

エシタロプラムシュウ酸塩

レクサプロ[®]錠 10mg

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

持田製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価.....	5
2.5.1 製品開発の根拠.....	5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	20
2.5.4 有効性の概括評価.....	21
2.5.5 安全性の概括評価.....	54
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	129
2.5.7 参考文献.....	133

略語一覧

略号・用語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランス アミナーゼ)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ(グルタミン酸オキサロ酢酸ト ランスアミナーゼ)
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement Scale	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity Scale	臨床全般重症度
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コ克蘭マンテルヘンツェル
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition	米国精神医学会 (APA) が発行した精 神疾患の診断・統計マニュアル、第 3 版
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition	米国精神医学会 (APA) が発行した精 神疾患の診断・統計マニュアル、第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition-Text Revision-	米国精神医学会 (APA) が発行した精 神疾患の診断・統計マニュアル、第 4 版一新訂版ー
ECG	Electrocardiogram	心電図
EM	Extensive Metabolizer	CYP2C19 遺伝子型を野生型アリルの ホモ (*1/*1) または野生型アリルと 変異型アリルのヘテロ接合体 (*1/*2 および*1/*3) として有する被験者 正常の代謝酵素活性を有するヒト
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GAD	Generalized Anxiety Disorder	全般性不安障害
γ -GTP	γ -Glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin	グリコシル化ヘモグロビン
HDL	High-Density Lipoprotein	高比重 (高密度) リポ蛋白
HLT	High Level Term	ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の 5 階層構造の一つである高位用語
ICD-10	International Classification of Diseases - 10	世界保健機関の国際疾病分類第 10 版

略号・用語	英語	日本語
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米欧州連合医薬品規制調和国際会議
LDL	Low-Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale	Liebowitz 社会不安（社交不安）尺度
LSAS-J	Liebowitz Social Anxiety Scale-J	Liebowitz 社会不安（社交不安）尺度 日本語版
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリー/アスベルグのうつ病評価尺度
MAOI	Monoamine Oxidase Inhibitor	モノアミン酸化酵素阻害薬
MCMC	Markov chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH（日米欧州連合医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH（日米欧州連合医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集 日本語版
MMRM	Mixed-Effect Model for Repeated Measurements	経時的に繰り返し（反復）測定された値に対し、混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析
NCS-R	National Comorbidity Survey- Replication	米国併存症疫学調査
NEC	Not Elsewhere Classified	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で用いられる用語で、HLT 以上の階層でのみ使用される、他に分類されないもののこと
NESARC	National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions	米国アルコール関連障害疫学調査
OC	Observed Cases	欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析を行うこと
PAR	Paroxetine hydrochloride hydrate	パロキセチン塩酸塩水和物
PM	Poor Metabolizer	CYP2C19 遺伝子型の変異型アリルをホモまたは複合ヘテロ接合体（*2/*2、*2/*3 および*3/*3）として有する被験者 代謝酵素が欠損または著しく低い代謝酵素活性を有するヒト
PT	Preferred Term	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 5 階層構造の一つである基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
QTcF	Fridericia's Corrected QT Interval	Fridericia 補正法により補正した QT 間隔

略号・用語	英語	日本語
QTcNi	Corrected QT interval using individual correction	個別の被験者データの心拍数補正法による QT 間隔データ
SAD	Social Anxiety Disorder	社交不安障害
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SmPC	Summary of Product Characteristics	製品特性概要
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式、一つ以上の SOC に属する用語のグループ化
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	世界生物学的精神医学会
WHOART	WHO Adverse Reactions Terminology	WHO 副作用用語集
WMHJ	World Mental Health Japan	日本における世界精神保健調査

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 社交不安障害について

2.5.1.1.1 病態、特徴

社交不安障害は、対人交流場面における強い緊張や恐怖感を特徴とし、過度に恥ずかしがったり、他人からの評価を強く恐れたりする精神疾患である¹⁾。自殺念慮をもつ患者も少なくなく、うつ病と併存した場合に自殺念慮や自殺企図のリスクが高まることが知られている^{1),2)}。

社交不安障害患者は、人前での会話や書字、公共の場での飲食、あまりよく知らない人との面談などの状況下で強い不安を感じ、そうした状況を避けようとする。やむをえずそうした状況に入らなくてはならないときに、非常に強い苦痛を感じる。不安に伴い紅潮、動悸、振戦、声の震え、発汗、胃腸の不快感、下痢などの生理的反応が現れやすく、重症例ではこれらの症状がパニック発作の基準を満たすことがある³⁾。

社交不安障害は一般的に思春期前後で発症し、その障害は他の不安障害と比較して回復しにくく、慢性の経過をたどりやすいことから、治療にも長期的な視点が必要とされている^{2),4)}。難治化に影響する因子としては、併存疾患、慢性的な健康問題、自殺念慮、家庭の問題などが挙げられている⁵⁾。また、社交不安障害患者は、学業や仕事、社会生活に著しい支障をきたし、QOLが低下している⁴⁾。

2.5.1.1.2 診断

社交不安障害は1980年にDSM-IIIにおいて初めて社会恐怖として診断基準が示された。その後研究の進行に伴い、より病態の輪郭が明確となり、診断名もDSM-IVでは社会恐怖（社会不安障害）とされた⁶⁾。なお、日本語表記については「社会不安障害」とされていたが、2008年の日本精神神経学会による「精神神経学用語集 改訂6版」より「社交不安障害」と表記されることになった³⁾。

現在、社交不安障害の診断には、DSM-IV-TR および ICD-10 が用いられている。

診断基準としてDSM-IV-TRとICD-10で大きな違いはなく、他人の注視を浴びるかもしれない社会的状況または行為をするという状況に対して顕著な恐怖を有すること、患者は恐怖が過剰であることを認識していること、恐怖状況を回避するか耐え忍んでいることが定義されている⁷⁾。

なお、2013年にDSM-5が発表されており、社交不安障害の診断基準については、前述した「患者は恐怖が過剰であることを認識していること」が削除され、DSM-IVでは後述する亜型として「全般性」が特定されていたのに対して、公衆の面前で話したり動作をすることに限定されている「パフォーマンス限局型」が特定されている⁸⁾。

2.5.1.1.3 亜型

DSM-IV-TR では、社交不安障害は非全般性と全般性の 2 つの亜型に分けられると考えられている。非全般性の社交不安障害とは、特定の 1 つあるいは 2 つ程度の状況に限って症状を訴えるものである。これに対して全般性の社交不安障害とは、ほとんどの社会的状況で症状を訴えるもので、非全般性の社交不安障害と比較し重症と考えられており³⁾、社交不安障害の 7 割以上が全般性と推定されている⁴⁾。

2.5.1.1.4 併存疾患

社交不安障害は他の精神疾患の併存率が高い疾患であり、社交不安障害患者の 50～80%は少なくとも 1 つの精神疾患が併存している²⁾。併存疾患としてはうつ病、物質乱用、特定の恐怖症が多く、それぞれ 30～40%の併存率である²⁾。

また、社交不安障害が先行して発症し、他の併存疾患は二次的に発症するケースが多いと考えられており²⁾、併存疾患を伴う場合は、伴わない場合に比べて経過や予後が不良となりやすい。そのため、予後をより良いものとするためには、早期治療によって二次的併存症を予防することが不可欠である⁹⁾。

2.5.1.1.5 病因

社交不安障害の発症機序はまだすべて解明されてはいないが、神経内分泌学的見地からはドパミン、セロトニンなどの神経伝達物質の関与が考えられている。セロトニンに関しては、社交不安障害患者では、扁桃体、前部帯状回皮質、島皮質においてセロトニン 1A 受容体結合能が低下していたとの報告がある^{3),10)}。また、SSRI の社交不安障害治療に対する有効性が確立されていることから、セロトニン神経系の異常が社交不安障害の病態に関与していると考えられる⁶⁾。

2.5.1.1.6 治療

社交不安障害に対する治療ガイドラインには、欧米を中心とした世界各国の委員の意見が反映されている WFSBP のガイドライン¹¹⁾、カナダ精神医学会のガイドライン¹²⁾および英国精神薬理学会のガイドライン¹³⁾がある。そのうち、英国精神薬理学会のガイドラインでは、社交不安障害に対する治療の必要性は、疾患の重症度および持続期間、日常生活への影響、うつ症状をはじめとした併存疾患などにより判断され、併存疾患、前治療への反応性、禁忌療法などを考慮してエビデンスの認められた治療法を選択すべきとしている。

上記 3 つのガイドラインでは、薬物療法の最初に推奨される薬剤として SSRI および SNRI が挙げられている。いずれかのガイドラインで挙げられている SSRI および SNRI は、エスシタロプラムシュウ酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、塩酸フルオキセチン、塩酸ベンラファキシンの 6 剤であり、そのうち、エスシタロプラムシュウ酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリンについては、社交不安障害の急性期治療のエビデンス^{13),14),15),16),17)}だけでなく、長期投与による再燃予防効果のエ

ビデンスも認められている^{18),19)}。なお、WFSBPのガイドラインでは、2番目に推奨される治療としてMAOI (phenelzine) が挙げられているが、チラミンを多く含んだ食事を摂取した場合の高血圧クリーゼなど安全性の問題がある。また、難治例に対してはベンゾジアゼピン系抗不安薬が挙げられているが、依存や乱用の危険性があることを考慮しながら使用することが必要である²⁰⁾。また、同ガイドラインでは非薬物療法として認知行動療法が推奨されている¹¹⁾。

国内には、社交不安障害の治療ガイドラインはないが、SAD研究会により治療フローが提唱されている²¹⁾。本治療フローでは、社交不安障害と診断したのち、初期治療では原則として薬物療法および必要に応じ非薬物療法（認知行動療法を含む何らかの精神療法的対応）を行うこと、とされている。薬物療法はSSRIを主剤とし、必要に応じてベンゾジアゼピン系抗不安薬を用いること、治療開始4～8週後に効果判定を行い、効果判定で改善が認められた場合には6～12ヵ月治療を継続し、その後徐々に減量すること、部分改善、再燃または無効であった場合には、薬剤の増量またはSSRIを含む他剤への変更を考慮すること、とされている。ただし、海外のガイドラインで推奨されるSSRIおよびSNRIの6剤のうち、国内で社交不安障害の治療薬として承認されている薬剤は、SSRIのパロキセチン塩酸塩水和物とフルボキサミンマレイン酸塩の2剤であり、治療選択肢として新たな薬剤の開発が望まれている。一方、非薬物療法については、薬物療法と並行して行うことにより、再燃・再発を予防し、寛解率を高める可能性がある、とされている。一般的には薬物療法は効果発現が早く、認知行動療法は効果の持続期間が長いとされている³⁾。ただし、体系的な認知行動療法を施行できる医療機関が限られており、薬物療法が一般的となっている⁴⁾。

2.5.1.1.7 疫学、受診率、診断率

社交不安障害の生涯有病率は、DSM-IVを用いた米国での疫学調査NCS-R²²⁾では12.1%、NESARC²³⁾では5.0%と報告されており、米国では大うつ病、物質乱用に次ぐ3番目に多い精神疾患とされている。また、欧州諸国からの報告でも生涯有病率は4.0～16.0%であり、米国と類似している^{3),24)}。

国内の疫学調査WMHJでは、生涯有病率が1.4%と報告されており、上記欧米の疫学調査の結果と比較し低い値となっている^{3),25)}。このような有病率の違いの理由については、対人緊張の強い人がとりやすい自己主張の少ない態度が、欧米社会よりも日本の方が受け入れられやすいために診断に至らないことが影響している可能性などが指摘されている³⁾。

社交不安障害罹患の性差については、米国の疫学調査NESARCで男女別の生涯有病率がそれぞれ、4.2%、5.7%²³⁾と、女性の方がやや多いのに対して、国内の疫学調査WMHJではそれぞれ、1.7%、1.0%²⁶⁾と、男性の方がやや多く、調査によって傾向が異なっている。また、年齢層については、NESARCで18～29歳が5.0%、30～44歳が5.4%、45～64歳が5.6%、65歳以上が3.0%²³⁾、WMHJで20～34歳が2.5%、35～44歳が1.9%、45～54歳が1.5%、55～64歳が0.7%、65歳以上が0.6%²⁶⁾と報告されており、国内では比較的若い年齢層で有病率が高くなっている。

社交不安障害患者の受診率は、海外の疫学調査において併存疾患のない社交不安障害の生涯受診率はわずか4.0%で、気分障害などの精神疾患を併存した場合でも30%程度であったとの報告がある^{2),27)}。本報告では、社交不安障害患者の受診率の低さに加え、併存疾患を発症して初めて受診にいたるという受診行動が明らかとなっている。また、診断率は、海外においてうつ病患者の社交不安障害の併存率を、半構造化面接を用いて診断した群と半構造化面接を用いないで診断した群で比較したところ、社交不安障害の併存率はそれぞれ32.7%、2.1%であったとの報告があり^{2),28)}、半構造化面接を用いない場合の社交不安障害の診断率の低さが指摘されている。このように、有病率が高いにもかかわらず、受診率、診断率が低いということは、社交不安障害患者には無治療の患者が多いことを示すものであり、無治療で慢性化するケースは、うつ病をはじめとした他の精神疾患を併存し、予後が不良となることから、問題視されている⁹⁾。

2.5.1.2 MLD-55の開発意義

MLD-55はデンマークのH.Lundbeck A/Sで開発されたエスシタロプラムのシュウ酸塩であり、SSRIに属する薬剤である。

国内のアンメットメディカルニーズ、本剤の適応外使用の実態、海外ガイドラインおよびメタアナリシスより、国内の社交不安障害治療における本剤の医療上の必要性を考察した。

2.5.1.2.1 国内の社交不安障害の治療におけるアンメットメディカルニーズ

国内の社交不安障害の治療におけるアンメットメディカルニーズとして以下の2点が考えられる。

- パロキセチン塩酸塩水和物の国内プラセボ対照試験における薬剤の反応率（CGI-Iにおける反応率：「著明改善」および「中等度改善」の割合）は、パロキセチン塩酸塩水和物20 mg群53.5%（69/129例）、パロキセチン塩酸塩水和物40 mg群51.2%（66/129例）²⁹⁾、フルボキサミンマレイン酸塩の国内プラセボ対照試験における薬剤の反応率（CGI-Iにおける反応率：「非常に良くなった」および「良くなった」の割合）は、フルボキサミンマレイン酸塩群45.1%（79/175例）であり³⁰⁾、薬剤に反応しない症例（反応の定義に合致しない症例）が、約50%存在したことから、既存の薬物療法に反応しない患者が半数近くいる可能性がある。また、カナダ精神医学会のガイドライン¹²⁾には第一選択薬のSSRIおよびSNRIのプラセボ対照試験における反応率は43～69%であると記載されており、30～60%の患者は第一選択薬に反応しなかったことになる。国内の治療フロー²¹⁾では、初期治療の効果判定で部分改善、再燃または無効であった場合は、薬剤増量またはSSRIを含む他剤への変更を考慮することになっているが、海外では本剤を含め4剤（エスシタロプラムシュウ酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、塩酸ベンラファキシン）が社交不安障害に対し承認されているのに対し、国内ではパロキセチン塩酸塩水和物および

フルボキサミンマレイン酸塩の2剤が承認されているのみであり、国内の薬物療法の選択肢は十分ではない。

- 社交不安障害の治療薬として国内で承認されている2剤のうち、パロキセチン塩酸塩水和物は、添付文書で有効用量が20～40 mg/日であるのに対して、10 mg/日より投与を開始し、1週ごとに10 mg/日ずつ増量しなければならない。また、中止後症状を避けるため、投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間または数ヵ月かけて徐々に減量することとされている。さらに、CYP2D6に対して強力な阻害作用を有していることから、CYP系の基質となる薬剤との併用には注意が必要である³¹⁾。また、フルボキサミンマレイン酸塩は、消失半減期が短く、1日2回の服用が必要となっている。さらに、CYP1A2およびCYP2C19に対して強力な阻害作用、CYP3A4に対して中等度の阻害作用を有していることから、CYP系の基質となる薬剤との併用には注意が必要である³¹⁾。

したがって、国内の社交不安障害の治療においては、薬物療法の選択肢の増加が望まれているとともに、初期用量から有効性が期待でき、薬物相互作用、中止後症状の問題が生じにくく、投与回数が少ない等、利便性の高い薬剤が期待されている。

2.5.1.2.2 国内における本剤の適応外使用の実態

(1) 国内臨床試験で組み入れられた患者の治療歴を用いた分析

社交不安障害患者を対象とした長期投与試験であるMLD5511S41試験では、SSRIまたはSNRIによる治療歴に関する除外基準を設定していなかったため、治療歴に関する制限はなかった。そこで、本試験に組み入れられた被験者における社交不安障害に対する治療歴を検討することで適応外使用の実態を検討した。

二次登録例におけるSSRIまたはSNRIによる治療歴の集計を表2.5.1-1に示した。

二次登録例のうち、SSRIまたはSNRIによる治療歴ありの被験者の割合は53.2% (84/158例)であった。各薬剤における被験者の割合は、パロキセチン塩酸塩水和物による治療歴ありの被験者が22.8% (36/158例)と最も多く、次いで塩酸セルトラリン19.6% (31/158例)、フルボキサミンマレイン酸塩18.4% (29/158例)、エスシタロプラムシュウ酸塩12.0% (19/158例)、デュロキセチン塩酸塩4.4% (7/158例)、ミルナシプラン塩酸塩1.3% (2/158例)の順であった。SSRIまたはSNRIによる治療歴ありの被験者84例のうち、エスシタロプラムシュウ酸塩による治療歴ありの被験者は19例であり、その割合は22.6% (19/84例)であった。

したがって、エスシタロプラムシュウ酸塩は国内で社交不安障害の適応を有していないにもかかわらず、薬物療法をしている社交不安障害患者の約4分の1に使用されていたことが明らかとなった。

表 2.5.1-1 SSRI または SNRI による治療歴の集計^a（二次登録例）：MLD5511S41 試験

項目	全体 (158例)
SSRIまたはSNRIによる治療歴あり(全体)	84 (53.2%)
SSRIまたはSNRIによる治療歴の内訳 ^b	
エスシタロプラムシュウ酸塩	19 (12.0%)
パロキセチン塩酸塩水和物	36 (22.8%)
塩酸セルトラリン	31 (19.6%)
フルボキサミンマレイン酸塩	29 (18.4%)
デュロキセチン塩酸塩	7 (4.4%)
ミルナシブラン塩酸塩	2 (1.3%)

a：割合は、二次登録例全体に対する割合を示す

b：複数の治療歴がある被験者は、それぞれの薬剤毎の治療歴の分類において1例として集計した。

(資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-5 より作成)

(2) 国内市販後データにおける分析

市販後における適応外使用の実態を検討するため、2013 年 4 月から 2014 年 3 月において、全国の保険組合から抽出したレセプトに記載されている SSRI の処方患者数を集計したサンプル調査から処方患者数を推定した（サンプル抽出率 1%）（表 2.5.1-2）。

SSRI が処方された患者のうち、社交不安障害がレセプトに記載されている延べ患者数は 61,752 人であり、エスシタロプラムシュウ酸塩（レクサプロ）が処方された社交不安障害の患者数は 4,918 人と推定された。このうち、社交不安障害およびうつ病がレセプトに記載されている患者数は 4,613 人、社交不安障害が記載されうつ病が記載されていない患者数は 305 人と推定された。

したがって、国内市販後データにおける分析からも、社交不安障害患者に対してエスシタロプラムシュウ酸塩が適応外使用されている実態が明らかとなった。

表 2.5.1-2 社交不安障害に対する処方患者数の推定

薬剤名	SSRI処方患者 全体	レセプト記載					
		社交不安障害		社交不安障害＋うつ病		社交不安障害 (うつ病なし)	
	処方患者数	処方患者数	割合 ^a	処方患者数	割合 ^a	処方患者数	割合 ^a
SSRI全体 ^b	2,083,617	61,752	-	33,941	-	27,811	-
レクサプロ	306,118	4,918	8.0%	4,613	13.6%	305	1.1%
パキシル	522,032	14,247	23.1%	8,765	25.8%	5,482	19.7%
パロキセチン後発品	247,630	5,869	9.5%	3,194	9.4%	2,675	9.6%
デプロメール	156,478	12,644	20.5%	4,545	13.4%	8,099	29.1%
ルボックス	135,203	6,122	9.9%	2,244	6.6%	3,878	13.9%
フルボキサミン後発品	144,625	10,094	16.3%	4,182	12.3%	5,912	21.3%
ジェイゾロフト	571,531	7,858	12.7%	6,398	18.9%	1,460	5.2%

a : SSRIを処方された延べ患者数全体に対する割合を示す

b : 延べ処方患者数

(出典：株式会社日本医療データセンター資料（2013年4月～2014年3月）をもとに作成)

2.5.1.2.3 海外ガイドラインおよびメタアナリシスにおける他の SSRI/SNRI と比較した本剤の臨床的位置づけ

(1) WFSBP のガイドライン¹¹⁾

本ガイドラインでは、無作為化比較対照試験等の結果を基に、薬剤の社交不安障害に対するエビデンスをカテゴリー化しており、エスシタロプラムシュウ酸塩のエビデンスはパロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸ベンラファキシンと並んで最も高いカテゴリーレベルである A レベル（判断基準：2 つ以上のプラセボ対照試験と 1 つ以上のプラセボと実薬を対照とした 3 群の試験で有効性が示されている）としている。さらに、上記エビデンスに損益比（有効性と副作用および薬物相互作用等のリスクの割合）を加味して判断している社交不安障害の治療薬としての推奨度に関しても、エスシタロプラムシュウ酸塩を含む上記薬剤を、最も高い推奨度 1 としている。なお、本ガイドラインでは、エスシタロプラムシュウ酸塩の社交不安障害に対する臨床推奨用量は 10～20 mg/日としており、初期の低用量で、SSRI や SNRI に反応する患者は約 75%であると記載している。

また、治療抵抗性の社交不安障害患者に対する有効性が報告された薬物療法として、エスシタロプラムシュウ酸塩が、SSRI と buspirone との併用療法、塩酸ベンラファキシンと並んであげられている。エスシタロプラムシュウ酸塩の有効性を報告した試験は、パロキセチン塩酸塩水和物 60 mg/日以上を 12 週間以上投与して治療が失敗（12 週時の LSAS 合計点の減少率が 35%未満かつ CGI-I が軽度改善以下、あるいは副作用に耐えられないかコンプライアンスが悪く 3 週間以内に投与中止）した社交不安障害患者 29 例を対象としたオープン試験であり、エスシタロプラムシュウ酸塩 10 mg/日を 1 週間投与後 20 mg/日を 11 週間投与した結

果、12 週時の LSAS 合計点における反応率 (LSAS 合計点の減少率が 35%以上の症例の割合) は、48.3% (14/29 例) であったと報告されている³²⁾。

(2) 英国精神薬理学会のガイドライン¹³⁾

本ガイドラインでは、無作為化比較対照試験の結果等を基に社交不安障害の治療薬としての推奨度を判断しており、エスシタロプラムシュウ酸塩はパロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸フルオキセチン、塩酸ベンラファキシン等と並んで、最も高い推奨度 A (判断基準: 無作為化二重盲検プラセボ対照試験のメタアナリシスまたは 1 つ以上の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で有効性が示されている) であるとしている。なお、本ガイドラインに、個々の薬剤についての臨床推奨用量の記載はなく、用量については、社交不安障害に対して日常的に SSRI を高用量で投与することは推奨できないが、高用量の投与の利益を受ける患者の存在も否定できないと記載している。

また、第一選択薬の効果が不十分であった場合の治療法としては、精神療法との併用療法を推奨度 A としている。他剤への変更や増量についてはまだ十分に検討されておらず、積極的に推奨するには至っていないものの、第一選択薬の効果が不十分であった場合の対処法の 1 つとして提示している。

(3) カナダ精神医学会のガイドライン¹²⁾

本ガイドラインでは、プラセボ対照試験の結果等を基に、社交不安障害に対する薬剤のエビデンスをカテゴリー化しており、エスシタロプラムシュウ酸塩のエビデンスはパロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸ベンラファキシン等と並んで、最も高いカテゴリーレベルであるレベル 1 (判断基準: プラセボ対照試験のメタアナリシスまたは再現性のあるプラセボ対照試験で有効性が示されている) としている。また、上記エビデンスに加え、臨床的な有効性および安全性の裏付けにより社交不安障害の治療における第一選択薬としてエスシタロプラムシュウ酸塩を位置づけている。なお、本ガイドラインに、個々の薬剤についての臨床推奨用量の記載はない。

また、第一選択薬を適切な用量で投与しても効果が不十分であった場合、または忍容性に問題があった場合には、まず他の第一選択薬への変更を推奨している。

(4) メタアナリシス

PubMed において、Social Anxiety Disorder を検索用語として、社交不安障害に対する薬物療法の臨床試験のメタアナリシスを検索した結果、各 SSRI および SNRI の比較を含む最新のメタアナリシスとして 2011 年の de Menezes らによる以下の報告³³⁾が見出された。

de Menezes らは、第二世代の抗うつ薬の成人における社交不安障害患者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験のシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行った。抽出された試験は、10 種類の第二世代の抗うつ薬の社交不安障害に対する比較試験 27 試験であり、SSRI はフルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、

塩酸フルオキセチン、エスシタロプラムシュウ酸塩およびシタロプラム臭化水素酸塩、SNRI は塩酸ベンラファキシンが含まれた。

パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、塩酸フルボキサミン、エスシタロプラムシュウ酸塩および塩酸ベンラファキシンにおいては、プラセボ群に比し、社交不安障害に対し一貫して高い有効性が認められた。

各薬剤の用量や投与期間が多様であるなどの方法論上の問題があるため、各薬剤の有効性の違いについては、明確になっていないと筆者は結論づけている。また、高用量を投与することにより、治療反応率がより高くなるかについても、明確に結論づけられていない。

以上、海外ガイドラインおよびメタアナリシスを検討した結果、エスシタロプラムシュウ酸塩はいずれのガイドラインにおいても他の SSRI または SNRI と並び、社交不安障害に対する治療薬としての推奨度が最も高かった。メタアナリシスにおいては、各薬剤間の有効性に明確な違いは認められておらず、エスシタロプラムシュウ酸塩は他の SSRI または SNRI と同様に、社交不安障害の治療の第一選択薬として有用な薬剤であると考えられた。

2.5.1.2.4 本剤の医療上の必要性

アンメットメディカルニーズに基づいてエスシタロプラムシュウ酸塩の位置づけを考えたところ、エスシタロプラムシュウ酸塩は有効性が期待できる 10 mg/日から投与を開始することができること、服薬回数が1日1回であり服薬コンプライアンスの向上が期待されること、海外臨床試験の結果からパロキセチン塩酸塩水和物に比較して中止後症状の懸念が少ないこと³⁴⁾、CYP 各分子種の阻害作用が弱い³⁵⁾ため薬物相互作用の問題が生じにくいこと³⁵⁾より、国内の既承認薬と比較して有用な社交不安障害に対する第一選択薬として期待されることから、アンメットメディカルニーズを満たすことができる薬剤であると考えられる。

また、社交不安障害患者に対してレキサプロが適応外使用されている実態が存在していることから、エスシタロプラムシュウ酸塩が適正に使用されるよう、社交不安障害患者に対する適切な用法・用量を明確に示すことが必要であると考えられる。

さらに、海外ガイドライン等では、エスシタロプラムシュウ酸塩は他の SSRI または SNRI と並び、社交不安障害の治療薬としての推奨度が最も高いと判断されている。したがって、社交不安障害の治療の第一選択薬として有用な薬剤であると考えられた。

2.5.1.3 MLD-55 の開発の経緯

2.5.1.3.1 海外の開発状況

MLD-55 は、2001 年 12 月にスウェーデンで初めて「大うつ病性障害」および「パニック障害」の適応症で承認され、2014 年 2 月現在、米国、英国、カナダ、オーストラリアなど世界 98 の国と地域で承認されている。

MLD-55 は、欧州を含むほとんどの国で、「大うつ病性障害」、「パニック障害」、「社交不安障害」、「全般性不安障害」、「強迫性障害」の適応症で、米国では、「大うつ病性障害」と「全

般性不安障害」の適応症で承認されている。スウェーデンにおいては、「月経前不快気分障害」の適応症も承認されている。海外臨床試験の結果より、いずれの適応症においても安全性および良好な忍容性が示されており、2013 年 12 月末現在、全世界で約 3 億 3 千万人に対して、MLD-55 が投与されたと推定されている。

「社交不安障害」については、H.Lundbeck A/S がプラセボ対照の検証的試験 2 試験（99012 試験、99270 試験）および再燃予防試験 1 試験（99269 試験）の計 3 試験を実施した。これら 3 試験において、社交不安障害患者に対する MLD-55 の短期および長期投与の有効性および再燃予防効果が検証され、短期および長期投与の安全性・忍容性も示されたため、H.Lundbeck A/S は欧州当局に製造販売承認申請を行い、2003 年 2 月にスウェーデンで初めて承認された。2014 年 2 月現在、84 の国と地域で承認されている（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3 MLD-55 の海外における社交不安障害の承認状況

社交不安障害の承認国（84 の国と地域）
アルジェリア、アルゼンチン、アルメニア、アルバ、オーストラリア、オーストリア、アゼルバイジャン、ベラルーシ、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、チリ、コロンビア、コスタリカ、キュラソー島、キプロス、チェコ、デンマーク、ドミニカ、エクアドル、エジプト、エルサルバドル、エストニア、フィンランド、フランス、グルジア、ドイツ、イギリス、ギリシャ、グアテマラ、ホンジュラス、香港、ハンガリー、アイスランド、インド、インドネシア、アイルランド、イスラエル、イタリア、ジャマイカ、韓国、クウェート、キルギス、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マレーシア、マルタ、メキシコ、モロッコ、オランダ、ニュージーランド、ニカラグア、ノルウェー、オマーン、パキスタン、パナマ、パラグアイ、ペルー、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、カタール、ルーマニア、ロシア、サウジアラビア、セルビア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スーダン、スウェーデン、スイス、台湾、タジキスタン、タイ、トリニダード・トバゴ、チュニジア、トルコ、ウクライナ、アラブ首長国連邦、ウルグアイ、ウズベキスタン、ベネズエラ

2.5.1.3.2 国内の開発状況

(1) 大うつ病性障害の適応症に関する開発状況

国内においては、持田製薬株式会社が 20 年より MLD-55 の開発を開始した。臨床試験は、健常人を対象とした第 I 相試験を 20 年より開始し、その後、大うつ病性障害患者を対象とした用量反応試験、長期投与試験、高齢者長期投与試験および用量反応非劣性試験の計 5 試験を実施した。MLD-55 は、これらの臨床試験の結果を基に、2011 年 4 月にレクサプロ[®]錠 10mg として、「うつ病・うつ状態」の適応症で承認された。

(2) 社交不安障害の適応症に関する開発状況

1) 治験相談（ 相談）

前述の海外の社交不安障害に対する開発状況を鑑み、日本でも適応追加を目的とした臨床開発を計画した。社交不安障害の開発を開始するにあたって、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構と治験相談を行い、 、医薬品医療機器総合機構に助言を求めた。

その結果、医薬品医療機器総合機構より以下の助言を得た（薬機審長発第[REDACTED]号、資料番号 1.13.2.1：[REDACTED]相談議事録）。

- [REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]。
- [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]。
- [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]。
- [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]。
- [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]。 [REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]。

本助言を踏まえ、国内の社交不安障害患者を対象に、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日の固定用量またはプラセボを二重盲検下にて 12 週間投与し、MLD-55 の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照試験（MLD5511S31 試験）と、MLD-55 10～20 mg/日（可変用量）を 52 週間投与し、MLD-55 の安全性および有効性を検討する長期投与試験（MLD5511S41 試験）を実施することとした。

なお、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]とし、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]とした。また、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]とした。

2) 臨床試験の成績

(a) MLD5511S31 試験

MLD5511S31 試験は 20 年 月より試験を開始し、20 年 月に最終症例の最終観察を完了した。

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) について、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかし、投与開始 1 週以内の中止例が偶発的に MLD-55 10 mg 群で多く発生し、薬効が発揮される前の状況で評価された値が LOCF によって補完された結果、MLD-55 10 mg 群の有効性が過小評価されたと考えられた。LOCF による欠測値の取扱いの影響を排除できる MMRM 解析、OC による解析および事後的に実施した Multiple Imputation による解析では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は類似しており、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。また、副次エンドポイントのうち、LOCF による解析における 12 週時の CGI-I および CGI-I での反応率において、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。さらに、非重症例の集団 (開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者を除いた集団)、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) は、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。以上より、MLD-55 10 mg/日の有効性が示されたと判断した。

MLD-55 20 mg 群では、LOCF による解析、MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析のいずれにおいても、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量はプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められ、結果の頑健性が確認された。また、LOCF による解析におけるすべての副次エンドポイント (LSAS-J 合計点での反応率、LSAS-J 恐怖感/不安感サブスケール合計点の変化量、LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-I、CGI-I での反応率) において、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。以上より、MLD-55 20 mg/日の有効性が示されたと判断した。

安全性については、MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象は認められず、社交不安障害患者における MLD-55 の 12 週間投与時の安全性および良好な忍容性が示された。

(b) MLD5511S41 試験

MLD5511S41 試験は 20 年 月より試験を開始し、20 年 月に最終症例の最終観察を完了した。

LSAS-J 合計点の変化量、反応率、寛解率および CGI-S の変化量は、いずれも投与開始 52 週時まで有効性は維持され、MLD-55 10~20 mg/日の社交不安障害に対する長期投与時の有効性が示された。さらに、SDISS における仕事/学業、社会生活および家族内のコミュニケーションや役割の各スコアの変化量についても改善が認められたことから、MLD-55 10~20 mg/日の投与が社交不安障害患者の日常生活機能の改善にも寄与することが示された。

安全性については、MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象は認められず、社交不安障害患者における MLD-55 長期投与の安全性および良好な忍容性が示された。

3) 治験相談 (相談)

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED],
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]

b6
b7C

そこで、[redacted]、[redacted]、
[redacted] 医薬品医療機器総合機構の意見を伺うために、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] 相談を行い、
以下の助言を得た（薬機審長発第 [redacted] 号、資料番号 1.13.2.2：[redacted] 相談議事録）。

- [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED],
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
- [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
- [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]

2.5.1.4 臨床データパッケージ

を踏まえ、臨床データパッケージは、プラセボ対照試験（MLD5511S31 試験）および長期投与試験（MLD5511S41 試験）を評価資料、海外臨床試験 3 試験（99270 試験、99012 試験、99269 試験）を参考資料とすることとした（表 2.5.1-4）。

表 2.5.1-4 製造販売承認申請時に予定している臨床データパッケージ

資料区分	試験番号 試験名	試験実施 地域	試験デザイン および対照/ 参照薬の種類	用法・用量	安全性解析対象例数	投与 期間
評価資料	MLD5511S31 プラセボ 対照試験	日本	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ	MLD-55 : 10 mg/日、 20 mg/日 プラセボ (固定用量) 1日1回、経口投与	プラセボ群 : 196 例 MLD-55 10 mg 群 : 198 例 MLD-55 20 mg 群 : 193 例	12週間
	MLD5511S41 長期投与試験	日本	非ランダム化 非盲検	MLD-55 : 10~20 mg/日 (可変用量) 1日1回、経口投与	MLD-55 群 : 158 例	52週間
参考資料	99012 プラセボ対照 可変用量試験	フィンランド、 イギリス、カナダ、 オーストリア、ドイツ、 ノルウェー、デンマーク、 南アフリカ	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ	MLD-55 : 10~20 mg/日 プラセボ (可変用量) 1日1回、経口投与	プラセボ群 : 177 例 MLD-55 群 : 181 例	12週間
	99270 プラセボ対照 固定用量試験	フィンランド、 イギリス、デンマーク、 アイルランド、スペイン、 ベルギー、エストニア、 ハンガリー、ポーランド、 スウェーデン、チェコ	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ/ PAR	MLD-55 : 5 mg/日、 10 mg/日、20 mg/日 PAR : 20 mg/日 プラセボ (固定用量) 1日1回、経口投与	プラセボ群 : 166 例 MLD-55 5 mg 群 : 167 例 MLD-55 10 mg 群 : 167 例 MLD-55 20 mg 群 : 170 例 PAR 群 : 169 例	24週間
	99269 プラセボ対照 再燃予防試験	フィンランド、 イギリス、カナダ、 オーストリア、ドイツ、 ノルウェー、フランス、 ギリシャ、イタリア、 南アフリカ、スイス	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ	<u>非盲検期</u> MLD-55 : 10~20 mg/日 (可変用量) <u>二重盲検期</u> MLD-55 : 非盲検期終了時 における投与量 プラセボ (固定用量) 1日1回、経口投与	<u>非盲検期</u> MLD-55 群 : 517 例 <u>二重盲検期</u> プラセボ群 : 181 例 MLD-55 群 : 190 例	<u>非盲検期</u> 12週間 <u>二重盲検期</u> 24週間

