日本標準商品分類番号 871179
医薬品リスク管理計画対象製品

不安症状や意欲低下などの多様な症状を呈するうつ病患者さんの治療について

～イフェクサーSRのプロファイル～

vol. 1

診察室も、日常も
私らしさ、もういちど。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） 薬価基準収載

イフェクサー®SR カプセル 37.5 mg・75 mg

EFFEXOR® SR CAPSULES

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル 劇薬 処方箋医薬品

注意ー医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［10.1参照］

2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］

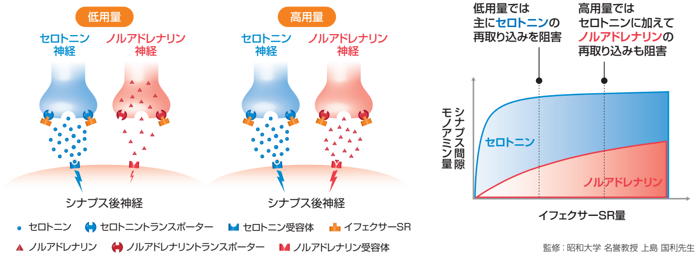
2.4 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量15 mL/min未満）のある患者又は透析中の患者［9.2.1参照］

イフェクサーSRのプロファイル

作用機序

SNRIであるイフェクサーSRは、低用量では主にセロトニン系に作用し、高用量ではセロトニン系とともにノルアドレナリン系の作用がより強まります。

● イフェクサーSRの作用機序イメージ

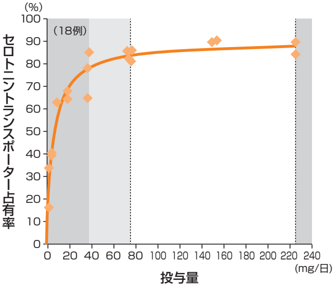


監修：昭和大学 名誉教授 上島 国利先生

セロトニントランスポーター占有率

イフェクサーSR 75 mg/日投与時に、セロトニントランスポーター占有率が80%を超えました。

● 健康成人および大うつ病性障害患者におけるイフェクサーSRの投与量別にみた線条体セロトニントランスポーター占有率（海外データ）



目　　的：Fluoxetine、セルトラリン、イフェクサーSRの最小用量におけるセロトニントランスポーター占有率を検討し、さらにcitalopram、fluoxetine、セルトラリン、パロキセチン、イフェクサーSRの投与量とセロトニントランスポーター占有率の関係性を検討する。

対　　象：平均年齢35歳（20-50歳）の健康成人37名（第1群）、大うつ病性障害患者29例（第2群）、大うつ病性障害に不安障害を併存する患者または治療抵抗性の大うつ病性障害患者16例（第3群）。ただし、第2群および第3群には重複する患者が5例存在するため、実数は77例。

方　　法：第1群にはSSRIまたはSNRIを最小用量の半量以下（citalopram：1-10 mg/日、fluoxetine：1-10 mg/日、セルトラリン：5-25 mg/日、パロキセチン：5-10 mg/日、イフェクサーSR：2.4-37.5 mg/日）を投与し、第2群にはSSRIまたはSNRIを治療用量（citalopram：20-40 mg/日、fluoxetine：20 mg/日、セルトラリン：50-100 mg/日、パロキセチン：20 mg/日、イフェクサーSR：75 mg/日）投与し、第3群にはSSRIまたはSNRIを病勢に応じた用量（citalopram：40-60 mg/日、fluoxetine：40-60 mg/日、セルトラリン：150-200 mg/日、パロキセチン：40-60 mg/日、イフェクサーSR：150-225 mg/日）投与した。これらの対象者に、[^{11}C]*N*, *N*-Dimethyl-2-(2-amino-4-cyanophenylthio)benzylamine（[^{11}C]DASB）を用いた頭部PET画像検査を、SSRIまたはSNRI投与前と投与後4週時の2回実施し、線条体セロトニントランスポーター占有率を求めた。

評価項目：SSRIまたはSNRIの最小用量投与時の各薬剤の線条体セロトニントランスポーター占有率

安 全 性：安全性に関する記載なし。

英語表記は国内未承認

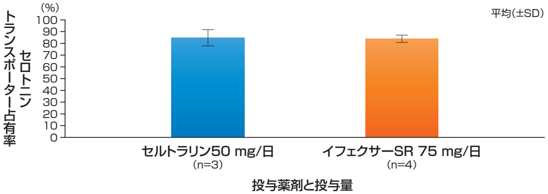
Meyer, J. H. et al.：Am J Psychiatry 161(5)：826, 2004[L20040811019]より改変

