)	51 (8.0)	11 (3.8)	5 (5.1)	1 (4.3)
浮腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
末梢性浮腫	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0	0
疼痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
発熱	0	2 (2.2)	10 (1.6)	3 (1.0)	3 (3.1)	0
腫脹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口渇	8 (8.7)	6 (6.6)	16 (2.5)	13 (4.5)	0	0
全身健康状態低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
適用部位湿疹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
体温調節障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
異物感	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	0	2 (2.2)	6 (0.9)	3 (1.0)	2 (2.0)	0
肝機能異常	0	2 (2.2)	6 (0.9)	3 (1.0)	1 (1.0)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害	1 (1.1)	0	0	2 (0.7)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.3)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	1 (0.3)	0	0
金属アレルギー	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	26 (28.3)	22 (24.2)	154 (24.3)	50 (17.2)	36 (36.7)	4 (17.4)
急性扁桃炎	0	0	2 (0.3)	0	0	0
膀胱炎	0	1 (1.1)	2 (0.3)	1 (0.3)	0	0
感染性下痢	0	0	1 (0.2)	0	0	0
せつ	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.3)	0	0	0
歯肉炎	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (0.3)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (1.0)	0
帯状疱疹	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	1 (1.0)	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=92)	 無 (N=91)	ベンラファキシン合計[a] 有 (N=634)	 無 (N=290)	ミルナシプラン 有 (N=98)	 無 (N=23)
麦粒腫	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
膿痂疹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
鼻咽頭炎	21 (22.8)	20 (22.0)	133 (21.0)	41 (14.1)	31 (31.6)	4 (17.4)
爪囲炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歯冠周囲炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.3)	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	3 (3.1)	0
上気道感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感染性腸炎	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0
白癬感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.3)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.3)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (4.3)	2 (2.2)	23 (3.6)	4 (1.4)	2 (2.0)	0
鎖骨骨折	0	0	1 (0.2)	0	0	0
脳振盪	0	0	1 (0.2)	0	0	0
転倒	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)	0	0
手骨折	0	0	1 (0.2)	0	0	0
企図的過量投与	0	0	2 (0.3)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.3)	0	0
過量投与	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胃手術後症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	2 (0.3)	0	0	0
交通事故	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.2)	0	0	0
誤薬投与	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
擦過傷	0	0	3 (0.5)	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (0.2)	0	0	0
挫傷	2 (2.2)	1 (1.1)	5 (0.8)	1 (0.3)	0	0
創傷	0	0	3 (0.5)	0	0	0
熱傷	0	0	2 (0.3)	0	1 (1.0)	0
関節損傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0
靭帯損傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0
骨亀裂	0	0	0	1 (0.3)	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼挫傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	7 (7.6)	6 (6.6)	201 (31.7)	49 (16.9)	33 (33.7)	10 (43.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	33 (5.2)	8 (2.8)	5 (5.1)	2 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	18 (2.8)	5 (1.7)	3 (3.1)	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=92)	(N=91)	(N=634)	(N=290)	(N=98)	(N=23)
好塩基球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	2 (0.3)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.1)	3 (0.5)	2 (0.7)	2 (2.0)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中クロール減少	0	0	2 (0.3)	2 (0.7)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	23 (3.6)	5 (1.7)	0	2 (8.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	13 (2.1)	1 (0.3)	5 (5.1)	0
血中クレアチニン増加	0	0	2 (0.3)	0	0	0
血中卵胞刺激ホルモン減少	0	0	0	0	1 (1.0)	0
血中成長ホルモン異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (0.6)	1 (0.3)	0	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
血中カリウム増加	0	0	3 (0.5)	0	0	0
血圧低下	0	0	4 (0.6)	2 (0.7)	0	0
拡張期血圧低下	1 (1.1)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.3)	0	0	0
血圧上昇	2 (2.2)	0	14 (2.2)	6 (2.1)	1 (1.0)	0
血中ナトリウム減少	0	0	3 (0.5)	2 (0.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.1)	0	2 (0.3)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	2 (0.3)	0	0	0
心電図異常	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
心電図 QT 延長	0	1 (1.1)	3 (0.5)	0	2 (2.0)	1 (4.3)
心電図 T 波逆転	0	0	2 (0.3)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	4 (0.6)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	34 (5.4)	9 (3.1)	3 (3.1)	2 (8.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.1)	0	12 (1.9)	2 (0.7)	3 (3.1)	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
顆粒球数減少	0	0	0	1 (0.3)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	3 (0.5)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0
尿中血陽性	0	1 (1.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	6 (0.9)	1 (0.3)	0	0
心拍数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心拍数増加	3 (3.3)	1 (1.1)	16 (2.5)	13 (4.5)	5 (5.1)	1 (4.3)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.2)	3 (1.0)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
単球数増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	0	0	2 (0.3)	0	0	0
好中球数増加	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	0	0
総蛋白減少	0	0	3 (0.5)	0	0	0
総蛋白増加	0	0	2 (0.3)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	3 (0.5)	0	1 (1.0)	0
赤血球数増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0
体重減少	0	1 (1.1)	57 (9.0)	10 (3.4)	9 (9.2)	2 (8.7)

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=92)	(N=91)	(N=634)	(N=290)	(N=98)	(N=23)
体重増加	0	2 (2.2)	4 (0.6)	3 (1.0)	0	0
白血球数減少	0	0	4 (0.6)	1 (0.3)	2 (2.0)	0
白血球数増加	0	0	15 (2.4)	3 (1.0)	2 (2.0)	0
血中リン減少	0	0	5 (0.8)	0	0	0
血中リン増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	1 (1.0)	0
血小板数増加	0	0	2 (0.3)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	12 (1.9)	3 (1.0)	9 (9.2)	1 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	14 (2.2)	2 (0.7)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	1 (4.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	3 (0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (2.2)	4 (4.4)	46 (7.3)	13 (4.5)	4 (4.1)	1 (4.3)
脱水	0	0	2 (0.3)	0	0	0
糖尿病	0	0	0	1 (0.3)	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過食	1 (1.1)	0	0	2 (0.7)	0	0
低クロール血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
食欲亢進	1 (1.1)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
代謝障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0
栄養障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
食欲減退	0	1 (1.1)	40 (6.3)	8 (2.8)	3 (3.1)	1 (4.3)
高脂血症	0	2 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.3)	1 (1.1)	57 (9.0)	10 (3.4)	10 (10.2)	2 (8.7)
関節痛	0	1 (1.1)	10 (1.6)	0	0	1 (4.3)
関節炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
関節障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
背部痛	1 (1.1)	0	13 (2.1)	5 (1.7)	3 (3.1)	0
鼡径部痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋固縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	1 (1.1)	0	4 (0.6)	0	0	0
筋攣縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
筋肉痛	1 (1.1)	0	3 (0.5)	2 (0.7)	0	1 (4.3)
頚部痛	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.0)	0
四肢痛	0	0	9 (1.4)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
重感	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
開口障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (1.1)	0	14 (2.2)	1 (0.3)	3 (3.1)	2 (8.7)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.3)	2 (2.0)	0
神経系障害	22 (23.9)	14 (15.4)	350 (55.2)	107 (36.9)	74 (75.5)	17 (73.9)
アカシジア	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
大脳萎縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=92)	(N=91)	(N=634)	(N=290)	(N=98)	(N=23)
頚腕症候群	1 (1.1)	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	2 (0.3)	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (4.3)
注意力障害	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (4.3)
浮動性めまい	3 (3.3)	2 (2.2)	138 (21.8)	34 (11.7)	30 (30.6)	8 (34.8)
体位性めまい	1 (1.1)	0	68 (10.7)	15 (5.2)	24 (24.5)	6 (26.1)
構語障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
味覚異常	0	0	13 (2.1)	0	0	2 (8.7)
ジスキネジー	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
構音障害	0	0	3 (0.5)	0	0	0
蟻走感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頭部不快感	0	0	2 (0.3)	0	3 (3.1)	0
頭痛	9 (9.8)	5 (5.5)	133 (21.0)	38 (13.1)	44 (44.9)	9 (39.1)
過眠症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (2.2)	0	23 (3.6)	1 (0.3)	3 (3.1)	0
嗜眠	0	0	1 (0.2)	0	0	0
意識消失	0	0	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	0	0	3 (0.5)	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.0)	0
ミオクローヌス	0	0	2 (0.3)	0	1 (1.0)	0
錯感覚	0	0	1 (0.2)	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	1 (0.2)	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)
セロトニン症候群	0	0	2 (0.3)	0	0	0
傾眠	7 (7.6)	8 (8.8)	174 (27.4)	57 (19.7)	29 (29.6)	9 (39.1)
緊張性頭痛	1 (1.1)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
振戦	0	0	14 (2.2)	2 (0.7)	2 (2.0)	0
睡眠の質低下	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	9 (9.8)	5 (5.5)	144 (22.7)	37 (12.8)	33 (33.7)	4 (17.4)
異常な夢	0	0	1 (0.2)	0	0	0
激越	0	1 (1.1)	6 (0.9)	2 (0.7)	0	0
不安	0	0	11 (1.7)	2 (0.7)	1 (1.0)	0
無感情	0	0	2 (0.3)	0	1 (1.0)	0
神経性過食症	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	1 (4.3)
自殺既遂	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
譫妄	0	0	2 (0.3)	0	0	0
妄想	0	0	2 (0.3)	0	0	0
うつ病	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.3)	2 (0.7)	1 (1.0)	0
解離性障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
情動障害	2 (2.2)	0	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	0	1 (0.3)	0	0
幻覚	0	0	1 (0.2)	0	0	0
幻聴	0	0	2 (0.3)	0	0	0
幻視	0	0	1 (0.2)	0	0	0
衝動行為	0	0	1 (0.2)	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.0)	0
不眠症	4 (4.3)	2 (2.2)	99 (15.6)	23 (7.9)	24 (24.5)	3 (13.0)
リビドー減退	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)	0	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=92)	(N=91)	(N=634)	(N=290)	(N=98)	(N=23)
躁病	0	0	5 (0.8)	1 (0.3)	0	0
中期不眠症	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
悪夢	0	0	3 (0.5)	0	1 (1.0)	0
パニック発作	0	0	2 (0.3)	0	2 (2.0)	0
被害妄想	0	0	1 (0.2)	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	1 (0.3)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.3)	0	0
睡眠障害	1 (1.1)	0	0	3 (1.0)	0	0
自殺念慮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
自殺企図	0	0	5 (0.8)	0	0	0
離脱症候群	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
自己誘発性嘔吐	0	0	0	1 (0.3)	0	0
身体表現性障害	0	0	3 (0.5)	0	2 (2.0)	0
感情不安定	0	0	1 (0.2)	0	0	0
大うつ病	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	0
自傷行動	0	0	4 (0.6)	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	4 (0.6)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (2.2)	0	68 (10.7)	17 (5.9)	26 (26.5)	3 (13.0)
尿管結石	0	0	0	0	1 (1.0)	0
排尿困難	0	0	56 (8.8)	7 (2.4)	21 (21.4)	3 (13.0)
血尿	2 (2.2)	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0
尿意切迫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頻尿	0	0	8 (1.3)	8 (2.8)	3 (3.1)	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.3)	0	0
尿閉	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
終末尿滴下	0	0	0	0	1 (1.0)	0
排尿回数減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (1.1)	18 (2.8)	7 (2.4)	4 (4.1)	0
乳房痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
月経困難症	0	0	2 (0.3)	0	0	0
射精遅延	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
射精障害	0	0	3 (0.5)	0	1 (1.0)	0
精巣上体炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	0
不規則月経	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
不正子宮出血	0	0	3 (0.5)	0	0	0
骨盤内うっ血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
前立腺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
性機能不全	0	0	2 (0.3)	2 (0.7)	0	0
勃起不全	0	0	2 (0.3)	2 (0.7)	1 (1.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (2.2)	44 (6.9)	9 (3.1)	9 (9.2)	2 (8.7)
喘息	0	0	2 (0.3)	0	0	0
息詰まり感	0	0	2 (0.3)	0	0	1 (4.3)
咳嗽	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (3.1)	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (0.3)	0	0
発声障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=92)	(N=91)	(N=634)	(N=290)	(N=98)	(N=23)
呼吸困難	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻出血	0	1 (1.1)	1 (0.2)	0	0	0
過換気	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
鼻の炎症	0	0	0	0	2 (2.0)	0
咽頭浮腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.2)	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	1 (4.3)
あくび	0	0	4 (0.6)	3 (1.0)	0	0
上気道の炎症	0	0	13 (2.1)	0	2 (2.0)	0
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	1 (1.0)	0
痰貯留	0	0	1 (0.2)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
口腔咽頭不快感	0	1 (1.1)	2 (0.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	10 (1.6)	3 (1.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (6.5)	1 (1.1)	84 (13.2)	24 (8.3)	21 (21.4)	6 (26.1)
ざ瘡	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
脱毛症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
円形脱毛症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
冷汗	0	0	5 (0.8)	0	0	1 (4.3)
皮膚炎	1 (1.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
接触性皮膚炎	0	0	4 (0.6)	0	0	0
薬疹	0	0	2 (0.3)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (0.2)	0	0	0
湿疹	1 (1.1)	0	9 (1.4)	1 (0.3)	4 (4.1)	0
紅斑	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	1 (4.3)
皮下出血	0	0	2 (0.3)	0	0	0
多汗症	2 (2.2)	0	35 (5.5)	15 (5.2)	5 (5.1)	3 (13.0)
寝汗	1 (1.1)	0	5 (0.8)	5 (1.7)	1 (1.0)	0
丘疹	1 (1.1)	0	0	0	0	0
立毛	0	0	0	0	1 (1.0)	0
そう痒症	0	0	9 (1.4)	0	2 (2.0)	0
発疹	0	1 (1.1)	6 (0.9)	1 (0.3)	4 (4.1)	2 (8.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.3)	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (0.2)	0	0	0
汗腺障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	5 (0.8)	0	3 (3.1)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	0
血管障害	1 (1.1)	2 (2.2)	27 (4.3)	4 (1.4)	7 (7.1)	4 (17.4)
血圧変動	0	0	1 (0.2)	0	0	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高血圧	0	0	8 (1.3)	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (8.7)
起立性低血圧	0	1 (1.1)	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	5 (0.8)	1 (0.3)	3 (3.1)	1 (4.3)
末梢循環不良	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Supportive Table 8.　併用薬の有無別　国内短期投与試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

	プラセボ		ベンラファキシン合計[a]		ミルナシプラン	
器官分類 基本語	有 （N=92）	無 （N=91）	有 （N=634）	無 （N=290）	有 （N=98）	無 （N=23）
ほてり	1 (1.1)	1 (1.1)	13 (2.1)	2 (0.7)	2 (2.0)	2 (8.7)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-20 10:03:06
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Supportive Table 9.　国内短期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
発現例数（%）	46 (25.1)	96 (27.2)	98 (33.6)	42 (36.8)	83 (24.6)	50 (27.8)	273 (29.5)	29 (24.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
貧血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
一酸化炭素ヘモグロビン血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
心臓障害	0	4 (1.1)	5 (1.7)	7 (6.1)	10 (3.0)	2 (1.1)	24 (2.6)	3 (2.5)
狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
動悸	0	4 (1.1)	4 (1.4)	6 (5.3)	9 (2.7)	1 (0.6)	20 (2.2)	2 (1.7)
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	2 (0.6)	5 (1.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	7 (3.9)	15 (1.6)	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
メニエール病	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
耳鳴	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	0	1 (0.6)	4 (0.4)	0
回転性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	4 (2.2)	5 (0.5)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼障害	1 (0.5)	7 (2.0)	1 (0.3)	2 (1.8)	6 (1.8)	0	9 (1.0)	2 (1.7)
調節障害	0	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (1.8)	5 (1.5)	0	8 (0.9)	2 (1.7)
結膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
眼部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
眼の限	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	14 (7.7)	20 (5.7)	18 (6.2)	16 (14.0)	23 (6.8)	10 (5.6)	67 (7.3)	9 (7.4)
腹部不快感	2 (1.1)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	5 (0.5)	1 (0.8)
腹痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
上腹部痛	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
便秘	2 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	2 (1.7)
齲歯	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
下痢	0	2 (0.6)	3 (1.0)	2 (1.8)	2 (0.6)	2 (1.1)	9 (1.0)	2 (1.7)
口内乾燥	0	5 (1.4)	2 (0.7)	5 (4.4)	0	0	7 (0.8)	3 (2.5)
消化不良	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
舌炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
悪心	9 (4.9)	10 (2.8)	5 (1.7)	6 (5.3)	13 (3.8)	7 (3.9)	31 (3.4)	2 (1.7)
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
急性膵炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
肛門周囲炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
口内炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
歯の障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
嘔吐	0	4 (1.1)	0	4 (3.5)	5 (1.5)	0	9 (1.0)	1 (0.8)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	3 (0.8)	9 (3.1)	1 (0.9)	9 (2.7)	3 (1.7)	22 (2.4)	1 (0.8)
無力症	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
胸部不快感	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
悪寒	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
不快感	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
異常感	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
冷感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
熱感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 9.　国内短期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
易刺激性	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	0
倦怠感	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	2 (1.1)	8 (0.9)	1 (0.8)
発熱	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	5 (0.5)	0
肝機能異常	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	5 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	10 (5.5)	8 (2.3)	14 (4.8)	2 (1.8)	8 (2.4)	10 (5.6)	34 (3.7)	1 (0.8)
膀胱炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
胃腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	7 (3.8)	7 (2.0)	13 (4.5)	2 (1.8)	8 (2.4)	9 (5.0)	32 (3.5)	1 (0.8)
上気道感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
感染性腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0	4 (0.4)	0
転倒	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
上腕骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
関節脱臼	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
骨盤骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
骨亀裂	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
妊娠時曝露	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (1.6)	40 (11.3)	33 (11.3)	26 (22.8)	17 (5.0)	7 (3.9)	83 (9.0)	6 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (1.4)	9 (3.1)	4 (3.5)	0	2 (1.1)	15 (1.6)	2 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.8)	6 (2.1)	4 (3.5)	1 (0.3)	0	11 (1.2)	1 (0.8)
好塩基球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
血中カルシウム減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血中クロール減少	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
血中コレステロール減少	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	2 (0.6)	2 (0.7)	4 (3.5)	0	0	6 (0.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.2)	0
血中カリウム減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	1 (0.3)	2 (1.8)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0
血圧上昇	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	2 (0.2)	0
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
心電図異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
心電図 T 波逆転	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	4 (1.1)	6 (2.1)	5 (4.4)	2 (0.6)	1 (0.6)	14 (1.5)	0

Supportive Table 9.　国内短期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
ヘマトクリット減少	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
尿中血陽性	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0
ヘモグロビン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
総鉄結合能減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.1)	3 (0.3)	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	2 (0.7)	1 (0.9)	0	0	3 (0.3)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
赤血球数減少	0	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
赤血球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	4 (1.1)	1 (0.3)	3 (2.6)	3 (0.9)	0	7 (0.8)	0
白血球数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
白血球数増加	0	10 (2.8)	2 (0.7)	6 (5.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	10 (1.1)	1 (0.8)
血中リン減少	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.8)	0	0	3 (0.3)	0
血中リン増加	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	3 (0.8)	2 (0.7)	4 (3.5)	2 (0.6)	0	8 (0.9)	0
心電図 PR 延長	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (0.8)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0	3 (0.3)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	3 (1.6)	0	5 (1.7)	1 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.6)	11 (1.2)	1 (0.8)
脱水	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)	0
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
過食	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
代謝障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	2 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (0.5)	1 (0.8)
高脂血症	2 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (1.0)	0	2 (0.6)	4 (2.2)	9 (1.0)	2 (1.7)
関節痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
背部痛	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
筋固縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	11 (6.0)	35 (9.9)	22 (7.5)	8 (7.0)	33 (9.8)	17 (9.4)	80 (8.7)	9 (7.4)
大脳萎縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
痙攣	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
浮動性めまい	1 (0.5)	16 (4.5)	9 (3.1)	7 (6.1)	23 (6.8)	9 (5.0)	48 (5.2)	3 (2.5)
体位性めまい	0	8 (2.3)	1 (0.3)	2 (1.8)	4 (1.2)	0	7 (0.8)	2 (1.7)
異常感覚	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
ジスキネジー	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 9. 国内短期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
頭部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
頭痛	4 (2.2)	11 (3.1)	8 (2.7)	1 (0.9)	6 (1.8)	5 (2.8)	20 (2.2)	3 (2.5)
過眠症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.8)
意識消失	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
片頭痛	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
セロトニン症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
傾眠	4 (2.2)	7 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.9)	4 (1.2)	4 (2.2)	12 (1.3)	2 (1.7)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
精神障害	3 (1.6)	12 (3.4)	6 (2.1)	2 (1.8)	12 (3.6)	2 (1.1)	22 (2.4)	5 (4.1)
不安	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
神経性過食症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
妄想	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
うつ病	2 (1.1)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
解離性障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
幻覚	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
幻聴	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
不眠症	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.9)	7 (2.1)	1 (0.6)	10 (1.1)	3 (2.5)
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	0	2 (0.2)	0
睡眠障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
自殺念慮	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
自殺企図	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
離脱症候群	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.8)
自己誘発性嘔吐	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
大うつ病	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
精神症状	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (2.6)	3 (0.9)	0	9 (1.0)	0
排尿困難	0	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (1.8)	3 (0.9)	0	7 (0.8)	0
血尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.8)
乳汁漏出症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
月経遅延	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
不正子宮出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.6)	2 (1.1)	8 (0.9)	0
過換気	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
気胸	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
上気道の炎症	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.9)	0	2 (1.1)	3 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (3.5)	1 (0.3)	1 (0.6)	7 (0.8)	0
湿疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
多汗症	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (1.8)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
寝汗	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
発疹	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0

Supportive Table 9.　国内短期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

器官分類 基本語	Placebo (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)	Any Venlafaxine (N=924)[a]	Milnacipran (N=121)
血管障害	0	0	0	2 (1.8)	0	0	2 (0.2)	0
末梢冷感	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
ほてり	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 14:29:22
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計

Supportive Table 10. 国内長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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（%）	92 (37.2)	24 (48.0)	116 (39.1)
心臓障害	5 (2.0)	1 (2.0)	6 (2.0)
動悸	3 (1.2)	1 (2.0)	4 (1.3)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	5 (2.0)	3 (6.0)	8 (2.7)
耳鳴	5 (2.0)	2 (4.0)	7 (2.4)
回転性めまい	0	1 (2.0)	1 (0.3)
眼障害	6 (2.4)	2 (4.0)	8 (2.7)
調節障害	3 (1.2)	0	3 (1.0)
眼充血	0	1 (2.0)	1 (0.3)
光視症	2 (0.8)	0	2 (0.7)
眼瞼そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
胃腸障害	24 (9.7)	5 (10.0)	29 (9.8)
上腹部痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
便秘	1 (0.4)	0	1 (0.3)
下痢	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口内乾燥	3 (1.2)	0	3 (1.0)
排便回数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.0)	1 (0.3)
悪心	17 (6.9)	3 (6.0)	20 (6.7)
口内炎	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
嘔吐	4 (1.6)	1 (2.0)	5 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (5.7)	8 (16.0)	22 (7.4)
胸部不快感	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.3)
薬剤離脱症候群	2 (0.8)	0	2 (0.7)
異常感	3 (1.2)	5 (10.0)	8 (2.7)
易刺激性	4 (1.6)	2 (4.0)	6 (2.0)
倦怠感	3 (1.2)	1 (2.0)	4 (1.3)
発熱	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	10 (4.0)	0	10 (3.4)
急性扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	7 (2.8)	0	7 (2.4)
扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	5 (2.0)	0	5 (1.7)
企図的過量投与	1 (0.4)	0	1 (0.3)
靭帯捻挫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
妊娠時曝露	3 (1.2)	0	3 (1.0)
臨床検査	14 (5.7)	4 (8.0)	18 (6.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	2 (4.0)	4 (1.3)
アミラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (4.0)	3 (1.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (2.0)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	0	2 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Supportive Table 10. 国内長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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)
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
白血球数増加	3 (1.2)	0	3 (1.0)
尿中蛋白陽性	3 (1.2)	0	3 (1.0)
代謝および栄養障害	0	2 (4.0)	2 (0.7)
糖尿病	0	2 (4.0)	2 (0.7)
高脂血症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	3 (6.0)	5 (1.7)
関節腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋肉痛	0	1 (2.0)	1 (0.3)
変形性脊椎症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
椎間板突出	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	1 (2.0)	1 (0.3)
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	0	1 (0.3)
結腸癌	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	42 (17.0)	15 (30.0)	57 (19.2)
浮動性めまい	30 (12.1)	8 (16.0)	38 (12.8)
体位性めまい	9 (3.6)	0	9 (3.0)
異常感覚	1 (0.4)	0	1 (0.3)
構語障害	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
頭痛	10 (4.0)	3 (6.0)	13 (4.4)
知覚過敏	0	1 (2.0)	1 (0.3)
過眠症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	5 (2.0)	4 (8.0)	9 (3.0)
意識消失	1 (0.4)	0	1 (0.3)
睡眠時麻痺	1 (0.4)	0	1 (0.3)
傾眠	4 (1.6)	1 (2.0)	5 (1.7)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自然流産	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神障害	16 (6.5)	1 (2.0)	17 (5.7)
自殺既遂	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不眠症	8 (3.2)	0	8 (2.7)
躁病	3 (1.2)	0	3 (1.0)
離脱症候群	4 (1.6)	0	4 (1.3)
異常行動	0	1 (2.0)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.2)	3 (6.0)	6 (2.0)
喘息	2 (0.8)	1 (2.0)	3 (1.0)
呼吸困難	0	1 (2.0)	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.4)	0	1 (0.3)
くしゃみ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	0	1 (2.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	4 (8.0)	6 (2.0)
冷汗	0	1 (2.0)	1 (0.3)
薬疹	0	1 (2.0)	1 (0.3)
多汗症	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.7)
寝汗	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Supportive Table 10. 国内長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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）
そう痒症	0	1 (2.0)	1 (0.3)
血管障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
糖尿病性血管障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-22 15:04:01

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
プラセボ							
ベースライン	181	5.89	1.87				
1 週	2	5.90	0.71	5.25	0.21	0.65	0.92
3 週	4	5.48	1.33	4.93	1.47	0.55	1.17
4 週	3	7.93	1.29	5.57	0.57	2.37	1.60
6 週	5	6.76	2.03	6.14	1.52	0.62	1.27
8 週	18	6.06	1.96	6.11	2.20	–0.04	0.71
EOT	32	6.26	1.83	5.86	1.84	0.40	1.15
漸減	151	5.88	1.70	5.90	1.87	–0.02	1.36
EOS	181	5.95	1.73	5.89	1.87	0.06	1.34
18.75 mg							
ベースライン	352	6.18	1.74				
4 週	340	6.10	1.79	6.15	1.73	–0.06	1.48
8 週	273	6.02	1.73	6.12	1.75	–0.10	1.43
12 週	185	5.95	1.74	5.99	1.59	–0.04	1.46
EOT	340	6.14	1.82	6.15	1.73	–0.02	1.51
漸減	170	6.06	1.77	6.12	1.75	–0.06	1.48
75 mg							
ベースライン	287	6.35	1.93				
1 週	5	6.22	1.98	5.80	1.55	0.42	0.77
2 週	2	5.50	1.13	4.55	1.77	0.95	0.64
3 週	3	6.20	1.30	6.30	1.77	–0.10	0.52
4 週	106	6.37	1.89	6.51	1.99	–0.14	1.53
6 週	4	6.35	2.70	6.83	4.54	–0.48	1.90
8 週	105	6.32	1.66	6.36	1.92	–0.05	1.65
EOT	149	6.30	1.68	6.43	2.07	–0.13	1.57
漸減	185	6.16	1.89	6.23	1.67	–0.07	1.62
EOS	171	6.23	1.73	6.16	1.79	0.07	1.60
150 mg							
ベースライン	113	6.56	1.77				
4 週	89	6.26	1.67	6.58	1.72	–0.32	1.67
8 週	75	6.58	1.75	6.63	1.73	–0.06	1.83
EOT	89	6.52	1.75	6.58	1.72	–0.06	1.76
漸減	47	6.53	1.72	6.92	1.81	–0.39	1.75
75-150 mg							
ベースライン	338	6.07	1.69				
4 週	323	6.03	1.64	6.07	1.69	–0.04	1.32
8 週	243	6.00	2.08	6.03	1.68	–0.03	1.96
12 週	228	5.99	1.59	6.06	1.72	–0.07	1.33
EOT	326	6.14	1.89	6.08	1.69	0.06	1.69
漸減	164	6.03	1.70	6.11	1.66	–0.09	1.49
75-225 mg							
ベースライン	176	6.23	1.93				
1 週	4	7.05	2.18	6.83	1.88	0.23	0.99
2 週	4	6.28	0.90	5.60	1.75	0.68	1.49
3 週	4	5.35	1.58	5.15	2.04	0.20	0.56
6 週	3	6.07	2.24	5.60	1.92	0.47	0.59
8 週	18	6.11	1.84	6.24	2.49	–0.13	1.14

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	33	6.15	1.74	6.04	2.19	0.11	1.07
漸減	144	6.60	2.12	6.28	1.86	0.32	1.63
EOS	176	6.50	2.07	6.23	1.93	0.27	1.55
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	914	6.25	1.83				
1 週	9	6.59	1.99	6.26	1.68	0.33	0.82
2 週	6	6.02	0.95	5.25	1.66	0.77	1.20
3 週	7	5.71	1.42	5.64	1.87	0.07	0.52
4 週	518	6.14	1.71	6.25	1.77	–0.11	1.43
6 週	7	6.23	2.31	6.30	3.46	–0.07	1.47
8 週	441	6.18	1.93	6.22	1.80	–0.04	1.84
12 週	228	5.99	1.59	6.06	1.72	–0.07	1.33
EOT	597	6.24	1.81	6.24	1.83	0.00	1.64
漸減	540	6.27	1.89	6.27	1.74	0.00	1.61
EOS	347	6.36	1.91	6.19	1.86	0.17	1.58
ミルナシプラン							
ベースライン	120	5.98	1.52				
4 週	119	6.11	1.74	5.99	1.52	0.12	1.31
8 週	99	6.10	1.57	5.90	1.45	0.20	1.46
12 週	89	6.35	1.83	5.91	1.46	0.45	1.56
EOT	119	6.32	1.84	5.99	1.52	0.32	1.50
漸減	60	5.99	1.58	5.92	1.54	0.07	1.60
Stab (%)							
18.75 mg							
ベースライン	311	5.07	2.93				
4 週	297	5.10	3.15	5.13	2.91	–0.03	3.48
8 週	243	5.24	3.23	5.10	2.95	0.14	3.84
12 週	185	5.21	3.04	5.46	3.04	–0.25	3.95
EOT	297	4.98	3.04	5.13	2.91	–0.15	3.66
漸減	156	4.79	3.06	4.72	2.85	0.06	3.80
75 mg							
ベースライン	77	3.13	1.96				
4 週	68	3.44	2.09	3.04	1.90	0.40	2.52
8 週	51	3.36	1.89	2.90	1.98	0.46	2.55
EOT	69	3.38	2.14	3.01	1.91	0.37	2.55
漸減	41	3.56	1.76	3.02	2.03	0.54	2.78
150 mg							
ベースライン	72	3.49	2.25				
4 週	54	2.98	1.64	3.26	2.10	–0.28	2.50
8 週	47	3.28	2.02	3.40	2.01	–0.13	2.59
EOT	55	3.22	2.00	3.27	2.09	–0.05	2.66
漸減	36	3.06	1.41	3.31	2.01	–0.25	2.55
75-150 mg							
ベースライン	338	5.70	3.03				
4 週	322	5.57	3.00	5.72	3.01	–0.16	3.76
8 週	243	6.05	3.31	5.39	2.94	0.66	3.94
12 週	228	5.71	3.18	5.43	2.93	0.27	3.94
EOT	325	5.74	3.15	5.70	3.01	0.05	3.95
漸減	164	5.69	3.31	5.30	2.95	0.39	3.89

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	487	4.97	2.99				
4 週	444	4.93	2.93	5.01	3.00	–0.09	3.46
8 週	341	5.27	3.23	4.74	2.89	0.52	3.60
12 週	228	5.71	3.18	5.43	2.93	0.27	3.94
EOT	449	5.07	3.09	4.99	2.99	0.08	3.63
漸減	241	4.93	3.08	4.61	2.86	0.32	3.54
ミルナシプラン							
ベースライン	120	5.73	3.09				
4 週	119	5.45	3.58	5.74	3.11	–0.29	4.42
8 週	99	5.27	2.93	5.76	3.14	–0.48	3.99
12 週	89	5.16	3.10	5.81	3.09	–0.65	3.91
EOT	119	5.47	3.03	5.74	3.11	–0.27	3.94
漸減	60	5.65	3.26	5.68	3.20	–0.03	4.08
Seg (%)							
18.75 mg							
ベースライン	311	50.67	10.32				
4 週	297	48.43	10.82	50.09	9.88	–1.66	12.67
8 週	243	47.03	9.68	49.61	9.89	–2.58	11.47
12 週	185	45.69	10.37	48.31	9.51	–2.62	11.86
EOT	297	48.01	11.00	50.09	9.88	–2.08	12.17
漸減	156	47.35	10.19	50.11	9.80	–2.76	12.64
75 mg							
ベースライン	77	54.56	10.01				
4 週	68	53.05	9.79	53.92	9.46	–0.87	10.04
8 週	51	50.91	9.04	52.75	8.64	–1.84	10.71
EOT	69	52.36	8.78	53.83	9.42	–1.48	9.90
漸減	41	49.23	9.74	52.35	9.59	–3.12	9.86
150 mg							
ベースライン	72	52.44	10.54				
4 週	54	50.85	11.84	52.83	9.23	–1.98	11.62
8 週	47	50.32	12.19	53.00	9.32	–2.68	10.89
EOT	55	50.89	11.58	52.75	9.16	–1.85	10.67
漸減	36	50.83	9.46	54.14	8.84	–3.31	10.63
75-150 mg							
ベースライン	338	51.05	10.20				
4 週	322	50.05	9.99	50.97	10.31	–0.92	10.15
8 週	243	49.09	9.29	50.25	10.12	–1.16	10.75
12 週	228	48.41	9.83	50.12	10.17	–1.71	11.66
EOT	325	49.82	9.99	50.95	10.27	–1.13	11.40
漸減	164	47.84	9.37	50.26	10.23	–2.43	11.34
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	487	51.81	10.28				
4 週	444	50.60	10.24	51.65	10.10	–1.04	10.30
8 週	341	49.54	9.70	51.00	9.85	–1.47	10.75
12 週	228	48.41	9.83	50.12	10.17	–1.71	11.66
EOT	449	50.34	10.05	51.61	10.05	–1.27	11.08
漸減	241	48.52	9.47	51.20	9.99	–2.68	10.96

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ミルナシプラン							
ベースライン	120	49.13	9.38				
4 週	119	48.88	9.47	49.13	9.42	–0.24	9.91
8 週	99	46.71	9.63	48.94	9.32	–2.23	11.04
12 週	89	48.10	8.57	48.98	9.36	–0.88	12.25
EOT	119	48.99	8.70	49.13	9.42	–0.13	11.54
漸減	60	47.05	9.97	49.17	9.55	–2.12	11.46
Neutro (%)							
プラセボ							
ベースライン	181	58.54	8.50				
1 週	2	63.75	7.42	61.65	3.04	2.10	4.38
3 週	4	61.88	10.27	50.65	4.02	11.23	11.95
4 週	3	70.93	7.18	63.03	7.46	7.90	13.79
6 週	5	58.96	5.62	57.98	1.41	0.98	4.49
8 週	18	62.70	5.96	60.87	6.34	1.83	4.38
EOT	32	62.85	6.91	59.39	6.39	3.46	7.22
漸減	151	58.38	8.64	58.42	8.85	–0.04	8.84
EOS	181	59.12	8.56	58.54	8.50	0.57	8.71
18.75 mg							
ベースライン	116	58.67	10.70				
4 週	106	56.70	10.54	58.11	10.78	–1.41	11.83
8 週	79	56.38	9.54	57.19	10.94	–0.80	10.76
EOT	106	57.21	10.24	58.11	10.78	–0.90	11.06
漸減	51	53.62	10.64	56.31	11.15	–2.68	11.74
75 mg							
ベースライン	285	58.17	9.17				
1 週	5	62.32	13.98	59.64	10.85	2.68	15.34
2 週	2	51.20	4.81	55.10	4.53	–3.90	9.33
3 週	3	62.63	6.47	61.70	7.23	0.93	0.86
4 週	104	56.35	10.15	57.14	9.50	–0.79	10.66
6 週	4	61.83	15.24	60.48	15.60	1.35	0.80
8 週	103	56.61	9.33	57.14	8.84	–0.53	10.47
EOT	147	57.45	9.06	57.81	9.17	–0.36	9.86
漸減	185	56.73	9.23	57.61	9.30	–0.88	10.04
EOS	171	58.57	8.77	58.49	8.78	0.08	9.47
150 mg							
ベースライン	112	57.29	10.41				
4 週	88	55.42	11.06	56.18	9.12	–0.76	10.81
8 週	74	54.67	11.48	56.63	9.28	–1.95	10.98
EOT	88	55.07	10.91	56.18	9.12	–1.11	10.83
漸減	46	54.50	9.15	57.52	8.74	–3.03	10.58
75-225 mg							
ベースライン	176	59.05	8.95				
1 週	4	71.38	3.01	63.68	4.66	7.70	3.47
2 週	4	67.70	5.90	64.23	9.81	3.48	13.62
3 週	4	58.88	5.28	59.78	4.63	–0.90	2.95
6 週	3	58.03	19.07	60.80	7.21	–2.77	13.66
8 週	18	60.90	6.55	57.31	6.86	3.59	5.91
EOT	33	62.49	8.39	59.54	7.01	2.95	7.59

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	145	59.77	9.54	58.90	9.33	0.88	9.81
EOS	176	60.26	9.40	59.05	8.95	1.20	9.49
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	573	58.27	9.37				
1 週	9	66.34	11.13	61.43	8.46	4.91	11.36
2 週	6	62.20	9.91	61.18	9.17	1.02	11.97
3 週	7	60.49	5.65	60.60	5.40	–0.11	2.36
4 週	192	55.92	10.56	56.70	9.32	–0.78	10.70
6 週	7	60.20	15.54	60.61	11.79	–0.41	8.21
8 週	195	56.27	10.11	56.96	8.81	–0.69	10.41
EOT	268	57.29	9.86	57.49	8.95	–0.20	9.99
漸減	376	57.63	9.50	58.10	9.24	–0.47	10.07
EOS	347	59.43	9.12	58.78	8.86	0.65	9.48
Eosino (%)							
プラセボ							
ベースライン	181	2.76	2.07				
1 週	2	2.70	1.70	3.45	3.04	–0.75	1.34
3 週	4	1.75	1.50	2.63	0.50	–0.88	1.53
4 週	3	1.70	2.07	1.50	0.46	0.20	2.52
6 週	5	2.84	2.71	3.50	3.28	–0.66	0.68
8 週	18	2.27	2.27	2.19	1.61	0.08	1.57
EOT	32	2.27	2.12	2.46	1.88	–0.20	1.51
漸減	151	2.83	2.19	2.81	2.11	0.02	1.64
EOS	181	2.75	2.19	2.76	2.07	–0.01	1.62
18.75 mg							
ベースライン	351	2.67	2.65				
4 週	339	2.79	2.69	2.68	2.66	0.11	2.66
8 週	272	3.16	2.80	2.75	2.63	0.41	2.60
12 週	185	2.79	2.54	2.81	2.76	–0.01	2.79
EOT	339	2.76	2.46	2.68	2.66	0.08	2.50
漸減	170	3.00	2.76	2.97	2.89	0.03	2.87
75 mg							
ベースライン	285	2.58	2.23				
1 週	5	1.50	1.54	3.08	3.39	–1.58	1.99
2 週	2	3.55	2.33	4.90	0.28	–1.35	2.05
3 週	3	1.07	0.70	0.93	0.31	0.13	0.42
4 週	104	2.76	3.54	2.36	2.20	0.40	2.80
6 週	4	1.55	1.14	2.33	0.74	–0.78	1.49
8 週	103	2.95	3.00	2.62	2.27	0.33	2.19
EOT	147	2.70	2.76	2.41	2.17	0.29	2.09
漸減	185	2.92	2.33	2.68	2.24	0.24	1.85
EOS	171	2.84	2.26	2.81	2.25	0.04	1.65
150 mg							
ベースライン	112	3.02	3.23				
4 週	88	3.15	3.39	3.24	3.46	–0.09	3.37
8 週	74	2.94	2.40	3.20	3.72	–0.26	3.13
EOT	88	2.99	2.32	3.24	3.46	–0.26	2.96
漸減	46	2.99	2.49	2.55	2.64	0.44	2.44

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-150 mg							
ベースライン	338	1.94	2.23				
4 週	323	2.11	2.38	1.92	2.24	0.19	2.54
8 週	243	2.39	2.94	2.12	2.30	0.26	2.75
12 週	228	2.39	2.45	2.13	2.28	0.26	2.47
EOT	326	2.04	2.38	1.93	2.23	0.11	2.42
漸減	164	2.48	2.96	2.10	2.36	0.38	2.86
75-225 mg							
ベースライン	176	3.03	2.48				
1 週	4	3.65	2.25	3.93	1.24	–0.28	1.95
2 週	4	2.90	2.19	1.85	0.30	1.05	2.21
3 週	4	2.08	0.75	1.80	0.59	0.28	0.28
6 週	3	1.83	1.44	1.67	0.29	0.17	1.15
8 週	18	4.08	2.97	4.12	3.84	–0.03	2.55
EOT	33	3.44	2.56	3.32	3.04	0.12	2.12
漸減	145	2.66	2.21	2.97	2.33	–0.31	1.94
EOS	176	2.78	2.29	3.03	2.48	–0.24	1.99
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	911	2.48	2.46				
1 週	9	2.46	2.09	3.46	2.55	–1.00	1.97
2 週	6	3.12	2.02	2.87	1.60	0.25	2.30
3 週	7	1.64	0.86	1.43	0.65	0.21	0.32
4 週	515	2.42	2.86	2.24	2.52	0.18	2.75
6 週	7	1.67	1.17	2.04	0.65	–0.37	1.34
8 週	438	2.68	2.89	2.50	2.70	0.18	2.69
12 週	228	2.39	2.45	2.13	2.28	0.26	2.47
EOT	594	2.42	2.51	2.32	2.53	0.10	2.42
漸減	540	2.72	2.52	2.57	2.36	0.15	2.29
EOS	347	2.81	2.27	2.92	2.37	–0.11	1.83
ミルナシプラン							
ベースライン	120	2.85	2.76				
4 週	119	2.94	2.93	2.86	2.77	0.08	2.84
8 週	99	3.08	3.32	2.97	2.85	0.11	3.35
12 週	89	2.87	2.82	3.03	2.94	–0.17	3.47
EOT	119	2.69	2.73	2.86	2.77	–0.17	3.27
漸減	60	3.00	2.71	3.12	3.37	–0.12	3.73
Baso (%)							
プラセボ							
ベースライン	181	0.47	0.34				
1 週	2	0.40	0.14	0.50	0.14	–0.10	0.00
3 週	4	0.40	0.49	0.33	0.19	0.08	0.43
4 週	3	0.30	0.26	0.53	0.40	–0.23	0.67
6 週	5	0.52	0.29	0.50	0.19	0.02	0.27
8 週	18	0.46	0.25	0.39	0.22	0.07	0.41
EOT	32	0.44	0.28	0.42	0.22	0.02	0.39
漸減	151	0.51	0.33	0.48	0.36	0.03	0.47
EOS	181	0.50	0.32	0.47	0.34	0.03	0.46
18.75 mg							
ベースライン	351	0.91	1.06				

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	339	0.96	1.00	0.93	1.06	0.03	1.33
8 週	272	0.97	1.02	0.96	1.11	0.01	1.45
12 週	185	1.14	1.13	1.01	1.14	0.14	1.56
EOT	339	0.98	1.04	0.93	1.06	0.05	1.44
漸減	170	1.01	1.11	0.95	1.08	0.06	1.41
75 mg							
ベースライン	285	0.62	0.74				
1 週	5	0.46	0.32	0.50	0.40	–0.04	0.15
2 週	2	0.40	0.14	0.45	0.21	–0.05	0.35
3 週	3	0.63	0.32	0.70	0.36	–0.07	0.57
4 週	104	0.93	0.97	0.96	1.06	–0.03	1.34
6 週	4	0.38	0.43	0.40	0.08	–0.03	0.45
8 週	103	0.67	0.81	0.84	1.01	–0.17	1.16
EOT	147	0.69	0.80	0.81	0.94	–0.13	1.14
漸減	185	0.63	0.67	0.59	0.74	0.03	0.84
EOS	171	0.45	0.30	0.41	0.28	0.04	0.31
150 mg							
ベースライン	112	0.75	0.87				
4 週	88	0.88	0.91	0.72	0.83	0.17	1.15
8 週	74	0.81	1.11	0.68	0.84	0.13	1.36
EOT	88	0.84	1.08	0.72	0.83	0.12	1.33
漸減	46	0.98	1.09	0.69	0.94	0.30	1.41
75-150 mg							
ベースライン	338	0.90	1.02				
4 週	323	0.84	0.99	0.90	1.02	–0.07	1.36
8 週	243	0.91	1.04	0.93	1.07	–0.02	1.33
12 週	228	0.87	1.07	0.93	1.06	–0.07	1.36
EOT	326	0.79	0.99	0.92	1.03	–0.13	1.32
漸減	164	1.00	1.13	0.88	1.08	0.12	1.36
75-225 mg							
ベースライン	176	0.48	0.35				
1 週	4	0.08	0.15	0.68	0.30	–0.60	0.43
2 週	4	0.28	0.30	0.43	0.42	–0.15	0.50
3 週	4	0.48	0.17	0.40	0.14	0.08	0.13
6 週	3	0.27	0.25	0.43	0.29	–0.17	0.51
8 週	18	0.55	0.42	0.57	0.51	–0.02	0.71
EOT	33	0.42	0.38	0.53	0.42	–0.11	0.60
漸減	145	0.47	0.35	0.47	0.33	–0.01	0.41
EOS	176	0.46	0.35	0.48	0.35	–0.03	0.45
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	911	0.71	0.83				
1 週	9	0.29	0.32	0.58	0.35	–0.29	0.41
2 週	6	0.32	0.25	0.43	0.34	–0.12	0.42
3 週	7	0.54	0.24	0.53	0.28	0.01	0.35
4 週	515	0.86	0.98	0.88	1.00	–0.02	1.33
6 週	7	0.33	0.35	0.41	0.18	–0.09	0.44
8 週	438	0.82	0.99	0.85	1.01	–0.03	1.28
12 週	228	0.87	1.07	0.93	1.06	–0.07	1.36
EOT	594	0.75	0.94	0.84	0.96	–0.09	1.25

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	540	0.73	0.85	0.66	0.82	0.07	1.01
EOS	347	0.45	0.33	0.45	0.32	0.00	0.39
ミルナシプラン							
ベースライン	120	1.18	1.07				
4 週	119	1.07	1.13	1.18	1.08	–0.11	1.30
8 週	99	1.09	1.14	1.21	1.09	–0.12	1.31
12 週	89	1.01	1.06	1.18	1.11	–0.17	1.34
EOT	119	0.96	0.99	1.18	1.08	–0.22	1.30
漸減	60	1.17	1.36	1.20	1.19	–0.03	1.73
Mono (%)							
プラセボ							
ベースライン	181	6.61	1.64				
1 週	2	6.70	0.28	6.40	1.27	0.30	0.99
3 週	4	6.55	2.10	6.08	1.69	0.48	1.70
4 週	3	5.10	1.65	4.90	1.71	0.20	1.93
6 週	5	6.68	0.72	6.60	0.95	0.08	0.75
8 週	18	5.93	1.54	6.52	1.39	–0.59	1.41
EOT	32	6.10	1.48	6.32	1.39	–0.22	1.38
漸減	151	6.60	1.71	6.68	1.68	–0.08	1.87
EOS	181	6.52	1.69	6.61	1.64	–0.10	1.80
18.75 mg							
ベースライン	351	3.79	2.23				
4 週	339	3.95	2.19	3.80	2.22	0.15	2.77
8 週	272	4.25	2.53	3.84	2.20	0.40	3.12
12 週	185	4.28	2.57	3.70	2.08	0.58	2.77
EOT	339	4.13	2.51	3.80	2.22	0.33	2.79
漸減	170	3.94	2.20	3.89	2.28	0.05	2.63
75 mg							
ベースライン	285	5.59	2.22				
1 週	5	6.46	1.70	6.90	2.07	–0.44	1.43
2 週	2	6.65	0.21	5.70	0.42	0.95	0.64
3 週	3	5.13	0.91	6.07	1.27	–0.93	1.10
4 週	104	4.13	2.07	4.15	2.17	–0.03	2.33
6 週	4	7.95	1.05	7.35	0.39	0.60	1.22
8 週	103	4.66	2.11	4.82	2.38	–0.16	2.18
EOT	147	4.81	2.13	4.85	2.30	–0.04	2.08
漸減	185	5.97	2.30	5.70	2.24	0.27	1.89
EOS	171	6.67	1.89	6.54	1.66	0.13	1.77
150 mg							
ベースライン	112	4.36	2.26				
4 週	88	4.52	2.27	4.34	2.34	0.19	2.04
8 週	74	4.70	2.64	4.27	2.42	0.43	2.57
EOT	88	4.72	2.56	4.34	2.34	0.38	2.58
漸減	46	3.93	1.88	3.52	1.93	0.41	2.06
75-150 mg							
ベースライン	338	3.60	2.08				
4 週	323	3.98	2.46	3.61	2.07	0.37	2.88
8 週	243	3.99	2.34	3.64	2.07	0.35	2.81
12 週	228	3.88	2.27	3.64	2.06	0.24	2.67

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	326	3.93	2.37	3.62	2.08	0.31	2.79
漸減	164	4.28	2.41	3.60	2.05	0.68	2.79
75-225 mg							
ベースライン	176	6.59	1.90				
1 週	4	4.53	0.68	4.83	1.31	–0.30	1.78
2 週	4	5.23	1.00	6.35	1.65	–1.13	2.17
3 週	4	6.53	1.31	6.18	1.86	0.35	1.93
6 週	3	6.63	4.45	5.93	1.27	0.70	4.05
8 週	18	5.88	1.66	5.58	1.55	0.30	1.34
EOT	33	5.78	1.84	5.68	1.52	0.10	1.82
漸減	145	6.58	1.89	6.78	1.92	–0.20	1.94
EOS	176	6.44	1.91	6.59	1.90	–0.16	1.92
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	911	4.90	2.42				
1 週	9	5.60	1.63	5.98	1.99	–0.38	1.49
2 週	6	5.70	1.07	6.13	1.34	–0.43	2.01
3 週	7	5.93	1.30	6.13	1.50	–0.20	1.65
4 週	515	4.10	2.36	3.85	2.16	0.26	2.65
6 週	7	7.39	2.77	6.74	1.09	0.64	2.49
8 週	438	4.34	2.36	4.10	2.26	0.24	2.59
12 週	228	3.88	2.27	3.64	2.06	0.24	2.67
EOT	594	4.37	2.37	4.14	2.24	0.22	2.55
漸減	540	5.45	2.42	5.17	2.46	0.28	2.25
EOS	347	6.55	1.90	6.57	1.79	–0.01	1.85
ミルナシプラン							
ベースライン	120	3.73	2.13				
4 週	119	3.89	2.27	3.73	2.14	0.16	2.66
8 週	99	4.03	2.04	3.86	2.12	0.17	2.65
12 週	89	3.64	2.40	3.87	2.21	–0.22	3.00
EOT	119	3.48	2.24	3.73	2.14	–0.25	2.85
漸減	60	4.00	2.75	3.47	1.93	0.53	3.25
Lympho (%)							
プラセボ							
ベースライン	181	31.61	7.62				
1 週	2	26.45	9.26	28.00	7.21	–1.55	2.05
3 週	4	29.43	8.14	40.33	4.94	–10.90	9.71
4 週	3	21.97	6.77	30.03	5.81	–8.07	11.32
6 週	5	31.00	5.64	31.42	3.35	–0.42	4.55
8 週	18	28.64	4.60	30.02	5.69	–1.38	3.78
EOT	32	28.34	5.77	31.40	6.14	–3.06	6.43
漸減	151	31.68	7.66	31.62	7.87	0.06	7.62
EOS	181	31.12	7.50	31.61	7.62	–0.49	7.54
18.75 mg							
ベースライン	351	36.65	9.90				
4 週	339	38.05	11.01	36.85	9.88	1.20	12.21
8 週	272	38.79	9.76	37.40	10.16	1.38	11.39
12 週	185	40.89	10.66	38.72	9.96	2.17	12.17
EOT	339	38.38	10.92	36.85	9.88	1.53	11.95
漸減	170	39.54	10.46	37.04	10.04	2.50	11.48

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75 mg							
ベースライン	285	33.01	8.47				
1 週	5	29.26	12.18	29.88	5.88	–0.62	13.32
2 週	2	38.20	2.12	33.85	4.17	4.35	6.29
3 週	3	30.53	6.56	30.60	7.71	–0.07	1.26
4 週	104	35.80	9.03	35.32	8.76	0.48	10.18
6 週	4	28.30	14.84	29.45	15.45	–1.15	1.87
8 週	103	35.08	8.97	34.52	8.14	0.56	9.86
EOT	147	34.33	8.69	34.06	8.49	0.27	9.20
漸減	185	33.75	8.83	33.40	8.70	0.35	8.89
EOS	171	31.47	8.11	31.75	7.91	–0.29	8.03
150 mg							
ベースライン	112	34.51	9.34				
4 週	88	36.01	10.53	35.48	8.08	0.53	10.34
8 週	74	36.82	11.41	35.17	8.28	1.66	10.41
EOT	88	36.34	10.86	35.48	8.08	0.87	10.15
漸減	46	37.56	7.97	35.65	7.89	1.91	9.51
75-150 mg							
ベースライン	338	36.82	10.14				
4 週	323	37.43	10.05	36.92	10.26	0.51	10.24
8 週	243	37.57	9.69	37.67	10.05	–0.10	10.99
12 週	228	38.75	10.32	37.75	10.15	1.00	12.03
EOT	326	37.64	10.28	36.94	10.23	0.71	11.71
漸減	164	38.71	9.47	37.86	10.02	0.85	11.22
75-225 mg							
ベースライン	176	30.84	8.22				
1 週	4	20.38	3.52	26.90	3.70	–6.53	3.09
2 週	4	23.90	4.35	27.15	8.28	–3.25	10.46
3 週	4	32.05	3.95	31.85	3.43	0.20	2.06
6 週	3	33.23	13.07	31.17	6.22	2.07	8.34
8 週	18	28.59	5.68	32.42	7.05	–3.83	5.63
EOT	33	27.87	6.81	30.93	6.54	–3.06	6.20
漸減	145	30.52	8.53	30.87	8.54	–0.35	8.55
EOS	176	30.07	8.30	30.84	8.22	–0.78	8.23
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	911	34.19	9.45				
1 週	9	25.31	10.04	28.56	4.99	–3.24	10.10
2 週	6	28.67	8.17	29.38	7.52	–0.72	9.43
3 週	7	31.40	4.77	31.31	5.11	0.09	1.63
4 週	515	36.86	9.94	36.35	9.64	0.51	10.23
6 週	7	30.41	13.19	30.19	11.53	0.23	5.28
8 週	438	36.49	9.87	36.29	9.35	0.20	10.49
12 週	228	38.75	10.32	37.75	10.15	1.00	12.03
EOT	594	36.09	10.11	35.68	9.47	0.41	10.67
漸減	540	34.71	9.44	34.27	9.40	0.45	9.62
EOS	347	30.76	8.22	31.29	8.07	–0.53	8.12
ミルナシプラン							
ベースライン	120	37.39	9.20				
4 週	119	37.77	9.49	37.37	9.23	0.40	10.41

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	99	39.82	9.67	37.26	8.94	2.56	10.89
12 週	89	39.22	9.29	37.13	8.95	2.09	12.04
EOT	119	38.41	9.30	37.37	9.23	1.04	11.77
漸減	60	39.10	10.77	37.37	9.00	1.73	11.88
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
プラセボ							
ベースライン	181	4.40	0.50				
1 週	2	4.31	0.21	4.28	0.18	0.04	0.04
3 週	4	4.25	0.54	4.09	0.52	0.16	0.39
4 週	3	4.22	0.19	4.24	0.08	–0.02	0.26
6 週	5	4.46	0.32	4.45	0.36	0.02	0.16
8 週	18	4.54	0.58	4.49	0.56	0.05	0.18
EOT	32	4.45	0.50	4.40	0.49	0.05	0.21
漸減	151	4.41	0.49	4.40	0.51	0.01	0.27
EOS	181	4.42	0.48	4.40	0.50	0.02	0.26
18.75 mg							
ベースライン	352	4.55	0.46				
4 週	340	4.54	0.45	4.55	0.45	–0.01	0.21
8 週	273	4.52	0.45	4.56	0.45	–0.03	0.23
12 週	185	4.53	0.47	4.53	0.44	0.00	0.23
EOT	340	4.52	0.45	4.55	0.45	–0.03	0.23
漸減	170	4.58	0.49	4.59	0.47	–0.01	0.25
75 mg							
ベースライン	287	4.51	0.47				
1 週	5	4.60	0.41	4.40	0.59	0.20	0.31
2 週	2	4.59	1.12	4.64	1.02	–0.06	0.11
3 週	3	4.72	0.29	4.49	0.39	0.23	0.10
4 週	106	4.60	0.45	4.59	0.43	0.01	0.21
6 週	4	4.49	0.21	4.63	0.17	–0.14	0.06
8 週	105	4.61	0.53	4.61	0.48	0.00	0.26
EOT	149	4.58	0.50	4.57	0.48	0.02	0.24
漸減	186	4.49	0.47	4.50	0.46	–0.01	0.25
EOS	171	4.49	0.51	4.47	0.50	0.02	0.25
150 mg							
ベースライン	113	4.63	0.48				
4 週	89	4.71	0.47	4.68	0.46	0.03	0.22
8 週	75	4.67	0.47	4.68	0.46	0.00	0.26
EOT	89	4.68	0.46	4.68	0.46	0.00	0.25
漸減	47	4.64	0.44	4.73	0.47	–0.09	0.23
75-150 mg							
ベースライン	338	4.47	0.52				
4 週	323	4.52	0.53	4.48	0.51	0.04	0.23
8 週	243	4.53	0.51	4.52	0.49	0.02	0.23
12 週	228	4.50	0.49	4.53	0.49	–0.02	0.26
EOT	326	4.46	0.51	4.47	0.51	–0.01	0.25
漸減	164	4.46	0.52	4.51	0.50	–0.05	0.26
75-225 mg							
ベースライン	176	4.45	0.47				
1 週	4	4.56	0.55	4.51	0.60	0.06	0.14

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
2 週	4	4.29	0.24	4.31	0.40	–0.02	0.28
3 週	4	4.38	0.17	4.12	0.21	0.26	0.17
6 週	3	4.74	0.56	4.53	0.48	0.21	0.13
8 週	18	4.55	0.56	4.51	0.48	0.04	0.29
EOT	33	4.51	0.49	4.44	0.45	0.08	0.26
漸減	144	4.48	0.47	4.47	0.47	0.01	0.23
EOS	176	4.48	0.47	4.45	0.47	0.02	0.23
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	914	4.50	0.50				
1 週	9	4.58	0.44	4.45	0.56	0.14	0.25
2 週	6	4.39	0.56	4.42	0.57	–0.03	0.22
3 週	7	4.53	0.27	4.28	0.33	0.25	0.14
4 週	518	4.57	0.50	4.53	0.49	0.03	0.23
6 週	7	4.60	0.38	4.59	0.31	0.01	0.21
8 週	441	4.58	0.51	4.56	0.49	0.01	0.24
12 週	228	4.50	0.49	4.53	0.49	–0.02	0.26
EOT	597	4.53	0.50	4.53	0.50	0.00	0.25
漸減	541	4.49	0.49	4.51	0.48	–0.02	0.25
EOS	347	4.48	0.49	4.46	0.48	0.02	0.24
ミルナシプラン							
ベースライン	120	4.59	0.44				
4 週	119	4.68	0.44	4.60	0.44	0.08	0.25
8 週	99	4.69	0.46	4.60	0.43	0.09	0.22
12 週	89	4.68	0.49	4.61	0.43	0.07	0.26
EOT	119	4.67	0.47	4.60	0.44	0.08	0.28
漸減	60	4.54	0.50	4.61	0.46	–0.08	0.21
ヘモグロビン量 (g/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	13.64	1.87				
1 週	2	13.35	0.78	13.05	0.35	0.30	0.42
3 週	4	12.28	3.20	11.43	3.98	0.85	1.61
4 週	3	13.40	1.00	13.43	0.38	–0.03	0.67
6 週	5	14.02	1.41	13.92	1.63	0.10	0.50
8 週	18	14.26	1.60	14.14	1.53	0.12	0.67
EOT	32	13.84	1.78	13.63	2.00	0.21	0.80
漸減	151	13.66	1.74	13.63	1.84	0.03	0.87
EOS	181	13.69	1.74	13.64	1.87	0.05	0.86
18.75 mg							
ベースライン	352	14.11	1.63				
4 週	340	14.01	1.60	14.08	1.62	–0.07	0.65
8 週	273	13.89	1.62	14.08	1.65	–0.19	0.69
12 週	185	13.79	1.70	13.93	1.65	–0.14	0.76
EOT	340	13.90	1.61	14.08	1.62	–0.19	0.71
漸減	170	14.01	1.80	14.21	1.73	–0.20	0.77
75 mg							
ベースライン	287	14.10	1.57				
1 週	5	14.20	1.32	13.56	2.01	0.64	0.88
2 週	2	14.20	2.40	14.35	2.05	–0.15	0.35
3 週	3	14.13	1.66	13.43	1.96	0.70	0.36

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	106	14.45	1.47	14.49	1.48	–0.04	0.62
6 週	4	13.80	0.26	14.45	0.45	–0.65	0.39
8 週	105	14.42	1.68	14.50	1.53	–0.07	0.77
EOT	149	14.33	1.59	14.35	1.56	–0.02	0.74
漸減	186	14.00	1.59	14.07	1.59	–0.07	0.80
EOS	171	13.93	1.59	13.89	1.60	0.04	0.78
150 mg							
ベースライン	113	14.38	1.69				
4 週	89	14.66	1.58	14.59	1.47	0.07	0.74
8 週	75	14.51	1.57	14.61	1.38	–0.10	0.80
EOT	89	14.53	1.60	14.59	1.47	–0.06	0.79
漸減	47	14.57	1.42	14.87	1.41	–0.31	0.72
75-150 mg							
ベースライン	338	13.89	1.59				
4 週	323	13.98	1.61	13.90	1.59	0.08	0.74
8 週	243	13.92	1.61	13.93	1.53	0.00	0.73
12 週	228	13.77	1.52	13.94	1.57	–0.17	0.78
EOT	326	13.79	1.55	13.90	1.58	–0.11	0.79
漸減	164	13.68	1.60	13.92	1.61	–0.25	0.75
75-225 mg							
ベースライン	176	13.91	1.50				
1 週	4	14.08	1.79	14.00	2.03	0.08	0.32
2 週	4	13.30	1.94	13.43	2.08	–0.13	0.91
3 週	4	13.30	0.41	12.63	0.49	0.68	0.43
6 週	3	14.13	2.06	13.40	1.77	0.73	0.50
8 週	18	14.35	1.72	14.34	1.52	0.01	0.87
EOT	33	14.04	1.64	13.89	1.61	0.15	0.78
漸減	145	13.94	1.49	13.94	1.48	0.00	0.73
EOS	176	13.94	1.51	13.91	1.50	0.03	0.73
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	914	14.02	1.59				
1 週	9	14.14	1.44	13.76	1.90	0.39	0.72
2 週	6	13.60	1.91	13.73	1.91	–0.13	0.72
3 週	7	13.66	1.10	12.97	1.26	0.69	0.37
4 週	518	14.19	1.60	14.14	1.57	0.05	0.72
6 週	7	13.94	1.21	14.00	1.21	–0.06	0.84
8 週	441	14.16	1.64	14.20	1.53	–0.04	0.76
12 週	228	13.77	1.52	13.94	1.57	–0.17	0.78
EOT	597	14.05	1.60	14.12	1.58	–0.07	0.78
漸減	542	13.94	1.56	14.06	1.57	–0.12	0.76
EOS	347	13.94	1.55	13.90	1.55	0.04	0.76
ミルナシプラン							
ベースライン	120	14.14	1.56				
4 週	119	14.31	1.56	14.14	1.57	0.16	0.72
8 週	99	14.26	1.66	14.14	1.55	0.13	0.65
12 週	89	14.29	1.73	14.19	1.51	0.10	0.77
EOT	119	14.28	1.66	14.14	1.57	0.14	0.82
漸減	60	13.81	1.62	14.19	1.60	–0.38	0.69

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ヘマトクリット値 (%)							
プラセボ							
ベースライン	181	40.59	5.20				
1 週	2	39.00	1.70	39.35	1.34	–0.35	0.35
3 週	4	37.60	8.38	34.95	10.47	2.65	5.12
4 週	3	39.70	2.46	39.73	0.86	–0.03	1.86
6 週	5	41.56	4.37	41.28	4.64	0.28	1.67
8 週	18	42.67	4.70	42.12	4.64	0.55	1.74
EOT	32	41.35	5.03	40.69	5.57	0.66	2.33
漸減	151	40.76	4.82	40.56	5.15	0.20	2.53
EOS	181	40.85	4.83	40.59	5.20	0.25	2.50
18.75 mg							
ベースライン	352	42.31	4.24				
4 週	340	42.13	4.20	42.27	4.23	–0.14	1.93
8 週	273	42.00	4.31	42.32	4.27	–0.31	2.09
12 週	185	42.48	4.49	42.53	4.27	–0.05	2.08
EOT	340	42.00	4.31	42.27	4.23	–0.27	2.13
漸減	170	42.38	4.75	42.48	4.49	–0.10	2.29
75 mg							
ベースライン	287	41.47	4.19				
1 週	5	42.14	3.89	40.30	5.90	1.84	2.66
2 週	2	42.70	6.79	43.30	5.52	–0.60	1.27
3 週	3	41.70	4.19	39.70	5.44	2.00	1.25
4 週	106	41.93	3.92	41.89	3.76	0.04	2.00
6 週	4	41.38	1.29	42.58	0.95	–1.20	0.79
8 週	105	42.32	4.50	42.21	3.99	0.11	2.42
EOT	149	41.98	4.33	41.80	4.12	0.18	2.24
漸減	186	41.35	4.35	41.44	4.17	–0.09	2.32
EOS	171	41.42	4.54	41.27	4.48	0.15	2.28
150 mg							
ベースライン	113	41.90	4.36				
4 週	89	42.54	4.08	42.42	3.94	0.12	2.00
8 週	75	42.29	3.86	42.37	3.76	–0.08	2.29
EOT	89	42.36	3.95	42.42	3.94	–0.06	2.21
漸減	47	42.35	3.58	42.93	3.86	–0.58	2.11
75-150 mg							
ベースライン	338	42.26	4.46				
4 週	323	42.53	4.57	42.27	4.42	0.25	2.09
8 週	243	42.69	4.47	42.47	4.19	0.22	2.09
12 週	228	42.42	4.24	42.52	4.22	–0.10	2.23
EOT	326	42.20	4.46	42.28	4.42	–0.08	2.25
漸減	164	42.18	4.50	42.43	4.32	–0.25	2.25
75-225 mg							
ベースライン	176	41.30	4.20				
1 週	4	41.73	4.95	41.15	5.77	0.58	1.12
2 週	4	39.75	5.19	39.75	5.56	0.00	2.24
3 週	4	39.58	1.13	37.13	1.64	2.45	1.97
6 週	3	42.63	5.85	40.47	5.43	2.17	0.71
8 週	18	42.77	5.12	42.28	4.37	0.48	2.65

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	33	41.88	4.77	41.05	4.61	0.83	2.32
漸減	144	41.51	4.20	41.46	4.11	0.05	2.11
EOS	176	41.49	4.28	41.30	4.20	0.19	2.13
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	914	41.78	4.33				
1 週	9	41.96	4.10	40.68	5.49	1.28	2.11
2 週	6	40.73	5.27	40.93	5.29	–0.20	1.85
3 週	7	40.49	2.79	38.23	3.62	2.26	1.59
4 週	518	42.41	4.36	42.22	4.21	0.19	2.06
6 週	7	41.91	3.56	41.67	3.40	0.24	1.93
8 週	441	42.54	4.40	42.38	4.07	0.15	2.23
12 週	228	42.42	4.24	42.52	4.22	–0.10	2.23
EOT	597	42.15	4.36	42.11	4.29	0.04	2.25
漸減	541	41.73	4.30	41.87	4.20	–0.14	2.23
EOS	347	41.45	4.40	41.28	4.34	0.17	2.20
ミルナシプラン							
ベースライン	120	43.03	4.43				
4 週	119	43.72	4.33	43.04	4.44	0.68	2.26
8 週	99	43.82	4.67	43.06	4.43	0.76	2.03
12 週	89	43.80	4.97	43.15	4.36	0.66	2.33
EOT	119	43.76	4.71	43.04	4.44	0.71	2.49
漸減	60	42.32	4.72	43.17	4.63	–0.86	2.02
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
プラセボ							
ベースライン	181	24.20	5.80				
1 週	2	20.55	1.34	18.80	0.00	1.75	1.34
3 週	4	25.80	3.43	26.70	3.73	–0.90	5.76
4 週	3	27.10	3.64	24.80	2.75	2.30	2.02
6 週	5	21.22	2.94	22.72	3.82	–1.50	2.51
8 週	18	24.26	4.70	24.32	5.85	–0.07	3.91
EOT	32	24.01	4.32	24.07	5.05	–0.06	3.73
漸減	151	23.96	5.27	24.34	6.09	–0.38	3.35
EOS	181	23.95	5.12	24.20	5.80	–0.26	3.29
18.75 mg							
ベースライン	352	24.17	5.35				
4 週	340	23.68	5.20	24.14	5.32	–0.46	2.61
8 週	273	23.81	4.93	24.12	5.16	–0.31	2.88
12 週	185	24.27	5.08	24.14	4.96	0.13	3.02
EOT	340	24.06	5.36	24.14	5.32	–0.09	2.95
漸減	170	24.19	4.90	24.08	5.04	0.11	3.09
75 mg							
ベースライン	287	23.58	5.64				
1 週	5	24.94	8.41	25.06	5.37	–0.12	3.27
2 週	2	19.50	1.27	18.05	0.49	1.45	0.78
3 週	3	26.03	4.44	25.63	6.12	0.40	1.81
4 週	107	23.97	5.56	24.41	6.14	–0.44	3.14
6 週	4	18.65	4.36	20.40	3.80	–1.75	2.06
8 週	105	24.20	5.31	23.71	5.04	0.49	2.96
EOT	150	24.27	5.55	24.22	5.73	0.05	3.22

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	186	23.63	5.07	23.23	5.62	0.39	3.40
EOS	171	23.42	4.87	22.98	5.02	0.44	3.09
150 mg							
ベースライン	113	24.05	6.19				
4 週	89	23.52	5.74	23.88	6.20	–0.36	3.82
8 週	75	24.74	5.75	24.48	6.23	0.25	3.90
EOT	89	24.12	5.69	23.88	6.20	0.24	3.87
漸減	47	23.84	6.06	23.80	6.80	0.04	3.50
75-150 mg							
ベースライン	338	23.86	5.22				
4 週	323	24.09	5.59	23.89	5.26	0.20	3.17
8 週	243	24.56	5.60	24.09	5.37	0.47	3.43
12 週	228	25.41	5.80	24.22	5.43	1.19	3.56
EOT	326	24.87	5.62	23.91	5.25	0.96	3.44
漸減	164	25.08	5.06	23.80	5.13	1.28	3.34
75-225 mg							
ベースライン	175	24.13	5.42				
1 週	4	23.98	5.46	23.78	4.45	0.20	1.18
2 週	4	29.68	7.42	26.15	4.03	3.53	5.23
3 週	4	23.65	9.24	22.43	8.11	1.23	3.27
6 週	3	20.60	4.73	18.93	2.83	1.67	1.90
8 週	18	26.22	6.85	26.13	6.11	0.09	4.52
EOT	33	25.55	6.91	24.75	5.93	0.80	4.01
漸減	142	24.81	5.17	24.02	5.29	0.79	3.37
EOS	175	24.93	5.52	24.13	5.42	0.80	3.49
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	913	23.85	5.51				
1 週	9	24.51	6.84	24.49	4.72	0.02	2.43
2 週	6	26.28	7.81	23.45	5.22	2.83	4.20
3 週	7	24.67	7.14	23.80	6.95	0.87	2.57
4 週	519	23.97	5.61	24.00	5.61	–0.03	3.29
6 週	7	19.49	4.25	19.77	3.24	–0.29	2.58
8 週	441	24.57	5.61	24.15	5.48	0.42	3.45
12 週	228	25.41	5.80	24.22	5.43	1.19	3.56
EOT	598	24.65	5.69	24.03	5.55	0.62	3.50
漸減	539	24.40	5.21	23.66	5.50	0.74	3.40
EOS	346	24.18	5.26	23.56	5.25	0.62	3.29
ミルナシプラン							
ベースライン	120	24.41	4.72				
4 週	119	25.22	5.06	24.43	4.74	0.80	2.91
8 週	99	25.71	4.70	24.48	4.78	1.23	2.57
12 週	89	25.80	4.75	24.20	4.59	1.60	2.69
EOT	119	25.74	4.89	24.43	4.74	1.31	2.92
漸減	60	25.85	4.75	24.80	4.53	1.05	2.02
総蛋白 (g/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	7.19	0.42				
1 週	2	7.15	0.21	7.00	0.00	0.15	0.21
3 週	4	7.25	0.30	7.28	0.35	–0.03	0.38

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	3	7.43	0.40	7.27	0.59	0.17	0.70
6 週	5	7.22	0.22	7.00	0.24	0.22	0.19
8 週	18	7.34	0.46	7.26	0.36	0.09	0.38
EOT	32	7.31	0.39	7.20	0.36	0.11	0.37
漸減	151	7.18	0.37	7.18	0.43	0.00	0.36
EOS	181	7.20	0.37	7.19	0.42	0.02	0.37
18.75 mg							
ベースライン	353	7.48	0.46				
4 週	341	7.37	0.44	7.47	0.47	–0.10	0.39
8 週	275	7.39	0.49	7.47	0.46	–0.08	0.45
12 週	186	7.35	0.42	7.46	0.47	–0.11	0.43
EOT	341	7.35	0.45	7.47	0.47	–0.12	0.40
漸減	170	7.36	0.42	7.47	0.43	–0.11	0.41
75 mg							
ベースライン	288	7.31	0.46				
1 週	5	7.40	0.51	6.94	0.23	0.46	0.54
2 週	2	7.00	0.28	7.25	0.35	–0.25	0.07
3 週	3	7.53	0.67	7.07	0.31	0.47	0.40
4 週	106	7.29	0.41	7.43	0.47	–0.14	0.38
6 週	4	6.95	0.06	7.25	0.31	–0.30	0.28
8 週	106	7.37	0.45	7.40	0.52	–0.03	0.46
EOT	148	7.34	0.45	7.38	0.48	–0.04	0.46
漸減	184	7.27	0.40	7.32	0.44	–0.05	0.37
EOS	171	7.26	0.42	7.23	0.43	0.02	0.37
150 mg							
ベースライン	114	7.41	0.47				
4 週	90	7.36	0.48	7.43	0.45	–0.07	0.37
8 週	76	7.35	0.45	7.43	0.42	–0.08	0.39
EOT	90	7.35	0.45	7.43	0.45	–0.08	0.40
漸減	47	7.34	0.46	7.52	0.42	–0.18	0.38
75-150 mg							
ベースライン	338	7.40	0.51				
4 週	325	7.37	0.48	7.41	0.51	–0.04	0.41
8 週	244	7.39	0.55	7.41	0.50	–0.02	0.48
12 週	229	7.35	0.45	7.44	0.50	–0.08	0.43
EOT	326	7.34	0.48	7.41	0.51	–0.07	0.43
漸減	164	7.33	0.50	7.44	0.48	–0.11	0.44
75-225 mg							
ベースライン	176	7.18	0.43				
1 週	4	7.23	0.24	7.05	0.37	0.18	0.21
2 週	4	6.93	0.51	7.13	0.75	–0.20	0.47
3 週	4	7.83	0.31	7.43	0.34	0.40	0.08
6 週	3	7.90	0.35	7.50	0.46	0.40	0.30
8 週	19	7.23	0.37	7.22	0.35	0.01	0.27
EOT	34	7.32	0.45	7.24	0.41	0.09	0.32
漸減	145	7.16	0.43	7.16	0.44	–0.01	0.37
EOS	177	7.19	0.44	7.18	0.43	0.01	0.37
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	7.33	0.48				

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
1 週	9	7.32	0.40	6.99	0.28	0.33	0.43
2 週	6	6.95	0.41	7.17	0.61	–0.22	0.37
3 週	7	7.70	0.47	7.27	0.35	0.43	0.24
4 週	521	7.35	0.47	7.42	0.49	–0.07	0.40
6 週	7	7.36	0.55	7.36	0.37	0.00	0.46
8 週	445	7.37	0.50	7.40	0.49	–0.03	0.45
12 週	229	7.35	0.45	7.44	0.50	–0.08	0.43
EOT	598	7.34	0.47	7.40	0.49	–0.06	0.43
漸減	540	7.26	0.45	7.33	0.47	–0.07	0.40
EOS	348	7.22	0.43	7.21	0.43	0.02	0.37
ミルナシプラン							
ベースライン	121	7.49	0.43				
4 週	120	7.50	0.42	7.49	0.43	0.01	0.44
8 週	100	7.51	0.35	7.47	0.40	0.04	0.36
12 週	90	7.53	0.46	7.48	0.40	0.05	0.47
EOT	120	7.54	0.46	7.49	0.43	0.05	0.49
漸減	60	7.29	0.51	7.50	0.42	–0.20	0.37
アルブミン (g/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	4.47	0.29				
1 週	2	4.45	0.35	4.25	0.49	0.20	0.14
3 週	4	4.50	0.39	4.40	0.08	0.10	0.37
4 週	3	4.57	0.31	4.63	0.15	–0.07	0.45
6 週	5	4.54	0.13	4.42	0.08	0.12	0.13
8 週	18	4.52	0.25	4.45	0.23	0.07	0.24
EOT	32	4.52	0.25	4.44	0.22	0.08	0.26
漸減	151	4.48	0.26	4.48	0.30	0.00	0.25
EOS	181	4.49	0.26	4.47	0.29	0.01	0.25
18.75 mg							
ベースライン	348	4.64	0.30				
4 週	336	4.59	0.28	4.64	0.30	–0.04	0.24
8 週	273	4.58	0.28	4.63	0.30	–0.05	0.25
12 週	186	4.53	0.29	4.60	0.30	–0.07	0.25
EOT	337	4.57	0.29	4.64	0.30	–0.07	0.26
漸減	168	4.56	0.29	4.64	0.29	–0.08	0.23
75 mg							
ベースライン	284	4.56	0.31				
1 週	5	4.48	0.22	4.26	0.18	0.22	0.18
2 週	2	4.55	0.07	4.45	0.21	0.10	0.14
3 週	3	4.77	0.59	4.50	0.46	0.27	0.31
4 週	102	4.63	0.30	4.70	0.31	–0.07	0.24
6 週	4	4.30	0.14	4.53	0.10	–0.23	0.13
8 週	104	4.63	0.30	4.67	0.33	–0.04	0.30
EOT	144	4.61	0.31	4.64	0.32	–0.03	0.28
漸減	185	4.52	0.27	4.55	0.31	–0.03	0.25
EOS	171	4.49	0.27	4.48	0.28	0.01	0.24
150 mg							
ベースライン	109	4.66	0.32				
4 週	86	4.62	0.27	4.67	0.30	–0.05	0.22

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	73	4.63	0.30	4.68	0.29	–0.05	0.25
EOT	86	4.61	0.30	4.67	0.30	–0.05	0.26
漸減	46	4.62	0.28	4.70	0.31	–0.08	0.23
75-150 mg							
ベースライン	338	4.52	0.34				
4 週	324	4.50	0.35	4.52	0.34	–0.02	0.25
8 週	244	4.49	0.31	4.54	0.32	–0.04	0.24
12 週	229	4.46	0.28	4.55	0.32	–0.09	0.25
EOT	325	4.46	0.32	4.52	0.34	–0.07	0.26
漸減	164	4.45	0.31	4.55	0.32	–0.10	0.24
75-225 mg							
ベースライン	176	4.49	0.26				
1 週	4	4.63	0.34	4.63	0.38	0.00	0.14
2 週	4	4.23	0.51	4.30	0.41	–0.08	0.38
3 週	4	4.88	0.15	4.68	0.13	0.20	0.08
6 週	3	4.77	0.38	4.53	0.23	0.23	0.15
8 週	19	4.58	0.26	4.56	0.21	0.02	0.26
EOT	34	4.59	0.33	4.55	0.26	0.05	0.25
漸減	145	4.45	0.26	4.47	0.26	–0.02	0.25
EOS	177	4.48	0.28	4.48	0.26	–0.01	0.25
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	907	4.54	0.32				
1 週	9	4.54	0.27	4.42	0.33	0.12	0.19
2 週	6	4.33	0.43	4.35	0.34	–0.02	0.31
3 週	7	4.83	0.36	4.60	0.29	0.23	0.19
4 週	512	4.55	0.33	4.58	0.34	–0.03	0.25
6 週	7	4.50	0.35	4.53	0.15	–0.03	0.28
8 週	440	4.55	0.31	4.59	0.32	–0.04	0.26
12 週	229	4.46	0.28	4.55	0.32	–0.09	0.25
EOT	589	4.52	0.32	4.57	0.33	–0.05	0.26
漸減	540	4.49	0.28	4.54	0.31	–0.05	0.24
EOS	348	4.48	0.27	4.48	0.27	0.00	0.25
ミルナシプラン							
ベースライン	121	4.66	0.25				
4 週	120	4.66	0.26	4.66	0.25	0.00	0.25
8 週	100	4.68	0.27	4.66	0.24	0.02	0.21
12 週	90	4.68	0.30	4.66	0.24	0.02	0.26
EOT	120	4.68	0.30	4.66	0.25	0.02	0.27
漸減	60	4.53	0.28	4.67	0.24	–0.14	0.23
GOT(AST) (IU/L)							
プラセボ							
ベースライン	181	22.81	7.38				
1 週	2	17.00	1.41	17.00	0.00	0.00	1.41
3 週	4	25.25	12.39	19.75	2.22	5.50	12.56
4 週	3	22.33	8.50	22.33	8.74	0.00	1.00
6 週	5	24.40	8.59	28.00	12.35	–3.60	11.95
8 週	18	25.78	7.55	24.78	5.66	1.00	5.90
EOT	32	24.63	8.09	23.94	7.17	0.69	7.68
漸減	151	22.79	8.02	22.61	7.39	0.19	6.02

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOS	181	23.06	8.06	22.81	7.38	0.24	6.34
18.75 mg							
ベースライン	353	22.88	13.62				
4 週	341	22.22	13.64	22.91	13.71	–0.70	10.43
8 週	275	22.35	12.86	22.66	13.24	–0.31	11.34
12 週	186	21.62	9.65	22.76	13.94	–1.13	11.72
EOT	341	21.90	11.41	22.91	13.71	–1.01	9.81
漸減	170	23.57	12.78	23.93	15.03	–0.36	12.30
75 mg							
ベースライン	288	23.40	11.02				
1 週	5	20.20	5.36	20.80	7.19	–0.60	3.78
2 週	2	21.00	5.66	28.50	0.71	–7.50	4.95
3 週	3	24.00	10.82	23.00	6.56	1.00	5.29
4 週	106	20.16	5.77	21.65	7.44	–1.49	5.18
6 週	4	64.25	86.53	25.50	5.92	38.75	83.55
8 週	106	23.83	12.96	22.75	10.11	1.08	9.37
EOT	148	24.11	18.13	22.98	9.63	1.14	16.07
漸減	184	25.52	11.58	23.12	10.51	2.40	10.68
EOS	171	26.68	16.83	24.36	11.77	2.33	16.34
150 mg							
ベースライン	114	23.19	14.67				
4 週	90	22.99	11.73	23.71	15.66	–0.72	15.38
8 週	77	24.81	15.86	22.30	10.20	2.51	14.98
EOT	90	25.02	16.21	23.71	15.66	1.31	19.44
漸減	47	23.21	8.82	26.43	20.29	–3.21	18.05
75-150 mg							
ベースライン	338	22.27	16.54				
4 週	325	21.74	12.39	21.86	14.60	–0.13	16.22
8 週	244	22.27	10.23	21.05	8.75	1.22	9.49
12 週	229	22.80	10.99	21.37	8.91	1.43	9.80
EOT	326	22.44	11.87	21.86	14.58	0.59	15.46
漸減	164	22.71	9.81	21.53	9.35	1.18	8.59
75-225 mg							
ベースライン	176	22.57	7.98				
1 週	4	24.75	8.85	22.50	5.20	2.25	5.97
2 週	4	18.50	4.51	24.00	11.94	–5.50	9.04
3 週	4	23.00	4.97	23.00	4.69	0.00	3.46
6 週	3	21.67	4.62	20.33	2.52	1.33	2.52
8 週	19	24.11	5.69	23.26	6.02	0.84	4.50
EOT	34	23.18	5.81	22.97	6.20	0.21	5.29
漸減	145	25.45	9.06	22.42	8.31	3.03	7.88
EOS	177	24.93	7.97	22.53	7.97	2.40	6.96
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	22.80	13.34				
1 週	9	22.22	7.03	21.56	6.06	0.67	4.77
2 週	6	19.33	4.50	25.50	9.54	–6.17	7.41
3 週	7	23.43	7.18	23.00	5.03	0.43	3.95
4 週	521	21.63	11.26	22.14	13.65	–0.51	14.50
6 週	7	46.00	65.34	23.29	5.22	22.71	62.39

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	446	23.15	11.92	21.76	9.26	1.39	10.46
12 週	229	22.80	10.99	21.37	8.91	1.43	9.80
EOT	598	23.29	14.13	22.48	13.33	0.81	15.86
漸減	540	24.45	10.24	22.74	10.92	1.71	10.41
EOS	348	25.79	13.10	23.43	10.05	2.36	12.47
ミルナシプラン							
ベースライン	121	20.99	11.07				
4 週	120	20.15	8.35	21.00	11.12	–0.85	9.59
8 週	100	21.55	8.41	21.32	11.74	0.23	11.01
12 週	90	21.18	6.39	21.32	11.93	–0.14	10.42
EOT	120	20.83	6.86	21.00	11.12	–0.18	9.24
漸減	60	22.28	7.78	22.57	13.69	–0.28	11.57
GPT(ALT) (IU/L)							
プラセボ							
ベースライン	181	21.92	16.97				
1 週	2	15.50	2.12	14.50	0.71	1.00	2.83
2 週	1	52.00		51.00		1.00	
3 週	4	21.25	10.72	14.25	5.38	7.00	10.10
4 週	3	27.67	29.74	27.00	29.44	0.67	0.58
6 週	5	31.60	39.30	28.40	23.49	3.20	29.54
8 週	18	26.50	16.29	24.06	11.05	2.44	10.57
EOT	32	26.06	20.71	23.19	14.78	2.88	13.68
漸減	151	21.52	19.44	21.54	17.35	–0.03	11.20
EOS	181	22.35	19.78	21.92	16.97	0.43	11.73
18.75 mg							
ベースライン	353	25.11	25.00				
4 週	341	24.52	25.24	25.03	24.44	–0.52	16.85
8 週	275	24.23	22.91	25.11	25.01	–0.88	15.47
12 週	186	22.92	21.01	25.17	25.34	–2.25	16.54
EOT	341	23.65	21.61	25.03	24.44	–1.39	15.01
漸減	170	26.43	24.86	27.79	27.71	–1.36	14.43
75 mg							
ベースライン	288	25.08	23.85				
1 週	5	18.60	8.35	20.80	13.16	–2.20	6.69
2 週	2	19.00	1.41	31.50	10.61	–12.50	9.19
3 週	3	22.00	15.87	20.00	12.77	2.00	3.61
4 週	106	22.03	15.78	22.92	17.85	–0.89	9.30
6 週	4	30.00	20.07	25.25	8.66	4.75	19.19
8 週	106	27.12	22.81	24.47	20.40	2.65	14.33
EOT	148	25.31	20.54	24.20	19.43	1.11	13.80
漸減	185	28.04	24.68	24.85	25.05	3.19	21.85
EOS	171	28.89	24.86	26.32	26.66	2.58	22.50
150 mg							
ベースライン	114	25.82	22.83				
4 週	90	30.00	25.06	27.06	23.09	2.94	26.20
8 週	77	30.82	32.63	25.19	18.84	5.62	32.37
EOT	90	32.20	34.35	27.06	23.09	5.14	35.97
漸減	47	27.49	17.78	29.47	27.00	–1.98	25.00

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-150 mg							
ベースライン	338	22.71	26.87				
4 週	325	23.10	21.53	22.66	27.25	0.44	27.40
8 週	244	24.43	24.10	21.45	15.87	2.98	21.30
12 週	229	24.58	21.44	22.00	16.19	2.58	17.47
EOT	326	24.09	24.82	22.63	27.21	1.45	30.08
漸減	164	23.45	17.53	21.59	17.10	1.87	14.24
75-225 mg							
ベースライン	176	21.63	19.17				
1 週	4	33.50	26.34	27.50	17.92	6.00	12.94
2 週	4	14.75	5.38	13.75	4.11	1.00	2.16
3 週	4	18.75	8.34	16.50	6.03	2.25	3.30
6 週	3	19.67	8.62	20.67	9.87	–1.00	2.65
8 週	19	28.84	20.49	23.58	17.61	5.26	17.96
EOT	34	25.74	18.50	21.79	15.04	3.94	14.07
漸減	145	26.31	19.02	21.56	19.92	4.75	18.66
EOS	177	26.10	17.85	21.58	19.13	4.52	17.06
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	23.63	24.11				
1 週	9	25.22	18.89	23.78	14.81	1.44	10.19
2 週	6	16.17	4.75	19.67	10.80	–3.50	8.26
3 週	7	20.14	11.04	18.00	8.72	2.14	3.13
4 週	521	24.07	21.31	23.47	24.92	0.60	24.58
6 週	7	25.57	16.02	23.29	8.71	2.29	14.00
8 週	446	26.36	25.39	22.91	17.65	3.46	22.12
12 週	229	24.58	21.44	22.00	16.19	2.58	17.47
EOT	598	25.70	25.34	23.64	24.30	2.06	27.30
漸減	541	26.14	20.67	23.38	21.82	2.76	19.32
EOS	348	27.47	21.60	23.91	23.22	3.57	19.92
ミルナシプラン							
ベースライン	121	22.88	19.00				
4 週	120	23.16	20.75	22.98	19.04	0.18	15.82
8 週	100	25.58	19.56	23.26	19.98	2.32	16.32
12 週	90	23.72	13.52	22.97	19.61	0.76	15.39
EOT	120	23.92	14.50	22.98	19.04	0.93	13.87
漸減	60	24.52	13.22	24.97	20.05	–0.45	16.13
LDH (IU/L)							
18.75 mg							
ベースライン	353	210.66	86.39				
4 週	339	200.55	74.21	206.76	84.11	–6.21	39.76
8 週	275	203.88	82.07	201.70	81.24	2.18	46.20
12 週	186	166.41	52.44	164.59	41.23	1.82	48.35
EOT	340	206.67	85.76	207.33	84.64	–0.66	49.85
漸減	171	208.60	93.79	205.18	83.50	3.43	65.67
75 mg							
ベースライン	118	312.22	107.98				
4 週	105	298.98	75.62	306.01	94.44	–7.03	54.51
8 週	78	304.73	88.01	298.49	89.60	6.24	57.93
EOT	105	305.60	84.23	306.01	94.44	–0.41	60.53

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	54	311.04	71.62	305.67	80.18	5.37	31.42
150 mg							
ベースライン	114	301.22	99.50				
4 週	90	295.61	77.11	302.83	103.57	–7.22	83.55
8 週	77	303.30	84.58	294.90	102.67	8.40	80.16
EOT	90	306.44	81.12	302.83	103.57	3.61	79.94
漸減	47	325.62	74.37	324.98	114.98	0.64	103.23
75-150 mg							
ベースライン	338	171.12	38.17				
4 週	325	169.56	37.74	170.77	37.80	–1.21	34.11
8 週	244	173.03	41.01	168.25	36.36	4.78	34.86
12 週	229	170.99	37.37	168.57	36.88	2.41	29.13
EOT	326	172.69	39.74	170.73	37.75	1.95	35.83
漸減	164	173.04	34.69	170.28	38.36	2.76	24.70
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	570	226.35	98.44				
4 週	520	217.51	83.04	220.94	93.39	–3.43	50.27
8 週	399	223.91	89.32	218.15	91.13	5.76	51.18
12 週	229	170.99	37.37	168.57	36.88	2.41	29.13
EOT	521	222.58	87.76	220.82	93.34	1.76	51.29
漸減	265	228.22	87.86	225.31	97.33	2.92	49.33
ミルナシプラン							
ベースライン	121	162.74	33.88				
4 週	120	161.85	32.52	162.67	34.01	–0.82	27.75
8 週	100	164.04	31.47	161.78	35.10	2.26	25.44
12 週	90	166.79	32.55	161.88	31.38	4.91	23.93
EOT	120	164.18	32.26	162.67	34.01	1.52	26.43
漸減	60	159.92	30.42	160.77	32.26	–0.85	25.40
総ビリルビン (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	0.79	0.38				
1 週	2	0.45	0.07	0.65	0.64	–0.20	0.57
3 週	4	0.83	0.36	0.65	0.17	0.18	0.22
4 週	3	0.70	0.17	0.67	0.29	0.03	0.25
6 週	5	0.64	0.26	0.58	0.11	0.06	0.24
8 週	18	0.91	0.40	0.76	0.30	0.14	0.36
EOT	32	0.81	0.36	0.70	0.28	0.10	0.32
漸減	151	0.76	0.35	0.81	0.40	–0.05	0.33
EOS	181	0.77	0.36	0.79	0.38	–0.02	0.34
18.75 mg							
ベースライン	353	0.61	0.35				
4 週	340	0.61	0.30	0.62	0.35	0.00	0.29
8 週	275	0.60	0.31	0.62	0.36	–0.02	0.28
12 週	186	0.61	0.30	0.64	0.38	–0.03	0.31
EOT	341	0.59	0.31	0.62	0.35	–0.02	0.29
漸減	170	0.61	0.35	0.64	0.38	–0.03	0.31
75 mg							
ベースライン	288	0.71	0.32				
1 週	5	0.98	0.41	0.84	0.26	0.14	0.23

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
2 週	2	0.80	0.14	1.20	0.57	–0.40	0.42
3 週	3	0.70	0.17	0.73	0.59	–0.03	0.49
4 週	106	0.55	0.27	0.58	0.27	–0.03	0.20
6 週	4	0.50	0.38	0.58	0.21	–0.08	0.25
8 週	106	0.58	0.26	0.65	0.31	–0.07	0.29
EOT	148	0.60	0.27	0.65	0.31	–0.05	0.29
漸減	184	0.69	0.33	0.73	0.33	–0.04	0.30
EOS	171	0.75	0.34	0.79	0.33	–0.04	0.32
150 mg							
ベースライン	114	0.59	0.35				
4 週	90	0.51	0.23	0.59	0.30	–0.08	0.23
8 週	76	0.50	0.24	0.59	0.31	–0.09	0.26
EOT	90	0.50	0.22	0.59	0.30	–0.08	0.25
漸減	47	0.46	0.18	0.53	0.22	–0.06	0.20
75-150 mg							
ベースライン	338	0.59	0.26				
4 週	325	0.55	0.23	0.59	0.26	–0.04	0.22
8 週	244	0.51	0.21	0.57	0.23	–0.06	0.23
12 週	229	0.51	0.20	0.57	0.23	–0.06	0.22
EOT	326	0.53	0.22	0.59	0.26	–0.06	0.23
漸減	164	0.51	0.22	0.57	0.23	–0.07	0.22
75-225 mg							
ベースライン	176	0.78	0.37				
1 週	4	0.73	0.25	0.83	0.22	–0.10	0.16
2 週	4	0.78	0.40	0.90	0.61	–0.13	0.38
3 週	4	0.80	0.42	0.88	0.45	–0.08	0.34
6 週	3	0.73	0.23	0.80	0.36	–0.07	0.15
8 週	19	0.79	0.42	0.93	0.52	–0.14	0.46
EOT	34	0.78	0.37	0.90	0.46	–0.12	0.38
漸減	145	0.73	0.35	0.77	0.36	–0.04	0.29
EOS	177	0.73	0.35	0.78	0.37	–0.05	0.30
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	0.66	0.32				
1 週	9	0.87	0.35	0.83	0.23	0.03	0.23
2 週	6	0.78	0.32	1.00	0.55	–0.22	0.38
3 週	7	0.76	0.32	0.81	0.47	–0.06	0.37
4 週	521	0.54	0.24	0.59	0.27	–0.04	0.22
6 週	7	0.60	0.33	0.67	0.28	–0.07	0.20
8 週	445	0.54	0.25	0.61	0.29	–0.07	0.27
12 週	229	0.51	0.20	0.57	0.23	–0.06	0.22
EOT	598	0.56	0.25	0.62	0.30	–0.06	0.26
漸減	540	0.63	0.31	0.68	0.32	–0.05	0.27
EOS	348	0.74	0.35	0.78	0.35	–0.04	0.31
ミルナシプラン							
ベースライン	121	0.58	0.25				
4 週	120	0.59	0.25	0.58	0.25	0.01	0.23
8 週	100	0.59	0.28	0.58	0.25	0.00	0.27
12 週	90	0.56	0.28	0.58	0.25	–0.02	0.23
EOT	120	0.57	0.27	0.58	0.25	–0.01	0.24

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	60	0.54	0.23	0.59	0.26	–0.05	0.21
ALP (IU/L)							
プラセボ							
ベースライン	181	195.06	59.21				
1 週	2	172.00	9.90	173.00	19.80	–1.00	9.90
3 週	4	189.50	54.22	193.00	54.20	–3.50	16.20
4 週	3	173.33	49.96	155.67	17.10	17.67	42.03
6 週	5	158.00	88.97	155.20	70.67	2.80	30.60
8 週	18	213.89	66.63	205.78	55.36	8.11	24.15
EOT	32	195.69	66.45	189.53	55.80	6.16	24.81
漸減	151	200.52	60.45	196.22	59.63	4.30	28.44
EOS	181	199.79	61.64	195.06	59.21	4.73	27.84
18.75 mg							
ベースライン	353	191.89	70.70				
4 週	341	193.24	73.58	191.52	70.27	1.73	29.17
8 週	275	193.25	75.23	189.32	69.93	3.93	29.64
12 週	186	204.23	76.21	200.86	69.43	3.37	32.71
EOT	341	195.20	77.09	191.52	70.27	3.69	32.15
漸減	171	191.03	70.69	188.62	66.33	2.41	30.47
75 mg							
ベースライン	288	182.35	63.00				
1 週	5	213.40	65.71	206.20	70.54	7.20	18.10
2 週	2	220.50	41.72	193.00	19.80	27.50	61.52
3 週	3	178.00	90.60	183.33	68.01	–5.33	22.72
4 週	106	155.92	56.94	153.67	54.60	2.25	17.28
6 週	4	179.50	23.39	182.50	46.49	–3.00	33.17
8 週	106	178.52	64.04	166.32	57.63	12.20	30.47
EOT	148	174.41	63.19	165.67	58.18	8.74	28.51
漸減	184	191.97	66.46	184.76	65.62	7.21	45.02
EOS	171	212.36	63.27	201.01	61.56	11.35	49.44
150 mg							
ベースライン	114	155.32	61.17				
4 週	90	165.50	65.57	160.89	62.97	4.61	21.03
8 週	75	173.88	68.96	163.25	66.78	10.63	26.11
EOT	90	169.90	65.15	160.89	62.97	9.01	26.02
漸減	47	165.00	57.56	158.79	58.78	6.21	24.73
75-150 mg							
ベースライン	338	218.71	74.27				
4 週	325	223.02	69.23	218.69	74.59	4.34	38.90
8 週	244	236.61	88.87	215.18	68.32	21.42	59.89
12 週	229	234.00	82.02	214.46	69.73	19.54	50.51
EOT	326	232.63	84.73	218.48	74.57	14.14	60.99
漸減	164	236.18	88.65	218.20	72.74	17.98	55.71
75-225 mg							
ベースライン	176	199.03	58.13				
1 週	4	177.00	49.50	166.00	51.71	11.00	10.68
2 週	4	191.25	60.27	195.50	68.02	–4.25	15.04
3 週	4	215.25	61.28	190.00	56.17	25.25	6.99
6 週	3	252.67	26.16	214.00	35.04	38.67	27.47

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	19	232.95	63.79	213.68	70.95	19.26	28.35
EOT	34	221.12	60.62	203.18	63.57	17.94	25.13
漸減	145	209.43	62.76	197.77	57.60	11.66	30.14
EOS	177	210.77	62.01	198.38	58.60	12.40	29.13
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	195.61	69.58				
1 週	9	197.22	58.70	188.33	62.76	8.89	14.51
2 週	6	201.00	52.50	194.67	53.44	6.33	34.08
3 週	7	199.29	70.79	187.14	55.96	12.14	21.54
4 週	521	199.43	72.87	195.47	75.15	3.96	32.86
6 週	7	210.86	45.07	196.00	42.11	14.86	36.02
8 週	444	211.99	84.44	194.68	70.03	17.30	48.55
12 週	229	234.00	82.02	214.46	69.73	19.54	50.51
EOT	598	208.12	81.04	195.87	73.27	12.25	48.68
漸減	540	207.74	75.51	196.15	67.51	11.59	44.08
EOS	348	211.55	62.55	199.67	60.00	11.88	40.35
ミルナシプラン							
ベースライン	121	203.23	56.58				
4 週	120	212.14	61.18	203.81	56.45	8.33	29.68
8 週	100	217.92	67.59	203.03	57.07	14.89	34.93
12 週	90	220.27	66.18	202.66	57.38	17.61	33.09
EOT	120	220.68	67.25	203.81	56.45	16.87	34.56
漸減	60	211.17	52.76	205.13	49.37	6.03	31.55
γ-GTP (IU/L)							
プラセボ							
ベースライン	181	29.94	34.17				
1 週	2	18.00	2.83	18.00	1.41	0.00	1.41
3 週	4	12.75	8.46	14.50	10.08	–1.75	2.75
4 週	3	31.00	29.60	26.67	20.43	4.33	9.24
6 週	5	22.00	14.18	21.40	9.79	0.60	10.01
8 週	18	30.17	24.27	28.83	22.41	1.33	15.35
EOT	32	26.03	21.32	25.00	18.78	1.03	12.28
漸減	151	32.07	53.71	30.81	36.39	1.25	28.59
EOS	181	31.15	49.86	29.94	34.17	1.22	26.59
18.75 mg							
ベースライン	353	41.58	85.77				
4 週	340	34.66	60.46	41.96	87.17	–7.30	45.18
8 週	275	33.09	47.23	41.40	90.05	–8.32	54.62
12 週	186	31.68	41.90	42.80	104.51	–11.12	71.93
EOT	341	34.26	53.88	41.92	87.05	–7.66	58.03
漸減	170	37.54	51.10	47.98	109.64	–10.45	69.30
75 mg							
ベースライン	287	33.86	37.56				
1 週	5	39.00	36.03	45.80	53.24	–6.80	19.72
2 週	2	24.50	10.61	31.50	13.44	–7.00	2.83
3 週	3	16.67	6.11	15.67	7.09	1.00	1.00
4 週	105	34.06	43.03	37.07	42.68	–3.01	25.35
6 週	4	41.75	27.01	28.00	10.13	13.75	26.40
8 週	105	38.73	45.85	35.13	38.33	3.60	25.89

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	147	37.23	43.83	35.76	40.46	1.48	23.68
漸減	185	36.08	41.04	32.22	35.51	3.86	24.55
EOS	171	33.07	33.89	30.83	32.46	2.24	21.98
150 mg							
ベースライン	114	44.35	80.73				
4 週	90	41.87	59.55	50.13	89.36	–8.27	50.92
8 週	76	39.11	44.33	47.24	91.53	–8.13	58.06
EOT	90	42.93	53.31	50.13	89.36	–7.20	61.48
漸減	47	45.28	58.12	62.83	118.57	–17.55	76.14
75-150 mg							
ベースライン	338	35.75	63.64				
4 週	325	32.48	39.84	33.06	41.77	–0.57	24.51
8 週	244	35.81	46.42	31.05	34.37	4.76	29.81
12 週	229	37.82	56.06	31.64	35.35	6.18	39.05
EOT	326	36.74	52.73	33.00	41.72	3.74	38.98
漸減	164	37.00	55.80	32.23	38.61	4.77	37.19
75-225 mg							
ベースライン	176	26.08	22.94				
1 週	4	26.50	13.92	23.00	13.93	3.50	4.65
2 週	4	16.75	11.84	18.50	15.33	–1.75	3.59
3 週	4	19.00	14.38	17.75	12.37	1.25	2.87
6 週	3	22.33	11.72	19.00	9.17	3.33	5.77
8 週	19	54.53	42.41	37.79	26.74	16.74	27.85
EOT	34	39.76	36.46	29.76	23.11	10.00	22.14
漸減	145	34.12	46.81	25.32	23.01	8.81	33.36
EOS	177	34.27	37.95	26.00	22.90	8.27	22.68
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	915	34.37	53.55				
1 週	9	33.44	27.66	35.67	40.43	–2.22	15.23
2 週	6	19.33	11.08	22.83	14.91	–3.50	4.09
3 週	7	18.00	10.83	16.86	9.72	1.14	2.12
4 週	520	34.43	44.52	36.82	53.51	–2.40	30.93
6 週	7	33.43	22.77	24.14	10.12	9.29	19.76
8 週	444	37.86	45.79	35.07	49.75	2.79	35.75
12 週	229	37.82	56.06	31.64	35.35	6.18	39.05
EOT	597	37.97	49.90	36.08	51.09	1.89	39.69
漸減	541	36.63	48.93	33.03	48.09	3.60	38.21
EOS	348	33.68	35.96	28.37	28.07	5.30	22.51
ミルナシプラン							
ベースライン	121	39.54	75.85				
4 週	120	34.51	54.68	39.77	76.12	–5.26	30.89
8 週	100	30.93	27.39	34.79	40.88	–3.86	27.85
12 週	90	30.77	29.82	35.18	42.10	–4.41	27.50
EOT	120	34.66	53.55	39.77	76.12	–5.11	32.01
漸減	60	31.22	31.08	35.50	40.26	–4.28	28.51
総コレステロール (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	194.27	35.55				
1 週	2	160.50	12.02	156.00	9.90	4.50	21.92

