エス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）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

持田製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景および概観 6
2.7.3.1.1 有効性を評価する試験の一覧 6
2.7.3.1.2 有効性評価指標 7
2.7.3.1.2.1 有効性の評価指標 7
2.7.3.1.2.1.1 LSAS 7
2.7.3.1.2.1.2 CGI 8
2.7.3.1.2.1.3 SDISS 9
2.7.3.1.2.2 各臨床試験において使用された有効性評価指標 10
2.7.3.1.3 試験デザインおよび解析方法 11
2.7.3.1.3.1 国内臨床試験 11
2.7.3.1.3.1.1 MLD5511S31 試験（評価資料） 11
2.7.3.1.3.1.2 MLD5511S41 試験（評価資料） 14
2.7.3.1.3.2 海外臨床試験 16
2.7.3.1.3.2.1 99270 試験（参考資料） 16
2.7.3.1.3.2.2 99012 試験（参考資料） 18
2.7.3.1.3.2.3 99269 試験（参考資料） 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22
2.7.3.2.1 国内臨床試験 22
2.7.3.2.1.1 MLD5511S31 試験（評価資料） 22
2.7.3.2.1.2 MLD5511S41 試験（評価資料） 23
2.7.3.2.2 海外臨床試験 23
2.7.3.2.2.1 99270 試験（参考資料） 23
2.7.3.2.2.2 99012 試験（参考資料） 24
2.7.3.2.2.3 99269 試験（参考資料） 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 試験対象集団 25
2.7.3.3.1.1 国内臨床試験 25
2.7.3.3.1.1.1 MLD5511S31 試験（評価資料） 25
2.7.3.3.1.1.2 MLD5511S41 試験（評価資料） 30
2.7.3.3.1.2 海外臨床試験 35
2.7.3.3.1.2.1 99270 試験（参考資料） 35
2.7.3.3.1.2.2 99012 試験（参考資料） 38
2.7.3.3.1.2.3 99269 試験（参考資料） 40
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 43
2.7.3.3.2.1 国内臨床試験 43

2.7.3.3.2.1.1 MLD5511S31 試験（評価資料） 43
2.7.3.3.2.1.2 MLD5511S41 試験（評価資料） 52
2.7.3.3.2.2 海外臨床試験 56
2.7.3.3.2.2.1 99270 試験（参考資料） 56
2.7.3.3.2.2.2 99012 試験（参考資料） 65
2.7.3.3.2.2.3 99269 試験（参考資料） 66
2.7.3.3.3 MLD5511S31 試験計画の妥当性に関する検討 68
2.7.3.3.3.1 例数の設定 68
2.7.3.3.3.2 欠測値の取扱いに関する設定 69
2.7.3.3.3.3 試験デザインおよび選択・除外基準の設定 70
2.7.3.3.3.4 被験者背景の国内外臨床試験の比較 80
2.7.3.3.3.5 LSAS 合計点の変化量とバラツキの国内外臨床試験の比較 85
2.7.3.3.3.6 計画の妥当性のまとめ 87
2.7.3.3.4 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 89
2.7.3.3.4.1 欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響 89
2.7.3.3.4.1.1 LOCF による欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響 89
2.7.3.3.4.1.2 早期中止例が有効性評価に与えた影響 91
2.7.3.3.4.1.3 被験者背景が中止の有無に与えた影響 101
2.7.3.3.4.1.3.1 中止した集団と全体集団の被験者背景の異同について 101
2.7.3.3.4.1.3.2 投与群間での中止した集団の被験者背景の異同について 103
2.7.3.3.4.1.3.3 中止の有無に対する被験者背景の違いが有効性評価に与えた影響 104
2.7.3.3.4.1.4 中止脱落を避けるために実施した方策とその限界 107
2.7.3.3.4.1.5 欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響のまとめ 108
2.7.3.3.4.2 被験者背景が有効性評価に与えた影響 110
2.7.3.3.4.2.1 被験者背景による影響の検討 110
2.7.3.3.4.2.2 開始時の重症度による影響の検討 120
2.7.3.3.4.2.3 SSRI または SNRI による治療歴の有無による影響の検討 138
2.7.3.3.4.2.4 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 144
2.7.3.3.5 被験者背景別の結果の比較 153
2.7.3.3.5.1 MLD5511S31 試験（評価資料） 153
2.7.3.3.5.2 MLD5511S41 試験（評価資料） 153
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 159
2.7.3.4.1 有効性のまとめ 159
2.7.3.4.1.1 国内臨床試験における有効性のまとめ 159
2.7.3.4.1.2 海外臨床試験における有効性のまとめ 160
2.7.3.4.1.3 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 161

2.7.3.4.2 MLD-55 10 mg/日の臨床的意義 162
2.7.3.4.2.1 国内における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義 162
2.7.3.4.2.2 海外における MLD-55 10 mg/日の臨床的意義 163
2.7.3.4.3 国内における推奨用法・用量 164
2.7.3.4.4 欧州での用法・用量設定経緯 165
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 167
2.7.3.5.1 国内臨床試験 167
2.7.3.5.1.1 MLD5511S41 試験（評価資料） 167
2.7.3.5.2 海外臨床試験 167
2.7.3.5.2.1 99270 試験（参考資料） 167
2.7.3.5.2.2 99269 試験（参考資料） 167
2.7.3.6 付録 169

略語一覧（1/2）

略号・用語	英語	日本語
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
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
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-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－新訂版－
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
FLV	Fluvoxamine Maleate	フルボキサミンマレイン酸塩
GAD	Generalized Anxiety Disorder	全般性不安障害
GAF	Global Assessment of Functioning	機能総合評価
HAM-D	Hamilton Depression Scale	ハミルトンうつ病評価尺度
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
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
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MCMC	Markov chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ法
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
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法

略語一覧（2/2）

略号・用語	英語	日本語
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
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
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
QTcF	Fridericia’s Corrected QT Interval	Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
SAD	Social Anxiety Disorder	社交不安障害
SADS-J	Social Avoidance and Distress Scale-J	社交不安の自己記入式評価尺度（日本語版）
SATS	Social Anxiety/Taijin-kyofu Scale	社交不安/対人恐怖評価尺度
SOC	System Organ Class	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 5 階層構造の一つである器官別大分類
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
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
VEN	Venlafaxine hydrochloride	塩酸ベンラファキシン
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	世界生物学的精神医学会

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景および概観

2.7.3.1.1 有効性を評価する試験の一覧

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 2.7.3-1）。

MLD-55 の国内臨床試験における有効性は、MLD5511S31 試験および MLD5511S41 試験の成績に基づいて検討した。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。

MLD-55 の海外臨床試験における有効性は、99270 試験、99012 試験および 99269 試験の成績を示した。

表 2.7.3-1 臨床試験一覧

実施国	試験名 試験番号	試験デザイン	用量 （mg/日）	投与期間（週）	解析対象例:FAS （例）	実施時期	資料区分
日本	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	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	20[redacted] ～ 20[redacted]	評価資料
日本	長期 投与試験 MLD5511S41	非ランダム化 非盲検	MLD-55：10～20	52	MLD-55：158	20[redacted] ～ 20[redacted]	評価資料
ヨーロッパ （11 ヵ国）	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	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	2000/11 ～ 2002/09	参考資料
ヨーロッパ、 カナダ、 南アフリカ （8 ヵ国）	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	プラセボ MLD-55：10～20	12	プラセボ：176 MLD-55：177	2000/04 ～ 2001/03	参考資料
ヨーロッパ、 カナダ、 南アフリカ （11 ヵ国）	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	非盲検期 MLD-55：10～20 二重盲検期 プラセボ MLD-55：10～20	非盲検期 12 二重盲検期 24	非盲検期 MLD-55：517[a] 二重盲検期 プラセボ：181 MLD-55：190	2001/01 ～ 2002/06	参考資料

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物
a：安全性解析対象

2.7.3.1.2 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。

2.7.3.1.2.1 有効性の評価指標

2.7.3.1.2.1.1 LSAS

有効性の主要評価指標として設定した LSAS[1)]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）、DSM-IV で全般性社交不安障害と診断された外来患者 30 例、健常成人 60 例を対象に行った内的整合性、再テスト信頼性、既に信頼性と妥当性が確認されている他の評価指標（SADS-J）および医師の重症度判定との相関の検討により、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。

LSAS の評価項目は、行為状況に関する 13 項目と社交状況に関する 11 項目の全 24 項目からなり、それぞれの項目に対して「恐怖感／不安感」と「回避」の程度を 0 から 3 の 4 段階で評価するものである。なお、評価者による評価のばらつきを少なくするため、試験開始前に評価者に対し、評価訓練を実施し、評価訓練を受けた評価者のみが LSAS-J の評価を行った。

表 2.7.3-2 LSAS-J

最近 1 週間で、患者が設定した場面に置かれた場合の恐怖感／不安感、回避を評価してください。
評価点数は重症度の高い方から順番に聞いてください。
*：回避については、恐怖感／不安感に基づく回避の程度を判断してください。興味の有無や、不衛生なものによる回避を判断するものではありません。また、恐怖感／不安感が 0 点の場合、回避も 0 点になります。

LSAS-J 評価項目（全 24 項目）	恐怖感／不安感 3:非常に強く感じる 2:はっきりと感じる 1:少しは感じる 0:全く感じない	回避* 3:回避する（確率 2/3 以上または 100%） 2:回避する（確率 1/2 程度） 1:回避する（確率 1/3 以下） 0:全く回避しない
1. 人前で電話をかける（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
2. 小人数のグループ活動に参加する（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
3. 公共の場所で食事をする（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
4. 人と一緒に公共の場所でお酒（飲み物）を飲む（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
5. 権威ある人と話しをする（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
6. 観衆の前で何か行為をしたり話しをする（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
7. パーティーに行く（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
8. 人に姿を見られながら仕事（勉強）する（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
9. 人に見られながら字を書く（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
10. あまりよく知らない人に電話をする（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
11. あまりよく知らない人達と話し合う（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
12. まったく初対面の人と会う（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
13. 公衆トイレで用を足す（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
14. 他の人達が着席して待っている部屋に入って行く（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
15. 人々の注目を浴びる（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
16. 会議で意見を言う（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
17. 試験を受ける（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
18. あまりよく知らない人に不賛成であると言う（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
19. あまりよく知らない人と目を合わせる（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
20. 仲間の前で報告をする（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
21. 誰かを誘おうとする（P）	3 2 1 0	3 2 1 0
22. 店に品物を返品する（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
23. パーティーを主催する（S）	3 2 1 0	3 2 1 0
24. 強引なセールスマンの誘いに抵抗する（S）	3 2 1 0	3 2 1 0

P: Performance（行為状況）、S: Social interaction（社交状況）

2.7.3.1.2.1.2 CGI

CGI は、CGI-S（臨床全般重症度）および CGI-I（臨床全般改善度）より構成されており、精神神経学的分野の臨床試験において広く活用されてきた。CGI-S は評価時に得られたあらゆる情報を基にして、患者の疾患の重症度について医師が 7 段階で評価するものである（表 2.7.3-3）。また、CGI-I は治療開始前の状態と比較した患者の総合的な改善または悪化について医師が 7 段階で評価するものである（表 2.7.3-4）。

MLD-55 の海外臨床試験で副次評価指標として CGI-S および CGI-I が用いられており、MLD-55 の国内臨床試験でも CGI-S および CGI-I を有効性評価指標として設定した。

表 2.7.3-3 CGI-S（臨床全般重症度）

1. 症状なし、正常
2. 正常と病的状態の境界の状態
3. 軽度の病的状態
4. 中等度の病的状態
5. やや重度の病的状態
6. 重度な病的状態
7. 最も重度な病的状態

表 2.7.3-4 CGI-I（臨床全般改善度）

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. やや悪化
6. 悪化
7. 重篤に悪化

2.7.3.1.2.1.3 SDISS

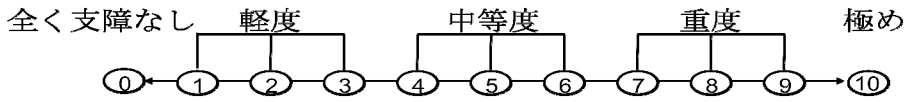
SDISS は、1983 年に Sheehan らによって開発された自己記入式の機能障害評価尺度である。日常生活の機能に関する 3 項目（仕事／学業・社会生活・家族内のコミュニケーションや役割）から構成され、重症度をそれぞれ 0 から 10 までの 11 段階で評価するものである（表 2.7.3-5）。SDISS 日本語版は吉田らにより翻訳され、安定期の不安障害患者 43 例を対象に行った、内的整合性、再テスト信頼性、精神疾患の包括的評価尺度として知られている GAF との相関の検討により、その信頼性と妥当性が検証されている [3)]。

MLD-55 の海外臨床試験および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、SDISS が有効性評価指標として設定されていることから、MLD5511S41 試験においても、被験者の日常生活の機能変化を検討するために SDISS を設定した。

表 2.7.3-5 SDISS 自己記入シート

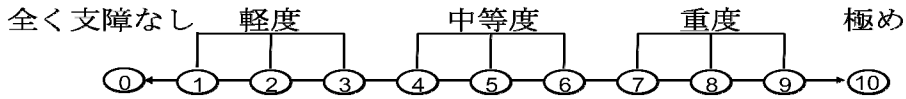
仕 事 / 学 業

最近の 1 週間、何らかの精神的な問題により、仕事、学業、家事などに、どの程度支障がでていますか？



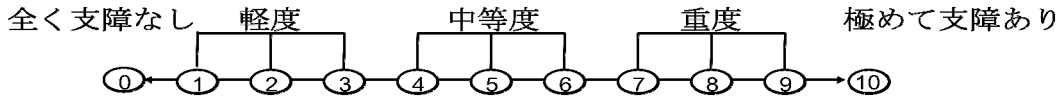
社 会 生 活

最近の 1 週間、何らかの精神的な問題により、人付き合いや余暇の過ごし方に、どの程度支障がでていますか？



家族内のコミュニケーションや役割

最近の 1 週間、何らかの精神的な問題により、家族内のコミュニケーションや役割に、どの程度支障がでていますか？



2.7.3.1.2.2 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 2.7.3-6 に示した。

有効性を評価するため、国内および海外臨床試験においては、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、再燃までの期間が評価指標として用いられていた。

表 2.7.3-6 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

2.7.3.1.3 試験デザインおよび解析方法

MLD-55 の国内および海外臨床試験の有効性の検討資料とした MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験、99270 試験、99012 試験および 99269 試験の試験デザインおよび解析方法を示した。

2.7.3.1.3.1 国内臨床試験

2.7.3.1.3.1.1 MLD5511S31 試験（評価資料）

MLD5511S31 試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、単盲検でプラセボを 1 週間投与する前観察期を経て、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群のいずれかにランダム割付し、12 週間の二重盲検の観察期に移行した。観察期では、いずれの群も固定用量にて 1 日 1 回 12 週間経口投与した。なお、MLD-55 20 mg 群は、1 週時まで MLD-55 10 mg を投与し、1 週時以降は MLD-55 20 mg を投与した。また、後観察期として、観察期終了の 2 週間後まで、被験者の安全性を確認した。

【選択・除外基準】

主な選択・除外基準を表 2.7.3-7 に示した。

表 2.7.3-7 主な選択・除外基準：MLD5511S31 試験

一次登録時	選択基準 ・M.I.N.I.を用いた DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害で、かつ、全般性社交不安障害に該当する患者 ・同意取得時に年齢が 18 歳以上、65 歳未満である外来患者 ・LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上である患者 ・LSAS-J において恐怖感／不安感もしくは回避行動を示す対象となる状況が 4 項目以上あり、そのうち 2 項目以上が社交状況である患者
	除外基準 ・DSM-IV-TR の I 軸で以下の疾患に該当する患者 統合失調症および他の精神病性障害／せん妄、認知症、健忘性障害および他の認知障害／双極性障害／強迫性障害／パニック障害／特定の恐怖症／身体醜形障害／摂食障害／物質乱用および物質依存（ただし、ニコチンおよびカフェインによる場合を除く）／広汎性発達障害 ・DSM-IV-TR の II 軸で、以下の疾患に該当する患者 A 群パーソナリティ障害、B 群パーソナリティ障害、精神遅滞 ・DSM-IV-TR の I 軸で「統合失調症および他の精神病性障害」または「双極性障害」に該当する疾患の既往がある患者 ・24 週以内に、DSM-IV-TR の診断基準を満たす、社交不安障害以外の I 軸疾患を主診断とされた患者 ・てんかん等のけいれん性疾患の既往・合併のある患者（小児期の熱性けいれんを除く） ・先天性 QT 延長症候群の患者 ・MADRS 合計点が 15 点以上である患者 ・自殺に関して以下のいずれかに該当する患者 M.I.N.I.「C.自殺の危険」で C4～C6 のいずれかに該当／MADRS の第 10 項目（自殺思考）が 5 点以上／C-SSRS において、いずれかの「自殺行動」（自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、予備行動）があった患者／治験責任（分担）医師が自殺の危険性が高いと判断した患者 ・社交不安障害の治療において、エスシタロプラムシュウ酸塩を使用したことのある患者、また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 ・4 週以内に抗精神病薬（デポ剤は 6 ヶ月以内）の投与を受けた患者 ・1 週以内に MAO 阻害薬（セレギリン塩酸塩、リネゾリド）の投与を受けた患者 ・過去に電気けいれん療法を受けた患者 ・出血傾向または出血性素因のある患者
二次登録時	選択基準 ・DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害で、かつ、全般性社交不安障害に該当する被験者 ・LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上である被験者 ・LSAS-J において恐怖感／不安感もしくは回避行動を示す対象となる状況が 4 項目以上あり、そのうち 2 項目以上が社交状況である被験者
	除外基準 ・スクリーニング期開始時の標準 12 誘導心電図の中央測定において、QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者／臨床的に問題となる心電図異常所見が認められた被験者
割付登録時	選択基準 ・DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害で、かつ、全般性社交不安障害に該当する被験者 ・LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上である被験者 ・LSAS-J において恐怖感／不安感もしくは回避行動を示す対象となる状況が 4 項目以上あり、そのうち 2 項目以上が社交状況である被験者
	除外基準 ・前観察期終了時の評価の結果が以下のいずれかを満たす被験者 LSAS-J 合計点が二次登録時から 25%以上改善した場合／CGI-S の評価が二次登録時から 2 段階以上改善した場合 ・前観察期の未服薬日数が 2 日以上の被験者 ・MADRS 合計点が 15 点以上である被験者

【目標被験者数】

有効性解析対象例（FAS）として 1 群 185 例（3 群合計 555 例）

【エンドポイント】

（1） 主要エンドポイント

1） LSAS-J 合計点の変化量（12 週時、LOCF）

（2） 副次エンドポイント

1） LSAS-J 合計点での反応の有無（12 週時、LOCF）（LSAS-J 合計点が観察期開始時から 30%以上減少を反応有とした）

2） LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（12 週時、LOCF）

3） LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量（12 週時、LOCF）

4） CGI-S の変化量（12 週時、LOCF）

5） CGI-I（12 週時、LOCF）

6） CGI-I での反応の有無（12 週時、LOCF）（CGI-I が「著明改善」または「中等度改善」を反応有とした）

【解析方法】

（1） 解析対象集団

有効性解析対象例（FAS）：観察期に治験薬を 1 度でも投与され、観察期開始後に LSAS-J の評価が 1 度でも行われた被験者とした。

（2） 解析方法

1） 主要エンドポイントに関する主要な解析

社交不安障害を本剤適応症としての開発を開始するにあたって、[redacted]、主要エンドポイントに関する主要な解析は以下のとおり実施することとした。

12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）に関し、共分散分析を行い、以下に規定する投与群間の対比較を行った。共分散分析モデルは、投与群を因子、観

察期開始時 LSAS-J 合計点を共変量とした。なお、(a) でプラセボ群に対する優越性が検証された場合に限り (b) を実施することとした。

(a) プラセボ群と MLD-55 10 mg 群

(b) プラセボ群と MLD-55 20 mg 群

・欠測値に関する感度分析

主要エンドポイントに関する主要な解析結果と以下の解析により得られた結果を比較することにより、結果の頑健性を確認した。

(a) MMRM 解析

(b) OC による解析

2) 主要エンドポイントに関する副次的解析

(a) 用量反応関係

LSAS-J 合計点の変化量に関し、重回帰分析を用いた傾向性検定を行い、MLD-55 の用量反応関係を検討した。LSAS-J 合計点の変化量を応答変数（目的変数)、投与量を説明変数、観察期開始時 LSAS-J 合計点を共変量とした。

(b) MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の比較

LSAS-J 合計点の変化量に関し、共分散分析を行い、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の比較を行った。共分散分析モデルは、投与群を因子、観察期開始時 LSAS-J 合計点を共変量とした。

2.7.3.1.3.1.2 MLD5511S41 試験（評価資料）

MLD5511S41 試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、52 週間の非盲検の投与期に移行した。投与期では、1 週時まで MLD-55 10 mg を、1 週時以降は MLD-55 10 mg または 20 mg を、被験者の忍容性と治験薬の効果を十分に考慮して治験責任（分担）医師の判断で適宜増減可能として、1 日 1 回 52 週間経口投与した。また、後観察期として、投与期終了の 2 週間後まで、被験者の安全性を確認した。

【選択・除外基準】

主な選択・除外基準を表 2.7.3-8 に示した。

表 2.7.3-8 主な選択・除外基準：MLD5511S41 試験

一次登録時	選択基準 ・M.I.N.I.を用いた DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害で、かつ、全般性社交不安障害に該当する患者 ・同意取得時に年齢が 18 歳以上、65 歳未満である外来患者 ・LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上である患者 ・LSAS-J において恐怖感／不安感もしくは回避行動を示す対象となる状況が 4 項目以上あり、そのうち 2 項目以上が社交状況である患者
	除外基準 ・DSM-IV-TR の I 軸で以下の疾患に該当する患者 統合失調症および他の精神病性障害／せん妄、認知症、健忘性障害および他の認知障害／双極性障害／強迫性障害／パニック障害／身体醜形障害／摂食障害／物質乱用および物質依存（ただし、ニコチンおよびカフェインによる場合を除く）／自閉性障害 ・DSM-IV-TR の II 軸で、以下の疾患に該当する患者 A 群パーソナリティ障害／B 群パーソナリティ障害／精神遅滞 ・DSM-IV-TR の I 軸で「統合失調症および他の精神病性障害」または「双極性障害」に該当する疾患の既往がある患者 ・24 週以内に、DSM-IV-TR の診断基準を満たす、社交不安障害以外の I 軸疾患を主診断とされた患者 ・てんかん等のけいれん性疾患の既往・合併のある患者（小児期の熱性けいれんを除く） ・先天性 QT 延長症候群の患者 ・MADRS 合計点が 15 点以上である患者 ・自殺に関して以下のいずれかに該当する患者 M.I.N.I.「C.自殺の危険」で C4～C6 のいずれかに該当／MADRS の第 10 項目（自殺思考）が 5 点以上／C-SSRS において、いずれかの「自殺行動」（自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、予備行動）があった患者／治験責任（分担）医師が自殺の危険性が高いと判断した患者 ・4 週以内に抗精神病薬（デポ剤は 6 ヶ月以内）の投与を受けた患者 ・1 週以内に MAO 阻害薬（セレギリン塩酸塩、リネゾリド）の投与を受けた患者 ・過去に電気けいれん療法を受けた患者 ・出血傾向または出血性素因のある患者
二次登録時	選択基準 ・DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害で、かつ、全般性社交不安障害に該当する被験者 ・LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上である被験者 ・LSAS-J において恐怖感／不安感もしくは回避行動を示す対象となる状況が 4 項目以上あり、そのうち 2 項目以上が社交状況である被験者
	除外基準 ・自殺に関して以下のいずれかに該当する被験者 MADRS の第 10 項目（自殺思考）が 5 点以上の被験者／C-SSRS において、「自殺念慮」の第 5 項目に該当、またはいずれかの「自殺行動」（自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、予備行動）があった被験者／治験責任（分担）医師が自殺の危険性が高いと判断した被験者 ・スクリーニング期開始時の標準 12 誘導心電図の中央測定において、QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者／臨床的に問題となる心電図異常所見が認められた被験者 ・MADRS 合計点が 15 点以上である被験者

【目標被験者数】

投与期開始例として 146 例（投与期 52 週間投与完了例として 100 例）

【エンドポイント】

(1) 主要エンドポイント

有効性については該当なし

（2） 副次エンドポイント

1） LSAS-J 合計点での寛解の有無（52 週時）（LSAS-J 合計点が 30 点以下を寛解有とした）

2） LSAS-J 合計点での反応の有無（52 週時）（LSAS-J 合計点が投与期開始時から 30%以上減少を反応有とした）

3） LSAS-J 合計点の変化量（52 週時）

4） SATS 合計点の変化量（52 週時）

5） CGI-S の変化量（52 週時）

6） CGI-I（52 週時）

7） SDISS 合計点の変化量（52 週時）

【解析方法】

（1） 解析対象集団

有効性解析対象例（FAS）：治験薬を 1 度でも投与され、治験薬投与開始後に LSAS-J の評価が 1 度でも行われた被験者とした。

（2） 解析方法

LSAS-J 合計点の変化量、SATS 合計点の変化量、CGI-S の変化量、CGI-I および SDISS の変化量について、要約統計量を算出した。また、LSAS-J 合計点の寛解率および反応率を算出した。

2.7.3.1.3.2 海外臨床試験

2.7.3.1.3.2.1 99270 試験（参考資料）

99270 試験では、プラセボリードイン期として単盲検でプラセボを 1 週間投与した後、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群または PAR 20 mg 群のいずれかにランダム割付し、24 週間の二重盲検の治療期に移行した。治療期では、いずれの群も固定用量にて、1 日 1 回 24 週間経口投与した。また、治療期終了後のプラセボ投与期として、単盲検でプラセボを 2 週間投与した。また、治療期終了 30 日後に、被験者の安全性を確認した。

【選択・除外基準】

主な選択・除外基準を表 2.7.3-9 に示した。

表 2.7.3-9 主な選択・除外基準：99270 試験

スクリーニング時・開始時（割付登録時）	選択基準 ・DSM-IV の社交不安障害の基準を満たしている患者 ・年齢が 18～65 歳の外来患者 ・LSAS 合計点が 70 点以上の患者 ・開始時 LSAS に、恐れもしくは回避行動を示す社交状況に関する項目が 4 項目以上ある患者 ・5 点以上の障害を示す SDISS サブスケールが 1 項目以上ある患者
	除外基準 ・他の I 軸の疾患が最初に発現したため原疾患であると判断され、6 ヶ月以上持続していることから、その I 軸の症状が主症状であると判断されている患者 ・正式な精神療法、認知行動療法を受けている患者、もしくは受ける予定の患者 ・開始時 MADRS 合計点が 18 点以上の患者 ・DSM-IV 基準を満たすアルコールもしくは薬物乱用の認められる患者 ・DSM-IV 基準を満たす躁病、軽躁病の既往もしくは合併している患者 ・DSM-IV 基準を満たす身体醜形障害を合併している患者 ・II 軸 B 群である反社会性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害と診断された患者 ・DSM-IV 基準を満たす大うつ病性障害、パニック障害（パニック障害によるものでないパニック発作は許容）、強迫性障害を合併している患者 ・DSM-IV 基準を満たす統合失調症、他の精神病性障害の既往もしくは合併している患者 ・DSM-IV 基準を満たす摂食障害（神経性無食欲症、神経性大食症）を合併している患者 ・精神遅滞もしくは他の認知障害を合併している患者 ・以下の併用禁止療法を受けている患者 スクリーニング前 2 週以内の以下の投与 精神作用物質、抗うつ薬、β-遮断薬、麻薬性鎮痛薬、ワーファリン、ジギタリス、強心配糖体、フェニトイン、シメチジン、スルホニルウレア誘導体、ハーブ（セントジョンズワート、カバカバ、バレリアン等）、抗精神病薬の経口投与（デポ剤は 6 ヶ月以内）、MAO 阻害薬、ベンゾジアゼピン系薬剤 スクリーニング前 5 週以内のフルオキセチンの投与 リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンによる予防治療（スクリーニング前 2 週以前に中止した場合は許容） トリプタン類の投与 ・以前に行った SSRI による社交不安障害の治療が無効であった患者 ・自殺の危険性がある患者（医師の判断）、もしくは MADRS の第 10 項目が 5 点以上の患者

【目標被験者数】

有効性解析対象（FAS）として 1 群 130 例（登録例として 5 群合計 800 例）

【エンドポイント】

（1） 主要エンドポイント

1） LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF）

（2） 副次エンドポイント

1） LSAS 合計点の変化量（各評価時）

2） LSAS 合計点での反応率（合計点が開始時から 50%以上減少した被験者割合）

3） LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量

4） LSAS 回避サブスケール合計点の変化量

5） CGI-S の変化量

6） CGI-S での寛解率（CGI-S が「正常と病的状態の境界の状態」以上の被験者割合）

7） CGI-I
8） CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合）
9） SDISS 仕事スコアの変化量
10） SDISS 社会生活スコアの変化量
11） SDISS 家庭生活スコアの変化量

【解析方法】

（1） 解析対象集団

有効性解析対象例（FAS）：治験薬が少なくとも 1 回投与され、治療期開始後に LSAS の評価が少なくとも 1 回行われた被験者とした。

（2） 解析方法

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量（LOCF）については、投与群および医療機関を因子、治療期開始時 LSAS 合計点を共変量とした共分散分析を行った。ただし、プラセボ群および MLD-55 群間の一様性の検定を行い、有意であった場合にのみ MLD-55 各投与群および PAR 群のプラセボ群に対する優越性を検証する手順とした。

・欠測値に関する感度分析

主要エンドポイントの解析結果と以下の解析により得られた結果を比較することにより、結果の頑健性を確認した。

（a） MMRM 解析
（b） OC による解析

2.7.3.1.3.2.2 99012 試験（参考資料）

99012 試験では、プラセボリードイン期に単盲検にてプラセボを 1 週間投与した後、プラセボ群または MLD-55 群のいずれかにランダム割付し、12 週間の二重盲検の治療期に移行した。治療期では、MLD-55 群は 4 週時まで MLD-55 10 mg を、以降 4 週、6 週、もしくは 8 週時に効果不十分と判断された場合、または CGI-S が悪化した場合、20 mg に増量可能として、1 日 1 回 12 週間経口投与した。なお、有害事象が発現した場合、いつでも減量可能とした。