セロトニントランスポーター占有率

セルトラリン50 mg/日とイフェクサーSR 75 mg/日投与時に、セロトニントランスポーター占有率が80%を超えました。

● 大うつ病性障害患者へのセルトラリンおよびイフェクサーSRの最小用量投与後4週時の

線条体セロトニントランスポーター占有率※（海外データ）



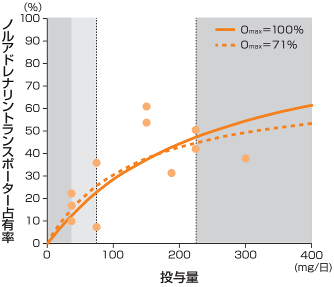
※第2群（29例）のうち、セルトラリンあるいはイフェクサーSRを投与された患者のデータ

Meyer, J. H. et al.:Am J Psychiatry 161(5):826, 2004より改変

ノルアドレナリントランスポーター占有率

イフェクサーSRのノルアドレナリントランスポーター占有率は用量依存的に上昇しました。

● 大うつ病性障害患者におけるイフェクサーSRの用量とノルアドレナリントランスポーター占有率の関係性（海外データ）



目　　的：ヒト生体脳において、イフェクサーSRがノルアドレナリントランスポーターを占有することを検討し、さらにイフェクサーSRの投与量および血漿中濃度とノルアドレナリントランスポーター占有率との関係性を検討する。

対　　象：イフェクサーSRに対して反応が認められた大うつ病性障害患者12例（年齢：22-65歳、男性6例、女性6例）および対照群として健康成人9例（年齢：20-62歳、男性3例、女性6例）

方　　法：単施設（スウェーデン カロリンスカ研究所）、非盲検、探索的試験（PET試験）。ノルアドレナリントランスポーター特異的PETリガンドである$[^{18}F]$FMeNER-D_2を用いて、対象患者および対照群のPET画像を撮像した。対象患者については、$[^{18}F]$FMeNER-D_2注入の約5時間前にイフェクサーSRを投与した。対象患者をイフェクサーSRの用量ごとに37.5-75 mg/日群、150-300 mg/日群の2群に分け、$[^{18}F]$FMeNER-D_2の結合能（BP_{ND}）を対照群と比較した。

評価項目：BP_{ND}値、BP_{ND}値の群間差、ノルアドレナリントランスポーター占有率、イフェクサーSR投与量とノルアドレナリントランスポーター占有率の関係性、ベンラファキシン活性成分の血漿中濃度とノルアドレナリントランスポーター占有率の関係性

解析計画：イフェクサーSR 37.5-75 mg/日群および150-300 mg/日群と対照群のBP_{ND}値はWilcoxon rank sum検定を用いて解析した。有意水準はBonferroni correctionにより、$p<0.025$と設定された。

安 全 性：安全性に関する記載なし。

PET：Positron Emission Tomography

Arakawa, R. et al.：Int J Neuropsychopharmacol 22(4)：278, 2019

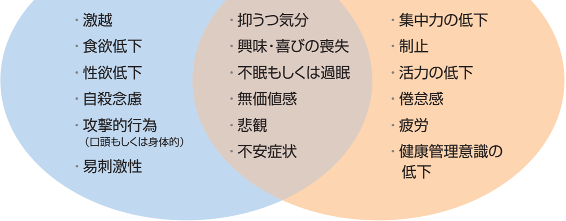
〔本研究はファイザー社（現ヴィアトリス社）の資金により行われた。また本論文の著者のうち1名はファイザー社（現ヴィアトリス社）の社員である。〕