PAR : パロキセチン塩酸塩水和物

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

今回の申請においては、新たな製剤の承認申請は行わない。したがって、生物薬剤学試験に該当する新たな試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

今回の申請においては、新たな臨床薬理試験は実施していない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験

MLD-55 の社交不安障害患者に対する有効性は、持田製薬株式会社が国内で実施した 2 試験（評価資料）を中心に評価し、H.Lundbeck A/S が海外で実施した 3 試験（参考資料）の成績については、国内臨床試験成績を補完するものとして記述した（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 臨床試験一覧

分類	試験名 試験番号	試験デザイン	対象	用量 (mg/日)	投与 期間 (週)	解析対象例 :FAS (例)	資料 区分
国内	プラセボ 対照試験 MLD5511S31	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	DSM-IV-TR により社交不安障害と診断された LSAS-J 合計点が 60 点以上かつ CGI-S が 4 点以上の外来患者 (18~64 歳)	プラセボ MLD-55 : 10 MLD-55 : 20	12	プラセボ : 196 MLD-55 10 mg : 198 MLD-55 20 mg : 193	評価資料
	長期 投与試験 MLD5511S41	非ランダム化 非盲検	DSM-IV-TR により社交不安障害と診断された LSAS-J 合計点が 60 点以上かつ CGI-S が 4 点以上の外来患者 (18~64 歳)	MLD-55 : 10~20	52	MLD-55 : 158	
海外	プラセボ対照 固定用量試験 99270	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照 PAR 参照薬	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者 (18~65 歳)	プラセボ MLD-55 : 5 MLD-55 : 10 MLD-55 : 20 PAR : 20	24	プラセボ : 165 MLD-55 5 mg : 166 MLD-55 10 mg : 164 MLD-55 20 mg : 163 PAR : 167	参考資料
	プラセボ対照 可変用量試験 99012	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上かつ CGI-S が 4 点以上の外来患者 (18~65 歳、オーストリアのみ 19~65 歳)	プラセボ MLD-55 : 10~20	12	プラセボ : 176 MLD-55 : 177	
	プラセボ対照 再燃予防試験 99269	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者 (18~80 歳、オーストリアは 19~80 歳)	<u>非盲検期</u> MLD-55 : 10~20 <u>二重盲検期</u> プラセボ MLD-55 : 10 あるいは 20 の固定用量	<u>非盲検期</u> 12 <u>二重盲検期</u> 24	<u>非盲検期</u> MLD-55 : 517 ^a <u>二重盲検期</u> プラセボ : 181 MLD-55 : 190	

PAR : パロキセチン塩酸塩水和物

a : 安全性解析対象

2.5.4.2 有効性評価指標

国内および海外で実施した臨床試験では、LSAS、CGI および SDISS を有効性の評価指標として用いた。なお、有効性の検証試験である MLD5511S31 試験、99270 試験および 99012 試験の主要評価指標は LSAS であった。

以下に、LSAS について記述した。また、CGI および SDISS については、2.7.3.1.2.1 項に示した。

2.5.4.2.1 LSAS

有効性の主要評価指標として設定した LSAS¹⁾は、社交不安障害の臨床症状、薬物療法および精神療法の治療反応性を評価する尺度であり、MLD-55 を含めて海外で社交不安障害の適応を取得している薬剤（エスシタロプラムシュウ酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、塩酸ベンラファキシン）の臨床試験において主要評価指標として用いられている。国内では、朝倉らにより LSAS-J として日本語に翻訳され（表 2.7.3-2）、その信頼性と妥当性が検証されている²⁾。また、国内で社交不安障害の適応を取得している薬剤（パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩）の臨床試験においても、主要評価指標として用いられている。このように LSAS は、社交不安障害患者を対象とした臨床試験において、主要評価指標として国内外で広く標準的な尺度として使用され、本領域の薬効評価における主要評価指標としての位置づけが確立されていることから、MLD-55 の国内臨床試験においても主要評価指標として設定した。

2.5.4.2.2 各臨床試験において使用された有効性評価指標

MLD-55 の有効性を評価するために用いた評価指標を表 2.5.4-2 に示した。

「2.5.4 有効性の概括評価」では、評価資料である国内臨床試験については主要および副次エンドポイントの成績を示した。参考資料である海外臨床試験について、MLD5511S31 試験の例数設計の参考にした 99270 試験については主要および副次エンドポイントの成績を示し、99012 試験については主要エンドポイントの成績を、再燃予防試験である 99269 試験については主要エンドポイントに加えて非盲検治療期の LSAS 合計点の成績を示した。

表 2.5.4-2 各試験の有効性評価指標

評価指標	国内臨床試験（評価資料）		海外臨床試験（参考資料）		
	MLD5511S31	MLD5511S41	99270	99012	99269
LSAS	◎	○	◎	◎	○
CGI-S	○	○	○	○	○
CGI-I	○	○	○	○	○
LSAS 恐怖感／不安感サブスケール	○		○	○	○
LSAS 回避サブスケール	○		○	○	○
SDISS		○	○	○	○
再燃 ^a までの期間					◎

◎：主要評価指標、○：副次評価指標

a：LSAS 合計点が非盲検治療期 12 週時から 10 点以上増加、もしくは効果不十分による中止

2.5.4.3 国内の臨床試験成績

2.5.4.3.1 MLD5511S31 試験（評価資料）

社交不安障害患者を対象に、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の 12 週間投与時の有効性および安全性を、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験により検討した。有効性の主要な解析対象集団（FAS）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 196 例、198 例および 193 例であった。

組み入れられた被験者集団における各投与群の平均年齢は 32.5～33.6 歳、性別は男性 43.4～45.1%、女性 54.9～56.6%であり、開始時 LSAS-J 合計点の平均値は 93.4～95.3 点であった（表 2.7.3-14）。また、投与群間の被験者背景の分布の不均衡を検討した結果、統計学的に有意な不均衡は認められなかった（有意水準 両側 15%）。

(1) 主要エンドポイント：LSAS-J 合計点の変化量

1) 主要エンドポイントに関する主要な解析

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ -23.1±21.41、-26.9±23.35 および -32.6±25.57 であった（表 2.5.4-3）。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間]は -3.9 [-8.3, 0.6] であり、統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、 $p=0.089$ ）。MLD5511S31 試験では、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の順でプラセボ群に対する優越性を検証する閉検定手順を計画していたため、事後的に多重性を考慮しない解析を実施したところ、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の LSAS-J 合計点の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間]は -9.8 [-14.5, -5.2] であり、統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、 $p<0.001$ ）。

表 2.5.4-3 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

項目	評価時期	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群
		196 例	198 例	193 例
合計点	開始時 ^a	95.3±18.48	94.5±18.17	93.4±17.79
	12 週時 ^a	72.2±27.44	67.6±29.01	60.7±27.98
変化量	12 週時 ^a	-23.1±21.41	-26.9±23.35	-32.6±25.57
	プラセボ群との差 ^b [両側 95%信頼区間]	—	-3.9 [-8.3, 0.6]	-9.8 [-14.5, -5.2]
	p 値 ^c	—	0.089	<0.001

a：平均値±標準偏差

b：開始時 LSAS-J 合計点で調整した 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の投与群間の平均値の差

c：比較する 2 群を解析対象とした共分散分析

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1 より作成）

2) 感度分析

感度分析を目的として、主要エンドポイントである LOCF による解析結果と、事前に解析計画書で計画していた MMRM 解析、OC による解析および事後的に実施した Multiple

Imputation による解析（MCMC による多重補完、共分散分析）の結果を比較することで、結果の頑健性を確認した。

MMRM 解析の結果、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差（調整済）〔両側 95%信頼区間〕は、-5.0 [-9.5, -0.5] および -10.6 [-15.4, -5.9] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた（MMRM 解析、 $p=0.028$ および $p<0.001$ 、表 2.5.4-4）。また、OC による解析の結果、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差（調整済）〔両側 95%信頼区間〕は、-4.9 [-9.5, -0.3] および -10.1 [-15.0, -5.3] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、 $p=0.035$ および $p<0.001$ ）。さらに、Multiple Imputation による解析の結果、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差（調整済）〔両側 95%信頼区間〕は、-4.9 [-9.3, -0.4] および -10.1 [-14.9, -5.4] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、 $p=0.033$ および $p<0.001$ ）。

以上より、MLD-55 10 mg 群では、MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析においては、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は -4.9～-5.0 と類似しており、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。なお、MLD-55 20 mg 群では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は -9.8～-10.6 であり、いずれの解析においてもプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められ、結果の頑健性が確認された。

表 2.5.4-4 異なる解析方法による 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の群間比較（FAS^a）

: MLD5511S31 試験

解析方法	補完方法	MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群	
		プラセボ群との差 〔両側 95%信頼区間〕 ^b	p 値	プラセボ群との差 〔両側 95%信頼区間〕 ^b	p 値
共分散分析 ^c	LOCF	-3.9 [-8.3, 0.6]	0.089	-9.8 [-14.5, -5.2]	<0.001
共分散分析 ^c	OC ^d	-4.9 [-9.5, -0.3]	0.035	-10.1 [-15.0, -5.3]	<0.001
MMRM ^e	—	-5.0 [-9.5, -0.5]	0.028	-10.6 [-15.4, -5.9]	<0.001
共分散分析 ^c	Multiple Imputation ^f	-4.9 [-9.3, -0.4]	0.033	-10.1 [-14.9, -5.4]	<0.001

a: プラセボ群 196 例、MLD-55 10 mg 群 198 例、MLD-55 20 mg 群 193 例

b: 比較する 2 群を解析対象

c: 開始時 LSAS-J 合計点で調整

d: プラセボ群 175 例、MLD-55 10 mg 群 177 例、MLD-55 20 mg 群 171 例(12 週時の例数)

e: 開始時 LSAS-J 合計点、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用および開始時 LSAS-J 合計点と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析

f: MCMC による多重補完

(資料番号 5.3.5.1.1: 表 11.4-1、表 11.4-11、表 11.4-12、MMRM 解析の SAS output、表 14.2-1、資料番号 5.3.5.3.1: 解析結果 1-3 より作成)

(2) 副次エンドポイント

副次エンドポイントのうち、12 週時 CGI-I におけるプラセボ群と MLD-55 10 mg 群との差〔両

側 95%信頼区間]は、-0.2[-0.4, 0.0]であり統計学的に有意な差が認められた(分散分析、 $p=0.049$ 、表 2.5.4-5)。また、12 週時 CGI-I での反応率におけるプラセボ群と MLD-55 10 mg 群との差 [両側 95%信頼区間] は、10.2 [0.5, 19.9] であり統計学的に有意な差が認められた (Fisher の正確検定、 $p=0.042$)。一方、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間においては、すべての副次エンドポイントで統計学的に有意な差が認められた。

表 2.5.4-5 副次エンドポイントの結果 (FAS^a、LOCF) : MLD5511S31 試験

項目	MLD-55 10 mg 群 ^b		MLD-55 20 mg 群 ^b	
	プラセボ群との差 [両側 95%信頼区間]	p 値	プラセボ群との差 [両側 95%信頼区間]	p 値
LSAS-J 合計点での反応率 (%) ^c	4.1 [-5.7, 13.9]	0.419	10.5 [0.6, 20.4]	0.043
LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量	-2.1 [-4.3, 0.2]	0.069	-4.9 [-7.3, -2.5]	<0.001
LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量	-1.8 [-4.2, 0.5]	0.124	-5.0 [-7.4, -2.6]	<0.001
CGI-S の変化量	-0.1 [-0.4, 0.1]	0.178	-0.4 [-0.6, -0.2]	<0.001
CGI-I	-0.2 [-0.4, 0.0]	0.049	-0.4 [-0.7, -0.2]	<0.001
CGI-I での反応率 (%) ^d	10.2 [0.5, 19.9]	0.042	17.2 [7.4, 26.9]	<0.001

a : プラセボ群 196 例、MLD-55 10 mg 群 198 例、MLD-55 20 mg 群 193 例

b : [LSAS-J 合計点での反応率、CGI-I での反応率] Fisher の正確検定

[LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量] 比較する 2 群を解析対象とし、開始時の値で調整した 12 週時の変化量の共分散分析 [CGI-I] 比較する 2 群を解析対象とした 12 週時 CGI-I の分散分析

c : LSAS-J 合計点が開始時から 30%以上減少した被験者の割合(%)

d : CGI-I が「著明改善」または「中等度改善」の被験者の割合(%)

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 11.4-3～表 11.4-8 より作成)

2.5.4.3.2 MLD5511S41 試験 (評価資料)

社交不安障害患者を対象に、MLD-55 (10 もしくは 20 mg/日) の長期投与時の安全性、忍容性および有効性を、非盲検可変用量試験により検討した。二次登録例は 158 例、有効性の主要な解析対象集団 (FAS) は 158 例であり、52 週時完了例は 128 例であった。

組み入れられた被験者集団における平均年齢は 33.3 歳、性別は男性 50.0%、女性 50.0%であり、開始時 LSAS-J 合計点の平均値は 95.3 点であった (表 2.7.3-17)。なお、長期投与試験である MLD5511S41 試験については、OC による解析結果を示した。

(1) 副次エンドポイント

1) LSAS-J 合計点の変化量、反応率および寛解率

LSAS-J 合計点の変化量 (平均値±標準偏差、OC) は、12 週時、24 週時および 52 週時で、それぞれ -26.6±21.51、-35.6±27.20 および -44.8±28.78 であり、投与開始 52 週時まで有効性は維持され、経時的な改善が認められた (表 2.5.4-6)。また、LSAS-J 合計点での反応率 (OC) は、12 週時、24 週時および 52 週時で、それぞれ 39.0% (55/141 例)、55.8% (77/138 例) および 69.0% (87/126 例)、LSAS-J 合計点での寛解率 (OC) は、12 週時、24 週時および 52 週

時で、それぞれ 5.0% (7/141 例)、18.1% (25/138 例) および 27.0% (34/126 例) であり、いずれも投与開始 52 週時まで有効性は維持され、経時的に反応率および寛解率の改善が認められた。

表 2.5.4-6 12 週時、24 週時および 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量、反応率および寛解率 (FAS、OC) : MLD5511S41 試験

評価時期	例数	LSAS-J 合計点			
		測定値 ^a	変化量 ^a	反応率 ^b	寛解率 ^c
開始時	158	95.3±19.52	—	—	—
12 週時	141	69.0±25.11	-26.6±21.51	39.0%	5.0%
24 週時	138	59.9±28.72	-35.6±27.20	55.8%	18.1%
52 週時	126	49.9±27.99	-44.8±28.78	69.0%	27.0%

a : 平均値±標準偏差

b : LSAS-J 合計点が開始時から 30%以上減少した被験者の割合

c : LSAS-J 合計点が 30 点以下になった被験者の割合

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 11.4-1～表 11.4-3 より作成)

2) CGI-S の変化量

CGI-S の変化量 (平均値±標準偏差、OC) は、12 週時、24 週時および 52 週時で、それぞれ -1.1±1.12、-1.6±1.26 および -2.2±1.28 であり、投与開始 52 週時まで有効性は維持され、経時的な改善が認められた (表 2.5.4-7)。

表 2.5.4-7 12 週時、24 週時および 52 週時 CGI-S の変化量 (FAS、OC) : MLD5511S41 試験

評価時期	例数	CGI-S ^a	
		測定値	変化量
開始時	158	4.9±0.89	—
12 週時	141	3.8±1.03	-1.1±1.12
24 週時	138	3.3±1.11	-1.6±1.26
52 週時	126	2.7±1.09	-2.2±1.28

a : 平均値±標準偏差

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 11.4-5 より作成)

3) SDISS 各スコアの変化量

SDISS における仕事／学業、社会生活および家族内のコミュニケーションや役割の各スコアについて、12 週時の変化量 (平均値±標準偏差、OC) は、それぞれ -1.3±2.28、-1.1±2.10 および -0.6±1.92、24 週時の変化量 (平均値±標準偏差、OC) は、それぞれ -1.6±2.57、-1.3±2.36 および -0.8±2.27、52 週時の変化量 (平均値±標準偏差、OC) は、それぞれ -2.2±2.62、-1.9±2.38 および -0.9±2.17 であり、いずれも投与開始 52 週時まで有効性は維持され、経時的な改善が認められた (表 2.5.4-8)。

表 2.5.4-8 12 週時、24 週時および 52 週時 SDISS 各スコアの変化量（FAS、OC）

: MLD5511S41 試験

評価時期	例数	SDISS ^a					
		仕事／学業		社会生活		家族内のコミュニケーションや役割	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
開始時	158	4.5±2.57	—	4.0±2.49	—	2.6±2.61	—
12 週時	141	3.1±2.39	-1.3±2.28	2.8±2.10	-1.1±2.10	1.9±2.12	-0.6±1.92
24 週時	138	2.8±2.42	-1.6±2.57	2.6±2.22	-1.3±2.36	1.7±2.07	-0.8±2.27
52 週時	126	2.2±2.17	-2.2±2.62	2.0±2.03	-1.9±2.38	1.6±1.91	-0.9±2.17

a: 平均値±標準偏差

(資料番号 5.3.5.2.1: 表 11.4-10～表 11.4-12 より作成)

2.5.4.4 海外の臨床試験成績

2.5.4.4.1 99270 試験（参考資料）

社交不安障害患者を対象に、MLD-55（5、10 および 20 mg/日）の 12 週間投与時の有効性および安全性を、パロキセチン塩酸塩水和物（20 mg/日）を参照薬として、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間固定用量試験により検討した。また、24 週間投与時の有効性および安全性は副次目的として検討した。有効性の主要な解析対象集団（FAS）はプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群で、それぞれ 165 例、166 例、164 例、163 例および 167 例であった。

組み入れられた被験者集団における各投与群の平均年齢は 36.3～37.4 歳、性別は男性 42.5～50.3%、女性 49.7～57.5%であり、開始時 LSAS 合計点の平均値は 92.4～96.0 点であった（表 2.7.3-20）。また、投与群間の被験者背景（性別、体重、身長、BMI、社交不安障害の発症年齢、社交不安障害の罹病期間、開始時 LSAS 合計点、LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点、LSAS 回避サブスケール合計点および CGI-S）の分布の不均衡を検討した結果、統計学的に有意な不均衡は認められなかった（有意水準 両側 5%）。

(1) 主要および副次エンドポイント：LSAS 合計点の変化量

1) 主要な解析（LOCF）

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量（LOCF）について、MLD-55 群およびプラセボ群間の一様性の検定の結果、統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）ため、LSAS 合計点の変化量について投与群および医療機関を因子、開始時 LSAS 合計点を共変量とした共分散分析を行った。

プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間] は、それぞれ -9.2 [-14.4, -4.0] および -10.3 [-15.6, -5.1] であり、統計学的に有意な差が認められたが（共分散分析、 $p=0.001$ および $p<0.001$ ）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間] は -5.1 [-10.3, 0.2] であり、統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、 $p=0.059$ 、表 2.5.4-9）。

副次エンドポイントでは、主要エンドポイントと同一の解析モデルを用いた 24 週時 LSAS 合計点の変化量 (LOCF) について、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差 (調整済) [両側 95%信頼区間] は、それぞれ -10.5 [-16.3, -4.7]、-7.5 [-13.3, -1.6] および -15.1 [-20.9, -9.3] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p<0.001$ 、 $p=0.012$ および $p<0.001$)。また、24 週時までの LSAS 合計点の変化量の推移 (LOCF) について、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差は、いずれも 2 週時以降で統計学的に有意な差が認められ (共分散分析、 $p<0.001\sim p=0.035$ 、 $p<0.001\sim p=0.010$ 、付表 2.7.3.6-12)、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量の差は、4 週時および 16 週時以降で統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.012\sim p=0.031$ 、付表 2.7.3.6-12)。

表 2.5.4-9 12 週時および 24 週時 LSAS 合計点の変化量 (FAS、LOCF) : 99270 試験

項目	評価時期	プラセボ群	MLD-55 5 mg 群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	PAR 群
		165 例	166 例	164 例	163 例	167 例
合計点	開始時 (平均値±標準偏差)	96.0±14.46	94.3±16.30	92.4±14.93	94.0±13.99	94.1±14.91
	12 週時 (平均値±標準偏差)	67.4±26.81	56.8±28.97	59.4±26.81	55.4±28.76	56.2±31.02
	24 週時 (平均値±標準偏差)	62.7±30.16	50.9±30.63	52.6±29.12	46.2±31.55	49.6±32.40
変化量	12 週時 ^a (最小二乗平均値 ±標準誤差)	-29.5±1.95	-38.7±1.95	-34.6±1.96	-39.8±1.97	-39.3±1.96
	プラセボ群との差 ^a (最小二乗平均値) [両側 95%信頼区間]	—	-9.2 [-14.4, -4.0]	-5.1 [-10.3, 0.2]	-10.3 [-15.6, -5.1]	-9.8 [-15.0, -4.6]
	p 値 ^b	—	0.001	0.059	<0.001	<0.001
	24 週時 ^a (最小二乗平均値 ±標準誤差)	-34.0±2.17	-44.5±2.16	-41.5±2.17	-49.1±2.19	-45.9±2.17
	プラセボ群との差 ^a (最小二乗平均値) [両側 95%信頼区間]	—	-10.5 [-16.3, -4.7]	-7.5 [-13.3, -1.6]	-15.1 [-20.9, -9.3]	-11.8 [-17.6, -6.0]
	p 値 ^b	—	<0.001	0.012	<0.001	<0.001

PAR : パロキセチン塩酸塩水和物

a : 医療機関および開始時 LSAS 合計点で調整した値

b : 投与群および医療機関を因子、開始時 LSAS 合計点を共変量とした共分散分析

(資料番号 5.3.5.1.3 : Panel 15、Table 27 より作成)

2) その他の解析 (MMRM 解析、OC による解析)

MMRM 解析の結果、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS 合計点の変化量の差 (調整済) [両側 95% 信頼区間] は、それぞれ -9.6 [-15.0, -4.3]、-5.8 [-11.2, -0.4] および -11.4 [-16.8, -6.0] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた (MMRM 解析、 $p<0.001$ 、 $p=0.034$ および $p<0.001$ 、表 2.5.4-10)。また、OC による解析の結果、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群、プラセボ群と

MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS 合計点の変化量の差（調整済）〔両側 95%信頼区間〕は、-8.6 [-14.0, -3.3]、-6.0 [-11.4, -0.6] および -11.6 [-17.0, -6.3] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、 $p=0.002$ 、 $p=0.029$ および $p<0.001$ 、表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10 異なる解析方法による 12 週時 LSAS 合計点の変化量の群間比較（FAS^a）
： 99270 試験

解析方法	補完方法	MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群	
		プラセボ群との差 〔両側 95%信頼区間〕 ^b	p 値	プラセボ群との差 〔両側 95%信頼区間〕 ^b	p 値	プラセボ群との差 〔両側 95%信頼区間〕 ^b	p 値
共分散分析 ^c	LOCF	-9.2 [-14.4, -4.0]	0.001	-5.1 [-10.3, 0.2]	0.059	-10.3 [-15.6, -5.1]	<0.001
共分散分析 ^c	OC ^d	-8.6 [-14.0, -3.3]	0.002	-6.0 [-11.4, -0.6]	0.029	-11.6 [-17.0, -6.3]	<0.001
MMRM ^e	—	-9.6 [-15.0, -4.3]	<0.001	-5.8 [-11.2, -0.4]	0.034	-11.4 [-16.8, -6.0]	<0.001

a：プラセボ群 165 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 164 例、MLD-55 20 mg 群 163 例

b：〔共分散分析〕プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の 5 群を解析対象

〔MMRM〕プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 4 群を解析対象

c：医療機関および開始時 LSAS 合計点で調整

d：プラセボ群 132 例、MLD-55 5 mg 群 139 例、MLD-55 10 mg 群 132 例、MLD-55 20 mg 群 136 例(12 週時の例数)

e：開始時 LSAS 合計点、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用および開始時 LSAS 合計点と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析

(資料番号 5.3.5.1.3：Panel 15、Table 33、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 2 より作成)

(2) 副次エンドポイント

副次エンドポイント（12 週時、LOCF）のうち、MLD-55 10 mg 群では、LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、CGI-I での反応率、SDISS 仕事スコアの変化量および SDISS 家族生活スコアの変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた（表 2.5.4-11）。一方、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群については、すべての副次エンドポイントでプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.5.4-11 副次エンドポイントの結果 (FAS^a、LOCF) : 99270 試験

項目	MLD-55 5 mg 群 ^b		MLD-55 10 mg 群 ^b		MLD-55 20 mg 群 ^b	
	プラセボ群との差	p 値	プラセボ群との差	p 値	プラセボ群との差	p 値
LSAS 合計点での反応率 (%) ^c	11.9	0.018	8.7	0.075	18.7	<0.001
LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量	-4.9	<0.001	-2.8	0.039	-5.4	<0.001
LSAS 回避サブスケール合計点の変化量	-4.4	0.002	-2.5	0.082	-5.1	<0.001
CGI-S の変化量	-0.6	<0.001	-0.4	0.004	-0.6	<0.001
CGI-S での寛解率 (%) ^d	15.6	0.001	11.1	0.011	13.7	0.002
CGI-I	-0.4	0.001	-0.2	0.067	-0.3	0.005
CGI-I での反応率 (%) ^e	19.6	<0.001	13.7	0.015	20.8	<0.001
SDISS 仕事スコアの変化量	-1.2	<0.001	-0.8	0.003	-1.2	<0.001
SDISS 社会生活スコアの変化量	-0.9	0.001	-0.4	0.098	-0.9	0.001
SDISS 家族生活スコアの変化量	-0.7	0.001	-0.5	0.030	-0.6	0.006

a : プラセボ群 165 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 164 例、MLD-55 20 mg 群 163 例

b : [LSAS 合計点での反応率、CGI-S での寛解率、CGI-I での反応率] Fisher の正確検定

[LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、LSAS 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、SDISS 仕事スコアの変化量、SDISS 社会生活スコアの変化量、SDISS 家族生活スコアの変化量] 医療機関および開始時の値で調整した 12 週時の変化量の共分散分析

[CGI-I] 医療機関で調整した 12 週時 CGI-I の分散分析

c : LSAS 合計点が開始時から 50%以上減少した被験者の割合(%)

d : CGI-S が「正常と病的状態の境界の状態」以上の被験者の割合(%)

e : CGI-I が「中等度改善」以上の被験者の割合(%)

(資料番号 5.3.5.1.3 : Panel 16~Panel 18、Panel 20、Panel 21、Panel 23~Panel 27 より作成)

2.5.4.4.2 99012 試験 (参考資料)

社交不安障害患者を対象に、MLD-55 (10 もしくは 20 mg/日) の 12 週間投与時の有効性および安全性を、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間可変用量試験により検討した。有効性の主要な解析対象集団 (FAS) は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 176 例および 177 例であった。

組み入れられた被験者集団におけるプラセボ群および MLD-55 群の平均年齢は 36 歳および 39 歳、性別は男性 53.1%および 55.8%、女性 46.9%および 44.2%であり、開始時 LSAS 合計点の平均値は 95.4 点および 96.3 点であった (表 2.7.3-23)。また、投与群間の被験者背景 (性別、年齢、体重、身長、BMI、社交不安障害の発症年齢、社交不安障害の罹病期間、開始時 LSAS 合計点および CGI-S) の分布の不均衡を検討した結果、年齢および社交不安障害の罹病期間において統計学的に有意な不均衡が認められたが (分散分析、 $p=0.016$ および $p=0.021$)、その他の項目に不均衡は認められなかった (有意水準 両側 5%)。

(1) 主要エンドポイント : LSAS 合計点の変化量

12 週時 LSAS 合計点の変化量 (LOCF) について、プラセボ群と MLD-55 群の変化量の差 (調整済) [両側 95%信頼区間] は -7.3 [-12.4, -2.2] であり、統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.005$ 、表 2.5.4-12)。なお、投与群間の被験者背景の分布について、年齢

および社交不安障害の罹病期間に統計学的に有意な不均衡が認められたが、年齢および社交不安障害の罹病期間でそれぞれ調整した解析においても、12 週時 LSAS 合計点の変化量はプラセボ群に比し MLD-55 群で統計学的に有意な改善が認められた（共分散分析、 $p<0.005$ および $p=0.003$ 、2.7.3.3.2.2.2(1)項）。

表 2.5.4-12 12 週時 LSAS 合計点の変化量（FAS、LOCF）：99012 試験

項目	評価時期	プラセボ群	MLD-55 群
		176 例	177 例
合計点	開始時（平均値±標準偏差）	95.4±16.35	96.3±17.35
	12 週時（平均値±標準偏差）	68.8±29.70	62.3±30.67
変化量	12 週時 ^a （最小二乗平均値）	-27.2	-34.5
	プラセボ群との差 ^a （最小二乗平均値） [両側 95%信頼区間]	—	-7.3 [-12.4, -2.2]
	p 値 ^b	—	0.005

a：医療機関および開始時 LSAS 合計点で調整した値

b：投与群および医療機関を因子、開始時 LSAS 合計点を共変量とした共分散分析
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 13、Table 18 より作成）

2.5.4.4.3 99269 試験（参考資料）

社交不安障害患者を対象に、MLD-55（10 もしくは 20 mg/日）の再燃予防効果を主要目的、長期投与時の安全性および忍容性を副次目的として、ランダム化二重盲検並行群間固定用量試験により検討した。なお、二重盲検治療期における MLD-55 の投与量は、12 週間の非盲検治療期終了時の投与量とした。非盲検治療期における登録例は 517 例、二重盲検治療期における有効性の主要な解析対象集団（FAS）は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 181 例および 190 例であった。

12 週間の非盲検治療期完了後、二重盲検治療期に組み入れられた被験者集団におけるプラセボ群および MLD-55 群の平均年齢は、38.3 歳および 36.6 歳、性別は男性 51.4%および 54.2%、女性 48.6%および 45.8%であり、二重盲検治療期の開始時 LSAS 合計点の平均値は 43.2 点および 44.3 点であった（表 2.7.3-26）。また、投与群間の被験者背景（性別、年齢、体重、身長、BMI、社交不安障害の発症年齢、社交不安障害の罹病期間、二重盲検治療期の開始時 LSAS 合計点および CGI-S）の分布の不均衡を検討した結果、統計学的に有意な不均衡は認められなかった（有意水準 両側 5%）。

（1）LSAS 合計点 [非盲検治療期]

非盲検治療期における LSAS 合計点（平均値±標準偏差、OC）は、開始時および 12 週時でそれぞれ 94.8±15.3 および 48.3±23.9 であった（表 2.7.3-58）。

（2）主要エンドポイント：再燃までの期間 [二重盲検治療期]

MLD-55 群の再燃までの期間の平均値 135.3 日はプラセボ群 103.5 日に比し長く、MLD-55 群の再燃割合 22.1%（42/190 例）はプラセボ群 50.3%（91/181 例）に比し統計学的に有意に

低かった (Log-rank 検定、 $p<0.001$ 、表 2.5.4-13)。また、プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 2.8 であった (Cox 比例ハザードモデル、 $p<0.001$ 、表 2.5.4-13)。

また、投与量別では、非盲検治療期終了時の投与量が MLD-55 10 mg/日あるいは MLD-55 20 mg/日いずれの被験者においても、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の再燃までの期間の平均値はそれぞれプラセボ群に比し長く、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の再燃割合はそれぞれプラセボ群に比し統計学的に有意に低かった (Log-rank 検定、いずれも $p<0.001$ 、付表 2.7.3.6-13 および付表 2.7.3.6-14)。

表 2.5.4-13 再燃割合、再燃までの期間、再燃ハザード比 (FAS) : 99269 試験

評価項目	プラセボ群	MLD-55 群	p 値
	181 例	190 例	
再燃割合 (%)	50.3%	22.1%	$<0.001^b$
再燃までの期間 ^a (平均値)	103.5 日	135.3 日	—
プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃ハザード比	2.8 [2.0, 4.1] * ¹		$<0.001^c$

a : 再燃例は再燃までの期間、非再燃例は観察期間

b : Log-rank 検定

c : Cox 比例ハザードモデル

*1 : 括弧内の数値は推定値の両側 95%信頼区間(総括報告書の Panel 25 にある数値を用いて算出)
(資料番号 5.3.5.1.4 : Panel 25 より作成)

2.5.4.5 MLD5511S31 試験の計画 (例数設定) の妥当性

MLD5511S31 試験の計画時の例数設定においては、海外固定用量プラセボ対照試験である 99270 試験の結果において MLD-55 の用量反応関係は明確でなかったこと、類薬の臨床試験の結果から低用量群と高用量群の用量反応関係は明確でないと考えられたこと、海外の WFSBP のガイドライン³⁾において SSRI や SNRI は不安障害では平坦な用量反応関係を示すとされていることから、MLD-55 の用量反応関係は明確でなく、プラセボ群と MLD-55 群との間の 12 週時 LSAS 合計点の変化量の差は用量間で同様であると判断した (2.7.3.3.3.1 項)。そのため、MLD5511S31 試験における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズは、99270 試験における MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群のエフェクトサイズの平均値である -7.265 と想定し、例数設定を行った。なお、本エフェクトサイズは、99012 試験やパロキセチン塩酸塩水和物およびフルボキサミンマレイン酸塩の国内試験の結果とも類似していた。また、99270 試験の MLD-55 5 mg 群を含めた 3 群 (MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群) の結果の平均値を用いるよりも保守的な設定であった。

標準偏差については、99270 試験の各群の標準偏差の平均とし、24.85 を各群共通の標準偏差と仮定した。この標準偏差については 99012 試験の結果とも大きな違いはなく、問題ないと判断した。

以上の条件下で、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性検証の検出力が 80%となる被験者数は、1 群 185 例であった。また、MLD-55 20 mg 群とプラセボ群の群間比較の検出

力も同程度確保するために、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群を 1 : 1 : 1 で割り付けることとし、MLD5511S31 試験の目標被験者数は FAS として 1 群 185 例、計 555 例と設定した。

結果として、MLD5511S31 試験で得られた MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズは、LOCF による解析で-3.9、MMRM 解析で-5.0 および OC による解析で-4.9 であった（表 2.5.4-4）が、試験計画時に仮定したエフェクトサイズは、MLD-55 の海外臨床試験および類薬の国内外試験の結果を十分考慮しており、試験計画時の例数設定としては妥当であったと考えられた。

2.5.4.6 MLD5511S31 試験において MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されなかった要因の分析

MLD5511S31 試験の主要エンドポイントにおいて、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されなかったことから、その要因についての分析を行った。なお、本検討では主に MLD5511S31 試験の例数設計の参考とした 99270 試験と比較し、一部の検討については 99012 試験および国内外でプラセボ群に対して優越性が検証された類薬の試験結果を用いた。

2.5.4.6.1 欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響

(1) LOCF による欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響

MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群において、LOCF による解析ではプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められなかったが、事前に計画した MMRM 解析および OC による解析、ならびに事後的に実施した Multiple Imputation による解析 (MCMC による多重補完、共分散分析) でプラセボ群に比し統計学的に有意な改善を示したことから、LOCF による欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響を検討した。