【選択・除外基準】

主な選択・除外基準を表 2.7.3-10 に示した。

表 2.7.3-10 主な選択・除外基準：99012 試験

スクリーニング時・開始時（割付登録時）	選択基準 ・年齢が 18～65 歳の外来患者（オーストリアのみ 19～65 歳） ・DSM-IV の社交不安障害の基準を満たしている患者 ・開始時 LSAS 合計点が 70 点以上で、CGI-S が 4 点以上の患者 ・開始時 LSAS に、恐れもしくは回避行動を示す社交状況に関する項目が 4 項目以上あり、そのうち、対人関係に関する項目が 2 項目以上ある患者 ・スクリーニング時および開始時の LSAS に、恐れおよび回避行動のスコアが 2 点以上である項目が 4 項目以上ある患者
	除外基準 ・6 ヶ月以内に他の I 軸の主診断を有する患者 ・スクリーニング前 6 ヶ月以内に DSM-IV 基準を満たすアルコールもしくは薬物乱用の認められる患者 ・重篤な自殺の危険性がある患者（医師の判断） ・以下の併用禁止療法を受けている患者 スクリーニング前 7 日以内の抗精神病薬の経口投与（デポ剤は 6 週間以内の投与） スクリーニング前 2 週以内の以下の投与 MAO 阻害薬、精神活性剤（夜間、睡眠のための抱水クロラールの投与は 3 夜以上連続でない場合は許容）、抗うつ薬、β-遮断薬、ベンゾジアゼピン系薬剤 スクリーニング前 5 週以内のフルオキセチンの投与 スクリーニング前 1 ヵ月以内の以下の投与 麻薬性鎮痛薬、ワーファリン、ジギタリス、強心配糖体、フェニトイン、シメチジン、スルホニルウレア誘導体 リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンによる予防治療（スクリーニング前に中止した場合は許容） ハーブの投与 ・精神療法を受けている患者、もしくは受ける予定の患者 ・開始時 MADRS 合計点が 19 点超の患者 ・DSM-IV 基準を満たす躁病、軽躁病、身体醜形障害、統合失調症もしくは他の精神病性障害、摂食障害（神経性無食欲症、神経性大食症）を合併している患者 ・精神遅滞もしくは他の認知障害を合併している患者 ・II 軸 B 群である反社会性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害と診断された患者 ・スクリーニング時および開始時の CGI-S が 3 点以下の患者

【目標被験者数】

有効性解析対象（FAS）として 1 群 135 例（2 群合計 270 例）

【エンドポイント】

（1） 主要エンドポイント

1） LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF）

（2） 副次エンドポイント

1） LSAS 合計点の変化量（各評価時）

2） LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量

3） LSAS 回避サブスケール合計点の変化量

4） CGI-S の変化量

5） CGI-I

6） CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合）

7） SDISS 仕事スコアの変化量

8） SDISS 社会生活スコアの変化量
9） SDISS 家庭生活スコアの変化量

【解析方法】
（1） 解析対象集団
有効性解析対象例（FAS）：治験薬が少なくとも 1 回投与され、治療期開始後に LSAS の評価が少なくとも 1 回行われた被験者とした。
（2） 解析方法
主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量（LOCF）については、投与群および医療機関を因子、治療期開始時 LSAS 合計点を共変量とした共分散分析を行った。

・欠測値に関する感度分析
主要エンドポイントの解析結果と以下の解析により得られた結果を比較することにより、結果の頑健性を確認した。
（a） MMRM 解析
（b） OC による解析

2.7.3.1.3.2.3 99269 試験（参考資料）

99269 試験では、非盲検治療期として、非盲検で 2 週時まで MLD-55 10 mg、以降 2 週、4 週、もしくは 8 週時に、臨床的に必要と判断された場合は 20 mg に増量可能として、1 日 1 回 12 週間経口投与した。12 週時の CGI-I が「中等度改善」以上となった被験者をプラセボ群または MLD-55 群のいずれかにランダム割付し、24 週間の二重盲検治療期に移行した。二重盲検治療期では、MLD-55 群は 12 週間の非盲検治療期終了時の用量を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。また、二重盲検治療期終了の 4 週間後に被験者の安全性を確認した。

【選択・除外基準】
主な選択・除外基準を表 2.7.3-11 に示した。

表 2.7.3-11 主な選択・除外基準：99269 試験

スクリーニング時・開始時（割付登録時）	選択基準 ・年齢が 18～80 歳の外来患者（オーストリアは 19～80 歳） ・DSM-IV の社交不安障害の基準を満たしている患者 ・LSAS 合計点が 70 点以上の患者 ・開始時 LSAS に、恐れもしくは回避行動を示す社交状況に関する項目が 4 項目以上ある患者 ・5 点以上の障害を示す SDISS サブスケールが 1 項目以上ある患者
	除外基準 ・他の I 軸の疾患が最初に発現したため、原疾患であると判断され、6 ヶ月以上持続していることから、その I 軸の症状が主症状であると判断されている患者 ・精神療法、認知行動療法を受けている患者、もしくは受ける予定の患者 ・開始時 MADRS 合計点が 18 点以上の患者 ・DSM-IV 基準を満たすアルコールもしくは薬物乱用の認められる患者 ・DSM-IV 基準を満たす躁病、軽躁病の既往もしくは合併している患者 ・DSM-IV 基準を満たす身体醜形障害を合併している患者 ・II 軸 B 群である反社会性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害と診断された患者 ・DSM-IV 基準を満たす大うつ病性障害、パニック障害（パニック障害によるものでないパニック発作は許容）、強迫性障害を合併している患者 ・DSM-IV 基準を満たす統合失調症、他の精神病性障害の既往もしくは合併している患者 ・DSM-IV 基準を満たす摂食障害（神経性無食欲症、神経性大食症）を合併している患者 ・精神遅滞もしくは他の認知障害を合併している患者 ・以下の併用禁止療法を受けている患者 スクリーニング前 2 週以内の以下の投与 精神作用物質、抗精神病薬の経口投与（デポ剤は 6 ヶ月以内）、ハーブ（セントジョンズワート、カバカバ、バレリアン等）、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗うつ薬、MAO 阻害薬、β-遮断薬 スクリーニング前 5 週以内のフルオキセチンの投与 リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンによる予防治療（スクリーニング前 2 週以前に中止した場合は許容） トリプタン類の投与 ・以前に行った SSRI による社交不安障害の治療が無効であった患者 ・自殺の危険性がある患者（医師の判断）、もしくは MADRS の第 10 項目が 5 点以上の患者
	ランダム化の基準 ・CGI-I が「中等度改善」以上の被験者

【目標被験者数】

二重盲検治療期開始例として 1 群 100 例（2 群合計 200 例）

【エンドポイント】

(1) 主要エンドポイント

1) 二重盲検治療期における再燃*までの期間

（*：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) 副次エンドポイント

1) LSAS 合計点の変化量

2) LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量

3) LSAS 回避サブスケール合計点の変化量

4) CGI-S の変化量

5） CGI-I（非盲検治療期のみ）
6） SDISS 仕事スコアの変化量
7） SDISS 社会生活スコアの変化量
8） SDISS 家庭生活スコアの変化量

【解析方法】

（1） 解析対象集団

有効性解析対象例（FAS）：二重盲検治療期に治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者とした。

（2） 解析方法

Log-rank 検定により、プラセボ群と MLD-55 群の再燃割合を比較した。また、Cox 比例ハザードモデルにより、プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃に関するハザード比を推定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内臨床試験

2.7.3.2.1.1 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。

LSAS-J 合計点の変化量（FAS、LOCF）［主要エンドポイント］

12 週時の 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-23.1±21.41、-26.9±23.35 および-32.6±25.57 であった。プラセボ群と MLD-55 10 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、-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）。

また、主要エンドポイントの感度分析を目的として、主要エンドポイントに関する主要な解析結果と MMRM 解析および OC による解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、12 週時におけるプラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の LSAS-J 合計点の変化量の平均値の差（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）。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 群の変化量の差（調整済）［両側 95%信頼区間］は、それぞれ-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）。

MMRM 解析および OC による解析では、いずれも 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 群で統計学的に有意な改善を示し、主要エンドポイントである LOCF による解析で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。なお、MLD-55 20 mg 群は、いずれの解析方法においても、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を示し、結果の頑健性が確認された。

2.7.3.2.1.2 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。

LSAS-J 合計点の変化量（FAS、OC）［副次エンドポイント］

LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差）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 であった。

2.7.3.2.2 海外臨床試験

2.7.3.2.2.1 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 165 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 164 例、MLD-55 20 mg 群 163 例および PAR 群 167 例であった。

LSAS 合計点の変化量（FAS、LOCF）［主要および副次エンドポイント］

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。

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-29.5±2.0、-38.7±2.0、-34.6±2.0 および-39.8±2.0 であった。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［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［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）。

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（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-34.0±2.2、-44.5±2.2、-41.5±2.2 および-49.1±2.2 であった。プラセボ群と MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量の差［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、LSAS 合計点の変化量は、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群では 2 週時以降（共分散分析、p<0.001～p=0.035 および p<0.001～p=0.010）、MLD-55 10 mg 群では 4 週時および 16 週時以降（共分散分析、p=0.012～p=0.031）において、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善を示した。

2.7.3.2.2.2　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。

LSAS 合計点の変化量（FAS、LOCF）［主要エンドポイント］

12 週時の LSAS 合計点の変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-27.2 および-34.5 であった。プラセボ群と MLD-55 群の変化量の差（調整済）は-7.3 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）。

2.7.3.2.2.3　99269 試験（参考資料）

社交不安障害患者を対象に、MLD-55 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。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。

再燃までの期間（FAS）［主要エンドポイント］

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）。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）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 国内臨床試験

2.7.3.3.1.1.1 MLD5511S31 試験（評価資料）

（1） 被験者および中止理由の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3-12 に、中止理由の内訳を表 2.7.3-13 に示した。

中止（観察期または後観察期を中止した被験者）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 11.7%（23/196 例）、11.1%（22/198 例）および 12.4%（24/193 例）であった。観察期の主な中止理由は、プラセボ群では被験者都合、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群では有害事象であった。

表 2.7.3-12 被験者の内訳：MLD5511S31 試験

項目	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	全体
割付登録例数	196	198	194	588
治験薬投与例数	196	198	193	587
治験完了例数[a]（%）	173（88.3）	176（88.9）	170（88.1）	519（88.4）
治験中止例数[b]（%）	23（11.7）	22（11.1）	24（12.4）	69（11.8）
有効性解析対象例数（FAS）	196	198	193	587
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）[c]	172	175	168	515
安全性解析対象例数	196	198	193	587

a： 観察期および後観察期を完了した被験者
b： 観察期または後観察期を中止した被験者
c： FAS に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者集団
1）選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者
2）観察期における服薬日数が 63 日以上の被験者
3）禁止する治療法を受けていない被験者

（資料番号 5.3.5.1.1：図 10.1-1、図 11.1-1、図 12.1-1、表 11.1-1 より作成）

表 2.7.3-13 観察期の中止理由の内訳（割付登録例）：MLD5511S31 試験

	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群
完了例	175	178	171
中止例[a]	21	20	23
服薬不遵守[b]	0	4	1
有害事象	7	13	14
被験者都合	14	5	8
妊娠の疑い	1	0	0
その他	3	4	2

a：中止理由は複数選択可
b：1週時の服薬日数が6日未満

（資料番号 5.3.5.1.1：表 10.1-3 より作成）

（2） 人口統計学的特性およびその他の特性

人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.3-14 に示した。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。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%）。

表 2.7.3-14 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S31 試験（1/4）

項目		分類	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
性別	例数(%)	男性	87 (44.4)	86 (43.4)	87 (45.1)	260 (44.3)	p=0.947 [a]
		女性	109 (55.6)	112 (56.6)	106 (54.9)	327 (55.7)	
年齢(歳) (同意取得時)	例数		196	198	193	587	p=0.546 [b]
	平均値		33.0	33.6	32.5	33.0	
	標準偏差		9.64	9.73	9.92	9.76	
	最大値		63	62	64	64	
	中央値		31.0	33.0	31.0	31.0	
	最小値		18	18	18	18	
	例数(%)	18-29歳	83 (42.3)	79 (39.9)	85 (44.0)	247 (42.1)	p=0.885 [a]
		30-39歳	62 (31.6)	69 (34.8)	58 (30.1)	189 (32.2)	
		40-64歳	51 (26.0)	50 (25.3)	50 (25.9)	151 (25.7)	
身長(cm) (一次登録時)	例数		196	198	193	587	p=0.961 [b]
	平均値		163.85	164.08	163.96	163.96	
	標準偏差		7.985	8.391	8.483	8.275	
	最大値		185.0	188.0	185.5	188.0	
	中央値		162.60	164.20	163.30	164.00	
	最小値		144.2	146.2	140.0	140.0	
体重(kg) (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.777 [b]
	平均値		58.21	58.45	59.06	58.57	
	標準偏差		11.787	11.331	13.042	12.052	
	最大値		93.6	93.5	116.0	116.0	
	中央値		56.15	56.50	55.70	56.10	
	最小値		38.6	35.7	37.6	35.7	
	例数(%)	50kg未満	54 (27.6)	49 (24.7)	46 (23.8)	149 (25.4)	p=0.200 [a]
		50kg以上 60kg未満	66 (33.7)	66 (33.3)	80 (41.5)	212 (36.1)	
		60kg以上 70kg未満	46 (23.5)	50 (25.3)	30 (15.5)	126 (21.5)	
		70kg以上	30 (15.3)	33 (16.7)	37 (19.2)	100 (17.0)	
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.704 [b]
	平均値		21.56	21.65	21.86	21.69	
	標準偏差		3.365	3.497	3.862	3.575	
	最大値		37.4	32.7	37.9	37.9	
	中央値		20.79	20.98	20.97	20.92	
	最小値		15.0	15.0	15.5	15.0	
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	158 (80.6)	164 (82.8)	152 (78.8)	474 (80.7)	p=0.593 [a]
		PM	38 (19.4)	34 (17.2)	41 (21.2)	113 (19.3)	

a：χ^2検定

b：分散分析

投与群間(プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.2-1～表 11.2-3）

表 2.7.3-14 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S31 試験（2/4）

項目		分類	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
社交不安障害の発症年齢(歳)	例数		196	198	193	587	p=0.994 [b]
	平均値		18.8	18.8	18.8	18.8	
	標準偏差		9.56	9.02	8.83	9.13	
	最大値		60	61	51	61	
	中央値		16.0	17.0	17.0	17.0	
	最小値		5	5	5	5	
	例数(%)	17歳以下	110 (56.1)	108 (54.5)	97 (50.3)	315 (53.7)	p=0.536 [a]
		18-29歳	57 (29.1)	68 (34.3)	71 (36.8)	196 (33.4)	
		30-39歳	20 (10.2)	14 (7.1)	20 (10.4)	54 (9.2)	
		40歳以上	9 (4.6)	8 (4.0)	5 (2.6)	22 (3.7)	
社交不安障害の罹病期間(年)	例数		196	198	193	587	p=0.643 [b]
	平均値		14.2	14.7	13.7	14.2	
	標準偏差		10.50	10.06	10.59	10.37	
	最大値		49	46	56	56	
	中央値		12.0	14.0	11.0	12.0	
	最小値		0	0	0	0	
	例数(%)	4年以下	33 (16.8)	36 (18.2)	39 (20.2)	108 (18.4)	p=0.667 [a]
		5-9年	39 (19.9)	36 (18.2)	38 (19.7)	113 (19.3)	
		10-19年	72 (36.7)	61 (30.8)	67 (34.7)	200 (34.1)	
		20年以上	52 (26.5)	65 (32.8)	49 (25.4)	166 (28.3)	
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	例数(%)	なし	84 (42.9)	82 (41.4)	84 (43.5)	250 (42.6)	p=0.911 [a]
		あり	112 (57.1)	116 (58.6)	109 (56.5)	337 (57.4)	
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	例数(%)	なし	188 (95.9)	192 (97.0)	182 (94.3)	562 (95.7)	p=0.421 [a]
		あり	8 (4.1)	6 (3.0)	11 (5.7)	25 (4.3)	
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	168 (85.7)	162 (81.8)	154 (79.8)	484 (82.5)	p=0.295 [a]
		あり	28 (14.3)	36 (18.2)	39 (20.2)	103 (17.5)	
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	71 (36.2)	61 (30.8)	63 (32.6)	195 (33.2)	p=0.510 [a]
		あり	125 (63.8)	137 (69.2)	130 (67.4)	392 (66.8)	
ひきこもりの有無(一次登録時)	例数(%)	なし	191 (97.4)	196 (99.0)	192 (99.5)	579 (98.6)	p=0.195 [a]
		あり	5 (2.6)	2 (1.0)	1 (0.5)	8 (1.4)	

a：χ^2検定

b：分散分析

投与群間(プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.2-1～表 11.2-3）

表 2.7.3-14 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S31 試験（3/4）

項目		分類	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
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.564 [b]
	平均値		95.3	94.5	93.4	94.4	
	標準偏差		18.48	18.17	17.79	18.14	
	最大値		133	142	136	142	
	中央値		94.0	95.0	91.0	94.0	
	最小値		61	60	61	60	
	例数(%)	59点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.864 [a]
		60-79点	46 (23.5)	44 (22.2)	53 (27.5)	143 (24.4)	
		80-99点	68 (34.7)	73 (36.9)	65 (33.7)	206 (35.1)	
		100-119点	62 (31.6)	62 (31.3)	61 (31.6)	185 (31.5)	
		120点以上	20 (10.2)	19 (9.6)	14 (7.3)	53 (9.0)	
LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点 (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.618 [b]
	平均値		51.4	51.1	50.5	51.0	
	標準偏差		9.10	9.30	8.86	9.08	
	最大値		72	72	71	72	
	中央値		50.5	51.0	51.0	51.0	
	最小値		32	29	30	29	
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	p=0.324 [a]
		30-39点	17 (8.7)	21 (10.6)	21 (10.9)	59 (10.1)	
		40-49点	78 (39.8)	66 (33.3)	72 (37.3)	216 (36.8)	
		50-59点	56 (28.6)	74 (37.4)	70 (36.3)	200 (34.1)	
		60点以上	45 (23.0)	36 (18.2)	30 (15.5)	111 (18.9)	
LSAS-J回避サブスケール合計点 (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.601 [b]
	平均値		43.9	43.4	42.8	43.4	
	標準偏差		10.66	10.45	10.48	10.52	
	最大値		65	70	68	70	
	中央値		44.0	43.5	42.0	44.0	
	最小値		17	16	16	16	
	例数(%)	29点以下	26 (13.3)	20 (10.1)	17 (8.8)	63 (10.7)	p=0.252 [a]
		30-39点	39 (19.9)	51 (25.8)	62 (32.1)	152 (25.9)	
		40-49点	65 (33.2)	69 (34.8)	61 (31.6)	195 (33.2)	
		50-59点	54 (27.6)	48 (24.2)	40 (20.7)	142 (24.2)	
		60点以上	12 (6.1)	10 (5.1)	13 (6.7)	35 (6.0)	

a：χ^2検定

b：分散分析

投与群間(プラセボ群、MLD-55 10 mg群、MLD-55 20 mg群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.2-1～表 11.2-3）

表 2.7.3-14 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S31 試験（4/4）

項目		分類	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
CGI-S (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.515 [b]
	平均値		4.8	4.8	4.9	4.8	
	標準偏差		0.78	0.85	0.81	0.81	
	最大値		7	7	7	7	
	中央値		5.0	5.0	5.0	5.0	
	最小値		4	4	4	4	
	例数(%)	3点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.415 [a]
		4点	84 (42.9)	87 (43.9)	72 (37.3)	243 (41.4)	
		5点	71 (36.2)	60 (30.3)	76 (39.4)	207 (35.3)	
		6点	40 (20.4)	48 (24.2)	41 (21.2)	129 (22.0)	
		7点	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.1)	8 (1.4)	
MADRS合計点 (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.618 [b]
	平均値		3.6	3.6	3.9	3.7	
	標準偏差		3.95	3.93	3.84	3.90	
	最大値		14	14	14	14	
	中央値		2.0	2.0	3.0	2.0	
	最小値		0	0	0	0	
	例数(%)	4点以下	133 (67.9)	136 (68.7)	126 (65.3)	395 (67.3)	p=0.945 [a]
		5-9点	41 (20.9)	38 (19.2)	42 (21.8)	121 (20.6)	
		10-14点	22 (11.2)	24 (12.1)	25 (13.0)	71 (12.1)	
		15点以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

a：χ^2検定

b：分散分析

投与群間(プラセボ群、MLD-55 10 mg群、MLD-55 20 mg群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.2-1～表 11.2-3）

2.7.3.3.1.1.2 MLD5511S41 試験（評価資料）

（1） 被験者および中止理由の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3-15 に、中止理由の内訳を表 2.7.3-16 に示した。投与期中止は 19.0%（30/158 例）であり、主な中止理由は有害事象であった。

表 2.7.3-15 被験者の内訳：MLD5511S41 試験

項目	全体
二次登録例数	158
治験薬投与例数	158
投与期完了例数（%）	128（81.0）
投与期中止例数（%）	30（19.0）
有効性解析対象例数（FAS）	158
安全性解析対象例数	158

（資料番号 5.3.5.2.1：図 10.1-1、図 11.1-1、治験総括報告書 12.1 項より作成）

表 2.7.3-16 投与期の中止理由の内訳（二次登録例）：MLD5511S41 試験

	投与期			
	～12週	13週～24週	25週～	全体
完了例	141	137	128	128
中止例[a]	17	4	9	30
有害事象	11	2	4	17
被験者都合	8	1	4	13
その他	1	1	3	5

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.2.1：表 10.1-2 より作成）

（2） 人口統計学的特性およびその他の特性

人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.3-17 に示した。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 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S41 試験（1/4）

項目		分類	全体 (158例)
性別	例数(%)	男性	79 (50.0)
		女性	79 (50.0)
年齢(歳) (同意取得時)	例数		158
	平均値		33.3
	標準偏差		10.83
	最大値		64
	中央値		31.0
	最小値		18
	例数(%)	18-29歳	71 (44.9)
		30-39歳	41 (25.9)
		40-64歳	46 (29.1)
身長(cm) (一次登録時)	例数		158
	平均値		164.04
	標準偏差		8.415
	最大値		182.3
	中央値		164.55
	最小値		146.2
体重(kg) (開始時)	例数		158
	平均値		60.12
	標準偏差		13.026
	最大値		99.1
	中央値		58.90
	最小値		39.5
	例数(%)	50kg未満	43 (27.2)
		50kg以上 60kg未満	43 (27.2)
		60kg以上 70kg未満	38 (24.1)
		70kg以上	34 (21.5)
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		158
	平均値		22.23
	標準偏差		4.014
	最大値		38.7
	中央値		21.44
	最小値		15.4
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	137 (86.7)
		PM	21 (13.3)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.2-1～表 11.2-3 より作成）

表 2.7.3-17 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S41 試験（2/4）

項目		分類	全体 (158例)
社交不安障害の発症年齢(歳)	例数		158
	平均値		19.0
	標準偏差		9.67
	最大値		51
	中央値		16.0
	最小値		2
	例数(%)	17歳以下	87 (55.1)
		18-29歳	47 (29.7)
		30-39歳	12 (7.6)
		40歳以上	12 (7.6)
社交不安障害の罹病期間(年)	例数		158
	平均値		14.3
	標準偏差		11.98
	最大値		47
	中央値		11.0
	最小値		0
	例数(%)	4年以下	37 (23.4)
		5-9年	30 (19.0)
		10-19年	46 (29.1)
		20年以上	45 (28.5)
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	例数(%)	なし	42 (26.6)
		あり	116 (73.4)
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	例数(%)	なし	142 (89.9)
		あり	16 (10.1)
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	109 (69.0)
		あり	49 (31.0)
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	40 (25.3)
		あり	118 (74.7)
ひきこもりの有無(一次登録時)	例数(%)	なし	157 (99.4)
		あり	1 (0.6)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.2-1～表 11.2-3 より作成）

表 2.7.3-17 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S41 試験（3/4）

項目		分類	全体 (158例)
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		158
	平均値		95.3
	標準偏差		19.52
	最大値		144
	中央値		94.0
	最小値		60
	例数(%)	59点以下	0 (0.0)
		60-79点	40 (25.3)
		80-99点	59 (37.3)
		100-119点	39 (24.7)
		120点以上	20 (12.7)
LSAS-J 恐怖感／不安感 サブスケール 合計点 (開始時)	例数		158
	平均値		51.0
	標準偏差		9.62
	最大値		72
	中央値		49.0
	最小値		30
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)
		30-39点	17 (10.8)
		40-49点	63 (39.9)
		50-59点	46 (29.1)
		60点以上	32 (20.3)
LSAS-J回避サブ スケール合計点 (開始時)	例数		158
	平均値		44.3
	標準偏差		11.33
	最大値		72
	中央値		44.0
	最小値		18
	例数(%)	29点以下	12 (7.6)
		30-39点	44 (27.8)
		40-49点	50 (31.6)
		50-59点	35 (22.2)
		60点以上	17 (10.8)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.2-1～表 11.2-3 より作成）

表 2.7.3-17 人口統計学的特性およびその他の特性（FAS）：MLD5511S41 試験（4/4）

項目		分類	全体 (158例)
CGI-S (開始時)	例数		158
	平均値		4.9
	標準偏差		0.89
	最大値		7
	中央値		5.0
	最小値		4
	例数(%)	3点以下	0 (0.0)
		4点	64 (40.5)
		5点	48 (30.4)
		6点	41 (25.9)
		7点	5 (3.2)
SDISS合計点 (開始時)	例数		158
	平均値		11.1
	標準偏差		6.57
	最大値		30
	中央値		11.0
	最小値		0
	例数(%)	9点以下	63 (39.9)
		10-14点	48 (30.4)
		15-19点	30 (19.0)
		20点以上	17 (10.8)
MADRS合計点 (開始時)	例数		158
	平均値		4.0
	標準偏差		3.98
	最大値		14
	中央値		3.0
	最小値		0
	例数(%)	4点以下	106 (67.1)
		5-9点	35 (22.2)
		10-14点	17 (10.8)
		15点以上	0 (0.0)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.2-1～表 11.2-3 より作成）

2.7.3.3.1.2 海外臨床試験

2.7.3.3.1.2.1 99270 試験（参考資料）

（1） 被験者および中止理由の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3-18 に、中止理由の内訳を表 2.7.3-19 に示した。

中止はプラセボ群 32.5%（54/166 例）、MLD-55 5 mg 群 26.9%（45/167 例）、MLD-55 10 mg 群 35.9%（60/167 例）、MLD-55 20 mg 群 31.8%（54/170 例）および PAR 群 29.6%（50/169 例）であった。主な中止理由は、プラセボ群では効果不十分、MLD-55 5 mg 群では同意撤回および来院せず、MLD-55 10 mg 群、20 mg 群および PAR 群では有害事象であった。

表 2.7.3-18 被験者の内訳：99270 試験

項目	プラセボ群	MLD-55 5 mg 群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	PAR 群	全体
ランダム化例数	166	167	168	170	169	840
治験薬投与例数	166	167	167	170	169	839
完了例数（%）	112（67.5）	122（73.1）	107（64.1）	116（68.2）	119（70.4）	576（68.7）
中止例数（%）	54（32.5）	45（26.9）	60（35.9）	54（31.8）	50（29.6）	263（31.3）
有効性解析対象例数（FAS）	165	166	164	163	167	825
安全性解析対象例数	166	167	167	170	169	839

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 7 より作成）

表 2.7.3-19 中止理由の内訳（安全性解析対象）：99270 試験

中止理由	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）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
有害事象	11（6.6）	8（4.8）	17（10.2）	22（12.9）	25（14.8）
効果不十分	28（16.9）	8（4.8）	15（9.0）	11（6.5）	5（3.0）
服薬不遵守	0（0）	0（0）	0（0）	2（1.2）	1（0.6）
治験実施計画書違反	1（0.6）	5（3.0）	6（3.6）	2（1.2）	1（0.6）
同意撤回	8（4.8）	11（6.6）	11（6.6）	7（4.1）	5（3.0）
来院せず	5（3.0）	11（6.6）	7（4.2）	7（4.1）	11（6.5）
その他	1（0.6）	2（1.2）	4（2.4）	3（1.8）	2（1.2）

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 9 より作成）

（2） 人口統計学的特性およびその他の特性

人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.3-20 に示した。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。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%）。

表 2.7.3-20 人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）

：99270 試験（1/2）

項目	投与群	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）		全体（839 例）	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
性別	男	81	48.8	84	50.3	71	42.5	80	47.1	78	46.2	394	47.0
	女	85	51.2	83	49.7	96	57.5	90	52.9	91	53.8	445	53.0
年齢（歳）	平均値±標準偏差	37±11.8		36.3±10.9		37.2±11.3		37±10.6		37.4±11.4		37±11.2	
人種	白人	166	100	166	99.4	165	98.8	170	100	166	98.2	833	99.3
	黒人	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0.1
	アジア人	0	0	1	0.6	1	0.6	0	0	0	0	2	0.2
	その他	0	0	0	0	1	0.6	0	0	2	1.2	3	0.4
体重（kg）	平均値±標準偏差	71.5±14.6		71.5±15.1		70.4±13.7		70.3±15.4		71.1±15.2[a]		71±14.8	
身長（cm）	平均値±標準偏差	172±9		172±10		171±10		171±10		171±10[a]		172±10	
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	24.1±4.2		24.1±4		23.9±3.7		23.8±4.5		24.2±4[a]		24±4.1	
社交不安障害の発症年齢	平均値±標準偏差	17.9±8		17.3±8.2		16.9±7.4		17.5±7.8		17.5±8.9		17.4±8.1	
社交不安障害の罹病期間	平均値±標準偏差	19.2±12.6		18.8±11.5		20.3±12.6		19.5±13.1		19.9±12		19.5±12.4	
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	159	95.8	158	94.6	156	93.4	162	95.3	162	95.9	797	95.0
	あり	7	4.2	9	5.4	11	6.6	8	4.7	7	4.1	42	5.0
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	162	97.6	161	96.4	163	97.6	168	98.8	168	99.4	822	98.0
	あり	4	2.4	6	3.6	4	2.4	2	1.2	1	0.6	17	2.0
神経障害の合併症の有無	なし	162	97.6	160	95.8	157	94.0	165	97.1	164	97.0	808	96.3
	あり	4	2.4	7	4.2	10	6.0	5	2.9	5	3.0	31	3.7
精神障害および神経障害以外の身体合併症の有無	なし	103	62.0	94	56.3	96	57.5	87	51.2	90	53.3	470	56.0
	あり	63	38.0	73	43.7	71	42.5	83	48.8	79	46.7	369	44.0

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物

a： 168 例

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 11、Panel 12、Table 15～Table 18、Table 27、Table 38、Table 45、Table 52、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 1 より作成）

表 2.7.3-20 人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）

：99270 試験（2/2）

項目＼投与群		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）		全体（839 例）	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
開始時 LSAS 合計点[a]	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		—*1	
開始時 LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点[b]	平均値± 標準偏差	49.4±7.34		48.8±7.99		47.7±7.63		48.5±6.96		48.5±7.09		—*1	
開始時 LSAS 回避サブスケール合計点[c]	平均値± 標準偏差	46.6±8.15		45.5±9.29		44.7±8.51		45.5±8.13		45.8±8.65		—*1	
開始時 CGI-S[a]	平均値± 標準偏差	4.8±0.81		4.7±0.78		4.7±0.83		4.8±0.70		4.7±0.86		—*1	

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物

a： FAS 解析対象（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、PAR 群 167 例）

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

c： プラセボ群 164 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 162 例、MLD-55 20 mg 群 162 例、PAR 群 166 例

*1：総括報告書では未集計

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 11、Panel 12、Table 15～Table 18、Table 27、Table 38、Table 45、Table 52、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 1 より作成）

2.7.3.3.1.2.2 99012 試験（参考資料）

（1） 被験者および中止理由の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3-21 に、中止理由の内訳を表 2.7.3-22 に示した。

中止はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 18.1%（32/177 例）および 19.9%（36/181 例）であった。主な中止理由は、プラセボ群では効果不十分、MLD-55 群では有害事象であり、有害事象による中止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。

