

venlafaxine hydrochloride (JAN)

ベンラファキシン塩酸塩

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

117

【基本電子添文】 イフェクサーSRカプセル2026年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《イフェクサーSRカプセル
37.5・75mg 2015.09.28承認》

イフェクサーSR Effexor SR カプセル37.5・75mg（ヴィアトリ
ス）

【組成】〔徐放カプセル〕：1カプセル中ベンラファキシンと
して37.5mg, 75mg

ベンラファキシン塩酸塩42.43mgはベンラファキシン37.5mg
に相当

【効能・効果】 ①うつ病・うつ状態 ②全般不安症

効能関連注意 ①効能共通：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、投与にあたっては、リス
クとベネフィットを考慮する（重要な基本的注意①～④、特定
背景関連注意①a⑥⑥c、その他の注意①参照） ②うつ病・う
つ状態：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（特定背景関連注意⑥b参照） ③全
般不安症：全般不安症の診断は、DSM[※]等の適切な診断基準に基
づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与する。※：
American Psychiatric Association（米国精神医学会）の
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder（精神疾患
の診断・統計マニュアル）

【用法・用量】 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1回75mgを食後に経口投与。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

用法関連注意 ①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。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現れるおそれがある（その他
の注意③参照） 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、37.5mgを2日に1回投与から
開始し、1週間後に1日1回37.5mg投与に増量する。なお、患者
の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、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（特定背景関連注意③b、薬物
動態⑤b参照） 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（特定背景関連注意③b、薬物動態⑤b参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは中止後2
週間以内の患者（相互作用①参照） ③重度の肝機能障害
（Child-Pugh分類C）のある患者（特定背景関連注意③a③参
照） 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（特定背景関連注意②a③参照）

【重要な基本的注意】 ①うつ症状を呈する患者は希死念慮があ
り、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始
早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化
を注意深く観察する（効能関連注意①、重要な基本的注意②～
④、特定背景関連注意①a⑥⑥c、その他の注意①参照） 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、躁病等が現れる
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（効能関連注意①、重要な
基本的注意①③④、特定背景関連注意①a～d⑥⑥c、その他の
注意①参照） 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（効能関連注意①、重要な基本的注意①②④、特
定背景関連注意①a⑥⑥c、その他の注意①参照） 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現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（効能関連注
意①、重要な基本的注意①～③、特定背景関連注意①a～
d⑥⑥c、その他の注意①参照） ⑤心拍数増加、血圧上昇、高血
圧クリーゼが現れることがあるので、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（特定背景関連注意①g、重大
な副作用⑩参照） 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。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 ⑦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、視覚障害等が現
れることが報告されている。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 ⑧血清コレ
ステロールの上昇が報告されているので、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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往
歴等のある患者 a双極性障害患者：躁転、自殺企図が現れる
ことがある（効能関連注意①、重要な基本的注意①～④、特
定背景関連注意①b⑥⑥c、その他の注意①参照） b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、
自殺企図が現れることがある（効能関連注意①、重要な基本的
注意①～④、特定背景関連注意①a⑥⑥c、その他の注意①参照）
c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（重要な基本的注意②④、特定背景関連

注意①④参照) 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(重要な基本的注意②④、特定背景関連注意①③参照) 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(重大な副作用⑥参照) 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 ⑦高血圧又は心疾患のある患者：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。心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼが現れ、症状を悪化させるおそれがある(重要な基本的注意⑤、重大な副作用⑥参照) ⑧QT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(torsade de pointesを含む)を起こす可能性がある(相互作用②、重大な副作用⑥参照) 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(相互作用②参照) 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 ⑪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 ⑫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。また、本剤は透析ではほとんど除去されない(禁忌④参照) ⑬軽度から中等度の腎機能障害のある患者(薬物動態⑤⑥参照) ⑭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 ⑮重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者：投与しない(禁忌③参照) ⑯軽度から中等度の肝機能障害のある患者(用法関連注意②③、薬物動態⑤⑥参照) ⑰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 ⑱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現れたとの報告がある ⑲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)を経口投与時、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた ⑳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)を経口投与時、受胎能の低下が認められた ㉑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 ㉒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。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(薬物動態③⑥参照) ㉓小児等 ㉔小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない ㉕海外で実施した7～17歳のうつ病性障害(DSM-IV※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(効能関連注意②参照)。※：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) ㉖18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(効能関連注意①、重要な基本的注意①～④、特定背景関連注意①③⑤、その他の注意①参照) ㉗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。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(重大な副作用⑥参照)

