TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 12
1. 127-US 試験（参考資料）5.3.1.1.1 14
2. 144-FR 試験（参考資料）5.3.1.1.2 20
3. 138-US 試験（参考資料）5.3.1.1.3 25
4. 145-US 試験（参考資料）5.3.1.1.4 31
5. 143-UK 試験（参考資料）5.3.1.2.1 37
6. 136-US 試験（参考資料）5.3.1.2.2 43
7. 155-JA 試験（評価資料）5.3.3.1.1 50
8. 156-JA 試験（評価資料）5.3.3.1.2 57
9. 153-JA 試験（評価資料）5.3.3.1.3 66
10. 185-US 試験（参考資料）5.3.3.1.4 73
11. 109-US 試験（参考資料）5.3.3.1.5 81
12. 135-FR 試験（参考資料）5.3.3.1.6 86
13. 111-US 試験（評価資料）5.3.3.3.1 90
14. 110-US 試験（評価資料）5.3.3.3.2 97
15. 140-US 試験（評価資料）5.3.3.3.3 104
16. 108-UK 試験（参考資料）5.3.3.3.4 115
17. 131-US 試験（参考資料）5.3.3.3.5 127
18. 901–US 試験（参考資料）5.3.3.3.6 136
19. 139-US 試験（参考資料）5.3.3.4.1 147
20. 114-US 試験（参考資料）5.3.3.4.2 153
21. 133-UK 試験（参考資料）5.3.3.4.3 161
22. 119-UK 試験（参考資料）5.3.3.4.4 168
23. 132-SW 試験（参考資料）5.3.3.4.5 173
24. 129-US 試験（参考資料）5.3.3.4.6 181
25. 95-059-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.7 196
26. 118-US 試験（参考資料）5.3.3.4.8 202
27. 116-US 試験（参考資料）5.3.3.4.9 208
28. 117-US 試験（参考資料）5.3.3.4.10 214
29. 95-057-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.11 222

30. 95-060-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.12 229
31. 95-056-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.13 237
32. 95-055-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.14 242

LIST OF TABLES

Table 1-1. 被験者の内訳：127-US 15
Table 1-2. 被験者背景（安全性評価例）：127-US 15
Table 1-3. ベンラファキシン IR または徐放性カプセル（Formulation 1，2，3）を経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ：127-US 16
Table 1-4. ベンラファキシン IR または徐放性カプセル（Formulation 1，2，3）を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ：127-US 16
Table 1-5. ベンラファキシン IR または徐放性カプセル（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 の相対バイオアベイラビリティ（%）：127-US 17
Table 1-6. 安全性の結果要約：127-US 17
Table 1-7. 本治験で認められた有害事象：127-US 18
Table 2-1. 被験者の内訳：144-FR 21
Table 2-2. 被験者背景（安全性評価例）：144-FR 21
Table 2-3. ベンラファキシン 10 mg 静脈内投与時，IR 50 mg および ER 75 mg 経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ（N=16）：144-FR 22
Table 2-4. ベンラファキシン 10 mg 静脈内投与時，IR 50 mg および ER 75 mg 経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ（N=16）：144-FR 22
Table 2-5. 安全性の結果要約：144-FR 23
Table 2-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：144-FR 23
Table 3-1. 被験者の内訳：138-US 26
Table 3-2. 被験者背景（安全性評価例）：138-US 26
Table 3-3. ベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態に対する食事の影響：138-US 27
Table 3-4. ベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時の ODV の薬物動態に対する食事の影響：138-US 28
Table 3-5. 安全性の結果要約：138-US 28
Table 3-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：138-US 29
Table 4-1. 被験者の内訳：145-US 32
Table 4-2. 被験者背景（安全性評価例）：145-US 32

Table 4-3. ベンラファキシン ER 150 mg 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態に及ぼす食事の影響：145-US 33
Table 4-4. ベンラファキシン ER 150 mg 単回経口投与時の ODV の薬物動態に及ぼす食事の影響：145-US 34
Table 4-5. 安全性の結果要約：145-US 34
Table 4-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：145-US 35
Table 5-1. 被験者の内訳：143-UK 38
Table 5-2. 被験者背景（安全性評価例）：143-UK 38
Table 5-3. ベンラファキシン ER 75 mg×2，ER 150 mg および 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および相対バイオアベイラビリティ：143-UK 39
Table 5-4. ベンラファキシン ER 75 mg×2，ER 150 mg および 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および相対バイオアベイラビリティ：143-UK 40
Table 5-5. 安全性の結果要約：143-UK 40
Table 5-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：143-UK 41
Table 6-1. 被験者の内訳：136-US 44
Table 6-2. 被験者背景（安全性評価例）：136-US 44
Table 6-3. ベンラファキシン IR 75 mg（1 日 2 回），ER 75 mg×2（1 日 1 回），ER 150 mg （1 日 1 回）を 4 日間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：136-US 45
Table 6-4. ベンラファキシン IR 75 mg（1 日 2 回），ER 75 mg×2（1 日 1 回），ER 150 mg （1 日 1 回）を 4 日間投与したときのベンラファキシンおよび ODV の相対バイオアベイラビリティ（%）：136-US 46
Table 6-5. ベンラファキシン IR 75 mg（1 日 2 回），ER 75 mg×2（1 日 1 回），ER 150 mg （1 日 1 回）を 4 日間投与したときのベンラファキシンおよび ODV の男女別薬物動態パラメータ：136-US 47
Table 6-6. 安全性の結果要約：136-US 47
Table 6-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：136-US 48
Table 7-1. 被験者の内訳：155-JA 51
Table 7-2. 被験者背景（安全性評価例）：155-JA 51
Table 7-3. ベンラファキシン IR 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：155-JA 52
Table 7-4. ベンラファキシン IR 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：155-JA 52
Table 7-5. 安全性の結果要約：155-JA 54
Table 7-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：155-JA 54

Table 7-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：155-JA 55
Table 8-1. 被験者の内訳：156-JA 58
Table 8-2. 被験者背景（安全性評価例）：156-JA 59
Table 8-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：156-JA 59
Table 8-4. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：156-JA 60
Table 8-5. 安全性の結果要約：156-JA 62
Table 8-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：156-JA 63
Table 8-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：156-JA 64
Table 9-1. 被験者の内訳：153-JA 67
Table 9-2. 被験者背景（安全性評価例）：153-JA 67
Table 9-3. ベンラファキシン ER（75 mg または 150 mg）反復経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：153-JA 68
Table 9-4. ベンラファキシン ER（75 mg または 150 mg）反復経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：153-JA 68
Table 9-5. 安全性の結果要約：153-JA 70
Table 9-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：153-JA 70
Table 9-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：153-JA 71
Table 9-8. 有害事象による中止一覧：153-JA 71
Table 10-1. 被験者の内訳：185-US 74
Table 10-2. 被験者背景（安全性評価例）：185-US 74
Table 10-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：185-US 75
Table 10-4. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：185-US 75
Table 10-5. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシン薬物動態パラメータのパワーモデル：185-US 75
Table 10-6. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV 薬物動態パラメータのパワーモデル：185-US 76
Table 10-7. 安全性の結果要約：185-US 78
Table 10-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：185-US 79
Table 11-1. 被験者の内訳：109-US 82
Table 11-2. 被験者背景（安全性評価例）：109-US 82
Table 11-3. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与したときのベンラファキシン，ODV，およびその他の代謝物の AUC（N=10，平均値±標準偏差）：109-US 83

Table 11-4. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与したときの尿および糞中放射能（平均値±標準偏差，N=9）：109-US 84
Table 11-5. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg 単回経口投与後 48 時間までの各代謝物の投与量に対する尿中への累積排泄率（平均値±標準偏差，N=9）：109-US 84
Table 11-6. 安全性の結果要約：109-US 84
Table 11-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：109-US 85
Table 12-1. 被験者の内訳：135-FR 87
Table 12-2. 被験者背景（安全性評価例）：135-FR 87
Table 12-3. ベンラファキシンの単回点滴静注時（10，15 mg）のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）：135-FR 88
Table 12-4. 安全性の結果要約：135-FR 88
Table 12-5. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：135-FR 89
Table 13-1. 被験者の内訳：111-US 91
Table 13-2. 被験者背景（安全性評価例）：111-US 91
Table 13-3. 健康成人および腎機能障害患者（維持透析患者を含む）にベンラファキシン IR 50 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：111-US 92
Table 13-4. 健康成人および腎機能障害患者（維持透析患者を含む）にベンラファキシン IR 50 mg を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ：111-US 93
Table 13-5. 安全性の結果要約：111-US 93
Table 13-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：111-US 94
Table 13-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：111-US 95
Table 14-1. 被験者の内訳：110-US 98
Table 14-2. 被験者背景（安全性評価例）：110-US 98
Table 14-3. 健康成人および肝機能障害患者にベンラファキシン IR 25 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：110-US 99
Table 14-4. 健康成人および肝機能障害患者にベンラファキシン IR 25 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ：110-US 99
Table 14-5. シミュレーションによる定常状態における血中濃度：110-US 100
Table 14-6. 安全性の結果要約：110-US 101
Table 14-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：110-US 101
Table 14-8. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：110-US 102
Table 14-9. 中止に至った有害事象一覧：110-US 102
Table 15-1. 被験者の内訳：140-US 105
Table 15-2. 被験者背景（安全性評価例）：140-US 106

Table 15-3. ベンラファキシン IR 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：140-US 107
Table 15-4. ベンラファキシン点滴静脈内投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：140-US 107
Table 15-5. ベンラファキシン IR 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：140-US 108
Table 15-6. ベンラファキシン点滴静脈内投与時の ODV の薬物動態パラメータ：140-US 109
Table 15-7. ベンラファキシン IR 経口投与およびベンラファキシン点滴静脈内投与時のベンラファキシンおよび ODV 合計の薬物動態パラメータ：140-US 110
Table 15-8. 安全性の結果要約：140-US 111
Table 15-9. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：140-US 112
Table 15-10. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：140-US 113
Table 16-1. 被験者の内訳：108-UK 116
Table 16-2. 被験者背景（安全性評価例）：108-UK 116
Table 16-3. ベンラファキシン IR 50 mg 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：108-UK 117
Table 16-4. ベンラファキシン IR 50 mg 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：108-UK 118
Table 16-5. ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回反復経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：108-UK 118
Table 16-6. ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回反復経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：108-UK 119
Table 16-7. ODV の生成比：108-UK 119
Table 16-8. 安全性の結果要約：108-UK 120
Table 16-9. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：108-UK 121
Table 16-10. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：108-UK 123
Table 16-11. 中止に至った有害事象一覧：108-UK 125
Table 17-1. 被験者の内訳：131-US 128
Table 17-2. 被験者背景（安全性評価例）：131-US 128
Table 17-3. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：ベンラファキシンの薬物動態パラメータ：131-US 129
Table 17-4. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：ODV の薬物動態パラメータ：131-US 130

Table 17-5. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：NDV の薬物動態パラメータ：131-US 130

Table 17-6. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：NODV の薬物動態パラメータ：131-US 131

Table 17-7. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：総活性体（ベンラファキシン+ODV）の薬物動態パラメータ：131-US 131

Table 17-8. ベンラファキシン IR 37.5 mg または 75 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態での尿中排泄率：131-US 132

Table 17-9. ベンラファキシン IR 37.5 mg または 75 mg を 1 日 2 回投与したときの光学異性体別ベンラファキシンの薬物動態パラメータ：131-US 132

Table 17-10. ベンラファキシン IR 37.5 mg または 75 mg を 1 日 2 回投与したときの光学異性体別 ODV の薬物動態パラメータ：131-US 133

Table 17-11. 安全性の結果要約：131-US 133

Table 17-12. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：131-US 134

Table 18-1. 被験者の内訳：901-US 137

Table 18-2. 被験者背景（安全性評価例）：901-US 138

Table 18-3. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後のベンラファキシンの AUC および C_{max} の対数変換値に対する分散分析の結果：901-US 139

Table 18-4. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後における CYP2D6 表現型別のベンラファキシンの PK パラメータ：901-US 140

Table 18-5. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後の ODV の AUC および C_{max} の対数変換値に対する分散分析の結果：901-US 141

Table 18-6. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後における CYP2D6 表現型別の ODV の PK パラメータ：901-US 142

Table 18-7. DVS SR（100 mg）投与後の ODV の AUC および C_{max} の対数変換値に対する分散分析の結果：901-US 143

Table 18-8. DVS SR（100 mg）投与後における CYP2D6 表現型別の ODV の PK パラメータ：901-US 144

Table 18-9. CYP2D6 遺伝子型別の被験者数の内訳と推定される表現型への読み替え：901-US 144

Table 18-10. 安全性の結果要約：901-US 145

Table 18-11. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：901-US 145

Table 19-1. 被験者の内訳：139-US 148

Table 19-2. 被験者背景（安全性評価例）：139-US 148

Table 19-3. 服薬時刻（午前または午後）のベンラファキシンの薬物動態パラメータに対する影響：139-US 149
Table 19-4. 服薬時刻（午前または午後）の ODV の薬物動態パラメータに対する影響：139-US 150
Table 19-5. 安全性の結果要約：139-US 150
Table 19-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：139-US 151
Table 20-1. 被験者の内訳：114-US 154
Table 20-2. 被験者背景（安全性評価例）：114-US 154
Table 20-3. 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：114-US 155
Table 20-4. ジアゼパム 10 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 150 mg/日併用投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータ：114-US 156
Table 20-5. ジアゼパム 10 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 DMD の薬物動態パラメータ：114-US 157
Table 20-6. 安全性の結果要約：114-US 157
Table 20-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：114-US 158
Table 21-1. 被験者の内訳：133-UK 162
Table 21-2. 被験者背景（安全性評価例）：133-UK 162
Table 21-3. 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：133-UK 163
Table 21-4. 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：133-UK 163
Table 21-5. 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：133-UK 164
Table 21-6. 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：133-UK 164
Table 21-7. 安全性の結果要約：133-UK 165
Table 21-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：133-UK 166
Table 22-1. 被験者の内訳：119-UK 169
Table 22-2. 被験者背景（薬物動態評価例）：119-UK 169
Table 22-3. 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/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：119-UK 170
Table 22-4. 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/日併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ：119-UK 170
Table 22-5. 安全性の結果要約：119-UK 170

Table 22-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：119-UK 171
Table 23-1. 被験者の内訳：132-SW 174
Table 23-2. 被験者背景（安全性評価例）：132-SW 174
Table 23-3. 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：132-SW 175
Table 23-4. 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：132-SW 176
Table 23-5. 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：132-SW 176
Table 23-6. 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：132-SW 177
Table 23-7. 安全性の結果要約：132-SW 177
Table 23-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：132-SW 178
Table 24-1. 被験者の内訳：129-US 182
Table 24-2. 被験者背景（安全性評価例）：129-US 183
Table 24-3. 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 75 または 150 mg/日併用投与時のイミプラミンの薬物動態パラメータ：129-US 184
Table 24-4. 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 75 または 150 mg/日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：129-US 185
Table 24-5. 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 75 または 150 mg/日併用投与時のデシプラミンの薬物動態パラメータ：129-US 186
Table 24-6. 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 75 または 150 mg/日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：129-US 187
Table 24-7. 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 50 または 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：129-US 188
Table 24-8. 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 50 または 100 mg/日併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ：129-US 189
Table 24-9. 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 50 または 100 mg/日併用投与時の NDV の薬物動態パラメータ：129-US 190
Table 24-10. 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 50 または 100 mg/日併用投与時の NODV の薬物動態パラメータ：129-US 191
Table 24-11. 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 50 または 100 mg/日併用投与時のベンラファキシン＋ODV の薬物動態パラメータ：129-US 192
Table 24-12. 安全性の結果要約：129-US 192
Table 24-13. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：129-US 193

Table 25-1. 被験者の内訳：95-059-MA 197
Table 25-2. 被験者背景（全例）：95-059-MA 197
Table 25-3. 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 mg1 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：95-059-MA 198
Table 25-4. 安全性の結果要約：95-059-MA 198
Table 25-5. 有害事象の要約：95-059-MA 199
Table 25-6. 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 mg1 日 2 回反復投与下における併用投与後の薬力学データ（SCT，DSST）：95-059-MA 201
Table 25-7. 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 mg1 日 2 回反復投与下における併用投与後の薬力学データ（Verbal Recall Test）：95-059-MA 201
Table 26-1. 被験者の内訳：118-US 203
Table 26-2. 被験者背景（安全性評価例）：118-US 203
Table 26-3. 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 75 または 150 mg/日併用投与時の血漿中トルブタミドの薬物動態パラメータ：118-US 204
Table 26-4. 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 75 または 150 mg/日併用投与時の尿中トルブタミド水酸化体の排泄量：118-US 204
Table 26-5. 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 75 または 150 mg/日併用投与時の血漿中トルブタミドカルボキシル体の薬物動態パラメータ：118-US 205
Table 26-6. 安全性の結果要約：118-US 205
Table 26-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：118-US 206
Table 27-1. 被験者の内訳：116-US 209
Table 27-2. 被験者背景（安全性評価例）：116-US 209
Table 27-3. 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：116-US 210
Table 27-4. 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：116-US 211
Table 27-5. 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：116-US 212
Table 27-6. 安全性の結果要約：116-US 212
Table 27-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：116-US 213
Table 28-1. 被験者の内訳：117-US 215
Table 28-2. 被験者背景（薬物動態評価例）：117-US 215
Table 28-3. ベンラファキシン IR 150 mg/日またはエタノール 0.5 g/kg 単独投与時およびベンラファキシン IR 150 mg/日およびエタノール 0.5 g/kg 併用投与時の薬物動態パラメータ：117-US 217

Table 28-4. 安全性の結果要約：117-US 218
Table 28-5. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：117-US 219
Table 29-1. 被験者の内訳：95-057-MA 223
Table 29-2. 被験者背景（全例）：95-057-MA 224
Table 29-3. 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：95-057-MA 224
Table 29-4. 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：95-057-MA 225
Table 29-5. 有害事象の結果要約：95-057-MA 225
Table 29-6. 有害事象の要約：95-057-MA 226
Table 29-7. アルプラゾラム（2 mg）単独投与時（1 日目）およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時（10 日目）における薬力学評価結果：95-057-MA 228
Table 30-1. 被験者背景（全例）：95-060-MA 230
Table 30-2. 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：95-060-MA 231
Table 30-3. 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：95-060-MA 231
Table 30-4. 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：95-060-MA 232
Table 30-5. 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：95-060-MA 232
Table 30-6. 有害事象の結果要約：95-060-MA 232
Table 30-7. 有害事象の要約：95-060-MA 233
Table 30-8. リスペリドン（1 mg）単独投与時（1 日目）およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時（11 日目）における薬力学評価結果：95-060-MA 235
Table 31-1. 被験者の内訳：95-056-MA 238
Table 31-2. 被験者背景（全例）：95-056-MA 238
Table 31-3. 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：95-056-MA 239
Table 31-4. 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：95-056-MA 239
Table 31-5. 安全性の結果要約：95-056-MA 239

Table 31-6. 有害事象の要約：95-056-MA 240
Table 32-1. 被験者背景（全例）：95-055-MA 243
Table 32-2. ベンラファキシンまたは 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：95-055-MA 246
Table 32-3. 有害事象の結果要約：95-055-MA 246

LIST OF FIGURES

Figure 3-1. ベンラファキシン ER 75 mg 単回経口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：138-US 27
Figure 4-1. 空腹時または食後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および ODV の平均血漿中濃度推移（被験者：14501-006 は除外）：145-US 33
Figure 7-1. ベンラファキシン IR 単回経口投与時のベンラファキシンの平均血漿中濃度推移：155-JA 53
Figure 7-2. ベンラファキシン IR 単回経口投与時の ODV の平均血漿中濃度推移：155-JA 53
Figure 8-1. ベンラファキシン ER 単回投与後の見かけのクリアランスの分布：156-JA 60
Figure 8-2. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの血漿中濃度推移：156-JA 61
Figure 8-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の血漿中濃度推移：156-JA 61
Figure 9-1. ベンラファキシン ER 反復経口投与時のベンラファキシンの平均血漿中濃度推移：153-JA 69
Figure 9-2. ベンラファキシン ER 反復経口投与時の ODV の平均血漿中濃度推移：153-JA 69
Figure 10-1. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの C_{max}：185-US 76
Figure 10-2. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の C_{max}：185-US 76
Figure 10-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの $AUC_{0-\infty}$：185-US 77
Figure 10-4. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の $AUC_{0-\infty}$：185-US 77
Figure 11-1. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中放射能の推移：109-US 83
Figure 14-2. プロトロンビン時間とベンラファキシン曝露量：110-US 100
Figure 18-1. CYP2D6 表現型別のベンラファキシン ER（75 mg）投与後における血漿中ベンラファキシン濃度中央値の推移：901-US 139
Figure 18-2. CYP2D6 表現型別のベンラファキシン ER（75 mg）投与後における血漿中 ODV 濃度中央値の推移：901-US 141
Figure 18-3. CYP2D6 表現型別の DVS SR（100 mg）投与後における血漿中 ODV 濃度中央値の推移：901-US 143

Figure 19-1. ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与（午前または午後投与）時のベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度推移：139-US 149

Figure 32-1. ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度とデキストロメトルファン/デキストロファン比（平均±標準偏差）：95-055-MA 244

Figure 32-2. Fluoxetine と Norfluoxetine の血漿中濃度とデキストロメトルファン/デキストロファン比（平均±標準偏差）：95-055-MA 245

1. 127-US 試験（参考資料）5.3.1.1.1

治験の標題： ベンラファキシンの 3 種類の徐放性製剤および IR の相対バイオアベイラビリティ試験

1.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	3種類のベンラファキシン徐放性製剤（75 mg, 1日1回）とIR 75 mg（37.5 mg, 1日2回）の相対バイオアベイラビリティを検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，4期クロスオーバー試験
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	16例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシン徐放性カプセルFormulation 1（75 mg）/2TJN ベンラファキシン徐放性カプセルFormulation 2（75 mg）/2TJP ベンラファキシン徐放性カプセルFormulation 3（75 mg）/2TJQ ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/2TCC
治験薬の用法・用量	3種類のベンラファキシン徐放性製剤75 mg（75 mg製剤，1日1回）およびIR 75 mg（37.5 mg製剤，1日2回）を4剤4期クロスオーバー法で投与した。ベンラファキシン徐放性カプセルは朝食後に，ベンラファキシンIRは朝食後および夕食後に投与した。各期間の間に5～7日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体はベンラファキシン徐放性カプセル投与時では投与前および1, 2, 4，6，8，10，12，14，16，20，24，28，36，48時間に採取し，ベンラファキシンIR投与時では投与前および投与後0.5，1，2，4，6，8，12，12.5，13，14，16，20，24，28，36，48時間に採取した。 尿検体は0-12，12-24，24-48時間の期間に蓄尿した。
薬物濃度測定法	すべての検体について, HPLCを用いてベンラファキシンと活性代謝物であるO-脱メチル体（以下，ODV）の濃度を測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は，血漿で10 ng/mL，尿で250 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシンおよびODVについてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。Wagner-Nelson法により算出したベンラファキシンの吸収が90%に達する時間（以下，T_{90}）を用いてベンラファキシンの吸収を比較した。 徐放性製剤とIR錠との比較では, 対数変換したAUCおよび$U_{0\text{-}48hr}$の値を用いて評価した。幾何平均値の比およびその90%信頼区間を算出し，その範囲を検討した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1993年2月～1993年3月

1.2. 被験者の内訳および特性

16 例中 2 例が治験を中止した。1 例（被験者番号 12701-001）は，治験薬投与に関連しない扁桃炎により治験を中止した。他の 1 例（被験者番号 12701-009）は，治験実施計画書からの逸脱（スクリーニング時の薬物検査でコカイン陽性が判明）のために治験を中止した。

Table 1-1. 被験者の内訳：127-US

	IR 37.5 mg 1 日 2 回	徐放性カプセル Formulation 1 75 mg 1 日 1 回	徐放性カプセル Formulation 2 75 mg 1 日 1 回	徐放性カプセル Formulation 3 75 mg 1 日 1 回
組み入れ例数： 16				
投与例数	15	14	16	16
安全性評価例数	15	14	16	16
薬物動態評価例数	15	14	16	16[a]

a：何らかの測定結果が得られた例数を示した。

Table 1-2. 被験者背景（安全性評価例）：127-US

項目	全被験者 (N=16)
年齢（歳）	
平均	29
標準偏差	5
範囲	20-35
体重（kg）	
平均	79
標準偏差	10
範囲	58-90
人種	
白人	1
黒人	9
ヒスパニック	6

治験総括報告書 Table 1B から引用

1.3. 薬物動態

ベンラファキシン徐放性カプセル試作製剤（Formulation 1，2，3）を 1 日 1 回，または IR を 1 日 2 回経口投与した時のベンラファキシンの薬物動態パラメータを Table 1-3 に示した。また ODV の薬物動態パラメータを Table 1-4 に示した。

3 種のベンラファキシン徐放性カプセルの吸収は, IR と比較して遅く持続的であった。ベンラファキシンの T_{max} は，IR で 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 時間を示した。ベンラファキシンの持続的吸収については，T_{90} によっても確認され，IR で 1.5 時間であったのに対し，Formulation 1，2，3 では，それぞれ 16.2，12.7，8.3 時間であった。

ODV では，IR と比較して 3 種の徐放性カプセルは，C_{max} がわずかに低下，T_{90} が大きく延長し，また $t_{1/2}$ が若干延長した。

Table 1-3. ベンラファキシン IR または徐放性カプセル（Formulation 1，2，3）を経口投与したときのベンラファキシンの薬物動態パラメータ：127-US

投与	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•hr/mL)	T_{90} (hr)
IR 37.5 mg 1 日 2 回 [a]	76±26	2.3±1.2	6.4±2.4	1167±590	1.5±0.6
Formulation 1 75 mg 1 日 1 回 [b]	47±17	7.3±2.3	11.8±2.8	964±415	16.2±5.2
Formulation 2 75 mg 1 日 1 回 [c]	58±22	6.3±1.0	9.9±1.7	1056±529	12.7±6.6
Formulation 3 75 mg 1 日 1 回 [d]	65±25	5.4±1.5	9.6±2.1	979±428	8.3±6.3

平均値±標準偏差
a：N=15，b：N=14，c：N=16（T_{90} は N=14），d：N=14（T_{90} は N=13）
治験総括報告書 表（p.21）から引用

Table 1-4. ベンラファキシン IR または徐放性カプセル（Formulation 1，2，3）を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ：127-US

投与	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•hr/mL)	T_{90} (hr)
IR 37.5 mg 1 日 2 回 [a]	87±26	3.5±1.7	10.4±2.0	2328±713	4.9±1.9
Formulation 1 75 mg 1 日 1 回 [b]	73±16	12.0±2.8	13.1±3.3	2290±432	15.5±3.8
Formulation 2 75 mg 1 日 1 回 [c]	74±21	11.8±2.9	12.2±2.3	2208±583	14.8±2.2
Formulation 3 75 mg 1 日 1 回 [d]	83±20	8.7±2.2	11.8±2.0	2223±382	14.0±4.2

平均値±標準偏差
a：N=15，b：N=14，c：N=16（T_{90} は N=14），d：N=14（T_{90} は N=13）
治験総括報告書 表（p.23）から引用

IR を基準としたベンラファキシンの相対バイオアベイラビリティは，Formulation 1 の AUC_{0-24hr} 比（78%，90%信頼区間：76～80%）以外のパラメータでは 82～106%であった。Formulation 1 の AUC_{0-24h} 比が基準を満たさなかったのは，T_{90} が 16.2 時間と長いためと考えられた（Table 1-5）。

Table 1-5. ベンラファキシン IR または徐放性カプセル（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 の相対バイオアベイラビリティ（%）：127-US

投与	ベンラファキシン				ODV			
	AUC_{0-24hr}	AUC_T	$AUC_{0-\infty}$	U_{0-48hr}	AUC_{0-24hr}	AUC_T	$AUC_{0-\infty}$	U_{0-48hr}
Formulation 1 75 mg 1 日 1 回	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 75 mg 1 日 1 回	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 75 mg 1 日 1 回	88 (85-90)	86 (84-89)	91 (89-93)	106 (99-114)	96 (92-101)	92 (88-96)	93 (89-97)	103 (86-122)

上段：幾何平均値の比，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 表（p.21，24）から引用

1.4. 安全性の結果

有害事象は 16 例中 13 例（81.3%）に発現した。重篤な有害事象は発現しなかった。

Table 1-6. 安全性の結果要約：127-US

	IR 37.5 mg 1 日 2 回 (N=15)	徐放性カプセル Formulation 1 75 mg 1 日 1 回 (N=14)	徐放性カプセル Formulation 2 75 mg 1 日 1 回 (N=16)	徐放性カプセル Formulation 3 75 mg 1 日 1 回 (N=16)	全体 (N=16)
有害事象発現例数（%）	5 (33.3)	6 (42.9)	7 (43.8)	9 (56.3)	13 (81.3)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	1	1

1.4.1. 有害事象

主な有害事象は悪心であり，全体で 9 例に 16 件認められ，ほとんどが治験薬との因果関係は否定できないとされた。悪心の発現について投与期別にみると，IR 投与時に 4 例，Formulation 1 投与時に 2 例, Formulation 2 投与時に 5 例, Formulation 3 投与時に 4 例報告された。扁桃炎（Tonsillitis）により 1 例中止したが，いずれの有害事象も消失が確認された。

本治験で認められたすべての有害事象を Table 1-7 に示した。

Table 1-7. 本治験で認められた有害事象：127-US

被験者番号	投与	有害事象	因果関係	重症度	処置	転帰	発現日	消失日
001	SR Formula 2	高揚感（feeling high）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	1	1
	SR Formula 2	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	1	1
	SR Formula 2	口内乾燥（dry mouth）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	2	3
	IR	高揚感（feeling high）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	8
	SR Formula 3	扁桃炎（tonsillitis）	なし	中等度	中止	消失	15	25
	SR Formula 3	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	中止	消失	15	15
	SR Formula 3	めまい感（dizzy）	あるかもしれない	軽度	中止	消失	15	15
002	IR	悪心（nauseous）	なし	軽度	なし	消失	15	15
	IR	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	16	16
003	SR Formula 1	消化不良（dyspepsia）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	8
	SR Formula 3	下痢（diarrhea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	22	30
005	SR Formula 3	開口障害（tense & stiff muscles both sides face）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	1	1
	SR Formula 3	前頭部痛（frontal headache）	なし	軽度	なし	消失	3	5
	SR Formula 2	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	8
	SR Formula 2	開口障害（stiff jaw）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	9
	SR Formula 1	開口障害（tense feeling of both sides of jaw）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	15	15
	SR Formula 1	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	15	16
006	SR Formula 2	食欲減退（loss of appetite）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	1	1
007	SR Formula 3	悪心（queasy）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	8
	IR	頭痛（headache）	なし	軽度	なし	消失	15	15
	IR	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	15	15
010	SR Formula 1	頭痛（headache）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	22	23
011	SR Formula 1	上気道感染（URI）	なし	軽度	その他	消失	14	19
	SR Formula 2	悪心（nausea）	なし	中等度	なし	消失	27	27
	SR Formula 3	感冒症状（cold symptoms）	なし	軽度	なし	消失	42	43
012	SR Formula 3	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	8
	IR	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	15	15
	IR	頭部ふらふら感（lightheaded）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	15	15
	IR	頭痛（headache）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	16	17
	SR Formula 2	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	22	22
	SR Formula 2	頭部ふらふら感（lightheaded）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	22	22
	SR Formula 2	出血（blood noted on cotton-tip swab）	なし	軽度	なし	消失	22	22
	SR Formula 2	口唇発疹（rash on lips）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	23	24
	SR Formula 2	前頭部痛（frontal headache）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	23	23
013	SR Formula 3	頚部痛（right neck pain）	なし	軽度	なし	消失	9	19
	SR Formula 3	肩痛（shoulder pain）	なし	軽度	なし	消失	9	19
	SR Formula 3	頚部硬直（stiff neck）	なし	軽度	なし	消失	9	19
	SR Formula 2	頚部痛（right sided neck pain）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	21	22
014	SR Formula 3	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	22	22
015	IR	嚥下痛（pain when swallowing）	なし	軽度	なし	消失	8	8
	IR	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	8
	IR	口腔内不快感（discomfort left side of mouth）	なし	軽度	なし	消失	9	14
	IR	咽喉痛（sore throat）	なし	軽度	なし	消失	9	10
	SR Formula 3	めまい感（dizzy）	なし	軽度	なし	消失	15	16
	SR Formula 3	発汗（diaphoretic）	なし	軽度	なし	消失	15	16
	SR Formula 1	下痢（diarrhea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	23	24
016	SR Formula 2	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	8	8
	SR Formula 1	悪心（nausea）	あるかもしれない	軽度	なし	消失	9	9

1.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

1.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

1.4.4. 有害事象による中止

治験薬投与に関連しない扁桃炎（Tonsillitis）により 1 例（被験者番号 12701-001）が治験を中止した。

1.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

1.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要なバイタルサインや ECG の変動は認められなかった。

1.5. 結論

徐放性カプセルの Formulation 2 および 3 は，IR と吸収量に大きな差がないことを確認した。また 3 種のベンラファキシン徐放性カプセルは，IR と比べ，ベンラファキシンが持続的に吸収された。

2. 144-FR 試験（参考資料）5.3.1.1.2

治験の標題： 健康成人男性を対象としたベンラファキシン ER および IR の絶対バイオアベイラビリティおよび脳波試験

2.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	**主要目的：** ベンラファキシンERおよびIRの絶対バイオアベイラビリティを検討する。 **副次目的：** 定量的脳波検査により両製剤の中枢神経系への影響を比較し，Visual Analog Scale（以下，VAS）を用いて悪心の程度と持続期間を比較する。
治験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，トリプルダミー，単回投与，4期クロスオーバー試験
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	16例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/A94D016/4TBL ベンラファキシンIRカプセル（50 mg）/4WES ベンラファキシン10 mg/mLバイアル（10 mg）/4TCE
対照薬/Batch番号	プラセボERカプセル/3TJC プラセボIRカプセル/2WJO 5%デキストロース
治験薬の用法・用量	ベンラファキシン10 mgの30分定速静脈内投与，ER 75 mgの経口投与，IR 50 mgの経口投与およびプラセボ投与のトリプルダミー4期クロスオーバー法を用いた。 朝食後にベンラファキシンの2種類のカプセル（またはプラセボ）を経口投与し，その後ベンラファキシン（またはプラセボ）を30分間定速静脈内（IV）投与した。 各期間の間は6～13日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期1日
観察項目	**薬物動態：** 血漿中薬物濃度測定用に投与前および投与後10，20，30分（静注終了時），45分，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，14，24，34，48時間に採血した。 **薬力学：** 脳波は，投与前および投与後10，20，30分（静注終了時），45分，1，1.25，1.5，2，3，4，6，8，10，12，14，24，34時間に記録した。 VAS（悪心）は，投与前および投与後10，20，30分（静注終了時），45分，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，14，24，34，48時間に観察した。
薬物濃度測定法	HPLC-UV法を用いて血漿中のベンラファキシンおよびその活性代謝物であるODVを測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は，それぞれ5.0 ng/mLおよび7.5 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}および$AUC_{0\text{-}24hr}$等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシン，ODVおよびその他の代謝物の薬物動態プロファイルを記述統計に

項目	内容
	より要約した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査，バイタルサインおよび心電図は，投与前値からの変動を評価した。 **薬力学：** 脳波の所定の周波数帯域（δ波：0-4Hz，θ波：4-8Hz，α波：8-12Hz，β1波：12-20Hz，β2波：20-30Hzおよびβ3波：30-50Hz）並びに広域β帯域：12-40Hzを分析して定量化した。主解析には周波数帯域ごとに算出した絶対パワーを用いた。国際10-20法に従い，F4T4，F3T3，T4O2，T3O1を基本電極とし，上記時刻に安静状態下に5分間ずつ測定した。 悪心に関するVASの評価は，時間および製剤ごとに絶対値と標準化した比率を用いた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年8月～1995年9月

2.2. 被験者の内訳および特性

16 例全例が中止することなく試験を完了した。

Table 2-1. 被験者の内訳：144-FR

	プラセボ	ベンラファキシン ER 75 mg	ベンラファキシン IR 50 mg	ベンラファキシン IV 10 mg
組み入れ例数： 16				
投与例数	16	16	16	16
安全性評価例数	16	16	16	16
薬物動態評価例数	NA	16	16	16
薬力学評価例数	16	16	16	16
完了例数	16	16	16	16

Table 2-2. 被験者背景（安全性評価例）：144-FR

項目	全被験者 (N=16)
人種，n (%)	
白人	16 (100)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	23±2
範囲	19 - 27
体重（kg）	
平均値±標準偏差	71.3±4.9
範囲	58.0 - 80.0

治験総括報告書 Table 5.2A から引用

2.3. 薬物動態

ベンラファキシン 10 mg を定速静脈内投与したとき，ならびに IR 50 mg および 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を Table 2-3 に示した。また ODV の薬物動態パラメータを Table 2-4 に示した。

ベンラファキシン IR 50 mg および ER 75 mg を経口投与したときの，ベンラファキシンの C_{max} はそれぞれ 68 ng/mL および 36 ng/mL であり, ER は IR より高用量にもかかわらず低かった。一方，ベンラファキシンの $AUC_{0-\infty}$は, IR 50 mg および ER 75 mg でそれぞれ 414 ng･hr/mL および 564 ng･hr/mL であり，ER の方が高値を示した。また，定速静脈内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リティ（F）は，IR で 44%，ER で 40%であった。ベンラファキシンの V_{ss} は，4.4 L/kg であった。

Table 2-3. ベンラファキシン 10 mg 静脈内投与時, IR 50 mg および ER 75 mg 経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ（N=16）：144-FR

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	F (%)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
IV 10 mg	66±17	0.5±0.1	5.0±3.9	182±73	100	0.85±0.21	4.4±1.9
	(33-94)	(0.3-0.5)	(2.1-17.2)	(131-427)	(-)	(0.32-1.20)	(2.7-10.4)
IR 50 mg	68±22	2.8±0.8	4.1±2.1	414±293	44±15	-	-
	(27-116)	(1.5-4.0)	(2.6-11.4)	(196-1427)	(22-78)	-	-
ER 75 mg	36±15	5.8±1.6	9.1±5.1	564±395	40±14	-	-
	(16-82)	(3.0-8.0)	(2.5-17.2)	(124-1822)	(9-59)	-	-

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
治験総括報告書 Table 6.1.1A から引用

ベンラファキシンと ODV の代謝比（MR : $AUC_{venlafaxine}/AUC_{ODV}$）は，IR で 0.28 および ER で 0.31 であったのに対し, 定速静脈内投与では 0.47 と比較的高い値を示した。このことから, ベンラファキシンを経口投与した際の ODV への代謝には，初回通過効果による全身循環への到達前への代謝が関与していると考えられた。

Table 2-4. ベンラファキシン 10 mg 静脈内投与時, IR 50 mg および ER 75 mg 経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ（N=16）：144-FR

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	CL/f_m (L/hr/kg)	MR
IV 10 mg	18±6	4.4±2.4 [a]	14±12 [a]	401±292	0.40±0.14 [a]	0.47±0.18[a]
	(0-29)	(1.0-8.0)	(4.5-55)	(0-1299)	(0.09-0.60)	(0.14-0.80)
IR 50 mg	120±44	3.2±1.0	13±7	1887±581	0.41±0.12	0.28±0.34
	(27-237)	(1.5-6.0)	(8.2-33)	(949-2794)	(0.23-0.72)	(0.07-1.50)
ER 75 mg	79±20	8.3±2.0	15±5	2196±538	0.51±0.14	0.31±0.34
	(26-115)	(6.0-12.0)	(9.6-30)	(1193-3074)	(0.31-0.86)	(0.04-1.53)

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
a：ODV 濃度がすべて定量限界未満であった 1 例を除外した（N=15）。
治験総括報告書 Table 6.1.2A から引用

2.4. 安全性の結果

有害事象は 16 例中 14 例（87.5%）に発現した。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。

Table 2-5. 安全性の結果要約：144-FR

	プラセボ (N=16)	ベンラファキシン ER 75 mg (N=16)	ベンラファキシン IV 10 mg (N=16)	ベンラファキシン IR 50 mg (N=16)	全体 (N=16)
有害事象発現例数（%）	1 (6.3)	8 (50.0)	13 (81.3)	9 (56.3)	14 (87.5)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0	0

2.4.1. 有害事象

器官分類別の有害事象の要約を Table 2-6 に示した。

有害事象はすべて軽度または中等度であり，いずれも因果関係は否定されなかった。主な有害事象は悪心で，ベンラファキシン静脈内投与時に 11 例（68.8%），IR 投与時に 8 例（50.0%），ER 投与時に 6 例（37.5%），プラセボ投与時に 1 例（6.3%）認められた。

Table 2-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：144-FR

器官分類 基本語	プラセボ (N=16)	ベンラファキシン ER 75 mg (N=16)	ベンラファキシン IV 10 mg (N=16)	ベンラファキシン IR 50 mg (N=16)
発現例数（%）	1（ 6.3）	8（50.0）	13（81.3）	9（56.3）
全身系	1（ 6.3）	2（12.5）	3（18.8）	4（25.0）
腹痛	0	1（ 6.3）	1（ 6.3）	1（ 6.3）
無力症	0	1（ 6.3）	1（ 6.3）	0
悪寒	0	0	0	2（12.5）
頭痛	1（ 6.3）	1（ 6.3）	1（ 6.3）	0
倦怠感	0	0	2（12.5）	1（ 6.3）
心・血管系	0	1（ 6.3）	2（12.5）	0
蒼白	0	1（ 6.3）	1（ 6.3）	0
血管拡張	0	0	1（ 6.3）	0
消化器系	1（ 6.3）	7（43.8）	11（68.8）	8（50.0）
消化不良	0	1（ 6.3）	0	1（ 6.3）
悪心	1（ 6.3）	6（37.5）	11（68.8）	8（50.0）
嘔吐	0	1（ 6.3）	1（ 6.3）	1（ 6.3）
神経系	0	2（12.5）	2（12.5）	3（18.8）
浮動性めまい	0	0	1（ 6.3）	0
感覚鈍麻	0	0	0	1（ 6.3）
錯感覚	0	0	1（ 6.3）	0
傾眠	0	0	1（ 6.3）	0
回転性めまい	0	2（12.5）	0	2（12.5）
皮膚・皮膚付属器系	0	1（ 6.3）	1（ 6.3）	0
多汗症	0	1（ 6.3）	1（ 6.3）	0

COSTART coding dictionary applied.

2.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

2.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

2.4.5. 臨床検査

正常範囲から外れたすべての臨床検査値を評価した。8 例に尿酸値や総ビリルビン値の異常等の臨床検査値異常がみられたが，臨床的に重要と判断されたものはなかった。

2.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したが，臨床的に重要な変動は認められなかった。

また心電図についても，臨床的に重要な変動はなかった。

2.5. 薬力学

2.5.1. 定量脳波

投与方法（剤型）に関係なく，ベンラファキシン投与後にはβ速波（β2 波：20-30Hz）のパワーが増加し，特に前頭側頭領域（F4T4 および F3T3）において顕著であった。

2.5.2. VAS（悪心）

VAS を用いた悪心の検討では，ベンラファキシンの剤型にかかわらず，ベンラファキシンの血中濃度が最高に達する前に悪心の発生がピークに達した。

2.6. 結論

静脈内投与後の薬物動態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は，IR 50 mg で 44%，ER 75 mg で 40%であり，2 製剤間でほぼ同様であった。

悪心の発現率は，ER 75 mg 投与後より IR 50 mg 投与後の方が高かった。また，重篤な有害事象や未知の有害事象は発現しておらず，いずれの製剤においても忍容性は良好であった。

3. 138-US 試験（参考資料）5.3.1.1.3

治験の標題： 健康成人男性を対象としたベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響に関する無作為化，クロスオーバー試験

3.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	高脂肪食摂取後または空腹時にベンラファキシンER 75 mgを単回投与し，バイオアベイラビリティおよび薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，単回投与，2期クロスオーバー試験
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	12例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/3THV
治験薬の用法・用量	朝空腹時（8時間以上絶食）または朝食後（標準的な高脂肪食摂取後）の2期クロスオーバー法でベンラファキシンER 75 mgを単回投与した。 各期間の間には，5～7日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は,投与前および投与後0.5，1，2，4，6，8，12，14，16，20，24，36，48，72時間に採取した。
薬物濃度測定法	HPLC/UV法を用いて血漿中のベンラファキシンおよびその活性代謝物であるODVの濃度を測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は5.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_T等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシンおよびODVの薬物動態パラメータの対数変換値を用いて，分散分析により食事の影響を評価した。C_{max}およびAUCの幾何平均値の比およびその90%信頼区間を算出し，その範囲を検討した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（米国）
治験期間	1994年7月～1994年7月

3.2. 被験者の内訳および特性

12 例全例が中止することなく試験を完了した。

Table 3-1. 被験者の内訳：138-US

	ベンラファキシン ER 75 mg 空腹時	ベンラファキシン ER 75 mg 食後
組み入れ例数： 12		
投与例数	12	12
安全性評価例数	12	12
薬物動態評価例数	12	12
完了例数	12	12

Table 3-2. 被験者背景（安全性評価例）：138-US

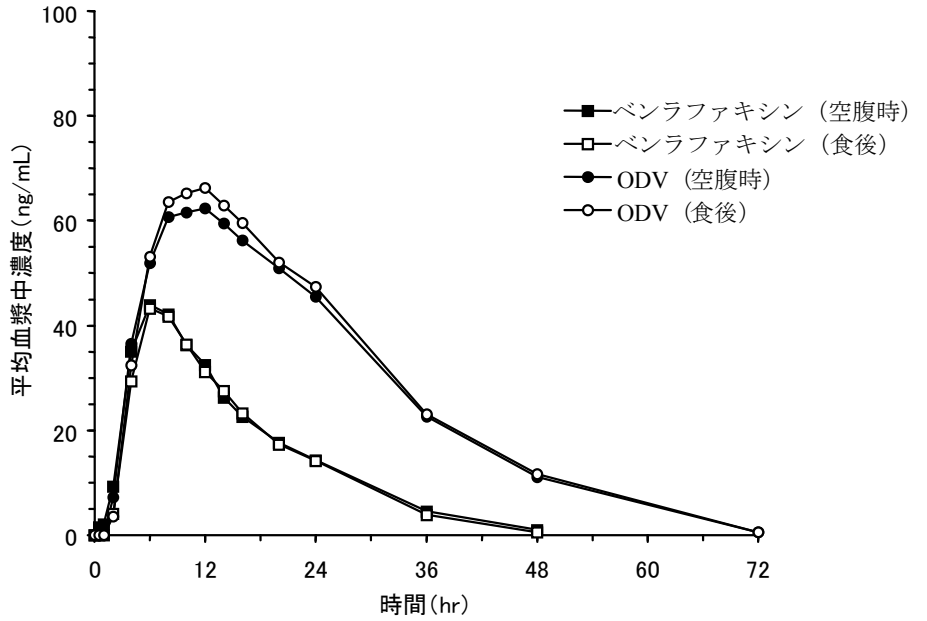
項目	全被験者 (N=12)
人種，n (%)	
白人	4 (33.3)
黒人	8 (66.7)
年齢（歳）	
平均	30
標準偏差	7
範囲	19 – 40
体重（kg）	
平均	79
標準偏差	9
範囲	65 – 90

3.3. 薬物動態

空腹時または高脂肪食摂取後にベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与した後の血漿中ベンラファキシンおよび ODV の濃度推移を Figure 3-1 に示し，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータを Table 3-3 および Table 3-4 に示した。

高脂肪食摂取後にベンラファキシン ER を投与したときのベンラファキシンの吸収量と吸収速度は，空腹時投与と比較して差がみられなかった。また，ベンラファキシンの活性代謝物である ODV の生成速度および生成量も高脂肪食摂取の影響を受けなかった。

Figure 3-1. ベンラファキシン ER 75 mg 単回経口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：138-US



治験総括報告書 Supportive Figure 1 から引用

Table 3-3. ベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態に対する食事の影響：138-US

投与方法	ベンラファキシン			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_T (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ [a]				
ER 75 mg	45±16	6.5±1.2	715±300	841±296
空腹時（N=12）	42	6.4	645	784
	(19-59)	(4.0-8.0)	(253-1100)	(406-1208)
ER 75 mg	45±14	6.7±1.6	677±270	797±248
食後（N=12）	43	6.5	624	756
	(25-66)	(4..0-10.0)	(321-1023)	(363-1122)
対数変換後の値の 2 期クロスオーバー分散分析（p 値）				
順序	0.76	0.82	0.71	0.74
被験者（順序）	0.001	0.12	0.001	0.001
食事	0.83	0.73	0.51	0.36
投与時期	0.99	0.73	0.29	0.31
最小二乗幾何平均比および 90%信頼区間 [b]				
食後／空腹時	101%	102%	97%	96%
	89-114%	-	83-112%	87-107%

a. 上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均値，下段：範囲
b. 上段：幾何平均比，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1A から引用

Table 3-4. ベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時の ODV の薬物動態に対する食事の影響：138-US

投与方法	ODV			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_T (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ [a]				
ER 75 mg	65±18	10.7±2.2	1745±634	1967±609
空腹時（N=12）	62	10.5	1660	1893
	(19-59)	(4.0-8.0)	(253-1100)	(406-1208)
ER 75 mg	69±18	11.0±2.0	1805±558	1982±565
食後（N=12）	67	10.8	1735	1913
	(25-66)	(4.0-10.0)	(321-1023)	(363-1122)
対数変換後の値の 2 期クロスオーバー分散分析（p 値）				
順序	0.99	0.28	0.49	0.40
被験者（順序）	0.001	0.46	0.001	0.001
食事	0.09	0.70	0.23	0.84
投与時期	0.07	0.70	0.10	0.09
最小二乗幾何平均比および 90%信頼区間 [b]				
食後／空腹時	107%	103%	105%	101%
	100-114%	-	99-110%	93-109%

a. 上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均値，下段：範囲
b. 上段：幾何平均比，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.2A から引用

3.4. 安全性の結果

有害事象は 12 例中 10 例（83.3%）に発現した。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。

Table 3-5. 安全性の結果要約：138-US

	ベンラファキシン ER 75 mg 空腹時 (N=12)	ベンラファキシン ER 75 mg 食後 (N=12)	全体 (N=12)
有害事象発現例数（%）	9 (75.0)	9 (75.0)	10 (83.3)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0

3.4.1. 有害事象

器官分類別の有害事象の要約を Table 3-6 に示した。

主な有害事象は，無力症（6 例），悪心，傾眠（各 5 例）であった。有害事象の多くは軽度であり，ほとんどの事象は治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。有害事象発現件数は，高脂肪摂食後投与時（19 件）と比較して，空腹下投与時（25 件）で多かった。

Table 3-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：138-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75 mg 空腹時 (N=12)	ベンラファキシン ER 75 mg 食後 (N=12)	全体 (N=12)
発現例数（%）	9 (75.0)	9 (75.0)	10 (83.3)
全身系			
無力症	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (50.0)
頭痛	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
倦怠感	0	1 (8.3)	1 (8.3)
消化器系			
便秘	1 (8.3)	0	1 (8.3)
下痢	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)
口内乾燥	2 (16.7)	0	2 (16.7)
潰瘍性大腸炎	0	1 (8.3)	1 (8.3)
悪心	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (41.7)
代謝・栄養系			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7)	0	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
神経系			
浮動性めまい	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)
神経過敏	0	1 (8.3)	1 (8.3)
傾眠	3 (25.0)	4 (33.3)	5 (41.7)
呼吸器系			
咽頭炎	0	1 (8.3)	1 (8.3)
鼻炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)

COSTART coding dictionary applied.

3.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

3.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

3.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

3.4.5. 臨床検査

施設基準値から外れたすべての臨床検査値を評価したが，臨床的に重要と判断されたものはなかった。AST（GOT）上昇および ALT（GPT）上昇がそれぞれ 2 例に認められ，有害事象と判断されたが，いずれも処置せずに消失した。また，咽頭炎の有害事象を認めた 1 例に白血球数の増加がみられたが，事象は処置せずに消失した。

3.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したが，臨床的に重要な変動は認められなかった。また，心電図についても，臨床的に重要な変動はなかった。

3.5. 結論

ベンラファキシン ER 75 mg 単回経口投与時の薬物動態プロファイルは，高脂肪食摂取の影響を受けなかった。多くの被験者に有害事象がみられたが，すべて既知の事象であり，重篤な有害事象や投与中止に至った事象は認められなかった。

ベンラファキシン ER は，空腹時および食後にかかわらず服用可能であることが示唆された。

4. 145-US 試験（参考資料）5.3.1.1.4

治験の標題： 健康成人被験者を対象としたベンラファキシン ER 150 mg の薬物動態に対する食事の影響を検討する無作為化，クロスオーバー試験

4.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	高脂肪食摂取後または空腹下でベンラファキシンER 150 mgを単回経口投与し，バイオアベイラビリティおよび薬物動態プロファイルに及ぼす食事の影響を検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，単回投与，2期クロスオーバー試験
対象	健康成人被験者
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	12例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（150 mg）/A94D018
治験薬の用法・用量	空腹時（8時間以上絶食）または食後（標準的な高脂肪食摂取）の2期クロスオーバー法でベンラファキシンER 150 mgを投与した。 各治験の間には5～7日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は，投与前および投与後0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，14，16，20，24，36，48，72時間に採取した。
薬物濃度測定法	HPLC-UV法を用いて血漿中のベンラファキシンおよびその活性代謝物であるODVの濃度を測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は5.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシンおよびODVの薬物動態パラメータの対数変換値を用いて，分散分析により食事の影響を評価した。空腹時投与および食後投与の薬物動態パラメータの比較には，幾何平均値の比およびその90%信頼区間を用い，それが80～125%の範囲内であれば食事による薬物動態への影響はないとした。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（米国）
治験期間	1994年11月～1994年11月

4.2. 被験者の内訳および特性

16 例全例が中止することなく試験を完了した。1 例の被験者（被験者番号 14501-006）は，1 期目のベンラファキシン ER 空腹時投与後に嘔吐が発現したため，薬物動態評価対象から除外した。

Table 4-1. 被験者の内訳：145-US

	ベンラファキシン ER 150 mg 空腹時	ベンラファキシン ER 150 mg 食後
組み入れ例数： 16		
投与例数	16	16
安全性評価例数	16	16
薬物動態評価例数	15	15
完了例数	16	16

Table 4-2. 被験者背景（安全性評価例）：145-US

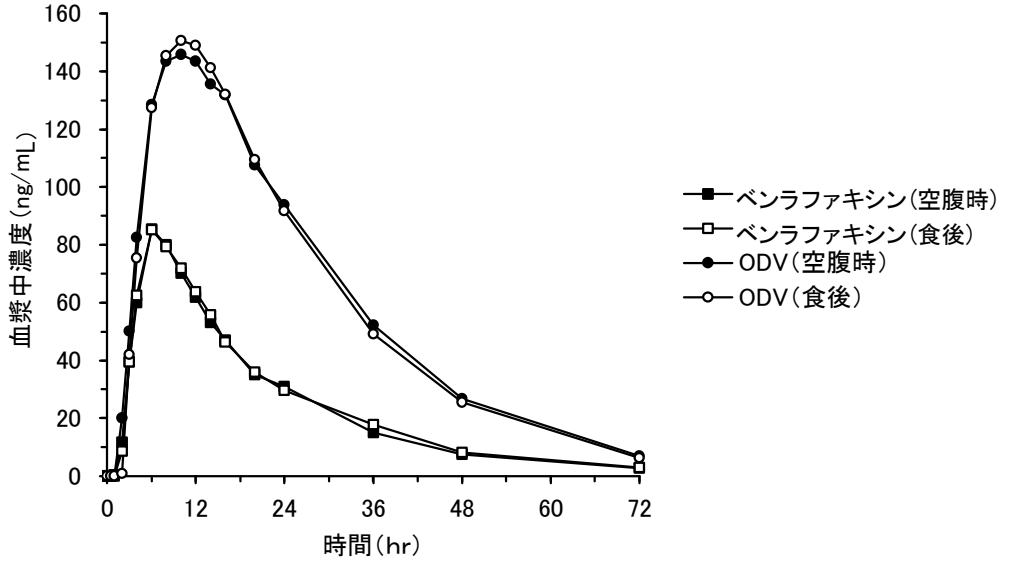
項目	全被験者 (N=16)
性別，n (%)	
男	13（81.3）
女	3（18.8）
年齢（歳）	
平均	32
標準偏差	7
範囲	20 - 44
体重（kg）	
平均	80
標準偏差	8
範囲	64 - 93
人種，n (%)	
白人	7（43.8）
黒人	9（56.3）

4.3. 薬物動態

空腹時（夕食後 8 時間以上絶食）または食後（高脂肪食の朝食直後）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および ODV の血漿中濃度推移を Figure 4-1 に示し，ベンラファキシンと ODV の薬物動態パラメータをそれぞれ Table 4-3 および Table 4-4 に示した。

ベンラファキシン ER カプセルを単回投与したときの C_{max}，T_{max} および AUC のパラメータの相対比（食後／空腹時）は，事前に設定した基準の範囲内にあり，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は，高脂肪食摂取による影響を受けないと判断した。

Figure 4-1. 空腹時または食後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および ODV の平均血漿中濃度推移（被験者 : 14501-006 は除外）: 145-US



治験総括報告書 Supportive Figure 1 から引用

Table 4-3. ベンラファキシン ER 150 mg 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態に及ぼす食事の影響 : 145-US

投与方法	ベンラファキシン			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_T (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ [a] （N=15）				
ベンラファキシン ER 150 mg	89.3±55.5	6.1±0.5	1643±2209	1834±2511
空腹時	80	6.1	1150	1277
	(46.5-275.0)	(6.0-8.0)	(500-9456)	(563-10735)
ベンラファキシン ER 150 mg	89.7±57.3	6.5±2.3	1667±2431	1877±2752
食後	79.2	6.2	1113	1266
	(37.9-277.0)	(4.0-14.0)	(473-10305)	(563-11677)
対数変換後の値の 2 期クロスオーバー分散分析（p 値）				
順序	0.98	0.89	0.73	0.71
被験者（順序）	0.001	0.08	0.001	0.001
処置	0.83	0.78	0.45	0.79
期間	0.63	0.40	0.34	0.37
検出力	0.99	0.67	0.99	0.99
最小二乗幾何平均比および 90%信頼区間 [b]				
食後／空腹時	99%	102%	97%	99%
	91-107%	91-114%	89-104%	92-107%

a. 上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均値，下段：範囲
b. 上段：幾何平均比，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1A から引用

Table 4-4. ベンラファキシン ER 150 mg 単回経口投与時の ODV の薬物動態に及ぼす食事の影響：145-US

投与方法	ODV			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_T (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ [a] (N=15)				
ベンラファキシン ER 150 mg 空腹時	150.9±57.6 134.4 (20.9-242.0)	11.5±4.0 11.4 (8.0-24.0)	4238±1271 3943 (887-6112)	4418±1277 4142 (1045-6213)
ベンラファキシン ER 150 mg 食後	154.4±56.3 139.0 (22.7-249.0)	12.0±4.0 11.8 (8.0-24.0)	4143-1252 3831 (757-5923)	4331±1208 4106 (1293-6118)
対数変換後の値の 2 期クロスオーバー分散分析（p 値）				
順序	0.58	0.16	0.75	0.85
被験者（順序）	0.001	0.001	0.001	0.001
処置	0.10	0.37	0.36	0.82
期間	0.97	0.64	0.53	0.80
検出力	0.99	0.99	0.99	0.99
最小二乗幾何平均比および 90%信頼区間 [b]				
食後／空腹時	103% 100-107%	105% 96-114%	97% 92-103%	99% 93-105%

a. 上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均値，下段：範囲
b. 上段：幾何平均比，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.2A から引用

4.4. 安全性の結果

有害事象は 16 例中 15 例（93.8%）に発現した。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。

Table 4-5. 安全性の結果要約：145-US

	ベンラファキシン ER 150 mg 空腹時 (N=16)	ベンラファキシン ER 150 mg 食後 (N=16)	全体 (N=16)
有害事象発現例数（%）	12 (75.0)	12 (75.0)	15 (93.8)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0

4.5. 有害事象

器官分類別の有害事象の要約を Table 4-6 に示した。

有害事象はすべて軽度または中等度で，ほとんどの事象が軽度であった。有害事象と治験薬との因果関係は，膿尿（関連なし）以外はすべて「関連あるかもしれない」と判断された。主な有害事象は悪心，傾眠（各 7 例 43.8%）および浮動性めまい（6 例 37.5%）であった。有害事象発現件数は，食後投与時（19 件）と比較して，空腹下投与時（31 件）の方が多かった。

Table 4-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：145-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 150 mg 空腹時 (N=16)	ベンラファキシン ER 150 mg 食後 (N=16)	全体 (N=16)
発現例数（%）	12 (75.0)	12 (75.0)	15 (93.8)
全身系			
無力症	1 (6.3)	0	1 (6.3)
頭痛	3 (18.8)	0	3 (18.8)
消化器系			
下痢	3 (18.8)	1 (6.3)	3 (18.8)
消化不良	1 (6.3)	0	1 (6.3)
鼓腸	1 (6.3)	0	1 (6.3)
悪心	5 (31.3)	4 (25.0)	7 (43.8)
嘔吐	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
心・血管系			
動悸	1 (6.3)	0	1 (6.3)
血管拡張	0	1 (6.3)	1 (6.3)
神経系			
浮動性めまい	3 (18.8)	5 (31.3)	6 (37.5)
神経過敏	0	1 (6.3)	1 (6.3)
傾眠	6 (37.5)	4 (25.0)	7 (43.8)
振戦	0	1 (6.3)	1 (6.3)
呼吸器系			
あくび	2 (12.5)	0	2 (12.5)
特殊感覚器系			
視力障害	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)
泌尿生殖器系			
膿尿	2 (12.5)	0	2 (12.5)

COSTART coding dictionary applied.

4.5.1. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

4.5.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

4.5.3. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

4.5.4. 臨床検査

正常範囲から外れたすべての臨床検査値を評価し，2 例に尿中白血球増加（膿尿）がみられたが，臨床的に重要と判断されなかった。1 例が軽度，もう 1 例が中等度であったが，いずれも処置せずに消失した。治験薬との因果関係は，いずれも「関連なし」と評価された。

4.5.5. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したが，臨床的に重要な変動は認められなかった。また，心電図についても，臨床的に重要な変動はなかった。

4.6. 結論

ベンラファキシン ER 150 mg 単回経口投与後の薬物動態は，食事による影響を受けなかった。多くの被験者に有害事象がみられたが，すべて既知の事象であり，重篤な有害事象や投与中止に至った事象はなかった。

5. 143-UK 試験（参考資料）5.3.1.2.1

治験の標題： 健康成人被験者を対象とした 2 種類のベンラファキシン ER と 1 種類の IR の相対バイオアベイラビリティ試験

5.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	**主要目的：** ・ベンラファキシンER 75 mg 2カプセルおよびER 150 mg 1カプセル単回投与時の相対バイオアベイラビリティを検討する。 **副次目的：** ・ベンラファキシンERとIR 50 mgとの薬物動態プロファイルを比較する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，単回投与，3期クロスオーバー試験
対象	健康成人被験者
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	男性：12例，女性：12例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（150 mg）/A94D018/3TJB ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/3THV ベンラファキシンIRカプセル（50 mg）/4WES
治験薬の用法・用量	ベンラファキシンER 150 mg，ER 75 mg×2およびIR 50 mgを3剤3期クロスオーバー法で投与した。いずれのベンラファキシン製剤も朝食後に単回経口投与した。 各期間の間に少なくとも5日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は，投与前および投与後0.5，1，1.5，2，4，6，8，10，12，14，16，20，24，28，36，48，72時間に採取した。
薬物濃度測定法	HPLCを用いて血漿中のベンラファキシンおよびその活性代謝物であるODV濃度を測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界はそれぞれ5.0 ng/mLおよび7.5 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，バイタルサイン，臨床検査，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite), 2. 多分関連あり (Probable), 3. 関連あるかもしれない (Possible), 4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシンおよびODVについてC_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_T等の薬物動態パラメータを算出した。相対バイオアベイラビリティは，対数変換したC_{max}，$AUC_{0-\infty}$およびAUC_Tを用いて評価した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査, バイタルサインおよび心電図は, 投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年5月～1995年7月

5.2. 被験者の内訳および特性

24 例中 1 例が 1 期目のベンラファキシン IR 投与中に重度の片頭痛が発現したため治験を中止した。また他の 1 例が 1 期目のベンラファキシン ER 75 mg×2 投与中に本人の都合により治験を中止した。

Table 5-1. 被験者の内訳：143-UK

	ベンラファキシン ER 75 mg×2	ベンラファキシン ER 150 mg×1	ベンラファキシン IR 50 mg×1
組み入れ例数： 24			
投与例数	23	22	23
安全性評価例数	23	22	23
薬物動態評価例数	23	22	23
完了例数	23	22	23

Table 5-2. 被験者背景（安全性評価例）：143-UK

項目	全被験者 (N=24)
性別，n (%)	
男性	12 (50.0)
女性	12 (50.0)
年齢（歳）	
平均	26.2
標準偏差	5.6
範囲	19.0-38.4
体重（kg）	
平均	65.8
標準偏差	11.7
範囲	50.2 - 96.0
人種，n (%)	
白人	24 (100)

治験総括報告書 Table 5.2A から引用

5.3. 薬物動態

ベンラファキシン ER 75 mg×2，ER 150 mg および 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および相対バイオアベイラビリティを Table 5-3 に示した。また 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を Table 5-4 に示した。

ベンラファキシン ER 75 mg×2 および 150 mg×1 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 C_{max}，AUC_T および $AUC_{0-\infty}$はほぼ同程度であった。ベンラファキシンの C_{max} 比（ER 150 mg×1/ER 75 mg×2）は 95%（90%信頼区間：87～104%），AUC_T 比は 98%（92～105%），$AUC_{0-\infty}$比は 95%（89～103%）であった。ODV の C_{max} 比は 103%（86～123%），AUC_T 比は 102%（97～107%），$AUC_{0-\infty}$比は 102%（97～108%）であった。

男女間の比較では，T_{max} を除きベンラファキシンの薬物動態パラメータに統計的に有意な差はなかった。女性被験者の T_{max} は，男性被験者に比べてベンラファキシン IR 50 mg で 0.6 時間，ER

75 mg×2 で 1.2 時間，ER 150 mg で 0.9 時間長かったが，その差は小さく臨床的な意義はなかった。ODV の薬物動態パラメータは，男女間に統計的に有意な差はなかった。

Table 5-3. ベンラファキシン ER 75 mg×2，ER 150 mg および 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および相対バイオアベイラビリティ：143-UK

投与方法	ベンラファキシン				
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_T (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ[a]					
ER 75 mg×2 (N=23)	107±42	6.1±1.5	11.8±6.9	1587±1165	1775±1206
	100	5.9	10.2	1321	1525
ER 150 mg (N=22)	101±36	5.7±1.5	10.3±4.4	1621±1253	1777±1423
	95	5.5	9.6	1331	1464
IR 50 mg (N=23)	82±28	3.0±1.4	5.0±3.2	571±442	625±470
	77	2.7	4.4	468	517
3期クロスオーバー分散分析（p値）[b]					
性	0.938	0.027	0.811	0.920	0.940
順序（性）	0.065	0.233	0.393	0.087	0.120
被験者（順序*性）	0.005	0.264	0.061	0.001	0.001
投与方法	0.001	0.001	0.001	0.113	0.148
性*投与方法	0.544	0.634	0.615	0.058	0.100
投与時期（性）	0.085	0.637	0.578	0.393	0.403
相対バイオアベイラビリティおよび90%信頼区間（%）[b, c]					
ER 150 mg／ER 75 mg×2	95			98	95
	87- 104			92 - 105	89 - 103
ER 75 mg×2／IR 50 mg	42			92	94
	38 - 46			87 - 99	87 - 101
ER 150 mg／IR 50 mg	40			91	90
	36 - 44			85 - 97	83 - 96

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値

b. C_{max}，AUC_T，$AUC_{0-\infty}$は統計解析の前に最も低い投与量（50 mg）で補正した。

c. 上段：幾何平均値による相対バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間

治験総括報告書 Table 6.1.1A から引用

Table 5-4. ベンラファキシン ER 75 mg×2，ER 150 mg および 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および相対バイオアベイラビリティ：143-UK

投与方法	ODV				
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_T (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ [a]					
ER 75 mg×2 (N=23)	163±53	10.5±3.0	13.2±3.3	4132±1492	4516±1523
	149	10.1	12.9	3755	4168
ER 150 mg (N=22)	167±49	12.3±9.2	14.6±4.2	4268±1293	4787±1551
	155	10.6	14.1	4014	4479
IR 50 mg (N=23)	120±30	5.5±3.4	9.6±2.5	1558±465	1758±494
	116	4.7	9.3	1462	1654
3期クロスオーバー分散分析（p値） [b]					
性	0.089	0.268	0.167	0.746	0.731
順序（性）	0.024	0.651	0.944	0.110	0.115
被験者（順序*性）	0.767	0.300	0.001	0.001	0.001
投与方法	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001
性*投与方法	0.903	0.433	0.955	0.100	0.553
投与時期（性）	0.289	0.594	0.686	0.525	0.879
相対バイオアベイラビリティおよび90%信頼区間（%） [b, c]					
ER 150 mg／ER 75 mg×2	103			102	102
	87 - 123			97 - 107	97 - 108
ER 75 mg×2／IR 50 mg	43			88	88
	36 - 5 l			84 - 92	84 - 93
ER 150 mg／IR 50 mg	45			90	90
	37 - 53			85 - 94	86 - 95

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
b. C_{max}，AUC_T，$AUC_{0-\infty}$は統計解析の前に最も低い投与量（50 mg）で補正した。
c. 上段：幾何平均値による相対バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.2A から引用

5.4. 安全性の結果

有害事象は 24 例中 16 例（66.7%）に発現した。重篤な有害事象は認められず，1 例が片頭痛のため治験を中止した。

Table 5-5. 安全性の結果要約：143-UK

	ベンラファキシン ER 75 mg×2 (N=23)	ベンラファキシン ER 150 mg×1 (N=22)	ベンラファキシン IR 50 mg×1 (N=23)	全体 (N=24)
有害事象発現例数（%）	11 (47.8)	8 (36.4)	8 (34.8)	16 (66.7)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	1	1

5.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 5-6 に示した。

全体では 24 例中 16 例に有害事象が発現した。重度の有害事象としてベンラファキシン ER 75 mg ×2 投与時に頭痛，失神（各 1 例），ベンラファキシン ER 150 mg 投与時に悪心（1 例），ベンラファキシン IR 50 mg 投与時に片頭痛（1 例）が報告され，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

ベンラファキシン ER 75 mg×2，ER 150 mg×1，IR 50 mg×1 投与時における悪心の発現例数は，それぞれ 5 例，5 例，4 例であり，ベンラファキシン ER 150 mg 投与（ベンラファキシン ER 75 mg ×2 および ER150 mg×1）とベンラファキシン IR 50 mg 投与で同程度であった。

Table 5-6.　有害事象の要約（因果関係を問わない）：143-UK

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75 mg×2 （N=23）	ベンラファキシン ER 150 mg×1 （N=22）	ベンラファキシン IR 50 mg×1 （N=23）
発現例数（%）	11 (47.8)	8 (36.4)	8 (34.8)
全身系	5 (21.7)	5 (22.7)	6 (26.1)
事故による外傷	0	0	1 (4.3)
無力症	1 (4.3)	0	1 (4.3)
インフルエンザ	0	1 (4.5)	0
頭痛	4 (17.4)	5 (22.7)	5 (21.7)
心・血管系	1 (4.3)	0	1 (4.3)
片頭痛	0	0	1 (4.3)
失神	1 (4.3)	0	0
消化器系	7 (30.4)	5	4 (17.4)
口内乾燥	1 (4.3)	0	0
悪心	5 (21.7)	5 (22.7)	4 (17.4)
嘔吐	1 (4.3)	0	0
血液・リンパ系	1 (4.3)	0	0
斑状出血	1 (4.3)	0	0
神経系	5 (21.7)	1 (4.5)	0
不安	1 (4.3)	0	0
うつ病	1 (4.3)	0	0
浮動性めまい	2 (8.7)	1 (4.5)	0
感情不安定	0	1 (4.5)	0
傾眠	2 (8.7)	0	0
振戦	1 (4.3)	0	0
種々の要因が関連する有害事象	1 (4.3)	0	0
非薬剤性のアレルギー反応	1 (4.3)	0	0

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Supportive Table 17 から引用

5.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

5.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

5.4.4. 有害事象による中止

1 例が 1 期目のベンラファキシン IR 50 mg 投与中に重度の片頭痛が発現したため治験を中止した。治験薬との因果関係は，「関連あるかもしれない」と判断された。

5.4.5. 臨床検査

臨床検査値異常が一部の被験者にみられたが，臨床的に重要と判断されたものはなかった。また，AST（GOT）が投与前 22 IU/mL から投与後 63 IU/mL に上昇した後，来院せず追跡調査できなかった 1 例を除き，いずれの臨床検査値異常も軽快または回復が確認された。

5.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したところ，拡張期血圧の減少が 7 例，拡張期および収縮期血圧の減少が 1 例，脈拍数の減少が 3 例，拡張期血圧，収縮期血圧および脈拍数の減少が 1 例にみられた。これらの変化はすべて軽度かつ一過性であり，いずれも臨床的に重要と判断されなかった。

ECG では臨床的に重要な変動は認められなかった。

5.5. 結論

ベンラファキシン ER 75 mg×2 および ER 150 mg×1 を単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティは同等であった。男女間の薬物動態パラメータの比較では，臨床的に意義があると考えられた差はみられなかった。

6. 136-US 試験（参考資料）5.3.1.2.2

治験の標題： 健康成人被験者を対象とした 2 種類のベンラファキシン ER 75 mg カプセル，1 種類のベンラファキシン ER 150 mg カプセルおよびベンラファキシン IR 75 mg 錠の相対バイオアベイラビリティ試験

6.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	以下のベンラファキシン製剤の相対バイオアベイラビリティを検討する。 ・IR 75 mg錠，1日2回 ・2種類のER 75 mgカプセル（[redacted]製および[redacted]製）1日1回2カプセル ・ER 150 mgカプセル，1日1回1カプセル
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，反復投与，4期クロスオーバー試験
対象	健康成人被験者
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	男性：10例，女性：10例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）：[redacted]製/3THV ベンラファキシンERカプセル（75 mg）：[redacted]製/A94D016/ 4TBL ベンラファキシンERカプセル（150 mg）：[redacted]製/A94D018/ 3TJB ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）：[redacted]製/EXP 1324/2TGL ベンラファキシンIR錠（75 mg）：[redacted]製/EXP0400/1TBX
治験薬の用法・用量	各被験者に漸増期間としてベンラファキシンIR 37.5 mgを3日間朝食後および夕食後に投与した後，4剤4期クロスオーバー法で下記A～Dのいずれかをそれぞれ4日間投与した。 A：ベンラファキシンIR 75 mg：朝食後および夕食後 B：ベンラファキシンER 75 mg（[redacted]製）：2カプセル，朝食後 C：ベンラファキシンER 75 mg（[redacted]製）：2カプセル，朝食後 D：ベンラファキシンER 150 mg：朝食後 漸増期間の後や4日間ずつの各投与期の間には休薬期間を設けなかった。
投与期間	19日間：漸増期間（3日間）および各期4日間（16日間）
観察項目	**薬物動態：** 血液検体 全治療期においてDay 3の朝の投与前に採血した。 ERカプセル投与時は，Day 4の投与前，および投与1，2，4，6，8，10，12，14，16，20，24時間後に採血した。IR錠投与時は，Day 4の朝の投与前，および投与0.5，1，2，4，6，8，12，12.5，13，14，16，18，20，24時間後に採血した。 尿検体 各治療期にDay 4の投与前および投与後0-2，2-4，4-8，8-12，12-16，16-24時間の期間に蓄尿した。
薬物濃度測定法	HPLCを用いて血漿中ベンラファキシンおよびその活性代謝物であるODVの濃度を測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は5.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，AUC_{0-24hr}等の薬物動態パラメータを算出した。製剤間および性別間におけるベンラファキシンおよびODVの薬物動態プロファイルの比較

項目	内容
	には，対数変換したC_{max}，T_{max}，C_{min}，AUC_{0-24hr}，およびR_f（=[C_{max}－C_{min}]/C_{mean}）について分散分析により評価した。幾何平均値の比およびその90%信頼区間を算出し，その範囲を検討した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査，バイタルサインおよび心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1994年9月～1994年10月

6.2. 被験者の内訳および特性

24 例全例が中止することなく試験を完了した。

Table 6-1. 被験者の内訳：136-US

	ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	ベンラファキシン ER 75 mg（NY）×2 1 日 1 回	ベンラファキシン ER 75 mg（PR）×2 1 日 1 回	ベンラファキシン ER 150 mg 1 日 1 回
組み入れ例数： 24				
投与例数	24	24	24	24
安全性評価例数	24	24	24	24
薬物動態評価例数	24	24	24	24
完了例数	24	24	24	24

NY：[redacted]製，PR：[redacted]製

Table 6-2. 被験者背景（安全性評価例）：136-US

項目	全被験者 (N=24)
性別，n (%)	
男性	12 (50.0)
女性	12 (50.0)
年齢（歳）	
平均	28
標準偏差	8
範囲	18 - 44
体重（kg）	
平均	70
標準偏差	12
範囲	50 - 92
人種，n (%)	
白人	20 (83.3)
黒人	2 (8.3)
ヒスパニック	2 (8.3)

治験総括報告書 Table 5.2A から引用

6.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR 75 mg を 1 日 2 回，ER 75 mg×2 を 1 日 1 回，ER 150 mg を 1 日 1 回それぞれ 4 日間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を Table 6-3 に，相対バイオアベイラビリティを Table 6-4 に示した。

[redacted]が異なる 2 種のベンラファキシン ER 75 mg×2 およびベンラファキシン ER 150 mg×1 をそれぞれ 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に違いは認められなかった。

Table 6-3. ベンラファキシン IR 75 mg（1 日 2 回），ER 75 mg×2（1 日 1 回），ER 150 mg（1 日 1 回）を 4 日間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：136-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng･hr/mL)	R_f
ベンラファキシン（N=24）					
IR 75 mg，1日2回	225±86 207 (79-392)	2.0±0.7 1.9 (1.0-14.0)	50±35 41 (0-134)	2604±1325 2252 (526-5192)	1.86±0.68 1.75 (0.44-1.80)
ER（NY） 75 mg×2，1日1回	155±71 137 (39-287)	5.4±1.4 5.2 (2.0-8.0)	51±37 40 (9.8-136)	2246±1216 1915 (518-4540)	1.23±0.34 1.19 (0.62-2.19)
ER（PR） 75 mg×2，1日1回	157±71 140 (41-322)	5.8±1.6 5.6 (4.0-10.0)	50±37 39 (8.5-159)	2240±1218 1920 (458-4916)	1.27±0.34 1.22 (0.61-2.10)
ER 150 mg，1日1回	149±79 131 (42-360)	5.4±1.1 5.3 (4.0-8.0)	51±44 38 (9.9-200)	2222±1403 1857 (465-6125)	1.21±0.35 1.15 (0.61-1.89)
ODV（N=24）					
IR 75 mg，1日2回	290±117 260 (71-520)	3.1±1.5 2.7 (1.0-18.0)	167±69 150 (50-304)	5402±2131 4887 (1484-9653)	0.54±0.20 0.51 (0.14-0.59)
ER（NY） 75 mg×2，1日1回	256±108 230 (75-486)	7.8±2.4 7.5 (4.0-12.0)	148±61 135 (52-282)	5036±2115 4536 (1504-10129)	0.50±0.14 0.49 (0.25-0.84)
ER（PR） 75 mg×2，1日1回	266±105 239 (61-485)	9.2±2.7 8.8 (4.0-16.0)	144±65 130 (39-328)	5019±2055 4541 (1331-10135)	0.57±0.22 0.54 (0.26-1.12)
ER 150 mg，1日1回	260±109 233 (60-500)	9.0±2.6 8.6 (4.0-14.0)	150±62 135 (43-269)	5052±2087 4544 (1327-9788)	0.51±0.14 0.49 (0.29-0.86)

上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均値，下段：範囲
NY：[redacted]製，PR：[redacted]製
治験総括報告書 Table 6.1A，6.2A から引用

ER 製剤間の比較では，ベンラファキシンおよび ODV の C_{max} と $AUC_{0\sim24hr}$ の比は 88～109%の範囲にあり，含量や[redacted]の違いによるバイオアベイラビリティの違いは認められなかった。

ベンラファキシン ER と IR との比較では，ベンラファキシンおよび ODV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 比は 82～102%であった。

Table 6-4. ベンラファキシン IR 75 mg（1 日 2 回），ER 75 mg×2（1 日 1 回），ER 150 mg（1 日 1 回）を 4 日間投与したときのベンラファキシンおよび ODV の相対バイオアベイラビリティ（%）：136-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	R_f
ベンラファキシン（N=24）					
ER（NY，75 mg×2，1日１回）に対する相対バイオアベイラビリティおよび90%信頼区間					
ER（PR）	101	107	95	98	104
75 mg×2，1日1回	94-108	94-121	88-103	94-103	98-109
ER	94	102	93	96	97
150 mg，1日1回	88-101	90-116	86-101	91-101	92-102
IR（75 mg，1日2回）に対する相対バイオアベイラビリティおよび90%信頼区間					
ER（NY）	66	371	92	90	65
75 mg×2，1日1回	61-70	328-420	85-100	86-95	62-69
ER（PR）	66	396	88	89	68
75 mg×2，1日1回	61-70	350-447	81-95	85-93	64-71
ER	62	380	86	87	63
150 mg，1日1回	58-66	336-430	79-93	82-91	60-67
ODV（N=24）					
ER（NY，75 mg×2，1日１回）に対する相対バイオアベイラビリティおよび90%信頼区間					
ER（PR）	104	118	97	100	100
75 mg×2，1日1回	99-109	100-138	91-103	97-103	100-121
ER	101	116	101	100	101
150 mg，1日1回	97-106	99-135	95-107	97-103	92-112
IR（75 mg，1日2回）に対する相対バイオアベイラビリティおよび90%信頼区間					
ER（NY）	97	298	81	98	120
75 mg×2，1日1回	93-102	254-349	76-86	96-101	109-132
ER（PR）	101	352	78	98	132
75 mg×2，1日1回	96-106	300-413	73-83	96-101	120-146
ER	98	345	81	99	122
150 mg，1日1回	94-103	294-404	76-87	96-102	111-134

上段：相対バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
NY：[redacted]製，PR：[redacted]製
治験総括報告書 Table 6.1B，6.2B から引用

また，男女間の比較を Table 6-5 に示した。

ベンラファキシンおよび ODV の C_{max} および AUC_{0-24hr} の平均値はいずれの製剤においても，男性に比べ女性で高値を示した。しかし，これら薬物動態パラメータについて男女間で統計的な有意差は認められなかった。

Table 6-5. ベンラファキシン IR 75 mg（1 日 2 回），ER 75 mg×2（1 日 1 回），ER 150 mg（1 日 1 回）を 4 日間投与したときのベンラファキシンおよび ODV の男女別薬物動態パラメータ：136-US

投与方法		ベンラファキシン			ODV		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)
IR	男	193.7±70.0	2.08±0.67	2306±1177	265.2±110.2	3.67±1.67	5075±2111
75 mg，1日2回	女	256.1±92.6	1.92±0.79	2901±1446	315.0±123.6	2.50±1.17	5729±2192
ER（NY）	男	136.7±63.1	5.33±1.30	1893±1088	228.6±92.1	7.17±1.99	4547±1891
75 mg×2，1日1回	女	174.0±76.6	5.50±1.51	2600±1280	283.9±118.6	8.50±2.58	5526±2292
ER（PR）	男	133.2±55.8	5.33±0.98	1902±1071	227.2±87.2	9.67±2.23	4384±1672
75 mg×2，1日1回	女	180.2±78.9	6.17±1.99	2578±1306	303.9±111.0	8.67±3.11	5655±2270
ER	男	120.8±45.9	5.50±0.90	1830±933	224.7±95.2	9.67±2.39	4433±1900
150 mg，1日1回	女	176.2±96.7	5.33±1.30	2613±1706	295.7±114.2	8.33±2.67	5671±2159

平均値±標準偏差，男性：N=12，女性：N=12
NY：[redacted]製，PR：[redacted]製
治験総括報告書 Supportive Table 8, 16 から引用

6.4. 安全性の結果

有害事象は，試験全体で 24 例中 19 例（79.2%）に認められた。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。

Table 6-6. 安全性の結果要約：136-US

	IR 37.5 mg 1 日 2 回 [a] (N=24)	IR 75 mg 1 日 2 回 (N=24)	ER（NY） 75 mg×2 1 日 1 回 (N=24)	ER（PR） 75 mg×2 1 日 1 回 (N=24)	ER 150 mg 1 日 1 回 (N=24)	全体 [b] (N=24)
有害事象発現例数（%）	15 (62.5)	9 (37.5)	8 (33.3)	8 (33.3)	4 (16.7)	19 (79.2)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0	0	0

a：漸増期間（3 日間）
b：漸増期間（3 日間）を含む試験期間全体
NY：[redacted]製，PR：[redacted]製

6.4.1. 有害事象

有害事象（漸増期間中に発現した事象を含む）の要約を Table 6-7 に示した。

有害事象はすべて軽度または中等度で，ほとんどの事象が軽度であった。有害事象と治験薬との因果関係は，多くが「関連あるかもしれない」と判断された。また，すべての有害事象は消失した。

主な有害事象は，悪心（13 例），浮動性めまい（7 例），咽頭炎（7 例）および嘔吐（6 例）であった。有害事象の発現が最も多かったのは，漸増期間（IR 錠 37.5 mg 1 日 2 回投与時）であった。

Table 6-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：136-US

器官分類 基本語	IR 37.5 mg 1 日 2 回 [a] (N=24)	IR 75 mg 1 日 2 回 (N=24)	ER（NY） 75 mg×2 1 日 1 回 (N=24)	ER（PR） 75 mg×2 1 日 1 回 (N=24)	ER 150 mg 1 日 1 回 (N=24)	全体 [b] (N=24)
発現例数（%）	15 (62.5)	9 (37.5)	8 (33.3)	8 (33.3)	4 (16.7)	19 (79.2)
全身系						
無力症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
悪寒	2 (8.3)	0	0	0	0	2 (8.3)
頭痛	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (20.8)
倦怠感	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
腹痛	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
背部痛	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
心・血管系						
失神	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	2 (8.3)
血管拡張	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
消化器系						
食欲減退	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	3 (12.5)
下痢	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
鼓腸	2 (8.3)	0	0	0	0	2 (8.3)
悪心	12 (50.0)	3 (12.5)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	13 (54.2)
嘔吐	6 (25.0)	0	0	0	0	6 (25.0)
代謝・栄養系						
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 (4.2)	0	1 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
筋・骨格系						
関節痛	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)
神経系						
不安	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (8.3)
うつ病	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	2 (8.3)
激越	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
浮動性めまい	4 (16.7)	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	7 (29.2)
異常な夢	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
多幸気分	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
情動不安定	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
感覚鈍麻	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
不眠症	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
傾眠	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	3 (12.5)
開口障害	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
呼吸器系						
咽頭炎	0	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	7 (29.2)
鼻炎	2 (8.3)	0	0	0	0	2 (8.3)
鼻出血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
皮膚・皮膚付属器系						
発疹	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
特殊感覚器系						
視力障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.3)
その他						
非薬剤性のアレルギー反応	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
評価不能の事象	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)

COSTART coding dictionary applied.
a：漸増期間（3 日間），b：漸増期間（3 日間）を含む試験期間全体
NY：[redacted]製，PR：[redacted]製

6.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

6.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

6.4.4. 有害事象による中止

有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

6.4.5. 臨床検査

AST（GOT）上昇および ALT（GPT）上昇が 1 例認められ，有害事象として報告されたが処置することなく回復が確認された。

6.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したところ，坐位収縮期血圧低下が 1 例（ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回投与時），坐位拡張期血圧上昇が 1 例（ベンラファキシン ER 75 mg×2 [redacted]製］1 日 1 回投与時）にみられたが，いずれの変化も臨床的に重要と判断されなかった。

ECG では，心調律の変化が 2 例，PR 間隔延長が 1 例にみられたが，いずれの変化も臨床的に重要と判断されなかった。

6.5. 結論

ベンラファキシン ER 150 mg を 1 日 1 回投与したときのバイオアベイラビリティは，含量や[redacted]の違いにかかわらず生物学的に同等であった。ベンラファキシン IR との比較においても，3 種類の ER 製剤のベンラファキシンおよび ODV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 比は，相対バイオアベイラビリティの基準を満たしていた。

有害事象の発現は，ベンラファキシン IR 37.5 mg を 1 日 2 回投与した漸増期間に最も多かった。主な有害事象は，悪心，浮動性めまい，咽頭炎および嘔吐であった。

7. 155-JA 試験（評価資料）5.3.3.1.1

治験の標題： Wy‐45,030 IR 錠の第 I 相臨床試験 —単回経口投与試験—
日本人健康成人男性を対象としたベンラファキシン IR 単回投与時の安全性，忍容性および薬物動態を検討するための非盲検試験

7.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	健康成人男性を対象にベンラファキシンIRを単回経口投与し，安全性，忍容性および薬物動態を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検，単回投与
対象	日本人健康成人男性
主な組み入れ基準	20～35歳の日本人健康成人男性で，肥満度が±20%以内の者
目標被験者数	延べ18例（計3 Step，1 Stepあたり6例） Step1およびStep3の5名は同一被験者，Step2は別の被験者とした。
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンIR錠（12.5 mg）/Lot. No. 9510512 ベンラファキシンIR錠（25 mg）/Lot. No. 994-0939 ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/Lot. No. 994-0223
被験薬の用法・用量	朝空腹時に以下を投与した。Step 1およびStep 3の被験者は原則として同一とし，Step 1とStep 3の投与の間に最低2週間の休薬期間を設けた。 Step 1（12.5 mg群）：ベンラファキシンIR 12.5 mg Step 2（25 mg群）：ベンラファキシンIR 25 mg Step 3（37.5 mg群）：ベンラファキシンIR 37.5 mg
投与期間	各Step 1日
観察項目	**安全性：** 生理学的検査（体重，血圧・脈拍，体温），心電図，自覚症状，他覚所見（治験担当医師の診察），神経学的検査（膝蓋腱反射，握力，ロンベルグ，片足立ち）・対光反射，心理検査（タッピング検査，フリッカー検査），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌検査） **薬物動態：** 血液検体は投与前および投与20，40分，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，24，36，48時間後に採取した。 尿検体は投与後0～4，4～8，8～12，12～24，24～36，36～48時間の期間に蓄尿した。
薬物濃度測定法	HPLCを用い血漿中および尿中のベンラファキシンおよび主代謝物ODVの濃度を測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は血漿で5.0 ng/mL，尿で0.1 μg/mLであった。
安全性評価	有害事象および臨床検査所見等を総合して判定した。 有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連不明，2. 関連ないともいえない，3. 多分関連あり，4. 明らかに関連あり），「0. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
主な解析方法	**安全性：**有害事象は一覧表にまとめ集計した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。 **薬物動態：**C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$，CL/F，Ae_{48}等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシンおよび主代謝物ODVの薬物動態プロファイルを，投与量別に記述統計を用い要約した。
治験総括医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし

項目	内容
治験期間	1995年9月8日～1995年9月25日

7.2. 被験者の内訳および特性

Step 1（12.5 mg 群）および Step 3（37.5 mg 群）の被験者は原則として同一としたが，1 例が感冒により 37.5 mg 投与の参加を辞退したため別の 1 例を補充した。その他に中止した被験者はいなかった。

Table 7-1. 被験者の内訳：155-JA

	ベンラファキシン IR 12.5 mg 群	ベンラファキシン IR 25 mg 群	ベンラファキシン IR 37.5 mg 群	合計
組み入れ例数	6	6	6	18
投与例数	6	6	6	18
安全性評価例数	6	6	6	18
薬物動態評価例数	6	6	6	18
完了例数	6	6	6	18

Table 7-2. 被験者背景（安全性評価例）：155-JA

項目	12.5 mg 群 N=6	25 mg 群 N=6	37.5 mg 群 N=6	合計 N=18
年齢				
平均値	25.0	22.0	25.7	24.2
標準偏差	3.3	1.1	3.0	3.0
最小値	22	21	22	21
最大値	31	24	31	31
中央値	25	22	26	24
体重(kg)				
平均値	62.40	59.30	64.43	62.04
標準偏差	7.07	4.70	6.48	6.18
最小値	55.7	54.6	56.4	54.6
最大値	71.4	67.1	71.4	71.4
中央値	60.0	59.0	64.7	60.8

DEMO4
08JUN06 02:25

7.3. 薬物動態

単回投与時のベンラファキシンと ODV の血漿中濃度推移を Figure 7-1 および Figure 7-2 に，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータを Table 7-3 および Table 7-4 に示した。

Table 7-3. ベンラファキシン IR 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：155-JA

投与量	12.5 mg (N=6)	25.0 mg (N=6)	37.5 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	19.70±12.217	44.48±25.482	56.00±25.154
T_{max} (hr)	1.42±0.376	1.83±0.983	1.42±0.204
$t_{1/2}$ (hr)	3.503±0.9780	4.412±1.8578	3.852±1.1970
AUC_t (ng･hr/mL)	80.65±82.206	308.44±286.550	328.40±265.060
AUC_{48} (ng･hr/mL)	94.31±101.929	329.49±309.170	363.13±277.246
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	114.83±99.794	357.88±313.873	371.46±277.236
CL/F (L/hr)	167.90±98.817	119.70±76.734	151.49±101.521
CL/F (L/hr/kg)	2.678±1.5497	2.045±1.3446	2.358±1.6427
Ae_{48} (%)	4.38±3.743	6.25±4.816	4.00±4.059
Ae_{48} (%) [Ven+ODV]	32.30±7.548	44.45±5.416	33.48±6.139

平均値±標準偏差

Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA） Table 2

ベンラファキシンの最高血漿中濃度（C_{max}）と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}）の各投与量群の平均値は投与量依存的な傾向はみられたが，25 mg 群の AUC_{inf} の平均値は 37.5 mg 群に近い値を示していた。12.5 mg 群と 37.5 mg 群のみかけのクリアランス（CL/F）の平均値はほぼ同様であったが，25 mg 群では他の群よりも低い値を示していた。12.5 mg 群に組み入れられた 6 例のうち 5 例が 37.5 mg 群にも組み入れられていたことから，12.5 mg 群と 37.5 mg 群の CL/F の平均値が近い値を示したことは，本薬の薬物動態が線形であることを示唆する。一方で，この結果から，CYP2D6 代謝能の低い被験者が 25 mg 群に相対的に多く組み入れられていた可能性が考えられる。

Table 7-4. ベンラファキシン IR 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：155-JA

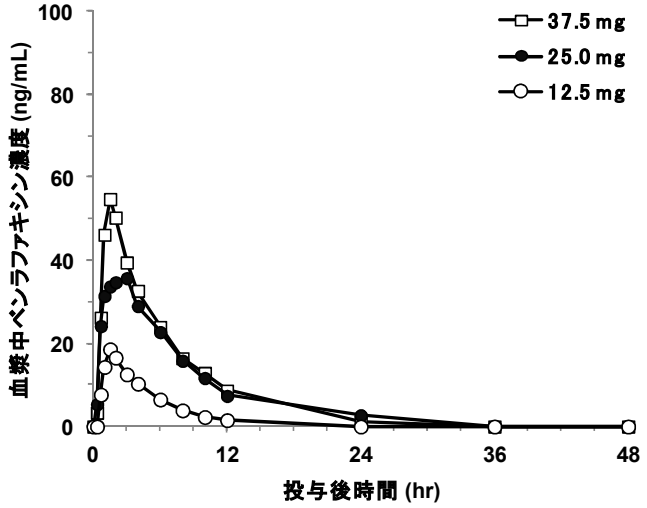
投与量	12.5 mg (n=6)	25.0 mg (n=6)	37.5 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	34.84±14.990	73.81±22.236	101.67±41.139
T_{max} (hr)	2.67±2.639	2.83±1.722	2.67±1.941
$t_{1/2}$ (hr)	8.812±1.4909	8.950±2.3273	8.800±1.4001
AUC_t (ng･hr/mL)	297.42±81.068	982.67±146.188	1368.14±378.706
AUC_{48}(ng･hr/mL)	365.25±84.782	1047.76±161.139	1428.38±376.138
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	433.77±81.418	1120.92±176.942	1494.27±375.740
$CL/F/f_m$ (L/hr)	29.95±7.319	22.75±3.409	26.77±8.113
$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	0.479±0.0914	0.383±0.0486	0.419±0.1266
Ae_{48} (%)	27.92±7.615	38.22±6.576	29.53±6.810

平均値±標準偏差 （未変化体換算値）

Pharmacokinetic Analysis Report（155-JA） Table 3

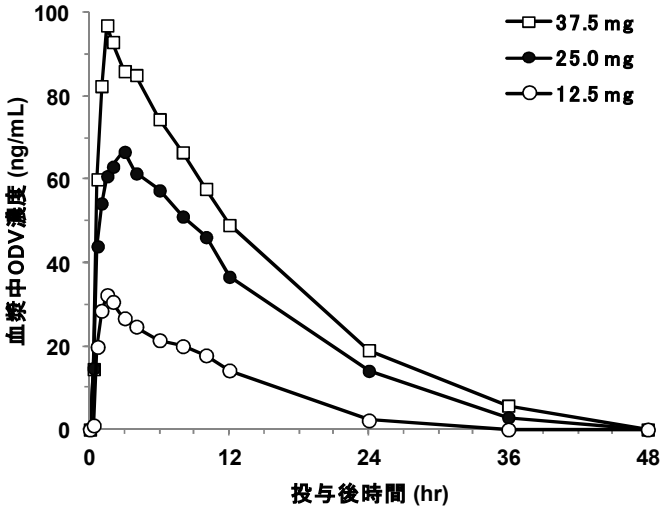
ODV では，C_{max} の平均値には投与量に比例した用量相関がみられた。AUC_{inf} の平均値についてもほぼ用量に比例した傾向がみられ，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）および $t_{1/2}$ の平均値は用量に依らずほぼ一定であった。みかけのクリアランス（$CL/F/f_m$）の平均値はベンラファキシンと同様に 25 mg 投与群でほかの用量群よりわずかに低い値を示したが，これはベンラファキシンから ODV への代謝率（f_m）がほかの用量群よりも小さいためと考えられた。

Figure 7-1. ベンラファキシン IR 単回経口投与時のベンラファキシンの平均血漿中濃度推移：155-JA



総括報告書（155-JA 試験：5.3.3.1.1） 表 3.1 より作図

Figure 7-2. ベンラファキシン IR 単回経口投与時の ODV の平均血漿中濃度推移：155-JA



総括報告書（155-JA 試験：5.3.3.1.1） 表 3.2 より作図

7.4. 安全性の結果

有害事象は 12.5 mg 群で 5 例（83.3%），25 mg 群で 5 例（83.3%），37.5 mg 群で 6 例（100.0%）に認められた。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。

Table 7-5. 安全性の結果要約：155-JA

	12.5 mg 群 N=6	25 mg 群 N=6	37.5 mg 群 N=6	合計 N=18
有害事象発現例数(%)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	16 (88.9)
因果関係を否定できない有害事象発現例数(%)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	16 (88.9)
有害事象発現件数[1]	12	13	18	43
因果関係を否定できない有害事象発現件数[1]	11	12	18	41
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0

[1] - 有害事象発現件数は，各症例で同一症状が複数回発現した場合は 1 件として集計した。
AE1T_O
17JAN12 13:27

7.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 7-6，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 7-7 に示した。

いずれかの群で 3 例以上にみられた有害事象は，悪心（12.5 mg 群 1 例，25 mg 群 3 例，37.5 mg 群 5 例，以下同順），血中コルチコトロピン異常（2 例，3 例，5 例），血中コルチゾール増加（2 例，3 例，4 例）であった。これらの有害事象は用量の増加とともに発現例数も増加した。

体温上昇が認められた 3 例中 2 例で因果関係が否定された以外は，いずれの有害事象についても因果関係を否定できないと判断された。

Table 7-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：155-JA

器官分類 基本語	12.5 mg 群 N = 6	25 mg 群 N = 6	37.5 mg 群 N = 6	合計 N = 18
発現例数（%）	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	16 (88.9)
胃腸障害	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	10 (55.6)
悪心	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	9 (50.0)
嘔吐	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)
腹部不快感	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
倦怠感	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
臨床検査	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	13 (72.2)
血中コルチコトロピン異常	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	10 (55.6)
血中コルチゾール増加	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (50.0)
体温上昇	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
血中成長ホルモン増加	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)
血中プロラクチン増加	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
関節痛	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
反射減弱	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
頭痛	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4T_OT 23JAN12 16:20

Table 7-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：155-JA

器官分類 基本語	12.5 mg 群 N = 6	25 mg 群 N = 6	37.5 mg 群 N = 6	合計 N = 18
発現例数（%）	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	16 (88.9)
胃腸障害	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	10 (55.6)
悪心	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	9 (50.0)
嘔吐	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)
腹部不快感	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
倦怠感	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
臨床検査	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	13 (72.2)
血中コルチコトロピン異常	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	10 (55.6)
血中コルチゾール増加	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (50.0)
血中成長ホルモン増加	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)
血中プロラクチン増加	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
体温上昇	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
関節痛	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
反射減弱	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
頭痛	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4TR_OT 23JAN12 16:22

7.4.2. 死亡

本治験での死亡例はなかった。

7.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

7.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

7.4.5. 臨床検査

臨床検査値の個人内変動で投与前および投与後に一部基準範囲を逸脱している項目がみられたが，臨床上問題となる変動ではなかった。

内分泌検査において，用量群内の平均値で投与 2 時間後にコルチゾールの上昇および ACTH の上昇（25 mg 群）が認められた。個人内変動では，12.5 mg 群で ACTH の上昇が 2 例，コルチゾールの上昇が 2 例，成長ホルモンの上昇が 2 例およびプロラクチンの上昇 1 例，25 mg 群は ACTH の上昇 3 例，コルチゾールの上昇 3 例，37.5 mg 群は ACTH の上昇 5 例，コルチゾールの上昇 4 例が認められた。

7.4.6. その他の安全性パラメータ

生理学的検査において，12.5，25 および 37.5 mg 群それぞれ 1 例に，体温の軽度上昇が認められた。いずれも一過性のもので，処置することなく消失した。

心理作業検査において，12.5 mg 群で 1 例にフリッカー融合閾値上昇，1 例にフリッカー融合閾値および弁別閾値上昇，2 例にフリッカー弁別閾値上昇，3 例にタッピング検査値上昇が認められた。25 mg 群で 1 例にフリッカー融合閾値上昇，1 例にフリッカー融合閾値および弁別閾値上昇，2 例にタッピング検査値上昇が認められた。37.5 mg 群では 2 例にフリッカー融合閾値上昇，1 例にフリッカー融合閾値および弁別閾値上昇，3 例にタッピング検査値上昇が認められた。フリッカー融合，弁別閾値上昇およびタッピング検査値上昇と治験薬との用量相関は認められなかった。

7.5. 結論

本試験における主な有害事象は，自覚症状・他覚所見では悪心，生理学的検査では体温の軽度上昇，内分泌検査では ACTH 上昇，コルチゾール上昇等であり，いずれの症状も処置することなく消失した。

以上より，ベンラファキシン IR の 37.5 mg 単回投与時の忍容性に特記すべき所見は認められなかった。

心理作業検査では，治験薬との用量相関は認められなかった。

ベンラファキシンおよび ODV の曝露量（C_{max}, AUC_{inf}）は投与量依存的な傾向はみられたものの，6 例中 5 例が同一人物の 12.5 mg 群と 37.5 mg 群の間の CL/F や $CL/F/f_m$ の平均値はほぼ同様であり，25 mg 群の CL/F や $CL/F/f_m$ の平均値は他の 2 群よりも相対的に低い値を示していた。これらの結果は CYP2D6 の代謝能の低い被験者が 25 mg 群に相対的に多く組み入れられていた可能性を示している。

8. 156-JA 試験（評価資料）5.3.3.1.2

治験の標題： Wy‐45,030 ER カプセル剤の第 I 相臨床試験 ―単回経口投与試験―
日本人健康成人男性を対象としたベンラファキシン ER 単回投与時の安全性，忍容性および薬物動態を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検試験

8.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	健康成人男性を対象にベンラファキシンERを単回経口投与し，安全性，忍容性および薬物動態を検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，2期クロスオーバー試験
対象	日本人健康成人男性
主な組み入れ基準	20～35歳の日本人健康成人男性で，肥満度が±20%以内の者
目標被験者数	延べ32例（計4 Step，1 Stepあたり8例；ベンラファキシンER 6例，プラセボ2例）
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/Lot. No. 9510513 ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/Lot. No. 3THV1K ベンラファキシンERプラセボカプセル（37.5 mg）/Lot. No. 9510514 ベンラファキシンERプラセボカプセル（75 mg）/Lot. No. 9510535
被験薬の用法・用量	朝空腹時に以下を投与した。ただし，Step 2は食事の影響を検討する試験とし，8例を1群4例（ベンラファキシンER 3例，プラセボ1例）の2群に分け，空腹時および朝食後投与のクロスオーバー法とした。Step 1およびStep 3の被験者は原則として同一とし，Step 1とStep 3の投与の間に最低3週間の休薬期間を設けた。Step 4の被験者は治験担当医師の判断により，Step 1，Step 2およびStep 3の被験者の中から原則として選定することとした。また，次のStepへは，被験者の一般状態，治験担当医師の診察，諸検査の成績を十分検討したうえ，安全性を確認しながら移行することとした（Step 3とStep 4の投与間隔は実際には3週間であった）。 Step 1：ベンラファキシンER 37.5 mgまたはプラセボ Step 2：ベンラファキシンER 75 mgまたはプラセボ Step 3：ベンラファキシンER 150 mgまたはプラセボ Step 4：ベンラファキシンER 225 mgまたはプラセボ
投与期間	各Step 1日
観察項目	**安全性：** 生理学的検査（体重，血圧・脈拍，体温），心電図，自覚症状，他覚所見（治験担当医師の診察），神経学的検査（膝蓋腱反射，握力，ロンベルグ，片足立ち）・対光反射，心理作業検査（タッピング検査，フリッカー検査），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌検査） **薬物動態：** 血液検体は投与前および投与後20，40分，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，24，36，48，72時間に採取した。 尿検体は投与前および投与後0～4，4～8，8～12，12～24，24～36，36～48，48～72時間の期間に蓄尿した。
薬物濃度測定法	HPLCを用い血漿中および尿中のベンラファキシンおよび主代謝物ODVの濃度を測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は血漿で5.0 ng/mL，尿で0.1 μg/mLであった。
安全性評価	有害事象および臨床検査所見等を総合して判定した。 有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連不明，2. 関連ないともいえない，3. 多分関連あり，4. 明らかに関連あり），「0. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害

項目	内容
	事象とした。
主な解析方法	**安全性：**有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。 **薬物動態：**C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$，CL/F，U_{0-72hr}等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシンおよび主代謝物ODVの薬物動態プロファイルを，投与量別に記述統計を用い要約した。薬物動態パラメータにおける投与量の影響, および75 mg投与群の薬物動態パラメータに対する食事の影響について検討した。
治験総括医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験期間	1995年12月22日～1996年2月29日

8.2. 被験者の内訳および特性

本試験は延べ 32 例（37.5 mg 群：6 例，75 mg 群：6 例，150 mg 群：6 例，225 mg 群：6 例，プラセボ群：各 Step 2 例の計 8 例）で実施した。

Step 1 の参加者のうち，4 例が自己都合により Step 3 の参加を辞退したため，別の 4 例を補充した。225 mg 投与群の 1 例が治験薬投与後に嘔吐を訴え，検査の一部が未実施であったが，治験の中止には至らなかった。

Table 8-1.　被験者の内訳：156-JA

	ベンラファキシン ER				プラセボ群
	37.5 mg 群	75 mg 群	150 mg 群	225 mg 群	
組み入れ例数	6	6	6	6	8
投与例数	6	6	6	6	8
安全性評価例数	6	6	6	6	8
薬物動態評価例数	6	6	6	6	0
完了例数	6	6	6	6	8

Table 8-2. 被験者背景（安全性評価例）：156-JA

項目	37.5 mg 群 N=6	75 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	225 mg 群 N=6	プラセボ群 N=8	合計 N=32
年齢						
平均値	22.7	23.5	22.2	22.2	22.1	22.5
標準偏差	1.2	1.9	1.2	1.6	2.2	1.7
最小値	21	21	21	21	20	20
最大値	24	26	24	25	26	26
中央値	23	24	22	22	22	22
体重(kg)						
平均値	61.28	60.78	62.00	64.15	62.39	62.14
標準偏差	5.40	8.61	5.60	6.25	8.87	6.86
最小値	55.7	49.0	57.0	56.2	54.2	49.0
最大値	69.2	73.9	71.0	71.7	75.5	75.5
中央値	60.9	61.6	60.3	63.8	57.4	61.2

DEMO4 08JUN06 02:26

8.3. 薬物動態

ベンラファキシンおよびODVの血漿中濃度推移をFigure 8-2およびFigure 8-3, ベンラファキシンおよびODVの薬物動態パラメータをTable 8-3およびTable 8-4に示した。

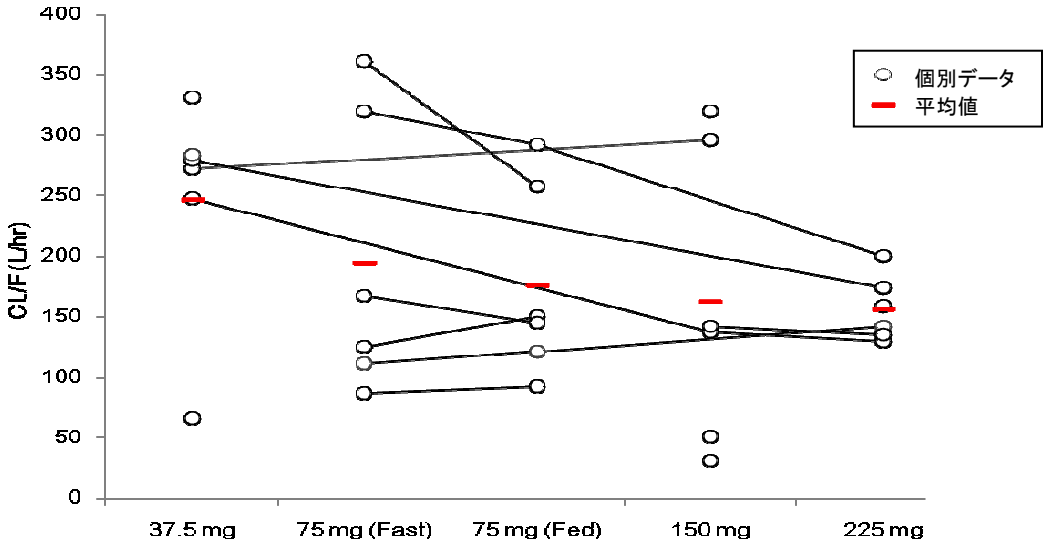
Table 8-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：156-JA

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr)	Ae_{72} (%)
37.5 mg (空腹時)	12.03±7.373	6.00±0.000	9.322±3.2554	206.18±177.730	246.64±92.578	2.47±2.320
75.0 mg (空腹時)	33.38±14.832	6.00±0.000	7.941±2.2923	504.82±257.156	195.09±116.079	3.45±1.654
150 mg (空腹時)	88.72±64.768	6.33±1.506	9.718±2.4865	1830.30±1752.905	162.72±121.301	5.34±4.890
225 mg (空腹時)	100.68±20.249	6.00±1.265	7.600±1.5540	1471.12±237.579	156.57±27.134	3.01±0.440
75.0 mg (食後)	37.53±14.072	4.67±1.033	7.609±0.8388	500.06±208.180	176.25±79.776	4.00±1.392

平均値±標準偏差，n=6/投与量
Pharmacokinetc Analysis Report (156-JA) Table 2 から引用

ベンラファキシンの C_{max} の平均値はほぼ投与量に直線的に依存する関係がみられたが，AUC_{inf} の平均値では 150 mg 投与群と 225 mg 投与群で逆転がみられた。ベンラファキシンの見かけのクリアランス（CL/F）の投与量群毎のばらつきをFigure 8-1に示した。

Figure 8-1. ベンラファキシン ER 単回投与後の見かけのクリアランスの分布：156-JA



Pharmacokinetic Analysis Report (156-JA試験) Figure 1から引用

37.5 mg 群では 1 名の被験者を除く 5 名の被験者では，クリアランスは相対的に高い傾向を示した。一方で，75 mg 群と 150 mg 群では相対的に高いクリアランスをもつ被験者が 2 名，低いクリアランスの被験者が 4 名含まれており，うち 150 mg 群の 2 名は非常に低いクリアランスであった。225 mg の投与を受けた 6 名のうち 5 名は，他の用量群にも組み入れられていたが，225 mg 投与後のクリアランスは，ほぼ一定の範囲に収まっていた。このように，37.5 mg 投与群の 1 例と 150 mg 投与群の 2 例にベンラファキシンの代謝能が明らかに低い被験者がみられた。一方，ベンラファキシンの T_{max}，$t_{1/2}$ および尿中排泄率（Ae_{72}）は，投与量に関係なくほぼ一定であった。

Table 8-4. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：156-JA

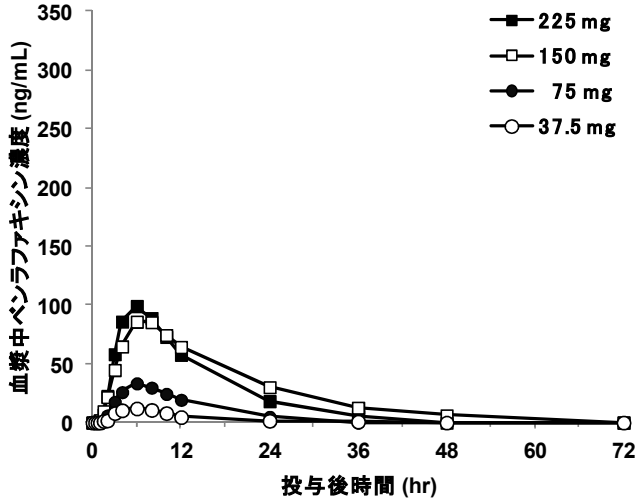
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr)	Ae_{72} (%)
37.5 mg (空腹時)	54.17±6.086	8.67±1.033	11.788±3.2263	1315.58±311.039	30.03±7.830	33.36±4.821
75.0 mg (空腹時)	98.02±18.908	8.00±1.265	12.279±2.0574	2462.27±390.579	31.15±5.247	27.81±7.733
150 mg (空腹時)	175.67±41.910	9.33±2.066	11.053±2.6982	4597.51±995.437	33.97±7.654	31.90±7.398
225 mg (空腹時)	321.87±22.360	8.67±1.633	11.729±1.0739	8253.65±547.385	27.36±1.871	31.62±6.683
75.0 mg (食後)	96.37±21.550	8.67±1.633	13.294±1.8367	2534.02±562.474	31.00±7.703	31.23±6.127

平均値±標準偏差，n=6/投与量
Pharmacokinetic Analysis Report (156-JA) Table 3 から引用

ODV では，C_{max} および AUC_{inf} で投与量に比例した直線関係がみられた。それ以外の T_{max}，$t_{1/2}$，みかけのクリアランス（$CL/F/f_m$）および尿中排泄率は，投与量に関係なくほぼ一定であった。

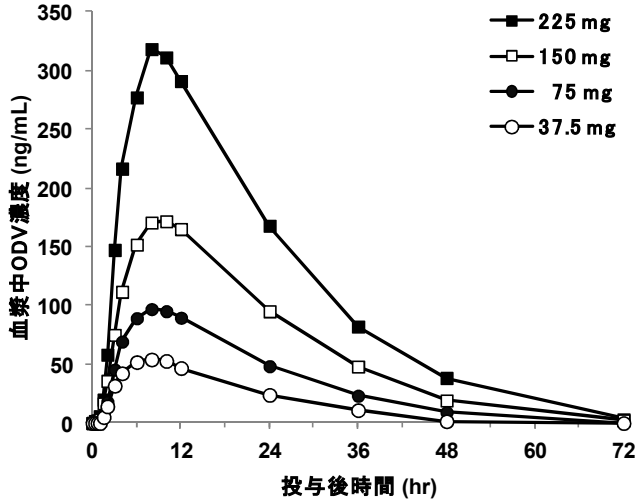
クロスオーバー法にて空腹時投与と食後投与における薬物動態パラメータを比較し，食事の影響を検討した。ベンラファキシンおよび ODV の曝露量（C_{max}，AUC_{inf}）に食事の影響は認められなかった。

Figure 8-2. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの血漿中濃度推移:156-JA



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から引用

Figure 8-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の血漿中濃度推移：156-JA



（未変化体換算濃度で表示）
総括報告書（156-JA 試験：5.3.3.1.2）図 3.2.1M，図 3.2.2M，図 3.2.2M，図 3.2.4M から引用

8.4. 安全性の結果

有害事象は 37.5 mg 群 4 例（66.7%），75 mg 群 3 例（50.0%），75 mg 群 1 例（16.7%），150 mg 群 5 例（83.3%），225 mg 群 5 例（50.0%）およびプラセボ群 5 例（50.0%）に認められた。重篤な有害事象および有害事象による中止はなかった。

Table 8-5. 安全性の結果要約：156-JA

	37.5 mg 群 N=6	75 mg 群 N=6[2]	75 mg 群 (食後)[1] N=6[2]	150 mg 群 N=6	225 mg 群 N=6	プラセボ群 N=10[2]	合計 N=40
有害事象発現例数(%)	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (50.0)	23 (57.5)
因果関係を否定できない有害事象発現例数(%)	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (50.0)	22 (55.0)
有害事象発現件数[3]	8	5	2	10	28	9	62
因果関係を否定できない有害事象発現件数[3]	6	5	2	10	28	9	60
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0	0	0	0

[1] - この群とプラセボ群の 2 例以外は空腹時投与
[2] - クロスオーバー法のため一部重複集計
[3] - 有害事象発現件数は，各症例で同一症状が複数回発現した場合は 1 件として集計した。
AE1T_O
17JAN12 13:31

8.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 8-6，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 8-7 に示した。

3 例以上にみられた有害事象は，体温上昇（9 例），血中コルチコトロピン異常（5 例），血中成長ホルモン増加（5 例），悪心（5 例），下痢（4 例），頭痛（4 例），異常感（3 例），血中プロラクチン増加（3 例），傾眠（3 例）であった。

37.5 mg 群の頭痛（1 例）と体温上昇（1 例）を除き，すべての有害事象が因果関係を否定できないと判定された。

Table 8-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：156-JA

器官分類 基本語	37.5mg 群 N=6	75mg 群 N=6[3]	75mg 群 (食後)[1] N=6[2]	150mg 群 N=6	225mg 群 N=6	プラセボ 群 N=10[2]	合計 N=40
発現例数（%）	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (50.0)	23 (57.5)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (20.0)	10 (25.0)
悪心	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (10.0)	5 (12.5)
下痢	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	4 (10.0)
腹痛	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (10.0)	2 (5.0)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
消化不良	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
嘔吐	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	5 (12.5)
異常感	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (7.5)
熱感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
倦怠感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
臨床検査	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (30.0)	16 (40.0)
体温上昇	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (20.0)	9 (22.5)
血中コルチコトロピン異常	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	5 (12.5)
血中成長ホルモン増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	5 (12.5)
血中プロラクチン増加	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	3 (7.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中コルチゾール増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.5)
食欲減退	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.5)
神経系障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (20.0)	10 (25.0)
頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (10.0)	4 (10.0)
傾眠	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (7.5)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (5.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.5)

[1] - この群とプラセボ群の 2 例以外は空腹時投与
[2] - クロスオーバー法のため一部重複集計
MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4T_OT 12JAN12 14:10

Table 8-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：156-JA

器官分類 基本語	37.5mg群 N=6	75mg群 N=6[3]	75mg群 (食後)[1] N=6[2]	150mg群 N=6	225mg群 N=6	プラセボ 群 N=10[2]	合計 N=40
発現例数（%）	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (50.0)	22 (55.0)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (20.0)	10 (25.0)
悪心	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (10.0)	5 (12.5)
下痢	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	4 (10.0)
腹痛	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (10.0)	2 (5.0)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
消化不良	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
嘔吐	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	5 (12.5)
異常感	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (7.5)
熱感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
倦怠感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
臨床検査	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (30.0)	16 (40.0)
体温上昇	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (20.0)	8 (20.0)
血中コルチコトロピン異常	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	5 (12.5)
血中成長ホルモン増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	5 (12.5)
血中プロラクチン増加	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	3 (7.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中コルチゾール増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.5)
食欲減退	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.5)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (20.0)	9 (22.5)
頭痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (7.5)
傾眠	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (7.5)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (5.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.5)

[1] -この群とプラセボ群の2例以外は空腹時投与
[2] - クロスオーバー法のため一部重複集計
MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4TR_OT 12JAN12 14:08

8.4.2. 死亡

本治験での死亡例はなかった。

8.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

8.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

8.4.5. 臨床検査

嘔吐および悪心が発現した 225 mg 群の 1 例で投与 24 時間後に BUN，尿酸，総ビリルビンの軽度上昇および尿蛋白，尿ケトン体の陽性化が認められた。これは悪心の継続により投与翌日の夕食まで食事を摂ることができなかったことが影響しているものと考えられた。また，下痢が続いた 225 mg 群の 1 例で AST(GOT)，ALT(GPT)，LDH，CPK の上昇が認められたが，本被験者は試験開始 2 日前（投与の 3 日前）に激しい運動をしており，これらの検査値の変動はこの運動が影響しているものと考えられた。

その他，各投与群で投与前および投与後に一部基準範囲を逸脱している項目がみられたが，臨床上問題となる変動は認められなかった。

内分泌検査で異常変動とされたのは, ACTH の上昇, 成長ホルモンの上昇, プロラクチンの上昇, コルチゾールの上昇であった。

8.4.6. その他の安全性パラメータ

生理学的検査において，プラセボ群を含む各投与群で体温の軽度上昇が認められたが，日内変動の範囲内であると考えられた。

血圧については，各群ともプラセボ群に比べ投与後，拡張期，収縮期の血圧（臥位）ともに軽度の上昇が認められたが，用量相関性は認められなかった。

心理作業検査において，投与後タッピング検査で作業量の増加およびフリッカー検査で融合閾値, 弁別閾値の上昇が認められたが，プラセボ群でも類似の変化を認めており，各投与群ごとの平均値でみると明らかな用量依存性は認められなかった。

8.5. 結論

本試験における主な有害事象は, 体温上昇, 血中コルチコトロピン異常, 血中成長ホルモン増加, 悪心，頭痛，下痢，異常感，血中プロラクチン増加，傾眠であった。

嘔吐および悪心が発現した 225 mg 群の 1 例のみ「自覚症状の面から忍容性にやや問題がある」と判定されたが，残る 31 例は「忍容性あり」と判定された。したがって，ベンラファキシン ER 37.5，75，150 および 225 mg 単回投与時の安全性は特に問題ないものと判断され，本剤の日本人における当該用量範囲での忍容性が確認された。

薬物動態では, 37.5 mg 投与群の 1 例と 150 mg 投与群の 2 例にベンラファキシンの代謝能 (CL/F) が明らかに低い被験者がみられ, ベンラファキシンの曝露量は大きなばらつきがみられた。一方, ベンラファキシンの T_{max}，$t_{1/2}$ および Ae_{72} は，投与量に関係なくほぼ一定であった。

ODV の曝露量には用量に比例する傾向がみられた。ODV の T_{max}，$t_{1/2}$，$CL/F/f_m$ および Ae_{72} は，投与量に関係なくほぼ一定であった。

ベンラファキシン ER の空腹時および食後投与における薬物動態パラメータを検討した結果，食事の影響は認められなかった。

9. 153-JA 試験（評価資料）5.3.3.1.3

治験の標題： Wy‐45,030 ER カプセル剤の第 I 相臨床試験 ―反復経口投与試験―
日本人健康成人男性を対象としたベンラファキシン ER（75 mg または 150 mg）7 日間反復投与時の安全性，忍容性および薬物動態を検討するための無作為化プラセボ対照二重盲検試験

9.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	日本人健康成人男性にベンラファキシンERを1日1回7日間反復経口投与し，安全性，忍容性および薬物動態を検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与
対象	日本人健康成人男性
主な組み入れ基準	20～35歳の日本人健康成人男性で，肥満度が±20%以内の者
目標被験者数	16例（計2 Step，1 Stepあたり8例；ベンラファキシンER 6例，プラセボ2例）
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/Lot. No. W22067A ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/Lot. No. W22130A
対照薬/ロット番号	ベンラファキシンERプラセボカプセル（37.5 mg）/Lot.No. W22106A ベンラファキシンERプラセボカプセル（75 mg）/Lot. No. W22064A
治験薬の用法・用量	治験薬を朝食後に，1日1回7日間反復経口投与した。 Step 1：ベンラファキシンER 75 mgまたはプラセボ Step 2：ベンラファキシンER 150 mgまたはプラセボ
投与期間	各Step 7日
観察項目	**安全性：** 生理学的検査（体重，血圧・脈拍，体温），心電図，自覚症状，他覚所見（治験担当医師の診察），神経学的検査（膝蓋腱反射，握力，ロンベルグ，片足立ち）・対光反射，心理作業検査（タッピング検査，フリッカー検査，MMS記憶検査），脳波，睡眠状態検査，依存性検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌検査） **薬物動態：** 血液検体は，第1日目は投与前，投与1，2，4，6，8，10，12時間後に，第2～6日目は投与前および投与8時間後に，第7日目は投与前，投与1，2，4，6，8，10，12，24，48，72時間後に採取した。尿検体は，第1日目は投与前および投与後0～4，4～8，8～12，12～24時間の期間に，第2～6日目は投与0～24時間，第7日目は投与後0～4，4～8，8～12，12～24，24～48，48～72時間で蓄尿した。
薬物濃度測定法	血漿中および尿中のベンラファキシンおよび主代謝物ODVの濃度をHPLC法により定量した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は血漿で5.0 ng/mL，尿で0.1 µg/mLであった。
安全性評価	有害事象および臨床検査所見等を総合して判定した。 有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連不明，2. 関連ないともいえない，3. 多分関連あり，4. 明らかに関連あり），「0. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
主な解析方法	**安全性：**有害事象は事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。 **薬物動態：**C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$，CL/F等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシンおよび主代謝物ODVの薬物動態プロファイルを，投与量別に記述統計を用い要約した。1日目と7日目の薬物動態パラメータの違いについて検討した。
治験総括医師	[redacted]

項目	内容
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1996年7月3日～1996年8月30日

9.2. 被験者の内訳および特性

本試験は 16 例（75 mg 群：6 例，150 mg 群：6 例，プラセボ群：各 Step 2 例の計 4 例）で実施した。有害事象（アミラーゼの異常高値）により，プラセボ群（Step 2）の 1 例が中止した。

Table 9-1. 被験者の内訳：153-JA

	ベンラファキシン ER 75 mg 群	ベンラファキシン ER 150 mg 群	プラセボ群	合計
組み入れ例数	6	6	4	16
投与例数	6	6	4	16
安全性評価例数	6	6	4	16
薬物動態評価例数	6	6	0	12
完了例数	6	6	3	15

Table 9-2. 被験者背景（安全性評価例）：153-JA

項目	ベンラファキシン ER 75 mg 群 N=6	ベンラファキシン ER 150 mg 群 N=6	プラセボ群 N=4	合計 N=16
年齢（歳）				
平均値	22.3	21.3	21.8	21.8
標準偏差	2.5	1.0	2.2	1.9
最小値	20	20	20	20
最大値	26	23	25	26
中央値	21	21	21	21
体重（kg）				
平均値	60.10	66.05	63.15	63.09
標準偏差	4.25	8.10	7.15	6.72
最小値	55.4	57.1	57.5	55.4
最大値	65.7	76.8	72.9	76.8
中央値	60.4	66.1	61.1	61.9

DEMO4
08JUN06 02:25

9.3. 薬物動態

反復投与時のベンラファキシンと ODV の血漿中濃度推移を Figure 9-1 および Figure 9-2 に，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータを Table 9-3 および Table 9-4 に示した。

150 mg 投与群のベンラファキシンの $C_{max,}$ $AUC_{0-\infty}$は 75 mg 投与群の 3 倍程度であったが，ODV の $C_{max,}$ $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍であった。T_{max} と $t_{1/2}$ はベンラファキシン，ODV ともに投与量に関係なくほぼ同じ結果であった。

1 日目と 7 日目で T_{max}，$t_{1/2}$ および AUC（線形の薬物動態であれば理論的に同じ値になる 1 日目の $AUC_{0-\infty}$と 7 日目の AUC_{0-24hr}）を比較するとベンラファキシンはほぼ同一の結果が得られたが，ODV の $t_{1/2}$ では 75 mg 投与群，150 mg 投与群ともに 7 日目で低値を示した。これは 1 日目の観察期間が短く消失相に充分到達していないために $t_{1/2}$ を過大評価しているためと考えられた。また，ODV の 1 日目の $AUC_{0-\infty}$と 7 日目の AUC_{0-24hr} では 1 日目の $AUC_{0-\infty}$が高値を示しているが，これも $t_{1/2}$ の過大評価による影響と考えられる。Figure 9-2 に示されているように，ODV の血中濃度推移には $t_{1/2}$ の変化によるような異常な変化は見られていないことから，この $t_{1/2}$ の 1 日目と 7 日目の違いは解析上の限界により生じたものであり，反復投与による蓄積性，薬物代謝酵素の誘導の可能性は低いと考えられた。

7 日目の 72 時間までのベンラファキシンおよび未変化体換算の代謝物の合計の尿中累積排泄率の平均値は 75 mg 投与群では 68.1%，150 mg 投与群では 72.8%であった。

Table 9-3. ベンラファキシン ER（75 mg または 150 mg）反復経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：153-JA

投与量		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)
75 mg (N=6)	1日目	37.93±19.959	6.00±0.000	8.879±2.6080	645.03±499.115	485.28±321.412
	7日目	46.27±24.459	6.00±0.000	8.498±2.3760	791.33±563.226	629.73±402.587
150 mg (N=6)	1日目	108.30±58.152	6.67±1.033	9.569±2.9170	2133.31±1688.093	1520.89±1020.917
	7日目	143.25±89.942	6.33±0.816	9.043±2.6959	2973.80±2616.218	2185.54±1679.789

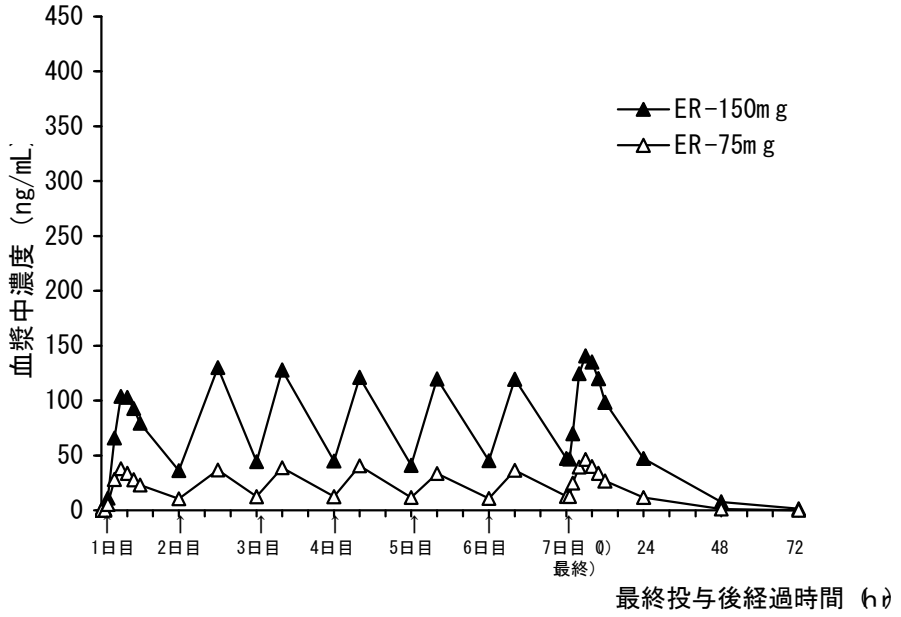
平均値±標準偏差
治験総括報告書 p26 表9-1および表9-2より引用

Table 9-4. ベンラファキシン ER（75 mg または 150 mg）反復経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：153-JA

投与量		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)
75 mg (N=6)	1日目	104.05±20.315	9.33±1.633	18.600±6.6533	3267.33±527.338	1731.56±272.305
	7日目	149.04±26.212	8.33±1.966	11.849±1.3305	3915.01±676.935	2696.80±429.706
150 mg (N=6)	1日目	196.10±64.288	10.33±1.506	22.370±8.5835	7180.01±2601.942	3315.80±1055.688
	7日目	276.47±87.237	9.33±1.033	13.292±2.8016	8427.48±3473.612	5237.34±1728.280

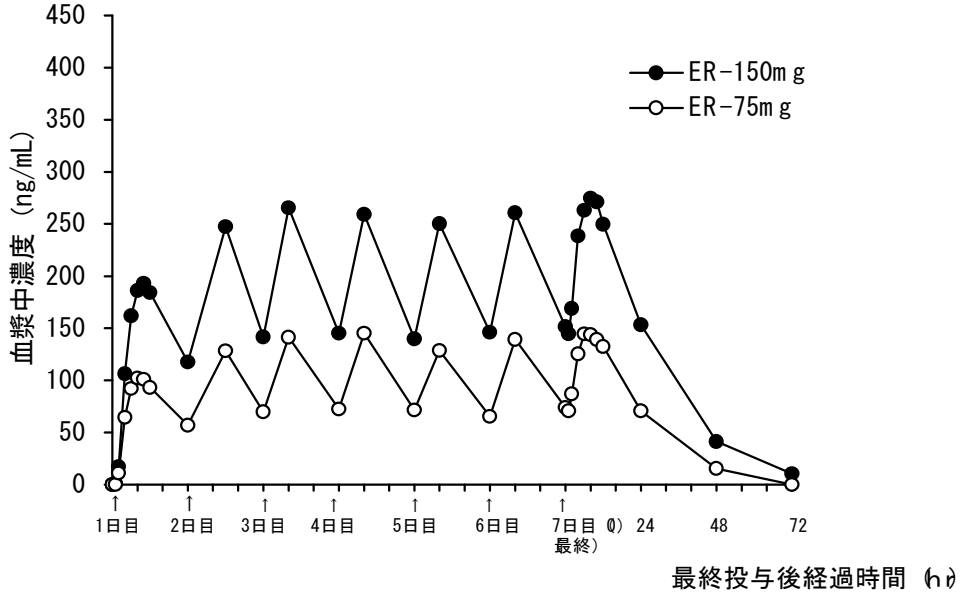
平均値±標準偏差
治験総括報告書 p27 表10-1および表10-2より引用

Figure 9-1. ベンラファキシン ER 反復経口投与時のベンラファキシンの平均血漿中濃度推移：153-JA



治験総括報告書 添付資料 3 より引用

Figure 9-2. ベンラファキシン ER 反復経口投与時の ODV の平均血漿中濃度推移：153-JA



治験総括報告書 添付資料 3 より引用

9.4. 安全性の結果

有害事象は 75 mg 群 3 例（50.0%），150 mg 群 3 例（50.0%）およびプラセボ群 4 例（100.0%）に認められた。プラセボ群の 1 例が有害事象により中止した。

Table 9-5. 安全性の結果要約：153-JA

	75 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	プラセボ群 N=4	合計 N=16
有害事象発現例数(%)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	10 (62.5)
因果関係を否定できない有害事象発現例数(%)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (100.0)	9 (56.3)
有害事象発現件数	7	5	6	18
因果関係を否定できない有害事象発現件数	7	2	6	15
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数(%)	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)

AE1T_O
17JAN12 13:24

9.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 9-6，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 9-7 に示した。

体温上昇が 75 mg 群 2 例，150 mg 群 1 例，プラセボ群 1 例に認められ，いずれも因果関係が否定できないと判断された。

Table 9-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：153-JA

器官分類 基本語	75 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	プラセボ群 N=4	合計 N=16
発現例数（%）	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	10 (62.5)
心臓障害	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
期外収縮	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
心室性期外収縮	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
熱感	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
臨床検査	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (100.0)	9 (56.3)
体温上昇	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (25.0)
血中コルチコトロピン異常	1 (16.7)	0	2 (50.0)	3 (18.8)
血中アミラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
血中成長ホルモン増加	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
血中尿素増加	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
白血球数増加	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
好中球百分率増加	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
リンパ球百分率減少	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
神経系障害	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
傾眠	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4T_OT 12JAN12 11:46

Table 9-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：153-JA

器官分類 基本語	75 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	プラセボ群 N=4	合計 N=16
発現例数（%）	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (100.0)	9 (56.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
熱感	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
臨床検査	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (100.0)	9 (56.3)
体温上昇	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (25.0)
血中コルチコトロピン異常	1 (16.7)	0	2 (50.0)	3 (18.8)
血中アミラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
血中成長ホルモン増加	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
血中尿素増加	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
白血球数増加	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
好中球百分率増加	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
リンパ球百分率減少	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
神経系障害	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)
傾眠	0	0	1 (25.0)	1 (6.3)

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4TR_OT 12JAN12 11:52

9.4.2. 死亡

本治験での死亡例はなかった。

9.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

9.4.4. 有害事象による中止

プラセボ群 Step 2 の 1 例において，アミラーゼの異常高値が投与 4 日目の臨床検査で認められたため，5 日目以降の投与を中止した。

Table 9-8. 有害事象による中止一覧：153-JA

投与群	被験者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	発現時期(日)
プラセボ群	15	25/男	血中アミラーゼ増加	関連不明	4

発現時期=有害事象発現日–初回投与開始日+1
MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE1_W 13JAN12 17:00

9.4.5. 臨床検査

個体内変動では，75 mg 群で投与後に尿素窒素の上昇，白血球数および好中球比率の増加，リンパ球比率の減少が認められた。その他の臨床検査値において，投与前および投与後に一部基準範囲を逸脱している項目もみられたが，臨床上問題となる変動ではなかった。

内分泌検査では，75 mg 群に ACTH の上昇，150 mg 群に成長ホルモンの上昇がそれぞれ 1 例認められ，治験薬との因果関係はいずれも「関連不明」とした。なお，プラセボ投与においても ACTH

の上昇が 2 例に認められた。これらの内分泌検査の異常値について，さらに信頼性の高いデータを得ることを目的として，ホルモンの血中濃度のみではなく，コルチゾールの代謝物である 17-OHCS の尿中排泄量を測定した。その結果，17-OHCS の 24 時間排泄量において，治験薬投与期間中に継続的な上昇を示した例は認められなかった。

9.4.6. その他の安全性パラメータ

プラセボ群を含む各投与群で体温の軽度上昇が認められたが，いずれの群においても，投与前値との差の変動に一定の傾向はみられなかった。

プラセボ群と比べ 75 mg 群，150 mg 群において，拡張期および収縮期ともに軽度の血圧上昇が認められたが，用量相関はみられなかった。

脈拍数は 75 mg 群，150 mg 群のいずれもプラセボ群と同様の推移であった。

150 mg 群の 1 例に脈の結滞（期外収縮）が認められたため，本被験者にモニター心電図とホルター心電図を追加実施した。その結果，心室性期外収縮の頻度は治験期間中と追跡調査時とで大きな違いはなく，有害事象と治験薬との因果関係は否定された。

心理作業検査（タッピング検査，フリッカー検査，MMS 記憶検査）においては，投与後タッピング検査で作業量の増加およびフリッカー検査で融合閾値，弁別閾値の上昇が認められたが，投与群ごとの平均値でみると明らかな用量相関は認められなかった。

9.5. 結論

自覚症状，他覚所見に特記すべき所見はみられず，臨床検査において臨床上問題となる異常は認められなかった。また，軽度の血圧上昇が認められたが用量相関はなかった。

安全性に対する総合評価において，投与 4 日目の臨床検査でアミラーゼの異常高値が認められ，5 日目からの投与を中止したプラセボ投与の 1 例を除く 16 例中 15 例（プラセボ投与 3 例を含む）が，「忍容性あり」と判定された。

以上より，ベンラファキシン ER 75 mg および 150 mg 7 日間反復投与時の忍容性は良好であることが確認された。

薬物動態の結果においては，ベンラファキシン ER 75 mg および 150 mg 7 日間反復投与において，ベンラファキシンおよび活性代謝物 ODV の血中濃度は 2 日目以降ほぼ一定に保たれていた。したがって，薬物の体内への蓄積性は低いと考えられた。

10. 185-US 試験（参考資料）5.3.3.1.4

治験の標題：　非アジア系健康成人を対象としたベンラファキシン ER の薬物動態の検討

10.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	**主要目的：** 非アジア系健康成人にベンラファキシンER 37.5 mg，75 mgおよび225 mgを単回経口投与し薬物動態と用量比例性を検討する。 **副次目的：** 非アジア系健康成人にベンラファキシンER 37.5 mg，75 mgおよび225 mgを単回経口投与した時の安全性および忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，単回投与，3期クロスオーバー試験
対象	非アジア系健康成人
主な組み入れ基準	年齢18～45歳，BMI20以上，体重50 kg以上，スクリーニング時のCYP2D6対立遺伝子検査でExtensive Metabolizerと判断された健康成人
目標被験者数	少なくとも14例
被験薬/Lot番号	ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/VX27409A ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/VX45706A
被験薬の用法・用量	3期クロスオーバー法で下記いずれかの用量のベンラファキシンERを単回投与した。 ・ベンラファキシンER 37.5 mg ・ベンラファキシンER 75 mg ・ベンラファキシンER 225 mg 各期間の間には5日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体をベンラファキシンER投与前および投与後1，2，4，6，8，10，12，16，24，36，48，60，72時間に採取した。
薬物動態分析方法	HPLCを用いて血漿中のベンラファキシンおよびODVの濃度を測定した。 ベンラファキシンおよびODVの検出限界は5.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図検査 有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 多分関連なし（Probable Not），5. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシンおよびODVのC_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\infty}$等の薬物動態パラメータをモデル非依存法により算出した。用量比例性は，被験者と期間を含めたパワーモデルにより評価した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	2002年5月2日～2002年5月16日

10.2. 被験者の内訳および特性

本治験期間中 1 例が 2 期目（75 mg）終了後，有害事象により治験を中止した。

Table 10-1. 被験者の内訳：185-US

	ベンラファキシン ER 37.5 mg	ベンラファキシン ER 75 mg	ベンラファキシン ER 225 mg
組み入れ例数：18			
投与例数	18	18	17
安全性評価例数	18	18	17
薬物動態評価例数	18	18	17
完了例数	18	18	17

Table 10-2. 被験者背景（安全性評価例）：185-US

項目	全被験者 (N=18)
年齢（歳）	
平均	33.3
標準偏差	7.1
範囲	22～44
性別，n (%)	
男性	18 (100.0)
体重（kg）	
平均	79.9
標準偏差	11.3
範囲	55.7～96.1
人種，n (%)	
白人	3 (16.7)
黒人	13 (72.2)
ヒスパニック	2 (11.1)

治験総括報告書 Table 7.2A から引用

10.3. 薬物動態

ベンラファキシンと ODV の薬物動態パラメータを Table 10-3 および Table 10-4，パワーモデルによる用量比例性の検討結果を Table 10-5 および Table 10-6 に示した。また, Figure 10-1～Figure 10-4 に各被験者のベンラファキシンと ODV の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$をそれぞれ示した。

単回経口投与後の最高血漿中濃度到達時間は，ベンラファキシンで約 6 時間，ODV で約 11 時間であった。また，ベンラファキシンの $t_{1/2}$ は約 10 時間，ODV の $t_{1/2}$ は約 14 時間であった。

パワーモデルのあてはめにより用量比例性を評価した結果，ベンラファキシンの $AUC_{0-\infty}$では p=0.73 であり帰無仮説は棄却できず線形性を示すと考えられた。しかし，ベンラファキシンの C_{max} では p=0.006（$\beta \neq 1$）であり若干の非線形性が認められた。しかし，指数 β の信頼区間は 1.02～1.09 でほぼ 1 であり，また投与量を 2 倍にしたとき C_{max} は $2^{1.06}$ 倍，すなわち 2.08 倍になるが，この程度は臨床上重要ではないと考えられた。ODV では C_{max} と AUC ともに線形性は棄却されなかった（β の信頼区間はそれぞれ 0.97～1.04 および 0.95～1.02，p 値はそれぞれ 0.71，0.41）。各

投与量群のCL/Fに差が認められないことからもベンラファキシンとODVには用量比例性があると考えられた。

Table 10-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：185-US

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
37.5 mg	20.2±5.1	6.2±0.9	9.9±2.6	370.4±133.2	1.49±0.68
(N=18)	19.6	6.2	9.6	347.4	1.36
75 mg	40.9±12.2	5.9±1.1	9.3±2.1	695.4±237.5	1.58±0.73
(N=18)	39.2	5.8	9.0	653.5	1.45
225 mg	137.3±48.2	6.1±0.5	9.7±2.0	2332.4±1047.3	1.51±0.80
(N=17)	130.0	6.1	9.5	2126.1	1.34
3期クロスオーバーの分散分析（p値）					
順序	0.77	0.89	0.28	0.82	0.89
被験者（順序）	0.001	0.14	0.003	0.001	0.001
処置	0.009	0.40	0.61	0.19	0.19
期間	0.002	0.21	0.06	0.19	0.19

上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
治験総括報告書 Table 8.1.1A から引用

Table 10-4. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：185-US

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)
37.5 mg	39.0±9.3	11.2±2.6	14.8±3.03	1296.2±377.8	0.40±0.15
(N=18)	37.7	10.9	14.47	1237.0	0.38
75 mg	77.6±21.2	11.7±2.4	14.1±2.7	2524.3±729.7	0.41±0.15
(N=18)	74.7	11.4	13.84	2415.5	0.39
225 mg	231.0±52.8	11.3±2.0	13.2±2.4	7412.8±2051.5	0.42±0.16
(N=17)	224.9	11.1	12.94	7097.8	0.40
3期クロスオーバーの分散分析（p値）					
順序	0.39	0.95	0.77	0.55	0.26
被験者（順序）	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
処置	0.81	0.68	0.01	0.65	0.65
期間	0.20	0.28	0.13	0.15	0.15

上段：平均値±標準偏差，下段：幾何平均値
治験総括報告書 Table 8.1.2A から引用

Table 10-5. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシン薬物動態パラメータのパワーモデル：185-US

投与量	モデル	モデルの指数についての 95%信頼区間	P 値（H_0：指数=1）
C_{max}	C_{max}=0.42･投与量 $^{1.06}$	（1.02，1.09）	0.006
AUC	AUC=8.77･投与量 $^{1.01}$	（0.96，1.05）	0.73

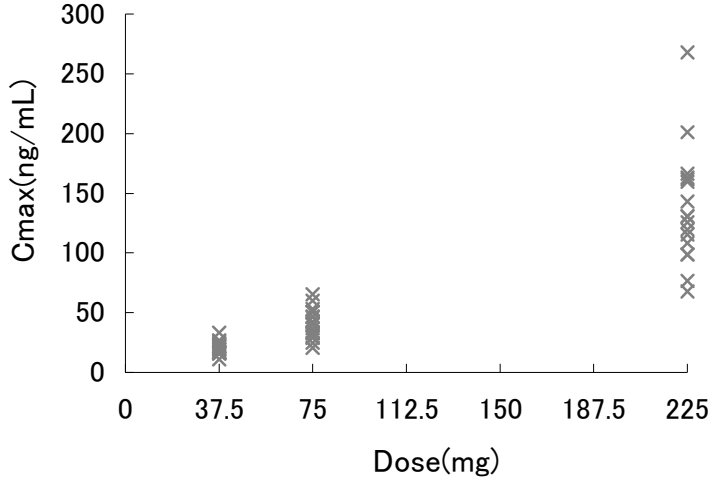
治験総括報告書 Table 8.1.1B から引用

Table 10-6. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV 薬物動態パラメータのパワーモデル：185-US

投与量	モデル	モデルの指数についての 95%信頼区間	P 値（H_0：指数=1）
C_{max}	C_{max}=0.98･投与量 $^{1.01}$	（0.97，1.04）	0.71
AUC	AUC=34.68･投与量 $^{0.98}$	（0.95，1.02）	0.41

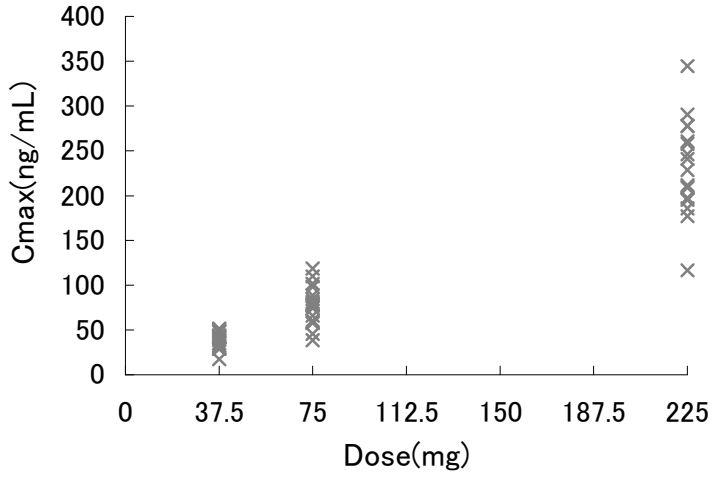
治験総括報告書 Table 8.1.2B から引用

Figure 10-1. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの C_{max}：185-US



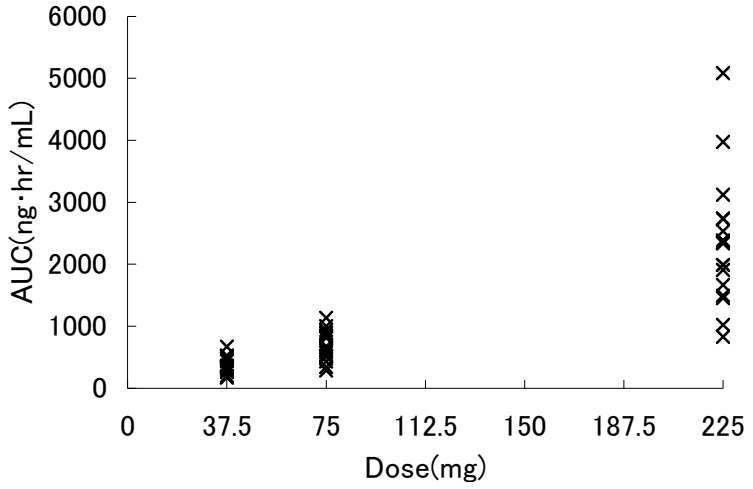
治験総括報告書 Supportive Figure 8-2 から引用

Figure 10-2. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の C_{max}：185-US



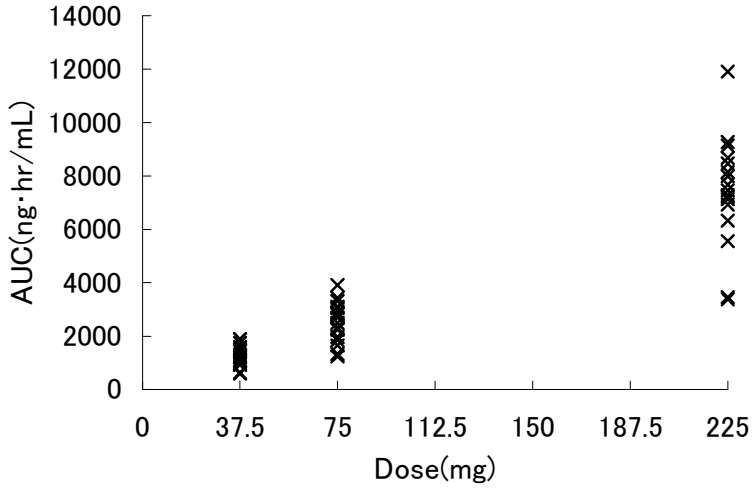
治験総括報告書 Supportive Figure 8-5 から引用

Figure 10-3. ベンラファキシン ER 単回経口投与時のベンラファキシンの $AUC_{0-\infty}$：185-US



治験総括報告書 Supportive Figure 8-3 から引用

Figure 10-4. ベンラファキシン ER 単回経口投与時の ODV の $AUC_{0-\infty}$：185-US



治験総括報告書 Supportive Figure 8-6 から引用

10.4. 安全性の結果

18 例中 10 例の被験者が有害事象を報告した。重篤な有害事象は発現しなかった。1 例（被験者 ID18501-010）が 2 期目（75 mg）終了後に上気道感染を発現し治験を中止した。

Table 10-7. 安全性の結果要約：185-US

	ベンラファキシン ER 37.5 mg N=18	ベンラファキシン ER 75 mg N=18	ベンラファキシン ER 225 mg N=17	全体 N=18
有害事象発現例数（%）	4 (22.2)	6 (33.3)	8 (47.1)	10 (55.6)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	1

10.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 10-8 に示した。

いずれかの用量投与時に 2 例以上にみられた有害事象は，頭痛（37.5 mg 投与時に 1 例，75 mg 投与時に 2 例，225 mg 投与時に 0 例，以下同順），下痢（1 例，2 例，1 例），悪心（1 例，2 例，6 例），傾眠（0 例，1 例，2 例）および浮動性めまい（0 例，0 例，2 例）であった。認められた有害事象はすべて軽度または中等度であった。

Table 10-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：185-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 37.5 mg (N=18)	ベンラファキシン ER 75 mg (N=18)	ベンラファキシン ER 225 mg (N=17)
発現例数（%）	4 (22.2)	6 (33.3)	8 (47.1)
全身系	2 (11.1)	3 (16.7)	0
腹痛	0	1 (5.6)	0
発熱	1 (5.6)	0	0
頭痛	1 (5.6)	2 (11.1)	0
心・血管系	1 (5.6)	0	0
血管拡張	1 (5.6)	0	0
消化器系	2 (11.1)	3 (16.7)	7 (41.2)
下痢	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.9)
おくび	0	0	1 (5.9)
悪心	1 (5.6)	2 (11.1)	6 (35.3)
代謝・栄養系	0	0	1 (5.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.9)
神経系	1 (5.6)	3 (16.7)	5 (29.4)
離人症	0	0	1 (5.9)
浮動性めまい	0	0	2 (11.8)
ジストニー	0	0	1 (5.9)
協調運動異常	0	1 (5.6)	0
神経過敏	1 (5.6)	0	0
錯感覚	0	0	1 (5.9)
傾眠	0	1 (5.6)	2 (11.8)
振戦	0	1 (5.6)	1 (5.9)
開口障害	0	1 (5.6)	0
呼吸器系	0	1 (5.6)	2 (11.8)
咽頭炎	0	1 (5.6)	1 (5.9)
鼻炎	0	1 (5.6)	0
上気道感染	0	0	1 (5.9)
泌尿・生殖器系	0	0	1 (5.9)
排尿困難	0	0	1 (5.9)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 9.2.2A から引用

10.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

10.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

10.4.4. 有害事象による中止

1 例（被験者番号 18501-010，42 歳男性）が有害事象により治験を中止した。1 期目（37.5 mg）および 2 期目（75 mg）を終えた休薬期間中に軽度の上気道感染が発現，アセトアミノフェン等

を投与し事象は回復した。有害事象と治験薬との因果関係は，治験医師により「関連なし」と判断された。

10.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

10.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

心電図では，1 例（被験者番号 18501-015）で 3 期目（225 mg）の投与 3 日後に QRS 間隔の延長（120 msec）がみられたが，変動は臨床的に重要とは判断されなかった。

10.5. 結論

ベンラファキシンの AUC は 37.5 mg から 225 mg の範囲内で用量に相関して増加した。ベンラファキシンの C_{max} は用量に比例せず増加していたが，比例からの逸脱の程度はわずかであり（2 倍の用量に対し C_{max} は 2.08 倍）臨床上問題になると考えられるものではなかった。ODV の C_{max}, $AUC_{0-\infty}$ は用量に相関した。この結論は，各投与群間の CL/F に差がないことによっても裏づけられた。

安全性については，全般的にベンラファキシン ER の安全性と忍容性が確認された。

11. 109-US 試験（参考資料）5.3.3.1.5

治験の標題： 健康被験者を対象とした ^{14}C 標識ベンラファキシンの体内分布に関する試験

11.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	健康成人男性を対象とし，^{14}C標識ベンラファキシン単回経口投与後のベンラファキシンの代謝経路を特定する。
治験デザイン	単施設，非盲検，単回投与
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～35歳の健康成人男性で，肥満度が±10%以内の者
目標被験者数	10例
被験薬/Batch番号	50μCiの^{14}C標識ベンラファキシンカプセル（50 mg）/109-1
治験薬の用法・用量	被験者は治験前夜に軽食を摂取した。 試験当日には標準的な朝食摂取後に^{14}C標識ベンラファキシン（50 mg，1カプセル，比放射能-1.04μCi/mg塩基）を投与した。
投与期間	1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は投与前および投与後0.5，1，2，4，6，8，12，16，24，36，48，72，96，120時間に採取し，尿検体は投与前および投与後0-4，4-8，8-12，12-24，24-48，48-72，72-96，96-120時間の期間に蓄尿した。糞は投与後0-24，24-48，48-72，72-96，96-120時間に採取した。
薬物動態分析方法	液体シンチレーションカウンタおよびHPLCを用いて血液，尿，糞中のベンラファキシンおよびその主要な活性代謝物であるODVの濃度を測定した。ODV以外の代謝物の血漿中濃度は総放射能とベンラファキシンおよびODVの血漿中濃度の合計との差により算出した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は10 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}およびAUC_{0-24hr}等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシン，ODVおよびその他の代謝物の薬物動態プロファイルを記述統計で要約した。 **安全性：** 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（米国）
治験期間	1988年11月～1989年1月

11.2. 被験者の内訳および特性

10 例全例が中止することなく試験を完了した。

Table 11-1. 被験者の内訳：109-US

	^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg
組み入れ例数	10
投与例数	10
安全性評価例数	10
薬物動態評価例数	10
完了例数	10

Table 11-2. 被験者背景（安全性評価例）：109-US

項目	^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg (N=10)
年齢（歳）	
平均	28.4
範囲	23～35
性別，n (%)	
男性	10 (100.0)
体重（kg）	
平均	74.4
範囲	58.0～94.8
人種，n (%)	
白人	8 (80.0)
黒人	2 (20.0)

治験総括報告書 表（p.6）から引用

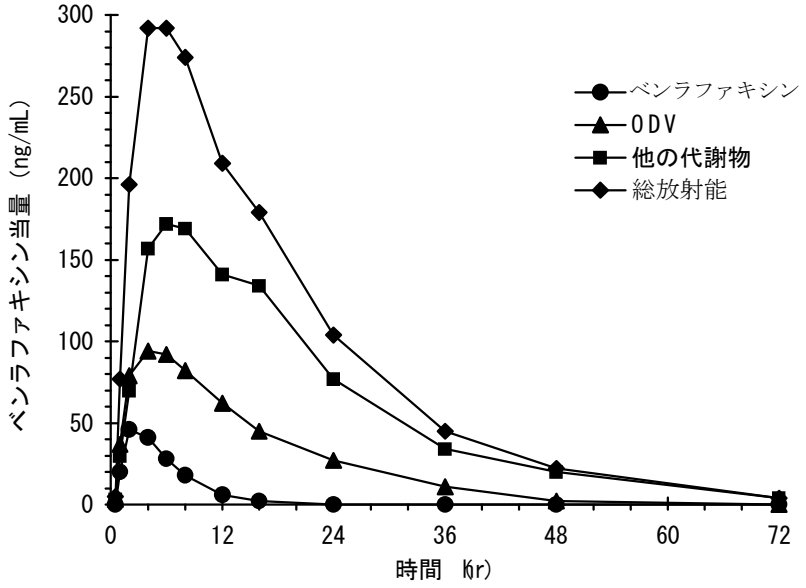
11.3. 薬物動態

^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg 単回経口投与後の血漿中の放射能推移を Figure 11-1 に，薬物動態パラメータを Table 11-3 に示した。

健康成人男性に ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与したときのベンラファキシンの C_{max} および T_{max} は，それぞれ 48±22 ng/mL（平均値±標準偏差）および 2.6±1.0 時間であった。ベンラファキシンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，313±l95 ng･hr/mL であり，血漿中総放射能（4668 ng･hr/mL：ベンラファキシン換算）の約 7%であった。

ODV の C_{max}，T_{max} および $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，それぞれ 101±36 ng/mL，4.4±1.6 時間，1389±476 ng･hr/mL であった。

Figure 11-1. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中放射能の推移：109-US



10 例の平均値として示した。
治験総括報告書 Figure 1 から引用

Table 11-3. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与したときのベンラファキシン，ODV，およびその他の代謝物の AUC（N=10，平均値±標準偏差）：109-US

	ベンラファキシン	ODV	その他の代謝物	総放射能
T_{max}（hr）	2.6±1.0	4.4±1.6	—	—
C_{max}（ng/mL）	48±22	105±38	185±62	299±63
$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng･当量 hr/mL）	313±195	1389±476	2984±476	4668±813

（C_{max} および $AUC_{0\text{-}24hr}$ は未変化体換算値として表示）
治験総括報告書 表（p.9），Table 2 から引用

^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg 経口投与後の尿中の薬物動態パラメータを Table 11-4 および Table 11-5 に示した。

^{14}C 標識ベンラファキシンは投与後, 48 時間以内に放射能の 87%が尿中に排泄された。投与後 120 時間以内の累積尿中排泄率は投与量の 92%，糞中では 1.9%，累積総排泄率は 94%であった。

48 時間以内の尿中累積排泄率の内訳は，ベンラファキシンが投与量の約 5%，ODV が約 29%，ODV グルクロン酸抱合体が約 26%，N, O-ジ脱メチル体（以下，NODV）が約 10%，NODV グルクロン酸抱合体が約 6%であった。同定されていない代謝物は投与量の 1%未満（0.9%）であった。

Table 11-4. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg を単回経口投与したときの尿および糞中放射能（平均値±標準偏差，N=9）：109-US

経路	0～4 時間	4～8 時間	8～12 時間	12～24 時間	24～48 時間	48～72 時間	72～96 時間	96～120 時間	合計
尿（%）	8.63±5.45	18.8±7.59	14.3±3.66	26.9±6.17	18.4±4.22	3.93±2.00	0.82±0.52	0.31±0.26	92.1±8.1
糞（%）		0.6±0.3[a, b]			0.9±0.7[b]	0.4±0.2	0.2±0.2[c]	0.2±0.4[c]	1.93±0.68
尿+糞（%）		69.2±7.35[a, b]			19.2±3.8	4.33±2.0	1.0±0.6	0.5±0.5	94.1±8.4

a：0～24 時間の合計，b：N=8，c：N=7
治験総括報告書 Table 3 から引用

Table 11-5. ^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg 単回経口投与後 48 時間までの各代謝物の投与量に対する尿中への累積排泄率（平均値±標準偏差，N=9）：109-US

	投与量に対する累積排泄率（%）
ベンラファキシン	4.7±3.1
O-脱メチル体（ODV）	29.4±5.0
ODV グルクロン酸抱合体	26.4±9.0
N, O-ジ脱メチル体（NODV）	9.8±2.7
NODV グルクロン酸抱合体	6.2±1.3
未確認の抱合体	2.7±1.5
グルクロン酸，および硫酸抱合体ではない未確認の代謝物	2.2±0.8
N, N, O-トリ脱メチル体（NNODV）	1.0±0.6
N-脱メチル体（NDV）	1.0±1.6
その他（未確認代謝物の一連のピーク）	0.9±0.4

治験総括報告書 Table 4 から引用

11.4. 安全性の結果

有害事象は 10 例中 2 例に発現した。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。

Table 11-6. 安全性の結果要約：109-US

	^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg（N=10）
有害事象発現例数（%）	2 (20.0)
重篤な有害事象発現例数	0
有害事象による中止例数	0

11.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 11-7 に示した。

1 例（被験者番号 006）に悪心が発現し約 10 分間持続した。また，別の 1 例（被験者番号 009）では，悪心と浮動性めまいが発現し約 2 時間持続した。いずれの有害事象も軽度であり，処置は必要なく自然に消失した。

Table 11-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：109-US

器官分類 基本語	^{14}C 標識ベンラファキシン 50 mg （N=10）
発現例数（%）	2 (20.0)
消化器系	2 (20.0)
悪心	2 (20.0)
神経系	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (10.0)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 p.9 から引用

11.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

11.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

11.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

11.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の異常変動は認められなかった。

11.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較した結果，臨床的に重要な変動は認められなかった。

11.5. 結論

本試験の結果より，ベンラファキシンはヒトでは複数の経路の代謝を受けた後に，主に尿中に排泄されることが示された。ヒトの尿中主要代謝物は ODV と ODV グルクロン酸抱合体であった。この所見はラット，イヌおよびサルの非臨床所見とは異なっていた。ラット，イヌおよびサルの尿中主要代謝物はそれぞれ WY-47,877，ODV グルクロン酸抱合体および N, N, O-トリ脱メチル体（NNODV）であった。

本試験では被験者全員に ODV への代謝が顕著に認められたが，ベンラファキシンの O-脱メチル化に関する代謝酵素の遺伝子多型による影響は認められなかった。

12. 135-FR 試験（参考資料）5.3.3.1.6

治験の標題： 健康被験者を対象としたベンラファキシン単回静脈内投与の安全性, 忍容性および薬物動態試験

12.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシン単回静脈内投与（5，10または15 mg）時の安全性，忍容性および薬物動態を検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，並行群間比較試験
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～35歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	12例（1コホートあたり4例［ベンラファキシン：3例，プラセボ：1例］）
被験薬/Batch番号	ベンラファキシン10 mg/mLバイアル/4TCE
対照薬	5%デキストロース
治験薬の用法・用量	朝食後にベンラファキシンまたはプラセボを30分定速静脈内（IV）投与した。 コホート1：ベンラファキシン5 mgまたはプラセボ コホート2：ベンラファキシン10 mgまたはプラセボ コホート3：ベンラファキシン15 mgまたはプラセボ
投与期間	1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は投与前および投与開始5，10，15，20，30（投与終了），35，40，45分後，1，1.25，1.5，2，3，4，6，8，12，18，24，32，48時間後に採取した。尿検体は投与前および投与開始から0-2，2-4，4-6，6-8，8-12，12-24，24-48時間の期間に蓄尿した。
薬物動態分析方法	血漿および尿中のベンラファキシンとODVの濃度をHPLC-UV法により測定し，要約統計量（平均値，標準偏差）を算出した。また，例数が少ないため，投与量間の薬物動態プロファイルの統計学的比較は行わなかった。なお，ベンラファキシンおよびODVの定量限界は血漿でそれぞれ5.0および7.2 ng/mL，尿ではいずれも0.10 µg/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}および$AUC_{0\text{-}24hr}$等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシン，ODVおよびその他の代謝物の薬物動態プロファイルを記述統計で要約した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別および重症度別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年4月～1995年5月

12.2. 被験者の内訳および特性

健康成人男性 12 名が組み入れられ，中止することなく全例が試験を完了した。

Table 12-1. 被験者の内訳：135-FR

	プラセボ (N=3)	ベンラファキシン IV 5 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 10 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 15 mg (N=3)
組み入れ例数	3	3	3	3
投与例数	3	3	3	3
安全性評価例数	3	3	3	3
薬物動態評価例数	0	3	3	3
完了例数	3	3	3	3

Table 12-2. 被験者背景（安全性評価例）：135-FR

項目	プラセボ (N=3)	ベンラファキシン IV 5 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 10 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 15 mg (N=3)
年齢（歳）				
平均	24.3	22.7	22.7	23.7
標準偏差	2.1	2.9	1.2	1.2
範囲	22～26	21～26	22～24	23～25
性別，n (%)				
男性	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
体重（kg）				
平均	78.3	77.7	69.5	66.3
標準偏差	9.5	5.5	3.8	7.5
範囲	71～89	74～84	66～73	59～74
人種，n (%)				
白人	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)

治験総括報告書 Table 5.2A から引用

12.3. 薬物動態

健康成人男性へのベンラファキシンの 10 または 15 mg 単回点滴静注時のベンラファキシンおよび ODV の主な薬物動態パラメータを Table 12-3 に要約した。なお，5 mg 投与群については，血漿中ベンラファキシン濃度の測定実施が困難であったため，血漿中 ODV 濃度は，すべての時点で検出限界以下であったため，いずれも表から除外した。

10 mg 静脈内投与と 15 mg 静脈内投与を合わせ，例数を 6 例として求めたベンラファキシンの平均全身クリアランス（CL）は 0.85 L/hr/kg であった。定常状態におけるベンラファキシンの分布容積（V_{ss}）は 3～5 L/kg と比較的大きく，また，腎外クリアランス（CL_{nr}）は 0.79 L/hr/kg（約 900 mL/min）であり，これは一般的に知られる肝血流速度（1600 mL/min）の 56%に相当する。さらに，ベンラファキシンおよび ODV の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$は経口投与時では通常 ODV がベンラファキシンよりも高い値を示すのに対し，今回実施した静脈内投与においてはベンラファキシンの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$の方が ODV よりも高値を示した。これらの結果から，ODV への代謝は経口

投与後の初回通過効果による影響が大きいことが確認された。静脈内投与後の ODV の血漿中濃度は低く，ODV は投薬開始後 3～4 時間以内に最高血中濃度に到達した。

Table 12-3. ベンラファキシンの単回点滴静注時（10，15 mg）のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）：135-FR

投与群	例数	ベンラファキシン						ODV		
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	CL (L/h/kg)	CL_r[a] (L/h/kg)	CL_{nr}[b] (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)
10 mg	3	49±8	127±26	0.99±0.19	0.056±0.007	0.93±0.19	3.34±0.14	15±3	3.8±2.4	605±270
15 mg	3	81±3	322±192	0.70±0.39	0.051±0.031	0.65±0.39	5.37±1.80	24±7	3.0±1.0	690±29

a：腎クリアランス
b：CL_{nr}（腎外クリアランス）＝CL – CL_r
治験総括報告書 Table 6.1.1A，Table 6.1.2A から引用

12.4. 安全性の結果

有害事象は 12 例中 4 例に発現した。投与群別では，ベンラファキシン 5 mg 群では発現しなかったが，10 mg 群および 15 mg 群で各 1 例，プラセボ群で 2 例に発現した。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。

Table 12-4. 安全性の結果要約：135-FR

	プラセボ (N=3)	ベンラファキシン IV 5 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 10 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 15 mg (N=3)
有害事象発現例数（%）	2 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0

12.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 12-5 に示した。

ベンラファキシン 10 mg 群と 15 mg 群の各 1 例に，悪心および嘔吐が発現し，プラセボ群の 1 例に高血圧，頻脈，排尿困難が発現した。また，臨床検査値の異常が 2 例に認められたが，いずれの被験者も投与開始前より異常値を示していた。

Table 12-5. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：135-FR

器官分類 基本語	プラセボ (N=3)	ベンラファキシン IV 5 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 10 mg (N=3)	ベンラファキシン IV 15 mg (N=3)
発現例数（%）	2 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
全身系	1 (33.3)	0	0	0
臨床検査異常	1 (33.3)	0	0	0
心・血管系	1 (33.3)	0	0	0
高血圧	1 (33.3)	0	0	0
頻脈	1 (33.3)	0	0	0
消化器系	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
悪心	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
嘔吐	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
代謝・栄養系	0	0	1 (33.3)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (33.3)	0
泌尿・生殖系	1 (33.3)	0	0	0
排尿困難	1 (33.3)	0	0	0

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 8.2A から引用

12.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

12.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

12.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

12.4.5. 臨床検査

ベンラファキシン 10 mg 群の 1 例に，投与前および治験期間を通じて軽度のコレステロール上昇が認められた。また，プラセボ群の 1 例に軽度の血清 GOT/GPT 上昇が認められたが，投与前より軽度の上昇が認められていたため，これらは運動（ジョギング）に起因するものと考えられた。

12.4.6. その他の安全性パラメータ

プラセボ群の 1 例（被験者番号 13501-007）は，静脈内投与開始約 45 分後に仰臥位で休息中に排尿困難を発現し，中等度の血圧上昇（159/96 mmHg）および脈拍数増加（101/分）が認められた。これらの事象は被験者を立ち上がらせ排尿させることで自然に消失した。

心電図については，臨床的に重要な変動はなかった。

12.5. 結論

静脈内投与による 3 種のベンラファキシン投与量（5，10 および 15 mg）は，安全で忍容性も良好であった。また，ベンラファキシン 10 mg の 30 分間静脈内注入による安全性プロファイルから，144-FR 試験で本投与量を用いることは妥当であると考えられた。

13. 111-US 試験（評価資料）5.3.3.3.1

治験の標題：　ベンラファキシン IR の薬物動態に対する腎機能障害の影響の評価

13.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	腎機能障害患者と健康成人でのベンラファキシンおよびODVの薬物動態を比較する。また，ベンラファキシンおよびODVの透析による除去率を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検，単回投与試験
対象	腎機能障害を有する患者および健康成人被験者
主な組み入れ基準	全被験者：21～65歳の健康男女で，肥満度が±15%以内の者。 腎機能障害を有する患者は，腎機能障害が臨床的および臨床検査的に安定していて，治験前の検査にて高血圧以外の他の疾患を併発していない者。 健康成人は，年齢，性別が腎機能障害を有する患者と対応するようにした。
目標被験者数	36例（終了時） 維持透析患者群：6例 腎機能障害患者群：12例 軽度（30<GFR≦70 mL/min）：6例 中等度（10<GFR≦30 mL/min）：6例 健康成人群：18例
被験薬/Lot番号	ベンラファキシンIR錠（50 mg）/Lot. 600AIV-8WAZI
治験薬の用法・用量	ベンラファキシンIR 50 mgを朝食後に投与した。 維持透析患者では，薬物動態における透析の影響の評価を目的として初回の投与48時間後にベンラファキシンIR 50 mgをもう1度投与し，2度目の投与と同時に4時間の透析を開始した。
投与期間	1日 維持透析患者のみ2回投与
観察項目	**薬物動態：** 健康成人群および腎機能障害患者群については血液検体を投与直前および投与後0.5，1，2，4，6，8，10，12，16，24，36，48，60，72時間後に採取した。尿検体は投与前および投与後0-4，4-8，8-12，12-24，24-36，36-48，48-60，60-72時間に蓄尿した。維持透析患者については血液検体を投与直前および投与後0.5，1，2，4，6，8，10，12，16，24，32，40，48時間後に採取した。透析の影響を検討するため，動脈および静脈ラインの血液を透析開始時および投与後0.5，1，2，4時間に採取し，さらに投与後6時間に静脈ラインから血液を採取した。6例の維持透析患者ではベンラファキシンおよびODVの透析クリアランスの評価を行った。
薬物動態分析方法	血漿，尿，および透析検体中のベンラファキシンおよびODV濃度をHPLC-UV法を用いて測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は血漿で10 ng/mL，尿で0.1 μg/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。3群間の血中濃度，尿中排泄率および薬物動態パラメータを比較は一元配置分散分析により実施した。分散分析で有意差がみられた場合には，Duncanの多重範囲検定（有意水準α=0.05）を実施した。

項目	内容
	安全性： 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1989年1月24日～1990年1月5日

13.2. 被験者の内訳および特性

36 例の被験者は，腎機能障害患者が 12 例，維持透析患者が 6 例，健康成人が 18 例であった。また，12 例の腎機能障害患者は，24 時間クレアチニンクレアランス値で推定した糸球体濾過速度（GFR）による当時の重症度分類では，軽度（30<GFR≦70 mL/min）が 6 例，中等度（10<GFR≦30 mL/min）が 6 例であった。本治験期間中の中止例はなかった。

Table 13-1. 被験者の内訳：111-US

	健康成人	腎機能障害患者	維持透析患者	合計
組み入れ例数	18	12	6	36
投与例数	18	12	6	36
安全性評価例数	18	12	6	36
薬物動態評価例数	18	12	6	36
完了例数	18	12	6	36

Table 13-2. 被験者背景（安全性評価例）：111-US

項目	健康成人 (N = 18)	腎機能障害患者 (N = 12)	維持透析患者 (N = 6)	合計 (N = 36)
性別，n（%）				
女	5 (27.78)	4 (33.33)	1 (16.67)	10 (27.78)
男	13 (72.22)	8 (66.67)	5 (83.33)	26 (72.22)
年齢（歳）				
平均値	43.39	43.42	43.17	43.36
標準偏差	12.07	13.18	11.27	11.98
最小値	25.00	24.00	29.00	24.00
最大値	61.00	65.00	59.00	65.00
中央値	44.00	41.00	43.00	42.50
体重（kg）				
平均値	80.79	71.03	73.10	76.25
標準偏差	9.86	9.49	14.30	11.24
最小値	58.40	55.00	51.60	51.60
最大値	98.60	85.00	93.20	98.60
中央値	81.15	72.35	76.70	76.70

DEMO4 - 28SEP06 01:40

13.3. 薬物動態

健康成人および腎機能障害患者（維持透析患者を含む）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および ODV の薬物動態パラメータをそれぞれ Table 13-3 および Table 13-4 に示した。

ベンラファキシンの全身クリアランス（CL/F）は健康成人群，腎機能障害患者群，維持透析患者群の 3 群間で有意な差は認められなかったものの，維持透析患者群で 0.9 L/hr/kg と健康成人群の 2.1 L/hr/kg と比べて約 1/2 に減少しており，維持透析患者群の半減期（$t_{1/2}$）は健康成人群，腎機能障害患者群と比べて統計的に有意な遅延がみられた。

また, ODV のクリアランス（$CL/F/f_m$）は維持透析患者群で 0.16 L/hr/kg は健康成人群の 0.36 L/hr/kg と比較して約 1/2 に減少しており, 維持透析患者群の $t_{1/2}$ にはベンラファキシンと同様に健康成人群，腎機能障害患者群と比べて統計的に有意な遅延がみられた。

健康成人群および腎機能障害患者群では, ベンラファキシン IR 50 mg の投与量のうちベンラファキシンとしてそれぞれ約 5%および 3%，ODV として 29%および 20%が尿中に回収された。

維持透析患者群において実施された 4 時間の透析では, ベンラファキシン IR 50 mg の投与量のうちベンラファキシンとして 2.0%，ODV として 2.5%が透析液中に回収された。

Table 13-3. 健康成人および腎機能障害患者（維持透析患者を含む）にベンラファキシン IR 50 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：111-US

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	U_{0-72hr} (%dose)
健康成人群	71±50	2.2±0.9	3.8±2.7	494±483	2.1±1.4	0.073±0.037	5.2±4.6
（N=18）	31～224	0.3～4.2	1.1～13	133～2039	0.3～5.8	0.029～0.175	0.8～18
腎機能障害患者群	73±30	2.5±1.1	5.8±3.9	749±692	1.6±1.4	0.034±0.015	3.3±2.8
（N=12）	26～129	1.2～5.3	2.4～13	142～2344	0.3～5.7	0.010～0.057	0.4～10
維持透析患者群	87±33	3.6±2.4	10.6±8.4	1420±1078	0.9±0.8	—	—
（N=6）	43～138	1.3～7.3	3.6～25	328～2942	0.2～2.0		
一元配置分散分析 p値	0.71	0.09	0.009	0.02	0.18	0.003	0.22
2群の比較			N=I<D	N=I<D		N>I	

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
N：健康成人群，I：腎機能障害患者群，D：維持透析患者群
治験総括報告書 表（p.15），Summary Table 5 および Summary Table 6 から引用

Table 13-4. 健康成人および腎機能障害患者（維持透析患者を含む）にベンラファキシン IR 50 mg を経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ：111-US

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	U_{0-72hr} (%dose)
健康成人群	106±47	3.9±1.5	12±3	2044±880	0.36±0.15	0.096±0.036	29±7
（N=18）	37～207	1.5～6.8	6～17	907～4056	0.15～0.78	0.038～0.197	8～41
腎機能障害患者群	113±48	5.1±2.1	17±9	3181±2642	0.33±0.20	0.053±0.027	20±8
（N=12）	20～190	2.9～10	8～38	1019～11011	0.06～0.87	0.011～0.106	4～34
維持透析患者群	96±48	9.4±2.6	29±18	4486±868	0.16±0.05	—	—
（N=6）	54～175	5.9～13	15～60	3423～5324	0.11～0.23		
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

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
N：健康成人群，I：腎機能障害患者群，D：維持透析患者群
治験総括報告書 表（p.15），Summary Table 5 および Summary Table 7 から引用

13.4. 安全性の結果

有害事象は 36 例中 20 例（55.6%）から報告された。内訳は健康成人群で 7 例（38.9%），腎機能障害患者群で 9 例（75.0%），維持透析患者群で 4 例（66.7%）であった。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。

Table 13-5. 安全性の結果要約：111-US

	健康成人 (N = 18)	腎機能障害患者 (N = 12)	維持透析患者 (N = 6)	合計 (N = 36)
有害事象発現例数（%）	7 (38.9)	9 (75.0)	4 (66.7)	20 (55.6)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	6 (33.3)	8 (66.7)	3 (50.0)	17 (47.2)
有害事象発現件数	10	21	8	39
因果関係を否定できない有害事象発現件数	7	18	6	31
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0

AESMRY - 30JAN12 04:07

13.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 13-6，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 13-7 に示した。

いずれかの群で 3 例以上にみられた有害事象は，悪心（健康成人群 4 例，腎機能障害患者群 6 例，維持透析患者群で 3 例，以下同順），浮動性めまい（2 例，5 例，0 例）であった。

Table 13-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：111-US

器官分類	健康成人 N=18				腎機能障害患者 N=12				維持透析患者 N=6			
基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	7 (38.9)	6 (33.3)	1 (5.6)	0	9 (75.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0
胃腸障害	4 (22.2)	4 (22.2)	0	0	6 (50.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0
悪心	4 (22.2)	4 (22.2)	0	0	6 (50.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	0	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温変動感	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
血圧上昇	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	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	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	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	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
神経系障害	4 (22.2)	3 (16.7)	1 (5.6)	0	8 (66.7)	6 (50.0)	2 (16.7)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
多幸気分	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
潮紅	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
低血圧	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4T-SEV - 08FEB12 03:36

Table 13-7. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：111-US

器官分類	健康成人 N=18				腎機能障害患者 N=12				維持透析患者 N=6			
基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	6 (33.3)	6 (33.3)	0	0	8 (66.7)	4 (33.3)	4 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0
胃腸障害	4 (22.2)	4 (22.2)	0	0	6 (50.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
悪心	4 (22.2)	4 (22.2)	0	0	6 (50.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温変動感	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	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	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	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	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
神経系障害	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
多幸気分	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
潮紅	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
低血圧	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4TR-SEV - 08FEB12 03:36

13.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

13.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

13.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

13.4.5. 臨床検査

維持透析患者群の 1 例で, 2 回目投与後に肝酵素の上昇がみられた。この被験者（被験者番号 20, 59 歳男性）は軽度の AST（GOT）上昇（46 単位：基準値範囲 0～40），中等度の ALT（GPT）上昇（115 単位：基準値範囲 0～40）がみられた。

13.5. 結論

本試験の結果，統計的に有意ではなかったものの腎機能の低下に伴いベンラファキシンおよび ODV のクリアランスが低下する傾向がみられた。一方，維持透析患者群におけるベンラファキ

シンおよび ODV の半減期は，健康成人群に比べて 2 倍以上の延長がみられた。これらの結果から，腎機能障害を有する患者については，その程度に応じ投与量の減量や投与間隔の延長を考慮することが望ましいと考えられた。

14. 110-US 試験（評価資料）5.3.3.3.2

治験の標題：　ベンラファキシン IR の薬物動態における肝機能障害の影響の評価

14.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	肝機能障害患者および健康成人でのベンラファキシンおよびODVの薬物動態を比較する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，単回投与試験
対象	肝機能障害を有する患者および健康成人被験者
主な組み入れ基準	健康成人群：21～60歳の健康男女で，肥満度が±20%以内の者。 肝機能障害患者群：肝機能障害を有する者。ただし，肝機能障害が臨床的および臨床検査的に安定していて，その他の異常がない者。 健康成人と肝機能障害患者は，年齢，性別が対応するようにした。
目標被験者数	26例
被験薬/control番号	ベンラファキシンIR錠（25 mg）/600A-III-8VVM4 ベンラファキシンIR錠（50 mg）/600A-IV-8WAZ1
治験薬の用法・用量	以下の用量を朝食後に投与した。 ベンラファキシンIR 50 mgまたは25 mg 1日1回 各被験者は朝食後にベンラファキシンIR 50 mg 1回1錠摂取する計画であったが，当該用量にて被験者の2例が悪心と嘔吐の発現により治験を中止したため，投与量を25 mgに変更して実施した。
投与期間	1日
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は投与前および投与後0.5，1，2，4，6，8，10，12，16，24，36，48，72，96時間に採取した。尿検体は投与前および投与後0-4，4-8，8-12，12-24，24-48，48-72，72-96時間の期間に蓄尿した。
薬物動態分析方法	血漿および尿中のベンラファキシンとODVの濃度をHPLCを用いて測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は10 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシンおよびODVについてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。血中濃度，尿中排泄および薬物動態パラメータを比較するために一元配置分散分析を用いた。50 mgを服用した被験者の血漿濃度および薬物動態パラメータは，直線性があるものと仮定して25 mgに標準化した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]他1名
治験実施医療機関	[redacted]他1施設
治験期間	1989年7月27日～1990年4月23日

14.2. 被験者の内訳および特性

治験責任医師 Dr. A* は，目標症例数の肝機能障害患者を参加させることができなかったため，途中で治験責任医師を Dr. B* に変更した。Dr. A* は被験者 6 例（肝機能障害患者 5 例および健康成人 1 例）にベンラファキシン IR 50 mg を投与したが，これらの 6 例は安全性評価のみの対象とした。