表 2.7.3-21 被験者の内訳：99012 試験

項目	プラセボ群	MLD-55 群	全体
ランダム化例数	177	181	358
治験薬投与例数	177	181	358
完了例数（%）	145（81.9）	145（80.1）	290（81.0）
中止例数（%）	32（18.1）	36（19.9）	68（19.0）
有効性解析対象例数（FAS）	176	177	353
安全性解析対象例数	177	181	358

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 6 より作成）

表 2.7.3-22 中止理由の内訳（安全性解析対象）：99012 試験

中止理由	プラセボ群（177 例）	MLD-55 群（181 例）
	例数（%）	例数（%）
有害事象	8（4.5）	16（8.8）
効果不十分	11（6.2）	4（2.2）
服薬不遵守	0（0）	1（0.6）
治験実施計画書違反	2（1.1）	0（0）
同意撤回	6（3.4）	6（3.3）
来院せず	5（2.8）	8（4.4）
その他	0（0）	1（0.6）

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 7 より作成）

（2） 人口統計学的特性およびその他の特性

人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.3-23 に示した。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 合計点の平均は 95.4 点および 96.3 点であった。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%）。

表 2.7.3-23 人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：99012 試験

項目＼投与群		プラセボ群（177 例）		MLD-55 群（181 例）		全体（358 例）	
		例数	%	例数	%	例数	%
性別	男	94	53.1	101	55.8	195	54.5
	女	83	46.9	80	44.2	163	45.5
年齢（歳）	平均値±標準偏差	36±11		39±11		38±11	
人種	白人	162	91.5	164	90.6	326	91.1
	黒人	6	3.4	7	3.9	13	3.6
	アジア人	3	1.7	5	2.8	8	2.2
	その他	6	3.4	5	2.8	11	3.1
体重（kg）	平均値±標準偏差	73±14		75±18		74±16	
身長（cm）	平均値±標準偏差	172±9		173±10		172±10	
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	25±4		25±5		25±5	
社交不安障害の発症年齢	平均値±標準偏差	—*1		—*1		—*1	
社交不安障害の罹病期間	平均値±標準偏差	—*1		—*1		—*1	
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	163	92.1	165	91.2	328	91.6
	あり	14	7.9	16	8.8	30	8.4
神経障害の合併症の有無	なし	167	94.4	173	95.6	340	95.0
	あり	10	5.6	8	4.4	18	5.0
精神障害および神経障害以外の身体合併症の有無	なし	78	44.1	78	43.1	156	43.6
	あり	99	55.9	103	56.9	202	56.4
開始時 LSAS 合計点[a]	平均値±標準偏差	95.4±16.35		96.3±17.35		—*1	
開始時 LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点[a]	平均値±標準偏差	48.8±7.99		49.1±8.38		—*1	
開始時 LSAS 回避サブスケール合計点[a]	平均値±標準偏差	46.6±9.15		47.3±9.65		—*1	
開始時 CGI-S[a]	平均値±標準偏差	4.8±0.70		4.8±0.74		—*1	

a：FAS 解析対象（プラセボ群 176 例、MLD-55 群 177 例）

*1：総括報告書では未集計

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 9、Panel 10、Table 10～Table 12、Table 18、Table 26、Table 32、Table 38 より作成）

2.7.3.3.1.2.3 99269 試験（参考資料）

（1） 被験者および中止理由の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3-24 に、中止理由の内訳を表 2.7.3-25 に示した。

二重盲検治療期の中止は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 55.8%（101/181 例）および 33.7%（64/190 例）であり、主な中止理由は、両群ともに効果不十分であった。

表 2.7.3-24 被験者の内訳：99269 試験

項目		プラセボ群	MLD-55 群	全体
非盲検治療期	登録例数	517		517
	治験薬投与例数	517		517
	完了例数（%）	431（83.4）		431（83.4）
	中止例数（1～12 週）（%）	86（16.6）		86（16.6）
	中止例数（ランダム化前）（%）	59（11.4）		59（11.4）
	安全性解析対象例数	517		517
二重盲検治療期	ランダム化例数	182	190	372
	治験薬投与例数	181	190	371
	完了例数（%）	80（44.2）	126（66.3）	206（55.5）
	中止例数（%）	101（55.8）	64（33.7）	165（44.5）
	有効性解析対象例数（FAS）	181	190	371
	安全性解析対象例数	181	190	371

（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 9、Panel 10 より作成）

表 2.7.3-25 中止理由の内訳（安全性解析対象）：99269 試験

中止理由	非盲検治療期（517 例）	二重盲検治療期（371 例）	
		プラセボ群（181 例）	MLD-55 群（190 例）
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
有害事象	48（9.3）	13（7.2）	8（4.2）
効果不十分	53（10.3）	73（40.3）	33（17.4）
服薬不遵守	4（0.8）	0（0）	6（3.2）
治験実施計画書違反	15（2.9）	1（0.6）	3（1.6）
同意撤回	12（2.3）	6（3.3）	3（1.6）
来院せず	7（1.4）	2（1.1）	3（1.6）
その他	6（1.2）	6（3.3）	8（4.2）

（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 11、Table 4 より作成）

（2） 人口統計学的特性およびその他の特性

人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.3-26 に示した。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。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%）。

表 2.7.3-26 人口統計学的特性およびその他の特性（安全性解析対象）：99269 試験

項目 ＼ 投与群		非盲検治療期（517 例）		二重盲検治療期					
				プラセボ群（181 例）		MLD-55 群（190 例）		全体（371 例）	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
性別	男	275	53.2	93	51.4	103	54.2	196	52.8
	女	242	46.8	88	48.6	87	45.8	175	47.2
年齢（歳）	平均値±標準偏差	37.8±11.2		38.3±10.8		36.6±11.3		37.4±11.1	
人種	白人	492	95.2	172	95.0	180	94.7	352	94.9
	黒人	14	2.7	4	2.2	8	4.2	12	3.2
	アジア人	1	0.2	1	0.6	0	0	1	0.3
	その他	10	1.9	4	2.2	2	1.1	6	1.6
体重[a]（kg）	平均値±標準偏差	72.6±15		71.8±15.1		71.5±15		71.6±15	
身長[a]（cm）	平均値±標準偏差	172±9		172±9		171±10		172±10	
BMI[a]（kg/m^2）	平均値±標準偏差	24.5±4.3		24.2±4.2		24.2±3.9		24.2±4.1	
社交不安障害の発症年齢[b]	平均値±標準偏差	17.4±9.3		17.9±10.3		17.2±8.3		17.5±9.4	
社交不安障害の罹病期間[b]	平均値±標準偏差	20.4±13.1		20.4±12.4		19.2±13.2		19.8±12.8	
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	490	94.8	171	94.5	182	95.8	353	95.1
	あり	27	5.2	10	5.5	8	4.2	18	4.9
神経障害の合併症の有無	なし	483	93.4	169	93.4	181	95.3	350	94.3
	あり	34	6.6	12	6.6	9	4.7	21	5.7
精神障害および神経障害以外の身体合併症の有無	なし	228	44.1	77	42.5	92	48.4	169	45.6
	あり	289	55.9	104	57.5	98	51.6	202	54.4
LSAS 合計点（各期の開始時）	平均値±標準偏差	94.8±15.29		43.2±19.94		44.3±20.84		—*1	
LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点[c]（各期の開始時）	平均値±標準偏差	48.8±7.68		23.6±10.62		24.4±11.13		—*1	
LSAS 回避サブスケール合計点[d]（各期の開始時）	平均値±標準偏差	46.1±8.70		19.5±10.17		19.8±10.68		—*1	
CGI-S（各期の開始時）	平均値±標準偏差	5.0±0.77		2.6±1.02		2.7±0.98		—*1	

a：非盲検治療期 515 例、プラセボ群 181 例、MLD-55 群 189 例、全体 370 例
b：非盲検治療期 513 例、プラセボ群 181 例、MLD-55 群 188 例、全体 369 例
c：非盲検治療期 512 例、プラセボ群 181 例、MLD-55 群 189 例、全体 370 例
d：非盲検治療期 513 例、プラセボ群 181 例、MLD-55 群 189 例、全体 370 例
*1：総括報告書では未集計
（資料番号 5.3.5.1.4 : Panel 14～Panel 17、Table 9、Table 14、Table 18～Table 23、Table 31、Table 34～Table 36、Table 61、Table 67、Table 73、Table 79 より作成）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、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。

2.7.3.3.2.1 国内臨床試験

2.7.3.3.2.1.1 MLD5511S31 試験（評価資料）

（1） 主要エンドポイント

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（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-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、表 2.7.3-27）。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）。また、MLD-55 10 mg 群に比し MLD-55 20 mg 群の変化量は統計学的に有意な改善を示した（共分散分析、p=0.017）。

各評価時期における LSAS-J 合計点の変化量の平均値の推移（LOCF）を図 2.7.3-1 および付表 2.7.3.6-1 に示した。また、各評価時期における LSAS-J 合計点の変化量の共分散分析（LOCF）を付表 2.7.3.6-2 に示した。

表 2.7.3-27 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

LSAS-J合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	95.3	18.48	1.32	61	94.0	133
	MLD-55 10 mg 群	198	94.5	18.17	1.29	60	95.0	142
	MLD-55 20 mg 群	193	93.4	17.79	1.28	61	91.0	136
12週時	プラセボ群	196	72.2	27.44	1.96	8	72.0	138
	MLD-55 10 mg 群	198	67.6	29.01	2.06	8	68.0	134
	MLD-55 20 mg 群	193	60.7	27.98	2.01	0	61.0	136
変化量	プラセボ群	196	-23.1	21.41	1.53	-97	-22.0	22
	MLD-55 10 mg 群	198	-26.9	23.35	1.66	-92	-24.5	19
	MLD-55 20 mg 群	193	-32.6	25.57	1.84	-96	-28.0	12

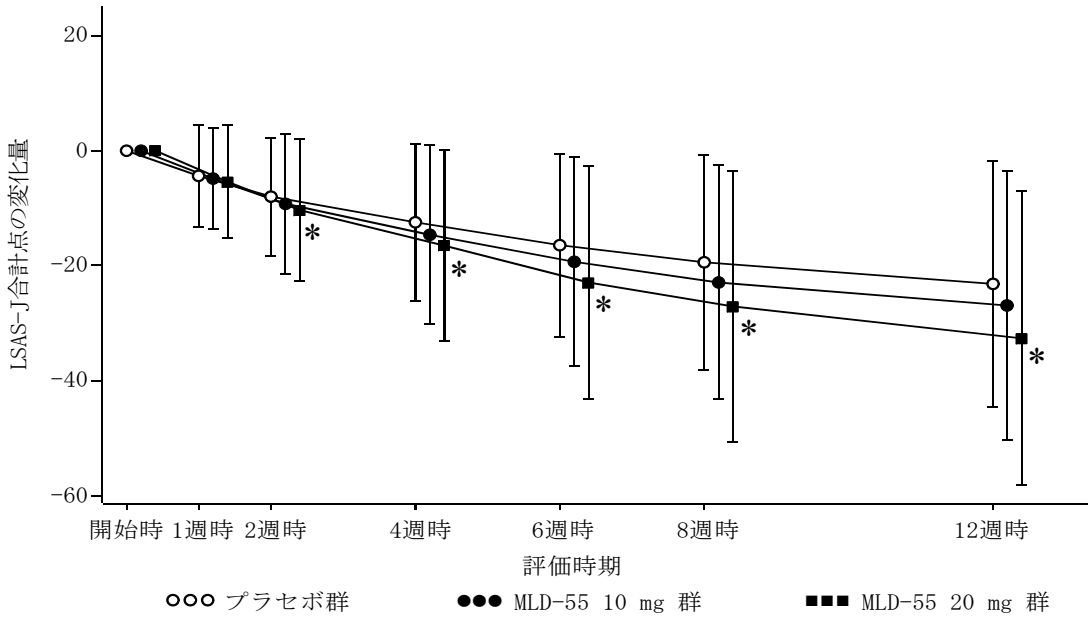
LSAS-J合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.91	0.089	-3.9	-8.3	0.6
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	17.17	<0.001	-9.8	-14.5	-5.2
MLD-55 20 mg 群	MLD-55 10 mg 群	5.71	0.017	-5.9	-10.7	-1.0

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1）



(平均値±標準偏差)

*：p<0.05

（資料番号 5.3.5.1.1：図 11.4-1 より作成）

図 2.7.3-1 各評価時期の LSAS-J 合計点の変化量の推移（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

2） 感度分析

主要エンドポイントの感度分析を目的として、MMRM 解析、OC による解析、および解析対象集団を PPS とした場合の解析を行った。

MMRM 解析において、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を行った結果、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、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 2.7.3-28）。

OC による解析において、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、それぞれ-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、表 2.7.3-29）。また、MLD-55 10 mg 群に比し MLD-55 20 mg 群の変化量は統計学的に有意な改善を示した（共分散分析、p=0.042）。

解析対象集団を PPS とした場合、LOCF および OC いずれの解析においても、12 週時の LSAS-J 合計点の変化量は、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、統計学的に有意な改善を示したが、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（付表 2.7.3.6-3 および付表 2.7.3.6-4）。

表 2.7.3-28 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の MMRM 解析（FAS[a]）：MLD5511S31 試験

投与群	推定値[b]	両側95%信頼区間		t検定	
		下限値	上限値	t値	p値
MLD-55 10 mg 群	-5.0	-9.5	-0.5	-2.20	0.028
MLD-55 20 mg 群	-10.6	-15.4	-5.9	-4.43	<0.001

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量(各評価時期)= β_0 (切片) +β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+ β_2 (投与群)+ β_3 (評価時期)+ β_4 (投与群と評価時期の交互作用)+ β_5 (LSAS-J 合計点(開始時)と評価時期の交互作用)+b_0 (被験者(変量効果))+誤差{正規分布}

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

b： 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の平均値のプラセボ群との差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-11、表 11.4-12、MMRM 解析の SAS output より作成）

表 2.7.3-29 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

LSAS-J合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	95.3	18.48	1.32	61	94.0	133
	MLD-55 10 mg 群	198	94.5	18.17	1.29	60	95.0	142
	MLD-55 20 mg 群	193	93.4	17.79	1.28	61	91.0	136
12週時	プラセボ群	175	69.4	26.58	2.01	8	68.0	129
	MLD-55 10 mg 群	177	63.4	27.23	2.05	8	63.0	127
	MLD-55 20 mg 群	171	58.4	27.68	2.12	0	58.0	136
変化量	プラセボ群	175	-25.3	21.18	1.60	-97	-25.0	22
	MLD-55 10 mg 群	177	-30.1	22.43	1.69	-92	-27.0	11
	MLD-55 20 mg 群	171	-35.2	25.08	1.92	-96	-32.0	12

LSAS-J合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.48	0.035	-4.9	-9.5	-0.3
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	16.85	<0.001	-10.1	-15.0	-5.3
MLD-55 20 mg 群	MLD-55 10 mg 群	4.16	0.042	-5.1	-10.1	-0.2

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-1）

3） 主要エンドポイントの副次的解析

主要エンドポイントの副次的解析として、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の LSAS-J 合計点の観察期 12 週時における観察期開始時からの変化量（LOCF）の用量反応関係の検討結果を表 2.7.3-30 に示した。

投与量および観察期開始時の LSAS-J 合計点を説明変数とした重回帰分析により投与量に関する偏回帰係数の検定を行った結果、偏回帰係数の推定値［両側 95%信頼区間］は-0.49［-0.72, -0.25］であり、統計学的に有意であった（重回帰分析、p<0.001）。

なお、OC においても同様に統計学的に有意であった（重回帰分析、p<0.001）（付表 2.7.3.6-5）。

表 2.7.3-30 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の重回帰分析（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

目的変数	説明変数	重回帰分析		推定値	両側95%信頼区間	
		t値	p値		下限値	上限値
LSAS-J合計点の変化量(12週時)	切片	-1.89	0.060	-10.01	-20.43	0.41
	LSAS-J合計点(開始時)	-2.52	0.012	-0.13	-0.24	-0.03
	投与量	-4.11	<0.001	-0.49	-0.72	-0.25

主要な結果：投与量に対する検定結果(p値)

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与量)+誤差{正規分布}

投与量 0：プラセボ群、10：MLD-55 10 mg 群、20：MLD-55 20 mg 群

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-2）

（2） 副次エンドポイント

1） LSAS-J 合計点での反応率（合計点が開始時から 30%以上減少した被験者割合）

12 週時 LSAS-J 合計点での反応率（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 42.3%（83/196 例）、46.5%（92/198 例）および 52.8%（102/193 例）であった。プラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められたが（Fisher の正確検定、p=0.043）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の正確検定、p=0.419、表 2.7.3-31）。OC においても同様に、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群は統計学的に有意な改善を示したが（Fisher の正確検定、p=0.032）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の正確検定、p=0.289、付表 2.7.3.6-6）。

表 2.7.3-31 12 週時 LSAS-J 合計点での反応率（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

投与群	LSAS-J合計点での反応(12週時)				
	例数	反応例数[a]	反応率(%)	両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
プラセボ群	196	83	42.3	35.3	49.6
MLD-55 10 mg 群	198	92	46.5	39.4	53.7
MLD-55 20 mg 群	193	102	52.8	45.6	60.1

a：LSAS-J合計点が開始時から30%以上減少した被験者

LSAS-J合計点での反応(12週時)		反応率の差	両側95%信頼区間		Fisherの正確検定
			下限値	上限値	p値
対比較					
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.1	-5.7	13.9	0.419
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	10.5	0.6	20.4	0.043

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-7）

2） LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量

12 週時 LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（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-11.5±10.88、-13.5±11.50 および-16.2±13.17 であった。プラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められたが（共分散分析、p<0.001）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.069、表 2.7.3-32）。一方 OC においては、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な改善を示した（共分散分析、p=0.025 および p<0.001、付表 2.7.3.6-7）。

表 2.7.3-32　12 週時 LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	51.4	9.10	0.65	32	50.5	72
	MLD-55 10 mg 群	198	51.1	9.30	0.66	29	51.0	72
	MLD-55 20 mg 群	193	50.5	8.86	0.64	30	51.0	71
12週時	プラセボ群	196	39.9	13.76	0.98	4	39.0	69
	MLD-55 10 mg 群	198	37.6	14.82	1.05	6	36.5	72
	MLD-55 20 mg 群	193	34.3	14.63	1.05	0	34.0	69
変化量	プラセボ群	196	-11.5	10.88	0.78	-49	-10.0	14
	MLD-55 10 mg 群	198	-13.5	11.50	0.82	-48	-13.0	13
	MLD-55 20 mg 群	193	-16.2	13.17	0.95	-51	-14.0	10

LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	3.32	0.069	-2.1	-4.3	0.2
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	15.98	<0.001	-4.9	-7.3	-2.5

統計モデル：LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量=β_0(切片)
+β_1(LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

b：開始時のLSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点で調整したLSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-3）

3） LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量

12 週時 LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量（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-11.7±11.33、-13.4±12.48 および-16.4±13.06 であった。プラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められたが（共分散分析、p<0.001）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な

差は認められなかった（共分散分析、p=0.124、表 2.7.3-33）。OC においても同様に、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な改善を示したが（共分散分析、p<0.001）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.057、付表 2.7.3.6-8）。

表 2.7.3-33　12 週時 LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量
（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

LSAS-J回避サブスケール合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	43.9	10.66	0.76	17	44.0	65
	MLD-55 10 mg 群	198	43.4	10.45	0.74	16	43.5	70
	MLD-55 20 mg 群	193	42.8	10.48	0.75	16	42.0	68
12週時	プラセボ群	196	32.3	14.49	1.03	1	33.5	69
	MLD-55 10 mg 群	198	30.0	15.15	1.08	0	29.0	64
	MLD-55 20 mg 群	193	26.4	14.51	1.04	0	25.0	67
変化量	プラセボ群	196	-11.7	11.33	0.81	-48	-10.0	16
	MLD-55 10 mg 群	198	-13.4	12.48	0.89	-52	-12.0	12
	MLD-55 20 mg 群	193	-16.4	13.06	0.94	-49	-15.0	7

LSAS-J回避サブスケール合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.37	0.124	-1.8	-4.2	0.5
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	16.83	<0.001	-5.0	-7.4	-2.6

統計モデル：LSAS-J回避サブスケール合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J回避サブスケール合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

b：開始時のLSAS-J回避サブスケール合計点で調整したLSAS-J回避サブスケール合計点の 変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-4）

4） CGI-S の変化量

12 週時 CGI-S 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-1.0±1.07、-1.1±1.19 および-1.4±1.25 であった。プラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められたが（共分散分析、p<0.001）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.178、表 2.7.3-34）。OC においても同様に、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群は統計学的に有意な改善を示したが（共分散分析、p<0.001）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.083、付表 2.7.3.6-9）。

表 2.7.3-34 12 週時 CGI-S の変化量（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

CGI-S	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	4.8	0.78	0.06	4	5.0	7
	MLD-55 10 mg 群	198	4.8	0.85	0.06	4	5.0	7
	MLD-55 20 mg 群	193	4.9	0.81	0.06	4	5.0	7
12週時	プラセボ群	196	3.8	1.02	0.07	1	4.0	6
	MLD-55 10 mg 群	198	3.7	1.28	0.09	1	4.0	6
	MLD-55 20 mg 群	193	3.5	1.22	0.09	1	3.0	7
変化量	プラセボ群	196	-1.0	1.07	0.08	-4	-1.0	1
	MLD-55 10 mg 群	198	-1.1	1.19	0.08	-5	-1.0	1
	MLD-55 20 mg 群	193	-1.4	1.25	0.09	-5	-1.0	1

CGI-Sの変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.82	0.178	-0.1	-0.4	0.1
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	12.56	<0.001	-0.4	-0.6	-0.2

統計モデル：CGI-Sの変化量=β_0(切片)+β_1(CGI-S(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

b：開始時のCGI-Sで調整したCGI-Sの変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-5）

5） CGI-I

12 週時 CGI-I（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 2.8±1.11、2.6±1.11 および 2.4±1.12 であり、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（分散分析、p=0.049 および p<0.001、表 2.7.3-35）。OC においても同様に、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な改善を示した（分散分析、p=0.013 および p<0.001、付表 2.7.3.6-10）。

表 2.7.3-35 12 週時 CGI-I（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

CGI-I	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
12週時	プラセボ群	196	2.8	1.11	0.08	1	3.0	6
	MLD-55 10 mg 群	198	2.6	1.11	0.08	1	3.0	6
	MLD-55 20 mg 群	193	2.4	1.12	0.08	1	2.0	5

CGI-I(12週時)		分散分析[a]		平均値の差	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	3.90	0.049	-0.2	-0.4	0.0
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	15.72	<0.001	-0.4	-0.7	-0.2

統計モデル：CGI-I=β_0(切片)+β_1(投与群)+誤差{正規分布}
a：比較する2群を解析対象とした分散分析
（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-6）

6） CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合）

12 週時 CGI-I での反応率（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 37.8%（74/196 例）、48.0%（95/198 例）および 54.9%（106/193 例）であり、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（Fisher の正確検定、p=0.042 および p<0.001、表 2.7.3-36）。OC においても同様に、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な改善を示した（Fisher の正確検定、p=0.026 および p<0.001、付表 2.7.3.6-11）。

表 2.7.3-36 12 週時 CGI-I での反応率（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

投与群	例数	CGI-I[a] (12週時)							CGI-Iでの反応(12週時)			
		1	2	3	4	5	6	7	反応例数[b]	反応率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
プラセボ群	196	28	46	59	57	5	1	0	74	37.8	30.9	44.9
MLD-55 10 mg 群	198	36	59	54	44	4	1	0	95	48.0	40.8	55.2
MLD-55 20 mg 群	193	54	52	47	38	2	0	0	106	54.9	47.6	62.1

a：1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.やや悪化、6.悪化、7.重篤に悪化
b：「1.著明改善」または「2.中等度改善」の被験者

CGI-Iでの反応(12週時)		反応率の差(%)	両側95%信頼区間		Fisherの正確検定
			下限値	上限値	p値
対比較					
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	10.2	0.5	19.9	0.042
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	17.2	7.4	26.9	<0.001

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-8）

2.7.3.3.2.1.2 MLD5511S41 試験（評価資料）

（1） 副次エンドポイント

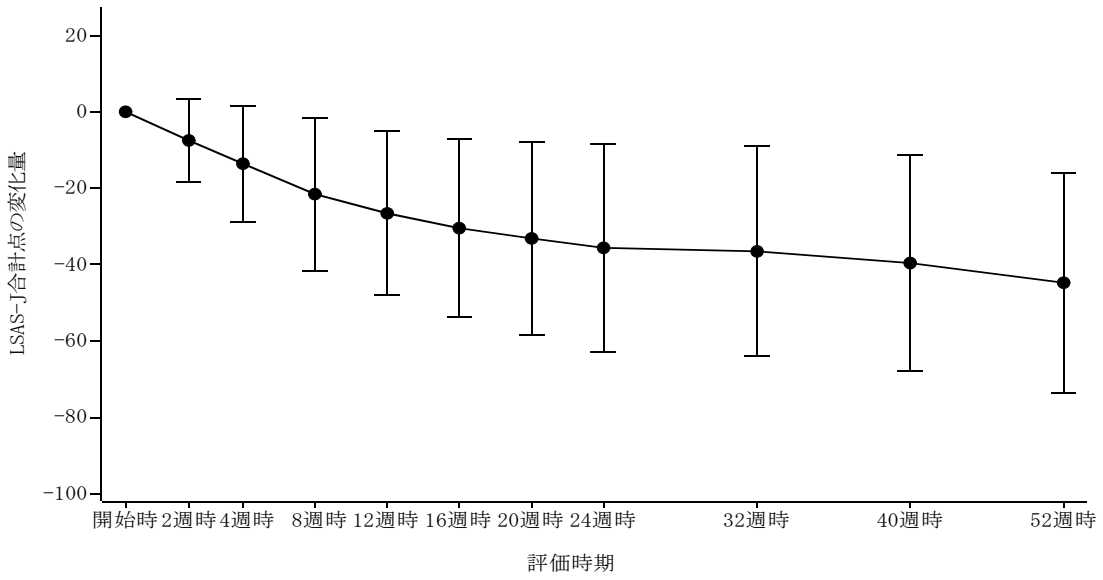
1） LSAS-J 合計点の変化量

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（表 2.7.3-37 および図 2.7.3-2）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-37 LSAS-J 合計点の変化量（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

LSAS-J合計点	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値	開始時	158	95.3	19.52	60	94.0	144
	12週時	141	69.0	25.11	7	70.0	132
	24週時	138	59.9	28.72	2	59.0	134
	52週時	126	49.9	27.99	1	48.0	119
	終了時	158	56.3	30.77	1	54.0	144
変化量	12週時	141	-26.6	21.51	-88	-23.0	22
	24週時	138	-35.6	27.20	-110	-32.0	14
	52週時	126	-44.8	28.78	-137	-45.5	11
	終了時	158	-39.0	30.24	-137	-36.5	46

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-3 より作成）



(平均値±標準偏差)

（資料番号 5.3.5.2.1：図 14.2-2 より作成）

図 2.7.3-2 LSAS-J 合計点の変化量の推移（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

2） LSAS-J 合計点での反応率（合計点が開始時から 30%以上減少した被験者割合）

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）（表 2.7.3-38）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-38 LSAS-J 合計点での反応率（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

LSAS-J合計点 評価時期	例数	反応例数[a]	反応率 (%)	両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
12週時	141	55	39.0	30.9	47.6
24週時	138	77	55.8	47.1	64.2
52週時	126	87	69.0	60.2	77.0
終了時	158	95	60.1	52.0	67.8

a：LSAS-J合計点が開始時から30%以上減少した被験者

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-2 より作成）

3） LSAS-J 合計点での寛解率（合計点が 30 点以下の被験者割合）

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）（表 2.7.3-39）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-39 LSAS-J 合計点での寛解率（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

LSAS-J合計点 評価時期	例数	寛解例数[a]	寛解率 (%)	両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
12週時	141	7	5.0	2.0	10.0
24週時	138	25	18.1	12.1	25.6
52週時	126	34	27.0	19.5	35.6
終了時	158	36	22.8	16.5	30.1

a：LSAS-J合計点が30点以下になった被験者

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-1 より作成）

4） 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（表 2.7.3-40）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-40 CGI-S の変化量（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

CGI-S	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値	開始時	158	4.9	0.89	4	5.0	7
	12週時	141	3.8	1.03	1	4.0	6
	24週時	138	3.3	1.11	1	3.0	6
	52週時	126	2.7	1.09	1	3.0	6
	終了時	158	3.0	1.29	1	3.0	7
変化量	12週時	141	-1.1	1.12	-4	-1.0	1
	24週時	138	-1.6	1.26	-4	-2.0	1
	52週時	126	-2.2	1.28	-6	-2.0	0
	終了時	158	-1.9	1.37	-6	-2.0	1

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-5 より作成）

5） CGI-I

CGI-I（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 2.8±0.97、2.4±0.99 および 1.9±0.91（表 2.7.3-41）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-41 CGI-I（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

CGI-I	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値	12週時	141	2.8	0.97	1	3.0	5
	24週時	138	2.4	0.99	1	2.0	5
	52週時	126	1.9	0.91	1	2.0	4
	終了時	158	2.2	1.08	1	2.0	5

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-8 より作成）

6） SDISS 仕事／学業スコアの変化量

SDISS 仕事／学業スコアの変化量（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-1.3±2.28、-1.6±2.57 および-2.2±2.62（表 2.7.3-42）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-42 SDISS 仕事／学業スコアの変化量（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

SDISS(仕事/学業)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値	開始時	158	4.5	2.57	0	4.5	10
	12週時	141	3.1	2.39	0	3.0	9
	24週時	138	2.8	2.42	0	2.0	10
	52週時	126	2.2	2.17	0	2.0	9
	終了時	158	2.8	2.53	0	2.0	10
変化量	12週時	141	-1.3	2.28	-9	-1.0	6
	24週時	138	-1.6	2.57	-9	-1.0	8
	52週時	126	-2.2	2.62	-10	-2.0	8
	終了時	158	-1.7	2.79	-10	-2.0	8

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-10 より作成）

7） SDISS 社会生活スコアの変化量

SDISS 社会生活スコアの変化量（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±2.10、-1.3±2.36 および-1.9±2.38（表 2.7.3-43）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-43 SDISS 社会生活スコアの変化量（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

SDISS(社会生活)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値	開始時	158	4.0	2.49	0	4.0	10
	12週時	141	2.8	2.10	0	2.0	9
	24週時	138	2.6	2.22	0	2.0	9
	52週時	126	2.0	2.03	0	1.0	10
	終了時	158	2.6	2.40	0	2.0	10
変化量	12週時	141	-1.1	2.10	-8	-1.0	4
	24週時	138	-1.3	2.36	-9	-1.0	5
	52週時	126	-1.9	2.38	-9	-2.0	5
	終了時	158	-1.5	2.46	-9	-1.0	5

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-11 より作成）

8） SDISS 家族内のコミュニケーションや役割スコアの変化量

SDISS 家族内のコミュニケーションや役割スコアの変化量（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-0.6±1.92、-0.8±2.27 および-0.9±2.17（表 2.7.3-44）であり、経時的に改善が認められた。

表 2.7.3-44 SDISS 家族内のコミュニケーションや役割スコアの変化量（FAS、OC）：MLD5511S41 試験

SDISS(家族内のコミュニケーションや役割)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値	開始時	158	2.6	2.61	0	2.0	10
	12週時	141	1.9	2.12	0	1.0	8
	24週時	138	1.7	2.07	0	1.0	9
	52週時	126	1.6	1.91	0	1.0	9
	終了時	158	2.0	2.29	0	1.0	9
変化量	12週時	141	-0.6	1.92	-8	0.0	4
	24週時	138	-0.8	2.27	-9	0.0	7
	52週時	126	-0.9	2.17	-9	0.0	4
	終了時	158	-0.6	2.24	-9	0.0	7