MLD5511S31 試験と 99270 試験における、12 週時 LSAS 合計点の変化量について、MMRM 解析および OC による解析結果と、LOCF による解析結果の乖離度 $\left[\left(\text{OC または MMRM におけるプラセボ群との差} \right) - \left(\text{LOCF におけるプラセボ群との差} \right) \right] / \text{LOCF におけるプラセボ群との差} \times 100$ を比較した。MMRM 解析の結果と LOCF による解析結果の乖離度は、99270 試験の 4~14% に対し、MLD5511S31 試験の MLD-55 20 mg 群で 8% であったが、MLD-55 10 mg 群では 28% と高値を示した（表 2.5.4-14）。また、OC による解析結果と LOCF による解析結果の乖離度は、99270 試験の -7~18% に対し、MLD5511S31 試験の MLD-55 20 mg 群で 3% であったが、MLD-55 10 mg 群では 26% と MMRM 解析の結果と同様に LOCF による解析結果との乖離度は高値を示した。

MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群では、MMRM 解析および OC による解析結果と LOCF による解析結果の乖離度は他の投与群に比し高値であり、欠測値の取扱いの影響を強く受けた可能性が考えられた。したがって、MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群では、LOCF による解析によって MMRM 解析および OC による解析結果と比較して 12 週時 LSAS-J 合計点

の変化量が小さく推定されたことで、LOCF による解析において、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められなかった可能性が考えられた。

表 2.5.4-14 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差における LOCF による解析結果と異なる解析方法による結果の乖離度 (FAS^a) : MLD5511S31 試験および 99270 試験

解析方法	補完方法	投与群	MLD5511S31 試験 ^b		99270 試験 ^c	
			プラセボ群との差 [両側 95%信頼区間]	LOCF との乖離度 ^d	プラセボ群との差 [両側 95%信頼区間]	LOCF との乖離度 ^d
共分散分析 ^e	LOCF	MLD-55 5 mg 群	—	—	-9.2 [-14.4, -4.0]	—
		MLD-55 10 mg 群	-3.9 [-8.3, 0.6]	—	-5.1 [-10.3, 0.2]	—
		MLD-55 20 mg 群	-9.8 [-14.5, -5.2]	—	-10.3 [-15.6, -5.1]	—
MMRM ^f	—	MLD-55 5 mg 群	—	—	-9.6 [-15.0, -4.3]	4%
		MLD-55 10 mg 群	-5.0 [-9.5, -0.5]	28%	-5.8 [-11.2, -0.4]	14%
		MLD-55 20 mg 群	-10.6 [-15.4, -5.9]	8%	-11.4 [-16.8, -6.0]	11%
共分散分析 ^e	OC ^g	MLD-55 5 mg 群	—	—	-8.6 [-14.0, -3.3]	-7%
		MLD-55 10 mg 群	-4.9 [-9.5, -0.3]	26%	-6.0 [-11.4, -0.6]	18%
		MLD-55 20 mg 群	-10.1 [-15.0, -5.3]	3%	-11.6 [-17.0, -6.3]	13%

a : [MLD5511S31 試験] プラセボ群 196 例、MLD-55 10 mg 群 198 例、MLD-55 20 mg 群 193 例
[99270 試験] プラセボ群 165 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 164 例、MLD-55 20 mg 群 163 例

b : 比較する 2 群を解析対象

c : [共分散分析] プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の 5 群を解析対象

[MMRM] プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 4 群を解析対象

d : ((OC または MMRM におけるプラセボ群との差)-(LOCF におけるプラセボ群との差))/LOCF におけるプラセボ群との差×100

e : [MLD5511S31 試験] 開始時 LSAS-J 合計点で調整

[99270 試験] 医療機関および開始時 LSAS 合計点で調整

f : 開始時 LSAS 合計点、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用および開始時 LSAS 合計点と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析

g : [MLD5511S31 試験] プラセボ群 175 例、MLD-55 10 mg 群 177 例、MLD-55 20 mg 群 171 例(12 週時の例数)
[99270 試験] プラセボ群 132 例、MLD-55 5 mg 群 139 例、MLD-55 10 mg 群 132 例、MLD-55 20 mg 群 136 例(12 週時の例数)

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 11.4-1、表 11.4-11、表 11.4-12、表 14.2-1、資料番号 5.3.5.1.3 : Panel 15、Table 33、資料番号 5.3.5.3.2 : 解析結果 2 より作成)

(2) 早期中止例が有効性評価に与えた影響

一般的に SSRI の効果発現には 10～14 日程度を要すると言われており⁴⁾、社交不安障害のようにプラセボ群でも時間の経過とともに改善する傾向がある疾患では、投与開始後早期の中止が実薬群に多く発生した場合、本来その薬剤が有する薬効が発揮される前の状況で評価された値が LOCF によって補完されるため、有効性が過小評価される可能性が考えられた。そこで、早期中止例として投与開始 2 週以内の中止に着目し、中止率および中止理由ならびに LOCF による欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響を検討した。

1) 早期中止例の割合と中止理由

MLD5511S31 試験、99270 試験および 99012 試験における時期別の中止率と中止理由を表 2.5.4-15 に示した。

MLD5511S31 試験では、実薬群における投与開始 2 週以内の中止例のほとんどは投与開始 1 週以内の中止例であり、投与開始 1 週以内の中止率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/196 例)、4.5% (9/198 例) および 2.6% (5/193 例) と MLD-55 10 mg 群で最も多かった。また、実薬群において、投与開始 1 週以内の中止例の多くは有害事象による中止であり、MLD-55 10 mg 群で 4.0% (8/198 例)、MLD-55 20 mg 群で 2.1% (4/193 例) であり、プラセボ群ではなかった。

実薬群における投与開始 1 週以内の有害事象による中止率は、MLD-55 20 mg 群に比し MLD-55 10 mg 群で高値を示したが、MLD5511S31 試験では投与開始 1 週時までの投与量は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群いずれも 10 mg/日であり、治験薬の投与量が同じ条件下で、MLD-55 10 mg 群の方が高値であったことは偶発的なものによると考えられた。さらに、MLD-55 10 mg 群の投与開始 1 週以内の有害事象による中止率は、投与開始 1 週時に治験薬の投与量を 20 mg/日に増量した MLD-55 20 mg 群の投与開始 2 週以内の有害事象による中止率 (2.1%) よりも高値を示した。また、海外臨床試験において、初期用量として投与開始 1 週時までの治験薬の投与量が 10 mg/日であった 99270 試験の MLD-55 10 mg 群および 99012 試験の MLD-55 群における投与開始 1 週以内の有害事象による中止率は、それぞれ 1.2% (2/164 例) および 2.3% (4/177 例) であり、MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群の有害事象による中止率 4.0% (8/198 例) はいずれの投与群よりも高値を示した。これらの結果も MLD5511S31 試験において投与開始 1 週以内の中止例が偶発的に MLD-55 10 mg 群に多かったことを支持する内容であると考えられた。

表 2.5.4-15 時期別の中止率と中止理由 (FAS) : MLD5511S31 試験、99270 試験
および 99012 試験

試験名		MLD5511S31 試験			99270 試験				99012 試験		
投与群		中止時期 ^a									
		≦1 週	1 週＜ ≦2 週	全体	≦1 週	1 週＜ ≦2 週	小計 (≦12 週)	全体	≦1 週	1 週＜ ≦2 週	全体
プラセボ群	対象例数	196	195	196	165	165	165	165	176	175	176
	中止例数	1	2	21	0	1	35	53	1	4	31
	中止率(%)	0.5	1.0	10.7	0	0.6	21.2	32.1	0.6	2.3	17.6
	有害事象による中止例数	0	1	7	0	0	8	11	0	1	7
MLD-55 5 mg 群	対象例数	-	-	-	166	165	166	166	-	-	-
	中止例数	-	-	-	1	2	28	44	-	-	-
	中止率(%)	-	-	-	0.6	1.2	16.9	26.5	-	-	-
	有害事象による中止例数	-	-	-	0	1	6	8	-	-	-
MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	189	198	164	161	164	164	-	-	-
	中止例数	9	2	20	3	3	34	57	-	-	-
	中止率(%)	4.5	1.1	10.1	1.8	1.9	20.7	34.8	-	-	-
	有害事象による中止例数	8	0	13	2	2	11	17	-	-	-
MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	188	193	163	157	163	163	-	-	-
	中止例数	5	1	22	6	2	27	47	-	-	-
	中止率(%)	2.6	0.5	11.4	3.7	1.3	16.6	28.8	-	-	-
	有害事象による中止例数	4	0	14	5	1	12	18	-	-	-
MLD-55 群 (10~20 mg)	対象例数	-	-	-	-	-	-	-	177	172	177
	中止例数	-	-	-	-	-	-	-	5	4	32
	中止率(%)	-	-	-	-	-	-	-	2.8	2.3	18.1
	有害事象による中止例数	-	-	-	-	-	-	-	4	3	14

a : 中止までの日数(中止日(中止を判断した日)-観察期の治験薬投与開始日+1)が 1~8 日を「≤1 週」、9~15 日を「1 週 < ≤2 週」、1~85 日を「≤12 週」とした。

(資料番号 5.3.5.1.1 : 図 11.1-1、資料番号 5.3.7.1.1 : 表 16.2-1、資料番号 5.3.5.1.2 : Panel 6、資料番号 : 5.3.5.1.3 : Panel 7、資料番号 5.3.5.3.2 : 解析結果 6、解析結果 7 より作成)

2) 投与開始 1 週以内の中止例が LSAS-J 合計点の変化量に与えた影響

(a) 中止時 LSAS-J 合計点の変化量

MLD5511S31 試験における投与開始 1 週以内の中止例における中止時 LSAS-J 合計点の変化量を表 2.5.4-16 に示した。

投与開始 1 週以内の中止例における中止時 LSAS-J 合計点の変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.0、2.4±8.35 および 1.8±6.02 であり、いずれも平均値は 0 を上回り悪化していた。また、実薬群における投与開始 1 週以内の中止例のうち、中止時 LSAS-J 合計点の変化量が FAS におけるプラセボ群の 1 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) の平均値 (-4.4) よりも改善が認められなかった被験者は、MLD-55 10 mg 群で 9 例中 8 例、MLD-55 20 mg 群で 5 例中 4 例であり、実薬群における投与開始 1 週以内の中止例のほとんどは、薬効が発揮される前に中止に至ったと考えられた (2.7.3.3.4.1.2(2)1)項)。

表 2.5.4-16 投与開始 1 週以内の中止例における中止時 LSAS-J 合計点の変化量 (FAS)

: MLD5511S31 試験

投与群	症例番号	中止時 LSAS-J 合計点の変化量	平均値±標準偏差
プラセボ群	4163	2	2.0
MLD-55 10 mg 群	4233	2	2.4±8.35
	4426	12	
	4354	-12	
	4249	1	
	4351	17	
	4467	3	
	4525	-4	
	4538	2	
	4623	1	
MLD-55 20 mg 群	4300	0	1.8±6.02
	4368	5	
	4228	10	
	4317	-6	
	4579	0	

(資料番号 5.3.7.1.1 : 表 16.2-1、表 16.2-9 より作成)

(b) 投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団における結果と FAS における結果の乖離度

投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団における 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差について、FAS における結果との乖離度 $\left[\left(\text{投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団におけるプラセボ群との差} \right) - \left(\text{FAS におけるプラセボ群との差} \right) / \text{FAS におけるプラセボ群との差} \times 100 \right]$ は、99270 試験の 1~9%および 99012 試験の 11%に対して、MLD5511S31 試験の MLD-55 20 mg 群で 8%であったが、MLD-55 10 mg 群では 31%と高値を示した (表 2.5.4-17)。この結果は、2.5.4.6.1(1)項「LOCF による欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響」で検討した MMRM 解析および OC による解析結果と LOCF による解析結果の乖離度の検討結果と類似していた。

また、MLD5511S31 試験の投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団において、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) は、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善を示した (共分散分析、 $p=0.023$ 、表 2.7.3-79)。

表 2.5.4-17 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差における FAS と投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団の乖離度 (FAS^a および投与開始 1 週以内の中止例^bを除いた集団、LOCF) : MLD5511S31 試験、99270 試験および 99012 試験

解析対象 集団	投与群	MLD5511S31 試験 ^c (固定用量試験)		99270 試験 ^d (固定用量試験)		99012 試験 ^e (可変用量試験)	
		プラセボ群と の差 ^e	FAS との 乖離度 ^f	プラセボ群と の差 ^g	FAS との 乖離度 ^f	プラセボ群と の差 ^g	FAS との 乖離度 ^f
FAS	MLD-55 5 mg 群	—	—	-9.0 [-14.1, -3.8]	—	—	—
	MLD-55 10 mg 群	-3.9 [-8.3, 0.6]	—	-5.1 [-10.3, 0.1]	—	-7.3 [-12.4, -2.2]	—
	MLD-55 20 mg 群	-9.8 [-14.5, -5.2]	—	-10.2 [-15.4, -5.1]	—		
投与開始 1 週以内 の中止例 を除いた 集団	MLD-55 5 mg 群	—	—	-9.1 [-14.3, -4.0]	1%	—	—
	MLD-55 10 mg 群	-5.1 [-9.6, -0.7]	31%	-5.5 [-10.7, -0.4]	8%	-8.1 [-13.2, -3.0]	11%
	MLD-55 20 mg 群	-10.6 [-15.2, -5.9]	8%	-11.1 [-16.4, -5.9]	9%		

a : [MLD5511S31 試験] プラセボ群 196 例、MLD-55 10 mg 群 198 例、MLD-55 20 mg 群 193 例
[99270 試験] プラセボ群 165 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 164 例、MLD-55 20 mg 群 163 例
[99012 試験] プラセボ群 176 例、MLD-55 群 177 例

b : [MLD5511S31 試験] プラセボ群 1 例、MLD-55 10 mg 群 9 例、MLD-55 20 mg 群 5 例
[99270 試験] プラセボ群 0 例、MLD-55 5 mg 群 1 例、MLD-55 10 mg 群 3 例、MLD-55 20 mg 群 6 例
[99012 試験] プラセボ群 1 例、MLD-55 群 5 例

c : 比較する 2 群を解析対象

d : プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 4 群を解析対象

e : 開始時 LSAS-J 合計点で調整した 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の投与群間の平均値の差[両側 95%信頼区間]

f : ((投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団におけるプラセボ群との差)-(FAS におけるプラセボ群との差))/FAS におけるプラセボ群との差×100

g : 医療機関および開始時 LSAS 合計点で調整した 12 週時 LSAS 合計点の変化量の投与群間の平均値の差[両側 95%信頼区間]

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 11.4-1、資料番号 5.3.5.1.2 : Panel 13、資料番号 5.3.5.3.1 : 解析結果 1-4、資料番号 5.3.5.3.2 : 解析結果 8、解析結果 9 より作成)

(3) 被験者背景が投与開始 1 週以内の中止の有無に与えた影響

MLD5511S31 試験において、投与開始 1 週以内に中止した集団 (15 例) と投与開始 1 週以内に中止しなかった集団 (572 例) の被験者背景について比較を行った。その結果、分布に統計学的に有意な不均衡が認められた被験者背景は、「年齢」、「CYP2C19 遺伝子型」、「社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴の有無」、「社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無」および「開始時 CGI-S」であった (Fisher の正確検定 (計数値) および t 検定 (計量値)、有意水準 両側 15%、付表 2.7.3.6-21)。

また、投与開始 1 週以内の中止の有無に対する被験者背景の影響が投与群間で異なるか検討するため、投与開始 1 週以内の中止の有無を目的変数、投与群、被験者背景および投与群と被験者背景の交互作用を説明変数とした Logistic 回帰分析により検討を行った。その結果、投与開始 1 週以内の中止の有無に対する被験者背景の影響が投与群間で統計学的に有意に異なった被験者背景は認められなかった (Logistic 回帰分析、有意水準 両側 15%、付表

2.7.3.6-23)。ただし、投与開始 1 週以内の中止例は例数が少なく、一部の被験者背景については投与群間の不均衡を検討することができなかった (2.7.3.3.4.1.3.2(2)項)。

投与開始 1 週以内の中止の有無で調整した 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量の差 (調整済) [両側 95%信頼区間] は -5.1 [-9.5, -0.7] であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められたことから (共分散分析、 $p=0.023$ 、表 2.7.3-79)、投与開始 1 週以内の中止の有無が MLD-55 10 mg 群の有効性評価に影響したと考えられた。しかし、投与開始 1 週以内の中止との関連が示唆された被験者背景を含め、検討したすべての被験者背景について、主要な解析モデルに投与開始 1 週以内の中止の有無に加えて、各被験者背景を説明変数として追加した共分散分析を行ったところ、各被験者背景で調整した場合のプラセボ群と MLD-55 10 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の差は -5.4 ~ -5.0、 p 値は 0.016 ~ 0.024 であり、各被験者背景で調整する前 (投与開始 1 週以内の中止の有無で調整) の変化量の差 -5.1 および p 値 0.023 と比較して同程度であった。したがって、投与開始 1 週以内の中止の有無に対する被験者背景の違いが有効性評価に影響した可能性は低いと考えられた (2.7.3.3.4.1.3.3(2)項)。

(4) 中止脱落を避けるための方策および方策の限界

MLD5511S31 試験では、投与期間中の中止脱落を避けるための方策として、i) 割付前に 3 回にわたり被験者の適格性を確認する試験デザインとした、ii) スクリーニング期として 1 週間の無治療期間を設定し、症状の安定性を確認した上で治験薬の投与を開始する試験デザインとした、iii) 有害事象の発現に考慮して 10 mg/日から開始することとした。しかし、投与開始 1 週以内の中止率が MLD-55 20 mg 群に比し MLD-55 10 mg 群で高値であったことは偶発的なものによると考えられ、事前に方策を施すことは困難であった (2.7.3.3.4.1.4 項)。

(5) 欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響のまとめ

MLD5511S31 試験において、MLD-55 10 mg 群では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量について、LOCF による解析ではプラセボ群との統計学的に有意な差が認められなかったが、事前に計画した MMRM 解析および OC による解析、ならびに事後的に実施した Multiple Imputation による解析でプラセボ群に比し統計学的に有意な改善を示した。MLD-55 10 mg 群では、MMRM 解析および OC による解析結果と LOCF による解析結果の乖離度は他の投与群に比し高値であったことから、欠測値の取扱いの影響を強く受けたことが考えられた。

早期中止例の影響について検討した結果、投与開始 1 週以内の有害事象による中止率は、MLD-55 20 mg 群に比し MLD-55 10 mg 群で高値を示したが、MLD5511S31 試験では、投与開始 1 週時までの治験薬の投与量は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群いずれも 10 mg/日であり、同一の条件下で MLD-55 10 mg 群で中止率が高値であったことは偶発的なものによると考えられた。また、実薬群における投与開始 1 週以内の中止例のほとんどにおいて、中止時 LSAS-J 合計点の変化量は FAS におけるプラセボ群の 1 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) の平均値 (-4.4) よりも改善が認められていないことから、薬効が発揮される前に

中止に至ったと考えられた。投与開始 1 週以内に中止した集団と全体集団の被験者背景にいくつかわ差は認められたものの、これらの違いが有効性評価に影響した可能性は低いと考えられた。

以上より、MLD5511S31 試験では、投与開始 1 週以内の中止例が偶発的に MLD-55 10 mg 群に多く発生し、薬効が発揮される前の状況で評価された値が LOCF によって補完された結果、MLD-55 10 mg 群の有効性が過小評価されたと考えられた。LOCF による欠測値の取扱いの影響を排除できる MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析において、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は類似しており、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められたことから、MLD-55 10 mg 群の有効性が示されたと判断した。

2.5.4.6.2 被験者背景が有効性評価に与えた影響

MLD5511S31 試験において、有効性評価に影響を及ぼした被験者背景として、「開始時の重症度」、「SSRI または SNRI による治療歴の有無」および「社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無」について検討した。なお、MLD5511S31 試験では、LOCF による欠測値の取扱いが有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられたため、OC による解析結果についても検討した。

(1) 開始時の重症度による影響の検討

1) 開始時の重症度と LSAS-J 合計点の変化量の関係

開始時の重症度と 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の関係について検討するため、開始時 LSAS-J 合計点および CGI-S 別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量に基づく検討、一般化加法モデル (Generalized Additive Model) を用いた開始時 LSAS-J 合計点における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の平滑化曲線に基づく検討および共分散分析モデルを用いた 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する開始時 LSAS-J 合計点と投与群の交互作用により推定された固定効果 (傾き) に基づく検討を行った (2.7.3.3.4.2.2(1)1) (a) 項)。

MLD-55 10 mg 群では、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点未満の集団 (60-79 点、80-99 点および 100-119 点の集団) では、開始時 LSAS-J 合計点が高いほど 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差は大きくなる傾向が見られた。しかしながら、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点以上の集団では MLD-55 10 mg 群の変化量はプラセボ群に比し小さい傾向が見られた (表 2.7.3-91)、CGI-S についても、開始時 CGI-S が 6 点の集団では同様の傾向が見られた (表 2.7.3-92)。なお、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点以上の集団および開始時 CGI-S が 6 点の集団ではプラセボ群で高い改善が見られ、重症度の高い集団ではプラセボへの反応性が高かったことにより MLD-55 10 mg 群の効果が小さく見えた可能性も考えられた。

MLD-55 20 mg 群では、開始時 LSAS-J 合計点が高いほど、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差は大きくなる傾向が見られた (表 2.7.3-91、図 2.7.3-4 および付表 2.7.3.6-24)。

2) 重症例および非重症例の集団における LSAS-J 合計点の変化量

LSAS-J および CGI-S の 2 つの指標に共通して、開始時の重症度の高い集団（開始時 LSAS-J 合計点が 120 点以上の集団および開始時 CGI-S が 6 点の集団）において、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量は、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で小さい傾向が見られたため、開始時の重症度の高い集団が MLD-55 10 mg 群の主要エンドポイントの解析結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。Liebowitz は、重度の社交不安障害を社会的機能を果たすことができなくなり活動能力がきわめて低下した状態として、その境界域を LSAS 合計点で 95～100 点と報告した⁵⁾。また、臨床全般重症度である CGI-S は医師の主観によって評価される指標であり、5 点がやや重度の病的状態、6 点が重度な病的状態および 7 点が最も重度な病的状態とされている。そのため、ここでは開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者を「重症例」と定義して検討を行った。

定義に基づき、非重症例の集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間] は、-5.4 [-10.2, -0.7] および -9.9 [-14.8, -4.9] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められたことから（共分散分析、 $p=0.026$ および $p<0.001$ 、表 2.5.4-18）、開始時の重症度が MLD-55 10 mg 群の有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

重症例の集団においては、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間] は、2.9 [-9.1, 14.9] および -9.9 [-24.0, 4.2] であり、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で変化量は大きい傾向が見られた。

なお、OC による解析においても、LOCF による解析と同様の傾向が認められた（表 2.7.3-93、表 2.7.3-94）。

表 2.5.4-18 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（非重症例^aおよび重症例^bの集団別）

(FAS、LOCF) : MLD5511S31 試験

評価時期	非重症例の集団			重症例の集団		
	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群
	164 例	160 例	160 例	32 例	38 例	33 例
12 週時 ^c	-22.4±20.28	-27.6±23.33	-31.9±24.69	-27.0±26.49	-24.1±23.51	-36.2±29.63
プラセボ 群との差 ^d	—	-5.4 [-10.2, -0.7]	-9.9 [-14.8, -4.9]	—	2.9 [-9.1, 14.9]	-9.9 [-24.0, 4.2]
p 値 ^e	—	0.026	<0.001	—	0.635	0.164

a : 開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者を除いた集団

b : 開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者の集団

c : 平均値±標準偏差

d : 開始時 LSAS-J 合計点で調整した 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の投与群間の平均値の差[両側 95%信頼区間]

e : 比較する 2 群を解析対象とした共分散分析

(資料番号 5.3.5.3.1 : 解析結果 1-10 より作成)

- 3) 有効性評価に適した開始時の重症度を有する被験者の組み入れのための方策および方策の限界

MLD5511S31 試験の例数設計の参考とした 99270 試験では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともに開始時の LSAS 合計点が高い集団では 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差は大きい傾向が見られ、重症度の高い集団におけるプラセボ反応性も非重症例の集団と同程度であったことから、MLD5511S31 試験の計画時に、MLD-55 10 mg 群において開始時の重症度が高い集団で 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量がプラセボ群に比し小さい傾向になることを想定することは困難であった (2.7.3.3.4.2.2(4)項)。

(2) SSRI または SNRI による治療歴の有無による影響の検討

「社交不安障害に対する薬剤による治療歴」のうち、MLD-55 と作用機序が類似している SSRI および SNRI による治療歴の有無が有効性に及ぼす影響について検討した。

1) 前治療として使用された SSRI または SNRI の内訳

集計対象の薬剤は、国内で社交不安障害の治療薬として承認されている SSRI のパロキセチン塩酸塩水和物とフルボキサミンマレイン酸塩の 2 剤に加え、国内で社交不安障害以外の適応症を有している SSRI の塩酸セルトラリン、SNRI のデュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩の計 5 剤とし、その内訳を表 2.5.4-19 に示した。いずれの投与群においても前治療として多く使用された薬剤は、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩および塩酸セルトラリンであった。また、各薬剤の治療歴別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量については、表 2.7.3-107 に示した。

表 2.5.4-19 SSRI または SNRI による治療歴の内訳^a (FAS) : MLD5511S31 試験

項目	プラセボ群 (196例)	MLD-55 10 mg 群 (198例)	MLD-55 20 mg 群 (193例)	全体 (587例)	p 値 ^b
SSRI または SNRI による 治療歴なし(全体)	131 (66.8%)	120 (60.6%)	128 (66.3%)	379 (64.6%)	p=0.356
SSRI または SNRI による 治療歴あり(全体)	65 (33.2%)	78 (39.4%)	65 (33.7%)	208 (35.4%)	
SSRI または SNRI による 治療歴の内訳 ^c					
塩酸セルトラリン	28 (14.3%)	23 (11.6%)	24 (12.4%)	75 (12.8%)	p=0.731
デュロキセチン塩酸塩	6 (3.1%)	4 (2.0%)	2 (1.0%)	12 (2.0%)	p=0.389
パロキセチン塩酸塩水和物	33 (16.8%)	37 (18.7%)	27 (14.0%)	97 (16.5%)	p=0.457
フルボキサミンマレイン酸塩	30 (15.3%)	35 (17.7%)	26 (13.5%)	91 (15.5%)	p=0.521
ミルナシプラン塩酸塩	0 (0.0%)	5 (2.5%)	4 (2.1%)	9 (1.5%)	p=0.073

a : 割合は、各投与群の被験者数に対する割合を示す

b : Fisher の正確検定

c : 複数の治療歴がある被験者は、それぞれの薬剤毎の治療歴の分類において 1 例として集計した。

(資料番号 5.3.5.3.1 : 解析結果 2-14 より作成)

2) SSRI または SNRI による治療歴の有無別の LSAS-J 合計点の変化量

SSRI または SNRI による治療歴なしの集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差 (調整済) [両側 95%信頼区間] は、-6.2 [-11.8, -0.6] および -11.3 [-17.0, -5.7] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められたことから (共分散分析、 $p=0.031$ および $p<0.001$ 、表 2.5.4-20)、SSRI または SNRI による治療歴が MLD-55 10 mg 群の有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

治療歴ありの集団においては、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差 (調整済) [両側 95%信頼区間] は、-0.2 [-7.6, 7.1] および -6.9 [-15.3, 1.5] であり、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で変化量は大きい傾向が見られた。

なお、OC による解析においても、LOCF による解析と同様の傾向が認められた (表 2.7.3-106)。

表 2.5.4-20 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (SSRI または SNRI の治療歴の有無別)
(FAS、LOCF) : MLD5511S31 試験

評価時期	SSRI または SNRI による 治療歴なし			SSRI または SNRI による 治療歴あり		
	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群
	131 例	120 例	128 例	65 例	78 例	65 例
12 週時 ^a	-23.0±20.33	-29.2±24.84	-34.0±25.94	-23.4±23.61	-23.4±20.49	-29.9±24.77
プラセボ 群との差 ^b	—	-6.2 [-11.8, -0.6]	-11.3 [-17.0, -5.7]	—	-0.2 [-7.6, 7.1]	-6.9 [-15.3, 1.5]
p 値 ^c	—	0.031	<0.001	—	0.948	0.107

a : 平均値±標準偏差

b : 開始時 LSAS-J 合計点で調整した 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の投与群間の平均値の差 [両側 95%信頼区間]

c : 比較する 2 群を解析対象とした共分散分析
(資料番号 5.3.5.3.1 : 解析結果 1-13 より作成)

3) 薬剤治療に抵抗性が認められる被験者を除外するための方策および方策の限界

MLD5511S31 試験では、除外基準として「社交不安障害の治療において、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物および塩酸セルトラリンの 3 剤中 2 剤が、有効用量で 10 週以上投与され、治療の反応が見られなかった患者」を設定したが、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団の中に薬剤治療に対する反応性が乏しい被験者が組み入れられた可能性は否定できなかった。しかし、組み入れ時に薬剤治療に対する反応性が乏しい被験者を客観的な指標をもって除外することは難しく、また、MLD5511S31 試験の例数設計の参考とした 99270 試験で組み入れられた SSRI または SNRI による治療歴ありの被験者は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の合計で 13 例と限られていたため、MLD5511S31 試験の計画時に SSRI または SNRI による治療歴が有効性に与える影響を想定することは困難であった (2.7.3.3.4.2.3(3)項)。

(3) 社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無による影響の検討

1) 精神障害の併存症の内訳

MLD5511S31 試験において認められた社交不安障害以外の精神障害の併存症について、睡眠障害（医師記載名：睡眠障害、入眠困難、不眠、不眠症）、全般性不安障害（医師記載名：GAD、全般性不安障害）、うつ病性障害（医師記載名：うつ状態、うつ病、軽症うつ病エピソード、軽度うつ状態、大うつ病、抑うつ状態、気分変調症）、広場恐怖（医師記載名：パニック障害の既往のない広場恐怖、広場恐怖）、その他（医師記載名：吃音症、悪夢、吃音、運動性チック）の5つに分類し、その内訳を表 2.5.4-21 に示した。なお、併存症全体および各併存症の有無について、投与群間での分布の不均衡は認められなかった（Fisher の正確検定、有意水準 両側 15%）。また、各併存症別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量については、表 2.7.3-112 に示した。

表 2.5.4-21 社交不安障害以外の精神障害の併存症の内訳^a（FAS）：MLD5511S31 試験

項目	プラセボ群 (196例)	MLD-55 10 mg 群 (198例)	MLD-55 20 mg 群 (193例)	全体 (587例)	p 値 ^b
社交不安障害以外の 精神障害の併存症なし（全体）	168 (85.7%)	162 (81.8%)	154 (79.8%)	484 (82.5%)	p=0.294
社交不安障害以外の 精神障害の併存症あり（全体）	28 (14.3%)	36 (18.2%)	39 (20.2%)	103 (17.5%)	
社交不安障害以外の 精神障害の併存症の内訳 ^c					
睡眠障害	15 (7.7%)	18 (9.1%)	21 (10.9%)	54 (9.2%)	p=0.556
全般性不安障害	5 (2.6%)	8 (4.0%)	9 (4.7%)	22 (3.7%)	p=0.565
うつ病性障害	5 (2.6%)	7 (3.5%)	6 (3.1%)	18 (3.1%)	p=0.875
広場恐怖	6 (3.1%)	8 (4.0%)	7 (3.6%)	21 (3.6%)	p=0.890
その他	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	5 (0.9%)	p=0.460

a：割合は、各投与群の被験者数に対する割合を示す

b：Fisher の正確検定

c：複数の併存障害がある被験者は、それぞれの併存障害の分類において1例として集計した。

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-12 より作成）

2) 精神障害の併存症の有無別の LSAS-J 合計点の変化量

社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間] は、-5.4 [-10.3, -0.5] および-11.5 [-16.6, -6.4] であり、いずれも統計学的に有意な差が認められたことから（共分散分析、 $p=0.031$ および $p<0.001$ 、表 2.5.4-22）、社交不安障害以外の精神障害の併存症が MLD-55 10 mg 群の有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

併存症ありの集団においては、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差（調整済）[両側 95%信頼区間] は 4.2 [-6.6, 15.1] および-1.7 [-14.2, 10.7] であった。

なお、OC による解析においても、LOCF による解析と同様の傾向が認められた（表 2.7.3-111）。

表 2.5.4-22 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

評価時期	社交不安障害以外の精神障害の併存症なし			社交不安障害以外の精神障害の併存症あり		
	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群
	168 例	162 例	154 例	28 例	36 例	39 例
12 週時 ^a	-22.2±21.37	-27.7±23.86	-33.3±25.15	-28.5±21.23	-23.7±20.89	-30.1±27.36
プラセボ群との差 ^b	—	-5.4 [-10.3, -0.5]	-11.5 [-16.6, -6.4]	—	4.2 [-6.6, 15.1]	-1.7 [-14.2, 10.7]
p 値 ^c	—	0.031	<0.001	—	0.436	0.783

a：平均値±標準偏差

b：開始時 LSAS-J 合計点で調整した 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の投与群間の平均値の差[両側 95%信頼区間]

c：比較する 2 群を解析対象とした共分散分析
（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-14、表 14.2-48 より作成）

3) 精神障害の併存症ありかつ SSRI または SNRI による治療歴ありの集団が有効性評価に与えた影響

社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無および SSRI または SNRI による治療歴の有無別の各投与群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について検討した（表 2.5.4-23）。

併存症ありかつ治療歴なしの集団、併存症なしかつ治療歴ありの集団、併存症および治療歴いずれもなしの集団においては、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群いずれもプラセボ群に比し改善する傾向が見られた。

一方、併存症および治療歴いずれもありの集団では、他の集団と比較してプラセボ群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量は大きく、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量は小さい傾向が見られ、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれもプラセボ群に比し変化量は小さい傾向が見られた。上述の通り、社交不安障害以外の精神障害の併存症が MLD-55 10 mg 群の有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられたが、併存症ありの集団の中でも、特に SSRI または SNRI による治療歴ありの集団が有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 2.5.4-23 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無別、SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

社交不安障害以外の 精神障害の 併存症の有無	社交不安障害の SSRIまたはSNRIに よる治療歴の有無	投与群	LSAS-J 合計点の変化量(12週時)					
			例数	平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値
併存症なし	治療歴なし	プラセボ群	120	-22.8	20.34	-97	-22.5	22
		MLD-55 10 mg 群	99	-29.4	25.26	-92	-30.0	19
		MLD-55 20 mg 群	108	-33.4	25.75	-96	-28.0	12
	治療歴あり	プラセボ群	48	-20.8	23.92	-77	-14.0	18
		MLD-55 10 mg 群	63	-25.0	21.39	-86	-22.0	12
		MLD-55 20 mg 群	46	-33.0	23.95	-96	-31.5	8
併存症あり	治療歴なし	プラセボ群	11	-25.3	21.00	-60	-25.0	0
		MLD-55 10 mg 群	21	-28.6	23.36	-71	-22.0	3
		MLD-55 20 mg 群	20	-37.7	27.37	-93	-36.0	1
	治療歴あり	プラセボ群	17	-30.6	21.74	-65	-34.0	9
		MLD-55 10 mg 群	15	-16.8	14.97	-48	-11.0	5
		MLD-55 20 mg 群	19	-22.1	25.65	-82	-11.0	5

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-19 より作成）

4) 有効性評価に影響を及ぼす精神障害の併存症を有する被験者を除外するための方策および方策の限界

MLD5511S31 試験では、除外すべき併存症の中でも併存することが多い疾患あるいは鑑別が重要な疾患に対して、i) MADRS のカットオフ値を 15 点以上に設定し、少なくとも中等度以上のうつ症状を厳密に除外したこと、ii) スクリーニング期から観察期終了時までを通して、すべての抗不安薬および催眠鎮静薬の使用を禁止することで、これらの薬剤による治療を必要とする程度の不安障害あるいは睡眠障害を併存する被験者を除外したこと、などの方策を施したが、表 2.5.4-21 に示したとおり、MLD5511S31 試験では、睡眠障害、全般性不安障害、うつ病性障害および広場恐怖等を併存した被験者が組み入れられた。

