

2016年度 薬物治療塾 D コース 後期 第 2、3 回勉強会要旨

開催日時：2016 年 6 月 26 日、7 月 24 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象：ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル（イフェクサーSR カプセル 37.5 mg、75mg）

主な検討資料：

医薬品インタビューフォーム イフェクサーSR カプセル 37.5 mg、75mg 2015 年 12 月改訂（第 2 版）ファイザー株式会社

審議結果報告書 イフェクサーSR カプセル 37.5 mg、75mg（平成 27 年 9 月 4 日）独立行政法人医薬品医療機器総合機構

申請資料概要（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 に関する資料）ファイザー株式会社

論文：A randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine extended release and a long-term extension study for patients with major depressive disorder in Japan, International Clinical Psychopharmacology 2016, 31:8–19.

PK 特徴づけシート

医薬品名：ベンラファキシン（イフェクサーSR カプセル）

参照資料：①IF（平成 27 年 12 月改訂・第 2 版）②審査報告書（平成 27 年 9 月 4 日）③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

<ベンラファキシン>

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|-------|------|---|
| F | 0.40 | ②審査報告書 p36 4.臨床に関する資料(2)バイオアベイラビリティ <外国人における成績>外国人健康成人男性 16 例 10mg を定速 30 分静注 ・本剤 75mg:0.40・速放錠 50mg:0.43 |
| Ae(%) | 7 | ②審査報告書 p39(2)健康成人における検討 <外国人における成績>外国人健康成人 10 例 14C 標識体(本薬)50mg を経口投与 投与 48 時間までに総放射能の約 87%が尿中に排泄 未変化体 4.7%, ODV 55.8%(グルクロン酸抱合体 26.4%) F=0.4 と、50mg 経口投与したうち、4.7%が未変化体として排泄(2.35mg に相当)より $Ae=2.35mg/(0.4 \times 50)=11.75\%$ ③個々の試験のまとめ P86 5.3.3.1.6 135-FR 試験 15mg、30 分低速持続投与のデータより $Ae=0.070(CLR)/.051(CL_{tot})=0.07 \div 7\%$ 本薬 15mg 静脈内投与時のデータが 10mg 投与時と比較して、本薬 75mg 経口投与時の AUC に近いいため 15mg 静脈内投与のデータを採用。 |

| | | |
|---------------|-----|---|
| | | n=3 と少ないが、上記の経口投与時のデータと大きく乖離がないことを確認し、静脈内投与のデータを採用 |
| CLtot(mL/min) | 700 | ③個々の試験のまとめ P86 5.3.3.1.6 135-FR 試験 15mg、30 分定速時速投与データより CLtot=0.70(L/h/kg) BW=60kg として CLtot=700ml/min |
| Vd(L) | 322 | ③個々の試験のまとめ P86 5.3.3.1.6 135-FR 試験 15mg30 分定速持続投与データより Vdss=5.37(L/kg) BW=60kg として Vdss=322L |
| fuB | 0.7 | ②審査報告書 p37(1)ヒトの生体資料を用いた試験 ヒトの血漿または血清に本薬(0.0025~3.0 mg/mL)を添加 タンパク結合率は 27~35% (ODV 0.04~0.20 μg/mL タンパク結合率 30%) |
| B/P | 不明 | |

<O-デスマチル-ベンラファキシン(ODV)>

174-US 試験に ODV の iv データと記述あるが審議結果報告書でデータ得られず

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|---------------|-----|---|
| F | | 174-US 試験 |
| Ae (%) | | |
| CLtot(mL/min) | | |
| Vd(L) | | |
| fuB | 0.7 | ②審査報告書 p37(1)ヒトの生体資料を用いた試験 ヒトの血漿に ODV 0.04~0.20 μg/mL タンパク結合率 30% |

【特徴付け】

<ベンラファキシン>

| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|--|------|----------|
| Ae | 7% | ≤30% | 肝消失型 |
| Vd | <322/0.5 =644(L) | | 特定できない |
| EH | B/P がない場合として算出 CLH=CLtot-CLR=651mL/min EH' < CLH/0.5/1600=0.81 F=0.4 であることから、EH<0.6 予想される | | 特定できない |
| ER | CLR=CLtot × Ae==49mL/min ER' < CLR/0.5/1200=0.08 | <0.3 | 消失能依存型 |
| fuB | 0.7 | ≥20 | 蛋白結合非依存性 |

<ODV>

| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|-------|-----|----------|
| Ae | - | - | - |
| Vd | - | - | - |
| EH | - | - | - |
| ER | - | - | - |
| fuB | 0.7 | ≥20 | 蛋白結合非依存性 |

注)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

<ベンラファキシシン>

| 総濃度・遊離型 | パラメータ | 決定因子 |
|---------|---------|-------------------------------------|
| | Vd | 特定できない |
| | CLtot | CLintH or CLH |
| | CLpo | CLintH/Fa |
| | AUC | D/CLintH or D/CLH |
| | AUCpo | D/(CLintH/Fa) |
| | Cpssave | (D/τ)/(CLintH/Fa) or (D/τ)/(CLH/Fa) |
| | t1/2 | 特定できない |

<ODV>

| 総濃度・遊離型 | パラメータ | 決定因子 |
|---------|---------|--------|
| | Vd | 特定できない |
| | CLtot | 特定できない |
| | CLpo | 特定できない |
| | AUC | 特定できない |
| | AUCpo | 特定できない |
| | Cpssave | 特定できない |
| | t1/2 | 特定できない |

【各パラメータの変動因子による変化】

<ベンラファキシシ>

| 総濃度・遊離型濃度 | パラメータ | 変動因子の影響 | |
|-----------|-----------|---------|----------|
| | | fuB ↑ | ClintX ↓ |
| | Vd | - | ⇔ |
| | CLtot | - | ↓ or⇔ |
| | CLpo | - | ↓ |
| | AUC | - | ↑ or⇔ |
| | AUCpo | - | ↑ |
| | Cpssavepo | - | ↑ |
| | T1/2 | - | - |

<ODA>

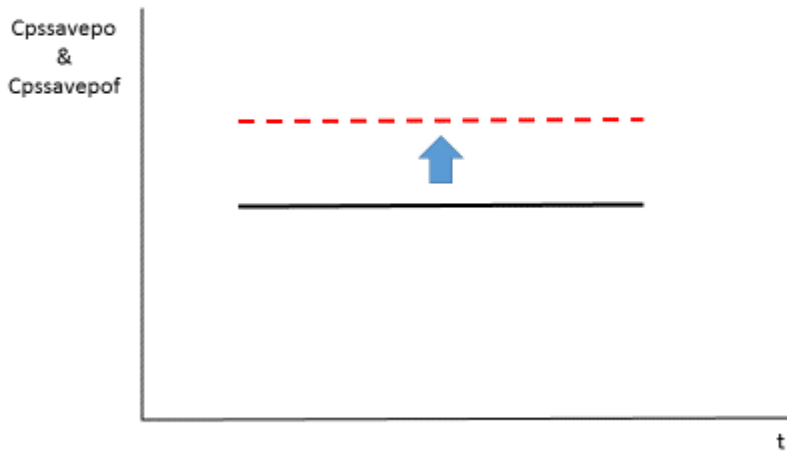
| 総濃度・遊離型濃度 | パラメータ | 変動因子の影響 | |
|-----------|-----------|---------|----------|
| | | fuB ↑ | ClintX ↓ |
| | Vd | - | - |
| | CLtot | - | - |
| | CLpo | - | - |
| | AUC | - | - |
| | AUCpo | - | - |
| | Cpssavepo | - | - |
| | T1/2 | - | - |