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-12 より作成）

2.7.3.3.2.2 海外臨床試験

2.7.3.3.2.2.1 99270 試験（参考資料）

（1） 主要エンドポイントおよび LSAS 合計点の変化量に関する副次エンドポイント

1） LSAS 合計点の変化量

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-29.5±1.95、-38.7±1.95、-34.6±1.96 および-39.8±1.97 であった。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［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（共分散分析、p=0.001 および p<0.001、表 2.7.3-45）。一方、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量の差［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）。

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（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-34.0±2.17、-44.5±2.16、-41.5±2.17 および-49.1±2.19 であった。プラセボ群と MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量の差［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～p=0.035 および p<0.001～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～p=0.031）。

その他の解析として、MMRM 解析を行った結果、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 2.7.3-46）。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）。

以上の成績から、12 週時における MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性、24 週時における MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 2.7.3-45　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（165 例）	MLD-55 5 mg 群（166 例）	MLD-55 10 mg 群（164 例）	MLD-55 20 mg 群（163 例）	PAR 群（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）

表 2.7.3-46 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

1） LSAS 合計点での反応率（合計点が開始時から 50%以上減少した被験者割合）

12 週時 LSAS 合計点での反応率（LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 20.6%（34/165 例）、32.5%（54/166 例）、29.3%（48/164 例）および 39.3%（64/163 例）であり、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（Fisher の正確検定、p=0.018 および p<0.001、表 2.7.3-47）。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間には、統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の正確検定、p=0.075）。

24 週時 LSAS 合計点での反応率（LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 28.5%（47/165 例）、47.0%（78/166 例）、45.7%（75/164 例）および 55.8%（91/163 例）であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（Fisher の正確検定、p=0.001、p=0.001 および p<0.001）。

表 2.7.3-47 12 週時および 24 週時 LSAS 合計点での反応率（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	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）	PAR 群（167 例）
12 週時の反応率（反応例数）	20.6%（34）	32.5%（54）	29.3%（48）	39.3%（64）	40.7%（68）
p 値 [a]	－	0.018	0.075	<0.001	<0.001
24 週時の反応率（反応例数）	28.5%（47）	47.0%（78）	45.7%（75）	55.8%（91）	48.5%（81）
p 値 [a]	－	0.001	0.001	<0.001	<0.001

a：Fisher の正確検定

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 18 より作成）

2） LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量

12 週時 LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-13.8±1.0、-18.8±1.0、-16.6±1.0 および-19.2±1.0 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.039 および p<0.001、表 2.7.3-48）。

24 週時 LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-16.2±1.1、-21.7±1.1、-20.2±1.1 および-24.1±1.1 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.007 および p<0.001）。

表 2.7.3-48　12 週時および 24 週時 LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	評価時期	プラセボ群（164 例）	MLD-55 5 mg 群（166 例）	MLD-55 10 mg 群（163 例）	MLD-55 20 mg 群（163 例）	PAR 群（166 例）
合計点	開始時（平均値±標準偏差）	49.4±7.3	48.8±8.0	47.7±7.6	48.5±7.0	48.5±7.1
	12 週時（平均値±標準偏差）	36.1±13.5[c]	30.6±14.9	31.8±13.3[d]	29.8±14.4	29.9±15.5[e]
	24 週時（平均値±標準偏差）	33.8±15.2[c]	27.7±15.6	28.3±14.5[d]	25.1±16.0	26.8±16.3[e]
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-13.8±1.0	-18.8±1.0	-16.6±1.0	-19.2±1.0	-19.1±1.0
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-4.9	-2.8	-5.4	-5.3
	p 値[b]	—	<0.001	0.039	<0.001	<0.001
	24 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-16.2±1.1	-21.7±1.1	-20.2±1.1	-24.1±1.1	-22.4±1.1
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-5.5	-4.0	-7.9	-6.2
	p 値[b]	—	<0.001	0.007	<0.001	<0.001

a：医療機関および開始時 LSAS 恐怖感／不安感サブスケール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 恐怖感／不安感サブスケール合計点を共変量とした共分散分析
c：165 例
d：164 例
e：167 例
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 17、Table 45 より作成）

3） LSAS 回避サブスケール合計点の変化量

12 週時 LSAS 回避サブスケール合計点の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-15.5±1.0、-19.9±1.0、-17.9±1.0 および-20.5±1.0 であり、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.002 および

p<0.001、表 2.7.3-49）。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間には、統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.082）。

24 週時 LSAS 回避サブスケール合計点の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-17.9±1.1、-22.9±1.1、-21.1±1.1 および-25.0±1.1 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.001、p=0.039 および p<0.001）。

表 2.7.3-49　12 週時および 24 週時 LSAS 回避サブスケール合計点の変化量（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	評価時期	プラセボ群（164 例）	MLD-55 5 mg 群（166 例）	MLD-55 10 mg 群（162 例）	MLD-55 20 mg 群（162 例）	PAR 群（166 例）
合計点	開始時（平均値±標準偏差）	46.6±8.2	45.5±9.3	44.7±8.5	45.5±8.1	45.8±8.7
	12 週時（平均値±標準偏差）	31.6±14.3[c]	26.2±14.7	27.6±14.3[d]	25.5±15.2[e]	26.3±16.2[f]
	24 週時（平均値±標準偏差）	29.1±15.7[c]	23.2±15.7	24.3±15.3[d]	21.1±16.1[e]	22.8±16.7[f]
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-15.5±1.0	-19.9±1.0	-17.9±1.0	-20.5±1.0	-20.1±1.0
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-4.4	-2.5	-5.1	-4.6
	p 値[b]	—	0.002	0.082	<0.001	0.001
	24 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-17.9±1.1	-22.9±1.1	-21.1±1.1	-25.0±1.1	-23.5±1.1
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-5.0	-3.2	-7.1	-5.6
	p 値[b]	—	0.001	0.039	<0.001	<0.001

a：医療機関および開始時 LSAS 回避サブスケール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 回避サブスケール合計点を共変量とした共分散分析
c：165 例
d：164 例
e：163 例
f：167 例
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 16、Table 38 より作成）

4） CGI-S の変化量

12 週時 CGI-S の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-1.1±0.1、-1.7±0.1、-1.5±0.1 および-1.7±0.1 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.004、p<0.001、表 2.7.3-50）。

24 週時 CGI-S の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-1.4±0.1、-1.9±0.1、-1.8±0.1 および-2.1±0.1 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.002 および p<0.001）。

表 2.7.3-50 12 週時および 24 週時 CGI-S の変化量（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	評価時期	プラセボ群（165 例）	MLD-55 5 mg 群（166 例）	MLD-55 10 mg 群（163 例）	MLD-55 20 mg 群（162 例）	PAR 群（167 例）
CGI-S	開始時（平均値±標準偏差）	4.8±0.8	4.7±0.8	4.7±0.8 [c]	4.8±0.7 [d]	4.7±0.9
	12 週時（平均値±標準偏差）	3.8±1.1	3.1±1.3	3.3±1.2[c]	3.2±1.3	3.2±1.3
	24 週時（平均値±標準偏差）	3.5±1.3	3.0±1.3	3.0±1.3 [c]	2.8±1.4	2.9±1.5
変化量	12 週時 [a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-1.1±0.1	-1.7±0.1	-1.5±0.1	-1.7±0.1	-1.6±0.1
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均値）	—	-0.6	-0.4	-0.6	-0.5
	p 値 [b]	—	<0.001	0.004	<0.001	<0.001
	24 週時 [a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-1.4±0.1	-1.9±0.1	-1.8±0.1	-2.1±0.1	-2.0±0.1
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均値）	—	-0.5	-0.4	-0.8	-0.6
	p 値 [b]	—	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

a：医療機関および開始時 CGI-S で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、開始時 CGI-S を共変量とした共分散分析
c：164 例
d：163 例
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 20、Table 52 より作成）

5） CGI-S での寛解率（CGI-S が「正常と病的状態の境界の状態」以上の被験者割合）

12 週時 CGI-S での寛解率（LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 13.3%（22/165 例）、28.9%（48/166 例）、24.4%（40/164 例）および 27.0%（44/163 例）であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（Fisher の正確検定、p=0.001、p=0.011 および p=0.002、表 2.7.3-51）。

24 週時 CGI-S での寛解率（LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 19.4%（32/165 例）、39.2%（65/166 例）、37.2%（61/164 例）および 46.0%（75/163 例）であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（Fisher の正確検定、いずれの投与群も p<0.001）。

表 2.7.3-51 12 週時および 24 週時 CGI-S での寛解率（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	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）	PAR 群（167 例）
12 週時の寛解率（寛解例数）	13.3%（22）	28.9%（48）	24.4%（40）	27.0%（44）	29.9%（50）
p 値 [a]	—	0.001	0.011	0.002	<0.001
24 週時の寛解率（寛解例数）	19.4%（32）	39.2%（65）	37.2%（61）	46.0%（75）	43.7%（73）
p 値 [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a：Fisher の正確検定
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 21 より作成）

6） CGI-I

12 週時 CGI-I（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.7±0.1、2.3±0.1、2.5±0.1 および 2.3±0.1 であり、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（分散分析、p=0.001 および p=0.005、表 2.7.3-52）。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間には、統計学的に有意な差は認められなかった（分散分析、p=0.067）。

24 週時 CGI-I（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.5±0.1、2.1±0.1、2.3±0.1 および 2.0±0.1 であり、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（分散分析、p=0.001 および p<0.001）。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間には、統計学的に有意な差は認められなかった（分散分析、p=0.078）。

表 2.7.3-52 12 週時および 24 週時 CGI-I（FAS、LOCF）：99270 試験

評価時期	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（162 例）	PAR 群（167 例）
12 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	2.7±0.1	2.3±0.1	2.5±0.1	2.3±0.1	2.2±0.1
プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-0.4	-0.2	-0.3	-0.4
p 値[b]	—	0.001	0.067	0.005	<0.001
24 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	2.5±0.1	2.1±0.1	2.3±0.1	2.0±0.1	2.1±0.1
プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-0.4	-0.2	-0.5	-0.4
p 値[b]	—	0.001	0.078	<0.001	0.002

a：医療機関で調整した値
b：投与群および医療機関を因子とした分散分析
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 23 より作成）

7） CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合）

12 週時 CGI-I での反応率（LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 41.2%（68/165 例）、60.8%（101/166 例）、54.9%（90/164 例）および 62.0%（101/163 例）であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（Fisher の正確検定、p<0.001、p=0.015 および p<0.001、表 2.7.3-53）。

24 週時 CGI-I での反応率（LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 50.3%（83/165 例）、66.9%（111/166 例）、57.9%（95/164 例）および 69.9%（114/163 例）であり、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（Fisher の正確検定、p=0.003 および p<0.001）。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間には、統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の正確検定、p=0.185）。

表 2.7.3-53 12 週時および 24 週時 CGI-I での反応率（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	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）	PAR 群（167 例）
12 週時の反応率（反応例数）	41.2%（68）	60.8%（101）	54.9%（90）	62.0%（101）	61.7%（103）
p 値[a]	－	<0.001	0.015	<0.001	<0.001
24 週時の反応率（反応例数）	50.3%（83）	66.9%（111）	57.9%（95）	69.9%（114）	66.5%（111）
p 値[a]	－	0.003	0.185	<0.001	0.004

a： Fisher の正確検定
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 24 より作成）

8） SDISS 仕事スコアの変化量

12 週時 SDISS 仕事スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-2.0±0.2、-3.1±0.2、-2.7±0.2 および-3.2±0.2 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.003 および p<0.001、表 2.7.3-54）。

24 週時 SDISS 仕事スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-2.4±0.2、-3.6±0.2、-3.3±0.2 および-3.9±0.2 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.001 および p<0.001）。

表 2.7.3-54 12 週時および 24 週時 SDISS 仕事スコアの変化量（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	評価時期	プラセボ群（163 例）	MLD-55 5 mg 群（166 例）	MLD-55 10 mg 群（163 例）	MLD-55 20 mg 群（163 例）	PAR 群（165 例）
SDISS 仕事スコア	開始時（平均値±標準偏差）	6.6±1.9	7.0±1.7	6.9±1.9	6.8±1.9	7.1±1.7
	12 週時（平均値±標準偏差）	4.9±2.6[c]	4.0±2.6	4.3±2.6	3.8±2.6	4.2±2.8[d]
	24 週時（平均値±標準偏差）	4.6±2.7[c]	3.5±2.8	3.8±2.8	3.1±2.7	3.6±2.9[d]
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-2.0±0.2	-3.1±0.2	-2.7±0.2	-3.2±0.2	-3.0±0.2
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-1.2	-0.8	-1.2	-1.0
	p 値[b]	—	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
	24 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-2.4±0.2	-3.6±0.2	-3.3±0.2	-3.9±0.2	-3.5±0.2
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-1.3	-0.9	-1.6	-1.2
	p 値[b]	—	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

a： 医療機関および開始時 SDISS 仕事スコアで調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、開始時 SDISS 仕事スコアを共変量とした共分散分析
c： 165 例
d： 166 例
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 25、Table 70 より作成）

9） SDISS 社会生活スコアの変化量

12 週時 SDISS 社会生活スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-2.5±0.2、-3.4±0.2、-3.0±0.2 および-3.4±0.2 であり、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.001 および p=0.001、表 2.7.3-55）。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群との間には、統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.098）。

24 週時 SDISS 社会生活スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-2.8±0.2、-3.9±0.2、-3.6±0.2 および-4.3±0.2 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.003 および p<0.001）。

表 2.7.3-55 12 週時および 24 週時 SDISS 社会生活スコアの変化量（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	評価時期	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）	PAR 群（167 例）
SDISS 社会生活スコア	開始時（平均値±標準偏差）	7.3±1.6	7.2±1.7	6.9±1.7	7.3±1.6	7.1±1.7
	12 週時（平均値±標準偏差）	4.9±2.6	3.9±2.6	4.2±2.7	4.0±2.6	4.1±2.8
	24 週時（平均値±標準偏差）	4.7±2.7	3.5±2.7	3.6±2.8	3.1±2.7	3.6±2.8
変化量	12 週時 [a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-2.5±0.2	-3.4±0.2	-3.0±0.2	-3.4±0.2	-3.2±0.2
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均値）	—	-0.9	-0.4	-0.9	-0.6
	p 値 [b]	—	0.001	0.098	0.001	0.012
	24 週時 [a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-2.8±0.2	-3.9±0.2	-3.6±0.2	-4.3±0.2	-3.8±0.2
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均値）	—	-1.1	-0.8	-1.5	-1.0
	p 値 [b]	—	<0.001	0.003	<0.001	<0.001

a：医療機関および開始時 SDISS 社会生活スコアで調整した値
b：投与群および医療機関を因子、開始時 SDISS 社会生活スコアを共変量とした共分散分析
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 26、Table 77 より作成）

10） SDISS 家族生活スコアの変化量

12 週時 SDISS 家族生活スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-1.4±0.2、-2.2±0.2、-1.9±0.2 および-2.0±0.2 であり、MLD-55 のいずれ投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.001、p=0.030 および p=0.006、表 2.7.3-56）。

24 週時 SDISS 家族生活スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-1.6±0.2、-2.6±0.2、-2.3±0.2 および-2.7±0.2 であり、MLD-55 のいずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p<0.001、p=0.002 および p<0.001）。

表 2.7.3-56 12 週時および 24 週時 SDISS 家族生活スコアの変化量（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	評価時期	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）	PAR 群（167 例）
SDISS 家族生活スコア	開始時（平均値±標準偏差）	4.5±2.5	4.3±2.6	4.1±2.5	4.6±2.4	4.6±2.3
	12 週時（平均値±標準偏差）	3.2±2.6	2.3±2.3	2.5±2.5	2.6±2.5	2.7±2.4
	24 週時（平均値±標準偏差）	3.0±2.6	1.9±2.1	2.2±2.5	2.0±2.4	2.3±2.5
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-1.4±0.2	-2.2±0.2	-1.9±0.2	-2.0±0.2	-2.0±0.2
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-0.7	-0.5	-0.6	-0.5
	p 値[b]	—	0.001	0.030	0.006	0.015
	24 週時[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-1.6±0.2	-2.6±0.2	-2.3±0.2	-2.7±0.2	-2.3±0.2
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均値）	—	-1.1	-0.7	-1.1	-0.8
	p 値[b]	—	<0.001	0.002	<0.001	0.001

a： 医療機関および開始時 SDISS 家族生活スコアで調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、開始時 SDISS 家族生活スコアを共変量とした共分散分析
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 27、Table 84 より作成）

2.7.3.3.2.2.2 99012 試験（参考資料）

（1） 主要エンドポイント：LSAS 合計点の変化量

主要エンドポイントである 12 週時 LSAS 合計点の変化量（最小二乗平均値、LOCF）は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-27.2 および-34.5 であった。プラセボ群と MLD-55 群の変化量の差（調整済）は-7.3 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 2.7.3-57）。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）（2.7.6.1.2(2)1)(a)項）。

以上の成績から、12 週時におけるプラセボ群に対する MLD-55 群の優越性が検証された。

表 2.7.3-57 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（176 例）	MLD-55 群（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）	—	-7.3
	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）

2.7.3.3.2.2.3 99269 試験（参考資料）

（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）。

表 2.7.3-58 LSAS 合計点（非盲検治療期登録例、OC）：99269 試験

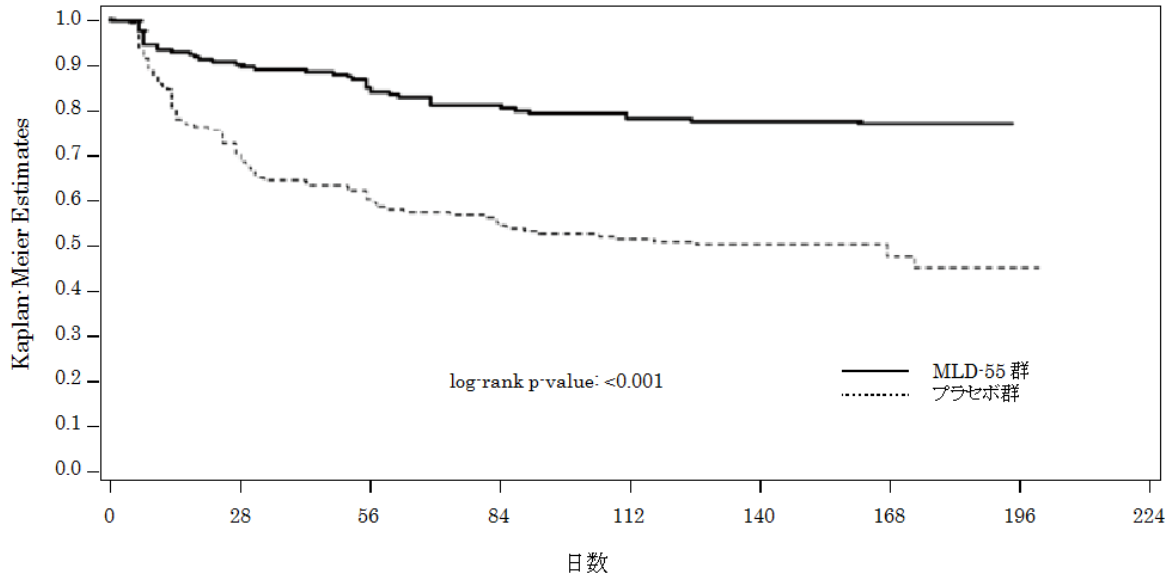
項目	評価時期	例数	MLD-55 群（517 例）
合計点	開始時（平均値±標準偏差）	517	94.8±15.3
	12 週時（平均値±標準偏差）	427	48.3±23.9

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 31 より作成）

（2） 主要エンドポイント：再燃までの期間［二重盲検治療期］

二重盲検治療期における MLD-55 の用量は、12 週間の非盲検治療期終了時の用量とした。

Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-3 に示した。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 2.7.3-59）。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）。



（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 24 より作成）

図 2.7.3-3 Kaplan-Meier 曲線（FAS）：99269 試験

表 2.7.3-59 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 （181 例）	MLD-55 群 （190 例）	p 値
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）

投与量別の Kaplan-Meier 曲線を付図 2.7.3.6-1 および付図 2.7.3.6-2 に示した。

非盲検治療期終了時の投与量が 10 mg/日の被験者について、MLD-55 10 mg 群の再燃までの期間の平均値 117.4 日はプラセボ群 111.2 日に比し長く、MLD-55 10 mg 群の再燃割合 10.9%（6/55 例）はプラセボ群 52.3%（23/44 例）に比し統計学的に有意に低かった（Log-rank 検定、p<0.001、付表 2.7.3.6-13）。また、プラセボ群の MLD-55 10 mg 群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 5.9 であった（Cox 比例ハザードモデル、p<0.001）。

非盲検治療期終了時の投与量が 20 mg/日の被験者について、MLD-55 20 mg 群の再燃までの期間の平均値 130.0 日はプラセボ群 98.2 日に比し長く、MLD-55 20 mg 群の再燃割合 26.7%（36/135 例）はプラセボ群 49.6%（68/137 例）に比し統計学的に有意に低かった（Log-rank 検定、p<0.001、付表 2.7.3.6-14）。また、プラセボ群の MLD-55 20 mg 群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 2.3 であった（Cox 比例ハザードモデル、p<0.001）。

2.7.3.3.3 MLD5511S31 試験計画の妥当性に関する検討

MLD5511S31 試験の計画の妥当性を検討するために、試験計画時の「例数の設定」、「欠測値の取扱いに関する設定」および「試験デザインおよび選択・除外基準の設定」について検討を行い、さらに、得られた試験結果である「被験者背景」および「LSAS 合計点の変化量とバラツキ」について国内外臨床試験で比較した。

2.7.3.3.3.1 例数の設定

MLD5511S31 試験の目標被験者数の設定は以下のとおり行った。

MLD-55 5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日、パロキセチン塩酸塩水和物 20 mg/日の固定用量またはプラセボを 24 週間投与した海外用量反応試験（99270 試験）の結果、12 週時 LSAS 合計点の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-28.56±22.84、MLD-55 5 mg 群で-37.52±26.03、MLD-55 10 mg 群で-33.02±24.19、MLD-55 20 mg 群で-38.63±27.56 であったことから（表 2.7.3-60）、MLD-55 の用量反応関係は明確でなかったと判断し、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の有効性は等しいとの仮説を立てた。また、プラセボ群に対する優越性が検証された類薬（国内：パロキセチン塩酸塩水和物 [4]、フルボキサミンマレイン酸塩 [5),6)]、海外：パロキセチン塩酸塩水和物 [7),8)]、塩酸ベンラファキシン [9)]）の試験結果について検討した結果（表 2.7.3-60）、いずれの試験においても低用量群と高用量群の LSAS 合計点の変化量の用量反応関係は明確ではないと判断した。さらに、WFSBP のガイドライン [10)]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も踏まえ、MLD-55 の用量反応関係は明確ではなく、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。

MLD5511S31 試験のプラセボ群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量は、99270 試験の結果より、-28.56 と仮定した。MLD-55 10 mg 群の変化量は、99270 試験の MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 3 群の結果の平均値とするよりも保守的に、MLD5511S31 試験で対象とする MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 2 群の結果である-33.02 と-38.63 の平均とし、-35.825 と仮定した。本仮定において、エフェクトサイズは 99270 試験の MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量のプラセボ群との差の平均値⊿7.3 であった。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（それぞれ⊿7.5、⊿6.1～⊿7.2 および⊿7.3、表 2.7.3-60）とも類似していた。パロキセチン塩酸塩水和物のエフェクトサイズは、⊿9.5～⊿16.4 と本エフェクトサイズ（⊿7.3）より大きかったが、より小さい値である類薬の国内試験のエフェクトサイズに近付けた方がより保守的で適切と判断した。

標準偏差については、99270 試験の各群の標準偏差（プラセボ群：22.84、MLD-55 10 mg 群：24.19、MLD-55 20 mg 群：27.56）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 25.81～26.09 とも大きな違いはなく、問題はないと判断した（表 2.7.3-60）。

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 MLD-55 10 mg 群と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。

表 2.7.3-60 他試験の 12 週時 LSAS 合計点の変化量（FAS、LOCF）

		例数	平均値±標準偏差	平均値のプラセボ群との差
99270 試験	プラセボ群	165	-28.56 ± 22.84	-
	MLD-55 5 mg 群	166	-37.52 ± 26.03	-9.0
	MLD-55 10 mg 群	164	-33.02 ± 24.19	-4.5
	MLD-55 20 mg 群	163	-38.63 ± 27.56	-10.1
99012 試験	プラセボ群	176	-26.62 ±26.09	-
	MLD-55 10-20 mg 群	177	-34.07 ±25.81	-7.5
PAR 国内試験	プラセボ群	130	-20.4 ±1.75 [c]	-
	PAR 20 mg 群	132	-27.6 ±1.74 [c]	-7.2[d]
	PAR 40 mg 群	133	-26.5 ±1.73 [c]	-6.1[d]
PAR 海外試験	プラセボ群	92	-15.0 ±3.24 [c]	-
	PAR 20 mg 群	89	-31.4 ±3.13 [c]	-16.4[d]
	PAR 40 mg 群	88	-24.5 ±3.23 [c]	-9.5[d]
	PAR 60 mg 群	91	-25.2 ±3.14 [c]	-10.2[d]
FLV 国内試験 [a]	プラセボ群	89	-21.7 ±22.7	-
	FLV 150 mg 群	91	-30.7 ±24.1	-9.0
	FLV 300 mg 群	85	-27.3 ±24.4	-5.6
	FLV 併合群	176	-29.0 ±24.3	-7.3
VEN 海外試験 [b]	プラセボ群	126	-23.5 ±3.08 [c]	-
	VEN 75 mg 群	119	-38.1 ±3.16 [c]	-14.6[d]
	VEN 150-225 mg 群	119	-37.6 ±3.05 [c]	-14.1[d]

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物、FLV：フルボキサミンマレイン酸塩
VEN：塩酸ベンラファキシン
a：10 週時
b：28 週時
c：最小二乗平均値±標準誤差
d：最小二乗平均値のプラセボ群との差
（参考文献 4、参考文献 6、参考文献 8、参考文献 9、資料番号 5.3.5.1.2：Table 20、資料番号 5.3.5.1.3：Table 29 より作成）

2.7.3.3.3.2 欠測値の取扱いに関する設定

European Medicines Agency のガイドライン [11]に述べられているように、時間の経過とともに改善する傾向がある疾患では、実薬群において早期に多くの中止例が発生する場合、LOCF による結果は有効性を保守的に評価すると考えられている。そのような疾患の例として、「うつ病」が挙げられており、社交不安障害はうつ病と同様に時間の経過とともに改善する傾向がある疾患であることから、LOCF による結果は有効性を保守的に評価するものと考えられる。また、社交不安障害の適応を有する国内類薬（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）のプラセボ対照試験、うつ病・うつ状態の適応を有する国内類薬（ミルタザピン、デュ

ロキセチン塩酸塩）の近年実施されたプラセボ対照試験でも主要な解析に LOCF が採用されていたことから、MLD5511S31 試験の主要な解析に LOCF を採用することとした。

なお、ICH-E9 ガイドライン [12)]において、欠測値の取扱いは「欠測値に対処する方法で、普遍的に適用可能と薦められる方法はない。欠測値に対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを、欠測の数が多い場合には特に、検討すべきである。」とされていることから、MLD5511S31 試験では、海外試験と同様に、MMRM 解析、OC による解析を欠測値の取り扱いに関する感度分析として事前に計画し、LOCF で得られた結果の頑健性を確認することとした。

2.7.3.3.3.3 試験デザインおよび選択・除外基準の設定

MLD5511S31 試験と例数設計の参考とした 99270 試験の試験デザインおよび選択・除外基準を比較した。主な相違点を表 2.7.3-61 に、その他の相違点を表 2.7.3-66 に示す。

表 2.7.3-61 MLD5511S31 試験と 99270 試験の試験デザインおよび選択・除外基準の主な相違点

	MLD5511S31 試験	99270 試験
主要エンドポイントの解析方法	解析の手順 MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、MLD-55 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。	解析の手順 全投与群間の一様性の検定を行い、有意差が認められた場合、MLD-55 各投与群のプラセボ群に対する優越性を検証した。
後観察期	後観察期として 2 週間（治験薬未投与）	治療期終了後の単盲検プラセボ投与期として 2 週間
投与群	プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、 MLD-55 20 mg 群	プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、 MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群
投与方法	MLD-55 20 mg 群 1 週時まで 10 mg 投与	MLD-55 20 mg 群 開始時より 20 mg 投与
選択基準	LSAS-J 合計点が 60 点以上の患者	LSAS 合計点が 70 点以上の患者
	CGI-S が 4 点以上の患者	－
	LSAS-J において社交状況に関する項目が 2 項目以上ある患者	LSAS において社交状況に関する項目が 4 項目以上ある患者
	－	5 点以上の障害を示す SDISS サブスケールが 1 項目以上ある患者
除外基準（一次登録時）	MADRS 合計点が 15 点以上である患者	MADRS 合計点が 18 点以上の患者
	－	大うつ病性障害を合併している患者
	以下の疾患に該当する患者 ・特定の恐怖症 ・広汎性発達障害 ・A 群パーソナリティ障害（妄想性、シゾイド、失調型）	－
	社交不安障害の治療において、エスシタロプラムシュウ酸塩を使用したことのある患者、また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	以前に行った SSRI による社交不安障害の治療が無効であった患者
除外基準（割付登録時）	前観察期終了時の評価の結果が以下のいずれかを満たす被験者 ・LSAS-J 合計点が二次登録時から 25%以上改善した場合 ・CGI-S の評価が二次登録時から 2 段階以上改善した場合	－

表 2.7.3-61 の各相違点の有効性評価への影響について以下に検討した。

（1） 主要エンドポイントの解析方法について

主要エンドポイントの解析の手順を、MLD5511S31 試験では[redacted]、MLD-55 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、MLD-55 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証する閉検定手順とした。一方、99270 試験では全投与群間の一様性の検定を行い、有意であった場合、MLD-55 各投与群のプラセボ群に対する優越性を検証する手順としていた。

MLD5511S31 試験の主要エンドポイントについて 99270 試験で実施した解析手順を採用した場合、一様性の検定において統計学的に有意な差が認められた（F 検定：$p<0.001$）。この後、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群を共分散分析にて対比較を行ったところ、MLD-55 10 mg 群は統計学的に有意差が認められなかったことから、MLD-55 10 mg 群の有効性評価に関しては、いずれの解析手順を採用したとしても結果的には同じ結論に至った。

（2） 後観察期の設定について

MLD5511S31 試験では治験薬未投与の後観察期 2 週間を設定しているのに対して、99270 試験では単盲検プラセボ投与期 2 週間を設定した。

両試験とも投与終了後に発現する有害事象を観察するための期間として設定しているが、99270 試験では特に中止後症状を厳密に検討するための設定となっている。一方、MLD5511S31 試験では、投与期間が 12 週間であり、6～12 ヶ月の維持療法が推奨されている社交不安障害患者の不利益を考慮し、無治療期間を可能な限り排除するために、後観察期の MAO 阻害薬以外の薬剤の使用を許容した。