併存症および治療歴いずれもありの被験者を試験の組み入れ時に除外することで、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間で統計学的に有意な差が認められた可能性は否定できないが、MLD5511S31 試験で例数設計の参考とした 99270 試験で組み入れられた社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの被験者は全体で 2.0% (17/839 例) であり、そのうち社交不安障害に対して SSRI または SNRI による治療歴ありの被験者は 1 例と限られていたことから、MLD5511S31 試験の計画時に、併存症および治療歴いずれもありの集団における MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量がプラセボ群に比し小さい傾向になることを想定することは困難であった (2.7.3.3.4.2.4(3)項)。

(4) 被験者背景が有効性評価に与えた影響のまとめ

MLD5511S31 試験の主要エンドポイントにおいて、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されなかった要因として、「開始時の重症度」、「SSRI または SNRI による治療歴の有無」および「社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無」が考えられた。非重症

例の集団、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) において、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

2.5.4.7 用法・用量に関する考察

2.5.4.7.1 有効性のまとめ

2.5.4.7.1.1 国内臨床試験における有効性のまとめ

MLD5511S31 試験の主要エンドポイントである 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) において、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの、以下の点から、国内の社交不安障害患者に対する MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示されたと考えられた。

(1) MLD5511S31 試験 (評価資料)

1) MLD-55 10 mg/日の有効性

- (a) 早期中止例の欠測値を LOCF により補完した影響を受けて、MLD-55 10 mg 群の有効性が過小評価されたと考えられ、MMRM 解析、OC による解析および事後的に実施した Multiple Imputation による解析のいずれにおいても、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は類似しており、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。(2.5.4.3.1(1) 項、2.5.4.6.1 項)
- (b) 副次エンドポイントのうち、LOCF による解析における 12 週時の CGI-I および CGI-I での反応率において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。(2.5.4.3.1(2) 項)
- (c) 非重症例の集団、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) において、いずれもプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。(2.5.4.6.2 項)

2) MLD-55 20 mg/日の有効性

- (a) LOCF による解析、MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析のいずれにおいても、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められ、解析結果の頑健性が確認された。(2.5.4.3.1(1) 項)
- (b) LOCF による解析におけるすべての副次エンドポイント (LSAS-J 合計点での反応率、LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-I、CGI-I での反応率)

において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。

(2.5.4.3.1(2)項)

(2) MLD5511S41 試験 (評価資料)

1) MLD-55 10～20 mg/日の有効性

- (a) LSAS-J 合計点の変化量、反応率、寛解率および CGI-S の変化量は、いずれも投与開始 52 週時まで有効性は維持され、社交不安障害に対する MLD-55 の長期投与時の有効性が示された。(2.5.4.3.2(1)項)
- (b) 各 SDISS の変化量についても改善が認められたことから、MLD-55 が社交不安障害患者の日常生活機能の改善にも寄与することが示された。(2.5.4.3.2(1)項)

2.5.4.7.1.2 海外臨床試験における有効性のまとめ

海外における 99270 試験、99012 試験および 99269 試験の 3 試験において、以下の点から、海外の社交不安障害患者に対する MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示された。

(1) 99270 試験 (参考資料)

- 1) 主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量 (LOCF) において、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群では、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。一方、MLD-55 10 mg 群では、12 週時 LSAS 合計点の変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善は認められなかったが、主要エンドポイントと同一の解析モデルを用いた 24 週時 LSAS 合計点の変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。また、4 週時、16 週時および 20 週時においても、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。(2.5.4.4.1(1)項)
- 2) MMRM 解析および OC による解析では、12 週時 LSAS 合計点の変化量において、プラセボ群に比しすべての投与群で統計学的に有意な改善が認められた。(2.5.4.4.1(1)項)
- 3) 副次エンドポイントのうち、MLD-55 10 mg 群では、LOCF による解析における 12 週時の LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、CGI-I での反応率、SDISS 仕事スコアの変化量および SDISS 家族生活スコアの変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。一方、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群では、LOCF による解析におけるすべての副次エンドポイント（上記に加え、LSAS 合計点での反応率、LSAS 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-I および SDISS 社会生活スコア）において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。

アの変化量)において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。
(2.5.4.4.1(2)項)

(2) 99012 試験 (参考資料)

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量 (LOCF) において、
プラセボ群に比し MLD-55 群 (MLD-55 10~20 mg/日) で統計学的に有意な改善
が認められた。(2.5.4.4.2 項)

(3) 99269 試験 (参考資料)

- 1) 非盲検治療期において、MLD-55 10~20 mg/日の有効性が示された。(2.5.4.4.3 項)
- 2) 二重盲検治療期において、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日それぞれのプラセボ群に対する再燃予防効果が示された。(2.5.4.4.3 項)

2.5.4.7.1.3 国内臨床試験と海外臨床試験における用量反応関係の比較

12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差について、MLD5511S31 試験および 99270 試験における MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群での値を LOCF による解析、MMRM 解析、OC による解析を用いて比較したところ、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差の平均値および両側 95%信頼区間は、両試験間で大きく異ならないと考えられた (表 2.5.4-24)。

したがって、国内外の用量反応関係は大きく異ならないと考えられた。

表 2.5.4-24 異なる解析方法による 12 週時 LSAS 合計点の変化量の群間比較 (FAS^a)

: MLD5511S31 試験および 99270 試験

解析方法	補完方法	プラセボ群との差 [両側 95%信頼区間]			
		MLD5511S31 試験 ^b		99270 試験 ^c	
		MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群
共分散分析 ^d	LOCF	-3.9 [-8.3, 0.6]	-9.8 [-14.5, -5.2]	-5.1 [-10.3, 0.2]	-10.3 [-15.6, -5.1]
共分散分析 ^d	OC ^e	-4.9 [-9.5, -0.3]	-10.1 [-15.0, -5.3]	-6.0 [-11.4, -0.6]	-11.6 [-17.0, -6.3]
MMRM ^f	—	-5.0 [-9.5, -0.5]	-10.6 [-15.4, -5.9]	-5.8 [-11.2, -0.4]	-11.4 [-16.8, -6.0]

a: [MLD5511S31 試験] プラセボ群 196 例、MLD-55 10 mg 群 198 例、MLD-55 20 mg 群 193 例

[99270 試験] プラセボ群 165 例、MLD-55 10 mg 群 164 例、MLD-55 20 mg 群 163 例

b: 比較する 2 群を解析対象

c: [共分散分析] プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の 5 群を解析対象

[MMRM] プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 4 群を解析対象

d: [MLD5511S31 試験] 開始時 LSAS-J 合計点で調整

[99270 試験] 医療機関および開始時 LSAS 合計点で調整

e: [MLD5511S31 試験] プラセボ群 175 例、MLD-55 10 mg 群 177 例、MLD-55 20 mg 群 171 例(12 週時の例数)

[99270 試験] プラセボ群 132 例、MLD-55 5 mg 群 139 例、MLD-55 10 mg 群 132 例、MLD-55 20 mg 群 136 例、PAR 群 137 例(12 週時の例数)

f: 開始時 LSAS 合計点、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用および開始時 LSAS 合計点と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析

(資料番号 5.3.5.1.1: 表 11.4-1、表 11.4-11、表 11.4-12、表 14.2-1、資料番号 5.3.5.1.3: Panel 15、Table 33、資料番号 5.3.5.3.2: 解析結果 2 より作成)

2.5.4.7.2 MLD-55 10 mg/日の臨床的意義

2.5.4.7.2.1 国内における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義

(1) 国内臨床試験における結果からの考察

MLD5511S31 試験において、投与開始 1 週以内の早期に中止した被験者が偶発的に MLD-55 10 mg 群に多く発生し、薬効が発揮される前の状況で評価された値が LOCF によって補完された結果、MLD-55 10 mg 群の有効性が過小評価されたと考えられた。LOCF による欠測値の取扱いの影響を排除できる MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差の平均値はそれぞれ-5.0、-4.9 および-4.9 と類似しており、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた (表 2.5.4-4)。これらの解析における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズ (-4.9~-5.0) は、99270 試験で得られたエフェクトサイズ (-5.1~-6.0) と同程度であった。また、非重症例の集団、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差の平均値(LOCF)は、それぞれ-5.4、-6.2 および-5.4 であり、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた (表 2.5.4-18、表 2.5.4-20、表 2.5.4-22)。これらの集団における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズ (-5.4~-6.2) についても、99270 試験で得られたエフェクトサイズ (-5.1~-6.0) と同程度であった。

MLD5511S41 試験において、MLD-55 20 mg/日への増量を必要とせず、MLD-55 10 mg/日で維持した被験者は 31.6% (50/158 例) 存在し、MLD-55 10 mg/日で有効性が認められる被験者が存在すると考えられた (表 2.5.4-25)。さらに、MLD-55 20 mg/日への増量を必要とせず、MLD-55 10 mg/日で維持した被験者は、重症例の集団で 36.4% (12/33 例)、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団で 26.2% (22/84 例)、社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団で 26.5% (13/49 例) 存在していたことから、これらの集団においても、MLD-55 10 mg/日の有効性が認められる被験者も存在すると考えられた (表 2.5.4-26)。

以上、国内臨床試験における結果から、国内における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義はあると考えられた。

表 2.5.4-25 治験薬の増量状況および 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (FAS、OC)
: MLD5511S41 試験

項目	分類	全体 (158例)	52週時LSAS-J合計点の変化量(OC)	
			平均値	標準偏差
治験薬の増量状況	なし	50例 (31.6%)	-55.8	25.92
	あり ^a	108例 (68.4%)	-40.2	28.81

a : 効果不十分による増量

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 11.3-4、表 11.4-25 より作成)

表 2.5.4-26 治験薬の増量状況 (重症例^aの集団、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団) : MLD5511S41 試験

項目	分類	重症例の集団 (33例)	SSRIまたはSNRIによる 治療歴ありの集団 (84例)	社交不安障害以外の精神障害 の併存症ありの集団 (49例)
治験薬の増量状況	なし	12例 (36.4%)	22例 (26.2%)	13例 (26.5%)
	あり ^b	21例 (63.6%)	62例 (73.8%)	36例 (73.5%)

a : 開始時LSAS-J合計点が100点以上かつCGI-Sが6点以上の被験者

b : 効果不十分による増量

(資料番号 5.3.7.1.5 : 表 16.2-5、表 16.2-7、表 16.2-8、表 16.2-11 より作成)

2.5.4.7.2.2 海外における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義

(1) 海外臨床試験における結果からの考察

99270 試験の MLD-55 10 mg 群における 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均値は、LOCF による解析で-5.1、MMRM 解析で-5.8 および OC による解析で-6.0 であった (表 2.5.4-10)。これらの結果は、国内既承認薬であるパロキセチン塩酸塩水和物およびフルボキサミンマレイン酸塩の国内プラセボ対照試験におけるエフェクトサイズと同様であった (表 2.7.3-60)。

また、国内の治療フロー⁶⁾によると、社交不安障害の治療においては薬物療法開始後 4~8 週時に効果判定を行うだけでなく、6 ヶ月程度の長期の投与時の結果も重要である。24 週時まで投与を行った 99270 試験において、MLD-55 10 mg 群における 16 週時、20 週時および

24週時LSAS合計点の変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均値(LOCF)はそれぞれ-6.8、-6.2および-7.5であり、いずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められ(共分散分析、 $p=0.017$ 、 $p=0.031$ 、 $p=0.012$ 、付表 2.7.3.6-12)、海外での MLD-55 10 mg/日の有効性は示されていると考えられた。

MLD-55 10 mg/日または 20 mg/日の可変用量で実施された 99012 試験および 99269 試験の非盲検治療期において、それぞれ 32%および 30%の被験者で MLD-55 10 mg/日で効果が認められ、20 mg/日に増量する必要がないと判断されていたことから、MLD-55 10 mg/日投与で治療可能な患者も存在していることが示された。

(2) 海外のガイドライン等の記載、処方実態からの考察

1) 海外の治療ガイドライン等の記載

WFSBP のガイドライン³⁾では、強迫性障害を除く不安障害患者の約 75%が、SSRI や SNRI の初期の低用量に反応すると記載されている。また、MLD-55 の社交不安障害に対する臨床推奨用量は 10~20 mg/日と記載されている。

Stein DJ ら⁷⁾によると、社交不安障害の臨床試験では SSRI は比較的平坦な用量反応曲線を示すが、臨床経験で見られるのと同様に、高用量が反応性に優れていることを示す臨床試験も存在することから、一部の患者では反応を最適化するために通常の開始用量よりも高用量が必要で、時には最大用量も必要な場合があるとされている。また、MLD-55 の用量は 10~20 mg/日と記載されている。

英国精神薬理学会のガイドライン⁸⁾では、社交不安障害に対して日常的に SSRI を高用量で投与することは推奨できないが、高用量の投与の利益を受ける患者の存在も否定できないと記載されている。

2) 海外における処方割合

IMS データに基づく H.Lundbeck A/S の集計結果によると、2012 年第 2 四半期~2014 年第 2 四半期の欧州 5 つの主要国(ドイツ、フランス、イタリア、スペインおよび英国)における社交不安障害に対するエスシタロプラムシュウ酸塩 5 mg 錠、10 mg 錠、15 mg 錠および 20 mg 錠での平均処方用量は 16.08 mg/日であった。これらの国での 4 つの製剤の処方割合は、5 mg 錠が 7%、10 mg 錠が 34%、15 mg 錠が 16%および 20 mg 錠が 43%であり、エスシタロプラムシュウ酸塩の用法は 1 日 1 回であることから、社交不安障害に対する臨床的な処方実態として主に MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日が使用されていることが考えられた。

以上、海外臨床試験において MLD-55 10 mg/日の有効性が認められていること、海外ガイドライン等の記載において MLD-55 10 mg/日は臨床推奨用量に含まれていること、海外での処方実態において MLD-55 10 mg/日は主要な処方用量であることから MLD-55 10 mg/日の臨床的意義は認められており、海外において広く使用されている。

2.5.4.7.3 国内における推奨用法・用量

MLD5511S31 試験の結果より、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示されたと判断した。また、MLD5511S41 試験の結果より、MLD-55 10～20 mg/日の長期投与により有効性が維持されることが示された。さらに、国内外の用量反応関係は大きく異ならないと考えられた。MLD5511S31 試験における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズは、国内既承認薬と同程度のエフェクトサイズが見られた 99270 試験における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズと同程度であること、海外ガイドライン等の記載において MLD-55 10 mg/日は臨床推奨用量に含まれていること、海外での処方実態において MLD-55 10 mg/日は主要な処方用量であることを踏まえると、MLD-55 10 mg/日の臨床的意義は高く、国内における社交不安障害に対する用法・用量は、臨床推奨用量 10 mg/日、最大用量 20 mg/日として設定することが妥当であると考えた。

MLD-55 の安全性について、国内の社交不安障害患者を対象に MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日を 12 週間ならびに MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与した結果、大うつ病性障害患者に比し社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。また、MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象はなく、MLD-55 の社交不安障害患者に対する安全性および良好な忍容性が示された (2.5.5 項)。

以上より、国内における社交不安障害に対する用法・用量は、「うつ病・うつ状態」で承認されていたものと同様に設定することが妥当であると考えた。

国内における社交不安障害に対する用法・用量 (案)

「通常、成人にはエスシタロプラムとして 10 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20 mg を超えないこととする。」

なお、海外においては、99270 試験、99012 試験および 99269 試験の 3 試験の結果より、社交不安障害患者に対する MLD-55 10～20 mg/日の有効性と良好な安全性・忍容性が認められたこと、さらに社交不安障害では大うつ病性障害などが高い割合で併存することが知られており、社交不安障害の用法・用量として大うつ病性障害と同じ用法・用量を推奨する方がよいと考えられたことを踏まえて、以下の用法・用量で欧州当局から承認された。欧州で承認された用法・用量における通常用量 10 mg/日および最大用量 20 mg/日は、国内における用法・用量 (案) と同様である。

欧州における社交不安障害に対する用法・用量

「通常、10 mg を 1 日 1 回投与する。通常、症状が緩和するには 2～4 週間を要する。その後、各患者の反応により、5 mg/日に減量、または最大 20 mg/日まで増量可能である。」

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概要

MLD-55 の安全性の検討に用いた臨床試験を表 2.5.5-1 に示した。MLD-55 の安全性は、持田製薬が国内で実施した 2 試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を評価資料とし、H.Lundbeck A/S が海外で実施した 3 試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を参考資料とした。

社交不安障害患者における短期投与（12 週間）の安全性は、MLD5511S31 試験および 99012 試験の成績に基づき検討した。

長期投与（24 週間以上）の安全性は、MLD5511S41 試験、99270 試験および 99269 試験の成績に基づき検討した。

国内臨床試験の安全性解析対象集団は、観察期または投与期に治験薬が一度でも投与され、投与開始後の安全性評価に関するデータがある被験者とし、海外臨床試験の安全性解析対象集団は、治験薬を一度でも投与した被験者とした。

有害事象の評価について、国内臨床試験はすべて MedDRA/J Ver. 16.0、海外臨床試験は MedDRA/J Ver. 11.0 または各試験の総括報告書で使用した MedDRA または WHOART を用いた。治験薬との因果関係について、国内臨床試験では、「否定できる」または「否定できない」で担当医師が評価し、「否定できない」を副作用とした。海外臨床試験では、「Not related（関連なし）」、「Possible（関連あるかもしれない）」または「Probable（多分関連あり）」の 3 段階で担当医師が評価し、「Not related（関連なし）」以外を副作用とした。

市販後の安全性は、2003 年 1 月以降 H.Lundbeck A/S から持田製薬に提供された「SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT」（CIOMS フォーム）と国内で発売が開始された 2011 年 8 月以降に集積した国内市販後データの情報に基づいて検討した。なお、海外においては大うつ病性障害、パニック障害、社交不安障害、全般性不安障害、強迫性障害および月経前不快気分障害、国内においてはうつ病・うつ状態の適応で発売されており、市販後データにはこれらの適応症に対する情報が含まれる。

表 2.5.5-1 臨床試験一覧

分類	試験番号	試験の種類	対象	用法・用量	投与期間	安全性解析対象例数	資料区分
国内短期	MLD55 11S31	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験	DSM-IV-TR により社交不安障害と診断された LSAS-J 合計点が 60 点以上かつ CGI-S が 4 点以上の外来患者 (18～64 歳)	MLD-55 : 10 mg/日、20 mg/日 プラセボ (固定用量) 1 日 1 回、経口投与	12 週間	プラセボ群 : 196 例 MLD-55 10 mg 群 : 198 例 MLD-55 20 mg 群 : 193 例	評価資料
国内長期	MLD55 11S41	非ランダム化非盲検可変用量多施設共同試験	DSM-IV-TR により社交不安障害と診断された LSAS-J 合計点が 60 点以上かつ CGI-S が 4 点以上の外来患者 (18～64 歳)	MLD-55 : 10～20 mg/日 (可変用量) 1 日 1 回、経口投与	52 週間	MLD-55 群 : 158 例	評価資料
海外短期	99012	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間可変用量多施設共同試験	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者 (18～65 歳、オーストラリアのみ 19～65 歳)	MLD-55 : 10～20 mg/日 プラセボ (可変用量) 1 日 1 回、経口投与	12 週間	合計 : 358 例 プラセボ群 : 177 例 MLD-55 群 : 181 例	参考資料
海外長期	99270	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者 (18～65 歳)	MLD-55 : 5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日 PAR : 20 mg/日 プラセボ (固定用量) 1 日 1 回、経口投与	24 週間	合計 : 839 例 プラセボ群 : 166 例 MLD-55 5 mg 群 : 167 例 MLD-55 10 mg 群 : 167 例 MLD-55 20 mg 群 : 170 例 PAR (参照薬) 群 : 169 例	参考資料
海外長期再燃予防	99269	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者 (18～80 歳、オーストラリアのみ 19～80 歳)	非盲検治療期 MLD-55 : 10～20 mg/日 (可変用量) 二重盲検治療期 MLD-55 : 非盲検治療期終了時における投与量 プラセボ (固定用量) 1 日 1 回、経口投与	非盲検治療期 12 週間 二重盲検治療期 24 週間	非盲検治療期 : MLD-55 群 : 517 例 二重盲検治療期 : 合計 : 371 例 プラセボ群 : 181 例 MLD-55 群 : 190 例	参考資料
国内合計例数 (安全性解析対象例数)						プラセボ群 : 196 例 MLD-55 群 : 549 例	
海外合計例数 (安全性解析対象例数) ^a						プラセボ群 : 343 例 MLD-55 群 : 1202 例 PAR 群 : 169 例	

a : 99269 試験は非盲検治療期の例数で算出

2.5.5.2 全般的な曝露状況

MLD5511S31 試験において、投与期間の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 78.7±14.92 日、76.9±20.55 日および 77.8±17.77 日であった（表 2.5.5-2）。治験薬の服薬日数別の被験者数の集計を表 2.5.5-3 に示した。

MLD5511S41 試験において、投与期間の平均値±標準偏差は 310.6±110.79 日であった（表 2.5.5-2）。治験薬の服薬日数別の被験者数の集計を表 2.5.5-4 に示した。

99012 試験において、投与期間の平均値±標準偏差はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 78±19 日および 77±23 日であった（表 2.5.5-2）。

99270 試験において、投与期間の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群で、それぞれ 145±47 日、151±47 日、142±55 日、141±58 日および 145±57 日であった。

99269 試験において、投与期間の平均値±標準偏差は、非盲検治療期で 54±35 日、二重盲検治療期のプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 105±66 日および 139±54 日であった。

表 2.5.5-2 臨床試験における投与例数および投与期間（安全性解析対象）

試験名（投与期間）			投与群	例数 ^a	投与期間（日）					
					平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	
国内	投 短 与 期	固定用量試験(12 週間) MLD5511S31	プラセボ群	196	78.7	14.92	7	84.0	87	
			MLD-55 10 mg 群	198	76.9	20.55	1	84.0	87	
			MLD-55 20 mg 群	193	77.8	17.77	1	84.0	87	
	投 長 与 期	長期投与試験(52 週間) MLD5511S41	MLD-55 群 (10～20 mg)	158	310.6	110.79	1	358.0	371	
海外	短期投与	可変用量試験(12 週間) 99012	プラセボ群	172	78	19	2	84	99	
			MLD-55 群 (10～20 mg)	174	77	23	1	84	109	
	長期投与	固定用量試験(24 週間) 99270	プラセボ群	158	145	47	10	168	196	
			MLD-55 5 mg 群	158	151	47	7	168	205	
			MLD-55 10 mg 群	154	142	55	1	168	217	
			MLD-55 20 mg 群	164	141	58	1	168	202	
			PAR 群	158	145	57	1	168	197	
		再燃 予防 試験 99269	非盲検治療期 間 (12 週間) ^b	MLD-55 群 (10～20 mg)	130	54	35	1	64	123
			二重盲検治療 期間 (24 週間)	プラセボ群	177	105	66	5	112	190
		MLD-55 群	184	139	54	7	168	194		

a：海外試験においては曝露の程度が不明であった被験者を除いたデータを記載

b：二重盲検治療期に移行しなかった被験者のデータを記載

(資料番号 5.3.5.1.1：表 14.1-5、資料番号 5.3.5.1.2：Panel 11、資料番号 5.3.5.1.3：Panel 13、資料番号 5.3.5.1.4：Panel 21、Panel 22、資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-1 より作成)

表 2.5.5-3 治験薬の服薬日数別の被験者数：MLD5511S31 試験

治験薬の服薬日数	プラセボ群 (196例)	MLD-55 10 mg 群 (198例)	MLD-55 20 mg 群 (193例)	全体 (587例)
1-7日	1 (0.5%)	9 (4.5%)	5 (2.6%)	15 (2.6%)
8-14日	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	6 (1.0%)
15-28日	5 (2.6%)	4 (2.0%)	6 (3.1%)	15 (2.6%)
29-42日	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	9 (1.5%)
43-56日	4 (2.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	7 (1.2%)
57-84日	151 (77.0%)	149 (75.3%)	153 (79.3%)	453 (77.2%)
85日以上	28 (14.3%)	30 (15.2%)	24 (12.4%)	82 (14.0%)
判定不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

(資料番号 5.3.5.1.1：表 14.1-7 より作成)

表 2.5.5-4 治験薬の服薬日数別の被験者数：MLD5511S41 試験

治験薬の服薬日数	全体 (158例)
1-7日	4 (2.5%)
8-14日	4 (2.5%)
15-28日	5 (3.2%)
29-56日	2 (1.3%)
57-84日	3 (1.9%)
85-168日	3 (1.9%)
169-252日	5 (3.2%)
253-364日	112 (70.9%)
365日以上	20 (12.7%)

(資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-2)

2.5.5.3 有害事象

有害事象の解析を国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて行った。有害事象の要約および重篤な有害事象については、海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）も併せて検討を行った。

2.5.5.3.1 有害事象の要約

治験薬の投与開始時から終了時（または中止時）における有害事象の発現率および発現時期について、検討を行った。

2.5.5.3.1.1 発現率

2.5.5.3.1.1.1 短期投与

(1) MLD5511S31 試験

観察期における有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 56.1% (110/196 例)、64.1% (127/198 例) および 65.3% (126/193 例) であった（表 2.5.5-5）。観察期における副作用の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 27.6% (54/196 例)、47.5% (94/198 例) および 52.8% (102/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値（Fisher の正確検定、 $p<0.001$ および $p<0.001$ ）であった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、副作用の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた〔相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、 $p<0.001$ 〕（表 2.7.4.2-1）。

いずれの群においても有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5% (3/198 例) および 1.0% (2/193 例) であり、プラセボ群では認められなかった（表 2.5.5-5）。また、MLD-55 20 mg 群の糖尿病（医師記載名：糖尿病の悪化）1 例を除き、いずれも因果関係は否定され、回復した（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14）。糖尿病は重篤な有害事象であり、詳細を 2.5.5.3.2.2 項に記載した。

死亡に関する有害事象はいずれの群でも認められなかった（表 2.5.5-5）。その他の重篤な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5% (3/198 例) および 1.6% (3/193 例) であり、プラセボ群では認められなかった。因果関係が否定されなかった事象は、MLD-55 10 mg 群で痙攣 1 例および MLD-55 20 mg 群で糖尿病 1 例であり、いずれも既知の事象であった（表 2.5.5-18）。痙攣は治験薬の投与を中止し、治験薬以外の処置を受けて回復した。痙攣および糖尿病の詳細は 2.5.5.3.2.2 項に記載した。

重要な有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.1% (10/196 例)、9.1% (18/198 例) および 7.8% (15/193 例) であった。2 例以上認められた重要な有害事象は、プラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、悪心、浮動性めまい、社交恐怖症、上腹部痛、尿中ブドウ糖陽性、MLD-55 20 mg 群で悪心および嘔吐であった（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14）。因果関係が否定されなかった事象のうち、MLD-55 10 mg 群の肝障害および高比重リポ蛋白増加（各 1 例）を除き、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20

mg 群の事象はいずれも回復した。肝障害は軽快であり、高比重リボ蛋白増加はデータ固定後の追跡調査により回復が確認された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6 % (7/196 例)、6.6% (13/198 例) および 7.3% (14/193 例) であった。2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、社交恐怖症、浮動性めまい、悪心、上腹部痛および MLD-55 20 mg 群で悪心であった (表 2.7.4.2-48)。因果関係が否定されなかった有害事象のうち、MLD-55 20 mg 群の糖尿病を除き、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の事象はいずれも回復した。糖尿病は追跡調査を実施し、投与中止 132 日後の時点で未回復であった。

観察期における発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった (表 2.5.5-6)。発現率がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意に高値であった有害事象は傾眠、悪心、射精障害、下痢および浮動性めまい (Fisher の正確検定、 $p=0.007$ 、 $p=0.008$ 、 $p=0.029$ 、 $p=0.004$ および $p=0.037$) であった (表 2.7.4.2-7)。また、発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった有害事象は傾眠、悪心、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症 (Fisher の正確検定、 $p<0.001$ 、 $p=0.002$ 、 $p=0.035$ 、 $p=0.019$ 、 $p=0.029$ および $p=0.029$) であった。傾眠、悪心、腹部不快感、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症の有害事象の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた [相関統計量に基づく CMH 検定 (rank スコア)、 $p<0.001$ 、 $p=0.003$ 、 $p=0.042$ 、 $p=0.032$ 、 $p=0.032$ 、 $p=0.037$ および $p=0.011$]。

観察期における発現率が 10%以上の副作用は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で傾眠および悪心であり、プラセボ群では認められなかった (表 2.5.5-7)。発現率がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意に高値であった副作用は傾眠、悪心、射精障害、下痢および浮動性めまい (Fisher の正確検定、 $p=0.002$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.029$ 、 $p=0.004$ および $p=0.037$) であった (表 2.7.4.2-8)。また、発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった副作用は傾眠、悪心、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症 (Fisher の正確検定、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.035$ 、 $p=0.036$ 、 $p=0.029$ および $p=0.029$) であった。傾眠、悪心、腹部不快感、倦怠感、食欲減退および多汗症の副作用の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた [相関統計量に基づく CMH 検定 (rank スコア)、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.032$ 、 $p=0.028$ 、 $p=0.037$ および $p=0.011$]。

表 2.5.5-5 有害事象の要約 : MLD5511S31 試験 (観察期)

	プラセボ群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	(196例)			(198例)			(193例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
有害事象	110 (56.1)		171	127 (64.1)		306	126 (65.3)		258
副作用	54 (27.6)		75	94 (47.5)		198	102 (52.8)		188
重度の有害事象	0 (0.0)		0	3 (1.5)		5	2 (1.0)		2
重度の副作用	0 (0.0)		0	0 (0.0)		0	1 (0.5)		1
死亡に関する有害事象	0 (0.0)		0	0 (0.0)		0	0 (0.0)		0
死亡に関する副作用	0 (0.0)		0	0 (0.0)		0	0 (0.0)		0
その他の重篤な有害事象 ^a	0 (0.0)		0	3 (1.5)		5	3 (1.6)		3
その他の重篤な副作用 ^a	0 (0.0)		0	1 (0.5)		1	1 (0.5)		1
重要な有害事象	10 (5.1)		12	18 (9.1)		30	15 (7.8)		16
重要な副作用	8 (4.1)		9	16 (8.1)		25	12 (6.2)		13
投与中止に至った有害事象	7 (3.6)		8	13 (6.6)		22	14 (7.3)		15
投与中止に至った副作用	6 (3.1)		7	10 (5.1)		17	10 (5.2)		11

a : 死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-1 より作成)

表 2.5.5-6 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計 : MLD5511S31 試験
(観察期)

PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	(196例)			(198例)			(193例)		
	(男/女 : 87/109例)			(男/女 : 86/112例)			(男/女 : 87/106例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258
傾眠	17	(8.7)	18	36	(18.2)	36	43	(22.3)	43
鼻咽頭炎	35	(17.9)	38	33	(16.7)	40	32	(16.6)	34
悪心	12	(6.1)	12	29	(14.6)	30	31	(16.1)	35
腹部不快感	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4	11	(5.7)	11
頭痛	15	(7.7)	17	10	(5.1)	10	9	(4.7)	11
倦怠感	2	(1.0)	2	6	(3.0)	6	9	(4.7)	9
浮動性めまい	1	(0.5)	1	8	(4.0)	8	8	(4.1)	8
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
射精障害 ^a	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
不眠症	2	(1.0)	2	5	(2.5)	5	4	(2.1)	4
嘔吐	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	4	(2.1)	4
下痢	0			9	(4.5)	11	3	(1.6)	3
上腹部痛	2	(1.0)	3	6	(3.0)	6	3	(1.6)	3
便秘	0			5	(2.5)	5	3	(1.6)	3
背部痛	5	(2.6)	5	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1

用語辞書 : MedDRA/J Ver.16.0

a : 男性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.2-8 より作成)

表 2.5.5-7 いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計：MLD5511S31 試験（観察期）

PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	(196例)			(198例)			(193例)		
	(男/女：87/109例)			(男/女：86/112例)			(男/女：87/106例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	54	(27.6)	75	94	(47.5)	198	102	(52.8)	188
傾眠	15	(7.7)	16	36	(18.2)	36	42	(21.8)	42
悪心	7	(3.6)	7	27	(13.6)	28	30	(15.5)	33
腹部不快感	3	(1.5)	3	4	(2.0)	4	10	(5.2)	10
倦怠感	2	(1.0)	2	5	(2.5)	5	9	(4.7)	9
頭痛	10	(5.1)	12	9	(4.5)	9	8	(4.1)	10
浮動性めまい	1	(0.5)	1	8	(4.0)	8	7	(3.6)	7
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
射精障害 ^a	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
不眠症	2	(1.0)	2	4	(2.0)	4	4	(2.1)	4
下痢	0			9	(4.5)	9	2	(1.0)	2
便秘	0			5	(2.5)	5	2	(1.0)	2

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-9 より作成)

(2) 99012 試験

有害事象の発現率はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 58.2% (103/177 例) および 75.1% (136/181 例) であった (表 2.7.4.2-3)。副作用の発現率はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 37.3% (66/177 例) および 55.2% (100/181 例) であった。

いずれの群においても有害事象の多くが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 5.6% (10/177 例) および 9.9% (18/181 例) であった。

重篤な有害事象の発現率はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7% (3/177 例) および 0.6% (1/181 例) であった。

中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 4.5% (8/177 例) および 8.8% (16/181 例) であった。

発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で頭痛、悪心、MLD-55 群で頭痛、悪心および疲労であった (表 2.7.4.2-11)。発現率がプラセボ群に比し MLD-55 群で 10%以上高値であった有害事象は認められなかった。

MLD5511S31 試験と 99012 試験の有害事象の発現率、有害事象の種類、副作用の発現率および中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められず、重篤な有害事象の発現率は 5% 以下であり、有害事象の多くが軽度または中等度であった。

2.5.5.3.1.1.2 長期投与

(1) MLD5511S41 試験

投与期における有害事象の発現率は 82.9% (131/158 例) であり、副作用の発現率は 57.6% (91/158 例) であった (表 2.5.5-8)。

有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は 0.6% (1/158 例) であった。重度であった深部静脈血栓症 1 例は、重篤な有害事象と判断された。因果関係は否定され、回復した。

死亡に関する有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象の発現率は 1.3% (2/158 例) であった。いずれの事象も因果関係は否定され、回復した (表 2.5.5-19)。

重要な有害事象の発現率は 25.9% (41/158 例) であった。2 例以上認められた重要な有害事象は、悪心、傾眠、倦怠感、鼻咽頭炎、うつ病、インフルエンザ、高脂血症、社交恐怖症、自殺念慮、頭痛、胃炎、嘔吐、血中トリグリセリド増加および体重増加であった (資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16)。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.4% (18/158 例) であった。2 例以上認められた事象は、うつ病、傾眠、社交恐怖症および悪心であった (表 2.7.4.2-49)。

投与期における発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠および悪心であり、投与期における発現率が 10%以上の副作用は、傾眠および悪心であった (表 2.5.5-9 および表 2.5.5-10)。

表 2.5.5-8 有害事象の要約 : MLD5511S41 試験 (投与期)

	全体 (158例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
有害事象	131 (82.9)		451
副作用	91 (57.6)		202
重度の有害事象	1 (0.6)		1
重度の副作用	0 (0.0)		0
死亡に関する有害事象	0 (0.0)		0
死亡に関する副作用	0 (0.0)		0
その他の重篤な有害事象 ^a	2 (1.3)		2
その他の重篤な副作用 ^a	0 (0.0)		0
重要な有害事象	41 (25.9)		70
重要な副作用	28 (17.7)		49
投与中止に至った有害事象	18 (11.4)		25
投与中止に至った副作用	9 (5.7)		16

a : 死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 14.3-1)