【薬物動態のグラフ】

半減期が約 5 時間で、一日 1 回の投与であることから蓄積はないと考えられる。

ただし、半減期の特徴付けが出来ないことから血中濃度の推移を C_{psavepo} として表現する。

①CLinH の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24$ 時間、 $T_{1/2iv} = 5hr$ 、徐放錠 $T_{1/2} = 9.1$ 審査報告書 P36

$kel = CL/Vd$ or $T_{1/2}$ の値を使用して算出 $T_{1/2} = 5hr$ で計算

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = 4.8$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.03$

実データとの比較 (審査報告書 P38)

表 23 日本人健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び ODV の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 評価時期 | 未変化体 | | | | ODV | | | |
|----------|------|--------------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) ^{a)} | t _{1/2} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) ^{a)} | t _{1/2} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) |
| 75 | 1 日目 | 38 ± 20 | 6.0 | 8.9 ± 2.6 | 485 ± 321 | 104 ± 20 | 9.0 | 18.6 ± 6.7 | 1732 ± 272 |
| | 7 日目 | 46 ± 24 | 6.0 | 8.5 ± 2.4 | 630 ± 403 | 149 ± 26 | 8.0 | 11.8 ± 1.3 | 2697 ± 430 |
| 150 | 1 日目 | 108 ± 58 | 6.0 | 9.6 ± 2.9 | 1521 ± 1021 | 196 ± 64 | 10.0 | 22.4 ± 8.6 | 3316 ± 1056 |
| | 7 日目 | 143 ± 90 | 6.0 | 9.0 ± 2.7 | 2186 ± 1680 | 276 ± 87 | 10.0 | 13.3 ± 2.8 | 5237 ± 1728 |

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 各群 6 例

a) 中央値

day1 と day7 の AUC を比較 $AUC_{day1} / AUC_{day7} = 1.29$ 実データにおいても蓄積はほぼ認めない結果となり理論値と矛盾はしない。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T_{1/2} = 20 \sim 25$ 時間 $T_{1/2} = 5hr$ として計算

審査報告書 P38 の表 23 より day1 と day3 で血中濃度に大きな変化がないことから、約 1 日で定常状態に到達していると判断できる。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 21 例) 及び肝機能障害患者 (薬物動態評価例数: Child-Pugh 分類クラス A: 8 例、Child-Pugh 分類クラス B: 11 例) を対象に、それぞれ本薬 10 又は 5 mg を 30 分以上かけて定速単回静脈内

投与又は本薬即放錠 75 又は 37.5 mg を単回経口投与したとき、血漿 中未変化体及び ODV の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、肝機能障害患者では障害が 重症化するに従って血漿中未変化体の $t_{1/2}$ の延長と $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められた。また、肝機能障害患者においては静脈内投与時に約半数の被験者で ODV 濃度が定量下限以下であった(5.3.3.3.3: 140-US 試験)。

表 26 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本薬を投与したときの血漿中未変化体及び ODV の薬物動態パラメータ

| 測定対象 | 投与経路 | 対象患者 | 評価例数 | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) ^{a)} | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | CL^b (L/h/kg) |
|------|-------|--------------|------|-------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------|-----------------|
| 未変化体 | 経口投与 | 健康成人 | 20 | 98.1±55.9 | 2.0 | 4.9±2.6 | 768.8±763.4 | 2.25±1.75 |
| | | Child-Pugh A | 8 | 72.9±28.7 | 3.0 | 8.6±4.9 | 911.3±632.7 | 0.90±0.83 |
| | | Child-Pugh B | 11 | 71.2±21.5 | 2.0 | 11.8±6.9 | 1203.7±937.0 | 0.62±0.55 |
| | 静脈内投与 | 健康成人 | 21 | 59.0±24.1 | 0.5 | 4.8±3.3 | 258.4±287.0 | 0.76±0.36 |
| | | Child-Pugh A | 7 | 23.7±7.9 | 0.5 | 9.0±10.5 | 152.2±128.4 | 0.65±0.37 |
| | | Child-Pugh B | 11 | 23.0±4.9 | 0.5 | 10.8±10.3 | 183.9±151.6 | 0.55±0.45 |
| ODV | 経口投与 | 健康成人 | 20 | 151.4±62.7 | 4.0 | 12.0±5.1 | 2860.9±1039.5 | 0.46±0.53 |
| | | Child-Pugh A | 8 | 75.4±48.9 | 7.0 | 17.2±5.1 | 2115.4±1144.5 | 0.28±0.09 |
| | | Child-Pugh B | 11 | 43.4±24.4 | 8.0 | 16.2±3.8 | 1325.3±488.5 | 0.94±2.10 |
| | 静脈内投与 | 健康成人 | 21 | 28.9±48.1 | 6.0 | 16.6±7.2 | 708.9±1062.8 | 0.51±0.63 |
| | | Child-Pugh A | 4 | 10.1±5.9 | 7.0 | 16.3±9.2 | 231.0±162.8 | 2.86±5.22 |
| | | Child-Pugh B | 3 | 6.5±1.3 | 6.0 | - | 51.9±37.9 | 1.64±0.87 |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 未変化体/経口投与は CL/F 、ODV/経口投与は $CL/F/f_m$ 、ODV/静脈内投与は CL/f_m

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

| 項目 データがあるもので検討 | 決定因子 | 肝機能に応じた変化率 | | | 推測される変化 ↓、↑、⇔ |
|---|--|--------------------|--------------------|-------|------------------|
| | | 軽度/正常 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| Vd or Vd/F ^{※1,2} | - | iv 1.24 | iv 1.29 | - | - |
| CL _{tot} or CL _{tot} /F | CL _{intH} or CL _H + CL _{intR} (CL _{intH} +CL _{intR})/F _a | po 0.4 iv 0.86 | po 0.28 iv 0.72 | - | ↓ |
| CL _H or CL _H /F | CL _{intH} /F _a | - | - | - | - |
| AUC ^{※2} | F _a ·D/(CL _{intH} +CL _{intR}) | po 2.4 iv 1.18 | po 3.1 iv 1.42 | - | ↑ |
| T _{1/2} | - | po 1.76 iv 1.88 | po 2.4 iv 2.25 | - | - |

※1 Vd は静脈内投与の C_{max} より算出。

※2 肝障害時では、経口投与、静脈内投与とも投与量が健康成人の半量のため、Vd、AUC は投与量を補正して算出。

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

| 項目 | 軽度低下 | 中等度低下 | 重度低下 |
|------------------------|------|-------|------|
| fuB | - | - | - |
| CL _{intH} | ↓ | ↓ | - |
| Q | ↓ | ↓ | - |
| fuB/CL _{intH} | - | - | - |
| fuB/Q | - | - | - |