Dr. B* が担当した 26 例では，最初に組み入れられた 3 例の被験者のうち 2 例（肝機能障害患者 1 例, 健康成人 1 例）に悪心および嘔吐が発現し治験を中止した。このときベンラファキシン IR の投与量は 50 mg としていたが，以後の被験者では投与量を 25 mg に減量した。減量後はすべての被験者が治験を完了した。治験を中止した 2 例については安全性評価のみ実施し，薬物動態解析からは除外した。

Table 14-1. 被験者の内訳：110-US

	Dr. A*		Dr. B*			
	ベンラファキシン IR 50 mg		ベンラファキシン IR 50 mg		ベンラファキシン IR 25 mg	
	健康成人	肝機能障害患者	健康成人	肝機能障害患者	健康成人	肝機能障害患者
組み入れ例数	1	5	1	2	12	11
投与例数	1	5	1	2	12	11
安全性評価例数	1	5	1	2	12	11
薬物動態評価例数	0	0	0	1[a]	12	11
完了例数	0	0	0	1	12	11

a. 肝機能障害患者 1 例の薬物動態パラメータは，25 mg 投与に換算して集計した。

Table 14-2. 被験者背景（安全性評価例）：110-US

項目	健康成人 (N = 14)	肝機能障害患者 (N = 18)	合計 (N = 32)
性別，n（%）			
女	2 (14.29)	1 (5.56)	3 (9.38)
男	12 (85.71)	17 (94.44)	29 (90.63)
年齢（歳）			
平均値	38.36	44.28	41.69
標準偏差	9.95	9.37	9.93
最小値	25.00	29.00	25.00
最大値	59.00	60.00	60.00
中央値	35.50	42.00	40.50
体重（kg）			
平均値	76.38	80.61	78.76
標準偏差	10.11	12.84	11.74
最小値	54.80	54.60	54.60
最大値	93.00	107.10	107.10
中央値	75.90	81.25	79.45

DEMO4 - 28SEP06 01:38

*；**新薬承認情報提供時に置き換えた。**

14.3. 薬物動態

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 を単回経口投与した時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータを Table 14-3 および Table 14-4 に要約した。健康成人 12 例中 1 例は，血漿中ベンラファキシン濃度がいずれの時点においても検出されなかったが，ODV 濃度は検出された。また，ベンラファキシン IR 50 mg が投与され治験を中止しなかった健康成人 1 例の薬物動態パラメータは，25 mg 投与に換算して集計した。

吸収速度（ka）を除くベンラファキシンの薬物動態パラメータには，肝機能障害患者群と健康成人群の間に統計的な有意差は認められなかったが，健康成人群に比べて肝機能障害患者群では，ベンラファキシンの CL/F は約 33%減少し，$t_{1/2}$ は約 2 倍に遅延した。

ODV のクリアランスは健康成人群に比べて肝機能障害患者群では約 30%減少し，$t_{1/2}$ は 2 倍に遅延した。健康成人群に比べて肝機能障害患者群で ODV の生成速度（ka）は有意に減少し，T_{max} は有意に遅延した。

Table 14-3. 健康成人および肝機能障害患者にベンラファキシン IR 25 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：110-US

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	ka (l/hr)
健康成人	37±19	1.5±0.8	3.9±1.7	252±190	2.1±1.4	0.101±0.041	6.30±4.58
（N=11）	16～77	0.5～2.6	1.2～5.9	66～643	0.5～5.0	0.042～0.170	0.96～15.42
肝機能障害患者	40±15	2.1±0.8	9.8±9.1	546±477	1.4±1.5	0.079±0.30	2.86±1.67
（N=12）	24～65	0.6～3.5	1.3～26	88～1513	0.2～5.3	0.031～0.118	0.51～5.39
p 値*	0.66	0.12	0.05	0.07	0.29	0.16	0.02

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
*：一元配置分散分析
治験総括報告書 表（p.15），Summary Table 4 および Summary Table 5 から引用

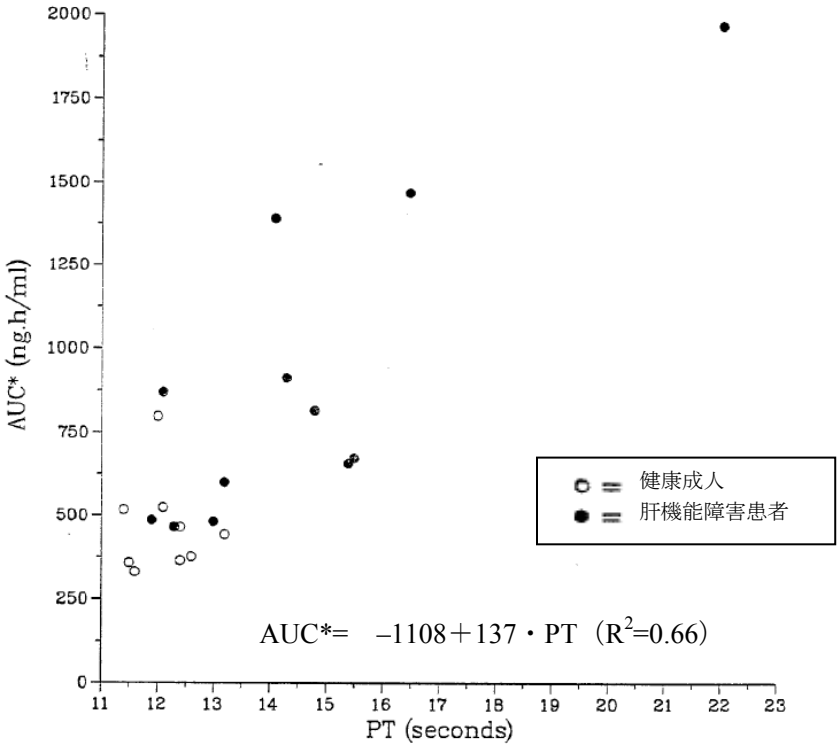
Table 14-4. 健康成人および肝機能障害患者にベンラファキシン IR 25 mg を単回経口投与したときの ODV の薬物動態パラメータ：110-US

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CL_r (L/hr/kg)	ka (l/hr)
健康成人	52±21	3.0±1.5	12±4	959±285	0.37±0.11	0.129±0.030	2.27±1.88
（N=11）	27～102	1.3～5.5	6～18	547～1400	0.22～.058	0.096～0.181	0.48～6.34
肝機能障害患者	40±25	6.9±3.2	22±7	1269±327	0.26±0.06	0.084±0.021	0.70±0.88
（N=12）	16～95	1.1～11	10～30	850～1791	0.18～0.35	0.047～0.116	0.09～3.30
p 値*	0.19	0.001	0.001	0.02	0.005	0.001	0.02

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
*：一元配置分散分析
治験総括報告書 表（p.16），Summary Table 4 および Summary Table 5 から引用

ベンラファキシンと ODV の合計（AUC*）はプロトロンビン時間とよく相関していた。

Figure 14-2. プロトロンビン時間とベンラファキシン曝露量：110-US



治験総括報告書 Figure 8（p.32）から引用

Figure 14-2 の結果から，肝機能障害患者の AUC*は以下の 3 グループに分類可能と考えた。

グループ 1：PT<14 秒　　（健康成人の範囲内で投与量調整は不要と考えられる）
グループ 2：14 秒≤PT≤18 秒　（多くの場合，投与量の調整が必要と考えられる）
グループ 3：18 秒<PT　　（必ず投与量の調整が必要と考えられる）

これらのグループの定常状態における血中濃度をシミュレーションした結果を Table 14-5 に示した。

Table 14-5. シミュレーションによる定常状態における血中濃度：110-US

		ベンラファキシン（ng/mL）			ODV（ng/mL）		
肝機能障害程度	**投与量**	**C_{max}**	**C_{mean}**	**C_{min}**	**C_{max}**	**C_{mean}**	**C_{min}**
正常（N=12）	50 mg 毎 8 時間	74	51	25	252	227	187
中等度障害（N=6）14 秒≤PT≤18 秒	25 mg 毎 8 時間	77	58	41	168	165	160
高度障害（N=1）PT>18 秒	25 mg 毎 24 時間	89	63	41	71	68	61

治験総括報告書 表（p.20）から引用

14.4. 安全性の結果

32 例中 14 例（43.8%）に有害事象が発現した。内訳は健康成人群で 4 例（28.6%），肝機能障害患者群で 10 例（55.6%）であった。重篤な有害事象の発現はなく，有害事象による中止例は，健康成人群および肝機能障害患者群ともに 1 例であった。

Table 14-6. 安全性の結果要約：110-US

	健康成人 (N=14)	肝機能障害患者 (N=18)	合計 (N=32)
有害事象発現例数（%）	4 (28.6)	10 (55.6)	14 (43.8)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	4 (28.6)	10 (55.6)	14 (43.8)
有害事象発現件数	6	16	22
因果関係を否定できない有害事象発現件数	6	16	22
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数（%）	1 (7.1)	1 (5.6)	2 (6.3)

AESMRY - 30JAN12 04:09

14.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 14-7，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 14-8 に示した。

いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象は，悪心（健康成人群 2 例，肝機能障害患者群 4 例，以下同順），頭痛（1 例，2 例），浮動性めまい（0 例，3 例）であった。

Table 14-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：110-US

器官分類	健康成人 N=14				肝機能障害患者 N=18				合計 N=32			
基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	4 (28.6)	1 (7.1)	3 (21.4)	0	10 (55.6)	6 (33.3)	3 (16.7)	1 (5.6)	14 (43.8)	7 (21.9)	6 (18.8)	1 (3.1)
胃腸障害	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	5 (27.8)	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	7 (21.9)	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.1)
悪心	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	4 (22.2)	3 (16.7)	1 (5.6)	0	6 (18.8)	4 (12.5)	2 (6.3)	0
嘔吐	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	2 (6.3)	0	1 (3.1)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	3 (9.4)	2 (6.3)	1 (3.1)	0
体温変動感	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	0
無力症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
神経系障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	5 (27.8)	3 (16.7)	2 (11.1)	0	6 (18.8)	3 (9.4)	3 (9.4)	0
頭痛	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)	0	3 (9.4)	0	3 (9.4)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	3 (16.7)	3 (16.7)	0	0	3 (9.4)	3 (9.4)	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
精神障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0
不安	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
ほてり	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4T-SEV - 08FEB12 03:35

Table 14-8. 有害事象の要約（因果関係を否定できない）：110-US

器官分類	健康成人 N=14				肝機能障害患者 N=18				合計 N=32			
基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	4 (28.6)	1 (7.1)	3 (21.4)	0	10 (55.6)	6 (33.3)	3 (16.7)	1 (5.6)	14 (43.8)	7 (21.9)	6 (18.8)	1 (3.1)
胃腸障害	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	5 (27.8)	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	7 (21.9)	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.1)
悪心	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	4 (22.2)	3 (16.7)	1 (5.6)	0	6 (18.8)	4 (12.5)	2 (6.3)	0
嘔吐	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	2 (6.3)	0	1 (3.1)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	3 (9.4)	2 (6.3)	1 (3.1)	0
体温変動感	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	0
無力症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
神経系障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	5 (27.8)	3 (16.7)	2 (11.1)	0	6 (18.8)	3 (9.4)	3 (9.4)	0
頭痛	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)	0	3 (9.4)	0	3 (9.4)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	3 (16.7)	3 (16.7)	0	0	3 (9.4)	3 (9.4)	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
精神障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0
不安	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
ほてり	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4TR-SEV - 08FEB12 03:35

14.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

14.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

14.4.4. 有害事象による中止

Dr. B* の被験者で 2 例が有害事象により治験を中止した。肝機能障害患者群の 1 例（被験者番号 1，41 歳）は重度の嘔吐，健康成人群の 1 例（被験者番号 5，30 歳）は中等度の悪心，嘔吐等による中止であった。

Table 14-9. 中止に至った有害事象一覧：110-US

群	被験者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
肝機能障害患者	11002001	41/男	嘔吐	関連あり	重度	治療により消失	1	1
健康成人	11002005	30/男	悪心	関連あり	中等度	治療により消失	1	1
			体温変動感	たぶん関連あり	中等度	治療により消失	1	1
			嘔吐	関連あり	中等度	治療により消失	1	1

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 (v14.1) coding dictionary applied.
AE1-W - 07FEB12 01:04

* ; **新薬承認情報提供時に置き換えた。**

14.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な変動と判断された臨床検査値異常変動は認められなかった。

14.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要な変動と判断されたバイタルサインおよび体重の変動は認められなかった。

14.5. 結論

ベンラファキシンおよびODVの薬物動態は，健康成人と肝機能障害患者で異なっていた。少なくとも中等度以上（14秒≤PT）の肝機能障害患者では1日投与量を半量にする必要があると考えられた。高度（18秒<PT）の肝機能障害患者では用量を減量したうえで，注意深くモニターする必要があると考えられた。

15. 140-US 試験（評価資料）5.3.3.3.3

治験の標題： 健康成人を対照とした肝機能障害患者のベンラファキシン静脈内投与および IR 経口投与時の薬物動態に関する無作為化，非盲検，クロスオーバー試験

15.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	**主要目的：** ・肝機能障害を有する患者および健康成人を対象として，ベンラファキシンの単回経口投与および静脈内投与時の薬物動態を検討する。 ・肝機能マーカー（アンチピリンおよびインドシアニングリーンのクリアランス）を測定し，肝機能障害患者におけるベンラファキシンのクリアランス減少の指標としての利用可能性を評価する。 **副次目的：** ・ベンラファキシンおよびODVの光学異性体ごとの薬物動態プロファイルに対する肝障害の影響を評価する。 ・肝機能の生化学的指標および被験者背景因子（年齢，体重および体表面積）を検討し，薬物動態を3群間（Child-Pugh A群，Child-Pugh B群，健康被験者群）で比較する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，非盲検，単回投与，2期クロスオーバー試験
対象	肝機能障害を有する患者および健康成人
主な組み入れ基準	**全被験者：**18～65歳の男女。かつ，体重50 kg以上で肥満度が–10～30%の範囲内の者。年齢が65歳を超える被験者または肥満度が30%を超える被験者は，登録の可否を個々に判断した。CYP2D6遺伝子多型が正常（野生型）の者。 **肝機能障害患者群：**急性肝障害ではない，Child-Pugh分類でA，B，Cの慢性肝障害を有する患者。腹水がある患者を含むChild-Pugh分類でCの患者は，登録の可否を個々に判断した（実際にはCの患者の登録なし）。 **健康成人群：**健康で，肝機能障害患者に年齢（±5歳），性別，体重（±10%），習慣（喫煙）が一致する者。
目標被験者数	40例 肝機能障害患者群：20例，健康成人群：20例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/9940223 ベンラファキシンIR錠（75 mg）/9940233 ベンラファキシン（10 mg/mL）/4TCE (1940655)
治験薬の用法・用量	朝食後にベンラファキシンを単回投与した。2期クロスオーバー法で経口または30分間かけて静脈内（IV）投与した。 各期の間に最低14日間の休薬期間を設けた。 **経口投与** 肝機能障害患者群：ベンラファキシンIR 37.5 mg 健康成人群：ベンラファキシンIR 75 mg **30分間静脈内投与** 肝機能障害患者群：ベンラファキシン5 mg 健康成人群：ベンラファキシン10 mg
投与期間	各期1日
観察項目	**薬物動態：** 経口投与時の血液検体は投与前（0時間）および投与後0.5，1，2，4，6，8，16，24，48，72，96時間に採取した。 静脈内投与時の血液検体は投与前および投与後10，20，30，40分，1，1.5，2，4，6，8，16，24，48，72，96時間に採取した。 尿検体は投与前および投与後0-24，24-48，48-72，72-96時間の期間に蓄尿した。

項目	内容
薬物濃度測定法	血漿中および尿中のベンラファキシン，ODV，N-脱メチル体（以下，NDV）およびN,O-ジ脱メチル体（以下，NODV）の濃度をHPLC法により測定した。ベンラファキシン，ODV，NDVおよびNODVの定量限界は血漿で5.0 ng/mL，尿で0.1 μg/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，バイタルサイン，臨床検査および心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC，CL/F等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシン，ODV，NDVおよびNODVの薬物動態パラメータについて，肝機能別の3群間（Child-Pugh A群，Child-Pugh B群，健康成人群）の比較を経口投与と静脈内投与のそれぞれについて二元配置分散分析により行った。分散分析において群効果が有意であるときに限り，Duncanの多重範囲検定を実施した。 ベンラファキシンおよびODVのクリアランスならびに複合AUC（ベンラファキシンおよびODVのAUCの合計）に及ぼす，被験者背景（年齢，体重，体表面積）および肝機能の生化学的指標（ALT，AST，ALP，アルブミン，クレアチニン，GFR，PT，aPTT，CL_{ICG}，CL_{AP}）の影響を評価するために，変数増減法による線形回帰分析を実施した。 **安全性：** 有害事象は事象別要約表を作成した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]他1名
治験実施医療機関	[redacted]他1施設
公表文献	なし
治験期間	1996年4月3日～1997年5月16日

15.2. 被験者の内訳および特性

41 例（肝機能障害患者 20 例，健康成人 21 例）が本治験に組み入れられ，全例が安全性解析対象例となった。このうち薬物動態評価例数は，静脈内投与時と経口投与時のデータを取り違えた可能性のある，肝機能障害患者の 1 例（被験者番号 14002-015，Pugh B 群）を除く 40 例であった。

41 例中 2 例がスクリーニング時の尿中薬物検査で陽性であったことが判明したため治験を中止した。1 例（被験者番号 14001-005）は肝機能障害患者で 1 期目の経口投与後に治験を中止し，1 例（被験者番号 14001-023）は健康成人で 1 期目の静脈内投与後に中止した。

Table 15-1. 被験者の内訳：140-US

	健康成人	肝機能障害患者	合計
組み入れ例数	21	20	41
投与例数	21	20	41
安全性評価例数	21	20	41
薬物動態評価例数	21	19	40
完了例数	20	19	39

Table 15-2. 被験者背景（安全性評価例）：140-US

項目	健康成人 (N = 21)	肝機能障害患者 Child-Pugh A (N = 8)	肝機能障害患者 Child-Pugh B (N = 12)	合計 (N = 41)
年齢（歳）				
平均値	51.71	56.75	50.58	52.37
標準偏差	10.90	5.87	10.71	10.10
最小値	34.00	46.00	35.00	34.00
最大値	68.00	64.00	68.00	68.00
中央値	54.00	56.00	48.50	54.00
性別，n（%）				
女	5 (23.81)	1 (12.50)	4 (33.33)	10 (24.39)
男	16 (76.19)	7 (87.50)	8 (66.67)	31 (75.61)
人種，n（%）				
黒人	1 (4.76)	2 (25.00)	1 (8.33)	4 (9.76)
その他	7 (33.33)	1 (12.50)	5 (41.67)	13 (31.71)
白人	13 (61.90)	5 (62.50)	6 (50.00)	24 (58.54)
体重（kg）				
平均値	84.28	75.66	85.03	82.82
標準偏差	13.18	9.81	12.73	12.69
最小値	63.60	66.40	64.10	63.60
最大値	122.00	92.20	108.00	122.00
中央値	83.50	71.15	85.50	82.70

DEMO4 - 28SEP06 01:43

15.3. 薬物動態

15.3.1. ベンラファキシンの薬物動態

ベンラファキシン IR の単回経口投与時およびベンラファキシン静脈内投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータを Table 15-3 および Table 15-4 に要約した。

経口投与時のベンラファキシンの $t_{1/2}$，CL/F および F について 3 群間で統計学的な有意差がみられた。肝機能障害患者群の $t_{1/2}$ は，健康成人群（肝機能障害患者群の 2 倍の用量を投与）と比較し約 2 倍に延長した（健康成人群，Pugh A 群，Pugh B 群でそれぞれ 4.9，8.6，11.8 時間）。CL/F は，健康成人群，Pugh A 群，Pugh B 群でそれぞれ 2.25，0.90，0.62 L/hr/kg であり，肝機能障害患者群で CL/F 値が少なくとも 60%減少した。ベンラファキシン IR を経口投与したときのバイオアベイラビリティ（F）は 3 群間に有意差がみられ（p=0.004），健康成人群で 50%，肝機能障害患者群で約 80～100%であった。

Table 15-3. ベンラファキシン IR 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：140-US

群 投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)	F
健康成人（N=20） 75 mg	98.1±55.9 85.4 (39.0-226.0)	2.0±1.2 1.7 (0.5-4.0)	4.9±2.6 4.5 (1.9-14.1)	768.8±763.4 534.3 (144.0-2916.7)	2.25±1.75 1.70 (0.31-7.50)	13.1±10.1 10.9 (4.8-45.4)	0.50±0.24 0.38 (0.02-0.86)
肝機能障害患者 Child-Pugh A（N=8） 37.5 mg	72.9±28.7 67.2 (28.5-116.0)	3.1±1.6 2.7 (1.0-6.0)	8.6±4.9 7.6 (3.2-19.9)	911.3±623.7 738.1 (193.3-2278.2)	0.90±0.83 0.68 (0.21-2.81)	7.8±2.6 7.4 (5.2-13.0)	0.79±0.20 0.76 (0.43-1.09)
肝機能障害患者 Child-Pugh B（N=11） 37.5 mg	71.2±21.5 68.1 (30.0-122.0)	2.8±1.5 2.5 (1.0-6.0)	11.8±639 10.2 (3.4-29.7)	1203.7±937.0 932.0 (184.1-3636.5)	0.62±0.55 0.47 (0.13-2.07)	7.2±2.0 7.0 (5.2-11.0)	1.03±0.59 0.90 (0.45-2.50)
二元配置分散分析によるp値							
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
群*施設	0.644	0.976	0.980	0.929	0.999	0.886	0.725
群因子に関するDuncanの多重範囲検定結果							
	—	—	Pugh B > 健康成人	—	健康成人> Pugh B = Pugh A	—	Pugh B > 健康成人

上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均，下段：範囲
治験総括報告書 Table 8.1.1A から引用

静脈内投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータは，C_{max} を除き 3 群間に統計学的な有意差が認められなかった。C_{max} の違いは健康成人群と肝機能障害患者群の投与量の違いに基づくものと考えられた。

Table 15-4. ベンラファキシン点滴静脈内投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：140-US

群 投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	CL (L/hr/kg)	V_z (L/kg)
健康成人（N=21） 10 mg	59.0±24.1 54.3 (21.0-128.0)	0.7±0.8 0.6 (0.3-4.0)	4.8±.3.3 4.0 (1.7-14.2)	258.4±287.0 186.8 (74.8-1341.9)	0.76±0.36 0.64 (0.10-1.51)	3.9±1.1 3.7 (1.0-5.8)
肝機能障害患者 Child-Pugh A（N=7） 5 mg	23.7±7.9 22.7 (15.8-36.5)	0.6±0.2 0.6 (0.5-1.0)	9.0±10.5 6.3 (3.8-32.3)	152.2±128.4 121.7 (59.3-424.3)	0.65±0.37 0.54 (0.36-1.22)	5.0±1.1 4.9 (3.6-7.0)
肝機能障害患者 Child-Pugh B（N=11） 5 mg	23.0±4.9 22.6 (17.2-33.6)	0.5±0.2 0.5 (0.5-1.0)	10.8±10.3 7.2 (1.3-36.8)	183.9±151.6 137.7 (32.5-561.6)	0.55±0.45 0.42 (0.11-1.63)	4.6±1.2 4.4 (2.6-6.1)
二元配置分散分析によるp値						
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
群*施設	0.763	0.511	0.739	0.999	0.826	0.752
群因子に関するDuncanの多重範囲検定結果						
	健康成人> Pugh A = Pugh B	—	—	—	—	—

上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均，下段：範囲
治験総括報告書 Table 8.1.2A および Supportive Table ST8-3 から引用

経口投与時のベンラファキシンの CL/F に対する回帰分析では，CL_{AP}，PT が回帰モデルに組み入れられた。また，ベンラファキシンの CL/F の変動の約 17%が CL_{ICG} により，約 39%が CL_{AP} により説明できることが示された。

静脈内投与時のベンラファキシンのクリアランス（CL）に対する回帰分析では，被験者背景および肝機能の生化学的指標のなかから選択される説明変数はなかった。また，CL_{ICG} または CL_{AP} で説明できるベンラファキシンの CL の変動は 6%未満であったため，CL_{ICG} および CL_{AP} は肝機能障害におけるベンラファキシンの CL の指標にはならないことが示された。

15.3.2. ODV の薬物動態

経口投与時の血漿中 ODV 濃度は，肝機能障害患者群に比べ健康成人群で経口投与 1～48 時間後まで有意に高い値であった。

ベンラファキシン IR の単回経口投与時およびベンラファキシン静脈内投与時の ODV の薬物動態パラメータを Table 15-5 および Table 15-6 に要約した。

経口投与時において，$CL/F/f_m$ および $V_z/F/f_m$ を除くすべての薬物動態パラメータは 3 群間で有意な差を示した。ODV の T_{max} は健康成人群，Pugh A 群，Pugh B 群でそれぞれ 4.3，7.3，9.5 時間であった。またベンラファキシンの $t_{1/2}$ の肝機能障害患者群における低下を考慮すると，ODV の生成は肝機能障害患者群で著しく遅延していると考えられた。更に ODV の $t_{1/2}$ は，肝機能障害患者群で約 40%延長した（Pugh A 群，Pugh B 群，健康成人群でそれぞれ 17.2，16.2，12.0 時間）。

静脈内投与時において，健康成人では全例で ODV の血漿中濃度の実測値が得られたが，肝機能障害患者群では 19 例中 8 例のみで定量下限以上の実測値が得られた。Pugh B 群では，実測値の不足から $t_{1/2}$ および V_z/f_m が推定できなかった。肝機能障害患者群から得られたデータが少なかったため分散分析は行わなかった。

Table 15-5. ベンラファキシン IR 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：140-US

群 投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	$V_z/F/f_m$ (L/kg)
健康成人（N=20） 75 mg	151.4±62.7 127.5 (15.4-254.0)	4.3±2.3 3.6 (1.0-8.0)	12.0±5.1 11.2 (5.4-29.1)	2860.9±1039.5 2567.6 (428.3-4610.3)	0.46±0.53 0.35 (0.20-2.52)	8.9±13.5 5.7 (3.4-53.4)
肝機能障害患者 Child-Pugh A（N=8） 37.5 mg	75.4±48.9 63.9 (24.1-180.0)	7.3±3.7 6.7 (4.0-16.0)	17.2±5.1 16.5 (10.2-25.7)	2115.4±1144.5 1917.1 (1053.0-4765.2)	0.28±0.09 0.26 (0.11-0.40)	6.6±2.8 6.2 (4.2-12.7)
肝機能障害患者 Child-Pugh B（N=11） 37.5 mg	43.4±24.4 36.5 (6.4-95.8)	9.5±6.6 7.6 (2.0-24.0)	16.2±3.8 15.8 (12.2-22.0)	1325.3±488.5 1081.5 (66.1-1734.8)	0.94±2.10 0.41 (0.22-7.28)	7.3±2.3 6.9 (4.1-10.8)
二元配置分散分析によるp値						
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
群*施設	0.448	0.219	0.582	0.116	0.776	0.821
群因子に関するDuncanの多重範囲検定結果						
	健康成人> Pugh A = Pugh B	Pugh B > 健康成人	Pugh A = Pugh B > 健康成人	健康成人= Pugh A > Pugh B	—	—

上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均，下段：範囲
治験総括報告書 Table 8.1.2A から引用

Table 15-6. ベンラファキシン点滴静脈内投与時の ODV の薬物動態パラメータ：140-US

群 投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	CL/f_m (L/hr/kg)	V_z/f_m (L/kg)
健康成人（N=21） 10 mg	28.9±48.1 16.9 (6.8-178.0)	6.8±5.6 5.2 (1.5-24.0)	16.6±7.2 15.4 (9.0-37.0)	708.9±1062.8 386.0 (40.2-3975.6)	0.51±0.63 0.31 (0.04-2.54)	6.0±2.5 4.9 (0.5-9.0)
肝機能障害患者 Child-Pugh A（N=4） 5 mg	10.1±5.9 9.1 (5.3-18.7)	8.5±5.3 7.4 (4.0-16.0)	16.3±9.2 14.2 (6.8-25.1)	231.0±162.8 109.1 (5.3-354.9)	2.86±5.22 0.63 (0.20-10.69)	6.0±3.5 5.0 (2.0-8.1)
肝機能障害患者 Child-Pugh B（N=3） 5 mg	6.5±1.3 6.4 (5.6-8.0)	6.7±1.2 6.6 (6.0-8.0)	— 	51.9±37.9 44.0 (27.4-95.5)	1.64±0.87 1.44 (0.68-2.39)	—

上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均，下段：範囲
肝機能障害患者群において得られたデータが少ないため統計的検討は実施しなかった。
治験総括報告書 Table 8.1.2A から引用

経口投与時の ODV のクリアランス（$CL/F/f_m$）に対する回帰分析では年齢，アルカリフォスファターゼが回帰モデルに組み入れられ，静脈内投与時のクリアランス（CL/f_m）では SGOT，体表面積，SGPT が組み入れられた。

CL_{ICG} または CL_{AP} で説明できる経口投与時の ODV の $CL/F/f_m$ の変動はともに 1%未満であった。また，CL_{ICG} または CL_{AP} で説明できる静脈内投与時の ODV の CL/f_m の変動はいずれも 9%未満であった。

15.3.3. NDV の薬物動態

経口投与時において，肝機能障害患者群 1 例および健康成人群 5 例のみで NDV の血漿中濃度の実測値が得られた。静脈内投与時においては，いずれの被験者においても定量下限を上回る NDV の実測値は得られなかった。得られたデータが少なかったため分散分析は行わなかった。

ベンラファキシン IR 経口投与後 96 時間までの NDV の尿中回収量はほとんどの被験者で 3 mg 未満であった。しかし 4 人の被験者で NDV が多く尿中から回収された（Pugh A 群の 1 例：7.85 mg，Pugh B 群の 2 例：5.33 mg，5.17 mg，健康成人群の 1 例：10.59 mg）。

ベンラファキシンの静脈内投与後 96 時間までの NDV の尿中回収量はほとんどの被験者で 5 mg 未満であった。しかし Pugh B 群の 1 被験者で 13.67 mg の NDV が尿中から回収された

15.3.4. NODV の薬物動態

経口投与時，肝機能障害患者群 4 例および健康成人群 3 例を除く全例で血漿中 NODV 濃度の実測値が得られた。しかしながら，静脈内投与時では Pugh B 群 1 例および健康成人群 3 例でのみ血漿中 NODV 濃度の実測値が得られた。したがって，データが少なかったため統計解析は行わなかった。

NODV の尿中回収は，ベンラファキシン IR の経口投与後 96 時間で平均 3 mg 未満，また，静脈内投与では平均 2 mg 未満であった。

15.3.5. 複合（ベンラファキシンおよび ODV 合計）の薬物動態

ベンラファキシン IR 経口投与およびベンラファキシン点滴静脈内投与時の，ベンラファキシンおよび ODV 合計の薬物動態パラメータを Table 15-7 に示した。

経口投与後の Pugh A 群, Pugh B 群および健康成人群の複合 C_{max} は, 138.7, 104.5 および 240.2 ng/mL であった。健康成人群の C_{max} は，肝機能障害患者群と比べて有意に高かった($p<0.001$)。AUC については, 肝機能障害患者 2 群が健康成人群に比べわずかに低かったが, 3 群間に有意差はなかった。

静脈内投与においては，複合の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。

Table 15-7. ベンラファキシン IR 経口投与およびベンラファキシン点滴静脈内投与時のベンラファキシンおよび ODV 合計の薬物動態パラメータ：140-US

	経口投与		点滴静脈内投与	
群 投与量	**C_{max}* (ng/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$* (ng･hr/mL)**	**C_{max}* (ng/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$* (ng･hr/mL)**
健康成人（N=20） 75 mg経口，10 mg IV	240.2±82.6 (39.0-368.0)	3603.7±1562.4 (557.2-7049.2)	77.4±64.5 (28.9-284.0)	1025.3±1306.1 (291.1-4977.5)
肝機能障害患者 Child-Pugh A（N=8） 37.5 mg経口，5 mg IV	138.7±55.6a (76.1-263.2)	2947.6±1132.4 (1582.0-5050.9)	24.9±9.6 (15.8-39.1)	286.2±156.8 (51.8-475.1)
肝機能障害患者 Child-Pugh B（N=11） 37.5 mg経口，5 mg IV	104.5±22.6 (87.5-166.5)	2447.3±632.7 (1737.3-3695.6)	23.0±4.9 (17.2-33.6)	797.2±1811.4 (40.1-6205.1)
二元配置分散分析によるp値				
群	0.001	0.092	0.060	0.720
施設	0.410	0.306	0.881	0.566
群*施設	0.278	0.343	0.628	0.852
群因子に関するDuncanの多重範囲検定結果				
	健康成人> Pugh A = Pugh B	—	—	—

*：ベンラファキシンおよび ODV の合計
上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
治験総括報告書 Table 8.5A から引用

15.4. 安全性の結果

有害事象は 41 例中 24 例（58.5%）に発現した。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。

Table 15-8. 安全性の結果要約：140-US

	健康成人		肝機能障害患者 Child-Pugh A		肝機能障害患者 Child-Pugh B		全体
	経口投与 (N=20)	静脈内投与 (N=21)	経口投与 (N=8)	静脈内投与 (N=7)	経口投与 (N=12)	静脈内投与 (N=12)	(N=41)
有害事象発現例数（%）	7 (35.0)	6 (28.6)	4 (50.0)	2 (28.6)	10 (83.3)	5 (41.7)	24 (58.5)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	7 (35.0)	4 (19.0)	4 (50.0)	2 (28.6)	10 (83.3)	5 (41.7)	23 (56.1)
有害事象発現件数	11	10	6	2	21	5	55
因果関係を否定できない有害事象発現件数	11	6	6	2	21	5	51
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0	0	0	0

AESMRY - 30JAN12 04:07

15.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 15-9，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 15-10 に示した。

認められた有害事象のほとんどは軽度であり，重度の有害事象はなかった。全体で 3 例以上にみられた有害事象は，悪心（14 例），頭痛（12 例），浮動性めまい（7 例）および傾眠（4 例）であった。

Table 15-9. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：140-US

	健康成人 経口投与 N=20			健康成人 静脈内投与 N=21			肝機能障害患者 Child-Pugh A 経口投与 N=8			肝機能障害患者 Child-Pugh A 静脈内投与 N=7			肝機能障害患者 Child-Pugh B 経口投与 N=12			肝機能障害患者 Child-Pugh B 静脈内投与 N=12			全体 N=41		
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度
発現例数（%）	7 (35.0)	7 (35.0)	0	6 (28.6)	6 (28.6)	0	4 (50.0)	4 (50.0)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	0	10 (83.3)	9 (75.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	5 (41.7)	0	24 (58.5)	23 (56.1)	1 (2.4)
心臓障害	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
胃腸障害	6 (30.0)	6 (30.0)	0	2 (9.5)	2 (9.5)	0	3 (37.5)	3 (37.5)	0	0	0	0	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	18 (43.9)	17 (41.5)	1 (2.4)
悪心	6 (30.0)	6 (30.0)	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	0	0	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	14 (34.1)	13 (31.7)	1 (2.4)
下痢	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)
腹部不快感	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
歯肉炎	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
疲労	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
神経系障害	4 (20.0)	4 (20.0)	0	4 (19.0)	4 (19.0)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	0	9 (75.0)	9 (75.0)	0	3 (25.0)	3 (25.0)	0	19 (46.3)	19 (46.3)	0
頭痛	1 (5.0)	1 (5.0)	0	4 (19.0)	4 (19.0)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	6 (50.0)	6 (50.0)	0	0	0	0	12 (29.3)	12 (29.3)	0
浮動性めまい	3 (15.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	7 (17.1)	7 (17.1)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	4 (9.8)	4 (9.8)	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
錯感覚	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
鼻閉	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4T-SEV - 08FEB12 03:37

Table 15-10.有害事象の要約（因果関係を否定できない）：140-US

	健康成人 経口投与 N=20			健康成人 静脈内投与 N=21			肝機能障害患者 Child-Pugh A 経口投与 N=8			肝機能障害患者 Child-Pugh A 静脈内投与 N=7			肝機能障害患者 Child-Pugh B 経口投与 N=12			肝機能障害患者 Child-Pugh B 静脈内投与 N=12			全体 N=41		
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度	合計	軽度	中等度
発現例数（%）	7 (35.0)	7 (35.0)	0	4 (19.0)	4 (19.0)	0	4 (50.0)	4 (50.0)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	0	10 (83.3)	9 (75.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	5 (41.7)	0	23 (56.1)	22 (53.7)	1 (2.4)
心臓障害	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
胃腸障害	6 (30.0)	6 (30.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	3 (37.5)	3 (37.5)	0	0	0	0	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	18 (43.9)	17 (41.5)	1 (2.4)
悪心	6 (30.0)	6 (30.0)	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	0	0	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	14 (34.1)	13 (31.7)	1 (2.4)
下痢	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)
腹部不快感	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
疲労	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
神経系障害	4 (20.0)	4 (20.0)	0	3 (14.3)	3 (14.3)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	0	9 (75.0)	9 (75.0)	0	3 (25.0)	3 (25.0)	0	18 (43.9)	18 (43.9)	0
頭痛	1 (5.0)	1 (5.0)	0	3 (14.3)	3 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	6 (50.0)	6 (50.0)	0	0	0	0	11 (26.8)	11 (26.8)	0
浮動性めまい	3 (15.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	7 (17.1)	7 (17.1)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	3 (25.0)	3 (25.0)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	4 (9.8)	4 (9.8)	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4TR-SEV - 08FEB12 03:37

15.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

15.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

15.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

15.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動と判断されたものはなかった。

15.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要な変動と判断されたバイタルサイン，体重，心電図における変動はなかった。

15.5. 結論

ベンラファキシンの全身および経口クリアランスは，健康成人群に比較して肝機能障害患者群（Child-Pugh A 群および B 群）で減少し，またベンラファキシンの経口バイオアベイラビリティが増加した。インドシアニングリーンおよびアンチピリンのクリアランスは，静脈内投与のベンラファキシンの全身クリアランスに対する肝機能障害の影響の予測因子とならないことが示されたが，アンチピリンのクリアランスは，肝機能障害患者群に経口投与した時のベンラファキシンの全身クリアランスをある程度予測可能と考えられた（r=0.621）。しかしながら，肝機能障害患者集団での用量調整用のマーカーとして利用可能と判断できるだけの高い相関は得られなかった。中等度の肝機能障害患者にベンラファキシンの経口投与量を 50%減量した時，ベンラファキシンおよび ODV の C_{max} は健康成人より軽度に低い値を示したが，$AUC_{0-\infty}$は健康成人に近い値を示した。したがって，これらの患者集団に対してはベンラファキシンの 50%の減量が推奨される。より重度の肝機能障害患者にはより大きい減量が必要になる可能性も考えられる。

16. 108-UK 試験（参考資料）5.3.3.3.4

治験の標題： 健康非高齢者および健康高齢者を対象としたベンラファキシン IR の薬物動態試験

16.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	健康成人を対象に，ベンラファキシンIRを単回および反復経口投与した時の年齢および性別の薬物動態への影響を比較する。
治験デザイン	単施設，非盲検，単回投与および反復投与試験
対象	健康非高齢者および健康高齢者
主な組み入れ基準	18～45歳（非高齢者群）または60歳以上（高齢者群）の健康男女で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	36例 非高齢者群：18例（男性9例，女性9例） 高齢者群：18例（男性9例，女性9例）
被験薬/Control番号	ベンラファキシンIR錠（25 mg）/1614
治験薬の用法・用量	以下の用量を食後に経口投与した。 Day 1：ベンラファキシンIR 50 mg単回経口投与 Day 3，4，5：ベンラファキシンIR 50 mg 1日3回8時間間隔で反復経口投与 Day 6：ベンラファキシンIR 50 mg単回経口投与
投与期間	6日間
観察項目	**薬物動態：** 単回経口投与時の薬物動態検討のため，Day 1の投与前および投与後0.5，1，2，4，6，8，10，12，16，24，36，48時間に血液検体を採取し，Day 1の投与前，投与後0-4，4-8，8-12，12-24，24-48時間の期間に蓄尿した。 反復経口投与時の薬物動態検討のため，Day 6の投与後0，0.5，1，2，4，6，8，10，12，16，24，36，48，72時間に血液検体を採取し，Day 6の投与後0-4，4-8，8-12，12-24，24-48，48-72時間の期間に蓄尿した。またトラフ値測定のため，Day 4および5の投与前に血液検体を採取した。
薬物動態分析方法	HPLCを用いて血漿中および尿中のベンラファキシン濃度およびその主要代謝物であるODV濃度を測定した。 定量限界はベンラファキシン，ODVいずれも血漿で10 ng/mL以下，尿で50 ng/mL以下であった。
安全性評価	身体所見，臨床検査，バイタルサイン，有害事象 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}24hr}$等の薬物動態パラメータを算出した。年齢間および性別間における薬物動態パラメータの比較には2元配置分散分析を用いた。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，重症度別に分類し要約した。臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] (英国)
治験期間	1988年4月～1988年8月

16.2. 被験者の内訳および特性

当初予定していた 36 例中高齢者群の 1 例（被験者番号 025，男性高齢者）は，治験薬の投与を受けずに治験を中止したため安全性評価から除外した。また有害事象のため治験を中止した非高齢者群の 1 例（被験者番号 011：女性非高齢者），仕事の都合により 1 回の投与を受けた後治験を中止した非高齢者群の 1 例（被験者番号 021，男性非高齢者）は薬物動態評価から除外した。代わりに新たに 3 例（被験者番号 037：男性高齢者，038：男性非高齢者および 039：女性非高齢者）を組み入れ，試験を実施した。

Table 16-1. 被験者の内訳：108-UK

	非高齢者女性	高齢者女性	非高齢者男性	高齢者男性	合計
組み入れ例数	10	9	10	10	39
投与例数	10	9	10	9	38
安全性評価例数	10	9	10	9	38
薬物動態評価例数	9	9	9	9	36
完了例数	9	9	9	9	36

Table 16-2. 被験者背景（安全性評価例）：108-UK

項目	非高齢者女性 (N=10)	高齢者女性 (N=9)	非高齢者男性 (N=10)	高齢者男性 (N=9)	合計 (N=38)
年齢（歳）					
平均値	34.30	68.00	26.30	64.56	47.34
標準偏差	3.95	6.34	5.06	4.69	19.10
最小値	30.00	60.00	21.00	60.00	21.00
最大値	44.00	80.00	34.00	74.00	80.00
中央値	33.50	67.00	25.00	64.00	40.50
性別，n（%）					
女	10 (100)	9 (100)	0	0	19 (50.00)
男	0	0	10 (100)	9 (100)	19 (50.00)
人種，n（%）					
黒人	1 (10.00)	0	1 (10.00)	0	2 (5.26)
白人	9 (90.00)	9 (100)	9 (90.00)	9 (100)	36 (94.74)
身長（cm）					
平均値	160.75	156.17	180.80	173.44	167.95
標準偏差	5.75	6.01	7.90	3.68	11.56
最小値	151.50	148.50	166.50	169.50	148.50
最大値	169.00	166.50	191.50	181.50	191.50
中央値	161.25	156.00	183.50	173.50	167.75
体重（kg）					
平均値	61.20	60.89	74.09	77.28	68.33
標準偏差	9.53	6.59	9.16	8.87	11.16
最小値	52.70	48.20	60.00	59.60	48.20
最大値	86.80	71.30	90.70	87.00	90.70
中央値	58.95	60.40	73.75	80.20	66.05

DEMO4 - 26SEP06 22:46

16.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR 50 mg 単回および反復経口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を Table 16-3～Table 16-6 に要約した。

単回投与ではベンラファキシンの薬物動態に年齢の影響はみられなかった。しかし，ODV では，高齢者群でクリアランス（$CL/F/f_m$）が有意（p=0.03）に減少し，半減期（$t_{1/2}$）は有意（p=0.01）に遅延した。反復投与においては，ベンラファキシンと ODV の $t_{1/2}$ にそれぞれ年齢の影響（p=0.04，p=0.03）が認められた。また，単回および反復投与において ODV の $CL/F/f_m$，$Vss/F/f_m$ に性別の影響が検出された。ODV の反復投与においては，さらに $t_{1/2}$ に性別の影響が検出されたが，単回投与にはそうした傾向はみられなかった。ベンラファキシンおよび ODV の尿中排泄率については，高齢者と非高齢者との間で臨床上問題となるような明確な違いは認められなかった。

Table 16-3. ベンラファキシン IR 50 mg 単回経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：108-UK

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	t_{abs} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	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	1660±337
	（N=9）	53～144	1.0～2.3	0.6～1.8	236～1130	1.3～4.9	737～3525
	高齢者	103±16	1.9±0.2	1.3±0.2[a]	622±102	3.5±0.3	1867±511
	（N=9）	38～187	0.9～2.7	0.4～2.1	145～1255	2.3～5.0	664～5736
男性	非高齢者	80±7	2.2±0.3	1.4±0.2[a]	528±81	3.4±0.4	1857±238
	（N=9）	44～110	1.2～4.0	0.6～2.5	306～929	1.6～4.7	938～2726
	高齢者	94±9	1.4±0.1	0.8±0.1	706±103	4.9±0.5	1426±246
	（N=9）	42～136	0.7～2.1	0.5～1.3	266～1329	2.9～6.9	627～3136
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	0.75
性別		0.34	0.69	0.96	0.83	0.18	0.73
年齢*性別		0.79	0.01	0.01	0.29	0.03	0.37

上段：平均値±標準誤差，下段：範囲
a：N=8
治験総括報告書 表（p.11），Table 1，Table 3 より引用

Table 16-4. ベンラファキシン IR 50 mg 単回経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：108-UK

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	t_{abs} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (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
	（N=9）	79～173	2.0～6.0	0.9～3.8	1625～2944	7.1～14.1	283～513
	高齢者	152±10	3.8±0.4	1.6±0.2	3236±215	12.7±1.0	267±18
	（N=9）	109～205	1.9～5.3	0.6～2.7	2264～4391	6.8～16.8	190～368
男性	非高齢者	104±12	4.3±0.5	2.2±0.3	1914±155	9.8±0.7	461±41
	（N=9）	64～186	2.0～6.7	1.1～3.9	1148～2728	6.8～14.3	305～726
	高齢者	109±13	5.7±1.0	2.5±0.8[b]	2394±272	13.6±1.5	397±61
	（N=9）	48～151	2.6～12.0	1.0～6.2	991～3934	6.2～19.9	212～841
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

上段：平均値±標準誤差，下段：範囲
a：N=8，b：N=6
治験総括報告書 表（p.11），Table 2，Table 4 より引用

Table 16-5. ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回反復経口投与時のベンラファキシンの薬物動態パラメータ：108-UK

		C_{0hr} (ng/mL)	C_{8hr} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{ss} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (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
	（N=9）	21～105	21～108	84～264	0.7～2.2	312～1514	2.2～5.3	551～2674
	高齢者	60±12	62±12	157±26	1.8±0.2	833±148	4.0±0.3	1347±275
	（N=9）	13～123	19～123	61～284	1.0～2.8	283～1514	2.6～5.2	550～2948
男性	非高齢者	48±10	50±11	140±21	1.7±0.2	698±121	3.6±0.4	1481±215
	（N=9）	18～98	15～106	73～227	0.6～2.3	374～1318	1.5～5.8	632～2229
	高齢者	73±13	76±13	137±18	1.9±0.2	813±116	5.4±0.5	1212±185
	（N=9）	24～142	26～153	61～238	0.7～2.4	341～1516	2.5～7.3	550～2442
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

上段：平均値±標準誤差，下段：範囲
治験総括報告書 表（p.12），Table 9，Table 11 より引用

Table 16-6. ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回反復経口投与時の ODV の薬物動態パラメータ：108-UK

		C_{0hr} (ng/mL)	C_{8hr} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{ss} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (mL/min)
女性	非高齢者 (N=9)	239±27 128～380	218±24 130～366	327±29 212～441	1.8±0.2 1.0～2.6	2231±206 1367～3062	9.9±0.8 7.4～13.8	405±43 272～609
	高齢者 (N=9)	277±31 159～477	276±33 153～495	382±41 241～655	1.9±0.2[a] 1.3～3.0	2587±298 1315～4466	10.9±0.5[a] 7.8～12.2	358±43 187～634
男性	非高齢者 (N=9)	186±21 107～258	193±22 91～273	258±22 163～333	2.1±0.2 0.7～2.9	1797±170 1101～2393	11.0±0.5 8.8～13.0	504±54 348～757
	高齢者 (N=9)	235±26 137～347	233±26 96～357	301±32 167～466	2.2±0.2 1.1～3.2	2142±222 1192～3279	12.7±0.6 9.5～15.2	425±46 254～699
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

上段：平均値±標準誤差，下段：範囲
a：N=8
治験総括報告書 表（p.12），Table 10，Table 12 より引用

さらに, ベンラファキシンと ODV の AUC に基づき, ODV の生成比について検討した（Table 16-7）。

高齢者, 非高齢者のそれぞれにおいて女性の AUC 比は, 男性と比較して約 20%高い値を示した。しかしながら，個体間の変動が大きく，この性差についての統計的な有意差は認めなかった。

Table 16-7. ODV の生成比：108-UK

	非高齢者		高齢者	
性別	**男性**	**女性**	**男性**	**女性**
AUC* （ng･h/kg） [=AUC_{VEN}+AUC_{ODV}]	2495±234 1508～3283	3020±245 1731～4050	2955±201 2123～3881	3420±353 1671～5216
AUC_{ODV}/AUC_{VEN} 比	3.02±0.40 1.11～4.60	3.65±0.73 1.07～8.13	3.23±0.61 0.97～5.91	3.88±0.67 1.49～6.96

上段：平均値±標準誤差，下段：範囲
治験総括報告書 表（p.14）から引用

16.4. 安全性の結果

有害事象は 38 例中 35 例（92.1%）に発現した。また非高齢者女性の 1 例が有害事象のため治験を中止した。

Table 16-8. 安全性の結果要約：108-UK

	非高齢者 女性 (N=10)	高齢者 女性 (N=9)	非高齢者 男性 (N=10)	高齢者 男性 (N=9)	合計 (N=38)
有害事象発現例数（%）	10 (100.0)	7 (77.8)	9 (90.0)	9 (100.0)	35 (92.1)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	10 (100.0)	7 (77.8)	9 (90.0)	8 (88.9)	34 (89.5)
有害事象発現件数	68	21	38	25	152
因果関係を否定できない有害事象発現件数	64	19	36	20	139
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数（%）	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.6)

AESMRY - 01FEB12 01:03

16.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 16-9，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 16-10 に示した。

試験全体での発現率が 10%以上の有害事象は，頭痛（55.3%），悪心（50.0%），浮動性めまい（44.7%），疲労（36.8%），異常な夢（23.7%），口内乾燥（21.1%），咽喉乾燥（18.4%），嘔吐（13.2%），便秘（13.2%）であった。重度の有害事象は，頭痛（3 例），悪心（1 例），便秘（1 例），下腹部痛（1 例），うつ病（1 例）であった。

Table 16-9. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：108-UK

	非高齢者 女性 N=10				高齢者 女性 N=9				非高齢者 男性 N=10				高齢者 男性 N=9				合計 N=38			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	10 (100)	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	7 (77.8)	3 (33.3)	4 (44.4)	0	9 (90.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	9 (100)	4 (44.4)	4 (44.4)	1 (11.1)	35 (92.1)	13 (34.2)	17 (44.7)	5 (13.2)
心臓障害	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
動悸	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
胃腸障害	10 (100)	5 (50.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	5 (50.0)	4 (40.0)	0	1 (10.0)	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	25 (65.8)	16 (42.1)	6 (15.8)	3 (7.9)
悪心	10 (100)	6 (60.0)	4 (40.0)	0	4 (44.4)	4 (44.4)	0	0	4 (40.0)	3 (30.0)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	19 (50.0)	14 (36.8)	4 (10.5)	1 (2.6)
口内乾燥	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	8 (21.1)	5 (13.2)	3 (7.9)	0
嘔吐	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	5 (13.2)	2 (5.3)	3 (7.9)	0
便秘	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	5 (13.2)	4 (10.5)	0	1 (2.6)
腹部不快感	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
上腹部痛	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	2 (5.3)	0
唾液変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
腹痛	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
下腹部痛	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)
舌苔	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	6 (60.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	17 (44.7)	11 (28.9)	6 (15.8)	0
疲労	5 (50.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	14 (36.8)	9 (23.7)	5 (13.2)	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
冷感	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
インフルエンザ様疾患	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	7 (18.4)	4 (10.5)	3 (7.9)	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
筋緊張	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
開口障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
神経系障害	9 (90.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	9 (90.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	0	0	28 (73.7)	17 (44.7)	8 (21.1)	3 (7.9)
頭痛	8 (80.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	0	0	21 (55.3)	12 (31.6)	6 (15.8)	3 (7.9)
浮動性めまい	6 (60.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	7 (70.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	17 (44.7)	12 (31.6)	5 (13.2)	0
頭部不快感	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
振戦	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
味覚異常	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0

Table 16-9. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：108-UK

	非高齢者 女性 N=10				高齢者 女性 N=9				非高齢者 男性 N=10				高齢者 男性 N=9				合計 N=38			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
体位性めまい	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
錯感覚	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
精神障害	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	2 (22.2)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	9 (23.7)	2 (5.3)	6 (15.8)	1 (2.6)
異常な夢	5 (50.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	0	2 (22.2)	0	2 (22.2)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	9 (23.7)	2 (5.3)	7 (18.4)	0
歯ぎしり	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
うつ病	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)
不眠症	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
睡眠障害	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
月経困難症	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	8 (21.1)	7 (18.4)	1 (2.6)	0
咽喉乾燥	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	7 (18.4)	6 (15.8)	1 (2.6)	0
咽喉絞扼感	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
発疹	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4T-SEV - 08FEB12 03:33

Table 16-10.有害事象の要約（因果関係を否定できない）：108-UK

	非高齢者 女性 N=10				高齢者 女性 N=9				非高齢者 男性 N=10				高齢者 男性 N=9				合計 N=38			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	10 (100)	1 (10.0)	7 (70.0)	2 (20.0)	7 (77.8)	3 (33.3)	4 (44.4)	0	9 (90.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	8 (88.9)	5 (55.6)	3 (33.3)	0	34 (89.5)	14 (36.8)	17 (44.7)	3 (7.9)
心臓障害	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
動悸	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
胃腸障害	10 (100)	6 (60.0)	4 (40.0)	0	5 (55.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	5 (50.0)	4 (40.0)	0	1 (10.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	24 (63.2)	17 (44.7)	6 (15.8)	1 (2.6)
悪心	10 (100)	6 (60.0)	4 (40.0)	0	4 (44.4)	4 (44.4)	0	0	4 (40.0)	3 (30.0)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	19 (50.0)	14 (36.8)	4 (10.5)	1 (2.6)
口内乾燥	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	8 (21.1)	5 (13.2)	3 (7.9)	0
嘔吐	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	5 (13.2)	2 (5.3)	3 (7.9)	0
腹部不快感	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
便秘	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
唾液変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
上腹部痛	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
舌苔	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	6 (60.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	17 (44.7)	11 (28.9)	6 (15.8)	0
疲労	5 (50.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	14 (36.8)	9 (23.7)	5 (13.2)	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
冷感	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
インフルエンザ様疾患	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	6 (15.8)	5 (13.2)	1 (2.6)	0
筋緊張	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
開口障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
神経系障害	9 (90.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	9 (90.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	0	0	28 (73.7)	17 (44.7)	8 (21.1)	3 (7.9)
頭痛	8 (80.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	0	0	21 (55.3)	12 (31.6)	6 (15.8)	3 (7.9)
浮動性めまい	6 (60.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	7 (70.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	17 (44.7)	12 (31.6)	5 (13.2)	0
頭部不快感	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
振戦	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
味覚異常	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
体位性めまい	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0

Table 16-10.有害事象の要約（因果関係を否定できない）：108-UK

	非高齢者 女性 N=10				高齢者 女性 N=9				非高齢者 男性 N=10				高齢者 男性 N=9				合計 N=38			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
錯感覚	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
精神障害	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	2 (22.2)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	9 (23.7)	2 (5.3)	6 (15.8)	1 (2.6)
異常な夢	5 (50.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	0	2 (22.2)	0	2 (22.2)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	9 (23.7)	2 (5.3)	7 (18.4)	0
歯ぎしり	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
うつ病	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)
不眠症	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
睡眠障害	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	8 (21.1)	7 (18.4)	1 (2.6)	0
咽喉乾燥	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	7 (18.4)	6 (15.8)	1 (2.6)	0
咽喉絞扼感	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
発疹	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0

MedDRA (v14.1) coding dictionary applied.
AE4TR-SEV - 08FEB12 03:33

16.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

16.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

16.4.4. 有害事象による中止

37 歳の女性（被験者番号 011）が，Day 4 に有害事象のために治験を中止した。

Table 16-11. 中止に至った有害事象一覧：108-UK

被験者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
非高齢者女性							
10801011	37/女	腹部不快感	関連あるかもしれない	軽度	継続	4	2
		悪心	関連あるかもしれない	中等度	治療により消失	4	1
		インフルエンザ様疾患	関連あるかもしれない	中等度	治療により消失	4	1
		頭痛	関連あるかもしれない	軽度	治療により消失	4	1
		舌苔	関連あるかもしれない	軽度	継続	4	2
		味覚異常	関連あるかもしれない	軽度	継続	4	2

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 (v14.1) coding dictionary applied.
AE1-W - 07FEB12 00:43

16.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の異常変動は認められなかった。

16.4.6. その他の安全性パラメータ

3 例の被験者にバイタルサインの変動に関連すると考えられる事象が発現した。

37 歳の女性（被験者番号 011）は，Day 3 の午前 11 時から午後 9 時までに体位性低血圧と考えられる事象（起立時の頭部ふらふら感）を発現した。しかし，この間血圧測定は行われなかった。

34 歳の女性（被験者番号 026）および 33 歳の女性（被験者番号 028）は，初回投与の 10 分後に軽度の動悸が発現し，それぞれ 50 分間および 1.5 時間持続した。いずれもこの時のバイタルサインは測定していなかった。

本試験中に数例の被験者に血圧の周期変動が認められたが，脈拍数および坐位の拡張期血圧または収縮期血圧に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

16.5. 結論

高齢者・非高齢者間において，いくつかの薬物動態パラメータに違いがみられたが，その差の程度は軽度であり，定常状態でのベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度に対する年齢の影響は臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。したがって，高齢者への投与に際し，用量調整は必要ないと考えられる。

多く認められた有害事象は悪心，浮動性めまい，頭痛および疲労であった。これらの有害事象は既に報告されているものであり，予測できる事象であった。臨床検査値またはバイタルサインに対する臨床的に問題となる影響は認められなかった。

17. 131-US 試験（参考資料）5.3.3.3.5

治験の標題： デキストロメトルファンの Extensive metabolizer および Poor metabolizer を対象としたベンラファキシン IR の薬物動態の検討

17.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンIRの単回および反復投与時のベンラファキシンおよびODVの薬物動態に対するCYP2D6遺伝子多型の影響を検討する。本試験においてはCYP2D6遺伝子多型をデキストロメトルファンのExtensive metabolizer（以下，EM）およびpoor metabolizer（以下，PM）で分類する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，単回投与および反復投与，並行群間比較試験
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者 EM群：デキストロメトルファンの代謝活性が高い者 PM群：デキストロメトルファンの代謝活性が低い者
目標被験者数	12～18例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/EXP1324（2TCC） ベンラファキシンIR錠（75 mg）/EXP0400（1TBX）
被験薬の用法・用量	以下の用量を食後に投与した。 Day 1～5：ベンラファキシンIR 37.5 mg 1日2回（75 mg/日） Day 6～10：ベンラファキシンIR 75 mg 1日2回（150 mg/日） ただし，Day 10は午前1回のみ服用
投与期間	10日間
観察項目	**薬物動態：** 血液検体はDay 1および5の午前の投与前および投与後0.5，1，2，4，6，9，12時間，Day 10の投与前および投与後0.5，1，2，4，6，9，12，24，48，72時間に採取した。尿検体はDay 1，5，10に午前の投与前（–2～0時間），投与後0～12時間蓄尿（Day 10のみ投与後12～24，24～72時間も蓄尿）し採取した。
薬物濃度測定法	血漿中および尿中のベンラファキシン，ODV，NDVおよびNODVの濃度を二系統のHPLCを用いて測定した。一部の血漿検体については光学活性カラムを用いたLC/MS/MSによりベンラファキシンとODVの光学異性体それぞれの濃度を測定した。 また尿検体をβ-グルクロニダーゼによる加水分解処理を行うことにより尿中のベンラファキシン抱合体と非抱合体の総濃度について測定した。HPCLによるベンラファキシン，ODVおよびNODVの定量限界は5.0 ng/mLで，NDVの定量限界は3.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** 単回投与時および反復投与時のベンラファキシン，ODV，NDVおよびNODVのC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータをモデル非依存法により算出し，記述統計量を用いて要約した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約する。臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価する。
治験責任医師	[redacted]他1名

項目	内容
治験実施医療機関	[redacted]他1施設
治験期間	1994年6月～1995年5月

17.2. 被験者の内訳および特性

15 例（EM 群 9 例，PM 群 6 例）の男性被験者を対象として本試験を実施した。EM 群の 1 例が，有害事象により治験を中止した。

Table 17-1. 被験者の内訳：131-US

	EM 群	PM 群	合計
組み入れ例数	9	6	15
投与例数	9	6	15
安全性評価例数	9	6	15
薬物動態評価例数	9	6	15
完了例数	8	6	14

Table 17-2. 被験者背景（安全性評価例）：131-US

	EM 群 (N=9)	PM 群 (N=6)	全被験者 (N=15)
性別			
男性	9	6	15
女性	0	0	0
年齢（歳）			
平均±標準偏差	30±9	28±8	29±8
範囲	19～44	20～41	19～44
人種，n（%）			
白人	8 (88.9)	5 (83.3)	13 (86.7)
黒人	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (13.3)
体重（kg）			
平均±標準偏差	75.6±7.6	77.5±14.0	76.3±10.2
範囲	61.8～86.7	60.9～99.5	60.9～99.5

治験総括報告書 Table 5.2Aから引用

17.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR を単回投与および反復投与した時の，ベンラファキシン，ODV，NDV，NODV の薬物動態パラメータ，尿中排泄を Table 17-3～Table 17-10 に示した。

ベンラファキシンおよび NDV の C_{max}，AUC は CYP2D6 の PM 群の方が EM 群より大きく，ODV，NODV の C_{max}，AUC は EM 群の方が PM 群より大きかった。この結果より *in vitro* と同様，ヒトにおいてもベンラファキシンは CYP2D6 により O-demethylation され ODV が生成されることが確認された。一方 PM 群での NDV の増加は，ベンラファキシンの代謝における N-demethylation（CYP3A3/4 が関与すると考えられている）の寄与率が PM 群において相対的に上昇したためと考えられる。

また，CYP2D6 の EM 群，PM 群にかかわらず尿中の非抱合体/抱合体比が，ほぼ同様であったことから，CYP2D6 はベンラファキシンおよびその代謝物の抱合化に影響を及ぼさないと考えられた。CYP2D6 PM 群と EM 群の間に代謝の違いが認められたが，ベンラファキシンと活性代謝物 ODV を合計した総活性体の薬物動態は PM 群，EM 群でほぼ同様であった。

光学活性体別の検討については PM 群が 1，2 例のデータしかないため，十分な評価は行えないものの，EM 群における S(+)-venlafaxine の AUC は R(-)-venlafaxine の AUC と比較して約 50%高い値を示したが，PM 群では 25～30%高い値であった。

Table 17-3. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：ベンラファキシンの薬物動態パラメータ：131-US

投与量	群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC[a] (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
37.5 mg (Day 1)	EM N=9	56±17 (28～77)	2.4±0.9 (2.0～4.0)	—[b]	370±147 (143～548)	1.65±0.96 (0.79～3.87)
	PM N=6	118±21 (83～143)	1.2±0.7 (0.5～2.0)	—[b]	1455±541 (735～2335)	0.38±0.13 (0.22～0.51)
37.5 mg 1 日 2 回 (Day 5)	EM N=9	80±32 (51～154)	1.7±1.0 (1.0～4.0)	14±7 (6～25)	441±148 (271～672)	1.26±0.46 (0.87～2.05)
	PM N=6	204±62 (117～284)	2.9±2.1 (0.5～6.0)	80±49 (37～173)	1645±824 (802～3170)	0.36±0.14 (0.14～0.49)
75 mg 1 日 2 回 (Day 10)	EM N=8	165±56 (75～257)	2.1±0.8 (1.0～4.0)	40±21 (4～67)	1082±455 (338～1693)	1.18±0.77 (0.59～2.89)
	PM N=6	431±192 (229～742)	2.3±0.8 (2.0～4.0)	193±132 (87～442)	3487±2082 (1822～7389)	0.36±0.17 (0.12～0.54)

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
a. AUC は単回投与（Day 1）では $AUC_{0-\infty}$，反復投与（Day 5，Day 10）では AUC_{0-12hr} を示す。
b. すべての血漿中濃度測定値が検出限界以下のため算出できなかった。
治験総括報告書 Table 6.1.1.1A から引用

Table 17-4. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：ODV の薬物動態パラメータ：131-US

投与量	群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC[a] (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
37.5 mg (Day 1)	EM N=9	75±24 (30～116)	5.6±3.8 (2.0～12.0)	—[b]	1139±690 (300～2450)	0.63±0.40 (0.20～1.44)
	PM N=6	17±11 (0～29)	6.2±4.4 (2.0～12.0)	—[b]	340±383 (0～964)	2.57±2.00 (0.57～5.27)
37.5 mg 1 日 2 回 (Day 5)	EM N=9	159±34 (96～208)	3.4±1.8 (1.0～6.0)	89±32 (52～156)	1493±391 (900～2298)	0.35±0.09 (0.22～0.48)
	PM N=6	44±29 (0～81)	3.6±2.2 (2.0～6.0)	24±18 (0～46)	430±295 (0～781)	1.13±0.43 (0.63～1.58)
75 mg 1 日 2 回 (Day 10)	EM N=8	306±93 (209～454)	4.3±2.7 (1.0～9.0)	167±53 (114～274)	2876±838 (2069～4451)	0.38±0.12 (0.23～0.59)
	PM N=6	93±64 (5～187)	2.5±1.2 (1.0～4.0)	54±41 (0～125)	915±664 (4～1883)	37.2±88.3[c] (0.52～217)

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
a. AUC は単回投与（Day 1）では $AUC_{0-\infty}$，反復投与（Day 5，Day 10）では AUC_{0-12hr} を示す。
b. すべての血漿中濃度測定値が検出限界以下のため算出できなかった。
c. 1 例の異常値を除いて算出した。
治験総括報告書 Table 6.1.2.1A から引用

Table 17-5. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響：NDV の薬物動態パラメータ：131-US

投与量	群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC[a] (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
37.5 mg (Day 1)	EM N=9	3.6±4.1 (0～11.6)	4.4±1.7 (2.0～6.0)	—[b]	12±19 (3.1～59)	58±68 (7.3～177)
	PM N=6	16.4±8.4 (4.0～28.4)	9.5±1.2 (9.0～12.0)	—[b]	150±88 (16～284)	7.0±9.5 (1.9～26.2)
37.5 mg 1 日 2 回 (Day 5)	EM N=9	8.0±4.4 (0～13.8)	1.8±1.0 (1.0～4.0)	2.3±3.5 (0～8.8)	57±46 (0～138)	32.1±65.2[c] (3.13～193)
	PM N=6	80.3±30.4 (41.2～130)	3.4±2.3 (0.5～6.0)	39±16 (17～57)	667±226 (430～986)	0.80±0.23 (0.52～1.15)
75 mg 1 日 2 回 (Day 10)	EM N=8	23.2±12.4 (7.7～44.0)	3.1±1.6 (1.0～6.0)	9.4±7.3 (0～22)	190±113 (22～325)	10.8±13.8 (2.7～44.1)
	PM N=6	126±52 (74.6～211)	3.3±2.1 (2.0～6.0)	85±36 (50～141)	1319±587 (753～2301)	0.86±0.33 (0.45～1.31)

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
a. AUC は単回投与（Day 1）では $AUC_{0-\infty}$，反復投与（Day 5，Day 10）では AUC_{0-12hr} を示す。
b. すべての血漿中濃度測定値が検出限界以下のため算出できなかった。
c. 1 例の異常値を除いて算出した。
治験総括報告書 Table 6.1.3A から引用

Table 17-6. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響 : NODV の薬物動態パラメータ：131-US

投与量	群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC[a] (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)
37.5 mg（Day 1）	EM N=9	15.5±4.1 (9.0～20.6)	6.3±3.9 (2.0～12.0)	__ [b]	140±60 (63～281)	4.11±1.57 (1.74～7.15)
	PM N=6	6.3±5.7 (0～15.1)	6.8±4.6 (2.0～12.0)	__ [b]	46±52 (0～128)	20.8±29.1 (4.3～64.3)
37.5 mg 1 日 2 回（Day 5）	EM N=9	37.5±9.1 (19.4～45.6)	2.9±2.0 (1.0～6.0)	24±6 (16～32)	370±84 (199～506)	1.44±0.43 (0.95～2.28)
	PM N=6	27.1±21.4 (0～64.1)	4.8±1.8 (2.0～6.0)	20±13 (9～43)	267±212 (0～646)	1.89±0.75 (0.85～2.79)
75 mg 1 日 2 回（Day 10）	EM N=8	79.8±20.5 (46.9～106)	3.9±2.9 (1.0～9.0)	51±16 (28～73)	800±204 (602～1108)	1.35±0.42 (0.87～2.01)
	PM N=6	52.8±40.2 (0～124)	4.2±4.5 (1.0～12.0)	39±20 (26～74)	540±415 (0～1280)	1.83±0.67 (0.86～2.37)

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
a. AUC は単回投与（Day 1）では $AUC_{0-\infty}$，反復投与（Day 5，Day 10）では AUC_{0-12hr} を示す。
b. すべての血漿中濃度測定値が検出限界以下のため算出できなかった。
治験総括報告書 Table 6.1.4A から引用

Table 17-7. ベンラファキシン IR を単回および反復投与したときの CYP2D6 遺伝子多型（EM/PM）によるベンラファキシンの薬物動態の影響 : 総活性体（ベンラファキシン +ODV）の薬物動態パラメータ：131-US

投与量	群	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC[a] (ng･hr/mL)
37.5 mg（Day 1）	EM N=9	124±26 (80～174)	__ [b]	1411±603 (659～2555)
	PM N=6	125±23 (93～150)	__ [b]	1303±549 (689～1894)
37.5 mg 1 日 2 回（Day 5）	EM N=9	224±40 (161～303)	105±32 (77～174)	1937±418 (1400～2860)
	PM N=6	236±78 (138～324)	91±26 (55～127)	1857±504 (1115～2524)
75 mg 1 日 2 回（Day 10）	EM N=8	449±91 (344～613)	211±62 (142～349)	3963±966 (2950～6153)
	PM N=6	518±195 (282～767)	251±119 (128～442)	4405±1876 (2398～7392)

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
a. AUC は単回投与（Day 1）では $AUC_{0-\infty}$，反復投与（Day 5，Day 10）では AUC_{0-12hr} を示す。
b. すべての血漿中濃度測定値が検出限界以下のため算出できなかった。
治験総括報告書 Table 6.1.5A から引用

Table 17-8. ベンラファキシン IR 37.5 mg または 75 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態での尿中排泄率：131-US

化合物	投与量	非抱合体の尿中排泄率（%）		抱合体＋非抱合体の尿中排泄率（%）	
		EM	PM	EM	PM
ベンラファキシン	37.5 mg 1 日 2 回	9±4	27±20	9±3	26±19
	75 mg 1 日 2 回	9±3	27±15	9±4	28±16
ODV	37.5 mg 1 日 2 回	35±8	10±8	50±9	16±13
	75 mg 1 日 2 回	32±6	9±7	49±9	14±11
NDV	37.5 mg 1 日 2 回	1±1	9±3	1±1	10±3
	75 mg 1 日 2 回	2±1	9±4	2±1	10±4
NODV	37.5 mg 1 日 2 回	14±3	9±7	18±2	11±8
	75 mg 1 日 2 回	15±3	7±4	19±2	9±5

平均値±標準偏差
治験総括報告書 Table 8.C，Table 8.D から引用

Table 17-9. ベンラファキシン IR 37.5 mg または 75 mg を 1 日 2 回投与したときの光学異性体別ベンラファキシンの薬物動態パラメータ：131-US

投与量	群	C_{max} (ng/mL)		AUC (ng･hr/mL)		CL/F (L/hr/kg)	
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
37.5 mg（Day 1）	EM N=4	33±12 (20～48)	19±8 (9～28)	221±97 (93～301)	124±89 (41～242)	1.43±1.05 (0.72～2.99)	3.15±2.58 (0.90～6.75)
	PM N=2	75 (72,78)	63 (60, 65)	877 (830, 826)	724 (666, 782)	0.27 (0.23, 0.30)	0.32 (0.27, 0.37)
37.5 mg 1 日 2 回（Day 5）	EM N=4	44±13 (30～59)	28±7 (21～36)	259±80 (169～356)	155±64 (98～218)	1.03±0.43 (0.71～1.15)	1.82±0.83 (0.99～2.72)
	PM N=2	147 (136, 158)	121 (116, 126)	1353 (933, 1773)	1103 (809, 1397)	0.20 (0.12, 0.27)	0.23 (0.16, 0.31)
75 mg 1 日 2 回（Day 10）	EM N=4	97±27 (61～118)	69±14 (48～79)	682±268 (368～1025)	466±175 (293～668)	0.84±0.46 (0.49～1.51)	1.18±0.54 (0.75～1.90)
	PM N=2	366 (324, 408)	295 (256, 334)	3226 (2264, 4189)	2469 (1739, 3200)	0.16 (0.10, 0.22)	0.21 (0.14, 0.29)

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲（ただし N=2 の場合は，上段：平均値，下段：値）
AUC は単回投与（Day 1）では $AUC_{0-\infty}$，反復投与（Day 5，Day 10）では AUC_{0-12hr} を示す。
治験総括報告書 Table 6.1.1.2A，Table 6.1.1.2B から引用

Table 17-10. ベンラファキシン IR 37.5 mg または 75 mg を 1 日 2 回投与したときの光学異性体別 ODV の薬物動態パラメータ：131-US

投与量	群	C_{max} (ng/mL)		AUC (ng･hr/mL)		CL/F (L/hr/kg)	
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
37.5 mg（Day 1）	EM N=4	35±16 (13～51)	45±21 (17～65)	640±401 (132～1110)	734±484 (165～1334)	0.66±0.66 (0.23～1.64)	0.55±0.51 (0.38～1.31)
	PM N=1	14	13	250	576	0.99	0.43
37.5 mg 1 日 2 回（Day 5）	EM N=4	76±25 (43～99)	89±24 (53～109)	735±283 (397～1089)	865±298 (503～1209)	0.37±0.14 (0.23～0.55)	0.30±0.09 (0.21～0.43)
	PM N=1	37	37	388	393	0.64	0.63
75 mg 1 日 2 回（Day 10）	EM N=4	155±56 (95～228)	172±46 (114～226)	1489±549 (929～2235)	1663±439 (1124～2217)	0.36±0.11 (0.23～0.47)	0.30±0.07 (0.23～0.38)
	PM N=1	92	95	936	948	0.53	0.52

上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
AUC は単回投与（Day 1）では $AUC_{0-\infty}$，反復投与（Day 5，Day 10）では AUC_{0-12hr} を示す。
治験総括報告書 Table 6.1.2.2A，Table 6.1.2.2B から引用

17.4. 安全性の結果

有害事象は 15 例中 13 例（86.7%）に発現した。重篤な有害事象は発現しなかった。EM 群の 1 例が有害事象のために治験を中止した。

Table 17-11. 安全性の結果要約：131-US

	EM 群		PM 群		合計 (N=15)
	37.5 mg 1 日 2 回 (N=9)	75 mg 1 日 2 回 (N=9)	37.5 mg 1 日 2 回 (N=6)	75 mg 1 日 2 回 (N=6)	
有害事象発現例数（%）	7 (77.8)	5 (55.6)	5 (83.3)	4 (66.7)	13 (86.7)
有害事象発現件数	18	9	14	7	48
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	1	0	0	1

17.4.1. 有害事象

EM 群と PM 群の有害事象の要約を Table 17-12 に示した。

主な有害事象は，悪心（53.3%），傾眠（40.0%）および頭痛（33.3%）であった。大部分の有害事象は軽度で，治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。PM 群の有害事象発現率は，EM 群に比べ高かった。

Table 17-12. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：131-US

器官分類 基本語	EM 群（N=9）			PM 群（N=6）			合計 （N=15）
	37.5 mg 1 日 2 回	75 mg 1 日 2 回	全体	37.5 mg 1 日 2 回	75 mg 1 日 2 回	全体	
発現例数（%）	7 (77.8)	5 (55.6)	7 (77.8)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100)	13 (86.7)
全身系	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (83.3)	9 (60.0)
無力症	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (20.0)
悪寒	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (13.3)
頭痛	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	5 (33.3)
心・血管系	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (20.0)
高血圧	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (6.7)
動悸	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)
血管拡張	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (6.7)
消化器系	6 (66.7)	2 (22.2)	7 (77.8)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	11 (73.3)
便秘	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)
下痢	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (13.3)
口内乾燥	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
消化不良	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (13.3)
悪心	5 (55.6)	0	5 (55.6)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	8 (53.3)
代謝・栄養系	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)
神経系	3 (33.3)	2 (22.2)	4 (44.4)	4 (66.7)	0	4 (66.7)	8 (53.3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (6.7)
不眠症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (6.7)
神経過敏	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
傾眠	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (50.0)	0	3 (50.0)	6 (40.0)
思考異常	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)
呼吸器系	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)
あくび	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)
皮膚・皮膚付属器系	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)
多汗症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)
特殊感覚器系	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
散瞳	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
泌尿生殖器系	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)
排尿障害	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (6.7)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 7.2A から引用

17.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

17.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

17.4.4. 有害事象による中止

有害事象により 1 例が治験を中止した。被験者番号 13101-001，33 歳男性は，Day 8 に持続性の頭痛のため投与を中止した。

17.4.5. 臨床検査

有害事象と報告された臨床検査値の異常が 2 例に認められた。1 例は PM 群で治験終了後に LDH と AST（GOT）の上昇が認められた[a]が，臨床的に重要であるとは考えられなかった。他の 1 例は EM 群で ALT（GPT）上昇が認められ，治験薬と「関連あり」と考えられたが，臨床的に重要であるとは考えられなかった。

17.4.6. その他の安全性パラメータ

EM 群の 3 例が脈拍数の減少を示し，このうち 2 例が拡張期血圧減少を示した。しかし，臨床的に重要な変動とは判断されなかった。また，臨床的に重要な体重の変動は認められなかった。

1 例が Day 13 に心室性期外収縮（心調律の変化）を示したが，5 日後に正常となった。臨床的に重要な ECG の変動とは判断されなかった。

17.5. 結論

CYP2D6 の EM 群では PM 群よりベンラファキシンおよび NDV の C_{max}, AUC は有意に低く, ODV および NODV の C_{max}，AUC は有意に高かった。ベンラファキシンが CYP2D6 により O-demethylation され ODV に代謝されることが裏づけられた。ただしベンラファキシンの代謝プロファイルは PM 群と EM 群で異なっており，他の代謝経路の関与が考えられた。

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。

PM 群の有害事象の総発現率は，EM 群に比べやや高かったが，この差は臨床的な意義を持つとは考えられなかった。

以上のことより 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。

[a] 集計規定外の発現（Day 18）であったため，Table 17-11，Table 17-12 には含まれていない

18. 901–US 試験（参考資料）5.3.3.3.6

治験の標題： チトクローム P450（CYP）2D6 高代謝型および低代謝型の健康被験者を対象とした，ベンラファキシン ER および ODV コハク酸塩の徐放性製剤（DVS SR）の薬物動態（PK）の評価のための無作為化，非盲検，2 期，クロスオーバー試験

18.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第 1 相
目的	CYP2D6 高代謝型（Extensive Metabolizer；EM）の被験者および低代謝型（Poor Metabolizer；PM）の被験者を対象にベンラファキシン ER または ODV コハク酸塩の徐放性製剤（DVS SR）をそれぞれ単回投与したときの薬物動態を比較する。
治験デザイン	単施設，非盲検，無作為化，単回投与，2 期，クロスオーバー試験
対象	健康成人
主な組み入れ基準	・18 歳以上 55 歳以下の健康な男女 ・完全な酵素活性を有するとされる CYP2D6 の対立遺伝子を 1 個または 2 個有し CYP2D6 の表現型が EM である，もしくは酵素活性を有するとされる対立遺伝子をもたない PM であることが遺伝子解析により確認された者 ・体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 で，体重が 60 kg 以上の者
目標被験者数	14 例
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/2003B0097 DVS SR錠（100 mg）/A97186
被験薬の用法・用量	第 1 期 Day 1 に DVS SR 100 mg またはベンラファキシン ER 75 mg を単回経口投与した。Day 7～Day 10 はウォッシュアウト期間とした。 第 2 期 Day 11 に DVS SR 100 mg またはベンラファキシン ER 75 mg のいずれか第 1 期とは異なる方の治験薬を単回経口投与した。 治験薬は少なくとも10時間の絶食後に，240mLの室温水とともに経口投与した。
投与期間	12日間
観察項目	**薬物動態：** 血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度 PK パラメータ：C_{max}，t_{max}，AUC_T，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F 採血時間：Day 1～6 および Day 11～16 の治験薬投与前（2 時間以内），投与後 0.5，1，2，4，6，8，10，12，16，24，36，48，60，72，96，120 時間 **ファーマコゲノミクス：** チトクローム P450（CYP）2D6 対立遺伝子［*1，*2，*2xN（遺伝子重複），*3～*10，*17，*29，*41］を調べ，各被験者における CYP2D6 の表現型［高代謝型（EM），低代謝型（PM）］を推定した。
薬物濃度測定法	血漿中のベンラファキシン，ODV濃度をLC/MS/MSにより測定した。 LC/MS/MSによるベンラファキシンおよびODV濃度の定量限界は2.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は，薬剤由来と考えうる合理的な理由あり/なしの2段階で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** 血漿中ベンラファキシンおよび ODV 濃度から，PK パラメータ（C_{max}，t_{max}，

項目	内容
	AUC_T，$AUC_{0-\infty}$，$t_{½}$，CL/F，V_z/F）をノンコンパートメント法にて算出した。PK パラメータは各投与順序群で CYP2D6 表現型別に記述統計量により要約した。 **ファーマコゲノミクス：** CYP2D6 表現型別のベンラファキシン ER および DVS SR 投与後の薬物動態への影響について評価した。 **安全性：** 有害事象は薬剤別，CYP2D6表現型別，器官分類別に表に要約した。バイタルサインは臨床的に重要な変動の基準（PCI基準）を用いて評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（米国）
治験期間	2006年5月8日～2006年6月27日

18.2. 被験者の内訳および特性

63 例がスクリーニングされ 14 例が登録された。このうち 13 例が治験を完了した。すべての被験者が安全性および薬物動態の解析対象であった。治験期間中に 1 例（被験者番号 901-001-000006）が自己都合により治験を中止した。本被験者は DVS SR の単回投与のみを受けた。

Table 18-1. 被験者の内訳：901-US

	Extensive Metabolizer 群	Poor Metabolizer 群	合計
組み入れ例数	7	7	14
投与例数	7	7	14
安全性評価例数	7	7	14
薬物動態評価例数	7	7	14
完了例数	7	6	13

安全性評価例における被験者背景を Table 18-2 に示した。被験者の人口統計学的特性は両投与順序群でほぼ同じであった。

Table 18-2. 被験者背景（安全性評価例）：901-US

項目	投与順序群 DVS SR/ER (N=7)	投与順序群 ER/DVS SR (N=7)	合計 (N=14)
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	23.14±4.14	24.86±5.34	24.00±4.67
最小値，最大値	19，31	19，36	19，36
中央値	22	23	23
性別，例（%）			
女性	3 (43)	2 (29)	5 (36)
男性	4 (57)	5 (71)	9 (64)
人種，例（%）			
白人	7 (100)	7 (100)	14 (100)
身長（cm）			
平均値±標準偏差	171.09±11.36	175.40±13.96	173.24±12.43
最小値，最大値	160.0，193.0	152.4，190.5	152.4，193.0
中央値	170.2	175.3	170.2
体重（kg）			
平均値±標準偏差	72.02±15.41	71.00±8.14	71.51±11.85
最小値，最大値	57.61，102.06	55.00，79.83	55.00，102.06
中央値	66.40	72.57	71.55
民族，例（%）			
ヒスパニック系またはラテン系	1 (14)	2 (29)	3 (21)
非ヒスパニック系および非ラテン系	6 (86)	5 (71)	11 (79)
CYP2D6 表現型，例（%）			
Extensive Metabolizer	4 (57)	3 (43)	7 (50)
Poor Metabolizer	3 (43)	4 (57)	7 (50)

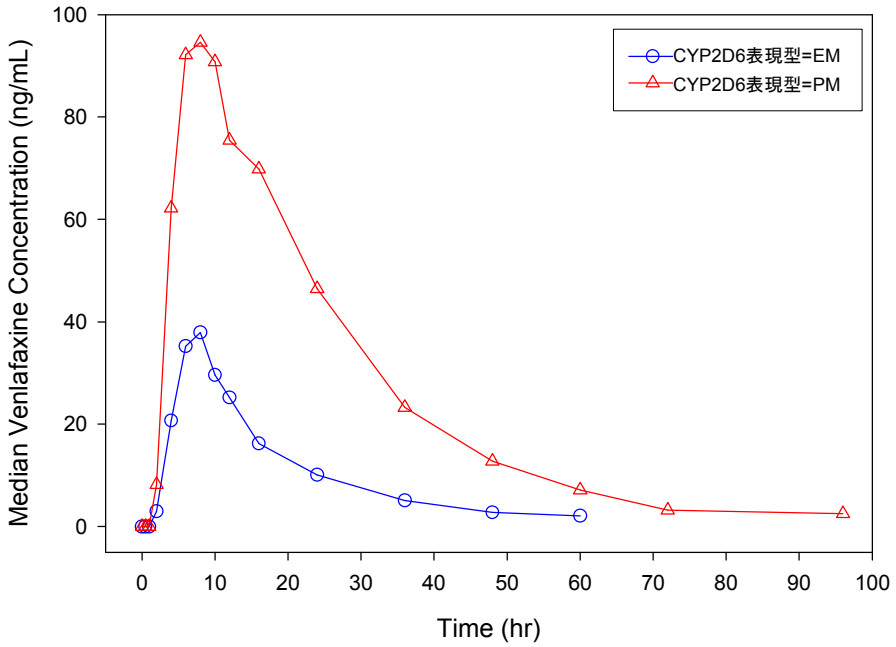
略語：ER=ベンラファキシン ER カプセル，DVS SR=ODV コハク酸塩の徐放性製剤
治験総括報告書 Table 7-1 および Supportive Table 13.10 から引用

18.3. 薬物動態

18.3.1. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後のベンラファキシンの薬物動態

CYP2D6 の表現型が EM および PM と推定された被験者に，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濃度の中央値の推移を Figure 18-1 に，ベンラファキシンの AUC および C_{max} の対数変換値に対して実施した分散分析の結果を Table 18-3 に，ベンラファキシンの PK パラメータの要約を Table 18-4 に示した。

Figure 18-1. CYP2D6 表現型別のベンラファキシン ER（75 mg）投与後における血漿中ベンラファキシン濃度中央値の推移：901-US



略語：EM=Extensive Metabolizer（高代謝型），PM=Poor Metabolizer（低代謝型）
治験総括報告書Figure 8-1から引用

Table 18-3. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後のベンラファキシンの AUC および C_{max} の対数変換値に対する分散分析の結果：901-US

変数	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
CYP2D6 表現型	<0.001	<0.001
投与順序	0.207	0.359

$p < 0.05$ のとき，統計学的に有意とみなした。
治験総括報告書 Table 8-2から引用

ベンラファキシン ER 投与後のベンラファキシンの AUC および C_{max} の対数変換値には投与順序の影響は認められなかったことから（Table 18-3），各被験薬投与時のデータを併合して要約統計量を算出した（Table 18-4）。

Table 18-4. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後における CYP2D6 表現型別のベンラファキシンの PK パラメータ：901-US

CYP2D6 表現型	項目	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h/kg)	V_z/F (L/kg)
Extensive Metabolizer	被験者数	7	7	7	7	7	7
	平均値±標準偏差	39.6±14.1		591±246	10.9±2.4	2.3±1.3	32.6±13.7
	変動係数%	35.7		41.5	22.4	56.4	42.0
	中央値	40.4	6.0	631	10.4	1.5	28.2
	幾何平均値	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
Poor Metabolizer	被験者数	6	6	6	6	6	6
	平均値±標準偏差	98.6±10.6		2548±451	12.7±1.8	0.4±0.14	7.5±1.8
	変動係数%	10.7		17.7	14.1	31.8	24.1
	中央値	94.8	7.0	2287	12.1	0.5	7.3
	幾何平均値	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

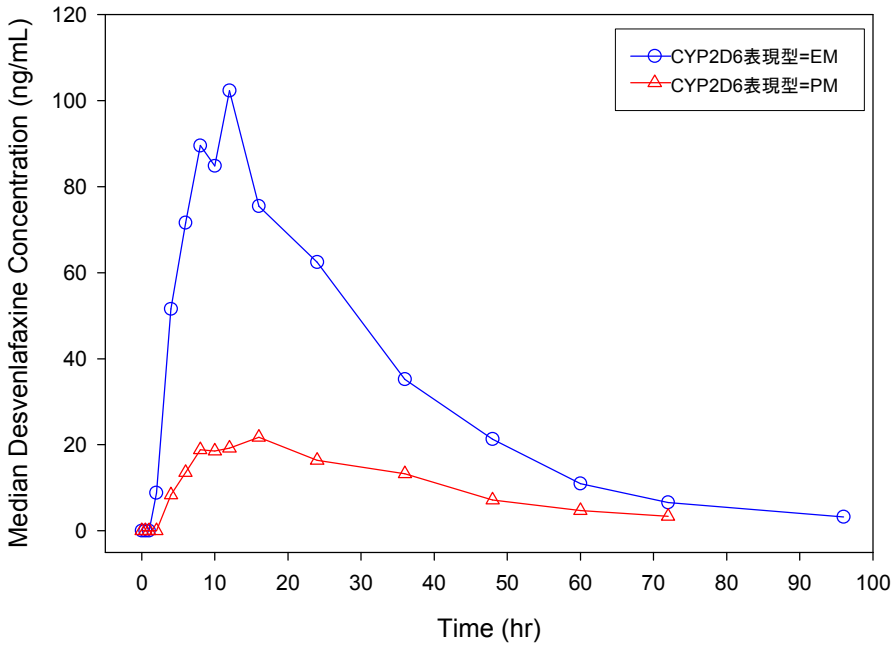
治験総括報告書 Table 8-1 から引用

CYP2D6 の表現型が EM および PM と推定された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，PM の被験者のベンラファキシンの C_{max} および AUC の平均値は，EM の被験者の平均値と比べて，それぞれ 149%および 331%高かった。

18.3.2. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後の ODV の薬物動態

CYP2D6 の表現型が EM および PM と推定された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 濃度の中央値の推移を Figure 18-2 に，ODV の AUC および C_{max} の対数変換値に対して実施した分散分析の結果を Table 18-5 に，ODV の PK パラメータの要約を Table 18-6 に示した。

Figure 18-2. CYP2D6 表現型別のベンラファキシン ER（75 mg）投与後における血漿中 ODV 濃度中央値の推移：901-US



略語：EM=Extensive Metabolizer（高代謝型），PM=Poor Metabolizer（低代謝型）
治験総括報告書 Figure 8-2から引用

Table 18-5. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後の ODV の AUC および C_{max} の対数変換値に対する分散分析の結果：901-US

変数	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
CYP2D6 表現型	<0.001	<0.001
投与順序	0.593	0.613

$p < 0.05$ のとき，統計学的に有意とみなした。
治験総括報告書 Table 8-5から引用

ベンラファキシン ER 投与後の ODV の AUC および C_{max} の対数変換値には投与順序の影響は認められなかった（Table 18-5）ことから，各被験薬投与時のデータを併合して解析した。

Table 18-6. ベンラファキシン ER（75 mg）投与後における CYP2D6 表現型別の ODV の PK パラメータ：901-US

CYP2D6 表現型	項目	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)
Extensive Metabolizer	被験者数	7	7	7	7
	平均値±標準偏差	104.3±27.4		3078±838	13.6±3.2
	変動係数%	26.3		27.2	23.7
	中央値	102.3	10.0	2975	13.0
	幾何平均値	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
Poor Metabolizer	被験者数	6	6	6	6
	平均値±標準偏差	23.4±11.5		844±329	14.4±3.6
	変動係数%	49.1		39.0	25.1
	中央値	21.7	16.0	826	15.8
	幾何平均値	21.0		787	14.0
	最小値，最大値	9.03, 41.1	8.0, 16.0	421, 1248	9.4, 19.1

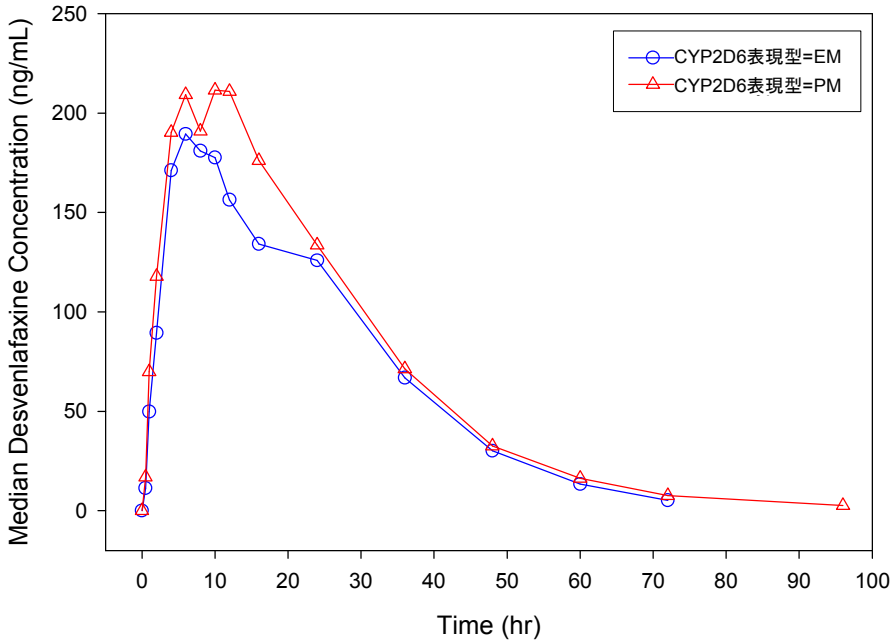
治験総括報告書 Table 8-4から引用

CYP2D6 の表現型が EM および PM と推定された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，EM の被験者の ODV の C_{max} および AUC の平均値は，PM の被験者の平均値と比べて，それぞれ 346%および 265%高かった。

18.3.3. DVS SR（100 mg）投与後の ODV の薬物動態

CYP2D6 の表現型が EM および PM と推定された被験者に，DVS SR（100 mg）を単回経口投与したときの血漿中 ODV 濃度の中央値の推移を Figure 18-3 に，ODV の AUC および C_{max} の対数変換値に対して実施した分散分析の結果を Table 18-7 に，ODV の PK パラメータの要約を Table 18-8 に示した。

Figure 18-3. CYP2D6 表現型別の DVS SR（100 mg）投与後における血漿中 ODV 濃度中央値の推移：901-US



略語：EM=Extensive Metabolizer（高代謝型），PM=Poor Metabolizer（低代謝型）
治験総括報告書Figure 8-3から引用

Table 18-7. DVS SR（100 mg）投与後の ODV の AUC および C_{max} の対数変換値に対する分散分析の結果：901-US

変数	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
CYP2D6 表現型	0.641	0.408
投与順序	0.418	0.595

$p < 0.05$ のとき，統計学的に有意とみなした。
治験総括報告書 Table 8-8から引用

DVS SR 投与後の ODV の AUC および C_{max} の対数変換値には投与順序の影響は認められなかった（Table 18-7）ことから，各被験薬投与時のデータを併合して解析した。なお，CYP2D6 表現型の影響も認められなかった。

Table 18-8. DVS SR（100 mg）投与後における CYP2D6 表現型別の ODV の PK パラメータ：901-US

CYP2D6 表現型	項目	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	t½ (h)	CL/F (L/h/kg)	V_z/F (L/kg)
Extensive Metabolizer	被験者数	7	7	7	7	7	7
	平均値±標準偏差	190.0±31.6		5630±1641	9.51±0.65	0.27±0.07	3.64±0.71
	変動係数%	16.6		29.1	6.8	24.2	19.6
	中央値	189.4	8.0	5162	9.38	0.27	3.49
	幾何平均値	187.8		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
Poor Metabolizer	被験者数	7	7	7	7	7	7
	平均値±標準偏差	249.6±105.0		5992±2281	11.43±3.82	0.28±0.13	4.37±1.84
	変動係数%	42.1		38.1	33.5	47.4	42.1
	中央値	216.8	6.0	6224	10.38	0.24	3.56
	幾何平均値	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

治験総括報告書 Table 8-7, Supportive Table 13-8 から引用

CYP2D6 の表現型が EM および PM と推定された被験者に DVS SR（100 mg）を単回経口投与したとき，ODV の C_{max} および AUC の平均値に EM と PM との間で明確な違いは認められなかった。

18.4. ファーマコゲノミクス

CYP2D6 遺伝子型別の被験者数および推定される表現型の結果を Table 18-9 に示した。

Table 18-9. CYP2D6 遺伝子型別の被験者数の内訳と推定される表現型への読み替え：901-US

CYP2D6 遺伝子型	表現型（推定）	被験者数
*1/*1	EM	1
*1/*2	EM	2
*1/*4	EM	2
*1/*9	EM	1
*1/*10	EM	1
*4/*4	PM	5
*4/*5	PM	2

略語：EM=Extensive Metabolizer，PM= Poor Metabolizer
治験総括報告書 Supportive Table 13-10 から引用

登録された 14 例の被験者のうち，7 例が EM，7 例が PM と推定された。

18.5. 安全性の結果

安全性の結果要約を Table 18-10 に示した。

EM 群および PM 群ともに治験期間中 7 例中 6 例（86%）に有害事象が発現した。治験期間を通して，死亡，重篤な有害事象，有害事象による中止は認められなかった。

Table 18-10. 安全性の結果要約：901-US

	EM 群 N=7	PM 群 N=7	全体 N=14
有害事象発現例数（%）	6 (85.7)	6 (85.7)	12 (85.7)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0

略語：EM=Extensive Metabolizer，PM= Poor Metabolizer
治験総括報告書 9.2 章から引用

18.5.1. 有害事象

EM 群と PM 群の有害事象の要約を Table 18-11 に示した。

最も高頻度で発現した有害事象は悪心で，EM 群ではベンラファキシン ER 投与時 2 例，PM 群ではベンラファキシン ER 投与時および DVS SR 投与時にそれぞれ 2 例に発現した。続いて頻度の高かった有害事象は頭痛（3 例）および不眠症（2 例）で，これらはいずれも PM 群でのみ認められた。頭痛を発現した 3 例のうち，1 例はベンラファキシン ER 投与時，2 例は DVS SR 投与時であった。不眠症はベンラファキシン ER 群では認められなかった。

Table 18-11. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：901-US

CYP2D6 表現型	EM 群			PM 群		
器官分類 有害事象	ER 75 mg N=7	DVS SR 100 mg N=7	全体 N=7	ER 75 mg N=6	DVS SR 100 mg N=7	全体 N=7
発現例数（%）	4 (57.1)	2 (28.6)	6 (85.7)	3 (50.0)	6 (85.7)	6 (85.7)
全身系						
腹痛	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
頭痛	0	0	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (42.9)
心・血管系						
蒼白	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
失神	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0
消化器系						
下痢	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (14.3)
口内乾燥	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
悪心	2 (28.6)	0	2 (28.6)	2 (33.3)	2 (28.6)	3 (42.9)
嘔吐	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
神経系						
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
不眠症	0	0	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)
神経過敏	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)

COSTART coding dictionary applied.
略語：EM=Extensive Metabolizer，PM= Poor Metabolizer，ER=ベンラファキシン ER カプセル，DVS SR=ODV コハク酸塩の徐放性製剤
治験総括報告書 Table 9-1 から引用

18.5.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

18.5.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

18.5.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

18.5.5. 臨床検査値

臨床検査はスクリーニング時のみ実施した。

18.5.6. その他の安全性パラメータ

バイタルサインにおいて，臨床的に重要な変動は認められなかった。

18.6. 結論

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 の薬物動態には, CYP2D6 の表現型の影響がみられた。PM の被験者では，EM の被験者に比べてベンラファキシン濃度は高く，ODV 濃度は低かった。これはベンラファキシンから ODV への代謝には主に CYP2D6 が寄与しているという過去の知見と一致した結果であった。一方，DVS SR 投与後の ODV の薬物動態には，EM の被験者と PM の被験者との間に明確な違いは認められなかった。このような結果は in vitro における代謝実験のデータでも得られていることから，DVS SR 投与後の ODV の薬物動態には CYP2D6 の活性は影響しないと考えられた。

最も高頻度に発現した有害事象は悪心で，EM 群ではベンラファキシン ER 投与時 2 例，PM 群ではベンラファキシン ER 投与時および DVS SR 投与時にそれぞれ 2 例に発現した。続いて頻度の高かった有害事象は頭痛（3 例）および不眠症（2 例）で，これらはいずれも PM 群にみられた。バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。

ベンラファキシン ER 投与時についても CYP2D6 の活性がベンラファキシンおよび ODV の薬物動態に影響を与えることが示された。一方で，CYP2D6 の活性は DVS SR 投与後の ODV の薬物動態には影響しないと考えられた。

19. 139-US 試験（参考資料）5.3.3.4.1

治験の標題： 健康男性被験者を対象としたベンラファキシン ER の午前または午後投与の薬物動態に対する影響に関する無作為化，非盲検，反復投与，クロスオーバー試験

19.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンER 75 mgを1日1回4日間，午前（AM 6:00）に反復投与した場合と午後（PM 6:00）に反復投与した場合の薬物動態について検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，反復投与，2期クロスオーバー試験
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	16例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/3THV
被験薬の用法・用量	2期クロスオーバー法で，各期に治験薬を4日間ずつ投与した。 午前投与：ベンラファキシンER 75 mg 1日1回（AM 6:00） 午後投与：ベンラファキシンER 75 mg 1日1回（PM 6:00） 各治験期間の間に休薬期間を1.5日設けた。
投与期間	各期4日間
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は各投与の直前および最終投与後0.5，1，2，4，6，8，10，12，14，16，18，20，24，30，36時間に採取した。
薬物濃度測定法	HPLC-UV法を用いて血漿中のベンラファキシンおよびその活性代謝物であるODVの濃度を測定し，午前投与と午後投与の薬物動態を比較した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は5.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシンおよびODVの薬物動態プロファイルの統計的な検討は，対数変換した薬物動態パラメータに対する順序，被験者，処置および投与時期に関する2期クロスオーバーの分散分析を用いて行った。また，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\infty}$およびAUC_Tの幾何平均値の比およびその90%信頼区間を算出し，その範囲を検討した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（米国）
治験期間	1994年6月～1994年7月

19.2. 被験者の内訳および特性

18 例全例が中止することなく試験を完了した。

Table 19-1. 被験者の内訳：139-US

	ベンラファキシン ER 75 mg 午前	ベンラファキシン ER 75 mg 午後
組み入れ例数：18		
投与例数	18	18
安全性評価例数	18	18
薬物動態評価例数	18	18
完了例数	18	18

Table 19-2. 被験者背景（安全性評価例）：139-US

項目	全被験者 (N=18)
性別，n (%)	
男性	18 (100)
女性	0
年齢（歳）	
平均	27
標準偏差	6
範囲	18～37
体重（kg）	
平均	74
標準偏差	9
範囲	55～88
人種，n (%)	
白人	16 (88.9)
ヒスパニック	2 (11.1)

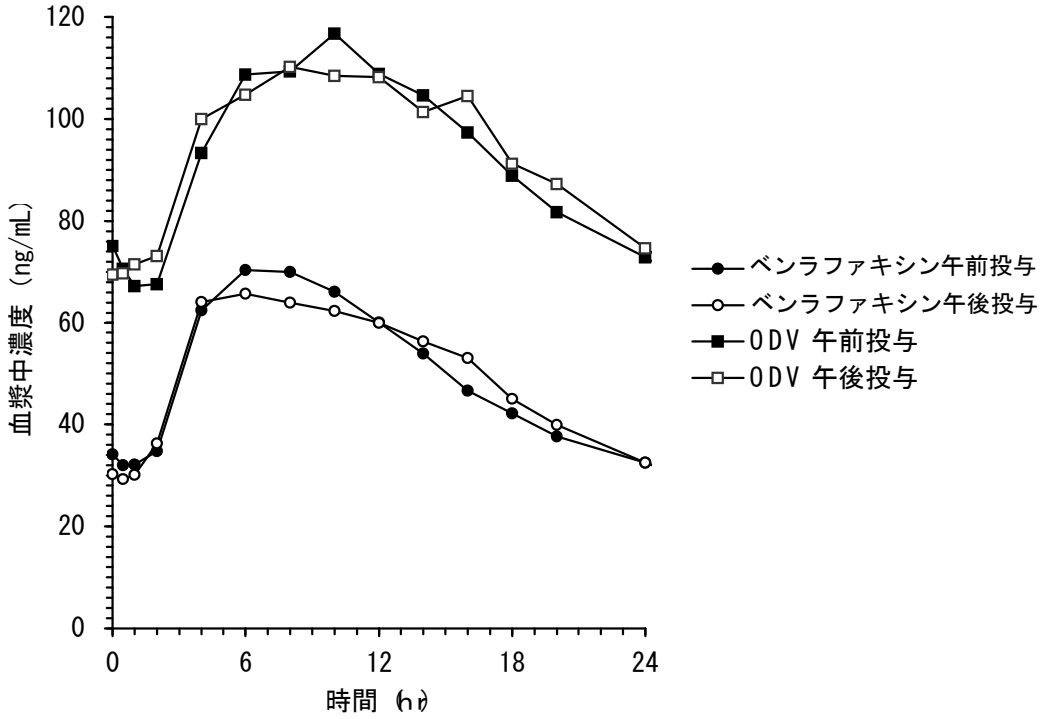
治験総括報告書 Table 5.2A から引用

19.3. 薬物動態

ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与（午前または午後投与）時のベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度推移を Figure 19-1 に，薬物動態パラメータを Table 19-3 および Table 19-4 に要約した。

ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回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に投与時間による差は認められず，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態は服薬時刻に影響されなかった。

Figure 19-1. ベンラファキシン ER 75 mg 1 日 1 回反復投与(午前または午後投与)時のベンラファキシンおよび ODV の血漿中濃度推移：139-US



治験総括報告書 Supportive Figure 1 から引用

Table 19-3. 服薬時刻（午前または午後）のベンラファキシンの薬物動態パラメータに対する影響：139-US

服薬時刻	ベンラファキシン				
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng･hr/mL)	Rf
薬物動態パラメータ（N=18）[a]					
午前	75±52	7.2±2.2	30±33	1220±1039	1.17±0.41
	59	6.9	20	870	1.10
	(10～176)	(4.0～12.0)	(0～99)	(116～3279)	(0.56～1.96)
午後	72±49	6.3±2.9	28±30	1222±990	1.09±0.36
	58	5.8	19	904	1.03
	(12～166)	(4.0～14.0)	(0～97)	(164～3277)	(0.50～1.72)
2 期クロスオーバー分散分析（p 値）					
順序	0.75	0.39	0.63	0.59	0.20
被験者（順序）	0.001	0.09	0.001	0.001	0.001
処置	0.29	0.23	0.06	0.95	0.11
投与時期	0.33	0.36	0.62	0.90	0.50
幾何平均の比（午後/午前）	97%	85%	97%	104%	94%
90%信頼区間	91～104%	—	91～103%	99～110%	88～101%

a. 上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均値，下段：範囲
治験総括報告書 Table 6.1A から引用

Table 19-4. 服薬時刻（午前または午後）の ODV の薬物動態パラメータに対する影響：139-US

服薬時刻	ODV				
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	Rf
薬物動態パラメータ（N=18）[a]					
午前	121±53	9.9±2.8	64±27	2251±963	0.59±0.16
	107	9.5	58	2007	0.56
	(43～208)	(6.0～16.0)	(20～118)	(682～3888)	(0.30～0.84)
午後	117±52	10.4±4.0	63±28	2281±995	0.55±0.12
	103	9.6	56	2015	0.54
	(30～210)	(6.0～16.0)	(17～114)	(550～3992)	(0.31～0.82)
2 期クロスオーバー分散分析（p 値）					
順序	0.45	0.05	0.58	0.53	0.26
被験者（順序）	0.001	0.32	0.001	0.001	0.001
処置	0.29	0.57	0.67	0.55	0.22
投与時期	0.34	0.02	0.06	0.15	0.11
幾何平均の比（午後/午前）	96%	101%	97%	100%	96%
90%信頼区間	91～102%	—	92～103%	96～105%	88～104%

a. 上段：平均値±標準偏差，中段：幾何平均値，下段：範囲
治験総括報告書 Table 6.2A から引用

19.4. 安全性の結果

有害事象は 18 例中 12 例（66.7%）で認められた。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。

Table 19-5. 安全性の結果要約：139-US

	ベンラファキシン ER 75 mg		全体 (N=18)
	午前 (N=18)	午後 (N=18)	
有害事象発現例数	5	9	12
有害事象発現件数	11	20	31
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0

治験総括報告書 Table 7.2A，Supportive Table 12 から引用

19.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 19-6 に示した。

主な有害事象は，頭痛，悪心，高血圧および口内乾燥で，それぞれ 18 例中 3 例にみられた。筋緊張亢進（中等度）以外の有害事象はいずれも軽度であった。有害事象は午前投与時に比べて午後投与時に多く発現したが，午後投与時でも忍容性に問題はないと考えられた。

Table 19-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：139-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75 mg 午前 (N=18)	 午後 (N=18)	全体 (N=18)
発現例数（%）	5 (27.8)	9 (50.0)	12 (66.7)
全身系			
頭痛	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (16.7)
倦怠感	0	1 (5.6)	1 (5.6)
心・血管系			
高血圧	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (16.7)
動悸	0	1 (5.6)	1 (5.6)
血管拡張	0	1 (5.6)	1 (5.6)
消化器系			
食欲亢進	1 (5.6)	0	1 (5.6)
口内乾燥	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (16.7)
食道炎	1 (5.6)	0	1 (5.6)
胃炎	0	1 (5.6)	1 (5.6)
悪心	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (16.7)
神経系			
不安	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)
浮動性めまい	1 (5.6)	0	1 (5.6)
筋緊張亢進	0	1 (5.6)	1 (5.6)
不眠症	0	1 (5.6)	1 (5.6)
神経過敏	0	1 (5.6)	1 (5.6)
傾眠	0	1 (5.6)	1 (5.6)
開口障害	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)
皮膚・皮膚付属器系			
接触性皮膚炎	1 (5.6)	0	1 (5.6)
特殊感覚器系			
結膜炎	0	1 (5.6)	1 (5.6)
味覚消失	1 (5.6)	0	1 (5.6)
泌尿生殖器系			
頻尿	0	1 (5.6)	1 (5.6)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Supportive Table 17 から引用

19.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

19.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

19.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

19.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の異常変動を認めなかった。

19.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したが，臨床的に重要な変動は認められなかった。また心電図についても，臨床的に重要な変動はなかった。

19.5. 結論

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薬物動態プロファイルは服薬時刻に影響されず，忍容性に問題は認められなかったことから，毎日同じ時間帯に服用するのであれば，午前，午後どちらでも問題ないことが示された。

20. 114-US 試験（参考資料）5.3.3.4.2

治験の標題： ベンラファキシン IR 50 mg 8 時間毎投与とジアゼパム 10 mg 単回投与による薬物相互作用の検討

20.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	定常状態におけるベンラファキシンIR 50 mg 8時間毎投与とジアゼパム10 mg単回投与との薬物相互作用を薬物動態的および薬力学的に検討する。
治験デザイン	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
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	18例
被験薬/Control番号	ベンラファキシンIRカプセル（25 mg）/600AIX-8WEN1R ベンラファキシンIRカプセル（50 mg）/600AX-8WAK1D ジアゼパムカプセル（10 mg）/600A-XXVII-9THP1
対照薬/Control番号	ベンラファキシンIR 25 mgプラセボカプセル/ 600AXII-9TFK1J ベンラファキシンIR 50 mgプラセボカプセル/ 600AXII-9TFK1K ジアゼパムプラセボカプセル/ 600A-XXVIII-9TKV1
治験薬の用法・用量	ベンラファキシンIRまたはプラセボを2期クロスオーバー法で以下に従い経口投与した。 Day 1：ベンラファキシンIR 25 mgまたはプラセボを投与し，その後8時間間隔でベンラファキシンIR 50 mgまたはプラセボを2回経口投与した。 Day 2～10：ベンラファキシンIR 50 mgまたはプラセボを1日3回，いずれも8時間間隔で経口投与した。 Day 4 : 朝のベンラファキシンIRまたはプラセボ投与と同時に絶食下でジアゼパムプラセボを単回投与した。 Day 5 : 朝のベンラファキシンIRまたはプラセボ投与と同時に絶食下でジアゼパム10 mgを単回投与した。 1期および2期の間は8日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期10日間
観察項目	**薬物動態：** ベンラファキシンおよびその活性代謝物であるODVの血漿中濃度測定のため，Day 4，Day 5のベンラファキシンIRまたはプラセボ投与前および投与後1，2，4，8，16時間に採血し，さらにジアゼパムの投与120時間後（Day 10）にも採血した。 ジアゼパムおよびその活性代謝物であるジアゼパム脱メチル体（以下，DMD）の血漿中濃度測定のため，Day 5のジアゼパムの投与前および投与後0.5，1，2，3，4，6，8，12，16，24，48，72，96，120時間に採血した。
薬物濃度測定法	ベンラファキシン，ODV，ジアゼパムおよびDMDの血漿中濃度をHPLC法により測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は10 ng/mLであった。ジアゼパムおよびDMDの定量限界は5.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
薬力学的評価	8種類の精神運動･精神機能検査を，Day 4およびDay 5の投与前，投与後0.5，1，2，4，8時間に行った。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータをモデル非依存解析法により算

項目	内容
	出した。ジアゼパムの有無によるベンラファキシンおよびODVの血漿中濃度，薬物動態パラメータの比較のために二元配置分散分析を行った。生物学的同等性の方法論に基づく検定（片側）を行った。 **薬力学：** 検査のスコアについて二元配置分散分析を用いて比較した。対ごとの比較にDuncanの多重範囲検定（α=0.05）を用いた。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1990年2月2日～1990年3月11日

20.2. 被験者の内訳および特性

18 例全例が試験を中止することなく完了した。

Table 20-1. 被験者の内訳：114-US

	全被験者
組み入れ例数	18
投与例数	18
安全性評価例数	18
薬物動態評価例数	18
薬力学評価例数	18
完了例数	18

Table 20-2. 被験者背景（安全性評価例）：114-US

項目	全被験者 (N=18)
性別，n (%)	
男性	18 (100)
女性	0
年齢（歳）	
平均	27
標準偏差	6
範囲	19～44
体重（kg）	
平均	80
標準偏差	9
範囲	64～95
人種，n (%)	
白人	14 (77.8)
黒人	4 (22.2)

治験総括報告書 Table 1 から引用

20.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR 50 mg の 1 日 3 回反復投与条件下におけるジアゼパム 10 mg の併用時および非併用時のベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータを Table 20-3 に示した。また，ベンラファキシン IR 反復投与条件下におけるジアゼパム 10 mg 投与後のジアゼパムおよび DMD の薬物動態パラメータをそれぞれ Table 20-4 および Table 20-5 に示した。

ジアゼパムの併用の有無にかかわらず，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータはほぼ一定の値を示しており，ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態にジアゼパムは影響を与えなかった。

ジアゼパムの C_{max}，T_{max} にはベンラファキシン IR 併用の影響はみられなかったが，ベンラファキシン IR の併用がない場合と比較して CL/F と $V_{\lambda z}/F$ は増加し，AUC は減少していた。しかしながら，その変化の程度は小さく臨床的に重要であるとは考えられなかった。また，ベンラファキシンは DMD の薬物動態には影響を与えなかった。

Table 20-3. 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：114-US

投与方法	ベンラファキシン			ODV		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ（N=18）[a]						
ベンラファキシン IR 単独投与	89±38 39～168	1.7±0.5 1.0～2.0	451±202 214～973	294±132 73～686	1.8±0.7 1.0～4.0	1858±611 538～3202
ベンラファキシン IR＋ ジアゼパム併用投与	92±46 39～220	1.9±0.9 1.0～4.0	479±253 212～1030	275±79 99～417	2.3±1.7 1.0～8.0	1911±590 643～2991
二元配置分散分析						
処置間の差異（P 値）	0.41	0.33	0.18	0.39	0.31	0.27
生物学的同等性検定						
P 値（r ≤ 0.8）	0.001	0.01	0.001	0.03	0.04	0.001
P 値（r ≥ 1.2）	0.001	0.31	0.003	0.001	0.57	0.001
算術平均比						
平均値比	104%	113%	106%	94%	124%	103%
90%信頼区間	96～111%	90～137%	99～114%	82～106%	84～164%	99～107%
幾何平均比						
平均値比	102%	108%	103%	98%	112%	104%
90%信頼区間	97～107%	87～134%	98～108%	88～110%	86～146%	99～108%
Westlake の対称な信頼区間						
90%信頼区間	±6%	±28%	±7%	±9%	±37%	±7%

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
r：ベンラファキシン IR 単独投与時に対するジアゼパム併用時の PK パラメータの比
治験総括報告書 表（pp.21−22）から引用

Table 20-4. ジアゼパム 10 mg 単独投与時およびベンラファキシン IR 150 mg/日併用投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータ：114-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	V_z/F (L/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ（N=18）[a]					
ジアゼパム単独投与	317±66 236～445	1.4±0.7 0.5～3.0	24±8 9～42	0.85±0.28 0.48～1.4	5973±2304 2691～11282
ジアゼパム + ベンラファキシン IR 併用投与	340±57 252～430	1.2±0.6 0.5～3.0	26±6 18～38	0.99±0.34 0.55～1.8	5008±1354 2990～8064
二元配置分散分析					
処置間の差異（P 値）	0.12	0.23	0.007	0.02	0.02
生物学的同等性検定					
P 値（r ≤ 0.8）	0.001	0.36	—	—	0.27
P 値（r ≥ 1.2）	0.006	0.006	—	—	0.001
算術平均比					
平均値比	107%	85%	—	—	84%
90%信頼区間	100～116%	67～107%	—	—	76～94%
幾何平均比					
平均値比	108%	86%	—	—	87%
90%信頼区間	100～117%	67～109%	—	—	80～94%
Westlake の対称な信頼区間					
90%信頼区間	±15%	±29%	—	—	±19%

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
r：ジアゼパム単独投与時に対するベンラファキシン IR 併用時の PK パラメータの比
治験総括報告書 表（p.23）から引用

Table 20-5. ジアゼパム 10 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 DMD の薬物動態パラメータ：114-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$CL/F/f_m$ (mL/hr/kg)	$V_z/F/f_m$ (L/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ（N=18）[a]					
ジアゼパム単独投与	27±10 17～48	50±26 12～96	40±14 11～60	2.9±1.2 1.6～6.3	3804±2103 1761～9486
ジアゼパム，ベンラファキシン IR 併用投与	25±8 13～44	44±23 12～96	41±12 15～59	3.3±1.3 1.5～7.5	3444±1411 2045～7060
二元配置分散分析					
処置間の差異（P 値）	0.35	0.42	0.38	0.28	0.09
生物学的同等性検定					
P 値（r ≤ 0.8）	0.07	0.34	—	—	0.03
P 値（r ≥ 1.2）	0.002	0.03	—	—	0.001
算術平均比					
平均値比	92%	87%	—	—	91%
90%信頼区間	80～107%	64～118%	—	—	84～100%
幾何平均比					
平均値	93%	87%	—	—	95%
90%信頼区間	81～108%	62～123%	—	—	88～101%
Westlake の対称な信頼区間					
90%信頼区間	±17%	±35%	—	—	±10%

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
r：ジアゼパム単独投与時に対するベンラファキシン IR 併用時の PK パラメータの比
治験総括報告書 表（p.24）から引用

20.4. 安全性の結果

有害事象は 18 例全例に認められた。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。

Table 20-6. 安全性の結果要約：114-US

	プラセボ (N=18)	プラセボ＋ジアゼパム (N=18)	ベンラファキシン IR (N=18)	ベンラファキシン IR＋ジアゼパム (N=18)	全体 (N=18)
有害事象発現例数（%）	12 (66.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	16 (88.9)	18 (100)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0	0

20.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 20-7 に示した。

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，傾眠（10 例），浮動性めまい（7 例），多幸気分（7 例），無力症（5 例），射精障害／オルガズム異常（3 例）であった。これらの有害事象は，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主な有害事象と同様であった。

Table 20-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：114-US

器官分類 基本語	プラセボ (N=18)	プラセボ＋ジアゼパム (N=18)	ベンラファキシン IR (N=18)	ベンラファキシン IR＋ジアゼパム (N=18)	ウォッシュアウト時または終了後 (N=18)
発現例数（%）	12 (66.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	16 (88.9)	9 (50.0)
全身系					
腹痛	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0
無力症	4 (22.2)	6 (33.3)	2 (11.1)	5 (27.8)	0
頭痛	2 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0
疼痛	0	0	1 (5.6)	0	0
心血管系					
頻脈	0	0	0	0	1 (5.6)
血管拡張	1 (5.6)	0	0	0	0
消化器系					
食欲減退	0	0	5 (27.8)	0	0
下痢	0	0	1 (5.6)	0	0
消化不良	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	0
鼓腸	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	0
悪心	1 (5.6)	0	13 (72.2)	2 (11.1)	0
嘔吐	0	0	0	1 (5.6)	0
血液・リンパ系					
貧血	0	0	0	0	2 (11.1)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)
代謝・栄養系					
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (11.1)
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	7 (38.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	5 (27.8)
神経系					
錯乱状態	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	0
離人症	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)	0
浮動性めまい	3 (16.7)	7 (38.9)	2 (11.1)	7 (38.9)	0
口内乾燥	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0
多幸気分	1 (5.6)	9 (50.0)	2 (11.1)	7 (38.9)	0
感覚鈍麻	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0
筋緊張低下	0	0	1 (5.6)	0	0
協調運動異常	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)	0
不眠症	2 (11.1)	0	5 (27.8)	0	0
リビドー減退	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	0
リビドー亢進	0	0	1 (5.6)	0	0
傾眠	5 (27.8)	6 (33.3)	7 (38.9)	10 (55.6)	0
昏迷	0	0	0	1 (5.6)	0
思考異常	2 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
振戦	0	0	2 (11.1)	0	0
呼吸器系					
しゃっくり	0	2 (11.1)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (5.6)	0	0
あくび	0	0	3 (16.7)	0	0
皮膚・皮膚付属器系					
多汗症	0	0	1 (5.6)	0	0

Table 20-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：114-US

器官分類 基本語	プラセボ (N=18)	プラセボ＋ジアゼパム (N=18)	ベンラファキシン IR (N=18)	ベンラファキシン IR＋ジアゼパム (N=18)	ウォッシュアウト時または終了後 (N=18)
特殊感覚器系					
調節障害	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0
結膜炎	1 (5.6)	0	0	0	0
眼乾燥	1 (5.6)	0	0	0	0
散瞳	0	0	5 (27.8)	1 (6)	0
泌尿生殖器系					
射精障害／オルガズム異常	1 (5.6)	0	3 (16.7)	3 (16.7)	0
排尿困難	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
勃起不全	0	0	4 (22.2)	0	1 (5.6)
種々の要因が関連する有害事象					
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	2 (11.1)
総ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (5.6)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 表（pp.29−31）から引用

20.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

20.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

20.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

20.4.5. 臨床検査

トランスアミナーゼの上昇およびヘモグロビンの減少はいずれも軽度であった。これらの臨床検査値の異常は，追跡調査中に正常値に回復した。

20.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

20.5. 薬力学

薬力学の検討のため，次に示す 8 種類の精神運動機能検査を行った〔Digit Symbol Substitution test（DSST），Symbol Copy test（SCT），Tapping test，Critical Flicker Fusion Threshold test，Divided Attention test，Immediate Word Recall，Delayed Word Recall，Profile of mood State〕。

ジアゼパム単独では一部の検査を除き精神運動機能を低下させ，最も顕著な影響は Divided Attention test における反応時間の延長であったが，ベンラファキシン IR はジアゼパムの薬力学的検査結果に影響を与えなかった。

20.6. 結論

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。したがって，ジアゼパム 10 mg とベンラファキシン IR を併用投与しても，それぞれの薬物の単独投与と同様の効果が期待できると考えられる。

21. 133-UK 試験（参考資料）5.3.3.4.3

治験の標題： 健康成人男性を対象としたベンラファキシンとカルバマゼピンとの薬物相互作用の評価

21.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	**主要目的：** 反復併用経口投与時のベンラファキシンとカルバマゼピンの薬物相互作用を検討する。 **副次目的：** ベンラファキシンIRとカルバマゼピンの反復併用投与時の忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検，反復投与
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	健康成人男性
目標被験者数	16例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンIR錠（50 mg）/91TGK1 カルバマゼピン錠100 mg/402886
治験薬の用法・用量	1期 Day 1～5にベンラファキシンIR 50 mg 1日3回 Day 6にベンラファキシンIR 50 mg 朝1回投与 2期 Day 1～14にカルバマゼピン100 mg 1日1回～200 mg 1日2回投与 Day 15～19にカルバマゼピン200 mg 1日2回とベンラファキシンIR 50 mg 1日3回投与 Day 20にカルバマゼピン200 mg 1日1回とベンラファキシンIR 50 mg朝1回投与 1期および2期の間に10～14日間の休薬期間を設けた。
投与期間	ベンラファキシン投与期間：各期6日間
観察項目	**薬物動態：** 血漿中のベンラファキシン，ODV濃度の定量のため1期のDay 6と2期のDay 20の投与直前および投与0.5, 1, 2, 4, 6, 8時間後に採血を実施した。血漿中のカルバマゼピン，カルバマゼピンエポキシド体濃度の定量のためDay 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14の投与直前およびDay 14の投与0, 1, 2, 4, 6, 8, 10,12時間後に採血を実施した。また，尿中のベンラファキシンおよびODVの濃度測定のための採尿を実施した。
薬物濃度測定法	血漿中および尿中のベンラファキシン，ODV，カルバマゼピン，カルバマゼピンエポキシド体の定量にはHPLC法を用いた。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}および$AUC_{0\text{-}24hr}$等の薬物動態パラメータを算出した。ベンラファキシン，ODVおよびその他の代謝物の薬物動態プロファイルを記述統計で要約した。これらの薬物動態プロファイルの統計的な検討は，被験者および処置について二元配置分散分析法を用いて行った。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1994年7月～1994年9月

21.2. 被験者の内訳および特性

17 例中 2 例が治験を中止した。1 例（被験者番号 13301-003）はその他の医学的理由により 1 期目の Day 2 に投与を中止した。本被験者は投与前の肝機能検査値が異常を示していた。他の 1 例（被験者番号 13301-009）は有害事象により投与を中止した。

Table 21-1. 被験者の内訳：133-UK

	全被験者
組み入れ例数	17
投与例数	17
安全性評価例数	17
薬物動態評価例数	16
完了例数	15

Table 21-2. 被験者背景（安全性評価例）：133-UK

項目	全被験者 (N=17)
性別，n (%)	
男性	17 (100)
女性	0
年齢（歳）	
平均	24.9
標準偏差	4.3
範囲	21～37
体重（kg）	
平均	73.5
標準偏差	10.9
範囲	56～93
CYP2D6 表現型，n (%)	
Extensive metabolizer	12 (70.6)
Poor metabolizer	4 (23.5)
不明	1 (5.9)
人種，n (%)	
白人	17 (100)

治験総括報告書 Table 4.1A から引用

21.3. 薬物動態

ベンラファキシン，ODV，カルバマゼピン，カルバマゼピンエポキシド体の薬物動態パラメータを Table 21-3～Table 21-6 に示した。

定常状態でのベンラファキシンの経口クリアランス（CL/F）および腎クリアランス（CL_r）に，カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回の併用による影響は認められなかった。ベンラファキシンの C_{max}，C_{min} および AUC の算術平均の差はカルバマゼピンとの併用時に比較して 13%未満であり明確な違いは認められなかった。

定常状態における ODV のみかけのクリアランス（$CL/F/f_m$）に，カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回併用投与による影響は認められなかった。ODV の C_{max}，C_{min}，AUC の算術平均の差は単独投与時と併用投与時の間で 10%未満であり明確な違いは認められなかった。また，ODV の尿中回収

率（U）はカルバマゼピンの併用により低下したが，ODV の血漿中濃度への影響はわずかであった。

定常状態におけるカルバマゼピンの CL/F についてはベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回併用による影響は認められなかった。カルバマゼピンの C_{max}，C_{min}，AUC の算術平均の差は単独投与時と併用投与時の間で 4%未満であり，明確な違いは認められなかった。

定常状態におけるカルバマゼピンエポキシド体の $CL/F/f_m$ についてはベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回併用による影響は認められなかった。C_{max}，C_{min}，AUC の算術平均の差は単独投与時と併用投与時の間で 5%未満であり，明確な違いは認められなかった。

Table 21-3. 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：133-UK

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	U (%)	CL_r (mL/hr/kg)
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=16）							
平均値±標準偏差	166±91	2.0±0.9	69±57	911±601	1.19±0.85	8.9±6.4	73±42
幾何平均値	143	1.8	48	735	0.93	6.7	62
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回 + カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回（N=15）							
平均値±標準偏差	182±114	1.5±0.5	77±73	997±746	1.21±0.96	9.5±8.7	64±27
幾何平均値	153	1.4	48	761	0.90	6.7	60
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
被験者	0.001	0.876	0.001	0.001	0.001	0.001	0.293
処置群	0.404	0.140	0.245	0.242	0.900	0.994	0.355
ベンラファキシン IR 単独投与と比較							
幾何平均値	106%	—	99%	102%	—	—	—
90%信頼区間	91～122%	—	88～111%	92～113%	—	—	—

治験総括報告書 Table 6.3.1A より引用

Table 21-4. 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：133-UK

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	U (%)	CL_r (mL/hr/kg)
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=16）							
平均値±標準偏差	207±90	2.6±1.0	149±62	1449±604	0.60±0.34	30.0±15.7	140±40
幾何平均値	183	2.4	132	1286	0.53	25.2	134
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回 + カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回（N=15）							
平均値±標準偏差	226±106	2.0±0.9	160±71	1568±719	0.60±0.40	22.2±10.8	101±24
幾何平均値	192	1.8	139	1343	0.51	19.3	98
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
被験者	0.001	0.962	0.001	0.001	0.001	0.001	0.371
処置群	0.019	0.189	0.080	0.047	0.601	0.001	0.002
ベンラファキシン IR 単独投与と比較							
幾何平均値	107%	—	107%	107%	—	—	—
90%信頼区間	101～115%	—	99～116%	99～114%	—	—	—

治験総括報告書 Table 6.3.2A より引用

Table 21-5. 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：133-UK

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	CL/F (mL/hr/kg)
カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回（N=16）					
平均値±標準偏差	7283±746	3.9±1.6	5298±810	76619±8175	36.4±6.9
幾何平均値	7245	3.6	5234	76191	35.9
カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=15）					
平均値±標準偏差	6975±782	4.0±2.1	5143±668	72733±8647	38.3±6.9
幾何平均値	6934	3.5	5104	72254	37.8
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）					
被験者	0.037	0.772	0.394	0.112	0.001
処置群	0.264	0.929	0.809	0.244	0.250
カルバマゼピン単独投与群との比較					
幾何平均値	97%	—	99%	96%	—
90%信頼区間	92～102%	—	90～109%	90～102%	—

治験総括報告書 Table 6.3.3A および Supportive Table S6-11 より引用

Table 21-6. 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：133-UK

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)
カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回（N=16）					
平均値±標準偏差	835±180	5.3±3.6	585±115	8659±1422	0.32±0.05
幾何平均値	817	5.8	574	8545	0.32
カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=15）					
平均値±標準偏差	821±183	5.9±3.4	560±146	8659±1818	0.33±0.07
幾何平均値	802	4.9	539	8486	0.32
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）					
被験者	0.001	0.083	0.254	0.001	0.001
処置群	0.165	0.567	0.456	0.567	0.292
カルバマゼピン単独投与群との比較					
幾何平均値	96%	—	93%	98%	—
90%信頼区間	92～101%	—	79～108%	93～102%	—

治験総括報告書 Table 6.3.3A および Supportive Table S6-11 より引用

21.4. 安全性の結果

有害事象はベンラファキシン IR 単独投与時に 17 例中 12 例（70.6%），カルバマゼピン単独投与時に 16 例中 5 例（31.3%），併用投与時に 16 例中 12 例（75.0%）認められた。重篤な有害事象は発現しなかった。1 例がカルバマゼピン単独投与時に発現した有害事象により中止した。

Table 21-7. 安全性の結果要約：133-UK

	ベンラファキシン IR (N=17)	カルバマゼピン (N=16)	ベンラファキシン IR + カルバマゼピン (N=16)
有害事象発現例数（%）	12 (70.6)	5 (31.3)	12 (75.0)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	0	1	0

21.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 21-8 に示した。

3 例以上に認められた有害事象は，ベンラファキシン IR とカルバマゼピン併用投与時では，悪心（9 例），頭痛（4 例），無力症（3 例），浮動性めまい（3 例）であった。一方，ベンラファキシン IR 単独投与時では，悪心（8 例），無力症（4 例），浮動性めまい（4 例），頭痛（3 例），食欲減退（3 例），嘔吐（3 例），射精障害／オルガズム異常（3 例）であり，カルバマゼピン単独投与時では，浮動性めまい（3 例）のみであった。

Table 21-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：133-UK

器官分類 基本語	ベンラファキシン IR (N=17)	カルバマゼピン (N=16)	ベンラファキシン IR+ カルバマゼピン (N=16)
発現例数（%）	12 (70.6)	5 (31.3)	12 (75.0)
全身系	6 (35.3)	2 (12.5)	7 (43.8)
腹痛	0	0	1 (6.3)
無力症	4 (23.5)	0	3 (18.8)
頭痛	3 (17.6)	2 (12.5)	4 (25.0)
心・血管系	1 (5.9)	0	0
血管拡張	1 (5.9)	0	0
消化器系	10 (58.9)	2 (12.5)	10 (62.5)
食欲減退	3 (17.6)	1 (6.3)	2 (12.5)
便秘	1 (5.9)	0	2 (12.5)
下痢	0	1 (6.3)	0
消化不良	1 (5.9)	0	0
嚥下障害	0	0	1 (6.3)
肝機能検査異常	1 (5.9)	0	0
悪心	8 (47.1)	1 (6.3)	9 (56.3)
嘔吐	3 (17.6)	1 (6.3)	1 (6.3)
代謝・栄養系	1 (5.9)	0	0
口渇	1 (5.9)	0	0
神経系	6 (35.3)	4 (25.0)	9 (56.3)
運動失調	0	0	2 (12.5)
浮動性めまい	4 (23.5)	3 (18.8)	3 (18.8)
口内乾燥	2 (11.8)	0	0
筋緊張亢進	0	0	1 (6.3)
傾眠	0	1 (6.3)	0
思考異常	0	0	1 (6.3)
振戦	1 (5.9)	0	0
呼吸器系	0	2(12.5)	0
咽頭炎	0	2 (12.5)	0
皮膚・皮膚付属器系	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (6.3)
発疹	0	1 (6.3)	0
多汗症	1 (5.9)	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (6.3)
特殊感覚器系	2 (11.8)	0	2 (12.5)
散瞳	2 (11.8)	0	2 (12.5)
泌尿生殖器系	4 (23.5)	0	2 (12.5)
射精障害／オルガズム異常	3 (17.6)	0	0
排尿困難	0	0	1 (6.3)
多尿	1 (5.9)	0	0
排尿障害	0	0	1 (6.3)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 4.3 から引用

21.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

21.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

21.4.4. 有害事象による中止

1 例（被験者番号 13301-009）が有害事象発現により治験を中止した。2 期目の Day 14（カルバマゼピン投与時）に中等度の発疹が全身に発現した。同日，悪心，浮動性めまい，食欲減退，嘔吐（2 回），咽頭炎が発現し，翌日投与を中止した。治験薬との因果関係は，発疹が「たぶん関連あり」，その他の事象が「関連あるかもしれない」と判断された。

21.5. 結論

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る。

22. 119-UK 試験（参考資料）5.3.3.4.4

治験の標題： 健康被験者を対象とした定常状態のベンラファキシンの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響の検討

22.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	健康成人被験者を対象に定常状態のベンラファキシンIR 50 mg 1日3回投与の薬物動態に及ぼすシメチジン800 mg 1日1回反復投与の薬物相互作用を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検，反復投与
対象	健康成人被験者
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	少なくとも18例
被験薬/Control番号	ベンラファキシンIR錠（25 mg）/III 89TLF1 ベンラファキシンIR錠（50 mg）/IV 89TLG1 シメチジン（800 mg）/Id# W 20146A Lot # HE9050
治験薬の用法・用量	Day 1：ベンラファキシンIR 25 mgを朝食後に投与し，その後8時間間隔でベンラファキシンIR 50 mgを2回投与した。 Day 2～10：ベンラファキシンIR 50 mg 1日3回投与した。 Day 6～10：シメチジン800 mg 1日1回投与した。
投与期間	10日間
観察項目	**薬物動態：** 血漿中ベンラファキシンとODV濃度測定のために，1，3，4，7，8，9日目の投与前および4日目の8，16時間に血液検体を採取した。Day 5および10のベンラファキシンIR投与前および投与後0.5，1，1.5，2，4，6，8，9，10，12，14，16，17，18，20，22，24時間にも血液検体を採取した。尿検体はDay 5および10にベンラファキシンIR投与後0-8，8-16，16-24時間の期間に蓄尿した。 血漿中シメチジン濃度測定のためDay 6のシメチジン投与の14時間前（ベンラファキシンIR朝投与直前），Day 8シメチジン投与直前，Day 9シメチジン投与前，投与後2，10，18時間，Day10投与前，投与後2，10時間に血液検体を採取した。
薬物濃度測定法	ベンラファキシン，ODVおよびシメチジンの血漿中濃度はHPLCを用いて測定した。ベンラファキシンおよびODVの定量限界は各々5.0および7.6 ng/mLであった。シメチジンの定量限界は0.02 µg/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシンおよびODVについてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータをモデル非依存の方法により算出した。パラメータの統計的な検討は，二元配置分散分析で行った。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（英国）
治験期間	1989年11月28日～1990年2月6日

22.2. 被験者の内訳および特性

24 例中治験を中止した 6 例を薬物動態評価対象から除外した。中止例の内訳は，ベンラファキシン IR 単独投与時の Day 1 から Day 3 に有害事象により中止した 4 例, 治験薬投与に関連しないと判断された併発感染により Day 5 に中止した 1 例，ベンラファキシン IR とシメチジンの併用投与時に個人的な理由で Day 9 に中止した 1 例であった。

Table 22-1. 被験者の内訳：119-UK

	全被験者
組み入れ例数	24
投与例数	24
安全性評価例数	24
薬物動態評価例数	18
完了例数	18

Table 22-2. 被験者背景（薬物動態評価例）：119-UK

項目	全被験者 (N=18)
性別，n (%)	
男性	9 (50.0)
女性	9 (50.0)
年齢（歳）	
平均	26
標準偏差	8
範囲	18～41
体重（kg）	
平均	64
標準偏差	12
範囲	43～83

治験総括報告書 Table 1 から引用

22.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR 50 mg を 1 日 3 回反復投与したとき，ならびにシメチジン 800 mg 1 日 1 回を併用投与したときの血漿中ベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータをそれぞれ Table 22-3 および Table 22-4 に要約した。

シメチジンはベンラファキシンのクリアランスを 43%減少させ，$AUC_{0\text{-}24hr}$ を 62%増加させた。一方，シメチジンは ODV の薬物動態に影響を与えなかった。

ベンラファキシンの AUC に活性代謝物である ODV の AUC を合計して $AUC^*=AUC_{venlafaxine}+AUC_{ODV}$ とし，シメチジンの影響を検討したところ，AUC*はシメチジンにより 13%増加しただけであった。

Table 22-3. 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/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：119-UK

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	CL/F (L/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=18）[a]					
ベンラファキシン IR	184±95 74～475	1.2±0.35 0.5～2.0	2511±1926 723～9273	59±71 9.4～317	1.31±0.61 0.21～2.65
ベンラファキシン IR + シメチジン	293±119 147～622	1.3±0.46 1.0～2.0	4066±2316 1254～11584	102±89 11～418	0.75±0.34 0.17～1.53
分散分析による処置の差（p 値）					
被験者	0.001	0.11	0.001	0.001	0.001
シメチジン有無	0.001	0.75	0.001	0.001	0.001

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
治験総括報告書 表（p.14），Summary Table 5A，Summary Table 6A から引用

Table 22-4. 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/日併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ：119-UK

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	AUC_{0-24hr}* (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ（N=18）[a]						
ベンラファキシン IR	491±191 162～840	1.7±1.3 0.5～6.0	9320±3833 1984～14426	311±134 51～525	0.33±0.22 0.19～1.07	11831±3666 3717～19141
ベンラファキシン IR + シメチジン	498±191 103～750	1.7±0.75 1.0～4.0	9289±3671 1973～15350	310±129 62～511	0.34±0.25 0.16～1.08	13354±2985 6522～19208
分散分析による処置の差（p 値）						
被験者	0.001	0.19	0.001	0.001	0.001	0.001
シメチジン有無	0.72	0.86	0.91	0.93	0.72	0.001

*：ベンラファキシンの AUC_{0-24hr} + ODV の AUC_{0-24hr}
a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
治験総括報告書 表（p.14），Summary Table 5B，Summary Table 6B から引用

22.4. 安全性の結果

有害事象は 24 例中 23 例（95.8%）に認められた。重篤な有害事象は発現しなかった。5 例が有害事象により中止した。

Table 22-5. 安全性の結果要約：119-UK

	ベンラファキシン IR (N=24)	ベンラファキシン IR + シメチジン (N=19)	全体 (N=24)
有害事象発現例数（%）	22 (91.7)	10 (52.6)	23 (95.8)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	5	0	5

22.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 22-6 に示した。

20%以上に認められた有害事象は，ベンラファキシン IR 単独投与時では，悪心（58.3%），頭痛（54.2%），嘔吐（29.2%），浮動性めまい（25.0%），神経過敏（25.0%），腹痛（20.8%），下痢（20.8%）であり，ベンラファキシン IR とシメチジン併用投与時では神経過敏（21.1%）のみであった。

Table 22-6. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：119-UK

器官分類 基本語	ベンラファキシン IR (N=24)	ベンラファキシン IR + シメチジン (N=19)
発現例数（%）	22 (91.7)	10 (52.6)
全身系		
無力症	2 (8.3)	0
発熱	1 (4.2)	0
頭痛	13 (54.2)	1 (5.3)
疼痛	1 (4.2)	1 (5.3)
腹痛	5 (20.8)	1 (5.3)
胸痛	1 (4.2)	0
消化器系		
便秘	4 (16.7)	0
下痢	5 (20.8)	2 (10.5)
消化不良	1 (4.2)	0
悪心	14 (58.3)	2 (10.5)
歯膿瘍	0	1 (5.3)
嘔吐	7 (29.2)	0
代謝・栄養系		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0
神経系		
浮動性めまい	6 (25.0)	1 (5.3)
筋緊張亢進	1 (4.2)	0
不眠症	3 (12.5)	1 (5.3)
神経過敏	6 (25.0)	4 (21.1)
振戦	3 (12.5)	1 (5.3)
呼吸器系		
咽頭炎	2 (8.3)	0
皮膚・皮膚付属器系		
そう痒症	0	1 (5.3)
多汗症	0	1 (5.3)
特殊感覚器系		
調節障害	1 (4.2)	0
視力障害	1 (4.2)	0
散瞳	1 (4.2)	0
眼痛	0	0
泌尿生殖器系		
月経困難症	0	1 (10.0) [a]
白帯下	0	1 (10.0) [a]

a. %は女性の例数（N=10）から算出した。
COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 表（p.18）から引用

22.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

22.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

22.4.4. 有害事象による中止

併発感染により投与を中止した 1 例（被験者番号 11901-012）の他に 4 例が有害事象により投与を中止した。

被験者番号 11901-022 は 26 歳女性で, 嘔吐, 神経過敏および霧視のため Day 1 に投与を中止した。本被験者はベンラファキシン IR 25 mg の初回投与と 50 mg の投与を 1 回受けた。

被験者番号 11901-014 は 26 歳女性で，Day 2 の朝にベンラファキシン IR 50 mg 投与後，悪心，嘔吐，神経過敏および振戦のため投与を中止した。

被験者番号 19901-008 は 21 歳男性で，頭痛，腹痛，悪心，嘔吐および散瞳が発現し，Day 3 の 2 回目のベンラファキシン IR 50 mg 投与後に中止した。

被験者番号 11901-011 は 31 歳女性で，浮動性めまい，振戦，悪心および嘔吐が発現し Day 3 の 2 回目のベンラファキシン IR 50 mg 投与後に中止した。

22.4.5. 臨床検査

有害事象により中止した 1 例（被験者番号 11901-011）では，Day 8 に AST(GOT)と ALT(GPT)の値が基準値の上限（40 U/L）を上回る値（それぞれ 42 U/L および 55 U/L）を示した。治験終了後に AST(GOT)は 30 U/L まで減少したが，ALT(GPT)は高値（49 U/L）を示した。他の被験者では臨床的に意味のある異常は認められなかった。

22.4.6. その他の安全性パラメータ

坐位の収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下し 90 mmHg 以下となった被験者が 9 例みられたが，最終評価日には，収縮期血圧は基準範囲となった。

22.5. 結論

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。

23. 132-SW 試験（参考資料）5.3.3.4.5

治験の標題： 健康男性被験者を対象としたベンラファキシンとメトプロロールとの薬物相互作用の評価

23.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	**主要目的：** 定常状態でのベンラファキシンとメトプロロールの薬物相互作用を検討する。 **副次目的：** 定常状態でのベンラファキシンIRとメトプロロールの併用投与時の血圧および脈拍数に対する影響および併用投与時のベンラファキシンIRの安全性を検討する。
治験デザイン	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
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	18例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンIRカプセル（50 mg）/91TGM メトプロロール錠（100 mg）/H125-9-1-1
対照薬/Batch番号	ベンラファキシンIRプラセボカプセル/2WJQ メトプロロールプラセボ錠/H737313
治験薬の用法・用量	3期クロスオーバー法で以下の治験薬を投与した。 **ベンラファキシンIR単独：** Day 1～5にベンラファキシンIR 50 mg 1日3回 **メトプロロール単独：** Day 1～5にメトプロロール錠100 mg 1日1回 **ベンラファキシンIRとメトプロロールの併用：** Day 1～5にベンラファキシンIR 50 mg 1日3回およびメトプロロール錠100 mg 1日1回の併用 各期の間に10～14日間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期5日間
観察項目	**薬物動態：** 血液検体は血漿中のベンラファキシン, ODVの測定用としてDay 5の朝の投与前および投与後0.5，1，1.5，2，4，6，8時間に採取し，また血漿中のメトプロロールおよびメトプロロールα-水酸化体の測定用としてDay 5の朝の投与前および投与後1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，24時間に採取した。尿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α-水酸化体の測定用としてDay 5の投与0～8, 8～12, 12～24時間後の期間で蓄尿した。
薬物濃度測定法	血漿中および尿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α-水酸化体の測定には, HPLC法を用いた。定量限界は, ベンラファキシンとODVが血漿で5.0 ng/mL，尿中で100 ng/mLであり，メトプロロールおよびメトプロロールα-水酸化体が血漿で4.0 ng/mL，尿中で500 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}および$AUC_{0\text{-}24hr}$等の薬物動態パラメータを算出した。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α-水酸化体の薬物動

項目	内容
	態プロファイルを記述統計で要約した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（スウェーデン）
治験期間	1994年10月～1994年12月

23.2. 被験者の内訳および特性

18 例中 5 例が治験を中止した。4 例はベンファファキシン IR 投与時に有害事象による中止，1 例は 1 期目の投薬過誤（用量違反）判明による中止であった。当該被験者は登録し直して，新規被験者として 1 期目より治験を再実施し完了した。

Table 23-1. 被験者の内訳：132-SW

	ベンラファキシン IR 150 mg	メトプロロール	ベンラファキシン IR 150 mg + メトプロロール
組み入れ例数：18			
投与例数	18	16	15
安全性評価例数	18	16	15
薬物動態評価例数	14	16	15
完了例数	14	16	15

Table 23-2. 被験者背景（安全性評価例）：132-SW

	全被験者 (N=18)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	25.9±4.0
範囲	22.0～38.0
性別，n（%）	
男性	18（100）
人種，n（%）	
白人	18（100）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	77.2±6.7
範囲	67.7～91.0
CYP2D6 表現型，N（%）	
Extensive metabolizer	17（94.4）
Poor metabolizer	1（ 5.6）

23.3. 薬物動態

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α-水酸化体の薬物動態パラメータの要約を Table 23-3～Table 23-6 に示した。

Table 23-3 に示したように，ベンラファキシンの腎クリアランスにはメトプロロール併用による低下がみられたものの，その程度は小さく，また，総クリアランスには明確な変化は認められなかった。ベンラファキシンの C_{max} および AUC_{0-8hr} には単独投与時とメトプロロールとの併用時を比較して違いは認められなかった。

Table 23-3. 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：132-SW

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-8hr} (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CLr (L/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=14）							
平均値±標準偏差	154±74	1.4±0.5	54±39	782±444	1.13±0.65	4.26±1.62	5.4±2.9
幾何平均値	138	1.3	41	670	0.96	4.00	4.9
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回+メトプロロール 100 mg 1 日 1 回（N=15）							
平均値±標準偏差	154±77	1.5±0.4	52±38	796±468	1.19±0.85	3.49±1.47	6.0±3.1
幾何平均値	136	1.5	40	670	0.97	3.20	5.4
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
順序	0.816	0.723	0.705	0.751	0.730	0.945	0.296
被験者（順序）	0.001	0.761	0.001	0.001	0.001	0.004	0.001
処置	0.267	0.689	0.561	0.012	0.053	0.040	0.105
期	0.600	0.886	0.606	0.814	0.971	0.177	0.769
ベンラファキシン IR 単独投与と比較							
幾何平均の比	105%	—	110%	109%	—	—	—
90%信頼区間	98～113%	—	94～127%	102～116%	—	—	—

治験総括報告書 Table 6.1.1A および Supportive Table 6-4 から引用

また，Table 23-4 に示したように，ODV の腎クリアランス(CLr)および総クリアランス(CL/F)についてはメトプロロール併用による影響は認められなかった。ODV の C_{max}，C_{min}，AUC_{0-8hr}，$CL/F/f_m$ に単独投与時と併用投与時の間で違いは認められなかった。これらの結果より，メトプロロールの併用によるベンラファキシンおよび ODV の薬物動態パラメータへの臨床上問題となるような影響は無いものと考えられた。

Table 23-4. 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：132-SW

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-8hr} (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CLr (L/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=14）							
平均値±標準偏差	222±96	1.8±0.7	152±63	1503±618	0.50±0.21	10.10±2.44	19.1±11.0
幾何平均値	203	1.7	139	1385	0.46	9.83	17.2
ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回+メトプロロール 100 mg 1 日 1 回（N=15）							
平均値±標準偏差	210±81	2.1±0.8	137±53	1396±528	0.54±0.21	10.23±2.63	16.1±8.7
幾何平均値	194	2.0	127	1298	0.50	9.89	14.4
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
順序	0.601	0.171	0.466	0.578	0.405	0.951	0.019
被験者（順序）	0.001	0.055	0.001	0.001	0.001	0.001	0.963
処置	0.157	0.266	0.052	0.088	0.118	0.156	0.504
期	0.689	0.113	0.300	0.395	0.985	0.003	0.671
ベンラファキシン IR 単独投与と比較							
幾何平均の比	94%	—	90%	93%	—	—	—
90%信頼区間	87～102%	—	82～100%	86～100%	—	—	—

治験総括報告書 Table 6.1.2A および Supportive Table 6-8 から引用

Table 23-5 に示したように，メトプロロールの腎クリアランスはベンラファキシンとの併用による影響は受けなかったものの，経口クリアランスはベンラファキシンの併用により約 25%減少した。メトプロロールの C_{max} および AUC_{0-24hr} は単独投与時に比べてベンラファキシン IR 併用投与時に約 30～40%上昇した。

Table 23-5. 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：132-SW

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CLr (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メトプロロール 100 mg 1 日 1 回（N=16）							
平均値±標準偏差	243±123	1.8±0.6	7.1±12.9	1625±1123	1.37±1.20	4.50±1.44	4.1±1.4
幾何平均値	211	1.8	12.4	1269	1.02	4.22	3.9
メトプロロール 100 mg 1 日 1 回+ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=15）							
平均値±標準偏差	318±141	2.0±0.6	11.2±18.8	2158±1531	1.03±0.89	4.16±1.44	4.2±1.6
幾何平均値	290	1.9	15.0	1684	0.77	3.91	3.9
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
順序	0.967	0.723	0.507	0.830	0.587	0.402	0.566
被験者（順序）	0.001	0.231	0.001	0.001	0.001	0.007	0.001
処置	0.001	0.753	0.043	0.001	0.002	0.340	0.658
期	0.142	0.171	0.248	0.228	0.525	0.178	0.918
メトプロロール単独投与群と比較							
幾何平均の比	139%	—	132%	133%	—	—	—
90%信頼区間	123～157%	—	86～204%	125～141%	—	—	—

治験総括報告書 Table 6.1.3A および Supportive Table 6-14 から引用

Table 23-6 に示したように，メトプロロールα-水酸化体の腎クリアランスは，ベンラファキシン IR 併用により約 20%低下し総クリアランスはベンラファキシン併用で約 8%低下した。ベンラファキシン IR 併用により，メトプロロールα-水酸化体の $t_{1/2}$ は延長したが，C_{max} と AUC_{0-24hr} は，

臨床上問題となるような変動はみられなかった。$t_{1/2}$ の延長はベンラファキシン IR の併用によりにメトプロロールα-水酸化体の分布容積が増大したためと考えられた。

Table 23-6. 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：132-SW

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	$CL/F/f_m$ (L/hr/kg)	CLr (L/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メトプロロール 100 mg 1 日 1 回（N=16）							
平均値±標準偏差	152±97	2.1±0.8	13.8±9.1	1640±842	0.92±0.47	13.92±2.55	7.9±1.6
幾何平均値	133	2.0	15.7	1575	0.82	13.73	7.7
メトプロロール 100 mg 1 日 1 回+ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回（N=15）							
平均値±標準偏差	151±86	2.2±0.9	31.1±11.3	1908±829	0.85±0.46	10.97±3.45	14.0±10.8
幾何平均値	123	2.0	29.5	1715	0.76	10.46	11.7
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
順序	0.858	0.964	0.697	0.874	0.857	0.367	0.335
被験者（順序）	0.001	0.100	0.693	0.001	0.001	0.003	0.001
処置	0.906	0.741	0.001	0.004	0.005	0.001	0.007
期	0.119	0.407	0.667	0.980	0.278	0.533	0.419
メトプロロール単独投与群と比較							
幾何平均の比	103%	—	180%	116%	—	—	—
90%信頼区間	96～111%	—	151～214%	108～124%	—	—	—

治験総括報告書 Table 6.1.4A および Supportive Table 6-20 から引用

23.4. 安全性の結果

有害事象は 18 例全例に認められた。重篤な有害事象は発現しなかった。ベンラファキシン IR 単独投与時に 4 例が有害事象により中止した。

Table 23-7. 安全性の結果要約：132-SW

	ベンラファキシン IR 150 mg (N=18)	メトプロロール (N=16)	ベンラファキシン IR 150 mg + メトプロロール (N=15)
有害事象発現例数（%）	18 (100)	11 (68.8)	15 (100)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	4	0	0

23.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 23-8 に示した。

最も多く認められた有害事象は悪心であり，ベンラファキシン IR 単独投与時に 13 例，メトプロロール単独投与時に 1 例認められ，併用時には 15 例全例に発現した。その他併用時に認められた主な有害事象は，無力症，浮動性めまい，口内乾燥，多汗症，不眠症，散瞳であった。

Table 23-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：132-SW

器官分類 基本語	ベンラファキシン IR 150 mg (N=18)	メトプロロール (N=16)	ベンラファキシン IR 150 mg + メトプロロール (N=15)
発現例数（%）	18 (100)	11 (68.8)	15 (100)
全身系	11 (61.1)	4 (25.0)	11 (73.3)
頭痛	6 (33.3)	3 (18.8)	4 (26.7)
無力症	6 (33.3)	2 (12.5)	8 (53.3)
腹痛	2 (11.1)	0	0
胸痛	1 (5.6)	0	1 (6.7)
悪寒	0	0	1 (6.7)
胸骨下痛	1 (5.6)	0	0
心・血管系	1 (5.6)	2 (12.5)	0
末梢血管障害	1 (5.6)	1 (6.3)	0
体位性低血圧	0	1 (6.3)	0
失神	0	1 (6.3)	0
消化器系	15 (83.3)	2 (12.5)	15 (100)
悪心	13 (72.2)	1 (6.3)	15 (100)
嘔吐	6 (33.3)	0	3 (20.0)
食欲減退	4 (22.2)	0	2 (13.3)
下痢	2 (11.1)	1 (6.3)	0
鼓腸	1 (5.6)	0	0
筋・骨格系	0	1 (6.3)	0
筋力低下	0	1 (6.3)	0
神経系	12 (66.7)	2 (12.5)	14 (93.3)
浮動性めまい	1 (5.6)	1 (6.3)	6 (40.0)
口内乾燥	7 (38.9)	0	6 (40.0)
不眠症	4 (22.2)	0	5 (33.3)
振戦	3 (16.7)	1 (6.3)	0
神経過敏	0	1 (6.3)	2 (13.3)
錯感覚	2 (11.1)	0	0
思考異常	2 (11.1)	0	0
尿閉	1 (5.6)	0	0
呼吸器系	1 (5.6)	1 (6.3)	0
呼吸困難	0	1 (6.3)	0
あくび	1 (5.6)	0	0
皮膚・皮膚付属器系	6 (33.3)	3 (18.8)	6 (40.0)
多汗症	6 (33.3)	3 (18.8)	6 (40.0)
特殊感覚器系	8 (44.4)	2 (12.5)	6 (40.0)
散瞳	5 (27.8)	1 (6.3)	5 (33.3)
調節障害	5 (27.8)	1 (6.3)	1 (6.7)
泌尿生殖器系	0	0	3 (20.0)
排尿困難	0	0	1 (6.7)
勃起不全	0	0	1 (6.7)
夜間頻尿	0	0	1 (6.7)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 8.2A から引用

23.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

23.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

23.4.4. 有害事象による中止

4 例が有害事象により治験を中止した。

被験者番号 13201-001 は，重度の悪心と嘔吐が発現し，1 期目のベンラファキシン単独投与時の Day 2 に中止した。

被験者番号 13201-003 は，2 期目のベンラファキシン IR 単独投与時の Day 1 に軽度の頭痛，鼻炎および中等度の嘔吐が発現し中止した。

被験者番号 13201-006 は，1 期目のベンラファキシン IR 単独投与時の Day 1 に中等度の悪心と重度の嘔吐が発現し中止した。

被験者番号 13301-017 は，3 期目のベンラファキシン IR 単独投与時の Day 5 に軽度の悪心と不眠症を認め中止した。

23.4.5. 臨床検査

投与前後の臨床検査値を比較したが，臨床的に重要な変動は認めなかった。

23.4.6. その他の安全性パラメータ

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。

投与前後の ECG を比較したが，臨床的に重要な変動は認められなかった。

23.5. 結論

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る。

ベンラファキシンでうつ病の治療を受けている患者においては既に定期的な血圧モニタリングが推奨されているが，高血圧症を併発しているうつ病患者においても血圧モニタリングを定期的に行うことが推奨される。

24. 129-US 試験（参考資料）5.3.3.4.6

治験の標題： デキストロメトルファンおよびメフェニトインの Extensive metabolizer を対象とした, CYP2D6 によるイミプラミンの代謝に及ぼすベンラファキシンの影響に関する検討

24.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	**主要目的：** ベンラファキシンがイミプラミンおよびその代謝物のCYP2D6による代謝に及ぼす影響を検討する。 **副次目的：** イミプラミンがベンラファキシンの代謝およびその代謝物に及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，反復投与，並行群間比較試験
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者。かつデキストロメトルファンおよびメフェニトインの代謝活性が高い者。
目標被験者数	24例（各群12例）
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/2TGL（AWPI Lot EXP 1324） イミプラミン錠（25 mg）/Abbott Lot 53-282-AF22
治験薬の用法・用量	被験者を以下のA群またはB群に無作為に割り付け，食後に治験薬を投与した。 ＜A群＞ **イミプラミン：** Day 1～14：50 mg 1日2回 Day 15：50 mg（午前），25 mg（午後） Day 16～18：25 mg 1日2回 **ベンラファキシンIR：** Day 6～10：37.5 mg 1日2回 Day 11～14：75 mg 1日2回 Day 15：75 mg（午前），37.5 mg（午後） Day 16～18：37.5 mg 1日2回 ＜B群＞ **ベンラファキシンIR：** Day 1～14：37.5 mg 1日2回 Day 15：37.5 mg（午前） **イミプラミン：** Day 6～10：25 mg 1日2回 Day 11～14：50 mg 1日2回 Day 15：50 mg（午前），25 mg（午後） Day 16～18：25 mg 1日2回
投与期間	ベンラファキシンIR投与期間：A群13日間，B群15日間
観察項目	**薬物動態：** 血液検体はDay 1，4，5，6，9，10，11，14，15の各朝投与前およびDay 5，10，15の朝投与後0.5，1，2，4，6，8，10，12時間に採取した。尿検体はDay 1，4，5，9，10，14，15日目の朝投与の－2～0および0～12時間に蓄尿し採取した。
薬物濃度測定法	ベンラファキシン，その代謝物であるODV，NDV，NODV，イミプラミン，およびその代謝物であるイミプラミン2-水酸化体，デシプラミン，デシプ

項目	内容
	ラミン2-水酸化体をHPLCを用いて測定する。ベンラファキシンとその代謝物の定量限界は3.0～5.0 ng/mLであり，イミプラミンとその代謝物の定量限界は2.0 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** C_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータをモデル非依存の方法により算出した。ベンラファキシン，イミプラミンおよび代謝物に関する薬物動態プロファイルの統計的な検討には，被験者および処置について二元配置分散分析を用いた。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1994年1月～1994年2月

24.2. 被験者の内訳および特性

27 例中 4 例が治験を中止した。このうち 3 例が有害事象により投与を中止し，他の 1 例は被験者の希望により投与を中止した。

Table 24-1. 被験者の内訳：129-US

	A 群 イミプラミン/ ベンラファキシン IR	B 群 ベンラファキシン IR/ イミプラミン
組み入れ例数	14	13
投与例数	14	13
安全性評価例数	14	13
薬物動態評価例数	14	13
完了例数	11	12

Table 24-2. 被験者背景（安全性評価例）：129-US

	全被験者 (N=27)
年齢（歳）	
平均±標準偏差	26±6
範囲	20～43
性別	
男性	27（100）
人種，n（%）	
白人	23（85.2）
黒人	4（14.8）
体重（kg）	
平均±標準偏差	76±14
範囲	49～109

治験総括報告書 Table5.2A から引用

24.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR とイミプラミンを併用投与したときのイミプラミン，イミプラミン 2-水酸化体，デシプラミン，デシプラミン 2-水酸化体の薬物動態パラメータを Table 24-3～Table 24-6 に要約した。また，ベンラファキシン，ODV，NDV，NODV およびベンラファキシン＋ODV の薬物動態パラメータを Table 24-7～Table 24-11 に要約した。

ベンラファキシンの併用はイミプラミンの薬物動態に影響を与えなかったが，デシプラミンおよびデシプラミン 2-水酸化体の C_{max} と $AUC_{0\text{-}12hr}$ を上昇させた。

イミプラミンの併用は，ベンラファキシン，NDV および NODDV の C_{max} および $AUC_{0\text{-}12hr}$ を上昇させ，ODV の C_{max} および $AUC_{0\text{-}12hr}$ を低下させた。

Table 24-3. 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 75 または 150 mg/日併用投与時のイミプラミンの薬物動態パラメータ：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=13）[a]							
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	52±17 25～92	3.1±1.3 2.0～6.0	24±10 10～42	438±160[b] 215～760	1.77±0.87[b] 0.79～3.40	8.68±4.27[b] 4.87～19.14	4±7[b] 0～11
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	57±24[b] 31～96	3.7±1.8[b] 2.0～8.0	25±10[b] 13～40	477±186[b] 274～769	1.64±0.80[b] 0.72～3.17	10.26±5.38[b] 5.00～19.92	8±8[b] 0～23
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	57±24[c] 27～96	3.8±1.7[c] 2.0～6.0	26±15[c] 8～47	486±221[c] 242～865	1.72±0.89[c] 0.73～3.02	9.07±7.48[d] 4.05～29.34	10±8[c] 0～24
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
被験者	0.001	0.011	0.001	0.001	0.066	0.093	0.066
処置	0.325	0.283	0.356	0.168	0.126	0.922	0.126
イミプラミン単独投与との比較（%）[e]							
イミプラミン 50 mg1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	106 [96，117]	— —	106 [94, 120]	107 [100，115]	— —	— —	— —
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	105 [94，117]	— —	104 [91, 119]	107 [98，116]	— —	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=12，c. N=11，d. N=10
e. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.1A，Supportive Table 5 および Supportive Table 6 から引用

Table 24-4. 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 75 または 150 mg/日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：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=13）[a]						
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	12.4±5.3 7.5～28.1	3.4±1.7 2.0～6.0	6.5±3.9 2.9～18.2	104±22[c] 79～145	10.06±4.82 [c] 4.39～19.97	18±17[c] 0～48
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	12.4±5.1 6.7～26.0	3.5±1.8 1.0～6.0	5.2±1.8 2.7～8.8	106±35 64～188	10.67±7.98 3.20～27.81	32±25 0～94
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	10.3±4.6[b] 6.6～22.5	3.4±2.3[b] 0.0～6.0	5.3±2.8[b] 2.8～12.1	94±43[b] 62～208	8.65±3.57[b] 4.47～14.72	44±20[b] 16～77
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）						
被験者	0.001	0.412	0.001	0.001	0.493	0.074
処置	0.001	0.943	0.109	0.001	0.522	0.008
イミプラミン単独投与との比較（%）[d]						
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	100 [91，110]	— —	86 [73，101]	92 [86，99]	— —	— —
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	80 [72，88]	— —	80 [66，96]	77 [71，83]	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=11，c. N=10
d. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.2A，Supportive Table 10 および Supportive Table 11 から引用

Table 24-5. 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 75 または 150 mg/日併用投与時のデシプラミンの薬物動態パラメータ：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=13）[a]						
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	28±14 11～53	5.7±2.3 2.0～10.0	18±10 6.1～33	279±138[b] 100～495	13.54±7.03[b] 5.26～27.63	28±17[b] 0～62
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	39±24 11～98	3.3±2.5 0.0～8.0	22±13 5.4～48	360±189 116～571	12.64±12.41 3.93～43.90	33±27 9～107
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	41±14[c] 20～64	3.5±2.3[c] 0.0～6.0	25±12[c] 7.0～48	383±150[c] 134～618	19.17±24.85[d] 3.35～79.55	35±13[c] 16～63
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）						
被験者	0.001	0.477	0.001	0.001	0.296	0.027
処置	0.001	0.040	0.002	0.001	0.709	0.315
イミプラミン単独投与との比較（%）[e]						
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	130 [115，147]	— —	116 [102，133]	126 [116，136]	— —	— —
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	158 [138，181]	— —	142 [123，165]	143 [131，157]	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=12，c. N=11，d. N=8
e. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.3A，Supportive Table 15 および Supportive Table 16 から引用

Table 24-6. 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 75 または 150 mg/日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：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=13）[a]						
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	16±4 7.3～23	4.5±2.7 0.5～10.0	10±3 4.6～14	164±43[b] 75～228	14.60±14.02 5.15～55.23	236±110[b] 53～413
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	56±13 35～76	2.9±1.5 1.0～6.0	17±5 10～25	411±72 293～512	6.65±2.16[c] 4.32～10.15	126±66 43～261
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	112±36[b] 65～163	2.0±0.9[b] 1.0～4.0	30±10[b] 16～46	752±193[b] 465～1057	6.53±2.74[d] 3.12～10.99	79±52[b] 16～213
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）						
被験者	0.155	0.247	0.006	0.092	0.409	0.001
処置	0.001	0.019	0.001	0.001	0.055	0.001
イミプラミン単独投与との比較（%）[e]						
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	353 [301，416]	— —	170 [148，195]	253 [221，289]	— —	— —
イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	662 [553，792]	— —	282 [241，328]	438 [378，508]	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=11，c. N=12，d. N=10
e. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.4A，Supportive Table 20 および Supportive Table 21 から引用

Table 24-7. 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 50 または 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：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=14）[a]							
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	70±24 33～127	2.1±1.0 1.0～4.0	7.7±6.1 0.0～18.2	368±129 156～578	1.58±0.56 0.92～2.42	3.30±0.73 2.02～4.34	78±39 24～155
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	75±24[b] 31～103	2.0±0.7[b] 1.0～4.0	12.6±7.0[b] 0.0～26.9	433±136[b] 164～620	1.39±0.59[b] 0.85～2.79	3.95±1.29[b] 2.32～6.39	61±29[b] 26～101
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	80±35[b] 20～156	2.1±1.0[b] 1.0～4.0	9.5±8.9[b] 0.0～23.0	427±178[b] 128～676	1.51±0.77[b] 0.78～3.41	4.17±1.77[b] 2.21～8.63	112±75[b] 37～268
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）							
被験者	0.002	0.458	0.001	0.001	0.001	0.010	0.591
処置	0.635	0.903	0.025	0.156	0.707	0.069	0.061
ベンラファキシン IR 単独投与との比較（%）[c]							
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	101 [82，126]	— —	138 [115, 165]	111 [107，130]	— —	— —	— —
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	103 [83，128]	— —	120 [96，150]	105 [90，123]	— —	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=12
c. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.5A，Supportive Table 25 および Supportive Table 26 から引用

Table 24-8. 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 50 または 100 mg/日併用投与時の ODV の薬物動態パラメータ：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=14）[a]						
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	147±34 103～215	2.8±1.5 1.0～6.0	74±22 45～118	1336±318 946～1778	9.11±3.71 4.86～18.66	144±60 65～248
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	144±44[b] 90～233	3.1±2.0[b] 0.5～6.0	81±32[b] 43～149	1364±441[b] 904～2019	8.55±3.94[c] 4.87～17.39	118±54[b] 35～194
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	129±51[b] 36～220	3.5±3.3[b] 0.5～12.0	62±28[b] 19～104	1131±445[b] 333～1980	12.70±9.51[d] 4.73～38.33	153±104[b] 36～344
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）						
被験者	0.001	0.181	0.001	0.001	0.106	0.190
処置	0.027	0.781	0.002	0.001	0.140	0.464
ベンラファキシン IR 単独投与との比較（%）[e]						
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	95 [83，110]	— —	103 [90，118]	99 [87，111]	— —	— —
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	81 [71，93]	— —	76 [67，88]	78 [69，89]	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=12，c. N=10，d. N=11
e. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.6A，Supportive Table 30 および Supportive Table 31 から引用

Table 24-9. 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 50 または 100 mg/日併用投与時の NDV の薬物動態パラメータ：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=14）[a]						
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	8.1±4.9 0.0～14.5	2.6±1.1[d] 1.0～4.0	—[b]	54±42 0～131	5.97±2.74[e] 3.49～11.46	89±89[d] 0～292
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回+イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	11.1±6.3[c] 0.0～19.8	2.3±1.2[d] 1.0～4.0	—[b, c]	89±57[c] 0～148	7.16±2.72[f] 4.89～12.13	56±46[d] 0～124
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回+イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	13.5±7.6[c] 0.0～23.7	2.6±1.1[d] 1.0～4.0	—[b, c]	101±71[c] 0～198	6.02±1.99[f] 2.98～8.86	106±108[d] 0～303
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）						
被験者	0.001	0.492	—	0.001	0.020	0.894
処置	0.003	0.691	—	0.001	0.355	0.372
ベンラファキシン IR 単独投与との比較（%）[g]						
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回+イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	122 [106，140]	— —	— —	151 [128，179]	— —	— —
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回+イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	161 [141，185]	— —	— —	187 [158，221]	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. C_{min} の値は主に定量限界（3.0 ng/mL）付近およびそれ以下であった。
c. N=12，d. N=11，e. N=7，f. N=8
g. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.7A，Supportive Table 35 および Supportive Table 36 から引用

Table 24-10. 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 50 または 100 mg/日併用投与時の NODV の薬物動態パラメータ：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=14）[a]						
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	43±14 23～61	2.7±1.4 1.0～6.0	25±10 8.4～37	409±140 193～620	12.26±8.45[c] 6.06～34.98	205±87 98～371
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	50±15[b] 27～77	4.3±2.5[b] 1.0～10.0	34±12[b] 13～56	505±161[b] 285～770	12.97±4.62[d] 7.30～19.78	158±59[b] 48～234
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	53±20[b] 13～82	2.8±1.9[b] 0.5～6.0	32±13[b] 10～48	509±193[b] 141～799	12.55±7.56[c] 6.66～30.51	175±101[b] 38～374
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）						
被験者	0.001	0.465	0.001	0.001	0.052	0.161
処置	0.007	0.128	0.002	0.004	0.982	0.503
ベンラファキシン IR 単独投与との比較（%）[e]						
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	114 [100，130]	— —	127 [112，143]	118 [105，132]	— —	— —
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	113 [100，129]	— —	117 [104，132]	114 [101，128]	— —	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=12，c. N=11，d. N=10
e. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.8A，Supportive Table 40 および Supportive Table 41 より引用

Table 24-11. 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 50 または 100 mg/日併用投与時のベンラファキシン＋ODV の薬物動態パラメータ：129-US

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	Total $U_{0\text{-}12hr}$ (%)
薬物動態パラメータ（N=14）[a]					
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	213±50 151～306	2.2±0.8 1.0～4.0	84±26 51～134	1707±381 1214～2234	60.0±22.6 20.5～99.5
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	211±48[b] 142～290	2.3±1.1[b] 1.0～4.0	95±35[b] 51～160	1799±488[b] 1279～2716	50.7±27.3[b] 13.9～117.2
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	198±71[b] 53～290	2.3±1.1[b] 1.0～4.0	75±34[b] 20～131	1561±552[b] 462～2405	44.2±18.1[b] 5.0～62.5
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）					
被験者	0.001	0.116	0.001	0.001	0.075
処置	0.235	0.999	0.005	0.004	0.479
ベンラファキシン IR 単独投与との比較（%）[c]					
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回	96 [83，112]	— —	107 [92，125]	102 [92，115]	— —
ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 50 mg 1 日 2 回	85 [73，99]	— —	80 [69，94]	85 [69，96]	— —

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
b. N=12
c. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 6.1.9A から引用

24.4. 安全性の結果

有害事象は 27 例中 26 例に認められた。重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象のため A 群で 2 例，B 群で 1 例が治験を中止した。

Table 24-12. 安全性の結果要約：129-US

	A 群 イミプラミン/ ベンラファキシン IR (N=14)	B 群 ベンラファキシン IR/ イミプラミン (N=13)	合計 (N=27)
有害事象発現例数（%）	13 (92.9)	13 (100)	26 (96.3)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
有害事象による中止例数	2	1	3

24.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 24-13 に示した。

主な有害事象は頭痛（A 群 7 例，B 群 9 例：以下同順），傾眠（8 例，7 例），悪心（5 例，5 例），浮動性めまい（5 例，3 例）であった。

Table 24-13. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：129-US

器官分類 基本語	A 群 イミプラミン/ ベンラファキシン IR (N=14)	B 群 ベンラファキシン IR/ イミプラミン (N=13)
発現例数（%）	13 (92.9)	13 (100)
全身系	11 (78.6)	12 (92.3)
腹痛	0	3 (23.1)
事故による外傷	0	1 (7.7)
無力症	2 (14.3)	3 (23.1)
インフルエンザ	1 (7.1)	0
頭痛	7 (50.0)	9 (69.2)
臨床検査異常	1 (7.1)	2 (15.4)
疼痛	3 (21.4)	1 (7.7)
心・血管系	2 (14.3)	3 (23.1)
蒼白	0	1 (7.7)
心電図 T 波逆転	0	1 (7.7)
血管拡張	2 (14.3)	1 (7.7)
消化器系	7 (50.0)	7 (53.8)
食欲減退	1 (7.1)	2 (15.4)
便秘	2 (14.3)	0
下痢	1 (7.1)	1 (7.7)
メレナ	2 (14.3)	1 (7.7)
口腔内潰瘍形成	0	1 (7.7)
悪心	5 (35.7)	5 (38.5)
直腸障害	1 (7.1)	0
直腸出血	2 (14.3)	0
嘔吐	0	4 (30.8)
血液・リンパ系	1 (7.1)	3 (23.1)
貧血	1 (7.1)	3 (23.1)
低色素性貧血	1 (7.1)	3 (23.1)
代謝・栄養系	5 (35.7)	2 (15.4)
高血糖	1 (7.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (21.4)	1 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21.4)	1 (7.7)
神経系	12 (85.7)	9 (69.2)
異常な夢	2 (14.3)	2 (15.4)
うつ病	2 (14.3)	0
浮動性めまい	5 (35.7)	3 (23.1)
口内乾燥	5 (35.7)	2 (15.4)
筋緊張亢進	3 (21.4)	0
不眠症	3 (21.4)	1 (7.7)
神経過敏	2 (14.3)	1 (7.7)
錯感覚	0	1 (7.7)
傾眠	8 (57.1)	7 (53.8)
尿閉	3 (21.4)	0
呼吸器系	0	2 (15.4)
咳嗽	0	1 (7.7)
鼻出血	0	1 (7.7)
咽頭炎	0	1 (7.7)
鼻炎	0	1 (7.7)
皮膚・皮膚付属器系	5 (35.7)	3 (23.1)
単純ヘルペス	0	1 (7.7)

Table 24-13. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：129-US

器官分類 基本語	A 群 イミプラミン/ ベンラファキシン IR （N=14）	B 群 ベンラファキシン IR/ イミプラミン （N=13）
斑状丘疹状皮疹	0	1 (7.7)
そう痒症	2 (14.3)	1 (7.7)
発疹	4 (28.6)	1 (7.7)
多汗症	1 (7.1)	0
特殊感覚器系	3 (21.4)	1 (7.7)
結膜炎	1 (7.1)	0
眼痛	0	1 (7.7)
涙器障害	1 (7.1)	0
味覚異常	1 (7.1)	0
泌尿生殖器系	3 (21.4)	4 (30.8)
射精障害／オルガズム異常	2 (14.3)	0
排尿困難	0	1 (7.7)
血尿	1 (7.1)	0
勃起不全	0	1 (7.7)
膿尿	1 (7.1)	2 (15.4)

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 7.2A から引用

24.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

24.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

24.4.4. 有害事象による中止

有害事象により 3 例が治験を中止した。

A 群の 1 例（被験者番号 12901-009, 28 歳男性）は, 軽度の発疹のため Day 10（イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回）に投与を中止した。発疹は 5 日間持続した。

A 群の他の 1 例（被験者番号 12901-005，22 歳男性）は，Day 3（イミプラミン 50 mg 1 日 2 回 + ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回）にそう痒症を伴う発疹のため投与を中止した。発疹はその後消失した。

B 群の 1 例（被験者番号 12901-020，22 歳男性）は，Day 7（ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回 + イミプラミン 25 mg 1 日 2 回）に中等度の嘔吐のため投与を中止した。嘔吐は投与中止後 1 日持続した。

24.4.5. 臨床検査

軽度のヘモグロビン減少とヘマトクリット減少が B 群の 4 例に認められ，うち 3 例では赤血球数も減少していた。A 群の 1 例では白血球数および赤血球数の増加が認められ治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。これらの変化はいずれも臨床的に重要な変動とは判断されなかっ

た。また，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が A 群の 3 例および B 群の 1 例に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が A 群の 3 例および B 群の 1 例に認められたが，いずれも軽度であり，処置することなく回復した。

24.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したところ，5 例に異常が認められたが，いずれも臨床的に重要な変動とは判断されなかった。また，臨床的に重要な体重の変動は認められなかった。

16 例に心電図の異常がみられた。その多くは QSR 間隔または QTc 間隔の一過性の延長であり，重要な変動とは判断されなかった。B 群の 1 例に T 波の逆転が認められたが，軽度なものであり当日に正常に回復した。T 波の逆転は，治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

24.5. 結論

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。

ほとんどの被験者で有害事象が認められたが，重篤なものはなかった。臨床検査値の異常が若干認められたが臨床的に重要でなく，無処置で回復した。

以上の結果から，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る。

25. 95-059-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.7

治験の標題： 健康成人男女を対象としたハロペリドールの薬物動態におけるベンラファキシンの影響を評価するための非盲検試験

25.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンIR 75 mg 1日2回反復投与時のハロペリドール2 mg単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検
対象	健康成人男女
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，理想体重の±15%以内の者
目標被験者数	25例
被験薬/ロット番号	ハロペリドール錠（2 mg）/ MF5850R
併用薬/ロット番号	ベンラファキシンIR錠（37.5mg）/ 9950594 ベンラファキシンIR錠（75 mg）/ 9950730
治験薬の用法・用量	1日目と11日目の朝に一晩絶食下でハロペリドールを投与した。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。ベンラファキシンは11日目の朝は絶食下投与し，それ以外の朝夕は食後に投与した。
投与期間	14日間
観察項目	**薬物動態：** ベンラファキシンとODVの血漿中濃度の分析用に，Day 10のベンラファキシンIRの各投与直前およびDay 11の朝のベンラファキシンIR投与直前に採血した。血漿中ハロペリドール濃度の分析用に，Day 1および11においてハロペリドール投与直前と投与後の0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16，24，36，48，60，72，96時間に採血した。 **薬力学：** 以下の精神運動･精神機能検査を行った。 Digit Symbol substitution test, Symbol Copying test：Day 1とDay 11のハロペリドール投与前，投与後1, 4, 6, 10時間 Immediate and Delayed Free Verval Recall test：ハロペリドール投与後5時間 Abnormal Movement test：ハロペリドール投与前，投与後5時間 **安全性：** 有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，標準12誘導心電図 有害事象における治験薬との因果関係は2段階［1.なし（Not a Reasonable Possibility），2 あり（A Reasonable Possibility）］で判定した。
薬物濃度測定法	ベンラファキシンとODVの血漿中濃度は逆相HPLC法で，ハロペリドールの血漿中濃度はLC/MS/MS法で測定した。ベンラファキシンとODVの定量限界はともに5 ng/mLであり，ハロペリドールの定量限界は0.025 ng/mLであった。
主な解析方法	**薬物動態：** ハロベリドールについてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの統計学的な検討には分散分析を用いた。 **薬力学：** 各検査のスコアについて要約統計量を算出した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]

項目	内容
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年10月24日～1995年11月21日

25.2. 被験者の内訳および特性

1 例の被験者（被験者番号 014）は，初日のハロペリドール単独投与を終了したが，10 日目の尿中薬物検査の結果が陽性であったため治験を中止した。本被験者は，薬物動態評価対象および薬力学評価対象から除外した。

Table 25-1. 被験者の内訳：95-059-MA

	ベンラファキシン IR + ハロペリドール
組み入れ例数	25
投与例数	25
安全性評価例数	25
薬物動態評価例数	24
薬力学評価例数	24
完了例数	24

Table 25-2. 被験者背景（全例）：95-059-MA

	全被験者 (N=25)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	29.5±7.89
範囲	18～44
性別，n（%）	
男性	4（16.0）
女性	21（84.0）
人種，n（%）	
白人	17（68.0）
黒人	8（32.0）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	72.5±10.26
範囲	54～88

引用：治験総括報告書 Table 4，Appendix III Table 1

25.3. 薬物動態

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併用投与下におけるハロペリドールの薬物動態パラメータを Table 25-3 に要約した。

Table 25-3. 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 mg1 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：95-059-MA

処置	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	V/F (L)	CL/F (mL/min)
1 日目 ハロペリドール	0.32±0.19	6.0	25.66±7.00	13.05±4.77	6729±3744	2945±1223
11 日目 ハロペリドール+ ベンラファキシン	0.60±0.28	6.0	24.07±5.71	22.22±7.79	3603±1794	1703±646
p 値*	<0.0001	-	0.3430	<0.0001	<0.0001	<0.0001
幾何平均値の比（%）	195.2	-	-	171.4	-	-
90%CI	176.1~216.4	-	-	161.9~181.4	-	-

平均値±標準偏差（T_{max} は中央値）， n=24
a: 分散分析
引用：総括報告書 Table 5，Appendix V

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。

25.4. 安全性の結果

有害事象は 25 例中 24 例（96.0%）に発現した。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。

Table 25-4. 安全性の結果要約：95-059-MA

	因果関係を問わない (N=25)	因果関係を否定できない (N=25)
有害事象発現例数（%）	24（96.0）	24（96.0）
重篤な有害事象発現例数	0	0
有害事象による中止例数	0	0

25.4.1. 有害事象

本試験において全期間を通じて発現した有害事象の要約を Table 25-5 に示した。

有害事象は 25 例中 24 例（96.0%）から報告された。主な有害事象は，傾眠（56.0%），悪心（36.0%），浮動性めまい（28.0%），頭痛（28.0%），不眠症（28.0%），無力症（24.0%），あくび（24.0%）であった。