うつ病とモノアミン

うつ病は、セロトニンが関与する症状とノルアドレナリンが関与する症状が存在すると考えられています。

● うつ病症状におけるセロトニンおよびノルアドレナリンの関係性

セロトニン
ノルアドレナリン



- 激越
- 食欲低下
- 性欲低下
- 自殺念慮
- 攻撃的行為（口頭もしくは身体的）
- 易刺激性

- 抑うつ気分
- 興味・喜びの喪失
- 不眠もしくは過眠
- 無価値感
- 悲観
- 不安症状

- 集中力の低下
- 制止
- 活力の低下
- 倦怠感
- 疲労
- 健康管理意識の低下

Briley, M. et al. : Neuropsychiatr Dis Treat 6 : 647, 2010

「禁忌を含む使用上の注意」等はDI頁をご参照ください。

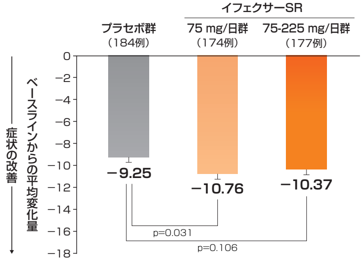
イフェクサーSRの有用性

国内第3相臨床試験：B2411263試験

イフェクサーSR 75 mg/日群は、プラセボ群に比べて、HAM-D$_{17}$合計点を有意に低下させることが検証されましたが、75-225 mg/日群では検証されませんでした。

● HAM-D$_{17}$合計点のベースラインからの変化量（8週治療期終了時・中止時）†

［主要評価項目，承認時評価資料］ 検証的解析結果



Error bar：標準誤差

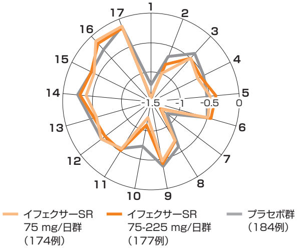
†：投与終了時の値が欠測の場合は、直前の評価値（非欠測値）で補完（LOCF, Last Observation Carried Forward）

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

有意水準0.05（両側検定）

● HAM-D$_{17}$項目別ベースラインからの変化量（8週治療期終了時・中止時）†

［主要評価項目，承認時評価資料］ 副次解析



HAM-D$_{17}$評価項目

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

副作用発現率は、イフェクサーSR 75 mg/日群55.2%、75-225 mg/日群70.0%、プラセボ群40.4%でした。

● 副作用発現率（いずれかの群で発現率5%以上）

	プラセボ群（183例）	イフェクサーSR 75 mg/日群（174例）	イフェクサーSR 75-225 mg/日群（180例）
悪心	18(9.8%)	34(19.5%)	50(27.8%)
傾眠	13(7.1%)	20(11.5%)	28(15.6%)
便秘	6(3.3%)	16(9.2%)	16(8.9%)
口渇	14(7.7%)	11(6.3%)	18(10.0%)
頭痛	5(2.7%)	11(6.3%)	15(8.3%)
心拍数増加	3(1.6%)	9(5.2%)	12(6.7%)
浮動性めまい	4(2.2%)	7(4.0%)	16(8.9%)
倦怠感	4(2.2%)	7(4.0%)	11(6.1%)
腹部不快感	3(1.6%)	6(3.4%)	9(5.0%)
多汗症	1(0.5%)	3(1.7%)	14(7.8%)

例数（発現割合）

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

目　　的：大うつ病性障害患者に対するイフェクサーSR 75 mg/日（固定用量）およびイフェクサーSR 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。

対　　象：DSM-Ⅳ-TR分類により大うつ病性障害と診断され、MADRS合計点26点以上、QIDS$_{16}$-SR-J合計点16点以上、概括重症度（CGI-S）4以上の20歳以上の外来通院患者538例

方　　法：国内第3相プラセボ対照試験。イフェクサーSR 75 mg/日群（174例）、75-225 mg/日群（180例）、プラセボ群（184例）に無作為に割り付け、被験薬を1日1回食後に投与した。75 mg/日群は37.5 mg/日を1週間投与後、75 mg/日に増量し、計8週間投与した。75-225 mg/日群は37.5 mg/日を1週間投与後、75 mg/日に増量し、以降は4週後まで忍容性に問題なければ1週ごとに75 mg/日ずつ増量した。4週以降は用量の変更は行わず、計8週間投与した。

評価項目：**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（検証的試験）、HAM-D$_{17}$項目別ベースラインから治療期終了（8週）・中止時までの変化量（副次解析）

［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、CGI-S、不安・身体症状スコア、HAM-D$_6$合計点、QIDS$_{16}$-SR-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、MADRS項目別ベースラインから治療期終了（8週）・中止時までの変化量、各評価時点における全般改善度（CGI-I）、HAM-D$_{17}$寛解率、効果不十分例（増量直前にCGI-Iスコアが4以上）のなかで、本剤増量後にCGI-Iが改善または悪化（不変）した患者の割合等

