

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
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

イフェクサー®SR カプセル 37.5 mg
イフェクサー®SR カプセル 75 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	イフェクサー®SR カプセル 37.5 mg イフェクサー®SR カプセル 75 mg	有効成分	ベンラファキシン塩酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	871179
提出年月		平成 28 年 11 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
セロトニン症候群	4	自殺念慮／自殺企図	15	軽度又は中等度肝機能障害患者における安全性	28
痙攣	5	躁病／軽躁	17	軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性	29
離脱症候群	6	異常出血：斑状出血／血腫／鼻出血／点状出血（生命を脅かす出血に至る）	18		
血圧上昇／高血圧クリーゼ／心拍数増加	7	閉塞隅角緑内障	19		
QT 延長／トルサード ド ポアント (TdP)	9	敵意・攻撃性	20		
脂質への影響	10	虚血性心疾患	21		
低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合症候群 (SIADH)	11	悪性症候群	22		
皮膚粘膜眼症候群 (SJS)／中毒性表皮壊死融解症 (TEN)／多形紅斑	12	横紋筋融解症	23		
アナフィラキシー	13	無顆粒球症／再生不良性貧血／汎血球減少症／好中球数減少／血小板数減少	24		
尿閉	14	間質性肺疾患	25		
		増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠，血圧上昇等）	26		
1.2. 有効性に関する検討事項					
高用量投与時における有効性			30 頁		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要	
	頁		頁
通常の医薬品安全性監視活動	31	通常のリスク最小化活動	34
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動	
使用成績調査	31	医療従事者向け資材の作成・配布	34
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁	患者向け資材の作成・配布	34
使用成績調査	33		

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 11 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015年9月28日	薬効分類	871179
再審査期間	8年	承認番号	①22700AMX01007000 ②22700AMX01008000
国際誕生日	1993年9月23日		
販売名	①イフェクサー®SRカプセル37.5 mg ②イフェクサー®SRカプセル75 mg		
有効成分	ベンラファキシン塩酸塩		
含量及び剤型	①イフェクサー®SRカプセル37.5mg 1カプセル中ベンラファキシン塩酸塩42.43 mg (ベンラファキシンとして37.5 mg) ②イフェクサー®SRカプセル75 mg 1カプセル中ベンラファキシン塩酸塩84.85 mg (ベンラファキシンとして75 mg)		
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週間後より1日75 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75 mgずつ行うこと。		
効能又は効果	うつ病・うつ状態		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：
平成 28 年 1 月 15 日

変更内容の概要：

1. 「1.1. 安全性検討事項」，「2. 医薬品安全性監視計画の概要」および「4. リスク最小化計画の概要」の市販直後調査に関する記載を削除した。また，「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.3. リスク最小化計画の一覧」の表中の「市販直後調査」の「実施状況」：「実施中」から「終了」に変更した。
2. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」，「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の表中の「使用成績調査」の「実施状況」：「実施予定」から「実施中」に変更した。

変更理由：

1. 市販直後調査が終了したため。
2. 使用成績調査を開始したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
セロトニン症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験におけるセロトニン症候群¹⁾（因果関係を問わない）の発現割合は、国内短期投与試験のプラセボ群で0%（0/183例）、本剤群で0.2%（2/924例）と極めて低く、外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験では認められなかった。一方、本剤の海外製造販売後の自発報告においてセロトニン症候群の副作用が報告されていること、他のSNRIおよびSSRIにおいても副作用の報告があること、さらにモノアミン酸化酵素阻害薬（MAOIs）およびセロトニン作動薬の併用により当該事象の発現リスクが増大することが報告されていることから^{2,3)}、重要な特定されたリスクとした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) MedDRA 基本語「Serotonin syndrome」2) Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.3) Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. Ann Pharmacother 2008;42:1290-7.
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「併用禁忌」「併用注意」「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

痙攣	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験における痙攣に関連する有害事象⁴⁾（因果関係を問わない）の発現割合は、国内短期投与試験のプラセボ群で0%（0/183例）、本剤群で0.2%（2/924例）と極めて低く、外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験では認められなかった。一方、発現機序は明確でないが、海外製造販売後の自発報告において痙攣の副作用が報告されていること、他のSNRIおよびSSRIにおいても報告があることから⁵⁾、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>4) SMQ「Convulsion」の狭域に該当する基本語 5) Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. Int J Clin Pract. 2005;59:1435-40.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