Table 25-5. 有害事象の要約：95-059-MA

器官分類 基本語	因果関係を問わない (N=25)	因果関係を否定できない (N=25)
発現例数（%）	24（96.0）	24（96.0）
全身系	15（60.0）	12（48.0）
無力症	6（24.0）	6（24.0）
悪寒	1（4.0）	1（4.0）
頭痛	7（28.0）	0
粘膜障害	1（4.0）	7（28.0）
頚部強剛	2（8.0）	0
疼痛	4（16.0）	0
腹痛	2（8.0）	1（4.0）
腰痛	2（8.0）	2（8.0）
胸痛	2（8.0）	1（4.0）
心・血管系	5（20.0）	5（20.0）
心電図異常	1（4.0）	1（4.0）
動悸	1（4.0）	1（4.0）
頻脈	1（4.0）	1（4.0）
血管拡張	2（8.0）	2（8.0）
消化器系	12（48.0）	12（48.0）
食欲減退	4（16.0）	4（16.0）
下痢	1（4.0）	1（4.0）
口内乾燥	3（12.0）	3（12.0）
消化不良	1（4.0）	1（4.0）
鼓腸	1（4.0）	1（4.0）
舌炎	1（4.0）	1（4.0）
悪心	9（36.0）	9（36.0）
歯の障害	1（4.0）	1（4.0）
嘔吐	1（4.0）	1（4.0）
血液・リンパ系	2（8.0）	0
斑状出血	2（8.0）	0
筋・骨格系	1（4.0）	1（4.0）
全身痙縮	1（4.0）	1（4.0）
神経系	22（88.0）	22（88.0）
健忘	1（4.0）	1（4.0）
不安	4（16.0）	4（16.0）
錯乱状態	2（8.0）	2（8.0）
うつ病	2（8.0）	2（8.0）
浮動性めまい	7（28.0）	7（28.0）
異常な夢	2（8.0）	2（8.0）
感情不安定	3（12.0）	3（12.0）
多幸気分	1（4.0）	1（4.0）
知覚過敏	1（4.0）	1（4.0）
運動過多	1（4.0）	1（4.0）
筋緊張亢進	4（16.0）	4（16.0）
不眠症	7（28.0）	7（28.0）
リビドー減退	2（8.0）	2（8.0）
神経過敏	4（16.0）	4（16.0）
妄想症	1（4.0）	1（4.0）
錯感覚	3（12.0）	2（8.0）
傾眠	14（56.0）	14（56.0）
思考異常	1（4.0）	1（4.0）
振戦	4（16.0）	4（16.0）

Table 25-5. 有害事象の要約：95-059-MA

器官分類 基本語	因果関係を問わない (N=25)	因果関係を否定できない (N=25)
回転性めまい	1（4.0）	1（4.0）
呼吸器系	9（36.0）	6（24.0）
鼻炎	4（16.0）	0
あくび	6（24.0）	6（24.0）
皮膚・皮膚付属器系	6（24.0）	1（4.0）
そう痒症	1（4.0）	0
乾癬	1（4.0）	0
発疹	2（8.0）	0
皮膚障害	2（8.0）	0
多汗症	1（4.0）	1（4.0）
特殊感覚器系	3（12.0）	2（8.0）
眼乾燥	1（4.0）	0
耳鳴	1（4.0）	1（4.0）
視力障害	1（4.0）	1（4.0）
泌尿生殖器系	3（12.0）	2（8.0）
月経困難症	1（4.0）	0
排尿困難	1（4.0）	1（4.0）
勃起不全	1（4.0）	1（4.0）

COSTART
治験総括報告書 AppendixⅢ Table 4, Table 5 から引用

25.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

25.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

25.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

25.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

25.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

25.5. 薬力学

薬力学の検討のため, 次に示す精神運動機能検査を行った［Digit Symbol Substitution test（DSST）, Symbol Copying test（SCT）, Immediate Free Verbal Recall test, Delayed Free Verbal Recall test, Abnormal Moement test］。その結果を Table 25-6 および Table 25-7 に示す。

Table 25-6. 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 mg1 日 2 回反復投与下における併用投与後の薬力学データ（SCT，DSST）：95-059-MA

	Day1（単独） n=24	Day 11（併用） n=24	p 値 [a]
SCT			
ベースラインスコア	129.70	146.70	0.0001
最小スコア	126.88	131.33	0.2543
時間平均スコア	124.12	123.47	0.7110
最小スコアまでの時間(h)	2.20	6.01	0.0001
ベースラインからの変化	2.71	15.33	<0.0001
DSST			
ベースラインスコア	67.00	72.30	0.0005
最小スコア	63.21	63.08	0.9013
時間平均スコア	59.82	60.15	0.6632
最小スコアまでの時間(h)	4.32	5.60	0.1406
ベースラインからの変化	3.88	9.25	0.0005

a: 分散分析（最小スコアまでの時間は Wilcoxon 順位和検定）
SCT：Symbol Copying test, DSST：Digit Symbol Substitution test
引用：総括報告書 Table 6

Table 25-7. 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 mg1 日 2 回反復投与下における併用投与後の薬力学データ（Verbal Recall Test）：95-059-MA

	Day1（単独） n=24	Day 11（併用） n=24	p 値 [a]
Immediate Verbal Recall スコア	7.00	7.21	0.576
Delayed Verbal Recall スコア	5.38	5.33	0.593

a: Wilcoxon 順位和検定
引用：総括報告書 Appendix III Table 3.1

Abnormal movement test では，すべての症例のスコアがベースラインを含むすべての時点で 0 であった。

ハロペリドール単独投与は精神運動機能にほとんど影響を与えなかった。ベンラファキシン IR との併用により，SCT および DSST のベースラインからの変化に影響がみられた。

25.6. 結論

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。

26. 118-US 試験（参考資料）5.3.3.4.8

治験の標題： CYP2C9 によるトルブタミドの代謝に対するベンラファキシンの影響の検討

26.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	トルブタミドのCYP2C9による代謝に対するベンラファキシンIR反復投与の影響を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検，反復投与
対象	健康成人被験者
主な組み入れ基準	18～50歳の健康成人男女で，体重が50 kg以上かつ肥満度が±20%以内の者
目標被験者数	少なくとも10例
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/9960830 ベンラファキシンIR錠（75 mg）/991013 トルブタミド錠（500 mg）/B080L
治験薬の用法・用量	以下に従い治験薬を食後に投与した。 Day 1，6および11：トルブタミド500 mg各朝1回 Day 3～7：ベンラファキシンIR 37.5 mg 1日2回 Day 8～12：ベンラファキシンIR 75 mg 1日2回
投与期間	10日間
観察項目	**薬物動態：** 血液検体はDay 1，6および11の午前の投与前および投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36，48時間に採取した。尿検体は1日目，6日目，11日目にトルブタミド投与後0-24，24-48時間の期間に蓄尿した。
薬物濃度測定法	血漿および尿中のトルブタミド，トルブタミド水酸化体およびトルブタミドカルボキシル体の濃度をHPLC法により測定する。トルブタミド，トルブタミド水酸化体およびトルブタミドカルボキシル体の定量限界は血漿でそれぞれ2.0 µg/mL，1.0 µg/mL，0.5 µg/mLであり，尿でそれぞれ1.0 µg/mL，1.6 µg/mL，2.0 µg/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** トルブタミド，トルブタミド水酸化体およびトルブタミドカルボキシル体についてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータについて被験者および処置の影響について分散分析を行った。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。 臨床検査およびバイタルサインは，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1996年10月11日～1996年12月23日

26.2. 被験者の内訳および特性

12 例全例が中止することなく治験を完了した。

Table 26-1. 被験者の内訳：118-US

	ベンラファキシン IR + トルブタミド
組み入れ例数	12
投与例数	12
安全性評価例数	12
薬物動態評価例数	12
完了例数	12

Table 26-2. 被験者背景（安全性評価例）：118-US

	全被験者 (N=12)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	31.5±9.3
範囲	19～50
性別，n（%）	
男性	11（91.7）
女性	1（8.3）
人種，n（%）	
白人	5（41.7）
黒人	6（50.0）
アジア人	1（ 8.3）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	82.0±14.1
範囲	59.9～110.2

26.3. 薬物動態

トルブタミドおよびトルブタミドカルボキシル体の薬物動態パラメータを，それぞれ Table 26-3 および Table 26-5 に示した。また，尿中トルブタミド水酸化体の排泄量を Table 26-4 に示した。

トルブタミド単独投与時とトルブタミドとベンラファキシン IR 併用時との薬物動態の比較において，トルブタミドの C_{max} および AUC の差は 9%，トルブタミドカルボキシル体の C_{max} および AUC の差は 15%以下であった。また，ベンラファキシン IR との併用時のトルブタミドおよびトルブタミドカルボキシル体の C_{max} および AUC は，トルブタミド単独投与と比較して相対比でも差は認められなかった。

血漿中トルブタミド水酸化体濃度はいずれの時点でも検出限界未満であった。また，48 時間の尿中トルブタミド水酸化体排泄量はベンラファキシン IR の併用の有無で差はみられなかった。

以上のことから，ベンラファキシン IR はトルブタミドの薬物動態に影響しないと考えられた。

Table 26-3. 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 75 または 150 mg/日併用投与時の血漿中トルブタミドの薬物動態パラメータ：118-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_T (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
薬物動態パラメータ（N=12）				
トルブタミド 500 mg	51.4±8.2 50.8	3.83±1.27 3.63	624±198 598	673±211 646
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	48.5±6.4 48.2	4.08±1.68 3.79	602±173 581	651±184 628
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	50.9±6.9 50.5	3.92±1.68 3.61	588±174 566	628±184 605
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）				
被験者	0.001	0.001	0.001	0.001
処置	0.242	0.779	0.190	0.087
トルブタミド単独投与との比較（%）[b]				
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	95 90～100	— —	97 92～102	97 93～102
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	99 94～105	— —	95 90～100	94 89～98

a. 上段：平均±標準偏差，下段：幾何平均
b. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 8.1A から引用

Table 26-4. 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 75 または 150 mg/日併用投与時の尿中トルブタミド水酸化体の排泄量：118-US

投与方法	尿中排泄量（mg）[a]		
	0～24h	24～48h	0～48h
トルブタミド 500 mg	59.1±17.3	9.0±6.2	68.1±17.2
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	56.3±17.3	7.5±5.5	63.9±14.1
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	59.1±12.2	6.1±5.1	65.2±11.5
処置間の統計的比較（二元配置分散分析：各要因の p 値）			
被験者	0.001	0.001	0.001
処置	0.700	0.045	0.519

a. 平均±標準偏差，N=12
治験総括報告書 Table 8.2A から引用

Table 26-5. 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 75 または 150 mg/日併用投与時の血漿中トルブタミドカルボキシル体の薬物動態パラメータ：118-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_T (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	U_{0-48hr} (mg)	MR_{plasma}
薬物動態パラメータ（N=12）[a]						
トルブタミド 500 mg	1.74±0.37 1.70	4.67±1.61 4.39	15.8±4.1 15.3	22.7±5.3 22.2	426.5±99.5 416.0	0.035±0.008 0.034
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	1.83±0.38 1.79	5.08±2.02 4.71	15.5±3.6 15.1	21.8±5.6 21.3	401.6±66.7 395.9	0.035±0.010 0.034
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	2.01±0.46 1.90	4.75±1.82 4.38	16.1±3.1 15.8	21.8±4.5 21.5	425.8±66.2 421.1	0.037±0.010 0.035
処置間の統計的比較 （二元配置分散分析：各要因の p 値）						
被験者	0.001	0.001	0.001	0.001	0.004	0.001
処置	0.001	0.665	0.336	0.348	0.487	0.195
トルブタミド単独投与との比較（%）[b]						
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 37.5 mg 1 日 2 回	105 99～112	— —	99 94～103	96 91～101	— —	— —
トルブタミド 500 mg ＋ ベンラファキシン IR 75 mg 1 日 2 回	115 109～122	— —	103 99～108	97 92～101	— —	— —

a. 上段：平均±標準偏差，下段：幾何平均
b. 上段：幾何平均による相対的バイオアベイラビリティ，下段：90%信頼区間
治験総括報告書 Table 8.3A から引用

26.4. 安全性の結果

有害事象は 12 例全例から報告された。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。

Table 26-6. 安全性の結果要約：118-US

	ベンラファキシン IR (N=12)	ベンラファキシン IR ＋ トルブタミド (N=12)	トルブタミド (N=12)	全体 (N = 12)
有害事象発現例数（%）	12（100）	2（16.7）	4（33.3）	12（100）
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0

26.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 26-7 に示した。

有害事象は 12 例中 12 例（100%）から報告された。ベンラファキシン IR 単独投与時にみられた主な有害事象は，浮動性めまい（66.7%），無力症（33.3%）であった。すべての有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

Table 26-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：118-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン IR (N=12)	ベンラファキシン IR ＋ トルブタミド (N=12)	トルブタミド (N=12)	全体 (N=12)
発現例数（%）	12（100）	2（16.7）	4（33.3）	12（100）
全身系	6（50.0）	1（ 8.3）	3（25.0）	6（50.0）
無力症	4（33.3）	1（ 8.3）	1（ 8.3）	4（33.3）
頭痛	1（ 8.3）	0	2（16.7）	2（16.7）
腹痛	2（16.7）	0	0	2（16.7）
胸痛	1（ 8.3）	0	0	1（ 8.3）
消化器系	5（41.7）	0	0	5（41.7）
悪心	3（25.0）	0	0	3（25.0）
嘔吐	2（16.7）	0	0	2（16.7）
下痢	1（ 8.3）	0	0	1（ 8.3）
消化不良	1（ 8.3）	0	0	1（ 8.3）
鼓腸	1（ 8.3）	0	0	1（ 8.3）
神経系	10（83.3）	2（16.7）	3（25.0）	10（83.3）
浮動性めまい	8（66.7）	0	3（25.0）	9（75.0）
神経過敏	2（16.7）	1（ 8.3）	0	3（25.0）
多幸気分	2（16.7）	1（ 8.3）	0	2（16.7）
傾眠	0	0	1（ 8.3）	1（ 8.3）
感覚鈍麻	1（ 8.3）	0	0	1（ 8.3）
離人症	1（ 8.3）	0	0	1（ 8.3）

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 9.2.1A および Supportive Table 9-1，9-2 から引用

26.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

26.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

26.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

26.4.5. 臨床検査

治験薬投与後に 2 例が血清クロール（基準値範囲：98～107 mEq/L）の軽度低下（それぞれ 102→97 mEq/L，101→96 mEq/L）を示したが，臨床的に重要な臨床検査値の変動とは判断されなかった。

26.4.6. その他の安全性パラメータ

投与前後のバイタルサインを比較したが，臨床的に重要な変動は認められなかった。心電図についても，臨床的に重要な変動はなかった。

26.5. 結論

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。ベンラファキシン IR とトルブタミドの併用は，健康成人で良好な忍容性を示した。以上の結果より，ベンラファキシン IR とトルブタミドの併用は可能と考えられた。

27. 116-US 試験（参考資料）5.3.3.4.9

治験の標題： ベンラファキシン IR 50 mg 8 時間間隔反復投与とリチウム 600 mg 単回投与の薬物相互作用の検討

27.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	定常状態のベンラファキシンIR 50 mg 8時間毎投与がリチウム600 mg単回投与時の薬物動態に及ぼす影響，およびリチウム600 mg単回投与が定常状態におけるベンラファキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検，反復投与
対象	健康成人被験者
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	12例
被験薬/Control番号	ベンラファキシンIR錠（25 mg）/600A-III-9TAX2 ベンラファキシンIR錠（50 mg）/600A-IV-9TDG2 炭酸リチウムカプセル（300 mg，lithium 8.12 mEq相当）/19J07
治験薬の用法・用量	Day 1の朝食後にリチウム600 mgを経口投与した。 Day 4 : 朝食後にベンラファキシンIR 25 mgを経口投与し，その8時間後，ベンラファキシンIR 50 mgを8時間間隔で2回投与した。 Day 5～10：ベンラファキシンIR 50 mg 1日3回投与した。 Day 8：リチウム600 mgを1回経口投与した。
投与期間	7日間（ベンラファキシンIR投与期間）
観察項目	**薬物動態：** リチウム定量用に血液検体をリチウム投与直前および投与後0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，32，40，48，60，72時間に採取した。尿検体は投与前および投薬後0-2，2-4，4-8，8-16，16-24，24-32，32-40，40-48，48-60，60-72時間の期間に蓄尿した。 ベンラファキシンおよびODV測定用には血液検体をDay 7とDay 8の投与直前および投与後1，2，4，6，8時間に採取した。さらに，Day 6の投与直前にも採血を行った。尿検体は0-2，2-4，4-8時間の期間蓄尿した。
薬物濃度測定法	ベンラファキシンおよびODVの血漿および尿中の濃度はHPLC法を用いて測定した。血清および尿中のリチウム濃度は原子吸光度計を用いて測定した。ベンラファキシンとODVの定量限界は血漿でいずれも10 ng/mL，尿でいずれも0.10 µg/mLであった。リチウムの定量限界は血漿，尿ともに0.0125 mEq/Lであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシン，ODVおよびリチウムについてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。血漿中濃度，尿中排泄量および薬物動態パラメータ等の統計的な検討は，二元配置分散分析を用いて行った。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1989年12月12日～1989年12月22日

27.2. 被験者の内訳および特性

12 例全例が中止することなく治験を完了した。

Table 27-1. 被験者の内訳：116-US

	ベンラファキシン IR + リチウム
組み入れ例数	12
投与例数	12
安全性評価例数	12
薬物動態評価例数	12
完了例数	12

Table 27-2. 被験者背景（安全性評価例）：116-US

	全被験者 (N=12)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	34±9
範囲	18～45
性別，n（%）	
男性	12（100）
女性	0
体重（kg）	
平均値±標準偏差	68±11
範囲	50～87

治験総括報告書 Table 1 から引用

27.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回反復投与中にリチウム 600 mg 併用投与時の，ベンラファキシン，ODV およびリチウムの薬物動態パラメータを Table 27-3～Table 27-5 に要約した。

リチウムはベンラファキシンと ODV の全身クリアランス（CL/F），C_{max}，T_{max} および AUC に有意な影響は与えなかった。一方，リチウムはベンラファキシンの腎クリアランスを 50%減少させ，ODV の腎クリアランスを 15%減少させた。しかしながら，ベンラファキシンの腎排泄は副次的な消失経路であるために，AUC に与える影響はごくわずかであった。

ベンラファキシンはリチウムの C_{max} を 10%増加させ T_{max} を約 30 分短縮させた。しかし，この増加および短縮に臨床的な意義はなく，ベンラファキシン IR 併用時と非併用時のリチウムの C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は 105～117%であった。また，$t_{1/2}$，CLr，$U_{0\text{-}72hr}$，AUC に影響がみられなかったことから，リチウムの薬物動態におけるベンラファキシンの薬物間相互作用の影響はほとんどないと考えられた。

Table 27-3. 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：116-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng･hr/mL)	$U_{0\text{-}8hr}$ (%dose)	CL_r (L/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=12）[a]					
ベンラファキシン IR	118±63 52～240	1.8±0.4 1.0～2.0	604±352 247～1298	5.1±4.1 0.9～12.5	0.053±0.019 0.027～0.084
ベンラファキシン IR + リチウム	122±50 50～204	1.8±0.5 1.0～2.0	640±356 237～1306	2.6±2.1 0.6～7.2	0.027±0.008 0.016～0.043
処置間の差異に関する分散分析					
p 値#	0.56	0.34	0.11	0.006	0.001
片側検定					
p 値（r≤0.8）	0.001	0.003	0.001	0.96	—
p 値（r≥1.2）	0.004	0.001	0.001	0.001	—
算術平均の比と 90%信頼区間					
平均値	103%	95%	106%	53%	—
90%信頼区間	94～112%	87～104%	100～112%	29～77%	—
幾何平均の比と 90%信頼区間					
平均値	107%	94%	107%	55%	—
90%信頼区間	97～117%	85～105%	99～115%	48～62%	—
Westlake 対称信頼区間					
90%信頼区間	±15%	±13%	±13%	±50%	—

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
#：p 値は処置間の差異に関する二元配置分散分析結果
*：統計的に有意差が得られた場合，検出力は算出しなかった。
r：ベンラファキシン IR 単独投与時に対するリチウム併用時の PK パラメータの比
治験総括報告書 表（p.14）から引用

Table 27-4. 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：116-US

投与方法	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng･hr/mL)	$U_{0\text{-}8hr}$ (%dose)	CL_r (L/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=12）[a]					
ベンラファキシン IR	303±89 135～427	2.3±0.8 2.0～4.0	2097±597 975～2806	20±6 12～32	0.073±0.018 0.047～0.105
ベンラファキシン IR ＋ リチウム	304±87 136～411	2.4±1.5 1.0～6.0	2109±574 1029～2896	17±5 10～26	0.062±0.016 0.044～0.94
処置間の差異に関する分散分析～					
p 値#	0.93	0.83	0.81	0.02	0.02
片側検定					
p 値（r≤0.8）	0.001	0.09	0.001	0.46	—
p 値（r≥1.2）	0.001	0.07	0.001	0.001	—
算術平均の比と 90%信頼区間					
平均値	100%	104%	101%	81%	—
90%信頼区間	96～105%	74～133%	96～105%	68～93%	—
相対的バイオアベイラビリティの幾何平均の比と 90%信頼区間					
平均値	100%	92%	101%	82%	—
90%信頼区間	96～105%	72～118%	97～106%	74～92%	—
Westlake 対称信頼区間					
90%信頼区間	±5%	±26%	±5%	±24%	—

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
#：p 値は処置間の差異に関する二元配置分散分析結果
*：統計的に有意差が得られた場合，検出力は算出しなかった。
r：ベンラファキシン IR 単独投与時に対するリチウム併用時の PK パラメータの比
治験総括報告書 表（p.15）から引用

Table 27-5. 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：116-US

投与方法	C_{max} (mEq/L)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (mEq･hr/mL)	$U_{0\text{-}72hr}$ (%dose)	CL_r (mL/hr/kg)
薬物動態パラメータ（N=12）[a]						
リチウム	0.570±0.092 0.396～0.805	2.2±0.7 1.3～3.3	24±4 16～30	9.8±1.2 8.2～12.3	54.0±6.1 43～62	13±3 8～16
リチウム ＋ ベンラファキシン IR	0.627±0.069 0.509～0.757	1.6±0.6 1.0～2.9	23±4 16～30	9.5±1.7 6.9～12.0	54.2±5.9 44～63	14±4 8～22
処置間の差異に関する分散分析						
p 値#	0.007	0.001	0.27	0.38	0.93	0.57
片側検定						
p 値（r≤0.8）	0.001	0.86	—	0.001	0.001	—
p 値（r≥1.2）	0.004	0.001	—	0.001	0.001	—
算術平均の比と 90%信頼区間						
平均値	110%	74%	—	97%	100%	—
90%信頼区間	105～116%	66～83%	—	92～103%	93～108%	—
幾何平均の比と 90%信頼区間						
平均値	111%	73%	—-	96%	100%	—
90%信頼区間	105～117%	66～82%	—	91～102%	93～109%	—
Westlake 対称信頼区間						
90%信頼区間	±15%	±32%	—	±8%	±8%	—

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲
#：p 値は処置間の差異に関する二元配置分散分析結果
*：統計的に有意差が得られた場合，検出力は算出しなかった。
r：リチウム単独投与時に対するベンラファキシン IR 併用時の PK パラメータの比
治験総括報告書 表（p.16）および Summary Table 5 から引用

27.4. 安全性の結果

有害事象は 12 例中 10 例に発現した。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。

Table 27-6. 安全性の結果要約：116-US

	ベンラファキシンIR＋ リチウム (N=12)
有害事象発現例数（%）	10 (83.3)
重篤な有害事象発現例数	0
有害事象による中止例数	0

27.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 27-7 に示した。

主な有害事象は傾眠，無力症，悪心であった。有害事象はいずれも軽度であり，治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

Table 27-7. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：116-US

器官分類 基本語	Day 4～7 ベンラファキシン IR (N=12)	Day 8 ベンラファキシン IR ＋ リチウム (N=12)	Day 9～10 ベンラファキシン IR (N=12)	全体 (N=12)
発現例数（%）	9（75.0）	1（8.3）	2（16.7）	10（83.3）
全身系	9（75.0）	0	2（16.7）	9（75.0）
無力症	9（75.0）	0	2（16.7）	9（75.0）
消化器系	5（41.7）	0	0	5（41.7）
食欲減退	2（16.7）	0	0	2（16.7）
悪心	5（41.7）	0	0	5（41.7）
神経系	9（75.0）	1（8.3）	2（16.7）	10（83.3）
傾眠	9（75.0）	1（8.3）	2（16.7）	10（83.3）

Day 1～3 に有害事象の発現なし
COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 表（p.17），AE1-T から引用

27.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

27.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

27.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

27.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な変動と判断された臨床検査値異常は認められなかった。

27.5. 結論

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，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。また，ベンラファキシンはリチウムの腎クリアランス，尿排泄に影響を与えず，他の薬物動態パラメータにも影響しなかった。

28. 117-US 試験（参考資料）5.3.3.4.10

治験の標題： ベンラファキシン IR 50 mg 1 日 3 回反復投与とエタノール 0.5 g/kg 単回投与の薬物相互作用の検討

28.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンIR 50 mg 1日3回反復投与とエタノール0.5 g/kg単回投与との薬物相互作用を薬物動態的ならびに薬力学的に検討する。
治験デザイン	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
対象	健康成人男性
主な組み入れ基準	21～45歳の健康成人男性で，肥満度が±15%以内の者
目標被験者数	16例
被験薬/Control番号	ベンラファキシンIRカプセル（25 mg）/600AIX-8WEN1S ベンラファキシンIRカプセル（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）
対照薬/Control番号	ベンラファキシンIR 25 mgプラセボカプセル/600AXII-9TFK1L ベンラファキシンIR 50 mgプラセボカプセル/600AXII-9TFK1M グレープフルーツジュース
治験薬の用法・用量	ベンラファキシンIRまたはプラセボを2期クロスオーバー法で以下のとおり経口投与した Day 1：ベンラファキシンIR 25 mgまたはプラセボを1回投与後，8時間間隔でベンラファキシンIR 50 mgまたはプラセボを2回投与した。 Day 2～7：ベンラファキシンIR 50 mgまたはプラセボを1日3回8時間間隔で経口投与した。 Day 5：朝のベンラファキシンIRまたはプラセボ投与1時間後に，絶食下でエタノール0.5 g/kgまたはプラセボを単回経口投与した。 Day 7：朝のベンラファキシンIRまたはプラセボ投与1時間後に，絶食下でプラセボまたはエタノール0.5 g/kg（Day 5と異なる方）を単回経口投与した。 1期および2期の間に24時間の休薬期間を設けた。
投与期間	各期7日間
観察項目	**薬物動態：** ベンラファキシンとODVの分析用に，Day 4のベンラファキシンIR投与前およびDay 5および7のベンラファキシンIR投与直前と投与後の0.5，1，2，3，4，6，8時間に採血した。 エタノール分析用に，Day 5および7にベンラファキシンIR投与直前と投与後の1，1.5，1.75，2，2.5，3，4，6，8時間に採血した。
薬物濃度測定法	ベンラファキシンとODVはHPLC法で，エタノールは酵素法で測定し，ベンラファキシンとODVの定量限界はともに10 ng/mLであり，エタノールの定量限界は5 ng/mLであった。
安全性評価	有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕で判定した。
薬力学評価	以下の8種類の精神運動･精神機能検査を行った。 Digit Symbol substtution test, Symbol Copy test, Critical Flicker test, Tapping test, Divided Attention, POMS：投与前，投与後1.5，2，3，4，6，8時間 Immdiate Word Recall, Delayed Word Recall：投与前，投与後2時間

項目	内容
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシン，ODVおよびエタノールについてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの統計学的な検討は，二元配置分散分析を用いて行った。 **薬力学：** 検査のスコアを二元配置分散分析を用いて比較した。対ごとの比較にDuncanの多重範囲検定（α=0.05）を用いた。 **安全性：** 有害事象は器官分類別，事象別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1990年3月16日～1990年4月11日

28.2. 被験者の内訳および特性

1 例の被験者（被験者番号 1）は，1 期目（プラセボ投与）は終了したが，2 期目の 4 日目に治験を中止した。本被験者は，薬物動態評価対象および薬力学評価対象から除外した。

Table 28-1. 被験者の内訳：117-US

	ベンラファキシン IR + エタノール
組み入れ例数	16
投与例数	16
安全性評価例数	16
薬物動態評価例数	15
薬力学評価例数	15
完了例数	15

Table 28-2. 被験者背景（薬物動態評価例）：117-US

	全被験者 (N=15)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	24±4
範囲	21～38
性別，n（%）	
男性	15（100）
人種，n（%）	
白人	9（60.0）
黒人	5（33.3）
その他	1（ 6.7）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	80±7
範囲	68～91

治験総括報告書 Table 1 から引用

28.3. 薬物動態

ベンラファキシン IR 50 mg 反復投与とエタノール 0.5 g/kg 単回投与時の，ベンラファキシンと ODV の薬物動態パラメータを Table 28-3 に要約した。

ベンラファキシンおよび ODV の C_{max}，T_{max}，AUC にはエタノール投与の有無で有意な差はみられなかった。ベンラファキシンはエタノールの C_{max}，$T_{max,}$ AUC に影響を与えなかった。

Table 28-3. ベンラファキシン IR 150 mg/日またはエタノール 0.5 g/kg 単独投与時およびベンラファキシン IR 150 mg/日およびエタノール 0.5 g/kg 併用投与時の薬物動態パラメータ：117-US

投与方法	ベンラファキシン			ODV			エタノール		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng･hr/mL)	C_{max} (mg/dL)	T_{max*} (hr)	AUC (mg･hr/dL)
薬物動態パラメータ（N=13）[a]									
ベンラファキシン IR またはエタノール単独投与時	115±52 52～236	1.8±0.4 1.0～2.0	585±316 215～1371	260±97 60～413	2.0±0.6 1.0～3.0	1797±668 432～2806	59±8 44～74	2.0±0.3 1.5～2.5	157±38 65～219
ベンラファキシン IR ＋ エタノール	116±48 36～215	1.5±0.5 1.0～2.0	580±294 132～1210	251±108 44～386	1.9±0.9 1.0～4.0	1680±729 312～2468	59±8 44～79	1.9±0.2 1.5～2.0	156±29 96～213
2 期クロスオーバーの分散分析									
p 値#	0.81	0.19	0.83	0.51	0.70	0.16	0.73	0.16	0.51
片側検定									
p 値（r≤0.8）	0.001	0.22	0.001	0.001	0.10	0.002	0.001	0.002	0.001
p 値（r≥1.2）	0.001	0.002	0.001	0.001	0.03	0.001	0.001	0.001	0.001
算術平均の比									
平均値比	102%	87%	99%	97%	95%	94%	101%	94%	99%
90%信頼区間	93～111%	72～104%	91～109%	89～104%	76～117%	86～101%	97～105%	88～101%	95～103%
幾何平均の比									
平均値比	101%	86%	98%	94%	92%	91%	101%	95%	100%
90%信頼区間	92～112%	70～105%	88～108%	85～103%	73～116%	82～100%	97～105%	88～102%	95～106%
Westlake 対称信頼区間									
90%信頼区間	±10%	±26%	±10%	±13%	±24%	±16%	±4%	±10%	±6%

a. 上段：平均値±標準偏差，下段：範囲

*：エタノールの T_{max} はベンラファキシン投与からの血漿中最高濃度到達時間を表わす。

#：p 値は処置間の差異に関する二元配置分散分析結果

r：ベンラファキシン IR 単独投与時に対するエタノール併用時の PK パラメータの比またはエタノール単独投与時に対するベンラファキシン IR 併用時の PK パラメータの比

治験総括報告書 表（pp.20−22）および Summary Table 5 から引用

28.4. 安全性の結果

有害事象は 16 例全例に認められた。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。

Table 28-4. 安全性の結果要約：117-US

	プラセボ (N=16)	プラセボ＋エタノール (N=16)	ベンラファキシン IR (N=16)	ベンラファキシン IR ＋エタノール (N=15)	全体 (N=16)
有害事象発現例数（%）	5（31.3）	16（100）	14（87.5）	13（86.7）	16（100）
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0
有害事象による中止例数	0	0	0	0	0

28.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 28-5 に示した。

ベンラファキシン IR 単独投与時の有害事象は，16 例中 14 例（87.5%）から報告された。ベンラファキシン IR 単独投与時の主な有害事象は，悪心（56.3%），散瞳（43.8%）であった。エタノールと併用投与したときの主な有害事象は，昏迷（73.3%），無力症（46.7%），浮動性めまい（33.3%）であった。

Table 28-5. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：117-US

器官分類 基本語	プラセボ (N=16)	プラセボ+ エタノール (N=16)	ベンラファキシン IR (N=16)	ベンラファキシン IR+エタノール (N=15)
発現例数（%）	5（31.3）	16（100）	14（87.5）	13（86.7）
全身系				
腹痛	1（6.3）	0	0	0
無力症	1（6.3）	9（56.3）	5（31.3）	7（46.7）
悪寒	0	0	3（18.8）	1（6.7）
頭痛	3（18.8）	0	3（18.8）	1（6.7）
心・血管系				
血管拡張	0	2（12.5）	0	0
消化器系				
食欲減退	0	0	2（12.5）	0
消化不良	0	1（6.3）	1（6.3）	0
悪心	1（6.3）	0	9（56.3）	1（6.7）
歯ぎしり	0	0	2（12.5）	0
代謝・栄養系				
高ビリルビン血症	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（6.3）	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1（6.3）	0	0
神経系				
激越	0	0	1（6.3）	0
無感情	0	2（12.5）	1（6.3）	0
運動失調	0	0	0	1（6.7）
口の錯感覚	0	0	0	1（6.7）
錯乱状態	0	2（12.5）	2（12.5）	1（6.7）
離人症	0	0	1（6.3）	0
複視	0	1（6.3）	0	0
浮動性めまい	1（6.3）	7（43.8）	5（31.3）	5（33.3）
口内乾燥	0	0	4（25.0）	0
多幸気分	0	1（6.3）	1（6.3）	0
不眠症	1（6.3）	0	5（31.3）	0
リビドー減退	0	0	4（25.0）	0
リビドー亢進	0	0	1（6.3）	0
神経過敏	1（6.3）	0	5（31.3）	1（6.7）
錯感覚	0	0	0	1（6.7）
傾眠	1（6.3）	1（6.3）	3（18.8）	0
会話障害	0	1（6.3）	0	1（6.7）
昏迷	1（6.3）	9（56.3）	0	11（73.3）
思考異常	0	0	2（12.5）	0
尿閉	1（6.3）	0	0	0
呼吸器系				
鼻出血	0	0	0	0
咽頭炎	1（6.3）	0	0	0
鼻炎	1（6.3）	0	0	0
皮膚・皮膚付属器系				
多汗症	0	1（6.3）	1（6.3）	0
特殊感覚器系				
調節障害	0	1（6.3）	1（6.3）	0
散瞳	1（6.3）	0	7（43.8）	2（13.3）
味覚異常	0	0	2（12.5）	0

Table 28-5. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：117-US

器官分類 基本語	プラセボ (N=16)	プラセボ+ エタノール (N=16)	ベンラファキシン IR (N=16)	ベンラファキシン IR+エタノール (N=15)
視野欠損	0	0	1（6.3）	0
泌尿生殖器系				
射精障害／オルガズム異常	0	0	5（31.3）	0
排尿困難	0	0	1（6.3）	0
勃起不全	0	0	1（6.3）	0
種々の要因が関連する有害事象				
活力増進	0	1（6.3）	0	0

COSTART coding dictionary applied.
治験総括報告書 表（pp.27−29）から引用

28.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

28.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

28.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

28.4.5. 臨床検査

臨床検査値の異常は，処置を要することなく消失した。

28.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

28.5. 薬力学

薬力学の検討のため，次に示す 8 種類の精神運動機能検査を行った〔Digit Symbol Substitution test（DSST），Symbol Copy test（SCT），Tapping test，Critical Flicker Fusion Threshold test，Divided Attention test，Immediate Word Recall，Delayed Word Recall，Profile of mood State〕。

エタノール単独投与は投与後 1〜2 時間の間, 一部のテストを除き精神運動機能に影響を与えた。しかし，エタノールはベンラファキシンの薬力学検査結果に影響を与えなかった。

エタノールの前に投与したベンラファキシン IR は，エタノールの薬力学検査結果に影響を与えなかった。ベンラファキシン単独投与時には Digit Symbol Substitution test（DSST），Divided Attention test，Profile of mood State において精神運動機能に影響がみられたが，これらの影響はわずかで，臨床的に重要でないと考えられた。

28.6. 結論

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。

29. 95-057-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.11

治験の標題： アルプラゾラムとその代謝物の薬物動態により CYP3A3/4 代謝におけるベンラファキシンの影響を評価するための健康成人男女を対象とした非盲検試験

29.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンIR 75 mg 1日2回反復投与とアルプラゾラム2 mg単回投与時の薬物相互作用を薬物動態的ならびに薬力学的に検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検試験
対象	健康成人男女
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，理想体重の±15%以内の者
目標被験者数	16例
被験薬/ロット番号	アルプラゾラム錠（2 mg）/399JH
併用薬/ロット番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/9950348 ベンラファキシンIR錠（75 mg）/9950571
治験薬の用法・用量	アルプラゾラム（2 mg）を単回投与し，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。
投与期間	12日間
観察項目	**薬物動態：** 血漿中のアルプラゾラム濃度を測定するため，1日目と10日目のアルプラゾラム投与前および投与後0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16，24，36，48，60，72時間に採血した。 尿中のアルプラゾラム，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）濃度を測定するため，1～4日目と10～13日目のアルプラゾラム投与前，投与直後～投与後4時間，投与後4～8時間，投与後8～12時間，投与後12～24時間，投与後24～48時間，投与後48～72時間で蓄尿した。 ベンラファキシンおよびODVの濃度測定用に，9日目の各投与前および10日目の朝の投与前に採血した。 **安全性：** 有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，標準12誘導心電図 有害事象における治験薬との因果関係は2段階［1. なし（Not a reasonable possibility），2. あり（A reasonable possibility）］で判定した。 **薬力学：** 以下の3種類の精神運動･精神機能検査を行った。 Digit Symbol Substitution test, Symbol Copying test：1日目（投与前，投与後），10日目（投与前，投与後） Immdiate and Delayed Free Verbal Recall test：1日目（投与後），10日目（投与後）
薬物濃度測定法	ベンラファキシンとODVは逆相HPLC-UV法，血漿中のアルプラゾラムはLC/MS/MSで測定し，尿中のアルプラゾラムの代謝物は逆相HPLCで測定した。ベンラファキシンとODVの定量限界はともに5 ng/mLであり，血漿中アルプラゾラムの定量限界は0.1 ng/mLであった。
主な解析方法	**薬物動態：** アルプラゾラムについてC_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。

項目	内容
	C_{max}，AUCt，AUC_{inf}について，生物学的同等性の計算方法にならい90%信頼区間を算出した。 **薬力学：** 検査のスコアについて分散分析（一部，Wilcoxonの順位和検定）を用いて比較した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年9月8日～1995年9月28日

29.2. 被験者の内訳および特性

14 例の被験者（87.5%）が試験を完了した。被験者番号 005 の被験者は，12 日目の午後のベンラファキシン投与の前に本人の意思により治験を中止した。被験者番号 014 の被験者は，ベンラファキシンによるものと考えられた有害事象のために 7 日目に治験を中止した。

Table 29-1. 被験者の内訳：95-057-MA

	ベンラファキシン IR +アルプラゾラム
組み入れ例数	16
投与例数	16
安全性評価例数	16
薬物動態評価例数	16
薬力学評価例数	15
完了例数	14

Table 29-2. 被験者背景（全例）：95-057-MA

	全被験者 (N=16)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	32.5±8.29
範囲	18～44
性別，n（%）	
女性	1（6.3）
男性	15（93.8）
人種，n（%）	
白人	13（81.3）
黒人	3（18.8）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	77.8±11.85
範囲	51～94
飲酒習慣，n（%）	
なし	3（18.8）
過去はあり	4（25.0）
あり	9（56.3）
カフェイン摂取習慣，n（%）	
コーヒー	10（62.5）
茶類	8（50.0）
清涼飲料	6（37.5）
その他	0（ 0.0）

引用：治験総括報告書 Table 4，Appendix III Table 1

29.3. 薬物動態

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 29-3. 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：95-057-MA

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	2.25	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	2.00	13.7±4.1	78.9±18.6	88.2±13.7
処置群の差（p 値）[a]	<0.0001	0.1715	-	<0.0001	<0.0001	0.0011
幾何平均値の比（%）	72.0	92.5	-	-	-	-
90%CI	68.3~76.0	86.1~99.4	-	-	-	-

平均値±標準偏差（T_{max} は中央値），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。）
[a]：分散分析
引用：治験総括報告書 Table 5，Appendix V

Table 29-4. 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：95-057-MA

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（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 12 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

29.4. 安全性の結果

有害事象は 16 例全例に認められた。重篤な有害事象は認められず，1 例が錯乱状態のため治験を中止した。

Table 29-5. 有害事象の結果要約：95-057-MA

	因果関係を問わない (N=16)	因果関係を否定できない (N=16)
有害事象発現例数（%）	16（100）	16（100）
重篤な有害事象発現例数	0	0
有害事象による中止例数	1（6.3）	1（6.3）

29.4.1. 有害事象

本試験において全期間を通じて発現した有害事象の要約を Table 29-6 に示した。

有害事象は 16 例中 16 例（100.0%）から報告された。主な有害事象は，浮動性めまい（100.0%），傾眠（93.8%），悪心（75.0%），頭痛（56.3%），無力症（56.3%），不眠症（50.0%），筋緊張亢進（50.0%），リビドー減退（43.8%）であった。

Table 29-6. 有害事象の要約：95-057-MA

器官分類 基本語	因果関係を問わない (N=16)	因果関係を否定できない (N=16)
発現例数（%）	16（100.0）	16（100.0）
全身系	11（68.8）	11（68.8）
無力症	9（56.3）	9（56.3）
悪寒	1（6.3）	1（6.3）
頭痛	9（56.3）	9（56.3）
粘膜障害	2（12.5）	2（12.5）
疼痛	1（6.3）	1（6.3）
腹痛	1（6.3）	1（6.3）
胸痛	1（6.3）	1（6.3）
心・血管系	3（18.8）	3（18.8）
動悸	2（12.5）	2（12.5）
血管拡張	1（6.3）	1（6.3）
消化器系	14（87.5）	14（87.5）
食欲減退	6（37.5）	6（37.5）
便秘	1（6.3）	1（6.3）
下痢	1（6.3）	1（6.3）
口内乾燥	3（18.8）	3（18.8）
消化不良	3（18.8）	3（18.8）
悪心	12（75.0）	12（75.0）
流涎過多	1（6.3）	1（6.3）
口内炎	1（6.3）	1（6.3）
嘔吐	1（6.3）	1（6.3）
血液・リンパ系	1（6.3）	0
リンパ節症	1（6.3）	0
筋・骨格系	1（6.3）	1（6.3）
関節痛	1（6.3）	1（6.3）
神経系	16（100）	
激越	1（6.3）	1（6.3）
健忘	1（6.3）	1（6.3）
不安	2（12.5）	2（12.5）
運動失調	1（6.3）	1（6.3）
錯乱状態	3（18.8）	3（18.8）
協調運動障害	2（12.5）	2（12.5）
複視	1（6.3）	1（6.3）
浮動性めまい	16（100）	16（100）
歩行障害	3（18.8）	3（18.8）
知覚過敏	1（6.3）	1（6.3）
運動過多	1（6.3）	1（6.3）
筋緊張亢進	8（50.0）	8（50.0）
感覚鈍麻	1（6.3）	1（6.3）
不眠症	8（50.0）	8（50.0）
リビドー減退	7（43.8）	7（43.8）
神経過敏	1（6.3）	1（6.3）
錯感覚	1（6.3）	1（6.3）
傾眠	15（93.8）	15（93.8）
会話障害	2（12.5）	2（12.5）
思考異常	1（6.3）	1（6.3）
振戦	1（6.3）	1（6.3）
呼吸器系	6（37.5）	6（37.5）
咳嗽増加	1（6.3）	0

Table 29-6. 有害事象の要約：95-057-MA

器官分類 基本語	因果関係を問わない (N=16)	因果関係を否定できない (N=16)
呼吸困難	1 (6.3)	1 (6.3)
しゃっくり	4 (25.0)	4 (25.0)
咽頭炎	1 (6.3)	1 (6.3)
皮膚・皮膚付属器系	3 (18.8)	1 (6.3)
水疱性皮膚炎	1 (6.3)	0
皮膚障害	1 (6.3)	0
皮膚変色	1 (6.3)	1 (6.3)
特殊感覚器系	4 (25.0)	4 (25.0)
弱視	2 (12.5)	2 (12.5)
眼乾燥	1 (6.3)	1 (6.3)
散瞳	1 (6.3)	1 (6.3)
泌尿生殖器系	6 (37.5)	6 (37.5)
無オルガズム症	1 (6.3)	1 (6.3)
射精障害	4 (25.0)	4 (25.0)
排尿困難	1 (6.3)	1 (6.3)

COSTART
引用：治験総括報告書 AppendixⅢ Table 4, Table 5

29.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

29.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

29.4.4. 有害事象による中止

因果関係が否定できない錯乱状態により，1 例が治験を中止した。

29.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の異常変動を認めなかった。

29.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

29.5. 薬力学

薬力学の検討のため, 3 種類の精神運動機能検査を行った［Symbol Copying test（SCT）, Digit Symbol Substitution test（DSST）， Verbal Recall test］。

SCT と DSST ともにベースラインスコアとベースラインからの変化について統計的な有意差が検出された。これは，ベンラファキシンの併用による影響，あるいは学習効果によるものと考えられる。

Verbal Recall test については，アルプラゾラム単独投与時とベンラファキシン併用時で違いは検出されず，併用による影響はないと考えられた。

Table 29-7. アルプラゾラム（2 mg）単独投与時（1 日目）およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時（10 日目）における薬力学評価結果：95-057-MA

	1 日目（N=15）	10 日目（N=15）	p 値 [a]
SCT			
ベースラインスコア	136.50	152.90	<0.0001
時間平均スコア	126.84	128.24	0.6669
最小スコアまでの時間(h)	1.43	1.14	0.2377
ベースラインからの変化	30.27	68.73	0.0004
DSST			
ベースラインスコア	65.20	73.50	<0.0002
時間平均スコア	55.80	56.23	0.8299
最小スコアまでの時間(h)	1.25	1.18	0.5677
ベースラインからの変化	20.60	40.73	0.0001
Verbal Recall test			
Immediate Verbal Recall Score	4..40	4.33	0.917
Delayed Verbal Recall score	0.73	1.07	0.549

SCT：Symbol Copying test,　DSST：Digit Symbol Substitution test
[a]：分散分析，ただし SCT および DSST のベースラインからの変化と Verbal Recall test は Wilcoxon 順位和検定
引用：治験総括報告書 Table 7, Table 8

29.6. 結論

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。

30. 95-060-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.12

治験の標題： 健康成人男女を対象としたリスペリドンの薬物動態におけるベンラファキシンの影響を評価するための非盲検試験

30.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンIR 75 mg 1日2回反復投与時のリスペリドン 1 mg単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検試験
対象	健康成人男女
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，理想体重の±15%以内の者
目標被験者数	30例
被験薬/ロット番号	リスペリドン錠（1 mg）/95H313A
併用薬/ロット番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/9950594 ベンラファキシンIR錠（75 mg）/9950729
治験薬の用法・用量	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た。
投与期間	14日間
観察項目	**薬物動態：** 血漿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するため，1日目と11日目のリスペリドン投与前および投与後0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16，24，36，48，60，72，96時間に採血した。 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するため，1～5日目と11～15日目のリスペリドン投与前，投与直後～投与後4時間，投与後4～8時間，投与後8～12時間，投与後12～24時間，投与後24～48時間，投与後48～72時間，投与後72～96時間で蓄尿した。 ベンラファキシンおよびODVの濃度測定用に，10日目の各投与前および11日目の朝の投与前に採血した。 **安全性：** 有害事象，身体所見，臨床検査，標準12誘導心電図，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は2段階［1. なし（Not a reasonable possibility），2. あり（A reasonable possibility）］で判定した。 **薬力学：** 以下の4種類の精神運動･精神機能検査を行った。 Digit Symbol Substitution test, Symbol Copying test：1日目（投与前，投与後），10日目，11日目（投与前，投与後） Immediate and Delayed Free Verbal Recall test：1日目（投与後），10日目，11日目（投与後） Abnormal Movement test：1日目（投与前，投与後），11日目（投与前，投与後）
薬物濃度測定法	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-水酸化体濃度はLC/MS/MS法で，ベンラファキシンとODVの濃度は逆相HPLC-UV法で測定した。 血漿中のリスペリドンおよびリスペリドン9-水酸化体の定量限界は0.10 ng/mLであり，尿中濃度はともに1.00 ng/mLであった。ベンラファキシンとODVの定量限界はともに5.0 ng/mLであった。

項目	内容
主な解析方法	**薬物動態：** リスペリドン，リスペリドンの9-水酸化体についてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの統計学的な検討は，有意水準を両側5%として分散分析を用いて行った。 **薬力学：** リスペリドン単独投与時とリスペリドンとベンラファキシンの併用投与時の検査のスコアについて有意水準を両側5%として分散分析（一部，Wilcoxonの順位和検定）を用いて比較した。 **安全性：** 有害事象は器官分類別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年9月29日～1995年11月14日

30.2. 被験者の内訳および特性

本試験は非盲検試験で実施された。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。

Table 30-1. 被験者背景（全例）：95-060-MA

	全被験者 (N=30)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	29.6±6.39
範囲	19～45
性別，n（%）	
女性	8（26.7）
男性	22（73.3）
人種，n（%）	
白人	20（66.7）
黒人	7（23.3）
ヒスパニック	2（ 6.7）
その他	1（ 3.3）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	78.3±12.33
範囲	46～102
飲酒習慣，n（%）	
なし	7（23.3）
過去はあり	3（10.0）
あり	20（66.7）
カフェイン摂取習慣，n（%）	
コーヒー	14（46.7）
茶類	13（43.3）
清涼飲料	23（76.7）
その他	0（ 0.0）

引用：治験総括報告書 Table 4，Appendix III Table 1

30.3. 薬物動態

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。

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 38%減少し，V/F は 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低下がみられ，T_{max} も遅延した。ベンラファキシン IR 併用時にはリスペリドン 9-水酸化体の腎クリアランスは 20%減少したが，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平均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-水酸化体の平均累積尿中排泄量には減少がみられた。

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 30-2. 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：95-060-MA

	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（単独）	35.33±32.14	5.33±2.15	1.5	4.70±4.24	885±707	215±91	27.8±14.8
リスペリドン+ベンラファキシン IR（併用）	46.67±31.12	6.89±2.96	1.5	5.47±4.48	550±406	178±66	22.9±7.9
処置の違い（p 値）[a]	0.0001	0.0015	-	0.0014	0.0001	0.0041	0.1563
幾何平均値の比（%）	149.46	129.84	-	-	-	-	-
90%CI	133.8~166.9	117.5~143.5	-	-	-	-	-

平均値±標準偏差（T_{max} は中央値），n=24
a: 分散分析
引用：治験総括報告書 Table 5，Appendix V および J Clin Pharmacol 1999;39:297-309

Table 30-3. 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：95-060-MA

	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL/F/f_m$ (mL/min)	$V/F/f_m$ (L)	CL_r (mL/min)
リスペリドン（単独）	104.31±34.84	4.03±2.08	4.0	23.05±5.43	180±69	381±248	51.8±12.8
リスペリドン+ベンラファキシン IR（併用）	103.03±33.38	3.62±1.71	6.0	22.80±5.01	180±64	373±219	41.3±11.9
処置の違い（p 値）[a]	0.5992	0.0154	-	0.7472	0.9728	0.7547	0.0052
幾何平均値の比（%）	99.22	93.32	-	-	-	-	-
90%CI	95.2~103.4	87.2~99.8	-	-	-	-	-

平均値±標準偏差（T_{max} は中央値），n=24
a: 分散分析
引用：治験総括報告書 Table 6，Appendix V および J Clin Pharmacol 1999;39:297-309

Table 30-4. 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：95-060-MA

	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
リスペリドン（単独）	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（併用）	149.30±36.04	9.69±2.99	1.50
処置の違い（p 値）[a]	0.0179	0.0296	-
幾何平均値の比（%）	107.5	110.1	-
90%CI	102.6~112.7	102.8~117.9	-

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

Table 30-5. 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：95-060-MA

	リスペリドン	9-水酸化体
リスペリドン（単独）	0.061±0.074	0.309±0.080
リスペリドン+ベンラファキシン IR（併用）	0.067±0.062	0.249±0.083

単位：mg
平均値±標準偏差，n=24
引用：治験総括報告書 Table 8

30.4. 安全性の結果

有害事象は 30 例全例に認められた。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。

Table 30-6. 有害事象の結果要約：95-060-MA

	因果関係を問わない (N=30)	因果関係を否定できない (N=30)
有害事象発現例数（%）	30（100）	30（100）
重篤な有害事象発現例数	0	0
有害事象による中止例数	0	0

30.4.1. 有害事象

本試験において全期間を通じて発現した有害事象の要約を Table 30-7 に示した。

有害事象は，30 例中 30 例（100%）に認められた。主な有害事象は，傾眠（90.0%），頭痛（50.0%），悪心（40.0%），浮動性めまい（36.7%）筋緊張亢進（33.3%）であった。

Table 30-7. 有害事象の要約：95-060-MA

器官分類 基本語	因果関係を問わない (N=30)	因果関係を否定できない (N=30)
発現例数（%）	30（100）	30（100）
全身系	20（66.7）	19（63.3）
無力症	9（30.0）	9（30.0）
悪寒	1（3.3）	1（3.3）
発熱	1（3.3）	1（3.3）
頭痛	16（53.3）	15（50.0）
粘膜障害	1（3.3）	1（3.3）
疼痛	4（13.3）	1（3.3）
腹痛	1（3.3）	0
胸痛	1（3.3）	1（3.3）
心・血管系	10（33.3）	8（26.7）
心電図異常	1（3.3）	1（3.3）
起立性低血圧	1（3.3）	1（3.3）
動悸	1（3.3）	1（3.3）
失神	1（3.3）	0
頻脈	2（6.7）	2（6.7）
末梢血管障害	1（3.3）	1（3.3）
血管拡張	4（13.3）	3（10.0）
消化器系	18（60.0）	17（56.7）
食欲減退	5（16.7）	5（16.7）
便秘	3（10.0）	3（10.0）
口内乾燥	1（3.3）	1（3.3）
消化不良	3（10.0）	3（10.0）
悪心	14（46.7）	12（40.0）
流涎過多	1（3.3）	1（3.3）
嘔吐	2（6.7）	2（6.7）
血液・リンパ系	3（10.0）	0
斑状出血	2（6.7）	0
リンパ節症	1（3.3）	0
代謝・栄養系	1（3.3）	0
浮腫	1（3.3）	0
筋・骨格系	1（3.3）	1（3.3）
筋攣縮	1（3.3）	1（3.3）
神経系	30（100）	30（100）
不安	3（10.0）	3（10.0）
協調運動異常	1（3.3）	1（3.3）
うつ病	1（3.3）	1（3.3）
浮動性めまい	12（40.0）	11（36.7）
異常な夢	4（13.3）	4（13.3）
多幸気分	2（6.7）	2（6.7）
歩行障害	1（3.3）	1（3.3）
筋緊張亢進	10（33.3）	10（33.3）
不眠症	8（26.7）	8（26.7）
リビドー減退	4（13.3）	4（13.3）
神経過敏	4（13.3）	4（13.3）
錯感覚	1（3.3）	1（3.3）
傾眠	27（90.0）	27（90.0）
会話障害	1（3.3）	1（3.3）
思考異常	1（3.3）	1（3.3）
振戦	3（10.0）	3（10.0）

Table 30-7. 有害事象の要約：95-060-MA

器官分類 基本語	因果関係を問わない (N=30)	因果関係を否定できない (N=30)
呼吸器系	14（46.7）	10（33.3）
咳嗽増加	1（3.3）	0
呼吸困難	1（3.3）	1（3.3）
鼻出血	1（3.3）	0
しゃっくり	1（3.3）	1（3.3）
咽頭炎	5（16.7）	0
鼻炎	2（6.7）	0
副鼻腔炎	1（3.3）	1（3.3）
あくび	8（26.7）	8（26.7）
皮膚・皮膚付属器系	8（26.7）	4（13.3）
接触性皮膚炎	1（3.3）	0
そう痒症	2（6.7）	0
発疹	1（3.3）	0
斑状丘疹状皮疹	1（3.3）	0
皮膚障害	1（3.3）	0
皮膚変色	1（3.3）	0
多汗症	5（16.7）	4（13.3）
特殊感覚器系	10（33.3）	6（20.0）
弱視	3（10.0）	3（10.0）
結膜炎	1（3.3）	1（3.3）
耳の障害	1（3.3）	1（3.3）
眼の障害	2（6.7）	0
涙器障害	1（3.3）	0
耳痛	1（3.3）	0
眼痛	1（3.3）	1（3.3）
味覚倒錯	1（3.3）	1（3.3）
耳鳴	1（3.3）	0
視力障害	1（3.3）	0
泌尿生殖器系	6（20.0）	2（6.7）
月経困難症	2（6.7）	0
排尿困難	3（10.0）	2（6.7）
頻尿	1（3.3）	0

COSTART
治験総括報告書 AppendixⅢ Table 4, Table 5から引用

30.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

30.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

30.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

30.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の異常変動を認めなかった。また，治験を通して一貫した傾向は認められなかった。

30.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

30.5. 薬力学

薬力学の検討のため, 4 種類の精神運動機能検査を行った［Symbol Copying test（SCT）, Digit Symbol Substitution test（DSST）， Verbal Recall test，Abnormal movement test］。

SCT と DSST ともに最小スコアとベースラインからの変化について統計的な有意差が検出された。また，SCT については時間平均スコアにも有意差が検出された。これらは，ベンラファキシンとリスペリドンの併用による薬力学的な相乗効果の可能性が考えられた。Verbal Recall test については併用による統計的な有意差は検出されなかった。

Table 30-8. リスペリドン（1 mg）単独投与時（1 日目）およびベンラファキシン IR（150 mg/日）併用投与時（11 日目）における薬力学評価結果：95-060-MA

	1 日目（N=24）	11 日目（N=24）	p 値 [a]
SCT			
最小スコア	132.0	116.7	0.0038
ベースラインスコア	142.3	142.5	0.9688
時間平均スコア	122.1	116.5	0.0028
ベースラインからの変化	10.3	25.8	0.0060
最小スコアまでの時間(h)	2.7	3.2	0.2699
DSST			
最小スコア	63.0	58.7	0.0153
ベースラインスコア	66.8	70.0	0.0901
時間平均スコア	57.5	56.6	0.2767
ベースラインからの変化	3.7	10.9	0.0001
最小スコアまでの時間(h)	3.1	2.7	0.9829
Verbal Recall test			
Immediate Verbal Recall Score	8.0	7.0	0.0797
Delayed Verbal Recall score	6.3	5.4	0.1739

SCT：Symbol Copying test， DSST：Digit Symbol Substitution test
a: 分散分析，ただし SCT および DSST のベースラインからの変化と Verbal Recall test は Wilcoxon 順位和検定
引用：治験総括報告書 Table 9，Table 10

Abnormal movement test については，全ての症例でリスペリドン単独あるいは併用による錐体外路運動への影響はみられなかった。

30.6. 結論

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[a]。上記の結果から，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る。

[a] リスパダール®錠 添付文書

31. 95-056-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.13

治験の標題： カフェインおよびその代謝物の薬物動態の評価によるベンラファキシンの CYP1A2 代謝への影響を評価するための健康成人男女を対象とした非盲検試験

31.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンIR 75 mg 1日2回反復投与とカフェイン200 mg単回投与の薬物相互作用を薬物動態的に検討する。
治験デザイン	単施設，非盲検試験
対象	健康成人男女
主な組み入れ基準	18～45歳の健康成人男女で，理想体重の±15%以内の者
目標被験者数	解析対象として12例
被験薬/ロット番号	カフェインカプレット（200 mg）/505171
併用薬/ロット番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/9950223 ベンラファキシンIR錠（75 mg）/9950489
治験薬の用法・用量	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。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。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。
投与期間	8日間
観察項目	**薬物動態：** 血漿中のカフェイン濃度を測定するため，1日目と8日目のカフェイン投与前および投与後0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12，16，24時間に採血した。 尿中カフェインおよびカフェインの代謝物の濃度を測定するため，1日目と8日目のカフェイン投与前，投与直後～投与後4時間，投与後4～8時間，投与後8～12時間，投与後12～24時間で蓄尿した。 ベンラファキシンおよびODVの濃度測定用に，7日目の各投与前および8日目の朝の投与前に採血した。 **安全性：** 有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，標準12誘導心電図 有害事象における治験薬との因果関係は2段階［1. なし（Not a reasonable possibility），2. あり（A reasonable possibility）］で判定した。
薬物濃度測定法	血漿中のカフェイン濃度はHPLC法で測定し，その定量限界は0.1 μg/mLであった。 血漿中のベンラファキシンとODVはHPLC-UV法で測定し，ベンラファキシンとODVの定量限界はともに5 ng/mLであった。
主な解析方法	**薬物動態：** カフェインについてC_{max}，T_{max}，AUC等の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの統計学的な検討は，分散分析を用いて行った。 **安全性：** 有害事象は器官分類別に分類し要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年8月4日～1995年8月28日

31.2. 被験者の内訳および特性

16 例の被験者が組み入れられ 15 例（93.8%）が試験を完了した。被験者番号 012 の被験者が 5 日目の朝のベンラファキシン投与後に本人の意思により試験を中止した。

Table 31-1. 被験者の内訳：95-056-MA

	ベンラファキシン IR + カフェイン
組み入れ例数	16
投与例数	16
安全性評価例数	16
薬物動態評価例数	16
完了例数	15

Table 31-2. 被験者背景（全例）：95-056-MA

	全被験者 (N=16)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	31.1±6.03
範囲	21～41
性別，n（%）	
女性	7（43.8）
男性	9（56.3）
人種，n（%）	
白人	11（68.8）
黒人	4（25.0）
アジア人	1（ 6.3）
体重（kg）	
平均値±標準偏差	70.5±11.81
範囲	47～93
飲酒習慣，n（%）	
なし	3（18.8）
過去はあり	5（31.3）
あり	8（50.0）
カフェイン摂取習慣，n（%）	
コーヒー	6（37.5）
茶類	11（68.8）
清涼飲料	12（75.0）
その他	0（ 0.0）

引用：治験総括報告書 Table 3，Appendix III Table 1

31.3. 薬物動態

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変化ではなかった。尿中の代謝物についてはベンラファキシンの併用による変化はみられなかった。

Table 31-3. 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：95-056-MA

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	1.00	6.10±3.55	48.67±26.90	36.7±8.1	84.78±35.53
カフェイン+ベンラファキシン（併用）	5.48±1.63	1.00	5.46±3.19	46.42±26.54	35.0±8.1	90.26±40.14
p 値 [a]	0.0814	-	0.0125	0.3535	0.1040	0.1776
幾何平均値の比（%）	107.72	-	-	94.74	-	-
90%CI	99.37~116.78	-	-	87.93~102.07	-	-

平均値±標準偏差（T_{max} は中央値），n=15
a: 分散分析
引用：治験総括報告書 Table 4，Appendix V

Table 31-4. 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：95-056-MA

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（併用） n=15
1,7-dimethylxanthine	8.747±3.073	7.957±2.747
3,7-dimethylxanthine	1.911±0.937	1.663±0.477
1,7-dimethyluric acid	13.370±3.579	13.720±4.371
1-methylxanthine	15.249±5.914	16.740±6.295
1-methyluric acid	24.539±8.999	25.664±8.673
AAMU (5-acetylamino-6-amino-3-methyluracil)	36.114±18.586	39.631±21.209

引用：治験総括報告書 Table 5

31.4. 安全性の結果

有害事象は 16 例全例に認められた。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。

Table 31-5. 安全性の結果要約：95-056-MA

	因果関係を問わない (N=16)	因果関係を否定できない (N=16)
有害事象発現例数（%）	16（100）	16（100）
重篤な有害事象発現例数	0	0
有害事象による中止例数	0	0

31.4.1. 有害事象

本試験において全期間を通じて発現した有害事象の要約を Table 31-6 に示した。

有害事象は 16 例中 16 例（100%）認められた。主な有害事象は，傾眠（50.0%），悪心（50.0%），頭痛（50.0%），食欲不振（43.8%），浮動性めまい（37.5%）であった。

Table 31-6. 有害事象の要約：95-056-MA

器官分類 基本語	因果関係を問わない (N=16)	因果関係を否定できない (N=16)
発現例数（%）	16（100）	16（100）
全身系	10（62.5）	10（62.5）
無力症	2（12.5）	2（12.5）
頭痛	8（50.0）	8（50.0）
疼痛	1（6.3）	1（6.3）
腹痛	1（6.3）	1（6.3）
心・血管系	5（31.3）	3（18.8）
失神	1（6.3）	0
血管拡張	4（25.0）	3（18.8）
消化器系	10（62.5）	10（62.5）
食欲減退	7（43.8）	7（43.8）
悪心	8（50.0）	8（50.0）
嘔吐	2（12.5）	2（12.5）
代謝・栄養系	3（18.8）	1（6.3）
筋肉痛	3（18.8）	1（6.3）
神経系	12（75.0）	12（75.0）
浮動性めまい	6（37.5）	6（37.5）
多幸気分	1（6.3）	1（6.3）
筋緊張亢進	1（6.3）	1（6.3）
不眠症	1（6.3）	1（6.3）
神経過敏	1（6.3）	1（6.3）
錯感覚	2（12.5）	2（12.5）
傾眠	8（50.0）	8（50.0）
呼吸器系	2（12.5）	0
呼吸困難	1（6.3）	0
鼻炎	1（6.3）	0
特殊感覚器系	2（12.5）	1（6.3）
弱視	1（6.3）	1（6.3）
耳の障害	1（6.3）	0
散瞳	1（6.3）	1（6.3）

COSTART
引用：治験総括報告書 AppendixⅢ Table 3 および Table 4

31.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

31.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

31.4.4. 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

31.4.5. 臨床検査

正常範囲から外れたすべての臨床検査値を評価したが，治験を通して一貫した傾向は認められなかった。

31.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要な身体所見は認められなかった。

血圧は坐位で測定した 5 例で治験中に血圧上昇（140/90mmHg 以上）が認められた。8 日目のベンラファキシンおよびカフェイン投与 2 時間後，5 例全例に坐位の血圧上昇が認められ，そのうち 2 例は，同日の投与 4 時間後にも坐位の血圧上昇が認められた。しかし，いずれも同日の投与 8 時間後には，坐位の収縮期および拡張期血圧ともに正常値まで回復した。また同日，これらの被験者において，脈拍数，呼吸数および体温の異常値は認められなかった。

31.5. 結論

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。

32. 95-055-MA 試験（参考資料）5.3.3.4.14

治験の標題： ベンラファキシンおよび Fluoxetine のデキストロメトルファンの代謝に及ぼす影響の検討

32.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第1相
目的	ベンラファキシンおよびFluoxetine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する。
治験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，反復投与，並行群間比較試験
対象	健康成人男女
主な組み入れ基準	19～50歳の健康成人男女で，理想体重の±15%以内の者
目標被験者数	28例
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンIR錠（37.5 mg）/9950356 ベンラファキシンIR錠（75 mg）/9950572
対照薬/ロット番号	Fluoxetineカプセル（20 mg）/9AH08B
治験薬の用法・用量	ベンラファキシンIRまたはFluoxetineを並行群間比較デザインで以下のとおり経口投与した。 A群 Day 1～7：ベンラファキシンIR 37.5 mg錠を1日2回朝食後と夕食後に投与した。 Day 8～28：ベンラファキシンIR 75 mg錠を1日2回朝食後と夕食後に投与した。 B群 Day 1～28：Fluoxetine 20 mgカプセルを毎朝食後に投与した。 ベースラインにおける尿中濃度比率を調べるため，Day -1にデキストロメトルファン液30 mgを経口投与した。また，ベンラファキシンおよびFluoxetineの影響を評価するためにDay 7とDay 28にもデキストロメトルファンを経口投与した。Day 42には代謝比率への影響が回復しているかを確認するために再度デキストロメトルファンを投与した。
投与期間	28日間
観察項目	**薬物動態：** ベンラファキシンとFluoxetineおよびそれらの代謝物の分析用に以下のスケジュールで採血した。 Day 1 (投与直前) Day 5 (96時間後)，（108時間後：ベンラファキシン群のみ） Day 6 (120時間後)，（132時間後：ベンラファキシン群のみ） Day 7 (144時間後)，（156時間後：ベンラファキシン群のみ） Day 14 (312時間後) Day 21 (480時間後) Day 26 (600時間後)，（612時間後：ベンラファキシン群のみ） Day 27 (624時間後)，（636時間後：ベンラファキシン群のみ） Day 28 (648時間後)，（660時間後：ベンラファキシン群のみ） Day 29 (672時間後) Day 42 (984時間後) デキストロメトルファンおよびその代謝物（デキストロファン）の分析用に，投与前日および以下のスケジュールでデキストロメトルファン投与後8時間蓄尿した。 Day 7 (144時間後) Day 28 (648時間後) Day 42 (984時間後)

項目	内容
	安全性： 有害事象，身体所見，臨床検査，標準12誘導心電図，バイタルサイン 有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階［1. ほぼ確実に関連あり（Almost certainly），2. 多分関連あり（Probably），3. 関連あるかもしれない（Possibly），4. 関連なさそう（Unlikely），5. 関連なし（Unrelated）］で判定した。
薬物濃度測定法	ベンラファキシンとFluoxetineおよびそれらの代謝物はLC/MS/MS法で血漿中薬物濃度を測定し，定量限界はいずれも10 ng/mLであった。デキストロメトルファンとその代謝物の尿中濃度をHPLCで測定し，その定量限界は0.05 µg/mLであった。
主な解析方法	**薬物動態：** ベンラファキシンとFluoxetineおよびそれらの代謝物の血漿中濃度については採血時点毎に要約統計量を算出した。デキストロメトルファンとデキストロファンの尿中排泄量については各症例の比を計算し，その平均を算出した。 **安全性：** 被験者毎に発現した有害事象の一覧表を作成した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	1995年9月23日～1995年11月4日

32.2. 被験者の内訳および特性

28 例が本治験に組み入れられ, 26 例が完了した。1 例の被験者はプロトコールからの逸脱のため, 別の 1 例は有害事象の発現により治験を中止した。

Table 32-1. 被験者背景（全例）：95-055-MA

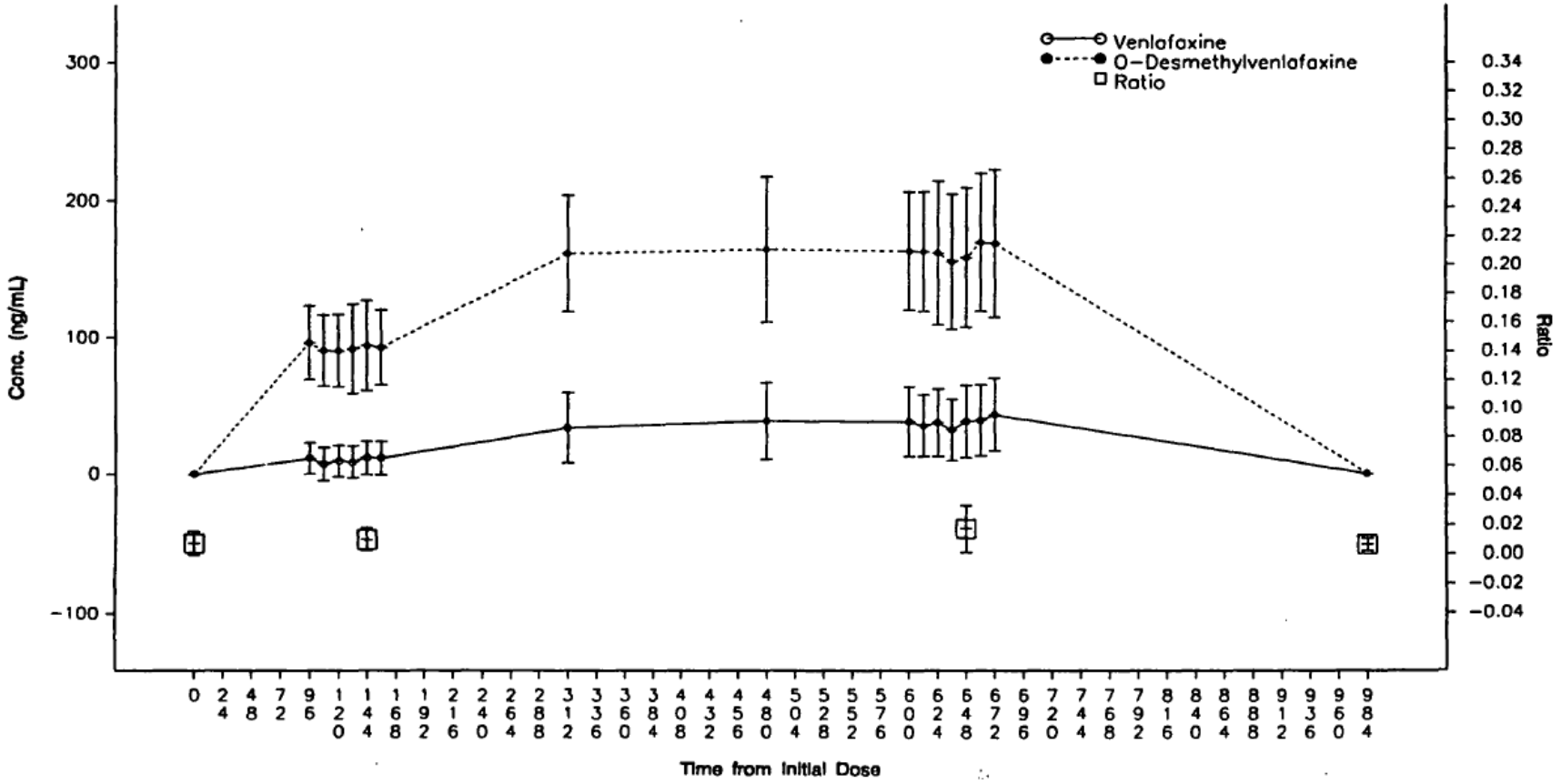
	ベンラファキシン群 (N=14)	Fluoxetine 群 (N=14)
年齢（歳）		
平均値±標準偏差	28.6±8.7	30.4±11.0
範囲	19～43	19～48
性別，n（%）		
男性	7（50）	7（50）
女性	7（50）	7（50）
人種，n（%）		
白人	13（93）	13（93）
アジア人	0（ 0）	1（ 7）
ヒスパニック	1（ 7）	0（ 0）
体重（lb）		
平均値±標準偏差	163.4±24.8	158.8±25.2
範囲	129～205	117～192

引用：治験総括報告書 Appendix 1.1

32.3. 薬物動態

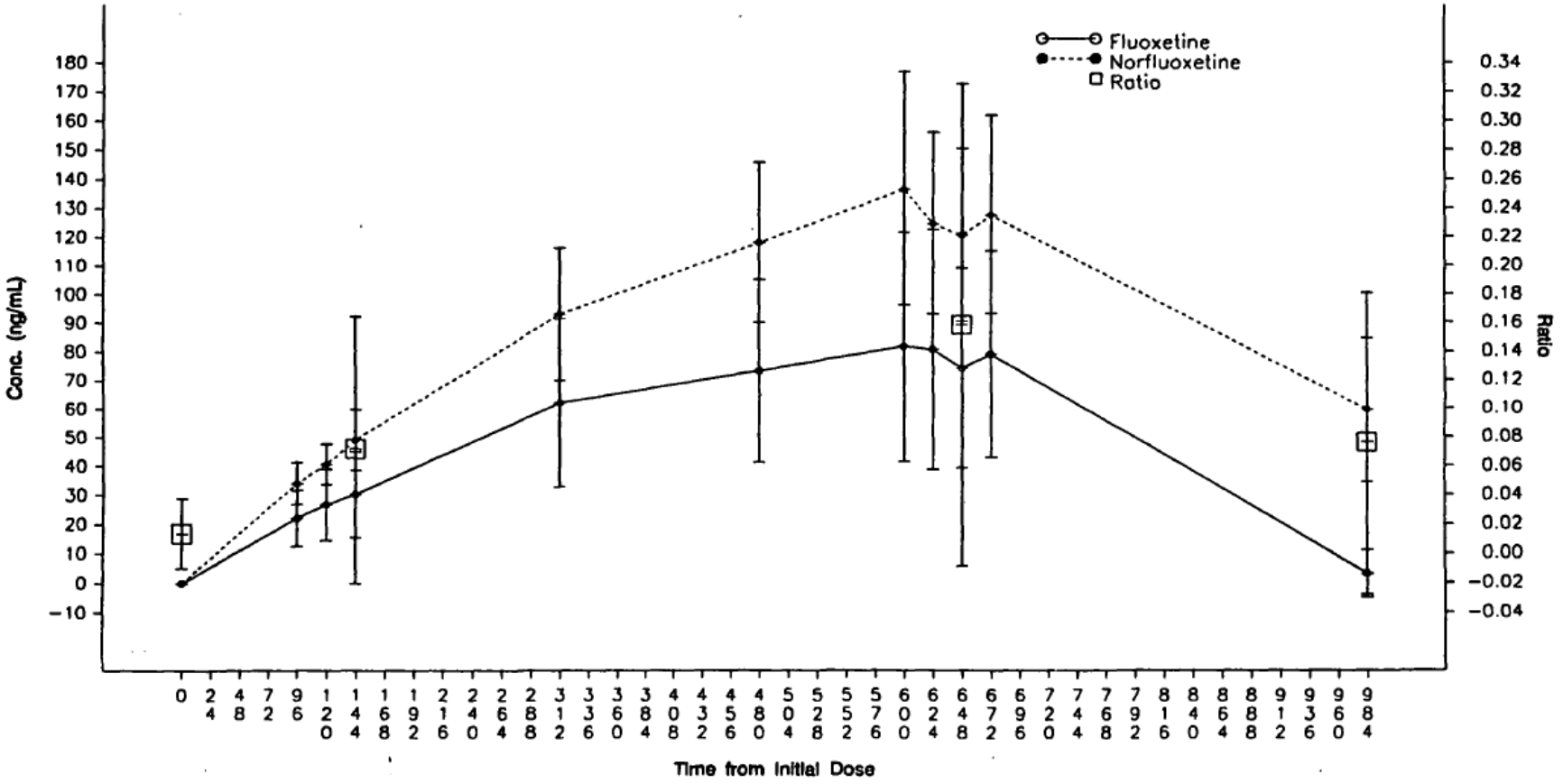
ベンラファキシン反復投与後のベンラファキシンとODVの平均血漿中濃度推移をFigure 32-1に, Fluoxetine反復投与後のFluoxetineとNorfluoxetineの平均血漿中濃度推移をFigure 32-2に示す。

Figure 32-1. ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度とデキストロメトルファン/デキストロファン比（平均±標準偏差）：95-055-MA



引用：治験総括報告書 Figure 1

Figure 32-2. Fluoxetine と Norfluoxetine の血漿中濃度とデキストロメトルファン/デキストロファン比（平均±標準偏差）：95-055-MA



引用：治験総括報告書 Figure 2

また，ベンラファキシンあるいは Fluoxetine 投与前と投与後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を Table 32-2 に示す。

Table 32-2. ベンラファキシンまたは 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：95-055-MA

	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は，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は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。

32.4. 安全性の結果

有害事象は 28 例中 24 例（85.7%）に認められた。重篤な有害事象の発現は認められず，1 例（Fluoxetine 群）が胸部絞扼感のため治験を中止した。

Table 32-3. 有害事象の結果要約：95-055-MA

	因果関係を問わない (N=28)	因果関係を否定できない (N=28)
有害事象発現例数（%）	24（85.7）	24（85.7）
重篤な有害事象発現例数	0	0
有害事象による中止例数	1（3.6）	0

32.4.1. 有害事象

本試験において全期間を通じて発現した有害事象は，28 例中 24 例（85.7%）から報告された。主な有害事象は，疲労（46.4%），頭痛（42.9%），悪心（32.1%），鼻詰まり（28.6%），浮動性めまい（17.9%），鼻漏（17.9%）であった。

32.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

32.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

32.4.4. 有害事象による中止

因果関係が否定された胸部絞扼感により，1 例（Fluoxetine 群）が治験を中止した。

32.4.5. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要な ECG の変動は認められなかった。

32.5. 結論

ベンラファキシンは Fluoxetine 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 Fluoxetine よりも CYP2D6 阻害効果は弱いと考えられた。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 248
LIST OF FIGURES 254
33. 220-JA 試験（評価資料）5.3.5.1.1 255
34. 816-JA 試験（評価資料）5.3.5.1.2 292
35. B2411263 試験（評価資料）5.3.5.1.3 347
36. 208-US 試験（参考資料）5.3.5.1.4 374
37. 209-US 試験（参考資料）5.3.5.1.5 410
38. 211-US 試験（参考資料）5.3.5.1.6 444
39. 360-CA 試験（参考資料）5.3.5.1.7 478
40. 367-EU 試験（参考資料）5.3.5.1.8 514
41. 370-US 試験（参考資料）5.3.5.1.9 545
42. 219-JA 試験（評価資料）5.3.5.2.1 578
43. 817-JA 試験（評価資料）5.3.5.2.2 592
44. 818-JA 試験（評価資料）5.3.5.2.3 615
45. B2411264 試験（評価資料）5.3.5.2.4 652
46. 365-EU 試験（参考資料）5.3.5.2.5 680
47. 369-US 試験（参考資料）5.3.5.2.6 707

LIST OF TABLES

Table 33-1. 被験者の内訳：220-JA 257
Table 33-2. 有効性解析不採用例の内訳（無作為化例）：220-JA 258
Table 33-3. 中止例の内訳（無作為化例）：220-JA 258
Table 33-4. 被験者背景（安全性解析対象集団）：220-JA 259
Table 33-5. 被験者背景（PPS）：220-JA 261
Table 33-6. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率（PPS）：220-JA 262
Table 33-7. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率（FAS）：220-JA 263
Table 33-8. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率（FAS，II 薬評価あり）：220-JA 263
Table 33-9. 最終評価時の HAM-D_{17} 寛解率（PPS）：220-JA 265
Table 33-10. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率のサブグループ解析（PPS）：220-JA 265
Table 33-11. 安全性の結果要約：220-JA 266
Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA 267

Table 33-13. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：220-JA 274
Table 33-14. 有害事象による中止一覧：220-JA 286
Table 33-15. 概括安全度（安全性解析対象集団）：220-JA 290
Table 33-16. 安全率の比較（安全性解析対象集団）：220-JA 291
Table 34-1. 被験者の内訳：816-JA 296
Table 34-2. 有効性解析不採用例の内訳（無作為化例）：816-JA 296
Table 34-3. 中止例の内訳（投与例）：816-JA 297
Table 34-4. 被験者背景（安全性解析対象集団）：816-JA 298
Table 34-5. 被験者背景（PPS）：816-JA 300
Table 34-6. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間（PPS，LOCF）：816-JA 301
Table 34-7. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間（FAS，LOCF）：816-JA 302
Table 34-8. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間（PPS，LOCF）：816-JA 302
Table 34-9. 最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間（FAS，LOCF）：816-JA 303
Table 34-10. 最終評価時の HAM-D_{17} 寛解率（PPS）：816-JA 305
Table 34-11. 安全性の結果要約：816-JA 306
Table 34-12. 有害事象の発現率と群間比較：816-JA 306
Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA 308
Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA 319
Table 34-15. 有害事象による中止一覧：816-JA 343
Table 35-1. 被験者の内訳：B2411263 352
Table 35-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：B2411263 352
Table 35-3. 被験者背景（投与例）： 353
Table 35-4. 最終評価時における HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量（FAS, LOCF）：B2411263 354
Table 35-5. 各評価時点における HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量（FAS, MMRM）：B2411263 355
Table 35-6. 最終評価時における HAM-D_{17} 反応率および寛解率（FAS，LOCF）：B2411263 356
Table 35-7. 最終評価時における MADRS 合計点のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）：B2411263 356

Table 35-8. 最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量（FAS, LOCF）：B2411263 357
Table 35-9. 最終評価時における HAM-D_6 合計点のベースラインからの変化量（FAS, LOCF）：B2411263 357
Table 35-10. 最終評価時における $QIDS_{16}$-SR-J 合計点のベースラインからの変化量（FAS, LOCF）：B2411263 358
Table 35-11. 最終評価時における CGI-I（FAS，LOCF）：B2411263 358
Table 35-12. 安全性の結果要約：B2411263 359
Table 35-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263 360
Table 35-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263 365
Table 35-15. 有害事象による中止一覧：B2411263 372
Table 36-1. 被験者の内訳：208-US 376
Table 36-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：208-US 377
Table 36-3. 被験者背景（安全性解析対象集団） 378
Table 36-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：208-US 379
Table 36-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：208-US 381
Table 36-6. HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：208-US 383
Table 36-7. CGI-S の推移（ITT）：208-US 385
Table 36-8. 安全性の結果要約：208-US 387
Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US 388
Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US 397
Table 36-11. 中止に至った有害事象の要約：208-US 408
Table 36-12. 臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた患者：208-US 409
Table 37-1. 被験者の内訳：209-US 412
Table 37-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：209-US 412
Table 37-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：209-US 413
Table 37-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：209-US 414
Table 37-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：209-US 416
Table 37-6. HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：209-US 418
Table 37-7. CGI-S の推移（ITT）：209-US 420
Table 37-8. 安全性の結果要約：209-US 422
Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US 423
Table 37-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：209-US 431

Table 37-11. 中止に至った有害事象の要約：209-US 442
Table 38-1. 被験者の内訳：211-US 446
Table 38-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：211-US 447
Table 38-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：211-US 448
Table 38-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：211-US 449
Table 38-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：211-US 451
Table 38-6. HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：211-US 453
Table 38-7. HAM-A 合計点の推移（ITT）：211-US 455
Table 38-8. CGI-S の推移（ITT）：211-US 457
Table 38-9. 安全性の結果要約：211-US 459
Table 38-10. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US 460
Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US 469
Table 38-12. 中止に至った有害事象の要約：211-US 476
Table 39-1. 被験者の内訳：360-CA 480
Table 39-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：360-CA 481
Table 39-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：360-CA 482
Table 39-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：360-CA 483
Table 39-5. HAM-A 合計点の推移（ITT）：360-CA 485
Table 39-6. CGI-I の推移（ITT）：360-CA 487
Table 39-7. 安全性の結果要約：360-CA 489
Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA 490
Table 39-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：360-CA 498
Table 39-10. 中止に至った有害事象の要約：360-CA 512
Table 39-11. 臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者：360-CA 513
Table 40-1. 被験者の内訳：367-EU 516
Table 40-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：367-EU 517
Table 40-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：367-EU 518
Table 40-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：367-EU 519
Table 40-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：367-EU 521
Table 40-6. CGI-I の推移（ITT）：367-EU 522
Table 40-7. 安全性の結果要約：367-EU 524
Table 40-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：367-EU 525

Table 40-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：367-EU 531
Table 40-10. 中止に至った有害事象の要約：367-EU 543
Table 40-11. 臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者：367-EU 544
Table 41-1. 被験者の内訳：370-US 548
Table 41-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：370-US 548
Table 41-3. 被験者背景：370-US 549
Table 41-4. 有効性評価項目の経時的推移：370-US 550
Table 41-5. 非再燃率（Survival-Analysis 集団）：370-US 550
Table 41-6. HAM-D_{21} 合計点の経時的推移（ITT）：370-US 552
Table 41-7. MADRS 合計点の経時的推移（ITT）：370-US 553
Table 41-8. CGI-S の経時的推移（ITT）：370-US 554
Table 41-9. 安全性の結果要約：370-US 555
Table 41-10. 急性期における器官分類別の有害事象の要約：370-US 556
Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US 562
Table 41-12. 中止に至った有害事象の要約（急性期）：370-US 574
Table 41-13. 中止に至った有害事象の要約（プラセボ対照二重盲検期）：370-US 576
Table 42-1. 被験者の内訳：219-JA 580
Table 42-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：219-JA 580
Table 42-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：219-JA 581
Table 42-4. HAM-D_{17} 累積反応率および HAM-D_{17} 累積改善率：219-JA 582
Table 42-5. 最終投与量の分布：219-JA 582
Table 42-6. 最終投与量別 HAM-D_{17} 合計点の推移（平均値±標準偏差）：219-JA 583
Table 42-7. 安全性の結果要約：219-JA 583
Table 42-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：219-JA 584
Table 42-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：219-JA 586
Table 42-10. 有害事象により中止した患者で認められた有害事象一覧：219-JA 589
Table 43-1. 被験者の内訳：817-JA 594
Table 43-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：817-JA 595
Table 43-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：817-JA 595
Table 43-4. HAM-D_{17} 反応率の推移（FAS）：817-JA 597
Table 43-5. HAM-D_{17} 合計点の推移（FAS）：817-JA 597
Table 43-6. 安全性の結果要約：817-JA 598

Table 43-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：817-JA 599
Table 43-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：817-JA 603
Table 43-9. 有害事象による中止一覧：817-JA 612
Table 44-1. 被験者の内訳：818-JA 617
Table 44-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：818-JA 618
Table 44-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：818-JA 619
Table 44-4. HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの差の推移（FAS）：818-JA 620
Table 44-5. HAM-D_{17} 寛解率の推移（FAS）：818-JA 620
Table 44-6. 先行試験のベースラインからの HAM-D_{17} 反応率の推移（FAS）：818-JA 621
Table 44-7. 安全性の結果要約：818-JA 622
Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA 623
Table 44-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：818-JA 630
Table 44-10. 有害事象による中止一覧：818-JA 650
Table 45-1. 被験者の内訳：B2411264 654
Table 45-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：B2411264 654
Table 45-3. 被験者背景（投与例）：B2411264 655
Table 45-4. うつ病のベースライン特性（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264 655
Table 45-5. HAM-D_{17} 合計点の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264 656
Table 45-6. HAM-D_{17} 反応率および寛解率の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264 657
Table 45-7. CGI-S の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264 658
Table 45-8. CGI-I の推移（FAS）[a]：B2411264 659
Table 45-9. $QIDS_{16}$-SR-J 合計点の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264 660
Table 45-10. 安全性の結果要約：B2411264，B2411263+B2411264 661
Table 45-11. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411264 662
Table 45-12. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411264 665
Table 45-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263+B2411264 667
Table 45-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263+B2411264 671
Table 45-15. 有害事象による中止一覧：B2411264 677
Table 46-1. 被験者の内訳：365-EU 681
Table 46-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：365-EU 682
Table 46-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：365-EU 682

Table 46-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：365-EU 683
Table 46-5. HAM-D_{21} 反応率，CGI-I 改善率の推移（ITT）：365-EU 683
Table 46-6. 安全性の結果要約：365-EU 684
Table 46-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：365-EU 685
Table 46-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：365-EU 691
Table 46-9. 中止に至った有害事象の要約：365-EU 705
Table 47-1. 被験者の内訳：369-US 708
Table 47-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：369-US 709
Table 47-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：369-US 709
Table 47-4. CGI-S の推移（ITT）：369-US 710
Table 47-5. CGI-I 改善率の推移（ITT）：369-US 711
Table 47-6. 安全性の結果要約：369-US 712
Table 47-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：369-US 713
Table 47-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：369-US 719
Table 47-9. 中止に至った有害事象の要約：369-US 733
Table 47-10. 臨床的に重要な心電図の異常変動が認められた被験者：369-US 734

LIST OF FIGURES

Figure 33-1. HAM-D_{17} 反応率の経時的推移（PPS，LOCF）：220-JA 264
Figure 34-1. HAM-D_{17} 反応率の推移（PPS，LOCF）：816-JA 304
Figure 34-2. HAM-D_{17} 合計点の経時的推移（PPS，LOCF）：816-JA 305
Figure 41-1. 非再燃率の Kaplan-Meier 推定値：370-US 551
Figure 44-1. 先行試験のベースラインからの HAM-D_{17} 反応率の推移（FAS）：818-JA 621

33. 220-JA 試験（評価資料）5.3.5.1.1

治験の標題： WY-45,030 のうつ病およびうつ状態に対する後期第 II 相臨床試験
大うつ病性障害を対象にベンラファキシン ER 18.75 mg（低用量），75 mg（中用量），150 mg（高用量）を 1 日 1 回 8 週間投与し，HAM-D 合計点の反応率を用いて有効性の用量間の差を検証するとともに有効性の用量反応性, 安全性の用量間差を探索する多施設共同二重盲検比較試験

33.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	後期第2相
目的	ベンラファキシンERの大うつ病性障害に対する有効性および安全性を3用量の並行群間比較試験により評価し，ベンラファキシンERの臨床用量を推定する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，固定用量，並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（単一エピソードまたは反復性），DSM-IV分類
選択基準	以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 1. ベースライン評価の前3日以上は抗うつ薬の投与を受けていない患者 2. ベースライン評価の$HAM\text{-}D_{17}$合計点が18点以上の患者 3. ベースライン評価のHAM-D Depressed mood（抑うつ気分）のスコアが2点以上の患者 4. 年齢が20歳以上，65歳未満の患者 5. 性別を問わない 6. 入院・外来を問わない 7. 患者本人または患者本人の同意能力に問題がある場合は代諾者の文書による同意が得られた者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. ベンラファキシンの投与を受けたことのある患者 2. 小児期の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往のある患者 3. DSM-IV分類による統合失調症および他の精神病性障害の既往あるいは合併のある患者 4. 今回のうつ病エピソードが器質的障害による患者 5. 自殺念慮の強い患者 6. 心筋梗塞発症より6ヵ月（180日）以内の患者 7. 狭隅角緑内障を合併している患者 8. 薬物過敏症を有する患者 9. 本試験薬投与開始前3ヵ月（90日）以内に電気けいれん療法を受けた患者 10. 本治験薬投与開始前3ヵ月（90日）以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者 11. 本治験薬投与開始前2週間（14日）以内にMAO阻害薬の投与を受けた患者 12. 躁病の既往あるいは合併のある者 13. DSM-IV分類によるアルコールおよび薬物依存症の既往より2年以内あるいは合併している患者 14. DSM-IV分類の第II軸（人格障害，精神遅滞）の精神疾患と診断される患者 15. 授乳中，妊娠中の患者および妊娠の意思のある患者 16. 肝，腎，心・血管系，血液およびその他の重篤な疾患の合併のある患者 17. その他治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者
目標被験者数	330例（目標登録例数） 〔低用量群110例，中用量群110例，高用量群110例〕 [目標被験者数の設定根拠] 日本の前期第II相臨床試験（219-JA試験）の結果から算出した必要症例数および海外での臨床試験（208-US，209-USおよび367-EU試験）を加味した結果から算出した必要症例数を総合的に考察し，有効性解析対象として1群あたり90例，中

項目	内容
	止・脱落率を20%程度と想定し目標被験者数を1群あたり110例と設定した。この例数のもとでの反応率の比較における検出力は，低用量群と中用量群の対比較で92.7%，低用量群と高用量群の対比較で97.6%，低用量群と中・高用量群の対比較で78.1%となる。
被験薬/製造番号	ベンラファキシンERカプセル（18.75 mg）/製造番号DF-1-0600B1 ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/製造番号DF-1-0600B1 ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/製造番号DF-1-0600B1 ベンラファキシンERプラセボカプセル/製造番号DF-1-0600B1
治験薬の用法・用量	1日1回夕食後投与とした。 低用量群： 開始用量ベンラファキシンER 18.75 mg/日（I薬）を1週間投与後，18.75 mg/ 日（II薬）を7週間投与した。その後は可能な限り漸減期間に移行し，漸減期間には，プラセボを1週間投与した。 中用量群： 開始用量ベンラファキシンER 37.5 mg/日（I薬）を1週間投与後，75 mg/ 日（II薬）を7週間投与した。その後は可能な限り漸減期間に移行し，漸減期間には，37.5 mg/日を1週間投与した。 高用量群： 開始用量ベンラファキシンER 75 mg/日（I薬）を1週間投与後，150 mg/ 日（II薬）を7週間投与した。その後は可能な限り漸減期間に移行し，漸減期間には，75 mg/日を1週間投与した。
投与期間	有効性評価期間（8週間）および漸減期間（1週間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 最終評価時のHAM-D_{17}反応率（HAM-D_{17}の合計点がベースラインの50%以下となった患者の割合） 副次評価項目 HAM-D_{17}およびHAM-D_{21}のスコア合計点 HAM-D_{21}の各スコア HAM-D_{17}寛解率（HAM-D_{17}の合計点が7点以下となった患者の割合） HAM-D_{17}改善率（HAM-D_{17}の合計点が12点以下となった患者の割合） 概括重症度（CGI-S） VASによる抑うつ気分 **安全性評価項目：** 安全性評価のための検査・調査（随伴症状，有害事象，バイタルサイン，臨床検査，心電図）を実施し，有害事象の発現率，概括安全度に基づく安全率を算出した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連ないともいえない，2. 多分関連あり，3. 関連あり，4. 関連不明），「0.関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有意水準：** 有効性の主要な解析では，全体の有意水準を両側5%とし，各群間の対比較における有意水準は多重性を考慮してBonferroni調整を行い，両側2.5%とした。また，用量群間の均質性の検討では両側15%とした。その他は両側5%とした。 **解析対象：** 治験薬を少なくとも1回服用した患者を安全性解析対象とした。有効性の主解析対象集団は，Per Protocol Set（以下，PPS）とした。Full Analysis Set（以下，FAS）を副次解析対象集団とし，治験実施計画書の遵守状況が解析結果に与える影響を検討した。 **有効性：** 欠測値の取扱い 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLast

項目	内容
	Observation Carried Forward（以下，LOCF）を用いた解析を行った。 主解析 用量群ごとにHAM-D_{17}反応率を算出した。最終評価時のHAM-D_{17}反応率において，低用量群と中用量群もしくは低用量群と高用量群に対する優越性の検証を目的として，Fisherの直接確率法で低用量群と中用量群，低用量群と高用量群の群間比較を行った。 副次解析 HAM-D_{17}およびHAM-D_{21}のスコア合計点，HAM-D_{21}の各スコア，CGI-SおよびVAS評価の経時的な解析には，用量群ごとに各評価日の基礎統計量とベースラインとの差の基礎統計量を算出し，最終評価時の用量群間の比較には分散分析を用いた。 HAM-D_{17}寛解率およびHAM-D_{17}改善率は，用量群ごとに各評価日の割合を算出した。最終評価時の改善率において，低用量群と中用量群，および低用量群と高用量群の群間比較をFisherの直接確率法で行った。 最終評価時のHAM-D_{17}反応率についてサブグループ解析を行った。 **安全性：** 有害事象の発現率，概括安全度に基づく安全率およびそれらの両側95%信頼区間をそれぞれ求め，Tukey型多重比較法を用いて用量群間の比較を行った。 バイタルサインおよび臨床検査値について，各評価日ごとに分布を要約し，各評価項目の投与前後の変化を用量群ごとに評価した。
治験責任医師	[redacted]，他27名
治験実施医療機関	[redacted]，他27施設
公表文献	なし
治験期間	2000年1月28日～2002年4月26日

33.2. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 33-1，有効性解析不採用例の内訳を Table 33-2 に示した。

353 例が本治験に組み入れられ，118 例が低用量群（以下，18.75 mg 群），120 例が中用量群（以下，75 mg 群），115 例が高用量群（以下，150 mg 群）に割り付けられた。未投与の 3 例および GCP 違反の 1 例を除く 349 例を安全性解析対象例とした。FAS は治験薬投与後の HAM-D 評価がない 10 例を除く 339 例であり，有効性の主解析対象である PPS は 285 例であった。

Table 33-1. 被験者の内訳：220-JA

	18.75 mg 群	75 mg 群	150 mg 群	合計
組み入れ例数	118	120	115	353
投与例数	117	119	114	350
安全性解析対象例数	117	118	114	349
有効性解析対象例数（FAS）	114	116	109	339
有効性解析対象例数（PPS）	100	99	86	285
8 週投与終了例数	81	82	74	237

治験総括報告書 図 10-1，図 11-1，図 12-1 から引用

Table 33-2. 有効性解析不採用例の内訳（無作為化例）：220-JA

項目	内容	例数				採否	
		L 群	M 群	H 群	合計	FAS	PPS
無作為化例のうち FAS 不採用		**4**	**4**	**6**	**14**		
未投与		1	1	1	3	×	×
GCP 違反		0	1	0	1	×	×
FAS 評価週なし	投与後の HAM-D_{17} 合計点なし	3	2	5	10	×	×
FAS 採用 PPS 不採用 [a]		**14**	**17**	**23**	**54**		
組み入れ基準違反	0 週評価日の前 3 日以内に抗うつ薬の投与あり	1	2	0	3	○	×
	年齢が 20 歳未満または 65 歳以上	1	0	0	1	○	×
	投与後に妊娠が判明した患者	1	0	0	1	○	×
用法・用量違反	I 薬処方を誤って漸減薬処方	0	1	0	1	○	×
	各週のいずれかの週で飲み忘れ率 35%以上	0	0	1	1	○	×
	有効性評価期間の飲み忘れ率 35%以上	0	0	2	2	○	×
併用薬剤・療法違反	抗不安薬併用	1	3	2	6	○	×
	許容睡眠薬剤以外併用	1	0	0	1	○	×
	睡眠薬を同時に 3 剤併用	0	1	0	1	○	×
	個別データの取り扱いの結果，II 薬評価のデータなし	3	1	1	5	○	×
	I 薬 4 日未満 II 薬服薬なし	9	11	21	41	○	×

a. 重複例あり
L：18.75 mg，M：75 mg，H：150 mg

中止例の内訳を Table 33-3 に示した。

353 例のうち 121 例（18.75 mg 群 40 例，75 mg 群 40 例，150 mg 群 41 例，以下同順）が治験を中止した。主な中止理由は「中止の申し入れ」が 42 例（16 例，13 例，13 例），「有害事象発現」が 38 例（9 例，14 例，15 例）であった。

Table 33-3. 中止例の内訳（無作為化例）：220-JA

中止理由	18.75 mg群 N=118	75 mg群 N=120	150 mg群 N=115	合計 N=353
中止例数（%）[a]	40(33.9)	40(33.3)	41(35.7)	121(34.3)
中止の申し入れ	16(13.6)[c]	13(10.8)	13(11.3)	42(11.9)[c]
転居等により転院	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
来院せず	6(5.1)	4(3.3)	4(3.5)	14(4.0)
有害事象発現	9(7.6)[c]	14(11.7)	15(13.0)	38(10.8)[c]
躁転	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
診断基準，選択除外基準違反	2(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.6)
効果不十分[b]	4(3.4)	4(3.3)	5(4.3)	13(3.7)
その他	4(3.4)	5(4.2)	4(3.5)	13(3.7)

a. 無作為化された時から漸減期間終了までに治験を中止した患者
b. 有効性評価期間の 2 週評価日以降であること
c. 被験者 1 例（20 組 4 番）は両方の理由により中止したため，いずれにも含めた。
CPP4_OT 15SEP06 01:25

被験者背景について，Table 33-4（安全性解析対象集団）および Table 33-5（PPS）に示した。

Table 33-4. 被験者背景（安全性解析対象集団）：220-JA

項目 分類	18.75 mg 群 N=117	75 mg 群 N=118	150 mg 群 N=114
性別			
男	65 (55.6)	63 (53.4)	60 (52.6)
女	52 (44.4)	55 (46.6)	54 (47.4)
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	38.5±11.9	40.4±12.1	38.8±11.0
中央値	36	39	37
範囲	20～67	20～64	20～63
身長（cm）			
平均値±標準偏差	164.14±8.88	164.62±9.41	164.11±9.72
中央値	165.0	163.0	165.0
範囲	145.0～184.0	145.0～185.0	143.0～188.5
体重（kg）			
平均値±標準偏差	60.23±12.24	61.82±13.62	61.39±14.13
中央値	57.4	60.9	60.0
範囲	40.0～102.0	33.0～104.5	33.0～116.5
気分障害の発症年齢（歳）			
平均値±標準偏差	35.6±11.9	36.1±11.7	34.7±10.8
中央値	33	36	32
範囲	15～62	16～61	17～62
うつ病相の回数			
初回	79 (67.5)	72 (61.0)	50 (43.9)
2 回	17 (14.5)	27 (22.9)	43 (37.7)
3 回	7 (6.0)	5 (4.2)	7 (6.1)
4 回	3 (2.6)	6 (5.1)	3 (2.6)
5 回以上	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)
不明	9 (7.7)	6 (5.1)	11 (9.6)
今回エピソードの期間			
1 ヵ月以内	22 (18.8)	33 (28.0)	42 (36.8)
3 ヵ月以内	28 (23.9)	21 (17.8)	23 (20.2)
6 ヵ月以内	15 (12.8)	24 (20.3)	20 (17.5)
1 年以内	22 (18.8)	14 (11.9)	12 (10.5)
2 年以内	15 (12.8)	14 (11.9)	7 (6.1)
2 年以上	15 (12.8)	12 (10.2)	9 (7.9)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
DSM-IV 診断名			
大うつ病性障害，単一エピソード	79 (67.5)	72 (61.0)	50 (43.9)
大うつ病性障害，反復性	38 (32.5)	46 (39.0)	64 (56.1)
合併症			
無	67 (57.3)	76 (64.4)	67 (58.8)
有	50 (42.7)	42 (35.6)	47 (41.2)
入院・外来の別			
入院	6 (5.1)	8 (6.8)	7 (6.1)
外来	106 (90.6)	106 (89.8)	104 (91.2)
入院→外来	3 (2.6)	3 (2.5)	2 (1.8)
外来→入院	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.9)
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点			
平均値±標準偏差	24.3±4.6	24.0±4.6	24.3±4.3
中央値	24	23	24
範囲	18～38	18～38	18～34

Table 33-4. 被験者背景（安全性解析対象集団）：220-JA

項目 分類	18.75 mg 群 N=117	75 mg 群 N=118	150 mg 群 N=114
CGI-S			
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
境界域	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	10 (8.5)	7 (5.9)	8 (7.0)
中等度	78 (66.7)	87 (73.7)	72 (63.2)
高度	24 (20.5)	21 (17.8)	31 (27.2)
重度	5 (4.3)	3 (2.5)	3 (2.6)
極度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）：%
DEMO4_SAF 31JUL12 18:42

人口統計学的基準値特性（PPS）において，用量群間に偏り（$p<0.15$）を認めた項目は，うつ病相の回数（$p=0.001$），今回エピソードの期間（$p=0.001$），DSM-IV 診断名（$p<0.001$）であった。用量群間に偏りが認められた因子について，最終評価時の $HAM\text{-}D_{17}$ 反応率への影響を検討するため，調整解析を実施した結果，本試験の結論が変更されるものではなかった。

Table 33-5. 被験者背景（PPS）：220-JA

項目 分類	18.75 mg 群 N=100	75 mg 群 N=99	150 mg 群 N=86
性別			
男	55 (55.0)	54 (54.5)	49 (57.0)
女	45 (45.0)	45 (45.5)	37 (43.0)
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	37.7±11.1	39.3±11.7	38.2±11.2
中央値	36.0	38.0	36.0
範囲	20～64	20～64	20～63
身長（cm）			
平均値±標準偏差	164.23±8.80	165.23±9.31	164.62±9.81
中央値	165.0	164.0	165.0
範囲	145.0～184.0	145.0～185.0	143.0～188.5
体重（kg）			
平均値±標準偏差	60.20±12.14	62.18±13.88	62.60±14.10
中央値	57.3	62.0	61.4
範囲	40.0～102.0	33.0～104.5	42.5～116.5
気分障害の発症年齢（歳）			
平均値±標準偏差	34.7±10.9	35.0±11.3	33.8±10.8
中央値	33	35	31
範囲	15～62	16～61	17～62
うつ病相の回数 [a]			
初回	69 (69.0)	61 (61.6)	33 (38.4)
2 回	15 (15.0)	21 (21.2)	36 (41.9)
3 回	6 (6.0)	4 (4.0)	7 (8.1)
4 回	2 (2.0)	6 (6.1)	2 (2.3)
5 回以上	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
不明	6 (6.0)	5 (5.1)	8 (9.3)
今回エピソードの期間 [a]			
1 ヵ月以内	18 (18.0)	27 (27.3)	32 (37.2)
3 ヵ月以内	21 (21.0)	19 (19.2)	18 (20.9)
6 ヵ月以内	13 (13.0)	22 (22.2)	16 (18.6)
1 年以内	19 (19.0)	11 (11.1)	8 (9.3)
2 年以内	14 (14.0)	11 (11.1)	6 (7.0)
2 年以上	15 (15.0)	9 (9.1)	5 (5.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
DSM-IV 診断名 [b]			
大うつ病性障害，単一エピソード	69 (69.0)	61 (61.6)	33 (38.4)
大うつ病性障害，反復性	31 (31.0)	38 (38.4)	53 (61.6)
合併症			
無	57 (57.0)	64 (64.6)	51 (59.3)
有	43 (43.0)	35 (35.4)	35 (40.7)
入院・外来の別			
入院	4 (4.0)	4 (4.0)	5 (5.8)
外来	93 (93.0)	92 (92.9)	78 (90.7)
入院→外来	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.3)
外来→入院	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.2)
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点			
平均値±標準偏差	24.3±4.5	23.7±4.3	24.3±4.4
中央値	24	23	23.5
範囲	18～38	18～38	18～34
CGI-S			
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 33-5. 被験者背景（PPS）：220-JA

項目 分類	18.75 mg 群 N=100	75 mg 群 N=99	150 mg 群 N=86
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
境界域	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	9 (9.0)	7 (7.1)	5 (5.8)
中等度	64 (64.0)	73 (73.7)	55 (64.0)
高度	22 (22.0)	16 (16.2)	23 (26.7)
重度	5 (5.0)	3 (3.0)	3 (3.5)
極度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）：%
治験総括報告書 表 11－2，表 11－3 から引用
a. p<0.15（Kruskal-Wallis 検定）
b. p<0.15（χ^2 検定）

33.3. 有効性の結果

33.3.1. 主要評価項目

PPS における 18.75 mg 群, 75 mg 群および 150 mg 群の最終評価時の HAM-D_{17} 反応率を Table 33-6 に示した。

PPS における最終評価時の HAM-D_{17} 反応率は，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 群との比較には統計的に有意な差が認められなかったが，150 mg 群と 18.75 mg 群との比較では統計的に有意な差が認められた（p=0.014，Fisher の直接確率法，HAM-D_{17} 反応率の差および両側 95%信頼区間 17.4%［4.0～30.8%］）。

Table 33-6. 最終評価時のHAM-D_{17}反応率（PPS）：220-JA

用量群	反応率 （反応例[a]／対象例）	反応率の 95%信頼区間	L群との差（差の両側95%信頼区間）	L群との反応率の比較	
				Fisherの 直接確率法[b]	Hochbergの 多重性の調整
L群	57.0% (57/100)	46.7～66.9	—	—	—
M群	66.7% (66/ 99)	56.5～75.8	9.7 (–3.8～23.1)	p=0.190	p=0.190
H群	74.4% (64/ 86)	63.9～83.2	17.4 (4.0～30.8)	p=0.014*	p=0.028†

*：p<0.025，†：p<0.05
L群：18.75 mg群，M群：75 mg群，H群：150 mg群
a. HAM-D_{17} がベースラインの 50%以下となった患者
b. 主解析
治験総括報告書 表11－5から引用

FAS での最終評価時の HAM-D_{17} 反応率は，18.75 mg 群が 51.8%，75 mg 群が 59.5%，150 mg 群が 60.6%と，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 群の間および 18.75 mg 群と 150 mg 群の間に有意差はみられなかった。

Table 33-7. 最終評価時のHAM-D_{17}反応率（FAS）：220-JA

用量群	反応率（反応例[a]／対象例）	反応率の95%信頼区間	L群との差（差の両側95%信頼区間）	L群との反応率の比較	
				Fisherの直接確率法[b]	Hochbergの多重性の調整
L群	51.8% (59/114)	42.2～61.2	—	—	—
M群	59.5% (69/116)	50.0～68.5	7.7 (–5.1～20.5)	p=0.288	p=0.288
H群	60.6% (66/109)	50.7～69.8	8.8 (–4.2～21.8)	p=0.225	p=0.288

L群：18.75 mg群，M群：75 mg群，H群：150 mg群
a. HAM-D_{17}がベースラインの 50%以下となった患者
b. 主解析
治験総括報告書 表11－11から引用

以上のとおり，PPS では高用量群と低用量群との比較で統計的に有意な差が認められたが，FAS では認められなかったため，結果の差異について検討した。

FAS の治験薬服用に関する規定では，治験薬を 1 回でも服用していることとしたため，FAS には I 薬（最初の 1 週間に服用する用量）のみで治験を中止，あるいは II 薬（2～8 週に服用する用量）を服用していてもその後の有効性評価がない患者が含まれていた。抗うつ薬の臨床試験では，開始用量が高い群で特に投与初期に中止する患者が多いことから，I 薬服用中に中止した患者（18.75 mg 群 8 例，75 mg 群 12 例，150 mg 群 21 例）および II 薬服用後に有効性評価のない患者（18.75 mg 群 2 例）を除いた 296 例（18.75 mg 群 104 例，75 mg 群 104 例，150 mg 群 88 例）を FAS（II 薬評価あり）として最終評価時の HAM-D_{17}反応率を検討した。

FAS（II 薬評価あり）での最終評価時の HAM-D_{17}反応率は，18.75 mg 群が 55.8%，75 mg 群が 66.3%，150 mg 群が 72.7%と，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り，Fisher の直接確率法で 18.75 mg 群と 150 mg 群の間に統計的に有意な差がみられた（Table 33-8）。

このことから，PPS で認められた高用量群と低用量群の差が FAS で認められなかった理由は，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。実際に，開始用量服用中に「有害事象発現」または有害事象によると考えられる「中止の申し入れ」が理由で中止した割合は，開始用量が 37.5 mg/日（中用量群）では 9.3%（11/118 例）であったが，開始用量が 75 mg/日（高用量群）では 14.9%（17/114 例）と高かった。

Table 33-8. 最終評価時のHAM-D_{17}反応率（FAS，II薬評価あり）：220-JA

用量群	反応率（反応例[a]／対象例）	反応率の95%信頼区間	L群との差（差の両側95%信頼区間）	L群との反応率の比較	
				Fisherの直接確率法[b]	Hochbergの多重性の調整
L群	55.8% (58/104)	45.7～65.5	—	—	—
M群	66.3% (69/104)	56.4～75.3	10.6 (–2.6～23.8)	p=0.155	p=0.155
H群	72.7% (64/ 88)	62.2～81.7	17.0 (3.6～30.3)	p=0.017*	p=0.033†

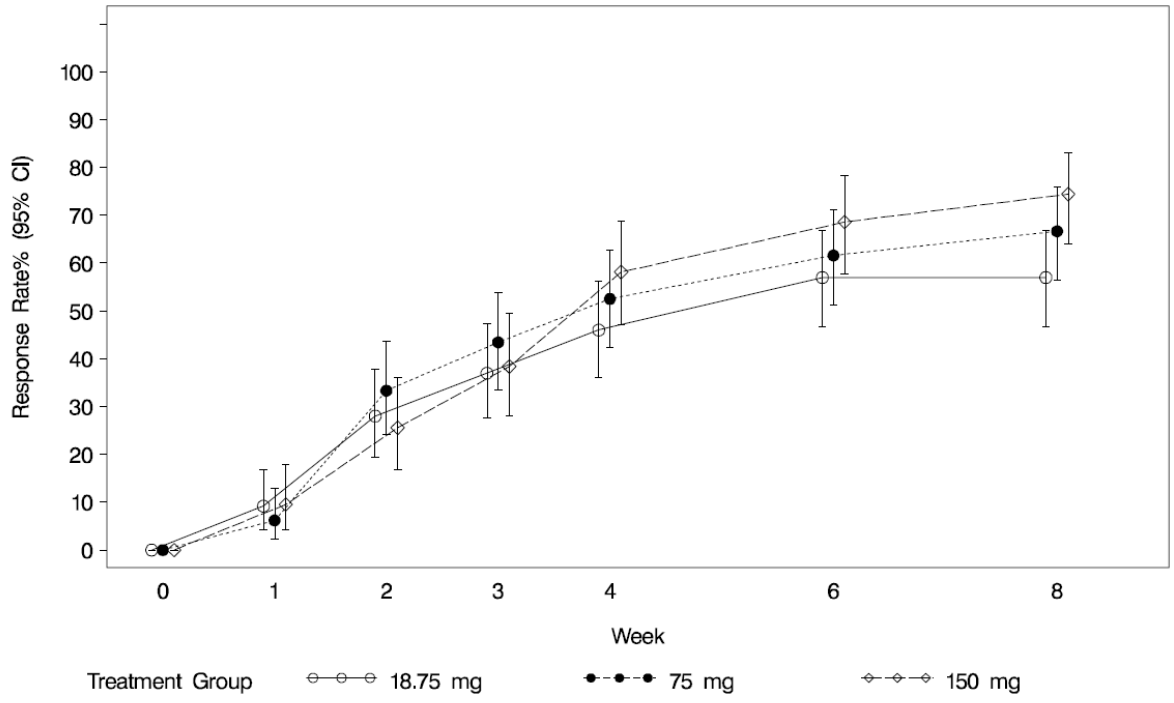
*：p<0.025，†：p<0.05
L群：18.75 mg群，M群：75 mg群，H群：150 mg群
a. HAM-D_{17}がベースラインの 50%以下となった患者
b. 主解析
治験総括報告書 表11－12から引用

33.3.2. 副次評価項目

HAM-D_{17} 反応率の経時的推移

HAM-D_{17} 反応率の経時的な推移において，4 週評価日には 18.75 mg 群の反応率が 46.0%であったのに対し，75 mg 群と 150 mg 群の反応率はそれぞれ 52.5%，58.1%といずれも 50%を超えた。その後も 8 週評価日まで反応率が 150 mg 群＞75 mg 群＞18.75 mg 群の順で経時的に推移した。

Figure 33-1. HAM-D_{17} 反応率の経時的推移（PPS，LOCF）：220-JA



HAM-D_{17} 寛解率

最終評価時の HAM-D_{17} 寛解率（HAM-D_{17} 合計点が 7 点以下となった患者の割合）は，18.75 mg 群で 39.0%，75 mg 群で 43.4%，150 mg 群で 44.2%と 18.75 mg 群に比べ 75 mg 群と 150 mg 群で高かったものの，統計的な差はなかった。

Table 33-9. 最終評価時のHAM-D_{17}寛解率（PPS）：220-JA

用量群	寛解率（寛解例[a]／対象例）	寛解率の95%信頼区間	L群との差（差の両側95%信頼区間）	L群との寛解率の比較	
				Fisherの直接確率法[b]	Hochbergの多重性の調整
L群	39.0% (39/100)	29.4～49.3	—	—	—
M群	43.4% (43/ 99)	33.5～53.8	4.4 (–9.2～18.1)	p=0.566	p=0.566
H群	44.2% (38/ 86)	33.5～55.3	5.2 (–9.0～19.4)	p=0.551	p=0.566

L群：18.75 mg群，M群：75 mg群，H群：150 mg群
a. HAM-D_{17}が 7 点以下となった患者
b. 主解析
治験総括報告書 表11－8から引用

33.3.3. サブグループ解析

最終評価時の HAM-D_{17}反応率について，患者背景ごとのサブグループでみると，体重，BMI，気分障害の発症年齢や合併症の有無等の背景因子による反応率に違いはなかったが，HAM-D_{17}合計点，CGI-S 等のうつ病の重症度を表す項目では，18.75 mg 群の重症度の重い患者層で HAM-D_{17}反応率が低かった。

HAM-D_{17}合計点に関しては，合計点が 31 点以上の患者を統合すると HAM-D_{17}反応率は，18.75 mg 群，75 mg 群，150 mg 群でそれぞれ 41.7%（5/12 例），75.0%（6/8 例），81.8%（9/11 例）であった。また，CGI-S の高度および重度を統合すると HAM-D_{17}反応率は，それぞれ 40.7%（11/27 例），57.9%（11/19 例），84.6%（22/26 例）であった。

Table 33-10. 最終評価時の HAM-D_{17}反応率のサブグループ解析（PPS）：220-JA

項目	分類	18.75 mg 群 (N=100)	75 mg 群 (N=99)	150 mg 群 (N=86)
ベースライン時	<18	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
HAM-D_{17}合計点	18≤～≤20	72.7% (16/22)	64.0% (16/25)	88.9% (16/18)
	21≤～≤25	52.3% (23/44)	69.8% (30/43)	59.5% (22/37)
	26≤～≤30	59.1% (13/22)	60.9% (14/23)	85.0% (17/20)
	31≤～≤35	36.4% (4/11)	71.4% (5/7)	81.8% (9/11)
	36≤	100% (1/1)	100% (1/1)	— (0/0)
ベースライン時	なし	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
CGI-S	境界域	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
	軽度	77.8% (7/9)	57.1% (4/7)	80.0% (4/5)
	中等度	60.9% (39/64)	69.9% (51/73)	69.1% (38/55)
	高度	40.9% (9/22)	56.3% (9/16)	82.6% (19/23)
	重度	40.0% (2/5)	66.7% (2/3)	100% (3/3)
	極度	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)

治験総括報告書 表 11 -13 から引用

33.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 33-11 に示した。

安全性解析対象例 349 例（18.75 mg 群 : 117 例，75 mg 群 : 118 例，150 mg 群 : 114 例）において，有害事象発現率は 18.75 mg 群が 89.7%，75 mg 群が 90.7%，150 mg 群が 93.0%であった。そのう

ち，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 18.75 mg 群が 79.5%，75 mg 群が 87.3%，150 mg 群が 81.6%であった。重篤な有害事象は，18.75 mg 群 2 例，75 mg 群 4 例，150 mg 群 2 例に発現した。また，有害事象による投与中止例は 38 例（18.75 mg 群：9 例，75 mg 群：14 例，150 mg 群：15 例）であった。

Table 33-11. 安全性の結果要約：220-JA

	18.75 mg群 N=117	75 mg群 N=118	150 mg群 N=114	合計 N=349
有害事象発現例数（%）	105 (89.7)	107 (90.7)	106 (93.0)	318 (91.1)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	93 (79.5)	103 (87.3)	93 (81.6)	289 (82.8)
有害事象発現件数	456	458	505	1419
因果関係を否定できない有害事象発現件数	332	373	401	1106
重篤な有害事象発現例数（%）	2 (1.7)	4 (3.4)	2 (1.8)	8 (2.3)
有害事象による中止例数（%）	9 (7.7)	14 (11.9)	15 (13.2)	38 (10.9)

AE1T_O
17JAN12 16:54

33.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 33-12，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 33-13 に示した。

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は，悪心（18.75 mg 群：32.5%，75 mg 群：38.1%，150 mg 群：35.1%，以下同順），口内乾燥（25.6%，30.5%，30.7%），傾眠（26.5%，29.7%，25.4%），頭痛（23.9%，18.6%，20.2%），便秘（14.5%，16.1%，21.1%），浮動性めまい（12.8%，13.6%，24.6%），動悸（17.1%，12.7%，14.0%），不眠症（13.7%，13.6%，12.3%），調節障害（10.3%，11.0%，11.4%），鼻咽頭炎（11.1%，9.3%，11.4%），食欲減退（11.1%，10.2%，8.8%），体重減少（6.8%，8.5%，14.0%），体位性めまい（6.8%，8.5%，12.3%）であった。

高度の有害事象が報告された患者は，18.75 mg 群で 117 例中 20 例（17.1%），75 mg 群で 118 例中 19 例（16.1%），150 mg 群で 114 例中 18 例（15.8%）であった。

Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
発現例数（%）	105(89.7)	43(36.8)	37(31.6)	20(17.1)	107(90.7)	43(36.4)	40(33.9)	19(16.1)	106(93.0)	39(34.2)	46(40.4)	18(15.8)	318(91.1)	125(35.8)	123(35.2)	57(16.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心臓障害	21(17.9)	14(12.0)	3(2.6)	4(3.4)	16(13.6)	9(7.6)	6(5.1)	1(0.8)	17(14.9)	9(7.9)	6(5.3)	1(0.9)	54(15.5)	32(9.2)	15(4.3)	6(1.7)
心房細動*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
第一度房室ブロック*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
動悸	20(17.1)	13(11.1)	3(2.6)	4(3.4)	15(12.7)	9(7.6)	5(4.2)	1(0.8)	16(14.0)	9(7.9)	6(5.3)	1(0.9)	51(14.6)	31(8.9)	14(4.0)	6(1.7)
上室性期外収縮*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心室性期外収縮*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
耳および迷路障害	3(2.6)	2(1.7)	1(0.9)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	7(2.0)	4(1.1)	3(0.9)	0
耳鳴	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	5(1.4)	3(0.9)	2(0.6)	0
回転性めまい	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳不快感	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
内分泌障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
下垂体機能低下症	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼障害	14(12.0)	8(6.8)	6(5.1)	0	14(11.9)	10(8.5)	3(2.5)	1(0.8)	15(13.2)	8(7.0)	7(6.1)	0	43(12.3)	26(7.4)	16(4.6)	1(0.3)
調節障害	12(10.3)	7(6.0)	5(4.3)	0	13(11.0)	9(7.6)	3(2.5)	1(0.8)	13(11.4)	6(5.3)	7(6.1)	0	38(10.9)	22(6.3)	15(4.3)	1(0.3)
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
結膜炎	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
眼痛	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
角膜炎	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼そう痒症	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
胃腸障害	67(57.3)	39(33.3)	25(21.4)	3(2.6)	82(69.5)	47(39.8)	24(20.3)	11(9.3)	78(68.4)	40(35.1)	28(24.6)	10(8.8)	227(65.0)	126(36.1)	77(22.1)	24(6.9)
腹部不快感	4(3.4)	2(1.7)	2(1.7)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	9(2.6)	6(1.7)	3(0.9)	0
腹部膨満	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	4(1.1)	2(0.6)	2(0.6)	0
腹痛	0	0	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)	0
上腹部痛	2(1.7)	2(1.7)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	3(2.6)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	7(2.0)	4(1.1)	2(0.6)	1(0.3)
便秘	17(14.5)	11(9.4)	5(4.3)	1(0.9)	19(16.1)	11(9.3)	6(5.1)	2(1.7)	24(21.1)	16(14.0)	7(6.1)	1(0.9)	60(17.2)	38(10.9)	18(5.2)	4(1.1)
下痢	10(8.5)	7(6.0)	3(2.6)	0	9(7.6)	8(6.8)	1(0.8)	0	6(5.3)	5(4.4)	1(0.9)	0	25(7.2)	20(5.7)	5(1.4)	0
口内乾燥	30(25.6)	21(17.9)	8(6.8)	1(0.9)	36(30.5)	18(15.3)	14(11.9)	4(3.4)	35(30.7)	18(15.8)	13(11.4)	4(3.5)	101(28.9)	57(16.3)	35(10.0)	9(2.6)
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼓腸	2(1.7)	2(1.7)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	6(1.7)	4(1.1)	1(0.3)	1(0.3)
胃炎	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	0	2(1.8)	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0

Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA

器官分類 基本語	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
歯肉痛	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌炎	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
悪心	38(32.5)	21(17.9)	15(12.8)	2(1.7)	45(38.1)	28(23.7)	12(10.2)	5(4.2)	40(35.1)	23(20.2)	13(11.4)	4(3.5)	123(35.2)	72(20.6)	40(11.5)	11(3.2)
口腔内不快感	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
肛門周囲炎	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口内炎	2(1.7)	2(1.7)	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	7(2.0)	6(1.7)	1(0.3)	0
歯痛	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
嘔吐	9(7.7)	7(6.0)	2(1.7)	0	8(6.8)	5(4.2)	2(1.7)	1(0.8)	10(8.8)	6(5.3)	4(3.5)	0	27(7.7)	18(5.2)	8(2.3)	1(0.3)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
胃腸の炎症	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16(13.7)	10(8.5)	4(3.4)	2(1.7)	14(11.9)	5(4.2)	8(6.8)	1(0.8)	15(13.2)	8(7.0)	7(6.1)	0	45(12.9)	23(6.6)	19(5.4)	3(0.9)
無力症	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(0.9)	3(0.9)	0	0
胸部不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(0.9)	3(0.9)	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
異常感	3(2.6)	2(1.7)	1(0.9)	0	0	0	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)	0
冷感	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
酩酊感	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
熱感	3(2.6)	3(2.6)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	5(1.4)	3(0.9)	2(0.6)	0
歩行障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
易刺激性	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	3(0.9)	0	3(0.9)	0
倦怠感	3(2.6)	0	1(0.9)	2(1.7)	9(7.6)	3(2.5)	5(4.2)	1(0.8)	6(5.3)	3(2.6)	3(2.6)	0	18(5.2)	6(1.7)	9(2.6)	3(0.9)
浮腫	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
末梢性浮腫	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
疼痛	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
発熱	4(3.4)	3(2.6)	1(0.9)	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	8(2.3)	6(1.7)	2(0.6)	0
肝胆道系障害	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(0.9)	3(0.9)	0	0
肝機能異常	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(0.9)	3(0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	17(14.5)	14(12.0)	3(2.6)	0	11(9.3)	10(8.5)	1(0.8)	0	15(13.2)	15(13.2)	0	0	43(12.3)	39(11.2)	4(1.1)	0
膀胱炎	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
歯肉炎	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0

Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
インフルエンザ	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻咽頭炎	13(11.1)	11(9.4)	2(1.7)	0	11(9.3)	10(8.5)	1(0.8)	0	13(11.4)	13(11.4)	0	0	37(10.6)	34(9.7)	3(0.9)	0
白癬感染	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	2(1.7)	1(0.9)	0	1(0.9)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	6(1.7)	4(1.1)	1(0.3)	1(0.3)
靭帯捻挫	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃手術後症候群	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
挫傷	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
熱傷	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
妊娠時曝露	1(0.9)	0	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
臨床検査	42(35.9)	2(1.7)	0	0	37(31.4)	0	0	0	52(45.6)	0	0	0	131(37.5)	2(0.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	9(7.7)	0	0	0	8(6.8)	0	0	0	9(7.9)	0	0	0	26(7.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	4(3.4)	0	0	0	5(4.2)	0	0	0	6(5.3)	0	0	0	15(4.3)	0	0	0
好塩基球数増加*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血中ビリルビン増加*	3(2.6)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	3(2.6)	0	0	0	7(2.0)	0	0	0
血中カルシウム減少*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
血中クロール減少*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
血中コレステロール減少*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血中コレステロール増加*	3(2.6)	0	0	0	5(4.2)	0	0	0	9(7.9)	0	0	0	17(4.9)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
血中カリウム減少*	0	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
血中カリウム増加*	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
血圧低下*	0	0	0	0	3(2.5)	0	0	0	2(1.8)	0	0	0	5(1.4)	0	0	0
血圧上昇*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	5(4.4)	0	0	0	6(1.7)	0	0	0
血中ナトリウム減少*	0	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
血中尿素増加*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
体温上昇	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心電図異常*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心電図 T 波逆転*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
好酸球数減少*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
好酸球数増加*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加*	6(5.1)	0	0	0	6(5.1)	0	0	0	7(6.1)	0	0	0	19(5.4)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性*	2(1.7)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	6(5.3)	0	0	0	10(2.9)	0	0	0
ヘマトクリット減少*	2(1.7)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	4(1.1)	0	0	0
尿中血陽性	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ヘモグロビン減少*	1(0.9)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	2(1.8)	0	0	0	5(1.4)	0	0	0
ヘモグロビン増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心拍数増加*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
リンパ球数減少*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
単球数増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
好中球数増加*	1(0.9)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	4(1.1)	0	0	0
血小板数減少*	0	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
総蛋白減少*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
赤血球数減少*	2(1.7)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	4(1.1)	0	0	0
赤血球数増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
体重減少*	8(6.8)	0	0	0	10(8.5)	0	0	0	16(14.0)	0	0	0	34(9.7)	0	0	0
体重増加*	4(3.4)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	6(1.7)	0	0	0
白血球数減少*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
白血球数増加*	7(6.0)	0	0	0	4(3.4)	0	0	0	8(7.0)	0	0	0	19(5.4)	0	0	0
血中リン減少*	4(3.4)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	3(2.6)	0	0	0	9(2.6)	0	0	0
血中リン増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血小板数増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
尿中蛋白陽性*	3(2.6)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	5(4.4)	0	0	0	10(2.9)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加*	4(3.4)	0	0	0	0	0	0	0	3(2.6)	0	0	0	7(2.0)	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	13(11.1)	7(6.0)	6(5.1)	0	12(10.2)	7(5.9)	5(4.2)	0	10(8.8)	9(7.9)	1(0.9)	0	35(10.0)	23(6.6)	12(3.4)	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
食欲減退	13(11.1)	7(6.0)	6(5.1)	0	12(10.2)	7(5.9)	5(4.2)	0	10(8.8)	9(7.9)	1(0.9)	0	35(10.0)	23(6.6)	12(3.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	4(3.4)	4(3.4)	0	0	7(5.9)	6(5.1)	1(0.8)	0	4(3.5)	3(2.6)	0	1(0.9)	15(4.3)	13(3.7)	1(0.3)	1(0.3)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	1(0.9)	0	1(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
背部痛	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	3(0.9)	3(0.9)	0	0

Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
筋固縮	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋骨格痛	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
重感	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
開口障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋骨格硬直	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	4(1.1)	3(0.9)	1(0.3)	0
筋骨格不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
神経系障害	59(50.4)	32(27.4)	19(16.2)	8(6.8)	61(51.7)	35(29.7)	17(14.4)	9(7.6)	63(55.3)	30(26.3)	25(21.9)	8(7.0)	183(52.4)	97(27.8)	61(17.5)	25(7.2)
健忘	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頚腕症候群	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
注意力障害	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
浮動性めまい	15(12.8)	7(6.0)	5(4.3)	3(2.6)	16(13.6)	8(6.8)	6(5.1)	2(1.7)	28(24.6)	18(15.8)	8(7.0)	2(1.8)	59(16.9)	33(9.5)	19(5.4)	7(2.0)
体位性めまい	8(6.8)	5(4.3)	1(0.9)	2(1.7)	10(8.5)	8(6.8)	2(1.7)	0	14(12.3)	7(6.1)	5(4.4)	2(1.8)	32(9.2)	20(5.7)	8(2.3)	4(1.1)
構語障害	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
味覚異常	4(3.4)	3(2.6)	1(0.9)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	3(2.6)	3(2.6)	0	0	10(2.9)	9(2.6)	1(0.3)	0
ジスキネジー	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
頭部不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
頭痛	28(23.9)	18(15.4)	6(5.1)	4(3.4)	22(18.6)	11(9.3)	8(6.8)	3(2.5)	23(20.2)	13(11.4)	7(6.1)	3(2.6)	73(20.9)	42(12.0)	21(6.0)	10(2.9)
感覚鈍麻	4(3.4)	2(1.7)	2(1.7)	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	4(3.5)	3(2.6)	1(0.9)	0	10(2.9)	7(2.0)	3(0.9)	0
嗜眠	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
意識消失	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
セロトニン症候群	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
傾眠	31(26.5)	18(15.4)	10(8.5)	3(2.6)	35(29.7)	20(16.9)	10(8.5)	5(4.2)	29(25.4)	13(11.4)	13(11.4)	3(2.6)	95(27.2)	51(14.6)	33(9.5)	11(3.2)
振戦	5(4.3)	2(1.7)	3(2.6)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	3(2.6)	2(1.8)	1(0.9)	0	11(3.2)	6(1.7)	5(1.4)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
精神障害	25(21.4)	6(5.1)	10(8.5)	9(7.7)	23(19.5)	4(3.4)	10(8.5)	9(7.6)	23(20.2)	7(6.1)	11(9.6)	5(4.4)	71(20.3)	17(4.9)	31(8.9)	23(6.6)
激越	0	0	0	0	2(1.7)	0	1(0.8)	1(0.8)	1(0.9)	0	1(0.9)	0	3(0.9)	0	2(0.6)	1(0.3)
不安	3(2.6)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	3(2.5)	0	3(2.5)	0	1(0.9)	0	0	1(0.9)	7(2.0)	1(0.3)	4(1.1)	2(0.6)
無感情	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
妄想	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
うつ病	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
衝動行為	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
不眠症	16(13.7)	2(1.7)	6(5.1)	8(6.8)	16(13.6)	2(1.7)	7(5.9)	7(5.9)	14(12.3)	3(2.6)	7(6.1)	4(3.5)	46(13.2)	7(2.0)	20(5.7)	19(5.4)
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
躁病	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
被害妄想	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
自殺念慮	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0
自殺企図	0	0	0	0	2(1.7)	0	0	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(0.9)	1(0.3)	0	2(0.6)
離脱症候群	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
感情不安定	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
自傷行動	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
腎および尿路障害	5(4.3)	4(3.4)	1(0.9)	0	9(7.6)	9(7.6)	0	0	14(12.3)	9(7.9)	5(4.4)	0	28(8.0)	22(6.3)	6(1.7)	0
排尿困難	5(4.3)	4(3.4)	1(0.9)	0	8(6.8)	8(6.8)	0	0	10(8.8)	7(6.1)	3(2.6)	0	23(6.6)	19(5.4)	4(1.1)	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頻尿	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(2.6)	1(0.9)	2(1.8)	0	4(1.1)	2(0.6)	2(0.6)	0
生殖系および乳房障害	1(0.9)	1(0.9)	0	0	4(3.4)	2(1.7)	2(1.7)	0	5(4.4)	4(3.5)	1(0.9)	0	10(2.9)	7(2.0)	3(0.9)	0
月経困難症	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
射精障害	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
不規則月経	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
性機能不全	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
勃起不全	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12(10.3)	10(8.5)	2(1.7)	0	9(7.6)	9(7.6)	0	0	7(6.1)	6(5.3)	1(0.9)	0	28(8.0)	25(7.2)	3(0.9)	0
息詰まり感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
咳嗽	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻乾燥	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻閉塞	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
鼻漏	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
くしゃみ	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
あくび	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
上気道の炎症	2(1.7)	2(1.7)	0	0	6(5.1)	6(5.1)	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	10(2.9)	10(2.9)	0	0
鼻部不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口腔咽頭不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
口腔咽頭痛	4(3.4)	4(3.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(3.5)	3(2.6)	1(0.9)	0	9(2.6)	8(2.3)	1(0.3)	0

Table 33-12. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
皮膚および皮下組織障害	7(6.0)	6(5.1)	1(0.9)	0	14(11.9)	10(8.5)	4(3.4)	0	19(16.7)	14(12.3)	5(4.4)	0	40(11.5)	30(8.6)	10(2.9)	0
冷汗	0	0	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
接触性皮膚炎	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	0	2(1.8)	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0
湿疹	3(2.6)	3(2.6)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(2.6)	2(1.8)	1(0.9)	0	7(2.0)	6(1.7)	1(0.3)	0
紅斑	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多汗症	1(0.9)	0	1(0.9)	0	6(5.1)	3(2.5)	3(2.5)	0	7(6.1)	5(4.4)	2(1.8)	0	14(4.0)	8(2.3)	6(1.7)	0
寝汗	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	3(2.6)	3(2.6)	0	0	6(1.7)	6(1.7)	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	3(0.9)	3(0.9)	0	0
発疹	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
汗腺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血管障害	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	3(2.6)	1(0.9)	2(1.8)	0	7(2.0)	4(1.1)	3(0.9)	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
ほてり	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	6(1.7)	4(1.1)	2(0.6)	0

*： 生理学的検査および臨床検査に関して収集された有害事象については，重症度判定がないため合計欄のみ表示した。
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:02:40

Table 33-13. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
発現例数（%）	93(79.5)	40(34.2)	32(27.4)	15(12.8)	103(87.3)	46(39.0)	36(30.5)	14(11.9)	93(81.6)	31(27.2)	40(35.1)	18(15.8)	289(82.8)	117(33.5)	108(30.9)	47(13.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心臓障害	18(15.4)	12(10.3)	3(2.6)	3(2.6)	13(11.0)	7(5.9)	5(4.2)	1(0.8)	13(11.4)	7(6.1)	4(3.5)	1(0.9)	44(12.6)	26(7.4)	12(3.4)	5(1.4)
心房細動*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
第一度房室ブロック*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
動悸	18(15.4)	12(10.3)	3(2.6)	3(2.6)	13(11.0)	7(5.9)	5(4.2)	1(0.8)	12(10.5)	7(6.1)	4(3.5)	1(0.9)	43(12.3)	26(7.4)	12(3.4)	5(1.4)
上室性期外収縮*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心室性期外収縮*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
耳および迷路障害	2(1.7)	2(1.7)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)	0
耳鳴	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	4(1.1)	3(0.9)	1(0.3)	0
回転性めまい	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
下垂体機能低下症	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼障害	10(8.5)	5(4.3)	5(4.3)	0	13(11.0)	9(7.6)	3(2.5)	1(0.8)	14(12.3)	7(6.1)	7(6.1)	0	37(10.6)	21(6.0)	15(4.3)	1(0.3)
調節障害	10(8.5)	5(4.3)	5(4.3)	0	12(10.2)	8(6.8)	3(2.5)	1(0.8)	13(11.4)	6(5.3)	7(6.1)	0	35(10.0)	19(5.4)	15(4.3)	1(0.3)
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
角膜炎	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃腸障害	63(53.8)	37(31.6)	24(20.5)	2(1.7)	79(66.9)	46(39.0)	23(19.5)	10(8.5)	71(62.3)	34(29.8)	27(23.7)	10(8.8)	213(61.0)	117(33.5)	74(21.2)	22(6.3)
腹部不快感	4(3.4)	2(1.7)	2(1.7)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	9(2.6)	6(1.7)	3(0.9)	0
腹部膨満	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	4(1.1)	2(0.6)	2(0.6)	0
腹痛	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	4(1.1)	3(0.9)	1(0.3)	0
上腹部痛	0	0	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	3(2.6)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	5(1.4)	2(0.6)	2(0.6)	1(0.3)
便秘	14(12.0)	10(8.5)	4(3.4)	0	18(15.3)	10(8.5)	6(5.1)	2(1.7)	21(18.4)	14(12.3)	6(5.3)	1(0.9)	53(15.2)	34(9.7)	16(4.6)	3(0.9)
下痢	8(6.8)	6(5.1)	2(1.7)	0	6(5.1)	5(4.2)	1(0.8)	0	4(3.5)	3(2.6)	1(0.9)	0	18(5.2)	14(4.0)	4(1.1)	0
口内乾燥	29(24.8)	20(17.1)	8(6.8)	1(0.9)	35(29.7)	18(15.3)	13(11.0)	4(3.4)	34(29.8)	18(15.8)	12(10.5)	4(3.5)	98(28.1)	56(16.0)	33(9.5)	9(2.6)
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼓腸	2(1.7)	2(1.7)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	6(1.7)	4(1.1)	1(0.3)	1(0.3)
胃炎	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	0	2(1.8)	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0
舌炎	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
悪心	35(29.9)	20(17.1)	14(12.0)	1(0.9)	42(35.6)	26(22.0)	12(10.2)	4(3.4)	38(33.3)	22(19.3)	12(10.5)	4(3.5)	115(33.0)	68(19.5)	38(10.9)	9(2.6)
口腔内不快感	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口内炎	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0

Table 33-13. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
嘔吐	7(6.0)	6(5.1)	1(0.9)	0	7(5.9)	5(4.2)	2(1.7)	0	6(5.3)	3(2.6)	3(2.6)	0	20(5.7)	14(4.0)	6(1.7)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13(11.1)	9(7.7)	2(1.7)	2(1.7)	11(9.3)	4(3.4)	6(5.1)	1(0.8)	8(7.0)	5(4.4)	3(2.6)	0	32(9.2)	18(5.2)	11(3.2)	3(0.9)
無力症	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
胸部不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
異常感	3(2.6)	2(1.7)	1(0.9)	0	0	0	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)	0
冷感	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
熱感	2(1.7)	2(1.7)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	4(1.1)	2(0.6)	2(0.6)	0
歩行障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
易刺激性	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
倦怠感	2(1.7)	0	0	2(1.7)	7(5.9)	3(2.5)	3(2.5)	1(0.8)	3(2.6)	2(1.8)	1(0.9)	0	12(3.4)	5(1.4)	4(1.1)	3(0.9)
浮腫	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
末梢性浮腫	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
疼痛	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
発熱	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
肝胆道系障害	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
肝機能異常	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
臨床検査	40(34.2)	2(1.7)	0	0	33(28.0)	0	0	0	45(39.5)	0	0	0	118(33.8)	2(0.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	9(7.7)	0	0	0	7(5.9)	0	0	0	9(7.9)	0	0	0	25(7.2)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	4(3.4)	0	0	0	5(4.2)	0	0	0	6(5.3)	0	0	0	15(4.3)	0	0	0
好塩基球数増加*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血中ビリルビン増加*	3(2.6)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	3(2.6)	0	0	0	7(2.0)	0	0	0
血中カルシウム減少*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血中クロール減少*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
血中コレステロール増加*	3(2.6)	0	0	0	5(4.2)	0	0	0	8(7.0)	0	0	0	16(4.6)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	2(1.8)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
血中カリウム減少*	0	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0

Table 33-13. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血中カリウム増加*	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
血圧低下*	0	0	0	0	3(2.5)	0	0	0	2(1.8)	0	0	0	5(1.4)	0	0	0
血圧上昇*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	4(3.5)	0	0	0	5(1.4)	0	0	0
血中ナトリウム減少*	0	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
血中尿素増加*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
体温上昇	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心電図異常*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心電図 T 波逆転*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
好酸球数増加*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加*	6(5.1)	0	0	0	6(5.1)	0	0	0	7(6.1)	0	0	0	19(5.4)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性*	2(1.7)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	4(3.5)	0	0	0	7(2.0)	0	0	0
ヘマトクリット減少*	2(1.7)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	4(1.1)	0	0	0
尿中血陽性	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ヘモグロビン減少*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
心拍数増加*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
リンパ球数減少*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
単球数増加*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
好中球数増加*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
血小板数減少*	0	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
総蛋白減少*	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
赤血球数減少*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
体重減少*	3(2.6)	0	0	0	6(5.1)	0	0	0	14(12.3)	0	0	0	23(6.6)	0	0	0
体重増加*	3(2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.9)	0	0	0
白血球数減少*	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
白血球数増加*	5(4.3)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	6(5.3)	0	0	0	13(3.7)	0	0	0
血中リン減少*	4(3.4)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	2(1.8)	0	0	0	8(2.3)	0	0	0
血中リン増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血小板数増加*	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
尿中蛋白陽性*	3(2.6)	0	0	0	2(1.7)	0	0	0	4(3.5)	0	0	0	9(2.6)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加*	4(3.4)	0	0	0	0	0	0	0	3(2.6)	0	0	0	7(2.0)	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加*	1(0.9)	0	0	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.9)	0	0	0	3(0.9)	0	0	0

Table 33-13. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
代謝および栄養障害	11(9.4)	6(5.1)	5(4.3)	0	9(7.6)	6(5.1)	3(2.5)	0	8(7.0)	7(6.1)	1(0.9)	0	28(8.0)	19(5.4)	9(2.6)	0
食欲減退	11(9.4)	6(5.1)	5(4.3)	0	9(7.6)	6(5.1)	3(2.5)	0	8(7.0)	7(6.1)	1(0.9)	0	28(8.0)	19(5.4)	9(2.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2(1.7)	2(1.7)	0	0	5(4.2)	5(4.2)	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.9)	8(2.3)	7(2.0)	0	1(0.3)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.9)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
背部痛	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
筋固縮	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
重感	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
開口障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋骨格硬直	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
神経系障害	48(41.0)	23(19.7)	18(15.4)	7(6.0)	53(44.9)	29(24.6)	15(12.7)	9(7.6)	58(50.9)	25(21.9)	25(21.9)	8(7.0)	159(45.6)	77(22.1)	58(16.6)	24(6.9)
健忘	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
注意力障害	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
浮動性めまい	10(8.5)	3(2.6)	4(3.4)	3(2.6)	13(11.0)	5(4.2)	6(5.1)	2(1.7)	26(22.8)	17(14.9)	7(6.1)	2(1.8)	49(14.0)	25(7.2)	17(4.9)	7(2.0)
体位性めまい	7(6.0)	4(3.4)	1(0.9)	2(1.7)	10(8.5)	8(6.8)	2(1.7)	0	12(10.5)	5(4.4)	5(4.4)	2(1.8)	29(8.3)	17(4.9)	8(2.3)	4(1.1)
構語障害	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
味覚異常	1(0.9)	0	1(0.9)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)	0
ジスキネジー	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頭痛	22(18.8)	14(12.0)	5(4.3)	3(2.6)	17(14.4)	9(7.6)	5(4.2)	3(2.5)	18(15.8)	10(8.8)	5(4.4)	3(2.6)	57(16.3)	33(9.5)	15(4.3)	9(2.6)
感覚鈍麻	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(2.6)	2(1.8)	1(0.9)	0	6(1.7)	4(1.1)	2(0.6)	0
嗜眠	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
意識消失	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
セロトニン症候群	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
傾眠	25(21.4)	15(12.8)	9(7.7)	1(0.9)	33(28.0)	18(15.3)	10(8.5)	5(4.2)	28(24.6)	12(10.5)	13(11.4)	3(2.6)	86(24.6)	45(12.9)	32(9.2)	9(2.6)
振戦	5(4.3)	2(1.7)	3(2.6)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	3(2.6)	2(1.8)	1(0.9)	0	11(3.2)	6(1.7)	5(1.4)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
精神障害	17(14.5)	4(3.4)	8(6.8)	5(4.3)	14(11.9)	2(1.7)	7(5.9)	5(4.2)	18(15.8)	6(5.3)	7(6.1)	5(4.4)	49(14.0)	12(3.4)	22(6.3)	15(4.3)
激越	0	0	0	0	2(1.7)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	2(0.6)	0	1(0.3)	1(0.3)
不安	3(2.6)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	2(1.7)	0	2(1.7)	0	1(0.9)	0	0	1(0.9)	6(1.7)	1(0.3)	3(0.9)	2(0.6)
無感情	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
妄想	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
うつ病	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
不眠症	10(8.5)	1(0.9)	5(4.3)	4(3.4)	10(8.5)	1(0.8)	5(4.2)	4(3.4)	11(9.6)	3(2.6)	4(3.5)	4(3.5)	31(8.9)	5(1.4)	14(4.0)	12(3.4)
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 33-13. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
躁病	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
被害妄想	1(0.9)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
自殺念慮	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
離脱症候群	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
自傷行動	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
腎および尿路障害	4(3.4)	4(3.4)	0	0	9(7.6)	9(7.6)	0	0	12(10.5)	8(7.0)	4(3.5)	0	25(7.2)	21(6.0)	4(1.1)	0
排尿困難	4(3.4)	4(3.4)	0	0	8(6.8)	8(6.8)	0	0	9(7.9)	6(5.3)	3(2.6)	0	21(6.0)	18(5.2)	3(0.9)	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頻尿	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
生殖系および乳房障害	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	4(3.5)	3(2.6)	1(0.9)	0	7(2.0)	5(1.4)	2(0.6)	0
射精障害	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
不規則月経	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
性機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
勃起不全	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4(3.4)	4(3.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	7(2.0)	7(2.0)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻乾燥	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
あくび	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻部不快感	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口腔咽頭痛	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4(3.4)	3(2.6)	1(0.9)	0	14(11.9)	10(8.5)	4(3.4)	0	13(11.4)	12(10.5)	1(0.9)	0	31(8.9)	25(7.2)	6(1.7)	0
冷汗	0	0	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
湿疹	2(1.7)	2(1.7)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	4(1.1)	4(1.1)	0	0
紅斑	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多汗症	1(0.9)	0	1(0.9)	0	6(5.1)	3(2.5)	3(2.5)	0	6(5.3)	5(4.4)	1(0.9)	0	13(3.7)	8(2.3)	5(1.4)	0
寝汗	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	2(1.8)	2(1.8)	0	0	5(1.4)	5(1.4)	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 33-13. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：220-JA

	18.75 mg (N=117)				75 mg (N=118)				150 mg (N=114)				合計 (N=349)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血管障害	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	6(1.7)	4(1.1)	2(0.6)	0
ほてり	1(0.9)	1(0.9)	0	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	2(1.8)	1(0.9)	1(0.9)	0	6(1.7)	4(1.1)	2(0.6)	0

*： 生理学的検査および臨床検査に関して収集された有害事象については，重症度判定がないため合計欄のみ表示した。
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:02:57

33.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

33.4.3. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象が発現した 8 例（18.75 mg 群：2 例，75 mg 群：4 例，150 mg 群：2 例）について以下に叙述した。

【18.75 mg 群】

46 組 3 番〔重篤な有害事象：妊娠（基本語：妊娠時の薬物暴露）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 28 歳の女性で，身長 166.0 cm，体重 44.4 kg，合併症および既往歴は有していなかった。気分障害の発症年齢 22 歳，入院歴なし，うつ病相回数不明，今回エピソードの発症時期 2001 年 5 月頃，抗うつ薬の前治療歴はなかった。

治験薬（18.75 mg 群）は 2001 年 6 月 29 日から同年 7 月 5 日まで I 薬（18.75 mg/ 日），7 月 6 日から 7 月 22 日まで II 薬（18.75 mg/日）が投与され，除外基準抵触（妊娠）が判明したため中止された。服薬率はいずれの評価時期においても 100%であった。

服薬 25 日目 2001 年 7 月 23 日に妊娠が判明し，除外基準抵触のため，同日より治験薬を中止した。翌日近医にて人工中絶術を施行したことより，2001 年 8 月 7 日に来院した際に当該有害事象は消失と判断された。なお，同日来院時に精神症状の悪化は特に認められなかった。

その他の有害事象として，服薬 3 日目に悪心（中等度），8 日目に嘔吐（中等度），便秘（中等度），注意集中力困難（中等度），服薬 25 日目に赤血球減少，ヘマトクリット値減少が発現した。便秘に対しラキソベロン投与，その他の事象は無処置で，赤血球減少，ヘマトクリット値減少を除き，いずれも 2001 年 8 月 7 日来院時に消失していた。赤血球減少，ヘマトクリット値減少は 2001 年 8 月 7 日に検査未実施で，以降は来院せず追跡不能となった。

治験責任医師等は妊娠の重篤度を「その他重篤」と判定し，治験薬との因果関係について，妊娠は「関連なし」，赤血球減少，ヘマトクリット値減少は「関連不明」，悪心，嘔吐は「関連ないともいえない」，便秘，注意集中力困難は「多分関連あり」と判断した。概括安全度は「安全性にやや問題がある」と評価した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係「関連なし」の理由）は以下のとおりである。

妊娠：本事象は治験開始前の妊娠であったため。

22 組 4 番〔重篤な有害事象：全身倦怠感（基本語：倦怠感）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 61 歳の女性で, 身長 152.4 cm, 体重 64.0 kg, 合併症に皮膚掻痒症，白内障を有し，既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 59 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 1999 年 5 月頃，抗うつ薬の前治療歴として，ルジオミール，デプロメール，トリプタノールをそれぞれ服薬開始 36 日前，29 日前，22 日前まで投与し，ドグマチールおよびアモキサンを治験薬投与開始 8 日前まで投与した。

治験薬（18.75 mg 群）は 2000 年 12 月 13 日から同年 12 月 19 日まで I 薬（18.75 mg/ 日），12 月 20 日から 12 月 24 日まで II 薬（18.75 mg/日）が投与され，12 月 26 日に患者本人より中止の申し入れがあったため中止された。服薬率はいずれの評価時期においても 100%であった。

服薬後より抑うつ気分が悪化し，服薬 4 日目 2000 年 12 月 16 日に全身倦怠感（高度），動悸（中等度），不安（高度）の悪化も認められたため，13 日目 2001 年 12 月 25 日から自己判断にて服薬を中止した。翌日の服薬 14 日目に他院入院となり，他院よりデパス，デプロメール，セレナール，コンスタン，テルネリン，ケルナック，ルジオミール，レンドルミンの処方を受けた。患者本人から投与中止の申し入れがあったため，治験を中止した。中止後はアモキサン，テトラミドなど，他の抗うつ薬への変更により全身倦怠感は 2001 年 1 月 6 日に，動悸，不安はいずれも 2001 年 1 月 10 日に消失した。

その他の有害事象として，治験中止 10 日後に尿蛋白陽性，11 日後に血清 GPT 上昇が発現したが特に処置は行わなかった。2001 年 1 月 31 日に尿蛋白陽性は正常化したものの，血清 GPT 上昇は不変であった。なお，GPT 上昇は他治療に変更したため，その後の追跡は不要と判断された。

治験責任医師等は全身倦怠感の重篤度を「入院・入院延長」と判定し，治験薬との因果関係について，全身倦怠感，不安，動悸は「関連不明」，尿蛋白陽性，血清 GPT 上昇は「関連ないともいえない」と判断した。概括安全度は「安全性にやや問題がある」と評価した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメントは以下のとおりである。

全身倦怠感：本剤投与後抑うつ気分が悪化し，それに伴い全身倦怠感が悪化。一般病院へ入院した。検査には異常なく治験中止。他の抗うつ剤の変更により回復。

【75 mg 群】

33 組 3 番〔重篤な有害事象：自殺企図（基本語：自殺企図）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴うもの）の大うつ病性障害，反復性の 58 歳の女性で，身長 156.0 cm，体重 44.0 kg，合併症に糖尿病を有し，既往歴はなかった。気分障害の発症年齢は 57 歳，入院歴は 2 回，うつ病相回数は 3 回，今回エピソードの発症時期は 2000 年 7 月頃であった。抗うつ薬の前治療歴はなく，合併症（糖尿病）に対し，グリミクロンを併用していた。

治験薬（75 mg 群）は 2000 年 8 月 16 日から同年 8 月 17 日まで漸減薬（37.5 mg/ 日）が投与され，有害事象（自殺企図）の発現により投与継続が困難となったため中止された。なお，本患者は I 薬と漸減薬を取り違えて処方されていた。服薬率は 100%であった。

2000 年 8 月 18 日の朝，タオルを首に巻き絞めつける行為〔自殺企図（高度）〕がみられたため，即時に治験を中止した。電気ショック療法を行い，2000 年 8 月 21 日に消失した。

その他の有害事象として，治験中止 1 日後に血小板減少（症），血清カリウム低下が発現したが，いずれも無処置にて 2000 年 9 月 5 日に回復した。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「生命を脅かす」と判定し，治験薬との因果関係について，自殺企図は「関連なし」，血小板減少（症），血清カリウム低下はいずれも「関連ないともいえない」と判断した。概括安全度は「安全性にほぼ問題なし」と評価した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係「関連なし」の理由）は以下のとおりである。

自殺企図：原疾患による

34 組 2 番〔重篤な有害事象：自殺企図（基本語：自殺企図）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，反復性の 60 歳の女性で，身長 156.0 cm，体重 56.0 kg，合併症はなく，既往歴に慢性胃炎を有していた。気分障害の発症年齢 54 歳，入院歴 1 回，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期 2000 年 9 月頃，抗うつ薬の前治療歴として，ルジオミールを治験薬服薬開始 55 日前まで，ドグマチール，デプロメールを治験薬投与開始 4 日前まで投与した。

治験薬（75 mg 群）は 2000 年 11 月 11 日から同年 11 月 12 日まで I 薬（37.5 mg/ 日）が投与され，有害事象（自殺企図）の発現により投与継続が困難となったため中止された。服薬率は 100%であった。

2000 年 11 月 11 日より中等度の不眠，食思不振，胸内苦悶などの精神症状が認められ，服薬後，不眠にトリアゾラム，ブロチゾラム，乳糖，食思不振に 5%と 10%ブドウ糖液，生理食塩水，胸内苦悶にミルタックス，MS 温湿布を投与したが症状は持続した。服薬 2 日目 2000 年 11 月 12 日に胸が苦しいので自分のズボンを窓わくにかけて首をつり死のうとする行為〔自殺企図（高度）〕がみられた。当事象は無処置にて翌日には消失したが，投与前から認められた激越，不安などの精神症状も持続しており，同日に治験責任医師等は投与継続困難と判断し，治験を中止した。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「その他重篤」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係「関連なし」の理由）は以下のとおりである。

自殺企図：原疾患の症状の一時的な増悪のため

18 組 6 番〔重篤な有害事象：血清カリウム低下（基本語：血中カリウム減少）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 50 歳の女性で，身長 155.0 cm，体重 33.0 kg，合併症はなく，既往歴に非定型抗酸菌症を有していた。気分障害の発症年齢 20 歳頃，入院歴なし，うつ病相回数 4 回，今回エピソードの発症時期 2000 年 4 月頃，抗うつ薬の前治療歴はなかった。

治験薬（75 mg 群）は 2000 年 12 月 4 日から同年 12 月 10 日まで I 薬（37.5 mg/ 日），12 月 11 日から翌年 1 月 14 日まで II 薬（75 mg/日）が投与され，有害事象（血清カリウム低下）の発現により投与継続が困難となったため中止された。服薬率はいずれの評価時期においても 100%であった。

服薬 26 日目 2000 年 12 月 29 日に血清カリウム低下，血清クロール低下，血中ナトリウム低下といった一連の血液電解質低下，心電図上肺性 P 波も認められたことから，服薬 43 日目 2001 年 1 月 15 日受診時に治験を中止した。2001 年 3 月 22 日に血清カリウム低下，血清クロール低下は消

失，血中ナトリウム低下は不変であった。なお，中止後の循環器科での精査の結果，肺性 P 波は陳旧性肺結核および肺気腫様所見と関連していることが判明した。

その他の有害事象として，服薬 8 日目に悪心（軽度），22 日目に倦怠（感）（中等度），眠気（中等度），26 日目に体重減少，ふらつき（感）（高度），血清コレステロール上昇が発現し，悪心は治験継続中に無処置で消失し，倦怠（感），眠気，ふらつき（感），血清コレステロール上昇は 2001 年 3 月 22 日に無処置で消失・回復した。体重減少は 2001 年 4 月 17 日に軽快し，最終転帰確認日の同年 5 月 30 日も軽快であった。

治験責任医師等は血清カリウム低下の重篤度を「その他重篤」と判定し，治験薬との因果関係について，血清カリウム低下，血中ナトリウム低下，ふらつき（感），倦怠（感），血清クロール低下は「多分関連あり」，悪心，体重減少，眠気，血清コレステロール上昇は「関連ないともいえない」と判断した。概括安全度は「安全性に問題がある」と評価した。

関連する臨床検査値の推移：

	0週	4週	中止時	中止66日後	中止161日後
服薬後日数	1日目	26日目	43日目	109日目	204日目
K（mEq/L）	3.3	2.7	2.4	3.3	
Na（mEq/L）	137	134	134	133	133
Cl（mEq/L）	90	86	84	89	

下線：基準範囲外

19 組 4 番〔重篤な有害事象：心房細動（基本語：心房細動）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 64 歳の男性で，身長 161.0 cm，体重 60.0 kg，合併症に高血圧症を有し，既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 20 歳後半，入院歴 1 回，うつ病相回数 5 回，今回エピソードの発症時期 2001 年 2 月頃，抗うつ薬の前治療歴はなく，合併症（高血圧症）に対し，アダラート L，ミニプレスを併用していた。

治験薬（75 mg 群）は 2001 年 3 月 7 日から同年 3 月 13 日まで I 薬（37.5 mg/ 日），3 月 14 日から 3 月 29 日まで II 薬（75 mg/日）が投与され，有害事象（心房細動）の発現により投与継続が困難となったため中止された。服薬率はいずれの評価時期においても 100%であった。

服薬 8 日目に動悸（高度）の悪化が認められ，経過中，患者は軽い動悸を訴えていた。服薬 22 日目 2001 年 3 月 28 日の来院時には脈拍にリズム不整が発現し，心電図検査により，発作性の心房細動が認められた。患者は心電図異常を指摘されたことはなかったため，治験責任医師等は治験薬との関連性を考慮し，2001 年 3 月 30 日に治験を中止した。心房細動は中止翌日の心電図にて回復が確認された。

その他の有害事象として，服薬 8 日目に眠気（中等度），調節障害（高度），15 日目に立ちくらみ（軽度），22 日目に便秘（高度），治験中止 1 日後に血清無機リン低下が発現し，調節障害は治験継続中に無処置で回復し，眠気，血清無機リン低下は 2001 年 4 月 4 日に無処置で消失・回復し，便秘，立ちくらみは不変で，以降は来院せず追跡不能となった。

治験責任医師等は心房細動の重篤度を「その他重篤」と判定し，治験薬との因果関係について，心房細動，眠気，便秘は「多分関連あり」，調節障害，立ちくらみは「関連ないともいえない」，血清無機リン低下は「関連不明」と判断した。概括安全度は「安全性に問題がある」と評価した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメントは以下のとおりである。

心房細動：内科的には発作性心房細動であり，現時点では治療の必要がない。

【150 mg 群】

9 組 1 番〔重篤な有害事象：自殺企図（基本語：自殺企図）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 37 歳の男性で，身長 167.0 cm，体重 60.1 kg，合併症および既往歴は有していなかった。気分障害の発症年齢 32 歳，入院歴なし，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期 2000 年 12 月頃，抗うつ薬の前治療歴として，ドグマチールを治験薬投与開始 4 日前まで投与した。

治験薬（150 mg 群）は 2001 年 2 月 2 日から同年 2 月 8 日まで I 薬（75 mg/ 日），2 月 9 日から 3 月 29 日まで II 薬（150 mg/日），3 月 30 日から 4 月 5 日まで漸減薬（75 mg/日）が投与され，治験終了となった。服薬率はいずれの評価時期においても 100%であった。

服薬 23 日目 2001 年 2 月 24 日に「オレは死ぬんだ」と言って，自宅の物干しで首をつりかけ，自殺企図（軽度）を行った。本人に今後このようなことを繰り返さないことを約束させ，治験責任医師等の判断で治験継続し，2001 年 4 月 5 日に服薬を終了し，2001 年 4 月 6 日に治験を終了（観察・検査日）した。自殺企図は無処置にて治験継続中（2001 年 3 月 2 日）に消失した。

その他の有害事象として，服薬 5 日目に動悸（中等度），8 日目に体重減少，22 日目にもやもや感（軽度），29 日目に血清無機リン低下，57 日目に口渇（軽度）が発現した。動悸，もやもや感は治験継続中に無処置で消失し，体重減少，血清無機リン低下，口渇は 2001 年 7 月 2 日までにはすべて消失した。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「その他重篤」と判定し，治験薬との因果関係について，自殺企図，動悸，体重減少，もやもや感，血清無機リン低下，口渇はいずれも「関連ないともいえない」と判断した。概括安全度は「安全性にほぼ問題なし」と評価した。

17 組 5 番〔重篤な有害事象：けいれん，意識消失（基本語：ミオクローヌス，意識消失）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 39 歳の男性で, 身長 168.0 cm, 体重 55.5 kg, 合併症に胃潰瘍, 既往歴に十二指腸潰瘍を有していた。気分障害の発症年齢 39 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 2000 年 3 月頃，抗うつ薬の前治療歴として，ドグマチール，レスリンを治験薬投与開始 5 日前まで投与し，合併症（胃潰瘍）に対し，セルベックス，アセナリン，ガスター，アルサルミンを併用していた。

治験薬（150 mg 群）は 2000 年 4 月 11 日に I 薬（75 mg/日）が投与され，投与約 2 時間後に，有害事象（けいれん，意識消失）の発現により投与継続が困難となったため中止された。

服薬開始同日 2000 年 4 月 11 日夕食後，19 時に服薬後，20 時 50 分に病棟ホールで倒れ，10 秒間の意識消失（軽度），3 秒間のけいれん（軽度）が認められた（眼球上転なし，血圧 88/54 mmHg，脈拍 54/min）。1～2 分後に会話可能となり，21 時 15 分にはけいれん，意識消失ともに改善した。バイタルサイン等（血圧 112/78 mmHg，脈拍 72/min）に問題なかったため，その後，無処置で経過観察した。翌日，治験責任医師等は治験中止と判断した。

その他の有害事象として，治験中止同日にめまい（軽度），ふらつき（感）（軽度），口渇（中等度）が発現したが，無処置で 2000 年 4 月 14 日に消失した。

治験責任医師等はけいれん，意識消失の重篤度をいずれも「その他重篤」と判定し，治験薬との因果関係について，けいれん，意識消失，めまい，ふらつき（感），口渇はいずれも「関連ないともいえない」と判断した。概括安全度は「安全性に問題がある」と評価した。

33.4.4. 有害事象による中止

有害事象により中止した 38 例（18.75 mg 群：9 例，75 mg 群：14 例，150 mg 群：15 例）の一覧を Table 33-14 に示した。

Table 33-14. 有害事象による中止一覧：220-JA

用量群	患者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
18.75 mg 群	003 組 01 番	28/男	易刺激性	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	11	152
			不安	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	11	152
			自殺念慮	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	有	消失・回復	11	152
	005 組 01 番	64/女	悪心	関連あり	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	13
			食欲減退	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	4	11
	019 組 02 番	63/男	意識消失	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	1
			動悸	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	2	4
			嘔吐	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	有	消失・回復	2	4
			感覚鈍麻	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	4
	020 組 04 番	33/女	調節障害	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	8
			口内乾燥	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	8
			悪心	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	8
			傾眠	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	8
			不眠症	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	8	8
			浮動性めまい	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	8	22
			体位性めまい	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	8	22
	026 組 02 番	40/男	自殺念慮	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	20	22
	034 組 06 番	62/女	肝機能異常	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	29	7
	041 組 06 番	47/女	食欲減退	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	56
			多汗症	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	56
			背部痛	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	28	36
			振戦	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	28	36
	054 組 02 番	28/男	頭痛	関連ないともいえない	高度	重篤でない	有	消失・回復	14	61
	068 組 01 番	41/男	離脱症候群	たぶん関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	61	46
75 mg 群	003 組 04 番	53/女	不眠症	関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	16
			悪心	関連あり	軽度	重篤でない	有	消失・回復	2	8
			冷汗	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	8
			動悸	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	15
			口内乾燥	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	15
			ほてり	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	7
	004 組 01 番	46/女	激越	関連ないともいえない	高度	重篤でない	有	消失・回復	22	14

Table 33-14. 有害事象による中止一覧：220-JA

用量群	患者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
			不眠症	関連なし	高度	重篤でない	有	消失・回復	22	14
			自殺念慮	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	22	14
	013 組 01 番	28/男	食欲減退	関連なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	26
			悪心	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	21
			倦怠感	関連なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	14	15
	018 組 06 番	50/女	血中カリウム減少	たぶん関連あり	–	重篤	無	消失・回復	26	84
			血中ナトリウム減少	たぶん関連あり	–	重篤でない	無	不変	26	84
	019 組 04 番	64/男	心房細動	たぶん関連あり	–	重篤	無	消失・回復	22	4
	033 組 03 番	58/女	自殺企図	関連なし	高度	重篤	有	消失・回復	3	4
	034 組 02 番	60/女	自殺企図	関連なし	高度	重篤	無	消失・回復	2	2
	038 組 05 番	29/女	激越	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	8
	041 組 04 番	54/女	倦怠感	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	64
			傾眠	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	1	64
			口腔内不快感	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	9
			嗜眠	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	9	9
			心不快感	関連なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	16	1
	047 組 01 番	64/女	不眠症	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	13
	048 組 05 番	48/男	多汗症	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	4
	062 組 01 番	45/男	傾眠	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	6	17
			便秘	たぶん関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	13	10
			悪心	たぶん関連あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	13	10
			倦怠感	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	13	10
	067 組 05 番	47/女	動悸	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	9
			便秘	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	9
			口内乾燥	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	消失・回復	8	9
			浮動性めまい	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	9
			排尿困難	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	8	9
	069 組 01 番	48/女	紅斑	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	22	14
			腹部不快感	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	29	13
150 mg 群	003 組 02 番	52/女	悪心	関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	8
			嘔吐	関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	8

Table 33-14. 有害事象による中止一覧：220-JA

用量群	患者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
	007 組 04 番	59/男	悪心	関連あり	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	13
	014 組 05 番	39/女	調節障害	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	7
			頻尿	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	7
			浮動性めまい	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
	016 組 02 番	36/女	熱感	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	4
	017 組 05 番	39/男	意識消失	関連ないともいえない	軽度	重篤	無	消失・回復	1	1
			ミオクローヌス	関連ないともいえない	軽度	重篤	無	消失・回復	1	1
	018 組 02 番	30/女	口内乾燥	たぶん関連あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	1	9
			感覚鈍麻	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	9
			不眠症	たぶん関連あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	1	9
	019 組 01 番	24/女	ジスキネジー	たぶん関連あり	軽度	重篤でない	無	軽快	4	5
			口内乾燥	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	5	4
			浮動性めまい	たぶん関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	5	4
			頭痛	たぶん関連あり	高度	重篤でない	有	軽快	5	4
	026 組 04 番	41/男	倦怠感	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	14
			傾眠	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	14
	030 組 01 番	38/男	悪夢	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	37	2
	034 組 03 番	52/女	腹部膨満	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	5
			上腹部痛	関連あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	3	5
			悪心	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	3	5
			食欲減退	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	3	5
	044 組 03 番	30/女	肝機能異常	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	29	60
	047 組 03 番	26/男	不安	関連ないともいえない	高度	重篤でない	有	消失・回復	1	4
	048 組 01 番	46/女	傾眠	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	27	24
	061 組 02 番	32/女	悪心	関連あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	8	15
			浮動性めまい	関連あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	8	15
			傾眠	関連あり	高度	重篤でない	無	軽快	8	15
	070 組 02 番	29/男	体重減少	たぶん関連あり	−	重篤でない	無	消失・回復	33	39
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	たぶん関連あり	−	重篤でない	無	軽快	33	74
			血中ビリルビン増加	関連ないともいえない	−	重篤でない	無	消失・回復	33	74

Table 33-14. 有害事象による中止一覧：220-JA

用量群	患者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
			血中乳酸脱水素酵素増加	関連ないともいえない	－	重篤でない	無	消失・回復	43	8
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	関連ないともいえない	－	重篤でない	無	消失・回復	43	29
			γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	関連ないともいえない	－	重篤でない	無	消失・回復	43	64

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
PGM 実行日:2014-10-10 18:25:49

33.4.5. 臨床検査

各用量群で臨床検査値異常変動が散見されたが，特定の傾向はなく，ほとんどが投与終了または中止後に速やかに回復した。重篤なものは 75 mg 群の 1 例にみられた血清カリウム低下，中止に至ったものは 18.75 mg 群および 150 mg 群各 1 例にみられた肝機能検査値異常であった。

33.4.6. その他の安全性パラメータ

拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上上昇した状態が 3 回連続で計測された患者を持続性高血圧例と定義した。持続性高血圧は 75 mg 群および 150 mg 群に各 2 例みられ，うち 150 mg 群の 2 例が異常変動と判断された。150 mg 群の 1 例はベースラインの血圧が 130/86 mmHg であったが，収縮期血圧は 170 mmHg，拡張期血圧は 110 mmHg まで上昇し，ベンラファキシン ER 投与終了後に 146/86 mmHg に回復していた。150 mg 群の他の 1 例はベースラインの血圧が 110/80 mmHg であったが，本剤投与終了後に収縮期血圧が 152 mmHg，拡張期血圧が 102 mmHg まで上昇した。

治験責任医師等が異常変動と判断した心電図の所見は，T 波増高（18.75 mg 群），心房細動「リズム不整」（75 mg 群），I 度 AV ブロック「PR 間隔 240 ms」（75 mg 群），PVC（75 mg 群），上室性期外収縮（150 mg 群），aVF 陰性 T 波（150 mg 群）で，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが, T 波増高と I 度 AV ブロック「PR 間隔 240 ms」は無処置で経過観察により，他は治験薬投与中止によりいずれも回復した。

また，ベースライン値と比較して QTc の延長がみられた患者で，ベンラファキシン ER 投与後に 500 msec を超えた患者はなかった。450 msec を超えた患者は 150 mg 群 3 例，75 mg 群 4 例であったが，464 msec（ベースライン）から 474 msec（8 週評価日）に延長した 75 mg 群の 1 例を除き，すべて 460 msec 以下であった。

33.4.7. 概括安全度

治験責任医師等が治験期間終了時に，副作用（因果関係が否定できない有害事象）を勘案し評価した概括安全度では，各群とも「安全性にほぼ問題なし」の患者の割合が最も多く，18.75 mg 群 57 例（48.7%），75 mg 群 67 例（56.8%），150 mg 群 55 例（48.2%）であった。

また, 概括安全度からの安全率（「安全性に問題なし」の患者数／安全性解析対象例数）は 18.75 mg 群が 13.7%（16/117 例），75 mg 群が 10.2%（12/118 例），150 mg 群が 14.9%（17/114 例）であり，各用量群間で有意な差は認められなかった。

Table 33-15. 概括安全度（安全性解析対象集団）：220-JA

用量群	安全性に問題なし	安全性にほぼ問題なし	安全性にやや問題がある	安全性に問題がある	判定不能	合計
18.75 mg 群	16（13.7）	57（48.7）	29（24.8）	7（ 6.0）	8（ 6.8）	117
75 mg 群	12（10.2）	67（56.8）	23（19.5）	13（11.0）	3（ 2.5）	118
150 mg 群	17（14.9）	55（48.2）	23（20.2）	15（13.2）	4（ 3.5）	114

治験総括報告書 表 12－21 から引用

Table 33-16. 安全率の比較（安全性解析対象集団）：220-JA

用量群	安全率 （「安全性に問題なし」の患者数 ／安全性解析対象例数）	安全率の 95%信頼区間	安全率の比較 χ二乗検定 （多重性の調整後）
18.75 mg 群	13.7% （ 16/117）	8.0 ～ 21.3	L vs M：p=0.685
75 mg 群	10.2% （ 12/118）	5.4 ～ 17.1	L vs H：p=0.961
150 mg 群	14.9% （ 17/114）	8.9 ～ 22.8	M vs H：p=0.519

L：18.75 mg 群，M：75 mg 群，H：150 mg 群
治験総括報告書 表 12－22 から引用

33.5. 結論

有効性の主解析対象の PPS では, 主要評価項目である最終評価時の HAM-D_{17}反応率においてベンラファキシン ER 高用量群（150 mg/日）の低用量群（18.75 mg/日）に対する優越性が検証された。一方，副次解析対象の FAS ではこの優越性は検証されなかったが，高用量群で早期脱落例が多かったことから，FAS（II 薬評価あり）を定義して解析したところ，優越性が検証された。このことから，開始用量を 37.5 mg/日に下げる必要性が示唆された。また，サブグループ解析を行ったところ，うつ病の重症度の高い患者集団（ベースライン時 HAM-D_{17}合計点，CGI-S にて層別）において，低用量群は 40.7～41.7%の反応率であったのに対し，中用量群は 57.9～75.0%，高用量群は 81.8～84.6%であった。低用量群はよりプラセボに近い用量であり，中用量群（75 mg/日）は高用量群（150 mg/日）と同様，薬効の期待できる用量であると考えられた。

安全性について，ベンラファキシン ER の忍容性は 18.75 mg/日，75 mg/日，150 mg/ 日とも良好で, 3 用量間における安全性のプロファイルはほぼ同様であった。したがって, ベンラファキシン ER の有効性と安全性を総合的に考慮すると，臨床推奨用量として 75～150 mg/日が妥当であると考えられた。

ベンラファキシン ER の開始用量（I 薬）として, 低用量群では 18.75 mg/日, 中用量群では 37.5 mg/日，高用量群では 75 mg/日をそれぞれ 1 週間服薬した後に II 薬に移行することとしていた。I 薬服薬中に治験を中止した患者は低用量群 8 例，中用量群 12 例，高用量群 21 例であり，中止理由が「有害事象発現」あるいは有害事象によると思われる「中止の申し入れ」は低用量群 3 例，中用量群 11 例に対し，高用量群では 17 例であった。また，低用量群のみ，うつ症状の悪化または不変を訴えた上で治験の中止を申し入れている患者が 2 例あった。ベンラファキシン ER を 75 mg/ 日から開始した場合でも多くの患者で問題なく II 薬に移行できたが，14.9%（17/114 例）で II 薬に移行できなかった患者がみられた。一方，37.5 mg/日から開始すると患者の投与継続が困難となる患者は約半数の 9.3%（11/118 例）となった。したがって，ベンラファキシン ER の投与を開始する際には患者の状態を考慮し，患者によっては開始用量を 37.5 mg/日とする必要性が示唆された。

以上より, 大うつ病性障害に対するベンラファキシン ER の有効性および 150 mg/日までの忍容性が確認され，ベンラファキシン ER の通常の臨床推奨用量は 75～150 mg/日と考えられた。また，投与は 37.5～75 mg/日より開始し，抗うつ効果および安全性を観察しながら漸増することが妥当である。

34. 816-JA 試験（評価資料）5.3.5.1.2

治験の標題： WY-45,030 のうつ病に対する第 III 相多施設共同二重盲検比較試験
大うつ病性障害を対象にベンラファキシン ER（18.75 mg/日），ベンラファキシン ER（75～150 mg/日）もしくは塩酸ミルナシプラン（50～100 mg/日）を 12 週間投与し，HAM-D_{17} 合計点の反応率を用いてベンラファキシン ER（75～150 mg/日）の塩酸ミルナシプランに対する抗うつ効果の非劣性を検証する多施設共同二重盲検比較試験

34.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・HAM-D_{17}反応率を指標としてベンラファキシンER（75～150 mg/日）の塩酸ミルナシプラン（50～100 mg/日）に対する抗うつ効果の非劣性を検証する。 **副次目的：** ・HAM-D_{17}反応率を指標としてベンラファキシンER（75～150 mg/日）のベンラファキシンER（18.75 mg/日）に対する抗うつ効果の優越性を検討する。 ・有害事象発現率，副作用発現率等をベンラファキシンER 75～150 mg/ 日群（以下75～150 mg群），ベンラファキシンER 18.75 mg/日群（以下ER 18.75 mg群），ミルナシプラン50～100 mg/日群（以下ミルナシプラン群）の3群間で比較する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，用量漸増（任意漸増），並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（単一エピソードまたは反復性），DSM-IV-TR分類
選択基準	以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 1. ベースライン評価の前3日以上は抗うつ薬の投与を受けていない患者 2. ベースライン評価のHAM-D_{17}が18点以上の患者 3. ベースライン評価のHAM-D Depressed mood（抑うつ気分）のスコアが2点以上の患者 4. ベースライン評価日の前1ヵ月（30日）以上はうつ症状がみられている患者 5. 同意取得時並びにベースライン評価日の年齢が20歳以上65歳未満の患者 6. 性別は問わない 7. 入院・外来は問わない 8. 生殖能力のある男性および妊娠の可能性のある女性の場合は，適切な避妊を行える患者 9. 本人の文書による同意が得られた患者
除外基準	ベースライン評価日に以下の項目に該当する者は除外した。 1. 今回のエピソードに対しベンラファキシンまたはミルナシプランの投与を受けたことのある患者 2. 小児期の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往のある患者 3. DSM-Ⅳ-TR分類による統合失調症および他の精神病性障害の既往あるいは合併のある患者 4. 今回のうつ病エピソードが器質的障害による患者 5. 自殺念慮の強い患者 6. 本治験薬投与開始前6ヵ月（180日）以内に心筋梗塞の治療を受けたことのある患者 7. 緑内障を合併している患者，あるいは眼内圧亢進に対する治療を受けている患者 8. 尿閉を合併している患者，あるいは排尿障害（前立腺疾患等）に対する治療を受けている患者 9. 降圧剤による治療を受けている患者 10. 抗うつ薬に対する薬物過敏症を有する患者