表 2.5.5-9 2%以上発現した有害事象の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象		
	全体		
	(158例)		
	(男/女：79/79例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	131	(82.9)	451
鼻咽頭炎	50	(31.6)	78
傾眠	39	(24.7)	43
悪心	34	(21.5)	43
頭痛	13	(8.2)	22
上腹部痛	11	(7.0)	16
下痢	10	(6.3)	12
腹部不快感	8	(5.1)	11
インフルエンザ	8	(5.1)	8
不眠症	8	(5.1)	8
倦怠感	8	(5.1)	9
口渇	7	(4.4)	8
気管支炎	6	(3.8)	7
齲歯	6	(3.8)	7
射精障害 ^a	3	(3.8)	3
口腔咽頭痛	6	(3.8)	7
うつ病	5	(3.2)	5
咽頭炎	5	(3.2)	5
異常感	4	(2.5)	4
初期不眠症	4	(2.5)	4

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

(資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-7)

表 2.5.5-10 2%以上発現した副作用の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	副作用		
	全体		
	(158例)		
	(男/女：79/79例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	91	(57.6)	202
傾眠	39	(24.7)	43
悪心	30	(19.0)	34
頭痛	8	(5.1)	10
倦怠感	8	(5.1)	9
下痢	7	(4.4)	7
腹部不快感	6	(3.8)	7
上腹部痛	6	(3.8)	8
射精障害 ^a	3	(3.8)	3
口渇	6	(3.8)	7
初期不眠症	4	(2.5)	4
不眠症	4	(2.5)	4

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

(資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-8)

(2) 99270 試験

24 週時（治療期）における有害事象の発現率はプラセボ群で 60.8%（101/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 68.9%（115/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 72.5%（121/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 78.2%（133/170 例）および PAR 群で 79.3%（134/169 例）であった（表 2.7.4.2-4）。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 2.4%（4/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 1.2%（2/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 1.2%（2/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 2.4%（4/170 例）および PAR 群で 1.8%（3/169 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 6.0%（10/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 4.8%（8/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 9.6%（16/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 11.8%（20/170 例）および PAR 群で 13.6%（23/169 例）であった。

24 週時（治療期）における発現率が 10%以上の有害事象はプラセボ群で、頭痛、悪心、MLD-55 5 mg 群で悪心、頭痛、疲労、MLD-55 10 mg 群で悪心、頭痛、疲労、鼻咽頭炎、多汗症、MLD-55 20 mg 群で、悪心、頭痛、疲労、鼻咽頭炎、多汗症、下痢、PAR 群で悪心、疲労、頭痛、多汗症および浮動性めまいであった（表 2.7.4.2-13）。発現率がプラセボ群に比し 10%以上高値であった有害事象は、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群で悪心、PAR 群で悪心および多汗症であり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。

(3) 99269 試験

本試験は再燃予防試験であり、非盲検治療期においていずれの被験者も MLD-55 を投与された後、二重盲検治療期においてプラセボまたは MLD-55 を投与された。

有害事象の発現率は非盲検治療期では 75.0% (388/517 例)、二重盲検治療期ではプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 71.8% (130/181 例) および 62.6% (119/190 例) であった (表 2.7.4.2-5 および表 2.7.4.2-6)。副作用の発現率は非盲検治療期では 58.2% (301/517 例)、二重盲検治療期ではプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 41.4% (75/181 例) および 30.5% (58/190 例) であった。

いずれの群においても有害事象の多くが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は非盲検治療期では 8.1% (42/517 例) であり、二重盲検治療期ではプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 10.5% (19/181 例) および 7.4% (14/190 例) であった。

重篤な有害事象の発現率は非盲検治療期で 1.2% (6/517 例) であり、二重盲検治療期ではプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7% (3/181 例) および 1.6% (3/190 例) であった。

中止に至った有害事象の発現率は、非盲検治療期では 9.3% (48/517 例) であり、二重盲検治療期ではプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 7.2% (13/181 例) および 4.2% (8/190 例) であった。

発現率が 10%以上の有害事象は非盲検治療期では悪心、頭痛および疲労であり、二重盲検治療期ではプラセボ群で浮動性めまい、頭痛、多汗症および MLD-55 群で頭痛であった (表 2.7.4.2-15 および表 2.7.4.2-17)。二重盲検治療期において、発現率がプラセボ群に比し MLD-55 群で 10%以上高値であった有害事象は認められなかった。発現率が MLD-55 群に比しプラセボ群で 10%以上高値であった有害事象は浮動性めまいであった。二重盲検治療期のプラセボ群では、非盲検治療期からの移行により MLD-55 の投与を終了している。浮動性めまいの二重盲検治療期 7 日以内の発現率はプラセボ群 (MLD-55 投与終了群) および MLD-55 群 (MLD-55 投与継続群) で、それぞれ 17.1% (31/181 例) および 1.1% (2/190 例)、二重盲検治療期 7 日超の発現率は、それぞれ 1.7% (3/181 例) および 3.7% (7/190 例) であり、浮動性めまいの発現率における群間差は二重盲検治療期 7 日超では認められなかったことから、MLD-55 からプラセボへの切り替えによる中止後症状に起因している可能性が考えられた (資料番号 5.3.5.1.4 : 10.2 項および 11 項)。

99270 試験および 99269 試験の非盲検治療期において、MLD-55 群の有害事象の発現率、有害事象の種類および中止に至った有害事象の発現率は MLD5511S41 試験と大きな違いは認められなかった。プラセボを対照とした 99270 試験および 99269 試験の二重盲検治療期において、重篤な有害事象の発現率はプラセボ群と実薬群で同程度であり、いずれの試験においても、重篤な有害事象の発現率は 5%以下であった。99269 試験および MLD5511S41 試験のいずれにおいても、有害事象の多くが軽度または中等度であった。

2.5.5.3.1.2 発現時期

有害事象の発現時期について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

投与開始 1 週以内の有害事象の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 16.3% (32/196 例)、31.8% (63/198 例) および 37.3% (72/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった（表 2.5.5-11）。投与開始 1 週間後 2 週以内の有害事象の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 9.7% (19/195 例)、18.5% (35/189 例) および 14.4% (27/188 例) であった。投与開始 2 週以降について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で発現時期別の有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

中枢系および消化器系の有害事象のうち、傾眠、悪心および腹部不快感について、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の初発の有害事象の多くは投与初期に分布していた（2.7.4.2.1.5.2 項および 2.7.4.2.1.5.3 項）。このうち、投与開始 1 週間までの初発の傾眠の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.1% (10/196 例)、15.1% (30/198 例) および 18.7% (36/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。投与開始 1 週間までの初発の悪心の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.0% (4/196 例)、13.1% (26/198 例) および 11.9% (23/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で 10%以上高値であった。投与開始 1 週間までの初発の腹部不快感の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5% (3/198 例) および 4.7% (9/193 例) であり、プラセボ群では認められなかった。

表 2.5.5-11 有害事象の発現時期別の集計：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期 ^a						
投与群			≤1週	1週< ≤2週	2週< ≤4週	4週< ≤6週	6週< ≤8週	8週<	全体
有害事象	プラセボ群	対象例数	196	195	193	190	186	180	196
		発現例数	32	19	21	21	15	38	110
		発現率(%)	16.3	9.7	10.9	11.1	8.1	21.1	56.1
		1週あたりの発現率(%) ^b	16.3	9.7	5.4	5.5	4.0	5.3	-
		発現件数	42	22	25	22	16	44	171
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	189	187	185	180	179	198
		発現例数	63	35	27	30	21	35	127
		発現率(%)	31.8	18.5	14.4	16.2	11.7	19.6	64.1
		1週あたりの発現率(%) ^b	31.8	18.5	7.2	8.1	5.8	4.9	-
		発現件数	127	42	32	34	22	49	306
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	188	187	182	181	178	193
		発現例数	72	27	28	22	17	28	126
		発現率(%)	37.3	14.4	15.0	12.1	9.4	15.7	65.3
		1週あたりの発現率(%) ^b	37.3	14.4	7.5	6.0	4.7	3.9	-
		発現件数	118	30	31	25	18	36	258

a: 発現までの日数(有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≤1週」、

9～15日を「1週<≤2週」、16～29日を「2週<≤4週」、30～43日を「4週<≤6週」、

44～57日を「6週<≤8週」、58日以上を「8週<」とした

b: 「8週<」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

(資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-18 より作成)

(2) MLD5511S41 試験

投与開始 1 週以内の有害事象の発現率は 43.7% (69/158 例) であった (表 2.5.5-12)。

中枢系および消化器系の有害事象のうち、傾眠、倦怠感および悪心について、初発の有害事象の多くは投与初期に発現していた (2.7.4.2.1.5.2 項および 2.7.4.2.1.5.3 項)。

長期投与による有害事象の発現率を検討するため、有害事象の発現時期を投与開始 12 週まで、投与開始 13 週以降 24 週まで、投与開始 25 週以降 36 週まで、投与開始 37 週以降 48 週までおよび投与開始 49 週以降に分けて検討を行ったところ、投与開始 12 週までの有害事象の発現率は 67.7% (107/158 例)、投与開始 13 週以降の有害事象の発現率は 10.9% (14/128 例) ～ 38.7% (53/137 例) であり、投与開始 12 週までの発現率に比し投与開始 13 週以降のいずれの期間においても発現率は 10%以上低値であった (表 2.5.5-13)。

投与開始 12 週までの発現率が 10%以上の有害事象は傾眠、悪心および鼻咽頭炎であり、投与開始 25 週以降 36 週までおよび投与開始 37 週以降 48 週までの発現率が 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎であった。投与開始 13 週以降 24 週までおよび投与開始 49 週以降の発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。投与開始 12 週までの発現率に比し発現率が 5%以上増加した有害事象はいずれの期間においても認められなかった。一方、投与開始 12 週までの発現率に比し投与開始 13 週以降のいずれの期間においても発現率が 5%以上減少した有害事象は傾眠、悪心および倦怠感であった。

表 2.5.5-12 有害事象の発現時期別の集計 : MLD5511S41 試験 (投与期)

有害事象		発現時期 ^a									
		≤1週	1週< ≤2週	2週< ≤4週	4週< ≤8週	8週< ≤12週	12週< ≤24週	24週< ≤36週	36週< ≤48週	48週<	全体
有害事象	対象例数	158	155	152	147	144	141	137	133	128	158
	発現例数	69	21	20	25	21	51	53	41	14	131
	発現率(%)	43.7	13.5	13.2	17.0	14.6	36.2	38.7	30.8	10.9	82.9
	1週あたりの 発現率(%) ^b	43.7	13.5	6.6	4.3	3.6	3.0	3.2	2.6	2.7	-
	発現件数	111	24	22	35	24	81	68	68	18	451

a: 発現までの日数(有害事象発現日-投与開始日+1)が

1～8日を「≤1週」、9～15日を「1週< ≤2週」、16～29日を「2週< ≤4週」、
30～57日を「4週< ≤8週」、58～85日を「8週< ≤12週」、86～169日を「12週< ≤24週」、
170～253日を「24週< ≤36週」、254～337日を「36週< ≤48週」、338日以上を「48週<」とした

b: 「48週<」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

(資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16、資料番号 5.3.5.3.1 : 解析結果 3-3 より作成)

表 2.5.5-13 発現率が2%以上であった有害事象の発現時期別の集計
: MLD5511S41 試験（投与期）（1/2）

PT(基本語)	有害事象								
	～12週			13週～24週			25週～36週		
	(158例)			(141例)			(137例)		
	(男/女:79/79例)			(男/女:72/69例)			(男/女:69/68例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	107	(67.7)	216	51	(36.2)	81	53	(38.7)	68
鼻咽頭炎	17	(10.8)	20	13	(9.2)	14	18	(13.1)	20
傾眠	34	(21.5)	38	5	(3.5)	5	0		
悪心	29	(18.4)	31	6	(4.3)	6	3	(2.2)	3
頭痛	6	(3.8)	7	4	(2.8)	4	4	(2.9)	5
上腹部痛	7	(4.4)	7	3	(2.1)	3	2	(1.5)	3
下痢	6	(3.8)	6	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
腹部不快感	5	(3.2)	5	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
インフルエンザ	1	(0.6)	1	0			2	(1.5)	2
不眠症	4	(2.5)	4	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
倦怠感	8	(5.1)	9	0			0		
口渇	6	(3.8)	6	2	(1.4)	2	0		
気管支炎	1	(0.6)	1	1	(0.7)	1	3	(2.2)	3
齲歯	3	(1.9)	3	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
射精障害 ^a	3	(3.8)	3	0			0		
口腔咽頭痛	2	(1.3)	2	2	(1.4)	2	3	(2.2)	3
うつ病	2	(1.3)	2	2	(1.4)	2	0		
咽頭炎	2	(1.3)	2	0			1	(0.7)	1
異常感	4	(2.5)	4	0			0		
初期不眠症	4	(2.5)	4	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

(資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-16)

表 2.5.5-13 発現率が2%以上であった有害事象の発現時期別の集計
: MLD5511S41 試験（投与期）（2/2）

PT(基本語)	有害事象					
	37週～48週			49週～		
	(133例)			(128例)		
	(男/女:67/66例)			(男/女:65/63例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	41	(30.8)	68	14	(10.9)	18
鼻咽頭炎	17	(12.8)	19	5	(3.9)	5
傾眠	0			0		
悪心	3	(2.3)	3	0		
頭痛	4	(3.0)	5	1	(0.8)	1
上腹部痛	2	(1.5)	3	0		
下痢	3	(2.3)	3	0		
腹部不快感	2	(1.5)	3	0		
インフルエンザ	5	(3.8)	5	0		
不眠症	0			0		
倦怠感	0			0		
口渇	0			0		
気管支炎	2	(1.5)	2	0		
齲歯	1	(0.8)	1	0		
射精障害 ^a	0			0		
口腔咽頭痛	0			0		
うつ病	0			1	(0.8)	1
咽頭炎	2	(1.5)	2	0		
異常感	0			0		
初期不眠症	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

(資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-16)

以上より、MLD5511S31 試験において、投与開始 1 週以内の有害事象の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 16.3% (32/196 例)、31.8% (63/198 例) および 37.3% (72/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。投与開始 2 週以降について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で発現時期別の有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

MLD5511S41 試験において、投与開始 12 週までの有害事象の発現率に比し投与開始 13 週以降のいずれの期間においても有害事象の発現率は 10%以上低値であり、投与開始 12 週までの発現率に比し発現率が 5%以上増加した有害事象はいずれの期間においても認められなかったことから、長期投与において特筆すべき事象は認められなかった。

2.5.5.3.1.3 部分集団における検討

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）で発現した有害事象を、性別、年齢別および CYP2C19 遺伝子型別に解析した。

2.5.5.3.1.3.1 性別

（1）MLD5511S31 試験

観察期における性別の有害事象の発現率は、男性ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 49.4%（43/87 例）、57.0%（49/86 例）および 62.1%（54/87 例）であり、女性では、それぞれ 61.5%（67/109 例）、69.6%（78/112 例）および 67.9%（72/106 例）であった（表 2.7.4.2-27）。発現率が 10%以上であった有害事象は、男性ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、MLD-55 20 mg 群で悪心、傾眠および鼻咽頭炎であり、女性ではプラセボ群で鼻咽頭炎、頭痛、傾眠、MLD-55 10 mg 群で鼻咽頭炎、悪心、傾眠、MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった（表 2.7.4.2-28）。

（2）MLD5511S41 試験

投与期における性別の有害事象の発現率は、男性では 79.7%（63/79 例）であり、女性では 86.1%（68/79 例）であった（表 2.7.4.2-29）。発現率が 10%以上であった有害事象は、男性および女性ともに、鼻咽頭炎、傾眠および悪心であった（表 2.7.4.2-30）。

性別による有害事象の発現率および種類に特筆すべき差は認められなかった。

2.5.5.3.1.3.2 年齢別

（1）MLD5511S31 試験

観察期における年齢別の有害事象の発現率は、18～29 歳ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 49.4%（41/83 例）、65.8%（52/79 例）および 69.4%（59/85 例）であり、30～39 歳では、それぞれ 61.3%（38/62 例）、59.4%（41/69 例）および 56.9%（33/58 例）であり、40～64 歳では、それぞれ 60.8%（31/51 例）、68.0%（34/50 例）および 68.0%（34/50 例）であった（表 2.7.4.2-31）。発現率が 10%以上であった有害事象は、18～29 歳ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で悪心、鼻咽頭炎、傾眠、MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった。30～39 歳ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心、MLD-55 20 mg 群で鼻咽頭炎、傾眠および悪心であった。40～64 歳ではプラセボ群で鼻咽頭炎、頭痛、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心、MLD-55 20 mg 群で傾眠、悪心、鼻咽頭炎、倦怠感および浮動性めまいであった（表 2.7.4.2-32）。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における年齢別の有害事象の発現率は、18～29 歳では 76.1% (54/71 例) であり、30～39 歳では 92.7% (38/41 例) であり、40～64 歳では 84.8% (39/46 例) であった (表 2.7.4.2-33)。発現率が 10%以上であった有害事象は、18～29 歳および 40～64 歳では鼻咽頭炎、傾眠および悪心であり、30～39 歳では鼻咽頭炎、傾眠、悪心、頭痛および下痢であった (表 2.7.4.2-34)。

年齢別による有害事象の発現率および種類に特筆すべき差は認められなかった。

2.5.5.3.1.3.3 CYP2C19 遺伝子型別

(1) MLD5511S31 試験

観察期における CYP2C19 遺伝子型別の有害事象の発現率は、EM ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 57.0% (90/158 例)、59.8% (98/164 例) および 65.1% (99/152 例) であり、PM では、それぞれ 52.6% (20/38 例)、85.3% (29/34 例) および 65.9% (27/41 例) であった (表 2.7.4.2-35)。発現率が 10%以上であった有害事象は、EM ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心、MLD-55 20 mg 群で傾眠、悪心および鼻咽頭炎であった。PM ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で鼻咽頭炎、傾眠、悪心、MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、倦怠感および悪心であった (表 2.7.4.2-36)。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における CYP2C19 遺伝子型別の有害事象の発現率は、EM では 83.2% (114/137 例) であり、PM では 81.0% (17/21 例) であった (表 2.7.4.2-37)。発現率が 10%以上であった有害事象は、EM では鼻咽頭炎、傾眠および悪心、PM では鼻咽頭炎、悪心、傾眠および下痢であった (表 2.7.4.2-38)。

CYP2C19 遺伝子型別による有害事象の発現率および種類に特筆すべき差は認められなかった。

2.5.5.3.1.4 大うつ病性障害との比較

大うつ病性障害患者を対象とした国内短期投与試験である MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績（以下、国内うつ病試験成績）と MLD5511S31 試験の観察期における有害事象について、比較した。

有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 56.1% (110/196 例)、64.1% (127/198 例) および 65.3% (126/193 例)、国内うつ病試験成績において、それぞれ 70.2% (158/225 例)、75.5% (163/216 例) および 82.3% (181/220 例) であった（表 2.5.5-14）。

重度の有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0% (0/196 例)、1.5% (3/198 例) および 1.0% (2/193 例)、国内うつ病試験成績において、それぞれ 0.4% (1/225 例)、0.5% (1/216 例) および 2.3% (5/220 例) であり、MLD5511S31 試験および国内うつ病試験成績ともにほとんどが軽度または中等度であった。

MLD5511S31 試験において、死亡は認められなかった。国内うつ病試験成績において、死亡はプラセボ群で自殺既遂 1 例および MLD-55 20 mg 群で死亡（凍死）1 例であった。

その他の重篤な有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0% (0/196 例)、1.5% (3/198 例) および 1.6% (3/193 例)、国内うつ病試験成績において、それぞれ 0.4% (1/225 例)、1.4% (3/216 例) および 0.9% (2/220 例) であり、MLD5511S31 試験および国内うつ病試験成績ともに 5%以下であった。

重要な有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.1% (10/196 例)、9.1% (18/198 例) および 7.8% (15/193 例)、国内うつ病試験成績において、それぞれ 6.2% (14/225 例)、3.7% (8/216 例) および 13.2% (29/220 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6 % (7/196 例)、6.6% (13/198 例) および 7.3% (14/193 例)、国内うつ病試験成績において、それぞれ 3.6% (8/225 例)、4.2% (9/216 例) および 9.5% (21/220 例) であった。いずれの試験においても投与開始 1 週時以内の MLD-55 20 mg 群の投与量は 10 mg と規定していることから、中止時期別に発現率を検討したところ、MLD5511S31 試験において、有害事象により投与開始 1 週時以内に中止した被験者の割合は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0% (0/196 例)、4.0% (8/198 例) および 2.1% (4/193 例) であった。MLD-55 20 mg 群の実際の投与量は 10 mg であることから、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群を併合したところ、プラセボ投与および MLD-55 10 mg 投与で、それぞれ 0.0% (0/196 例) および 3.1% (12/391 例) であった（表 2.7.4.2-48）。国内うつ病試験成績において、有害事象により投与開始 1 週時以内に中止した被験者の割合は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.3% (3/225 例)、1.9% (4/216 例) および 4.5% (10/220 例) であった。MLD-55 20 mg 群の実際の投与量は 10 mg であることから、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群を併合したところ、プラセボ投与および

MLD-55 10 mg 投与で、それぞれ 1.3% (3/225 例) および 3.2% (14/436 例) であった (資料番号 5.3.5.3.1 : COAE_020_02(3)、COAE_020_03(4) および COAE_020_03(5))。有害事象により投与開始 1 週時より後に中止した被験者の割合は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6% (7/196 例)、2.5% (5/198 例) および 5.2% (10/193 例)、国内うつ病試験成績において、それぞれ 2.2% (5/225 例)、2.3% (5/216 例) および 5.0% (11/220 例) であり、中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

MLD5511S31 試験において、発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった。国内うつ病試験成績において、発現率が 10 %以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎、傾眠、MLD-55 10 mg 群で傾眠、悪心、鼻咽頭炎、頭痛、MLD-55 20 mg 群で悪心、傾眠および鼻咽頭炎であった (表 2.5.5-15)。MLD5511S31 試験において発現した有害事象のうち、MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群において発現率が 10%以上であった傾眠、悪心および鼻咽頭炎は、国内うつ病試験成績においても 10%以上であった。

以上より、社交不安障害患者および大うつ病性障害患者における有害事象の種類に大きな違いは認められず、発現した事象のほとんどは軽度または中等度であったこと、重篤な有害事象の発現率は社交不安障害患者および大うつ病性障害患者のいずれの群においても 5%以下であったこと、社交不安障害患者および大うつ病性障害患者における中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかったことから、社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。

表 2.5.5-14 有害事象の要約：MLD5511S31 試験ならびに MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績（観察期）

	MLD5511S31試験									MLD55-11MDD21試験およびMLD5511M31試験								
	プラセボ群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群			プラセボ群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	(196例)			(198例)			(193例)			(225例)			(216例)			(220例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
有害事象	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258	158	(70.2)	331	163	(75.5)	449	181	(82.3)	477
重度の有害事象	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	2	(1.0)	2	1	(0.4)	1	1	(0.5)	1	5	(2.3)	8
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1
その他の重篤な有害事象 ^a	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	3	(1.6)	3	1	(0.4)	1	3	(1.4)	3	2	(0.9)	2
重要な有害事象	10	(5.1)	12	18	(9.1)	30	15	(7.8)	16	14	(6.2)	16	8	(3.7)	13	29	(13.2)	51
投与中止に至った有害事象	7	(3.6)	8	13	(6.6)	22	14	(7.3)	15	8	(3.6)	10	9	(4.2)	14	21	(9.5)	42

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

(資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-1、資料番号 5.3.5.3.1：COAE_020_02(1)、COAE_020_02(2)、COAE_020_03(1)、COAE_020_03(2)、COAE_020_03(3)より作成)

表 2.5.5-15 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の集計
 : MLD5511S31 試験ならびに MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績（観察期）

PT(基本語)	MLD5511S31試験									MLD55-11MDD21試験およびMLD5511M31試験								
	プラセボ群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群			プラセボ群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	(196例)			(198例)			(193例)			(225例)			(216例)			(220例)		
	(男/女：87/109例)			(男/女：86/112例)			(男/女：87/106例)			(男/女：113/112例)			(男/女：100/116例)			(男/女：107/113例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258	158	(70.2)	331	163	(75.5)	449	181	(82.3)	477
悪心	12	(6.1)	12	29	(14.6)	30	31	(16.1)	35	18	(8.0)	19	45	(20.8)	51	55	(25.0)	59
傾眠	17	(8.7)	18	36	(18.2)	36	43	(22.3)	43	23	(10.2)	23	46	(21.3)	46	53	(24.1)	54
鼻咽頭炎	35	(17.9)	38	33	(16.7)	40	32	(16.6)	34	42	(18.7)	43	37	(17.1)	46	37	(16.8)	43
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4	11	(4.9)	11	20	(9.3)	20	17	(7.7)	17
下痢	0			9	(4.5)	11	3	(1.6)	3	14	(6.2)	18	15	(6.9)	16	17	(7.7)	19
倦怠感	2	(1.0)	2	6	(3.0)	6	9	(4.7)	9	5	(2.2)	5	10	(4.6)	10	15	(6.8)	17
頭痛	15	(7.7)	17	10	(5.1)	10	9	(4.7)	11	17	(7.6)	24	22	(10.2)	33	12	(5.5)	14
射精障害 ^a	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2	0			4	(4.0)	4	5	(4.7)	5
腹部不快感	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4	11	(5.7)	11	4	(1.8)	4	18	(8.3)	18	7	(3.2)	7

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0 (MLD5511S31試験)

MedDRA/J Ver.12.1 (MLD-11MDD21試験およびMLD5511M31試験併合)

a：男性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-8、資料番号 5.3.5.3.1：COAE_020_01(1)より作成)

2.5.5.3.2 重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

(1) 国内臨床試験

国内臨床試験 (MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験) において死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

海外臨床試験 (99012 試験、99270 試験、99269 試験) のうち、99270 試験で 1 例および 99269 試験で 1 例死亡が認められた。

1) 99270 試験

死亡はプラセボ群に 1 例認められた (表 2.5.5-16)。本被験者は自殺であり、因果関係は「関連なし」と判断された (資料番号 5.3.5.1.3 : 10.2 項)。

表 2.5.5-16 死亡の有害事象一覧 : 99270 試験

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名 ^a (医師記載名)	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
プラセボ群	6420	34 男性	白人 79 kg	不明	死亡 (death)	46 日	1 日	中止	関連なし	重度

a : WHOART Ver.04/1998

(資料番号 5.3.7.3.3 : Listing II.240 より作成)

2) 99269 試験

死亡は二重盲検治療期には認められず、非盲検治療期に 1 例認められた (表 2.5.5-17)。本被験者は MLD-55 10 mg/日を 2 週間投与後、20 mg/日を投与した被験者で、アルコール中毒により死亡した (資料番号 5.3.5.1.4 : 10.3 項)。本事象の因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.5.5-17 死亡の有害事象一覧 : 99269 試験

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名 ^a (医師記載名)	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
非盲検治療期	S1499	48 男性	白人 90 kg	不明	死亡 (death)	80 日	1 日	中止	関連なし	重度

a : WHOART Ver.04/1998

(資料番号 5.3.7.3.4 : Listing A.20 より作成)

2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

(1) 国内臨床試験

1) MLD5511S31 試験

その他の重篤な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5% (3/198 例) および 1.6% (3/193 例) であり、プラセボ群では認められなかった (表 2.5.5-18)。その内訳は、MLD-55 10 mg 群で痙攣、急性腎盂腎炎、頸椎骨折・腰椎骨折・胸椎骨折 (各 1 例)、MLD-55 20 mg 群で虫垂炎、変形性関節症および糖尿病 (各 1 例) であった。

因果関係が否定されなかった事象は、MLD-55 10 mg 群で痙攣 1 例および MLD55 20 mg 群で糖尿病 1 例であり、いずれも既知の事象であった。痙攣の持続時間は 5 分程度であり、治験薬の投与を中止し、治験薬以外の処置を受けて翌日に症状は回復した。因果関係について、被験者が過去に経験した交通事故ならびに開頭手術に伴う脳の脆弱性が影響した可能性も考えられたが、治験薬の投与期間中に認められた事象であり、否定できないと医学専門家は判断した（資料番号 5.3.5.1.1 : 12.3.1.2 項）。糖尿病は追跡調査を実施し、投与中止 132 日後の時点で未回復であった。本被験者は一次登録の 63 日前より合併症の糖尿病に対して薬剤療法および食事療法を開始していた。治験薬との因果関係については、被験者は糖尿病を合併し、血糖コントロールが不良な状態であったこと、生活習慣や食事内容は現在も改善しておらず、治験薬投与中止後、4 ヶ月以上経過しても未回復のままであることから、合併症の糖尿病の自然経過であると考えられたが、治験薬投与中の悪化であったことから、治験薬との因果関係は完全には否定できないと医学専門家は判断した。追跡調査については、他院内科への定期受診にて糖尿病の治療が継続されており、被験者の安全性担保に問題はないと考えることから、投与中止 132 日後の受診をもって終了した。

表 2.5.5-18 その他の重篤な有害事象一覧 : MLD5511S31 試験

投与群	症例番号	年齢(歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に 対する 処置	治験薬 との 因果 関係	治験薬 以外の 処置 ^c
MLD-55 10 mg 群	4129	23 男性	EM	痙攣 (痙攣発作)	32	2	回復	中等度	重篤	中止(再投 与なし)	否定で きない	あり
MLD-55 10 mg 群	4210	23 女性	EM	急性腎盂腎炎 (急性腎盂腎炎)	23	10	回復	重度	重篤	中止(再投 与なし)	否定で きる	あり
MLD-55 10 mg 群	4371	40 男性	PM	頸椎骨折 (頸椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定で きる	あり
				腰椎骨折 (腰椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定で きる	あり
				胸椎骨折 (胸椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定で きる	あり
MLD-55 20 mg 群	4322	30 男性	PM	虫垂炎 (急性虫垂炎)	83	54	回復	重度	重篤	中止(再投 与なし)	否定で きる	あり
MLD-55 20 mg 群	4344	50 女性	EM	変形性関節症 (神経性両変形性 膝関節症)	78	53	軽快	中等度	重篤	中止(再投 与なし)	否定で きる	あり
MLD-55 20 mg 群	4553	27 男性	EM	糖尿病 (糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	中止(再投 与なし)	否定で きない	あり

用語辞書 : MedDRA/J Ver.16.0

a : 有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b : 回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c : 併用薬剤・併用療法を指す

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.3-1)

2) MLD5511S41 試験

その他の重篤な有害事象の発現率は、1.3% (2/158 例) であった (表 2.5.5-19)。その内訳は、深部静脈血栓症および痔瘻 (各 1 例) であり、いずれの事象も因果関係は否定され、回復した。

表 2.5.5-19 その他の重篤な有害事象一覧 : MLD5511S41 試験

症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	基本語(PT) (医師記載名)	発現日 前日の 処方量 ^a	発現 までの 日数 ^b (日)	持続 期間 ^c (日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に 対する 処置	治験薬 との 因果 関係	治験薬 以外の 処置 ^d
5068	50 男性	EM	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症)	20 mg/日	279	35	回復	重度	重篤	中止(再投 与なし)	否定で きる	あり
5071	39 男性	PM	痔瘻 (痔瘻)	10 mg/日	262	55	回復	中等度	重篤	なし	否定で きる	あり

用語辞書 : MedDRA/J Ver.16.0

a : 発現日以前の治験薬の最終投与量

b : 有害事象発現日-投与開始日+1

c : 回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d : 併用薬剤・併用療法を指す

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 12.3-1)

(2) 海外臨床試験

1) 99012 試験

その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7% (3/177 例) および 0.6% (1/181 例) であった (表 2.7.4.2-45)。その内訳は、プラセボ群で鼻中隔彎曲、関節症・気胸、事故による外傷 (各 1 例) および MLD-55 群で膿瘍・不完全瘻孔 1 例であり、いずれも因果関係は「関連なし」と判断され、消失した。

2) 99270 試験

その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 2.4% (4/166 例)、MLD-55 5 mg 群で 1.2% (2/167 例)、MLD-55 10 mg 群で 1.8% (3/167 例)、MLD-55 20 mg 群で 2.9% (5/170 例) および PAR 群で 1.8% (3/169 例) であった (表 2.7.4.2-46)。その内訳は、プラセボ群で不安、自殺企図、うつ病、無力症 (各 1 例)、MLD-55 5 mg 群で 2 種類の感染、流産 (各 1 例)、MLD-55 10 mg 群で心筋梗塞、自殺企図、膿瘍 (各 1 例)、MLD-55 20 mg 群で事故による外傷、心筋虚血、発熱・斑状丘疹性皮疹、自殺企図、麻痺 (各 1 例)、PAR 群で熱傷、膿瘍および 2 種類の事故による外傷 (各 1 例) であった。因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された事象は、プラセボ群でうつ病 1 例、MLD-55 10 mg 群で自殺企図 1 例、MLD-55 20 mg 群で心筋虚血、発熱、自殺企図および麻痺 (各 1 例) であり、MLD-55 5 mg 群および PAR 群には認められなかった。MLD-55 5 mg 群の感染 1 例および MLD-55 20 mg 群の麻痺 1 例は未消失であったが、その他の重篤な有害事象は消失した。

3) 99269 試験

その他の重篤な有害事象の発現率は、非盲検治療期において、1.0% (5/517 例) であった (表 2.7.4.2-47)。その内訳は、予定外妊娠、呼吸障害、精神病、心房細動および事故による外傷 (各 1 例) であり、因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された事象は、精神病および事故による外傷 (各 1 例) であった。予定外妊娠 1 例は未消失であったが、その他の重篤な有害事象は消失した。二重盲検治療期において、その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7% (3/181 例) および 1.6% (3/190 例) であった。その内訳は、プラセボ群で事故による外傷、うつ病、心内膜炎 (各 1 例)、MLD-55 群で躁病反応、自殺企図および痙攣 (各 1 例) であった。因果関係が否定されなかった事象はプラセボ群でうつ病 1 例および MLD-55 群で躁病反応 1 例であった。プラセボ群のうつ病 1 例および MLD-55 群の躁病反応は未消失であったが、その他の重篤な有害事象は消失した。

以上より、その他の重篤な有害事象の発現率はいずれの群においても 5%以下であり、発現した多くの事象が回復した。

2.5.5.3.3 重要な有害事象

重要な有害事象について、治験薬の投与期間である観察期または投与期と、投与終了後または中止後の評価期間である後観察期に分けて検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期における重要な有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.1 % (10/196 例)、9.1 % (18/198 例) および 7.8% (15/193 例) であった (資料番号 5.3.7.2.1: 表 16.2-14)。後観察期における重要な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/194 例) および 1.1% (2/189 例) であり、プラセボ群では認められなかった。

観察期において 2 例以上認められた重要な有害事象は、プラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、悪心、浮動性めまい、社交恐怖症、上腹部痛、尿中ブドウ糖陽性、MLD-55 20 mg 群で悪心および嘔吐であった。後観察期において 2 例以上認められた重要な有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における重要な有害事象の発現率は 25.9% (41/158 例) であった (資料番号 5.3.7.2.5: 表 16.2-16)。後観察期における重要な有害事象の発現率は 0.7% (1/153 例) であった。投与期において 2 例以上認められた重要な有害事象は、悪心、傾眠、倦怠感、鼻咽頭炎、うつ病、インフルエンザ、高脂血症、社交恐怖症、自殺念慮、頭痛、胃炎、嘔吐、血中トリグリセリド増加および体重増加であった。

2.5.5.3.3.1 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象について、重篤な有害事象を含めて検討した。

2.5.5.3.3.1.1 中止に至った有害事象の発現率および発現時期

(1) MLD5511S31 試験

観察期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6 % (7/196 例)、6.6% (13/198 例) および 7.3% (14/193 例) であった (表 2.7.4.2-48)。2 例以上認められた事象は、プラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、社交恐怖症、浮動性めまい、悪心、上腹部痛および MLD-55 20 mg 群で悪心であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち重度の事象は、プラセボ群では認められず、MLD-55 10 mg 群で急性腎盂腎炎、社交恐怖症 (各 1 例)、MLD-55 20 mg 群で虫垂炎および糖尿病 (各 1 例) であり、ほとんどの事象が軽度または中等度であった。因果関係が否定されなかった有害事象のうち、MLD-55 20 mg 群の糖尿病を除き、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の事象はいずれも回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を発現時期別に検討したところ、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与開始 1 週以内においてプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0% (0/196 例)、4.0% (8/198 例) および 2.6% (5/193 例)、投与開始 1 週後 2 週以内において、それぞれ 1.0% (2/195 例)、0.0% (0/189 例) および 1.6% (3/188 例) であった (表 2.5.5-20)。投与開始 2 週以降の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率について、表 2.5.5-20 に示した。