本設定は、有効性評価期間後についての設定であるため、有効性評価に影響するものではないと考える。

（3） 投与群の設定について

MLD5511S31 試験の投与群はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 3 群であるのに対して、99270 試験ではプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の 5 群であった。

MLD-55 は社交不安障害の治療において、99270 試験によりパロキセチン塩酸塩水和物と同様の有効性と安全性を示す薬剤であることが示唆されていること、および類薬の不安障害の開発事例では、国内において実薬対照試験は行われていないことから、検証試験である MLD5511S31 試験では、実薬対照群を設定しないこととした。また、99270 試験では、20 mg/日において最も高い有効性が認められていること、MLD-55 の社交不安障害治療における推奨用量が記載されている海外の治療アルゴリズム、治療ガイドラインでは 10～20 mg/日を投与することとされており [10),13)]、5 mg/日は推奨用量とされていないこと、5 mg/日は欧州における社交不安障害に対する通常用量に設定されなかったことから、本治験薬の用量群を MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群とすることとした。上記設定については[redacted]。

なお、投与群数が多いほど、プラセボ群に割り付けられる可能性が低くなることから、治験薬投与に対する効果の期待度が高くなり、それに伴いプラセボ効果も高くなる可能性が考えられる。しかしながら、大うつ病性障害患者対象ではあるものの、SSRI1 剤のプラセボ対照試験 19 試験について投与群数の有効性に対する影響を検討した結果、投与群数の違いによる実薬群とプラセボ群との有効性（HAM-D 合計点の変化量）の差に違いは認められなかったとの報告

があることから[14]、本設定の違いによるMLD-55 10 mg群およびMLD-55 20 mg群の有効性評価への影響は小さいと考える。

（4） 投与方法の設定について

MLD5511S31試験ではMLD-55 20 mg群の投与を10 mg/日より開始したのに対して、99270試験では20 mg/日より開始した。

MLD5511S31試験では、国内で承認されているうつ病・うつ状態の用法・用量「通常、成人にはエスシタロプラムとして10mg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。」に従い、被験者の安全性を考慮して10 mg/日より投与を開始した。

99270試験と比較して、MLD-55の初期用量が異なり、20 mg/日を投与する期間が少ないものの、MLD-55 20 mg群の12週時LSAS合計点の変化量（LOCF）のプラセボ群との差（調整済）［両側95%信頼区間］はMLD5511S31試験および99270試験で、それぞれ-9.8［-14.5,-5.2］および-10.3［-15.6,-5.1］であり、同程度であったことから（表2.7.3-27および表2.7.3-45）、本設定の違いは、有効性評価に影響を及ぼさなかったと考える。

（5） 選択基準のLSAS合計点のカットオフ値の設定について

選択基準のLSAS合計点のカットオフ値はMLD5511S31試験では60点、99270試験では70点であった。

MLD5511S31試験では、LSASの開発者であるLiebowitzの論文[15]において、LSAS 60点は社交不安障害の全般性と非全般性を区別するカットオフ値とされていること、および類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では、LSAS-J合計点のカットオフ値はいずれも60点であることから、60点と設定した。

MLD5511S31試験において開始時LSAS-J合計点が70点未満であった被験者は、プラセボ群で196例中19例、MLD-55 10 mg群で198例中22例、MLD-55 20 mg群で193例中13例の計54例であり、本設定の違いによる有効性の結果への影響を確認するために、この54例を除外し、開始時LSAS-J合計点が70点以上の集団を対象とした12週時LSAS-J合計点の変化量の解析を行った。その結果、12週時LSAS-J合計点の変化量（LOCF）のプラセボ群との差（調整済）［両側95%信頼区間］はMLD-55 10 mg群およびMLD-55 20 mg群で、それぞれ-3.7［-8.5,1.1］および-10.4［-15.4,-5.4］であり、FASを対象とした結果（それぞれ-3.9［-8.3,0.6］および-9.8［-14.5、-5.2］）と大きな違いは認められなかった（表2.7.3-62）。また、OCによる解析も行った結果、LOCFによる解析と同様の傾向が認められたことから（表2.7.3-63）、本設定の違いは有効性評価に影響を及ぼさなかったと考える。

表 2.7.3-62 LSAS-J 合計点の変化量（FAS および開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団、LOCF）：MLD5511S31 試験

投与群	FAS				開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団			
	例数	平均値± 標準偏差	プラセボ群との差		例数	平均値± 標準偏差	プラセボ群との差	
			平均値の差（調整済）[a]	両側 95% 信頼区間			平均値の差（調整済）[a]	両側 95% 信頼区間
プラセボ群	196	-23.1 ±21.41	－	－	177	-23.5 ±21.68	－	－
MLD-55 10mg 群	198	-26.9±23.35	-3.9	-8.3, 0.6	176	-27.1±24.19	-3.7	-8.5,1.1
MLD-55 20mg 群	193	-32.6±25.57	-9.8	-14.5, -5.2	180	-33.3±26.14	-10.4	-15.4,-5.4

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+ β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+ β_2 (投与群)+誤差{正規分布}
a：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
（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-2 より作成）

表 2.7.3-63 LSAS-J 合計点の変化量（FAS および開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団、OC）：MLD5511S31 試験

投与群	FAS				開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団			
	例数[a]	平均値± 標準偏差	プラセボ群との差		例数[a]	平均値± 標準偏差	プラセボ群との差	
			平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間			平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間
プラセボ群	175	-25.3 ±21.18	－	－	158	-25.7 ±21.47	－	－
MLD-55 10mg 群	177	-30.1 ±22.43	-4.9	-9.5, -0.3	155	-30.7 ±23.23	-5.1	-10.0,-0.1
MLD-55 20mg 群	171	-35.2 ±25.08	-10.1	-15.0, -5.3	160	-36.1 ±25.51	-10.9	-16.0,-5.7

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+ β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+ β_2 (投与群)+誤差{正規分布}
a：12 週時の例数
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
（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-2 より作成）

（6） 選択基準の LSAS の社交状況に関する項目数の設定について

選択基準の LSAS の社交状況に関する項目数の設定が、MLD5511S31 試験では 2 項目以上の患者であるのに対して、99270 試験では 4 項目以上の患者であった。

MLD5511S31 試験では、フルボキサミンマレイン酸塩の国内プラセボ対照試験の除外基準を参考に設定した。実際には MLD5511S31 試験で開始時 LSAS-J の社交状況に関する項目数が 4 項目未満であった被験者はなく、国内外で選択基準に実質的な違いはなかった。

（7） 選択基準の SDISS サブスケールに関する設定について

99270 試験では、選択基準として「5 点以上の障害を示す SDISS サブスケールが 1 項目以上ある患者」と設定したのに対して、MLD5511S31 試験では設定しなかった。

SDISS は、被験者の日常生活の機能変化を検討するための機能障害評価尺度であり、社交不安障害の症状を必ずしも直接的に評価するものではないことから、MLD5511S31 試験では、評価を行わないこととし、それに伴い選択基準としても設定しなかった。

SDISS は前述のとおり、社交不安障害の症状を直接的に評価するものではないことから、本

設定の有無が有効性評価へ影響するものではないと考える。

（8） 選択基準の CGI-S のカットオフ値の設定について

MLD5511S31 試験では、選択基準として CGI-S のカットオフ値を 4 点以上と設定したのに対して、99270 試験では設定しなかった。

MLD5511S31 試験では、薬剤の有効性を明確に評価するためには全般的な疾患の重症度の評価尺度である CGI-S も一定の点数以上の患者を対象とすべきと考え、本基準を設定した。

MLD5511S31 試験と 99270 試験の開始時 CGI-S（平均値±標準偏差）は、MLD5511S31 試験ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 4.8±0.78、4.8±0.85 および 4.9±0.81、99270 試験ではプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 4.8±0.81、4.7±0.78、4.7±0.83 および 4.8±0.70 であり、同程度であった（表 2.7.3-67）。また、99270 試験における開始時 CGI-S が 4 点未満の被験者は、それぞれ 165 例中 5 例、166 例中 7 例、164 例中 5 例および 163 例中 2 例と少数であったことから、CGI-S のカットオフ値設定の有無の有効性評価への影響は小さいと考える。

（9） 除外基準の大うつ病性障害患者の設定および MADRS 合計点のカットオフ値の設定について

99270 試験では除外基準として「大うつ病性障害」と「MADRS 合計点 18 点以上」を設定したのに対して、MLD5511S31 試験では「MADRS 合計点 15 点以上」を設定した。

MLD5511S31 試験の除外基準では「大うつ病性障害」を明記せず、MADRS の評価において、99270 試験（18 点）より低い 15 点以上の患者を除外し、少なくとも中等度以上のうつ病患者を厳密に除外することとした。

MLD5511S31 試験と 99270 試験の開始時 MADRS 合計点（平均値±標準偏差）は、MLD5511S31 試験ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6±3.95、3.6±3.93 および 3.9±3.84（表 2.7.3-14）、99270 試験ではプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 7.6±4.80、6.8±4.53、6.8±4.35 および 7.3±4.68 であった（資料番号 5.3.5.1.3：Table 91）。MLD5511S31 試験では、除外基準で「大うつ病性障害」を設定していないものの、MADRS 合計点のカットオフ値を低く設定したために、開始時 MADRS 合計点は 99270 試験より低値であった。

また、MLD5511S31 試験において、うつ病・うつ状態（医師記載名：大うつ病、うつ病、うつ状態、軽度うつ状態、抑うつ状態、軽症うつ病エピソード）を合併していた被験者は、プラセボ群で 196 例中 4 例、MLD-55 10 mg 群で 198 例中 6 例、MLD-55 20 mg 群で 193 例中 6 例の計 16 例であり、この 16 例を除外して 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の解析を行った結果、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）のプラセボ群との差（調整済）［両側 95%信頼区間］は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-3.7［-8.2,0.8］および-10.3［-15.0,-5.6］であり、FAS を対象とした結果（それぞれ-3.9［-8.3,0.6］および-9.8［-14.5、-5.2］）と大きな違いは認められなかった（表 2.7.3-64）。また、OC による解析も行った結果、LOCF による解析

と同様の傾向が認められたことから（表 2.7.3-65）、本設定の違いは有効性評価に影響を及ぼさなかったと考える。

表 2.7.3-64 LSAS-J 合計点の変化量（FAS およびうつ病・うつ状態合併症例を除外した集団、LOCF）：MLD5511S31 試験

投与群	FAS				うつ病・うつ状態合併症例を除外した集団			
	例数	変化量± 標準偏差	プラセボ群との差		例数	変化量± 標準偏差	プラセボ群との差	
			平均値の差（調整済）[a]	両側 95% 信頼区間			平均値の差（調整済）[a]	両側 95% 信頼区間
プラセボ群	196	-23.1 ±21.41	－	－	192	-23.1 ±21.34	－	－
MLD-55 10mg 群	198	-26.9 ±23.35	-3.9	-8.3, 0.6	192	-26.8 ±23.48	-3.7	-8.2,0.8
MLD-55 20mg 群	193	-32.6 ±25.57	-9.8	-14.5, -5.2	187	-33.0 ±25.27	-10.3	-15.0,-5.6

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+ β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+ β_2 (投与群)+誤差{正規分布}
a： 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
（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-2 より作成）

表 2.7.3-65 LSAS-J 合計点の変化量（FAS およびうつ病・うつ状態合併症例を除外した集団、OC）：MLD5511S31 試験

投与群	FAS				うつ病・うつ状態合併症例を除外した集団			
	例数[a]	変化量± 標準偏差	プラセボ群との差		例数[a]	変化量± 標準偏差	プラセボ群との差	
			平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間			平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間
プラセボ群	175	-25.3 ±21.18	－	－	172	-25.2 ±21.09	－	－
MLD-55 10mg 群	177	-30.1 ±22.43	-4.9	-9.5, -0.3	172	-30.0 ±22.50	-4.9	-9.5,-0.3
MLD-55 20mg 群	171	-35.2 ±25.08	-10.1	-15.0, -5.3	166	-35.5 ±24.79	-10.5	-15.4,-5.7

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+ β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+ β_2 (投与群)+誤差{正規分布}
a： 12 週時の例数
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
（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-2 より作成）

（10） 除外基準の特定の恐怖症、広汎性発達障害、A 群パーソナリティ障害に該当する患者の設定について

MLD5511S31 試験では除外基準として特定の恐怖症、広汎性発達障害、A 群パーソナリティ障害に該当する患者を設定したのに対して、99270 試験では設定しなかった。

特定の恐怖症、広汎性発達障害、A 群パーソナリティ障害は社交不安障害との鑑別が必要な疾患としてあげられており[16),17)]、併存していた場合、社交不安障害に対する有効性評価が難しくなると考えられることから、MLD5511S31 試験では除外基準として設定した。

なお、99270 試験では特定の恐怖症、広汎性発達障害、A 群パーソナリティ障害の併存が疑われる被験者として、他の不安障害がプラセボ群および MLD-55 5 mg 群に各 1 例、恐怖症性不安が MLD-55 5 mg 群に 1 例、MLD-55 10 mg 群に 2 例、特定のパーソナリティ障害が MLD-55 5

mg 群に 1 例認められたもののいずれも少数例であることから、国内外で除外基準に実質的な違いはなかった。

（11） 除外基準の社交不安障害に対する前治療の設定について

社交不安障害に対する前治療については、除外基準として MLD5511S31 試験では「社交不安障害の治療において、エスシタロプラムシュウ酸塩を使用したことのある患者、また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」と設定したのに対して、99270 試験の基準は「以前に行った SSRI による社交不安障害の治療が無効であった患者」であった。本基準は、両試験とも薬剤抵抗性の被験者を除外するために設定した。治療アルゴリズム [18]で、SSRI の 1 剤が効かなかった場合、他の SSRI に切り替えることを推奨しており、それでも効かなかった場合、SSRI 単剤ではなく、SSRI と他の薬剤、または他の治療法の併用、もしくは SSRI 以外の薬剤への切り替えを推奨しているため、MLD5511S31 試験では SSRI 2 剤に対して無効であった場合を治療抵抗性と定義した。また、薬剤の効果判定期間については、海外のエビデンスに基づいた治療アルゴリズムでは、12 週後に行うことが記載されている [13]。これは、多くの臨床試験の評価期間が 12 週間であることによるものである [19]。ただし、類薬であるフルボキサミンマレイン酸塩の国内プラセボ対照試験の急性期の効果判定期間が 10 週間であることから、前治療薬の効果判定期間は 10 週間とした。

99270 試験では、無効の判断基準がないため比較はできないものの、MLD5511S31 試験では除外すべき患者をより明確にしていることから、治療抵抗性を示す患者が組み入れられた可能性は 99270 試験より低く、設定に問題ないものと考える。

（12） 割付登録時の除外基準の設定について

MLD5511S31 試験では二次登録時（前観察期開始時）から割付登録時（二重盲検期開始時）に LSAS-J 合計点または CGI-S に一定以上の改善が認められた被験者は除外としたが、99270 試験では本基準は設定しなかった。

MLD5511S31 試験では、プラセボ反応性の高い被験者を可能な限り除外するために、本基準を設定した。

99270 試験において、MLD5511S31 試験の割付登録時の LSAS 合計点または CGI-S の改善に関する除外基準に抵触した被験者は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で各 1 例のみであり（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 3）、国内外で除外基準に実質的な違いはなかった。

（13） その他の相違点について

上記相違点の他に表 2.7.3-66 に示す相違点があった。

投与期間については、設定期間が異なるものの、主目的である急性期の有効性および安全性の評価期間は両試験とも 12 週間であった。

年齢については、99270 試験では 65 歳の患者も登録可能としていたが、実際に登録された 65 歳の被験者は 1 例のみであったため、選択基準に実質的な違いはなかった。

MLD5511S31 試験のみに設定されている除外基準はいずれも、安全性上の配慮または、コンプライアンスの悪い患者を除外するためのものである。有効性評価に対する影響は明確にできないものの、治験の質を保つため、および被験者への倫理的配慮のために必要な設定であり、設定として問題ないものと考える。また、99270 試験のみに設定されている除外基準により、併用禁止療法のウォッシュアウト期間が 99270 試験の方が 1 週間程長くなっている。99270 試験では症例登録前 2 週間の併用禁止療法使用例の除外およびスクリーニング期 1 週間として実質 3 週間のウォッシュアウト期間を設けているのに対して、MLD5511S31 試験においてもスクリーニング期 1 週間および前観察期 1 週間として実質 2 週間のウォッシュアウト期間を設けていることから、有効性評価に対する影響は小さいものと考える。

表 2.7.3-66 MLD5511S31 試験と 99270 試験の試験デザインのその他の相違点

	MLD5511S31 試験	99270 試験
投与期間	12 週間	24 週間
選択基準	18 歳以上、65 歳未満	18～65 歳
除外基準（一次登録時）	－	正式な精神療法、認知行動療法を受けている患者、もしくは受ける予定の患者
	－	以下の併用禁止療法を受けている患者 ・スクリーニング前 2 週以内の精神作用物質の投与 ・スクリーニング前 2 週以内の抗うつ薬の投与 ・スクリーニング前 5 週以内のフルオキセチンの投与 ・スクリーニング前 2 週以内の β-遮断薬の投与 ・スクリーニング前 2 週以内の麻薬性鎮痛薬、ワーファリン、ジギタリス、強心配糖体、フェニトイン、シメチジン、スルホニルウレア誘導体の投与 ・スクリーニング前 2 週以内のハーブ（セントジョンズワート、カバカバ、バレリアン等）の投与 ・スクリーニング前 2 週以内のベンゾジアゼピン系薬剤の投与 ・リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンによる予防治療（スクリーニング前 2 週以前に中止した場合は許容）
	てんかん等のけいれん性疾患の既往・合併のある患者（小児期の熱性けいれんを除く）	－
	先天性 QT 延長症候群の患者	－
	自殺に関して以下のいずれかに該当する患者 ・M.I.N.I.日本語版 5.0.0 の「C.自殺の危険」で C4～C6 のいずれかに該当 ・MADRS の第 10 項目（自殺思考）が 5 点以上 ・C-SSRS において、いずれかの「自殺行動」（自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、予備行動）があった患者 ・治験責任（分担）医師が自殺の危険性が高いと判断した患者	自殺の危険性がある患者（医師の判断）、もしくは MADRS の第 10 項目が 5 点以上の患者
	4 週以内に抗精神病薬（デポ剤は 6 ヶ月以内）の投与を受けた患者	スクリーニング前 2 週以内に抗精神病薬を経口投与（デポ剤は 6 ヶ月以内）した患者
	過去に電気けいれん療法を受けた患者	－
	出血傾向または出血性素因のある患者	－
除外基準（二次登録時）	スクリーニング期開始時の標準 12 誘導心電図の中央測定において、QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者	－
除外基準（割付登録時）	前観察期の未服薬日数が 2 日以上の被験者	－

2.7.3.3.3.4 被験者背景の国内外臨床試験の比較

MLD5511S31 試験と 99270 試験の被験者背景を比較した（表 2.7.3-67）。

（1） 性別

性別については、男女比の差は 5%未満であり、大きな違いはないと考える。

（2） 体重、身長、BMI

体重（平均値±標準偏差）は MLD5511S31 試験および 99270 試験で、それぞれ 58.6±12.05 kg および 71±14.8 kg、身長（平均値±標準偏差）は、それぞれ 164.0±8.28 cm および 172±10.0 cm、BMI（平均値±標準偏差）は、それぞれ 21.7±3.58 kg/m^2 および 24±4.1 kg/m^2 であり、99270 試験の体重、身長および BMI の平均値は MLD5511S31 試験の平均値±標準偏差を上回っており、MLD5511S31 試験に比し 99270 試験の被験者の体格は大きかった。本被験者背景については、調整解析、投与群との交互作用（有意水準　両側 15%）を検討した結果、いずれの検討においても、有効性評価に影響した可能性のある因子として挙がっていないことから（2.7.3.3.4.2.1 項）、体格の違いによる、有効性評価への影響はないものと考える。

（3） 社交不安障害の薬剤による治療歴の有無

社交不安障害の薬剤による治療歴の有無については、MLD5511S31 試験では治療歴ありの被験者が 57.4%（337/587 例）であったのに対して 99270 試験では 5.0%（42/839 例）であり、MLD5511S31 試験で前治療薬を投与していた被験者が多かった。

社交不安障害の薬剤による治療歴の有無については、調整解析、投与群との交互作用（有意水準　両側 15%）を検討した結果、いずれの検討においても、有効性評価に影響した可能性のある因子として挙がっていないことから（2.7.3.3.4.2.1 項）、本被験者背景の違いの有効性評価への影響はないものと考える。ただし、治療歴ありの集団における MLD-55 10 mg 群の変化量のプラセボ群との差が、治療歴なしの集団に比し小さいことから（付表 2.7.3.6-15）、さらに SSRI または SNRI による治療歴の有無に着目して検討を行った。

SSRI または SNRI の治療歴ありの被験者は、MLD5511S31 試験では 35.4%（208/587 例）、99270 試験では 2.0%（17/839 例）であり、MLD5511S31 試験で多かった。MLD5511S31 試験の SSRI または SNRI による治療歴の有無について、被験者背景別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を検討した結果（2.7.3.3.4.2.3 項）、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団の 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-23.0±20.33（131 例）、-29.2±24.84（120 例）および-34.0±25.94（128 例）であった。また、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（LOCF）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（共分散分析、p=0.031 および p<0.001、表 2.7.3-105）。

治療歴ありの集団の 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-23.4±23.61（65 例）、-23.4±20.49（78 例）および-29.9±24.77（65 例）であり、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量は類似していた（表 2.7.3-105）。また、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、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.948 および p=0.107）。OC による解析においても同様の結果が認められたことから、SSRI または SNRI による治療歴が有効性に影響を及ぼした可能性が考えられた（表 2.7.3-106）。

99270 試験の SSRI または SNRI による治療歴ありの被験者の割合は、全体で 2.0%（17/839 例）と少なく、99270 試験における SSRI または SNRI による治療歴の有無が 12 週時 LSAS 合計点の変化量に及ぼした影響について十分な考察はできないものの、MLD5511S31 試験では、薬剤の治療反応性が乏しい被験者の割合が 99270 試験より高いことが、有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。なお、SSRI または SNRI による治療歴の有無による有効性評価への影響については、2.7.3.3.4.2.3 項において詳細な検討を行った。

（4） 社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無

社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無については、MLD5511S31 試験では治療歴ありの被験者が 4.3%（25/587 例）であったのに対して 99270 試験では 9.8%（81/825 例）であり、99270 試験で治療歴のある被験者がやや多かった。

MLD5511S31 試験の本被験者背景については、投与群との交互作用を検討した結果（2.7.3.3.4.2.1 項）、LOCF および OC いずれの解析においても統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.012 および p=0.017、表 2.7.3-85 および表 2.7.3-86）。さらに、被験者背景別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を検討した結果、治療歴なしの集団の 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-22.8±21.30（188 例）、-27.7±23.31（192 例）および-31.9±24.87（182 例）に対して、治療歴ありの集団で、それぞれ-30.3±24.24（8 例）、-3.7±7.23（6 例）および-44.6±34.42（11 例）であり（表 2.7.3-87）、治療歴ありの集団の MLD-55 10 mg 群の変化量はプラセボ群に比し小さかった。なお、治療歴ありの集団の MLD-55 10 mg 群は、6 例と例数が少なく、そのうち 3 例が不変または悪化したため、変化量の平均値が-3.7 と小さかった。OC による解析結果においても同様な傾向が認められた（表 2.7.3-88）。本被験者背景は、被験者数が少ないことから有効性評価への影響は小さいものと考える。

（5） 社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無

社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無については、MLD5511S31 試験では併存症ありの被験者が 17.5%（103/587 例）であったのに対して 99270 試験では 2.0%（17/839 例）であり、MLD5511S31 試験で併存症ありの被験者が多かった。

MLD5511S31 試験の本被験者背景については、投与群との交互作用を検討した結果（2.7.3.3.4.2.1 項）、OC による解析において、統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.067、

表 2.7.3-86)。さらに、被験者背景別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を検討した結果、併存症なしの集団の 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-22.2±21.37（168 例)、-27.7±23.86（162 例）および-33.3±25.15（154 例）であった（表 2.7.3-87)。また、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（共分散分析、p=0.031 および p<0.001、表 2.7.3-110)。

併存症ありの集団の 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-28.5±21.23（28 例)、-23.7±20.89（36 例）および-30.1±27.36（39 例）であり（表 2.7.3-87)、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。また、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］であり、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.436 および p=0.783、表 2.7.3-110)。OC による解析において、併存症なしの集団では LOCF による解析と同様の傾向が見られたが、併存症ありの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれにおいても変化量がプラセボ群に比し小さい傾向が見られた（表 2.7.3-88)。

MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差は、いずれも併存症ありの集団において併存症なしの集団に比し小さい傾向が見られたことから、社交不安障害以外の精神障害の併存症が有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

99270 試験の社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの被験者の割合は、全体で 2.0%（17/839 例）と少なく、99270 試験における社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無が 12 週時 LSAS 合計点の変化量に及ぼした影響について十分な考察はできないものの、MLD5511S31 試験では、薬剤の治療反応性が乏しい被験者の割合が 99270 試験より高いことが、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。なお、社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無による有効性評価への影響については、2.7.3.3.4.2.4 項において詳細な検討を行った。

（6） 精神障害以外の身体合併症の有無

精神障害以外の身体合併症の有無についても MLD5511S31 試験では合併症ありの被験者が 66.8%（392/587 例）であったのに対して 99270 試験では 44.8%（376/839 例）であり、MLD5511S31 試験で合併症のある被験者が多かった。

MLD5511S31 試験の本被験者背景については、調整解析、投与群との交互作用（有意水準　両側 15%）を検討した結果、いずれの検討においても、有効性評価に影響した可能性のある因子として挙がっていないことから（2.7.3.3.4.2.1 項)、本被験者背景の違いの有効性評価への影響はないものと考える。

（7） 年齢、社交不安障害の発症年齢および罹病期間

99270 試験に比し MLD5511S31 試験で年齢はやや低く、社交不安障害の発症年齢はやや高く、社交不安障害の罹病期間は短かった。

MLD5511S31 試験の本被験者背景については、調整解析、投与群との交互作用（有意水準　両側 15%）を検討した結果（2.7.3.3.4.2.1 項）、いずれの検討においても、有効性評価に影響した可能性のある因子として挙がっていないことから、本被験者背景の違いの有効性評価への影響はないものと考える。

（8） 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

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 は MLD5511S31 試験と 99270 試験で同程度であった。

（9） その他

ひきこもりの有無および CYP2C19 遺伝子型については 99270 試験のデータがないため比較できなかった。

表 2.7.3-67 被験者背景：MLD5511S31 試験および 99270 試験

		MLD5511S31 試験		99270 試験	
		例数	%	例数	%
全体		587	－	839	－
性別	男	260	44.3	394	47.0
	女	327	55.7	445	53.0
年齢	平均値±標準偏差	33.0±9.76		37±11.2	
体重（kg）	平均値±標準偏差	58.6±12.05		71±14.8[a]	
身長（cm）	平均値±標準偏差	164.0±8.28		172±10.0[a]	
BMI （kg/m^2）	平均値±標準偏差	21.7±3.58		24±4.1[a]	
CYP2C19 遺伝子型	EM	474	80.7	－	－
	PM	113	19.3	－	－
社交不安障害の発症年齢	平均値±標準偏差	18.8±9.13		17.4±8.1	
社交不安障害の罹病期間	平均値±標準偏差	14.2±10.37		19.5±12.4	
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	250	42.6	797	95.0
	あり	337	57.4	42	5.0
社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴の有無	なし	379	64.6	822	98.0
	あり	208	35.4	17	2.0
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無	なし	562	95.7	744[b]	90.2
	あり	25	4.3	81[b]	9.8
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	484	82.5	822	98.0
	あり	103	17.5	17	2.0
精神障害以外の身体合併症の有無	なし	195	33.2	463	55.2
	あり	392	66.8	376	44.8
ひきこもりの有無	なし	579	98.6	－	－
	あり	8	1.4	－	－
開始時 LSAS 合計点[c]	平均値±標準偏差	プラセボ群：95.3±18.48 MLD-55 10 mg 群：94.5±18.17 MLD-55 20 mg 群：93.4±17.79		プラセボ群：96.0±14.46 MLD-55 5 mg 群：94.3±16.30 MLD-55 10 mg 群：92.4±14.93 MLD-55 20 mg 群：94.0±13.99	
開始時 LSAS 恐怖感/不安感サブスケール合計点[d]	平均値±標準偏差	プラセボ群：51.4±9.10 MLD-55 10 mg 群：51.1±9.30 MLD-55 20 mg 群：50.5±8.86		プラセボ群：49.4±7.34 MLD-55 5 mg 群：48.8±7.99 MLD-55 10 mg 群：47.7±7.63 MLD-55 20 mg 群：48.5±6.96	
開始時LSAS回避サブスケール合計点[e]	平均値±標準偏差	プラセボ群：43.9±10.66 MLD-55 10 mg 群：43.4±10.45 MLD-55 20 mg 群：42.8±10.48		プラセボ群：46.6±8.15 MLD-55 5 mg 群：45.5±9.29 MLD-55 10 mg 群：44.7±8.51 MLD-55 20 mg 群：45.5±8.13	
開始時 CGI-S[c]	平均値±標準偏差	プラセボ群：4.8±0.78 MLD-55 10 mg 群：4.8±0.85 MLD-55 20 mg 群：4.9±0.81		プラセボ群：4.8±0.81 MLD-55 5 mg 群：4.7±0.78 MLD-55 10 mg 群：4.7±0.83 MLD-55 20 mg 群：4.8±0.70	

a：全体 838 例
b：全体 825 例
c：[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
d：[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 164 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 163 例、MLD-55 20 mg 群 163 例
e：[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 164 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 162 例、MLD-55 20 mg 群 162 例
（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 11.2-1～表 11.2-3、資料番号 5.3.7.1.1 : 表 16.2-6、資料番号 5.3.5.1.3 : Panel 11、Panel 12、Table 15、Table 17、Table 27、Table 38、Table 45、Table 52、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 1 より作成）

2.7.3.3.3.5 LSAS 合計点の変化量とバラツキの国内外臨床試験の比較

MLD5511S31 試験と 99270 試験の 12 週時 LSAS 合計点の変化量を比較した。なお、MLD5511S31 試験では MLD-55 5 mg 群の検討を行っていないことから、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の結果について、MLD5511S31 試験と 99270 試験の比較を行うこととし、99270 試験の MLD-55 5 mg 群の結果については、参考として示した。

12 週時 LSAS 合計点の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、MLD5511S31 試験のプラセボ群で-23.1±21.41、MLD-55 10 mg 群で-26.9±23.35、MLD-55 20 mg 群で-32.6±25.57、99270 試験のプラセボ群で-28.6±22.84、MLD-55 10 mg 群で-33.0±24.19、MLD-55 20 mg 群で-38.6±27.56 であった（表 2.7.3-68）。開始時 LSAS 合計点について両試験間に大きな違いは認められず、変化量の平均値はいずれの投与群においても MLD5511S31 試験の方が小さかった。