項目	内容
	11. 本治験薬投与開始前3ヵ月（90日）以内に電気けいれん療法を受けた患者 12. 本治験薬投与開始前3ヵ月（90日）以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者 13. 本治験薬投与開始前2週間（14日）以内にMAO阻害薬の投与を受けた患者 14. 躁病の既往あるいは合併のある患者 15. 本治験薬投与開始前2年以内にDSM-Ⅳ-TR分類によるアルコール依存症または薬物依存症の既往のある患者 16. 授乳中，妊娠中の患者（妊娠検査を実施した） 17. 肝，腎，心・血管系，血液およびその他の重篤な疾患の合併のある患者 18. その他治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者
目標被験者数	590例（目標登録例数） 〔75～150 mg群：236例，18.75 mg群：236例，ミルナシプラン群：118例〕 [目標被験者数の設定根拠] 75～150 mg群のミルナシプラン群に対する抗うつ効果の非劣性を示すのに必要とされる症例数は，検出力を80%，有意水準を片側2.5%，臨床的同等性範囲を$HAM\text{-}D_{17}$反応率の差における10%とした場合，1群115例と算出された。一方，75～150 mg群の18.75 mg群に対する抗うつ効果の優越性を示すのに必要とされる症例数は検出力を80%，有意水準を両側5%とした場合，1群205例となった。この非劣性を示すのに必要とされる症例数が優越性を示すのに必要とされる症例数のおよそ1/2であることから75～150 mg群，ミルナシプラン群，18.75 mg群を2:1:2の割合で割付けを実施することとした。したがって，主要解析対象集団であるPPSからの脱落率を約25%とした場合，目標症例数として75～150 mg群および18.75 mg群は1群236例，ミルナシプラン群は118例となった。
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンERカプセル（18.75 mg）/ロット番号BF-102 ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/ロット番号BF-102 ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/ロット番号BF-102 ベンラファキシンERプラセボカプセル/ロット番号BEPL-102
対照薬/ロット番号	ミルナシプラン25 mg/ロット番号TNQ014 ミルナシプランプラセボ/ロット番号TNP014, TNP015, TNP016, TNP017, TNP018, TNP019，TNP020
治験薬の用法・用量	治験薬は，開始薬，I薬，II薬，漸減薬からなり，有効性評価期間（12週間）では，開始薬を1週間，I薬を1週間投与後，2～12週評価日までの期間は，増量基準※に従いI薬またはII薬を投与した。投与終了または中止時にII薬を投与中の患者は，1週間の漸減期間に移行し漸減薬を投与した。 有効性評価期間は1日2回朝食後および夕食後に，漸減期間では1日1回夕食後に治験薬を投与した。 <u>18.75 mg群：</u> ベンラファキシンER 18.75 mg/日（開始薬）を1週間，18.75 mg/日（I薬）を1週間投与後，18.75 mg/日（I薬またはII薬）を10週間投与した。漸減期間はプラセボを1週間投与した。 <u>75～150 mg群：</u> ベンラファキシンER 37.5 mg/日（開始薬）を1週間，75 mg/日（I薬）を1週間投与後，増量基準※に従い75 mg/日（I薬）または150 mg/日（II薬）を10週間投与した。漸減期間は75 mg/日（漸減薬）を1週間投与した。 <u>ミルナシプラン群：</u> ミルナシプラン50 mg/日（開始薬）を1週間，50 mg/日（I薬）を1週間投与後，増量基準※に従い50 mg/日（I薬）または100 mg/日（II薬）を10週間投与した。漸減期間はプラセボを1週間投与した。 ※増量基準：2，3，4，6，8，10週評価日に$HAM\text{-}D_{17}$の合計点が13点以上であり，医師の判断により安全性の観点から増量に支障がないと判断された場合はII薬に増量する。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">有効性評価期間</td><td>漸減期間</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>開始薬</td><td>I 薬</td><td>II 薬</td><td>漸減薬</td></tr>
<tr><td rowspan="3">18.75 mg 群</td><td>1 日投与量</td><td>18.75 mg</td><td>18.75 mg</td><td>18.75 mg</td><td>-</td></tr>
<tr><td>朝</td><td>△
プラセボ</td><td>△
プラセボ</td><td>△△
プラセボ</td><td>-</td></tr>
<tr><td>夕</td><td>●
△
18.75 mg</td><td>●
△
18.75 mg</td><td>●○
△△
18.75 mg</td><td>○
プラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="3">75-150 mg 群</td><td>1 日投与量</td><td>37.5 mg</td><td>75 mg</td><td>150 mg</td><td>75 mg</td></tr>
<tr><td>朝</td><td>△
プラセボ</td><td>△
プラセボ</td><td>△△
プラセボ</td><td></td></tr>
<tr><td>夕</td><td>■
△
37.5 mg</td><td>◆
△
75 mg</td><td>◆◆
△△
150 mg</td><td>◆
75 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ミルナシプラン群</td><td>1 日投与量</td><td>50 mg</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td><td>-</td></tr>
<tr><td>朝</td><td>▲
25 mg</td><td>▲
25 mg</td><td>▲▲
50 mg</td><td></td></tr>
<tr><td>夕</td><td>○
▲
25 mg</td><td>○
▲
25 mg</td><td>○○
▲▲
50 mg</td><td>○
プラセボ</td></tr>
</table>
●：ベンラファキシン ER 18.75 mg カプセル　▲：ミルナシプラン 25 mg 錠
■：ベンラファキシン ER 37.5 mg カプセル　△：ミルナシプラン プラセボ錠
◆：ベンラファキシン ER 75 mg カプセル
○：ベンラファキシン ER プラセボカプセル
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>有効性評価期間（12週間）および漸減期間（1週間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性評価項目：
主要評価項目
最終評価時のHAM-D_{17}反応率（HAM-D_{17}の合計点がベースラインの50%以下となった患者の割合）
副次評価項目
HAM-D_6反応率
HAM-D_{17}およびHAM-D_6のスコア合計点
HAM-D_{17}寛解率（HAM-D_{17}の合計点が7点以下となった患者の割合）
概括重症度（CGI-S）
VASによる抑うつ気分

安全性評価項目：
安全性評価のための検査・調査（有害事象，バイタルサイン，臨床検査，心電図）を実施し，有害事象の発現率を算出した。
有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連ないともいえない，2. 多分関連あり，3. 関連あり，4. 関連不明），「0. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有意水準：
有効性の主解析については有意水準を片側2.5%とし，第1種の過誤を保証した。有効性の副次解析および安全性の解析については，多重性の調整は行わず，両側5%とした。

解析対象：
有効性の主解析対象集団はPPS，副次解析対象集団はFASとした。FASにおける解析は，治験実施計画書の遵守状況または中止・脱落がPPSでの主解析結果に及ぼす影響を検討した。
安全性の解析対象集団は，治験薬を少なくとも1回服用した患者とした。

有効性：
欠測値の取扱い
有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた解析を行った。</td></tr>
</table>

項目	内容
	主解析 PPSにおいて75～150 mg群の有効性がミルナシプラン群に対し，臨床的に劣らないこと（非劣性）を検証した。各群の最終評価時のHAM-D_{17}反応率の差および差の両側95%信頼区間を正規近似を用いて算出した。差の95%信頼区間の下限値が臨床的同等性範囲の下限とした–10%を上回った場合，非劣性が検証されたと判断した。また同様の解析をFASについて行い，治験実施計画書の遵守状況または中止，脱落が結果に及ぼす影響について評価した。 副次解析 PPSにおいて75～150 mg群の18.75 mg群に対する有効性の優越性を検討した。最終評価時のHAM-D_{17}反応率における両群の差および差の両側95%信頼区間を正規近似を用いて算出した。また，FASについて同様の解析を行い，治験実施計画書の遵守状況または中止，脱落が結果に及ぼす影響について評価した。 その他の副次解析 75～150 mg群のHAM-D_{17}反応率をロジスティック回帰分析によりミルナシプラン群または18.75 mg群と比較した。また，HAM-D_{17}またはHAM-D_6の反応率およびHAM-D_{17}寛解率，HAM-D_{17}合計点，HAM-D_6合計点，CGI-SおよびVAS評価について群ごとに各評価日の割合あるいは基礎統計量とベースラインからの差の基礎統計量を算出した。 **安全性：** 有害事象の発現率とその95%信頼区間を群ごとに算出し，Fisherの直接確率法を用いて各群間の比較を行った。また，各有害事象の重症度および発現時期ごとに頻度分布，発現率を求めた。副作用についても同様の集計を行った。 バイタルサイン，心電図および臨床検査については評価日および群ごとに計量値は基礎統計量を算出し，定性値は頻度分布を示した。計量値については，ベースラインからの差の基礎統計量を算出し，対応のあるt検定にて投与前後の変動を評価した。 心電図を評価する上での参考として，心電図集中解析を実施した。
治験責任医師	[redacted]，他73名
治験実施医療機関	[redacted]，他73施設
公表文献	なし
治験期間	2004年7月27日～2006年5月19日

34.2. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 34-1，有効性解析不採用例の内訳を Table 34-2 に示した。

600 例が本治験に組みれられ，238 例が 18.75 mg 群，240 例が 75～150 mg 群，122 例がミルナシプラン群に割り付けられた。治験薬を服用した 596 例（18.75 mg 群 : 237 例，75～150 mg 群 : 238 例，ミルナシプラン群 : 121 例）のうち，調剤過誤により 18.75 mg 群であったにもかかわらずミルナシプランを服用した 1 例（36 組 6 番 : 18.75 mg 群）を除く 595 例を安全性解析対象例とした。FAS は治験薬投与後の HAM-D 評価がない 8 例を除く 587 例であり，有効性の主解析対象である PPS は 505 例であった。

Table 34-1. 被験者の内訳：816-JA

	18.75 mg 群	75～150 mg 群	ミルナシプラン群	合計
組み入れ例数	238	240	122	600
投与例数	237	238	121	596
安全性解析対象例数	236	238	121	595
有効性解析対象例数（FAS）	232	234	121	587
有効性解析対象例数（PPS）	202	198	105	505
12 週投与終了例数	180	175	89	444

治験総括報告書 図 10-1，図 11-1，図 12-1 から引用

Table 34-2. 有効性解析不採用例の内訳（無作為化例）：816-JA

項目	内容	例数				採否	
		18.75 mg 群	75-150 mg 群	MIL 群	合計	FAS	PPS
無作為化例のうち FAS 不採用		**6**	**6**	**1**	**13**		
未投与		1	2	1	4	×	×
FAS 評価週なし	投与後の HAM-D_{17} 合計点なし	4	4	0	8	×	×
調剤過誤	異なった組番の治験薬を服用した	1	0	0	1	×	×
FAS 採用 PPS 不採用 [a]		**30**	**36**	**16**	**82**		
組み入れ基準違反	DSM-IV-TR による大うつ病性障害ではない	1	0	0	1	○	×
	ベースライン評価の HAM-D_{17} 合計が 18 以上でない	0	1	0	1	○	×
	今回エピソードにベンラファキシンまたはミルナシプランの投与があった	1	1	0	2	○	×
	小児期の熱性けいれんを除くけいれんの既往がある	0	1	0	1	○	×
	DSM-IV-TR による統合失調症および他の精神病性障害の既往あるいは合併がある	1	0	0	1	○	×
	2 年以内に DSM-IV-TR によるアルコール依存症または薬物依存症の既往がある	1	0	0	1	○	×
	その他治験医師が不適当と判断した	0	0	1	1	○	×
用法・用量違反	I 薬を服用しなかった	16	16	12	44	○	×
	通算の服薬率が 80%未満	19	19	11	49	○	×
	増量基準を満たさないのに増量した	2	1	0	3	○	×
その他	I 薬投与後の HAM-D_{17} 合計点が不採用	5	9	3	17	○	×
	躁転による中止	0	3	0	3	○	×

a. 重複例あり
MIL：ミルナシプラン

中止例の内訳を Table 34-3 に示した。

投与例 596 例のうち，152 例（18.75 mg 群 57 例，75～150 mg 群 63 例，ミルナシプラン群 32 例，以下同順）が治験を中止した。主な中止理由は「中止の申し入れ」が 54 例（19 例，24 例，11 例），「有害事象発現」が 39 例（13 例，13 例，13 例）であった。

Table 34-3. 中止例の内訳（投与例）：816-JA

中止理由 [1]	18.75 mg群 N=237	75～150 mg群 N=238	ミルナシプラン群 N=121	合計 N=596
中止例 [2]	57 (24.1)	63 (26.5)	32 (26.4)	152 (25.5)
中止の申し入れ	19 (8.0)	24 (10.1)	11 (9.1)	54 (9.1)
転居	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.8)	6 (1.0)
来院せず	0 (0.0)	5 (2.1)	1 (0.8)	6 (1.0)
有害事象発現	13 (5.5)	13 (5.5)	13 (10.7)	39 (6.5)
躁転	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (0.7)
選択除外基準違反	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.8)	7 (1.2)
効果不十分	12 (5.1)	7 (2.9)	3 (2.5)	22 (3.7)
その他	6 (2.5)	6 (2.5)	2 (1.7)	14 (2.3)

NOTE: [1] - 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
[2] - 投与例における有効性評価期間の中止例および中止率（%）
CPP4_OT 20SE
治験総括報告書 表 10-1 から引用

被験者背景を Table 34-4（安全性解析対象集団）および Table 34-5（PPS）に示した。

人口統計学的基準値の特性，主な有効性評価基準のベースライン値に関し，群間差はみられず，患者特性に偏りはなかった。

Table 34-4. 被験者背景（安全性解析対象集団）：816-JA

項目	18.75 mg群 N=236	75～150 mg群 N=238	ミルナシプラン群 N=121
性別			
男	92 (39.0)	111 (46.6)	60 (49.6)
女	144 (61.0)	127 (53.4)	61 (50.4)
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	38.3±11.1	37.3±10.8	36.7±11.0
中央値	37.0	36.5	35.0
範囲	20～64	20～64	20～64
身長（cm）			
平均値±標準偏差	163.30±8.16	164.02±8.92	164.34±8.24
中央値	162.00	163.85	165.00
範囲	143.0～184.8	145.0～193.0	147.5～183.8
体重（kg）			
平均値±標準偏差	59.19±11.91	60.04±12.72	60.61±12.29
中央値	57.30	58.15	59.10
範囲	36.5～103.7	36.0～104.0	38.5～88.0
気分障害の発症年齢（歳）			
平均値±標準偏差	34.8±11.4	33.6±11.3	34.0±11.1
中央値	33.0	32.0	32.0
範囲	14～64	9～62	15～63
うつ病相の回数			
初回	152 (64.4)	154 (64.7)	77 (63.6)
2回	40 (16.9)	43 (18.1)	20 (16.5)
3回	13 (5.5)	12 (5.0)	7 (5.8)
4回	5 (2.1)	4 (1.7)	5 (4.1)
5回以上	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
不明	23 (9.7)	25 (10.5)	11 (9.1)
今回エピソードの期間			
1ヵ月以内	27 (11.4)	39 (16.4)	22 (18.2)
3ヵ月以内	62 (26.3)	54 (22.7)	33 (27.3)
6ヵ月以内	57 (24.2)	35 (14.7)	18 (14.9)
1年以内	30 (12.7)	46 (19.3)	28 (23.1)
2年以内	28 (11.9)	30 (12.6)	10 (8.3)
2年以上	27 (11.4)	27 (11.3)	7 (5.8)
不明	5 (2.1)	7 (2.9)	3 (2.5)
DSM-Ⅳ診断名			
大うつ病性障害，単一エピソード	152 (64.4)	154 (64.7)	77 (63.6)
大うつ病性障害，反復性	84 (35.6)	84 (35.3)	44 (36.4)
合併症			
なし	100 (42.4)	104 (43.7)	47 (38.8)
あり	136 (57.6)	134 (56.3)	74 (61.2)
入院・外来の別			
入院	4 (1.7)	4 (1.7)	3 (2.5)
外来	232 (98.3)	234 (98.3)	118 (97.5)
$HAM\text{-}D_{17}$合計点			
平均値±標準偏差	22.7±4.2	22.5±4.0	22.5±3.8
中央値	22.0	22.0	22.0
範囲	18～37	16～37	18～35
CGI-S			
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
境界域	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	26 (11.0)	23 (9.7)	11 (9.1)

Table 34-4. 被験者背景（安全性解析対象集団）：816-JA

項目	18.75 mg群 N=236	75～150 mg群 N=238	ミルナシプラン群 N=121
中等度	158 (66.9)	169 (71.0)	85 (70.2)
高度	49 (20.8)	37 (15.5)	22 (18.2)
重度	3 (1.3)	8 (3.4)	3 (2.5)
極度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

DEMO4_SAF （ ） : %
31JUL12 18:28

Table 34-5. 被験者背景（PPS）：816-JA

項目	18.75 mg群 N=202	75～150 mg群 N=198	ミルナシプラン群 N=105
性別			
男	84 (41.6)	94 (47.5)	53 (50.5)
女	118 (58.4)	104 (52.5)	52 (49.5)
年齢（歳）			
平均値±標準偏差	37.6±10.7	37.1±10.9	36.3±10.4
中央値	37.0	36.0	35.0
範囲	20～62	20～64	20～62
身長（cm）			
平均値±標準偏差	163.65±8.27	164.31±8.74	164.96±8.27
中央値	162.75	164.00	165.00
範囲	143.0～184.8	145.0～193.0	147.5～183.8
体重（kg）			
平均値±標準偏差	59.63±12.07	60.47±12.81	61.38±12.05
中央値	58.00	58.60	61.50
範囲	38.5～104.0	36.0～104.0	38.5～88.0
気分障害の発症年齢（歳）			
平均値±標準偏差	34.0±11.05	33.6±11.50	33.4±10.62
中央値	33.0	32.0	31.0
範囲	14～62	9～62	15～59
うつ病相の回数			
初回	132 (65.3)	130 (65.7)	66 (62.9)
2回	32 (15.8)	37 (18.7)	17 (16.2)
3回	11 (5.4)	9 (4.5)	6 (5.7)
4回	5 (2.5)	3 (1.5)	5 (4.8)
5回以上	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
不明	19 (9.4)	19 (9.6)	10 (9.5)
今回エピソードの期間			
1ヵ月以内	21 (10.4)	33 (16.7)	16 (15.2)
3ヵ月以内	54 (26.7)	49 (24.7)	28 (26.7)
6ヵ月以内	47 (23.3)	26 (13.1)	16 (15.2)
1年以内	27 (13.4)	37 (18.7)	25 (23.8)
2年以内	23 (11.4)	25 (12.6)	10 (9.5)
2年以上	25 (12.4)	24 (12.1)	7 (6.7)
不明	5 (2.5)	4 (2.0)	3 (2.9)
DSM-Ⅳ診断名			
大うつ病性障害，単一エピソード	132 (65.3)	130 (65.7)	66 (62.9)
大うつ病性障害，反復性	70 (34.7)	68 (34.3)	39 (37.1)
合併症			
なし	85 (42.1)	84 (42.4)	38 (36.2)
あり	117 (57.9)	114 (57.6)	67 (63.8)
入院・外来の別			
入院	4 (2.0)	4 (2.0)	3 (2.9)
外来	198 (98.0)	194 (98.0)	102 (97.1)
HAM-D_{17}合計点			
平均値±標準偏差	22.8±4.3	22.4±3.8	22.5±3.9
中央値	22.0	22.0	22.0
範囲	18～37	18～35	18～35
CGI-S			
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 34-5. 被験者背景（PPS）：816-JA

項目	18.75 mg群 N=202	75～150 mg群 N=198	ミルナシプラン群 N=105
境界域	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	21 (10.4)	17 (8.6)	10 (9.5)
中等度	137 (67.8)	145 (73.2)	73 (69.5)
高度	41 (20.3)	30 (15.2)	19 (18.1)
重度	3 (1.5)	5 (2.5)	3 (2.9)
極度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

（ ）：%
治験総括報告書 表11－1，表11－2，表11－4から引用

34.3. 有効性の結果

34.3.1. 主要評価項目（最終評価時の HAM-D_{17} 反応率）

主要目的

PPS における 75～150 mg 群およびミルナシプラン群の最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間を Table 34-6 に示した。

HAM-D_{17} 反応率は，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%を上回っており，75～150 mg 群のミルナシプラン群に対する非劣性が検証された。また，FAS でも同様に両側 95%信頼区間の下限が–10%を上回っており，PPS の結果を支持する結果であった（Table 34-7）。

Table 34-6. 最終評価時のHAM-D_{17}反応率の差および差の両側95%信頼区間（PPS，LOCF）：816-JA

投与群	HAM-D_{17}反応率（最終評価時）		群間比較	
	反応例数	反応率（%）	差（%）	差の95%信頼区間
75～150 mg群（N=198）	143	72.2	1.7	（–9.0～12.5）＊
ミルナシプラン群（N=105）	74	70.5		

＊：非劣性が検証された
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-09-08 23:04:59）

（総括報告書作成時結果）
最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間（PPS，LOCF）：816-JA

投与群	HAM-D_{17}反応率（最終評価時）		群間比較	
	反応例数	反応率（%）	差（%）	差の95%信頼区間
75～150 mg群（N=198）	142	71.7	1.2	（–9.5～12.0）＊
ミルナシプラン群（N=105）	74	70.5		

＊：非劣性が検証された
治験総括報告書 表11－8から引用

Table 34-7. 最終評価時のHAM-D_{17}反応率の差および差の両側95%信頼区間（FAS，LOCF）：816-JA

投与群	HAM-D_{17}反応率（最終評価時）		群間比較	
	反応例数	反応率（%）	差（%）	差の95%信頼区間
75～150 mg群（N=234）	150	64.1	1.3	（–9.3～11.9）
ミルナシプラン群（N=121）	76	62.8		

治験総括報告書 表14.2－1から引用

副次目的

PPS での 75～150 mg 群および 18.75 mg 群の最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間（PPS，LOCF）を Table 34-8 に示した。

最終評価時の HAM-D_{17} 反応率は，75～150 mg 群 72.2%および 18.75 mg 群 74.8%で，反応率の差は–2.5%であり，75～150 mg 群の 18.75 mg 群に対する統計的な優越性はなかった。また，FAS においても，75～150 mg 群の 18.75 mg 群に対する統計的な差はなかった（Table 34-9）。

Table 34-8. 最終評価時のHAM-D_{17}反応率の差および差の両側95%信頼区間（PPS，LOCF）：816-JA

投与群	HAM-D_{17}反応率（最終評価時）		群間比較	
	反応例数	反応率（%）	差（%）	差の95%信頼区間
75～150 mg群（N=198）	143	72.2	–2.5	（–11.2～6.1）
18.75 mg群（N=202）	151	74.8		

現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-09-08 23:11:30）

（総括報告書作成時結果）
最終評価時の HAM-D_{17} 反応率の差および差の両側 95%信頼区間（PPS，LOCF）：816-JA

投与群	HAM-D_{17}反応率（最終評価時）		群間比較	
	反応例数	反応率（%）	差（%）	差の95%信頼区間
75～150 mg群（N=198）	142	71.7	–3.0	（–11.7～5.6）
18.75 mg群（N=202）	151	74.8		

治験総括報告書 表11－9から引用

Table 34-9. 最終評価時のHAM-D_{17}反応率の差および差の両側95%信頼区間（FAS，LOCF）：816-JA

投与群	HAM-D_{17}反応率（最終評価時）		群間比較	
	反応例数	反応率（%）	差（%）	差の95%信頼区間
75～150 mg群（N=234）	150	64.1	–6.2	（–14.7～2.4）
18.75 mg群（N=232）	163	70.3		

治験総括報告書 表14.2－4から引用

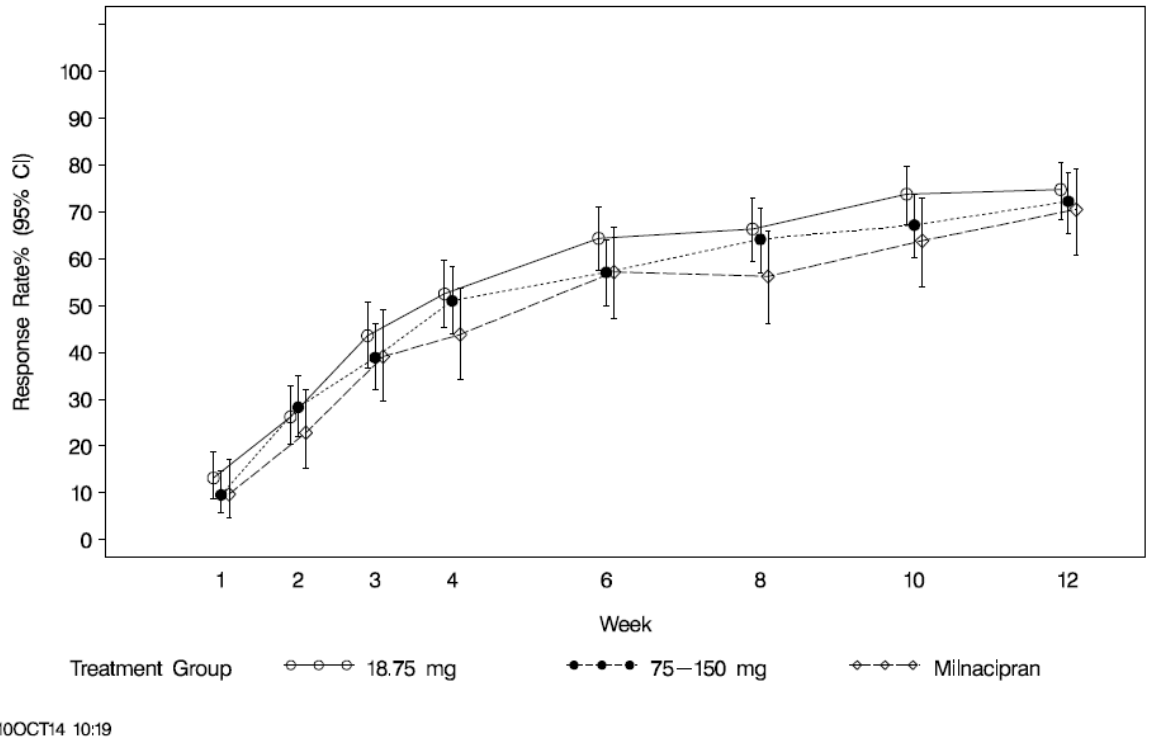
34.3.2. 副次評価項目

HAM-D_{17} 反応率の経時的推移

HAM-D_{17} 反応率（95%信頼区間）の推移を（Figure 34-1）に示した。

いずれの群も開始から 6 週評価日まで 1 週間に 4.8～16.1%の反応率の上昇を示し，その後は緩やかに上昇した。12 週評価日の反応率は 75～150 mg 群が 72.2%，ミルナシプラン群が 70.5%であった。HAM-D_{17} 反応率の推移では，群間差はみられなかった。

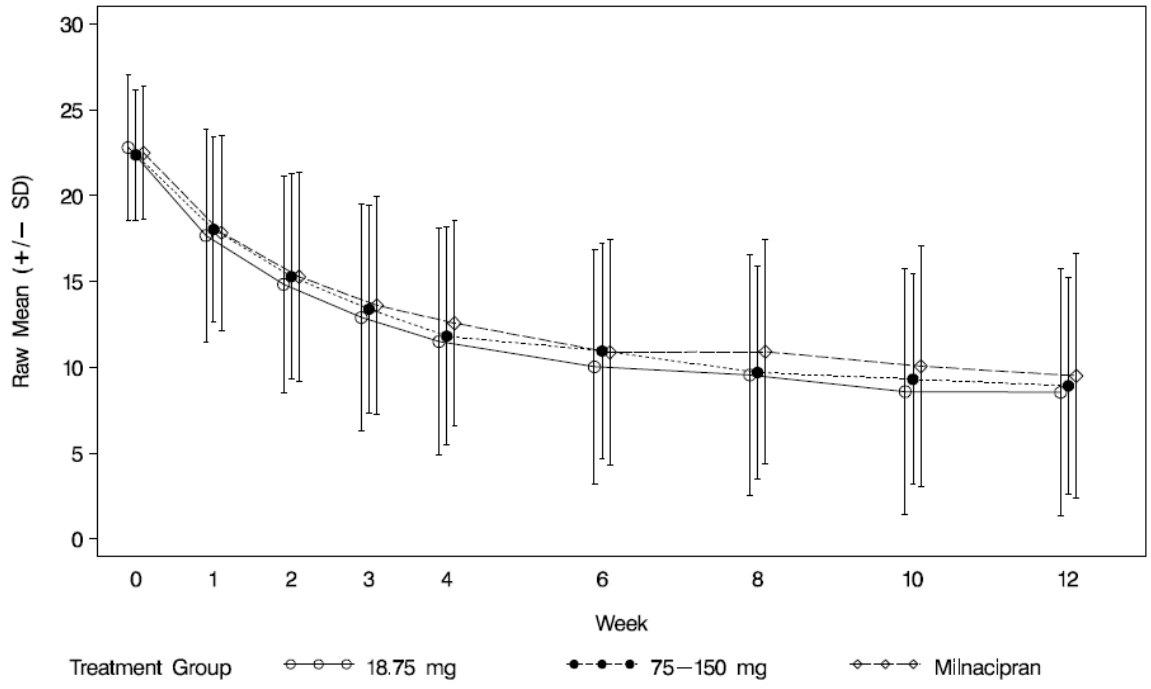
Figure 34-1. HAM-D_{17}反応率の推移（PPS，LOCF）：816-JA



HAM-D_{17} 合計点

HAM-D_{17} スコア合計点（±標準偏差）の経時的推移を Figure 34-2 に示した。

Figure 34-2. HAM-D_{17} 合計点の経時的推移（PPS，LOCF）：816-JA



HAM-D_{17} 寛解率

最終評価時の HAM-D_{17} 寛解率を Table 34-10 に示した。

最終評価時の HAM-D_{17} 寛解率（最終評価時の HAM-D_{17} 合計点が 7 点以下となった患者の割合）は，18.75 mg 群 51.0%，75～150 mg 群 45.5%，ミルナシプラン群 44.8%であり，3 群間に差はなかった。

Table 34-10. 最終評価時のHAM-D_{17}寛解率（PPS）：816-JA

投与群	対象例数	HAM-D_{17}	
		寛解例数	寛解率
18.75 mg群	202	103	51.0%
75～150 mg群	198	90	45.5%
ミルナシプラン群	105	47	44.8%

治験総括報告書 表14.2－26から引用

34.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 34-11 に示した。また群別の有害事象の発現率および群間比較を Table 34-12 に示した。

安全性解析対象例 595 例（18.75 mg 群：236 例，75～150 mg 群：238 例，ミルナシプラン群：121 例）において，有害事象発現率は 18.75 mg 群 94.1%，75～150 mg 群 96.2%，ミルナシプラン群 99.2%であった。そのうち，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 18.75 mg 群 90.3%，75～150 mg 群 92.4%，ミルナシプラン群 98.3%であった。

因果関係を否定できない有害事象では，ミルナシプラン群と比較して 75～150 mg 群の発現率が統計的に低かった（p=0.026，Fisher の直接確率法）。

Table 34-11. 安全性の結果要約：816-JA

	18.75 mg群 N=236	75～150 mg群 N=238	ミルナシプラン群 N=121	合計 N=595
有害事象発現例数（%）	222 (94.1)	229 (96.2)	120 (99.2)	571 (96.0)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	213 (90.3)	220 (92.4)	119 (98.3)	552 (92.8)
有害事象発現件数[a]	1190	1290	724	3204
有害事象発現件数[b]	1192	1290	724	3206
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	949	1078	584	2611
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	951	1078	584	2613
重篤な有害事象発現例数（%）	9 (3.8)	11 (4.6)	2 (1.7)	22 (3.7)
有害事象による中止例数（%）[c]	13 (5.5)	17 (7.1)	13 (10.7)	43 (7.2)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-10-10 9:50:39）
b. 総括報告書作成時結果
c. 躁転による中止例を含む

Table 34-12. 有害事象の発現率と群間比較：816-JA

	全体 (N=595)	18.75 mg群 (N=236)	75～150 mg群 (N=238)	ミルナシプラン群 (N=121)	検定結果[a]
有害事象					
発現例数（%）	571 (96.0)	222 (94.1)	229 (96.2)	120 (99.2)	p=0.294
95%信頼区間	(94.1～97.4)	(90.2～96.7)	(92.9～98.3)	(95.5～100.0)	p=0.174
因果関係を否定できない有害事象					
発現例数（%）	552 (92.8)	213 (90.3)	220 (92.4)	119 (98.3)	p=0.418
95%信頼区間	(90.4～94.7)	(85.7～93.7)	(88.3～95.5)	(94.2～99.8)	p=0.026*

*：p<0.05
a. Fisher の直接確率法（上段：75～150 mg 群 vs18.75 mg 群，下段：75～150 mg 群 vs ミルナシプラン群）
治験総括報告書 表 12-6，表 12-7 から引用

34.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 34-13，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 34-14 に示した。

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は，悪心（18.75 mg 群：38.6%，75～150 mg 群：48.3%，ミルナシプラン群：54.5%，以下同順），傾眠（43.6%，40.3%，31.4%），頭痛（34.7%，29.8%，43.8%），浮動性めまい（31.8%，31.1%，31.4%），口内乾燥（28.4%，34.9%，28.9%），便秘（19.9%，

31.5%，30.6%），鼻咽頭炎（21.6%，30.3%，28.9%），不眠症（18.6%，28.6%，22.3%），動悸（18.2%，22.3%，28.9%），体位性めまい（18.2%，17.2%，24.8%），調節障害（15.7%，15.5%，13.2%），嘔吐（10.2%，15.1%，23.1%），排尿困難（7.6%，11.8%，19.8%），下痢（11.4%，6.7%，11.6%）であった。これらの有害事象のうち，ミルナシプラン群よりも 75～150 mg 群で発現率の高かった有害事象（群間差 5%以上）は，傾眠，口内乾燥および不眠症であり，75～150 mg 群よりもミルナシプラン群で発現率の高かった有害事象（群間差 5%以上）は，悪心，頭痛，動悸，体位性めまい，嘔吐，排尿困難であった。

臨床検査値に関する有害事象において，いずれかの群で 10%以上発現した有害事象はなかった。

高度の有害事象が報告された患者は，18.75 mg 群で 236 例中 26 例（11.0%），75～150 mg 群で 238 例中 26 例（10.9%），ミルナシプラン群で 121 例中 14 例（11.6%）であった。

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
発現例数(%)	222(94.1)	96(40.7)	100(42.4)	26(11.0)	229(96.2)	81(34.0)	122(51.3)	26(10.9)	120(99.2)	39(32.2)	67(55.4)	14(11.6)	571(96.0)	216(36.3)	289(48.6)	66(11.1)
血液およびリンパ系障害	1(0.4)	0	1(0.4)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
一酸化炭素ヘモグロビン血症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
好中球減少症	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
心臓障害	44(18.6)	26(11.0)	16(6.8)	2(0.8)	56(23.5)	37(15.5)	17(7.1)	2(0.8)	40(33.1)	25(20.7)	15(12.4)	0	140(23.5)	88(14.8)	48(8.1)	4(0.7)
上室性不整脈	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心筋梗塞	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
動悸	43(18.2)	25(10.6)	16(6.8)	2(0.8)	53(22.3)	34(14.3)	17(7.1)	2(0.8)	35(28.9)	21(17.4)	14(11.6)	0	131(22.0)	80(13.4)	47(7.9)	4(0.7)
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
頻脈	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	5(4.1)	4(3.3)	1(0.8)	0	6(1.0)	5(0.8)	1(0.2)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
耳および迷路障害	4(1.7)	4(1.7)	0	0	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	11(1.8)	10(1.7)	1(0.2)	0
乗物酔い	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
耳鳴	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
耳不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
中耳の炎症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
眼障害	50(21.2)	40(16.9)	10(4.2)	0	48(20.2)	38(16.0)	10(4.2)	0	17(14.0)	12(9.9)	5(4.1)	0	115(19.3)	90(15.1)	25(4.2)	0
調節障害	37(15.7)	30(12.7)	7(3.0)	0	37(15.5)	30(12.6)	7(2.9)	0	16(13.2)	11(9.1)	5(4.1)	0	90(15.1)	71(11.9)	19(3.2)	0
眼精疲労	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
眼瞼痙攣	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	3(0.5)	1(0.2)	2(0.3)	0
眼乾燥	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
眼痛	5(2.1)	3(1.3)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
流涙増加	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
霧視	4(1.7)	4(1.7)	0	0	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	0	0	0	0	8(1.3)	7(1.2)	1(0.2)	0
視力低下	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
視力障害	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
眼の異物感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
結膜充血	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
眼部不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
眼の腫	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
胃腸障害	166(70.3)	112(47.5)	45(19.1)	9(3.8)	185(77.7)	116(48.7)	63(26.5)	6(2.5)	102(84.3)	57(47.1)	37(30.6)	8(6.6)	453(76.1)	285(47.9)	145(24.4)	23(3.9)
腹部不快感	13(5.5)	10(4.2)	2(0.8)	1(0.4)	8(3.4)	7(2.9)	1(0.4)	0	9(7.4)	6(5.0)	3(2.5)	0	30(5.0)	23(3.9)	6(1.0)	1(0.2)
腹部膨満	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
腹痛	7(3.0)	5(2.1)	2(0.8)	0	6(2.5)	5(2.1)	1(0.4)	0	5(4.1)	4(3.3)	1(0.8)	0	18(3.0)	14(2.4)	4(0.7)	0
下腹部痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
上腹部痛	10(4.2)	9(3.8)	1(0.4)	0	10(4.2)	8(3.4)	2(0.8)	0	4(3.3)	2(1.7)	2(1.7)	0	24(4.0)	19(3.2)	5(0.8)	0
口唇炎	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
便秘	47(19.9)	32(13.6)	14(5.9)	1(0.4)	75(31.5)	55(23.1)	19(8.0)	1(0.4)	37(30.6)	31(25.6)	5(4.1)	1(0.8)	159(26.7)	118(19.8)	38(6.4)	3(0.5)
齲歯	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
下痢	27(11.4)	23(9.7)	4(1.7)	0	16(6.7)	14(5.9)	2(0.8)	0	14(11.6)	11(9.1)	3(2.5)	0	57(9.6)	48(8.1)	9(1.5)	0
口内乾燥	67(28.4)	44(18.6)	20(8.5)	3(1.3)	83(34.9)	61(25.6)	21(8.8)	1(0.4)	35(28.9)	20(16.5)	14(11.6)	1(0.8)	185(31.1)	125(21.0)	55(9.2)	5(0.8)
消化不良	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	8(1.3)	6(1.0)	2(0.3)	0
おくび	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
食中毒	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
胃炎	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
歯肉腫脹	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
舌炎	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血便排泄	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
痔核	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
メレナ	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
悪心	91(38.6)	69(29.2)	17(7.2)	5(2.1)	115(48.3)	84(35.3)	28(11.8)	3(1.3)	66(54.5)	37(30.6)	26(21.5)	3(2.5)	272(45.7)	190(31.9)	71(11.9)	11(1.8)
口腔内不快感	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
歯周病	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
口内炎	6(2.5)	5(2.1)	1(0.4)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	10(1.7)	9(1.5)	1(0.2)	0
舌障害	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
歯痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	5(0.8)	4(0.7)	1(0.2)	0
嘔吐	24(10.2)	17(7.2)	7(3.0)	0	36(15.1)	24(10.1)	9(3.8)	3(1.3)	28(23.1)	19(15.7)	5(4.1)	4(3.3)	88(14.8)	60(10.1)	21(3.5)	7(1.2)
消化管運動過剰	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
空気嚥下	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
口の感覚鈍麻	3(1.3)	3(1.3)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
消化管運動障害	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
胃腸の炎症	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

器官分類 基本語	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
一般・全身障害および投与部位の状態	35(14.8)	26(11.0)	8(3.4)	1(0.4)	44(18.5)	31(13.0)	11(4.6)	2(0.8)	15(12.4)	8(6.6)	6(5.0)	1(0.8)	94(15.8)	65(10.9)	25(4.2)	4(0.7)
無力症	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
胸部不快感	4(1.7)	4(1.7)	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	8(1.3)	8(1.3)	0	0
胸痛	4(1.7)	4(1.7)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	6(1.0)	6(1.0)	0	0
悪寒	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
薬物相互作用	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
異常感	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
冷感	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
熱感	0	0	0	0	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	4(0.7)	2(0.3)	2(0.3)	0
易刺激性	3(1.3)	2(0.8)	0	1(0.4)	8(3.4)	6(2.5)	2(0.8)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	13(2.2)	9(1.5)	3(0.5)	1(0.2)
局所腫脹	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
倦怠感	11(4.7)	7(3.0)	4(1.7)	0	19(8.0)	13(5.5)	4(1.7)	2(0.8)	6(5.0)	3(2.5)	3(2.5)	0	36(6.1)	23(3.9)	11(1.8)	2(0.3)
浮腫	0	0	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
末梢性浮腫	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
発熱	6(2.5)	5(2.1)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	12(2.0)	10(1.7)	2(0.3)	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
異物感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
肝胆道系障害	3(1.3)	1(0.4)	2(0.8)	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	7(1.2)	3(0.5)	4(0.7)	0
肝機能異常	3(1.3)	1(0.4)	2(0.8)	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	6(1.0)	2(0.3)	4(0.7)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
免疫系障害	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
季節性アレルギー	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	55(23.3)	48(20.3)	7(3.0)	0	76(31.9)	62(26.1)	14(5.9)	0	40(33.1)	36(29.8)	3(2.5)	1(0.8)	171(28.7)	146(24.5)	24(4.0)	1(0.2)
急性扁桃炎	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
蜂巣炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
膀胱炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
蓄膿	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
毛包炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
麦粒腫	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
インフルエンザ	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
鼻咽頭炎	51(21.6)	45(19.1)	6(2.5)	0	72(30.3)	60(25.2)	12(5.0)	0	35(28.9)	32(26.4)	2(1.7)	1(0.8)	158(26.6)	137(23.0)	20(3.4)	1(0.2)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
ウイルス性腸炎	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
傷害, 中毒および処置合併症	6(2.5)	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	10(4.2)	4(1.7)	5(2.1)	1(0.4)	2(1.7)	2(1.7)	0	0	18(3.0)	9(1.5)	7(1.2)	2(0.3)
アルコール中毒	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
転倒	1(0.4)	0	0	1(0.4)	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	3(0.5)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
手骨折	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
上腕骨骨折	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
企図的過量投与	0	0	0	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.3)	0	2(0.3)	0
関節脱臼	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
靱帯捻挫	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
肋骨骨折	1(0.4)	0	1(0.4)	0	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	3(0.5)	0	2(0.3)	1(0.2)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
挫傷	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
創傷	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
骨盤骨折	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
臨床検査	68(28.8)	48(20.3)	20(8.5)	0	72(30.3)	51(21.4)	21(8.8)	0	43(35.5)	26(21.5)	17(14.0)	0	183(30.8)	125(21.0)	58(9.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(3.4)	7(3.0)	1(0.4)	0	16(6.7)	13(5.5)	3(1.3)	0	7(5.8)	7(5.8)	0	0	31(5.2)	27(4.5)	4(0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(3.0)	7(3.0)	0	0	9(3.8)	9(3.8)	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	19(3.2)	19(3.2)	0	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中コレステロール減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
血中コレステロール増加	6(2.5)	5(2.1)	1(0.4)	0	8(3.4)	8(3.4)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	16(2.7)	15(2.5)	1(0.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(3.4)	5(2.1)	3(1.3)	0	9(3.8)	6(2.5)	3(1.3)	0	5(4.1)	4(3.3)	1(0.8)	0	22(3.7)	15(2.5)	7(1.2)	0
血中クレアチニン増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血中卵胞刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中成長ホルモン異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	6(2.5)	5(2.1)	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	7(1.2)	6(1.0)	1(0.2)	0
血中カリウム減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
血圧低下	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血圧上昇	6(2.5)	4(1.7)	2(0.8)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	9(1.5)	6(1.0)	3(0.5)	0
血中プロラクチン増加	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
血中トリグリセリド増加	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	4(0.7)	2(0.3)	2(0.3)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(3.4)	7(3.0)	1(0.4)	0	15(6.3)	12(5.0)	3(1.3)	0	5(4.1)	5(4.1)	0	0	28(4.7)	24(4.0)	4(0.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	5(2.1)	4(1.7)	1(0.4)	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	10(1.7)	6(1.0)	4(0.7)	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
顆粒球数減少	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
ヘマトクリット減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
ヘマトクリット増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
ヘモグロビン減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	6(5.0)	3(2.5)	3(2.5)	0	9(1.5)	6(1.0)	3(0.5)	0
総鉄結合能減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
リンパ球数減少	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
リンパ球数増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
好中球数減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
好中球数増加	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
血小板数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
総蛋白増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
赤血球数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
赤血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
体重減少	19(8.1)	12(5.1)	7(3.0)	0	23(9.7)	17(7.1)	6(2.5)	0	11(9.1)	7(5.8)	4(3.3)	0	53(8.9)	36(6.1)	17(2.9)	0
体重増加	5(2.1)	3(1.3)	2(0.8)	0	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	0	0	0	0	8(1.3)	5(0.8)	3(0.5)	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
白血球数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(1.7)	0	2(1.7)	0	5(0.8)	2(0.3)	3(0.5)	0
白血球数増加	8(3.4)	7(3.0)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	13(2.2)	11(1.8)	2(0.3)	0
血中リン減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中リン増加	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心電図異常 P 波	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
尿中蛋白陽性	6(2.5)	4(1.7)	2(0.8)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	10(8.3)	8(6.6)	2(1.7)	0	19(3.2)	15(2.5)	4(0.7)	0
心電図 PR 延長	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3(1.3)	3(1.3)	0	0	6(2.5)	6(2.5)	0	0	0	0	0	0	9(1.5)	9(1.5)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
代謝および栄養障害	15(6.4)	8(3.4)	6(2.5)	1(0.4)	11(4.6)	5(2.1)	6(2.5)	0	5(4.1)	5(4.1)	0	0	31(5.2)	18(3.0)	12(2.0)	1(0.2)
脱水	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
高カルシウム血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
高血糖	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
低クロール血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
低ナトリウム血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
食欲亢進	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
体重変動	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
栄養障害	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
食欲減退	10(4.2)	5(2.1)	4(1.7)	1(0.4)	10(4.2)	5(2.1)	5(2.1)	0	4(3.3)	4(3.3)	0	0	24(4.0)	14(2.4)	9(1.5)	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	30(12.7)	21(8.9)	8(3.4)	1(0.4)	28(11.8)	22(9.2)	6(2.5)	0	12(9.9)	9(7.4)	2(1.7)	1(0.8)	70(11.8)	52(8.7)	16(2.7)	2(0.3)
関節痛	0	0	0	0	4(1.7)	2(0.8)	2(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	5(0.8)	2(0.3)	3(0.5)	0
関節炎	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
背部痛	7(3.0)	5(2.1)	2(0.8)	0	5(2.1)	5(2.1)	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	15(2.5)	13(2.2)	2(0.3)	0
側腹部痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
鼠径部痛	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
筋痙縮	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
筋力低下	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

器官分類 基本語	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
筋骨格痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
筋肉痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
頚部痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
四肢痛	5(2.1)	5(2.1)	0	0	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	9(1.5)	7(1.2)	1(0.2)	1(0.2)
重感	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	2(0.3)	0	1(0.2)
腱鞘炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
椎間板突出	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
筋骨格硬直	9(3.8)	4(1.7)	5(2.1)	0	10(4.2)	7(2.9)	3(1.3)	0	5(4.1)	3(2.5)	2(1.7)	0	24(4.0)	14(2.4)	10(1.7)	0
筋骨格不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
四肢不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	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）	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	0	1(0.2)
子宮平滑筋腫	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
肺の悪性新生物	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
神経系障害	169(71.6)	92(39.0)	66(28.0)	11(4.7)	169(71.0)	91(38.2)	64(26.9)	14(5.9)	91(75.2)	43(35.5)	39(32.2)	9(7.4)	429(72.1)	226(38.0)	169(28.4)	34(5.7)
自律神経失調	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
大脳萎縮	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
痙攣	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	0	1(0.2)
意識レベルの低下	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
浮動性めまい	75(31.8)	51(21.6)	21(8.9)	3(1.3)	74(31.1)	47(19.7)	23(9.7)	4(1.7)	38(31.4)	22(18.2)	14(11.6)	2(1.7)	187(31.4)	120(20.2)	58(9.7)	9(1.5)
体位性めまい	43(18.2)	32(13.6)	11(4.7)	0	41(17.2)	32(13.4)	8(3.4)	1(0.4)	30(24.8)	16(13.2)	14(11.6)	0	114(19.2)	80(13.4)	33(5.5)	1(0.2)
異常感覚	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
味覚異常	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	8(1.3)	7(1.2)	1(0.2)	0
構音障害	0	0	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
頭部不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
頭痛	82(34.7)	53(22.5)	22(9.3)	7(3.0)	71(29.8)	44(18.5)	25(10.5)	2(0.8)	53(43.8)	32(26.4)	16(13.2)	5(4.1)	206(34.6)	129(21.7)	63(10.6)	14(2.4)
過眠症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
感覚鈍麻	7(3.0)	5(2.1)	2(0.8)	0	11(4.6)	9(3.8)	2(0.8)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	21(3.5)	17(2.9)	4(0.7)	0
記憶障害	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
片頭痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
錯感覚	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
パーキンソニズム	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
精神運動亢進	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
感覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
セロトニン症候群	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
傾眠	103(43.6)	57(24.2)	44(18.6)	2(0.8)	96(40.3)	52(21.8)	36(15.1)	8(3.4)	38(31.4)	21(17.4)	15(12.4)	2(1.7)	237(39.8)	130(21.8)	95(16.0)	12(2.0)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
振戦	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	5(2.1)	5(2.1)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	9(1.5)	8(1.3)	1(0.2)	0
精神障害	65(27.5)	29(12.3)	28(11.9)	8(3.4)	81(34.0)	31(13.0)	38(16.0)	12(5.0)	37(30.6)	22(18.2)	12(9.9)	3(2.5)	183(30.8)	82(13.8)	78(13.1)	23(3.9)
異常な夢	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
攻撃性	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
激越	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
不安	4(1.7)	0	3(1.3)	1(0.4)	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	8(1.3)	2(0.3)	4(0.7)	2(0.3)
無感情	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
神経性過食症	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	6(1.0)	4(0.7)	2(0.3)	0
妄想	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
うつ病	4(1.7)	0	2(0.8)	2(0.8)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	6(1.0)	0	3(0.5)	3(0.5)
幻聴	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
初期不眠症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
不眠症	44(18.6)	17(7.2)	22(9.3)	5(2.1)	68(28.6)	24(10.1)	34(14.3)	10(4.2)	27(22.3)	14(11.6)	11(9.1)	2(1.7)	139(23.4)	55(9.2)	67(11.3)	17(2.9)
故意の自傷行為	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
リビドー減退	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
躁病	1(0.4)	1(0.4)	0	0	4(1.7)	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
中期不眠症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
悪夢	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
パニック発作	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
落ち着きのなさ	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
自殺企図	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	0	1(0.2)	1(0.2)
離脱症候群	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	2(0.3)	0	1(0.2)
身体表現性障害	1(0.4)	1(0.4)	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	6(1.0)	6(1.0)	0	0
精神症状	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
自傷行動	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
早朝覚醒型不眠症	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	0	0	0	0	7(1.2)	5(0.8)	2(0.3)	0
腎および尿路障害	25(10.6)	22(9.3)	3(1.3)	0	35(14.7)	27(11.3)	8(3.4)	0	29(24.0)	24(19.8)	5(4.1)	0	89(15.0)	73(12.3)	16(2.7)	0
尿管結石	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
排尿困難	18(7.6)	15(6.4)	3(1.3)	0	28(11.8)	22(9.2)	6(2.5)	0	24(19.8)	20(16.5)	4(3.3)	0	70(11.8)	57(9.6)	13(2.2)	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

器官分類 基本語	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血尿	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
頻尿	3(1.3)	3(1.3)	0	0	5(2.1)	3(1.3)	2(0.8)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	11(1.8)	9(1.5)	2(0.3)	0
尿失禁	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尿閉	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
膀胱炎様症状	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
排尿回数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	10(4.2)	8(3.4)	1(0.4)	1(0.4)	9(3.8)	8(3.4)	1(0.4)	0	4(3.3)	3(2.5)	1(0.8)	0	23(3.9)	19(3.2)	3(0.5)	1(0.2)
無月経	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
乳房痛	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
月経困難症	4(1.7)	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)
射精遅延	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
射精障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
月経過多	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
月経遅延	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
不規則月経	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
不正子宮出血	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
骨盤内うっ血	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
性機能不全	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
外陰腟不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	17(7.2)	15(6.4)	2(0.8)	0	14(5.9)	10(4.2)	4(1.7)	0	11(9.1)	9(7.4)	2(1.7)	0	42(7.1)	34(5.7)	8(1.3)	0
喘息	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
息詰まり感	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
咳嗽	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
呼吸困難	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
過換気	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
鼻の炎症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
気胸	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
鼻漏	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
あくび	0	0	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
上気道の炎症	2(0.8)	2(0.8)	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	7(1.2)	7(1.2)	0	0
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
咽頭紅斑	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
痰貯留	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
咽頭の炎症	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
口腔咽頭痛	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	0	0	0	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	20(8.5)	17(7.2)	2(0.8)	1(0.4)	28(11.8)	19(8.0)	9(3.8)	0	27(22.3)	16(13.2)	10(8.3)	1(0.8)	75(12.6)	52(8.7)	21(3.5)	2(0.3)
ざ瘡	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
脱毛症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
冷汗	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	4(0.7)	3(0.5)	0	1(0.2)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
薬疹	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
湿疹	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	4(3.3)	2(1.7)	2(1.7)	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
紅斑	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
皮下出血	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
多汗症	7(3.0)	5(2.1)	1(0.4)	1(0.4)	14(5.9)	8(3.4)	6(2.5)	0	8(6.6)	5(4.1)	2(1.7)	1(0.8)	29(4.9)	18(3.0)	9(1.5)	2(0.3)
寝汗	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.5)	1(0.2)	2(0.3)	0
立毛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
そう痒症	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	8(1.3)	7(1.2)	1(0.2)	0
発疹	4(1.7)	4(1.7)	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	6(5.0)	3(2.5)	3(2.5)	0	13(2.2)	10(1.7)	3(0.5)	0
蕁麻疹	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	6(1.0)	4(0.7)	2(0.3)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血管障害	4(1.7)	4(1.7)	0	0	6(2.5)	4(1.7)	1(0.4)	1(0.4)	11(9.1)	9(7.4)	1(0.8)	1(0.8)	21(3.5)	17(2.9)	2(0.3)	2(0.3)
拡張期高血圧	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
本態性高血圧症	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
高血圧	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	5(0.8)	4(0.7)	1(0.2)	0
末梢冷感	0	0	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	4(3.3)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	7(1.2)	5(0.8)	1(0.2)	1(0.2)
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
ほてり	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	4(3.3)	3(2.5)	1(0.8)	0	8(1.3)	7(1.2)	1(0.2)	0

Table 34-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：816-JA

器官分類 基本語	18.75 mg (N=236) 合計	軽度	中等度	高度	75-150 mg (N=238) 合計	軽度	中等度	高度	Milnacipran (N=121) 合計	軽度	中等度	高度	合計 (N=595) 合計	軽度	中等度	高度

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:29:31

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
発現例数(%)	213(90.3)	101(42.8)	94(39.8)	18(7.6)	220(92.4)	84(35.3)	114(47.9)	22(9.2)	119(98.3)	42(34.7)	64(52.9)	13(10.7)	552(92.8)	227(38.2)	272(45.7)	53(8.9)
血液およびリンパ系障害	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
好中球減少症	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
心臓障害	36(15.3)	22(9.3)	12(5.1)	2(0.8)	53(22.3)	35(14.7)	16(6.7)	2(0.8)	35(28.9)	21(17.4)	14(11.6)	0	124(20.8)	78(13.1)	42(7.1)	4(0.7)
上室性不整脈	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心筋梗塞	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
動悸	35(14.8)	21(8.9)	12(5.1)	2(0.8)	50(21.0)	32(13.4)	16(6.7)	2(0.8)	30(24.8)	17(14.0)	13(10.7)	0	115(19.3)	70(11.8)	41(6.9)	4(0.7)
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
頻脈	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	5(4.1)	4(3.3)	1(0.8)	0	6(1.0)	5(0.8)	1(0.2)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
耳および迷路障害	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	8(1.3)	8(1.3)	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
耳鳴	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
耳不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
眼障害	46(19.5)	36(15.3)	10(4.2)	0	44(18.5)	36(15.1)	8(3.4)	0	14(11.6)	9(7.4)	5(4.1)	0	104(17.5)	81(13.6)	23(3.9)	0
調節障害	34(14.4)	27(11.4)	7(3.0)	0	36(15.1)	29(12.2)	7(2.9)	0	13(10.7)	8(6.6)	5(4.1)	0	83(13.9)	64(10.8)	19(3.2)	0
眼精疲労	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
眼瞼痙攣	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
眼乾燥	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
眼痛	5(2.1)	3(1.3)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
流涙増加	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
霧視	4(1.7)	4(1.7)	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	0	0	0	0	7(1.2)	7(1.2)	0	0
視力低下	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
視力障害	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
眼の異物感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
結膜充血	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
眼部不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
眼の限	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
胃腸障害	152(64.4)	102(43.2)	41(17.4)	9(3.8)	176(73.9)	109(45.8)	62(26.1)	5(2.1)	99(81.8)	56(46.3)	35(28.9)	8(6.6)	427(71.8)	267(44.9)	138(23.2)	22(3.7)
腹部不快感	11(4.7)	8(3.4)	2(0.8)	1(0.4)	8(3.4)	7(2.9)	1(0.4)	0	8(6.6)	5(4.1)	3(2.5)	0	27(4.5)	20(3.4)	6(1.0)	1(0.2)
腹部膨満	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
腹痛	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	10(1.7)	8(1.3)	2(0.3)	0

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
上腹部痛	8(3.4)	8(3.4)	0	0	8(3.4)	6(2.5)	2(0.8)	0	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	19(3.2)	15(2.5)	4(0.7)	0
口唇炎	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
便秘	41(17.4)	26(11.0)	14(5.9)	1(0.4)	75(31.5)	55(23.1)	19(8.0)	1(0.4)	35(28.9)	29(24.0)	5(4.1)	1(0.8)	151(25.4)	110(18.5)	38(6.4)	3(0.5)
齲歯	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
下痢	20(8.5)	19(8.1)	1(0.4)	0	10(4.2)	8(3.4)	2(0.8)	0	10(8.3)	9(7.4)	1(0.8)	0	40(6.7)	36(6.1)	4(0.7)	0
口内乾燥	63(26.7)	41(17.4)	19(8.1)	3(1.3)	80(33.6)	58(24.4)	21(8.8)	1(0.4)	33(27.3)	19(15.7)	13(10.7)	1(0.8)	176(29.6)	118(19.8)	53(8.9)	5(0.8)
消化不良	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	8(1.3)	6(1.0)	2(0.3)	0
おくび	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
食中毒	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
胃炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
歯肉腫脹	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
舌炎	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血便排泄	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
メレナ	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
悪心	80(33.9)	61(25.8)	14(5.9)	5(2.1)	108(45.4)	78(32.8)	28(11.8)	2(0.8)	64(52.9)	37(30.6)	24(19.8)	3(2.5)	252(42.4)	176(29.6)	66(11.1)	10(1.7)
口腔内不快感	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
歯周病	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
口内炎	5(2.1)	4(1.7)	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	7(1.2)	6(1.0)	1(0.2)	0
舌障害	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
歯痛	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
嘔吐	20(8.5)	15(6.4)	5(2.1)	0	30(12.6)	20(8.4)	8(3.4)	2(0.8)	22(18.2)	14(11.6)	4(3.3)	4(3.3)	72(12.1)	49(8.2)	17(2.9)	6(1.0)
消化管運動過剰	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
空気嚥下	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
口の感覚鈍麻	3(1.3)	3(1.3)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	32(13.6)	23(9.7)	8(3.4)	1(0.4)	37(15.5)	27(11.3)	8(3.4)	2(0.8)	12(9.9)	6(5.0)	6(5.0)	0	81(13.6)	56(9.4)	22(3.7)	3(0.5)
無力症	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
胸部不快感	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	6(1.0)	6(1.0)	0	0
胸痛	4(1.7)	4(1.7)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
悪寒	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
薬物相互作用	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
異常感	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
冷感	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
熱感	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
易刺激性	3(1.3)	2(0.8)	0	1(0.4)	7(2.9)	6(2.5)	1(0.4)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	12(2.0)	9(1.5)	2(0.3)	1(0.2)
局所腫脹	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
倦怠感	11(4.7)	7(3.0)	4(1.7)	0	17(7.1)	12(5.0)	3(1.3)	2(0.8)	6(5.0)	3(2.5)	3(2.5)	0	34(5.7)	22(3.7)	10(1.7)	2(0.3)
浮腫	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
末梢性浮腫	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
発熱	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	8(1.3)	6(1.0)	2(0.3)	0
体温調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
異物感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
肝胆道系障害	3(1.3)	1(0.4)	2(0.8)	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	7(1.2)	3(0.5)	4(0.7)	0
肝機能異常	3(1.3)	1(0.4)	2(0.8)	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	6(1.0)	2(0.3)	4(0.7)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	13(5.5)	11(4.7)	2(0.8)	0	18(7.6)	17(7.1)	1(0.4)	0	4(3.3)	4(3.3)	0	0	35(5.9)	32(5.4)	3(0.5)	0
膀胱炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
蓄膿	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
毛包炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
鼻咽頭炎	10(4.2)	8(3.4)	2(0.8)	0	17(7.1)	16(6.7)	1(0.4)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	30(5.0)	27(4.5)	3(0.5)	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	3(1.3)	1(0.4)	2(0.8)	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	4(0.7)	1(0.2)	2(0.3)	1(0.2)
アルコール中毒	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
手骨折	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
肋骨骨折	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	2(0.3)	0	1(0.2)	1(0.2)
挫傷	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
臨床検査	62(26.3)	45(19.1)	17(7.2)	0	65(27.3)	46(19.3)	19(8.0)	0	39(32.2)	23(19.0)	16(13.2)	0	166(27.9)	114(19.2)	52(8.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(3.4)	7(3.0)	1(0.4)	0	16(6.7)	13(5.5)	3(1.3)	0	7(5.8)	7(5.8)	0	0	31(5.2)	27(4.5)	4(0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(3.0)	7(3.0)	0	0	9(3.8)	9(3.8)	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	19(3.2)	19(3.2)	0	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中コレステロール減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血中コレステロール増加	5(2.1)	5(2.1)	0	0	7(2.9)	7(2.9)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	13(2.2)	13(2.2)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(3.4)	5(2.1)	3(1.3)	0	8(3.4)	5(2.1)	3(1.3)	0	4(3.3)	3(2.5)	1(0.8)	0	20(3.4)	13(2.2)	7(1.2)	0
血中クレアチニン増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5(2.1)	5(2.1)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	6(1.0)	6(1.0)	0	0
血中カリウム減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
血圧低下	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血圧上昇	6(2.5)	4(1.7)	2(0.8)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	9(1.5)	6(1.0)	3(0.5)	0
血中プロラクチン増加	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	4(0.7)	2(0.3)	2(0.3)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	8(3.4)	7(3.0)	1(0.4)	0	14(5.9)	12(5.0)	2(0.8)	0	4(3.3)	4(3.3)	0	0	26(4.4)	23(3.9)	3(0.5)	0
尿中ブドウ糖陽性	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	8(1.3)	5(0.8)	3(0.5)	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
ヘマトクリット減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
ヘマトクリット増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
ヘモグロビン減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	6(5.0)	3(2.5)	3(2.5)	0	8(1.3)	5(0.8)	3(0.5)	0
総鉄結合能減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
リンパ球数減少	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
リンパ球数増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
好中球数減少	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
好中球数増加	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
血小板数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
総蛋白増加	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
赤血球数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
赤血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
体重減少	16(6.8)	10(4.2)	6(2.5)	0	21(8.8)	16(6.7)	5(2.1)	0	11(9.1)	7(5.8)	4(3.3)	0	48(8.1)	33(5.5)	15(2.5)	0
体重増加	5(2.1)	3(1.3)	2(0.8)	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	7(1.2)	5(0.8)	2(0.3)	0
白血球数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(1.7)	0	2(1.7)	0	5(0.8)	2(0.3)	3(0.5)	0

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
白血球数増加	7(3.0)	6(2.5)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	0	0	0	0	10(1.7)	9(1.5)	1(0.2)	0
血中リン減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中リン増加	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心電図異常 P 波	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
尿中蛋白陽性	5(2.1)	3(1.3)	2(0.8)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	9(7.4)	7(5.8)	2(1.7)	0	17(2.9)	13(2.2)	4(0.7)	0
心電図 PR 延長	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.8)	2(0.8)	0	0	6(2.5)	6(2.5)	0	0	0	0	0	0	8(1.3)	8(1.3)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
代謝および栄養障害	13(5.5)	8(3.4)	4(1.7)	1(0.4)	10(4.2)	5(2.1)	5(2.1)	0	5(4.1)	5(4.1)	0	0	28(4.7)	18(3.0)	9(1.5)	1(0.2)
脱水	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
高カルシウム血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
低クロール血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
低ナトリウム血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
食欲亢進	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
体重変動	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
栄養障害	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
食欲減退	10(4.2)	5(2.1)	4(1.7)	1(0.4)	9(3.8)	5(2.1)	4(1.7)	0	4(3.3)	4(3.3)	0	0	23(3.9)	14(2.4)	8(1.3)	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	17(7.2)	13(5.5)	3(1.3)	1(0.4)	19(8.0)	15(6.3)	4(1.7)	0	7(5.8)	5(4.1)	1(0.8)	1(0.8)	43(7.2)	33(5.5)	8(1.3)	2(0.3)
関節痛	0	0	0	0	4(1.7)	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	4(0.7)	2(0.3)	2(0.3)	0
背部痛	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	3(0.5)	1(0.2)	0
側腹部痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
筋痙縮	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
筋力低下	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
筋骨格痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
頚部痛	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
四肢痛	4(1.7)	4(1.7)	0	0	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	8(1.3)	6(1.0)	1(0.2)	1(0.2)

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
重感	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	1(0.2)	0	1(0.2)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
筋骨格硬直	5(2.1)	3(1.3)	2(0.8)	0	6(2.5)	5(2.1)	1(0.4)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	13(2.2)	9(1.5)	4(0.7)	0
筋骨格不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
四肢不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	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）	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
子宮平滑筋腫	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
神経系障害	153(64.8)	84(35.6)	61(25.8)	8(3.4)	155(65.1)	84(35.3)	60(25.2)	11(4.6)	88(72.7)	44(36.4)	36(29.8)	8(6.6)	396(66.6)	212(35.6)	157(26.4)	27(4.5)
自律神経失調	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
痙攣	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	0	1(0.2)
意識レベルの低下	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
浮動性めまい	65(27.5)	46(19.5)	17(7.2)	2(0.8)	65(27.3)	40(16.8)	22(9.2)	3(1.3)	35(28.9)	19(15.7)	14(11.6)	2(1.7)	165(27.7)	105(17.6)	53(8.9)	7(1.2)
体位性めまい	33(14.0)	26(11.0)	7(3.0)	0	38(16.0)	29(12.2)	8(3.4)	1(0.4)	27(22.3)	14(11.6)	13(10.7)	0	98(16.5)	69(11.6)	28(4.7)	1(0.2)
異常感覚	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
味覚異常	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
構音障害	0	0	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
頭部不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
頭痛	68(28.8)	45(19.1)	18(7.6)	5(2.1)	60(25.2)	38(16.0)	21(8.8)	1(0.4)	44(36.4)	27(22.3)	13(10.7)	4(3.3)	172(28.9)	110(18.5)	52(8.7)	10(1.7)
過眠症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
感覚鈍麻	6(2.5)	4(1.7)	2(0.8)	0	10(4.2)	8(3.4)	2(0.8)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	19(3.2)	15(2.5)	4(0.7)	0
片頭痛	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
錯感覚	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	4(0.7)	4(0.7)	0	0
パーキンソニズム	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
精神運動亢進	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
セロトニン症候群	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
傾眠	91(38.6)	48(20.3)	41(17.4)	2(0.8)	85(35.7)	44(18.5)	34(14.3)	7(2.9)	37(30.6)	20(16.5)	15(12.4)	2(1.7)	213(35.8)	112(18.8)	90(15.1)	11(1.8)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
振戦	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	5(2.1)	5(2.1)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	9(1.5)	8(1.3)	1(0.2)	0
精神障害	45(19.1)	20(8.5)	20(8.5)	5(2.1)	70(29.4)	29(12.2)	32(13.4)	9(3.8)	29(24.0)	17(14.0)	10(8.3)	2(1.7)	144(24.2)	66(11.1)	62(10.4)	16(2.7)
異常な夢	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
激越	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
不安	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.4)	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	5(0.8)	1(0.2)	2(0.3)	2(0.3)

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
神経性過食症	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
妄想	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
うつ病	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	4(0.7)	0	2(0.3)	2(0.3)
幻聴	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
不眠症	32(13.6)	11(4.7)	17(7.2)	4(1.7)	58(24.4)	23(9.7)	28(11.8)	7(2.9)	23(19.0)	12(9.9)	10(8.3)	1(0.8)	113(19.0)	46(7.7)	55(9.2)	12(2.0)
故意の自傷行為	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
リビドー減退	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
躁病	1(0.4)	1(0.4)	0	0	4(1.7)	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	5(0.8)	3(0.5)	2(0.3)	0
中期不眠症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
悪夢	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
落ち着きのなさ	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
離脱症候群	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.5)	2(0.3)	0	1(0.2)
身体表現性障害	1(0.4)	1(0.4)	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
精神症状	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
早朝覚醒型不眠症	2(0.8)	2(0.8)	0	0	4(1.7)	3(1.3)	1(0.4)	0	0	0	0	0	6(1.0)	5(0.8)	1(0.2)	0
腎および尿路障害	22(9.3)	19(8.1)	3(1.3)	0	31(13.0)	24(10.1)	7(2.9)	0	28(23.1)	23(19.0)	5(4.1)	0	81(13.6)	66(11.1)	15(2.5)	0
尿管結石	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
排尿困難	17(7.2)	14(5.9)	3(1.3)	0	27(11.3)	21(8.8)	6(2.5)	0	23(19.0)	19(15.7)	4(3.3)	0	67(11.3)	54(9.1)	13(2.2)	0
血尿	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
頻尿	2(0.8)	2(0.8)	0	0	3(1.3)	2(0.8)	1(0.4)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	8(1.3)	7(1.2)	1(0.2)	0
尿失禁	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尿閉	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
排尿回数減少	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	8(3.4)	8(3.4)	0	0	5(2.1)	4(1.7)	1(0.4)	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	15(2.5)	14(2.4)	1(0.2)	0
無月経	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
月経困難症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
射精遅延	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
射精障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
月経過多	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
月経遅延	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
不規則月経	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
不正子宮出血	2(0.8)	2(0.8)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
性機能不全	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
外陰膣不快感	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7(3.0)	6(2.5)	1(0.4)	0	7(2.9)	6(2.5)	1(0.4)	0	7(5.8)	6(5.0)	1(0.8)	0	21(3.5)	18(3.0)	3(0.5)	0
息詰まり感	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
咳嗽	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	3(0.5)	3(0.5)	0	0
過換気	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
鼻漏	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
あくび	0	0	0	0	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0
上気道の炎症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
鼻腔内異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
咽頭紅斑	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
痰貯留	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
咽頭の炎症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
口腔咽頭痛	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	14(5.9)	11(4.7)	2(0.8)	1(0.4)	24(10.1)	17(7.1)	7(2.9)	0	18(14.9)	11(9.1)	7(5.8)	0	56(9.4)	39(6.6)	16(2.7)	1(0.2)
ざ瘡	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
脱毛症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
冷汗	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
薬疹	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
湿疹	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	3(0.5)	2(0.3)	1(0.2)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	0
多汗症	6(2.5)	4(1.7)	1(0.4)	1(0.4)	13(5.5)	8(3.4)	5(2.1)	0	7(5.8)	5(4.1)	2(1.7)	0	26(4.4)	17(2.9)	8(1.3)	1(0.2)
寝汗	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.5)	1(0.2)	2(0.3)	0
立毛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
そう痒症	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	6(1.0)	5(0.8)	1(0.2)	0
発疹	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	4(3.3)	2(1.7)	2(1.7)	0	9(1.5)	7(1.2)	2(0.3)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0

Table 34-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：816-JA

	18.75 mg (N=236)				75-150 mg (N=238)				Milnacipran (N=121)				合計 (N=595)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血管障害	3(1.3)	3(1.3)	0	0	6(2.5)	4(1.7)	1(0.4)	1(0.4)	10(8.3)	9(7.4)	1(0.8)	0	19(3.2)	16(2.7)	2(0.3)	1(0.2)
本態性高血圧症	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
高血圧	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	5(0.8)	4(0.7)	1(0.2)	0
末梢冷感	0	0	0	0	3(1.3)	3(1.3)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	5(0.8)	5(0.8)	0	0
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
ほてり	2(0.8)	2(0.8)	0	0	2(0.8)	2(0.8)	0	0	4(3.3)	3(2.5)	1(0.8)	0	8(1.3)	7(1.2)	1(0.2)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:30:36

34.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

34.4.3. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象が発現した 22 例（18.75 mg 群：9 例，75～150 mg 群：11 例，ミルナシプラン群：2 例）について以下に叙述した。

【18.75 mg 群】

7 組 7 番〔重篤な有害事象：肺がん（基本語：肺の悪性新生物）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 61 歳の女性で, 身長 145.0 cm, 体重 47.6 kg, 合併症は腰背部痛，膝関節症および老視，既往歴は子宮筋腫であった。気分障害の発症年齢 61 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 2 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はグッドミン，セルシンおよびルボックスであった。

2004 年 10 月 22 日より治験開始した。治験薬服用前の時点（10 月 22 日）で LDH は 278 IU/L とわずかに高値を示していたが，AST，ALT，γ-GTP 等の肝機能，CK 値などは基準値内であり，自他覚的な身体症状も認められなかった。2004 年 12 月 20 日より 2004 年 12 月 31 日まで感冒症状（微熱，咳，鼻症状）が認められ，その後も鼻炎症状が続いていた。治験は 2005 年 1 月 21 日に終了したが, 治験期間中に LDH 値の上昇がみられたため, 治験終了後追跡調査を行っていた。2005 年 1 月 26 日咳嗽が激しいため，患者は 2005 年 1 月 27 日近医内科を受診し，胸部 X 線撮影にて陰影を指摘され，同日中に A 病院で胸部 CT を撮影された。2005 年 2 月 4 日 A 病院担当医師より電話にて肺がんの確定診断を伝えられた。患者は 2005 年 2 月 5 日同病院に入院した。

治験責任医師等は肺がんの重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

肺がん：治験薬服用前よりLDH高値であったこと，背部痛が2004年9月よりあったこと，2005年1月27日の胸部X線およびCTの所見から，肺がんの発症は治験開始前であったと考えられ，治験薬と肺がんの発症には因果関係はないと考える。

ベンラファキシンに関する海外文献を検索したが，ベンラファキシンが肺がんの進行を助長した症例はみられない。本患者においては，明確な情報がないため，治験薬が肺がんの進行に関与したかどうかは不明である。

18 組 2 番〔重篤な有害事象：うつ病の悪化（基本語：うつ病）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 51 歳の女性で，身長 162.5 cm，体重 57.3 kg，合併症は胃酸過多および下痢，既往歴は外リンパ瘻，頚椎椎間板症および良性発作性頭位めまい症であった。気分障害の発症年齢 51 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 3 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

患者は 2005 年 7 月よりうつ病を発症した。当初，不眠，抑うつ気分などの症状が中心であったが，徐々に症状が悪化し，思考制止（重度でない），希死念慮などの症状が認められるようになり，2005 年 10 月 19 日，治験実施医療機関を受診した。

2005 年 10 月 25 日，治験参加の同意を取得し，治験開始となった。

2005 年 11 月 1 日，患者は不眠が続き，希死念慮もみられたため，担当医師より，入院して治療することを勧められ，家族と相談するよう患者に伝えられた。

2005 年 11 月 2 日，うつ症状の改善はなく，患者の意思により，治験実施医療機関に任意入院となった。希死念慮が強く，治験は中止された（2005 年 11 月 2 日朝食後までは治験薬を内服した）。

2005 年 11 月 5 日から 2005 年 11 月 18 日まではアナフラニール（25 mg/日）を静脈内投与し，その後パキシル（30 mg/日），アナフラニール（225 mg/日）等による内服治療が実施された。最終的にはアナフラニールを主剤とした維持療法に移行した。

また入院期間中，うつ病に起因すると思われる不安感に対しホリゾン注（10 mg）が投与された。

2006 年 5 月 2 日，うつ症状，不安症状は軽快し，退院となった。

治験責任医師等はうつ病の悪化の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

うつ病の悪化：症状はうつ症状の進行に伴い出現したものと考えられ，治験薬の使用で悪化したものではないと考える。

22 組 1 番〔重篤な有害事象：うつ病の悪化（基本語：うつ病）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 49 歳の女性で，身長 147.5 cm，体重 46.5 kg，合併症は感冒，魚鱗癬および慢性胃炎，既往歴は右臼蓋形成不全および肺炎であった。気分障害の発症年齢 39 歳，入院歴 6 回，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期は 1 年 9 ヵ月前であった。治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はデパス，ドグマチールおよびレンドルミンであった。

2005 年 3 月 14 日に治験薬の投与を開始した。

2005 年 3 月 18 日，除外選択基準に抵触することが判明した（塩酸ミルナシプランの内服があった）ため治験は中止となった。

2005 年 3 月 28 日，うつ病悪化傾向にあり，休養目的にて入院となった。

2005 年 4 月 30 日，うつ症改善により退院となった。

治験責任医師等はうつ病の悪化の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

うつ病の悪化：本治験を中止した後，他の治療薬による治療を開始した後に認められたうつ病の悪化であり，治験薬とは関連ない。

37 組 7 番〔重篤な有害事象：酩酊状態（基本語：アルコール中毒）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 23 歳の男性で, 身長 184.0 cm, 体重 73.0 kg, 合併症および既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 23 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 3 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はエチゾラム（デパス），デプロメールおよびパキシルであった。

2004 年 9 月 28 日より治験薬の投与を開始した。

2004 年 12 月 10 日に大学のゼミ対抗のボーリング大会があり, その打ち上げの飲み会に参加した。飲み会でビール，ワイン，日本酒，ウーロンハイなどを飲み，悪心，嘔吐が出現し，酩酊状態となったために A 病院に緊急搬送された。A 病院にて酩酊状態と判断され，特に処置は行われず，また検査なども施行されずに一泊入院した。

2004 年 12 月 11 日，悪心，嘔吐は消失し，酩酊状態は改善した。同日退院となった。

治験責任医師等は酩酊状態の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

酩酊状態：ベンラファキシンではアルコールによる精神機能および運動機能障害を増強しないことが報告されている。しかし，抗うつ薬とアルコールは相互に作用を増強することがあると報告されており，今回の事象に対する治験薬の因果関係がないとはいいきれない。

40 組 8 番〔重篤な有害事象：好中球減少（基本語：好中球減少症）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 50 歳の女性で，身長 155.1 cm，体重 50.8 kg，合併症は真珠腫および中耳炎，既往歴は虫垂炎であった。気分障害の発症年齢 40 歳，入院歴なし，うつ病相回数 9 回，今回エピソードの発症時期は 2 年 5 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

2005 年 10 月 18 日に治験参加の同意を取得した。

2005 年 11 月 2 日より治験薬の投与を開始し，2006 年 1 月 24 日に終了した。

治験開始時に白血球数 5100 cells/μL うち好中球 53%だったものが治験開始後より減少し始め，投与 12 週後の 2006 年 1 月 24 日には白血球数 2400 cells/μL，好中球 26%となり，2006 年 2 月 8 日には白血球数 1900 cells/μL，好中球 19%とさらに減少していることを確認した（2006 年 2 月 13 日）。直ちに患者に連絡を行い（2006 年 2 月 16 日），治験薬投与中止後より服薬していたミル

ナシプランの中止を指示し，易感染性の兆候が現れていないことを確認した。2006 年 2 月 22 日に診察，血液検査をしたところ，易感染性の兆候はなく，好中球，白血球数とも回復傾向にあることを確認した。

2006 年 3 月 24 日の血液検査にて，白血球数 6210 cells/μL，好中球 80%に復したことを確認した。

治験責任医師等は好中球減少の重篤度を「その他に準じて重大」，治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

好中球減少：治験薬投与開始後より，好中球を主として白血球数が減少し始めていることから，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断する。

48 組 2 番〔重篤な有害事象：椎間板ヘルニア（基本語：椎間板突出）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，単一エピソードの 26 歳の女性で，身長 157.0 cm，体重 56.0 kg，合併症は生理不順，弛緩性便秘，不眠症および片頭痛，既往歴は気管支喘息であった。気分障害の発症年齢 26 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 2 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

2004 年 12 月 7 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 2 月 16 日，会社で書類運びをした後から腰部に違和感があったが放置した。その後動けなくなり 2005 年 2 月 24 日に近医の整形外科へ緊急入院となり，持続硬膜外ブロックが施行された。

2005 年 3 月 1 日，腰痛が軽快したため退院となった。

2005 年 5 月 11 日に，その後，腰痛は出現していないことを確認した。

治験責任医師等は椎間板ヘルニアの重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

椎間板ヘルニア：書類運びをした後から腰部に違和感があったことから，椎間板ヘルニアの直接の原因は，書類運びと考えられ，今回の治験とは関係ないと考えられる。

74 組 6 番〔重篤な有害事象：左手首切創，うつの悪化（基本語：故意の自傷行為，うつ病）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，単一エピソードの 22 歳の女性で，身長 154.1 cm，体重 44.8 kg，合併症は頭痛，既往歴は熱性けいれんであった。気分障害の発症年齢 18 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 5 年前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はグッドミンであった。

2005 年 7 月 19 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 9 月 21 日 15 時頃に自宅にて左手首をリストカットし，近医にて 3 針縫合された。

2005 年 9 月 22 日，患者は治験実施医療機関に緊急来院した。うつ病の悪化により，治験を中止し抗うつ薬による通常の治療に変更する必要があると判断された。

2005 年 9 月 28 日，患者より入院加療を受けたいとの申し出があったが，当治験実施医療機関は満床であったため，A 病院に入院（任意入院）することとなった。

2005 年 9 月 29 日，A 病院にて左手首全抜糸施行され，創傷は治癒した。

2006 年 1 月 16 日，病状が落ち着いたため退院した。

治験責任医師等は左手首切創の重篤度を「その他に準じて重大」，うつ病の悪化の重篤度を「入院・入院延長」とし，治験薬との因果関係をいずれも「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

左手首切創，うつ病の悪化：本人の希望により，A病院にて入院加療となった。左手首切創はうつ病の悪化によるものと推測される。

77 組 6 番〔重篤な有害事象：転落事故（基本語：転倒）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 29 歳の女性で, 身長 158.0 cm, 体重 48.0 kg, 合併症はなく，既往歴は大腸憩室炎であった。気分障害の発症年齢 28 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 2 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

2005 年 10 月 17 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 12 月 12 日 22 時 30 分頃，ウイスキーを 4～5 杯のみ，ベランダ（3 階）で洗濯物を干していた時に誤って転落した。転落時に骨盤骨折，左上腕骨骨折，右気胸，右股関節脱臼し，A 病院にて入院加療となった。命には別状なく, 2 ヵ月はリハビリが必要の見込みとのことであった。

2006 年 3 月 28 日に A 病院担当医より，患者は 2006 年 1 月 26 日に退院した旨の報告を受けた。

治験責任医師等は転落事故の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係をいずれも「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

転落事故：アルコール飲酒下に伴う転落事故と患者は述べており，因果関係は「関連なし」と思われる。

96 組 2 番〔重篤な有害事象：自殺企図（過量服用）（基本語：自殺企図）〕

本患者は重症（精神病の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，反復性の 23 歳の女性で，身長 161.0 cm，体重 66.2 kg，合併症は腰椎ヘルニア，既往歴は川崎病であった。気分障害の発症年齢 22 歳，入院歴なし，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期は 7 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

2005 年 9 月 15 日に治験薬の投与を開始し，2005 年 12 月 5 日に治験を終了した。

2005 年 12 月 28 日の 2 時頃，患者はロヒプノール 50 錠余りを過量服用した。

2005 年 12 月 28 日の 7 時 30 分頃，救急病院に入院し，直後より輸液療法，酸素吸入等以下の処置が行われた。

処置：ラクテック・ソリタ T3 4500mL，強力ネオミノファーゲン C 4A，ラシックス 40 mg，アネキセート 0.5 mg，酸素吸入

バイタルは安定しており，翌日には落ち着いていて問題なかったため 2005 年 12 月 29 日の 12 時に退院となった。患者は金銭的に困っており，ストレスが強かったため，自殺を考えて，ロヒプノールを過量服用したと言っている。

2006 年 1 月 25 日，患者は治験実施医療機関を受診し，死の願望はないことが確認された。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係をいずれも「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自殺企図（過量服用）：本報告は，治験終了後の過量服用である。患者は，金銭的に困っており精神的ストレスが強かったと考え，治験薬との因果関係はないと判断する。

【75～150 mg 群】

2 組 2 番〔重篤な有害事象：COHb 血症（基本語：一酸化炭素ヘモグロビン血症）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 47 歳の男性で，身長 171.0 cm，体重 75.0 kg，合併症はアレルギー性鼻炎，既往歴はアルコール依存症であった。気分障害の発症年齢 29 歳，入院歴なし，うつ病相回数不明，今回エピソードの発症時期は 8 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はセルシンおよびロラメットであった。

2004 年 10 月 7 日より治験薬の投与を開始した。

2004 年 12 月 2 日深夜 0 時患者宅で火災が発生した。患者と家族は無事であり，その後警察の事情聴取を受けた。警察にて，今回の火災原因は患者の電気ストーブの消し忘れによるものであり，自殺，薬の過量服用，タバコなどは否定された。患者と家族は煙を多く吸入したため，検査目的で A 病院を受診した。COHb 血症と診断され，酸素吸入処置により速やかに症状は回復した。身体的症状による入院の必要性はなかったが，患者の社会的理由（自宅全焼）により 1 泊入院となった。

患者は 2004 年 12 月 3 日に A 病院を退院したとのことであった。

治験責任医師等は COHb 血症の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

COHb血症：今回の火災原因は患者の電気ストーブの消し忘れによるものと警察で検証されている。COHb血症については火災によるものであり，本治験薬との因果関係はないと考える。

16 組 8 番〔重篤な有害事象：低栄養状態（基本語：栄養障害）〕

本患者は重症（精神病の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 27 歳の女性で，身長 151.0 cm，体重 46.5 kg，合併症はなく，既往歴は急性胃腸炎であった。気分障害の発症年齢 27 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 8 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴セパゾン，デプロメール，ハルシオンおよびロヒプノールであった。

2005 年 6 月 21 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 8 月 26 日，治験実施医療機関は，患者が 8 月 16 日に A 病院に入院し，8 月 24 日退院したとの連絡を受けた。

患者は 2005 年 8 月 31 日に治験実施医療機関を受診し，2005 年 8 月 13 日～2005 年 8 月 15 日に嘔吐したこと，A 病院では低栄養状態に対する治療（ソリタ T3 号，ソルデム 3A，ビタミン C，エンシュアリキッド）を受けたことが判明した。

本報告は，国内外の規制当局への有害事象報告のために緊急用治験薬割付コードの開封対象となり，2005 年 9 月 5 日に緊急用治験薬割付コードを開封した。

治験責任医師等は低栄養状態の重篤度を「入院」，治験薬との因果関係を「関連不明」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

低栄養状態：食欲もあり，精神状態も安定していた。2005年8月13日～8月15日に嘔吐があり，治験薬との関連は不明である。

17 組 5 番〔重篤な有害事象：うつ病性亜昏迷（基本語：うつ病）〕

本患者は重症（精神病の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，反復性の 38 歳の女性で，身長 157.3 cm，体重 66.7 kg，合併症および既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 33 歳，入院歴なし，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期は 4 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

2004 年 10 月 5 日に治験参加の同意を取得した後，治験を開始した。16 時頃帰宅したがこの頃よりブツブツと小言を言ってはすすり泣く状態となった。問いかけに対して的を射ない返答をする，または返答がないこともあった。小言の内容は「自分が皆に迷惑をかけて…」等自責的なものが多かった。20 時頃も同様の状態であったが，食事はほぼ通常どおり摂取した。21 時頃，治験薬を内服した後に当治験実施医療機関より処方されたレンドルミン（0.25）1 錠を内服したが，入眠しなかったため，21 時 30 分頃に以前他院で処方された睡眠薬（薬剤名不明）と焼酎コップ 1/2 杯を飲んで入眠した。

2004 年 10 月 6 日 7 時頃覚醒したが，2005 年 10 月 5 日夕方と同様の状態であった。7 時 30 分頃朝食を摂取し，治験薬を内服した。10 時頃夫が勤務先から自宅に電話をしたが，「どうしようもない，もうだめだ」等一方的に話し，会話にならなかった。

2004 年 10 月 6 日 15 時頃治験実施医療機関を受診し，うつ病性亜昏迷との診断で治験実施医療機関神経科に入院となった。入院後，生理食塩水 100 mL とアナフラニール 25 mg を点滴静注，夕食が摂取できなかったためソルデム 3A を点滴静注された。就寝前にパキシル 20 mg，サイレース 2 mg，ドラール 15 mg が投与され入眠したが，23 時 30 分頃覚醒しベンザリン 5 mg を追加投与，さらに 2004 年 10 月 7 日 1 時頃覚醒しヒルナミン 25 mg を追加投与された。

2004 年 10 月 7 日の朝は 7 時頃起床し，朝食を少量摂取した。問いかけに対する反応は遅いものの前日に比べ落ち着いており，簡単な質問には返答が得られた。昼食はほぼ全量摂取した。

治験責任医師等はうつ病性亜昏迷の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない（治験の基準では関連不明）」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

うつ病性亜昏迷：2004年10月5日治験実施医療機関受診時よりうつ状態にあったが，帰宅後よりうつ病性の亜昏迷状態となった。うつ病性亜昏迷は，治験薬の服用開始前から発現しており，治験薬との因果関係は少ないものと考える。

27 組 1 番〔重篤な有害事象：躁症状（基本語：躁病）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 30 歳の男性で, 身長 175.0 cm, 体重 64.8 kg, 合併症はなく，既往歴は胸部，臀部の膿疱であった。気分障害の発症年齢 30 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 1 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に対する前治療歴はなかった。

2005 年 5 月 10 日，治験に関する同意取得し，治験開始となった。

2005 年 5 月 17 日, 来院時軽度の躁状態が認められたが治験を中止するほどではないと判断され, I 薬を 7 日分を処方された。

2005 年 5 月 19 日，躁状態が継続しており，これ以上治験の継続は不可能と判断され，治験は中止された。躁病に対する治療としてリーマス（200）2 錠の投与が開始された。

2005 年 5 月 26 日，躁状態は継続しており，治験実施医療機関に入院となった。リーマス（200）は 3 錠へ増量された。

2005 年 6 月 6 日，退院した。

治験責任医師等は躁症状の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「多分関連あり」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

躁症状：患者の基礎疾患によるものと考えられるが，治験薬投与開始後躁状態となり，増量後に悪化が認められており，時間的関係からも治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断する。

32 組 7 番〔重篤な有害事象：不安感・不眠（基本語：不安・不眠症）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 47 歳の男性で，身長 174.0 cm，体重 72.0 kg，合併症は便秘症，既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 34 歳，入院歴 1 回，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期は 1 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

2004 年 11 月 19 日より治験薬の投与を開始した。

2004 年 12 月 3 日，不眠・不安感が増大したため，「入院して治療したい」と患者より申し出があったが，入院を要する程度ではないと判断され，治験薬を増量し（II 薬）経過観察となった。

2004 年 12 月 6 日，患者より，一人で寂しく不眠・不安感が続いているとの電話連絡があり，再受診となった。診察の結果，不安感は軽度であることから，再度，入院は不必要と判断され経過観察となった。なお，不眠に対する睡眠薬が変更された。食欲不振・吐き気の訴えに対し胃粘膜保護薬等が処方された。

2004 年 12 月 10 日，患者より，不眠・不安感・食欲不振・吐き気の訴えが継続してあった。入院治療の方が経済的負担も軽く早期治療を望むとの申し出があった。不眠・不安感の改善は認められず，体重の減少も続いていた。治験では併用薬の制限があるため治験を中止し患者の希望に従い入院治療することとなった。なお，II 薬を服用中であったため，安全性を考慮して漸減薬，抗不安薬，睡眠薬が処方された。

2004 年 12 月 13 日午後 4 時 30 分頃，治験実施医療機関に入院となった。

2004 年 12 月 16 日，頭部 CT 検査実施（入院時通常検査）をした結果，前頭葉および頭頂葉に年齢不相応の著明萎縮が認められた。2004 年 12 月 17 日に治験終了となった。

2005 年 1 月 6 日，入院後速やかにうつ症状は消失，睡眠も十分取れるようになり食欲も回復，体重の回復も順調であった。CT 検査で脳萎縮の所見を確認した後も脳器質障害を疑わせる症状は認められなかった。両親は既になく，同胞家族もいないため，生活や性格の変化などは情報が得られない。前頭葉および頭頂葉の萎縮が，治験開始時に既に存在していたことは，所見より容易に推測できるが，診察場面では萎縮を疑わせる症状や言動は認められなかった。

なお，患者は「脳器質性疾患」の精査のため 2005 年 2 月 28 日 A 病院精神神経科へ転院となった。

治験責任医師等は不安感・不眠の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

不安感・不眠：入院治療を希望する理由は，生活不安が主体（冬を一人で過ごすのは久しぶりで，孤独感が強い）であり，治験薬との因果関係は認められない。

前頭葉および頭頂葉の著明萎縮については，治験前の情報が得られないが，診察場面で萎縮を疑わせる症状や言動は認められなかった。しかし，治験開始時に既に存在していたことは，所見より容易に推測でき，治験薬との因果関係はないと考える。

36 組 9 番〔重篤な有害事象：不安発作（基本語：不安）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 64 歳の男性で, 身長 164.7 cm, 体重 59.8 kg, 合併症はなく，既往歴は十二指腸潰瘍であった。気分障害の発症年齢 47 歳，入院歴なく，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 17 年前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はドグマチール錠およびレキソンタン錠であった。

2005 年 6 月 15 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 6 月 30 日自宅で不安発作をおこした。患者によれば, 我慢することでおさまったという。2005 年 7 月 5 日に治験実施医療機関を受診し，恐怖心を語り治験中止を希望した。また，患者より，今後，同様の症状が出たときに，自らおさめきれないとの不安を述べ，入院治療を受けたいとの希望があり，2005 年 7 月 7 日に A 病院（治験実施医療機関満床のため）へ入院となった。

2005 年 9 月 29 日，患者の不安をはじめとする精神症状は軽減し，退院となった。その後，引き続き A 病院に通院している。

治験責任医師等は不安発作の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

不安発作：元来，不安の強い方である。不安発作が治験薬によるものか，治験をしていること自体が緊張を伴ったものであった結果によるものか，他の要因かは明らかではない。

37 組 3 番〔重篤な有害事象：薬疹，薬物相互作用（基本語：薬疹，薬物相互作用）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 27 歳の女性で, 身長 153.4 cm, 体重 47.0 kg, 合併症はなく，既往歴は左顎下腺腫瘍であった。気分障害の発症年齢 24 歳，入院歴なく，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 2 年 6 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はデプロメール錠およびワイパックス錠であった。

2005 年 6 月 14 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 8 月 23 日より咽頭痛が出現し，2005 年 8 月 24 日に近医内科クリニックにてポララミン 6 mg/日，カルジール 1200 mg/日，メイアクト 300 mg/日が処方され，24 日～25 日の 2 日間内服した。

2005 年 8 月 27 日, 症状が改善しなかったため, 他の内科クリニックを受診し, サワシリン 750 mg/日，リン酸コデイン散 1%，ムコソルバン 45 mg/日，ポララミン 6 mg/日，スロービット 100 mg/日が処方され，27 日～28 日の 2 日間内服した。

2005 年 8 月 31 日，依然症状が改善しなかったため，A 病院耳鼻科を受診した。急性扁桃炎と診断され，ブロアクト 1 g，ダラシン 600 mg が点滴静注されたところ，薬疹が認められ即日入院となった。ソルデム 3A 100 mL，強力ネオミノファーゲン C 40 mg の投与を受けた。WBC，CRP は正常値であった。

2005 年 9 月 1 日，ソルデム 3A 1000 mL, 強力ネオミノファーゲン C 40 mg, ソルコーテフ 300 mg が投与された。薬疹は消失した。

2005 年 9 月 2 日，ソルデム 3A 500 mL，強力ネオミノファーゲン C 40 mg，ソルコーテフ 100 mg が投与された。血液検査で WBC，CRP および肝機能に問題がなかったため退院となった。

患者は, 2005 年 8 月 29 日の夕食後服用分から 2005 年 9 月 2 日の朝食後服用分までの治験薬は服用していない。

本報告は，国内外の規制当局への有害事象報告のために緊急用治験薬割付コードの開封対象となり，2005 年 9 月 15 日に緊急用治験薬割付コードを開封した。

治験責任医師等は薬物相互作用および薬疹の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」，急性扁桃腺炎に関する治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

薬疹，薬物相互作用：A病院の耳鼻科担当医によると，治験開始以前にもブロアクト，ダラシンの使用歴があり，特に副作用などの問題はなかったとのことである。しかし，今回これら薬剤の投与後に薬疹が認められたことから，治験薬とブロアクト，ダラシンとの相互作用の可能性も否定できないため，薬疹と治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判断する。その他2005年8月24日～25日に内服したポララミン，カルジール，メイアクトや，2005年8月27日～29日内服したサワシリン，リン酸コデイン散，ムコソルバン，ポララミン，スロービットとの関連性も否定はできない。

47 組 3 番〔重篤な有害事象：急性薬物中毒（基本語：企図的過量投与）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 22 歳の女性で，身長 165.0 cm，体重 54.0 kg，合併症および既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 22 歳, 入院歴なく, うつ病相回数は初回, 今回エピソードの発症時期は 3 ヵ月前, 治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はデパス錠であった。

2005 年 3 月 7 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 3 月 19 日 23 時頃，レンドルミン 6 錠服用し，A 病院に救急搬送された。搬送時の意識レベルはやや傾眠傾向であった。A 病院にて点滴静注（内容不明），胃洗浄が行われ，経過観察のため入院した。

2005 年 3 月 20 日，意識レベルも戻り退院となった。

治験責任医師等は急性薬物中毒の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

急性薬物中毒：家庭環境によるストレスと原疾患による不眠により，発作的に大量服薬したものと考えられ，治験薬との因果関係は「関連なし」と考える。

47 組 8 番〔重篤な有害事象：急性薬物中毒（基本語：企図的過量投与）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 21 歳の女性で，身長 158.0 cm，体重 57.0 kg，合併症および既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 18 歳，入院歴なく，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 3 年 7 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はなかった。

2004 年 11 月 4 日より治験を開始したが，うつ状態の悪化により 2004 年 11 月 29 日に中止となった。

2004 年 12 月 13 日の朝，睡眠薬等を大量に服用し，A 病院に救急搬送された。A 病院到着時の意識レベルは JCS III-300 で，ICU にて輸血等の治療が行われた。

2004 年 12 月 14 日，朝には意識レベルも戻り歩行可能となったため退院となった。

大量服用した薬剤は以下のとおり。

パキシル（20）×14 錠，リーゼ（5）×14 錠，ハルシオン（0.25）×4 錠

治験責任医師等は急性薬物中毒の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

急性薬物中毒：治験は2004年11月29日に中止となり，その後抗うつ薬，抗不安薬，睡眠薬により症状は安定していた。

2004年12月13日の薬物の大量服薬は，会社の同僚にクリニックを受診していることを非難され衝動的に行ったものであり，治験薬との因果関係はないものと考える。

72 組 7 番〔重篤な有害事象：けいれん発作（基本語：痙攣）〕

本患者は軽症の大うつ病性障害，単一エピソードの 28 歳の男性で，身長 168.2 cm，体重 72.0 kg，合併症はアルレギー性鼻炎，既往歴は逆流性食道炎および小児熱性けいれんであった。気分障害の発症年齢 25 歳，入院歴なく，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 3 年 10 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はアロファルム，デパス，ハルシオン，パキシルおよびリスミーであった。

2005 年 1 月 27 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 2 月 23 日～2005 年 2 月 24 日未明にかけて，職場の知人のお祝いで祝杯をあげ，長時間かけてビールをコップ 4 杯飲んだ。

2005 年 2 月 24 日 7 時 50 分頃突然意識を失い，口から舌を出すようにして，約 3 分間の全身性痙攣が出現した。

8 時 30 分頃救急病院に搬送されたときは軽い朦朧状態であった。

搬送先の病院での治療内容 : 点滴 ; ビーン F 500mL，ソリタ T_3 200mL，検査値 ; 尿酸 13.4 mg/dL，Na 133 mEq/L，Cl 96 mEq/L，ALT 59 IU/L，アミラーゼ 29 IU/L，CRP 4.7 mg/dL，WBC 129×10^2，RBC 542×10^3，Neut 83.8%，Lymph 10.8%，Eosin 0.2%，動脈血 pH 7.335，Pco_2 27.7 mmHg，Po_2 91 mmHg

意識は 2 時間ほどで清明となった。

治験責任医師等はけいれん発作の重篤度を「その他に準じて重大」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

けいれん発作：1歳半，5歳半，8歳半の合計3回40ºC近い高熱時に熱性けいれんの既往があるが，扁桃腺切除後は発熱することもなく，けいれんも起きたことはない。今回けいれん発作前の2005年2月22日頃より微熱と悪寒が出現していたとのことであり，発熱と治験薬の両者がけいれん発作に関連したと考えられる。

その後の聞き取りにより，けいれん発作前に前夜は一睡もせず，約36時間連続して覚醒していたことが判明した。検査では側脳質の拡大等の脳実質に軽度の異常所見があることも判明した。アルコールを大量に飲んでおりこれらが重なってけいれん発作の出現に至ったと考える。

96 組 10 番〔重篤な有害事象：自殺企図（基本語：自殺企図）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，反復性の 33 歳の男性で，身長 159.7 cm，体重 58.6 kg，合併症はなく，既往歴は胃炎であった。気分障害の発症年齢 20 歳，入院歴なく，うつ病相回数は不明，今回エピソードの発症時期は 2 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に対する前治療歴はスタマクリット，ソラナックス，ノリトレン，ベタマック T，レンドルミンおよびロミニアンであった。

2005 年 6 月 9 日に治験参加の同意を取得し，2005 年 6 月 11 日よりスルピリド，塩酸ノルトリプチリンのウォッシュアウトの後，2005 年 6 月 14 日に治験への登録となった。

2005 年 6 月 14 日，開始薬の服用を開始した。

2005 年 6 月 23 日，自宅にて職場の上司から過去に言われた言葉を次々思い出し，死を考えるに至った。電気コードで自分の力で首にまいて締めたが，近くにいたおじが制止してやめた。

翌日，職場退職願を出し，心はすっきり晴れた。

2005 年 6 月 28 日に患者より上記の事実を聴取した。

2005 年 7 月 5 日には，患者は笑顔で話をし，「現在，自殺願望はなく仕事をやめたことで心が軽くなった」と述べた。治験の継続は可能と判断され，治験は継続された。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「その他に準じて重大」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自殺企図：治験薬によって患者の心が変わったわけではない。患者は「職場のいやなことをずっと考えていて，このときそのことが強く心に浮かんだ」と述べている。

【ミルナシプラン群】

57 組 7 番〔重篤な有害事象：急性前立腺炎（基本語：前立腺炎）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 47 歳の男性で，身長 169.0 cm，体重 64.6 kg，合併症はアレルギー性鼻炎および胆のうポリープ，既往歴は網膜剥離手術であった。気分障害の発症年齢 45 歳，入院歴なく，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 1 年 5 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はアナフラニール，アモキサン，セニラン，セパゾン，ソラナックス，トフラニール，ノクスタール，レスミットおよびロヒプノールであった。

2005 年 11 月 8 日より治験を開始した。

2005 年 11 月 19 日患者からの申し出により，治験中止となった。その後も当該治験実施医療機関にて治療を継続していた。

2005 年 12 月 11 日頃より排尿時痛が発現し，2005 年 12 月 13 日に発熱したため近医を受診したところ，内服で抗生物質（クラビット）を処方された。念のため 2005 年 12 月 14 日に A 病院の泌尿器科を受診し，血液検査，尿検査で異常は認められなかったが，エコー検査で急性前立腺炎と診断され，同日入院となった。抗生物質（カルベニン点滴）が点滴投与されたが，発熱が続き解熱剤（ロキソニン，ボルタレン坐薬）も使用された。

症状軽快して 2005 年 12 月 20 日に 1 週間分の抗生物質が処方され退院となった。2006 年 1 月中旬まで抗生物質（クラビット）を頓用で服用し，A 病院を受診して検査結果に問題なく，処方もなく経過観察となった。

治験責任医師等は急性前立腺炎の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

急性前立腺炎：一般的に抗うつ薬と急性前立腺炎との因果関係はないと考えられる。また，治験薬服用終了後1ヵ月弱が経過しており当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」とした。

77 組 8 番〔重篤な有害事象：うつの悪化（基本語：うつ病）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 33 歳の女性で, 身長 160.0 cm, 体重 44.4 kg, 合併症はなく，既往歴は自律神経失調症であった。気分障害の発症年齢 33 歳，入院歴なく，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 1 ヵ月前，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病に対する前治療歴はソラナックスであった。

2005 年 10 月 8 日より治験開始。治験開始時の HAM-D_{17} 合計点は 19 点であった。

2005 年 10 月 26 日，3 週評価日には，HAM-D_{17} 合計点は 6 点と下がり経過良好であった。

2005 年 11 月上旬に，近隣の人から強い非難をうけ，自責感が強くなり，2005 年 11 月 4 日には HAM-D_{17} 合計点は 16 点となり，うつの悪化が認められた。2005 年 11 月 4 日に I 薬から II 薬に増量され，治験継続していたが，改善が認められず 2005 年 11 月 11 日に治験を中止して，入院加療することとなった。

2005 年 11 月 15 日，患者は近郊の精神科病院に入院となった。

治験責任医師等はうつ病悪化の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「たぶんなし【CRF：関連ないともいえない】」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

うつ病悪化：強いストレスによる反応性のうつの悪化であるため，ほとんど治験薬との関係はないと考える。

34.4.4. 有害事象による中止

有害事象または躁転により中止した 43 例（18.75 mg 群：13 例，75～150 mg 群：17 例，ミルナシプラン群：13 例）の一覧を Table 34-15 に示した。

Table 34-15. 有害事象による中止一覧：816-JA

患者番号（組番）	年齢/性別	中止理由	有害事象	因果関係	重症度(最高)	重篤度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
18.75 mg 群										
009-07	32/女	有害事象	悪心	あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	2	15
			不安	なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	14
			早朝覚醒型不眠症	なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	14
014-01	35/女	有害事象	悪心	あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	4
			嘔吐	あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	4
			自律神経失調	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	22
			頭痛	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	22
			血中コレステロール増加	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	追跡不能	2	
			リンパ球数減少	あり	中等度	重篤でない	無	追跡不能	2	
			好中球数増加	あり	中等度	重篤でない	無	追跡不能	2	
			白血球数増加	あり	中等度	重篤でない	無	追跡不能	2	
			尿中蛋白陽性	あり	軽度	重篤でない	無	追跡不能	2	
025-04	29/女	有害事象	悪心	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	3
			錯感覚	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	3
			心筋梗塞	ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	7
030-10	25/女	有害事象	月経遅延	なし	軽度	重篤でない	無	消失・回復	43	2
034-03	29/女	有害事象	悪心	あり	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	13
042-10	64/女	有害事象	妄想	たぶんあり	中等度	重篤でない	有	軽快	71	37
048-02	26/女	有害事象	椎間板突出	なし	中等度	重篤	有	消失・回復	69	7
055-04	54/女	有害事象	不安	なし	中等度	重篤でない	無	軽快	2	22
			口腔内不快感	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	5	19
056-06	36/女	有害事象	浮動性めまい	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	13
			体位性めまい	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	13
			頭痛	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	13
			傾眠	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	13
077-02	54/女	有害事象	浮動性めまい	ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	18
			錯感覚	ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	3
			倦怠感	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	24
			筋骨格痛	ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	24
077-06	29/女	有害事象	転倒	なし	高度	重篤	有	軽快	57	107
			上腕骨骨折	なし	中等度	重篤でない	有	軽快	57	107
			関節脱臼	なし	軽度	重篤でない	有	軽快	57	107
			骨盤骨折	なし	中等度	重篤でない	有	軽快	57	107
			気胸	なし	中等度	重篤でない	有	軽快	57	107
092-02	32/女	有害事象	動悸	ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	2	6
			易刺激性	ないともいえない	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	6
			食欲減退	ないともいえない	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	6
			不安	ないともいえない	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	6
			うつ病	ないともいえない	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	6
095-06	48/男	有害事象	肝機能異常	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	15	16
			高血糖	なし	中等度	重篤でない	無	軽快	15	16
75～150 mg 群										
003-02	50/男	躁転	躁病	ないともいえない	軽度	重篤でない	有	消失・回復	43	305
003-10	33/女	躁転	躁病	ないともいえない	軽度	重篤でない	有	消失・回復	55	334
009-10	39/女	有害事象	不眠症*	なし	高度	重篤でない	有	消失・回復	-3	7
			動悸	たぶんあり	高度	重篤でない	無	消失・回復	2	3
015-10	30/女	有害事象	悪心	ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	2	21
			嘔吐	ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	2	21
020-02	43/女	躁転	躁病	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	6	22
020-10	35/男	有害事象	不安	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	9	14

Table 34-15. 有害事象による中止一覧：816-JA

患者番号（組番）	年齢/性別	中止理由	有害事象	因果関係	重症度(最高)	重篤度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
023-03	38/男	有害事象	浮動性めまい	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	4	15
			体位性めまい	あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	4	15
			手骨折	たぶんあり	高度	重篤でない	無	消失・回復	18	49
			肋骨骨折	たぶんあり	高度	重篤でない	無	消失・回復	18	49
			四肢痛	たぶんあり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	18	49
			筋骨格系胸痛	たぶんあり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	18	49
024-04	37/女	有害事象	傾眠	あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	3	15
027-01	30/男	躁転	躁病	たぶんあり	中等度	重篤	有	軽快	10	188
042-06	52/女	有害事象	動悸	たぶんあり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	2	31
			不眠症	たぶんあり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	22	11
044-03	27/男	有害事象	関節痛	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	8
049-01	58/男	有害事象	口内乾燥	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			易刺激性	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			食欲減退	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			排尿困難	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
050-10	55/女	有害事象	嘔吐	あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	4
089-03	38/男	有害事象	傾眠	あり	軽度	重篤でない	無	不変	2	9
089-08	43/男	有害事象	頭痛	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	7
			多汗症	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	7
094-09	37/男	有害事象	異物感	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	15	18
			便秘	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	16	17
			排尿困難	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	16	17
101-06	62/男	有害事象	悪心	あり	中等度	重篤でない	有	軽快	2	63
ミルナシプラン群										
010-07	39/男	有害事象	腹部不快感	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	5	10
			消化不良	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	5	10
015-02	38/男	有害事象	心拍数増加	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	60
			血圧上昇	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	22	86
023-09	58/女	有害事象	頻脈	あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	32	30
024-09	26/女	有害事象	動悸	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	70
			不眠症	ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	14	99
			傾眠	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	22	91
027-10	31/女	有害事象	悪心	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	16
			浮動性めまい	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	16
			下痢	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	8	10
			嘔吐	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	8	10
			浮動性めまい	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	10
			体位性めまい	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	10
			頭痛	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	8	10
			不眠症	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	8	10
039-06	42/男	有害事象	悪心*	なし	軽度	重篤でない	有	消失・回復	-2	10
			浮動性めまい*	なし	軽度	重篤でない	無	消失・回復	-2	11
			頻尿*	なし	軽度	重篤でない	無	消失・回復	-2	11
			浮動性めまい*	なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	-1	7
			下痢	なし	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	9
			熱感	ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	5	18
			寝汗	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	5	18
041-05	32/女	有害事象	高血圧	ないともいえない	軽度	重篤でない	有	消失・回復	43	15
041-07	31/女	有害事象	動悸	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	8
			悪心	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	8
			嘔吐	たぶんあり	高度	重篤でない	無	消失・回復	1	8
			浮動性めまい	たぶんあり	高度	重篤でない	無	消失・回復	1	8

Table 34-15. 有害事象による中止一覧：816-JA

患者番号（組番）	年齢/性別	中止理由	有害事象	因果関係	重症度(最高)	重篤度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)
			浮動性めまい	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	8
			体位性めまい	ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	8
			過換気	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	1	8
046-06	35/女	有害事象	上腹部痛	ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	13	9
			多形紅斑	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	13	15
049-05	21/女	有害事象	悪心	たぶんあり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	4
			嘔吐	たぶんあり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	4
059-05	53/女	有害事象	嘔吐	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	3
071-01	20/女	有害事象	悪心	あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	15
			嘔吐	あり	軽度	重篤でない	有	消失・回復	1	15
			動悸	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			口内乾燥	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			無力症	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			倦怠感	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			浮動性めまい	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			振戦	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
			多汗症	あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	14
096-01	56/女	有害事象	不眠症	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	5
			動悸	たぶんあり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	4
			頭痛	たぶんあり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	4
			多汗症	あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	4
			食欲減退	あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	10

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
*：当該事象は治験薬服用前の発現であるため，有害事象の集計（Table 34-11～Table 34-14）には含まれていない。
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 19:34:32

34.4.5. 臨床検査

臨床検査値異常変動のうち重篤なものとしては，18.75 mg 群 1 例に好中球減少が認められた。中止に至った臨床検査値異常変動は 18.75 mg 群に 2 例に認められ，肝機能異常および高血糖が認められた 1 例および悪心，嘔吐，自律神経症状，頭痛，白血球増加，好中球増加，リンパ球減少，総コレステロール上昇および蛋白尿が認められた 1 例であり，いずれも重症度は，中等度もしくは軽度であった。

34.4.6. その他の安全性パラメータ

拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上上昇した状態が 3 回連続で計測された患者を持続性高血圧例と定義した。持続性高血圧は 18.75 mg 群で 5 例（2.1%），75～150 mg 群で 4 例（1.7%），ミルナシプラン群で 6 例（5.0%）に認められたが，うち異常変動と判断されたのは，75～150 mg 群 2 例（030 組 07 番，022 組 10 番），ミルナシプラン群 3 例（038 組 04 番，041 組 05 番，015 組 02 番）であった。

心電図に関する有害事象は，心電図 QT 延長 4 例（75～150 mg 群 1 例，ミルナシプラン群 3 例），心電図 PR 延長 1 例（18.75 mg 群），心電図異常 1 例（ミルナシプラン群），心電図異常 P 波 1 例（18.75 mg 群），心電図異常 T 波 1 例（ミルナシプラン群）であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。このうち，中等度と判定された有害事象は心電図 QT 延長 2 例（75～

150 mg 群 1 例，ミルナシプラン群 1 例）および心電図異常 1 例（ミルナシプラン群）であり，それ以外は軽度であった。

34.5. 結論

最終評価時の HAM-D_{17} 反応率を用いた有効性の評価において，75～150 mg 群のミルナシプラン群に対する非劣性が検証された。しかしながら，75～150 mg 群と 18.75 mg 群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

有害事象および因果関係を否定できない有害事象の発現率は 3 群ともに 90%以上であったが，75～150 mg 群の因果関係を否定できない有害事象の発現率はミルナシプラン群よりも統計的に有意に低かった。

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は，悪心，傾眠，頭痛，浮動性めまい，口内乾燥，便秘，鼻咽頭炎，不眠症，動悸，体位性めまい，調節障害，嘔吐，排尿困難，下痢であった。これらの有害事象のうち，ミルナシプラン群よりも 75～150 mg 群で発現率の高かった有害事象（群間差 5%以上）は，傾眠，口内乾燥および不眠症であり，75～150 mg 群よりもミルナシプラン群で発現率の高かった有害事象（群間差 5%以上）は，悪心，頭痛，動悸，体位性めまい，嘔吐，排尿困難であった。

75～150 mg 群で治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は，低栄養状態，薬疹，薬物相互作用，うつ病性亜昏迷，不安発作，躁症状およびけいれん発作であり，いずれもベンラファキシン ER の有害事象として既に知られている事象であった。

以上より，うつ病患者に対するベンラファキシン ER の有効性および安全性が確認された。

35. B2411263 試験（評価資料）5.3.5.1.3

治験の標題： 大うつ病性障害の成人外来患者を対象としたベンラファキシン ER の有効性および安全性を評価するプラセボ対照，無作為化，二重盲検，多施設共同試験

35.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・大うつ病性障害患者に対するベンラファキシン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）の抗うつ作用を，プラセボを対照として比較し，優越性を検証する。 **副次目的：** ・大うつ病性障害患者に対するベンラファキシンERの安全性および忍容性を評価する。 ・ベンラファキシンおよびODVの薬物動態を検討する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（単一エピソードまたは反復性），DSM-IV-TR分類
選択基準	以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 1. 20歳以上の男性あるいは女性患者 2. 外来通院患者 3. 治験期間中および治験薬の最終投与後から少なくとも28日間は適切な避妊を行うことに同意した患者（妊娠する可能性がない女性は除く）。 4. 精神疾患の分類と診断の手引き第4版（DSM-IV-TR）の診断基準により，精神症状を伴わない，大うつ病性障害と診断された，「大うつ病性障害，単一エピソード」もしくは「大うつ病性障害，反復性」の患者 5. スクリーニング期開始時に，現エピソードを，単一エピソードの場合は90日以上，反復性の場合は28日以上継続している患者 6. スクリーニング期開始時およびベースラインにおけるMADRSの合計点が26以上の患者。また，ベースラインのMADRSの合計点が，スクリーニング期開始時より25%以上減少または増加していない患者 7. スクリーニング期開始時およびベースラインにおける$QIDS_{16}$-SR-Jの合計点が16以上の患者 8. スクリーニング期開始時およびベースラインにおけるCGI-Sのスコアが4以上の患者 9. 本試験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，本人による同意が得られた患者 10. 本試験に参加し，予定されている来院，治療計画，検査およびその他の治験手順に従う意思および能力を有している患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. ベンラファキシンまたはデスベンラファキシンでの治療歴がある患者 2. ベンラファキシンおよびデスベンラファキシンに対して過敏症のある患者 3. DSM-IV-TRの診断基準に該当する，第2軸の人格障害または精神遅滞の患者 4. スクリーニング期開始前12ヵ月以内に，DSM-IV-TRの診断基準を満たすアルコールまたは向精神物質（ニコチンやカフェインを除く）の乱用もしくは依存症の患者 5. 現在および過去において，DSM-IV-TRの診断基準に該当する統合失調症，妄想性障害，あるいは他の精神病性障害である（あった）患者 6. 現在および過去において，DSM-IV-TRの診断基準に該当する認知症である（あった）患者 7. 現在および過去において，双極性障害，心的外傷後ストレス障害，強迫性障害と判断された患者 8. スクリーニング期開始前12ヵ月以内に，全般性不安障害，パニック障害，も

項目	内容
	しくは社会不安障害が主診断と判断された患者 9. 親，兄弟姉妹，子供が双極性障害である患者 10. 自殺の危険性がある患者 11. 現エピソードまたは過去のエピソードにおいて，2剤以上の抗うつ剤に対して治療効果がなかった患者 12. 電気けいれん療法（ECT）の治療歴のある患者 13. スクリーニング期開始前12週間以内に，精神疾患で入院していた患者 14. 過去に抗うつ剤のコンプライアンスが悪かった患者 15. スクリーニング期開始時に6ヵ月以上のベンゾジアゼピン系薬剤での治療歴がある患者（週3回以下の頓服は除く） 16. 妊娠中の女性，授乳中の女性，妊娠していることが疑われる女性および治験期間中に妊娠することを希望する女性 17. 一般身体疾患または神経疾患によるうつ病あるいは物質誘発性のうつ病の患者 18. 小児期の単発性熱性痙攣を除く痙攣性疾患の既往のある患者 19. 臨床上問題となる肝疾患，腎疾患，肺疾患，心血管系疾患（コントロール不良の高血圧を含む），眼疾患，神経疾患およびその他の疾患を有する患者 20. 薬剤の吸収・排泄を妨げる消化器疾患の既往もしくは合併，または手術の既往のある患者 21. 皮膚の基底細胞癌および扁平上皮癌を除く悪性腫瘍の既往歴（2年以内）を有する患者 22. 眼圧上昇，または急性狭隅角緑内障の既往あるいは合併のある患者 23. スクリーニング期開始前90日以内に，臨床上問題となる急性疾患の既往歴を有する患者 24. スクリーニング期開始前180日以内に，心筋梗塞の既往歴を有する患者 25. スクリーニング期開始時の身体的検査，心電図，臨床検査値において臨床上問題となる異常と判断された患者 26. 治験実施計画書に規定する併用禁止治療を使用している患者 27. スクリーニング期開始前3ヵ月以内に他の治験に参加していた患者，または本試験参加中に他の治験に参加することを希望する患者 28. 治験実施施設のスタッフおよびその親類縁者，または治験実施業務に直接関わっているファイザー従業員 29. 他の重症の急性・慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性のある，または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，あるいは治験責任（分担）医師が本試験への参加を不適切と判断した患者
目標被験者数	534例 〔75 mg群：178例，75～225 mg群：178例，プラセボ群：178例〕 [目標被験者数の設定根拠] 75 mgおよび75～225 mg群のHAM-D_{17}合計点における抗うつ効果が同程度であり，ベースラインから8週間投与後の評価時までの変化量において，プラセボ群との母平均の差として–3.0が期待できるとし，誤差の標準偏差を8.0と仮定する。このとき，75 mg群対プラセボ群，および75～225 mg群対プラセボ群の比較において，有意水準0.025の2回の片側検定で同時に統計的有意差を検出できる確率を90%以上担保するためには，解析対象として各治療群に178例以上，合計で534例以上が必要であると算出された。
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/ロット番号11-004274 ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/ロット番号11-005213 ベンラファキシンERプラセボカプセル/ロット番号11-004253，11-005130

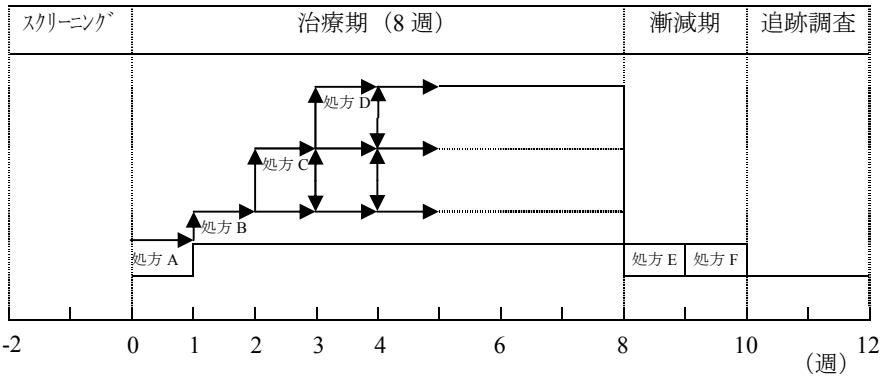
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量</td><td>1日1回夕食後（夕食後の服用で忍容性に問題がある場合，あるいは夕食後の服用よりコンプライアンスが向上する場合は，朝食後も可）に治験薬を投与した。

プラセボ群：
プラセボ（処方A）を1週間投与後，増量基準※に従いプラセボ（処方B～D）を7週間投与した。漸減期間はプラセボ（処方E）を1週間，その後プラセボ（処方F）を1週間投与した。

75 mg群：
ベンラファキシンER 37.5 mg/日（処方A）を1週間投与後，増量基準※に従い75 mg/日（処方B～D）を7週間投与した。漸減期間は37.5 mg/日（処方E）を1週間，その後プラセボ（処方F）を1週間投与した。

75～225 mg群：
ベンラファキシンER 37.5 mg/日（処方A）を1週間投与後，増量基準※に従い75 mg/日（処方B），150 mg/日（処方C），225 mg/日（処方D）薬）を計7週間投与した。漸減期間は，8週時に処方Bを服用していた被験者では37.5 mg/日（処方E）を1週間，その後プラセボ（処方F）を1週間投与し，8週時に処方CまたはDを服用していた被験者では，75 mg/日（処方E）を1週間，その後37.5 mg/日（処方F）を1週間投与した。

※増量基準：治験薬は「処方A」から開始し，1週後（受診3）に「処方B」に増量後，1週間の投与を行う。2週後（受診4）に治験責任（分担）医師の判断により忍容性に問題がなければ「処方C」に増量し，1週間の投与を行う。さらに，3週後（受診5）に治験責任（分担）医師の判断により忍容性に問題がなければ「処方D」に増量する強制増量法とする。また，4週後（受診6）以降は用量の変更は行わないこととする。



<table>
<tr><th>1 日投与量</th><th>処方 A</th><th>処方 B</th><th>処方 C</th><th>処方 D</th><th>処方 E</th><th>処方 F</th></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>0 mg</td><td>0 mg</td><td>0 mg</td><td>0 mg</td><td>0 mg</td><td>0 mg</td></tr>
<tr><td>75 mg 群</td><td>37.5 mg</td><td>75 mg</td><td>75 mg</td><td>75 mg</td><td>37.5 mg</td><td>0 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">75～225 mg 群</td><td rowspan="2">37.5 mg</td><td rowspan="2">75 mg</td><td rowspan="2">150 mg</td><td rowspan="2">225 mg</td><td>37.5 mg[a)]</td><td>0 mg[a)]</td></tr>
<tr><td>75 mg[b)]</td><td>37.5 mg[b)]</td></tr>
</table>
a) 8 週時に，処方 B を服用していた被験者
b) 8 週時に，処方 C または処方 D を服用していた被験者</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>有効性評価期間（8週間）および漸減期間（2週間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性評価項目：
主要評価項目
HAM-D_{17}合計点のベースラインから治療期終了（8週）・中止時までの変化量</td></tr>
</table>

項目	内容
	副次評価項目 HAM-D_{17}合計点のベースラインから治療期終了（8週）・中止時より前の各評価時点までの変化量 MADRS合計点，概括重症度（CGI-S），HAM-D_6合計点，$QIDS_{16}$-DR-J合計点におけるベースラインから治療期の各評価時点までの変化量 各評価時点における全般改善度（CGI-I） **安全性評価項目：** 有害事象，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS），体重，バイタルサイン（血圧，脈拍数），標準12誘導心電図，臨床検査値 治験責任医師による有害事象と治験薬との因果関係の評価は，治験薬が有害事象を引き起こした，あるいはその一因となった合理的な可能性があるかどうかで判断し，治験薬が当該事象を引き起こしたかどうかを判断できない場合には「治験薬に関連あり」として取り扱う。
解析方法	有意水準： 片側検定では2.5%，両側検定では5%とした。主解析の仮説検定を除く他の比較は，主解析の結果をサポートするための副次的なものであるため，多重性は調整しない。 解析対象： 有効性の主解析対象集団はFASとした。また，副次的にPPSを解析対象集団として主解析の結果の頑健性を検討した。 安全性の解析対象集団は，治験薬を少なくとも1回服用した被験者とした。 有効性： 欠測値の取扱い 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた解析を行った。 主解析 主要評価変数は8週間投与後の評価時におけるHAM-D_{17}合計点のベースラインからの変化量であり，早期中止・脱落例の8週間投与後の評価には，LOCF（Last Observation Carried Forward）を用いる。主解析は，(1)プラセボ群と75 mg/日（固定用量）群の平均変化量の比較，および(2)プラセボ群と75～225 mg/日（可変用量）群の平均変化量の比較で，(1)で統計的有意差が認められたときだけ(2)を実施する。比較は治療群を因子，ベースラインのHAM-D_{17}合計点を共変量とした共分散分析モデルに基づく。 副次解析 HAM-D_{17}合計点に基づく副次解析として，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した。このモデルには，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースラインのHAM-D_{17}合計点を含めた。HAM-D_{17}合計点の各評価時点の変化量の分布の要約統計量も算出した。さらに，各評価時点において，ベースライン値と比較して50%以上減少した被験者（反応例）の割合，および7点以下になった被験者（寛解例）の割合も求めた。8週（LOCF）の反応の有無または寛解の有無について，投与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を用いて解析した。 副次評価項目のMADRS合計点，CGI-S，HAM-D_6合計点，$QIDS_{16}$-SR-J合計点は8週（LOCF）のベースラインからの平均変化量を，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用いて投与群間で比較した。これら副次評価項目の各評価時点における変化量の分布の要約統計量も算出した。CGI-Iは，8週（LOCF）における平均スコアを，投与群を因子，CGI-Sのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。各評価時点におけるCGI-Iのスコアの分布の要約統計量も算出した。

項目	内容
	その他の副次解析 薬物動態解析集団にはC_{trough}が適切に測定された被験者を含めた。薬物動態の解析はベンラファキシンおよびODVの定常状態におけるC_{trough}を採血前の用量およびCYP2D6の遺伝多型ごとに要約した。 ODVのC_{trough}を縦軸，ベンラファキシンのC_{trough}を横軸として，採血前の用量および遺伝多型を示した散布図をそれぞれ作成した。 安全性： 治療期に発現した有害事象はTier-1事象，Tier-2事象，Tier-3事象に分類した。Tier-1の事象は，プラセボ群に対する75 mg/日（固定用量）群およびプラセボ群に対する75～225 mg/日（可変用量）群のそれぞれのリスク差を評価し，p値と95%信頼区間を算出した。Tier-2の事象はTier-1の事象と同様の方法により，それぞれのリスク差の95%信頼区間だけを算出した。Tier-3の事象は，頻度と割合だけを算出した。また，有害事象により治験薬の投与中止，一時中止または治験薬の減量に至った被験者の一覧を作成した。TME listに記載された有害事象を発現した被験者の一覧表も作成した。 臨床検査値，体重，バイタルサイン（血圧および脈拍数），標準12誘導心電図に関するデータは投与群別に要約統計量を算出した。バイタルサインは各評価時に3回測定し，3回の測定値の平均値を集計に用いた。C-SSRSの項目はColumbia-Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA)で再分類し，C-CASA各項目に該当した被験者の頻度と割合を要約した。
治験責任医師	[redacted]，他62名
治験実施医療機関	[redacted]，他62施設
公表文献	なし
治験期間	2011年11月17日～2014年3月15日

35.2. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 35-1 に示した。

本試験では 538 例（プラセボ群 184 例，75 mg 群 174 例，75～225 mg 群 180 例，以下同順）が割り付けられ，537 例（184 例，174 例，179 例）が治験薬の投与を受けた。そのうちプラセボ群の 1 例（被験者 ID 10501007）が過誤によりベンラファキシン ER 75～225 mg/日の投与を 2 日間受けた後，有害事象（悪心および嘔吐）により治験薬の投与を一時中止し，その後，同意撤回により本治験を中止した。当該被験者は解析計画書に従って，有効性の解析ではプラセボ群，安全性の解析では 75～225 mg 群へ含めた。その結果，安全性解析対象例はプラセボ群 183 例，75 mg 群 174 例，75～225 mg 群 180 例であった。有効性解析対象例は，割り付け例のうち HAM-D_{17} が未評価であった 2 例と治験薬未投与 1 例の計 3 例（いずれも 75～225 mg 群）が FAS から除外されたため，FAS はプラセボ群 184 例，75 mg 群 174 例，75～225 mg 群 177 例であった。このうち，治験薬および併用薬に関する逸脱が認められた 15 例（プラセボ群 9 例，75 mg 群 4 例，75～225 mg 群 2 例）が PPS から除外され，PPS はプラセボ群 175 例，75 mg 群 170 例，75～225 mg 群 175 例であった。

Table 35-1. 被験者の内訳：B2411263

	プラセボ群	75 mg 群	75～225 mg 群	合計
割り付け例数	184	174	180	538
投与例数	184	174	179[a]	537
安全性解析対象例数	183	174	180	537
有効性解析対象例数（FAS）	184	174	177	535
有効性解析対象例数（PPS）	175	170	175	520
二重盲検期完了例数	166	151	158	475

治験総括報告書 Table 8, Table 12 から引用
a. 75～225 mg 群に割り付けられた 1 例（被験者 ID 10321007）が治験薬を服薬せず中止したため，治験薬投与例数は 179 例となった。

中止例の内訳を Table 35-2 に示した。

安全性解析対象 537 例のうち，62 例（プラセボ群 17 例，75 mg 群 23 例，75～225 mg 群 22 例，以下同順）が二重盲検期を完了することなく中止した。主な中止理由は「同意撤回」が 28 例（11 例，9 例，8 例），「有害事象」が 20 例（2 例，9 例，9 例）であった。

Table 35-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：B2411263

中止理由[a]	プラセボ群 N=183	75 mg 群 N=174	75～225 mg 群 N=180	合計 N=537
中止例数（%）	17 (9.3)	23 (13.2)	22 (12.2)	62 (11.5)
死亡例	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
他の中止例	16 (8.7)	23 (13.2)	21 (11.7)	60 (11.2)
追跡不能	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.6)
同意撤回	11 (6.0)	9 (5.2)	8 (4.4)	28 (5.2)
その他	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.7)	8 (1.5)
妊娠のため中止	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
有害事象（因果関係あり）	2 (1.1)	3 (1.7)	8 (4.4)	13 (2.4)
有害事象（因果関係なし）	0	6 (3.4)	1 (0.6)	7 (1.3)

治験総括報告書 Table 9 から引用
a. 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。

被験者背景を Table 35-3 に示した。

人口統計学的基準値の特性に群間差は認められなかった。また，ベースライン時の HAM-D_{17}，MADRS，CGI-S および $QIDS_{16}$-SR-J の結果に大きな違いはなく，うつ病のベースライン特性は投与群間で類似していた。

Table 35-3. 被験者背景（投与例）：

	プラセボ群 N=184	75 mg 群 N=174	75～225 mg 群 N=179
性別			
男	91	84	93
女	93	90	86
年齢（歳）			
18 歳未満	0	0	0
18–44	130 (70.7)	126 (72.4)	137 (76.5)
45–64	50 (27.2)	41 (23.6)	38 (21.2)
65 歳以上	4 (2.2)	7 (4.0)	4 (2.2)
平均±標準偏差	38.6±11.1	38.4±11.9	38.3±10.2
範囲	20～75	20～76	21～72
身長（cm）			
平均±標準偏差	164.8±9.1	164.6±7.8	163.9±8.7
範囲	143～186	147～185	144～187
体重（kg）			
平均±標準偏差	61.7±16.0	61.8±14.4	62.4±14.3
範囲	34～135	37～120	36～101
うつ病の罹病期間（月）			
平均±標準偏差	44.16±49.050	40.28±50.003	52.55±62.948
中央値	27.00	17.99	24.74
範囲	3.06～249.77	3.09～316.52	3.15～308.28
うつ病相の回数 [a]			
平均±標準偏差	0.7±0.94	0.8±1.39	0.8±1.23
中央値	0.5	0.0	0.0
範囲	0～5	0～10	0～10
今回エピソードの期間（月）			
平均±標準偏差	11.20±14.215	12.15±17.195	11.99±16.950
中央値	6.77	6.72	6.31
範囲	1.28～125.56	1.05～124.57	1.15～130.16
合併症			
なし	60 (32.6)	60 (34.5)	60 (33.5)
あり	124 (67.4)	114 (65.5)	119 (66.5)
$HAM\text{-}D_{17}$ 合計点			
平均値±標準偏差	22.4±4.10	22.6±4.05	22.4±4.08
中央値	22.0	22.5	22.0
範囲	12～33	12～35	12～33
MADRS 合計点			
平均値±標準偏差	33.2±5.12	32.6±4.42	32.9±4.82
中央値	32.0	32.0	32.0
範囲	26～49	26～48	26～48
CGI-S			
平均値±標準偏差	4.5±0.69	4.5±0.62	4.5±0.63
中央値	4.0	4.0	4.0
範囲	4～6	4～6	4～6
$QIDS_{16}\text{-}SR\text{-}J$			
平均値±標準偏差	17.9±2.10	17.6±1.88	17.6±1.72
中央値	17.0	17.0	17.0
範囲	16～25	16～24	16～23

治験総括報告書 Table 13, Table 14, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3 から引用　　例数（%）
a. 今回エピソードを含めない

35.3. 有効性の結果

35.3.1. 主要評価項目（最終評価時の HAM-D_{17} 合計点）

35.3.1.1. 主解析

HAM-D_{17} 合計点のベースラインから治療期終了（8 週）・中止時までの変化量を Table 35-4 に示した。

HAM-D_{17} 合計点のベースラインから治療期終了（8 週）・中止時までの変化量について，75 mg 群ではプラセボ群に対する優越性が検証された。治療期終了（8 週）・中止時における HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量の調整済み平均値は，プラセボ群で−9.25，75 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）。

Table 35-4. 最終評価時における HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）：B2411263

投与群	N	調整平均 [a]			群間比較 [a]	
		EOT	BL からの変化量	（SE）	差（95%信頼区間）[b]	p 値 [c]
プラセボ群	184	13.22	–9.25	(0.48)	–	–
75 mg 群	174	11.71	–10.76	(0.50)	1.50 (0.14～2.87)	0.031
75～225 mg 群	177	12.10	–10.37	(0.49)	1.12 (–0.24～2.48)	0.106

治験総括報告書 Table 15 から引用
EOT：最終評価時（LOCF），BL：ベースライン，SE：標準誤差
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
b. 調整済み平均の差 = プラセボ群 − 実薬投与群
c. 両側検定に対する p 値

35.3.1.2. 副次解析

HAM-D_{17} 合計点のベースラインから各評価時点までの変化量を Table 35-5 に示した。

HAM-D_{17} 合計点のベースラインから各評価時点までの変化量について，反復測定データの混合効果モデルにより解析した結果，8 週における HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量の調整済み平均値は，プラセボ群で−9.63，75 mg 群で−11.37，75～225 mg 群で−10.87 であった。プラセボ群との差は 75 mg 群で 1.73 であり，この差は統計的に有意であった（p=0.011）が，75～225 mg 群では 1.24 で統計的に有意ではなかった（p=0.067）。

Table 35-5. 各評価時点における HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの変化量（FAS, MMRM）：B2411263

評価時点	投与群	N	調整平均 [a]		群間比較 [a]	
			BL からの変化量	（SE）	差（95%信頼区間）[b]	p 値
1 週	プラセボ群	184	–2.79	(0.25)	–	–
	75 mg 群	173	–3.04	(0.26)	0.25 (–0.47～0.97)	0.493
	75～225 mg 群	176	–2.55	(0.26)	–0.24 (–0.96～0.47)	0.502
2 週	プラセボ群	179	–4.62	(0.33)	–	–
	75 mg 群	166	–5.19	(0.34)	0.58 (–0.35～1.50)	0.222
	75～225 mg 群	171	–4.80	(0.34)	0.18 (–0.74～1.10)	0.697
3 週	プラセボ群	176	–6.26	(0.38)	–	–
	75 mg 群	164	–7.13	(0.40)	0.87 (–0.22～1.96)	0.116
	75～225 mg 群	168	–6.64	(0.39)	0.38 (–0.70～1.46)	0.494
4 週	プラセボ群	174	–7.73	(0.42)	–	–
	75 mg 群	164	–8.73	(0.43)	0.99 (–0.18～2.17)	0.098
	75～225 mg 群	165	–8.03	(0.43)	0.30 (–0.88～1.47)	0.620
6 週	プラセボ群	171	–9.12	(0.44)	–	–
	75 mg 群	162	–10.67	(0.46)	1.55 (0.29～2.81)	0.016
	75～225 mg 群	161	–9.55	(0.46)	0.43 (–0.82～1.68)	0.502
8 週	プラセボ群	167	–9.63	(0.47)	–	–
	75 mg 群	157	–11.37	(0.49)	1.73 (0.40～3.07)	0.011
	75～225 mg 群	162	–10.87	(0.48)	1.24 (–0.09～2.57)	0.067

治験総括報告書 Table 16 から引用
BL：ベースライン，SE：標準誤差
a. 投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用およびベースライン値を含めた反復測定データの混合効果モデル
b. 調整済み平均の差 = プラセボ群 – 実薬投与群

HAM-D_{17} 合計点がベースライン値と比較して 50%以上減少した被験者（反応例）の割合および HAM-D_{17} 合計点が 7 点以下になった被験者（寛解例）の割合を Table 35-6 に示した。

最終評価時（LOCF）の反応例の割合はプラセボ群で 44.0%，75 mg 群で 54.0%，75～225 mg 群で 48.0%であった。HAM-D_{17} 合計点のベースライン値を共変量としてロジスティックモデルにより推定したプラセボ群に対するオッズ比は，75 mg 群で 1.497，75～225 mg 群で 1.174 であり，統計的に有意ではなかった（p=0.0580，p=0.4485）。

最終評価時（LOCF）の寛解例の割合はプラセボ群で 20.7%，75 mg 群で 29.3%，75～225 mg 群で 27.1%であった。同様のロジスティックモデルにより推定したプラセボ群に対するオッズ比は，75 mg 群で 1.643 であり統計的に有意であった（p=0.0471）が，75～225 mg 群では 1.428 で統計的に有意ではなかった（p=0.1563）。

Table 35-6. 最終評価時における HAM-D_{17} 反応率および寛解率（FAS，LOCF）：B2411263

投与群	反応例の割合	群間比較 [a]		
		オッズ比	95%信頼区間（Wald）	p 値
プラセボ群	81/184 (44.0%)	–	–	–
75 mg 群	94/174 (54.0%)	1.497	(0.99～2.27)	0.0580
75～225 mg 群	85/177 (48.0%)	1.174	(0.78～1.78)	0.4485

投与群	寛解例の割合	群間比較 [b]		
		オッズ比	95%信頼区間（Wald）	p 値
プラセボ群	38/184 (20.7%)	–	–	–
75 mg 群	51/174 (29.3%)	1.643	(1.01～2.68)	0.0471
75～225 mg 群	48/177 (27.1%)	1.428	(0.87～2.34)	0.1563

治験総括報告書 Table 14.2.2.6, Table 14.2.2.8 から引用
a. 反応の有無を応答，投与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
b. 寛解の有無を応答，投与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

35.3.2. 副次評価項目

35.3.2.1. MADRS 合計点

MADRS 合計点のベースラインから治療期終了（8 週）・中止時までの変化量を Table 35-7 に示した。

治療期終了（8 週）・中止時における MADRS 合計点のベースラインからの変化量の調整済み平均値は，プラセボ群で−12.41，75 mg 群で−15.30，75～225 mg 群で−15.05 であった。プラセボ群との差は 75 mg 群で 2.88，75～225 mg 群で 2.64 であり，いずれの差も統計的に有意であった（p=0.008，p=0.014）。

Table 35-7. 最終評価時における MADRS 合計点のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）：B2411263

投与群	N	調整平均 [a]			群間比較 [a]	
		EOT	BL からの変化量	（SE）	差（95%信頼区間）[b]	p 値
プラセボ群	182	20.39	–12.41	(0.75)	–	–
75 mg 群	172	17.51	–15.30	(0.77)	2.88 (0.77～5.00)	0.008
75～225 mg 群	176	17.75	–15.05	(0.76)	2.64 (0.54～4.74)	0.014

治験総括報告書 Table 17 から引用
EOT：最終評価時（LOCF），BL：ベースライン，SE：標準誤差
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
b. 調整済み平均の差 = プラセボ群 − 実薬投与群

35.3.2.2. CGI-S

CGI-S のベースラインから治療期終了（8 週）・中止時までの変化量を Table 35-8 に示した。

治療期終了（8 週）・中止時における CGI-S のベースラインからの変化量の調整済み平均値は，プラセボ群で−1.31，75 mg 群で−1.57，75～225 mg 群で−1.56 であった。プラセボ群との差は 75 mg 群で 0.26，75～225 mg 群で 0.25 であり，いずれの差も統計的に有意であった（p=0.025，p=0.032）。

Table 35-8. 最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）: B2411263

投与群	N	調整平均 [a]			群間比較 [a]	
		EOT	BL からの変化量	（SE）	差（95%信頼区間）[b]	p 値
プラセボ群	184	3.21	–1.31	(0.08)	–	–
75 mg 群	174	2.95	–1.57	(0.08)	0.26 (0.03～0.49)	0.025
75～225 mg 群	177	2.96	–1.56	(0.08)	0.25 (0.02～0.48)	0.032

治験総括報告書 Table 18 から引用
EOT：最終評価時（LOCF），BL：ベースライン，SE：標準誤差
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
b. 調整済み平均の差 = プラセボ群 − 実薬投与群

35.3.2.3. HAM-D_6 合計点

HAM-D_6 合計点のベースラインから治療期終了（8 週）・中止時までの変化量を Table 35-9 に示した。

治療期終了（8 週）・中止時における HAM-D_6 合計点のベースラインからの変化量の調整済み平均値は，プラセボ群で−4.92，75 mg 群で−6.10，75～225 mg 群で−5.99 であった。プラセボ群との差は 75 mg 群で 1.18, 75～225 mg 群で 1.06 であり , いずれの差も統計的に有意であった（p=0.004, p=0.008）。

Table 35-9. 最終評価時における HAM-D_6 合計点のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）: B2411263

投与群	N	調整平均 [a]			群間比較 [a]	
		EOT	BL からの変化量	（SE）	差（95%信頼区間）[b]	p 値
プラセボ群	184	6.85	–4.92	(0.28)	–	–
75 mg 群	174	5.67	–6.10	(0.29)	1.18 (0.39～ 1.97)	0.004
75～225 mg 群	177	5.79	–5.99	(0.29)	1.06 (0.28～ 1.85)	0.008

治験総括報告書 Table 19 から引用
EOT：最終評価時（LOCF），BL：ベースライン，SE：標準誤差
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
b. 調整済み平均の差 = プラセボ群 − 実薬投与群

35.3.2.4. $QIDS_{16}$-SR-J 合計点

$QIDS_{16}$-SR-J 合計点のベースラインから治療期終了（8 週）・中止時までの変化量を Table 35-10 に示した。

治療期終了（8 週）・中止時における $QIDS_{16}$-SR-J 合計点のベースラインからの変化量の調整済み平均値は，プラセボ群で−6.50，75 mg 群で−8.00，75～225 mg 群で−7.27 であった。プラセボ群との差は 75 mg 群で 1.50 であり統計的に有意であった（p=0.004）が，75～225 mg/日群では 0.77 で統計的に有意ではなかった（p=0.137）。

Table 35-10. 最終評価時における $QIDS_{16}$-SR-J 合計点のベースラインからの変化量（FAS, LOCF）：B2411263

投与群	N	調整平均 [a]			群間比較 [a]	
		EOT	BL からの変化量	（SE）	差（95%信頼区間）[b]	p 値
プラセボ群	182	11.18	–6.50	(0.36)	–	–
75 mg 群	172	9.68	–8.00	(0.37)	1.50 (0.48～2.53)	0.004
75～225 mg 群	175	10.41	–7.27	(0.37)	0.77 (–0.25～1.79)	0.137

治験総括報告書 Table 20 から引用
EOT：最終評価時（LOCF），BL：ベースライン，SE：標準誤差
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
b. 調整済み平均の差 = プラセボ群 − 実薬投与群

35.3.2.5. CGI-I

治療期終了（8 週）・中止時における CGI-I を Table 35-11 に示した。

治療期終了（8 週）・中止時における CGI-I の調整済み平均値は，プラセボ群で 2.53，75 mg 群で 2.32，75～225 mg 群で 2.28 であった。プラセボ群との差は 75 mg 群で 0.21，75～225 mg 群で 0.25 であり，75～225 mg 群における差は統計的に有意であった（p=0.034）が，75 mg 群における差は統計的に有意ではなかった（p=0.073）。

Table 35-11. 最終評価時における CGI-I（FAS，LOCF）：B2411263

投与群	N	調整平均 [a]	群間比較 [a]	
			差（95%信頼区間）[b]	p 値
プラセボ群	184	2.53	–	–
75 mg 群	174	2.32	0.21 (–0.02～ 0.45)	0.073
75～225 mg 群	177	2.28	0.25 (0.02～ 0.48)	0.034

治験総括報告書 Table 21 から引用
EOT：最終評価時（LOCF），BL：ベースライン，SE：標準誤差
a. 投与群を因子，CGI-S のベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
b. 調整済み平均の差 = プラセボ群 − 実薬投与群

35.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 35-12 に示した。

有害事象の発現率はプラセボ群 67.2%，75 mg 群 75.3%，75～225 mg 群 81.7%であった。そのうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は，プラセボ群 40.4%，75 mg 群 55.2%，75～225 mg 群 70.0%であった。重篤な有害事象の発現は 4 例（プラセボ群 2 例，75 mg 群 1 例，75～225 mg 群 1 例），有害事象による中止は 22 例（プラセボ群 3 例，75 mg 群 9 例，75～225 mg 群 10 例）であった。本治験においてプラセボ群および 75～225 mg 群の各 1 例に死亡が認められた。

Table 35-12. 安全性の結果要約：B2411263

	プラセボ群 N=183	75 mg 群 N=174	75～225 mg 群 N=180	合計 N=537
有害事象発現例数（%）	123 (67.2)	131 (75.3)	147 (81.7)	401 (74.7)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	74 (40.4)	96 (55.2)	126 (70.0)	296 (55.1)
有害事象発現件数	269	351	428	1048
因果関係を否定できない有害事象発現件数	148	241	321	710
重篤な有害事象発現例数（%）[a]	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.7)
有害事象による中止例数（%）[a]	3 (1.6)	9 (5.2)	10 (5.6)	22 (4.1)

治験総括報告書 Table 23 から引用
a. 死亡例（プラセボ群 1 例，75～225 mg 群 1 例）を含む

35.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 35-13，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 35-14 に示した。

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は，悪心（プラセボ群：13.1%，75 mg 群：22.4%，75～225 mg 群：29.4%，以下同順），鼻咽頭炎（22.4%，20.1%，17.8%），傾眠（8.2%，12.1%，17.2%），頭痛（7.7%，9.2%，10.0%），口渇（7.7%，6.3%，10.0%），浮動性めまい（2.7%，5.7%，10.0%）であった。

重度の事象は貧血（プラセボ群 1 例），メニエール病（75 mg 群 1 例），腹部膨満（75 mg 群 1 例），悪心（75～225 mg 群 1 例），うつ病（75 mg 群 2 例），自殺既遂（プラセボ群および 75～225 mg 群各 1 例）であった。

Table 35-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263

器官分類 / 基本語	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
貧血	1 (0.5)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (2.7)	5	0	0	12 (6.9)	10	2	0	14 (7.8)	11	3	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
動悸	5 (2.7)	5	0	0	8 (4.6)	7	1	0	6 (3.3)	3	3	0
頻脈	0	0	0	0	4 (2.3)	4	0	0	7 (3.9)	7	0	0
耳および迷路障害	3 (1.6)	3	0	0	8 (4.6)	7	0	1	11 (6.1)	11	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
メニエール病	0	0	0	0	2 (1.1)	1	0	1	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
回転性めまい	2 (1.1)	2	0	0	4 (2.3)	4	0	0	6 (3.3)	6	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
眼障害	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0	4 (2.2)	3	1	0
結膜出血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胃腸障害	55 (30.1)	50	5	0	71 (40.8)	66	4	1	79 (43.9)	74	4	1
腹部不快感	4 (2.2)	4	0	0	7 (4.0)	7	0	0	11 (6.1)	10	1	0
腹部膨満	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
腹痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	7 (3.8)	6	1	0	5 (2.9)	3	2	0	0	0	0	0
腹部症状	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
肛門びらん	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	8 (4.4)	8	0	0	17 (9.8)	16	1	0	17 (9.4)	16	1	0
齲歯	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
下痢	7 (3.8)	6	1	0	6 (3.4)	6	0	0	8 (4.4)	8	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	1	0	0	5 (2.9)	5	0	0	7 (3.9)	7	0	0
消化不良	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
おくび	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	0	0	0	0
硬便	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	24 (13.1)	22	2	0	39 (22.4)	35	4	0	53 (29.4)	50	2	1
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0

Table 35-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263

器官分類	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
歯の障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
嘔吐	7 (3.8)	6	1	0	5 (2.9)	5	0	0	4 (2.2)	4	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (13.7)	24	1	0	30 (17.2)	28	2	0	36 (20.0)	32	4	0
適用部位湿疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
胸痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
疲労	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
異常感	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	4 (2.2)	3	1	0
熱感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
易刺激性	3 (1.6)	3	0	0	3 (1.7)	3	0	0	1 (0.6)	1	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
倦怠感	5 (2.7)	4	1	0	9 (5.2)	7	2	0	11 (6.1)	9	2	0
発熱	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0
異物感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
口渇	14 (7.7)	14	0	0	11 (6.3)	11	0	0	18 (10.0)	17	1	0
肝胆道系障害	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.7)	3	0	0
肝機能異常	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.7)	3	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
金属アレルギー	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	48 (26.2)	45	3	0	46 (26.4)	43	3	0	41 (22.8)	35	6	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
感染性下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
感染性腸炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胃腸炎	2 (1.1)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	3 (1.6)	2	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
鼻咽頭炎	41 (22.4)	40	1	0	35 (20.1)	33	2	0	32 (17.8)	28	4	0
口腔ヘルペス	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
上気道感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	6 (3.3)	5	1	0	2 (1.1)	1	1	0	4 (2.2)	4	0	0
骨亀裂	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0

Table 35-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263

器官分類	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
挫傷	3 (1.6)	3	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
関節損傷	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
過量投与	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
交通事故	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
誤薬投与	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
臨床検査	13 (7.1)	12	1	0	25 (14.4)	22	3	0	26 (14.4)	26	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	4 (2.3)	4	0	0	2 (1.1)	2	0	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	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧低下	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血圧上昇	2 (1.1)	1	1	0	4 (2.3)	3	1	0	5 (2.8)	5	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
尿中血陽性	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	4 (2.2)	4	0	0	10 (5.7)	9	1	0	13 (7.2)	13	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.7)	3	0	0	2 (1.1)	2	0	0
体重増加	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
代謝および栄養障害	6 (3.3)	6	0	0	7 (4.0)	6	1	0	7 (3.9)	6	1	0
食欲減退	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.3)	3	1	0	4 (2.2)	4	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
高脂血症	2 (1.1)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
過食	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
食欲亢進	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
代謝障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.2)	4	0	0	5 (2.9)	5	0	0	7 (3.9)	6	1	0
関節痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.7)	3	0	0	2 (1.1)	1	1	0
筋痙縮	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 35-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263

器官分類	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
神経系障害	36 (19.7)	33	3	0	46 (26.4)	40	6	0	61 (33.9)	56	5	0
アカシジア	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	5 (2.7)	5	0	0	10 (5.7)	9	1	0	18 (10.0)	18	0	0
体位性めまい	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	5 (2.8)	4	1	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
蟻走感	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
頭痛	14 (7.7)	14	0	0	16 (9.2)	15	1	0	18 (10.0)	16	2	0
過眠症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
傾眠	15 (8.2)	13	2	0	21 (12.1)	18	3	0	31 (17.2)	29	2	0
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	14 (7.7)	12	1	1	14 (8.0)	9	3	2	19 (10.6)	15	3	1
激越	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (1.1)	2	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
自殺既遂	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
うつ病	2 (1.1)	2	0	0	2 (1.1)	0	0	2	1 (0.6)	0	1	0
解離性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
情動障害	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
不眠症	6 (3.3)	6	0	0	4 (2.3)	3	1	0	8 (4.4)	7	1	0
リビドー減退	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
大うつ病	3 (1.6)	2	1	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
躁病	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
自傷行動	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
自己誘発性嘔吐	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
腎および尿路障害	2 (1.1)	2	0	0	5 (2.9)	5	0	0	7 (3.9)	6	1	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
血尿	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿回数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	5 (2.8)	4	1	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.7)	2	1	0	4 (2.2)	2	2	0
射精遅延	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
射精障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
精巣上体炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 35-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263

器官分類	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
乳汁漏出症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
性機能不全	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	2	0	0	5 (2.9)	4	1	0	8 (4.4)	8	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過換気	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
あくび	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (1.1)	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (3.8)	7	0	0	8 (4.6)	7	1	0	24 (13.3)	23	1	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
多汗症	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0	15 (8.3)	14	1	0
寝汗	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
丘疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
発疹	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (1.6)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0	5 (2.8)	5	0	0
ほてり	2 (1.1)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0
起立性低血圧	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
PT の合計件数	269	249	18	2	351	313	34	4	428	394	32	2

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1 から引用
軽：軽度，中：中等度，重：重度

Table 35-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263

器官分類 / 基本語	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (2.7)	5	0	0	10 (5.7)	10	0	0	13 (7.2)	10	3	0
動悸	5 (2.7)	5	0	0	7 (4.0)	7	0	0	6 (3.3)	3	3	0
頻脈	0	0	0	0	4 (2.3)	4	0	0	7 (3.9)	7	0	0
耳および迷路障害	2 (1.1)	2	0	0	6 (3.4)	6	0	0	6 (3.3)	6	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
耳鳴	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	2 (1.1)	2	0	0	4 (2.3)	4	0	0	3 (1.7)	3	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.7)	3	0	0
眼窩周囲障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胃腸障害	38 (20.8)	34	4	0	60 (34.5)	57	2	1	74 (41.1)	70	3	1
腹部不快感	3 (1.6)	3	0	0	6 (3.4)	6	0	0	9 (5.0)	8	1	0
腹部膨満	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
腹痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	4 (2.2)	4	0	0	4 (2.3)	3	1	0	0	0	0	0
腹部症状	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
便秘	6 (3.3)	6	0	0	16 (9.2)	15	1	0	16 (8.9)	15	1	0
下痢	4 (2.2)	3	1	0	4 (2.3)	4	0	0	6 (3.3)	6	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	1	0	0	5 (2.9)	5	0	0	7 (3.9)	7	0	0
消化不良	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	0	0	0	0
硬便	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	18 (9.8)	16	2	0	34 (19.5)	32	2	0	50 (27.8)	48	1	1
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
歯痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (2.2)	3	1	0	5 (2.9)	5	0	0	3 (1.7)	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (11.5)	20	1	0	27 (15.5)	25	2	0	32 (17.8)	29	3	0
無力症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
悪寒	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
疲労	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0
熱感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
易刺激性	3 (1.6)	3	0	0	3 (1.7)	3	0	0	0	0	0	0
倦怠感	4 (2.2)	3	1	0	7 (4.0)	5	2	0	11 (6.1)	9	2	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
異物感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0

Table 35-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263

器官分類	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
口渇	14 (7.7)	14	0	0	11 (6.3)	11	0	0	18 (10.0)	17	1	0
肝胆道系障害	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
肝機能異常	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
金属アレルギー	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	2	1	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
胃腸炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
歯肉炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
交通事故	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤薬投与	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
臨床検査	11 (6.0)	10	1	0	19 (10.9)	16	3	0	21 (11.7)	21	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0	0	0	0	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	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧低下	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血圧上昇	2 (1.1)	1	1	0	4 (2.3)	3	1	0	5 (2.8)	5	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0
心拍数減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	3 (1.6)	3	0	0	9 (5.2)	8	1	0	12 (6.7)	12	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
体重増加	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
代謝および栄養障害	6 (3.3)	6	0	0	5 (2.9)	5	0	0	5 (2.8)	4	1	0
食欲減退	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.7)	3	0	0
高脂血症	2 (1.1)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0
過食	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
食欲亢進	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
代謝障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	4 (2.2)	4	0	0
関節痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 35-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263

器官分類	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
神経系障害	23 (12.6)	21	2	0	38 (21.8)	32	6	0	54 (30.0)	50	4	0
アカシジア	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	4 (2.2)	4	0	0	7 (4.0)	6	1	0	16 (8.9)	16	0	0
体位性めまい	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	5 (2.8)	4	1	0
蟻走感	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
頭痛	5 (2.7)	5	0	0	11 (6.3)	10	1	0	15 (8.3)	13	2	0
過眠症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
傾眠	13 (7.1)	12	1	0	20 (11.5)	17	3	0	28 (15.6)	27	1	0
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	10 (5.5)	9	0	1	9 (5.2)	7	1	1	16 (8.9)	14	1	1
激越	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
自殺既遂	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
うつ病	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0
解離性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
情動障害	2 (1.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
フラッシュバック	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
不眠症	5 (2.7)	5	0	0	3 (1.7)	3	0	0	6 (3.3)	6	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
躁病	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
睡眠障害	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	1	0	0	5 (2.9)	5	0	0	7 (3.9)	6	1	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
血尿	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿回数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	5 (2.8)	4	1	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0	4 (2.2)	2	2	0
射精遅延	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
射精障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
性機能不全	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.3)	3	1	0	5 (2.8)	5	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
あくび	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (1.1)	2	0	0

Table 35-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263

器官分類	プラセボ群 N=183				75 mg群 N=174				75～225 mg群 N=180			
基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)	2	0	0	6 (3.4)	5	1	0	20 (11.1)	19	1	0
皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
多汗症	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.7)	3	0	0	14 (7.8)	13	1	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (1.6)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0	5 (2.8)	5	0	0
ほてり	2 (1.1)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0
起立性低血圧	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
PT の合計件数	148	136	11	1	241	217	22	2	321	299	20	2

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2.1 から引用
軽：軽度，中：中等度，重：重度

35.4.2. 死亡

本治験期間中に死亡が 2 例報告された。プラセボ群の 1 例（43 歳男性）は自殺既遂のため投与開始から 25 日目に死亡した。75～225 mg 群の 1 例（49 歳男性）は自殺既遂のため投与開始から 7 日目に死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例の叙述を以下に示した。

【プラセボ群】

10401009〔重篤な有害事象：自殺（基本語：自殺既遂）〕

本患者は大うつ病（2004 年 4 月～）の 43 歳男性で，その他に食欲不振，不眠症（いずれも 2013 年 7 月 4 日～）を有し，自殺の家族歴（2011 年 7 月に妹が電気コードで縊死）があった。

本患者には 2013 日 7 月 17 日（治験 1 日目）～8 月 6 日までの合計 21 日間にわたってプラセボを 1 日 1 回投与した。本事象との関連が疑わしい薬剤として，うつ病による不眠症に対する酒石酸ゾルピデムがあり，5 mg 1 日 1 回の用量で 2013 年 7 月 4 日～8 月 4 日まで，必要に応じて投与された。

2013 年 7 月 31 日，嘔気を訴え始めたため，治験薬（プラセボ）を減量（詳細不明）した。8 月 7 日，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。その数日前，患者はオートバイの事故に巻き込まれ，膝損傷を負っていた。

2013 年 8 月 9 日，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。8 月 10 日（治験 25 日目），被験者は首を吊って自殺した。死亡推定時刻は早朝であった。患者の両親

が発見し，14 時 30 分頃に警察に通報した。治験薬（プラセボ）は 8 月 7 日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。酒石酸ゾルピデムに対する処置は不明である。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。併用薬は報告されていなかった。

治験医師の見解では，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，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られた。また，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。

提供された情報に基づき，治験依頼者は，自殺は状況的および心理社会的なストレス要因によるうつ病の増悪と関連がある可能性が最も高く，治験薬および疑わしい併用薬と関連がある可能性は低く，治験手順には関連がないと判断した。

【75～225 mg 群】

10481009〔重篤な有害事象：自殺既遂（基本語：自殺既遂）〕

本患者は大うつ病（2013 年 5 月 31 日～）の 49 歳男性で，その他に高血圧（2008 年～）を有していた。

患者には 2013 年 12 月 9 日（治験 1 日目）～12 月 14 日までの合計 6 日間にわたって塩酸ベンラファキシンを 1 日 1 回 37.5 mg の用量で経口投与した（自殺前に来院しなかったため，服薬遵守は患者の親族の意見に基づく）。

2013 年 11 月 27 日，患者は治験責任医師の医療機関を初めて受診した。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。患者は最初の来院時（2013 年 11 月 27 日）に大うつ病と診断された。来院 2 回目（12 月 9 日），患者は塩酸ベンラファキシン投与群に無作為割り付けされた。MADRS による睡眠減少の評価は来院 2 回目でも変化はなく，来院 1 日目と同じく睡眠時間は 2～3 時間未満であった。12 月 15 日（治験 7 日目），患者は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。12 月 16 日の検死証明書から，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。これ以上の情報がなかったため，損傷した臓器の特定は不可能であった。

併用薬は，高血圧に対するバルサルタン（2012 年～），大うつ病による睡眠障害に対する酒石酸ゾルピデム（2013 年 11 月 27 日～）などであった。

治験責任医師の見解では，自殺既遂と治験薬の因果関係は否定できないであった。

提供された情報に基づき，事象の時期が治験薬を服用した時点と関連しており，自殺関連の病歴が報告されていないことから，治験依頼者は治験責任医師の評価と同じく，報告された自殺既遂と治験薬の因果関係は否定できないと判断した。重度の睡眠障害を伴う大うつ病性障害の既存の病歴も事象に影響を及ぼした一因ではないかと考えられる。

35.4.3. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象が発現した 2 例について以下に叙述した。

【プラセボ群】

10211009〔重篤な有害事象：重度の貧血（基本語：貧血）〕

本患者はうつ病（2011 年～）の 47 歳女性で，その他の病歴に貧血（子宮腺筋腫および子宮筋腫による鉄欠乏性貧血）（発症日は不明）があった。

患者には 2013 年 3 月 14 日（治験 1 日目）～3 月 15 日まで，3 月 17 日，3 月 19 日～3 月 22 日までの合計 9 日間にわたってプラセボを 1 日 1 回投与した。

2013 年 3 月 22 日，患者は治験薬（プラセボ）を処方どおりに服用し，体調が良くないと感じた。3 月 28 日，急性胃腸炎と診断され，ラフチジン，枯草菌，アシドフィルス菌，フェカリス菌，ドンペリドン，タンニン酸アルブミン，スコポラミンアミンオキシド臭化水素酸塩を処方された。3 月 29 日（治験 16 日目），子宮腺筋腫および子宮筋腫を原因とする重度の貧血のため入院した。そのため，同日の来院 4 回目において患者から治験を中止することが伝えられた。含糖酸化鉄（3A)および 5%グルコース溶液の注入を開始した。3 月 30 日および 4 月 2 日に濃縮赤血球(RCC) 2 単位を輸血した。4 月 2 日の夕方，患者は退院した。4 月 5 日，患者は治験中止の検査のために来院した。4 月 8 日，患者は病院からクエン酸第一鉄ナトリウム 1 日 1 回 1 錠 30 日分を処方された。4 月 17 日，患者は貧血から回復した。本事象に対する治験薬の処置はなしであった。

事象発現中，患者には以下の臨床検査を行った。

検査日	検査名	検査結果	基準範囲
2013年2月28日	ヘモグロビン	5.9 g/dL	11.5-15.0 g/dL
	ヘマトクリット	21.1%	34.8-45.0%
	赤血球数	$367 \times 10^4/mm^3$	$380\text{-}500 \times 10^4/mm^3$
2013年3月14日	ヘモグロビン	5.9 g/dL	11.5-15.0 g/dL
	ヘマトクリット	20.9%	34.8-45.0%
	赤血球数	$364 \times 10^4/mm^3$	$380\text{-}500/mm^3$
2013年3月29日	ヘモグロビン	5.8 g/dL	11.5-15.0 g/dL
	ヘマトクリット	21.0%	34.8-45.0%
	赤血球数	$372 \times 10^4/mm^3$	$380\text{-}500/mm^3$
	白血球数	$34 \times 10^2/mm^3$	$86\text{-}93 \times 10^2/mm^3$
	血小板数	$27.9 \times 10^4/mm^3$	$15.7\text{-}38.2 \times 10^4/mm^3$
	MCV	56.4 fL	79.0-99.2 fL
	MCH	15.5 pg	26.2-33.6 pg
	MCHC	27.5%	31.1-36.2%
2013年3月30日	ヘモグロビン	5.3 g/dL	11.5-15.0 g/dL
	ヘマトクリット	18.5%	34.8-45.0%
	赤血球数	$326 \times 10^4/mm^3$	$380\text{-}500/mm^3$
	白血球数	$30 \times 10^2/mm^3$	$86\text{-}93 \times 10^2/mm^3$
	血小板数	$21.2 \times 10^4/mm^3$	$15.7\text{-}38.2 \times 10^4/mm^3$
	MCV	56.8 fL	79.0-99.2 fL
	MCH	16.2 pg	26.2-33.6 pg
	MCHC	28.6%	31.1-36.2%
2013年4月1日	ヘモグロビン	6.2 g/dL	11.5-15.0 g/dL
	ヘマトクリット	21.1%	34.8-45.0%
	赤血球数	$345 \times 10^4/mm^3$	$380\text{-}500/mm^3$

検査日	検査名	検査結果	基準範囲
	白血球数	$35 \times 10^2/mm^3$	$86\text{-}93 \times 10^2/mm^3$
	血小板数	$22.7 \times 10^4/mm^3$	$15.7\text{-}38.2 \times 10^4/mm^3$
	MCV	61.2 fL	79.0-99.2 fL
	MCH	18.0 pg	26.2-33.6 pg
	MCHC	29.4%	31.1-36.2%
2013年4月2日	ヘモグロビン	7.9 g/dL	11.5-15.0 g/dL
	ヘマトクリット	26.5%	34.8-45.0%
	赤血球数	$404 \times 10^4/mm^3$	$380\text{-}500/mm^3$
	白血球数	$41 \times 10^2/mm^3$	$86\text{-}93 \times 10^2/mm^3$
	血小板数	$20.5 \times 10^4/mm^3$	$15.7\text{-}38.2 \times 10^4/mm^3$
	MCV	55.7 fL	79.0-99.2 fL
	MCH	18.6 pg	26.2-33.6 pg
	MCHC	29.8%	31.1-36.2%
2013年4月8日	ヘモグロビン	10.2 g/dL	11.5-15.0 g/dL
	ヘマトクリット	32.8%	34.8-45.0%
	赤血球数	$454 \times 10^4/mm^3$	$380\text{-}500/mm^3$
	白血球数	$39 \times 10^2/mm^3$	$86\text{-}93 \times 10^2/mm^3$
	血小板数	$22.2 \times 10^4/mm3$	$15.7\text{-}38.2 \times 10^4/mm^3$
	MCV	72.3 fL	79.0-99.2 fL
	MCH	22.6 pg	26.2-33.6 pg
	MCHC	31.1%	31.1-36.2%

併用薬は，全身性カンジダおよび急性胃腸炎に対する経口ラフチジン，経口枯草菌／アシドフィルス菌／フェカリス菌，経口ドンペリドン，経口タンニン酸アルブミン，急性胃腸炎に対する経口ブチルスコポラミン臭化物（すべて 2013 年 3 月 28 日～）などであった。

治験責任医師の見解では，貧血と治験薬の因果関係はないとのことであった。治験責任医師は，患者は治験参加前から貧血の症状があったとコメントしている。患者が治験登録前から貧血であったことに基づき，治験依頼者は治験責任医師の意見と同じく，貧血と治験薬の関連性はないと判断した。

【75 mg 群】

10611014〔重篤な有害事象：蝸牛型メニエール病の増悪（基本語：メニエール病）〕

本患者はうつ病の 52 歳男性で，その他の病歴は外傷性網膜剥離の手術（2012 年 9 月 15 日），蝸牛型メニエール病（2012 年 8 月 18 日から），突発難聴（2012 年 8 月 18 日），脂肪肝（2004 年から），睡眠時無呼吸症候群などであった。

患者には 2013 年 6 月 25 日（治験 1 日目）～7 月 1 日まで塩酸ベンラファキシンを 37.5 mg 1 日 1 回，7 月 2 日～8 月 19 日まで 75 mg 1 日 1 回，8 月 20 日～8 月 26 日まで 37.5 mg 1 日 1 回経口投与し，8 月 27 日～9 月 1 日まではプラセボを 1 日 1 回投与した。投与期間は合計 69 日間であった。

2013 年 8 月 28 日（治験 65 日目），聴力低下を伴う蝸牛型メニエール病の増悪が認められた。患者は 8 月 28 日～9 月 2 日までイソソルビドを服用したが，状態は改善しなかった。9 月 2 日，患者は別の病院を受診し，9 月 3 日に入院した。9 月 3 日～9 月 9 日までステロイド療法（薬剤名は不明）が行われた。9 月 2 日～9 月 22 日までカルナクリン（膵臓抽出精製物）（50 単位，1 日 3 錠），メコバラミン（500 μg，1 日 3 錠），ツムラ五苓散エキス顆粒（医療用）を投与した。確

定診断に関する検査は報告されていない。本事象に対する治験薬の処置はなく，最終報告時点で回復を認めていなかった。

併用薬は，大うつ病に対する塩酸イミプラミン（2004 年 7 月 30 日～2013 年 6 月 10 日まで），脂肪肝に対するホスファチジルコリンおよびウルソデオキシコール酸（いずれも 2004 年 7 月 30 日～），ビタミン補給のためのフルスルチアミン（2004 年 9 月 18 日～），蝸牛型メニエール病に対するイソソルビド（2012 年～）などであった。

治験責任医師の見解では，蝸牛型メニエール病増悪と治験薬の因果関係はないとのことであった。提供された情報，ならびに難聴および既存のメニエール病の病歴に基づき，治験依頼者はメニエール病の増悪が予想外ではなく，報告されたメニエール病増悪と治験薬の関連性はないと結論付けた。

35.4.4. 有害事象による中止

有害事象により中止した 22 例（プラセボ群 3 例，75 mg 群 9 例，75～225 mg 群 10 例）の一覧を Table 35-15 に示した。

Table 35-15. 有害事象による中止一覧：B2411263

被験者 ID	性別	年齢	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	発現日 [a]	消失日 [a]	転帰
プラセボ群									
10211009	女	46	倦怠感	あり	軽度	非重篤	9	13	回復
10231014	女	38	倦怠感	あり	中等度	非重篤	37	[>39]	未回復
10401009	男	43	自殺既遂	あり	重度	重篤	25	25	死亡
75 mg 群									
10021005	男	20	上腹部痛	なし	中等度	非重篤	57	[>59]	未回復
			悪心	なし	中等度	非重篤	2	69	回復
10221011	女	76	食欲減退	なし	中等度	非重篤	2	[>2]	未回復
10251009	女	43	激越	なし	中等度	非重篤	44	49	回復
10291006	女	32	倦怠感	あり	軽度	非重篤	2	6	回復
10301006	女	43	うつ病	あり	重度	非重篤	7	36	回復
10431004	男	35	心房細動	なし	中等度	非重篤	4	15	回復
10461009	男	46	傾眠	あり	中等度	非重篤	2	8	回復
10641008	女	33	悪心	なし	中等度	非重篤	1	[>30]	未回復
10651002	男	30	うつ病	なし	重度	非重篤	48	[>57]	未回復
75～225 mg 群									
10071008	女	23	悪心	あり	軽度	非重篤	1	18	回復
10131004	男	45	不眠症	あり	軽度	非重篤	4	17	回復
10141013	女	21	フラッシュバック	あり	軽度	非重篤	17	18	回復
10331004	女	29	うつ病	あり	中等度	非重篤	52	69	回復
10371024	女	28	胃腸炎	あり	中等度	非重篤	35	50	回復
10411002	女	50	動悸	あり	中等度	非重篤	1	2	回復
			腹部不快感	あり	中等度	非重篤	1	3	回復
10481009	男	49	自殺既遂	あり	重度	重篤	7	7	死亡
10521001	女	25	大うつ病	なし	中等度	非重篤	15	[>15]	未回復
10611003	男	72	無力症	あり	軽度	非重篤	2	[>57]	未回復
10731002	女	35	悪心	あり	重度	非重篤	2	22	回復

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 32 から引用
a. 投与開始日を 1 として算出

35.4.5. 臨床検査

いずれかの群で 10%以上に発現した主な臨床検査値異常は，尿潜血陽性（プラセボ群：13.8%，75 mg 群：10.5%，75～225 mg 群：11.3%，以下同順），LDL コレステロール増加（7.2%，11.1%，7.3%）および中性脂肪増加（6.6%，9.4%，10.7%）であり，その発現率に投与群間で大きな違いはなかった。また，これらの検査項目と関連する有害事象として，尿中血陽性がプラセボ群で 1 例，血尿がプラセボ群で 2 例，血中コレステロール増加が 75 mg 群で 1 例，血中トリグリセリド増加がプラセボ群，75 mg 群および 75～225 mg 群で各 1 例，低比重リポ蛋白増加が 75 mg 群で 1 例，高脂血症がプラセボ群および 75 mg 群で各 2 例報告されたが，プラセボ群で認められた血中トリグリセリド増加（中等度）を除き，いずれも軽度であった。

35.4.6. その他の安全性パラメータ

血圧，脈拍数および体重の平均変化量について，投与群間で一定の傾向は認められず，持続性高血圧または持続性脈拍数増加の基準[1]に該当した被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった（0.5～2.9%）。また，心電図において，QT 間隔が 500 msec を上回った被験者は認められず，QT 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者はプラセボ群で 4 例（測定値：376～439 msec，変化量：61～77 msec），QTcB のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は 75 mg 群で 1 例（測定値：455 msec，変化量：60 msec）認められた。一方，QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は認められなかった。なお，プラセボ群および 75 mg 群の各 1 例で有害事象として心電図 QT 延長が報告された（いずれも軽度）。

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）において，ベースライン時に自殺行動または自傷行動が認められた被験者はなかった。ベースライン時に自殺念慮が認められた被験者は，プラセボ群で 39 例（21.3%），75 mg 群で 41 例（23.6%），75～225 mg 群で 47 例（26.1%）であった。ベースライン時に自殺念慮が認められず，治験薬投与後に自殺念慮が認められた被験者は，プラセボ群で 21 例（11.5%），75 mg 群で 7 例（4.0%），75～225 mg 群で 13 例（7.3%）であった。

35.5. 結論

主要評価項目である HAM-D_{17} 合計点のベースラインから治療期終了（8 週）・中止時までの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。

ベンラファキシン ER の安全性および忍容性は良好であり，新たな安全性の問題は認められなかった。本治験で認められた主な有害事象は，既知の安全性プロファイルと同様であった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。自殺による死亡がプラセボ群および 75～225 mg 群で各 1 例に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

[1] 連続した 3 回の受診において，以下のいずれかに該当する被験者（収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 20 mmHg 以上，拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 10 mmHg 以上，脈拍数が 100 bpm 以上かつベースラインからの変化量が 15 bpm 以上）

36. 208-US 試験（参考資料）5.3.5.1.4

治験の標題： 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 週間経口投与した時の有効性および安全性を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検試験

36.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・ベンラファキシンERの有効性および安全性をプラセボと比較する **副次目的：** ・ベンラファキシンERの有効性と安全性をベンラファキシンIRと比較する
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，プラセボ対照，ダブルダミー，用量漸増（任意漸増），並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-III-R分類）
選択基準	以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 1. DSM-III-R分類で大うつ病性障害の患者（ただし，スクリーニング時とベースライン時の$HAM\text{-}D_{21}$合計点が20点以上であり，スクリーニングからベースラインまでのスコアの減少が20%以下であること） 2. ベースラインの前に1ヵ月以上うつ症状がみられている患者 3. 18歳以上であり，かつ同意が得られる法的年齢以上である患者 4. 外来患者 5. 文書での同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. ベンラファキシンの投与を受けたことがある患者 2. 本治験開始前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 3. 臨床的に重大な肝疾患，腎疾患，あるいは治験の解釈を困難にする可能性のある他の疾患を合併または既往がある患者 4. 小児期の単発性の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往がある患者 5. うつ病に関連しない精神病性障害を合併または既往がある患者 6. 双極性障害を合併または既往がある患者 7. 器質性精神障害を合併または既往がある患者 8. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺念慮が認められる患者 9. 授乳婦，または治験前の評価で血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性を示す妊娠の可能性がある患者 10. 治験薬投与前30日以内に治験薬または抗精神病薬の投与を受けた患者，もしくは電気けいれん療法を受けた患者 11. 治験薬投与前21日以内にフルオキセチンを使用した患者 12. 治験薬投与前14日以内にMAO阻害薬，パロキセチンまたはセルトラリンを使用した患者 13. 治験薬投与前7日以内にその他の抗うつ薬，抗不安薬，鎮静催眠薬（抱水クロラールは除く），その他の向精神薬または向精神物質を使用した患者 14. 治験薬投与前7日以内に，向精神薬以外の精神神経作用を有する薬剤を使用した患者（ただし，治験薬投与前1ヵ月以上その薬剤の用量が一定であった場合は除く） 15. 本治験開始前1年以内にDSM-III-R分類による薬物依存症またはアルコール依存症の既往がある患者 16. スクリーニングの身体所見，心電図，臨床検査または尿中薬物スクリーニング検査で臨床上重要な異常がみられる患者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>300例（目標登録例数）
[目標被験者数の設定根拠]
HAM-D_{21}合計点におけるベンラファキシン群とプラセボ群の平均の差が4ポイントであるときに，有意水準5%の両側検定で，90%以上の検出力を与える症例数（各群90例）とした。</td></tr>
<tr><td>被験薬/Batch番号</td><td>ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/Batch 3THV</td></tr>
<tr><td>対照薬/Batch番号</td><td>ベンラファキシンERプラセボカプセル/Batch 3TJC
ベンラファキシンIRプラセボカプセル/Batch 1VXR
ベンラファキシンIR錠入りカプセル37.5 mg /Batch 2TMZ</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量</td><td>スクリーニング期間（7±3日）は単盲検ですべての被験者にプラセボを投与した。
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）とし，すべて食後に投与した。
Day 1～14は低用量を投与し，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。なおDay 29より高用量（ベンラファキシンER 225 mg/日またはそのプラセボ）まで増量可能としていたが，治験実施計画書を改訂し，中用量までとした。
投与完了時または投与中止時に必要に応じ最大2週間の漸減期間を設け，1週ごとに1段階ずつ減量した。

ベンラファキシンER群
Day 1～14： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量）
Day 15～84： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量）または150 mg/日（中用量）
漸減期間： ベンラファキシンER 0 mg/日または75 mg/日（→0 mg/日）

ベンラファキシンIR群
Day 1～14： ベンラファキシンIR 75 mg/日（低用量）
Day 15～84： ベンラファキシンIR 75 mg/日（低用量）または150 mg/日（中用量）
漸減期間： ベンラファキシンIR 0 mg/日または75 mg/日（→0 mg/日）

プラセボ群
Day 1～84および漸減期間：プラセボ

投与スケジュール
<table>
<tr><th>投与群</th><th colspan="2">ER
用量（mg）</th><th colspan="2">IR
用量（mg）</th><th colspan="2">プラセボ</th></tr>
<tr><th>投与期間</th><th>午前</th><th>午後</th><th>午前</th><th>午後</th><th>午前</th><th>午後</th></tr>
<tr><td>Day 1～14</td><td>75,
IR-PB</td><td>IR-PB</td><td>37.5,
ER-PB</td><td>37.5</td><td>IR-PB,
ER-PB</td><td>IR-PB</td></tr>
<tr><td>Day 15～84</td><td>75または150,
IR-PB</td><td>IR-PB</td><td>37.5または75,
ER-PB</td><td>37.5または75</td><td>IR-PB,
ER-PB</td><td>IR-PB</td></tr>
<tr><td>漸減期間
1週目</td><td>75,
IR-PB</td><td>IR-PB</td><td>37.5,
ER-PB</td><td>37.5</td><td>IR-PB,
ER-PB</td><td>IR-PB</td></tr>
</table>
IR-PB：IRプラセボ，ER-PB：ERプラセボ</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>12週間および漸減期間（最大2週間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性評価項目：
主要評価項目
最終評価時のHAM-D_{21}合計点，HAM-D抑うつ気分，MADRS合計点およびCGI-S
主な副次評価項目
HAM-D_{21}反応率（HAM-D_{21}合計点がベースラインの50%以下となった患者の割合），MADRS反応率（MADRS合計点がベースラインの50%以下</td></tr>
</table>

項目	内容
	となった患者の割合），CGI-I改善率（CGI-Iが1：著明改善または2：中等度改善であった患者の割合） **安全性評価項目：** 有害事象，バイタルサイン，臨床検査および心電図に基づいて安全性を評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有意水準：** 検定はすべて両側検定とし，有意水準は5%とした。 **有効性：** 主要評価項目は，投与と医師およびそれらの交互作用を要因，ベースライン値を共変量とした共分散分析にて評価した。治療効果が有意なときだけ，Fisher's Protected LSD法により対比較した。 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた。また観測データのみで行う解析も実施した。 **母集団薬物動態：** 血漿中ベンラファキシンおよびODV濃度について，NONMEMを用い標準的な母集団薬物動態解析法にて解析した。 **安全性：** 有害事象については，投与群別，器官分類別に集計した。バイタルサイン，臨床検査および心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted], MD他11名
治験実施医療機関	[redacted]他11施設
公表文献	なし
治験期間	1994年5月13日～1995年2月28日

36.2. 被験者の内訳および特性

301 例が本治験に組み入れられ，100 例がベンラファキシン ER 群，100 例がベンラファキシン IR 群，101 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた。そのうち，スクリーニング期間中に中止した 8 例を除く 293 例を安全性解析対象例とした。また，有効性データが得られなかった 15 例を除く 278 例を有効性解析対象例（ITT）とした。

Table 36-1. 被験者の内訳：208-US

	プラセボ群	ベンラファキシン ER 群	ベンラファキシン IR 群	合計
組み入れ例数	101	100	100	301
安全性解析対象例数	100	97	96	293
有効性解析対象例数（ITT）	99	92	87	278
完了例数	59	69	58	186

治験総括報告書 Table 5.1.1A，Table 5.1.1B，Figure 5.1.1A から引用

中止例の内訳をTable 36-2に示した。

安全性解析対象 293 例のうち，107 例［ベンラファキシン ER 群 28 例（28.9%），ベンラファキシン IR 群 38 例（39.6%）およびプラセボ群 41 例（41.0%）］が治験を中止した。最も多かった中止理由は来院せずであり，プラセボ群 16.0%, ベンラファキシン ER 群 9.3%, ベンラファキシン IR 群 14.6%であった。

Table 36-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：208-US

中止理由[a]	プラセボ群 N=100	ベンラファキシン ER 群 N=97	ベンラファキシン IR 群 N=96	合計 N=293
中止例数（%）	41 (41.0)	28 (28.9)	38 (39.6)	107 (36.5)
有害事象発現	2 (2.0)	11 (11.3)	12 (12.5)	25 (8.5)
来院せず	16 (16.0)	9 (9.3)	14 (14.6)	39 (13.3)
中止の申し入れ	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.1)	7 (2.4)
治験実施計画書からの逸脱	2 (2.0)	2 (2.1)	2 (2.1)	6 (2.0)
効果不十分	12 (12.0)	2 (2.1)	4 (4.2)	18 (6.1)
その他，医学的事象	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	5 (1.7)
その他，非医学的事象	4 (4.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	7 (2.4)

a. 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
CPP4-OT - 20JUL06 15:54
治験総括報告書 Table 5.1.2A から引用

安全性解析対象集団における被験者背景を Table 36-3 に示した。投与群間に被験者背景の偏りは認められなかった。

Table 36-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N=100	ベンラファキシン ER 群 N=97	ベンラファキシン IR 群 N=96	合計 N=293
性別				
男	41 (41.00)	37 (38.14)	31 (32.29)	109 (37.20)
女	59 (59.00)	60 (61.86)	65 (67.71)	184 (62.80)
年齢 (歳)				
平均値	39.84	39.73	42.48	40.67
標準偏差	10.04	11.02	11.80	11.00
最小値	20.00	18.00	19.00	18.00
最大値	65.00	70.00	72.00	72.00
中央値	38.00	39.00	42.00	40.00
人種				
アジア系	2 (2.00)	1 (1.03)	0	3 (1.02)
黒人	3 (3.00)	7 (7.22)	5 (5.21)	15 (5.12)
ヒスパニック	1 (1.00)	2 (2.06)	4 (4.17)	7 (2.39)
その他	0	1 (1.03)	1 (1.04)	2 (0.68)
白人	94 (94.00)	86 (88.66)	86 (89.58)	266 (90.78)
身長 (cm)				
平均値	170.71	170.36	168.63	169.91
標準偏差	9.25	9.38	8.90	9.19
最小値	152.40	152.40	152.40	152.40
最大値	196.90	190.50	193.00	196.90
中央値	170.20	170.20	167.60	170.20
体重 (kg)				
平均値	78.64	78.95	77.69	78.43
標準偏差	18.47	19.18	17.99	18.50
最小値	45.80	50.30	46.70	45.80
最大値	137.00	134.30	132.90	137.00
中央値	73.70	73.90	76.30	74.40