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
2 週	1	208.00		221.00		–13.00	
3 週	4	179.75	50.99	185.25	48.11	–5.50	34.36
4 週	3	191.33	22.94	194.33	34.08	–3.00	14.73
6 週	5	194.00	30.98	197.60	41.19	–3.60	16.07
8 週	18	203.17	39.65	200.17	38.26	3.00	29.79
EOT	32	195.03	37.72	194.59	38.09	0.44	26.01
漸減	151	195.45	34.12	193.89	34.99	1.56	25.82
EOS	181	195.25	34.83	194.27	35.55	0.98	25.67
18.75 mg							
ベースライン	353	193.69	38.26				
4 週	341	191.94	36.07	193.96	38.46	–2.03	22.15
8 週	275	191.84	37.10	193.04	38.61	–1.19	24.42
12 週	186	194.26	38.62	194.80	41.30	–0.54	29.02
EOT	341	192.27	36.52	193.96	38.46	–1.70	25.77
漸減	171	191.95	35.86	194.39	38.01	–2.44	27.47
75 mg							
ベースライン	287	202.18	39.94				
1 週	5	208.60	36.86	189.00	29.13	19.60	17.70
2 週	2	204.00	2.83	220.00	24.04	–16.00	26.87
3 週	3	214.00	37.51	209.67	43.02	4.33	16.29
4 週	106	206.01	42.62	207.60	38.45	–1.59	21.81
6 週	4	205.50	34.02	209.00	37.55	–3.50	6.81
8 週	105	207.19	38.47	203.08	35.08	4.11	27.43
EOT	148	209.95	42.65	205.98	38.12	3.97	25.72
漸減	185	203.01	37.08	199.85	39.06	3.16	28.64
EOS	171	201.34	36.62	197.75	38.83	3.59	29.12
150 mg							
ベースライン	111	197.84	38.77				
4 週	88	204.22	41.96	199.43	38.88	4.78	24.31
8 週	75	208.95	39.32	199.65	39.59	9.29	26.18
EOT	88	208.26	38.71	199.43	38.88	8.83	26.56
漸減	46	210.76	38.15	206.15	37.84	4.61	26.74
75-150 mg							
ベースライン	338	199.22	35.48				
4 週	325	201.61	34.02	199.84	35.20	1.77	22.44
8 週	244	203.93	34.00	197.71	35.46	6.22	25.40
12 週	229	206.19	35.85	197.98	35.63	8.21	26.53
EOT	326	205.71	36.04	199.69	35.25	6.02	25.82
漸減	164	209.79	32.27	201.60	36.77	8.20	27.74
75-225 mg							
ベースライン	176	192.91	34.25				
1 週	4	203.75	25.13	197.50	17.56	6.25	13.23
2 週	4	192.50	28.15	196.00	51.24	–3.50	24.37
3 週	4	196.50	23.36	180.50	19.96	16.00	10.49
6 週	3	175.00	21.28	155.00	31.00	20.00	24.33
8 週	19	207.42	28.26	202.63	40.82	4.79	26.22
EOT	34	201.09	27.19	194.44	38.41	6.65	23.07
漸減	145	203.19	38.14	193.52	33.70	9.67	30.77
EOS	177	202.58	36.40	193.09	34.24	9.49	29.35

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	912	198.77	37.20				
1 週	9	206.44	30.38	192.78	23.66	13.67	16.48
2 週	6	196.33	22.63	204.00	42.95	–7.67	23.29
3 週	7	204.00	28.80	193.00	32.54	11.00	13.50
4 週	519	202.95	37.30	201.36	36.58	1.59	22.68
6 週	7	192.43	31.55	185.86	43.11	6.57	19.45
8 週	443	205.70	35.77	199.52	36.28	6.18	26.03
12 週	229	206.19	35.85	197.98	35.63	8.21	26.53
EOT	596	206.88	37.74	200.91	36.75	5.96	25.74
漸減	540	205.78	36.13	199.22	36.98	6.56	28.86
EOS	348	201.97	36.46	195.38	36.59	6.59	29.34
ミルナシプラン							
ベースライン	121	200.44	39.94				
4 週	120	198.06	36.98	200.27	40.06	–2.21	22.47
8 週	100	201.74	35.28	197.18	37.33	4.56	22.77
12 週	90	200.90	35.09	195.98	37.74	4.92	22.27
EOT	120	203.10	36.68	200.27	40.06	2.83	23.43
漸減	60	194.18	35.08	200.20	39.68	–6.02	24.30
トリグリセリド (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	107.98	91.68				
1 週	2	63.50	13.44	52.50	26.16	11.00	12.73
2 週	1	126.00		271.00		–145.00	
3 週	4	90.75	36.43	89.25	45.50	1.50	45.35
4 週	3	88.33	40.41	102.00	38.57	–13.67	6.43
6 週	5	100.20	58.06	122.40	87.73	–22.20	97.59
8 週	18	92.11	59.31	99.89	56.17	–7.78	26.43
EOT	32	91.06	51.65	99.31	57.30	–8.25	43.47
漸減	151	103.75	81.38	109.15	97.08	–5.39	81.05
EOS	181	102.06	77.30	107.98	91.68	–5.92	76.16
75 mg							
ベースライン	170	106.39	63.91				
1 週	5	73.20	14.86	94.40	63.63	–21.20	51.77
2 週	2	210.50	150.61	136.50	85.56	74.00	65.05
3 週	3	78.67	38.73	95.00	57.69	–16.33	38.11
4 週	1	59.00		56.00		3.00	
6 週	4	148.25	37.83	86.25	35.28	62.00	56.49
8 週	28	107.86	51.24	104.32	61.10	3.54	53.72
EOT	43	109.19	57.78	101.21	57.89	7.98	56.13
漸減	130	119.49	101.76	108.05	65.84	11.44	85.43
EOS	171	116.14	92.98	106.17	63.79	9.97	79.11
75-225 mg							
ベースライン	176	109.25	82.97				
1 週	4	76.00	27.04	78.25	43.58	–2.25	20.73
2 週	4	104.75	62.46	84.25	36.24	20.50	32.66
3 週	4	94.50	60.22	94.00	57.15	0.50	19.47
6 週	3	65.00	31.32	46.33	9.07	18.67	23.71
8 週	19	115.68	50.65	98.53	37.89	17.16	35.71

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	34	102.76	50.31	89.32	40.18	13.44	31.09
漸減	145	114.86	101.26	114.32	88.83	0.53	77.83
EOS	177	112.40	93.74	109.49	82.80	2.91	71.52
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	346	107.85	74.13				
1 週	9	74.44	19.67	87.22	53.00	–12.78	40.01
2 週	6	140.00	99.30	101.67	54.59	38.33	47.43
3 週	7	87.71	48.84	94.43	52.37	–6.71	27.47
4 週	1	59.00		56.00		3.00	
6 週	7	112.57	54.98	69.14	33.24	43.43	48.16
8 週	47	111.02	50.60	101.98	52.55	9.04	47.31
EOT	77	106.35	54.35	95.96	50.88	10.39	46.57
漸減	275	117.05	101.34	111.36	78.72	5.69	81.55
EOS	348	114.24	93.25	107.86	73.98	6.38	75.32
血糖 (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	95.59	13.19				
1 週	2	90.50	2.12	86.00	5.66	4.50	3.54
3 週	4	98.50	13.92	93.50	14.06	5.00	18.99
4 週	3	92.67	7.37	88.67	2.52	4.00	5.20
6 週	5	94.00	6.82	91.80	4.76	2.20	5.22
8 週	18	95.78	17.75	96.39	13.52	–0.61	7.33
EOT	32	95.22	14.32	93.94	11.61	1.28	8.68
漸減	151	97.44	16.78	95.94	13.42	1.50	13.40
EOS	181	97.12	16.44	95.59	13.19	1.53	12.74
75 mg							
ベースライン	170	95.85	13.89				
1 週	5	103.40	7.83	99.60	11.59	3.80	4.32
2 週	2	89.00	0.00	103.00	11.31	–14.00	11.31
3 週	3	114.67	38.37	101.33	16.20	13.33	22.48
4 週	1	92.00		82.00		10.00	
6 週	4	96.75	7.85	98.25	4.72	–1.50	4.80
8 週	28	99.54	16.24	96.21	14.01	3.32	16.53
EOT	43	100.12	16.58	97.14	12.88	2.98	15.19
漸減	130	99.03	24.40	95.76	14.32	3.27	19.31
EOS	171	99.16	22.75	95.94	13.90	3.22	18.44
75-225 mg							
ベースライン	176	95.47	12.89				
1 週	4	95.50	11.56	90.50	5.92	5.00	13.29
2 週	4	94.25	5.91	101.75	8.66	–7.50	4.43
3 週	4	95.25	7.59	92.25	10.90	3.00	8.29
6 週	3	99.67	19.35	90.00	8.72	9.67	28.04
8 週	19	95.79	7.66	97.58	9.52	–1.79	6.69
EOT	34	95.85	8.77	95.94	9.43	–0.09	10.84
漸減	145	98.14	16.20	95.32	13.63	2.83	15.04
EOS	177	97.81	15.10	95.49	12.86	2.32	14.42
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	346	95.66	13.37				
1 週	9	99.89	9.91	95.56	10.16	4.33	8.72

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
2 週	6	92.50	5.32	102.17	8.42	–9.67	6.98
3 週	7	103.57	25.05	96.14	13.06	7.43	15.27
4 週	1	92.00		82.00		10.00	
6 週	7	98.00	12.57	94.71	7.48	3.29	17.59
8 週	47	98.02	13.46	96.77	12.29	1.26	13.58
EOT	77	98.23	13.78	96.61	11.43	1.62	13.45
漸減	275	98.56	20.46	95.53	13.93	3.04	17.16
EOS	348	98.47	19.23	95.71	13.36	2.76	16.50
BUN (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	11.44	2.96				
1 週	2	10.50	2.12	9.50	2.12	1.00	0.00
3 週	4	10.50	2.52	10.50	1.29	0.00	2.16
4 週	3	14.00	2.65	14.33	2.08	–0.33	4.62
6 週	5	10.80	3.70	10.20	1.30	0.60	3.85
8 週	18	12.17	2.94	12.11	3.51	0.06	2.48
EOT	32	11.81	2.96	11.66	3.03	0.16	2.69
漸減	151	11.60	3.15	11.40	2.95	0.19	3.08
EOS	181	11.62	3.12	11.44	2.96	0.18	3.02
18.75 mg							
ベースライン	353	12.19	3.34				
4 週	341	12.01	3.53	12.17	3.36	–0.16	2.95
8 週	275	12.35	3.45	12.22	3.37	0.13	3.21
12 週	186	11.78	3.08	12.01	3.32	–0.22	2.82
EOT	341	12.10	3.39	12.17	3.36	–0.07	3.01
漸減	171	12.01	3.17	12.02	3.32	–0.01	2.95
75 mg							
ベースライン	288	12.07	3.23				
1 週	5	13.00	8.03	12.40	3.36	0.60	4.83
2 週	2	11.00	2.83	13.50	0.71	–2.50	2.12
3 週	3	9.00	3.61	11.00	2.65	–2.00	1.73
4 週	106	12.70	2.94	12.73	3.30	–0.03	2.53
6 週	4	13.50	10.47	13.00	5.89	0.50	5.07
8 週	106	12.79	3.43	12.89	3.11	–0.10	3.14
EOT	148	12.64	3.82	12.72	3.24	–0.08	3.10
漸減	184	11.99	3.27	11.67	3.08	0.32	3.26
EOS	171	11.58	3.65	11.59	3.04	–0.01	3.25
150 mg							
ベースライン	113	12.53	3.58				
4 週	89	12.64	3.39	12.51	3.07	0.13	2.93
8 週	74	12.54	2.75	12.72	3.00	–0.18	2.91
EOT	89	12.41	2.91	12.51	3.07	–0.10	2.91
漸減	47	13.13	2.92	13.35	2.75	–0.22	3.24
75-150 mg							
ベースライン	338	12.52	3.80				
4 週	325	12.52	3.75	12.55	3.78	–0.03	3.19
8 週	244	12.47	3.56	12.45	3.67	0.02	3.07
12 週	229	12.34	3.52	12.39	3.57	–0.05	3.46
EOT	326	12.40	3.58	12.55	3.78	–0.15	3.37

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	164	12.73	3.78	12.49	3.57	0.24	3.21
75-225 mg							
ベースライン	176	11.60	3.07				
1 週	4	10.50	5.07	9.00	2.94	1.50	2.38
2 週	4	13.25	1.71	13.50	2.38	–0.25	0.96
3 週	4	10.75	2.22	11.25	0.50	–0.50	2.65
6 週	3	13.00	3.00	11.67	1.15	1.33	3.21
8 週	19	12.16	4.21	11.53	3.78	0.63	2.17
EOT	34	12.00	3.74	11.44	3.23	0.56	2.19
漸減	145	12.10	3.45	11.66	3.05	0.44	3.07
EOS	177	12.06	3.50	11.61	3.07	0.45	2.93
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	915	12.21	3.48				
1 週	9	11.89	6.60	10.89	3.48	1.00	3.74
2 週	6	12.50	2.17	13.50	1.87	–1.00	1.67
3 週	7	10.00	2.77	11.14	1.57	–1.14	2.27
4 週	520	12.58	3.53	12.58	3.57	0.00	3.02
6 週	7	13.29	7.61	12.43	4.28	0.86	4.06
8 週	443	12.55	3.43	12.56	3.44	–0.01	3.02
12 週	229	12.34	3.52	12.39	3.57	–0.05	3.46
EOT	597	12.43	3.56	12.52	3.52	–0.09	3.18
漸減	540	12.34	3.47	12.06	3.24	0.28	3.19
EOS	348	11.82	3.58	11.60	3.05	0.22	3.09
ミルナシプラン							
ベースライン	121	12.10	2.90				
4 週	120	11.92	3.18	12.09	2.91	–0.17	2.79
8 週	100	12.18	3.22	12.17	2.84	0.01	2.82
12 週	90	12.00	2.96	12.22	2.78	–0.23	2.90
EOT	120	12.05	2.96	12.09	2.91	–0.04	2.82
漸減	60	11.76	2.72	12.40	2.81	–0.64	2.41
クレアチニン (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	0.67	0.13				
1 週	2	0.58	0.03	0.56	0.01	0.03	0.02
3 週	4	0.59	0.12	0.60	0.14	–0.01	0.02
4 週	3	0.68	0.11	0.67	0.05	0.01	0.07
6 週	5	0.65	0.10	0.61	0.13	0.04	0.05
8 週	18	0.68	0.17	0.67	0.17	0.01	0.05
EOT	32	0.66	0.15	0.65	0.14	0.01	0.05
漸減	151	0.68	0.13	0.68	0.13	0.00	0.06
EOS	181	0.68	0.13	0.67	0.13	0.00	0.05
18.75 mg							
ベースライン	353	0.76	0.18				
4 週	340	0.75	0.18	0.75	0.18	0.00	0.07
8 週	275	0.74	0.17	0.75	0.18	–0.01	0.08
12 週	186	0.69	0.15	0.70	0.15	–0.01	0.08
EOT	341	0.74	0.18	0.75	0.18	–0.01	0.08
漸減	170	0.76	0.19	0.77	0.18	–0.01	0.09

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75 mg							
ベースライン	287	0.76	0.18				
1 週	5	0.75	0.18	0.73	0.14	0.02	0.05
2 週	2	0.80	0.37	0.79	0.41	0.01	0.04
3 週	3	0.62	0.07	0.59	0.12	0.03	0.05
4 週	105	0.89	0.16	0.89	0.17	0.00	0.09
6 週	4	0.70	0.21	0.77	0.21	–0.07	0.01
8 週	106	0.84	0.18	0.85	0.19	–0.02	0.10
EOT	147	0.82	0.18	0.83	0.19	–0.01	0.09
漸減	184	0.74	0.18	0.75	0.18	–0.01	0.08
EOS	171	0.67	0.14	0.68	0.13	–0.01	0.06
150 mg							
ベースライン	114	0.89	0.19				
4 週	90	0.90	0.19	0.90	0.18	0.00	0.10
8 週	75	0.87	0.17	0.89	0.18	–0.01	0.10
EOT	90	0.89	0.18	0.90	0.18	–0.01	0.10
漸減	47	0.90	0.18	0.92	0.17	–0.02	0.09
75-150 mg							
ベースライン	338	0.70	0.15				
4 週	325	0.70	0.14	0.70	0.15	0.00	0.07
8 週	244	0.69	0.14	0.70	0.14	–0.01	0.07
12 週	229	0.68	0.13	0.70	0.13	–0.01	0.07
EOT	326	0.68	0.14	0.70	0.15	–0.01	0.07
漸減	164	0.69	0.14	0.70	0.13	–0.01	0.07
75-225 mg							
ベースライン	176	0.69	0.14				
1 週	4	0.65	0.16	0.64	0.17	0.01	0.01
2 週	4	0.76	0.22	0.71	0.18	0.05	0.04
3 週	4	0.62	0.10	0.58	0.08	0.04	0.06
6 週	3	0.72	0.11	0.71	0.14	0.01	0.03
8 週	19	0.65	0.15	0.67	0.15	–0.01	0.06
EOT	34	0.67	0.15	0.66	0.15	0.01	0.06
漸減	145	0.70	0.14	0.70	0.14	0.00	0.07
EOS	177	0.69	0.14	0.69	0.14	0.00	0.06
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	915	0.74	0.17				
1 週	9	0.71	0.17	0.69	0.15	0.02	0.03
2 週	6	0.77	0.24	0.74	0.24	0.04	0.04
3 週	7	0.62	0.08	0.59	0.09	0.03	0.05
4 週	520	0.77	0.18	0.77	0.18	0.00	0.08
6 週	7	0.71	0.16	0.74	0.17	–0.03	0.05
8 週	444	0.76	0.18	0.77	0.18	–0.01	0.08
12 週	229	0.68	0.13	0.70	0.13	–0.01	0.07
EOT	597	0.75	0.18	0.76	0.18	–0.01	0.08
漸減	540	0.73	0.17	0.73	0.17	–0.01	0.08
EOS	348	0.68	0.14	0.68	0.14	0.00	0.06
ミルナシプラン							
ベースライン	121	0.71	0.15				
4 週	120	0.72	0.15	0.71	0.15	0.01	0.06

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	100	0.73	0.16	0.72	0.16	0.01	0.08
12 週	90	0.73	0.16	0.72	0.16	0.01	0.07
EOT	120	0.72	0.16	0.71	0.15	0.01	0.07
漸減	60	0.71	0.15	0.72	0.15	–0.02	0.06
CK (IU/L)							
18.75 mg							
ベースライン	236	119.89	183.29				
4 週	234	117.06	158.48	120.38	184.00	–3.32	197.08
8 週	193	146.41	601.94	111.11	157.39	35.31	621.72
12 週	186	101.68	69.30	111.89	160.11	–10.21	156.94
EOT	234	105.41	92.12	120.38	184.00	–14.97	152.41
漸減	120	209.48	1098.07	121.79	194.23	87.69	1111.10
75-150 mg							
ベースライン	338	105.08	85.13				
4 週	325	96.50	62.42	105.95	86.55	–9.45	86.45
8 週	244	116.05	164.25	103.94	74.04	12.11	128.96
12 週	229	100.98	70.71	105.27	75.90	–4.28	77.03
EOT	326	100.42	73.11	105.87	86.43	–5.44	94.96
漸減	164	111.62	87.91	103.32	69.84	8.30	93.81
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	338	105.08	85.13				
4 週	325	96.50	62.42	105.95	86.55	–9.45	86.45
8 週	244	116.05	164.25	103.94	74.04	12.11	128.96
12 週	229	100.98	70.71	105.27	75.90	–4.28	77.03
EOT	326	100.42	73.11	105.87	86.43	–5.44	94.96
漸減	164	111.62	87.91	103.32	69.84	8.30	93.81
ミルナシプラン							
ベースライン	121	122.82	319.42				
4 週	120	100.80	72.38	123.26	320.72	–22.46	319.87
8 週	100	114.43	145.62	131.86	350.79	–17.43	375.58
12 週	90	98.64	62.63	136.26	369.43	–37.61	372.99
EOT	120	97.63	67.80	123.26	320.72	–25.63	325.45
漸減	60	104.43	67.70	157.85	451.17	–53.42	454.31
ナトリウム (mEq/L)							
プラセボ							
ベースライン	181	140.29	2.15				
1 週	2	139.00	2.83	139.50	0.71	–0.50	3.54
3 週	4	136.75	7.89	135.25	8.92	1.50	2.38
4 週	3	140.67	2.52	139.33	2.08	1.33	0.58
6 週	5	139.20	1.10	140.00	1.22	–0.80	0.45
8 週	18	139.89	1.78	140.44	1.79	–0.56	2.06
EOT	32	139.41	3.13	139.56	3.58	–0.16	2.02
漸減	151	140.45	1.53	140.44	1.69	0.01	1.80
EOS	181	140.27	1.94	140.29	2.15	–0.03	1.84
18.75 mg							
ベースライン	353	141.57	1.94				
4 週	341	141.13	2.14	141.55	1.96	–0.42	2.07
8 週	275	141.29	1.75	141.60	1.84	–0.31	2.12
12 週	186	141.41	1.75	141.66	1.66	–0.24	2.01

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	341	141.24	2.05	141.55	1.96	–0.31	2.18
漸減	170	141.64	1.81	141.51	1.82	0.12	1.82
75 mg							
ベースライン	288	140.44	1.97				
1 週	5	139.60	2.07	139.00	1.22	0.60	2.19
2 週	2	141.00	1.41	140.00	1.41	1.00	0.00
3 週	3	138.00	1.00	139.00	1.00	–1.00	1.00
4 週	107	140.95	2.45	140.97	2.17	–0.02	2.46
6 週	4	139.50	2.52	138.75	1.26	0.75	2.22
8 週	106	140.73	2.13	140.87	2.07	–0.14	2.10
EOT	149	140.49	2.35	140.66	2.20	–0.17	2.15
漸減	184	140.57	1.72	140.39	1.73	0.18	1.70
EOS	171	140.19	1.80	140.11	1.79	0.08	1.73
150 mg							
ベースライン	114	141.28	1.97				
4 週	90	140.96	2.10	141.43	1.95	–0.48	2.14
8 週	76	141.18	2.01	141.41	1.95	–0.22	2.18
EOT	90	141.20	2.01	141.43	1.95	–0.23	2.25
漸減	47	141.68	1.92	141.64	1.76	0.04	2.25
75-150 mg							
ベースライン	338	141.45	2.47				
4 週	325	140.50	3.39	141.43	2.50	–0.94	3.09
8 週	244	141.11	2.53	141.37	2.43	–0.26	2.50
12 週	229	141.16	2.19	141.39	2.42	–0.23	2.48
EOT	326	140.76	3.12	141.44	2.50	–0.68	3.06
漸減	164	141.41	2.05	141.44	2.42	–0.02	2.29
75-225 mg							
ベースライン	176	140.24	1.74				
1 週	4	139.50	1.00	139.75	1.26	–0.25	1.71
2 週	4	139.00	0.82	139.25	1.26	–0.25	1.71
3 週	4	141.00	2.31	139.75	0.96	1.25	1.50
6 週	3	140.00	2.65	139.67	2.08	0.33	2.52
8 週	19	139.84	1.92	140.63	1.57	–0.79	2.04
EOT	34	139.85	1.83	140.18	1.51	–0.32	1.97
漸減	145	139.99	1.94	140.26	1.79	–0.26	1.74
EOS	177	139.93	1.90	140.23	1.74	–0.30	1.77
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	140.88	2.19				
1 週	9	139.56	1.59	139.33	1.22	0.22	1.92
2 週	6	139.67	1.37	139.50	1.22	0.17	1.47
3 週	7	139.71	2.36	139.43	0.98	0.29	1.70
4 週	522	140.67	3.03	141.34	2.35	–0.67	2.85
6 週	7	139.71	2.36	139.14	1.57	0.57	2.15
8 週	445	140.98	2.35	141.23	2.25	–0.25	2.33
12 週	229	141.16	2.19	141.39	2.42	–0.23	2.48
EOT	599	140.71	2.74	141.17	2.34	–0.46	2.70
漸減	540	140.77	1.99	140.78	2.06	–0.01	1.96
EOS	348	140.06	1.85	140.17	1.76	–0.11	1.76

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ミルナシプラン							
ベースライン	121	141.88	1.54				
4 週	120	141.84	1.67	141.89	1.55	–0.05	1.96
8 週	100	142.04	1.50	141.90	1.59	0.14	1.96
12 週	90	141.98	1.63	141.84	1.54	0.13	1.97
EOT	120	141.84	1.58	141.89	1.55	–0.05	1.94
漸減	60	142.07	1.54	141.92	1.68	0.15	1.89
クロライド (mEq/L)							
プラセボ							
ベースライン	181	102.57	2.25				
1 週	2	104.00	1.41	104.00	1.41	0.00	2.83
3 週	4	99.75	8.66	98.25	8.34	1.50	2.08
4 週	3	103.33	1.53	101.67	1.53	1.67	2.89
6 週	5	101.80	1.30	102.20	1.30	–0.40	1.14
8 週	18	102.06	1.92	102.33	1.97	–0.28	2.47
EOT	32	101.97	3.29	101.84	3.38	0.13	2.31
漸減	151	102.68	1.76	102.73	1.91	–0.05	2.11
EOS	181	102.55	2.12	102.57	2.25	–0.02	2.15
18.75 mg							
ベースライン	353	104.08	2.71				
4 週	341	103.97	2.63	104.12	2.70	–0.15	2.82
8 週	275	104.18	2.25	104.25	2.67	–0.07	2.68
12 週	186	104.55	2.30	104.67	2.60	–0.11	2.95
EOT	341	104.07	2.64	104.12	2.70	–0.05	2.93
漸減	170	104.57	2.03	104.25	2.62	0.32	2.63
75 mg							
ベースライン	288	102.63	2.54				
1 週	5	101.60	1.95	102.80	0.84	–1.20	2.17
2 週	2	103.00	0.00	101.50	2.12	1.50	2.12
3 週	3	98.67	0.58	100.33	1.15	–1.67	1.53
4 週	106	102.89	2.90	102.80	3.02	0.08	2.89
6 週	4	103.00	0.82	102.25	0.96	0.75	1.26
8 週	106	102.60	2.38	102.72	2.83	–0.11	2.91
EOT	148	102.34	2.79	102.54	2.81	–0.20	2.73
漸減	184	102.76	1.94	102.60	2.48	0.16	2.62
EOS	171	102.40	1.94	102.48	2.18	–0.08	2.13
150 mg							
ベースライン	114	103.25	2.40				
4 週	90	102.84	2.21	103.10	2.41	–0.26	2.53
8 週	75	102.84	2.33	103.13	2.47	–0.29	2.99
EOT	90	102.76	2.27	103.10	2.41	–0.34	2.93
漸減	47	103.94	2.46	103.21	2.25	0.72	2.77
75-150 mg							
ベースライン	338	104.27	2.82				
4 週	325	103.33	3.82	104.26	2.83	–0.92	3.52
8 週	244	103.85	2.91	104.34	2.82	–0.48	2.96
12 週	229	104.00	2.56	104.38	2.83	–0.38	2.61
EOT	326	103.60	3.48	104.25	2.83	–0.66	3.20
漸減	164	104.23	2.70	104.28	2.81	–0.05	2.68

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-225 mg							
ベースライン	176	102.62	1.85				
1 週	4	101.25	1.26	102.75	1.26	–1.50	1.29
2 週	4	101.50	1.29	102.25	2.99	–0.75	3.10
3 週	4	101.75	2.75	102.25	1.50	–0.50	1.73
6 週	3	102.33	3.51	102.67	0.58	–0.33	4.04
8 週	19	101.68	2.50	102.79	1.40	–1.11	2.56
EOT	34	101.68	2.28	102.65	1.52	–0.97	2.44
漸減	145	102.35	1.86	102.62	1.91	–0.27	1.97
EOS	177	102.20	1.95	102.62	1.85	–0.42	2.07
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	103.31	2.63				
1 週	9	101.44	1.59	102.78	0.97	–1.33	1.73
2 週	6	102.00	1.26	102.00	2.53	0.00	2.83
3 週	7	100.43	2.57	101.43	1.62	–1.00	1.63
4 週	521	103.16	3.41	103.76	2.87	–0.60	3.27
6 週	7	102.71	2.14	102.43	0.79	0.29	2.56
8 週	444	103.29	2.76	103.68	2.81	–0.39	2.93
12 週	229	104.00	2.56	104.38	2.83	–0.38	2.61
EOT	598	103.05	3.16	103.57	2.81	–0.52	3.01
漸減	540	103.20	2.36	103.17	2.54	0.03	2.50
EOS	348	102.30	1.95	102.55	2.02	–0.25	2.11
ミルナシプラン							
ベースライン	121	104.80	2.22				
4 週	120	104.25	2.19	104.79	2.23	–0.54	2.58
8 週	100	104.31	2.08	104.87	2.23	–0.56	2.59
12 週	90	104.10	2.18	104.77	2.24	–0.67	2.61
EOT	120	104.15	2.12	104.79	2.23	–0.64	2.59
漸減	60	105.00	2.59	105.00	2.20	0.00	2.78
カリウム (mEq/L)							
プラセボ							
ベースライン	181	4.16	0.34				
1 週	2	4.00	0.28	4.30	0.28	–0.30	0.00
3 週	4	4.18	0.73	4.15	0.45	0.03	0.29
4 週	3	3.97	0.15	4.07	0.31	–0.10	0.26
6 週	5	4.06	0.45	4.22	0.36	–0.16	0.30
8 週	18	4.16	0.37	4.20	0.40	–0.04	0.34
EOT	32	4.12	0.40	4.19	0.36	–0.08	0.31
漸減	151	4.10	0.35	4.16	0.35	–0.06	0.30
EOS	181	4.09	0.35	4.16	0.34	–0.07	0.30
18.75 mg							
ベースライン	353	4.12	0.35				
4 週	341	4.11	0.32	4.12	0.35	–0.01	0.36
8 週	275	4.09	0.36	4.14	0.35	–0.05	0.40
12 週	186	4.11	0.31	4.16	0.35	–0.06	0.41
EOT	341	4.10	0.36	4.12	0.35	–0.01	0.38
漸減	171	4.03	0.33	4.13	0.30	–0.10	0.38

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75 mg							
ベースライン	288	4.14	0.44				
1 週	5	3.90	0.44	3.86	0.28	0.04	0.43
2 週	2	3.55	0.64	3.95	0.35	–0.40	0.28
3 週	3	3.90	0.44	4.07	0.35	–0.17	0.23
4 週	107	4.05	0.44	4.12	0.59	–0.07	0.57
6 週	4	4.13	0.31	4.33	0.40	–0.20	0.32
8 週	106	4.12	0.37	4.13	0.42	–0.01	0.38
EOT	149	4.06	0.39	4.11	0.52	–0.05	0.50
漸減	184	4.08	0.30	4.15	0.37	–0.08	0.36
EOS	171	4.07	0.32	4.15	0.34	–0.08	0.34
150 mg							
ベースライン	114	4.14	0.43				
4 週	90	4.17	0.45	4.14	0.44	0.03	0.47
8 週	76	4.10	0.37	4.17	0.46	–0.07	0.44
EOT	90	4.14	0.40	4.14	0.44	0.00	0.49
漸減	47	4.16	0.32	4.23	0.48	–0.07	0.42
75-150 mg							
ベースライン	338	4.13	0.35				
4 週	325	4.12	0.39	4.13	0.36	–0.01	0.40
8 週	244	4.13	0.33	4.15	0.33	–0.02	0.35
12 週	229	4.17	0.39	4.15	0.32	0.01	0.38
EOT	326	4.14	0.41	4.13	0.35	0.00	0.39
漸減	164	4.14	0.33	4.14	0.32	0.00	0.35
75-225 mg							
ベースライン	176	4.15	0.34				
1 週	4	4.00	0.16	4.00	0.08	0.00	0.22
2 週	4	4.08	0.10	4.38	0.67	–0.30	0.66
3 週	4	4.20	0.62	4.15	0.19	0.05	0.54
6 週	3	4.10	0.35	4.27	0.40	–0.17	0.49
8 週	19	4.09	0.30	4.17	0.22	–0.08	0.29
EOT	34	4.09	0.31	4.18	0.30	–0.09	0.37
漸減	145	4.14	0.34	4.13	0.34	0.01	0.33
EOS	177	4.14	0.33	4.15	0.33	–0.01	0.34
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	4.14	0.39				
1 週	9	3.94	0.33	3.92	0.22	0.02	0.33
2 週	6	3.90	0.40	4.23	0.58	–0.33	0.53
3 週	7	4.07	0.53	4.11	0.25	–0.04	0.42
4 週	522	4.11	0.41	4.13	0.43	–0.02	0.45
6 週	7	4.11	0.30	4.30	0.37	–0.19	0.36
8 週	445	4.12	0.34	4.15	0.37	–0.03	0.37
12 週	229	4.17	0.39	4.15	0.32	0.01	0.38
EOT	599	4.12	0.40	4.13	0.41	–0.01	0.44
漸減	540	4.12	0.32	4.15	0.36	–0.03	0.36
EOS	348	4.10	0.33	4.15	0.34	–0.05	0.34
ミルナシプラン							
ベースライン	121	4.11	0.31				
4 週	120	4.07	0.33	4.10	0.31	–0.03	0.34

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	100	4.08	0.33	4.09	0.32	–0.01	0.34
12 週	90	4.06	0.35	4.08	0.32	–0.02	0.37
EOT	120	4.07	0.32	4.10	0.31	–0.04	0.35
漸減	60	4.01	0.28	4.10	0.29	–0.09	0.34
カルシウム (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	9.28	0.35				
1 週	2	9.10	0.57	9.05	0.21	0.05	0.35
3 週	4	9.28	0.67	9.18	0.40	0.10	0.48
4 週	3	9.37	0.21	9.10	0.30	0.27	0.40
6 週	5	9.34	0.26	9.18	0.22	0.16	0.21
8 週	18	9.29	0.28	9.28	0.32	0.01	0.28
EOT	32	9.29	0.33	9.22	0.30	0.07	0.31
漸減	151	9.25	0.30	9.29	0.36	–0.04	0.33
EOS	181	9.26	0.31	9.28	0.35	–0.02	0.32
18.75 mg							
ベースライン	350	9.38	0.44				
4 週	337	9.36	0.42	9.38	0.44	–0.02	0.38
8 週	274	9.32	0.43	9.38	0.44	–0.06	0.36
12 週	186	9.34	0.48	9.42	0.46	–0.08	0.39
EOT	338	9.33	0.44	9.38	0.44	–0.04	0.38
漸減	170	9.29	0.44	9.40	0.47	–0.11	0.44
75 mg							
ベースライン	288	9.28	0.38				
1 週	5	9.50	0.10	9.24	0.31	0.26	0.38
2 週	2	9.40	0.00	9.20	0.00	0.20	0.00
3 週	3	9.47	0.49	9.30	0.46	0.17	0.21
4 週	105	9.23	0.42	9.33	0.41	–0.10	0.39
6 週	4	9.35	0.25	9.43	0.28	–0.08	0.17
8 週	106	9.27	0.39	9.32	0.39	–0.06	0.37
EOT	147	9.28	0.40	9.32	0.39	–0.05	0.39
漸減	183	9.20	0.36	9.24	0.39	–0.04	0.38
EOS	171	9.24	0.35	9.25	0.38	–0.01	0.34
150 mg							
ベースライン	113	9.26	0.37				
4 週	89	9.24	0.34	9.26	0.35	–0.02	0.34
8 週	74	9.22	0.39	9.26	0.35	–0.04	0.44
EOT	89	9.22	0.38	9.26	0.35	–0.03	0.43
漸減	47	9.18	0.34	9.26	0.31	–0.08	0.38
75-150 mg							
ベースライン	338	9.35	0.40				
4 週	324	9.36	0.40	9.35	0.40	0.01	0.39
8 週	244	9.30	0.39	9.34	0.39	–0.04	0.39
12 週	229	9.27	0.37	9.37	0.39	–0.09	0.36
EOT	325	9.29	0.39	9.35	0.40	–0.06	0.37
漸減	164	9.30	0.38	9.38	0.39	–0.08	0.37
75-225 mg							
ベースライン	176	9.24	0.33				
1 週	4	9.33	0.31	9.35	0.26	–0.03	0.05

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
2 週	4	9.00	0.14	9.10	0.22	–0.10	0.26
3 週	4	9.60	0.33	9.38	0.37	0.23	0.05
6 週	3	9.70	0.46	9.30	0.56	0.40	0.36
8 週	19	9.15	0.33	9.24	0.27	–0.09	0.31
EOT	34	9.26	0.37	9.26	0.30	0.00	0.30
漸減	145	9.17	0.38	9.23	0.34	–0.06	0.34
EOS	177	9.18	0.38	9.24	0.33	–0.05	0.33
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	915	9.29	0.38				
1 週	9	9.42	0.22	9.29	0.28	0.13	0.31
2 週	6	9.13	0.23	9.13	0.18	0.00	0.25
3 週	7	9.54	0.37	9.34	0.37	0.20	0.13
4 週	518	9.31	0.40	9.33	0.39	–0.02	0.39
6 週	7	9.50	0.37	9.37	0.38	0.13	0.35
8 週	443	9.27	0.39	9.32	0.38	–0.05	0.39
12 週	229	9.27	0.37	9.37	0.39	–0.09	0.36
EOT	595	9.28	0.39	9.33	0.39	–0.05	0.38
漸減	539	9.22	0.37	9.28	0.38	–0.06	0.36
EOS	348	9.21	0.37	9.24	0.35	–0.03	0.34
ミルナシプラン							
ベースライン	121	9.44	0.38				
4 週	120	9.46	0.36	9.44	0.38	0.03	0.36
8 週	100	9.46	0.36	9.42	0.37	0.05	0.37
12 週	90	9.37	0.38	9.41	0.36	–0.04	0.38
EOT	120	9.39	0.39	9.44	0.38	–0.05	0.39
漸減	60	9.26	0.38	9.40	0.37	–0.14	0.42
無機リン (mg/dL)							
プラセボ							
ベースライン	181	3.51	0.44				
1 週	2	3.40	0.00	3.30	0.28	0.10	0.28
3 週	4	3.20	0.68	3.53	0.71	–0.33	0.68
4 週	3	3.30	0.36	3.67	0.68	–0.37	0.61
6 週	5	3.94	0.80	3.72	0.31	0.22	0.88
8 週	18	3.44	0.42	3.49	0.44	–0.05	0.33
EOT	32	3.47	0.53	3.53	0.46	–0.06	0.51
漸減	151	3.49	0.49	3.50	0.43	–0.01	0.47
EOS	181	3.48	0.50	3.51	0.44	–0.02	0.48
18.75 mg							
ベースライン	352	3.41	0.55				
4 週	338	3.44	0.59	3.41	0.55	0.03	0.62
8 週	274	3.50	0.57	3.43	0.55	0.07	0.58
12 週	186	3.52	0.59	3.46	0.56	0.06	0.59
EOT	339	3.44	0.61	3.41	0.55	0.03	0.61
漸減	170	3.42	0.52	3.43	0.55	–0.02	0.63
75 mg							
ベースライン	288	3.46	0.90				
1 週	5	3.26	0.36	3.30	0.27	–0.04	0.39
2 週	2	3.10	0.71	3.20	0.28	–0.10	0.42
3 週	3	3.03	0.31	3.33	0.50	–0.30	0.35

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	105	3.35	0.49	3.52	1.36	–0.17	1.39
6 週	4	3.43	0.38	3.68	0.21	–0.25	0.30
8 週	106	3.37	0.51	3.56	1.34	–0.19	1.39
EOT	147	3.35	0.50	3.52	1.17	–0.17	1.21
漸減	183	3.42	0.48	3.48	1.05	–0.06	1.08
EOS	171	3.41	0.47	3.44	0.46	–0.03	0.46
150 mg							
ベースライン	114	3.43	0.59				
4 週	90	3.36	0.59	3.43	0.55	–0.07	0.49
8 週	76	3.44	0.58	3.45	0.55	–0.01	0.54
EOT	90	3.42	0.56	3.43	0.55	–0.01	0.52
漸減	48	3.33	0.56	3.45	0.56	–0.12	0.58
75-150 mg							
ベースライン	338	3.45	0.56				
4 週	324	3.48	0.57	3.45	0.56	0.03	0.57
8 週	244	3.52	0.55	3.47	0.55	0.06	0.62
12 週	229	3.52	0.56	3.48	0.56	0.04	0.54
EOT	325	3.48	0.57	3.45	0.56	0.03	0.54
漸減	164	3.56	0.56	3.51	0.54	0.05	0.57
75-225 mg							
ベースライン	176	3.38	0.44				
1 週	4	3.63	0.86	3.50	0.49	0.13	0.64
2 週	4	3.38	0.21	3.63	0.21	–0.25	0.30
3 週	4	3.68	0.55	3.93	0.38	–0.25	0.45
6 週	3	3.37	0.21	3.37	0.31	0.00	0.36
8 週	19	3.25	0.46	3.35	0.45	–0.11	0.44
EOT	34	3.37	0.49	3.47	0.44	–0.10	0.44
漸減	145	3.42	0.46	3.36	0.44	0.06	0.47
EOS	177	3.41	0.47	3.38	0.44	0.02	0.46
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	916	3.44	0.67				
1 週	9	3.42	0.62	3.39	0.37	0.03	0.49
2 週	6	3.28	0.38	3.48	0.30	–0.20	0.31
3 週	7	3.40	0.55	3.67	0.51	–0.27	0.38
4 週	519	3.43	0.56	3.46	0.79	–0.03	0.80
6 週	7	3.40	0.29	3.54	0.28	–0.14	0.33
8 週	445	3.46	0.55	3.48	0.81	–0.02	0.85
12 週	229	3.52	0.56	3.48	0.56	0.04	0.54
EOT	596	3.43	0.55	3.47	0.75	–0.04	0.76
漸減	540	3.45	0.51	3.45	0.74	0.00	0.77
EOS	348	3.41	0.47	3.41	0.45	0.00	0.46
ミルナシプラン							
ベースライン	121	3.44	0.55				
4 週	120	3.49	0.58	3.43	0.54	0.06	0.58
8 週	100	3.57	0.60	3.46	0.53	0.12	0.63
12 週	90	3.59	0.60	3.47	0.50	0.11	0.67
EOT	120	3.53	0.62	3.43	0.54	0.10	0.67
漸減	60	3.36	0.51	3.40	0.41	–0.05	0.56

Supportive Table 11. 国内短期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-24 17:49:13
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411263 試験のみ）

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
75-150 mg							
ベースライン	245	6.18	1.86				
4 週	241	6.09	1.74	6.19	1.86	–0.10	1.57
8 週	239	6.06	1.63	6.20	1.87	–0.13	1.51
16 週	219	6.18	1.78	6.15	1.87	0.03	1.63
26 週	201	6.23	1.86	6.18	1.91	0.05	1.64
34 週	180	6.25	1.97	6.13	1.81	0.12	1.82
42 週	172	6.13	1.93	6.12	1.80	0.02	1.65
52 週	169	6.48	1.99	6.10	1.80	0.38	1.78
EOT	242	6.40	1.95	6.19	1.86	0.20	1.76
漸減	193	6.31	1.59	6.14	1.80	0.16	1.61
75-225 mg							
ベースライン	48	6.44	1.71				
12 週	46	6.45	1.89	6.46	1.73	–0.01	1.25
16 週	1	5.00		4.00		1.00	
20 週	1	5.90		6.30		–0.40	
24 週	43	6.30	1.74	6.43	1.64	–0.12	1.18
44 週	1	5.30		4.40		0.90	
EOT	46	6.34	1.77	6.46	1.73	–0.12	1.16
漸減	43	6.45	2.09	6.55	1.73	–0.10	1.48
EOS	48	6.41	2.02	6.44	1.71	–0.02	1.43
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	6.22	1.84				
4 週	241	6.09	1.74	6.19	1.86	–0.10	1.57
8 週	239	6.06	1.63	6.20	1.87	–0.13	1.51
12 週	46	6.45	1.89	6.46	1.73	–0.01	1.25
16 週	220	6.17	1.78	6.14	1.87	0.03	1.63
20 週	1	5.90		6.30		–0.40	
24 週	43	6.30	1.74	6.43	1.64	–0.12	1.18
26 週	201	6.23	1.86	6.18	1.91	0.05	1.64
34 週	180	6.25	1.97	6.13	1.81	0.12	1.82
42 週	172	6.13	1.93	6.12	1.80	0.02	1.65
44 週	1	5.30		4.40		0.90	
52 週	169	6.48	1.99	6.10	1.80	0.38	1.78
EOT	288	6.39	1.92	6.24	1.84	0.15	1.68
漸減	236	6.33	1.69	6.22	1.79	0.12	1.59
EOS	48	6.41	2.02	6.44	1.71	–0.02	1.43
Stab (%)							
75-150 mg							
ベースライン	245	5.93	3.18				
4 週	241	5.37	3.11	5.93	3.19	–0.56	3.92
8 週	239	5.90	3.13	5.93	3.20	–0.04	3.87
16 週	219	6.13	3.38	5.84	3.15	0.29	4.30
26 週	201	6.07	3.13	5.88	3.22	0.19	4.34
34 週	180	6.24	3.30	5.88	3.27	0.36	4.09
42 週	172	5.84	3.35	5.95	3.28	–0.12	4.36
52 週	169	5.74	3.26	5.92	3.31	–0.18	4.16
EOT	242	5.73	3.13	5.93	3.19	–0.20	4.10

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	193	6.08	3.40	5.99	3.18	0.09	4.08
ベンラファキシン合計							
ベースライン	245	5.93	3.18				
4 週	241	5.37	3.11	5.93	3.19	–0.56	3.92
8 週	239	5.90	3.13	5.93	3.20	–0.04	3.87
16 週	219	6.13	3.38	5.84	3.15	0.29	4.30
26 週	201	6.07	3.13	5.88	3.22	0.19	4.34
34 週	180	6.24	3.30	5.88	3.27	0.36	4.09
42 週	172	5.84	3.35	5.95	3.28	–0.12	4.36
52 週	169	5.74	3.26	5.92	3.31	–0.18	4.16
EOT	242	5.73	3.13	5.93	3.19	–0.20	4.10
漸減	193	6.08	3.40	5.99	3.18	0.09	4.08
Seg (%)							
75-150 mg							
ベースライン	245	47.47	9.46				
4 週	241	47.99	9.59	47.44	9.47	0.55	10.88
8 週	239	46.85	8.96	47.52	9.53	–0.67	10.88
16 週	219	48.00	9.48	47.32	9.43	0.68	10.65
26 週	201	46.39	9.13	47.17	9.47	–0.78	12.25
34 週	180	46.98	9.90	47.51	9.31	–0.52	11.69
42 週	172	45.67	9.48	47.42	9.30	–1.74	12.08
52 週	169	45.49	9.57	47.48	9.33	–1.99	11.18
EOT	242	46.15	9.91	47.50	9.50	–1.35	11.35
漸減	193	45.23	8.53	47.67	9.17	–2.44	11.08
ベンラファキシン合計							
ベースライン	245	47.47	9.46				
4 週	241	47.99	9.59	47.44	9.47	0.55	10.88
8 週	239	46.85	8.96	47.52	9.53	–0.67	10.88
16 週	219	48.00	9.48	47.32	9.43	0.68	10.65
26 週	201	46.39	9.13	47.17	9.47	–0.78	12.25
34 週	180	46.98	9.90	47.51	9.31	–0.52	11.69
42 週	172	45.67	9.48	47.42	9.30	–1.74	12.08
52 週	169	45.49	9.57	47.48	9.33	–1.99	11.18
EOT	242	46.15	9.91	47.50	9.50	–1.35	11.35
漸減	193	45.23	8.53	47.67	9.17	–2.44	11.08
Neutro (%)							
75-225 mg							
ベースライン	48	61.36	7.44				
12 週	46	61.85	8.26	61.50	7.56	0.35	7.01
16 週	1	69.50		64.60		4.90	
20 週	1	69.50		63.40		6.10	
24 週	43	61.09	8.48	61.35	7.80	–0.26	6.56
44 週	1	73.30		70.00		3.30	
EOT	46	61.32	8.38	61.50	7.56	–0.18	6.51
漸減	43	59.24	7.44	60.62	7.44	–1.38	7.40
EOS	48	60.05	7.62	61.36	7.44	–1.31	7.36
ベンラファキシン合計							
ベースライン	48	61.36	7.44				
12 週	46	61.85	8.26	61.50	7.56	0.35	7.01

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	1	69.50		64.60		4.90	
20 週	1	69.50		63.40		6.10	
24 週	43	61.09	8.48	61.35	7.80	–0.26	6.56
44 週	1	73.30		70.00		3.30	
EOT	46	61.32	8.38	61.50	7.56	–0.18	6.51
漸減	43	59.24	7.44	60.62	7.44	–1.38	7.40
EOS	48	60.05	7.62	61.36	7.44	–1.31	7.36
Eosino (%)							
75-150 mg							
ベースライン	245	2.88	3.07				
4 週	241	2.88	2.91	2.88	3.09	0.00	2.69
8 週	239	2.71	2.93	2.87	3.09	–0.17	2.87
16 週	219	2.37	2.15	2.95	3.18	–0.58	2.97
26 週	201	2.85	2.88	2.99	3.24	–0.13	2.97
34 週	180	2.84	2.59	2.97	2.98	–0.12	2.71
42 週	172	2.52	2.44	2.94	2.97	–0.42	3.02
52 週	169	2.78	2.70	2.95	2.97	–0.18	3.07
EOT	242	2.74	2.88	2.87	3.08	–0.13	2.97
漸減	193	2.77	2.73	2.97	2.93	–0.20	2.83
75-225 mg							
ベースライン	48	2.91	2.54				
12 週	46	2.53	2.37	2.96	2.55	–0.43	2.05
16 週	1	1.30		4.60		–3.30	
20 週	1	0.40		1.40		–1.00	
24 週	43	2.78	2.63	2.81	2.44	–0.04	1.96
44 週	1	2.50		1.90		0.60	
EOT	46	2.86	2.76	2.96	2.55	–0.10	1.96
漸減	43	3.24	2.42	3.05	2.59	0.19	2.48
EOS	48	3.04	2.38	2.91	2.54	0.13	2.40
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	2.89	2.99				
4 週	241	2.88	2.91	2.88	3.09	0.00	2.69
8 週	239	2.71	2.93	2.87	3.09	–0.17	2.87
12 週	46	2.53	2.37	2.96	2.55	–0.43	2.05
16 週	220	2.37	2.14	2.96	3.17	–0.59	2.97
20 週	1	0.40		1.40		–1.00	
24 週	43	2.78	2.63	2.81	2.44	–0.04	1.96
26 週	201	2.85	2.88	2.99	3.24	–0.13	2.97
34 週	180	2.84	2.59	2.97	2.98	–0.12	2.71
42 週	172	2.52	2.44	2.94	2.97	–0.42	3.02
44 週	1	2.50		1.90		0.60	
52 週	169	2.78	2.70	2.95	2.97	–0.18	3.07
EOT	288	2.76	2.85	2.89	3.00	–0.12	2.83
漸減	236	2.86	2.68	2.99	2.87	–0.13	2.76
EOS	48	3.04	2.38	2.91	2.54	0.13	2.40
Baso (%)							
75-150 mg							
ベースライン	245	0.99	1.07				
4 週	241	1.04	1.25	0.99	1.07	0.05	1.50

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	239	1.00	1.06	1.00	1.07	0.00	1.44
16 週	219	0.95	1.07	1.00	1.08	–0.05	1.45
26 週	201	1.04	1.11	1.02	1.10	0.02	1.40
34 週	180	1.05	1.16	1.04	1.11	0.01	1.46
42 週	172	1.04	1.07	0.98	1.07	0.06	1.44
52 週	169	1.23	1.19	0.95	1.05	0.28	1.43
EOT	242	1.14	1.19	1.00	1.07	0.14	1.47
漸減	193	1.07	1.06	1.00	1.08	0.07	1.34
75-225 mg							
ベースライン	48	0.47	0.31				
12 週	46	0.40	0.24	0.48	0.31	–0.08	0.33
16 週	1	0.40		0.60		–0.20	
20 週	1	0.40		0.70		–0.30	
24 週	43	0.46	0.26	0.48	0.30	–0.02	0.41
44 週	1	0.70		0.60		0.10	
EOT	46	0.45	0.27	0.48	0.31	–0.03	0.40
漸減	43	0.42	0.26	0.46	0.32	–0.04	0.33
EOS	48	0.44	0.27	0.47	0.31	–0.03	0.33
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	0.91	1.00				
4 週	241	1.04	1.25	0.99	1.07	0.05	1.50
8 週	239	1.00	1.06	1.00	1.07	0.00	1.44
12 週	46	0.40	0.24	0.48	0.31	–0.08	0.33
16 週	220	0.95	1.07	1.00	1.07	–0.05	1.45
20 週	1	0.40		0.70		–0.30	
24 週	43	0.46	0.26	0.48	0.30	–0.02	0.41
26 週	201	1.04	1.11	1.02	1.10	0.02	1.40
34 週	180	1.05	1.16	1.04	1.11	0.01	1.46
42 週	172	1.04	1.07	0.98	1.07	0.06	1.44
44 週	1	0.70		0.60		0.10	
52 週	169	1.23	1.19	0.95	1.05	0.28	1.43
EOT	288	1.03	1.12	0.91	1.00	0.12	1.36
漸減	236	0.95	1.00	0.90	1.01	0.05	1.22
EOS	48	0.44	0.27	0.47	0.31	–0.03	0.33
Mono (%)							
75-150 mg							
ベースライン	245	3.82	2.31				
4 週	241	3.73	2.16	3.84	2.31	–0.11	2.92
8 週	239	3.79	2.11	3.85	2.33	–0.06	2.69
16 週	219	4.20	2.33	3.90	2.33	0.30	2.96
26 週	201	4.68	2.71	3.88	2.35	0.81	3.51
34 週	180	4.14	2.15	3.77	2.33	0.37	3.17
42 週	172	5.05	2.47	3.76	2.34	1.30	3.19
52 週	169	5.04	2.49	3.71	2.35	1.33	3.17
EOT	242	4.82	2.57	3.83	2.32	1.00	3.21
漸減	193	4.61	2.50	3.70	2.31	0.90	2.92
75-225 mg							
ベースライン	48	6.20	1.75				
12 週	46	6.32	1.61	6.15	1.74	0.17	1.64

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	1	8.80		7.30		1.50	
20 週	1	5.80		7.50		–1.70	
24 週	43	6.18	1.69	6.05	1.75	0.13	1.39
44 週	1	9.10		8.50		0.60	
EOT	46	6.22	1.71	6.15	1.74	0.07	1.46
漸減	43	6.37	1.96	6.19	1.74	0.18	1.75
EOS	48	6.50	1.99	6.20	1.75	0.29	1.88
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	4.21	2.39				
4 週	241	3.73	2.16	3.84	2.31	–0.11	2.92
8 週	239	3.79	2.11	3.85	2.33	–0.06	2.69
12 週	46	6.32	1.61	6.15	1.74	0.17	1.64
16 週	220	4.22	2.35	3.92	2.34	0.31	2.95
20 週	1	5.80		7.50		–1.70	
24 週	43	6.18	1.69	6.05	1.75	0.13	1.39
26 週	201	4.68	2.71	3.88	2.35	0.81	3.51
34 週	180	4.14	2.15	3.77	2.33	0.37	3.17
42 週	172	5.05	2.47	3.76	2.34	1.30	3.19
44 週	1	9.10		8.50		0.60	
52 週	169	5.04	2.49	3.71	2.35	1.33	3.17
EOT	288	5.05	2.51	4.20	2.39	0.85	3.02
漸減	236	4.93	2.50	4.16	2.42	0.77	2.75
EOS	48	6.50	1.99	6.20	1.75	0.29	1.88
Lympho (%)							
75-150 mg							
ベースライン	245	38.90	9.86				
4 週	241	38.98	9.51	38.92	9.89	0.07	10.98
8 週	239	39.77	9.42	38.83	9.91	0.94	11.75
16 週	219	38.33	10.00	38.98	9.93	–0.65	10.69
26 週	201	38.96	9.34	39.06	9.89	–0.10	12.17
34 週	180	38.74	9.88	38.83	9.59	–0.09	11.25
42 週	172	39.88	9.97	38.95	9.67	0.93	12.49
52 週	169	39.73	9.79	38.99	9.62	0.74	11.39
EOT	242	39.41	9.85	38.88	9.89	0.54	11.44
漸減	193	40.24	8.95	38.66	9.45	1.58	11.36
75-225 mg							
ベースライン	48	29.05	6.35				
12 週	46	28.90	7.27	28.92	6.44	–0.01	5.61
16 週	1	20.00		22.90		–2.90	
20 週	1	23.90		27.00		–3.10	
24 週	43	29.50	7.47	29.31	6.44	0.19	5.58
44 週	1	14.40		19.00		–4.60	
EOT	46	29.15	7.43	28.92	6.44	0.23	5.62
漸減	43	30.73	7.33	29.68	6.36	1.05	6.18
EOS	48	29.97	7.52	29.05	6.35	0.92	6.01
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	37.29	10.05				
4 週	241	38.98	9.51	38.92	9.89	0.07	10.98
8 週	239	39.77	9.42	38.83	9.91	0.94	11.75

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
12 週	46	28.90	7.27	28.92	6.44	–0.01	5.61
16 週	220	38.25	10.05	38.91	9.97	–0.66	10.67
20 週	1	23.90		27.00		–3.10	
24 週	43	29.50	7.47	29.31	6.44	0.19	5.58
26 週	201	38.96	9.34	39.06	9.89	–0.10	12.17
34 週	180	38.74	9.88	38.83	9.59	–0.09	11.25
42 週	172	39.88	9.97	38.95	9.67	0.93	12.49
44 週	1	14.40		19.00		–4.60	
52 週	169	39.73	9.79	38.99	9.62	0.74	11.39
EOT	288	37.77	10.21	37.29	10.10	0.49	10.72
漸減	236	38.51	9.41	37.03	9.61	1.48	10.59
EOS	48	29.97	7.52	29.05	6.35	0.92	6.01
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
75-150 mg							
ベースライン	245	4.56	0.50				
4 週	241	4.62	0.50	4.56	0.50	0.06	0.21
8 週	239	4.62	0.52	4.56	0.50	0.06	0.23
16 週	219	4.61	0.51	4.54	0.50	0.07	0.24
26 週	201	4.64	0.51	4.55	0.50	0.09	0.26
34 週	180	4.65	0.52	4.56	0.50	0.09	0.24
42 週	172	4.66	0.50	4.56	0.50	0.10	0.27
52 週	169	4.64	0.52	4.56	0.51	0.07	0.25
EOT	242	4.65	0.53	4.56	0.50	0.09	0.25
漸減	193	4.62	0.50	4.56	0.50	0.06	0.24
75-225 mg							
ベースライン	48	4.46	0.55				
2 週	1	3.53		3.46		0.07	
12 週	46	4.42	0.51	4.47	0.54	–0.04	0.22
16 週	1	3.96		3.84		0.12	
20 週	1	3.55		3.81		–0.26	
24 週	43	4.46	0.52	4.48	0.53	–0.02	0.20
44 週	1	5.05		5.39		–0.34	
EOT	47	4.42	0.54	4.44	0.55	–0.03	0.22
漸減	43	4.39	0.52	4.46	0.55	–0.06	0.24
EOS	48	4.39	0.52	4.46	0.55	–0.07	0.24
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	4.54	0.51				
2 週	1	3.53		3.46		0.07	
4 週	241	4.62	0.50	4.56	0.50	0.06	0.21
8 週	239	4.62	0.52	4.56	0.50	0.06	0.23
12 週	46	4.42	0.51	4.47	0.54	–0.04	0.22
16 週	220	4.61	0.51	4.54	0.50	0.07	0.24
20 週	1	3.55		3.81		–0.26	
24 週	43	4.46	0.52	4.48	0.53	–0.02	0.20
26 週	201	4.64	0.51	4.55	0.50	0.09	0.26
34 週	180	4.65	0.52	4.56	0.50	0.09	0.24
42 週	172	4.66	0.50	4.56	0.50	0.10	0.27
44 週	1	5.05		5.39		–0.34	
52 週	169	4.64	0.52	4.56	0.51	0.07	0.25

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	289	4.61	0.54	4.54	0.51	0.07	0.25
漸減	236	4.58	0.51	4.54	0.51	0.04	0.25
EOS	48	4.39	0.52	4.46	0.55	–0.07	0.24
ヘモグロビン量 (g/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	13.90	1.72				
4 週	241	14.04	1.73	13.90	1.72	0.14	0.67
8 週	239	14.02	1.74	13.90	1.72	0.12	0.77
16 週	219	13.90	1.69	13.87	1.68	0.04	0.85
26 週	201	13.89	1.75	13.88	1.70	0.01	0.95
34 週	180	13.88	1.75	13.88	1.74	0.00	0.93
42 週	172	13.97	1.73	13.91	1.75	0.05	0.98
52 週	169	13.95	1.79	13.93	1.74	0.02	0.87
EOT	242	13.98	1.83	13.91	1.72	0.07	0.82
漸減	193	13.91	1.73	13.93	1.73	–0.02	0.86
75-225 mg							
ベースライン	48	14.02	1.70				
2 週	1	11.10		10.90		0.20	
12 週	46	13.92	1.59	14.04	1.63	–0.12	0.69
16 週	1	12.80		13.10		–0.30	
20 週	1	12.00		12.60		–0.60	
24 週	43	14.05	1.67	14.01	1.58	0.03	0.68
44 週	1	15.40		16.40		–1.00	
EOT	47	13.93	1.69	13.97	1.68	–0.04	0.75
漸減	43	13.77	1.71	14.03	1.73	–0.26	0.77
EOS	48	13.75	1.66	14.02	1.70	–0.27	0.77
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	13.92	1.71				
2 週	1	11.10		10.90		0.20	
4 週	241	14.04	1.73	13.90	1.72	0.14	0.67
8 週	239	14.02	1.74	13.90	1.72	0.12	0.77
12 週	46	13.92	1.59	14.04	1.63	–0.12	0.69
16 週	220	13.90	1.69	13.86	1.68	0.04	0.85
20 週	1	12.00		12.60		–0.60	
24 週	43	14.05	1.67	14.01	1.58	0.03	0.68
26 週	201	13.89	1.75	13.88	1.70	0.01	0.95
34 週	180	13.88	1.75	13.88	1.74	0.00	0.93
42 週	172	13.97	1.73	13.91	1.75	0.05	0.98
44 週	1	15.40		16.40		–1.00	
52 週	169	13.95	1.79	13.93	1.74	0.02	0.87
EOT	289	13.97	1.81	13.92	1.71	0.05	0.81
漸減	236	13.89	1.73	13.95	1.73	–0.06	0.85
EOS	48	13.75	1.66	14.02	1.70	–0.27	0.77
ヘマトクリット値 (%)							
75-150 mg							
ベースライン	245	42.75	4.57				
4 週	241	43.37	4.54	42.78	4.58	0.59	1.95
8 週	239	43.33	4.74	42.79	4.57	0.54	2.26
16 週	219	43.21	4.63	42.69	4.50	0.52	2.34

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
26 週	201	43.43	4.74	42.73	4.51	0.70	2.54
34 週	180	43.50	4.70	42.70	4.63	0.80	2.36
42 週	172	43.62	4.59	42.77	4.62	0.85	2.68
52 週	169	43.34	4.85	42.80	4.62	0.54	2.46
EOT	242	43.45	4.93	42.79	4.57	0.65	2.34
漸減	193	43.21	4.71	42.80	4.55	0.41	2.41
75-225 mg							
ベースライン	48	41.69	4.94				
2 週	1	33.60		33.20		0.40	
12 週	46	41.50	4.70	41.73	4.79	–0.23	2.21
16 週	1	38.20		39.00		–0.80	
20 週	1	35.60		37.20		–1.60	
24 週	43	41.83	4.83	41.67	4.65	0.16	1.97
44 週	1	46.90		49.10		–2.20	
EOT	47	41.52	4.91	41.55	4.90	–0.03	2.14
漸減	43	41.07	4.97	41.67	5.00	–0.60	2.28
EOS	48	41.04	4.86	41.69	4.94	–0.65	2.23
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	42.58	4.64				
2 週	1	33.60		33.20		0.40	
4 週	241	43.37	4.54	42.78	4.58	0.59	1.95
8 週	239	43.33	4.74	42.79	4.57	0.54	2.26
12 週	46	41.50	4.70	41.73	4.79	–0.23	2.21
16 週	220	43.19	4.63	42.68	4.50	0.51	2.34
20 週	1	35.60		37.20		–1.60	
24 週	43	41.83	4.83	41.67	4.65	0.16	1.97
26 週	201	43.43	4.74	42.73	4.51	0.70	2.54
34 週	180	43.50	4.70	42.70	4.63	0.80	2.36
42 週	172	43.62	4.59	42.77	4.62	0.85	2.68
44 週	1	46.90		49.10		–2.20	
52 週	169	43.34	4.85	42.80	4.62	0.54	2.46
EOT	289	43.13	4.97	42.59	4.64	0.54	2.32
漸減	236	42.82	4.82	42.60	4.65	0.22	2.42
EOS	48	41.04	4.86	41.69	4.94	–0.65	2.23
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
75-150 mg							
ベースライン	245	25.30	5.31				
4 週	241	25.14	5.44	25.31	5.33	–0.18	2.89
8 週	239	25.43	5.21	25.33	5.33	0.10	2.92
16 週	219	25.57	5.69	25.32	5.40	0.25	3.61
26 週	201	26.03	5.81	25.40	5.54	0.63	3.44
34 週	180	26.06	5.90	25.33	5.30	0.74	3.75
42 週	172	25.82	5.26	25.27	5.31	0.55	3.59
52 週	169	26.31	5.87	25.15	5.11	1.16	3.37
EOT	242	26.34	5.80	25.31	5.32	1.03	3.34
漸減	193	26.31	5.57	25.36	5.08	0.95	3.27
75-225 mg							
ベースライン	48	25.18	5.53				
12 週	46	26.25	5.46	24.97	5.55	1.28	4.51

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	1	20.70		16.40		4.30	
20 週	1	22.60		21.30		1.30	
24 週	43	25.88	5.63	25.48	5.33	0.40	2.66
44 週	1	16.30		16.40		–0.10	
EOT	46	25.98	5.94	24.97	5.55	1.01	4.45
漸減	42	25.65	5.15	25.49	5.25	0.16	3.68
EOS	48	25.27	5.17	25.18	5.53	0.09	3.63
ベンラファキシン合計							
ベースライン	293	25.28	5.34				
4 週	241	25.14	5.44	25.31	5.33	–0.18	2.89
8 週	239	25.43	5.21	25.33	5.33	0.10	2.92
12 週	46	26.25	5.46	24.97	5.55	1.28	4.51
16 週	220	25.55	5.68	25.28	5.42	0.26	3.61
20 週	1	22.60		21.30		1.30	
24 週	43	25.88	5.63	25.48	5.33	0.40	2.66
26 週	201	26.03	5.81	25.40	5.54	0.63	3.44
34 週	180	26.06	5.90	25.33	5.30	0.74	3.75
42 週	172	25.82	5.26	25.27	5.31	0.55	3.59
44 週	1	16.30		16.40		–0.10	
52 週	169	26.31	5.87	25.15	5.11	1.16	3.37
EOT	288	26.28	5.81	25.25	5.35	1.03	3.53
漸減	235	26.19	5.49	25.38	5.10	0.81	3.36
EOS	48	25.27	5.17	25.18	5.53	0.09	3.63
総蛋白 (g/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	7.37	0.46				
4 週	242	7.37	0.43	7.36	0.43	0.01	0.37
8 週	239	7.38	0.43	7.37	0.44	0.02	0.39
16 週	219	7.30	0.44	7.37	0.44	–0.07	0.39
26 週	201	7.32	0.45	7.38	0.44	–0.06	0.42
34 週	180	7.32	0.46	7.40	0.44	–0.08	0.44
42 週	173	7.32	0.44	7.41	0.44	–0.09	0.39
52 週	168	7.34	0.44	7.41	0.44	–0.07	0.40
EOT	242	7.32	0.43	7.36	0.43	–0.04	0.39
漸減	193	7.26	0.41	7.38	0.44	–0.12	0.36
75-225 mg							
ベースライン	49	7.34	0.45				
2 週	1	7.20		6.90		0.30	
12 週	47	7.31	0.35	7.33	0.45	–0.02	0.35
16 週	1	6.90		6.50		0.40	
20 週	1	6.30		6.80		–0.50	
24 週	44	7.36	0.33	7.37	0.44	–0.01	0.38
44 週	1	7.00		7.40		–0.40	
EOT	47	7.31	0.37	7.33	0.45	–0.02	0.39
漸減	44	7.24	0.35	7.36	0.44	–0.11	0.37
EOS	49	7.23	0.38	7.34	0.45	–0.11	0.37
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	7.36	0.46				
2 週	1	7.20		6.90		0.30	

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	242	7.37	0.43	7.36	0.43	0.01	0.37
8 週	239	7.38	0.43	7.37	0.44	0.02	0.39
12 週	47	7.31	0.35	7.33	0.45	–0.02	0.35
16 週	220	7.30	0.44	7.37	0.44	–0.06	0.39
20 週	1	6.30		6.80		–0.50	
24 週	44	7.36	0.33	7.37	0.44	–0.01	0.38
26 週	201	7.32	0.45	7.38	0.44	–0.06	0.42
34 週	180	7.32	0.46	7.40	0.44	–0.08	0.44
42 週	173	7.32	0.44	7.41	0.44	–0.09	0.39
44 週	1	7.00		7.40		–0.40	
52 週	168	7.34	0.44	7.41	0.44	–0.07	0.40
EOT	289	7.32	0.42	7.36	0.44	–0.04	0.39
漸減	237	7.26	0.40	7.38	0.44	–0.12	0.36
EOS	49	7.23	0.38	7.34	0.45	–0.11	0.37
アルブミン (g/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	4.53	0.28				
4 週	242	4.54	0.28	4.53	0.28	0.01	0.22
8 週	239	4.54	0.29	4.54	0.28	0.01	0.24
16 週	219	4.49	0.28	4.55	0.28	–0.05	0.23
26 週	201	4.52	0.29	4.55	0.29	–0.03	0.26
34 週	180	4.52	0.28	4.56	0.29	–0.04	0.26
42 週	173	4.52	0.28	4.57	0.29	–0.04	0.23
52 週	168	4.53	0.29	4.57	0.30	–0.04	0.22
EOT	242	4.51	0.29	4.53	0.28	–0.02	0.23
漸減	193	4.50	0.26	4.55	0.29	–0.05	0.23
75-225 mg							
ベースライン	49	4.54	0.27				
2 週	1	4.60		4.40		0.20	
12 週	47	4.51	0.23	4.55	0.25	–0.04	0.24
16 週	1	4.50		4.50		0.00	
20 週	1	3.80		4.30		–0.50	
24 週	44	4.53	0.25	4.55	0.25	–0.03	0.26
44 週	1	4.50		4.80		–0.30	
EOT	47	4.50	0.26	4.55	0.25	–0.05	0.27
漸減	44	4.42	0.22	4.55	0.27	–0.13	0.25
EOS	49	4.41	0.23	4.54	0.27	–0.12	0.26
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	4.54	0.28				
2 週	1	4.60		4.40		0.20	
4 週	242	4.54	0.28	4.53	0.28	0.01	0.22
8 週	239	4.54	0.29	4.54	0.28	0.01	0.24
12 週	47	4.51	0.23	4.55	0.25	–0.04	0.24
16 週	220	4.49	0.28	4.55	0.28	–0.05	0.23
20 週	1	3.80		4.30		–0.50	
24 週	44	4.53	0.25	4.55	0.25	–0.03	0.26
26 週	201	4.52	0.29	4.55	0.29	–0.03	0.26
34 週	180	4.52	0.28	4.56	0.29	–0.04	0.26
42 週	173	4.52	0.28	4.57	0.29	–0.04	0.23

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
44 週	1	4.50		4.80		–0.30	
52 週	168	4.53	0.29	4.57	0.30	–0.04	0.22
EOT	289	4.51	0.28	4.54	0.28	–0.02	0.24
漸減	237	4.49	0.25	4.55	0.28	–0.06	0.24
EOS	49	4.41	0.23	4.54	0.27	–0.12	0.26
GOT(AST) (IU/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	22.33	10.27				
4 週	242	22.00	10.29	22.17	10.05	–0.17	7.84
8 週	239	22.74	10.44	22.20	10.11	0.54	8.79
16 週	219	23.37	11.33	22.05	10.27	1.32	10.08
26 週	201	22.78	10.51	22.25	10.48	0.52	9.95
34 週	180	23.06	12.12	22.45	10.81	0.61	9.96
42 週	173	23.47	12.99	22.67	10.96	0.80	10.82
52 週	168	23.32	13.49	22.49	10.42	0.83	10.43
EOT	242	23.38	12.99	22.17	10.05	1.22	9.45
漸減	193	23.49	12.03	22.18	10.15	1.31	10.11
75-225 mg							
ベースライン	49	25.98	8.42				
2 週	2	26.50	9.19	30.00	1.41	–3.50	7.78
12 週	47	26.19	12.60	25.96	8.59	0.23	8.08
16 週	1	27.00		25.00		2.00	
20 週	1	15.00		15.00		0.00	
24 週	44	28.11	12.15	26.30	8.71	1.82	9.13
44 週	1	24.00		26.00		–2.00	
EOT	48	27.48	11.91	26.02	8.51	1.46	8.90
漸減	44	29.16	17.38	26.18	8.65	2.98	13.18
EOS	49	29.49	17.15	25.98	8.42	3.51	13.38
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	22.94	10.06				
2 週	2	26.50	9.19	30.00	1.41	–3.50	7.78
4 週	242	22.00	10.29	22.17	10.05	–0.17	7.84
8 週	239	22.74	10.44	22.20	10.11	0.54	8.79
12 週	47	26.19	12.60	25.96	8.59	0.23	8.08
16 週	220	23.39	11.31	22.06	10.25	1.33	10.06
20 週	1	15.00		15.00		0.00	
24 週	44	28.11	12.15	26.30	8.71	1.82	9.13
26 週	201	22.78	10.51	22.25	10.48	0.52	9.95
34 週	180	23.06	12.12	22.45	10.81	0.61	9.96
42 週	173	23.47	12.99	22.67	10.96	0.80	10.82
44 週	1	24.00		26.00		–2.00	
52 週	168	23.32	13.49	22.49	10.42	0.83	10.43
EOT	290	24.06	12.89	22.80	9.91	1.26	9.34
漸減	237	24.54	13.33	22.92	9.99	1.62	10.74
EOS	49	29.49	17.15	25.98	8.42	3.51	13.38
GPT(ALT) (IU/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	25.63	22.36				
4 週	242	24.59	18.92	25.55	22.45	–0.96	11.92

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	239	25.98	21.85	25.63	22.57	0.36	17.28
16 週	219	26.05	21.74	25.11	22.34	0.94	17.05
26 週	201	27.03	24.24	25.74	23.04	1.29	19.69
34 週	180	28.33	27.60	26.38	24.02	1.94	20.84
42 週	173	28.52	27.44	26.76	24.34	1.76	19.01
52 週	168	27.53	25.83	26.13	22.64	1.40	19.85
EOT	242	27.55	25.47	25.55	22.45	2.00	17.77
漸減	193	27.70	25.81	25.85	22.98	1.85	18.21
75-225 mg							
ベースライン	49	30.22	19.78				
2 週	2	43.50	36.06	71.00	16.97	–27.50	19.09
12 週	47	28.70	23.47	29.55	19.73	–0.85	16.68
16 週	1	15.00		15.00		0.00	
20 週	1	8.00		8.00		0.00	
24 週	44	30.18	22.84	30.68	19.88	–0.50	20.43
44 週	1	23.00		34.00		–11.00	
EOT	48	28.90	22.33	30.17	19.98	–1.27	20.32
漸減	44	32.41	29.82	31.14	20.44	1.27	23.82
EOS	49	32.78	29.92	30.22	19.78	2.55	24.60
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	26.40	21.99				
2 週	2	43.50	36.06	71.00	16.97	–27.50	19.09
4 週	242	24.59	18.92	25.55	22.45	–0.96	11.92
8 週	239	25.98	21.85	25.63	22.57	0.36	17.28
12 週	47	28.70	23.47	29.55	19.73	–0.85	16.68
16 週	220	26.00	21.70	25.06	22.30	0.93	17.01
20 週	1	8.00		8.00		0.00	
24 週	44	30.18	22.84	30.68	19.88	–0.50	20.43
26 週	201	27.03	24.24	25.74	23.04	1.29	19.69
34 週	180	28.33	27.60	26.38	24.02	1.94	20.84
42 週	173	28.52	27.44	26.76	24.34	1.76	19.01
44 週	1	23.00		34.00		–11.00	
52 週	168	27.53	25.83	26.13	22.64	1.40	19.85
EOT	290	27.77	24.95	26.31	22.09	1.46	18.22
漸減	237	28.57	26.59	26.83	22.59	1.74	19.32
EOS	49	32.78	29.92	30.22	19.78	2.55	24.60
LDH (IU/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	165.18	32.61				
4 週	242	163.25	35.25	164.92	32.51	–1.67	22.03
8 週	239	166.58	31.93	164.87	32.55	1.71	21.76
16 週	219	167.17	34.15	164.02	32.56	3.15	25.33
26 週	201	169.08	34.02	163.90	32.26	5.18	22.70
34 週	180	164.57	33.44	163.09	32.15	1.48	22.78
42 週	173	166.72	33.96	163.22	32.66	3.50	23.45
52 週	168	166.55	34.92	163.09	32.69	3.46	22.92
EOT	242	168.78	32.87	164.92	32.51	3.86	22.32
漸減	193	171.62	37.49	164.24	31.65	7.38	25.80

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計							
ベースライン	245	165.18	32.61				
4 週	242	163.25	35.25	164.92	32.51	–1.67	22.03
8 週	239	166.58	31.93	164.87	32.55	1.71	21.76
16 週	219	167.17	34.15	164.02	32.56	3.15	25.33
26 週	201	169.08	34.02	163.90	32.26	5.18	22.70
34 週	180	164.57	33.44	163.09	32.15	1.48	22.78
42 週	173	166.72	33.96	163.22	32.66	3.50	23.45
52 週	168	166.55	34.92	163.09	32.69	3.46	22.92
EOT	242	168.78	32.87	164.92	32.51	3.86	22.32
漸減	193	171.62	37.49	164.24	31.65	7.38	25.80
総ビリルビン (mg/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	0.56	0.28				
4 週	242	0.54	0.28	0.55	0.28	–0.01	0.23
8 週	239	0.53	0.28	0.55	0.28	–0.02	0.26
16 週	219	0.54	0.29	0.56	0.29	–0.02	0.27
26 週	201	0.51	0.25	0.56	0.29	–0.05	0.27
34 週	180	0.55	0.32	0.57	0.30	–0.02	0.28
42 週	173	0.55	0.29	0.57	0.30	–0.02	0.27
52 週	168	0.54	0.31	0.57	0.30	–0.03	0.29
EOT	242	0.54	0.29	0.55	0.28	–0.02	0.27
漸減	193	0.53	0.26	0.56	0.28	–0.02	0.27
75-225 mg							
ベースライン	49	0.75	0.31				
2 週	1	0.30		0.60		–0.30	
12 週	47	0.72	0.35	0.75	0.32	–0.03	0.25
16 週	1	0.50		0.40		0.10	
20 週	1	0.40		0.60		–0.20	
24 週	44	0.74	0.34	0.76	0.32	–0.02	0.25
44 週	1	0.90		1.30		–0.40	
EOT	47	0.74	0.36	0.75	0.32	–0.01	0.28
漸減	44	0.73	0.40	0.75	0.32	–0.01	0.22
EOS	49	0.72	0.38	0.75	0.31	–0.03	0.22
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	0.59	0.29				
2 週	1	0.30		0.60		–0.30	
4 週	242	0.54	0.28	0.55	0.28	–0.01	0.23
8 週	239	0.53	0.28	0.55	0.28	–0.02	0.26
12 週	47	0.72	0.35	0.75	0.32	–0.03	0.25
16 週	220	0.54	0.29	0.56	0.29	–0.02	0.27
20 週	1	0.40		0.60		–0.20	
24 週	44	0.74	0.34	0.76	0.32	–0.02	0.25
26 週	201	0.51	0.25	0.56	0.29	–0.05	0.27
34 週	180	0.55	0.32	0.57	0.30	–0.02	0.28
42 週	173	0.55	0.29	0.57	0.30	–0.02	0.27
44 週	1	0.90		1.30		–0.40	
52 週	168	0.54	0.31	0.57	0.30	–0.03	0.29
EOT	289	0.57	0.31	0.59	0.29	–0.02	0.27

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	237	0.57	0.30	0.59	0.30	–0.02	0.26
EOS	49	0.72	0.38	0.75	0.31	–0.03	0.22
ALP (IU/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	210.85	73.83				
4 週	242	210.00	68.69	211.77	73.65	–1.77	29.68
8 週	239	212.59	71.62	210.54	71.25	2.05	37.27
16 週	219	210.25	68.58	208.21	68.66	2.04	40.97
26 週	201	213.84	72.01	211.31	69.92	2.53	41.63
34 週	180	211.84	68.40	211.29	72.64	0.55	36.09
42 週	173	214.45	63.84	213.15	73.19	1.30	46.83
52 週	168	211.74	65.60	212.04	73.73	–0.30	47.45
EOT	242	214.83	69.69	211.77	73.65	3.06	45.74
漸減	193	209.62	63.06	211.90	71.94	–2.28	44.62
75-225 mg							
ベースライン	49	225.98	67.60				
2 週	1	314.00		271.00		43.00	
12 週	47	231.53	67.54	225.15	68.90	6.38	29.59
16 週	1	175.00		157.00		18.00	
20 週	1	101.00		158.00		–57.00	
24 週	44	236.20	66.68	228.11	69.68	8.09	28.49
44 週	1	272.00		258.00		14.00	
EOT	47	231.96	68.12	225.15	68.90	6.81	29.30
漸減	44	230.66	72.11	227.84	69.56	2.82	40.37
EOS	49	230.31	72.69	225.98	67.60	4.33	41.18
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	213.37	72.93				
2 週	1	314.00		271.00		43.00	
4 週	242	210.00	68.69	211.77	73.65	–1.77	29.68
8 週	239	212.59	71.62	210.54	71.25	2.05	37.27
12 週	47	231.53	67.54	225.15	68.90	6.38	29.59
16 週	220	210.09	68.46	207.98	68.59	2.11	40.89
20 週	1	101.00		158.00		–57.00	
24 週	44	236.20	66.68	228.11	69.68	8.09	28.49
26 週	201	213.84	72.01	211.31	69.92	2.53	41.63
34 週	180	211.84	68.40	211.29	72.64	0.55	36.09
42 週	173	214.45	63.84	213.15	73.19	1.30	46.83
44 週	1	272.00		258.00		14.00	
52 週	168	211.74	65.60	212.04	73.73	–0.30	47.45
EOT	289	217.62	69.61	213.95	72.95	3.67	43.47
漸減	237	213.53	65.19	214.86	71.63	–1.33	43.82
EOS	49	230.31	72.69	225.98	67.60	4.33	41.18
γ-GTP (IU/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	33.57	42.66				
4 週	242	32.62	34.99	33.54	42.78	–0.93	20.56
8 週	239	33.59	36.61	33.54	43.01	0.05	25.88
16 週	219	35.02	44.97	32.96	42.51	2.06	25.09
26 週	201	34.59	35.78	33.37	43.88	1.22	28.55

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
34 週	180	41.16	65.85	33.86	45.91	7.30	31.82
42 週	173	39.17	60.82	34.53	46.68	4.64	32.39
52 週	168	41.20	73.52	34.53	46.92	6.67	39.51
EOT	242	39.23	64.10	33.54	42.78	5.69	36.22
漸減	193	40.67	67.30	34.97	46.73	5.70	37.42
75-225 mg							
ベースライン	49	39.57	33.23				
2 週	2	62.50	33.23	70.50	16.26	–8.00	49.50
12 週	47	39.87	44.14	38.70	33.35	1.17	25.66
16 週	1	21.00		20.00		1.00	
20 週	1	8.00		9.00		–1.00	
24 週	44	43.43	48.52	38.84	33.46	4.59	28.61
44 週	1	36.00		43.00		–7.00	
EOT	48	42.35	46.71	39.60	33.58	2.75	28.79
漸減	44	51.82	76.57	41.61	34.27	10.20	55.88
EOS	49	49.80	73.12	39.57	33.23	10.22	53.32
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	34.57	41.25				
2 週	2	62.50	33.23	70.50	16.26	–8.00	49.50
4 週	242	32.62	34.99	33.54	42.78	–0.93	20.56
8 週	239	33.59	36.61	33.54	43.01	0.05	25.88
12 週	47	39.87	44.14	38.70	33.35	1.17	25.66
16 週	220	34.96	44.88	32.90	42.42	2.05	25.03
20 週	1	8.00		9.00		–1.00	
24 週	44	43.43	48.52	38.84	33.46	4.59	28.61
26 週	201	34.59	35.78	33.37	43.88	1.22	28.55
34 週	180	41.16	65.85	33.86	45.91	7.30	31.82
42 週	173	39.17	60.82	34.53	46.68	4.64	32.39
44 週	1	36.00		43.00		–7.00	
52 週	168	41.20	73.52	34.53	46.92	6.67	39.51
EOT	290	39.75	61.50	34.54	41.41	5.20	35.07
漸減	237	42.74	69.08	36.20	44.69	6.54	41.37
EOS	49	49.80	73.12	39.57	33.23	10.22	53.32
総コレステロール (mg/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	197.36	37.29				
4 週	242	201.86	39.77	197.71	37.30	4.15	20.80
8 週	239	203.13	39.27	198.33	37.11	4.79	23.88
16 週	219	204.97	39.60	199.19	37.77	5.78	25.30
26 週	201	205.20	37.51	199.56	37.66	5.65	25.75
34 週	180	207.83	40.03	199.34	37.12	8.49	28.55
42 週	173	206.98	35.11	200.20	37.20	6.77	27.38
52 週	168	209.81	36.72	200.60	37.30	9.21	26.75
EOT	242	206.55	39.12	197.71	37.30	8.85	26.12
漸減	193	206.35	35.66	197.93	37.41	8.42	25.22
75-225 mg							
ベースライン	49	208.78	36.26				
2 週	1	242.00		220.00		22.00	
12 週	47	211.19	36.94	208.51	36.55	2.68	27.93

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	1	183.00		164.00		19.00	
20 週	1	185.00		234.00		–49.00	
24 週	44	216.32	38.93	209.55	36.75	6.77	30.64
44 週	1	256.00		290.00		–34.00	
EOT	47	214.45	38.74	208.51	36.55	5.94	30.44
漸減	44	214.23	40.85	207.66	35.31	6.57	29.52
EOS	49	214.10	39.64	208.78	36.26	5.33	29.81
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	199.26	37.30				
2 週	1	242.00		220.00		22.00	
4 週	242	201.86	39.77	197.71	37.30	4.15	20.80
8 週	239	203.13	39.27	198.33	37.11	4.79	23.88
12 週	47	211.19	36.94	208.51	36.55	2.68	27.93
16 週	220	204.87	39.54	199.03	37.76	5.84	25.26
20 週	1	185.00		234.00		–49.00	
24 週	44	216.32	38.93	209.55	36.75	6.77	30.64
26 週	201	205.20	37.51	199.56	37.66	5.65	25.75
34 週	180	207.83	40.03	199.34	37.12	8.49	28.55
42 週	173	206.98	35.11	200.20	37.20	6.77	27.38
44 週	1	256.00		290.00		–34.00	
52 週	168	209.81	36.72	200.60	37.30	9.21	26.75
EOT	289	207.84	39.10	199.46	37.33	8.37	26.83
漸減	237	207.81	36.72	199.73	37.15	8.08	26.02
EOS	49	214.10	39.64	208.78	36.26	5.33	29.81
トリグリセリド (mg/dL)							
75-225 mg							
ベースライン	49	106.27	47.61				
12 週	47	113.09	93.41	106.30	48.19	6.79	72.54
16 週	1	65.00		73.00		–8.00	
20 週	1	154.00		98.00		56.00	
24 週	44	109.43	92.24	106.95	49.52	2.48	73.63
44 週	1	169.00		90.00		79.00	
EOT	47	111.64	89.94	106.30	48.19	5.34	72.43
漸減	44	116.68	78.47	108.05	48.93	8.64	53.45
EOS	49	117.33	75.22	106.27	47.61	11.06	52.90
ベンラファキシン合計							
ベースライン	49	106.27	47.61				
12 週	47	113.09	93.41	106.30	48.19	6.79	72.54
16 週	1	65.00		73.00		–8.00	
20 週	1	154.00		98.00		56.00	
24 週	44	109.43	92.24	106.95	49.52	2.48	73.63
44 週	1	169.00		90.00		79.00	
EOT	47	111.64	89.94	106.30	48.19	5.34	72.43
漸減	44	116.68	78.47	108.05	48.93	8.64	53.45
EOS	49	117.33	75.22	106.27	47.61	11.06	52.90
血糖 (mg/dL)							
75-225 mg							
ベースライン	49	97.92	16.18				
12 週	47	99.26	17.82	97.98	16.52	1.28	16.10

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	1	100.00		91.00		9.00	
20 週	1	105.00		105.00		0.00	
24 週	44	99.41	25.56	97.89	17.01	1.52	19.42
44 週	1	89.00		91.00		–2.00	
EOT	47	99.70	24.54	97.98	16.52	1.72	18.71
漸減	44	106.30	49.21	96.52	13.61	9.77	44.78
EOS	49	108.84	52.41	97.92	16.18	10.92	44.82
ベンラファキシン合計							
ベースライン	49	97.92	16.18				
12 週	47	99.26	17.82	97.98	16.52	1.28	16.10
16 週	1	100.00		91.00		9.00	
20 週	1	105.00		105.00		0.00	
24 週	44	99.41	25.56	97.89	17.01	1.52	19.42
44 週	1	89.00		91.00		–2.00	
EOT	47	99.70	24.54	97.98	16.52	1.72	18.71
漸減	44	106.30	49.21	96.52	13.61	9.77	44.78
EOS	49	108.84	52.41	97.92	16.18	10.92	44.82
BUN (mg/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	11.95	3.24				
4 週	242	11.84	2.95	11.97	3.25	–0.13	2.90
8 週	239	11.89	2.90	11.98	3.27	–0.09	2.93
16 週	219	12.14	3.19	12.05	3.31	0.09	3.22
26 週	201	12.21	3.54	12.09	3.33	0.12	3.07
34 週	180	12.42	3.34	12.05	3.27	0.37	3.34
42 週	173	12.09	3.10	12.04	3.29	0.06	3.04
52 週	168	12.34	3.27	11.98	3.20	0.35	3.02
EOT	242	12.32	3.18	11.97	3.25	0.35	3.11
漸減	193	12.10	3.16	11.95	3.20	0.15	2.91
75-225 mg							
ベースライン	49	12.39	3.43				
12 週	47	12.55	3.19	12.28	3.35	0.28	2.63
16 週	1	9.00		12.00		–3.00	
20 週	1	9.00		11.00		–2.00	
24 週	44	13.00	3.24	12.45	3.32	0.55	3.19
44 週	1	16.00		14.00		2.00	
EOT	47	12.72	3.37	12.28	3.35	0.45	3.16
漸減	44	12.32	2.96	12.20	3.45	0.11	2.75
EOS	49	12.55	3.28	12.39	3.43	0.16	2.85
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	12.03	3.27				
4 週	242	11.84	2.95	11.97	3.25	–0.13	2.90
8 週	239	11.89	2.90	11.98	3.27	–0.09	2.93
12 週	47	12.55	3.19	12.28	3.35	0.28	2.63
16 週	220	12.12	3.19	12.05	3.30	0.07	3.22
20 週	1	9.00		11.00		–2.00	
24 週	44	13.00	3.24	12.45	3.32	0.55	3.19
26 週	201	12.21	3.54	12.09	3.33	0.12	3.07
34 週	180	12.42	3.34	12.05	3.27	0.37	3.34

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
42 週	173	12.09	3.10	12.04	3.29	0.06	3.04
44 週	1	16.00		14.00		2.00	
52 週	168	12.34	3.27	11.98	3.20	0.35	3.02
EOT	289	12.39	3.21	12.02	3.27	0.37	3.12
漸減	237	12.14	3.12	12.00	3.24	0.15	2.88
EOS	49	12.55	3.28	12.39	3.43	0.16	2.85
クレアチニン (mg/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	0.70	0.15				
4 週	242	0.70	0.15	0.70	0.15	0.00	0.06
8 週	239	0.70	0.14	0.70	0.15	0.00	0.07
16 週	219	0.69	0.15	0.70	0.15	–0.01	0.07
26 週	201	0.70	0.16	0.70	0.15	0.00	0.10
34 週	180	0.71	0.14	0.70	0.15	0.01	0.07
42 週	173	0.71	0.14	0.70	0.15	0.01	0.07
52 週	168	0.70	0.15	0.70	0.15	0.00	0.07
EOT	242	0.70	0.15	0.70	0.15	0.00	0.07
漸減	193	0.70	0.14	0.69	0.14	0.00	0.07
75-225 mg							
ベースライン	49	0.66	0.15				
12 週	47	0.66	0.14	0.65	0.15	0.01	0.07
16 週	1	0.72		0.49		0.23	
20 週	1	0.62		0.61		0.01	
24 週	44	0.66	0.16	0.65	0.16	0.01	0.05
44 週	1	0.92		1.03		–0.11	
EOT	47	0.66	0.15	0.65	0.15	0.01	0.06
漸減	44	0.64	0.15	0.66	0.15	–0.01	0.06
EOS	49	0.65	0.15	0.66	0.15	–0.01	0.07
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	0.69	0.15				
4 週	242	0.70	0.15	0.70	0.15	0.00	0.06
8 週	239	0.70	0.14	0.70	0.15	0.00	0.07
12 週	47	0.66	0.14	0.65	0.15	0.01	0.07
16 週	220	0.69	0.15	0.70	0.15	–0.01	0.07
20 週	1	0.62		0.61		0.01	
24 週	44	0.66	0.16	0.65	0.16	0.01	0.05
26 週	201	0.70	0.16	0.70	0.15	0.00	0.10
34 週	180	0.71	0.14	0.70	0.15	0.01	0.07
42 週	173	0.71	0.14	0.70	0.15	0.01	0.07
44 週	1	0.92		1.03		–0.11	
52 週	168	0.70	0.15	0.70	0.15	0.00	0.07
EOT	289	0.69	0.15	0.69	0.15	0.00	0.07
漸減	237	0.69	0.14	0.69	0.14	0.00	0.07
EOS	49	0.65	0.15	0.66	0.15	–0.01	0.07
CK (IU/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	105.83	63.68				
4 週	242	123.35	169.49	106.10	63.98	17.25	159.37
8 週	239	110.79	61.59	106.41	64.24	4.39	58.94

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	219	146.67	279.94	105.93	64.57	40.74	278.64
26 週	201	112.45	79.04	105.93	65.09	6.53	76.02
34 週	180	102.94	51.58	103.88	61.38	–0.93	49.67
42 週	173	103.13	52.78	103.57	62.35	–0.44	52.95
52 週	168	108.58	68.19	104.24	63.07	4.34	61.50
EOT	242	108.71	63.36	106.10	63.98	2.61	58.95
漸減	193	122.68	137.00	103.49	59.69	19.20	132.19
ベンラファキシン合計							
ベースライン	245	105.83	63.68				
4 週	242	123.35	169.49	106.10	63.98	17.25	159.37
8 週	239	110.79	61.59	106.41	64.24	4.39	58.94
16 週	219	146.67	279.94	105.93	64.57	40.74	278.64
26 週	201	112.45	79.04	105.93	65.09	6.53	76.02
34 週	180	102.94	51.58	103.88	61.38	–0.93	49.67
42 週	173	103.13	52.78	103.57	62.35	–0.44	52.95
52 週	168	108.58	68.19	104.24	63.07	4.34	61.50
EOT	242	108.71	63.36	106.10	63.98	2.61	58.95
漸減	193	122.68	137.00	103.49	59.69	19.20	132.19
ナトリウム (mEq/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	141.54	1.72				
4 週	242	141.71	1.86	141.53	1.70	0.18	2.10
8 週	239	141.44	1.72	141.55	1.70	–0.11	1.84
16 週	219	141.43	1.74	141.60	1.71	–0.17	1.88
26 週	201	141.10	1.73	141.56	1.75	–0.45	1.88
34 週	180	141.03	1.87	141.55	1.77	–0.52	2.13
42 週	173	140.94	1.83	141.55	1.77	–0.62	2.02
52 週	168	140.83	1.92	141.59	1.76	–0.76	2.04
EOT	242	140.99	2.07	141.53	1.70	–0.55	2.16
漸減	193	141.02	1.82	141.53	1.72	–0.52	1.99
75-225 mg							
ベースライン	49	139.53	2.02				
12 週	47	139.66	1.68	139.45	2.02	0.21	2.09
16 週	1	139.00		138.00		1.00	
20 週	1	141.00		141.00		0.00	
24 週	44	139.68	1.88	139.43	2.06	0.25	1.91
44 週	1	142.00		142.00		0.00	
EOT	47	139.62	1.76	139.45	2.02	0.17	1.86
漸減	44	139.80	1.62	139.41	2.04	0.39	1.90
EOS	49	139.86	1.59	139.53	2.02	0.33	1.86
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	141.20	1.92				
4 週	242	141.71	1.86	141.53	1.70	0.18	2.10
8 週	239	141.44	1.72	141.55	1.70	–0.11	1.84
12 週	47	139.66	1.68	139.45	2.02	0.21	2.09
16 週	220	141.42	1.75	141.59	1.72	–0.16	1.87
20 週	1	141.00		141.00		0.00	
24 週	44	139.68	1.88	139.43	2.06	0.25	1.91
26 週	201	141.10	1.73	141.56	1.75	–0.45	1.88

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
34 週	180	141.03	1.87	141.55	1.77	–0.52	2.13
42 週	173	140.94	1.83	141.55	1.77	–0.62	2.02
44 週	1	142.00		142.00		0.00	
52 週	168	140.83	1.92	141.59	1.76	–0.76	2.04
EOT	289	140.76	2.08	141.19	1.92	–0.43	2.12
漸減	237	140.79	1.85	141.14	1.96	–0.35	2.00
EOS	49	139.86	1.59	139.53	2.02	0.33	1.86
クロライド (mEq/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	104.68	2.28				
4 週	242	104.69	2.16	104.67	2.26	0.01	2.37
8 週	239	104.50	2.20	104.67	2.26	–0.17	2.51
16 週	219	104.41	2.36	104.69	2.29	–0.28	2.62
26 週	201	104.53	2.34	104.66	2.31	–0.13	2.57
34 週	180	104.88	2.43	104.64	2.35	0.24	2.70
42 週	173	104.73	2.45	104.64	2.36	0.09	2.79
52 週	168	104.55	2.39	104.64	2.37	–0.10	2.68
EOT	242	104.67	2.43	104.67	2.26	0.00	2.62
漸減	193	105.17	2.22	104.69	2.36	0.48	2.69
75-225 mg							
ベースライン	49	101.43	2.04				
12 週	47	101.53	1.98	101.38	2.05	0.15	2.20
16 週	1	103.00		104.00		–1.00	
20 週	1	106.00		106.00		0.00	
24 週	44	101.39	2.08	101.32	1.84	0.07	2.16
44 週	1	102.00		103.00		–1.00	
EOT	47	101.49	2.13	101.38	2.05	0.11	2.18
漸減	44	102.20	1.75	101.27	1.97	0.93	2.38
EOS	49	102.16	1.87	101.43	2.04	0.73	2.35
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	104.14	2.55				
4 週	242	104.69	2.16	104.67	2.26	0.01	2.37
8 週	239	104.50	2.20	104.67	2.26	–0.17	2.51
12 週	47	101.53	1.98	101.38	2.05	0.15	2.20
16 週	220	104.40	2.36	104.69	2.29	–0.28	2.61
20 週	1	106.00		106.00		0.00	
24 週	44	101.39	2.08	101.32	1.84	0.07	2.16
26 週	201	104.53	2.34	104.66	2.31	–0.13	2.57
34 週	180	104.88	2.43	104.64	2.35	0.24	2.70
42 週	173	104.73	2.45	104.64	2.36	0.09	2.79
44 週	1	102.00		103.00		–1.00	
52 週	168	104.55	2.39	104.64	2.37	–0.10	2.68
EOT	289	104.15	2.66	104.14	2.54	0.01	2.55
漸減	237	104.62	2.43	104.06	2.65	0.56	2.63
EOS	49	102.16	1.87	101.43	2.04	0.73	2.35
カリウム (mEq/L)							
75-150 mg							
ベースライン	245	4.10	0.33				
4 週	242	4.11	0.31	4.10	0.33	0.00	0.34

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	239	4.12	0.33	4.11	0.33	0.01	0.37
16 週	219	4.11	0.31	4.12	0.32	0.00	0.36
26 週	201	4.12	0.31	4.12	0.32	–0.01	0.35
34 週	180	4.13	0.29	4.10	0.31	0.03	0.33
42 週	173	4.10	0.34	4.10	0.31	0.00	0.35
52 週	168	4.07	0.32	4.10	0.31	–0.04	0.37
EOT	242	4.09	0.34	4.10	0.33	–0.02	0.37
漸減	193	4.07	0.29	4.11	0.31	–0.04	0.32
75-225 mg							
ベースライン	49	4.10	0.31				
12 週	47	4.16	0.29	4.10	0.31	0.05	0.34
16 週	1	4.10		3.80		0.30	
20 週	1	4.10		4.40		–0.30	
24 週	44	4.21	0.32	4.11	0.31	0.10	0.36
44 週	1	4.10		3.80		0.30	
EOT	47	4.22	0.29	4.10	0.31	0.11	0.35
漸減	44	4.13	0.32	4.10	0.32	0.02	0.37
EOS	49	4.13	0.30	4.10	0.31	0.03	0.36
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	4.10	0.32				
4 週	242	4.11	0.31	4.10	0.33	0.00	0.34
8 週	239	4.12	0.33	4.11	0.33	0.01	0.37
12 週	47	4.16	0.29	4.10	0.31	0.05	0.34
16 週	220	4.11	0.31	4.12	0.32	0.00	0.36
20 週	1	4.10		4.40		–0.30	
24 週	44	4.21	0.32	4.11	0.31	0.10	0.36
26 週	201	4.12	0.31	4.12	0.32	–0.01	0.35
34 週	180	4.13	0.29	4.10	0.31	0.03	0.33
42 週	173	4.10	0.34	4.10	0.31	0.00	0.35
44 週	1	4.10		3.80		0.30	
52 週	168	4.07	0.32	4.10	0.31	–0.04	0.37
EOT	289	4.11	0.34	4.10	0.32	0.00	0.37
漸減	237	4.08	0.29	4.11	0.31	–0.03	0.33
EOS	49	4.13	0.30	4.10	0.31	0.03	0.36
カルシウム (mg/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	9.32	0.37				
4 週	242	9.32	0.36	9.32	0.37	0.00	0.34
8 週	239	9.28	0.40	9.32	0.37	–0.04	0.38
16 週	219	9.23	0.38	9.33	0.38	–0.10	0.37
26 週	201	9.28	0.39	9.33	0.37	–0.05	0.40
34 週	180	9.29	0.42	9.35	0.37	–0.06	0.40
42 週	173	9.33	0.39	9.36	0.37	–0.03	0.38
52 週	168	9.33	0.41	9.35	0.37	–0.02	0.37
EOT	242	9.32	0.40	9.32	0.37	0.00	0.36
漸減	193	9.33	0.39	9.34	0.36	–0.02	0.38
75-225 mg							
ベースライン	49	9.25	0.38				
12 週	47	9.19	0.37	9.25	0.36	–0.06	0.37