表 2.5.5-20 投与中止に至った有害事象の発現時期別の集計：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期 ^a						
投与群			≤1週	1週< ≤2週	2週< ≤4週	4週< ≤6週	6週< ≤8週	8週<	全体
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	対象例数 ^b	196	195	193	190	185	180	196
		発現例数	0	2	0	2	1	2	7
		発現率(%)	0.0	1.0	0.0	1.1	0.5	1.1	3.6
		1週あたりの発現率(%) ^c	0.0	1.0	0.0	0.5	0.3	0.3	-
		発現件数	0	3	0	2	1	2	8
	MLD-55 10 mg 群	対象例数 ^b	198	189	187	184	180	179	198
		発現例数	8	0	3	2	0	0	13
		発現率(%)	4.0	0.0	1.6	1.1	0.0	0.0	6.6
		1週あたりの発現率(%) ^c	4.0	0.0	0.8	0.5	0.0	0.0	-
		発現件数	16	0	4	2	0	0	22
	MLD-55 20 mg 群	対象例数 ^b	193	188	187	182	180	178	193
		発現例数	5	3	3	0	1	2	14
		発現率(%)	2.6	1.6	1.6	0.0	0.6	1.1	7.3
		1週あたりの発現率(%) ^c	2.6	1.6	0.8	0.0	0.3	0.3	-
		発現件数	6	3	3	0	1	2	15

a: 発現までの日数(有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≤1週」、9～15日を「1週< ≤2週」、16～29日を「2週< ≤4週」、30～43日を「4週< ≤6週」、44～57日を「6週< ≤8週」、58日以上を「8週<」とした

b: 中止例の終了時来院日は中止日(中止を判断した日)で補完した

c: 「8週<」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

(資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-18 より作成)

(2) MLD5511S41 試験

投与期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、11.4%（18/158 例）であり、2 例以上認められた事象は、うつ病、傾眠、社交恐怖症および悪心であった（表 2.7.4.2-49）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち重度の事象は深部静脈血栓症 1 例であり、ほとんどの事象が軽度または中等度であった。因果関係が否定されなかった有害事象は、いずれも回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を発現時期別に検討したところ、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与開始 1 週以内で 4.4%（7/158 例）、投与開始 1 週間後 2 週以内で 1.9%（3/155 例）であった（表 2.5.5-21）。投与開始 2 週以降の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率について、表 2.5.5-21 に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、72.2%（13/18 例）は投与開始 12 週以内に発現した（表 2.7.4.2-49）。

表 2.5.5-21 投与中止に至った有害事象の発現時期別の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

有害事象		発現時期 ^a									
		≤1週	1週＜ ≤2週	2週＜ ≤4週	4週＜ ≤8週	8週＜ ≤12週	12週＜ ≤24週	24週＜ ≤36週	36週＜ ≤48週	48週＜	全体
投与中止に至った有害事象	対象例数 ^b	158	154	152	146	144	141	137	133	128	158
	発現例数	7	3	1	1	1	1	2	2	0	13
	発現率(%)	4.4	1.9	0.7	0.7	0.7	0.7	1.5	1.5	0.0	8.2
	1週あたりの発現率(%) ^c	4.4	1.9	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0	-
	発現件数	11	4	1	1	1	1	2	2	0	19

a: 発現までの日数(有害事象発現日-投与開始日+1)が

1～8日を「≤1週」、9～15日を「1週＜≤2週」、16～29日を「2週＜≤4週」、
30～57日を「4週＜≤8週」、58～85日を「8週＜≤12週」、86～169日を「12週＜≤24週」、
170～253日を「24週＜≤36週」、254～337日を「36週＜≤48週」、338日以上を「48週＜」とした

b: 中止例の終了時来院日は中止日(中止を判断した日)で補完した

c: 「48週＜」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

(資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-3 より作成)

以上より、MLD5511S31 試験において、2 例以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、社交恐怖症、浮動性めまい、悪心、上腹部痛および MLD-55 20 mg 群で悪心であった。MLD5511S41 試験において、2 例以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はうつ病、傾眠、社交恐怖症および悪心であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ほとんどの事象が軽度または中等度であり、MLD5511S31 試験の糖尿病 1 例を除き、因果関係の否定されなかった実薬群の事象はいずれも回復した。

MLD5511S31 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与開始 1 週以内においてプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0% (0/196 例)、4.0% (8/198 例) および 2.6% (5/193 例)、投与開始 1 週後 2 週以内において、それぞれ 1.0% (2/195 例)、0.0% (0/189 例) および 1.6% (3/188 例) であった。MLD5511S41 試験において、多くの事象は投与期 12 週以内に発現しており、長期投与による発現率の増加は認められなかった。

2.5.5.3.3.1.2 有害事象による中止時期

有害事象による中止時期について、検討した。

(1) MLD5511S31 試験

有害事象により投与開始 1 週以内に中止した被験者の割合はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0% (0/196 例)、4.0% (8/198 例) および 2.1% (4/193 例) であり、投与開始 1 週後 2 週以内に中止した被験者の割合は、それぞれ 0.5% (1/195 例)、0.0% (0/189 例) および 0.0% (0/188 例) であった (表 2.7.4.2-52)。

投与開始 1 週以内に中止に至った有害事象の内訳は、MLD-55 10 mg 群で悪心・動悸・浮動性めまい、不安、セロトニン症候群、社交恐怖症・上腹部痛、うつ病・社交恐怖症・自殺念慮、悪心・頭痛・下痢、傾眠・浮動性めまい、悪心・不眠症・頭痛（各 1 例）、MLD-55 20 mg 群で嘔吐・浮動性めまい、動悸、悪心および倦怠感（各 1 例）であり、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.2-48）。重度であった社交恐怖症 1 例を除き、いずれも軽度または中等度であった。社交恐怖症は非重篤の事象であり、因果関係は否定され、回復した。

投与開始 2 週以内に中止に至った有害事象の内訳は、プラセボ群においてうつ病および自殺念慮 1 例であり、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群では認められなかった。いずれの事象も中等度であった。

(2) MLD5511S41 試験

有害事象により投与開始 1 週以内に中止した被験者の割合は 2.5% (4/158 例)、投与開始 1 週後 2 週以内に中止した被験者の割合は 1.3% (2/155 例) であった（表 2.7.4.2-53）。

投与開始 1 週以内に中止に至った有害事象の内訳は、倦怠感・浮腫・中期不眠症・口腔内不快感、不快感・末梢冷感、悪心および社交恐怖症（各 1 例）であり、いずれも軽度または中等度であった（表 2.7.4.2-49）。

投与開始 1 週後 2 週以内に中止に至った有害事象の内訳は、悪心・傾眠およびうつ病（各 1 例）であり、いずれも軽度であった。

以上より、MLD5511S31 試験において、有害事象により投与開始 1 週以内に中止した被験者の割合はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0% (0/196 例)、4.0% (8/198 例) および 2.1% (4/193 例) であり、投与開始 1 週後 2 週以内に中止した被験者の割合は、それぞれ 0.5% (1/195 例)、0.0% (0/189 例) および 0.0% (0/188 例) であった。MLD5511S31 試験および MLD5511S41 試験において、投与開始 2 週以内に中止に至った有害事象は、MLD5511S31 試験の社交恐怖症 1 例を除き、いずれも軽度または中等度であった。

2.5.5.3.3.2 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常

(1) MLD5511S31 試験

観察期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5% (3/196 例)、3.0% (6/198 例) および 1.0% (2/193 例) であった（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14）。後観察期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/194 例) および 0.5% (1/189 例) であり、プラセボ群では認められなかった。観察期において 2 例以上認められた事象は、プラセボ群および MLD-55 20 mg 群では認められず、MLD-55 10 mg 群で尿中ブドウ糖陽性であった。後観察期において 2 例以上認め

られた事象は、いずれの群でも認められなかった。著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常において重度の事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、5.7% (9/158 例) であり、後観察期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、0.6% (1/158 例) であった (資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16)。投与期において 2 例以上認められた事象は高脂血症および血中トリグリセリド増加であった。著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常のうち重度の事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

以上より、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、MLD5511S31 試験ではいずれの群においても 5%以下であり、いずれの試験においても重度の事象は認められなかった。

2.5.5.3.3.3 休薬または減量に至った有害事象

(1) MLD5511S31 試験

観察期における治験薬の休薬または減量に至った有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/198 例) および 0.5% (1/193 例) であり、プラセボ群では認められなかった (資料番号 5.3.7.2.1 : 表 16.2-14)。休薬または減量に至った有害事象のうち重度の事象は認められず、いずれも軽度であった。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における治験薬の休薬または減量に至った有害事象の発現率は、11.4% (18/158 例) であり、2 例以上認められた事象は、悪心、傾眠、倦怠感、頭痛、鼻咽頭炎、胃炎および嘔吐であった (資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16)。休薬または減量に至った有害事象のうち重度の事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

以上より、休薬または減量に至った有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験ではいずれの群においても 5%以下であり、いずれの試験においても重度の事象は認められなかった。

2.5.5.3.3.4 重要な併用治療の追加

(1) MLD5511S31 試験

観察期における重要な併用治療の追加をした有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/196 例) および 0.5% (1/193 例) であり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった (資料番号 5.3.7.2.1 : 表 16.2-14)。後観察期における重要な併用治療の追加をした有害事象の発現率は、MLD-55 20 mg 群で 0.5% (1/189 例) であり、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群では認められなかった。その内訳は、観察期においてプラセボ

群で妊娠嘔吐 1 例および MLD-55 20 mg 群で創傷 1 例、後観察期において MLD-55 20 mg 群で創部膿瘍 1 例であり、いずれの事象も中等度であった。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における重要な併用治療の追加をした有害事象の発現率は、0.6% (1/158 例) であり、その内訳はインフルエンザ 1 例であった (資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16)。本事象は中等度であり、因果関係は否定され、回復した。

以上より、重要な併用治療の追加をした有害事象は、いずれの試験においても発現率が 5% 以下であり、中等度であった。

2.5.5.3.3.5 その他医学的に重要と判断された有害事象

MLD5511S31 試験および MLD5511S41 試験において、その他医学的に重要と判断された有害事象は認められなかった (付表 2.7.4.7-1 および付表 2.7.4.7-2)。

2.5.5.3.4 症候群別の有害事象

2.5.5.3.4.1 中枢系の有害事象

中枢系の有害事象を、HLT が意識障害 NEC、神経学的徴候および症状 NEC に該当する全 PT、ならびに倦怠感と定義し、検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期における中枢系の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 9.7% (19/196 例)、23.2% (46/198 例) および 26.9% (52/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった (表 2.7.4.2-56)。発現率が 5%以上の有害事象は、いずれの群でも傾眠であった。MLD-55 10 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった事象は、傾眠および浮動性めまい (Fisher の正確検定、 $p=0.007$ および $p=0.037$) であった (表 2.7.4.2-7)。MLD-55 20 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった事象は、傾眠、倦怠感および浮動性めまい (Fisher の正確検定、 $p<0.001$ 、 $p=0.035$ および $p=0.019$) であった。また、傾眠、倦怠感および浮動性めまいの有害事象の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた [相関統計量に基づく CMH 検定 (rank スコア)、 $p<0.001$ 、 $p=0.032$ および $p=0.032$]。

中枢系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった (表 2.7.4.2-56)。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における中枢系の有害事象の発現率は、28.5% (45/158 例) であり、発現率が 5%以上の有害事象は、傾眠および倦怠感であった (表 2.7.4.2-58)。

中枢系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

以上より、MLD5511S31 試験において、中枢系の有害事象の発現率はプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。中枢系の有害事象のうち、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった事象は傾眠、倦怠感および浮動性めまいであった。いずれの試験においても、発現した事象は軽度または中等度であった。

2.5.5.3.4.2 消化器系の有害事象

消化器系の有害事象を、HLT が悪心および嘔吐症状、消化器徴候および症状 NEC、下痢 (感染症を除く)、消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC、胃炎 (感染症を除く) ならびに消化管痛および腹部痛 (口腔内痛および咽頭痛を除く) に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期における消化器系の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 9.7% (19/196 例)、22.7% (45/198 例) および 26.9% (52/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった (表 2.7.4.2-60)。発現率が 5%以上の有害事象は、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群で悪心、MLD-55 20 mg 群で悪心および腹部不快感であった。MLD-55 10 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった事象は、悪心および下痢 (Fisher の正確検定、 $p=0.008$ および $p=0.004$) であった (表 2.7.4.2-7)。MLD-55 20 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった事象は、悪心 (Fisher の正確検定、 $p=0.002$) であった。また、悪心および腹部不快感の有害事象の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた [相関統計量に基づく CMH 検定 (rank スコア)、 $p=0.003$ および $p=0.042$]。

消化器系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった (表 2.7.4.2-60)。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における消化器系の有害事象の発現率は、35.4% (56/158 例) であり、発現率が 5%以上の有害事象は、悪心、上腹部痛、下痢および腹部不快感であった (表 2.7.4.2-62)。

消化器系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

以上より、MLD5511S31 試験において、消化器系の有害事象の発現率はプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。消化器系の有害事象のうち、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった事象は悪心および下痢であった。いずれの試験においても、発現した事象は軽度または中等度であった。

2.5.5.3.4.3 自殺関連の有害事象

自殺関連の有害事象を SMQ で自殺／自傷に該当する PT と定義し、検討を行った。さらに、C-SSRS について検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期および後観察期における自殺関連の有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/196 例) および 1.5% (3/198 例) であり、MLD-55 20 mg 群では認められなかった (表 2.5.5-22)。その内訳は、プラセボ群で自殺念慮 1 例、MLD-55 10 mg 群で自殺念慮 2 例および自傷行動 1 例であった。いずれの事象も軽度または中等度の非重篤の有害事象であり、軽快または回復した。

また、C-SSRS にて評価を行った結果、自殺行動は認められなかった。開始時の C-SSRS において、「自殺念慮あり」である被験者の割合は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6% (7/196 例)、2.5% (5/198 例) および 4.1% (8/193 例) であった (表 2.7.4.2-68)。投与開始以降においては、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.6% (11/196 例)、5.6% (11/198 例) および 5.7% (11/193 例) であった。投与開始以降において「自殺念慮あり」であった被験者のうち、「自殺念慮 3：積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり (計画はなし)、実行する意思なし」はプラセボ群および MLD-55 10 mg 群で、それぞれ 1 例および 2 例であり、「自殺念慮 2：積極的な自殺念慮－具体性なし」はプラセボ群で 1 例であり、「自殺念慮 1：死んでしまいたいという願望」はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 9 例、9 例および 11 例であった。「自殺念慮 3：積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり (計画はなし)、実行する意思なし」であった 3 例 (症例番号 4338、4332 および 4351) は、有害事象「自殺念慮」と判断された (表 2.5.5-22 および資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-20)。

表 2.5.5-22 自殺関連の有害事象一覧：MLD5511S31 試験（観察期および後観察期）

投与群	症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に 対する 処置	治験薬 との 因果 関係	治験薬 以外の 処置 ^c
プラセボ群	4338	28 女性	EM	自殺念慮 (自殺念慮)	12	68	回復	中等度	非重篤	中止(再投 与なし)	否定で きない	あり
MLD-55 10 mg 群	4332	24 女性	EM	自殺念慮 (自殺念慮)	24	41	回復	軽度	非重篤	なし	否定で きない	なし
MLD-55 10 mg 群	4351	25 女性	PM	自殺念慮 (自殺念慮)	8	29	軽快	中等度	非重篤	中止(再投 与なし)	否定で きる	なし
MLD-55 10 mg 群	4504	29 女性	PM	自傷行動 (自傷行為)	51	1	回復	軽度	非重篤	なし	否定で きる	なし

用語辞書: MedDRA/J Ver.16.0

a: 有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b: 有害事象回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c: 併用薬剤・併用療法を指す

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.2-30)

(2) MLD5511S41 試験

投与期および後観察期における自殺関連の有害事象の発現率は、1.9% (3/158 例) であり、その内訳は自殺念慮 3 例であった (表 2.5.5-23)。いずれの事象も軽度または中等度の非重篤の事象であり、回復した。

また、C-SSRS にて評価を行った結果、自殺行動は認められなかった。開始時の C-SSRS において、「自殺念慮あり」である被験者の割合は、1.9% (3/158 例) であった (表 2.7.4.2-70)。投与開始以降においては、7.6% (12/158 例) であった。投与開始以降において「自殺念慮あり」であった被験者のうち、「自殺念慮 4 : 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない」は 1 例、「自殺念慮 3 : 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり (計画はなし)、実行する意思なし」は 1 例、「自殺念慮 2 : 積極的な自殺念慮－具体性なし」は 2 例、「自殺念慮 1 : 死んでしまいたいという願望」は 8 例であった。「自殺念慮 4 : 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない」であった 1 例 (症例番号 5015)、「自殺念慮 3 : 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり (計画はなし)、実行する意思なし」であった 1 例 (症例番号 5082) および「自殺念慮 2 : 積極的な自殺念慮－具体性なし」であった 1 例 (症例番号 5002) は、有害事象「自殺念慮」と判断された (表 2.5.5-23 および資料番号 5.3.7.1.5 : 表 16.2-21)。

表 2.5.5-23 自殺関連の有害事象一覧：MLD5511S41 試験（投与期および後観察期）

症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	基本語(PT) (医師記載名)	発現日 前日の 処方量 ^a	発現 までの 日数 ^b (日)	持続 期間 ^c (日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に 対する 処置	治験薬 との 因果 関係	治験薬 以外の 処置 ^d
5002	30 男性	EM	自殺念慮 (自殺念慮)	10 mg/日	140	57	回復	軽度	非重篤	減量	否定で きない	なし
			自殺念慮 (自殺念慮)	10 mg/日	327	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定で きる	なし
5015	22 女性	EM	自殺念慮 (希死念慮)	20 mg/日	288	89	回復	中等度	非重篤	中止(再投 与なし)	否定で きる	あり
5082	37 男性	EM	自殺念慮 (希死念慮)	20 mg/日	123	1	回復	軽度	非重篤	なし	否定で きる	なし
			自殺念慮 (希死念慮)	20 mg/日	267	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定で きる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：併用薬剤・併用療法を指す

(資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-29)

以上より、国内臨床試験において、自殺関連の有害事象の発現率はいずれの試験においても 5%以下であり、発現した有害事象はいずれも軽度または中等度であった。C-SSRS にて評価を行った結果、自殺行動はいずれの試験においても認められなかった。MLD5511S31 試験において、C-SSRS で自殺念慮が認められた被験者の割合はプラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で同程度であった。

2.5.5.3.4.4 他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象

他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象を、SMQ で敵意／攻撃性およびアカシジアに該当する全 PT ならびに FDA Talk paper¹⁾に記載されている 11 項目の PT（不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動行為、アカシジア、落ち着きのなさ、軽躁、躁病）と定義し、検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期および後観察期における他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.1% (6/196 例)、5.6% (11/198 例) および 6.2% (12/193 例) であった（表 2.7.4.2-72）。発現率が 5%以上の有害事象はいずれの群でも認められなかった。発現率が 2%以上の有害事象はいずれの群においても不眠症であった。不眠症の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.0% (4/196 例)、3.0% (6/198 例) および 3.1% (6/193 例) であった。

重度の他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であり、他害行為の顕著な例「暴力」、「叩く／殴る」および「脅す」等の行為はなかった。

(2) MLD5511S41 試験

投与期および後観察期における他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の発現率は 8.2%（13/158 例）であり、発現率が 5%以上の有害事象は不眠症であった（表 2.7.4.2-73）。不眠症の発現率は 5.1%（8/158 例）であった。

重度の他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であり、他害行為（敵意／攻撃性）の顕著な例「暴力」、「叩く／殴る」および「脅す」等の行為はなかった。なお、「裂傷」の 1 例は、ハンマーで釘を打っていたら持ち手の部分が割れており、気付かず釘を打っていたら流血していた事例であるため、他害行為（敵意／攻撃性）の顕著な例には該当しなかった（資料番号 5.3.5.2.1：12.2.3.4.4 項）。

以上より、他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象のうち、MLD5511S31 試験において、発現率が 5%以上の事象は認められず、発現率が 2%以上の事象はいずれの群においても不眠症であった。MLD5511S41 試験において、発現率が 5%以上の事象は不眠症であった。いずれの試験においても、発現した事象は軽度または中等度であった。

2.5.5.3.4.5 性機能障害

性機能障害を、HLT がオルガズム障害、性機能不全 NEC、性衝動障害、性欲障害、性機能および生殖能障害 NEC、ならびに勃起および射精の状態および障害に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期における性機能障害の有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.5%（5/198 例）および 2.6%（5/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.2-74）。発現率が 5%以上の有害事象は、MLD-55 10 mg 群で射精障害であり、MLD-55 20 mg 群では認められなかった。プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意に高値であった事象は、射精障害（Fisher の正確検定、 $p=0.029$ ）であった（表 2.7.4.2-7）。重度の性機能障害の有害事象は認められず、いずれも軽度であった（表 2.7.4.2-74）。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における性機能障害の有害事象の発現率は、3.2%（5/158 例）であり、発現率が 5%以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-76）。

重度の性機能障害の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

以上より、MLD5511S31 試験において、性機能障害のうち、射精障害の発現率がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意に高値であった。いずれの試験においても、発現した事象は軽度であった。

2.5.5.3.4.6 出血関連の有害事象

出血関連の有害事象を、SMQ で出血に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期における出血関連の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/196 例)、1.0% (2/198 例) および 1.0% (2/193 例) であった (表 2.7.4.2-78)。発現率が 5%以上の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

出血関連の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における出血関連の有害事象の発現率は 1.9% (3/158 例) であり、発現率が 5%以上の有害事象は認められなかった (表 2.7.4.2-80)。

重度の出血関連の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

以上より、出血関連の有害事象は、いずれの試験においても発現率が 5%以下であり、軽度であった。

2.5.5.3.4.7 心血管系の有害事象

心血管系の有害事象を、SMQ で不整脈 [先天性および新生児不整脈 (SMQ) を除く] に該当する PT、ならびに HLT が心室性不整脈および心停止、心伝導障害、心拍障害 NEC、心拍数および脈拍検査、血管検査 NEC (血圧測定を含む)、ならびに ECG 検査に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

観察期における心血管系の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/196 例)、3.5% (7/198 例) および 2.1% (4/193 例) であった (表 2.7.4.2-82)。発現率が 5%以上の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

心血管系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

(2) MLD5511S41 試験

投与期における心血管系の有害事象の発現率は、1.9% (3/158 例) であり、発現率が 5%以上の有害事象は認められなかった (表 2.7.4.2-83)。

重度の心血管系の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

以上より、心血管系の有害事象は、いずれの試験においても発現率が 5%以下であり、軽度または中等度であった。

2.5.5.3.5 その他の注目すべき有害事象

2.5.5.3.5.1 痙攣

国内臨床試験のうち、MLD5511S31 試験において、重篤な有害事象として痙攣が MLD-55 10 mg 群に 1 例認められた。中等度の事象であり、治験薬の投与を中止し、治験薬以外の処置を受けて回復した。詳細を 2.5.5.3.2.2 項に記載した。

2.5.5.3.5.2 セロトニン症候群

国内臨床試験のうち、MLD5511S31 試験において、セロトニン症候群が MLD-55 10 mg 群に 1 例認められた（表 2.7.4.2-48）。非重篤で軽度の事象であり、因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与中止後、回復した。

2.5.5.3.5.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

国内臨床試験において、PT が抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症および血中ナトリウム減少である有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14 および資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16）。

2.5.5.4 臨床検査値

臨床検査値について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

(1) MLD5511S31 試験

一次登録時から観察期終了時の変化量がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に減少した検査項目（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準 両側 5%）は赤血球数（女性）、ヘモグロビン（女性）、ヘマトクリット（女性）、総ビリルビン、クレアチニン（女性）、ナトリウムおよびクロールであり、統計学的に有意に増加した検査項目（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準 両側 5%）は AST(GOT)、ALP、総コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1c およびカリウムであった（付表 2.7.4.7-6～付表 2.7.4.7-8）。また、赤血球数（女性）、総ビリルビン、クレアチニン（女性）、ナトリウム、クロールの減少、AST(GOT)、ALP、総コレステロール、LDL-コレステロールおよびカリウムの増加において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、有意水準 両側 5%）。しかしながら、統計学的な有意差が認められたいずれの項目においても、臨床的意義のある変動は認められなかった。

(2) MLD5511S41 試験

一次登録時から投与期終了時の変化量が統計学的に有意に減少した検査項目（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準 両側 5%）は赤血球数（女性）、ヘモグロビン（女性）、ヘマトクリット（男性、女性）、ALP、 γ -GTP（女性）、総蛋白、アルブミンおよび HDL-コレステロール（女性）であり、統計学的に有意に増加した検査項目（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準 両側 5%）

は白血球数、クレアチニン（男性、女性）、総コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1c およびクロールであったが、いずれの項目においても臨床的意義のある変動ではなかった（付表 2.7.4.7-9～付表 2.7.4.7-11）。

以上より、臨床検査値の要約統計量について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン、体重、心電図

バイタルサイン、体重および心電図について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

2.5.5.5.1 バイタルサイン

（1）MLD5511S31 試験

収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数における観察期開始時から観察期終了時の変化量の平均値±標準偏差は、収縮期血圧は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.6 ± 10.63 mmHg、 0.8 ± 10.78 mmHg、 0.6 ± 10.71 mmHg であり、拡張期血圧は、それぞれ -0.1 ± 9.41 mmHg、 1.6 ± 9.72 mmHg、 1.0 ± 8.39 mmHg であり、脈拍数は、それぞれ 0.4 ± 10.71 拍/分、 -1.6 ± 9.34 拍/分、 -2.0 ± 10.21 拍/分であった（付表 2.7.4.7-17）。脈拍数において、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な減少（Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.008$ ）が認められ、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、 $p=0.007$ ）、臨床的意義のある変動ではなかった。

なお、各心電図パラメータの変動は 2.5.5.5.3.2 項に記載した。

（2）MLD5511S41 試験

収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数における投与期開始時から投与期終了時の変化量の平均値±標準偏差は、収縮期血圧は -0.5 ± 11.35 mmHg であり、拡張期血圧は 0.0 ± 9.76 mmHg であり、脈拍数は -1.5 ± 10.55 拍/分であった（付表 2.7.4.7-18）。

なお、各心電図パラメータの変動は 2.5.5.5.3.2 項に記載した。

以上より、バイタルサインにおいて臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.5.2 体重

（1）MLD5511S31 試験

観察期開始時から観察期終了時の体重の変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.35 ± 1.507 kg、 0.24 ± 1.851 kg および 0.29 ± 1.797 kg であった（付表 2.7.4.7-19）。

(2) MLD5511S41 試験

投与期開始時から投与期終了時の体重の変化量の平均値±標準偏差は 1.88±3.586 kg であり、統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、 $p<0.001$ ）が認められたが、臨床的意義のある変動ではなかった（付表 2.7.4.7-20）。

以上より、体重において臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.5.3 心電図

2.5.5.5.3.1 心電図異常

(1) MLD5511S31 試験

治験薬の投与後に一度でも心電図の異常所見が認められた被験者の割合はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 12.8% (25/196 例)、13.1% (26/198 例) および 14.5% (28/193 例) であった（表 2.5.5-24）。

表 2.5.5-24 心電図異常の集計：MLD5511S31 試験

検査	投与群	評価時期	心電図異常			プラセボ群との比較 (Fisherの 正確検定)	用量反応関係 の検討 (CMH検定) ^a
			対象 例数	異常 例数	発現率 (%)		
12誘導心電図	プラセボ 群	開始時	196	17	(8.7)		p=0.822
		2週時	195	23	(11.8)		p=0.825
		12週時	175	11	(6.3)		p=0.216
		終了時	196	14	(7.1)		p=0.436
		試験期間全体	196	34	(17.3)		p=0.644
		投与開始以降全体	196	25	(12.8)		p=0.614
	MLD-55 10 mg 群	開始時	198	18	(9.1)	p=1.000	
		2週時	189	15	(7.9)	p=0.234	
		12週時	177	15	(8.5)	p=0.542	
		終了時	198	17	(8.6)	p=0.709	
		試験期間全体	198	40	(20.2)	p=0.520	
		投与開始以降全体	198	26	(13.1)	p=1.000	
	MLD-55 20 mg 群	開始時	193	18	(9.3)	p=0.861	
		2週時	188	21	(11.2)	p=0.874	
		12週時	171	17	(9.9)	p=0.241	
		終了時	193	18	(9.3)	p=0.465	
		試験期間全体	193	37	(19.2)	p=0.694	
		投与開始以降全体	193	28	(14.5)	p=0.659	

a：相関統計量に基づく Cochran-Mantel-Haenszel 検定(rankスコア)

(資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-2)

(2) MLD5511S41 試験

治験薬の投与後に一度でも心電図の異常所見が認められた被験者の割合は 16.5% (26/158 例) であった (表 2.5.5-25)。

表 2.5.5-25 心電図異常の集計 : MLD5511S41 試験

検査	評価時期	心電図異常		
		対象 例数	異常 例数	発現率 (%)
12誘導心電図	開始時	158	18	(11.4)
	2週時	158	16	(10.1)
	12週時	141	10	(7.1)
	24週時	138	17	(12.3)
	52週時	126	13	(10.3)
	終了時	158	16	(10.1)
	試験期間全体	158	31	(19.6)
	投与開始以降全体	158	26	(16.5)

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 12.5-1)

2.5.5.5.3.2 心電図パラメータ

2.5.5.5.3.2.1 要約統計量

(1) MLD5511S31 試験

心電図パラメータにおいて、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QTcF 間隔および心拍数に関して検討した。観察期開始時から各評価時期までの変化量について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められたパラメータは RR 間隔、心拍数および QTcF 間隔であった (付表 2.7.4.7-21)。

RR 間隔において、観察期開始時から各評価時期までの RR 間隔の変化量の平均値 (最小値～最大値) はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 7.4～15.5 msec、36.6～43.4 msec および 31.6～33.7 msec であり、MLD-55 10 mg 群の 2 週時、観察期終了時および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時にプラセボ群に比し統計学的に有意な増加 (Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.013$ 、 $p=0.034$ および $p=0.032$) が認められた。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、観察期終了時の変化量の平均値に統計学的に有意な用量反応関係が認められたが (Jonckheere-Terpstra 検定、 $p=0.030$)、臨床的意義のある変動ではなかった。

心拍数において、観察期開始時から各評価時期までの心拍数の変化量の平均値 (最小値～最大値) はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ -1.1～-0.4 拍/分、-3.3～-2.9 拍/分および -2.3～-2.1 拍/分であり、MLD-55 10 mg 群の 2 週時、観察期終了時、MLD-55 20 mg 群の 2 週時および終了時でプラセボ群に比し統計学的に有意な減少 (Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.006$ 、 $p=0.025$ 、 $p=0.044$ および $p=0.037$) が認められた。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、観察期終了時の変化量の平均値に統計学

的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、 $p=0.034$ ）、臨床的意義のある変動ではなかった。

また、QTcF 間隔において、観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ $-0.8 \sim -0.2$ msec、 $2.7 \sim 3.4$ msec および $3.7 \sim 4.8$ msec であり、MLD-55 10 mg 群の 2 週時、12 週時、MLD-55 20 mg 群の 2 週時、12 週時および観察期終了時にプラセボ群に比し統計学的に有意な増加（Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.003$ 、 $p=0.012$ 、 $p=0.002$ 、 $p<0.001$ および $p=0.002$ ）が認められた（表 2.5.5-26）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、2 週時、12 週時および観察期終了時の変化量の平均値に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、 $p=0.001$ 、 $p<0.001$ および $p=0.002$ ）。プラセボ群との変化量の平均値の差（最小値～最大値）は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ $3.0 \sim 4.2$ msec および $4.4 \sim 5.6$ msec であり、観察期終了時のプラセボ群との変化量の平均値の差は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.0 msec および 5.0 msec であった（表 2.5.5-27）。大うつ病性障害患者を対象とした国内短期投与試験である MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績では、観察期終了時のプラセボ群との変化量の平均値の差は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.0 msec および 6.8 msec であり、大うつ病性障害患者と社交不安障害患者で QTcF 間隔の変化量の平均値のプラセボ群との差に大きな違いは認められなかった（表 2.5.5-27 および資料番号 1.13-1-3：大うつ病性障害申請時 CTD M2.7.4.4 表 2.7.4.4-32）。

表 2.5.5-26 QTcF 間隔の要約統計量 : MLD5511S31 試験

項目	投与群	変数	評価 時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	開始時 からの 変化 (Wilcoxon 1標本 検定)	プラセボ 群との 比較 (Wilcoxon 2標本 検定)	用量反応 関係の 検定 (Jonckheere- Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	プラセボ 群	測定値	開始時	196	407.6	17.87	355	409.0	453			
			2週時	195	406.8	18.60	356	408.0	466			
			12週時	175	407.0	18.62	360	407.0	470			
			終了時	196	407.4	18.40	360	407.5	470			
		変化量 ^a	2週時	195	-0.7	13.19	-47	-1.0	34	p=0.337		p=0.001
			12週時	175	-0.8	13.97	-35	0.0	32	p=0.527		p<0.001
			終了時	196	-0.2	13.84	-35	0.5	32	p=0.926		p=0.002
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	408.3	18.78	357	408.5	486			
			2週時	189	411.2	19.70	359	410.0	488			
			12週時	177	411.1	19.19	364	410.0	471			
			終了時	198	411.0	20.41	364	410.0	486			
		変化量 ^a	2週時	189	3.2	13.64	-32	2.0	42	p=0.001	p=0.003	
			12週時	177	3.4	15.09	-35	3.0	45	p=0.004	p=0.012	
			終了時	198	2.7	15.17	-35	3.0	45	p=0.014	p=0.069	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	408.8	18.21	359	410.0	453			
			2週時	188	412.2	19.97	358	415.0	458			
			12週時	171	413.5	19.68	354	414.0	459			
			終了時	193	413.5	19.74	354	413.0	459			
		変化量 ^a	2週時	188	3.7	14.11	-48	2.0	40	p<0.001	p=0.002	
			12週時	171	4.8	14.68	-46	6.0	46	p<0.001	p<0.001	
			終了時	193	4.7	14.83	-46	5.0	60	p<0.001	p=0.002	

a : 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.5-3 より作成)

表 2.5.5-27 QTcF 間隔のプラセボ群との変化量の平均値の差 : MLD5511S31 試験

QTcF 間隔 (msec)	項目	投与群	評価 時期	評価症例数		プラセボ群 との変化量の 平均値の差 (msec)	両側95%信頼区間	
				プラセボ 群	投与群		下限値	上限値
QTcF 間隔 (msec)	全体	MLD-55 10 mg 群	2週時	195	189	3.9	1.2	6.6
			12週時	175	177	4.2	1.1	7.2
			終了時	196	198	3.0	0.1	5.8
		MLD-55 20 mg 群	2週時	195	188	4.4	1.7	7.2
			12週時	175	171	5.6	2.5	8.6
			終了時	196	193	5.0	2.1	7.8

(資料番号 1.13.3.1.1 : 表 30-2)

(2) MLD5511S41 試験

MLD5511S41 試験の心電図パラメータについて、MLD5511S31 試験において観察期開始時から各評価時期までの変化量の平均値がプラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた RR 間隔、心拍数および QTcF 間隔について、以下に記載した。

RR 間隔において、投与期開始時から各評価時期までの変化量の平均値（最小値～最大値）は 21.0～37.4 msec であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時に統計学的に有意な増加が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、 $p<0.001$ 、 $p=0.011$ 、 $p=0.040$ 、 $p<0.001$ および $p<0.001$ ）（付表 2.7.4.7-22）。

心拍数において、投与期開始時から各評価時期までの変化量の平均値（最小値～最大値）は -3.1～-1.7 拍/分であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時で統計学的に有意な減少が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、 $p<0.001$ 、 $p=0.011$ 、 $p=0.047$ 、 $p=0.001$ および $p<0.001$ ）。