DEMO4 - 20JUL06 16:07 （）：%

36.3. 有効性の結果

36.3.1. 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）

有効性評価項目の経時的推移を Table 36-4～Table 36-7 に示した。

主要目的であるベンラファキシン ER 群とプラセボ群の比較では，すべての主要評価項目において，ベンラファキシン ER 群のほうがより大きく減少しており，その差は統計的に有意であった。副次目的のベンラファキシン ER 群とベンラファキシン IR 群の比較でも同様に，すべての主要評価項目においてベンラファキシン ER 群のほうがより大きく減少し，その差は統計的に有意であった。

Table 36-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：208-US

評価週	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	ER[b]	IR[b]
ベースライン	Pbo	99	24.93				
	Ven ER	92	24.51				
	Ven IR	87	24.03				
1	Pbo	99	20.44(19.48～21.40)	–4.06	0.61		
	Ven ER	92	19.74(18.75～20.74)	–4.75			
	Ven IR	86	20.18(19.11～21.24)	–4.32			
2	Pbo	89	18.80(17.55～20.05)	–5.71	0.08		
	Ven ER	86	17.22(15.95～18.49)	–7.29			
	Ven IR	80	16.86(15.53～18.19)	–7.65			
3	Pbo	86	16.34(15.05～17.63)	–8.08	0.22		
	Ven ER	81	14.79(13.42～16.16)	–9.63			
	Ven IR	76	15.07(13.66～16.48)	–9.35			
4	Pbo	75	15.09(13.62～16.56)	–9.39	0.005	0.001	0.04
	Ven ER	78	11.68(10.25～13.11)	–12.80			0.28
	Ven IR	71	12.83(11.29～14.36)	–11.65			
6	Pbo	63	14.62(13.20～16.04)	–9.73	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	61	9.62(8.08～11.16)	–14.73			0.57
	Ven IR	58	10.27(8.59～11.95)	–14.08			
8	Pbo	57	14.73(13.15～16.32)	–9.83	<0.001	<0.001	0.002
	Ven ER	62	9.18(7.62～10.74)	–15.38			0.20
	Ven IR	53	10.77(8.89～12.64)	–13.79			
12	Pbo	44	13.60(11.43～15.77)	–10.97	<0.001	<0.001	0.01
	Ven ER	52	7.47(5.68～ 9.25)	–17.10			0.20
	Ven IR	42	9.41 (7.04～11.78)	–15.16			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	15.80(14.36～17.23)	–8.71	<0.001	<0.001	0.001
	Ven ER	92	9.40(7.92～10.89)	–15.11			0.009
	Ven IR	87	12.26(10.70～13.81)	–12.25			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 12:30:38）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：208-US

評価週	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	p 値 ER[b]	p 値 IR[b]
ベースライン	Pbo	99	24.93				
	Ven ER	92	24.51				
	Ven IR	87	24.03				
1	Pbo	99	20.44 (19.48～21.39)	–4.06	0.61		
	Ven ER	92	19.74 (18.76～20.73)	–4.75			
	Ven IR	86	20.18 (19.12～21.23)	–4.32			
2	Pbo	89	18.80 (17.56～20.04)	–5.71	0.08		
	Ven ER	86	17.22 (15.95～18.48)	–7.29			
	Ven IR	80	16.86 (15.54～18.18)	–7.65			
3	Pbo	86	16.34 (15.06～17.63)	–8.08	0.22		
	Ven ER	81	14.79 (13.43～16.15)	–9.63			
	Ven IR	76	15.07 (13.67～16.47)	–9.35			
4	Pbo	75	15.09 (13.63～16.55)	–9.39	0.005	0.001	0.04
	Ven ER	78	11.68 (10.26～13.10)	–12.80			0.28
	Ven IR	71	12.83 (11.30～14.35)	–11.65			
6	Pbo	63	14.62 (13.21～16.03)	–9.73	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	61	9.62 (8.09～11.14)	–14.73			0.57
	Ven IR	58	10.27 (8.61～11.93)	–14.08			
8	Pbo	57	14.73 (13.16～16.31)	–9.83	<0.001	<0.001	0.002
	Ven ER	62	9.18 (7.64～10.72)	–15.38			0.20
	Ven IR	53	10.77 (8.91～12.62)	–13.79			
12	Pbo	44	13.60 (11.45～15.74)	–10.97	<0.001	<0.001	0.01
	Ven ER	52	7.47 (5.70～9.23)	–17.10			0.20
	Ven IR	42	9.41 (7.07～11.75)	–15.16			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	15.80 (14.37～17.23)	–8.71	<0.001	<0.001	0.001
	Ven ER	92	9.40 (7.92～10.88)	–15.11			0.009
	Ven IR	87	12.26 (10.71～13.80)	–12.25			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
治験総括報告書 Table 7.1A，ST-3，ST-7 から引用

Table 36-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：208-US

評価週	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	ER[b]	IR[b]
ベースライン	Pbo	99	26.58				
	Ven ER	92	26.66				
	Ven IR	87	26.47				
1	Pbo	99	22.77(21.61～23.94)	–3.79	0.46		
	Ven ER	92	22.32(21.11～23.53)	–4.24			
	Ven IR	86	21.68(20.39～22.97)	–4.88			
2	Pbo	89	21.26(19.73～22.79)	–5.30	0.21		
	Ven ER	86	20.14(18.58～21.71)	–6.41			
	Ven IR	80	19.23(17.60～20.87)	–7.32			
3	Pbo	86	19.37(17.84～20.91)	–7.15	0.02	0.03	0.01
	Ven ER	81	16.88(15.25～18.51)	–9.65			0.73
	Ven IR	76	16.47(14.79～18.15)	–10.06			
4	Pbo	75	17.80(15.98～19.62)	–8.75	<0.001	<0.001	0.02
	Ven ER	78	12.96(11.19～14.74)	–13.59			0.23
	Ven IR	71	14.56(12.65～16.47)	–11.99			
6	Pbo	63	16.63(14.83～18.43)	–9.81	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	61	10.33(8.37～12.30)	–16.11			0.65
	Ven IR	58	11.01(8.87～13.15)	–15.43			
8	Pbo	57	17.37(15.35～19.40)	–9.36	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	62	10.07(8.07～12.08)	–16.65			0.36
	Ven IR	53	11.53(9.12～13.95)	–15.20			
12	Pbo	44	15.35(12.54～18.16)	–11.27	0.001	<0.001	0.02
	Ven ER	52	8.38(6.06～10.70)	–18.23			0.31
	Ven IR	42	10.34(7.27～13.41)	–16.27			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	18.28(16.55～20.02)	–8.29	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	92	10.60(8.80～12.41)	–15.97			0.04
	Ven IR	87	13.33(11.44～15.21)	–13.25			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 12:34:00）

（総括報告書作成時結果）
MADRS 合計点の推移（ITT）：208-US

評価週	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	p 値 ER[b]	p 値 IR[b]
ベースライン	Pbo	99	26.58				
	Ven ER	92	26.66				
	Ven IR	87	26.47				
1	Pbo	99	22.77 (21.62～23.93)	–3.79	0.46		
	Ven ER	92	22.32 (21.12～23.52)	–4.24			
	Ven IR	86	21.68 (20.40～22.97)	–4.88			
2	Pbo	89	21.26 (19.73～22.78)	–5.30	0.21		
	Ven ER	86	20.14 (18.58～21.70)	–6.41			
	Ven IR	80	19.23 (17.61～20.86)	–7.32			
3	Pbo	86	19.37 (17.85～20.90)	–7.15	0.02	0.03	0.01
	Ven ER	81	16.88 (15.26～18.50)	–9.65			0.73
	Ven IR	76	16.47 (14.80～18.14)	–10.06			
4	Pbo	75	17.80 (15.99～19.61)	–8.75	<0.001	<0.001	0.02
	Ven ER	78	12.96 (11.20～14.73)	–13.59			0.23
	Ven IR	71	14.56 (12.66～16.45)	–11.99			
6	Pbo	63	16.63 (14.85～18.41)	–9.81	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	61	10.33 (8.39～12.28)	–16.11			0.65
	Ven IR	58	11.01 (8.89～13.13)	–15.43			
8	Pbo	57	17.37 (15.36～19.38)	–9.36	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	62	10.07 (8.09～12.06)	–16.65			0.36
	Ven IR	53	11.53 (9.14～13.92)	–15.20			
12	Pbo	44	15.35 (12.57～18.12)	–11.27	0.001	<0.001	0.02
	Ven ER	52	8.38 (6.09～10.68)	–18.23			0.31
	Ven IR	42	10.34 (7.31～13.37)	–16.27			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	18.28 (16.55～20.01)	–8.29	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	92	10.60 (8.80～12.40)	–15.97			0.04
	Ven IR	87	13.33 (11.45～15.20)	–13.25			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
治験総括報告書 Table 7.1B，ST-4，ST-8 から引用

Table 36-6. HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：208-US

評価週	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	ER[b]	IR[b]
ベースライン	Pbo	99	2.72				
	Ven ER	92	2.78				
	Ven IR	87	2.78				
1	Pbo	99	2.32 (2.17～2.48)	–0.44	0.07		
	Ven ER	92	2.06 (1.90～2.22)	–0.70			
	Ven IR	86	2.18 (2.00～2.35)	–0.58			
2	Pbo	89	2.11 (1.92～2.29)	–0.66	0.05	0.06	0.02
	Ven ER	86	1.86 (1.67～2.05)	–0.91			0.60
	Ven IR	80	1.79 (1.59～1.98)	–0.98			
3	Pbo	86	1.76 (1.56～1.95)	–1.00	0.07		
	Ven ER	81	1.44 (1.23～1.65)	–1.32			
	Ven IR	76	1.51 (1.29～1.72)	–1.25			
4	Pbo	75	1.69 (1.47～1.90)	–1.09	<0.001	<0.001	0.01
	Ven ER	78	1.11 (0.90～1.32)	–1.67			0.28
	Ven IR	71	1.28 (1.05～1.50)	–1.50			
6	Pbo	63	1.63 (1.42～1.83)	–1.13	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	61	0.80 (0.58～1.02)	–1.96			0.54
	Ven IR	58	0.90 (0.66～1.14)	–1.86			
8	Pbo	57	1.65 (1.41～1.90)	–1.11	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	62	0.96 (0.72～1.19)	–1.80			0.88
	Ven IR	53	0.99 (0.70～1.27)	–1.78			
12	Pbo	44	1.52 (1.23～1.82)	–1.27	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	52	0.62 (0.38～0.86)	–2.17			0.67
	Ven IR	42	0.71 (0.39～1.03)	–2.08			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	1.83 (1.64～2.03)	–0.92	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	92	0.84 (0.64～1.04)	–1.92			0.04
	Ven IR	87	1.14 (0.93～1.35)	–1.62			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 11:11:29）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：208-US

評価週	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	ER[b]	IR[b]
ベースライン	Pbo	99	2.72				
	Ven ER	92	2.78				
	Ven IR	87	2.78				
1	Pbo	99	2.32 (2.17～2.48)	–0.44	0.07		
	Ven ER	92	2.06 (1.90～2.22)	–0.70			
	Ven IR	86	2.18 (2.01～2.35)	–0.58			
2	Pbo	89	2.11 (1.92～2.29)	–0.66	0.05	0.06	0.02
	Ven ER	86	1.86 (1.67～2.05)	–0.91			0.60
	Ven IR	80	1.79 (1.59～1.98)	–0.98			
3	Pbo	86	1.76 (1.56～1.95)	–1.00	0.07		
	Ven ER	81	1.44 (1.23～1.65)	–1.32			
	Ven IR	76	1.51 (1.29～1.72)	–1.25			
4	Pbo	75	1.69 (1.47～1.90)	–1.09	<0.001	<0.001	0.01
	Ven ER	78	1.11 (0.90～1.32)	–1.67			0.28
	Ven IR	71	1.28 (1.05～1.50)	–1.50			
6	Pbo	63	1.63 (1.42～1.83)	–1.13	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	61	0.80 (0.58～1.02)	–1.96			0.54
	Ven IR	58	0.90 (0.66～1.14)	–1.86			
8	Pbo	57	1.65 (1.41～1.89)	–1.11	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	62	0.96 (0.72～1.19)	–1.80			0.88
	Ven IR	53	0.99 (0.70～1.27)	–1.78			
12	Pbo	44	1.52 (1.23～1.81)	–1.27	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	52	0.62 (0.38～0.86)	–2.17			0.67
	Ven IR	42	0.71 (0.40～1.02)	–2.08			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	1.83 (1.64, 2.03)	–0.92	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	92	0.84 (0.64, 1.04)	–1.92			0.04
	Ven IR	87	1.14 (0.93, 1.35)	–1.62			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
治験総括報告書 Table 7.1C，ST-5，ST-9 から引用

Table 36-7. CGI-S の推移（ITT）：208-US

評価週	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	p 値 ER[b]	p 値 IR[b]
ベースライン	Pbo	99	4.26				
	Ven ER	92	4.22				
	Ven IR	87	4.11				
1	Pbo	99	3.85 (3.73～3.96)	–0.35	0.72		
	Ven ER	92	3.82 (3.70～3.93)	–0.38			
	Ven IR	86	3.89 (3.76～4.01)	–0.31			
2	Pbo	89	3.65 (3.48～3.83)	–0.54	0.31		
	Ven ER	86	3.48 (3.31～3.66)	–0.71			
	Ven IR	80	3.49 (3.31～3.68)	–0.70			
3	Pbo	86	3.36 (3.16～3.56)	–0.82	0.14		
	Ven ER	81	3.06 (2.85～3.28)	–1.11			
	Ven IR	76	3.23 (3.02～3.45)	–0.94			
4	Pbo	75	3.16 (2.93～3.40)	–1.03	0.003	<0.001	0.06
	Ven ER	78	2.59 (2.36～2.82)	–1.60			0.16
	Ven IR	71	2.83 (2.59～3.08)	–1.36			
6	Pbo	63	2.94 (2.70～3.18)	–1.22	<0.001	<0.001	0.001
	Ven ER	61	2.34 (2.08～2.60)	–1.83			0.89
	Ven IR	58	2.31 (2.03～2.60)	–1.85			
8	Pbo	57	3.01 (2.74～3.27)	–1.19	<0.001	<0.001	0.002
	Ven ER	62	2.13 (1.86～2.39)	–2.07			0.31
	Ven IR	53	2.34 (2.02～2.65)	–1.85			
12	Pbo	44	2.83 (2.49～3.17)	–1.29	<0.001	<0.001	0.02
	Ven ER	52	1.74 (1.46～2.02)	–2.38			0.03
	Ven IR	42	2.24 (1.87～2.61)	–1.88			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	3.18 (2.96～3.40)	–1.02	<0.001	<0.001	0.002
	Ven ER	92	2.08 (1.86～2.31)	–2.12			<0.001
	Ven IR	87	2.67 (2.43～2.91)	–1.53			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 11:24:34）

（総括報告書作成時結果）
CGI-S の推移（ITT）：208-US

評価週	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	p 値 ER[b]	p 値 IR[b]
ベースライン	Pbo	99	4.26				
	Ven ER	92	4.22				
	Ven IR	87	4.11				
1	Pbo	99	3.85 (3.73～3.96)	–0.35	0.72		
	Ven ER	92	3.82 (3.70～3.93)	–0.38			
	Ven IR	86	3.89 (3.76～4.01)	–0.31			
2	Pbo	89	3.65 (3.48～3.82)	–0.54	0.31		
	Ven ER	86	3.48 (3.31～3.66)	–0.71			
	Ven IR	80	3.49 (3.31～3.68)	–0.70			
3	Pbo	86	3.36 (3.16～3.56)	–0.82	0.14		
	Ven ER	81	3.06 (2.85～3.28)	–1.11			
	Ven IR	76	3.23 (3.02～3.45)	–0.94			
4	Pbo	75	3.16 (2.93～3.40)	–1.03	0.003	<0.001	0.06
	Ven ER	78	2.59 (2.36～2.82)	–1.60			0.16
	Ven IR	71	2.83 (2.59～3.08)	–1.36			
6	Pbo	63	2.94 (2.71～3.18)	–1.22	<0.001	<0.001	0.001
	Ven ER	61	2.34 (2.08～2.59)	–1.83			0.89
	Ven IR	58	2.31 (2.03～2.59)	–1.85			
8	Pbo	57	3.01 (2.74～3.27)	–1.19	<0.001	<0.001	0.002
	Ven ER	62	2.13 (1.87～2.38)	–2.07			0.31
	Ven IR	53	2.34 (2.03～2.65)	–1.85			
12	Pbo	44	2.83 (2.49～3.16)	–1.29	<0.001	<0.001	0.02
	Ven ER	52	1.74 (1.47～2.02)	–2.38			0.03
	Ven IR	42	2.24 (1.88～2.61)	–1.88			
最終評価時（LOCF）	Pbo	99	3.18 (2.96～3.40)	–1.02	<0.001	<0.001	0.002
	Ven ER	92	2.08 (1.86～2.31)	–2.12			<0.001
	Ven IR	87	2.67 (2.43～2.91)	–1.53			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Ven IR：ベンラファキシン IR 群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
治験総括報告書 Table 7.1D，ST-6，ST-29 から引用

36.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 36-8 に示した。

有害事象の発現率はプラセボ群 85.0%，ベンラファキシン ER 群 95.9%，ベンラファキシン IR 群 94.8%であった。そのうち，治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は，プラセボ群 67.0%，ベンラファキシン ER 群 92.8%，ベンラファキシン IR 群 89.6%であった。重篤な有害事象の発現は 15 例（プラセボ群 2 例，ベンラファキシン ER 群 5 例，ベンラファキシン IR 群 8 例），有害事象による中止は 25 例（プラセボ群 2 例，ベンラファキシン ER 群 11 例，ベンラファキシン IR 群 12 例）であった。

Table 36-8. 安全性の結果要約：208-US

	プラセボ群 N=100	ベンラファキシン ER 群 N=97	ベンラファキシン IR 群 N=96	合計 N=293
有害事象発現例数（%）	85 (85.0)	93 (95.9)	91 (94.8)	269 (91.8)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	67 (67.0)	90 (92.8)	86 (89.6)	243 (82.9)
有害事象発現件数[a]	314	540	519	1373
有害事象発現件数[b]	309	517	507	1333
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	178	400	390	968
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	176	389	381	946
重篤な有害事象発現例数（%）	2 (2.0)	5 (5.2)	8 (8.3)	15 (5.1)
有害事象による中止例数（%）	2 (2.0)	11 (11.3)	12 (12.5)	25 (8.5)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-10-08 17:01:13）
b. 総括報告書作成時結果

36.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 36-9，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 36-10 に示した。

ベンラファキシン ER 群において，発現率がプラセボ群の 2 倍以上であり，かつ 10%以上に発現した有害事象は，悪心（プラセボ群 10.0%，ベンラファキシン ER 群 45.4%，ベンラファキシン IR 群 44.8%，以下同順），浮動性めまい（6.0%，28.9%，33.3%），不眠症（9.0%，19.6%，19.8%），口内乾燥（8.0%，16.5%，21.9%），傾眠（6.0%，16.5%，17.7%），便秘（4.0%，16.5%，14.6%），多汗症（3.0%，13.4%，12.5%），下痢（6.0%，13.4%，5.2%），異常な夢（0%，11.3%，5.2%），食欲減退（4.0%，10.3%，6.3%）であった。

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	85(85.0)	17(17.0)	58(58.0)	10(10.0)	93(95.9)	15(15.5)	61(62.9)	17(17.5)	91(94.8)	17(17.7)	51(53.1)	23(24.0)	269(91.8)	49(16.7)	170(58.0)	50(17.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心臓障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	4(4.1)	1(1.0)	3(3.1)	0	4(4.2)	1(1.0)	3(3.1)	0	10(3.4)	4(1.4)	6(2.0)	0
期外収縮	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
動悸	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	4(4.2)	1(1.0)	3(3.1)	0	9(3.1)	3(1.0)	6(2.0)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	4(4.1)	2(2.1)	2(2.1)	0	7(7.3)	4(4.2)	2(2.1)	1(1.0)	11(3.8)	6(2.0)	4(1.4)	1(0.3)
耳痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	3(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	10(10.3)	7(7.2)	3(3.1)	0	9(9.4)	6(6.3)	3(3.1)	0	21(7.2)	15(5.1)	6(2.0)	0
弱視	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
散瞳	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
眼充血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
霧視	0	0	0	0	8(8.2)	5(5.2)	3(3.1)	0	6(6.3)	5(5.2)	1(1.0)	0	14(4.8)	10(3.4)	4(1.4)	0
視力障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
眼そう痒症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃腸障害	39(39.0)	24(24.0)	14(14.0)	1(1.0)	73(75.3)	28(28.9)	39(40.2)	6(6.2)	68(70.8)	32(33.3)	32(33.3)	4(4.2)	180(61.4)	84(28.7)	85(29.0)	11(3.8)
腹部不快感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.4)	3(1.0)	1(0.3)	0
腹部膨満	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
腹痛	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(3.1)	1(1.0)	2(2.1)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	7(2.4)	3(1.0)	4(1.4)	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
上腹部痛	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(3.1)	1(1.0)	2(2.1)	0	4(4.2)	3(3.1)	1(1.0)	0	9(3.1)	5(1.7)	4(1.4)	0
呼気臭	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
便秘	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	16(16.5)	9(9.3)	6(6.2)	1(1.0)	14(14.6)	6(6.3)	8(8.3)	0	34(11.6)	18(6.1)	15(5.1)	1(0.3)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
下痢	6(6.0)	4(4.0)	2(2.0)	0	13(13.4)	4(4.1)	7(7.2)	2(2.1)	5(5.2)	1(1.0)	4(4.2)	0	24(8.2)	9(3.1)	13(4.4)	2(0.7)
口内乾燥	8(8.0)	7(7.0)	1(1.0)	0	16(16.5)	9(9.3)	6(6.2)	1(1.0)	21(21.9)	15(15.6)	5(5.2)	1(1.0)	45(15.4)	31(10.6)	12(4.1)	2(0.7)
消化不良	7(7.0)	6(6.0)	1(1.0)	0	6(6.2)	2(2.1)	4(4.1)	0	9(9.4)	6(6.3)	3(3.1)	0	22(7.5)	14(4.8)	8(2.7)	0

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
嚥下障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
鼓腸	3(3.0)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	8(8.2)	3(3.1)	5(5.2)	0	4(4.2)	3(3.1)	1(1.0)	0	15(5.1)	7(2.4)	7(2.4)	1(0.3)
胃炎	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
消化器痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
歯肉出血	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯肉痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
吐血	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
痔核	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
裂孔ヘルニア	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
胃酸過多	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪心	10(10.0)	7(7.0)	3(3.0)	0	44(45.4)	26(26.8)	16(16.5)	2(2.1)	43(44.8)	24(25.0)	18(18.8)	1(1.0)	97(33.1)	57(19.5)	37(12.6)	3(1.0)
口腔内痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
直腸出血	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
口内炎	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
歯痛	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	5(1.7)	1(0.3)	3(1.0)	1(0.3)
嘔吐	0	0	0	0	5(5.2)	3(3.1)	2(2.1)	0	16(16.7)	6(6.3)	9(9.4)	1(1.0)	21(7.2)	9(3.1)	11(3.8)	1(0.3)
口唇のひび割れ	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心窩部不快感	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
口の錯感覚	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19(19.0)	4(4.0)	15(15.0)	0	21(21.6)	8(8.2)	13(13.4)	0	31(32.3)	16(16.7)	13(13.5)	2(2.1)	71(24.2)	28(9.6)	41(14.0)	2(0.7)
無力症	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	8(8.3)	4(4.2)	4(4.2)	0	12(4.1)	6(2.0)	6(2.0)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胸痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
泣き	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
疲労	8(8.0)	2(2.0)	6(6.0)	0	7(7.2)	2(2.1)	5(5.2)	0	9(9.4)	6(6.3)	3(3.1)	0	24(8.2)	10(3.4)	14(4.8)	0
異常感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	4(1.4)	3(1.0)	0	1(0.3)
びくびく感	0	0	0	0	3(3.1)	3(3.1)	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	5(1.7)	5(1.7)	0	0
易刺激性	7(7.0)	2(2.0)	5(5.0)	0	8(8.2)	2(2.1)	6(6.2)	0	5(5.2)	1(1.0)	3(3.1)	1(1.0)	20(6.8)	5(1.7)	14(4.8)	1(0.3)

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
倦怠感	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
末梢性浮腫	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
疼痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
発熱	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
潰瘍	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
免疫系障害	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
食物アレルギー	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
季節性アレルギー	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
感染症および寄生虫症	30(30.0)	7(7.0)	23(23.0)	0	32(33.0)	11(11.3)	19(19.6)	2(2.1)	32(33.3)	13(13.5)	16(16.7)	3(3.1)	94(32.1)	31(10.6)	58(19.8)	5(1.7)
気管支炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.1)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	5(1.7)	0	4(1.4)	1(0.3)
耳感染	2(2.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.4)	1(0.3)	3(1.0)	0
真菌感染	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
ウイルス性胃腸炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	4(4.2)	0	3(3.1)	1(1.0)	5(1.7)	0	4(1.4)	1(0.3)
インフルエンザ	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(3.1)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	7(2.4)	4(1.4)	2(0.7)	1(0.3)
喉頭炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
下気道感染	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
鼻咽頭炎	11(11.0)	2(2.0)	9(9.0)	0	9(9.3)	3(3.1)	6(6.2)	0	10(10.4)	6(6.3)	4(4.2)	0	30(10.2)	11(3.8)	19(6.5)	0
爪真菌症	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
中耳炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
咽頭炎	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼻炎	3(3.0)	3(3.0)	0	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	5(5.2)	4(4.2)	1(1.0)	0	11(3.8)	9(3.1)	2(0.7)	0
副鼻腔炎	4(4.0)	0	4(4.0)	0	5(5.2)	1(1.0)	4(4.1)	0	6(6.3)	1(1.0)	5(5.2)	0	15(5.1)	2(0.7)	13(4.4)	0
扁桃炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
歯膿瘍	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
トリコモナス症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
上気道感染	3(3.0)	0	3(3.0)	0	6(6.2)	3(3.1)	3(3.1)	0	3(3.1)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	12(4.1)	4(1.4)	7(2.4)	1(0.3)
尿路感染	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
腟感染	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
ウイルス性上気道感染	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
術後膿瘍	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
痔核感染	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
歯肉感染	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
気道感染	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
真菌性爪床感染	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	12(12.0)	6(6.0)	5(5.0)	1(1.0)	4(4.1)	2(2.1)	2(2.1)	0	7(7.3)	4(4.2)	2(2.1)	1(1.0)	23(7.8)	12(4.1)	9(3.1)	2(0.7)
動物咬傷	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)
背部損傷	2(2.0)	0	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
一酸化炭素中毒	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
靭帯捻挫	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
サンバーン	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
擦過傷	2(2.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.4)	1(0.3)	3(1.0)	0
肉離れ	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
挫傷	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	4(4.2)	3(3.1)	1(1.0)	0	6(2.0)	5(1.7)	1(0.3)	0
歯牙破折	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
外傷後頚部症候群	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
臨床検査	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	7(7.2)	3(3.1)	4(4.1)	0	5(5.2)	1(1.0)	4(4.2)	0	14(4.8)	5(1.7)	9(3.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血中ビリルビン増加	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧上昇	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
子宮頚部スミア異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
体重減少	0	0	0	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.4)	0	4(1.4)	0
体重増加	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
眼科検査	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
代謝および栄養障害	6(6.0)	4(4.0)	2(2.0)	0	13(13.4)	6(6.2)	6(6.2)	1(1.0)	9(9.4)	5(5.2)	4(4.2)	0	28(9.6)	15(5.1)	12(4.1)	1(0.3)
体液貯留	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
痛風	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲亢進	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
食物渇望	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
食欲減退	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	10(10.3)	5(5.2)	4(4.1)	1(1.0)	6(6.3)	3(3.1)	3(3.1)	0	20(6.8)	11(3.8)	8(2.7)	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	20(20.0)	7(7.0)	13(13.0)	0	19(19.6)	9(9.3)	10(10.3)	0	23(24.0)	10(10.4)	10(10.4)	3(3.1)	62(21.2)	26(8.9)	33(11.3)	3(1.0)
関節痛	4(4.0)	0	4(4.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(4.2)	1(1.0)	3(3.1)	0	9(3.1)	2(0.7)	7(2.4)	0
関節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
背部痛	12(12.0)	5(5.0)	7(7.0)	0	8(8.2)	4(4.1)	4(4.1)	0	9(9.4)	4(4.2)	4(4.2)	1(1.0)	29(9.9)	13(4.4)	15(5.1)	1(0.3)
外骨腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋痙縮	2(2.0)	0	2(2.0)	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	4(4.2)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	9(3.1)	2(0.7)	6(2.0)	1(0.3)
筋攣縮	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋力低下	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	4(1.4)	4(1.4)	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋肉痛	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
頚部痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(4.1)	3(3.1)	1(1.0)	0	4(4.2)	2(2.1)	2(2.1)	0	9(3.1)	5(1.7)	4(1.4)	0
四肢痛	0	0	0	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋骨格障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋緊張	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋骨格硬直	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
神経系障害	53(53.0)	18(18.0)	30(30.0)	5(5.0)	69(71.1)	24(24.7)	40(41.2)	5(5.2)	66(68.8)	19(19.8)	39(40.6)	8(8.3)	188(64.2)	61(20.8)	109(37.2)	18(6.1)
協調運動異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
注意力障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.4)	1(0.3)	3(1.0)	0
浮動性めまい	6(6.0)	5(5.0)	1(1.0)	0	28(28.9)	11(11.3)	16(16.5)	1(1.0)	32(33.3)	15(15.6)	17(17.7)	0	66(22.5)	31(10.6)	34(11.6)	1(0.3)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
味覚異常	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
頭痛	37(37.0)	13(13.0)	21(21.0)	3(3.0)	42(43.3)	17(17.5)	21(21.6)	4(4.1)	29(30.2)	10(10.4)	14(14.6)	5(5.2)	108(36.9)	40(13.7)	56(19.1)	12(4.1)
知覚過敏	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
反射亢進	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
過眠症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
運動低下	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
嗜眠	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(1.7)	3(1.0)	2(0.7)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
片頭痛	4(4.0)	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(3.1)	0	1(1.0)	2(2.1)	9(3.1)	0	6(2.0)	3(1.0)
錯感覚	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(5.2)	3(3.1)	2(2.1)	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	9(3.1)	4(1.4)	5(1.7)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
反射異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鎮静	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	5(5.2)	3(3.1)	2(2.1)	0	9(3.1)	5(1.7)	4(1.4)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	7(7.2)	3(3.1)	4(4.1)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	10(3.4)	3(1.0)	7(2.4)	0
傾眠	6(6.0)	2(2.0)	3(3.0)	1(1.0)	16(16.5)	10(10.3)	6(6.2)	0	17(17.7)	7(7.3)	9(9.4)	1(1.0)	39(13.3)	19(6.5)	18(6.1)	2(0.7)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
振戦	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	6(6.2)	5(5.2)	1(1.0)	0	5(5.2)	2(2.1)	2(2.1)	1(1.0)	14(4.8)	9(3.1)	4(1.4)	1(0.3)
血管性頭痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
平衡障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
睡眠の質低下	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	5(1.7)	0	5(1.7)	0
過剰驚愕反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
精神障害	26(26.0)	9(9.0)	16(16.0)	1(1.0)	47(48.5)	15(15.5)	28(28.9)	4(4.1)	42(43.8)	10(10.4)	28(29.2)	4(4.2)	115(39.2)	34(11.6)	72(24.6)	9(3.1)
異常な夢	0	0	0	0	11(11.3)	7(7.2)	4(4.1)	0	5(5.2)	1(1.0)	4(4.2)	0	16(5.5)	8(2.7)	8(2.7)	0
激越	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(4.1)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	6(6.3)	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	11(3.8)	5(1.7)	4(1.4)	2(0.7)
無オルガズム症	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	2(2.1)	0	2(2.1)	0	4(1.4)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
不安	8(8.0)	3(3.0)	4(4.0)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(3.1)	0	2(2.1)	1(1.0)	12(4.1)	4(1.4)	6(2.0)	2(0.7)
歯ぎしり	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
錯乱状態	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
離人症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
うつ病	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
現実感消失	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
失見当識	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多幸気分	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
初期不眠症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
不眠症	9(9.0)	3(3.0)	6(6.0)	0	19(19.6)	1(1.0)	16(16.5)	2(2.1)	19(19.8)	3(3.1)	15(15.6)	1(1.0)	47(16.0)	7(2.4)	37(12.6)	3(1.0)
リビド一減退	0	0	0	0	5(5.2)	2(2.1)	3(3.1)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
リビド消失	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
男性オルガズム障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
中期不眠症	2(2.0)	0	2(2.0)	0	4(4.1)	3(3.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	7(2.4)	3(1.0)	3(1.0)	1(0.3)
神経過敏	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(5.2)	5(5.2)	0	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	10(3.4)	6(2.0)	4(1.4)	0
悪夢	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
オルガズム異常	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	3(1.0)	1(0.3)	0
パニック発作	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
早漏	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
自殺念慮	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
緊張	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
思考異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
離脱症候群	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
早朝覚醒型不眠症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
腎および尿路障害	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	4(4.1)	2(2.1)	2(2.1)	0	8(8.3)	3(3.1)	4(4.2)	1(1.0)	15(5.1)	7(2.4)	7(2.4)	1(0.3)
膀胱痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
排尿困難	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	3(1.0)	1(0.3)	0
尿意切迫	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
頻尿	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(4.2)	2(2.1)	2(2.1)	0	7(2.4)	3(1.0)	4(1.4)	0
蛋白尿	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
生殖系および乳房障害	11(11.0)	2(2.0)	8(8.0)	1(1.0)	16(16.5)	6(6.2)	9(9.3)	1(1.0)	13(13.5)	6(6.3)	6(6.3)	1(1.0)	40(13.7)	14(4.8)	23(7.8)	3(1.0)
乳房腫瘤	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
乳房圧痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経困難症	7(7.0)	0	6(6.0)	1(1.0)	4(4.1)	1(1.0)	3(3.1)	0	6(6.3)	4(4.2)	2(2.1)	0	17(5.8)	5(1.7)	11(3.8)	1(0.3)
射精遅延	0	0	0	0	4(4.1)	1(1.0)	3(3.1)	0	0	0	0	0	4(1.4)	1(0.3)	3(1.0)	0
射精障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
射精不能	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
月経過多	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経遅延	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
不規則月経	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
不正子宮出血	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経前症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
精巣痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
外陰腟そう痒症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
女性性機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
男性性機能不全	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
勃起不全	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	3(3.1)	1(1.0)	2(2.1)	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
月経前痙攣	2(2.0)	0	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16(16.0)	9(9.0)	7(7.0)	0	16(16.5)	7(7.2)	9(9.3)	0	15(15.6)	5(5.2)	9(9.4)	1(1.0)	47(16.0)	21(7.2)	25(8.5)	1(0.3)
咳嗽	4(4.0)	1(1.0)	3(3.0)	0	3(3.1)	1(1.0)	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	8(2.7)	3(1.0)	5(1.7)	0
呼吸困難	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
鼻出血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻閉	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	6(2.0)	2(0.7)	4(1.4)	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
季節性鼻炎	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
副鼻腔うっ血	3(3.0)	3(3.0)	0	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	4(4.2)	1(1.0)	3(3.1)	0	9(3.1)	4(1.4)	5(1.7)	0
くしゃみ	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
あくび	0	0	0	0	3(3.1)	3(3.1)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(1.7)	4(1.4)	1(0.3)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
咽頭白斑症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
上気道うっ血	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
副鼻腔分泌過多	2(2.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口腔咽頭痛	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	4(4.1)	2(2.1)	2(2.1)	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	9(3.1)	5(1.7)	4(1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	8(8.0)	4(4.0)	4(4.0)	0	22(22.7)	7(7.2)	15(15.5)	0	19(19.8)	13(13.5)	5(5.2)	1(1.0)	49(16.7)	24(8.2)	24(8.2)	1(0.3)
ざ瘡	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0

Table 36-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
脱毛症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
冷汗	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
接触性皮膚炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮膚乾燥	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
多汗症	3(3.0)	0	3(3.0)	0	13(13.4)	5(5.2)	8(8.2)	0	12(12.5)	10(10.4)	1(1.0)	1(1.0)	28(9.6)	15(5.1)	12(4.1)	1(0.3)
寝汗	0	0	0	0	4(4.1)	2(2.1)	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(1.7)	3(1.0)	2(0.7)	0
そう痒症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
乾癬	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
発疹	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
全身性そう痒症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
血管拡張術	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
血管障害	2(2.0)	0	2(2.0)	0	4(4.1)	3(3.1)	1(1.0)	0	7(7.3)	3(3.1)	4(4.2)	0	13(4.4)	6(2.0)	7(2.4)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
静脈炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血管拡張	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ほてり	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	5(5.2)	1(1.0)	4(4.2)	0	9(3.1)	3(1.0)	6(2.0)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:45:46

Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	67(67.0)	26(26.0)	36(36.0)	5(5.0)	90(92.8)	21(21.6)	56(57.7)	13(13.4)	86(89.6)	22(22.9)	52(54.2)	12(12.5)	243(82.9)	69(23.5)	144(49.1)	30(10.2)
心臓障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	4(4.2)	1(1.0)	3(3.1)	0	9(3.1)	3(1.0)	6(2.0)	0
動悸	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	4(4.2)	1(1.0)	3(3.1)	0	9(3.1)	3(1.0)	6(2.0)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	6(2.0)	4(1.4)	2(0.7)	0
乗物酔い	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	9(9.3)	6(6.2)	3(3.1)	0	8(8.3)	6(6.3)	2(2.1)	0	18(6.1)	13(4.4)	5(1.7)	0
弱視	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
散瞳	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
霧視	0	0	0	0	8(8.2)	5(5.2)	3(3.1)	0	6(6.3)	5(5.2)	1(1.0)	0	14(4.8)	10(3.4)	4(1.4)	0
視力障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼そう痒症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃腸障害	32(32.0)	22(22.0)	9(9.0)	1(1.0)	67(69.1)	27(27.8)	34(35.1)	6(6.2)	67(69.8)	32(33.3)	32(33.3)	3(3.1)	166(56.7)	81(27.6)	75(25.6)	10(3.4)
腹部不快感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.4)	3(1.0)	1(0.3)	0
腹部膨満	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
腹痛	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(1.7)	3(1.0)	2(0.7)	0
上腹部痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.1)	1(1.0)	2(2.1)	0	4(4.2)	3(3.1)	1(1.0)	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
呼気臭	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
便秘	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	16(16.5)	9(9.3)	6(6.2)	1(1.0)	14(14.6)	6(6.3)	8(8.3)	0	34(11.6)	18(6.1)	15(5.1)	1(0.3)
下痢	5(5.0)	4(4.0)	1(1.0)	0	13(13.4)	4(4.1)	7(7.2)	2(2.1)	3(3.1)	0	3(3.1)	0	21(7.2)	8(2.7)	11(3.8)	2(0.7)
口内乾燥	8(8.0)	7(7.0)	1(1.0)	0	16(16.5)	9(9.3)	6(6.2)	1(1.0)	21(21.9)	15(15.6)	5(5.2)	1(1.0)	45(15.4)	31(10.6)	12(4.1)	2(0.7)
消化不良	5(5.0)	5(5.0)	0	0	5(5.2)	2(2.1)	3(3.1)	0	9(9.4)	6(6.3)	3(3.1)	0	19(6.5)	13(4.4)	6(2.0)	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼓腸	3(3.0)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	8(8.2)	3(3.1)	5(5.2)	0	4(4.2)	3(3.1)	1(1.0)	0	15(5.1)	7(2.4)	7(2.4)	1(0.3)
消化器痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
歯肉出血	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
吐血	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
痔核	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃酸過多	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪心	9(9.0)	7(7.0)	2(2.0)	0	40(41.2)	23(23.7)	15(15.5)	2(2.1)	42(43.8)	23(24.0)	18(18.8)	1(1.0)	91(31.1)	53(18.1)	35(11.9)	3(1.0)
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口内炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
嘔吐	0	0	0	0	3(3.1)	1(1.0)	2(2.1)	0	15(15.6)	6(6.3)	8(8.3)	1(1.0)	18(6.1)	7(2.4)	10(3.4)	1(0.3)
心窩部不快感	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
口の錯感覚	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15(15.0)	4(4.0)	11(11.0)	0	19(19.6)	7(7.2)	12(12.4)	0	26(27.1)	13(13.5)	12(12.5)	1(1.0)	60(20.5)	24(8.2)	35(11.9)	1(0.3)
無力症	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	7(7.3)	3(3.1)	4(4.2)	0	11(3.8)	5(1.7)	6(2.0)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
泣き	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
疲労	6(6.0)	2(2.0)	4(4.0)	0	7(7.2)	2(2.1)	5(5.2)	0	8(8.3)	5(5.2)	3(3.1)	0	21(7.2)	9(3.1)	12(4.1)	0
異常感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	4(1.4)	3(1.0)	0	1(0.3)
びくびく感	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	4(1.4)	4(1.4)	0	0
易刺激性	7(7.0)	2(2.0)	5(5.0)	0	8(8.2)	2(2.1)	6(6.2)	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	18(6.1)	4(1.4)	14(4.8)	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
倦怠感	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
疼痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
発熱	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(5.2)	1(1.0)	4(4.1)	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
気管支炎	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼻炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
尿路感染	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	6(2.0)	4(1.4)	2(0.7)	0
靭帯捻挫	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
擦過傷	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
挫傷	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
臨床検査	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	6(6.2)	3(3.1)	3(3.1)	0	4(4.2)	1(1.0)	3(3.1)	0	12(4.1)	5(1.7)	7(2.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血中ビリルビン増加	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧上昇	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
体重減少	0	0	0	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
体重増加	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
眼科検査	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
代謝および栄養障害	6(6.0)	4(4.0)	2(2.0)	0	11(11.3)	6(6.2)	4(4.1)	1(1.0)	9(9.4)	5(5.2)	4(4.2)	0	26(8.9)	15(5.1)	10(3.4)	1(0.3)
体液貯留	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲亢進	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
食物渇望	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
食欲減退	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	10(10.3)	5(5.2)	4(4.1)	1(1.0)	6(6.3)	3(3.1)	3(3.1)	0	20(6.8)	11(3.8)	8(2.7)	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	7(7.0)	3(3.0)	4(4.0)	0	6(6.2)	4(4.1)	2(2.1)	0	7(7.3)	3(3.1)	4(4.2)	0	20(6.8)	10(3.4)	10(3.4)	0
関節痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
関節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
背部痛	4(4.0)	2(2.0)	2(2.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋痙縮	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
筋攣縮	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋力低下	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	4(1.4)	4(1.4)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頚部痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
四肢痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
神経系障害	42(42.0)	18(18.0)	22(22.0)	2(2.0)	60(61.9)	21(21.6)	35(36.1)	4(4.1)	62(64.6)	18(18.8)	37(38.5)	7(7.3)	164(56.0)	57(19.5)	94(32.1)	13(4.4)
協調運動異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
注意力障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
浮動性めまい	6(6.0)	5(5.0)	1(1.0)	0	27(27.8)	11(11.3)	15(15.5)	1(1.0)	31(32.3)	14(14.6)	17(17.7)	0	64(21.8)	30(10.2)	33(11.3)	1(0.3)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
味覚異常	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
頭痛	26(26.0)	11(11.0)	14(14.0)	1(1.0)	25(25.8)	8(8.2)	14(14.4)	3(3.1)	23(24.0)	6(6.3)	12(12.5)	5(5.2)	74(25.3)	25(8.5)	40(13.7)	9(3.1)
知覚過敏	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
反射亢進	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
過眠症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
運動低下	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
嗜眠	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	3(1.0)	1(0.3)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
片頭痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
錯感覚	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(5.2)	3(3.1)	2(2.1)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
反射異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鎮静	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	5(5.2)	3(3.1)	2(2.1)	0	9(3.1)	5(1.7)	4(1.4)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
傾眠	6(6.0)	2(2.0)	3(3.0)	1(1.0)	16(16.5)	10(10.3)	6(6.2)	0	17(17.7)	7(7.3)	9(9.4)	1(1.0)	39(13.3)	19(6.5)	18(6.1)	2(0.7)
振戦	2(2.0)	2(2.0)	0	0	6(6.2)	5(5.2)	1(1.0)	0	4(4.2)	1(1.0)	2(2.1)	1(1.0)	12(4.1)	8(2.7)	3(1.0)	1(0.3)
血管性頭痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
平衡障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
睡眠の質低下	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	5(1.7)	0	5(1.7)	0
過剰驚愕反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
精神障害	19(19.0)	6(6.0)	12(12.0)	1(1.0)	45(46.4)	13(13.4)	28(28.9)	4(4.1)	41(42.7)	9(9.4)	28(29.2)	4(4.2)	105(35.8)	28(9.6)	68(23.2)	9(3.1)
異常な夢	0	0	0	0	11(11.3)	7(7.2)	4(4.1)	0	5(5.2)	1(1.0)	4(4.2)	0	16(5.5)	8(2.7)	8(2.7)	0
激越	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(4.1)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	6(6.3)	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	11(3.8)	5(1.7)	4(1.4)	2(0.7)
無オルガズム症	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	2(2.1)	0	2(2.1)	0	4(1.4)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
不安	7(7.0)	3(3.0)	3(3.0)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(3.1)	0	2(2.1)	1(1.0)	11(3.8)	4(1.4)	5(1.7)	2(0.7)
歯ぎしり	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
錯乱状態	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0

Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
離人症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
現実感消失	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
失見当識	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多幸気分	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
初期不眠症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
不眠症	6(6.0)	2(2.0)	4(4.0)	0	18(18.6)	1(1.0)	16(16.5)	1(1.0)	18(18.8)	2(2.1)	15(15.6)	1(1.0)	42(14.3)	5(1.7)	35(11.9)	2(0.7)
リビドー減退	0	0	0	0	5(5.2)	2(2.1)	3(3.1)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
リビド消失	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
男性オルガズム障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
中期不眠症	2(2.0)	0	2(2.0)	0	4(4.1)	3(3.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	7(2.4)	3(1.0)	3(1.0)	1(0.3)
神経過敏	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(4.1)	4(4.1)	0	0	3(3.1)	0	3(3.1)	0	8(2.7)	4(1.4)	4(1.4)	0
悪夢	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
オルガズム異常	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	3(1.0)	1(0.3)	0
早漏	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
自殺念慮	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
緊張	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	0	2(2.1)	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
思考異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
離脱症候群	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
早朝覚醒型不眠症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.1)	2(2.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
腎および尿路障害	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	4(4.1)	2(2.1)	2(2.1)	0	7(7.3)	3(3.1)	4(4.2)	0	14(4.8)	7(2.4)	7(2.4)	0
膀胱痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
排尿困難	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.4)	3(1.0)	1(0.3)	0
尿意切迫	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
頻尿	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(4.2)	2(2.1)	2(2.1)	0	7(2.4)	3(1.0)	4(1.4)	0
蛋白尿	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
生殖系および乳房障害	5(5.0)	2(2.0)	2(2.0)	1(1.0)	9(9.3)	2(2.1)	7(7.2)	0	5(5.2)	2(2.1)	3(3.1)	0	19(6.5)	6(2.0)	12(4.1)	1(0.3)
月経困難症	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)
射精遅延	0	0	0	0	4(4.1)	1(1.0)	3(3.1)	0	0	0	0	0	4(1.4)	1(0.3)	3(1.0)	0
射精障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
射精不能	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経過多	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経遅延	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
不正子宮出血	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
女性性機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
男性性機能不全	0	0	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
勃起不全	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	3(3.1)	1(1.0)	2(2.1)	0	4(1.4)	2(0.7)	2(0.7)	0
月経前痙攣	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5(5.0)	3(3.0)	2(2.0)	0	8(8.2)	5(5.2)	3(3.1)	0	4(4.2)	3(3.1)	1(1.0)	0	17(5.8)	11(3.8)	6(2.0)	0
咳嗽	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
呼吸困難	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
鼻閉	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
副鼻腔うっ血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
あくび	0	0	0	0	3(3.1)	3(3.1)	0	0	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(1.7)	4(1.4)	1(0.3)	0
気道うっ血	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
副鼻腔分泌過多	2(2.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	0	3(1.0)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	4(4.0)	1(1.0)	3(3.0)	0	21(21.6)	7(7.2)	14(14.4)	0	16(16.7)	11(11.5)	4(4.2)	1(1.0)	41(14.0)	19(6.5)	21(7.2)	1(0.3)
ざ瘡	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
脱毛症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
冷汗	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
皮膚乾燥	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多汗症	2(2.0)	0	2(2.0)	0	13(13.4)	5(5.2)	8(8.2)	0	12(12.5)	10(10.4)	1(1.0)	1(1.0)	27(9.2)	15(5.1)	11(3.8)	1(0.3)
寝汗	0	0	0	0	4(4.1)	2(2.1)	2(2.1)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(1.7)	3(1.0)	2(0.7)	0
そう痒症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
乾癬	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
血管拡張術	0	0	0	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0

Table 36-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：208-US

	プラセボ N=100				ベンラファキシン ER N=97				ベンラファキシン IR N=96				合計 N=293			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
血管障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.1)	2(2.1)	0	0	6(6.3)	2(2.1)	4(4.2)	0	9(3.1)	4(1.4)	5(1.7)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血管拡張	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ほてり	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(4.2)	0	4(4.2)	0	6(2.0)	1(0.3)	5(1.7)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:49:05

36.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

36.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した患者 15 例（プラセボ群 2 例, ベンラファキシン ER 群 5 例, ベンラファキシン IR 群 8 例）について以下に叙述した。

【プラセボ群】

20815019〔重篤な有害事象：ブドウ糖増加（increased glucose），コレステロール増加（increased cholesterol）〕

患者は高コレステロール血症の病歴のある 50 歳女性。1994 年 7 月 28 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。ベースライン評価時の血糖値は 135 mg/dL，コレステロール値は 319 mg/dL であった。1994 年 10 月 24 日の血糖値は 289 mg/dL，コレステロール値は 385 mg/dL であった。尿検査の結果, 尿糖陽性であった。治験後の 1994 年 11 月 7 日に診察を行ったところ，血糖値は 275 mg/dL，コレステロール値は 385 mg/dL であった。尿検査の結果は，依然として尿糖陽性であった。

20818009〔重篤な有害事象：消化性潰瘍（peptic ulcer）〕

患者は潰瘍の病歴のある 55 歳女性。以前に Tagamet による治療を受けたことがある。1994 年 6 月 22 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。患者は 1995 年 7 月 3 日（12 日目）に治験薬を中止した。1995 年 7 月 5 日に，潰瘍の症状が発現して救急病院に移送されたため，治験を中止し，Tagamet による治療を開始した。経過観察時に患者は潰瘍の症状は消失したと報告した。治験責任医師はこの潰瘍は治験薬とは「関連なし」と判断した。

【ベンラファキシン ER 群】

20811005〔重篤な有害事象：蕁麻疹（urticaria），そう痒症（pruritus），発疹（rash）〕

患者は長年枯草熱（hay fever）を罹患している 37 歳の女性。1994 年 5 月 27 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1994 年 6 月 6 日（11 日目）に蕁麻疹およびそう痒症を報告した。ベンラファキシン ER の投与量は 75 mg/日であった。また，1994 年 6 月 17 日（22 日目）に発疹の発現を報告した。数日間，ベンラファキシンの服用を中止し，局所的に hydrocortisone を用いて治療を行った。1994 年 7 月 19 日に治験薬投与を中止した。上記症状は室内で飼っているペットに接触した時期を同じくして発生し，1994 年 8 月 20 日に接触を止めたところ寛解した。しかし，治験責任医師はこの事象は治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判断した。

20816023〔重篤な有害事象：乳房腫瘤（lump in breast）〕

患者は 45 歳女性。1994 年 8 月 17 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。ベンラファキシン ER 150 mg/日を服用中である 1994 年 9 月 16 日（31 日目）に乳房に腫瘤があることを報告した。1994 年 9 月 20 日にマンモグラムを行ったが腫瘤は認められなかった。1994 年 10 月 18 日に外来でこの腫瘤を除去したが，良性であった。患者は 1994 年 11 月 18 日に治験を終了した。治験責任医師はこの事象は治験薬と「関連なし」と判断した。

20818015〔重篤な有害事象：卵巣嚢胞（ovarian cyst），痔核（hemorrhoids）〕

患者は 38 歳女性。1994 年 7 月 13 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。卵巣嚢胞および内痔核の手術を行う前の 1994 年 9 月 24 日（74 日目）に担当執刀医の意見で治験を中止した。治験中止時の投与量は 150 mg/日から 75 mg/日に減らしていた。患者は治験後の診察には現われなかった。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

20821004〔重篤な有害事象：食欲不振（anorexia），下痢（diarrhea），体重減少（weight loss），低カリウム血症（hypokalemia），アルブミン尿（albuminuria）〕

患者は 22 歳男性。1994 年 5 月 26 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。病歴としては，潰瘍性大腸炎があり，複数の手術（結腸切除，回腸瘻造設および結腸直腸再吻合）を受けていた。患者は 1994 年 6 月 1～8 日まで下痢の増加，食欲不振，体重減少を報告した。下痢のために Imodium が処方された。治験前のカリウム値は 4.4 mEq/L，体重は 126 lbs であった。1994 年 6 月 8 日（14 日目）に治験を中止した。治験薬投与中止時の体重は 120 lbs，カリウム値は 3.3 mEq/L であった。尿検査の結果，アルブミンは陽性でケトンが微量検出された。1994 年 6 月 15 日の治験後診察でのカリウム値は 3.9 mEq/L で体重は 126 lbs であった。アルブミン尿およびケトン尿のいずれもなかった。下痢と食欲減退は消失した。治験責任医師は，食欲減退との因果関係は「多分関連あり」，下痢との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

20822005〔重篤な有害事象：痛風（gout）〕

患者は痛風の病歴のある 41 歳男性。1994 年 5 月 24 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。患者は痛風関連疾患を 2 度発症した。1 度目は 75 mg/日の治験薬を服用していた 1994 年 6 月 3 日（11 日目）で，1994 年 6 月 6 日に消失した。2 度目は治験薬投与量が 150 mg/日の 1994 年 6 月 23 日（31 日目）で，1994 年 7 月 20 日に消失した。いずれも Benemid で治療した。治験責任医師は，いずれも治験薬とは「関連なし」と判断した。

【ベンラファキシン IR 群】

20812005〔重篤な有害事象：アレルギー反応（allergic reaction）〕

患者は 39 歳女性。1994 年 6 月 11 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。1994 年 7 月 13 日（33 日目）に軽度の蕁麻疹を発症した。この有害事象発生時の治験薬

投与量は 150 mg/日であった。1994 年 7 月 14～15 日に hydrocortisone による治療を受けた。この蕁麻疹のために 1994 年 7 月 18 日に治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止後約 7 日で症状は消失した。治験責任医師はこの蕁麻疹と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

20813032〔重篤な有害事象：骨盤痛再発（recurrent pelvic pain）〕

患者は骨盤痛の再発の病歴のある 27 歳女性。1994 年 11 月 2 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。1994 年 12 月 14 日（43 日目）にパパニコラウスミアを受けクラス II であったことを報告した。骨盤痛の手術を受ける予定であったため，1995 年 1 月 19 日（79 日目）に治験を終了した。1995 年 2 月 7 日に手術を受け，卵巣嚢胞が認められた。治験責任医師は骨盤痛およびパパニコラウスミア（クラス II）のいずれもが治験薬とは「関連なし」と判断した。

20818002〔重篤な有害事象：腎結石（renal calculus）〕

患者は 46 歳男性。1994 年 6 月 8 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。1994 年 8 月 27 日（81 日目）に腎結石のために重度の側腹部痛を発症し，24 時間入院した。有害事象発生時の治験薬投与量は 150 mg/日であった。経静脈腎盂造影の結果，左腎臓の下極に小さな結石が散在しているのが明らかになった。2 日間，治験薬の投与を中止した。1994 年 8 月 27 日と 1994 年 8 月 29 日に腎結石は排出され，側腹部痛は消失した。モルヒネ，Vicodin，Feldene による治療を受けた。1994 年 8 月 29 日に治験薬を再開し，治験を終了した。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

20818008〔重篤な有害事象：振戦（tremor），悪心（nausea）〕

患者は 43 歳女性。1994 年 6 月 23 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。開始後 24 時間以内に手の振戦と悪心を訴えた。振戦の病歴はなかった。患者はネイルアーティストであるため，この事象に動揺し，仕事に影響が出た。治験責任医師は軽度と判断した。患者は 1994 年 6 月 24 日に最後の治験薬を服用した後，振戦と悪心を理由に治験を中止した。治験薬中止後 3 日で振戦は消失した。治験責任医師は，上記の事象（悪心，振戦）は治験薬と「明らかに関連あり」と判断した。

20820002〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury），気胸（pneumothorax）〕

患者は 69 歳女性。1994 年 6 月 1 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。1994 年 6 月 10 日（10 日目）に転倒し，治験薬（75 mg/日）の投与を中止した。右肋骨の多発性骨折を負い（第 5，第 6，および第 7 肋骨）入院した。1994 年 6 月 13 日までに部分的な気胸を確認した。その時に胸腔チューブを挿入した。発熱したため，Floxin による治療を行った。1994 年 6 月 24 日に退院した。1994 年 8 月 9 日に回復しつつあることを治験責任医師が報告した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

20820014〔重篤な有害事象：そう痒症（pruritus）〕

患者は 39 歳女性。1994 年 7 月 22 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。1994 年 7 月 29 日（8 日目）に以前からのそう痒症が悪化した。患者は 1994 年 8 月 10 日（20 日目）に治験を中止した。1994 年 8 月 12 日に発疹を発症し，1994 年 8 月 14 日に消失した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

20821033〔重篤な有害事象：ブドウ糖値上昇（increased glucose level）〕

患者は 2 型糖尿病の病歴のある 48 歳男性。1994 年 11 月 8 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。治験前の 1994 年 10 月 31 日の診察では血清ブドウ糖値は 170 mg/dL であった。尿検査の結果，尿糖は陽性であったが，ケトンは陰性であった。1995 年 2 月 1 日に行われた 12 週の臨床検査の結果，血中ブドウ糖値は 278 mg/dL であった。1995 年 2 月 15 日（100 日目）に治験を終了し，糖尿病治療のために専門医に紹介した。

20822011〔重篤な有害事象 : 低ナトリウム血症（hyponatremia），治験後の心膜炎（pericarditis）〕

患者はサルコイドーシスの病歴のある 66 歳男性。1994 年 6 月 28 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン IR 群に割り付けられた。1994 年 6 月 22 日（治験開始 6 日前）のナトリウム値は 124 mEq/L，クロール値は 96 mEq/L であった。心電図の結果，わずかに ST 部分上昇が認められ，左軸偏位および R 波上昇不良がみられた。1994 年 7 月 6 日のナトリウム値は 124 mEq/L でクロール値は 87 mEq/L であった。1994 年 7 月 12 日のナトリウム値は 133 mEq/L，クロール値は 96 mEq/L で，心電図の結果は洞性不整脈を示し，前側壁心筋梗塞の可能性が示唆された。1994 年 7 月 12 日（15 日目）に治験を中止した。治験中止時の治験薬投与量は 75 mg/日であった。1994 年 7 月 22 日（治験中止後 10 日目）に胸痛のために入院した。心膜炎と診断された。1994 年 7 月 25 日に Indomethacin の処方を受け退院した。1995 年 1 月 27 日の経過観察時に，治験責任医師は患者の症状は消失していると報告した。治験責任医師および心臓病専門医は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36.4.4. 有害事象による中止

治験の中止に至った有害事象の要約を Table 36-11 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，プラセボ群 2 例（2.0%），ベンラファキシン ER 群 11 例（11.3%），ベンラファキシン IR 群 12 例（12.5%）であった。中止に至った有害事象のうち発現率が 3%以上のものは，ベンラファキシン ER 群では，悪心（3.1%），疲労（3.1%）および浮動性めまい（3.1%）であり，ベンラファキシン IR 群では，悪心（3.1%）および嘔吐（3.1%）であった。

Table 36-11. 中止に至った有害事象の要約：208-US

器官分類 基本語	プラセボ N=100	ベンラファキシン ER N=97	ベンラファキシン IR N=96	合計 N=293
発現例数（%）	2 (2.0)	11 (11.3)	12 (12.5)	25 (8.5)
心臓障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
動悸	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
眼障害	0	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.0)
霧視	0	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.0)
胃腸障害	0	7 (7.2)	7 (7.3)	14 (4.8)
便秘	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
下痢	0	2 (2.1)	0	2 (0.7)
口内乾燥	0	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.0)
消化不良	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
悪心	0	3 (3.1)	3 (3.1)	6 (2.0)
嘔吐	0	1 (1.0)	3 (3.1)	4 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	4 (4.1)	2 (2.1)	8 (2.7)
無力症	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
疲労	1 (1.0)	3 (3.1)	0	4 (1.4)
異常感	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
易刺激性	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)
倦怠感	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
血中カリウム減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
体重減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	2 (2.1)	0	2 (0.7)
食欲減退	0	2 (2.1)	0	2 (0.7)
神経系障害	1 (1.0)	5 (5.2)	7 (7.3)	13 (4.4)
浮動性めまい	0	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (1.4)
頭痛	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.0)
運動低下	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
嗜眠	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
錯感覚	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
精神運動亢進	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
鎮静	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
傾眠	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)
振戦	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
精神障害	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (3.1)	7 (2.4)
無オルガズム症	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
不安	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
うつ病	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
現実感消失	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
不眠症	0	2 (2.1)	0	2 (0.7)
神経過敏	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
男性性機能不全	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.0)
蕁麻疹	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
全身性そう痒症	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
血管障害	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
ほてり	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:49:52

36.4.5. 臨床検査

個々の被験者において,臨床的に重要な変動と判断された臨床検査値異常変動が 4 例(ベンラファキシン ER 群：1 例，ベンラファキシン IR 群：2 例，プラセボ群：1 例）に認められた。

Table 36-12. 臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた患者：208-US

患者番号	投与群	所見
20815-019	プラセボ	血糖値上昇，コレステロール上昇
20821-004	ベンラファキシン ER	低カリウム血症，蛋白尿
20821-033	ベンラファキシン IR	血糖値上昇
20822-011	ベンラファキシン IR	低ナトリウム血症，心膜炎（治験後）

治験総括報告書 Table 8.5.1C から引用

36.4.6. その他の安全性パラメータ

体重およびバイタルサインにおいて，臨床的に重要な変動と判断された異常変動は，1 例（ベンラファキシン ER 群：20821-004）にみられた体重減少であった。

また，臨床的に重要な変動と判断された ECG の異常変動が認められた患者は 1 例（ベンラファキシン IR 群：20822-011）で，心膜炎（試験後）および洞性不整脈の所見がみられた。

36.5. 母集団薬物動態

ベンラファキシンおよび ODV の母集団薬物動態モデルによる解析の結果，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。

36.6. 結論

すべての主要有効性評価項目（$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点，MADRS 合計点，HAM-D 抑うつ気分および CGI-S）において，ベンラファキシン ER 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示し，1 日 2 回投与のベンラファキシン IR 群と比較しても統計的に有意な差を示した。

ベンラファキシン ER 群における主な有害事象は，悪心，浮動性めまい，不眠症，傾眠，口内乾燥，便秘，多汗症，下痢，異常な夢および食欲減退であった。また，臨床検査，バイタルサイン，体重および心電図において，いくつかの臨床的に重要な変動が認められたが，予測できない臨床的異常変動はなかった。

以上のことから，ベンラファキシン ER はうつ病の治療に対し，1 日 1 回の投与で安全で忍容性の良好な優れた改善効果を有する抗うつ剤であることが示された。

37. 209-US 試験（参考資料）5.3.5.1.5

治験の標題： 大うつ病性障害外来患者を対象にベンラファキシン ER 75～225 mg/日を 8 週間経口投与した時の有効性および安全性を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検試験

37.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	ベンラファキシンERの有効性と安全性をプラセボと比較する
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増（任意漸増），並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-IV分類）
選択基準	次のすべての基準を満たす者を対象とした。 1. DSM-IV分類で大うつ病性障害の患者（ただし，スクリーニング時とベースライン時の$HAM\text{-}D_{21}$合計点が20点以上であり，スクリーニングからベースラインまでのスコアの減少が20%以下であること） 2. ベースラインの前に1ヵ月以上うつ症状がみられている患者 3. 18歳以上であり，かつ同意が得られる法的年齢以上である患者 4. 外来患者 5. 文書での同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. ベンラファキシンの投与を受けたことがある患者 2. 本治験開始前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 3. 臨床的に重大な肝疾患，腎疾患，あるいは治験の解釈を困難にする可能性のある他の疾患を合併または既往がある患者 4. 小児期の単発性の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往がある患者 5. うつ病に関連しない精神病性障害を合併または既往がある患者 6. 双極性障害を合併または既往がある患者 7. 一般身体疾患に起因する精神障害を合併または既往がある患者 8. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺念慮が認められる患者 9. 授乳婦，または治験前の評価で血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性を示す妊娠の可能性がある患者 10. 治験薬投与前30日以内に治験薬または抗精神病薬の投与を受けた患者，もしくは電気けいれん療法を受けた患者 11. 治験薬投与前21日以内にフルオキセチンを使用した患者 12. 治験薬投与前14日以内にMAO阻害薬を使用した患者 13. 治験薬投与前7日以内にその他の抗うつ薬，抗不安薬，鎮静催眠薬（抱水クロラールは除く），その他の向精神薬または向精神物質を使用した患者 14. 治験薬投与前7日以内に向精神薬以外の精神神経作用を有する薬剤を使用した患者（ただし，治験薬投与前1ヵ月以上その薬剤の用量が一定であった場合は除く） 15. 本治験開始前1年以内にDSM-IV分類による薬物依存症またはアルコール依存症の既往がある患者 16. スクリーニングの身体所見，心電図，臨床検査または尿中薬物スクリーニング検査で臨床上重要な異常がみられる患者
目標被験者数	200例（目標登録例数） [目標被験者数の設定根拠] $HAM\text{-}D_{21}$合計点におけるベンラファキシン群とプラセボ群の平均の差が4ポイントであるときに，有意水準5%の両側検定で，90%以上の検出力を与

項目	内容
	える症例数（各群90例）とした。
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）：A94D020/4TLC, A94DO16/4TBL
対照薬/Batch番号	ベンラファキシンERプラセボカプセル：3TJC
治験薬の用法・用量	スクリーニング期間（7±3日）は単盲検ですべての被験者にプラセボを投与した。 治験薬は1日1回午前中に食後投与とした。Day 1～14は低用量を投与し，Day 15～28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を投与した。Day 29～56は，用量を増量することで改善が期待できる場合は高用量を投与した。安全性を考慮し，必要であれば低用量まで減量可能とした。投与完了時または投与中止時に必要に応じ最大2週間の漸減期間を設け，1週ごとに1段階ずつ減量した。 **ベンラファキシンER群** Day 1～14： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量） Day 15～28： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量）または150 mg/日（中用量） Day 29～56： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量），150 mg/日（中用量）または225 mg/日（高用量） 漸減期間： ベンラファキシンER 0 mg/日，75 mg/日（→0 mg/日）または150 mg/日（→75 mg/日） **プラセボ群** Day 1～56および漸減期間： プラセボ
投与期間	8週間および漸減期間（最大2週間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 最終評価時のHAM-D_{21}合計点，HAM-D抑うつ気分，MADRS合計点およびCGI-S 主な副次評価項目 HAM-D_{21}反応率（HAM-D_{21}合計点がベースラインの50%以下となった患者の割合），MADRS反応率（MADRS合計点がベースラインの50%以下となった患者の割合），CGI-I改善率（CGI-Iが1：著明改善または2：中等度改善であった患者の割合） **安全性評価項目：** 有害事象，バイタルサイン，臨床検査および心電図に基づいて安全性を評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有意水準：** 検定はすべて両側検定とし，有意水準は5%とした。 **有効性：** 有効性の主要評価項目の解析は，投与および医師を要因，ベースライン値を共変量とした共分散分析にて行った。 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた。また観測データのみで行う解析も実施した。 **安全性：** 有害事象については，投与群別，器官分類別に集計した。バイタルサイン，臨床検査および心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted], MD他11名
治験実施医療機関	[redacted]他11施設

項目	内容
公表文献	なし
治験期間	1994年12月～1995年8月

37.2. 被験者の内訳および特性

204 例が本治験に組み入れられ，100 例がベンラファキシン ER 群，104 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた。そのうち，来院せず安全性データが得られなかった 7 例を除く 197 例を安全性解析対象例とした。また，有効性データが得られなかった 6 例を除く 191 例を有効性解析対象例（ITT）とした。

Table 37-1. 被験者の内訳：209-US

	プラセボ	ベンラファキシン ER	合計
組み入れ例数	104	100	204
安全性解析対象例数	102	95	197
有効性解析対象例数（ITT）	100	91	191
完了例数	61	69	130

治験総括報告書 Table 5.1.1A，Table 5.1.1B，Table 5.1.1C，Figure 5.1.1A から引用

中止例の内訳を Table 37-2 に示した。

安全性解析対象 197 例のうち，67 例［ベンラファキシン ER 群 26 例（27.4%），プラセボ群 41 例(40.2%)］が治験を中止した。最も多かった中止理由は効果不十分であり，プラセボ群で 21.6%，ベンラファキシン ER 群で 5.3%であった。

Table 37-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：209-US

中止理由[a]	プラセボ N=102	ベンラファキシン ER N=95	合計 N=197
中止例数（%）	41 (40.2)	26 (27.4)	67 (34.0)
有害事象発現	6 (5.9)	10 (10.5)	16 (8.1)
来院せず	6 (5.9)	8 (8.4)	14 (7.1)
中止の申し入れ	4 (3.9)	0	4 (2.0)
効果不十分	22 (21.6)	5 (5.3)	27 (13.7)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.5)
その他，医学的事象	1 (1.0)	0	1 (0.5)
その他，非医学的事象	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.0)

a. 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
CPP4-OT - 09JUN06 15:51
治験総括報告書 Table 5.1.2A から引用

安全性解析対象集団における被験者背景を Table 37-3 に示した。投与群間に被験者背景の偏りは認められなかった。

Table 37-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：209-US

	プラセボ N=102	ベンラファキシン ER N=95	合計 N=197
性別			
男	41 (40.20)	35 (36.84)	76 (38.58)
女	61 (59.80)	60 (63.16)	121 (61.42)
年齢 (歳)			
例数	102	95	197
平均値	41.62	39.67	40.68
標準偏差	12.15	10.52	11.41
最小値	21.00	18.00	18.00
最大値	77.00	66.00	77.00
中央値	41.00	39.00	40.00
人種			
アジア系	1 (0.98)	0	1 (0.51)
黒人	2 (1.96)	3 (3.16)	5 (2.54)
ヒスパニック	1 (0.98)	2 (2.11)	3 (1.52)
白人	98 (96.08)	90 (94.74)	188 (95.43)
身長 (cm)			
例数	102	94	196
平均値	170.24	169.71	169.98
標準偏差	10.51	9.30	9.93
最小値	152.40	152.40	152.40
最大値	200.70	190.50	200.70
中央値	168.90	167.60	167.60
体重 (kg)			
例数	101	95	196
平均値	79.55	78.44	79.01
標準偏差	19.71	20.04	19.83
最小値	48.50	43.10	43.10
最大値	142.40	132.00	142.40
中央値	76.20	74.80	75.70

DEMO4 - 11MAY06 10:44 （）：%

37.3. 有効性の結果

37.3.1. 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）

有効性評価項目の経時的推移を Table 37-4～Table 37-7 に示した。

ベンラファキシン ER 群はプラセボ群と比較して，すべての主要評価項目において統計的に有意な差を示した（$p \leq 0.05$）。

Table 37-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	23.63		
	Ven ER	91	24.53		
1	Pbo	99	20.43 (19.45～21.41)	–3.64	0.72
	Ven ER	89	20.18 (19.14～21.22)	–3.89	
2	Pbo	93	18.98 (17.88～20.07)	–5.11	0.04
	Ven ER	82	17.31 (16.14～18.48)	–6.78	
3	Pbo	88	16.71 (15.35～18.08)	–7.28	0.30
	Ven ER	82	15.70 (14.30～17.10)	–8.29	
4	Pbo	80	16.94 (15.38～18.50)	–7.18	0.03
	Ven ER	78	14.60 (13.01～16.19)	–9.52	
6	Pbo	62	13.85 (12.07～15.62)	–10.33	0.19
	Ven ER	65	12.26 (10.50～14.01)	–11.93	
8	Pbo	51	14.75 (12.35～17.16)	–9.55	<0.001
	Ven ER	60	9.83 (7.69～11.96)	–14.48	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	16.81 (15.26～18.36)	–7.24	<0.001
	Ven ER	91	12.36 (10.73～13.99)	–11.70	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 17:07:45）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	23.63		
	Ven ER	91	24.53		
1	Pbo	99	20.43 (19.46～21.41)	–3.64	0.72
	Ven ER	89	20.18 (19.15～21.21)	–3.89	
2	Pbo	93	18.98 (17.88～20.07)	–5.11	0.04
	Ven ER	82	17.31 (16.15～18.47)	–6.78	
3	Pbo	88	16.71 (15.36～18.07)	–7.28	0.30
	Ven ER	82	15.70 (14.31～17.09)	–8.29	
4	Pbo	80	16.94 (15.39～18.49)	–7.18	0.03
	Ven ER	78	14.60 (13.02～16.17)	–9.52	
6	Pbo	62	13.85 (12.09～15.61)	–10.33	0.19
	Ven ER	65	12.26 (10.52～13.99)	–11.93	
8	Pbo	51	14.75 (12.38～17.13)	–9.55	<0.001
	Ven ER	60	9.83 (7.72～11.93)	–14.48	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	16.81 (15.27～18.35)	–7.24	<0.001
	Ven ER	91	12.36 (10.74～13.98)	–11.70	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
治験総括報告書 Table 7.1A，ST-3，ST-7 から引用

Table 37-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	27.75		
	Ven ER	91	27.99		
1	Pbo	98	23.15 (21.89～24.40)	–4.77	0.62
	Ven ER	89	23.60 (22.29～24.91)	–4.32	
2	Pbo	93	22.27 (20.74～23.81)	–5.60	0.18
	Ven ER	82	20.81 (19.19～22.43)	–7.06	
3	Pbo	88	20.61 (18.79～22.43)	–7.02	0.21
	Ven ER	82	19.02 (17.19～20.86)	–8.61	
4	Pbo	79	20.13 (18.08～22.19)	–7.50	0.08
	Ven ER	78	17.59 (15.54～19.64)	–10.05	
6	Pbo	63	16.46 (14.07～18.86)	–11.47	0.21
	Ven ER	65	14.42 (12.08～16.76)	–13.52	
8	Pbo	51	17.55 (14.20～20.91)	–10.47	0.005
	Ven ER	60	11.92 (8.99～14.85)	–16.11	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	20.59 (18.51～22.67)	–7.27	<0.001
	Ven ER	91	15.21 (13.03～17.39)	–12.66	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 17:08:18）

（総括報告書作成時結果）
MADRS 合計点の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	27.75		
	Ven ER	91	27.99		
1	Pbo	98	23.15 (21.90～24.39)	–4.77	0.62
	Ven ER	89	23.60 (22.30～24.90)	–4.32	
2	Pbo	93	22.27 (20.75～23.80)	–5.60	0.18
	Ven ER	82	20.81 (19.20～22.42)	–7.06	
3	Pbo	88	20.61 (18.81～22.42)	–7.02	0.21
	Ven ER	82	19.02 (17.20～20.84)	–8.61	
4	Pbo	79	20.13 (18.09～22.17)	–7.50	0.08
	Ven ER	78	17.59 (15.55～19.62)	–10.05	
6	Pbo	63	16.46 (14.10～18.83)	–11.47	0.21
	Ven ER	65	14.42 (12.11～16.73)	–13.52	
8	Pbo	51	17.55 (14.24～20.87)	–10.47	0.005
	Ven ER	60	11.92 (9.02～14.81)	–16.11	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	20.59 (18.53～22.66)	–7.27	<0.001
	Ven ER	91	15.21 (13.04～17.37)	–12.66	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
治験総括報告書 Table 7.1B，ST-4，ST-8 から引用

Table 37-6. HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	2.79		
	Ven ER	91	2.79		
1	Pbo	99	2.38 (2.23～2.54)	–0.42	0.08
	Ven ER	89	2.18 (2.02～2.35)	–0.62	
2	Pbo	93	2.23 (2.04～2.43)	–0.56	0.11
	Ven ER	82	2.00 (1.80～2.21)	–0.79	
3	Pbo	88	1.93 (1.73～2.14)	–0.84	0.09
	Ven ER	82	1.69 (1.48～1.90)	–1.09	
4	Pbo	80	1.90 (1.66～2.14)	–0.86	0.05
	Ven ER	78	1.58 (1.34～1.82)	–1.18	
6	Pbo	62	1.67 (1.40～1.95)	–1.10	0.10
	Ven ER	65	1.36 (1.09～1.63)	–1.41	
8	Pbo	51	1.55 (1.18～1.93)	–1.27	0.005
	Ven ER	60	0.92 (0.59～1.25)	–1.90	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	2.05 (1.83～2.28)	–0.74	<0.001
	Ven ER	91	1.29 (1.05～1.53)	–1.50	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 17:08:51）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	2.79		
	Ven ER	91	2.79		
1	Pbo	99	2.38 (2.23～2.54)	–0.42	0.08
	Ven ER	89	2.18 (2.02～2.35)	–0.62	
2	Pbo	93	2.23 (2.04～2.42)	–0.56	0.11
	Ven ER	82	2.00 (1.80～2.21)	–0.79	
3	Pbo	88	1.93 (1.73～2.14)	–0.84	0.09
	Ven ER	82	1.69 (1.48～1.89)	–1.09	
4	Pbo	80	1.90 (1.66～2.14)	–0.86	0.05
	Ven ER	78	1.58 (1.34～1.82)	–1.18	
6	Pbo	62	1.67 (1.40～1.94)	–1.10	0.10
	Ven ER	65	1.36 (1.10～1.63)	–1.41	
8	Pbo	51	1.55 (1.19～1.92)	–1.27	0.005
	Ven ER	60	0.92 (0.60～1.25)	–1.90	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	2.05 (1.83～2.28)	–0.74	<0.001
	Ven ER	91	1.29 (1.06～1.52)	–1.50	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
治験総括報告書 Table 7.1C，ST-5，ST-9 から引用

Table 37-7. CGI-S の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	4.30		
	Ven ER	91	4.43		
1	Pbo	99	4.03 (3.89～4.16)	–0.34	0.58
	Ven ER	89	4.08 (3.94～4.22)	–0.28	
2	Pbo	93	3.89 (3.72～4.06)	–0.48	0.03
	Ven ER	82	3.62 (3.44～3.80)	–0.75	
3	Pbo	88	3.63 (3.42～3.85)	–0.73	0.10
	Ven ER	81	3.38 (3.17～3.60)	–0.98	
4	Pbo	80	3.54 (3.30～3.78)	–0.83	0.02
	Ven ER	77	3.16 (2.92～3.40)	–1.21	
6	Pbo	62	3.10 (2.78～3.42)	–1.28	0.17
	Ven ER	65	2.80 (2.50～3.11)	–1.57	
8	Pbo	51	3.10 (2.68～3.53)	–1.30	0.01
	Ven ER	60	2.49 (2.12～2.86)	–1.92	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	3.51 (3.27～3.76)	–0.85	<0.001
	Ven ER	91	2.81 (2.56～3.07)	–1.55	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 17:09:26）

（総括報告書作成時結果）
CGI-S の推移（ITT）：209-US

評価週	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	Pbo	100	4.30		
	Ven ER	91	4.43		
1	Pbo	99	4.03 (3.89～4.16)	–0.34	0.58
	Ven ER	89	4.08 (3.94～4.22)	–0.28	
2	Pbo	93	3.89 (3.72～4.06)	–0.48	0.03
	Ven ER	82	3.62 (3.45～3.80)	–0.75	
3	Pbo	88	3.63 (3.42～3.85)	–0.73	0.10
	Ven ER	81	3.38 (3.17～3.60)	–0.98	
4	Pbo	80	3.54 (3.30～3.77)	–0.83	0.02
	Ven ER	77	3.16 (2.92～3.40)	–1.21	
6	Pbo	62	3.10 (2.79～3.41)	–1.28	0.17
	Ven ER	65	2.80 (2.50～3.10)	–1.57	
8	Pbo	51	3.10 (2.68～3.52)	–1.30	0.01
	Ven ER	60	2.49 (2.13～2.85)	–1.92	
最終評価時（LOCF）	Pbo	100	3.51 (3.27～3.76)	–0.85	<0.001
	Ven ER	91	2.81 (2.56～3.07)	–1.55	

Pbo：プラセボ群，Vev ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
治験総括報告書 Table 7.1D，ST-6，ST-10 から引用

37.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 37-8 に示した。

有害事象の発現率は，プラセボ群 86.3%，ベンラファキシン ER 群 94.7%であった。そのうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は，プラセボ群 71.6%，ベンラファキシン ER 群 87.4%であった。重篤な有害事象の発現は 17 例（プラセボ群 11 例，ベンラファキシン ER 群 6 例），有害事象による中止は 16 例（プラセボ群 6 例，ベンラファキシン ER 群 10 例）であった。

Table 37-8. 安全性の結果要約：209-US

	プラセボ (N= 102)	ベンラファキシン ER (N=95)	合計 (N=197)
有害事象発現例数（%）	88 (86.3)	90 (94.7)	178 (90.4)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	73 (71.6)	83 (87.4)	156 (79.2)
有害事象発現件数[a]	365	514	879
有害事象発現件数[b]	359	498	857
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	232	400	632
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	226	391	617
重篤な有害事象発現例数（%）	11 (10.8)	6 (6.3)	17 (8.6)
有害事象による中止例数（%）	6 (5.9)	10 (10.5)	16 (8.1)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-10-08 18:07:58）
b. 総括報告書作成時結果

37.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 37-9，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 37-10 に示した。

ベンラファキシン ER 群において，発現率がプラセボ群の 2 倍以上であり，かつ 10%以上に発現した有害事象は，悪心（プラセボ群 17.6%，ベンラファキシン ER 群 35.8%，以下同順），不眠症（12.7%，27.4%），傾眠（3.9%，17.9%），口内乾燥（8.8%，17.9%），食欲減退（3.9%，15.8%）であった。

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	88 (86.3)	19 (18.6)	42 (41.2)	27 (26.5)	90 (94.7)	18 (18.9)	44 (46.3)	28 (29.5)	178 (90.4)	37 (18.8)	86 (43.7)	55 (27.9)
血液およびリンパ系障害	2 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
貧血	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
リンパ節症	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
心臓障害	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0	7 (3.6)	5 (2.5)	2 (1.0)	0
動悸	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	5 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	0
洞性徐脈	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
頻脈	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	5 (5.3)	1 (1.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	9 (4.6)	3 (1.5)	5 (2.5)	1 (0.5)
耳痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
耳鳴	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
耳管障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
眼障害	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	11 (11.6)	5 (5.3)	5 (5.3)	1 (1.1)	12 (6.1)	5 (2.5)	5 (2.5)	2 (1.0)
散瞳	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
近視	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
霧視	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	6 (6.3)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	7 (3.6)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
視力障害	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胃腸障害	43 (42.2)	24 (23.5)	14 (13.7)	5 (4.9)	62 (65.3)	32 (33.7)	20 (21.1)	10 (10.5)	105 (53.3)	56 (28.4)	34 (17.3)	15 (7.6)
腹部不快感	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	6 (6.3)	4 (4.2)	2 (2.1)	0	9 (4.6)	6 (3.0)	3 (1.5)	0
腹部膨満	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
腹痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
上腹部痛	5 (4.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	7 (3.6)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
便秘	8 (7.8)	5 (4.9)	3 (2.9)	0	10 (10.5)	4 (4.2)	4 (4.2)	2 (2.1)	18 (9.1)	9 (4.6)	7 (3.6)	2 (1.0)
下痢	14 (13.7)	9 (8.8)	5 (4.9)	0	14 (14.7)	8 (8.4)	3 (3.2)	3 (3.2)	28 (14.2)	17 (8.6)	8 (4.1)	3 (1.5)
口内乾燥	9 (8.8)	8 (7.8)	1 (1.0)	0	17 (17.9)	12 (12.6)	5 (5.3)	0	26 (13.2)	20 (10.2)	6 (3.0)	0
消化不良	10 (9.8)	5 (4.9)	4 (3.9)	1 (1.0)	10 (10.5)	6 (6.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	20 (10.2)	11 (5.6)	6 (3.0)	3 (1.5)
鼓腸	5 (4.9)	5 (4.9)	0	0	7 (7.4)	3 (3.2)	3 (3.2)	1 (1.1)	12 (6.1)	8 (4.1)	3 (1.5)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
歯肉出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
悪心	18 (17.6)	12 (11.8)	5 (4.9)	1 (1.0)	34 (35.8)	18 (18.9)	11 (11.6)	5 (5.3)	52 (26.4)	30 (15.2)	16 (8.1)	6 (3.0)
唾液腺腫大	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
流涎過多	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
歯痛	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	4 (4.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (3.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
嘔吐	4 (3.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	7 (3.6)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (19.6)	10 (9.8)	6 (5.9)	4 (3.9)	19 (20.0)	8 (8.4)	7 (7.4)	4 (4.2)	39 (19.8)	18 (9.1)	13 (6.6)	8 (4.1)
無力症	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	3 (3.2)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
胸痛	4 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	0	0	0	0	0	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	0
悪寒	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
泣き	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
疲労	7 (6.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	9 (9.5)	6 (6.3)	2 (2.1)	1 (1.1)	16 (8.1)	9 (4.6)	3 (1.5)	4 (2.0)
異常感	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
びくびく感	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
易刺激性	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (6.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	9 (4.6)	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)
倦怠感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
疼痛	5 (4.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	7 (3.6)	4 (2.0)	3 (1.5)	0
発熱	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
胆石症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
免疫系障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	5 (5.3)	3 (3.2)	2 (2.1)	0	7 (3.6)	5 (2.5)	2 (1.0)	0
過敏症	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
季節性アレルギー	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	5 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	21 (20.6)	8 (7.8)	10 (9.8)	3 (2.9)	27 (28.4)	8 (8.4)	16 (16.8)	3 (3.2)	48 (24.4)	16 (8.1)	26 (13.2)	6 (3.0)
気管支炎	4 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	0	3 (3.2)	0	3 (3.2)	0	7 (3.6)	1 (0.5)	6 (3.0)	0
膀胱炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
耳感染	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
真菌感染	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
ウイルス性胃腸炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
単純ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
咬傷感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	4 (4.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
下気道感染	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
鼻咽頭炎	7 (6.9)	5 (4.9)	2 (2.0)	0	6 (6.3)	4 (4.2)	2 (2.1)	0	13 (6.6)	9 (4.6)	4 (2.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
肺炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
副鼻腔炎	5 (4.9)	0	4 (3.9)	1 (1.0)	7 (7.4)	0	7 (7.4)	0	12 (6.1)	0	11 (5.6)	1 (0.5)
歯膿瘍	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
上気道感染	5 (4.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	6 (3.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
尿路感染	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
外陰膣真菌感染	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	7 (3.6)	2 (1.0)	4 (2.0)	1 (0.5)
節足動物咬傷	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
靭帯捻挫	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肉離れ	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
挫傷	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
四肢損傷	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
臨床検査	5 (4.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	0	11 (11.6)	9 (9.5)	2 (2.1)	0	16 (8.1)	12 (6.1)	4 (2.0)	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血圧上昇	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
心拍数増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
心拍数不整	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
体重減少	0	0	0	0	5 (5.3)	4 (4.2)	1 (1.1)	0	5 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	0

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
白血球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
尿量増加	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
ガードネレラ検査陽性	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	6 (5.9)	6 (5.9)	0	0	16 (16.8)	6 (6.3)	9 (9.5)	1 (1.1)	22 (11.2)	12 (6.1)	9 (4.6)	1 (0.5)
糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
食欲亢進	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
食欲減退	4 (3.9)	4 (3.9)	0	0	15 (15.8)	6 (6.3)	8 (8.4)	1 (1.1)	19 (9.6)	10 (5.1)	8 (4.1)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	23 (22.5)	9 (8.8)	10 (9.8)	4 (3.9)	18 (18.9)	9 (9.5)	8 (8.4)	1 (1.1)	41 (20.8)	18 (9.1)	18 (9.1)	5 (2.5)
関節痛	3 (2.9)	0	3 (2.9)	0	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
背部痛	8 (7.8)	5 (4.9)	0	3 (2.9)	8 (8.4)	1 (1.1)	6 (6.3)	1 (1.1)	16 (8.1)	6 (3.0)	6 (3.0)	4 (2.0)
滑液包炎	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
関節腫脹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
筋痙縮	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
筋攣縮	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0
筋肉痛	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (3.9)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
頚部痛	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
変形性関節症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
顎痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
筋骨格障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
筋緊張	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
筋骨格硬直	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	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	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
神経系障害	60 (58.8)	19 (18.6)	26 (25.5)	15 (14.7)	63 (66.3)	20 (21.1)	31 (32.6)	12 (12.6)	123 (62.4)	39 (19.8)	57 (28.9)	27 (13.7)
意識変容状態	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
手根管症候群	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
注意力障害	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	16 (15.7)	8 (7.8)	7 (6.9)	1 (1.0)	29 (30.5)	12 (12.6)	15 (15.8)	2 (2.1)	45 (22.8)	20 (10.2)	22 (11.2)	3 (1.5)

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
味覚異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
頭痛	46 (45.1)	17 (16.7)	17 (16.7)	12 (11.8)	30 (31.6)	9 (9.5)	14 (14.7)	7 (7.4)	76 (38.6)	26 (13.2)	31 (15.7)	19 (9.6)
過眠症	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
嗜眠	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
記憶障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
片頭痛	3 (2.9)	0	0	3 (2.9)	0	0	0	0	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)
神経圧迫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
錯感覚	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
精神運動亢進	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
鎮静	5 (4.9)	2 (2.0)	3 (2.9)	0	9 (9.5)	5 (5.3)	4 (4.2)	0	14 (7.1)	7 (3.6)	7 (3.6)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	7 (3.6)	3 (1.5)	4 (2.0)	0
傾眠	4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	17 (17.9)	5 (5.3)	10 (10.5)	2 (2.1)	21 (10.7)	8 (4.1)	11 (5.6)	2 (1.0)
失神	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
振戦	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	9 (9.5)	7 (7.4)	0	2 (2.1)	10 (5.1)	8 (4.1)	0	2 (1.0)
平衡障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
睡眠の質低下	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
精神障害	24 (23.5)	9 (8.8)	12 (11.8)	3 (2.9)	48 (50.5)	13 (13.7)	21 (22.1)	14 (14.7)	72 (36.5)	22 (11.2)	33 (16.8)	17 (8.6)
異常な夢	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	5 (5.3)	4 (4.2)	1 (1.1)	0	9 (4.6)	6 (3.0)	3 (1.5)	0
激越	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
怒り	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
無オルガズム症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	4 (4.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	0
不安	4 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	0	5 (5.3)	0	4 (4.2)	1 (1.1)	9 (4.6)	1 (0.5)	7 (3.6)	1 (0.5)
無感情	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
錯乱状態	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
離人症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
うつ病	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
現実感消失	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
失見当識	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
解離性障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
不快気分	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
初期不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
不眠症	13 (12.7)	5 (4.9)	7 (6.9)	1 (1.0)	26 (27.4)	11 (11.6)	8 (8.4)	7 (7.4)	39 (19.8)	16 (8.1)	15 (7.6)	8 (4.1)
リビドー減退	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
中期不眠症	0	0	0	0	6 (6.3)	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	6 (3.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
気分動揺	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
神経過敏	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	7 (7.4)	0	6 (6.3)	1 (1.1)	8 (4.1)	1 (0.5)	6 (3.0)	1 (0.5)
悪夢	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	5 (5.3)	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	7 (3.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
オルガズム異常	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
自殺念慮	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
涙ぐむ	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
緊張	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
感情不安定	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
睡眠異常	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
早朝覚醒型不眠症	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	9 (9.5)	5 (5.3)	4 (4.2)	0	11 (5.6)	7 (3.6)	4 (2.0)	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
血尿	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
頻尿	0	0	0	0	5 (5.3)	3 (3.2)	2 (2.1)	0	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	0
多尿	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
尿閉	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
生殖系および乳房障害	6 (5.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	0	18 (18.9)	4 (4.2)	10 (10.5)	4 (4.2)	24 (12.2)	7 (3.6)	13 (6.6)	4 (2.0)
無月経	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
月経困難症	6 (5.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	0	5 (5.3)	0	4 (4.2)	1 (1.1)	11 (5.6)	3 (1.5)	7 (3.6)	1 (0.5)

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
射精遅延	0	0	0	0	4 (4.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
射精障害	0	0	0	0	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
女性化乳房	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
機能性子宮出血	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
男性性機能不全	0	0	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
勃起不全	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (13.7)	8 (7.8)	6 (5.9)	0	15 (15.8)	4 (4.2)	10 (10.5)	1 (1.1)	29 (14.7)	12 (6.1)	16 (8.1)	1 (0.5)
咳嗽	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
呼吸困難	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
鼻閉	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
呼吸異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
季節性鼻炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
副鼻腔うっ血	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
あくび	0	0	0	0	6 (6.3)	2 (2.1)	4 (4.2)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
副鼻腔分泌過多	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
口腔咽頭痛	6 (5.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	0	4 (4.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	0	10 (5.1)	6 (3.0)	4 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (8.8)	6 (5.9)	3 (2.9)	0	15 (15.8)	8 (8.4)	7 (7.4)	0	24 (12.2)	14 (7.1)	10 (5.1)	0
冷汗	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
接触性皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
多汗症	4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	6 (6.3)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	10 (5.1)	6 (3.0)	4 (2.0)	0
寝汗	0	0	0	0	6 (6.3)	2 (2.1)	4 (4.2)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
丘疹	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
発疹	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
斑状皮疹	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
蕁麻疹	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0

Table 37-9. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
全身性そう痒症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
中枢神経系刺激	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血管障害	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	10 (10.5)	7 (7.4)	2 (2.1)	1 (1.1)	12 (6.1)	8 (4.1)	3 (1.5)	1 (0.5)
高血圧	0	0	0	0	4 (4.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
ほてり	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	5 (5.3)	4 (4.2)	1 (1.1)	0	7 (3.6)	5 (2.5)	2 (1.0)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:50:34

Table 37-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	73 (71.6)	21 (20.6)	36 (35.3)	16 (15.7)	83 (87.4)	21 (22.1)	38 (40.0)	24 (25.3)	156 (79.2)	42 (21.3)	74 (37.6)	40 (20.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
リンパ節症	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
心臓障害	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0	7 (3.6)	5 (2.5)	2 (1.0)	0
動悸	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	5 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	0
洞性徐脈	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
頻脈	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	7 (3.6)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
耳鳴	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
耳管障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
眼障害	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	10 (10.5)	5 (5.3)	5 (5.3)	0	11 (5.6)	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.5)
散瞳	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
近視	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
霧視	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	6 (6.3)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	7 (3.6)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
視力障害	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胃腸障害	37 (36.3)	23 (22.5)	12 (11.8)	2 (2.0)	57 (60.0)	30 (31.6)	19 (20.0)	8 (8.4)	94 (47.7)	53 (26.9)	31 (15.7)	10 (5.1)
腹部不快感	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	4 (4.2)	4 (4.2)	0	0	7 (3.6)	6 (3.0)	1 (0.5)	0
腹部膨満	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
腹痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
上腹部痛	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	0
便秘	7 (6.9)	5 (4.9)	2 (2.0)	0	9 (9.5)	3 (3.2)	4 (4.2)	2 (2.1)	16 (8.1)	8 (4.1)	6 (3.0)	2 (1.0)
下痢	9 (8.8)	5 (4.9)	4 (3.9)	0	8 (8.4)	5 (5.3)	1 (1.1)	2 (2.1)	17 (8.6)	10 (5.1)	5 (2.5)	2 (1.0)
口内乾燥	9 (8.8)	8 (7.8)	1 (1.0)	0	17 (17.9)	12 (12.6)	5 (5.3)	0	26 (13.2)	20 (10.2)	6 (3.0)	0
消化不良	5 (4.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	5 (5.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	10 (5.1)	3 (1.5)	5 (2.5)	2 (1.0)
鼓腸	4 (3.9)	4 (3.9)	0	0	6 (6.3)	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	10 (5.1)	7 (3.6)	2 (1.0)	1 (0.5)
歯肉出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
悪心	15 (14.7)	10 (9.8)	4 (3.9)	1 (1.0)	34 (35.8)	18 (18.9)	11 (11.6)	5 (5.3)	49 (24.9)	28 (14.2)	15 (7.6)	6 (3.0)
嘔吐	4 (3.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)

Table 37-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (12.7)	7 (6.9)	2 (2.0)	4 (3.9)	18 (18.9)	8 (8.4)	7 (7.4)	3 (3.2)	31 (15.7)	15 (7.6)	9 (4.6)	7 (3.6)
無力症	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	3 (3.2)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
胸痛	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
悪寒	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
泣き	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
疲労	7 (6.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	8 (8.4)	5 (5.3)	2 (2.1)	1 (1.1)	15 (7.6)	8 (4.1)	3 (1.5)	4 (2.0)
異常感	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
びくびく感	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
易刺激性	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	5 (5.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	7 (3.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
疼痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (3.9)	4 (3.9)	0	0	4 (4.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	0	8 (4.1)	5 (2.5)	3 (1.5)	0
気管支炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
インフルエンザ	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
副鼻腔炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
臨床検査	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	11 (11.6)	9 (9.5)	2 (2.1)	0	14 (7.1)	11 (5.6)	3 (1.5)	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血圧上昇	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
心拍数増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
心拍数不整	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
体重減少	0	0	0	0	5 (5.3)	4 (4.2)	1 (1.1)	0	5 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	0
白血球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
尿量増加	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

Table 37-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
代謝および栄養障害	5 (4.9)	5 (4.9)	0	0	15 (15.8)	5 (5.3)	9 (9.5)	1 (1.1)	20 (10.2)	10 (5.1)	9 (4.6)	1 (0.5)
食欲亢進	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
食欲減退	4 (3.9)	4 (3.9)	0	0	14 (14.7)	5 (5.3)	8 (8.4)	1 (1.1)	18 (9.1)	9 (4.6)	8 (4.1)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	7 (6.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	10 (10.5)	6 (6.3)	3 (3.2)	1 (1.1)	17 (8.6)	9 (4.6)	6 (3.0)	2 (1.0)
関節痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
背部痛	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	6 (3.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
関節腫脹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
筋攣縮	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0
筋肉痛	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
筋緊張	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
神経系障害	48 (47.1)	14 (13.7)	23 (22.5)	11 (10.8)	60 (63.2)	20 (21.1)	30 (31.6)	10 (10.5)	108 (54.8)	34 (17.3)	53 (26.9)	21 (10.7)
意識変容状態	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
注意力障害	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	13 (12.7)	5 (4.9)	7 (6.9)	1 (1.0)	29 (30.5)	12 (12.6)	15 (15.8)	2 (2.1)	42 (21.3)	17 (8.6)	22 (11.2)	3 (1.5)
味覚異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
頭痛	35 (34.3)	12 (11.8)	15 (14.7)	8 (7.8)	24 (25.3)	7 (7.4)	13 (13.7)	4 (4.2)	59 (29.9)	19 (9.6)	28 (14.2)	12 (6.1)
過眠症	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
嗜眠	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
記憶障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
片頭痛	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
錯感覚	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
精神運動亢進	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
鎮静	5 (4.9)	2 (2.0)	3 (2.9)	0	9 (9.5)	5 (5.3)	4 (4.2)	0	14 (7.1)	7 (3.6)	7 (3.6)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
傾眠	4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	16 (16.8)	4 (4.2)	10 (10.5)	2 (2.1)	20 (10.2)	7 (3.6)	11 (5.6)	2 (1.0)
失神	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
振戦	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	9 (9.5)	7 (7.4)	0	2 (2.1)	10 (5.1)	8 (4.1)	0	2 (1.0)
平衡障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

Table 37-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
精神障害	19 (18.6)	8 (7.8)	10 (9.8)	1 (1.0)	45 (47.4)	12 (12.6)	20 (21.1)	13 (13.7)	64 (32.5)	20 (10.2)	30 (15.2)	14 (7.1)
異常な夢	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	5 (5.3)	4 (4.2)	1 (1.1)	0	9 (4.6)	6 (3.0)	3 (1.5)	0
激越	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
怒り	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
無オルガズム症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	4 (4.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	0
不安	4 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	0	5 (5.3)	0	4 (4.2)	1 (1.1)	9 (4.6)	1 (0.5)	7 (3.6)	1 (0.5)
無感情	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
錯乱状態	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
離人症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
うつ病	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
現実感消失	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
失見当識	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
解離性障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
不快気分	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
初期不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
不眠症	8 (7.8)	3 (2.9)	5 (4.9)	0	23 (24.2)	10 (10.5)	7 (7.4)	6 (6.3)	31 (15.7)	13 (6.6)	12 (6.1)	6 (3.0)
リビドー減退	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
中期不眠症	0	0	0	0	6 (6.3)	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	6 (3.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
気分動揺	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
神経過敏	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	7 (7.4)	0	6 (6.3)	1 (1.1)	8 (4.1)	1 (0.5)	6 (3.0)	1 (0.5)
悪夢	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	4 (4.2)	2 (2.1)	0	2 (2.1)	6 (3.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
オルガズム異常	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
緊張	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
感情不安定	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
睡眠異常	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
早朝覚醒型不眠症	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0

Table 37-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
腎および尿路障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	7 (7.4)	4 (4.2)	3 (3.2)	0	9 (4.6)	6 (3.0)	3 (1.5)	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
血尿	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
頻尿	0	0	0	0	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
多尿	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
尿閉	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	14 (14.7)	4 (4.2)	7 (7.4)	3 (3.2)	14 (7.1)	4 (2.0)	7 (3.6)	3 (1.5)
無月経	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
射精遅延	0	0	0	0	4 (4.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
射精障害	0	0	0	0	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
女性化乳房	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
機能性子宮出血	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
男性性機能不全	0	0	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
勃起不全	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (4.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	0	8 (8.4)	2 (2.1)	6 (6.3)	0	13 (6.6)	5 (2.5)	8 (4.1)	0
呼吸困難	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
呼吸異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
副鼻腔うっ血	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
あくび	0	0	0	0	6 (6.3)	2 (2.1)	4 (4.2)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
口腔咽頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (6.9)	4 (3.9)	3 (2.9)	0	12 (12.6)	5 (5.3)	7 (7.4)	0	19 (9.6)	9 (4.6)	10 (5.1)	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
多汗症	4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	6 (6.3)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	10 (5.1)	6 (3.0)	4 (2.0)	0
寝汗	0	0	0	0	6 (6.3)	2 (2.1)	4 (4.2)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0
発疹	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
斑状皮疹	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
全身性そう痒症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0

Table 37-10. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：209-US

	プラセボ N=102				ベンラファキシン ER N=95				合計 N=197			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
中枢神経系刺激	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血管障害	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	10 (10.5)	7 (7.4)	2 (2.1)	1 (1.1)	12 (6.1)	8 (4.1)	3 (1.5)	1 (0.5)
高血圧	0	0	0	0	4 (4.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
ほてり	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	5 (5.3)	4 (4.2)	1 (1.1)	0	7 (3.6)	5 (2.5)	2 (1.0)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:51:26

37.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

37.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した患者 17 例（プラセボ群 11 例，ベンラファキシン ER 群 6 例）について以下に叙述した。

【プラセボ群】

20902005〔重篤な有害事象：発疹（rash）〕

患者は 45 歳女性。1995 年 1 月 11 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 2 月 8 日（29 日目）に全身の発疹の発現を訴えた。1995 年 2 月 27 日（48 日目）に治験薬投与を中止した。患者の担当皮膚科医は，この発疹はアレルギー性の医薬品副作用と判断した。治療には，Atarax，Temaril，Cetaphil，triamcinolone 軟膏，親水性の軟膏を使用した。

20904006〔重篤な有害事象：胆石症（cholelithiasis）〕

患者は 39 歳女性。1995 年 2 月 24 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 4 月 8 日（44 日目）に，重度の右上腹部痛を発症した。この疼痛は 1 日続き，患者は Tums と Tagamet を服用した。1995 年 4 月 18 日（54 日目）に胆石症と診断された。1995 年 4 月 25 日に治験を終了した。1995 年 5 月 9 日に腹腔鏡下胆嚢切除を受けた。

20906005〔重篤な有害事象：糖尿病（diabetes）〕

患者は血糖増加の病歴のある 54 歳女性。1995 年 2 月 11 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 2 月 2 日の治験開始前の血糖値は 147 mg/dL であった。1995 年 3 月 21 日（39 日目）に検査を受け，糖尿病と診断された。1995 年 4 月 2 日に glyburide 服用を開始し，1995 年 4 月 17 日に治験を終了した。

20906019〔重篤な有害事象：食道逆流（esophageal reflux）〕

患者は 77 歳男性。1995 年 5 月 26 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 6 月 10 日（16 日目）に重度の胸痛を発症した。1995 年 6 月 11 日（17 日目）に再度，胸痛を生じ，治験薬を中止した。食道逆流と診断され，Maalox および Tagamet による治療を受けた。

20908005〔重篤な有害事象：失神（syncope）〕

患者は 40 歳女性。1995 年 1 月 19 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 2 月 16 日（29 日目）に患者の娘が怪我をした時に失神したと報告した。1995 年 3 月 21 日に治験を終了した。

20909005〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury）〕

患者は 56 歳女性。1995 年 3 月 22 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 4 月 19 日（29 日目）に自動車事故により，重度の筋骨格痛を発症した。事故はハイドロプレーニング現象のために起こり，数回スピンした後，何かにぶつかり，この間，瞬間的に意識消失し，衝撃があったときに意識が戻ったと報告した。X 線撮影したカイロプラクターは患者の脊椎がずれていると報告した。Tylenol と naproxen による治療を受けた。1995 年 5 月 30 日に治験を終了した。

20910019〔重篤な有害事象：血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は 52 歳女性。1995 年 5 月 16 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 6 月 23 日（39 日目）に血圧上昇のために治験を中止した。血圧は臥位 150/100 mmHg と 145/95 mmHg，立位 160/95 mmHg と 170/100 mmHg に上昇した（ベースライン評価時は臥位 130/80 mmHg と 130/85 mmHg で，立位 135/90 mmHg と 135/95 mmHg であった）。最後の診察日に収縮期性心雑音を報告した。1995 年 6 月 27 日の経過観察では，血圧は臥位 145/95 mmHg と 140/90 mmHg，立位 150/95 mmHg と 150/100 mmHg であった。

20911009〔重篤な有害事象：胸痛（chest pain）〕

患者は骨関節炎と消化障害の病歴のある 48 歳女性。1995 年 3 月 14 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 4 月 5 日（23 日目）に鋭い胸痛を訴えた。1995 年 4 月 17 日に非定型胸痛と診断され，さらに詳細な検査を勧められた。1995 年 4 月 24 日に心機能評価を行った結果，運動負荷心電図の変化により虚血が示唆された。しかし，胸痛の報告はなかった。患者は，引き続き，間欠的な軽度から中等度の胸痛を訴えていた。1995 年 5 月 14 日（62 日目）に鋭い胸痛を訴えた。舌下 nitroglycerin による治療を受けた。Zantac が処方され，胃腸の検査を受けることを勧められた。治験期間中の併用薬は ibuprofen 1200～1800 mg/日であった。1995 年 5 月 15 日に治験を終了した。

20911018〔重篤な有害事象：胸痛（chest pain）〕

患者は胸痛（chest pain）の病歴のある 34 歳女性。1995 年 4 月 22 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。無作為化前のプラセボ投与期間と 1995 年 4 月 26 日（5 日目）に胸骨下に軽度の胸部圧迫感を偶発的に経験した。治験期間を通してさらに胸痛を経験した。1995 年 6 月 22 日の心電図で心房性期外収縮が認められた（治験前の心電図は洞性不整脈が認められた）。1995 年 6 月 28 日に治験を終了した。治験後の 1995 年 7 月 12 日に行った心電図は正常であった。

20911023〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は 37 歳女性。1995 年 5 月 22 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 6 月 26 日に自殺念慮のために治験中止の予定を組んだ（投与量の漸減は 1995 年 6 月 30 日［40

日目］に終了した）。1995 年 7 月 3 日に治験施設で自殺念慮が増悪したことを訴え，検査と入院のために救急病棟に移送された。しかし，その後，救急病棟には現われず，1995 年 7 月 5 日に自殺の意思がないことを職場に連絡した。治療に当たる医師をサポートするために 1995 年 7 月 3 日に治験薬割付コードを開封した。

20912014〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は 36 歳女性。1995 年 3 月 2 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 3 月 14 日（13 日目）に自殺念慮が認められ，治験薬を中止した。1995 年 3 月 15 日に入院した。電気けいれん療法を受け，imipramine および Klonopin が投与されて 1995 年 4 月 6 日に退院した。患者は，自殺念慮のために 1995 年 4 月 10 日に再入院した。

【ベンラファキシン ER 群】

20901014〔重篤な有害事象：子宮類線維症（uterine fibroids）〕

患者は 40 歳女性。1995 年 3 月 2 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1995 年 4 月 24 日（54 日目）に婦人科の定期検査で子宮類線維症が見つかったことを患者が報告した。治験薬の投与量は 225 mg/日であった。1995 年 5 月 10 日に治験を終了した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

20903006〔重篤な有害事象：血圧上昇（elevated blood pressure），治験後のアレルギー反応（allergic reaction poststudy）〕

患者は境界域高血圧の病歴のある 51 歳男性。1995 年 1 月 14 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。治験責任医師は 1995 年 2 月 23 日（41 日目）に治験終了と勘違いしていた。治験薬の最大投与量は 75 mg/日であった。1995 年 2 月 27 日に患者は浮動性めまいを訴えたため，治験施設で検査したところ，血圧上昇（臥位で 150/100 mmHg，立位で 170/120 mmHg と 130/90 mmHg）が判明した。ベースライン評価時の血圧は臥位で 122/80 mmHg と 122/80 mmHg で，立位では 124/80 mmHg と 124/80 mmHg であった。1995 年 2 月 23 日の治験終了時に測定した血圧は臥位で 130/90 mmHg と 130/90 mmHg で，立位では 128/90 mmHg と 126/88 mmHg であった。患者のプライマリ・ケア担当医は 1995 年 2 月 28 日に就寝前に Vasotec 5 mg を服用するよう処方した。1995 年 3 月 1 日に 2 回目の Vasotec 服用後半時間で患者は，頚部の腫脹，息切れ，胸部絞扼感を感じた。患者は Vasotec に対するアレルギー反応が出たと考えた。患者は検査後入院した。入院時の血圧は 142/105 mmHg と 165/109 mmHg であった。胸部 X 線により心拡大が認められた。Procardia の舌下投与による治療を受け，Procardia XL による治療を開始した。高血圧および心拡大と診断され，1995 年 3 月 2 日に退院した。治験責任医師はこの血圧上昇と治験薬は「関連あるかもしれない」と判断した。

20905021〔重篤な有害事象 : 乳房腫大（breast enlargement），血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は 36 歳男性。1995 年 3 月 8 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1995 年 4 月 10 日（34 日目）に両側の乳房腫大が認められた。治験薬の投与量は 225 mg/日であった。前年度に体重が 60 lb 増加していたことが判明した。臨床検査では，TSH，プロラクチン，テストステロン，FSH，LH，エストラジオールは正常であった。併用薬の投与はなかった。1995 年 5 月 19 日に治験を終了した。1995 年 7 月 28 日から行った追加の臨床検査の結果で，エストラジオール値が 59 pg/mL 上昇したことが明らかになった（正常値は 50 pg/mL 未満）。診断をサポートするために，1995 年 7 月 26 日にこの患者の治験薬割付コードを開封した。治験責任医師は，この乳房腫大は治験薬と「たぶん関連あり」と判断した。

この患者は血圧も上昇した。1995 年 3 月 7 日にベースライン評価時で測定した患者の血圧は，立位 124/80 mmHg と 124/84 mmHg，臥位 124/82 mmHg と 124/82 mmHg であったが，6 週間で，立位 158/104 mmHg と 160/108 mmHg，臥位 160/110 mmHg と 162/112 mmHg に上昇した。経過観察で 1995 年 5 月 26 日に測定した血圧は，臥位 142/82 mmHg と 144/90 mmHg，立位 140/92 mmHg と 138/90 mmHg であった。

20907004〔重篤な有害事象 : 排尿障害（impaired urination），良性前立腺肥大（benign prostatic hypertrophy）〕

患者は 66 歳男性。1995 年 1 月 7 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1995 年 1 月 19 日（13 日目）に患者は排尿躊躇を訴えた。治験薬投与量は 75 mg/日であった。1995 年 2 月 2 日の前立腺特異性抗原（PSA）値は 5.7 ng/mL に上昇していた（正常値は 0～4 ng/mL）。良性前立腺肥大と診断された。1995 年 3 月 2 日に治験を終了した。治験終了後にかかりつけ内科医に紹介され，Cardura による治療を受けた。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

20908017〔重篤な有害事象 : 血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は 49 歳男性。1995 年 3 月 3 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1995 年 3 月 16 日（14 日目）の血圧は臥位 130/92 mmHg と 132/94 mmHg, 立位 128/96 mmHg と 128/94 mmHg であった（ベースライン評価時は臥位 134/88 mmHg と 136/86 mmHg で，立位 138/90 mmHg と 140/90 mmHg であった）。1995 年 3 月 22 日（21 日目）の血圧は, 臥位 140/98 mmHg と 132/100 mmHg，立位は 145/100 mmHg と 145/102 mmHg であった。治験薬投与量は 150 mg/日から 75 mg/日に減量した。1995 年 4 月 4 日（33 日目）にこの患者は, 血圧上昇（臥位 138/100 mmHg と 136/102 mmHg，立位 136/100 mmHg と 136/98 mmHg）のために治験を中止した。治験薬投与量は 75 mg/日であった。治験後の 1995 年 4 月 18 日の診察時の患者の血圧は，臥位 132/92 mmHg と 132/94 mmHg，立位 130/94 mmHg と 130/90 mmHg であった。治験責任医師はこの事象と治験薬の因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

20910002〔重篤な有害事象 : 血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は境界域高血圧の病歴のある 45 歳女性。1995 年 1 月 31 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1995 年 3 月 4 日（33 日目）の患者の血圧は, 臥位 170/108 mmHg

と 170/110 mmHg，立位 170/110 mmHg と 175/115 mmHg であった（ベースライン評価時は臥位 142/87 mmHg と 140/85 mmHg，立位 137/89 mmHg と 138/90 mmHg であった）。1995 年 3 月 6 日（35 日目）に血圧上昇（blood pressure increased）のため治験を中止した。この事象発現当時の治験薬投与量は 150 mg/日であった。治験後の 1995 年 4 月 4 日の診察時の血圧は，臥位 180/104 mmHg で，立位 185/110 mmHg であった。経過観察時の 1995 年 4 月 24 日の血圧は，臥位 155/105 mmHg，立位 155/100 mmHg であった。治験責任医師は，この事象と治験薬は「たぶん関連あり」と判断した。

37.4.4. 有害事象による中止

治験の中止に至った有害事象の要約を Table 37-11 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，プラセボ群 6 例（5.9%），ベンラファキシン ER 群 10 例（10.5%）であった。中止に至った有害事象のうち 2 例以上にみられた有害事象は，ベンラファキシン ER 群では，悪心，口内乾燥，食欲減退，浮動性めまい，振戦，不眠症，プラセボ群では頭痛および浮動性めまいであった。

Table 37-11. 中止に至った有害事象の要約：209-US

器官分類 基本語	プラセボ N=102	ベンラファキシン ER N=95	合計 N=197
発現例数（%）	6 (5.9)	10 (10.5)	16 (8.1)
心臓障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
動悸	1 (1.0)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
耳鳴	1 (1.0)	0	1 (0.5)
眼障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
霧視	0	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸障害	2 (2.0)	6 (6.3)	8 (4.1)
腹部不快感	1 (1.0)	0	1 (0.5)
口内乾燥	0	2 (2.1)	2 (1.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	1 (0.5)
悪心	0	4 (4.2)	4 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0	1 (0.5)
泣き	1 (1.0)	0	1 (0.5)
疲労	1 (1.0)	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (1.5)
血圧上昇	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.0)
心拍数増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)
心拍数不整	1 (1.0)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	2 (2.1)	2 (1.0)
食欲減退	0	2 (2.1)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
筋攣縮	1 (1.0)	0	1 (0.5)
神経系障害	3 (2.9)	3 (3.2)	6 (3.0)
浮動性めまい	2 (2.0)	2 (2.1)	4 (2.0)
味覚異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)
頭痛	3 (2.9)	1 (1.1)	4 (2.0)
記憶障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
鎮静	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.0)
振戦	0	2 (2.1)	2 (1.0)
精神障害	1 (1.0)	5 (5.3)	6 (3.0)
異常な夢	0	1 (1.1)	1 (0.5)
怒り	0	1 (1.1)	1 (0.5)
不安	0	1 (1.1)	1 (0.5)
失見当識	0	1 (1.1)	1 (0.5)
解離性障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
不眠症	0	2 (2.1)	2 (1.0)
気分動揺	1 (1.0)	0	1 (0.5)
神経過敏	1 (1.0)	0	1 (0.5)
悪夢	1 (1.0)	0	1 (0.5)
睡眠障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
精神緩慢	0	1 (1.1)	1 (0.5)
感情不安定	0	1 (1.1)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
頻尿	0	1 (1.1)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
無月経	0	1 (1.1)	1 (0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.0)
呼吸困難	0	1 (1.1)	1 (0.5)
呼吸異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)

Table 37-11. 中止に至った有害事象の要約：209-US

器官分類 基本語	プラセボ N=102	ベンラファキシン ER N=95	合計 N=197
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
発疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)
血管障害	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.0)
高血圧	0	1 (1.1)	1 (0.5)
ほてり	1 (1.0)	0	1 (0.5)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:51:59

37.4.5. 臨床検査

ベンラファキシン ER 群において臨床的に重要な変動が 2 例（エストラジオール高値および前立腺特異抗原高値各 1 例）認められたが, ベンラファキシン ER との因果関係はなしと判断された。

37.4.6. その他の安全性パラメータ

体重減少（平均値）がベンラファキシン ER 群において認められたが，個々の症例において臨床上問題となる体重の変動は認められなかった。

心電図検査においては，臨床上問題となる変動は認められなかった。

37.5. 結論

すべての主要有効性評価項目（HAM-D_{21} 合計点，MADRS 合計点，HAM-D 抑うつ気分および CGI-S）において，ベンラファキシン ER 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示した。

ベンラファキシン ER 群における主な有害事象は，悪心，浮動性めまい，不眠症，傾眠，口内乾燥，食欲減退であった。また，バイタルサイン，体重，臨床検査値および心電図の評価で，ベンラファキシン ER 投与による臨床的に重要な変動は認められなかった。

以上のことから，ベンラファキシン ER は，うつ病に対する優れた治療効果を有する忍容性の高い抗うつ薬であることが示された。

38. 211-US 試験（参考資料）5.3.5.1.6

治験の標題： 大うつ病性障害外来患者を対象にベンラファキシン ER 75～225 mg/日またはフルオキセチン 20～60 mg/日を投与した時の有効性および安全性を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検試験

38.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第2相
目的	**主要目的：** ・大うつ病性障害に対するベンラファキシンERの有効性と安全性をプラセボと比較する。 **副次目的：** ・不安症状を伴う大うつ病性障害に対するベンラファキシンERとフルオキセチンの有効性を比較する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，プラセボ対照，ダブルダミー，用量漸増（任意漸増），並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-IV分類）
選択基準	以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 1. DSM-IV分類で大うつ病性障害の患者（ただし，スクリーニング時とベースライン時の$HAM\text{-}D_{21}$合計点が20点以上であり，スクリーニングからベースラインまでのスコアの減少が20%以下であること） 2. ベースラインの前に1ヵ月以上うつ症状がみめられている患者 3. 18歳以上であり，かつ同意が得られる法的年齢以上である患者 4. 外来患者 5. 文書での同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. 治験薬投与前6ヵ月以内にベンラファキシンまたはフルオキセチンの投与を受けた患者 2. ベンラファキシンまたはフルオキセチンに対し過敏症がある患者 3. 治験薬投与前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 4. 臨床的に重大な肝疾患，腎疾患，あるいは治験の解釈を困難にする可能性のある他の疾患を合併または既往がある患者 5. 小児期の単発性の熱性けいれんは除くけいれん性疾患の既往がある患者 6. うつ病に関連しない精神病性障害を合併または既往がある患者 7. 双極性障害を合併または既往がある患者 8. 一般身体疾患に起因する精神障害を合併または既往がある患者 9. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺念慮がみられる患者 10. 授乳婦，または治験前の評価で血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性を示す妊娠の可能性がある患者 11. 治験薬投与前30日以内に他の治験薬または抗精神病薬の投与を受けた患者，もしくは電気けいれん療法を受けた者患 12. 治験薬投与前14日以内にパロキセチン，セルトラリン，ネファゾドンまたはMAO阻害薬を使用した患者 13. 治験薬投与前7日以内に他の抗うつ薬，抗不安薬または鎮静催眠薬（抱水クロラールを除く）もしくは他の向精神薬または向精神物質を使用した患者 14. 治験薬投与前7日以内に向精神薬以外の精神神経作用を有する薬剤を使用した患者（ただし，治験薬投与前1ヵ月以上その薬剤の用量が一定の場合は除く） 15. 本治験開始前1年以内にDSM-IV分類による薬物依存症またはアル

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>コール依存症の既往がある者
16. スクリーニングの身体所見，心電図，臨床検査または尿中薬物スクリーニング検査で臨床上重要な異常がみられる患者</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>300例（計画例数）
[目標被験者数の設定根拠]
主要評価項目の一つである HAM-D_{21} 合計点において，ベンラファキシン群とプラセボ群の平均の差が 4 ポイント，共通の標準偏差が 8 ポイントであるときに，有意水準 5%の両側検定で，90%以上の検出力を与えるためには各群 90 例が必要となる。有効性解析対象（ITT）からの除外を最大で 10%見込んで，各群 100 例を目標とした。</td></tr>
<tr><td>被験薬/Batch番号</td><td>ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/4TPK(1941724)</td></tr>
<tr><td>対照薬/Batch番号</td><td>プラセボカプセル/4TPJ(1941723)，4TLP(1941470)
フルオキセチンカプセル（20 mg）/ 9510278</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量</td><td>スクリーニング期間（7±3日）は単盲検ですべての被験者にプラセボを投与した。ベンラファキシンERは1日1回（午前）投与，フルオキセチンは1日1回（午前）投与または1日2回（午前および正午）投与とし，すべて食後に投与した。Day 1～14は低用量を投与し，Day 15～28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を投与した。Day 29～56は，用量を増量することで改善が期待できる場合は高用量を投与した。安全性を考慮し，減量が必要であれば低用量まで減量可能とした。投与完了時または投与中止時に必要に応じ最大2週間の漸減期間を設け，1週ごとに1段階ずつ減量した。
ベンラファキシンER群
Day 1～14： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量）
Day 15～28： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量）または150 mg/日（中用量）
Day 29～56： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量），150 mg/日（中用量）または225 mg/日（高用量）
漸減期間： ベンラファキシンER 0 mg/日，75 mg/日（→0 mg/日）または150 mg/日（→75 mg/日）
フルオキセチン群
Day 1～14： フルオキセチン20 mg/日（低用量）
Day 15～28： フルオキセチン20 mg/日（低用量）または40 mg/日（中用量）
Day 29～56： フルオキセチン20 mg/日（低用量），40 mg/日（中用量）または60 mg/ 日（高用量）
漸減期間： フルオキセチン0 mg/日，20 mg/日（→0 mg/日）または40 mg/日（→20 mg/日）
プラセボ群
Day 1～56および漸減期間：プラセボ
投与スケジュール
<table>
<tr><th>投与群</th><th colspan="2">ベンラファキシン（mg）</th><th colspan="2">フルオキセチン（mg）</th><th colspan="2">プラセボ</th></tr>
<tr><th>投与期間</th><th>午前</th><th>正午</th><th>午前</th><th>正午</th><th>午前</th><th>正午</th></tr>
<tr><td>Day 1～14</td><td>75,
F-PB</td><td>なし</td><td>20,
V-PB</td><td>なし</td><td>V-PB,
F-PB</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>Day 15～28</td><td>75または150,
F-PB</td><td>なしまたはF-PB</td><td>20,
V-PB</td><td>なしまたは20</td><td>V-PB,
F-PB</td><td>なしまたはF-PB</td></tr>
<tr><td>Day 29～56</td><td>75，150または225,
F-PB</td><td>なしまたはF-PB</td><td>20または40,
V-PB</td><td>なしまたは20</td><td>V-PB,
F-PB</td><td>なしまたはF-PB</td></tr>
<tr><td>漸減期間
1週目</td><td>75または150,
F-PB</td><td>なしまたはF-PB</td><td>20,
V-PB</td><td>なしまたは20</td><td>V-PB,
F-PB</td><td>なしまたはF-PB</td></tr>
<tr><td>漸減期間
2週目</td><td>75,
F-PB</td><td>なし</td><td>20,
V-PB</td><td>なし</td><td>V-PB,
F-PB</td><td>なし</td></tr>
</table>
F-PB：フルオキセチンプラセボ，V-PB：ベンラファキシンプラセボ</td></tr>
</table>

項目	内容
投与期間	8週間および漸減期間（最大2週間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 最終評価時の HAM-D_{21} 合計点，HAM-A 合計点，MADRS 合計点，CGI-S および HAM-D 抑うつ気分 主な副次評価項目 HAM-D_{21} 反応率（HAM-D_{21} 合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合），HAM-D_{21} 寛解率（HAM-D_{21} 合計点が 7 点以下となった患者の割合），MADRS 反応率（MADRS 合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合），CGI-I 改善率（CGI-I が 1：著明改善または 2：中等度改善であった患者の割合） **安全性評価項目：** 有害事象，バイタルサイン，臨床検査および心電図に基づいて安全性を評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有意水準：** 検定はすべて両側検定とし，有意水準は5%とした。 **有効性：** 主要評価項目の解析は，投与および医師およびそれらの交互作用を要因，ベースライン値を共変量とした共分散分析にて行った。 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた。また観測データのみで行う解析も実施した。 **安全性：** 有害事象については，投与群別，器官分類別，重症度別に集計した。バイタルサイン，臨床検査および心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted], MD他11名
治験実施医療機関	[redacted]他11施設
公表文献	なし
治験期間	1995年8月31日～1996年7月30日

38.2. 被験者の内訳および特性

301 例が本治験に組み入れられ，100 例がベンラファキシン ER 群，103 例がフルオキセチン群，98 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた。301 例全例を安全性解析対象例とした。また，有効性データが得られなかった 6 例を除く 295 例を有効性解析対象例（ITT）とした。

Table 38-1. 被験者の内訳：211-US

	プラセボ群	ベンラファキシンER群	フルオキセチン群	合計
組み入れ例数	98	100	103	301
投与例数	98	100	103	301
安全性解析対象例数	98	100	103	301
有効性解析対象例数（ITT）	97	95	103	295
完了例数	77	81	74	232

中止例の内訳を Table 38-2 に示した。

安全性解析対象例 301 例のうち，69 例［ベンラファキシン ER 群 19 例（19.0%），フルオキセチン群 29 例（28.2%）およびプラセボ群 21 例（21.4%）］が治験を中止した。最も多かった中止理由は効果不十分であり，プラセボ群が 11.2%，ベンラファキシン ER 群が 3.0%，フルオキセチン群が 6.8%であった。

Table 38-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：211-US

中止理由[a]	プラセボ群 N=98	ベンラファキシン ER 群 N=100	フルオキセチン群 N=103	合計 N=301
中止例数（%）	21 (21.4)	19 (19.0)	29 (28.2)	69 (22.9)
有害事象発現[b]	1 (1.0)	6 (6.0)	9 (8.7)	16 (5.3)
来院せず	5 (5.1)	3 (3.0)	7 (6.8)	15 (5.0)
中止の申し入れ	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.0)
効果不十分	11 (11.2)	3 (3.0)	7 (6.8)	21 (7.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (1.3)
その他，医学的事象	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (1.3)
その他，非医学的事象	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	6 (2.0)

a. 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
b. 本表の「有害事象発現」による中止には，本資料2.7.4.中で定義した「有害事象」の他に，治験薬投与開始前に出現／消失した事象，または治験薬投与前の状態に比較して悪化していない事象によるものを含む。
CPP4-OT - 20JUL06 16:25

安全性解析対象集団における被験者背景を Table 38-3 に示した。投与群間に被験者背景の偏りは認められなかった。

Table 38-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：211-US

	プラセボ群 N=98	ベンラファキシン ER 群 N=100	フルオキセチン群 N=103	合計 N=301
性別				
男	36 (36.73)	26 (26.00)	32 (31.07)	94 (31.23)
女	62 (63.27)	74 (74.00)	71 (68.93)	207 (68.77)
年齢 (歳)				
例数	98	100	103	301
平均値	39.69	39.79	40.07	39.85
標準偏差	12.01	11.40	12.64	11.99
最小値	18.00	18.00	19.00	18.00
最大値	80.00	67.00	70.00	80.00
中央値	40.00	39.00	39.00	39.00
人種				
黒人	4 (4.08)	4 (4.00)	2 (1.94)	10 (3.32)
ヒスパニック	6 (6.12)	3 (3.00)	5 (4.85)	14 (4.65)
東洋系	1 (1.02)	1 (1.00)	2 (1.94)	4 (1.33)
その他	2 (2.04)	0	0	2 (0.66)
白人	85 (86.73)	92 (92.00)	94 (91.26)	271 (90.03)
身長 (cm)				
例数	98	99	103	300
平均値	169.38	168.66	169.01	169.01
標準偏差	8.87	8.90	9.78	9.18
最小値	137.20	144.80	143.50	137.20
最大値	193.00	193.00	194.30	194.30
中央値	170.20	167.60	167.60	168.90
体重 (kg)				
例数	98	99	103	300
平均値	81.20	76.35	78.00	78.50
標準偏差	20.36	18.34	19.90	19.59
最小値	51.30	46.90	38.80	38.80
最大値	145.10	147.60	152.90	152.90
中央値	75.75	74.20	75.30	75.10

DEMO4 - 20JUL06 16:25 （）：%

38.3. 有効性の結果

38.3.1. 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，HAM-A 合計点，CGI-S）

有効性評価項目の経時的推移を Table 38-4～Table 38-8 に示した。

主要目的であるベンラファキシン ER 群とプラセボ群の比較では，すべての主要評価項目において，ベンラファキシン ER 群のほうがより大きく減少しており，MADRS 合計点，HAM-D 抑うつ気分，CGI-S では最終評価時において統計的に有意な差が認められた。副次目的のベンラファキシン ER 群とフルオキセチン群の比較でも同様に，すべての主要評価項目においてベンラファキシン ER 群のほうがより大きく減少した。

Table 38-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：211-US

評価週	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 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	25.351			
	Ven ER	95	25.274			
	Flu	103	25.515			
1	Pbo	96	21.22 (20.36～22.08)	–4.19	0.900	0.506
	Ven ER	93	21.30 (20.40～22.20)	–4.11		0.599
	Flu	100	21.63 (20.78～22.48)	–3.78		
2	Pbo	95	20.14 (19.01～21.28)	–5.26	0.006	0.354
	Ven ER	90	17.80 (16.59～19.02)	–7.60		0.061
	Flu	97	19.39 (18.26～20.52)	–6.02		
3	Pbo	87	17.45 (16.20～18.71)	–7.99	0.048	0.483
	Ven ER	89	15.64 (14.35～16.92)	–9.80		0.007
	Flu	96	18.07 (16.87～19.26)	–7.37		
4	Pbo	87	16.77 (15.41～18.14)	–8.70	0.055	0.147
	Ven ER	81	14.83 (13.38～16.28)	–10.64		0.602
	Flu	89	15.35 (14.00～16.71)	–10.11		
6	Pbo	74	14.27 (12.60～15.94)	–11.25	0.100	0.814
	Ven ER	76	12.28 (10.60～13.97)	–13.24		0.152
	Flu	77	13.99 (12.36～15.62)	–11.53		
8	Pbo	72	13.82 (12.07～15.57)	–11.71	0.007	0.419
	Ven ER	72	10.36 (8.56～12.16)	–15.17		0.065
	Flu	68	12.78 (10.94～14.62)	–12.75		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	14.77 (13.14～16.39)	–10.62	0.052	0.611
	Ven ER	95	12.46 (10.78～14.13)	–12.93		0.141
	Flu	103	14.18 (12.61～15.76)	–11.20		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 13:24:38）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：211-US

評価週	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 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	25.351			
	Ven ER	95	25.274			
	Flu	103	25.515			
1	Pbo	96	21.22 (20.36～22.08)	–4.19	0.900	0.506
	Ven ER	93	21.30 (20.41～22.19)	–4.11		0.599
	Flu	100	21.63 (20.79～22.47)	–3.78		
2	Pbo	95	20.14 (19.01～21.27)	–5.26	0.006	0.354
	Ven ER	90	17.80 (16.59～19.02)	–7.60		0.061
	Flu	97	19.39 (18.27～20.51)	–6.02		
3	Pbo	87	17.45 (16.20～18.70)	–7.99	0.048	0.483
	Ven ER	89	15.64 (14.36～16.92)	–9.80		0.007
	Flu	96	18.07 (16.88～19.26)	–7.37		
4	Pbo	87	16.77 (15.42～18.13)	–8.70	0.055	0.147
	Ven ER	81	14.83 (13.38～16.27)	–10.64		0.602
	Flu	89	15.35 (14.00～16.70)	–10.11		
6	Pbo	74	14.27 (12.61～15.93)	–11.25	0.100	0.814
	Ven ER	76	12.28 (10.61～13.96)	–13.24		0.152
	Flu	77	13.99 (12.38～15.61)	–11.53		
8	Pbo	72	13.82 (12.09～15.56)	–11.71	0.007	0.419
	Ven ER	72	10.36 (8.57～12.15)	–15.17		0.065
	Flu	68	12.78 (10.96～14.60)	–12.75		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	14.77 (13.15～16.38)	–10.62	0.052	0.611
	Ven ER	95	12.46 (10.78～14.13)	–12.93		0.141
	Flu	103	14.18 (12.62～15.75)	–11.20		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較

Table 38-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：211-US

評価週	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	
					ER[b]	Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	28.43			
	Ven ER	95	28.21			
	Flu	103	29.14			
1	Pbo	96	24.96 (23.88～26.05)	–3.58	0.498	0.805
	Ven ER	93	24.43 (23.31～25.55)	–4.12		0.663
	Flu	98	24.77 (23.69～25.85)	–3.77		
2	Pbo	95	24.05 (22.61～25.49)	–4.60	<0.001	0.118
	Ven ER	90	20.37 (18.82～21.92)	–8.28		0.057
	Flu	97	22.43 (20.99～23.86)	–6.22		
3	Pbo	86	20.62 (18.99～22.26)	–7.98	0.023	0.851
	Ven ER	88	17.90 (16.23～19.58)	–10.70		0.032
	Flu	96	20.41 (18.85～21.96)	–8.20		
4	Pbo	87	19.76 (17.99～21.54)	–8.83	0.004	0.125
	Ven ER	81	15.95 (14.07～17.84)	–12.65		0.160
	Flu	88	17.80 (16.03～19.58)	–10.79		
6	Pbo	74	16.15 (13.94～18.37)	–12.37	0.070	0.481
	Ven ER	76	13.25 (11.01～15.48)	–15.28		0.257
	Flu	77	15.04 (12.87～17.21)	–13.49		
8	Pbo	71	15.69 (13.45～17.94)	–12.90	0.002	0.246
	Ven ER	72	10.46 (8.16～12.76)	–18.14		0.048
	Flu	68	13.78 (11.43～16.13)	–14.82		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	16.87 (14.82～18.93)	–11.74	0.013	0.474
	Ven ER	95	13.10 (10.98～15.23)	–15.50		0.068
	Flu	103	15.83 (13.82～17.83)	–12.78		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 14:06:22）

（総括報告書作成時結果）
MADRS 合計点の推移（ITT）：211-US

評価週	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 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	28.43			
	Ven ER	95	28.21			
	Flu	103	29.14			
1	Pbo	96	24.96 (23.89～26.04)	–3.58	0.498	0.805
	Ven ER	93	24.43 (23.31～25.54)	–4.12		0.663
	Flu	98	24.77 (23.70～25.85)	–3.77		
2	Pbo	95	24.05 (22.61～25.49)	–4.60	<0.001	0.118
	Ven ER	90	20.37 (18.83～21.91)	–8.28		0.057
	Flu	97	22.43 (21.00～23.86)	–6.22		
3	Pbo	86	20.62 (19.00～22.25)	–7.98	0.023	0.851
	Ven ER	88	17.90 (16.24～19.57)	–10.70		0.032
	Flu	96	20.41 (18.86～21.95)	–8.20		
4	Pbo	87	19.76 (18.00～21.53)	–8.83	0.004	0.125
	Ven ER	81	15.95 (14.08～17.83)	–12.65		0.160
	Flu	88	17.80 (16.04～19.57)	–10.79		
6	Pbo	74	16.15 (13.95～18.36)	–12.37	0.070	0.481
	Ven ER	76	13.25 (11.03～15.47)	–15.28		0.257
	Flu	77	15.04 (12.89～17.20)	–13.49		
8	Pbo	71	15.69 (13.47～17.92)	–12.90	0.002	0.246
	Ven ER	72	10.46 (8.18～12.74)	–18.14		0.048
	Flu	68	13.78 (11.45～16.11)	–14.82		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	16.87 (14.82～18.92)	–11.74	0.013	0.474
	Ven ER	95	13.10 (10.99～15.22)	–15.50		0.068
	Flu	103	15.83 (13.83～17.82)	–12.78		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較

Table 38-6. HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：211-US

評価週	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	
					ER[b]	Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	2.93			
	Ven ER	95	2.84			
	Flu	103	2.94			
1	Pbo	96	2.53 (2.37～2.68)	–0.39	0.012	0.083
	Ven ER	93	2.23 (2.06～2.40)	–0.69		0.400
	Flu	100	2.33 (2.17～2.48)	–0.59		
2	Pbo	95	2.32 (2.14～2.50)	–0.58	<0.001	0.020
	Ven ER	90	1.85 (1.65～2.04)	–1.05		0.192
	Flu	97	2.02 (1.84～2.20)	–0.88		
3	Pbo	87	1.94 (1.75～2.13)	–0.96	0.004	0.163
	Ven ER	89	1.53 (1.34～1.73)	–1.36		0.108
	Flu	96	1.75 (1.57～1.93)	–1.15		
4	Pbo	87	1.86 (1.65～2.06)	–1.05	0.002	<0.001
	Ven ER	81	1.36 (1.14～1.58)	–1.54		0.930
	Flu	89	1.35 (1.14～1.56)	–1.55		
6	Pbo	74	1.58 (1.32～1.84)	–1.34	0.009	0.015
	Ven ER	76	1.09 (0.83～1.35)	–1.83		0.830
	Flu	77	1.13 (0.87～1.38)	–1.79		
8	Pbo	72	1.47 (1.22～1.73)	–1.45	0.001	0.064
	Ven ER	72	0.87 (0.60～1.13)	–2.06		0.188
	Flu	68	1.12 (0.85～1.39)	–1.80		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	1.63 (1.40～1.86)	–1.27	0.002	0.044
	Ven ER	95	1.10 (0.86～1.34)	–1.80		0.251
	Flu	103	1.30 (1.07～1.52)	–1.61		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 13:57:31）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D 抑うつ気分の推移（ITT）：211-US

評価週	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 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	2.93			
	Ven ER	95	2.84			
	Flu	103	2.94			
1	Pbo	96	2.53 (2.37～2.68)	–0.39	0.012	0.083
	Ven ER	93	2.23 (2.07～2.39)	–0.69		0.400
	Flu	100	2.33 (2.17～2.48)	–0.59		
2	Pbo	95	2.32 (2.14～2.50)	–0.58	<0.001	0.020
	Ven ER	90	1.85 (1.65～2.04)	–1.05		0.192
	Flu	97	2.02 (1.84～2.20)	–0.88		
3	Pbo	87	1.94 (1.75～2.13)	–0.96	0.004	0.163
	Ven ER	89	1.53 (1.34～1.73)	–1.36		0.108
	Flu	96	1.75 (1.57～1.93)	–1.15		
4	Pbo	87	1.86 (1.65～2.06)	–1.05	0.002	<0.001
	Ven ER	81	1.36 (1.14～1.58)	–1.54		0.930
	Flu	89	1.35 (1.14～1.55)	–1.55		
6	Pbo	74	1.58 (1.32～1.84)	–1.34	0.009	0.015
	Ven ER	76	1.09 (0.83～1.35)	–1.83		0.830
	Flu	77	1.13 (0.88～1.38)	–1.79		
8	Pbo	72	1.47 (1.22～1.73)	–1.45	0.001	0.064
	Ven ER	72	0.87 (0.60～1.13)	–2.06		0.188
	Flu	68	1.12 (0.85～1.39)	–1.80		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	1.63 (1.40～1.86)	–1.27	0.002	0.044
	Ven ER	95	1.10 (0.86～1.34)	–1.80		0.251
	Flu	103	1.30 (1.07～1.52)	–1.61		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較

Table 38-7. HAM-A 合計点の推移（ITT）：211-US

評価週	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	
					ER[b]	Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	18.04			
	Ven ER	95	18.31			
	Flu	103	18.46			
1	Pbo	95	15.64 (14.88～16.40)	–2.65	0.400	0.432
	Ven ER	93	16.11 (15.32～16.89)	–2.18		0.937
	Flu	100	16.06 (15.32～16.80)	–2.23		
2	Pbo	94	15.05 (14.15～15.94)	–3.26	0.100	0.368
	Ven ER	90	13.95 (12.99～14.91)	–4.36		0.432
	Flu	97	14.47 (13.59～15.36)	–3.84		
3	Pbo	86	12.80 (11.83～13.76)	–5.51	0.406	0.262
	Ven ER	89	12.22 (11.23～13.20)	–6.09		0.050
	Flu	96	13.55 (12.64～14.47)	–4.75		
4	Pbo	87	12.59 (11.51～13.68)	–5.69	0.191	0.518
	Ven ER	81	11.54 (10.38～12.69)	–6.74		0.492
	Flu	89	12.09 (11.01～13.17)	–6.19		
6	Pbo	74	10.96 (9.66～12.26)	–7.21	0.250	0.923
	Ven ER	76	9.88 (8.56～11.19)	–8.29		0.207
	Flu	77	11.04 (9.78～12.31)	–7.12		
8	Pbo	72	10.60 (9.37～11.83)	–7.86	0.011	0.485
	Ven ER	72	8.30 (7.03～ 9.57)	–10.16		0.071
	Flu	68	9.97 (8.68～11.26)	–8.49		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	11.20 (10.01～12.39)	–7.07	0.122	0.844
	Ven ER	95	9.86 (8.63～11.09)	–8.42		0.078
	Flu	103	11.37 (10.22～12.52)	–6.90		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 14:06:58）

（総括報告書作成時結果）
HAM-A 合計点の推移（ITT）：211-US

評価週	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 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	18.04			
	Ven ER	95	18.31			
	Flu	103	18.46			
1	Pbo	95	15.64 (14.88～16.40)	–2.65	0.400	0.432
	Ven ER	93	16.11 (15.33～16.89)	–2.18		0.937
	Flu	100	16.06 (15.33～16.80)	–2.23		
2	Pbo	94	15.04 (14.15～15.93)	–3.25	0.096	0.393
	Ven ER	91	13.93 (12.98～14.88)	–4.36		0.393
	Flu	98	14.49 (13.61～15.37)	–3.80		
3	Pbo	86	12.79 (11.83～13.75)	–5.50	0.406	0.253
	Ven ER	89	12.21 (11.23～13.18)	–6.08		0.048
	Flu	97	13.56 (12.66～14.46)	–4.73		
4	Pbo	87	12.59 (11.51～13.67)	–5.69	0.191	0.518
	Ven ER	81	11.54 (10.39～12.69)	–6.74		0.492
	Flu	89	12.09 (11.02～13.16)	–6.19		
6	Pbo	74	10.96 (9.66～12.25)	–7.21	0.250	0.923
	Ven ER	76	9.88 (8.57～11.18)	–8.29		0.207
	Flu	77	11.04 (9.79～12.30)	–7.12		
8	Pbo	72	10.60 (9.38～11.82)	–7.86	0.011	0.485
	Ven ER	72	8.30 (7.04～9.56)	–10.16		0.071
	Flu	68	9.97 (8.69～11.25)	–8.49		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	11.20 (10.02～12.39)	–7.07	0.112	0.838
	Ven ER	95	9.82 (8.60～11.04)	–8.45		0.070
	Flu	103	11.38 (10.23～12.52)	–6.89		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較

Table 38-8. CGI-S の推移（ITT）：211-US

評価週	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 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	4.31			
	Ven ER	95	4.33			
	Flu	103	4.35			
1	Pbo	96	4.10 (4.00～4.21)	–0.23	0.048	0.947
	Ven ER	93	3.95 (3.84～4.06)	–0.38		0.053
	Flu	100	4.10 (3.99～4.20)	–0.24		
2	Pbo	94	3.99 (3.84～4.14)	–0.34	<0.001	0.105
	Ven ER	90	3.50 (3.33～3.66)	–0.83		0.007
	Flu	97	3.81 (3.66～3.96)	–0.52		
3	Pbo	87	3.58 (3.40～3.76)	–0.75	0.031	0.647
	Ven ER	89	3.30 (3.12～3.48)	–1.03		0.008
	Flu	96	3.64 (3.47～3.81)	–0.70		
4	Pbo	87	3.53 (3.32～3.73)	–0.79	0.002	0.022
	Ven ER	80	3.04 (2.82～3.26)	–1.28		0.336
	Flu	89	3.19 (2.99～3.39)	–1.13		
6	Pbo	74	3.03 (2.78～3.29)	–1.30	0.042	0.291
	Ven ER	76	2.66 (2.40～2.91)	–1.67		0.313
	Flu	76	2.84 (2.59～3.09)	–1.49		
8	Pbo	72	2.96 (2.68～3.25)	–1.38	0.003	0.140
	Ven ER	72	2.33 (2.04～2.62)	–2.01		0.133
	Flu	68	2.65 (2.35～2.95)	–1.69		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	3.13 (2.88～3.39)	–1.20	0.010	0.195
	Ven ER	95	2.65 (2.38～2.91)	–1.68		0.177
	Flu	103	2.90 (2.65～3.14)	–1.43		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 14:28:28）

（総括報告書作成時結果）
CGI-S の推移（ITT）：211-US

評価週	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 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	97	4.31			
	Ven ER	95	4.33			
	Flu	103	4.35			
1	Pbo	96	4.10 (4.00～4.20)	–0.23	0.048	0.947
	Ven ER	93	3.95 (3.84～4.06)	–0.38		0.053
	Flu	100	4.10 (3.99～4.20)	–0.24		
2	Pbo	94	3.99 (3.84～4.14)	–0.34	<0.001	0.105
	Ven ER	90	3.50 (3.33～3.66)	–0.83		0.007
	Flu	97	3.81 (3.66～3.96)	–0.52		
3	Pbo	87	3.58 (3.40～3.76)	–0.75	0.031	0.647
	Ven ER	89	3.30 (3.12～3.48)	–1.03		0.008
	Flu	96	3.64 (3.47～3.80)	–0.70		
4	Pbo	87	3.53 (3.32～3.73)	–0.79	0.002	0.022
	Ven ER	80	3.04 (2.82～3.26)	–1.28		0.336
	Flu	89	3.19 (2.99～3.39)	–1.13		
6	Pbo	74	3.03 (2.78～3.28)	–1.30	0.042	0.291
	Ven ER	76	2.66 (2.40～2.91)	–1.67		0.313
	Flu	76	2.84 (2.60～3.09)	–1.49		
8	Pbo	72	2.96 (2.68～3.24)	–1.38	0.003	0.140
	Ven ER	72	2.33 (2.04～2.62)	–2.01		0.133
	Flu	68	2.65 (2.35～2.95)	–1.69		
最終評価時（LOCF）	Pbo	97	3.13 (2.88～3.39)	–1.20	0.010	0.195
	Ven ER	95	2.65 (2.38～2.91)	–1.68		0.177
	Flu	103	2.90 (2.65～3.14)	–1.43		

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較

38.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 38-9 に示した。

有害事象の発現率は, プラセボ群 91.8%, ベンラファキシン ER 群 96.0%, フルオキセチン群 92.2%であった。そのうち, 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は, プラセボ群 77.6%, ベンラファキシン ER 群 91.0%，フルオキセチン群 82.5%であった。重篤な有害事象は認められず，有害事象による中止例は 14 例（プラセボ群 1 例，ベンラファキシン ER 群 6 例，およびフルオキセチン群 7 例）であった。

Table 38-9. 安全性の結果要約：211-US

	プラセボ群 N=98	ベンラファキシン ER 群 N=100	フルオキセチン群 N=103	合計 N=301
有害事象発現例数（%）	90 (91.8)	96 (96.0)	95 (92.2)	281 (93.4)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	76 (77.6)	91 (91.0)	85 (82.5)	252 (83.7)
有害事象発現件数[a]	362	535	449	1346
有害事象発現件数[b]	354	525	437	1316
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	246	399	324	969
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	242	394	314	950
重篤な有害事象発現例数（%）	0	0	0	0
有害事象による中止例数（%）	1 (1.0)	6 (6.0)	7 (6.8)	14 (4.7)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-10-08 16:55:04）
b. 総括報告書作成時結果

38.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 38-10，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 38-11 に示した。

ベンラファキシン ER 群またはフルオキセチン群のいずれかの群で，発現率がプラセボ群の 2 倍以上であり，かつ 10%以上に発現した有害事象は，悪心（プラセボ群 15.3%，ベンラファキシン ER 群 37.0%，フルオキセチン群 21.4%，以下同順），浮動性めまい（7.1%，32.0%，5.8%），下痢（9.2%，15.0%，22.3%），多汗症（2.0%，10.0%，7.8%），振戦（1.0%，9.0%，10.7%）であった。

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	90(91.8)	34(34.7)	50(51.0)	6(6.1)	96(96.0)	26(26.0)	52(52.0)	18(18.0)	95(92.2)	27(26.2)	50(48.5)	18(17.5)	281(93.4)	87(28.9)	152(50.5)	42(14.0)
血液およびリンパ系障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
白血球増加症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
リンパ節症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
心臓障害	4(4.1)	4(4.1)	0	0	6(6.0)	6(6.0)	0	0	6(5.8)	4(3.9)	2(1.9)	0	16(5.3)	14(4.7)	2(0.7)	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
動悸	4(4.1)	4(4.1)	0	0	4(4.0)	4(4.0)	0	0	6(5.8)	4(3.9)	2(1.9)	0	14(4.7)	12(4.0)	2(0.7)	0
頻脈	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
耳および迷路障害	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	7(7.0)	6(6.0)	1(1.0)	0	7(6.8)	6(5.8)	1(1.0)	0	16(5.3)	13(4.3)	3(1.0)	0
耳の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
耳鳴	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(4.0)	4(4.0)	0	0	7(6.8)	6(5.8)	1(1.0)	0	12(4.0)	11(3.7)	1(0.3)	0
回転性めまい	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼障害	6(6.1)	6(6.1)	0	0	10(10.0)	6(6.0)	3(3.0)	1(1.0)	9(8.7)	7(6.8)	2(1.9)	0	25(8.3)	19(6.3)	5(1.7)	1(0.3)
眼の異常感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
調節障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
結膜炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
眼乾燥	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
散瞳	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
夜盲	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
霧視	2(2.0)	2(2.0)	0	0	4(4.0)	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	6(5.8)	5(4.9)	1(1.0)	0	12(4.0)	9(3.0)	2(0.7)	1(0.3)
視力障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.3)	4(1.3)	0	0
胃腸障害	57(58.2)	33(33.7)	24(24.5)	0	69(69.0)	40(40.0)	27(27.0)	2(2.0)	64(62.1)	34(33.0)	26(25.2)	4(3.9)	190(63.1)	107(35.5)	77(25.6)	6(2.0)
腹部不快感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	6(2.0)	4(1.3)	2(0.7)	0
腹部膨満	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
腹痛	4(4.1)	1(1.0)	3(3.1)	0	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	9(3.0)	3(1.0)	4(1.3)	2(0.7)
上腹部痛	7(7.1)	6(6.1)	1(1.0)	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(4.9)	2(1.9)	3(2.9)	0	14(4.7)	9(3.0)	5(1.7)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
アフタ性口内炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
便秘	15(15.3)	8(8.2)	7(7.1)	0	27(27.0)	21(21.0)	6(6.0)	0	5(4.9)	4(3.9)	1(1.0)	0	47(15.6)	33(11.0)	14(4.7)	0
下痢	9(9.2)	7(7.1)	2(2.0)	0	15(15.0)	10(10.0)	4(4.0)	1(1.0)	23(22.3)	12(11.7)	10(9.7)	1(1.0)	47(15.6)	29(9.6)	16(5.3)	2(0.7)
口内乾燥	16(16.3)	12(12.2)	4(4.1)	0	21(21.0)	15(15.0)	6(6.0)	0	12(11.7)	10(9.7)	2(1.9)	0	49(16.3)	37(12.3)	12(4.0)	0
消化不良	11(11.2)	8(8.2)	3(3.1)	0	9(9.0)	6(6.0)	3(3.0)	0	20(19.4)	11(10.7)	9(8.7)	0	40(13.3)	25(8.3)	15(5.0)	0
嚥下障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼓腸	8(8.2)	7(7.1)	1(1.0)	0	6(6.0)	4(4.0)	2(2.0)	0	8(7.8)	6(5.8)	2(1.9)	0	22(7.3)	17(5.6)	5(1.7)	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	2(1.9)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
胃アトニー	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
歯肉出血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.9)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口唇乾燥	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
悪心	15(15.3)	12(12.2)	3(3.1)	0	37(37.0)	28(28.0)	9(9.0)	0	22(21.4)	15(14.6)	4(3.9)	3(2.9)	74(24.6)	55(18.3)	16(5.3)	3(1.0)
直腸出血	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
レッチング	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
歯痛	3(3.1)	3(3.1)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	6(2.0)	4(1.3)	2(0.7)	0
嘔吐	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(5.0)	1(1.0)	4(4.0)	0	6(5.8)	5(4.9)	0	1(1.0)	13(4.3)	7(2.3)	5(1.7)	1(0.3)
心窩部不快感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃腸音異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12(12.2)	11(11.2)	1(1.0)	0	20(20.0)	4(4.0)	12(12.0)	4(4.0)	22(21.4)	6(5.8)	13(12.6)	3(2.9)	54(17.9)	21(7.0)	26(8.6)	7(2.3)
無力症	0	0	0	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	4(1.3)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
胸部不快感	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.3)	1(0.3)	3(1.0)	0
胸痛	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
悪寒	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
顔面痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
疲労	2(2.0)	2(2.0)	0	0	8(8.0)	1(1.0)	7(7.0)	0	9(8.7)	3(2.9)	6(5.8)	0	19(6.3)	6(2.0)	13(4.3)	0
びくびく感	0	0	0	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	0	1(1.0)	4(1.3)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.9)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
易刺激性	0	0	0	0	3(3.0)	0	1(1.0)	2(2.0)	4(3.9)	0	3(2.9)	1(1.0)	7(2.3)	0	4(1.3)	3(1.0)
疼痛	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(3.0)	1(1.0)	0	2(2.0)	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	8(2.7)	5(1.7)	1(0.3)	2(0.7)

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

器官分類 基本語	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発熱	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
口渇	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
不明確な障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
異物感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
免疫系障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(1.7)	4(1.3)	1(0.3)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
過敏症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
複合アレルギー	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
季節性アレルギー	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	23(23.5)	11(11.2)	10(10.2)	2(2.0)	30(30.0)	21(21.0)	6(6.0)	3(3.0)	33(32.0)	18(17.5)	13(12.6)	2(1.9)	86(28.6)	50(16.6)	29(9.6)	7(2.3)
異型肺炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
気管支炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
膀胱炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
真菌感染	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(1.9)	2(1.9)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
感染	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
インフルエンザ	4(4.1)	3(3.1)	0	1(1.0)	8(8.0)	6(6.0)	1(1.0)	1(1.0)	10(9.7)	6(5.8)	2(1.9)	2(1.9)	22(7.3)	15(5.0)	3(1.0)	4(1.3)
限局性感染	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼻咽頭炎	5(5.1)	4(4.1)	1(1.0)	0	9(9.0)	6(6.0)	3(3.0)	0	4(3.9)	2(1.9)	2(1.9)	0	18(6.0)	12(4.0)	6(2.0)	0
咽頭炎	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.9)	0	3(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)
鼻炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
副鼻腔炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(1.7)	2(0.7)	2(0.7)	1(0.3)
上気道感染	8(8.2)	3(3.1)	5(5.1)	0	6(6.0)	6(6.0)	0	0	12(11.7)	9(8.7)	3(2.9)	0	26(8.6)	18(6.0)	8(2.7)	0
尿路感染	0	0	0	0	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ウイルス性上気道感染	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯感染	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
腹部感染	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
外陰腟真菌感染	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	6(6.1)	3(3.1)	2(2.0)	1(1.0)	7(7.0)	4(4.0)	3(3.0)	0	5(4.9)	4(3.9)	0	1(1.0)	18(6.0)	11(3.7)	5(1.7)	2(0.7)
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
損傷	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	2(1.9)	2(1.9)	0	0	8(2.7)	5(1.7)	2(0.7)	1(0.3)
靭帯捻挫	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
交通事故	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
肉離れ	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	4(1.3)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
挫傷	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
熱傷	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
処置による疼痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
臨床検査	3(3.1)	3(3.1)	0	0	4(4.0)	1(1.0)	3(3.0)	0	3(2.9)	3(2.9)	0	0	10(3.3)	7(2.3)	3(1.0)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧上昇	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
体温上昇	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
体重減少	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
体重増加	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
代謝および栄養障害	8(8.2)	5(5.1)	3(3.1)	0	11(11.0)	7(7.0)	4(4.0)	0	10(9.7)	6(5.8)	3(2.9)	1(1.0)	29(9.6)	18(6.0)	10(3.3)	1(0.3)
高コレステロール血症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲亢進	3(3.1)	1(1.0)	2(2.0)	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
食欲減退	4(4.1)	4(4.1)	0	0	9(9.0)	6(6.0)	3(3.0)	0	10(9.7)	6(5.8)	3(2.9)	1(1.0)	23(7.6)	16(5.3)	6(2.0)	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	30(30.6)	20(20.4)	9(9.2)	1(1.0)	19(19.0)	12(12.0)	7(7.0)	0	17(16.5)	8(7.8)	8(7.8)	1(1.0)	66(21.9)	40(13.3)	24(8.0)	2(0.7)
関節痛	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.0)	3(3.0)	0	0	0	0	0	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
関節炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
背部痛	14(14.3)	8(8.2)	5(5.1)	1(1.0)	6(6.0)	5(5.0)	1(1.0)	0	6(5.8)	2(1.9)	4(3.9)	0	26(8.6)	15(5.0)	10(3.3)	1(0.3)
筋痙縮	5(5.1)	5(5.1)	0	0	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	12(4.0)	10(3.3)	2(0.7)	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋骨格痛	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
筋肉痛	5(5.1)	5(5.1)	0	0	5(5.0)	1(1.0)	4(4.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	13(4.3)	7(2.3)	5(1.7)	1(0.3)
頚部痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
四肢痛	4(4.1)	3(3.1)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	7(2.3)	4(1.3)	3(1.0)	0

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
腱鞘炎	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
開口障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋緊張	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
筋骨格硬直	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	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	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)
基底細胞癌	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
神経系障害	47(48.0)	23(23.5)	22(22.4)	2(2.0)	73(73.0)	36(36.0)	29(29.0)	8(8.0)	53(51.5)	23(22.3)	27(26.2)	3(2.9)	173(57.5)	82(27.2)	78(25.9)	13(4.3)
アカシジア	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
健忘	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
注意力障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(3.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	5(1.7)	4(1.3)	0	1(0.3)
浮動性めまい	7(7.1)	5(5.1)	2(2.0)	0	32(32.0)	19(19.0)	11(11.0)	2(2.0)	6(5.8)	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	45(15.0)	27(9.0)	15(5.0)	3(1.0)
味覚異常	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頭痛	31(31.6)	15(15.3)	14(14.3)	2(2.0)	42(42.0)	19(19.0)	17(17.0)	6(6.0)	37(35.9)	18(17.5)	17(16.5)	2(1.9)	110(36.5)	52(17.3)	48(15.9)	10(3.3)
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
運動過多	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
過眠症	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
嗜眠	2(2.0)	0	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
記憶障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
片頭痛	4(4.1)	2(2.0)	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	0	1(1.0)	8(2.7)	3(1.0)	4(1.3)	1(0.3)
ミオクローヌス	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
眼振	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
錯感覚	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
鎮静	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	3(3.1)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	3(2.9)	0	3(2.9)	0	6(2.0)	1(0.3)	4(1.3)	1(0.3)
傾眠	4(4.1)	2(2.0)	2(2.0)	0	7(7.0)	5(5.0)	2(2.0)	0	9(8.7)	6(5.8)	3(2.9)	0	20(6.6)	13(4.3)	7(2.3)	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
振戦	1(1.0)	0	1(1.0)	0	9(9.0)	7(7.0)	2(2.0)	0	11(10.7)	6(5.8)	5(4.9)	0	21(7.0)	13(4.3)	8(2.7)	0

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
平衡障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
嗅覚減退	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
過剰驚愕反応	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.9)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
妊娠	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
精神障害	31(31.6)	13(13.3)	15(15.3)	3(3.1)	38(38.0)	15(15.0)	18(18.0)	5(5.0)	36(35.0)	12(11.7)	13(12.6)	11(10.7)	105(34.9)	40(13.3)	46(15.3)	19(6.3)
異常な夢	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
激越	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	4(3.9)	2(1.9)	2(1.9)	0	7(2.3)	2(0.7)	5(1.7)	0
無オルガズム症	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
不安	3(3.1)	0	2(2.0)	1(1.0)	5(5.0)	3(3.0)	1(1.0)	1(1.0)	5(4.9)	2(1.9)	3(2.9)	0	13(4.3)	5(1.7)	6(2.0)	2(0.7)
歯ぎしり	2(2.0)	2(2.0)	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
閉所恐怖症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
錯乱状態	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
転換性障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
離人症	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
抑うつ気分	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
現実感消失	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
解離性障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多幸気分	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
初期不眠症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
不眠症	18(18.4)	8(8.2)	8(8.2)	2(2.0)	13(13.0)	7(7.0)	5(5.0)	1(1.0)	11(10.7)	3(2.9)	6(5.8)	2(1.9)	42(14.0)	18(6.0)	19(6.3)	5(1.7)
リビドー減退	5(5.1)	1(1.0)	4(4.1)	0	6(6.0)	1(1.0)	4(4.0)	1(1.0)	5(4.9)	0	1(1.0)	4(3.9)	16(5.3)	2(0.7)	9(3.0)	5(1.7)
リビド消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
中期不眠症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(4.0)	1(1.0)	3(3.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	8(2.7)	3(1.0)	4(1.3)	1(0.3)
神経過敏	3(3.1)	2(2.0)	1(1.0)	0	7(7.0)	2(2.0)	4(4.0)	1(1.0)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	13(4.3)	5(1.7)	6(2.0)	2(0.7)
悪夢	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
オルガズム異常	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	4(1.3)	1(0.3)	3(1.0)	0
睡眠障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
自殺念慮	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
涙ぐむ	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
緊張	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
思考異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
感情不安定	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
早朝覚醒型不眠症	3(3.1)	2(2.0)	1(1.0)	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	7(2.3)	4(1.3)	3(1.0)	0
腎および尿路障害	5(5.1)	2(2.0)	3(3.1)	0	10(10.0)	8(8.0)	1(1.0)	1(1.0)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	18(6.0)	11(3.7)	5(1.7)	2(0.7)
着色尿	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
尿意切迫	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	3(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)
夜間頻尿	0	0	0	0	3(3.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)
頻尿	4(4.1)	1(1.0)	3(3.1)	0	6(6.0)	6(6.0)	0	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	13(4.3)	8(2.7)	5(1.7)	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
尿閉	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	10(10.2)	5(5.1)	5(5.1)	0	11(11.0)	3(3.0)	5(5.0)	3(3.0)	9(8.7)	5(4.9)	4(3.9)	0	30(10.0)	13(4.3)	14(4.7)	3(1.0)
乳房圧痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
月経困難症	4(4.1)	2(2.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(4.9)	3(2.9)	2(1.9)	0	10(3.3)	6(2.0)	4(1.3)	0
射精遅延	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.0)	0	3(3.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	7(2.3)	2(0.7)	5(1.7)	0
射精障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	3(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)
射精不能	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
月経過多	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経遅延	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
不規則月経	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
排卵痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
月経前症候群	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
外陰腟乾燥	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
勃起不全	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	5(1.7)	0	4(1.3)	1(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12(12.2)	9(9.2)	2(2.0)	1(1.0)	15(15.0)	11(11.0)	4(4.0)	0	16(15.5)	8(7.8)	7(6.8)	1(1.0)	43(14.3)	28(9.3)	13(4.3)	2(0.7)
喘息	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
咳嗽	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	6(2.0)	4(1.3)	2(0.7)	0
咽喉乾燥	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
呼吸困難	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	6(2.0)	4(1.3)	2(0.7)	0
鼻出血	3(3.1)	3(3.1)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
喀血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻閉	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
呼吸障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻漏	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
副鼻腔うっ血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	6(2.0)	5(1.7)	1(0.3)	0
あくび	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(2.9)	0	2(1.9)	1(1.0)	5(1.7)	1(0.3)	3(1.0)	1(0.3)
アレルギー性副鼻腔炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
上気道うっ血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口腔咽頭痛	4(4.1)	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	7(7.0)	5(5.0)	2(2.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	14(4.7)	9(3.0)	4(1.3)	1(0.3)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	11(11.2)	9(9.2)	2(2.0)	0	18(18.0)	14(14.0)	3(3.0)	1(1.0)	17(16.5)	11(10.7)	4(3.9)	2(1.9)	46(15.3)	34(11.3)	9(3.0)	3(1.0)
ざ瘡	2(2.0)	2(2.0)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(1.7)	5(1.7)	0	0
脱毛症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
湿疹	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多汗症	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	10(10.0)	8(8.0)	1(1.0)	1(1.0)	8(7.8)	6(5.8)	1(1.0)	1(1.0)	20(6.6)	15(5.0)	3(1.0)	2(0.7)
寝汗	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
そう痒症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	6(2.0)	4(1.3)	2(0.7)	0
発疹	6(6.1)	6(6.1)	0	0	5(5.0)	5(5.0)	0	0	3(2.9)	0	2(1.9)	1(1.0)	14(4.7)	11(3.7)	2(0.7)	1(0.3)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
脂漏	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	2(1.9)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
外科および内科処置	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
中枢神経系刺激	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0

Table 38-10.器官分類別，重症度別，有害事象の要約：211-US

器官分類 基本語	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
血管障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	12(12.0)	10(10.0)	2(2.0)	0	7(6.8)	2(1.9)	4(3.9)	1(1.0)	20(6.6)	13(4.3)	6(2.0)	1(0.3)
血腫	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
高血圧	0	0	0	0	4(4.0)	4(4.0)	0	0	0	0	0	0	4(1.3)	4(1.3)	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血管拡張	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
血管障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
ほてり	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(5.0)	4(4.0)	1(1.0)	0	6(5.8)	2(1.9)	3(2.9)	1(1.0)	12(4.0)	7(2.3)	4(1.3)	1(0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:58:35

Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	76(77.6)	35(35.7)	38(38.8)	3(3.1)	91(91.0)	34(34.0)	43(43.0)	14(14.0)	85(82.5)	31(30.1)	40(38.8)	14(13.6)	252(83.7)	100(33.2)	121(40.2)	31(10.3)
血液およびリンパ系障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
白血球増加症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
リンパ節症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
心臓障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	6(6.0)	6(6.0)	0	0	6(5.8)	4(3.9)	2(1.9)	0	14(4.7)	12(4.0)	2(0.7)	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
動悸	2(2.0)	2(2.0)	0	0	4(4.0)	4(4.0)	0	0	6(5.8)	4(3.9)	2(1.9)	0	12(4.0)	10(3.3)	2(0.7)	0
頻脈	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
耳および迷路障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	6(6.0)	5(5.0)	1(1.0)	0	5(4.9)	5(4.9)	0	0	12(4.0)	11(3.7)	1(0.3)	0
耳の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳鳴	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(4.0)	4(4.0)	0	0	5(4.9)	5(4.9)	0	0	10(3.3)	10(3.3)	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼障害	5(5.1)	5(5.1)	0	0	10(10.0)	6(6.0)	3(3.0)	1(1.0)	7(6.8)	6(5.8)	1(1.0)	0	22(7.3)	17(5.6)	4(1.3)	1(0.3)
眼の異常感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
調節障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
散瞳	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
夜盲	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
霧視	2(2.0)	2(2.0)	0	0	4(4.0)	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	6(5.8)	5(4.9)	1(1.0)	0	12(4.0)	9(3.0)	2(0.7)	1(0.3)
視力障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.3)	4(1.3)	0	0
胃腸障害	46(46.9)	30(30.6)	16(16.3)	0	65(65.0)	40(40.0)	23(23.0)	2(2.0)	53(51.5)	32(31.1)	19(18.4)	2(1.9)	164(54.5)	102(33.9)	58(19.3)	4(1.3)
腹部不快感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
腹部膨満	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
腹痛	3(3.1)	1(1.0)	2(2.0)	0	2(2.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	8(2.7)	3(1.0)	3(1.0)	2(0.7)
上腹部痛	5(5.1)	5(5.1)	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	10(3.3)	8(2.7)	2(0.7)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
アフタ性口内炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
便秘	13(13.3)	7(7.1)	6(6.1)	0	27(27.0)	21(21.0)	6(6.0)	0	5(4.9)	4(3.9)	1(1.0)	0	45(15.0)	32(10.6)	13(4.3)	0
下痢	7(7.1)	6(6.1)	1(1.0)	0	13(13.0)	8(8.0)	4(4.0)	1(1.0)	13(12.6)	9(8.7)	3(2.9)	1(1.0)	33(11.0)	23(7.6)	8(2.7)	2(0.7)

Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
口内乾燥	14(14.3)	11(11.2)	3(3.1)	0	20(20.0)	14(14.0)	6(6.0)	0	11(10.7)	10(9.7)	1(1.0)	0	45(15.0)	35(11.6)	10(3.3)	0
消化不良	7(7.1)	5(5.1)	2(2.0)	0	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	15(14.6)	7(6.8)	8(7.8)	0	26(8.6)	15(5.0)	11(3.7)	0
嚥下障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼓腸	6(6.1)	5(5.1)	1(1.0)	0	6(6.0)	4(4.0)	2(2.0)	0	8(7.8)	6(5.8)	2(1.9)	0	20(6.6)	15(5.0)	5(1.7)	0
胃アトニー	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃炎	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
歯肉出血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口唇乾燥	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪心	13(13.3)	11(11.2)	2(2.0)	0	32(32.0)	24(24.0)	8(8.0)	0	19(18.4)	15(14.6)	3(2.9)	1(1.0)	64(21.3)	50(16.6)	13(4.3)	1(0.3)
直腸出血	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
レッチング	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
嘔吐	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.0)	0	3(3.0)	0	3(2.9)	3(2.9)	0	0	7(2.3)	3(1.0)	4(1.3)	0
胃腸音異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5(5.1)	4(4.1)	1(1.0)	0	15(15.0)	2(2.0)	10(10.0)	3(3.0)	14(13.6)	4(3.9)	7(6.8)	3(2.9)	34(11.3)	10(3.3)	18(6.0)	6(2.0)
無力症	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
胸部不快感	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0
胸痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪寒	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
疲労	2(2.0)	2(2.0)	0	0	6(6.0)	0	6(6.0)	0	7(6.8)	3(2.9)	4(3.9)	0	15(5.0)	5(1.7)	10(3.3)	0
びくびく感	0	0	0	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	0	1(1.0)	4(1.3)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
易刺激性	0	0	0	0	3(3.0)	0	1(1.0)	2(2.0)	4(3.9)	0	3(2.9)	1(1.0)	7(2.3)	0	4(1.3)	3(1.0)
疼痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)
口渇	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
異物感	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
免疫系障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
過敏症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	6(6.1)	5(5.1)	1(1.0)	0	8(8.0)	5(5.0)	2(2.0)	1(1.0)	6(5.8)	6(5.8)	0	0	20(6.6)	16(5.3)	3(1.0)	1(0.3)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
インフルエンザ	2(2.0)	2(2.0)	0	0	6(6.0)	4(4.0)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.9)	2(1.9)	0	0	10(3.3)	8(2.7)	1(0.3)	1(0.3)

Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
鼻咽頭炎	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
咽頭炎	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
上気道感染	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(2.9)	3(2.9)	0	0	5(1.7)	4(1.3)	1(0.3)	0
歯感染	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
外陰腟真菌感染	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2(2.0)	2(2.0)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	5(1.7)	5(1.7)	0	0
損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
交通事故	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
挫傷	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
臨床検査	2(2.0)	2(2.0)	0	0	4(4.0)	1(1.0)	3(3.0)	0	2(1.9)	2(1.9)	0	0	8(2.7)	5(1.7)	3(1.0)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧上昇	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
体温上昇	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
体重減少	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
体重増加	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
代謝および栄養障害	8(8.2)	5(5.1)	3(3.1)	0	11(11.0)	7(7.0)	4(4.0)	0	10(9.7)	6(5.8)	3(2.9)	1(1.0)	29(9.6)	18(6.0)	10(3.3)	1(0.3)
高コレステロール血症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲亢進	3(3.1)	1(1.0)	2(2.0)	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
食欲減退	4(4.1)	4(4.1)	0	0	9(9.0)	6(6.0)	3(3.0)	0	10(9.7)	6(5.8)	3(2.9)	1(1.0)	23(7.6)	16(5.3)	6(2.0)	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	13(13.3)	10(10.2)	3(3.1)	0	9(9.0)	6(6.0)	3(3.0)	0	12(11.7)	8(7.8)	3(2.9)	1(1.0)	34(11.3)	24(8.0)	9(3.0)	1(0.3)
関節痛	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
背部痛	6(6.1)	4(4.1)	2(2.0)	0	0	0	0	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	9(3.0)	6(2.0)	3(1.0)	0
筋痙縮	4(4.1)	4(4.1)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	2(1.9)	2(1.9)	0	0	8(2.7)	8(2.7)	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋骨格痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋肉痛	2(2.0)	2(2.0)	0	0	4(4.0)	1(1.0)	3(3.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	9(3.0)	4(1.3)	4(1.3)	1(0.3)
頚部痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
四肢痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
開口障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋緊張	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
筋骨格硬直	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
神経系障害	40(40.8)	20(20.4)	18(18.4)	2(2.0)	62(62.0)	32(32.0)	23(23.0)	7(7.0)	45(43.7)	21(20.4)	22(21.4)	2(1.9)	147(48.8)	73(24.3)	63(20.9)	11(3.7)
アカシジア	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
健忘	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
注意力障害	2(2.0)	2(2.0)	0	0	3(3.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	5(1.7)	4(1.3)	0	1(0.3)
浮動性めまい	7(7.1)	5(5.1)	2(2.0)	0	26(26.0)	15(15.0)	9(9.0)	2(2.0)	5(4.9)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	38(12.6)	23(7.6)	12(4.0)	3(1.0)
味覚異常	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頭痛	27(27.6)	14(14.3)	11(11.2)	2(2.0)	32(32.0)	15(15.0)	12(12.0)	5(5.0)	30(29.1)	15(14.6)	13(12.6)	2(1.9)	89(29.6)	44(14.6)	36(12.0)	9(3.0)
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
運動過多	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
過眠症	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
嗜眠	2(2.0)	0	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
片頭痛	4(4.1)	2(2.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0
眼振	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
錯感覚	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	4(1.3)	1(0.3)	3(1.0)	0
鎮静	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0
傾眠	4(4.1)	2(2.0)	2(2.0)	0	6(6.0)	4(4.0)	2(2.0)	0	9(8.7)	6(5.8)	3(2.9)	0	19(6.3)	12(4.0)	7(2.3)	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
振戦	1(1.0)	0	1(1.0)	0	9(9.0)	7(7.0)	2(2.0)	0	11(10.7)	6(5.8)	5(4.9)	0	21(7.0)	13(4.3)	8(2.7)	0
平衡障害	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
嗅覚減退	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
過剰驚愕反応	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.9)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
精神障害	27(27.6)	11(11.2)	13(13.3)	3(3.1)	35(35.0)	16(16.0)	14(14.0)	5(5.0)	34(33.0)	12(11.7)	12(11.7)	10(9.7)	96(31.9)	39(13.0)	39(13.0)	18(6.0)
異常な夢	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
激越	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	4(3.9)	2(1.9)	2(1.9)	0	7(2.3)	2(0.7)	5(1.7)	0
無オルガズム症	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
不安	3(3.1)	0	2(2.0)	1(1.0)	5(5.0)	3(3.0)	1(1.0)	1(1.0)	5(4.9)	2(1.9)	3(2.9)	0	13(4.3)	5(1.7)	6(2.0)	2(0.7)
歯ぎしり	2(2.0)	2(2.0)	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0

Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
閉所恐怖症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
離人症	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
抑うつ気分	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
現実感消失	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
解離性障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多幸気分	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
初期不眠症	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0
不眠症	13(13.3)	5(5.1)	6(6.1)	2(2.0)	12(12.0)	7(7.0)	4(4.0)	1(1.0)	10(9.7)	3(2.9)	5(4.9)	2(1.9)	35(11.6)	15(5.0)	15(5.0)	5(1.7)
リビドー減退	5(5.1)	1(1.0)	4(4.1)	0	6(6.0)	1(1.0)	4(4.0)	1(1.0)	5(4.9)	0	1(1.0)	4(3.9)	16(5.3)	2(0.7)	9(3.0)	5(1.7)
リビド消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
中期不眠症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(4.0)	1(1.0)	3(3.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	8(2.7)	3(1.0)	4(1.3)	1(0.3)
神経過敏	3(3.1)	2(2.0)	1(1.0)	0	6(6.0)	2(2.0)	3(3.0)	1(1.0)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	12(4.0)	5(1.7)	5(1.7)	2(0.7)
悪夢	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
オルガズム異常	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	4(1.3)	1(0.3)	3(1.0)	0
睡眠障害	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
緊張	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
思考異常	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
感情不安定	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)
早朝覚醒型不眠症	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(3.0)	1(1.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	6(2.0)	3(1.0)	3(1.0)	0
腎および尿路障害	5(5.1)	2(2.0)	3(3.1)	0	8(8.0)	6(6.0)	1(1.0)	1(1.0)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	16(5.3)	9(3.0)	5(1.7)	2(0.7)
着色尿	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
尿意切迫	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)
夜間頻尿	0	0	0	0	3(3.0)	2(2.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	0	1(0.3)
頻尿	4(4.1)	1(1.0)	3(3.1)	0	5(5.0)	5(5.0)	0	0	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	0	12(4.0)	7(2.3)	5(1.7)	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
尿閉	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	5(5.1)	2(2.0)	3(3.1)	0	9(9.0)	1(1.0)	5(5.0)	3(3.0)	5(4.9)	2(1.9)	3(2.9)	0	19(6.3)	5(1.7)	11(3.7)	3(1.0)
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
射精遅延	1(1.0)	0	1(1.0)	0	3(3.0)	0	3(3.0)	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	7(2.3)	2(0.7)	5(1.7)	0
射精障害	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	3(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)
射精不能	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
月経遅延	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
不規則月経	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
外陰腟乾燥	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
勃起不全	2(2.0)	0	2(2.0)	0	2(2.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	1(1.0)	0	5(1.7)	0	4(1.3)	1(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6(6.1)	5(5.1)	1(1.0)	0	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	9(8.7)	4(3.9)	4(3.9)	1(1.0)	19(6.3)	12(4.0)	6(2.0)	1(0.3)
喘息	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
呼吸困難	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(2.9)	2(1.9)	1(1.0)	0	5(1.7)	3(1.0)	2(0.7)	0
鼻出血	3(3.1)	3(3.1)	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	4(1.3)	3(1.0)	1(0.3)	0
喀血	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
鼻漏	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
あくび	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	3(2.9)	0	2(1.9)	1(1.0)	5(1.7)	1(0.3)	3(1.0)	1(0.3)
気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口腔咽頭痛	2(2.0)	2(2.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(1.3)	4(1.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	9(9.2)	7(7.1)	2(2.0)	0	15(15.0)	12(12.0)	2(2.0)	1(1.0)	16(15.5)	10(9.7)	4(3.9)	2(1.9)	40(13.3)	29(9.6)	8(2.7)	3(1.0)
ざ瘡	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
脱毛症	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多汗症	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	10(10.0)	8(8.0)	1(1.0)	1(1.0)	7(6.8)	5(4.9)	1(1.0)	1(1.0)	19(6.3)	14(4.7)	3(1.0)	2(0.7)
寝汗	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
そう痒症	0	0	0	0	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	0	2(1.9)	1(1.0)	1(1.0)	0	5(1.7)	3(1.0)	2(0.7)	0
発疹	4(4.1)	4(4.1)	0	0	4(4.0)	4(4.0)	0	0	3(2.9)	0	2(1.9)	1(1.0)	11(3.7)	8(2.7)	2(0.7)	1(0.3)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
脂漏	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.9)	2(1.9)	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0

Table 38-11. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：211-US

	プラセボ N=98				ベンラファキシン ER N=100				フルオキセチン N=103				合計 N=301			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
全身性そう痒症	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	2(0.7)	0	2(0.7)	0
外科および内科処置	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
中枢神経系刺激	1(1.0)	1(1.0)	0	0	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
血管障害	1(1.0)	1(1.0)	0	0	9(9.0)	8(8.0)	1(1.0)	0	6(5.8)	2(1.9)	3(2.9)	1(1.0)	16(5.3)	11(3.7)	4(1.3)	1(0.3)
高血圧	0	0	0	0	3(3.0)	3(3.0)	0	0	0	0	0	0	3(1.0)	3(1.0)	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.0)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血管拡張	0	0	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.7)	0	0
ほてり	1(1.0)	1(1.0)	0	0	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	0	5(4.9)	2(1.9)	2(1.9)	1(1.0)	10(3.3)	6(2.0)	3(1.0)	1(0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:59:09

38.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

38.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

38.4.4. 有害事象による中止

治験の中止に至った有害事象の要約を Table 38-12 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，プラセボ群で 1 例（1.0%），ベンラファキシン ER 群で 6 例（6.0%），フルオキセチン群で 7 例（6.8%）であった。中止に至った有害事象のうち 2 例以上にみられた有害事象は，ベンラファキシン ER 群の浮動性めまいのみであった。

Table 38-12. 中止に至った有害事象の要約：211-US

器官分類 基本語	プラセボ N=98	ベンラファキシン ER N=100	フルオキセチン N=103	合計 N=301
発現例数（%）	1 (1.0)	6 (6.0)	7 (6.8)	14 (4.7)
心臓障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
動悸	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.0)
腹部不快感	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
悪心	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
胸部不快感	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
疲労	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
疼痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
食欲減退	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
神経系障害	0	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (2.0)
浮動性めまい	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)
頭痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
意識消失	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
片頭痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
振戦	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
精神障害	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	5 (1.7)
不安	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)
中期不眠症	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
神経過敏	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
自殺企図	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
緊張	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (1.9)	2 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
蕁麻疹	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
全身性そう痒症	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
外科および内科処置	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
中枢神経系刺激	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 10:59:48

38.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の異常変動は認められなかった。

38.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要と判断されたバイタルサイン，体重，心電図の異常変動は，認められなかった。

38.5. 結論

ベンラファキシン ER 群はプラセボ群に比較してうつ病の症状を有意に改善させることが認められた。また，その程度はいずれの項目においてもフルオキセチン群より大きかった。

ベンラファキシン ER 群における主な有害事象は，悪心，浮動性めまい，多汗症であった。また，有害事象により中止した患者の割合は，ベンラファキシン ER 群で 6%，フルオキセチン群で 8.7%であり，ベンラファキシン ER 群とフルオキセチン群ともに忍容性は良好であった。

以上のことから，ベンラファキシン ER は，うつ病に対する優れた治療効果を有することが示された。また，ベンラファキシン ER は，忍容性の高い抗うつ薬であることが示された。

39. 360-CA 試験（参考資料）5.3.5.1.7

治験の標題： 不安症状を伴う大うつ病性障害外来患者を対象としてベンラファキシン ER 75～225 mg/日の有効性および安全性をフルオキセチン 20～60 mg/日と比較検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検試験

39.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・不安症状を伴う大うつ病性障害に対するベンラファキシンERの有効性と安全性をフルオキセチンと比較する **副次目的：** ・不安症状を伴う大うつ病性障害に対するベンラファキシンERとフルオキセチンの有効性と安全性をプラセボと比較する
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，プラセボ対照，ダブルダミー，用量漸増（任意漸増），並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-IV分類）
選択基準	以下のすべての項目を満たす者を対象とした。 1. DSM-IV分類で大うつ病性障害の患者（ただし，スクリーニング時とベースライン時の$HAM\text{-}D_{17}$合計点が20点以上であり，スクリーニングからベースラインまでのスコアの減少が20%以下，かつスクリーニング時とベースライン時のCovi尺度のスコアが8点以上であること） 2. スクリーニング時に1ヵ月以上うつ症状がみられる患者 3. 18歳以上であり，かつ同意が得られる法的年齢以上である患者 4. 外来患者 5. 文書での同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. 治験薬投与前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 2. 臨床的に重大な肝疾患，腎疾患，あるいは他の疾患（コントロール不能の高血圧を含む）の合併または既往がある患者 3. 小児期の単発性の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往がある患者 4. うつ病に関連しない精神病性障害の既往がある患者 5. 双極性障害を合併する患者 6. 器質性精神障害を合併する患者 7. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺念慮（HAM-D No.3≧3）がみられる患者 8. 妊婦，授乳婦，治験前の評価で血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性を示す妊娠の可能性がある女性 9. 治験薬投与前30日以内に他の治験薬の投与を受けた患者，または電気けいれん療法を受けた患者 10. 治験薬投与前28日以内にフルオキセチンを使用した患者 11. 治験薬投与前14日以内にMAO阻害薬，パロキセチンを使用した患者 12. 治験薬投与前7日以内にその他の抗うつ薬，抗精神病薬，抗不安薬，鎮静催眠薬（抱水クロラールおよびゾピクロンを除く），その他の向精神薬または向精神物質を使用した患者 13. 治験薬投与前7日以内に，向精神薬以外の精神神経作用を有する薬剤を使用した患者（ただし，治験薬投与前1ヵ月以上その薬剤の用量が一定であった場合は除く） 14. 本治験開始前2年以内にDSM-IV分類による薬物依存症，アルコール依存症の既往がある，または6ヵ月以内に薬物乱用の既往がある患者 15. スクリーニングの身体所見，心電図または臨床検査で臨床上重要な異