標準偏差についてはいずれの投与群についても、大きな違いは認められなかった。

また、OC による解析も行った結果、LOCF による解析と同様の傾向が認められた（表 2.7.3-69）。

「2.7.3.3.3.4 被験者背景の国内外臨床試験の比較」において両試験間に違いの認められた被験者背景のうち体重、社交不安障害の薬剤による治療歴の有無、SSRI または SNRI による治療歴の有無、社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）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精神障害以外の身体合併症の有無について被験者背景別の集計結果を検討した。その結果、いずれの投与群においても同じ傾向で 12 週時 LSAS 合計点の変化量が小さい部分集団がある被験者背景は、社交不安障害の薬剤による治療歴の有無および精神障害以外の身体合併症の有無であった（表 2.7.3-105、表 2.7.3-106、付表 2.7.3.6-15 および付表 2.7.3.6-16）。

社交不安障害の薬剤による治療歴の有無については、MLD5511S31 試験の治療歴なしの集団の 12 週時 LSAS 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-24.6±21.44（84 例）、-29.4±24.70（82 例）および-33.6±27.02（84 例）、治療歴ありの集団では、それぞれ-22.1±21.42（112 例）、-25.2±22.29（116 例）および-31.9±24.49（109 例）であり、治療歴ありの集団の変化量は治療歴なしの集団に比し、いずれの投与群においても小さかった（付表 2.7.3.6-15）。また、OC による解析も同様であった（付表 2.7.3.6-16）。また、99270 試験の被験者背景別の集団においても MLD5511S31 試験と同様の傾向が認められるか検討したところ、治療歴なしの集団の 12 週時 LSAS 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-28.5±22.9（158 例）、-32.9±24.1（153 例）および-39.0±27.7（155 例）、治療歴ありの集団では、それぞれ-29.4±22.0（7 例）、-35.1±26.8（11 例）および-30.9±24.7（8 例）であった（付表 2.7.3.6-17）。99270 試験は MLD5511S31 試験とは異なり、本被験者背景について一定の傾向は認められなかったものの、10 例未満の部分集団があり十分な考察ができなかった（付表 2.7.3.6-17 および付表 2.7.3.6-18）。しかし、MLD5511S31 試験と 99270 試験の本被験者背景を比較すると、変化量が小さい治療歴ありの被験者の割合が MLD5511S31 試験では 57.4%であり、99270 試験の 5.0%に比し高いことから、MLD5511S31 試験では社交不安障害の薬剤による治療歴ありの被験者の割合が多いために 12 週時 LSAS 合計点の変化量が 99270 試験より小さい可能性が考えられた。

精神障害以外の身体合併症の有無については、MLD5511S31 試験の合併症なしの集団のプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、それぞれ-23.3±21.32（71 例）、-33.0±24.72（61 例）および-33.3±25.30（63 例）、合併症ありでは、それぞれ-23.0±21.55（125 例）、-24.3±22.28（137 例）および-32.3±25.79（130 例）であり、合併症ありの集団の変化量は合併症なしの集団に比し、いずれの投与群においても小さかった（付表 2.7.3.6-15）。また、OC による解析も同様であった（付表 2.7.3.6-16）。なお、精神障害以外の身体合併症としては、頭痛、花粉症、生理痛・月経痛、アレルギー性鼻炎、便秘症・便秘および高脂血症・脂質異常症が多く認められた（表 2.7.3-70）。また、99270 試験の被験者背景別の集団においても MLD5511S31 試験と同様の傾向が認められるか検討したところ、合併症なしの集団のプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、それぞれ-29.5±21.4（101 例）、-35.3±23.1（92 例）および-39.0±28.3（84 例）、合併症ありでは、それぞれ-27.1±25.0（64 例）、-30.1±25.4（72 例）および-38.3±26.9（79 例）であり、MLD5511S31 試験と同様の傾向が認められた（付表 2.7.3.6-17）。また、OC による解析も同様であった（付表 2.7.3.6-18）。MLD5511S31 試験と 99270 試験の本被験者背景を比較すると、変化量が小さい合併症ありの被験者の割合が MLD5511S31 試験では 66.8%であり、99270 試験の 44.8%に比し高いことから、MLD5511S31 試験では精神障害以外の身体合併症ありの被験者の割合が高いために 12 週時 LSAS 合計点の変化量が 99270 試験より小さい可能性が考えられた。

表 2.7.3-68 LSAS 合計点の変化量（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験および 99270 試験

投与群	MLD5511S31 試験					99270 試験				
	例数	開始時	12 週時			例数	開始時	12 週時		
		合計点	変化量	プラセボ群との差			合計点	変化量	プラセボ群との差	
		平均値± 標準偏差	平均値± 標準偏差	平均値の差（調整済）[a]	両側 95% 信頼区間		平均値± 標準偏差	平均値± 標準偏差	平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間
プラセボ群	196	95.3± 18.48	-23.1± 21.41	—	—	165	96.0± 14.46	-28.6± 22.84	—	—
MLD-55 5 mg 群	—	—	—	—	—	166	94.3± 16.30	-37.5± 26.03	-9.2	-14.4, -4.0
MLD-55 10 mg 群	198	94.5± 18.17	-26.9± 23.35	-3.9	-8.3, 0.6	164	92.4± 14.93	-33.0± 24.19	-5.1	-10.3, 0.2
MLD-55 20 mg 群	193	93.4± 17.79	-32.6± 25.57	-9.8	-14.5, -5.2	163	94.0± 13.99	-38.6± 27.56	-10.3	-15.6, -5.1

a：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
b：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
（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1、資料番号 5.3.5.1.3：Table 27、Table 29、Table 31 より作成）

表 2.7.3-69 LSAS 合計点の変化量（FAS、OC）：MLD5511S31 試験および 99270 試験

投与群	MLD5511S31 試験					99270 試験				
	例数	開始時	12 週時 [a]			例数	開始時	12 週時 [b]		
		合計点	変化量	プラセボ群との差			合計点	変化量	プラセボ群との差	
		平均値± 標準偏差	平均値± 標準偏差	平均値の差（調整済）[c]	両側 95% 信頼区間		平均値± 標準偏差	平均値± 標準偏差	平均値の差（調整済）[d]	両側 95% 信頼区間
プラセボ群	196	95.3± 18.48	-25.3± 21.18	—	—	165	96.0± 14.46	-33.6± 22.28	—	—
MLD-55 5 mg 群	—	—	—	—	—	166	94.3± 16.30	-42.1± 24.74	-8.6	-14.0,-3.3
MLD-55 10 mg 群	198	94.5± 18.17	-30.1± 22.43	-4.9	-9.5, -0.3	164	92.4± 14.93	-38.5± 22.22	-6.0	-11.4, -0.6
MLD-55 20 mg 群	193	93.4± 17.79	-35.2± 25.08	-10.1	-15.0,-5.3	163	94.0± 13.99	-44.1± 26.02	-11.6	-17.0,-6.3

a：プラセボ群 175 例、MLD-55 10 mg 群 177 例、MLD-55 20 mg 群 171 例
b：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
c：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
d：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
（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-1、資料番号 5.3.5.1.3：Table 26、Table 28、Table 30 より作成）

表 2.7.3-70 精神障害以外の主な身体合併症の一覧（上位 6 項目）（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）
頭痛 [a]	38	45	33	116
花粉症 [b]	23	22	29	74
生理痛・月経痛	19	15	16	50
アレルギー性鼻炎	11	21	14	46
便秘症・便秘	12	9	13	34
高脂血症・脂質異常症	12	15	7	34

a：医師記載名のうち、「頭痛」、「片頭痛」、「偏頭痛」、「頭痛症」、「筋緊張性頭痛」、「緊張性頭痛」、「群発頭痛」を集計した。
b：医師記載名のうち、「花粉症」、「アレルギー性鼻炎（花粉症）」を集計した。
（資料番号 5.3.5.1.1：図 11.1-1、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-7 より作成）

2.7.3.3.3.6 計画の妥当性のまとめ

MLD5511S31 試験の例数設定の際に仮定した主要エンドポイントの 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量および標準偏差、エフェクトサイズは、いずれも 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、例数設定は妥当であった。

MLD5511S31 試験と例数設計の際に参考とした 99270 試験の試験デザインおよび選択・除外基準を比較したところ、主要エンドポイントの解析、後観察期、投与群、投与方法、選択基準（LSAS 合計点のカットオフ値、LSAS の社交状況に関する項目数、SDISS サブスケール、CGI-S のカットオフ値）、除外基準（大うつ病性障害患者、MADRS 合計点のカットオフ値、特定の恐怖症、広汎性発達障害、A 群パーソナリティ障害に該当する患者、社交不安障害に対する前治療、割付登録時に改善の認められた患者の除外）等に設定の違いがあったが、設定の違いが有効性評価に影響した可能性は低く、いずれの試験デザイン、選択・除外基準についても設定時

の根拠は妥当であった。

被験者背景について検討した結果、体重、身長、BMI、社交不安障害の薬剤による治療歴の有無、SSRI または SNRI による治療歴の有無、社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）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精神障害以外の身体合併症の有無の被験者背景に MLD5511S31 試験と 99270 試験で違いが認められた。そのうち、有効性評価に影響した可能性が示唆された被験者背景の違いは、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であった。薬剤の治療反応性が十分ではない可能性のある SSRI または SNRI による治療歴ありの被験者の割合および社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの被験者の割合が MLD5511S31 試験で高かったことにより、MLD-55 10 mg 群の有効性が検証されなかった可能性が考えられた。

また、LSAS 合計点の変化量について検討した結果、MLD5511S31 試験と 99270 試験の 12 週時 LSAS 合計点の変化量のバラツキは類似していたものの、平均値はいずれの投与群においても MLD5511S31 試験の方が小さかった。この要因としては、被験者背景別の検討において変化量が小さい社交不安障害の薬剤による治療歴ありの被験者の割合および精神障害以外の身体合併症ありの被験者の割合が、MLD5511S31 試験で高かったことによる可能性が考えられた。

2.7.3.3.4 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、その要因について以下の検討を行った。

本検討の一部では、海外臨床試験である 99270 試験および 99012 試験、ならびに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。

なお、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）および海外臨床試験（99270 試験、99012 試験）に関して事後的に行った追加解析を付表 2.7.3.6-33 に示した。

2.7.3.3.4.1 欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響

2.7.3.3.4.1.1 LOCF による欠測値の取扱いが有効性評価に与えた影響

（1） 異なる解析方法による結果の比較（感度分析）

感度分析を目的に、MLD5511S31 試験の主要エンドポイントである LOCF による解析結果と事前に計画した MMRM 解析および OC による解析の結果を比較した。また、欠測値の取扱いに関する他の感度分析として事後的に Multiple Imputation による解析（MCMC による多重補完、共分散分析）も実施し、結果を比較した（表 2.7.3-71）。その結果、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（有意水準　両側 5%）。

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、いずれの解析方法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 2.7.3-71 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） 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

MLD5511S31 試験において、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するために、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について、MLD5511S31 試験と 99270 試験における 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［((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］を比較した（表 2.7.3-72)。

12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差について、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。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 2.7.3-72 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）

2.7.3.3.4.1.2 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 [20]、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て、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

1） MLD5511S31 試験

MLD5511S31 試験における時期別の中止率と中止理由を表 2.7.3-73 に示した。また、中止例の一覧を付表 2.7.3.6-19 に示した。

投与開始 2 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 1.5%（3/196 例）、5.6%（11/198 例）および 3.1%（6/193 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）であった。実薬群において、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、MLD-55 10 mg 群で最も多かった。

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。実薬群において有害事象による中止率がプラセボ群に比し高かったことは治験薬の投与に起因するものと考えられた。

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。

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、一般に投与量の増加に伴い有害事象の発現も増加する観点からみても、投与開始 1 週以内の有害事象による中止例が MLD-55 10 mg 群に多く発生したことは偶発的なものによると考えられた。

なお、投与開始 1 週以内に有害事象を理由に中止した被験者のうち、CYP2C19 遺伝子型が PM の被験者は、MLD-55 20 mg 群の 4 例中 1 例に対して、MLD-55 10 mg 群で 8 例中 4 例であったが（付表 2.7.3.6-19）、FAS における CYP2C19 遺伝子型の投与群間の分布に統計学的に有意な不均衡は認められなかったことから（χ^2 検定、p=0.593、表 2.7.3-14）、CYP2C19 遺伝子型と MLD-55 10 mg 群で中止例が多かったことの関連性は低いと考えられた。

表 2.7.3-73 時期別の中止率と中止理由（FAS）：MLD5511S31 試験

投与群		中止時期[a]						
		≦1 週	1 週＜≦2 週	2 週＜≦4 週	4 週＜≦6 週	6 週＜≦8 週	8 週＜	全体
プラセボ群	対象例数	196	195	193	190	185	180	196
	中止例数	1	2	3	5	5	5	21
	中止率(%)	0.5	1.0	1.6	2.6	2.7	2.8	10.7
	1 週あたりの中止率(%)[b]	0.5	1.0	0.8	1.3	1.4	0.7	-
	中止理由[c]（例数）							
	被験者都合	1	1	2	3	4	3	14
	有害事象	0	1	0	2	2	2	7
	服薬不遵守	0	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	1	1	1	1	4
MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	189	187	184	180	179	198
	中止例数	9	2	3	4	1	1	20
	中止率(%)	4.5	1.1	1.6	2.2	0.6	0.6	10.1
	1 週あたりの中止率(%)[b]	4.5	1.1	0.8	1.1	0.3	0.1	-
	中止理由[c]（例数）							
	被験者都合	1	1	0	1	1	1	5
	有害事象	8	0	2	3	0	0	13
	服薬不遵守	4	0	0	0	0	0	4
	その他	0	1	1	2	0	0	4
MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	188	187	182	180	178	193
	中止例数	5	1	5	2	2	7	22
	中止率(%)	2.6	0.5	2.7	1.1	1.1	3.9	11.4
	1 週あたりの中止率(%)[b]	2.6	0.5	1.3	0.5	0.6	1.0	-
	中止理由[c]（例数）							
	被験者都合	1	1	1	1	2	2	8
	有害事象	4	0	4	1	1	4	14
	服薬不遵守	1	0	0	0	0	0	1
	その他	0	0	0	0	0	1	1

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」、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 週間として中止率を 4 で除した値を 1 週あたりの中止率とした。

c：重複選択可

（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 より作成）

2） 海外試験との比較

海外で実施されたプラセボ対照試験である 99270 試験および 99012 試験について、時期別の中止率と中止理由を表 2.7.3-74 および表 2.7.3-75 に示した。

投与開始 1 週以内の中止率は、99270 試験のプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0%（0/165 例）、0.6%（1/166 例）、1.8%（3/164 例）および 3.7%（6/163 例）であり、99012 試験のプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 0.6 %（1/176 例）および 2.8%（5/177 例）であった。

投与開始 1 週以内の有害事象による中止率は、99270 試験のプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0%（0/165 例）、0%（0/166 例）、1.2%

（2/164 例）および 3.1%（5/163 例）であり、99012 試験のプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 0 %（0/176 例）および 2.3%（4/177 例）であった。

投与開始 1 週以内の有害事象による中止について、99270 試験および 99012 試験におけるプラセボ群の中止率はいずれも 0%であり、MLD5511S31 試験におけるプラセボ群の中止率（0%）と等しかった。また、初期用量として投与開始 1 週時まで 10 mg/日を投与した投与群は、99270 試験の MLD-55 10 mg 群および 99012 試験の MLD-55 群であり、1 週以内の中止率は、それぞれ 1.2%および 2.3%であったことから、MLD5511S31 試験の MLD-55 20 mg 群の中止率（2.1%）と大きく異ならなかった。MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群の中止率（4.0%）は、いずれの投与群よりも高値を示した（表 2.7.3-76）。MLD5511S31 試験と異なり、99270 試験では、初期用量が投与群ごとに異なっているため治験薬の投与量が同じ条件下で早期中止率が一方の群に高いという傾向や、治験薬の投与量が多い方が有害事象による早期中止率が低い、もしくは、治験薬の投与量が少ない方が有害事象による早期中止率が高いといった傾向は認められなかった。

表 2.7.3-74 時期別の中止率と中止理由（FAS）：99270 試験（1/2）

投与群		中止時期[a]								
		≦1 週	1 週＜≦2 週	2 週＜≦4 週	4 週＜≦6 週	6 週＜≦8 週	8 週＜≦12 週	小計(≦12 週)	12 週＜	全体
プラセボ群	対象例数	165	165	164	160	155	144	165	130	165
	中止例数	0	1	4	5	11	14	35	18	53
	中止率(%)	0	0.6	2.4	3.1	7.1	9.7	21.2	13.8	32.1
	1 週あたりの中止率(%)	0	0.6	1.2	1.6	3.5	2.4	-	-	-
	中止理由[b]（例数）									
	有害事象	0	0	0	3	1	4	8	3	11
	治験実施計画書違反	0	1	1	0	0	1	3	1	4
	同意撤回	0	0	2	3	2	8	15	7	22
	来院せず	0	0	1	0	2	2	5	4	9
	効果不十分	0	0	1	4	9	12	26	10	36
	服薬不遵守	0	0	0	1	0	0	1	2	3
	その他	0	0	0	0	0	0	0	2	2
MLD-55 5 mg 群	対象例数	166	165	163	157	155	151	166	138	166
	中止例数	1	2	6	2	4	13	28	16	44
	中止率(%)	0.6	1.2	3.7	1.3	2.6	8.6	16.9	11.6	26.5
	1 週あたりの中止率(%)	0.6	1.2	1.8	0.6	1.3	2.2	-	-	-
	中止理由[b]（例数）									
	有害事象	0	1	1	1	0	3	6	2	8
	治験実施計画書違反	1	0	2	0	0	1	4	3	7
	同意撤回	0	0	4	2	2	7	15	3	18
	来院せず	0	1	2	1	1	3	8	7	15
	効果不十分	0	0	2	0	2	7	11	2	13
	服薬不遵守	0	0	0	1	0	1	2	3	5
	その他	0	0	0	0	0	1	1	2	3
MLD-55 10 mg 群	対象例数	164	161	158	153	147	138	164	130	164
	中止例数	3	3	5	6	9	8	34	23	57
	中止率(%)	1.8	1.9	3.2	3.9	6.1	5.8	20.7	17.7	34.8
	1 週あたりの中止率(%)	1.8	1.9	1.6	2.0	3.1	1.4	-	-	-
	中止理由[b]（例数）									
	有害事象	2	2	2	2	3	0	11	6	17
	治験実施計画書違反	0	0	1	1	1	0	3	4	7
	同意撤回	2	2	1	3	6	3	17	10	27
	来院せず	0	0	2	1	1	0	4	8	12
	効果不十分	0	1	1	5	5	7	19	6	25
	服薬不遵守	1	0	3	1	0	0	5	5	10
	その他	0	1	0	0	1	0	2	5	7

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」、16～29 日を「2 週＜≦4 週」、30～43 日を「4 週＜≦6 週」、44～57 日を「6 週＜≦8 週」、58～85 日を「8 週＜≦12 週」、86 日以上を「12 週＜」とした。

b：重複選択可

（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 より作成）

表 2.7.3-74 時期別の中止率と中止理由（FAS）：99270 試験（2/2）

投与群		中止時期[a]								
		≦1 週	1 週＜≦2 週	2 週＜≦4 週	4 週＜≦6 週	6 週＜≦8 週	8 週＜≦12 週	小計(≦12 週)	12 週＜	全体
MLD-55 20 mg 群	対象例数	163	157	155	153	148	143	163	136	163
	中止例数	6	2	2	5	5	7	27	20	47
	中止率(%)	3.7	1.3	1.3	3.3	3.4	4.9	16.6	14.7	28.8
	1 週あたりの中止率(%)	3.7	1.3	0.6	1.6	1.7	1.2	-	-	-
	中止理由[b]（例数）									
	有害事象	5	1	2	2	1	1	12	6	18
	治験実施計画書違反	1	0	0	1	0	0	2	0	2
	同意撤回	1	0	1	1	3	1	7	7	14
	来院せず	0	1	0	1	1	1	4	4	8
	効果不十分	0	0	1	4	2	7	14	6	20
	服薬不遵守	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	その他	0	0	0	1	0	0	1	2	3

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」、16～29 日を「2 週＜≦4 週」、30～43 日を「4 週＜≦6 週」、44～57 日を「6 週＜≦8 週」、58～85 日を「8 週＜≦12 週」、86 日以上を「12 週＜」とした。

b：重複選択可

（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 より作成）

表 2.7.3-75 時期別の中止率と中止理由（FAS）：99012 試験

投与群		中止時期[a]						
		≦1 週	1 週＜≦2 週	2 週＜≦4 週	4 週＜≦6 週	6 週＜≦8 週	8 週＜	全体
プラセボ群	対象例数	176	175	171	165	159	152	176
	中止例数	1	4	6	6	7	7	31
	中止率(%)	0.6	2.3	3.5	3.6	4.4	4.6	17.6
	1 週あたりの中止率(%)[b]	0.6	2.3	1.8	1.8	2.2	1.2	-
	中止理由[c]（例数）							
	有害事象	0	1	3	1	1	1	7
	治験実施計画書違反	1	0	0	0	1	1	3
	同意撤回	0	3	3	1	1	1	9
	来院せず	0	1	0	2	1	1	5
	効果不十分	0	1	2	5	4	6	18
	服薬不遵守	0	0	0	2	0	0	2
	その他	0	0	0	0	0	0	0
MLD-55 群	対象例数	177	172	168	164	161	152	177
	中止例数	5	4	4	3	9	7	32
	中止率(%)	2.8	2.3	2.4	1.8	5.6	4.6	18.1
	1 週あたりの中止率(%)[b]	2.8	2.3	1.2	0.9	2.8	1.2	-
	中止理由[c]（例数）							
	有害事象	4	3	3	2	2	0	14
	治験実施計画書違反	0	1	1	0	0	0	2
	同意撤回	3	2	1	2	4	1	13
	来院せず	0	0	1	1	1	5	8
	効果不十分	0	0	1	1	5	1	8
	服薬不遵守	1	0	1	0	1	0	3
	その他	1	0	0	0	0	1	2

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」、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 週間として中止率を 4 で除した値を 1 週あたりの中止率とした。

c：重複選択可

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 6、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 7 より作成）

表 2.7.3-76 初期用量と投与開始 1 週以内の有害事象による中止率（FAS）
：MLD5511S31 試験、99270 試験および 99012 試験

試験名	投与群	症例数	初期用量[a]（mg/日）	投与開始 1 週以内の有害事象による中止（例）	中止率（%）
MLD5511S31 試験	プラセボ群	196	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	198	10	8	4.0
	MLD-55 20 mg 群	193	10	4	2.1
99270 試験	プラセボ群	165	0	0	0
	MLD-55 5 mg 群	166	5	0	0
	MLD-55 10 mg 群	164	10	2	1.2
	MLD-55 20 mg 群	163	20	5	3.1
99012 試験	プラセボ群	176	0	0	0
	MLD-55 群	177	10	4	2.3

a：投与開始 1 週時までの治験薬の投与量
（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

1） 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 2.7.3-77 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、付表 2.7.3.6-1）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。

表 2.7.3-77 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）

2） 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

MLD5511S31 試験、99270 試験および 99012 試験における 12 週時 LSAS 合計点変化量（LOCF）のプラセボ群との差の推定値について、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］を表 2.7.3-78 に示した。

12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差について、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 群では 8%であったが、MLD-55 10 mg 群では 31%と高値を示した。また、この結果は 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 2.7.3-78 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 [c]（可変用量試験）	
		プラセボ群との差 [e] ［両側 95%信頼区間］	FAS との乖離度 [f]	プラセボ群との差 [g] ［両側 95%信頼区間］	FAS との乖離度 [f]	プラセボ群との差 [g] ［両側 95%信頼区間］	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

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
（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）

表 2.7.3-79 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（投与開始 1 週以内の中止例[a]を除いた集団、LOCF）：MLD5511S31 試験

項目	評価時期	投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団	
		プラセボ群（195 例）	MLD-55 10 mg 群（189 例）
合計点	開始時[b]	95.2±18.49	94.3±18.29
	12 週時[b]	72.0±27.35	66.0±28.43
変化量	12 週時[b]	-23.3±21.39	-28.3±22.91
	プラセボ群との差[c]［両側 95%信頼区間］	—	-5.1［-9.6, -0.7］
	p 値[d]	—	0.023

a：プラセボ群 1 例、MLD-55 10 mg 群 9 例
b：平均値±標準偏差
c：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
d：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 1-4 より作成）

2.7.3.3.4.1.3 被験者背景が中止の有無に与えた影響

上述の通り、MLD5511S31 試験においては、投与開始 1 週以内の中止率が MLD-55 10 mg 群で偶発的に多かったことが有効性評価に影響したと考えられた。そこで、中止した集団および投与開始 1 週以内に中止した集団について、被験者背景の投与群間の不均衡ならびに有効性評価への影響を検討した。

2.7.3.3.4.1.3.1 中止した集団と全体集団の被験者背景の異同について

中止した集団（中止集団、63 例）と中止しなかった集団（非中止集団、524 例）の被験者背景、さらに投与開始 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い、さらに全体集団の被験者背景との異同についても検討した。

（1） 中止集団

中止集団と非中止集団における被験者背景の違いについて、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、「社交不安障害の発症年齢」、「開始時 LSAS-J 合計点」、「開始時 LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点」、「開始時 LSAS-J 回避サブスケール合計点」および「開始時 MADRS 合計点」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 2.7.3.6-20）。

社交不安障害の発症年齢（平均値±標準偏差）については、中止集団で 20.6±11.01 歳であり、非中止集団の 18.6±8.86 歳と比較して統計学的に有意に高かった（t 検定、p=0.101）。

開始時 LSAS-J 合計点（平均値±標準偏差）については、中止集団で 98.7±18.95 点であり、非中止集団の 93.9±17.99 点と比較して統計学的に有意に高かった（t 検定、p=0.049）。この傾

向は、LSAS-J のサブスケールである開始時 LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点および開始時 LSAS-J 回避サブスケール合計点でも同様であった（t 検定、p=0.039 および p=0.106）。

開始時 MADRS 合計点（平均値±標準偏差）については、中止集団で 4.9±4.49 点であり、非中止集団の 3.6±3.81 点と比較して統計学的に有意に高かった（t 検定、p=0.011）。

さらに、統計学的に有意な不均衡が認められた上記の被験者背景について、全体集団の被験者背景と比較したところ、いずれの被験者背景についても、中止集団において全体集団に比し高い傾向が見られた。社交不安障害の発症年齢と中止との関連および開始時の重症度（開始時 LSAS-J 合計点、開始時 LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点、開始時 LSAS-J 回避サブスケール合計点および開始時 MADRS 合計点）が高いことと中止との関連の可能性については否定できなかった。

（2） 投与開始 1 週以内に中止した集団

投与開始 1 週以内に中止した集団と投与開始 1 週以内に中止しなかった集団における被験者背景の違いについて、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）。

年齢（平均値±標準偏差）については、投与開始 1 週以内に中止した集団で 38.1±9.44 歳であり、投与開始 1 週以内に中止しなかった集団の 32.9±9.74 歳と比較して統計学的に有意に高かった（t 検定、p=0.042）。

CYP2C19 遺伝子型については、投与開始 1 週以内に中止した集団で PM の割合は 40.0%（6/15 例）であり、投与開始 1 週以内に中止しなかった集団の 18.7%（107/572 例）と比較して統計学的に有意に高かった（Fisher の正確検定、p=0.050）。

社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴の有無については、投与開始 1 週以内に中止した集団で治療歴なしの割合は 86.7%（13/15 例）であり、投与開始 1 週以内に中止しなかった集団の 64.0%（366/572 例）と比較して統計学的に有意に高かった（Fisher の正確検定、p=0.099）。

社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無については、投与開始 1 週以内に中止した集団で併存症なしの割合は 100.0%（15/15 例）であり、投与開始 1 週以内に中止しなかった集団の 82.0%（469/572 例）と比較して統計学的に有意に高かった（Fisher の正確検定、p=0.086）。

開始時 CGI-S（平均値±標準偏差）については、投与開始 1 週以内に中止した集団で 4.5±0.64 点であり、投与開始 1 週以内に中止しなかった集団の 4.8±0.82 点と比較して統計学的に有意に低かった（t 検定、p=0.148）。

さらに、統計学的に有意な不均衡が認められた上記の被験者背景について、全体集団の被験者背景と比較したところ、投与開始 1 週以内に中止した集団において、年齢、CYP2C19 の PM の割合、社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴なしの割合および社交不安障害

以外の精神障害の併存症なしの割合が全体集団と比較して高い傾向が見られ、また開始時CGI-S は全体集団と比較して低い傾向が見られた。

ただし、投与開始 1 週以内の中止例は例数が少ないことから、上記の被験者背景と早期中止との関連について、明確な結論を言及するまでには至らなかった。

2.7.3.3.4.1.3.2 投与群間での中止した集団の被験者背景の異同について

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、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。

（1） 中止集団

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、「身長」、「社交不安障害の罹病期間」、「開始時 LSAS-J 合計点」および「開始時 LSAS-J 回避サブスケール合計点」であった（Logistic 回帰分析、有意水準　両側 15%、付表 2.7.3.6-22）。ただし、一部の被験者背景（社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無、ひきこもりの有無）については、該当する被験者数が少ない投与群があり、投与群間の不均衡を検討できなかった。

身長については、MLD-55 20 mg 群では全体集団での傾向と同様に、中止集団で高い傾向が見られたものの、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群では中止の有無で身長に大きな違いはなく同様の傾向は見られなかった（Logistic 回帰分析、p=0.074）。ただし、身長が中止の有無と関連しているとは考えにくく、中止との関連の可能性は低いと考えられた。

社交不安障害の罹病期間については、プラセボ群では全体集団での傾向と同様に中止集団で短い傾向があり、MLD-55 10 mg 群では中止の有無で大きな違いはなく、さらに MLD-55 20 mg 群では逆に中止集団で長い傾向があり、投与群間で異なる傾向が見られた（Logistic 回帰分析、p=0.079）。

開始時 LSAS-J 合計点については、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群では全体集団での傾向と同様に、中止集団で高い傾向が見られたが、MLD-55 20 mg 群では逆に中止集団で低い傾向が見られた（Ligistic 回帰分析、p=0.075）。この傾向は、LSAS-J のサブスケールである開始時 LSAS-J 回避サブスケール合計点でも同様であった（Logistic 回帰分析、p=0.034）。

上記の被験者背景について、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ことが示唆されたものの、その要因について明確な結論を言及するまでには至らなかった。なお、投与群間で中止の不均衡が認められたことによる有効性評価への影響については、以降の 2.7.3.3.4.1.3.3 項にて考察した。

（2） 投与開始 1 週以内に中止した集団

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いため、一部の被験者背景（性別、CYP2C19 遺伝子型、社交不安障害の薬剤による治療歴の有無、社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴の有無、社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）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、精神障害以外の身体合併症の有無、ひきこもりの有無および開始時 MADRS 合計点）については投与群間の不均衡を検討できなかった。

2.7.3.3.4.1.3.3 中止の有無に対する被験者背景の違いが有効性評価に与えた影響

中止集団と全体集団の被験者背景の違いや投与群間での中止集団の被験者背景の違いが有効性評価に影響を及ぼしたか検討するため、MLD5511S31 試験における主要な解析モデル（目的変数：LSAS-J 合計点の変化量、説明変数：開始時 LSAS-J 合計点、投与群）に各被験者背景および中止の有無を説明変数として追加した共分散分析を行うことで、各被験者背景および中止の有無が 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量における投与群間の差に与える影響を検討した。なお、開始時 LSAS-J 合計点については、すでに主要な解析モデルに説明変数として含まれており、開始時 LSAS-J 合計点の影響については常に考慮した上で解析を行っていることから、開始時 LSAS-J 合計点ならびに LSAS-J のサブスケールである各 LSAS-J サブスケール合計点以外の被験者背景について、以降の検討を行った。