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	1	9.30		8.50		0.80	
20 週	1	9.00		9.00		0.00	
24 週	44	9.24	0.32	9.27	0.35	–0.03	0.27
44 週	1	9.60		9.60		0.00	
EOT	47	9.22	0.33	9.25	0.36	–0.03	0.32
漸減	44	9.21	0.34	9.26	0.37	–0.06	0.30
EOS	49	9.21	0.33	9.25	0.38	–0.04	0.31
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	9.31	0.37				
4 週	242	9.32	0.36	9.32	0.37	0.00	0.34
8 週	239	9.28	0.40	9.32	0.37	–0.04	0.38
12 週	47	9.19	0.37	9.25	0.36	–0.06	0.37
16 週	220	9.23	0.38	9.33	0.38	–0.10	0.38
20 週	1	9.00		9.00		0.00	
24 週	44	9.24	0.32	9.27	0.35	–0.03	0.27
26 週	201	9.28	0.39	9.33	0.37	–0.05	0.40
34 週	180	9.29	0.42	9.35	0.37	–0.06	0.40
42 週	173	9.33	0.39	9.36	0.37	–0.03	0.38
44 週	1	9.60		9.60		0.00	
52 週	168	9.33	0.41	9.35	0.37	–0.02	0.37
EOT	289	9.30	0.39	9.31	0.37	–0.01	0.35
漸減	237	9.30	0.38	9.33	0.37	–0.02	0.37
EOS	49	9.21	0.33	9.25	0.38	–0.04	0.31
無機リン (mg/dL)							
75-150 mg							
ベースライン	245	3.46	0.55				
4 週	242	3.47	0.56	3.45	0.55	0.01	0.54
8 週	239	3.45	0.55	3.45	0.55	0.00	0.58
16 週	219	3.44	0.58	3.47	0.54	–0.03	0.60
26 週	201	3.51	0.57	3.48	0.55	0.03	0.57
34 週	180	3.45	0.58	3.50	0.54	–0.05	0.60
42 週	173	3.47	0.56	3.49	0.54	–0.02	0.60
52 週	168	3.50	0.55	3.50	0.55	0.00	0.57
EOT	242	3.48	0.54	3.45	0.55	0.02	0.59
漸減	193	3.44	0.55	3.48	0.54	–0.04	0.62
75-225 mg							
ベースライン	49	3.36	0.41				
12 週	47	3.34	0.52	3.36	0.42	–0.02	0.41
16 週	1	2.80		2.70		0.10	
20 週	1	2.70		3.30		–0.60	
24 週	44	3.38	0.47	3.38	0.42	0.00	0.36
44 週	1	3.60		3.30		0.30	
EOT	47	3.35	0.48	3.36	0.42	–0.01	0.37
漸減	44	3.28	0.41	3.34	0.39	–0.06	0.42
EOS	49	3.30	0.44	3.36	0.41	–0.06	0.41
ベンラファキシン合計							
ベースライン	294	3.44	0.53				
4 週	242	3.47	0.56	3.45	0.55	0.01	0.54
8 週	239	3.45	0.55	3.45	0.55	0.00	0.58

Supportive Table 12. 国内長期投与試験における臨床検査値の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
12 週	47	3.34	0.52	3.36	0.42	–0.02	0.41
16 週	220	3.44	0.58	3.47	0.54	–0.03	0.59
20 週	1	2.70		3.30		–0.60	
24 週	44	3.38	0.47	3.38	0.42	0.00	0.36
26 週	201	3.51	0.57	3.48	0.55	0.03	0.57
34 週	180	3.45	0.58	3.50	0.54	–0.05	0.60
42 週	173	3.47	0.56	3.49	0.54	–0.02	0.60
44 週	1	3.60		3.30		0.30	
52 週	168	3.50	0.55	3.50	0.55	0.00	0.57
EOT	289	3.46	0.53	3.44	0.53	0.02	0.56
漸減	237	3.41	0.53	3.46	0.52	–0.04	0.58
EOS	49	3.30	0.44	3.36	0.41	–0.06	0.41

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-24 20:04:16
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411264 試験のみ）

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
プラセボ							
ベースライン	183	113.1	15.4				
1週	183	114.4	15.9	113.1	15.4	1.3	8.8
2週	178	114.4	16.0	113.3	15.5	1.1	8.6
3週	176	115.1	16.6	113.3	15.5	1.7	9.8
4週	174	115.7	16.3	113.4	15.6	2.3	9.3
6週	170	115.6	16.4	113.8	15.6	1.8	9.8
8週	167	115.7	16.0	113.7	15.7	2.1	9.1
EOT	183	115.3	15.9	113.1	15.4	2.2	9.1
漸減	151	114.7	15.5	113.0	15.2	1.7	9.0
EOS	183	114.5	15.4	113.1	15.4	1.4	9.1
18.75 mg							
ベースライン	345	119.4	17.3				
1週	341	120.5	16.7	119.3	17.3	1.3	11.9
2週	314	118.2	15.6	119.1	17.5	–0.9	13.1
3週	302	118.1	16.7	118.7	17.6	–0.6	13.6
4週	288	118.2	16.1	118.9	17.6	–0.7	13.8
6週	280	117.3	15.3	118.4	17.5	–1.1	14.2
8週	271	118.4	16.6	118.6	17.5	–0.2	13.5
10週	187	118.1	16.0	116.7	17.3	1.3	13.1
12週	179	117.2	16.3	117.3	17.2	–0.1	12.6
EOT	345	118.3	16.9	119.4	17.3	–1.0	13.4
漸減	186	118.8	16.7	120.5	16.6	–1.7	14.4
75 mg							
ベースライン	285	117.1	18.4				
1週	283	118.8	15.6	117.1	18.5	1.7	10.9
2週	269	118.7	15.7	116.9	18.2	1.8	13.4
3週	258	118.6	15.5	117.2	18.6	1.4	14.1
4週	254	118.5	15.5	116.6	18.3	1.9	12.7
6週	248	118.2	15.8	116.2	17.9	2.0	12.4
8週	239	118.1	15.1	116.6	18.0	1.5	12.3
EOT	285	118.1	15.4	117.1	18.4	1.1	12.4
漸減	200	115.6	14.6	115.3	15.6	0.3	11.5
EOS	174	114.3	15.0	113.5	15.0	0.8	10.2
150 mg							
ベースライン	104	119.0	17.6				
1週	102	118.0	17.1	118.6	17.5	–0.6	12.5
2週	87	119.7	17.7	119.3	17.4	0.4	11.6
3週	84	121.0	17.8	119.3	17.5	1.7	14.5
4週	82	121.6	17.3	119.9	17.9	1.7	13.3
6週	83	122.3	16.1	120.0	17.5	2.3	13.9
8週	72	122.5	16.2	120.5	17.7	2.0	14.5
EOT	104	120.0	17.7	119.0	17.6	1.0	13.5
漸減	62	122.9	18.0	121.8	17.4	1.2	16.3
75～150 mg							
ベースライン	336	122.1	18.5				
1週	334	122.1	18.7	122.2	18.5	–0.1	15.0
2週	288	121.3	17.8	121.5	18.3	–0.2	14.6

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
3週	269	120.5	16.7	121.8	18.0	–1.3	13.8
4週	257	120.7	16.2	121.5	18.3	–0.8	13.7
6週	246	121.2	15.1	121.7	18.4	–0.5	14.4
8週	235	121.1	15.4	121.4	18.0	–0.4	14.2
10週	233	121.4	16.6	121.3	18.0	0.1	14.4
12週	226	120.4	16.0	120.9	17.2	–0.5	14.8
EOT	336	121.3	17.8	122.1	18.5	–0.8	15.9
漸減	164	122.4	18.5	123.6	19.5	–1.2	16.0
75～225 mg							
ベースライン	178	113.3	14.3				
1週	177	117.2	14.0	113.5	14.2	3.8	9.3
2週	172	118.1	14.2	113.3	14.4	4.7	9.0
3週	168	118.3	14.4	113.6	14.4	4.7	9.5
4週	165	118.3	14.2	113.7	14.0	4.7	9.8
6週	163	119.2	13.8	113.9	14.0	5.4	10.1
8週	162	118.8	13.9	113.9	14.0	4.9	9.8
EOT	178	118.0	13.9	113.3	14.3	4.7	9.7
漸減	145	118.3	14.7	113.1	14.1	5.2	9.4
EOS	178	118.2	14.6	113.3	14.3	4.9	9.3
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	903	118.4	17.9				
1週	896	119.6	16.8	118.4	17.9	1.2	12.6
2週	816	119.6	16.4	118.0	17.7	1.6	13.0
3週	779	119.5	15.9	118.2	17.7	1.2	13.3
4週	758	119.6	15.7	118.0	17.6	1.6	12.7
6週	740	119.9	15.2	117.9	17.5	2.0	13.0
8週	708	119.7	15.1	118.0	17.4	1.7	12.8
10週	233	121.4	16.6	121.3	18.0	0.1	14.4
12週	226	120.4	16.0	120.9	17.2	–0.5	14.8
EOT	903	119.5	16.4	118.4	17.9	1.1	13.6
漸減	571	119.0	16.5	117.8	17.2	1.2	13.3
EOS	352	116.3	14.9	113.4	14.6	2.9	10.0
ミルナシプラン							
ベースライン	121	119.0	15.6				
1週	121	119.6	15.6	119.0	15.6	0.6	11.6
2週	108	119.8	15.3	119.1	15.0	0.7	12.4
3週	106	119.8	14.1	119.0	15.2	0.8	12.6
4週	102	121.0	15.9	119.5	15.2	1.5	12.6
6週	101	123.0	15.9	119.2	15.1	3.8	12.5
8週	95	122.9	15.7	119.1	15.0	3.8	11.9
10週	90	122.7	16.3	118.7	15.1	4.0	13.6
12週	89	123.4	16.0	118.8	15.1	4.6	12.7
EOT	121	123.0	16.9	119.0	15.6	4.0	12.5
漸減	60	122.8	19.0	118.6	14.5	4.2	15.7
拡張期血圧 (mmHg)							
プラセボ							
ベースライン	183	73.4	12.3				
1週	183	73.4	11.8	73.4	12.3	0.0	7.6
2週	178	73.2	12.2	73.6	12.4	–0.4	7.2

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
3週	176	72.9	12.5	73.6	12.4	–0.7	8.1
4週	174	73.9	12.1	73.7	12.4	0.2	7.9
6週	170	73.7	11.8	73.9	12.5	–0.2	8.2
8週	167	74.0	12.0	73.9	12.6	0.1	8.1
EOT	183	73.6	11.8	73.4	12.3	0.2	8.0
漸減	151	74.7	12.1	73.8	12.9	0.9	8.7
EOS	183	74.1	11.7	73.4	12.3	0.7	8.4
18.75 mg							
ベースライン	345	75.2	12.4				
1週	341	75.4	12.4	75.1	12.3	0.3	9.5
2週	314	74.1	11.8	74.8	12.4	–0.7	9.4
3週	302	73.7	12.1	74.6	12.3	–1.0	10.0
4週	288	73.3	12.4	74.7	12.1	–1.5	10.6
6週	280	73.6	11.7	74.6	12.1	–1.0	11.1
8週	271	74.0	12.4	74.7	12.2	–0.7	11.0
10週	187	74.4	12.3	74.0	11.8	0.4	10.0
12週	179	73.5	11.4	74.3	11.6	–0.7	9.8
EOT	345	74.3	12.4	75.2	12.4	–0.9	10.1
漸減	186	74.7	12.5	75.9	11.6	–1.2	10.1
75 mg							
ベースライン	285	74.4	12.1				
1週	283	75.8	11.6	74.3	12.2	1.5	8.1
2週	269	75.9	11.3	74.2	12.1	1.7	8.5
3週	258	76.3	11.6	74.5	12.2	1.8	9.4
4週	254	76.5	12.1	74.2	12.0	2.3	9.2
6週	248	76.1	12.2	74.2	12.0	1.9	9.1
8週	239	76.3	11.9	74.4	12.0	1.9	9.1
EOT	285	76.3	11.9	74.4	12.1	2.0	9.3
漸減	200	74.7	11.4	73.9	11.5	0.7	8.9
EOS	174	75.2	11.9	73.3	11.7	1.9	7.4
150 mg							
ベースライン	104	75.3	13.8				
1週	102	75.4	13.6	74.9	13.6	0.5	10.3
2週	87	76.5	13.4	75.6	13.9	0.9	10.2
3週	84	77.0	13.4	75.3	13.9	1.7	11.9
4週	82	78.1	13.2	76.1	14.2	2.0	12.6
6週	83	77.4	12.4	75.9	13.7	1.5	11.1
8週	72	77.4	12.9	76.1	14.0	1.3	11.9
EOT	104	77.5	12.9	75.3	13.8	2.2	11.1
漸減	62	76.7	14.5	77.2	14.1	–0.5	13.2
75～150 mg							
ベースライン	336	74.4	11.6				
1週	334	74.4	11.8	74.5	11.6	–0.1	10.2
2週	288	74.4	11.5	74.1	11.5	0.3	10.2
3週	269	75.1	11.3	74.5	11.2	0.5	11.1
4週	257	75.7	10.9	74.3	11.5	1.5	10.3
6週	246	75.4	10.9	74.2	11.5	1.2	10.4
8週	235	75.5	11.2	74.1	11.4	1.4	10.8
10週	233	76.0	11.5	74.1	11.4	1.9	11.4

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
12週	226	75.0	11.5	74.0	11.2	1.1	10.6
EOT	336	74.9	12.4	74.4	11.6	0.4	11.5
漸減	164	74.7	11.9	74.9	12.0	–0.3	11.7
75～225 mg							
ベースライン	178	73.6	10.9				
1週	177	75.9	10.4	73.6	10.9	2.2	6.4
2週	172	76.5	10.7	73.6	10.9	2.9	7.2
3週	168	77.0	10.4	73.9	10.9	3.1	7.6
4週	165	77.9	10.8	74.0	10.5	3.9	7.5
6週	163	78.3	10.4	74.1	10.5	4.1	7.7
8週	162	79.0	10.5	74.2	10.5	4.8	8.1
EOT	178	78.2	10.9	73.6	10.9	4.7	7.9
漸減	145	77.0	10.3	74.0	10.6	3.0	7.6
EOS	178	76.8	10.6	73.6	10.9	3.2	7.5
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	903	74.3	11.9				
1週	896	75.3	11.7	74.3	11.9	0.9	9.0
2週	816	75.6	11.5	74.2	11.8	1.4	9.1
3週	779	76.1	11.5	74.5	11.8	1.6	10.0
4週	758	76.7	11.6	74.4	11.8	2.3	9.7
6週	740	76.5	11.5	74.4	11.7	2.1	9.6
8週	708	76.8	11.5	74.5	11.7	2.3	9.9
10週	233	76.0	11.5	74.1	11.4	1.9	11.4
12週	226	75.0	11.5	74.0	11.2	1.1	10.6
EOT	903	76.3	12.1	74.3	11.9	2.0	10.3
漸減	571	75.5	11.7	74.6	11.8	0.9	10.1
EOS	352	76.0	11.3	73.5	11.3	2.5	7.5
ミルナシプラン							
ベースライン	121	75.1	11.5				
1週	121	77.9	10.7	75.1	11.5	2.8	8.7
2週	108	78.1	12.1	75.7	10.8	2.4	9.2
3週	106	78.1	11.0	75.4	11.0	2.8	8.7
4週	102	78.7	11.8	75.8	10.7	2.8	9.5
6週	101	80.1	13.0	75.7	10.7	4.4	10.4
8週	95	79.1	11.4	75.9	10.1	3.2	8.7
10週	90	79.6	12.5	75.8	10.3	3.8	11.0
12週	89	79.8	12.5	75.9	10.3	4.0	9.3
EOT	121	79.1	12.7	75.1	11.5	4.0	9.8
漸減	60	77.0	11.8	75.2	9.0	1.8	10.1
脈拍数 (回/分)							
プラセボ							
ベースライン	183	71.5	10.3				
1週	183	74.8	11.2	71.5	10.3	3.4	8.5
2週	178	75.5	11.6	71.3	10.4	4.2	9.1
3週	176	75.1	11.3	71.4	10.4	3.7	9.0
4週	174	75.2	10.9	71.4	10.5	3.8	9.3
6週	170	74.8	10.9	71.2	10.5	3.6	8.9
8週	167	73.7	11.5	71.2	10.7	2.6	9.6
EOT	183	74.3	11.5	71.5	10.3	2.8	9.7

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	151	71.4	10.6	71.3	11.0	0.1	9.2
EOS	183	72.3	10.7	71.5	10.3	0.9	9.3
18.75 mg							
ベースライン	345	73.5	11.8				
1週	341	75.5	11.9	73.4	11.8	2.0	11.5
2週	314	76.1	11.3	73.4	11.9	2.6	11.7
3週	301	76.1	10.6	73.4	11.6	2.7	11.3
4週	288	75.7	10.4	73.3	11.6	2.4	12.3
6週	280	76.5	11.6	73.1	11.6	3.4	13.0
8週	271	75.2	10.6	73.1	11.7	2.0	12.1
10週	187	75.4	10.9	71.7	11.2	3.7	11.0
12週	179	76.0	11.5	71.8	11.1	4.2	11.3
EOT	345	76.5	11.6	73.5	11.8	3.0	11.8
漸減	186	78.4	11.4	73.9	11.8	4.5	12.7
75 mg							
ベースライン	285	72.6	11.2				
1週	283	74.9	11.7	72.6	11.2	2.3	10.1
2週	269	77.8	11.6	72.7	11.2	5.1	10.6
3週	259	79.0	11.8	72.5	11.1	6.5	11.1
4週	254	79.3	11.8	72.5	11.0	6.7	10.3
6週	248	78.2	12.7	72.4	11.1	5.8	11.2
8週	239	78.3	12.6	72.6	11.2	5.7	11.4
EOT	285	78.1	12.7	72.6	11.2	5.5	11.3
漸減	200	76.9	11.3	72.6	11.2	4.3	10.8
EOS	174	78.0	11.2	72.8	10.8	5.2	9.8
150 mg							
ベースライン	104	74.5	9.6				
1週	102	78.2	10.7	74.6	9.6	3.5	9.7
2週	87	80.5	10.3	74.0	9.4	6.5	10.7
3週	84	82.2	10.8	74.0	9.3	8.2	13.6
4週	82	81.5	9.4	73.8	9.4	7.7	11.6
6週	83	82.7	10.0	74.6	9.4	8.1	11.9
8週	73	83.3	9.4	74.6	9.4	8.7	12.0
EOT	104	82.5	10.2	74.5	9.6	7.9	12.1
漸減	62	82.5	9.8	75.0	9.5	7.4	10.2
75～150 mg							
ベースライン	335	74.1	12.4				
1週	334	76.5	11.9	74.0	12.4	2.5	11.1
2週	288	77.5	11.6	73.1	12.0	4.4	12.1
3週	269	79.3	12.0	72.9	12.0	6.4	11.9
4週	257	80.4	12.9	72.5	11.9	7.9	13.1
6週	246	80.3	11.4	72.5	11.9	7.8	13.0
8週	235	79.9	11.4	72.2	12.0	7.7	12.1
10週	233	81.4	11.5	72.2	12.0	9.1	12.4
12週	226	79.3	11.7	72.3	12.1	7.0	11.3
EOT	335	80.0	12.1	74.1	12.4	6.0	12.4
漸減	164	78.7	12.5	72.8	12.2	5.9	13.1

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75～225 mg							
ベースライン	178	71.8	10.5				
1週	177	74.7	10.5	71.9	10.4	2.8	8.9
2週	172	76.4	10.2	71.8	10.5	4.6	10.1
3週	168	79.3	11.8	71.8	9.9	7.5	10.9
4週	165	82.1	11.9	71.6	10.0	10.5	12.0
6週	163	81.9	11.3	71.7	10.0	10.2	11.4
8週	162	80.5	11.5	71.7	10.0	8.8	10.8
EOT	178	80.1	11.5	71.8	10.5	8.3	10.9
漸減	145	76.6	10.4	71.5	10.1	5.1	9.3
EOS	178	76.9	10.7	71.8	10.5	5.1	9.9
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	902	73.2	11.4				
1週	896	75.8	11.5	73.2	11.4	2.6	10.2
2週	816	77.7	11.2	72.8	11.2	4.9	11.1
3週	780	79.5	11.8	72.6	11.0	6.9	11.6
4週	758	80.5	12.0	72.5	11.0	8.1	11.9
6週	740	80.2	11.8	72.5	11.0	7.7	12.0
8週	709	79.8	11.7	72.5	11.1	7.4	11.6
10週	233	81.4	11.5	72.2	12.0	9.1	12.4
12週	226	79.3	11.7	72.3	12.1	7.0	11.3
EOT	902	79.7	12.0	73.2	11.4	6.5	11.8
漸減	571	77.9	11.4	72.6	11.1	5.3	11.1
EOS	352	77.4	10.9	72.3	10.6	5.2	9.8
ミルナシプラン							
ベースライン	121	72.9	10.6				
1週	121	85.4	14.8	72.9	10.6	12.5	13.4
2週	108	87.0	11.9	72.7	10.6	14.3	10.1
3週	106	87.1	14.0	72.5	10.6	14.7	12.6
4週	102	87.2	13.4	72.4	10.6	14.8	12.0
6週	101	87.7	13.0	72.3	10.6	15.5	12.6
8週	95	88.2	14.0	71.8	10.6	16.4	14.0
10週	90	88.5	11.9	71.5	10.7	16.9	12.5
12週	89	88.0	12.9	71.6	10.7	16.5	13.1
EOT	121	87.6	14.1	72.9	10.6	14.7	14.5
漸減	60	80.9	13.2	71.8	9.9	9.1	11.4
体重 (kg)							
プラセボ							
ベースライン	181	61.9	16.0				
1週	2	52.5	17.7	52.0	18.4	0.5	0.7
3週	3	55.7	12.0	56.3	12.0	–0.7	1.2
4週	172	62.1	16.3	61.7	16.1	0.4	1.3
6週	4	74.8	28.8	73.0	24.9	1.8	4.3
8週	167	62.4	16.0	61.9	15.8	0.5	1.6
EOT	181	62.3	16.3	61.9	16.0	0.4	1.7
漸減	151	61.7	15.4	61.4	15.2	0.4	1.9
EOS	181	62.1	16.3	61.9	16.0	0.3	1.9

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
18.75 mg							
ベースライン	345	59.5	11.9				
1週	341	59.3	11.8	59.5	11.9	–0.2	1.0
2週	314	59.3	11.9	59.6	12.0	–0.3	1.3
3週	302	59.5	12.0	59.6	12.2	–0.2	1.5
4週	288	59.5	12.0	59.7	12.2	–0.2	1.6
6週	281	59.6	12.0	59.9	12.3	–0.2	1.9
8週	271	59.8	12.0	60.0	12.2	–0.2	2.1
10週	187	59.7	12.4	59.7	12.3	0.0	2.3
12週	179	59.9	12.4	59.9	12.4	0.0	2.5
EOT	345	59.3	11.8	59.5	11.9	–0.1	2.1
漸減	186	61.2	12.8	61.3	13.0	0.0	2.3
75 mg							
ベースライン	285	61.9	14.1				
1週	115	61.6	13.5	62.1	13.7	–0.5	1.0
2週	105	61.5	13.5	62.1	13.7	–0.6	1.1
3週	98	61.9	13.3	62.7	13.6	–0.7	1.4
4週	253	61.5	14.1	61.8	14.1	–0.3	1.7
6週	88	62.3	13.7	62.8	13.9	–0.4	1.9
8週	239	62.0	14.1	62.1	14.1	–0.2	1.9
EOT	285	61.6	14.1	61.9	14.1	–0.3	1.8
漸減	200	62.4	14.2	62.3	14.1	0.0	2.0
EOS	174	61.8	14.4	61.8	14.4	0.0	2.0
150 mg							
ベースライン	104	62.2	14.3				
1週	102	61.3	13.9	61.9	14.2	–0.7	1.2
2週	88	62.1	13.9	62.8	14.2	–0.8	1.3
3週	84	61.2	12.6	62.0	12.9	–0.8	1.7
4週	82	62.3	14.4	63.2	14.3	–0.9	2.2
6週	83	61.7	13.7	62.6	14.1	–1.0	2.7
8週	75	61.1	12.5	61.9	12.9	–0.8	3.0
EOT	104	61.4	13.9	62.2	14.3	–0.8	2.6
漸減	62	62.0	11.9	62.4	12.2	–0.5	2.5
75～150 mg							
ベースライン	334	57.4	12.6				
1週	333	56.9	12.7	57.4	12.6	–0.5	1.1
2週	288	57.2	12.5	57.8	12.5	–0.6	1.2
3週	269	57.6	12.5	58.3	12.4	–0.7	1.5
4週	257	57.3	12.2	58.0	12.3	–0.8	1.6
6週	245	57.6	12.4	58.3	12.3	–0.7	2.0
8週	235	57.9	12.4	58.5	12.4	–0.6	2.2
10週	233	58.2	12.5	58.4	12.4	–0.3	2.4
12週	226	58.6	12.5	58.6	12.4	0.0	2.7
EOT	334	57.1	12.8	57.4	12.6	–0.2	2.5
漸減	164	58.1	12.9	58.3	12.8	–0.2	2.8
75～225 mg							
ベースライン	178	62.3	14.4				
1週	5	63.0	21.0	63.6	21.2	–0.6	0.9
2週	3	45.0	5.3	45.7	5.7	–0.7	0.6

Supportive Table 13. 国内短期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
3週	4	53.3	15.2	54.3	16.6	–1.0	1.8
4週	165	62.2	13.8	62.8	14.1	–0.6	1.4
6週	3	61.3	7.6	63.0	8.7	–1.7	2.3
8週	162	62.3	13.9	62.8	14.2	–0.5	2.0
EOT	178	61.8	14.1	62.3	14.4	–0.5	1.9
漸減	145	62.5	14.1	62.6	14.4	–0.2	2.0
EOS	178	62.0	14.1	62.3	14.4	–0.3	2.1
ベンラファキシン合計 a							
ベースライン	901	60.3	13.8				
1週	555	58.7	13.3	59.3	13.4	–0.5	1.1
2週	484	59.0	13.1	59.6	13.3	–0.6	1.2
3週	455	59.2	12.8	59.9	12.9	–0.7	1.5
4週	757	60.3	13.6	60.9	13.7	–0.6	1.7
6週	419	59.4	13.1	60.1	13.2	–0.7	2.1
8週	711	60.6	13.5	61.0	13.5	–0.4	2.2
10週	233	58.2	12.5	58.4	12.4	–0.3	2.4
12週	226	58.6	12.5	58.6	12.4	0.0	2.7
EOT	901	60.0	13.8	60.3	13.8	–0.4	2.2
漸減	571	61.1	13.7	61.3	13.7	–0.1	2.3
EOS	352	61.9	14.2	62.1	14.3	–0.2	2.0
ミルナシプラン							
ベースライン	121	60.6	12.3				
1週	121	60.2	12.4	60.6	12.3	–0.5	0.9
2週	108	61.1	12.3	61.6	12.2	–0.5	1.1
3週	106	61.0	12.4	61.5	12.3	–0.5	1.3
4週	102	60.9	12.3	61.5	12.4	–0.6	1.3
6週	101	61.0	12.1	61.7	12.4	–0.7	1.7
8週	95	60.6	11.7	61.5	12.1	–0.9	1.9
10週	90	60.2	11.5	61.1	11.9	–0.9	2.1
12週	89	60.0	11.2	61.0	12.0	–1.0	2.3
EOT	121	59.7	11.8	60.6	12.3	–0.9	2.1
漸減	60	60.9	11.6	62.0	12.1	–1.1	2.3

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-27 10:56:13
a. ベンラファキシン ER 18.75 mg 群を除くベンラファキシン ER 投与例合計
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411263試験のみ）

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
75～150 mg							
ベースライン	247	117.6	16.4				
1週	247	119.3	15.8	117.6	16.4	1.7	10.9
2週	245	119.6	16.0	117.6	16.4	2.0	11.6
4週	244	119.5	15.9	117.7	16.4	1.8	11.9
6週	242	120.4	16.8	117.7	16.5	2.7	12.6
8週	240	118.7	16.5	117.6	16.4	1.1	12.6
10週	234	119.5	15.7	117.5	16.6	2.0	12.9
12週	229	119.4	15.6	117.2	16.5	2.2	12.7
14週	220	120.1	16.5	117.2	16.6	2.9	13.3
16週	218	119.4	15.7	117.4	16.6	2.0	12.6
18週	213	118.8	16.7	117.3	16.8	1.5	13.6
20週	211	119.4	15.7	117.4	16.8	2.0	13.7
22週	207	119.7	16.2	117.5	16.9	2.2	13.3
24週	203	119.5	16.9	117.2	16.7	2.3	13.7
26週	199	119.3	16.3	117.2	16.8	2.1	13.6
28週	190	118.9	16.2	116.9	16.9	2.0	14.2
30週	184	119.1	16.7	116.8	17.0	2.3	13.4
32週	183	118.7	16.4	116.8	17.0	1.9	12.6
34週	177	118.4	16.8	116.7	17.2	1.7	12.9
36週	172	119.9	16.7	117.2	17.0	2.7	12.9
38週	174	119.2	16.0	116.9	16.8	2.3	14.0
40週	173	119.0	16.3	117.2	16.9	1.8	13.2
42週	174	118.1	16.1	117.1	17.0	1.0	13.0
44週	173	118.5	16.1	116.8	16.5	1.8	12.5
46週	167	119.4	16.0	116.9	16.5	2.5	13.6
48週	170	119.3	17.0	116.7	16.5	2.6	13.9
50週	165	119.1	15.8	116.4	16.4	2.6	12.3
52週	164	119.0	16.9	116.5	16.4	2.5	13.6
EOT	247	119.2	16.5	117.6	16.4	1.6	13.7
漸減	196	119.2	16.5	116.9	16.4	2.4	11.7
75～225 mg							
ベースライン	50	120.0	17.2				
1週	50	123.0	16.2	120.0	17.2	3.0	10.5
2週	50	122.7	17.1	120.0	17.2	2.6	8.9
3週	50	123.9	17.1	120.0	17.2	3.9	9.4
4週	50	122.7	16.2	120.0	17.2	2.7	9.0
6週	47	122.3	15.7	119.0	14.7	3.3	10.2
8週	48	123.8	15.6	119.0	14.6	4.8	10.7
12週	47	123.4	14.8	119.6	14.1	3.8	11.6
16週	46	122.5	14.9	119.5	14.2	3.0	11.7
20週	45	124.7	14.4	119.8	14.2	4.8	12.0
24週	44	123.7	14.5	120.0	14.3	3.7	11.6
28週	42	125.7	14.0	120.7	13.5	5.0	11.6
32週	41	124.3	14.1	120.6	13.7	3.7	11.9
36週	41	127.0	14.8	120.6	13.7	6.5	13.4
40週	40	126.0	15.5	120.6	13.9	5.4	12.2

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
44週	40	124.2	15.0	120.0	13.3	4.2	12.5
EOT	50	124.3	17.2	120.0	17.2	4.3	12.1
漸減	44	123.7	17.9	120.5	17.0	3.2	11.6
EOS	50	123.8	18.1	120.0	17.2	3.8	11.2
ベンラファキシン合計							
ベースライン	297	118.0	16.5				
1週	297	119.9	15.9	118.0	16.5	1.9	10.8
2週	295	120.1	16.2	118.0	16.6	2.1	11.2
3週	50	123.9	17.1	120.0	17.2	3.9	9.4
4週	294	120.0	16.0	118.1	16.5	1.9	11.5
6週	289	120.7	16.6	117.9	16.2	2.8	12.3
8週	288	119.5	16.4	117.8	16.1	1.7	12.3
10週	234	119.5	15.7	117.5	16.6	2.0	12.9
12週	276	120.1	15.5	117.6	16.1	2.5	12.5
14週	220	120.1	16.5	117.2	16.6	2.9	13.3
16週	264	120.0	15.5	117.8	16.2	2.2	12.4
18週	213	118.8	16.7	117.3	16.8	1.5	13.6
20週	256	120.3	15.6	117.8	16.4	2.5	13.5
22週	207	119.7	16.2	117.5	16.9	2.2	13.3
24週	247	120.3	16.6	117.7	16.3	2.6	13.3
26週	199	119.3	16.3	117.2	16.8	2.1	13.6
28週	232	120.1	16.0	117.6	16.4	2.6	13.8
30週	184	119.1	16.7	116.8	17.0	2.3	13.4
32週	224	119.7	16.1	117.5	16.5	2.2	12.5
34週	177	118.4	16.8	116.7	17.2	1.7	12.9
36週	213	121.3	16.5	117.9	16.4	3.4	13.0
38週	174	119.2	16.0	116.9	16.8	2.3	14.0
40週	213	120.3	16.3	117.8	16.4	2.5	13.0
42週	174	118.1	16.1	117.1	17.0	1.0	13.0
44週	213	119.6	16.0	117.4	16.0	2.2	12.5
46週	167	119.4	16.0	116.9	16.5	2.5	13.6
48週	170	119.3	17.0	116.7	16.5	2.6	13.9
50週	165	119.1	15.8	116.4	16.4	2.6	12.3
52週	164	119.0	16.9	116.5	16.4	2.5	13.6
EOT	297	120.0	16.7	118.0	16.5	2.0	13.4
漸減	240	120.0	16.9	117.5	16.5	2.5	11.7
EOS	50	123.8	18.1	120.0	17.2	3.8	11.2
拡張期血圧 (mmHg)							
75～150 mg							
ベースライン	247	74.2	12.6				
1週	247	74.3	11.7	74.2	12.6	0.1	8.8
2週	245	74.7	12.3	74.2	12.6	0.5	9.3
4週	244	75.6	12.0	74.2	12.6	1.3	9.9
6週	242	76.7	12.9	74.3	12.6	2.4	10.3
8週	240	76.0	12.5	74.3	12.7	1.7	10.6
10週	234	75.7	12.1	74.2	12.8	1.5	10.0
12週	229	76.7	12.0	74.3	12.8	2.4	10.2
14週	220	76.1	12.5	74.2	12.8	1.9	10.1
16週	218	76.4	12.5	74.2	12.9	2.2	11.0

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
18週	213	75.9	12.3	74.1	12.9	1.8	10.5
20週	211	75.5	12.8	74.1	13.0	1.5	11.0
22週	207	76.3	12.2	74.3	13.0	2.0	11.1
24週	203	75.5	12.5	74.3	13.0	1.2	11.4
26週	199	76.1	12.5	74.2	13.1	1.9	11.1
28週	190	75.9	12.4	74.3	13.1	1.6	10.7
30週	184	76.2	12.6	74.1	13.2	2.1	11.1
32週	183	75.0	11.9	74.1	13.2	0.9	10.5
34週	177	75.8	12.5	74.1	13.3	1.7	10.5
36週	172	76.5	12.4	74.6	13.2	1.9	10.4
38週	174	76.0	13.0	74.3	13.1	1.7	11.0
40週	173	75.7	12.9	74.5	13.1	1.2	10.5
42週	174	76.0	13.3	74.4	13.2	1.6	10.8
44週	173	76.5	12.5	74.3	13.3	2.2	10.7
46週	167	76.8	12.6	74.4	13.3	2.5	10.7
48週	170	76.0	13.1	74.3	13.3	1.7	11.0
50週	165	76.3	13.0	74.2	13.4	2.1	10.3
52週	164	77.1	13.0	74.3	13.4	2.8	11.3
EOT	247	76.9	12.6	74.2	12.6	2.7	10.9
漸減	196	76.0	13.0	74.3	13.0	1.8	10.0
75～225 mg							
ベースライン	50	77.4	12.2				
1週	50	77.8	11.9	77.4	12.2	0.5	7.0
2週	50	79.8	12.5	77.4	12.2	2.4	6.7
3週	50	80.0	13.5	77.4	12.2	2.6	8.3
4週	50	79.0	12.2	77.4	12.2	1.7	8.4
6週	47	79.0	11.1	76.8	10.8	2.2	9.8
8週	48	79.4	11.3	76.8	10.7	2.6	9.4
12週	47	79.9	10.0	77.2	10.4	2.6	10.1
16週	46	76.7	10.7	77.0	10.4	–0.3	10.3
20週	45	79.6	11.1	77.2	10.5	2.4	10.2
24週	44	80.0	10.8	77.5	10.4	2.5	9.1
28週	42	80.0	11.5	78.2	10.0	1.8	10.8
32週	41	80.0	11.2	78.1	10.1	1.9	10.8
36週	41	81.1	11.9	78.1	10.1	3.0	11.4
40週	40	81.1	12.5	78.2	10.2	2.9	11.1
44週	40	80.2	11.3	77.8	10.1	2.4	11.6
EOT	50	80.0	12.6	77.4	12.2	2.7	10.7
漸減	44	79.9	14.4	78.3	12.2	1.6	11.0
EOS	50	79.5	14.1	77.4	12.2	2.1	10.5
ベンラファキシン合計							
ベースライン	297	74.7	12.5				
1週	297	74.9	11.8	74.7	12.5	0.2	8.5
2週	295	75.6	12.5	74.7	12.6	0.8	8.9
3週	50	80.0	13.5	77.4	12.2	2.6	8.3
4週	294	76.2	12.1	74.8	12.6	1.4	9.7
6週	289	77.1	12.6	74.7	12.4	2.4	10.2
8週	288	76.6	12.4	74.7	12.4	1.9	10.4
10週	234	75.7	12.1	74.2	12.8	1.5	10.0

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
12週	276	77.3	11.8	74.8	12.4	2.5	10.1
14週	220	76.1	12.5	74.2	12.8	1.9	10.1
16週	264	76.4	12.1	74.7	12.5	1.7	10.9
18週	213	75.9	12.3	74.1	12.9	1.8	10.5
20週	256	76.2	12.6	74.6	12.6	1.6	10.9
22週	207	76.3	12.2	74.3	13.0	2.0	11.1
24週	247	76.3	12.3	74.8	12.6	1.4	11.0
26週	199	76.1	12.5	74.2	13.1	1.9	11.1
28週	232	76.7	12.3	75.0	12.6	1.7	10.7
30週	184	76.2	12.6	74.1	13.2	2.1	11.1
32週	224	75.9	11.9	74.9	12.8	1.1	10.5
34週	177	75.8	12.5	74.1	13.3	1.7	10.5
36週	213	77.4	12.4	75.3	12.8	2.1	10.6
38週	174	76.0	13.0	74.3	13.1	1.7	11.0
40週	213	76.7	13.0	75.2	12.7	1.5	10.6
42週	174	76.0	13.3	74.4	13.2	1.6	10.8
44週	213	77.2	12.3	75.0	12.8	2.2	10.8
46週	167	76.8	12.6	74.4	13.3	2.5	10.7
48週	170	76.0	13.1	74.3	13.3	1.7	11.0
50週	165	76.3	13.0	74.2	13.4	2.1	10.3
52週	164	77.1	13.0	74.3	13.4	2.8	11.3
EOT	297	77.4	12.6	74.7	12.5	2.7	10.8
漸減	240	76.7	13.3	75.0	12.9	1.7	10.2
EOS	50	79.5	14.1	77.4	12.2	2.1	10.5
脈拍数 (回/分)							
75～150 mg							
ベースライン	247	78.3	11.6				
1週	247	77.2	10.9	78.3	11.6	–1.1	11.5
2週	245	78.3	11.0	78.3	11.6	0.0	11.7
4週	244	79.5	12.1	78.4	11.6	1.0	11.0
6週	242	80.1	12.0	78.5	11.6	1.6	11.7
8週	240	78.2	11.0	78.3	11.4	–0.1	11.1
10週	234	79.4	11.1	78.3	11.2	1.1	10.9
12週	229	80.0	11.7	78.4	11.4	1.6	12.4
14週	220	78.7	11.7	78.0	11.1	0.6	12.7
16週	218	78.6	11.7	78.0	11.1	0.6	11.6
18週	213	80.4	11.6	78.3	11.2	2.1	11.7
20週	211	79.0	11.7	78.4	11.2	0.6	12.0
22週	207	79.2	11.2	78.4	11.3	0.8	11.8
24週	203	79.8	10.8	78.4	11.4	1.4	11.1
26週	199	78.9	12.3	78.4	11.4	0.5	12.3
28週	190	79.4	10.8	78.3	11.3	1.0	12.0
30週	184	80.2	11.9	78.0	11.0	2.2	12.0
32週	183	78.6	10.6	78.0	11.0	0.6	11.8
34週	178	78.2	11.2	78.0	11.1	0.2	11.7
36週	172	79.1	10.8	77.7	11.1	1.4	11.1
38週	174	80.0	11.1	77.9	11.1	2.1	11.4
40週	173	79.2	11.0	78.0	11.1	1.2	11.5
42週	174	79.5	12.4	78.0	11.0	1.5	12.6

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
44週	173	79.2	11.4	78.0	11.0	1.2	12.1
46週	167	79.6	11.5	77.9	10.7	1.7	11.1
48週	170	79.1	11.0	77.8	10.6	1.4	11.8
50週	165	79.5	11.2	77.5	10.3	2.0	12.1
52週	164	78.9	10.9	77.5	10.4	1.3	11.7
EOT	247	79.2	12.0	78.3	11.6	0.9	11.7
漸減	196	77.0	11.2	78.0	11.2	–1.0	11.7
75～225 mg							
ベースライン	50	77.1	10.5				
1週	50	79.1	10.6	77.1	10.5	2.0	7.6
2週	50	78.9	10.8	77.1	10.5	1.7	7.2
3週	50	79.9	11.1	77.1	10.5	2.8	8.4
4週	50	80.7	10.2	77.1	10.5	3.6	7.3
6週	47	83.6	10.0	77.4	10.4	6.2	7.7
8週	48	85.4	10.8	77.2	10.4	8.3	9.4
12週	47	80.5	11.7	77.1	10.5	3.4	10.1
16週	46	80.6	10.6	76.5	9.7	4.1	9.1
20週	45	85.0	10.4	76.4	9.8	8.6	8.8
24週	44	78.9	11.2	76.3	9.8	2.6	9.5
28週	42	81.3	9.4	76.2	10.0	5.1	7.3
32週	41	82.0	11.3	76.3	10.1	5.7	9.8
36週	41	81.8	10.0	76.3	10.1	5.6	8.9
40週	40	81.4	9.8	76.6	10.1	4.8	11.1
44週	40	79.3	10.5	76.5	10.2	2.8	9.6
EOT	50	80.6	10.8	77.1	10.5	3.5	10.4
漸減	44	75.9	9.6	77.5	10.9	–1.6	9.3
EOS	50	77.1	10.6	77.1	10.5	–0.1	10.3
ベンラファキシン合計							
ベースライン	297	78.1	11.4				
1週	297	77.5	10.8	78.1	11.4	–0.6	11.0
2週	295	78.4	10.9	78.1	11.5	0.3	11.0
3週	50	79.9	11.1	77.1	10.5	2.8	8.4
4週	294	79.7	11.8	78.2	11.4	1.5	10.5
6週	289	80.7	11.7	78.3	11.4	2.3	11.3
8週	288	79.4	11.2	78.1	11.2	1.3	11.3
10週	234	79.4	11.1	78.3	11.2	1.1	10.9
12週	276	80.1	11.7	78.2	11.2	1.9	12.0
14週	220	78.7	11.7	78.0	11.1	0.6	12.7
16週	264	79.0	11.5	77.8	10.9	1.2	11.2
18週	213	80.4	11.6	78.3	11.2	2.1	11.7
20週	256	80.0	11.7	78.1	11.0	2.0	11.9
22週	207	79.2	11.2	78.4	11.3	0.8	11.8
24週	247	79.6	10.8	78.0	11.1	1.6	10.9
26週	199	78.9	12.3	78.4	11.4	0.5	12.3
28週	232	79.7	10.5	77.9	11.1	1.8	11.4
30週	184	80.2	11.9	78.0	11.0	2.2	12.0
32週	224	79.2	10.8	77.7	10.8	1.5	11.6
34週	178	78.2	11.2	78.0	11.1	0.2	11.7
36週	213	79.6	10.7	77.5	10.9	2.2	10.8

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
38週	174	80.0	11.1	77.9	11.1	2.1	11.4
40週	213	79.6	10.8	77.7	10.9	1.9	11.5
42週	174	79.5	12.4	78.0	11.0	1.5	12.6
44週	213	79.2	11.2	77.7	10.9	1.5	11.7
46週	167	79.6	11.5	77.9	10.7	1.7	11.1
48週	170	79.1	11.0	77.8	10.6	1.4	11.8
50週	165	79.5	11.2	77.5	10.3	2.0	12.1
52週	164	78.9	10.9	77.5	10.4	1.3	11.7
EOT	297	79.4	11.8	78.1	11.4	1.3	11.5
漸減	240	76.8	10.9	77.9	11.1	–1.1	11.3
EOS	50	77.1	10.6	77.1	10.5	–0.1	10.3
体重 (kg)							
75～150 mg							
ベースライン	247	61.3	12.9				
1週	247	61.2	12.9	61.3	12.9	–0.1	1.0
2週	245	61.2	12.8	61.5	12.8	–0.3	1.1
4週	244	61.3	12.6	61.6	12.8	–0.2	1.4
6週	242	61.4	12.7	61.6	12.8	–0.2	1.5
8週	240	61.5	12.6	61.6	12.8	–0.2	1.7
10週	234	61.8	12.6	61.8	12.8	0.1	1.8
12週	229	61.9	12.9	61.5	12.9	0.4	2.0
14週	220	61.8	13.0	61.5	12.8	0.3	2.2
16週	218	61.9	13.0	61.4	12.9	0.5	2.1
18週	213	62.1	13.1	61.5	12.8	0.7	2.3
20週	211	62.2	13.2	61.5	12.9	0.7	2.5
22週	206	62.4	13.1	61.6	12.9	0.9	2.6
24週	203	62.4	13.1	61.5	12.9	0.9	2.6
26週	199	62.3	13.2	61.5	12.9	0.8	2.7
28週	190	62.4	13.1	61.5	12.9	1.0	2.7
30週	184	62.7	13.1	61.6	12.9	1.1	2.9
32週	183	62.8	13.1	61.7	12.9	1.2	2.9
34週	178	62.6	13.1	61.6	13.0	1.0	2.9
36週	172	62.9	13.3	61.7	13.1	1.2	3.0
38週	174	62.8	13.3	61.6	13.0	1.2	2.9
40週	173	62.9	13.3	61.7	13.0	1.2	3.0
42週	174	62.8	13.2	61.6	13.0	1.2	3.1
44週	173	62.9	13.3	61.6	13.1	1.3	3.0
46週	167	63.0	13.1	61.6	12.8	1.4	3.1
48週	170	62.9	12.9	61.5	12.7	1.4	3.1
50週	165	62.8	13.1	61.5	12.8	1.3	3.1
52週	164	62.9	13.1	61.4	12.8	1.4	3.2
EOT	247	62.6	13.3	61.3	12.9	1.2	3.1
漸減	196	63.1	13.5	61.5	13.2	1.5	3.2
75～225 mg							
ベースライン	50	62.4	16.0				
4週	50	62.6	16.0	62.4	16.0	0.2	1.7
8週	48	62.8	16.4	62.2	16.1	0.6	2.2
12週	47	62.7	16.8	62.4	16.2	0.3	2.8
16週	46	63.3	16.8	62.6	16.3	0.7	3.1

Supportive Table 14. 国内長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
20週	45	64.0	16.9	62.7	16.4	1.3	3.2
24週	44	64.1	17.3	63.0	16.5	1.1	3.6
28週	42	64.7	17.6	63.2	16.9	1.5	3.7
32週	41	65.3	17.4	63.7	16.8	1.6	3.7
36週	41	65.4	17.2	63.7	16.8	1.8	3.6
40週	40	65.5	17.5	63.4	16.9	2.0	4.0
44週	40	66.1	17.7	64.1	16.8	2.0	4.3
EOT	50	64.4	16.8	62.4	16.0	1.9	4.1
漸減	44	65.8	17.2	63.4	16.6	2.4	4.3
EOS	50	64.6	16.7	62.4	16.0	2.1	4.2
ベンラファキシン合計							
ベースライン	297	61.5	13.4				
1週	247	61.2	12.9	61.3	12.9	–0.1	1.0
2週	245	61.2	12.8	61.5	12.8	–0.3	1.1
4週	294	61.5	13.2	61.7	13.3	–0.2	1.5
6週	242	61.4	12.7	61.6	12.8	–0.2	1.5
8週	288	61.7	13.3	61.7	13.4	0.0	1.8
10週	234	61.8	12.6	61.8	12.8	0.1	1.8
12週	276	62.0	13.6	61.7	13.4	0.4	2.1
14週	220	61.8	13.0	61.5	12.8	0.3	2.2
16週	264	62.2	13.7	61.6	13.5	0.5	2.3
18週	213	62.1	13.1	61.5	12.8	0.7	2.3
20週	256	62.5	13.9	61.7	13.5	0.8	2.6
22週	206	62.4	13.1	61.6	12.9	0.9	2.6
24週	247	62.7	14.0	61.7	13.6	1.0	2.8
26週	199	62.3	13.2	61.5	12.9	0.8	2.7
28週	232	62.8	14.0	61.8	13.7	1.1	2.9
30週	184	62.7	13.1	61.6	12.9	1.1	2.9
32週	224	63.3	14.0	62.0	13.7	1.2	3.1
34週	178	62.6	13.1	61.6	13.0	1.0	2.9
36週	213	63.4	14.1	62.1	13.8	1.3	3.1
38週	174	62.8	13.3	61.6	13.0	1.2	2.9
40週	213	63.4	14.2	62.0	13.8	1.4	3.2
42週	174	62.8	13.2	61.6	13.0	1.2	3.1
44週	213	63.5	14.2	62.1	13.8	1.5	3.3
46週	167	63.0	13.1	61.6	12.8	1.4	3.1
48週	170	62.9	12.9	61.5	12.7	1.4	3.1
50週	165	62.8	13.1	61.5	12.8	1.3	3.1
52週	164	62.9	13.1	61.4	12.8	1.4	3.2
EOT	297	62.9	13.9	61.5	13.4	1.4	3.3
漸減	240	63.6	14.3	61.9	13.9	1.7	3.4
EOS	50	64.6	16.7	62.4	16.0	2.1	4.2

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-27 10:56:33
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411264試験のみ）

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ(PR) 間隔 (msec)							
プラセボ							
ベースライン	181	162.1	21.2				
1 週	2	165.5	24.7	182.5	26.2	–17.0	1.4
3 週	4	181.8	43.1	184.5	40.3	–2.8	10.0
4 週	3	137.3	12.5	146.0	10.5	–8.7	10.6
6 週	5	160.8	15.5	165.6	18.1	–4.8	15.6
8 週	166	162.4	21.2	161.5	20.6	0.9	12.4
EOT	180	162.4	21.8	162.1	21.2	0.3	12.5
漸減	151	162.1	20.3	160.9	21.1	1.3	10.7
EOS	181	163.0	21.0	162.1	21.2	0.9	11.3
18.75 mg							
ベースライン	352	151.6	20.9				
4 週	339	151.2	22.0	151.7	21.2	–0.5	13.5
8 週	272	152.2	21.2	152.2	21.3	0.0	12.3
12 週	187	152.4	20.8	153.4	21.1	–1.0	11.8
EOT	339	151.1	20.8	151.7	21.2	–0.6	12.7
漸減	168	152.0	26.5	151.6	18.2	0.5	21.7
75 mg							
ベースライン	288	153.9	20.2				
1 週	6	138.8	33.6	137.2	32.2	1.7	5.1
2 週	3	157.0	34.1	134.7	57.8	22.3	40.3
3 週	3	152.7	20.4	154.7	26.1	–2.0	6.2
4 週	102	147.8	21.7	147.7	19.9	0.1	11.9
6 週	4	167.0	16.4	167.8	7.2	–0.8	9.5
8 週	234	154.1	18.4	155.2	19.1	–1.0	12.1
EOT	274	153.5	18.9	154.3	20.0	–0.7	12.5
漸減	186	154.9	18.9	155.5	19.3	–0.6	11.5
EOS	172	158.4	17.7	158.3	19.0	0.2	12.9
150 mg							
ベースライン	113	149.1	20.9				
4 週	89	148.4	19.6	149.2	19.6	–0.7	11.4
8 週	74	147.0	19.0	148.8	19.4	–1.7	12.3
EOT	89	148.2	19.4	149.2	19.6	–1.0	12.2
漸減	43	149.8	20.6	149.4	19.7	0.4	13.4
75～150 mg							
ベースライン	338	155.1	21.8				
4 週	324	152.8	21.2	155.2	22.0	–2.4	12.2
8 週	243	152.4	20.8	156.0	22.2	–3.6	12.0
12 週	229	152.4	21.3	155.5	21.9	–3.0	11.0
EOT	324	152.2	21.2	155.2	22.0	–2.9	11.6
漸減	164	151.5	20.8	154.6	21.3	–3.2	11.2
75～225 mg							
ベースライン	177	162.5	20.9				
1 週	5	153.4	14.3	153.2	3.6	0.2	14.7
2 週	4	158.3	3.8	164.5	6.4	–6.3	3.6
3 週	4	148.3	18.8	146.0	9.6	2.3	10.7
6 週	3	167.7	6.7	174.7	10.5	–7.0	16.7
8 週	162	158.0	20.4	162.9	21.5	–4.9	12.7
EOT	177	157.8	19.9	162.5	20.9	–4.7	12.6

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	145	159.4	19.3	162.2	20.6	–2.8	11.6
EOS	177	159.2	19.5	162.5	20.9	–3.3	11.7
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	916	155.4	21.4				
1 週	11	145.5	26.5	144.5	24.4	1.0	10.0
2 週	7	157.7	19.9	151.7	37.2	6.0	27.9
3 週	7	150.1	17.9	149.7	17.2	0.4	8.7
4 週	515	151.1	21.1	152.7	21.5	–1.6	12.0
6 週	7	167.3	12.2	170.7	8.7	–3.4	12.2
8 週	713	153.7	20.0	156.5	21.1	–2.9	12.3
12 週	229	152.4	21.3	155.5	21.9	–3.0	11.0
EOT	864	153.4	20.2	155.8	21.3	–2.4	12.2
漸減	538	154.7	20.0	156.6	20.6	–1.9	11.6
EOS	349	158.8	18.6	160.4	20.1	–1.6	12.4
ミルナシプラン							
ベースライン	121	148.1	20.8				
4 週	120	144.7	18.5	148.1	20.9	–3.4	13.9
8 週	100	142.8	18.9	147.4	20.9	–4.6	15.7
12 週	90	143.0	18.4	147.0	21.0	–4.0	14.8
EOT	120	143.9	18.0	148.1	20.9	–4.2	14.6
漸減	60	142.8	19.6	146.3	19.5	–3.5	12.9
QRS 間隔 (msec)							
プラセボ							
ベースライン	181	91.8	8.6				
1 週	2	95.0	7.1	92.5	6.4	2.5	0.7
3 週	4	106.5	28.2	103.5	20.5	3.0	10.0
4 週	3	90.0	9.2	89.3	6.0	0.7	7.5
6 週	5	87.4	6.9	90.4	2.7	–3.0	6.0
8 週	166	93.3	8.5	91.6	8.2	1.7	6.4
EOT	180	93.4	9.4	91.8	8.6	1.6	6.5
漸減	151	92.7	9.5	91.5	8.4	1.2	6.4
EOS	181	93.0	10.0	91.8	8.6	1.2	6.3
18.75 mg							
ベースライン	352	90.7	12.6				
4 週	339	90.7	12.5	90.9	12.4	–0.2	6.2
8 週	272	90.7	12.7	91.1	12.9	–0.4	6.2
12 週	187	90.4	12.6	91.3	12.9	–0.9	6.3
EOT	339	90.2	12.4	90.9	12.4	–0.7	6.2
漸減	168	91.2	12.0	91.2	12.7	0.0	6.7
75 mg							
ベースライン	289	91.6	12.4				
1 週	6	94.7	14.8	96.7	13.8	–2.0	6.7
2 週	3	93.0	11.1	92.3	3.1	0.7	9.0
3 週	3	85.7	1.5	94.3	5.8	–8.7	4.7
4 週	103	89.3	13.8	89.3	13.4	0.0	6.4
6 週	4	94.0	12.5	92.3	11.4	1.8	2.1
8 週	235	92.6	12.1	92.1	11.9	0.5	6.1
EOT	275	92.2	12.4	91.7	12.2	0.4	6.1
漸減	187	92.0	12.2	91.6	11.8	0.4	6.7
EOS	172	93.7	11.1	93.1	11.3	0.6	6.7

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
150 mg							
ベースライン	113	90.6	14.7				
4 週	89	91.0	14.7	91.7	14.3	–0.6	4.8
8 週	74	90.2	13.2	90.9	12.7	–0.7	5.1
EOT	89	91.2	14.9	91.7	14.3	–0.5	5.3
漸減	44	92.9	14.1	92.8	13.5	0.1	4.7
75～150 mg							
ベースライン	338	90.3	12.5				
4 週	325	89.8	12.6	90.4	12.5	–0.5	6.3
8 週	243	90.5	12.6	90.8	12.8	–0.4	6.8
12 週	230	90.2	12.8	90.7	12.8	–0.5	7.1
EOT	325	89.9	12.6	90.4	12.5	–0.4	6.8
漸減	164	90.5	12.4	91.1	12.6	–0.6	6.7
75～225 mg							
ベースライン	177	91.8	10.0				
1 週	5	96.6	8.3	96.8	3.9	–0.2	6.5
2 週	4	88.3	8.5	93.5	4.7	–5.3	5.1
3 週	4	87.3	5.7	88.5	4.2	–1.3	2.2
6 週	3	90.7	7.0	86.0	6.2	4.7	4.5
8 週	162	92.2	9.6	91.8	10.3	0.5	7.0
EOT	177	92.1	9.4	91.8	10.0	0.3	7.0
漸減	145	92.5	9.5	91.2	9.0	1.3	6.8
EOS	177	92.6	9.8	91.8	10.0	0.8	6.9
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	917	91.0	12.3				
1 週	11	95.5	11.7	96.7	10.1	–1.2	6.4
2 週	7	90.3	9.2	93.0	3.8	–2.7	7.1
3 週	7	86.6	4.2	91.0	5.4	–4.4	5.1
4 週	517	89.9	13.2	90.4	13.0	–0.4	6.1
6 週	7	92.6	9.9	89.6	9.4	3.0	3.4
8 週	714	91.6	11.9	91.5	11.9	0.1	6.5
12 週	230	90.2	12.8	90.7	12.8	–0.5	7.1
EOT	866	91.2	12.2	91.2	12.1	0.0	6.5
漸減	540	91.7	11.8	91.4	11.5	0.3	6.6
EOS	349	93.1	10.5	92.4	10.6	0.7	6.8
ミルナシプラン							
ベースライン	121	91.7	13.6				
4 週	120	90.3	14.4	91.9	13.4	–1.6	11.0
8 週	100	91.6	12.2	92.5	13.5	–0.9	8.4
12 週	90	90.4	11.8	91.5	12.8	–1.1	8.0
EOT	120	91.0	12.3	91.9	13.4	–0.9	7.9
漸減	60	90.9	11.4	92.4	13.3	–1.6	8.3
QT 間隔 (msec)							
プラセボ							
ベースライン	181	406.2	31.7				
1 週	2	354.5	17.7	376.5	6.4	–22.0	11.3
3 週	4	399.8	42.1	402.3	16.5	–2.5	32.2
4 週	3	384.7	15.9	401.3	18.8	–16.7	12.6
6 週	5	375.8	19.3	396.2	25.7	–20.4	7.0

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
8 週	166	401.3	32.5	407.2	32.5	–5.9	24.6
EOT	180	399.7	32.6	406.3	31.8	–6.6	24.3
漸減	151	405.7	30.6	407.3	32.9	–1.7	20.8
EOS	181	403.7	30.7	406.2	31.7	–2.5	20.6
18.75 mg							
ベースライン	236	392.3	30.0				
4 週	234	387.1	27.0	392.5	30.0	–5.4	21.4
8 週	193	389.6	24.5	393.4	29.4	–3.8	22.0
12 週	187	385.8	27.4	393.7	29.8	–7.9	21.1
EOT	234	385.2	27.1	392.5	30.0	–7.3	20.8
漸減	120	383.2	28.1	394.9	30.2	–11.7	22.6
75 mg							
ベースライン	171	399.1	27.7				
1 週	6	415.7	16.3	416.2	27.8	–0.5	33.9
2 週	3	396.7	34.5	399.3	27.5	–2.7	14.8
3 週	3	375.3	17.8	376.0	11.3	–0.7	18.8
4 週	1	436.0		446.0		–10.0	
6 週	4	383.0	29.9	388.0	14.3	–5.0	23.3
8 週	157	389.4	29.7	399.4	28.1	–10.0	21.5
EOT	172	389.9	29.6	399.3	27.8	–9.4	21.6
漸減	131	391.2	30.1	398.5	28.1	–7.3	21.7
EOS	172	392.7	29.9	399.3	27.8	–6.7	21.3
75～150 mg							
ベースライン	338	394.0	31.8				
4 週	324	379.4	28.3	394.5	31.5	–15.1	26.4
8 週	243	378.5	27.0	395.9	31.0	–17.4	23.6
12 週	230	380.1	27.9	395.9	31.3	–15.8	25.3
EOT	324	380.1	28.3	394.5	31.5	–14.4	26.9
漸減	164	384.7	29.4	398.7	32.7	–14.0	27.0
75～225 mg							
ベースライン	177	400.6	30.5				
1 週	5	394.0	25.0	404.8	33.8	–10.8	24.7
2 週	4	387.0	16.3	399.5	37.1	–12.5	22.3
3 週	4	393.0	25.1	408.0	29.2	–15.0	18.2
6 週	3	400.7	26.0	411.3	17.0	–10.7	11.0
8 週	162	381.0	27.0	400.2	30.7	–19.2	22.5
EOT	177	381.9	26.8	400.6	30.5	–18.6	22.2
漸減	145	391.8	27.6	400.3	30.4	–8.5	22.3
EOS	177	391.4	27.1	400.6	30.5	–9.2	21.6
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	686	397.0	30.6				
1 週	11	405.8	22.6	411.0	29.7	–5.2	29.1
2 週	7	391.1	23.6	399.4	30.6	–8.3	18.7
3 週	7	385.4	22.6	394.3	27.6	–8.9	18.5
4 週	325	379.6	28.5	394.7	31.6	–15.1	26.4
6 週	7	390.6	27.6	398.0	18.8	–7.4	17.9
8 週	562	382.2	28.1	398.1	30.1	–15.8	23.0
12 週	230	380.1	27.9	395.9	31.3	–15.8	25.3
EOT	673	383.1	28.5	397.3	30.4	–14.2	24.7
漸減	440	389.0	29.1	399.2	30.6	–10.2	24.1

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOS	349	392.0	28.5	400.0	29.1	–8.0	21.5
ミルナシプラン							
ベースライン	121	393.5	28.9				
4 週	120	366.1	27.3	393.6	29.0	–27.5	26.3
8 週	100	363.7	31.0	395.2	29.1	–31.4	28.6
12 週	90	359.7	27.5	395.3	28.8	–35.6	30.8
EOT	120	363.1	29.7	393.6	29.0	–30.5	30.8
漸減	60	374.3	27.0	394.3	28.8	–19.9	22.2
QTc 間隔 (msec)							
18.75 mg							
ベースライン	352	405.0	23.6				
4 週	339	405.5	21.4	405.6	23.7	–0.1	17.6
8 週	272	406.9	22.2	405.8	23.2	1.2	16.7
12 週	187	410.7	21.0	409.0	21.4	1.8	17.6
EOT	339	407.4	22.1	405.6	23.7	1.8	17.6
漸減	168	410.8	23.0	406.5	24.8	4.3	17.4
75 mg							
ベースライン	118	395.1	27.6				
4 週	102	396.0	23.8	395.7	27.0	0.2	19.7
8 週	78	392.8	26.3	392.1	26.2	0.6	17.1
EOT	103	394.7	27.0	395.7	26.9	–1.1	19.0
漸減	56	395.6	31.4	392.8	28.3	2.8	23.1
150 mg							
ベースライン	113	399.1	25.6				
4 週	89	397.9	21.9	398.2	26.0	–0.3	17.8
8 週	74	399.0	27.5	397.8	27.3	1.3	20.3
EOT	89	398.8	25.5	398.2	26.0	0.6	20.1
漸減	44	396.0	29.0	396.0	26.5	0.1	19.8
75～150 mg							
ベースライン	338	412.3	22.6				
4 週	324	412.1	20.7	412.3	22.2	–0.2	19.5
8 週	243	413.7	21.4	410.6	22.2	3.1	18.1
12 週	230	414.4	21.4	410.4	22.7	4.0	17.3
EOT	324	413.8	21.8	412.3	22.2	1.5	19.3
漸減	164	416.9	21.1	413.2	23.2	3.7	19.7
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	569	406.1	25.4				
4 週	515	406.4	22.7	406.6	25.0	–0.1	19.2
8 週	395	406.8	25.2	404.6	25.2	2.3	18.3
12 週	230	414.4	21.4	410.4	22.7	4.0	17.3
EOT	516	407.4	25.0	406.6	25.0	0.8	19.4
漸減	264	408.9	26.9	406.0	26.5	2.9	20.5
ミルナシプラン							
ベースライン	121	410.9	20.4				
4 週	120	418.3	19.5	410.8	20.5	7.5	19.5
8 週	100	420.4	20.2	411.5	20.9	8.9	20.9
12 週	90	421.3	21.4	411.1	20.4	10.2	22.0
EOT	120	419.3	21.2	410.8	20.5	8.5	20.9
漸減	60	413.9	21.6	412.1	23.3	1.8	19.7

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
QTcB 間隔 (msec)							
プラセボ							
ベースライン	181	419.1	20.3				
1 週	2	411.0	15.6	403.5	3.5	7.5	12.0
3 週	4	419.0	21.2	415.8	34.5	3.3	20.8
4 週	3	428.3	18.2	423.0	22.9	5.3	11.8
6 週	5	408.8	22.6	414.6	27.3	–5.8	15.6
8 週	166	420.9	21.8	419.5	19.9	1.4	17.3
EOT	180	420.6	21.7	419.2	20.3	1.4	17.1
漸減	151	420.4	22.7	419.6	20.2	0.8	16.7
EOS	181	420.0	22.0	419.1	20.3	0.9	16.1
18.75 mg							
ベースライン	349	417.8	33.2				
4 週	335	421.2	32.6	418.6	33.3	2.6	28.5
8 週	268	422.4	32.0	419.2	32.5	3.2	27.2
12 週	184	431.7	28.8	428.0	31.4	3.7	30.0
EOT	335	420.7	30.0	418.6	33.3	2.1	27.3
漸減	165	425.1	31.0	421.3	34.6	3.8	26.3
75 mg							
ベースライン	289	408.8	27.3				
1 週	6	440.7	13.4	431.3	18.4	9.3	19.6
2 週	3	412.0	12.3	430.7	8.5	–18.7	8.1
3 週	3	410.7	28.0	424.3	20.5	–13.7	15.0
4 週	103	396.9	25.4	396.4	27.6	0.5	19.8
6 週	4	400.3	17.3	406.0	22.0	–5.8	18.1
8 週	235	413.0	28.2	409.2	26.8	3.7	18.4
EOT	275	412.3	28.5	409.8	26.6	2.4	19.3
漸減	187	416.0	28.4	409.7	26.5	6.4	19.2
EOS	172	424.9	23.4	418.3	22.7	6.6	17.7
150 mg							
ベースライン	113	399.1	25.6				
4 週	89	397.9	21.9	398.2	26.0	–0.3	17.8
8 週	74	399.0	27.5	397.8	27.3	1.3	20.3
EOT	89	398.8	25.5	398.2	26.0	0.6	20.1
漸減	44	396.0	29.0	396.0	26.5	0.1	19.8
75～150 mg							
ベースライン	330	433.9	29.7				
4 週	311	437.2	30.9	433.4	29.3	3.8	34.3
8 週	237	434.2	26.5	431.6	28.6	2.6	27.5
12 週	225	433.8	28.5	431.1	28.9	2.6	27.6
EOT	311	435.7	30.6	433.4	29.3	2.3	31.8
漸減	161	437.5	29.4	435.2	29.1	2.3	28.9
75～225 mg							
ベースライン	177	413.0	22.2				
1 週	5	418.4	25.4	423.8	37.7	–5.4	24.7
2 週	4	392.5	19.3	419.5	9.0	–27.0	26.5
3 週	4	415.8	37.6	418.0	27.7	–2.3	22.6
6 週	3	397.7	21.4	383.7	19.1	14.0	3.6
8 週	162	419.0	21.3	413.3	22.1	5.7	17.9
EOT	177	417.9	22.1	413.0	22.2	4.8	18.6

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	145	421.8	20.6	412.5	21.7	9.4	17.6
EOS	177	420.6	21.9	413.0	22.2	7.6	18.5
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	909	417.5	30.0				
1 週	11	430.5	22.0	427.9	27.5	2.6	22.3
2 週	7	400.9	18.6	424.3	10.0	–23.4	19.8
3 週	7	413.6	31.2	420.7	23.1	–7.1	19.2
4 週	503	422.0	34.4	419.6	33.4	2.4	29.4
6 週	7	399.1	17.4	396.4	22.5	2.7	16.7
8 週	708	420.0	28.5	416.5	28.9	3.5	21.9
12 週	225	433.8	28.5	431.1	28.9	2.6	27.6
EOT	852	420.6	30.4	417.9	29.5	2.7	24.5
漸減	537	422.4	29.3	417.0	29.0	5.4	22.4
EOS	349	422.7	22.7	415.6	22.6	7.1	18.1
ミルナシプラン							
ベースライン	118	431.3	28.6				
4 週	116	435.3	33.1	430.8	28.3	4.5	31.1
8 週	96	440.2	31.1	430.4	28.1	9.8	29.5
12 週	88	432.7	31.2	428.9	27.2	3.9	31.3
EOT	117	435.3	31.4	431.3	28.7	4.0	31.9
漸減	58	431.9	27.7	428.9	26.6	3.0	23.7
QTcF 間隔 (msec)							
プラセボ							
ベースライン	181	414.5	19.8				
1 週	2	391.0	2.8	394.0	0.0	–3.0	2.8
3 週	4	412.5	25.9	411.3	27.8	1.3	8.8
4 週	3	413.3	8.4	415.3	18.5	–2.0	11.5
6 週	5	397.4	21.0	408.6	25.7	–11.2	10.8
8 週	166	414.0	20.7	415.1	19.7	–1.1	15.6
EOT	180	413.2	20.8	414.6	19.9	–1.4	15.2
漸減	151	415.2	21.0	415.2	19.7	0.0	14.3
EOS	181	414.3	20.8	414.5	19.8	–0.2	13.7
18.75 mg							
ベースライン	233	415.4	27.1				
4 週	230	416.5	25.8	415.6	27.2	1.0	23.3
8 週	189	417.2	24.9	415.9	26.4	1.3	22.7
12 週	184	415.6	24.3	416.0	26.8	–0.5	22.6
EOT	230	414.5	23.5	415.6	27.2	–1.0	22.9
漸減	117	417.7	23.3	418.9	27.0	–1.3	21.8
75 mg							
ベースライン	171	411.5	20.2				
1 週	6	432.2	13.7	425.8	16.8	6.3	21.9
2 週	3	406.7	19.8	420.0	14.8	–13.3	9.3
3 週	3	398.7	24.6	407.7	13.1	–9.0	12.1
4 週	1	471.0		456.0		15.0	
6 週	4	394.0	9.0	399.8	13.2	–5.8	5.7
8 週	157	411.2	21.4	411.2	20.3	–0.1	14.8
EOT	172	411.2	21.7	411.6	20.1	–0.3	14.8
漸減	131	413.0	20.5	410.4	19.9	2.6	13.2
EOS	172	413.6	21.5	411.6	20.1	2.0	13.3

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75～150 mg							
ベースライン	330	419.8	26.0				
4 週	311	416.6	25.8	419.8	25.8	–3.2	26.7
8 週	237	414.5	23.0	419.2	25.0	–4.6	21.1
12 週	225	414.8	24.5	418.8	25.3	–4.0	22.3
EOT	311	416.0	25.9	419.8	25.8	–3.8	25.5
漸減	161	418.6	24.9	422.4	26.1	–3.8	22.8
75～225 mg							
ベースライン	177	408.5	21.0				
1 週	5	409.8	23.8	417.2	33.8	–7.4	22.9
2 週	4	390.8	14.0	412.0	8.9	–21.3	14.2
3 週	4	407.8	24.7	414.3	22.7	–6.5	15.3
6 週	3	398.3	18.5	392.7	16.6	5.7	3.1
8 週	162	405.8	19.6	408.6	21.1	–2.9	14.4
EOT	177	405.4	19.7	408.5	21.0	–3.2	14.6
漸減	145	411.4	19.2	408.1	20.5	3.3	14.2
EOS	177	410.4	19.7	408.5	21.0	1.9	14.6
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	678	414.8	23.9				
1 週	11	422.0	21.4	421.9	24.9	0.1	22.4
2 週	7	397.6	17.3	415.4	11.4	–17.9	12.1
3 週	7	403.9	23.0	411.4	18.1	–7.6	12.9
4 週	312	416.8	25.9	419.9	25.8	–3.1	26.6
6 週	7	395.9	12.7	396.7	13.9	–0.9	7.5
8 週	556	411.0	21.9	413.9	23.1	–2.8	17.7
12 週	225	414.8	24.5	418.8	25.3	–4.0	22.3
EOT	660	411.9	23.7	414.6	23.7	–2.7	20.6
漸減	437	414.5	22.0	414.0	23.4	0.5	17.9
EOS	349	412.0	20.7	410.0	20.6	1.9	13.9
ミルナシプラン							
ベースライン	118	418.2	24.3				
4 週	116	410.4	27.2	417.8	24.0	–7.4	24.0
8 週	96	413.2	27.1	418.1	23.9	–4.9	23.3
12 週	88	406.6	26.4	417.1	23.2	–10.5	26.8
EOT	117	409.5	26.6	418.2	24.4	–8.7	26.2
漸減	58	411.6	22.8	416.7	23.8	–5.1	18.7
HR (bpm)							
プラセボ							
ベースライン	181	64.8	10.4				
1 週	2	81.0	14.1	69.0	2.8	12.0	11.3
3 週	4	67.3	10.9	63.8	6.4	3.5	16.0
4 週	3	75.0	11.5	66.7	7.1	8.3	4.5
6 週	5	71.0	2.5	65.8	5.8	5.2	5.5
8 週	166	67.1	11.0	64.7	10.7	2.4	9.2
EOT	180	67.5	11.0	64.8	10.4	2.7	9.3
漸減	151	65.3	10.3	64.8	11.0	0.6	8.4
EOS	181	65.8	10.1	64.8	10.4	1.0	8.4
75 mg							
ベースライン	171	66.7	10.2				
1 週	6	67.5	3.3	64.8	9.1	2.7	8.7

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
2 週	3	65.3	8.1	69.3	6.4	–4.0	4.0
3 週	3	71.7	3.2	76.7	10.0	–5.0	10.0
4 週	1	76.0		64.0		12.0	
6 週	4	66.8	15.1	66.3	10.2	0.5	13.0
8 週	157	71.8	11.4	66.5	10.3	5.4	10.0
EOT	172	71.5	11.2	66.6	10.2	4.9	10.1
漸減	131	71.8	11.1	66.5	10.1	5.3	9.9
EOS	172	71.2	10.9	66.6	10.2	4.6	9.9
75～225 mg							
ベースライン	177	64.6	9.4				
1 週	5	67.6	5.4	66.0	7.8	1.6	5.9
2 週	4	62.3	8.3	67.5	14.3	–5.3	12.9
3 週	4	68.5	16.1	63.8	11.3	4.8	8.8
6 週	3	59.3	9.3	52.3	4.2	7.0	5.2
8 週	162	73.5	10.4	64.8	9.3	8.6	9.9
EOT	177	72.7	10.6	64.6	9.4	8.1	9.9
漸減	145	70.4	10.1	64.6	9.5	5.8	9.3
EOS	177	70.1	10.3	64.6	9.4	5.5	9.4
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	348	65.6	9.9				
1 週	11	67.5	4.1	65.4	8.1	2.2	7.2
2 週	7	63.6	7.7	68.3	10.8	–4.7	9.5
3 週	7	69.9	11.7	69.3	12.0	0.6	9.9
4 週	1	76.0		64.0		12.0	
6 週	7	63.6	12.6	60.3	10.7	3.3	10.3
8 週	319	72.7	10.9	65.6	9.8	7.0	10.1
EOT	349	72.1	10.9	65.6	9.8	6.5	10.1
漸減	276	71.0	10.6	65.5	9.8	5.6	9.6
EOS	349	70.7	10.6	65.6	9.8	5.1	9.6
RR (msec)							
プラセボ							
ベースライン	181	947.8	147.2				
1 週	2	748.0	130.1	872.0	41.0	–124.0	89.1
3 週	4	914.0	150.9	943.5	87.4	–29.5	221.9
4 週	3	815.0	130.9	906.3	102.7	–91.3	28.3
6 週	5	845.0	28.6	915.2	82.2	–70.2	78.9
8 週	166	918.3	154.9	950.8	151.8	–32.5	122.7
EOT	180	912.5	153.0	948.0	147.5	–35.5	122.8
漸減	151	939.9	143.3	951.8	156.6	–11.9	109.8
EOS	181	932.0	139.3	947.8	147.2	–15.8	109.7
75 mg							
ベースライン	171	919.9	136.3				
1 週	6	891.0	41.1	942.7	139.6	–51.7	130.1
2 週	3	927.3	110.1	870.0	81.1	57.3	56.1
3 週	3	837.3	40.7	790.7	93.8	46.7	95.3
4 週	1	792.0		939.0		–147.0	
6 週	4	932.0	195.7	922.3	143.5	9.8	198.0
8 週	157	855.2	131.5	923.0	137.3	–67.8	121.9
EOT	172	858.6	130.1	920.6	136.2	–62.0	124.5
漸減	131	855.6	131.5	922.2	136.3	–66.5	124.6

Supportive Table 15. 国内短期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：220JA, 816JA, 817JA, B2411263

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOS	172	861.8	130.8	920.6	136.2	–58.8	125.9
75～225 mg							
ベースライン	177	948.6	142.4				
1 週	5	889.4	71.2	918.2	116.7	–28.8	81.5
2 週	4	981.0	126.3	920.0	209.9	61.0	218.4
3 週	4	912.3	202.2	963.8	154.1	–51.5	148.2
6 週	3	1023.3	148.5	1154.3	92.4	–131.0	62.2
8 週	162	833.0	116.0	945.0	140.7	–112.0	126.3
EOT	177	842.8	122.0	948.6	142.4	–105.8	129.1
漸減	145	869.3	121.3	949.9	144.6	–80.7	124.4
EOS	177	872.8	123.1	948.6	142.4	–75.7	124.5
ベンファラキシン合計a							
ベースライン	348	934.5	140.0				
1 週	11	890.3	53.6	931.5	123.9	–41.3	106.1
2 週	7	958.0	113.3	898.6	157.9	59.4	157.8
3 週	7	880.1	150.3	889.6	152.9	–9.4	129.5
4 週	1	792.0		939.0		–147.0	
6 週	7	971.1	170.0	1021.7	168.9	–50.6	162.9
8 週	319	843.9	124.2	934.2	139.3	–90.3	125.9
EOT	349	850.6	126.1	934.8	139.9	–84.2	128.5
漸減	276	862.8	126.2	936.8	141.1	–74.0	124.5
EOS	349	867.4	126.9	934.8	139.9	–67.4	125.3

[N] ― ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-17 22:20:36
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
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411263 試験のみ）

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ(PR) 間隔 (msec)							
75～150 mg							
ベースライン	246	151.5	20.0				
4 週	243	150.1	20.4	151.6	20.0	–1.5	12.4
8 週	240	150.4	19.9	151.8	19.9	–1.4	11.9
16 週	220	149.8	18.8	152.1	20.1	–2.3	12.0
26 週	201	151.0	21.0	151.9	20.1	–0.9	13.4
34 週	180	150.0	19.7	151.5	19.9	–1.5	11.7
42 週	173	150.3	19.5	151.7	19.8	–1.3	12.5
52 週	169	149.7	19.6	151.5	19.9	–1.8	13.3
EOT	243	150.6	19.3	151.6	20.0	–1.0	13.0
漸減	195	149.6	19.8	151.4	20.4	–1.8	12.5
75～225 mg							
ベースライン	49	167.7	17.6				
1 週	1	157.0		160.0		–3.0	
2 週	1	154.0		160.0		–6.0	
3 週	1	144.0		160.0		–16.0	
4 週	3	158.0	11.4	162.7	3.8	–4.7	7.8
6 週	1	149.0		160.0		–11.0	
8 週	1	154.0		160.0		–6.0	
12 週	47	164.4	18.3	167.9	17.9	–3.4	13.4
16 週	3	160.3	13.1	162.0	10.1	–1.7	3.2
20 週	2	166.0	19.8	166.0	8.5	0.0	11.3
24 週	44	161.0	19.1	167.9	18.3	–6.9	14.0
28 週	3	157.0	7.0	163.3	4.2	–6.3	5.7
32 週	1	153.0		160.0		–7.0	
36 週	1	152.0		160.0		–8.0	
40 週	1	155.0		160.0		–5.0	
44 週	39	163.1	19.0	168.6	19.1	–5.5	10.6
EOT	49	162.7	18.1	167.7	17.6	–5.0	10.6
漸減	44	167.0	21.2	168.1	18.1	–1.1	12.5
EOS	49	165.8	20.8	167.7	17.6	–1.9	12.7
ベンファラキシン合計							
ベースライン	295	154.2	20.5				
1 週	1	157.0		160.0		–3.0	
2 週	1	154.0		160.0		–6.0	
3 週	1	144.0		160.0		–16.0	
4 週	246	150.2	20.3	151.7	19.9	–1.6	12.4
6 週	1	149.0		160.0		–11.0	
8 週	241	150.4	19.8	151.8	19.9	–1.4	11.9
12 週	47	164.4	18.3	167.9	17.9	–3.4	13.4
16 週	223	149.9	18.8	152.2	20.0	–2.3	12.0
20 週	2	166.0	19.8	166.0	8.5	0.0	11.3
24 週	44	161.0	19.1	167.9	18.3	–6.9	14.0
26 週	201	151.0	21.0	151.9	20.1	–0.9	13.4
28 週	3	157.0	7.0	163.3	4.2	–6.3	5.7
32 週	1	153.0		160.0		–7.0	
34 週	180	150.0	19.7	151.5	19.9	–1.5	11.7
36 週	1	152.0		160.0		–8.0	

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
40 週	1	155.0		160.0		–5.0	
42 週	173	150.3	19.5	151.7	19.8	–1.3	12.5
44 週	39	163.1	19.0	168.6	19.1	–5.5	10.6
52 週	169	149.7	19.6	151.5	19.9	–1.8	13.3
EOT	292	152.7	19.6	154.3	20.5	–1.6	12.7
漸減	239	152.8	21.2	154.5	21.0	–1.7	12.5
EOS	49	165.8	20.8	167.7	17.6	–1.9	12.7
QRS 間隔 (msec)							
75～150 mg							
ベースライン	246	90.0	11.4				
4 週	243	90.4	12.5	90.1	11.4	0.2	8.0
8 週	240	90.8	12.2	90.2	11.4	0.6	7.2
16 週	220	90.2	12.1	89.9	11.4	0.2	6.8
26 週	201	90.7	12.7	90.3	11.4	0.3	8.6
34 週	180	91.0	11.7	90.5	11.4	0.4	7.1
42 週	173	90.4	12.1	90.2	11.4	0.2	7.2
52 週	169	90.7	12.2	90.1	11.4	0.6	7.6
EOT	243	90.7	11.9	90.1	11.4	0.5	7.3
漸減	195	90.7	11.7	90.2	11.4	0.4	7.3
75～225 mg							
ベースライン	49	96.3	11.8				
1 週	1	109.0		113.0		–4.0	
2 週	1	122.0		113.0		9.0	
3 週	1	110.0		113.0		–3.0	
4 週	3	100.3	9.8	99.7	12.6	0.7	7.5
6 週	1	121.0		113.0		8.0	
8 週	1	111.0		113.0		–2.0	
12 週	47	95.9	14.0	96.4	11.9	–0.5	5.2
16 週	3	98.3	11.9	101.0	10.6	–2.7	3.8
20 週	2	106.0	29.7	102.5	14.8	3.5	14.8
24 週	44	96.6	14.5	96.5	12.3	0.2	6.4
28 週	3	101.7	16.3	102.7	9.0	–1.0	8.0
32 週	1	121.0		113.0		8.0	
36 週	1	123.0		113.0		10.0	
40 週	1	121.0		113.0		8.0	
44 週	39	95.7	13.9	96.4	13.1	–0.7	7.3
EOT	49	95.2	12.9	96.3	11.8	–1.1	7.2
漸減	44	96.8	12.2	96.3	12.4	0.6	7.2
EOS	49	96.0	11.9	96.3	11.8	–0.3	7.4
ベンファラキシン合計							
ベースライン	295	91.1	11.7				
1 週	1	109.0		113.0		–4.0	
2 週	1	122.0		113.0		9.0	
3 週	1	110.0		113.0		–3.0	
4 週	246	90.5	12.5	90.2	11.5	0.2	8.0
6 週	1	121.0		113.0		8.0	
8 週	241	90.9	12.2	90.3	11.5	0.6	7.2
12 週	47	95.9	14.0	96.4	11.9	–0.5	5.2
16 週	223	90.3	12.1	90.1	11.5	0.2	6.8

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
20 週	2	106.0	29.7	102.5	14.8	3.5	14.8
24 週	44	96.6	14.5	96.5	12.3	0.2	6.4
26 週	201	90.7	12.7	90.3	11.4	0.3	8.6
28 週	3	101.7	16.3	102.7	9.0	–1.0	8.0
32 週	1	121.0		113.0		8.0	
34 週	180	91.0	11.7	90.5	11.4	0.4	7.1
36 週	1	123.0		113.0		10.0	
40 週	1	121.0		113.0		8.0	
42 週	173	90.4	12.1	90.2	11.4	0.2	7.2
44 週	39	95.7	13.9	96.4	13.1	–0.7	7.3
52 週	169	90.7	12.2	90.1	11.4	0.6	7.6
EOT	292	91.4	12.2	91.1	11.7	0.3	7.3
漸減	239	91.8	12.0	91.3	11.8	0.5	7.3
EOS	49	96.0	11.9	96.3	11.8	–0.3	7.4
QT 間隔 (msec)							
75～150 mg							
ベースライン	246	381.0	28.0				
4 週	243	379.9	26.8	380.9	28.0	–1.0	21.3
8 週	240	381.0	26.6	380.9	28.0	0.0	22.6
16 週	220	379.7	24.3	380.7	27.4	–1.0	24.1
26 週	201	379.0	27.5	380.1	27.4	–1.1	26.4
34 週	180	381.1	26.9	380.3	27.0	0.8	24.4
42 週	173	378.7	27.9	379.8	27.4	–1.1	26.3
52 週	169	379.5	26.8	379.5	27.2	0.0	24.5
EOT	243	379.6	27.5	380.9	28.0	–1.4	24.9
漸減	195	382.9	27.6	380.8	27.6	2.1	23.9
75～225 mg							
ベースライン	49	400.8	31.9				
1 週	1	444.0		477.0		–33.0	
2 週	1	446.0		477.0		–31.0	
3 週	1	427.0		477.0		–50.0	
4 週	3	392.3	34.6	419.7	51.1	–27.3	17.0
6 週	1	421.0		477.0		–56.0	
8 週	1	429.0		477.0		–48.0	
12 週	47	394.0	30.6	401.2	32.4	–7.2	19.7
16 週	3	429.7	4.2	443.0	34.0	–13.3	33.2
20 週	2	391.0	52.3	440.5	51.6	–49.5	0.7
24 週	44	394.3	29.0	402.4	32.2	–8.0	20.9
28 週	3	403.0	30.8	433.3	39.2	–30.3	8.5
32 週	1	435.0		477.0		–42.0	
36 週	1	442.0		477.0		–35.0	
40 週	1	425.0		477.0		–52.0	
44 週	39	392.6	26.8	401.1	33.3	–8.4	22.9
EOT	49	390.4	26.6	400.8	31.9	–10.4	23.1
漸減	44	397.5	22.9	399.5	32.8	–2.0	23.7
EOS	49	396.8	23.6	400.8	31.9	–4.0	24.9
ベンファラキシン合計							
ベースライン	295	384.3	29.6				
1 週	1	444.0		477.0		–33.0	

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
2 週	1	446.0		477.0		–31.0	
3 週	1	427.0		477.0		–50.0	
4 週	246	380.1	26.9	381.4	28.5	–1.3	21.4
6 週	1	421.0		477.0		–56.0	
8 週	241	381.1	26.7	381.3	28.7	–0.2	22.8
12 週	47	394.0	30.6	401.2	32.4	–7.2	19.7
16 週	223	380.4	24.8	381.6	28.3	–1.1	24.1
20 週	2	391.0	52.3	440.5	51.6	–49.5	0.7
24 週	44	394.3	29.0	402.4	32.2	–8.0	20.9
26 週	201	379.0	27.5	380.1	27.4	–1.1	26.4
28 週	3	403.0	30.8	433.3	39.2	–30.3	8.5
32 週	1	435.0		477.0		–42.0	
34 週	180	381.1	26.9	380.3	27.0	0.8	24.4
36 週	1	442.0		477.0		–35.0	
40 週	1	425.0		477.0		–52.0	
42 週	173	378.7	27.9	379.8	27.4	–1.1	26.3
44 週	39	392.6	26.8	401.1	33.3	–8.4	22.9
52 週	169	379.5	26.8	379.5	27.2	0.0	24.5
EOT	292	381.4	27.6	384.3	29.6	–2.9	24.8
漸減	239	385.6	27.4	384.2	29.5	1.4	23.9
EOS	49	396.8	23.6	400.8	31.9	–4.0	24.9
QTc 間隔 (msec)							
75～150 mg							
ベースライン	246	413.3	21.2				
4 週	243	411.3	20.6	413.3	21.2	–2.0	17.0
8 週	240	412.3	19.8	413.3	21.1	–1.0	17.4
16 週	220	412.2	19.8	412.8	20.9	–0.6	18.2
26 週	201	411.9	20.7	412.5	20.8	–0.6	17.2
34 週	180	411.3	19.4	412.3	20.9	–1.0	15.2
42 週	173	413.5	19.3	412.3	21.2	1.2	16.5
52 週	169	413.0	18.9	412.0	21.2	1.0	17.2
EOT	243	413.6	19.8	413.3	21.2	0.3	17.9
漸減	195	413.2	20.1	412.4	21.0	0.8	17.8
ベンファラキシン合計							
ベースライン	246	413.3	21.2				
4 週	243	411.3	20.6	413.3	21.2	–2.0	17.0
8 週	240	412.3	19.8	413.3	21.1	–1.0	17.4
16 週	220	412.2	19.8	412.8	20.9	–0.6	18.2
26 週	201	411.9	20.7	412.5	20.8	–0.6	17.2
34 週	180	411.3	19.4	412.3	20.9	–1.0	15.2
42 週	173	413.5	19.3	412.3	21.2	1.2	16.5
52 週	169	413.0	18.9	412.0	21.2	1.0	17.2
EOT	243	413.6	19.8	413.3	21.2	0.3	17.9
漸減	195	413.2	20.1	412.4	21.0	0.8	17.8
QTcB 間隔 (msec)							
75～150 mg							
ベースライン	118	431.0	30.3				
4 週	115	431.9	30.2	431.6	30.0	0.2	27.2
8 週	111	428.1	28.0	432.1	30.2	–4.0	26.5

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
16 週	104	428.5	27.6	430.9	30.4	–2.3	30.9
26 週	99	430.5	33.1	430.8	30.9	–0.3	26.6
34 週	87	428.4	25.9	429.7	30.0	–1.3	24.4
42 週	86	431.7	31.5	429.4	30.0	2.3	32.7
52 週	83	430.5	32.4	428.9	30.0	1.6	33.5
EOT	115	430.7	31.4	431.6	30.0	–0.9	32.8
漸減	97	429.5	29.0	431.3	29.6	–1.8	29.3
75～225 mg							
ベースライン	49	428.5	23.0				
1 週	1	479.0		497.0		–18.0	
2 週	1	500.0		497.0		3.0	
3 週	1	473.0		497.0		–24.0	
4 週	3	440.7	51.5	443.3	52.5	–2.7	5.7
6 週	1	479.0		497.0		–18.0	
8 週	1	485.0		497.0		–12.0	
12 週	47	431.3	19.2	429.0	22.7	2.3	17.3
16 週	3	476.0	14.4	461.7	34.1	14.3	39.7
20 週	2	464.5	51.6	448.0	69.3	16.5	17.7
24 週	44	432.7	23.8	429.3	22.9	3.4	14.1
28 週	3	467.3	24.8	453.3	38.2	14.0	13.7
32 週	1	497.0		497.0		0.0	
36 週	1	497.0		497.0		0.0	
40 週	1	491.0		497.0		–6.0	
44 週	39	429.8	24.0	428.6	23.2	1.3	17.7
EOT	49	432.3	24.8	428.5	23.0	3.8	19.6
漸減	44	432.0	21.7	429.3	23.0	2.7	14.9
EOS	49	434.1	22.9	428.5	23.0	5.6	17.3
ベンファラキシン合計							
ベースライン	167	430.2	28.3				
1 週	1	479.0		497.0		–18.0	
2 週	1	500.0		497.0		3.0	
3 週	1	473.0		497.0		–24.0	
4 週	118	432.1	30.6	431.9	30.5	0.1	26.9
6 週	1	479.0		497.0		–18.0	
8 週	112	428.6	28.3	432.7	30.7	–4.1	26.4
12 週	47	431.3	19.2	429.0	22.7	2.3	17.3
16 週	107	429.8	28.4	431.7	30.7	–1.9	31.1
20 週	2	464.5	51.6	448.0	69.3	16.5	17.7
24 週	44	432.7	23.8	429.3	22.9	3.4	14.1
26 週	99	430.5	33.1	430.8	30.9	–0.3	26.6
28 週	3	467.3	24.8	453.3	38.2	14.0	13.7
32 週	1	497.0		497.0		0.0	
34 週	87	428.4	25.9	429.7	30.0	–1.3	24.4
36 週	1	497.0		497.0		0.0	
40 週	1	491.0		497.0		–6.0	
42 週	86	431.7	31.5	429.4	30.0	2.3	32.7
44 週	39	429.8	24.0	428.6	23.2	1.3	17.7
52 週	83	430.5	32.4	428.9	30.0	1.6	33.5
EOT	164	431.2	29.5	430.7	28.1	0.5	29.5

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
漸減	141	430.3	26.9	430.7	27.6	–0.4	25.7
EOS	49	434.1	22.9	428.5	23.0	5.6	17.3
QTcF 間隔 (msec)							
75～150 mg							
ベースライン	118	413.6	26.6				
4 週	115	413.7	25.7	414.0	26.4	–0.3	20.6
8 週	111	410.8	24.4	414.4	26.6	–3.5	20.8
16 週	104	411.4	22.9	413.6	26.7	–2.3	25.0
26 週	99	412.0	28.2	413.5	27.2	–1.5	23.0
34 週	87	411.5	23.2	412.4	26.5	–0.9	21.3
42 週	86	412.8	26.7	412.2	26.6	0.7	26.3
52 週	83	412.6	26.7	411.6	26.7	1.0	26.6
EOT	115	412.2	25.9	414.0	26.4	–1.8	26.1
漸減	97	413.1	24.2	413.7	26.0	–0.6	22.9
75～225 mg							
ベースライン	49	418.8	23.1				
1 週	1	467.0		490.0		–23.0	
2 週	1	482.0		490.0		–8.0	
3 週	1	457.0		490.0		–33.0	
4 週	3	423.7	43.5	435.0	49.0	–11.3	6.0
6 週	1	459.0		490.0		–31.0	
8 週	1	465.0		490.0		–25.0	
12 週	47	418.2	20.0	419.3	23.3	–1.0	12.7
16 週	3	460.0	10.6	455.3	34.0	4.7	37.2
20 週	2	438.5	51.6	445.0	63.6	–6.5	12.0
24 週	44	419.2	22.3	419.9	23.9	–0.7	12.2
28 週	3	445.0	26.3	446.3	38.6	–1.3	12.3
32 週	1	476.0		490.0		–14.0	
36 週	1	478.0		490.0		–12.0	
40 週	1	468.0		490.0		–22.0	
44 週	39	416.8	21.1	419.0	24.3	–2.2	15.9
EOT	49	417.6	21.6	418.8	23.1	–1.2	16.1
漸減	44	420.1	19.0	418.8	23.4	1.2	13.9
EOS	49	421.1	19.9	418.8	23.1	2.3	14.8
ベンファラキシン合計							
ベースライン	167	415.1	25.7				
1 週	1	467.0		490.0		–23.0	
2 週	1	482.0		490.0		–8.0	
3 週	1	457.0		490.0		–33.0	
4 週	118	414.0	26.1	414.5	27.1	–0.6	20.4
6 週	1	459.0		490.0		–31.0	
8 週	112	411.3	24.9	415.0	27.4	–3.7	20.8
12 週	47	418.2	20.0	419.3	23.3	–1.0	12.7
16 週	107	412.7	24.0	414.8	27.6	–2.1	25.2
20 週	2	438.5	51.6	445.0	63.6	–6.5	12.0
24 週	44	419.2	22.3	419.9	23.9	–0.7	12.2
26 週	99	412.0	28.2	413.5	27.2	–1.5	23.0
28 週	3	445.0	26.3	446.3	38.6	–1.3	12.3
32 週	1	476.0		490.0		–14.0	

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
34 週	87	411.5	23.2	412.4	26.5	–0.9	21.3
36 週	1	478.0		490.0		–12.0	
40 週	1	468.0		490.0		–22.0	
42 週	86	412.8	26.7	412.2	26.6	0.7	26.3
44 週	39	416.8	21.1	419.0	24.3	–2.2	15.9
52 週	83	412.6	26.7	411.6	26.7	1.0	26.6
EOT	164	413.8	24.7	415.4	25.5	–1.7	23.5
漸減	141	415.3	22.9	415.3	25.2	0.0	20.5
EOS	49	421.1	19.9	418.8	23.1	2.3	14.8
HR (bpm)							
75～225 mg							
ベースライン	49	69.4	10.1				
1 週	1	70.0		65.0		5.0	
2 週	1	75.0		65.0		10.0	
3 週	1	74.0		65.0		9.0	
4 週	3	76.0	11.5	67.7	12.2	8.3	5.9
6 週	1	78.0		65.0		13.0	
8 週	1	77.0		65.0		12.0	
12 週	47	72.9	10.1	69.5	10.0	3.4	9.9
16 週	3	73.7	3.5	65.0	1.0	8.7	2.5
20 週	2	84.5	3.5	61.5	4.9	23.0	8.5
24 週	44	73.0	10.0	69.0	8.6	3.9	8.8
28 週	3	80.7	4.7	65.7	2.1	15.0	3.0
32 週	1	79.0		65.0		14.0	
36 週	1	76.0		65.0		11.0	
40 週	1	80.0		65.0		15.0	
44 週	39	72.7	10.1	69.3	9.1	3.4	9.4
EOT	49	74.3	10.2	69.4	10.1	4.9	10.8
漸減	44	71.4	8.3	70.3	10.3	1.1	9.6
EOS	49	72.4	8.8	69.4	10.1	2.9	10.9
ベンファラキシン合計							
ベースライン	49	69.4	10.1				
1 週	1	70.0		65.0		5.0	
2 週	1	75.0		65.0		10.0	
3 週	1	74.0		65.0		9.0	
4 週	3	76.0	11.5	67.7	12.2	8.3	5.9
6 週	1	78.0		65.0		13.0	
8 週	1	77.0		65.0		12.0	
12 週	47	72.9	10.1	69.5	10.0	3.4	9.9
16 週	3	73.7	3.5	65.0	1.0	8.7	2.5
20 週	2	84.5	3.5	61.5	4.9	23.0	8.5
24 週	44	73.0	10.0	69.0	8.6	3.9	8.8
28 週	3	80.7	4.7	65.7	2.1	15.0	3.0
32 週	1	79.0		65.0		14.0	
36 週	1	76.0		65.0		11.0	
40 週	1	80.0		65.0		15.0	
44 週	39	72.7	10.1	69.3	9.1	3.4	9.4
EOT	49	74.3	10.2	69.4	10.1	4.9	10.8
漸減	44	71.4	8.3	70.3	10.3	1.1	9.6

Supportive Table 16. 国内長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：818JA, B2411264

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOS	49	72.4	8.8	69.4	10.1	2.9	10.9
RR (msec)							
75～225 mg							
ベースライン	49	879.9	117.1				
1 週	1	859.0		920.0		–61.0	
2 週	1	796.0		920.0		–124.0	
3 週	1	813.0		920.0		–107.0	
4 週	3	802.0	134.6	906.7	161.4	–104.7	67.0
6 週	1	771.0		920.0		–149.0	
8 週	1	783.0		920.0		–137.0	
12 週	47	839.5	120.3	879.0	114.8	–39.5	109.8
16 週	3	816.0	37.0	921.3	12.1	–105.3	25.0
20 週	2	708.5	30.4	974.0	76.4	–265.5	106.8
24 週	44	836.6	113.6	881.8	107.0	–45.1	97.6
28 週	3	742.7	42.4	912.0	24.0	–169.3	23.4
32 週	1	764.0		920.0		–156.0	
36 週	1	790.0		920.0		–130.0	
40 週	1	748.0		920.0		–172.0	
44 週	39	841.8	120.4	879.3	112.8	–37.5	99.1
EOT	49	823.3	119.5	879.9	117.1	–56.6	112.4
漸減	44	851.3	97.5	870.8	119.2	–19.4	102.3
EOS	49	840.5	100.4	879.9	117.1	–39.3	116.5
ベンファラキシン合計							
ベースライン	49	879.9	117.1				
1 週	1	859.0		920.0		–61.0	
2 週	1	796.0		920.0		–124.0	
3 週	1	813.0		920.0		–107.0	
4 週	3	802.0	134.6	906.7	161.4	–104.7	67.0
6 週	1	771.0		920.0		–149.0	
8 週	1	783.0		920.0		–137.0	
12 週	47	839.5	120.3	879.0	114.8	–39.5	109.8
16 週	3	816.0	37.0	921.3	12.1	–105.3	25.0
20 週	2	708.5	30.4	974.0	76.4	–265.5	106.8
24 週	44	836.6	113.6	881.8	107.0	–45.1	97.6
28 週	3	742.7	42.4	912.0	24.0	–169.3	23.4
32 週	1	764.0		920.0		–156.0	
36 週	1	790.0		920.0		–130.0	
40 週	1	748.0		920.0		–172.0	
44 週	39	841.8	120.4	879.3	112.8	–37.5	99.1
EOT	49	823.3	119.5	879.9	117.1	–56.6	112.4
漸減	44	851.3	97.5	870.8	119.2	–19.4	102.3
EOS	49	840.5	100.4	879.9	117.1	–39.3	116.5

[N] － ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-17 22:39:43
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計
EOS：漸減期含む最後に測定されたデータ（B2411264 試験のみ）

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
血液およびリンパ系障害	4 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.6)	6 (1.4)	0	1 (0.4)
貧血	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
白血球増加症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
リンパ節症	3 (0.7)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
心臓障害	18 (4.3)	4 (4.1)	18 (5.6)	22 (5.3)	4 (4.2)	13 (5.8)
狭心症	0	0	0	0	0	2 (0.9)
徐脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	1 (0.4)
期外収縮	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
動悸	12 (2.9)	3 (3.1)	13 (4.0)	16 (3.8)	4 (4.2)	10 (4.5)
洞性徐脈	2 (0.5)	0	0	0	0	0
頻脈	2 (0.5)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	12 (2.9)	4 (4.1)	26 (8.1)	30 (7.2)	7 (7.3)	13 (5.8)
難聴	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
耳の障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)
耳痛	3 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	2 (2.1)	2 (0.9)
耳管機能障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
聴覚障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
聴覚過敏	0	0	0	0	1 (1.0)	0
乗物酔い	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
耳鳴	9 (2.1)	2 (2.1)	15 (4.7)	17 (4.1)	2 (2.1)	10 (4.5)
回転性めまい	1 (0.2)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0	1 (0.4)
片耳難聴	0	0	0	0	0	1 (0.4)
耳管障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
眼障害	17 (4.1)	10 (10.3)	36 (11.2)	46 (11.0)	9 (9.4)	18 (8.1)
眼の異常感	1 (0.2)	0	0	0	0	0
調節障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
弱視	0	0	0	0	1 (1.0)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
結膜炎	3 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (1.3)
眼乾燥	0	0	4 (1.2)	4 (1.0)	0	1 (0.4)
眼の障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.4)
眼痛	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	2 (0.9)
散瞳	0	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	0	0
近視	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
夜盲	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
眼充血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
羞明	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
霧視	3 (0.7)	8 (8.2)	10 (3.1)	18 (4.3)	6 (6.3)	6 (2.7)
視力障害	8 (1.9)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	1 (1.0)	9 (4.0)
眼そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	205 (48.9)	73 (75.3)	223 (69.3)	296 (70.6)	68 (70.8)	152 (68.2)
腹部不快感	5 (1.2)	2 (2.1)	8 (2.5)	10 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.3)
腹部膨満	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
腹痛	14 (3.3)	3 (3.1)	16 (5.0)	19 (4.5)	2 (2.1)	14 (6.3)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0
上腹部痛	14 (3.3)	3 (3.1)	4 (1.2)	7 (1.7)	4 (4.2)	5 (2.2)
異常便	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
裂肛	0	0	0	0	0	1 (0.4)
アフタ性口内炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
呼気臭	1 (0.2)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
便秘	40 (9.5)	16 (16.5)	59 (18.3)	75 (17.9)	14 (14.6)	18 (8.1)
クローン病	0	0	0	0	0	1 (0.4)
齲歯	0	0	0	0	1 (1.0)	0
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)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.4)
消化不良	43 (10.3)	6 (6.2)	32 (9.9)	38 (9.1)	9 (9.4)	43 (19.3)
嚥下障害	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
おくび	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
鼓腸	19 (4.5)	8 (8.2)	20 (6.2)	28 (6.7)	4 (4.2)	15 (6.7)
食中毒	0	0	0	0	0	2 (0.9)
胃アトニー	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
胃炎	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
歯肉出血	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
歯肉痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	3 (1.3)
舌炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
舌痛	0	0	0	0	0	1 (0.4)
吐血	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
痔核	0	2 (2.1)	0	2 (0.5)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胃酸過多	1 (0.2)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	1 (0.4)
口唇乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
悪心	75 (17.9)	44 (45.4)	123 (38.2)	167 (39.9)	43 (44.8)	60 (26.9)
口腔内痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
直腸出血	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.4)
レッチング	1 (0.2)	0	0	0	0	0
唾液腺腫大	1 (0.2)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
口内炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
舌腫脹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	0	1 (0.4)
舌障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
歯の障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
歯痛	7 (1.7)	2 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.7)	1 (1.0)	2 (0.9)
嘔吐	9 (2.1)	5 (5.2)	17 (5.3)	22 (5.3)	16 (16.7)	14 (6.3)
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心窩部不快感	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
直腸しぶり	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
胃腸音異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
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)