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

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 37.5 mg を 2 日に 1 回投与から開始し、1 週間後に本剤 37.5 mg 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 37.5 mg/日ずつ、1 日 112.5 mg 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。[「慎重投与」「副作用」「薬物動態」の項参照]
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こと。

<考察>

Vd の変化: DIV の投与時間は、30 分単回投与（申請資料概要より）のため、ワンショットのモデルで Vd の評価は可能

- Cmax はおおよそ $1/2 \cdot Vd$ が大きくなっていると推定できる。 $Vd = (f_u B / f_u T) \cdot V_T$ と想定した場合、 $f_u B$ の上昇または、 $f_u T$ の低下が考えられる。 $f_u B$ は binding insensitive のため、影響は少ない。 $f_u T$ の低下が可能性としては挙げられるが、実体は不明。

CL の変化

- 軽度肝障害、中等度肝障害とも CL の低下、AUC の増加が認められるが、CL_{po} の低下が CL_{tot} の低下より率が大い。
- CL_{po} は、 $f_u B \cdot CL_{intH}$ の変化であり、binding-insensitive であることから、CL_{intH} の変化と考えられる。
- CL_{po} と CL_{tot} の変化が異なり、CL_{po} の変化と比較して CL_{tot} の変化が小さいことから、 $CL_{tot} \doteq CL_H$ 、 $CL_{po} = f_u B \cdot CL_{intH}$ の可能性が示唆される。

添付文書の記載内容

- CL_{po}、CL_{tot} の変化、binding-insensitive であることから、添付文書における中等度肝障害時の減量は妥当だが、37.5mg/隔日で使用した場合、Cmax の上昇、t_{1/2} 値から、有効性、安全性に疑問が残る。
- 経口投与では、軽度肝障害に常用量を使用した場合、未変化体の血中濃度が上昇する可能性が高いため、低用量での使用が望ましい。特に漸増時に注意が必要。

<腎機能低下患者における薬物動態>

IF P41

3) 腎機能障害患者

(外国データ：111-US 試験)²⁴⁾

腎機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）50 mg を単回経口投与したとき、ベンラファキシン未変化体及び ODV の AUC_{0-∞} は腎機能の低下に伴い増大する傾向がみられた。また、CL/F 及び CL_r の低下もみられた。

従って、軽度から中等度の腎機能障害のある患者には慎重に投与する必要がある。なお、重度の腎機能障害（糸球体ろ過量 15 mL/min 未満）のある患者には禁忌である。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 4.」及び「VIII-5. 慎重投与内容とその理由（2）」の項参照）

腎機能障害患者にベンラファキシン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

| 対象 | 例数 | 測定物質 | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | CL/F* (L/h/kg) | CL _r (mL/h/kg) |
|--------|----|------|---------------------------------|-------------------|------------------------------|
| 健康成人 | 18 | 未変化体 | 494±483 | 2.1±1.4 | 73±37 |
| | | ODV | 2044±880 | 0.36±0.15 | 96±36 |
| 軽度腎障害 | 6 | 未変化体 | 458±244 | 2.1±1.8 | 36±12 |
| | | ODV | 2821±886 | 0.26±0.07 | 65±26 |
| 中等度腎障害 | 5 | 未変化体 | 844±839 | 1.3±0.6 | 37±16 |
| | | ODV | 2047±1045 | 0.46±0.25 | 46±17 |

* ODV では CL/F/f_m
 平均値±標準偏差

軽度腎機能障害：30≤GFR<70 mL/min、中等度腎機能障害：15≤GFR<30 mL/min

審査報告書 P40

3) 腎機能の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数 18 例）及び腎機能障害患者（薬物動態評価例数：維持透析患者、糸球体濾過速度（以下、「GFR」）30～70 mL/min（軽度）の患者及び GFR 15～30 mL/min（中等度）の患者各 6 例⁴⁹⁾）を対象に、本薬即放錠 50 mg を単回経口投与⁵⁰⁾したとき、血漿中未変化体及び ODV の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであり、維持透析患者において血漿中未変化体及び ODV の t_{1/2} の延長と AUC_{0-∞} の高値が認められた。軽度から中等度の腎機能障害患者においても、これらの薬物動態パラメータが高値を示す傾向が認められた。また、維持透析患者では透析液中に投与量の 2.0% の本薬及び 2.5% の ODV がそれぞれ回収された（5.3.3.3.1: 111-US 試験）。

表 27 外国人健康成人及び腎機能障害患者に本薬を経口投与したときの血漿中未変化体及び ODV の薬物動態パラメータ

| | 未変化体 | | | | | ODV | | | | |
|------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) ^{a)} | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | CL/F (L/h/kg) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) ^{a)} | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | CL/F/f _m (L/h/kg) |
| 健康成人 | 71±50 | 2.4 | 3.8±2.7 | 494±483 | 2.1±1.4 | 106±47 | 3.8 | 12±3 | 2044±880 | 0.36±0.15 |
| 軽度腎機能障害患者 | 62±25 | 1.8 | 5.0±4.0 | 458±244 | 2.1±1.8 | 129±35 | 3.8 | 13±3 | 2821±886 | 0.26±0.07 |
| 中等度腎機能障害患者 | 75±27 | 2.5 | 6.0±4.2 | 844±839 | 1.3±0.6 | 89±60 | 5.8 | 17±9 | 2047±1045 | 0.46±0.25 |
| 重度腎機能障害患者 | 129 | 3.5 | 9.4 | 2015 | 0.3 | 140 | 10.0 | 38 | 11011 | 0.06 |
| 維持透析患者 | 87±33 | 3.0 | 10.6±8.4 | 1420±1078 | 0.9±0.8 | 96±48 | 10.0 | 29±18 | 4486±868 | 0.16±0.05 |

平均値 ± 標準偏差、評価例数：健康成人：18 例、腎機能障害患者：軽度 6 例、中等度 5 例、重度 1 例、維持透析患者 6 例

a) 中央値

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

| 項目 データがあるもので検討 | 決定因子 | 腎機能変化に応じた変化率 | | | 推測される変化 (↓、↑、↔) |
|---|--|--------------|--------|-------|--------------------|
| | | 軽度/正常 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| Vd or Vd/F | - | - | - | - | - |
| CL _{tot} or CL _{tot} /F | (CL _{intH} +CL _{intR})/F _a | 1 | 0.62 | 0.14 | ↓ |
| CLR or CLR/F | CL _{intR} /F _a | - | - | - | - |

| | | | | | |
|------|--|------|------|------|---|
| AUC | $Fa \cdot D / (CL_{intH} + CL_{intR})$ | 0.93 | 1.71 | 4.08 | ↑ |
| T1/2 | - | 1.32 | 1.58 | 2.47 | ↑ |
| fuB | - | - | - | - | - |

<腎機能変化に応じた変化から fuB の変化を予測>

| 項目 | 腎機能 | | | 予測変化 (↓、↑、↔) |
|---|-----------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| | 軽度低下 (30-70ml/min) | 中等度低下 (15-30ml/min) | 重度低下 (<15ml/min) | |
| ① GFR 低下率(平均値) GFR、CL _{cr} =100ml/min を正常と仮定 | 0.5 | 0.225 | 0.10 | — |
| ② 実測 CLR 変化率 実測 CLR/実測正常 CLR | - | - | - | - |
| ③ fuB 予測変動率 (②/①) CL _{intR} ∝CL _{cr} と仮定 | - | - | - | - |