離脱症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において離脱症候群に関連する有害事象⁶⁾が認められており、海外製造販売後の自発報告において離脱症候群の副作用が報告されている。また、他のSNRIおよびSSRIにおいても報告があることから、重要な特定されたリスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

離脱症候群に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	25.1% (46/183例)	29.5% (273/924例)
外国短期可変用量試験	11.2% (47/419例)	47.0% (197/419例)
外国短期固定用量試験	3.6% (3/83例)	11.5% (19/165例)

6) SMQ「Drug withdrawal」の狭域および広域に該当する基本語およびMedDRA基本語「Anxiety」「Chills」「Confusional state」「Crying」「Diarrhoea」「Disturbance in attention」「Dizziness」「Somnolence」「Muscle contractions involuntary」「Myoclonus」「Fatigue」「Headache」「Hypomania」「Coordination abnormal」「Insomnia」「Irritability」「Feeling jittery」「Myalgia」「Nausea」「Paraesthesia」「Depression」「Hyperhidrosis」「Tachycardia」「Tremor」「Mood altered」「Vertigo」「Abnormal dreams」「Vomiting」「Asthenia」「Yawning」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 患者向け資材の作成・配布

【選択理由】

- 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供：医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
- 患者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

血圧上昇／高血圧クリーゼ／心拍数増加

重要な特定されたリスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において高血圧クリーゼは報告されていないものの臨床的に意味のある血圧上昇（収縮期/拡張期）および心拍数増加⁷⁾が確認されている。また，海外製造販売後の自発報告において，血圧上昇／高血圧クリーゼ／心拍数増加の副作用が報告されており⁸⁾，他のSNRIにおいても報告があることから，重要な特定されたリスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

臨床的に意味のある血圧上昇⁷⁾の発現割合

	収縮期		拡張期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	3.3% (6/183例)	10.1% (92/915例)	7.1% (13/183例)	16.4% (150/915例)
外国短期可変用量試験	3.9% (16/413例)	7.5% (31/414例)	7.3% (30/413例)	10.9% (45/414例)
外国短期固定用量試験	9.8% (8/82例)	8.0% (13/162例)	4.9% (4/82例)	8.6% (14/162例)

脈拍数増加を指標とした臨床的に意味のある心拍数増加⁷⁾の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	4.9% (9/183例)	14.4% (132/914例)
外国短期可変用量試験	3.6% (15/413例)	4.8% (20/414例)
外国短期固定用量試験	8.5% (7/82例)	1.9% (3/162例)

7) 臨床的に意味のある変動に関する基準

項目	基準
収縮期血圧	140 mm Hg 以上 かつ ベースライン値より 20 mm Hg 以上上昇した場合
拡張期血圧	90 mm Hg 以上 かつ ベースライン値より 10 mm Hg 以上上昇した場合
脈拍数	100 回/分を上回る かつ ベースライン値より 15 回/分以上増加した場合

8) SMQ 「Hypertension」の狭域および MedDRA 基本語 「Tachycardia」 「Radial pulse increased」 「Heart rate increased」 「Maximum heart rate increased」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
--	--

QT 延長／トルサード ド ポアント (TdP)

重要な特定されたリスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において QT 延長に関連する有害事象⁹⁾が認められたが、プラセボ群との差は認められなかった。しかしながら、海外製造販売後の自発報告において QT 延長／トルサード ド ポアント (TdP) の副作用が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

QT 延長に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	0.5 % (1/183例)	0.6 % (6/924例)
外国短期可変用量試験	0.5 % (2/419例)	0.5 % (2/419例)
外国短期固定用量試験	1.2 % (1/83例)	0.6 % (1/165例)

9) SMQ 「Torsade de pointes/QT prolongation」の狭域または広域および MedDRA 基本語 「Syncope」 「Sudden death」 「Ventricular fibrillation」 「Ventricular flutter」 「Convulsion」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

脂質への影響

重要な特定されたリスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において臨床的に意味のある血清コレステロール増加¹⁰⁾ および脂質代謝異常に関連する有害事象¹¹⁾ が認められており、海外製造販売後の自発報告において脂質代謝異常の副作用が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

臨床的に意味のある血清コレステロール増加の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	1.1% (2/181例)	5.7% (51/890例)
外国短期可変用量試験	1.3% (5/379例)	2.9% (11/384例)
外国短期固定用量試験	5.3% (4/75例)	4.2% (6/144例)