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
胸部不快感	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.9)
胸痛	10 (2.4)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (1.0)	12 (5.4)
悪寒	3 (0.7)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	0
泣き	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
顔面痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
疲労	17 (4.1)	7 (7.2)	17 (5.3)	24 (5.7)	9 (9.4)	9 (4.0)
異常感	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.4)
びくびく感	0	3 (3.1)	3 (0.9)	6 (1.4)	2 (2.1)	2 (0.9)
歩行障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
全身性浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
宿酔	0	0	0	0	0	2 (0.9)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	2 (0.9)
易刺激性	10 (2.4)	8 (8.2)	9 (2.8)	17 (4.1)	5 (5.2)	4 (1.8)
局所腫脹	0	0	0	0	2 (2.1)	0
倦怠感	2 (0.5)	2 (2.1)	0	2 (0.5)	2 (2.1)	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)
浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0
末梢性浮腫	4 (1.0)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.4)
疼痛	16 (3.8)	1 (1.0)	14 (4.3)	15 (3.6)	0	12 (5.4)
発熱	4 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.8)
口渇	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (1.3)
潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0
不明確な障害	2 (0.5)	0	0	0	0	0
異物感	1 (0.2)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.9)
胆石症	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	7 (1.7)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	0	6 (2.7)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
食物アレルギー	1 (0.2)	0	0	0	0	0
過敏症	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	4 (1.8)
複合アレルギー	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
季節性アレルギー	4 (1.0)	0	4 (1.2)	4 (1.0)	0	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)
異型肺炎	2 (0.5)	0	0	0	0	0
気管支炎	9 (2.1)	3 (3.1)	5 (1.6)	8 (1.9)	1 (1.0)	4 (1.8)
膀胱炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
耳感染	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.4)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (0.4)
真菌感染	2 (0.5)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0	2 (0.9)
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
せつ	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (4.2)	1 (0.4)
陰部ヘルペス	1 (0.2)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
帯状疱疹	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
膿痂疹	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
咬傷感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感染	20 (4.8)	0	16 (5.0)	16 (3.8)	0	13 (5.8)
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)

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
腎感染	0	0	0	0	0	1 (0.4)
喉頭炎	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
限局性感染	2 (0.5)	0	0	0	1 (1.0)	0
下気道感染	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
鼻咽頭炎	23 (5.5)	9 (9.3)	15 (4.7)	24 (5.7)	10 (10.4)	4 (1.8)
爪真菌症	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
中耳炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
咽頭炎	10 (2.4)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	0	9 (4.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.9)
毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
鼻炎	7 (1.7)	3 (3.1)	7 (2.2)	10 (2.4)	5 (5.2)	6 (2.7)
副鼻腔炎	16 (3.8)	5 (5.2)	12 (3.7)	17 (4.1)	6 (6.3)	4 (1.8)
扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
トリコモナス症	0	0	0	0	1 (1.0)	0
上気道感染	20 (4.8)	6 (6.2)	8 (2.5)	14 (3.3)	3 (3.1)	15 (6.7)
尿路感染	3 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
腟感染	0	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
歯感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
術後膿瘍	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
痔核感染	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
腹部感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
歯肉感染	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
気道感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
真菌性爪床感染	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	1 (0.4)
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0
傷害，中毒および処置合併症	29 (6.9)	4 (4.1)	18 (5.6)	22 (5.3)	7 (7.3)	14 (6.3)
偶発的過量投与	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
動物咬傷	2 (0.5)	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0
背部損傷	2 (0.5)	0	0	0	0	0
一酸化炭素中毒	1 (0.2)	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	1 (0.4)
損傷	10 (2.4)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	0	9 (4.0)
靱帯捻挫	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.4)
過量投与	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	0
交通事故	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
サンバーン	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
擦過傷	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
肉離れ	4 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
挫傷	3 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (4.2)	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (0.4)
熱傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
関節損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
四肢損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
中毒	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
歯牙破折	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
処置による疼痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0
臨床検査	21 (5.0)	7 (7.2)	25 (7.8)	32 (7.6)	5 (5.2)	10 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (0.4)
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
血圧上昇	8 (1.9)	1 (1.0)	8 (2.5)	9 (2.1)	2 (2.1)	4 (1.8)
体温上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
心拍数増加	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (2.1)	0
心拍数不整	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
臨床検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.4)
子宮頚部スミア異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0
体重減少	2 (0.5)	3 (3.1)	9 (2.8)	12 (2.9)	1 (1.0)	1 (0.4)
体重増加	6 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
眼科検査	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
血小板数増加	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.4)
尿量増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
ガードネレラ検査陽性	1 (0.2)	0	0	0	0	0
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)
糖尿病	1 (0.2)	0	0	0	0	0
体液貯留	0	2 (2.1)	0	2 (0.5)	0	0
痛風	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0
食欲亢進	8 (1.9)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.4)
食物渇望	0	0	0	0	1 (1.0)	0
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)
関節痛	17 (4.1)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	4 (4.2)	2 (0.9)
関節炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
関節障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
背部痛	42 (10.0)	8 (8.2)	20 (6.2)	28 (6.7)	9 (9.4)	18 (8.1)
滑液包炎	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
外骨腫	0	0	0	0	2 (2.1)	0
関節腫脹	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	0
筋痙縮	9 (2.1)	3 (3.1)	6 (1.9)	9 (2.1)	4 (4.2)	3 (1.3)
筋攣縮	3 (0.7)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	5 (2.2)
筋力低下	0	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	2 (2.1)	0
筋骨格痛	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
筋肉痛	18 (4.3)	2 (2.1)	7 (2.2)	9 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.2)
頚部痛	5 (1.2)	4 (4.1)	5 (1.6)	9 (2.1)	4 (4.2)	0

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
変形性関節症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.3)	4 (1.0)	0	2 (0.9)
顎痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	0
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0
腱鞘炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
開口障害	2 (0.5)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	0	2 (0.9)
筋骨格障害	2 (0.5)	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	4 (1.2)	4 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.9)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
筋骨格硬直	3 (0.7)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
筋骨格不快感	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
項部硬直	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.9)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
基底細胞癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
神経系障害	235 (56.1)	69 (71.1)	215 (66.8)	284 (67.8)	66 (68.8)	131 (58.7)
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
意識変容状態	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
健忘	3 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.9)
運動失調	0	0	0	0	0	1 (0.4)
手根管症候群	2 (0.5)	0	0	0	0	0
協調運動異常	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
注意力障害	4 (1.0)	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	1 (1.0)	0
浮動性めまい	48 (11.5)	28 (28.9)	105 (32.6)	133 (31.7)	32 (33.3)	28 (12.6)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (1.0)	0
構語障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
味覚異常	6 (1.4)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.3)
頭痛	167 (39.9)	42 (43.3)	117 (36.3)	159 (37.9)	29 (30.2)	88 (39.5)
知覚過敏	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
運動過多	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
反射亢進	1 (0.2)	0	0	0	0	0
過眠症	3 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
筋緊張亢進	3 (0.7)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	1 (1.0)	2 (0.9)
感覚鈍麻	3 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
運動低下	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
嗜眠	5 (1.2)	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	2 (2.1)	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.4)
記憶障害	3 (0.7)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	0
片頭痛	11 (2.6)	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	3 (3.1)	5 (2.2)
ミオクローヌス	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (1.3)
神経圧迫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
神経痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
眼振	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
錯感覚	8 (1.9)	5 (5.2)	14 (4.3)	19 (4.5)	3 (3.1)	3 (1.3)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (1.0)	0
精神運動亢進	1 (0.2)	0	0	0	2 (2.1)	0
反射異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0
鎮静	6 (1.4)	3 (3.1)	11 (3.4)	14 (3.3)	5 (5.2)	3 (1.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (1.9)	7 (7.2)	3 (0.9)	10 (2.4)	2 (2.1)	3 (1.3)
傾眠	21 (5.0)	16 (16.5)	40 (12.4)	56 (13.4)	17 (17.7)	26 (11.7)

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
失神	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
緊張性頭痛	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
振戦	9 (2.1)	6 (6.2)	30 (9.3)	36 (8.6)	5 (5.2)	22 (9.9)
血管性頭痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
平衡障害	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
嗅覚減退	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.4)
睡眠の質低下	2 (0.5)	2 (2.1)	0	2 (0.5)	2 (2.1)	1 (0.4)
過剰驚愕反応	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (0.9)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0	0	0	0
妊娠	1 (0.2)	0	0	0	0	0
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)
激越	7 (1.7)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	6 (6.3)	7 (3.1)
怒り	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
無オルガズム症	1 (0.2)	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	2 (2.1)	5 (2.2)
不安	23 (5.5)	1 (1.0)	22 (6.8)	23 (5.5)	3 (3.1)	15 (6.7)
無感情	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
歯ぎしり	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0	0
閉所恐怖症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
錯乱状態	4 (1.0)	2 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.7)	0	0
転換性障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
離人症	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
うつ病	4 (1.0)	2 (2.1)	6 (1.9)	8 (1.9)	1 (1.0)	2 (0.9)
現実感消失	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	1 (0.4)
失見当識	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
解離性障害	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
不快気分	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
多幸気分	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	0	1 (0.4)
敵意	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
初期不眠症	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.3)
不眠症	52 (12.4)	19 (19.6)	78 (24.2)	97 (23.2)	19 (19.8)	39 (17.5)
リビド一減退	8 (1.9)	5 (5.2)	18 (5.6)	23 (5.5)	3 (3.1)	8 (3.6)
リビド一亢進	0	0	0	0	0	1 (0.4)
リビド消失	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
男性オルガズム障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
中期不眠症	3 (0.7)	4 (4.1)	10 (3.1)	14 (3.3)	1 (1.0)	3 (1.3)
気分動揺	1 (0.2)	0	0	0	0	0
神経過敏	14 (3.3)	5 (5.2)	36 (11.2)	41 (9.8)	3 (3.1)	16 (7.2)
悪夢	2 (0.5)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	2 (2.1)	2 (0.9)
強迫性障害	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
オルガズム異常	1 (0.2)	2 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.7)	2 (2.1)	0
パニック発作	2 (0.5)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
妄想症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
早漏	0	2 (2.1)	0	2 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (1.3)
睡眠障害	1 (0.2)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	2 (2.1)	5 (2.2)
睡眠時驚愕	1 (0.2)	0	0	0	0	0
自殺念慮	3 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0	2 (0.9)

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
自殺企図	0	0	0	0	0	2 (0.9)
涙ぐむ	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
緊張	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	2 (2.1)	1 (0.4)
思考異常	5 (1.2)	0	8 (2.5)	8 (1.9)	1 (1.0)	4 (1.8)
離脱症候群	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
精神状態変化	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
精神緩慢	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感情不安定	1 (0.2)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	0	2 (0.9)
睡眠異常	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
早朝覚醒型不眠症	6 (1.4)	3 (3.1)	4 (1.2)	7 (1.7)	1 (1.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	13 (3.1)	4 (4.1)	29 (9.0)	33 (7.9)	8 (8.3)	10 (4.5)
膀胱痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
着色尿	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.4)
血尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
腎結石症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
夜間頻尿	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
頻尿	9 (2.1)	1 (1.0)	18 (5.6)	19 (4.5)	4 (4.2)	6 (2.7)
多尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
排尿躊躇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (0.4)
尿閉	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	32 (7.6)	16 (16.5)	51 (15.8)	67 (16.0)	13 (13.5)	18 (8.1)
無月経	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
乳房腫瘤	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
乳房圧痛	2 (0.5)	0	0	0	0	0
月経困難症	20 (4.8)	4 (4.1)	10 (3.1)	14 (3.3)	6 (6.3)	7 (3.1)
射精遅延	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	0	3 (1.3)
射精障害	1 (0.2)	1 (1.0)	6 (1.9)	7 (1.7)	0	0
射精不能	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
女性化乳房	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
機能性子宮出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
月経過多	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
月経障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
月経遅延	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
不規則月経	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
卵巣嚢胞	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
排卵痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
骨盤痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
月経前症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (2.1)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
性機能不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
精巣痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0
前立腺腫大	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
女性性機能不全	0	0	0	0	1 (1.0)	0
男性性機能不全	0	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	1 (1.0)	4 (1.8)
勃起不全	4 (1.0)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	3 (3.1)	2 (0.9)

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
月経前痙攣	2 (0.5)	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	47 (11.2)	16 (16.5)	47 (14.6)	63 (15.0)	15 (15.6)	31 (13.9)
喘息	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
咳嗽	5 (1.2)	3 (3.1)	5 (1.6)	8 (1.9)	1 (1.0)	6 (2.7)
咽喉乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
呼吸困難	7 (1.7)	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	0	5 (2.2)
鼻出血	4 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	4 (1.8)
喀血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
しゃっくり	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
過換気	0	0	0	0	0	1 (0.4)
喉頭痙攣	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
鼻閉	4 (1.0)	2 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.0)	2 (2.1)	2 (0.9)
胸膜炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
気胸	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
呼吸異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
呼吸障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
季節性鼻炎	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
鼻漏	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔うっ血	7 (1.7)	2 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.7)	4 (4.2)	3 (1.3)
くしゃみ	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	0
いびき	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
あくび	0	3 (3.1)	15 (4.7)	18 (4.3)	2 (2.1)	10 (4.5)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
咽頭白斑症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
上気道うっ血	2 (0.5)	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
気管支障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
口腔咽頭痛	13 (3.1)	4 (4.1)	11 (3.4)	15 (3.6)	2 (2.1)	3 (1.3)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (0.4)
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)
ざ瘡	4 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.4)
脱毛症	2 (0.5)	0	0	0	1 (1.0)	0
冷汗	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
皮膚嚢腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	3 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
斑状出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (1.3)
湿疹	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
多汗症	21 (5.0)	13 (13.4)	52 (16.1)	65 (15.5)	12 (12.5)	28 (12.6)
寝汗	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	1 (1.0)	1 (0.4)
丘疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
そう痒症	5 (1.2)	1 (1.0)	6 (1.9)	7 (1.7)	0	3 (1.3)
乾癬	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
発疹	10 (2.4)	1 (1.0)	14 (4.3)	15 (3.6)	0	9 (4.0)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0
全身性皮疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.4)
痂皮	0	0	0	0	0	1 (0.4)

Supportive Table 17. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
脂漏	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
皮膚変色	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
皮膚障害	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	4 (1.8)
全身性そう痒症	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
社会環境	1 (0.2)	0	0	0	0	0
性的虐待	1 (0.2)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.2)	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	1 (1.0)	0
血管拡張術	0	2 (2.1)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	0
中枢神経系刺激	1 (0.2)	0	4 (1.2)	4 (1.0)	0	0
血管障害	10 (2.4)	4 (4.1)	32 (9.9)	36 (8.6)	7 (7.3)	19 (8.5)
血腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
高血圧	1 (0.2)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	1 (1.0)	1 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.9)
蒼白	0	0	0	0	0	1 (0.4)
末梢冷感	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
静脈炎	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
血管拡張	3 (0.7)	1 (1.0)	10 (3.1)	11 (2.6)	0	7 (3.1)
出血	0	0	0	0	0	1 (0.4)
血管障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
ほてり	4 (1.0)	3 (3.1)	10 (3.1)	13 (3.1)	5 (5.2)	6 (2.7)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-15 19:34:32
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

Supportive Table 18. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
心臓障害	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.9)	5 (3.0)	2 (2.5)
不整脈	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
左脚ブロック	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (1.2)
動悸	1 (1.2)	0	3 (3.7)	3 (1.8)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (3.7)	5 (3.0)	2 (2.5)
耳鳴	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
回転性めまい	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	2 (2.5)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
眼障害	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	3 (3.7)
調節障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (2.5)
散瞳	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
眼充血	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
霧視	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
変視症	1 (1.2)	0	0	0	0
胃腸障害	15 (18.1)	19 (22.9)	26 (31.7)	45 (27.3)	29 (35.8)
腹部不快感	2 (2.4)	0	0	0	0
腹痛	1 (1.2)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (1.2)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (1.2)
便秘	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	5 (6.2)
下痢	6 (7.2)	3 (3.6)	0	3 (1.8)	6 (7.4)
口内乾燥	0	4 (4.8)	6 (7.3)	10 (6.1)	6 (7.4)
消化不良	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (1.2)
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
悪心	5 (6.0)	13 (15.7)	19 (23.2)	32 (19.4)	16 (19.8)
レッチング	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
舌苔	0	0	0	0	1 (1.2)
舌障害	0	0	0	0	1 (1.2)
歯痛	1 (1.2)	0	0	0	0
嘔吐	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	0
痔出血	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.0)	5 (6.0)	6 (7.3)	11 (6.7)	4 (4.9)
無力症	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
胸痛	1 (1.2)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
疲労	1 (1.2)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	2 (2.5)
異常感	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
易刺激性	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
倦怠感	1 (1.2)	0	0	0	0
疼痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
発熱	1 (1.2)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
季節性アレルギー	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	8 (9.6)	12 (14.5)	6 (7.3)	18 (10.9)	5 (6.2)
口腔膿瘍	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
気管支炎	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0

Supportive Table 18. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
胃腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
感染	1 (1.2)	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (3.6)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	2 (2.5)
喉頭炎	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
鼻咽頭炎	1 (1.2)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	1 (1.2)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (1.2)
外耳炎	1 (1.2)	0	0	0	0
鼻炎	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
扁桃炎	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
上気道感染	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	0
尿路感染	1 (1.2)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
歯感染	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
気道感染	0	0	0	0	1 (1.2)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.2)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	2 (2.5)
節足動物咬傷	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
転倒	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
上腕骨骨折	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
損傷	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
企図的過量投与	0	0	0	0	1 (1.2)
裂傷	1 (1.2)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
関節損傷	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
臨床検査	3 (3.6)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	4 (4.9)
血圧低下	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0
血圧上昇	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (2.5)
体重減少	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
体重増加	1 (1.2)	3 (3.6)	0	3 (1.8)	0
代謝および栄養障害	3 (3.6)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	5 (6.2)
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	1 (1.2)
食欲減退	2 (2.4)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	3 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	8 (9.6)	1 (1.2)	7 (8.5)	8 (4.8)	4 (4.9)
関節痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
関節炎	0	0	0	0	1 (1.2)
背部痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
骨痛	1 (1.2)	0	0	0	0
関節腫脹	2 (2.4)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
筋攣縮	1 (1.2)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.2)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (1.2)
頚部痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
四肢痛	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0

Supportive Table 18. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
顎痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
開口障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
筋骨格障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
脊椎炎	1 (1.2)	0	0	0	0
神経系障害	22 (26.5)	20 (24.1)	22 (26.8)	42 (25.5)	26 (32.1)
味覚消失	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
健忘	1 (1.2)	0	0	0	0
運動失調	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (1.2)
浮動性めまい	3 (3.6)	7 (8.4)	5 (6.1)	12 (7.3)	0
体位性めまい	1 (1.2)	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
構語障害	0	0	0	0	1 (1.2)
味覚異常	1 (1.2)	0	0	0	0
蟻走感	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
頭部不快感	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
頭痛	11 (13.3)	9 (10.8)	7 (8.5)	16 (9.7)	8 (9.9)
過眠症	0	0	0	0	2 (2.5)
嗜眠	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.2)
意識消失	1 (1.2)	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (1.2)
片頭痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (2.5)
錯感覚	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.2)
坐骨神経痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
傾眠	2 (2.4)	6 (7.2)	5 (6.1)	11 (6.7)	8 (9.9)
会話障害	0	0	0	0	1 (1.2)
失神	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
振戦	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	3 (3.7)
平衡障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
精神障害	6 (7.2)	13 (15.7)	11 (13.4)	24 (14.5)	10 (12.3)
異常な夢	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
激越	0	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (2.5)
不安	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
神経性過食症	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
錯乱状態	0	0	0	0	2 (2.5)
うつ病	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	1 (1.2)
多幸気分	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
初期不眠症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
不眠症	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	3 (3.7)
リビド消失	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
神経過敏	1 (1.2)	0	0	0	0
悪夢	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
睡眠障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
自殺念慮	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
自殺企図	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
精神緩慢	0	0	0	0	1 (1.2)
抑うつ症状	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
睡眠異常	0	0	0	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
遺尿	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
頻尿	1 (1.2)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0

Supportive Table 18. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
尿閉	0	0	3 (3.7)	3 (1.8)	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	3 (3.6)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
無月経	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
乳房痛	1 (1.2)	0	0	0	0
射精不能	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
不正子宮出血	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
腟出血	1 (1.2)	0	0	0	0
乳房不快感	0	0	0	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	7 (8.4)	5 (6.1)	12 (7.3)	6 (7.4)
喘息	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
咳嗽	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
発声障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
過換気	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
低酸素症	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
いびき	0	0	0	0	1 (1.2)
あくび	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
口腔咽頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
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)
冷汗	0	0	0	0	1 (1.2)
斑状出血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
多汗症	1 (1.2)	7 (8.4)	11 (13.4)	18 (10.9)	4 (4.9)
寝汗	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	0
痒疹	1 (1.2)	0	0	0	0
そう痒症	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
斑状皮疹	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
皮膚臭異常	0	0	0	0	1 (1.2)
全身性そう痒症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
血管障害	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	6 (3.6)	4 (4.9)
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.2)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1.2)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1.2)
ほてり	3 (3.6)	0	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 11:36:42

Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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（%）	318 (75.9)	90 (92.8)	294 (91.3)	384 (91.6)	86 (89.6)	196 (87.9)
血液およびリンパ系障害	3 (0.7)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
白血球増加症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
リンパ節症	3 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
心臓障害	15 (3.6)	3 (3.1)	18 (5.6)	21 (5.0)	4 (4.2)	11 (4.9)
狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
徐脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	1 (0.4)
動悸	9 (2.1)	3 (3.1)	13 (4.0)	16 (3.8)	4 (4.2)	9 (4.0)
洞性徐脈	2 (0.5)	0	0	0	0	0
頻脈	2 (0.5)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	8 (1.9)	3 (3.1)	20 (6.2)	23 (5.5)	3 (3.1)	9 (4.0)
耳の障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)
乗物酔い	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
耳鳴	7 (1.7)	2 (2.1)	14 (4.3)	16 (3.8)	2 (2.1)	8 (3.6)
回転性めまい	1 (0.2)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0	1 (0.4)
片耳難聴	0	0	0	0	0	1 (0.4)
耳管障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
眼障害	13 (3.1)	9 (9.3)	33 (10.2)	42 (10.0)	8 (8.3)	15 (6.7)
眼の異常感	1 (0.2)	0	0	0	0	0
調節障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
弱視	0	0	0	0	1 (1.0)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)
眼乾燥	0	0	4 (1.2)	4 (1.0)	0	1 (0.4)
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.4)
眼痛	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	2 (0.9)
散瞳	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0	0
近視	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
夜盲	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
羞明	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
霧視	3 (0.7)	8 (8.2)	10 (3.1)	18 (4.3)	6 (6.3)	6 (2.7)
視力障害	8 (1.9)	1 (1.0)	12 (3.7)	13 (3.1)	0	8 (3.6)
眼そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	174 (41.5)	67 (69.1)	206 (64.0)	273 (65.2)	67 (69.8)	135 (60.5)
腹部不快感	5 (1.2)	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.9)
腹部膨満	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
腹痛	11 (2.6)	1 (1.0)	13 (4.0)	14 (3.3)	2 (2.1)	10 (4.5)
上腹部痛	9 (2.1)	3 (3.1)	4 (1.2)	7 (1.7)	4 (4.2)	3 (1.3)
異常便	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	1 (0.4)
アフタ性口内炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
呼気臭	1 (0.2)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
便秘	37 (8.8)	16 (16.5)	57 (17.7)	73 (17.4)	14 (14.6)	18 (8.1)
下痢	36 (8.6)	13 (13.4)	36 (11.2)	49 (11.7)	3 (3.1)	33 (14.8)
口内乾燥	45 (10.7)	16 (16.5)	67 (20.8)	83 (19.8)	21 (21.9)	31 (13.9)
消化不良	28 (6.7)	5 (5.2)	21 (6.5)	26 (6.2)	9 (9.4)	35 (15.7)
嚥下障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
おくび	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
鼓腸	16 (3.8)	8 (8.2)	18 (5.6)	26 (6.2)	4 (4.2)	15 (6.7)

Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
胃アトニー	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
胃炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
消化器痛	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
歯肉出血	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
舌炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
舌痛	0	0	0	0	0	1 (0.4)
吐血	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
痔核	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
胃酸過多	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
悪心	64 (15.3)	40 (41.2)	115 (35.7)	155 (37.0)	42 (43.8)	57 (25.6)
直腸出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
レッチング	1 (0.2)	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
口内炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	0	1 (0.4)
歯の障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
歯痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	6 (1.4)	3 (3.1)	12 (3.7)	15 (3.6)	15 (15.6)	10 (4.5)
心窩部不快感	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
直腸しぶり	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
胃腸音異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (12.6)	19 (19.6)	61 (18.9)	80 (19.1)	26 (27.1)	39 (17.5)
無力症	17 (4.1)	2 (2.1)	21 (6.5)	23 (5.5)	7 (7.3)	13 (5.8)
胸部不快感	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	2 (0.9)
胸痛	5 (1.2)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (1.0)	5 (2.2)
悪寒	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (2.1)	0
泣き	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
顔面痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0
疲労	15 (3.6)	7 (7.2)	14 (4.3)	21 (5.0)	8 (8.3)	7 (3.1)
異常感	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.4)
びくびく感	0	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	2 (2.1)	2 (0.9)
歩行障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
全身性浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
宿酔	0	0	0	0	0	2 (0.9)
易刺激性	9 (2.1)	8 (8.2)	8 (2.5)	16 (3.8)	3 (3.1)	4 (1.8)
局所腫脹	0	0	0	0	2 (2.1)	0
倦怠感	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	2 (2.1)	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
疼痛	4 (1.0)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	0	4 (1.8)
発熱	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0	2 (0.9)
口渇	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.9)
異物感	1 (0.2)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (0.4)

Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
免疫系障害	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
過敏症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	15 (3.6)	5 (5.2)	21 (6.5)	26 (6.2)	2 (2.1)	13 (5.8)
気管支炎	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (0.4)
膿痂疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
インフルエンザ	4 (1.0)	0	11 (3.4)	11 (2.6)	0	6 (2.7)
限局性感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (0.7)	0	0	0	1 (1.0)	0
咽頭炎	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0	2 (0.9)
鼻炎	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
上気道感染	2 (0.5)	0	0	0	0	3 (1.3)
尿路感染	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
歯感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	6 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	2 (2.1)	1 (0.4)
損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
靱帯捻挫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
交通事故	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
擦過傷	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
肉離れ	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
挫傷	2 (0.5)	0	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	17 (4.1)	6 (6.2)	24 (7.5)	30 (7.2)	4 (4.2)	9 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (0.4)
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
血圧上昇	6 (1.4)	1 (1.0)	8 (2.5)	9 (2.1)	2 (2.1)	4 (1.8)
体温上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (2.1)	0
心拍数不整	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
臨床検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.4)
体重減少	2 (0.5)	2 (2.1)	8 (2.5)	10 (2.4)	1 (1.0)	1 (0.4)
体重増加	6 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
眼科検査	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
血小板数増加	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.4)
尿量増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
代謝および栄養障害	25 (6.0)	11 (11.3)	41 (12.7)	52 (12.4)	9 (9.4)	19 (8.5)
体液貯留	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0

Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
痛風	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0
食欲亢進	8 (1.9)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.4)
食物渇望	0	0	0	0	1 (1.0)	0
食欲減退	15 (3.6)	10 (10.3)	36 (11.2)	46 (11.0)	6 (6.3)	18 (8.1)
筋骨格系および結合組織障害	33 (7.9)	6 (6.2)	27 (8.4)	33 (7.9)	7 (7.3)	21 (9.4)
関節痛	6 (1.4)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
関節障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
背部痛	14 (3.3)	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	2 (2.1)	6 (2.7)
関節腫脹	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	0
筋痙縮	5 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
筋攣縮	3 (0.7)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	5 (2.2)
筋力低下	0	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	2 (2.1)	0
筋骨格痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
筋肉痛	5 (1.2)	1 (1.0)	5 (1.6)	6 (1.4)	0	4 (1.8)
頚部痛	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
四肢痛	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0
開口障害	0	0	6 (1.9)	6 (1.4)	0	2 (0.9)
筋緊張	0	0	4 (1.2)	4 (1.0)	0	2 (0.9)
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	0	0	0
項部硬直	0	0	0	0	0	1 (0.4)
神経系障害	195 (46.5)	60 (61.9)	192 (59.6)	252 (60.1)	62 (64.6)	113 (50.7)
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
意識変容状態	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
健忘	3 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
運動失調	0	0	0	0	0	1 (0.4)
手根管症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0
協調運動異常	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
注意力障害	4 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	1 (1.0)	0
浮動性めまい	42 (10.0)	27 (27.8)	93 (28.9)	120 (28.6)	31 (32.3)	24 (10.8)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (1.0)	0
構語障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
味覚異常	6 (1.4)	1 (1.0)	7 (2.2)	8 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.3)
頭痛	132 (31.5)	25 (25.8)	95 (29.5)	120 (28.6)	23 (24.0)	72 (32.3)
知覚過敏	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
運動過多	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
反射亢進	1 (0.2)	0	0	0	0	0
過眠症	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
筋緊張亢進	2 (0.5)	0	8 (2.5)	8 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.4)
感覚鈍麻	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
運動低下	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
嗜眠	5 (1.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (2.1)	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.4)
記憶障害	2 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	0
片頭痛	6 (1.4)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0	0
ミオクローヌス	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (1.3)
眼振	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
錯感覚	6 (1.4)	5 (5.2)	13 (4.0)	18 (4.3)	2 (2.1)	3 (1.3)
精神運動亢進	1 (0.2)	0	0	0	2 (2.1)	0
反射異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0

Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
鎮静	6 (1.4)	3 (3.1)	11 (3.4)	14 (3.3)	5 (5.2)	3 (1.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
傾眠	20 (4.8)	16 (16.5)	38 (11.8)	54 (12.9)	17 (17.7)	26 (11.7)
失神	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
緊張性頭痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
振戦	7 (1.7)	6 (6.2)	29 (9.0)	35 (8.4)	4 (4.2)	21 (9.4)
血管性頭痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
平衡障害	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
嗅覚減退	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.4)
睡眠の質低下	1 (0.2)	2 (2.1)	0	2 (0.5)	2 (2.1)	1 (0.4)
過剰驚愕反応	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (0.9)
精神障害	94 (22.4)	45 (46.4)	154 (47.8)	199 (47.5)	41 (42.7)	86 (38.6)
異常な夢	8 (1.9)	11 (11.3)	10 (3.1)	21 (5.0)	5 (5.2)	2 (0.9)
激越	6 (1.4)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	6 (6.3)	6 (2.7)
怒り	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
無オルガズム症	1 (0.2)	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	2 (2.1)	5 (2.2)
不安	20 (4.8)	1 (1.0)	21 (6.5)	22 (5.3)	3 (3.1)	15 (6.7)
無感情	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
歯ぎしり	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	0	0
閉所恐怖症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
錯乱状態	3 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0	0
離人症	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
うつ病	3 (0.7)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
現実感消失	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	1 (0.4)
失見当識	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
解離性障害	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
不快気分	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
多幸気分	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	0	1 (0.4)
敵意	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
初期不眠症	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.3)
不眠症	38 (9.1)	18 (18.6)	70 (21.7)	88 (21.0)	18 (18.8)	36 (16.1)
リビド一減退	8 (1.9)	5 (5.2)	18 (5.6)	23 (5.5)	3 (3.1)	8 (3.6)
リビド一亢進	0	0	0	0	0	1 (0.4)
リビド消失	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
男性オルガズム障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
中期不眠症	3 (0.7)	4 (4.1)	10 (3.1)	14 (3.3)	1 (1.0)	3 (1.3)
気分動揺	1 (0.2)	0	0	0	0	0
神経過敏	13 (3.1)	4 (4.1)	35 (10.9)	39 (9.3)	3 (3.1)	15 (6.7)
悪夢	2 (0.5)	1 (1.0)	7 (2.2)	8 (1.9)	2 (2.1)	2 (0.9)
強迫性障害	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
オルガズム異常	1 (0.2)	2 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.7)	2 (2.1)	0
パニック発作	0	0	0	0	0	1 (0.4)
妄想症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
早漏	0	2 (2.1)	0	2 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (1.3)
睡眠障害	1 (0.2)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	2 (2.1)	4 (1.8)
睡眠時驚愕	1 (0.2)	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	2 (0.9)

Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
緊張	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	2 (2.1)	1 (0.4)
思考異常	5 (1.2)	0	7 (2.2)	7 (1.7)	1 (1.0)	4 (1.8)
離脱症候群	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
精神状態変化	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
精神緩慢	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感情不安定	1 (0.2)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	0	2 (0.9)
睡眠異常	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
早朝覚醒型不眠症	5 (1.2)	3 (3.1)	4 (1.2)	7 (1.7)	1 (1.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	13 (3.1)	4 (4.1)	22 (6.8)	26 (6.2)	7 (7.3)	8 (3.6)
膀胱痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
着色尿	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.4)
血尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
夜間頻尿	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
頻尿	9 (2.1)	1 (1.0)	14 (4.3)	15 (3.6)	4 (4.2)	6 (2.7)
多尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
排尿躊躇	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (0.4)
尿閉	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	11 (2.6)	9 (9.3)	39 (12.1)	48 (11.5)	5 (5.2)	11 (4.9)
無月経	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
月経困難症	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
射精遅延	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	0	3 (1.3)
射精障害	1 (0.2)	1 (1.0)	6 (1.9)	7 (1.7)	0	0
射精不能	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
女性化乳房	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
機能性子宮出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
月経過多	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
月経障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
月経遅延	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
不規則月経	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
性機能不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
外陰腟乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0
女性性機能不全	0	0	0	0	1 (1.0)	0
男性性機能不全	0	2 (2.1)	11 (3.4)	13 (3.1)	1 (1.0)	4 (1.8)
勃起不全	4 (1.0)	0	9 (2.8)	9 (2.1)	3 (3.1)	2 (0.9)
月経前痙攣	1 (0.2)	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (4.8)	8 (8.2)	22 (6.8)	30 (7.2)	4 (4.2)	20 (9.0)
喘息	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
咳嗽	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	2 (0.9)
呼吸困難	7 (1.7)	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	0	5 (2.2)
鼻出血	3 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.9)
喀血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
しゃっくり	1 (0.2)	0	0	0	0	0
過換気	0	0	0	0	0	1 (0.4)
喉頭痙攣	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
鼻閉	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
呼吸異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.2)	0	0	0	0	0

Supportive Table 19. 外国短期可変用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
副鼻腔うっ血	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
いびき	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
あくび	0	3 (3.1)	15 (4.7)	18 (4.3)	2 (2.1)	10 (4.5)
気道うっ血	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
副鼻腔分泌過多	2 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
口腔咽頭痛	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (2.1)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	36 (8.6)	21 (21.6)	68 (21.1)	89 (21.2)	16 (16.7)	41 (18.4)
ざ瘡	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
脱毛症	2 (0.5)	0	0	0	1 (1.0)	0
冷汗	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
皮膚乾燥	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (0.4)
湿疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
多汗症	20 (4.8)	13 (13.4)	51 (15.8)	64 (15.3)	12 (12.5)	27 (12.1)
寝汗	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	1 (1.0)	1 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
そう痒症	4 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.6)	6 (1.4)	0	3 (1.3)
乾癬	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
発疹	6 (1.4)	0	10 (3.1)	10 (2.4)	0	6 (2.7)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0
全身性皮疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.4)
痂皮	0	0	0	0	0	1 (0.4)
脂漏	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
皮膚変色	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (1.3)
全身性そう痒症	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
外科および内科処置	1 (0.2)	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	1 (1.0)	0
血管拡張術	0	2 (2.1)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	0
中枢神経系刺激	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
血管障害	8 (1.9)	2 (2.1)	28 (8.7)	30 (7.2)	6 (6.3)	15 (6.7)
高血圧	1 (0.2)	0	8 (2.5)	8 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.9)
蒼白	0	0	0	0	0	1 (0.4)
血管拡張	2 (0.5)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	0	6 (2.7)
ほてり	4 (1.0)	1 (1.0)	9 (2.8)	10 (2.4)	4 (4.2)	5 (2.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 16:37:23
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

Supportive Table 20. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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（%）	33 (39.8)	46 (55.4)	43 (52.4)	89 (53.9)	48 (59.3)
心臓障害	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.9)	5 (3.0)	1 (1.2)
不整脈	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
左脚ブロック	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
動悸	1 (1.2)	0	3 (3.7)	3 (1.8)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	2 (2.5)
耳鳴	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
回転性めまい	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
眼障害	1 (1.2)	0	3 (3.7)	3 (1.8)	3 (3.7)
調節障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (2.5)
散瞳	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
霧視	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
変視症	1 (1.2)	0	0	0	0
胃腸障害	12 (14.5)	18 (21.7)	24 (29.3)	42 (25.5)	28 (34.6)
腹部不快感	2 (2.4)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (1.2)	0	0	0	0
便秘	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	5 (6.2)
下痢	5 (6.0)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	5 (6.2)
口内乾燥	0	4 (4.8)	6 (7.3)	10 (6.1)	6 (7.4)
消化不良	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (1.2)
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0
悪心	5 (6.0)	13 (15.7)	18 (22.0)	31 (18.8)	16 (19.8)
レッチング	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
舌苔	0	0	0	0	1 (1.2)
舌障害	0	0	0	0	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (2.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.8)	3 (3.6)	5 (6.1)	8 (4.8)	4 (4.9)
無力症	0	0	0	0	1 (1.2)
胸痛	1 (1.2)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
疲労	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.7)	5 (3.0)	2 (2.5)
異常感	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
易刺激性	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
倦怠感	1 (1.2)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
ウイルス感染	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	0
転倒	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
上腕骨骨折	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
臨床検査	3 (3.6)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	3 (3.7)
血圧低下	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0
血圧上昇	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (2.5)
体重減少	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
体重増加	1 (1.2)	3 (3.6)	0	3 (1.8)	0

Supportive Table 20. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
代謝および栄養障害	2 (2.4)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	4 (4.9)
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	1 (1.2)
食欲減退	1 (1.2)	2 (2.4)	0	2 (1.2)	2 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0	3 (3.7)	3 (1.8)	2 (2.5)
関節痛	0	0	0	0	1 (1.2)
筋攣縮	1 (1.2)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (1.2)
四肢痛	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
開口障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
神経系障害	15 (18.1)	19 (22.9)	17 (20.7)	36 (21.8)	25 (30.9)
味覚消失	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
健忘	1 (1.2)	0	0	0	0
運動失調	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (1.2)
浮動性めまい	2 (2.4)	7 (8.4)	2 (2.4)	9 (5.5)	0
体位性めまい	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
構語障害	0	0	0	0	1 (1.2)
味覚異常	1 (1.2)	0	0	0	0
蟻走感	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
頭部不快感	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.2)
頭痛	9 (10.8)	8 (9.6)	5 (6.1)	13 (7.9)	7 (8.6)
過眠症	0	0	0	0	2 (2.5)
嗜眠	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.2)
記憶障害	0	0	0	0	1 (1.2)
片頭痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (2.5)
錯感覚	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.2)
傾眠	2 (2.4)	6 (7.2)	5 (6.1)	11 (6.7)	8 (9.9)
会話障害	0	0	0	0	1 (1.2)
失神	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
振戦	2 (2.4)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	3 (3.7)
平衡障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
精神障害	6 (7.2)	10 (12.0)	8 (9.8)	18 (10.9)	9 (11.1)
異常な夢	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
激越	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	2 (2.5)
不安	2 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
神経性過食症	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
錯乱状態	0	0	0	0	2 (2.5)
うつ病	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	1 (1.2)
多幸気分	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
初期不眠症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
不眠症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
リビド消失	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
神経過敏	1 (1.2)	0	0	0	0
悪夢	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
睡眠障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (1.2)
精神緩慢	0	0	0	0	1 (1.2)
抑うつ症状	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0

Supportive Table 20. 外国短期固定用量試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
睡眠異常	0	0	0	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
遺尿	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
頻尿	1 (1.2)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
尿閉	0	0	3 (3.7)	3 (1.8)	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	4 (4.9)	4 (2.4)	1 (1.2)
無月経	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
乳房痛	1 (1.2)	0	0	0	0
射精不能	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0
不正子宮出血	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
乳房不快感	0	0	0	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.6)	3 (3.7)
咳嗽	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
過換気	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
あくび	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.6)	10 (12.0)	12 (14.6)	22 (13.3)	6 (7.4)
冷汗	0	0	0	0	1 (1.2)
斑状出血	1 (1.2)	0	0	0	0
多汗症	1 (1.2)	7 (8.4)	10 (12.2)	17 (10.3)	4 (4.9)
寝汗	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	0
痒疹	1 (1.2)	0	0	0	0
そう痒症	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
斑状皮疹	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
皮膚臭異常	0	0	0	0	1 (1.2)
全身性そう痒症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
血管障害	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	6 (3.6)	4 (4.9)
高血圧	1 (1.2)	4 (4.8)	0	4 (2.4)	1 (1.2)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.2)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1.2)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1.2)
ほてり	3 (3.6)	0	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-30 16:27:27

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
血液およびリンパ系障害	7 (4.3)	1 (0.4)	4 (3.3)	12 (2.3)
貧血	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
内出血発生の増加傾向	3 (1.9)	0	3 (2.5)	6 (1.1)
リンパ節症	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
血小板減少症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
心臓障害	9 (5.6)	9 (3.6)	9 (7.5)	27 (5.1)
心房細動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心房粗動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
徐脈	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
右脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心停止	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
期外収縮	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
動悸	9 (5.6)	2 (0.8)	6 (5.0)	17 (3.2)
頻脈	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過度驚愕	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	15 (9.3)	13 (5.2)	7 (5.8)	35 (6.6)
耳の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳痛	5 (3.1)	1 (0.4)	5 (4.2)	11 (2.1)
聴覚過敏	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
乗物酔い	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
耳鳴	7 (4.3)	2 (0.8)	0	9 (1.7)
回転性めまい	1 (0.6)	9 (3.6)	0	10 (1.9)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳不快感	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
中耳滲出液	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
眼障害	15 (9.3)	9 (3.6)	15 (12.5)	39 (7.3)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
複視	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
眼乾燥	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
眼の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
散瞳	3 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (0.9)
眼充血	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
暗点	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
霧視	6 (3.7)	3 (1.2)	8 (6.7)	17 (3.2)
視力障害	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
胃腸障害	132 (82.0)	107 (42.6)	93 (77.5)	332 (62.4)
腹部不快感	7 (4.3)	2 (0.8)	6 (5.0)	15 (2.8)
腹部膨満	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
腹痛	3 (1.9)	5 (2.0)	8 (6.7)	16 (3.0)
上腹部痛	8 (5.0)	20 (8.0)	6 (5.0)	34 (6.4)
アフタ性口内炎	3 (1.9)	2 (0.8)	0	5 (0.9)
便秘	41 (25.5)	20 (8.0)	21 (17.5)	82 (15.4)
齲歯	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
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)
嚥下障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
鼓腸	14 (8.7)	1 (0.4)	10 (8.3)	25 (4.7)
食中毒	2 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.6)
胃潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
胃炎	1 (0.6)	2 (0.8)	2 (1.7)	5 (0.9)
胃腸障害	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
歯肉痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
舌炎	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
痔核	2 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.9)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口唇乾燥	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
悪心	64 (39.8)	58 (23.1)	59 (49.2)	181 (34.0)
食道痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口腔内痛	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
直腸出血	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
レッチング	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
口内炎	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
歯の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
歯痛	11 (6.8)	3 (1.2)	4 (3.3)	18 (3.4)
嘔吐	12 (7.5)	13 (5.2)	8 (6.7)	33 (6.2)
腸管ポリープ	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
消化管運動過剰	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
痔出血	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
胃障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
口の錯感覚	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
肛門そう痒症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯肉の炎症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
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)
無力症	8 (5.0)	5 (2.0)	5 (4.2)	18 (3.4)
胸部不快感	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸痛	2 (1.2)	1 (0.4)	5 (4.2)	8 (1.5)
悪寒	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
泣き	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
嚢胞	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
顔面浮腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
疲労	29 (18.0)	4 (1.6)	20 (16.7)	53 (10.0)
熱感	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
びくびく感	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
全身性浮腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
インフルエンザ様疾患	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
易刺激性	14 (8.7)	3 (1.2)	8 (6.7)	25 (4.7)
倦怠感	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
浮腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
疼痛	12 (7.5)	0	10 (8.3)	22 (4.1)
発熱	8 (5.0)	3 (1.2)	2 (1.7)	13 (2.4)
不活発	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口渇	4 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	6 (1.1)
温度変化不耐症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
不明確な障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
免疫系障害	8 (5.0)	4 (1.6)	3 (2.5)	15 (2.8)
薬物過敏症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
食物アレルギー	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
過敏症	3 (1.9)	1 (0.4)	0	4 (0.8)
複合アレルギー	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
季節性アレルギー	2 (1.2)	3 (1.2)	0	5 (0.9)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	86 (53.4)	64 (25.5)	62 (51.7)	212 (39.8)
気管支炎	6 (3.7)	10 (4.0)	4 (3.3)	20 (3.8)
気管支肺炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
膀胱炎	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳感染	2 (1.2)	1 (0.4)	6 (5.0)	9 (1.7)
眼感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
真菌感染	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
皮膚真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
胃腸炎	1 (0.6)	6 (2.4)	0	7 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	8 (5.0)	0	3 (2.5)	11 (2.1)
陰部ヘルペス	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
感染	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
インフルエンザ	18 (11.2)	16 (6.4)	21 (17.5)	55 (10.3)
迷路炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下気道感染	2 (1.2)	4 (1.6)	1 (0.8)	7 (1.3)
鼻咽頭炎	25 (15.5)	5 (2.0)	21 (17.5)	51 (9.6)
口腔カンジダ症	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
外耳炎	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
中耳炎	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
爪囲炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
咽頭炎	2 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.8)	8 (1.5)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
肺炎	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
術後創感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
鼻炎	2 (1.2)	4 (1.6)	0	6 (1.1)
副鼻腔炎	14 (8.7)	7 (2.8)	9 (7.5)	30 (5.6)
足部白癬	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
扁桃炎	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
歯膿瘍	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
気管炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上気道感染	25 (15.5)	12 (4.8)	18 (15.0)	55 (10.3)
尿路感染	0	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (0.8)
腟感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ウイルス感染	2 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.6)
外陰部膿瘍	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ウイルス性下痢	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯肉感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
白癬感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
クラミジア感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肺感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口腔真菌感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
外陰腟真菌感染	1 (0.6)	2 (0.8)	2 (1.7)	5 (0.9)
口腔ヘルペス	2 (1.2)	3 (1.2)	0	5 (0.9)
処置後感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
カンジダ感染	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	23 (14.3)	19 (7.6)	19 (15.8)	61 (11.5)
寛骨臼骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
アルコール中毒	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
動物咬傷	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
節足動物咬傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
内部臓器の熱傷	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
第 2 度熱傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
一酸化炭素中毒	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上顆炎	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
転倒	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
足骨折	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
手骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
頭部損傷	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
損傷	11 (6.8)	0	6 (5.0)	17 (3.2)
裂傷	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.8)	4 (0.8)
靭帯捻挫	6 (3.7)	2 (0.8)	1 (0.8)	9 (1.7)
筋損傷	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
サンバーン	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
腱損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腰椎骨折	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肉離れ	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
顔面損傷	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
挫傷	1 (0.6)	1 (0.4)	4 (3.3)	6 (1.1)
四肢損傷	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
頚部損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
処置による疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
脊柱損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
外傷後頚部症候群	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
臨床検査	15 (9.3)	23 (9.2)	27 (22.5)	65 (12.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
出血時間延長	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血圧低下	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血圧上昇	8 (5.0)	3 (1.2)	10 (8.3)	21 (3.9)
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中尿素減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心電図	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心電図異常	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
心拍数増加	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
肝機能検査異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
体重減少	3 (1.9)	4 (1.6)	1 (0.8)	8 (1.5)
体重増加	4 (2.5)	7 (2.8)	11 (9.2)	22 (4.1)
薬物スクリーニング陽性	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
心電図変化	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	29 (18.0)	9 (3.6)	17 (14.2)	55 (10.3)
脱水	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
体液貯留	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
痛風	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
食欲亢進	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
多飲症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
食物渇望	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
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)
関節痛	10 (6.2)	3 (1.2)	6 (5.0)	19 (3.6)
関節炎	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
関節障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
背部痛	16 (9.9)	10 (4.0)	20 (16.7)	46 (8.6)
骨痛	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
滑液包炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
軟骨軟化症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
筋痙縮	7 (4.3)	1 (0.4)	1 (0.8)	9 (1.7)
筋攣縮	2 (1.2)	0	4 (3.3)	6 (1.1)
筋力低下	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
筋骨格痛	4 (2.5)	1 (0.4)	4 (3.3)	9 (1.7)
筋肉痛	20 (12.4)	1 (0.4)	7 (5.8)	28 (5.3)
頚部痛	6 (3.7)	3 (1.2)	4 (3.3)	13 (2.4)
四肢痛	5 (3.1)	4 (1.6)	3 (2.5)	12 (2.3)
関節周囲炎	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
多発性関節炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
変形性脊椎症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
腱性拘縮	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腱炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
斜頚	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋骨格障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋肉疲労	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
筋緊張	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
筋骨格硬直	5 (3.1)	1 (0.4)	4 (3.3)	10 (1.9)
四肢不快感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
筋拘縮	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
関節不安定	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
聴神経腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
乳房の良性新生物	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
骨新生物	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
神経系障害	124 (77.0)	86 (34.3)	98 (81.7)	308 (57.9)
健忘	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
手根管症候群	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
協調運動異常	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
注意力障害	4 (2.5)	1 (0.4)	9 (7.5)	14 (2.6)
浮動性めまい	59 (36.6)	23 (9.2)	44 (36.7)	126 (23.7)
体位性めまい	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
異常感覚	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
味覚異常	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
ジスキネジー	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
頭痛	83 (51.6)	48 (19.1)	70 (58.3)	201 (37.8)
運動過多	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
過眠症	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
筋緊張亢進	1 (0.6)	0	4 (3.3)	5 (0.9)
感覚鈍麻	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
反射減弱	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
嗜眠	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
意識消失	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
記憶障害	2 (1.2)	2 (0.8)	11 (9.2)	15 (2.8)
片頭痛	5 (3.1)	5 (2.0)	4 (3.3)	14 (2.6)
ミオクローヌス	5 (3.1)	0	3 (2.5)	8 (1.5)
神経圧迫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
神経痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼振	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
錯感覚	8 (5.0)	1 (0.4)	2 (1.7)	11 (2.1)
嗅覚錯誤	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
失神寸前の状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神運動亢進	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
坐骨神経痛	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
鎮静	2 (1.2)	0	8 (6.7)	10 (1.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	10 (6.2)	1 (0.4)	5 (4.2)	16 (3.0)
睡眠時麻痺	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
傾眠	15 (9.3)	22 (8.8)	24 (20.0)	61 (11.5)
失神	1 (0.6)	0	3 (2.5)	4 (0.8)
緊張性頭痛	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
振戦	13 (8.1)	11 (4.4)	12 (10.0)	36 (6.8)
トンネル状視野	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
平衡障害	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
睡眠の質低下	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
妊娠	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
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)
攻撃性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
激越	5 (3.1)	6 (2.4)	8 (6.7)	19 (3.6)
アルコール乱用	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
アルコール症	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
快感消失	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
無オルガズム症	8 (5.0)	0	8 (6.7)	16 (3.0)
不安	20 (12.4)	15 (6.0)	9 (7.5)	44 (8.3)
無感情	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
歯ぎしり	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
錯乱状態	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
離人症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
抑うつ気分	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
うつ病	4 (2.5)	3 (1.2)	7 (5.8)	14 (2.6)
現実感消失	0	4 (1.6)	0	4 (0.8)
失見当識	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
不快気分	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
情動障害	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
幻聴	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
初期不眠症	5 (3.1)	3 (1.2)	2 (1.7)	10 (1.9)
不眠症	42 (26.1)	11 (4.4)	36 (30.0)	89 (16.7)
リビドー減退	9 (5.6)	2 (0.8)	4 (3.3)	15 (2.8)
リビド消失	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
躁病	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
中期不眠症	5 (3.1)	0	0	5 (0.9)
気分動揺	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
神経過敏	6 (3.7)	5 (2.0)	8 (6.7)	19 (3.6)
悪夢	3 (1.9)	3 (1.2)	4 (3.3)	10 (1.9)
強迫性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
オルガズム異常	3 (1.9)	0	4 (3.3)	7 (1.3)
パニック発作	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
心因性疼痛障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
浄化行動	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	7 (4.3)	1 (0.4)	4 (3.3)	12 (2.3)
睡眠障害	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
ねごと	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
ストレス	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
自殺念慮	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
自殺企図	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
涙ぐむ	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
緊張	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
思考異常	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
心因性嘔吐	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感情不安定	0	0	4 (3.3)	4 (0.8)
大うつ病	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
異常行動	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
精神活動過多	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
腎および尿路障害	14 (8.7)	7 (2.8)	7 (5.8)	28 (5.3)
膀胱痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
排尿困難	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
血尿	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
失禁	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
排尿異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿意切迫	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
夜間頻尿	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頻尿	5 (3.1)	1 (0.4)	0	6 (1.1)
多尿	0	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
排尿躊躇	2 (1.2)	0	4 (3.3)	6 (1.1)
尿失禁	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿閉	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
腹圧性尿失禁	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	27 (16.8)	10 (4.0)	31 (25.8)	68 (12.8)
無月経	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
乳房分泌	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
乳房腫瘤	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
乳房痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
月経困難症	11 (6.8)	2 (0.8)	12 (10.0)	25 (4.7)
射精遅延	5 (3.1)	0	4 (3.3)	9 (1.7)
射精不能	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
乳汁漏出症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
機能性子宮出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
月経過多	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
月経障害	0	0	3 (2.5)	3 (0.6)
月経遅延	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
不正子宮出血	0	3 (1.2)	3 (2.5)	6 (1.1)
頻発月経	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
月経前症候群	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
前立腺炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
精巣痛	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
腟分泌物	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
外陰腟乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
月経前頭痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
男性性機能不全	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
勃起不全	6 (3.7)	1 (0.4)	7 (5.8)	14 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	54 (33.5)	22 (8.8)	26 (21.7)	102 (19.2)
急性肺水腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
喘息	3 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (0.9)
咳嗽	13 (8.1)	5 (2.0)	5 (4.2)	23 (4.3)
発声障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
呼吸困難	4 (2.5)	2 (0.8)	2 (1.7)	8 (1.5)
鼻出血	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
しゃっくり	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過換気	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
喉頭浮腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
鼻閉	8 (5.0)	0	5 (4.2)	13 (2.4)
胸膜障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
肺うっ血	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
呼吸障害	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
アレルギー性鼻炎	2 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.6)
副鼻腔うっ血	12 (7.5)	0	3 (2.5)	15 (2.8)
窒息感	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
喘鳴	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
あくび	5 (3.1)	0	4 (3.3)	9 (1.7)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
気道うっ血	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
上気道うっ血	4 (2.5)	0	3 (2.5)	7 (1.3)
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
喀痰減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
副鼻腔障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	13 (8.1)	6 (2.4)	7 (5.8)	26 (4.9)
上気道咳症候群	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	51 (31.7)	41 (16.3)	37 (30.8)	129 (24.2)
ざ瘡	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
日光性角化症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
脱毛症	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
皮膚炎	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
接触性皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
皮膚乾燥	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
斑状出血	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
湿疹	0	3 (1.2)	1 (0.8)	4 (0.8)
紅斑	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
結節性紅斑	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多汗症	30 (18.6)	20 (8.0)	16 (13.3)	66 (12.4)
寝汗	11 (6.8)	3 (1.2)	5 (4.2)	19 (3.6)
光線過敏性反応	2 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.9)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
そう痒症	4 (2.5)	2 (0.8)	3 (2.5)	9 (1.7)

Supportive Table 21. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を問わない）：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)
発疹	8 (5.0)	5 (2.0)	5 (4.2)	18 (3.4)
全身性皮疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚変色	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
皮膚障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	6 (2.4)	1 (0.8)	7 (1.3)
爪破損	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
社会環境	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
アルコール摂取	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
外科および内科処置	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
皮脂腺嚢胞切除	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯内療法	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血管障害	21 (13.0)	14 (5.6)	15 (12.5)	50 (9.4)
毛細血管脆弱	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
拡張期高血圧	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
潮紅	2 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.6)
高血圧	7 (4.3)	3 (1.2)	6 (5.0)	16 (3.0)
低血圧	0	4 (1.6)	0	4 (0.8)
起立性低血圧	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
血管拡張	4 (2.5)	0	2 (1.7)	6 (1.1)
静脈不全	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
ほてり	9 (5.6)	1 (0.4)	9 (7.5)	19 (3.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 20:45:59

Supportive Table 22. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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（%）	157 (97.5)	159 (63.3)	114 (95.0)	430 (80.8)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5)	1 (0.4)	2 (1.7)	7 (1.3)
貧血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
血小板減少症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
心臓障害	8 (5.0)	5 (2.0)	6 (5.0)	19 (3.6)
心房細動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心房粗動	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
徐脈	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
動悸	8 (5.0)	2 (0.8)	3 (2.5)	13 (2.4)
頻脈	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過度驚愕	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	9 (5.6)	11 (4.4)	1 (0.8)	21 (3.9)
耳痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
聴覚過敏	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
耳鳴	7 (4.3)	2 (0.8)	0	9 (1.7)
回転性めまい	1 (0.6)	8 (3.2)	0	9 (1.7)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼障害	12 (7.5)	6 (2.4)	12 (10.0)	30 (5.6)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
複視	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
眼乾燥	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
眼の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
散瞳	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
眼充血	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
暗点	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
霧視	5 (3.1)	3 (1.2)	7 (5.8)	15 (2.8)
視力障害	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
胃腸障害	119 (73.9)	101 (40.2)	86 (71.7)	306 (57.5)
腹部不快感	3 (1.9)	2 (0.8)	4 (3.3)	9 (1.7)
腹部膨満	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
腹痛	0	2 (0.8)	4 (3.3)	6 (1.1)
上腹部痛	5 (3.1)	16 (6.4)	3 (2.5)	24 (4.5)
アフタ性口内炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
便秘	35 (21.7)	19 (7.6)	20 (16.7)	74 (13.9)
下痢	23 (14.3)	8 (3.2)	14 (11.7)	45 (8.5)
口内乾燥	49 (30.4)	29 (11.6)	29 (24.2)	107 (20.1)
消化不良	16 (9.9)	3 (1.2)	7 (5.8)	26 (4.9)
嚥下障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
鼓腸	13 (8.1)	0	10 (8.3)	23 (4.3)
胃潰瘍	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
胃腸障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Supportive Table 22. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
口唇乾燥	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
悪心	59 (36.6)	54 (21.5)	58 (48.3)	171 (32.1)
直腸出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
レッチング	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
口内炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
歯の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
嘔吐	2 (1.2)	11 (4.4)	6 (5.0)	19 (3.6)
消化管運動過剰	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
痔出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
口の錯感覚	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
肛門そう痒症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (28.6)	12 (4.8)	37 (30.8)	95 (17.9)
無力症	5 (3.1)	3 (1.2)	5 (4.2)	13 (2.4)
胸痛	2 (1.2)	0	5 (4.2)	7 (1.3)
悪寒	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
泣き	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
疲労	24 (14.9)	3 (1.2)	19 (15.8)	46 (8.6)
熱感	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
びくびく感	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
易刺激性	11 (6.8)	3 (1.2)	6 (5.0)	20 (3.8)
倦怠感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
浮腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
疼痛	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
発熱	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
不活発	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口渇	4 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	6 (1.1)
温度変化不耐症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
不明確な障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
複合アレルギー	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	6 (3.7)	7 (2.8)	8 (6.7)	21 (3.9)
気管支炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
膀胱炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
胃腸炎	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (0.8)
下気道感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
咽頭炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (0.8)
上気道感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口腔真菌感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

Supportive Table 22. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.9)	4 (1.6)	3 (2.5)	10 (1.9)
アルコール中毒	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
内部臓器の熱傷	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
転倒	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
損傷	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
靭帯捻挫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
挫傷	1 (0.6)	0	3 (2.5)	4 (0.8)
臨床検査	15 (9.3)	17 (6.8)	26 (21.7)	58 (10.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
出血時間延長	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血圧上昇	8 (5.0)	3 (1.2)	10 (8.3)	21 (3.9)
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
血中尿素減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心電図異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
心拍数増加	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
肝機能検査異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
体重減少	3 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.1)
体重増加	4 (2.5)	6 (2.4)	11 (9.2)	21 (3.9)
心電図変化	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	27 (16.8)	8 (3.2)	15 (12.5)	50 (9.4)
食欲亢進	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
多飲症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
食物渇望	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
食欲減退	25 (15.5)	7 (2.8)	12 (10.0)	44 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	16 (9.9)	2 (0.8)	8 (6.7)	26 (4.9)
関節痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
背部痛	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
骨痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
筋痙縮	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
筋攣縮	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
筋力低下	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
筋肉痛	7 (4.3)	1 (0.4)	2 (1.7)	10 (1.9)
頚部痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
四肢痛	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
筋肉疲労	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
筋緊張	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	114 (70.8)	74 (29.5)	90 (75.0)	278 (52.3)
健忘	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
協調運動異常	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
注意力障害	3 (1.9)	1 (0.4)	7 (5.8)	11 (2.1)
浮動性めまい	56 (34.8)	18 (7.2)	41 (34.2)	115 (21.6)
体位性めまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
異常感覚	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
味覚異常	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
ジスキネジー	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
頭痛	69 (42.9)	36 (14.3)	45 (37.5)	150 (28.2)

Supportive Table 22. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
運動過多	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
過眠症	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.6)
筋緊張亢進	0	0	3 (2.5)	3 (0.6)
感覚鈍麻	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
反射減弱	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
嗜眠	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
意識消失	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
記憶障害	2 (1.2)	1 (0.4)	11 (9.2)	14 (2.6)
片頭痛	2 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.8)	6 (1.1)
ミオクローヌス	5 (3.1)	0	2 (1.7)	7 (1.3)
眼振	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
錯感覚	8 (5.0)	1 (0.4)	2 (1.7)	11 (2.1)
嗅覚錯誤	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
精神運動亢進	0	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.6)
鎮静	2 (1.2)	0	8 (6.7)	10 (1.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (3.1)	0	1 (0.8)	6 (1.1)
傾眠	15 (9.3)	22 (8.8)	23 (19.2)	60 (11.3)
失神	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
振戦	12 (7.5)	10 (4.0)	12 (10.0)	34 (6.4)
トンネル状視野	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
平衡障害	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
睡眠の質低下	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
精神障害	82 (50.9)	38 (15.1)	64 (53.3)	184 (34.6)
異常な夢	18 (11.2)	2 (0.8)	5 (4.2)	25 (4.7)
攻撃性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
激越	4 (2.5)	6 (2.4)	8 (6.7)	18 (3.4)
アルコール症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
無オルガズム症	8 (5.0)	0	8 (6.7)	16 (3.0)
不安	15 (9.3)	9 (3.6)	5 (4.2)	29 (5.5)
無感情	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
歯ぎしり	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
錯乱状態	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
離人症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
抑うつ気分	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
うつ病	4 (2.5)	1 (0.4)	3 (2.5)	8 (1.5)
現実感消失	0	4 (1.6)	0	4 (0.8)
失見当識	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
不快気分	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
情動障害	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
幻聴	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
初期不眠症	5 (3.1)	2 (0.8)	2 (1.7)	9 (1.7)
不眠症	36 (22.4)	7 (2.8)	32 (26.7)	75 (14.1)
リビドー減退	9 (5.6)	2 (0.8)	4 (3.3)	15 (2.8)
リビド消失	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
躁病	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
中期不眠症	5 (3.1)	0	0	5 (0.9)
気分動揺	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Supportive Table 22. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
神経過敏	6 (3.7)	5 (2.0)	8 (6.7)	19 (3.6)
悪夢	3 (1.9)	1 (0.4)	4 (3.3)	8 (1.5)
強迫性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
オルガズム異常	3 (1.9)	0	4 (3.3)	7 (1.3)
パニック発作	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
落ち着きのなさ	6 (3.7)	1 (0.4)	3 (2.5)	10 (1.9)
睡眠障害	2 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.8)
ねごと	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
自殺念慮	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
自殺企図	0	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.4)
涙ぐむ	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
緊張	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
思考異常	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
心因性嘔吐	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感情不安定	0	0	4 (3.3)	4 (0.8)
精神活動過多	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
腎および尿路障害	11 (6.8)	4 (1.6)	3 (2.5)	18 (3.4)
膀胱痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
排尿困難	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
失禁	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
尿意切迫	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
頻尿	5 (3.1)	1 (0.4)	0	6 (1.1)
多尿	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
排尿躊躇	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
尿失禁	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿閉	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	17 (10.6)	3 (1.2)	18 (15.0)	38 (7.1)
無月経	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
月経困難症	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
射精遅延	5 (3.1)	0	4 (3.3)	9 (1.7)
射精不能	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
月経過多	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
月経障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	0	0	3 (2.5)	3 (0.6)
精巣痛	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
外陰腟乾燥	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
男性性機能不全	2 (1.2)	0	2 (1.7)	4 (0.8)
勃起不全	6 (3.7)	1 (0.4)	7 (5.8)	14 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (6.8)	2 (0.8)	10 (8.3)	23 (4.3)
咳嗽	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
呼吸困難	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (1.7)	5 (0.9)
しゃっくり	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過換気	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
鼻閉	1 (0.6)	0	3 (2.5)	4 (0.8)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
窒息感	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Supportive Table 22. 外国長期投与試験で認められた有害事象（因果関係を否定できない）：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)
あくび	5 (3.1)	0	4 (3.3)	9 (1.7)
喀痰減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	41 (25.5)	31 (12.4)	31 (25.8)	103 (19.4)
ざ瘡	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
日光性角化症	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
脱毛症	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
皮膚乾燥	2 (1.2)	0	3 (2.5)	5 (0.9)
斑状出血	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
湿疹	0	3 (1.2)	0	3 (0.6)
紅斑	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結節性紅斑	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多汗症	27 (16.8)	20 (8.0)	15 (12.5)	62 (11.7)
寝汗	11 (6.8)	2 (0.8)	5 (4.2)	18 (3.4)
光線過敏性反応	1 (0.6)	2 (0.8)	0	3 (0.6)
そう痒症	3 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.1)
発疹	4 (2.5)	3 (1.2)	2 (1.7)	9 (1.7)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚変色	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
爪破損	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
血管障害	20 (12.4)	9 (3.6)	15 (12.5)	44 (8.3)
拡張期高血圧	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
潮紅	2 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.6)
高血圧	6 (3.7)	3 (1.2)	6 (5.0)	15 (2.8)
低血圧	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	5 (0.9)
血管拡張	4 (2.5)	0	2 (1.7)	6 (1.1)
ほてり	9 (5.6)	1 (0.4)	9 (7.5)	19 (3.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-30 16:41:10

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
発現例数（%）	148 (87.6)	224 (89.6)	138 (94.5)	264 (96.7)	76 (95.0)	133 (93.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	3 (1.2)	2 (1.4)	4 (1.5)	1 (1.3)	0
貧血	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.7)	0	0	0
白血球増加症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.6)	2 (0.8)	0	3 (1.1)	1 (1.3)	0
心臓障害	5 (3.0)	13 (5.2)	9 (6.2)	13 (4.8)	6 (7.5)	7 (4.9)
狭心症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
徐脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	2 (0.8)	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	1 (1.3)	0
期外収縮	0	0	1 (0.7)	0	0	0
動悸	2 (1.2)	10 (4.0)	7 (4.8)	9 (3.3)	3 (3.8)	7 (4.9)
洞性徐脈	2 (1.2)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	5 (1.8)	1 (1.3)	0
耳および迷路障害	4 (2.4)	8 (3.2)	16 (11.0)	14 (5.1)	4 (5.0)	9 (6.3)
難聴	0	0	1 (0.7)	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
耳痛	1 (0.6)	2 (0.8)	2 (1.4)	3 (1.1)	1 (1.3)	1 (0.7)
耳管機能障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
乗物酔い	0	0	0	1 (0.4)	0	0
耳鳴	2 (1.2)	7 (2.8)	9 (6.2)	8 (2.9)	3 (3.8)	7 (4.9)
回転性めまい	1 (0.6)	0	3 (2.1)	2 (0.7)	0	1 (0.7)
片耳難聴	0	0	0	0	0	1 (0.7)
耳管障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
眼障害	8 (4.7)	9 (3.6)	10 (6.8)	36 (13.2)	6 (7.5)	12 (8.4)
眼の異常感	0	1 (0.4)	0	0	0	0
調節障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼精疲労	0	0	0	1 (0.4)	0	0
結膜炎	3 (1.8)	0	0	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (1.4)
眼乾燥	0	0	1 (0.7)	3 (1.1)	1 (1.3)	0
眼の障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)
眼痛	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (1.4)
散瞳	0	0	1 (0.7)	5 (1.8)	0	0
近視	0	0	0	1 (0.4)	0	0
夜盲	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼充血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
羞明	0	0	0	1 (0.4)	0	0
霧視	0	3 (1.2)	6 (4.1)	12 (4.4)	2 (2.5)	4 (2.8)
視力障害	5 (3.0)	3 (1.2)	2 (1.4)	11 (4.0)	3 (3.8)	6 (4.2)
眼そう痒症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸障害	71 (42.0)	134 (53.6)	100 (68.5)	196 (71.8)	52 (65.0)	100 (69.9)
腹部不快感	2 (1.2)	3 (1.2)	4 (2.7)	6 (2.2)	1 (1.3)	2 (1.4)
腹部膨満	0	2 (0.8)	0	3 (1.1)	0	0
腹痛	3 (1.8)	11 (4.4)	4 (2.7)	15 (5.5)	4 (5.0)	10 (7.0)
上腹部痛	3 (1.8)	11 (4.4)	1 (0.7)	6 (2.2)	3 (3.8)	2 (1.4)
異常便	0	0	0	1 (0.4)	0	0

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
裂肛	0	0	0	0	1 (1.3)	0
アフタ性口内炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
呼気臭	0	1 (0.4)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	2 (0.7)	0	0
便秘	12 (7.1)	28 (11.2)	18 (12.3)	57 (20.9)	4 (5.0)	14 (9.8)
クローン病	0	0	0	0	0	1 (0.7)
下痢	16 (9.5)	32 (12.8)	26 (17.8)	37 (13.6)	15 (18.8)	29 (20.3)
口内乾燥	18 (10.7)	29 (11.6)	26 (17.8)	58 (21.2)	11 (13.8)	22 (15.4)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (1.3)	0
消化不良	15 (8.9)	28 (11.2)	13 (8.9)	25 (9.2)	17 (21.3)	26 (18.2)
嚥下障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)
おくび	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
鼓腸	6 (3.6)	13 (5.2)	11 (7.5)	17 (6.2)	4 (5.0)	11 (7.7)
食中毒	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
胃アトニー	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.3)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0	0	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
歯肉出血	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
歯肉痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	2 (1.4)
舌痛	0	0	0	0	0	1 (0.7)
吐血	0	0	1 (0.7)	0	0	0
痔核	0	0	0	2 (0.7)	0	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃酸過多	1 (0.6)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (1.3)	0
口唇乾燥	0	1 (0.4)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	1 (0.4)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
悪心	22 (13.0)	53 (21.2)	55 (37.7)	112 (41.0)	17 (21.3)	43 (30.1)
口腔内痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	1 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.7)
レッチング	0	1 (0.4)	0	0	0	0
唾液腺腫大	1 (0.6)	0	0	0	0	0
流涎過多	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
口内炎	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0
舌腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	1 (1.3)	0
舌障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
歯の障害	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
歯痛	2 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.7)	6 (2.2)	1 (1.3)	1 (0.7)
嘔吐	2 (1.2)	7 (2.8)	7 (4.8)	15 (5.5)	4 (5.0)	10 (7.0)
口唇のひび割れ	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
直腸しぶり	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (0.4)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0
胃腸音異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (18.3)	50 (20.0)	25 (17.1)	69 (25.3)	26 (32.5)	29 (20.3)
無力症	9 (5.3)	10 (4.0)	9 (6.2)	16 (5.9)	7 (8.8)	7 (4.9)
胸部不快感	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)	2 (2.5)	0
胸痛	3 (1.8)	7 (2.8)	1 (0.7)	5 (1.8)	9 (11.3)	3 (2.1)
悪寒	0	3 (1.2)	0	2 (0.7)	0	0
泣き	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
疲労	3 (1.8)	14 (5.6)	7 (4.8)	17 (6.2)	2 (2.5)	7 (4.9)
異常感	0	1 (0.4)	1 (0.7)	3 (1.1)	1 (1.3)	0
びくびく感	0	0	2 (1.4)	4 (1.5)	1 (1.3)	1 (0.7)
歩行障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
全身性浮腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
宿酔	0	0	0	0	2 (2.5)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
易刺激性	5 (3.0)	5 (2.0)	5 (3.4)	12 (4.4)	2 (2.5)	2 (1.4)
倦怠感	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)	0	0
粘膜障害	0	0	0	0	1 (1.3)	0
末梢性浮腫	0	4 (1.6)	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)
疼痛	9 (5.3)	7 (2.8)	2 (1.4)	13 (4.8)	3 (3.8)	9 (6.3)
発熱	0	4 (1.6)	0	5 (1.8)	2 (2.5)	2 (1.4)
口渇	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (1.4)
潰瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0
不明確な障害	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
異物感	1 (0.6)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (1.4)
胆石症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	4 (2.4)	3 (1.2)	2 (1.4)	4 (1.5)	0	6 (4.2)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
食物アレルギー	1 (0.6)	0	0	0	0	0
過敏症	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	4 (2.8)
複合アレルギー	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
季節性アレルギー	2 (1.2)	2 (0.8)	2 (1.4)	2 (0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	47 (27.8)	81 (32.4)	41 (28.1)	96 (35.2)	20 (25.0)	49 (34.3)
異型肺炎	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
気管支炎	2 (1.2)	7 (2.8)	4 (2.7)	4 (1.5)	1 (1.3)	3 (2.1)
膀胱炎	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (1.3)	0
耳感染	1 (0.6)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	1 (0.7)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
真菌感染	0	2 (0.8)	0	5 (1.8)	0	2 (1.4)
皮膚真菌感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
せつ	1 (0.6)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)
陰部ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=169)	(N=250)	(N=146)	(N=273)	(N=80)	(N=143)
膿痂疹	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)
咬傷感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
感染	6 (3.6)	14 (5.6)	6 (4.1)	10 (3.7)	6 (7.5)	7 (4.9)
インフルエンザ	8 (4.7)	18 (7.2)	10 (6.8)	17 (6.2)	3 (3.8)	19 (13.3)
腎感染	0	0	0	0	1 (1.3)	0
喉頭炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
限局性感染	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
下気道感染	2 (1.2)	0	0	1 (0.4)	0	0
鼻咽頭炎	12 (7.1)	11 (4.4)	8 (5.5)	16 (5.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
爪真菌症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
中耳炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
咽頭炎	2 (1.2)	8 (3.2)	3 (2.1)	10 (3.7)	5 (6.3)	4 (2.8)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (1.4)
毛巣嚢胞	0	0	0	0	1 (1.3)	0
肺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)
鼻炎	3 (1.8)	4 (1.6)	3 (2.1)	7 (2.6)	2 (2.5)	4 (2.8)
副鼻腔炎	6 (3.6)	10 (4.0)	3 (2.1)	14 (5.1)	2 (2.5)	2 (1.4)
扁桃炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (1.2)	0	0	2 (0.7)	0	0
上気道感染	7 (4.1)	13 (5.2)	6 (4.1)	8 (2.9)	4 (5.0)	11 (7.7)
尿路感染	0	3 (1.2)	0	5 (1.8)	0	1 (0.7)
腟感染	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
歯感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0
術後膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	0
痔核感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
腹部感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0
歯肉感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0
気道感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (0.7)	0	0
真菌性爪床感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
傷害，中毒および処置合併症	12 (7.1)	17 (6.8)	8 (5.5)	14 (5.1)	3 (3.8)	11 (7.7)
偶発的過量投与	0	0	0	1 (0.4)	0	0
動物咬傷	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0
背部損傷	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
一酸化炭素中毒	0	1 (0.4)	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
損傷	4 (2.4)	6 (2.4)	3 (2.1)	6 (2.2)	3 (3.8)	6 (4.2)
靭帯捻挫	2 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.7)
過量投与	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)
交通事故	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
サンバーン	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
擦過傷	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0
肉離れ	1 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.7)

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計[a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計[a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
挫傷	1 (0.6)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
熱傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0
関節損傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0
中毒	0	0	0	1 (0.4)	0	0
歯牙破折	0	0	1 (0.7)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	0
臨床検査	9 (5.3)	12 (4.8)	13 (8.9)	19 (7.0)	4 (5.0)	6 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	1 (1.3)	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
血圧上昇	4 (2.4)	4 (1.6)	4 (2.7)	5 (1.8)	2 (2.5)	2 (1.4)
体温上昇	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)
心拍数増加	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
心拍数不整	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
体重減少	1 (0.6)	1 (0.4)	4 (2.7)	8 (2.9)	1 (1.3)	0
体重増加	1 (0.6)	5 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.4)	0	1 (0.7)
白血球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)
眼科検査	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血小板数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)
尿量増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
ガードネレラ検査陽性	0	1 (0.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (4.7)	18 (7.2)	16 (11.0)	39 (14.3)	3 (3.8)	16 (11.2)
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	2 (0.7)	0	0
痛風	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0
食欲亢進	3 (1.8)	5 (2.0)	3 (2.1)	3 (1.1)	0	1 (0.7)
食欲減退	3 (1.8)	12 (4.8)	12 (8.2)	35 (12.8)	3 (3.8)	15 (10.5)
筋骨格系および結合組織障害	25 (14.8)	72 (28.8)	26 (17.8)	48 (17.6)	14 (17.5)	24 (16.8)
関節痛	3 (1.8)	14 (5.6)	5 (3.4)	5 (1.8)	0	2 (1.4)
関節炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
背部痛	7 (4.1)	35 (14.0)	6 (4.1)	22 (8.1)	7 (8.8)	11 (7.7)
滑液包炎	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
関節腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋痙縮	3 (1.8)	6 (2.4)	3 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.3)	2 (1.4)
筋攣縮	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.5)	3 (2.1)

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計[a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計[a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
筋力低下	0	0	2 (1.4)	1 (0.4)	0	0
筋骨格痛	0	2 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	7 (4.1)	11 (4.4)	2 (1.4)	7 (2.6)	2 (2.5)	3 (2.1)
頚部痛	0	5 (2.0)	4 (2.7)	5 (1.8)	0	0
変形性関節症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
四肢痛	2 (1.2)	2 (0.8)	2 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (1.4)
顎痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
開口障害	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.4)	4 (1.5)	2 (2.5)	0
筋骨格障害	0	2 (0.8)	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (0.7)	3 (1.1)	1 (1.3)	1 (0.7)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
項部硬直	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.7)
基底細胞癌	0	0	1 (0.7)	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)
神経系障害	87 (51.5)	148 (59.2)	90 (61.6)	194 (71.1)	47 (58.8)	84 (58.7)
アカシジア	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)
意識変容状態	0	0	1 (0.7)	0	0	0
健忘	2 (1.2)	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
運動失調	0	0	0	0	0	1 (0.7)
手根管症候群	0	2 (0.8)	0	0	0	0
協調運動異常	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
注意力障害	2 (1.2)	2 (0.8)	2 (1.4)	3 (1.1)	0	0
浮動性めまい	16 (9.5)	32 (12.8)	41 (28.1)	92 (33.7)	8 (10.0)	20 (14.0)
構語障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
味覚異常	2 (1.2)	4 (1.6)	3 (2.1)	7 (2.6)	2 (2.5)	1 (0.7)
頭痛	65 (38.5)	102 (40.8)	52 (35.6)	107 (39.2)	33 (41.3)	55 (38.5)
知覚過敏	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
運動過多	0	0	0	1 (0.4)	0	0
反射亢進	1 (0.6)	0	0	0	0	0
過眠症	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)	0	0
筋緊張亢進	1 (0.6)	2 (0.8)	3 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.3)	1 (0.7)
感覚鈍麻	0	3 (1.2)	0	3 (1.1)	0	0
運動低下	0	0	1 (0.7)	0	0	0
嗜眠	2 (1.2)	3 (1.2)	2 (1.4)	1 (0.4)	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.7)
記憶障害	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
片頭痛	0	11 (4.4)	0	6 (2.2)	0	5 (3.5)
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.4)	2 (2.5)	1 (0.7)
神経圧迫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼振	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)
錯感覚	3 (1.8)	5 (2.0)	5 (3.4)	14 (5.1)	1 (1.3)	2 (1.4)

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
精神運動亢進	0	1 (0.4)	0	0	0	0
鎮静	1 (0.6)	5 (2.0)	5 (3.4)	9 (3.3)	2 (2.5)	1 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	7 (2.8)	1 (0.7)	9 (3.3)	0	3 (2.1)
傾眠	3 (1.8)	18 (7.2)	17 (11.6)	39 (14.3)	13 (16.3)	13 (9.1)
失神	0	2 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
緊張性頭痛	0	0	3 (2.1)	0	0	0
振戦	5 (3.0)	4 (1.6)	8 (5.5)	28 (10.3)	8 (10.0)	14 (9.8)
血管性頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
平衡障害	0	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
嗅覚減退	0	0	0	1 (0.4)	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (1.3)	0
睡眠の質低下	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)
過剰驚愕反応	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	1 (0.4)	0	0	0	0
妊娠	0	1 (0.4)	0	0	0	0
精神障害	46 (27.2)	68 (27.2)	78 (53.4)	133 (48.7)	31 (38.8)	60 (42.0)
異常な夢	1 (0.6)	7 (2.8)	4 (2.7)	17 (6.2)	1 (1.3)	1 (0.7)
激越	2 (1.2)	5 (2.0)	6 (4.1)	5 (1.8)	1 (1.3)	6 (4.2)
怒り	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
無オルガズム症	0	1 (0.4)	2 (1.4)	11 (4.0)	3 (3.8)	2 (1.4)
不安	13 (7.7)	10 (4.0)	8 (5.5)	15 (5.5)	6 (7.5)	9 (6.3)
無感情	0	0	0	1 (0.4)	0	0
歯ぎしり	2 (1.2)	0	2 (1.4)	2 (0.7)	0	0
閉所恐怖症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
錯乱状態	2 (1.2)	2 (0.8)	2 (1.4)	5 (1.8)	0	0
転換性障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
離人症	0	0	0	2 (0.7)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.4)	0	0
うつ病	1 (0.6)	3 (1.2)	5 (3.4)	3 (1.1)	0	2 (1.4)
現実感消失	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.7)
失見当識	0	0	1 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.7)
解離性障害	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
不快気分	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
多幸気分	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	0	1 (0.7)
敵意	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.4)	0	0	0
初期不眠症	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (2.5)	1 (0.7)
不眠症	21 (12.4)	31 (12.4)	38 (26.0)	59 (21.6)	12 (15.0)	27 (18.9)
リビドー減退	3 (1.8)	5 (2.0)	16 (11.0)	7 (2.6)	4 (5.0)	4 (2.8)
リビドー亢進	0	0	0	0	0	1 (0.7)
リビド消失	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
男性オルガズム障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
躁病	0	0	0	1 (0.4)	1 (1.3)	0
中期不眠症	1 (0.6)	2 (0.8)	5 (3.4)	9 (3.3)	1 (1.3)	2 (1.4)
気分動揺	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経過敏	8 (4.7)	6 (2.4)	14 (9.6)	27 (9.9)	6 (7.5)	10 (7.0)
悪夢	1 (0.6)	1 (0.4)	5 (3.4)	8 (2.9)	0	2 (1.4)
強迫性障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
オルガズム異常	1 (0.6)	0	1 (0.7)	6 (2.2)	0	0
パニック発作	0	2 (0.8)	0	0	1 (1.3)	0
妄想症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
早漏	0	0	2 (1.4)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	2 (0.7)	0	3 (2.1)
睡眠障害	0	1 (0.4)	3 (2.1)	2 (0.7)	2 (2.5)	3 (2.1)
睡眠時驚愕	0	1 (0.4)	0	0	0	0
自殺念慮	1 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	4 (1.5)	0	2 (1.4)
自殺企図	0	0	0	0	0	2 (1.4)
涙ぐむ	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
緊張	1 (0.6)	0	0	3 (1.1)	1 (1.3)	0
思考異常	2 (1.2)	3 (1.2)	3 (2.1)	5 (1.8)	3 (3.8)	1 (0.7)
離脱症候群	0	0	0	2 (0.7)	0	0
精神状態変化	0	0	1 (0.7)	0	0	0
精神緩慢	0	0	1 (0.7)	0	0	0
感情不安定	0	1 (0.4)	1 (0.7)	4 (1.5)	1 (1.3)	1 (0.7)
睡眠異常	0	0	0	1 (0.4)	0	0
早朝覚醒型不眠症	2 (1.2)	4 (1.6)	2 (1.4)	5 (1.8)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	4 (2.4)	9 (3.6)	19 (13.0)	14 (5.1)	7 (8.8)	3 (2.1)
膀胱痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
着色尿	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)
排尿困難	1 (0.6)	0	4 (2.7)	0	0	1 (0.7)
血尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0
尿意切迫	0	1 (0.4)	3 (2.1)	0	1 (1.3)	0
腎結石症	0	0	1 (0.7)	0	2 (2.5)	0
夜間頻尿	0	0	0	3 (1.1)	0	0
頻尿	2 (1.2)	7 (2.8)	8 (5.5)	11 (4.0)	4 (5.0)	2 (1.4)
多尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0
排尿躊躇	0	0	2 (1.4)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (1.3)	0
尿閉	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (1.3)	0
生殖系および乳房障害	5 (3.0)	27 (10.8)	43 (29.5)	24 (8.8)	11 (13.8)	7 (4.9)
無月経	0	0	0	1 (0.4)	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	1 (0.4)	0	0
乳房圧痛	0	2 (0.8)	0	0	0	0
月経困難症	0	20 (8.0)	0	14 (5.1)	0	7 (4.9)
射精遅延	1 (0.6)	0	11 (7.5)	0	3 (3.8)	0
射精障害	1 (0.6)	0	7 (4.8)	0	0	0
射精不能	0	0	3 (2.1)	0	0	0
女性化乳房	0	0	1 (0.7)	0	0	0
機能性子宮出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0
月経過多	0	0	0	2 (0.7)	0	0
月経障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
月経遅延	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
不規則月経	0	2 (0.8)	0	3 (1.1)	0	0
不正子宮出血	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)
卵巣嚢胞	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
排卵痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
骨盤痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
月経前症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0
前立腺炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.3)	0
性機能不全	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.3)	0
精巣痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
外陰腟乾燥	0	1 (0.4)	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.7)	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
男性性機能不全	0	0	13 (8.9)	0	4 (5.0)	0
勃起不全	4 (2.4)	0	9 (6.2)	0	2 (2.5)	0
月経前痙攣	0	2 (0.8)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (8.9)	32 (12.8)	18 (12.3)	45 (16.5)	14 (17.5)	17 (11.9)
喘息	1 (0.6)	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.7)
咳嗽	3 (1.8)	2 (0.8)	1 (0.7)	7 (2.6)	2 (2.5)	4 (2.8)
咽喉乾燥	0	1 (0.4)	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
呼吸困難	2 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.5)	1 (1.3)	4 (2.8)
鼻出血	0	4 (1.6)	0	3 (1.1)	2 (2.5)	2 (1.4)
喀血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
しゃっくり	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
過換気	0	0	0	0	1 (1.3)	0
喉頭痙攣	0	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.7)	0	0
鼻閉	2 (1.2)	2 (0.8)	2 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (1.4)
胸膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
気胸	0	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0
季節性鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
鼻漏	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔うっ血	3 (1.8)	4 (1.6)	1 (0.7)	6 (2.2)	2 (2.5)	1 (0.7)
くしゃみ	0	1 (0.4)	0	0	0	0
いびき	0	0	1 (0.7)	0	0	0
あくび	0	0	6 (4.1)	12 (4.4)	7 (8.8)	3 (2.1)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
咽頭白斑症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	1 (0.4)	1 (1.3)	0
上気道うっ血	0	2 (0.8)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	3 (1.2)	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	5 (3.0)	8 (3.2)	5 (3.4)	10 (3.7)	0	3 (2.1)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	15 (8.9)	33 (13.2)	29 (19.9)	70 (25.6)	15 (18.8)	32 (22.4)
ざ瘡	1 (0.6)	3 (1.2)	0	4 (1.5)	0	1 (0.7)
脱毛症	0	2 (0.8)	0	0	0	0
冷汗	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
接触性皮膚炎	2 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (1.2)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)

Supportive Table 23. 性別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=169)	プラセボ 女 (N=250)	ベンラファキシン合計 [a] 男 (N=146)	ベンラファキシン合計 [a] 女 (N=273)	フルオキセチン 男 (N=80)	フルオキセチン 女 (N=143)
斑状出血	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (2.1)
湿疹	0	0	0	3 (1.1)	0	0
多汗症	7 (4.1)	14 (5.6)	23 (15.8)	42 (15.4)	12 (15.0)	16 (11.2)
寝汗	0	1 (0.4)	3 (2.1)	8 (2.9)	0	1 (0.7)
丘疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
そう痒症	1 (0.6)	4 (1.6)	0	7 (2.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
乾癬	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
発疹	2 (1.2)	8 (3.2)	3 (2.1)	12 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.2)
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
斑状皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)
痂皮	0	0	0	0	0	1 (0.7)
脂漏	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚変色	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.7)	0	0	0
蕁麻疹	0	3 (1.2)	0	2 (0.7)	0	4 (2.8)
全身性そう痒症	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)
社会環境	0	1 (0.4)	0	0	0	0
性的虐待	0	1 (0.4)	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.6)	0	1 (0.7)	5 (1.8)	0	0
血管拡張術	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0
中枢神経系刺激	1 (0.6)	0	0	4 (1.5)	0	0
血管障害	3 (1.8)	7 (2.8)	13 (8.9)	23 (8.4)	8 (10.0)	11 (7.7)
血腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0
高血圧	0	1 (0.4)	3 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.3)	0
起立性低血圧	0	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (1.4)
蒼白	0	0	0	0	0	1 (0.7)
末梢冷感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
静脈炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (1.3)	0
血管拡張	2 (1.2)	1 (0.4)	7 (4.8)	4 (1.5)	5 (6.3)	2 (1.4)
出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血管障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ほてり	0	4 (1.6)	2 (1.4)	11 (4.0)	1 (1.3)	5 (3.5)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:04:54
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

Supportive Table 24. 性別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数(因果関係を問わない) : 367EU

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=26)	プラセボ 女 (N=57)	ベンラファキシン合計 男 (N=54)	ベンラファキシン合計 女 (N=111)	パロキセチン 男 (N=37)	パロキセチン 女 (N=44)
発現例数 (%)	16 (61.5)	31 (54.4)	34 (63.0)	71 (64.0)	22 (59.5)	32 (72.7)
心臓障害	0	1 (1.8)	3 (5.6)	2 (1.8)	2 (5.4)	0
不整脈	0	0	1 (1.9)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	1 (1.9)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (2.7)	0
動悸	0	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.8)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (2.7)	0
耳および迷路障害	1 (3.8)	1 (1.8)	2 (3.7)	3 (2.7)	0	2 (4.5)
耳鳴	0	0	0	1 (0.9)	0	0
回転性めまい	1 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.8)	0	2 (4.5)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.9)	0	0	0
眼障害	0	1 (1.8)	2 (3.7)	2 (1.8)	0	3 (6.8)
調節障害	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (4.5)
散瞳	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (2.3)
眼充血	0	0	1 (1.9)	0	0	0
霧視	0	0	0	1 (0.9)	0	0
変視症	0	1 (1.8)	0	0	0	0
胃腸障害	5 (19.2)	10 (17.5)	13 (24.1)	32 (28.8)	10 (27.0)	19 (43.2)
腹部不快感	0	2 (3.5)	0	0	0	0
腹痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)
便秘	1 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.9)	3 (2.7)	2 (5.4)	3 (6.8)
下痢	3 (11.5)	3 (5.3)	1 (1.9)	2 (1.8)	5 (13.5)	1 (2.3)
口内乾燥	0	0	3 (5.6)	7 (6.3)	1 (2.7)	5 (11.4)
消化不良	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (1.9)	0	0	0
悪心	2 (7.7)	3 (5.3)	9 (16.7)	23 (20.7)	3 (8.1)	13 (29.5)
レッチング	0	0	0	1 (0.9)	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	1 (2.3)
舌障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)
歯痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (3.5)	0	4 (3.6)	0	0
痔出血	0	0	0	1 (0.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	4 (7.0)	2 (3.7)	9 (8.1)	2 (5.4)	2 (4.5)
無力症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (2.3)
胸痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.7)	0
疲労	0	1 (1.8)	2 (3.7)	4 (3.6)	1 (2.7)	1 (2.3)
異常感	0	0	0	1 (0.9)	0	0
易刺激性	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
倦怠感	0	1 (1.8)	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.9)	0	0
発熱	0	1 (1.8)	0	0	0	0

Supportive Table 24. 性別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数(因果関係を問わない) : 367EU

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=26)	プラセボ 女 (N=57)	ベンラファキシン合計 男 (N=54)	ベンラファキシン合計 女 (N=111)	パロキセチン 男 (N=37)	パロキセチン 女 (N=44)
免疫系障害	1 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (3.8)	7 (12.3)	7 (13.0)	11 (9.9)	2 (5.4)	3 (6.8)
口腔膿瘍	0	0	1 (1.9)	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0
胃腸炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (3.8)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
感染	0	1 (1.8)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	3 (5.3)	0	2 (1.8)	1 (2.7)	1 (2.3)
喉頭炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (2.3)
爪真菌症	0	0	0	0	0	1 (2.3)
外耳炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (1.9)	2 (1.8)	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0
扁桃炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0
上気道感染	0	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.8)	0	0
尿路感染	0	1 (1.8)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
歯感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
気道感染	0	0	0	0	1 (2.7)	0
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.9)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.8)	2 (3.7)	5 (4.5)	2 (5.4)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (1.9)	0	0	0
転倒	0	0	0	2 (1.8)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.9)	0	0
損傷	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.7)	0
企図的過量投与	0	0	0	0	1 (2.7)	0
裂傷	0	1 (1.8)	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	1 (0.9)	0	0
関節損傷	0	0	1 (1.9)	0	0	0
臨床検査	1 (3.8)	2 (3.5)	1 (1.9)	6 (5.4)	3 (8.1)	1 (2.3)
血圧低下	0	0	1 (1.9)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (3.8)	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (3.8)	1 (1.8)	0	2 (1.8)	2 (5.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.3)
体重減少	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.7)	0
体重増加	0	1 (1.8)	0	3 (2.7)	0	0
代謝および栄養障害	1 (3.8)	2 (3.5)	2 (3.7)	0	2 (5.4)	3 (6.8)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (2.3)
高トリグリセリド血症	1 (3.8)	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	1 (2.7)	0
食欲減退	0	2 (3.5)	2 (3.7)	0	1 (2.7)	2 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.8)	7 (12.3)	0	8 (7.2)	0	4 (9.1)
関節痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (2.3)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)

Supportive Table 24. 性別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=26)	プラセボ 女 (N=57)	ベンラファキシン合計 男 (N=54)	ベンラファキシン合計 女 (N=111)	パロキセチン 男 (N=37)	パロキセチン 女 (N=44)
背部痛	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (2.3)
骨痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0
関節腫脹	0	2 (3.5)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.9)	0	0
筋攣縮	0	1 (1.8)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.3)
頚部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
四肢痛	0	0	0	2 (1.8)	0	0
顎痛	0	0	0	1 (0.9)	0	0
開口障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
筋骨格障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
脊椎炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0
神経系障害	7 (26.9)	15 (26.3)	15 (27.8)	27 (24.3)	14 (37.8)	12 (27.3)
味覚消失	0	0	0	1 (0.9)	0	0
健忘	0	1 (1.8)	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	1 (0.9)	0	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (2.7)	0
浮動性めまい	0	3 (5.3)	5 (9.3)	7 (6.3)	0	0
体位性めまい	1 (3.8)	0	2 (3.7)	0	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)
味覚異常	1 (3.8)	0	0	0	0	0
蟻走感	0	0	0	1 (0.9)	0	0
頭部不快感	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.7)	0
頭痛	2 (7.7)	9 (15.8)	4 (7.4)	12 (10.8)	5 (13.5)	3 (6.8)
過眠症	0	0	0	0	2 (5.4)	0
嗜眠	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.7)	0
意識消失	0	1 (1.8)	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)
片頭痛	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.7)	1 (2.3)
錯感覚	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (2.3)
坐骨神経痛	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.7)	0
傾眠	2 (7.7)	0	3 (5.6)	8 (7.2)	3 (8.1)	5 (11.4)
会話障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)
失神	0	0	0	1 (0.9)	0	0
振戦	1 (3.8)	2 (3.5)	3 (5.6)	3 (2.7)	2 (5.4)	1 (2.3)
平衡障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
精神障害	0	6 (10.5)	6 (11.1)	18 (16.2)	2 (5.4)	8 (18.2)
異常な夢	0	0	0	1 (0.9)	0	0
激越	0	0	0	4 (3.6)	0	2 (4.5)
不安	0	2 (3.5)	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (2.3)
神経性過食症	0	0	0	2 (1.8)	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.3)
うつ病	0	0	1 (1.9)	2 (1.8)	0	1 (2.3)
多幸気分	0	0	0	1 (0.9)	0	0
初期不眠症	0	0	1 (1.9)	0	0	0
不眠症	0	1 (1.8)	0	3 (2.7)	1 (2.7)	2 (4.5)
リビド消失	0	0	1 (1.9)	0	0	0

Supportive Table 24. 性別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

	プラセボ		ベンラファキシン合計		パロキセチン	
器官分類	男	女	男	女	男	女
基本語	(N=26)	(N=57)	(N=54)	(N=111)	(N=37)	(N=44)
神経過敏	0	1 (1.8)	0	0	0	0
悪夢	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.9)	0	0	0
睡眠障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
自殺念慮	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (2.3)
精神緩慢	0	0	0	0	0	1 (2.3)
抑うつ症状	0	0	0	1 (0.9)	0	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (2.3)
腎および尿路障害	0	1 (1.8)	3 (5.6)	1 (0.9)	0	1 (2.3)
遺尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0
頻尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	1 (0.9)	0	0
尿閉	0	0	3 (5.6)	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	0	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	0	3 (5.3)	2 (3.7)	2 (1.8)	0	1 (2.3)
無月経	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
乳房痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0
射精不能	0	0	2 (3.7)	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	1 (0.9)	0	0
腟出血	0	1 (1.8)	0	0	0	0
乳房不快感	0	0	0	0	0	1 (2.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.9)	11 (9.9)	4 (10.8)	2 (4.5)
喘息	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.7)	0
咳嗽	0	0	0	2 (1.8)	0	1 (2.3)
発声障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
呼吸困難	1 (3.8)	0	0	1 (0.9)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.7)	0
過換気	0	0	0	1 (0.9)	0	0
低酸素症	0	0	0	1 (0.9)	0	0
いびき	0	0	0	0	1 (2.7)	0
あくび	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.7)	1 (2.3)
口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	0	2 (1.8)	1 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (5.3)	10 (18.5)	14 (12.6)	2 (5.4)	4 (9.1)
冷汗	0	0	0	0	1 (2.7)	0
斑状出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
多汗症	0	1 (1.8)	8 (14.8)	10 (9.0)	2 (5.4)	2 (4.5)
寝汗	0	0	2 (3.7)	1 (0.9)	0	0
痒疹	0	1 (1.8)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.9)	0	0
斑状皮疹	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (2.3)
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	1 (2.3)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.9)	0	0
血管障害	1 (3.8)	3 (5.3)	4 (7.4)	2 (1.8)	1 (2.7)	3 (6.8)
高血圧	0	1 (1.8)	3 (5.6)	1 (0.9)	1 (2.7)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (2.3)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)

Supportive Table 24. 性別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 男 (N=26)	プラセボ 女 (N=57)	ベンラファキシン合計 男 (N=54)	ベンラファキシン合計 女 (N=111)	パロキセチン 男 (N=37)	パロキセチン 女 (N=44)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)
ほてり	1 (3.8)	2 (3.5)	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (2.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 11:54:45