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

| 項目 | 腎機能 | | | 予測変化 (↓、↑、↔) |
|---|----------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------|
| | 軽度低下 | 中等度低下 | 重度低下 ^{※1} | |
| ① (CL _H +CL _R)/予測正常 CL _{tot} CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CL _{tot} :正常 CLR/A _e | (CL _H +0.036)/1 | (CL _H +0.037)/1 | - | — |
| ② 腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC) | 0.93 | 1.71 | - | ↑ |
| ④ 推定 CL _H ① = 1/②より CL _H を推定) | 1.04L/hr/kg | 0.55L/hr/kg | - | ↓ |

※1 維持透析以外の重度腎障害は1例のみであり、申請資料概要にも CL_r のデータは記載されていないため、検討から除外

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

禁忌

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 [使用経験が少ない。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。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。]

慎重投与

(2)軽度から中等度の腎機能障害のある患者 [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。]

<考察>

未変化体の血中濃度変化について

- 中等度腎障害 (GFR15~30mL/min) から、未変化体の AUC は上昇⇒A_e:6%のため、CL_{inH} 低下の可能性が高い。

主要活性代謝物 ODV の血中濃度変化について

- 中等度腎障害までは SD が大きく、中等度腎障害までは、ほとんど変化がないと考えられるが、重度

腎障害では、AUC が 5.4 倍と明らかな上昇が見られる。ただし、重度腎障害患者データは一名の患者音データであることに注意が必要と考えられる。

- ODV の CL/F/fm に関する検討

軽度、中等度腎障害:

- GFR の変化と AUC の変化はパラレルではなく、fm の影響も大きいため、本データのみでの評価は困難だが、以下が考えられる。
 - ① 腎機能が低下しても CLx が変化していない可能性 (CLx: CLR+CLH or CLH)
 - ② 腎機能障害に伴う CLx 低下と fm 低下によって見かけ上変化していない可能性

添付文書の記載内容

- 重度腎障害では、未変化体の AUC が約 4 倍、活性代謝物が 5.4 倍まで上昇のため、添付文書上の禁忌は妥当
- 軽度から中等度の腎機能障害のある患者での慎重投与も妥当と考えられるが、ここでの軽度が eGFR30~70mL/min、中等度が GFR<30mL/min であることに注意する必要がある。
- 実際に注意する必要があるのは、GFR<30mL/min と考えられるが、1 例での検討に注意する必要がある。

文献評価シート

論文名 : A randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine extended release and a long-term extension study for patients with major depressive disorder in Japan

International Clinical Psychopharmacology 2016, 31:8–19

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

| 項目 | 総合評価 | 記載場所・評価理由・疑義点など |
|---|--|-----------------|
| Introduction | | |
| 1. 研究目的の記載があるか。 (転記内容) benefits and risks of venlafaxine treatment in Japanese patients with MDD. the primary aim was to compare the antidepressant efficacy after 8 weeks of double-blinded treatment with a fixed dose of 75 mg/day of venlafaxine ER, flexible doses of 75–225 mg/day of venlafaxine ER, or placebo. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of venlafaxine ER in these patients. We also report long-term findings on the safety, tolerability, and efficacy of venlafaxine ER during an extended 44-week, open-labeled extension study subsequent to the double-blinded study period. | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | P.9 左、中段 |
| Introduction の限界点 ・ 国内の多くの抗うつ剤が海外承認量と異なる中、ベンラファキシンが海外用量と同じ設定にした根拠が乏しい ・ 倫理的観点から、プラセボ投与が認められるのか。プラセボ対象試験のため試験期間が短期であるとも考えられるが、その内容について記述がない ・ SNRI が国内ですでに 2 薬剤承認されており、その中で新たな薬剤の追加の意義や、他剤と比較して異なる特徴について不明確 | | |

| | | |
|---------------|--|--|
| Method | | |
|---------------|--|--|

| | | |
|---|--|---|
| <p>1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>phase 3, multicenter, randomized, doubleblinded, placebo-controlled, parallel-group study and a long-term, 追加の長期試験 : open-labeled, extension study to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine ER 75 mg/day (fixed dose) and venlafaxine ER 75–225 mg/day (flexible dose) compared with placebo.</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| <p>2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>P.9 右 上中 Patients に記載</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>・ベンゾジアゼピン系薬剤の服用患者が除外された理由は？</p> |
| <p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>ER 75 mg/day (fixed dose), ER 75–225 mg/day (flexible dose)、プラセボ Venlafaxineは37.5 mg/day, から開始。 (week 1) 75 mg/day (week 2) fixed-dose : 75mg/day、flexible-dose groups : 150 mg/day (week 3) flexible dose : 225 mg/day in the 薬剤不耐が生じた場合には増量の中止、もしくは減量を許容 1週間継続して薬剤の服用が中止された場合には脱落とした 4週目以降の薬剤の調節は認めなかった。 コンプライアンス : カプセルのカウントで実施 内服管理は患者自身が実施。 夕食後、1日1回の服用。夕食服用が困難な理由がある場合には朝食後の服用が認められた。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>・併用薬の情報が不明 ・食事など生活状況が不明 ・試験に組み入れられた病院の規模、特徴が不明 ・評価者のスコア付けに対する教育、レベルが不明</p> |
| <p>4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>Primary efficacy change from baseline in the HAM-D17 total score at week 8</p> <p>Secondary efficacy Mean change from baseline at week 8 for the MADRS total score, the QIDS16-SR-J total score, the HAM-D6 total score, and the CGI-S.</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>主要評価項目は、P.10 右中段 Assessments の</p> <p>副次的評価項目は、P.11 左上段</p> |
| <p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>HAM-D17 で分類</p> |
| <p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA | <p>中間解析、途中中止なし</p> |
| <p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p> <p>P.11 左段 Statistical analysis $\alpha < 0.05$ two-sided test < 0.025 for a one-sided test 検出力 $\geq 90\%$</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| <p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>記載なし</p> |
| <p>9. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。 中止基準</p> | <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA | <p>中間解析の実施なし</p> |
| <p>10. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p> <p>P.9 左段の下の Study design randomized, double blinded, placebo-controlled, parallel-group study</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>評価において第三者機関の関与などについて記載なし。</p> |
| <p>11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>P.10 右段下の Statistical analysis Analysis of covariance model with treatment groups as a factor and baseline measurement of HAM-D17 total score as a covariate.</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>共分散分析</p> |
| <p>12. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P.17 右段の Acknowledgements</p> |

| | | |
|---|--|--|
| Method の限界点 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験では 4 週目以降の投与量の調節を認めていない。これは評価が 8 週で行われるためとも考えられるが、用量調節に対する効果判定が不明 8 週間という短期試験である。安全性などは十分に評価できない可能性がある。 申請資料概要より、求めたい差が HAM-D で 3 点と設定されているが、これは臨床的に意義のある差として十分であるのか。 患者背景において遺伝多型が不足している。 | | |