【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

①併用禁忌

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(エフビー) ・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) (禁忌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、昏睡等の症状が現れることがある。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	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

②併用注意

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	相互に中枢神経抑制作用を増強させる可能性がある
メチルチオニウム塩化物水和物(メチレンブルー) (重大な副作用⑥参照)	セロトニン症候群が現れるおそれがある	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 ・ベンタゾシン含有製剤 ・ベチジン塩酸塩含有製剤 ・タベンタドール塩酸塩 ・デキストロメトर्फア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 (重大な副作用⑥参照)	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現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	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 (重大な副作用⑥参照)	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現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	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
アデナリン 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	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、アデ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 (特定背景関連注意①①参照)	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	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 (薬物動態⑥a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	機序不明
イミプラミン塩酸塩 (薬物動態⑥c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	
シメチジン (薬物動態⑥e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	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 (薬物動態⑥d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	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 (薬物動態⑥f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	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	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 (薬物動態⑥h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	機序不明
リスベリドン (薬物動態⑥g参照)	リスベ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	本剤の薬物代謝酵素(CYP2D6)の阻害作用により、リスベ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 (特定背景関連注意①①、重大な副作用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

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ①a**セロトニン症候群** (0.1%)：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロームス、自律神経失調等が現れることがあるので、異常が認められた場合には、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（相互作用②参照） ①b**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現れることが多いため、特に注意する。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤を中止し、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。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 ①c**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）が現れることがあるので、これらの症状が現れた場合には、直ちに中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う（特定背景関連注意⑦参照） ①d**QT延長** (0.5%)、**心室頻拍（torsade de pointesを含む）**（頻度不明）、**心室細動**（頻度不明）：（特定背景関連注意①h、相互作用②参照） ①e**痙攣** (0.1%)：（特定背景関連注意①e参照） ①f**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、血管性浮腫等）が現れることがある ①g**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 ①h**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現れた場合には、中止し、適切な処置を行う。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ①i**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** (0.3%)：必要に応じて血液検査を行う ①j**間質性肺炎疾患**（頻度不明） ①k**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（重要な基本的注意⑤、特定背景関連注意①⑧参照） ①l**尿閉** (0.2%)：導尿を実施するなど適切な処置を行う

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	蕁麻疹、痒疹症	血管性浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	傾眠 (24.1%)、浮動性めまい (20.1%)、頭痛 (15.9%)、不眠症 (14.3%)	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、筋痙攣等）、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、ミオクロームス、歯ざしり	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 (28.7%)、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等） (23.5%)、口内乾燥 (20.3%)、嘔吐	食欲減退、下痢		肺炎
感覚器	調節障害	耳鳴	視覚障害	眩暈、閉塞隅角緑内障
循環器	動悸 (10.8%)	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			肝炎

	リルビンの上昇等)			
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 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	発汗（寝汗 等）、無力症 （疲労、倦怠 感等）	ほてり、体重 増加、体重減 少	あくび、悪 寒、呼吸困 難、脱毛症、 骨折	

【過量投与】市販後において、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 ①症状：主な症状として、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 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。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 【適用上の注意】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、そのまま嚙まずに服用するよう指導する。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