脂質代謝異常に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	1.6% (3/183例)	3.6% (33/924例)
外国短期可変用量試験	0.2% (1/419例)	0% (0/419例)
外国短期固定用量試験	1.2% (1/83例)	0% (0/165例)

10) 臨床的に意味のある血清コレステロール増加に関する基準：基準値上限超かつベースライン値より 50 mg/dL 以上増加

11) SMQ 「Dyslipidaemia」の狭域に該当する基本語

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合症候群（SIADH）

重要な特定されたリスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験における低ナトリウム血症（因果関係を問わない）の発現割合は，国内短期投与試験のプラセボ群で0%（0/183例），本剤群で0.6%（6/924例）と極めて低く，外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験では認められなかった。また国内外短期臨床試験において SIADH¹²⁾（因果関係を問わない）は認められなかった。一方，発現機序は明確でないが，本剤の海外製造販売後の自発報告において低ナトリウム血症／SIADHの副作用が報告されており，他のSNRI およびSSRI においても副作用の報告があること，高齢者において SIADH の発現リスクが増大する可能性が報告されている^{13,14)}ことから，重要な特定されたリスクとした。

12) SMQ「Hyponatraemia/SIADH」の狭域または広域に該当する基本語

13) Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in Relation to Treatment with Antidepressants: A Survey of Reports in the World Health Organization Data Base for Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions. *Pharmacotherapy* 1997;17:348-52.

14) De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, et al. Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature. *Psychosomatics*. 2014. 01. 010.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」「高齢者への投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

皮膚粘膜眼症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）／多形紅斑

重要な特定されたリスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において皮膚粘膜眼症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）／多形紅斑¹⁵⁾（因果関係を問わない）は報告されていないが、海外製造販売後の自発報告において皮膚粘膜眼症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）／多形紅斑の副作用が報告されている。また、発現機序は明確でないが、他のSNRIおよびSSRIにおいても報告があることから、重要な特定されたリスクとした。

15) SMQ「Severe cutaneous adverse reactions」の狭域に該当する基本語

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。なお、製造販売後において皮膚粘膜眼症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）／多形紅斑の発現が認められた場合には、使用成績調査の症例を含め十分な情報収集に努めることにより網羅的に監視を強化する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験においてアナフィラキシー関連有害事象¹⁶⁾（因果関係を問わない）は報告されていないが、海外製造販売後の自発報告においてアナフィラキシーの副作用が報告されている。また、発現機序は明確でないが、他のSNRIおよびSSRIにおいても報告があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>16) SMQ「Anaphylactic reaction」の狭域に該当する基本語</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。 <p>なお、製造販売後においてアナフィラキシーの発現が認められた場合には、使用成績調査の症例を含め十分な情報収集に努めることにより網羅的に監視を強化する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

尿閉

重要な特定されたリスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において尿閉（因果関係を問わない）の発現割合は低かったが、本剤群のみで認められた。また、海外製造販売後の自発報告において尿閉の副作用が報告されていること、および他の SNRI においても報告があることから、重要な特定されたリスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

尿閉の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	0% (0/183例)	0.2% (2/924例)
外国短期可変用量試験	0% (0/419例)	0.5% (2/419例)
外国短期固定用量試験	0% (0/83例)	1.8% (3/165例)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

自殺念慮／自殺企図

重要な潜在的リスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において自殺関連事象¹⁷⁾が認められたが、発現割合は低かった。一方、海外製造販売後の自発報告において自殺念慮／自殺企図の副作用が報告されていること、および海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かったと報告されたことから¹⁸⁾、重要な潜在的リスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

自殺関連事象（因果関係を問わない）の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験 ^{a)}	0.5% (1/183例)	1.4% (13/924例)
外国短期可変用量試験 ^{b)}	0.7% (3/419例)	1.2% (5/419例)
外国短期固定用量試験 ^{c)}	0% (0/83例)	1.8% (3/165例)

a) 国内短期投与試験：220-JA 試験，816-JA 試験，817-JA 試験，B2411263 試験

b) 外国短期可変用量試験：208-US 試験，209-US 試験，211-US 試験，360-CA 試験

c) 外国短期固定用量試験：367-EU 試験

17) SMQ 「Suicide/self-injury」の狭域に該当する基本語

18) Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009;339:b2880. doi:10.1136/bmj.b2880 (Published 11 August 2009).