| | | |
|--|--|--|
| Results | | |
| 12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む P.12 の Fig.1 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| 13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 P.12 の Fig.1 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <ul style="list-style-type: none"> 脱落数は各群 10%を超えており、影響は否定できなし。 LOCF で脱落データを補正しているため結果に注意が必要。 |
| 14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 P.10 Settings between November 2011 and March 2014 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <ul style="list-style-type: none"> 追跡期間と試験終了期間を区別した記載となっていない。 日付までは記載されていない |
| 15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | 同上 |
| 16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 P.11 右段、上 Table1 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | HAM-D で 22 点程度の患者が組み込まれていることから、比較的重症の患者が多いと考えられる。 |
| 17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。 P.10 右段下 Statistical analysis FAS: The efficacy analysis was based on the full analysis set, | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| 18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | P.13 Table 2 |
| 19. 解析で得られる P 値が記載されているか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | P.13 Table 2 |
| 20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | P.16 Table 3 |
| Result の限界点 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> プラセボ実薬群の HAM-D の差が 1 点程度であり、臨床的意義として十分か不明である。 肝機能、腎機能低下患者、遺伝子多型について試験情報がないためこれらの患者に対する情報はこの試験からでは明確ではない。 併用薬の有無、種類による効果に対する影響が不明である。 | | |

| | | |
|--|--|--|
| Discussion | | |
| 21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。 | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| 22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 P.17 左段 上から 11 行目 The safety profile 以降 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |

| | | |
|---|--|--|
| <p>23. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など (転記内容) P.17 右段の上から4行目 However, some limitations might have confounded the study results; the short double-blinded treatment period might not have enabled evaluation of the long-term benefits of venlafaxine and excluded patients</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| <p>24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 (転記内容) P.17 右段の真ん中 this study provides strong evidence supporting the antidepressive efficacy of venlafaxine ER, especially the 75 mg fixed-dose regimen, following 8 weeks of double-blinded treatment in patients with MDD</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| <p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 増量群はプラセボ群と比較して HAM-D において有意差が認められていないにもかかわらず、副次評価項目においてその有効性を主張している。 ・ HAM-D の治療効果として群間差が 1 程度であり、臨床的意義が十分に議論されていない。試験開始時の期待する差を 3 点としたことについても十分な差を見込んでいると言えるのか疑問である。 | | |

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名： イフェクサーSR カプセル 37.5mg、同 SR カプセル 75mg

参考資料：イフェクサーSR カプセル 37.5mg、同 SR カプセル 75mg 審議結果報告書(平成 27 年 9 月 4 日)

イフェクサーSR カプセル 37.5mg、75mg 添付文書(第 1 版、2015 年 9 月)

イフェクサーSR カプセル 37.5mg、75mg に係る医薬品リスク管理計画書(平成 28 年 1 月 14 日)

イフェクサーSR を適正にご使用いただくために 871179 医薬品パンフレット

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

| |
|---|
| <p>申請者</p> <p>P80 SNRIに分類される薬剤であり、海外の治療ガイドラインではうつ病治療における第一選択薬として、SSRI 及び他の SNRI とともに推奨されていることを説明した。また申請者は、本邦の治療ガイドラインにおいてもSNRI は、SSRI、ミルタザピン、三環系抗うつ薬等とともに第一選択薬として推奨(日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会、日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害、2013)されていることを説明し、本剤は海外と同様に第一選択薬として位置付けられると考える。一部の海外ガイドラインでは、他の第一選択薬に反応しない又は忍容性がないために治療変更を要する場合の第二選択薬としても本剤が推奨されている。</p> |
| <p>機構</p> <p>P80 提出された試験成績、ガイドライン等から、本剤はうつ病治療における選択肢の一つとなり得ると考える。</p> |
| <p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>該当なし</p> |
| <p>パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>該当なし</p> |
| <p>意見</p> |

・本剤はSNRIであることから、国内外のガイドラインにおけるSNRIと同様の位置づけとして説明され、機構も了承しているため、機構の評価は妥当。

他のSNRIとの差別化については論じられておらず、数あるSNRIに加えて新たに承認するにあたり、本剤の優位性がはっきりしないと使いづらい。

承認時における本剤の臨床試験結果からのみでは、選択肢の一つとなり得るかは不明確

2. 有効性

申請者

P61 ①国内臨床試験(5.3.5.1.1: 220-JA 試験、5.3.5.1.2: 816-JA 試験)について対照群に対する優越性が示されなかった要因についての説明。220-JA 試験及び816-JA 試験の計画時点では、本邦においてうつ病患者を対象としたプラセボ対照比較試験は実施されておらず、自殺に対する懸念から、試験の実施可能性を考慮して、本剤の効果が十分に得られないと考えられる投与量を対照群として設定することを検討したことを説明した。そして申請者は、第Ⅱ相試験①(5.3.5.2.1: 219-JA 試験)で使用した最低用量であり、外国における最小有効用量である75mg の1/4 量にあたる18.75mg/日が対照群の用量として適切と考えたことを説明した。その上で申請者は、220-JA 試験及び816-JA 試験における本剤18.75mg/日群のHAM-D17 反応率(57.0%及び74.8%)は、海外臨床試験(参考5.3.5.1.4: 208-US 試験、参考5.3.5.1.5: 209-US 試験)のプラセボ群(30.3%、30.0%)と比較しても大きかったことを説明した上で、計画時の想定より大きかった要因について、以下の点が影響した可能性があると考えたことを説明した。

・うつ病患者を対象とした臨床試験では、プラセボに対しても反応性が高く、また一定しないと考えられている(「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について)(平成22年11月16日付薬食審査発1116第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)。

□ 抗うつ薬の実薬対照比較試験では治験薬に対する期待が高まるため、プラセボ対照比較試験と比較して治験薬に対する反応が高くなりやすい(Rutherford BR et al, Psychother Psychosom, 78: 172-181, 2009)とされている。

・220-JA 試験及び816-JA 試験では、…ベースライン値の症状評価尺度が実際より高く評価された可能性がある。

P62 ②国内プラセボ対照試験(5.3.5.1.3: B2411263 試験)について本剤の日本人患者における有効性についての説明。

B2411263 試験は、海外プラセボ対照試験の成績を基に群間差等を見積もって、試験計画を立案したこと、また、用量が高いほど高い有効性が認められることを期待し、H 群については忍容性が認められる最高用量まで増量するデザインにて実施したことを説明した上で、以下の理由からH 群ではプラセボ群との群間差が認められなかったと考える。

B2411263 試験の副次評価項目として設定していたMADRS、概括重症度(以下、「CGI-S」)、HAM-D6 合計スコア、日本語版自己記入式簡易抑うつ評価尺度(以下、「QIDS16-SRJ」)合計スコア及び全般改善度(以下、「CGI-I」)の結果(表40、表41)を提示した上で、MADRS、CGI-S 及びCGI-I ではH 群とプラセボ群の統計学的な有意差が認められていることを踏まえると、本剤H 群においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構

P64 ②国内プラセボ対照試験(5.3.5.1.3: B2411263 試験)