【その他の注意】臨床使用に基づく情報 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（効能関連注意①、重要な基本的注意①～④、特定背景関連注意①a⑥b⑥c参照） 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 ③健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤225mg以上を投与時、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現れる可能性がある。また、国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）では、75mgより高用量を投与時、軽微な不眠傾向が認められた（用法関連注意①参照） 【保存等】室温保存。有効期間：3年 【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

【薬物動態】①血中濃度 a単回投与：健康成人男性（各6例）に空腹時単回経口投与時、ベンラファキシン未変化体の血漿中濃度は投与6時間後に最高値に達した。本剤の主代謝物であり薬理活性を有するO-脱メチルベンラファキシン（ODV）の血漿中濃度は投与8～10時間後に最高値に達した。未変化体の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は用量比例性を示さなかった（*：ベンラファキシン換算）

投与量 (mg)	測定物質	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
37.5	未変化体 ODV*	12 ± 7 54 ± 6	9.3 ± 3.3 11.8 ± 3.2	206 ± 178 1,316 ±

				311
75	未変化体 ODV*	33 ± 15 98 ± 19	7.9 ± 2.3 12.3 ± 2.1	505 ± 257 2,462 ± 391
150	未変化体 ODV*	89 ± 65 176 ± 42	9.7 ± 2.5 11.1 ± 2.7	1,830 ± 1,753 4,598 ± 995
225	未変化体 ODV*	101 ± 20 322 ± 22	7.6 ± 1.6 11.7 ± 1.1	1,471 ± 238 8,254 ± 547

⑥反復投与：健康成人男性（各6例）に1日1回7日間反復経口投与時、未変化体及びODVのいずれも反復投与開始3日目には定常状態に到達（*：ベンラファキシン換算）

投与量 (mg)	測定物質	C _{max} (ng/mL) 1日目	C _{max} (ng/mL) 7日目	AUC _{0-2 4 h} (ng・h/mL) 1日目	AUC _{0-2 4 h} (ng・h/mL) 7日目
75	未変化体 ODV*	38 ± 20 104 ± 20	46 ± 24 149 ± 26	485 ± 321 1,732 ± 272	630 ± 403 2,697 ± 430
150	未変化体 ODV*	108 ± 58 196 ± 64	143 ± 90 276 ± 87	1,521 ± 1,021 3,316 ± 1,056	2,186 ± 1,680 5,237 ± 1,728

②吸収 食事の影響：健康成人男性6例に75mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、未変化体及びODVのC_{max}及びAUCに空腹時投与時と食後投与時の差は認められなかった ③分布 a蛋白結合：ヒト血漿又は血清を用いて平衡透析法により測定した未変化体及びODVの蛋白結合率は、いずれも約30% b乳汁中移行（外国人データ）：ベンラファキシン（非徐放化製剤）を服薬中（平均投与量244mg/日）の授乳婦6例の定常状態でのベンラファキシンとODVの乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ2.5倍と2.7倍（特定背景関連注意⑤参照） ④排泄（外国人データ）：健康成人男性9例に¹⁴C-ベンラファキシン50mg（非徐放化製剤）を単回経口投与後48時間で総放射能の87%が尿中に排泄され、その内訳は未変化体（4.7%）、ODV（29.4%）、ODVのグルクロン酸抱合体（26.4%）、その他の代謝物（26.5%） ⑤特定の背景を有する患者（外国人データ） a腎機能障害患者：腎機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを単回経口投与時、未変化体及びODVのAUC_{0-∞}は腎機能の低下に伴い増大する傾向（特定背景関連注意②b参照）

対象	測定物質	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL/F※ (L/h/kg)	CLr (mL/h/kg)
健康成人 (18例)	未変化体 ODV	494 ± 483 2,044 ± 880	2.1 ± 1.4 0.36 ± 0.15	73 ± 37 96 ± 36
軽度腎障害 (6例)	未変化体 ODV	458 ± 244 2,821 ± 886	2.1 ± 1.8 0.26 ± 0.07	36 ± 12 65 ± 26
中等度腎障害 (5例)	未変化体 ODV	844 ± 839 2,047 ± 1,045	1.3 ± 0.6 0.46 ± 0.25	37 ± 16 46 ± 17