また、QTcF 間隔において、投与期開始時から各評価時期までの変化量の平均値（最小値～最大値）は 4.4～6.8 msec であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時で投与期開始時に比し統計学的に有意な増加が認められたが（Wilcoxon 1 標本検定、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ および $p<0.001$ ）、投与期間に依存して数値的に単調に増加する傾向は認められなかった（表 2.5.5-28）。投与量別では、10 mg/日投与時（49～143 例）の投与期開始時から各評価時期までの変化量の平均値（最小値～最大値）は、2.4～6.1 msec であり、2 週時および 12 週時において、投与期開始時に比し統計学的に有意な増加が認められた

（Wilcoxon 1 標本検定、 $p<0.001$ および $p<0.001$ ）。20 mg/日投与時（15～91 例）の投与期開始時から各評価時期までの変化量の平均値（最小値～最大値）は 7.1～8.9 msec であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時において、投与期開始時と比較して統計学的に有意な増加が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、 $p=0.013$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ および $p<0.001$ ）。

表 2.5.5-28 QTcF 間隔の要約統計量 : MLD5511S41 試験

項目	測定日 前日の 処方量 ^a	変数	評価 時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	開始時 からの 変化 (Wilcoxon 1標本 検定)
QTcF 間隔 (msec)	全体	測定値	開始時	158	405.4	19.07	353	403.0	449	
			2週時	158	409.8	19.03	370	407.0	472	
			12週時	141	412.8	19.85	363	412.0	465	
			24週時	138	411.8	19.44	357	411.0	453	
			52週時	126	412.5	19.91	367	413.0	469	
			終了時	158	410.8	19.64	367	411.0	469	
		変化量 ^b	2週時	158	4.4	14.77	-42	5.0	52	p<0.001
			12週時	141	6.8	14.95	-29	7.0	56	p<0.001
			24週時	138	5.9	14.61	-26	5.0	52	p<0.001
			52週時	126	6.2	15.18	-43	6.0	68	p<0.001
			終了時	158	5.4	15.22	-43	5.0	68	p<0.001
		10 mg/日 測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	410.0	19.28	370	407.0	472	
			12週時	67	411.9	18.83	363	412.0	452	
			24週時	50	409.8	20.58	370	407.0	453	
			52週時	49	409.1	20.46	369	410.0	449	
			終了時	67	407.8	19.66	368	403.0	449	
		変化量 ^b	2週時	143	4.0	14.95	-42	5.0	52	p<0.001
			12週時	67	6.1	12.15	-20	7.0	34	p<0.001
			24週時	50	3.9	13.24	-26	3.5	47	p=0.066
			52週時	49	2.8	12.74	-33	3.0	31	p=0.115
			終了時	67	2.4	12.02	-33	2.0	31	p=0.078
20 mg/日	測定値	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	407.9	16.89	387	404.0	444	
			12週時	74	413.6	20.82	368	412.0	465	
			24週時	88	413.0	18.78	357	414.0	450	
			52週時	77	414.6	19.38	367	417.0	469	
			終了時	91	413.0	19.44	367	414.0	469	
		変化量 ^b	2週時	15	8.9	12.47	-13	13.0	29	p=0.013
			12週時	74	7.4	17.16	-29	7.0	56	p<0.001
			24週時	88	7.1	15.29	-25	6.0	52	p<0.001
			52週時	77	8.5	16.23	-43	7.0	68	p<0.001
			終了時	91	7.7	16.91	-43	6.0	68	p<0.001

a : 測定日以前の治験薬の最終投与量

b : 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 14.3-41 より作成)

2.5.5.5.3.2.2 アウトライヤー (QTcF 間隔)

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」(ICH E14) には、QT/QTc 間隔の絶対値の閾値として 450 msec、480 msec および 500 msec、ベースラインからの変化量の閾値として 30 msec および 60 msec が挙げられており、500 msec は特に懸念すべき基準値であると記載されている。ICH E14 を参考に、QTcF 間隔の測定値の閾値を超えた被験者、QTcF 間隔の変化量の閾値を超えた被験者および測定値と変化量の両方の閾値を超えた被験者について、検討した。

(1) MLD5511S31 試験

QTcF 間隔のアウトライヤーに関して検討した結果、測定値が 450 msec を超えた被験者の割合は、2 週時にプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/195 例)、3.7% (7/189 例) および 2.7% (5/188 例) であり、12 週時に、それぞれ 1.7% (3/175 例)、3.4% (6/177 例) および 2.3% (4/171 例) であり、終了時に、それぞれ 1.5% (3/196 例)、4.0% (8/198 例) および 2.6% (5/193 例) であった。(表 2.5.5-29)。規定外評価時に測定値が 450 msec を超えた被験者は MLD-55 20 mg 群に 2 例であった(資料番号 5.3.7.1.1:表 16.2-19)。測定値が 500 msec を超えた被験者は、治験期間全体を通して MLD-55 10 mg 群の規定外評価時 (4 週時) の 1 例 (症例番号 4477) であった。観察期開始時の測定値は 486 msec であり、規定外評価時 (4 週時) の測定値は 507 msec、観察期開始時からの変化量は 21 msec であった (表 2.5.5-30)。観察期終了時の測定値は 486 msec であり、観察期開始時の値に回復した。

また、QTcF 間隔に関して観察期開始時からの変化量が 30 msec を超えた被験者の割合は、2 週時にプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/195 例)、4.2% (8/189 例) および 3.7% (7/188 例) であり、12 週時に、それぞれ 0.6% (1/175 例)、3.4% (6/177 例) および 4.1% (7/171 例) であり、終了時に、それぞれ 0.5% (1/196 例)、3.5% (7/198 例) および 4.1% (8/193 例) であった。規定外評価時に変化量が 30 msec を超えた被験者は、MLD-55 10 mg 群の 2 例であった (資料番号 5.3.7.1.1:表 16.2-19)。治験期間全体を通して変化量が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

測定値 450 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を超えた被験者は全体で 6 例認められ、プラセボ群で症例番号 4542 の 2 週時 (測定値: 466 msec、変化量: 34 msec)、MLD-55 10 mg 群で症例番号 4185 の 2 週時 (測定値: 453 msec、変化量: 36 msec)、症例番号 4210 の終了時 (測定値: 462 msec、変化量: 32 msec)、症例番号 4492 の終了時 (12 週時) (測定値: 452 msec、変化量: 43 msec)、症例番号 4618 の規定外評価時 (後観察期終了時) (測定値: 453 msec、変化量: 38 msec) および MLD-55 20 mg 群で症例番号 4557 の 2 週時 (測定値: 454 msec、変化量: 32 msec) であった (表 2.5.5-31)。

なお、心電図関連の重篤な有害事象は認められなかった (表 2.5.5-18)。QT 間隔の測定値または変化量について有害事象と判断された事象は、MLD-55 10 mg 群で心電図 QT 延長 2 例 (症例番号 4477、4618) および MLD-55 20 mg 群で心電図 QT 延長 1 例 (症例番号 4102) であり、プラセボ群では認められなかった (表 2.5.5-32 および表 2.7.4.2-82)。いずれの有害事象も軽度または中等度であり、MLD-55 10 mg 群の心電図 QT 延長 1 例 (症例番号 4618)

を除き、いずれも回復した。転帰が未回復であった心電図 QT 延長 1 例について、治験薬の投与期間中の測定値は閾値の範囲内であった。データ固定後の追跡調査中の測定時において、QTcF 間隔の測定値は 441 msec、観察期開始時からの変化量は 26 msec であり、回復と判断された (2.7.4.4.3.2.3 項)。

表 2.5.5-29 QTcF 間隔異常の集計 : MLD5511S31 試験

項目	投与群	評価時期	例数	測定値					変化量 ^a			
				≤450	450<				≤30	30<		
						450< ≤480	480< ≤500	500<			30< ≤60	60<
QTcF 間隔 (msec)	プラセボ 群	開始時	196	194	2	2	0	0				
		2週時	195	194	1	1	0	0	194	1	1	0
		12週時	175	172	3	3	0	0	174	1	1	0
		終了時	196	193	3	3	0	0	195	1	1	0
	MLD-55 10 mg 群	開始時	198	194	4	3	1	0				
		2週時	189	182	7	6	1	0	181	8	8	0
		12週時	177	171	6	6	0	0	171	6	6	0
		終了時	198	190	8	7	1	0	191	7	7	0
	MLD-55 20 mg 群	開始時	193	191	2	2	0	0				
		2週時	188	183	5	5	0	0	181	7	7	0
		12週時	171	167	4	4	0	0	164	7	7	0
		終了時	193	188	5	5	0	0	185	8	8	0

a : 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.5-5 より作成)

表 2.5.5-30 測定値が 500 msec を超えた被験者の QTcF 間隔一覧
: MLD5511S31 試験

投与群	症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	項目	QTcF間隔			
					開始時	2週時	規定外 (4週時)	終了時
MLD-55 10 mg 群	4477	24 女性	EM	測定値 (msec)	486	488	507	486
				変化量 ^a (msec)	.	2	21	0

a : 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.7.1.1 : 表 16.2-19、表 16.2-20 より作成)

表 2.5.5-31 測定値と変化量の両方が閾値を超えた被験者の QTcF 間隔一覧
: MLD5511S31 試験

投与群	症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	項目	QTcF間隔				
					開始時	2週時	12週時	終了時	規定外 (後観察期 終了時)
プラセボ 群	4542	25 男性	PM	測定値 (msec)	432	466	413	413	.
				変化量 ^a (msec)	.	34	-19	-19	.
MLD-55 10 mg 群	4185	28 女性	PM	測定値 (msec)	417	453	428	428	.
				変化量 ^a (msec)	.	36	11	11	.
MLD-55 10 mg 群	4210	23 女性	EM	測定値 (msec)	430	429	.	462	.
				変化量 ^a (msec)	.	-1	.	32	.
MLD-55 10 mg 群	4492	35 女性	EM	測定値 (msec)	409	406	452	452	.
				変化量 ^a (msec)	.	-3	43	43	.
MLD-55 10 mg 群	4618	35 女性	EM	測定値 (msec)	415	450	448	448	453
				変化量 ^a (msec)	.	35	33	33	38
MLD-55 20 mg 群	4557	21 女性	EM	測定値 (msec)	422	454	430	430	.
				変化量 ^a (msec)	.	32	8	8	.

a: 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.5.1.1: 12.5.3.2.4.2 項、資料番号 5.3.7.1.1: 表 16.2-19 より作成)

表 2.5.5-32 QT 間隔の測定値または変化量について有害事象と判断された被験者の
QTcF 間隔一覧: MLD5511S31 試験

投与群	症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	項目	QTcF間隔					
					開始時	2週時	規定外 (4週時)	12週時	終了時	規定外 (後観察期 終了時)
MLD-55 10 mg 群	4477	24 女性	EM	測定値 (msec)	486	488	507	.	486	.
				変化量 ^a (msec)	.	2	21	.	0	.
MLD-55 10 mg 群	4618	35 女性	EM	測定値 (msec)	415	450	.	448	448	453
				変化量 ^a (msec)	.	35	.	33	33	38
MLD-55 20 mg 群	4102	26 男性	EM	測定値 (msec)	431	454	.	.	429	.
				変化量 ^a (msec)	.	23	.	.	-2	.

a: 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.5.1.1: 12.5.3.2.4.2 項、資料番号 5.3.7.1.1: 表 16.2-19、表 16.2-20、資料番号 5.3.7.2.1: 表 16.2-14 より作成)

(2) MLD5511S41 試験

QTcF 間隔のアウトライヤーについて検討した結果、測定値が 450 msec を超えた被験者の割合は、2 週時に 3.2% (5/158 例)、12 週時に 2.8% (4/141 例)、24 週時に 1.4% (2/138 例)、52 週時に 2.4% (3/126 例)、投与期終了時に 1.9% (3/158 例) であった (表 2.5.5-33)。治験期間全体を通して測定値が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

また、投与期開始時からの変化量が 30 msec を超えた被験者の割合は、2 週時に 2.5% (4/158 例)、12 週時に 5.0% (7/141 例)、24 週時に 6.5% (9/138 例)、52 週時に 6.3% (8/126 例)、投

与期終了時に 6.3% (10/158 例) であった。変化量が 60 msec を超えた被験者は、治験期間全体を通して 52 週時の 1 例 (症例番号 5161) であった。投与期開始時の測定値は 401 msec であり、52 週時の測定値は 469 msec、投与期開始時からの変化量は 68 msec であった (表 2.5.5-34)。52 週時を除き、いずれの評価時期においても測定値は閾値の範囲内であった。なお、2 週時以降の測定日前日の処方量は 20 mg/日であった。本被験者は後観察期において、MLD-55 と成分が同一であるレキサプロ錠を 14 日間服用しており、レキサプロ錠服用中に測定値は 418 msec、変化量は 17 msec に回復した (表 2.5.5-34、資料番号 5.3.5.2.1 : 12.5.3.2.4.2 項および資料番号 5.3.7.1.5 : 表 16.2-22)。

測定値 450 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を超えた被験者は 3 例認められ、症例番号 5022 の 2 週時 (測定日前日の処方量 : 10 mg/日、測定値 : 472 msec、変化量 : 52 msec)、症例番号 5145 の 12 週時 (測定日前日の処方量 : 20 mg/日、測定値 : 465 msec、変化量 : 43 msec) および症例番号 5161 の 52 週時 (測定日前日の処方量 : 20 mg/日、測定値 : 469 msec、変化量 : 68 msec) であった (表 2.5.5-35)。なお、心電図関連の重篤な有害事象は認められなかった (2.5.5.3.2.2 項)。QT 間隔の測定値または変化量について、有害事象と判断された事象は、心電図 QT 延長 1 例 (症例番号 5161) であった (表 2.5.5-34 および資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16)。重症度は軽度であり、回復した。

表 2.5.5-33 QTcF 間隔異常の集計 : MLD5511S41 試験

項目	評価時期	例数	測定値					変化量 ^a			
			≤450	450<				≤30	30<		
					450< ≤480	480< ≤500	500<			30< ≤60	60<
QTcF	開始時	158	158	0	0	0	0				
間隔 (msec)	2週時	158	153	5	5	0	0	154	4	4	0
	12週時	141	137	4	4	0	0	134	7	7	0
	24週時	138	136	2	2	0	0	129	9	9	0
	52週時	126	123	3	3	0	0	118	8	7	1
	終了時	158	155	3	3	0	0	148	10	9	1

a : 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 12.5-2 より作成)

表 2.5.5-34 変化量が 60 msec を超えた被験者の QTcF 間隔一覧

: MLD5511S41 試験

症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	項目	QTcF 間隔					
				開始時	2週時	12週時	24週時	52週時	規定外 来院時
5161	57 男性	EM	測定日前日の 処方量 ^a	-	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日
			測定値 (msec)	401	430	441	429	469	418
			変化量 ^b (msec)	-	29	40	28	68	17

a : 測定日以前の治験薬の最終投与量

b : 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.7.1.5 : 表 16.2-20 より作成)

表 2.5.5-35 測定値と変化量の両方が閾値を超えた被験者の QTcF 間隔一覧

: MLD5511S41 試験

症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	項目	QTcF 間隔						
				開始時	2週時	12週時	規定外 来院時	24週時	52週時	規定外 来院時
5022	41 女性	EM	測定日前日の 処方量 ^a	.	10 mg/日	20 mg/日	10 mg/日	10 mg/日	10 mg/日	.
			測定値 (msec)	420	472	432	413	424	438	.
			変化量 ^b (msec)	.	52	12	-7	4	18	.
5145	42 女性	EM	測定日前日の 処方量 ^a	.	10 mg/日	20 mg/日	.	20 mg/日	20 mg/日	.
			測定値 (msec)	422	431	465	.	441	451	.
			変化量 ^b (msec)	.	9	43	.	19	29	.
5161	57 男性	EM	測定日前日の 処方量 ^a	.	20 mg/日	20 mg/日	.	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日
			測定値 (msec)	401	430	441	.	429	469	418
			変化量 ^b (msec)	.	29	40	.	28	68	17

a : 測定日以前の治験薬の最終投与量

b : 変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 12.5-3)

2.5.5.5.3.2.3 部分集団における検討 (QTcF 間隔)

QTcF 間隔について、部分集団別 (性別、年齢および CYP2C19 遺伝子型別) に検討した。

2.5.5.5.3.2.3.1 性別

(1) MLD5511S31 試験

観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔のプラセボ群 (男性 : 76~87 例、女性 : 99~109 例) との変化量の平均値の差 (最小値~最大値) は、男性では MLD-55 10 mg 群 (79~86 例) および MLD-55 20 mg 群 (75~87 例) で、それぞれ 0.5~2.7 msec および 4.8~5.0 msec であり、女性では MLD-55 10 mg 群 (98~112 例) および MLD-55 20 mg 群 (96~106 例) で、それぞれ 4.9~6.1 msec および 3.9~6.1 msec であった (表 2.5.5-36 および資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-44)。

(2) MLD5511S41 試験

投与期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値 (最小値~最大値) は、男性 (65~79 例) では 3.4~7.3 msec であり、女性 (61~79 例) では 5.4~6.8 msec であった (付表 2.7.4.7-27)。

2.5.5.5.3.2.3.2 年齢別

(1) MLD5511S31 試験

観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔のプラセボ群 (18~29 歳 : 74~83 例、30~39 歳 : 54~62 例、40~64 歳 : 47~51 例) との変化量の平均値の差 (最小値~最大値) は、18~29 歳では MLD-55 10 mg 群 (70~79 例) および MLD-55 20 mg 群 (75~85 例) で、それぞれ 5.0~7.5 msec および 3.8~8.9 msec であり、30~39 歳では MLD-55 10 mg 群 (62~69 例) および MLD-55 20 mg 群 (55~58 例) で、それぞれ 1.2~4.9 msec および 2.7~7.0 msec であり、40~64 歳では MLD-55 10 mg 群 (45~50 例) および MLD-55 20 mg 群 (41~50 例) で、それぞれ 0.9~1.9 msec および 2.6~3.7 msec であった (表 2.5.5-36 および資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-45)。

(2) MLD5511S41 試験

投与期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値 (最小値~最大値) は、18~29 歳 (49~71 例) では 4.5~7.5 msec であり、30~39 歳 (39~41 例) では 2.9~6.8 msec であり、40~64 歳 (38~46 例) では 2.8~7.7 msec であった (付表 2.7.4.7-28)。

2.5.5.5.3.2.3.3 CYP2C19 遺伝子型別

(1) MLD5511S31 試験

観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔のプラセボ群 (EM : 139~158 例、PM : 36~38 例) との変化量の平均値の差 (最小値~最大値) は、EM では MLD-55 10 mg 群 (149~164 例) および MLD-55 20 mg 群 (133~152 例) で、それぞれ 2.6~3.4 msec および 3.9~6.0 msec であり、PM では MLD-55 10 mg 群 (28~34 例) および MLD-55 20 mg 群 (38~41 例) で、それぞれ 4.6~8.7 msec および 3.5~6.3 msec であった (表 2.5.5-36 および資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-46)。

(2) MLD5511S41 試験

投与期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値 (最小値~最大値) は、EM (111~137 例) では 5.1~7.0 msec であり、PM (15~21 例) では 0.1~8.4 msec であった (付表 2.7.4.7-29)。

表 2.5.5-36 QTcF 間隔のプラセボ群との変化量の平均値の差（部分集団別）

: MLD5511S31 試験

QTcF 間隔 (msec)	項目	分類	投与群	評価 時期	評価症例数		プラセボ群 との変化量の 平均値の差 (msec)	両側95%信頼区間	
					プラセボ 群	投与群		下限値	上限値
QTcF 間隔 (msec)	性別	男性	MLD-55 10 mg 群	2週時	87	83	2.7	-1.1	6.5
				12週時	76	79	1.7	-2.6	5.9
				終了時	87	86	0.5	-3.6	4.5
			MLD-55 20 mg 群	2週時	87	86	5.0	0.9	9.1
				12週時	76	75	5.0	0.7	9.2
				終了時	87	87	4.8	0.7	8.9
		女性	MLD-55 10 mg 群	2週時	108	106	4.9	1.1	8.7
				12週時	99	98	6.1	1.8	10.5
				終了時	109	112	4.9	0.8	9.0
			MLD-55 20 mg 群	2週時	108	102	3.9	0.2	7.7
				12週時	99	96	6.1	1.8	10.3
				終了時	109	106	5.1	1.1	9.1
	年齢	18-29歳	MLD-55 10 mg 群	2週時	83	77	5.0	0.7	9.2
				12週時	74	70	7.5	3.0	12.0
				終了時	83	79	5.6	1.2	9.9
			MLD-55 20 mg 群	2週時	83	84	3.8	-0.6	8.2
				12週時	74	75	8.9	4.1	13.6
				終了時	83	85	7.7	3.1	12.3
		30-39歳	MLD-55 10 mg 群	2週時	61	64	4.9	0.2	9.6
				12週時	54	62	1.6	-4.5	7.7
				終了時	62	69	1.2	-4.4	6.8
			MLD-55 20 mg 群	2週時	61	58	7.0	2.0	11.9
				12週時	54	55	2.7	-3.1	8.5
				終了時	62	58	3.1	-2.2	8.4
		40-64歳	MLD-55 10 mg 群	2週時	51	48	1.0	-4.4	6.4
				12週時	47	45	1.9	-3.6	7.3
				終了時	51	50	0.9	-4.2	6.1
			MLD-55 20 mg 群	2週時	51	46	2.6	-2.5	7.6
				12週時	47	41	3.7	-1.6	9.0
				終了時	51	50	2.7	-2.2	7.6
CYP2C19 遺伝子型	EM	PM	MLD-55 10 mg 群	2週時	157	160	3.3	0.4	6.3
				12週時	139	149	3.4	-0.1	6.8
				終了時	158	164	2.6	-0.6	5.8
			MLD-55 20 mg 群	2週時	157	148	3.9	0.8	7.0
				12週時	139	133	6.0	2.5	9.5
				終了時	158	152	5.3	2.0	8.6
		PM	MLD-55 10 mg 群	2週時	38	29	6.8	0.2	13.4
				12週時	36	28	8.7	1.7	15.6
				終了時	38	34	4.6	-2.2	11.3
			MLD-55 20 mg 群	2週時	38	40	6.3	0.4	12.2
				12週時	36	38	4.1	-1.8	10.0
				終了時	38	41	3.5	-2.1	9.1

(資料番号 1.13.3.1.1 : 表 30-1)

以上より、MLD5511S31 試験において観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値(最小値～最大値)はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-0.8～-0.2 msec、2.7～3.4 msec および 3.7～4.8 msec であり、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間でいずれかの評価時期(表 2.5.5-26)に統計学的に有意な差が認められたが、大うつ病性障害患者と社交不安障害患者で QTcF 間隔の変化量の平均値のプラセボ群との差に大きな違いは認められなかった。また、MLD5511S41 試験において投与期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値(最小値～最大値)は 4.4～6.8 msec であり、投与期間に依存して数値的に単調に増加する傾向は認められなかった。

QTc 間隔のアウトライヤーを検討した結果、国内臨床試験において測定値が 500 msec を超えた被験者は、MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群で規定外評価時(4 週時)に 1 例認められた。本被験者の規定外評価時(4 週時)における測定値は 507 msec であったが、変化量は 30 msec 以下であり、観察期終了時において観察期開始時の値に回復した。変化量が 60 msec を超えた被験者は、MLD5511S41 試験において 52 週時に 1 例認められた。本被験者の 52 週時における測定値は 469 msec、変化量は 68 msec であったが、後観察期において、MLD-55 と成分が同一であるレクサプロ錠を服用中に測定値は 418 msec に回復した。測定値 500 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を超えた被験者は認められなかった。

また、心電図関連の重篤な有害事象は認められなかった。QT 間隔の測定値または変化量について、有害事象と判断された事象は、MLD5511S31 試験において MLD-55 10 mg 群で 2 例、MLD-55 20 mg 群で 1 例および MLD5511S41 試験において 1 例認められたが、いずれの有害事象も軽度または中等度であり、回復した。

これらのことから、MLD-55 の QTcF 間隔に対する影響は、臨床上、許容範囲であると考えられた。

2.5.5.6 特別な患者集団および状況下における安全性

特別な患者集団および状況下における安全性の検討について、以下に記載した。

2.5.5.6.1 小児および高齢者

国内および海外の社交不安障害患者を対象とした臨床試験において、小児および高齢者は含まれていなかったため、小児および高齢者を対象とした解析は実施していない。

2.5.5.6.2 糖尿病

本剤の欧州添付文書において、本剤の投与はグルコースの制御を変化させ、インスリンまたは経口血糖降下薬の用量調節を要する可能性が示唆されている（資料番号 1.6 : Core SmPC 4.4 項）。国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）における HbA1c および尿糖の要約統計量および臨床検査値異常について、被験者全体における変動を検討した。また、糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例における臨床検査結果および有害事象について検討した。

2.5.5.6.2.1 被験者全体における検討

(1) HbA1c

1) MLD5511S31 試験

一次登録時から観察期終了時の変化量において、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な増加（Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.049$ ）が認められたが、観察期終了時の変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ $0.01\pm 0.11\%$ 、 $0.01\pm 0.145\%$ および $0.03\pm 0.138\%$ であり、臨床的意義のある変動ではなかった（表 2.7.4.3-3）。また、基準値上限超の検査値異常の例数の割合において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた [相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、 $p=0.019$]（付表 2.7.4.7-14）。基準値上限超の検査値異常の例数の割合は、プラセボ群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/196 例）および 3.1%（6/193 例）であり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。

2) MLD5511S41 試験

一次登録時から 2 週時および 24 週時の変化量において、統計学的に有意な減少（Wilcoxon 1 標本検定、 $p<0.001$ および $p=0.025$ ）、一次登録時から 52 週時および投与期終了時の変化量において、統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、 $p<0.001$ および $p<0.001$ ）が認められたが、2 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時の変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差は、それぞれ $-0.03\pm 0.114\%$ 、 $-0.02\pm 0.154\%$ 、 $0.10\pm 0.361\%$ および $0.08\pm 0.331\%$ であり、臨床的意義のある変動ではなかった（表 2.7.4.3-5）。

(2) 尿糖

1) MLD5511S31 試験

異常例数の前後比較および異常例数において、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で観察期終了時に統計学的に有意な差は認められなかった (Willcoxon² 標本検定および Fisher の正確検定、有意水準 両側 5%) (付表 2.7.4.7-13 および付表 2.7.4.7-14)。

2) MLD5511S41 試験

異常例数の前後比較において、統計学的に有意な差は認められなかった (Willcoxon¹ 標本検定、有意水準 両側 5%) (付表 2.7.4.7-16)。

2.5.5.6.2.2 糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例における検討

糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例における血糖 (随時)、HbA1c および尿糖の推移ならびに有害事象について検討した。

(1) MLD5511S31 試験

糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例は 2 例であった。このうち 1 例 (症例番号 4553) に血糖 (随時) の増加が認められ、有害事象 (糖尿病) と判断された (表 2.5.5-37 および表 2.5.5-38)。糖尿病は重度および重篤な有害事象であり、詳細を 2.5.5.3.2.2 項に記載した。他の 1 例 (症例番号 4109) において、血糖 (随時)、HbA1c および尿糖に有害事象と判断された変動は認められず、有害事象は傾眠および鼻咽頭炎 (各 1 件) が認められたが、いずれも軽度であり、回復した。

表 2.5.5-37 糖尿病等を合併した被験者の臨床検査値一覧：MLD5511S31 試験

症例番号	投与群	年齢(歳) /性別 /CYP2 C19 遺伝子 型	評価時期 (解析用)	採取日	血糖 (mg/dL)		HbA1c (%)		尿糖		
					基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)		
					下限	上限	下限	上限	下限	上限	
					70	109	4.3	5.8	.	(－)	
					70	109	4.3	5.8	.	(－)	
検査値		判定 ^a	検査値	判定 ^a	検査値	判定 ^a					
4109	MLD-55 20 mg 群	54	一次登録時	20		109		6.7	H	(－)	
		男性 EM	2週時	20		69	L	6.5	H	(－)	
			12週時	20		85		6.4	H	(2＋)	H
			終了時	20		85		6.4	H	(2＋)	H
			.	20		98		.	.	(－)	
4553	MLD-55 20 mg 群	27	一次登録時	20		208	H	8.6	H	(5＋)	H
		男性 EM	.	20		112	H	8.5	H	(5＋)	H
			2週時	20		317	H	8.8	H	(5＋)	H
			.	20		.	.	.	.	(2＋)	H
			.	20		256	H	9.1	H	(5＋)	H
			.	20		.	.	.	.	(4＋)	H
			終了時	20		191	H	.	.	.	.
			終了時	20		.	.	9.3	H	(5＋)	H

a: 基準値上限超に"H"、基準値下限未満に"L"と併記。

検体異常の場合は"異"を併記。

(資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-16 より作成)

表 2.5.5-38 糖尿病等を合併した被験者の有害事象一覧：MLD5511S31 試験

投与群	症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2 C19 遺伝 子型	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に 対する 処置	治験薬 との 因果 関係	治験薬 以外の 処置 ^c
MLD-55 20 mg 群	4109	54 男性	EM	傾眠 (眠気)	8	39	回復	軽度	非重篤	なし	否定で きない	なし
				鼻咽頭炎 (感冒)	49	18	回復	軽度	非重篤	なし	否定で きる	あり
MLD-55 20 mg 群	4553	27 男性	EM	糖尿病 (糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	中止(再投 与なし)	否定で きない	あり

用語辞書: MedDRA/J Ver.16.0

a: 有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b: 回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c: 併用薬剤・併用療法を指す

(資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14 より作成)

(2) MLD5511S41 試験

糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例は4例であった。このうち1例(症例番号 5145)に血糖(随時)の増加が認められ、有害事象(糖尿病)と判断された(表 2.5.5-39 および表 2.5.5-40)。糖尿病は中等度で非重篤の事象であり、因果関係は否定された。データ固定後の追跡調査の結果、転帰は軽快であった。他の被験者において、血糖(随時)、HbA1c および尿糖に有害事象と判断された変動は認められず、1例(症例番号 5031)に悪心2件および鼻咽頭炎1件が認められたが、いずれも軽度であり、回復した(表 2.5.5-39 および表 2.5.5-40)。

表 2.5.5-39 糖尿病等を合併した被験者の臨床検査値一覧：MLD5511S41 試験

症例番号	年齢(歳) /性別 /CYP2 C19 遺伝子型	評価時期 (解析用)	採取日	血糖 (mg/dL)		HbA1c (%)		尿糖	
				基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)	
				下限	上限	下限	上限	下限	上限
				70	109	4.3	5.8	.	(－)
				70	109	4.3	5.8	.	(－)
検査値		判定 ^a	検査値	判定 ^a	検査値	判定 ^a			
5031	31 男性 PM	一次登録時	20	86		5.9	H	(－)	
		2週時	20	156	H	5.7		(2 +)	H
		12週時	20	100		6.0	H	(－)	
		24週時	20	92		6.0	H	(2 +)	H
		52週時	20	104		7.3	H	(－)	
		終了時	20	104		7.3	H	(－)	
5032	58 男性 EM	一次登録時	20	103		6.7	H	(－)	
		2週時	20	171	H	6.6	H	(1 +)	H
		12週時	20	123	H	6.5	H	(－)	
		24週時	20	145	H	6.5	H	(－)	
		52週時	20	172	H	7.3	H	(－)	
		終了時	20	172	H	7.3	H	(－)	
5105	24 男性 EM	一次登録時	20	101		5.3		(－)	
		2週時	20	119	H	5.2		(－)	
		12週時	20	116	H	5.2		(－)	
		24週時	20	103		5.3		(－)	
		52週時	20	93		5.4		(－)	
		終了時	20	93		5.4		(－)	
5145	42 女性 EM	一次登録時	20	148	H	5.9	H	(－)	
		2週時	20	168	H	5.8		(－)	
		12週時	20	109		6.0	H	(－)	
		24週時	20	117	H	6.6	H	(－)	
		52週時	20	305	H	9.4	H	(5 +)	H
		終了時	20	305	H	9.4	H	(5 +)	H

a: 基準値上限超に"H"、基準値下限未満に"L"と併記。
検体異常の場合は"異"を併記。

(資料番号 5.3.7.1.5 : 表 16.2-6、表 16.2-17 より作成)

表 2.5.5-40 糖尿病等を合併した被験者の有害事象一覧：MLD5511S41 試験

症例 番号	年齢 (歳) /性別	CYP2C 19 遺伝子 型	基本語(PT) (医師記載名)	発現日 前日の 処方量 ^a	発現 までの 日数 ^b (日)	持続 期間 ^c (日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に 対する 処置	治験薬 との 因果 関係
5031	31 男性	PM	悪心 (吐気)	10 mg/日	2	23	回復	軽度	非重篤	なし	否定でき ない
			悪心 (吐気)	20 mg/日	88	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定でき ない
			鼻咽頭炎 (感冒)	20 mg/日	188	16	回復	軽度	非重篤	なし	否定でき る
5032	58 男性	EM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5105	24 男性	EM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5145	42 女性	EM	気管支炎 (急性気管支炎)	20 mg/日	218	9	回復	軽度	非重篤	なし	否定でき る
			糖尿病 (糖尿病の悪化)	20 mg/日	361	13	未回復	中等度	非重篤	該当しない (治験薬投与 終了後の発 現など)	否定でき る

用語辞書: MedDRA/J Ver.16.0

a: 発現日以前の治験薬の最終投与量

b: 有害事象発現日-投与開始日+1

c: 回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

(資料番号 5.3.7.1.5 : 表 16.2-6、資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16 より作成)

以上より、国内臨床試験の被験者全体において HbA1c および尿糖を検討したところ、臨床的意義のある変動は認められなかった。糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例における血糖（随時）、HbA1c および尿糖の推移ならびに有害事象について検討したところ、血糖（随時）の増加を伴う有害事象として、MLD5511S31 試験において糖尿病 1 例および MLD5511S41 試験において糖尿病 1 例が認められた。MLD5511S31 試験の糖尿病は重度および重篤な有害事象であり、因果関係は否定できないと判断された。MLD5511S41 試験の糖尿病は中等度で非重篤の事象であり、因果関係は否定された。その他の被験者において、血糖（随時）、HbA1c および尿糖に臨床的意義のある変動は認められず、発現した有害事象はいずれも軽度であり、回復した。

2.5.5.6.3 妊娠および授乳時の使用

MLD5511S31 試験において、投与開始後に妊娠した被験者 1 例が認められた。本被験者への治験薬の投与は中止され、20 年 月 日時点で胎児および母体に異常は認められておらず、開鍵の結果プラセボ群であることが判明し、20 年 月 日に追跡調査を終了した（資料番号 5.3.5.1.1 : 12.5.4 項）。

2.5.5.6.4 離脱症状および反跳現象

投与中止により発現する可能性がある事象を評価するため、国内臨床試験の治験薬投与終了後または中止後の評価期間である後観察期における有害事象の発現率について検討した。さらに、国内臨床試験では後観察期において他の抗うつ薬の併用を許容していたことから、他の抗うつ薬による有害事象の発現率への影響を除くため、MLD5511S31 試験の後観察期において抗うつ薬を併用しなかった被験者における後観察期の有害事象を併せて検討した。

(1) MLD5511S31 試験

後観察期における有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 12.5% (24/192 例)、20.6% (40/194 例) および 26.5% (50/189 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値 (Fisher の正確検定、 $p=0.040$ および $p<0.001$) であった (表 2.5.5-41 および表 2.7.4.5-5)。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、有害事象の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた [相関統計量に基づく CMH 検定 (rank スコア)、 $p<0.001$]。

後観察期に発現した副作用の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6% (7/192 例)、11.3% (22/194 例) および 13.8% (26/189 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値 (Fisher の正確検定、 $p=0.006$ および $p<0.001$) であった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、副作用の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた [相関統計量に基づく CMH 検定 (rank スコア)、 $p<0.001$]。