816-JA 試験では有効性を示さないと考えられた対照(本剤18.75mg/日)と本剤75～150mg 群及び陽性対照であるMIL 群との比較においていずれも有意差が認められなかったことから、816-JA 試験成績に基づき本剤の有効性評価を行うことには限界はあるが、816-JA 試験及びODV の国際共同第Ⅲ相試験の成績を参考に計画された、プラセボを対照としたB2411263 試験に基づき本剤の有効性評価を行うことは可能と考える。その上で機構は、B2411263 試験の本剤L 群では、主要評価項目及び副次評価項目ともにプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められており、少なくとも本剤75mg/日の有効性は示されたと考える。また機構は、B2411263 試験の本剤H 群については、プラセボ群のHAM-D17 合計スコアの変化量が想定より大きかったことが群間差に影響したと考えられるが、本剤75mg/日を超える用量を投与した場合の有効性は示されておらず、当該用量を用法・用量に含めることの適切性は「(3)用法・用量について」の項で議論することとする。

P82(用法・用量について)

本剤75mg/日を超える用量の有効性については明確には確認されていないものの、副次評価項目として設定していた Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(以下、「MADRS」)、概括重症度(以下、「CGIS」)及び全般改善度(以下、「CGI-I」)並びにハミルトンのうつ病評価尺度(以下、「HAMD17」)の下位項目(HAM-D6 合計スコア)においては本剤75～225mg/日群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められている(表40、表41)。また、B2411263 試験の本剤75～225mg/日群は、忍容性に問題がない限り増量することと規定されており、結果解釈に限界はあるものの、増量によって症状の改善が認められた患者が一定数存在している(表57)。さらに、欧米において本剤は最高用量を225又は375 mg/日として承認されていることも考慮すると、日本人大うつ病性障害患者においても本剤75 mg/日を超える用量での有効性は期待できると考えられる。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

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におけるベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、本剤(75mg)のプラセボに対する優越性が示された。

2. 長期投与試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤(75～225mg)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された。

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P5～8 国内第3相試験(816-JA試験) 表1

P8～12 国内第3相試験(B2411263試験) 図5～図8

意見

・816-JA 試験、B2411263試験において、プラセボ対照75mg投与群は有意差が認められたが75-225mg投与群は有意差が認められなかったことから増量の必要はない可能性がある。機構も指摘しており(P61,63)、用法・用量の項で議論している。が、最終的には816-JA試験の結果は考慮せず有意差がついたB2411263試験結果より有効性の検討を行っている。また、主要評価項目ではなく副次評価項目のみで最終的に本剤の評価を行っているが、よかったのか？

・欧米用量設定を考慮して日本人患者への有効性を推測しているが、議論のポイントがずれているのではないかと？

・低用量の18.75mgとの比較、プラセボ対照において、主要評価項目では、明確な差(統計学的差、臨床的差とも)がみとめられておらず、高用量の有用性については、副次的評価項目を羅列して、その有効性を表現しているような印象を受ける。機構も、主要評価項目では限界があるため、副次的評価項目、海外の試験を用いたデータに基づき、その妥当性を評価している点に注意する必要がある。また、主要評価項目、副次的評価項目とも低用量群と高用量群で、効果に臨床的に大きな差がない点にも注意する必要がある。これらのことから、国内臨床試験の主要評価項目を重視した場合、本薬の有効性、特に高用量使用については、限界がある可能性がある。

・高用量の適応が臨床試験の結果ではなく、専門協議の経験的な意見に引っ張られた傾向が認められており、効果が適切に評価されたか疑問に思う部分がある。

3. 安全性

申請者(データはP13-)

P66 1) 中枢神経系の有害事象について

国内短期投与試験における主な中枢神経系の有害事象(106)の発現割合(表44)を提示し・・・投与量増加に伴いリスクが高くなる傾向は認められなかった。また、国内短期投与試験における・・・中枢神経系有害事象の発現割合は、非高齢者(55.8%(454/813 例))と高齢者(64.0%(71/111 例))で大きく異ならなかった。さらに、長期投与試験において認められた有害事象の種類は、短期投与試験と大きく異ならなかった。さらに、国内短期投与試験及び海外短期投与試験では投与初期(投与開始後7日間)に不眠症の発現割合が高い傾向が認められたものの、本剤及び塩酸セルトラリン(以下、「セルトラリン」)を直接比較した臨床試験における不眠症の発現割合はそれぞれ12.0～27.4%及び11.1～35.4%であり、本剤による不眠症の発現割合が既存の抗うつ薬を上回る可能性は低いと考える。

(本剤によるセロトニン症候群の発現状況について)国内短期投与試験及び国内長期投与試験におけるセロトニン症候群関連の有害事象(108)の発現状況(表45)より、本剤での発現割合はMIL と比較して低かったこと、本剤の投与量増加

に伴って発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、本薬の海外製造販売後安全性情報におけるセロトニン症候群関連の有害事象の報告率は32951 件(55.2 件/10 万人年)で報告されており、主な事象は浮動性めまい(6193件)、多汗症(4122件)、不眠症(3845件)、振戦(2698件)、高血圧(1961件)等であった。

以上を踏まえ、中枢神経系有害事象及びセロトニン症候群の発現割合が既存の抗うつ薬と比較して高くなる傾向は認められなかったことから、添付文書において、他の抗うつ薬と同様の注意喚起を行う。

機構

P67 (1)中枢神経系の有害事象についての説明、注意喚起について)了承するが、本剤による中枢神経系有害事象及びセロトニン症候群の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.副作用 重大な副作用 1)セロトニン症候群、2)悪性症候群、5)けいれん

8.過量投与

高血圧関連:使用上の注意 1.慎重投与 (9)、2.重要な基本的注意 (5)

4.副作用 (1)重大な副作用 11)高血圧クリーゼ

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P17に血圧、心拍数に関する記載はあるが、セロトニン症候群という注意喚起はない

意見

セロトニン症候群の発現の可能性については申請者、機構とも認識しており、添付文書にも記載されている。

申請者

P68 2)消化器系の有害事象について

…消化器系の有害事象の発現割合が既存の抗うつ薬と比較して高くなる傾向は認められなかったことから、添付文書において、他の抗うつ薬と同様の注意喚起を行う。

機構

P68 以上について了承するが、本剤による消化器系有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.副作用 (2)その他の副作用

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

意見

用量ごとの発生率が記載されており、225mgでの発症頻度は低い。また、事象の半数以上は投与開始2週間以内に認められているということから、用量依存性ではなく、投与初期の副作用で継続により軽減する可能性が考えられる。初期の漸増時には、副作用に十分注意が必要だが、これらの解釈は添付文書にも記載されていない。

申請者

P71 6)自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

(自殺関連の有害事象について)本剤により成人患者において自殺リスクが高くなる可能性は低いと考えること、そして18 歳未満の患者における自殺リスクは他の抗うつ薬と大きく異ならないと考えることから、添付文書において、他の抗うつ薬と同様の注意喚起を行う。

(敵意・攻撃性関連の有害事象について)本剤による敵意・攻撃性関連のリスクは、既存の抗うつ薬と大きく異ならないと考えることから、添付文書において、他の抗うつ薬と同様の注意喚起を行う。

機構

P74 海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について、本薬での報告率はセルトラリンと比較して高い傾向が認められたこと、小児患者で報告率は成人患者と比較して高い傾向が認められたこと、そして小児患者における本剤の自殺リスクが高くなると報告されていることを踏まえると、これらの事象について

は添付文書において十分な注意喚起が必要と考える。なお機構は、自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

効能・効果に関連する使用上の注意 1.