（1） 中止集団

中止による影響を検討するため、主要な解析モデルに中止の有無を説明変数として追加した共分散分析を行ったところ、中止の有無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-3.7、p 値は 0.078 であり、主要な解析結果の変化量の差-3.9 および p 値 0.089 と比較して同程度であった（表 2.7.3-80）。また、MLD-55 20 mg 群についても、中止の有無で調整した場合の変化量の差は-10.0、p 値は<0.001 であり、主要な解析結果の変化量の差-9.8 および p 値<0.001 と比較して同程度であった。

さらに、前述の検討より中止との関連が示唆された被験者背景および投与群間での中止の不均衡が認めら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各被験者背景および中止の有無を説明変数として追加した共分散分析を行った。その結果、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-4.0～-3.7、p 値は 0.060～0.083 であり、各被験者背景で調整する前（中止の有無で調整）の変化量の差-3.7 および p 値 0.078 と比較して同程度であった。また、MLD-55 20 mg 群についても、各被験者背景で調整した場合の変化量の差は-10.2～-9.7、p 値は<0.001 であり、各被験者背景で調整する前（中止の有無で調整）の変化量の差-10.0、p 値<0.001 と比較して同程度であった。

以上より、中止集団と全体集団の被験者背景、ならびに投与群間での中止した集団の被験者背景について違い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。

表 2.7.3-80 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（中止の有無および各被験者背景））（FAS[a]、LOCF）：MLD5511S31 試験

被験者背景	MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]
主要な解析結果	-3.9	-8.3, 0.6	0.089	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
各被験者背景による調整前（中止の有無で調整）	-3.7	-7.9, 0.4	0.078	-10.0	-14.5, -5.5	<0.001
性別[d]	-3.7	-7.9, 0.4	0.079	-10.0	-14.5, -5.5	<0.001
年齢	-3.8	-8.0, 0.4	0.074	-10.0	-14.4, -5.5	<0.001
身長	-3.7	-7.9, 0.4	0.078	-10.0	-14.5, -5.5	<0.001
体重	-3.8	-7.9, 0.4	0.076	-10.1	-14.5, -5.6	<0.001
BMI	-3.8	-7.9, 0.4	0.076	-10.1	-14.6, -5.6	<0.001
CYP2C19 遺伝子型[d]	-3.7	-7.9, 0.5	0.082	-10.0	-14.4, -5.5	<0.001
社交不安障害の発症年齢	-3.7	-7.9, 0.4	0.079	-10.0	-14.5, -5.5	<0.001
社交不安障害の罹病期間	-3.8	-8.0, 0.3	0.070	-10.0	-14.4, -5.5	<0.001
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無[d]	-3.8	-7.9, 0.4	0.074	-10.0	-14.5, -5.5	<0.001
社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴の有無[d]	-4.0	-8.1, 0.2	0.061	-10.0	-14.5, -5.6	<0.001
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無[d]	-3.7	-7.9, 0.5	0.083	-9.9	-14.3, -5.4	<0.001
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[d]	-3.7	-7.9, 0.5	0.082	-10.0	-14.5, -5.5	<0.001
精神障害以外の身体合併症の有無[d]	-4.0	-8.1, 0.2	0.060	-10.1	-14.5, -5.6	<0.001
ひきこもりの有無[d]	-3.8	-8.0, 0.4	0.073	-10.0	-14.4, -5.5	<0.001
開始時 CGI-S	-3.8	-8.0, 0.4	0.076	-9.7	-14.2, -5.3	<0.001
開始時 MADRS 合計点	-3.7	-7.9, 0.4	0.078	-10.2	-14.6, -5.7	<0.001

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS-J 合計点(開始時)) +β_2 (中止の有無)+β_3 (上記の因子)+ β_4 (投与群) +誤差{正規分布}

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

b：開始時 LSAS-J 合計点、中止の有無および各被験者背景で調整した 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

d：カテゴリカル変数

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-6 より作成）

（2） 投与開始 1 週以内に中止した集団

投与開始 1 週以内の中止による影響を検討するため、主要な解析モデルに投与開始 1 週以内の中止の有無を説明変数として追加した共分散分析を行った。その結果、投与開始 1 週以内の中止の有無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-5.1、p 値は 0.023 であった。主要な解析結果の変化量の差は-3.9、p 値は 0.089 であり、統計学的に有意な差は認められなかったものの、投与開始 1 週以内の中止の有無で調整することにより統計学的に有意な改善が認められたことから、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ことが考えられた（表 2.7.3-81）。なお、MLD-55 20 mg 群については、投与開始 1 週以内の中止の有無で調整した場合の変化量の差は-10.5、p 値は<0.001 であり、主要な解析結果の変化量の差-9.8 および p 値<0.001 と比較して大きな違いはなかった。

さらに、前述の検討より投与開始 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各被験者背景および投与開始 1 週以内の中止の有無を説明変数として追加した共分散分析を行った。その結果、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（早期中止の有無で調整）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。また、MLD-55 20 mg 群についても、各被験者背景で調整した場合の変化量の差は-10.8～-10.2、p 値は<0.001 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-10.5、p 値 <0.001 と比較して同程度であった。なお、2.7.3.3.4.2.1 項に示した通り、主要な解析モデルに各被験者背景を調整した場合の変化量は、調整前（主要な解析結果）の変化量と同程度であり、調整解析による検討の結果からは、有効性評価に強く影響を及ぼしたと考えられる被験者背景は見られなかった。

以上より、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ことから、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。ただし、投与開始 1 週以内の中止の有無に加えて、各被験者背景で調整した場合の変化量は、いずれの被験者背景についても大きな違いはなかった。

表 2.7.3-81 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（投与開始 1 週以内の中止の有無および各被験者背景））（FAS[a]、LOCF）：MLD5511S31 試験

被験者背景	MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]
主要な解析結果	-3.9	-8.3, 0.6	0.089	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
各被験者背景による調整前（投与開始 1 週以内の中止の有無で調整）	-5.1	-9.5, -0.7	0.023	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
性別[d]	-5.1	-9.5, -0.7	0.023	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
年齢	-5.1	-9.5, -0.8	0.022	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
身長	-5.1	-9.5, -0.7	0.023	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
体重	-5.1	-9.5, -0.7	0.022	-10.6	-15.2, -6.0	<0.001
BMI	-5.1	-9.5, -0.7	0.022	-10.6	-15.2, -6.0	<0.001
CYP2C19 遺伝子型[d]	-5.1	-9.5, -0.7	0.023	-10.4	-15.1, -5.8	<0.001
社交不安障害の発症年齢	-5.1	-9.5, -0.7	0.023	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
社交不安障害の罹病期間	-5.2	-9.6, -0.8	0.021	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無[d]	-5.2	-9.5, -0.8	0.021	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴の有無[d]	-5.4	-9.8, -1.0	0.016	-10.6	-15.2, -6.0	<0.001
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無[d]	-5.0	-9.4, -0.7	0.024	-10.3	-15.0, -5.7	<0.001
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[d]	-5.1	-9.5, -0.7	0.022	-10.6	-15.2, -5.9	<0.001
精神障害以外の身体合併症の有無[d]	-5.4	-9.7, -1.0	0.016	-10.5	-15.2, -5.9	<0.001
ひきこもりの有無[d]	-5.2	-9.6, -0.8	0.020	-10.5	-15.1, -5.9	<0.001
開始時 CGI-S	-5.2	-9.6, -0.8	0.021	-10.2	-14.8, -5.5	<0.001
開始時 MADRS 合計点	-5.1	-9.5, -0.7	0.022	-10.8	-15.4, -6.2	<0.001

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS-J 合計点(開始時)) +β_2 (投与開始 1 週以内の中止の有無)+β_3 (上記の因子)+ β_4 (投与群) +誤差{正規分布}

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

b：開始時 LSAS-J 合計点、投与開始 1 週以内の中止の有無および各被験者背景で調整した 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

d：カテゴリカル変数

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-11 より作成）

2.7.3.3.4.1.4 中止脱落を避けるために実施した方策とその限界

MLD5511S31 試験においては、適格性を満たしていなかったことによる中止を避けるため、一次登録、二次登録および割付登録の 3 回にわたって被験者の適格性を確認する試験デザインとした。また、一次登録前に実施していた治療を中止したことなどによる急激な症状の変化による中止を避けるため、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。さらに、MLD-55 20 mg 群の用法・用量について、99270 試験では 20 mg/日から開始したのに対し、MLD5511S31 試験では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。これらの方策を実施した結果、治験薬の投与開始から 12 週時までの全体の中止率は、MLD5511S31 試験では 10.7%（63/587 例）、99270 試験では 19.5%（96/492 例：プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 3 群における中止率）であり、99270 試験に比し MLD5511S31 試験で低値であった。

前述の通り、MLD5511S31 試験において投与開始 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、実薬群において投与開始 1 週時までの治験薬の投与量が等しかったことから偶発的なものによると考えられ、MLD-55 10 mg 群で投与開始 1 週以内の中止が多く発生したことに対して事前の方策を施すことは困難であった。

2.7.3.3.4.1.5 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ことから、MLD-55 10 mg 群では、欠測値の取扱いの影響を強く受けたことが考えられた。

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で多く発生した場合、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ることから、早期中止例の影響について検討した。

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 10 mg 群で 4.0%（8/198 例）および MLD-55 20 mg 群で 2.1%（4/193 例）であり、MLD-55 10 mg 群で高値を示した。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。

有害事象による中止について、MLD-55 10 mg 群の投与開始 1 週以内の中止率は、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 週以内の中止率（2.1%）よりも高値を示し、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 週以内の中止率（1.2%（2/164 例）および 2.3%（4/177 例））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 で多かったことを支持する内容であると考えられた。

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。

中止について、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違いは認められたものの、投与開始 1 週以内の中止の有無に加えて、各被験者背景で調整した場合の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量はいずれの被験者背景についても大きな違いはなかった。

以上より、MLD5511S31 試験では、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。

MLD-55 10 mg 群では、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ことから、MLD-55 10 mg 群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ことから、MLD-55 20 mg 群の有効性が示されたと判断した。

なお、MLD5511S31 試験では、中止脱落を避けるための方策を講じ、投与開始から 12 週時までの全体の中止率は、99270 試験に比し MLD5511S31 試験で低値であったが、MLD5511S31 試験において投与開始 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。

2.7.3.3.4.2 被験者背景が有効性評価に与えた影響

MLD5511S31 試験および 99270 試験において被験者背景が有効性評価に与えた影響について検討した。なお、MLD5511S31 試験において 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、本項では OC による解析結果についても検討した。

2.7.3.3.4.2.1 被験者背景による影響の検討

（1） 調整解析

1） MLD5511S31 試験（評価資料）

MLD5511S31 試験について、共分散分析モデルに開始時 LSAS-J 合計点の他に各被験者背景を共変量に追加し、各被験者背景が投与群間の差に与える影響の検討を行った。その結果、LOCF による解析においては、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-4.1～-3.8、p 値は 0.070～0.094 であり、調整前の変化量の差（-3.9）および p 値（0.089）と比較して同程度であった（表 2.7.3-82）。また、MLD-55 20 mg 群についても、調整後のプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差は-9.9～-9.7、p 値は<0.001 であり、調整前の変化量の差（-9.8）および p 値（<0.001）と比較して同程度であった。

OC による解析を行った結果、LOCF による解析と同様、いずれの被験者背景で調整した場合においても、調整後と調整前の変化量のプラセボ群との差および p 値は同程度であった（表 2.7.3-83）。

以上、各被験者背景を共変量に追加した調整解析による検討の結果からは、有効性評価に強く影響を及ぼしたと考えられる被験者背景はなかった。

表 2.7.3-82 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（各被験者背景））（FAS[a]、LOCF）：MLD5511S31 試験

被験者背景	MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間	p 値[c]
調整前	-3.9	-8.3, 0.6	0.089	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
性別[d]	-3.8	-8.3, 0.6	0.090	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
年齢	-3.9	-8.4, 0.5	0.084	-9.8	-14.5, -5.1	<0.001
身長	-3.9	-8.3, 0.6	0.089	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
体重	-3.9	-8.3, 0.6	0.088	-9.9	-14.6, -5.3	<0.001
BMI	-3.9	-8.3, 0.6	0.087	-9.9	-14.6, -5.3	<0.001
CYP2C19 遺伝子型[d]	-3.8	-8.3, 0.6	0.093	-9.8	-14.4, -5.1	<0.001
社交不安障害の発症年齢	-3.9	-8.3, 0.6	0.089	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
社交不安障害の罹病期間	-3.9	-8.4, 0.5	0.084	-9.8	-14.5, -5.1	<0.001
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無[d]	-3.9	-8.3, 0.5	0.084	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無[d]	-3.8	-8.2, 0.7	0.094	-9.7	-14.3, -5.0	<0.001
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[d]	-3.8	-8.3, 0.6	0.091	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
精神障害以外の身体合併症の有無[d]	-4.1	-8.5, 0.3	0.070	-9.9	-14.5, -5.2	<0.001
ひきこもりの有無[d]	-4.0	-8.4, 0.5	0.080	-9.8	-14.5, -5.1	<0.001

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+β_2 (上記の因子)+ β_3 (投与群) + 誤差{正規分布}

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

b：開始時 LSAS-J 合計点および上記の因子で調整した 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

d：カテゴリカル変数

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1、表 14.2-36～表 14.2-39 より作成）

表 2.7.3-83 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（各被験者背景））（FAS、OC[a]）：MLD5511S31 試験

被験者背景	MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95% 信頼区間	p 値[c]
調整前	-4.9	-9.5, -0.3	0.035	-10.1	-15.0, -5.3	<0.001
性別[d]	-4.9	-9.5, -0.4	0.035	-10.1	-15.0, -5.3	<0.001
年齢	-5.0	-9.5, -0.4	0.033	-10.1	-14.9, -5.2	<0.001
身長	-4.9	-9.5, -0.3	0.036	-10.1	-15.0, -5.3	<0.001
体重	-4.9	-9.5, -0.4	0.034	-10.2	-15.0, -5.3	<0.001
BMI	-4.9	-9.5, -0.4	0.034	-10.2	-15.1, -5.3	<0.001
CYP2C19 遺伝子型[d]	-4.8	-9.4, -0.3	0.038	-10.1	-15.0, -5.2	<0.001
社交不安障害の発症年齢	-4.8	-9.4, -0.2	0.039	-10.1	-15.0, -5.2	<0.001
社交不安障害の罹病期間	-4.9	-9.4, -0.3	0.035	-10.0	-14.8, -5.1	<0.001
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無[d]	-5.0	-9.6, -0.5	0.031	-10.2	-15.0, -5.3	<0.001
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無[d]	-4.8	-9.4, -0.3	0.038	-10.0	-14.8, -5.1	<0.001
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[d]	-4.9	-9.4, -0.3	0.037	-10.1	-15.0, -5.2	<0.001
精神障害以外の身体合併症の有無[d]	-5.1	-9.7, -0.6	0.027	-10.2	-15.0, -5.3	<0.001
ひきこもりの有無[d]	-5.0	-9.6, -0.4	0.033	-10.1	-15.0, -5.2	<0.001

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+β_2 (上記の因子)+β_3 (投与群) + 誤差{正規分布}

a：プラセボ群 175 例、MLD-55 10 mg 群 177 例、MLD-55 20 mg 群 171 例

b：開始時 LSAS-J 合計点および上記の因子で調整した 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

d：カテゴリカル変数

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-5 より作成）

2） 99270 試験（参考資料）

99270 試験について、共分散分析モデルに開始時 LSAS 合計点の他に各被験者背景を共変量に追加し、調整解析を行った。その結果、各被験者背景で調整した場合のプラセボ群と MLD-55 5 mg 群の 12 週時 LSAS 合計点の変化量の差は-9.6～-8.9、p 値は<0.001～0.001 であり、調整前の変化量の差（-9.2）および p 値（0.001）と比較して同程度であった（表 2.7.3-84）。また、MLD-55 10 mg 群についても、調整後のプラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量の差は-5.1～-4.7、p 値は 0.053～0.074 であり、調整前の変化量の差（-5.1）および p 値（0.059）と比較して同程度であった。

以上、各被験者背景を共変量に追加した調整解析による検討の結果において、MLD5511S31 試験と同様に、有効性評価に強く影響を及ぼしたと考えられる被験者背景はなかった。

表 2.7.3-84 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（各被験者背景））（FAS[a]、LOCF）：99270 試験

被験者背景	MLD-55 5 mg 群			MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]
調整前	-9.2[e]	-14.4, -4.0	0.001	-5.1[e]	-10.3, 0.2	0.059	-10.3[e]	-15.6, -5.1	<0.001
性別[d]	-9.2	-14.5, -3.9	<0.001	-4.8	-9.9, 0.4	0.068	-10.4	-15.9, -4.9	<0.001
年齢	-9.2	-14.5, -3.9	<0.001	-4.9	-10.0, 0.2	0.060	-10.4	-15.9, -4.9	<0.001
体重	-9.2	-14.5, -3.9	<0.001	-4.7	-9.8, 0.5	0.074	-10.3	-15.7, -4.8	<0.001
社交不安障害の発症年齢	-9.1	-14.5, -3.8	<0.001	-5.0	-10.2, 0.1	0.057	-10.5	-16.0, -5.0	<0.001
社交不安障害の罹病期間	-8.9	-14.3, -3.6	0.001	-5.0	-10.1, 0.1	0.055	-10.3	-15.8, -4.9	<0.001
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無[d]	-9.1	-14.4, -3.8	<0.001	-4.8	-10.0, 0.3	0.065	-10.4	-15.9, -4.9	<0.001
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無[d]	-9.3	-14.6, -4.0	<0.001	-4.9	-10.0, 0.3	0.065	-10.5	-16.0, -5.0	<0.001
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[d]	-9.6	-14.9, -4.4	<0.001	-5.0	-10.2, 0.1	0.055	-10.3	-15.8, -4.9	<0.001
精神障害以外の身体合併症の有無[d]	-9.3	-14.6, -3.9	<0.001	-5.1	-10.2, 0.1	0.053	-10.6	-16.1, -5.1	<0.001

統計モデル：LSAS 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+β_2 (上記の因子)+ β_3 (投与群) +誤差 {正規分布}

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：開始時 LSAS 合計点および上記の因子で調整した 12 週時 LSAS 合計点の変化量の投与群間の平均値の差

c：プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群を解析対象とした共分散分析

d：カテゴリカル変数

e：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

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel15、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 10 より作成）

（2） 各被験者背景と投与群の交互作用

1） MLD5511S31 試験（評価資料）

MLD5511S31 試験について、共分散分析モデルに各被験者背景と投与群の交互作用を追加することにより、各被験者背景と投与群の交互作用について検討した。交互作用が統計学的に有意であることは、投与群毎で各被験者背景による 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する影響が異なることを意味する。

LOCF による解析においては、CYP2C19 遺伝子型、社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無およびひきこもりの有無に統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.126、p=0.012 および p=0.145、有意水準　両側 15%、表 2.7.3-85）。OC による解析においては、社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）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ひきこもりの有無に統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.017、p=0.067 および p=0.119、有意水準　両側 15%、表 2.7.3-86）。

統計学的に有意な交互作用が認められた因子について以下に検討した。なお、交互作用が認められた各被験者背景の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量について、LOCF による解析結果を表 2.7.3-87 に、OC による解析結果を表 2.7.3-88 に示した。

(a) CYP2C19 遺伝子型

CYP2C19 遺伝子型について、EM の 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-22.6±20.94、-28.1±23.38 および-31.5±25.85 であり、PM では、-25.3±23.45、-21.4±22.71 および-36.8±24.33 であった（表 2.7.3-87）。EM では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれにおいても変化量がプラセボ群に比し改善を示した。一方、PM では、MLD-55 20 mg 群で変化量がプラセボ群に比し改善を示したが、MLD-55 10 mg 群では変化量がプラセボ群に比し小さかった。

OC による解析では、EM のプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-25.1±20.53、-30.7±22.67 および-34.5±25.31 であり、PM では、-26.1±23.84、-26.7±21.17 および-37.9±24.42 であった（表 2.7.3-88）。EM では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれにおいても変化量がプラセボ群に比し改善を示した。PM では、MLD-55 20 mg 群で変化量がプラセボ群に比し改善を示し、MLD-55 10 mg 群においても変化量がプラセボ群に比しわずかに改善を示した。

PM の MLD-55 10 mg 群において、LOCF による解析と OC による解析とで、プラセボ群と比較した際に変化量が示す傾向が異なっていたため、早期中止例に注目したところ、投与開始 1 週以内の早期中止例のうち、PM の被験者数がプラセボ群では 1 例中 0 例、MLD-55 20 mg 群では 5 例中 1 例であるのに対し、MLD-55 10 mg 群では 9 例中 5 例であり、その内 4 例は悪化していた（付表 2.7.3.6-19）。したがって、早期中止例における PM の割合が MLD-55 10 mg 群で特に高かったことが LOCF における CYP2C19 遺伝子型と投与群の交互作用の解析結果に影響したと考えられた。

OC による解析においては CYP2C19 遺伝子型と投与群に統計学的に有意な交互作用は認められていないことから、CYP2C19 遺伝子型の違いが MLD-55 の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

(b) 社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無

社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無について、併存症なしの集団の 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-22.2±21.37、-27.7±23.86 および-33.3±25.15 であったのに対して、併存症ありの集団では、-28.5±21.23、-23.7±20.89 および-30.1±27.36 であり（表 2.7.3-87）、併存症ありの集団の MLD-55 10 mg 群では、変化量がプラセボ群に比し小さかった。

また、OC による解析では、併存症なしの集団のプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-24.0±21.33、-30.9±22.66 および-36.2±24.41 であり、併存症あ

りの集団では、-33.3±18.71、-26.0±21.15 および-31.6±27.52 であった（表 2.7.3-88）。併存症ありの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれにおいても変化量がプラセボ群に比し小さかった。

一般的に、うつ病や他の不安障害など、社交不安障害以外の精神障害を併存した場合、社交不安障害の重症度や予後に悪影響を及ぼす可能性が示唆されている[17]ことから、他の精神障害を併存した被験者では薬剤に対する治療反応性が乏しい可能性があり、有効性の評価に影響した可能性が考えられた。なお、社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無による有効性評価への影響については、2.7.3.3.4.2.4 項において詳細な検討を行った。

（c） その他

社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無について、治療歴なしの集団の 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-22.8±21.30、-27.7±23.31 および-31.9±24.87 であり、治療歴ありの集団では、それぞれ-30.3±24.24、-3.7±7.23 および-44.6±34.42 であった（表 2.7.3-87）。OC による解析では、治療歴なしの集団で、それぞれ-25.1±21.02、-30.8±22.29 および-34.6±24.32 であり、治療歴ありの集団で、それぞれ-30.6±26.16、-4.6±7.67 および-44.6±34.42 であった（表 2.7.3-88）。

ひきこもりの有無について、ひきこもりなしの集団の 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-22.9±21.10、-26.9±23.42 および-32.8±25.49 であり、ひきこもりありの集団では、それぞれ-33.8±32.45、-29.5±20.51 および 4.0 であった（表 2.7.3-87）。OC による解析では、ひきこもりなしの集団では、それぞれ-25.1±20.85、-30.1±22.50 および-35.5±24.97 であり、ひきこもりありの集団で、それぞれ-33.8±32.45、-29.5±20.51 および 4.0 であった（表 2.7.3-88）。

社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無およびひきこもりの有無については、10 例未満の部分集団があるため、十分な検討ができなかった。

表 2.7.3-85 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に影響を及ぼす各被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS[a]、LOCF）：MLD5511S31 試験

被験者背景	p 値 [b]
性別 [c]	0.952
年齢	0.999
身長	0.725
体重	0.915
BMI	0.875
CYP2C19 遺伝子型 [c]	0.126
社交不安障害の発症年齢	0.678
社交不安障害の罹病期間	0.690
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無 [c]	0.914
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無 [c]	0.012
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無 [c]	0.245
精神障害以外の身体合併症の有無 [c]	0.178
ひきこもりの有無 [c]	0.145

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+
β_2 (上記の因子)+β_3 (投与群)+β_4 (上記の因子と投与群の交互作用)+誤差{正規分布}
a：プラセボ群 196 例、MLD-55 10 mg 群 198 例、MLD-55 20 mg 群 193 例
b：被験者背景と投与群の交互作用の検定
c：カテゴリカル変数
（資料番号 5.3.5.1.1：図 11.1-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-6 より作成）

表 2.7.3-86 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に影響を及ぼす各被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS、OC[a]）：MLD5511S31 試験

被験者背景	p 値 [b]
性別 [c]	0.940
年齢	0.982
身長	0.633
体重	0.993
BMI	0.915
CYP2C19 遺伝子型 [c]	0.497
社交不安障害の発症年齢	0.790
社交不安障害の罹病期間	0.702
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無 [c]	0.712
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無 [c]	0.017
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無 [c]	0.067
精神障害以外の身体合併症の有無 [c]	0.152
ひきこもりの有無 [c]	0.119

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS-J 合計点(開始時))+
β_2 (上記の因子)+β_3 (投与群)+β_4 (上記の因子と投与群の交互作用)+誤差{正規分布}
a：プラセボ群 175 例、MLD-55 10 mg 群 177 例、MLD-55 20 mg 群 171 例
b：被験者背景と投与群の交互作用の検定
c：カテゴリカル変数
（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-1、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-6 より作成）

表 2.7.3-87 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）
：MLD5511S31 試験

項目	分類	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
CYP2C19遺伝子型	EM	プラセボ群	158	-22.6	20.94	-77	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	164	-28.1	23.38	-92	-25.5	19
		MLD-55 20 mg 群	152	-31.5	25.85	-96	-27.0	12
	PM	プラセボ群	38	-25.3	23.45	-97	-25.5	18
		MLD-55 10 mg 群	34	-21.4	22.71	-71	-21.0	17
		MLD-55 20 mg 群	41	-36.8	24.33	-96	-34.0	4
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	168	-22.2	21.37	-97	-21.5	22
		MLD-55 10 mg 群	162	-27.7	23.86	-92	-26.0	19
		MLD-55 20 mg 群	154	-33.3	25.15	-96	-30.0	12
	あり	プラセボ群	28	-28.5	21.23	-65	-34.0	9
		MLD-55 10 mg 群	36	-23.7	20.89	-71	-21.5	5
		MLD-55 20 mg 群	39	-30.1	27.36	-93	-22.0	5
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	なし	プラセボ群	188	-22.8	21.30	-97	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	192	-27.7	23.31	-92	-25.0	19
		MLD-55 20 mg 群	182	-31.9	24.87	-96	-28.0	12
	あり	プラセボ群	8	-30.3	24.24	-75	-24.0	0
		MLD-55 10 mg 群	6	-3.7	7.23	-18	-0.5	1
		MLD-55 20 mg 群	11	-44.6	34.42	-96	-53.0	3
ひきこもりの有無(一次登録時)	なし	プラセボ群	191	-22.9	21.10	-97	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	196	-26.9	23.42	-92	-24.5	19
		MLD-55 20 mg 群	192	-32.8	25.49	-96	-29.0	12
	あり	プラセボ群	5	-33.8	32.45	-75	-30.0	0
		MLD-55 10 mg 群	2	-29.5	20.51	-44	-29.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	1	4.0	-	4	4.0	4

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-47、表 14.2-48 より作成）

表 2.7.3-88 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）
：MLD5511S31 試験

項目	分類	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
CYP2C19遺伝子型	EM	プラセボ群	139	-25.1	20.53	-77	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	149	-30.7	22.67	-92	-30.0	11
		MLD-55 20 mg 群	133	-34.5	25.31	-96	-31.0	12
	PM	プラセボ群	36	-26.1	23.84	-97	-26.0	18
		MLD-55 10 mg 群	28	-26.7	21.17	-71	-23.5	8
		MLD-55 20 mg 群	38	-37.9	24.42	-96	-34.5	4
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	151	-24.0	21.33	-97	-23.0	22
		MLD-55 10 mg 群	146	-30.9	22.66	-92	-30.5	11
		MLD-55 20 mg 群	135	-36.2	24.41	-96	-33.0	12
	あり	プラセボ群	24	-33.3	18.71	-65	-36.0	0
		MLD-55 10 mg 群	31	-26.0	21.15	-71	-22.0	3
		MLD-55 20 mg 群	36	-31.6	27.52	-93	-23.5	4
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	なし	プラセボ群	168	-25.1	21.02	-97	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	172	-30.8	22.29	-92	-28.0	11
		MLD-55 20 mg 群	160	-34.6	24.32	-96	-31.5	12
	あり	プラセボ群	7	-30.6	26.16	-75	-20.0	0
		MLD-55 10 mg 群	5	-4.6	7.67	-18	-1.0	0
		MLD-55 20 mg 群	11	-44.6	34.42	-96	-53.0	3
ひきこもりの有無(一次登録時)	なし	プラセボ群	170	-25.1	20.85	-97	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	175	-30.1	22.50	-92	-27.0	11
		MLD-55 20 mg 群	170	-35.5	24.97	-96	-32.0	12
	あり	プラセボ群	5	-33.8	32.45	-75	-30.0	0
		MLD-55 10 mg 群	2	-29.5	20.51	-44	-29.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	1	4.0	-	4	4.0	4

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9 より作成）

2） 99270 試験（参考資料）

99270 試験について、共分散分析モデルに各被験者背景と投与群の交互作用を追加することにより、各被験者背景と投与群の交互作用について検討した。その結果、LOCF による解析および OC による解析のいずれも、統計学的に有意な交互作用が認められた被験者背景はなかった（有意水準　両側 15%、表 2.7.3-89 および表 2.7.3-90）。

以上、99270 試験においては、いずれの被験者背景においても投与群との統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

表 2.7.3-89 12 週時 LSAS 合計点の変化量に影響を及ぼす被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS[a]、LOCF）：99270 試験

被験者背景	p 値[b]
性別[c]	0.999
年齢	0.244
体重	0.586
社交不安障害の発症年齢	0.965
社交不安障害の罹病期間	0.554
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無[c]	0.796
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無[c]	0.727
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[c]	0.376
精神障害以外の身体合併症の有無[c]	0.869

統計モデル：LSAS 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS 合計点(開始時))+β_2 (上記の因子)+β_3 (投与群)+β_4 (上記の因子と投与群の交互作用)+誤差{正規分布}

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：被験者背景と投与群の交互作用の検定

c：カテゴリカル変数

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel7、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 11 より作成）

表 2.7.3-90 12 週時 LSAS 合計点の変化量に影響を及ぼす被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS、OC[a]）：99270 試験

被験者背景	p 値[b]
性別[c]	0.999
年齢	0.358
体重	0.572
社交不安障害の発症年齢	0.872
社交不安障害の罹病期間	0.466
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無[c]	0.509
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無[c]	0.401
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[c]	0.484
精神障害以外の身体合併症の有無[c]	0.780

統計モデル：LSAS 合計点の変化量=β_0 (切片)+β_1 (LSAS 合計点(開始時))+β_2 (上記の因子)+β_3 (投与群)+β_4 (上記の因子と投与群の交互作用)+誤差{正規分布}

a：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

b：被験者背景と投与群の交互作用の検定

c：カテゴリカル変数

（資料番号 5.3.5.1.3：Table33、資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 12 より作成）