※：ODVではCL/F/fm

b肝機能障害患者：Child-PughA又はBの肝機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）を単回経口投与時、肝機能がより低い集団で未変化体のAUC_{0-∞}は高い値を示したが、ODVのAUC_{0-∞}には一定の傾向はみられなかった（用法関連注意②③、特定背景関連注意③b参照）

対象 (例数, 投与量)	測定物質	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL/F※1 (L/h/kg)
健康成人 (20例, 75mg)	未変化体 ODV	769 ± 763 2,861 ± 1,039	2.25 ± 1.75 0.46 ± 0.53
Child-PughA (8例, 37.5mg)	未変化体 ODV	1,823 ± 1,265※2 4,231 ± 2,289※2	0.90 ± 0.83 0.28 ± 0.09
Child-PughB (11例, 37.5mg)	未変化体 ODV	2,407 ± 1,874※2 2,651 ± 977※2	0.62 ± 0.55 0.94 ± 2.10

※1：ODVではCL/F/fm。 ※2：投与量を75mgとした場合の換算値として表記

©CYP2D6遺伝子多型別の薬物動態：CYP2D6の遺伝子型より高代謝型（EM）と低代謝型（PM）に分類された健康成人にそれぞれ75mgを空腹時単回経口投与時、未変化体とODVの血漿中濃度はCYP2D6表現型の影響を受けることを示唆

CYP2D6 表現型	測定物質	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
EM (7例)	未変化体 ODV	40 ± 14 104 ± 27	10.9 ± 2.4 13.6 ± 3.2	591 ± 246 3,078 ± 838
PM (6例)	未変化体 ODV	99 ± 11 23 ± 12	12.7 ± 1.8 14.4 ± 3.6	2,548 ± 451 844 ± 329

⑥薬物相互作用（外国人データ） ④ハロペリドール：健康成人25例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mgの1日2回反復経口投与下において、ハロペリドール2mgを併用単回投与し薬物動態を検討。併用によりハロペリドールのAUCは約70%増加（相互作用②参照） ⑤アルプラゾラム：健康成人16例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mgの1日2回反復経口投与下において、アルプラゾラム2mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、アルプラゾラムのAUCは約30%減少 ③イミプラミン：デキストロメトルフアン（主消失経路はCYP2D6による代謝）及びメフェニトイン（主消失経路はCYP2Cによる代謝）の代謝能が高い健康成人男性27例を2投与群に無作為に割り付け、ベンラファキシン（非徐放化製剤）反復経口投与下において、イミプラミンを併用反復経口投与し薬物動態を検討。併用によりイミプラミンの薬物動態に影響はみられなかったが、イミプラミンの活性代謝物であるデシプラミンのAUCは35%増加（相互作用②参照） ④ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）：健康成人（CYP2D6高代謝能群 [EM] 14例, CYP2D6低代謝能群 [PM] 7例）にケトコナゾール100mgを12時間毎に4回経口投与し、その3回目にベンラファキシン（非徐放化製剤）をEMには50mg, PMには25mgを併用単回投与し薬物動態を検討。併用により、EMではベンラファキシン及びODVのAUCが平均でそれぞれ21%, 23%増加。PMでは併用によるベンラファキシンのAUC及びC_{max}の変化率の範囲は単独投与時と比較して、それぞれ-1.9%～+206%, -4.8%～+119%で影響が一貫していなかった（相互作用②参照） ⑤シメチジン：健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回、シメチジン800mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討。併用により、ベンラファキシンのAUCは約62%増加したが、ODVには影響を与えず、ベンラファキシンとODVのAUCの合算値としては約13%の増加（相互作用②参照） ④メトプロロール：健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回及びメトプロロール100mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討。併用に