有害事象はいずれも軽度または中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。重要な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5% (1/194 例) および 1.1% (2/189 例) であり、プラセボ群では認められなかった。2 例以上認められた重要な有害事象は、いずれの群においても認められなかった (付表 2.7.4.7-1)。

後観察期に抗うつ薬を併用しなかった被験者における後観察期の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 10.6% (12/113 例)、19.3% (22/114 例) および 24.1% (27/112 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群において 10%以上高値であった (表 2.5.5-42)。副作用の発現率は、それぞれ 4.4% (5/113 例)、14.9% (17/114 例) および 17.9% (20/112 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において 10%以上高値であった (表 2.7.4.5-9)。発現率がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった有害事象は認められなかった (表 2.5.5-42)。発現率がプラセボ群に比し 5%以上高値であった有害事象は、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまいであり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。浮動性めまいの発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.7% (3/113 例)、6.1% (7/114 例) および 10.7% (12/112 例) であり、いずれも副作用と判断された (表 2.5.5-42 および表 2.7.4.5-9)。

なお、後観察期に抗うつ薬を併用した被験者における後観察期の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 15.2% (12/79 例)、22.5% (18/80 例) および 29.9% (23/77 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群において 10%以上高値であった (表 2.5.5-42)。副作用の発現率は、それぞれ 2.5% (2/79 例)、6.3% (5/80 例) および 7.8% (6/77 例) であった (表 2.7.4.5-9)。

表 2.5.5-41 有害事象の要約 : MLD5511S31 試験 (後観察期)

	プラセボ群 (192例)			MLD-55 10 mg 群 (194例)			MLD-55 20 mg 群 (189例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
有害事象	24	(12.5)	32	40	(20.6)	54	50	(26.5)	74
副作用	7	(3.6)	11	22	(11.3)	33	26	(13.8)	43
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象 ^a	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用 ^a	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1	2	(1.1)	2
重要な副作用	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1	0	(0.0)	0

a : 死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-2 より作成)

表 2.5.5-42 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計

: MLD5511S31 試験（後観察期）（1/4）

PT(基本語)	有害事象											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	併用なし			併用あり			併用なし			併用あり		
	(113例)			(79例)			(114例)			(80例)		
	(男/女 : 43/70例)			(男/女 : 41/38例)			(男/女 : 53/61例)			(男/女 : 31/49例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	12	(10.6)	17	12	(15.2)	15	22	(19.3)	30	18	(22.5)	24
浮動性めまい	3	(2.7)	3	1	(1.3)	1	7	(6.1)	7	2	(2.5)	2
鼻咽頭炎	3	(2.7)	3	0			3	(2.6)	3	3	(3.8)	3
悪心	1	(0.9)	1	3	(3.8)	3	1	(0.9)	1	2	(2.5)	2
傾眠	0			2	(2.5)	2	1	(0.9)	1	5	(6.3)	5
頭痛	5	(4.4)	5	0			2	(1.8)	2	2	(2.5)	2
腹部不快感	0			3	(3.8)	3	1	(0.9)	1	0		
不眠症	2	(1.8)	2	0			1	(0.9)	1	0		
上腹部痛	0			0			0			0		
異常感	0			0			0			0		
易刺激性	0			0			0			0		
回転性めまい	0			0			2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
耳鳴	0			0			1	(0.9)	1	0		
腹痛	0			0			0			0		
激越	0			0			0			0		
頸腕症候群	0			0			0			0		
胸部不快感	0			0			0			0		
息詰まり感	0			0			0			0		
抑うつ気分	0			0			0			0		
体位性めまい	0			0			0			0		
消化不良	0			0			0			0		
胃腸炎	0			0			0			0		
皮下出血	0			0			0			0		
頭部不快感	0			0			0			0		
知覚過敏	0			0			0			0		
肝機能検査異常	0			0			0			0		
末梢性感覚ニューロパ チー	0			0			0			0		
羞明	0			0			0			0		
扁桃炎	0			0			0			0		
蕁麻疹	0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	0			0			0			0		
嘔吐	0			0			0			0		
創部膿瘍	0			0			0			0		

用語辞書 : MedDRA/J Ver.16.0

a : 女性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.2-23)

表 2.5.5-42 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計
: MLD5511S31 試験（後観察期）（2/4）

PT(基本語)	有害事象					
	MLD-55 20 mg 群					
	併用なし (112例) (男/女 : 46/66例)			併用あり (77例) (男/女 : 37/40例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	27	(24.1)	44	23	(29.9)	30
浮動性めまい	12	(10.7)	12	1	(1.3)	1
鼻咽頭炎	4	(3.6)	4	7	(9.1)	7
悪心	3	(2.7)	3	5	(6.5)	5
傾眠	0			5	(6.5)	5
頭痛	2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
腹部不快感	1	(0.9)	1	2	(2.6)	2
不眠症	2	(1.8)	2	0		
上腹部痛	1	(0.9)	1	1	(1.3)	1
異常感	2	(1.8)	2	0		
易刺激性	1	(0.9)	1	1	(1.3)	1
回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
耳鳴	1	(0.9)	1	0		
腹痛	0			1	(1.3)	1
激越	0			1	(1.3)	1
頸腕症候群	1	(0.9)	1	0		
胸部不快感	0			1	(1.3)	1
息詰まり感	0			1	(1.3)	1
抑うつ気分	1	(0.9)	1	0		
体位性めまい	1	(0.9)	1	0		
消化不良	1	(0.9)	1	0		
胃腸炎	1	(0.9)	1	0		
皮下出血	0			1	(1.3)	1
頭部不快感	1	(0.9)	1	0		
知覚過敏	1	(0.9)	1	0		
肝機能検査異常	1	(0.9)	1	0		
末梢性感覚ニューロパ チー	1	(0.9)	1	0		
羞明	1	(0.9)	1	0		
扁桃炎	0			1	(1.3)	1
蕁麻疹	1	(0.9)	1	0		
頭位性回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
嘔吐	0			1	(1.3)	1
創部膿瘍	1	(0.9)	1	0		

用語辞書 : MedDRA/J Ver.16.0

a : 女性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.2-23)

表 2.5.5-42 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計

: MLD5511S31 試験（後観察期）（3/4）

PT(基本語)	有害事象											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	併用なし (113例)			併用あり (79例)			併用なし (114例)			併用あり (80例)		
	(男/女：43/70例)			(男/女：41/38例)			(男/女：53/61例)			(男/女：31/49例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			0		
感覚鈍麻	0			0			2 (1.8)		2	0		
倦怠感	0			0			0			2 (2.5)		2
筋骨格硬直	0			0			2 (1.8)		2	0		
月経遅延 ^a	0			0			0			1 (2.0)		1
下痢	0			2 (2.5)		2	0			1 (1.3)		1
ざ瘡	0			0			0			1 (1.3)		1
ヘマトクリット減少	0			0			1 (0.9)		1	0		
ヘモグロビン減少	0			0			1 (0.9)		1	0		
手骨折	0			0			0			1 (1.3)		1
麦粒腫	0			0			0			1 (1.3)		1
リビドー減退	0			0			0			1 (1.3)		1
中期不眠症	0			0			1 (0.9)		1	0		
肋骨骨折	0			0			1 (0.9)		1	0		
口内炎	0			0			0			1 (1.3)		1
上気道の炎症	0			0			1 (0.9)		1	0		
耳不快感	0			0			1 (0.9)		1	0		
ほてり	0			0			1 (0.9)		1	0		
急性精神病	0			1 (1.3)		1	0			0		
齲歯	1 (0.9)		1	0			0			0		
片頭痛	1 (0.9)		1	0			0			0		
性機能不全	0			1 (1.3)		1	0			0		
睡眠障害	1 (0.9)		1	0			0			0		
変形性脊椎症	0			1 (1.3)		1	0			0		
歯痛	0			1 (1.3)		1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23)

表 2.5.5-42 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計

: MLD5511S31 試験（後観察期）（4/4）

PT(基本語)	有害事象					
	MLD-55 20 mg 群					
	併用なし			併用あり		
	(112例)			(77例)		
	(男/女 : 46/66例)			(男/女 : 37/40例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
早朝覚醒型不眠症	1	(0.9)	1	0		
感覚鈍麻	0			0		
倦怠感	0			0		
筋骨格硬直	0			0		
月経遅延 ^a	0			0		
下痢	0			0		
ざ瘡	0			0		
ヘマトクリット減少	0			0		
ヘモグロビン減少	0			0		
手骨折	0			0		
麦粒腫	0			0		
リビドー減退	0			0		
中期不眠症	0			0		
肋骨骨折	0			0		
口内炎	0			0		
上気道の炎症	0			0		
耳不快感	0			0		
ほてり	0			0		
急性精神病	0			0		
齲歯	0			0		
片頭痛	0			0		
性機能不全	0			0		
睡眠障害	0			0		
変形性脊椎症	0			0		
歯痛	0			0		

用語辞書 : MedDRA/J Ver.16.0

a : 女性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1 : 表 12.2-23)

(2) MLD5511S41 試験

後観察期における有害事象の発現率は 13.1% (20/153 例) であり、副作用の発現率は 7.2% (11/153 例) であった (表 2.5.5-43)。

有害事象はいずれも軽度または中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。重要な有害事象の発現率は 0.7% (1/153 例) であった。

発現率が 10%以上であった有害事象は認められなかった (表 2.5.5-44)。発現率が 5%以上であった有害事象は浮動性めまいであり、発現率は 5.9% (9/153 例) であった。発現率が 5%以上であった副作用は浮動性めまいであり、発現率は 5.2% (8/153 例) であった (表 2.7.4.5-12)。

表 2.5.5-43 有害事象の要約 : MLD5511S41 試験 (後観察期)

	全体 (153例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
有害事象	20	(13.1)	30
副作用	11	(7.2)	20
重度の有害事象	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象 ^a	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用 ^a	0	(0.0)	0
重要な有害事象	1	(0.7)	1
重要な副作用	0	(0.0)	0

a : 死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

(資料番号 5.3.5.2.1 : 表 14.3-2)

表 2.5.5-44 2%以上発現した有害事象の集計：MLD5511S41 試験（後観察期）

PT(基本語)	有害事象		
	全体		
	(153例)		
	(男/女：77/76例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	20	(13.1)	30
浮動性めまい	9	(5.9)	9
悪心	7	(4.6)	7
頭痛	5	(3.3)	5

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

(資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-18)

以上より、MLD5511S31 試験において、後観察期に発現した有害事象の発現率は、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であり、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。後観察期に抗うつ薬を併用しなかった被験者において、浮動性めまいの発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で 5%以上高値であったことから、投与中止により発現率が上昇する可能性がある事象として浮動性めまいが考えられた。

国内臨床試験において、認められた事象はいずれも軽度または中等度であった。

2.5.5.7 市販後データ

MLD-55 (Ciprallex[®]、Lexapro[®]) は、2001 年 12 月 7 日にスウェーデンで承認されたのを始めとし、2013 年 12 月末までに、全世界で 3 億 3 千万人以上に投与されたと推定されている。国内では、2011 年 8 月の販売開始時から 2013 年 12 月末までに、約 40 万人に投与されたと推定されている。

2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象に関して、発現件数が 200 件以上であった事象は、自殺企図、企図的過量投与、過量投与、低ナトリウム血症、自殺念慮、薬物相互作用、悪心、自殺既遂、妊娠時の胎児の曝露、浮動性めまい、傾眠、不安、痙攣、錯乱状態、嘔吐、振戦、激越、うつ病および転倒であった（付表 2.7.4.7-33）。また、2011 年 8 月以降 2013 年 12 月 30 日までに国内市販後で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象に関して、発現件数が 5 件以上であった事象は自殺既遂、セロトニン症候群、アクティベーション症候群、自殺企図、低ナトリウム血症、痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌、心電図 QT 延長、尿閉、悪心、薬物相互作用、意識消失、うつ病および悪性症候群であった（付表 2.7.4.7-34）。

2.5.5.8 まとめ

国内 2 試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を評価資料とし、海外 3 試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を参考資料として MLD-55 の安全性を検討した。

国内で実施された MLD5511S31 試験において、観察期の有害事象の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 56.1%（110/196 例）、64.1%（127/198 例）および 65.3%（126/193 例）であった。副作用の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 27.6%（54/196 例）、47.5%（94/198 例）および 52.8%（102/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であり、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。発現した有害事象のほとんどは軽度または中等度であり、重度の有害事象は、糖尿病 1 例を除き、いずれも因果関係は否定され、回復した。観察期において、プラセボ群に比し発現率が統計学的に有意に高値であった事象は、MLD-55 10 mg 群で傾眠、悪心、射精障害、下痢、浮動性めまい、MLD-55 20 mg 群で傾眠、悪心、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症であった。また、傾眠、悪心、腹部不快感、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症の有害事象の発現率において、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/198 例）および 1.6%（3/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。因果関係が否定されなかった事象は、MLD-55 10 mg 群の痙攣 1 例および MLD-55 20 mg 群の糖尿病 1 例であり、いずれも既知の事象であった。痙攣は治験薬の投与中止後に回復し、糖尿病は未回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6%（7/196 例）、6.6%（13/198 例）および 7.3%（14/193 例）であり、ほとんどの事象が軽度または中等度であった。因果関係が否定されなかった有害事象のうち、MLD-55 20 mg 群の糖尿病の 1 例を除き、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の事象はいずれも回復した。

国内で実施された MLD5511S41 試験において、投与期の有害事象の発現率は 82.9%（131/158 例）、副作用の発現率は 57.6%（91/158 例）であった。発現した有害事象は深部静脈血栓症 1 例を除き、いずれも軽度または中等度であった。深部静脈血栓症の因果関係は否定され、回復した。短期投与時に比し長期投与時において 5%以上発現率が増加した事象は認められなかった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の発現率は 1.3%（2/158 例）であり、いずれの事象も因果関係は否定され、回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.4%（18/158 例）であり、因果関係が否定されなかった事象はいずれも回復した。多くの事象が投与期 12 週までに発現し、長期投与による発現率の増加は認められなかった。

海外臨床試験において、有害事象の発現率および種類ならびに中止に至った有害事象の発現率は国内臨床試験と大きな違いは認められず、重篤な有害事象の発現率は5%以下であり、有害事象の多くが軽度または中等度であった。

大うつ病性障害患者を対象とした国内短期投与2試験併合成績と社交不安障害患者を対象としたMLD5511S31試験を比較したところ、観察期における有害事象の発現率は、社交不安障害患者において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群およびMLD-55 20 mg 群で、それぞれ56.1% (110/196 例)、64.1% (127/198 例) および65.3% (126/193 例)、大うつ病性障害患者において、それぞれ70.2% (158/225 例)、75.5% (163/216 例) および82.3% (181/220 例) であった。社交不安障害患者および大うつ病性障害患者において、発現した有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。有害事象の種類に大きな違いは認められず、社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。

国内臨床試験において、症候群別〔中枢系、消化器系、自殺関連、他害行為（敵意／攻撃性）、性機能障害、出血関連および心血管系〕に有害事象を検討したところ、MLD5511S31試験において、中枢系および消化器系の有害事象の発現率はプラセボ群に比しMLD-55 10 mg 群およびMLD-55 20 mg 群で10%以上高値であった。国内臨床試験のいずれの症候群の有害事象も軽度または中等度であり、重度の事象は認められなかった。また、その他の注目すべき有害事象として、痙攣およびセロトニン症候群について検討したところ、MLD5511S31試験のMLD-55 10 mg 群において各1例の発現が認められた。痙攣1例は、重篤で中等度の事象であり、因果関係は否定されなかった。治験薬の投与を中止し、治験薬以外の処置を受けて回復した。セロトニン症候群1例は、非重篤で軽度の事象であり、因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与中止後、回復した。

臨床検査、バイタルサインおよび体重に特筆すべき事項は認められなかった。

心電図について、国内で実施したMLD5511S31試験において、心電図パラメータの要約統計量について検討した結果、RR 間隔および心拍数の観察期開始時から各評価時期までの変化量の平均値において、プラセボ群とMLD-55 10 mg 群またはMLD-55 20 mg 群の間でいずれかの評価時期に統計学的に有意な差が認められたが、臨床的意義のある変動ではなかった。

QTcF 間隔について、観察期開始時から各評価時期までのQTcF 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群およびMLD-55 20 mg 群で、それぞれ-0.8～-0.2 msec、2.7～3.4 msec および3.7～4.8 msec であり、プラセボ群とMLD-55 10 mg 群またはMLD-55 20 mg 群の間でいずれかの評価時期に統計学的に有意な差が認められたが（表2.5.5-26）、大うつ病性障害患者と社交不安障害患者でQTcF 間隔の変化量の平均値のプラセボ群との差に大きな違いは認められなかった。また、国内で実施したMLD5511S41試験において、投与期開始時から各評価時期までのQTcF 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）

は 4.4～6.8 msec であり、投与期間に依存して数値的に単調に増加する傾向は認められなかった。

QTcF 間隔のアウトライヤーを検討した結果、国内臨床試験において測定値が 500 msec を超えた被験者は MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群で規定外評価時（4 週時）に 1 例認められた。本被験者の規定外評価時（4 週時）における測定値は 507 msec であったが、変化量は 30 msec 以下であり、観察期終了時において観察期開始時の値に回復した。変化量が 60 msec を超えた被験者は、MLD5511S41 試験において 52 週時に 1 例認められた。本被験者の 52 週時における測定値は 469 msec、変化量は 68 msec であったが、後観察期において、MLD-55 と成分が同一であるレクサプロ錠を服用中に測定値は 418 msec に回復した。測定値 500 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を超えた被験者は認められなかった。

また、心電図関連の重篤な有害事象は認められなかった。QT 間隔の測定値または変化量について、有害事象と判断された事象は、MLD5511S31 試験において MLD-55 10 mg 群で 2 例、MLD-55 20 mg 群で 1 例および MLD5511S41 試験において 1 例認められたが、いずれの有害事象も軽度または中等度であり、回復した。

これらのことから、MLD-55 の QTcF 間隔に対する影響は、臨床上、許容範囲であると考えられた。

本剤の欧州添付文書において、本剤の投与はグルコースの制御を変化させ、インスリンまたは経口血糖降下薬の用量調節を要する可能性が示唆されている。MLD-55 の HbA1c および尿糖に対する影響を検討するため、被験者全体における臨床検査値の推移を検討したところ、臨床的意義のある変動は認められなかった。糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例における血糖（随時）、HbA1c および尿糖の推移ならびに有害事象について検討したところ、血糖（随時）の増加を伴う有害事象として、MLD5511S31 試験において糖尿病 1 例および MLD5511S41 試験において糖尿病 1 例が認められた。MLD5511S31 試験の糖尿病は重度および重篤な有害事象であり、因果関係は否定できないと判断された。MLD5511S41 試験の糖尿病は中等度で非重篤の事象であり、因果関係は否定された。その他の被験者において、血糖（随時）、HbA1c および尿糖に臨床的意義のある変動は認められず、発現した有害事象はいずれも軽度であり、回復した。

投与中止により発現する可能性がある事象を検討するために、国内臨床試験の後観察期における有害事象について検討した結果、MLD5511S31 試験において、有害事象の発現率はプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であり、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。他の抗うつ薬による有害事象の発現率への影響を除くため、後観察期に抗うつ薬を併用しなかった被験者における有害事象を検討した結果、浮動性めまいの発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で 5%以上高値であったことから、投与中止により発現率が上昇する可能性がある事象として浮動性めまいが考えられた。国内臨床試験において、認められた事象はいずれも軽度または中等度であった。

以上より、国内の社交不安障害患者を対象に MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日を 12 週間ならびに MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与した結果、大うつ病性障害患者に比し社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。MLD-55 の安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象はなく、MLD-55 の安全性および良好な忍容性が示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

国内で実施された MLD5511S31 試験において、主要エンドポイントである 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) について、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかし、投与開始 1 週以内の中止例が偶発的に MLD-55 10 mg 群で多く発生し、薬効が発揮される前の状況で評価された値が LOCF によって補完された結果、MLD-55 10 mg 群の有効性が過小評価されたと考えられた。LOCF による欠測値の取扱いの影響を排除できる MMRM 解析、OC による解析および事後的に実施した Multiple Imputation による解析では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量におけるプラセボ群との差の平均値は類似しており、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。また、副次エンドポイントのうち、LOCF による解析における 12 週時の CGI-I および CGI-I での反応率において、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。さらに、非重症例の集団（開始時 LSAS-J 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者を除いた集団）、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団および社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団では、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (LOCF) は、いずれもプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。以上より、MLD-55 10 mg/日の有効性が示されたと判断した。

MLD-55 20 mg 群では、LOCF による解析、MMRM 解析、OC による解析および Multiple Imputation による解析のいずれにおいても、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量はプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められ、結果の頑健性が確認された。また、LOCF による解析におけるすべての副次エンドポイント（LSAS-J 合計点での反応率、LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-I、CGI-I での反応率）において、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。以上より、MLD-55 20 mg/日の有効性が示されたと判断した。

国内で実施された MLD5511S41 試験において、LSAS-J 合計点の変化量、反応率、寛解率および CGI-S の変化量は、いずれも投与開始 52 週時まで有効性は維持され、MLD-55 10～20 mg/日の社交不安障害に対する長期投与時の有効性が示された。さらに、SDISS における仕事／学業、社会生活および家族内のコミュニケーションや役割の各スコアの変化量についても改善が認められたことから、MLD-55 10～20 mg/日の投与が社交不安障害患者の日常生活機能の改善にも寄与することが示された。また、MLD-55 20 mg/日への増量を必要とせず、MLD-55 10 mg/日で維持した被験者は 31.6%存在し、MLD-55 10 mg/日で有効性が認められる被験者が存在すると考えられた。

以上より、国内の社交不安障害患者に対して、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示された。

海外で実施された 99270 試験において、主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量 (LOCF) は、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群では、プラセボ群に比し統計学

的に有意な改善が認められた。一方、MLD-55 10 mg 群では、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善は認められなかったが、主要エンドポイントと同一の解析モデルを用いた 24 週時 LSAS 合計点の変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。また、4 週時、16 週時および 20 週時においても、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。MMRM 解析および OC による解析では、12 週時 LSAS 合計点の変化量は、プラセボ群に比しすべての投与群で統計学的に有意な改善が認められた。また、副次エンドポイントのうち、MLD-55 10 mg 群では、LOCF による解析における 12 週時の LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、CGI-I での反応率、SDISS 仕事スコアの変化量および SDISS 家族生活スコアの変化量において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。一方、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群では、LOCF による解析におけるすべての副次エンドポイント（上記に加え、LSAS 合計点での反応率、LSAS 回避サブスケール合計点の変化量、CGI-I および SDISS 社会生活スコアの変化量）において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。

海外で実施された 99012 試験において、主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量（LOCF）は、プラセボ群に比し MLD-55 群（MLD-55 10～20 mg/日）で統計学的に有意な改善が認められた。また、32%の被験者で MLD-55 10 mg/日で効果が認められ、20 mg/日に増量する必要がないと判断されていたことから、MLD-55 10 mg/日投与で治療可能な患者も存在した。

海外で実施された 99269 試験において、二重盲検治療期で MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日それぞれのプラセボ群に対する再燃予防効果が示され、非盲検治療期で MLD-55 10～20 mg/日の有効性が示された。また、非盲検治療期で 30%の被験者が MLD-55 10 mg/日で効果が認められ、20 mg/日に増量する必要がないと判断されていたことから、MLD-55 10 mg/日投与で治療可能な患者も存在した。

以上より、海外の社交不安障害患者に対しても、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示された。

前述の通り、MLD5511S31 試験の結果より、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示されたと判断した。また、MLD5511S41 試験の結果より、MLD-55 10～20 mg/日の長期投与により有効性が維持されることが示された。さらに、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群における 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差の結果から、国内外の用量反応関係は大きく異ならないと考えられた。MLD5511S31 試験における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズは、国内既承認薬と同程度のエフェクトサイズが見られた 99270 試験における MLD-55 10 mg 群のエフェクトサイズと同程度であること、海外ガイドライン等の記載において MLD-55 10 mg/日は臨床推奨用量に含まれていること、海外での処方実態において MLD-55 10 mg/日は主要な処方用量であることを踏まえると、MLD-55 10 mg/日の臨床的意義は高く、国内における社交不安障害に対する用法・用量は、臨床推奨用量 10 mg/日、最大用量 20 mg/日として設定することが妥当であると考えた。

2.5.6.2 リスク

国内で実施された MLD5511S31 試験において、観察期における有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10mg 群および MLD-55 20mg 群で、それぞれ 56.1% (110/196 例)、64.1% (127/198 例) および 65.3% (126/193 例) であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群で発現率が統計学的に有意に高値であった事象は、傾眠、悪心、射精障害、下痢、浮動性めまい、倦怠感、食欲減退および多汗症であった。

発現した事象のほとんどは軽度または中等度であった。死亡は認められず、重篤な有害事象の発現率は、いずれの群においても 5%以下であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6% (7/196 例)、6.6% (13/198 例) および 7.3% (14/193 例) であった。

国内で実施された MLD5511S41 試験において、投与期の有害事象の発現率は 82.9% (131/158 例) であり、発現した事象のほとんどは軽度または中等度であった。死亡は認められず、重篤な有害事象の発現率は 5%以下であった。短期投与時に比し長期投与時において 5%以上発現率が増加した事象は認められなかった。

社交不安障害患者を対象とした海外臨床試験において、有害事象の発現率および種類ならびに中止に至った有害事象の発現率は国内臨床試験と大きな違いは認められず、重篤な有害事象の発現率は 5%以下であり、有害事象の多くが軽度または中等度であった。

社交不安障害患者と大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験における有害事象を比較したところ、社交不安障害患者および大うつ病性障害患者における有害事象の種類に大きな違いは認められず、発現した事象のほとんどは軽度または中等度であった。また、重篤な有害事象の発現率は社交不安障害患者および大うつ病性障害患者のいずれにおいても 5%以下であったこと、社交不安障害患者および大うつ病性障害患者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかったことから、社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。

国内臨床試験において、臨床検査、バイタルサインおよび体重に特筆すべき事項は認められなかった。

心電図については、海外において MLD-55 の投与量を 10 mg/日および 30 mg/日（承認用量を超えた用量）とした Thorough QT 試験（SCT-PK-21 試験）を実施した（資料番号 1.13.1.3：第 2 部に相当する資料（うつ病・うつ状態 平成 23 年 4 月）2.5.5 (9)3)項）。本試験において、MLD-55 10 mg 投与時の $\Delta \Delta QTcNi$ 間隔の最大値の両側 90%信頼区間の上限値は 6.8 msec であり 10 msec を超えなかったことから、MLD-55 10 mg は QTcNi 延長作用陰性と考えられた。MLD-55 30 mg 投与時については、QTcNi 延長作用陽性と考えられた。なお、FDA が推定した MLD-55 20 mg を投与した場合の最高血中濃度での QTcF 間隔の変化値のプラセボ投与時との差の両側 90%信頼区間の上限値は 7.9 msec であり、ICH E14 において QT/QTc 評価試験陰性の基準である 10 msec を下回っていた¹⁾。

また、心電図測定を実施した H.Lundbeck A/S および Forest Laboratories, Inc によるすべての海外ランダム化プラセボ対照試験の併合解析を実施した科学文献では、QTcF 間隔の変化量

の平均値のプラセボ群との差は、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および MLD-55 可変用量群でそれぞれ、1.3 msec、1.7 msec および 4.5 msec であり、心電図の測定値において臨床的意義のある影響は認められなかったと報告されている²⁾。

MLD5511S31 試験において、観察期終了時における QTcF 間隔のプラセボ群との変化量の平均値の差は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.0 msec および 5.0 msec であった。大うつ病性障害患者を対象とした国内短期投与試験である MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績では、観察期終了時のプラセボ群との変化量の平均値の差は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.0 msec および 6.8 msec であり、大うつ病性障害患者と社交不安障害患者で QTcF 間隔の変化量の平均値のプラセボ群との差に大きな違いは認められなかった。

上記海外臨床試験成績を含め、MLD-55 の QT 間隔延長のリスクについては、大うつ病性障害に対する承認審査時に評価を行い、添付文書の使用上の注意に記載している。大うつ病性障害患者と社交不安障害患者で QTcF 間隔の変化量の平均値のプラセボ群との差に大きな違いは認められず、安全性評価に影響を与える新たな事象は認められなかったことから、MLD-55 の安全性評価に変更はないと考えられた。

以上、社交不安障害患者を対象とした国内臨床試験および海外臨床試験ならびに大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験の安全性の結果を検討した結果、大うつ病性障害患者に比し社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められず、MLD-55 の安全性および良好な忍容性が示された。

2.5.6.3 結論

国内外の臨床試験の結果より、社交不安障害患者に対する MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示された。また、MLD-55 10～20 mg/日の長期投与により有効性が維持されることが示された。

安全性について、大うつ病性障害患者に比し社交不安障害患者において安全性および忍容性プロファイルに影響を与える新たな事象は認められなかった。

以上より、MLD-55 の社交不安障害患者に対する用法・用量は「うつ病・うつ状態」で承認された用法・用量と同様、臨床推奨用量 10 mg/日、最大用量 20 mg/日が妥当であると考えられた。MLD-55 のベネフィットはリスクを上回り、社交不安障害の薬物治療における新たな選択肢になり得ると考えられた。

2.5.7 参考文献

2.5.1 製品開発の根拠 参考文献

- 1) 小山司. 序. 社会不安障害治療のストラテジー. 小山司編著. 第1版. 東京: 先端医学社; 2005.
- 2) 山田武史, 中込和幸. 社会不安障害 (SAD) の障害, comorbidity, 診断. 臨床精神薬理. 2010; 13:705-10.
- 3) 朝倉聡. 第5章 社交不安障害(SAD). 不安障害診療のすべて. 塩入俊樹, 松永寿人編. 第1版. 東京: 医学書院; 2013. p.193-227.
- 4) 田島治. Part5 社会不安障害の治療の考え方とストラテジー 3 社会不安障害における薬物療法の位置づけ. 社会不安障害治療のストラテジー. 小山司編著. 第1版. 東京: 先端医学社; 2005. p.109-17.
- 5) Vriend N, Bolt OC, Kunz SM. Social anxiety disorder, a lifelong disorder? A review of the spontaneous remission and its predictors. Acta Psychiatr Scand. 2014;130:109-22.
- 6) 瀧本禎之, 久保木富房. Part1 社会不安障害の概要と病態の特徴 3 社会不安障害の原因と症状の特徴. 社会不安障害治療のストラテジー. 小川司編著. 第1版. 東京: 先端医学社; 2005. p.13-8.
- 7) 伊豫雅臣. 社会不安障害の診断と治療. 臨床精神薬理. 2010;13:699-704.
- 8) American psychiatric association. Anxiety disorders, Social anxiety disorder (Social phobia). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition : DSM-5™. 2013; p.202-8.
- 9) 辻村徹. Part7 社会不安障害の治療評価を検証する 2 社会不安障害の経過観察と治療評価. 社会不安障害治療のストラテジー. 小川司編著. 第1版. 東京: 先端医学社; 2005. p.168-72.
- 10) Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindelegger C, Wadsak W, Klein N, Mien LK, et al. Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. Biol Psychiatry. 2007;61:1081-9.
- 11) Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders-first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9:248-312.
- 12) Swinson RP. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. Can J Psychiatry. 2006;51:35S-41S.
- 13) Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British association for psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014;28:403-39.
- 14) Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. Br J Psychiatry. 2005;186:222-6.
- 15) Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. Depress Anxiety. 2004;19:241-8.
- 16) Stein DJ, Andersen EW, Lader M. Escitalopram versus paroxetine for social anxiety disorder: an analysis of efficacy for different symptom dimensions. Eur Neuropsychopharmacol. 2006;16:33-8.
- 17) Stein DJ, Kasper S, Andersen EW, Nil R, Lader M. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: analysis of efficacy for different clinical subgroups and symptom dimensions. Depress Anxiety. 2004;20:175-81.

- 18) Montgomery SA, Nil R, Dürr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1270-8.
- 19) Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, Liebowitz MR. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:235-49.
- 20) 菊地俊暁, 大野裕. Part6 社会不安障害の薬物療法による治療ストラテジー 1 社会不安障害の症状に応じた薬剤の選択とその基準. 社会不安障害治療のストラテジー. 小山司編著. 第1版. 東京: 先端医学社; 2005. p.132-8.
- 21) 朝倉聡, 尾崎紀夫, 笠原嘉, 上島国利, 切池信夫, 久保千春, 他. SAD 研究会が提唱するわが国における SAD 治療フロー: コンセンサス・ステイトメント. *臨床精神薬理*. 2009;12:773-9.
- 22) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
- 23) Grant BF, Hasin DS, Blanco C, Stinson FS, Chou SP, Goldstein RB, et al. The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1351-61.
- 24) Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:453-62.
- 25) 川上憲人, 大野裕, 竹島正, 堀口逸子, 立森久照, 深尾彰. こころの健康についての疫学調査に関する研究. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 「こころの健康についての疫学調査に関する研究」総括研究報告書. 2007. p.1-16.
- 26) 立森久照, 長沼洋一, 小山智典, 小山明日香, 川上憲人. こころの健康に関する地域疫学調査の成果の活用に関する研究: こころの健康に関する疫学調査の主要成果. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 「こころの健康についての疫学調査に関する研究」分担研究報告書. 2007. p.17-57.
- 27) Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:159-68.
- 28) Zimmerman M, Chelminski I. Clinician recognition of anxiety disorders in depressed outpatients. *J Psychiatr Res*. 2003;37:325-33.
- 29) グラクソ・スミスクライン (株) パキシル錠 10mg、パキシル錠 20mg に関する資料. 入手先: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900042/index.html> (7/25/2014)
- 30) ソルベイ製薬 (株)、明治製菓 (株) ルボックス錠 25、ルボックス錠 50、デプロメール錠 25、デプロメール錠 50 に関する資料. 入手先: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200500028/index.html> (7/25/2014)
- 31) 樋口輝彦. Part3 SSRI による治療の実際. A. うつ病性障害. 1. うつ病治療薬としての SSRI の位置づけ. SSRI のすべて. 小山司編. 第1版. 東京: 先端医学社; 2007. p.70-7.
- 32) Pallanti S, Quercioli L. Resistant social anxiety disorder response to Escitalopram. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:35.
- 33) de Menezes GB, Coutinho ESF, Fontenelle LF, Vigne P, Figueira I, Versiani M. Second-generation antidepressants in social anxiety disorder: meta-analysis of controlled clinical trials. *Psychopharmacology*. 2011;215:1-11.
- 34) Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10:73-84.
- 35) Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009;117:S26-43.

2.5.4 有効性の概括評価 参考文献

- 1) Liebowitz MR. Social Phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1987;22:141-173.
- 2) 朝倉聡, 井上誠士郎, 佐々木史, 佐々木幸哉, 北川信樹, 井上猛, 他. Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) 日本語版の信頼性および妥当性の検討. *精神医学*. 2002;44:1077-84.
- 3) Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders-first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9:248-312.
- 4) 久保木富房. 社会不安障害の診断と治療. *分子精神医学* 2006;6:231-6.
- 5) 上島国利, 小山司. 社会不安障害 (Social Anxiety Disorder) の治療における進歩. *臨床精神薬理*. 2002;5:433-47.
- 6) 朝倉聡, 尾崎紀夫, 笠原嘉, 上島国利, 切池信夫, 久保千春, 他. SAD 研究会が提唱するわが国における SAD 治療フロー: コンセンサス・ステイトメント. *臨床精神薬理*. 2009;12:773-9.
- 7) Stein DJ, Baldwin DS, Bandelow B, Blanco C, Fontenelle LF, Lee S, et al. A 2010 Evidence-based algorithm for the pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12:471-7.
- 8) Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;28:403-39.

2.5.5 安全性の概括評価 参考文献

- 1) FDA Talk Paper - FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children. 2004-3-22.
入手先: <http://www.antidepressantsfacts.com/2004-03-22-FDA-Talk-Paper-use-SSRIs.htm>
(10/23/2014)

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 参考文献

- 1) FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses
入手先: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm#professionals> (5/11/2014)
- 2) Thase ME, Larsen KG, Reines E, Kennedy SH. The cardiovascular safety profile of escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1391-400.