項目	内容
	常がみられる患者
目標被験者数	336例（目標登録例数） 〔各投与群112例〕 [目標被験者数の設定根拠] HAM-D_{21}合計点において，2群間の平均の差が3ポイント，共通の標準偏差が8ポイントであるときに，有意水準5%の両側検定で80%の検出力を与えるためには各群112例が必要となる。
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/3THV
対照薬/Batch番号	フルオキセチン20 mgカプセル/4WLJ ベンラファキシンERプラセボカプセル/3TJC フルオキセチンプラセボカプセル/2WJQ
治験薬の用法・用量	スクリーニング期間（7～10日）は単盲検ですべての被験者にプラセボを投与した。 治験薬は1日1回午前中に食後投与とした。Day 1～13は低用量を投与し，Day 14～27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を投与した。Day 28～84は，用量を増量することで改善が期待できる場合は高用量を投与した。安全性を考慮し，減量が必要であれば低用量まで減量可能とした。 投与完了時または投与中止時に必要に応じ最大8日間の漸減期間を設け，4日ごとに1段階ずつ減量した。 **ベンラファキシンER群** Day 1～13： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量） Day 14～27： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量）または150 mg/日（中用量） Day 28～84： ベンラファキシンER 75 mg/日（低用量），150 mg/日（中用量）または225 mg/日（高用量） 漸減期間： ベンラファキシンER 0 mg/日，75 mg/日（→0 mg/日）または150 mg/日（→75 mg/日） **フルオキセチン群** Day 1～13： フルオキセチン20 mg/日（低用量） Day 14～27： フルオキセチン20 mg/日（低用量）または40 mg/日（中用量） Day 28～84： フルオキセチン20 mg/日（低用量），40 mg/日（中用量）または60 mg/日（高用量） 漸減期間：プラセボ **プラセボ群** Day 1～84および漸減期間：プラセボ
投与期間	12週間および漸減期間（最大8日間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 最終評価時の HAM-D_{21} 合計点，HAM-A 合計点および CGI-I 主な副次評価項目 Covi 尺度スコア，HAD スコアおよび CGI-S **安全性評価項目：** 有害事象，バイタルサイン，臨床検査および心電図に基づいて安全性を評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。

項目	内容
解析方法	**有意水準：** 検定はすべて両側検定とし，有意水準は5%とした。 **有効性：** ベンラファキシン群とフルオキセチン群との比較を主解析とした。 HAM-D，HAM-A，HAD，CGI-SおよびCoviスコアについて，投与群，医師グループおよびそれらの交互作用を要因，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて評価した。CGI-Iについては，投与群，医師グループおよびそれらの交互作用を要因とした分散分析にて評価した。 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた。また観測データのみで行う解析も実施した。 **安全性：** 有害事象については，投与群別，器官分類別，重症度別に集計した。バイタルサイン，臨床検査および心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted] MD他22名
治験実施医療機関	[redacted]他22施設
公表文献	なし
治験期間	1995年8月～1996年10月

39.2. 被験者の内訳および特性

368 例が本治験に組み入れられ，128 例がベンラファキシン ER 群，121 例がフルオキセチン群，119 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた。そのうち，投与確認できなかった 2 例（ベンラファキシン ER 群 1 例，フルオキセチン群 1 例）を除く 366 例を安全性解析対象例とし，さらに，有効性データが得られなかった 7 例を除く 359 例を有効性解析対象例（ITT）とした。

Table 39-1. 被験者の内訳：360-CA

	プラセボ群	ベンラファキシンER群	フルオキセチン群	合計
組み入れ例数	119	128	121	368
安全性解析対象例数	119	127	120	366
有効性解析対象例数（ITT）	118	122	119	359
完了例数	71	91	89	251

中止例の内訳をTable 39-2に示した。

安全性解析対象 366 例のうち，115 例［ベンラファキシン ER 群 36 例（28.3%），フルオキセチン群 31 例（25.8%），プラセボ群 48 例（40.3%）］が治験を中止した。最も多かった中止理由は効果不十分であり，プラセボ群で 24.4%，ベンラファキシン ER 群で 4.7%およびフルオキセチン群で 5.0%であった。

Table 39-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：360-CA

中止理由[a]	プラセボ群 N=119	ベンラファキシンER群 N=127	フルオキセチン群 N=120	合計 N=366
中止例数（%）	48 (40.3)	36 (28.3)	31 (25.8)	115 (31.4)
有害事象発現[b]	6 (5.0)	13 (10.2)	8 (6.7)	27 (7.4)
来院せず	6 (5.0)	3 (2.4)	4 (3.3)	13 (3.6)
中止の申し入れ	4 (3.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	8 (2.2)
効果不十分	29 (24.4)	6 (4.7)	6 (5.0)	41 (11.2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.8)	7 (5.5)	6 (5.0)	14 (3.8)
その他，医学的事象	0	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (1.4)
その他，非医学的事象	2 (1.7)	3 (2.4)	2 (1.7)	7 (1.9)

a. 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
b. 本表の「有害事象発現」による中止には，本資料 2.7.4.中で定義した「有害事象」の他に，治験薬投与開始前に出現／消失した事象，または治験薬投与前の状態に比較して悪化していない事象によるものを含む。
CPP4-OT - 21JUL06 13:13

安全性解析対象集団における被験者背景を Table 39-3 に示した。投与群間に患者背景の偏りは認められなかった。

Table 39-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：360-CA

	プラセボ群 N=119	ベンラファキシン ER 群 N=127	フルオキセチン群 N=120	合計 N=366
性別				
男	51 (42.86)	48 (37.80)	48 (40.00)	147 (40.16)
女	68 (57.14)	79 (62.20)	72 (60.00)	219 (59.84)
年齢 (歳)				
例数	119	127	120	366
平均値	41.42	41.43	43.19	42.01
標準偏差	10.86	12.03	10.83	11.27
最小値	19.00	19.00	18.00	18.00
最大値	69.00	71.00	65.00	71.00
中央値	41.00	41.00	43.00	42.00
人種				
黒人	0	0	1 (0.83)	1 (0.27)
その他	4 (3.36)	5 (3.94)	3 (2.50)	12 (3.28)
白人	115 (96.64)	122 (96.06)	116 (96.67)	353 (96.45)
身長 (cm)				
例数	118	127	119	364
平均値	168.84	167.93	167.82	168.19
標準偏差	9.37	9.20	9.41	9.31
最小値	145.20	150.00	150.00	145.20
最大値	192.00	191.00	192.00	192.00
中央値	168.00	168.00	166.50	167.80
欠測	1	0	1	2
体重 (kg)				
例数	119	127	120	366
平均値	80.07	78.00	76.83	78.29
標準偏差	18.28	18.14	17.58	18.00
最小値	39.50	46.00	46.50	39.50
最大値	132.50	153.00	141.70	153.00
中央値	78.20	75.00	74.05	75.45

PGM 実行日:2014-10-08 20:59:39 （ ）：%

39.3. 有効性の結果

39.3.1. 主要評価項目（最終評価時の HAM-D_{21} 合計点，HAM-A 合計点，CGI-I）

有効性評価項目の経時的推移を Table 39-4～Table 39-6 に示した。

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-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-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。なお，HAM-A 合計点のベースラインから最終評価時（LOCF）までの変化量におけるフルオキセチン群とプラセボ群の比較は，総括報告書では p 値が 0.042 で，群間差は統計的に有意であったが，利用可能なデータセットによる再解析では p 値が 0.071 となり，群間差が統計的に有意でなくなった（Table 39-5）。これは，ベースラインからの変化量の調整済み平均値が，総括報告書ではプラセボ群で–10.1，フルオキセチン群で–12.4 に対して，再解析の結果ではそれぞれ，–10.2，–12.2 となり，わずかに群間差が小さくなったことによるものであった。主要目的のベンラファキシン ER 群とフルオキセチン群の比較，もう一つ

の副次目的のベンラファキシン ER 群とプラセボ群の比較では，すべての主要評価項目で，総括報告書および利用可能なデータセットでの再解析の結果で結論を変更するものはなかった。したがって，この群間差の減少は，本剤の有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。

Table 39-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：360-CA

評価週	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	p 値 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	118	27.1				
	Ven ER	122	27.6				
	Flu	119	27.0				
1	Pbo	116	23.7 (22.8～24.6)	–3.6	0.26	0.23	0.11
	Ven ER	117	22.9 (22.0～23.8)	–4.3			0.71
	Flu	118	22.7 (21.8～23.6)	–4.6			
2	Pbo	112	21.4 (20.3～22.5)	–5.8	0.004	<0.001	0.034
	Ven ER	114	18.8 (17.7～19.9)	–8.3			0.23
	Flu	112	19.7 (18.7～20.8)	–7.4			
3	Pbo	113	19.5 (18.3～20.7)	–7.7	0.003	0.001	0.012
	Ven ER	110	16.7 (15.5～17.9)	–10.5			0.47
	Flu	107	17.3 (16.1～18.6)	–9.8			
4	Pbo	102	17.0 (15.6～18.4)	–10.1	0.10	0.061	0.070
	Ven ER	98	15.1 (13.7～16.6)	–12.0			0.93
	Flu	100	15.2 (13.8～16.6)	–11.9			
6	Pbo	83	16.1 (14.6～17.6)	–11.0	0.008	0.005	0.011
	Ven ER	87	13.0 (11.5～14.5)	–14.0			0.81
	Flu	78	13.3 (11.8～14.8)	–13.8			
8	Pbo	68	13.5 (11.8～15.1)	–13.8	0.024	0.007	0.057
	Ven ER	82	10.4 (8.9～11.9)	–16.9			0.41
	Flu	79	11.3 (9.8～12.8)	–16.0			
12	Pbo	48	12.8 (10.7～15.0)	–14.3	0.009	0.003	0.014
	Ven ER	62	8.6 (6.8～10.4)	–18.5			0.60
	Flu	62	9.3 (7.5～11.1)	–17.8			
最終評価時（LOCF）	Pbo	118	16.1 (14.5～17.6)	–11.2	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	122	11.3 (9.8～12.9)	–15.9			0.57
	Flu	119	12.0 (10.4～13.5)	–15.3			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 15:15:29）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：360-CA

評価週	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	p 値 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	118	27.1				
	Ven ER	122	27.6				
	Flu	119	27.0				
1	Pbo	116	23.7 (22.8～24.6)	–3.6	0.26	0.23	0.11
	Ven ER	117	22.9 (22.0～23.8)	–4.3			0.71
	Flu	118	22.7 (21.8～23.6)	–4.6			
2	Pbo	112	21.4 (20.3～22.5)	–5.8	0.004	< 0.001	0.034
	Ven ER	114	18.8 (17.7～19.9)	–8.3			0.23
	Flu	112	19.7 (18.7～20.8)	–7.4			
3	Pbo	113	19.5 (18.3～20.7)	–7.7	0.003	0.001	0.012
	Ven ER	110	16.7 (15.5～17.9)	–10.5			0.47
	Flu	107	17.3 (16.1～18.6)	–9.8			
4	Pbo	102	17.0 (15.6～18.4)	–10.1	0.10	0.061	0.070
	Ven ER	98	15.1 (13.7～16.5)	–12.0			0.93
	Flu	100	15.2 (13.8～16.6)	–11.9			
6	Pbo	83	16.1 (14.6～17.6)	–11.0	0.008	0.005	0.011
	Ven ER	87	13.0 (11.5～14.5)	–14.0			0.81
	Flu	78	13.3 (11.8～14.8)	–13.8			
8	Pbo	68	13.5 (11.8～15.1)	–13.8	0.024	0.008	0.057
	Ven ER	82	10.4 (8.9～11.9)	–16.9			0.41
	Flu	79	11.3 (9.8～12.8)	–16.0			
12	Pbo	48	12.8 (10.7～15.0)	–14.3	0.009	0.004	0.014
	Ven ER	62	8.6 (6.8～10.4)	–18.5			0.60
	Flu	62	9.3 (7.5～11.1)	–17.8			
最終評価時（LOCF）	Pbo	118	16.1 (14.5～17.6)	–11.2	< 0.001	< 0.001	< 0.001
	Ven ER	122	11.3 (9.8～12.9)	–15.9			0.57
	Flu	119	12.0 (10.4～13.5)	–15.3			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに $p \leq 0.05$ の場合）
治験総括報告書 Table 7.1.1A, 7.1.2A から引用

Table 39-5. HAM-A 合計点の推移（ITT）：360-CA

評価週	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	ER[b]	Flu[b]
ベースライン	Pbo	118	25.4				
	Ven ER	122	25.7				
	Flu	119	24.5				
1	Pbo	117	21.9 (21.1～22.8)	–3.3	0.39	0.51	0.48
	Ven ER	121	22.3 (21.5～23.2)	–2.9			0.17
	Flu	119	21.5 (20.6～22.3)	–3.7			
2	Pbo	112	19.9 (18.8～21.0)	–5.1	0.090	0.028	0.23
	Ven ER	114	18.1 (17.0～19.2)	–6.9			0.32
	Flu	111	18.9 (17.8～20.1)	–6.1			
3	Pbo	113	18.4 (17.1～19.7)	–6.8	0.19	0.080	0.19
	Ven ER	110	16.8 (15.5～18.1)	–8.4			0.68
	Flu	107	17.2 (15.9～18.5)	–8.0			
4	Pbo	102	15.7 (14.2～17.1)	–9.4	0.81	0.61	0.54
	Ven ER	99	15.1 (13.7～16.6)	–9.9			0.93
	Flu	101	15.0 (13.6～16.5)	–10.0			
6	Pbo	83	15.0 (13.5～16.5)	–10.2	0.16	0.059	0.24
	Ven ER	87	12.9 (11.4～14.4)	–12.3			0.49
	Flu	78	13.7 (12.1～15.2)	–11.5			
8	Pbo	68	13.1 (11.5～14.8)	–12.1	0.18	0.075	0.16
	Ven ER	82	11.1 (9.6～12.6)	–14.2			0.68
	Flu	79	11.5 (10.0～13.1)	–13.7			
12	Pbo	48	12.1 (10.0～14.2)	–13.3	0.069	0.025	0.077
	Ven ER	62	9.0 (7.3～10.8)	–16.4			0.60
	Flu	63	9.7 (7.9～11.4)	–15.8			
最終評価時（LOCF）	Pbo	118	15.0 (13.4～16.6)	–10.2	0.009	0.002	0.071
	Ven ER	122	11.5 (10.0～13.1)	–13.6			0.21
	Flu	119	13.0 (11.4～14.5)	–12.2			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 16:04:13）

（総括報告書作成時結果）
HAM-A 合計点の推移（ITT）：360-CA

評価週	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	p 値 ER[b]	p 値 Flu[b]
ベースライン	Pbo	118	25.4				
	Ven ER	122	25.7				
	Flu	119	24.5				
1	Pbo	116	21.8 (21.0～22.7)	–3.3	0.48	0.65	0.45
	Ven ER	118	22.1 (21.3～23.0)	–3.0			0.23
	Flu	118	21.4 (20.5～22.2)	–3.7			
2	Pbo	112	19.9 (18.8～21.0)	–5.1	0.090	0.028	0.23
	Ven ER	114	18.1 (17.0～19.2)	–6.9			0.32
	Flu	111	18.9 (17.8～20.1)	–6.1			
3	Pbo	113	18.4 (17.1～19.7)	–6.8	0.19	0.082	0.20
	Ven ER	110	16.8 (15.5～18.1)	–8.4			0.65
	Flu	107	17.2 (15.9～18.5)	–8.0			
4	Pbo	102	15.6 (14.2～17.0)	–9.4	0.70	0.61	0.40
	Ven ER	99	15.1 (13.7～16.6)	–9.9			0.75
	Flu	100	14.8 (13.4～16.2)	–10.2			
6	Pbo	83	15.0 (13.5～16.5)	–10.2	0.16	0.060	0.24
	Ven ER	87	12.9 (11.4～14.4)	–12.3			0.49
	Flu	78	13.7 (12.1～15.2)	–11.5			
8	Pbo	68	13.1 (11.5～14.8)	–12.1	0.18	0.075	0.16
	Ven ER	82	11.1 (9.6～12.6)	–14.2			0.68
	Flu	79	11.5 (10.0～13.1)	–13.7			
12	Pbo	48	12.1 (10.1～14.2)	–13.4	0.074	0.026	0.091
	Ven ER	62	9.0 (7.3～10.8)	–16.5			0.55
	Flu	62	9.8 (8.0～11.6)	–15.7			
最終評価時（LOCF）	Pbo	118	15.0 (13.5～16.6)	–10.1	0.006	0.002	0.042
	Ven ER	122	11.5 (10.0～13.0)	–13.7			0.26
	Flu	119	12.8 (11.2～14.3)	–12.4			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
治験総括報告書 Table 7.1.1A, 7.1.2A から引用

Table 39-6. CGI-I の推移（ITT）：360-CA

評価週	投与群	N	調整平均 (95%信頼区間)	p 値		
				F 検定	ER[a]	Flu[a]
1	Pbo	115	3.5 (3.4～3.7)	0.073	0.053	0.042
	Ven ER	118	3.3 (3.2～3.5)			0.93
	Flu	118	3.3 (3.2～3.5)			
2	Pbo	112	3.2 (3.0～3.4)	0.008	0.009	0.005
	Ven ER	114	2.9 (2.7～3.1)			0.85
	Flu	112	2.9 (2.7～3.0)			
3	Pbo	113	3.1 (2.9～3.3)	0.001	0.002	0.001
	Ven ER	110	2.7 (2.5～2.9)			0.82
	Flu	107	2.7 (2.5～2.9)			
4	Pbo	102	2.7 (2.5～2.9)	0.097	0.053	0.074
	Ven ER	99	2.4 (2.2～2.6)			0.86
	Flu	101	2.4 (2.2～2.6)			
6	Pbo	83	2.5 (2.3～2.8)	0.004	0.009	0.002
	Ven ER	87	2.1 (1.9～2.4)			0.61
	Flu	78	2.0 (1.8～2.3)			
8	Pbo	68	2.2 (2.0～2.5)	0.15	0.10	0.076
	Ven ER	82	1.9 (1.7～2.2)			0.89
	Flu	79	1.9 (1.6～2.1)			
12	Pbo	48	2.1 (1.8～2.4)	0.015	0.010	0.009
	Ven ER	62	1.6 (1.3～1.8)			0.98
	Flu	63	1.6 (1.3～1.8)			
最終評価時（LOCF）	Pbo	118	2.7 (2.4～2.9)	<0.001	<0.001	<0.001
	Ven ER	122	1.9 (1.7～2.1)			0.64
	Flu	119	2.0 (1.8～2.2)			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 16:14:13）

（総括報告書作成時結果）
CGI-I の推移（ITT）：360-CA

評価週	投与群	N	調整平均 (95%信頼区間)	p 値		
				F 検定	ER[a]	Flu[a]
1	Pbo	115	3.5 (3.4～3.7)	0.073	0.053	0.042
	Ven ER	118	3.3 (3.2～3.5)			0.93
	Flu	118	3.3 (3.2～3.5)			
2	Pbo	112	3.2 (3.0～3.4)	0.008	0.009	0.005
	Ven ER	114	2.9 (2.7～3.1)			0.85
	Flu	112	2.9 (2.7～3.0)			
3	Pbo	113	3.1 (2.9～3.3)	0.001	0.002	0.001
	Ven ER	110	2.7 (2.5～2.9)			0.82
	Flu	107	2.7 (2.5～2.9)			
4	Pbo	102	2.7 (2.5～2.8)	0.070	0.049	0.045
	Ven ER	99	2.4 (2.2～2.6)			0.99
	Flu	100	2.4 (2.2～2.6)			
6	Pbo	83	2.5 (2.3～2.8)	0.004	0.009	0.002
	Ven ER	87	2.1 (1.9～2.3)			0.61
	Flu	78	2.0 (1.8～2.3)			
8	Pbo	68	2.2 (2.0～2.5)	0.15	0.10	0.076
	Ven ER	82	1.9 (1.7～2.2)			0.89
	Flu	79	1.9 (1.6～2.1)			
12	Pbo	48	2.1 (1.8～2.3)	0.017	0.010	0.012
	Ven ER	62	1.6 (1.3～1.8)			0.95
	Flu	62	1.6 (1.4～1.8)			
最終評価時（LOCF）	Pbo	118	2.7 (2.4～2.9)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
	Ven ER	122	2.0 (1.7～2.2)			0.98
	Flu	119	2.0 (1.7～2.2)			

Pbo：プラセボ群，Ven ER：ベンラファキシン ER 群，Flu：フルオキセチン群
a. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
治験総括報告書 Table 7.1.1A, 7.1.2A から引用

39.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 39-7 に示した。

有害事象の発現率は, プラセボ群 91.6%, ベンラファキシン ER 群 96.9%, フルオキセチン群 95.0%であった。そのうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は, プラセボ群 85.7%, ベンラファキシン ER 群 94.5%，フルオキセチン群 92.5%であった。重篤な有害事象の発現は 24 例（プラセボ群 8 例，ベンラファキシン ER 群 9 例，フルオキセチン群 7 例），有害事象による中止は 26 例（プラセボ群 6 例，ベンラファキシン ER 群 12 例，フルオキセチン群 8 例）であった。

Table 39-7. 安全性の結果要約：360-CA

	プラセボ群 N=119	ベンラファキシン ER 群 N=127	フルオキセチン群 N=120	合計 N=366
有害事象発現例数（%）	109 (91.6)	123 (96.9)	114 (95.0)	346 (94.5)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	102 (85.7)	120 (94.5)	111 (92.5)	333 (91.0)
有害事象発現件数[a]	483	772	601	1856
有害事象発現件数[b]	483	773	602	1858
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	318	604	453	1375
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	318	605	453	1376
重篤な有害事象発現例数（%）	8 (6.7)	9 (7.1)	7 (5.8)	24 (6.6)
有害事象による中止例数（%）	6 (5.0)	12 (9.4)	8 (6.7)	26 (7.1)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-10-08 17:59:57）
b. 総括報告書作成時結果

39.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 39-8，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 39-9 に示した。

ベンラファキシン ER 群またはフルオキセチン群のいずれかで，発現率がプラセボ群の 2 倍以上であり，かつ 10%以上に発現した有害事象は，浮動性めまい（プラセボ群 16.0%，ベンラファキシン ER 群 34.6%，フルオキセチン群 18.3%，以下同順），不眠症（10.1%，30.7%，23.3%），多汗症（10.1%，28.3%，16.7%），口内乾燥（11.8%，23.6%，17.5%），神経過敏（6.7%，17.3%，10.8%），傾眠（5.9%，12.6%，14.2%），食欲減退（2.5%，10.2%，6.7%）であった。

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	109(91.6)	18(15.1)	56(47.1)	35(29.4)	123(96.9)	10(7.9)	60(47.2)	53(41.7)	114(95.0)	17(14.2)	63(52.5)	34(28.3)	346(94.5)	45(12.3)	179(48.9)	122(33.3)
血液およびリンパ系障害	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	0	0	0	0	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)	0
貧血	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
リンパ節症	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
心臓障害	8(6.7)	6(5.0)	0	2(1.7)	9(7.1)	6(4.7)	1(0.8)	2(1.6)	7(5.8)	3(2.5)	3(2.5)	1(0.8)	24(6.6)	15(4.1)	4(1.1)	5(1.4)
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
徐脈	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
右脚ブロック	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
動悸	3(2.5)	3(2.5)	0	0	7(5.5)	5(3.9)	1(0.8)	1(0.8)	4(3.3)	1(0.8)	3(2.5)	0	14(3.8)	9(2.5)	4(1.1)	1(0.3)
洞性徐脈	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
頻脈	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	3(2.4)	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	6(1.6)	4(1.1)	0	2(0.5)
耳および迷路障害	6(5.0)	6(5.0)	0	0	14(11.0)	10(7.9)	3(2.4)	1(0.8)	6(5.0)	5(4.2)	1(0.8)	0	26(7.1)	21(5.7)	4(1.1)	1(0.3)
難聴	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳痛	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.6)	2(1.6)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	5(1.4)	5(1.4)	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
耳鳴	5(4.2)	5(4.2)	0	0	9(7.1)	7(5.5)	1(0.8)	1(0.8)	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	17(4.6)	14(3.8)	2(0.5)	1(0.3)
回転性めまい	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
眼障害	8(6.7)	4(3.4)	4(3.4)	0	15(11.8)	8(6.3)	6(4.7)	1(0.8)	9(7.5)	7(5.8)	1(0.8)	1(0.8)	32(8.7)	19(5.2)	11(3.0)	2(0.5)
結膜炎	2(1.7)	0	2(1.7)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(1.1)	1(0.3)	3(0.8)	0
眼乾燥	0	0	0	0	3(2.4)	0	3(2.4)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(1.1)	1(0.3)	3(0.8)	0
眼の障害	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
眼痛	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
羞明	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
視力障害	6(5.0)	4(3.4)	2(1.7)	0	9(7.1)	7(5.5)	1(0.8)	1(0.8)	8(6.7)	6(5.0)	1(0.8)	1(0.8)	23(6.3)	17(4.6)	4(1.1)	2(0.5)
胃腸障害	66(55.5)	30(25.2)	30(25.2)	6(5.0)	92(72.4)	24(18.9)	52(40.9)	16(12.6)	88(73.3)	34(28.3)	44(36.7)	10(8.3)	246(67.2)	88(24.0)	126(34.4)	32(8.7)
腹痛	7(5.9)	2(1.7)	3(2.5)	2(1.7)	13(10.2)	9(7.1)	4(3.1)	0	11(9.2)	4(3.3)	7(5.8)	0	31(8.5)	15(4.1)	14(3.8)	2(0.5)
異常便	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
大腸炎	0	0	0	0	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	2(0.5)	0	1(0.3)	1(0.3)
便秘	13(10.9)	9(7.6)	2(1.7)	2(1.7)	22(17.3)	7(5.5)	12(9.4)	3(2.4)	13(10.8)	10(8.3)	3(2.5)	0	48(13.1)	26(7.1)	17(4.6)	5(1.4)
クローン病	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
下痢	19(16.0)	8(6.7)	10(8.4)	1(0.8)	21(16.5)	9(7.1)	10(7.9)	2(1.6)	21(17.5)	13(10.8)	6(5.0)	2(1.7)	61(16.7)	30(8.2)	26(7.1)	5(1.4)
口内乾燥	14(11.8)	8(6.7)	6(5.0)	0	30(23.6)	13(10.2)	15(11.8)	2(1.6)	21(17.5)	11(9.2)	9(7.5)	1(0.8)	65(17.8)	32(8.7)	30(8.2)	3(0.8)

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

器官分類 基本語	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
消化不良	15(12.6)	8(6.7)	6(5.0)	1(0.8)	13(10.2)	8(6.3)	5(3.9)	0	23(19.2)	9(7.5)	13(10.8)	1(0.8)	51(13.9)	25(6.8)	24(6.6)	2(0.5)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
おくび	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
鼓腸	3(2.5)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	7(5.5)	2(1.6)	4(3.1)	1(0.8)	7(5.8)	2(1.7)	3(2.5)	2(1.7)	17(4.6)	5(1.4)	8(2.2)	4(1.1)
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
メレナ	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
悪心	32(26.9)	18(15.1)	13(10.9)	1(0.8)	52(40.9)	17(13.4)	27(21.3)	8(6.3)	38(31.7)	19(15.8)	14(11.7)	5(4.2)	122(33.3)	54(14.8)	54(14.8)	14(3.8)
直腸出血	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
流涎過多	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口内炎	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
舌腫脹	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯の障害	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
嘔吐	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	9(7.1)	4(3.1)	5(3.9)	0	8(6.7)	2(1.7)	4(3.3)	2(1.7)	20(5.5)	7(1.9)	11(3.0)	2(0.5)
直腸しぶり	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口の感覚鈍麻	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	30(25.2)	9(7.6)	14(11.8)	7(5.9)	34(26.8)	10(7.9)	21(16.5)	3(2.4)	33(27.5)	11(9.2)	18(15.0)	4(3.3)	97(26.5)	30(8.2)	53(14.5)	14(3.8)
無力症	15(12.6)	5(4.2)	5(4.2)	5(4.2)	17(13.4)	6(4.7)	11(8.7)	0	13(10.8)	5(4.2)	7(5.8)	1(0.8)	45(12.3)	16(4.4)	23(6.3)	6(1.6)
胸痛	3(2.5)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	5(3.9)	2(1.6)	1(0.8)	2(1.6)	11(9.2)	5(4.2)	4(3.3)	2(1.7)	19(5.2)	8(2.2)	6(1.6)	5(1.4)
悪寒	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
異常感	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.8)	1(0.3)	2(0.5)	0
全身性浮腫	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
宿酔	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.3)
倦怠感	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
末梢性浮腫	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	6(1.6)	2(0.5)	4(1.1)	0
疼痛	8(6.7)	2(1.7)	5(4.2)	1(0.8)	9(7.1)	4(3.1)	4(3.1)	1(0.8)	9(7.5)	3(2.5)	5(4.2)	1(0.8)	26(7.1)	9(2.5)	14(3.8)	3(0.8)
発熱	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(2.4)	1(0.8)	2(1.6)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	6(1.6)	3(0.8)	3(0.8)	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.3)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
肝腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
免疫系障害	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	4(3.3)	0	3(2.5)	1(0.8)	5(1.4)	0	4(1.1)	1(0.3)
過敏症	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	4(3.3)	0	3(2.5)	1(0.8)	5(1.4)	0	4(1.1)	1(0.3)
感染症および寄生虫症	54(45.4)	19(16.0)	31(26.1)	4(3.4)	48(37.8)	18(14.2)	24(18.9)	6(4.7)	36(30.0)	13(10.8)	19(15.8)	4(3.3)	138(37.7)	50(13.7)	74(20.2)	14(3.8)
異型肺炎	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
気管支炎	3(2.5)	0	3(2.5)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	4(3.3)	1(0.8)	3(2.5)	0	8(2.2)	1(0.3)	7(1.9)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(0.5)	0	1(0.3)	1(0.3)
真菌感染	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
皮膚真菌感染	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
せつ	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
陰部ヘルペス	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
帯状疱疹	0	0	0	0	2(1.6)	0	2(1.6)	0	0	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
膿痂疹	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
感染	20(16.8)	9(7.6)	11(9.2)	0	15(11.8)	6(4.7)	8(6.3)	1(0.8)	13(10.8)	8(6.7)	5(4.2)	0	48(13.1)	23(6.3)	24(6.6)	1(0.3)
インフルエンザ	17(14.3)	4(3.4)	10(8.4)	3(2.5)	14(11.0)	3(2.4)	8(6.3)	3(2.4)	12(10.0)	2(1.7)	7(5.8)	3(2.5)	43(11.7)	9(2.5)	25(6.8)	9(2.5)
腎感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
限局性感染	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
咽頭炎	8(6.7)	4(3.4)	4(3.4)	0	12(9.4)	7(5.5)	5(3.9)	0	9(7.5)	5(4.2)	4(3.3)	0	29(7.9)	16(4.4)	13(3.6)	0
毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
鼻炎	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	5(3.9)	3(2.4)	2(1.6)	0	4(3.3)	2(1.7)	2(1.7)	0	12(3.3)	6(1.6)	6(1.6)	0
副鼻腔炎	6(5.0)	2(1.7)	4(3.4)	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	11(3.0)	6(1.6)	5(1.4)	0
歯膿瘍	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
上気道感染	4(3.4)	1(0.8)	3(2.5)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	8(2.2)	2(0.5)	6(1.6)	0
尿路感染	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
腟感染	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	2(1.6)	2(1.6)	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
傷害，中毒および処置合併症	8(6.7)	3(2.5)	4(3.4)	1(0.8)	7(5.5)	2(1.6)	5(3.9)	0	9(7.5)	5(4.2)	3(2.5)	1(0.8)	24(6.6)	10(2.7)	12(3.3)	2(0.5)
偶発的過量投与	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
損傷	8(6.7)	3(2.5)	4(3.4)	1(0.8)	5(3.9)	1(0.8)	4(3.1)	0	7(5.8)	4(3.3)	2(1.7)	1(0.8)	20(5.5)	8(2.2)	10(2.7)	2(0.5)
過量投与	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
中毒	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
臨床検査	11(9.2)	9(7.6)	1(0.8)	1(0.8)	10(7.9)	3(2.4)	7(5.5)	0	7(5.8)	4(3.3)	3(2.5)	0	28(7.7)	16(4.4)	11(3.0)	1(0.3)
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	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	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	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血圧上昇	6(5.0)	4(3.4)	1(0.8)	1(0.8)	4(3.1)	1(0.8)	3(2.4)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	13(3.6)	7(1.9)	5(1.4)	1(0.3)
心拍数不整	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
臨床検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
体重減少	2(1.7)	2(1.7)	0	0	3(2.4)	1(0.8)	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	6(1.6)	4(1.1)	2(0.5)	0
体重増加	4(3.4)	4(3.4)	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	6(1.6)	5(1.4)	1(0.3)	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	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	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
代謝および栄養障害	6(5.0)	5(4.2)	1(0.8)	0	15(11.8)	7(5.5)	7(5.5)	1(0.8)	9(7.5)	2(1.7)	6(5.0)	1(0.8)	30(8.2)	14(3.8)	14(3.8)	2(0.5)
痛風	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
食欲亢進	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	3(2.4)	0	3(2.4)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	6(1.6)	1(0.3)	5(1.4)	0
食欲減退	3(2.5)	3(2.5)	0	0	13(10.2)	7(5.5)	5(3.9)	1(0.8)	8(6.7)	2(1.7)	5(4.2)	1(0.8)	24(6.6)	12(3.3)	10(2.7)	2(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	24(20.2)	5(4.2)	16(13.4)	3(2.5)	18(14.2)	4(3.1)	10(7.9)	4(3.1)	21(17.5)	5(4.2)	14(11.7)	2(1.7)	63(17.2)	14(3.8)	40(10.9)	9(2.5)
関節痛	9(7.6)	3(2.5)	5(4.2)	1(0.8)	3(2.4)	0	2(1.6)	1(0.8)	2(1.7)	0	2(1.7)	0	14(3.8)	3(0.8)	9(2.5)	2(0.5)
背部痛	8(6.7)	0	6(5.0)	2(1.7)	6(4.7)	1(0.8)	3(2.4)	2(1.6)	12(10.0)	3(2.5)	7(5.8)	2(1.7)	26(7.1)	4(1.1)	16(4.4)	6(1.6)
筋攣縮	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	4(3.3)	1(0.8)	3(2.5)	0	6(1.6)	1(0.3)	5(1.4)	0
筋力低下	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋肉痛	5(4.2)	2(1.7)	3(2.5)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	8(2.2)	3(0.8)	5(1.4)	0

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
頚部痛	2(1.7)	0	2(1.7)	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	0	0	0	0	5(1.4)	2(0.5)	3(0.8)	0
開口障害	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	5(3.9)	1(0.8)	3(2.4)	1(0.8)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	9(2.5)	3(0.8)	5(1.4)	1(0.3)
項部硬直	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(1.7)	2(1.7)	0	0	4(1.1)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
神経系障害	75(63.0)	27(22.7)	40(33.6)	8(6.7)	79(62.2)	26(20.5)	36(28.3)	17(13.4)	78(65.0)	26(21.7)	39(32.5)	13(10.8)	232(63.4)	79(21.6)	115(31.4)	38(10.4)
健忘	2(1.7)	0	2(1.7)	0	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	4(1.1)	2(0.5)	2(0.5)	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
手根管症候群	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	2(1.6)	2(1.6)	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0
浮動性めまい	19(16.0)	13(10.9)	6(5.0)	0	44(34.6)	25(19.7)	14(11.0)	5(3.9)	22(18.3)	18(15.0)	1(0.8)	3(2.5)	85(23.2)	56(15.3)	21(5.7)	8(2.2)
構語障害	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
味覚異常	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	8(6.3)	7(5.5)	1(0.8)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	14(3.8)	12(3.3)	2(0.5)	0
頭痛	53(44.5)	14(11.8)	32(26.9)	7(5.9)	45(35.4)	11(8.7)	20(15.7)	14(11.0)	51(42.5)	18(15.0)	21(17.5)	12(10.0)	149(40.7)	43(11.7)	73(19.9)	33(9.0)
筋緊張亢進	3(2.5)	0	3(2.5)	0	8(6.3)	4(3.1)	4(3.1)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	13(3.6)	5(1.4)	8(2.2)	0
感覚鈍麻	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	4(1.1)	2(0.5)	2(0.5)	0
片頭痛	0	0	0	0	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)	3(2.5)	0	3(2.5)	0	5(1.4)	0	4(1.1)	1(0.3)
神経痛	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
錯感覚	3(2.5)	3(2.5)	0	0	9(7.1)	7(5.5)	1(0.8)	1(0.8)	3(2.5)	0	3(2.5)	0	15(4.1)	10(2.7)	4(1.1)	1(0.3)
傾眠	7(5.9)	5(4.2)	2(1.7)	0	16(12.6)	5(3.9)	10(7.9)	1(0.8)	17(14.2)	3(2.5)	13(10.8)	1(0.8)	40(10.9)	13(3.6)	25(6.8)	2(0.5)
失神	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(1.6)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	3(0.8)	1(0.3)	0	2(0.5)
振戦	4(3.4)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	12(9.4)	6(4.7)	6(4.7)	0	11(9.2)	6(5.0)	4(3.3)	1(0.8)	27(7.4)	14(3.8)	11(3.0)	2(0.5)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
精神障害	33(27.7)	6(5.0)	14(11.8)	13(10.9)	78(61.4)	21(16.5)	36(28.3)	21(16.5)	55(45.8)	11(9.2)	33(27.5)	11(9.2)	166(45.4)	38(10.4)	83(22.7)	45(12.3)
異常な夢	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	7(1.9)	3(0.8)	4(1.1)	0
激越	4(3.4)	1(0.8)	1(0.8)	2(1.7)	4(3.1)	1(0.8)	3(2.4)	0	3(2.5)	0	0	3(2.5)	11(3.0)	2(0.5)	4(1.1)	5(1.4)
無オルガズム症	0	0	0	0	5(3.9)	0	3(2.4)	2(1.6)	4(3.3)	0	3(2.5)	1(0.8)	9(2.5)	0	6(1.6)	3(0.8)
不安	8(6.7)	0	4(3.4)	4(3.4)	12(9.4)	4(3.1)	7(5.5)	1(0.8)	10(8.3)	1(0.8)	5(4.2)	4(3.3)	30(8.2)	5(1.4)	16(4.4)	9(2.5)
錯乱状態	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	2(1.6)	2(1.6)	0	0	0	0	0	0	4(1.1)	3(0.8)	0	1(0.3)
うつ病	2(1.7)	0	2(1.7)	0	4(3.1)	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	8(2.2)	3(0.8)	4(1.1)	1(0.3)
感情の平板化	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
敵意	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	2(1.6)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	4(1.1)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
不眠症	12(10.1)	3(2.5)	5(4.2)	4(3.4)	39(30.7)	9(7.1)	21(16.5)	9(7.1)	28(23.3)	8(6.7)	17(14.2)	3(2.5)	79(21.6)	20(5.5)	43(11.7)	16(4.4)
リビドー減退	1(0.8)	0	1(0.8)	0	9(7.1)	2(1.6)	3(2.4)	4(3.1)	3(2.5)	0	3(2.5)	0	13(3.6)	2(0.5)	7(1.9)	4(1.1)
リビドー亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
躁病	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
神経過敏	8(6.7)	2(1.7)	3(2.5)	3(2.5)	22(17.3)	9(7.1)	8(6.3)	5(3.9)	13(10.8)	6(5.0)	7(5.8)	0	43(11.7)	17(4.6)	18(4.9)	8(2.2)
悪夢	0	0	0	0	5(3.9)	3(2.4)	2(1.6)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	6(1.6)	3(0.8)	3(0.8)	0
強迫性障害	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
オルガズム異常	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
妄想症	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠障害	0	0	0	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	4(3.3)	1(0.8)	3(2.5)	0	7(1.9)	3(0.8)	4(1.1)	0
睡眠時驚愕	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
自殺念慮	1(0.8)	0	0	1(0.8)	4(3.1)	0	3(2.4)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	6(1.6)	0	3(0.8)	3(0.8)
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
思考異常	3(2.5)	2(1.7)	0	1(0.8)	7(5.5)	1(0.8)	4(3.1)	2(1.6)	4(3.3)	3(2.5)	1(0.8)	0	14(3.8)	6(1.6)	5(1.4)	3(0.8)
離脱症候群	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
感情不安定	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	5(1.4)	3(0.8)	1(0.3)	1(0.3)
腎および尿路障害	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	10(7.9)	3(2.4)	5(3.9)	2(1.6)	7(5.8)	3(2.5)	2(1.7)	2(1.7)	20(5.5)	7(1.9)	9(2.5)	4(1.1)
着色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
尿意切迫	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
腎結石症	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(1.7)	0	0	2(1.7)	3(0.8)	0	0	3(0.8)
頻尿	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	7(5.5)	1(0.8)	5(3.9)	1(0.8)	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	13(3.6)	3(0.8)	9(2.5)	1(0.3)
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	5(4.2)	0	3(2.5)	2(1.7)	22(17.3)	8(6.3)	11(8.7)	3(2.4)	9(7.5)	1(0.8)	6(5.0)	2(1.7)	36(9.8)	9(2.5)	20(5.5)	7(1.9)
月経困難症	3(2.5)	0	2(1.7)	1(0.8)	4(3.1)	0	3(2.4)	1(0.8)	2(1.7)	0	2(1.7)	0	9(2.5)	0	7(1.9)	2(0.5)
射精不能	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
卵巣嚢胞	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
骨盤痛	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
性機能不全	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.3)
男性性機能不全	0	0	0	0	8(6.3)	2(1.6)	6(4.7)	0	4(3.3)	1(0.8)	3(2.5)	0	12(3.3)	3(0.8)	9(2.5)	0
勃起不全	1(0.8)	0	0	1(0.8)	5(3.9)	3(2.4)	0	2(1.6)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	7(1.9)	3(0.8)	0	4(1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5(4.2)	3(2.5)	1(0.8)	1(0.8)	17(13.4)	7(5.5)	8(6.3)	2(1.6)	15(12.5)	8(6.7)	6(5.0)	1(0.8)	37(10.1)	18(4.9)	15(4.1)	4(1.1)
喘息	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.8)	1(0.3)	2(0.5)	0

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
咳嗽	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	5(1.4)	2(0.5)	3(0.8)	0
発声障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
呼吸困難	2(1.7)	2(1.7)	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(1.7)	0	1(0.8)	1(0.8)	5(1.4)	2(0.5)	1(0.3)	2(0.5)
鼻出血	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)	0
しゃっくり	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
喉頭痙攣	1(0.8)	0	0	1(0.8)	3(2.4)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	4(1.1)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)
胸膜炎	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
気胸	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
いびき	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
あくび	0	0	0	0	7(5.5)	5(3.9)	2(1.6)	0	7(5.8)	5(4.2)	2(1.7)	0	14(3.8)	10(2.7)	4(1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	20(16.8)	12(10.1)	6(5.0)	2(1.7)	44(34.6)	16(12.6)	23(18.1)	5(3.9)	30(25.0)	18(15.0)	9(7.5)	3(2.5)	94(25.7)	46(12.6)	38(10.4)	10(2.7)
ざ瘡	2(1.7)	2(1.7)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
皮膚嚢腫	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
接触性皮膚炎	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
皮膚乾燥	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.3)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
湿疹	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
多汗症	12(10.1)	9(7.6)	1(0.8)	2(1.7)	36(28.3)	14(11.0)	18(14.2)	4(3.1)	20(16.7)	10(8.3)	8(6.7)	2(1.7)	68(18.6)	33(9.0)	27(7.4)	8(2.2)
光線過敏性反応	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
そう痒症	4(3.4)	2(1.7)	2(1.7)	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	8(2.2)	5(1.4)	3(0.8)	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
発疹	2(1.7)	2(1.7)	0	0	7(5.5)	4(3.1)	3(2.4)	0	6(5.0)	5(4.2)	0	1(0.8)	15(4.1)	11(3.0)	3(0.8)	1(0.3)
皮膚障害	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
蕁麻疹	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	3(0.8)	3(0.8)	0	0
社会環境	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
性的虐待	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
血管障害	5(4.2)	4(3.4)	1(0.8)	0	10(7.9)	6(4.7)	2(1.6)	2(1.6)	12(10.0)	5(4.2)	7(5.8)	0	27(7.4)	15(4.1)	10(2.7)	2(0.5)
高血圧	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
起立性低血圧	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	4(1.1)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
末梢冷感	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血管拡張	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	8(6.3)	5(3.9)	2(1.6)	1(0.8)	7(5.8)	3(2.5)	4(3.3)	0	18(4.9)	10(2.7)	7(1.9)	1(0.3)

Table 39-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：360-CA

器官分類 基本語	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 19:15:20

Table 39-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	102(85.7)	31(26.1)	49(41.2)	22(18.5)	120(94.5)	16(12.6)	55(43.3)	49(38.6)	111(92.5)	24(20.0)	57(47.5)	30(25.0)	333(91.0)	71(19.4)	161(44.0)	101(27.6)
血液およびリンパ系障害	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
リンパ節症	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
心臓障害	7(5.9)	5(4.2)	0	2(1.7)	9(7.1)	6(4.7)	1(0.8)	2(1.6)	5(4.2)	3(2.5)	2(1.7)	0	21(5.7)	14(3.8)	3(0.8)	4(1.1)
徐脈	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
右脚ブロック	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
動悸	2(1.7)	2(1.7)	0	0	7(5.5)	5(3.9)	1(0.8)	1(0.8)	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	12(3.3)	8(2.2)	3(0.8)	1(0.3)
洞性徐脈	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
頻脈	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	3(2.4)	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	6(1.6)	4(1.1)	0	2(0.5)
耳および迷路障害	4(3.4)	4(3.4)	0	0	10(7.9)	6(4.7)	3(2.4)	1(0.8)	4(3.3)	3(2.5)	1(0.8)	0	18(4.9)	13(3.6)	4(1.1)	1(0.3)
乗物酔い	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
耳鳴	3(2.5)	3(2.5)	0	0	8(6.3)	6(4.7)	1(0.8)	1(0.8)	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	14(3.8)	11(3.0)	2(0.5)	1(0.3)
回転性めまい	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
眼障害	6(5.0)	4(3.4)	2(1.7)	0	13(10.2)	8(6.3)	4(3.1)	1(0.8)	8(6.7)	6(5.0)	1(0.8)	1(0.8)	27(7.4)	18(4.9)	7(1.9)	2(0.5)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	3(2.4)	0	3(2.4)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(1.1)	1(0.3)	3(0.8)	0
眼痛	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
羞明	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
視力障害	6(5.0)	4(3.4)	2(1.7)	0	9(7.1)	7(5.5)	1(0.8)	1(0.8)	7(5.8)	5(4.2)	1(0.8)	1(0.8)	22(6.0)	16(4.4)	4(1.1)	2(0.5)
胃腸障害	59(49.6)	31(26.1)	24(20.2)	4(3.4)	84(66.1)	24(18.9)	46(36.2)	14(11.0)	82(68.3)	36(30.0)	36(30.0)	10(8.3)	225(61.5)	91(24.9)	106(29.0)	28(7.7)
腹痛	5(4.2)	2(1.7)	1(0.8)	2(1.7)	10(7.9)	6(4.7)	4(3.1)	0	7(5.8)	3(2.5)	4(3.3)	0	22(6.0)	11(3.0)	9(2.5)	2(0.5)
異常便	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
大腸炎	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
便秘	13(10.9)	10(8.4)	2(1.7)	1(0.8)	21(16.5)	7(5.5)	11(8.7)	3(2.4)	13(10.8)	10(8.3)	3(2.5)	0	47(12.8)	27(7.4)	16(4.4)	4(1.1)
下痢	15(12.6)	6(5.0)	8(6.7)	1(0.8)	15(11.8)	6(4.7)	8(6.3)	1(0.8)	20(16.7)	14(11.7)	4(3.3)	2(1.7)	50(13.7)	26(7.1)	20(5.5)	4(1.1)
口内乾燥	14(11.8)	8(6.7)	6(5.0)	0	30(23.6)	13(10.2)	15(11.8)	2(1.6)	20(16.7)	10(8.3)	9(7.5)	1(0.8)	64(17.5)	31(8.5)	30(8.2)	3(0.8)
消化不良	11(9.2)	7(5.9)	4(3.4)	0	12(9.4)	8(6.3)	4(3.1)	0	20(16.7)	8(6.7)	11(9.2)	1(0.8)	43(11.7)	23(6.3)	19(5.2)	1(0.3)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
おくび	0	0	0	0	2(1.6)	2(1.6)	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0
鼓腸	3(2.5)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	6(4.7)	1(0.8)	4(3.1)	1(0.8)	7(5.8)	2(1.7)	3(2.5)	2(1.7)	16(4.4)	4(1.1)	8(2.2)	4(1.1)
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
悪心	27(22.7)	16(13.4)	10(8.4)	1(0.8)	49(38.6)	17(13.4)	24(18.9)	8(6.3)	38(31.7)	20(16.7)	13(10.8)	5(4.2)	114(31.1)	53(14.5)	47(12.8)	14(3.8)

Table 39-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
流涎過多	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌水疱形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯の障害	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
嘔吐	1(0.8)	0	1(0.8)	0	7(5.5)	3(2.4)	4(3.1)	0	7(5.8)	2(1.7)	3(2.5)	2(1.7)	15(4.1)	5(1.4)	8(2.2)	2(0.5)
直腸しぶり	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口の感覚鈍麻	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20(16.8)	5(4.2)	9(7.6)	6(5.0)	28(22.0)	11(8.7)	15(11.8)	2(1.6)	25(20.8)	11(9.2)	10(8.3)	4(3.3)	73(19.9)	27(7.4)	34(9.3)	12(3.3)
無力症	13(10.9)	3(2.5)	5(4.2)	5(4.2)	16(12.6)	6(4.7)	10(7.9)	0	12(10.0)	5(4.2)	6(5.0)	1(0.8)	41(11.2)	14(3.8)	21(5.7)	6(1.6)
胸痛	3(2.5)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	5(3.9)	2(1.6)	1(0.8)	2(1.6)	5(4.2)	1(0.8)	2(1.7)	2(1.7)	13(3.6)	4(1.1)	4(1.1)	5(1.4)
異常感	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.8)	1(0.3)	2(0.5)	0
全身性浮腫	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
宿酔	0	0	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.3)
倦怠感	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
末梢性浮腫	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	4(1.1)	2(0.5)	2(0.5)	0
疼痛	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	5(3.9)	4(3.1)	1(0.8)	0	3(2.5)	2(1.7)	0	1(0.8)	10(2.7)	7(1.9)	2(0.5)	1(0.3)
発熱	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	4(1.1)	2(0.5)	2(0.5)	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	4(3.4)	4(3.4)	0	0	9(7.1)	4(3.1)	3(2.4)	2(1.6)	7(5.8)	3(2.5)	2(1.7)	2(1.7)	20(5.5)	11(3.0)	5(1.4)	4(1.1)
真菌感染	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
インフルエンザ	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(3.9)	1(0.8)	2(1.6)	2(1.6)	4(3.3)	0	2(1.7)	2(1.7)	10(2.7)	2(0.5)	4(1.1)	4(1.1)
限局性感染	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	3(2.4)	3(2.4)	0	0	2(1.7)	2(1.7)	0	0	5(1.4)	5(1.4)	0	0
鼻炎	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
傷害, 中毒および処置合併症	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
損傷	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
臨床検査	10(8.4)	8(6.7)	1(0.8)	1(0.8)	9(7.1)	2(1.6)	7(5.5)	0	7(5.8)	4(3.3)	3(2.5)	0	26(7.1)	14(3.8)	11(3.0)	1(0.3)
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	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 39-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血圧上昇	5(4.2)	3(2.5)	1(0.8)	1(0.8)	4(3.1)	1(0.8)	3(2.4)	0	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	12(3.3)	6(1.6)	5(1.4)	1(0.3)
心拍数不整	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
臨床検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
体重減少	2(1.7)	2(1.7)	0	0	2(1.6)	0	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(1.4)	3(0.8)	2(0.5)	0
体重増加	4(3.4)	4(3.4)	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	6(1.6)	5(1.4)	1(0.3)	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	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	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
代謝および栄養障害	6(5.0)	5(4.2)	1(0.8)	0	15(11.8)	7(5.5)	7(5.5)	1(0.8)	9(7.5)	2(1.7)	6(5.0)	1(0.8)	30(8.2)	14(3.8)	14(3.8)	2(0.5)
痛風	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
食欲亢進	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	3(2.4)	0	3(2.4)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	6(1.6)	1(0.3)	5(1.4)	0
食欲減退	3(2.5)	3(2.5)	0	0	13(10.2)	7(5.5)	5(3.9)	1(0.8)	8(6.7)	2(1.7)	5(4.2)	1(0.8)	24(6.6)	12(3.3)	10(2.7)	2(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	6(5.0)	3(2.5)	3(2.5)	0	8(6.3)	2(1.6)	5(3.9)	1(0.8)	9(7.5)	2(1.7)	7(5.8)	0	23(6.3)	7(1.9)	15(4.1)	1(0.3)
関節痛	4(3.4)	3(2.5)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	5(1.4)	3(0.8)	2(0.5)	0
背部痛	2(1.7)	0	2(1.7)	0	0	0	0	0	3(2.5)	0	3(2.5)	0	5(1.4)	0	5(1.4)	0
筋攣縮	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	4(3.3)	1(0.8)	3(2.5)	0	5(1.4)	1(0.3)	4(1.1)	0
筋力低下	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋肉痛	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.8)	1(0.3)	2(0.5)	0
頚部痛	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
開口障害	0	0	0	0	5(3.9)	1(0.8)	3(2.4)	1(0.8)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	7(1.9)	2(0.5)	4(1.1)	1(0.3)
項部硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
神経系障害	65(54.6)	25(21.0)	33(27.7)	7(5.9)	70(55.1)	21(16.5)	34(26.8)	15(11.8)	68(56.7)	23(19.2)	33(27.5)	12(10.0)	203(55.5)	69(18.9)	100(27.3)	34(9.3)
健忘	2(1.7)	0	2(1.7)	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(0.8)	1(0.3)	2(0.5)	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
手根管症候群	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
浮動性めまい	16(13.4)	10(8.4)	6(5.0)	0	38(29.9)	23(18.1)	11(8.7)	4(3.1)	19(15.8)	16(13.3)	0	3(2.5)	73(19.9)	49(13.4)	17(4.6)	7(1.9)
構語障害	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 39-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
味覚異常	3(2.5)	2(1.7)	1(0.8)	0	6(4.7)	5(3.9)	1(0.8)	0	3(2.5)	3(2.5)	0	0	12(3.3)	10(2.7)	2(0.5)	0
頭痛	44(37.0)	14(11.8)	24(20.2)	6(5.0)	39(30.7)	8(6.3)	20(15.7)	11(8.7)	42(35.0)	14(11.7)	17(14.2)	11(9.2)	125(34.2)	36(9.8)	61(16.7)	28(7.7)
筋緊張亢進	2(1.7)	0	2(1.7)	0	7(5.5)	3(2.4)	4(3.1)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	10(2.7)	3(0.8)	7(1.9)	0
感覚鈍麻	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0
片頭痛	0	0	0	0	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	2(0.5)	0	1(0.3)	1(0.3)
錯感覚	2(1.7)	2(1.7)	0	0	8(6.3)	6(4.7)	1(0.8)	1(0.8)	3(2.5)	0	3(2.5)	0	13(3.6)	8(2.2)	4(1.1)	1(0.3)
傾眠	6(5.0)	4(3.4)	2(1.7)	0	16(12.6)	5(3.9)	10(7.9)	1(0.8)	17(14.2)	3(2.5)	13(10.8)	1(0.8)	39(10.7)	12(3.3)	25(6.8)	2(0.5)
失神	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
振戦	3(2.5)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	11(8.7)	5(3.9)	6(4.7)	0	10(8.3)	5(4.2)	4(3.3)	1(0.8)	24(6.6)	11(3.0)	11(3.0)	2(0.5)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
精神障害	29(24.4)	5(4.2)	14(11.8)	10(8.4)	74(58.3)	20(15.7)	34(26.8)	20(15.7)	52(43.3)	11(9.2)	31(25.8)	10(8.3)	155(42.3)	36(9.8)	79(21.6)	40(10.9)
異常な夢	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	7(1.9)	3(0.8)	4(1.1)	0
激越	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	4(3.1)	1(0.8)	3(2.4)	0	2(1.7)	0	0	2(1.7)	9(2.5)	2(0.5)	5(1.4)	2(0.5)
無オルガズム症	0	0	0	0	5(3.9)	0	3(2.4)	2(1.6)	4(3.3)	0	3(2.5)	1(0.8)	9(2.5)	0	6(1.6)	3(0.8)
不安	6(5.0)	0	2(1.7)	4(3.4)	11(8.7)	3(2.4)	7(5.5)	1(0.8)	10(8.3)	1(0.8)	5(4.2)	4(3.3)	27(7.4)	4(1.1)	14(3.8)	9(2.5)
錯乱状態	2(1.7)	1(0.8)	0	1(0.8)	2(1.6)	2(1.6)	0	0	0	0	0	0	4(1.1)	3(0.8)	0	1(0.3)
うつ病	2(1.7)	0	2(1.7)	0	4(3.1)	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	8(2.2)	3(0.8)	4(1.1)	1(0.3)
感情の平板化	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
敵意	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	3(0.8)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
不眠症	11(9.2)	2(1.7)	5(4.2)	4(3.4)	35(27.6)	7(5.5)	19(15.0)	9(7.1)	26(21.7)	8(6.7)	15(12.5)	3(2.5)	72(19.7)	17(4.6)	39(10.7)	16(4.4)
リビドー減退	1(0.8)	0	1(0.8)	0	9(7.1)	2(1.6)	3(2.4)	4(3.1)	3(2.5)	0	3(2.5)	0	13(3.6)	2(0.5)	7(1.9)	4(1.1)
リビドー亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
躁病	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
神経過敏	8(6.7)	2(1.7)	3(2.5)	3(2.5)	22(17.3)	9(7.1)	8(6.3)	5(3.9)	12(10.0)	5(4.2)	7(5.8)	0	42(11.5)	16(4.4)	18(4.9)	8(2.2)
悪夢	0	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.8)	1(0.3)	2(0.5)	0
強迫性障害	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
オルガズム異常	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
妄想症	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠障害	0	0	0	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	3(2.5)	0	3(2.5)	0	6(1.6)	2(0.5)	4(1.1)	0
睡眠時驚愕	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
自殺念慮	0	0	0	0	2(1.6)	0	2(1.6)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	3(0.8)	0	2(0.5)	1(0.3)
思考異常	3(2.5)	2(1.7)	0	1(0.8)	7(5.5)	1(0.8)	4(3.1)	2(1.6)	4(3.3)	3(2.5)	1(0.8)	0	14(3.8)	6(1.6)	5(1.4)	3(0.8)
離脱症候群	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 39-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
感情不安定	1(0.8)	1(0.8)	0	0	3(2.4)	2(1.6)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	5(1.4)	3(0.8)	1(0.3)	1(0.3)
腎および尿路障害	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	7(5.5)	2(1.6)	4(3.1)	1(0.8)	5(4.2)	3(2.5)	2(1.7)	0	15(4.1)	6(1.6)	8(2.2)	1(0.3)
着色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
頻尿	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	6(4.7)	1(0.8)	4(3.1)	1(0.8)	3(2.5)	1(0.8)	2(1.7)	0	12(3.3)	3(0.8)	8(2.2)	1(0.3)
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1(0.8)	0	0	1(0.8)	16(12.6)	7(5.5)	7(5.5)	2(1.6)	6(5.0)	1(0.8)	3(2.5)	2(1.7)	23(6.3)	8(2.2)	10(2.7)	5(1.4)
射精不能	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
月経障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
性機能不全	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.3)
男性性機能不全	0	0	0	0	8(6.3)	2(1.6)	6(4.7)	0	4(3.3)	1(0.8)	3(2.5)	0	12(3.3)	3(0.8)	9(2.5)	0
勃起不全	1(0.8)	0	0	1(0.8)	5(3.9)	3(2.4)	0	2(1.6)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	7(1.9)	3(0.8)	0	4(1.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4(3.4)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	10(7.9)	6(4.7)	3(2.4)	1(0.8)	11(9.2)	7(5.8)	3(2.5)	1(0.8)	25(6.8)	15(4.1)	7(1.9)	3(0.8)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
呼吸困難	2(1.7)	2(1.7)	0	0	0	0	0	0	2(1.7)	0	1(0.8)	1(0.8)	4(1.1)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
しゃっくり	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
喉頭痙攣	1(0.8)	0	0	1(0.8)	3(2.4)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	4(1.1)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)
いびき	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
あくび	0	0	0	0	7(5.5)	5(3.9)	2(1.6)	0	7(5.8)	5(4.2)	2(1.7)	0	14(3.8)	10(2.7)	4(1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	16(13.4)	10(8.4)	4(3.4)	2(1.7)	41(32.3)	14(11.0)	22(17.3)	5(3.9)	25(20.8)	14(11.7)	8(6.7)	3(2.5)	82(22.4)	38(10.4)	34(9.3)	10(2.7)
ざ瘡	0	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
湿疹	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多汗症	12(10.1)	9(7.6)	1(0.8)	2(1.7)	35(27.6)	13(10.2)	18(14.2)	4(3.1)	20(16.7)	10(8.3)	8(6.7)	2(1.7)	67(18.3)	32(8.7)	27(7.4)	8(2.2)
光線過敏性反応	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.5)	0
そう痒症	4(3.4)	2(1.7)	2(1.7)	0	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	7(1.9)	4(1.1)	3(0.8)	0
発疹	1(0.8)	1(0.8)	0	0	5(3.9)	2(1.6)	3(2.4)	0	3(2.5)	2(1.7)	0	1(0.8)	9(2.5)	5(1.4)	3(0.8)	1(0.3)
蕁麻疹	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0
血管障害	4(3.4)	3(2.5)	1(0.8)	0	9(7.1)	5(3.9)	3(2.4)	1(0.8)	9(7.5)	3(2.5)	6(5.0)	0	22(6.0)	11(3.0)	10(2.7)	1(0.3)
高血圧	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	0

Table 39-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：360-CA

	プラセボ (N=119)				ベンラファキシン ER (N=127)				フルオキセチン (N=120)				合計 (N=366)			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
起立性低血圧	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	4(1.1)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
血管拡張	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	0	7(5.5)	4(3.1)	3(2.4)	0	6(5.0)	2(1.7)	4(3.3)	0	15(4.1)	7(1.9)	8(2.2)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 19:04:17

39.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

39.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した患者 24 例（プラセボ群 8 例，ベンラファキシン ER 群 9 例，フルオキセチン群 7 例）について以下に叙述した。

【プラセボ群】

36001012〔重篤な有害事象：意識消失を伴う失神（fainting with loss of consciousness）〕

患者は 1992 年にパニック障害および広場恐怖症の病歴があり，大うつ病エピソードの期間は 18 週間の 48 歳女性。1996 年 1 月 16 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。月経過多が原因の貧血と胃潰瘍の病歴があった。スクリーニング時の臨床検査値は正常で，その後の治験期間も正常であった。1996 年 2 月 5 日（21 日目）に重度のパニック発作が発現したため，治験薬を入手するため薬局へ行った。その際，失神して意識を喪失し，転倒（fall）したため，手足に挫傷を負った。同日の平均血圧は 121/54 mmHg（臥位）と 121/67 mmHg（立位）であったが，1996 年 1 月 22 日（7 日目）の時点で血圧は既に低かった。同日にプラセボの投与量を増量し，患者は回復した。有効性が認められなかったため 1996 年 2 月 26 日（42 日目）に治験薬を中止し，治験を中止した。治験責任医師は，この事象と治験薬は「関連なし」と判断した。

36006003〔重篤な有害事象：リンパ節症（lymphadenopathy）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 14 週間の 41 歳女性。1995 年 12 月 19 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。特筆すべき病歴はなかった。1996 年 2 月 3 日（47 日目）に右腕の腋窩リンパ節を触知した。1996 年 3 月 20 日（93 日目）に同部位にさらに 2 ヵ所のリンパ節が認められた。家族歴として，患者の父親が非ホジキンリンパ腫のために死亡していた。1996 年 3 月 24 日（97 日目）に治験を終了した。1996 年 5 月 21 日（治験終了後 2 ヵ月目）にリンパ節を切除したが，正常であった。治験責任医師は，最初はこの事象は治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判断していたが，後に「関連なし」と訂正した。

36014005〔重篤な有害事象：自動車事故（Car accident）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 302 週間の 47 歳の男性。1995 年 10 月 20 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。1995 年 6 月に胆嚢切除を受けていた。1995 年 12 月 15 日（57 日目）に，自動車事故に遭ったが，治験薬に関連する医学的な問題はなかった。治験開始以来，わずかではあるが集中力や記憶力が落ち，睡眠時間が減っていると患者は感じていた。治験責任医師は，この自動車事故は治験薬とは「関連なし」と判断した。治験期間中に報告したこれ以外の事象は便秘で，併用薬は服用していなかった。1996 年 1 月 23 日（96 日目）に治験を終了した。

36014006〔重篤な有害事象：自動車事故（Car accident），パニック発作（panic attack）〕

患者は，パニック障害を伴い，大うつ病エピソードの期間が 33 週間の 41 歳女性。1995 年 10 月 26 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。病歴は，腎盂腎炎，子宮外妊娠，足関節部骨折，扁桃摘出およびカンジダ感染であった。1996 年 12 月 27 日（63 日目）に自動車事故に遭ったが，医学的な問題はなかった。治験薬と「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。治験開始から自動車事故の時点までに，月経困難症（ibuprofen および Tylenol で治療），下痢，異常な夢，不眠症，発汗，悪心および鼻炎などの複数の事象が発現した。1996 年 1 月 1 日（68 日目）に，浮動性めまい，手の震え，失見当識および脱力を伴った重度のパニック発作を起こし，この発作は 10 分間続いた。治験責任医師はこのパニック発作を治験薬とは「関連なし」と判断した。うつ病が改善し，1996 年 1 月 24 日（91 日目）に治験を終了した。

36015007〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 19 週間の 52 歳男性。1995 年 4 月 29 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。今回のエピソードは初回エピソードで，治験登録前には治療を受けたことはなかった。患者には特筆すべき病歴はなかった。1995 年 9 月 29 日（32 日目）に自殺念慮が認められた。翌日に入院し，治験薬の投与を中止した。fluvoxamine および thioridazine での治療により症状は改善し，1995 年 10 月 20 日に退院した。治験期間中の HAM-D 合計点は，ベースライン評価時は 28 点，7 日目は 23 点，18 日目は 22 点，24 日目は 25 点であった。有害事象として，頻脈，回転性めまい，四肢のピリピリ感，頭痛が報告された。治験責任医師は，自殺念慮は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36015021〔重篤な有害事象：性的暴行（sexual assault）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 344 週間の 19 歳女性で，1996 年 2 月 20 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。特筆すべき病歴はなかった。1996 年 5 月 11 日（82 日目）に重度の性的暴行を受けた。2 名の男に強姦され，2 名の男性は実刑判決を受けた。患者は動転したが，うつ病は改善し，1996 年 5 月 24 日（95 日目）に治験を終了した。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 32 点であったが，7 日目は 13 点，21 日目は 3 点，60 日目は 0 点，98 日目は 6 点になった。治験期間中に感染および頭痛が発現した。1996 年 5 月 29 日に Prozac を服用し始めた。治験責任医師は，この有害事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36020003〔重篤な有害事象：卵巣嚢胞破裂（ovarian cysts rupture）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 17 週間の 24 歳女性。1996 年 1 月 31 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。病歴は，乳房縮小術および多嚢胞性卵巣であった。1996 年 2 月 3 日（4 日目）に卵巣嚢胞破裂を発症した。治験責任医師は重症度を中等度，治験薬との因果関係はなしと判断した。救急病棟に移送され，Tylenol 3 による治療を受けて回復した。治験期間中に悪心，頭痛，感染および体重増加を報告した。うつ病の改善後の 1996 年 4 月 29 日（90 日目）に治験を終了した。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36020025〔重篤な有害事象：基底細胞癌切除（Removal of basal cell carcinoma）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 123 週間の 50 歳女性。1996 年 5 月 15 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。病歴として，頭皮の基底細胞癌を 1995 年 5 月に切除していた。スクリーニング検査中の 1996 年 5 月 13 日に頭皮の病巣を生検したところ，基底細胞癌が見つかった。1996 年 7 月 9 日（56 日目）に除去した。1996 年 8 月 16 日（94 日目）に治験を終了した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」とした。

【ベンラファキシン ER 群】

36006001〔重篤な有害事象：離脱症状（withdrawal symptoms）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 13 週間の 26 歳女性。1995 年 12 月 8 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。特筆すべき病歴はなかった。1995 年 12 月 30 日（23 日目）にベンラファキシンの投与量を 150 mg/日に増量し，1996 年 1 月 23 日（47 日目）に 225 mg/日に増量した。1996 年 3 月 4 日（88 日目）に治験を終了した。うつ病エピソードは悪化して，ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 22 点，22 日目は 17 点，46 日目は 15 点，88 日目は 32 点になった。ベンラファキシン投与は，漸減期を経ずに終了した。翌日に，軽躁を伴う中等度の離脱症状，易刺激性，笑いの増加，時間に追われているような観念，リビドー亢進，睡眠減少を呈した。上記症状は 1996 年 3 月 16 日と 1996 年 3 月 19 日に消失した。治験責任医師はこの事象を治験薬と「たぶん関連あり」と判断した。

36012006〔重篤な有害事象：うつ病の悪化（worsening depression）/自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は全般性不安障害を伴い，大うつ病エピソードの期間が 22 週間の 51 歳女性。1996 年 1 月 5 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。病歴は，2 型糖尿病，裂孔ヘルニア，無症候性甲状腺機能低下症，子宮摘出，頻尿であった。ベンラファキシンの投与量を 1996 年 1 月 19 日（15 日目）に 150 mg/日に増量し，1996 年 2 月 2 日（29 日目）から 1996 年 3 月 1 日（57 日目）までは 225 mg/日に増量した。1996 年 2 月 29 日（56 日目）に自殺念慮が認められ，翌日にうつ病の悪化のために入院した。今回のエピソードの前に 3 回うつ病のエピソードがあり，1991 年に自殺を図り，1993 年と 1994 年に amitriptyline を過量摂取していた。ベンラファキシン投与は漸減して 1996 年 3 月 9 日（65 日目）に中止した。治験期間中の HAM-D 合計点は，ベースライン評価時は 30 点，6 日目は 28 点，14 日目は 29 点，21 日目は 28 点，28 日目は 26 点，42 日目は 16 点，57 日目は 36 点であった。入院前に発現した事象として，首の緊張，頭痛，皮膚蟻走感，顔の発疹，結膜炎，口腔カンジダ，体重減少があった。入院中に数回，ガラスの破片で手首をひっかいて自殺する素振りを見せた。不安を静めるために clonazepam を投与したところ，ECT に対して改善を示した。fluvoxamine を開始して，1996 年 4 月 1 日に退院した。症状が慢性化しており，抗うつ薬に反応しないため，全体的な経過は一定していなかった。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36015023〔重篤な有害事象：乳房整復術（breast reduction）のための入院〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 17 週間で，薬物乱用歴があった 27 歳女性。。1996 年 4 月 3 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。病歴には関節炎があった。

1996 年 4 月 9 日（7 日目）に入院して，両側の巨大乳房のために全身麻酔下で乳房整復術を受けた。当日は，ベンラファキシンの投与を一時的に中止した。1996 年 4 月 19 日（17 日目）に，右乳房に中等度の感染が生じたため抗生物質を投与した。1996 年 5 月 24 日（52 日目）に回復した。ベンラファキシンの投与量を 150 mg/日に増量し，その後 225 mg/日に増量したが，効果が認められなかったため，1996 年 5 月 29 日（57 日目）に治験を中止した。治験期間中に，頭痛，嗜眠，発疹，食欲不振が認められた。治験責任医師は，乳房整復術は治験薬とは「関連なし」とした。

36018012〔重篤な有害事象：乳房腫瘤（breast mass）〕

患者はパニック障害を伴い，大うつ病エピソードの期間が 241 週間の 39 歳女性。1996 年 5 月 24 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1996 年 6 月末に乳房腫瘤に気付いたことを 1996 年 7 月 31 日（69 日目）に治験施設に報告した。1996 年 7 月 23 日にかかりつけ医師の診察を受け，翌日に超音波検査を受けた。8 月 8 日（77 日目）と 8 月 12 日（81 日）に腫瘤を切除した結果，良性の乳房嚢胞であったことがわかった。1996 年 8 月 17 日（86 日目）に治験を終了した。患者は 1982 年と 1990 年に 2 個の乳房腫瘤を切除していた。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」とした。

36020004〔重篤な有害事象：偶発的過量服用（accidental overdose）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 18 週間の 34 歳女性。1996 年 2 月 1 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。治験期間中はこの投与量を維持した。精神病歴に睡眠薬の過量服用があった。その他，特筆すべき病歴はなかった。入眠を促進するために 1996 年 3 月 29 日（58 日目）に 2.5 g の抱水クロラールを服用した。数週間にわたり，睡眠障害と異常な夢を訴えていて，鎮静薬の効果に満足していなかった（1996 年 2 月 23 日～1996 年 3 月 25 日まで zopiclone，1996 年 3 月 26 日～1996 年 3 月 29 日まで抱水クロラールを服用）。自殺を試みたわけではなかった。近医の救急病棟で診察を受けたが治療は受けなかった。治験期間中に下記の事象を報告した：振戦，耳鳴，頭痛，食欲喪失，自殺願望，傾眠，頭部ふらつき感，インフルエンザ様症状，下痢，口内乾燥，胃過敏，不眠症，および神経過敏。過量服用前に自殺願望のエピソードが 1 日 2 回生じた。後に生じた 3 度目のエピソードは 4 日間続いた。患者のうつ病は改善し，HAM-D 合計点も改善した（ベースライン評価時は 37 点，27 日目までに 6 点，83 日目に最終的に 12 点になった）。1996 年 4 月 26 日（86 日目）に治験を終了した。治験責任医師は，本事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36020017〔重篤な有害事象：自然気胸（spontaneous pneumothorax）〕

患者は全般性不安障害を伴い，大うつ病エピソードの期間が 67 週間の 27 歳男性。1996 年 4 月 24 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。病歴として，1995 年 9 月に自然気胸があった。ベンラファキシン ER の投与量は 1996 年 5 月 8 日（15 日目）に 150 mg/日に増量し，治験期間中，同量を維持した。1996 年 5 月 26 日（33 日目）に突然胸痛と息切れを発症した。続いて，咳嗽も発現した。左の自然気胸の診断で，1996 年 5 月 26 日（33 日目）から 1996 年 5 月 31 日（38 日目）まで入院した。胸腔チューブを挿入し，疼痛および不安の治療のためにそれぞれ meperidine および Tylenol と lorazepam を投与した。入院中は一時的に 2 日間のみベンラファキシン ER の投与を中止した。外科医により肺嚢胞切除術と胸膜切除を受けるよう勧告が

あり, 2 度目の入院中の 1996 年 6 月 21 日（59 日目）に全身麻酔下で行った。cefazolin, Indomethacin, meperidine，dimenhydrinate および Tylenol を投与した。1996 年 6 月 21 日から 24 日まで一時的にベンラファキシン ER の投与を中止した。1996 年 6 月 23 日（61 日目）に良好な状態で退院した。大うつ病エピソードにある程度の改善がみられ, 1996 年 7 月 21 日（89 日目）に治験を終了した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36022059〔重篤な有害事象：右鎖骨の骨折（fracture right clavicle）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 129 週間の 42 歳男性。1996 年 5 月 1 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1991 年より，視力が著しく衰えてきた。1996 年 7 月 22 日（83 日目）にサイクリング中に犬がまとわりついたために転倒し，右鎖骨を骨折（中等度）した。Tylenol 1 を投与し，副木で固定した。1996 年 5 月 23 日（23 日目）から 1996 年 6 月 2 日（33 日目）までベンラファキシン ER の投与量を 150 mg/日に増量したが，その後，激越，常時振戦，常時脱力，身震いが生じたため 75 mg/日に減量した。上記，報告のあった事象は身震いを除き事故の前に消失した。身震いは治験終了後に消失した。1996 年 8 月 1 日（93 日目）に治験を終了した。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。

36024009〔重篤な有害事象：失神（syncope）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 13 週間の 64 歳男性。1996 年 2 月 8 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1996 年 2 月 12 日（5 日目）に失神の発作を起こす直前に，重度の浮動性めまい，動悸，頻脈，不快感を報告していた。血圧値を測定したところ正常で脈拍数は 127 であった。グラス 1 杯のコニャックを飲めば改善されるかと思い飲んだところ，意識を失った。2～3 時間の間，意識消失し，病院に移送された。到着時に意識を取り戻し，快方に向かった。転倒したため，片眼の視力は全くぼやけていた。1996 年 2 月 12 日（5 日目）にベンラファキシン ER の投与を中止し，治験を中止した。1996 年 2 月 15 日に浮動性めまいは消失した。主な病歴に, 高血圧, 心筋梗塞, 狭心症のための血管形成術, 痛風があった。併用薬は, acebutolol, enalapril，ASA，allopurinol であった。バイタルサインと心電図は，ベースライン評価時と同じであった。CT スキャンと頭蓋 X 線は正常であった。1996 年 2 月 15 日に通常の薬が処方されて退院した。この失神発作の病因は確定されていない。治験責任医師はこの事象と治験薬の因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36026001〔重篤な有害事象：偶発的過量服用（accidental overdose）〕

患者はうつ病の再発で，大うつ病エピソードの期間が 20 週間（1986 年以来，1 年に 1 回のうつ病エピソード）の 29 歳女性。1996 年 1 月 24 日に二重盲検下で無作為にベンラファキシン ER 群に割り付けられた。病歴には, 胆嚢切除, 虫垂切除, 潰瘍性大腸炎があった。治験登録前に, minestrin および zopiclone による不眠症の治療を受けていた。1996 年 2 月 8 日（16 日目）にパーティに出席し，不安を静めるために zopiclone をアルコールと一緒に摂取した。翌日，このことを治験責任医師に報告したが，何錠の zopiclone を服用したか覚えていなかった（12 錠が紛失）。入院して胃洗浄を受けたが，状態は安定していた。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 38 点で，7 日目は 32 点，14 日目は 35 点であった。1996 年 2 月 9 日（17 日目）に治験を中止し，二重盲検を解除した。治験責任医師は，この事象を治験薬と「関連なし」とした。

【フルオキセチン群】

36006007〔重篤な有害事象：軽躁（hypomania）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 24 週間の 43 歳男性。1996 年 2 月 23 日に二重盲検下で無作為にフルオキセチン群に割り付けられた。前回のうつ病エピソードはパロキセチンで治療し，1996 年 1 月 4 日に消失した。病歴は，1995 年以来の腎結石，環状切除，頭痛，睡眠時無呼吸であった。1996 年 3 月 12 日（23 日目）にフルオキセチンの投与量を 40 mg/日に増量し，維持した。3 月 30 日（37 日目）に，手の振戦の増加，多汗，易興奮性，談話促迫，睡眠減少，易刺激性増加，集中不能の症状を示す中等度の軽躁が発現した。また，考えに脱線思考が認められた。上記の軽躁の症状によって，1996 年 4 月 15 日（53 日目）に治験薬を中止し，同日に Effexor 75 mg/ 日を処方した。1996 年 4 月 23 日にこの症状は消失した。以前にこのような症状を生じたことはなかった。治験期間中の HAM-D 合計点はベースライン評価時で 24 点，7 日目は 17 点，18 日目は 22 点，26 日目は 18 点，35 日目は 9 点，53 日目は 16 点であった。その他にも下記の事象を患者は報告した。無力症，傾眠，口内乾燥および口内ピリピリ感，悪心，頭痛，高血圧，頻脈，腎結石の発作，腎結石による疼痛。フルオキセチン投与開始後から徐々に血圧が上昇し始めた。平均血圧値はベースライン評価時では 119/87 mmHg（臥位）と 116/86 mmHg（立位）であったが，1996 年 4 月 15 日（53 日目）には 145/105 mmHg（臥位）と 140/102 mmHg（立位）に上昇した。血圧値は 10 日後に下がった。治験責任医師は患者の軽躁は治験薬と「たぶん関連あり」と判断した。

36022021〔重篤な有害事象：腎結石（renal calculi）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 54 週間の 56 歳男性。1996 年 1 月 19 日に二重盲検下で無作為にフルオキセチン群に割り付けられた。病歴として，重度の潰瘍性大腸炎があり，結腸切除および回腸瘻造設を受けていた。1996 年 3 月 5 日（47 日目）に重度の恥骨上痛，重度の排尿困難，悪心が発症したため，救急病棟に移送された。肉眼でわかる血尿に患者自身が気付いた。熱は無かったが，白血球数は増加した。入院し，ampicillin，meperidine，Tylenol 3 および dimenhydrinate が処方された。その夜に，小さな腎結石を排出し，1996 年 3 月 6 日（48 日目）に疼痛は消失した。腎結石と診断され amoxicillin が処方されて退院した。1996 年 4 月 11 日（84 日目）に治験を終了した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36022025〔重篤な有害事象：胸痛（chest pain）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 159 週間の 65 歳男性。1996 年 1 月 23 日に二重盲検下で無作為にフルオキセチン群に割り付けられた。主な病歴は，甲状腺機能低下症と 1993 年に発症した狭心症（後に血管形成術を受けた）であった。治験登録時に，ビタミン剤，levothyroxine，鎮痛薬（aspirin），抗ヒスタミン剤を服用していた。1996 年 2 月 7 日（16 日目）に胸痛を訴え，1996 年 2 月 13 日（22 日目）に悪化したため入院した。heparin と nitroglycerin による治療を受け，1996 年 2 月 16 日（25 日目）に nitroglycerin と diltiazem の投与を受けて退院した。入院期間中の CPK 5，安静時心電図，ストレステストは正常であった。1996 年 2 月 6 日（15 日目）にフルオキセチンの投与量を 40 mg/日に増量したが，この有害事象のために 1996 年 2 月 20 日（29 日目）に投与を中止し，治験を中止した。胸痛の病因は依然として不明で，治療担当内科医はこの疼痛が 虚血

性の原因によるものとは考えていなかった。予防のために薬剤を処方した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36022038〔重篤な有害事象：多剤過量服用（overdose (multiple drugs)）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 22 週間の 18 歳女性。1996 年 3 月 13 日に二重盲検下で無作為にフルオキセチン群に割り付けられた。1996 年 5 月 30 日（79 日目）に，Tylenol を 2 錠，diphenhydramine 100 mg と一緒に治験薬を 3 カプセル余分（フルオキセチン 60 mg）に服用した。1996 年 6 月 1 日（81 日目）に治験薬 4 カプセル（フルオキセチン 80 mg），diphenhydramine 300 mg，Tylenol 3 錠と ibuprofen 2 錠を服用した。過量服用の症状は現われなかった。治験責任医師は，これらの薬剤過量服用は自分を傷つけるために行ったものではなく，現在のストレス（ボーイフレンドとの破局やボーイフレンドの自動車事故）に対するものであったとした。また，治験薬との関連は無いと判断した。1996 年 6 月 3 日（83 日目）治験を終了した。治療に対する反応は良好に見えたが，治験終了時に再発の傾向を示した（83 日目の HAM-D 合計点は 24 点）。治験期間中は，霧視，食欲不振，口内乾燥，頭痛，落ち着きのなさ，錯感覚，悪夢，体位性低血圧を報告した。

治験終了時に Prozac と lorazepam が処方された。1996 年 6 月 12 日に治験後の診察に来院したときに患者は医師の指示に従わず勝手に服用したことを認めた。その日の遅くに Tylenol を余分に 18 錠と Prozac および ibuprofen（量は不明）を服用した。救急病棟に移送され，衝動性と自殺の危険性があったために入院した。1996 年 6 月 14 日に自主的に退院した。その時は自殺の危険性はないと考えられた。治験責任医師は，この新しい事象と治験薬と「関連なし」と判断した。

36024010〔重篤な有害事象：自殺企図（suicide attempt）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 53 週間の 40 歳の女性。1996 年 2 月 14 日に二重盲検下で無作為にフルオキセチン群に割り付けられた。精神病歴は，10 年前の自殺企図を伴う 2 度のうつ病エピソードであった。フルオキセチンの投与量を 1996 年 3 月 27 日（43 日目）から 1996 年 4 月 10 日（57 日目）まで 40 mg/日に増量し，続いて 1996 年 4 月 11 日（58 日目）に 60 mg/日に増量した。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 29 点で，23 日目は 12 点，42 日目は 12 点，57 日目は 14 点であった。1996 年 4 月 21 日（68 日目）に腹部を自分で刺し，また，皮膚表層に数ヵ所の裂傷があった。その事象の前の夕方にアルコールを摂取したことは明白であった。1996 年 4 月 25 日（72 日目）まで腹部の創傷の外科治療のために入院した。この自殺企図が原因で治験を中止したが，1996 年 4 月 18 日（65 日目）に既に治験薬服用を止めていたことが明らかになった。治験後の診察日である 1996 年 5 月 2 日に来院しなかった。家族から治験責任医師に電話があり，腹部創傷の合併症治療のため，1996 年 4 月 29 日に入院していたことがわかった（感染を伴う腹部膿瘍）。1996 年 5 月 14 日に退院した。治験責任医師はこの自殺企図を治験薬と「関連なし」と判断した。

36026039〔重篤な有害事象：クローン病（Crohn’s disease）〕

患者は全般性不安障害を伴い，大うつ病エピソードの期間が 193 週間の 46 歳女性。1996 年 5 月 24 日に二重盲検下で無作為にフルオキセチン群に割り付けられた。1992 年にクローン病を発症し，右半結腸切除を受け，術後の経過は良好であった。この疾患に対して薬剤を服用していなかっ

たが，治験登録前にビタミン剤，Tylenol，loperamide，コレスチラミン樹脂を服用していた。1996 年 6 月 12 日（20 日目）に重度の腹痛と下痢を伴うクローン病が再発したため，1996 年 7 月 3 日（41 日目）に入院した。1996 年 6 月 14 日（22 日目）にフルオキセチンの投与量を 40 mg/日に増量していたが，1996 年 7 月 13 日（41 日目）に中止し，治験を中止した。Pentasa を投与した。腹部 X 線により，結腸に大量の便があることが明らかになった。腹部 CT スキャンにより，胆嚢拡張が認められたが，胆石の兆候はなかった。肝臓と膵臓の機能は正常であった。大幅な改善がみられ，1996 年 7 月 9 日に退院した。治験責任医師は，この事象と治験薬は「関連なし」と判断した。

36027006〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury）〕

患者は大うつ病エピソードの期間が 2 年間の 43 歳男性。1996 年 1 月 27 日に二重盲検下で無作為にフルオキセチン群に割り付けられた。病歴は，1970 年から ventolin で治療を続けている喘息であった。1996 年 2 月 24 日（29 日目）にフルオキセチンの投与量を 40 mg/ 日に増量した。1996 年 3 月 7 日（41 日目）に仕事中にマンホールに落ちたため入院した。左寛骨臼の転位骨折であった 1996 年 3 月 12 日（46 日目）に寛骨臼の観血的整復と内固定の手術を受けた。入院中に demerol，morphine，empracet，oxazepam が併用薬として投与された。術後は，1996 年 3 月 16 日（50 日目）に中等度の血栓性静脈炎（heparin と warfarin で治療した）に罹患した以外は正常であった。1996 年 3 月 12 日から 1996 年 3 月 14 日までは一時的にフルオキセチンを中止した。患者は改善し，術後の回復期のために 1996 年 3 月 28 日（62 日目）に退院した。1996 年 5 月 6 日（101 日目）に治験を終了した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

39.4.4. 有害事象による中止

治験の中止に至った有害事象の要約を Table 39-10 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，ベンラファキシン ER 群 12 例（9.4%），フルオキセチン群 8 例（6.7%）およびプラセボ群 6 例（5.0%）であった。中止に至った有害事象のうち発現率が 2%以上であったのは，ベンラファキシン ER 群では悪心，不安，浮動性めまい，フルオキセチン群では悪心であった。

Table 39-10. 中止に至った有害事象の要約：360-CA

器官分類 基本語	プラセボ群 N=119	ベンラファキシンER群 N=127	フルオキセチン群 N=120	合計 N=366
発現例数（%）	6 (5.0)	12 (9.4)	8 (6.7)	26 (7.1)
心臓障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
頻脈	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
耳鳴	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
眼障害	0	2 (1.6)	0	2 (0.5)
眼痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
視力障害	0	2 (1.6)	0	2 (0.5)
胃腸障害	2 (1.7)	6 (4.7)	5 (4.2)	13 (3.6)
腹痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
下痢	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
口内乾燥	0	2 (1.6)	0	2 (0.5)
鼓腸	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
悪心	0	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (1.9)
嘔吐	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (0.8)
無力症	0	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (0.8)
臨床検査	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
体重減少	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	6 (4.7)	3 (2.5)	9 (2.5)
浮動性めまい	0	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.1)
頭痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
筋緊張亢進	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
錯感覚	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
傾眠	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
失神	0	2 (1.6)	0	2 (0.5)
振戦	0	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (0.8)
精神障害	4 (3.4)	6 (4.7)	4 (3.3)	14 (3.8)
激越	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
不安	2 (1.7)	3 (2.4)	1 (0.8)	6 (1.6)
うつ病	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
不眠症	2 (1.7)	1 (0.8)	0	3 (0.8)
リビドー減退	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
躁病	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
悪夢	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
妄想症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
自殺念慮	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
思考異常	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
感情不安定	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
排尿困難	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
呼吸困難	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
あくび	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 17:56:07

39.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な変動と判断された臨床検査値異常変動がフルオキセチン群に 2 例みられた。1 例は血糖値上昇，別の 1 例は総蛋白，ヘマトクリットおよびヘモグロビンの低下が認められた。

39.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要な変動と判断されたバイタルサインおよび体重の異常変動が認められた患者は 9 例（ベンラファキシン ER 群：3 例，フルオキセチン群：3 例，プラセボ群：3 例）であった。

心電図検査においては，臨床上問題となる変動は認められなかった。

Table 39-11. 臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者：360-CA

投与群 患者番号	年齢 （歳）	性別	平均投与量 （mg/日）	所見
プラセボ群				
36005-010	62	女	–	体位変換時の血圧低下
36017-001	54	女	–	体位変換時の血圧上昇
36022-010	57	女	–	血圧上昇
ベンラファキシン ER 群				
36003-007	47	男	75	血圧上昇
36012-002	42	女	62	体位変換時の血圧変動
36020-011	54	女	104	体位変換時の血圧上昇
フルオキセチン群				
36006-007	43	男	24	血圧上昇
36015-004	47	女	43	血圧上昇
36017-004	27	男	42	血圧低下

治験総括報告書 Table 8.6.1C から引用

39.5. 結論

ベンラファキシン ER 群およびフルオキセチン群は，いずれもプラセボ群と比較して，主要評価項目のうち $HAM\text{-}D_{21}$ 合計点および CGI-I において統計的に有意な改善を示した。また，ベンラファキシン ER 群とフルオキセチン群の比較では，いずれの主要評価項目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 群における主な有害事象は，浮動性めまい，不眠症，多汗症，口内乾燥，神経過敏，傾眠，食欲減退であった。また，有害事象による中止の割合は，ベンラファキシン ER 群で 9.4%，フルオキセチン群で 6.2%であり，ベンラファキシン ER 群とフルオキセチン群ともに忍容性は良好であった。体重，臨床検査値，バイタルサインにおいては，異常変動が散見されたものの，臨床的に重要な変動または傾向は認められなかった。心電図については，異常変動は認められなかった。

以上より，ベンラファキシン ER は不安症状を伴う大うつ病性障害に対して，優れた治療効果を有することが示され，安全性プロファイルはフルオキセチンと同様であった。

40. 367-EU 試験（参考資料）5.3.5.1.8

治験の標題： 大うつ病性障害外来患者を対象にベンラファキシン ER 75 mg/日, 150 mg/日またはパロキセチン 20 mg/日を 8 週間経口投与した時の有効性および安全性を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検試験

40.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・大うつ病性障害に対するベンラファキシンER 75 mgおよび150 mgの固定用量8週間投与時の有効性および安全性をプラセボと比較する。 **副次目的：** ・大うつ病性障害に対するベンラファキシンERの有効性および安全性をパロキセチンと比較する。また，パロキセチンの有効性および安全性をプラセボと比較する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，プラセボ対照，ダブルダミー，固定用量，並行群間比較試験
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-III-R分類）
選択基準	以下のすべての基準を満たす者を対象とした。 1. DSM-III-R分類で大うつ病性障害の患者（ただし，スクリーニング時とベースライン時の$HAM\text{-}D_{21}$合計点が20点以上であること） 2. ベースラインの前1ヵ月以上うつ症状がみられている患者 3. 年齢が18歳以上であり，かつ同意が得られる法的年齢以上である患者 4. 外来患者 5. 文書での同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. スクリーニングからベースラインまでの$HAM\text{-}D_{21}$合計点の減少が20%を超えた患者 2. 治験薬投与前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 3. 臨床的に重大な肝疾患，腎疾患，あるいは治験の解釈を困難にする可能性のある疾患の合併または既往がある患者 4. 小児期の単発性の熱性けいれんは除くけいれん性疾患の既往がある患者 5. うつ病に関連しない精神病性障害の合併または既往がある患者 6. 双極性障害の合併または既往がある患者 7. 器質性精神障害の合併または既往がある患者 8. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺企図が認められる患者 9. 授乳婦，治験前の評価で血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性を示す妊娠の可能性がある患者 10. 治験薬投与前30日以内に治験薬または抗精神病薬の投与を受けた患者，もしくは電気けいれん療法を受けた患者 11. 治験薬投与前21日以内にフルオキセチンを使用した患者 12. 治験薬投与前14日以内にMAO阻害薬，パロキセチンまたはセルトラリンを使用した患者 13. 治験薬投与前7日以内にその他の抗うつ薬，抗不安薬，鎮静催眠薬（抱水クロラールは除く），その他の向精神薬または向精神物質を使用した患者 14. 治験薬投与前7日以内に，向精神薬以外の精神神経作用を有する薬剤を使用した患者（ただし，治験薬投与前1ヵ月以上その薬剤の用量が一定であった場合は除く） 15. 本治験開始前1年以内にDSM-III-R分類による薬物依存症またはアル

項目	内容
	コール依存症の既往がある患者 16. スクリーニングの身体所見, 心電図, 臨床検査または尿中薬物スクリーニング検査で臨床上重要な異常がみられる患者
目標被験者数	352例（目標登録例数） 336例（目標ITT解析例数） [目標被験者数の設定根拠] 本試験は，ITT 解析対象例として 336 例（各群 84 例）を得るため，登録例数 352 例として計画した。HAM-D_{21} 合計点において，2 群間の平均の差が 4 ポイントであるときに，有意水準 5%の両側検定で，90%の検出力を与えるためには 1 群あたり 84 例が必要となる。
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/3THV
対照薬/Batch番号	パロキセチンカプセル20 mg/4TFB ベンラファキシンERプラセボカプセル/3TJC パロキセチンプラセボカプセル/2WJQ
治験薬の用法・用量	スクリーニング期間（7～10日）は単盲検ですべての被験者にプラセボを投与した。 治験薬は1日1回午前中に食後投与とした。治験薬を8週間経口投与し，投与完了時または治験中止時には必要に応じ3日間の漸減期間を設けた。 **75 mg群** 1～8週：ベンラファキシンER 75 mg/日 漸減期間：プラセボ **150 mg群** 1～8週：ベンラファキシンER 150 mg/日 漸減期間：ベンラファキシンER 75 mg/日 **パロキセチン群** 1～8週：パロキセチン20 mg/日 漸減期間：プラセボ **プラセボ群** 1～8週および漸減期間：プラセボ
投与期間	8週間および漸減期間（3日間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 最終評価時のHAM-D_{21}合計点，MADRS合計点，CGI-I 主な副次評価項目 各評価日の HAM-D_{21} 合計点，MADRS 合計点，CGI-I **安全性評価項目：** 有害事象，バイタルサイン，臨床検査および心電図に基づいて安全性を評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有意水準：** 検定はすべて両側検定とし，有意水準は5%とした。 **有効性：** ベンラファキシン75 mg群および150 mg群とプラセボ群との比較を主解析とした。HAM-D_{21}合計点およびMADRS合計点については，投与群，医師グループおよびそれらの交互作用を要因，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて評価した。CGI-Iは，投与群，医師グループおよびそれら

項目	内容
	の交互作用を要因とした二元配置分散分析を用いて評価した。これらの評価項目は，実施した評価日ごとにも解析した。 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた。また観測データのみで行う解析も実施した。 **安全性：** 有害事象については，投与群別，器官分類別，重症度別に集計した。バイタルサイン，臨床検査および心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted] MD他34名
治験実施医療機関	[redacted]他34施設
公表文献	なし
治験期間	1994年10月～1995年9月

40.2. 被験者の内訳および特性

332 例が本治験に組み入れられ，85 例がベンラファキシン ER 75 mg 群（以下 75 mg 群），82 例がベンラファキシン ER 150 mg 群（以下 150 mg 群），82 例がパロキセチン群および 83 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた。そのうち，安全性データが得られなかった 3 例を除く 329 例を安全性解析対象例とした。また，有効性データが得られなかった 6 例を除く 323 例を有効性解析対象例（ITT）とした。

Table 40-1. 被験者の内訳：367-EU

	プラセボ群	ベンラファキシン ER 75 mg 群	ベンラファキシン ER 150 mg 群	パロキセチン群	合計
組み入れ例数	83	85	82	82	332
安全性解析対象例数	83	83	82	81	329
有効性解析対象例数（ITT）	82	83	78	80	323
完了例数	59	66	53	53	231

治験総括報告書 Table 5.1.1A，Table 5.1.1B，Table 5.1.1C から引用

中止例の内訳をTable 40-2に示した。

安全性解析対象 329 例のうち，98 例［プラセボ群 24 例（28.9%），75 mg 群 17 例（20.5%），150 mg 群 29 例（35.4%），パロキセチン群 28 例（34.6%）］が治験を中止した。最も多かった中止理由は効果不十分であり，プラセボ群で 15.7%，75 mg 群で 7.2%，150 mg 群で 11.0%，パロキセチン群で 16.0%であった。

Table 40-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：367-EU

中止理由[a]	プラセボ群 N=83	ベンラファキシン ER 75 mg 群 N=83	ベンラファキシン ER 150 mg 群 N=82	パロキセチン群 N=81	合計 N=329
中止例数（%）	24 (28.9)	17 (20.5)	29 (35.4)	28 (34.6)	98 (29.8)
有害事象発現[b]	3 (3.6)	5 (6.0)	10 (12.2)	7 (8.6)	25 (7.6)
来院せず	4 (4.8)	3 (3.6)	5 (6.1)	0	12 (3.6)
中止の申し入れ	3 (3.6)	1 (1.2)	3 (3.7)	4 (4.9)	11 (3.3)
効果不十分	13 (15.7)	6 (7.2)	9 (11.0)	13 (16.0)	41 (12.5)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	2 (2.5)	2 (0.6)
その他，医学的事象	1 (1.2)	2 (2.4)	0	1 (1.2)	4 (1.2)
その他，非医学的事象	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (0.9)

a. 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
b. 本表の「有害事象発現」による中止には，本資料 2.7.4.中で定義した「有害事象」の他に，治験薬投与開始前に出現／消失した事象，または治験薬投与前の状態に比較して悪化していない事象によるものを含む。
20JUL06 13:26
治験総括報告書 Table 5.1.2A から引用

安全性解析対象集団における被験者背景を Table 40-3 に示した。投与群間に被験者背景の偏りは認められなかった。

Table 40-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：367-EU

	プラセボ群 N=83	ベンラファキシン ER 75 mg 群 N=83	ベンラファキシン ER 150 mg 群 N=82	パロキセチン群 N=81	合計 N=329
性別					
男	26 (31.33)	25 (30.12)	29 (35.37)	37 (45.68)	117 (35.56)
女	57 (68.67)	58 (69.88)	53 (64.63)	44 (54.32)	212 (64.44)
年齢 (歳)					
例数	83	83	82	81	329
平均値	44.61	44.81	44.48	48.26	45.53
標準偏差	11.55	12.82	10.71	12.38	11.94
最小値	19.00	18.00	24.00	24.00	18.00
最大値	71.00	77.00	74.00	75.00	77.00
中央値	47.00	45.00	46.00	48.00	46.00
人種					
黒人	1 (1.20)	0	1 (1.22)	2 (2.47)	4 (1.22)
その他	0	2 (2.41)	0	1 (1.23)	3 (0.91)
白人	82 (98.80)	81 (97.59)	81 (98.78)	78 (96.30)	322 (97.87)
身長 (cm)					
例数	82	83	82	81	328
平均値	165.42	165.37	167.26	167.99	166.50
標準偏差	8.80	9.18	8.67	8.49	8.82
最小値	147.00	150.00	148.00	148.00	147.00
最大値	190.00	188.00	190.00	186.00	190.00
中央値	165.00	164.00	167.00	168.00	166.00
欠測	1	0	0	0	1
体重 (kg)					
例数	83	83	82	81	329
平均値	66.39	68.34	71.52	71.14	69.33
標準偏差	12.18	13.14	15.39	15.34	14.16
最小値	41.00	40.00	38.50	38.00	38.00
最大値	105.00	94.50	130.00	104.00	130.00
中央値	66.00	67.00	67.00	72.00	67.00

DEMO4 - 20JUL06 13:37 （）：%

40.3. 有効性の結果

40.3.1. 主要評価項目（最終評価時の HAM-D_{21} 合計点，MADRS 合計点，CGI-I）

有効性評価項目の経時的推移を Table 40-4～Table 40-6 に示した。

主要目的であるベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群とプラセボ群との比較では，いずれの主要評価項目においても統計的に有意な差は認められなかった。副次目的であるベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群とパロキセチン群との比較では，HAM-D_{21} 合計点においてベンラファキシン ER 両群ともに統計的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.005，p=0.034）。

また，75 mg 群はすべての有効性評価項目（LOCF）において，150 mg 群より高い改善を示したが，8 週評価時（OC）の HAM-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。

Table 40-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：367-EU

評価週	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	Ven 75[b]	Ven 150[b]	Paro[b]
ベースライン	Pbo	81	26.6					
	Ven 75	82	26.5					
	Ven 150	75	27.1					
	Paro	80	26.1					
1 週	Pbo	81	23.1 (22.0～24.3)	–3.4	0.057	0.035	0.74	0.96
	Ven 75	82	21.4 (20.3～22.5)	–5.2			0.018	0.032
	Ven 150	75	23.4 (22.2～24.6)	–3.2				0.78
	Paro	80	23.2 (22.0～24.3)	–3.4				
2 週	Pbo	80	18.6 (17.1～20.2)	–7.9	0.12	0.070	0.18	0.81
	Ven 75	79	16.6 (15.0～18.1)	–10.0			0.71	0.047
	Ven 150	68	17.0 (15.3～18.7)	–9.5				0.13
	Paro	73	18.9 (17.2～20.6)	–7.6				
4 週	Pbo	66	13.1 (11.1～15.0)	–13.1	0.19	0.82	0.32	0.22
	Ven 75	69	12.7 (10.9～14.6)	–13.4			0.43	0.14
	Ven 150	60	11.6 (9.5～13.7)	–14.6				0.033
	Paro	62	14.8 (12.8～16.9)	–11.4				
6 週	Pbo	57	10.0 (7.8～12.3)	–15.9	0.15	0.47	0.90	0.13
	Ven 75	58	8.9 (6.7～11.0)	–17.1			0.56	0.025
	Ven 150	54	9.8 (7.6～12.1)	–16.1				0.10
	Paro	55	12.6 (10.2～14.9)	–13.4				
8 週	Pbo	53	9.7 (7.5～11.9)	–16.2	0.28	0.18	0.060	0.47
	Ven 75	53	7.7 (5.7～ 9.7)	–18.2			0.54	0.64
	Ven 150	48	6.8 (4.7～ 8.9)	–19.1				0.32
	Paro	48	8.4 (5.9～10.9)	–17.4				
最終評価時（LOCF）	Pbo	81	13.6 (11.2～15.9)	–13.0	0.029	0.11	0.37	0.20
	Ven 75	82	10.9 (8.7～13.2)	–15.6			0.53	0.005
	Ven 150	75	12.0 (9.5～14.5)	–14.6				0.034
	Paro	80	15.7 (13.4～18.1)	–10.9				

Pbo：プラセボ群，Ven 75：ベンラファキシン ER 75 mg 群，Ven 150：ベンラファキシン ER 150 mg 群，Paro：パロキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 17:02:37）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：367-EU

評価週	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	Ven 75[b]	Ven 150[b]	Paro[b]
ベースライン	Pbo	81	26.6					
	Ven 75	82	26.5					
	Ven 150	75	27.1					
	Paro	80	26.1					
1 週	Pbo	81	23.1 (22.0～24.3)	–3.4	0.057	0.035	0.74	0.96
	Ven 75	82	21.4 (20.3～22.5)	–5.2			0.018	0.033
	Ven 150	75	23.4 (22.2～24.6)	–3.2				0.78
	Paro	80	23.2 (22.0～24.3)	–3.4				
2 週	Pbo	80	18.6 (17.1～20.2)	–7.9	0.12	0.070	0.18	0.81
	Ven 75	79	16.6 (15.0～18.1)	–10.0			0.71	0.047
	Ven 150	68	17.0 (15.3～18.7)	–9.5				0.13
	Paro	73	18.9 (17.2～20.6)	–7.6				
4 週	Pbo	66	13.1 (11.1～15.0)	–13.1	0.19	0.82	0.32	0.22
	Ven 75	69	12.7 (10.9～14.6)	–13.4			0.43	0.14
	Ven 150	60	11.6 (9.5～13.7)	–14.6				0.033
	Paro	62	14.8 (12.8～16.9)	–11.4				
6 週	Pbo	57	10.0 (7.8～12.3)	–15.9	0.15	0.47	0.90	0.13
	Ven 75	58	8.9 (6.7～11.0)	–17.1			0.56	0.025
	Ven 150	54	9.8 (7.6～12.1)	–16.1				0.10
	Paro	55	12.6 (10.2～14.9)	–13.4				
8 週	Pbo	53	9.7 (7.5～11.9)	–16.2	0.28	0.18	0.060	0.47
	Ven 75	53	7.7 (5.7～9.7)	–18.2			0.54	0.64
	Ven 150	48	6.8 (4.7～8.9)	–19.1				0.32
	Paro	48	8.4 (5.9～10.9)	–17.4				
最終評価時（LOCF）	Pbo	81	13.6 (11.2～15.9)	–13.0	0.029	0.11	0.37	0.20
	Ven 75	82	10.9 (8.7～13.2)	–15.6			0.53	0.005
	Ven 150	75	12.0 (9.5～14.5)	–14.6				0.034
	Paro	80	15.7 (13.4～18.1)	–10.9				

Pbo：プラセボ群，Ven 75：ベンラファキシン ER 75 mg 群，Ven 150：ベンラファキシン ER 150 mg 群，Paro：パロキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに $p \leq 0.05$ の場合）
治験総括報告書 Table 7.1.1A, 7.1.1B, 7.1.2A, 7.1.2B, ST-3 から引用

Table 40-5. MADRS 合計点の推移（ITT）：367-EU

評価週	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	Ven 75[b]	Ven 150[b]	Paro[b]
ベースライン	Pbo	81	29.9					
	Ven 75	82	29.7					
	Ven 150	75	30.6					
	Paro	79	29.4					
1 週	Pbo	81	25.8 (24.5～27.1)	–4.0	0.020	0.11	0.31	0.21
	Ven 75	82	24.4 (23.1～25.6)	–5.5			0.011	0.005
	Ven 150	75	26.8 (25.4～28.2)	–3.1				0.83
	Paro	79	27.0 (25.7～28.4)	–2.9				
2 週	Pbo	80	20.6 (18.8～22.5)	–9.1	0.12	0.12	0.52	0.41
	Ven 75	79	18.5 (16.7～20.4)	–11.2			0.39	0.021
	Ven 150	68	19.7 (17.7～21.8)	–10.0				0.16
	Paro	72	21.8 (19.7～23.8)	–8.0				
4 週	Pbo	66	14.1 (11.8～16.4)	–15.4	0.29	0.95	0.48	0.22
	Ven 75	69	14.0 (11.8～16.2)	–15.5			0.51	0.18
	Ven 150	60	12.9 (10.4～15.4)	–16.6				0.062
	Paro	62	16.2 (13.8～18.7)	–13.2				
6 週	Pbo	57	10.7 (8.1～13.4)	–18.7	0.24	0.73	0.95	0.12
	Ven 75	58	10.1 (7.5～12.6)	–19.4			0.68	0.055
	Ven 150	54	10.8 (8.2～13.5)	–18.6				0.13
	Paro	55	13.7 (11.0～16.5)	–15.7				
8 週	Pbo	53	10.3 (7.7～12.9)	–18.8	0.34	0.24	0.070	0.43
	Ven 75	53	8.2 (5.9～10.6)	–20.9			0.47	0.79
	Ven 150	48	7.0 (4.5～9.4)	–22.1				0.36
	Paro	48	8.7 (5.8～11.7)	–20.4				
最終評価時（LOCF）	Pbo	81	15.3 (12.5～18.0)	–14.6	0.054	0.087	0.36	0.35
	Ven 75	82	11.9 (9.2～14.6)	–18.0			0.46	0.009
	Ven 150	75	13.4 (10.5～16.3)	–16.5				0.073
	Paro	79	17.2 (14.3～20.0)	–12.7				

Pbo：プラセボ群，Ven 75：ベンラファキシン ER 75 mg 群，Ven 150：ベンラファキシン ER 150 mg 群，Paro：パロキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
治験総括報告書 Table 7.1.1A, 7.1.1B, 7.1.2A, 7.1.2B, ST-3 から引用

Table 40-6. CGI-I の推移（ITT）：367-EU

評価週	投与群	N	調整平均[a] (95%信頼区間)	p 値			
				F 検定	Ven 75[b]	Ven 150[b]	Paro[b]
1 週	Pbo	82	3.3 (3.1～3.5)	0.026	0.59	0.052	0.084
	Ven 75	83	3.2 (3.0～3.4)			0.013	0.023
	Ven 150	78	3.6 (3.4～3.8)				0.82
	Paro	80	3.5 (3.3～3.8)				
2 週	Pbo	80	2.8 (2.5～3.1)	0.18	0.17	0.20	0.64
	Ven 75	80	2.5 (2.3～2.8)			0.99	0.073
	Ven 150	69	2.5 (2.2～2.8)				0.089
	Paro	73	2.9 (2.6～3.2)				
4 週	Pbo	66	2.1 (1.8～2.4)	0.055	0.99	0.25	0.095
	Ven 75	70	2.1 (1.8～2.4)			0.23	0.091
	Ven 150	62	1.8 (1.5～2.2)				0.006
	Paro	62	2.5 (2.2～2.8)				
6 週	Pbo	58	1.9 (1.6～2.2)	0.75	0.63	0.93	0.55
	Ven 75	59	1.8 (1.5～2.1)			0.69	0.28
	Ven 150	55	1.9 (1.6～2.2)				0.49
	Paro	55	2.0 (1.7～2.4)				
8 週	Pbo	54	1.7 (1.5～2.0)	0.83	0.47	0.46	0.93
	Ven 75	53	1.6 (1.3～1.9)			0.97	0.57
	Ven 150	48	1.6 (1.3～1.9)				0.55
	Paro	48	1.7 (1.4～2.1)				
最終評価時（LOCF）	Pbo	82	2.3 (2.0～2.7)	0.12	0.26	0.95	0.20
	Ven 75	83	2.0 (1.7～2.4)			0.29	0.016
	Ven 150	78	2.3 (1.9～2.6)				0.19
	Paro	80	2.6 (2.3～3.0)				

Pbo：プラセボ群，Ven 75：ベンラファキシン ER 75 mg 群，Ven 150：ベンラファキシン ER 150 mg 群，Paro：パロキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-28 17:38:26）

（総括報告書作成時結果）
CGI-I の推移（ITT）：367-EU

評価週	投与群	N	調整平均[a]（95%信頼区間）	p 値			
				F 検定	Ven 75[b]	Ven 150[b]	Paro[b]
1 週	Pbo	82	3.3 (3.1～3.5)	0.026	0.59	0.052	0.084
	Ven 75	83	3.2 (3.0～3.4)			0.013	0.023
	Ven 150	78	3.6 (3.4～3.8)				0.82
	Paro	80	3.5 (3.3～3.8)				
2 週	Pbo	80	2.8 (2.5～3.1)	0.18	0.17	0.20	0.64
	Ven 75	80	2.5 (2.3～2.8)			0.99	0.073
	Ven 150	69	2.5 (2.2～2.8)				0.089
	Paro	73	2.9 (2.6～3.2)				
4 週	Pbo	66	2.1 (1.8～2.4)	0.055	0.99	0.25	0.095
	Ven 75	70	2.1 (1.8～2.4)			0.23	0.091
	Ven 150	62	1.8 (1.5～2.2)				0.006
	Paro	62	2.5 (2.2～2.8)				
6 週	Pbo	58	1.9 (1.6～2.2)	0.75	0.63	0.93	0.55
	Ven 75	59	1.8 (1.5～2.1)			0.69	0.28
	Ven 150	55	1.9 (1.6～2.2)				0.49
	Paro	55	2.0 (1.7～2.4)				
8 週	Pbo	54	1.7 (1.5～2.0)	0.83	0.47	0.46	0.93
	Ven 75	53	1.6 (1.3～1.9)			0.97	0.57
	Ven 150	48	1.6 (1.3～1.9)				0.55
	Paro	48	1.7 (1.4～2.1)				
最終評価時（LOCF）	Pbo	82	2.3 (2.0～2.7)	0.082	0.18	0.90	0.21
	Ven 75	83	2.0 (1.7～2.3)			0.24	0.010
	Ven 150	78	2.3 (1.9～2.6)				0.17
	Paro	80	2.6 (2.3～3.0)				

Pbo：プラセボ群，Ven 75：ベンラファキシン ER 75 mg 群，Ven 150：ベンラファキシン ER 150 mg 群，Paro：パロキセチン群
a. ベースラインは算術平均
b. 投与群間の対比較（統計的に有意：F 検定および多重比較ともに p≤0.05 の場合）
治験総括報告書 Table 7.1.1A, 7.1.1B, 7.1.2A, 7.1.2B から引用

40.4. 安全性の結果

安全性結果の要約を Table 40-7 に示した。

有害事象の発現率は, プラセボ群 56.6%, 75 mg 群 63.9%, 150 mg 群 63.4%, パロキセチン群 66.7%, であった。そのうち, 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は, プラセボ群 39.8%, 75 mg 群 55.4%，150 mg 群 52.4%，パロキセチン群 59.3%であった。重篤な有害事象の発現は 22 例（プラセボ群 4 例，75 mg 群 4 例，150 mg 群 6 例，パロキセチン群 8 例），有害事象による中止は 23 例（プラセボ群 3 例，75 mg 群 5 例，150 mg 群 9 例，パロキセチン群 6 例）であった。

Table 40-7. 安全性の結果要約：367-EU

	プラセボ群 N=83	ベンラファキシン ER 75 mg 群 N=83	ベンラファキシン ER 150 mg 群 N=82	パロキセチン群 N=81	合計 N=329
有害事象発現例数（%）	47 (56.6)	53 (63.9)	52 (63.4)	54 (66.7)	206 (62.6)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	33 (39.8)	46 (55.4)	43 (52.4)	48 (59.3)	170 (51.7)
有害事象発現件数[a]	102	130	136	133	501
有害事象発現件数[b]	101	128	133	130	492
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	66	95	108	112	381
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	65	94	106	109	374
重篤な有害事象発現例数（%）	4 (4.8)	4 (4.8)	6 (7.3)	8 (9.9)	22 (6.7)
有害事象による中止例数（%）	3 (3.6)	5 (6.0)	9 (11.0)	6 (7.4)	23 (7.0)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-10-08 16:58:29）
b. 総括報告書作成時結果

40.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 40-8，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 40-9 に示した。

75 mg 群，150 mg 群，パロキセチン群のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は，悪心（プラセボ群 6.0%, 75 mg 群 15.7%, 150 mg 群 23.2%, パロキセチン群 19.8%, 以下同順），頭痛（13.3%, 10.8%，8.5%，9.9%），多汗症（1.2%，8.4%，13.4%，4.9%）であった。

Table 40-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	47(56.6)	16(19.3)	23(27.7)	8(9.6)	53(63.9)	13(15.7)	31(37.3)	9(10.8)	52(63.4)	10(12.2)	26(31.7)	16(19.5)	54(66.7)	13(16.0)	31(38.3)	10(12.3)	206(62.6)	52(15.8)	111(33.7)	43(13.1)
心臓障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	4(4.9)	1(1.2)	3(3.7)	0	2(2.5)	2(2.5)	0	0	8(2.4)	4(1.2)	4(1.2)	0
不整脈	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
動悸	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(3.7)	1(1.2)	2(2.4)	0	0	0	0	0	4(1.2)	1(0.3)	3(0.9)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳および迷路障害	2(2.4)	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	3(3.7)	2(2.4)	1(1.2)	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	9(2.7)	3(0.9)	6(1.8)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
回転性めまい	2(2.4)	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	7(2.1)	2(0.6)	5(1.5)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
眼障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(3.7)	0	3(3.7)	0	3(3.7)	2(2.5)	1(1.2)	0	8(2.4)	2(0.6)	6(1.8)	0
調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
眼充血	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
変視症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
胃腸障害	15(18.1)	7(8.4)	5(6.0)	3(3.6)	19(22.9)	6(7.2)	11(13.3)	2(2.4)	26(31.7)	10(12.2)	12(14.6)	4(4.9)	29(35.8)	10(12.3)	14(17.3)	5(6.2)	89(27.1)	33(10.0)	42(12.8)	14(4.3)
腹部不快感	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
腹痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
上腹部痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
便秘	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(3.7)	2(2.4)	1(1.2)	0	5(6.2)	2(2.5)	1(1.2)	2(2.5)	11(3.3)	5(1.5)	3(0.9)	3(0.9)
下痢	6(7.2)	1(1.2)	4(4.8)	1(1.2)	3(3.6)	3(3.6)	0	0	0	0	0	0	6(7.4)	1(1.2)	4(4.9)	1(1.2)	15(4.6)	5(1.5)	8(2.4)	2(0.6)
口内乾燥	0	0	0	0	4(4.8)	1(1.2)	3(3.6)	0	6(7.3)	1(1.2)	4(4.9)	1(1.2)	6(7.4)	2(2.5)	4(4.9)	0	16(4.9)	4(1.2)	11(3.3)	1(0.3)
消化不良	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
胃食道逆流性疾患	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
胃腸障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
悪心	5(6.0)	3(3.6)	1(1.2)	1(1.2)	13(15.7)	4(4.8)	8(9.6)	1(1.2)	19(23.2)	8(9.8)	8(9.8)	3(3.7)	16(19.8)	7(8.6)	7(8.6)	2(2.5)	53(16.1)	22(6.7)	24(7.3)	7(2.1)
レッチング	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 40-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
舌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
歯痛	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
嘔吐	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	3(3.7)	0	1(1.2)	2(2.4)	0	0	0	0	6(1.8)	2(0.6)	1(0.3)	3(0.9)
痔出血	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5(6.0)	1(1.2)	2(2.4)	2(2.4)	5(6.0)	1(1.2)	3(3.6)	1(1.2)	6(7.3)	2(2.4)	2(2.4)	2(2.4)	4(4.9)	3(3.7)	1(1.2)	0	20(6.1)	7(2.1)	8(2.4)	5(1.5)
無力症	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	0
胸痛	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
疲労	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(3.6)	0	2(2.4)	1(1.2)	3(3.7)	2(2.4)	0	1(1.2)	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	9(2.7)	3(0.9)	4(1.2)	2(0.6)
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
易刺激性	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
倦怠感	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
発熱	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
免疫系障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
季節性アレルギー	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
感染症および寄生虫症	8(9.6)	2(2.4)	5(6.0)	1(1.2)	12(14.5)	4(4.8)	8(9.6)	0	6(7.3)	0	6(7.3)	0	5(6.2)	2(2.5)	3(3.7)	0	31(9.4)	8(2.4)	22(6.7)	1(0.3)
口腔膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
気管支炎	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
胃腸炎	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
感染	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
インフルエンザ	3(3.6)	1(1.2)	2(2.4)	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	2(2.5)	0	2(2.5)	0	7(2.1)	2(0.6)	5(1.5)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
鼻咽頭炎	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(2.4)	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	4(1.2)	4(1.2)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
外耳炎	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
鼻炎	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
扁桃炎	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
上気道感染	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	0	0	0	0	4(1.2)	0	4(1.2)	0

Table 40-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
尿路感染	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯感染	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1(1.2)	1(1.2)	0	0	5(6.0)	0	3(3.6)	2(2.4)	2(2.4)	2(2.4)	0	0	2(2.5)	1(1.2)	0	1(1.2)	10(3.0)	4(1.2)	3(0.9)	3(0.9)
節足動物咬傷	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
転倒	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
損傷	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	3(0.9)	2(0.6)	0	1(0.3)
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
裂傷	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
挫傷	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
関節損傷	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
臨床検査	3(3.6)	1(1.2)	2(2.4)	0	5(6.0)	4(4.8)	1(1.2)	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	4(4.9)	1(1.2)	3(3.7)	0	14(4.3)	7(2.1)	7(2.1)	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
拡張期血圧上昇	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧上昇	2(2.4)	2(2.4)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	6(1.8)	5(1.5)	1(0.3)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	0	2(2.5)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
体重減少	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
体重増加	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(3.6)	2(2.4)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4(1.2)	2(0.6)	2(0.6)	0
代謝および栄養障害	3(3.6)	0	2(2.4)	1(1.2)	2(2.4)	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	5(6.2)	0	4(4.9)	1(1.2)	10(3.0)	2(0.6)	6(1.8)	2(0.6)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
高トリグリセリド血症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲減退	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	2(2.4)	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	3(3.7)	0	2(2.5)	1(1.2)	7(2.1)	2(0.6)	3(0.9)	2(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	8(9.6)	1(1.2)	7(8.4)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	7(8.5)	1(1.2)	4(4.9)	2(2.4)	4(4.9)	1(1.2)	3(3.7)	0	20(6.1)	3(0.9)	15(4.6)	2(0.6)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
背部痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
骨痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
関節腫脹	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0

Table 40-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋攣縮	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋骨格痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
頚部痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
開口障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
筋骨格障害	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
脊椎炎	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
神経系障害	22(26.5)	15(18.1)	6(7.2)	1(1.2)	20(24.1)	8(9.6)	10(12.0)	2(2.4)	22(26.8)	4(4.9)	12(14.6)	6(7.3)	26(32.1)	10(12.3)	13(16.0)	3(3.7)	90(27.4)	37(11.2)	41(12.5)	12(3.6)
味覚消失	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
健忘	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
浮動性めまい	3(3.6)	3(3.6)	0	0	7(8.4)	0	5(6.0)	2(2.4)	5(6.1)	1(1.2)	4(4.9)	0	0	0	0	0	15(4.6)	4(1.2)	9(2.7)	2(0.6)
体位性めまい	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
味覚異常	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
蟻走感	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
頭痛	11(13.3)	6(7.2)	5(6.0)	0	9(10.8)	5(6.0)	4(4.8)	0	7(8.5)	3(3.7)	3(3.7)	1(1.2)	8(9.9)	2(2.5)	5(6.2)	1(1.2)	35(10.6)	16(4.9)	17(5.2)	2(0.6)
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	1(1.2)	0	1(1.2)	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(0.9)	0	3(0.9)	0
意識消失	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	2(2.5)	0	2(2.5)	0	3(0.9)	0	2(0.6)	1(0.3)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
坐骨神経痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
傾眠	2(2.4)	2(2.4)	0	0	6(7.2)	6(7.2)	0	0	5(6.1)	0	2(2.4)	3(3.7)	8(9.9)	5(6.2)	3(3.7)	0	21(6.4)	13(4.0)	5(1.5)	3(0.9)
会話障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
振戦	3(3.6)	2(2.4)	1(1.2)	0	3(3.6)	1(1.2)	2(2.4)	0	3(3.7)	0	2(2.4)	1(1.2)	3(3.7)	0	2(2.5)	1(1.2)	12(3.6)	3(0.9)	7(2.1)	2(0.6)

Table 40-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
平衡障害	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
精神障害	6(7.2)	0	4(4.8)	2(2.4)	13(15.7)	2(2.4)	6(7.2)	5(6.0)	11(13.4)	0	5(6.1)	6(7.3)	10(12.3)	2(2.5)	5(6.2)	3(3.7)	40(12.2)	4(1.2)	20(6.1)	16(4.9)
異常な夢	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
激越	0	0	0	0	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	6(1.8)	1(0.3)	3(0.9)	2(0.6)
不安	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	5(1.5)	1(0.3)	3(0.9)	1(0.3)
神経性過食症	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	1(1.2)	0	1(1.2)	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
うつ病	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	2(2.4)	0	0	2(2.4)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	4(1.2)	0	0	4(1.2)
多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
不眠症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	2(2.4)	0	0	2(2.4)	3(3.7)	0	2(2.5)	1(1.2)	7(2.1)	0	3(0.9)	4(1.2)
リビド消失	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
神経過敏	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
悪夢	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	1(0.3)	1(0.3)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠障害	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
自殺念慮	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	2(0.6)	0	1(0.3)	1(0.3)
自殺企図	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	0	1(0.3)	1(0.3)
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
腎および尿路障害	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	4(4.9)	1(1.2)	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	6(1.8)	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)
遺尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
頻尿	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	3(3.7)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	3(0.9)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
尿臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	3(3.6)	2(2.4)	1(1.2)	0	0	0	0	0	4(4.9)	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	8(2.4)	5(1.5)	2(0.6)	1(0.3)
無月経	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
乳房痛	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
射精不能	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
膣出血	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 40-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
乳房不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2(2.4)	0	2(2.4)	0	7(8.4)	1(1.2)	5(6.0)	1(1.2)	5(6.1)	3(3.7)	1(1.2)	1(1.2)	6(7.4)	4(4.9)	2(2.5)	0	20(6.1)	8(2.4)	10(3.0)	2(0.6)
喘息	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
咳嗽	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
呼吸困難	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
過換気	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
低酸素症	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
いびき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
あくび	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	4(1.2)	2(0.6)	2(0.6)	0
口腔咽頭痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	4(1.2)	1(0.3)	2(0.6)	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	3(3.6)	0	3(3.6)	0	11(13.3)	2(2.4)	9(10.8)	0	13(15.9)	7(8.5)	5(6.1)	1(1.2)	6(7.4)	3(3.7)	3(3.7)	0	33(10.0)	12(3.6)	20(6.1)	1(0.3)
冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
斑状出血	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
多汗症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	7(8.4)	1(1.2)	6(7.2)	0	11(13.4)	6(7.3)	4(4.9)	1(1.2)	4(4.9)	3(3.7)	1(1.2)	0	23(7.0)	10(3.0)	12(3.6)	1(0.3)
寝汗	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(0.9)	0	3(0.9)	0
痒疹	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
そう痒症	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
斑状皮疹	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血管障害	4(4.8)	3(3.6)	1(1.2)	0	4(4.8)	3(3.6)	0	1(1.2)	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	4(4.9)	1(1.2)	3(3.7)	0	14(4.3)	8(2.4)	5(1.5)	1(0.3)
高血圧	1(1.2)	1(1.2)	0	0	4(4.8)	3(3.6)	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	6(1.8)	4(1.2)	1(0.3)	1(0.3)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ほてり	3(3.6)	2(2.4)	1(1.2)	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	6(1.8)	3(0.9)	3(0.9)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 11:03:47

Table 40-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
発現例数（%）	33(39.8)	12(14.5)	14(16.9)	7(8.4)	46(55.4)	16(19.3)	23(27.7)	7(8.4)	43(52.4)	11(13.4)	20(24.4)	12(14.6)	48(59.3)	9(11.1)	30(37.0)	9(11.1)	170(51.7)	48(14.6)	87(26.4)	35(10.6)
心臓障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	4(4.9)	1(1.2)	3(3.7)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	7(2.1)	3(0.9)	4(1.2)	0
不整脈	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
動悸	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(3.7)	1(1.2)	2(2.4)	0	0	0	0	0	4(1.2)	1(0.3)	3(0.9)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
耳および迷路障害	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(3.7)	2(2.4)	1(1.2)	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	8(2.4)	3(0.9)	5(1.5)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
回転性めまい	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	6(1.8)	2(0.6)	4(1.2)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
眼障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(3.7)	0	3(3.7)	0	3(3.7)	2(2.5)	1(1.2)	0	7(2.1)	2(0.6)	5(1.5)	0
調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	3(0.9)	1(0.3)	2(0.6)	0
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
変視症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
胃腸障害	12(14.5)	5(6.0)	4(4.8)	3(3.6)	18(21.7)	6(7.2)	10(12.0)	2(2.4)	24(29.3)	8(9.8)	12(14.6)	4(4.9)	28(34.6)	11(13.6)	12(14.8)	5(6.2)	82(24.9)	30(9.1)	38(11.6)	14(4.3)
腹部不快感	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
上腹部痛	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
便秘	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	5(6.2)	2(2.5)	1(1.2)	2(2.5)	9(2.7)	3(0.9)	3(0.9)	3(0.9)
下痢	5(6.0)	1(1.2)	3(3.6)	1(1.2)	2(2.4)	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	5(6.2)	1(1.2)	3(3.7)	1(1.2)	12(3.6)	4(1.2)	6(1.8)	2(0.6)
口内乾燥	0	0	0	0	4(4.8)	1(1.2)	3(3.6)	0	6(7.3)	1(1.2)	4(4.9)	1(1.2)	6(7.4)	2(2.5)	4(4.9)	0	16(4.9)	4(1.2)	11(3.3)	1(0.3)
消化不良	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
胃食道逆流性疾患	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
胃腸障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
悪心	5(6.0)	3(3.6)	1(1.2)	1(1.2)	13(15.7)	4(4.8)	8(9.6)	1(1.2)	18(22.0)	7(8.5)	8(9.8)	3(3.7)	16(19.8)	7(8.6)	7(8.6)	2(2.5)	52(15.8)	21(6.4)	24(7.3)	7(2.1)
レッチング	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
舌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
嘔吐	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	3(3.7)	0	1(1.2)	2(2.4)	0	0	0	0	5(1.5)	2(0.6)	1(0.3)	2(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(4.8)	1(1.2)	2(2.4)	1(1.2)	3(3.6)	0	2(2.4)	1(1.2)	5(6.1)	2(2.4)	2(2.4)	1(1.2)	4(4.9)	3(3.7)	1(1.2)	0	16(4.9)	6(1.8)	7(2.1)	3(0.9)
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 40-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
胸痛	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
疲労	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	3(3.7)	2(2.4)	0	1(1.2)	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	8(2.4)	3(0.9)	3(0.9)	2(0.6)
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
易刺激性	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
倦怠感	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	3(0.9)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
転倒	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
臨床検査	3(3.6)	1(1.2)	2(2.4)	0	5(6.0)	4(4.8)	1(1.2)	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	3(3.7)	0	3(3.7)	0	13(4.0)	6(1.8)	7(2.1)	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
拡張期血圧上昇	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血圧上昇	2(2.4)	2(2.4)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	5(1.5)	4(1.2)	1(0.3)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	0	2(2.5)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
体重減少	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
体重増加	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(3.6)	2(2.4)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4(1.2)	2(0.6)	2(0.6)	0
代謝および栄養障害	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	2(2.4)	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	4(4.9)	0	3(3.7)	1(1.2)	8(2.4)	2(0.6)	4(1.2)	2(0.6)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
高トリグリセリド血症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
食欲減退	1(1.2)	0	0	1(1.2)	2(2.4)	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	0	1(1.2)	1(1.2)	5(1.5)	2(0.6)	1(0.3)	2(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(3.7)	0	2(2.4)	1(1.2)	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	6(1.8)	1(0.3)	4(1.2)	1(0.3)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
筋攣縮	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
開口障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
神経系障害	15(18.1)	10(12.0)	4(4.8)	1(1.2)	19(22.9)	8(9.6)	9(10.8)	2(2.4)	17(20.7)	2(2.4)	9(11.0)	6(7.3)	25(30.9)	10(12.3)	12(14.8)	3(3.7)	76(23.1)	30(9.1)	34(10.3)	12(3.6)
味覚消失	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
健忘	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0

Table 40-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
浮動性めまい	2(2.4)	2(2.4)	0	0	7(8.4)	0	5(6.0)	2(2.4)	2(2.4)	0	2(2.4)	0	0	0	0	0	11(3.3)	2(0.6)	7(2.1)	2(0.6)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
味覚異常	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
蟻走感	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
頭痛	9(10.8)	5(6.0)	4(4.8)	0	8(9.6)	5(6.0)	3(3.6)	0	5(6.1)	2(2.4)	2(2.4)	1(1.2)	7(8.6)	2(2.5)	4(4.9)	1(1.2)	29(8.8)	14(4.3)	13(4.0)	2(0.6)
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	1(1.2)	0	1(1.2)	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(0.9)	0	3(0.9)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	2(2.5)	0	2(2.5)	0	3(0.9)	0	2(0.6)	1(0.3)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0
傾眠	2(2.4)	2(2.4)	0	0	6(7.2)	6(7.2)	0	0	5(6.1)	0	2(2.4)	3(3.7)	8(9.9)	5(6.2)	3(3.7)	0	21(6.4)	13(4.0)	5(1.5)	3(0.9)
会話障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
振戦	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	3(3.6)	1(1.2)	2(2.4)	0	3(3.7)	0	2(2.4)	1(1.2)	3(3.7)	0	2(2.5)	1(1.2)	11(3.3)	2(0.6)	7(2.1)	2(0.6)
平衡障害	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
精神障害	6(7.2)	0	4(4.8)	2(2.4)	10(12.0)	1(1.2)	5(6.0)	4(4.8)	8(9.8)	0	5(6.1)	3(3.7)	9(11.1)	2(2.5)	4(4.9)	3(3.7)	33(10.0)	3(0.9)	18(5.5)	12(3.6)
異常な夢	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
激越	0	0	0	0	2(2.4)	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	5(1.5)	1(0.3)	3(0.9)	1(0.3)
不安	2(2.4)	0	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	3(0.9)	0	2(0.6)	1(0.3)
神経性過食症	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	1(1.2)	0	1(1.2)	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
うつ病	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	2(2.4)	0	0	2(2.4)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	4(1.2)	0	0	4(1.2)
多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
不眠症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(1.2)	2(2.5)	0	1(1.2)	1(1.2)	5(1.5)	0	2(0.6)	3(0.9)
リビド消失	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)
神経過敏	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
悪夢	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	1(0.3)	1(0.3)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠障害	1(1.2)	0	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)

Table 40-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
腎および尿路障害	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	4(4.9)	1(1.2)	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	6(1.8)	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)
遺尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
頻尿	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	3(3.7)	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	3(0.9)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
尿臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	4(4.9)	3(3.7)	0	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	6(1.8)	5(1.5)	0	1(0.3)
無月経	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
乳房痛	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
射精不能	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
乳房不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(1.2)	0	1(1.2)	0	3(3.6)	0	3(3.6)	0	3(3.7)	2(2.4)	1(1.2)	0	3(3.7)	2(2.5)	1(1.2)	0	10(3.0)	4(1.2)	6(1.8)	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
呼吸困難	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
過換気	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
あくび	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	2(2.5)	1(1.2)	1(1.2)	0	4(1.2)	2(0.6)	2(0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	3(3.6)	0	3(3.6)	0	10(12.0)	2(2.4)	8(9.6)	0	12(14.6)	6(7.3)	5(6.1)	1(1.2)	6(7.4)	3(3.7)	3(3.7)	0	31(9.4)	11(3.3)	19(5.8)	1(0.3)
冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
斑状出血	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多汗症	1(1.2)	0	1(1.2)	0	7(8.4)	1(1.2)	6(7.2)	0	10(12.2)	5(6.1)	4(4.9)	1(1.2)	4(4.9)	3(3.7)	1(1.2)	0	22(6.7)	9(2.7)	12(3.6)	1(0.3)
寝汗	0	0	0	0	2(2.4)	0	2(2.4)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	3(0.9)	0	3(0.9)	0
痒疹	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
そう痒症	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	0
斑状皮疹	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	2(0.6)	0	2(0.6)	0
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

Table 40-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：367-EU

	プラセボ N=83				ベンラファキシン ER 75mg N=83				ベンラファキシン ER 150mg N=82				パロキセチン N=81				合計 N=329			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
血管障害	4(4.8)	3(3.6)	1(1.2)	0	4(4.8)	3(3.6)	0	1(1.2)	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	4(4.9)	1(1.2)	3(3.7)	0	14(4.3)	8(2.4)	5(1.5)	1(0.3)
高血圧	1(1.2)	1(1.2)	0	0	4(4.8)	3(3.6)	0	1(1.2)	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	6(1.8)	4(1.2)	1(0.3)	1(0.3)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	1(1.2)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ほてり	3(3.6)	2(2.4)	1(1.2)	0	0	0	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.2)	0	1(1.2)	0	6(1.8)	3(0.9)	3(0.9)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 11:02:20

40.4.2. 死亡

死亡が 75 mg 群で 1 例（36713102，62 歳，女性）認められた。患者は絞首による自殺を図り，病院に収容され蘇生したが深い昏睡に陥り，6 日後に死亡した。治験責任医師は，死亡と本剤との関連性はなしと判断した。

死亡例の叙述を以下に示した。

36713102〔重篤な有害事象：自殺企図後死亡（death after suicide attempt）〕

患者は，1982 年に大うつ病を発症した 62 歳の女性。1994 年 10 月 31 日にスクリーニングを行った。病歴は甲状腺機能低下（橋本病），骨髄形成異常，高コレステロール血症，神経症的人格があり，1993 年には左大腿骨骨折，1994 年 7 月には左腕骨折があった。1994 年 11 月 8 日に二重盲検下で無作為に 75 mg 群に割り付けられた。スクリーニング時の HAM-D は 31 点で，臨床検査値には異常な数値がいくつか認められた〔TSH：5.16 μIU/mL（1.29 x N），コレステロール値：326 mg %（1.3 x N）〕。治療期間中に HAM-D 合計点が上昇した。11 月 27 日は患者にとって「気分の良い日」のようであり，次の日に自殺するとは予測できなかったと患者の夫は話している。11 月 28 日に首つりによる自殺を行った。入院して，集中治療室に搬送する前に蘇生処置を行った。病院到着時には深い昏睡状態にあった。鎮静薬を投与し，半坐位にして補助換気を開始した。11 月 30 日に CT スキャンを行ったところ，びまん性脳浮腫が広範囲にみられたが，梗塞はなかった。後に患者は肺炎，糖尿病，血行動態不安定を発病した。12 月 2 日の夜間にさらに神経障害が認められため，血管造影法を行ったところ，脳死を示す脳内の血流の兆候は認められなかった。12 月 4 日に患者は死亡した。

40.4.3. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象が発現した患者 21 例（プラセボ群 4 例，75 mg 群 3 例，150 mg 群 6 例，パロキセチン群 8 例）について以下に叙述した。

【プラセボ群】

36711006〔重篤な有害事象 : 意識消失（loss of consciousness ; related to high blood alcohol levels）〕

患者は大うつ病の病歴のある 34 歳女性。1994 年 12 月に発病した。1995 年 5 月 15 日にスクリーニングを行った。1995 年 5 月 19 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。スクリーニング時の HAM-D 合計点は 22 点であった。5 月 25 日に zolpidem を追加した。7 月 11 日に，「自宅での意識消失」により救急病棟に搬送され，7 月 12 日までアルコール中毒（アルコール血：2.27 g/L）のために入院した。治験責任医師の見解によると，患者は 5 月 19 日から 7 月 12 日まで治験薬を服用していた。患者はすべての薬の服用を中止した。この事象のため，治験薬投与を中断し，7 月 12 日に治験を中止した。治験責任医師はこの事象は治験薬と「関連なし」と判断した。

36719012〔重篤な有害事象:治験後のうつ病による入院(hospitalization for depression poststudy),自殺企図(suicide attempt)〕

患者は大うつ病の再発の病歴のある 38 歳の女性。最初の発症は 1992 年であった。1995 年 5 月 16 日にスクリーニングを行った。今回のエピソードは，1995 年 3 月に始まった。1995 年 5 月 25 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D, MADRS 合計点はそれぞれ 29 点と 31 点であった。治験期間中，患者の症状は大幅に改善し，治験開始 56 日目には HAM-D および MADRS 合計点はいずれも 3 点になった。1995 年 7 月 23 日に治験を終了した。失恋により 7 月 26 日（治験開始日から 63 日目）から気分の変化が現れた。8 回目の診察日である 8 月 2 日の後に，Stilnox 10 錠（100 mg zolpidem）を服用して自殺企図を図った。8 月 6 日に入院し，8 月 18 日に退院したが，Deroxat 投与による治療は継続した。

36720005〔重篤な有害事象：不安による入院（hospitalization for anxiety）〕

患者は 44 歳女性で, 1990 年に大うつ病の再発の病歴があった。1995 年 4 月 24 日にスクリーニングを行った。1995 年 5 月 4 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。5 月 11 日から中等度の消化不良（おくびおよび疼痛）と不安の増悪（重症度は中等度）が報告され，投与を自主的に中止した。次の診察日であった 5 月 15 日に，治験責任医師はこの患者の治験を中止することを決定した。民間の医療所に 5 月 15 日から 6 月 1 日まで入院した。治験責任医師は，これらの事象と治験薬は「関連あるかもしれない」，不安は以前服用していた benzodiazepine の中止と「たぶん関連あり」と判断した。

36731006〔重篤な有害事象：不安による入院（hospitalization for anxiety）〕

患者は 34 歳の女性で，1987 年に大うつ病の再発の病歴があった。1995 年 5 月 30 日にスクリーニングを行った。病歴には，数回にわたる深刻な自殺企図，ヒステリー発作，食欲不振，ミュンヒハウゼン症候群があった。1995 年 6 月 7 日に二重盲検下で無作為にプラセボ群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点はそれぞれ 31 点と 29 点であった。投与により症状は非常に改善し, HAM-D および MARS 合計点はそれぞれ 11 点と 8 点になった（治験開始 56 日目）。しかし，悪心を伴う軽度の倦怠感，浮動性めまい，中等度の不安が持続したため，患者の要望により投与量減量期間中は入院した。8 月 6 日に最後の治験薬を服用して終了した。8 月 11 日に退院した。治験責任医師は，これらの事象と治験薬は「関連あるかもしれない」と判断したが入院の必要性は関連なしと判断した。

【ベンラファキシン ER 75 mg 群】

36713301〔重篤な有害事象：左上腕骨骨折（left humerus fracture）〕

患者は 56 歳で，1994 年 10 月 19 日にスクリーニングを行い，1994 年 10 月 26 日にベンラファキシン ER 75 mg/日投与による治療を開始した。1994 年 7 月 1 日に大うつ病を発症していた。高血圧に対して propanolol および lacidipine で治療していたが, スクリーニングで来院した時に中止した。1995 年 11 月 8 日（14 日目）に，重度の高血圧が生じ，この症状は丸 1 日持続したことが報告された。治験薬との関連性が否定できないと判断されたため, lacidipine の投与を再開した。1995 年 11 月 9 日（15 日目）の来院時に血圧値が正常であったため，これは実証されなかった。患者

は 11 月 23 日（29 日目）に事故による外傷により左上腕骨を骨折したが，入院の必要性はなかった。治験期間中に生じたその他の有害事象は，1994 年 10 月 27 日から持続している中等度の頭痛があるが，治験責任医師は治験薬とは「関連なし」と判断した。この患者は治験を終了した。

36716025〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury）〕

患者は 35 歳の女性。1995 年 4 月 25 日にスクリーニングを行い，患者は 1995 年 5 月 3 日に二重盲検下で無作為に 75 mg 群に割り付けられた。5 月 6 日より，悪心を発症し，metoclopramide で治療を開始して 5 月 15 日に症状が消失するまで継続した。5 月 12～14 日まで，顕著な咳嗽のために，担当医が処方した phenoxymethylpenicillin 1500 mg を 1 日 3 回服用した。5 月 20 日に，友人達と食事に出かけたが，その際に患者が運転する車が道路を外れて走行したため，体中に挫傷を負った。Ospedale Carita di Locarno 病院の事故救急部に搬送されて治療を受け，帰宅した。この事故を受けて，患者は 5 月 20 日に治験薬を中止した。治験責任医師は，この有害事象を重篤とし，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36719016〔重篤な有害事象：浮動性めまい（dizziness），失調（ataxia），転倒（fall）〕

患者は 77 歳女性で，1986 年に慢性うつ病，1992 年に大腿部を骨折した病歴があった。1995 年 6 月 23 日にスクリーニングを行った。1995 年 7 月 1 日に，二重盲検下で無作為に 75 mg 群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点はそれぞれ 32 点と 29 点であった。治験開始 2 日目から浮動性めまいを訴え，22 日目には平衡感覚喪失も起り，26 日目には転倒した。この事象とうつ病の症状に改善がみられなかったため（HAM-D および MADRS 合計点は 19 点と 16 点），7 月 28 日に治験薬投与を中止した。これらの症状と無力症の検査のために 8 月 9 日～16 日まで入院した。神経学的検査とスキャンでは有害な所見は認められなかった。治験責任医師は，浮動性めまいおよび平衡感覚喪失と治験薬は「明らかに関連あり」と判断した。

【ベンラファキシン ER 150 mg 群】

36716009〔重篤な有害事象：尿閉（urinary retention）〕

患者は 29 歳。1995 年 1 月 1 日に大うつ病を発症したが，これ以外には特に顕著な病歴はなかった。1995 年 2 月 10 日にスクリーニングを受け，1995 年 2 月 17 日にベンラファキシン ER 150 mg/日で治療を開始した。1995 年 3 月 25 日（37 日目），患者は尿閉を報告した。治験責任医師は，治験薬と「たぶん関連あり」と判断した。この有害事象のために，1995 年 4 月 3 日（46 日目）に治験を中止した。また，効果不十分という理由からも中止した。

36719004〔重篤な有害事象：うつ病の悪化（worsening depression）〕

患者は 36 歳女性。1979 年からメランコリー型の特徴を伴う大うつ病の再発性の病歴があり，2 度の自殺企図を行っていた（1979 年と 1994 年）。1995 年 1 月 31 日にスクリーニングを行い，患者は 1995 年 2 月 8 日に二重盲検下で無作為に 150 mg 群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点はいずれも 28 点であった。ベースライン評価時から 2 週ま

でに症状は改善したが（HAM-D および MADRS 合計点はそれぞれ 14 点と 15 点），4 週に入り悪化し，HAM-D および MADRS 合計点はそれぞれ 29 点と 31 点になった。3 月 7 日に治験薬を中止し，入院のために治験を中止した。

36719014〔重篤な有害事象：うつ病の悪化（worsening depression）〕

患者は大うつ病の再発（1983 年以来 2 度の発症）の病歴の 42 歳男性。1995 年 5 月 16 日にスクリーニングを行い，患者は 1995 年 5 月 24 日に二重盲検下で無作為に 150 mg 群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点はそれぞれ 27 点と 26 点であった。うつ病は一時的に改善したが，その後悪化したため（軽度のアルコール中毒を伴った），7 月 3 日～19 日まで入院した。入院中に軽度の錯乱および解離性障害（現実感喪失）が認められたが，症状は改善して退院した。治験責任医師は，この事象は治験薬と「たぶん関連あり」と判断した。患者は 7 月 3 日に治験を中止した。

36719018〔重篤な有害事象：不安による入院（hospitalization for anxiety）〕

患者は 31 歳女性。前回のうつ病の発症は 1992 年で, 1994 年に物質乱用障害の病歴があった。1995 年 6 月 30 日にスクリーニングを行い，患者は 1995 年 7 月 6 日に二重盲検下で無作為に 150 mg 群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点は 27 点と 28 点であった。治験薬により症状は非常に改善し，7 月 23 日（28 日目）には HAM-D および MADRS 合計点は 0 点になった。ナイトクラブからの帰りに性的暴行を受け，この暴行がきっかけとなって情動反応を示したため，8 月 8 日～12 日まで入院し，鎮静薬の投与を受けた。8 月 7 日にこの患者の治験を中止した。治験薬と事象は「関連なし」と判断された。

36723009〔重篤な有害事象：うつ病による入院（hospitalization for depression）〕

患者は 50 歳の女性で 1984 年に大うつ病の再発の病歴があり, 数回の自殺企図を行っていた。1995 年 6 月 9 日にスクリーニングを行い，患者は 1995 年 6 月 16 日に二重盲検下で無作為に 150 mg 群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点はそれぞれ 24 点と 33 点であった。治験開始 1 ヵ月後には非常に症状は改善した。51 日目にうつ病の症状が再び現れた。治験責任医師は，この症状を治験薬投与と「関連あるかもしれない」と判断したため，治験を中止した。8 月 12 日から 3 日間入院して Ludiomil による治療を受け，8 月 30 日には消失した。

36727006〔重篤な有害事象：重度の口内乾燥（severe dry mouth），開口障害（trismus）〕

患者は 46 歳の女性で，1980 年に大うつ病の再発の病歴があった。1995 年 5 月 15 日にスクリーニングを行い，患者は 1995 年 5 月 23 日に二重盲検下で無作為に 150 mg 群に割り付けられた。スクリーニング時の HAM-D 合計点は 28 点であった。5 月 23 日に患者は軽度の口内乾燥を訴えた。中等度の口内乾燥が持続したが，5 月 30 日より，中等度の開口障害が「食い縛り」とともに発現し，重度の不眠症を併発した。1995 年 6 月 6 日から zolpidem を用いて不眠症の治療を行った。6 月 16 日に，口内乾燥は消失せず重度となり，開口障害も重症化した。また，軽度の血圧上

昇が認められ，臥位の血圧は治療 25 日目までに，ベースライン評価時の 120/80 mmHg から 150/93 mmHg に上昇した。これらの有害事象のため，6 月 16 日に治験を中止した。中止後 4 日間で，臥位の血圧は 138/89 mmHg に下がった。

【パロキセチン群】

36701004〔重篤な有害事象：自殺企図（suicide attempt）〕

患者は 64 歳男性。1994 年 11 月 12 日にスクリーニングを行った。うつ病は，患者の妻が亡くなった 1994 年 7 月に発症した。1994 年 11 月 3 日に meptaxinol を過量摂取した（200 mg，4 錠）。1994 年 11 月 22 日にこの患者はパロキセチン群に割り付けられた。患者の疾患の重症度は中等度と判断され（CGI-S は 4），HAM-D と MADRS 合計点はいずれも 23 点で，自殺傾向はなかった。症状は徐々に改善し，1994 年 12 月 16 日には非常に改善したと思われた。クリスマス休暇中に妻が恋しくなり，飲酒を開始した。翌年 1 月 3 日にはウォッカのボトルを 2/3 空け，約 50 錠の paracetamol（500 mg）を服用した。入院して Parvolex の静脈内投与を受けた。退院の前日に検査した臨床検査値は正常であった。1995 年 1 月 5 日に退院し，Seroxat 20 mg が投与された。治験責任医師は 1 月 9 日に中止のために来院した患者を診察し，症状はさらに改善していると判断した。

36703004〔重篤な有害事象：自殺企図（suicide attempt）〕

患者は 37 歳男性。1994 年 12 月 13 日にスクリーニングを行った。子供の頃に行動の問題があり（激しい怒りなど），1982 年に過量摂取した。うつ病の発症は 1994 年 6 月であったが，それが初めてと思われた。患者は 1994 年 12 月 22 日に二重盲検下で無作為にパロキセチン群に割り付けられた。1 月 7 日から 1 月 28 日まで治験薬を服用していないように思われた。患者は 1 月 28 日に sulphasalazine，propranolol，zolpidem（量は不明）とアルコールを過量摂取して入院した。治験薬は過量には服用していなかった。治験薬割付コードを開封した後，1 月 29 日に退院した。企図的過量投与のために患者は治験を中止したが，この事象は治験薬と「関連なし」と治験責任医師は判断した。

36709001〔重篤な有害事象：うつ病による入院（hospitalization for depression）〕

患者は 69 歳女性で，1994 年 5 月に大うつ病（major depression）を発症した。1994 年 10 月 31 日にスクリーニングを行った。11 月 1 日にプラセボ導入期を開始し，神経質およびうつ病の悪化のためにかかりつけ医師が 11 月 4 日に当病院に連絡して，治験責任医師は benzodiazepine の休薬を行った。1994 年 11 月 10 日に患者は二重盲検下で無作為にパロキセチン群に割り付けられた。治験期間中に治験との関連性を否定できない中等度の副作用（食欲不振，胃痛，左足の表在性静脈炎など）が認められた。効果不十分のため，12 月 7 日に治験を中止した。

36709008〔重篤な有害事象：うつ病による入院（hospitalization for depression）〕

患者は 73 歳女性で，1977 年に大うつ病を発症した。1995 年 6 月 6 日にスクリーニングを行った。患者の病歴は，1980 年の動脈高血圧と子宮摘出であった。aldosterone（2 日毎に 1 錠）と clonidine

（毎日 0.250 mg）の投与を受けていた。スクリーニング時の体重は 85 kg で臥位の血圧は 140/90 mmHg，HAM-D 合計点は 37 点であった。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点はそれぞれ 36 点と 37 点であった。1995 年 6 月 14 日に二重盲検下で無作為にパロキセチン群に割り付けられた。6 月 19 日に，うつ病の悪化のために入院したが，治験薬投与の副作用と判断され，投与を中止した。全身倦怠と浮動性めまいを発症し，便秘，興奮，食欲不振が認められた。6 月 20 日に体重は 80.5 kg になり，臥位の血圧は 165/90 mmHg，立位の血圧は 160/100 mnHg になった。入院中に HAM-D 合計点は 39，MADRS 合計点は 40 になった。治験責任医師は食欲不振とうつ病の悪化は重度で治験薬との因果関係は「たぶん関連あり」と判断した。7 月 28 日に退院して doxepin でうつ病の治療を行った。

36716012〔重篤な有害事象：不安（anxiety），自殺願望（suicidal thoughts）〕

患者は 58 歳男性。1995 年 2 月 16 日にスクリーニングを行い，1995 年 2 月 23 日に二重盲検下で無作為にパロキセチン群に割り付けられた。スクリーニング時の HAM-D 合計点は 31 点であった。ベースライン評価時の MADRS 合計点は 38 点であった。3 月 23 日の HAM-D と MADRS 合計点はそれぞれ 41 点と 51 点であったため，入院した。日内/夜間パターンの乱れと重度の不安を伴う重度の精神運動静止遅滞と自己否定気分，自殺願望があった。dipotassium clorazepate の静脈内投与を開始し，3 月 28 日に trimipramine を追加した。睡眠障害の治療は 1 日 2 mg の lormetazepam の投与を開始した。3 月 23 日の入院時に治験を中止した。

36716027〔重篤な有害事象：失見当識状態（disorientation），錯乱（confusion）〕

患者は 58 歳男性。1995 年 4 月 29 日にスクリーニングを行った。1956 年にインフルエンザを発症し，その後約 10～15 年間ほとんど完全に麻痺していた。スクリーニング時に徐脈が認められたが，これはかかりつけ医師が処方した 50 mg/日の propranolol が多分関連していると考えられた。この投薬を中止したところ，心拍数は正常に戻った。1995 年 5 月 7 日に二重盲検下で無作為にパロキセチン群に割り付けられた。親族の要望で 5 月 16 日に治験責任医師が診察したところ，重度の嗜眠状態で，失見当識状態および錯乱状態が認められた。会話が困難で，疲労感がひどく，目を開けていることができないと訴えた。治験薬以外の薬物やアルコールの摂取はなかった。兆候および症状から，現在の治療を直ぐに中止することを決定した。この有害事象は重篤なものであり，治験薬と「たぶん関連あり」と治験責任医師は判断した。

36719009〔重篤な有害事象：うつ病による入院（hospitalization for depression）〕

患者は 54 歳女性で，1965 年にメランコリー型の特徴を伴う大うつ病の再発の病歴があった。1995 年 3 月 20 日にスクリーニングを行い，1995 年 3 月 28 日に二重盲検下で無作為にパロキセチン群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点はいずれも 29 点であった。4 月 19 日より軽度の錯乱状態にあった。治験開始より 25 日目の HAM-D および MADRS 合計点は 28 点と 33 点であった。4 月 19 日にうつ病の改善がみられず，錯乱状態が認められたため，4 月 21 日に入院し，治験薬投与を中止した。治験責任医師は，錯乱は薬剤と「関連あるかもしれない」，入院は精神病理学と関連していると判断した。

36729014〔重篤な有害事象：治験後の自殺企図（suicide attempt poststudy）〕

患者は 40 歳女性で，大うつ病（major depression）の病歴があった。1995 年 4 月 5 日にスクリーニングを行った。今回のエピソードは 1994 年 9 月に発症した。1995 年 4 月 15 日に二重盲検下で無作為にパロキセチン群に割り付けられた。ベースライン評価時の HAM-D および MADRS 合計点は 27 点と 34 点であった。治験薬投与により症状が大幅に改善したが，治験開始 45 日目に HAM-D および MADRS 合計点がそれぞれ 28 点と 31 点となり，一時的に悪化した。1995 年 6 月 10 日に最後の治験薬を服用し，6 月 15 日に治験を終了した。HAM-D および MADRS 合計点は 5 点と 6 点であった。6 月 21 日に，自殺を仄めかして 0.25 mg アルプラゾラム 10 錠を服用した。特別な処置は行わなかった。

40.4.4. 有害事象による中止

治験の中止に至った有害事象の要約を Table 40-10 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，プラセボ群 3 例（3.6%），75 mg 群 5 例（6.0%），150 mg 群 9 例（11.0%）およびパロキセチン群 6 例（7.4%）であった。中止に至った有害事象のうち 2 例以上にみられた有害事象は，75 mg 群では浮動性めまい，激越，150 mg 群では悪心，嘔吐，傾眠，多汗症，パロキセチン群では悪心であった。

Table 40-10. 中止に至った有害事象の要約：367-EU

器官分類 基本語	プラセボ N=83	ベンラファキシン ER 75mg N=83	ベンラファキシン ER 150mg N=82	パロキセチン N=81	合計 N=329
発現例数（%）	3 (3.6)	5 (6.0)	9 (11.0)	6 (7.4)	23 (7.0)
心臓障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
動悸	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
胃腸障害	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (6.1)	3 (3.7)	12 (3.6)
腹部不快感	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
口内乾燥	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
消化不良	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
悪心	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.9)	3 (3.7)	9 (2.7)
嘔吐	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	3 (0.9)
疲労	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
易刺激性	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
転倒	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
食欲減退	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
開口障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (6.1)	3 (3.7)	12 (3.6)
味覚消失	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (0.9)
過眠症	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
嗜眠	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
片頭痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
錯感覚	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
傾眠	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.6)
失神	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
振戦	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (0.9)
平衡障害	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
精神障害	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	3 (3.7)	9 (2.7)
激越	0	2 (2.4)	0	0	2 (0.6)
不安	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	2 (0.6)
錯乱状態	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
うつ病	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
不眠症	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
リビド消失	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
抑うつ症状	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
尿閉	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.6)
多汗症	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.6)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 11:04:12

40.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な変動と判断された臨床検査値の異常変動は，1 例（パロキセチン群：36701-002）にみられたアルカリホスファターゼ上昇であった。

40.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要な変動と判断されたバイタルサインの異常変動が 5 例（75 mg 群 3 例，150 mg 群 1 例およびプラセボ群 1 例）に認められた。いずれも軽度～中等度と判断され，投与中止の原因とはならなかった。

Table 40-11. 臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者：367-EU

患者番号	投与群	所見
36728-010	プラセボ	立位での拡張期血圧上昇
36702-012	ベンラファキシン ER 75 mg 群	立位での拡張期血圧上昇
36726-185	ベンラファキシン ER 75 mg 群	立位での拡張期血圧上昇，起立性低血圧 体重減少
36741-002	ベンラファキシン ER 75 mg 群	仰臥位での拡張期血圧の上昇
36727-006	ベンラファキシン ER 150 mg 群	仰臥位での収縮期および拡張期血圧の上昇

治験総括報告書 Table 8.6.1C から引用

臨床的に重要な変動と判断された ECG の異常変動は，パロキセチン群 1 例（36723-008）にみられた。試験終了時に心房性期外収縮が認められ，重症度は中等度，治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」であった。

40.5. 結論

ベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群は，主要評価項目（HAM-D_{21} 合計点，MARDS 合計点および CGI-I）において，プラセボ群よりも大きな減少を示したが，その差は統計的に有意ではなかった。ベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群は，HAM-D_{21} 合計点において，パロキセチン群と比べてより大きく減少し，その差は統計的に有意であった。

本治験では，75 mg 群で 1 例の死亡例が認められた。ベンラファキシン ER における主な有害事象は悪心，多汗症であった。また，臨床検査値，バイタルサインおよび心電図では，パロキセチン群の 1 例において試験終了時に中等度の心房性期外収縮が認められた以外は，特記すべき事項はなかった。

75 mg 群は中止率が低く忍容性が良好であり，150 mg 群やパロキセチン群に比べて有効性が認められた一因と考えられた。

以上のことから，ベンラファキシン ER 75 mg/日投与の忍容性は高く，有効性および安全性の両面において，多くの患者の至適用量であることが示唆された。

41. 370-US 試験（参考資料）5.3.5.1.9

治験の標題： 大うつ病性障害外来患者を対象としてベンラファキシン ER の再燃抑制効果を検討するランダム化治療中止試験

41.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	大うつ病性障害外来患者を対象としてベンラファキシンERの再燃抑制効果を検討する
治験デザイン	急性期（ベンラファキシンERを8週間投与）に症状の改善が認められた被験者を対象とした，6ヵ月間のプラセボ対照，多施設共同，二重盲検試験（ランダム化治療中止試験）
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-IV分類）
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を選択した。 1. 18歳以上であり，かつ同意が得られる法的年齢以上である患者 2. 外来患者 3. DSM-IV分類で大うつ病性障害の患者 4. スクリーニング時とベースライン時のHAM-D_{21}合計点が20点以上であり，スクリーニングからベースラインまでのスコアの減少が20%以下である患者 5. 急性期治療開始前に1ヵ月以上うつ症状がみられること 6. 文書で同意が得られた患者であること 7. 妊娠可能な女性は，スクリーニング時の血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査で陰性であること また，プラセボ対照二重盲検期への移行に際しては，急性期の最終評価（Day 56）がCGI-S≤3かつHAM-D_{21}合計点≤10であることとした。
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. ベンラファキシンに対して過敏症のある患者 2. 6ヵ月以内にベンラファキシンの投与を受けたことがある患者 3. 本治験開始前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 4. 臨床的に重大な肝疾患，腎疾患，あるいは治験の解釈を困難にする可能性のある他の疾患の合併または既往がある患者 5. 小児期の単発性の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往がある患者 6. うつ病に関連しない精神病性障害の合併または既往がある患者 7. 双極性障害の合併または既往がある患者 8. 一般身体疾患による精神障害の合併または既往がある患者 9. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺企図が認められる患者 10. 授乳婦または治験前の評価でβ-HCG検査が陽性を示す妊娠の可能性がある患者 11. 本治験開始前30日以内に治験薬，抗精神病薬，フルオキセチンまたはスマトリプタンの投与を受けた患者，もしくは電気けいれん療法を受けた患者 12. 本治験開始前14日以内にMAO阻害薬，パロキセチン，セルトラリンまたはnafazodoneの投与を受けた患者 13. 本治験開始前7日以内にその他の抗うつ薬，抗不安薬，鎮静睡眠薬（用法・用量を超えない抱水クロラールまたはゾルピデム酒石酸塩は除く），その他の向精神薬または向精神物質の投与を受けた患者 14. 本治験開始前7日以内に，向精神薬ではないが精神神経作用を有する薬剤を使用した患者（ただし，治験開始前1ヵ月以上その薬剤の用量が一定であった場合は除く） 15. 本治験開始2年以内にDSM-IV分類による薬物またはアルコール依存症の

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>既往がある患者
16. スクリーニング時の身体所見，心電図，臨床検査結果または尿中薬物スクリーニングで臨床上重要な異常がみられる患者</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>急性期：500例
プラセボ対照二重盲検期：各投与群135例

[目標被験者数の設定根拠]
症例数は主要評価項目である再燃率をもとに算定した。6ヵ月までの再燃率が実薬群で10%およびプラセボ群で25%であると仮定したとき，再燃率における有意水準5%の検定で，少なくとも90%の検出力を得るために各群135例で十分と考えた。このために必要な急性期への組み入れ例数は500例とした。</td></tr>
<tr><td>被験薬/Batch番号</td><td>ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/A95D020 (IPO: 9510308)
ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/A95D002 (IPO: 9510223).</td></tr>
<tr><td>対照薬/Batch番号</td><td>ベンラファキシンERプラセボカプセル/9510311
ベンラファキシンERプラセボカプセル/9510757</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量</td><td>1週間（7±3日）の単盲検下プラセボ観察の後，適格と判断された被験者に8週間，急性期の治療を行った。治験薬は1日1回，朝食後投与とした。

＜急性期＞
Day 1～7：ベンラファキシンER 37.5 mg/日または75 mg/日を投与（二重盲検）
Day 8～14：ベンラファキシンER 75 mg/日を投与（二重盲検）
Day 15～28：ベンラファキシンER 75 mg/日または150 mg/日を投与（非盲検）
Day 29～56：ベンラファキンシンER 75 mg/日，150 mg/日または225 mg/日のいずれかを投与（非盲検）

6ヵ月間のプラセボ対照二重盲検期への移行基準を満たした被験者は，急性期の最終日（Day 56）にベンラファキシンER群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。

＜プラセボ対照二重盲検期，漸減期＞
ベンラファキシンER群の被験者は急性期の最終日と同用量（75 mg/日，150 mg/日または225 mg/日）を投与した。また，急性期の最終日に150 mg/日あるいは225 mg/日を投与したプラセボ群の被験者は，Day 57～70に投与量を漸減した。Day 71～240は，ベンラファキシンER 75 mgあるいはプラセボを1～3カプセル投与した。治験を完了または中止する被験者は，1週毎に1カプセルずつ漸減し，投与を終了することとした。

<table>
<tr><th>投与群</th><th colspan="3">ベンラファキシンER群</th><th colspan="3">プラセボ群</th></tr>
<tr><th>急性期の用量 (mg/日)</th><th>75</th><th>150</th><th>225</th><th>75</th><th>150</th><th>225</th></tr>
<tr><td>Day 57-63</td><td>1x75</td><td>2x75</td><td>3x75</td><td>1xP</td><td>1x75+1xP</td><td>2x75+1xP</td></tr>
<tr><td>Day 64-70</td><td>1x75</td><td>2x75</td><td>3x75</td><td>1xP</td><td>2xP</td><td>1x75+2xP</td></tr>
<tr><td>Day 71-240</td><td>1x75</td><td>2x75</td><td>3x75</td><td>1xP</td><td>2xP</td><td>3xP</td></tr>
<tr><td>Day 241-247</td><td>0</td><td>1x75</td><td>2x75</td><td>0</td><td>1xP</td><td>2xP</td></tr>
<tr><td>Day 248-254</td><td>0</td><td>0</td><td>1x75</td><td>0</td><td>0</td><td>1xP</td></tr>
</table>
75：ベンラファキシンER 75 mgカプセル，P：プラセボカプセル</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>急性期：8週間，プラセボ対照二重盲検期：6ヵ月間，漸減期：2週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性評価項目：
主要評価項目
再燃率（再燃した被験者の割合）
以下のa）～c）のいずれかの場合を再燃と定義した。
a）DSM-IV分類による大うつ病性障害に合致し，かつCGI-S≥4
b）連続した2回の評価でCGI-S≥4
c）治験を中止した被験者で最終評価時のCGI-S≥4</td></tr>
</table>

項目	内容
	その他の評価項目 HAM-D_{21}合計点，HAM-D抑うつ気分，MADRS合計点，CGI-S **安全性評価項目：** 有害事象，体重，バイタルサイン，臨床検査，心電図に基づいて安全性を評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有意水準：** 検定はすべて両側検定とし，有意水準は5%とした。 **有効性：** 主要評価項目はプラセボ対照二重盲検期に移行した被験者の再燃率とした。プラセボ対照二重盲検期移行後に治験薬の投与を受け，1回以上CGI-Sの評価が行われた被験者を対象として，再燃までの時間を生存時間解析法により解析した。再燃までの時間の分布をKaplan-Meier法で推定し，ログランク検定で比較した。HAM-D_{21}合計点，HAM-D抑うつ気分，MADRS合計点，CGI-Sの評価については，プラセボ対照二重盲検期の各評価時に，投与群および施設を要因，ベースライン値を共変量とした共分散分析により評価した。各評価時点の観測データでの解析に加え，LOCF法を用いた解析も行った。 **安全性：** 有害事象については，投与群別，器官分類別に集計した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted], MD他12名
治験実施医療機関	[redacted]他12施設
公表文献	なし
治験期間	1996年6月～1998年4月

41.2. 被験者の内訳および特性

500 例が急性期に組み入れられ，治験薬の投与が確認できた 490 例を安全性解析対象，480 例を有効性解析対象（ITT）とした。401 例が急性期の投与を終了した。

急性期終了後，328 例がプラセボ対照二重盲検期に移行し，治験薬の投与が確認できた 318 例（プラセボ群 157 例，ベンラファキシン ER 群 161 例）を安全性解析対象，292 例（プラセボ群 138 例，ベンラファキシン ER 群 154 例）を有効性の解析対象集団（Survival analysis）とした。

Table 41-1. 被験者の内訳：370-US

急性期	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日
組み入れ例数	500
安全性解析対象例数	490
有効性解析対象例数（ITT）	480

プラセボ対照二重盲検期	プラセボ群	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日群
組み入れ例数	163	165
安全性解析対象例数	157	161
有効性解析対象例数		
Survival analysis	138	154
ITT	139	154

治験総括報告書 Table 8.1E, Table 9.1A より引用

急性期では 89 例（18.2%），プラセボ対照二重盲検期ではプラセボ群 115 例（73.2%），ベンラファキシン ER 群 82 例（50.9%）が治験を中止した。急性期での有害事象による中止は 40 例（8.2%），効果不十分による中止は 13 例（2.7%）であった。また，プラセボ対照二重盲検期での有害事象による中止はプラセボ群 16 例（10.2%），ベンラファキシン ER 群 12 例（7.5%），効果不十分による中止はプラセボ群 66 例（42.0%），ベンラファキシン ER 群 39 例（24.2%）であった。

Table 41-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：370-US

急性期	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 N=490
中止例数（%）	89 (18.2)
有害事象発現	40 (8.2)
来院せず	23 (4.7)
中止の申し入れ	9 (1.8)
効果不十分	13 (2.7)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.2)
その他，非医学的事象	3 (0.6)

プラセボ対照二重盲検期	プラセボ群 N=157	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日群 N=161
中止例数（%）	115 (73.2)	82 (50.9)*
有害事象発現	16 (10.2)	12 (7.5)
来院せず	22 (14.0)	14 (8.7)
中止の申し入れ	7 (4.5)	7 (4.3)
効果不十分	66 (42.0)	39 (24.2)*
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.6)	2 (1.2)
その他，医学的事象	0	3 (1.9)
その他，非医学的事象	3 (1.9)	5 (3.1)

*：$p<0.001$（Fisher の正確検定）
中止理由の内訳は主理由別に集計した（副次理由は含めていない）。
治験総括報告書 Table 8.1.1A から引用

急性期およびプラセボ対照二重盲検期における被験者背景を Table 41-3 に示した。プラセボ対照二重盲検期において，投与群間に被験者背景の偏りは認められなかった。

Table 41-3. 被験者背景：370-US

	急性期	プラセボ対照二重盲検期			
		安全性解析対象集団		Survival-analysis 対象集団	
	ベンラファキシン ER N=490[a]	プラセボ群 N=157	ベンラファキシン ER 群 N=161	プラセボ群 N=138	ベンラファキシン ER 群 N=154
年齢 (歳)					
平均値	42.0	41.0	42.6	40.7	42.9
標準偏差	10.8	10.6	9.8	10.4	9.8
範囲	18-79	19-66	21-75	19-66	21-75
性別					
女	308 (62.9)	99 (63.1)	105 (65.2)	86 (62.3)	102 (66.2)
男	182 (37.1)	58 (36.9)	56 (34.8)	52 (37.7)	52 (33.8)
人種					
白人	455 (92.9)	148 (94.3)	155 (96.3)	130 (94.2)	149 (96.8)
黒人	15 (3.1)	2 (1.3)	4 (2.5)	2 (1.4)	3 (1.9)
ヒスパニック	14 (2.9)	3 (1.9)	2 (1.2)	2 (1.4)	2 (1.3)
アジア系	3 (0.6)	3 (1.9)	0	3 (2.2)	0
その他	3 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
体重 (kg)					
平均値	79.4	79.5	80.4	79.3	79.8
標準偏差	22.2	21.6	23.4	22.0	22.8
範囲	42～195	46～142	44～148	46～138	44～148
HAM-D_{21}合計点					
平均値	24.5	6.4	6.5	6.4	6.5
標準偏差	3.5	3.0	2.9	3.1	2.9
範囲	18～37	0～20	0～13	0～20	0～13
MADRS合計点					
平均値	28.0	7.2	7.4	7.2	7.4
標準偏差	5.6	4.7	4.6	4.6	4.6
範囲	8～45	0～21	0～21	0～19	0～21
CGI-S					
1. なし	0	67 (42.7)	58 (36.0)	60 (43.5)	57 (37.0)
2. 境界域	0	51 (32.5)	61 (37.9)	45 (32.6)	57 (37.0)
3. 軽度	7 (1.4)	38 (24.2)	42 (26.1)	32 (23.2)	40 (26.0)
4. 中等度	386 (78.9)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
5. 高度	93 (19.0)	0	0	0	0
6. 重度	3 (0.6)	0	0	0	0

a：CGI-S のみ N=489　　（ ）：%
PGM 実行日:2014-08-07 9:23:57

41.3. 有効性の結果

41.3.1. 急性期

CGI-S，HAM-D_{21} 合計点，HAM-D 抑うつ気分，MADRS 合計点の経時的推移を Table 41-4 に示した。いずれの評価項目においても，急性期を通して減少が認められた。

Table 41-4. 有効性評価項目の経時的推移：370-US

評価項目 評価時期	N	平均値	変化量
CGI-S			
ベースライン	479	4.19	
1 週	467	3.97	–0.22
2 週	453	3.67	–0.52
4 週	414	3.19	–0.98
8 週	341	2.18	–1.98
HAM-D_{21} 合計点			
ベースライン	480	24.53	
1 週	468	20.73	–3.82
2 週	454	17.72	–6.79
4 週	415	14.38	–10.09
8 週	343	8.53	–15.93
HAM-D 抑うつ気分			
ベースライン	480	2.73	
1 週	468	2.26	–0.47
2 週	454	1.93	–0.80
4 週	415	1.54	–1.17
8 週	343	0.78	–1.94
MADRS 合計点			
ベースライン	480	28.06	
1 週	468	24.43	–3.65
2 週	454	21.30	–6.76
4 週	415	16.88	–11.05
8 週	343	10.10	–17.71

治験総括報告書 Table 9.4.1A から引用

41.3.2. プラセボ対照二重盲検期

プラセボ対照二重盲検期における非再燃率の推移を Table 41-5 に示し，Kaplan-Meier 推定値を Figure 41-1 に示した。

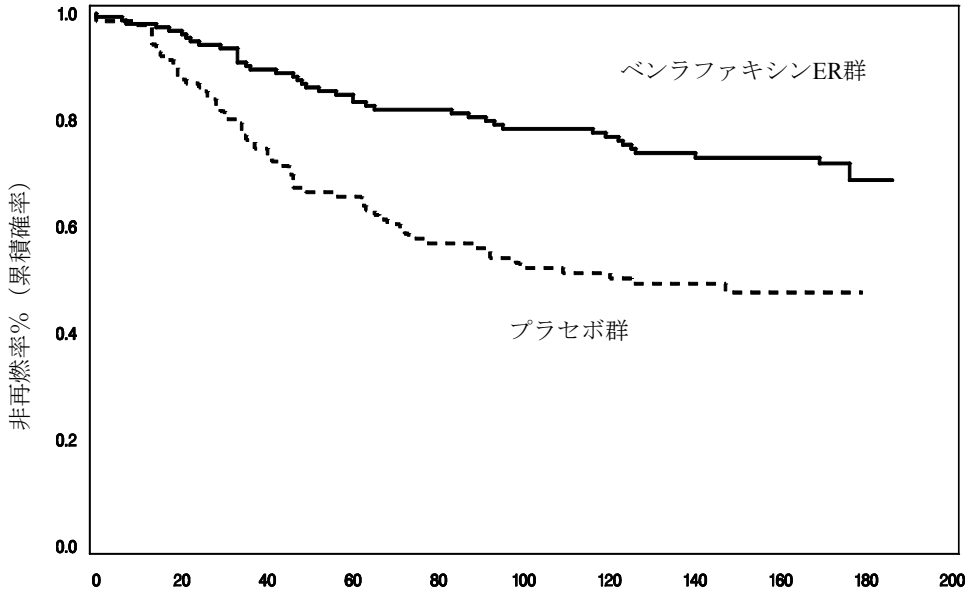
Survival-Analysis 集団における 6 ヵ月後の再燃率は，プラセボ群で 52%，ベンラファキシン ER 群で 28%であった。6 ヵ月の二重盲検期を通して，プラセボ群に比べベンラファキシン ER 群における再燃率は低く，統計的に有意な差が認められた（ログランク検定，p≤0.001）。

Table 41-5. 非再燃率（Survival-Analysis 集団）：370-US

	プラセボ群 N=138			ベンラファキシン ER 群 N=154		
評価時期	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 41-1. 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

$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点，MADRS 合計点，CGI-S の経時的推移をそれぞれ Table 41-6～Table 41-8 に示した。すべての評価項目において，プラセボ対照二重盲検期 1 ヵ月目より 6 ヵ月目まで，ベンラファキシン ER 群の平均値はプラセボ群に比べ低く，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 41-6. 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	PBO	139	6.4		
	VEN ER	154	6.6		
1 ヵ月	PBO	117	11.4(10.1～12.7)	5.0	0.003
	VEN ER	144	8.9(7.7～10.0)	2.5	
2 ヵ月	PBO	78	8.9(7.7～10.2)	2.6	0.013
	VEN ER	125	7.0(6.0～ 8.0)	0.6	
3 ヵ月	PBO	63	8.9(7.5～10.4)	2.6	0.013
	VEN ER	113	6.7(5.7～7.8)	0.4	
4 ヵ月	PBO	53	7.6(6.1～9.1)	1.3	0.233
	VEN ER	102	6.5(5.5～7.6)	0.2	
5 ヵ月	PBO	47	7.1(5.7～8.6)	1.0	0.170
	VEN ER	90	6.0(5.0～6.9)	–0.2	
6 ヵ月	PBO	40	6.9(5.5～8.4)	0.9	0.080
	VEN ER	77	5.4(4.4～6.4)	–0.6	
最終評価時（LOCF）	PBO	117	13.3(11.8～14.9)	6.9	<0.001
	VEN ER	144	9.1(7.8～10.4)	2.7	

PBO：プラセボ群，VEN ER：ベンラファキシン ER 群
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

Table 41-7. MADRS 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	PBO	139	7.2		
	VEN ER	154	7.4		
1 ヵ月	PBO	117	13.6 (11.8～15.3)	6.3	0.002
	VEN ER	144	10.0 (8.5～11.5)	2.7	
2 ヵ月	PBO	78	10.7 (9.0～12.4)	3.5	0.005
	VEN ER	124	7.8 (6.5～ 9.1)	0.6	
3 ヵ月	PBO	63	10.3 (8.3～12.3)	3.1	0.026
	VEN ER	113	7.6 (6.1～ 9.1)	0.4	
4 ヵ月	PBO	54	7.9 (6.0～ 9.9)	0.9	0.444
	VEN ER	102	7.1 (5.7～ 8.4)	0.0	
5 ヵ月	PBO	47	7.6 (5.7～ 9.5)	0.7	0.189
	VEN ER	91	6.2 (4.9～ 7.5)	–0.7	
6 ヵ月	PBO	40	7.3 (5.4～ 9.1)	0.6	0.084
	VEN ER	77	5.3 (4.0～ 6.6)	–1.4	
最終評価時（LOCF）	PBO	117	16.4 (14.4～18.4)	9.2	<0.001
	VEN ER	144	10.7 (8.9～12.4)	3.4	

PBO：プラセボ群，VEN ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
治験総括報告書Table S9-5から引用

Table 41-8. CGI-S 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	PBO	139	1.8		
	VEN ER	154	1.9		
1 ヵ月	PBO	116	2.5 (2.3～2.7)	0.7	0.005
	VEN ER	143	2.1 (1.9～2.3)	0.3	
2 ヵ月	PBO	78	2.2 (1.9～2.4)	0.3	0.018
	VEN ER	125	1.8 (1.7～2.0)	0.0	
3 ヵ月	PBO	63	2.0 (1.7～2.3)	0.2	0.119
	VEN ER	113	1.8 (1.6～2.0)	–0.1	
4 ヵ月	PBO	54	1.9 (1.6～2.2)	0.1	0.303
	VEN ER	102	1.7 (1.5～1.9)	–0.1	
5 ヵ月	PBO	48	1.8 (1.6～2.1)	0.0	0.258
	VEN ER	91	1.7 (1.5～1.9)	–0.1	
6 ヵ月	PBO	40	1.8 (1.5～2.0)	0.0	0.254
	VEN ER	77	1.6 (1.4～1.8)	–0.2	
最終評価時（LOCF）	PBO	116	2.8 (2.6～3.0)	1.0	<0.001
	VEN ER	144	2.1 (1.9～2.3)	0.3	

PBO：プラセボ群，VEN ER：ベンラファキシン ER 群
a. ベースラインは算術平均
治験総括報告書 Table S9-6 から引用

41.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 41-9 に示した。

有害事象の発現率は，急性期 94.7%，プラセボ対照二重盲検期のプラセボ群 93.0%，ベンラファキシン ER 群 96.9%であった。そのうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は，急性期 89.0%，プラセボ対照二重盲検期のプラセボ群 82.8%，ベンラファキシン ER 群 91.3%であった。重篤な有害事象の発現は，急性期 6 例，プラセボ対照二重盲検期のプラセボ群 4 例，ベンラファキシン ER 群 9 例，有害事象による中止例は，急性期 51 例（10.4%），プラセボ対照二重盲検期のプラセボ群 18 例（11.5%），ベンラファキシン ER 群 17 例（10.6%）であった。

Table 41-9. 安全性の結果要約：370-US

	急性期 N=490	プラセボ対照二重盲検期	
		プラセボ群 N=157	ベンラファキシン ER 群 N=161
有害事象発現例数（%）	464 (94.7)	146 (93.0)	156 (96.9)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）[a]	436 (89.0)	130 (82.8)	147 (91.3)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）[b]	390 (79.6)	117 (74.5)	121 (75.2)
有害事象発現件数[a]	2048	755	977
有害事象発現件数[b]	2007	742	946
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	1598	521	553
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	1555	516	542
重篤な有害事象発現例数（%）	6 (1.2)	4 (2.5)	9 (5.6)
有害事象による中止例数（%）[a]	51 (10.4)	18 (11.5)	17 (10.6)
有害事象による中止例数（%）[b]	49 (10.0)	18 (11.5)	11 (6.8)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果
b. 総括報告書作成時結果

41.4.1. 有害事象

41.4.1.1. 急性期

急性期における有害事象の要約を器官別に Table 41-10 に示した。

急性期において 10%以上に発現した有害事象は, 頭痛（37.6%）, 悪心（28.4%）, 口内乾燥（21.8%）, 不眠症（16.9%）, 便秘（16.3%）, 浮動性めまい（14.1%）, 疲労（11.0%）, 食欲減退（11.0%）, 多汗症（10.8%）であった。