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」「小児等への投与」「その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 2. 患者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供：医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。 • 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 • 患者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
--	---

躁病／軽躁

重要な潜在的リスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において躁病／軽躁¹⁹⁾が認められており，海外製造販売後の自発報告において躁病／軽躁の副作用が報告されている。

しかしながら，躁病／軽躁は，主に双極性障害患者に対して抗うつ薬を誤って投与した場合のリスクとも考えられていること，および当初大うつ病性障害と診断された患者の一定数が，その後双極性障害と診断されることが知られていることを踏まえ²⁰⁾，重要な潜在的リスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

躁病／軽躁（因果関係を問わない）の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	0% (0/183例)	0.6% (6/924例)
外国短期可変用量試験	0% (0/419例)	0.2% (1/419例)
外国短期固定用量試験	0% (0/83例)	0% (0/165例)

19) MedDRA 基本語「Mania」および「Hypomania」

20) うつ病 (DSM-5) /大うつ病性障害. 監訳：高橋三郎，大野裕，訳：染矢俊幸，神庭重信，尾崎紀夫，三村将，村井俊哉. 日本語版用語監修：日本精神神経学会. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 原著：American Psychiatric Association. 東京：医学書院；2014：p.160-167.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

異常出血：斑状出血／血腫／鼻出血／点状出血（生命を脅かす出血に至る）

重要な潜在的リスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において出血に関連する有害事象²¹⁾が認められたが、国内短期投与試験および外国短期固定用量試験における本剤群の発現割合はプラセボ群に比べて高くなかった。一方、海外製造販売後の自発報告において異常出血の副作用が報告されていること、および疫学研究において、セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤の使用と胃腸出血やその他の出血との間に関連性が認められ、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ワルファリン、その他の抗凝固薬と併用したときは、さらにリスクが上昇することがあると報告されていることから²²⁾、重要な潜在的リスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

出血に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現割合

	プラセボ群	本剤群
国内短期投与試験	4.4%（8/183例）	1.4%（13/924例）
外国短期可変用量試験	2.4%（10/419例）	3.6%（15/419例）
外国短期固定用量試験	2.4%（2/83例）	1.8%（3/165例）

21) SMQ「Haemorrhage terms (excl laboratory terms)」の狭域または広域に該当する基本語

22) de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging* 2011;28:345-67.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「併用注意」「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

閉塞隅角緑内障	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において緑内障に関連する有害事象²³⁾（因果関係を問わない）は報告されていない。一方で、海外製造販売後の自発報告において緑内障の副作用が報告されていること、および発現機序は明確でないが、他のSNRIおよびSSRIにおいても報告があることから²⁴⁾、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>23) SMQ「Glaucoma」の狭域に該当する基本語 24) Seitz DP, Campbell RJ, Bell CM, et al. Short-term exposure to antidepressant drugs and risk of acute angle-closure glaucoma among older adults. J Clin Psychopharmacol. 2012;32:403-7.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後において閉塞隅角緑内障の発現が認められた場合には、使用成績調査の症例を含め十分な情報収集に努めることにより網羅的に監視を強化する。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

敵意・攻撃性

重要な潜在的リスクとした理由：

外国短期可変用量試験における敵意・攻撃性に関連する有害事象²⁵⁾（因果関係を問わない）の発現割合は、プラセボ群で1.2%（5/419例）、本剤群で0.7%（3/419例）と極めて低く、国内短期投与試験および外国短期固定用量試験では認められなかった。一方、海外製造販売後の自発報告において敵意・攻撃性の副作用が報告されている。SNRI および SSRI においても報告があるが、報告の多くは、躁うつ病の患者、脳の器質的障害または統合失調症の素因のある患者、衝動性が高い併存障害を有する患者に投与したことによると考えられ²⁶⁾、本剤との因果関係は明確でないことから、重要な潜在的リスクとした。

25) SMQ「Hostility/aggression」の狭域に該当する基本語

26) 厚生労働省. 平成21年度第1回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 配布資料 2-4 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等について.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成・配布

【選択理由】

- 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供：医療従事者および患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
- 患者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