より、ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、メトプロロールのC_{max}とAUCはそれぞれ39%と33%増加（相互作用②参照） ⑧リスベリドン：健康成人30例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mgの1日2回反復経口投与下において、リスベリドン1mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討。ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。併用によりリスベリドンのC_{max}は29%増加し、AUCは32%増加したが、リスベリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシリスベリドン）及び総活性体（リスベリドンと9-ヒドロキシリスベリドンの合計）としての影響はわずか（相互作用②参照） ⑨インジナビル：健康成人9例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgの1日3回反復経口投与下において、インジナビル800mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、インジナビルのC_{max}は36%減少し、AUCは28%減少。しかし、健康成人12例に本剤75mgを1日1回反復経口投与下において、インジナビル800mgを併用単回経口投与時の薬物動態に関する報告では、ベンラファキシン及びインジナビルの薬物動態にほとんど影響はみられなかった（相互作用②参照） ①リチウム：健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回7日間経口投与後、リチウム600mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討。併用により、リチウムの薬物動態には、ほとんど影響はみられなかった ①カルバマゼピン：健康成人16例にカルバマゼピン200mgを1日2回単独反復経口投与あるいはベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回併用反復経口投与し薬物動態を検討。ベンラファキシンとカルバマゼピンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった ①ジアゼパム：健康成人男性18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回反復経口投与後、ジアゼパム10mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討。併用により、ベンラファキシンとジアゼパムの薬物動態にほとんど影響はみられなかった ①トルブタミド：健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）37.5mg又は75mgを1日2回反復経口投与後、トルブタミド500mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討。併用により、ベンラファキシン及びトルブタミドの薬物動態にほとんど影響はみられなかった 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①うつ病・うつ状態 ④国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験） ⑦うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75mg又は75～225mg）又はプラセボを8週間投与した結果、主要評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D₁₇）合計点の最終評価時でのベースラインからの平均変化量は次表のとおりで、本剤（75mg）のプラセボに対する優越性が示された

投与群	HAM-D ₁₇ 合計点※1 ベースライン、最終評価時、 ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較 ※2 群間差 [95%信頼区 間] p値※3
プラセボ群 (184例)	22.4 (4.10), 13.2 (6.73), -9.2 (6.78)	—
75mg/日群 (174例)	22.6 (4.05), 11.8 (7.20), -10.8 (7.26)	1.50 [0.14, 2.87] 0.031
75～225mg/日群 (177 例)	22.3 (4.00), 12.0 (6.69), -10.3 (6.55)	1.12 [-0.24, 2.48] 0.106

※1：平均値（標準偏差）。※2：治療群を因子、ベースラインのHAM-D₁₇合計点を共変量とした共分散分析モデル。※3：有意水準両側5%。75mg/日群とプラセボ群の検定において統計学的有意差が得られた場合にのみ75～225mg/日群とプラセボ群の検定を行う計画であった

④有害事象発現頻度はプラセボ群で67.2%（123/183例）、75mg/日群で75.3%（131/174例）、75～225mg/日群で81.7%（147/180例）。主な有害事象は、悪心（13.1%、22.4%、29.4%）、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%）⑥長期継続投与試験 ⑦国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）を完了した患者（50例）を対象として、本剤（75～225mg）を最大44週間投与した結果、治療を継続できた患者では長期間にわたり抗うつ効果が維持

《HAM-D₁₇合計点の要約〔平均値（標準偏差）〕》

評価時期	HAM-D ₁₇ 合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン（50例）	12.0（6.10）	—
8週（48例）	8.4（4.59）	-3.88（4.61）
24週（44例）	6.8（5.46）	-5.68（5.08）
44週（40例）	5.7（6.00）	-7.08（5.98）