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
発現例数（%）	235 (88.0)	131 (89.7)	6 (100.0)	263 (96.0)	129 (95.6)	10 (100.0)	119 (90.8)	86 (97.7)	4 (100.0)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	2 (1.4)	0	4 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
貧血	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
リンパ節症	2 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
心臓障害	11 (4.1)	7 (4.8)	0	16 (5.8)	6 (4.4)	0	6 (4.6)	5 (5.7)	2 (50.0)
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (25.0)
徐脈	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
動悸	9 (3.4)	3 (2.1)	0	14 (5.1)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	5 (5.7)	1 (25.0)
洞性徐脈	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	2 (1.4)	0	3 (1.1)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	0
耳および迷路障害	7 (2.6)	5 (3.4)	0	19 (6.9)	10 (7.4)	1 (10.0)	9 (6.9)	4 (4.5)	0
難聴	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
耳痛	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	1 (10.0)	0	2 (2.3)	0
耳管機能障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
耳鳴	5 (1.9)	4 (2.7)	0	11 (4.0)	6 (4.4)	0	8 (6.1)	2 (2.3)	0
回転性めまい	0	1 (0.7)	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
耳管障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼障害	13 (4.9)	4 (2.7)	0	31 (11.3)	15 (11.1)	0	11 (8.4)	7 (8.0)	0
眼の異常感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
調節障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
眼乾燥	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	**18-44 歳 (N=267)**	**45-64 歳 (N=146)**	**65 歳以上 (N=6)**	**18-44 歳 (N=274)**	**45-64 歳 (N=135)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=131)**	**45-64 歳 (N=88)**	**65 歳以上 (N=4)**
眼の障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
眼痛	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
散瞳	0	0	0	5 (1.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
近視	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
夜盲	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
霧視	2 (0.7)	1 (0.7)	0	12 (4.4)	6 (4.4)	0	5 (3.8)	1 (1.1)	0
視力障害	7 (2.6)	1 (0.7)	0	9 (3.3)	4 (3.0)	0	4 (3.1)	5 (5.7)	0
眼そう痒症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	134 (50.2)	68 (46.6)	3 (50.0)	188 (68.6)	100 (74.1)	8 (80.0)	89 (67.9)	61 (69.3)	2 (50.0)
腹部不快感	3 (1.1)	2 (1.4)	0	9 (3.3)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
腹部膨満	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (10.0)	0	0	0
腹痛	9 (3.4)	4 (2.7)	1 (16.7)	13 (4.7)	6 (4.4)	0	5 (3.8)	9 (10.2)	0
上腹部痛	9 (3.4)	5 (3.4)	0	7 (2.6)	0	0	2 (1.5)	3 (3.4)	0
異常便	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
アフタ性口内炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼気臭	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
便秘	25 (9.4)	15 (10.3)	0	44 (16.1)	28 (20.7)	3 (30.0)	12 (9.2)	6 (6.8)	0
クローン病	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
下痢	35 (13.1)	13 (8.9)	0	45 (16.4)	17 (12.6)	1 (10.0)	26 (19.8)	17 (19.3)	1 (25.0)
口内乾燥	37 (13.9)	10 (6.8)	0	52 (19.0)	29 (21.5)	3 (30.0)	18 (13.7)	14 (15.9)	1 (25.0)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
消化不良	31 (11.6)	11 (7.5)	1 (16.7)	25 (9.1)	12 (8.9)	1 (10.0)	24 (18.3)	18 (20.5)	1 (25.0)
嚥下障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
おくび	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
鼓腸	10 (3.7)	9 (6.2)	0	15 (5.5)	11 (8.1)	2 (20.0)	8 (6.1)	7 (8.0)	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	**18-44 歳 (N=267)**	**45-64 歳 (N=146)**	**65 歳以上 (N=6)**	**18-44 歳 (N=274)**	**45-64 歳 (N=135)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=131)**	**45-64 歳 (N=88)**	**65 歳以上 (N=4)**
胃アトニー	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
吐血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃酸過多	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
口唇乾燥	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
悪心	53 (19.9)	21 (14.4)	1 (16.7)	112 (40.9)	52 (38.5)	3 (30.0)	37 (28.2)	22 (25.0)	1 (25.0)
口腔内痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
レッチング	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口内炎	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
舌障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
歯の障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
歯痛	4 (1.5)	3 (2.1)	0	4 (1.5)	2 (1.5)	1 (10.0)	2 (1.5)	0	0
嘔吐	6 (2.2)	3 (2.1)	0	17 (6.2)	4 (3.0)	1 (10.0)	7 (5.3)	7 (8.0)	0
口唇のひび割れ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
直腸しぶり	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	**18-44 歳 (N=267)**	**45-64 歳 (N=146)**	**65 歳以上 (N=6)**	**18-44 歳 (N=274)**	**45-64 歳 (N=135)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=131)**	**45-64 歳 (N=88)**	**65 歳以上 (N=4)**
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸音異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (19.9)	28 (19.2)	0	71 (25.9)	22 (16.3)	1 (10.0)	28 (21.4)	24 (27.3)	3 (75.0)
無力症	15 (5.6)	4 (2.7)	0	20 (7.3)	5 (3.7)	0	4 (3.1)	10 (11.4)	0
胸部不快感	1 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (25.0)
胸痛	6 (2.2)	4 (2.7)	0	5 (1.8)	1 (0.7)	0	6 (4.6)	5 (5.7)	1 (25.0)
悪寒	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
泣き	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
疲労	11 (4.1)	6 (4.1)	0	17 (6.2)	7 (5.2)	0	3 (2.3)	4 (4.5)	2 (50.0)
異常感	0	1 (0.7)	0	3 (1.1)	0	1 (10.0)	1 (0.8)	0	0
びくびく感	0	0	0	4 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
宿酔	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
易刺激性	6 (2.2)	4 (2.7)	0	14 (5.1)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	2 (2.3)	0
倦怠感	1 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
末梢性浮腫	2 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
疼痛	11 (4.1)	5 (3.4)	0	11 (4.0)	4 (3.0)	0	7 (5.3)	5 (5.7)	0
発熱	2 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (1.1)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (2.3)	0
口渇	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	3 (2.3)	0	0
潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
不明確な障害	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
異物感	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
胆石症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
免疫系障害	4 (1.5)	3 (2.1)	0	5 (1.8)	1 (0.7)	0	5 (3.8)	1 (1.1)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
食物アレルギー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	3 (2.3)	1 (1.1)	0
複合アレルギー	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
季節性アレルギー	2 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	78 (29.2)	49 (33.6)	1 (16.7)	94 (34.3)	39 (28.9)	4 (40.0)	38 (29.0)	30 (34.1)	1 (25.0)
異型肺炎	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	4 (1.5)	4 (2.7)	1 (16.7)	6 (2.2)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	1 (1.1)	0
膀胱炎	0	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.1)	0
耳感染	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
真菌感染	1 (0.4)	1 (0.7)	0	3 (1.1)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
皮膚真菌感染	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
せつ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (25.0)
陰部ヘルペス	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.1)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
咬傷感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
感染	10 (3.7)	10 (6.8)	0	13 (4.7)	3 (2.2)	0	6 (4.6)	7 (8.0)	0
インフルエンザ	16 (6.0)	10 (6.8)	0	20 (7.3)	6 (4.4)	1 (10.0)	11 (8.4)	11 (12.5)	0
腎感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
喉頭炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
限局性感染	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	16 (6.0)	7 (4.8)	0	14 (5.1)	10 (7.4)	0	4 (3.1)	0	0
爪真菌症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
中耳炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	9 (3.4)	1 (0.7)	0	9 (3.3)	4 (3.0)	0	5 (3.8)	4 (4.5)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻炎	4 (1.5)	3 (2.1)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	1 (10.0)	4 (3.1)	2 (2.3)	0
副鼻腔炎	11 (4.1)	5 (3.4)	0	11 (4.0)	6 (4.4)	0	3 (2.3)	1 (1.1)	0
扁桃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (10.0)	0	0	0
上気道感染	12 (4.5)	7 (4.8)	1 (16.7)	10 (3.6)	3 (2.2)	1 (10.0)	11 (8.4)	4 (4.5)	0
尿路感染	2 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
腟感染	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
術後膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
痔核感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹部感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯肉感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
真菌性爪床感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	21 (7.9)	8 (5.5)	0	17 (6.2)	5 (3.7)	0	11 (8.4)	3 (3.4)	0
偶発的過量投与	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
動物咬傷	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
背部損傷	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
一酸化炭素中毒	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
損傷	7 (2.6)	3 (2.1)	0	9 (3.3)	0	0	8 (6.1)	1 (1.1)	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 **基本語**	**18-44 歳 (N=267)**	**45-64 歳 (N=146)**	**65 歳以上 (N=6)**	**18-44 歳 (N=274)**	**45-64 歳 (N=135)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=131)**	**45-64 歳 (N=88)**	**65 歳以上 (N=4)**
靭帯捻挫	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
過量投与	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
交通事故	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (0.4)	3 (2.1)	0	3 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0	0
挫傷	3 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
中毒	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	13 (4.9)	8 (5.5)	0	22 (8.0)	9 (6.7)	1 (10.0)	4 (3.1)	6 (6.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
血圧上昇	4 (1.5)	4 (2.7)	0	4 (1.5)	5 (3.7)	0	1 (0.8)	3 (3.4)	0
体温上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心拍数増加	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心拍数不整	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
臨床検査異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
体重減少	1 (0.4)	1 (0.7)	0	9 (3.3)	3 (2.2)	0	0	1 (1.1)	0
体重増加	5 (1.9)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	1 (10.0)	1 (0.8)	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	**18-44 歳 (N=267)**	**45-64 歳 (N=146)**	**65 歳以上 (N=6)**	**18-44 歳 (N=274)**	**45-64 歳 (N=135)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=131)**	**45-64 歳 (N=88)**	**65 歳以上 (N=4)**
白血球数減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
眼科検査	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
尿量増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ガードネレラ検査陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	15 (5.6)	11 (7.5)	0	38 (13.9)	15 (11.1)	2 (20.0)	8 (6.1)	11 (12.5)	0
糖尿病	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
痛風	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	3 (1.1)	5 (3.4)	0	6 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0	0
食欲減退	12 (4.5)	3 (2.1)	0	31 (11.3)	14 (10.4)	2 (20.0)	7 (5.3)	11 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	60 (22.5)	37 (25.3)	0	49 (17.9)	25 (18.5)	0	21 (16.0)	17 (19.3)	0
関節痛	6 (2.2)	11 (7.5)	0	8 (2.9)	2 (1.5)	0	0	2 (2.3)	0
関節炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	24 (9.0)	18 (12.3)	0	17 (6.2)	11 (8.1)	0	11 (8.4)	7 (8.0)	0
滑液包炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
関節腫脹	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	8 (3.0)	1 (0.7)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
筋攣縮	2 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	4 (4.5)	0
筋力低下	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
筋肉痛	16 (6.0)	2 (1.4)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	1 (1.1)	0
頚部痛	3 (1.1)	2 (1.4)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (0.7)	2 (1.4)	0	2 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
顎痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
開口障害	1 (0.4)	1 (0.7)	0	4 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (2.3)	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
筋骨格障害	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	0	4 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
項部硬直	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.1)	0
神経系障害	141 (52.8)	90 (61.6)	4 (66.7)	184 (67.2)	92 (68.1)	8 (80.0)	74 (56.5)	54 (61.4)	3 (75.0)
アカシジア	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
意識変容状態	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
健忘	1 (0.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	2 (2.3)	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
手根管症候群	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
協調運動異常	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
注意力障害	3 (1.1)	1 (0.7)	0	3 (1.1)	2 (1.5)	0	0	0	0
浮動性めまい	31 (11.6)	15 (10.3)	2 (33.3)	95 (34.7)	36 (26.7)	2 (20.0)	14 (10.7)	14 (15.9)	0
構語障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	2 (0.7)	4 (2.7)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	1 (10.0)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
頭痛	103 (38.6)	63 (43.2)	1 (16.7)	102 (37.2)	52 (38.5)	5 (50.0)	48 (36.6)	37 (42.0)	3 (75.0)
知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
運動過多	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
反射亢進	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (1.5)	0	0	0	0
筋緊張亢進	2 (0.7)	1 (0.7)	0	5 (1.8)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
感覚鈍麻	3 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
運動低下	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
嗜眠	3 (1.1)	1 (0.7)	1 (16.7)	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	**18-44 歳 (N=267)**	**45-64 歳 (N=146)**	**65 歳以上 (N=6)**	**18-44 歳 (N=274)**	**45-64 歳 (N=135)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=131)**	**45-64 歳 (N=88)**	**65 歳以上 (N=4)**
記憶障害	0	3 (2.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
片頭痛	8 (3.0)	3 (2.1)	0	2 (0.7)	3 (2.2)	1 (10.0)	3 (2.3)	2 (2.3)	0
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.4)	0	0	3 (2.3)	0	0
神経圧迫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼振	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
錯感覚	5 (1.9)	3 (2.1)	0	11 (4.0)	8 (5.9)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
精神運動亢進	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	2 (0.7)	4 (2.7)	0	12 (4.4)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (1.9)	3 (2.1)	0	6 (2.2)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	2 (2.3)	0
傾眠	14 (5.2)	7 (4.8)	0	41 (15.0)	14 (10.4)	1 (10.0)	16 (12.2)	9 (10.2)	1 (25.0)
失神	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	0	0	0	0
振戦	8 (3.0)	1 (0.7)	0	24 (8.8)	11 (8.1)	1 (10.0)	11 (8.4)	10 (11.4)	1 (25.0)
血管性頭痛	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
平衡障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
嗅覚減退	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
睡眠の質低下	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
過剰驚愕反応	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	71 (26.6)	41 (28.1)	2 (33.3)	143 (52.2)	65 (48.1)	3 (30.0)	53 (40.5)	37 (42.0)	1 (25.0)
異常な夢	4 (1.5)	3 (2.1)	1 (16.7)	19 (6.9)	1 (0.7)	1 (10.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0
激越	4 (1.5)	3 (2.1)	0	9 (3.3)	2 (1.5)	0	5 (3.8)	2 (2.3)	0
怒り	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
無オルガズム症	1 (0.4)	0	0	9 (3.3)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	3 (3.4)	0
不安	15 (5.6)	7 (4.8)	1 (16.7)	14 (5.1)	9 (6.7)	0	9 (6.9)	6 (6.8)	0
無感情	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯ぎしり	2 (0.7)	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
閉所恐怖症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
錯乱状態	2 (0.7)	2 (1.4)	0	6 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0
転換性障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
離人症	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.4)	3 (2.1)	0	5 (1.8)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	0	0
現実感消失	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
失見当識	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
解離性障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
不快気分	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
多幸気分	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
敵意	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
初期不眠症	2 (0.7)	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	0
不眠症	31 (11.6)	21 (14.4)	0	63 (23.0)	33 (24.4)	1 (10.0)	22 (16.8)	17 (19.3)	0
リビドー減退	7 (2.6)	1 (0.7)	0	14 (5.1)	9 (6.7)	0	3 (2.3)	5 (5.7)	0
リビドー亢進	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
リビド消失	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.1)	0
男性オルガズム障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
躁病	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
中期不眠症	2 (0.7)	1 (0.7)	0	12 (4.4)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
気分動揺	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	8 (3.0)	6 (4.1)	0	33 (12.0)	7 (5.2)	1 (10.0)	5 (3.8)	11 (12.5)	0
悪夢	1 (0.4)	1 (0.7)	0	8 (2.9)	5 (3.7)	0	2 (1.5)	0	0
強迫性障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
オルガズム異常	1 (0.4)	0	0	4 (1.5)	3 (2.2)	0	0	0	0
パニック発作	2 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
妄想症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
早漏	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	0
睡眠障害	0	1 (0.7)	0	3 (1.1)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	2 (2.3)	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
睡眠時驚愕	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (0.4)	2 (1.4)	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
自殺企図	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
涙ぐむ	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
緊張	1 (0.4)	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	1 (25.0)
思考異常	5 (1.9)	0	0	4 (1.5)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	2 (2.3)	0
離脱症候群	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
感情不安定	1 (0.4)	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
睡眠異常	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	4 (1.5)	2 (1.4)	0	5 (1.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
腎および尿路障害	5 (1.9)	8 (5.5)	0	15 (5.5)	15 (11.1)	3 (30.0)	4 (3.1)	6 (6.8)	0
膀胱痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
着色尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
排尿困難	1 (0.4)	0	0	0	3 (2.2)	1 (10.0)	0	1 (1.1)	0
血尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	1 (0.7)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)	0
腎結石症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
夜間頻尿	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
頻尿	2 (0.7)	7 (4.8)	0	9 (3.3)	9 (6.7)	1 (10.0)	1 (0.8)	5 (5.7)	0
多尿	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (10.0)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
尿閉	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	25 (9.4)	7 (4.8)	0	46 (16.8)	20 (14.8)	1 (10.0)	11 (8.4)	7 (8.0)	0
無月経	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	16 (6.0)	4 (2.7)	0	14 (5.1)	0	0	6 (4.6)	1 (1.1)	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
射精遅延	1 (0.4)	0	0	8 (2.9)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
射精障害	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	5 (3.7)	0	0	0	0
射精不能	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
機能性子宮出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
月経障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
不規則月経	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
不正子宮出血	0	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
排卵痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
月経前症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0
性機能不全	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.1)	0
精巣痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
男性性機能不全	0	0	0	8 (2.9)	5 (3.7)	0	2 (1.5)	2 (2.3)	0
勃起不全	2 (0.7)	2 (1.4)	0	6 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
月経前痙攣	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	27 (10.1)	19 (13.0)	1 (16.7)	47 (17.2)	16 (11.9)	0	19 (14.5)	11 (12.5)	1 (25.0)
喘息	0	1 (0.7)	0	3 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0	0
咳嗽	2 (0.7)	3 (2.1)	0	5 (1.8)	3 (2.2)	0	5 (3.8)	1 (1.1)	0
咽喉乾燥	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸困難	6 (2.2)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (2.2)	0	4 (3.1)	0	1 (25.0)
鼻出血	3 (1.1)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (2.3)	0
喀血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	**18-44 歳 (N=267)**	**45-64 歳 (N=146)**	**65 歳以上 (N=6)**	**18-44 歳 (N=274)**	**45-64 歳 (N=135)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=131)**	**45-64 歳 (N=88)**	**65 歳以上 (N=4)**
しゃっくり	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
過換気	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
喉頭痙攣	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.4)	2 (1.4)	1 (16.7)	3 (1.1)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
気胸	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
呼吸異常	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
季節性鼻炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	4 (1.5)	3 (2.1)	0	4 (1.5)	3 (2.2)	0	3 (2.3)	0	0
くしゃみ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
いびき	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
あくび	0	0	0	17 (6.2)	1 (0.7)	0	5 (3.8)	5 (5.7)	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
咽頭白斑症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
上気道うっ血	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.4)	2 (1.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	0
口腔咽頭痛	8 (3.0)	5 (3.4)	0	11 (4.0)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	1 (1.1)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	29 (10.9)	19 (13.0)	0	64 (23.4)	33 (24.4)	2 (20.0)	21 (16.0)	25 (28.4)	1 (25.0)
ざ瘡	3 (1.1)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
脱毛症	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
冷汗	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.4)	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
斑状出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (3.4)	0
湿疹	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
多汗症	12 (4.5)	9 (6.2)	0	42 (15.3)	21 (15.6)	2 (20.0)	14 (10.7)	14 (15.9)	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
寝汗	1 (0.4)	0	0	6 (2.2)	5 (3.7)	0	0	1 (1.1)	0
丘疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
そう痒症	3 (1.1)	2 (1.4)	0	6 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (2.3)	0
乾癬	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.1)	0
発疹	7 (2.6)	3 (2.1)	0	10 (3.6)	5 (3.7)	0	5 (3.8)	3 (3.4)	1 (25.0)
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
脂漏	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.8)	3 (3.4)	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
社会環境	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
性的虐待	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.7)	0	5 (1.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
血管拡張術	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
中枢神経系刺激	0	1 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害	4 (1.5)	6 (4.1)	0	30 (10.9)	6 (4.4)	0	13 (9.9)	6 (6.8)	0
血腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高血圧	0	1 (0.7)	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
起立性低血圧	0	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
末梢冷感	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
静脈炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血管拡張	3 (1.1)	0	0	9 (3.3)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	3 (3.4)	0
出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

Supportive Table 25. 年齢別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）: 208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ			ベンラファキシン合計 [a]			フルオキセチン		
器官分類 基本語	18-44 歳 (N=267)	45-64 歳 (N=146)	65 歳以上 (N=6)	18-44 歳 (N=274)	45-64 歳 (N=135)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=131)	45-64 歳 (N=88)	65 歳以上 (N=4)
ほてり	1 (0.4)	3 (2.1)	0	11 (4.0)	2 (1.5)	0	4 (3.1)	2 (2.3)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:24:26
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

Supportive Table 26. 年齢別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計			パロキセチン		
	18-44 歳 (N=37)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=3)	18-44 歳 (N=77)	45-64 歳 (N=78)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=30)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=8)
発現例数（%）	24 (64.9)	23 (53.5)	0	50 (64.9)	50 (64.1)	5 (50.0)	18 (60.0)	29 (67.4)	7 (87.5)
心臓障害	1 (2.7)	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)	0	0	1 (2.3)	1 (12.5)
不整脈	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
動悸	1 (2.7)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
耳および迷路障害	1 (2.7)	1 (2.3)	0	3 (3.9)	2 (2.6)	0	2 (6.7)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (2.7)	1 (2.3)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	2 (6.7)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (10.0)	2 (6.7)	1 (2.3)	0
調節障害	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (3.3)	1 (2.3)	0
散瞳	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
変視症	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	7 (18.9)	8 (18.6)	0	23 (29.9)	21 (26.9)	1 (10.0)	10 (33.3)	15 (34.9)	4 (50.0)
腹部不快感	2 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
便秘	0	2 (4.7)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	2 (4.7)	3 (37.5)
下痢	2 (5.4)	4 (9.3)	0	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	5 (11.6)	1 (12.5)
口内乾燥	0	0	0	4 (5.2)	5 (6.4)	1 (10.0)	3 (10.0)	3 (7.0)	0
消化不良	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
悪心	2 (5.4)	3 (7.0)	0	17 (22.1)	14 (17.9)	1 (10.0)	9 (30.0)	6 (14.0)	1 (12.5)

Supportive Table 26.　年齢別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計			パロキセチン		
	18-44 歳 (N=37)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=3)	18-44 歳 (N=77)	45-64 歳 (N=78)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=30)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=8)
レッチング	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
舌障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
歯痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (4.7)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.1)	2 (4.7)	0	4 (5.2)	7 (9.0)	0	2 (6.7)	2 (4.7)	0
無力症	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (3.3)	0	0
胸痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (2.3)	0
疲労	0	1 (2.3)	0	3 (3.9)	3 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (2.3)	0
異常感	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
易刺激性	1 (2.7)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
倦怠感	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
発熱	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (5.4)	6 (14.0)	0	11 (14.3)	7 (9.0)	0	1 (3.3)	3 (7.0)	1 (12.5)
口腔膿瘍	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
感染	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	3 (7.0)	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (4.7)	0
喉頭炎	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (2.7)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (3.3)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
外耳炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	3 (3.9)	0	0	0	0	0

Supportive Table 26. 年齢別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

	プラセボ			ベンラファキシン合計			パロキセチン		
器官分類 基本語	**18-44 歳 (N=37)**	**45-64 歳 (N=43)**	**65 歳以上 (N=3)**	**18-44 歳 (N=77)**	**45-64 歳 (N=78)**	**65 歳以上 (N=10)**	**18-44 歳 (N=30)**	**45-64 歳 (N=43)**	**65 歳以上 (N=8)**
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (2.3)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0
尿路感染	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	4 (5.1)	2 (20.0)	0	2 (4.7)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (10.0)	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
損傷	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (10.0)	0	1 (2.3)	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
裂傷	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
臨床検査	2 (5.4)	1 (2.3)	0	4 (5.2)	2 (2.6)	1 (10.0)	0	3 (7.0)	1 (12.5)
血圧低下	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (2.7)	1 (2.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (2.3)	1 (12.5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (12.5)
体重減少	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.3)	0
体重増加	1 (2.7)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (10.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (5.4)	1 (2.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	3 (7.0)	2 (25.0)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
食欲減退	2 (5.4)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (2.3)	2 (25.0)

Supportive Table 26.　年齢別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計			パロキセチン		
	18-44 歳 (N=37)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=3)	18-44 歳 (N=77)	45-64 歳 (N=78)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=30)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.7)	7 (16.3)	0	5 (6.5)	3 (3.8)	0	3 (10.0)	0	1 (12.5)
関節痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
背部痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
骨痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	2 (4.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
筋攣縮	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
頚部痛	0	1 (2.3)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
開口障害	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
筋骨格障害	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
脊椎炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	13 (35.1)	9 (20.9)	0	16 (20.8)	22 (28.2)	4 (40.0)	9 (30.0)	15 (34.9)	2 (25.0)
味覚消失	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
健忘	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
浮動性めまい	3 (8.1)	0	0	2 (2.6)	9 (11.5)	1 (10.0)	0	0	0
体位性めまい	1 (2.7)	0	0	1 (1.3)	0	1 (10.0)	0	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
味覚異常	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
蟻走感	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.3)	0
頭痛	6 (16.2)	5 (11.6)	0	7 (9.1)	8 (10.3)	1 (10.0)	2 (6.7)	5 (11.6)	1 (12.5)
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (12.5)
嗜眠	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (2.3)	0
意識消失	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0

Supportive Table 26.　年齢別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 18-44 歳 (N=37)	プラセボ 45-64 歳 (N=43)	プラセボ 65 歳以上 (N=3)	ベンラファキシン合計 18-44 歳 (N=77)	ベンラファキシン合計 45-64 歳 (N=78)	ベンラファキシン合計 65 歳以上 (N=10)	パロキセチン 18-44 歳 (N=30)	パロキセチン 45-64 歳 (N=43)	パロキセチン 65 歳以上 (N=8)
記憶障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (2.3)	0
錯感覚	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (3.3)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
傾眠	0	2 (4.7)	0	2 (2.6)	7 (9.0)	2 (20.0)	2 (6.7)	6 (14.0)	0
会話障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
失神	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
振戦	2 (5.4)	1 (2.3)	0	3 (3.9)	3 (3.8)	0	2 (6.7)	1 (2.3)	0
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
精神障害	5 (13.5)	1 (2.3)	0	17 (22.1)	7 (9.0)	0	5 (16.7)	4 (9.3)	1 (12.5)
異常な夢	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	3 (3.9)	1 (1.3)	0	2 (6.7)	0	0
不安	2 (5.4)	0	0	2 (2.6)	0	0	1 (3.3)	0	0
神経性過食症	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.7)	0
うつ病	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	1 (12.5)
多幸気分	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (2.7)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (3.3)	2 (4.7)	0
リビド消失	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
神経過敏	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	1 (2.3)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (2.7)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (3.3)	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
抑うつ症状	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
腎および尿路障害	1 (2.7)	0	0	1 (1.3)	3 (3.8)	0	1 (3.3)	0	0
遺尿	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0

Supportive Table 26. 年齢別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計			パロキセチン		
	18-44 歳 (N=37)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=3)	18-44 歳 (N=77)	45-64 歳 (N=78)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=30)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=8)
頻尿	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.7)	2 (4.7)	0	4 (5.2)	0	0	1 (3.3)	0	0
無月経	1 (2.7)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
乳房痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
射精不能	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
腟出血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
乳房不快感	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.7)	1 (2.3)	0	6 (7.8)	4 (5.1)	2 (20.0)	2 (6.7)	4 (9.3)	0
喘息	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.3)	0
咳嗽	0	0	0	2 (2.6)	0	0	1 (3.3)	0	0
発声障害	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.3)	0
過換気	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0
いびき	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
あくび	0	0	0	2 (2.6)	0	0	1 (3.3)	1 (2.3)	0
口腔咽頭痛	1 (2.7)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (2.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (5.4)	1 (2.3)	0	15 (19.5)	8 (10.3)	1 (10.0)	2 (6.7)	3 (7.0)	1 (12.5)
冷汗	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
斑状出血	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
多汗症	0	1 (2.3)	0	11 (14.3)	6 (7.7)	1 (10.0)	1 (3.3)	2 (4.7)	1 (12.5)
寝汗	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0
痒疹	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0

Supportive Table 26.　年齢別　外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ			ベンラファキシン合計			パロキセチン		
	18-44 歳 (N=37)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=3)	18-44 歳 (N=77)	45-64 歳 (N=78)	65 歳以上 (N=10)	18-44 歳 (N=30)	45-64 歳 (N=43)	65 歳以上 (N=8)
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血管障害	0	4 (9.3)	0	3 (3.9)	3 (3.8)	0	1 (3.3)	2 (4.7)	1 (12.5)
高血圧	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	3 (3.8)	0	0	1 (2.3)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
ほてり	0	3 (7.0)	0	2 (2.6)	0	0	1 (3.3)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 11:56:03

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=70)	プラセボ 無 (N=349)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=77)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=342)	フルオキセチン 有 (N=52)	フルオキセチン 無 (N=171)
発現例数（%）	61 (87.1)	311 (89.1)	74 (96.1)	328 (95.9)	49 (94.2)	160 (93.6)
血液およびリンパ系障害	0	4 (1.1)	0	6 (1.8)	0	1 (0.6)
貧血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
リンパ節症	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)
心臓障害	4 (5.7)	14 (4.0)	3 (3.9)	19 (5.6)	6 (11.5)	7 (4.1)
狭心症	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
徐脈	0	1 (0.3)	0	0	0	0
右脚ブロック	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	1 (0.6)
期外収縮	0	0	0	1 (0.3)	0	0
動悸	2 (2.9)	10 (2.9)	3 (3.9)	13 (3.8)	6 (11.5)	4 (2.3)
洞性徐脈	0	2 (0.6)	0	0	0	0
頻脈	1 (1.4)	1 (0.3)	0	6 (1.8)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.4)	11 (3.2)	6 (7.8)	24 (7.0)	5 (9.6)	8 (4.7)
難聴	0	0	0	1 (0.3)	0	0
耳の障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
耳痛	0	3 (0.9)	1 (1.3)	4 (1.2)	1 (1.9)	1 (0.6)
耳管機能障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
乗物酔い	0	0	1 (1.3)	0	0	0
耳鳴	1 (1.4)	8 (2.3)	3 (3.9)	14 (4.1)	3 (5.8)	7 (4.1)
回転性めまい	0	1 (0.3)	1 (1.3)	4 (1.2)	1 (1.9)	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	1 (0.6)
耳管障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
眼障害	3 (4.3)	14 (4.0)	9 (11.7)	37 (10.8)	4 (7.7)	14 (8.2)
眼の異常感	0	1 (0.3)	0	0	0	0
調節障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
眼精疲労	0	0	1 (1.3)	0	0	0
結膜炎	0	3 (0.9)	1 (1.3)	0	0	3 (1.8)
眼乾燥	0	0	0	4 (1.2)	0	1 (0.6)
眼の障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.6)
眼痛	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (1.2)
散瞳	0	0	1 (1.3)	5 (1.5)	0	0
近視	0	0	0	1 (0.3)	0	0
夜盲	0	0	1 (1.3)	0	0	0
眼充血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
羞明	0	0	1 (1.3)	0	0	0
霧視	0	3 (0.9)	2 (2.6)	16 (4.7)	1 (1.9)	5 (2.9)
視力障害	3 (4.3)	5 (1.4)	2 (2.6)	11 (3.2)	3 (5.8)	6 (3.5)
眼そう痒症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胃腸障害	36 (51.4)	169 (48.4)	56 (72.7)	240 (70.2)	28 (53.8)	124 (72.5)
腹部不快感	0	5 (1.4)	1 (1.3)	9 (2.6)	0	3 (1.8)
腹部膨満	0	2 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.6)	0	0
腹痛	4 (5.7)	10 (2.9)	6 (7.8)	13 (3.8)	3 (5.8)	11 (6.4)
上腹部痛	1 (1.4)	13 (3.7)	0	7 (2.0)	0	5 (2.9)
異常便	0	0	0	1 (0.3)	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=70)	無 (N=349)	有 (N=77)	無 (N=342)	有 (N=52)	無 (N=171)
裂肛	0	0	0	0	0	1 (0.6)
アフタ性口内炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼気臭	0	1 (0.3)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)	0	0
便秘	9 (12.9)	31 (8.9)	13 (16.9)	62 (18.1)	3 (5.8)	15 (8.8)
クローン病	0	0	0	0	1 (1.9)	0
下痢	10 (14.3)	38 (10.9)	12 (15.6)	51 (14.9)	10 (19.2)	34 (19.9)
口内乾燥	3 (4.3)	44 (12.6)	14 (18.2)	70 (20.5)	8 (15.4)	25 (14.6)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.6)
消化不良	6 (8.6)	37 (10.6)	9 (11.7)	29 (8.5)	6 (11.5)	37 (21.6)
嚥下障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (1.9)	0
おくび	0	0	0	2 (0.6)	0	0
鼓腸	2 (2.9)	17 (4.9)	5 (6.5)	23 (6.7)	2 (3.8)	13 (7.6)
食中毒	0	0	0	0	0	2 (1.2)
胃アトニー	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胃炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3)	0	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
歯肉出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
歯肉痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.9)	2 (1.2)
舌痛	0	0	0	0	1 (1.9)	0
吐血	0	0	0	1 (0.3)	0	0
痔核	0	0	0	2 (0.6)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (1.4)	0	0	0	0	0
胃酸過多	0	1 (0.3)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (1.9)	0
口唇乾燥	0	1 (0.3)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	1 (0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
悪心	12 (17.1)	63 (18.1)	32 (41.6)	135 (39.5)	14 (26.9)	46 (26.9)
口腔内痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)
レッチング	0	1 (0.3)	0	0	0	0
唾液腺腫大	0	1 (0.3)	0	0	0	0
流涎過多	0	1 (0.3)	1 (1.3)	0	0	0
口内炎	1 (1.4)	1 (0.3)	1 (1.3)	0	0	0
舌腫脹	0	0	0	1 (0.3)	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	0	1 (0.6)
舌障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
歯の障害	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.9)	0
歯痛	0	7 (2.0)	1 (1.3)	6 (1.8)	0	2 (1.2)
嘔吐	0	9 (2.6)	5 (6.5)	17 (5.0)	2 (3.8)	12 (7.0)
口唇のひび割れ	0	1 (0.3)	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (1.4)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
直腸しぶり	0	0	0	1 (0.3)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (1.4)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
胃腸音異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=70)	プラセボ 無 (N=349)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=77)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=342)	フルオキセチン 有 (N=52)	フルオキセチン 無 (N=171)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (21.4)	66 (18.9)	22 (28.6)	72 (21.1)	14 (26.9)	41 (24.0)
無力症	5 (7.1)	14 (4.0)	6 (7.8)	19 (5.6)	4 (7.7)	10 (5.8)
胸部不快感	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	2 (1.2)
胸痛	2 (2.9)	8 (2.3)	3 (3.9)	3 (0.9)	4 (7.7)	8 (4.7)
悪寒	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	0
泣き	0	1 (0.3)	1 (1.3)	0	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0
疲労	1 (1.4)	16 (4.6)	3 (3.9)	21 (6.1)	0	9 (5.3)
異常感	0	1 (0.3)	2 (2.6)	2 (0.6)	0	1 (0.6)
びくびく感	0	0	1 (1.3)	5 (1.5)	0	2 (1.2)
歩行障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0
全身性浮腫	0	1 (0.3)	1 (1.3)	0	0	0
宿酔	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
易刺激性	1 (1.4)	9 (2.6)	3 (3.9)	14 (4.1)	1 (1.9)	3 (1.8)
倦怠感	1 (1.4)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)
末梢性浮腫	2 (2.9)	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.3)	1 (1.9)	0
疼痛	3 (4.3)	13 (3.7)	4 (5.2)	11 (3.2)	5 (9.6)	7 (4.1)
発熱	0	4 (1.1)	2 (2.6)	3 (0.9)	0	4 (2.3)
口渇	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (1.8)
潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
不明確な障害	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
異物感	0	1 (0.3)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.2)
胆石症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	1 (1.4)	6 (1.7)	2 (2.6)	4 (1.2)	2 (3.8)	4 (2.3)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.6)
食物アレルギー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
過敏症	0	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.3)	1 (1.9)	3 (1.8)
複合アレルギー	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.9)	0
季節性アレルギー	1 (1.4)	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	29 (41.4)	99 (28.4)	26 (33.8)	111 (32.5)	17 (32.7)	52 (30.4)
異型肺炎	0	2 (0.6)	0	0	0	0
気管支炎	3 (4.3)	6 (1.7)	1 (1.3)	7 (2.0)	2 (3.8)	2 (1.2)
膀胱炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
耳感染	1 (1.4)	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)
真菌感染	1 (1.4)	1 (0.3)	2 (2.6)	3 (0.9)	0	2 (1.2)
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
せつ	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
陰部ヘルペス	1 (1.4)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=70)	無 (N=349)	有 (N=77)	無 (N=342)	有 (N=52)	無 (N=171)
帯状疱疹	0	0	0	2 (0.6)	0	0
膿痂疹	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
咬傷感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0
感染	6 (8.6)	14 (4.0)	4 (5.2)	12 (3.5)	3 (5.8)	10 (5.8)
インフルエンザ	6 (8.6)	20 (5.7)	9 (11.7)	18 (5.3)	4 (7.7)	18 (10.5)
腎感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)
喉頭炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
限局性感染	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
下気道感染	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
鼻咽頭炎	3 (4.3)	20 (5.7)	3 (3.9)	21 (6.1)	0	4 (2.3)
爪真菌症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.3)	0	0	0
中耳炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
咽頭炎	3 (4.3)	7 (2.0)	3 (3.9)	10 (2.9)	5 (9.6)	4 (2.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (1.2)
毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.9)	0
鼻炎	2 (2.9)	5 (1.4)	1 (1.3)	9 (2.6)	2 (3.8)	4 (2.3)
副鼻腔炎	2 (2.9)	14 (4.0)	2 (2.6)	15 (4.4)	2 (3.8)	2 (1.2)
扁桃炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
歯膿瘍	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0
上気道感染	6 (8.6)	14 (4.0)	0	14 (4.1)	3 (5.8)	12 (7.0)
尿路感染	2 (2.9)	1 (0.3)	1 (1.3)	4 (1.2)	0	1 (0.6)
腟感染	0	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
歯感染	0	0	0	1 (0.3)	0	0
術後膿瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0
痔核感染	0	0	0	1 (0.3)	0	0
腹部感染	0	0	0	1 (0.3)	0	0
歯肉感染	0	0	0	1 (0.3)	0	0
気道感染	1 (1.4)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (0.6)	0	0
真菌性爪床感染	0	0	0	1 (0.3)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	8 (11.4)	21 (6.0)	3 (3.9)	19 (5.6)	1 (1.9)	13 (7.6)
偶発的過量投与	0	0	0	1 (0.3)	0	0
動物咬傷	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0
背部損傷	0	2 (0.6)	0	0	0	0
一酸化炭素中毒	0	1 (0.3)	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	1 (0.6)
損傷	5 (7.1)	5 (1.4)	2 (2.6)	7 (2.0)	1 (1.9)	8 (4.7)
靭帯捻挫	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
過量投与	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
交通事故	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
サンバーン	0	0	0	2 (0.6)	0	0
擦過傷	1 (1.4)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=70)	プラセボ 無 (N=349)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=77)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=342)	フルオキセチン 有 (N=52)	フルオキセチン 無 (N=171)
肉離れ	1 (1.4)	3 (0.9)	1 (1.3)	2 (0.6)	0	1 (0.6)
挫傷	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (0.6)
熱傷	0	0	0	1 (0.3)	0	0
関節損傷	0	0	0	1 (0.3)	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (0.3)	0	0
中毒	0	0	0	1 (0.3)	0	0
歯牙破折	0	0	0	1 (0.3)	0	0
処置による疼痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.3)	0	0	0	0
臨床検査	5 (7.1)	16 (4.6)	5 (6.5)	27 (7.9)	3 (5.8)	7 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.3)	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (0.6)
拡張期血圧上昇	0	0	0	2 (0.6)	0	0
血圧上昇	2 (2.9)	6 (1.7)	2 (2.6)	7 (2.0)	1 (1.9)	3 (1.8)
体温上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
心拍数不整	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.9)	0
臨床検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.6)
体重減少	0	2 (0.6)	3 (3.9)	9 (2.6)	1 (1.9)	0
体重増加	2 (2.9)	4 (1.1)	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)
白血球数減少	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
眼科検査	0	0	0	1 (0.3)	0	0
血小板数増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.6)
尿量増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
ガードネレラ検査陽性	1 (1.4)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (4.3)	23 (6.6)	7 (9.1)	48 (14.0)	2 (3.8)	17 (9.9)
糖尿病	0	1 (0.3)	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	2 (0.6)	0	0
痛風	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
高コレステロール血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
食欲亢進	1 (1.4)	7 (2.0)	1 (1.3)	5 (1.5)	0	1 (0.6)
食欲減退	2 (2.9)	13 (3.7)	6 (7.8)	41 (12.0)	2 (3.8)	16 (9.4)
筋骨格系および結合組織障害	21 (30.0)	76 (21.8)	11 (14.3)	63 (18.4)	9 (17.3)	29 (17.0)
関節痛	6 (8.6)	11 (3.2)	2 (2.6)	8 (2.3)	1 (1.9)	1 (0.6)
関節炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
背部痛	11 (15.7)	31 (8.9)	5 (6.5)	23 (6.7)	6 (11.5)	12 (7.0)
滑液包炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
関節腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=70)	(N=349)	(N=77)	(N=342)	(N=52)	(N=171)
筋痙縮	1 (1.4)	8 (2.3)	0	9 (2.6)	1 (1.9)	2 (1.2)
筋攣縮	0	3 (0.9)	1 (1.3)	2 (0.6)	0	5 (2.9)
筋力低下	0	0	1 (1.3)	2 (0.6)	0	0
筋骨格痛	1 (1.4)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
筋肉痛	4 (5.7)	14 (4.0)	2 (2.6)	7 (2.0)	1 (1.9)	4 (2.3)
頚部痛	1 (1.4)	4 (1.1)	2 (2.6)	7 (2.0)	0	0
変形性関節症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
四肢痛	1 (1.4)	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (0.9)	0	2 (1.2)
顎痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
開口障害	0	2 (0.6)	0	6 (1.8)	0	2 (1.2)
筋骨格障害	0	2 (0.6)	0	0	0	0
筋緊張	0	0	0	4 (1.2)	0	2 (1.2)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格硬直	2 (2.9)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.3)	0	0
項部硬直	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (3.8)	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.3)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
神経系障害	40 (57.1)	195 (55.9)	47 (61.0)	237 (69.3)	31 (59.6)	100 (58.5)
アカシジア	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
意識変容状態	0	0	0	1 (0.3)	0	0
健忘	1 (1.4)	2 (0.6)	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
運動失調	0	0	0	0	0	1 (0.6)
手根管症候群	0	2 (0.6)	0	0	0	0
協調運動異常	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
注意力障害	1 (1.4)	3 (0.9)	1 (1.3)	4 (1.2)	0	0
浮動性めまい	9 (12.9)	39 (11.2)	21 (27.3)	112 (32.7)	11 (21.2)	17 (9.9)
構語障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
味覚異常	1 (1.4)	5 (1.4)	2 (2.6)	8 (2.3)	1 (1.9)	2 (1.2)
頭痛	28 (40.0)	139 (39.8)	29 (37.7)	130 (38.0)	18 (34.6)	70 (40.9)
知覚過敏	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
運動過多	0	0	0	1 (0.3)	0	0
反射亢進	0	1 (0.3)	0	0	0	0
過眠症	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0
筋緊張亢進	0	3 (0.9)	4 (5.2)	5 (1.5)	2 (3.8)	0
感覚鈍麻	1 (1.4)	2 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.6)	0	0
運動低下	0	0	0	1 (0.3)	0	0
嗜眠	0	5 (1.4)	0	3 (0.9)	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.6)
記憶障害	1 (1.4)	2 (0.6)	2 (2.6)	0	0	0
片頭痛	1 (1.4)	10 (2.9)	0	6 (1.8)	1 (1.9)	4 (2.3)
ミオクローヌス	0	0	1 (1.3)	0	0	3 (1.8)
神経圧迫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
神経痛	1 (1.4)	0	0	0	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=70)	 無 (N=349)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=77)	 無 (N=342)	フルオキセチン 有 (N=52)	 無 (N=171)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3)	0	0
眼振	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
錯感覚	1 (1.4)	7 (2.0)	4 (5.2)	15 (4.4)	0	3 (1.8)
精神運動亢進	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鎮静	0	6 (1.7)	0	14 (4.1)	0	3 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.4)	7 (2.0)	0	10 (2.9)	0	3 (1.8)
傾眠	1 (1.4)	20 (5.7)	11 (14.3)	45 (13.2)	6 (11.5)	20 (11.7)
失神	1 (1.4)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
緊張性頭痛	0	0	1 (1.3)	2 (0.6)	0	0
振戦	1 (1.4)	8 (2.3)	8 (10.4)	28 (8.2)	6 (11.5)	16 (9.4)
血管性頭痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0
平衡障害	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
嗅覚減退	0	0	0	1 (0.3)	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.3)	1 (1.3)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
睡眠の質低下	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
過剰驚愕反応	0	0	0	0	0	2 (1.2)
妊娠, 産褥および周産期の状態	0	1 (0.3)	0	0	0	0
妊娠	0	1 (0.3)	0	0	0	0
精神障害	23 (32.9)	91 (26.1)	37 (48.1)	174 (50.9)	20 (38.5)	71 (41.5)
異常な夢	2 (2.9)	6 (1.7)	2 (2.6)	19 (5.6)	0	2 (1.2)
激越	2 (2.9)	5 (1.4)	1 (1.3)	10 (2.9)	2 (3.8)	5 (2.9)
怒り	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
無オルガズム症	0	1 (0.3)	2 (2.6)	11 (3.2)	2 (3.8)	3 (1.8)
不安	6 (8.6)	17 (4.9)	2 (2.6)	21 (6.1)	6 (11.5)	9 (5.3)
無感情	0	0	0	1 (0.3)	0	0
歯ぎしり	1 (1.4)	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0
閉所恐怖症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
錯乱状態	1 (1.4)	3 (0.9)	3 (3.9)	4 (1.2)	0	0
転換性障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
離人症	0	0	0	2 (0.6)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.3)	0	0
うつ病	2 (2.9)	2 (0.6)	3 (3.9)	5 (1.5)	1 (1.9)	1 (0.6)
現実感消失	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
失見当識	0	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)
解離性障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
不快気分	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)	0	0
多幸気分	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	0	1 (0.6)
敵意	1 (1.4)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
初期不眠症	1 (1.4)	1 (0.3)	1 (1.3)	3 (0.9)	0	3 (1.8)
不眠症	10 (14.3)	42 (12.0)	19 (24.7)	78 (22.8)	4 (7.7)	35 (20.5)
リビドー減退	1 (1.4)	7 (2.0)	3 (3.9)	20 (5.8)	1 (1.9)	7 (4.1)
リビドー亢進	0	0	0	0	0	1 (0.6)
リビド消失	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
男性オルガズム障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
躁病	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
中期不眠症	1 (1.4)	2 (0.6)	1 (1.3)	13 (3.8)	0	3 (1.8)
気分動揺	0	1 (0.3)	0	0	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=70)	無 (N=349)	有 (N=77)	無 (N=342)	有 (N=52)	無 (N=171)
神経過敏	2 (2.9)	12 (3.4)	8 (10.4)	33 (9.6)	4 (7.7)	12 (7.0)
悪夢	0	2 (0.6)	3 (3.9)	10 (2.9)	0	2 (1.2)
強迫性障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
オルガズム異常	0	1 (0.3)	1 (1.3)	6 (1.8)	0	0
パニック発作	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
妄想症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
早漏	0	0	0	2 (0.6)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	2 (0.6)	0	3 (1.8)
睡眠障害	0	1 (0.3)	0	5 (1.5)	1 (1.9)	4 (2.3)
睡眠時驚愕	0	1 (0.3)	0	0	0	0
自殺念慮	0	3 (0.9)	1 (1.3)	4 (1.2)	2 (3.8)	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
涙ぐむ	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
緊張	0	1 (0.3)	1 (1.3)	2 (0.6)	0	1 (0.6)
思考異常	0	5 (1.4)	3 (3.9)	5 (1.5)	1 (1.9)	3 (1.8)
離脱症候群	0	0	0	2 (0.6)	0	0
精神状態変化	0	0	1 (1.3)	0	0	0
精神緩慢	0	0	0	1 (0.3)	0	0
感情不安定	0	1 (0.3)	0	5 (1.5)	0	2 (1.2)
睡眠異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	1 (1.4)	5 (1.4)	2 (2.6)	5 (1.5)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	1 (1.4)	12 (3.4)	7 (9.1)	26 (7.6)	2 (3.8)	8 (4.7)
膀胱痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0
着色尿	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
排尿困難	0	1 (0.3)	3 (3.9)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
血尿	0	1 (0.3)	0	0	0	0
尿意切迫	0	1 (0.3)	1 (1.3)	2 (0.6)	0	1 (0.6)
腎結石症	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.2)
夜間頻尿	0	0	0	3 (0.9)	0	0
頻尿	1 (1.4)	8 (2.3)	2 (2.6)	17 (5.0)	1 (1.9)	5 (2.9)
多尿	0	1 (0.3)	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.3)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	2 (0.6)	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (0.6)
尿閉	0	0	0	2 (0.6)	1 (1.9)	0
生殖系および乳房障害	6 (8.6)	26 (7.4)	16 (20.8)	51 (14.9)	6 (11.5)	12 (7.0)
無月経	0	0	0	1 (0.3)	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	1 (0.3)	0	0
乳房圧痛	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
月経困難症	3 (4.3)	17 (4.9)	1 (1.3)	13 (3.8)	3 (5.8)	4 (2.3)
射精遅延	1 (1.4)	0	3 (3.9)	8 (2.3)	0	3 (1.8)
射精障害	0	1 (0.3)	3 (3.9)	4 (1.2)	0	0
射精不能	0	0	0	3 (0.9)	0	0
女性化乳房	0	0	1 (1.3)	0	0	0
機能性子宮出血	0	0	0	1 (0.3)	0	0
月経過多	0	0	0	2 (0.6)	0	0
月経障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
月経遅延	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=70)	無 (N=349)	有 (N=77)	無 (N=342)	有 (N=52)	無 (N=171)
不規則月経	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0
不正子宮出血	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
卵巣嚢胞	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
排卵痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0
骨盤痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0
月経前症候群	0	0	0	1 (0.3)	0	0
前立腺炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
性機能不全	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
精巣痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0
外陰腟乾燥	0	1 (0.3)	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	1 (0.3)	0	0
外陰腟そう痒症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
男性性機能不全	0	0	5 (6.5)	8 (2.3)	2 (3.8)	2 (1.2)
勃起不全	1 (1.4)	3 (0.9)	5 (6.5)	4 (1.2)	1 (1.9)	1 (0.6)
月経前痙攣	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (8.6)	41 (11.7)	8 (10.4)	55 (16.1)	6 (11.5)	25 (14.6)
喘息	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (1.9)	0
咳嗽	1 (1.4)	4 (1.1)	2 (2.6)	6 (1.8)	1 (1.9)	5 (2.9)
咽喉乾燥	0	1 (0.3)	0	0	0	0
発声障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0
呼吸困難	0	7 (2.0)	0	5 (1.5)	1 (1.9)	4 (2.3)
鼻出血	0	4 (1.1)	0	3 (0.9)	3 (5.8)	1 (0.6)
喀血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
しゃっくり	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
過換気	0	0	0	0	0	1 (0.6)
喉頭痙攣	1 (1.4)	0	1 (1.3)	2 (0.6)	0	0
鼻閉	1 (1.4)	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0	2 (1.2)
胸膜炎	0	0	0	1 (0.3)	0	0
気胸	0	0	1 (1.3)	0	0	0
呼吸異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
季節性鼻炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
鼻漏	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
副鼻腔うっ血	0	7 (2.0)	1 (1.3)	6 (1.8)	0	3 (1.8)
くしゃみ	0	1 (0.3)	0	0	0	0
いびき	0	0	0	1 (0.3)	0	0
あくび	0	0	2 (2.6)	16 (4.7)	0	10 (5.8)
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
咽頭白斑症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
上気道うっ血	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	3 (4.3)	10 (2.9)	1 (1.3)	14 (4.1)	0	3 (1.8)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (10.0)	41 (11.7)	17 (22.1)	82 (24.0)	11 (21.2)	36 (21.1)
ざ瘡	0	4 (1.1)	1 (1.3)	3 (0.9)	0	1 (0.6)
脱毛症	1 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
冷汗	0	0	0	2 (0.6)	0	0

Supportive Table 27. 合併症の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=70)	プラセボ 無 (N=349)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=77)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=342)	フルオキセチン 有 (N=52)	フルオキセチン 無 (N=171)
皮膚嚢腫	1 (1.4)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	3 (0.9)	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.4)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (1.9)	0
斑状出血	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.9)	2 (1.2)
湿疹	0	0	1 (1.3)	2 (0.6)	0	0
多汗症	1 (1.4)	20 (5.7)	12 (15.6)	53 (15.5)	6 (11.5)	22 (12.9)
寝汗	0	1 (0.3)	1 (1.3)	10 (2.9)	0	1 (0.6)
丘疹	0	0	0	1 (0.3)	0	0
光線過敏性反応	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
そう痒症	2 (2.9)	3 (0.9)	0	7 (2.0)	0	3 (1.8)
乾癬	0	0	0	1 (0.3)	1 (1.9)	0
発疹	1 (1.4)	9 (2.6)	4 (5.2)	11 (3.2)	1 (1.9)	8 (4.7)
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.3)	0	0
斑状皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.6)
痂皮	0	0	0	0	0	1 (0.6)
脂漏	0	0	0	1 (0.3)	0	0
皮膚変色	0	0	0	1 (0.3)	0	0
皮膚障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	1 (1.4)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (1.9)	3 (1.8)
全身性そう痒症	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
社会環境	0	1 (0.3)	0	0	0	0
性的虐待	0	1 (0.3)	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.3)	0	6 (1.8)	0	0
血管拡張術	0	0	0	2 (0.6)	0	0
中枢神経系刺激	0	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0
血管障害	4 (5.7)	6 (1.7)	10 (13.0)	26 (7.6)	3 (5.8)	16 (9.4)
血腫	0	0	0	1 (0.3)	0	0
高血圧	1 (1.4)	0	2 (2.6)	7 (2.0)	0	1 (0.6)
起立性低血圧	1 (1.4)	0	2 (2.6)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
蒼白	0	0	0	0	0	1 (0.6)
末梢冷感	0	0	1 (1.3)	0	0	0
静脈炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)
血管拡張	2 (2.9)	1 (0.3)	4 (5.2)	7 (2.0)	1 (1.9)	6 (3.5)
出血	0	0	0	0	0	1 (0.6)
血管障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0
ほてり	0	4 (1.1)	2 (2.6)	11 (3.2)	1 (1.9)	5 (2.9)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:19:41
合併症：208, 209, 211 試験では PSYCHIATRIC HISTORY and HYPERTENSION，360 試験では PSYCHIATRIC HISTORY のデータを収集した
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

Supportive Table 28. 合併症の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=18)	プラセボ 無 (N=65)	ベンラファキシン合計 有 (N=50)	ベンラファキシン合計 無 (N=115)	パロキセチン 有 (N=25)	パロキセチン 無 (N=56)
発現例数（%）	6 (33.3)	41 (63.1)	24 (48.0)	81 (70.4)	13 (52.0)	41 (73.2)
心臓障害	0	1 (1.5)	0	5 (4.3)	0	2 (3.6)
不整脈	0	0	0	1 (0.9)	0	0
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.9)	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1.8)
動悸	0	1 (1.5)	0	3 (2.6)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.8)
耳および迷路障害	0	2 (3.1)	1 (2.0)	4 (3.5)	0	2 (3.6)
耳鳴	0	0	0	1 (0.9)	0	0
回転性めまい	0	2 (3.1)	1 (2.0)	2 (1.7)	0	2 (3.6)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.9)	0	0
眼障害	0	1 (1.5)	2 (4.0)	2 (1.7)	1 (4.0)	2 (3.6)
調節障害	0	0	1 (2.0)	0	1 (4.0)	1 (1.8)
散瞳	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.8)
眼充血	0	0	0	1 (0.9)	0	0
霧視	0	0	1 (2.0)	0	0	0
変視症	0	1 (1.5)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (22.2)	11 (16.9)	13 (26.0)	32 (27.8)	8 (32.0)	21 (37.5)
腹部不快感	1 (5.6)	1 (1.5)	0	0	0	0
腹痛	1 (5.6)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.8)
便秘	1 (5.6)	1 (1.5)	1 (2.0)	3 (2.6)	2 (8.0)	3 (5.4)
下痢	2 (11.1)	4 (6.2)	0	3 (2.6)	0	6 (10.7)
口内乾燥	0	0	4 (8.0)	6 (5.2)	3 (12.0)	3 (5.4)
消化不良	0	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1.5)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.9)	0	0
悪心	1 (5.6)	4 (6.2)	9 (18.0)	23 (20.0)	5 (20.0)	11 (19.6)
レッチング	0	0	0	1 (0.9)	0	0
舌苔	0	0	0	0	1 (4.0)	0
舌障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0
歯痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (3.1)	1 (2.0)	3 (2.6)	0	0
痔出血	0	0	0	1 (0.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	4 (6.2)	3 (6.0)	8 (7.0)	1 (4.0)	3 (5.4)
無力症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.8)
胸痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.8)
疲労	0	1 (1.5)	0	6 (5.2)	1 (4.0)	1 (1.8)
異常感	0	0	1 (2.0)	0	0	0
易刺激性	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
倦怠感	0	1 (1.5)	0	0	0	0
疼痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0
発熱	1 (5.6)	0	0	0	0	0

Supportive Table 28. 合併症の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=18)	プラセボ 無 (N=65)	ベンラファキシン合計 有 (N=50)	ベンラファキシン合計 無 (N=115)	パロキセチン 有 (N=25)	パロキセチン 無 (N=56)
免疫系障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
季節性アレルギー	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (5.6)	7 (10.8)	2 (4.0)	16 (13.9)	1 (4.0)	4 (7.1)
口腔膿瘍	0	0	0	1 (0.9)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
感染	0	1 (1.5)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	3 (4.6)	0	2 (1.7)	0	2 (3.6)
喉頭炎	0	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (1.5)	0	2 (1.7)	0	1 (1.8)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (4.0)	0
外耳炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	3 (2.6)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
扁桃炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
上気道感染	0	1 (1.5)	1 (2.0)	2 (1.7)	0	0
尿路感染	1 (5.6)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
歯感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.8)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.9)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.5)	3 (6.0)	4 (3.5)	1 (4.0)	1 (1.8)
節足動物咬傷	0	0	1 (2.0)	0	0	0
転倒	0	0	0	2 (1.7)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.9)	0	0
損傷	0	0	1 (2.0)	1 (0.9)	1 (4.0)	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	1 (1.8)
裂傷	0	1 (1.5)	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (2.0)	0	0	0
関節損傷	0	0	0	1 (0.9)	0	0
臨床検査	0	3 (4.6)	1 (2.0)	6 (5.2)	0	4 (7.1)
血圧低下	0	0	0	1 (0.9)	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (1.5)	0	0	0	0
血圧上昇	0	2 (3.1)	1 (2.0)	1 (0.9)	0	2 (3.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	2 (3.6)
体重減少	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.8)
体重増加	0	1 (1.5)	0	3 (2.6)	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (4.6)	1 (2.0)	1 (0.9)	1 (4.0)	4 (7.1)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (1.8)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.5)	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	1 (1.8)
食欲減退	0	2 (3.1)	1 (2.0)	1 (0.9)	1 (4.0)	2 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	8 (12.3)	3 (6.0)	5 (4.3)	3 (12.0)	1 (1.8)
関節痛	0	0	0	1 (0.9)	1 (4.0)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0

Supportive Table 28. 合併症の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

	プラセボ		ベンラファキシン合計		パロキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=18)	無 (N=65)	有 (N=50)	無 (N=115)	有 (N=25)	無 (N=56)
背部痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (4.0)	0
骨痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0
関節腫脹	0	2 (3.1)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.9)	0	0
筋攣縮	0	1 (1.5)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (1.8)
頚部痛	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
四肢痛	0	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	0
顎痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0
開口障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0
筋骨格障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
脊椎炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0
神経系障害	3 (16.7)	19 (29.2)	10 (20.0)	32 (27.8)	5 (20.0)	21 (37.5)
味覚消失	0	0	1 (2.0)	0	0	0
健忘	0	1 (1.5)	0	0	0	0
運動失調	0	0	1 (2.0)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	1 (1.8)
浮動性めまい	0	3 (4.6)	2 (4.0)	10 (8.7)	0	0
体位性めまい	0	1 (1.5)	0	2 (1.7)	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1 (1.8)
味覚異常	1 (5.6)	0	0	0	0	0
蟻走感	0	0	1 (2.0)	0	0	0
頭部不快感	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.8)
頭痛	1 (5.6)	10 (15.4)	3 (6.0)	13 (11.3)	2 (8.0)	6 (10.7)
過眠症	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
嗜眠	0	0	0	2 (1.7)	0	1 (1.8)
意識消失	0	1 (1.5)	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.9)	0	2 (3.6)
錯感覚	0	0	0	2 (1.7)	0	1 (1.8)
坐骨神経痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.8)
傾眠	1 (5.6)	1 (1.5)	4 (8.0)	7 (6.1)	2 (8.0)	6 (10.7)
会話障害	0	0	0	0	0	1 (1.8)
失神	0	0	0	1 (0.9)	0	0
振戦	1 (5.6)	2 (3.1)	0	6 (5.2)	1 (4.0)	2 (3.6)
平衡障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
精神障害	1 (5.6)	5 (7.7)	5 (10.0)	19 (16.5)	3 (12.0)	7 (12.5)
異常な夢	0	0	0	1 (0.9)	0	0
激越	0	0	1 (2.0)	3 (2.6)	0	2 (3.6)
不安	0	2 (3.1)	0	2 (1.7)	0	1 (1.8)
神経性過食症	0	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
うつ病	0	0	1 (2.0)	2 (1.7)	1 (4.0)	0
多幸気分	0	0	0	1 (0.9)	0	0
初期不眠症	0	0	0	1 (0.9)	0	0
不眠症	0	1 (1.5)	1 (2.0)	2 (1.7)	1 (4.0)	2 (3.6)
リビド消失	0	0	0	1 (0.9)	0	0

Supportive Table 28. 合併症の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=18)	プラセボ 無 (N=65)	ベンラファキシン合計 有 (N=50)	ベンラファキシン合計 無 (N=115)	パロキセチン 有 (N=25)	パロキセチン 無 (N=56)
神経過敏	1 (5.6)	0	0	0	0	0
悪夢	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (2.0)	0	0	0
睡眠障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
自殺念慮	0	0	0	2 (1.7)	0	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.8)
精神緩慢	0	0	0	0	0	1 (1.8)
抑うつ症状	0	0	0	1 (0.9)	0	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (1.8)
腎および尿路障害	0	1 (1.5)	3 (6.0)	1 (0.9)	1 (4.0)	0
遺尿	0	0	1 (2.0)	0	0	0
頻尿	0	1 (1.5)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (2.0)	0	0	0
尿閉	0	0	2 (4.0)	1 (0.9)	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (4.0)	0
生殖系および乳房障害	0	3 (4.6)	1 (2.0)	3 (2.6)	0	1 (1.8)
無月経	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
乳房痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0
射精不能	0	0	0	2 (1.7)	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0
腟出血	0	1 (1.5)	0	0	0	0
乳房不快感	0	0	0	0	0	1 (1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (3.1)	1 (2.0)	11 (9.6)	0	6 (10.7)
喘息	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.8)
咳嗽	0	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (1.8)
発声障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
呼吸困難	0	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.8)
過換気	0	0	0	1 (0.9)	0	0
低酸素症	0	0	0	1 (0.9)	0	0
いびき	0	0	0	0	0	1 (1.8)
あくび	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (3.6)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	0	2 (1.7)	0	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (4.6)	4 (8.0)	20 (17.4)	3 (12.0)	3 (5.4)
冷汗	0	0	0	0	1 (4.0)	0
斑状出血	0	1 (1.5)	1 (2.0)	0	0	0
多汗症	0	1 (1.5)	2 (4.0)	16 (13.9)	2 (8.0)	2 (3.6)
寝汗	0	0	2 (4.0)	1 (0.9)	0	0
痒疹	0	1 (1.5)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	2 (1.7)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.9)	0	0
斑状皮疹	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.8)
皮膚臭異常	0	0	0	0	1 (4.0)	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.9)	0	0
血管障害	0	4 (6.2)	0	6 (5.2)	0	4 (7.1)
高血圧	0	1 (1.5)	0	4 (3.5)	0	1 (1.8)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (1.8)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (1.8)

Supportive Table 28. 合併症の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=18)	 無 (N=65)	ベンラファキシン合計 有 (N=50)	 無 (N=115)	パロキセチン 有 (N=25)	 無 (N=56)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (1.8)
ほてり	0	3 (4.6)	0	2 (1.7)	0	1 (1.8)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-30 9:19:20
合併症：367 試験では PSYCHIATRIC HISTORY のデータを収集した

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=375)	プラセボ 無 (N=44)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=375)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=44)	フルオキセチン 有 (N=203)	フルオキセチン 無 (N=20)
発現例数（%）	338 (90.1)	34 (77.3)	363 (96.8)	39 (88.6)	194 (95.6)	15 (75.0)
血液およびリンパ系障害	4 (1.1)	0	5 (1.3)	1 (2.3)	1 (0.5)	0
貧血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.3)	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	1 (2.3)	0	0
リンパ節症	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
心臓障害	17 (4.5)	1 (2.3)	20 (5.3)	2 (4.5)	13 (6.4)	0
狭心症	0	0	0	0	2 (1.0)	0
徐脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	1 (0.5)	0
期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0
動悸	11 (2.9)	1 (2.3)	14 (3.7)	2 (4.5)	10 (4.9)	0
洞性徐脈	2 (0.5)	0	0	0	0	0
頻脈	2 (0.5)	0	6 (1.6)	0	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	11 (2.9)	1 (2.3)	29 (7.7)	1 (2.3)	13 (6.4)	0
難聴	0	0	1 (0.3)	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0
耳痛	3 (0.8)	0	5 (1.3)	0	2 (1.0)	0
耳管機能障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
乗物酔い	0	0	1 (0.3)	0	0	0
耳鳴	8 (2.1)	1 (2.3)	16 (4.3)	1 (2.3)	10 (4.9)	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0	1 (0.5)	0
片耳難聴	0	0	0	0	1 (0.5)	0
耳管障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼障害	16 (4.3)	1 (2.3)	42 (11.2)	4 (9.1)	17 (8.4)	1 (5.0)
眼の異常感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
調節障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼精疲労	0	0	1 (0.3)	0	0	0
結膜炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	3 (1.5)	0
眼乾燥	0	0	4 (1.1)	0	1 (0.5)	0
眼の障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼出血	0	0	0	0	1 (0.5)	0
眼痛	0	0	2 (0.5)	0	2 (1.0)	0
散瞳	0	0	6 (1.6)	0	0	0
近視	0	0	1 (0.3)	0	0	0
夜盲	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
羞明	0	0	1 (0.3)	0	0	0
霧視	3 (0.8)	0	15 (4.0)	3 (6.8)	5 (2.5)	1 (5.0)
視力障害	8 (2.1)	0	12 (3.2)	1 (2.3)	9 (4.4)	0
眼そう痒症	0	1 (2.3)	0	0	0	0
胃腸障害	191 (50.9)	14 (31.8)	270 (72.0)	26 (59.1)	142 (70.0)	10 (50.0)
腹部不快感	5 (1.3)	0	10 (2.7)	0	2 (1.0)	1 (5.0)
腹部膨満	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0	0	0
腹痛	13 (3.5)	1 (2.3)	19 (5.1)	0	14 (6.9)	0
上腹部痛	13 (3.5)	1 (2.3)	7 (1.9)	0	5 (2.5)	0
異常便	0	0	1 (0.3)	0	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=203)	無 (N=20)
裂肛	0	0	0	0	1 (0.5)	0
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
呼気臭	0	1 (2.3)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	2 (0.5)	0	0	0
便秘	39 (10.4)	1 (2.3)	69 (18.4)	6 (13.6)	17 (8.4)	1 (5.0)
クローン病	0	0	0	0	1 (0.5)	0
下痢	48 (12.8)	0	59 (15.7)	4 (9.1)	41 (20.2)	3 (15.0)
口内乾燥	45 (12.0)	2 (4.5)	76 (20.3)	8 (18.2)	31 (15.3)	2 (10.0)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0
消化不良	42 (11.2)	1 (2.3)	37 (9.9)	1 (2.3)	40 (19.7)	3 (15.0)
嚥下障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
おくび	0	0	2 (0.5)	0	0	0
鼓腸	19 (5.1)	0	28 (7.5)	0	15 (7.4)	0
食中毒	0	0	0	0	2 (1.0)	0
胃アトニー	0	0	1 (0.3)	0	0	0
胃炎	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	1 (5.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
歯肉出血	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
歯肉痛	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.5)	0
舌痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0
吐血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
痔核	0	0	2 (0.5)	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃酸過多	1 (0.3)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	0
口唇乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
悪心	68 (18.1)	7 (15.9)	147 (39.2)	20 (45.5)	58 (28.6)	2 (10.0)
口腔内痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
レッチング	1 (0.3)	0	0	0	0	0
唾液腺腫大	1 (0.3)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
口内炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
舌腫脹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	1 (0.5)	0
舌障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
歯の障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
歯痛	6 (1.6)	1 (2.3)	7 (1.9)	0	2 (1.0)	0
嘔吐	9 (2.4)	0	22 (5.9)	0	14 (6.9)	0
口唇のひび割れ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
心窩部不快感	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
直腸しぶり	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
胃腸音異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=375)	プラセボ 無 (N=44)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=375)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=44)	フルオキセチン 有 (N=203)	フルオキセチン 無 (N=20)
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (19.7)	7 (15.9)	86 (22.9)	8 (18.2)	53 (26.1)	2 (10.0)
無力症	17 (4.5)	2 (4.5)	23 (6.1)	2 (4.5)	13 (6.4)	1 (5.0)
胸部不快感	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (5.0)
胸痛	9 (2.4)	1 (2.3)	6 (1.6)	0	12 (5.9)	0
悪寒	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	0	0
泣き	0	1 (2.3)	1 (0.3)	0	0	0
顔面痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
疲労	14 (3.7)	3 (6.8)	20 (5.3)	4 (9.1)	9 (4.4)	0
異常感	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	1 (0.5)	0
びくびく感	0	0	6 (1.6)	0	2 (1.0)	0
歩行障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
宿酔	0	0	0	0	2 (1.0)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	2 (1.0)	0
易刺激性	9 (2.4)	1 (2.3)	17 (4.5)	0	4 (2.0)	0
倦怠感	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (2.3)	0	0
粘膜障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢性浮腫	3 (0.8)	1 (2.3)	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
疼痛	16 (4.3)	0	14 (3.7)	1 (2.3)	12 (5.9)	0
発熱	4 (1.1)	0	5 (1.3)	0	4 (2.0)	0
口渇	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	1 (5.0)
潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
不明確な障害	2 (0.5)	0	0	0	0	0
異物感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
胆石症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
肝腫大	0	0	0	0	1 (0.5)	0
免疫系障害	7 (1.9)	0	6 (1.6)	0	6 (3.0)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.5)	0
食物アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
過敏症	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	4 (2.0)	0
複合アレルギー	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
季節性アレルギー	4 (1.1)	0	4 (1.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	126 (33.6)	2 (4.5)	132 (35.2)	5 (11.4)	69 (34.0)	0
異型肺炎	2 (0.5)	0	0	0	0	0
気管支炎	9 (2.4)	0	8 (2.1)	0	4 (2.0)	0
膀胱炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
耳感染	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
眼感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0
真菌感染	2 (0.5)	0	5 (1.3)	0	2 (1.0)	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
せつ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
陰部ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=203)	無 (N=20)
帯状疱疹	0	0	2 (0.5)	0	0	0
膿痂疹	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
咬傷感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
感染	19 (5.1)	1 (2.3)	16 (4.3)	0	13 (6.4)	0
インフルエンザ	26 (6.9)	0	26 (6.9)	1 (2.3)	22 (10.8)	0
腎感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
限局性感染	2 (0.5)	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	22 (5.9)	1 (2.3)	24 (6.4)	0	4 (2.0)	0
爪真菌症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
中耳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
咽頭炎	10 (2.7)	0	13 (3.5)	0	9 (4.4)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0
毛巣嚢胞	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肺炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
鼻炎	7 (1.9)	0	10 (2.7)	0	6 (3.0)	0
副鼻腔炎	16 (4.3)	0	17 (4.5)	0	4 (2.0)	0
扁桃炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
上気道感染	20 (5.3)	0	11 (2.9)	3 (6.8)	15 (7.4)	0
尿路感染	3 (0.8)	0	5 (1.3)	0	1 (0.5)	0
腟感染	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
歯感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
術後膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
痔核感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
腹部感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
歯肉感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
気道感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.3)	1 (2.3)	0	0
真菌性爪床感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0
傷害，中毒および処置合併症	27 (7.2)	2 (4.5)	22 (5.9)	0	14 (6.9)	0
偶発的過量投与	0	0	1 (0.3)	0	0	0
動物咬傷	2 (0.5)	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
背部損傷	1 (0.3)	1 (2.3)	0	0	0	0
一酸化炭素中毒	1 (0.3)	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	1 (0.5)	0
損傷	10 (2.7)	0	9 (2.4)	0	9 (4.4)	0
靭帯捻挫	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
過量投与	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
交通事故	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
サンバーン	0	0	2 (0.5)	0	0	0
擦過傷	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=375)	プラセボ 無 (N=44)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=375)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=44)	フルオキセチン 有 (N=203)	フルオキセチン 無 (N=20)
肉離れ	3 (0.8)	1 (2.3)	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
挫傷	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
創傷	0	0	0	0	1 (0.5)	0
熱傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
関節損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
中毒	0	0	1 (0.3)	0	0	0
歯牙破折	0	0	1 (0.3)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	18 (4.8)	3 (6.8)	31 (8.3)	1 (2.3)	9 (4.4)	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (2.3)	0	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	1 (0.5)	0
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.5)	0	0	0
血圧上昇	6 (1.6)	2 (4.5)	9 (2.4)	0	3 (1.5)	1 (5.0)
体温上昇	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.5)	0
心拍数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
心拍数不整	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
臨床検査異常	0	0	0	0	1 (0.5)	0
体重減少	2 (0.5)	0	12 (3.2)	0	1 (0.5)	0
体重増加	6 (1.6)	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
白血球数減少	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
眼科検査	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血小板数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0
尿量増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
ガードネレラ検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	24 (6.4)	2 (4.5)	48 (12.8)	7 (15.9)	19 (9.4)	0
糖尿病	1 (0.3)	0	0	0	0	0
体液貯留	0	0	2 (0.5)	0	0	0
痛風	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
食欲亢進	7 (1.9)	1 (2.3)	6 (1.6)	0	1 (0.5)	0
食欲減退	14 (3.7)	1 (2.3)	40 (10.7)	7 (15.9)	18 (8.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	92 (24.5)	5 (11.4)	73 (19.5)	1 (2.3)	38 (18.7)	0
関節痛	16 (4.3)	1 (2.3)	10 (2.7)	0	2 (1.0)	0
関節炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
背部痛	40 (10.7)	2 (4.5)	28 (7.5)	0	18 (8.9)	0
滑液包炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.3)	0	0	0	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=203)	無 (N=20)
筋痙縮	8 (2.1)	1 (2.3)	9 (2.4)	0	3 (1.5)	0
筋攣縮	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	5 (2.5)	0
筋力低下	0	0	2 (0.5)	1 (2.3)	0	0
筋骨格痛	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
筋肉痛	18 (4.8)	0	9 (2.4)	0	5 (2.5)	0
頚部痛	5 (1.3)	0	9 (2.4)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (1.1)	0	4 (1.1)	0	2 (1.0)	0
顎痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0
開口障害	2 (0.5)	0	6 (1.6)	0	2 (1.0)	0
筋骨格障害	2 (0.5)	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	4 (1.1)	0	2 (1.0)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
筋骨格硬直	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.3)	0	0	0
項部硬直	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.3)	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
神経系障害	218 (58.1)	17 (38.6)	263 (70.1)	21 (47.7)	125 (61.6)	6 (30.0)
アカシジア	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)
意識変容状態	0	0	1 (0.3)	0	0	0
健忘	3 (0.8)	0	0	0	2 (1.0)	0
運動失調	0	0	0	0	1 (0.5)	0
手根管症候群	2 (0.5)	0	0	0	0	0
協調運動異常	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
注意力障害	4 (1.1)	0	5 (1.3)	0	0	0
浮動性めまい	42 (11.2)	6 (13.6)	121 (32.3)	12 (27.3)	27 (13.3)	1 (5.0)
構語障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
味覚異常	5 (1.3)	1 (2.3)	10 (2.7)	0	3 (1.5)	0
頭痛	158 (42.1)	9 (20.5)	146 (38.9)	13 (29.5)	85 (41.9)	3 (15.0)
知覚過敏	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
運動過多	0	0	1 (0.3)	0	0	0
反射亢進	1 (0.3)	0	0	0	0	0
過眠症	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	0	0
筋緊張亢進	3 (0.8)	0	9 (2.4)	0	2 (1.0)	0
感覚鈍麻	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	0	0
運動低下	0	0	1 (0.3)	0	0	0
嗜眠	4 (1.1)	1 (2.3)	3 (0.8)	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	1 (0.5)	0
記憶障害	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	0	0
片頭痛	10 (2.7)	1 (2.3)	6 (1.6)	0	5 (2.5)	0
ミオクローヌス	0	0	1 (0.3)	0	3 (1.5)	0
神経圧迫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
神経痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=203)	無 (N=20)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼振	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
錯感覚	8 (2.1)	0	19 (5.1)	0	3 (1.5)	0
精神運動亢進	1 (0.3)	0	0	0	0	0
鎮静	6 (1.6)	0	11 (2.9)	3 (6.8)	2 (1.0)	1 (5.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (2.1)	0	10 (2.7)	0	3 (1.5)	0
傾眠	18 (4.8)	3 (6.8)	54 (14.4)	2 (4.5)	26 (12.8)	0
失神	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	3 (0.8)	0	0	0
振戦	8 (2.1)	1 (2.3)	34 (9.1)	2 (4.5)	21 (10.3)	1 (5.0)
血管性頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
平衡障害	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
嗅覚減退	0	0	1 (0.3)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
睡眠の質低下	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
過剰驚愕反応	0	0	0	0	2 (1.0)	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0
妊娠	1 (0.3)	0	0	0	0	0
精神障害	107 (28.5)	7 (15.9)	192 (51.2)	19 (43.2)	89 (43.8)	2 (10.0)
異常な夢	8 (2.1)	0	20 (5.3)	1 (2.3)	2 (1.0)	0
激越	6 (1.6)	1 (2.3)	11 (2.9)	0	7 (3.4)	0
怒り	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
無オルガズム症	1 (0.3)	0	13 (3.5)	0	5 (2.5)	0
不安	22 (5.9)	1 (2.3)	22 (5.9)	1 (2.3)	14 (6.9)	1 (5.0)
無感情	0	0	1 (0.3)	0	0	0
歯ぎしり	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0	0	0
閉所恐怖症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
錯乱状態	4 (1.1)	0	6 (1.6)	1 (2.3)	0	0
転換性障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
離人症	0	0	2 (0.5)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.3)	0	0	0
うつ病	4 (1.1)	0	6 (1.6)	2 (4.5)	2 (1.0)	0
現実感消失	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
失見当識	0	0	2 (0.5)	1 (2.3)	1 (0.5)	0
解離性障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
不快気分	0	0	2 (0.5)	0	0	0
多幸気分	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	1 (0.5)	0
敵意	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
初期不眠症	2 (0.5)	0	3 (0.8)	1 (2.3)	3 (1.5)	0
不眠症	50 (13.3)	2 (4.5)	85 (22.7)	12 (27.3)	39 (19.2)	0
リビドー減退	7 (1.9)	1 (2.3)	22 (5.9)	1 (2.3)	8 (3.9)	0
リビドー亢進	0	0	0	0	1 (0.5)	0
リビド消失	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
男性オルガズム障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
躁病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
中期不眠症	3 (0.8)	0	14 (3.7)	0	3 (1.5)	0
気分動揺	1 (0.3)	0	0	0	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類	有	無	有	無	有	無
基本語	(N=375)	(N=44)	(N=375)	(N=44)	(N=203)	(N=20)
神経過敏	14 (3.7)	0	39 (10.4)	2 (4.5)	16 (7.9)	0
悪夢	2 (0.5)	0	13 (3.5)	0	2 (1.0)	0
強迫性障害	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
オルガズム異常	1 (0.3)	0	6 (1.6)	1 (2.3)	0	0
パニック発作	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (5.0)
妄想症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
早漏	0	0	2 (0.5)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.3)	1 (2.3)	3 (1.5)	0
睡眠障害	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0	5 (2.5)	0
睡眠時驚愕	1 (0.3)	0	0	0	0	0
自殺念慮	3 (0.8)	0	5 (1.3)	0	2 (1.0)	0
自殺企図	0	0	0	0	2 (1.0)	0
涙ぐむ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
緊張	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
思考異常	5 (1.3)	0	7 (1.9)	1 (2.3)	4 (2.0)	0
離脱症候群	0	0	1 (0.3)	1 (2.3)	0	0
精神状態変化	0	0	1 (0.3)	0	0	0
精神緩慢	0	0	1 (0.3)	0	0	0
感情不安定	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0	2 (1.0)	0
睡眠異常	0	0	1 (0.3)	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	4 (1.1)	2 (4.5)	7 (1.9)	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	13 (3.5)	0	32 (8.5)	1 (2.3)	10 (4.9)	0
膀胱痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
着色尿	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
排尿困難	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	1 (0.5)	0
血尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
腎結石症	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0
夜間頻尿	0	0	3 (0.8)	0	0	0
頻尿	9 (2.4)	0	18 (4.8)	1 (2.3)	6 (3.0)	0
多尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0
排尿躊躇	0	0	2 (0.5)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (0.5)	0
尿閉	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	30 (8.0)	2 (4.5)	63 (16.8)	4 (9.1)	17 (8.4)	1 (5.0)
無月経	0	0	1 (0.3)	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	0	0
乳房圧痛	2 (0.5)	0	0	0	0	0
月経困難症	19 (5.1)	1 (2.3)	14 (3.7)	0	7 (3.4)	0
射精遅延	1 (0.3)	0	11 (2.9)	0	2 (1.0)	1 (5.0)
射精障害	1 (0.3)	0	6 (1.6)	1 (2.3)	0	0
射精不能	0	0	3 (0.8)	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	1 (2.3)	0	0
機能性子宮出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
月経過多	0	0	2 (0.5)	0	0	0
月経障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
月経遅延	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

	プラセボ		ベンラファキシン合計 [a]		フルオキセチン	
器官分類 基本語	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=375)	無 (N=44)	有 (N=203)	無 (N=20)
不規則月経	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
卵巣嚢胞	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
排卵痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
骨盤痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
月経前症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0
前立腺炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
性機能不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
精巣痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.3)	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
男性性機能不全	0	0	11 (2.9)	2 (4.5)	4 (2.0)	0
勃起不全	3 (0.8)	1 (2.3)	8 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.0)	0
月経前痙攣	2 (0.5)	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	45 (12.0)	2 (4.5)	61 (16.3)	2 (4.5)	30 (14.8)	1 (5.0)
喘息	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0
咳嗽	5 (1.3)	0	8 (2.1)	0	6 (3.0)	0
咽喉乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
呼吸困難	6 (1.6)	1 (2.3)	4 (1.1)	1 (2.3)	5 (2.5)	0
鼻出血	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0	4 (2.0)	0
喀血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
しゃっくり	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
過換気	0	0	0	0	1 (0.5)	0
喉頭痙攣	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	0	0
鼻閉	3 (0.8)	1 (2.3)	4 (1.1)	0	2 (1.0)	0
胸膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
気胸	0	0	1 (0.3)	0	0	0
呼吸異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0
呼吸障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
季節性鼻炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
鼻漏	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
副鼻腔うっ血	7 (1.9)	0	7 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (5.0)
くしゃみ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
いびき	0	0	1 (0.3)	0	0	0
あくび	0	0	17 (4.5)	1 (2.3)	10 (4.9)	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
咽頭白斑症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
上気道うっ血	2 (0.5)	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
口腔咽頭痛	13 (3.5)	0	15 (4.0)	0	3 (1.5)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	46 (12.3)	2 (4.5)	95 (25.3)	4 (9.1)	44 (21.7)	3 (15.0)
ざ瘡	4 (1.1)	0	4 (1.1)	0	0	1 (5.0)
脱毛症	2 (0.5)	0	0	0	0	0
冷汗	0	0	1 (0.3)	1 (2.3)	0	0

Supportive Table 29. 併用薬の有無別 外国短期可変用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：208US, 209US, 211US, 360CA

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=375)	プラセボ 無 (N=44)	ベンラファキシン合計 [a] 有 (N=375)	ベンラファキシン合計 [a] 無 (N=44)	フルオキセチン 有 (N=203)	フルオキセチン 無 (N=20)
皮膚嚢腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	3 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (0.5)	1 (2.3)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
斑状出血	0	0	1 (0.3)	0	3 (1.5)	0
湿疹	0	0	3 (0.8)	0	0	0
多汗症	20 (5.3)	1 (2.3)	62 (16.5)	3 (6.8)	25 (12.3)	3 (15.0)
寝汗	1 (0.3)	0	11 (2.9)	0	1 (0.5)	0
丘疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
そう痒症	5 (1.3)	0	7 (1.9)	0	3 (1.5)	0
乾癬	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
発疹	10 (2.7)	0	15 (4.0)	0	9 (4.4)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0
痂皮	0	0	0	0	1 (0.5)	0
脂漏	0	0	1 (0.3)	0	0	0
皮膚変色	0	0	1 (0.3)	0	0	0
皮膚障害	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.3)	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.5)	1 (2.3)	2 (0.5)	0	4 (2.0)	0
全身性そう痒症	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0
社会環境	1 (0.3)	0	0	0	0	0
性的虐待	1 (0.3)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.3)	0	6 (1.6)	0	0	0
血管拡張術	0	0	2 (0.5)	0	0	0
中枢神経系刺激	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	0	0
血管障害	10 (2.7)	0	33 (8.8)	3 (6.8)	17 (8.4)	2 (10.0)
血腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0
高血圧	1 (0.3)	0	8 (2.1)	1 (2.3)	1 (0.5)	0
起立性低血圧	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (1.0)	0
蒼白	0	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢冷感	0	0	1 (0.3)	0	0	0
静脈炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血管拡張	3 (0.8)	0	10 (2.7)	1 (2.3)	6 (3.0)	1 (5.0)
出血	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血管障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ほてり	4 (1.1)	0	12 (3.2)	1 (2.3)	5 (2.5)	1 (5.0)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-16 14:20:01
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

Supportive Table 30. 併用薬の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=35)	プラセボ 無 (N=48)	ベンラファキシン合計 有 (N=62)	ベンラファキシン合計 無 (N=103)	パロキセチン 有 (N=34)	パロキセチン 無 (N=47)
発現例数（%）	23 (65.7)	24 (50.0)	46 (74.2)	59 (57.3)	29 (85.3)	25 (53.2)
心臓障害	1 (2.9)	0	3 (4.8)	2 (1.9)	1 (2.9)	1 (2.1)
不整脈	0	0	1 (1.6)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	1 (1.0)	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (2.1)
動悸	1 (2.9)	0	2 (3.2)	1 (1.0)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (2.9)	0
耳および迷路障害	2 (5.7)	0	1 (1.6)	4 (3.9)	1 (2.9)	1 (2.1)
耳鳴	0	0	0	1 (1.0)	0	0
回転性めまい	2 (5.7)	0	0	3 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.1)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.6)	0	0	0
眼障害	0	1 (2.1)	1 (1.6)	3 (2.9)	1 (2.9)	2 (4.3)
調節障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (2.9)	1 (2.1)
散瞳	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (2.1)
眼充血	0	0	1 (1.6)	0	0	0
霧視	0	0	0	1 (1.0)	0	0
変視症	0	1 (2.1)	0	0	0	0
胃腸障害	5 (14.3)	10 (20.8)	15 (24.2)	30 (29.1)	15 (44.1)	14 (29.8)
腹部不快感	0	2 (4.2)	0	0	0	0
腹痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (2.9)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0
便秘	1 (2.9)	1 (2.1)	2 (3.2)	2 (1.9)	4 (11.8)	1 (2.1)
下痢	2 (5.7)	4 (8.3)	2 (3.2)	1 (1.0)	2 (5.9)	4 (8.5)
口内乾燥	0	0	3 (4.8)	7 (6.8)	3 (8.8)	3 (6.4)
消化不良	0	0	1 (1.6)	1 (1.0)	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (2.1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.1)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (2.9)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (1.6)	0	0	0
悪心	2 (5.7)	3 (6.3)	7 (11.3)	25 (24.3)	9 (26.5)	7 (14.9)
レッチング	0	0	0	1 (1.0)	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	1 (2.1)
舌障害	0	0	0	0	0	1 (2.1)
歯痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (4.2)	1 (1.6)	3 (2.9)	0	0
痔出血	0	0	0	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.6)	2 (4.2)	4 (6.5)	7 (6.8)	1 (2.9)	3 (6.4)
無力症	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (2.1)
胸痛	1 (2.9)	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (2.1)
疲労	0	1 (2.1)	1 (1.6)	5 (4.9)	1 (2.9)	1 (2.1)
異常感	0	0	0	1 (1.0)	0	0
易刺激性	1 (2.9)	0	1 (1.6)	0	0	0
倦怠感	1 (2.9)	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (1.0)	0	0
発熱	0	1 (2.1)	0	0	0	0

Supportive Table 30. 併用薬の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ		ベンラファキシン合計		パロキセチン	
	有 (N=35)	無 (N=48)	有 (N=62)	無 (N=103)	有 (N=34)	無 (N=47)
免疫系障害	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0
季節性アレルギー	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (17.1)	2 (4.2)	8 (12.9)	10 (9.7)	2 (5.9)	3 (6.4)
口腔膿瘍	0	0	0	1 (1.0)	0	0
気管支炎	0	0	1 (1.6)	0	0	0
胃腸炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (1.6)	0	0	0
感染	1 (2.9)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (8.6)	0	1 (1.6)	1 (1.0)	0	2 (4.3)
喉頭炎	0	0	2 (3.2)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (2.9)	0	1 (1.6)	1 (1.0)	1 (2.9)	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
外耳炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	3 (2.9)	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (1.6)	0	0	0
扁桃炎	0	0	1 (1.6)	0	0	0
上気道感染	0	1 (2.1)	0	3 (2.9)	0	0
尿路感染	1 (2.9)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (1.0)	0	0
歯感染	0	0	1 (1.6)	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	1 (2.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	1 (1.6)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (1.0)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.9)	0	2 (3.2)	5 (4.9)	0	2 (4.3)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.0)	0	0
転倒	0	0	1 (1.6)	1 (1.0)	0	0
上腕骨骨折	0	0	1 (1.6)	0	0	0
損傷	0	0	0	2 (1.9)	0	1 (2.1)
企図的過量投与	0	0	0	0	0	1 (2.1)
裂傷	1 (2.9)	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	1 (1.0)	0	0
関節損傷	0	0	0	1 (1.0)	0	0
臨床検査	1 (2.9)	2 (4.2)	5 (8.1)	2 (1.9)	3 (8.8)	1 (2.1)
血圧低下	0	0	1 (1.6)	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (2.1)	0	0	0	0
血圧上昇	0	2 (4.2)	1 (1.6)	1 (1.0)	2 (5.9)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (5.9)	0
体重減少	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (2.1)
体重増加	1 (2.9)	0	3 (4.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (8.6)	0	1 (1.6)	1 (1.0)	4 (11.8)	1 (2.1)
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
高トリグリセリド血症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	1 (2.1)
食欲減退	2 (5.7)	0	1 (1.6)	1 (1.0)	3 (8.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (8.6)	5 (10.4)	6 (9.7)	2 (1.9)	3 (8.8)	1 (2.1)
関節痛	0	0	1 (1.6)	0	1 (2.9)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0

Supportive Table 30. 併用薬の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=35)	プラセボ 無 (N=48)	ベンラファキシン合計 有 (N=62)	ベンラファキシン合計 無 (N=103)	パロキセチン 有 (N=34)	パロキセチン 無 (N=47)
背部痛	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.1)
骨痛	1 (2.9)	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	2 (4.2)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (1.6)	0	0	0
筋攣縮	0	1 (2.1)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (2.9)	0
頚部痛	1 (2.9)	0	0	1 (1.0)	0	0
四肢痛	0	0	2 (3.2)	0	0	0
顎痛	0	0	0	1 (1.0)	0	0
開口障害	0	0	1 (1.6)	0	0	0
筋骨格障害	0	0	1 (1.6)	0	0	0
脊椎炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0
神経系障害	9 (25.7)	13 (27.1)	14 (22.6)	28 (27.2)	11 (32.4)	15 (31.9)
味覚消失	0	0	0	1 (1.0)	0	0
健忘	0	1 (2.1)	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	1 (1.0)	0	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (2.9)	0
浮動性めまい	3 (8.6)	0	3 (4.8)	9 (8.7)	0	0
体位性めまい	1 (2.9)	0	1 (1.6)	1 (1.0)	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1 (2.1)
味覚異常	0	1 (2.1)	0	0	0	0
蟻走感	0	0	1 (1.6)	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	1 (1.0)	1 (2.9)	0
頭痛	2 (5.7)	9 (18.8)	9 (14.5)	7 (6.8)	4 (11.8)	4 (8.5)
過眠症	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.1)
嗜眠	0	0	0	2 (1.9)	0	1 (2.1)
意識消失	1 (2.9)	0	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (2.9)	0
片頭痛	0	0	0	1 (1.0)	1 (2.9)	1 (2.1)
錯感覚	0	0	0	2 (1.9)	0	1 (2.1)
坐骨神経痛	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.1)
傾眠	0	2 (4.2)	3 (4.8)	8 (7.8)	4 (11.8)	4 (8.5)
会話障害	0	0	0	0	0	1 (2.1)
失神	0	0	0	1 (1.0)	0	0
振戦	1 (2.9)	2 (4.2)	3 (4.8)	3 (2.9)	1 (2.9)	2 (4.3)
平衡障害	0	0	1 (1.6)	0	0	0
精神障害	4 (11.4)	2 (4.2)	16 (25.8)	8 (7.8)	6 (17.6)	4 (8.5)
異常な夢	0	0	0	1 (1.0)	0	0
激越	0	0	3 (4.8)	1 (1.0)	1 (2.9)	1 (2.1)
不安	2 (5.7)	0	2 (3.2)	0	0	1 (2.1)
神経性過食症	0	0	2 (3.2)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.1)
うつ病	0	0	3 (4.8)	0	1 (2.9)	0
多幸気分	0	0	0	1 (1.0)	0	0
初期不眠症	0	0	1 (1.6)	0	0	0
不眠症	1 (2.9)	0	2 (3.2)	1 (1.0)	2 (5.9)	1 (2.1)
リビド消失	0	0	0	1 (1.0)	0	0

Supportive Table 30. 併用薬の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=35)	プラセボ 無 (N=48)	ベンラファキシン合計 有 (N=62)	ベンラファキシン合計 無 (N=103)	パロキセチン 有 (N=34)	パロキセチン 無 (N=47)
神経過敏	0	1 (2.1)	0	0	0	0
悪夢	0	1 (2.1)	1 (1.6)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (1.0)	0	0
睡眠障害	1 (2.9)	0	0	1 (1.0)	0	0
自殺念慮	0	0	1 (1.6)	1 (1.0)	0	0
自殺企図	0	0	1 (1.6)	0	1 (2.9)	0
精神緩慢	0	0	0	0	0	1 (2.1)
抑うつ症状	0	0	1 (1.6)	0	0	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	1 (2.1)	1 (1.6)	3 (2.9)	1 (2.9)	0
遺尿	0	0	1 (1.6)	0	0	0
頻尿	0	1 (2.1)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.6)	0	0	0
尿閉	0	0	0	3 (2.9)	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (2.9)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.9)	2 (4.2)	1 (1.6)	3 (2.9)	1 (2.9)	0
無月経	1 (2.9)	0	1 (1.6)	0	0	0
乳房痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0
射精不能	0	0	0	2 (1.9)	0	0
不正子宮出血	0	0	0	1 (1.0)	0	0
腟出血	0	1 (2.1)	0	0	0	0
乳房不快感	0	0	0	0	1 (2.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	1 (2.1)	6 (9.7)	6 (5.8)	2 (5.9)	4 (8.5)
喘息	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (2.1)
咳嗽	0	0	0	2 (1.9)	0	1 (2.1)
発声障害	0	0	0	1 (1.0)	0	0
呼吸困難	1 (2.9)	0	1 (1.6)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.6)	0	1 (2.9)	0
過換気	0	0	1 (1.6)	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (1.6)	0	0	0
いびき	0	0	0	0	0	1 (2.1)
あくび	0	0	2 (3.2)	0	0	2 (4.3)
口腔咽頭痛	0	1 (2.1)	0	2 (1.9)	1 (2.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (5.7)	1 (2.1)	13 (21.0)	11 (10.7)	4 (11.8)	2 (4.3)
冷汗	0	0	0	0	1 (2.9)	0
斑状出血	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0
多汗症	0	1 (2.1)	10 (16.1)	8 (7.8)	2 (5.9)	2 (4.3)
寝汗	0	0	1 (1.6)	2 (1.9)	0	0
痒疹	1 (2.9)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (1.6)	1 (1.0)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.0)	0	0
斑状皮疹	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	0
皮膚臭異常	0	0	0	0	1 (2.9)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (1.6)	0	0	0
血管障害	0	4 (8.3)	2 (3.2)	4 (3.9)	3 (8.8)	1 (2.1)
高血圧	0	1 (2.1)	2 (3.2)	2 (1.9)	0	1 (2.1)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (2.9)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0

Supportive Table 30. 併用薬の有無別 外国短期固定用量試験で認められた有害事象発現例数（因果関係を問わない）：367EU

器官分類 基本語	プラセボ 有 (N=35)	 無 (N=48)	ベンラファキシン合計 有 (N=62)	 無 (N=103)	パロキセチン 有 (N=34)	 無 (N=47)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0
ほてり	0	3 (6.3)	0	2 (1.9)	1 (2.9)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 11:25:55

Supportive Table 31. 外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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（%）	47 (11.2)	50 (51.5)	147 (45.7)	197 (47.0)	29 (30.2)	63 (28.3)
心臓障害	0	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	0	0
動悸	0	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	0	0
耳および迷路障害	2 (0.5)	2 (2.1)	14 (4.3)	16 (3.8)	0	0
耳痛	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
耳管機能障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
乗物酔い	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
耳鳴	1 (0.2)	1 (1.0)	6 (1.9)	7 (1.7)	0	0
回転性めまい	0	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0	0
耳管障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
眼障害	0	2 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.7)	2 (2.1)	1 (0.4)
眼の障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
眼痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
霧視	0	2 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.7)	2 (2.1)	0
視力障害	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
胃腸障害	12 (2.9)	16 (16.5)	55 (17.1)	71 (16.9)	12 (12.5)	16 (7.2)
腹部不快感	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
腹痛	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	3 (3.1)	2 (0.9)
裂肛	0	0	0	0	0	1 (0.4)
大腸炎	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
便秘	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
クローン病	0	0	0	0	0	1 (0.4)
下痢	3 (0.7)	3 (3.1)	15 (4.7)	18 (4.3)	1 (1.0)	6 (2.7)
口内乾燥	0	0	5 (1.6)	5 (1.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
消化不良	1 (0.2)	1 (1.0)	5 (1.6)	6 (1.4)	0	1 (0.4)
鼓腸	2 (0.5)	0	0	0	0	0
痔核	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
悪心	7 (1.7)	9 (9.3)	30 (9.3)	39 (9.3)	7 (7.3)	5 (2.2)
嘔吐	1 (0.2)	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	2 (2.1)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.1)	7 (7.2)	18 (5.6)	25 (6.0)	9 (9.4)	9 (4.0)
無力症	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	1 (1.0)	3 (1.3)
胸部不快感	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
胸痛	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
悪寒	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
泣き	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
疲労	1 (0.2)	2 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
異常感	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (0.4)
歩行障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
易刺激性	2 (0.5)	4 (4.1)	5 (1.6)	9 (2.1)	3 (3.1)	1 (0.4)
倦怠感	1 (0.2)	0	0	0	2 (2.1)	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0
疼痛	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
発熱	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0

Supportive Table 31. 外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)
胆石症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
過敏症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	7 (1.7)	4 (4.1)	22 (6.8)	26 (6.2)	2 (2.1)	7 (3.1)
膀胱炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
耳感染	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
真菌感染	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	0
膿痂疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
感染	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (1.0)	3 (1.3)
鼻咽頭炎	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	2 (0.9)
咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)
鼻炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
歯膿瘍	2 (0.5)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.2)	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (1.0)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.9)
損傷	3 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (0.4)
交通事故	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
挫傷	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (0.4)
臨床検査	2 (0.5)	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
血圧上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0
臨床検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.4)
血小板数増加	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
食欲亢進	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
食欲減退	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.2)	2 (2.1)	8 (2.5)	10 (2.4)	2 (2.1)	6 (2.7)
関節痛	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
背部痛	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	3 (1.3)
筋痙縮	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.0)	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.2)	2 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.2)	0	1 (0.4)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (0.4)
開口障害	2 (0.5)	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
神経系障害	13 (3.1)	29 (29.9)	86 (26.7)	115 (27.4)	18 (18.8)	23 (10.3)
協調運動異常	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0

Supportive Table 31. 外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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)
注意力障害	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
浮動性めまい	5 (1.2)	16 (16.5)	59 (18.3)	75 (17.9)	15 (15.6)	3 (1.3)
頭痛	4 (1.0)	10 (10.3)	30 (9.3)	40 (9.5)	2 (2.1)	16 (7.2)
知覚過敏	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
嗜眠	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
片頭痛	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	1 (0.4)
眼振	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
錯感覚	0	3 (3.1)	5 (1.6)	8 (1.9)	2 (2.1)	0
鎮静	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
傾眠	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.9)
緊張性頭痛	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
振戦	1 (0.2)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	1 (1.0)	3 (1.3)
平衡障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.2)	0	0	0	0	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0	0	0	0
妊娠	1 (0.2)	0	0	0	0	0
精神障害	10 (2.4)	12 (12.4)	47 (14.6)	59 (14.1)	8 (8.3)	17 (7.6)
異常な夢	0	1 (1.0)	3 (0.9)	4 (1.0)	1 (1.0)	0
激越	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
無オルガズム症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
不安	2 (0.5)	0	6 (1.9)	6 (1.4)	1 (1.0)	3 (1.3)
錯乱状態	0	1 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0
転換性障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
離人症	0	0	0	0	1 (1.0)	0
うつ病	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	2 (0.9)
現実感消失	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
失見当識	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
解離性障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
不快気分	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
敵意	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
初期不眠症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
不眠症	3 (0.7)	5 (5.2)	13 (4.0)	18 (4.3)	2 (2.1)	6 (2.7)
リビドー減退	0	0	0	0	0	1 (0.4)
躁病	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
中期不眠症	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	1 (0.4)
神経過敏	1 (0.2)	0	11 (3.4)	11 (2.6)	0	3 (1.3)
悪夢	0	1 (1.0)	8 (2.5)	9 (2.1)	1 (1.0)	0
睡眠障害	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (2.1)	1 (0.4)
自殺念慮	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (0.4)
涙ぐむ	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
緊張	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
思考異常	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
離脱症候群	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
感情不安定	0	0	3 (0.9)	3 (0.7)	0	1 (0.4)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.2)	0	0	0	0	0

Supportive Table 31. 外国短期可変用量試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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)
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (1.0)	0
頻尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	2 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.4)
月経困難症	1 (0.2)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.0)	0
射精遅延	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
月経過多	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
不規則月経	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
前立腺腫大	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	1 (0.2)	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.0)	6 (6.2)	12 (3.7)	18 (4.3)	1 (1.0)	5 (2.2)
ざ瘡	1 (0.2)	0	0	0	0	0
冷汗	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0
多汗症	1 (0.2)	4 (4.1)	7 (2.2)	11 (2.6)	0	1 (0.4)
寝汗	0	1 (1.0)	4 (1.2)	5 (1.2)	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.4)
発疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
外科および内科処置	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
中枢神経系刺激	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
血管障害	1 (0.2)	0	5 (1.6)	5 (1.2)	2 (2.1)	1 (0.4)
血腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
高血圧	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
血管拡張	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
ほてり	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (2.1)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM実行日:2014-10-16 15:33:54
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

Supportive Table 32. 外国短期固定用量試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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（%）	3 (3.6)	10 (12.0)	9 (11.0)	19 (11.5)	7 (8.6)
心臓障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (2.5)
左脚ブロック	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (1.2)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
回転性めまい	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
胃腸障害	0	3 (3.6)	2 (2.4)	5 (3.0)	0
悪心	0	3 (3.6)	2 (2.4)	5 (3.0)	0
感染症および寄生虫症	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
インフルエンザ	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
喉頭炎	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.2)
企図的過量投与	0	0	0	0	1 (1.2)
臨床検査	1 (1.2)	0	0	0	0
血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
骨痛	1 (1.2)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (1.2)
頚部痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
神経系障害	1 (1.2)	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (4.2)	0
浮動性めまい	0	3 (3.6)	2 (2.4)	5 (3.0)	0
頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
錯感覚	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
振戦	0	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0
精神障害	0	3 (3.6)	4 (4.9)	7 (4.2)	1 (1.2)
激越	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
不安	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
うつ病	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
不眠症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
悪夢	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
自殺念慮	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
発声障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
過換気	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0
多汗症	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0
血管障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
ほてり	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-29 9:50:48

Supportive Table 33. 外国長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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 ER 合計 (N=532)
発現例数（%）	101 (62.7)	38 (15.1)	57 (47.5)	196 (36.8)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
内出血発生の増加傾向	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
リンパ節症	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
心臓障害	2 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.9)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
右脚ブロック	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
期外収縮	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
動悸	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過度驚愕	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	10 (6.2)	2 (0.8)	2 (1.7)	14 (2.6)
耳の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳痛	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
聴覚過敏	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
耳鳴	5 (3.1)	1 (0.4)	0	6 (1.1)
回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
耳不快感	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
眼障害	6 (3.7)	0	4 (3.3)	10 (1.9)
結膜炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
複視	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
散瞳	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
霧視	4 (2.5)	0	2 (1.7)	6 (1.1)
視力障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	43 (26.7)	9 (3.6)	23 (19.2)	75 (14.1)
腹部不快感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
腹痛	0	0	2 (1.7)	2 (0.4)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (0.4)	3 (2.5)	5 (0.9)
アフタ性口内炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
便秘	7 (4.3)	0	0	7 (1.3)
下痢	12 (7.5)	5 (2.0)	4 (3.3)	21 (3.9)
口内乾燥	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
消化不良	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
鼓腸	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
悪心	22 (13.7)	8 (3.2)	16 (13.3)	46 (8.6)
口腔内痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
歯痛	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
嘔吐	3 (1.9)	2 (0.8)	2 (1.7)	7 (1.3)
消化管運動過剰	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
口の錯感覚	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (15.5)	1 (0.4)	13 (10.8)	39 (7.3)
無力症	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
胸痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Supportive Table 33. 外国長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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 ER 合計 (N=532)
悪寒	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
泣き	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
疲労	6 (3.7)	1 (0.4)	3 (2.5)	10 (1.9)
びくびく感	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
易刺激性	6 (3.7)	0	6 (5.0)	12 (2.3)
倦怠感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
浮腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
疼痛	6 (3.7)	0	2 (1.7)	8 (1.5)
発熱	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
不明確な障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
免疫系障害	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
複合アレルギー	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
季節性アレルギー	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	27 (16.8)	3 (1.2)	8 (6.7)	38 (7.1)
気管支炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
耳感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
真菌感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
単純ヘルペス	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
インフルエンザ	9 (5.6)	0	4 (3.3)	13 (2.4)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
咽頭炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
副鼻腔炎	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
扁桃炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上気道感染	8 (5.0)	0	1 (0.8)	9 (1.7)
ウイルス感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
傷害，中毒および処置合併症	7 (4.3)	0	1 (0.8)	8 (1.5)
転倒	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
損傷	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
靭帯捻挫	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
筋損傷	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
挫傷	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
臨床検査	3 (1.9)	5 (2.0)	0	8 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
出血時間延長	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血圧低下	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

Supportive Table 33. 外国長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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 ER 合計 (N=532)
代謝および栄養障害	6 (3.7)	0	1 (0.8)	7 (1.3)
脱水	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
食欲減退	5 (3.1)	0	1 (0.8)	6 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	22 (13.7)	1 (0.4)	2 (1.7)	25 (4.7)
関節痛	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
背部痛	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
骨痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
筋痙縮	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
筋骨格痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
筋肉痛	9 (5.6)	0	0	9 (1.7)
頚部痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
四肢痛	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
腱炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
神経系障害	59 (36.6)	17 (6.8)	43 (35.8)	119 (22.4)
協調運動異常	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
注意力障害	1 (0.6)	0	3 (2.5)	4 (0.8)
浮動性めまい	38 (23.6)	11 (4.4)	22 (18.3)	71 (13.3)
体位性めまい	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
異常感覚	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頭痛	23 (14.3)	3 (1.2)	15 (12.5)	41 (7.7)
過眠症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
意識消失	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
片頭痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
神経圧迫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼振	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
錯感覚	5 (3.1)	0	1 (0.8)	6 (1.1)
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
鎮静	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
傾眠	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
失神	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
振戦	3 (1.9)	1 (0.4)	3 (2.5)	7 (1.3)
平衡障害	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
下肢静止不能症候群	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
精神障害	37 (23.0)	11 (4.4)	17 (14.2)	65 (12.2)
異常な夢	8 (5.0)	0	1 (0.8)	9 (1.7)
激越	1 (0.6)	0	2 (1.7)	3 (0.6)
無オルガズム症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
不安	6 (3.7)	4 (1.6)	1 (0.8)	11 (2.1)
無感情	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
歯ぎしり	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
錯乱状態	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
抑うつ気分	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
うつ病	2 (1.2)	0	5 (4.2)	7 (1.3)