虚血性心疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした国内外短期臨床試験における虚血性心疾患に関連する有害事象²⁷⁾（因果関係を問わない）の発現割合は、国内短期投与試験のプラセボ群で0%（0/183例）、本剤群で0.2%（2/924例）と極めて低く、外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験では認められなかった。一方、海外製造販売後の自発報告において虚血性心疾患の副作用が報告されている。メタ・アナリシスの結果から、SSRIの使用により心血管疾患の発現リスクを増大させるとの報告がある^{28,29)}。一方で、SSRIの使用が保護的に働くといった報告や³⁰⁾、うつ病自体が心血管疾患や脳卒中のリスクの発現リスクを高めるといった報告もある^{31,32)}。そのため、本剤と虚血性心疾患の発現の因果関係は明確でないと考えられることから、重要な潜在的リスクとした。

27) SMQ「Ischaemic heart disease」の狭域に該当する基本語

28) Tata LJ, West J, Smith C, et al. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. *Heart*. 2005;91:465-71.

29) Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, et al. A secondary analysis of a duration response association between selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of acute myocardial infarction in the aging population. *Ann Epidemiol*. 2008;18:316-21.

30) Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:972-9.

31) Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65:201-10.

32) Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1241-9.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

現時点でリスク最小化活動は実施しない。

【選択理由】

通常および追加の安全性監視活動の結果に応じてリスク最小化活動の要否を検討する。

悪性症候群	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において悪性症候群（因果関係を問わない）は報告されていないが、海外製造販売後の自発報告において悪性症候群の副作用が報告されていること、および他の SNRI や SSRI においても副作用の報告があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後において悪性症候群の発現が認められた場合には、使用成績調査の症例を含め十分な情報収集に努めることにより網羅的に監視を強化する。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

横紋筋融解症

重要な潜在的リスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において横紋筋融解症³³⁾（因果関係を問わない）は報告されていないが、海外製造販売後の自発報告において横紋筋融解症の副作用が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした。

33) SMQ「Rhabdomyolysis/myopathy」の狭域に該当する基本語

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

- 製造販売後において横紋筋融解症の発現が認められた場合には、使用成績調査の症例を含め十分な情報収集に努めることにより網羅的に監視を強化する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

無顆粒球症／再生不良性貧血／汎血球減少症／好中球数減少／血小板数減少

重要な潜在的リスクとした理由：

大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験における好中球数減少（因果関係を問わない）および血小板数減少（因果関係を問わない）の発現割合は，国内短期投与試験のプラセボ群でどちらも 0%（0/183 例），本剤群ではそれぞれ 0.2%（2/924 例）および 0.3%（3/924 例）と極めて低く，外国短期可変用量試験および外国短期固定用量試験では認められなかった。一方で，本剤の海外製造販売後の自発報告において無顆粒球症／再生不良性貧血／汎血球減少症／好中球数減少／血小板数減少の副作用³⁴⁾が報告されており，また，他の SNRI や SSRI においても副作用の報告があることから，重要な潜在的リスクとした。

34) SMQ「Agranulocytosis」の狭域に該当する基本語，MedDRA 基本語「Neutrophil count decreased」「Platelet count decreased」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

間質性肺疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 大うつ病性障害患者を対象とした本剤の国内外短期臨床試験において間質性肺疾患³⁵⁾（因果関係を問わない）は報告されていないが、海外製造販売後の自発報告において間質性肺疾患の副作用が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>35) SMQ「Interstitial lung disease」の狭域に該当する基本語</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。 <p>なお、製造販売後において間質性肺疾患の発現が認められた場合には、使用成績調査の症例を含め十分な情報収集に努めることにより網羅的に監視を強化する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠， 血圧上昇等）

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は高用量では，セロトニン作用に加えてノルアドレナリン作用が出現するとの報告^{36,37)}がある。大うつ病性障害患者を対象とした国内外短期臨床試験において不眠および血圧上昇が報告されているが，これらの事象の発現割合と最終投与量または最頻投与量との間に明確な関係は認められなかったことから重要な潜在的リスクとした。