④有害事象は49/50例に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい、傾眠、便秘、悪心及び血圧上昇 ⑥長期継続投与試験 ⑦国内第Ⅲ相試験（ミルナシプラン対照比較試験）を完了した患者（247例）を対象として、本剤（75～150mg）を最大52週間投与した結果、治療を継続できた患者では長期間にわたり抗うつ効果が維持

《HAM-D₁₇合計点の要約〔平均値（標準偏差）〕》

評価時期	HAM-D ₁₇ 合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン（247例）	10.0（6.09）	—
8週（238例）	7.4（5.79）	-2.60（5.56）
26週（201例）	6.7（5.65）	-3.44（5.64）
52週（167例）	5.0（4.98）	-5.40（5.54）

④有害事象発現頻度は98.4%（243/247例）。主な事象は、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%）②全般不安症 ③国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験） ④DSM-5※の基準により全般不安症と診断された患者を対象として、本剤（75～225mg）又はプラセボを8週間投与した結果、主要評価項目であるハミルトン不安評価尺度（HAM-A）合計点のベースラインからの変化量は次表のとおりで、本剤のプラセボに対する優越性が示された。※：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,5th edition（DSM-5精神疾患の診断・統計マニュアル）

投与群	HAM-A合計点※1 ベースライン、最終評価	プラセボ群との対比較※2
-----	---------------------------	--------------

	時、 ベースラインからの変化 量	群間差※3 [95%信頼区 間] p値※4
プラセボ群 （174例）	24.7（3.9）、15.1 （7.7）、 -9.6（6.6）	—
本剤群 （164例）	25.4（4.8）、13.6 （8.2）、 -11.8（7.4）	-1.9 [-3.4, -0.4] 0.012

※1：平均値（標準偏差）。※2：群と時点を固定効果、群と時点の交互作用、ベースラインHAM-A合計点を共変量としたMixed effect Model for Repeated Measures（MMRM）による解析。共分散構造はUN、自由度はKenward-Rogerの方法により調整された。※3：最小二乗（LS）平均の差。※4：有意水準両側5% ④副作用発現頻度はプラセボ群で21.3%（38/178例）、本剤群で43.6%（78/179例）。主な副作用は、傾眠（7.3%、14.0%）、悪心（1.7%、9.5%）、便秘（2.8%、6.1%）、不眠症（1.7%、5.0%）⑥長期継続投与試験 ⑦国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）を完了した患者（135例）を対象に本剤（75～225mg）を最大52週間投与した結果、本剤の長期投与での抗不安効果が確認された

《HAM-A合計点の要約〔平均値（標準偏差）〕》

評価時期	HAM-A合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン（135例）	15.9（8.2）	—
8週（130例）	10.5（7.2）	-5.4（6.0）
28週（118例）	8.6（6.7）	-7.3（7.1）
52週（111例）	8.0（7.1）	-8.3（7.5）

④副作用発現頻度は51.1%（69/135例）。主な副作用は、傾眠（11.9%）、悪心（10.4%）、体重増加（7.4%）、便秘（6.7%）、不眠症（5.2%）、口渇（4.4%） 【薬効薬理】 ①作用機序 ②本薬及び活性代謝物であるO-脱メチルペンラファキシン（ODV）は*in vitro*でラット脳シナプトソーム分画でのセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示し、ドパミンの取り込みに対し弱い阻害作用を示した。*in vivo*でもセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示した ③ラット前頭葉皮質での細胞外セロトニン及びノルアドレナリンの濃度を共に増加させたが、セロトニンの増加は一過性かつ軽度 ④抗うつ作用 ⑤⑥マウス尾懸垂試験において無動時間を短縮 ⑦⑧マウス強制水泳試験において無動時間を短縮 ⑨⑩ラット学習性無力モデルにおいて回避学習改善効果を示した ⑪⑫ラット居住者・侵入者モデルにおいて抗うつ薬様作用を示した

【性状】 ペンラファキシン塩酸塩は白色の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい

【備考】 再審査期間中（全般不安症について2026年3月23日から4年）