1.慎重投与 (4)、(6)

2.重要な基本的注意 (1)、(2)、(3)、(4)

7.小児等の投与 (3)

10.その他の注意 (1)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P19-20

意見

申請者、機構の判断、添付文書への記載は妥当だが、高用量で高い傾向もあるため、注意する必要がある。

4. その他

申請者

P46 (2)肝機能障害患者における薬物動態及び用量調節について

軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A)に肝機能正常患者と同じ用法・用量で本剤を投与した場合、定常状態における血漿中総活性体のC_{max}及びAUC_{0-24h}は肝機能正常患者のそれぞれ1.51倍及び1.54倍と推定され、生理学的薬物動態(以下、「PBPK」)モデルにおいてはそれぞれ1.21倍及び1.21倍と推定された。したがって、血漿中総活性体濃度が上昇する可能性があることについて、添付文書において注意喚起を行う。なお、血漿中総活性体濃度の上昇の程度は大きくないことから、減量の必要性について一律の注意喚起は不要と考える。

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)では、肝機能正常患者と同じ用法・用量で本剤を投与した場合、血漿中総活性体のC_{max}及びAUC_{0-24h}は肝機能正常患者のそれぞれ1.32倍及び1.33倍と推定され、PBPKモデルにおいてはそれぞれ2.09倍及び2.16倍と推定されたことから、用量調節が必要と考えられた。中等度肝機能障害患者における開始用量を肝機能正常患者の半量とする必要はなく、本邦では肝機能正常患者と同量を隔日投与するよう注意喚起を行うことで大きな問題はないと考える。また、本剤の維持用量及び最大用量については、用量を肝機能正常患者の半量とすることが適切と考える。

重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)については、薬物動態を検討しておらず、PBPKモデルに基づくシミュレーション⁷¹⁾を実施して薬物動態を予測したものの、構築したモデルでは中等度肝機能障害患者においても実測値との乖離が認められた。また、本剤を重度肝機能障害患者に投与した場合の安全性に関する知見・公表文献は確認できなかった。したがって、重度肝機能障害患者における薬物動態を予測し、安全性を担保することには限界があると考えられたことから、禁忌とする。

P83 維持透析患者に対する本剤投与時の血漿中薬物濃度測定について検討した結果、血漿中薬物濃度測定体制の構築と維持は困難であること、さらに(i)本剤は最終的にほとんどが尿中に排泄されるが、透析によってほとんど除去されないことから、維持透析患者に本剤を反復投与した場合に未変化体及び代謝物が蓄積する可能性を否定できないこと、(ii)海外での使用実態が体系的に確認できていないこと等を踏まえると、維持透析患者については禁忌にすることが適切と考える。また、申請者は、重度腎機能障害患者(糸球体濾過速度15mL/min未満)についても、薬物動態評価例数は1例であること、単回投与時の薬物動態は維持透析患者に類似していること、海外での使用実態が体系的に確認できていないこと等を考慮し、併せて禁忌に設定することが適切と考える。

機構

P48 (2)肝機能障害患者における薬物動態及び用量調節について

提示されたシミュレーション結果について、本薬の肝機能障害患者における薬物動態は複数の代謝酵素活性の影響を受けること、PBPKモデルは軽度及び中等度肝機能障害患者においても血漿中濃度の予測値について実測値との乖離

が認められており、十分な予測性を有しているとはいえないことから、重度肝機能障害患者を禁忌と設定することは適切であるとする。さらに機構は、中等度肝機能障害患者における維持用量及び最大用量を肝機能正常患者の半量とすることに大きな問題はないと考えるものの、軽度肝機能障害患者については血漿中総活性体濃度が上昇する可能性があることから、必要に応じて減量を考慮するよう注意喚起を行うことが適切と考える。また機構は、軽度及び中等度肝機能障害患者における開始用量については、薬物動態の観点からは肝機能正常患者の半量と設定することが適切であり、開始用量として18.75 mg の投与が可能となるように適切な製剤を開発することが望ましいと考えるが、海外における処方実態も考慮し、開始用量の適切性及び18.75 mg の投与が可能な製剤の必要性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお機構は、肝機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

P83 (2)肝機能・腎機能障害患者における用量調節について

軽度及び中等度肝機能障害患者並びに重度腎機能障害患者及び維持透析患者における維持用量、最高用量及び漸増幅について、肝及び腎機能正常患者の半量とすることが適切であるとする機構の考えは、専門協議においても支持された。

P84 (3)医薬品リスク管理計画(案)について 表59 重要な不足情報、表61 使用成績調査計画の骨子(案)

使用成績調査計画について了承するが、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

禁忌3.

用法・用量に関する使用上の注意 2.、33

使用上の注意 1.慎重投与 (1)

5.代謝、排泄 (2)肝機能障害患者

意見

申請者と機構の意見が異なっている。

- ・Ae6%と肝代謝型薬剤のため、申請者の禁忌、中等度肝障害での減量の判断は妥当
- ・一方で、中等度肝障害における隔日投与での使用、軽度肝障害において減量しない点は、注意が必要。
- ・機構が腎機能低下患者に対する開始用量として18.75mg製剤の開発について言及しているがその開発についての状況が不明。機構側も最終的には米国の使用状況に理解を示した結論になっていると思われる。

申請者

P48 (3)腎機能障害患者における薬物動態及び用量調節について

腎機能障害患者における薬物動態について、14C標識体(本薬)を単回経口投与した臨床試験(参考5.3.3.1.5: 109-US試験)において、投与48 時間後までに総放射能の約87%が尿中に排泄されたことから、本薬関連化合物の体内からの消失には尿中排泄が重要な役割を果たしているとする。また申請者は、腎機能障害患者ではCYPの含量が減少する傾向が認められること(Rowland Yeo K et al, Expert Rev Clin Pharmacol, 4: 261-274, 2011)から、腎機能障害患者においては本薬未変化体の主な消失経路である肝固有クリアランスについても低下する可能性が考えられる。

軽度及び中等度腎機能障害患者(それぞれ、GFR: 30~70mL/min 及び15~30mL/min)に腎機能正常患者と同じ用法・用量で本剤を投与した場合、定常状態における血漿中総活性体のCmax 及びAUC0-24hは腎機能正常患者の1.30倍及び0.89倍並びに1.33倍及び0.90倍と推定され、PBPK モデル(71)においてはそれぞれ1.20倍及び1.25倍並びに1.22倍及び1.27倍と推定されたことから、軽度及び中等度腎機能障害患者における特段の用量調節は不要と考える。

維持透析患者では、腎機能正常患者と同じ用法・用量で本剤を投与した場合、定常状態における血漿中総活性体のCmax及びAUC0-24hは腎機能正常患者の約2.10倍及び2.26倍と推定されたことから、維持透析患者及び重度腎機能障害患者において用量調節が必要と考えられた。当該患者に②の用法・用量で本剤を反復経口投与したときの血漿中総活性体濃度推移は、初回投与時にはCmaxが腎機能正常患者の1.5 倍程度と推定されたものの、2回目以降の投与におい