<国内外短期臨床試験における発現割合>

• 不眠

国内第3相プラセボ対照試験（B2411263試験）におけるHAM-D睡眠障害スコア³⁸⁾のベースラインから最終評価時点までの平均変化量は，本剤 75 mg～225 mg 群で-1.45（標準誤差0.13），プラセボ群で-1.52（標準誤差0.13）であり，本剤 75 mg～225 mg 群ではスコアの減少の程度がプラセボ群より悪かった。一方，国内短期投与試験では不眠関連の有害事象³⁹⁾の発現割合は，プラセボ群で3.8%（7/183例），最終投与量が18.75 mgの被験者で17.8%（63/353例），37.5 mgで16.9%（12/71例），75 mgで13.2%（56/425例），150 mgで20.5%（58/283例），225 mgで2.8%（4/144例）であり，最終投与量が225 mgの被験者を除きプラセボ群に比べ高かったものの，本剤の最終投与量と不眠関連の有害事象の発現との間に明確な関係は認められなかった。

• 血圧上昇

国内外短期臨床試験において，本剤の最頻投与量が高くなると，血圧上昇の割合がわずかながら高くなる傾向がみられたものの，最頻投与量と血圧上昇の発現割合との間に明確な関係は認められなかった。

最頻投与量別の臨床的に意味のある収縮期血圧上昇⁷⁾の発現割合

	プラセボ	37.5 mg	75 mg	150 mg	225 mg
国内短期 投与試験	3.3% (6/183例)	9.0% (7/78例)	8.7% (37/423例)	14.5% (39/269例)	6.3% (9/144例)
外国短期 可変用量試験	3.9% (16/413例)	0% (0/3例)	6.7% (14/210例)	8.9% (18/203例)	5.5% (5/91例)
外国短期 固定用量試験	9.8% (8/82例)	-	12.3% (10/81例)	3.7% (3/81例)	-

最頻投与量別の臨床的に意味のある拡張期血圧上昇⁷⁾の発現割合

	プラセボ	37.5 mg	75 mg	150 mg	225 mg
国内短期 投与試験	7.1% (13/183例)	11.5% (9/78例)	15.4% (65/423例)	21.2% (57/269例)	13.2% (19/144例)
外国短期 可変用量試験	7.3% (30/413例)	0% (0/3例)	9.5% (20/210例)	11.8% (24/203例)	11.0% (10/91例)
外国短期 固定用量試験	4.9% (4/82例)	-	9.9% (8/81例)	7.4% (6/81例)	-

	<p>36) Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. et al. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Arch Gen Psychiatry, 2000;57:503-509</p> <p>37) Debonnel G, Saint-André E, Hébert C. et al. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. Int J Neuropsychopharmacol, 2007;10:51-61</p> <p>38) 項目 4 (入眠障害), 5 (熟眠障害) および 6 (早朝睡眠障害) の合計スコア [Clearly, P. and Guy, W. Factor analysis of the Hamilton depression scale. Drugs Exptl. Clin. Res., 1977; 1: 115-120]</p> <p>39) 初期不眠症, 不眠症, 中期不眠症, 睡眠障害, 早朝覚醒型不眠症, 睡眠異常</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。 <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書による情報提供：医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。 • 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
--	---

重要な不足情報

軽度又は中等度肝機能障害患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

軽度又は中等度の肝機能障害を有する日本人患者での使用経験はないが、製造販売後にこのような患者に使用される可能性は否定できないことから、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

- 使用成績調査：本邦の使用実態下における不足情報を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項に記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成・配布

【選択理由】

- 添付文書による情報提供：医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
- 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 軽度又は中等度の腎機能障害を有する日本人患者での使用経験はないが、製造販売後にこのような患者に使用される可能性は否定できないことから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査：本邦の使用実態下における不足情報を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書による情報提供：医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。 • 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