Supportive Table 33. 外国長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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 ER 合計 (N=532)
現実感消失	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
不快気分	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
情動障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
幻聴	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
初期不眠症	2 (1.2)	2 (0.8)	0	4 (0.8)
不眠症	14 (8.7)	1 (0.4)	6 (5.0)	21 (3.9)
リビドー減退	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
中期不眠症	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
気分動揺	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
神経過敏	2 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.6)
悪夢	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
強迫性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
オルガズム異常	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
パニック発作	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
浄化行動	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
ねごと	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
自殺念慮	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
涙ぐむ	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
思考異常	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
感情不安定	0	0	4 (3.3)	4 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.4)
多尿	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腹圧性尿失禁	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	6 (3.7)	0	4 (3.3)	10 (1.9)
乳房腫瘤	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
乳房痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
月経困難症	4 (2.5)	0	3 (2.5)	7 (1.3)
射精遅延	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
乳汁漏出症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
月経障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
頻発月経	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
男性性機能不全	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (8.7)	1 (0.4)	5 (4.2)	20 (3.8)
咳嗽	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
呼吸困難	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)
過換気	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.4)
アレルギー性鼻炎	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
気道うっ血	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
副鼻腔障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	3 (1.9)	0	2 (1.7)	5 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	18 (11.2)	2 (0.8)	4 (3.3)	24 (4.5)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
斑状出血	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

Supportive Table 33. 外国長期投与試験の治療期終了後に発現した有害事象（因果関係を問わない）：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 ER 合計 （N=532）
湿疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多汗症	10 (6.2)	1 (0.4)	3 (2.5)	14 (2.6)
寝汗	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
そう痒症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
発疹	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
全身性皮疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
皮膚障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
社会環境	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
アルコール摂取	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血管障害	10 (6.2)	0	1 (0.8)	11 (2.1)
潮紅	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
高血圧	4 (2.5)	0	0	4 (0.8)
起立性低血圧	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血管拡張	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
ほてり	2 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (0.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-26 21:07:17

Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	346	6.70	1.89	6.83	1.88	–0.12	1.45
75-150 mg							
EOT	77	6.85	2.07	6.94	1.69	–0.08	1.72
75-225 mg							
EOT	272	6.62	1.95	6.84	1.85	–0.22	1.60
ベンラファキシン合計 a							
EOT	349	6.67	1.98	6.86	1.81	–0.19	1.63
IR 製剤							
EOT	69	6.97	2.09	7.14	2.07	–0.17	1.73
フルオキセチン							
EOT	190	6.53	1.93	6.61	1.83	–0.08	1.71
好中球 (%)							
プラセボ							
EOT	98	61.84	8.74	65.79	38.12	–3.96	38.18
75-225 mg							
EOT	103	63.34	25.01	61.19	7.87	2.15	23.74
フルオキセチン							
EOT	102	62.59	8.09	61.50	8.08	1.09	7.01
好酸球 (%)							
プラセボ							
EOT	98	1.89	1.48	2.10	1.61	–0.21	1.52
75-225 mg							
EOT	103	2.35	6.01	2.05	1.62	0.30	5.87
フルオキセチン							
EOT	102	1.92	1.60	2.06	1.88	–0.14	1.28
好塩基球 (%)							
プラセボ							
EOT	98	0.79	0.42	0.91	0.99	–0.11	0.80
75-225 mg							
EOT	103	0.81	0.45	0.82	0.35	–0.01	0.46
フルオキセチン							
EOT	102	0.84	0.37	0.78	0.37	0.05	0.36
単球(%)							
プラセボ							
EOT	98	6.48	1.75	6.62	5.67	–0.14	5.63
75-225 mg							
EOT	103	7.07	4.71	6.39	2.09	0.68	5.06
フルオキセチン							
EOT	102	6.78	2.01	6.27	1.82	0.51	2.05
リンパ球数(%)							
プラセボ							
EOT	98	29.00	8.05	30.31	15.35	–1.31	14.57
75-225 mg							
EOT	103	33.42	20.71	29.55	7.32	3.87	21.02
フルオキセチン							
EOT	102	27.89	7.11	29.35	6.99	–1.46	5.93

Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
赤血球数 (10^6/mm^3)							
プラセボ							
EOT	97	4.78	0.42	4.82	0.40	–0.03	0.21
75-225 mg							
EOT	102	4.76	0.44	4.79	0.42	–0.02	0.25
フルオキセチン							
EOT	102	4.70	0.42	4.75	0.45	–0.05	0.26
ヘモグロビン量 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	345	14.37	1.31	14.62	1.36	–0.25	0.57
75-150 mg							
EOT	77	14.23	1.35	14.18	1.35	0.05	0.85
75-225 mg							
EOT	272	14.31	1.34	14.37	1.36	–0.06	0.69
ベンラファキシン合計 a							
EOT	349	14.29	1.34	14.33	1.36	–0.04	0.73
IR 製剤							
EOT	69	14.10	1.34	14.29	1.38	–0.19	0.66
フルオキセチン							
EOT	190	14.18	1.23	14.32	1.22	–0.15	0.68
ヘマトクリット値 (%)							
プラセボ							
EOT	339	41.84	3.70	42.40	3.76	–0.56	2.41
75-150 mg							
EOT	77	41.42	3.62	41.73	3.80	–0.31	3.13
75-225 mg							
EOT	270	41.81	3.75	41.72	3.70	0.09	2.37
ベンラファキシン合計 a							
EOT	347	41.72	3.72	41.72	3.71	0.00	2.56
IR 製剤							
EOT	69	41.01	3.57	41.72	3.88	–0.72	2.40
フルオキセチン							
EOT	188	41.41	3.35	41.66	3.43	–0.26	2.39
血小板数 (10^4/mm^3)							
プラセボ							
EOT	343	26.78	6.14	27.26	5.85	–0.48	3.69
75-150 mg							
EOT	77	29.09	6.67	28.54	5.28	0.55	4.67
75-225 mg							
EOT	271	26.56	6.01	26.76	6.32	–0.20	3.63
ベンラファキシン合計 a							
EOT	348	27.12	6.24	27.15	6.14	–0.04	3.89
IR 製剤							
EOT	69	28.14	6.49	28.18	6.91	–0.04	3.65
フルオキセチン							
EOT	190	27.47	5.65	26.92	5.67	0.55	3.57
総蛋白 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	352	7.15	0.40	7.29	0.43	–0.14	0.36

Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-150 mg							
EOT	78	7.33	0.46	7.27	0.46	0.06	0.39
75-225 mg							
EOT	272	7.19	0.44	7.31	0.43	–0.12	0.45
ベンラファキシン合計 a							
EOT	350	7.22	0.45	7.30	0.44	–0.08	0.44
IR 製剤							
EOT	69	7.14	0.45	7.17	0.48	–0.02	0.35
フルオキセチン							
EOT	187	7.17	0.41	7.29	0.42	–0.12	0.42
アルブミン (g/dL)							
プラセボ							
EOT	249	4.08	0.32	4.19	0.33	–0.11	0.26
75-150 mg							
EOT	77	4.14	0.34	4.20	0.29	–0.07	0.26
75-225 mg							
EOT	168	4.11	0.30	4.18	0.31	–0.07	0.28
ベンラファキシン合計 a							
EOT	245	4.12	0.31	4.19	0.30	–0.07	0.27
IR 製剤							
EOT	69	4.03	0.26	4.09	0.29	–0.07	0.22
フルオキセチン							
EOT	88	4.11	0.31	4.19	0.31	–0.08	0.35
GOT(AST) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	349	20.92	8.25	21.31	9.07	–0.39	6.54
75-150 mg							
EOT	78	22.55	8.39	22.88	17.40	–0.33	16.60
75-225 mg							
EOT	270	23.01	17.00	21.07	8.81	1.95	16.28
ベンラファキシン合計 a							
EOT	348	22.91	15.48	21.47	11.31	1.44	16.36
IR 製剤							
EOT	69	22.07	13.89	19.57	9.25	2.51	12.33
フルオキセチン							
EOT	187	21.13	7.54	20.66	7.07	0.47	6.53
GPT(ALT) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	97	21.33	14.66	23.27	15.78	–1.94	6.49
75-225 mg							
EOT	101	26.09	38.36	22.28	14.12	3.81	38.81
フルオキセチン							
EOT	99	23.41	17.69	21.39	15.70	2.02	12.96
総ビリルビン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	345	0.60	0.34	0.60	0.33	0.00	0.19
75-150 mg							
EOT	76	0.55	0.28	0.54	0.24	0.01	0.22

Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-225 mg							
EOT	267	0.50	0.20	0.55	0.25	–0.05	0.21
ベンラファキシン合計 a							
EOT	343	0.51	0.22	0.55	0.25	–0.03	0.21
IR 製剤							
EOT	68	0.51	0.22	0.50	0.25	0.01	0.14
フルオキセチン							
EOT	185	0.58	0.27	0.58	0.31	0.00	0.20
ALP (IU/L)							
プラセボ							
EOT	350	62.15	19.25	62.52	18.84	–0.37	8.21
75-150 mg							
EOT	77	67.17	20.49	62.01	18.68	5.16	11.02
75-225 mg							
EOT	270	66.61	20.58	62.64	19.57	3.97	9.98
ベンラファキシン合計 a							
EOT	347	66.73	20.53	62.50	19.35	4.24	10.21
IR 製剤							
EOT	69	64.29	18.61	61.35	18.12	2.94	11.24
フルオキセチン							
EOT	184	65.23	20.89	63.23	19.43	2.01	9.97
コレステロール (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	352	198.94	42.84	204.03	41.35	–5.09	26.41
75-150 mg							
EOT	78	200.47	42.67	193.77	43.30	6.71	25.78
75-225 mg							
EOT	272	202.04	39.67	201.43	39.37	0.62	25.11
ベンラファキシン合計 a							
EOT	350	201.69	40.30	199.72	40.34	1.97	25.35
IR 製剤							
EOT	69	208.45	47.40	200.10	42.73	8.35	22.57
フルオキセチン							
EOT	187	200.37	42.10	201.67	42.56	–1.30	22.85
トリグリセリド (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	100	160.80	100.92	164.88	109.51	–4.08	87.57
75-225 mg							
EOT	104	148.59	79.44	148.32	83.02	0.27	64.06
フルオキセチン							
EOT	99	165.65	119.12	165.92	113.80	–0.27	72.81
血糖 (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	346	92.20	20.51	90.92	17.29	1.29	20.17
75-150 mg							
EOT	77	90.39	14.36	89.42	10.32	0.97	14.90
75-225 mg							
EOT	270	89.79	20.47	91.10	23.03	–1.30	17.17

Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
EOT	347	89.92	19.27	90.72	20.89	–0.80	16.70
IR 製剤							
EOT	69	91.30	31.42	91.62	26.29	–0.32	20.04
フルオキセチン							
EOT	187	90.83	26.11	89.98	13.77	0.85	23.74
BUN (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	352	13.38	3.73	13.27	3.57	0.11	3.03
75-150 mg							
EOT	78	12.42	3.99	12.46	3.38	–0.04	3.08
75-225 mg							
EOT	271	13.04	3.62	12.95	3.56	0.08	3.48
ベンラファキシン合計 a							
EOT	349	12.90	3.71	12.84	3.52	0.06	3.39
IR 製剤							
EOT	69	12.45	3.52	12.49	3.90	–0.04	3.31
フルオキセチン							
EOT	187	12.97	4.04	12.40	3.26	0.58	3.19
尿酸 (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	251	5.10	1.40	5.05	1.34	0.04	0.74
75-150 mg							
EOT	78	4.62	1.33	4.80	1.36	–0.17	0.58
75-225 mg							
EOT	168	4.69	1.40	4.81	1.36	–0.12	0.82
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	4.67	1.38	4.81	1.36	–0.14	0.75
IR 製剤							
EOT	69	4.64	1.46	4.71	1.49	–0.06	0.66
フルオキセチン							
EOT	88	4.76	1.51	5.15	1.60	–0.39	0.96
クレアチニン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	352	1.10	0.19	1.09	0.17	0.01	0.10
75-150 mg							
EOT	78	1.06	0.14	1.07	0.14	–0.01	0.10
75-225 mg							
EOT	273	1.07	0.17	1.07	0.16	0.00	0.12
ベンラファキシン合計 a							
EOT	351	1.06	0.16	1.07	0.16	0.00	0.11
IR 製剤							
EOT	69	1.09	0.19	1.08	0.16	0.01	0.11
フルオキセチン							
EOT	187	1.06	0.16	1.05	0.15	0.01	0.10
ナトリウム (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	251	138.63	2.51	138.65	2.05	–0.01	2.68

Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-150 mg							
EOT	78	139.08	2.03	139.45	2.22	–0.37	2.52
75-225 mg							
EOT	168	137.42	2.52	138.08	2.40	–0.66	2.59
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	137.94	2.49	138.51	2.42	–0.57	2.57
IR 製剤							
EOT	69	139.03	2.07	139.65	2.27	–0.62	2.07
フルオキセチン							
EOT	88	136.65	2.40	137.27	2.17	–0.63	2.89
クロライド (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	250	104.65	2.87	104.36	2.90	0.29	3.41
75-150 mg							
EOT	78	104.28	2.58	104.81	2.37	–0.53	3.39
75-225 mg							
EOT	168	103.73	2.87	104.36	2.88	–0.63	3.31
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	103.90	2.79	104.50	2.73	–0.60	3.33
IR 製剤							
EOT	69	104.94	2.94	105.58	3.07	–0.64	3.25
フルオキセチン							
EOT	88	102.97	2.59	103.33	2.77	–0.36	3.39
カリウム (mEq/L)							
プラセボ							
EOT	248	4.14	0.33	4.14	0.34	0.00	0.36
75-150 mg							
EOT	78	4.17	0.32	4.23	0.36	–0.06	0.39
75-225 mg							
EOT	167	4.13	0.38	4.13	0.39	0.00	0.37
ベンラファキシン合計 a							
EOT	245	4.14	0.36	4.16	0.38	–0.02	0.38
IR 製剤							
EOT	68	4.23	0.31	4.23	0.32	0.00	0.44
フルオキセチン							
EOT	87	4.12	0.34	4.12	0.38	0.00	0.39
カルシウム (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	251	9.05	0.40	9.08	0.40	–0.03	0.40
75-150 mg							
EOT	78	8.97	0.36	9.01	0.37	–0.04	0.39
75-225 mg							
EOT	168	9.06	0.39	9.10	0.38	–0.04	0.41
ベンラファキシン合計 a							
EOT	246	9.03	0.38	9.07	0.38	–0.04	0.40
IR 製剤							
EOT	69	8.92	0.36	8.99	0.37	–0.07	0.36
フルオキセチン							
EOT	88	9.07	0.41	9.12	0.37	–0.05	0.45

Supportive Table 34. 外国短期可変用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
リン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	246	3.65	0.60	3.68	0.58	–0.02	0.62
75-150 mg							
EOT	77	3.60	0.59	3.59	0.50	0.02	0.65
75-225 mg							
EOT	167	3.51	0.55	3.68	0.57	–0.16	0.58
ベンラファキシン合計 a							
EOT	244	3.54	0.56	3.65	0.55	–0.11	0.61
IR 製剤							
EOT	68	3.55	0.51	3.52	0.59	0.04	0.58
フルオキセチン							
EOT	87	3.56	0.53	3.69	0.46	–0.14	0.59
尿比重							
プラセボ							
EOT	243	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
75-150 mg							
EOT	76	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
75-225 mg							
EOT	166	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
ベンラファキシン合計 a							
EOT	242	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
IR 製剤							
EOT	69	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
フルオキセチン							
EOT	88	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
尿 pH							
プラセボ							
EOT	243	5.98	0.84	6.03	0.83	–0.05	1.05
75-150 mg							
EOT	76	6.12	0.94	6.22	0.81	–0.11	1.09
75-225 mg							
EOT	166	6.08	0.92	5.92	0.79	0.16	1.02
ベンラファキシン合計 a							
EOT	242	6.10	0.92	6.02	0.81	0.08	1.05
IR 製剤							
EOT	69	5.87	0.95	5.86	0.79	0.01	1.16
フルオキセチン							
EOT	88	5.73	0.74	5.89	0.77	–0.16	1.00

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-25 12:59:21, 2014-11-28 13:03:51
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
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 35. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）： 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	71	7.05	2.57	7.36	2.28	–0.31	1.93
75 mg							
EOT	69	6.88	1.78	7.37	2.00	–0.50	1.53
150 mg							
EOT	66	7.40	2.19	7.52	2.02	–0.12	1.81
ベンラファキシン合計							
EOT	135	7.13	2.00	7.44	2.01	–0.31	1.68
パロキセチン							
EOT	65	7.08	2.03	7.60	2.30	–0.52	1.61
好中球 (%)							
プラセボ							
EOT	69	58.95	9.34	59.80	10.68	–0.85	9.49
75 mg							
EOT	68	57.59	8.64	59.58	10.07	–1.99	9.25
150 mg							
EOT	63	58.79	8.48	57.47	8.90	1.32	7.49
ベンラファキシン合計							
EOT	131	58.17	8.55	58.56	9.54	–0.40	8.58
パロキセチン							
EOT	65	59.60	8.59	61.01	7.77	–1.42	8.70
好酸球 (%)							
プラセボ							
EOT	67	2.34	1.95	2.29	1.77	0.05	1.86
75 mg							
EOT	67	2.49	1.76	2.20	1.50	0.28	1.78
150 mg							
EOT	61	2.47	2.23	2.61	2.44	–0.15	2.09
ベンラファキシン合計							
EOT	128	2.48	1.99	2.40	2.01	0.08	1.94
パロキセチン							
EOT	64	2.67	2.27	2.04	1.48	0.63	2.15
好塩基球 (%)							
プラセボ							
EOT	64	0.46	0.44	0.54	0.57	–0.08	0.58
75 mg							
EOT	65	0.62	0.63	0.60	0.54	0.02	0.70
150 mg							
EOT	60	0.59	0.51	0.65	0.73	–0.07	0.76
ベンラファキシン合計							
EOT	125	0.60	0.57	0.63	0.63	–0.02	0.73
パロキセチン							
EOT	63	0.56	0.52	0.57	0.53	–0.01	0.51
単球 (%)							
プラセボ							
EOT	71	5.90	2.19	6.24	2.36	–0.34	2.21
75 mg							
EOT	68	6.01	2.16	6.00	2.09	0.01	2.18
150 mg							
EOT	66	6.32	2.15	5.85	2.33	0.47	2.36

Supportive Table 35. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）： 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計							
EOT	134	6.16	2.15	5.92	2.20	0.24	2.27
パロキセチン							
EOT	65	5.85	2.17	6.16	2.22	–0.31	2.01
リンパ球数 (%)							
プラセボ							
EOT	71	31.66	7.86	30.56	9.36	1.10	7.85
75 mg							
EOT	69	32.62	7.97	30.73	9.16	1.89	8.08
150 mg							
EOT	66	31.70	8.73	32.82	8.64	–1.12	6.73
ベンラファキシン合計							
EOT	135	32.17	8.33	31.75	8.94	0.42	7.58
パロキセチン							
EOT	65	30.72	8.07	29.67	7.70	1.05	8.08
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	71	4.57	0.42	4.61	0.45	–0.04	0.23
75 mg							
EOT	70	4.58	0.44	4.60	0.45	–0.02	0.23
150 mg							
EOT	66	4.66	0.49	4.63	0.44	0.02	0.29
ベンラファキシン合計							
EOT	136	4.61	0.47	4.62	0.44	0.00	0.26
パロキセチン							
EOT	65	4.65	0.44	4.73	0.48	–0.08	0.23
ヘモグロビン量 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	71	13.88	1.33	13.93	1.28	–0.05	0.88
75 mg							
EOT	70	13.88	1.41	14.02	1.41	–0.14	0.66
150 mg							
EOT	65	14.14	1.38	14.14	1.35	0.01	0.88
ベンラファキシン合計							
EOT	135	14.01	1.40	14.08	1.38	–0.07	0.77
パロキセチン							
EOT	65	14.18	1.35	14.45	1.47	–0.28	0.78
ヘマトクリット値 (%)							
プラセボ							
EOT	71	42.01	4.38	42.27	4.38	–0.26	2.62
75 mg							
EOT	70	41.81	4.45	42.27	4.55	–0.47	2.33
150 mg							
EOT	65	42.29	4.30	42.13	3.72	0.16	2.99
ベンラファキシン合計							
EOT	135	42.04	4.37	42.20	4.16	–0.17	2.67
パロキセチン							
EOT	65	42.39	4.07	43.26	4.42	–0.87	2.77

Supportive Table 35. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）： 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
プラセボ							
EOT	70	26.48	6.05	26.98	5.97	–0.51	4.23
75 mg							
EOT	68	26.34	6.11	27.27	5.94	–0.92	5.85
150 mg							
EOT	65	26.55	5.66	26.17	5.92	0.39	5.00
ベンラファキシン合計							
EOT	133	26.45	5.87	26.73	5.94	–0.28	5.47
パロキセチン							
EOT	62	25.93	5.82	26.59	6.48	–0.66	3.89
総蛋白 (g/dL)							
プラセボ							
EOT	71	7.13	0.48	7.18	0.57	–0.05	0.49
75 mg							
EOT	68	7.12	0.51	7.26	0.54	–0.14	0.41
150 mg							
EOT	64	7.19	0.46	7.27	0.52	–0.08	0.55
ベンラファキシン合計							
EOT	132	7.16	0.49	7.26	0.53	–0.11	0.48
パロキセチン							
EOT	60	7.14	0.48	7.25	0.51	–0.12	0.53
GOT(AST) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	71	17.27	8.20	17.99	8.90	–0.72	5.59
75 mg							
EOT	70	19.87	10.57	20.96	13.54	–1.09	10.34
150 mg							
EOT	65	19.95	10.12	20.91	14.88	–0.95	12.86
ベンラファキシン合計							
EOT	135	19.91	10.32	20.93	14.15	–1.02	11.58
パロキセチン							
EOT	64	19.64	8.66	18.83	9.51	0.81	4.94
GPT(ALT) (IU/L)							
プラセボ							
EOT	71	20.38	16.85	20.62	17.32	–0.24	9.74
75 mg							
EOT	70	19.11	12.44	21.36	16.86	–2.24	10.52
150 mg							
EOT	65	20.75	14.45	21.14	17.95	–0.38	13.13
ベンラファキシン合計							
EOT	135	19.90	13.42	21.25	17.33	–1.35	11.84
パロキセチン							
EOT	64	24.44	18.97	22.02	15.71	2.42	9.44
総ビリルビン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	70	0.53	0.21	0.54	0.21	–0.01	0.17
75 mg							
EOT	68	0.52	0.22	0.55	0.22	–0.03	0.20

Supportive Table 35. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）： 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
150 mg							
EOT	65	0.50	0.24	0.48	0.25	0.02	0.24
ベンラファキシン合計							
EOT	133	0.51	0.23	0.52	0.23	–0.01	0.22
パロキセチン							
EOT	64	0.53	0.21	0.52	0.22	0.01	0.18
ALP (IU/L)							
プラセボ							
EOT	71	105.45	59.12	108.94	58.63	–3.49	17.46
75 mg							
EOT	70	109.33	69.52	106.83	61.09	2.50	20.08
150 mg							
EOT	64	113.58	77.08	104.97	56.65	8.61	39.04
ベンラファキシン合計							
EOT	134	111.36	72.98	105.94	58.80	5.42	30.67
パロキセチン							
EOT	63	123.87	136.06	117.13	69.19	6.75	88.31
コレステロール (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	70	215.82	47.32	221.28	48.46	–5.45	32.97
75 mg							
EOT	69	218.88	43.22	219.05	52.95	–0.17	37.49
150 mg							
EOT	65	220.02	36.10	220.92	41.63	–0.90	30.24
ベンラファキシン合計							
EOT	134	219.43	39.78	219.96	47.63	–0.53	34.04
パロキセチン							
EOT	64	218.41	43.02	219.39	47.44	–0.97	34.10
トリグリセリド (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	70	143.12	125.72	126.34	86.78	16.77	77.26
75 mg							
EOT	69	128.89	76.22	137.94	100.82	–9.05	65.61
150 mg							
EOT	64	152.83	86.41	146.53	88.20	6.30	76.97
ベンラファキシン合計							
EOT	133	140.41	81.86	142.08	94.70	–1.67	71.44
パロキセチン							
EOT	63	139.22	81.04	144.80	92.80	–5.58	66.80
尿素 (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	71	13.89	4.40	14.24	4.88	–0.35	4.27
75 mg							
EOT	68	13.97	3.81	13.47	3.66	0.50	3.39
150 mg							
EOT	65	15.16	4.88	14.75	3.65	0.41	3.86
ベンラファキシン合計							
EOT	133	14.55	4.39	14.09	3.70	0.45	3.61
パロキセチン							
EOT	64	14.99	4.83	14.82	5.70	0.17	3.76

Supportive Table 35. 外国短期固定用量試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）： 367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
クレアチニン (mg/dL)							
プラセボ							
EOT	71	0.94	0.17	0.97	0.18	–0.03	0.15
75 mg							
EOT	70	0.95	0.16	0.98	0.23	–0.02	0.18
150 mg							
EOT	65	0.97	0.15	0.99	0.18	–0.02	0.11
ベンラファキシン合計							
EOT	135	0.96	0.15	0.98	0.21	–0.02	0.15
パロキセチン							
EOT	64	1.03	0.22	1.02	0.22	0.01	0.11

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-25 11:33:44, 2014-11-28 13:04:29
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
白血球数 ($10^3/mm^3$)							
75-225 mg							
Baseline	160	7.26	1.79				
WEEK4	2	7.04	1.22	9.85	4.42	–2.81	3.20
Month2	10	6.69	2.01	6.27	1.55	0.42	1.13
Month3	16	7.75	1.77	7.89	1.56	–0.14	2.14
Month4	9	6.94	2.09	7.50	2.53	–0.56	1.78
Month5	6	6.13	1.75	7.23	1.01	–1.11	1.95
Month6	8	7.71	2.75	8.04	2.06	–0.33	2.30
Month7	9	6.71	1.53	8.25	3.08	–1.55	1.92
Month8	77	6.46	1.51	7.03	1.75	–0.57	1.57
EOT	133	6.71	1.73	7.25	1.89	–0.54	1.74
POST STUDY	16	6.94	1.25	7.61	0.88	–0.67	1.83
75-150 mg							
Baseline	239	7.11	2.22				
WEEK2	3	6.98	0.83	7.24	0.53	–0.26	0.35
WEEK3	3	7.30	0.70	6.49	1.12	0.81	1.41
WEEK5	2	6.70	0.28	6.50	0.99	0.20	0.71
Month2	4	6.28	3.77	6.13	1.58	0.15	3.12
Month3	4	7.92	2.49	7.17	2.02	0.75	0.47
Month4	8	6.38	1.34	6.58	2.54	–0.19	1.57
Month5	15	7.73	1.49	7.39	2.39	0.33	1.86
Month6	120	7.19	2.35	7.33	2.46	–0.14	1.67
Month7	19	6.26	1.52	6.22	1.70	0.03	1.11
Month8	10	7.76	2.41	7.27	2.84	0.48	1.48
Month9	5	8.92	4.22	7.39	1.18	1.52	4.14
Month10	3	6.93	0.61	5.97	2.40	0.96	2.08
Month11	7	6.57	2.44	6.33	3.00	0.24	2.09
Month12	64	6.76	1.67	6.94	1.57	–0.18	1.44
EOT	187	7.22	2.27	7.17	2.32	0.05	1.75
POST STUDY	46	6.92	2.28	6.89	2.27	0.03	1.42
75-375 mg							
Baseline	120	7.21	2.13				
WEEK2	1	8.36		12.53		–4.17	
WEEK3	1	8.97		11.19		–2.22	
Month1	105	6.87	1.80	7.03	1.85	–0.16	1.36
Month2	9	6.48	1.31	6.22	1.41	0.26	1.13
Month3	90	6.92	2.12	7.12	1.93	–0.20	1.75
Month4	8	6.97	2.89	7.32	1.66	–0.36	2.06
Month5	4	5.00	1.48	6.24	2.56	–1.23	1.12
Month6	77	6.74	2.00	7.10	1.96	–0.36	1.58
Month7	10	7.35	2.88	7.33	2.30	0.02	1.31
Month8	8	6.12	1.68	6.71	1.85	–0.58	2.43
Month9	52	6.88	1.99	6.98	2.06	–0.10	1.53
Month10	8	6.64	1.35	7.09	1.82	–0.45	1.42
Month11	2	6.57	1.48	6.48	2.21	0.10	0.73
Month12	45	7.30	2.01	6.83	1.97	0.48	1.86
EOT	108	7.00	1.97	7.08	1.88	–0.08	1.80
POST STUDY	30	7.14	1.88	7.69	2.98	–0.55	2.46

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計							
Baseline	519	7.18	2.07				
WEEK2	4	7.33	0.97	8.56	2.68	–1.24	1.98
WEEK3	4	7.72	1.01	7.66	2.52	0.06	1.90
WEEK4	2	7.04	1.22	9.85	4.42	–2.81	3.20
WEEK5	2	6.70	0.28	6.50	0.99	0.20	0.71
Month1	105	6.87	1.80	7.03	1.85	–0.16	1.36
Month2	23	6.54	2.06	6.22	1.43	0.31	1.52
Month3	110	7.08	2.10	7.23	1.89	–0.15	1.78
Month4	25	6.77	2.12	7.15	2.23	–0.38	1.74
Month5	25	6.91	1.84	7.17	2.13	–0.26	1.88
Month6	205	7.04	2.25	7.27	2.27	–0.23	1.66
Month7	38	6.65	1.96	6.99	2.34	–0.35	1.51
Month8	95	6.56	1.67	7.02	1.88	–0.46	1.66
Month9	57	7.05	2.29	7.01	1.99	0.04	1.89
Month10	11	6.72	1.17	6.79	1.93	–0.07	1.65
Month11	9	6.57	2.18	6.36	2.71	0.21	1.83
Month12	109	6.99	1.83	6.90	1.74	0.09	1.65
EOT	428	7.01	2.05	7.17	2.08	–0.16	1.77
POST STUDY	92	7.00	1.99	7.28	2.38	–0.28	1.89
好中球 (%)							
75-150 mg							
Baseline	223	57.64	9.54				
WEEK2	2	50.95	0.07	38.90	4.81	12.05	4.73
WEEK3	1	58.70		62.60		–3.90	
WEEK5	1	66.00		50.00		16.00	
Month2	4	56.10	16.21	55.11	5.52	0.99	17.16
Month3	4	54.39	13.48	63.51	10.81	–9.12	8.41
Month4	7	61.68	5.91	58.13	7.50	3.56	10.23
Month5	15	57.96	9.12	59.27	10.77	–1.31	15.49
Month6	116	58.71	9.65	57.49	10.01	1.22	8.52
Month7	17	55.60	9.11	55.74	8.56	–0.14	9.86
Month8	9	55.57	7.80	55.29	7.34	0.28	11.08
Month9	5	61.38	9.44	58.60	6.88	2.78	13.32
Month10	3	63.47	5.99	58.10	5.80	5.37	11.61
Month11	7	60.51	8.28	58.02	10.17	2.50	10.75
Month12	61	57.28	7.53	57.37	10.22	–0.09	8.30
EOT	175	57.75	8.74	57.16	9.73	0.59	9.65
POST STUDY	44	54.98	8.81	54.74	10.01	0.24	6.86
好酸球 (%)							
75-150 mg							
Baseline	223	2.47	1.81				
WEEK2	2	1.35	0.21	1.95	0.36	–0.60	0.15
WEEK3	1	1.50		1.70		–0.20	
WEEK5	1	6.00		6.00		0.00	
Month2	4	1.46	0.41	1.32	0.46	0.15	0.60
Month3	4	1.28	1.25	1.30	0.48	–0.03	1.42
Month4	7	2.24	0.61	3.03	2.75	–0.79	3.03
Month5	15	2.12	1.07	2.64	3.16	–0.52	3.43
Month6	116	2.28	1.63	2.56	1.78	–0.28	1.64

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month7	17	2.99	2.09	3.32	2.30	–0.33	1.26
Month8	9	1.80	0.89	1.77	1.11	0.03	0.80
Month9	5	2.80	0.94	3.38	1.66	–0.58	1.15
Month10	3	1.83	2.23	1.93	1.17	–0.10	1.13
Month11	7	2.00	1.16	2.95	2.58	–0.96	2.53
Month12	61	2.80	1.72	2.70	1.90	0.10	1.91
EOT	175	2.41	1.61	2.56	1.95	–0.15	1.85
POST STUDY	44	2.30	1.61	2.53	1.85	–0.24	1.58
好塩基球 (%)							
75-150 mg							
Baseline	223	0.56	0.52				
WEEK2	2	0.65	0.21	0.90	0.15	–0.25	0.35
WEEK3	1	0.60		0.80		–0.20	
WEEK5	1	0.00		1.00		–1.00	
Month2	4	0.50	0.42	0.58	0.48	–0.08	0.30
Month3	4	0.33	0.47	0.05	0.10	0.28	0.49
Month4	7	0.64	0.74	0.31	0.45	0.33	0.45
Month5	15	0.60	0.43	0.69	0.36	–0.09	0.51
Month6	116	0.54	0.45	0.56	0.54	–0.02	0.55
Month7	17	0.81	0.69	0.62	0.49	0.19	0.80
Month8	9	0.59	0.38	0.53	0.37	0.06	0.55
Month9	5	0.64	0.59	0.60	0.55	0.04	0.72
Month10	3	1.10	0.68	0.56	0.23	0.53	0.61
Month11	7	0.54	0.26	0.41	0.34	0.12	0.41
Month12	60	0.61	0.54	0.54	0.58	0.07	0.76
EOT	175	0.65	0.53	0.57	0.51	0.09	0.65
POST STUDY	44	0.54	0.48	0.51	0.46	0.03	0.55
単球 (%)							
75-150 mg							
Baseline	236	6.19	2.38				
WEEK2	3	6.50	2.82	5.10	2.00	1.40	2.94
WEEK3	3	5.23	2.10	5.57	1.01	–0.33	1.88
WEEK5	1	5.00		8.00		–3.00	
Month2	4	5.35	3.20	5.51	1.87	–0.16	2.43
Month3	4	4.88	0.85	4.10	2.29	0.78	3.07
Month4	8	4.45	2.46	5.93	3.24	–1.48	1.35
Month5	15	6.31	1.77	6.67	1.94	–0.36	2.14
Month6	119	6.16	2.34	6.24	2.26	–0.08	2.24
Month7	19	6.72	1.97	6.56	2.26	0.17	2.04
Month8	9	6.48	2.31	6.47	2.36	0.01	1.60
Month9	5	6.82	3.35	7.12	2.72	–0.30	1.65
Month10	3	6.24	2.06	6.70	0.96	–0.47	1.33
Month11	7	6.41	1.45	6.82	1.50	–0.41	2.47
Month12	64	6.46	1.88	6.47	2.13	0.00	1.89
EOT	184	6.26	2.18	6.22	2.27	0.04	2.08
POST STUDY	45	7.04	2.36	6.67	2.45	0.37	2.44
リンパ球 (%)							
75-150 mg							
Baseline	236	32.73	8.66				
WEEK2	3	36.10	9.82	45.17	14.08	–9.07	4.56

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK3	3	33.90	0.44	32.47	4.17	1.43	4.06
WEEK5	1	23.00		35.00		–12.00	
Month2	4	35.94	16.08	36.94	8.72	–1.00	15.89
Month3	4	40.48	10.82	30.65	10.85	9.83	6.32
Month4	8	28.92	8.67	31.29	7.23	–2.37	7.11
Month5	15	32.46	8.66	30.41	8.53	2.05	12.01
Month6	119	31.73	8.82	32.50	8.95	–0.77	6.93
Month7	19	33.71	7.16	33.00	6.99	0.71	7.96
Month8	9	35.58	6.13	35.94	7.34	–0.36	9.56
Month9	5	28.36	6.15	30.32	5.62	–1.96	10.29
Month10	3	27.33	3.61	32.70	7.02	–5.37	10.40
Month11	7	28.44	8.10	29.95	9.36	–1.51	7.50
Month12	64	32.22	6.80	32.31	8.79	–0.09	6.93
EOT	184	32.45	8.16	32.88	8.69	–0.43	8.09
POST STUDY	45	35.00	7.95	35.64	9.73	–0.64	6.36
赤血球数 ($10^6/mm^3$)							
75-225 mg							
Baseline	160	4.65	0.48				
WEEK4	2	4.24	0.20	4.25	0.49	–0.01	0.30
Month2	10	4.77	0.59	4.77	0.66	0.00	0.35
Month3	16	4.64	0.48	4.63	0.51	0.02	0.38
Month4	9	4.53	0.54	4.52	0.56	0.01	0.26
Month5	6	4.48	0.48	4.58	0.41	–0.10	0.25
Month6	8	4.45	0.39	4.35	0.36	0.10	0.16
Month7	9	4.54	0.47	4.66	0.47	–0.11	0.28
Month8	77	4.64	0.43	4.64	0.45	0.01	0.22
EOT	133	4.63	0.45	4.63	0.47	0.00	0.26
POST STUDY	15	4.79	0.49	4.81	0.47	–0.01	0.34
75-150 mg							
Baseline	239	4.59	0.42				
WEEK2	3	4.67	1.07	4.67	0.30	0.00	0.95
WEEK3	3	4.60	0.26	4.51	0.21	0.09	0.27
WEEK5	2	4.52	0.54	4.28	0.54	0.25	0.01
Month2	4	4.25	0.39	4.43	0.28	–0.17	0.22
Month3	4	4.75	0.38	4.84	0.44	–0.09	0.16
Month4	8	4.38	0.37	4.25	0.37	0.13	0.26
Month5	15	4.72	0.43	4.68	0.36	0.05	0.36
Month6	120	4.52	0.39	4.57	0.41	–0.06	0.24
Month7	19	4.63	0.41	4.67	0.42	–0.04	0.18
Month8	10	4.69	0.55	4.76	0.53	–0.08	0.18
Month9	5	4.78	0.33	4.62	0.30	0.17	0.29
Month10	3	4.74	0.78	4.76	0.65	–0.02	0.13
Month11	7	4.23	0.34	4.34	0.37	–0.11	0.16
Month12	64	4.71	1.10	4.51	0.37	0.20	1.12
EOT	187	4.64	0.74	4.59	0.42	0.04	0.70
POST STUDY	46	4.66	0.34	4.69	0.35	–0.03	0.22
ベンラファキシン合計							
Baseline	399	4.62	0.44				
WEEK2	3	4.67	1.07	4.67	0.30	0.00	0.95
WEEK3	3	4.60	0.26	4.51	0.21	0.09	0.27

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK4	2	4.24	0.20	4.25	0.49	–0.01	0.30
WEEK5	2	4.52	0.54	4.28	0.54	0.25	0.01
Month2	14	4.62	0.58	4.67	0.59	–0.05	0.32
Month3	20	4.66	0.46	4.67	0.49	0.00	0.35
Month4	17	4.46	0.46	4.39	0.48	0.07	0.26
Month5	21	4.66	0.45	4.65	0.36	0.01	0.34
Month6	128	4.51	0.39	4.56	0.41	–0.05	0.24
Month7	28	4.60	0.43	4.67	0.43	–0.06	0.22
Month8	87	4.65	0.44	4.65	0.46	0.00	0.22
Month9	5	4.78	0.33	4.62	0.30	0.17	0.29
Month10	3	4.74	0.78	4.76	0.65	–0.02	0.13
Month11	7	4.23	0.34	4.34	0.37	–0.11	0.16
Month12	64	4.71	1.10	4.51	0.37	0.20	1.12
EOT	320	4.63	0.63	4.61	0.44	0.02	0.56
POST STUDY	61	4.69	0.38	4.72	0.38	–0.03	0.25
ヘモグロビン量 (g/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	14.13	1.53				
WEEK4	2	13.25	1.48	13.35	2.33	–0.10	0.85
Month2	10	14.46	1.95	14.56	2.00	–0.10	0.79
Month3	16	14.08	1.75	13.91	1.76	0.17	1.23
Month4	9	13.69	0.81	13.40	0.74	0.29	0.85
Month5	6	14.18	1.50	14.10	1.59	0.08	0.83
Month6	8	13.63	1.35	13.26	1.12	0.36	0.63
Month7	9	14.07	1.57	14.38	1.49	–0.31	0.88
Month8	77	14.21	1.40	14.16	1.50	0.05	0.66
EOT	133	14.15	1.46	14.10	1.51	0.05	0.78
POST STUDY	16	14.55	1.69	14.48	1.73	0.07	1.12
75-150 mg							
Baseline	239	13.86	1.26				
WEEK2	3	14.30	3.40	14.00	1.11	0.30	2.54
WEEK3	3	13.70	1.28	13.60	0.96	0.10	0.36
WEEK5	2	14.00	1.13	13.05	1.34	0.95	0.21
Month2	4	12.60	1.19	13.10	0.86	–0.50	0.98
Month3	4	14.68	1.11	14.78	1.38	–0.10	0.47
Month4	8	12.99	1.09	12.94	1.04	0.05	0.52
Month5	15	14.18	1.18	14.14	1.01	0.04	0.63
Month6	119	13.70	1.15	13.80	1.17	–0.10	0.77
Month7	19	13.92	1.48	13.81	1.35	0.11	0.64
Month8	10	14.11	1.23	14.37	1.07	–0.26	0.53
Month9	5	13.70	1.01	13.06	0.71	0.64	0.79
Month10	3	14.23	1.90	14.23	1.15	0.00	0.75
Month11	7	13.31	1.50	13.63	1.13	–0.31	1.12
Month12	64	13.76	1.15	13.51	1.03	0.25	0.87
EOT	187	13.84	1.23	13.81	1.18	0.03	0.82
POST STUDY	46	14.13	0.97	14.10	1.05	0.03	0.77
75-375 mg							
Baseline	120	14.15	1.24				
WEEK2	1	13.00		12.10		0.90	
WEEK3	1	14.20		14.00		0.20	

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month1	105	14.18	1.15	14.04	1.19	0.14	0.72
Month2	9	14.73	1.13	14.28	0.69	0.46	0.82
Month3	90	14.06	1.19	14.07	1.19	–0.01	0.71
Month4	8	13.68	0.98	13.55	0.88	0.13	0.82
Month5	3	14.83	0.81	13.97	0.64	0.87	0.64
Month6	77	13.86	1.25	14.09	1.24	–0.23	0.77
Month7	10	14.37	1.20	14.95	1.06	–0.58	0.92
Month8	8	13.90	1.30	14.15	1.17	–0.25	0.88
Month9	52	13.79	1.21	13.90	1.24	–0.11	0.80
Month10	8	13.78	1.13	13.79	0.91	–0.01	0.80
Month11	2	14.60	2.83	13.45	2.47	1.15	0.35
Month12	45	13.79	1.21	14.05	1.13	–0.26	0.77
EOT	108	13.91	1.16	14.04	1.18	–0.13	0.81
POST STUDY	29	13.83	1.07	14.26	1.29	–0.42	0.95
ベンラファキシン合計							
Baseline	519	14.01	1.35				
WEEK2	4	13.98	2.85	13.53	1.31	0.45	2.09
WEEK3	4	13.83	1.07	13.70	0.81	0.13	0.30
WEEK4	2	13.25	1.48	13.35	2.33	–0.10	0.85
WEEK5	2	14.00	1.13	13.05	1.34	0.95	0.21
Month1	105	14.18	1.15	14.04	1.19	0.14	0.72
Month2	23	14.24	1.68	14.20	1.48	0.05	0.87
Month3	110	14.09	1.28	14.08	1.29	0.01	0.80
Month4	25	13.46	0.98	13.30	0.89	0.16	0.73
Month5	24	14.26	1.20	14.11	1.10	0.15	0.71
Month6	204	13.76	1.19	13.89	1.21	–0.13	0.77
Month7	38	14.07	1.41	14.24	1.37	–0.17	0.81
Month8	95	14.17	1.37	14.18	1.43	–0.01	0.67
Month9	57	13.79	1.19	13.83	1.22	–0.04	0.82
Month10	11	13.90	1.29	13.91	0.94	–0.01	0.75
Month11	9	13.60	1.73	13.59	1.31	0.01	1.17
Month12	109	13.77	1.17	13.73	1.10	0.04	0.87
EOT	428	13.95	1.29	13.96	1.30	–0.01	0.81
POST STUDY	91	14.11	1.17	14.22	1.26	–0.11	0.91
ヘマトクリット値 (%)							
75-225 mg							
Baseline	160	42.19	4.24				
WEEK4	2	39.40	3.39	40.00	5.66	–0.60	2.26
Month2	10	44.20	5.69	43.00	5.29	1.20	3.05
Month3	16	42.56	4.43	42.00	4.97	0.56	4.13
Month4	9	41.11	1.76	40.56	2.30	0.56	2.65
Month5	5	43.80	3.35	43.00	2.92	0.80	4.09
Month6	8	41.75	4.30	39.38	3.78	2.38	2.07
Month7	9	42.11	4.04	41.89	3.98	0.22	3.15
Month8	77	42.22	3.65	42.34	3.91	–0.12	2.91
EOT	132	42.39	3.89	42.13	4.02	0.26	3.08
POST STUDY	14	44.00	5.32	43.79	4.89	0.21	4.04
75-150 mg							
Baseline	239	41.49	3.81				
WEEK2	3	41.67	7.94	41.87	3.96	–0.20	8.55

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK3	3	41.07	2.93	40.63	3.45	0.43	1.86
WEEK5	2	41.85	3.89	39.15	2.33	2.70	1.56
Month2	4	39.55	6.13	39.78	3.36	–0.23	3.59
Month3	4	44.30	3.11	43.50	4.12	0.80	1.54
Month4	8	39.50	2.54	38.44	2.97	1.06	2.25
Month5	15	43.03	3.86	42.45	2.80	0.58	3.19
Month6	120	41.30	3.46	41.57	3.65	–0.27	2.31
Month7	19	41.49	3.59	41.12	3.65	0.37	1.97
Month8	10	42.08	3.23	42.35	3.35	–0.27	2.02
Month9	5	42.26	3.39	39.88	2.79	2.38	3.85
Month10	3	42.93	6.49	41.97	4.74	0.97	2.40
Month11	7	41.09	3.92	43.10	3.63	–2.01	2.55
Month12	64	41.25	3.24	40.45	3.21	0.80	2.75
EOT	187	41.70	3.51	41.46	3.62	0.24	2.78
POST STUDY	45	42.40	3.42	42.06	3.37	0.34	2.82
75-375 mg							
Baseline	120	41.04	3.13				
WEEK2	1	40.00		37.00		3.00	
WEEK3	1	40.00		41.00		–1.00	
Month1	103	41.35	3.19	40.69	2.99	0.66	2.53
Month2	8	42.63	3.70	41.25	2.60	1.38	3.11
Month3	90	40.99	3.29	40.81	3.02	0.18	2.46
Month4	8	41.25	3.11	39.50	2.62	1.75	2.05
Month5	3	44.33	2.52	40.67	0.58	3.67	2.52
Month6	77	41.17	3.64	40.87	3.19	0.30	2.51
Month7	10	41.30	3.77	42.40	2.95	–1.10	3.45
Month8	8	41.25	3.54	41.75	2.92	–0.50	2.45
Month9	52	40.96	3.78	40.38	3.27	0.58	2.91
Month10	8	40.25	3.20	39.88	2.17	0.38	2.77
Month11	2	44.00	7.07	41.00	7.07	3.00	0.00
Month12	44	39.98	3.26	40.98	2.93	–1.00	2.78
EOT	107	40.64	3.30	40.73	2.95	–0.09	2.67
POST STUDY	29	40.69	3.19	41.31	3.41	–0.62	2.64
ベンラファキシン合計							
Baseline	519	41.60	3.82				
WEEK2	4	41.25	6.54	40.65	4.05	0.60	7.16
WEEK3	4	40.80	2.45	40.73	2.83	0.08	1.68
WEEK4	2	39.40	3.39	40.00	5.66	–0.60	2.26
WEEK5	2	41.85	3.89	39.15	2.33	2.70	1.56
Month1	103	41.35	3.19	40.69	2.99	0.66	2.53
Month2	22	42.78	5.17	41.78	4.18	1.00	3.07
Month3	110	41.34	3.53	41.08	3.42	0.26	2.72
Month4	25	40.64	2.52	39.54	2.67	1.10	2.30
Month5	23	43.37	3.51	42.33	2.65	1.03	3.34
Month6	205	41.27	3.55	41.22	3.51	0.05	2.43
Month7	38	41.59	3.66	41.64	3.51	–0.05	2.71
Month8	95	42.12	3.58	42.29	3.75	–0.17	2.77
Month9	57	41.08	3.74	40.34	3.21	0.74	3.01
Month10	11	40.98	4.14	40.45	2.95	0.54	2.57
Month11	9	41.73	4.41	42.63	4.12	–0.90	3.12

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month12	108	40.73	3.29	40.67	3.10	0.06	2.89
EOT	426	41.64	3.63	41.48	3.63	0.16	2.85
POST STUDY	88	42.09	3.83	42.09	3.71	0.00	2.98
血小板数 ($10^4/mm^3$)							
75-225 mg							
Baseline	160	27.19	7.24				
WEEK4	2	26.05	6.01	29.90	4.67	–3.85	1.34
Month2	10	25.37	7.31	23.40	5.17	1.97	4.49
Month3	16	27.93	7.58	27.24	5.26	0.69	5.42
Month4	9	31.74	15.48	33.86	17.94	–2.11	5.12
Month5	6	21.10	3.78	24.73	5.04	–3.63	2.30
Month6	8	25.58	5.57	26.18	5.25	–0.60	2.09
Month7	9	27.31	4.76	26.06	3.84	1.26	3.99
Month8	76	26.90	6.78	27.08	5.91	–0.18	4.50
EOT	132	26.89	7.63	26.99	7.24	–0.10	4.55
POST STUDY	17	29.92	9.51	28.52	7.89	1.41	6.76
75-150 mg							
Baseline	231	25.52	5.75				
WEEK2	3	20.27	1.61	24.97	3.46	–4.70	1.97
WEEK3	3	33.47	5.12	29.13	5.38	4.33	0.47
WEEK5	2	25.65	4.74	25.05	1.20	0.60	5.94
Month2	4	22.48	3.84	23.58	4.37	–1.10	2.27
Month3	4	23.95	8.64	22.45	6.03	1.50	3.58
Month4	7	27.59	7.41	25.30	7.37	2.29	4.49
Month5	14	27.31	7.98	25.89	7.92	1.42	3.15
Month6	117	26.15	6.00	26.28	5.65	–0.13	4.32
Month7	19	26.14	6.33	23.66	5.38	2.47	3.83
Month8	10	25.99	7.14	23.80	6.84	2.19	4.76
Month9	5	29.48	5.10	26.84	2.37	2.64	2.80
Month10	3	28.57	3.16	23.93	4.63	4.63	5.53
Month11	7	24.47	7.93	24.69	7.77	–0.21	5.70
Month12	63	27.39	6.07	25.97	5.86	1.42	3.96
EOT	182	26.69	5.85	25.61	5.78	1.08	4.14
POST STUDY	43	25.17	4.35	25.51	5.43	–0.34	4.15
75-375 mg							
Baseline	120	28.50	6.25				
WEEK2	1	49.30		53.50		–4.20	
WEEK3	1	25.40		22.50		2.90	
Month1	105	28.57	6.59	28.70	6.37	–0.13	4.06
Month2	9	26.32	7.25	25.23	6.77	1.09	4.81
Month3	90	29.31	6.25	28.63	6.43	0.68	3.68
Month4	8	33.13	11.36	30.28	6.67	2.85	6.66
Month5	3	30.13	5.19	27.87	3.37	2.27	3.47
Month6	77	28.72	6.83	28.81	6.87	–0.09	3.95
Month7	10	25.49	4.70	24.73	4.33	0.76	2.72
Month8	8	26.53	6.89	28.53	8.53	–2.00	4.53
Month9	51	28.41	5.85	29.43	7.17	–1.02	3.02
Month10	8	27.09	4.87	28.25	5.97	–1.16	3.30
Month11	2	27.30	13.15	30.55	16.33	–3.25	3.18
Month12	45	28.04	6.23	28.68	7.56	–0.63	3.32

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	108	28.34	6.24	28.57	6.38	–0.23	4.16
POST STUDY	29	29.55	6.13	28.97	6.89	0.58	4.11
ベンラファキシン合計							
Baseline	511	26.74	6.47				
WEEK2	4	27.53	14.58	32.10	14.54	–4.58	1.63
WEEK3	4	31.45	5.81	27.48	5.51	3.98	0.81
WEEK4	2	26.05	6.01	29.90	4.67	–3.85	1.34
WEEK5	2	25.65	4.74	25.05	1.20	0.60	5.94
Month1	105	28.57	6.59	28.70	6.37	–0.13	4.06
Month2	23	25.24	6.70	24.15	5.57	1.09	4.31
Month3	110	28.92	6.56	28.20	6.33	0.71	3.94
Month4	24	30.99	11.93	30.17	12.34	0.83	5.77
Month5	23	26.06	7.30	25.85	6.69	0.21	3.70
Month6	202	27.11	6.41	27.24	6.22	–0.13	4.11
Month7	38	26.24	5.49	24.51	4.77	1.73	3.60
Month8	94	26.77	6.76	26.85	6.28	–0.08	4.58
Month9	56	28.51	5.75	29.20	6.91	–0.70	3.16
Month10	11	27.49	4.36	27.07	5.77	0.42	4.59
Month11	9	25.10	8.38	25.99	9.23	–0.89	5.23
Month12	108	27.66	6.12	27.10	6.72	0.56	3.83
EOT	422	27.17	6.57	26.80	6.51	0.37	4.31
POST STUDY	89	27.50	6.53	27.21	6.57	0.29	4.73
総蛋白 (g/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	7.25	0.46				
WEEK4	1	7.80		7.10		0.70	
Month2	10	7.25	0.43	7.19	0.59	0.06	0.65
Month3	16	7.27	0.44	7.20	0.45	0.07	0.47
Month4	9	7.07	0.56	7.23	0.54	–0.17	0.26
Month5	6	7.17	0.25	7.25	0.64	–0.08	0.58
Month6	7	7.43	0.14	7.33	0.55	0.10	0.42
Month7	9	7.07	0.44	7.17	0.50	–0.10	0.45
Month8	77	7.29	0.43	7.26	0.42	0.03	0.38
EOT	133	7.26	0.43	7.25	0.46	0.02	0.42
POST STUDY	17	7.38	0.54	7.19	0.50	0.19	0.48
75-150 mg							
Baseline	229	7.17	0.49				
WEEK2	2	7.24	0.33	7.21	0.01	0.03	0.33
WEEK3	2	6.95	0.07	7.10	0.28	–0.15	0.35
WEEK5	1	7.40		7.30		0.10	
Month2	4	6.90	0.41	7.15	0.51	–0.25	0.26
Month3	4	6.73	0.38	7.05	0.45	–0.33	0.34
Month4	8	7.23	0.33	7.13	0.47	0.10	0.20
Month5	14	7.27	0.46	7.13	0.56	0.14	0.36
Month6	111	7.12	0.51	7.18	0.55	–0.06	0.47
Month7	20	7.05	0.55	7.08	0.35	–0.03	0.50
Month8	9	7.35	0.48	7.30	0.48	0.05	0.37
Month9	5	7.29	0.65	7.01	0.61	0.28	0.20
Month10	3	7.30	0.66	7.47	0.31	–0.17	0.91
Month11	6	7.13	0.40	6.78	0.54	0.35	0.27

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month12	61	7.24	0.60	7.09	0.59	0.15	0.48
EOT	178	7.22	0.51	7.17	0.50	0.05	0.45
POST STUDY	42	7.28	0.48	7.29	0.39	–0.01	0.52
75-375 mg							
Baseline	120	7.29	0.44				
WEEK2	1	6.70		6.20		0.50	
WEEK3	1	6.70		6.50		0.20	
Month1	107	7.23	0.39	7.27	0.43	–0.04	0.37
Month2	7	7.59	0.52	7.31	0.51	0.27	0.56
Month3	90	7.20	0.37	7.26	0.45	–0.06	0.40
Month4	7	7.33	0.69	7.13	0.55	0.20	0.61
Month5	3	7.03	0.12	7.00	0.36	0.03	0.29
Month6	77	7.08	0.37	7.28	0.45	–0.20	0.46
Month7	8	7.09	0.43	7.23	0.30	–0.14	0.46
Month8	8	7.13	0.48	7.51	0.29	–0.39	0.50
Month9	52	7.13	0.33	7.21	0.41	–0.08	0.41
Month10	9	7.17	0.23	7.17	0.47	0.00	0.46
Month11	1	7.60		7.40		0.20	
Month12	45	7.07	0.38	7.27	0.42	–0.20	0.45
EOT	109	7.14	0.44	7.26	0.43	–0.12	0.49
POST STUDY	27	7.13	0.36	7.31	0.51	–0.18	0.55
ベンラファキシン合計							
Baseline	509	7.22	0.47				
WEEK2	3	7.06	0.39	6.87	0.58	0.19	0.36
WEEK3	3	6.87	0.15	6.90	0.40	–0.03	0.32
WEEK4	1	7.80		7.10		0.70	
WEEK5	1	7.40		7.30		0.10	
Month1	107	7.23	0.39	7.27	0.43	–0.04	0.37
Month2	21	7.30	0.50	7.22	0.53	0.07	0.57
Month3	110	7.19	0.39	7.24	0.45	–0.05	0.41
Month4	24	7.20	0.53	7.17	0.50	0.03	0.40
Month5	23	7.21	0.38	7.14	0.55	0.07	0.41
Month6	195	7.12	0.46	7.23	0.51	–0.11	0.47
Month7	37	7.06	0.49	7.13	0.38	–0.07	0.47
Month8	94	7.28	0.44	7.29	0.42	0.00	0.40
Month9	57	7.14	0.36	7.19	0.43	–0.05	0.41
Month10	12	7.20	0.35	7.24	0.44	–0.04	0.56
Month11	7	7.20	0.41	6.87	0.55	0.33	0.25
Month12	106	7.17	0.52	7.16	0.53	0.00	0.50
EOT	420	7.21	0.47	7.22	0.47	–0.01	0.46
POST STUDY	86	7.25	0.46	7.28	0.45	–0.02	0.53
アルブミン (g/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	4.18	0.31				
WEEK4	1	4.30		4.00		0.30	
Month2	10	4.05	0.32	4.16	0.42	–0.11	0.32
Month3	16	4.25	0.45	4.19	0.38	0.06	0.32
Month4	9	4.07	0.35	4.23	0.27	–0.17	0.19
Month5	6	4.07	0.20	4.25	0.30	–0.18	0.37
Month6	7	4.29	0.33	4.26	0.19	0.03	0.22

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month7	9	4.22	0.25	4.27	0.20	–0.04	0.30
Month8	77	4.15	0.29	4.16	0.31	–0.01	0.23
EOT	133	4.16	0.31	4.19	0.31	–0.03	0.26
POST STUDY	17	4.27	0.39	4.15	0.39	0.12	0.38
75-375 mg							
Baseline	120	4.10	0.32				
WEEK2	1	4.20		4.00		0.20	
WEEK3	1	3.50		3.30		0.20	
Month1	107	4.05	0.27	4.10	0.31	–0.05	0.27
Month2	7	4.27	0.40	4.14	0.34	0.13	0.34
Month3	90	4.00	0.24	4.09	0.32	–0.09	0.31
Month4	7	3.97	0.43	4.04	0.38	–0.07	0.30
Month5	3	4.13	0.15	4.10	0.30	0.03	0.45
Month6	77	3.97	0.26	4.11	0.29	–0.14	0.28
Month7	8	4.15	0.32	4.18	0.19	–0.03	0.27
Month8	8	4.09	0.31	4.30	0.27	–0.21	0.41
Month9	52	4.11	0.27	4.08	0.29	0.03	0.26
Month10	9	4.14	0.28	4.03	0.24	0.11	0.32
Month11	1	4.50		4.40		0.10	
Month12	45	4.00	0.27	4.12	0.28	–0.12	0.28
EOT	109	4.02	0.29	4.09	0.31	–0.07	0.33
POST STUDY	27	4.01	0.34	4.08	0.40	–0.07	0.49
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	4.15	0.32				
WEEK2	1	4.20		4.00		0.20	
WEEK3	1	3.50		3.30		0.20	
WEEK4	1	4.30		4.00		0.30	
Month1	107	4.05	0.27	4.10	0.31	–0.05	0.27
Month2	17	4.14	0.36	4.15	0.38	–0.01	0.34
Month3	106	4.04	0.29	4.10	0.33	–0.07	0.32
Month4	16	4.03	0.37	4.15	0.33	–0.13	0.24
Month5	9	4.09	0.18	4.20	0.29	–0.11	0.38
Month6	84	4.00	0.28	4.12	0.29	–0.12	0.28
Month7	17	4.19	0.28	4.22	0.20	–0.04	0.28
Month8	85	4.15	0.29	4.18	0.30	–0.03	0.26
Month9	52	4.11	0.27	4.08	0.29	0.03	0.26
Month10	9	4.14	0.28	4.03	0.24	0.11	0.32
Month11	1	4.50		4.40		0.10	
Month12	45	4.00	0.27	4.12	0.28	–0.12	0.28
EOT	242	4.10	0.31	4.14	0.31	–0.05	0.29
POST STUDY	44	4.11	0.38	4.10	0.40	0.00	0.46
GOT(AST) (IU/L)							
75-225 mg							
Baseline	160	23.02	8.82				
WEEK4	1	16.00		13.00		3.00	
Month2	10	25.30	7.79	19.90	5.24	5.40	5.48
Month3	16	24.19	8.88	22.25	8.43	1.94	7.26
Month4	9	25.44	6.97	20.78	3.67	4.67	7.52
Month5	6	21.50	5.47	21.50	5.54	0.00	4.10
Month6	7	24.71	5.31	24.57	9.25	0.14	9.14

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month7	9	23.89	4.68	20.78	4.66	3.11	3.26
Month8	77	25.83	8.43	22.83	8.40	3.00	8.14
EOT	133	25.14	7.84	22.35	7.66	2.79	7.41
POST STUDY	17	33.24	17.97	27.06	12.91	6.18	16.79
75-150 mg							
Baseline	240	19.02	10.65				
WEEK2	2	12.00	5.66	16.50	19.09	–4.50	13.44
WEEK3	3	8.33	10.12	7.67	8.08	0.67	2.08
WEEK5	2	17.00	16.97	16.50	21.92	0.50	4.95
Month2	4	15.25	2.99	15.25	6.18	0.00	5.66
Month3	4	29.00	27.39	15.50	2.38	13.50	28.35
Month4	8	20.00	10.89	25.88	18.83	–5.88	10.84
Month5	15	20.87	9.12	20.44	7.60	0.43	5.26
Month6	119	20.91	17.28	19.06	11.03	1.86	10.64
Month7	19	17.84	7.31	16.63	7.01	1.21	6.09
Month8	11	22.66	13.56	25.91	23.21	–3.25	17.85
Month9	5	18.60	4.22	14.60	3.78	4.00	2.92
Month10	3	41.00	46.86	19.00	6.08	22.00	44.03
Month11	6	19.67	5.79	19.17	5.98	0.50	7.34
Month12	65	19.42	8.46	16.94	7.06	2.48	7.29
EOT	186	19.64	10.57	18.61	10.54	1.03	10.43
POST STUDY	48	22.96	12.91	18.73	6.69	4.23	10.64
75-375 mg							
Baseline	120	19.59	5.92				
WEEK2	1	15.00		14.00		1.00	
WEEK3	1	21.00		13.00		8.00	
Month1	107	19.98	5.91	19.35	5.74	0.64	4.05
Month2	7	19.43	3.99	19.14	5.64	0.29	3.15
Month3	90	21.28	7.03	19.40	5.99	1.88	4.59
Month4	8	20.38	5.90	16.75	2.49	3.63	6.55
Month5	3	18.33	3.79	17.67	3.06	0.67	2.08
Month6	77	20.70	7.83	18.82	4.96	1.88	6.14
Month7	8	25.63	6.14	24.25	6.18	1.38	6.50
Month8	8	23.00	8.38	21.88	7.59	1.13	4.29
Month9	52	18.81	5.41	18.50	4.45	0.31	4.73
Month10	9	22.33	8.51	18.44	5.53	3.89	9.29
Month11	1	37.00		34.00		3.00	
Month12	45	19.36	5.07	18.31	5.06	1.04	5.27
EOT	109	20.59	7.06	19.25	5.74	1.34	5.50
POST STUDY	27	22.19	8.96	19.70	4.75	2.48	7.84
ベンラファキシン合計							
Baseline	520	20.38	9.34				
WEEK2	3	13.00	4.36	15.67	13.58	–2.67	10.02
WEEK3	4	11.50	10.41	9.00	7.12	2.50	4.04
WEEK4	1	16.00		13.00		3.00	
WEEK5	2	17.00	16.97	16.50	21.92	0.50	4.95
Month1	107	19.98	5.91	19.35	5.74	0.64	4.05
Month2	21	21.43	7.07	18.76	5.55	2.67	5.33
Month3	110	21.98	8.64	19.67	6.39	2.31	7.16
Month4	25	22.08	8.22	21.12	11.12	0.96	9.42

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month5	24	20.71	7.70	20.36	6.63	0.35	4.57
Month6	203	20.96	14.10	19.16	9.16	1.81	9.10
Month7	36	21.08	7.24	19.36	6.92	1.72	5.53
Month8	96	25.23	9.10	23.10	10.89	2.13	9.59
Month9	57	18.79	5.28	18.16	4.50	0.63	4.70
Month10	12	27.00	22.88	18.58	5.38	8.42	21.96
Month11	7	22.14	8.41	21.29	7.83	0.86	6.77
Month12	110	19.39	7.24	17.50	6.33	1.89	6.55
EOT	428	21.59	9.26	19.94	8.79	1.65	8.51
POST STUDY	92	24.63	13.52	20.55	8.29	4.08	11.28
GPT(ALT) (IU/L)							
75-150 mg							
Baseline	239	20.04	15.04				
WEEK2	2	30.50	19.09	31.00	36.77	–0.50	55.86
WEEK3	3	15.33	14.74	9.33	6.66	6.00	13.45
WEEK5	2	17.00	19.80	17.00	22.63	0.00	2.83
Month2	4	15.00	9.52	13.25	2.36	1.75	11.84
Month3	4	15.00	5.89	11.75	2.75	3.25	4.11
Month4	8	15.00	7.33	22.13	18.01	–7.13	14.51
Month5	15	23.87	16.83	25.31	14.67	–1.45	9.93
Month6	119	19.79	14.64	19.46	13.04	0.33	10.20
Month7	19	21.26	13.08	16.74	7.61	4.53	15.21
Month8	10	26.90	19.76	29.20	24.67	–2.30	15.19
Month9	5	20.60	4.98	14.20	4.66	6.40	6.69
Month10	3	48.00	37.47	25.67	5.69	22.33	37.98
Month11	6	19.00	4.69	22.50	7.77	–3.50	9.59
Month12	65	20.70	14.31	18.02	10.42	2.69	10.65
EOT	185	20.28	13.30	19.46	12.92	0.82	14.06
POST STUDY	47	25.32	19.72	19.30	9.70	6.02	18.41
総ビリルビン (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	159	0.56	0.27				
WEEK4	1	0.40		0.30		0.10	
Month2	10	0.51	0.17	0.46	0.20	0.05	0.20
Month3	16	0.46	0.21	0.58	0.30	–0.11	0.21
Month4	9	0.48	0.19	0.46	0.19	0.02	0.10
Month5	6	0.40	0.13	0.53	0.12	–0.13	0.16
Month6	7	0.53	0.15	0.66	0.21	–0.13	0.14
Month7	9	0.50	0.23	0.59	0.22	–0.09	0.22
Month8	77	0.52	0.24	0.55	0.30	–0.04	0.22
EOT	133	0.50	0.22	0.55	0.27	–0.05	0.21
POST STUDY	16	0.49	0.26	0.62	0.32	–0.13	0.23
75-150 mg							
Baseline	238	0.53	0.26				
WEEK2	2	1.22	0.97	0.40	0.00	0.82	0.97
WEEK3	2	0.80	0.14	0.65	0.07	0.15	0.21
WEEK5	1	0.31		0.66		–0.35	
Month2	4	0.40	0.13	0.40	0.12	0.00	0.06
Month3	4	0.41	0.20	0.60	0.34	–0.18	0.17
Month4	8	0.41	0.17	0.47	0.20	–0.06	0.09

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month5	15	0.43	0.19	0.57	0.33	–0.15	0.23
Month6	117	0.49	0.27	0.53	0.29	–0.05	0.23
Month7	20	0.58	0.25	0.56	0.23	0.02	0.16
Month8	11	0.50	0.26	0.47	0.18	0.03	0.25
Month9	5	0.58	0.19	0.67	0.28	–0.08	0.27
Month10	3	0.83	0.59	0.46	0.16	0.37	0.55
Month11	6	0.37	0.22	0.55	0.25	–0.19	0.14
Month12	64	0.47	0.30	0.55	0.30	–0.08	0.21
EOT	185	0.49	0.27	0.53	0.27	–0.04	0.26
POST STUDY	45	0.56	0.37	0.54	0.31	0.02	0.26
75-375 mg							
Baseline	119	0.50	0.27				
WEEK2	1	0.50		0.60		–0.10	
WEEK3	1	0.30		0.50		–0.20	
Month1	107	0.49	0.22	0.49	0.27	–0.01	0.17
Month2	7	0.57	0.51	0.50	0.31	0.07	0.21
Month3	90	0.44	0.17	0.48	0.26	–0.04	0.19
Month4	8	0.36	0.15	0.38	0.15	–0.01	0.20
Month5	3	0.53	0.25	0.87	0.90	–0.33	0.68
Month6	74	0.48	0.22	0.50	0.27	–0.02	0.24
Month7	8	0.64	0.45	0.66	0.50	–0.03	0.09
Month8	8	0.49	0.22	0.54	0.21	–0.05	0.19
Month9	52	0.46	0.18	0.47	0.25	0.00	0.16
Month10	9	0.43	0.22	0.41	0.09	0.02	0.17
Month11	1	0.30		0.30		0.00	
Month12	45	0.47	0.17	0.49	0.25	–0.02	0.24
EOT	109	0.49	0.24	0.49	0.27	–0.01	0.20
POST STUDY	27	0.53	0.30	0.52	0.28	0.01	0.19
ベンラファキシン合計							
Baseline	516	0.53	0.27				
WEEK2	3	0.98	0.80	0.47	0.12	0.51	0.87
WEEK3	3	0.63	0.31	0.60	0.10	0.03	0.25
WEEK4	1	0.40		0.30		0.10	
WEEK5	1	0.31		0.66		–0.35	
Month1	107	0.49	0.22	0.49	0.27	–0.01	0.17
Month2	21	0.51	0.31	0.46	0.22	0.05	0.18
Month3	110	0.44	0.17	0.50	0.27	–0.06	0.19
Month4	25	0.42	0.17	0.43	0.18	–0.01	0.13
Month5	24	0.43	0.18	0.60	0.39	–0.17	0.29
Month6	198	0.48	0.25	0.52	0.28	–0.04	0.23
Month7	37	0.57	0.29	0.59	0.30	–0.02	0.17
Month8	96	0.51	0.24	0.54	0.29	–0.03	0.22
Month9	57	0.47	0.18	0.48	0.26	–0.01	0.17
Month10	12	0.53	0.36	0.42	0.11	0.11	0.32
Month11	7	0.36	0.21	0.52	0.24	–0.16	0.14
Month12	109	0.47	0.25	0.52	0.28	–0.05	0.23
EOT	427	0.49	0.25	0.53	0.27	–0.03	0.23
POST STUDY	88	0.54	0.33	0.55	0.30	–0.01	0.24

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ALP (IU/L)							
75-225 mg							
Baseline	160	62.15	18.17				
WEEK4	1	41.00		46.00		–5.00	
Month2	10	66.10	8.82	60.80	8.42	5.30	10.53
Month3	16	67.13	19.02	62.75	15.32	4.38	11.48
Month4	9	66.44	21.12	58.78	16.78	7.67	7.09
Month5	6	53.67	12.06	52.67	10.65	1.00	7.59
Month6	7	56.57	13.24	53.29	10.95	3.29	6.97
Month7	9	59.56	11.75	53.78	10.76	5.78	11.40
Month8	77	71.60	22.47	65.44	21.72	6.16	10.74
EOT	133	67.59	20.03	62.09	18.69	5.50	10.26
POST STUDY	17	70.29	16.45	60.94	14.75	9.35	7.70
75-150 mg							
Baseline	234	117.46	67.99				
WEEK2	2	158.00	38.18	140.50	26.16	17.50	12.02
WEEK3	2	150.00	26.87	118.50	9.19	31.50	36.06
WEEK5	1	136.00		140.00		–4.00	
Month2	4	105.75	81.82	113.00	90.39	–7.25	19.12
Month3	4	48.75	15.17	48.50	7.05	0.25	8.18
Month4	8	136.38	74.21	128.13	69.92	8.25	20.75
Month5	15	138.87	68.81	135.00	49.80	3.87	32.19
Month6	115	121.11	82.27	115.81	74.80	5.30	36.52
Month7	20	124.55	64.67	123.25	71.10	1.30	51.37
Month8	10	168.00	182.17	144.50	95.78	23.50	96.90
Month9	5	112.40	46.25	82.20	56.79	30.20	31.19
Month10	3	149.33	140.03	120.33	102.89	29.00	37.99
Month11	6	239.17	170.35	200.67	110.46	38.50	76.09
Month12	63	111.52	66.17	103.21	57.85	8.31	31.31
EOT	181	127.38	83.48	118.13	69.50	9.25	42.68
POST STUDY	43	111.02	78.89	107.63	73.18	3.40	24.35
75-375 mg							
Baseline	120	61.09	19.17				
WEEK2	1	87.00		128.00		–41.00	
WEEK3	1	69.00		55.00		14.00	
Month1	107	65.16	20.08	60.98	19.56	4.18	10.32
Month2	7	74.00	26.66	67.86	23.59	6.14	6.09
Month3	90	68.52	18.37	61.19	18.23	7.33	10.12
Month4	8	65.50	20.98	60.13	26.24	5.38	14.79
Month5	3	70.67	17.56	50.00	10.54	20.67	17.01
Month6	76	66.13	20.06	60.83	18.84	5.30	11.48
Month7	8	66.13	23.41	62.75	20.77	3.38	6.59
Month8	8	70.63	32.83	60.88	17.70	9.75	20.93
Month9	52	64.92	17.73	60.06	17.91	4.87	10.07
Month10	9	61.22	16.67	54.11	18.16	7.11	4.81
Month11	1	56.00		49.00		7.00	
Month12	45	65.87	17.47	61.91	18.23	3.96	9.51
EOT	109	65.23	19.20	60.99	19.40	4.24	11.16
POST STUDY	27	66.70	23.51	59.33	17.28	7.37	18.10

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計							
Baseline	514	87.08	55.32				
WEEK2	3	134.33	49.08	136.33	19.86	–2.00	34.83
WEEK3	3	123.00	50.48	97.33	37.23	25.67	27.43
WEEK4	1	41.00		46.00		–5.00	
WEEK5	1	136.00		140.00		–4.00	
Month1	107	65.16	20.08	60.98	19.56	4.18	10.32
Month2	21	76.29	38.47	73.10	42.76	3.19	11.96
Month3	110	67.60	18.58	60.95	17.64	6.65	10.31
Month4	25	88.52	54.83	81.40	52.83	7.12	14.41
Month5	24	109.04	67.18	103.79	56.91	5.25	26.56
Month6	198	97.73	69.57	92.49	64.31	5.23	28.70
Month7	37	96.11	57.69	93.27	62.24	2.84	37.86
Month8	95	81.66	67.47	73.38	43.43	8.28	32.46
Month9	57	69.09	24.95	62.00	23.72	7.09	14.64
Month10	12	83.25	73.18	70.67	55.33	12.58	19.42
Month11	7	213.00	170.22	179.00	115.99	34.00	70.47
Month12	108	92.50	56.34	86.00	49.94	6.50	24.69
EOT	423	92.56	64.05	85.79	55.23	6.78	29.09
POST STUDY	87	89.31	61.03	83.52	57.63	5.79	20.14
コレステロール (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	197.56	39.46				
WEEK4	1	146.00		139.00		7.00	
Month2	10	205.10	28.83	189.70	34.23	15.40	26.24
Month3	16	202.06	42.10	189.63	32.55	12.44	30.63
Month4	9	209.67	57.59	200.89	44.04	8.78	18.99
Month5	6	195.00	32.01	187.33	42.69	7.67	21.23
Month6	7	179.57	42.93	168.29	32.18	11.29	23.80
Month7	9	191.44	47.18	174.33	33.51	17.11	22.07
Month8	77	218.27	33.65	207.91	38.62	10.36	22.61
EOT	133	209.76	38.70	198.60	39.01	11.16	23.36
POST STUDY	16	208.19	47.58	188.50	36.95	19.69	24.42
75-150 mg							
Baseline	238	223.71	47.29				
WEEK2	2	233.50	64.35	294.00	38.18	–60.50	26.16
WEEK3	3	237.67	66.67	311.67	69.74	–74.00	135.23
WEEK5	1	255.00		186.00		69.00	
Month2	4	209.03	45.29	216.55	53.55	–7.53	48.77
Month3	4	149.18	71.89	204.74	16.83	–55.56	78.18
Month4	8	211.22	52.60	229.68	37.72	–18.46	60.92
Month5	15	228.42	56.54	217.87	50.31	10.55	49.11
Month6	118	224.31	42.35	226.60	49.11	–2.29	38.39
Month7	20	225.33	37.95	218.53	36.73	6.80	31.19
Month8	8	210.38	36.98	215.63	35.21	–5.25	26.66
Month9	5	255.00	39.54	232.80	29.86	22.20	31.25
Month10	3	246.00	53.03	228.67	77.68	17.33	34.65
Month11	6	246.63	47.64	216.39	41.20	30.24	39.56
Month12	61	234.99	40.31	230.36	41.26	4.63	34.23
EOT	183	224.46	46.09	225.34	47.82	–0.88	44.45
POST STUDY	44	213.79	46.27	214.86	52.67	–1.07	35.52

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75-375 mg							
Baseline	120	206.56	39.32				
WEEK2	1	199.00		185.00		14.00	
WEEK3	1	174.00		170.00		4.00	
Month1	107	204.98	35.75	207.17	40.00	–2.19	21.61
Month2	7	216.43	42.78	207.14	52.89	9.29	22.33
Month3	90	212.57	40.86	207.41	40.47	5.16	24.25
Month4	7	209.29	30.94	196.14	37.70	13.14	28.47
Month5	3	185.00	86.02	199.33	61.83	–14.33	24.54
Month6	77	208.14	40.81	206.53	40.97	1.61	26.82
Month7	8	219.75	37.12	234.25	50.15	–14.50	31.38
Month8	8	207.75	27.88	210.38	28.76	–2.63	14.12
Month9	52	210.75	41.51	203.46	41.60	7.29	27.74
Month10	9	220.33	26.02	203.44	23.11	16.89	20.40
Month11	1	247.00		269.00		–22.00	
Month12	45	210.40	39.99	201.40	40.63	9.00	29.56
EOT	109	210.62	40.48	206.34	40.10	4.28	28.18
POST STUDY	27	204.04	32.83	199.37	30.10	4.67	24.70
ベンラファキシン合計							
Baseline	518	211.66	44.66				
WEEK2	3	222.00	49.67	257.67	68.48	–35.67	46.82
WEEK3	4	221.75	63.06	276.25	90.89	–54.50	117.10
WEEK4	1	146.00		139.00		7.00	
WEEK5	1	255.00		186.00		69.00	
Month1	107	204.98	35.75	207.17	40.00	–2.19	21.61
Month2	21	209.62	35.46	200.63	43.84	8.99	29.86
Month3	110	208.73	43.57	204.73	39.12	4.01	30.32
Month4	24	210.07	47.39	209.10	41.27	0.97	40.82
Month5	24	214.64	56.13	207.92	49.54	6.72	41.06
Month6	202	216.60	42.88	216.93	47.41	–0.33	33.99
Month7	37	215.88	41.53	211.18	44.03	4.70	30.60
Month8	93	216.69	33.33	208.78	37.34	7.90	22.83
Month9	57	214.63	42.90	206.04	41.35	8.60	28.08
Month10	12	226.75	33.74	209.75	40.20	17.00	22.82
Month11	7	246.68	43.49	223.91	42.54	22.77	41.16
Month12	106	224.55	41.80	218.07	43.26	6.48	32.26
EOT	425	216.31	42.97	212.10	44.79	4.21	35.31
POST STUDY	87	209.73	42.55	205.21	44.83	4.53	31.27
トリグリセリド (mg/dL)							
75-150 mg							
Baseline	237	137.15	78.90				
WEEK2	2	184.00	22.63	223.00	15.56	–39.00	38.18
WEEK3	3	172.33	122.70	247.33	131.21	–75.00	40.58
WEEK5	1	210.00		138.00		72.00	
Month2	4	164.60	81.19	151.32	63.37	13.29	57.05
Month3	4	144.65	88.18	128.00	43.55	16.65	87.37
Month4	8	90.27	29.14	101.09	26.55	–10.81	13.41
Month5	15	166.06	161.14	151.17	49.95	14.89	147.29
Month6	118	153.48	119.31	149.25	95.09	4.23	87.80
Month7	20	129.03	79.91	126.07	95.71	2.96	44.10

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month8	9	129.78	42.43	125.00	41.82	4.78	29.71
Month9	5	161.40	48.52	101.80	20.07	59.60	63.11
Month10	3	151.00	57.56	149.00	32.14	2.00	32.91
Month11	6	202.00	52.21	229.18	42.81	–27.18	48.49
Month12	62	141.70	113.00	132.41	82.59	9.29	89.38
EOT	184	148.76	101.63	143.32	84.19	5.44	85.13
POST STUDY	41	144.23	106.56	119.30	61.58	24.93	86.93
血糖 (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	93.82	19.28				
WEEK4	1	81.00		90.00		–9.00	
Month2	10	103.70	23.83	89.90	9.22	13.80	27.34
Month3	16	87.94	10.74	87.69	15.19	0.25	19.21
Month4	9	91.33	13.19	93.56	13.87	–2.22	17.96
Month5	6	89.33	12.21	93.17	10.78	–3.83	9.39
Month6	7	96.57	15.84	94.86	17.76	1.71	20.85
Month7	9	89.00	14.17	86.78	13.33	2.22	5.87
Month8	77	95.56	21.47	94.69	18.83	0.87	17.45
EOT	133	94.25	19.31	92.86	16.91	1.39	18.06
POST STUDY	15	111.87	65.58	105.80	37.79	6.07	35.60
75-375 mg							
Baseline	120	92.80	24.38				
WEEK2	2	93.00	2.83	135.50	2.12	–42.50	4.95
WEEK3	1	85.00		87.00		–2.00	
Month1	107	90.96	19.82	93.70	25.49	–2.74	19.83
Month2	7	87.00	19.60	87.14	11.67	–0.14	14.57
Month3	90	90.41	20.30	92.19	17.14	–1.78	18.48
Month4	7	89.43	18.66	89.14	11.85	0.29	24.34
Month5	3	100.33	27.54	83.00	24.27	17.33	3.51
Month6	77	91.65	35.95	91.75	17.89	–0.10	29.69
Month7	7	86.00	5.97	94.29	6.95	–8.29	6.68
Month8	8	87.88	15.11	95.00	11.86	–7.13	11.73
Month9	51	93.20	17.61	89.73	18.25	3.47	23.21
Month10	8	88.38	9.13	91.13	8.43	–2.75	11.71
Month11	1	85.00		89.00		–4.00	
Month12	45	92.40	32.87	89.36	18.32	3.04	23.50
EOT	109	90.98	21.24	93.51	25.29	–2.53	18.72
POST STUDY	27	94.56	28.14	90.74	13.09	3.81	21.12
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	93.38	21.58				
WEEK2	2	93.00	2.83	135.50	2.12	–42.50	4.95
WEEK3	1	85.00		87.00		–2.00	
WEEK4	1	81.00		90.00		–9.00	
Month1	107	90.96	19.82	93.70	25.49	–2.74	19.83
Month2	17	96.82	23.14	88.76	10.04	8.06	23.46
Month3	106	90.04	19.15	91.51	16.87	–1.47	18.51
Month4	16	90.50	15.27	91.63	12.80	–1.13	20.26
Month5	9	93.00	17.69	89.78	15.67	3.22	13.05
Month6	84	92.06	34.69	92.01	17.80	0.05	28.96
Month7	16	87.69	11.12	90.06	11.35	–2.38	8.07

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month8	85	94.84	21.01	94.72	18.24	0.12	17.10
Month9	51	93.20	17.61	89.73	18.25	3.47	23.21
Month10	8	88.38	9.13	91.13	8.43	–2.75	11.71
Month11	1	85.00		89.00		–4.00	
Month12	45	92.40	32.87	89.36	18.32	3.04	23.50
EOT	242	92.78	20.23	93.15	21.06	–0.38	18.42
POST STUDY	42	100.74	45.18	96.12	25.49	4.62	26.77
尿素 (mg/dL)							
75-150 mg							
Baseline	221	14.61	4.34				
WEEK2	2	12.59	5.94	14.69	0.33	–2.10	6.27
WEEK3	2	17.49	0.99	14.69	3.63	2.80	4.62
WEEK5	2	14.69	6.93	14.69	0.33	0.00	7.26
Month2	4	13.70	1.29	12.72	3.09	0.98	3.05
Month3	3	12.48	4.96	11.23	0.82	1.25	4.34
Month4	8	18.55	8.13	18.62	7.01	–0.06	6.74
Month5	15	15.11	4.96	15.28	4.92	–0.17	3.20
Month6	112	15.10	4.37	14.50	4.53	0.60	3.49
Month7	14	13.08	2.56	13.99	1.79	–0.91	3.20
Month8	9	15.81	3.11	14.82	3.74	0.98	4.76
Month9	5	13.62	2.41	14.92	3.58	–1.31	2.90
Month10	2	12.13	1.32	10.49	1.65	1.63	2.97
Month11	6	17.32	3.04	17.63	3.83	–0.31	5.00
Month12	63	15.38	4.81	15.28	4.97	0.11	4.23
EOT	171	15.14	4.50	14.66	4.43	0.48	3.92
POST STUDY	43	15.49	4.25	14.17	3.39	1.33	3.45
BUN (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	13.00	3.62				
WEEK4	1	10.00		10.00		0.00	
Month2	10	13.80	4.37	14.40	3.34	–0.60	2.37
Month3	16	13.06	4.68	13.75	3.70	–0.69	3.68
Month4	9	13.56	4.61	12.22	1.48	1.33	3.50
Month5	6	13.00	3.46	14.83	2.79	–1.83	2.32
Month6	7	11.57	2.94	12.29	3.09	–0.71	2.14
Month7	9	11.11	2.57	11.22	3.03	–0.11	2.20
Month8	77	13.18	3.81	12.71	3.51	0.47	2.85
EOT	133	12.94	3.81	12.89	3.39	0.05	2.84
POST STUDY	16	12.50	2.80	12.81	5.52	–0.31	5.74
75-375 mg							
Baseline	120	13.18	3.82				
WEEK2	1	17.00		21.00		–4.00	
WEEK3	1	9.00		17.00		–8.00	
Month1	107	12.95	4.45	13.03	3.87	–0.07	3.62
Month2	7	13.86	4.49	14.00	4.80	–0.14	1.21
Month3	90	12.58	3.93	13.21	3.91	–0.63	3.71
Month4	7	12.86	3.80	10.86	2.54	2.00	4.24
Month5	3	15.00	3.00	15.33	2.52	–0.33	2.52
Month6	77	13.30	4.01	13.08	3.90	0.22	3.63
Month7	7	15.71	6.37	15.14	4.22	0.57	2.70

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month8	8	15.13	6.01	13.63	4.24	1.50	5.15
Month9	52	13.37	3.83	13.54	3.85	–0.17	3.27
Month10	9	13.00	4.24	12.44	5.57	0.56	4.03
Month11	1	15.00		12.00		3.00	
Month12	45	11.98	3.17	13.09	4.03	–1.11	3.92
EOT	109	12.97	3.81	13.07	3.86	–0.10	3.52
POST STUDY	27	13.56	4.45	13.15	4.07	0.41	2.91
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	13.08	3.70				
WEEK2	1	17.00		21.00		–4.00	
WEEK3	1	9.00		17.00		–8.00	
WEEK4	1	10.00		10.00		0.00	
Month1	107	12.95	4.45	13.03	3.87	–0.07	3.62
Month2	17	13.82	4.28	14.24	3.87	–0.41	1.94
Month3	106	12.65	4.03	13.29	3.87	–0.64	3.69
Month4	16	13.25	4.16	11.63	2.06	1.63	3.72
Month5	9	13.67	3.28	15.00	2.55	–1.33	2.35
Month6	84	13.15	3.94	13.01	3.83	0.14	3.53
Month7	16	13.13	5.03	12.94	4.01	0.19	2.37
Month8	85	13.36	4.06	12.80	3.57	0.56	3.11
Month9	52	13.37	3.83	13.54	3.85	–0.17	3.27
Month10	9	13.00	4.24	12.44	5.57	0.56	4.03
Month11	1	15.00		12.00		3.00	
Month12	45	11.98	3.17	13.09	4.03	–1.11	3.92
EOT	242	12.95	3.80	12.98	3.60	–0.02	3.16
POST STUDY	43	13.16	3.92	13.02	4.60	0.14	4.14
尿酸 (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	4.79	1.43				
WEEK4	1	3.57		3.57		0.00	
Month2	10	4.31	1.65	4.29	1.73	0.03	0.75
Month3	16	4.47	1.13	4.74	1.07	–0.27	0.59
Month4	9	4.81	2.10	4.60	1.85	0.21	0.94
Month5	6	4.76	1.11	5.04	1.39	–0.28	0.64
Month6	7	4.99	1.60	5.00	1.22	–0.01	0.88
Month7	9	3.93	1.34	4.03	1.22	–0.10	0.40
Month8	77	4.75	1.42	4.69	1.29	0.05	0.83
EOT	133	4.64	1.44	4.66	1.34	–0.02	0.76
POST STUDY	16	5.10	1.79	5.29	1.45	–0.19	1.00
75-375 mg							
Baseline	120	4.75	1.24				
WEEK2	1	5.06		5.75		–0.69	
WEEK3	1	3.27		4.86		–1.59	
Month1	107	4.48	1.20	4.70	1.27	–0.23	0.59
Month2	7	3.98	0.74	4.01	0.97	–0.03	0.35
Month3	90	4.69	1.24	4.76	1.29	–0.07	0.63
Month4	7	3.85	0.50	3.93	0.83	–0.07	0.51
Month5	3	5.39	0.58	5.22	0.55	0.17	0.23
Month6	77	4.74	1.24	4.73	1.25	0.01	0.78
Month7	7	5.23	1.21	5.13	1.30	0.10	0.74

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month8	8	4.55	1.54	4.25	1.46	0.30	0.52
Month9	52	4.92	1.26	4.82	1.21	0.09	0.77
Month10	9	4.39	0.91	4.03	0.73	0.35	0.95
Month11	1	3.27		2.78		0.50	
Month12	45	4.79	1.24	4.86	1.22	–0.07	0.73
EOT	109	4.67	1.23	4.70	1.26	–0.02	0.68
POST STUDY	27	4.61	0.79	4.57	0.90	0.04	0.63
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	4.77	1.35				
WEEK2	1	5.06		5.75		–0.69	
WEEK3	1	3.27		4.86		–1.59	
WEEK4	1	3.57		3.57		0.00	
Month1	107	4.48	1.20	4.70	1.27	–0.23	0.59
Month2	17	4.18	1.33	4.17	1.44	0.01	0.60
Month3	106	4.66	1.22	4.76	1.25	–0.10	0.62
Month4	16	4.39	1.64	4.30	1.49	0.09	0.77
Month5	9	4.97	0.97	5.10	1.14	–0.13	0.56
Month6	84	4.76	1.27	4.75	1.24	0.01	0.78
Month7	16	4.50	1.41	4.51	1.34	–0.01	0.56
Month8	85	4.73	1.42	4.65	1.31	0.08	0.81
Month9	52	4.92	1.26	4.82	1.21	0.09	0.77
Month10	9	4.39	0.91	4.03	0.73	0.35	0.95
Month11	1	3.27		2.78		0.50	
Month12	45	4.79	1.24	4.86	1.22	–0.07	0.73
EOT	242	4.65	1.35	4.67	1.30	–0.02	0.72
POST STUDY	43	4.79	1.26	4.84	1.17	–0.04	0.79
クレアチニン (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	1.11	0.19				
WEEK4	1	1.10		0.90		0.20	
Month2	10	1.02	0.13	1.03	0.09	–0.01	0.10
Month3	16	1.09	0.14	1.13	0.15	–0.03	0.14
Month4	9	1.04	0.19	1.04	0.22	0.00	0.07
Month5	6	1.07	0.10	1.08	0.20	–0.02	0.18
Month6	7	1.03	0.21	1.07	0.24	–0.04	0.05
Month7	9	1.03	0.17	1.09	0.18	–0.06	0.07
Month8	77	1.09	0.18	1.10	0.18	–0.01	0.09
EOT	133	1.07	0.17	1.09	0.18	–0.02	0.10
POST STUDY	16	1.13	0.18	1.18	0.22	–0.06	0.11
75-150 mg							
Baseline	238	0.93	0.17				
WEEK2	2	0.92	0.03	0.87	0.09	0.06	0.06
WEEK3	3	0.90	0.10	0.87	0.23	0.03	0.15
WEEK5	1	0.70		0.69		0.01	
Month2	4	0.94	0.23	0.97	0.22	–0.03	0.17
Month3	4	0.99	0.04	0.98	0.12	0.01	0.09
Month4	8	0.99	0.30	0.99	0.29	0.01	0.15
Month5	15	0.93	0.14	0.87	0.22	0.06	0.16
Month6	118	0.96	0.16	0.95	0.15	0.01	0.11
Month7	20	0.91	0.11	0.87	0.13	0.04	0.08

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month8	10	0.91	0.13	0.87	0.13	0.04	0.14
Month9	4	0.88	0.14	0.94	0.13	–0.06	0.05
Month10	3	0.81	0.12	0.78	0.16	0.03	0.12
Month11	6	1.06	0.11	1.06	0.14	–0.01	0.08
Month12	65	0.93	0.17	0.91	0.18	0.02	0.12
EOT	184	0.94	0.16	0.93	0.17	0.01	0.11
POST STUDY	48	0.91	0.15	0.92	0.15	–0.01	0.11
75-375 mg							
Baseline	120	1.07	0.14				
WEEK2	1	1.10		1.00		0.10	
WEEK3	1	1.20		1.20		0.00	
Month1	107	1.09	0.14	1.07	0.14	0.02	0.08
Month2	7	1.07	0.13	1.07	0.14	0.00	0.10
Month3	90	1.08	0.15	1.08	0.14	0.00	0.09
Month4	7	1.00	0.12	1.00	0.12	0.00	0.06
Month5	3	1.20	0.17	1.20	0.10	0.00	0.10
Month6	77	1.06	0.16	1.07	0.14	–0.01	0.10
Month7	7	1.16	0.11	1.23	0.13	–0.07	0.14
Month8	8	1.13	0.29	1.06	0.17	0.06	0.13
Month9	52	1.05	0.13	1.06	0.14	–0.01	0.10
Month10	9	1.01	0.18	1.02	0.14	–0.01	0.13
Month11	1	1.00		1.00		0.00	
Month12	45	1.02	0.14	1.06	0.14	–0.04	0.09
EOT	109	1.05	0.14	1.07	0.14	–0.02	0.10
POST STUDY	27	1.07	0.10	1.07	0.12	–0.01	0.10
ベンラファキシン合計							
Baseline	518	1.02	0.19				
WEEK2	3	0.98	0.11	0.91	0.10	0.07	0.05
WEEK3	4	0.98	0.17	0.95	0.25	0.03	0.13
WEEK4	1	1.10		0.90		0.20	
WEEK5	1	0.70		0.69		0.01	
Month1	107	1.09	0.14	1.07	0.14	0.02	0.08
Month2	21	1.02	0.15	1.03	0.13	–0.01	0.11
Month3	110	1.08	0.14	1.08	0.14	0.00	0.10
Month4	24	1.01	0.21	1.01	0.22	0.00	0.10
Month5	24	1.00	0.16	0.96	0.24	0.03	0.16
Month6	202	1.00	0.17	1.00	0.16	0.00	0.11
Month7	36	0.99	0.16	1.00	0.20	–0.01	0.10
Month8	95	1.07	0.20	1.07	0.19	0.00	0.10
Month9	56	1.04	0.13	1.05	0.14	–0.01	0.10
Month10	12	0.96	0.19	0.96	0.18	0.00	0.12
Month11	7	1.05	0.11	1.05	0.13	–0.01	0.07
Month12	110	0.97	0.16	0.97	0.18	0.00	0.11
EOT	426	1.01	0.17	1.02	0.18	–0.01	0.11
POST STUDY	91	1.00	0.17	1.01	0.19	–0.02	0.11
ナトリウム (mEq/L)							
75-225 mg							
Baseline	160	139.25	2.66				
WEEK4	1	137.00		137.00		0.00	
Month2	10	140.40	2.17	140.40	2.59	0.00	3.16
Month3	16	138.31	3.16	138.81	2.37	–0.50	2.88

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month4	8	138.50	2.93	138.88	3.44	–0.38	2.92
Month5	6	140.67	1.97	141.00	2.37	–0.33	3.01
Month6	7	138.29	2.43	139.43	3.82	–1.14	3.85
Month7	9	139.44	2.30	138.00	2.45	1.44	1.88
Month8	77	140.35	2.77	139.09	2.53	1.26	3.27
EOT	133	139.84	2.79	139.17	2.66	0.67	3.19
POST STUDY	15	139.93	3.86	139.60	2.77	0.33	3.98
75-375 mg							
Baseline	120	139.49	2.25				
WEEK3	1	135.00		140.00		–5.00	
Month1	107	138.73	2.05	139.49	2.24	–0.76	2.75
Month2	6	139.50	1.38	138.67	2.50	0.83	1.72
Month3	90	138.61	2.09	139.57	2.22	–0.96	2.96
Month4	7	138.00	1.73	139.71	3.04	–1.71	2.87
Month5	2	138.50	0.71	140.50	0.71	–2.00	0.00
Month6	77	137.56	2.35	139.71	2.30	–2.16	2.89
Month7	6	138.33	1.75	139.00	1.79	–0.67	3.27
Month8	8	136.25	1.58	140.13	2.53	–3.88	3.48
Month9	52	137.58	2.00	139.73	2.34	–2.15	2.71
Month10	7	136.14	1.07	139.57	1.62	–3.43	0.79
Month11	1	133.00		140.00		–7.00	
Month12	45	137.40	2.16	139.91	2.38	–2.51	2.89
EOT	109	137.89	2.14	139.50	2.22	–1.61	2.87
POST STUDY	25	138.96	2.37	139.80	1.96	–0.84	2.87
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	139.35	2.49				
WEEK3	1	135.00		140.00		–5.00	
WEEK4	1	137.00		137.00		0.00	
Month1	107	138.73	2.05	139.49	2.24	–0.76	2.75
Month2	16	140.06	1.91	139.75	2.62	0.31	2.68
Month3	106	138.57	2.26	139.45	2.25	–0.89	2.94
Month4	15	138.27	2.37	139.27	3.17	–1.00	2.88
Month5	8	140.13	1.96	140.88	2.03	–0.75	2.66
Month6	84	137.62	2.35	139.69	2.43	–2.07	2.96
Month7	15	139.00	2.10	138.40	2.20	0.60	2.64
Month8	85	139.96	2.93	139.19	2.54	0.78	3.60
Month9	52	137.58	2.00	139.73	2.34	–2.15	2.71
Month10	7	136.14	1.07	139.57	1.62	–3.43	0.79
Month11	1	133.00		140.00		–7.00	
Month12	45	137.40	2.16	139.91	2.38	–2.51	2.89
EOT	242	138.96	2.70	139.32	2.47	–0.36	3.25
POST STUDY	40	139.33	3.01	139.73	2.26	–0.40	3.33
クロライド (mEq/L)							
75-225 mg							
Baseline	160	106.03	2.91				
WEEK4	1	106.00		105.00		1.00	
Month2	10	105.60	2.12	106.10	2.38	–0.50	3.66
Month3	16	105.00	3.52	105.75	2.82	–0.75	3.00
Month4	8	106.25	2.87	107.13	4.09	–0.88	2.10
Month5	6	106.33	3.44	106.83	3.19	–0.50	5.82

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month6	7	104.14	4.02	105.86	4.30	–1.71	2.81
Month7	9	104.44	2.24	105.56	2.51	–1.11	3.41
Month8	77	104.78	2.96	106.17	2.96	–1.39	3.76
EOT	133	104.97	3.00	106.14	2.99	–1.17	3.57
POST STUDY	15	104.07	3.08	105.27	3.06	–1.20	3.78
75-375 mg							
Baseline	120	105.07	2.69				
WEEK3	1	103.00		107.00		–4.00	
Month1	107	104.64	2.60	105.11	2.67	–0.48	3.28
Month2	6	105.17	2.14	104.33	5.05	0.83	4.40
Month3	90	104.66	2.56	105.26	2.48	–0.60	3.37
Month4	7	104.14	2.48	107.43	2.82	–3.29	1.98
Month5	2	105.00	1.41	108.00	0.00	–3.00	1.41
Month6	77	104.00	2.85	105.19	2.52	–1.19	3.36
Month7	6	106.33	2.80	104.67	2.34	1.67	4.93
Month8	8	102.63	2.26	105.50	3.07	–2.88	2.85
Month9	52	103.81	2.33	105.17	2.50	–1.37	2.91
Month10	7	102.71	1.98	106.14	2.04	–3.43	2.07
Month11	1	98.00		107.00		–9.00	
Month12	45	103.40	2.55	105.29	2.67	–1.89	3.24
EOT	109	103.98	2.75	105.17	2.69	–1.19	3.56
POST STUDY	25	105.56	2.84	105.24	2.99	0.32	3.33
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	105.62	2.85				
WEEK3	1	103.00		107.00		–4.00	
WEEK4	1	106.00		105.00		1.00	
Month1	107	104.64	2.60	105.11	2.67	–0.48	3.28
Month2	16	105.44	2.06	105.44	3.56	0.00	3.86
Month3	106	104.71	2.71	105.33	2.53	–0.62	3.30
Month4	15	105.27	2.81	107.27	3.43	–2.00	2.33
Month5	8	106.00	3.02	107.13	2.75	–1.13	5.08
Month6	84	104.01	2.94	105.25	2.68	–1.24	3.31
Month7	15	105.20	2.57	105.20	2.40	0.00	4.16
Month8	85	104.58	2.96	106.11	2.96	–1.53	3.69
Month9	52	103.81	2.33	105.17	2.50	–1.37	2.91
Month10	7	102.71	1.98	106.14	2.04	–3.43	2.07
Month11	1	98.00		107.00		–9.00	
Month12	45	103.40	2.55	105.29	2.67	–1.89	3.24
EOT	242	104.52	2.93	105.71	2.90	–1.18	3.56
POST STUDY	40	105.00	2.99	105.25	2.98	–0.25	3.54
カリウム (mEq/L)							
75-225 mg							
Baseline	160	4.20	0.32				
WEEK4	1	4.60		3.80		0.80	
Month2	10	4.25	0.42	4.21	0.41	0.04	0.49
Month3	16	4.49	0.36	4.28	0.38	0.21	0.47
Month4	8	4.25	0.41	4.10	0.27	0.15	0.40
Month5	6	4.10	0.26	4.20	0.20	–0.10	0.22
Month6	7	4.27	0.34	4.10	0.50	0.17	0.73
Month7	9	4.11	0.28	4.20	0.38	–0.09	0.29

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month8	77	4.24	0.33	4.20	0.29	0.03	0.38
EOT	133	4.26	0.35	4.20	0.32	0.05	0.41
POST STUDY	14	4.19	0.35	4.09	0.28	0.09	0.39
75-375 mg							
Baseline	120	4.19	0.36				
WEEK3	1	4.40		3.80		0.60	
Month1	107	4.16	0.34	4.19	0.35	–0.02	0.38
Month2	6	4.17	0.27	3.92	0.32	0.25	0.34
Month3	90	4.19	0.32	4.19	0.36	0.00	0.34
Month4	7	4.01	0.27	3.91	0.56	0.10	0.33
Month5	2	4.35	0.21	4.40	0.42	–0.05	0.64
Month6	76	4.11	0.31	4.23	0.35	–0.13	0.37
Month7	6	4.18	0.29	4.37	0.38	–0.18	0.41
Month8	8	4.13	0.29	4.19	0.42	–0.06	0.33
Month9	51	4.11	0.32	4.21	0.33	–0.10	0.39
Month10	7	4.16	0.21	4.39	0.19	–0.23	0.20
Month11	1	4.20		3.90		0.30	
Month12	45	4.12	0.35	4.27	0.34	–0.14	0.39
EOT	109	4.10	0.31	4.17	0.36	–0.07	0.38
POST STUDY	25	4.20	0.28	4.15	0.36	0.05	0.34
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	4.20	0.33				
WEEK3	1	4.40		3.80		0.60	
WEEK4	1	4.60		3.80		0.80	
Month1	107	4.16	0.34	4.19	0.35	–0.02	0.38
Month2	16	4.22	0.37	4.10	0.39	0.12	0.44
Month3	106	4.23	0.35	4.20	0.36	0.03	0.37
Month4	15	4.14	0.36	4.01	0.42	0.13	0.36
Month5	8	4.16	0.26	4.25	0.25	–0.09	0.30
Month6	83	4.12	0.31	4.22	0.37	–0.10	0.41
Month7	15	4.14	0.27	4.27	0.38	–0.13	0.33
Month8	85	4.22	0.32	4.20	0.30	0.02	0.37
Month9	51	4.11	0.32	4.21	0.33	–0.10	0.39
Month10	7	4.16	0.21	4.39	0.19	–0.23	0.20
Month11	1	4.20		3.90		0.30	
Month12	45	4.12	0.35	4.27	0.34	–0.14	0.39
EOT	242	4.19	0.34	4.19	0.34	0.00	0.40
POST STUDY	39	4.19	0.31	4.13	0.33	0.06	0.35
カルシウム (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	9.23	0.40				
WEEK4	1	9.40		8.80		0.60	
Month2	10	9.18	0.44	9.19	0.44	–0.01	0.34
Month3	16	9.34	0.56	9.28	0.34	0.06	0.62
Month4	9	9.23	0.40	9.21	0.38	0.02	0.26
Month5	6	9.08	0.30	9.37	0.46	–0.28	0.37
Month6	7	9.29	0.45	9.16	0.25	0.13	0.33
Month7	9	9.09	0.28	9.20	0.68	–0.11	0.56
Month8	77	9.19	0.37	9.25	0.38	–0.06	0.36
EOT	133	9.20	0.40	9.25	0.39	–0.04	0.41