ては腎機能正常患者と同程度であったことから、投与開始時には37.5mgの隔日投与とすることにより、本剤を開始することは可能と考える。なお、米国添付文書においては、腎機能正常患者における開始用量は75mgと規定され、維持透析患者及び重度腎機能障害患者に対し50%の減量が推奨されているものの、米国民間医療データベース72)における維持透析患者(70例)における初回処方時の処方内容は、37.5 mgカプセルを1日あたり1個が20.0%、37.5mgカプセルを1日あたり2個が5.7%、75mgカプセルを1日あたり0.5個が0%、75mgカプセルを1日あたり1個が41.4%であったことを踏まえると、維持透析患者及び重度腎機能障害患者における開始用量を腎機能正常患者の半量とする必要はないと考える。なお、本剤の維持用量及び最大用量については、腎機能正常患者の半量とすることが適切と考える。

P83 (2) 肝機能・腎機能障害患者における用量調節について

・・・維持透析患者については禁忌にすることが適切と考える。また、重度腎機能障害患者(糸球体濾過速度15mL/min未満)についても、薬物動態評価例数は1例であること、単回投与時の薬物動態は維持透析患者に類似していること、海外での使用実態が体系的に確認できていないこと等を考慮し、併せて禁忌に設定することが適切と考える。

機構

P50 (3) 腎機能障害患者における薬物動態及び用量調節について

機構は、以上について了承するが、維持透析患者及び重度腎機能障害患者における開始用量については、腎機能正常患者の半量と設定することが適切であり、開始用量として18.75mgの投与が可能となるよう適切な製剤を開発することが望ましいと考える。

P83 (2) 肝機能・腎機能障害患者における用量調節について

了承。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

禁忌 4.

使用上の注意 1.慎重投与 (2)

5.代謝、排泄 (1)腎機能障害患者

意見

- ・申請者と機構の意見が異なる。重度腎障害時に4.1倍程度上昇するため、低用量製剤がない場合の禁忌の判断は妥当。
- ・機構が腎機能低下患者に対する開始用量として18.75mg製剤の開発について言及しているがその開発についての状況が不明。機構側も最終的には米国の使用状況に理解を示した結論になっていると思われる。
- ・腎機能の分類方法が一般的な中等度、重度低下と分類が異なっていることに注意が必要と思われる。

申請者

CYP2D6遺伝子多型別薬物動態

P40 (2)健康成人における検討 外国人における成績 CYP2D6のEMの薬物動態パラメータ(表24)

P42 CYP2D6遺伝子型の影響(表28、表29)

機構

P48

機構は、日本人ではCYP2D6 PM の患者は少なく、EM の患者と比較した場合の有効性及び安全性の異同について検討することは困難であったが、総活性体濃度、薬理作用の総和、CYP2D6 のIM/PM とUM/EM における有効性及び安全性に関する考察内容に加え、海外添付文書における注意喚起の状況等を考慮すると、CYP2D6 のUM、EM、IM 及びPM における有効性及び安全性に著しい差異が認められる可能性は低いと考える。また機構は、日本人と外国人ではCYP2D6 のUM、EM、IM 及びPM の割合は異なるものの、同じCYP2D6 の遺伝子型を有する日本人及び外国人において薬物動態が異なる可能性は低いと考える。なお機構は、CYP2D6 遺伝子型別の有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

P66 2)本剤の有効性に影響を及ぼす因子について(表42)

P87 表61 使用成績調査計画の骨子(案)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

5.代謝、排泄(3)CYP2D6遺伝子多型別薬物動態

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

意見

申請者、機構の判断ともに妥当。未変化体とODVの生成に差がある事、臨床成績での評価ではないため、実臨床では効果、副作用に注意する必要がある。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

- 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 ポイント(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

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

・これらの項目についての評価は妥当。けれども、SIADH、SJS/TEN、アナフィラキシーについて、承認時に詳細な議論されていないが、他剤での報告もある事から判断は妥当。

・他剤で報告があることから妥当であると考えられる反面、臨床データからは傾向が見られない因子も多くあることから、全てを重大な特定リスクとする必要があるのか疑問に思う点があると意見有り。

2. 重要な潜在的リスク

項目()

- 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)
閉塞隅角緑内障 敵意・攻撃性 虚血性心疾患 悪性症候群 横紋筋融解症
無顆粒球症/再生不良性貧血/汎血球減少症/好中球数減少/血小板数減少
間質性肺疾患 増量時のノルアドレナリン作用の増強(不眠、血圧上昇等)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

これらの項目についての評価は妥当だが、自殺念慮/自殺企図は重要な特定されたリスクとしてもよいか。

躁病/軽躁、緑内障、横紋筋融解症、悪性症候群、血球減少、ノルアドレナリンの作用増強について、承認時に詳細な議論されていないが、他剤での報告もある事から判断は妥当。

3. 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 軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

検討、臨床経験が限られているため、妥当。その他に、他剤と同様に鎮痛補助薬として使用される可能性等もあるため、疼痛薬との相互作用に関する情報も必要となるか？

③コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

イフェクサーSRカプセル 37.5mg:157.9円、イフェクサーSRカプセル 75mg:265.9円

サインバルタカプセル 20mg:173.5円、サインバルタカプセル 30mg:235.3円

トレドミン錠 12.5mg:17.8円、トレドミン錠 15mg:20.8円、トレドミン錠 25mg:30.1円

トレドミン錠 50mg:50.8円

費用対効果の観点からは、非劣性の認められているトレドミンの方が優れている。

<評価のまとめ>

有効性については、既存薬よりも明確に優れた点はないと考えられ、承認時の評価が十分とは言えない可能性がある。

特に高用量については、副次的評価項目によって承認されている点に注意する必要がある。

また、軽度肝障害、中等度腎障害時には血中濃度が上昇するため、投与初期には副作用に十分注意し、安易な増量は回避する必要がある。

安全性の評価については妥当と考える。

ベンラファキシン塩酸塩徐放錠カプセル パンフレット評価

引用：イフェクサーSR を適正にご使用いただくために 871179

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PCに逸脱する内容があるときにはPCの逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

| パンフレットの記載内容（ページ） | 意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討) |
|--------------------|--|
| P3、P4 用法・用量について | 添付文書の記載通りではあるが、75mg でも効果が得られていること、それ以降の漸増については、無効時に行うことについても記載する必要がある。 |

| | |
|----------------------------|--|
| <p>P10、11 主要評価項目の詳細な考察</p> | <p>主要評価項目で統計学的に有意な差がなかった要因を解析する目的が不明。主要評価項目で有意な差を認めなかったという事実だけで評価は可能</p> |
| <p>P13-15</p> | <p>期間別の用量で副作用発現率が異なり、承認時にも検討されているが、それらの記載が不十分。</p> |
| <p>P16 以降の安全性情報</p> | <p>承認時に検討された副作用のうち、中枢神経系の有害事象（セロトニン症候群など）、体重への影響、脂質代謝への影響、出血リスク、間質性肺疾患、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクなどについては、記載が不十分。</p> <p>また、RMP で挙がっている特定されたリスクであるけれども、SIADH、SJS/TEN、アナフィラキシー、潜在的なりすくである躁病/軽躁、緑内障、横紋筋融解症、悪性症候群、血球減少などの情報も不足している。</p> |