1.2. 有効性に関する検討事項

高用量投与時における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤高用量投与時の有効性について確認を行うため，有効性に関する検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 本邦の使用実態下での高用量投与時における有効性を使用成績調査にて確認するため。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 セロトニン症候群，痙攣，離脱症候群，血圧上昇／高血圧クリーゼ／心拍数増加，QT 延長／トルサード ド ポアント（TdP），脂質への影響，低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合症候群（SIADH），皮膚粘膜眼症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）／多形紅斑，アナフィラキシー，尿閉，自殺念慮／自殺企図，躁病／軽躁，異常出血：斑状出血／血腫／鼻出血／点状出血（生命を脅かす出血に至る），敵意・攻撃性，虚血性心疾患，無顆粒球症／再生不良性貧血／汎血球減少症／好中球数減少／血小板数減少，間質性肺疾患，増量時 of ノルアドレナリン作用 of 増強（不眠，血圧上昇等），軽度又は中等度肝機能障害患者における安全性，軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】 本剤 of 使用実態下における安全性および有効性 of 検討。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：2016年4月～2020年3月（4年） 登録期間：2016年4月～2019年3月（3年） 調査対象：うつ病・うつ状態と診断され，本剤を少なくとも1回以上投与した症例 予定症例数：本剤 of 12週投与完了例として900例 観察期間：本剤 of 投与開始日から12週，12週 of 服薬を完了した患者は最大52週 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画 of 根拠】 本剤は90カ以上 of 国と地域で承認されており，20年以上 of 豊富な使用経験を有する。本剤 of 重要なリスクはこれら of 使用経験に基づき設定され，必要なリスク最小化策が取られている。また臨床試験 of 結果から国内外で上記事象 of 発現に大きな違いは認められていない。これら of ことから，製造販売後に日本人で顕著にリスクが増大することはないと考えられるが，本剤 of 使用実態下における安全性および有効性を検討するために，本剤 of 12週投与完了例として900例 of 使用成績調査を実施する。</p> <p>本調査により本剤 of 日本 of 使用実態下における安全性および有効性について，以下 of とおり評価できると考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 自社で実施したジェイゾロフト錠 of 使用成績調査 of 最終集計より，安全性解析対象症例3064例¹⁾のうち，投与開始16週までに投与中止と報告された症例は839例（27.4%）であった。ジェ 	

イゾロフト錠の使用成績調査での投与中止割合から本剤の服薬継続例を75%と仮定し、本調査において1,200例の調査登録をすることで、12週の服薬継続症例数を900例程度収集することができると考え、12週の投与完了例数としての目標症例数を900例と設定した。なお、本調査では発現率1%の有害事象を10例程度収集することができることから一定の評価が可能と考えられる。

- 同様に52週の服薬継続の患者については、自社で実施したジェイゾロフト錠の特定使用成績調査（長期使用）の最終集計より、安全性解析対象症例1,069例²⁾のうち、52週の服薬継続症例は369例（34.5%）であった。ジェイゾロフト錠の特定使用成績調査での52週の服薬継続症例の割合から本剤の服薬継続例を30%と仮定し、本調査において1,200例の患者登録により、52週の服薬継続症例数を約400例程度収集することができると考えられる。

¹⁾パニック障害として登録された症例を一部含む。

²⁾自社で実施したジェイゾロフト錠の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）では、使用成績調査を実施した一部の施設において同時に特定使用成績調査の契約を締結し、使用成績調査の症例のうち16週以上投与が継続された患者を全て登録する方法とした。そのため、服用継続率を導くにあたり、特定使用成績調査の登録例に16週未満で投与が中止された症例も加えて1,069例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時及び調査終了時に安全性の検討及び報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 現在の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査

「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の項の使用成績調査参照。
--

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 自殺念慮／自殺企図，増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠，血圧上昇等），軽度又は中等度肝機能障害患者における安全性，軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し，本剤の適正使用を促し，安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入先に提供し，本剤の適正使用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後 6 ヶ月間は 2 ヶ月毎，それ以降は安全性定期報告作成時において当該安全性検討事項に関連する事象の集積状況を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告時</p>
患者向け資材の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 離脱症候群，自殺念慮／自殺企図，敵意・攻撃性</p> <p>【目的】 本リスクに関する情報を患者に提供し，患者の理解を補助することで適正使用を促し，安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入先に提供し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後 6 ヶ月間は 2 ヶ月毎，それ以降は安全性定期報告作成時において当該安全性検討事項に関連する事象の集積状況を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から2,4,6ヵ月後	終了	作成済（2016年8月提出）
使用成績調査	本剤の12週投与完了例として900例	安全性定期報告の時期	実施中	安全性定期報告として報告書を作成する

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	本剤の12週投与完了例として900例	安全性定期報告の時期	実施中	安全性定期報告として報告書を作成する

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 2, 4, 6 ヶ月後 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	<u>終了</u>
医療従事者向け資材の作成・配布	販売開始後 6 ヶ月間は 2 ヶ月毎, それ以降は安全性定期報告作成時	販売開始時より実施中
患者向け資材の作成・配布	販売開始後 6 ヶ月間は 2 ヶ月毎, それ以降は安全性定期報告作成時	販売開始時より実施中