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
POST STUDY	16	9.28	0.64	9.25	0.61	0.03	0.62
75-375 mg							
Baseline	120	8.99	0.33				
WEEK2	1	8.90		8.60		0.30	
WEEK3	1	8.30		8.20		0.10	
Month1	107	8.95	0.31	8.99	0.33	–0.04	0.38
Month2	7	9.10	0.21	9.07	0.31	0.03	0.41
Month3	90	8.92	0.32	8.98	0.36	–0.06	0.40
Month4	7	8.87	0.16	8.81	0.28	0.06	0.30
Month5	3	8.93	0.31	8.87	0.32	0.07	0.45
Month6	77	8.88	0.36	8.98	0.37	–0.10	0.47
Month7	7	8.90	0.25	9.00	0.20	–0.10	0.24
Month8	8	9.10	0.46	9.15	0.29	–0.05	0.44
Month9	52	9.03	0.38	8.94	0.38	0.08	0.50
Month10	9	8.99	0.36	8.94	0.26	0.04	0.38
Month11	1	9.40		9.20		0.20	
Month12	45	8.95	0.42	8.98	0.38	–0.04	0.42
EOT	109	8.94	0.37	8.98	0.34	–0.04	0.41
POST STUDY	27	9.05	0.34	8.99	0.34	0.06	0.52
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	9.13	0.39				
WEEK2	1	8.90		8.60		0.30	
WEEK3	1	8.30		8.20		0.10	
WEEK4	1	9.40		8.80		0.60	
Month1	107	8.95	0.31	8.99	0.33	–0.04	0.38
Month2	17	9.15	0.36	9.14	0.39	0.01	0.36
Month3	106	8.98	0.40	9.02	0.37	–0.04	0.44
Month4	16	9.08	0.36	9.04	0.39	0.04	0.27
Month5	9	9.03	0.29	9.20	0.47	–0.17	0.41
Month6	84	8.91	0.38	9.00	0.36	–0.08	0.46
Month7	16	9.01	0.28	9.11	0.52	–0.11	0.44
Month8	85	9.18	0.38	9.24	0.37	–0.06	0.36
Month9	52	9.03	0.38	8.94	0.38	0.08	0.50
Month10	9	8.99	0.36	8.94	0.26	0.04	0.38
Month11	1	9.40		9.20		0.20	
Month12	45	8.95	0.42	8.98	0.38	–0.04	0.42
EOT	242	9.09	0.41	9.13	0.39	–0.04	0.41
POST STUDY	43	9.13	0.48	9.09	0.47	0.05	0.55
リン (mg/dL)							
75-225 mg							
Baseline	160	3.59	0.53				
WEEK4	1	4.20		3.50		0.70	
Month2	10	3.45	0.35	3.73	0.55	–0.28	0.33
Month3	16	3.44	0.53	3.50	0.50	–0.06	0.41
Month4	9	3.36	0.52	3.58	0.64	–0.22	0.49
Month5	6	3.75	0.53	4.08	0.54	–0.33	0.68
Month6	7	3.51	0.51	3.87	0.60	–0.36	0.66
Month7	9	3.22	0.43	3.56	0.65	–0.33	0.74
Month8	77	3.43	0.63	3.51	0.52	–0.09	0.56
EOT	133	3.43	0.57	3.58	0.54	–0.15	0.55

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
POST STUDY	15	3.59	0.65	3.52	0.70	0.07	0.86
75-375 mg							
Baseline	120	3.63	0.50				
WEEK2	1	5.70		4.30		1.40	
WEEK3	1	3.50		3.80		–0.30	
Month1	107	3.53	0.52	3.60	0.50	–0.06	0.58
Month2	7	3.59	0.78	3.49	0.53	0.10	0.55
Month3	90	3.60	0.54	3.63	0.51	–0.03	0.59
Month4	7	3.61	0.52	3.40	0.26	0.21	0.61
Month5	3	3.33	0.57	3.77	0.59	–0.43	0.85
Month6	76	3.54	0.65	3.65	0.52	–0.11	0.66
Month7	7	3.19	0.64	3.31	0.60	–0.13	0.64
Month8	8	3.53	0.58	3.66	0.41	–0.14	0.75
Month9	51	3.68	0.59	3.70	0.48	–0.02	0.63
Month10	8	3.45	0.69	3.36	0.36	0.09	0.80
Month11	1	3.80		3.90		–0.10	
Month12	45	3.51	0.55	3.63	0.55	–0.12	0.62
EOT	109	3.53	0.61	3.60	0.49	–0.07	0.67
POST STUDY	27	3.63	0.51	3.56	0.35	0.07	0.58
ベンラファキシン合計							
Baseline	280	3.61	0.52				
WEEK2	1	5.70		4.30		1.40	
WEEK3	1	3.50		3.80		–0.30	
WEEK4	1	4.20		3.50		0.70	
Month1	107	3.53	0.52	3.60	0.50	–0.06	0.58
Month2	17	3.51	0.55	3.63	0.54	–0.12	0.46
Month3	106	3.57	0.54	3.61	0.50	–0.04	0.56
Month4	16	3.47	0.52	3.50	0.51	–0.03	0.57
Month5	9	3.61	0.55	3.98	0.54	–0.37	0.69
Month6	83	3.54	0.64	3.67	0.53	–0.13	0.66
Month7	16	3.21	0.51	3.45	0.62	–0.24	0.68
Month8	85	3.44	0.62	3.53	0.51	–0.09	0.58
Month9	51	3.68	0.59	3.70	0.48	–0.02	0.63
Month10	8	3.45	0.69	3.36	0.36	0.09	0.80
Month11	1	3.80		3.90		–0.10	
Month12	45	3.51	0.55	3.63	0.55	–0.12	0.62
EOT	242	3.48	0.59	3.59	0.52	–0.11	0.61
POST STUDY	42	3.62	0.56	3.55	0.49	0.07	0.68
尿比重							
75-375 mg							
Baseline	119	1.02	0.01				
WEEK3	1	1.02		1.03		–0.01	
Month1	106	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
Month2	8	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
Month3	89	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
Month4	9	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
Month5	2	1.02	0.00	1.01	0.00	0.01	0.00
Month6	77	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
Month7	6	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.00
Month8	7	1.02	0.01	1.01	0.01	0.01	0.01

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month9	51	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
Month10	10	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
Month11	1	1.01		1.01		0.00	
Month12	45	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
EOT	108	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
POST STUDY	26	1.02	0.01	1.02	0.01	0.00	0.01
尿 pH							
75-225 mg							
Baseline	160	5.54	0.78				
WEEK4	2	5.50	0.71	6.00	1.41	–0.50	2.12
Month2	11	5.45	0.82	5.27	0.65	0.18	0.75
Month3	14	5.43	0.65	5.79	1.12	–0.36	1.39
Month4	7	6.00	1.00	5.57	0.98	0.43	1.13
Month5	6	5.67	1.21	6.17	0.98	–0.50	1.05
Month6	7	5.71	0.95	5.14	0.38	0.57	1.13
Month7	9	6.11	0.93	5.67	0.87	0.44	1.13
Month8	73	5.51	0.75	5.53	0.73	–0.03	0.93
EOT	126	5.57	0.80	5.56	0.80	0.01	1.02
POST STUDY	18	5.22	0.65	5.56	0.70	–0.33	1.08
75-375 mg							
Baseline	119	5.90	0.86				
WEEK3	1	7.00		6.00		1.00	
Month1	106	5.83	0.91	5.90	0.87	–0.07	0.96
Month2	8	5.63	0.52	5.75	0.71	–0.13	0.83
Month3	89	6.10	0.88	5.88	0.88	0.22	1.03
Month4	9	6.00	1.12	5.56	0.53	0.44	1.24
Month5	2	6.50	0.71	5.50	0.71	1.00	0.00
Month6	77	5.97	0.86	5.87	0.89	0.10	0.87
Month7	6	6.17	0.41	6.00	0.89	0.17	0.75
Month8	7	6.29	1.11	5.86	1.07	0.43	1.72
Month9	51	5.98	0.76	5.82	0.87	0.16	0.90
Month10	10	5.70	0.67	5.90	0.99	–0.20	0.79
Month11	1	6.00		5.00		1.00	
Month12	45	6.02	0.78	5.87	0.81	0.16	1.11
EOT	108	6.06	0.80	5.89	0.87	0.17	1.07
POST STUDY	26	5.88	0.82	5.77	0.82	0.12	0.99
ベンラファキシン合計							
Baseline	279	5.69	0.83				
WEEK3	1	7.00		6.00		1.00	
WEEK4	2	5.50	0.71	6.00	1.41	–0.50	2.12
Month1	106	5.83	0.91	5.90	0.87	–0.07	0.96
Month2	19	5.53	0.70	5.47	0.70	0.05	0.78
Month3	103	6.01	0.88	5.86	0.91	0.15	1.10
Month4	16	6.00	1.03	5.56	0.73	0.44	1.15
Month5	8	5.88	1.13	6.00	0.93	–0.13	1.13
Month6	84	5.95	0.86	5.81	0.88	0.14	0.89
Month7	15	6.13	0.74	5.80	0.86	0.33	0.98
Month8	80	5.58	0.81	5.56	0.76	0.01	1.01
Month9	51	5.98	0.76	5.82	0.87	0.16	0.90
Month10	10	5.70	0.67	5.90	0.99	–0.20	0.79
Month11	1	6.00		5.00		1.00	

Supportive Table 36. 外国長期投与試験における臨床検査値の要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month12	45	6.02	0.78	5.87	0.81	0.16	1.11
EOT	234	5.79	0.83	5.71	0.85	0.08	1.04
POST STUDY	44	5.61	0.81	5.68	0.77	–0.07	1.04

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-25 13:44:36, 2014-11-28 13:05:12
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧（立位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	414	117.9	13.9				
DAY2-4	2	117.0	9.9	122.3	8.1	–5.3	1.8
WEEK1	408	117.3	13.5	117.9	13.9	–0.6	9.5
WEEK2	387	117.0	13.7	117.7	13.8	–0.7	10.1
WEEK3	374	117.9	14.7	117.9	13.9	0.1	11.0
WEEK4	343	116.8	14.0	117.6	13.8	–0.8	10.0
WEEK5	55	118.2	17.0	117.6	14.6	0.6	12.1
WEEK6	288	117.0	13.5	117.5	14.2	–0.5	10.5
WEEK7	47	116.9	13.8	118.9	14.7	–2.0	11.0
WEEK8	250	117.0	14.1	118.0	14.1	–1.0	10.7
WEEK9	30	122.1	13.6	122.3	14.5	–0.2	9.7
WEEK10	12	115.6	13.4	117.0	17.4	–1.3	8.8
WEEK11	9	111.1	12.3	114.4	8.7	–3.3	10.5
WEEK12	93	119.1	13.3	119.3	14.2	–0.2	11.6
EOT	413	117.1	14.0	117.9	13.9	–0.8	12.2
POST STUDY	239	117.8	14.0	117.5	14.1	0.3	11.2
75～150 mg							
BASELINE	96	115.8	13.7				
DAY2-4	1	125.0	0.0	125.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	91	118.4	13.3	115.7	13.9	2.7	9.6
WEEK2	84	116.6	14.9	116.1	14.1	0.6	11.1
WEEK3	79	117.7	14.7	115.7	14.1	2.0	12.7
WEEK4	78	117.0	15.1	115.5	14.0	1.5	11.4
WEEK5	6	111.7	11.6	117.8	16.6	–6.2	13.0
WEEK6	62	117.8	14.5	115.5	13.9	2.3	10.8
WEEK7	15	116.8	15.0	113.1	13.3	3.7	9.8
WEEK8	62	120.5	16.0	116.0	13.5	4.5	9.9
WEEK9	11	110.4	10.2	112.2	13.8	–1.8	11.3
WEEK10	3	118.7	11.7	114.7	12.7	4.0	1.0
WEEK11	5	110.0	18.9	110.0	10.5	0.0	14.1
WEEK12	53	118.2	15.4	115.8	14.5	2.3	9.5
EOT	93	118.0	14.2	115.8	13.8	2.3	10.8
POST STUDY	57	116.8	13.6	117.0	13.8	–0.2	9.5
75～225 mg							
BASELINE	318	118.3	14.1				
DAY2-4	3	127.2	12.4	127.5	18.6	–0.3	14.2
WEEK1	298	119.2	13.1	118.0	13.8	1.2	10.1
WEEK2	283	118.6	13.4	118.1	14.0	0.5	10.9
WEEK3	279	118.9	13.9	118.0	14.1	0.8	10.9
WEEK4	257	118.8	13.7	118.1	14.2	0.7	11.4
WEEK5	38	123.6	15.1	120.3	14.0	3.4	12.9
WEEK6	226	119.0	13.6	117.7	14.3	1.2	10.8
WEEK7	43	115.7	12.8	115.9	12.6	–0.2	11.9
WEEK8	215	119.5	13.3	118.4	14.5	1.1	11.7
WEEK9	13	117.5	17.7	119.3	16.5	–1.7	11.4
WEEK10	5	105.2	11.4	110.8	11.7	–5.6	6.2
WEEK11	9	111.1	8.3	112.2	12.3	–1.1	10.1
WEEK12	63	120.3	15.3	121.2	16.3	–1.0	11.0
EOT	307	119.5	13.2	118.2	13.8	1.3	11.4
POST STUDY	208	120.2	15.7	118.6	14.5	1.7	11.5

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
BASELINE	414	117.7	14.0				
DAY2-4	4	126.6	10.1	126.9	15.3	–0.3	11.6
WEEK1	389	119.0	13.1	117.5	13.8	1.6	10.0
WEEK2	367	118.1	13.8	117.6	14.1	0.5	10.9
WEEK3	358	118.6	14.1	117.5	14.2	1.1	11.3
WEEK4	335	118.4	14.0	117.5	14.2	0.9	11.4
WEEK5	44	122.0	15.2	119.9	14.2	2.1	13.2
WEEK6	288	118.7	13.8	117.2	14.2	1.5	10.8
WEEK7	58	116.0	13.3	115.2	12.7	0.8	11.4
WEEK8	277	119.7	13.9	117.8	14.3	1.9	11.4
WEEK9	24	114.3	14.9	116.0	15.5	–1.8	11.1
WEEK10	8	110.3	12.7	112.3	11.3	–2.0	6.8
WEEK11	14	110.7	12.3	111.4	11.3	–0.7	11.1
WEEK12	116	119.3	15.3	118.8	15.7	0.5	10.4
EOT	400	119.1	13.4	117.6	13.8	1.5	11.3
POST STUDY	265	119.5	15.3	118.2	14.4	1.3	11.1
IR 製剤							
BASELINE	93	116.4	14.4				
WEEK1	86	120.3	13.8	117.0	14.4	3.2	11.5
WEEK2	80	117.2	15.4	117.0	14.1	0.2	10.4
WEEK3	75	116.5	14.9	116.6	13.7	–0.1	9.7
WEEK4	71	118.3	13.7	116.7	13.9	1.5	10.7
WEEK5	5	108.4	12.0	110.6	7.8	–2.2	11.8
WEEK6	57	119.6	14.9	117.4	14.1	2.2	11.6
WEEK7	8	116.9	14.2	112.4	14.0	4.5	6.5
WEEK8	53	119.5	14.8	117.1	13.7	2.5	10.0
WEEK9	9	122.7	13.8	117.7	13.7	5.0	13.3
WEEK10	3	112.0	3.5	114.3	5.7	–2.3	7.4
WEEK11	2	125.0	9.9	110.0	11.3	15.0	1.4
WEEK12	42	117.9	13.7	118.0	13.9	–0.1	10.6
EOT	87	119.3	15.3	117.1	14.3	2.2	12.5
POST STUDY	57	118.0	16.8	115.4	14.2	2.6	11.3
フルオキセチン							
BASELINE	223	118.5	14.2				
DAY2-4	1	120.0	0.0	113.0	0.0	7.0	0.0
WEEK1	214	120.0	14.2	118.5	14.3	1.5	10.2
WEEK2	207	120.1	14.9	118.6	14.1	1.5	10.4
WEEK3	198	118.3	14.9	118.4	14.0	0.0	9.5
WEEK4	190	117.9	13.3	118.5	14.3	–0.5	10.0
WEEK5	25	116.8	14.0	116.3	16.2	0.6	13.3
WEEK6	156	118.4	14.8	118.7	13.8	–0.3	10.5
WEEK7	24	118.8	13.9	120.2	12.4	–1.4	11.8
WEEK8	147	119.1	15.0	118.4	14.0	0.7	12.0
WEEK9	11	115.8	13.4	119.9	13.4	–4.0	11.8
WEEK10	6	115.1	10.7	111.3	9.9	3.8	8.6
WEEK11	4	129.8	20.4	120.0	11.0	9.8	9.6
WEEK12	63	119.2	18.7	120.5	14.9	–1.3	12.6
EOT	222	118.7	15.1	118.5	14.3	0.2	11.3
POST STUDY	154	118.7	14.9	119.4	13.9	–0.7	11.6

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧（仰臥位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	413	118.6	13.1				
DAY2-4	2	117.0	7.1	112.5	2.1	4.5	4.9
WEEK1	406	117.9	13.4	118.7	13.1	–0.9	8.7
WEEK2	385	118.0	13.0	118.6	13.1	–0.6	9.8
WEEK3	372	118.3	14.2	118.9	13.2	–0.6	10.5
WEEK4	341	118.5	14.0	118.6	13.1	–0.1	9.9
WEEK5	55	119.0	14.0	117.9	13.2	1.2	10.9
WEEK6	287	117.8	14.2	118.5	13.4	–0.7	11.2
WEEK7	48	117.7	11.3	119.8	14.2	–2.1	9.7
WEEK8	249	117.8	14.5	119.1	13.2	–1.3	10.9
WEEK9	29	121.2	14.0	123.1	14.5	–1.9	11.7
WEEK10	12	118.1	10.8	118.3	14.4	–0.2	8.5
WEEK11	9	114.7	17.3	115.7	11.5	–1.0	14.1
WEEK12	93	120.3	12.8	120.6	13.8	–0.3	10.9
EOT	411	117.9	13.8	118.7	13.1	–0.8	10.7
POST STUDY	240	119.5	14.1	118.0	13.4	1.5	9.7
75～150 mg							
BASELINE	96	117.9	13.4				
DAY2-4	1	123.0	0.0	125.5	0.0	–2.5	0.0
WEEK1	91	119.8	14.7	117.4	13.5	2.3	10.4
WEEK2	84	119.5	15.3	117.8	13.7	1.7	11.5
WEEK3	79	120.5	13.9	117.6	13.6	2.9	10.5
WEEK4	78	119.8	13.8	117.5	13.7	2.4	10.7
WEEK5	6	115.8	13.5	117.8	14.4	–2.0	10.6
WEEK6	62	120.6	14.9	117.8	14.3	2.8	11.0
WEEK7	15	118.7	11.7	114.7	9.8	3.9	10.0
WEEK8	62	121.9	16.0	118.2	14.2	3.7	11.2
WEEK9	11	116.0	11.5	111.9	9.2	4.1	12.4
WEEK10	3	118.0	12.2	113.0	13.7	5.0	5.6
WEEK11	5	115.2	15.5	115.0	16.4	0.2	12.2
WEEK12	53	119.1	14.4	118.1	13.5	1.0	11.1
EOT	93	119.7	14.4	117.6	13.4	2.1	10.7
POST STUDY	57	119.8	13.8	118.6	13.0	1.2	10.3
75～225 mg							
BASELINE	318	119.2	13.3				
DAY2-4	3	130.0	9.6	136.8	17.2	–6.8	16.5
WEEK1	299	121.2	13.3	118.9	12.9	2.3	10.0
WEEK2	284	120.8	12.8	119.1	13.2	1.7	10.6
WEEK3	279	120.7	12.8	119.1	13.3	1.6	10.6
WEEK4	257	120.4	13.1	119.2	13.3	1.2	11.2
WEEK5	38	125.2	15.0	121.2	14.8	4.0	12.3
WEEK6	226	120.7	13.3	118.7	13.2	2.0	11.4
WEEK7	43	118.8	11.9	118.2	13.4	0.6	12.1
WEEK8	215	120.6	13.0	119.2	13.0	1.3	11.5
WEEK9	13	119.3	12.5	119.5	13.5	–0.2	10.9
WEEK10	5	108.8	10.2	113.7	6.6	–4.9	11.7
WEEK11	9	115.1	12.1	110.6	8.2	4.6	12.1
WEEK12	64	121.1	14.5	122.1	14.9	–0.9	10.4
EOT	307	120.5	12.9	119.2	13.0	1.4	11.2
POST STUDY	208	120.1	13.6	119.1	13.0	1.1	10.7

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
BASELINE	414	118.9	13.3				
DAY2-4	4	128.3	8.6	134.0	15.1	–5.8	13.7
WEEK1	390	120.9	13.6	118.6	13.0	2.3	10.1
WEEK2	368	120.5	13.4	118.8	13.3	1.7	10.8
WEEK3	358	120.6	13.0	118.8	13.4	1.9	10.5
WEEK4	335	120.3	13.3	118.8	13.4	1.5	11.1
WEEK5	44	123.9	15.0	120.7	14.6	3.2	12.1
WEEK6	288	120.7	13.7	118.5	13.4	2.2	11.3
WEEK7	58	118.8	11.7	117.3	12.6	1.5	11.6
WEEK8	277	120.9	13.7	119.0	13.3	1.9	11.5
WEEK9	24	117.8	11.9	116.0	12.1	1.8	11.6
WEEK10	8	112.3	11.1	113.4	8.9	–1.2	10.7
WEEK11	14	115.1	12.8	112.1	11.4	3.0	11.9
WEEK12	117	120.2	14.5	120.3	14.4	–0.1	10.7
EOT	400	120.3	13.2	118.8	13.1	1.6	11.0
POST STUDY	265	120.1	13.6	119.0	13.0	1.1	10.6
IR製剤							
BASELINE	93	118.6	14.0				
WEEK1	86	121.2	14.0	119.3	13.8	1.9	9.9
WEEK2	80	119.1	15.1	119.2	13.7	0.0	9.9
WEEK3	75	119.2	13.6	118.8	13.0	0.4	10.5
WEEK4	71	121.0	13.7	119.0	13.2	2.0	11.8
WEEK5	5	114.0	5.7	113.7	6.0	0.3	11.4
WEEK6	57	120.6	14.8	119.9	13.3	0.7	13.8
WEEK7	8	116.5	13.7	112.8	13.2	3.8	8.3
WEEK8	53	121.3	14.9	119.6	13.1	1.7	10.1
WEEK9	9	122.3	10.4	119.1	12.9	3.3	10.8
WEEK10	3	111.3	4.6	113.8	4.8	–2.5	9.3
WEEK11	2	127.0	4.2	109.5	4.9	17.5	0.7
WEEK12	42	121.2	15.4	120.6	13.3	0.6	11.2
EOT	87	120.5	14.2	119.2	13.8	1.3	12.1
POST STUDY	56	119.3	16.2	118.5	14.0	0.7	10.8
フルオキセチン							
BASELINE	223	120.5	14.8				
DAY2-4	1	122.0	0.0	115.0	0.0	7.0	0.0
WEEK1	213	121.2	14.1	120.6	14.9	0.6	10.3
WEEK2	206	122.4	15.4	120.5	14.7	1.9	10.9
WEEK3	198	121.0	14.4	120.3	14.5	0.7	10.1
WEEK4	189	120.1	14.4	120.4	15.0	–0.3	10.1
WEEK5	25	120.7	13.6	120.3	16.3	0.4	14.5
WEEK6	155	119.8	14.2	120.5	14.7	–0.6	11.2
WEEK7	24	120.8	12.9	120.3	12.0	0.6	12.5
WEEK8	146	120.7	15.6	120.5	14.4	0.2	11.6
WEEK9	11	119.1	14.9	122.4	13.9	–3.3	16.6
WEEK10	6	120.3	9.3	117.9	5.6	2.4	8.9
WEEK11	4	135.3	22.6	123.0	15.4	12.3	8.8
WEEK12	63	121.0	18.7	122.6	15.5	–1.6	10.4
EOT	221	120.1	14.6	120.5	14.8	–0.4	11.1
POST STUDY	155	120.7	14.3	121.5	14.5	–0.8	11.7

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
拡張期血圧（立位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	414	78.1	9.1				
DAY2-4	2	81.5	3.5	81.0	7.1	0.5	3.5
WEEK1	408	77.9	9.3	78.1	9.1	–0.2	7.8
WEEK2	387	78.2	9.1	78.0	9.0	0.2	8.2
WEEK3	374	78.0	9.5	78.1	9.1	–0.1	8.6
WEEK4	343	77.9	9.4	77.8	9.1	0.1	8.0
WEEK5	55	79.9	9.8	78.4	9.3	1.5	8.7
WEEK6	288	78.4	9.7	78.0	9.0	0.4	7.8
WEEK7	47	78.1	9.4	77.8	9.1	0.2	9.4
WEEK8	250	77.6	10.0	78.1	8.9	–0.5	8.0
WEEK9	30	78.6	9.1	78.8	10.4	–0.2	9.1
WEEK10	12	74.4	9.6	78.7	11.4	–4.3	7.7
WEEK11	9	74.1	8.5	73.7	5.5	0.4	5.1
WEEK12	93	79.0	9.4	78.6	9.5	0.4	9.2
EOT	413	78.1	10.0	78.1	9.1	0.0	9.1
POST STUDY	239	78.6	9.7	78.1	9.0	0.5	8.2
75～150 mg							
BASELINE	96	77.2	9.4				
DAY2-4	1	80.0	0.0	80.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	91	77.4	10.2	77.2	9.5	0.2	8.3
WEEK2	84	77.7	9.9	77.7	9.5	0.0	7.6
WEEK3	79	78.0	9.8	77.8	9.2	0.2	8.3
WEEK4	78	78.8	9.9	77.6	9.5	1.2	9.4
WEEK5	6	79.2	10.9	77.8	13.2	1.3	6.0
WEEK6	62	78.4	8.9	78.0	9.2	0.3	7.8
WEEK7	15	80.4	12.4	75.7	11.5	4.7	8.7
WEEK8	62	81.2	10.6	78.8	9.0	2.5	8.7
WEEK9	11	80.4	10.9	74.5	9.4	5.8	10.4
WEEK10	3	74.7	12.1	68.3	17.6	6.3	6.4
WEEK11	5	71.2	10.8	73.2	9.1	–2.0	6.4
WEEK12	53	80.6	11.1	79.4	9.4	1.2	8.7
EOT	93	79.2	10.6	77.2	9.4	2.0	9.1
POST STUDY	57	77.2	10.1	77.8	9.7	–0.7	8.2
75～225 mg							
BASELINE	318	78.1	9.0				
DAY2-4	3	85.3	5.9	79.8	3.3	5.5	4.3
WEEK1	298	79.8	9.2	78.2	9.0	1.7	7.6
WEEK2	283	79.0	9.5	78.2	8.9	0.8	7.5
WEEK3	279	80.0	9.9	78.0	9.0	2.0	8.5
WEEK4	257	79.5	10.2	77.9	9.2	1.6	8.7
WEEK5	38	84.7	9.1	78.4	9.4	6.3	10.9
WEEK6	226	80.7	9.0	77.8	9.0	2.9	8.5
WEEK7	43	77.9	9.0	76.3	8.4	1.6	9.8
WEEK8	215	80.5	9.4	78.5	9.2	2.0	8.1
WEEK9	13	73.4	11.7	76.5	12.2	–3.1	13.9
WEEK10	5	70.0	9.2	72.6	5.6	–2.6	8.3
WEEK11	9	71.3	6.0	71.7	7.9	–0.4	8.9
WEEK12	63	79.8	10.6	78.4	10.5	1.5	9.2
EOT	307	80.4	9.7	78.2	8.9	2.2	9.3
POST STUDY	208	80.3	10.6	78.6	9.0	1.7	9.1

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
BASELINE	414	77.9	9.1				
DAY2-4	4	84.0	5.5	79.9	2.7	4.1	4.4
WEEK1	389	79.3	9.5	77.9	9.1	1.3	7.8
WEEK2	367	78.7	9.6	78.1	9.1	0.6	7.5
WEEK3	358	79.6	9.9	77.9	9.1	1.6	8.4
WEEK4	335	79.3	10.2	77.8	9.3	1.5	8.9
WEEK5	44	84.0	9.4	78.3	9.8	5.6	10.5
WEEK6	288	80.2	9.0	77.9	9.0	2.3	8.4
WEEK7	58	78.5	9.9	76.2	9.2	2.4	9.5
WEEK8	277	80.6	9.7	78.6	9.2	2.1	8.2
WEEK9	24	76.6	11.7	75.6	10.9	1.0	13.0
WEEK10	8	71.8	9.8	71.0	10.6	0.8	8.5
WEEK11	14	71.3	7.6	72.3	8.0	–1.0	7.8
WEEK12	116	80.2	10.8	78.8	10.0	1.3	8.9
EOT	400	80.1	9.9	77.9	9.0	2.2	9.2
POST STUDY	265	79.6	10.5	78.4	9.1	1.2	9.0
IR 製剤							
BASELINE	93	76.9	8.7				
WEEK1	86	79.1	8.8	77.2	8.8	1.9	7.6
WEEK2	80	77.9	9.2	77.5	8.9	0.4	8.2
WEEK3	75	77.3	10.7	77.3	9.3	0.0	8.5
WEEK4	71	80.0	9.2	77.8	9.0	2.3	6.9
WEEK5	5	71.6	7.3	71.5	9.5	0.1	11.2
WEEK6	57	79.8	8.8	78.1	8.1	1.7	6.7
WEEK7	8	76.6	9.1	79.4	7.4	–2.8	8.1
WEEK8	53	81.4	8.8	78.2	7.7	3.2	7.9
WEEK9	9	84.2	9.4	81.0	9.4	3.2	6.0
WEEK10	3	66.7	4.6	74.5	2.2	–7.8	6.8
WEEK11	2	87.0	1.4	81.0	0.0	6.0	1.4
WEEK12	42	81.2	9.5	78.2	7.6	3.1	6.8
EOT	87	79.7	10.5	77.2	8.8	2.5	7.3
POST STUDY	57	77.7	10.6	76.6	9.2	1.1	8.7
フルオキセチン							
BASELINE	223	79.1	9.7				
DAY2-4	1	74.0	0.0	67.0	0.0	7.0	0.0
WEEK1	214	78.9	8.9	78.9	9.8	–0.1	8.3
WEEK2	207	78.9	9.1	79.0	9.6	–0.1	8.0
WEEK3	198	77.8	9.8	78.8	9.7	–1.0	8.6
WEEK4	190	78.2	9.0	78.9	9.2	–0.7	7.9
WEEK5	25	79.4	8.8	81.0	10.4	–1.6	8.5
WEEK6	156	78.3	8.5	78.8	9.2	–0.5	8.2
WEEK7	24	79.7	12.4	80.5	9.1	–0.8	10.1
WEEK8	147	78.1	9.0	78.5	9.7	–0.4	8.6
WEEK9	11	74.5	8.5	79.3	9.2	–4.8	8.7
WEEK10	6	73.2	7.1	77.5	7.3	–4.3	7.1
WEEK11	4	76.8	12.6	78.8	7.5	–2.0	8.3
WEEK12	63	75.5	10.4	77.9	9.6	–2.4	7.6
EOT	222	78.5	9.3	79.1	9.7	–0.5	8.6
POST STUDY	154	78.1	8.7	79.5	9.9	–1.4	9.9

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
拡張期血圧（仰臥位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	413	74.8	8.9				
DAY2-4	2	72.0	14.1	72.8	3.2	–0.8	11.0
WEEK1	406	74.4	8.9	74.9	8.8	–0.5	7.4
WEEK2	385	74.7	8.7	74.9	8.7	–0.2	7.7
WEEK3	372	74.4	9.6	75.1	8.9	–0.7	7.9
WEEK4	341	74.9	9.1	75.0	8.8	–0.1	8.3
WEEK5	55	75.3	9.4	75.1	8.4	0.2	9.1
WEEK6	287	74.8	9.5	75.1	8.9	–0.3	8.3
WEEK7	48	74.2	9.3	75.4	8.7	–1.2	8.1
WEEK8	249	74.3	9.8	75.2	8.9	–0.8	8.3
WEEK9	29	75.1	9.1	76.0	8.9	–0.9	8.1
WEEK10	12	73.8	10.5	77.9	8.2	–4.2	8.6
WEEK11	9	70.7	9.4	69.7	8.5	1.0	6.3
WEEK12	93	76.3	8.5	75.7	9.3	0.6	8.4
EOT	411	74.8	9.9	74.9	8.8	–0.1	8.4
POST STUDY	240	74.9	9.1	74.7	8.9	0.2	7.4
75～150 mg							
BASELINE	96	73.2	10.2				
DAY2-4	1	82.0	0.0	80.0	0.0	2.0	0.0
WEEK1	91	73.7	9.7	73.2	10.4	0.5	7.0
WEEK2	84	74.4	9.9	73.5	10.5	0.9	7.9
WEEK3	79	75.4	9.6	73.6	10.1	1.8	9.0
WEEK4	78	75.1	9.4	73.6	10.3	1.5	9.2
WEEK5	6	75.5	8.1	74.3	12.8	1.2	8.4
WEEK6	62	74.6	9.8	73.4	10.3	1.1	8.3
WEEK7	15	75.3	10.0	72.7	12.7	2.7	9.4
WEEK8	62	76.6	9.6	74.0	9.9	2.6	10.0
WEEK9	11	74.5	9.3	72.0	9.2	2.5	11.9
WEEK10	3	70.7	13.3	65.7	16.0	5.0	6.6
WEEK11	5	70.4	9.5	74.8	13.5	–4.4	4.6
WEEK12	53	76.1	9.9	74.4	10.7	1.7	9.3
EOT	93	75.4	9.1	73.3	10.3	2.1	8.4
POST STUDY	57	74.7	8.7	74.5	10.2	0.2	8.4
75～225 mg							
BASELINE	318	75.6	8.4				
DAY2-4	3	81.0	5.2	80.2	6.5	0.8	6.6
WEEK1	299	77.3	9.1	75.7	8.4	1.6	7.6
WEEK2	284	76.4	9.4	75.7	8.5	0.8	7.8
WEEK3	279	77.2	9.7	75.6	8.5	1.6	8.4
WEEK4	257	76.8	9.6	75.7	8.5	1.1	8.5
WEEK5	38	80.8	10.0	76.0	7.6	4.8	6.7
WEEK6	226	77.7	9.0	75.2	8.6	2.5	8.5
WEEK7	43	77.1	7.8	75.9	7.5	1.2	7.4
WEEK8	215	77.6	9.1	75.9	8.5	1.7	8.7
WEEK9	13	75.0	9.4	75.3	7.1	–0.3	8.3
WEEK10	5	71.8	8.0	78.0	3.9	–6.2	9.0
WEEK11	9	70.8	7.7	71.9	9.0	–1.1	10.6
WEEK12	64	76.7	10.2	76.3	9.1	0.4	9.1
EOT	307	77.9	9.2	75.7	8.4	2.2	8.7
POST STUDY	208	76.5	9.4	75.4	8.2	1.1	8.4

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
BASELINE	414	75.1	8.9				
DAY2-4	4	81.3	4.3	80.1	5.3	1.1	5.5
WEEK1	390	76.5	9.4	75.1	9.0	1.3	7.5
WEEK2	368	76.0	9.5	75.2	9.0	0.8	7.8
WEEK3	358	76.8	9.7	75.2	8.9	1.6	8.5
WEEK4	335	76.4	9.6	75.2	9.0	1.2	8.6
WEEK5	44	80.1	9.8	75.8	8.3	4.3	7.0
WEEK6	288	77.0	9.3	74.8	9.0	2.2	8.5
WEEK7	58	76.6	8.3	75.1	9.1	1.6	7.9
WEEK8	277	77.4	9.2	75.5	8.9	1.9	9.0
WEEK9	24	74.8	9.1	73.8	8.1	1.0	10.0
WEEK10	8	71.4	9.4	73.4	11.1	–2.0	9.6
WEEK11	14	70.7	8.1	72.9	10.4	–2.3	8.9
WEEK12	117	76.4	10.0	75.4	9.8	1.0	9.1
EOT	400	77.3	9.2	75.1	8.9	2.2	8.6
POST STUDY	265	76.1	9.3	75.2	8.6	0.9	8.4
IR 製剤							
BASELINE	93	73.3	9.1				
WEEK1	86	75.5	8.8	73.7	9.0	1.8	5.9
WEEK2	80	74.1	10.1	73.6	9.2	0.5	8.1
WEEK3	75	75.0	9.0	73.6	9.2	1.4	8.1
WEEK4	71	76.7	9.4	73.4	9.3	3.3	8.0
WEEK5	5	65.2	7.8	67.7	9.1	–2.5	8.0
WEEK6	57	76.1	8.3	74.4	8.9	1.7	6.9
WEEK7	8	73.3	11.9	73.2	11.7	0.1	8.9
WEEK8	53	77.2	8.9	74.3	9.0	2.9	7.5
WEEK9	9	79.8	9.7	72.1	10.8	7.7	13.7
WEEK10	3	62.0	7.2	63.5	5.3	–1.5	2.2
WEEK11	2	81.0	12.7	71.5	12.0	9.5	0.7
WEEK12	42	78.0	9.0	75.1	8.6	3.0	7.7
EOT	87	75.3	9.2	73.5	9.0	1.7	7.6
POST STUDY	56	75.2	10.1	73.7	9.3	1.5	8.3
フルオキセチン							
BASELINE	223	76.1	9.1				
DAY2-4	1	68.0	0.0	70.0	0.0	–2.0	0.0
WEEK1	213	75.6	9.4	76.0	9.2	–0.4	7.7
WEEK2	206	76.4	9.5	75.9	8.9	0.5	8.0
WEEK3	198	75.6	9.4	75.9	9.1	–0.3	7.6
WEEK4	189	75.4	9.2	75.9	9.2	–0.5	8.0
WEEK5	25	77.5	8.9	78.2	8.5	–0.6	6.6
WEEK6	155	75.5	8.7	75.9	9.0	–0.4	8.5
WEEK7	24	78.1	10.2	77.1	9.4	0.9	8.7
WEEK8	146	75.1	9.2	76.0	9.1	–0.9	7.6
WEEK9	11	73.7	7.5	77.0	9.0	–3.3	10.1
WEEK10	6	76.3	8.3	78.7	7.2	–2.3	6.9
WEEK11	4	77.3	12.4	77.8	11.3	–0.5	3.3
WEEK12	63	72.9	10.3	75.7	9.7	–2.7	7.5
EOT	221	75.0	9.5	76.0	9.1	–1.1	8.1
POST STUDY	155	75.5	8.7	76.8	9.4	–1.2	8.2

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
脈拍数（仰臥位） (回/分)							
プラセボ							
BASELINE	413	72.5	10.3				
DAY2-4	2	84.0	2.8	86.0	5.7	–2.0	2.8
WEEK1	406	72.8	10.0	72.4	10.3	0.4	8.8
WEEK2	385	72.8	9.9	72.3	10.3	0.6	9.4
WEEK3	372	73.2	10.0	72.4	10.1	0.8	9.4
WEEK4	342	72.3	9.5	72.0	10.0	0.3	9.2
WEEK5	55	74.2	9.8	72.4	9.8	1.8	9.8
WEEK6	287	72.5	10.0	71.9	10.2	0.6	9.5
WEEK7	48	72.6	10.0	72.1	10.8	0.5	11.2
WEEK8	249	72.5	10.3	72.4	10.1	0.1	9.6
WEEK9	29	72.7	11.6	72.2	10.1	0.6	11.7
WEEK10	12	76.0	8.7	74.7	8.1	1.3	10.8
WEEK11	9	66.2	12.1	69.8	9.7	–3.6	6.1
WEEK12	93	70.2	8.1	71.9	9.7	–1.7	8.8
EOT	411	72.9	10.2	72.5	10.3	0.4	9.8
POST STUDY	240	73.5	9.7	72.6	9.8	1.0	8.8
75～150 mg							
BASELINE	96	71.8	10.3				
DAY2-4	1	74.0	0.0	74.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	91	71.4	10.9	71.8	10.5	–0.4	9.4
WEEK2	84	72.2	11.0	71.4	10.6	0.8	9.7
WEEK3	79	74.4	10.4	71.4	9.9	3.0	9.0
WEEK4	78	75.0	9.2	71.6	10.8	3.4	9.5
WEEK5	7	77.7	11.2	71.4	10.1	6.3	10.4
WEEK6	62	75.2	8.4	71.4	9.6	3.8	8.6
WEEK7	15	74.4	9.2	70.3	14.5	4.1	11.0
WEEK8	62	75.1	8.7	71.8	9.8	3.3	10.2
WEEK9	11	69.9	9.6	65.7	11.3	4.2	13.3
WEEK10	3	70.7	12.2	61.3	12.9	9.3	6.1
WEEK11	5	76.4	9.6	79.6	13.0	–3.2	11.5
WEEK12	53	75.7	9.1	70.8	10.0	4.9	10.7
EOT	93	75.0	9.6	71.8	10.4	3.2	11.9
POST STUDY	57	76.0	8.8	71.6	9.9	4.3	10.3
75～225 mg							
BASELINE	318	71.5	9.8				
DAY2-4	3	74.7	2.3	79.3	16.0	–4.7	18.0
WEEK1	299	71.4	9.5	71.5	9.7	–0.1	9.7
WEEK2	284	72.0	9.7	71.5	9.8	0.5	9.7
WEEK3	279	73.6	9.9	71.6	9.7	2.1	10.2
WEEK4	257	73.8	10.1	71.5	9.4	2.3	10.3
WEEK5	38	74.6	11.0	73.2	11.6	1.4	12.6
WEEK6	225	74.5	10.0	71.4	9.5	3.1	10.6
WEEK7	43	76.4	10.1	73.6	10.8	2.8	8.8
WEEK8	215	75.0	9.5	71.3	9.2	3.7	10.7
WEEK9	12	74.7	12.7	72.3	11.5	2.3	13.6
WEEK10	5	80.0	18.5	71.2	12.1	8.8	7.7
WEEK11	9	76.3	12.1	75.4	11.2	0.9	6.9
WEEK12	63	73.9	9.8	70.5	8.6	3.5	9.4
EOT	307	74.8	10.0	71.6	9.8	3.2	9.8
POST STUDY	208	74.9	10.3	71.8	10.1	3.0	10.5

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
BASELINE	414	71.6	9.9				
DAY2-4	4	74.5	1.9	78.0	13.3	–3.5	14.9
WEEK1	390	71.4	9.9	71.6	9.9	–0.1	9.6
WEEK2	368	72.1	10.0	71.5	10.0	0.6	9.7
WEEK3	358	73.8	10.0	71.5	9.8	2.3	9.9
WEEK4	335	74.1	9.9	71.5	9.7	2.6	10.1
WEEK5	45	75.1	11.0	72.9	11.3	2.2	12.3
WEEK6	287	74.6	9.7	71.4	9.5	3.2	10.2
WEEK7	58	75.9	9.8	72.8	11.8	3.1	9.4
WEEK8	277	75.0	9.3	71.4	9.3	3.6	10.6
WEEK9	23	72.4	11.3	69.2	11.7	3.2	13.2
WEEK10	8	76.5	16.2	67.5	12.5	9.0	6.7
WEEK11	14	76.4	10.9	76.9	11.6	–0.6	8.6
WEEK12	116	74.7	9.5	70.6	9.2	4.1	10.0
EOT	400	74.8	9.9	71.6	9.9	3.2	10.3
POST STUDY	265	75.1	10.0	71.8	10.0	3.3	10.4
IR 製剤							
BASELINE	93	73.5	10.4				
WEEK1	86	73.2	11.1	73.7	10.6	–0.5	9.5
WEEK2	80	73.1	11.0	73.6	10.6	–0.5	9.3
WEEK3	75	76.3	11.9	74.5	10.3	1.7	10.4
WEEK4	71	76.5	10.4	74.1	10.8	2.4	9.5
WEEK5	5	74.4	14.1	70.4	14.7	4.0	7.1
WEEK6	57	76.2	11.8	74.6	10.5	1.6	9.4
WEEK7	8	73.3	11.2	70.3	12.4	3.0	9.7
WEEK8	53	75.9	9.0	75.1	10.3	0.8	9.0
WEEK9	9	72.4	6.5	69.2	11.2	3.2	8.9
WEEK10	3	61.0	2.6	58.0	7.2	3.0	4.6
WEEK11	2	80.0	0.0	71.0	9.9	9.0	9.9
WEEK12	42	75.6	9.6	76.4	10.6	–0.7	9.8
EOT	87	75.0	9.3	73.6	10.6	1.4	9.7
POST STUDY	56	78.9	9.3	74.8	9.5	4.0	10.3
フルオキセチン							
BASELINE	223	71.6	10.0				
DAY2-4	1	72.0	0.0	68.0	0.0	4.0	0.0
WEEK1	213	70.2	9.6	71.3	9.9	–1.1	8.6
WEEK2	206	68.9	9.3	71.2	10.0	–2.3	9.4
WEEK3	198	69.6	9.1	71.3	10.2	–1.7	9.5
WEEK4	189	69.2	9.9	71.4	10.2	–2.1	8.8
WEEK5	25	72.9	12.8	74.2	9.6	–1.3	12.6
WEEK6	155	70.0	9.7	71.3	10.5	–1.4	9.7
WEEK7	24	69.3	11.2	70.4	9.0	–1.0	10.2
WEEK8	146	70.2	10.0	71.5	10.8	–1.3	9.3
WEEK9	11	73.5	8.2	73.0	9.6	0.5	10.4
WEEK10	6	75.0	7.1	81.3	8.6	–6.3	6.7
WEEK11	4	80.0	10.8	73.5	11.5	6.5	6.8
WEEK12	62	69.9	9.8	70.8	11.9	–0.8	9.3
EOT	221	70.4	10.1	71.5	10.0	–1.1	10.2
POST STUDY	155	71.0	9.7	71.3	10.1	–0.3	9.7

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
体重 (kg)							
プラセボ							
BASELINE	413	79.9	19.2				
DAY2-4	2	112.1	33.9	112.0	35.4	0.2	1.5
WEEK1	407	80.1	19.3	80.0	19.3	0.1	1.0
WEEK2	386	80.0	19.3	79.9	19.2	0.1	1.2
WEEK3	373	79.9	19.3	79.8	19.2	0.2	1.3
WEEK4	344	79.7	19.1	79.5	19.1	0.2	1.4
WEEK5	52	80.6	20.0	80.5	20.2	0.1	1.6
WEEK6	288	79.7	19.4	79.3	19.3	0.4	1.6
WEEK7	47	85.3	23.2	85.0	23.0	0.4	1.9
WEEK8	248	79.6	19.4	79.3	19.2	0.4	1.8
WEEK9	30	79.6	16.0	78.9	15.8	0.7	2.1
WEEK10	11	68.6	10.6	68.4	10.2	0.2	1.6
WEEK11	9	81.2	10.6	80.8	10.6	0.5	0.7
WEEK12	93	80.3	19.9	80.1	19.8	0.3	2.1
EOT	412	80.2	19.3	79.9	19.2	0.3	1.9
POST STUDY	241	80.8	20.1	80.6	20.0	0.2	2.2
75～150 mg							
BASELINE	96	79.2	19.1				
DAY2-4	1	74.8	0.0	75.3	0.0	–0.5	0.0
WEEK1	91	78.6	19.5	79.3	19.6	–0.7	1.0
WEEK2	84	79.1	19.9	79.9	20.1	–0.8	1.3
WEEK3	78	78.9	19.8	79.9	20.0	–1.0	1.6
WEEK4	78	79.2	19.9	80.1	20.1	–0.9	1.8
WEEK5	7	78.0	15.9	77.8	14.3	0.2	2.0
WEEK6	62	78.3	20.3	79.1	20.5	–0.8	1.8
WEEK7	15	77.4	17.5	78.5	18.0	–1.1	2.4
WEEK8	62	79.1	20.7	79.9	21.2	–0.8	2.5
WEEK9	10	74.2	12.4	75.1	11.5	–0.9	2.0
WEEK10	3	85.6	30.8	86.2	33.2	–0.6	3.4
WEEK11	5	82.0	17.8	82.7	20.0	–0.7	3.4
WEEK12	53	78.1	20.2	78.6	20.6	–0.5	2.4
EOT	93	78.9	19.3	79.2	19.3	–0.3	2.3
POST STUDY	57	78.2	19.0	78.3	18.8	–0.1	2.4
75～225 mg							
BASELINE	317	77.7	18.7				
DAY2-4	3	91.6	25.2	94.1	23.5	–2.5	1.7
WEEK1	297	77.2	18.9	77.7	19.1	–0.5	1.3
WEEK2	283	77.0	18.9	77.7	19.1	–0.7	1.4
WEEK3	278	76.8	18.8	77.8	19.0	–1.0	1.6
WEEK4	257	76.9	18.8	77.9	19.1	–1.1	1.8
WEEK5	37	77.9	21.7	79.2	22.2	–1.3	1.8
WEEK6	225	76.8	19.0	78.0	19.3	–1.3	2.1
WEEK7	43	74.7	19.0	75.5	19.6	–0.8	2.0
WEEK8	213	76.5	18.5	77.6	18.8	–1.1	2.4
WEEK9	12	72.4	17.0	73.0	17.6	–0.6	2.3
WEEK10	5	65.7	6.8	66.7	8.3	–1.1	2.0
WEEK11	9	74.6	16.9	74.2	17.1	0.4	1.6
WEEK12	64	79.9	20.0	80.9	20.6	–1.0	3.4
EOT	306	76.8	18.6	77.9	18.9	–1.0	2.5
POST STUDY	207	77.9	20.1	78.6	20.3	–0.7	2.8

Supportive Table 37. 外国短期可変用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計 a							
BASELINE	413	78.1	18.8				
DAY2-4	4	87.4	22.2	89.4	21.3	–2.0	1.8
WEEK1	388	77.5	19.0	78.1	19.2	–0.6	1.2
WEEK2	367	77.5	19.1	78.2	19.4	–0.7	1.3
WEEK3	356	77.3	19.0	78.2	19.2	–1.0	1.6
WEEK4	335	77.4	19.1	78.4	19.3	–1.0	1.8
WEEK5	44	77.9	20.7	79.0	21.0	–1.0	1.9
WEEK6	287	77.1	19.2	78.3	19.5	–1.2	2.0
WEEK7	58	75.4	18.5	76.3	19.1	–0.9	2.1
WEEK8	275	77.1	19.0	78.1	19.3	–1.0	2.4
WEEK9	22	73.2	14.8	74.0	14.9	–0.7	2.1
WEEK10	8	73.1	20.1	74.0	21.4	–0.9	2.4
WEEK11	14	77.2	16.9	77.2	18.0	0.0	2.3
WEEK12	117	79.1	20.0	79.8	20.5	–0.8	3.0
EOT	399	77.3	18.7	78.2	19.0	–0.9	2.5
POST STUDY	264	77.9	19.8	78.5	19.9	–0.6	2.7
IR 製剤							
BASELINE	93	78.2	18.1				
WEEK1	86	78.7	17.6	79.1	17.6	–0.4	1.1
WEEK2	80	78.2	17.7	78.6	17.9	–0.4	1.2
WEEK3	75	77.7	17.5	78.2	17.7	–0.5	1.4
WEEK4	71	77.7	18.0	78.2	18.0	–0.5	1.4
WEEK5	5	68.4	12.3	68.6	11.7	–0.2	1.0
WEEK6	57	78.8	18.8	78.8	18.9	0.0	1.9
WEEK7	8	76.7	11.7	78.1	12.8	–1.5	1.6
WEEK8	53	79.8	19.2	79.7	19.2	0.1	2.2
WEEK9	9	75.8	12.5	75.4	12.9	0.3	1.2
WEEK10	3	70.8	7.6	71.6	7.8	–0.8	0.3
WEEK11	2	66.5	1.6	65.8	3.8	0.7	2.2
WEEK12	42	79.9	20.0	79.2	20.1	0.7	2.3
EOT	87	79.6	17.7	78.9	17.6	0.6	2.4
POST STUDY	57	77.4	18.9	76.2	18.8	1.2	2.4
フルオキセチン							
BASELINE	223	77.4	18.6				
DAY2-4	1	64.5	0.0	64.3	0.0	0.2	0.0
WEEK1	213	77.4	18.2	77.6	18.1	–0.2	1.1
WEEK2	207	77.7	18.5	78.0	18.6	–0.3	1.3
WEEK3	197	77.5	18.5	78.0	18.7	–0.6	1.6
WEEK4	189	77.3	18.9	78.0	19.0	–0.7	1.8
WEEK5	25	70.4	19.7	71.3	20.5	–0.8	1.7
WEEK6	156	77.0	17.6	78.0	17.8	–1.0	2.4
WEEK7	24	71.1	18.5	71.9	19.4	–0.8	2.1
WEEK8	146	75.5	17.4	76.8	17.8	–1.3	2.9
WEEK9	11	71.1	13.5	71.0	13.7	0.1	1.6
WEEK10	6	73.8	17.4	74.7	15.7	–0.9	2.9
WEEK11	4	84.6	13.9	85.2	12.8	–0.6	2.9
WEEK12	63	74.1	15.9	75.8	18.2	–1.7	5.1
EOT	222	76.3	18.1	77.4	18.7	–1.2	3.2
POST STUDY	155	76.0	17.2	77.2	17.7	–1.2	3.5

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-26 19:11:52
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
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧（立位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	83	124.7	13.3				
DAY2-4	1	120.0	0.0	117.5	0.0	2.5	0.0
WEEK1	81	124.0	14.3	124.7	13.4	–0.7	10.3
WEEK2	80	124.0	12.9	124.8	13.4	–0.8	10.1
WEEK3	9	115.5	15.4	120.9	14.8	–5.4	10.3
WEEK4	66	125.1	12.1	125.1	13.1	0.0	9.9
WEEK5	5	117.6	10.2	118.1	9.1	–0.5	7.2
WEEK6	58	124.0	11.9	125.6	13.5	–1.7	11.0
WEEK7	10	126.4	10.5	121.7	11.4	4.8	8.1
WEEK8	54	126.1	10.7	125.7	13.2	0.4	11.9
EOT	82	123.2	12.9	124.6	13.3	–1.5	12.6
POST STUDY	15	125.1	11.6	128.6	10.3	–3.5	13.3
75 mg							
BASELINE	83	128.0	18.5				
WEEK1	83	124.9	17.3	128.0	18.5	–3.0	10.6
WEEK2	80	126.4	16.6	128.2	18.7	–1.8	11.0
WEEK3	4	125.0	18.7	125.8	11.5	–0.8	13.3
WEEK4	71	125.8	16.1	126.9	18.4	–1.0	11.1
WEEK5	5	123.8	16.6	125.5	13.7	–1.7	8.9
WEEK6	59	125.2	16.8	126.2	17.2	–1.0	8.8
WEEK7	11	126.7	14.3	129.3	21.0	–2.6	17.8
WEEK8	55	123.4	14.7	125.2	17.5	–1.7	8.7
EOT	83	126.2	16.5	128.0	18.5	–1.7	12.7
POST STUDY	22	124.7	15.0	127.4	19.3	–2.7	15.4
150 mg							
BASELINE	81	126.5	14.6				
DAY2-4	1	127.0	0.0	127.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	78	124.5	16.2	126.6	14.6	–2.1	10.1
WEEK2	69	123.9	14.8	126.0	14.9	–2.1	10.0
WEEK3	6	136.6	8.0	133.2	13.0	3.4	13.0
WEEK4	62	126.5	13.6	127.6	14.4	–1.1	11.0
WEEK5	10	124.0	18.3	122.3	15.5	1.8	6.0
WEEK6	55	126.5	12.9	128.8	14.8	–2.2	10.6
WEEK7	8	124.4	15.0	124.7	12.7	–0.3	9.5
WEEK8	49	123.4	13.7	128.4	15.6	–5.1	12.2
EOT	78	123.9	13.7	126.6	14.6	–2.8	10.9
POST STUDY	21	124.8	14.5	126.0	16.7	–1.2	8.4
ベンラファキシン合計							
BASELINE	164	127.3	16.6				
DAY2-4	1	127.0	0.0	127.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	161	124.7	16.7	127.3	16.7	–2.6	10.3
WEEK2	149	125.3	15.8	127.2	17.1	–2.0	10.5
WEEK3	10	132.0	13.7	130.2	12.4	1.8	12.5
WEEK4	133	126.1	14.9	127.2	16.6	–1.1	11.0
WEEK5	15	123.9	17.2	123.3	14.5	0.6	7.0
WEEK6	114	125.9	15.0	127.4	16.1	–1.6	9.7
WEEK7	19	125.7	14.2	127.3	17.7	–1.6	14.6
WEEK8	104	123.4	14.2	126.7	16.6	–3.3	10.6
EOT	161	125.1	15.2	127.3	16.7	–2.2	11.8
POST STUDY	43	124.8	14.6	126.7	17.9	–2.0	12.3

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
パロキセチン							
BASELINE	80	128.0	16.2				
WEEK1	79	129.0	18.2	128.2	16.1	0.8	11.7
WEEK2	73	126.0	16.1	127.4	16.2	–1.5	11.9
WEEK3	8	127.8	15.8	129.1	15.3	–1.3	7.2
WEEK4	62	126.1	17.4	127.9	16.8	–1.8	10.7
WEEK5	6	111.0	11.4	116.8	10.1	–5.8	5.0
WEEK6	55	128.9	18.3	128.4	17.1	0.5	11.0
WEEK7	6	118.8	14.9	122.3	11.4	–3.5	11.9
WEEK8	48	126.6	16.2	128.7	17.6	–2.1	10.1
EOT	80	125.7	16.2	128.0	16.2	–2.3	11.0
POST STUDY	24	128.7	17.9	128.4	18.9	0.3	12.1
収縮期血圧（仰臥位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	82	126.6	12.4				
DAY2-4	1	127.5	0.0	120.0	0.0	7.5	0.0
WEEK1	80	124.9	15.1	126.5	12.5	–1.6	10.9
WEEK2	79	124.5	13.1	126.7	12.6	–2.2	11.2
WEEK3	9	119.7	15.1	126.0	16.7	–6.3	15.3
WEEK4	66	125.1	13.7	126.3	12.2	–1.2	10.8
WEEK5	5	124.6	12.5	124.1	16.9	0.5	11.0
WEEK6	58	122.5	13.2	126.7	12.2	–4.2	12.4
WEEK7	10	124.1	9.1	126.5	15.5	–2.4	7.9
WEEK8	54	124.7	10.9	127.0	11.5	–2.3	10.6
EOT	81	123.6	11.7	126.6	12.5	–2.9	11.7
POST STUDY	16	124.8	12.7	128.0	9.1	–3.2	11.7
75 mg							
BASELINE	81	127.3	17.4				
WEEK1	81	125.3	17.6	127.3	17.4	–2.0	11.4
WEEK2	78	126.9	18.2	127.8	17.4	–0.9	12.5
WEEK3	4	124.0	15.3	122.8	13.0	1.3	6.3
WEEK4	69	127.0	17.0	126.2	16.5	0.8	12.6
WEEK5	5	114.1	16.7	123.3	21.4	–9.2	7.8
WEEK6	57	124.2	16.6	125.4	16.2	–1.2	9.1
WEEK7	11	127.7	19.3	126.7	14.7	1.0	18.7
WEEK8	53	123.7	17.6	124.7	16.9	–1.0	11.1
EOT	81	125.6	17.2	127.3	17.4	–1.7	11.9
POST STUDY	22	124.5	15.2	124.2	15.4	0.3	14.2
150 mg							
BASELINE	81	127.0	14.9				
DAY2-4	1	129.0	0.0	121.0	0.0	8.0	0.0
WEEK1	78	124.7	14.9	127.2	14.8	–2.5	9.6
WEEK2	69	124.5	14.1	126.8	15.0	–2.3	9.5
WEEK3	6	136.6	8.3	133.0	12.4	3.6	15.9
WEEK4	62	126.6	13.4	128.9	14.6	–2.3	8.3
WEEK5	10	126.3	15.7	120.8	14.0	5.5	8.2
WEEK6	55	127.5	15.4	129.4	15.9	–1.9	10.7
WEEK7	8	122.3	12.2	124.9	8.0	–2.6	11.0
WEEK8	49	124.9	13.2	129.1	16.3	–4.2	9.8
EOT	78	124.2	13.6	127.2	14.8	–3.0	10.5
POST STUDY	21	127.6	19.2	125.5	17.4	2.1	12.3
ベンラファキシン合計							
BASELINE	162	127.1	16.1				
DAY2-4	1	129.0	0.0	121.0	0.0	8.0	0.0

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK1	159	125.0	16.3	127.2	16.1	–2.2	10.5
WEEK2	147	125.8	16.4	127.4	16.3	–1.6	11.2
WEEK3	10	131.6	12.6	128.9	13.1	2.7	12.4
WEEK4	131	126.8	15.4	127.4	15.6	–0.6	10.9
WEEK5	15	122.2	16.6	121.6	16.1	0.6	10.6
WEEK6	112	125.8	16.0	127.4	16.1	–1.6	9.9
WEEK7	19	125.4	16.5	126.0	12.1	–0.6	15.7
WEEK8	102	124.3	15.6	126.8	16.7	–2.6	10.6
EOT	159	124.9	15.5	127.2	16.1	–2.3	11.2
POST STUDY	43	126.0	17.2	124.8	16.2	1.2	13.2
パロキセチン							
BASELINE	80	128.4	15.8				
WEEK1	79	129.8	16.8	128.5	15.9	1.3	10.9
WEEK2	73	126.2	15.6	127.7	15.8	–1.5	11.3
WEEK3	8	126.0	15.5	133.5	11.7	–7.5	7.2
WEEK4	62	126.1	17.8	127.3	16.8	–1.2	10.9
WEEK5	6	114.0	13.6	115.4	15.0	–1.4	7.4
WEEK6	55	128.8	17.5	128.5	16.2	0.3	10.6
WEEK7	6	120.9	15.2	125.1	12.7	–4.2	11.5
WEEK8	48	126.0	15.7	128.6	17.0	–2.6	10.3
EOT	80	125.3	17.0	128.4	15.8	–3.1	11.0
POST STUDY	24	127.9	17.9	129.2	16.9	–1.3	10.7
拡張期血圧（立位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	83	78.4	9.8				
DAY2-4	1	75.0	0.0	70.0	0.0	5.0	0.0
WEEK1	81	79.3	9.8	78.7	9.6	0.6	7.2
WEEK2	80	78.4	9.3	78.9	9.6	–0.5	6.6
WEEK3	9	72.2	8.5	74.8	11.2	–2.6	7.6
WEEK4	66	79.1	8.8	78.9	9.4	0.2	6.4
WEEK5	5	75.2	5.3	74.5	6.2	0.7	4.2
WEEK6	58	79.1	9.5	79.3	9.5	–0.2	8.6
WEEK7	10	79.7	8.0	79.4	8.9	0.3	5.4
WEEK8	54	78.3	9.3	78.5	8.7	–0.3	8.3
EOT	82	78.1	9.9	78.6	9.6	–0.5	9.1
POST STUDY	15	77.0	7.2	79.4	7.5	–2.4	9.8
75 mg							
BASELINE	83	78.1	10.9				
WEEK1	83	77.2	10.3	78.1	10.9	–1.0	6.8
WEEK2	80	78.9	10.7	78.4	11.0	0.5	7.5
WEEK3	4	76.5	11.5	77.6	9.8	–1.1	2.6
WEEK4	71	78.5	9.4	77.9	11.2	0.6	8.4
WEEK5	5	78.1	8.2	78.9	7.7	–0.8	5.4
WEEK6	59	79.5	11.2	77.2	10.8	2.2	8.2
WEEK7	11	80.2	11.8	80.4	11.6	–0.1	8.4
WEEK8	55	76.9	10.7	76.0	10.4	0.9	7.8
EOT	83	78.2	10.1	78.1	10.9	0.1	8.8
POST STUDY	22	81.3	10.7	80.9	10.1	0.5	9.7
150 mg							
BASELINE	81	79.1	11.0				
DAY2-4	1	78.0	0.0	78.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	78	78.6	10.1	79.3	10.8	–0.7	8.6
WEEK2	69	77.3	10.8	78.8	10.5	–1.5	8.6
WEEK3	6	85.7	9.6	85.9	15.3	–0.3	11.8

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK4	62	79.5	9.3	79.8	9.9	–0.3	8.2
WEEK5	10	82.4	13.4	83.2	14.6	–0.8	7.4
WEEK6	55	80.1	9.9	80.3	11.2	–0.2	9.0
WEEK7	8	83.0	14.2	80.0	13.3	3.0	3.4
WEEK8	49	79.7	8.4	81.5	11.7	–1.8	9.4
EOT	78	78.8	9.7	79.3	10.8	–0.5	9.3
POST STUDY	21	78.5	10.8	81.4	12.7	–3.0	9.3
ベンラファキシン合計							
BASELINE	164	78.6	10.9				
DAY2-4	1	78.0	0.0	78.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	161	77.9	10.2	78.7	10.8	–0.8	7.7
WEEK2	149	78.2	10.7	78.6	10.7	–0.4	8.1
WEEK3	10	82.0	10.8	82.6	13.4	–0.6	8.9
WEEK4	133	79.0	9.3	78.8	10.6	0.2	8.3
WEEK5	15	80.9	11.8	81.7	12.6	–0.8	6.6
WEEK6	114	79.8	10.6	78.7	11.1	1.0	8.7
WEEK7	19	81.4	12.6	80.2	12.0	1.2	6.8
WEEK8	104	78.2	9.8	78.6	11.3	–0.3	8.7
EOT	161	78.5	9.9	78.7	10.8	–0.2	9.0
POST STUDY	43	79.9	10.7	81.1	11.3	–1.2	9.5
パロキセチン							
BASELINE	80	79.5	9.7				
WEEK1	79	79.8	10.6	79.8	9.5	0.0	8.5
WEEK2	73	78.3	9.3	79.1	9.5	–0.8	7.2
WEEK3	8	78.9	13.1	78.4	11.8	0.5	5.0
WEEK4	62	78.3	11.6	79.8	9.6	–1.4	7.9
WEEK5	6	75.9	10.9	75.4	5.6	0.5	9.1
WEEK6	55	80.3	11.7	80.3	9.8	0.1	7.4
WEEK7	6	78.3	7.8	80.1	3.6	–1.8	8.9
WEEK8	48	78.8	9.2	79.8	9.5	–1.0	6.8
EOT	80	77.7	9.9	79.5	9.7	–1.9	7.2
POST STUDY	24	78.6	10.8	80.4	9.5	–1.8	8.9
拡張期血圧（仰臥位） (mmHg)							
プラセボ							
BASELINE	82	77.4	10.1				
DAY2-4	1	95.0	0.0	75.0	0.0	20.0	0.0
WEEK1	80	76.1	10.2	77.7	10.0	–1.6	6.4
WEEK2	79	76.5	8.9	77.8	10.0	–1.3	6.9
WEEK3	9	71.7	8.1	76.5	12.6	–4.8	8.9
WEEK4	66	76.5	8.7	77.4	9.6	–0.9	7.8
WEEK5	5	72.2	6.1	72.8	6.5	–0.6	5.6
WEEK6	58	74.3	8.7	78.0	9.9	–3.6	8.3
WEEK7	10	77.3	8.0	76.0	9.1	1.3	4.0
WEEK8	54	76.0	8.9	77.4	9.1	–1.3	7.4
EOT	81	76.2	8.2	77.6	10.0	–1.4	7.7
POST STUDY	16	76.6	7.1	78.3	7.6	–1.6	8.6
75 mg							
BASELINE	81	76.5	9.4				
WEEK1	81	75.7	9.5	76.5	9.4	–0.8	6.6
WEEK2	78	77.5	10.7	76.5	9.5	1.0	7.3
WEEK3	4	72.8	9.8	76.0	10.7	–3.3	3.9
WEEK4	69	77.1	10.6	76.2	9.2	1.0	8.6
WEEK5	5	74.5	9.1	76.9	13.2	–2.4	6.5
WEEK6	57	77.2	10.1	75.2	8.7	2.0	8.3

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK7	11	78.8	10.1	79.4	11.1	–0.6	7.8
WEEK8	53	74.8	10.4	74.4	8.5	0.3	7.7
EOT	81	76.7	9.8	76.5	9.4	0.2	7.9
POST STUDY	22	78.3	8.4	79.2	8.3	–0.8	6.8
150 mg							
BASELINE	81	78.0	10.8				
DAY2-4	1	75.5	0.0	77.0	0.0	–1.5	0.0
WEEK1	78	76.3	9.8	78.3	10.8	–2.0	8.9
WEEK2	69	76.2	9.8	78.1	11.0	–1.9	7.4
WEEK3	6	83.3	6.1	82.5	10.0	0.8	9.2
WEEK4	62	78.1	8.4	78.7	9.8	–0.6	6.8
WEEK5	10	81.3	12.7	79.5	15.9	1.8	8.5
WEEK6	55	78.3	9.5	79.1	11.4	–0.8	8.9
WEEK7	8	79.8	8.8	78.0	11.5	1.8	4.1
WEEK8	49	77.6	7.8	79.3	11.7	–1.8	9.6
EOT	78	77.1	8.9	78.3	10.8	–1.1	9.4
POST STUDY	21	77.6	10.8	77.3	11.8	0.3	7.6
ベンラファキシン合計							
BASELINE	162	77.3	10.1				
DAY2-4	1	75.5	0.0	77.0	0.0	–1.5	0.0
WEEK1	159	76.0	9.6	77.4	10.1	–1.4	7.8
WEEK2	147	76.9	10.3	77.3	10.2	–0.4	7.5
WEEK3	10	79.1	9.1	79.9	10.2	–0.8	7.5
WEEK4	131	77.6	9.6	77.4	9.5	0.2	7.8
WEEK5	15	79.0	11.8	78.6	14.7	0.4	7.9
WEEK6	112	77.7	9.8	77.1	10.3	0.6	8.7
WEEK7	19	79.2	9.4	78.8	11.0	0.4	6.5
WEEK8	102	76.1	9.3	76.8	10.4	–0.7	8.7
EOT	159	76.9	9.3	77.4	10.1	–0.5	8.7
POST STUDY	43	78.0	9.6	78.3	10.1	–0.3	7.1
パロキセチン							
BASELINE	80	77.9	9.8				
WEEK1	79	77.7	10.1	78.1	9.7	–0.4	7.0
WEEK2	73	77.1	9.2	77.4	9.7	–0.3	6.7
WEEK3	8	79.1	14.4	78.9	11.2	0.1	8.6
WEEK4	62	76.8	11.3	77.7	9.9	–1.0	8.2
WEEK5	6	71.4	8.3	72.8	7.9	–1.4	8.4
WEEK6	55	77.8	10.9	78.5	9.6	–0.7	7.7
WEEK7	6	78.2	6.6	78.2	7.7	0.0	2.8
WEEK8	48	76.6	8.7	77.8	9.4	–1.2	6.7
EOT	80	76.1	9.8	77.9	9.8	–1.8	6.9
POST STUDY	24	78.5	9.8	79.4	9.7	–0.9	7.4
脈拍数（仰臥位） (回/分)							
プラセボ							
BASELINE	82	76.3	12.3				
DAY2-4	1	76.0	0.0	68.0	0.0	8.0	0.0
WEEK1	80	76.3	11.4	76.2	12.4	0.1	9.7
WEEK2	79	75.9	10.9	76.0	12.2	–0.2	10.5
WEEK3	9	77.8	13.5	80.9	14.7	–3.1	18.5
WEEK4	66	76.2	11.7	75.4	11.8	0.8	11.0
WEEK5	5	79.6	5.7	79.6	20.6	0.0	23.8
WEEK6	58	75.4	11.3	74.6	11.8	0.8	12.5
WEEK7	10	75.6	6.7	79.6	17.5	–4.0	15.9
WEEK8	54	73.7	9.1	73.5	11.9	0.2	10.7

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	81	76.3	10.5	76.2	12.3	0.1	11.3
POST STUDY	16	73.4	11.3	72.4	10.1	1.0	11.0
75 mg							
BASELINE	81	77.5	12.5				
WEEK1	81	76.4	11.5	77.5	12.5	–1.1	7.5
WEEK2	78	76.5	10.3	77.4	12.7	–0.9	10.0
WEEK3	4	72.5	10.1	73.5	3.0	–1.0	11.5
WEEK4	69	75.6	10.7	77.6	13.2	–2.0	8.9
WEEK5	5	70.6	7.1	70.4	7.3	0.2	12.2
WEEK6	57	75.0	9.7	75.7	11.7	–0.7	8.4
WEEK7	11	75.5	9.1	74.2	9.3	1.3	8.9
WEEK8	53	74.5	10.0	76.6	11.6	–2.0	8.5
EOT	81	76.1	10.4	77.5	12.5	–1.4	10.0
POST STUDY	22	75.5	6.6	76.1	10.7	–0.6	8.6
150 mg							
BASELINE	81	78.4	9.7				
DAY2-4	1	82.0	0.0	80.0	0.0	2.0	0.0
WEEK1	78	78.1	10.2	78.4	9.6	–0.2	8.2
WEEK2	67	78.3	10.4	78.0	9.7	0.2	7.3
WEEK3	6	77.3	7.4	76.8	7.2	0.5	5.8
WEEK4	62	78.1	9.2	79.0	9.7	–0.9	7.8
WEEK5	10	75.9	6.0	74.5	8.6	1.4	5.1
WEEK6	55	78.9	9.9	78.2	10.3	0.7	8.2
WEEK7	8	80.0	9.5	77.8	6.3	2.3	8.2
WEEK8	49	76.2	9.7	77.8	10.4	–1.6	10.1
EOT	78	77.3	9.9	78.4	9.6	–1.1	9.0
POST STUDY	21	77.6	7.0	79.7	10.6	–2.1	9.9
ベンラファキシン合計							
BASELINE	162	77.9	11.2				
DAY2-4	1	82.0	0.0	80.0	0.0	2.0	0.0
WEEK1	159	77.2	10.9	77.9	11.2	–0.7	7.8
WEEK2	145	77.3	10.4	77.7	11.4	–0.4	8.9
WEEK3	10	75.4	8.4	75.5	5.9	–0.1	8.0
WEEK4	131	76.8	10.1	78.3	11.6	–1.5	8.4
WEEK5	15	74.1	6.7	73.1	8.2	1.0	7.7
WEEK6	112	76.9	9.9	77.0	11.1	–0.1	8.3
WEEK7	19	77.4	9.3	75.7	8.2	1.7	8.4
WEEK8	102	75.4	9.8	77.2	11.0	–1.8	9.2
EOT	159	76.7	10.1	77.9	11.2	–1.2	9.5
POST STUDY	43	76.5	6.8	77.9	10.6	–1.3	9.2
パロキセチン							
BASELINE	80	76.0	9.2				
WEEK1	79	73.6	9.2	76.1	9.3	–2.4	9.8
WEEK2	72	75.1	9.9	76.4	9.3	–1.3	8.1
WEEK3	8	72.6	13.7	77.3	11.5	–4.6	10.6
WEEK4	62	76.9	12.1	76.6	9.5	0.3	10.6
WEEK5	6	68.7	5.9	72.7	7.4	–4.0	7.3
WEEK6	55	75.0	10.0	75.5	9.0	–0.5	8.5
WEEK7	6	78.2	13.5	72.3	8.5	5.8	14.2
WEEK8	48	75.4	7.9	76.2	9.0	–0.8	8.9
EOT	80	75.7	9.7	76.0	9.2	–0.3	8.8
POST STUDY	24	78.4	10.0	74.3	9.6	4.1	10.1

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
体重 (kg)							
プラセボ							
BASELINE	83	66.4	12.2				
DAY2-4	1	53.0	0.0	55.0	0.0	–2.0	0.0
WEEK1	80	66.0	12.2	66.1	12.2	–0.1	1.0
WEEK2	80	66.5	12.3	66.4	12.3	0.0	1.2
WEEK3	9	59.9	7.3	60.5	7.9	–0.6	1.0
WEEK4	66	67.2	12.8	67.0	12.7	0.2	1.5
WEEK5	5	65.0	6.6	64.0	6.1	1.0	1.5
WEEK6	58	67.9	12.0	67.3	12.0	0.6	1.5
WEEK7	10	64.8	14.9	65.0	15.7	–0.2	1.9
WEEK8	54	68.8	12.4	68.1	12.6	0.7	2.0
EOT	82	66.6	12.2	66.3	12.2	0.3	1.9
POST STUDY	16	64.8	8.7	64.6	9.6	0.2	1.6
75 mg							
BASELINE	83	68.3	13.1				
WEEK1	83	68.1	12.9	68.3	13.1	–0.2	0.8
WEEK2	80	67.9	12.8	68.0	13.0	–0.1	1.1
WEEK3	4	75.3	11.4	76.3	13.4	–1.0	2.3
WEEK4	71	68.2	12.6	68.2	12.9	–0.1	1.5
WEEK5	5	73.6	13.3	73.5	15.1	0.1	2.5
WEEK6	59	67.9	13.3	67.8	13.8	0.2	1.9
WEEK7	11	67.3	9.3	66.7	8.5	0.6	4.4
WEEK8	55	67.3	12.6	67.4	13.6	–0.1	2.5
EOT	83	68.4	12.6	68.3	13.1	0.1	2.4
POST STUDY	22	71.2	12.1	71.5	13.3	–0.3	2.9
150 mg							
BASELINE	81	71.9	15.0				
DAY2-4	1	63.5	0.0	63.0	0.0	0.5	0.0
WEEK1	78	71.7	15.3	72.0	15.2	–0.4	1.1
WEEK2	69	71.9	15.6	72.4	15.7	–0.5	1.3
WEEK3	6	66.7	13.7	66.9	13.8	–0.3	1.1
WEEK4	61	73.3	15.7	73.7	15.8	–0.4	1.7
WEEK5	10	73.7	12.4	73.9	12.2	–0.2	1.5
WEEK6	55	74.1	15.7	74.2	16.0	–0.1	2.2
WEEK7	8	67.6	13.1	68.6	13.6	–1.1	1.4
WEEK8	49	74.8	16.5	75.2	17.0	–0.4	2.7
EOT	78	71.7	14.9	72.0	15.2	–0.3	2.5
POST STUDY	22	78.6	20.8	78.9	21.7	–0.4	2.7
ベンラファキシン合計							
BASELINE	164	70.1	14.2				
DAY2-4	1	63.5	0.0	63.0	0.0	0.5	0.0
WEEK1	161	69.8	14.2	70.1	14.2	–0.3	1.0
WEEK2	149	69.7	14.3	70.0	14.5	–0.3	1.2
WEEK3	10	70.1	12.9	70.7	13.8	–0.6	1.6
WEEK4	132	70.5	14.3	70.7	14.5	–0.2	1.6
WEEK5	15	73.6	12.2	73.8	12.7	–0.1	1.8
WEEK6	114	70.9	14.7	70.9	15.2	0.0	2.0
WEEK7	19	67.4	10.7	67.5	10.6	–0.1	3.5
WEEK8	104	70.9	15.0	71.1	15.7	–0.2	2.6
EOT	161	70.0	13.8	70.1	14.2	–0.1	2.4
POST STUDY	44	74.9	17.3	75.2	18.2	–0.3	2.8

Supportive Table 38. 外国短期固定用量試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
パロオキセチン							
BASELINE	80	71.1	15.4				
WEEK1	80	71.0	15.4	71.1	15.4	–0.1	0.9
WEEK2	73	69.8	15.5	70.0	15.4	–0.2	1.3
WEEK3	8	79.7	13.3	79.5	13.4	0.2	1.1
WEEK4	62	69.1	16.3	69.3	15.9	–0.2	1.5
WEEK5	6	61.8	11.0	62.2	11.8	–0.3	2.9
WEEK6	55	70.8	16.9	70.4	16.6	0.4	1.7
WEEK7	6	73.3	12.1	73.3	12.9	0.0	2.0
WEEK8	48	69.0	16.7	68.4	16.3	0.6	2.0
EOT	80	71.1	15.6	71.1	15.4	0.1	1.9
POST STUDY	24	66.8	14.5	66.6	14.9	0.2	1.9

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-26 19:12:50
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
収縮期血圧（立位） (mmHg)							
75～225mg							
BASELINE	161	115.3	13.9				
DAY2-4	1	135.0	0.0	128.0	0.0	7.0	0.0
WEEK1	160	117.9	13.2	115.2	13.9	2.6	10.3
WEEK2	155	118.3	12.7	115.6	13.7	2.7	10.5
WEEK3	3	111.7	6.4	108.0	15.6	3.7	12.2
WEEK4	155	117.9	12.8	115.3	13.9	2.7	10.2
WEEK5	7	120.9	15.1	119.6	14.6	1.3	17.5
WEEK7	2	116.8	0.4	114.5	4.9	2.3	4.6
WEEK8	140	118.3	13.9	116.1	14.1	2.3	11.2
Month2	16	114.6	13.9	110.5	14.1	4.1	9.5
Month3	145	120.0	13.8	115.1	13.7	4.9	12.3
Month4	120	118.1	14.7	114.3	13.8	3.8	11.3
Month5	112	118.6	13.7	113.5	13.8	5.1	11.4
Month6	102	120.8	14.1	114.2	14.0	6.6	12.4
Month7	91	119.5	14.5	114.1	14.1	5.4	12.0
Month8	76	120.4	14.6	113.6	13.9	6.8	13.3
EOT	161	122.0	14.6	115.3	13.9	6.7	12.6
POST STUDY	106	123.0	14.0	115.5	13.5	7.5	12.8
75～150 mg							
BASELINE	249	125.5	15.9				
WEEK1	12	123.7	8.5	124.3	10.9	–0.7	8.9
WEEK2	222	124.3	16.0	125.4	15.9	–1.0	11.4
WEEK3	18	126.3	22.1	126.4	18.1	–0.2	14.1
WEEK4	195	125.0	14.7	125.0	15.9	0.0	12.7
WEEK5	19	132.2	12.6	133.0	16.9	–0.8	13.9
WEEK6	8	120.2	9.8	121.7	13.3	–1.5	13.9
Month2	208	126.2	16.7	125.7	15.9	0.5	14.0
Month3	15	126.2	16.3	126.2	16.2	0.0	10.5
Month4	178	125.6	17.2	126.0	16.3	–0.4	13.3
Month5	22	126.5	20.3	121.1	17.5	5.3	14.6
Month6	151	126.7	16.0	126.2	16.2	0.5	13.6
Month7	24	128.8	13.9	130.1	17.8	–1.3	13.0
Month8	110	125.4	14.5	125.7	15.8	–0.3	13.6
Month9	25	131.1	18.4	127.9	17.1	3.2	15.2
Month10	97	126.8	15.5	126.0	15.7	0.8	13.9
Month11	25	129.0	16.0	127.2	18.9	1.7	15.2
Month12	88	127.3	14.8	126.2	15.6	1.1	12.7
EOT	240	127.1	16.4	125.4	16.0	1.7	13.8
POST STUDY	113	126.9	14.0	125.0	13.1	1.9	11.9
75～375 mg							
BASELINE	116	117.1	13.5				
WEEK1	2	123.0	9.9	124.3	7.4	–1.3	2.5
WEEK2	107	117.3	15.0	117.2	13.3	0.1	10.3
WEEK3	3	96.7	5.8	101.7	10.4	–5.0	5.0
WEEK4	100	118.3	15.4	117.5	13.5	0.9	11.2
WEEK5	7	120.6	15.4	116.3	9.7	4.3	13.5
Month2	102	119.5	14.0	117.1	13.3	2.4	10.7
Month3	94	118.3	14.5	116.9	13.4	1.4	11.0
Month4	89	117.9	13.7	116.4	13.4	1.5	11.5
Month5	84	119.1	14.7	116.6	13.3	2.6	11.5
Month6	77	118.3	13.8	116.0	12.6	2.3	10.8

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month7	66	118.5	13.7	116.3	12.8	2.2	9.4
Month8	63	118.2	15.0	114.8	12.7	3.4	10.8
Month9	58	117.8	15.5	114.7	12.8	3.2	10.5
Month10	55	116.4	14.4	115.3	13.1	1.1	10.4
Month11	39	120.3	16.3	114.4	12.3	5.9	10.8
Month12	53	118.4	16.7	115.0	13.1	3.4	13.3
EOT	111	121.4	15.8	116.9	13.4	4.4	12.6
POST STUDY	72	119.6	16.3	116.9	13.6	2.7	12.5
ベンラファキシン合計							
BASELINE	526	120.5	15.5				
DAY2-4	1	135.0	0.0	128.0	0.0	7.0	0.0
WEEK1	174	118.3	13.0	116.0	13.8	2.3	10.2
WEEK2	484	120.8	15.1	120.4	15.4	0.4	11.0
WEEK3	24	120.7	21.9	121.0	19.1	–0.3	12.9
WEEK4	450	121.1	14.6	120.0	15.4	1.1	11.6
WEEK5	33	127.3	14.5	126.6	16.6	0.7	14.3
WEEK6	8	120.2	9.8	121.7	13.3	–1.5	13.9
WEEK7	2	116.8	0.4	114.5	4.9	2.3	4.6
WEEK8	140	118.3	13.9	116.1	14.1	2.3	11.2
Month2	326	123.5	16.2	122.2	15.8	1.3	12.9
Month3	254	119.7	14.2	116.4	13.9	3.3	11.8
Month4	387	121.5	16.1	120.2	15.8	1.4	12.4
Month5	218	119.6	14.9	115.4	14.2	4.2	11.8
Month6	330	122.9	15.3	120.1	15.8	2.8	12.9
Month7	181	120.4	14.4	117.0	15.1	3.4	11.5
Month8	249	122.0	14.9	119.2	15.5	2.8	13.2
Month9	83	121.8	17.4	118.7	15.4	3.2	12.0
Month10	152	123.0	15.9	122.1	15.7	0.9	12.7
Month11	64	123.7	16.6	119.4	16.3	4.3	12.7
Month12	141	123.9	16.1	122.0	15.6	2.0	12.9
EOT	512	124.3	15.9	120.4	15.5	3.8	13.4
POST STUDY	291	123.7	14.9	119.5	14.1	4.1	12.6
収縮期血圧（仰臥位） (mmHg)							
75～225 mg							
BASELINE	161	116.3	12.8				
DAY2-4	1	138.0	0.0	126.0	0.0	12.0	0.0
WEEK1	160	119.0	12.1	116.3	12.9	2.7	9.4
WEEK2	155	119.6	12.6	116.5	12.7	3.1	10.3
WEEK3	3	115.0	5.3	112.0	18.2	3.0	13.1
WEEK4	155	119.9	11.7	116.4	12.8	3.6	9.7
WEEK5	7	120.7	10.5	118.6	17.0	2.1	11.7
WEEK7	2	117.8	6.0	116.3	3.9	1.5	2.1
WEEK8	140	120.3	13.0	117.2	12.7	3.1	10.5
Month2	16	118.7	13.3	112.0	16.3	6.7	9.0
Month3	145	121.8	12.4	115.9	12.6	5.9	10.9
Month4	120	119.9	13.5	115.3	12.5	4.7	11.2
Month5	112	120.3	12.9	114.3	12.3	6.0	11.4
Month6	102	122.2	13.3	115.1	12.2	7.1	10.3
Month7	91	121.6	12.9	114.6	12.3	7.0	10.4
Month8	77	121.1	14.0	114.6	12.1	6.5	11.7
EOT	161	122.3	14.0	116.3	12.8	6.0	11.7
POST STUDY	106	123.7	12.5	116.5	12.4	7.2	11.2

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75～150 mg							
BASELINE	247	126.4	16.0				
WEEK1	13	128.0	18.1	126.2	12.3	1.9	13.1
WEEK2	219	126.0	15.6	126.3	16.2	–0.3	11.2
WEEK3	19	128.8	19.9	128.0	20.4	0.8	11.6
WEEK4	192	126.8	14.3	125.6	15.5	1.2	12.0
WEEK5	19	130.3	13.2	134.1	21.1	–3.7	14.0
WEEK6	8	119.7	13.1	127.2	13.3	–7.5	19.0
Month2	206	127.4	17.1	126.3	15.6	1.1	13.3
Month3	15	124.7	19.1	126.1	17.5	–1.3	12.9
Month4	176	126.8	16.5	126.5	16.0	0.2	13.7
Month5	22	126.3	19.1	121.2	16.3	5.0	14.3
Month6	151	126.5	15.7	125.9	16.1	0.6	13.1
Month7	24	132.6	14.2	132.0	19.3	0.6	15.0
Month8	110	127.3	14.9	125.2	15.8	2.0	15.0
Month9	25	130.5	15.5	129.1	17.3	1.4	11.9
Month10	96	128.3	14.7	125.4	15.9	2.9	13.9
Month11	25	128.9	16.7	130.3	18.3	–1.4	14.0
Month12	87	127.3	14.6	126.0	16.6	1.3	12.8
EOT	238	127.6	16.0	126.2	16.0	1.5	13.8
POST STUDY	113	127.3	14.3	125.6	14.4	1.7	12.8
75～375 mg							
BASELINE	116	118.2	12.8				
WEEK1	2	130.0	14.1	123.8	1.1	6.3	13.1
WEEK2	107	119.4	13.1	118.1	12.7	1.3	10.4
WEEK3	3	102.7	3.1	105.5	5.1	–2.8	2.5
WEEK4	100	120.0	15.4	118.5	12.8	1.4	12.5
WEEK5	7	121.9	13.9	115.6	9.8	6.2	13.2
Month2	102	120.9	12.9	117.9	12.8	3.0	11.3
Month3	94	119.9	14.1	117.7	12.9	2.2	11.5
Month4	89	120.4	12.3	117.2	12.9	3.2	10.9
Month5	84	121.3	13.9	117.3	12.9	4.0	10.7
Month6	76	119.6	14.3	116.5	12.2	3.1	12.0
Month7	67	120.5	12.9	117.4	12.1	3.1	9.7
Month8	64	119.4	13.9	115.9	12.1	3.5	9.2
Month9	58	119.3	16.0	116.1	12.6	3.3	10.3
Month10	55	119.2	14.5	115.7	12.1	3.5	11.5
Month11	39	121.8	16.0	115.4	12.3	6.4	11.9
Month12	53	121.5	17.3	115.5	12.8	6.0	13.6
EOT	111	123.0	15.4	117.9	12.6	5.1	12.7
POST STUDY	72	121.4	15.1	117.0	13.4	4.3	12.8
ベンラファキシン合計							
BASELINE	524	121.5	15.1				
DAY2-4	1	138.0	0.0	126.0	0.0	12.0	0.0
WEEK1	175	119.8	12.8	117.1	13.0	2.7	9.7
WEEK2	481	122.5	14.5	121.3	15.1	1.2	10.8
WEEK3	25	124.0	19.6	123.4	20.3	0.6	10.9
WEEK4	447	122.9	14.1	120.8	14.6	2.1	11.4
WEEK5	33	126.5	13.3	126.9	19.9	–0.4	13.7
WEEK6	8	119.7	13.1	127.2	13.3	–7.5	19.0
WEEK7	2	117.8	6.0	116.3	3.9	1.5	2.1
WEEK8	140	120.3	13.0	117.2	12.7	3.1	10.5
Month2	324	124.9	16.0	122.9	15.4	2.0	12.6

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month3	254	121.3	13.5	117.2	13.2	4.1	11.4
Month4	385	123.2	15.0	120.9	15.2	2.3	12.5
Month5	218	121.3	14.1	116.1	13.1	5.2	11.4
Month6	329	123.6	14.9	120.4	15.0	3.2	12.4
Month7	182	122.7	13.6	117.9	14.4	4.8	11.1
Month8	251	123.4	14.8	119.6	14.7	3.8	12.8
Month9	83	122.7	16.6	120.0	15.3	2.7	10.8
Month10	151	124.9	15.2	121.9	15.3	3.1	13.1
Month11	64	124.6	16.5	121.2	16.5	3.4	13.2
Month12	140	125.1	15.9	122.1	16.0	3.1	13.3
EOT	510	124.9	15.4	121.3	15.1	3.7	13.1
POST STUDY	291	124.5	14.0	120.2	14.1	4.4	12.4
拡張期血圧（立位） (mmHg)							
75～225 mg							
BASELINE	161	76.7	9.7				
DAY2-4	1	89.0	0.0	85.0	0.0	4.0	0.0
WEEK1	160	77.9	9.1	76.6	9.7	1.3	7.1
WEEK2	155	78.9	8.6	76.9	9.6	2.0	8.1
WEEK3	3	81.0	1.0	74.3	11.7	6.7	10.8
WEEK4	155	79.1	8.1	76.5	9.7	2.6	8.0
WEEK5	7	76.4	7.8	80.3	10.0	–3.9	7.1
WEEK7	2	81.0	0.0	74.5	6.4	6.5	6.4
WEEK8	140	80.1	9.8	77.2	9.8	2.9	7.6
Month2	16	80.6	11.0	75.1	10.2	5.5	8.4
Month3	145	80.5	9.1	76.7	9.7	3.8	8.2
Month4	120	79.4	9.7	76.3	9.8	3.0	7.5
Month5	112	79.5	8.9	75.6	9.8	3.9	7.8
Month6	102	80.5	9.7	75.6	10.0	4.9	9.0
Month7	91	79.4	9.9	75.5	10.4	3.9	7.1
Month8	76	80.1	10.3	75.1	10.4	5.0	9.5
EOT	161	81.7	9.9	76.7	9.7	5.0	8.8
POST STUDY	106	82.1	9.6	76.3	10.1	5.8	8.9
75～150 mg							
BASELINE	249	77.9	10.2				
WEEK1	12	76.9	9.8	75.6	9.0	1.3	5.5
WEEK2	222	77.6	11.5	77.8	10.5	–0.2	8.4
WEEK3	18	79.1	12.9	79.0	10.5	0.1	9.3
WEEK4	195	79.1	10.6	77.7	10.3	1.4	8.4
WEEK5	19	78.1	9.5	79.3	10.2	–1.3	8.2
WEEK6	8	79.9	9.2	80.1	9.5	–0.2	8.2
Month2	208	79.4	11.2	78.1	10.1	1.3	9.1
Month3	15	79.9	11.5	79.0	11.0	0.9	9.2
Month4	178	78.2	10.6	78.3	10.0	–0.1	8.7
Month5	22	82.9	16.6	80.5	11.9	2.4	11.7
Month6	151	79.7	9.8	79.2	9.4	0.5	9.2
Month7	24	79.8	9.0	81.8	7.8	–2.0	8.8
Month8	110	79.6	10.7	78.5	9.2	1.0	10.1
Month9	25	80.8	10.1	81.9	11.0	–1.1	8.6
Month10	97	79.5	10.9	78.7	9.4	0.8	9.7
Month11	25	80.3	12.2	80.0	10.9	0.3	7.3
Month12	88	80.0	9.0	79.8	9.3	0.2	7.7
EOT	240	79.3	11.2	77.8	10.3	1.5	9.4
POST STUDY	113	79.0	9.4	79.1	9.2	–0.1	8.9

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
75～375 mg							
BASELINE	116	77.0	9.7				
WEEK1	2	79.5	6.4	78.8	1.8	0.8	4.6
WEEK2	107	77.0	10.1	76.8	9.7	0.3	8.7
WEEK3	3	70.0	10.0	73.0	5.2	–3.0	6.1
WEEK4	100	78.6	9.7	77.0	9.9	1.6	8.6
WEEK5	7	76.9	6.6	77.4	6.5	–0.6	5.5
Month2	102	79.2	9.6	77.0	9.5	2.2	7.8
Month3	94	78.7	9.7	77.3	9.5	1.5	9.0
Month4	89	78.5	10.5	76.9	9.7	1.6	9.2
Month5	84	78.7	11.4	77.0	9.6	1.7	10.6
Month6	77	79.3	10.8	76.2	9.1	3.1	9.2
Month7	66	79.6	10.9	76.8	9.3	2.7	8.8
Month8	63	78.9	11.0	75.8	9.5	3.1	9.8
Month9	58	78.7	10.3	75.5	9.7	3.2	9.9
Month10	55	78.7	11.2	76.0	9.9	2.7	10.5
Month11	39	77.1	11.1	76.0	9.2	1.1	10.0
Month12	53	78.6	10.9	75.5	9.7	3.1	8.5
EOT	111	80.1	11.0	76.8	9.6	3.3	9.7
POST STUDY	72	79.8	11.4	77.9	10.1	1.9	10.9
ベンラファキシン合計							
BASELINE	526	77.3	9.9				
DAY2-4	1	89.0	0.0	85.0	0.0	4.0	0.0
WEEK1	174	77.8	9.1	76.6	9.6	1.3	7.0
WEEK2	484	77.9	10.4	77.3	10.0	0.6	8.4
WEEK3	24	78.2	11.9	77.7	10.1	0.5	9.2
WEEK4	450	79.0	9.6	77.2	10.0	1.9	8.3
WEEK5	33	77.5	8.4	79.1	9.3	–1.7	7.4
WEEK6	8	79.9	9.2	80.1	9.5	–0.2	8.2
WEEK7	2	81.0	0.0	74.5	6.4	6.5	6.4
WEEK8	140	80.1	9.8	77.2	9.8	2.9	7.6
Month2	326	79.4	10.7	77.6	10.0	1.8	8.7
Month3	254	79.8	9.5	77.0	9.7	2.8	8.6
Month4	387	78.6	10.3	77.4	9.9	1.3	8.5
Month5	218	79.6	10.9	76.7	10.0	2.9	9.4
Month6	330	79.9	10.0	77.4	9.7	2.5	9.3
Month7	181	79.5	10.1	76.8	9.9	2.7	8.2
Month8	249	79.6	10.6	76.8	9.7	2.8	9.9
Month9	83	79.3	10.2	77.4	10.5	1.9	9.7
Month10	152	79.2	11.0	77.7	9.7	1.5	10.0
Month11	64	78.3	11.6	77.6	10.0	0.8	9.0
Month12	141	79.5	9.7	78.2	9.6	1.3	8.1
EOT	512	80.2	10.8	77.2	9.9	3.0	9.4
POST STUDY	291	80.3	10.1	77.8	9.8	2.6	9.7
拡張期血圧（仰臥位） (mmHg)							
75～225 mg							
BASELINE	161	73.8	9.1				
DAY2-4	1	79.0	0.0	80.0	0.0	–1.0	0.0
WEEK1	160	75.2	8.1	73.7	9.2	1.4	7.4
WEEK2	155	76.8	8.9	74.0	9.1	2.8	8.2
WEEK3	3	76.7	5.8	70.3	12.5	6.3	13.7
WEEK4	155	77.3	7.8	73.8	9.1	3.5	8.2
WEEK5	7	75.7	6.4	75.0	11.4	0.7	9.4

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK7	2	76.3	1.8	71.8	2.5	4.5	0.7
WEEK8	140	77.1	9.0	74.5	9.1	2.6	7.9
Month2	16	77.7	9.6	70.0	10.2	7.8	7.1
Month3	145	78.3	9.6	73.8	9.0	4.6	9.1
Month4	120	76.3	9.5	73.7	9.2	2.6	8.6
Month5	112	77.6	8.7	73.2	9.0	4.4	8.5
Month6	102	77.9	9.8	73.3	9.2	4.6	8.3
Month7	91	77.5	9.6	73.3	9.6	4.2	8.5
Month8	77	77.8	9.3	73.1	9.5	4.7	8.8
EOT	161	79.1	9.3	73.8	9.1	5.3	8.8
POST STUDY	106	79.2	8.6	74.5	9.1	4.7	8.6
75～150 mg							
BASELINE	247	76.9	9.3				
WEEK1	13	76.1	10.6	75.7	9.2	0.4	7.7
WEEK2	219	76.6	9.6	76.7	9.4	–0.1	7.9
WEEK3	19	77.1	10.2	76.9	11.2	0.2	11.4
WEEK4	192	77.0	10.0	76.6	8.8	0.4	8.9
WEEK5	19	76.7	7.8	80.1	11.0	–3.4	7.3
WEEK6	8	76.9	12.8	79.5	11.5	–2.6	19.9
Month2	206	77.8	10.9	76.9	9.2	0.9	10.2
Month3	15	78.7	13.2	78.5	11.9	0.2	7.7
Month4	176	76.4	10.0	77.1	9.3	–0.6	9.5
Month5	22	79.9	12.8	75.2	11.7	4.8	10.2
Month6	151	77.3	9.1	77.0	9.0	0.3	8.7
Month7	24	79.9	9.8	81.9	8.1	–2.0	10.0
Month8	110	78.1	9.2	76.2	9.1	1.9	11.2
Month9	25	79.3	8.8	78.7	11.0	0.6	9.5
Month10	96	79.3	10.9	76.6	8.9	2.7	11.7
Month11	25	78.8	12.1	79.0	8.4	–0.2	9.2
Month12	87	78.4	8.7	77.5	9.2	0.9	9.7
EOT	238	78.2	9.6	76.8	9.3	1.4	9.6
POST STUDY	113	78.3	7.7	77.5	8.7	0.8	9.2
75～375 mg							
BASELINE	116	75.1	9.0				
WEEK1	2	73.0	4.2	76.5	6.4	–3.5	2.1
WEEK2	107	75.6	8.9	75.1	9.0	0.5	7.7
WEEK3	3	72.7	7.6	67.3	7.2	5.3	1.5
WEEK4	100	77.5	9.4	75.3	9.1	2.2	8.2
WEEK5	7	74.9	6.3	74.4	5.4	0.4	6.6
Month2	102	77.6	9.6	75.3	8.8	2.4	8.5
Month3	94	76.6	8.3	75.2	8.9	1.4	8.7
Month4	89	76.7	8.9	75.2	9.1	1.5	8.9
Month5	84	76.2	9.8	75.2	9.0	1.0	10.3
Month6	76	76.6	10.2	74.7	8.9	1.9	9.1
Month7	67	78.3	9.6	75.3	8.9	2.9	7.4
Month8	64	77.3	9.9	74.4	8.9	2.9	9.0
Month9	58	75.4	11.7	74.2	9.3	1.2	10.9
Month10	55	76.3	10.1	74.2	9.0	2.1	9.8
Month11	39	75.7	10.8	74.0	8.4	1.7	9.3
Month12	53	76.5	10.2	73.8	8.7	2.7	10.1
EOT	111	78.4	10.6	74.9	9.0	3.4	9.4
POST STUDY	72	77.0	10.9	75.5	9.5	1.5	10.2

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計							
BASELINE	524	75.5	9.3				
DAY2-4	1	79.0	0.0	80.0	0.0	–1.0	0.0
WEEK1	175	75.2	8.2	73.9	9.1	1.3	7.4
WEEK2	481	76.4	9.2	75.5	9.3	1.0	8.0
WEEK3	25	76.5	9.4	74.9	11.1	1.5	10.9
WEEK4	447	77.2	9.1	75.3	9.0	1.9	8.6
WEEK5	33	76.1	7.1	77.8	10.2	–1.7	7.7
WEEK6	8	76.9	12.8	79.5	11.5	–2.6	19.9
WEEK7	2	76.3	1.8	71.8	2.5	4.5	0.7
WEEK8	140	77.1	9.0	74.5	9.1	2.6	7.9
Month2	324	77.8	10.4	76.1	9.2	1.7	9.7
Month3	254	77.7	9.4	74.6	9.2	3.1	9.0
Month4	385	76.4	9.6	75.6	9.3	0.9	9.2
Month5	218	77.3	9.6	74.1	9.3	3.1	9.5
Month6	329	77.3	9.5	75.3	9.2	2.0	8.8
Month7	182	78.1	9.6	75.2	9.5	2.9	8.5
Month8	251	77.8	9.4	74.8	9.2	3.0	10.0
Month9	83	76.6	11.0	75.6	10.0	1.0	10.4
Month10	151	78.2	10.7	75.8	9.0	2.4	11.0
Month11	64	76.9	11.3	76.0	8.7	1.0	9.3
Month12	140	77.7	9.3	76.1	9.1	1.6	9.9
EOT	510	78.5	9.7	75.4	9.3	3.1	9.5
POST STUDY	291	78.3	8.9	75.9	9.1	2.4	9.4
脈拍数（仰臥位）（回/分）							
75～225 mg							
BASELINE	161	73.1	9.4				
DAY2-4	1	60.0	0.0	60.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	160	72.2	9.2	73.2	9.4	–1.0	8.4
WEEK2	155	73.1	8.9	73.2	9.3	0.0	8.3
WEEK3	3	78.0	2.0	72.0	13.1	6.0	12.0
WEEK4	154	75.3	8.7	73.1	9.3	2.2	9.9
WEEK5	7	76.9	5.9	73.4	12.3	3.4	11.6
WEEK7	2	73.0	7.1	61.0	9.9	12.0	2.8
WEEK8	140	76.4	9.2	73.4	9.4	3.0	10.2
Month2	16	79.8	7.6	76.3	6.7	3.5	8.6
Month3	145	77.6	9.7	72.7	9.6	4.8	9.9
Month4	121	77.1	10.2	72.2	9.7	4.9	10.5
Month5	112	77.5	8.9	72.0	9.5	5.5	9.7
Month6	102	77.0	9.2	72.4	9.4	4.6	10.3
Month7	91	77.2	10.0	72.3	9.7	4.9	12.2
Month8	77	76.6	7.9	72.3	9.9	4.3	10.8
EOT	161	77.4	9.1	73.1	9.4	4.3	11.1
POST STUDY	106	78.2	9.4	72.4	9.5	5.7	10.9
75～150 mg							
BASELINE	247	76.0	10.2				
WEEK1	12	79.4	10.6	79.8	7.5	–0.3	7.7
WEEK2	219	76.3	11.1	75.7	10.4	0.7	8.8
WEEK3	19	77.3	11.1	75.0	8.6	2.3	7.2
WEEK4	192	76.5	10.0	75.7	9.9	0.8	9.2
WEEK5	19	73.5	5.2	76.2	11.4	–2.7	11.6
WEEK6	8	75.5	10.1	72.3	14.1	3.3	16.5
Month2	203	76.4	10.7	75.4	9.8	0.9	10.2