寛解：HAM-D$_{17}$合計点が7点以下

安全性評価項目：有害事象　等

解析計画：ベースラインから治療期終了時評価（LOCF）までのHAM-D$_{17}$変化量について、投与群を因子、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（ANCOVA）モデルに基づいて、（1）プラセボ群と75 mg/日（固定用量）群、および（2）プラセボ群と75-225 mg/日（可変用量）群を比較した。主要評価項目については、有意水準を0.05（両側検定）として、（1）で統計的有意差が認められたときだけ（2）を実施することで、第Ⅰ種の過誤確率の増大を制御した。各評価時点において観測されたベースラインからの変化量について、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインスコアを含めた反復測定データの混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。この解析では、主解析の感度分析として、8週時点のみで各実薬群とプラセボ群の対比較を計画した。反応率および寛解率について、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モデルに基づいて、投与群間で対比較した。事前に計画した解析に加えて、主要評価項目の副次解析として、HAM-D$_{17}$項目別ベースラインからの変化量（8週治療期終了時・中止時）、不安・身体症状スコアのベースラインからの変化量（8週治療期）およびサブグループ解析として、効果不十分例（増量直前にCGI-Iスコアが4以上）のなかで、本剤増量後にCGI-Iが改善または悪化（不変）した患者の割合を検討し、国内承認審査の過程で評価を受けた。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週時（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ANCOVAモデルを用いて投与群間で比較した。CGI-Iは、8週時（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ANCOVAモデルを用いて投与群間で対比較した。

安 全 性：副作用（臨床検査値の異常を含む）は、イフェクサーSR 75 mg/日群で174例中96例（55.2%）、75-225 mg/日群で180例中126例（70.0%）、プラセボ群で183例中74例（40.4%）に認められ、主な副作用は、イフェクサーSR 75 mg/日群で悪心34例（19.5%）、傾眠20例（11.5%）、便秘16例（9.2%）、75-225 mg/日群で悪心50例（27.8%）、傾眠28例（15.6%）、口渇18例（10.0%）、プラセボ群で悪心18例（9.8%）、口渇14例（7.7%）、傾眠13例（7.1%）であった。本試験において死亡が2例（プラセボ群、75-225 mg/日群で自殺既遂各1例）、死亡以外の重篤な有害事象として「貧血」がプラセボ群で1例、「メニエール病」が75 mg/日群で1例に認められた。また有害事象による投与中止は22例（プラセボ群3例、75 mg/日群9例、75-225 mg/日群10例）に認められ、主なものは、イフェクサーSR 75 mg/日群でうつ病（2例）、75-225 mg/日群で悪心（2例）、プラセボ群で倦怠感（2例）であった。

LOCF（Last Observation Carried Forward）：投与終了時の値が欠測の場合は、直前の評価週の値（非欠測値）で補完する方法
ANCOVA（Analysis of Covariance）：共分散分析
MMRM（Mixed effect Models for Repeated Measures）

社内資料：国内第3相試験（B2411263試験）より作図（承認時評価資料）
Higuchi, T. et al.：Int Clin Psychopharmacol 31（1）：8, 2016
〔本論文の著者にファイザー社（現ヴィアトリス社）より講演料、コンサルタント料などを受領している者が含まれる。〕

ジェイゾロフトの用法及び用量

通常、成人にはセルトラリンとして1日25 mgを初期用量とし、1日100 mgまで漸増し、1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により1日100 mgを超えない範囲で適宜増減する。

イフェクサーSRの用法及び用量

通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5 mgを初期用量とし、1週後より1日75 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75 mgずつ行うこと。

イフェクサーSRは、
不安症状や意欲低下などの多様な症状を呈する
うつ病患者さんの治療に貢献します

日本標準商品分類番号　871179

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）　薬価基準収載

イフェクサー® SR カプセル 37.5mg・75mg

EFFEXOR® SR CAPSULES

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル

劇薬 処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

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

貯法：室温保存　有効期間：3年

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［10.1参照］

2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］

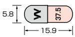
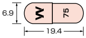
2.4 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量15mL/min未満）のある患者又は透析中の患者［9.2.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イフェクサーSRカプセル37.5mg	イフェクサーSRカプセル75mg
有効成分	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩42.43mg （ベンラファキシンとして37.5mg）	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩84.85mg （ベンラファキシンとして75mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース （カプセル本体） ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース （カプセル本体） ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
イフェクサーSR カプセル37.5mg		W 37.5	キャップ：淡灰色 ボディ：淡紅色 3号硬カプセル 徐放カプセル
イフェクサーSR カプセル75mg		W 75	キャップ：淡紅色 ボディ：淡紅色 1号硬カプセル 徐放カプセル