Table 41-10. 急性期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 N=490 因果関係を問わない	 因果関係を否定できない
発現例数（%）	464 (94.7)	436 (89.0)
血液およびリンパ系障害	3 (0.6)	2 (0.4)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ節症	2 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	23 (4.7)	22 (4.5)
動悸	22 (4.5)	21 (4.3)
心室性期外収縮	1 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	18 (3.7)	11 (2.2)
耳の障害	1 (0.2)	0
耳痛	6 (1.2)	1 (0.2)
耳鳴	10 (2.0)	9 (1.8)
回転性めまい	1 (0.2)	0
耳不快感	2 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	34 (6.9)	32 (6.5)
眼精疲労	1 (0.2)	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.2)	0
眼乾燥	5 (1.0)	5 (1.0)
眼の障害	1 (0.2)	1 (0.2)
散瞳	7 (1.4)	7 (1.4)
眼充血	1 (0.2)	1 (0.2)
羞明	1 (0.2)	1 (0.2)
霧視	13 (2.7)	12 (2.4)
視力低下	1 (0.2)	1 (0.2)
視力障害	3 (0.6)	3 (0.6)
眼そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	308 (62.9)	288 (58.8)
腹部不快感	11 (2.2)	8 (1.6)
腹部膨満	4 (0.8)	4 (0.8)
腹痛	5 (1.0)	2 (0.4)
上腹部痛	12 (2.4)	6 (1.2)
アフタ性口内炎	1 (0.2)	0
呼気臭	1 (0.2)	1 (0.2)
便秘	80 (16.3)	73 (14.9)
齲歯	1 (0.2)	0
下痢	47 (9.6)	40 (8.2)
口内乾燥	107 (21.8)	107 (21.8)
消化不良	38 (7.8)	30 (6.1)
嚥下障害	2 (0.4)	2 (0.4)
おくび	1 (0.2)	1 (0.2)
変色便	1 (0.2)	1 (0.2)
鼓腸	34 (6.9)	33 (6.7)
食中毒	2 (0.4)	0
胃炎	2 (0.4)	2 (0.4)
口唇腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	139 (28.4)	131 (26.7)
口腔内痛	1 (0.2)	0
直腸出血	1 (0.2)	0
レッチング	1 (0.2)	1 (0.2)
舌障害	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 41-10. 急性期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 N=490 因果関係を問わない	 因果関係を否定できない
歯の障害	2 (0.4)	2 (0.4)
歯痛	7 (1.4)	1 (0.2)
嘔吐	10 (2.0)	7 (1.4)
口の錯感覚	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	98 (20.0)	85 (17.3)
無力症	15 (3.1)	14 (2.9)
胸部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
悪寒	6 (1.2)	6 (1.2)
嚢胞	1 (0.2)	0
顔面痛	1 (0.2)	0
疲労	54 (11.0)	51 (10.4)
異常感	2 (0.4)	2 (0.4)
びくびく感	3 (0.6)	3 (0.6)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	1 (0.2)
易刺激性	14 (2.9)	13 (2.7)
末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
疼痛	8 (1.6)	3 (0.6)
発熱	4 (0.8)	0
不活発	1 (0.2)	1 (0.2)
口渇	4 (0.8)	4 (0.8)
免疫系障害	6 (1.2)	0
過敏症	3 (0.6)	0
季節性アレルギー	3 (0.6)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	93 (19.0)	6 (1.2)
虫垂炎	1 (0.2)	0
気管支炎	1 (0.2)	0
膀胱炎	2 (0.4)	0
耳感染	2 (0.4)	0
真菌感染	1 (0.2)	0
ウイルス性胃腸炎	4 (0.8)	0
ヘルペスウイルス感染	2 (0.4)	0
感染	2 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	14 (2.9)	0
鼻咽頭炎	25 (5.1)	0
外耳炎	1 (0.2)	0
咽頭炎	2 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0
鼻炎	5 (1.0)	2 (0.4)
副鼻腔炎	15 (3.1)	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.2)	0
上気道感染	21 (4.3)	0
尿路感染	4 (0.8)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	0
歯肉感染	1 (0.2)	0
白癬感染	1 (0.2)	0
細菌性性器感染	1 (0.2)	0
切開部位感染	1 (0.2)	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0

Table 41-10. 急性期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 N=490 因果関係を問わない	 因果関係を否定できない
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0
傷害，中毒および処置合併症	28 (5.7)	3 (0.6)
足関節部骨折	1 (0.2)	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0
角膜擦過傷	1 (0.2)	0
足骨折	2 (0.4)	0
手骨折	1 (0.2)	0
損傷	7 (1.4)	2 (0.4)
裂傷	2 (0.4)	0
靭帯捻挫	4 (0.8)	1 (0.2)
サンバーン	1 (0.2)	0
肉離れ	5 (1.0)	0
挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)
関節損傷	1 (0.2)	0
処置による疼痛	2 (0.4)	0
臨床検査	20 (4.1)	19 (3.9)
血圧上昇	7 (1.4)	7 (1.4)
心拍数増加	1 (0.2)	1 (0.2)
体重減少	9 (1.8)	9 (1.8)
体重増加	2 (0.4)	1 (0.2)
眼科検査	2 (0.4)	2 (0.4)
代謝および栄養障害	60 (12.2)	60 (12.2)
食欲亢進	4 (0.8)	4 (0.8)
食物渇望	2 (0.4)	2 (0.4)
食欲減退	54 (11.0)	54 (11.0)
筋骨格系および結合組織障害	67 (13.7)	21 (4.3)
関節痛	10 (2.0)	1 (0.2)
関節炎	2 (0.4)	0
背部痛	19 (3.9)	1 (0.2)
骨痛	1 (0.2)	0
滑液包炎	1 (0.2)	0
軟骨軟化症	1 (0.2)	0
筋痙縮	2 (0.4)	0
筋攣縮	4 (0.8)	3 (0.6)
筋力低下	2 (0.4)	2 (0.4)
筋骨格痛	4 (0.8)	0
筋肉痛	14 (2.9)	5 (1.0)
頚部痛	7 (1.4)	1 (0.2)
四肢痛	4 (0.8)	1 (0.2)
顎痛	1 (0.2)	0
開口障害	2 (0.4)	2 (0.4)
筋緊張	4 (0.8)	4 (0.8)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0
筋骨格硬直	3 (0.6)	2 (0.4)
神経系障害	287 (58.6)	251 (51.2)
アカシジア	1 (0.2)	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)	1 (0.2)
運動失調	1 (0.2)	1 (0.2)
協調運動異常	1 (0.2)	1 (0.2)
注意力障害	9 (1.8)	9 (1.8)

Table 41-10. 急性期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 N=490 因果関係を問わない	 因果関係を否定できない
浮動性めまい	69 (14.1)	68 (13.9)
構語障害	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚異常	5 (1.0)	5 (1.0)
頭痛	184 (37.6)	145 (29.6)
過眠症	2 (0.4)	2 (0.4)
筋緊張亢進	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚減退	1 (0.2)	1 (0.2)
筋緊張低下	1 (0.2)	1 (0.2)
嗜眠	11 (2.2)	11 (2.2)
記憶障害	1 (0.2)	1 (0.2)
片頭痛	8 (1.6)	2 (0.4)
ミオクローヌス	5 (1.0)	5 (1.0)
眼振	1 (0.2)	1 (0.2)
錯感覚	10 (2.0)	10 (2.0)
精神運動亢進	4 (0.8)	4 (0.8)
鎮静	14 (2.9)	14 (2.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	14 (2.9)	4 (0.8)
傾眠	37 (7.6)	36 (7.3)
昏迷	1 (0.2)	1 (0.2)
失神	1 (0.2)	1 (0.2)
緊張性頭痛	3 (0.6)	2 (0.4)
振戦	23 (4.7)	23 (4.7)
視野欠損	1 (0.2)	1 (0.2)
睡眠の質低下	8 (1.6)	8 (1.6)
精神障害	186 (38.0)	175 (35.7)
異常な夢	14 (2.9)	14 (2.9)
激越	9 (1.8)	9 (1.8)
怒り	1 (0.2)	1 (0.2)
無オルガズム症	22 (4.5)	22 (4.5)
不安	30 (6.1)	28 (5.7)
無感情	2 (0.4)	2 (0.4)
歯ぎしり	10 (2.0)	10 (2.0)
錯乱状態	2 (0.4)	2 (0.4)
離人症	4 (0.8)	4 (0.8)
うつ病	2 (0.4)	2 (0.4)
現実感消失	1 (0.2)	1 (0.2)
失見当識	6 (1.2)	6 (1.2)
情動障害	1 (0.2)	1 (0.2)
幻覚	2 (0.4)	2 (0.4)
敵意	1 (0.2)	1 (0.2)
軽躁	1 (0.2)	1 (0.2)
初期不眠症	8 (1.6)	8 (1.6)
不眠症	83 (16.9)	76 (15.5)
リビドー減退	30 (6.1)	30 (6.1)
中期不眠症	8 (1.6)	8 (1.6)
神経過敏	13 (2.7)	13 (2.7)
強迫性障害	1 (0.2)	1 (0.2)
オルガズム異常	6 (1.2)	6 (1.2)
パニック発作	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 41-10. 急性期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 N=490 因果関係を問わない	 因果関係を否定できない
パニック反応	1 (0.2)	0
落ち着きのなさ	11 (2.2)	11 (2.2)
睡眠障害	1 (0.2)	1 (0.2)
自殺念慮	1 (0.2)	0
緊張	6 (1.2)	6 (1.2)
思考異常	3 (0.6)	3 (0.6)
大うつ病	1 (0.2)	0
精神活動過多	1 (0.2)	1 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	4 (0.8)	4 (0.8)
腎および尿路障害	30 (6.1)	28 (5.7)
膀胱痛	1 (0.2)	1 (0.2)
着色尿	2 (0.4)	2 (0.4)
排尿困難	6 (1.2)	6 (1.2)
血尿	1 (0.2)	0
失禁	1 (0.2)	1 (0.2)
尿意切迫	1 (0.2)	1 (0.2)
夜間頻尿	1 (0.2)	1 (0.2)
頻尿	14 (2.9)	13 (2.7)
排尿躊躇	7 (1.4)	7 (1.4)
尿閉	1 (0.2)	1 (0.2)
尿異常	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	55 (11.2)	35 (7.1)
無月経	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房腫大	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房腫瘤	2 (0.4)	0
乳房痛	1 (0.2)	1 (0.2)
月経困難症	16 (3.3)	1 (0.2)
射精遅延	11 (2.2)	11 (2.2)
射精障害	1 (0.2)	1 (0.2)
射精不能	1 (0.2)	1 (0.2)
月経過多	2 (0.4)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.2)	1 (0.2)
不正子宮出血	1 (0.2)	1 (0.2)
卵巣嚢胞	1 (0.2)	0
骨盤痛	1 (0.2)	0
月経前症候群	1 (0.2)	0
性機能不全	3 (0.6)	3 (0.6)
精巣痛	2 (0.4)	2 (0.4)
腟分泌物	2 (0.4)	1 (0.2)
月経前頭痛	1 (0.2)	0
男性性機能不全	4 (0.8)	4 (0.8)
乳房障害	1 (0.2)	1 (0.2)
勃起不全	10 (2.0)	10 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	70 (14.3)	30 (6.1)
喘息	2 (0.4)	1 (0.2)
咳嗽	12 (2.4)	3 (0.6)
呼吸困難	3 (0.6)	3 (0.6)
鼻出血	1 (0.2)	0
しゃっくり	2 (0.4)	1 (0.2)
過換気	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 41-10. 急性期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg/日 N=490 因果関係を問わない	 因果関係を否定できない
喉頭痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻閉	11 (2.2)	1 (0.2)
鼻乾燥	2 (0.4)	1 (0.2)
呼吸障害	1 (0.2)	0
鼻漏	1 (0.2)	0
副鼻腔うっ血	9 (1.8)	2 (0.4)
咽喉刺激感	2 (0.4)	1 (0.2)
咽喉絞扼感	1 (0.2)	1 (0.2)
あくび	14 (2.9)	13 (2.7)
気道うっ血	2 (0.4)	0
上気道うっ血	3 (0.6)	0
副鼻腔分泌過多	2 (0.4)	1 (0.2)
喀痰減少	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	17 (3.5)	1 (0.2)
上気道咳症候群	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	82 (16.7)	74 (15.1)
ざ瘡	2 (0.4)	2 (0.4)
脱毛症	1 (0.2)	1 (0.2)
冷汗	1 (0.2)	1 (0.2)
接触性皮膚炎	2 (0.4)	0
皮膚乾燥	2 (0.4)	2 (0.4)
斑状出血	1 (0.2)	1 (0.2)
多汗症	53 (10.8)	50 (10.2)
寝汗	15 (3.1)	14 (2.9)
そう痒症	4 (0.8)	3 (0.6)
発疹	7 (1.4)	6 (1.2)
皮膚変色	1 (0.2)	0
外科および内科処置	1 (0.2)	0
乳房嚢胞切除	1 (0.2)	0
血管障害	37 (7.6)	35 (7.1)
毛細血管脆弱	1 (0.2)	0
潮紅	2 (0.4)	2 (0.4)
高血圧	5 (1.0)	5 (1.0)
起立性低血圧	3 (0.6)	3 (0.6)
末梢冷感	1 (0.2)	1 (0.2)
血管拡張	6 (1.2)	6 (1.2)
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)
ほてり	21 (4.3)	19 (3.9)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

41.4.1.2. プラセボ対照二重盲検期

プラセボ対照二重盲検期における有害事象の要約を器官別に Table 41-11 に示した。

いずれかの投与群において，10%以上に発現した有害事象は，頭痛（プラセボ群 31.8%，ベンラファキシン ER 群 35.4%，以下同順），浮動性めまい（33.1%，32.3%），悪心（21.7%，20.5%），不眠症（15.3%，18.6%），便秘（9.6%，18.6%），口内乾燥（14.6%，16.1%），多汗症（12.1%，16.1%），上気道感染（6.4%，13.7%），下痢（8.9%，13.0%），疲労（11.5%，11.8%），異常な

夢（7.0%，11.2%），鼻咽頭炎（10.8%，10.6%），不安（10.2%，8.7%），易刺激性（10.2%，6.2%）であった。

Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

	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	**プラセボ群 N=157**	**ベンラファキシンER群 N=161**	**プラセボ群 N=157**	**ベンラファキシンER群 N=161**
発現例数（%）	146 (93.0)	156 (96.9)	130 (82.8)	147 (91.3)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	4 (2.5)
内出血発生の増加傾向	0	3 (1.9)	0	3 (1.9)
リンパ節症	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	0
血小板減少症	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
心臓障害	2 (1.3)	5 (3.1)	2 (1.3)	5 (3.1)
動悸	1 (0.6)	5 (3.1)	1 (0.6)	5 (3.1)
頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
過度驚愕	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	15 (9.6)	15 (9.3)	9 (5.7)	9 (5.6)
難聴	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
耳の障害	3 (1.9)	1 (0.6)	0	0
耳痛	1 (0.6)	3 (1.9)	0	1 (0.6)
聴覚過敏	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
耳鳴	7 (4.5)	7 (4.3)	7 (4.5)	7 (4.3)
回転性めまい	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
耳閉	2 (1.3)	0	0	0
耳不快感	0	2 (1.2)	0	0
中耳滲出液	0	1 (0.6)	0	0
内分泌障害	0	1 (0.6)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.6)	0	0
眼障害	14 (8.9)	10 (6.2)	12 (7.6)	8 (5.0)
眼乾燥	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
眼の障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
眼刺激	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
散瞳	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)
羞明	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
網膜症	1 (0.6)	0	0	0
霧視	4 (2.5)	5 (3.1)	3 (1.9)	4 (2.5)
視力障害	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
硝子体障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
眼そう痒症	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	80 (51.0)	99 (61.5)	72 (45.9)	79 (49.1)
腹部不快感	6 (3.8)	4 (2.5)	3 (1.9)	1 (0.6)
腹部膨満	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
腹痛	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
上腹部痛	4 (2.5)	4 (2.5)	3 (1.9)	2 (1.2)
アフタ性口内炎	0	3 (1.9)	0	1 (0.6)
便秘	15 (9.6)	30 (18.6)	14 (8.9)	24 (14.9)
齲歯	1 (0.6)	0	0	0
下痢	14 (8.9)	21 (13.0)	11 (7.0)	13 (8.1)
憩室	1 (0.6)	0	0	0
口内乾燥	23 (14.6)	26 (16.1)	21 (13.4)	26 (16.1)
消化不良	9 (5.7)	9 (5.6)	6 (3.8)	6 (3.7)

Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

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	
	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161
鼓腸	10 (6.4)	9 (5.6)	10 (6.4)	8 (5.0)
胃炎	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
痔核	0	2 (1.2)	0	0
悪心	34 (21.7)	33 (20.5)	31 (19.7)	28 (17.4)
口腔内痛	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
唾液腺腫大	1 (0.6)	0	0	0
歯の障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
歯痛	3 (1.9)	8 (5.0)	0	0
嘔吐	8 (5.1)	10 (6.2)	5 (3.2)	1 (0.6)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
口の錯感覚	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (30.6)	51 (31.7)	39 (24.8)	32 (19.9)
無力症	6 (3.8)	6 (3.7)	6 (3.8)	3 (1.9)
胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
悪寒	3 (1.9)	2 (1.2)	3 (1.9)	1 (0.6)
泣き	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
疲労	18 (11.5)	19 (11.8)	18 (11.5)	15 (9.3)
異常感	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
びくびく感	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
治癒不良	1 (0.6)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (1.9)	4 (2.5)	3 (1.9)	0
易刺激性	16 (10.2)	10 (6.2)	14 (8.9)	7 (4.3)
局所腫脹	1 (0.6)	0	0	0
倦怠感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
疼痛	7 (4.5)	9 (5.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
発熱	3 (1.9)	6 (3.7)	0	1 (0.6)
口渇	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
免疫系障害	2 (1.3)	6 (3.7)	0	0
過敏症	0	1 (0.6)	0	0
複合アレルギー	2 (1.3)	3 (1.9)	0	0
季節性アレルギー	0	2 (1.2)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	49 (31.2)	75 (46.6)	2 (1.3)	3 (1.9)
気管支炎	5 (3.2)	6 (3.7)	0	1 (0.6)
蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	0
膀胱炎	0	2 (1.2)	0	0
耳感染	0	2 (1.2)	0	0
真菌感染	0	1 (0.6)	0	0
胃腸炎	0	1 (0.6)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (1.3)	7 (4.3)	0	0
単純ヘルペス	0	1 (0.6)	0	0
感染	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
インフルエンザ	9 (5.7)	15 (9.3)	1 (0.6)	0
喉頭炎	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0
下気道感染	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
鼻咽頭炎	17 (10.8)	17 (10.6)	0	0

Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

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	
	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161
外耳炎	0	2 (1.2)	0	0
中耳炎	0	1 (0.6)	0	0
咽頭炎	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	3 (1.9)	0	0
肺炎	0	2 (1.2)	0	0
鼻炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
副鼻腔炎	8 (5.1)	12 (7.5)	1 (0.6)	0
皮膚感染	1 (0.6)	0	0	0
上気道感染	10 (6.4)	22 (13.7)	0	0
水痘	1 (0.6)	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
白癬感染	0	1 (0.6)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (0.6)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.6)	2 (1.2)	0	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	11 (7.0)	16 (9.9)	2 (1.3)	3 (1.9)
転倒	0	1 (0.6)	0	0
足骨折	1 (0.6)	0	0	0
手骨折	1 (0.6)	0	0	0
頭部損傷	1 (0.6)	0	0	0
損傷	1 (0.6)	8 (5.0)	0	1 (0.6)
靱帯捻挫	1 (0.6)	5 (3.1)	0	1 (0.6)
筋損傷	0	1 (0.6)	0	0
交通事故	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
肉離れ	3 (1.9)	0	0	0
挫傷	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
歯牙破折	1 (0.6)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	6 (3.8)	13 (8.1)	4 (2.5)	13 (8.1)
出血時間延長	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
血圧上昇	0	7 (4.3)	0	7 (4.3)
HIV 検査陽性	1 (0.6)	0	0	0
体重減少	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
体重増加	3 (1.9)	4 (2.5)	2 (1.3)	4 (2.5)
代謝および栄養障害	18 (11.5)	14 (8.7)	16 (10.2)	12 (7.5)
脱水	0	1 (0.6)	0	0
体液貯留	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
食欲亢進	7 (4.5)	3 (1.9)	6 (3.8)	3 (1.9)
食物渇望	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
食欲減退	10 (6.4)	11 (6.8)	9 (5.7)	10 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害	35 (22.3)	50 (31.1)	18 (11.5)	11 (6.8)
関節痛	7 (4.5)	9 (5.6)	5 (3.2)	1 (0.6)
関節炎	0	1 (0.6)	0	0
関節障害	0	1 (0.6)	0	0
背部痛	10 (6.4)	12 (7.5)	1 (0.6)	0
骨痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
滑液包炎	0	1 (0.6)	0	0
筋痙縮	2 (1.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	2 (1.2)

Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

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	
	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161
筋攣縮	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
筋力低下	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
筋骨格痛	4 (2.5)	3 (1.9)	0	0
筋肉痛	12 (7.6)	15 (9.3)	8 (5.1)	4 (2.5)
頚部痛	2 (1.3)	4 (2.5)	0	0
四肢痛	4 (2.5)	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.2)
多発性関節炎	0	1 (0.6)	0	0
開口障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
筋骨格硬直	1 (0.6)	5 (3.1)	0	1 (0.6)
四肢不快感	0	1 (0.6)	0	0
関節不安定	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	90 (57.3)	98 (60.9)	78 (49.7)	82 (50.9)
健忘	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
手根管症候群	0	1 (0.6)	0	0
協調運動異常	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
注意力障害	6 (3.8)	3 (1.9)	5 (3.2)	2 (1.2)
浮動性めまい	52 (33.1)	52 (32.3)	49 (31.2)	48 (29.8)
体位性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
味覚異常	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)
頭痛	50 (31.8)	57 (35.4)	39 (24.8)	36 (22.4)
過眠症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
筋緊張亢進	0	1 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	3 (1.9)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
嗜眠	4 (2.5)	0	4 (2.5)	0
記憶障害	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)
片頭痛	4 (2.5)	4 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
ミオクローヌス	0	5 (3.1)	0	5 (3.1)
神経圧迫	0	1 (0.6)	0	0
眼振	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
錯感覚	6 (3.8)	5 (3.1)	6 (3.8)	5 (3.1)
精神運動亢進	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
鎮静	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	7 (4.3)	0	3 (1.9)
傾眠	8 (5.1)	11 (6.8)	8 (5.1)	11 (6.8)
失神	0	1 (0.6)	0	0
緊張性頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
振戦	3 (1.9)	11 (6.8)	3 (1.9)	10 (6.2)
平衡障害	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
下肢静止不能症候群	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
群発頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
睡眠の質低下	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
精神障害	66 (42.0)	72 (44.7)	59 (37.6)	64 (39.8)
異常な夢	11 (7.0)	18 (11.2)	11 (7.0)	17 (10.6)
激越	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
快感消失	0	1 (0.6)	0	0
無オルガズム症	6 (3.8)	8 (5.0)	6 (3.8)	8 (5.0)
不安	16 (10.2)	14 (8.7)	12 (7.6)	9 (5.6)
無感情	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)

Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

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	
	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161
歯ぎしり	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
錯乱状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
妄想	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
うつ病	3 (1.9)	4 (2.5)	2 (1.3)	4 (2.5)
現実感消失	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
解離	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
不快気分	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
情動障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
感情の平板化	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
錯覚	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
初期不眠症	4 (2.5)	3 (1.9)	3 (1.9)	3 (1.9)
不眠症	24 (15.3)	30 (18.6)	21 (13.4)	22 (13.7)
リビドー減退	11 (7.0)	7 (4.3)	10 (6.4)	7 (4.3)
躁病	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
中期不眠症	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (0.6)	4 (2.5)
神経過敏	2 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (1.9)
悪夢	0	3 (1.9)	0	3 (1.9)
強迫性障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
オルガズム異常	2 (1.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)
パニック発作	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
パニック反応	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
浄化行動	0	1 (0.6)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
睡眠障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
ねごと	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
睡眠時驚愕	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
自殺念慮	2 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.2)
自殺企図	0	1 (0.6)	0	0
涙ぐむ	4 (2.5)	2 (1.2)	4 (2.5)	2 (1.2)
緊張	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
思考異常	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
感情不安定	1 (0.6)	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	7 (4.5)	10 (6.2)	7 (4.5)	7 (4.3)
膀胱痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
着色尿	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
排尿困難	2 (1.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)
血尿	0	1 (0.6)	0	0
失禁	0	1 (0.6)	0	0
尿意切迫	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
頻尿	4 (2.5)	3 (1.9)	4 (2.5)	3 (1.9)
排尿躊躇	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	21 (13.4)	21 (13.0)	11 (7.0)	13 (8.1)
無月経	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
乳房分泌	0	1 (0.6)	0	0
乳房腫大	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
乳房腫瘤	0	2 (1.2)	0	0

Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

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	
	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161
乳房痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
膀胱瘤	1 (0.6)	0	0	0
月経困難症	5 (3.2)	8 (5.0)	0	2 (1.2)
射精遅延	3 (1.9)	5 (3.1)	3 (1.9)	5 (3.1)
射精障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
射精不能	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
乳汁漏出症	0	1 (0.6)	0	0
月経過多	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
月経障害	1 (0.6)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.6)	0	0	0
頻発月経	0	1 (0.6)	0	0
月経前症候群	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
性機能不全	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
精巣痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
腟分泌物	0	1 (0.6)	0	0
男性性機能不全	3 (1.9)	2 (1.2)	3 (1.9)	2 (1.2)
勃起不全	2 (1.3)	4 (2.5)	2 (1.3)	4 (2.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	31 (19.7)	42 (26.1)	8 (5.1)	6 (3.7)
喘息	2 (1.3)	2 (1.2)	0	0
咳嗽	7 (4.5)	12 (7.5)	0	1 (0.6)
呼吸困難	2 (1.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.2)
鼻出血	0	1 (0.6)	0	0
喉頭浮腫	0	1 (0.6)	0	0
鼻閉	5 (3.2)	4 (2.5)	0	0
肺うっ血	0	1 (0.6)	0	0
呼吸障害	0	1 (0.6)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	2 (1.2)	0	0
副鼻腔うっ血	6 (3.8)	11 (6.8)	1 (0.6)	0
くしゃみ	1 (0.6)	0	0	0
あくび	6 (3.8)	3 (1.9)	6 (3.8)	3 (1.9)
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (0.6)	0	0
気道うっ血	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
上気道うっ血	1 (0.6)	3 (1.9)	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.6)	0	0	0
喀痰減少	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	9 (5.7)	9 (5.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	29 (18.5)	46 (28.6)	26 (16.6)	37 (23.0)
ざ瘡	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
脱毛症	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
皮膚炎	0	2 (1.2)	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0
皮膚乾燥	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
斑状出血	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
多汗症	19 (12.1)	26 (16.1)	19 (12.1)	23 (14.3)
寝汗	3 (1.9)	8 (5.0)	3 (1.9)	8 (5.0)
光線過敏性反応	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)
そう痒症	2 (1.3)	4 (2.5)	2 (1.3)	3 (1.9)
乾癬	1 (0.6)	0	0	0

Table 41-11. プラセボ対照二重盲検期における器官分類別の有害事象の要約：370-US

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	
	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161
発疹	2 (1.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	4 (2.5)
全身性皮疹	0	1 (0.6)	0	0
皮膚障害	0	1 (0.6)	0	0
皮膚刺激	0	1 (0.6)	0	0
蕁麻疹	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
社会環境	0	1 (0.6)	0	0
アルコール摂取	0	1 (0.6)	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.6)	0	0
歯内療法	0	1 (0.6)	0	0
血管障害	15 (9.6)	19 (11.8)	15 (9.6)	18 (11.2)
毛細血管脆弱	0	1 (0.6)	0	0
潮紅	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
高血圧	1 (0.6)	7 (4.3)	1 (0.6)	6 (3.7)
起立性低血圧	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
血管拡張	3 (1.9)	4 (2.5)	3 (1.9)	4 (2.5)
ほてり	12 (7.6)	8 (5.0)	12 (7.6)	8 (5.0)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

41.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

41.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した患者 19 例（急性期 6 例，プラセボ対照二重盲検期 : プラセボ群 4 例，ベンラファキシン ER 群 9 例）について以下に叙述した。

【急性期】

37004-001〔重篤な有害事象：幻覚（hallucinations）〕

患者は 20 歳女性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ, 1996 年 8 月 2 日にベンラファキシン ER の服用を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。1996 年 9 月 9 日（治験第 39 日目），患者は重度の不安およびパニック発作のため治験を中止した。治験薬（75 mg/日）の最終投与日は 1996 年 9 月 8 日であった。ロラゼパムが処方された。1996 年 9 月 11 日，被害妄想的な幻聴（一時的）があり，治験責任医師を予定外受診した。幻視および嗅覚異常もみられた。その他に，失調性歩行，不明瞭発語およびパニック発作の症状がみられた。友人によると，患者は麻薬を服用しているように見えるとともに，計画性のない漠然とした自殺思考もあったようだ。患者は宇宙人になった気分，他者が自分の頭の中で話しているような感覚および自分の考えが頭の中で響く，といった精神病的徴候が治験開始以前からあったと認識しており，他者が自分の噂話をしていると感じたことがあると認めた。患者は，以前，非論理的で一貫性を欠いた状態に陥った際に meperidine を服薬し，かなり重い有害事象を起こしたとも説明した。患者は入院を勧められたがこれを拒否し，友人の介護のもと自宅に戻った。治験責任医師の見解では，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「あるかもしれない」と判定した。

37008-169〔重篤な有害事象：うつ病（depression）〕

患者は 56 歳男性。開始用量として 37.5 mg/日に割り付けられ，1997 年 4 月 1 日よりベンラファキシン ER の服薬を開始した。投与量は誤って 300 mg/日まで 4 日間で漸増され，その後 150 mg/日まで減量した。1997 年 5 月 4 日（治験第 34 日目），患者は効果不十分を理由に治験を中止した。1997 年 5 月 10 日，患者は重度のうつ病と自殺念慮の治療ため入院した。治験責任医師は，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「あるかもしれない」と判定した。

37008-175〔重篤な有害事象：躁的反応（manic reaction）〕

患者はうつ病の入院歴（1995 年）のある 41 歳女性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ，1997 年 5 月 9 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。1997 年 5 月 22 日（治験第 14 日目）の受診後，治験薬の服薬を遵守せず，また，受診スケジュールに沿った来院もしなかった。1997 年 6 月 12 日の来院時，患者は興奮し，夫や職場に対する最近のストレスの話をするうちに，その暴れ方はどんどん激しくなっていった。患者は大声で叫び始め，大きな封筒オープナーを取り出し，上司の殺害方法を見せようとそれを振り回した。治験責任医師は，患者は殺人念慮を伴う精神性疾患の状態と判断し，救急外来を受診させ，その後精神病院に入院させた。.患者は本事象（急性躁病エピソード）のため治験を中止した。治験責任医師は，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「たぶんあり」と判定した。

37010-028〔重篤な有害事象：虫垂炎（appendicitis）〕

患者は 35 歳女性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ，1997 年 2 月 12 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。1997 年 3 月 25 日（治験第 42 日），患者は急性虫垂炎で入院した。患者は虫垂性切除手術を受け，1997 年 3 月 26 日に退院した。1997 年 4 月 8 日，患者は急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期はプラセボ群に割り付けられた。患者は効果不十分を理由に，1997 年 5 月 12 日（プラセボ対照二重盲検期第 34 日）に治験を中止した。治験責任医師は，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

37011-007〔重篤な有害事象：躁的反応（manic reaction）〕

患者は 59 歳女性。開始用量として 37.5 mg/日に割り付けられ，1996 年 11 月 13 日にベンラファキン ER の投与を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。1996 年 12 月 14 日（治験第 32 日），患者は高揚状態，活力増進，活動亢進および思考の活性化を報告した。1997 年 1 月 4 日（治験第 53 日），本事象のため患者は治験を中止し，双極性障害のクリニックに紹介された。報告によると，その時点では患者は治療の継続を希望していなかった。事後観察時の来院では，患者は気分が改善しきていると話した。治験責任医師は，本事象の重症度は軽度であり，治験薬との因果関係は「たぶんあり」と判定した。

37012-038〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は 34 歳男性。開始用量として 37.5 mg/日に割り付けられ, 1997 年 4 月 30 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 150 mg/日まで漸増された。1997 年 5 月 23 日（治験第 24 日目），患者は口内乾燥，不眠症および咳漱のため治験薬の服用を中止した。患者は，治験中止後に行う中止時の受診（1997 年 6 月 12 日）に来院しなかった。その後，患者には具体的な計画性と実行手段を伴う自殺念慮があると報告されたため入院した。治験責任医師は，本事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

【プラセボ対照二重盲検期（プラセボ群）】

37004-044〔重篤な有害事象：浮動性めまい，妄想反応，離人症／離脱症状（dizinness, paranoid reaction, depersonalization/ discontinuation symptoms）〕

患者は 48 歳男性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ, 1997 年 7 月 29 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投薬を開始した。投与量は 150 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 9 月 22 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期はプラセボ群に割り付けられた。その翌日より実施計画書に従い治験薬の漸減を開始した。1997 年 10 月 2 日（プラセボ投与 2 日後）に浮動性めまいを発現した（眼球を動かしたり，視界の端に動きがよぎると悪化）。1997 年 10 月 25 日に，前妻が自分の死を望んでいるという偏執性固定妄想が認められた。重度の離人症および涙ぐむという症状も併発していた。妄想は 4 時間以内に消失した。患者は，1997 年 10 月 26 日（プラセボ対照二重盲検期第 35 日目）に，浮動性めまいのため治験を中止した。1997 年 10 月 27 日，軽度の左右方向への眼振およびロンベルグテスト陽性が報告された。同日にベンラファキシン（Effexor IR）75 mg の投与を受けたのち，患者の浮動性めまいは著しく軽快した。治験責任医師は，患者の離脱症状について，治験薬との因果関係は「かなりあり」と判定した。

37005-018〔重篤な有害事象：外科的手術手技／線維症（surgical procedure /fibroids）〕

患者は 41 歳女性。開始用量として 37.5 mg/日に割り付けられ，1996 年 9 月 27 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1996 年 11 月 25 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期はプラセボ群に割り付けられた。1997 年 3 月 18 日（プラセボ対照二重盲検期第 113 日目），患者は効果不十分を理由に治験を中止した。中止 2 日後，患者は線維症の手術を受けた。治験責任医師は，本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

37008-170〔重篤な有害事象：躁的反応（manic reaction）〕

患者は 58 歳男性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ，1997 年 4 月 11 日よりベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 6 月 5 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期はプラセボ群に割り付けられた。1997 年 7 月 10 日（プラセボ対照二重盲検期第 35 日目），患者は易刺激性の軽躁を理由に治験を中止した。治験責任医師は，本事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は「たぶんあり」と判定した。

37011-020〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は 54 歳女性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ, 1997 年 3 月 27 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 5 月 19 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期はプラセボ群に割り付けられた。その翌日より実施計画書に従い治験薬の漸減を開始した。1997 年 6 月 1 日（プラセボ投与 3 日目），患者は突然うつ状態になり，1997 年 6 月 3 日に自殺念慮が発現した。1997 年 6 月 4 日に治験を中止した。1997 年 6 月 5 日，ベンラファキシン 37.5 mg が処方され，その後の報告で改善したことが確認された。治験医師は，本事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は「たぶんあり」と判定した。

【プラセボ対照二重盲検期（ベンラファキシン ER 群）】

37002-040〔重篤な有害事象：うつ病（depression）〕

患者 42 歳女性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ，1997 年 1 月 23 日にベンラファキシン ER の服用を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 3 月 19 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期も引き続きベンラファキシン群に割り付けられた。1997 年 4 月 11 日（ベンラファキシン ER 投与後 79 日目）, 患者は重度のうつ病を理由に治験を中止した。治験薬（225 mg/日）の最終投薬日は 1997 年 4 月 8 日であった。患者は入院し，thioridazine，クロナゼパムおよびパロキセチンの投与を受けた。治験責任医師は, 本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「あるかもしれない」と判定した。

37003-032〔重篤な有害事象：自殺企図（suicide attempt）〕

患者は 21 歳男性。開始用量として 37.5 mg/日に割り付けられ，1997 年 2 月 12 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 4 月 8 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期も引き続きベンラファキシン群に割り付けられた。1997 年 4 月 26 日（ベンラファキシン ER 投与後 74 日目），患者はメスで手首を切り自殺を図った。患者はインターネットで女性の友人の感情を傷つけるようなコメントをしてしまい嫌な気分だったと話した。学校や家族とのトラブルが多いことも報告されている。うつ病の既往（治療歴なし）はあるが，自殺に及んだことはなかった。患者は救急外来で傷口の処置を受け，自主的に治療目的で精神病棟に入院した。治験は中止された。1997 年 4 月 5 日の最終投薬時の投薬量は 225 mg/日であった。担当医師が必要な治療を行えるよう，治験コードは開示された。治験責任医師は，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

37004-042〔重篤な有害事象：錯覚感（paresthesia）〕

患者は 48 歳女性。開始用量として 37.5 mg/日に割り付けられ，1997 年 6 月 27 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 75 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 8 月 21 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期も引き続きベンラファキシン投与群に割り付けられた。1997 年 10 月 31 日（ベンラファキシン投与後 127 日目），患者は顔および手に錯覚感を覚えた。当初は手の錯覚感は腕を上げたときにのみ起こった。1997 年 12 月には，患者の指先の感覚は喪失感を増し，頬と首の周囲にほとんどずっとしびれやピリピリ感があるとした。患者は脚の動きにも影響が出ていると報告した。1998 年 1 月 2 日（ベンラファキシン ER 投与後 190 日目），患

者は本事象のために治験を中止した。患者は内科医を受診し，検査の結果，下肢の感覚が低下していることが判明した。ファレンテストにより，左手にしびれとピリピリ感があることが報告された。この症状は右手には認められなかった。報告では，左手の指 2 本に，打診後の電気的な刺激感が認められた。治験責任医師は，本事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は「たぶんあり」と判定した。

37005-041〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は 42 歳女性。開始用量として 37.5 mg/日に割り付けられ，1997 年 2 月 7 日にベンラファキシン ER の服用を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 4 月 3 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期も引き続きベンラファキシン ER 投与群に割り付けられた。1997 年 8 月 21 日（ベンラファキシン投与後 196 日目），患者に中等度の自殺念慮が発現したため，治験を中止した。同日，ベンラファキシン IR が処方され，その後の報告では改善が確認されている。治験責任医師は，本事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は「あるかもしれない」と判定した。

37006-018〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental inury）〕

患者は 46 歳女性。開始投与量として 37.5 mg/日群に割り付けられ，1996 年 10 月 22 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1996 年 12 月 19 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期も継続してベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1997 年 3 月 8 日（ベンラファキシン ER 投与後第 138 日目），患者は息子とアイスホッケーをしていて転倒，スケート刃で膝に皮膚裂傷を負った。腱損傷修復のため外科的手術が必要であった。患者は一晩入院し，1997 年 3 月 9 日に退院した。患者は 1997 年 7 月 4 日に治験を完了した。治験責任医師は，本事象と治験薬の因果関係は「なし」と判定した。

37008-120〔重篤な有害事象：肺炎（penumonia）〕

患者は喘息の既往のある 55 歳女性。開始用量は 75 mg/日に割り付けられ，1996 年 10 月 19 日にベンラファキシン ER の服用を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1996 年 12 月 12 日に急性期を終了し，プラセボ対照二重盲検期も引き続きベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1997 年 2 月 22 日（ベンラファキシン ER 投与開始後 109 日目），患者は肺炎と診断され入院した。入院中，患者はアモキシシリンで 10 日間の治療を受けた後，ticarcillin/クラブラン酸およびサルブタモールを処方された。1997 年 3 月 19 日，患者は肺炎再発により再度入院し，ユナシンおよびクラリスロマイシンを処方された。患者は 1997 年 3 月 26 日に退院し，1997 年 6 月 16 日まで治験を継続したが，そう痒症および発疹を理由に治験を中止した。治験責任医師は，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

37011-024〔重篤な有害事象：血小板減少症（thrombocytopenia）〕

患者は 38 歳女性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ，1997 年 5 月 28 日にベンラファキシン ER の服用を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 7 月 22 日に急性期を

終了し, プラセボ対照二重盲検期も引き続きベンラファキシン ER 投与群に割り付けられた。1998 年 1 月 23 日，患者は治験を完了した。1998 年 1 月 22 日，治験最終時受診の血液検査で，血小板数が 37,000/μL（基準範囲：130,000-394,000/μL）であった。それ以外は，血液学的検査の結果は正常であった。1998 年 1 月 23 日の再受診時，静脈穿刺部位に内出血が認められた。同日の血小板数は 47,000/μL であった。患者はうつ病治療のためゾロフトの投与を受けた。血液学的検査の評価は，血小板数が基準値を下回る以外は正常という判定であった。本事象に対して特に治療は行わず, 経過を観察することとした。その後の血小板数の推移は, 44,000/μL（1998 年 1 月 30 日），61,000/μL（1998 年 2 月 13 日），76,000/μL（1998 年 3 月 11 日）であった。しかし，1998 年 2 月 26 日に検査担当の技師を変更した際の結果は 93,000/μL であったため，使用した機器による誤差でないのであれば，患者の血小板数値は再度減少しており，安定した回復状態にはない可能性が示唆された。また，そうであるなら，血小板数の変動は合併症の特発性血小板減少性紫斑病の影響も考えられるとした。治験責任医師は，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

37012-005〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は 45 歳女性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ, 1996 年 8 月 15 日にベンラファキシン ER の服用を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。1996 年 10 月 9 日, 急性期を終了し，引き続きベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1996 年 10 月 16 日（ベンラファキシン ER 投与開始後 63 日目），患者は突然仕事を解雇されたと，施設に報告の電話を入れた。自殺念慮が発現し，自殺の計画（排気ガスによる車中での窒息死，あるいは治験薬または入手可能な他の薬物の過量投与）について話した。これまでの治験中の患者の状態は良好であり，1996 年 10 月 9 日の HAM-D 合計点は 10 点であった。患者は 1996 年 10 月 16 日に治験を中止し，同日精神病棟に入院した。1996 年 10 月 19 日患者は退院した。退院時の処方はベンラファキシン 300 mg/日およびロラゼパム 1 mg/日であった。患者の気分は改善し，自殺念慮も消失した。治験責任医師は，本事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

37012-027〔重篤な有害事象：感染（Infection）〕

患者は 48 歳男性。開始用量として 75 mg/日に割り付けられ，1997 年 2 月 20 日よりベンラファキシン ER の服用を開始した。投与量は 225 mg/日まで漸増された。患者は 1997 年 4 月 20 日に急性期を終了し, プラセボ対照二重盲検期も引き続きベンラファキシン ER 群に割り付けられた。1997 年 8 月 1 日（ベンラファキシン ER の服用開始後 163 日），患者は黄色ブドウ球菌感染による鼡径部リンパ節炎の治療目的で入院した。1997 年 8 月 4 日，本事象のため治験を中止した。外科的切開，ドレナージおよび抗生物質による治療が行われた。治験責任医師は，本事象の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

41.4.4. 有害事象による中止

治験中止に至った有害事象の要約を Table 41-12，Table 41-13 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，急性期 51 例（10.4%），プラセボ対照二重盲検期のプラセボ群 18 例（11.5%），ベンラファキシン ER 群 17 例（106%）であった。中止に至った有害事象

のうち発現率が 2%以上であったのは，急性期では悪心（2.2%）のみであり，プラセボ対照二重盲検期では，プラセボ群で浮動性めまい（5.7%），悪心（2.5%）であった。

Table 41-12. 中止に至った有害事象の要約（急性期）：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシンER 75～225 mg/日 N=490
発現例数（%）	51 (10.4)
心臓障害	2 (0.4)
動悸	2 (0.4)
眼障害	4 (0.8)
眼の障害	1 (0.2)
霧視	3 (0.6)
胃腸障害	16 (3.3)
便秘	2 (0.4)
下痢	2 (0.4)
口内乾燥	2 (0.4)
消化不良	1 (0.2)
嚥下障害	1 (0.2)
悪心	11 (2.2)
嘔吐	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.6)
無力症	2 (0.4)
疲労	6 (1.2)
易刺激性	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.2)
臨床検査	2 (0.4)
血圧上昇	1 (0.2)
体重減少	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.4)
食欲減退	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)
筋攣縮	1 (0.2)
神経系障害	22 (4.5)
運動失調	1 (0.2)
注意力障害	1 (0.2)
浮動性めまい	8 (1.6)
頭痛	6 (1.2)
筋緊張亢進	1 (0.2)
味覚減退	1 (0.2)
筋緊張低下	1 (0.2)
嗜眠	2 (0.4)
鎮静	7 (1.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)
振戦	2 (0.4)
精神障害	18 (3.7)
不安	1 (0.2)
無感情	1 (0.2)
錯乱状態	1 (0.2)
現実感消失	1 (0.2)
幻覚	1 (0.2)
軽躁	1 (0.2)

Table 41-12.　　中止に至った有害事象の要約（急性期）：370-US

器官分類 基本語	ベンラファキシンER 75～225 mg/日 N=490
初期不眠症	2 (0.4)
不眠症	4 (0.8)
リビドー減退	3 (0.6)
躁病	1 (0.2)
中期不眠症	1 (0.2)
神経過敏	1 (0.2)
オルガズム異常	1 (0.2)
パニック発作	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.4)
排尿躊躇	1 (0.2)
尿閉	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.4)
性機能不全	1 (0.2)
精巣痛	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (0.6)
咳嗽	1 (0.2)
しゃっくり	1 (0.2)
あくび	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.8)
多汗症	2 (0.4)
発疹	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.2)
血管障害	4 (0.8)
高血圧	2 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.2)
血管障害	1 (0.2)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

Table 41-13. 中止に至った有害事象の要約（プラセボ対照二重盲検期）：370-US

器官分類 基本語	プラセボ群 N=157	ベンラファキシンER群 N=161
発現例数（%）	18 (11.5)	17 (10.6)
耳および迷路障害	1 (0.6)	1 (0.6)
耳鳴	1 (0.6)	1 (0.6)
眼障害	0	2 (1.2)
眼乾燥	0	1 (0.6)
眼の障害	0	1 (0.6)
胃腸障害	4 (2.5)	0
悪心	4 (2.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.2)	0
疲労	3 (1.9)	0
易刺激性	2 (1.3)	0
臨床検査	0	1 (0.6)
血圧上昇	0	1 (0.6)
神経系障害	10 (6.4)	3 (1.9)
浮動性めまい	9 (5.7)	2 (1.2)
頭痛	3 (1.9)	0
片頭痛	1 (0.6)	0
錯感覚	1 (0.6)	1 (0.6)
精神障害	6 (3.8)	7 (4.3)
不安	1 (0.6)	1 (0.6)
無感情	1 (0.6)	0
うつ病	1 (0.6)	2 (1.2)
現実感消失	1 (0.6)	0
初期不眠症	0	1 (0.6)
不眠症	0	1 (0.6)
躁病	1 (0.6)	0
睡眠時驚愕	1 (0.6)	0
自殺念慮	2 (1.3)	2 (1.2)
自殺企図	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	1 (0.6)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	2 (1.2)
そう痒症	0	1 (0.6)
発疹	0	2 (1.2)
全身性皮疹	0	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)	0
血管障害	1 (0.6)	3 (1.9)
高血圧	0	3 (1.9)
ほてり	1 (0.6)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.

41.4.5. 臨床検査

個々の被験者において，臨床的に重要と判断された臨床検査値異常は，急性期 3 例（いずれもコレステロール上昇），プラセボ対照二重盲検期プラセボ群 1 例（ヘモグロビン／ヘマトクリット値減少），ベンラファキシン ER 群 3 例（血糖値上昇，血小板減少症，コレステロール上昇）に認められた。

41.4.6. その他の安全性パラメータ

体重およびバイタルサインにおいて，臨床的に重要と判断された変動は，急性期で 6 例（体重減少 2 例，高血圧 4 例），プラセボ対照二重盲検期でベンラファキシン ER 群 9 例（体重減少 1 例，体重増加 2 例，高血圧 6 例）に認められた。

また，臨床的に重要と判断された心電図異常は，急性期治療期で 1 例（心室性期外収縮）認められたが，プラセボ対照二重盲検期では認められなかった。

41.5. 結論

ベンラファキシン ER 75～225 mg/日の 8 週間投与によっ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は, 6 ヵ月間の再燃率がプラセボ群で 52%, ベンラファキシン ER 群で 28%であり，プラセボ群に比べてベンラファキシン ER 群で低く，統計的に有意な差が認められた（$p \leq 0.001$）。その他の有効性評価項目（$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点，MADRS 合計点，CGI-S）においても，最終評価時（LOCF）のベンラファキシン ER 群の平均値はプラセボ群に比べ低く，統計的に有意な差が認められた（$p<0.05$）。また，本試験で認められたベンラファキシン ER の安全性プロファイルはこれまでに実施された臨床試験成績と同様であり，安全性に問題は認められなかった。

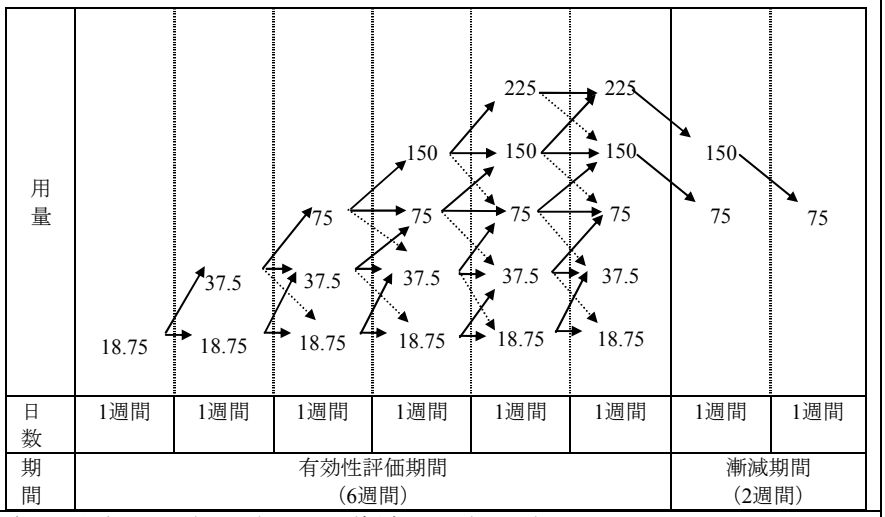
以上の結果より，ベンラファキシン ER は大うつ病性障害の再燃抑制効果を示し，長期投与においても忍容性が良好であることが示された。

42. 219-JA 試験（評価資料）5.3.5.2.1

治験の標題： WY-45,030 ER カプセルのうつ病およびうつ状態に対する前期第 II 相臨床試験
うつ病患者を対象としたベンラファキシン ER の安全性および有効性を検討し，その結果に基づき臨床用量を探索する非盲検試験

42.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	前期第2相
目的	・ベンラファキシンERのうつ病およびうつ状態に対する有効性および安全性を評価する。 ・その結果に基づき臨床用量の探索を行う。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，無対照，用量漸増法（任意漸増法）
対象疾患	DSM-IV分類による大うつ病性障害あるいは双極性障害のうち下記のエピソード ・大うつ病性障害，単一エピソード ・大うつ病性障害，反復性 ・双極性I型障害，最も新しいエピソードがうつ病
選択基準	以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 1. ベースライン評価日の前3日以上は抗うつ薬の投与を受けていない患者 2. ベースライン評価の$HAM\text{-}D_{17}$合計点が18点以上の患者 3. ベースライン評価のHAM-D Depressed mood（抑うつ気分）のスコアが2点以上の患者 4. 双極性障害の場合，3ヵ月以上症状の安定している患者（mood stabilizerを使用） 5. 年齢が20歳以上，65歳未満の患者 6. 性別を問わない 7. 入院・外来を問わない 8. 文書による同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. 小児期の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往のある患者 2. 器質性の精神障害の既往あるいは合併のある患者 3. 自殺念慮の強い患者 4. 心筋梗塞発症より6ヵ月以内の患者 5. 薬物過敏症を有する患者 6. 高血圧症（収縮期血圧が160以上または拡張期血圧が95以上）の患者 7. 治験薬投与開始前3ヵ月以内に電気けいれん療法を受けた患者 8. 治験薬投与開始前2週間以内にMAO阻害薬の投与を受けた患者 9. 治験薬投与開始前3日以内に何らかの抗うつ薬の投与を受けた患者 10. DSM-IV分類によるアルコールおよび薬物依存症の既往より2年以内の患者 11. DSM-IV分類の第II軸（人格障害，精神遅滞）の精神疾患と診断される患者 12. 授乳中，妊娠中の患者および妊娠の可能性のある患者 13. 肝，腎，心・血管系および血液に重篤な疾患の合併のある患者 14. その他治験担当医師が不適当と判断した患者
目標被験者数	38例（目標登録例数），30例（目標評価例数） [目標被験者数の設定根拠] 症例数は，治験薬の用量反応性について予備的な情報を得るのに必要かつ十分な数として30症例を設定した。この例数では，出現率（有効率等）の90%信頼区間の幅は，真値が25～65%である場合概ね±15～17%となる。
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンERカプセル（18.75 mg）/ロット9620827 ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/ロット9620828 ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/ロット9620829

項目	内容
被験薬の用法・用量	1日1回夕食後投与とした。 有効性評価期間（6週間）では，開始用量ベンラファキシンER 18.75 mg/日を1週間投与後，37.5，75，150，225 mg/日の順に任意増量した。1週間ごとの評価日において，HAM-D_{17}合計点が12点以下になった場合は同用量を継続し，12点以下とならず安全性に問題がない場合は次の用量に増量した。また服薬率が65%以下の場合も同用量を継続した。有害事象等の発現により減量が必要な場合は，1段階減量した。有効性評価期間の終了時に150 mg/日以上を投与している患者には，1週ごとに75 mg/日ずつ減量した。 投与スケジュール 
投与期間	有効性評価期間（6週間）および漸減期間（2週間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 HAM-D_{17}の評価 HAM-D_{17}合計点，HAM-D_{17}反応率（HAM-D_{17}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-D_{17}改善率（HAM-D_{17}の合計点が12点以下となった患者の割合） 副次評価項目 HAM-Dの項目1～21の各評価項目 CGI-S VASによる抑うつ気分 **安全性評価項目：** 随伴症状，有害事象，体重，血圧・脈拍，臨床検査，心電図に基づいて安全性を評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連ないともいえない，2. 多分関連あり，3. 関連あり，4. 関連不明），「0.関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有効性：** 症例ごとの最終用量の分布を求めた。また各投与量の最終評価時でのHAM-D_{17}合計点を算出し，投与量ごとに累積した平均値を算出するとともに，HAM-D_{17}累積反応率およびHAM-D_{17}累積改善率を算出した。 また，HAM-Dの項目1～21の各評価項目，CGI-S，VASについて，最終評価時でのベースラインからの差の基礎統計量を算出した。 **安全性：** 臨床検査値の異常変動を含め，有害事象の一覧表を作成した。 臨床検査値については，評価日ごとに基礎統計量を算出した。また，投与前後の

項目	内容
	データを用いて対応のあるt検定で比較を行った。
治験調整（総括）医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]，他4施設
公表文献	なし
治験期間	1997年4月8日～1998年9月24日

42.2. 被験者の内訳および特性

35 例が本治験に組み入れられた。治験薬投与開始前に治験担当医師が不適格例とした 1 例を除く 34 例を安全性解析対象例とした。選択基準逸脱の 3 例および投与後の有効性評価のない 4 例を除き，有効性解析対象例は 27 例であった。

Table 42-1. 被験者の内訳：219-JA

	ベンラファキシン ER 18.75～225 mg
組み入れ例数	35
投与例数	34
安全性解析対象例数	34
有効性解析対象例数	27
完了例数	19

治験総括報告書 図 3.1-1，表 3.1-1，表 3.1-2 から引用

安全性解析対象 34 例のうち，15 例が治験を中止または脱落した。最も多かったのは，「有害事象・随伴症状の発現・増悪」10 例であった。

Table 42-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：219-JA

中止理由 [1]	ベンラファキシンER 18.75～225 mg N=34
中止例数（%）	15 (44.1)
[中止] 有害事象・随伴症状の発現・増悪	10 (29.4)
[中止] 合併症の悪化	0
[中止] 躁転	0
[中止] その他	3 (8.8)
[脱落] 同意撤回	1 (2.9)
[脱落] 来院せず	1 (2.9)
[脱落] 転院	0
[脱落] その他	0

NOTE: [1] - 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
CPP4_OT 08JUN06 02:32
治験総括報告書 表 3.2-2 から引用

性別は男性が 34 例中 24 例と多く，年齢（平均値±標準偏差）は 40.1±10.0 歳であった。うつ病相は「初回」が最も多く 22 例（64.7%）であった。ベースライン時の $HAM\text{-}D_{17}$ 合計点（平均値±標準偏差）は 24.5±4.9 であった。

Table 42-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：219-JA

項目	ベンラファキシンER 18.75～225 mg N=34
性別	
男	24 (70.6)
女	10 (29.4)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	40.1±10.0
中央値	39
範囲	21～56
体重（kg）[a]	
平均値±標準偏差	61.96±13.47
中央値	62.4
範囲	40.4～90.0
うつ病相回数	
初回	22 (64.7)
2回	6 (17.6)
3回	3 (8.8)
4回	1 (2.9)
5回以上	0
不明	2 (5.9)
今回エピソードの期間	
≤1ヵ月	9 (26.5)
1ヵ月～3ヵ月	10 (29.4)
3ヵ月～6ヵ月	6 (17.6)
6ヵ月～12ヵ月	4 (11.8)
12ヵ月～24ヵ月	3 (8.8)
24ヵ月＜	2 (5.9)
DSM-IV診断名	
大うつ病性障害，単一エピソード	22 (64.7)
大うつ病性障害，反復性	11 (32.4)
双極性I型障害	1 (2.9)
$HAM\text{-}D_{17}$合計点	
平均値±標準偏差	24.5±4.9
中央値	23
範囲	15～38
今回病相に対する治療歴	
なし	22 (64.7)
あり	12 (35.3)
合併症	
なし	21 (61.8)
あり	13 (38.2)
入院・外来の別	
入院	3 (8.8)
外来	29 (85.3)
外来／入院	2 (5.9)
CGI-S	
なし	0
境界域	0
軽度	0
中等度	20 (58.8)
高度	10 (29.4)
重度	4 (11.8)
極度	0

Table 42-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：219-JA

項目	ベンラファキシンER 18.75～225 mg N=34
a. N=33	（）：%

治験総括報告書 表 3.4-4～6 から引用

42.3. 有効性の結果

HAM-D_{17} 累積反応率，HAM-D_{17} 累積改善率

ベンラファキシン ER 投与後の HAM-D_{17} の累積反応率（HAM-D_{17} 合計点が治験薬投与前に比べ 50%以上減少した患者の累積出現率）は 18.75～225 mg/日の各投与量で 22.2%から 63.0%であり，累積反応率が 50%に達した投与量は 150 mg/日（51.9%）であった。また，HAM-D_{17} の累積改善率（HAM-D_{17} 合計点が「12」以下となった患者の累積出現率）は 18.75～225 mg/日の投与量で 18.5%から 70.4%であり，累積改善率が 50%を超えた投与量は 75 mg/日（51.9%）であった。

Table 42-4. HAM-D_{17} 累積反応率および HAM-D_{17} 累積改善率：219-JA

投与量	反応例数	累積反応例数／対象例数（累積反応率：%）	改善例数	累積改善例数／対象例数（累積改善率：%）
18.75 mg/日	6	6/27 (22.2)	5	5/27 (18.5)
37.5 mg/日	5	11/27 (40.7)	5	10/27 (37.0)
75 mg/日	2	13/27 (48.1)	4	14/27 (51.9)
150 mg/日	1	14/27 (51.9)	2	16/27 (59.3)
225 mg/日	3	17/27 (63.0)	3	19/27 (70.4)

治験総括報告書 表 4.3-1 から引用

HAM-D_{17} 合計点

有効性解析対象例 27 例における治験薬最終投与量別の患者数を Table 42-5，最終投与量別 HAM-D_{17} 合計点の推移を Table 42-6 に示した。

最終投与量は 18.75 mg が 9 例（33.3%）と最も多く，最大投与量である 225 mg 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，最終投与量が高用量であった患者ほど投与前の HAM-D_{17} 合計点が高い傾向があった。

Table 42-5. 最終投与量の分布：219-JA

最終投与量	18.75 mg/日	37.5 mg/日	75 mg/日	150 mg/日	225 mg/日
例数 (%)	9 (33.3)	3 (11.1)	7 (25.9)	2 (7.4)	6 (22.2)

治験総括報告書 表 4.2-1 から引用

Table 42-6. 最終投与量別 HAM-D_{17} 合計点の推移（平均値±標準偏差）：219-JA

最終投与量	例数	投与前	18.75 mg/日	37.5 mg/日	75 mg/日	150 mg/日	225 mg/日
18.75 mg/日	9	22.3 ± 2.18	12.2 ± 10.46	—	—	—	—
37.5 mg/日	3	23.7 ± 5.03	13.3 ± 0.58	2.7 ± 2.52	—	—	—
75 mg/日	7	24.7 ± 5.09	18.7 ± 3.90	14.3 ± 4.68	8.4 ± 7.39	—	—
150 mg/日	2	25.0 ± 4.24	26.0 ± 8.49	24.5 ± 10.61	23.0 ± 12.73	14.0 ± 8.49	—
225 mg/日	6	27.8 ± 6.77	23.3 ± 3.59	25.8 ± 5.49	24.8 ± 5.67	19.7 ± 6.77	15.5 ± 8.26
全体	27	24.5 ± 4.81	17.0 ± 8.32	15.6 ± 10.16	13.8 ± 10.80	12.0 ± 9.26	11.0 ± 8.85

現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-08-11 18:28:01）

（総括報告書作成時結果）
最終投与量別 HAM-D_{17} 合計点の推移（平均値±標準偏差）：219-JA

最終投与量	例数	投与前	18.75 mg/日	37.5 mg/日	75 mg/日	150 mg/日	225 mg/日
18.75 mg/日	9	22.3 ± 2.18	12.2 ± 10.46	—	—	—	—
37.5 mg/日	3	23.7 ± 5.03	13.3 ± 0.58	2.7 ± 2.52	—	—	—
75 mg/日	7	24.7 ± 5.09	18.7 ± 3.90	14.3 ± 4.68	8.4 ± 7.39	—	—
150 mg/日	2	25.0 ± 4.24	26.0 ± 8.49	24.5 ± 10.61	23.0 ± 12.73	14.0 ± 8.49	—
225 mg/日	6	27.8 ± 6.77	26.0 ± 6.54	25.8 ± 5.49	24.8 ± 5.67	19.7 ± 6.77	15.5 ± 8.26
全体	27	24.5 ± 4.81	18.1 ± 9.06	15.6 ± 10.16	13.8 ± 10.80	12.0 ± 9.26	11.0 ± 8.85

治験総括報告書 表 4.3-5 から引用

42.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 42-7 に示した。

安全性解析対象 34 例において，有害事象発現率は 88.2%，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 67.6%であった。重篤な有害事象は 1 例に発現し，有害事象による投与中止例は 10 例であった。

Table 42-7. 安全性の結果要約：219-JA

	ベンラファキシンER N=34
有害事象発現例数（%）	30 (88.2)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	23 (67.6)
有害事象発現件数	120
因果関係を否定できない有害事象発現件数	96
重篤な有害事象発現例数（%）	1 (2.9)
有害事象による中止例数（%）	10 (29.4)

AE1T_O
17JAN12 13:49

42.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 42-8，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 42-9 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，傾眠（26.5%），頭痛（20.6%），口内乾燥（17.6%），浮動性めまい（17.6%），体位性めまい（17.6%），調節障害（14.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.7%），不眠症（11.8%），悪心（11.8%），排尿困難（11.8%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（11.8%），体重減少（11.8%），心拍数増加（11.8%）であった。

高度の有害事象が報告された患者は 30 例中 7 例（20.6%）であった。

Table 42-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：219-JA

	ベンラファキシン ER 18.75～225 mg (N=34)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
発現例数（%）	30 (88.2)	5 (14.7)	13 (38.2)	7 (20.6)
心臓障害	2 (5.9)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
動悸	2 (5.9)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
眼障害	5 (14.7)	4 (11.8)	1 (2.9)	0
調節障害	5 (14.7)	4 (11.8)	1 (2.9)	0
胃腸障害	10 (29.4)	3 (8.8)	6 (17.6)	1 (2.9)
腹部不快感	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
腹痛	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
便秘	3 (8.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	0
下痢	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
口内乾燥	6 (17.6)	2 (5.9)	4 (11.8)	0
悪心	4 (11.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)
大腸ポリープ	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)
悪寒	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
易刺激性	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0
憩室炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
鼻咽頭炎	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
臨床検査	18 (52.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	4 (11.8)	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	5 (14.7)	-	-	-
血中アルブミン減少*	1 (2.9)	-	-	-
血中ビリルビン増加*	1 (2.9)	-	-	-
血中クロール減少*	1 (2.9)	-	-	-
血中コレステロール増加*	2 (5.9)	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加*	3 (8.8)	-	-	-
血中カリウム減少*	1 (2.9)	-	-	-
血圧上昇*	3 (8.8)	-	-	-
心電図異常*	1 (2.9)	-	-	-
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加*	2 (5.9)	-	-	-
ヘマトクリット増加*	1 (2.9)	-	-	-
ヘモグロビン増加*	1 (2.9)	-	-	-
心拍数増加*	4 (11.8)	-	-	-
総蛋白減少*	3 (8.8)	-	-	-
体重減少*	4 (11.8)	-	-	-
白血球数減少*	2 (5.9)	-	-	-
尿中蛋白陽性*	1 (2.9)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加*	1 (2.9)	-	-	-
代謝および栄養障害	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0
食欲減退	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0

Table 42-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：219-JA

	ベンラファキシン ER 18.75～225 mg (N=34)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
神経系障害	17 (50.0)	8 (23.5)	6 (17.6)	3 (8.8)
浮動性めまい	6 (17.6)	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (5.9)
体位性めまい	6 (17.6)	3 (8.8)	3 (8.8)	0
頭痛	7 (20.6)	5 (14.7)	0	2 (5.9)
感覚鈍麻	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
傾眠	9 (26.5)	5 (14.7)	4 (11.8)	0
精神障害	4 (11.8)	0	3 (8.8)	1 (2.9)
不安	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
不眠症	4 (11.8)	0	3 (8.8)	1 (2.9)
腎および尿路障害	4 (11.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	0
排尿困難	4 (11.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
上気道の炎症	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (23.5)	1 (2.9)	6 (17.6)	1 (2.9)
皮膚炎	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
薬疹	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
多汗症	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	0
寝汗	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0
全身性皮疹	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
血管障害	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0
ほてり	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0

*：生理学的検査および臨床検査に関して収集された有害事象については，重症度判定がないため合計欄のみの表示とした。
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:45:31

Table 42-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：219-JA

	ベンラファキシン ER 18.75～225 mg (N=34)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
発現例数（%）	23 (67.6)	4 (11.8)	12 (35.3)	5 (14.7)
心臓障害	2 (5.9)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
動悸	2 (5.9)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
眼障害	4 (11.8)	4 (11.8)	0	0
調節障害	4 (11.8)	4 (11.8)	0	0
胃腸障害	10 (29.4)	3 (8.8)	6 (17.6)	1 (2.9)
腹部不快感	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
腹痛	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
便秘	3 (8.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	0
下痢	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
口内乾燥	6 (17.6)	2 (5.9)	4 (11.8)	0
悪心	4 (11.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
悪寒	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
臨床検査	13 (38.2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	2 (5.9)	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	3 (8.8)	-	-	-
血中ビリルビン増加*	1 (2.9)	-	-	-
血中クロール減少*	1 (2.9)	-	-	-
血中コレステロール増加*	1 (2.9)	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加*	2 (5.9)	-	-	-
血中カリウム減少*	1 (2.9)	-	-	-
血圧上昇*	3 (8.8)	-	-	-
心電図異常*	1 (2.9)	-	-	-
ヘマトクリット増加*	1 (2.9)	-	-	-
ヘモグロビン増加*	1 (2.9)	-	-	-
心拍数増加*	2 (5.9)	-	-	-
総蛋白減少*	2 (5.9)	-	-	-
体重減少*	2 (5.9)	-	-	-
白血球数減少*	2 (5.9)	-	-	-
尿中蛋白陽性*	1 (2.9)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加*	1 (2.9)	-	-	-
代謝および栄養障害	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0
食欲減退	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0
神経系障害	16 (47.1)	7 (20.6)	6 (17.6)	3 (8.8)
浮動性めまい	6 (17.6)	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (5.9)
体位性めまい	5 (14.7)	2 (5.9)	3 (8.8)	0
頭痛	7 (20.6)	5 (14.7)	0	2 (5.9)
感覚鈍麻	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
傾眠	9 (26.5)	5 (14.7)	4 (11.8)	0
精神障害	3 (8.8)	0	2 (5.9)	1 (2.9)
不安	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
不眠症	3 (8.8)	0	2 (5.9)	1 (2.9)
腎および尿路障害	4 (11.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	0
排尿困難	4 (11.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
上気道の炎症	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (14.7)	0	5 (14.7)	0
皮膚炎	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0

Table 42-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：219-JA

	ベンラファキシン ER 18.75～225 mg (N=34)			
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
多汗症	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0
寝汗	2 (5.9)	0	2 (5.9)	0
血管障害	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0
ほてり	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0

*：生理学的検査および臨床検査に関して収集された有害事象については，重症度判定がないため合計欄のみの表示とした。
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:54:02

42.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

42.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象として薬疹（多形滲出性紅斑型）による入院例が報告された。薬疹の発現はベンラファキシン ER 服用終了から 13 日後であり，本剤のリンパ球幼若化反応試験が陰性であったことにより，最終的にベンラファキシン ER との関連は否定された。

重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

被験者識別コード	1-10	年齢	35歳	性別	男性	体重	92 kg	身長	171.5 cm
有害事象名	薬疹（多形滲出性紅斑型）				重篤度		入院加療		
有害事象の経過									
1998年7月9日	治験薬剤の服用終了（最終日の服用量：75 mg）								
1998年7月13日	治験終了　ルジオミール25 mg/日を開始した								
1998年7月21日	患者が眠気を訴えたためルジオミールにかえてテシプール2 mg/日を開始								
1998年7月23日	午後，上肢に皮疹発現し，全身に拡大した								
1998年7月25日	発熱（38.1度）								
1998年7月27日	[redacted]病棟へ入院（皮疹治療のため） 発疹は口腔内にも出現した 皮膚科医の指示によりリンデロン点滴静注，ポララミン，エバステル，ガスター，マーロックス経口投与により治療 不眠時の睡眠導入剤としてエバミールを使用								
1998年7月30日	レンドルミン，ルジオミール，テシプールについてリンパ球幼若化反応試験を実施したが，結果は陰性であった								
1998年8月4日	そう痒感はほとんど消失，皮疹の治療はポララミンおよびエバステルの経口投与，リンデロンVクリームと親水ワセリンを同量混和した軟膏の外用に変更								
1998年8月7日	患者は退院 8月12日に皮膚科外来にて診察予定とし，その際にWY-45,030のリンパ球幼若化反応試験を行う予定とした								
1998年8月12日	患者は皮膚科外来を来院せず その後，電話により再三来院を促したが，患者は来院しなかった								

1998年10月19日	担当医師は患者宅を訪問し，その後の経過を確認，皮疹は完治していた WY-45,030についてリンパ球幼若化反応試験を実施したが， 結果は陰性であった

42.4.4. 有害事象による中止

有害事象により中止した 10 例の一覧を Table 42-10 に示した。

Table 42-10. 有害事象により中止した患者で認められた有害事象一覧：219-JA

患者識別コード	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)	発現時投与量
1-06	50/男	浮動性めまい	たぶん関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	2	7	18.75 mg
		感覚鈍麻	たぶん関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	2	7	18.75 mg
		血圧上昇	たぶん関連あり	-	なし	投与終了後に回復	2	16	18.75 mg
1-07	38/女	多汗症	関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	2	6	18.75 mg
		ほてり	関連あり	中等度	あり	投与終了後に消失	2	6	18.75 mg
		腹痛	関連ないともいえない	軽度	あり	投与期間中に消失	3	1	18.75 mg
		頭痛	たぶん関連あり	軽度	あり	投与終了後に消失	3	5	18.75 mg
		浮動性めまい	たぶん関連あり	軽度	なし	投与終了後に消失	4	4	18.75 mg
2-01	23/男	ヘモグロビン増加	たぶん関連あり	-	なし	投与終了後に回復	22	29	75 mg
		体重減少	たぶん関連あり	-	なし	投与終了後に回復	22	29	75 mg
		血圧上昇	たぶん関連あり	-	なし	投与終了後に回復	36	15	75 mg
		ヘマトクリット増加	たぶん関連あり	-	なし	投与終了後に回復	36	15	75 mg
2-02	47/男	動悸	たぶん関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	21	79	75 mg
		悪寒	たぶん関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	21	79	75 mg
		浮動性めまい	たぶん関連あり	高度	なし	投与終了後に消失	21	79	75 mg
		浮動性めまい	たぶん関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	21	79	75 mg
		体位性めまい	たぶん関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	21	79	75 mg
		動悸	たぶん関連あり	高度	なし	投与終了後に消失	29	71	75 mg
		頭痛	たぶん関連あり	高度	なし	投与終了後に消失	29	71	75 mg
2-04	21/男	傾眠	たぶん関連あり	中等度	なし	投与期間中に回復	2	11	18.75 mg
		皮膚炎	関連あり	中等度	あり	投与終了後に消失	2	42	18.75 mg
3-02	51/女	不眠症	関連なし	中等度	なし	投与終了後に消失	1	15	18.75 mg
		易刺激性	関連なし	高度	なし	投与終了後に消失	2	14	18.75 mg
		食欲減退	関連不明	中等度	なし	投与終了後に回復	2	14	18.75 mg
		多汗症	関連なし	軽度	なし	投与終了後に消失	2	14	18.75 mg
		血中ビリルビン増加	関連不明	-	なし	投与終了後に回復	8	36	18.75 mg
		血中カリウム減少	関連不明	-	なし	投与終了後に回復	8	36	18.75 mg
4-01	55/男	腹部不快感	関連あり	中等度	なし	服用中止後に消失	2	3	18.75 mg
		悪心	関連あり	中等度	なし	服用中止後に消失	2	3	18.75 mg
		不安	関連あり	中等度	なし	服用中止後に消失	2	3	18.75 mg

Table 42-10. 有害事象により中止した患者で認められた有害事象一覧：219-JA

患者識別コード	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	処置	転帰	発現時期(日)	持続期間(日)	発現時投与量
		不眠症	関連あり	中等度	なし	服用中止後に消失	2	3	18.75 mg
		多汗症	関連あり	中等度	なし	服用中止後に消失	2	3	18.75 mg
4-02	54/男	ほてり	たぶん関連あり	軽度	なし	投与期間中に消失	2	5	18.75 mg
		下痢	たぶん関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	6	4	18.75 mg
		食欲減退	関連不明	中等度	なし	投与終了後に回復	6	10	18.75 mg
5-08	38/男	頭痛	たぶん関連あり	軽度	なし	投与終了後に消失	18	19	18.75 mg
		心拍数増加	関連なし	-	なし	投与期間中に回復	22	8	18.75 mg
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	関連あり	-	なし	投与終了後に回復	22	43	18.75 mg
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	関連あり	-	なし	投与終了後に回復	22	43	18.75 mg
		血中コレステロール増加	関連あり	-	なし	投与終了後に回復	22	43	18.75 mg
		血中乳酸脱水素酵素増加	関連あり	-	なし	投与終了後に回復	29	36	18.75 mg
5-09	39/女	悪心	関連あり	中等度	なし	投与終了後に消失	2	130	18.75 mg

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:2014-10-10 20:06:44

42.4.5. 臨床検査

臨床検査値の平均値を投与前後で比較したところ，白血球数の統計的に有意な低下がみられた。しかし，個々の患者での変動においては，投与後に低値を示す傾向は認められなかった。

42.4.6. その他の安全性パラメータ

有害事象として体重減少が 4 例に認められ，そのうち 2 例は因果関係が否定された。全体の比較においては，投与前と終了（中止）時の体重に差はみられなかった。

心電図では，投与前に正常であったが投与終了（中止）時に異常となった患者が 1 例あった。本患者は 3 週評価時に心室性頻脈，6 週評価時に心室性不整脈がみられたが，循環器内科では病的意義はないとの判断であった。

42.4.7. 概括安全度

治験担当医師が治験期間終了時に評価した概括安全度では，安全性解析対象例 34 例中 8 例が「安全性に問題なし」と評価された。安全率は 23.53%（8/34 例）であり，判定不能とされた 3 例を除く安全率は 25.81%（8/31 例）であった。

42.5. 結論

ベンラファキシン ER の 75 mg/日～225 mg/日は，HAM-D_{17} の合計点を改善させたことから有効であることが推定された。

安全性解析対象例 34 例中 30 例に有害事象が発現し，そのうち 23 例では因果関係を否定できない有害事象が認められた。重篤な有害事象は 1 例にみられたが，因果関係は否定された。また，生理学的検査および臨床検査において，投与前後で一定の方向性のある変動はみられなかった。安全性について特に問題はなく，ベンラファキシン ER の忍容性が確認された。

以上のことから，ベンラファキシン ER の 75 mg/日～225 mg/日は，有効で安全であることが示唆された。

43. 817-JA 試験（評価資料）5.3.5.2.2

治験の標題： WY-45,030 の高齢者のうつ病に対する第 III 相オープン試験
高齢者の大うつ病性障害患者を対象としてベンラファキシン ER 75～150 mg を 12 週間投与し，ベンラファキシン ER の安全性および有効性を評価する多施設共同非盲検試験

43.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・ベンラファキシンERの高齢者に対する安全性を検討する。 **副次目的：** ・ベンラファキシンERの高齢者に対する抗うつ効果を検討する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，無対照，用量漸増法（任意漸増法）
対象疾患	大うつ病性障害（単一エピソードまたは反復性），DSM-IV-TR分類
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を対象とした。 1. ベースライン評価日の前3日以上は抗うつ薬の投与を受けていない患者 2. ベースライン評価の$HAM\text{-}D_{17}$合計点が18点以上の患者 3. ベースライン評価のHAM-D Depressed mood（抑うつ気分）のスコアが2点以上の患者 4. ベースライン評価日の前1ヵ月（30日）以上はうつ症状がみられている患者 5. 同意取得時並びにベースライン評価日の年齢が65歳以上の患者 6. 性別は問わない 7. 入院・外来は問わない 8. 生殖能力のある男性の場合は，適切な避妊を行える患者 9. 本人の文書による同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. 今回のエピソードに対しベンラファキシンの投与を受けたことのある患者 2. 小児期の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往のある患者 3. DSM-IV-TR分類による統合失調症および他の精神病性障害の既往あるいは合併のある患者 4. 今回のうつ病性エピソードが器質的障害による患者 5. 自殺念慮の強い患者 6. 本治験薬投与開始前6ヵ月（180日）以内に心筋梗塞の治療を受けたことのある患者 7. 緑内障を合併している患者，あるいは眼内圧亢進に対する治療を受けている患者 8. 尿閉を合併している患者，あるいは排尿障害（前立腺疾患等）に対する治療を受けている患者 9. 抗うつ薬に対する薬物過敏症を有する患者 10. 本治験薬投与開始前3ヵ月（90日）以内に電気けいれん療法を受けた患者 11. 本治験薬投与開始前3ヵ月（90日）以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者 12. 本治験薬投与開始前2週間（14日）以内にMAO阻害薬の投与を受けた患者 13. 躁病の既往あるいは合併のある患者 14. 本治験薬投与開始前2年以内にDSM-IV-TR分類によるアルコール依存症または薬物依存症の既往のある患者 15. 肝，腎，心・血管系，血液およびその他の重篤な疾患の合併のある患者 16. その他治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者
目標被験者数	100例（目標登録例数） [目標被験者数の設定根拠] 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」では「一般に

項目	内容
	は全相を通じて，高齢者計100例程度の成績が必要」としている。そこで，非高齢者における成績と比較して臨床的に考察が可能な症例数として本試験では95例を設定し，本剤の高齢者における安全性の評価が可能と考えた。以上より，本治験における中止・脱落を5%とし，目標症例数を100例とした。
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンERカプセル（37.5 mg）/ロットBP-101，BP-102 ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/ロットBP-101，BP-102
被験薬の用法・用量	1日1回夕食後投与とした。 有効性評価期間（12週間）では，開始用量として37.5 mg/日または75 mg/日を1週間投与し，開始用量が37.5 mg/日の患者は1週評価日に必ず75 mg/日に増量した。1週評価日（開始用量が37.5 mg/日の患者は2週評価日）以降，増量基準※に従い75 mg/日または150 mg/日を投与した。有害事象等の発現により150 mg/日投与の継続が困難であり，医師が減量により治験の継続が可能と判断した場合は，75 mg/日に減量した。漸減期間では有効性評価期間の終了時または中止時に150 mg/日を投与している患者には75 mg/日，75 mg/日を投与している患者には37.5 mg/日を1週間投与した。 ※増量基準：1，2，3，4，6，8，10週評価日にHAM-D_{17}の合計点が13点以上であり，医師の判断により安全性の観点から増量に支障がないと判断された場合は150 mg/日に増量する。
投与期間	有効性評価期間（12週間）および漸減期間（1週間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 HAM-D_{17}反応率（HAM-D_{17}の合計点がベースラインの50%以下となった患者の割合） 副次評価項目 HAM-D_{17}およびHAM-D_6のスコア合計点 HAM-D_{17}寛解率（HAM-D_{17}の合計点が7以下となった患者の割合） HAM-D_6反応率 CGI-S VASによる抑うつ気分 **安全性評価項目：** 安全性評価のための検査・調査（有害事象，バイタルサイン，臨床検査，心電図検査）を実施し，有害事象の発現率を算出した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連ないともいえない，2. 多分関連あり，3. 関連あり，4. 関連不明），「0.関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**解析対象：** 治験薬を少なくとも1回服用した症例を安全性解析対象とした。有効性の主解析対象集団はFASとした。PPSを副次解析対象集団とした。 **有効性：** 欠測値の取扱い 有効性評価項目が欠測の場合は，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた解析を行った。 主解析 HAM-D_{17}反応率について評価日ごとに割合および95%信頼区間を算出し，経時的推移について評価した。 副次解析 HAM-D_6反応率およびHAM-D_{17}寛解率について評価日ごとに割合および95%信頼区間を算出し，経時的推移について評価した。また，HAM-D_{17}合計点，HAM-D_6合計点，CGI-S，VASについて，評価日ごとに基礎統計量とベースラインからの差の基礎統計量を算出し，経時的推移について評価した。 最終評価時のHAM-D_{17}反応率についてサブグループ解析を行った。

項目	内容
	安全性： 有害事象の発現率およびその95%信頼区間を算出した。また，各有害事象の重症度および発現時期ごとに頻度分布，発現率を求めた。副作用についても同様の集計を行った。 バイタルサイン，心電図および臨床検査については，評価日ごとに計量値は基礎統計量を算出し，定性値は頻度分布を要約した。計量値については，ベースラインからの差の基礎統計量を算出し，1標本t検定を行い，投与前後の変動を評価した。
治験責任医師	[redacted]，他37名
治験実施医療機関	[redacted]，他37施設
公表文献	なし
治験期間	2003年12月5日～2006年3月30日

43.2. 被験者の内訳および特性

100 例が本治験に組み入られ，治験薬が投与された 100 例全例を安全性解析対象例とした。治験薬投与後の HAM-D_{17} 合計点が得られなかった 2 例，投与後の HAM-D_{17} 合計点がすべて不採用となった 2 例を除く 96 例を FAS とした。

Table 43-1. 被験者の内訳：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg
組み入れ例数	100
投与例数	100
安全性解析対象例数	100
有効性解析対象例数（FAS）	96
有効性解析対象例数（PPS）	71
12週投与終了例数	49

治験総括報告書 図 10-1，図 11-1，図 12-1 から引用

100 例のうち 51 例が治験を中止した。主な中止理由は「有害事象発現」が 25 例と最も多く，次いで「中止の申し入れ」が 14 例，「効果不十分」が 9 例であった（Table 43-2）。

中止時期は，27 例が 1 週評価日までの中止であり，さらに 15 例が 4 週評価日までに中止した。また，有害事象により中止した 25 例中 19 例は体重が 50 kg 未満の患者であった。

Table 43-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：817-JA

中止理由 [1]	ベンラファキシンER 75～150 mg N=100
中止例数（%）	51 (51.0)
中止の申し入れ	14 (14.0)
転居	1 (1.0)
来院せず	0 (0.0)
有害事象発現	25 (25.0)
躁転	0 (0.0)
選択除外基準違反	1 (1.0)
効果不十分	9 (9.0)
その他	1 (1.0)

NOTE: [1] - 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
CPP4_OT 28JUL06 05:14
治験総括報告書 表 14.1-2 から引用

被験者背景を Table 43-3 に示した。性別は女性が 100 例中 76 例と多く，年齢（平均値±標準偏差）は 72.4±5.37 歳であった。うつ病相回数は「初回」が最も多く 56 例（56.0%）であった。ベースライン時の HAM-D_{17} の合計点（平均値±標準偏差）は 23.3±4.1 であった。

Table 43-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：817-JA

項目	ベンラファキシンER 75～150 mg N=100
性別	
男	24 (24.0)
女	76 (76.0)
年齢（歳）	
65未満	0 (0.0)
65≤～＜70	34 (34.0)
70≤～＜75	37 (37.0)
75≤～＜80	17 (17.0)
80以上	12 (12.0)
平均値±標準偏差	72.4±5.37
中央値	72.0
範囲	65～89
体重（kg）	
平均値±標準偏差	50.62±9.337
中央値	49.25
範囲	31.0～76.5
気分障害の発症年齢（歳）	
平均値±標準偏差	66.0±10.87
中央値	68.0
範囲	22～89
うつ病相の回数	
初回	56 (56.0)
2回	11 (11.0)
3回	11 (11.0)
4回	2 (2.0)
5回以上	2 (2.0)
不明	18 (18.0)

Table 43-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：817-JA

項目	ベンラファキシンER 75～150 mg N=100
今回エピソードの期間	
1ヵ月以内	20 (20.0)
3ヵ月以内	26 (26.0)
6ヵ月以内	15 (15.0)
1年以内	12 (12.0)
2年以内	8 (8.0)
2年以上	18 (18.0)
不明	1 (1.0)
DSM-IV診断名	
大うつ病性障害，単一エピソード	56 (56.0)
大うつ病性障害，反復性	44 (44.0)
合併症	
なし	14 (14.0)
あり	86 (86.0)
入院・外来の別	
入院	28 (28.0)
外来	72 (72.0)
$HAM\text{-}D_{17}$	
平均値±標準偏差	23.3±4.1
中央値	22.0
範囲	18～37
CGI-S	
なし	0 (0.0)
境界域	0 (0.0)
軽度	8 (8.0)
中等度	67 (67.0)
高度	21 (21.0)
重度	4 (4.0)
極度	0 (0.0)

治験総括報告書 表14.1-7から引用 （ ）：%

43.3. 有効性の結果

43.3.1. 主要評価項目

$HAM\text{-}D_{17}$ 反応率およびその両側 95%信頼区間を Table 43-4 に経時的に示した。

$HAM\text{-}D_{17}$ 反応率は 4 週時 60.0%，12 週時 85.4%であった。また，最終評価時（LOCF）の $HAM\text{-}D_{17}$ 反応率（両側 95%信頼区間）は 46.9%（36.6～57.3%）であった。

Table 43-4. HAM-D_{17} 反応率の推移（FAS）：817-JA

評価	反応率（%）	（反応例数／対象例数）	95%信頼区間
1 週	6.3	(6/ 96)	2.3 ～ 13.1
2 週	27.8	(20/ 72)	17.9 ～ 39.6
3 週	41.5	(27/ 65)	29.4 ～ 54.4
4 週	60.0	(36/ 60)	46.5 ～ 72.4
6 週	66.7	(38/ 57)	52.9 ～ 78.6
8 週	80.8	(42/ 52)	67.5 ～ 90.4
10 週	88.2	(45/ 51)	76.1 ～ 95.6
12 週	85.4	(41/ 48)	72.2 ～ 93.9
最終評価時（LOCF）	46.9	(45/ 96)	36.6 ～ 57.3

治験総括報告書 表 14.2-2 から引用

43.3.2. 副次評価項目

HAM-D_{17} 合計点の経時的推移を Table 43-5 に示した。

HAM-D_{17} 合計点（平均値±標準偏差）はベースラインでは 23.4±4.18 であったが，最終評価時（LOCF）では 14.1±10.57 まで減少した。

Table 43-5. HAM-D_{17} 合計点の推移（FAS）：817-JA

評価	対象例数	平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）
ベースライン	96	23.4 ± 4.18	
1 週	96	20.9 ± 6.34	–2.5 ± 5.15
2 週	72	16.0 ± 6.89	–7.5 ± 5.81
3 週	65	13.6 ± 6.35	–9.5 ± 6.06
4 週	60	11.4 ± 6.21	–11.7 ± 6.54
6 週	57	9.4 ± 7.11	–13.8 ± 7.47
8 週	52	7.3 ± 5.63	–15.6 ± 7.02
10 週	51	6.3 ± 5.12	–16.7 ± 6.55
12 週	48	5.6 ± 5.13	–17.4 ± 6.53
最終評価時（LOCF）	96	14.1 ± 10.57	–9.2 ± 10.60

治験総括報告書 表 14.2-6, 14.2-10 から引用

43.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 43-6 に示した。

安全性解析対象 100 例において，有害事象発現率は 99.0%，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 95.0%であった。重篤な有害事象は 7 例に発現し，有害事象による投与中止は 25 例であった。

Table 43-6. 安全性の結果要約：817-JA

	ベンラファキシンER 75～150 mg N=100
有害事象発現例数（%）	99 (99.0)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	95 (95.0)
有害事象発現件数	534
因果関係を否定できない有害事象発現件数	409
重篤な有害事象発現例数（%）	7 (7.0)
有害事象による中止例数（%）	25 (25.0)

AE1T_O
17JAN12 16:24

43.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 43-7，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 43-8 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，悪心（33.0%），便秘（31.0%），口内乾燥（28.0%），浮動性めまい（26.0%），頭痛（21.0%），傾眠（19.0%），動悸（17.0%），排尿困難（15.0%），体重減少（13.0%），下痢（12.0%），嘔吐（12.0%），不眠症（12.0%），調節障害（11.0%），鼻咽頭炎（11.0%），体位性めまい（11.0%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（10.0%）であった。

重度の有害事象が報告されたのは 100 例中 8 例（8.0%）であった。

Table 43-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg N=100			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度
発現例数（%）	99 (99.0)	46 (46.0)	45 (45.0)	8 (8.0)
心臓障害	22 (22.0)	19 (19.0)	2 (2.0)	1 (1.0)
不整脈	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
心房細動	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
動悸	17 (17.0)	16 (16.0)	1 (1.0)	0
プリンツメタル狭心症	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
上室性期外収縮	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
頻脈	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
左室肥大	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
耳および迷路障害	6 (6.0)	6 (6.0)	0	0
耳痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
聴覚過敏	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
耳鳴	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0
聴力低下	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
眼障害	18 (18.0)	17 (17.0)	1 (1.0)	0
調節障害	11 (11.0)	11 (11.0)	0	0
眼精疲労	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
結膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
眼脂	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
霧視	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
胃腸障害	78 (78.0)	53 (53.0)	23 (23.0)	2 (2.0)
腹部不快感	8 (8.0)	6 (6.0)	2 (2.0)	0
上腹部痛	7 (7.0)	7 (7.0)	0	0
アフタ性口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口唇炎	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
便秘	31 (31.0)	23 (23.0)	8 (8.0)	0
下痢	12 (12.0)	12 (12.0)	0	0
口内乾燥	28 (28.0)	22 (22.0)	6 (6.0)	0
消化不良	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
萎縮性胃炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
痔核	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
腸閉塞	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
口唇乾燥	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
悪心	33 (33.0)	21 (21.0)	11 (11.0)	1 (1.0)
口腔内不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
歯痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
嘔吐	12 (12.0)	8 (8.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
肛門出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (18.0)	12 (12.0)	4 (4.0)	2 (2.0)
胸部不快感	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
悪寒	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
異常感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
易刺激性	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
倦怠感	8 (8.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
末梢性浮腫	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
発熱	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
全身健康状態低下	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0

Table 43-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg N=100			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症	15 (15.0)	14 (14.0)	1 (1.0)	0
膀胱炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
せつ	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
歯肉炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
鼻咽頭炎	11 (11.0)	11 (11.0)	0	0
爪囲炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
肺炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
傷害，中毒および処置合併症	7 (7.0)	6 (6.0)	1 (1.0)	0
鎖骨骨折	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
脳振盪	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
転倒	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
擦過傷	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
挫傷	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
創傷	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
眼窩周囲挫傷	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
臨床検査	38 (38.0)	31 (31.0)	7 (7.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
血中アルブミン減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血中クロール減少	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
血中コレステロール増加	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
血中カリウム増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血圧低下	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血圧上昇	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
血中ナトリウム減少	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
血中尿素増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
心電図異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
心電図 QT 延長	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
好酸球数増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (10.0)	9 (9.0)	1 (1.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	4 (4.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0
ヘマトクリット減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
ヘモグロビン減少	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
心拍数増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
総蛋白減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
赤血球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
体重減少	13 (13.0)	10 (10.0)	3 (3.0)	0
白血球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
白血球数増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
尿中蛋白陽性	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (7.0)	7 (7.0)	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	12 (12.0)	7 (7.0)	5 (5.0)	0
脱水	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高コレステロール血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高カリウム血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0

Table 43-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg N=100			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
低クロール血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
低カリウム血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
低蛋白血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
食欲減退	8 (8.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (16.0)	14 (14.0)	2 (2.0)	0
関節痛	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0
背部痛	6 (6.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	0
筋痙縮	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
筋肉痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
四肢痛	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
筋骨格硬直	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
神経系障害	57 (57.0)	40 (40.0)	17 (17.0)	0
アカシジア	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
痙攣	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
浮動性めまい	26 (26.0)	22 (22.0)	4 (4.0)	0
体位性めまい	11 (11.0)	7 (7.0)	4 (4.0)	0
味覚異常	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
構音障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
頭部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
頭痛	21 (21.0)	17 (17.0)	4 (4.0)	0
感覚鈍麻	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0
記憶障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
パーキンソニズム	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
傾眠	19 (19.0)	13 (13.0)	6 (6.0)	0
振戦	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
精神障害	21 (21.0)	9 (9.0)	9 (9.0)	3 (3.0)
激越	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
不安	5 (5.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	0
譫妄	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
妄想	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
幻覚	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
幻聴	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
幻視	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
不眠症	12 (12.0)	5 (5.0)	5 (5.0)	2 (2.0)
リビドー減退	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
悪夢	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
パニック発作	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
被害妄想	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
自殺企図	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	15 (15.0)	15 (15.0)	0	0
排尿困難	15 (15.0)	15 (15.0)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (10.0)	9 (9.0)	1 (1.0)	0
喘息	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
息詰まり感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
咳嗽	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
発声障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
呼吸困難	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
過換気	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0

Table 43-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg N=100			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
上気道の炎症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口腔咽頭痛	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (15.0)	12 (12.0)	3 (3.0)	0
冷汗	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
薬疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
湿疹	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
紅斑	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
皮下出血	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
多汗症	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0
寝汗	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
そう痒症	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
発疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
皮膚亀裂	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
蕁麻疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血管障害	12 (12.0)	11 (11.0)	1 (1.0)	0
血圧変動	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高血圧	5 (5.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	0
末梢冷感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
ほてり	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 17:33:10

Table 43-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg N=100			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度
発現例数（%）	95 (95.0)	48 (48.0)	39 (39.0)	8 (8.0)
心臓障害	19 (19.0)	17 (17.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
心房細動	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
動悸	16 (16.0)	15 (15.0)	1 (1.0)	0
プリンツメタル狭心症	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
上室性期外収縮	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
頻脈	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
耳および迷路障害	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0
耳痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
聴覚過敏	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
耳鳴	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
聴力低下	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
眼障害	15 (15.0)	15 (15.0)	0	0
調節障害	11 (11.0)	11 (11.0)	0	0
眼精疲労	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
霧視	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
胃腸障害	69 (69.0)	45 (45.0)	22 (22.0)	2 (2.0)
腹部不快感	7 (7.0)	5 (5.0)	2 (2.0)	0
上腹部痛	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
口唇炎	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
便秘	30 (30.0)	22 (22.0)	8 (8.0)	0
下痢	7 (7.0)	7 (7.0)	0	0
口内乾燥	27 (27.0)	21 (21.0)	6 (6.0)	0
消化不良	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口唇乾燥	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
悪心	32 (32.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	1 (1.0)
口腔内不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
嘔吐	10 (10.0)	6 (6.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
口の感覚鈍麻	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (14.0)	10 (10.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
胸部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
異常感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
倦怠感	7 (7.0)	5 (5.0)	0	2 (2.0)
末梢性浮腫	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
発熱	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
全身健康状態低下	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
膀胱炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
脳振盪	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
転倒	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
臨床検査	35 (35.0)	28 (28.0)	7 (7.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
血中アルブミン減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血中クロール減少	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0

Table 43-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg N=100			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
血中コレステロール増加	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
血中カリウム増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血圧低下	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血圧上昇	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
血中ナトリウム減少	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
心電図 QT 延長	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (10.0)	9 (9.0)	1 (1.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0
ヘマトクリット減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
ヘモグロビン減少	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0
心拍数増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
総蛋白減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
赤血球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
体重減少	7 (7.0)	6 (6.0)	1 (1.0)	0
白血球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
尿中蛋白陽性	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (7.0)	7 (7.0)	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	10 (10.0)	6 (6.0)	4 (4.0)	0
脱水	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高コレステロール血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高カリウム血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
低クロール血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
低カリウム血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
低蛋白血症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
食欲減退	6 (6.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (6.0)	6 (6.0)	0	0
関節痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
背部痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
筋痙縮	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
筋骨格硬直	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
神経系障害	49 (49.0)	34 (34.0)	15 (15.0)	0
アカシジア	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
痙攣	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
浮動性めまい	22 (22.0)	19 (19.0)	3 (3.0)	0
体位性めまい	10 (10.0)	7 (7.0)	3 (3.0)	0
味覚異常	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
構音障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
頭部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
頭痛	17 (17.0)	13 (13.0)	4 (4.0)	0
感覚鈍麻	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0
記憶障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
パーキンソニズム	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
傾眠	17 (17.0)	12 (12.0)	5 (5.0)	0
振戦	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0

Table 43-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：817-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg N=100			
器官分類 基本語	合計	軽度	中等度	高度
精神障害	17 (17.0)	8 (8.0)	6 (6.0)	3 (3.0)
不安	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
譫妄	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
妄想	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
幻覚	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
幻聴	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
幻視	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
不眠症	10 (10.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	2 (2.0)
リビドー減退	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
悪夢	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
被害妄想	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
自殺企図	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	15 (15.0)	15 (15.0)	0	0
排尿困難	15 (15.0)	15 (15.0)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
息詰まり感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
咳嗽	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
発声障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
呼吸困難	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (9.0)	7 (7.0)	2 (2.0)	0
冷汗	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
薬疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
多汗症	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0
寝汗	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
そう痒症	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
蕁麻疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血管障害	10 (10.0)	9 (9.0)	1 (1.0)	0
血圧変動	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高血圧	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0
ほてり	5 (5.0)	5 (5.0)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 17:34:43

43.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

43.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した 7 例について以下に叙述した。

0079-001〔重篤な有害事象：冠れん縮性狭心症（基本語：狭心症）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 65 歳の女性で，身長 147.0 cm，体重 40.5 kg，合併症は冠不全，狭心症，高血圧症，痔疾，神経鞘腫，足白癬，多発性肝のう胞，尿失禁，不眠症および便秘症，精神疾患以外の既往歴は筋肉痛，腰痛症，骨粗鬆症，子宮筋腫，僧帽弁閉鎖不全症，多発性脳梗塞，卵巣のう胞および両手慢性湿疹であった。気分障害の発症年齢 47 歳，入院歴 6

回，うつ病相回数は不明，今回エピソードの発症時期は 2001 年 8 月頃，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に関する前治療歴はアビリット，トレドミン，パルレオンおよび作業療法であった。

2004 年 8 月 30 日より治験開始した。患者は 2001 年 8 月 25 日より治験実施医療機関に入院している患者であった。

2004 年 8 月 31 日 14 時に，冷感，チアノーゼ，嘔気，嘔吐が発現した。脈拍触知不能となり，血圧は 50/30 mmHg であった。治験実施医療機関の内科医が診察し，心電図所見より急性心筋梗塞と診断された。患者は直ちに A 病院循環器科へ転院となった。同院の報告によると，緊急冠動脈造影では左右冠動脈に有意狭窄は認められなかった。

2004 年 9 月 2 日に冠攣縮誘発試験が施行され，RCA＃3-4 spasm 99%，胸痛（＋），心房細動であり，冠攣縮性狭心症と診断された。

2004 年 9 月 3 日に治験実施医療機関へ再入院となり，その後胸部症状の出現はなかった。

治験責任医師等は狭心症の重篤度を「生命を脅かす」，治験薬との因果関係を「関連不明」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

狭心症 : 2004 年 8 月 30 日に治験薬 1 カプセル（75 mg）服用したのみであり，関連は不明である。

0079-009〔重篤な有害事象：低 Na 血症，低 K 血症，低 Cl 血症，低タンパク血症（基本語：低ナトリウム血症，低カリウム血症，低クロール血症，低蛋白血症）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 86 歳の女性で，身長 142.5 cm，体重 36.5 kg，合併症は眼精疲労，高血圧症，腰痛症，心房細動，胆のう結石症，脳動脈硬化症，不眠症および便秘症，精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 76 歳，入院歴 3 回，うつ病相回数は 3 回，今回エピソードの発症時期は 2005 年 1 月頃，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に関する前治療歴はホリゾン，ルボックス，レドルパー，ロラメット，ワイパックスおよび作業療法であった。

2005 年 2 月 21 日に治験参加の同意を取得したが，2005 年 3 月 4 日 11 時頃より腹痛出現し，治験実施医療機関内科医の診察により胆石の疑いで，他院内科へ転院した。

転院先で精査され，急性膵炎と診断された。他院で入院加療を受け，膵炎改善後，2005 年 3 月 22 日に治験実施医療機関へ再入院となった。

急性膵炎の回復を待って，2005 年 3 月 25 日に再度治験参加の同意を取得し，2005 年 4 月 4 日に治験開始した。

2005 年 4 月 6 日の採血（院内の定期検査）において，軽度の電解質異常が認められた（Na 128 mEq/L，K 3.4 mEq/L，Cl 87 mEq/L，総蛋白 5.6 g/dL）。2005 年 4 月 11 日～4 月 13 日に生理食塩水の点滴施行するも改善なく，2005 年 4 月 14 日の採血（院内検査）では，Na 119 mEq/L，K 2.7 mEq/L，Cl 74 mEq/L，総蛋白 5.2 g/dL と悪化がみられたため 2005 年 4 月 15 日に治験薬の投与は中止され，当該治験実施医療機関の内科医による治療が開始された。

2005 年 4 月 15 日より NaCl の投与，高カロリー輸液，アルブミン投与などの処置が行われ，2005 年 4 月 23 日～2005 年 6 月 6 日に上記すべての症状が回復した。(2005 年 4 月 23 日:K 3.5 mEq/L, 2005 年 4 月 28 日:Na 136 mEq/L, 2005 年 5 月 2 日:Cl 100 mEq/L, 2005 年 6 月 6 日:総蛋白 6.5 g/dL)

治験責任医師等は低ナトリウム血症，低カリウム血症，低クロール血症，低蛋白血症の重篤度をすべて「その他重篤」，治験薬との因果関係をすべて「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

低 Na 血症，低 K 血症，低 Cl 血症，低タンパク血症：本症例は長期入院加療中であり，他の抗うつ薬の投与経験も十分あるが，今回の有害事象は初めて出現したことから，本治験薬との関連も疑われると考えられた。

急性膵炎：治験薬服薬前の事象であり治験薬との因果関係はない。

0157-001〔重篤な有害事象：肺炎，せん妄（基本語：肺炎，譫妄）〕

本患者は軽症の大うつ病性障害，反復性の 81 歳の男性で，身長 157.5 cm，体重 43.0 kg，合併症は高血圧症，心筋梗塞後狭心症，尋常性乾癬，睡眠障害，陳旧性心筋梗塞，白内障および便秘症，精神疾患以外の既往歴は胃癌（術後），冠動脈内ステント留置（術後）（心筋梗塞後狭心症および陳旧性心筋梗塞），左下肢血栓性静脈炎，上行結腸癌（術後），心不全，前立腺肥大（術後），肺炎，発熱によるせん妄であった。気分障害の発症年齢は不明，入院歴 1 回，うつ病相回数は不明，今回エピソードの発症時期は 2004 年 5 月頃，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に関する前治療歴はなかった。

2004 年 8 月 12 日より治験開始した。

2004 年 9 月 12 日に自宅にて浣腸時に出血があり，治験実施医療機関の救急外来を受診し，摘便，グリセリン浣腸 60 mL にて排便した。

2004 年 9 月 13 日 20 時：自宅にて浣腸・重質酸化マグネシウム使用後に不穏状態を発現した。

2004 年 9 月 13 日 20 時～22 時：咳，意味不明の発語，叫声がみられるようになり，ベッドから落下し，意識朦朧となった。

2004 年 9 月 14 日 8 時 45 分に家族より昨夜の経過が報告され，同日 10 時に治験実施医療機関を臨時受診した。血圧は 122/62 mmHg，脈拍は 72 回/分であった。

消化器科にて胸部･腹部 X 線撮影，血液検査が施行された(白血球数 23,380/μL, CRP 8.29 mg/dL)。

ホスミシン S2 g および生食 100mL が点滴静注された。

肺炎所見があり，呼吸器科にて肺炎と診断された。

入院による加療が必要と判断されるが，治験実施医療機関に空床がなく，患者は A 病院へ紹介入院となった。

以上の経過より，9 月 14 日で治験は中止された。

A 病院での加療により肺炎は軽快し，9 月 26 日に退院となったが，入院中に徘徊があり，9 月 26 日夜間も自宅で興奮が認められたため，A 病院に再入院となった。

せん妄のため，2004 年 9 月 28 日に A 病院から B 病院（精神科病院）に転入院したが，その後，肺炎を発症し，2004 年 12 月（日付不明）に，B 病院から A 病院に再度転入院した。

その後，長期療養型の病院を希望し，2005 年 2 月 8 日に C 病院に転入院した。

治験責任医師等は肺炎，譫妄の重篤度をいずれも「入院・入院延長」，治験薬との因果関係をいずれも「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

肺炎：高齢および既往の影響によるものが大きいと考えられること，また，治験参加以前と比べて，便秘および嚥下が悪化しているわけではないため，治験薬との因果関係は乏しいと思われた。

譫妄：肺炎に伴いせん妄を発症した既往があり，明らかに肺炎による全身状態の悪化によるものと考えられた。

また，B 病院に入院するに至ったせん妄に関しても，全身状態や環境の変化における影響が大きく，治験薬との因果関係はないと思われた。

0157-003〔重篤な有害事象：全身健康状態低下（基本語：全身健康状態低下）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 73 歳の女性で, 身長 160.2 cm, 体重 45.0 kg, 合併症は表層性胃炎および便秘症，精神疾患以外の既往歴は子宮筋腫（術後）であった。気分障害の発症年齢 73 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 2005 年 5 月頃, 治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に関する前治療歴はパキシル, リーゼ錠, レンドルミン錠であった。

2005 年 9 月 20 日より治験開始された。

2005 年 9 月 20 日 19 時 30 分（治験薬服用 1 時間後）に CRC が患者に電話で状況を確認したところ，異常はなかったが，同日 20 時 18 分に患者より CRC に，「睡眠薬を服用後，激しいめまいが出現した」との電話連絡があった。

2005 年 9 月 21 日：患者より CRC に電話あり，嘔気，めまいを訴えた。

2005 年 9 月 22 日は患者の判断にて治験薬を休薬したが，2005 年 9 月 23 日には，治験薬の服薬を再開した。その後も症状は軽減せず, 2005 年 9 月 24 日以降は, 再度患者の判断にて休薬した。

2005 年 9 月 26 日：患者は治験実施医療機関を臨時受診し，嘔気，めまい，食欲不振，不眠などを訴え，治験の中止および以前入院していた A 病院への入院を希望した。治験は中止し，ソリタ T3G 500mL＋ビースリミン 1A を点滴静注した。

2005 年 9 月 29 日:患者の配偶者より CRC に電話があり,「治験中止の翌日（2005 年 9 月 27 日）, 患者の希望で A 病院に入院した」との報告を受けた。入院は治験期間中からみられていた有害事象により全身健康状態が低下したことによるものと判断された。

2005 年 10 月 15 日に，治験責任医師は A 病院に，患者の治験実施医療機関での経過報告および A 病院での治療内容に関する情報提供依頼の文書を送付したが，返信がなく詳細確認不能であった。

2006 年 2 月 15 日に，患者から「A 病院を 2005 年 11 月 18 日に退院した。パーキンソン（病）との診断を受け，A 病院に通院治療中である。中止時に発現した自覚症状は，ほぼ消失した。」ことを確認した。

治験責任医師等は全身健康状態低下の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

全身健康状態低下：入院後の経過については，入院先の病院より情報が得られず，因果関係については明確な判断ができないが，治験薬との関連が全くないともいえない。

0165-003〔重篤な有害事象：自殺企図（基本語：自殺企図）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 75 歳の女性で, 身長 148.5 cm, 体重 44.0 kg, 合併症は肩こり，耳鳴，手指振戦，便秘症および腕の痛み，精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 73 歳，入院歴 1 回，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 2003 年 1 月頃，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に関する前治療歴はコンスタン，ソラナックス，トレドミン，ドグマチール，ハルシオンであった。

2005 年 6 月 15 日に治験開始した。患者は治験実施医療機関に入院中の患者であった。

2005 年 6 月 19 日に，患者は自室の窓から裸足で外に飛び出し，大きな通りに向かって歩いていたところを病院職員が連れ戻そうとしたが抵抗し，説得にて帰院した。患者は，車にひかれて死のうと思った（自殺企図），とのことであった。

このため 1 階の開放病棟から 2 階の閉鎖病棟へ転室し，任意入院から医療保護入院に変更となった。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「その他重篤」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自殺企図：治験開始前にウォッシュアウトしたドグマチールとトレドミンの力価に対して，ベンラファキシン ER の 37.5 mg/日では効果不足であった可能性もあったが，ベンラファキシン ER 服用後に出現したため，ベンラファキシン ER による影響も否定できない。

0167-002〔重篤な有害事象：興奮（基本語：易興奮性）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 66 歳の男性で, 身長 163.9 cm, 体重 48.0 kg, 合併症は緊張型頭痛，口渇，肺線維症および不眠，精神疾患以外の既往歴は腎盂腎炎であった。

気分障害の発症年齢 66 歳，入院歴なし，うつ病相回数は初回，今回エピソードの発症時期は 2004 年 3 月頃，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に関する前治療歴はトレドミン錠，ホリゾン錠，ルボックス錠，レンドルミン錠であった。

2004 年 7 月 6 日より治験開始した。

2004 年 7 月 13 日より 75 mg/日に増量したが，夜間不眠・興奮状態・家族への暴力行為が出現した。

2004 年 7 月 20 日：治験の継続は困難と判断され，治験中止となった。治験薬は 37.5 mg/日に減量され，同時にドグマチール（50 mg）2 錠（分 2），サイレース（1 mg）1 錠（分 1），ユーロジン（2 mg）1 錠（分 1）。で治療が開始された。

2004 年 7 月 27 日（最終観察日），夜間不眠・興奮状態・暴力行為は表面的には消失した。2004 年 7 月 27 日に上記処方にアモキサン（10 mg）3 カプセル（分 3）が追加された。

2004 年 7 月 28 日：焦燥感・興奮状態が強く治験実施医療機関を受診し，さらにリスパダール 1% 細粒 2 g（分 3）およびトレドミン（15 mg）2 錠（分 2）が追加された。

2004 年 7 月 29 日：家族よりさらに状態悪化したと治験実施医療機関へ電話連絡あり，主治医により入院が必要と判断された。同日 A 病院へ任意入院することとなった。

2004 年 12 月 27 日に入院先から，「入院後，患者はセレネース，テトラミド，フルニトラゼパム，ビタメジンを服用しており，興奮は認められていない」と連絡があった。

治験責任医師等は易興奮性の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

易興奮性：数十年前より家族に暴力をふるうことがあり（程度・頻度不明），現在の状況因子として仕事がないために家族へあたっていると考えられる。したがって治験薬との因果関係はないと判断する。

5900-001〔重篤な有害事象：便秘（基本語：便秘）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 82 歳の女性で，身長 153.3 cm，体重 41.0 kg，合併症は易疲労感，胃炎，高コレステロール血症，高血圧，白内障および便秘，精神疾患以外の既往歴は胃癌，子宮癌，腎盂炎および大腸憩室であった。気分障害の発症年齢 67 歳，入院歴なし，うつ病相回数は不明，今回エピソードの発症時期は不明，治験薬投与前 3 ヵ月間のうつ病治療に関する前治療歴はドグマチール，ハルシオンであった。

2004 年 7 月 9 日に治験開始した。

2004 年 7 月 16 日に患者より，悪心のため治験を中止したいとの申し入れがあったが，制吐剤の処方があれば治験は続けるとの申し出によりナウゼリン錠が処方され，治験実施計画書に従い

ベンラファキシン ER の投与量は 75 mg/日に増量された。治験開始前から軽度の便秘があったが，治験開始後（2004 年 7 月 13 日）に便秘は悪化（中等度）した。

2004 年 7 月 17 日に便秘が増悪し，患者は自らの判断により，2004 年 7 月 18 日の治験薬の服用を中止した。

2004 年 7 月 19 日の朝から発熱（38.1ºC）し，腹痛もあったため，患者は A 病院を受診し，酸化マグネシウム 6 錠（分 3）が処方された。

2004 年 7 月 20 日の便は水様便となり，酸化マグネシウムを 3 錠に減量した。これ以後入院（7 月 28 日）までは全く排便がないわけではなかったが，患者も良く覚えていないとのことで排便に関する詳細は不明であった。

2004 年 7 月 21 日には，体温は 37ºC 台と低下傾向を示したが，回復には至らなかった。

2004 年 7 月 28 日に，便秘が悪化し，こみ上げるような症状になってきたため A 病院を受診し入院した。A 病院担当医から「腸はかすかに通っているが，腸閉塞になりかけていた，複数箇所で詰まっており，閉塞部分より肛門側の便が出ているだけ」と言われたとのことであった。絶食および点滴の処置が取られた。

2004 年 7 月 29 日，家人より，患者が入院した旨，当該治験実施医療機関に連絡があった。2004 年 7 月 30 日には, 2004 年 7 月 29 日に普通の便が出たこと, 血液検査の結果は問題なかったこと, および患者は点滴，流動食にて管理されていること，が連絡された。

患者は 2004 年 8 月 1 日に A 病院を退院し，2004 年 8 月 6 日に，治験実施医療機関を受診した。

治験責任医師等は便秘の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「多分関連あり」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

便秘：合併症として便秘があったが，治験薬服用後に悪化，増量に伴い増悪したことから因果関係は否定できないと考える。しかしながら，既往歴に胃癌，子宮癌があり，家人より，腸の癒着があるのか以前にも腸閉塞になりかけたことがあるとの説明があったことから，治験薬との因果関係は否定できないものの，既往歴による影響も否定できないのではないかと考える。

43.4.4. 有害事象による中止

有害事象により中止した 25 例の一覧を Table 43-9 に示した。

Table 43-9. 有害事象による中止一覧：817-JA

患者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）	発現時投与量
0079-001	65/女	プリンツメタル狭心症	関連不明	高度	重篤	有	消失・回復	2	1	75 mg
0079-005	70/女	薬疹	多分関連あり	軽度	重篤でない	有	消失・回復	21	5	150 mg
0079-009	86/女	低カリウム血症	関連ないともいえない	中等度	重篤	有	消失・回復	3	18	37.5 mg
		低ナトリウム血症	関連ないともいえない	中等度	重篤	有	消失・回復	3	23	37.5 mg
		低クロール血症	関連ないともいえない	中等度	重篤	有	消失・回復	3	27	37.5 mg
		低蛋白血症	関連ないともいえない	中等度	重篤	有	消失・回復	3	62	37.5 mg
0154-001	79/女	不安	関連なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	19	8	75 mg
		不眠症	関連なし	中等度	重篤でない	有	消失・回復	20	2	75 mg
		パニック発作	関連なし	中等度	重篤でない	無	消失・回復	20	7	75 mg
0154-002	73/女	構音障害	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	3	37.5 mg
0155-002	78/女	動悸	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	2	75 mg
		冷汗	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	2	75 mg
		上室性期外収縮	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	18	75 mg
0157-001	81/男	譫妄	関連なし	軽度	重篤	無	追跡不能	33		75 mg
		肺炎	関連なし	中等度	重篤	有	追跡不能	34		75 mg
0157-003	73/女	頭痛	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	軽快	1	7	37.5 mg
		浮動性めまい	多分関連あり	中等度	重篤でない	有	軽快	1	149	37.5 mg
		不眠症	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	軽快	1	149	37.5 mg
		口内乾燥	多分関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	148	37.5 mg
		悪心	多分関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	2	148	37.5 mg
		霧視	多分関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	3	147	37.5 mg
		食欲減退	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	無	消失・回復	3	147	37.5 mg
		感覚鈍麻	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	3	147	37.5 mg
		関節痛	関連ないともいえない	軽度	重篤でない	無	消失・回復	6	144	37.5 mg
0165-003	75/女	自殺企図	関連ないともいえない	高度	重篤	無	消失・回復	5	2	37.5 mg
0167-002	66/男	激越	関連なし	中等度	重篤	有	消失・回復	8	168	75 mg
0172-001	67/女	悪心	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	2	37.5 mg
		頭痛	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	2	37.5 mg
0172-002	79/女	下痢	多分関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	2	4	37.5 mg
		嘔吐	多分関連あり	高度	重篤でない	有	消失・回復	2	4	37.5 mg
		頭痛	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	2	4	37.5 mg

Table 43-9. 有害事象による中止一覧：817-JA

患者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）	発現時投与量
2412-001	65/男	下痢	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	3	2	37.5 mg
		頭痛	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	3	8	37.5 mg
		体重減少	関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	4	7	37.5 mg
2719-001	82/女	高血圧	多分関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	2	9	37.5 mg
2815-004	74/男	心電図 QT 延長	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	30	43	150 mg
2816-002	72/男	悪心	多分関連あり	軽度	重篤でない	有	消失・回復	2	9	37.5 mg
3102-002	68/女	白血球数減少	多分関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	29	5	150 mg
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	29	12	150 mg
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	29	29	150 mg
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	軽快	29	50	150 mg
3102-005	70/女	悪心	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	4	5	75 mg
		嘔吐	関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	6	1	75 mg
3110-005	70/女	悪心	多分関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	1	65	37.5 mg
5900-001	82/女	便秘	多分関連あり	中等度	重篤	有	軽快	5	212	37.5 mg
5903-001	69/男	動悸	多分関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	4	47	37.5 mg
		倦怠感	多分関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	29	22	75 mg
		呼吸困難	多分関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	29	38	75 mg
5903-002	73/女	パーキンソニズム	多分関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	17	27	150 mg
5933-004	72/女	倦怠感	多分関連あり	高度	重篤でない	無	軽快	5	26	37.5 mg
7457-003	70/女	悪心	多分関連あり	高度	重篤でない	無	消失・回復	2	12	37.5 mg
8722-001	72/女	悪心	多分関連あり	軽度	重篤でない	無	消失・回復	1	6	37.5 mg
		胸部不快感	関連なし	軽度	重篤でない	有	消失・回復	1	6	37.5 mg

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:2014-10-10 20:53:25

43.4.5. 臨床検査

異常変動と判断された臨床検査値異常のうち重篤なものは，1 例に同時にみられた低ナトリウム血症，低カリウム血症および低クロール血症および低蛋白血症であった。また，治験中止に至った臨床検査値の異常変動は，1 例に同時にみられたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加, γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

43.4.6. その他の安全性パラメータ

拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上上昇した状態が 3 回連続で計測された症例を持続性高血圧例と定義した。持続性高血圧は 3 例（3.0%）に認められ，うち 1 例が異常変動と評価された。本症例は，高血圧を合併しており，ベースラインの血圧が 175/96 mmHg であった。1 週評価日の血圧が 158/100 mmHg, その後 2 週評価日前までの間は収縮期血圧が 181～194 mmHg, 拡張期血圧が 100～117 mmHg の範囲で上昇を示し, 2 週評価日が 166/92 mmHg であった。血圧の上昇に対しアダラート L が投与されたが，本症例は，効果不十分により投与期間 14 日で治験中止となった。2 週評価日の 5 日後に血圧は 136/90 mmHg に回復した。

QTc 間隔の延長が 3 例にみられ，狭心症が発現した 1 例は重篤な有害事象，心電図 QT 延長を認めた 1 例は重要な有害事象と判断された。狭心症は投与中止後に消失し，心電図 QT 延長発現例の QTc 間隔も中止後に正常範囲内に回復した。

43.5. 結論

有害事象は安全性解析対象 100 例中 99 例に発現し，25 例が有害事象のために治験を中止した。重篤な有害事象は 7 例に発現した。本治験で 10%以上の発現率でみられた有害事象は，悪心，便秘，口内乾燥，浮動性めまい，頭痛，傾眠，動悸，排尿困難，体重減少，下痢，嘔吐，不眠症，調節障害，鼻咽頭炎，体位性めまい，γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加であり，いずれの有害事象もベンラファキシン ER の有害事象としてよく知られているものであった。本治験の安全性プロファイルは，非高齢者を対象とした 816-JA 試験および海外の臨床試験から得られた結果との比較において差がなく，高齢者のうつ病に対し 75～150 mg/日のベンラファキシン ER を 12 週間投与したときの安全性が確認された。

本治験での最終評価時の HAM-D_{17} 反応率は 46.9%であり，ベンラファキシン ER の高齢者に対する抗うつ効果が確認された。

以上より，高齢者の大うつ病性障害に対するベンラファキシン ER の有効性および安全性プロファイルは，非高齢者とほぼ同じであると考えられる。

44. 818-JA 試験（評価資料）5.3.5.2.3

治験の標題： WY-45,030 のうつ病に対する第 III 相長期投与試験
ベンラファキシンの二重盲検試験（816-JA）で 12 週間の投与を終了した患者を対象にベンラファキシン ER 75～150 mg/日を 52 週間まで投与し，長期投与での安全性および有効性を検討する多施設共同非盲検試験

44.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・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を検討する。 **副次目的：** ・ベンラファキシンER（75～150 mg/日）の長期投与における抗うつ効果を検討する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，無対照，用量漸増法（任意漸増法）
対象疾患	大うつ病性障害（単一エピソードまたは反復性），DSM-IV-TR分類
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を対象とした。 1. ベンラファキシンERの実薬対照二重盲検試験（治験実施計画書番号：0600B1-816-JA）において脱落・中止することなく12週間治験薬を服薬した患者 2. ベンラファキシンERの実薬対照二重盲検試験（治験実施計画書番号：0600B1-816-JA）の治験参加期間中に有害事象が消失した患者，消失していない場合は12週評価時および漸減終了時（漸減期間に移行しなかった患者は12週評価時のみ）において有害事象の程度（重症度）の分類が軽度あるいは中等度に判定された患者 3. 原疾患に対する薬物療法が引き続き必要であると医師が判断した患者 4. 入院・外来は問わない 5. 生殖能力のある男性および妊娠の可能性のある女性の場合は，適切な避妊を行える患者 6. 本人の文書による同意が得られた患者
除外基準	ベースライン評価日に以下のいずれかに該当する者は除外した。 1. 小児期の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往のある患者 2. DSM-IV-TR分類による統合失調症および他の精神病性障害の既往あるいは合併のある患者 3. 今回のうつ病性エピソードが器質的障害による患者 4. 自殺念慮の強い患者 5. 本治験薬投与開始前6ヵ月（180日）以内に心筋梗塞の治療を受けたことのある患者 6. 緑内障を合併している患者，あるいは眼内圧亢進に対する治療を受けている患者 7. 本治験薬投与開始前3ヵ月（90日）以内に電気けいれん療法を受けた患者 11. 本治験薬投与開始前 3 ヵ月（90 日）以内に実薬対照二重盲検比較試験（治験実施計画書番号：0600B1-816-JA）で投与された以外の治験薬の投与を受けた患者 12. 本治験薬投与開始前 2 週間（14 日）以内に MAO 阻害剤の投与を受けた患者 13. 躁病の既往あるいは合併のある患者 11. 本治験薬投与開始前2年以内にDSM-IV-TR分類によるアルコール依存症または薬物依存症の既往のある患者 12. 授乳中，妊娠中の患者（妊娠検査を実施する） 13. 肝，腎，心・血管系，血液およびその他の重篤な疾患の合併のある患者 14. その他治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者

項目	内容
目標被験者数	150例以上（目標登録例数） 〔1年間（52週間）の投薬期間の中で6ヵ月（26週間）の投薬を完了した症例数〕 [目標被験者数の設定根拠] 国内後期第II相試験（220-JA試験）では自覚症状・他覚所見に関する3%以上の発現率でみられた副作用はいずれも既知の事象であり，程度が高度なものもあったが，ほとんどが軽度，中等度であった。いずれかの群で20%以上にみられた副作用である嘔気，めまい，傾眠，口内乾燥の初回発現時期について検討したところ，ほとんどの事象が1週評価日までに発現し，投与開始4週以降に発現したものは少なかった。また，外国臨床試験の成績と比べ，高頻度に発現した事象およびその発現時期は類似していたことから，国内と外国では安全性プロファイルが類似していることが示唆された。 したがって，本試験の6ヵ月以上投与した患者の試験成績と既に外国で実施された長期投与試験（6ヵ月以上159例，1年以上113例）の試験成績を比較し，両者の有害事象・副作用の頻度，程度が医学的に大きな差が認められないと判断できた場合，外国臨床試験成績と国内で実施する臨床試験成績を合わせて本剤の長期投与における安全性の評価が可能と考えた。 安全性の比較にあたり，本剤の主な有害事象および副作用の発現頻度，程度，発現時期などを比較する。主な有害事象として少なくとも3%以上の発現率で発現する有害事象および副作用が検出できる症例数を国内で実施する必要があると考え，国内で6ヵ月以上の長期投与における安全性評価を150例で実施することで比較可能と判断した。
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンER37.5 mgカプセル（ロット番号BF-201） ベンラファキシンER 75 mgカプセル（ロット番号BF-301）
治験薬の用法・用量	1日1回夕食後投与とした。 有効性評価期間（12ヵ月）では，開始用量として37.5 mg/日または75 mg/ 日を1週間投与し，1週評価日に，開始用量が37.5 mg/日の患者は必ず75 mg/日に移行し，開始用量が75 mg/日の患者は，HAM-D_{17}の合計点を参考に医師の判断で75 mg/日を継続するか150 mg/日に増量した。2週評価日以降は，安全性および有効性を評価し，HAM-D_{17}の合計点を参考に医師の判断で，75 mg/日または150 mg/日を投与した。また，漸減期間には，有効性評価期間の終了時または中止時に150 mg/日を投与している患者には75 mg/日を，75 mg/日を投与している患者には37.5 mg/日を1週間投与した。
投与期間	有効性評価期間最大12ヵ月（52週間），漸減期間（1週間）
評価項目	**有効性評価項目：** HAM-D_{17}合計点 HAM-D_{17}反応率 HAM-D_{17}寛解率 HAM-D_6反応率 HAM-D_6合計点 CGI-S VASによる抑うつ気分 **安全性評価項目：** 安全性評価のための検査・調査（有害事象，バイタルサイン，臨床検査，心電図検査）を実施し，有害事象の発現率を算出した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の5段階で判定し（0. 関連なし，1. 関連ないともいえない，2. 多分関連あり，3. 関連あり，4. 関連不明），「0.関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**解析対象：** 治験薬を少なくとも1回服用した症例を安全性解析対象とした。有効性の主解析対象集団はFASとした。また，有効性の副次解析対象集団としてPPSを設定した。PPSにおける解析では，治験実施計画書の遵守状況または中止・脱落がFASでの主解析結果に及ぼす影響について評価した。 **有効性：**

項目	内容
	欠測値の取扱い： 主解析では，観測されたデータを用いた。副次的な解析には，有効性評価項目が欠測の場合，直前の評価週の値（非欠測値）で補完するLOCFを用いた。 HAM-D_{17}合計点，HAM-D_6合計点，CGI重症度評価，VASについて，評価日ごとに基礎統計量とベースラインからの差の基礎統計量を算出し，経時的推移を評価した。また，HAM-D_6反応率およびHAM-D_{17}寛解率の評価日ごとに割合および95%信頼区間を算出し，経時的推移を評価した。 **安全性の解析：** 有害事象の発現率とその95%信頼区間を算出した。また，各有害事象の重症度および発現時期ごとに頻度分布，発現率を求めた。副作用についても同様の集計を行った。 バイタルサイン，12誘導心電図および臨床検査の評価日ごとに計量値は基礎統計量を算出し，定性値は頻度分布を要約した。
治験責任医師	[redacted]，他73名
治験実施医療機関	[redacted]，他73施設
公表文献	なし
治験期間	2004年11月5日～2007年2月16日

44.2. 被験者の内訳および特性

248 例が本治験に組み入れられ，治験薬が投与された 247 例を安全性解析対象例とした。そのうち，200 例は 6 ヵ月（26 週）以上投与され，164 例は 12 ヵ月の投与を完了した。

Table 44-1. 被験者の内訳：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg
組み入れ例数	248
投与例数	247
6 ヵ月未満中止例数	47
6 ヵ月以上投与例数	200
6 ヵ月以上 12 ヵ月未満中止例数	36
12 ヵ月以上投与例数	164
安全性解析対象例数	247
有効性解析対象例数（FAS）	247
有効性解析対象例数（PPS）	237

治験総括報告書 図 10-1，図 11-1，図 12-1 から引用

247 例のうち 83 例が治験を中止した。主な中止理由は「中止の申し入れ」が 25 例，「有害事象発現」が 16 例であった。

Table 44-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：818-JA

中止理由 [1]	ベンラファキシンER 75～150 mg N=247
中止例数（%）	83 (33.6)
中止の申し入れ	25 (10.1)
転居	8 (3.2)
来院せず	7 (2.8)
有害事象発現	16 (6.5)
躁転	3 (1.2)
選択除外基準違反	1 (0.4)
効果不十分	7 (2.8)
寛解	5 (2.0)
その他	11 (4.5)

NOTE: [1] - 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
治験総括報告書 表 10-1 から引用

男性と女性はほぼ同数で，年齢（平均値±標準偏差）は 37.1±10.64 歳であった。うつ病相は「初回」が最も多く 157 例（63.6%）であった。ベースライン時の HAM-D_{17} 合計点（平均値±標準偏差）は 10.0±6.09 であった。

Table 44-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：818-JA

項目	ベンラファキシンER 75～150 mg N=247
性別	
男	118 (47.8)
女	129 (52.2)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	37.1±10.64
中央値	36.0
範囲	20～64
体重（kg）	
平均値±標準偏差	61.32±12.881
中央値	59.00
範囲	36.5～103.0
うつ病相回数[a]	
初回	157 (63.6)
2回	46 (18.6)
3回	11 (4.5)
4回	5 (2.0)
5回以上	1 (0.4)
不明	27 (10.9)
今回エピソードの期間[a]	
≤1ヵ月	0
1ヵ月～3ヵ月	3 (1.2)
3ヵ月～6ヵ月	88 (35.6)
6ヵ月～12ヵ月	72 (29.1)
12ヵ月～24ヵ月	40 (16.2)
24ヵ月＜	39 (15.8)
不明	5 (2.0)
DSM-IV-TR診断名[a]	
大うつ病性障害，単一エピソード	157 (63.6)
大うつ病性障害，反復性	90 (36.4)
$HAM\text{-}D_{17}$合計点	
平均値±標準偏差	10.0±6.09
中央値	9.0
範囲	0～27
合併症	
なし	77 (31.2)
あり	170 (68.8)
入院・外来の別	
入院	4 (1.6)
外来	243 (98.4)
CGI-S	
なし	30 (12.1)
境界域	55 (22.3)
軽度	110 (44.5)
中等度	45 (18.2)
高度	7 (2.8)
重度	0
極度	0

a：前試験（816-JA）エントリー時の情報　　（）：%
治験総括報告書 表 11-3, 11-4 から引用

44.3. 有効性の結果

HAM-D_{17} 合計点

HAM-D_{17} 合計点の本試験のベースラインからの差の経時的推移を Table 44-4 に示した。

HAM-D_{17} 合計点は，投与開始から 52 週まで徐々に減少し，26 週（6 ヵ月）の HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの差は–3.4，52 週（12 ヵ月）で–5.4 であった。52 週（12 ヵ月）まで安定して効果は持続していた。

Table 44-4. HAM-D_{17} 合計点のベースラインからの差の推移（FAS）：818-JA

評価	対象例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ベースライン	247	10.0	6.09	9.0	0	27
1 週	247	–1.3	4.32	–1.0	–22	17
2 週	245	–1.9	4.52	–2.0	–17	11
4 週	244	–2.0	4.86	–2.0	–18	18
8 週	238	–2.6	5.56	–2.0	–21	21
16 週	220	–3.6	5.23	–3.0	–21	12
26 週（6 ヵ月）	201	–3.4	5.64	–3.0	–21	14
34 週	181	–4.2	5.43	–4.0	–22	15
42 週	174	–4.9	5.49	–5.0	–22	13
52 週（12 ヵ月）	167	–5.4	5.54	–5.0	–22	9
最終評価時（LOCF）	247	–4.1	6.22	–4.0	–22	21

治験総括報告書 表 11-11，14.2-5 から引用

HAM-D_{17} 寛解率

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）および 95%信頼区間の経時的推移を Table 44-5 に示した。

HAM-D_{17} 寛解率は 1 週に 46.2%を示し，26 週（6 ヵ月）は 62.7%，52 週（12 ヵ月）は 76.0%と徐々に上昇した。また，最終評価時では 70.4%であった。

Table 44-5. HAM-D_{17} 寛解率の推移（FAS）：818-JA

	HAM-D_{17} 寛解率		
評価	%	（寛解例数／対象例数）	95%信頼区間
1 週	46.2	(114 / 247)	39.8 ～ 52.6
2 週	51.4	(126 / 245)	45.0 ～ 57.8
4 週	51.2	(125 / 244)	44.8 ～ 57.7
8 週	52.5	(125 / 238)	46.0 ～ 59.0
16 週	60.5	(133 / 220)	53.7 ～ 67.0
26 週（6 ヵ月）	62.7	(126 / 201)	55.6 ～ 69.4
34 週	67.4	(122 / 181)	60.1 ～ 74.2
42 週	70.7	(123 / 174)	63.3 ～ 77.3
52 週（12 ヵ月）	76.0	(127 / 167)	68.8 ～ 82.3
最終評価時（LOCF）	70.4	(174 / 247)	64.3 ～ 76.1

治験総括報告書 表 11-14 から引用

HAM-D_{17} 反応率

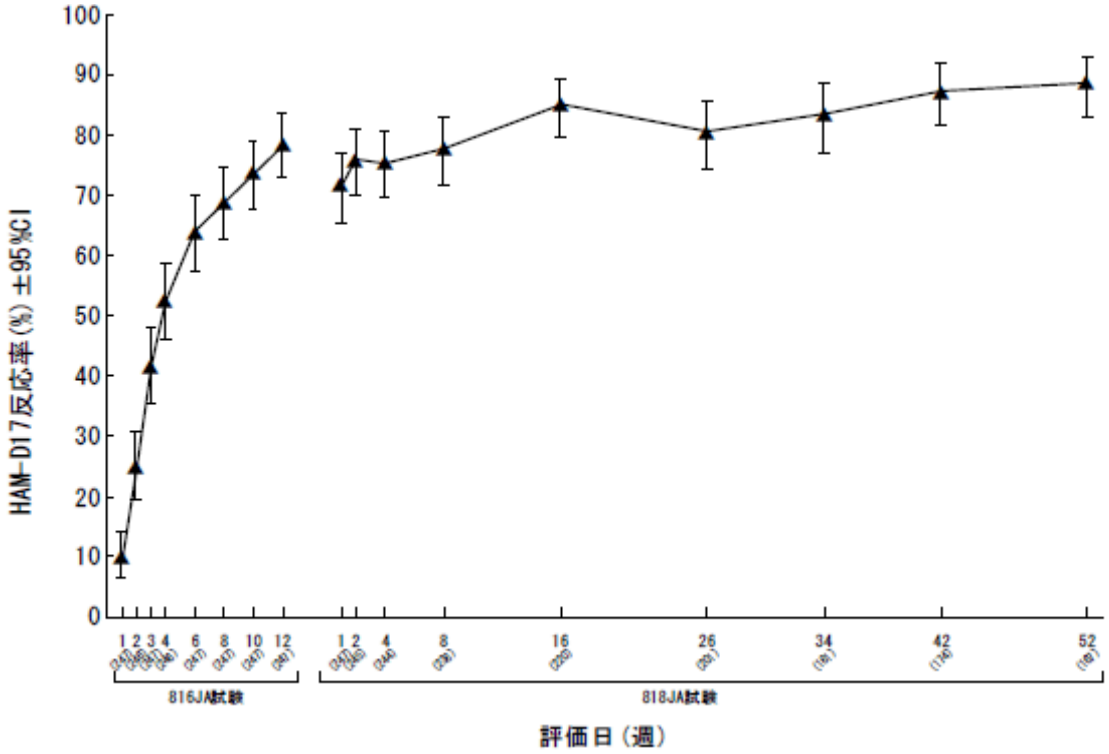
本試験に先立ち実施した 816-JA 試験のベースラインの HAM-D_{17} 合計点を基に算出した HAM-D_{17} 反応率（HAM-D_{17} の合計点がベースラインの 50%以下となった患者の割合）は，26 週（6 ヵ月）80.6%，52 週（12 ヵ月）88.6%，最終評価時 85.0%であり，前試験終了時と同等もしくは同等以上の効果を 52 週（12 ヵ月）まで維持していた（Table 44-6，Figure 44-1）。

Table 44-6. 先行試験のベースラインからの HAM-D_{17} 反応率の推移（FAS）：818-JA

	HAM-D_{17} 反応率		
評価	%	（反応例数／対象例数）	95%信頼区間
1 週	71.7	(177 / 247)	65.6 ～ 77.2
2 週	75.9	(186 / 245)	70.1 ～ 81.1
4 週	75.4	(184 / 244)	69.5 ～ 80.7
8 週	77.7	(185 / 238)	71.9 ～ 82.9
16 週	85.0	(187 / 220)	79.6 ～ 89.4
26 週（6 ヵ月）	80.6	(162 / 201)	74.4 ～ 85.8
34 週	83.4	(151 / 181)	77.2 ～ 88.5
42 週	87.4	(152 / 174)	81.5 ～ 91.9
52 週（12 ヵ月）	88.6	(148 / 167)	82.8 ～ 93.0
最終評価時（LOCF）	85.0	(210 / 247)	79.9 ～ 89.2

治験総括報告書 表 11-17 から引用

Figure 44-1. 先行試験のベースラインからの HAM-D_{17} 反応率の推移（FAS）：818-JA



治験総括報告書 図 11-4 から引用

44.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 44-7 に示した。

安全性解析対象 247 例において，有害事象発現率は 98.4%，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 93.5%であった。重篤な有害事象は 17 例に発現し，有害事象による投与中止例は 19 例であった。

Table 44-7. 安全性の結果要約：818-JA

	ベンラファキシンER 75〜150 mg N=247
有害事象発現例数（%）	243 (98.4)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	231 (93.5)
有害事象発現件数[a]	1979
有害事象発現件数[b]	1982
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	1507
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	1510
重篤な有害事象発現例数（%）[1]	17 (6.9)
有害事象による中止例数（%）[2]	19 (7.7)

[1] - 死亡例を含む
[2] - 躁転による中止例を含む
a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-10-10 9:52:36）
b. 総括報告書作成時結果

44.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 44-8，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 44-9 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（66.0%），悪心（48.6%），傾眠（48.2%），浮動性めまい（40.9%），不眠症（40.9%），頭痛（38.9%），口内乾燥（32.8%），便秘（30.4%），動悸（25.9%），体位性めまい（23.1%），嘔吐（21.9%），下痢（14.6%），調節障害（13.4%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（11.3%），背部痛（10.1%）であった。

重度の有害事象が報告された患者は 243 例中 29 例であった。

Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
発現例数(%)	243 (98.4)	101 (40.9)	113 (45.7)	29 (11.7)
血液およびリンパ系障害	6 (2.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
貧血	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
鉄欠乏性貧血	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
心臓障害	69 (27.9)	58 (23.5)	10 (4.0)	1 (0.4)
不整脈	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
右脚ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
動悸	64 (25.9)	53 (21.5)	10 (4.0)	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頻脈	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	21 (8.5)	16 (6.5)	4 (1.6)	1 (0.4)
聴覚過敏	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
メニエール病	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
耳鳴	14 (5.7)	12 (4.9)	2 (0.8)	0
回転性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
聴力低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
突発難聴	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
外耳痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
中耳の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼障害	49 (19.8)	44 (17.8)	5 (2.0)	0
調節障害	33 (13.4)	28 (11.3)	5 (2.0)	0
眼精疲労	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
眼瞼痙攣	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
結膜炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
眼乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼瞼浮腫	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
近視	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
光視症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
網膜出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
霧視	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
硝子体浮遊物	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
眼瞼そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	189 (76.5)	131 (53.0)	54 (21.9)	4 (1.6)
腹部不快感	9 (3.6)	9 (3.6)	0	0
腹部膨満	11 (4.5)	10 (4.0)	1 (0.4)	0
腹痛	11 (4.5)	9 (3.6)	2 (0.8)	0
下腹部痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
上腹部痛	21 (8.5)	17 (6.9)	4 (1.6)	0
口唇炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
便秘	75 (30.4)	59 (23.9)	16 (6.5)	0
齲歯	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
下痢	36 (14.6)	30 (12.1)	6 (2.4)	0
口内乾燥	81 (32.8)	67 (27.1)	12 (4.9)	2 (0.8)
消化不良	6 (2.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
腸炎	3 (1.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)
おくび	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
食中毒	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
排便回数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃炎	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
舌炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
舌痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血便排泄	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
痔核	8 (3.2)	8 (3.2)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪心	120 (48.6)	86 (34.8)	33 (13.4)	1 (0.4)
食道炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口内炎	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
歯痛	11 (4.5)	11 (4.5)	0	0
嘔吐	54 (21.9)	36 (14.6)	17 (6.9)	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
胃腸音異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (18.6)	44 (17.8)	2 (0.8)	0
胸部不快感	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
胸痛	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
悪寒	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
薬剤離脱症候群	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
顔面痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
疲労	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
異常感	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
冷感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
熱感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
易刺激性	13 (5.3)	12 (4.9)	1 (0.4)	0
倦怠感	13 (5.3)	12 (4.9)	1 (0.4)	0
浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
発熱	8 (3.2)	8 (3.2)	0	0
異物感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝胆道系障害	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
肝機能異常	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
脂肪肝	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
免疫系障害	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
季節性アレルギー	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
感染症および寄生虫症	169 (68.4)	149 (60.3)	18 (7.3)	2 (0.8)
急性扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
胃腸炎	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
歯肉炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
麦粒腫	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
インフルエンザ	7 (2.8)	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	163 (66.0)	149 (60.3)	13 (5.3)	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
鼻炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
扁桃炎	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
感染性腸炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
クラミジア感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口腔ヘルペス	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0

Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
傷害，中毒および処置合併症	31 (12.6)	21 (8.5)	5 (2.0)	5 (2.0)
偶発的過量投与	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
咬刺傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
上顆炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
足骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
手骨折	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
角膜損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
企図的過量投与	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
関節脱臼	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
靱帯捻挫	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
肋骨骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
擦過傷	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
挫傷	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
創傷	5 (2.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
熱傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
創合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
靱帯損傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
外傷後疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
半月板損傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
偶発的製品曝露	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
妊娠時曝露	4 (1.6)	0	0	4 (1.6)
臨床検査	104 (42.1)	89 (36.0)	15 (6.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (11.3)	24 (9.7)	4 (1.6)	0
アミラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (6.5)	14 (5.7)	2 (0.8)	0
血中アルブミン増加	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
血中ビリルビン増加	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
血中コレステロール増加	14 (5.7)	14 (5.7)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22 (8.9)	17 (6.9)	5 (2.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
血圧低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血圧上昇	7 (2.8)	4 (1.6)	3 (1.2)	0
心電図 PR 短縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
心電図 T 波振幅減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	16 (6.5)	15 (6.1)	1 (0.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	9 (3.6)	8 (3.2)	1 (0.4)	0
心拍数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心拍数不整	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
肝機能検査異常	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
総蛋白増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
体重減少	15 (6.1)	15 (6.1)	0	0
体重増加	17 (6.9)	16 (6.5)	1 (0.4)	0
白血球数減少	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
白血球数増加	10 (4.0)	10 (4.0)	0	0
血中リン減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血中リン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血小板数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
尿中蛋白陽性	12 (4.9)	11 (4.5)	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心電図 ST-T 変化	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
便潜血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	27 (10.9)	20 (8.1)	4 (1.6)	3 (1.2)
脱水	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
糖尿病	3 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
高コレステロール血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高カリウム血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
高尿酸血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
食欲減退	20 (8.1)	18 (7.3)	2 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	56 (22.7)	39 (15.8)	17 (6.9)	0
関節痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
背部痛	25 (10.1)	18 (7.3)	7 (2.8)	0
側腹部痛	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
関節腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
筋固縮	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋痙縮	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
筋攣縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
筋力低下	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
筋骨格痛	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
筋肉痛	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
頚部痛	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
変形性関節症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
四肢痛	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
滑液嚢腫	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
顎関節症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腱鞘炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
椎間板突出	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
筋骨格硬直	15 (6.1)	10 (4.0)	5 (2.0)	0
椎間板障害	1 (0.4)	1 (0.4)	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）	7 (2.8)	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
結腸癌	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
肝臓血管腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
平滑筋肉腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脂肪腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
神経系障害	193 (78.1)	115 (46.6)	71 (28.7)	7 (2.8)
アカシジア	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
注意力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	101 (40.9)	82 (33.2)	16 (6.5)	3 (1.2)
体位性めまい	57 (23.1)	54 (21.9)	3 (1.2)	0
異常感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
構語障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
味覚異常	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
頭部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
頭痛	96 (38.9)	69 (27.9)	26 (10.5)	1 (0.4)
感覚鈍麻	12 (4.9)	12 (4.9)	0	0
意識消失	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
記憶障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
片頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
精神運動亢進	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
睡眠時麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
傾眠	119 (48.2)	70 (28.3)	47 (19.0)	2 (0.8)
緊張性頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
振戦	7 (2.8)	7 (2.8)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脊髄ヘルニア	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
自然流産	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
精神障害	121 (49.0)	63 (25.5)	50 (20.2)	8 (3.2)
広場恐怖症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
不安	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
無感情	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
神経性過食症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
自殺既遂	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
抑うつ気分	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
うつ病	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
高揚状態	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
幻聴	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
初期不眠症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
不眠症	101 (40.9)	57 (23.1)	42 (17.0)	2 (0.8)
故意の自傷行為	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
躁病	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
中期不眠症	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
神経過敏	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪夢	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
統合失調症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
社会逃避行動	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
ストレス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
自殺企図	2 (0.8)	0	0	2 (0.8)
離脱症候群	5 (2.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	0
身体表現性障害	9 (3.6)	8 (3.2)	1 (0.4)	0
感情不安定	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
自傷行動	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	30 (12.1)	25 (10.1)	5 (2.0)	0
排尿困難	21 (8.5)	17 (6.9)	4 (1.6)	0
頻尿	6 (2.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	0
尿閉	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
腎機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
非感染性膀胱炎	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
生殖系および乳房障害	16 (6.5)	16 (6.5)	0	0
月経困難症	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0

Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
子宮内膜症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
乳汁漏出症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
月経遅延	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
不規則月経	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
不正子宮出血	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
卵巣腫大	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
陰部そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
性機能不全	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
腟の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
性器びらん	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	49 (19.8)	43 (17.4)	4 (1.6)	2 (0.8)
喘息	3 (1.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)
咳嗽	5 (2.0)	3 (1.2)	2 (0.8)	0
発声障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
過換気	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
鼻の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
鼻閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭痙攣	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
自然気胸	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
湿性咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
アレルギー性鼻炎	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
鼻漏	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
くしゃみ	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
上気道の炎症	14 (5.7)	12 (4.9)	2 (0.8)	0
咽頭の炎症	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
口腔咽頭不快感	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
口腔咽頭痛	9 (3.6)	9 (3.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	47 (19.0)	38 (15.4)	9 (3.6)	0
脱毛症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
水疱	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚嚢腫	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
アトピー性皮膚炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
皮膚乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
湿疹	7 (2.8)	6 (2.4)	1 (0.4)	0
紅斑	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
多汗症	14 (5.7)	11 (4.5)	3 (1.2)	0
過角化	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
爪変色	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
寝汗	9 (3.6)	9 (3.6)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ばら色粃糠疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
そう痒症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
発疹	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
汗腺障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
蕁麻疹	4 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血管障害	9 (3.6)	6 (2.4)	3 (1.2)	0
潮紅	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

Table 44-8. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
高血圧	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
低血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ほてり	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
糖尿病性血管障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

*：重症度判定が行われていない事象のうち自殺既遂，妊娠，妊娠の発覚，自然流産のみ重症度を高度とした。
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:03:26

Table 44-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
発現例数(%)	231 (93.5)	109 (44.1)	106 (42.9)	16 (6.5)
血液およびリンパ系障害	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
心臓障害	60 (24.3)	52 (21.1)	7 (2.8)	1 (0.4)
不整脈	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
右脚ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
動悸	55 (22.3)	47 (19.0)	7 (2.8)	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頻脈	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	16 (6.5)	13 (5.3)	3 (1.2)	0
聴覚過敏	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
メニエール病	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
耳鳴	11 (4.5)	9 (3.6)	2 (0.8)	0
聴力低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
突発難聴	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
外耳痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
中耳の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼障害	39 (15.8)	34 (13.8)	5 (2.0)	0
調節障害	31 (12.6)	26 (10.5)	5 (2.0)	0
眼精疲労	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
眼瞼痙攣	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
眼乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
光視症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
網膜出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
霧視	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
硝子体浮遊物	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
胃腸障害	176 (71.3)	124 (50.2)	49 (19.8)	3 (1.2)
腹部不快感	8 (3.2)	8 (3.2)	0	0
腹部膨満	10 (4.0)	9 (3.6)	1 (0.4)	0
腹痛	6 (2.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
下腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
上腹部痛	16 (6.5)	13 (5.3)	3 (1.2)	0
口唇炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
便秘	68 (27.5)	52 (21.1)	16 (6.5)	0
齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
下痢	25 (10.1)	21 (8.5)	4 (1.6)	0
口内乾燥	77 (31.2)	65 (26.3)	10 (4.0)	2 (0.8)
消化不良	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
おくび	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃炎	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
舌炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血便排泄	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
痔核	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0

Table 44-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
過敏性腸症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪心	107 (43.3)	78 (31.6)	28 (11.3)	1 (0.4)
食道炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口内炎	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
歯痛	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
嘔吐	46 (18.6)	31 (12.6)	14 (5.7)	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
胃腸音異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (15.4)	36 (14.6)	2 (0.8)	0
胸部不快感	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
胸痛	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
悪寒	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
薬剤離脱症候群	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
顔面痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
疲労	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
異常感	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
冷感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
熱感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
易刺激性	11 (4.5)	10 (4.0)	1 (0.4)	0
倦怠感	11 (4.5)	10 (4.0)	1 (0.4)	0
浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
発熱	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
異物感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝胆道系障害	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
肝機能異常	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
脂肪肝	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
免疫系障害	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
季節性アレルギー	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	61 (24.7)	53 (21.5)	7 (2.8)	1 (0.4)
急性扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
麦粒腫	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
鼻咽頭炎	59 (23.9)	53 (21.5)	5 (2.0)	1 (0.4)
鼻炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
感染性腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
上顆炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
手骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
熱傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
偶発的製品曝露	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
臨床検査	92 (37.2)	83 (33.6)	9 (3.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (10.1)	23 (9.3)	2 (0.8)	0
アミラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.3)	13 (5.3)	0	0
血中アルブミン増加	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
血中ビリルビン増加	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
血中コレステロール増加	10 (4.0)	10 (4.0)	0	0

Table 44-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (6.9)	14 (5.7)	3 (1.2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
血圧低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血圧上昇	5 (2.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	0
心電図 PR 短縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
心電図 T 波振幅減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (5.7)	14 (5.7)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	7 (2.8)	7 (2.8)	0	0
心拍数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心拍数不整	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
肝機能検査異常	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
総蛋白増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
体重減少	13 (5.3)	13 (5.3)	0	0
体重増加	17 (6.9)	16 (6.5)	1 (0.4)	0
白血球数減少	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
白血球数増加	10 (4.0)	10 (4.0)	0	0
血中リン減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血中リン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血小板数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿中蛋白陽性	11 (4.5)	11 (4.5)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心電図 ST-T 変化	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	18 (7.3)	13 (5.3)	3 (1.2)	2 (0.8)
糖尿病	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高コレステロール血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高カリウム血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
食欲減退	14 (5.7)	12 (4.9)	2 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	38 (15.4)	28 (11.3)	10 (4.0)	0
関節痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
背部痛	17 (6.9)	13 (5.3)	4 (1.6)	0
側腹部痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
関節腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
筋固縮	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋痙縮	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
筋攣縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
筋力低下	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
筋骨格痛	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
筋肉痛	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
頚部痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
変形性関節症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
四肢痛	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
滑液嚢腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腱鞘炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋骨格硬直	11 (4.5)	8 (3.2)	3 (1.2)	0
椎間板障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Table 44-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
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)	4 (1.6)	0	1 (0.4)
結腸癌	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
肝臓血管腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
平滑筋肉腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
神経系障害	182 (73.7)	116 (47.0)	60 (24.3)	6 (2.4)
アカシジア	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
注意力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	94 (38.1)	77 (31.2)	14 (5.7)	3 (1.2)
体位性めまい	51 (20.6)	49 (19.8)	2 (0.8)	0
異常感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
味覚異常	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
頭部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頭痛	81 (32.8)	60 (24.3)	20 (8.1)	1 (0.4)
感覚鈍麻	12 (4.9)	12 (4.9)	0	0
意識消失	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
記憶障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
片頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
精神運動亢進	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
傾眠	110 (44.5)	67 (27.1)	41 (16.6)	2 (0.8)
緊張性頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
振戦	7 (2.8)	7 (2.8)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
精神障害	104 (42.1)	54 (21.9)	45 (18.2)	5 (2.0)
広場恐怖症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
無感情	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
抑うつ気分	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
うつ病	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
高揚状態	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
幻聴	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
初期不眠症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
不眠症	83 (33.6)	45 (18.2)	37 (15.0)	1 (0.4)
故意の自傷行為	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
躁病	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
中期不眠症	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
悪夢	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
統合失調症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
社会逃避行動	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
自殺企図	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
離脱症候群	5 (2.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	0
身体表現性障害	7 (2.8)	6 (2.4)	1 (0.4)	0
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	23 (9.3)	18 (7.3)	5 (2.0)	0
排尿困難	17 (6.9)	13 (5.3)	4 (1.6)	0
頻尿	6 (2.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	0
尿閉	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
腎機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Table 44-9. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：818-JA

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=247)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**高度**
非感染性膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	11 (4.5)	11 (4.5)	0	0
子宮内膜症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
乳汁漏出症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
月経遅延	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
不規則月経	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
不正子宮出血	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
卵巣腫大	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
陰部そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
性機能不全	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
性器びらん	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	24 (9.7)	19 (7.7)	4 (1.6)	1 (0.4)
喘息	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
咳嗽	4 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	0
鼻閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭痙攣	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
自然気胸	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
鼻漏	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
上気道の炎症	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
咽頭の炎症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
口腔咽頭不快感	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
口腔咽頭痛	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	34 (13.8)	29 (11.7)	5 (2.0)	0
脱毛症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
湿疹	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
紅斑	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
多汗症	12 (4.9)	9 (3.6)	3 (1.2)	0
爪変色	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
寝汗	7 (2.8)	7 (2.8)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ばら色粃糠疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
発疹	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
汗腺障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
蕁麻疹	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血管障害	6 (2.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	0
高血圧	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
低血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ほてり	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

*：重症度判定が行われていない事象のうち自殺既遂，妊娠，妊娠の発覚，自然流産のみ重症度を高度とした。
MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-10 10:07:55

44.4.2. 死亡

本治験期間中に 1 例の患者が自殺既遂により死亡した。

当該症例の治験薬との因果関係については，治験責任医師より，「自殺に至るまで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み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する」と報告された。死亡例の叙述を以下に示した。

A843-3102-008（YUT-LNG-04）〔重篤な有害事象：自殺既遂（基本語：自殺既遂）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 41 歳の男性で, 身長 167.1 cm, 体重 80.2kg, 合併症はアレルギー性鼻炎，肝機能障害およびアレルギー性皮膚炎，精神疾患以外の既往歴はアデノイド，骨折（右上腕，右鎖骨）およびウイルス性肝炎であった。気分障害の発症年齢 35 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 5 年 9 ヵ月前，816-JA 試験では WY（18.75 mg）群であった。

2005 年 10 月 5 日より治験薬の投与を開始した。

2006 年 1 月 11 日：患者が予約外来時刻に来院しなかったため，CRC より患者の携帯電話に連絡したところ，同居人より患者の死亡が伝えられた。以下の情報は治験実施医療機関が同居人より得たものである。

2006 年 1 月 8 日：患者は 22 時頃外出先より帰宅した。

2006 年 1 月 9 日午前 8 時頃，患者は浴室で死亡した状態で同居人に発見された。浴室には目張りがしてあり，浴室内で練炭 2 個を焚いた跡があった。また，レンドルミン 4 錠分の空の PTP シートが残されていた。なお，治験薬は 2006 年 1 月 1 日以降服用していない様子だった。検死の結果，死亡推定時刻は 2006 年 1 月 9 日午前 2 時，死因は一酸化炭素中毒と判定された。死体解剖は行われていない。

その後，同居人との電話連絡がとれなくなり（2006 年 2 月 25 日以降は電話の解約と思われる応答サービスが確認された），これ以上の情報収集は不可能であると判断された。よって，最終服薬日，残量の特定および未服薬治験薬の回収はできなかった。

治験責任医師等は自殺既遂の重篤度を「死亡」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自殺既遂：直前の来院（2005年12月28日）において，患者は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2005年11月30日であり，当該評価日の$HAM\text{-}D_{17}$合計点は13点，自殺の項目は1点であった。2005年12月28日時点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2006年1月8日帰宅前も麻雀をしていたようである。また，2006年1月1日以降，治験薬は服用していないようである。

自殺に至るまで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する。

44.4.3. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象が発現した 16 例について以下に叙述した。

A843-0168-004（WISH004）〔重篤な有害事象：自殺企図（基本語：自殺企図）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 37 歳の女性で，身長 162.7 cm，体重 48.9 kg，合併症は慢性胃炎，胆のう炎，頭痛および腰椎椎間板ヘルニア，精神疾患以外の既往歴は高血圧（心身症）であった。気分障害の発症年齢 32 歳，入院歴なし，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期 5 ヵ月前，816-JA 試験では WY（75～150 mg）群であった。

2005 年 2 月 15 日より治験薬の投与を開始した。2005 年 8 月 16 日（26 週評価日）同居人より，以下の事象が報告された。

・2005 年 8 月 10 日　ロープで首をしめる。

・2005 年 8 月 13 日　刃物で自分の腕を切る。

・2005 年 8 月 15 日（夜）　首をつろうとする。

これら事象により，8 月 16 日に治験は中止となった。また，患者には入院治療が勧められたが，入院には否定的であり，パキシル（20）1 錠，レキソタン（5）3 錠，レスリン（25）3 錠が処方され，経過観察となった。

2005 年 8 月 23 日:患者が実施医療機関を受診した時には希死念慮や自殺企図はみられなかった。

2005 年 8 月 30 日同居人より，2005 年 8 月 28 日にはいらいらしてシャープペンシルで自分の腕を何箇所か刺す，自分の歯で腕などをかむといった自傷行動が認められたことを報告された。

2005 年 9 月 6 日の受診時に以下の内容が報告された。

・2005 年 8 月 30 日に，頭を扉に打ちつけ出血し他院にて消毒される。

・2005 年 8 月 31 日には，自分がダメなどうしようもない常識のない人間のような思いがした。いなくなってしまえば良いと思い，ベルトで首をつろうとしたが，止められた。30 分後には落ち着いた。

2005 年 9 月 6 日から 9 月 13 日の間には，特に自傷行為はなかったが，その後 10 月 10 日までの間には以下のような行動が見られた。

・2005 年 9 月 25 日　紐で首をしめてみる，ベルトで自分の足をたたく。

・2005 年 10 月 5 日　首をつろうとして止められる。

・2005 年 10 月 8 日　悲しくて涙が止まらず，自分で首をしめる。

・2005 年 10 月 10 日　手首を傷つける。

2006 年 1 月 31 日：治験中止より 5 ヵ月以上経過したが依然として手首を切る等の行為が認められている。患者は入院治療に拒否的であるため，治験実施医療機関で治療を実施するが，回復に

は長期間を要し，患者の状態は症状の変動がみられない状態と判断されたため，今後の追跡調査の必要はないと考えられた。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「その他重篤」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自殺企図：治験薬服薬終了後5ヵ月以上経過しているが，同様の症状が継続して認められている。よって，本事象は原疾患に伴う症状で治験薬との因果関係はないと考える。

A843-0169-013（WMIU015）〔重篤な有害事象：脊椎管狭窄症（基本語：脊椎管狭窄症）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，反復性の 48 歳の男性で，身長 173.0 cm, 体重 72.0 kg, 合併症は片頭痛, 精神疾患以外の既往歴は椎間板ヘルニアであった。気分障害の発症年齢 16 歳，入院歴なし，うつ病相回数 3 回，今回エピソードの発症時期 9 ヵ月前，816-JA 試験では WY（18.75 mg）群であった。

2005 年 9 月 20 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 11 月 21 日より軽度の腰痛が認められた。

2006 年 1 月 4 日：患者は A 病院整形外科を受診し，脊椎管狭窄症と診断され，近日中に入院したほうがいいと言われた。

2006 年 1 月 23 日：患者は A 病院整形外科を再受診し，整形外科医より 2 月中に入院し手術が必要と言われた。

2006 年 1 月 27 日に患者が治験実施医療機関を受診した際に，上記の報告があった。入院し手術を受けるとのことから治験継続は困難と判断され，治験中止となり，漸減薬が処方された。

患者は 2006 年 2 月 6 日 A 病院整形外科に入院し，翌日造影検査の予定であったが，病院の不手際で配膳された昼食を摂取したため，検査は 2005 年 2 月 17 日に延期となった。そのため 2006 年 2 月 8 日に一時退院となった。

2006 年 2 月 16 日に検査・加療目的にて A 病院整形外科に再入院し検査を受けたところ，手術はせず保存療法（硬膜外ブロック，理学療法）で経過観察することとなった。

その後，2006 年 3 月 3 日に退院となった。

事象は未回復であるが，回復には長期間を要すること，また患者の症状は変動が見られない状態であるため，その後の追跡調査は不要であると判断された。

治験責任医師等は脊椎管狭窄症の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

脊椎管狭窄症：1975年に椎間板ヘルニアの手術を施行している。加齢や日常生活における負荷などが本事象の発現要因と考えられ，治験薬との因果関係はないと判断した。

A843-2816-009（SNZ-DBT-11）〔重篤な有害事象：躁転（基本語：躁病）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 52 歳の男性で，身長 158.5 cm，体重 48.0 kg，合併症および精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 51 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 7 ヵ月前，816-JA 試験では MIL 群であった。

2004 年 10 月頃から抑うつ症状出現。2005 年 1 月 21 日治験実施医療機関を初受診した。2005 年 1 月 21 日～2005 年 4 月 27 日，816-JA 試験に参加するが，大きな改善はないまま終了し，2005 年 4 月 27 日よりメイラックス 3 mg/日を開始した。

2005 年 5 月 25 日より 818-JA 試験の治験薬の投与を開始した。818-JA 開始時に，新しい仕事に投資する等の言動がみられていた。

2005 年 6 月 1 日：投与 1 週にて受診時，言動が躁的（極端に楽観的）であったが，治験継続とし経過を観察することとした。その後家族より，「あちこち出かけ，買い物の量が増えている。飲酒をしたり，服薬を自己中断している。」との連絡があった。

2005 年 6 月 6 日：家族からの情報より躁転と判断され，家族へ電話にて治験薬その他の薬剤の服用中止が指示された。

2005 年 6 月 8 日：患者は，家族とともに治験実施医療機関を受診し，躁状態，観念奔逸状態が認められたため治験中止となった。患者には，入院加療が勧められ 2005 年 6 月 9 日に，A 病院に入院した。

A 病院において患者は，炭酸リチウム 600 mg およびゾテピン 100 mg にて治療され，2005 年 6 月 30 日には気分は安定化した。入院時 GOT315，GPT115，LDH314 と高値を示していたが，2005 年 6 月 16 日の検査で，GOT および GPT は正常化し，LDH は 2005 年 7 月 7 日の検査にて正常化した。

ケベラ S の静注を 1 週間，タチオン 300 mg とパンパール 120 mg の内服を 6 月中続けた。

患者は 2005 年 9 月 10 日に A 病院を退院した。

治験責任医師等は躁転の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

躁転：躁状態と診断した時点から振り返ってみると，躁転の兆しは816-JA試験終了後のメイラックス投薬後，818-JA試験開始以前よりみられていたと考えられる。2005年6月4日から治験薬服用中止しているものの，短期間ではあるが818-JA試験で治験薬を投与しているため，治験薬との因果関係は必ずしも否定はできない。因果関係の判定は治験実施計画書の判定に基づき「関連ない

ともいえない」とした。

A843-2821-015（HIM-015）〔重篤な有害事象：ヘルニア（基本語：ヘルニア）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 36 歳の男性で，身長 178.0 cm，体重 83.5 kg，合併症は腰痛症，精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 35 歳，入院歴なし，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期 6 ヵ月前，816-JA 試験では MIL 群であった。

2005 年 9 月 16 日より治験薬の投与を開始した。

2006 年 3 月 3 日：患者より，合併症である腰痛が悪化。ヘルニアが発症し 2006 年 2 月 25 日入院となったとの連絡があった。

この連絡により，治験は中止となった。

2006 年 4 月 21 日：患者が治験実施医療機関を受診し，入院後の経過について以下の通り報告した。

·2006 年 2 月 25 日～2006 年 3 月 8 日　A 病院へ入院。安静加療，点滴（痛み止め，詳細不明）を実施

·その後，家族の都合で大阪の B 病院に転院。2006 年 3 月 10 日～2006 年 4 月上旬　安静加療と点滴（痛み止め，詳細不明）を実施

·2006 年 4 月上旬　B 病院を退院

治験責任医師等はヘルニアの重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

ヘルニア：もともと合併症で腰痛症があるため，日常生活において何らかの負荷がかかったため起こった事象と考えられる。よって因果関係は否定される。

A843-3080-001（MS-DB-01）〔重篤な有害事象：糖尿病の悪化（基本語：糖尿病）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 60 歳の男性で，身長 161.1 cm，体重 74.7 kg，合併症は糖尿病，高脂血症，閉塞性動脈硬化症，脂肪肝，左腎結石および高血圧症，精神疾患以外の既往歴は胆石症，左足関節ねんざ，左腓骨骨折，左肩関節周囲炎，左上眼瞼腫瘍および腸閉塞であった。気分障害の発症年齢 57 歳，入院歴なし，うつ病相回数 3 回，今回エピソードの発症時期 5 ヵ月前，816-JA 試験では WY（75～150 mg）群であった。

患者は，糖尿病を合併（発症日：1993 年 1 月 16 日）しており，治験開始までの糖尿病に関する検査データは以下の通りであった。

2004 年 12 月 10 日　　FPG：197，HbA1c：8.6

2005 年 1 月 7 日　　FPG：155，HbA1c：7.7

2005 年 3 月 4 日　　FPG：137，HbA1c：7.1

2005 年 4 月 15 日より治験薬の投与を開始した。患者は，糖尿病に対してグリミクロン 40 mg/日およびグリコラン 750 mg/日を服用していた。

2005 年 5 月 13 日の糖尿病に関する検査データは，FPG：191，HbA1c：8.5，T-cho：191，LDL-G：115，TG：104，ALT：54，AST：34 であった。

2005 年 5 月 24 日に，血糖再上昇のため教育入院となった。

入院後の経過：

2005 年 5 月 24 日の FPG は 137 であり，グリミクロン 40 mg/日およびグリコラン 750 mg/日は変更せず，食事療法および運動療法が開始された。

2005 年 5 月 25 日　　HbA1c：8.7，ALT：62，AST：57

2005 年 5 月 26 日にグリミクロンは 20mg/日に減量となった。

2005 年 5 月 27 日にはグリミクロンは中止され，ファスティック錠 270 mg/日が開始された。

2005 年 5 月 28 日よりファスティック錠は 180 mg/日に減量された。2005 年 5 月 31 日，FPG：110，T-cho：127，TG：65，ALT：39，AST：28 であり，2005 年 6 月 1 日より，ファスティック錠は中止された。

2005 年 6 月 3 日　FPG：88（簡易測定），HbA1c：7.8，T-cho：132，TG：74，ALT：36，AST：34 にて退院となった。退院時の糖尿病に対する処方はグリコラン 750 mg/日のみであった。

治験責任医師等は糖尿病の悪化の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

糖尿病の悪化：元来から糖尿病が続いており，今までの経過の中でもたびたび原因不明の血糖上昇が認められていたため治験薬との関連はないと考える。

A843-3087-002（04-053-01）〔重篤な有害事象：自傷行為（基本語：故意の自傷行為）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，単一エピソードの 24 歳の男性で，身長 172.0 cm，体重 69.4 kg，合併症は頭痛，結膜炎および薬物アレルギー（ミノマイシン），精神疾患以外の既往歴は肺炎，足首靭帯損傷，肩脱臼，腹痛，クラミジアおよび下痢であった。気分障害の発症年齢 23 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 6 ヵ月前，816-JA 試験では MIL 群であった。

2005 年 7 月 1 日：818-JA 試験投薬開始

2005 年 10 月 31 日：仕事上のストレスから交際中の同僚の女性に相談していたが，喧嘩のようになってしまい，頭痛，不眠，体の不調が生じ，予約外受診をした。支持的標準的な精神療法の上，就寝前にエチゾラムが処方されたが，帰宅後しばらくして左手首を浅く数箇所切傷した。

2005 年 11 月 4 日：受診時に自傷行為について「相手（女性）へのアピールもあった」と述べた。

治験責任医師等は自傷行為の重篤度を「その他重篤」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自傷行為：因果関係を完全に否定することはできないが，上記事象が出現した時期や，患者の性格傾向や，その後女性関係の解決に伴い上記事象がなくなったことを考えると，治験薬との因果関係は否定的と思われる。

A843-3087-007（04-053-04）〔重篤な有害事象：自殺企図（基本語：自殺企図）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 38 歳の男性で，身長 168.7 cm，体重 57.3 kg，合併症は腓骨神経麻痺，末梢性神経障害，頸部脊椎管狭窄，高コレステロール血症，高尿酸血症，胃痛および背部痛，精神疾患以外の既往歴は肩鎖関節脱臼であった。気分障害の発症年齢 37 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 7 ヵ月前，816-JA 試験では MIL 群であった。

2005 年 10 月 14 日より治験薬の投与を開始した。

2006 年 3 月 23 日 21 時 30 分頃ふらついて自室から出てきたところを妻が発見。過量服用（服用した薬剤は不明）と判明し，A 病院にて胃洗浄および輸液（ヴィーン F500 mL/5h）を受け，その後治験実施医療機関へ転送された。23 時 45 分頃，治験実施医療機関に医療保護入院となった。意識もうろう状態・興奮のため身体拘束を行い，2006 年 3 月 24 日にかけてソルデム 3A を 3 本点滴された。また，肺炎が疑われたため，セファメジンαを点滴投与された。

2006 年 3 月 24 日：一時的に覚醒し，死ぬ意思があったことが確認され，アルコールも飲んでいたことも判明した。ラクテック注，ソルデム 3A が点滴投与された。夜間不穏のため，セレネース注・サイレース注が使用された。

2006 年 3 月 25 日：他院へ転送された。

2006 年 3 月 31 日：患者の妻から，患者は一般室に移り通常の会話も可能で，今後仕事を探すと前向きな姿勢となっているとの情報が得られたため，自殺の恐れは消失したと判断された。

なお，事象発現時に治験薬の過量服用が疑われたが，75 mg カプセル 10 カプセルの回収があったため，治験薬の過量服用の可能性はないと考える。

治験責任医師等は自殺企図の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自殺企図：2006年3月5日に会社の人事と会ったり，2006年3月22日に娘が卒業したが，患者が仕事をしていないため仕送りができないと焦っていたとのことで，治験薬との因果関係はないとはいえないが，心因反応性要素が大きいと考える。

A843-3112-003（E-03）〔重篤な有害事象：自傷行為（基本語：故意の自傷行為）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 23 歳の女性で，身長 158.1 cm，体重 46.7 kg，合併症および精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 22 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 7 ヵ月前，816-JA 試験では WY（18.75 mg）群であった。

2005 年 9 月 5 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 11 月 17 日にリストカットし，外科にて処置をされたことが電話にて確認された。以前から交際のあった男友達との別れ話のもつれから，多量の飲酒後，衝動的に自ら左手首を切ったとのこと。その後，会社上司に自ら連絡し，上司に連れられ A 病院受診となった。

切創は 6 針縫合し，フロモックス，ロキソニン，バザロイン，ムコスタ各 3 錠 5 日分処方され，帰宅した。

その後 2005 年 11 月 24 日に抜糸し，傷の経過も良好であった。

治験責任医師等は自傷行為の重篤度を「その他重篤」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

自傷行為：2005年11月17日より数日前から治験薬の内服は中止となっていたが，服薬中止による症状の変動も認められず，また，服薬中止以前も精神症状は安定していた。よって，関連性については，関連ないともいえないと判断した。

A843-3441-004（WSG-04）〔重篤な有害事象：好中球減少症（基本語：好中球減少症）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 40 歳の女性で，身長 153.0 cm，体重 43.0 kg，合併症はなく，精神疾患以外の既往歴は顔面神経麻痺，帯状疱疹であった。気分障害の発症年齢 35 歳，入院歴なし，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期 3 年 5 ヵ月前，816-JA 試験では WY（18.75 mg）群であった。

2005 年 6 月 14 日：816-JA 試験の治験薬の投与が開始された。治験開始時の白血球数は 5200/μL，好中球は 72%であった。

2005 年 9 月 21 日：816-JA 試験を終了した。終了時の白血球数は 5300/μL，好中球は 43%であった。816-JA 試験において高度な有害事象はなく，818-JA 試験に移行することとした。

2005 年 9 月 27 日：818-JA 試験への参加の同意を取得し，同日より治験薬の投与が開始された。このときの白血球数は 6100/μL，好中球は 55%であった。

2005 年 10 月 6 日：治験薬は 75 mg/日に増量され，その後 2006 年 4 月 6 日まで 75 mg/日で投与は継続された。

2006 年 1 月 17 日：白血球数 2300/μL，好中球 47%

2006 年 4 月 4 日：白血球数 2300/μL，好中球 16%

2006 年 4 月 6 日：4 月 4 日の検査結果を確認した治験担当医師は，患者と連絡をとり，直ちに治験薬の服用を中止するよう指示した。また，患者に易感染性の兆候が現れていないことも確認した。

2006 年 4 月 18 日：白血球数は 4800/μL，好中球は 57%に回復した。

治験責任医師等は好中球減少症の重篤度を「その他重篤」，治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

好中球減少症：治験薬投与開始後より白血球数が減少し始め，投与中止後に回復していることから，因果関係は「たぶん関連あり」と判断した。

A843-5029-003（04-10-01）〔重篤な有害事象：インフルエンザ A，喘息悪化（基本語：インフルエンザ，喘息）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 49 歳の男性で，身長 161.3 cm，体重 67.7 kg，合併症は喘息，アレルギー性鼻炎および高脂血症，精神疾患以外の既往歴はアトピー性皮フ炎およびパニック障害であった。気分障害の発症年齢 41 歳，入院歴 5 回，うつ病相回数 4 回，今回エピソードの発症時期 9 ヵ月前，816-JA 試験では WY（18.75 mg）群であった。

2005 年 1 月 18 日より治験薬の投与を開始，2006 年 1 月 26 日に治験完了となり，レスリンの投与が開始された。

2006 年 2 月 2 日より発熱し，2006 年 2 月 3 日の夕刻より咳が出現，夜半に喘息発作悪化で A 病院に緊急入院となった。インフルエンザ A と診断され，39.6°C まで発熱したが，タミフルの服用にて 2～3 日で解熱した。

2006 年 2 月 7 日：11 時頃治験実施医療機関に患者から上記について電話連絡があった。患者は 2006 年 2 月 10 日に A 病院を退院した。

＜治療内容＞

タミフル（75）2 カプセル/2×1：2006 年 2 月 3 日～2006 年 2 月 8 日

フルタイド（200）800 μg：2006 年 2 月 3 日～

ソルメドロール 40 mg～240 mg：2006 年 2 月 3 日～2006 年 2 月 10 日

プレドニン（5）6 錠/1 ×1：2006 年 2 月 11 日～2006 年 2 月 15 日

サルタノール 1 日 4 回 1 回 2 吸入：2006 年 2 月 3 日～2006 年 2 月 10 日（2006 年 2 月 11 日～頓用）

治験責任医師等はインフルエンザ，喘息の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

インフルエンザ，喘息：職場でもインフルエンザ A，B 休職者が出ていたこと，ウイルス検査でインフルエンザ A の感染が判明していることから，治験薬の服用あるいは治験薬の服用を終了したこととは無関係と思われる。

A843-5903-005（WY-K05）〔重篤な有害事象：急性胃腸炎（基本語：胃腸炎）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 28 歳の男性で，身長 168.4 cm，体重 48.2 kg，合併症はアトピー性皮膚炎および胃腸炎，精神疾患以外の既往歴は右斜視，扁桃腺炎，気管支喘息，左膝の軟骨を取る OPE，嘔吐およびインフルエンザ入院であった。気分障害の発症年齢 26 歳，入院歴なし，うつ病相回数 3 回，今回エピソードの発症時期 5 ヵ月前，816-JA 試験では MIL 群であった。

2005 年 9 月 6 日より治験薬の投与を開始した。

2005 年 10 月 4 日：嘔吐および下痢にて救急車で搬送され入院。

2005 年 10 月 4 日よりラックビー（3 g），ホスミシン（3 g），ムコスタ（300 mg），ガスターD 錠（40 mg），プリンペラン（5 mg，頓用）が処方された。

2005 年 10 月 5 日：胃カメラの処置を受けるも胃のびらん以外の異常所見はなかった。

2005 年 10 月 7 日：嘔吐および下痢もおさまり退院した。

治験責任医師等は急性胃腸炎の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

急性胃腸炎：患者は，1999 年頃に同じ症状で入院したことがあり，それからも年 1～2 回同様の症状が認められることがあるとのことであった。また，本事象発現後も治験を継続したが，症状はおさまっていたことからも因果関係はないと判断する。

A843-9227-004（KWY-04）〔重篤な有害事象：右半月板損傷（基本語：半月板障害）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わない）の大うつ病性障害，単一エピソードの 43 歳の男性で，身長 167.5 cm，体重 69.8 kg，合併症は頸部痛，精神疾患以外の既往歴は扁桃腺切除，右半月版損傷であった。気分障害の発症年齢 43 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 4 ヵ月前，816-JA 試験では MIL 群であった。

2005 年 2 月 3 日より治験薬の投与を開始した。患者は, 2005 年 6 月 23 日より右膝関節痛を訴え，他院に通院し，オステラック，ムコスタを処方されるも痛みの軽減なく，その後も症状が継続していた。

2005 年 8 月 3 日：治験実施医療機関の受診時に，2005 年 9 月 5 日より右半月板手術のために入院する旨を患者から伝えられた。

患者は 2005 年 9 月 5 日に入院し，2005 年 9 月 11 日に退院した。

治験責任医師等は右半月板手術の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

右半月板手術：半月板損傷は一般的に，外傷性または 40 歳以上の場合は加齢現象による半月板の変性を原因とするものが多い。さらに本症例においては，1 年前に右半月板損傷に対し，手術が施行されており，今回は同部位の再断裂である。以上より，治験薬との因果関係はないものと判断した。

A843-0169-016（WMIU017）〔重篤な有害事象：大腸癌（基本語：大腸癌）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害, 単一エピソードの 57 歳の女性で, 身長 155.2 cm, 体重 66.0 kg, 合併症は花粉症，精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 57 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 9 ヵ月前，816-JA 試験では WY（75～150 mg）群であった。

2005 年 12 月 8 日より治験薬の投与を開始した。

治験開始前より時々腹痛は認められることがあったが，処置なくして消失していたため，腹痛治療の目的で受診したことはなかった。

2006 年 5 月 7 日：突然強い腹痛とめまい，悪心，嘔吐が発現し救急病院を受診した。パンブロール 10 mg，5%ブドウ糖液 20 mL を静注され帰宅した。その後ナウゼリン坐剤 60 mg を 1 回使用した。

2006 年 5 月 8 日に近医を受診し血液検査，2006 年 5 月 9 日には，CT 検査が実施された。これらの検査により大腸の炎症所見が認められた，と患者は説明を受けた。

2006 年 5 月 9 日よりクラビット 300 mg，ビオフェルミン 3 包を服用。

2006 年 5 月 9 日より患者は治験薬の服薬を中止しており，2006 年 5 月 11 日にこれ以上の治験継続は困難であると判断され，治験中止となった。

2006 年 5 月 17 日：患者より治験実施医療機関に電話があり，大腸の検査目的にて 2006 年 5 月 15 日に入院したとのことであった。入院先医療機関の担当医に患者の状態について確認したところ，患者は大腸癌であることが判明した。

2006 年 5 月 29 日：入院先の担当医より以下の情報が得られた。

診断名：大腸癌
Clinical stage：IV
診断日：2006年5月16日
占拠部位：A
形態分類：2型
転移：N3疑い #201，H1（+）S5/6
直径：8 mm
病変部長径：6 cm
浸達度：cSe
種類：Moderately differentiated adenocarcinoma
発現時期：不明

なお，入院先の担当医は，家族性 Polyposis ではない。治験薬が腫瘍の進行に関与したかは不明であるとコメントしている。

治験責任医師等は大腸癌の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連不明」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

大腸癌：入院先の担当医からの情報に基づき今回の病態を見るかぎり，治験前から発症した可能性が考えられるが，早期がんの初期の所見がなく，正確な大腸癌発症時期も特定できないため，因果関係の判定は困難である。よって関連不明と考える。

A843-2461-001（SLO-01）〔重篤な有害事象：社会逃避行動，糖尿病の悪化（基本語：社会逃避行動，糖尿病）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 56 歳の男性で，身長 158.4 cm，体重 60.0 kg，合併症は糖尿病，多発性神経炎および便秘，精神疾患以外の既往歴は上気道炎および感冒であった。気分障害の発症年齢 52 歳，入院歴なし，うつ病相回数 2 回，今回エピソードの発症時期 1 年 11 ヵ月前，816-JA 試験では WY（18.75 mg）群であった。

2005 年 4 月 28 日より治験薬の投与を開始した。

2006 年 3 月 14 日に，居住しているアパートの家賃を滞納していたことから，大家より強く文句を言われ，契約は更新しない，払わないなら出て行けといったようなことを強く言われ，怖気づ

き自転車に乗って逃げるように飛び出してしまった。行くあてもなく走りつづけ，南なら寒くないのではないのではと考え南下した。

2006 年 3 月 16 日：糖尿病の悪化によると思われる嘔吐，食欲低下があった。

2006 年 3 月 20 日朝:某市内で自転車を押しているところを警察官に職務質問され,保護された。体調不良のため，A 病院内科に連れて行かれ，福祉事務所を通じて担当ケースワーカーが現地に向かった。糖尿病の状態が思わしくなく，疲労や，全身状態も思わしくないため，A 病院に入院となった。

入院となったことで治験継続は困難であると判断され，治験中止となった。

2006 年 3 月 23 日:糖尿病の悪化が回復した後，B メンタルホスピタル精神科に入院となった。B メンタルホスピタルの担当医によると，初診時，家を追い出されそうになったことに反応し，多少心気的，不安感認めたが，抑うつ症状はなかったとのこと。

2006 年 4 月 18 日：B メンタルホスピタルを退院した。

2006 年 4 月 20 日：患者は治験実施医療機関を受診した。

治験責任医師等は社会逃避行動，糖尿病の悪化の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

社会逃避行動, 糖尿病:大家からの言葉による攻撃に対して,恐怖のあまり逃走,そのままパニック状態に至ったと考える。治験薬を 45 週以上継続服用されており，また投与終了後に回復したことや，事象発現原因として原疾患の要因が否定できない為，関連ないともいえないとした。

A843-3110-007（WY-D-07）〔重篤な有害事象：左自然気胸（基本語：気胸）〕

本患者は中等症の大うつ病性障害，反復性の 27 歳の男性で，身長 156.0 cm，体重 52.5 kg，合併症および精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 25 歳，入院歴なし，うつ病相回数不明，今回エピソードの発症時期不明，816-JA 試験では WY（75～150 mg）群であった。

2005 年 12 月 13 日より治験薬の投与を開始した。

2006 年 10 月 20 日 10:30 頃：突然胸痛が出現した。

2006 年 10 月 20 日 18:00 頃：治験実施医療機関の救急外来を受診。胸痛は持続しており，やや呼吸苦も認められた。X-P，ECG，血液検査が実施され，自然気胸との診断にて ER に緊急入院となった。

2006 年 10 月 20 日 23:00 頃：左第 5 肋間中腋か線上から 20Fr ダブルルーメントロッカーを挿入され，SpO2 91～94%にて経過していた。フロモックス錠（100 mg）3 錠×3，ムコスタ錠（100 mg）3 錠×3 の内服を開始し，ポンタールカプセル（250 mg）を頓用で使用した。

2006 年 10 月 22 日：SpO_2 95～96%を維持，呼吸困難感の増強は認められず。ER から一般病棟へと転棟となった。

2006 年 10 月 23 日：CT，胸部 X-P 撮影が実施され，両側肺尖部にのう胞が認められた。

2006 年 10 月 24 日：経過良好によりドレーンが抜去された。

2006 年 10 月 26 日：ドレーン抜去後も問題なく，退院となった。

2006 年 11 月 1 日：退院後フォローのため治験実施医療機関の呼吸器センターを受診。胸部 X-P 上で新たな気胸は認められず，SpO_2 97%，呼吸苦・咳・痰も認められなかった。

2006 年 11 月 30 日：呼吸器センターを再診。胸部 X-P 上気胸の再発は認められず，SpO_2 98%と経過良好のため本事象に対する診療は終了となった。

治験責任医師等は左自然気胸の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連ないともいえない」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