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month3	14	74.5	9.0	76.3	14.7	–1.8	12.4
Month4	175	78.9	11.0	75.6	10.0	3.3	10.8
Month5	22	77.7	7.0	73.8	9.6	3.9	9.2
Month6	150	77.3	10.4	75.5	9.9	1.8	10.2
Month7	24	78.1	10.7	75.2	10.6	3.0	10.9
Month8	110	77.3	11.4	74.2	10.0	3.2	11.8
Month9	25	79.3	9.8	76.2	10.2	3.2	11.5
Month10	95	75.7	10.6	74.8	9.9	0.8	11.4
Month11	25	79.3	8.6	74.1	10.3	5.2	11.8
Month12	87	77.6	12.1	74.6	9.2	3.1	12.4
EOT	238	78.0	11.4	75.9	10.3	2.1	11.7
POST STUDY	111	75.7	10.3	74.5	10.0	1.2	11.6
75～375 mg							
BASELINE	116	73.9	10.6				
WEEK1	2	74.0	8.5	82.0	19.8	–8.0	11.3
WEEK2	107	73.6	9.9	73.8	10.3	–0.2	9.0
WEEK3	3	76.7	13.3	69.0	13.7	7.7	0.6
WEEK4	100	74.9	10.1	74.2	10.3	0.7	10.6
WEEK5	7	76.6	12.8	73.7	14.2	2.9	11.8
Month2	102	76.7	11.5	74.3	10.7	2.4	10.8
Month3	94	76.9	10.9	74.2	10.7	2.7	11.6
Month4	89	79.1	10.3	73.9	10.6	5.2	11.1
Month5	84	79.1	12.4	74.1	10.5	5.0	13.2
Month6	76	77.0	10.2	74.2	10.7	2.8	11.5
Month7	67	77.8	10.7	75.1	10.9	2.7	13.2
Month8	64	77.1	9.9	74.6	10.8	2.5	11.4
Month9	58	74.9	10.0	74.0	10.3	0.9	11.9
Month10	55	76.6	10.0	73.7	10.6	3.0	12.2
Month11	39	77.7	12.1	73.3	10.1	4.4	12.3
Month12	53	76.5	10.9	73.4	10.6	3.1	11.1
EOT	111	76.1	10.9	73.9	10.6	2.2	12.5
POST STUDY	72	76.3	10.5	74.2	10.5	2.0	12.3
ベンラファキシン合計							
BASELINE	524	74.6	10.1				
DAY2-4	1	60.0	0.0	60.0	0.0	0.0	0.0
WEEK1	174	72.7	9.5	73.7	9.5	–1.0	8.4
WEEK2	481	74.7	10.3	74.4	10.1	0.2	8.7
WEEK3	25	77.3	10.4	73.9	9.5	3.4	7.4
WEEK4	446	75.7	9.6	74.5	9.9	1.3	9.8
WEEK5	33	74.8	7.4	75.1	11.9	–0.2	11.6
WEEK6	8	75.5	10.1	72.3	14.1	3.3	16.5
WEEK7	2	73.0	7.1	61.0	9.9	12.0	2.8
WEEK8	140	76.4	9.2	73.4	9.4	3.0	10.2
Month2	321	76.7	10.8	75.1	10.0	1.5	10.4
Month3	253	77.2	10.1	73.5	10.3	3.7	10.8
Month4	385	78.4	10.6	74.2	10.1	4.2	10.8
Month5	218	78.1	10.2	73.0	9.9	5.2	11.1
Month6	328	77.1	10.0	74.2	10.0	2.9	10.6
Month7	182	77.5	10.3	73.7	10.3	3.8	12.4
Month8	251	77.0	10.0	73.7	10.2	3.3	11.3
Month9	83	76.2	10.1	74.6	10.2	1.6	11.8
Month10	150	76.0	10.3	74.4	10.1	1.6	11.7
Month11	64	78.3	10.9	73.6	10.1	4.7	12.0

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month12	140	77.2	11.6	74.1	9.7	3.1	11.9
EOT	510	77.4	10.6	74.6	10.2	2.8	11.7
POST STUDY	289	76.7	10.1	73.7	10.0	3.1	11.7
体重(kg)							
75～225 mg							
BASELINE	161	80.4	23.4				
DAY2-4	1	86.6	0.0	86.6	0.0	0.0	0.0
WEEK1	160	79.9	23.5	80.4	23.5	–0.5	1.1
WEEK2	155	79.9	22.7	80.6	22.8	–0.7	1.2
WEEK3	3	75.2	21.3	76.3	21.2	–1.0	1.4
WEEK4	155	78.6	22.8	79.5	22.9	–1.0	1.7
WEEK5	6	101.8	29.7	103.1	29.1	–1.4	0.8
WEEK7	2	70.8	1.9	69.7	0.4	1.1	1.6
WEEK8	140	80.3	23.4	81.3	23.6	–1.0	2.5
Month2	16	69.7	18.9	70.6	18.9	–0.8	2.2
Month3	144	79.4	22.9	80.2	23.0	–0.8	3.2
Month4	120	77.9	21.2	78.2	21.5	–0.3	3.3
Month5	112	79.1	22.4	78.9	22.0	0.1	3.7
Month6	102	80.7	22.9	80.1	22.6	0.7	3.9
Month7	91	80.9	22.4	79.8	22.2	1.1	4.3
Month8	77	81.8	22.8	80.6	22.1	1.2	4.4
EOT	161	80.9	23.7	80.4	23.4	0.5	4.0
POST STUDY	106	82.2	23.8	80.8	23.1	1.3	3.9
75～150 mg							
BASELINE	248	67.9	12.6				
WEEK1	12	69.1	14.2	68.7	13.9	0.4	0.7
WEEK2	220	67.8	12.7	68.0	12.7	–0.2	1.2
WEEK3	19	66.3	12.4	66.6	12.9	–0.3	1.4
WEEK4	195	67.6	12.9	67.9	12.9	–0.3	1.4
WEEK5	19	71.1	11.5	71.5	12.0	–0.4	1.3
WEEK6	8	67.5	12.7	67.9	12.6	–0.4	1.2
Month2	208	67.9	12.9	68.2	13.0	–0.3	2.1
Month3	15	65.4	11.7	65.5	12.1	–0.1	1.7
Month4	176	68.2	13.0	68.5	13.4	–0.3	2.6
Month5	22	70.5	9.4	70.1	10.6	0.4	2.6
Month6	151	68.5	13.3	68.2	13.4	0.3	3.2
Month7	24	68.8	15.0	68.4	15.0	0.5	3.7
Month8	109	69.1	13.3	68.4	13.3	0.7	3.8
Month9	24	70.2	13.2	69.8	14.0	0.4	3.5
Month10	96	69.4	13.5	68.2	13.5	1.2	4.3
Month11	24	69.9	14.0	68.5	14.4	1.4	4.0
Month12	88	69.7	13.4	68.4	12.8	1.4	4.7
EOT	240	68.8	12.8	68.0	12.8	0.8	3.9
POST STUDY	110	70.7	14.2	69.7	14.1	1.0	3.7
75～375 mg							
BASELINE	115	82.8	22.9				
WEEK1	2	93.8	13.3	95.1	12.5	–1.3	0.8
WEEK2	92	80.2	22.0	80.6	22.0	–0.3	1.5
WEEK3	3	101.2	33.3	102.0	33.8	–0.8	0.9
WEEK4	99	81.3	22.6	82.2	22.7	–1.0	1.7
WEEK5	7	75.4	17.6	76.9	18.2	–1.4	3.1
Month2	94	80.1	22.1	80.9	22.2	–0.8	2.4
Month3	92	81.0	22.8	81.5	23.2	–0.5	3.0

Supportive Table 39. 外国長期投与試験におけるバイタルサインの時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month4	78	79.5	21.1	79.5	21.2	0.0	3.5
Month5	70	79.7	21.6	79.3	21.6	0.4	4.3
Month6	76	81.8	23.2	81.8	23.8	0.0	4.2
Month7	55	80.7	22.0	80.3	22.1	0.4	3.9
Month8	54	80.4	22.7	79.8	23.2	0.6	4.3
Month9	53	83.2	23.4	82.5	23.8	0.6	4.5
Month10	45	81.2	21.9	79.9	22.6	1.3	4.6
Month11	29	80.2	24.0	79.2	24.5	0.9	4.7
Month12	53	84.7	23.6	83.1	24.5	1.5	5.5
EOT	111	83.5	22.7	82.5	22.9	0.9	5.1
POST STUDY	67	83.7	22.2	81.6	21.4	2.0	5.2
ベンラファキシン合計							
BASELINE	524	75.0	20.1				
DAY2-4	1	86.6	0.0	86.6	0.0	0.0	0.0
WEEK1	174	79.3	23.1	79.7	23.1	–0.4	1.1
WEEK2	467	74.3	19.5	74.7	19.5	–0.4	1.3
WEEK3	25	71.6	19.5	72.0	19.9	–0.4	1.3
WEEK4	449	74.4	20.0	75.1	20.1	–0.7	1.6
WEEK5	32	77.8	20.5	78.6	20.8	–0.8	1.8
WEEK6	8	67.5	12.7	67.9	12.6	–0.4	1.2
WEEK7	2	70.8	1.9	69.7	0.4	1.1	1.6
WEEK8	140	80.3	23.4	81.3	23.6	–1.0	2.5
Month2	318	71.6	17.3	72.1	17.5	–0.5	2.2
Month3	251	79.1	22.6	79.8	22.8	–0.6	3.1
Month4	374	73.7	18.5	73.9	18.7	–0.2	3.1
Month5	204	78.4	21.2	78.1	21.0	0.3	3.8
Month6	329	75.4	20.1	75.0	20.2	0.3	3.7
Month7	170	79.1	21.7	78.4	21.6	0.8	4.1
Month8	240	75.7	19.9	74.9	19.8	0.8	4.1
Month9	77	79.1	21.5	78.6	21.9	0.6	4.2
Month10	141	73.1	17.5	71.9	17.7	1.3	4.4
Month11	53	75.5	20.6	74.4	21.0	1.1	4.4
Month12	141	75.3	19.3	73.9	19.4	1.4	5.0
EOT	512	75.8	20.2	75.0	20.1	0.7	4.2
POST STUDY	283	78.1	21.0	76.7	20.4	1.3	4.2

[N] – ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-26 19:13:26
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ (PR) 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	416	155.7	25.4				
WEEK 1	6	151.7	14.7	149.7	16.0	2.0	20.6
WEEK 2	7	183.3	63.1	188.1	60.5	–4.9	8.5
WEEK 3	9	161.4	18.2	156.9	14.5	4.6	10.8
WEEK 4	6	150.7	19.0	145.2	23.6	5.5	13.7
WEEK 5	14	152.0	17.9	148.6	19.9	3.4	12.7
WEEK 6	14	155.6	26.3	152.3	24.8	3.3	11.3
WEEK 7	11	170.0	29.1	164.8	23.8	5.2	14.8
WEEK 8	129	152.4	19.4	152.5	19.8	0.0	15.0
WEEK 9	4	142.0	17.2	148.0	14.7	–6.0	12.5
WEEK 10	5	168.0	40.5	177.2	32.2	–9.2	30.0
WEEK 11	8	151.3	11.1	149.4	16.5	1.9	10.1
WEEK 12	84	155.3	21.3	154.5	21.6	0.8	17.0
EOT	342	155.5	23.4	154.5	23.5	0.9	16.0
POST STUDY	31	155.3	23.7	154.2	21.8	1.0	12.1
75～150 mg							
BASELINE	97	156.2	26.0				
WEEK 1	3	138.0	53.0	153.3	50.3	–15.3	5.0
WEEK 2	1	156.0		136.0		20.0	
WEEK 3	2	160.0	28.3	160.0	0.0	0.0	28.3
WEEK 4	1	156.0		168.0		–12.0	
WEEK 10	1	150.0		140.0		10.0	
WEEK 11	4	152.0	28.7	160.0	29.9	–8.0	11.8
WEEK 12	52	154.7	21.8	156.5	26.0	–1.8	15.3
EOT	78	154.7	22.9	156.5	26.3	–1.8	15.2
POST STUDY	11	145.1	16.5	150.2	27.3	–5.1	24.1
75～225 mg							
BASELINE	318	152.9	23.4				
WEEK 1	6	157.8	44.0	171.0	38.8	–13.2	11.4
WEEK 2	3	159.0	21.0	147.3	24.4	11.7	7.1
WEEK 3	1	180.0		200.0		–20.0	
WEEK 4	5	146.2	10.2	149.6	16.8	–3.4	19.3
WEEK 5	4	160.0	14.5	161.8	14.2	–1.8	22.0
WEEK 6	8	145.5	15.3	149.8	14.8	–4.3	8.2
WEEK 7	6	162.7	33.7	166.0	27.2	–3.3	12.2
WEEK 8	133	149.3	22.4	151.3	23.5	–2.1	14.8
WEEK 9	1	154.0		154.0		0.0	
WEEK 10	2	160.0	0.0	140.0	28.3	20.0	28.3
WEEK 11	8	142.5	23.6	148.5	22.2	–6.0	17.5
WEEK 12	58	152.2	20.7	154.7	23.4	–2.4	18.5
EOT	266	151.1	22.1	153.2	22.5	–2.1	15.6
POST STUDY	30	151.2	31.9	155.0	29.1	–3.8	25.1
ベンファラキシン合計a							
BASELINE	415	153.7	24.1				
WEEK 1	9	151.2	44.8	165.1	40.6	–13.9	9.4
WEEK 2	4	158.3	17.2	144.5	20.7	13.8	7.1
WEEK 3	3	166.7	23.1	173.3	23.1	–6.7	23.1
WEEK 4	6	147.8	9.9	152.7	16.8	–4.8	17.6
WEEK 5	4	160.0	14.5	161.8	14.2	–1.8	22.0
WEEK 6	8	145.5	15.3	149.8	14.8	–4.3	8.2
WEEK 7	6	162.7	33.7	166.0	27.2	–3.3	12.2
WEEK 8	133	149.3	22.4	151.3	23.5	–2.1	14.8

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 9	1	154.0		154.0		0.0	
WEEK 10	3	156.7	5.8	140.0	20.0	16.7	20.8
WEEK 11	12	145.7	24.5	152.3	24.3	–6.7	15.3
WEEK 12	110	153.4	21.1	155.5	24.6	–2.1	17.0
EOT	344	151.9	22.3	154.0	23.4	–2.0	15.5
POST STUDY	41	149.6	28.5	153.7	28.3	–4.1	24.5
フルオキセチン							
BASELINE	223	152.7	22.1				
WEEK 1	2	140.0	28.3	140.0	28.3	0.0	0.0
WEEK 2	1	120.0		160.0		–40.0	
WEEK 3	4	134.8	4.3	134.0	13.6	0.8	9.4
WEEK 4	4	167.3	12.0	162.8	5.5	4.5	6.6
WEEK 5	2	147.0	4.2	130.0	14.1	17.0	9.9
WEEK 6	7	140.6	12.8	140.6	16.8	0.0	20.1
WEEK 7	6	164.3	19.4	159.7	26.5	4.7	12.6
WEEK 8	69	157.8	21.0	158.8	23.1	–1.0	16.1
WEEK 11	9	158.7	22.7	160.4	20.4	–1.8	28.8
WEEK 12	58	144.8	25.3	149.5	23.2	–4.7	14.0
EOT	187	151.6	22.5	153.1	22.6	–1.5	16.1
POST STUDY	21	149.4	20.1	151.3	22.1	–2.0	12.4
QRS 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	418	84.8	11.9				
WEEK 1	6	86.3	12.0	83.0	11.9	3.3	5.2
WEEK 2	7	91.9	11.6	95.9	11.3	–4.0	8.3
WEEK 3	9	85.4	17.2	85.4	11.0	0.0	8.8
WEEK 4	6	86.5	10.9	85.8	13.2	0.7	7.0
WEEK 5	14	82.8	9.7	84.0	12.8	–1.2	8.8
WEEK 6	14	81.6	14.7	85.9	14.2	–4.3	11.6
WEEK 7	11	89.7	6.7	86.5	9.6	3.3	10.4
WEEK 8	129	85.5	10.7	84.9	10.4	0.6	9.3
WEEK 9	4	86.0	12.0	88.5	11.4	–2.5	5.0
WEEK 10	5	89.6	24.8	93.6	18.2	–4.0	9.4
WEEK 11	8	86.6	10.2	83.9	6.6	2.8	7.9
WEEK 12	86	82.0	12.7	82.5	11.4	–0.6	11.5
EOT	345	84.2	12.1	84.4	11.4	–0.2	9.6
POST STUDY	31	84.5	14.0	86.0	12.7	–1.5	7.7
75～150 mg							
BASELINE	97	85.1	11.9				
WEEK 1	3	99.3	11.0	93.3	15.3	6.0	5.3
WEEK 2	1	88.0		92.0		–4.0	
WEEK 3	2	90.0	14.1	100.0	28.3	–10.0	14.1
WEEK 4	1	88.0		88.0		0.0	
WEEK 10	1	80.0		80.0		0.0	
WEEK 11	4	92.0	27.9	97.0	19.7	–5.0	11.9
WEEK 12	52	81.9	10.4	83.3	11.2	–1.3	8.0
EOT	78	83.6	12.1	85.5	12.2	–1.9	8.3
POST STUDY	11	84.0	8.4	82.9	8.5	1.1	12.2
75～225 mg							
BASELINE	320	84.5	15.1				
WEEK 1	6	93.0	15.7	96.0	8.8	–3.0	14.2
WEEK 2	3	78.0	3.6	71.7	10.2	6.3	7.1
WEEK 3	1	80.0		100.0		–20.0	
WEEK 4	6	89.2	7.5	81.7	8.3	7.5	11.8

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 5	4	87.5	22.5	82.8	16.7	4.8	19.4
WEEK 6	8	77.8	8.8	85.0	5.5	–7.3	6.7
WEEK 7	6	81.0	8.0	85.0	5.0	–4.0	8.8
WEEK 8	133	84.6	12.0	85.1	13.2	–0.4	10.1
WEEK 9	1	100.0		92.0		8.0	
WEEK 10	2	80.0	0.0	80.0	0.0	0.0	0.0
WEEK 11	8	86.8	9.7	89.8	13.9	–3.0	4.7
WEEK 12	59	81.0	13.2	79.8	16.3	1.2	8.9
EOT	269	83.4	12.1	83.7	13.7	–0.3	9.4
POST STUDY	30	86.9	11.9	91.8	23.8	–5.0	21.7
ベンファラキシン合計a							
BASELINE	417	84.6	14.4				
WEEK 1	9	95.1	13.9	95.1	10.4	0.0	12.4
WEEK 2	4	80.5	5.8	76.8	13.1	3.8	7.8
WEEK 3	3	86.7	11.5	100.0	20.0	–13.3	11.5
WEEK 4	7	89.0	6.9	82.6	7.9	6.4	11.1
WEEK 5	4	87.5	22.5	82.8	16.7	4.8	19.4
WEEK 6	8	77.8	8.8	85.0	5.5	–7.3	6.7
WEEK 7	6	81.0	8.0	85.0	5.0	–4.0	8.8
WEEK 8	133	84.6	12.0	85.1	13.2	–0.4	10.1
WEEK 9	1	100.0		92.0		8.0	
WEEK 10	3	80.0	0.0	80.0	0.0	0.0	0.0
WEEK 11	12	88.5	16.7	92.2	15.5	–3.7	7.3
WEEK 12	111	81.4	11.9	81.4	14.2	0.0	8.6
EOT	347	83.4	12.1	84.1	13.4	–0.7	9.2
POST STUDY	41	86.1	11.1	89.4	21.1	–3.3	19.7
フルオキセチン							
BASELINE	222	82.0	13.9				
WEEK 1	2	70.0	14.1	70.0	14.1	0.0	0.0
WEEK 2	1	60.0		60.0		0.0	
WEEK 3	4	81.8	4.9	75.8	4.9	6.0	4.1
WEEK 4	4	83.0	13.6	81.0	7.4	2.0	13.1
WEEK 5	2	89.5	0.7	84.0	5.7	5.5	6.4
WEEK 6	7	84.6	8.6	84.6	10.4	0.0	7.5
WEEK 7	6	90.2	14.2	87.2	12.6	3.0	8.7
WEEK 8	69	85.4	14.8	85.6	14.8	–0.1	9.1
WEEK 11	9	86.9	9.0	84.4	9.3	2.4	7.7
WEEK 12	59	80.1	17.5	79.4	15.5	0.7	13.4
EOT	188	83.1	14.8	82.4	13.9	0.7	10.1
POST STUDY	21	82.2	8.3	80.9	12.3	1.4	8.8
QT 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	214	387.2	34.6				
WEEK 1	4	390.0	35.6	410.0	14.1	–20.0	29.4
WEEK 2	2	378.0	25.5	391.0	1.4	–13.0	24.0
WEEK 3	4	361.0	26.7	360.5	39.9	0.5	27.3
WEEK 5	6	364.3	29.1	381.7	35.4	–17.3	32.6
WEEK 6	7	384.0	26.4	383.3	30.1	0.7	26.6
WEEK 7	2	428.0	45.3	425.0	35.4	3.0	9.9
WEEK 8	8	389.5	18.9	377.0	23.1	12.5	18.8
WEEK 9	4	373.5	15.4	382.0	38.9	–8.5	31.1
WEEK 10	5	392.4	17.2	374.0	15.7	18.4	20.1
WEEK 11	8	405.8	39.5	396.0	33.8	9.8	19.0
WEEK 12	84	386.6	30.6	389.5	30.8	–2.9	26.2

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	167	385.4	30.8	388.1	32.6	–2.7	28.3
POST STUDY	19	380.4	33.3	385.8	27.2	–5.4	30.9
75～150 mg							
BASELINE	97	393.0	27.4				
WEEK 1	3	410.0	26.5	389.3	10.1	20.7	16.8
WEEK 2	1	388.0		384.0		4.0	
WEEK 3	2	415.0	63.6	400.0	0.0	15.0	63.6
WEEK 4	1	356.0		356.0		0.0	
WEEK 10	1	390.0		350.0		40.0	
WEEK 11	4	386.0	31.1	400.0	35.9	–14.0	23.0
WEEK 12	52	381.7	26.0	388.9	26.5	–7.2	28.1
EOT	78	383.7	27.6	392.5	26.8	–8.8	28.9
POST STUDY	11	373.6	29.9	393.1	27.0	–19.5	27.5
75～225 mg							
BASELINE	122	381.3	28.8				
WEEK 1	2	426.0	65.1	412.0	45.3	14.0	19.8
WEEK 2	1	372.0		360.0		12.0	
WEEK 4	3	370.0	36.4	388.3	38.4	–18.3	2.1
WEEK 6	3	357.3	12.2	388.0	17.4	–30.7	8.3
WEEK 7	1	360.0		380.0		–20.0	
WEEK 8	3	357.3	26.1	357.3	23.4	0.0	11.1
WEEK 9	1	374.0		380.0		–6.0	
WEEK 10	2	380.0	0.0	370.0	42.4	10.0	42.4
WEEK 11	8	382.5	21.8	401.3	14.1	–18.8	20.1
WEEK 12	59	376.6	30.4	379.4	29.9	–2.8	26.8
EOT	101	378.0	30.2	382.4	29.8	–4.4	27.6
POST STUDY	14	372.4	24.0	379.0	21.9	–6.6	20.8
ベンファラキシン合計a							
BASELINE	219	386.5	28.7				
WEEK 1	5	416.4	38.5	398.4	26.8	18.0	15.9
WEEK 2	2	380.0	11.3	372.0	17.0	8.0	5.7
WEEK 3	2	415.0	63.6	400.0	0.0	15.0	63.6
WEEK 4	4	366.5	30.5	380.3	35.3	–13.8	9.3
WEEK 6	3	357.3	12.2	388.0	17.4	–30.7	8.3
WEEK 7	1	360.0		380.0		–20.0	
WEEK 8	3	357.3	26.1	357.3	23.4	0.0	11.1
WEEK 9	1	374.0		380.0		–6.0	
WEEK 10	3	383.3	5.8	363.3	32.1	20.0	34.6
WEEK 11	12	383.7	23.8	400.8	21.9	–17.2	20.2
WEEK 12	111	379.0	28.4	383.8	28.6	–4.9	27.4
EOT	179	380.5	29.1	386.8	28.9	–6.3	28.1
POST STUDY	25	373.0	26.2	385.2	24.8	–12.2	24.3
フルオキセチン							
BASELINE	116	380.2	35.0				
WEEK 1	2	330.0	14.1	340.0	28.3	–10.0	14.1
WEEK 2	1	360.0		360.0		0.0	
WEEK 3	2	389.0	26.9	391.0	29.7	–2.0	2.8
WEEK 4	2	381.0	26.9	368.5	16.3	12.5	10.6
WEEK 5	1	398.0		405.0		–7.0	
WEEK 6	2	383.0	4.2	386.0	5.7	–3.0	9.9
WEEK 7	1	420.0		406.0		14.0	
WEEK 8	1	400.0		380.0		20.0	
WEEK 11	9	389.8	18.5	388.0	29.1	1.8	28.9
WEEK 12	58	390.6	33.0	382.6	37.6	8.0	31.7

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
EOT	98	387.7	31.0	381.8	36.2	5.9	28.2
POST STUDY	12	388.8	41.0	378.8	26.5	10.0	28.0
QTc 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	414	408.5	27.5				
WEEK 1	6	414.4	25.8	424.2	24.1	–9.8	30.5
WEEK 2	7	407.6	23.3	421.6	17.7	–14.0	25.5
WEEK 3	9	407.8	23.4	405.8	38.9	2.0	24.6
WEEK 4	6	416.2	17.8	416.7	14.6	–0.5	9.8
WEEK 5	14	400.1	25.4	414.6	22.6	–14.5	16.9
WEEK 6	14	394.8	34.1	405.3	21.5	–10.5	29.6
WEEK 7	11	401.0	24.2	401.9	29.9	–0.9	26.8
WEEK 8	129	406.6	25.4	406.7	24.6	–0.1	23.0
WEEK 9	4	390.5	48.0	392.4	22.2	–1.9	26.3
WEEK 10	5	411.6	17.0	411.3	16.9	0.3	13.6
WEEK 11	8	406.0	7.5	400.6	19.8	5.4	20.9
WEEK 12	84	404.5	27.8	405.6	28.2	–1.1	23.5
EOT	342	405.6	26.6	407.3	26.1	–1.8	23.6
POST STUDY	30	403.9	21.8	411.0	25.5	–7.1	27.5
75～150 mg							
BASELINE	97	409.1	23.4				
WEEK 1	3	427.0	18.4	421.2	3.3	5.8	17.3
WEEK 2	1	422.1		408.8		13.3	
WEEK 3	2	445.0	21.3	417.9	11.3	27.1	32.6
WEEK 4	1	364.8		390.0		–25.2	
WEEK 10	1	433.1		409.2		24.0	
WEEK 11	4	432.8	22.7	416.8	32.7	15.9	18.5
WEEK 12	52	413.3	24.8	403.6	22.5	9.8	22.4
EOT	78	415.8	26.8	407.0	23.0	8.8	22.7
POST STUDY	11	415.4	18.6	408.8	18.4	6.6	14.4
75～225 mg							
BASELINE	317	407.4	25.7				
WEEK 1	6	410.4	44.8	410.9	49.9	–0.5	24.6
WEEK 2	3	385.5	24.6	374.7	10.3	10.9	27.9
WEEK 3	1	403.0		403.0		0.0	
WEEK 4	5	415.0	25.0	411.9	17.6	3.1	18.5
WEEK 5	3	411.7	10.1	415.7	28.7	–4.0	37.0
WEEK 6	8	416.3	16.9	407.2	27.2	9.1	19.1
WEEK 7	6	420.5	32.9	409.3	17.0	11.2	20.4
WEEK 8	133	411.2	23.2	410.2	24.9	1.1	22.5
WEEK 9	1	401.1		427.7		–26.6	
WEEK 10	2	418.8	54.9	393.8	8.7	25.0	63.6
WEEK 11	8	414.5	15.7	408.5	16.9	6.0	8.6
WEEK 12	59	401.5	32.3	405.2	30.5	–3.6	24.5
EOT	265	408.8	26.7	407.9	26.7	0.8	23.8
POST STUDY	30	402.0	23.6	409.8	17.4	–7.8	20.1
ベンファラキシン合計a							
BASELINE	414	407.8	25.1				
WEEK 1	9	416.0	37.5	414.4	39.8	1.6	21.5
WEEK 2	4	394.6	27.1	383.2	19.0	11.5	22.8
WEEK 3	3	431.0	28.5	412.9	11.7	18.1	27.8
WEEK 4	6	406.6	30.4	408.3	18.1	–1.6	20.2
WEEK 5	3	411.7	10.1	415.7	28.7	–4.0	37.0
WEEK 6	8	416.3	16.9	407.2	27.2	9.1	19.1

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 7	6	420.5	32.9	409.3	17.0	11.2	20.4
WEEK 8	133	411.2	23.2	410.2	24.9	1.1	22.5
WEEK 9	1	401.1		427.7		–26.6	
WEEK 10	3	423.6	39.7	398.9	10.8	24.6	45.0
WEEK 11	12	420.6	19.5	411.3	22.2	9.3	12.8
WEEK 12	111	407.0	29.5	404.4	26.9	2.6	24.4
EOT	343	410.4	26.9	407.7	25.8	2.6	23.8
POST STUDY	41	405.6	22.9	409.5	17.5	–3.9	19.7
フルオキセチン							
BASELINE	219	402.2	29.1				
WEEK 1	2	395.3	29.9	397.2	7.5	–2.0	22.5
WEEK 2	1	344.7		344.7		0.0	
WEEK 3	4	398.0	14.8	395.2	16.7	2.8	11.6
WEEK 4	4	393.4	7.2	395.7	26.5	–2.2	29.9
WEEK 5	2	370.5	14.9	366.7	9.5	3.8	5.4
WEEK 6	7	409.6	16.0	407.6	22.1	1.9	28.1
WEEK 7	6	406.6	17.5	397.7	6.1	9.0	17.8
WEEK 8	69	417.1	24.8	410.8	26.1	6.3	24.1
WEEK 11	9	407.4	31.6	412.0	38.6	–4.6	38.7
WEEK 12	57	402.9	30.5	397.2	30.0	5.8	28.8
EOT	185	407.4	29.0	402.9	29.4	4.5	26.3
POST STUDY	20	403.6	21.9	404.3	20.1	–0.7	20.9
QTcB 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	414	408.5	27.5				
WEEK 1	6	414.4	25.8	424.2	24.1	–9.7	30.5
WEEK 2	7	407.6	23.3	421.6	17.7	–14.0	25.5
WEEK 3	9	407.8	23.4	405.8	38.9	2.0	24.6
WEEK 4	6	416.2	17.8	416.7	14.6	–0.5	9.8
WEEK 5	14	400.1	25.4	414.6	22.6	–14.5	16.9
WEEK 6	14	394.8	34.1	405.3	21.5	–10.5	29.6
WEEK 7	11	401.0	24.2	401.9	29.9	–0.9	26.8
WEEK 8	129	406.6	25.4	406.7	24.6	–0.1	23.0
WEEK 9	4	390.5	48.0	392.4	22.2	–1.9	26.3
WEEK 10	5	411.6	17.0	411.3	16.9	0.3	13.6
WEEK 11	8	406.0	7.5	400.6	19.8	5.4	20.9
WEEK 12	84	404.5	27.8	405.6	28.2	–1.1	23.5
EOT	342	405.6	26.6	407.3	26.1	–1.8	23.6
POST STUDY	30	403.9	21.8	411.0	25.5	–7.1	27.5
75～150 mg							
BASELINE	97	409.1	23.4				
WEEK 1	3	427.0	18.4	421.2	3.3	5.8	17.3
WEEK 2	1	422.1		408.8		13.3	
WEEK 3	2	445.0	21.3	417.9	11.3	27.1	32.6
WEEK 4	1	364.8		390.0		–25.2	
WEEK 10	1	433.1		409.2		24.0	
WEEK 11	4	432.8	22.7	416.8	32.7	15.9	18.5
WEEK 12	52	413.3	24.8	403.6	22.5	9.8	22.4
EOT	78	415.8	26.8	407.0	23.0	8.8	22.7
POST STUDY	11	415.4	18.6	408.8	18.4	6.6	14.4
75～225 mg							
BASELINE	317	407.4	25.7				
WEEK 1	6	410.4	44.8	410.9	49.9	–0.5	24.6
WEEK 2	3	385.5	24.6	374.7	10.3	10.9	27.9

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 3	1	403.0		403.0		0.0	
WEEK 4	5	415.0	25.0	411.9	17.6	3.1	18.5
WEEK 5	3	411.7	10.1	415.7	28.7	–4.0	37.0
WEEK 6	8	416.3	16.9	407.2	27.2	9.1	19.1
WEEK 7	6	420.5	32.9	409.3	17.0	11.2	20.4
WEEK 8	133	411.2	23.2	410.2	24.9	1.1	22.5
WEEK 9	1	401.1		427.7		–26.6	
WEEK 10	2	418.8	54.9	393.8	8.7	25.0	63.6
WEEK 11	8	414.5	15.7	408.5	16.9	6.0	8.6
WEEK 12	59	401.5	32.3	405.2	30.5	–3.6	24.5
EOT	265	408.8	26.7	407.9	26.7	0.8	23.8
POST STUDY	30	402.0	23.6	409.8	17.4	–7.8	20.1
ベンファラキシン合計a							
BASELINE	414	407.8	25.1				
WEEK 1	9	416.0	37.5	414.4	39.8	1.6	21.5
WEEK 2	4	394.6	27.1	383.2	19.0	11.5	22.8
WEEK 3	3	431.0	28.5	412.9	11.7	18.1	27.8
WEEK 4	6	406.6	30.4	408.3	18.1	–1.6	20.2
WEEK 5	3	411.7	10.1	415.7	28.7	–4.0	37.0
WEEK 6	8	416.3	16.9	407.2	27.2	9.1	19.1
WEEK 7	6	420.5	32.9	409.3	17.0	11.2	20.4
WEEK 8	133	411.2	23.2	410.2	24.9	1.1	22.5
WEEK 9	1	401.1		427.7		–26.6	
WEEK 10	3	423.6	39.7	398.9	10.8	24.6	45.0
WEEK 11	12	420.6	19.5	411.3	22.2	9.3	12.8
WEEK 12	111	407.0	29.5	404.4	26.9	2.6	24.4
EOT	343	410.4	26.9	407.7	25.8	2.6	23.8
POST STUDY	41	405.6	22.9	409.5	17.5	–3.9	19.7
フルオキセチン							
BASELINE	219	402.2	29.1				
WEEK 1	2	395.3	29.9	397.2	7.5	–2.0	22.4
WEEK 2	1	344.7		344.7		0.0	
WEEK 3	4	398.0	14.8	395.2	16.7	2.8	11.6
WEEK 4	4	393.4	7.2	395.7	26.5	–2.2	29.9
WEEK 5	2	370.5	14.9	366.7	9.5	3.8	5.4
WEEK 6	7	409.6	16.0	407.6	22.1	1.9	28.1
WEEK 7	6	406.6	17.5	397.7	6.1	9.0	17.8
WEEK 8	69	417.1	24.8	410.8	26.1	6.3	24.1
WEEK 11	9	407.4	31.6	412.0	38.6	–4.6	38.7
WEEK 12	57	402.9	30.5	397.2	30.0	5.8	28.8
EOT	185	407.4	29.0	402.9	29.4	4.5	26.3
POST STUDY	20	403.6	21.9	404.3	20.1	–0.7	20.9
QTcF 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	214	401.3	28.1				
WEEK 1	4	415.9	17.4	420.7	11.5	–4.8	19.0
WEEK 2	2	396.6	5.3	406.6	8.6	–10.0	3.3
WEEK 3	4	385.1	19.5	377.2	35.4	7.9	28.4
WEEK 5	6	386.0	29.9	400.9	29.5	–14.9	17.6
WEEK 6	7	388.8	30.8	396.3	13.1	–7.5	21.0
WEEK 7	2	421.4	12.1	411.7	21.7	9.7	33.8
WEEK 8	8	405.7	16.9	399.1	21.3	6.6	16.8
WEEK 9	4	384.3	34.4	388.7	24.3	–4.4	18.1
WEEK 10	5	405.0	13.0	398.4	14.3	6.6	10.4

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 11	8	405.6	15.4	398.8	19.9	6.7	16.6
WEEK 12	84	398.2	24.8	399.9	25.3	–1.7	21.1
EOT	167	398.4	24.4	400.0	25.3	–1.6	21.8
POST STUDY	19	394.3	23.0	402.8	17.0	–8.6	22.3
75～150 mg							
BASELINE	97	403.4	20.8				
WEEK 1	3	421.2	19.8	410.3	4.0	10.9	16.1
WEEK 2	1	410.4		400.4		10.0	
WEEK 3	2	434.5	36.1	411.8	7.4	22.7	43.5
WEEK 4	1	361.8		378.3		–16.5	
WEEK 10	1	418.2		388.4		29.8	
WEEK 11	4	416.3	21.1	411.1	32.5	5.3	18.1
WEEK 12	52	402.3	21.6	398.4	19.3	3.9	21.9
EOT	78	404.6	23.6	401.9	20.4	2.7	22.2
POST STUDY	11	400.7	17.6	403.3	17.6	–2.6	17.8
75～225 mg							
BASELINE	122	397.2	23.8				
WEEK 1	2	443.6	51.1	428.9	57.5	14.7	6.5
WEEK 2	1	395.3		364.0		31.4	
WEEK 4	2	402.8	3.2	411.0	14.2	–8.2	17.4
WEEK 6	3	399.4	8.2	416.2	21.0	–16.8	15.4
WEEK 7	1	426.8		411.2		15.7	
WEEK 8	3	381.1	22.6	385.2	6.2	–4.1	19.3
WEEK 9	1	391.8		411.2		–19.3	
WEEK 10	2	405.1	35.4	385.5	20.5	19.5	55.9
WEEK 11	8	403.3	12.9	405.9	10.0	–2.6	6.8
WEEK 12	59	392.8	29.2	396.1	26.2	–3.3	21.7
EOT	99	396.0	27.8	398.1	24.8	–2.2	23.2
POST STUDY	14	389.3	19.9	398.3	14.5	–9.0	18.2
ベンファラキシン合計a							
BASELINE	219	400.0	22.6				
WEEK 1	5	430.2	31.6	417.8	30.7	12.4	12.0
WEEK 2	2	402.9	10.7	382.2	25.7	20.7	15.1
WEEK 3	2	434.5	36.1	411.8	7.4	22.7	43.5
WEEK 4	3	389.1	23.8	400.1	21.4	–11.0	13.2
WEEK 6	3	399.4	8.2	416.2	21.0	–16.8	15.4
WEEK 7	1	426.8		411.2		15.7	
WEEK 8	3	381.1	22.6	385.2	6.2	–4.1	19.3
WEEK 9	1	391.8		411.2		–19.3	
WEEK 10	3	409.4	26.2	386.5	14.6	23.0	40.0
WEEK 11	12	407.7	16.4	407.6	18.9	0.0	11.6
WEEK 12	111	397.3	26.2	397.2	23.1	0.1	22.0
EOT	177	399.8	26.3	399.8	23.0	0.0	22.8
POST STUDY	25	394.3	19.4	400.5	15.8	–6.1	17.9
フルオキセチン							
BASELINE	116	391.7	28.9				
WEEK 1	2	372.2	24.1	377.1	15.2	–4.9	8.9
WEEK 2	1	349.7		349.7		0.0	
WEEK 3	2	397.3	24.5	399.2	24.5	–1.9	0.1
WEEK 4	2	388.7	3.1	396.2	26.3	–7.5	23.1
WEEK 5	1	386.6		383.6		3.0	
WEEK 6	2	396.2	5.4	389.1	16.1	7.1	10.7
WEEK 7	1	410.5		406.0		4.5	
WEEK 8	1	404.4		380.0		24.4	

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 11	9	401.3	25.6	403.6	31.2	–2.2	33.0
WEEK 12	57	398.6	28.3	392.0	28.5	6.6	26.9
EOT	97	396.1	27.7	392.4	29.5	3.7	25.7
POST STUDY	12	397.8	27.8	398.4	20.8	–0.6	19.8
HR (bpm)							
プラセボ							
BASELINE	419	67.6	10.8				
WEEK 1	6	75.3	12.9	70.7	9.9	4.7	11.8
WEEK 2	7	64.9	8.8	63.0	10.4	1.9	9.5
WEEK 3	9	69.7	9.7	69.3	13.2	0.3	10.0
WEEK 4	6	68.5	12.5	63.0	12.2	5.5	10.5
WEEK 5	14	68.2	9.4	67.9	8.0	0.3	9.6
WEEK 6	14	67.9	12.4	68.9	11.7	–1.0	14.7
WEEK 7	11	67.8	12.2	66.1	10.7	1.7	8.9
WEEK 8	129	68.7	11.3	67.3	10.7	1.4	7.8
WEEK 9	4	66.3	14.4	64.3	10.3	2.0	13.8
WEEK 10	5	66.4	7.8	72.8	6.5	–6.4	9.3
WEEK 11	8	61.5	11.8	62.4	10.3	–0.9	7.9
WEEK 12	86	66.7	10.0	66.0	10.3	0.6	8.5
EOT	345	68.0	11.3	66.9	10.5	1.2	9.0
POST STUDY	32	68.9	10.0	69.3	12.3	–0.4	12.4
75～150 mg							
BASELINE	97	65.8	9.3				
WEEK 1	3	65.3	5.5	70.3	3.8	–5.0	3.6
WEEK 2	1	71.0		68.0		3.0	
WEEK 3	2	70.5	14.8	65.5	3.5	5.0	11.3
WEEK 4	1	63.0		72.0		–9.0	
WEEK 10	1	74.0		82.0		–8.0	
WEEK 11	4	76.5	13.5	65.5	6.4	11.0	8.5
WEEK 12	52	71.1	9.8	65.4	9.8	5.7	8.1
EOT	78	71.2	9.8	65.2	9.0	6.0	8.4
POST STUDY	11	75.4	12.1	65.6	9.3	9.7	7.3
75～225 mg							
BASELINE	320	67.9	10.8				
WEEK 1	6	66.0	7.1	64.8	4.6	1.2	8.4
WEEK 2	3	59.7	12.0	58.3	4.0	1.3	8.1
WEEK 3	1	75.0		75.0		0.0	
WEEK 4	5	81.0	19.3	73.8	12.8	7.2	7.6
WEEK 5	4	72.8	6.1	78.0	10.6	–5.3	14.6
WEEK 6	8	80.5	8.5	69.3	8.9	11.3	5.4
WEEK 7	6	81.8	12.5	75.3	8.2	6.5	9.8
WEEK 8	133	72.5	10.7	67.7	11.2	4.8	10.4
WEEK 9	1	69.0		76.0		–7.0	
WEEK 10	2	73.5	19.1	69.0	12.7	4.5	6.4
WEEK 11	8	71.1	9.6	62.6	8.3	8.5	9.1
WEEK 12	59	68.8	9.3	69.3	11.2	–0.6	9.9
EOT	268	71.6	10.9	68.0	11.1	3.5	10.6
POST STUDY	30	68.0	9.9	67.8	9.9	0.2	8.0
ベンファラキシン合計a							
BASELINE	417	67.4	10.5				
WEEK 1	9	65.8	6.3	66.7	4.9	–0.9	7.5
WEEK 2	4	62.5	11.3	60.8	5.9	1.8	6.7
WEEK 3	3	72.0	10.8	68.7	6.0	3.3	8.5
WEEK 4	6	78.0	18.8	73.5	11.4	4.5	9.5

Supportive Table 40. 外国短期可変用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：208US, 209US, 211US, 360CA

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 5	4	72.8	6.1	78.0	10.6	–5.3	14.6
WEEK 6	8	80.5	8.5	69.3	8.9	11.3	5.4
WEEK 7	6	81.8	12.5	75.3	8.2	6.5	9.8
WEEK 8	133	72.5	10.7	67.7	11.2	4.8	10.4
WEEK 9	1	69.0		76.0		–7.0	
WEEK 10	3	73.7	13.5	73.3	11.7	0.3	8.5
WEEK 11	12	72.9	10.8	63.6	7.5	9.3	8.6
WEEK 12	111	69.9	9.6	67.5	10.7	2.4	9.6
EOT	346	71.5	10.6	67.4	10.8	4.1	10.2
POST STUDY	41	70.0	10.9	67.2	9.7	2.8	8.8
フルオキセチン							
BASELINE	223	66.4	10.6				
WEEK 1	2	86.0	5.7	82.5	10.6	3.5	16.3
WEEK 2	1	55.0		55.0		0.0	
WEEK 3	4	69.3	6.1	73.0	10.6	–3.8	4.6
WEEK 4	4	60.5	8.6	69.5	6.6	–9.0	10.4
WEEK 5	2	59.5	6.4	63.5	17.7	–4.0	11.3
WEEK 6	7	70.7	9.8	68.6	11.2	2.1	4.3
WEEK 7	7	66.1	17.4	60.6	8.3	5.6	12.9
WEEK 8	69	66.5	9.6	65.1	9.7	1.5	8.0
WEEK 11	9	65.7	7.2	68.3	11.8	–2.7	9.4
WEEK 12	58	64.6	9.3	66.1	12.1	–1.4	9.6
EOT	188	65.9	9.8	65.9	10.7	0.0	9.2
POST STUDY	21	65.7	10.4	68.5	9.6	–2.8	9.4

[N] ー ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-19 12:36:34
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
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ(PR) 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	80	151.1	32.3				
WEEK 2	2	132.0	12.7	104.5	48.8	27.5	36.1
WEEK 3	5	155.0	8.7	151.0	24.6	4.0	23.5
WEEK 5	1	176.0		170.0		6.0	
WEEK 6	1	176.0		176.0		0.0	
WEEK 7	7	144.7	18.3	146.0	34.3	–1.3	20.1
WEEK 8	39	164.3	35.0	155.7	31.2	8.6	37.3
EOT	64	159.3	31.9	151.7	31.1	7.6	32.2
POST STUDY	9	145.0	28.7	147.4	32.7	–2.4	26.9
75 mg							
BASELINE	83	159.7	28.7				
WEEK 3	1	140.0		132.0		8.0	
WEEK 4	3	151.0	10.1	157.3	15.1	–6.3	7.8
WEEK 7	3	160.0	20.0	146.7	23.1	13.3	41.6
WEEK 8	43	157.3	23.9	159.3	21.7	–2.0	14.8
EOT	68	157.3	26.0	160.1	23.0	–2.9	17.6
POST STUDY	4	170.0	20.0	170.0	20.0	0.0	0.0
150 mg							
BASELINE	81	153.4	28.7				
WEEK 2	2	150.0	14.1	131.5	16.3	18.5	2.1
WEEK 4	1	160.0		150.0		10.0	
WEEK 5	1	140.0		150.0		–10.0	
WEEK 6	3	137.3	8.3	122.3	24.2	15.0	22.6
WEEK 7	8	144.8	14.3	139.8	15.8	5.0	18.0
WEEK 8	36	160.8	23.9	159.2	30.0	1.6	19.1
EOT	61	155.8	22.5	153.7	27.7	2.2	19.1
POST STUDY	4	153.0	15.8	150.0	38.3	3.0	22.7
ベンファラキシン合計							
BASELINE	164	156.6	28.8				
WEEK 2	2	150.0	14.1	131.5	16.3	18.5	2.1
WEEK 3	1	140.0		132.0		8.0	
WEEK 4	4	153.3	9.4	155.5	12.9	–2.3	10.3
WEEK 5	1	140.0		150.0		–10.0	
WEEK 6	3	137.3	8.3	122.3	24.2	15.0	22.6
WEEK 7	11	148.9	16.6	141.6	17.1	7.3	24.3
WEEK 8	79	158.9	23.8	159.3	25.7	–0.4	16.9
EOT	129	156.6	24.3	157.1	25.4	–0.5	18.4
POST STUDY	8	161.5	19.0	160.0	30.2	1.5	15.0
パロキセチン							
BASELINE	79	157.2	24.6				
WEEK 1	1	200.0		169.0		31.0	
WEEK 3	4	181.0	14.7	152.5	24.2	28.5	21.3
WEEK 4	2	160.0	0.0	135.5	21.9	24.5	21.9
WEEK 5	2	155.0	35.4	144.0	22.6	11.0	58.0
WEEK 6	2	135.0	35.4	156.0	62.2	–21.0	97.6
WEEK 7	4	156.0	14.5	150.3	11.8	5.8	6.8
WEEK 8	35	155.1	24.3	155.9	26.2	–0.8	22.2
EOT	56	156.7	23.6	154.9	24.6	1.8	26.8
POST STUDY	10	172.0	23.5	166.5	20.8	5.5	21.7

Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
QRS 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	79	73.8	16.6				
WEEK 2	2	80.5	0.7	60.5	29.0	20.0	28.3
WEEK 3	5	79.2	20.3	77.8	13.6	1.4	12.0
WEEK 5	1	94.0		85.0		9.0	
WEEK 6	1	88.0		96.0		–8.0	
WEEK 7	7	78.1	14.3	79.7	9.7	–1.6	15.3
WEEK 8	38	67.5	22.2	72.8	17.9	–5.3	20.0
EOT	63	71.5	19.6	74.2	16.4	–2.6	18.4
POST STUDY	9	84.1	31.2	78.6	13.4	5.6	28.8
75 mg							
BASELINE	82	75.3	23.0				
WEEK 3	1	98.0		96.0		2.0	
WEEK 4	3	74.7	22.5	68.0	16.4	6.7	6.1
WEEK 7	3	66.7	23.1	66.7	30.6	0.0	20.0
WEEK 8	43	73.3	24.5	75.7	26.3	–2.5	15.4
EOT	68	74.4	22.8	75.4	23.8	–1.0	16.5
POST STUDY	4	62.5	20.6	70.0	25.8	–7.5	9.6
150 mg							
BASELINE	79	75.8	18.0				
WEEK 2	2	50.0	14.1	78.5	12.0	–28.5	26.2
WEEK 4	1	50.0		50.0		0.0	
WEEK 6	3	77.3	15.1	89.7	9.6	–12.3	24.0
WEEK 7	8	71.5	18.3	70.1	17.6	1.4	3.1
WEEK 8	35	75.1	23.8	75.7	16.6	–0.6	16.1
EOT	59	73.4	21.3	73.8	17.2	–0.4	16.5
POST STUDY	4	67.0	21.5	75.0	34.2	–8.0	22.9
ベンファラキシン合計							
BASELINE	161	75.5	20.7				
WEEK 2	2	50.0	14.1	78.5	12.0	–28.5	26.2
WEEK 3	1	98.0		96.0		2.0	
WEEK 4	4	68.5	22.1	63.5	16.1	5.0	6.0
WEEK 6	3	77.3	15.1	89.7	9.6	–12.3	24.0
WEEK 7	11	70.2	18.6	69.2	20.1	1.0	9.3
WEEK 8	78	74.1	24.0	75.7	22.3	–1.6	15.6
EOT	127	73.9	22.0	74.7	20.9	–0.8	16.5
POST STUDY	8	64.8	19.7	72.5	28.2	–7.8	16.2
パロキセチン							
BASELINE	79	74.5	19.2				
WEEK 1	1	80.0		86.0		–6.0	
WEEK 3	4	71.5	11.4	79.5	15.4	–8.0	22.0
WEEK 4	2	90.0	14.1	81.0	1.4	9.0	12.7
WEEK 5	2	40.0	0.0	63.5	19.1	–23.5	19.1
WEEK 6	2	55.0	7.1	91.0	1.4	–36.0	8.5
WEEK 7	4	81.8	20.3	71.0	22.9	10.8	13.1
WEEK 8	35	66.7	23.0	72.1	21.4	–5.4	16.8
EOT	56	68.6	22.8	72.3	20.0	–3.8	18.7
POST STUDY	10	71.8	17.5	77.6	16.9	–5.8	16.4

Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
QT 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	80	350.5	62.1				
WEEK 2	2	339.5	20.5	348.0	17.0	–8.5	37.5
WEEK 3	5	367.2	33.9	353.8	30.1	13.4	12.6
WEEK 5	1	349.0		380.0		–31.0	
WEEK 6	1	368.0		396.0		–28.0	
WEEK 7	7	374.0	27.5	379.0	28.1	–5.0	42.7
WEEK 8	39	351.4	59.4	348.1	69.1	3.3	47.8
EOT	64	353.5	55.5	348.4	66.7	5.1	50.5
POST STUDY	9	343.6	45.9	343.8	41.1	–0.2	31.8
75 mg							
BASELINE	83	361.2	56.4				
WEEK 3	1	360.0		352.0		8.0	
WEEK 4	3	365.7	9.8	373.3	23.1	–7.7	29.3
WEEK 7	3	366.7	11.5	366.7	11.5	0.0	0.0
WEEK 8	44	371.8	59.6	372.8	44.6	–1.0	51.9
EOT	69	362.7	61.6	363.1	54.9	–0.4	60.8
POST STUDY	4	345.0	30.0	332.5	57.4	12.5	29.9
150 mg							
BASELINE	80	359.8	52.8				
WEEK 2	2	350.0	42.4	338.5	30.4	11.5	12.0
WEEK 4	1	340.0		320.0		20.0	
WEEK 6	3	349.0	27.6	359.3	35.9	–10.3	15.9
WEEK 7	8	365.0	22.9	358.8	54.6	6.3	42.0
WEEK 8	36	362.6	49.5	366.4	48.6	–3.8	39.2
EOT	60	357.0	51.0	356.6	57.4	0.4	40.9
POST STUDY	4	355.0	41.2	345.0	44.3	10.0	20.0
ベンファラキシン合計							
BASELINE	163	360.5	54.5				
WEEK 2	2	350.0	42.4	338.5	30.4	11.5	12.0
WEEK 3	1	360.0		352.0		8.0	
WEEK 4	4	359.3	15.1	360.0	32.7	–0.8	27.6
WEEK 6	3	349.0	27.6	359.3	35.9	–10.3	15.9
WEEK 7	11	365.5	19.9	360.9	46.1	4.5	35.2
WEEK 8	80	367.7	55.2	369.9	46.3	–2.2	46.4
EOT	129	360.1	56.8	360.1	56.0	0.0	52.3
POST STUDY	8	350.0	33.8	338.8	47.9	11.3	23.6
パロキセチン							
BASELINE	78	364.3	52.2				
WEEK 1	1	390.0		417.0		–27.0	
WEEK 3	4	391.5	25.2	354.0	48.6	37.5	57.3
WEEK 4	2	360.0	56.6	382.0	25.5	–22.0	82.0
WEEK 5	2	390.0	42.4	367.5	10.6	22.5	31.8
WEEK 6	2	330.0	42.4	369.0	69.3	–39.0	26.9
WEEK 7	3	384.7	39.3	376.0	31.7	8.7	15.0
WEEK 8	35	367.1	64.5	366.6	52.6	0.5	40.9
EOT	55	365.5	63.6	361.2	58.4	4.3	41.5
POST STUDY	10	366.6	28.4	360.6	22.9	6.0	21.2

Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
QTc 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	80	389.7	71.3				
WEEK 2	2	400.0	9.7	433.5	44.2	–33.6	34.5
WEEK 3	5	409.0	20.0	420.7	13.3	–11.8	23.6
WEEK 5	1	403.0		401.6		1.4	
WEEK 6	1	432.8		445.7		–12.9	
WEEK 7	7	396.0	14.4	414.5	22.7	–18.5	25.8
WEEK 8	39	380.4	64.8	380.9	80.2	–0.5	52.9
EOT	64	385.2	62.5	387.0	78.0	–1.8	50.8
POST STUDY	9	393.2	39.0	393.8	35.3	–0.6	27.7
75 mg							
BASELINE	83	394.2	63.5				
WEEK 3	1	405.2		388.3		16.9	
WEEK 4	3	432.5	24.2	454.5	14.3	–22.0	24.2
WEEK 7	3	416.3	16.7	385.6	28.5	30.7	12.1
WEEK 8	44	406.0	67.3	403.8	49.4	2.2	61.6
EOT	69	399.4	68.6	394.3	63.9	5.1	64.9
POST STUDY	4	398.3	35.6	395.2	60.3	3.1	32.3
150 mg							
BASELINE	80	400.0	59.8				
WEEK 2	2	429.0	13.8	400.8	9.1	28.3	22.9
WEEK 4	1	404.7		369.5		35.2	
WEEK 6	3	413.1	22.3	414.2	19.3	–1.1	33.4
WEEK 7	8	407.4	36.0	392.6	48.3	14.8	44.4
WEEK 8	36	405.6	56.5	407.2	55.1	–1.5	32.8
EOT	60	400.9	55.8	395.0	62.8	5.9	41.1
POST STUDY	4	397.3	51.1	378.6	37.5	18.7	22.1
ベンファラキシン合計							
BASELINE	163	397.1	61.6				
WEEK 2	2	429.0	13.8	400.8	9.1	28.3	22.9
WEEK 3	1	405.2		388.3		16.9	
WEEK 4	4	425.5	24.2	433.2	44.1	–7.7	34.8
WEEK 6	3	413.1	22.3	414.2	19.3	–1.1	33.4
WEEK 7	11	409.8	31.3	390.6	42.5	19.2	38.3
WEEK 8	80	405.8	62.3	405.3	51.7	0.5	50.5
EOT	129	400.1	62.7	394.6	63.1	5.4	54.9
POST STUDY	8	397.8	40.8	386.9	47.3	10.9	26.9
パロキセチン							
BASELINE	78	401.8	56.6				
WEEK 1	1	409.0		399.3		9.8	
WEEK 3	4	409.5	29.4	421.9	15.0	–12.4	26.0
WEEK 4	2	424.1	15.6	456.4	47.4	–32.3	62.9
WEEK 5	2	440.7	54.0	409.5	9.9	31.2	44.1
WEEK 6	2	372.5	7.2	430.8	42.8	–58.3	35.6
WEEK 7	3	407.2	14.8	395.7	19.4	11.6	7.2
WEEK 8	35	392.0	65.5	405.3	57.4	–13.3	48.8
EOT	55	391.8	63.2	398.7	64.9	–6.9	46.9
POST STUDY	10	402.4	22.3	392.7	26.4	9.8	21.5

Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
QTcB 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	80	389.7	71.3				
WEEK 2	2	400.0	9.7	433.5	44.2	–33.5	34.5
WEEK 3	5	409.0	20.0	420.7	13.3	–11.8	23.6
WEEK 5	1	403.0		401.6		1.4	
WEEK 6	1	432.8		445.7		–12.9	
WEEK 7	7	396.0	14.4	414.5	22.7	–18.5	25.8
WEEK 8	39	380.4	64.8	380.9	80.2	–0.5	52.9
EOT	64	385.2	62.5	387.0	78.0	–1.8	50.8
POST STUDY	9	393.2	39.0	393.8	35.3	–0.6	27.7
75 mg							
BASELINE	83	394.2	63.5				
WEEK 3	1	405.2		388.3		16.9	
WEEK 4	3	432.5	24.2	454.5	14.3	–22.0	24.2
WEEK 7	3	416.3	16.7	385.6	28.5	30.7	12.1
WEEK 8	44	406.0	67.3	403.8	49.4	2.2	61.6
EOT	69	399.4	68.6	394.3	63.9	5.1	64.9
POST STUDY	4	398.3	35.6	395.2	60.3	3.1	32.3
150 mg							
BASELINE	80	400.0	59.8				
WEEK 2	2	429.0	13.8	400.8	9.1	28.3	22.9
WEEK 4	1	404.7		369.5		35.2	
WEEK 6	3	413.1	22.3	414.2	19.3	–1.1	33.4
WEEK 7	8	407.4	36.0	392.6	48.3	14.8	44.4
WEEK 8	36	405.6	56.5	407.2	55.1	–1.5	32.8
EOT	60	400.9	55.8	395.0	62.8	5.9	41.1
POST STUDY	4	397.3	51.1	378.6	37.5	18.7	22.1
ベンファラキシン合計							
BASELINE	163	397.1	61.6				
WEEK 2	2	429.0	13.8	400.8	9.1	28.3	22.9
WEEK 3	1	405.2		388.3		16.9	
WEEK 4	4	425.5	24.2	433.2	44.1	–7.7	34.8
WEEK 6	3	413.1	22.3	414.2	19.3	–1.1	33.4
WEEK 7	11	409.8	31.3	390.6	42.5	19.2	38.3
WEEK 8	80	405.8	62.3	405.3	51.7	0.5	50.5
EOT	129	400.1	62.7	394.6	63.1	5.4	54.9
POST STUDY	8	397.8	40.8	386.9	47.3	10.9	26.9
パロキセチン							
BASELINE	78	401.8	56.6				
WEEK 1	1	409.0		399.2		9.8	
WEEK 3	4	409.5	29.4	421.9	15.0	–12.4	26.0
WEEK 4	2	424.1	15.6	456.4	47.4	–32.3	62.9
WEEK 5	2	440.7	54.0	409.5	9.9	31.2	44.1
WEEK 6	2	372.5	7.2	430.8	42.8	–58.3	35.6
WEEK 7	3	407.2	14.8	395.6	19.4	11.6	7.2
WEEK 8	35	392.0	65.5	405.3	57.4	–13.3	48.8
EOT	55	391.8	63.2	398.7	64.9	–6.9	46.9
POST STUDY	10	402.4	22.3	392.7	26.4	9.8	21.5

Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
QTcF 間隔 (msec)							
プラセボ							
BASELINE	80	375.8	66.2				
WEEK 2	2	378.5	1.5	402.8	33.9	–24.3	35.5
WEEK 3	5	394.3	20.9	396.9	17.6	–2.7	17.4
WEEK 5	1	384.1		394.2		–10.1	
WEEK 6	1	410.0		428.5		–18.4	
WEEK 7	7	388.3	14.7	402.0	16.6	–13.6	25.7
WEEK 8	39	370.2	61.5	369.3	74.3	1.0	49.5
EOT	64	374.1	58.5	373.3	72.1	0.8	48.9
POST STUDY	9	375.5	38.1	376.3	37.0	–0.8	25.2
75 mg							
BASELINE	83	382.6	59.0				
WEEK 3	1	389.5		375.8		13.7	
WEEK 4	3	408.9	18.0	425.5	11.9	–16.6	24.9
WEEK 7	3	399.0	14.5	379.1	22.4	19.9	8.0
WEEK 8	44	394.0	62.7	392.9	45.3	1.0	56.9
EOT	69	386.5	64.5	383.3	58.7	3.2	62.2
POST STUDY	4	379.7	33.4	373.0	59.0	6.6	29.6
150 mg							
BASELINE	80	385.8	55.4				
WEEK 2	2	400.7	24.8	378.6	5.6	22.1	19.2
WEEK 4	1	381.9		352.2		29.7	
WEEK 6	3	390.5	24.3	394.7	17.7	–4.2	22.8
WEEK 7	8	392.6	29.9	380.7	48.4	12.0	38.1
WEEK 8	36	390.5	52.4	392.8	50.4	–2.3	31.6
EOT	60	385.5	52.5	381.5	59.0	4.0	38.1
POST STUDY	4	382.6	46.8	367.0	38.9	15.6	20.1
ベンファラキシン合計							
BASELINE	163	384.2	57.1				
WEEK 2	2	400.7	24.8	378.6	5.6	22.1	19.2
WEEK 3	1	389.5		375.8		13.7	
WEEK 4	4	402.1	20.0	407.2	37.9	–5.0	30.8
WEEK 6	3	390.5	24.3	394.7	17.7	–4.2	22.8
WEEK 7	11	394.4	26.0	380.2	41.8	14.1	32.3
WEEK 8	80	392.4	57.9	392.9	47.4	–0.5	47.0
EOT	129	386.0	59.0	382.4	58.6	3.6	52.2
POST STUDY	8	381.1	37.7	370.0	46.4	11.1	23.9
パロキセチン							
BASELINE	78	388.6	52.7				
WEEK 1	1	402.6		405.1		–2.5	
WEEK 3	4	403.2	23.8	397.6	27.5	5.6	32.6
WEEK 4	2	401.2	30.9	430.1	39.3	–28.8	70.2
WEEK 5	2	423.1	49.9	395.0	10.2	28.1	39.8
WEEK 6	2	357.5	19.9	408.9	52.7	–51.4	32.8
WEEK 7	3	399.4	21.7	388.9	21.7	10.5	5.3
WEEK 8	35	383.3	63.7	391.7	53.7	–8.4	43.9
EOT	55	382.6	61.8	385.5	60.6	–2.9	42.5
POST STUDY	10	390.0	22.0	381.5	22.0	8.5	19.9

Supportive Table 41. 外国短期固定用量試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：367EU

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
HR (bpm)							
プラセボ							
BASELINE	80	75.2	13.5				
WEEK 2	2	84.0	14.1	93.0	9.9	–9.0	4.2
WEEK 3	5	75.8	14.5	86.0	12.5	–10.2	8.6
WEEK 5	1	80.0		67.0		13.0	
WEEK 6	1	83.0		76.0		7.0	
WEEK 7	7	68.1	10.0	73.1	14.2	–5.0	16.0
WEEK 8	39	71.1	11.6	72.8	14.5	–1.8	9.8
EOT	64	72.0	11.8	75.0	14.1	–3.0	10.7
POST STUDY	9	80.7	14.4	79.8	9.3	0.9	11.7
75 mg							
BASELINE	83	72.3	12.5				
WEEK 3	1	76.0		73.0		3.0	
WEEK 4	3	84.0	7.2	89.7	12.5	–5.7	9.0
WEEK 7	3	77.3	3.1	66.3	6.0	11.0	4.4
WEEK 8	44	72.5	12.2	71.2	11.7	1.3	9.5
EOT	69	73.5	11.4	71.4	12.5	2.2	9.4
POST STUDY	4	80.0	3.3	85.5	7.2	–5.5	10.0
150 mg							
BASELINE	81	75.1	12.1				
WEEK 2	2	91.5	16.3	85.5	19.1	6.0	2.8
WEEK 4	1	85.0		80.0		5.0	
WEEK 5	1	48.0		85.0		–37.0	
WEEK 6	3	84.3	4.5	81.3	16.5	3.0	12.3
WEEK 7	8	74.9	7.8	73.5	13.2	1.4	16.6
WEEK 8	36	75.8	11.0	75.0	13.1	0.7	13.5
EOT	62	76.0	11.4	74.8	12.5	1.2	13.6
POST STUDY	4	75.3	7.4	73.0	9.0	2.3	5.7
ベンファラキシン合計							
BASELINE	164	73.7	12.3				
WEEK 2	2	91.5	16.3	85.5	19.1	6.0	2.8
WEEK 3	1	76.0		73.0		3.0	
WEEK 4	4	84.3	5.9	87.3	11.3	–3.0	9.1
WEEK 5	1	48.0		85.0		–37.0	
WEEK 6	3	84.3	4.5	81.3	16.5	3.0	12.3
WEEK 7	11	75.5	6.8	71.5	11.8	4.0	14.8
WEEK 8	80	74.0	11.7	72.9	12.4	1.0	11.4
EOT	131	74.7	11.4	73.0	12.6	1.7	11.6
POST STUDY	8	77.6	5.9	79.3	10.1	–1.6	8.6
パロキセチン							
BASELINE	79	73.8	12.7				
WEEK 1	1	66.0		55.0		11.0	
WEEK 3	4	66.3	10.9	88.0	19.7	–21.8	25.2
WEEK 4	2	85.5	20.5	85.5	6.4	0.0	14.1
WEEK 5	2	76.5	2.1	74.5	0.7	2.0	2.8
WEEK 6	2	78.0	17.0	83.5	14.8	–5.5	2.1
WEEK 7	4	66.0	10.8	63.8	9.3	2.3	6.0
WEEK 8	35	69.4	10.3	74.3	11.7	–4.9	10.2
EOT	56	70.1	11.7	73.8	13.1	–3.6	12.8
POST STUDY	10	73.0	9.0	71.7	9.6	1.3	6.5

[N] ― ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-19 13:06:38
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PQ(PR) 間隔(msec)							
75-225 mg							
BASELINE	161	154.7	22.8				
Month 2	8	142.0	12.2	151.5	7.3	–9.5	8.5
Month 3	13	146.0	17.4	151.8	22.8	–5.8	15.7
Month 4	7	155.1	33.1	163.6	25.7	–8.4	16.7
Month 5	6	152.3	21.0	160.7	28.4	–8.3	27.6
Month 6	7	152.0	28.0	153.0	19.0	–1.0	13.0
Month 7	9	146.4	22.0	154.2	25.5	–7.8	8.1
Month 8	75	149.1	18.7	154.3	22.7	–5.2	18.1
EOT	125	148.8	19.9	154.6	22.2	–5.8	16.8
POST STUDY	17	150.1	23.2	150.0	28.8	0.1	11.4
75-150 mg							
BASELINE	232	152.4	24.9				
WEEK 1	2	135.5	34.6	124.5	21.9	11.0	12.7
WEEK 2	1	140.0		200.0		–60.0	
WEEK 3	2	160.0	0.0	150.0	14.1	10.0	14.1
WEEK 4	1	160.0		140.0		20.0	
WEEK 5	2	140.0	28.3	140.0	28.3	0.0	0.0
Month 2	5	154.0	27.9	168.0	11.0	–14.0	29.7
Month 3	4	165.0	10.0	187.8	14.6	–22.8	23.2
Month 4	7	166.0	40.5	170.6	39.1	–4.6	20.8
Month 5	9	147.1	24.7	150.6	37.9	–3.4	41.2
Month 6	125	155.2	24.9	153.4	24.5	1.7	23.2
Month 7	15	153.5	16.9	160.1	13.6	–6.6	14.5
Month 8	3	165.7	13.4	162.7	4.6	3.0	8.9
Month 9	4	151.8	16.5	154.5	19.8	–2.8	6.2
Month 10	3	168.7	32.0	160.7	19.0	8.0	27.8
Month 11	5	168.8	21.6	141.6	34.8	27.2	34.3
Month 12	66	157.2	23.6	155.5	23.1	1.7	23.9
EOT	177	157.4	27.4	155.6	25.0	1.8	26.9
POST STUDY	39	151.4	24.5	149.0	23.5	2.4	24.7
75-375 mg							
BASELINE	120	155.6	26.3				
WEEK 3	1	160.0		160.0		0.0	
Month 1	106	155.2	22.4	155.1	26.7	0.2	14.8
Month 2	6	133.0	15.2	134.7	24.1	–1.7	12.7
Month 3	89	153.1	21.9	156.5	26.5	–3.4	15.3
Month 4	9	154.2	26.1	158.9	34.8	–4.7	18.6
Month 5	2	140.0	28.3	150.0	42.4	–10.0	14.1
Month 6	73	153.5	23.9	156.6	26.0	–3.1	18.0
Month 7	9	174.4	20.7	176.7	20.6	–2.2	15.6
Month 8	7	154.3	19.7	161.6	29.1	–7.3	10.8
Month 9	49	155.3	20.9	159.2	25.7	–3.8	16.3
Month 10	11	150.0	17.9	150.5	24.1	–0.5	19.8
Month 11	1	200.0		200.0		0.0	
Month 12	44	154.0	17.9	158.3	25.4	–4.3	17.8
EOT	109	152.1	22.0	155.7	26.7	–3.6	16.1
POST STUDY	27	158.0	27.0	157.9	26.9	0.1	17.5

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ベンラファキシン合計							
BASELINE	513	153.9	24.6				
WEEK 1	2	135.5	34.6	124.5	21.9	11.0	12.7
WEEK 2	1	140.0		200.0		–60.0	
WEEK 3	3	160.0	0.0	153.3	11.5	6.7	11.5
WEEK 4	1	160.0		140.0		20.0	
WEEK 5	2	140.0	28.3	140.0	28.3	0.0	0.0
Month 1	106	155.2	22.4	155.1	26.7	0.2	14.8
Month 2	19	142.3	19.0	150.5	19.4	–8.2	17.1
Month 3	106	152.7	21.2	157.1	26.3	–4.4	15.9
Month 4	23	158.1	32.0	163.9	32.6	–5.8	18.0
Month 5	17	148.1	22.5	154.1	33.3	–5.9	33.3
Month 6	205	154.5	24.5	154.5	24.8	–0.1	21.2
Month 7	33	157.3	21.8	163.0	20.7	–5.7	13.2
Month 8	85	150.1	18.8	155.2	22.8	–5.1	17.4
Month 9	53	155.1	20.5	158.8	25.2	–3.8	15.7
Month 10	14	154.0	21.6	152.7	22.8	1.3	20.8
Month 11	6	174.0	23.2	151.3	39.2	22.7	32.7
Month 12	110	155.9	21.4	156.6	24.0	–0.7	21.7
EOT	411	153.4	24.2	155.4	24.6	–2.0	21.8
POST STUDY	83	153.3	25.0	152.1	25.8	1.2	20.2
QRS 間隔(msec)							
75-225 mg							
BASELINE	161	83.8	11.8				
Month 2	8	78.6	12.5	78.3	9.3	0.4	10.8
Month 3	13	87.6	10.2	86.3	8.5	1.3	6.9
Month 4	7	85.3	8.7	88.3	8.1	–3.0	4.2
Month 5	6	84.3	4.6	82.0	4.0	2.3	3.9
Month 6	7	83.0	14.7	78.4	11.5	4.6	9.9
Month 7	9	89.1	11.5	87.2	9.9	1.9	9.8
Month 8	76	82.1	9.7	82.3	12.3	–0.2	10.6
EOT	126	83.3	10.2	82.9	11.2	0.4	9.7
POST STUDY	17	86.2	10.0	86.9	8.5	–0.7	6.3
75-150 mg							
BASELINE	233	75.5	24.7				
WEEK 1	2	74.5	20.5	71.0	15.6	3.5	4.9
WEEK 2	1	80.0		80.0		0.0	
WEEK 3	2	75.0	7.1	80.0	14.1	–5.0	7.1
WEEK 4	1	90.0		90.0		0.0	
WEEK 5	2	80.0	0.0	80.0	0.0	0.0	0.0
Month 2	5	62.0	21.7	70.8	24.4	–8.8	12.5
Month 3	4	56.8	20.7	67.5	17.1	–10.8	10.8
Month 4	7	66.6	22.0	67.4	18.4	–0.9	10.9
Month 5	9	75.9	13.4	79.0	18.5	–3.1	14.4
Month 6	126	75.3	23.4	74.5	23.7	0.8	18.2
Month 7	15	82.9	15.4	74.0	22.3	8.9	23.6
Month 8	3	72.0	28.0	63.0	24.6	9.0	20.1
Month 9	4	78.3	26.8	73.8	26.2	4.5	9.1
Month 10	3	63.3	20.8	56.7	15.3	6.7	5.8
Month 11	5	91.2	18.6	73.6	12.8	17.6	18.7

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month 12	68	69.4	23.7	70.5	22.6	–1.1	13.4
EOT	178	74.6	23.3	74.8	23.2	–0.2	18.9
POST STUDY	39	82.3	21.6	77.0	23.9	5.3	18.1
75-375 mg							
BASELINE	120	82.3	11.2				
WEEK 3	1	80.0		80.0		0.0	
Month 1	106	81.3	11.1	81.5	10.7	–0.3	9.5
Month 2	6	85.3	14.9	85.5	11.2	–0.2	10.7
Month 3	89	79.3	12.5	80.9	9.7	–1.6	8.5
Month 4	9	79.1	11.9	77.3	12.2	1.8	7.0
Month 5	2	90.0	14.1	80.0	0.0	10.0	14.1
Month 6	73	78.4	10.8	80.5	9.4	–2.1	7.7
Month 7	9	75.6	17.4	81.1	13.6	–5.6	14.2
Month 8	7	81.1	3.0	80.1	1.5	1.0	4.1
Month 9	49	77.4	11.2	80.4	10.5	–3.0	8.7
Month 10	11	75.5	7.5	81.1	8.5	–5.5	8.3
Month 11	1	80.0		80.0		0.0	
Month 12	44	78.8	11.0	81.0	10.6	–2.2	7.4
EOT	109	80.3	12.0	81.5	10.6	–1.2	8.1
POST STUDY	27	82.3	14.2	82.6	14.5	–0.3	13.0
ベンラファキシン合計							
BASELINE	514	79.7	19.1				
WEEK 1	2	74.5	20.5	71.0	15.6	3.5	4.9
WEEK 2	1	80.0		80.0		0.0	
WEEK 3	3	76.7	5.8	80.0	10.0	–3.3	5.8
WEEK 4	1	90.0		90.0		0.0	
WEEK 5	2	80.0	0.0	80.0	0.0	0.0	0.0
Month 1	106	81.3	11.1	81.5	10.7	–0.3	9.5
Month 2	19	76.4	17.7	78.6	15.3	–2.2	11.4
Month 3	106	79.5	13.6	81.1	10.3	–1.6	8.6
Month 4	23	77.2	16.2	77.7	15.3	–0.5	7.7
Month 5	17	80.5	11.7	80.2	13.3	0.4	11.9
Month 6	206	76.7	19.6	76.8	19.6	–0.1	15.1
Month 7	33	82.6	15.5	79.5	17.9	3.0	18.9
Month 8	86	81.7	10.2	81.4	12.7	0.2	10.6
Month 9	53	77.5	12.5	79.9	12.0	–2.4	8.9
Month 10	14	72.9	11.7	75.9	14.2	–2.9	9.3
Month 11	6	89.3	17.3	74.7	11.8	14.7	18.2
Month 12	112	73.1	20.2	74.6	19.4	–1.6	11.4
EOT	413	78.8	17.8	79.1	17.7	–0.3	14.1
POST STUDY	83	83.1	17.4	80.8	19.0	2.3	14.9
QT 間隔(msec)							
75-225 mg							
BASELINE	161	387.3	31.3				
Month 2	8	367.1	16.0	375.5	15.3	–8.4	15.8
Month 3	13	374.1	24.0	400.7	33.1	–26.6	27.2
Month 4	7	382.4	26.5	387.3	29.8	–4.9	29.7
Month 5	6	394.3	35.7	407.3	37.6	–13.0	24.5
Month 6	7	373.4	32.7	378.9	30.8	–5.4	28.2
Month 7	9	375.7	33.4	387.8	32.0	–12.1	23.1

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month 8	76	372.7	29.2	385.1	29.5	–12.4	25.0
EOT	126	374.3	28.6	387.1	30.1	–12.8	25.1
POST STUDY	17	378.6	39.6	382.9	32.4	–4.4	38.2
75-150 mg							
BASELINE	233	363.3	45.7				
WEEK 1	2	375.5	7.8	373.5	9.2	2.0	17.0
WEEK 2	1	360.0		360.0		0.0	
WEEK 3	2	360.0	0.0	410.0	70.7	–50.0	70.7
WEEK 4	1	360.0		410.0		–50.0	
WEEK 5	2	390.0	14.1	350.0	42.4	40.0	56.6
Month 2	5	375.6	37.9	401.2	34.5	–25.6	54.8
Month 3	4	364.5	19.3	367.0	31.6	–2.5	20.6
Month 4	7	374.9	35.8	380.6	23.1	–5.7	22.3
Month 5	9	351.9	35.5	345.1	67.2	6.8	37.2
Month 6	126	363.6	43.7	359.2	43.1	4.4	41.6
Month 7	15	362.8	29.9	372.7	33.8	–9.9	32.0
Month 8	3	378.0	47.0	332.0	30.2	46.0	61.2
Month 9	4	371.8	23.1	395.3	40.5	–23.5	42.2
Month 10	3	340.3	20.0	330.0	17.3	10.3	26.1
Month 11	5	329.8	90.3	318.0	86.7	11.8	50.2
Month 12	68	361.6	44.3	365.3	44.4	–3.7	37.8
EOT	178	365.9	41.5	362.3	43.4	3.6	40.3
POST STUDY	39	369.2	32.4	369.3	33.4	–0.2	37.9
ベンラファキシン合計							
BASELINE	394	373.1	42.1				
WEEK 1	2	375.5	7.8	373.5	9.2	2.0	17.0
WEEK 2	1	360.0		360.0		0.0	
WEEK 3	2	360.0	0.0	410.0	70.7	–50.0	70.7
WEEK 4	1	360.0		410.0		–50.0	
WEEK 5	2	390.0	14.1	350.0	42.4	40.0	56.6
Month 2	13	370.4	25.4	385.4	26.5	–15.0	35.0
Month 3	17	371.8	22.8	392.8	35.0	–20.9	27.3
Month 4	14	378.6	30.5	383.9	25.9	–5.3	25.2
Month 5	15	368.9	40.5	370.0	63.9	–1.1	33.2
Month 6	133	364.2	43.1	360.3	42.7	3.9	41.0
Month 7	24	367.6	31.2	378.3	33.2	–10.7	28.5
Month 8	79	372.9	29.7	383.1	31.1	–10.2	28.7
Month 9	4	371.8	23.1	395.3	40.5	–23.5	42.2
Month 10	3	340.3	20.0	330.0	17.3	10.3	26.1
Month 11	5	329.8	90.3	318.0	86.7	11.8	50.2
Month 12	68	361.6	44.3	365.3	44.4	–3.7	37.8
EOT	304	369.4	36.9	372.6	40.3	–3.2	35.7
POST STUDY	56	372.0	34.7	373.5	33.4	–1.4	37.7
QTc 間隔(msec)							
75-225 mg							
BASELINE	161	409.5	24.4				
Month 2	8	420.4	20.6	406.8	9.6	13.6	19.6
Month 3	13	413.9	23.7	418.1	19.7	–4.2	22.1
Month 4	7	403.4	19.4	389.3	15.5	14.1	14.2
Month 5	6	402.7	22.4	415.1	32.3	–12.4	14.8

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month 6	7	418.3	24.5	409.6	22.4	8.7	8.1
Month 7	9	411.7	23.9	409.6	26.7	2.1	22.6
Month 8	76	411.0	23.9	407.1	25.5	3.9	20.0
EOT	126	411.5	23.2	407.9	24.3	3.6	19.9
POST STUDY	17	420.2	28.2	407.7	18.4	12.6	25.0
75-150 mg							
BASELINE	232	397.4	47.8				
WEEK 1	2	406.8	5.9	404.9	20.1	1.8	14.2
WEEK 2	1	440.9		410.5		30.5	
WEEK 3	2	458.9	8.3	440.6	53.9	18.2	62.3
WEEK 4	1	415.7		381.7		34.0	
WEEK 5	2	437.4	13.8	401.4	29.1	36.0	42.9
Month 2	5	418.7	36.3	443.3	36.5	–24.6	60.4
Month 3	4	438.1	38.5	412.2	23.1	26.0	17.6
Month 4	7	401.6	26.8	408.9	26.5	–7.3	23.4
Month 5	8	397.0	49.3	372.0	70.6	24.9	39.6
Month 6	125	399.4	44.4	391.2	47.7	8.2	47.9
Month 7	15	397.9	27.1	412.4	28.6	–14.5	18.3
Month 8	3	440.2	24.8	404.5	10.7	35.7	35.3
Month 9	4	399.9	22.6	423.5	38.7	–23.7	58.9
Month 10	3	426.5	20.8	400.5	28.7	26.0	35.4
Month 11	5	374.8	107.4	358.2	102.0	16.6	56.5
Month 12	68	395.7	49.0	393.0	47.1	2.7	42.3
EOT	177	404.6	43.9	395.9	46.4	8.7	43.0
POST STUDY	39	405.5	39.3	402.5	26.2	3.0	39.0
75-375 mg							
BASELINE	120	412.1	26.7				
WEEK 3	1	420.0		480.0		–60.0	
Month 1	106	411.9	22.4	412.0	26.4	–0.1	27.6
Month 2	6	438.5	38.5	429.3	20.0	9.2	30.7
Month 3	89	415.4	23.4	410.9	26.1	4.5	23.8
Month 4	9	406.8	23.6	411.1	20.9	–4.3	16.0
Month 5	2	435.0	7.1	410.0	14.1	25.0	7.1
Month 6	72	412.3	23.0	411.2	27.0	1.1	25.6
Month 7	9	413.3	18.7	418.9	25.7	–5.6	26.5
Month 8	7	402.6	15.4	412.3	22.4	–9.7	17.4
Month 9	49	413.0	26.5	410.8	28.8	2.2	25.6
Month 10	11	417.7	19.3	412.7	17.9	5.0	28.2
Month 11	1	410.0		400.0		10.0	
Month 12	44	419.9	30.0	408.7	27.4	11.2	33.0
EOT	109	416.7	26.9	412.8	26.9	3.9	28.3
POST STUDY	27	415.4	28.6	413.0	30.9	2.4	38.6
ベンラファキシン合計							
BASELINE	513	404.7	37.8				
WEEK 1	2	406.8	5.9	404.9	20.1	1.8	14.2
WEEK 2	1	440.9		410.5		30.5	
WEEK 3	3	445.9	23.2	453.8	44.4	–7.8	63.1
WEEK 4	1	415.7		381.7		34.0	
WEEK 5	2	437.4	13.8	401.4	29.1	36.0	42.9
Month 1	106	411.9	22.4	412.0	26.4	–0.1	27.6

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month 2	19	425.7	30.9	423.5	26.2	2.1	38.7
Month 3	106	416.1	24.2	411.8	25.2	4.3	23.8
Month 4	23	404.2	22.5	403.8	22.7	0.4	19.6
Month 5	16	403.8	38.2	392.9	56.2	10.9	34.0
Month 6	204	404.6	38.1	398.9	41.9	5.7	40.6
Month 7	33	405.9	24.6	413.4	26.7	–7.5	22.4
Month 8	86	411.3	23.9	407.4	24.8	3.9	21.3
Month 9	53	412.0	26.2	411.7	29.4	0.3	29.2
Month 10	14	419.6	19.1	410.1	20.0	9.5	29.7
Month 11	6	380.6	97.2	365.1	92.9	15.5	50.6
Month 12	112	405.2	44.0	399.2	41.1	6.0	39.0
EOT	412	409.9	34.7	404.1	36.7	5.9	33.6
POST STUDY	83	411.8	34.2	407.0	26.6	4.8	36.3
QTcB 間隔(msec)							
75-225 mg							
BASELINE	161	409.5	24.4				
Month 2	8	420.4	20.6	406.8	9.6	13.6	19.6
Month 3	13	413.9	23.7	418.1	19.7	–4.2	22.1
Month 4	7	403.4	19.4	389.3	15.5	14.1	14.2
Month 5	6	402.7	22.4	415.1	32.3	–12.4	14.8
Month 6	7	418.3	24.5	409.6	22.4	8.7	8.1
Month 7	9	411.7	23.9	409.6	26.7	2.1	22.6
Month 8	76	411.0	23.9	407.1	25.5	3.9	20.0
EOT	126	411.5	23.2	407.9	24.3	3.6	19.9
POST STUDY	17	420.2	28.2	407.7	18.4	12.6	25.0
75-150 mg							
BASELINE	232	397.4	47.8				
WEEK 1	2	406.8	5.9	404.9	20.1	1.8	14.3
WEEK 2	1	440.9		410.5		30.4	
WEEK 3	2	458.9	8.3	440.6	53.9	18.2	62.3
WEEK 4	1	415.7		381.7		34.0	
WEEK 5	2	437.4	13.8	401.4	29.1	36.0	42.9
Month 2	5	418.7	36.3	443.3	36.5	–24.6	60.4
Month 3	4	438.1	38.5	412.2	23.1	26.0	17.6
Month 4	7	401.6	26.8	408.9	26.5	–7.3	23.4
Month 5	8	397.0	49.3	372.0	70.6	24.9	39.6
Month 6	125	399.4	44.4	391.2	47.7	8.2	47.9
Month 7	15	397.9	27.1	412.4	28.6	–14.5	18.3
Month 8	3	440.2	24.8	404.5	10.7	35.7	35.3
Month 9	4	399.9	22.6	423.5	38.7	–23.7	58.9
Month 10	3	426.5	20.8	400.5	28.7	26.0	35.4
Month 11	5	374.8	107.4	358.2	102.0	16.6	56.5
Month 12	68	395.7	49.0	393.0	47.1	2.7	42.3
EOT	177	404.6	43.9	395.9	46.4	8.7	43.0
POST STUDY	39	405.5	39.3	402.5	26.2	3.0	39.0
75-375 mg							
BASELINE	120	412.1	26.7				
WEEK 3	1	420.0		480.0		–60.0	
Month 1	106	411.9	22.4	412.0	26.4	–0.1	27.6
Month 2	6	438.5	38.5	429.3	20.0	9.2	30.7

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month 3	89	415.4	23.4	410.9	26.1	4.5	23.8
Month 4	9	406.8	23.6	411.1	20.9	–4.3	16.0
Month 5	2	435.0	7.1	410.0	14.1	25.0	7.1
Month 6	72	412.3	23.0	411.2	27.0	1.1	25.6
Month 7	9	413.3	18.7	418.9	25.7	–5.6	26.5
Month 8	7	402.6	15.4	412.3	22.4	–9.7	17.4
Month 9	49	413.0	26.5	410.8	28.8	2.2	25.6
Month 10	11	417.7	19.3	412.7	17.9	5.0	28.2
Month 11	1	410.0		400.0		10.0	
Month 12	44	419.9	30.0	408.7	27.4	11.2	33.0
EOT	109	416.7	26.9	412.8	26.9	3.9	28.3
POST STUDY	27	415.4	28.6	413.0	30.9	2.4	38.6
ベンラファキシン合計							
BASELINE	513	404.7	37.8				
WEEK 1	2	406.8	5.9	404.9	20.1	1.8	14.3
WEEK 2	1	440.9		410.5		30.4	
WEEK 3	3	445.9	23.2	453.8	44.4	–7.8	63.1
WEEK 4	1	415.7		381.7		34.0	
WEEK 5	2	437.4	13.8	401.4	29.1	36.0	42.9
Month 1	106	411.9	22.4	412.0	26.4	–0.1	27.6
Month 2	19	425.7	30.8	423.5	26.2	2.1	38.7
Month 3	106	416.1	24.2	411.8	25.2	4.3	23.8
Month 4	23	404.2	22.5	403.8	22.7	0.4	19.6
Month 5	16	403.8	38.2	392.9	56.2	10.9	34.0
Month 6	204	404.6	38.1	398.9	41.9	5.7	40.6
Month 7	33	405.9	24.6	413.4	26.7	–7.5	22.4
Month 8	86	411.3	23.9	407.4	24.8	3.9	21.3
Month 9	53	412.0	26.2	411.7	29.4	0.3	29.2
Month 10	14	419.6	19.1	410.1	20.0	9.5	29.7
Month 11	6	380.6	97.2	365.1	92.9	15.5	50.6
Month 12	112	405.2	44.0	399.2	41.1	6.0	39.0
EOT	412	409.9	34.7	404.1	36.7	5.9	33.6
POST STUDY	83	411.8	34.2	407.0	26.6	4.8	36.3
QTcF 間隔(msec)							
75-225 mg							
BASELINE	161	401.7	22.8				
Month 2	8	401.7	15.1	396.0	8.3	5.7	13.7
Month 3	13	399.7	14.0	411.9	19.3	–12.2	19.5
Month 4	7	396.0	14.6	388.2	7.9	7.7	17.5
Month 5	6	399.6	22.8	412.2	29.7	–12.6	16.9
Month 6	7	402.5	23.8	398.9	22.2	3.6	14.3
Month 7	9	399.0	22.7	402.0	25.6	–3.0	16.8
Month 8	76	397.6	22.2	399.4	22.8	–1.8	18.9
EOT	126	398.4	20.5	400.6	22.1	–2.2	18.5
POST STUDY	17	405.6	29.4	399.0	20.2	6.6	25.7
75-150 mg							
BASELINE	232	385.4	44.7				
WEEK 1	2	396.0	1.1	394.2	16.3	1.9	15.2
WEEK 2	1	412.1		392.9		19.2	
WEEK 3	2	423.2	5.1	430.1	59.8	–6.9	65.0

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群 検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 4	1	396.2		390.9		5.3	
WEEK 5	2	421.0	14.0	383.5	34.0	37.6	48.0
Month 2	5	403.7	34.9	428.7	34.7	–25.1	56.9
Month 3	4	411.8	26.6	396.0	15.1	15.7	13.3
Month 4	7	392.2	25.2	398.8	16.4	–6.6	19.8
Month 5	8	382.6	42.9	364.7	69.7	17.9	35.1
Month 6	125	386.8	42.0	380.0	43.9	6.8	44.1
Month 7	15	385.6	23.7	398.4	25.7	–12.8	22.4
Month 8	3	418.2	33.2	378.5	15.7	39.7	44.5
Month 9	4	390.1	18.9	413.6	36.1	–23.5	52.1
Month 10	3	395.6	20.2	375.4	24.2	20.1	32.0
Month 11	5	358.9	100.2	344.2	96.6	14.7	52.8
Month 12	68	383.7	44.8	383.3	44.2	0.4	38.5
EOT	177	390.9	40.1	384.1	42.9	6.8	39.5
POST STUDY	39	392.8	34.1	390.8	23.6	2.1	36.0
ベンラファキシン合計							
BASELINE	393	392.1	38.1				
WEEK 1	2	396.0	1.1	394.2	16.3	1.9	15.2
WEEK 2	1	412.1		392.9		19.2	
WEEK 3	2	423.2	5.1	430.1	59.8	–6.9	65.0
WEEK 4	1	396.2		390.9		5.3	
WEEK 5	2	421.0	14.0	383.5	34.0	37.6	48.0
Month 2	13	402.4	23.2	408.6	26.7	–6.1	37.8
Month 3	17	402.6	17.5	408.2	19.2	–5.6	21.6
Month 4	14	394.1	19.9	393.5	13.5	0.6	19.4
Month 5	14	389.9	35.6	385.1	59.6	4.8	31.9
Month 6	132	387.6	41.4	381.0	43.1	6.6	43.0
Month 7	24	390.6	23.7	399.7	25.2	–9.1	20.7
Month 8	79	398.4	22.7	398.6	22.9	–0.2	21.4
Month 9	4	390.1	18.9	413.6	36.1	–23.5	52.1
Month 10	3	395.6	20.2	375.4	24.2	20.1	32.0
Month 11	5	358.9	100.2	344.2	96.6	14.7	52.8
Month 12	68	383.7	44.8	383.3	44.2	0.4	38.5
EOT	303	394.0	33.5	391.0	36.6	3.1	32.7
POST STUDY	56	396.7	33.0	393.3	22.7	3.4	33.0
HR (bpm)							
75-225 mg							
BASELINE	161	68.1	10.4				
Month 2	8	79.1	9.7	70.8	6.9	8.4	10.1
Month 3	13	75.0	15.8	66.5	11.3	8.5	10.2
Month 4	7	67.9	12.1	62.0	12.1	5.9	6.9
Month 5	6	63.5	10.3	63.3	12.2	0.2	5.9
Month 6	7	76.4	12.5	71.0	10.8	5.4	9.2
Month 7	9	73.2	12.0	67.7	9.8	5.6	12.1
Month 8	76	73.9	10.4	67.9	10.2	5.9	8.8
EOT	126	73.6	11.4	67.6	10.3	6.0	9.0
POST STUDY	17	75.4	12.5	69.1	10.2	6.3	14.4
75-150 mg							
BASELINE	234	72.9	12.1				
WEEK 1	2	70.5	4.9	70.5	3.5	0.0	1.4

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
WEEK 2	1	90.0		78.0		12.0	
WEEK 3	2	97.5	3.5	70.0	7.1	27.5	3.5
WEEK 4	1	80.0		52.0		28.0	
WEEK 5	2	75.5	0.7	79.5	7.8	–4.0	8.5
Month 2	5	75.2	9.1	73.6	7.3	1.6	10.2
Month 3	4	87.5	15.9	77.8	20.0	9.8	11.1
Month 4	8	71.3	11.1	71.6	13.3	–0.4	8.7
Month 5	9	75.4	10.3	69.3	7.3	6.1	13.9
Month 6	125	73.5	11.1	72.0	11.3	1.5	10.4
Month 7	15	73.4	13.1	74.9	14.2	–1.5	8.9
Month 8	3	82.7	12.4	90.3	14.6	–7.7	18.6
Month 9	4	70.0	10.2	69.8	12.4	0.3	8.8
Month 10	3	94.3	4.0	88.3	5.5	6.0	2.6
Month 11	5	77.6	11.6	75.6	4.6	2.0	9.7
Month 12	68	72.8	12.8	70.2	10.2	2.6	12.2
EOT	179	74.6	12.6	72.7	11.8	1.9	12.2
POST STUDY	41	73.0	10.5	72.6	13.3	0.4	10.7
75-375 mg							
BASELINE	120	69.4	10.8				
WEEK 3	1	83.0		106.0		–23.0	
Month 1	106	72.1	10.1	68.9	10.5	3.3	10.7
Month 2	6	79.7	5.4	68.5	6.9	11.2	11.7
Month 3	89	76.6	11.7	69.0	11.1	7.6	12.3
Month 4	9	70.6	16.4	69.0	11.0	1.6	12.2
Month 5	2	78.5	9.2	62.0	2.8	16.5	12.0
Month 6	73	75.7	10.4	68.4	11.2	7.3	10.3
Month 7	9	68.8	6.2	67.9	11.6	0.9	13.0
Month 8	7	77.9	14.8	71.7	13.2	6.1	8.0
Month 9	49	75.9	11.6	69.8	9.8	6.1	10.9
Month 10	11	73.8	9.0	66.3	10.2	7.5	9.4
Month 11	1	68.0		68.0		0.0	
Month 12	44	77.5	11.0	66.9	9.6	10.6	10.3
EOT	109	75.7	10.8	69.3	11.0	6.4	11.1
POST STUDY	27	73.0	11.3	71.6	12.2	1.4	14.6
ベンラファキシン合計							
BASELINE	515	70.5	11.5				
WEEK 1	2	70.5	4.9	70.5	3.5	0.0	1.4
WEEK 2	1	90.0		78.0		12.0	
WEEK 3	3	92.7	8.7	82.0	21.4	10.7	29.3
WEEK 4	1	80.0		52.0		28.0	
WEEK 5	2	75.5	0.7	79.5	7.8	–4.0	8.5
Month 1	106	72.1	10.1	68.9	10.5	3.3	10.7
Month 2	19	78.3	8.2	70.8	6.9	7.5	10.8
Month 3	106	76.8	12.5	69.0	11.6	7.8	11.9
Month 4	24	70.0	13.1	67.8	12.3	2.2	9.7
Month 5	17	71.6	11.4	66.4	9.2	5.2	11.9
Month 6	205	74.4	10.9	70.7	11.3	3.7	10.7
Month 7	33	72.1	11.2	71.0	12.6	1.1	11.0
Month 8	86	74.5	10.8	69.0	11.3	5.5	9.3
Month 9	53	75.4	11.5	69.8	9.8	5.6	10.8

Supportive Table 42. 外国長期投与試験における ECG の時期ごとの要約統計量（安全性解析対象）：365EU, 369US, 370US

検査項目（単位）		測定値		ベースライン		ベースラインからの差	
投与群							
検査時期	[N]	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Month 10	14	78.2	11.9	71.0	13.1	7.2	8.4
Month 11	6	76.0	11.1	74.3	5.1	1.7	8.7
Month 12	112	74.6	12.3	68.9	10.1	5.7	12.1
EOT	414	74.6	11.8	70.2	11.4	4.3	11.2
POST STUDY	85	73.5	11.1	71.6	12.3	1.9	12.8

[N] - ベースライン値および投与後測定値が存在する症例のみ集計
PGM 実行日:2014-10-19 13:32:00
EOT：治療期（漸減期間を含まない）に測定された，被験者ごとの最後のデータを集計

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 3
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 4

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

1. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam. Psychopharmacol Bull 1998;34(2):211-9.

2. Lindh JD, Annas A, Meurling L, et al. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolisers of debrisoquine. Eur J Clin Pharmacol 2003;59(5-6):401-6.

3. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. J Clin Pharmacol 1999;39(3):297-309.

4. Levin GM, Nelson LA, DeVane CL, et al. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. Psychopharmacol Bull 2001;35(2):62-71.

5. Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):715-21.

6. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on CYP1A2-dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine. J Clin Pharmacol 1999;39(3):252-9.

7. Shams ME, Arneth B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. J Clin Pharm Ther. 2006;31(5):493-502.

8. 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.

9. Shimizu T, Ochiai H, Asell F, et al. Bioinformatics research on inter-racial difference in drug metabolism I. Analysis on frequencies of mutant alleles and poor metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. Drug Metab Pharmacokinet. 2003;18(1):48-70.

10. DeVane CL, Donovan JL, Liston HL, et al. Comparative CYP3A4 inhibitory effects of venlafaxine, fluoxetine, sertraline, and nefazodone in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(1):4-10.

11. ニゾラール®クリーム 添付文書

12. リスパダール®錠 添付文書

13. クリキシバン®カプセル 添付文書

14. リーマス®錠 添付文書

15. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. Clin Invest Med. 1989;12(6):357-62.

16. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, et al. The effect of grapefruit juice on drug disposition. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011;7(3):267-86.

17. Fuhr U. Induction of drug metabolising enzymes: pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. Clin Pharmacokinet. 2000;38(6):493-504.

18. Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(1):17-22.

19. Summerfield SG, Lucas AJ, Porter RA, et al. Toward an improved prediction of human in vivo brain penetration. Xenobiotica. 2008;38(12):1518-35.

20. Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA, et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23:188-97.

21. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 薬食審査発 1023 第 1 号. 平成 21 年 10 月 23 日.

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Nutt DJ, Davidson JR, Gelenberg AJ, et al. International consensus statement on major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2010;71 Suppl E1:e08.

6 Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [^{11}C] DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry 2004;161:826-835.

7. 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.

8. Khan A, Bhat A, Kolts R, et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? CNS Neurosci Ther. 2010;16:217-26.

9. Khin NA, Chen YF, Yang Y, et al. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. J Clin Psychiatry. 2011;72:464-72.

10. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. Eur Neuropsychopharmacol. 2009;19:34-40.

11. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review. Neuropsychopharmacology. 2012;37:851-64.

12. Musgnung J, Guico-Pabia CJ, Pedersen R, et al. Placebo Response in Trials of Antidepressants in Patients With Major Depressive Disorder (Poster). American Psychiatric Association, May 22-26, 2010, New Orleans, Louisiana.

13. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:503-9.

14. Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, et al. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10:51-61.

15. Stahl SM, Mendels J, Schwartz GE. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:388-92.

16. Fava M, McGrath PJ, Sheu WP, et al. Switching to Reboxetine: An Efficacy and Safety Study in Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Fluoxetine. J Clin Psychopharmacol. 2003;23:365-9.

17. 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.

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

1. MHRA. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy. 10 Dec 2003. http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019494

2. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 2006;63:332-9.

3. Report of the CSM expert working group on the safety on the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. December 2004. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf

4. Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009;339:b2880. doi:10.1136/bmj.b2880 (Published 11 August 2009)

5. Posner K, Oquendo MA, Gould M, et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. Am J Psychiatry 2007;164:1035-43.

6. 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

7. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. Am J Psychiatry. 2009;166:418-26.

8. 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.

9. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, et al. Antidepressants and suicide attempts in children. Pediatrics. 2014;133:204-10.

10. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, et al. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:479-88.

11. 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

12. 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.

13. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. J Affect Disord 2013;148:129-35.

14. Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. Bipolar Disord. 2004;6:32-42.

15. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

16. Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. Ann Pharmacother 2008;42:1290-7.

17. 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.)

18. Effexor XR® US Prescribing information, Revised August 2014.

19. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. Int J Clin Pract 2005;59:1435-40.

20. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998;59:502-8.

21. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価. 薬食審査発 1023 第 1 号. 平成 21 年 10 月 23 日.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. Br J Clin Pharmacol 2009;67:572-6.

26. 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)

27. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22:613-26.

28. Dong JY, Zhang YH, Tong J, et al. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. Stroke. 2012;43:32-7.

29. Tata LJ, West J, Smith C, et al. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. Heart. 2005;91:465-71.

30. Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, et al. A secondary analysis of a duration response association between selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of acute myocardial infarction in the aging population. Ann Epidemiol. 2008;18:316-21.

31. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol. 2011;107:972-9.

32. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. J Med Toxicol 2008;4:238-50.

33. 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)

34. 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.

35. 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.

36. 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].

37. 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.

38. Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM, et al. The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. J Clin Psychiatry. 2003;64:883-9.

39. Lara N, Baker GB, Archer SL, et al. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. J Clin Psychiatry. 2003;64:1455-9.

40. Ballús C, Quiros G, De Flores T, et al.The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. Int Clin Psychopharmacol. 2000;15:43-8.

41. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19:1123-30.

42. Clinical study report 0600B-100469, REPORT DATE: 27 April 2006.

43. Baldomero EB, Ubago JG, Cercós CL, et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. Depress Anxiety. 2005;22:68-76.

44. 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.

45. Clinical study report 0600B-100470, REPORT DATE: 24 March 2004.

46. Olié JP, Gourion D, Montagne A, et al. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010;6:71-9.

47. Kirby D, Ames D. Hyponatremia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:484-93.

48. 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.

49. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pharmacotherapy, 2006;26:1307-13.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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).

56. 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.

57. 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).

58. 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].

59. 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.

60. 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.

61. 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.