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告がある。また、本剤の投与により、特に18歳未満の大うつ病性障害患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されているため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］

5.2 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［9.7.2参照］

6. 用法及び用量

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 双極性障害患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.7.3、15.1.1参照］

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.4参照］

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.3参照］

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすことがある。［11.1.5参照］

9.1.6 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状が増悪することがある。

9.1.7 高血圧又は心疾患のある患者

本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれ、症状を悪化させるおそれがある。［8.5、11.1.11参照］

9.1.8 QT延長又はその既往歴のある患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者

QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こす可能性がある。［10.2、11.1.4参照］

9.1.9 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者

皮膚や粘膜の出血、消化管出血等が報告されており、出血傾向が増強することがある。［10.2参照］

9.1.10 前立腺肥大等排尿困難のある患者

ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。

9.2 腎機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。

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

投与しないこと。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。［2.4参照］

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

［16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。［2.3参照］

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

［7.2、7.3、16.6.2参照］

9.5 妊婦

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

9.5.1 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIが投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。

9.5.2 妊娠ラットにベンラファキシン30mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約0.4倍）を経口投与したとき、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた。

9.5.3 妊娠ラットに活性代謝物である*O*-脱メチルベンラファキシン100mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約1.7倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認めら

通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5mgを初期用量とし、1週後より1日75mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75mgずつ行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。増量により不眠症状、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれるおそれがある。[15.1.3参照]

7.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、本剤37.5mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5mgを1日1回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、本剤37.5mg/日ずつ、1日112.5mgを超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[9.3.2、16.6.2参照]

7.3 軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、必要に応じて減量又は投与間隔の延長を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。[9.3.2、16.6.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照]

8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1参照]

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照]

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。[5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1参照]

8.5 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、本剤投与中は、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7、11.1.11参照]

8.6 眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。

8.7 投与中止（突然の中止）又は減量により、攻撃性、軽躁、不安、激越、神経過敏、錯乱、睡眠障害、疲労、傾眠、錯感覚、めまい、痙攣、頭痛、感冒様症状、耳鳴、協調運動障害、振戦、発汗、口内乾燥、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、視覚障害等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

8.8 血清コレステロールの上昇が報告されているので、本剤を長期に投与する場合はコレステロール値の測定を考慮し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

れた。

9.5.4 妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与した実験で、胎児への移行が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施した7～17歳の大うつ病性障害（DSM-Ⅳ注)における分類）患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2参照]

注）DSM-Ⅳ：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-Ⅳ精神疾患の診断・統計マニュアル）

9.7.3 18歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における、プラセボに対する本剤の自殺行動・自殺念慮のリスク比と95%信頼区間は4.97［1.09, 22.72］であり、本剤投与時に自殺行動・自殺念慮のリスクが増加したとの報告がある。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]

9.8 高齢者

肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して投与すること。一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多い。また、高齢者において低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがある。[11.1.3参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6及び一部CYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） [2.2参照]	本剤又は他の抗うつ剤で、併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は14日間以上、本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合は7日間以上の間隔をおくこと。	主にMAO阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） [11.1.1参照]	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強されると考えられる。
* セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、トラマドール塩酸塩含有製剤、メサドン塩酸塩、ペンタゾシン含有製剤、ペチジン塩酸塩含有製剤、タペンタドール塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤、フェンタニル含有製剤、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 [11.1.1参照]	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [11.1.1参照]	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。
	本剤及び*O*-脱メチル体の血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導すると考えられる。
アドレナリン、ノルアドレナリン	これらの薬剤（特に注射剤）との併用により、心血管作用（血圧上昇等）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。
出血傾向が増強する薬剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリン等の抗凝固剤 [9.1.9参照]	出血傾向が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	SNRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
ハロペリドール [16.7.1参照]	ハロペリドールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	機序不明
イミプラミン塩酸塩 [16.7.3参照]	イミプラミンの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	