左自然気胸： 本剤は肺への作用があるものではないと考えていたが，治験薬服薬中に発現しているため因果関係を完全には否定できないと考え，関連ないともいえないと判断した。喫煙は気胸のリスク要因とは考えられるが，関連は不明と考える。

A843-8724-018（HATW-18）〔重篤な有害事象：腸炎（基本語：腸炎）〕

本患者は重症（精神病性の特徴を伴わないもの）の大うつ病性障害，単一エピソードの 36 歳の女性で，身長 160.0 cm，体重 55.5 kg，合併症はアレルギー性鼻炎，精神疾患以外の既往歴はなかった。気分障害の発症年齢 36 歳，入院歴なし，うつ病相回数初回，今回エピソードの発症時期 6 ヵ月前，816-JA 試験では WY（75～150 mg）群であった。

2005 年 12 月 6 日より治験薬の投与を開始した。

2006 年 1 月 14 日より吐気，めまいがあった。

2006 年 1 月 16 日朝，吐気がひどく，嘔吐を繰り返すため，A 病院を受診したところ，虫垂炎と診断された。同日より 1 週間の予定で検査入院し，抗生剤による治療を行うこととなった。

2006 年 1 月 16 日入院後，精密検査を行った結果，腸炎と診断された。入院期間中，点滴による抗生剤の投与とミヤ BM の内服による治療が行われた。

2006 年 1 月 19 日に回復し退院となった。

治験責任医師等は腸炎の重篤度を「入院・入院延長」，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

有害事象に対する治験責任医師等のコメント（治験薬との因果関係判定理由）は以下のとおりである。

腸炎：年始年末の疲れおよび家庭の事情によるストレスがかかり，腸炎を発症したものと考えられ，因果関係なしと判断した。

44.4.4. 有害事象による中止

有害事象により中止した 19 例の一覧を Table 44-10 に示した。

Table 44-10. 有害事象による中止一覧：818-JA

患者番号	年齢/性別	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰	発現時期（日）	持続期間（日）	発現時投与量
0168-004	37/女	自殺企図	関連なし	高度	重篤	有	軽快	177	175	150 mg
0169-013	48/男	脊柱管狭窄症	関連なし	中等度	重篤	有	不変	63	103	150 mg
0169-016	57/女	腹痛	関連不明	中等度	重篤でない	有	消失・回復	151	5	75 mg
2461-001	56/男	社会逃避行動	関連ないともいえない	高度	重篤	無	消失・回復	321	38	75 mg
		糖尿病	関連ないともいえない	高度	重篤	有	消失・回復	323	8	75 mg
2814-004	23/女	妊娠時曝露	関連なし	－	重篤でない	無	追跡不能	123		75 mg
2815-001	37/女	傾眠	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	89	44	75 mg
2816-009	52/男	躁病	関連ないともいえない	高度	重篤	有	消失・回復	13	25	75 mg
2821-015	36/男	脊髄ヘルニア	関連なし	高度	重篤	有	消失・回復	163	56	150 mg
2823-006	61/女	嘔吐	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	77	3	75 mg
		悪心	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	消失・回復	77	13	75 mg
3087-005	52/男	血圧上昇	たぶん関連あり	中等度	重篤でない	無	不変	129	126	75 mg
3087-007	38/男	自殺企図	関連ないともいえない	高度	重篤	有	消失・回復	161	9	150 mg
3102-008	41/男	自殺既遂	関連なし	－	重篤	無	追跡不能	97		150 mg
3112-009	31/女	不眠症	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	28	68	150 mg
		頭痛	関連ないともいえない	中等度	重篤でない	有	消失・回復	37	59	150 mg
3441-004	40/女	好中球減少症	たぶん関連あり	中等度	重篤	無	消失・回復	190	15	75 mg
7457-014	42/男	躁病	関連あり	軽度	重篤でない	有	消失・回復	112	95	150 mg
8620-003	63/男	高カリウム血症	関連ないともいえない	高度	重篤でない	無	不変	57	168	150 mg
8724-002	28/女	妊娠時曝露	関連なし	－	重篤でない	無	消失・回復	51	239	150 mg
8727-012	41/女	妊娠時曝露	関連なし	－	重篤でない	無	消失・回復	220	23	150 mg
9227-003	23/女	躁病	関連あり	中等度	重篤でない	有	消失・回復	133	83	75 mg

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:2014-10-10 20:25:44

44.4.5. 臨床検査

臨床検査においては, . -グルタミルトランスフェラーゼ増加, アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により，治験薬を減量した患者が 1 例認められた。また，重篤な有害事象として中止に至った好中球減少症が 1 例，高度の有害事象として中止に至った高カリウム血症が 1 例認められた。

44.4.6. その他の安全性パラメータ

体重，血圧，脈拍数および 12 誘導心電図において，重篤もしくは高度の有害事象はなかった。

体重変動については，投与開始日から漸減評価日の間に 7%以上増加した患者が 68 例（27.5%）認められた。有害事象としての体重増加は 17 例（6.9%）に認められたが，16 例が軽度，1 例が中等度であり，体重増加による中止はなかった。

血圧上昇については，収縮期血圧が 180 mgHg 以上かつベースラインより 20 mgHg 以上増加した患者が 2 例（0.8%），拡張期血圧が 105 mgHg 以上かつベースラインより 15 mgHg 以上増加した患者が 15 例（6.1%）認められた。有害事象としての血圧上昇は 7 例（2.8%）に認められ，そのうち 1 例は治験を中止した。

12 誘導心電図の PQ（PR）間隔について，「Potentially Clinically Significant Change」の基準値を超えた患者は 2 例（0.8%）であり，QRS 間隔については 4 例（1.6%），QTc 間隔については 6 例（2.4%）であった。12 誘導心電図に関する有害事象は，PR 短縮 1 例（0.4%），QT 延長 1 例（0.4%），T 波振幅減少 1 例（0.4%），心電図 T 波逆転 1 例（0.4%），心電図 ST-T 変化 1 例（0.4%）であり，QT 延長（中等度）以外は，いずれも軽度であった。

44.5. 結論

本剤を 75 または 150 mg/日投与した際, 有効性評価項目としたすべての指標において, 12 ヵ月（52 週間）まで抗うつ効果が持続していることを確認した。このことは，本剤の長期使用，特に症状寛解後の再燃予防目的での使用の可能性を示唆するものと考える。一方，安全性では，本治験において認められた有害事象はいずれもベンラファキシン投与により既に報告されている事象であった。

以上の結果より，本剤 75～150 mg/日の投与において，12 ヵ月間その有効性が持続し，安全性に問題がないことが確認された。

45. B2411264 試験（評価資料）5.3.5.2.4

治験の標題： 大うつ病性障害の成人外来患者を対象としたベンラファキシン ER の安全性および有効性を評価する非盲検長期投与試験

45.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・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を検討する。 **副次目的：** ・ベンラファキシンER（75～225 mg/日）の長期投与における有効性を検討する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，無対照，可変用量試験
対象疾患	大うつ病性障害（単一エピソードまたは反復性），DSM-IV-TR分類
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を対象とした。 1. ベンラファキシンERのプラセボ対照二重盲検試験（治験実施計画書番号：B2411263）において，重大な治験実施計画書違反がなく，8週間の投与を完了し，治験薬に対する忍容性が良好であった外来患者 2. 生殖能力のある男性および妊娠の可能性のある女性の場合は，適切な避妊を行える患者 3. 本治験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，患者本人による署名および日付が記入されていること 4. 本治験に参加し，予定されている来院，治療計画，検査およびその他の治験手順に従う意思および能力を有している患者
除外基準	ベースライン評価日に以下のいずれかに該当する者は除外した。 1. ベースライン時（二重盲検比較試験の8週）の身体的検査で臨床的に問題となる異常がみられる患者，先行する二重盲検比較試験の8週以前に記録された心電図，臨床検査値，バイタルサインにおいて臨床的に問題となる異常が回復していない患者 2. 自殺の危険性があると臨床的に判断される患者 3. 併用禁止治療を使用している患者 4. 本治験参加中に他の治験に参加することを希望する患者，他の重症の急性・慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性のある，または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，あるいは治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した患者
目標被験者数	50例（目標登録例数） [目標被験者数の設定根拠] 前回実施した長期投与試験（818-JA試験）では150 mg/日を最高用量として，200例が6ヵ月以上の投与を完了し，そのうち164例は12ヵ月投与を完了し，本剤の安全性および忍容性を確認した。そのため，既に実施された長期投与試験の症例数を考慮し，本治験では，225 mg/日を最高用量として本剤を長期投与した際の安全性および忍容性を50例で確認することとした。
被験薬/ロット番号	ベンラファキシンER 37.5 mgカプセル（ロット番号11-004274） ベンラファキシンER 75 mgカプセル（ロット番号11-005213）
治験薬の用法・用量	用量範囲内（75 mg/日，150 mg/日，225 mg/日）で，1日1回夕食後に経口投与した。ただし，夕食後の服用が忍容性に問題がある場合，あるいは夕食後の服用よりコンプライアンスが向上する場合は朝食後の服用も可とした。 同意取得後，治験薬は37.5 mg/日から開始した。1週後（受診2）に75 mg/日に増量後，1週間投与した。2週後（受診3）に治験責任（分担）医師の判断により忍容性に問題がなければ150 mg/日に増量し，1週間投与した。さらに，3週後（受診4）に治験責任（分担）医師の判断により忍容性に問題がなければ225 mg/日に増量する強制増量法とした。ただし，増量により忍容性に問題があると危惧される

項目	内容
	場合は，治験責任（分担）医師の判断により同一用量を維持することも可とした。また，増量後に忍容性に問題があった場合には減量することも可とした。なお，1週後（受診2）およびそれ以降に75 mg/日以上を服用できない場合には投与を中止することとした。
投与期間	有効性評価期間最大10ヵ月，漸減期間（1～3週間）
評価項目	**有効性評価項目：** $HAM\text{-}D_{17}$合計点 CGI-S CGI-I $QIDS_{16}$-SR-J **安全性評価項目：** 有害事象，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS），体重，バイタルサイン（血圧，脈拍数），標準12誘導心電図，臨床検査値 治験責任医師による有害事象と治験薬との因果関係の評価は，治験薬が有害事象を引き起こした，あるいはその一因となった合理的な可能性があるかどうかで判断し，治験薬が当該事象を引き起こしたかどうかを判断できない場合には「治験薬に関連あり」として取り扱う。
解析方法	**解析対象：** 治験薬を少なくとも1回服用した症例を安全性解析対象とした。有効性の主解析対象集団はFASとし，本治験で治験薬を1回以上服用し，B2411263試験の8週時評価後のいずれかの時点で1つ以上の利用可能な$HAM\text{-}D_{17}$の評価がある被験者の集団とした。 **有効性：** 先行するB2411263試験の8週時評価をベースラインとして，$HAM\text{-}D_{17}$合計点，$QIDS_{16}$-SR-J合計点，CGI-Sスコアの各評価時点における変化を記述的に要約した。各評価時点におけるCGI-Iスコアも記述的に要約した。さらに，$HAM\text{-}D_{17}$合計点については各評価時点において，ベースライン値と比較して50%以上減少した被験者（反応例）の割合，および7点以下になった被験者（寛解例）の割合も求めた。 $HAM\text{-}D_{17}$合計点，$QIDS_{16}$-SR-J合計点，CGI-Sスコアについて，本治験と先行するB2411263試験のデータを併合した解析を，B2411263試験でベンラファキシンER（75 mg/日固定用量および75～225 mg/日可変用量）が投与された被験者とプラセボが投与された被験者別に行った。この解析のベースラインは，B2411263試験でベンラファキシンERを投与された被験者はB2411263試験のベースライン，B2411263試験でプラセボを投与された被験者は本治験のベースラインとした。 **安全性の解析：** 有害事象，体重，バイタルサイン，臨床検査値および12誘導心電図については，本治験と先行するB2411263試験のデータを併合した解析を，B2411263試験でベンラファキシンER（75 mg/日固定用量および75～225 mg/日可変用量）が投与された被験者とプラセボが投与された被験者別に行う。この解析のベースラインは，B2411263試験でベンラファキシンERを投与された被験者はB2411263試験のベースライン，B2411263試験でプラセボを投与された被験者は本治験のベースラインとした。 有害事象はPfizer Data Standardsに従って要約した。また，本剤の安全性評価計画（Safety Review Plan）で定義されたTargeted Medical Event（TME）およびDesignated Medical Event（DME）について，事象ごとに集計した。臨床検査値，体重，バイタルサインおよび12誘導心電図はPfizer Data Standardsに従い，先行するB2411263試験の8週時評価をベースラインとして変化を記述的に要約した。バイタルサインは各評価時の測定値の平均値を集計に用いた。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は次のとおり定義した。連続した3回の受診において各受診時の収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の代表値がそれぞれ140 mmHg，90 mmHgおよび100 bpm以上かつベースラインからの変化量がそれぞ

項目	内容
	れ20 mmHg，10 mmHgおよび15 bpm以上とした。C-SSRSの項目は Columbia-Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA)で再分類し，C-CASA各項目に該当した被験者の頻度と割合を要約した。
治験責任医師	[redacted]，他27名
治験実施医療機関	[redacted]，他27施設
公表文献	なし
治験期間	2012年1月31日～2014年1月6日

45.2. 被験者の内訳および特性

本治験には 50 例が組み入れられ，治験薬が投与された全例を安全性解析対象例とした。そのうち 38 例（76.0%）が治療期・漸減期を完了した。また，本治験に組み入れられた 50 例における先行試験での投与群別内訳は，ベンラファキシン群が 35 例，プラセボ群が 15 例であった。

Table 45-1. 被験者の内訳：B2411264

	ベンラファキシン ER 75～225 mg	先行試験の投与群別	
		ベンラファキシン [a]	プラセボ
組み入れ例数	50		
投与例数	50	35	15
安全性解析対象例数	50	35	15
有効性解析対象例数（FAS）	50	35	15
完了例数 [b]	38 (76.0)	25 (71.4)	13 (86.7)

治験総括報告書 Table5, Table 6, Table 9, Table 10 から引用
a. 先行試験で 75 mg 群または 75～225 mg 群であった。
b. 治療期・漸減期完了例

本治験の治療期・漸減期に中止した 12 例（24.0%）の中止理由は，「有害事象」が 8 例，「同意撤回」が 2 例，「その他」が 2 例であった。

Table 45-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：B2411264

	ベンラファキシン ER 75～225 mg	先行試験の投与群別	
		ベンラファキシン [b]	プラセボ
中止理由 [a]	N=50	N=35	N=15
中止例数（%）	12 (24.0)	10 (28.6)	2 (13.3)
有害事象（因果関係あり）	6 (12.0)	5 (14.3)	1 (6.7)
有害事象（因果関係なし）	2 (4.0)	1 (2.9)	1 (6.7)
同意撤回	2 (4.0)	2 (5.7)	0
その他	2 (4.0) [c]	2 (5.7) [c]	0

治験総括報告書 Table 5, Table 6 から引用
a. 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
b. 先行試験で 75 mg 群または 75～225 mg 群であった。
c. 原疾患の悪化 1 例，大うつ病性障害の著しい改善 1 例

治験薬が投与された 50 例のうち男性は 24 例，女性は 26 例であった。平均年齢は 43.7 歳（範囲：24～72 歳）であり，65 歳以上の被験者は 8 例であった。

Table 45-3. 被験者背景（投与例）：B2411264

	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50	先行試験の投与群別	
		ベンラファキシン [a] N=35	プラセボ N=15
性別			
男	24 (48.0)	15 (42.9)	9 (60.0)
女	26 (52.0)	20 (57.1)	6 (40.0)
年齢（歳）			
18 歳未満	0	0	0
18–44	30 (60.0)	21 (60.0)	9 (60.0)
45–64	12 (24.0)	7 (20.0)	5 (33.3)
65 歳以上	8 (16.0)	7 (20.0)	1 (6.7)
平均±標準偏差	43.7±13.6	44.0±14.8	43.0±10.9
範囲	24～72	24～72	27～70
身長（cm）			
平均±標準偏差	164.0±8.9	163.5±8.5	165.1±9.9
範囲	148～187	148～187	150～183
体重（kg）			
平均±標準偏差	62.9±16.3	60.9±13.2	67.7±21.7
範囲	37～135	37～87	48～135

治験総括報告書 Table 11, Table 12 から引用　　例数（%）
a. 先行試験で 75 mg 群または 75～225 mg 群であった。

本治験と先行する B2411263 試験のデータを併合した場合と併合しない場合について，有効性の評価項目とした HAM-D_{17}，CGI-S，$QIDS_{16}$-SR-J のベースライン値を以下に示した。

Table 45-4. うつ病のベースライン特性（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264

	先行試験を含まない場合 [a]	先行試験を含む場合 [b]	
	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50	ベンラファキシン N=35	プラセボ N=15
HAM-D_{17} 合計点			
平均値±標準偏差	12.0±6.10	23.5±4.86	12.6±6.92
CGI-S			
平均値±標準偏差	3.1±1.13	4.7±0.71	2.9±1.10
$QIDS_{16}$-SR-J			
平均値±標準偏差	11.2±4.06 [c]	17.9±2.06	10.7±3.83

治験総括報告書 Table 13, Table 15, Table 17, Table 18, Table 20, Table 21 から引用
a. B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）
b. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験のベースライン，B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）
c. N=49

45.3. 有効性の結果

45.3.1. HAM-D_{17} 合計点

先行試験を含まない場合，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，ベンラファキシンの継続投与が可能であった被験者において効果は持続することが示唆された。

先行試験を含む場合，先行試験でベンラファキシン群であった被験者の HAM-D_{17} 合計点の平均値は，ベースライン（先行試験開始時）の 23.5 から 8 週には 11.8 まで減少した。長期投与試験移行後も徐々に減少が認められ，ベンラファキシンへの曝露 52 週では 6.1 まで減少した。一方，先行試験でプラセボ群であった被験者の HAM-D_{17} 合計点の平均値は，長期投与試験移行後も徐々に減少が認められ，ベースライン（先行試験 8 週時）の 12.6 からベンラファキシンへの曝露 44 週では 4.7 まで減少した。

Table 45-5. HAM-D_{17} 合計点の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264

先行試験を含まない場合 [a]			先行試験を含む場合 [b]				
				ベンラファキシン		プラセボ	
長期試験の評価時期	N	平均値±標準偏差	本剤の曝露期間	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
BL	50	12.0±6.10	BL	35	23.5±4.86	15	12.6±6.92
1 週	50	11.0±5.86	1 週	35	19.6±5.65	15	11.9±6.62
2 週	50	10.5±5.18	2 週	34	17.7±6.63	15	11.3±6.35
3 週	50	9.9±5.49	3 週	35	15.4±6.46	15	11.3±6.34
4 週	50	9.2±5.06	4 週	35	13.7±6.79	15	9.9±6.19
6 週	47	8.8±4.26	6 週	35	11.6±6.87	14	8.1±5.05
8 週	48	8.4±4.59	8 週	35	11.8±5.81	15	7.2±4.83
12 週	47	8.3±5.14	9 週	35	10.7±5.57	-	-
16 週	46	7.8±6.25	10 週	35	10.2±4.64	-	-
20 週	45	6.3±4.62	11 週	35	9.2±5.05	-	-
24 週	44	6.8±5.46	12 週	35	8.9±4.56	15	8.2±4.92
28 週	42	6.4±5.23	14 週	33	9.1±3.94	-	-
32 週	41	6.2±5.30	16 週	33	8.9±4.45	15	7.1±4.91
36 週	41	6.1±5.62	20 週	32	8.3±5.31	15	6.3±4.10
40 週	40	5.9±6.20	24 週	31	8.2±6.85	15	6.7±4.98
44 週	40	5.7±6.00	28 週	30	6.3±4.93	14	6.1±4.99
			32 週	29	6.8±5.77	14	5.8±4.96
			36 週	28	6.5±5.43	14	5.0±4.40
			40 週	27	6.4±5.54	13	4.6±4.05
			44 週	27	6.7±6.16	13	4.7±4.61
			48 週	27	6.6±6.99	-	-
			52 週	27	6.1±6.59	-	-

治験総括報告書 Table 13, Table 15 から引用
BL：ベースライン
a. B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）からの推移
b. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験のベースラインからの推移，B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）からの推移

ベースラインの HAM-D_{17} 合計点と比較して 50%以上減少した被験者（反応例）の割合および，HAM-D_{17} 合計点が 7 点以下の寛解が認められた被験者（寛解例）の割合を Table 45-6 に示した。

本治験における HAM-D_{17} 反応率は 1 週の 6.0%から 44 週の 62.5%まで増加し，HAM-D_{17} 寛解率は 1 週の 32.0%から 44 週の 75.0%まで徐々に増加した。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。

Table 45-6. HAM-D_{17} 反応率および寛解率の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264

先行試験を含まない場合 [a]				先行試験を含む場合 [b]						
長期試験の				本剤の	ベンラファキシン			プラセボ		
評価時期	N	反応例	寛解例	曝露期間	N	反応例	寛解例	N	反応例	寛解例
1 週	50	3 (6.0)	16 (32.0)	1 週	35	2 (5.7)	0 (0.0)	15	0 (0.0)	5 (33.3)
2 週	50	3 (6.0)	16 (32.0)	2 週	34	5 (14.7)	2 (5.9)	15	1 (6.7)	5 (33.3)
3 週	50	12 (24.0)	19 (38.0)	3 週	35	9 (25.7)	5 (14.3)	15	4 (26.7)	5 (33.3)
4 週	50	12 (24.0)	18 (36.0)	4 週	35	14 (40.0)	8 (22.9)	15	4 (26.7)	5 (33.3)
6 週	47	11 (23.4)	19 (40.4)	6 週	35	21 (60.0)	10 (28.6)	14	6 (42.9)	7 (50.0)
8 週	48	15 (31.3)	24 (50.0)	8 週	35	23 (65.7)	6 (17.1)	15	5 (33.3)	8 (53.3)
12 週	47	19 (40.4)	23 (48.9)	9 週	35	27 (77.1)	11 (31.4)	-	-	-
16 週	46	20 (43.5)	26 (56.5)	10 週	35	25 (71.4)	11 (31.4)	-	-	-
20 週	45	29 (64.4)	28 (62.2)	11 週	35	26 (74.3)	14 (40.0)	-	-	-
24 週	44	23 (52.3)	29 (65.9)	12 週	35	26 (74.3)	13 (37.1)	15	5 (33.3)	6 (40.0)
28 週	42	23 (54.8)	27 (64.3)	14 週	33	25 (75.8)	12 (36.4)	-	-	-
32 週	41	23 (56.1)	29 (70.7)	16 週	33	26 (78.8)	16 (48.5)	15	7 (46.7)	9 (60.0)
36 週	41	24 (58.5)	26 (63.4)	20 週	32	26 (81.3)	17 (53.1)	15	10 (66.7)	8 (53.3)
40 週	40	25 (62.5)	30 (75.0)	24 週	31	25 (80.6)	17 (54.8)	15	8 (53.3)	10 (66.7)
44 週	40	25 (62.5)	30 (75.0)	28 週	30	26 (86.7)	20 (66.7)	14	8 (57.1)	9 (64.3)
				32 週	29	23 (79.3)	19 (65.5)	14	9 (64.3)	10 (71.4)
				36 週	28	24 (85.7)	18 (64.3)	14	10 (71.4)	10 (71.4)
				40 週	27	23 (85.2)	19 (70.4)	13	9 (69.2)	11 (84.6)
				44 週	27	24 (88.9)	16 (59.3)	13	9 (69.2)	10 (76.9)
				48 週	27	21 (77.8)	19 (70.4)	-	-	-
				52 週	27	22 (81.5)	20 (74.1)	-	-	-

治験総括報告書 Table 14, Table 16 から引用　　例数（%）

a. B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）から反応例，寛解例算出

b. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験のベースラインから，B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）から反応例，寛解例をそれぞれ算出

45.3.2. CGI-S

本治験における CGI-S の平均値はベースラインの 3.1 から 44 週の 1.8 まで徐々に減少し，ベンラファキシンの継続投与が可能であった被験者において効果は持続することが示唆された。

Table 45-7. CGI-S の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264

先行試験を含まない場合 [a]			先行試験を含む場合 [b]				
				ベンラファキシン		プラセボ	
長期試験の評価時期	N	平均値±標準偏差	本剤の曝露期間	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
BL	50	3.1±1.13	BL	35	4.7±0.71	15	2.9±1.10
1 週	50	3.0±1.05	1 週	35	4.3±0.91	15	2.9±1.16
2 週	50	2.8±1.01	2 週	34	4.1±1.08	15	2.7±0.96
3 週	50	2.7±1.05	3 週	35	3.7±1.11	15	2.9±0.99
4 週	50	2.6±1.05	4 週	35	3.3±1.25	15	2.7±0.88
6 週	47	2.5±0.88	6 週	35	3.1±1.28	14	2.4±0.85
8 週	48	2.5±0.92	8 週	35	3.1±1.16	15	2.5±0.99
12 週	47	2.3±0.96	9 週	35	3.0±1.01	-	-
16 週	46	2.2±1.05	10 週	35	2.8±1.04	-	-
20 週	45	2.0±0.82	11 週	35	2.7±1.08	-	-
24 週	44	2.0±0.96	12 週	35	2.6±1.12	15	2.5±0.99
28 週	42	1.9±0.93	14 週	33	2.6±0.90	-	-
32 週	41	1.9±1.00	16 週	33	2.5±0.91	15	2.1±0.83
36 週	41	1.9±1.10	20 週	32	2.3±0.96	15	1.9±0.70
40 週	40	1.9±1.11	24 週	31	2.2±1.15	15	2.0±0.93
44 週	40	1.8±1.08	28 週	30	2.0±0.89	14	1.9±0.86
			32 週	29	2.1±1.00	14	1.8±0.89
			36 週	28	1.9±0.98	14	1.7±0.91
			40 週	27	1.9±1.07	13	1.7±0.85
			44 週	27	2.0±1.19	13	1.7±0.95
			48 週	27	2.0±1.22	-	-
			52 週	27	1.9±1.15	-	-

治験総括報告書 Table 17, Table 18 から引用
BL：ベースライン
a. B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）からの推移
b. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験のベースラインからの推移, B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）からの推移

45.3.3. CGI-I

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

Table 45-8. CGI-I の推移（FAS）[a]：B2411264

長期試験の評価時期	N	平均値±標準偏差
1 週	50	3.8±0.62
2 週	50	3.5±0.81
3 週	50	3.3±1.05
4 週	50	3.1±1.05
6 週	47	2.9±0.91
8 週	48	2.9±0.96
12 週	47	2.6±1.06
16 週	46	2.4±1.20
20 週	45	2.1±0.97
24 週	44	2.2±1.05
28 週	42	2.2±1.09
32 週	41	2.1±1.14
36 週	41	2.2±1.18
40 週	40	2.1±1.25
44 週	40	2.0±1.15

治験総括報告書 Table 19 から引用
a. 先行する B2411263 試験の 8 週時の患者の状態と比較した疾患の全般的な改善度

45.3.4. $QIDS_{16}$-SR-J 合計点

本治験における $QIDS_{16}$-SR-J の平均値はベースラインの 11.2 から 44 週の 6.4 まで徐々に減少し，ベンラファキシンの継続投与が可能であった被験者において効果は持続することが示唆された。

Table 45-9. $QIDS_{16}$-SR-J 合計点の推移（FAS）：B2411264，B2411263+B2411264

先行試験を含まない場合 [a]			先行試験を含む場合 [b]				
				ベンラファキシン		プラセボ	
長期試験の評価時期	N	平均値±標準偏差	本剤の曝露期間	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
BL	49	11.2±4.06	BL	35	17.9±2.06	15	10.7±3.83
4 週	2	5.0±1.41	8 週	35	11.3±4.19	-	-
12 週	47	8.7±4.68	12 週	2	5.0±1.41	15	9.5±4.31
16 週	1	15.0	20 週	32	8.3±4.87	-	-
20 週	1	2.0	24 週	1	15.0	15	7.1±2.61
24 週	44	7.5±4.79	28 週	1	2.0	-	-
28 週	1	13.0	32 週	29	7.8±5.63	-	-
44 週	40	6.4±4.60	36 週	1	13.0	-	-
			44 週	-	-	13	6.0±3.24
			52 週	27	6.6±5.17	-	-

治験総括報告書 Table 20, Table 21 から引用
BL：ベースライン
a. B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）からの推移
b. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験のベースラインからの推移, B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は B2411264 試験のベースライン（先行する B2411263 試験の 8 週時評価）からの推移

45.4. 安全性の結果

本治験と先行する B2411263 試験のデータを併合した場合と併合しない場合について，安全性の結果の要約を Table 45-10 に示した。

本治験の安全性解析対象例 50 例において，有害事象発現率は 98.0%，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 82.0%であった。重篤な有害事象は 3 例に発現し，有害事象による投与中止例は 7 例であった。

Table 45-10. 安全性の結果要約：B2411264，B2411263+B2411264

	先行試験を含まない場合 [a]	先行試験を含む場合 [b]	
	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50	ベンラファキシン N=35	プラセボ N=15
有害事象発現例数（%）	49 (98.0)	34 (97.1)	15 (100)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	41 (82.0)	31 (88.6)	12 (80.0)
有害事象発現件数	257	258	68
因果関係を否定できない有害事象発現件数	138	156	36
重篤な有害事象発現例数（%）	3 (6.0)	1 (2.9)	2 (13.3)
有害事象による中止例数（%）	7 (14.0)	6 (17.1)	1 (6.7)

治験総括報告書 Table 22, Table 23 から引用

a. 先行する B2411263 試験の 8 週時をベースラインとした。

b. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験投与開始時，B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は先行する B2411263 試験の 8 週時をそれぞれベースラインとした。

45.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 45-11，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 45-12 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（40.0%），頭痛（26.0%），浮動性めまい（22.0%），傾眠（18.0%），便秘（14.0%），悪心（14.0%），血圧上昇（14.0%），高血圧（12.0%），異常感（12.0%），不眠症（12.0%），動悸（10.0%），体重増加（10.0%），感覚鈍麻（10.0%），そう痒症（10.0%）であった。

認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度または中等度であり，重度の有害事象は 1 例に認められた犯罪のみであった。

また，本治験と先行する B2411263 試験のデータを併合した場合について，有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 45-13，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 45-14 に示した。

Table 45-11. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411264

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50			
	合計	軽度	中等度	重度
心臓障害	5 (10.0)	5	0	0
動悸	5 (10.0)	5	0	0
耳および迷路障害	7 (14.0)	7	0	0
聴覚過敏	1 (2.0)	1	0	0
メニエール病	1 (2.0)	1	0	0
耳鳴	4 (8.0)	4	0	0
回転性めまい	2 (4.0)	2	0	0
眼障害	4 (8.0)	4	0	0
眼瞼痙攣	1 (2.0)	1	0	0
白内障	1 (2.0)	1	0	0
眼そう痒症	1 (2.0)	1	0	0
眼充血	1 (2.0)	1	0	0
胃腸障害	22 (44.0)	21	1	0
腹部不快感	1 (2.0)	1	0	0
上腹部痛	2 (4.0)	2	0	0
便秘	7 (14.0)	7	0	0
下痢	2 (4.0)	2	0	0
口内乾燥	1 (2.0)	1	0	0
萎縮性胃炎	1 (2.0)	1	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (6.0)	3	0	0
悪心	7 (14.0)	7	0	0
口内炎	2 (4.0)	2	0	0
歯痛	1 (2.0)	1	0	0
嘔吐	3 (6.0)	2	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (34.0)	16	1	0
無力症	1 (2.0)	1	0	0
胸部不快感	2 (4.0)	2	0	0
胸痛	2 (4.0)	2	0	0
疲労	1 (2.0)	1	0	0
異常感	6 (12.0)	6	0	0
易刺激性	2 (4.0)	2	0	0
倦怠感	2 (4.0)	2	0	0
非心臓性胸痛	1 (2.0)	1	0	0
発熱	1 (2.0)	1	0	0
口渇	4 (8.0)	3	1	0
肝胆道系障害	3 (6.0)	3	0	0
肝機能異常	3 (6.0)	3	0	0
免疫系障害	3 (6.0)	3	0	0
季節性アレルギー	3 (6.0)	3	0	0
感染症および寄生虫症	26 (52.0)	24	2	0
蜂巣炎	1 (2.0)	0	1	0
膀胱炎	1 (2.0)	1	0	0
喉頭蓋炎	1 (2.0)	1	0	0
胃腸炎	2 (4.0)	2	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.0)	1	0	0
麦粒腫	1 (2.0)	1	0	0
伝染性単核症	1 (2.0)	0	1	0
インフルエンザ	1 (2.0)	1	0	0
鼻咽頭炎	20 (40.0)	20	0	0

Table 45-11. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411264

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50			
	合計	軽度	中等度	重度
副鼻腔炎	1 (2.0)	1	0	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (8.0)	4	0	0
転倒	3 (6.0)	3	0	0
過量投与	1 (2.0)	1	0	0
臨床検査	19 (38.0)	19	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	2	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	2	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.0)	1	0	0
血中コレステロール増加	2 (4.0)	2	0	0
血圧上昇	7 (14.0)	7	0	0
心電図 QT 延長	2 (4.0)	2	0	0
心電図 T 波逆転	1 (2.0)	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	2	0	0
心拍数増加	1 (2.0)	1	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (2.0)	1	0	0
便潜血陽性	1 (2.0)	1	0	0
尿中蛋白陽性	1 (2.0)	1	0	0
体重減少	3 (6.0)	3	0	0
体重増加	5 (10.0)	5	0	0
代謝および栄養障害	5 (10.0)	5	0	0
糖尿病	3 (6.0)	3	0	0
高コレステロール血症	1 (2.0)	1	0	0
高脂血症	1 (2.0)	1	0	0
過食	1 (2.0)	1	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.0)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (18.0)	9	0	0
関節痛	2 (4.0)	2	0	0
背部痛	1 (2.0)	1	0	0
関節拘縮	1 (2.0)	1	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (2.0)	1	0	0
筋骨格硬直	2 (4.0)	2	0	0
筋肉痛	3 (6.0)	3	0	0
変形性関節症	1 (2.0)	1	0	0
四肢痛	2 (4.0)	2	0	0
変形性脊椎症	1 (2.0)	1	0	0
神経系障害	31 (62.0)	28	3	0
健忘	1 (2.0)	1	0	0
浮動性めまい	11 (22.0)	11	0	0
構語障害	1 (2.0)	1	0	0
頭痛	13 (26.0)	13	0	0
知覚過敏	1 (2.0)	1	0	0
過眠症	1 (2.0)	1	0	0
感覚鈍麻	5 (10.0)	5	0	0
記憶障害	1 (2.0)	1	0	0
片頭痛	1 (2.0)	0	1	0
ミオクローヌス	1 (2.0)	1	0	0
逆行性健忘	1 (2.0)	1	0	0
傾眠	9 (18.0)	8	1	0

Table 45-11. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411264

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50			
	合計	軽度	中等度	重度
脊髄係留症候群	1 (2.0)	0	1	0
振戦	1 (2.0)	1	0	0
精神障害	12 (24.0)	12	0	0
異常行動	1 (2.0)	1	0	0
急性ストレス反応	1 (2.0)	1	0	0
激越	2 (4.0)	2	0	0
うつ病	2 (4.0)	2	0	0
初期不眠症	1 (2.0)	1	0	0
不眠症	6 (12.0)	6	0	0
リビド消失	1 (2.0)	1	0	0
中期不眠症	1 (2.0)	1	0	0
睡眠障害	1 (2.0)	1	0	0
腎および尿路障害	1 (2.0)	1	0	0
夜間頻尿	1 (2.0)	1	0	0
生殖系および乳房障害	2 (4.0)	2	0	0
良性前立腺肥大症	1 (2.0)	1	0	0
閉経期症状	1 (2.0)	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (10.0)	5	0	0
喘息	2 (4.0)	2	0	0
呼吸困難	1 (2.0)	1	0	0
鼻出血	1 (2.0)	1	0	0
口腔咽頭不快感	1 (2.0)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (28.0)	14	0	0
円形脱毛症	1 (2.0)	1	0	0
冷汗	1 (2.0)	1	0	0
皮膚炎	1 (2.0)	1	0	0
接触性皮膚炎	1 (2.0)	1	0	0
薬疹	1 (2.0)	1	0	0
異汗性湿疹	1 (2.0)	1	0	0
手皮膚炎	1 (2.0)	1	0	0
多汗症	2 (4.0)	2	0	0
そう痒症	5 (10.0)	5	0	0
発疹	1 (2.0)	1	0	0
蕁麻疹	1 (2.0)	1	0	0
社会環境	1 (2.0)	0	0	1
犯罪	1 (2.0)	0	0	1
外科および内科処置	1 (2.0)	1	0	0
抜歯	1 (2.0)	1	0	0
血管障害	6 (12.0)	6	0	0
高血圧	6 (12.0)	6	0	0
PT の合計件数	257	249	7	1

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.1 から引用

Table 45-12. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411264

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50			
	合計	軽度	中等度	重度
心臓障害	5 (10.0)	5	0	0
動悸	5 (10.0)	5	0	0
耳および迷路障害	5 (10.0)	5	0	0
聴覚過敏	1 (2.0)	1	0	0
耳鳴	3 (6.0)	3	0	0
回転性めまい	2 (4.0)	2	0	0
眼障害	1 (2.0)	1	0	0
眼瞼痙攣	1 (2.0)	1	0	0
胃腸障害	17 (34.0)	16	1	0
腹部不快感	1 (2.0)	1	0	0
上腹部痛	2 (4.0)	2	0	0
便秘	7 (14.0)	7	0	0
下痢	1 (2.0)	1	0	0
口内乾燥	1 (2.0)	1	0	0
萎縮性胃炎	1 (2.0)	1	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (4.0)	2	0	0
悪心	5 (10.0)	5	0	0
嘔吐	2 (4.0)	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (24.0)	11	1	0
無力症	1 (2.0)	1	0	0
胸部不快感	1 (2.0)	1	0	0
胸痛	1 (2.0)	1	0	0
異常感	5 (10.0)	5	0	0
倦怠感	1 (2.0)	1	0	0
非心臓性胸痛	1 (2.0)	1	0	0
口渇	4 (8.0)	3	1	0
肝胆道系障害	2 (4.0)	2	0	0
肝機能異常	2 (4.0)	2	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (4.0)	2	0	0
転倒	2 (4.0)	2	0	0
臨床検査	14 (28.0)	14	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	2	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	2	0	0
血中コレステロール増加	1 (2.0)	1	0	0
血圧上昇	7 (14.0)	7	0	0
心電図 QT 延長	2 (4.0)	2	0	0
心電図 T 波逆転	1 (2.0)	1	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	2	0	0
心拍数増加	1 (2.0)	1	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (2.0)	1	0	0
体重減少	1 (2.0)	1	0	0
体重増加	5 (10.0)	5	0	0
代謝および栄養障害	4 (8.0)	4	0	0
糖尿病	1 (2.0)	1	0	0
高脂血症	1 (2.0)	1	0	0
過食	1 (2.0)	1	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.0)	1	0	0

Table 45-12. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411264

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～225 mg N=50			
	合計	軽度	中等度	重度
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1	0	0
筋骨格硬直	1 (2.0)	1	0	0
神経系障害	25 (50.0)	24	1	0
健忘	1 (2.0)	1	0	0
浮動性めまい	8 (16.0)	8	0	0
頭痛	11 (22.0)	11	0	0
知覚過敏	1 (2.0)	1	0	0
過眠症	1 (2.0)	1	0	0
感覚鈍麻	2 (4.0)	2	0	0
記憶障害	1 (2.0)	1	0	0
傾眠	7 (14.0)	6	1	0
振戦	1 (2.0)	1	0	0
精神障害	8 (16.0)	8	0	0
激越	2 (4.0)	2	0	0
うつ病	1 (2.0)	1	0	0
不眠症	4 (8.0)	4	0	0
リビド消失	1 (2.0)	1	0	0
睡眠障害	1 (2.0)	1	0	0
腎および尿路障害	1 (2.0)	1	0	0
夜間頻尿	1 (2.0)	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (4.0)	2	0	0
鼻出血	1 (2.0)	1	0	0
口腔咽頭不快感	1 (2.0)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (16.0)	8	0	0
多汗症	2 (4.0)	2	0	0
そう痒症	4 (8.0)	4	0	0
発疹	1 (2.0)	1	0	0
蕁麻疹	1 (2.0)	1	0	0
社会環境	1 (2.0)	0	0	1
犯罪	1 (2.0)	0	0	1
血管障害	2 (4.0)	2	0	0
高血圧	2 (4.0)	2	0	0
PT の合計件数	138	134	3	1

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2.1.1 から引用

Table 45-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263+B2411264

器官分類 基本語	先行試験を含む場合 [a] ベンラファキシン N=35				 プラセボ N=15			
	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
心臓障害	7 (20.0)	7	0	0	2 (13.3)	2	0	0
動悸	5 (14.3)	5	0	0	2 (13.3)	2	0	0
頻脈	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	5 (14.3)	5	0	0	2 (13.3)	2	0	0
聴覚過敏	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
耳鳴	3 (8.6)	3	0	0	1 (6.7)	1	0	0
回転性めまい	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
眼障害	4 (11.4)	4	0	0	2 (13.3)	2	0	0
眼瞼痙攣	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
眼そう痒症	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
胃腸障害	21 (60.0)	21	0	0	9 (60.0)	8	1	0
腹部不快感	4 (11.4)	4	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
便秘	8 (22.9)	8	0	0	4 (26.7)	4	0	0
下痢	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
消化不良	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
萎縮性胃炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
悪心	10 (28.6)	10	0	0	2 (13.3)	2	0	0
口内炎	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (11.4)	4	0	0	1 (6.7)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (54.3)	17	2	0	4 (26.7)	4	0	0
適用部位湿疹	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
無力症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
疲労	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
異常感	6 (17.1)	6	0	0	1 (6.7)	1	0	0
易刺激性	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
倦怠感	5 (14.3)	5	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
発熱	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
腫脹	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
口渇	7 (20.0)	5	2	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0
肝機能異常	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0
免疫系障害	3 (8.6)	3	0	0	1 (6.7)	1	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0
感染症および寄生虫症	21 (60.0)	21	0	0	9 (60.0)	7	2	0
カンジダ感染	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0

Table 45-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263+B2411264

器官分類 基本語	先行試験を含む場合 [a] ベンラファキシン N=35				プラセボ N=15			
	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
膀胱炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
喉頭蓋炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
伝染性単核症	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
インフルエンザ	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	17 (48.6)	17	0	0	7 (46.7)	7	0	0
咽頭炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (8.6)	3	0	0	2 (13.3)	2	0	0
転倒	1 (2.9)	1	0	0	2 (13.3)	2	0	0
過量投与	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	15 (42.9)	15	0	0	5 (33.3)	5	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
血圧上昇	5 (14.3)	5	0	0	2 (13.3)	2	0	0
心電図 QT 延長	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
便潜血陽性	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0
体重増加	2 (5.7)	2	0	0	3 (20.0)	3	0	0
代謝および栄養障害	5 (14.3)	5	0	0	1 (6.7)	1	0	0
食欲減退	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
糖尿病	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0
高コレステロール血症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
過食	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (28.6)	10	0	0	0	0	0	0
関節痛	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
背部痛	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
関節拘縮	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0

Table 45-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263+B2411264

器官分類 基本語	先行試験を含む場合 [a] ベンラファキシン N=35				プラセボ N=15			
	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
神経系障害	27 (77.1)	25	2	0	10 (66.7)	8	2	0
アカシジア	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
浮動性めまい	9 (25.7)	9	0	0	3 (20.0)	3	0	0
体位性めまい	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
構語障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
蟻走感	1 (2.9)	0	1	0	0	0	0	0
頭痛	14 (40.0)	14	0	0	1 (6.7)	1	0	0
知覚過敏	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
過眠症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	4 (11.4)	4	0	0	1 (6.7)	1	0	0
記憶障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
ミオクローヌス	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
逆行性健忘	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
傾眠	11 (31.4)	10	1	0	6 (40.0)	6	0	0
脊髄係留症候群	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
振戦	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
精神障害	10 (28.6)	10	0	0	2 (13.3)	2	0	0
異常行動	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
急性ストレス反応	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
激越	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
うつ病	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
不眠症	4 (11.4)	4	0	0	2 (13.3)	2	0	0
リビド消失	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
中期不眠症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
パニック発作	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
頻尿	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
閉経期症状	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (14.3)	5	0	0	1 (6.7)	1	0	0
喘息	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
鼻出血	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (37.1)	12	1	0	4 (26.7)	4	0	0
円形脱毛症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
冷汗	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0

Table 45-13. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：B2411263+B2411264

	先行試験を含む場合 [a]							
	ベンラファキシン N=35				プラセボ N=15			
器官分類 基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
紅斑	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
手皮膚炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
多汗症	3 (8.6)	2	1	0	0	0	0	0
寝汗	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	3 (8.6)	3	0	0	2 (13.3)	2	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
蕁麻疹	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (2.9)	0	0	1	0	0	0	0
犯罪	1 (2.9)	0	0	1	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
抜歯	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (11.4)	4	0	0	2 (13.3)	2	0	0
高血圧	4 (11.4)	4	0	0	2 (13.3)	2	0	0
PT の合計件数	258	252	5	1	68	63	5	0

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.2.1 から引用
軽：軽度，中：中等度，重：重度
a. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験投与開始時，B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は先行する B2411263 試験の 8 週時をそれぞれベースラインとした。

Table 45-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263+B2411264

	先行試験を含む場合 [a]							
	ベンラファキシン N=35				プラセボ N=15			
器官分類 基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
心臓障害	7 (20.0)	7	0	0	2 (13.3)	2	0	0
動悸	5 (14.3)	5	0	0	2 (13.3)	2	0	0
頻脈	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (11.4)	4	0	0	1 (6.7)	1	0	0
聴覚過敏	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
耳鳴	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0
回転性めまい	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	19 (54.3)	19	0	0	8 (53.3)	7	1	0
腹部不快感	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
便秘	8 (22.9)	8	0	0	4 (26.7)	4	0	0
下痢	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
消化不良	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
萎縮性胃炎	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
悪心	9 (25.7)	9	0	0	1 (6.7)	1	0	0
嘔吐	3 (8.6)	3	0	0	1 (6.7)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (45.7)	14	2	0	1 (6.7)	1	0	0
無力症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
異常感	6 (17.1)	6	0	0	0	0	0	0
倦怠感	4 (11.4)	4	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
発熱	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
腫脹	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
口渇	7 (20.0)	5	2	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
転倒	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
臨床検査	11 (31.4)	11	0	0	4 (26.7)	4	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	5 (14.3)	5	0	0	2 (13.3)	2	0	0
心電図 QT 延長	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0

Table 45-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263+B2411264

	先行試験を含む場合 [a]							
	ベンラファキシン N=35				プラセボ N=15			
器官分類 基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
体重増加	2 (5.7)	2	0	0	3 (20.0)	3	0	0
代謝および栄養障害	4 (11.4)	4	0	0	1 (6.7)	1	0	0
食欲減退	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
過食	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	24 (68.6)	22	2	0	8 (53.3)	8	0	0
アカシジア	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
浮動性めまい	8 (22.9)	8	0	0	1 (6.7)	1	0	0
体位性めまい	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
蟻走感	1 (2.9)	0	1	0	0	0	0	0
頭痛	12 (34.3)	12	0	0	1 (6.7)	1	0	0
知覚過敏	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
過眠症	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
記憶障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
傾眠	10 (28.6)	9	1	0	5 (33.3)	5	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
精神障害	7 (20.0)	7	0	0	1 (6.7)	1	0	0
激越	2 (5.7)	2	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
不眠症	3 (8.6)	3	0	0	1 (6.7)	1	0	0
リビド消失	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
頻尿	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (22.9)	7	1	0	3 (20.0)	3	0	0
紅斑	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
多汗症	3 (8.6)	2	1	0	0	0	0	0
寝汗	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (5.7)	2	0	0	2 (13.3)	2	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
蕁麻疹	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (2.9)	0	0	1	0	0	0	0
犯罪	1 (2.9)	0	0	1	0	0	0	0
血管障害	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0
高血圧	2 (5.7)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0

Table 45-14. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：B2411263+B2411264

	先行試験を含む場合 [a]							
	ベンラファキシン N=35				プラセボ N=15			
器官分類 基本語	合計	軽	中	重	合計	軽	中	重
PT の合計件数	156	150	5	1	36	35	1	0

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2.2.1 から引用
軽：軽度，中：中等度，重：重度
a. B2411263 試験でベンラファキシン ER を投与された被験者（75 mg 群または 75～225 mg 群）は B2411263 試験投与開始時，B2411263 試験でプラセボを投与された被験者は先行する B2411263 試験の 8 週時をそれぞれベースラインとした。

45.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

45.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が認められた 3 例について以下に叙述した。

10041003〔重篤な有害事象：胸痛（基本語：胸痛）〕

本患者は大うつ病性障害の 56 歳女性で，その他の病歴は糖尿病（2004 年～），右膝の変形性関節症（2003 年～），子宮ヘルニア（1986～）であった。

患者は以下のスケジュールに従ってベンラファキシンを経口投与した。

開始日	中止日	用量
2012 年 3 月 1 日（治験 1 日目）	2012 年 3 月 6 日	37.5 mg/日
2012 年 3 月 7 日	2012 年 3 月 13 日	75 mg/日
2012 年 3 月 14 日	2012 年 3 月 20 日	150 mg/日
2012 年 3 月 21 日	2012 年 7 月 17 日	225 mg/日
2012 年 7 月 18 日	2012 年 8 月 22 日	150 mg/日
2012 年 8 月 23 日	2012 年 8 月 27 日（治験 180 日目）	75 mg/日

治験期間中，以下の臨床検査を行った。

検査日	検査名	検査結果	基準範囲
2012 年 5 月 31 日 [a]	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	33 IU/L	報告なし
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	26 IU/L	報告なし
	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）	37 IU/L	報告なし
2012 年 6 月 20 日	ALT	48 IU/L	報告なし
	AST	32 IU/L	報告なし
	γ-GTP	45 IU/L	報告なし

検査日	検査名	検査結果	基準範囲
2012 年 7 月 18 日 [b]	ALT	73 IU/L	報告なし
	AST	47 IU/L	報告なし
	γ-GTP	54 IU/L	報告なし
2012 年 8 月 21 日	ALT	106 IU/L	報告なし
	AST	65 IU/L	報告なし
	γ-GTP	71 IU/L	報告なし

a. 2012 年 5 月 31 日に肝酵素の異常値が認められたため，治験責任医師の判断により，治験実施計画書とは異なる方法でベンラファキシンの用量を漸減した。
b. 被験者の肝機能が 2012 年 7 月 18 日に悪化したため，ベンラファキシンの用量を 225 mg/日から 150 mg/日に減量した。

2012 年 8 月 21 日の血液検査の結果に基づき，8 月 23 日に治験薬の減量を決定した。8 月 23 日～8 月 27 日まで，ベンラファキシンを 75 mg/日の用量で処方した。8 月 28 日，肝機能異常を理由として治験を中止した。

2013 年 2 月 20 日（治験 357 日目），起床時に胸痛が発現し，病院に搬送された。心電図検査および胸部 X 線検査のいずれにおいても異常は認められなかった。2 月 21 日，胸部 CT スキャンを実施したが，異常は認められなかった。2 月 28 日，ホルター心電図による再度の検査を行ったが，結果は依然として正常であった。4 月 26 日，患者は精密検査および心臓カテーテル法を受けるために別の病院へ入院した。翌日（4 月 27 日），胸痛は改善したと判断され，同日に退院した。

併用薬は，経口リン酸シタグリプチン（100 mg 1 日 1 回：2013 年 1 月～），塩酸メトホルミン（250 mg），グリメピリド（1 mg 1 日 1 回：～5 月 23 日まで）などであり，すべて糖尿病治療薬であった。

治験責任医師の見解では，胸痛と治験薬の因果関係はないとのことであった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，胸痛は治験中止の 178 日後に発現しており，併存疾患と関連がある可能性が最も高く，治験薬との関連性はないと結論付けた。

10471001〔重篤な有害事象：犯罪行為（窃盗，性的暴行）（基本語：窃盗，性的虐待）〕

本患者は大うつ病性障害および不安障害（いずれも 2003 年～）の 28 歳男性で，その他に異常行動または犯罪念慮の病歴はなかった。初診時の問診では，飲酒頻度は 3～4 日/週（缶ビール 1 本程度）であった。

患者は以下のスケジュールに従ってベンラファキシンを経口投与した。

開始日	中止日	用量
2012 年 5 月 7 日（治験 1 日目）	2012 年 5 月 13 日	37.5 mg/日
2012 年 5 月 14 日	2012 年 5 月 20 日	75 mg/日
2012 年 5 月 21 日	2012 年 5 月 27 日	150 mg/日
2012 年 5 月 28 日	2012 年 7 月 23 日（治験 78 日目）	225 mg/日

2012 年 5 月 7 日から体重減少が認められ，発現日は不明だが，聴覚過敏が認められるようになった。治験来院 7 回目の 7 月 2 日，治験薬に変更はなく，聴覚過敏はほとんど消失していた。患者は犯罪行為（窃盗および性的暴行）によって起訴された。犯行時は治験薬とアルコールの服用があったようだが，アルコール摂取量は，患者の来院が途絶えたために確認できなかった。事象発生時まで，患者は普通の生活を送っていた（釣りやスポーツ観戦に行ったと述べている）。患者に軽度の抑うつ気分が発現し，心理学的状況によって抑うつ気分は変化しがちであった。2012 年 7 月 23 日，窃盗および性的暴行に対する起訴および拘置のため，患者は治験薬を中止した。2012 年 7 月 26 日，治験責任医師は警察から患者の拘置について知らされた。関連のある併用薬はなかった。

治験責任医師の見解では，犯罪行為（窃盗および強制わいせつ）と治験薬の因果関係は否定できないとのことであった。患者の家族から提供された情報に基づき，治験責任医師はアルコールおよび不安状態が事象の状況的因子として疑われると判断した。事象の時期が治験薬を服用した時期と関連していること，患者のアルコール摂取の記録を検討したこと，異常行動または犯罪念慮の病歴がないこと，関連のある併用薬がないことから，治験依頼者は治験責任医師の評価と同じく，報告された犯罪行為（窃盗および性的暴行）と治験薬の関連性は否定できないと判断した。さらに，患者の現在の病歴である大うつ病性障害，不安障害およびアルコール摂取も事象に影響を及ぼした一因ではないかと考えられた。

10481003〔重篤な有害事象：発熱（基本語：発熱）〕

本患者は大うつ病性障害（2007 年～）の 35 歳男性で，その他の病歴に慢性副鼻腔炎，尿潜血陽性，腰痛症，術後腰ヘルニア（2001 年～）があった。

患者は以下のスケジュールに従ってベンラファキシンを経口投与した。

開始日	中止日	用量
2012 年 8 月 3 日（治験 1 日目）	2012 年 8 月 9 日	37.5 mg/日
2012 年 8 月 10 日	2012 年 8 月 15 日	75 mg/日
2012 年 8 月 16 日	2012 年 8 月 26 日	150 mg/日
2012 年 8 月 27 日	2013 年 6 月 3 日	225 mg/日
2013 年 6 月 4 日	2013 年 6 月 10 日	150 mg/日
2013 年 6 月 11 日	2013 年 6 月 17 日	75 mg/日
2013 年 6 月 18 日	2013 年 6 月 25 日（治験 327 日目）	37.5 mg/日

治験期間中，患者は別の病院を受診し，脊髄係留症候群と診断された。患者は脊髄係留症候群を原因とする腰痛症によって 2013 年 7 月 1 日に入院し，外科手術を受ける予定であった。7 月 3 日（治験 335 日目），発熱が発現した（体温 38°C）。このため外科手術は延期され，入院が延長した。7 月 4 日，患者の体温は 36°C まで低下し，回復したと判断された。7 月 17 日，外科手術が無事に終了し，8 月 1 日，患者は退院した。8 月 6 日の時点で，発熱の治療に何らかの薬剤が投与されたかどうかは不明であった。

治験薬は治験実施計画書どおりに既に投与を完了していたため，ベンラファキシンに関して取られた処置はなかった。

併用薬は，大うつ病性障害に対してデュロキセチン（20 mg 1 日 1 回：2013 年 6 月 26 日～7 月 8 日，40 mg 1 日 1 回：7 月 9 日～），ブロマゼパム（15 mg 1 日 3 回：2013 年 6 月 26 日～7 月 8 日，12 mg 1 日 3 回：7 月 9 日～），ブロチゾラム（0.25 mg 1 日 1 回：2012 年 10 月 25 日～），腰痛症に対してメコバラミン（1500 μg 1 日 3 回），トコフェロール（600 mg 1 日 3 回：2013 年 3 月 18 日～），ロキソプロフェンナトリウム（60 mg：2001 年～）などであった。

治験責任医師の見解では，発熱と治験薬の因果関係はないとのことであった。提供された情報に基づき，治験依頼者は治験責任医師の意見と同じく，発熱と治験薬の関連性はないと判断した。

45.4.4. 有害事象による中止

有害事象により中止した 8 例の一覧を Table 45-15 に示した。

Table 45-15. 有害事象による中止一覧：B2411264

被験者 ID	性別	年齢	有害事象	因果関係	重症度	重篤度	投与期間 [a] (日)	発現時期 [a] (日)	消失時期 [a] (日)	転帰	発現時投与量 (/日)
10011002	男	32	うつ病	あり	軽度	非重篤	96	61	114	回復	225 mg
10011004	女	49	GGT 増加	あり	軽度	非重篤	217	1	>204	未回復	37.5 mg
10041003	女	55	肝機能異常	なし	軽度	非重篤	180	92	>181	未回復	225 mg
			糖尿病	なし	軽度	非重篤	180	174	>181	未回復	150 mg
10221009	男	56	異常感	あり	軽度	非重篤	320	314	336	回復	75 mg
			そう痒症	あり	軽度	非重篤	320	314	336	回復	75 mg
10321002	女	52	傾眠	あり	中等度	非重篤	36	11	32	回復	75 mg
			多汗症	あり	中等度	非重篤	36	–37	32	回復	-
10471001	男	27	犯罪	あり	重度	重篤	91	56	>92	不明	225 mg
10471005	男	41	感覚鈍麻	なし	軽度	非重篤	324	323	>325	未回復	37.5 mg
10611007[b]	女	70	歩行障害	あり	軽度	非重篤	286	–16	>286	未回復	-

MedDRA (v16.1) coding dictionary applied.
治験総括報告書 Table 32 から引用
a. 投与開始日を 1 として算出
b. 先行試験で発現した有害事象により中止した。

45.4.5. 臨床検査

先行試験データを併合しない場合（先行試験 8 週時をベースライン）の解析対象例 49 例で 10%以上に認められた臨床検査値異常は，LDL コレステロール増加（24.5%），尿潜血陽性（20.4%）および中性脂肪増加（16.3%）であった。これらの結果は，先行試験データを併合した場合（先行試験投与開始時をベースライン）のベンラファキシン継続投与例 35 例における結果と同様であった。

45.4.6. その他の安全性パラメータ

収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数に関して，ベースラインからの変化量の平均値は治験終了時まで大きな変動はみられなかったが，体重に関してはわずかながら増加する傾向が認められた。持続性高血圧または持続性脈拍数増加の基準[2]に該当した被験者は散見されたが，先行試験データを併合した場合のベンラファキシン継続投与例で増加することはなかった。QT 間隔最大値のカテゴリー別検討の結果，各基準に該当した被験者は，QT 間隔 450 msec 超が 5 例（10.2%），QTcB 間隔 500 msec 超が 1 例（2.0%），480 msec 超が 4 例（8.2%），450 msec 超が 17 例（34.7%），QTcF 間隔 480 msec 超が 1 例（2.0%），450 msec 超が 8 例（16.3%）であった。また，QT 間隔の最大増加量に関する基準に該当した被験者は，30 msec 以上の増加が QT 間隔で 7 例（14.3%），QTcB 間隔で 8 例（16.3%），QTcF 間隔で 4 例（8.2%）であったが，最大増加量が 60 msec 以上であった被験者は，観測値および補正値のいずれにおいても認められなかった。

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた検討において，自殺念慮はベースライン後の評価で 5 例に認められた。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。全 5 例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。C-CASA のその他の事象については，ベースライン時およびベースライン後のいずれにおいても認められなかった。

45.5. 結論

本治験は，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）の抗うつ作用について，プラセボに対する優越性を検証することを目的とした先行する第 3 相試験（B2411263）において 8 週間（治療期）の服用を完了した患者 50 例を対象に，ベンラファキシン ER 75～225 mg/日を長期投与（10 ヵ月）した時の安全性，忍容性および有効性を評価することを目的として実施した。

ベンラファキシン ER の長期投与の安全性および忍容性は良好であり，新たな安全性の問題は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。重篤な有害事象が 3 例〔窃盗および性的虐待 1 例，発熱 1 例ならびに胸痛 1 例（追跡調査期間後に発現）〕に認められた。このうち，窃盗および性的虐待は治験薬との因果関係を否定できないと判断され，転帰が不明であった。死亡の報告はなかった。

副次評価項目である $HAM\text{-}D_{17}$ 合計点の平均値は，ベースライン（長期投与試験開始時）から 44 週（長期投与試験の治療期終了時）まで徐々に減少した。CGI-S スコアの平均値は 20 週まで徐々に減少し，その後 44 週までわずかに減少した。CGI-I スコアの平均値は 20 週まで徐々に減少し，

[2] 連続した 3 回の受診において，以下のいずれかに該当する被験者（収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 20 mmHg 以上，拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 10 mmHg 以上，脈拍数が 100 bpm 以上かつベースラインからの変化量が 15 bpm 以上）

その後 44 週まで同程度で推移した。また，$QIDS_{16}$-SR-J の合計点の平均値は 44 週まで徐々に減少した。これらの結果から，ベンラファキシンの継続投与が可能であった被験者では，効果は持続することが示唆された。また，先行試験の投与群によらず，ベンラファキシン投与により，同様の効果が観察された。

46. 365-EU 試験（参考資料）5.3.5.2.5

治験の標題：　大うつ病性障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER 75～150 mg 12 ヵ月間経口投与時の安全性を検討するための非盲検試験

46.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・大うつ病性障害の外来患者に対するベンラファキシンERの長期投与における安全性を評価する **副次目的：** ・大うつ病性障害の外来患者に対するベンラファキシンERの長期投与における有効性を評価する
治験デザイン	多施設共同，非盲検，無対照，用量漸増法（任意漸増法）
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-III-R分類）
選択基準	以下のすべてを満たす者を選択した。 1. DSM-III-R分類で大うつ病性障害の患者。またはベンラファキシンERの急性期二重盲検試験（367-EU試験）を完了した被験者で，引き続き長期（6ヵ月以上）の抗うつ薬治療が必要と治験責任医師が判断した被験者。 2. 18歳以上の患者 3. 外来患者 4. 文書での同意が得られた患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. 本治験開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 2. 臨床的に重大な肝疾患または腎疾患もしくは治験の解釈を困難にする可能性がある疾患の合併または既往がある患者 3. 小児期の単発性の熱性けいれんは除くけいれん性疾患の既往がある患者 4. 躁病の既往，またはうつ病に関連しない精神病性障害の既往がある患者 5. 器質性精神障害を合併する患者 6. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺念慮が認められる患者 7. 授乳婦，治験前の評価で血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性を示す妊娠の可能性がある患者 8. 本治験開始前30日以内に治験薬（367-EU試験で投与したベンラファキシン ER を除く）の投与を受けた患者，または電気けいれん療法を受けた患者 9. 本治験開始前 14 日以内に MAO 阻害薬を使用した患者 10. 本治験開始前 7 日以内に他の抗うつ薬（367-EU 試験で投与したベンラファキシン ER またはパロキセチンを除く）または抗精神病薬を使用した患者 11. 本治験開始前 2 年以内に DSM-III-R 分類による薬物またはアルコール依存症の既往がある患者 12. 治験前スクリーニングの身体所見，心電図または臨床検査で臨床上重要な異常が認められる患者
目標被験者数	200例（目標登録例数） [目標被験者数の設定根拠] 目標被験者数は，統計的な検出力を基に算定したものではなく，実質的な観点および規制当局の要求事項に基づき設定した。
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/3THV, 4TLB, 4TLC
被験薬の用法・用量	ベンラファキシンER 75 mgまたは150 mgを1日1回午前中に食後投与とした。用量は75 mg/日から開始し，Day 14以降は用量を増量することで改善が期待できる場合150 mg/日に増量した。安全性を考慮し，減量が必要であれば75 mg/日に減量した。治験終了時に150 mg/日を投与している場合には，漸減期間を設け75 mg/日を3日間投与した。
投与期間	最大12ヵ月（6ヵ月間投与し，必要に応じ6ヵ月延長），漸減期間（3日間）

項目	内容
評価項目	**有効性評価項目：** HAM-D_{21}合計点およびCGI-S，CGI-I **安全性評価項目：** 有害事象，体重，バイタルサイン，臨床検査，心電図に基づいて評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有効性：** HAM-D_{21}合計点について，各評価時点のスコアおよびベースラインからの変化量を要約した。HAM-D_{21}合計点がベースラインの50%以下となった場合を反応例，CGI-Iでスコア1（著明改善）または2（中等度改善）を改善例として，それぞれの被験者の割合を評価時点ごとに集計した。観測データだけに基づく場合とLOCFにより欠測を補完した場合のそれぞれについて実施した。 **安全性：** 有害事象については，器官分類別，重症度別に集計した。バイタルサイン，体重，心電図および臨床検査は各観察日で集計し，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted], MD他36名
治験実施医療機関	[redacted]他36施設
公表文献	なし
治験期間	1994年11月～1996年7月

46.2. 被験者の内訳および特性

252 例が本治験に組み入れられ，治験薬処方後に 1 度も来院せずデータが得られなかった 1 例を除く 251 例を安全性解析対象とした。そのうち，有効性データが得られなかった 11 例を除く 240 例を有効性解析対象例（ITT）とした。12 ヵ月の完了例は 113 例であった。なお，急性期二重盲検試験（367-EU 試験）から組み入れられた被験者は 251 例中 48 例であった。

Table 46-1. 被験者の内訳：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg
組み入れ例数	252
安全性解析対象例数	251
有効性解析対象例数（ITT）	240
完了例数（12ヵ月）[a]	113

POP4 06SEP06 03:37
治験総括報告書 Figure 5.1.1A から引用
a. 本試験の投与期間は最大 12 ヵ月（6 ヵ月投与後に必要に応じて 6 ヵ月延長）とした。6 ヵ月投与後に治験の継続を希望しなかった 23 例を集計上は中止とした。

安全性解析対象 251 例のうち，12 ヵ月までに 138 例（55.0%）が治験を中止した。主な中止理由は，中止の申し入れが 41 例（16.3%），有害事象発現が 32 例（12.7%），効果不十分が 28 例（11.2%）であった。

Table 46-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：365-EU

中止理由 [1]	ベンラファキシンER 75～150 mg N=251
中止例数（%）	138 (55.0)
有害事象発現	32 (12.7)
来院せず	12 (4.8)
中止の申し入れ	41 (16.3)
治験実施計画書からの逸脱	5 (2.0)
効果不十分	28 (11.2)
その他，医学的事象	13 (5.2)
その他，非医学的事象	7 (2.8)

NOTE: [1] - 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
CPP4_OT - 19SEP06 02:05

性別は女性が 251 例中 191 例と多く，年齢（平均値±標準偏差）は 47.90±13.24 歳であった。また，ほとんどが白人であった。

Table 46-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：365-EU

項目	ベンラファキシンER 75～150 mg N=251
性別	
男	60 (23.9)
女	191 (76.1)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	47.90 ± 13.24
中央値	48
範囲	22～82
人種	
白人	248 (98.8)
黒人	2 (0.8)
その他	1 (0.4)
体重（kg）	
平均値±標準偏差	67.82 ± 12.68
中央値	67.0
範囲	39.0～115.0

DEMO4 06SEP06 03:37 （） ：%

46.3. 有効性の結果

$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点の推移を Table 46-4，$HAM\text{-}D_{21}$ 反応率および CGI-I 改善率の推移を Table 46-5 にそれぞれ示した。

$HAM\text{-}D_{21}$ 合計点は 2 週後より治験期間を通して減少した。最終評価時（LOCF）の $HAM\text{-}D_{21}$ 反応率および CGI-I 改善率は，それぞれ 69.9%および 76.4%であった。

Table 46-4. HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：365-EU

評価	対象例数	調整平均（95%信頼区間）	ベースラインからの変化量の調整平均（95%信頼区間）
ベースライン	136	24.3 (23.2～25.3)	
2 週	136	18.9 (18.3～19.5)	–5.3 (–6.2～ –4.4)
1 ヵ月	131	14.4 (13.7～15.1)	–9.9 (–10.9～ –8.9)
2 ヵ月	128	12.0 (11.2～12.8)	–12.3 (–13.5～ –11.1)
4 ヵ月	119	9.4 (8.5～10.4)	–14.5 (–15.9～ –13.1)
6 ヵ月	107	7.9 (6.9～8.9)	–16.1 (–17.5～ –14.6)
8 ヵ月	89	7.4 (6.1～8.7)	–16.1 (–17.9～ –14.3)
10 ヵ月	85	7.8 (6.5～9.1)	–16.0 (–17.6～ –14.3)
12 ヵ月	72	5.9 (4.7～7.1)	–17.8 (–19.5～ –16.1)
最終評価時（LOCF）	136	9.4 (8.3～10.4)	–14.9 (–16.3～ –13.4)

現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-24 20:17:45）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D_{21} 合計点の推移（ITT）：365-EU

評価	対象例数	調整平均（95%信頼区間）	ベースラインからの変化量の調整平均（95%信頼区間）
ベースライン	236	22.5 (21.7～23.4)	
2 週	220	18.4 (17.8～18.9)	–4.2 (–5.0～ –3.4)
1 ヵ月	212	14.4 (13.7～15.2)	–7.7 (–8.8～ –6.7)
2 ヵ月	205	11.9 (11.0～12.7)	–10.8 (–12.0～ –9.6)
4 ヵ月	175	9.8 (8.8～10.9)	–12.6 (–14.0～ –11.3)
6 ヵ月	149	7.8 (6.7～8.9)	–14.0 (–15.4～ –12.6)
8 ヵ月	108	7.8 (6.4～9.3)	–13.5 (–15.3～ –11.6)
10 ヵ月	95	7.8 (6.4～9.1)	–13.4 (–15.0～ –11.7)
12 ヵ月	83	6.7 (5.2～8.3)	–14.6 (–16.6～ –12.7)
最終評価時（LOCF）	236	9.9 (9.0～10.8)	–12.6 (–13.9～ –11.4)

治験総括報告書 Table 7.1A，7.1B から引用

Table 46-5. HAM-D_{21} 反応率，CGI-I 改善率の推移（ITT）：365-EU

評価	HAM-D_{21} 反応率		CGI-I 改善率	
	%	（反応例数／対象例数）	%	（改善例数／対象例数）
2 週	12.5	(17/136)	35.7	(56/157)
1 ヵ月	39.7	(52/131)	61.6	(93/151)
2 ヵ月	56.3	(72/128)	72.6	(106/146)
4 ヵ月	68.1	(81/119)	80.0	(108/135)
6 ヵ月	72.9	(78/107)	88.2	(105/119)
8 ヵ月	76.4	(68/ 89)	89.0	(89/100)
10 ヵ月	76.5	(65/ 85)	85.1	(80/ 94)
12 ヵ月	83.3	(60/ 72)	90.4	(75/ 83)
最終評価時（LOCF）	69.9	(95/136)	76.4	(120/157)

現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-07-24 13:20:16）

（総括報告書作成時結果）
HAM-D_{21} 反応率，CGI-I 改善率の推移（ITT）：365-EU

評価	HAM-D_{21} 反応率		CGI-I 改善率	
	%	（反応例数／対象例数）	%	（改善例数／対象例数）
2 週	10.0	(22/220)	33.2	(74/223)
1 ヵ月	33.0	(70/212)	57.4	(124/216)
2 ヵ月	51.7	(106/205)	76.9	(160/208)
4 ヵ月	64.0	(112/175)	80.3	(143/178)
6 ヵ月	71.1	(106/149)	89.5	(136/152)
8 ヵ月	73.1	(79/108)	88.3	(98/111)
10 ヵ月	68.4	(65/ 95)	82.5	(80/ 97)
12 ヵ月	75.9	(63/ 83)	88.1	(74/ 84)
最終評価時（LOCF）	60.2	(142/236)	73.3	(176/240)

治験総括報告書 Table 7.2A から引用

46.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 46-6 に示した。

有害事象の発現率は 76.1%であり，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 63.3%であった。重篤な有害事象は 37 例に発現し，有害事象による中止は 32 例であった。

Table 46-6. 安全性の結果要約：365-EU

	ベンラファキシンER 75～150 mg N=251
有害事象発現例数（%）	191 (76.1)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	159 (63.3)
有害事象発現件数[a]	767
有害事象発現件数[b]	761
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	434
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	432
重篤な有害事象発現例数（%）	37 (14.7)
有害事象による中止例数（%）	32 (12.7)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-10-08 19:29:05）
b. 総括報告書作成時結果

46.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 46-7，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 46-8 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，悪心（23.1%），頭痛（19.1%），口内乾燥（11.6%）であった。

Table 46-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=251)				
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**不明**
発現例数（%）	191 (76.1)	18 (7.2)	95 (37.8)	78 (31.1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
貧血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	9 (3.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
心房細動	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
心房粗動	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
左脚ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
心停止	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
期外収縮	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
動悸	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頻脈	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
耳および迷路障害	13 (5.2)	7 (2.8)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
耳痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
耳鳴	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
回転性めまい	9 (3.6)	5 (2.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	9 (3.6)	7 (2.8)	2 (0.8)	0	0
閉塞隅角緑内障	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
結膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
眼乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
散瞳	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
暗点	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
霧視	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
視力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	107 (42.6)	37 (14.7)	46 (18.3)	24 (9.6)	0
腹部不快感	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
腹痛	5 (2.0)	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0
上腹部痛	20 (8.0)	4 (1.6)	13 (5.2)	3 (1.2)	0
アフタ性口内炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
便秘	20 (8.0)	7 (2.8)	10 (4.0)	3 (1.2)	0
齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
下痢	14 (5.6)	10 (4.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
口内乾燥	29 (11.6)	21 (8.4)	7 (2.8)	1 (0.4)	0
消化不良	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
鼓腸	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
食中毒	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
胃潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
胃炎	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胃腸障害	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
痔核	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
悪心	58 (23.1)	19 (7.6)	24 (9.6)	15 (6.0)	0
歯痛	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
嘔吐	13 (5.2)	1 (0.4)	6 (2.4)	6 (2.4)	0
消化管運動過剰	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
痔出血	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
胃障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0

Table 46-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=251)				
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**不明**
肛門そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
歯肉の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (8.0)	7 (2.8)	10 (4.0)	3 (1.2)	0
無力症	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
胸部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
胸痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
泣き	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
疲労	4 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.2)	0	0
易刺激性	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0
倦怠感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
発熱	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
口渇	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
過敏症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
季節性アレルギー	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	64 (25.5)	22 (8.8)	34 (13.5)	7 (2.8)	1 (0.4)
気管支炎	10 (4.0)	4 (1.6)	6 (2.4)	0	0
膀胱炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
感染性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
耳感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
眼感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
胃腸炎	6 (2.4)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ	16 (6.4)	4 (1.6)	10 (4.0)	2 (0.8)	0
迷路炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
下気道感染	4 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
鼻咽頭炎	5 (2.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
中耳炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
咽頭炎	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0
鼻炎	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
副鼻腔炎	7 (2.8)	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
足部白癬	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
扁桃炎	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
歯膿瘍	3 (1.2)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
気管炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
上気道感染	12 (4.8)	5 (2.0)	7 (2.8)	0	0
尿路感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腟感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
ウイルス感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
外陰部膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
ウイルス性下痢	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
クラミジア感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
肺感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
気道感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

Table 46-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=251)				
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**不明**
外陰腟真菌感染	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
口腔ヘルペス	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0	0
処置後感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	19 (7.6)	6 (2.4)	9 (3.6)	4 (1.6)	0
アルコール中毒	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
節足動物咬傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
内部臓器の熱傷	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
第 2 度熱傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
一酸化炭素中毒	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
上顆炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
転倒	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
頭部損傷	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
裂傷	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
靭帯捻挫	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
腱損傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腰椎骨折	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
肉離れ	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
四肢損傷	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
頚部損傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
脊柱損傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
外傷後頚部症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
臨床検査	23 (9.2)	7 (2.8)	13 (5.2)	3 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
血圧低下	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
血圧上昇	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
血中尿素減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
心電図	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
心電図異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
体重減少	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
体重増加	7 (2.8)	0	7 (2.8)	0	0
代謝および栄養障害	9 (3.6)	2 (0.8)	4 (1.6)	3 (1.2)	0
痛風	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
多飲症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
食欲減退	7 (2.8)	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	24 (9.6)	7 (2.8)	14 (5.6)	3 (1.2)	0
関節痛	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
関節炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
背部痛	10 (4.0)	3 (1.2)	5 (2.0)	2 (0.8)	0
骨痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
筋痙縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

Table 46-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=251)				
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**不明**
筋骨格痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
頚部痛	3 (1.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
四肢痛	4 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.2)	0	0
関節周囲炎	3 (1.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
変形性脊椎症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腱性拘縮	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
斜頚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
筋拘縮	1 (0.4)	0	1 (0.4)	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）	3 (1.2)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0
聴神経腫	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
乳房の良性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
骨新生物	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	86 (34.3)	31 (12.4)	39 (15.5)	16 (6.4)	0
健忘	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
注意力障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	23 (9.2)	13 (5.2)	7 (2.8)	3 (1.2)	0
体位性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
異常感覚	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
味覚異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
頭痛	48 (19.1)	18 (7.2)	23 (9.2)	7 (2.8)	0
過眠症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
反射減弱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
意識消失	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
記憶障害	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
片頭痛	5 (2.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
神経系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
精神運動亢進	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
坐骨神経痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
傾眠	22 (8.8)	10 (4.0)	7 (2.8)	5 (2.0)	0
緊張性頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
振戦	11 (4.4)	8 (3.2)	3 (1.2)	0	0
平衡障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
第 7 脳神経麻痺	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
妊娠，産褥および周産期の状態	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
妊娠	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害	56 (22.3)	8 (3.2)	25 (10.0)	23 (9.2)	0
異常な夢	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
攻撃性	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
激越	6 (2.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	0
アルコール乱用	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

Table 46-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=251)				
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**不明**
アルコール症	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
不安	15 (6.0)	1 (0.4)	7 (2.8)	7 (2.8)	0
錯乱状態	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
うつ病	3 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
現実感消失	4 (1.6)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0
初期不眠症	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
不眠症	11 (4.4)	2 (0.8)	4 (1.6)	5 (2.0)	0
リビドー減退	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
躁病	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
神経過敏	5 (2.0)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0
悪夢	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0
パニック発作	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
心因性疼痛障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
ストレス	3 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
自殺企図	3 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
心因性嘔吐	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	7 (2.8)	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
排尿異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
夜間頻尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
頻尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
多尿	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎仙痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
尿失禁	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
生殖系および乳房障害	10 (4.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	2 (0.8)	0
無月経	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
月経困難症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
機能性子宮出血	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
不規則月経	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
不正子宮出血	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
腟分泌物	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
勃起不全	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (8.8)	13 (5.2)	7 (2.8)	2 (0.8)	0
急性肺水腫	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
喘息	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
咳嗽	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0	0
発声障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
呼吸困難	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
過換気	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
呼吸障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
窒息感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
喘鳴	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0

Table 46-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=251)				
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**不明**
口腔咽頭痛	6 (2.4)	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	41 (16.3)	12 (4.8)	16 (6.4)	13 (5.2)	0
ざ瘡	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
脱毛症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
湿疹	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0	0
紅斑	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
結節性紅斑	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
多汗症	20 (8.0)	2 (0.8)	10 (4.0)	8 (3.2)	0
寝汗	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
光線過敏性反応	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ばら色粃糠疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
そう痒症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
発疹	5 (2.0)	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
丘疹性皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	6 (2.4)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
外科および内科処置	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
皮脂腺嚢胞切除	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	14 (5.6)	8 (3.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
拡張期高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0
低血圧	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	3 (1.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
静脈不全	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
ほてり	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 19:32:22

Table 46-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：365-EU

	ベンラファキシン ER 75～150 mg (N=251)				
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**不明**
発現例数（%）	159 (63.3)	34 (13.5)	68 (27.1)	57 (22.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
貧血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	5 (2.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	0	0
心房細動	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
心房粗動	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
左脚ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
動悸	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	11 (4.4)	7 (2.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
耳鳴	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
回転性めまい	8 (3.2)	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	6 (2.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	0	0
閉塞隅角緑内障	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
散瞳	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
暗点	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
霧視	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
視力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	101 (40.2)	39 (15.5)	39 (15.5)	23 (9.2)	0
腹部不快感	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
腹痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
上腹部痛	16 (6.4)	2 (0.8)	11 (4.4)	3 (1.2)	0
便秘	19 (7.6)	7 (2.8)	9 (3.6)	3 (1.2)	0
下痢	8 (3.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
口内乾燥	29 (11.6)	21 (8.4)	7 (2.8)	1 (0.4)	0
消化不良	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
胃潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
悪心	54 (21.5)	18 (7.2)	22 (8.8)	14 (5.6)	0
嘔吐	11 (4.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	5 (2.0)	0
消化管運動過剰	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
痔出血	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
胃障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.8)	3 (1.2)	6 (2.4)	3 (1.2)	0
無力症	3 (1.2)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
疲労	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
易刺激性	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
口渇	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	7 (2.8)	3 (1.2)	4 (1.6)	0	0
膀胱炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
胃腸炎	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
下気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0

Table 46-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：365-EU

鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (1.6)	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
アルコール中毒	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
内部臓器の熱傷	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0
転倒	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
臨床検査	17 (6.8)	5 (2.0)	10 (4.0)	2 (0.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
血圧上昇	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
血中尿素減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
体重減少	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
体重増加	6 (2.4)	0	6 (2.4)	0	0
代謝および栄養障害	8 (3.2)	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (0.8)	0
多飲症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
食欲減退	7 (2.8)	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
背部痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	74 (29.5)	28 (11.2)	30 (12.0)	16 (6.4)	0
健忘	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
注意力障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	18 (7.2)	10 (4.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	0
体位性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
異常感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
味覚異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
頭痛	36 (14.3)	12 (4.8)	17 (6.8)	7 (2.8)	0
過眠症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
反射減弱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
意識消失	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
記憶障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
片頭痛	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	22 (8.8)	10 (4.0)	7 (2.8)	5 (2.0)	0
振戦	10 (4.0)	8 (3.2)	2 (0.8)	0	0
平衡障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
第 7 脳神経麻痺	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
精神障害	38 (15.1)	5 (2.0)	18 (7.2)	15 (6.0)	0
異常な夢	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
攻撃性	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
激越	6 (2.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	0
アルコール症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
不安	9 (3.6)	1 (0.4)	5 (2.0)	3 (1.2)	0
錯乱状態	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
うつ病	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
現実感消失	4 (1.6)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0
初期不眠症	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
不眠症	7 (2.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.6)	0
リビドー減退	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
躁病	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

Table 46-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：365-EU

神経過敏	5 (2.0)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0
悪夢	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
自殺企図	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
心因性嘔吐	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
頻尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
多尿	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿失禁	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
生殖系および乳房障害	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
無月経	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
勃起不全	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
呼吸困難	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
窒息感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	31 (12.4)	7 (2.8)	12 (4.8)	12 (4.8)	0
湿疹	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0	0
紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
結節性紅斑	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
多汗症	20 (8.0)	2 (0.8)	10 (4.0)	8 (3.2)	0
寝汗	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
光線過敏性反応	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
そう痒症	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0
発疹	3 (1.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
そう痒性皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
血管障害	9 (3.6)	3 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
拡張期高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0
低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	3 (1.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
ほてり	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 19:32:41

46.4.2. 死亡

本治験期間中に 2 例が死亡した。治験薬との因果関係はいずれも否定された。死亡例の叙述を以下に示した。

36514002〔重篤な有害事象：心不全（heart failure），肺塞栓症（pulmonary embolism），死亡（death）〕

患者は 61 歳女性で，病歴は 1991 年に発症した大うつ病性障害の再発のみであった。1995 年 2 月 13 日に本治験に登録され，1995 年 3 月 2 日にベンラファキシン 75 mg/日の投与を開始した。スクリーニング時にトランスアミナーゼ，コレステロール，トリグリセリドがわずかに上昇したがそれ以外には特筆すべき臨床検査値の異常はなかった。ベンラファキシン ER による治療に対して高い忍容性が認められ，投与量を 150 mg/日に増量後，うつ病は改善した。4 週目の臨床検査

値はベースライン評価時と同程度になった。1995 年 6 月 16 日（4 ヵ月目）に，軽度の低血圧（臥位および立位の血圧が 100/80 mmHg になった）が認められた。Midodrine（交感神経興奮薬）45 滴/日を処方した。bromazepam および demethyldiazepam も治験期間中に患者自身の判断で服用していた。1995 年 8 月 22 日（6 ヵ月目）に，血栓性静脈炎が認められ，かかりつけ医師により heparin（Calciparine 12,500 U）による治療を自宅で受けた。1995 年 9 月 2 日に，血栓性静脈炎治療のために入院した。Calciparine を 25,000 U に増量し，1995 年 9 月 4 日に ofloxacinum（300 mg）を開始した。患者は 1995 年 9 月 9 日に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。患者は死亡するまで毎日ベンラファキシン ER を服用していた。

36524009〔重篤な有害事象：肺水腫（lung edema），死亡（death）〕

患者は 72 歳女性で，1995 年 3 月 3 日に本治験に登録され，1995 年 3 月 11 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。患者は 1992 年から大うつ病性障害を再発しており，高血圧と糖尿病はコントロールされていた。併用薬は，atenolol（100 mg/日），prasozine（10 mg/日），glibenclamide（10 mg/日），metformine（2652 mg/日），bromazepam（6 mg/日）であった。患者は 1993 年 2～3 月にベンラファキシンの非盲検試験（治験実施計画書 600-A-350-FR）に参加していた。その治験中には有害事象の報告はなかった。スクリーニング検査時とベースライン評価時の HAM-D 合計点はそれぞれ 31 点と 30 点であった。1995 年 9 月 19 日に症状は改善し，HAM-D 合計点は 2 点になった。血圧は治験期間を通して正常であった。ベースライン評価時と 6 ヵ月目に行った心電図で PR 間隔はわずかに変化していた（200 ms と 220 ms）。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。患者は，1995 年 10 月 3 日に自宅で死亡していた。この死亡は急性肺水腫によるもので，治験薬とは「関連なし」と判断された。

46.4.3. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象が発現した被験者 35 例について以下に叙述した。

36501006〔重篤な有害事象：入院（頭部損傷（Head injury），頭痛（headaches））〕

患者は 36 歳の女性。367-EU 試験終了後，1995 年 6 月 30 日に本治験に登録された。二重盲検下でパロキセチンによる治療を受けていた。1995 年 6 月 30 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 10 月 21 日（3.7 ヵ月目）に金属の物体が頭頂部に当たり，頭痛，浮動性めまい，左腕の力の消失を訴えて 1995 年 10 月 29 日（4 ヵ月目）に入院した。治験責任医師は，入院の原因となった上記の事象を治験薬と「関連なし」と判断した。理学的検査および CT スキャンの結果は正常であった。臨床症状がなかったため 1995 年 10 月 30 日に退院した。1995 年 12 月 15 日に患者自身の要望により治験を中止した。上気道/胸部感染以外は治験による有害事象は認められなかった。

36505111〔重篤な有害事象：躁病エピソード（manic episode）〕

患者は 43 歳男性。367-EU 試験（二重盲検下でベンラファキシン ER 150 mg/日を投与）終了後，1995 年 4 月 12 日に本治験に登録された。患者は 1974 年に発症した大うつ病性障害が再発していたが，躁病の病歴はなかった。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 8 であった。1995 年 4 月 12 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 5 月 3 日（22 日目）に中等度の

不眠症を訴えたが，lormetazepam による治療が有効で，1995 年 5 月 10 日（29 日目）に消失した。1995 年 5 月 15 日（34 日目）に患者は躁病エピソードを報告した。1995 年 5 月 17 日（36 日目）にベンラファキシン ER の投与を中止し，1995 年 5 月 19 日に入院した。治験責任医師は，この事象は治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断した。1995 年 6 月 4 日に躁病エピソードは消失した。

36505301〔重篤な有害事象：胃潰瘍（gastric ulcer）/頭痛（headache）〕

患者は大うつ病性障害を再発した 56 歳女性。367-EU 試験（二重盲検下でベンラファキシン ER 75 mg/日の投与）終了後，1994 年 12 月 24 日に本治験に登録された。1994 年 7 月 1 日に大うつ病性障害を発症した。病歴は，高血圧（1991 年から propranolol 80 mg/ 日を服用），緊張性頭痛および胃潰瘍であった。前の治験期間中に高血圧を発症し（lacidipine でコントロール），事故による外傷が原因の左上腕骨骨折（calcitonin による治療開始）が報告されていた。骨折は 1995 年 4 月 12 日に治癒した。その他の併用薬は，抱水クロラール（1000 mg/日）と metoclopramide であった。治療反応を改善するため，1995 年 1 月 7 日（15 日目）にベンラファキシン ER を 150 mg/日に増量した。1995 年 3 月 9 日（2.5 ヵ月目）に X 線検査を行ったところ，活動期の胃潰瘍が観察され，1995 年 3 月 10 日に胃内視鏡検査で確認された。1995 年 3 月 11 日に ranitidine による治療を開始した。治験責任医師は，この事象と治験薬は「関連あるかもしれない」と判断した。引き続きベンラファキシン ER 150 mg/ 日の投与を受けた。1994 年 10 月 27 日に中等度の頭痛が発症し，治験薬とは「関連なし」と判断したが，頭痛の重症度が悪化していることを理由に 1995 年 7 月 19 日（8 ヵ月目）に治験責任医師が治験中止を決定した。1995 年 9 月 20 日と 1996 年 7 月 4 日の治験後の診察でも重度の頭痛を訴えた。患者のうつ病は治験期間中，変化がなかった（HAM-D 合計点はベースライン評価時および 8 ヵ月後も 16 点であった）。

36505302〔重篤な有害事象：交通事故（accidental injury；whiplash）〕

患者はうつ病の 49 歳女性。367-EU 試験（二重盲検下でプラセボ投与）終了後，本治験に登録された。1994 年 12 月 30 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 9 月 27 日に交通事故に遭い，頚部のむち打ち損傷を負った。naproxen と aspirin の投与を受けた。この事象の重症度は中等度で，治験薬との関連はなかった。1995 年 12 月 10 日にスケジュール通りに治験を終了した。

36505410〔重篤な有害事象：入院（社会的入院（social reasons））〕

患者は 67 歳女性。1995 年 2 月 23 日に本治験に登録され，1995 年 3 月 1 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。治療反応を改善するために治験責任医師は 1995 年 3 月 16 日に 150 mg/日に増量した。血圧が一時的にわずかに上昇した。患者の娘が患者の世話をできなくなったため，1995 年 7 月 4 日に入院した。1995 年 7 月 4 日に治験薬の投与を中止した。

36505412〔重篤な有害事象：入院（うつ病（depression））〕

患者は 57 歳女性。ベンラファキシン ER 367-EU 試験（二重盲検下でプラセボ投与）終了後，1995 年 4 月 7 日に本治験に登録された。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 3 点であった。1995 年 4 月 8 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 4 月 21 日の HAM-D 合計点は 24 点であったため，治験責任医師は治験薬の 1 日投与量を 2 倍にした（150 mg/日）。1995 年 4 月 24 日にうつ病悪化のため入院し，治験薬を中止した。

36508010〔重篤な有害事象：第一腰椎骨折（vertebrae fracture）〕

患者は 1992 年 6 月に大うつ病性障害を発病した 60 歳女性。1995 年 4 月 4 日に本治験に登録され，1995 年 4 月 12 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。うつ病は改善した。1995 年 6 月 27 日（2.5 ヵ月目）に階段から落ち，第一腰椎を骨折したため入院した。この事故が起こるまでは治験による有害事象の報告はなかった。治験責任医師は，この事故による外傷は治験薬とは「関連がない」と判断した。血圧は安定しており，起立性低血圧の兆候はなかった。ベンラファキシン ER の投与は中止しなかった。ギプスを装着したまま 1995 年 7 月 15 日に退院し，治験を継続した。患者は，体調がよいので治験を中止したいと 1995 年 10 月 30 日（202 日目）に希望したため，ベンラファキシンの投与を中止した。転落事故から中止までの期間に，他の有害事象の報告はなかった。

36511001〔重篤な有害事象：左足半月板の小手術（minor surgery；meniscus）〕

患者は 39 歳女性。1995 年 3 月 3 日に本治験に登録され，1995 年 3 月 7 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。うつ病は著明に改善した。副作用として便秘，不安，リビドーの喪失の報告があったが，忍容性は良好であった。左足の半月板の小手術を受けたため，1995 年 11 月 3 日に，1995 年 9 月 5 日と 6 日の 2 日間，治験薬を服薬しなかったことを報告した。本治験を終了して，1996 年 3 月 7 日（367 日目）にベンラファキシン ER の服用を止めた。手術から治験完了までの期間において治験による有害事象の報告はなかった。軽度の浮動性めまいを伴う耳鳴りが治療終了後 2 日目の 1996 年 3 月 9 日に発現した。

36512005〔重篤な有害事象：急性背部痛（acute back pain）〕

患者は 53 歳男性で，1995 年 3 月 28 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。スクリーニング検査の結果，心電図は正常，臨床検査値にも異常は無かった。身長は 149 cm で体重は 57 kg，特筆すべき病歴はなかった。臥位および立位の血圧の平均値はわずかに上昇した（135/95 mmHg と 135/100 mmHg）。治療反応を改善するために 1995 年 4 月 11 日（2 週目）に投与量を 150 mg/日に増加した。1995 年 6 月 12 日（2.5 ヵ月目）に重度の急性背部痛のために入院し，corticosteroid と ketoprofen による治療を受けた。治験責任医師は，この事象は治験薬と関連がないと判断した。1995 年 6 月 19 日に退院した。ベンラファキシン ER は 1995 年 6 月 12 日から 19 日の間，中止した。患者には労働による腰痛の病歴があった。1995 年 7 月 20 日（4 ヵ月目）に治験責任医師の診察を受け，良くなった。有効性が認められなかったことと服薬違反があったため 1995 年 9 月 22 日に治験を中止した。1995 年 9 月 22 日に行った心電図の結果，脚ブロックが認められた。心電図のトレース上で QRS 間隔が，治験前の 120 msec から 180 msec に上昇したことが明らかになった。治験責任医師は，この事象は軽度で，治験薬と「関連なし」と判断した。

36515001〔重篤な有害事象：自殺未遂（suicide attempt；overdose）〕

患者は 1992 年 2 月に大うつ病性障害を発症した 52 歳女性。1995 年 1 月 13 日にスクリーニング検査を行い, スクリーニング時の HAM-D 合計点は 32 点であった。1995 年 1 月 20 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。診察日毎に改善の兆しが見え，3 ヵ月目の HAM-D 合計点は 10 点であった。1995 年 5 月 14 日（4 ヵ月目）に夫とけんかをした後，ベンラファキシン ER を 80 カプセル（6 g）と lorazepam（2.5 mg）10 カプセルを服用した。救急病棟に入院して胃洗浄を受けた。1995 年 5 月 14 日にベンラファキシン ER の投与を中止した。入院 1 週間後に患者は改善し始め，2 週目には安定した正常状態になった。入院時にフルオキセチン，lorazepam，flunitrazepam による治療を受けた。1995 年 6 月 8 日に後遺症もなく退院した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36515007〔重篤な有害事象：錯乱（confusion）〕

患者は 70 歳女性で, 1995 年 2 月 9 日にスクリーニング検査を受けた。うつ病の病歴があり, 1994 年 6 月までフルオキセチン 20 mg による治療を 1 年間受けていた。治験期間中，併用薬としてジアゼパムの投与を受けていた。1995 年 2 月 17 日にベンラファキシン ER 75 mg の投与を開始し，治療反応を改善するために 1995 年 3 月 2 日（2 週目）に 150 mg に増量した。1995 年 3 月 19 日に錯乱の兆候が現われたが，治験責任医師はこの重症度は重度で治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断した。この事象のため患者は 1995 年 3 月 23 日（1 ヵ月目）に治験薬の投与を中止した。

36516003〔重篤な有害事象：入院（機能性子宮出血（menometrorrhagia））〕

患者は 45 歳女性。1995 年 3 月 21 日に本治験に登録され，ベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 4 月 4 日（3 週目）に 150 mg に増量した。報告のあった副作用は軽度の傾眠状態，悪心および頭痛で，治療 1 週間後には自然に消失した。8 ヵ月目に掻爬のために入院したため，2 日間（1995 年 11 月 6～7 日）にわたり治験薬を服用しなかった。回復し，治療を続けた。1996 年 3 月 15 日にスケジュール通りに治験を終了した。この他には事象は発生しなかった。

36516005〔重篤な有害事象：結節性紅斑（nodular erythema）〕

患者は 67 歳女性。1995 年 4 月 26 日に本治験に登録され，1995 年 5 月 3 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。うつ病は徐々に改善した。1995 年 7 月 25 日（3 ヵ月目）に，脚全体に拡がった結節性紅斑に伴う両脚の脛骨全部浮腫の副作用を訴えた。この事象は 1995 年 7 月 10 日に発現し（2.5 ヵ月目），治験責任医師は重度と判断した。この事象のために 1995 年 7 月 20 日に治験薬を中止した。治験責任医師は治験薬とこの事象の因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。この患者に関する上記以上の情報はない。

36519002〔重篤な有害事象：自殺企図（suicide attempt；overdose）〕

患者は大うつ病性障害の病歴のある 26 歳女性で，1995 年 1 月 21 日に本治験に登録された。1995 年 1 月 29 日に，ベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を bromazepam（12 mg/日）とともに開始した。有効性が認められなかったため 1995 年 12 月 11 日に治療を中止した。1995 年 12 月 19 日に自殺企図のために入院した。zolpidem 2 箱（総用量 400 mg）と 3 本の bromazepam（総量 580 mg）を服用したがベンラファキシン ER は服用しなかったと報告した。一晩，集中治療室で治療を受け，回復した。1995 年 12 月 20 日に精神科病棟に入院し，bromazepam 18 mg/日，imipramine 200 mg/ 日，cyamemazine 80 mg/日による治療を受けた。1996 年 1 月 4 日に医師の指示に反して退院した。治験責任医師は，この事象と治験薬は「たぶん関連あり」としたが，後に治験薬とは関係なく，患者の母親との諍いにおける暴力の再発に関連していたと訂正した。

36521006〔重篤な有害事象：入院（顔面麻痺（facial paralysis））〕

患者は初回の大うつ病エピソードの 36 歳男性で，1995 年 3 月 6 日に本治験に登録され，1995 年 3 月 14 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 24 点であった。1995 年 4 月 25 日（1.5 ヵ月目）に左顔面麻痺が現われたため 1995 年 4 月 26 日から 5 月 4 日まで入院した。臨床検査により，顔の左部分の知覚鈍麻を伴う軽度の不全麻痺が顔の左の上部および下部に認められ，微熱（38°C）があった。最終的に顔面周辺部の麻痺と推定された。治験責任医師は，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。1995 年 4 月 25 日にベンラファキシン ER の最終投与を受けた。

36522007〔重篤な有害事象：非そう痒性の発疹（rash）〕

患者は大うつ病性障害を再発した 69 歳女性。1995 年 3 月 3 日に本治験に登録された。1995 年 3 月 10 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。1995 年 4 月 9 日（治験薬投与開始 31 日後）に非そう痒性の発疹が首や腕，脇の下に発現し，治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判断したため治験を中止した。治験薬中止後にこの発疹は消失した。皮膚生検の結果，組織学的に中毒性皮膚壊死症と考えられた。最後のベンラファキシン ER 投与は 1995 年 4 月 11 日であった。

36524002〔重篤な有害事象：妊娠（pregnancy），発疹（rash）〕

患者は 1986 年にうつ病を発症した 30 歳女性。1994 年 12 月 17 日にスクリーニング検査を受け，1994 年 12 月 21 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。以前に，卵管開通のための腹腔鏡検査と排卵誘発治療を受けたことがあった。臨床検査値は正常で，β-HCG の尿検査も陰性であった。治験開始時に prazepam と経口避妊薬による治療を受けていた。1995 年 1 月 4 日（14 日目）に治療反応を改善するために 150 mg/日に増量した。1995 年 4 月 14 日（4 ヵ月目）に重度のアレルギー性蕁麻疹が発症し，8 日間継続した。dexchlorpheniramine と cetirizine による治療を受け，ベンラファキシン ER は発疹発現時の 3 日間のみ一時的に中止した。この有害事象はベンラファキシン ER との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。1995 年 9 月 2 日に，妊娠に気付いたが，ベンラファキシン ER 150 mg/日の服用継続中であった。直ちにベンラファキシン ER とその他の併用薬の服用を中止した。正常妊娠で，健常児を出産した。子供は出産時より経過観察時まで健康であった。

36526002〔重篤な有害事象：入院（不安（anxiety），自殺念慮（suicidality））〕

患者は 60 歳女性で，1966 年に発症した大うつ病性障害の再発の病歴があった。1995 年 1 月 16 日に本治験に登録された。ベースライン評価時 HAM-D 合計点は 23 点であった。1995 年 1 月 24 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。肛門直腸出血が発症し，激しい不安が発現したため，1995 年 4 月 22 日（3 ヵ月目）から 1995 年 5 月 5 日まで入院した。1995 年 6 月 16 日（5 ヵ月目）に，重度の不安のため 11 日間再入院した。1995 年 11 月 4 日（9 ヵ月目）に自殺念慮のために入院し，1995 年 11 月 6 日に反応不良のためにベンラファキシン ER の投与を中止した。

36526003〔重篤な有害事象：入院（社会的入院（social reasons））〕

患者は 1988 年に発症した大うつ病性障害の再発の病歴のある 52 歳女性。1995 年 1 月 16 日に本治験に登録され，1995 年 1 月 21 日にベンラファキシン ER を開始した。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 18 点であった。治験責任医師は，患者が家族問題を抱えているため（義母がアルツハイマー病のため自宅で療養），1995 年 6 月 19～29 日（5 ヵ月目）まで患者を入院させることにした。この入院は治験薬とは関係ないとした。患者はさらに 2 回入院した（1995 年 9 月 18 日から 8 日間家庭環境から離すためと，1995 年 11 月 10 日に不安，神経過敏，および情動不安定のため）。1995 年 11 月 10 日の入院日に，反応不良と家族問題のためにベンラファキシン ER の投与を中止した（294 日目）。

36528001〔重篤な有害事象：入院（うつ病（depression），傾眠（somnolence），転倒（fall））〕

患者は大うつ病性障害の病歴のある 24 歳女性。1995 年 1 月 11 日に本治験に登録され，1995 年 1 月 19 日にベンラファキシン ER を開始した。スクリーニング検査時の HAM-D 合計点は 20 点であった。治験開始 2 日後に，患者は胃痛，悪心，不眠症（重度），解離性の考え（現実感喪失）の悪化を訴えた。1995 年 1 月 21 日（3 日目）から 1995 年 1 月 27 日（9 日目）まで clorazepate 50 mg/日による治療を受け，1995 年 1 月 28 日（10 日目）に clobazam 10 mg/日に変更した。この事象は続き，1995 年 2 月 1 日（2 週目）の HAM-D 合計点は 27 点であった。clobazam の投与に hydroxyzine 25 mg/日と domperidone 30 mg/日を追加した。1995 年 2 月 4 日に日中の傾眠と転倒が報告されたため，この日にベンラファキシン ER の投与を中止した。1995 年 2 月 8～22 日まで，上記事象とうつ病悪化のために入院した。これらの有害事象と治験薬は「関連あるかもしれない」と判断した。

36528002〔重篤な有害事象：左大腿骨新生物（bone tumor，left femur）〕

患者は 1992 年に大うつ病性障害を発症した 41 歳男性。1995 年 1 月 25 日に本治験に登録された。スクリーニング検査の結果，身体および臨床検査値に異常はみられず，心電図は正常（治験期間を通して）であった。身長は 180 cm で体重は 83 kg であった。既往歴は，小児期の精巣変位，1973 年の右上顎骨折と 1994 年の脊椎手術であった。1995 年 2 月 1 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始し，1995 年 2 月 15 日に 150 mg/日に増量した。1995 年 2 月 1 日に左大腿部に中等度の疼痛を訴えた。治験前にはこの事象を経験したことはなかった。1995 年 5 月 22 日に断層撮影を行ったところ，左大腿骨近位骨幹端に嚢胞構造が認められた。骨膜には及ばず石灰化もなかった。1995 年 5 月 29 日に良性の骨腫瘍と診断された。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。患者は入院せず，経過観察中に治療は行わず，生検も行わないこと

を専門医が決定した。治験薬用量および併用薬投与量を変更する必要はなかった。また，1995 年 2 月 5 日から患者は重度の勃起困難と頭痛を訴えた。勃起困難はニセルゴリンで治療を行い，1995 年 4 月 25 日（3 ヵ月目）に解消した。治験責任医師は，勃起困難は治験薬と多分関連ありとした。うつ病は治験期間中に改善したため，1995 年 4 月 2 日（2 ヵ月目）に投与量を減量した。うつ病が改善したため 1995 年 9 月 15 日に治験を中止した。

36528004〔重篤な有害事象：SGOT，SGPT 増加（SGOT/SGPT increase）〕

患者は 44 歳男性で，1995 年 3 月 13 日に本治験に登録された。スクリーニング検査の結果，心電図および血圧は正常，身長は 174 cm で体重は 86 kg であった。身体的検査の結果も正常であった。既往歴は，1991 年にリチウムが誘因の肝炎を発症し，1990 年から高血圧に罹患，併用薬として bisoprolol および prazosin の投与を受けていた。1995 年 3 月 21 日にベンラファキシン ER 75 mg/ 日の投与を開始し，1995 年 4 月 4 日に 150 mg/日に増量したが，2 週間後に 75 mg に減量した。患者は 1996 年 3 月 20 日にスケジュールとおりに治験を終了した。治験後の 1996 年 3 月 25 日に臨床検査を行ったところ，肝酵素の症状が認められた。以前に肝炎に罹患していたことは判っていたが，治験責任医師は肝酵素増加の重症度を重度とし，治験薬との因果関係は「たぶん関連あり」と判断した。治験前も後も肝生検は行なわなかった。治験期間中は中等度の頭痛と神経過敏以外に緊急治療を要する事象の報告はなかった。治験責任医師の指導により経過観察はかかりつけ医師が行った。治験前と後の臨床検査値は下記のとおり。

検査値	治験前 (1995 年 3 月 17 日)	治験後 (1996 年 3 月 25 日)
コレステロール(mmol/L)	7.43	3.36
SGOT (U/L)	29	74
SGPT (U/L)	37	107
総ビリルビン(mg/L)	2	4.0
アルカリホスファターゼ(U/L)	70	85

36529001〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury；light head）〕

患者は 1969 年に大うつ病性障害および不安を発症した 82 歳女性で，1995 年 1 月 11 日に本治験に登録された。スクリーニング検査の結果，身体的にも臨床検査値の異常も認められず，心電図は正常（治験期間中を通して）であった。身長は 160 cm, 体重は 60 kg, 臥位の血圧は 144/82 mmHg, 心拍数は 69 bpm であった。病歴は 1982 年に発症した高血圧があった。1995 年 1 月 19 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 2 月 22 日に 150 mg/日に増加し，1996 年 2 月 7 日まで継続した。1995 年 3 月 12 日から 4 月 1 日まで，重度の右根性坐骨神経痛が報告された。この事象は治験開始前には発現していなかったものだが，治験責任医師は治験薬とのいかなる関連性も否定した。1995 年 6 月 16 日に自宅で転倒した。意識は失わなかったが，頭蓋に軽い外傷を負った。縫合も入院も必要はなかった。治験責任医師は X 線検査も必要なく，後遺症も無いことを確認した。患者は回復し，スケジュールとおりに 1996 年 2 月 7 日に治験を終了した。

36529005〔重篤な有害事象：入院（一酸化炭素中毒（accidental carbon monoxide inhalation））〕

患者は 1995 年 2 月に大うつ病性障害を発症した 36 歳男性。1995 年 3 月 31 日に治験に登録され，1995 年 4 月 1 日にベンラファキシン ER の投与を開始した。1995 年 11 月 13 日（7 ヵ月目）に自宅のヒーターの不具合のため一酸化炭素中毒になり入院した。高圧酸素室にて 45 分間治療を受け，酸素マスクを一晩中装着した。治験は継続した。後遺症もなく回復し，1995 年 11 月 14 日に退院した。この事象は治験薬と関連がなく，一酸化炭素吸入のためと判断された。1996 年 1 月 20 日に，精神運動興奮が報告されたため，ベンラファキシン ER の投与量を 75 mg/日に減らした。患者の最終診察予定は 1996 年 2 月 23 日であったが，来院しなかった。理由は不明である。

36530004〔重篤な有害事象：乳腺線維腫（breast adenofibroma）〕

患者は 49 歳女性。1995 年 2 月 7 日に本治験に登録された。スクリーニング検査の結果，身体的にも臨床検査値にも異常はなかった（右足に常に疼痛があることを除き）。身長は 151 cm で体重は 56 kg であった。1992 年に子宮摘出した。治験開始前に無力症が認められた。1995 年 2 月 15 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。治験に参加中は投与量の変更はなかった。1995 年 3 月 1 日から 13 日間発熱した。1996 年 1 月 6 日に，右乳房の生検の組織検査から乳腺線維腫が確認された。入院はせず，治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断した。併用薬と治験薬は変更せず，患者は 1996 年 2 月 15 日にスケジュール通りに治験を終了した。治験終了後にこの腫瘍は外科的に切除した。

36531009〔重篤な有害事象：偶発的熱傷（accidental burn）〕

患者は 44 歳女性。1995 年 3 月 20 日にスクリーニング検査を行い，1995 年 3 月 29 日にベンラファキシン ER 75 mg/日で大うつ病性障害の治療を開始した。1995 年 5 月 22 日（2 ヵ月目）に事故による外傷のために右大腿部に重度の第 2 度熱傷（50 cm^2）を負ったが，治験責任医師は治験薬とは「関連がない」と判断した。熱傷の治療に Biafine，polyvidone，鎮痛薬を使用した。1995 年 6 月 30 日に回復したようであった（3 ヵ月目）。1995 年 7 月から 1996 年 2 月まで，不正子宮出血を 3 回にわたり治療した。患者は 1996 年 3 月 28 日にスケジュール通りに治験を終了した。

36532001〔重篤な有害事象：自殺企図（suicide attempt；overdose）〕

患者は 1992 年に大うつ病性障害を発症し，再発の病歴のある 27 歳女性で，1994 年 12 月 29 日に本治験に登録された。スクリーニングの結果，HAM-D 合計点は 11 点で自殺のスコアは 1 点であった。1995 年 1 月 6 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。治療反応を改善するために 1 月 20 日に 150 mg/日に増量した。1995 年 9 月 6 日（8 ヵ月目）に，ベンラファキシン ER 38 カプセル（2.85 g）を服用して自殺未遂を行い，1 日間，入院した。入院時に四肢錯感覚が生じた。後遺症はなく回復した。治験責任医師は，自殺企図は治験薬とは「関係なし」であるが，交際相手との破局に関連しているとした。この時点で治験を中止した。

36532009〔重篤な有害事象：閉塞偶角緑内障（closed angle bilateral glaucoma）〕

患者は 1994 年に発症した大うつ病性障害の再発の病歴がある 52 歳女性。1995 年 1 月 27 日に本治験に登録された。ベースライン評価時（1995 年 2 月 4 日）の HAM-D 合計点は 18 点で，その日にベンラファキシン ER の投与を開始した。治療反応を改善するために 2 週目に 150 mg/日に増量した。1995 年 7 月 5 日（5 ヵ月目）に患者の症状は改善し，HAM-D 合計点は 7 点になった。1995 年 10 月 11 日（8 ヵ月目）に眼科医により両眼の閉塞隅角緑内障と診断したが，これは治験前にはわからなかった。0.25% timolol の目薬で治療を行い，緑内障は安定した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。1995 年 10 月 27 日（8.5 ヵ月目）に治験薬を中止した。治験期間中に患者が報告したその他の事象（頭痛，不眠症，悪心，咳嗽，浮動性めまい，足関節の事故による外傷）であり，これらの事象は，治験薬とは「関連なし」と治験責任医師は判断した。上記の事象はいずれも一過性で，重症度は軽度または中等度であった。

36533008〔重篤な有害事象：入院（憩室炎（diverticulitis））〕

患者は 49 歳男性。1995 年 4 月 13 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。既往歴は，虫垂切除，非インスリン依存性糖尿病（gliclazide で治療），アルコール乱用（1984 年以降寛解状態），痔核であった。ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 26 点であった。1995 年 4 月 14 日（2 日目）に中等度の下痢が発症し，治験責任医師は，治験薬との因果関係は否定できないとした。1995 年 5 月 6～11 日（1 ヵ月目）に出血性痔核を報告したが，治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断した。1995 年 9 月 18 日に重度の腹痛のために入院したが，これも治験薬と「関連なし」と判断した。患者は憩室炎と診断され，sulphalazine 4 g, 抗コリン剤, prednisolone による治療を受けた。1995 年 9 月 22 日に退院した。臨床検査を入院中に行ったが正常であった。ベンラファキシン ER の投与を 1995 年 9 月 18 日に中止し，1995 年 10 月 6 日に再開した。1996 年 3 月 27 日に治験を終了した。

36534002〔重篤な有害事象 : 入院（激越（agitation），ジスキネジア（dyskinesia），体重減少（weight loss））〕

患者は 1961 年に発症した大うつ病性障害の再発の病歴のある 54 歳男性で，1995 年 1 月 30 日にスクリーニング検査を受けた。既往歴は他に，パーキンソン病（1994 年に発症し，carbidopa 50 mg, levodopa 500 mg および selegelin 10 mg で治療），深部静脈血栓および肺塞栓症の再発（phenprocoumon 1.5 mg で治療），胃潰瘍，憩室炎，腹膜炎，腸管癒，胆嚢障害，背部損傷（paracetamol と codeine の配合剤による治療を必要に応じて），中等度の肝不全を伴うアルコール乱用（1993 年から寛解）であった。ベースライン評価時の臨床検査の結果，肝酵素上昇〔SGOT/AST : 96 IU（2.4 x ULN）; SGPT/ALT : 95 IU（2.6 x ULN）; アルカリホスファターゼ : 364 IU（1.4 x ULN）〕が認められた。体重は 93.5 kg で，身長は 176 cm，ベースライン評価時の HAM-D 合計点は 23 点であった。1995 年 2 月 3 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を zopiclone 7.5 mg と併用して開始した。1995 年 2 月 4 日（2 日目）に中等度のそう痒症を訴え，この症状は 3 日間続いた。1995 年 2 月 14 日（12 日目）に気管支炎を発症し，clindamycin 600 mg で治療を行った。1995 年 2 月 18 日（16 日目）に発疹を伴って重度のそう痒症が再発し，1995 年 2 月 22 日（20 日目）まで続いた。治験責任医師は治験薬とは「関連なし」と判断した。cetirizine 10 mg と hydroxyzine 100 mg での治療は有効であった。1995 年 3 月 3 日（1 ヵ月目）に，治療反応を改善するためにベンラファキシン ER の投与量を 150 mg/日に増量した。これによってうつ病は改善した。HAM-D 合計点は

3 ヵ月目で 3 点になった。1995 年 5 月 17 日（3 ヵ月目）に，重度の激越が発現し，治験責任医師は治験薬との関係は「関連あるかもしれない」とした。1995 年 5 月 24 日（3.5 ヵ月目）に carbidopa と levodopa の投与量を半量にした。1995 年 5 月 29 日に激越，ジスキネジー，体重減少（1 ヵ月に 12 kg）のために緊急病棟に入院した。病院では，thioridazine 100 mg/日，lorazepam 1 mg/日，prazepam 20 mg/日による治療が有効であった。1995 年 6 月 3 日（4 ヵ月目）にベンラファキシン ER の投与量を 75 mg/日に減量した。症状は改善し，1995 年 6 月 21 日に退院した。

1995 年 8 月（6 ヵ月目）に行った臨床検査により，肝酵素上昇（SGOT : 4.6 x ULN ; SGPT : 3.8 x ULN ; およびアルカリホスファターゼ : 1.4 X ULN）が明らかになった。1995 年 9 月 3～9 日（7 ヵ月目）に再度入院し，肩関節周囲炎を調べるために右肩の関節鏡検査を行った。1995 年 10 月 11 日（9 ヵ月目）に，治療反応を改善するためにベンラファキシン ER の投与量を再び 150 mg/日に増量した。1995 年 10 月 10 日（9 ヵ月目）に行った臨床検査の結果，肝酵素の上昇（減少傾向にあり）（SGOT : 1.1 x ULN ; SGPT : 1.8 x ULN アルカリホスファターゼ : 2.5 x ULN）が認められた。患者は，1995 年 11 月 30 日（10 ヵ月目）から yohimbine 6 mg（必要に応じて）と prostaglandin E 10/20 ガンマによる勃起不能の治療を受けていることを報告した。1996 年 3 月 5 日に治験を終了した。

36535002〔重篤な有害事象：妊娠（pregnancy）〕

患者は 28 歳女性。1994 年 12 月 14 日に本治験に登録された。スクリーニング検査時の HAM-D 合計点は 21 点で，妊娠検査（β-HCG）は陰性であった。1994 年 12 月 21 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 2 月 14 日（2 ヵ月目）の HAM-D 合計点は 4 点であった。1995 年 5 月 16 日（5 ヵ月目）に患者は治験責任医師に妊娠している可能性を告げた。直ちに治験薬を中止して，経過観察のためにできるだけ早く診察を受けるよう指導した。受胎日は 1995 年 4 月 1 日と予想された。1995 年 5 月 30 日に産婦人科医による診察を受けたところ，超音波検査によって羊膜腔の中は卵黄嚢のみであることが明らかになったため，吸引掻爬術を行った。解剖病理検査の結果，自然流産であることが明らかになった。

36537001〔重篤な有害事象：聴神鞘腫（Neurinoma acoustic nerve）〕

患者は 61 歳女性。1995 年 1 月 10 日に本治験に登録され，1995 年 1 月 14 日にベンラファキシン 75 mg/日の投与を開始した。1995 年 7 月 3 日（6 ヵ月目）に聴神鞘腫を報告した。1995 年 10 月 24 日に手術を行うため，10 月 19 日（8 ヵ月目）に前もってベンラファキシン ER の投与を中止した。1995 年 11 月の最終診療日の転帰は良好であった。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36537003〔重篤な有害事象：入院（心房粗動 atrial flutter）〕〕

患者は 74 歳女性。1995 年 2 月 1 日に本治験に登録された。スクリーニング検査の結果，心電図は正常，isomeride 服用のための尿中アンフェタミン陽性と血中コレステロール値のわずかな上昇以外は臨床検査値も正常であった。また，やや体重過多（身長 150 cm，体重 100 kg）で，既往歴として，動脈性高血圧，高脂血症，冠不全があり，それぞれ isosorbide dinitrate, enalapril, furosemide, fenofibrate で治療を行った。1995 年 2 月 8 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始し，1995 年 4 月 4 日に 150 mg/日に増量した。1996 年 1 月 20 日に心房粗動と診断され，数日後に心

房細動と診断された。患者は軽度の呼吸困難を報告した。nicoumalone と amiodarone が処方された。1996 年 2 月 5〜6 日に電気ショック治療のために入院した。この処置は有効で，洞調律は正常化した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とした。患者は 1996 年 2 月 6 日にスケジュールとおりに治験を終了し，同日に退院した。digoxin を 1996 年 2 月 9 日に患者の継続治療に追加した。1996 年 4 月 18 日の治験責任医師の経過観察報告によると，心房細動が再発したため，同じ治療を受けていた。

36537006〔重篤な有害事象：入院（激しい頭痛（violent headache））〕

患者は 1991 年に大うつ病性障害を発症した 25 歳女性で，1995 年 5 月 18 日に本治験に登録された。スクリーニングの結果，身体的異常も臨床検査値の異常も認められなかった（尿検査で Atrium のバルビツール酸陽性であったことを除く）。心電図は正常（治験期間中を通して）で，身長は 163 cm，体重 52 kg であった。臥位の血圧は 110/70 mmHg で心拍数は 50 bpm であった。1995 年 2 月より併用薬として Atrium 100（phenobarbitone/carbamate）の投与を開始した。1995 年 5 月 25 日にベンラファキシン ER 75 mg/ 日の投与を開始し，1995 年 6 月 23 日に 150 mg/日に増量した。1995 年 7 月 27〜31 日までに軽度の興奮と不安感が生じたが，これは治験薬と多分関連があったと考えられる。上記の症状は投与量を 75 mg/日に減量したところ消失した。1995 年 8 月 9 日に Atrium を中止し，flunitrazepam を 10 日間処方した。1995 年 9 月 25 日から 10 月 5 日までに鼻咽頭炎を報告し，各種薬で治療した。患者は激しい頭痛を 2 回報告した。最初は治験薬服用を忘れた後の 1996 年 2 月 14 日で，1 日間入院した。この期間は治験薬を服用せず，propacetamol 2 g/日による治療を受けた。身体的検査では髄膜炎は認められず，スキャンの結果も正常であった。1996 年 6 月 12 日にスケジュールとおりに治験を終了したが，その時に羞明および悪心を伴う 2 度目の頭痛が発現した。この症状は，propacetamol による治療で次の日に消失した。治験責任医師は，頭痛が治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。また，治験薬終了後 4 日間にわたり胃腸炎も経験した。様々な治療を行った後，1996 年 6 月 25 日にこの症状は消失した。

36537007〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury；left foot trauma）〕

患者は 1994 年 8 月に大うつ病性障害を発症した 23 歳女性で，1995 年 5 月 24 日に本治験に登録された。スクリーニング検査の結果，身体的検査，バイタルサイン，臨床検査値は正常であった。1995 年 5 月 31 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始したが，1995 年 6 月 29 日に 150 mg/日に増量した。1995 年 9 月 7 日に，左足に外傷を負った。アキレス腱を全身麻酔下で縫合（外来），絆創膏を 3 週間貼った。不安の治療のために併用薬として Ca-nadroparine と alprazolam を追加した。治験責任医師は，この事象と治験薬は「関連なし」と判断した。治験薬を変更せずに継続し，スケジュール通りに 1996 年 5 月 29 日に治験を終了した。

46.4.4. 有害事象による中止

治験の中止に至った有害事象の要約を Table 46-9 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，251 例中 32 例（12.7%）であった。中止に至った有害事象のうち最も多かった事象は悪心（3.6%）であった。

Table 46-9. 中止に至った有害事象の要約：365-EU

器官分類 基本語	ベンラファキシンER 75〜150 mg N=251
発現例数（%）	32 (12.7)
心臓障害	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
霧視	1 (0.4)
胃腸障害	15 (6.0)
腹部不快感	1 (0.4)
上腹部痛	3 (1.2)
便秘	3 (1.2)
口内乾燥	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)
悪心	9 (3.6)
嘔吐	5 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)
無力症	1 (0.4)
疲労	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.4)
転倒	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)
体重増加	1 (0.4)
代謝および栄養障害	3 (1.2)
食欲減退	3 (1.2)
神経系障害	7 (2.8)
頭痛	2 (0.8)
反射減弱	1 (0.4)
傾眠	4 (1.6)
振戦	1 (0.4)
精神障害	8 (3.2)
不安	4 (1.6)
錯乱状態	2 (0.8)
現実感消失	2 (0.8)
自殺企図	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.4)
紅斑	1 (0.4)
結節性紅斑	1 (0.4)
多汗症	2 (0.8)
寝汗	1 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)
発疹	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 18:20:49

46.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な変動と判断された臨床検査値の異常変動は 7 例（トリグリセリドの上昇 3 例, AST および ALT の上昇 2 例，AST の上昇 1 例，アルカリホスファターゼ上昇 1 例）に認められた。

46.4.6. その他の安全性パラメータ

体重およびバイタルサインにおいて，臨床的に重要な変動と判断された異常変動は，10 例にみられた。その内訳は，体重増加が 5 例，血圧上昇が 2 例，体重減少が 1 例，高血圧および起立性低血圧が 1 例，頻脈が 1 例であった。

心電図検査においては，臨床上問題となる変動は認められなかった。

46.5. 結論

ベンラファキシン ER 75～150 mg/日投与により，HAM-D_{21} 合計点および CGI のいずれにおいても，抗うつ効果が 12 ヵ月間持続することが確認された。本治験で 2 例の死亡が認められたが，いずれも治験薬と関連なしと評価された。本治験において最も多く認められた有害事象は悪心であり，本剤の忍容性は良好であった。

以上の結果より，ベンラファキシン ER 75～150 mg の 1 日 1 回長期投与において，12 ヵ月間その有効性が持続し，安全性に問題は認められないことが確認された。

47. 369-US 試験（参考資料）5.3.5.2.6

治験の標題： 大うつ病性障害外来患者を対象としたベンラファキシン ER 75～375 mg 長期経口投与時の安全性および忍容性を検討するための非盲検試験

47.1. 試験概要

項目	内容
開発段階	第3相
目的	**主要目的：** ・大うつ病性障害患者に対するベンラファキシンERの長期投与での安全性および忍容性を評価する。 **副次目的：** ・大うつ病性障害患者に対するベンラファキシンERの長期投与時（12ヵ月または中止時）の有効性を評価する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，無対照，用量漸増法（任意漸増法）
対象疾患	大うつ病性障害（DSM-IV分類）
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を選択した。 1. DSM-IV分類で大うつ病性障害の患者 2. 年齢が18歳以上であり，かつ同意が得られる法的年齢以上である患者 3. 外来患者 4. 文書での同意が得られた患者 5. 治験責任医師により，4ヵ月以上の抗うつ薬治療が必要と判断されている患者
除外基準	以下の項目に該当する者は除外した。 1. 本治験開始前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 2. 治験の解釈を困難にする可能性のある疾患の合併または既往がある患者 3. 小児期の単発性の熱性けいれんを除くけいれん性疾患の既往がある患者 4. うつ病に関連しない精神病性障害の既往がある患者 5. 双極性障害の合併または既往がある患者（ただし，治験開始前3ヵ月以上維持用量のmood stabilizerを服用していた者は組入れ可能とする） 6. 器質性精神障害の合併または既往がある患者 7. 自殺に対する予防措置が必要と判断される強い自殺念慮がみられる患者 8. 授乳婦，治験前の評価で血清β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性を示す妊娠の可能性がある女性 9. 本治験開始前30日以内に治験薬の投与を受けた患者 10. 本治験開始前21日以内にフルオキセチンを使用した患者 11. 本治験開始前14日以内にMAO阻害薬を使用した患者 12. 本治験開始前7日以内にその他の抗うつ薬を使用した患者 13. 本治験開始前2年以内にDSM-IV分類による薬物またはアルコール依存症の既往がある患者 14. 治験前スクリーニングで身体所見，心電図，臨床検査または尿中薬物スクリーニング検査で臨床上重要な異常がみられる患者 15. ベンラファキシンに対し過敏症がある患者
目標被験者数	100例（目標登録例数） [目標被験者数の設定根拠] 目標被験者数は，統計的な検出力の算出ではなく，実質的な観点および規制当局の要求事項に基づき設定した。
被験薬/Batch番号	ベンラファキシンERカプセル（75 mg）/A94D016/4TBL
治験薬の用法・用量	ベンラファキシンER（75～375 mg）を1日1回午前中に食後投与とした。 Day 1～14：75 mg/日 Day 15～28：150 mg/日（忍容性を認めた場合） Day 29～360：以降は用量を増量することで改善が期待できる場合は，4日以上の間隔で最大375 mg/日まで増量した。安全性を考慮し，減量が

項目	内容
	必要であれば75 mg/日まで減量可能とした。 漸減期間：投与完了時または投与中止時は漸減期間を設け1週ごとに75 mg/日ずつ減量した。
投与期間	最大12ヵ月（6ヵ月間投与し，必要に応じ6ヵ月延長），漸減期間（最大4週間）
評価項目	**有効性評価項目：** 主要評価項目 投与開始6ヵ月後（中止した場合は最終評価時）のCGI-S その他の評価項目 CGI-Iでスコア1（著明改善）または2（中等度改善）を改善例とした場合の被験者の割合を評価日ごとに集計した。 **安全性評価項目：** 有害事象，バイタルサイン，体重，臨床検査，心電図に基づき評価した。有害事象における治験薬との因果関係は以下の4段階で判定し〔1. 関連あり（Difinite），2. 多分関連あり（Probable），3. 関連あるかもしれない（Possible），4. 関連なし（Not Related）〕，「4. 関連なし」以外の場合を因果関係を否定できない有害事象とした。
解析方法	**有効性：** CGI-Sについて，各評価時点のスコアおよびベースラインからの変化量を要約した。CGI-Iについては，スコア1（著明改善）または2（中等度改善）の被験者の割合を評価時点ごとに集計した。観測データだけに基づく場合とLOCFにより欠測を補完した場合のそれぞれについて実施した。 **安全性：** 有害事象については，器官分類別，重症度別に集計した。バイタルサイン，体重，心電図および臨床検査は，投与前値からの変動を評価した。
治験責任医師	[redacted], MD他8名
治験実施医療機関	[redacted]他8施設
公表文献	なし
治験期間	1994年9月～1996年3月

47.2. 被験者の内訳および特性

127 例が本治験に組み入れられ，ベースライン以降のデータが得られなかった 7 例を除く 120 例を安全性解析対象例とした。また，治験期間中の有効性（CGI-S）データが得られなかった 9 例を除く 111 例を有効性解析対象例とした。

Table 47-1. 被験者の内訳：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg
組み入れ例数	127
安全性解析対象例数	120
有効性解析対象例数（ITT）	111
完了例数（12ヵ月）[a]	54
中止例数[a]	67

a. 12ヵ月間の投与を完了したが規定期間内に来院せず完了時の評価が得られなかった 1 例（36901-017）は，完了例数および中止例数の両方に含めた。
治験総括報告書 Figure 5.1.1A から引用

安全性解析対象 120 例のうち，12 ヵ月までに 67 例（55.8%）が治験を中止した。主な中止理由は，有害事象発現 33 例（27.5%），来院せず 12 例（10.0%）であった。

Table 47-2. 中止例の内訳（安全性解析対象集団）：369-US

中止理由 [1]	ベンラファキシンER 75～375 mg N=120
中止例数（%）	67 (55.8)
有害事象発現	33 (27.5)
来院せず	12 (10.0)
中止の申し入れ	6 (5.0)
治験実施計画書からの逸脱	2 (1.7)
効果不十分	6 (5.0)
その他，医学的事象	5 (4.2)
その他，非医学的事象	3 (2.5)

NOTE: [1] - 各患者での中止理由は一意としたため，「中止の合計」は各中止理由の和となる。
CPP4-OT - 02JUN06 15:17
治験総括報告書 Table 5.1.2A から引用

性別は女性が 120 例中 86 例と多く，年齢（平均値±標準偏差）は 40.56±10.93 歳であった。また，ほとんどが白人であった。

Table 47-3. 被験者背景（安全性解析対象集団）：369-US

項目	ベンラファキシンER 75～375 mg N=120
性別	
男	34 (28.3)
女	86 (71.7)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	40.56 ± 10.93
中央値	39
範囲	20～70
人種	
白人	115 (95.8)
黒人	5 (4.2)
体重（kg）	
平均値±標準偏差	81.99 ± 22.80
中央値	76.9
範囲	45.4～149.2

DEMO4 - 02JUN06 09:42 （） ：%

47.3. 有効性の結果

CGI-S の推移を Table 47-4，CGI-I 改善率の推移を Table 47-5 に示した。

CGI-S はベースラインの 4.30 から最終評価時（LOCF）には 2.23 まで減少した。また，CGI-I で著明改善または中等度改善であった被験者を改善例とした場合の CGI-I 改善率は，最終評価時（LOCF）で 76.6%であった。

Table 47-4. CGI-S の推移（ITT）：369-US

評価	対象例数	平均値	ベースラインからの変化量
ベースライン	111	4.30	
2 週	109	3.94	–0.35
1 ヵ月	109	3.36	–0.94
2 ヵ月	104	2.89	–1.41
3 ヵ月	94	2.61	–1.69
4 ヵ月	90	2.30	–2.03
5 ヵ月	84	2.12	–2.20
6 ヵ月	77	1.99	–2.32
7 ヵ月	68	1.96	–2.35
8 ヵ月	64	1.86	–2.44
9 ヵ月	59	1.69	–2.59
10 ヵ月	56	1.75	–2.54
11 ヵ月	54	1.67	–2.63
12 ヵ月	50	1.62	–2.70
最終評価時（LOCF）	111	2.23	–2.07

現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-10-10 9:40:16）

（総括報告書作成時結果）
CGI-S の推移（ITT）：369-US

評価	対象例数	平均値	ベースラインからの変化量
ベースライン	111	4.25	
2 週	108	3.88	–0.41
1 ヵ月	107	3.25	–1.03
2 ヵ月	104	2.79	–1.52
3 ヵ月	94	2.50	–1.81
4 ヵ月	90	2.19	–2.15
5 ヵ月	84	2.01	–2.31
6 ヵ月	77	1.88	–2.43
7 ヵ月	68	1.84	–2.47
8 ヵ月	64	1.76	–2.54
9 ヵ月	59	1.59	–2.71
10 ヵ月	56	1.61	–2.70
11 ヵ月	40	1.55	–2.79
12 ヵ月	54	1.49	–2.84
最終評価時（LOCF）	111	2.11	–2.19

治験総括報告書 Table 7.1A，7.1B から引用

Table 47-5. CGI-I 改善率の推移（ITT）：369-US

評価	%	（改善例数／対象例数）
2 週	14.7	(16/109)
1 ヵ月	48.6	(53/109)
2 ヵ月	68.3	(71/104)
3 ヵ月	72.3	(68/ 94)
4 ヵ月	82.2	(74/ 90)
5 ヵ月	92.9	(78/ 84)
6 ヵ月	94.8	(73/ 77)
7 ヵ月	95.6	(65/ 68)
8 ヵ月	93.8	(60/ 64)
9 ヵ月	94.9	(56/ 59)
10 ヵ月	91.1	(51/ 56)
11 ヵ月	94.4	(51/ 54)
12 ヵ月	96.0	(48/ 50)
最終評価時（LOCF）	76.6	(85/111)

現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM 実行日:2014-08-13 17:58:20）

（総括報告書作成時結果）
CGI-I 改善率の推移（ITT）：369-US

評価	%	（改善例数／対象例数）
2 週	14.8	(16/108)
1 ヵ月	49.5	(53/107)
2 ヵ月	68.3	(71/104)
3 ヵ月	72.3	(68/ 94)
4 ヵ月	82.2	(74/ 90)
5 ヵ月	92.9	(78/ 84)
6 ヵ月	94.8	(73/ 77)
7 ヵ月	95.6	(65/ 68)
8 ヵ月	93.8	(60/ 64)
9 ヵ月	94.9	(56/ 59)
10 ヵ月	91.1	(51/ 56)
11 ヵ月	97.5	(39/ 40)
12 ヵ月	96.3	(52/ 54)
最終評価時（LOCF）	76.6	(85/111)

治験総括報告書 Table 7.2A から引用

47.4. 安全性の結果

安全性の結果の要約を Table 47-6 に示した。

有害事象の発現率は 96.7%であり，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 95.0%であった。重篤な有害事象は 42 例に発現し，有害事象による中止は 33 例であった。

Table 47-6. 安全性の結果要約：369-US

	ベンラファキシンER 75～375 mg N=120
有害事象発現例数（%）	116 (96.7)
因果関係を否定できない有害事象発現例数（%）	114 (95.0)
有害事象発現件数[a]	1038
有害事象発現件数[b]	999
因果関係を否定できない有害事象発現件数[a]	676
因果関係を否定できない有害事象発現件数[b]	659
重篤な有害事象発現例数（%）	42 (35.0)
有害事象による中止例数（%）	33 (27.5)

a. 現在利用可能な解析データセットに基づく解析結果（PGM実行日:2014-09-04 19:52:27）
b. 総括報告書作成時結果

47.4.1. 有害事象

有害事象の要約を器官分類別，重症度別に Table 47-7，因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 47-8 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，頭痛（58.3%），悪心（49.2%），浮動性めまい（36.7%），不眠症（30.0%），口内乾燥（24.2%），傾眠（20.0%），下痢（18.3%），便秘（17.5%），インフルエンザ（17.5%），鼻咽頭炎（17.5%），疲労（16.7%），背部痛（16.7%），上気道感染（15.0%），多汗症（13.3%），消化不良（11.7%），食欲減退（10.0%），振戦（10.0%），月経困難症（10.0%）であった。

Table 47-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
発現例数（%）	116 (96.7)	10 (8.3)	73 (60.8)	33 (27.5)
血液およびリンパ系障害	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
貧血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
内出血発生の増加傾向	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
心臓障害	9 (7.5)	4 (3.3)	3 (2.5)	2 (1.7)
徐脈	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
冠動脈疾患	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
期外収縮	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
心筋梗塞	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
動悸	6 (5.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	0
耳および迷路障害	7 (5.8)	3 (2.5)	4 (3.3)	0
耳痛	5 (4.2)	2 (1.7)	3 (2.5)	0
聴覚過敏	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
乗物酔い	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
眼障害	15 (12.5)	10 (8.3)	4 (3.3)	1 (0.8)
結膜炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
複視	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
眼乾燥	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
散瞳	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
霧視	8 (6.7)	7 (5.8)	1 (0.8)	0
視力障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	93 (77.5)	39 (32.5)	51 (42.5)	3 (2.5)
腹部不快感	6 (5.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	0
腹部膨満	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
腹痛	8 (6.7)	4 (3.3)	4 (3.3)	0
上腹部痛	6 (5.0)	1 (0.8)	4 (3.3)	1 (0.8)
便秘	21 (17.5)	13 (10.8)	8 (6.7)	0
下痢	22 (18.3)	14 (11.7)	7 (5.8)	1 (0.8)
口内乾燥	29 (24.2)	18 (15.0)	10 (8.3)	1 (0.8)
消化不良	14 (11.7)	10 (8.3)	4 (3.3)	0
鼓腸	10 (8.3)	8 (6.7)	2 (1.7)	0
胃潰瘍	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
胃炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
歯肉痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
舌炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
痔核	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口唇乾燥	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
悪心	59 (49.2)	35 (29.2)	24 (20.0)	0
食道痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口腔内痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
直腸出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
口内炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
歯痛	4 (3.3)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
嘔吐	8 (6.7)	3 (2.5)	5 (4.2)	0
腸管ポリープ	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

Table 47-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
口の錯感覚	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (39.2)	23 (19.2)	18 (15.0)	6 (5.0)
無力症	5 (4.2)	3 (2.5)	2 (1.7)	0
胸痛	5 (4.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
悪寒	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
泣き	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
顔面浮腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
疲労	20 (16.7)	10 (8.3)	9 (7.5)	1 (0.8)
熱感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
びくびく感	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
全身性浮腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
易刺激性	8 (6.7)	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
疼痛	10 (8.3)	6 (5.0)	4 (3.3)	0
発熱	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
不活発	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口渇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
温度変化不耐症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
不明確な障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
免疫系障害	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
薬物過敏症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
食物アレルギー	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
複合アレルギー	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	62 (51.7)	16 (13.3)	44 (36.7)	2 (1.7)
気管支炎	4 (3.3)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
気管支肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
膀胱炎	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
耳感染	6 (5.0)	1 (0.8)	5 (4.2)	0
真菌感染	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
皮膚真菌感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
ウイルス性胃腸炎	3 (2.5)	0	3 (2.5)	0
単純ヘルペス	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
感染	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
インフルエンザ	21 (17.5)	5 (4.2)	16 (13.3)	0
下気道感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
鼻咽頭炎	21 (17.5)	6 (5.0)	15 (12.5)	0
咽頭炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
術後創感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
副鼻腔炎	9 (7.5)	1 (0.8)	7 (5.8)	1 (0.8)
歯膿瘍	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
上気道感染	18 (15.0)	10 (8.3)	8 (6.7)	0
尿路感染	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
口腔真菌感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
気道感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
ダニ皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
外陰腟真菌感染	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
カンジダ感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

Table 47-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 基本語	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
傷害，中毒および処置合併症	19 (15.8)	8 (6.7)	9 (7.5)	2 (1.7)
寛骨臼骨折	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
手骨折	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
損傷	6 (5.0)	1 (0.8)	4 (3.3)	1 (0.8)
裂傷	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
靭帯捻挫	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
サンバーン	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
肉離れ	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
顔面損傷	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
挫傷	4 (3.3)	4 (3.3)	0	0
四肢損傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
処置による疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
臨床検査	27 (22.5)	13 (10.8)	14 (11.7)	0
血圧上昇	10 (8.3)	4 (3.3)	6 (5.0)	0
収縮期血圧上昇	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
心電図異常	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
心拍数増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
体重減少	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
体重増加	11 (9.2)	6 (5.0)	5 (4.2)	0
薬物スクリーニング陽性	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
心電図変化	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	17 (14.2)	11 (9.2)	5 (4.2)	1 (0.8)
体液貯留	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
食欲亢進	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
食物渇望	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
食欲減退	12 (10.0)	7 (5.8)	4 (3.3)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	38 (31.7)	15 (12.5)	22 (18.3)	1 (0.8)
関節痛	6 (5.0)	4 (3.3)	2 (1.7)	0
関節炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
背部痛	20 (16.7)	8 (6.7)	12 (10.0)	0
筋痙縮	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
筋攣縮	4 (3.3)	4 (3.3)	0	0
筋力低下	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
筋骨格痛	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	0
筋肉痛	7 (5.8)	2 (1.7)	5 (4.2)	0
頚部痛	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	0
四肢痛	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
筋肉疲労	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
筋緊張	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
筋骨格硬直	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
神経系障害	98 (81.7)	21 (17.5)	65 (54.2)	12 (10.0)
健忘	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
注意力障害	9 (7.5)	5 (4.2)	4 (3.3)	0
浮動性めまい	44 (36.7)	22 (18.3)	20 (16.7)	2 (1.7)
味覚異常	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
ジスキネジー	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

Table 47-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
頭痛	70 (58.3)	17 (14.2)	46 (38.3)	7 (5.8)
運動過多	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
過眠症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
筋緊張亢進	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	0
嗜眠	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
意識消失	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
記憶障害	11 (9.2)	4 (3.3)	6 (5.0)	1 (0.8)
片頭痛	4 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
ミオクローヌス	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0
眼振	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
錯感覚	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
嗅覚錯誤	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
精神運動亢進	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
鎮静	8 (6.7)	5 (4.2)	3 (2.5)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (4.2)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
睡眠時麻痺	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
傾眠	24 (20.0)	11 (9.2)	12 (10.0)	1 (0.8)
失神	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
緊張性頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
振戦	12 (10.0)	10 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
トンネル状視野	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
平衡障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
妊娠	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
精神障害	70 (58.3)	24 (20.0)	27 (22.5)	19 (15.8)
異常な夢	6 (5.0)	5 (4.2)	1 (0.8)	0
激越	8 (6.7)	5 (4.2)	1 (0.8)	2 (1.7)
無オルガズム症	8 (6.7)	4 (3.3)	4 (3.3)	0
不安	9 (7.5)	3 (2.5)	3 (2.5)	3 (2.5)
無感情	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
錯乱状態	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
抑うつ気分	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
うつ病	7 (5.8)	1 (0.8)	3 (2.5)	3 (2.5)
失見当識	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
情動障害	2 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
幻聴	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
初期不眠症	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
不眠症	36 (30.0)	10 (8.3)	18 (15.0)	8 (6.7)
リビドー減退	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
リビド消失	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
躁病	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
気分動揺	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
神経過敏	8 (6.7)	6 (5.0)	2 (1.7)	0
悪夢	4 (3.3)	0	4 (3.3)	0
オルガズム異常	4 (3.3)	4 (3.3)	0	0
パニック発作	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
落ち着きのなさ	4 (3.3)	1 (0.8)	3 (2.5)	0

Table 47-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
睡眠障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
自殺企図	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
涙ぐむ	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
感情不安定	4 (3.3)	0	1 (0.8)	3 (2.5)
異常行動	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
早朝覚醒型不眠症	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	7 (5.8)	6 (5.0)	1 (0.8)	0
排尿困難	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
血尿	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
尿意切迫	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
多尿	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
排尿躊躇	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
尿閉	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	31 (25.8)	9 (7.5)	19 (15.8)	3 (2.5)
乳房腫瘤	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
月経困難症	12 (10.0)	3 (2.5)	9 (7.5)	0
射精遅延	4 (3.3)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
射精不能	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
月経過多	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
月経障害	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0
月経遅延	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
不正子宮出血	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
月経前症候群	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
前立腺炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
精巣痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
外陰腟乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
男性性機能不全	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
勃起不全	7 (5.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	26 (21.7)	11 (9.2)	15 (12.5)	0
喘息	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
咳嗽	5 (4.2)	2 (1.7)	3 (2.5)	0
呼吸困難	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
鼻出血	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
過換気	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
鼻閉	5 (4.2)	2 (1.7)	3 (2.5)	0
胸膜障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
副鼻腔うっ血	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
あくび	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
気道うっ血	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
上気道うっ血	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
副鼻腔障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭痛	7 (5.8)	3 (2.5)	4 (3.3)	0
上気道咳症候群	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	37 (30.8)	17 (14.2)	16 (13.3)	4 (3.3)
ざ瘡	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
日光性角化症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

Table 47-7. 器官分類別，重症度別，有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
皮膚乾燥	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
斑状出血	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
湿疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
多汗症	16 (13.3)	7 (5.8)	7 (5.8)	2 (1.7)
寝汗	5 (4.2)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
そう痒症	3 (2.5)	2 (1.7)	0	1 (0.8)
発疹	5 (4.2)	3 (2.5)	2 (1.7)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
皮膚変色	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
爪破損	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
機械性蕁麻疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
血管障害	15 (12.5)	7 (5.8)	8 (6.7)	0
高血圧	6 (5.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	0
起立性低血圧	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
血管拡張	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
ほてり	9 (7.5)	6 (5.0)	3 (2.5)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 17:49:47

Table 47-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
発現例数（%）	114 (95.0)	18 (15.0)	67 (55.8)	29 (24.2)
血液およびリンパ系障害	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
内出血発生の増加傾向	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心臓障害	6 (5.0)	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)
徐脈	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
期外収縮	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
心筋梗塞	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
動悸	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
聴覚過敏	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
眼障害	12 (10.0)	9 (7.5)	3 (2.5)	0
結膜炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
複視	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
眼乾燥	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
散瞳	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
霧視	7 (5.8)	6 (5.0)	1 (0.8)	0
視力障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	86 (71.7)	44 (36.7)	39 (32.5)	3 (2.5)
腹部不快感	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
腹部膨満	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
腹痛	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	0
上腹部痛	3 (2.5)	0	2 (1.7)	1 (0.8)
便秘	20 (16.7)	12 (10.0)	8 (6.7)	0
下痢	14 (11.7)	10 (8.3)	3 (2.5)	1 (0.8)
口内乾燥	29 (24.2)	18 (15.0)	10 (8.3)	1 (0.8)
消化不良	7 (5.8)	5 (4.2)	2 (1.7)	0
鼓腸	10 (8.3)	8 (6.7)	2 (1.7)	0
胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口唇乾燥	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
悪心	58 (48.3)	34 (28.3)	24 (20.0)	0
直腸出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
口内炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
嘔吐	6 (5.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
口の錯感覚	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (30.8)	18 (15.0)	14 (11.7)	5 (4.2)
無力症	5 (4.2)	3 (2.5)	2 (1.7)	0
胸痛	5 (4.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
悪寒	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
泣き	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
疲労	19 (15.8)	9 (7.5)	9 (7.5)	1 (0.8)
熱感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
びくびく感	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
易刺激性	6 (5.0)	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)
疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
発熱	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
不活発	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口渇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
温度変化不耐症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0

Table 47-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
不明確な障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
免疫系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
複合アレルギー	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	8 (6.7)	4 (3.3)	4 (3.3)	0
皮膚真菌感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
インフルエンザ	3 (2.5)	0	3 (2.5)	0
鼻咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
副鼻腔炎	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
上気道感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口腔真菌感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0
挫傷	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0
臨床検査	26 (21.7)	12 (10.0)	14 (11.7)	0
血圧上昇	10 (8.3)	4 (3.3)	6 (5.0)	0
収縮期血圧上昇	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
心電図異常	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
心拍数増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
体重減少	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
体重増加	11 (9.2)	6 (5.0)	5 (4.2)	0
心電図変化	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	15 (12.5)	10 (8.3)	4 (3.3)	1 (0.8)
食欲亢進	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
食物渇望	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
食欲減退	12 (10.0)	7 (5.8)	4 (3.3)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.7)	4 (3.3)	4 (3.3)	0
背部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
筋攣縮	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0
筋力低下	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
筋肉痛	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
頚部痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
四肢痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
筋肉疲労	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
筋緊張	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
神経系障害	90 (75.0)	27 (22.5)	54 (45.0)	9 (7.5)
注意力障害	7 (5.8)	3 (2.5)	4 (3.3)	0
浮動性めまい	41 (34.2)	21 (17.5)	18 (15.0)	2 (1.7)
味覚異常	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
ジスキネジー	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
頭痛	45 (37.5)	11 (9.2)	29 (24.2)	5 (4.2)
運動過多	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
過眠症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
筋緊張亢進	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
嗜眠	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
意識消失	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
記憶障害	11 (9.2)	4 (3.3)	6 (5.0)	1 (0.8)
片頭痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ミオクローヌス	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
眼振	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0

Table 47-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
錯感覚	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
嗅覚錯誤	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
精神運動亢進	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
鎮静	8 (6.7)	5 (4.2)	3 (2.5)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
傾眠	23 (19.2)	11 (9.2)	11 (9.2)	1 (0.8)
失神	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
振戦	12 (10.0)	10 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
トンネル状視野	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
平衡障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
精神障害	64 (53.3)	24 (20.0)	24 (20.0)	16 (13.3)
異常な夢	5 (4.2)	4 (3.3)	1 (0.8)	0
激越	8 (6.7)	5 (4.2)	1 (0.8)	2 (1.7)
無オルガズム症	8 (6.7)	4 (3.3)	4 (3.3)	0
不安	5 (4.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
無感情	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
錯乱状態	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
抑うつ気分	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
うつ病	3 (2.5)	0	1 (0.8)	2 (1.7)
失見当識	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
情動障害	2 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
幻聴	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
初期不眠症	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
不眠症	32 (26.7)	9 (7.5)	15 (12.5)	8 (6.7)
リビドー減退	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
リビド消失	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
躁病	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
気分動揺	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
神経過敏	8 (6.7)	6 (5.0)	2 (1.7)	0
悪夢	4 (3.3)	0	4 (3.3)	0
オルガズム異常	4 (3.3)	4 (3.3)	0	0
パニック発作	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
落ち着きのなさ	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
睡眠障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
自殺企図	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
涙ぐむ	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
感情不安定	4 (3.3)	0	1 (0.8)	3 (2.5)
早朝覚醒型不眠症	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
排尿困難	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
尿意切迫	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
排尿躊躇	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
尿閉	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	18 (15.0)	6 (5.0)	9 (7.5)	3 (2.5)
月経困難症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
射精遅延	4 (3.3)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
射精不能	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

Table 47-8. 器官分類別，重症度別，因果関係を否定できない有害事象の要約：369-US

	ベンラファキシン ER 75～375 mg (N=120)			
器官分類 **基本語**	**合計**	**軽度**	**中等度**	**重度**
月経過多	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
月経障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
不正子宮出血	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
精巣痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
外陰腟乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
男性性機能不全	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
勃起不全	7 (5.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (8.3)	4 (3.3)	6 (5.0)	0
咳嗽	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
呼吸困難	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
過換気	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
鼻閉	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
あくび	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
口腔咽頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	31 (25.8)	14 (11.7)	14 (11.7)	3 (2.5)
ざ瘡	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
日光性角化症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
皮膚乾燥	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
斑状出血	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
多汗症	15 (12.5)	6 (5.0)	7 (5.8)	2 (1.7)
寝汗	5 (4.2)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
そう痒症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
発疹	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
皮膚変色	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
爪破損	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
機械性蕁麻疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
血管障害	15 (12.5)	7 (5.8)	8 (6.7)	0
高血圧	6 (5.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	0
起立性低血圧	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
血管拡張	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
ほてり	9 (7.5)	6 (5.0)	3 (2.5)	0

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-10-08 17:50:22

47.4.2. 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

47.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した患者 42 例について以下に叙述した。

36901005〔重篤な有害事象：血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は 47 歳女性。1994 年 10 月 5 日に本治験に登録された。治験前の検査時の血圧は臥位で 130/78 mmHg と 124/78 mmHg，立位で 126/76 mmHg と 124/74 mmHg であった。治験後半に測定した血圧値は，1995 年 6 月 19 日（257 日目）では，臥位で 150/100 mmHg，立位で 140/96 mmHg，1995 年 7 月 17 日（285 日目）では，臥位で 170/98 mmHg と 170/96 mmHg，立位で 160/90 mmHg と 150/90mmHg，1995 年 8 月 18 日（317 日目）では，臥位で 180/100 mmHg，立位で 160/100 mmHg であった。治験薬の投与量は 1995 年 6 月 19 日の時点では 300 mg であったが，頭痛と脚の色素沈着が発現したため，1995 年 7 月 18 日（286 日目）には 225 mg/日に減量した。1995 年 9 月 8 日に，178/100 mmHg に血圧が上昇したため投与量を 150 mg/日に減量した。1995 年 9 月 19 日（347 日目）に治験を終了した。当日の患者の血圧は 180/96 mmHg であった。1995 年 10 月 2 日の治験後の診察時に測定した血圧は 150/88 mmHg であった。1995 年 6 月 19 日に併用薬として Provera と Advil を服用した。

36901011〔重篤な有害事象：体重増加（weight gain）〕

患者は 24 歳女性。1994 年 10 月 9 日に本治験に登録された。1994 年 10 月 8 日に行った治験前の検査では，患者の体重は 143 lbs で身長は 64 インチであった。1994 年 10 月 25 日（17 日目）に 6 lbs の体重増加が認められた。治験薬の投与量は 75 mg/日であった。1995 年 2 月 27 日の体重は 182 lbs であった。体重増加および傾眠を理由に 1995 年 3 月 5 日（148 日目）に治験を中止した。併用薬は，Depo-Provera を 1992 年 1 月 1 日より服用していた。治験責任医師は，体重増加と治験薬の因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36901015〔重篤な有害事象：血清 GOT 増加（increased SGOT），事故による外傷（accidental injury）〕

患者は 70 歳男性。1994 年 11 月 29 日に本治験に登録された。1995 年 8 月 28 日（273 日目）の検査では，SGOT は 214 であった。治験薬の投与量は 300 mg/日であった。1995 年 9 月 1 日（277 日目）に再度測定した SGOT は 21 であり，治験を続行した。1995 年 11 月 15 日（352 日目）にバイクにはねられて倒れ，寛骨臼を骨折した。当日の治験薬の投与量は 300 mg/日であった。意識喪失はなかった。5 日間入院加療した。1995 年 11 月 18 日に骨折と入院のために治験薬の投与を中止した。退院時には疼痛は最小限になり，可動域は改善されていた。治験責任医師は，この事故による外傷は治験薬と「関連なし」と判断した。

36901019〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury）（落雷被害（struck by lightning））〕

患者は 38 歳女性。1995 年 1 月 5 日に本治験に登録された。1995 年 6 月 16 日（163 日目）に落雷被害のために入院した。治験薬の投与量は 300 mg/日であった。後遺症もなく回復したため治験を続行した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

36902002〔重篤な有害事象：失神（syncope）〕

患者は喫煙の習慣のある 54 歳女性（40 年間 1 日約 2 箱）。1994 年 11 月 10 日に本治験に登録された。高血圧治療のために Zestril と慢性気管支炎のために複数の吸入薬（Atrovent，Proventil，Azmacort）を服用していた。1995 年 5 月 7 日（179 日目）に失神発作が発現した。事象発現 2 日前の治験薬の投与量は 225 mg/日であった。救急救命士によると血圧は 200/150 mmHg であった。治験薬の投与を中止した。構語障害および一過性記憶喪失が認められた。検査および加療のため入院した。さらに，脳波，頚動脈スキャン，心エコー，頭部 MRI などの心臓および神経学検査を行ったが，失神の原因は突き止めることができなかった。1995 年 5 月 9 日に退院した。退院時に血管降圧薬事象による発作，または一過性脳虚血発作の可能性があると診断された。腸溶の aspirin を処方された。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36902006〔重篤な有害事象：不整脈（arrhythmia），二段脈（bigeminy）〕

患者は喘息の既往歴のある 24 歳女性。1994 年 11 月 29 日に本治験に登録された。1995 年 1 月 3 日（36 日目）に行った心電図の結果，二段脈のパターンの頻繁な心室性期外収縮を伴う洞調律と非特異的 T 波異常が認められた。治験薬の投与量は 150 mg/日であった。1994 年 11 月 21 日に行ったベースライン評価時の心電図では，洞調律，非特異的 T 波異常，ECG 異常が認められた。1995 年 1 月 3 日に治験薬の投与を中止した。併用薬は，Proventil 吸入薬，Azmacort 吸入薬，Intal 吸入薬，Tavist-D 錠剤，prednisone 経口薬であった。1995 年 1 月 23 日に経過観察の心電図を測定したが，正常であった。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36902008〔重篤な有害事象：裂孔ヘルニア（hiatal hernia）〕

患者は過敏性腸症候群および消化性潰瘍の既往歴のある 26 歳女性。1994 年 12 月 5 日に本治験に登録された。1995 年 2 月 25 日（83 日目）に消化不良および裂孔ヘルニアを発症し，このため，治験を中止した。治験薬の投与量は 225 mg/日であった。1995 年 2 月 26 日に Tagamet を開始し，治験後も継続した。その他の併用薬には，hyoscyamine，loperamide であった。治験責任医師は，このヘルニアは治験薬とは「関連なし」と判断した。

36903004〔重篤な有害事象：胃潰瘍（gastric ulcer）〕

患者は 30 歳女性。1994 年 10 月 12 日に本治験に登録された。1995 年 4 月 25 日（196 日目），胃潰瘍が検出された。治験薬の投与量は 75 mg/ 日であった。1995 年 7 月 7 日に回復するまで, Prilosec で治療を行った。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36903010〔重篤な有害事象：蕁麻疹（urticaria），斑状丘疹状皮疹（maculopapular rash）〕

患者は 41 歳女性。1994 年 12 月 21 日に本治験に登録された。投与量は調整して 300 mg/日を維持した。1995 年 3 月 20 日（90 日目）に斑状丘疹状皮疹が認められた。治療担当皮膚科医は蕁麻疹

と皮膚描記症とし，原因は不明と診断した。Benadryl で治療した。発疹の続発のため，1995 年 3 月 24 日（94 日目）に治験を中止した。1995 年 4 月 2 日に発疹は治癒した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36903016〔重篤な有害事象：失神（syncope）〕

患者は 28 歳女性。1995 年 2 月 10 日に本治験に登録された。1996 年 3 月 6 日（391 日目）に治験を終了した。1996 年 3 月 14 日（399 日目）に患者から電話があり，失神エピソードの報告があった。このエピソードは患者の息子が目撃しており，その日，患者の体調は全般的に良くなかったと述べた。暖炉に屈み込んだときに，浮動性めまいを起こしたため，息子が患者を座らせた。立ち上がろうとしたときに，失神エピソードを発症した。息子の報告によると，エピソード中は不随意運動も失禁もなかった。2～3 分で回復した。治験責任医師は，1996 年 3 月 14 日に治験薬 75 mg の投与を再開し，1996 年 3 月 24 日まで隔日に服用させた。心電図はベースライン評価時，治験期間中，1996 年 3 月 15 日の終了診察時のいずれも正常であった。1996 年 3 月 25 日の治験後の診察日にベンラファキシン ER（37.5 mg，1 日 2 回）を処方した。1996 年 4 月 15 日の経過観察診療日にベンラファキシン ER の忍容性は良好であることがわかったので，1 日 2 回 75 mg に増量した。1996 年 3 月 25 日の治験終了後のバイタルサインは，脈拍は 80，臥位の血圧は 116/74 mmHg と 110/74 mmHg，立位では 114/76 mmHg と 110/78 mmHg であった。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36903018〔重篤な有害事象：ブドウ糖増加（elevated glucose）〕

患者はブドウ糖増加の家族歴のある 29 歳肥満女性。1995 年 2 月 20 日に本治験に登録された。治験後の診察時（1995 年 11 月 16 日）のブドウ糖が 224 mg/dL であった。治験前のブドウ糖は 134 mg/dL であり，糖尿病の既往歴はなかった。患者は職務の都合で予約を守れないため，治験を中止していた。ブドウ糖上昇について尋ねるため経過観察の電話をかけたが，応答はなかった。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36904004〔重篤な有害事象：口内炎（stomatitis）〕

患者は 52 歳男性。1994 年 10 月 11 日に本治験に登録された。1995 年 1 月 15 日（97 日目）に中等度ではあるが口内炎が持続していることを報告した。舌に病変が認められたときに検査を受け，その後 1995 年 3 月 9 日（150 日目）に生検を受けた。治験薬の投与量は 375 mg/日であった。生検の結果，表皮の角化が原因で肥厚した扁平上皮が認められた。この組織は非特異的な慢性潰瘍であることがわかり，悪性所見は認められなかった。基底層に異型変化があった。患者は治験を終了した。1995 年 10 月 10 日（365 日目）の経過観察時（漸減前の最終診察日）の検査で患者は，1995 年 9 月に舌の病巣が再び発現したことを報告した。経過観察で連絡した時に，患者は 1995 年 11 月 28 日にその病巣はなくなったようだと報告した。治験責任医師は，舌炎は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36904006〔重篤な有害事象：幻聴（auditory hallucinations）〕

患者は 41 歳男性。1994 年 10 月 24 日に本治験に登録された。性機能不全の副作用発現のため，1995 年 4 月 3 日に急遽ベンラファキシン ER の投与を中止した。1995 年 4 月 11 日の経過観察の診察時に，ベンラファキシン ER の投与中止後に震え，悪心，腹部仙痛，食欲不振，発汗，ありありとした夢等の症状が発現したことを報告した。また，1995 年 4 月 6 日から，誰かに名前を呼ばれているような疑わしい幻聴を聞くようになった。1995 年 4 月 10 日から Prozac を処方されていた。Prozac 開始後 1 日で（1994 年 4 月 11 日までに）この症状は消えたと患者は述べている。治験責任医師はこの幻聴と治験薬との因果関係は「たぶん関連あり」と判断した。

36904015〔重篤な有害事象：過量投与（overdose）（治験薬以外）〕

患者は 34 歳女性。1995 年 2 月 10 日に本治験に登録された。1995 年 8 月 23 日（195 日目）に Penwel Sleep 錠剤を過量投与した。服用した錠剤の数は特定できないが，恐らく 90 錠以上と思われる。ベンラファキシン ER の投与量は 375 mg/日であった。一晩入院した。嗜眠と診断されたが，意識喪失は認められなかった。胃洗浄と活性炭による治療を受けた。この時に治験薬の投与を中止した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36905003〔重篤な有害事象：複視（diplopia），上斜筋麻痺（superior oblique nerve palsy）〕

患者は 63 歳女性。1994 年 10 月 12 日に本治験に登録された。治験薬とは無関係で，既存の症状と関係がある事象を数回経験した。この事象は，良性であることが証明された乳房生検（1994 年 11 月 1 日），角質嚢腫および複数の軟性線維腫の切除（1994 年 11 月 15 日），胃ポリープの切除（1995 年 12 月 15 日）である。胃ポリープの病理検査では，形態学的異常は認められなかった。1994 年 11 月に複視を訴えた。11 月の治験薬の投与量は 150 mg/日から 300 mg/日に増量した。患者は複視を訴え続け，1995 年 2 月 1 日に眼科医が左の上斜筋麻痺（第 4 脳神経の麻痺）と診断した。治験薬の投与量は 1995 年 2 月 2 日（114 日目）から 225 mg/日に減量し，1995 年 2 月 8 日から 75 mg/日に減量した。患者の要望により，1995 年 2 月 10 日（122 日目）に治験薬の投与を中止した。1995 年 2 月 21 日の経過観察の検査では症状は改善されていた。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「たぶん関連あり」と判断した。

36905004〔重篤な有害事象 : 心筋梗塞（myocardial infarction），うっ血性心不全（congestive heart failure）〕

患者はインスリン依存性糖尿病の 45 歳の肥満男性。1994 年 10 月 12 日に本治験に登録された。1994 年 10 月 6 日の治験開始時の患者のブドウ糖値は 296 であった。1994 年 12 月 27 日（77 日目）に胸痛と重度の咳嗽を訴え救急病院に行った。ベンラファキシン ER の投与量は 225 mg/日であった。1994 年 12 月 27 日に治験薬の投与を中止した。1994 年 12 月 28～29 日まで CK アイソザイムにより，顕著な CK MB と心筋損傷の証拠となる CK 増加が認められた。非特異的 ST-T 変化が心電図の下位の導線で認められた。心内膜下心筋梗塞と診断された。1994 年 12 月 30 日に心カテーテルを行ったところ，2 本の冠状動脈が閉塞されていることが明らかになった。入院時には，nitroglycerin，heparin，Ecotrin，Zantac，および insulin を使用した治療を受けた。1995 年 1 月 3 日に血管形成術を受け，1995 年 1 月 5 日に退院した。1995 年 1 月 8 日に再入院した。胸痛を訴えたため再入院した。心筋梗塞ではなかった。不安定狭心症と診断されて 1995 年 1 月 9 日に退

院した。患者は以前のベンラファキシンの治験（1992 年 11 月 20 日～1993 年 3 月 14 日）の時も胸痛を経験したが，心機能評価では異常な所見は認められなかった。また，患者が以前に市販のベンラファキシンを服用した際には著しい心疾患の症状を発現しなかったことを治験責任医師も認めていた。治験責任医師はこの事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36905006〔重篤な有害事象：予定外妊娠 （unintended pregnancy），中絶（abortion），卵管結紮（tubal ligation）〕

患者は 39 歳女性。1994 年 10 月 13 日に本治験に登録された。12 月中旬に妊娠したが，1995 年 1 月 20 日（100 日目）まで治験薬（375 mg/日）を続行した。患者は中絶を選択し，1995 年 2 月 13 日に卵管結紮を受けたが, 医学的な後遺症はなかった。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36905008〔重篤な有害事象：ライム病（lyme disease），脛骨の腱炎（tibial tendonitis）〕

患者は 52 歳女性。1994 年 10 月 18 日に本治験に登録された。1995 年 5 月 8 日（203 日目）に退行による脛骨の腱の裂傷修復手術を受けるため一晩入院した。治験薬の投与量は 300 mg/日であった。1995 年 6 月 28 日（254 日目）にライム病の疑いがあると診断された。1995 年 7 月 18 日まで Ceftin（500 mg，1 日 2 回）の投与を受けた。その後，臨床検査値からライム病は陰性であったことを患者より報告があった（1995 年 8 月 3 日）。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36906002〔重篤な有害事象： ECG 異常（abnormal ECG）〕

患者は 51 歳女性。1994 年 10 月 26 日に本治験に登録された。1994 年 11 月 23 日（29 日目）に心電図検査を行ったところ，洞調律（PR 間隔：160 msec，QTC：380 msec），右房拡大の可能性，ST-T 波異常の増加（1994 年 10 月 18 日より），前側壁の虚血の可能性，および ECG 異常が明らかになった。無症候であった。1994 年 10 月 18 日のベースライン評価時の心電図の結果, 洞調律，非特異的 ST-T 波変化，境界型心電図（PR：136 msec，QTC：448 msec）が明らかになった。1990 年 4 月 3 日に行った心電図の結果は正常であった。心電図の変化により 1994 年 12 月 19 日（55 日目）に治験を中止した。1994 年 12 月 20 日の経過観察の心電図では，洞調律，非特異的 T 波異常，QT 間隔の延長，および ECG 異常（PR 間隔：128 msec，QTC：503 msec）が認められた。やはり無症候であった。治験責任医師はこの事象と治験薬の因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36906005〔重篤な有害事象：良性乳房腫瘤（benign breast mass）〕

患者は線維嚢胞性乳腺疾患の既往歴のある 42 歳女性。1994 年 12 月 9 日に本治験に登録された。1995 年 12 月 12 日（369 日目）に，患者が左に乳房腫瘤があると報告した。その日に超音波検査，1996 年 1 月 8 日に生検を行ったが，悪性細胞は認められなかった。事象発現時の治験薬の投与量

は 75 mg/日であった。1995 年 12 月 13 日に治験を終了した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36906007〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury），慢性前立腺炎（chronic prostatitis）〕

患者は 46 歳男性。1994 年 11 月 24 日に本治験に登録された。1994 年 12 月 10 日（17 日目）に，患者はアパートに積もった雪の除雪中に右肘を骨折した。また，治験期間中に前立腺炎を再発させたため，1995 年 3 月 28 日（125 日目）に膀胱鏡検査を行った。この検査結果は陰性であった。治験責任医師は，事故による外傷および前立腺炎は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36906008〔重篤な有害事象：発疹（rash）〕

患者は 43 歳女性。1994 年 11 月 30 日に本治験に登録された。1995 年 4 月 20 日（142 日目）に，口唇の腫脹および胴と腕に皮膚そう痒が発現したことを患者は報告した。治験薬の投与量は 375 mg/日であった。Benadryl を処方された。1995 年 5 月 8 日に発疹は消失したため，担当皮膚科医は新しい寝具が原因であると判断した。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36906010〔重篤な有害事象：意識喪失（loss of consciousness）〕

患者は 44 歳男性。1994 年 12 月 7 日に本治験に登録された。1995 年 7 月 9 日（215 日目）に，夜中に目覚めてドアを通ろうとして右目をぶつけた。一瞬ではあるが意識喪失を経験した。事象発現時の治験薬の投与量は 375 mg/日であった。医学的な検査を受けず，1995 年 8 月 9 日に治験施設に来た。頭に裂傷の跡があったが，後遺症もなく治癒していた。1996 年 1 月 3 日に治験を終了した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36907003〔重篤な有害事象：体重増加（weight gain）〕

患者は甲状腺機能低下症の既往歴のある 34 歳女性。1994 年 10 月 4 日に本治験に登録された。1994 年 11 月 28 日（56 日目）に患者は体重増加を訴え，その後，治験期間を通して増加した（ベースライン評価時 : 173 lbs, 2 ヵ月目 : 175 lbs, 3 ヵ月目 : 183 lbs, 4 ヵ月目 : 179 lbs, 5 ヵ月目 : 186 lbs）。1994 年 11 月 28 日時点の治験薬の投与量は 300 mg/日であった。体重増加を理由に 1995 年 2 月 28 日（148 日目）に治験を中止した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36907004〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は 32 歳男性。1994 年 10 月 11 日に本治験に登録された。1995 年 4 月 24 日（196 日目）に気を晴らす目的で，治験薬を処方されている 150 mg ではなく 300 mg 服用した。妻との口論が原因でひどく取り乱していた。また，患者はラム酒を 1/4 ガロン（約 1 リットル）を飲み，兄弟に電

話をかけて病院に連れて行ってもらうよう頼んだ。入院期間は 1995 年 4 月 24 日から 26 日までであり，lorazepam および zolpidem による治療を受けた。1995 年 4 月 24 日に治験を中止した。1995 年 4 月 27 日の経過観察で行った検査の結果，自殺念慮はなく，抑うつ症状もないことが判明した。治験責任医師はこの事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36907006〔重篤な有害事象：血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は境界域高血圧の既往歴があり，Accupril で治療を受けたことがある 43 歳男性。1994 年 10 月 11 日に本治験に登録された。1995 年 5 月 11 日に（213 日目）に測定した血圧値は，臥位で 140/92 mmHg，立位で 130/110 mmHg と 140/110 mmHg であった。治験薬の投与量は 300 mg/日であった。1995 年 5 月 12 日に，血圧上昇のため，治験薬の投与量を 225 mg/日に減量して治験を続行した。1 週間後の 1995 年 5 月 18 日に測定した血圧値は，臥位で 140/100 mmHg と 130/100 mmHg，立位で 130/110 mmHg と 136/100 mmHg であった。服薬不遵守のため 1995 年 5 月 18 日に治験薬の投与を中止した。1995 年 7 月 11 日（274 日目）の血圧値は，臥位で 130/80 mmHg と 130/84 mmHg，立位で 138/98 mmHg と 140/98 mmHg であった。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36907009〔重篤な有害事象：血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は 44 歳男性。1994 年 11 月 18 日に本治験に登録された。1994 年 12 月 1 日（14 日目）の患者の血圧は，ベースライン評価時（臥位で 130/88 mmHg と 130/90 mmHg，立位で 134/92 mmHg と 134/90 mmHg）よりも上昇し，臥位で 140/94 mmHg と 140/94 mmHg，立位で 144/100 mmHg と 150/100 mmHg になった。治験薬の投与量は 75 mg/日であった。血圧上昇を理由に，1994 年 12 月 15 日（28 日目）に治験を中止した（臥位で 145/100 mmHg と 145/98 mmHg，立位で 140/98 mmHg と 140/98 mmHg）。経過観察の診察日（1995 年 1 月 9 日）の血圧値は，160/112 mmHg であった。1995 年 9 月の経過観察質問で患者は自分の血圧が 140/90 mmHg であると報告した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36907011〔重篤な有害事象：胸膜炎（pleuritis）〕

患者は 36 歳女性。1994 年 11 月 26 日に本治験に登録された。1995 年 4 月 29 日（155 日目）に胸痛が発現した。医学的評価の結果，胸膜炎と診断された。ベンラファキシン ER の投与量は 225 mg/日であった。心電図，胸部 X 線撮影，血液ガス分析の結果は正常値以内であった。患者の治療には，ibuprofen および paracetamol を codeine と併用して使用した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36907013〔重篤な有害事象：自殺念慮（suicidal ideation）〕

患者は，再発性うつ病の既往歴のある 22 歳女性。1994 年 12 月 21 日に本治験に登録された。1995 年 10 月 12 日（296 日目）に自殺念慮のため入院した。事象発現時の治験薬の投与量は 375 mg/日であった。1995 年 10 月 12 日に治験薬の投与を中止した。患者は高用量のベンラファキシン ER とリチウムに十分に反応した。5 日後に退院した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36908003〔重篤な有害事象：胸痛（chest pain）〕

患者は 44 歳男性。1994 年 9 月 30 日に本治験に登録された。1995 年 5 月 30 日（243 日目）に重度の胸痛を発症して倒れた。過去数ヵ月間にわたり，間欠的に胸痛を経験していた。治験薬の投与量は 150 mg/ 日であった。9 時間の間，救急病院で観察下におかれたが，その後退院した。さらに詳細な心機能評価により，運動による虚血性変化であることが明らかになり，軽度の動脈硬化性心疾患に続発するアンギナと診断された。nitroglycerin および aspirin による治療も行われた。1995 年 7 月 2 日（276 日目）に治験を中止した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36908004〔重篤な有害事象： ECG 異常（abnormal ECG）〕

患者は 27 歳女性。1994 年 10 月 6 日に本治験に登録された。1994 年 11 月 2 日（28 日目）の心電図の結果，II，III，aVF および V6 に ST 波下降が認められた。これは 1994 年 9 月 27 日以来初めての所見であった。1994 年 11 月 9 日に再度行った心電図の結果，軽度の ST 波下降が下位の導線で認められた。1994 年 11 月 2 日の治験薬の投与量は 150 mg/日で，1994 年 11 月 9 日の投与量は 225 mg/日であった。患者は心臓専門医に紹介され，印象としては心疾患のために生じた非定型的な胸痛であった。心エコーの結果は正常であった。患者は治験を続行し，1995 年 5 月 1 日に終了した。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36908007〔重篤な有害事象：扁平上皮乳頭腫（squamous papilloma）〕

患者は 31 歳女性。1994 年 10 月 7 日に本治験に登録された。1994 年 12 月 27 日（82 日目）に，左耳に生じた扁平上皮乳頭腫を除去した。治験薬の投与量は 225 mg/日であった。治験を続行した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36908010〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury）〕

患者は 44 歳女性。1994 年 10 月 14 日に本治験に登録された。1995 年 1 月 12 日（91 日目）に自動車事故に遭った（他の車が患者の車の側面に衝突）。事故による筋骨格痛のため外来で治療を受け，Motrin を処方された。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36908014〔重篤な有害事象：血清 GOT 増加（increased SGOT）〕

患者は肝機能検査値上昇の既往歴のある 38 歳男性。1994 年 12 月 20 日に本治験に登録された。1995 年 7 月 10 日（203 日目）に SGOT が 60 になった。治験前の SGOT は 32 であった（正常範囲，6～35）。治験薬の投与量は 225 mg/日であった。1995 年 7 月 11 日に，反応を改善するために治験薬の投与量を 300 mg/日に増量した。1995 年 6 月 6 日（169 日目）に測定した SGOT は 151 であった。次に 1995 年 7 月 27 日に臨床検査を行い，SGOT は 38，GGT は 111（正常範囲，10～

61）であった。1995 年 8 月 29 日に再び SGOT を測定したところ，33 であった。患者は 1995 年 11 月 20 日に治験を終了し，臨床検査値はすべて正常であった。

36908016〔重篤な有害事象:重度のサンバーン（sever sunburn）, 全身性浮腫（generalized edema）〕

患者は 27 歳女性。1994 年 12 月 30 日に本治験に登録された。1995 年 6 月 25 日（178 日目）に患者は，下肢に全身性浮腫を伴う重度のサンバーンを生じたことを報告した。治験薬の投与量は 150 mg/日であった。lidocaine および prednisone による治療を受けた。8 日間でサンバーンと浮腫は消滅した。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36908017〔重篤な有害事象：胸痛（chest pain）〕

患者は胸痛の既往歴のある 29 歳女性。1994 年 12 月 31 日に本治験に登録された。1995 年 5 月 16 日（137 日目）に重度の胸痛を発症し，検査および加療のために入院した。ベンラファキシン ER の投与量は 300 mg/日であった。患者の心電図の結果は正常値内で，心筋梗塞ではなかった。舌下 nitroglycerin，Toradol 静注，aspirin，消化剤による治療を受けた。1995 年 5 月 17 日に，非心臓性の胸痛の疑いと診断され，退院した。退院時に Calan-SR を処方された。1995 年 7 月 2 日（184 日目）に，この事象とは関係のない理由で治験を中止した（効果不十分）。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36909002〔重篤な有害事象：血圧上昇（elevated blood pressure）〕

患者は経口避妊薬により血圧上昇の経験のある 35 歳女性。1994 年 10 月 20 日に本治験に登録された。1994 年 12 月 19 日（61 日目）の血圧値は，ベースライン評価時（ベースライン：臥位 110/78 mmHg と 112/80 mmHg，立位 110/88 mmHg と 130/86 mmHg）より上昇し，臥位で 148/100 mmHg と 140/108 mmHg，立位で 148/102 mmHg と 144/106 mmHg になった。治験薬の投与量は 225 mg/日であった。血圧上昇のために 1994 年 12 月 19 日に治験薬の投与量を 150 mg/日に減量した。1995 年 1 月 3 日の患者の血圧は，臥位で 160/100 mmHg と 148/100 mmHg，立位で 154/104 mmHg と 152/102 mmHg であった。患者のうつ病が悪化した。血圧上昇が持続したため，1995 年 1 月 3 日（76 日目）に治験を中止した。1995 年 1 月 12 日の治験後診察での血圧測定値は，臥位で 144/100 mmHg と 150/110 mmHg，立位で 148/120 mmHg と 146/110 mmHg で，中等度の浮動性めまいを訴えた。同日，この後に婦人科医の診察を受けたところ，血圧値は坐位で 140/90 mmHg と 130/90 mmHg であった。治験責任医師は，この事象と治験薬の因果関係は「明らかに関連あり」と判断した。

36909005〔重篤な有害事象：事故による外傷（accidental injury）〕

患者は 42 歳女性。1994 年 11 月 11 日に本治験に登録された。1995 年 1 月 12 日（63 日目）に患者は，X 線診査と骨スキャンにより診断されたとして両脚のストレス骨折を報告した。治験薬の投与量は 300 mg/日であった。患者の骨折の原因は，職場であるスープ屋での 1 日立ち仕事によるものであった。治験責任医師は，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36909010〔重篤な有害事象：蕁麻疹（urticaria）〕

患者は 37 歳女性。1994 年 11 月 22 日に本治験に登録された。1995 年 6 月 11 日～7 月 1 日までと 1995 年 7 月 2 日～8 月 18 日まで蕁麻疹を発症した。治験薬の投与量は 1995 年 6 月 11 日では 375 mg/日であったが, 1995 年 6 月 12 日に 300 mg/日に減量した。1995 年 6 月 20 日に Medrol Dosepak 4 mg と Hismanal を処方された。注目すべきことは，患者は 1995 年 6 月 19 日に悪心，嘔吐，下痢，浮動性めまいを発症していた。治験責任医師は，何らかのウイルス性疾患の可能性が大きいと考えており，この事象は治験薬とは「関連なし」と判断した。

36909011〔重篤な有害事象：そう痒症（pruritus）〕

患者は 46 歳女性。1994 年 11 月 23 日に本治験に登録された。1995 年 6 月 17 日（207 日目）に腕と手に重度のそう痒症を発症した。治験薬の投与量は 375 mg/日であった。そう痒症の治療は受けなかったが，1995 年 6 月 30 日までには消失していた。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36909013〔重篤な有害事象：記憶困難（memory difficulty）〕

患者は 37 歳女性。1994 年 12 月 1 日に本治験に登録された。1995 年 6 月 24 日（206 日目）に，食事を忘れる, 約束を忘れる, 組織などの全般的な認知障害などの記憶困難を経験し始めた。1995 年 6 月 24 日の治験薬の投与量は 150 mg/日であった。記憶困難が続くため，1995 年 8 月 9 日に治験を中止した。1995 年 8 月 15 日の治験後の診察時も，記憶困難は継続していた。1995 年 8 月 15 日以降の情報はない。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

36909015〔重篤な有害事象：食欲抑制（appetite suppression），体重減少（weight loss）〕

患者は 36 歳女性。1995 年 1 月 11 日に本治験に登録された。1995 年 6 月 13 日（154 日目）に重度の食欲抑制を報告した。治験薬の投与量は 375 mg/日であった。患者の体重は，治験前の検査では 197 lbs であったが，1995 年 7 月 11 日（182 日目）には 179.5 lbs になった。1995 年 11 月 3 日の経過観察時では，患者の食欲抑制は中等度と診断された。治療は行わなかったが，体重減少は止まった。治験責任医師は，この事象と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。

47.4.4. 有害事象による中止

治験の中止に至った有害事象の要約を Table 47-9 に示した。

中止に至った有害事象の発現例数は，120 例中 33 例（27.5%）であった。3 例以上に発現した中止に至った有害事象は，頭痛（7 例），悪心（5 例）および浮動性めまい（3 例）であった。

Table 47-9. 中止に至った有害事象の要約：369-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～375 mg N=120
発現例数（%）	33 (27.5)
心臓障害	2 (1.7)
うっ血性心不全	1 (0.8)
期外収縮	1 (0.8)
心筋梗塞	1 (0.8)
眼障害	1 (0.8)
複視	1 (0.8)
胃腸障害	9 (7.5)
腹部不快感	1 (0.8)
上腹部痛	1 (0.8)
便秘	2 (1.7)
下痢	2 (1.7)
消化不良	1 (0.8)
裂孔ヘルニア	1 (0.8)
悪心	5 (4.2)
嘔吐	2 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)
疲労	1 (0.8)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.8)
寛骨臼骨折	1 (0.8)
臨床検査	4 (3.3)
血圧上昇	1 (0.8)
心電図異常	1 (0.8)
体重増加	2 (1.7)
神経系障害	12 (10.0)
浮動性めまい	3 (2.5)
頭痛	7 (5.8)
意識消失	1 (0.8)
記憶障害	1 (0.8)
傾眠	2 (1.7)
振戦	1 (0.8)
精神障害	8 (6.7)
激越	1 (0.8)
無オルガズム症	2 (1.7)
不安	1 (0.8)
うつ病	1 (0.8)
パニック発作	1 (0.8)
落ち着きのなさ	1 (0.8)
自殺企図	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)
排尿躊躇	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	3 (2.5)
射精遅延	1 (0.8)
射精不能	1 (0.8)
男性性機能不全	1 (0.8)
勃起不全	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.5)
皮膚乾燥	1 (0.8)
多汗症	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)
機械性蕁麻疹	1 (0.8)

Table 47-9. 中止に至った有害事象の要約：369-US

器官分類 基本語	ベンラファキシン ER 75～375 mg N=120
血管障害	1 (0.8)
高血圧	1 (0.8)

MedDRA/J Ver. 16.1 coding dictionary applied.
PGM 実行日:2014-09-10 14:58:48

47.4.5. 臨床検査

臨床的に重要な変動と判断された臨床検査値の異常変動は 3 例（AST の上昇 2 例，血糖値の上昇 1 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

47.4.6. その他の安全性パラメータ

臨床的に重要な変動と判断されたバイタルサインおよび体重の異常変動は 8 例に認められた。内訳は血圧上昇 4 例，体重増加 2 例，体重減少 1 例，失神 1 例であった。

臨床的に重要な変動と判断された心電図の異常変動は 4 例にみられた。

Table 47-10. 臨床的に重要な心電図の異常変動が認められた被験者：369-US

患者番号	所見
36902-006	不整脈，二連脈
36905-004	心筋梗塞，非特異的 ST-T 波変化，うっ血性心不全
36906-002	ST-T 波異常
36908-004	軽度 ST 下降

治験総括報告書 Table 8.7.1C から引用

47.5. 結論

ベンラファキシン ER 75～375 mg/日を投与により，CGI-S は 2 週目から減少し，抗うつ効果が 12 ヵ月間持続することが確認された。また，主な有害事象は頭痛，悪心，浮動性めまい，不眠症，口内乾燥，傾眠であった。

以上の結果より，ベンラファキシン ER の 75～375 mg の 1 日 1 回長期投与において，12 ヵ月間その有効性が持続し，安全性に問題は認められないことが確認された。