11.1.7 **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 **横紋筋融解症**（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 **無顆粒球症**（頻度不明）、**再生不良性貧血**（頻度不明）、**汎血球減少症**（頻度不明）、**好中球数減少**（0.2%）、**血小板数減少**（0.2%）

必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.10 **間質性肺疾患**（頻度不明）

11.1.11 **高血圧クリーゼ**（頻度不明）

血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。[8.5、9.1.7参照]

11.1.12 **尿閉**（0.2%）

導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症	じん麻疹	血管浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	傾眠（26.9%）、浮動性めまい（24.4%）、頭痛（19.3%）、不眠症（16.0%）	易刺激性、異常感覚（錯感覚、感覚鈍麻等）、筋緊張亢進（筋骨格硬直、筋痙縮等）、振戦	躁病、激越、落ち着きのなさ、幻覚、せん妄、異常な夢（悪夢等）、無感情、失神、味覚異常、リビドー減退、アカシジア、ジスキネジー、ミオクローヌス	錯乱状態、神経過敏、鎮静、離人症、錐体外路障害（ジストニーを含む）、協調運動障害、平衡障害
消化器	悪心（33.5%）、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等）（27.2%）、口内乾燥（24.3%）、嘔吐、下痢	食欲減退		膵炎、歯ぎしり
感覚器	調節障害	耳鳴、視覚障害		散瞳、閉塞隅角緑内障
循環器	動悸（13.2%）	血圧上昇、頻脈	血圧低下、起立性低血圧	
血液			異常出血（斑状出血、粘膜出血、胃腸出血等）	出血時間延長
肝臓	肝機能検査値異常（ALT・AST・γ-GTP・LDH・Al-P・血中ビリルビンの上昇等）（10.0%）			肝炎
泌尿器・生殖器	排尿困難	頻尿	月経障害、射精障害、勃起不全	尿失禁、オルガズム障害、無オル

シメチジン [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	シメチジンの薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、エリスロマイシン、リトナビル等 [16.7.4参照]	本剤及び*O*-脱メチル体の血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	CYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤）の併用による本剤の副代謝経路の阻害が報告されている。
メトプロロール酒石酸塩 [16.7.6参照]	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
	メトプロロールの降圧作用が減弱するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 [16.7.8参照]	インジナビルの血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
リスペリドン [16.7.7参照]	リスペリドンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤の薬物代謝酵素（CYP2D6）の阻害作用により、リスペリドンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.8、11.1.4参照]	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（0.2%）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経失調等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[10.2参照]

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。[9.8参照]

11.1.4 QT延長（0.5%）、**心室頻拍（torsades de pointesを含む）**（頻度不明）、**心室細動**（頻度不明）

[9.1.8、10.2参照]

11.1.5 痙攣（0.2%）

[9.1.5参照]

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）があらわれることがある。

				ガズム症
代謝・内分泌		血中コレステロール増加	低ナトリウム血症	血中プロラクチン増加
その他	体重減少、発汗（寝汗等）、無力症（疲労、倦怠感等）	ほてり、体重増加	あくび、悪寒、呼吸困難、脱毛症、骨折	

13. 過量投与

海外の市販後において、本剤の過量投与、又は他剤やアルコールを併用した本剤の過量投与が報告されている。

13.1 症状

頻脈、意識レベルの変化、散瞳、発作、嘔吐であり、心電図の変化（QT延長、脚ブロック、QRSの延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、横紋筋融解症、回転性めまい、肝臓壊死、セロトニン症候群及び死亡も報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 服用時の注意

カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりせず、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施した大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3参照]

15.1.2 主に50歳以上を対象に実施した海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与した患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

15.1.3 健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤225mg以上を投与したとき、チラミン昇圧反応の抑制が報告されており、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれる可能性がある。また、国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）では、本剤75mgより高用量を投与したとき、軽微な不眠傾向が認められた。[7.1参照]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

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

●その他詳細は電子添文をご参照ください。 ●「禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご留意ください。

＊イフェクサーSRカプセル電子添文 2023年1月改訂(第5版)

製造販売元
ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
文献請求先及び問い合わせ先：メディカルインフォメーション部

プロモーション提携
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8
文献請求先及び問い合わせ先：くすり情報センター

VIATRIS
Sumitomo Pharma

2023年3月作成
EFX39L036D