(3) 被験者背景による影響のまとめ

MLD5511S31 試験において、有効性評価に影響した被験者背景について、共変量による調整解析および各被験者背景と投与群の交互作用における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量より検討した結果、社交不安障害以外の精神障害を併存した場合は薬剤の治療反応性が乏しい可能性があることから有効性評価に影響した可能性が考えられた。

2.7.3.3.4.2.2 開始時の重症度による影響の検討

MLD-55 の国内外で実施された臨床試験および類薬の臨床試験の結果を含めて、開始時の重症度が有効性に及ぼす影響について検討した。

（1） MLD5511S31 試験（評価資料）

1） 開始時の重症度と LSAS-J 合計点の変化量の関係

(a) 開始時 LSAS-J 合計点と LSAS-J 合計点の変化量の関係

重症度の指標のひとつである LSAS-J について、開始時 LSAS-J 合計点が 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に及ぼした影響を検討した。まず、開始時 LSAS-J 合計点別に 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を検討したところ、MLD-55 10 mg 群において、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（表 2.7.3-91）。一方、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点以上の集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群で、それぞれ-29.7±27.08 および-28.1±22.01 であり、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。ただし、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点以上の集団におけるプラセボ群の変化量(-29.7)は、120 点未満の集団におけるプラセボ群の変化量(60-79 点の集団:-20.8、80-99 点の集団：-23.9 および 100-119 点の集団：-21.9）に比し大きかったことから、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点以上の集団における MLD-55 10 mg 群の変化量のプラセボ群との差が小さく見えた可能性も考えられた。MLD-55 20 mg 群においては、開始時 LSAS-J 合計点がいずれの集団でも、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量はプラセボ群に比し大きい傾向が見られ、特に開始時 LSAS-J 合計点が高い集団でプラセボ群との差は大きい傾向が見られた。なお、OC による解析においても、これらの傾向は同様であった（付表 2.7.3.6-24）。

さらに詳細な検討を行うため、一般化加法モデル（Generalized Additive Model）を用いて、開始時 LSAS-J 合計点の関数として、各投与群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を推定し、平滑化曲線として図示した（LOCF、図 2.7.3-4）。その結果、MLD-55 10 mg 群では、開始時 LSAS-J 合計点が高い集団において、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差は小さくなる傾向が見られたが、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。また、OC による解析においても、その傾向は同様であった（付図 2.7.3.6-3）。なお、共分散分析モデルの固定効果に開始時 LSAS-J 合計点と投与群の交互作用を設定することにより、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）に対する開始時 LSAS-J 合計点における各投与群の傾きのプラセボ群との差を推定したところ、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の傾きの差の推定値［両側 95%信頼区間］は、それぞれ 0.02［-0.24, 0.27］および-0.23［-0.48, 0.03］であり、MLD-55 20 mg 群では一般化加法モデルを用いた検討結果と同様の傾向が見られた（付表 2.7.3.6-25）。また、OC による解析においてもその傾向は同様であった（付表 2.7.3.6-26）。

表 2.7.3-91 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 LSAS-J 合計点別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（1/2）

項目	分類	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
LSAS-J合計点(開始時)	60-79点	プラセボ群	46	-20.8	18.68	-58	-24.0	18
		MLD-55 10 mg群	44	-21.0	17.21	-70	-21.5	5
		MLD-55 20 mg群	53	-28.0	19.44	-67	-28.0	10
	80-99点	プラセボ群	68	-23.9	20.55	-66	-25.0	16
		MLD-55 10 mg群	73	-29.0	21.65	-80	-30.0	19
		MLD-55 20 mg群	65	-30.7	23.40	-85	-30.0	12
	100-119点	プラセボ群	62	-21.9	22.25	-77	-17.5	22
		MLD-55 10 mg群	62	-28.4	28.69	-92	-23.0	17
		MLD-55 20 mg群	61	-33.9	28.40	-96	-25.0	5
	120点以上	プラセボ群	20	-29.7	27.08	-97	-32.5	7
		MLD-55 10 mg群	19	-28.1	22.01	-76	-27.0	10
		MLD-55 20 mg群	14	-53.5	33.78	-96	-61.0	4

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-15、表 14.2-49 より作成）

表 2.7.3-91 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 LSAS-J 合計点別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（2/2）

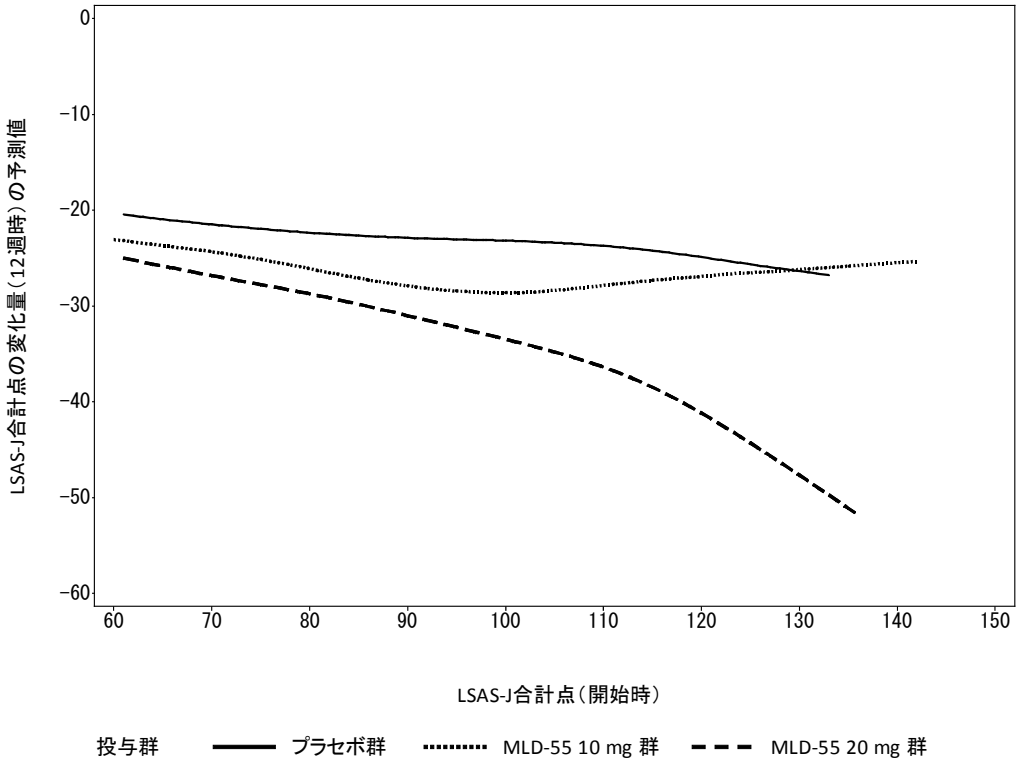
項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		対比較		F値	p値		下限値	上限値
LSAS-J合計点(開始時)	60-79点	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	0.00	0.979	-0.1	-7.6	7.4
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	3.15	0.079	-7.0	-14.8	0.8
	80-99点	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	1.88	0.173	-4.9	-12.0	2.2
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	3.46	0.065	-7.2	-14.8	0.5
	100-119点	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	1.39	0.240	-5.4	-14.6	3.7
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	6.30	0.013	-11.6	-20.7	-2.4
	120点以上	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	0.04	0.844	1.6	-14.7	17.9
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	4.57	0.041	-23.0	-44.8	-1.1

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-15、表 14.2-49 より作成）



（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-8）

図 2.7.3-4 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（自由度：2）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

（b） 開始時 CGI-S と LSAS-J 合計点の変化量の関係

LSAS-J 以外の重症度の指標である CGI-S について、開始時 CGI-S 別に 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を検討した。開始時 CGI-S が 6 点の集団における 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-28.9±25.18、-23.8±22.35 および-36.4±30.46 であり、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 2.7.3-92）。なお、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点以上の集団と同様に、開始時 CGI-S が 6 点の集団におけるプラセボ群の変化量（-28.9）は、その他の集団におけるプラセボ群の変化量（CGI-S が 4 点の集団：-20.5 および CGI-S が 5 点の集団：-23.1）に比し大きかったことから、開始時 CGI-S が 6 点の集団における MLD-55 10 mg 群の変化量のプラセボ群との差が小さく見えた可能性も考えられた。OC による解析においても、その傾向は同様であった（付表 2.7.3.6-27）。なお、開始時 CGI-S が 7 点の集団については、被験者数が少なく評価はできなかった。

表 2.7.3-92 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 CGI-S 別）（FAS、LOCF）
：MLD5511S31 試験（1/2）

項目	分類	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
CGI-S (開始時)	4点	プラセボ群	84	-20.5	19.00	-67	-20.0	18
		MLD-55 10 mg 群	87	-27.9	21.64	-92	-25.0	6
		MLD-55 20 mg 群	72	-27.6	21.43	-96	-27.5	10
	5点	プラセボ群	71	-23.1	21.61	-77	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	60	-28.3	26.20	-86	-27.0	19
		MLD-55 20 mg 群	76	-35.4	26.19	-96	-32.0	12
	6点	プラセボ群	40	-28.9	25.18	-97	-27.0	9
		MLD-55 10 mg 群	48	-23.8	22.35	-80	-22.0	10
		MLD-55 20 mg 群	41	-36.4	30.46	-93	-28.0	4
	7点	プラセボ群	1	-13.0	-	-13	-13.0	-13
		MLD-55 10 mg 群	3	-23.3	34.65	-63	-8.0	1
		MLD-55 20 mg 群	4	-32.0	21.31	-58	-31.5	-7

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-15、表 14.2-49 より作成）

表 2.7.3-92 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 CGI-S 別）（FAS、LOCF）
：MLD5511S31 試験（2/2）

項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		対比較		F値	p値		下限値	上限値
CGI-S (開始時)	4点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.86	0.017	-7.6	-13.8	-1.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	5.08	0.026	-7.4	-13.8	-0.9
	5点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.52	0.220	-5.2	-13.4	3.1
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	9.92	0.002	-12.5	-20.3	-4.6
	6点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.06	0.306	5.2	-4.9	15.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	1.44	0.234	-7.6	-20.4	5.1
	7点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}
a：比較する2群を解析対象とした共分散分析
b：開始時のLSAS-J合計点で調整したLSAS-J合計点の変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-15、表 14.2-49 より作成）

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[21]。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、以降の検討を行った。

(a) 非重症例の集団における LSAS-J 合計点の変化量

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（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-22.4±20.28、-27.6±23.33 および-31.9±24.69 であった。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（LOCF）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（共分散分析、p=0.026 および p<0.001、表 2.7.3-93）。また、OC による解析においても同様に検討を行ったところ、非重症例の集団におけるプラセボ群と 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（OC）の差（調整済）［両側 95%信頼区間］は、-7.3［-12.2, -2.5］および-10.3［-15.5, -5.2］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=0.003 および p<0.001、表 2.7.3-93）。

表 2.7.3-93 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（非重症例[a]の集団、LOCF および OC）：MLD5511S31 試験

項目	評価時期	LOCF			OC		
		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	164 例	160 例	160 例
合計点	開始時[c]	91.5±17.29	89.6±16.06	89.4±16.58	91.5±17.29	89.6±16.06	89.4±16.58
	12 週時[b,c]	69.1±26.09	62.0±26.84	57.5±26.93	66.4±25.31	57.0±23.64	54.9±26.47
変化量[b]	12 週時[c]	-22.4±20.28	-27.6±23.33	-31.9±24.69	-24.5±20.06	-31.3±22.00	-34.6±24.12
	プラセボ群との差[d]［両側 95%信頼区間］	—	-5.4［-10.2, -0.7］	-9.9［-14.8, -4.9］	—	-7.3［-12.2, -2.5］	-10.3［-15.5, -5.2］
	p 値[e]	—	0.026	<0.001	—	0.003	<0.001

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：[OC] プラセボ群 146 例、MLD-55 10 mg 群 142 例、MLD-55 20 mg 群 140 例
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
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）

(b) 重症例の集団における LSAS-J 合計点の変化量

重症例の集団においても同様に検討したところ、重症例の集団における 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-27.0±26.49、-24.1±23.51 および-36.2±29.63 であった。プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）の差（調整済）［両側 95%信頼

区間］は、被験者数が限られていたため統計学的に有意な差は認められなかったものの、MLD5511S31 試験の被験者数設定時に仮定したプラセボ群との差(-7.265)に対して-9.9［-24.0, 4.2］であった（表 2.7.3-94）。一方、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量（LOCF）の差（調整済）［両側 95%信頼区間］は 2.9［-9.1, 14.9］であり、MLD-55 10 mg 群の変化量はプラセボ群に比し小さかった。ただし、重症例の集団におけるプラセボ群の変化量で高い改善が見られたことにより、MLD-55 10 mg 群の効果が小さく見えた可能性も考えられた。また、OC による解析において、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 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（OC）の差（調整済）［両側 95%信頼区間］は、それぞれ 4.3［-8.3, 16.9］および-9.4［-23.8, 4.9］であった。

表 2.7.3-94　12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（重症例[a]の集団、LOCF および OC）：MLD5511S31 試験

項目	評価時期	LOCF			OC		
		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
		32 例	38 例	33 例	32 例	38 例	33 例
合計点	開始時[c]	114.9±10.28	115.4±9.89	112.4±9.14	114.9±10.28	115.4±9.89	112.4±9.14
	12 週時[b,c]	87.8±29.24	91.3±25.88	76.2±28.20	84.5±28.16	89.3±25.67	74.3±27.88
変化量[b]	12 週時[c]	-27.0±26.49	-24.1±23.51	-36.2±29.63	-29.4±26.14	-25.1±23.76	-38.3±29.29
	プラセボ群との差[d]［両側 95%信頼区間］	―	2.9［-9.1, 14.9］	-9.9［-24.0, 4.2］	―	4.3［-8.3, 16.9］	-9.4［-23.8, 4.9］
	p 値[e]	―	0.635	0.164	―	0.502	0.194

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：[OC] プラセボ群 29 例、MLD-55 10 mg 群 35 例、MLD-55 20 mg 群 31 例
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
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） 重症例の集団で MLD-55 10 mg 群の有効性が認められなかった要因の探索

(a) 重症例と非重症例の集団における被験者背景の比較

開始時の重症度が有効性に及ぼす影響について、重症度以外の被験者背景との関連も検討するため、重症例と非重症例の集団における被験者背景の違いについて検討した。重症例と非重症例の集団で分布に不均衡が認められた被験者背景は、重症例の定義として用いた指標（開始時 LSAS-J 合計点および CGI-S）の他に、「性別」、「社交不安障害の発症年齢」、「社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）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「精神障害以外の身体合併症の有無」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%、表 2.7.3-95）。なお、各投与群の重症例と非重症例の集団における被験者背景の比較については、付表 2.7.3.6-28 に示した。

重症例と非重症例の集団の間に違いが認められた被験者背景のうち、性別、社交不安障害の発症年齢および精神障害以外の身体合併症の有無は、調整解析による結果から有効性評価に強く影響を及ぼしたとは考えられず、また統計学的に有意な交互作用も認められなかったことから（2.7.3.3.4.2.1 項）、さらなる検討は行わなかった。

社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無については、精神療法による治療歴ありの被験者数が少なかったことから、有効性評価への影響を結論付けるには至らなかった。

社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無については、一般的にうつ病や他の不安障害など、社交不安障害以外の精神障害を併存した場合、社交不安障害の重症度や予後に悪影響を及ぼす可能性が示唆されていることから[17]、他の精神障害を併存した被験者では、薬剤に対する治療反応性が乏しい可能性も考えられた。しかし、実際に MLD5511S31 試験に組み入れられた重症例かつ社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団における 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-19.6±25.33、-24.1±24.18 および-38.8±34.94 であり、重症例かつ併存症ありの集団における MLD-55 10 mg 群の変化量は、プラセボ群に比し改善する傾向が見られた（表 2.7.3-96）。重症例かつ社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団において、各投与群の被験者数が少なかったことから、明確な結論を言及するには至らないものの、社交不安障害以外の精神障害を併存していた被験者の割合が非重症例の集団に比し重症例の集団で高値であったことが、重症例の集団において MLD-55 10 mg 群の変化量がプラセボ群に比し小さかったことの要因のひとつとなった可能性は低いと考えられた。

表 2.7.3-95 被験者背景の分布（重症例および非重症例の集団別）（FAS）
：MLD5511S31 試験（1/2）

項目		分類	重症例群 (103例)	非重症例群 (484例)	全体 (587例)	p値
性別	例数(%)	男性	37 (35.9)	223 (46.1)	260 (44.3)	p=0.064 a
		女性	66 (64.1)	261 (53.9)	327 (55.7)	
年齢(歳) (同意取得時)	平均値		32.5	33.1	33.0	p=0.530 b
身長(cm) (一次登録時)	平均値		163.20	164.13	163.96	p=0.301 b
体重(kg) (開始時)	平均値		58.07	58.68	58.57	p=0.645 b
BMI(kg/m^2) (開始時)	平均値		21.76	21.67	21.69	p=0.818 b
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	83 (80.6)	391 (80.8)	474 (80.7)	p=1.000 a
		PM	20 (19.4)	93 (19.2)	113 (19.3)	
社交不安障害 の発症年齢(歳)	平均値		17.6	19.0	18.8	p=0.150 b
社交不安障害 の罹病期間(年)	平均値		14.9	14.1	14.2	p=0.499 b
社交不安障害の 薬剤による 治療歴の有無	例数(%)	なし	39 (37.9)	211 (43.6)	250 (42.6)	p=0.324 a
		あり	64 (62.1)	273 (56.4)	337 (57.4)	
社交不安障害の SSRIまたは SNRIによる 治療歴の有無	例数(%)	なし	68 (66.0)	311 (64.3)	379 (64.6)	p=0.821 a
		あり	35 (34.0)	173 (35.7)	208 (35.4)	
社交不安障害の 精神療法 (認知行動療法 を含む)による 治療歴の有無	例数(%)	なし	95 (92.2)	467 (96.5)	562 (95.7)	p=0.061 a
		あり	8 (7.8)	17 (3.5)	25 (4.3)	

a：Fisherの正確検定

b：t検定
群間(重症例群、非重症例群)の不均衡の確認

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-11 より作成）

表 2.7.3-95 被験者背景の分布（重症例および非重症例の集団別）（FAS）
：MLD5511S31 試験（2/2）

項目		分類	重症例群 (103例)	非重症例群 (484例)	全体 (587例)	p値
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	73 (70.9)	411 (84.9)	484 (82.5)	p=0.001 a
		あり	30 (29.1)	73 (15.1)	103 (17.5)	
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	25 (24.3)	170 (35.1)	195 (33.2)	p=0.038 a
		あり	78 (75.7)	314 (64.9)	392 (66.8)	
ひきこもりの有無 (一次登録時)	例数(%)	なし	103 (100.0)	476 (98.3)	579 (98.6)	p=0.362 a
		あり	0 (0.0)	8 (1.7)	8 (1.4)	
LSAS-J合計点 (開始時)	平均値		114.3	90.2	94.4	p<0.001 b
LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点 (開始時)	平均値		60.8	48.9	51.0	p<0.001 b
LSAS-J回避サブスケール合計点 (開始時)	平均値		53.5	41.2	43.4	p<0.001 b
CGI-S (開始時)	平均値		6.1	4.6	4.8	p<0.001 b

a：Fisherの正確検定
b：t検定
群間(重症例群、非重症例群)の不均衡の確認

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-11 より作成）

表 2.7.3-96 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、重症例および非重症例の集団別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

項目	分類	集団	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
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	重症例(73例)	プラセボ群	24	-29.5	26.93	-97	-25.0	4
			MLD-55 10 mg 群	27	-24.1	23.70	-80	-22.0	10
			MLD-55 20 mg 群	22	-34.8	27.41	-86	-27.0	1
		非重症例(411例)	プラセボ群	144	-21.0	20.16	-77	-21.0	22
			MLD-55 10 mg 群	135	-28.4	23.91	-92	-26.0	19
			MLD-55 20 mg 群	132	-33.0	24.85	-96	-30.0	12
	あり	重症例(30例)	プラセボ群	8	-19.6	25.33	-58	-10.5	9
			MLD-55 10 mg 群	11	-24.1	24.18	-71	-18.0	0
			MLD-55 20 mg 群	11	-38.8	34.94	-93	-37.0	4
		非重症例(73例)	プラセボ群	20	-32.1	18.90	-65	-34.5	0
			MLD-55 10 mg 群	25	-23.5	19.82	-69	-22.0	5
			MLD-55 20 mg 群	28	-26.7	23.63	-82	-22.0	5

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-16 より作成）

(b) 重症例の集団においてプラセボ群に高い改善が見られた要因の検討

重症例の集団におけるプラセボ群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は-27.0±26.49 であり、非重症例の集団の変化量（-22.4±20.28）に比し改善が認められた（表 2.7.3-93 および表 2.7.3-94）。また、OC による解析でも同様であった（表 2.7.3-93 および表 2.7.3-94）。重症例の集団におけるプラセボ群で 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に高い改善が見られたため、重症例の集団における各投与群の被験者背景を比較したものの、特筆すべき傾向は見られなかった（付表 2.7.3.6-28）。さらに、重症例の集団のプラセボ群 32 例について、個々の被験者の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量と被験者背景との関係を検討したが、特筆すべき一定の傾向はなく、重症例の集団におけるプラセボ群で 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に改善が認められた明確な要因を特定するには至らなかった（付表 2.7.3.6-29）。

4) MLD5511S31 試験のまとめ

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、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。一方、MLD-55 10 mg 群では、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点未満の集団では、MLD-55 20 mg 群と同様に開始時 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が、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、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 群で小さかった。そのため、MLD-55 10 mg 群において開始時の重症度が高い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が、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の変化量に高い改善が見られたことで、MLD-55 10 mg 群の効果が小さく見えた可能性も考えられた。

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ことから、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ところ、非重症例の集団における 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 群および MLD-55 20 mg 群でいずれも統計学的に有意な改善が示された。一方、重症例の集団では、MLD-55 10 mg 群の変化量はプラセボ群に比し小さかった。MLD-55 20 mg 群では、重症例も含めた全体の集団に対して、プラセボ群に対する有効性を示すことが確認された。

（2） 99270 試験（参考資料）

海外で実施された 99270 試験について、MLD5511S31 試験での検討と同様に、開始時の重症度の影響について検討を行った。なお、MLD5511S31 試験では MLD-55 5 mg 群の検討を行っていないことから、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の結果について、MLD5511S31 試験と 99270 試験の比較を行うこととした。また、99270 試験の MLD-55 5 mg 群の結果については、参考として示した。

1） 開始時の重症度と LSAS 合計点の変化量の関係

（a） 開始時 LSAS 合計点と LSAS 合計点の変化量の関係

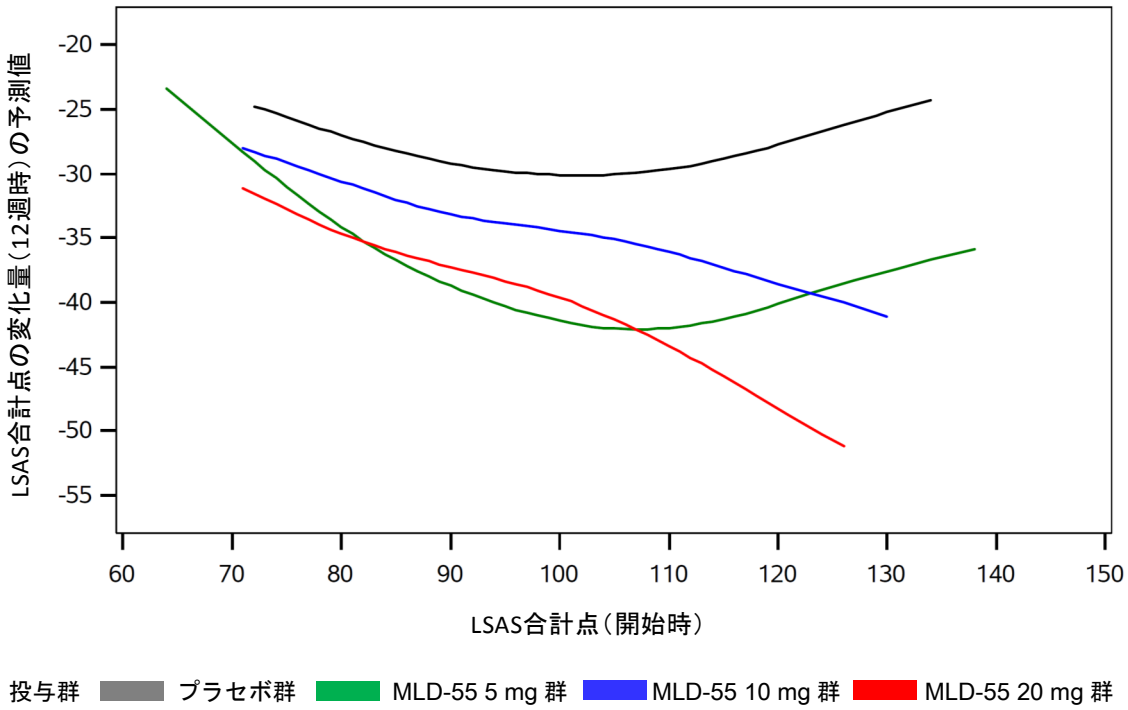
MLD5511S31 試験における検討と同様に、開始時 LSAS 合計点別に 12 週時 LSAS 合計点の変化量（LOCF）を検討したところ、開始時 LSAS 合計点が 100～119 点の集団および 120 点以上の集団では、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差は、開始時 LSAS 合計点が 60～79 点の集団および 80～99 点の集団のプラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差に比し、それぞれ大きくなる傾向が見られた（表 2.7.3-97）。なお、開始時 LSAS 合計点が 120 点以上の集団におけるプラセボ群の変化量（-19.2）は、120 点未満の集団におけるプラセボ群の変化量（60-79 点の集団：-25.0、80-99 点の集団：-30.2 および 100-119 点の集団：-29.4）に比し小さい傾向が見られた。

さらに、一般化加法モデル（Generalized Additive Model）を用いた開始時 LSAS 合計点における 12 週時 LSAS 合計点の変化量の平滑化曲線に基づく検討の結果、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群では、開始時 LSAS 合計点が高い集団において、いずれも 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差が大きくなる傾向が見られた（図 2.7.3-5）。また、共分散分析モデルを用いた 12 週時 LSAS 合計点の変化量（LOCF）に対する開始時 LSAS 合計点と投与群の交互作用の検討において、固定効果（傾き）のプラセボ群との差を推定した結果においても同様の傾向が見られた（付表 2.7.3.6-30）。

表 2.7.3-97 12 週時 LSAS 合計点の変化量（開始時 LSAS 合計点別）（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	分類	投与群	LSAS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
LSAS合計点(開始時)	60-79点	プラセボ群	20	-25.0	17.2	-64	-23	3
		MLD-55 5 mg 群	37	-27.4	21.3	-75	-26	30
		MLD-55 10 mg 群	38	-29.0	19.7	-66	-28	19
		MLD-55 20 mg 群	27	-30.7	22.4	-78	-33	7
	80-99点	プラセボ群	78	-30.2	21.8	-86	-26	20
		MLD-55 5 mg 群	72	-39.2	22.9	-88	-37	-1
		MLD-55 10 mg 群	74	-33.3	24.8	-89	-32	43
		MLD-55 20 mg 群	86	-37.7	27.0	-90	-35	25
	100-119点	プラセボ群	56	-29.4	25.2	-103	-27	18
		MLD-55 5 mg 群	45	-45.6	27.4	-101	-45	0
		MLD-55 10 mg 群	44	-35.8	27.0	-105	-36	16
		MLD-55 20 mg 群	42	-41.6	28.8	-103	-38	5
	120点以上	プラセボ群	11	-19.2	26.3	-77	-11	7
		MLD-55 5 mg 群	12	-28.7	39.8	-120	-14	4
		MLD-55 10 mg 群	8	-34.4	22.8	-61	-34	-6
		MLD-55 20 mg 群	8	-59.1	35.5	-114	-60	-10

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）



（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 13 より作成）

図 2.7.3-5 開始時 LSAS 合計点における 12 週時 LSAS 合計点の変化量の平滑化曲線（自由度：2）（FAS、LOCF）：99270 試験

(b) 開始時 CGI-S と LSAS 合計点の変化量の関係

開始時 CGI-S 別に 12 週時 LSAS 合計点の変化量を検討したところ、開始時 CGI-S が 4 点、5 点および 6 点の集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量はプラセボ群に比し改善が見られた（表 2.7.3-98）。また、開始時 CGI-S が 3 点および 7 点の集団については、被験者数が少なく評価はできなかった。なお、開始時 CGI-S 別のプラセボ群の変化量は、それぞれ 3 点の集団：-28.0、4 点の集団：-28.3、5 点の集団：-29.0、6 点の集団：-28.0 および 7 点の集団：-27.7 であり、プラセボ群における変化量に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.3-98 12 週時 LSAS 合計点の変化量（開始時 CGI-S 別）（FAS、LOCF）：99270 試験

項目	分類	投与群	LSAS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
CGI-S (開始時)	3点以下	プラセボ群	5	-28.0	7.9	-40	-25	-19
		MLD-55 5 mg 群	7	-32.4	29.3	-75	-30	3
		MLD-55 10 mg 群	5	-30.0	12.3	-45	-29	-12
		MLD-55 20 mg 群	2	-41.5	12.0	-50	-42	-33
	4点	プラセボ群	52	-28.3	20.8	-79	-24	6
		MLD-55 5 mg 群	59	-36.4	20.6	-78	-37	30
		MLD-55 10 mg 群	65	-28.7	21.4	-69	-28	43
		MLD-55 20 mg 群	51	-31.2	24.9	-86	-32	25
	5点	プラセボ群	80	-29.0	23.5	-91	-26	18
		MLD-55 5 mg 群	76	-36.0	26.4	-101	-31	0
		MLD-55 10 mg 群	63	-36.4	26.1	-105	-35	19
		MLD-55 20 mg 群	85	-40.5	26.1	-94	-42	12
	6点	プラセボ群	25	-28.0	21.2	-71	-27	10
		MLD-55 5 mg 群	24	-45.5	35.4	-120	-45	4
		MLD-55 10 mg 群	29	-37.7	26.2	-99	-42	36
		MLD-55 20 mg 群	25	-47.1	35.3	-114	-40	16
	7点	プラセボ群	3	-27.7	66.0	-103	0	20
		MLD-55 5 mg 群	1	-26.0	-	-26	-26	-26
		MLD-55 10 mg 群	1	-11.0	-	-11	-11	-11
		MLD-55 20 mg 群	-	-	-	-	-	-

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）

2) 重症例および非重症例の集団における LSAS 合計点の変化量

(a) 非重症例の集団における LSAS 合計点の変化量

MLD5511S31 試験における開始時の重症度の影響の検討と同様に、99270 試験についても、開始時 LSAS 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、非重症例の集団における 12 週時 LSAS 合計点の変化量について検討を行った。非重症例の集団において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS 合計点の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、それぞれ-28.6±22.3、-32.7±24.4 および-36.7±26.0 であり、FAS における結果と同様、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な

改善が示されたが（共分散分析、p=0.007、表 2.7.3-99）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間には統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.063）。

表 2.7.3-99 12 週時 LSAS 合計点の変化量（非重症例[a]の集団、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
		144 例	144 例	140 例	143 例
合計点	開始時[b]	93.4±13.2	90.9±14.1	88.7±12.4	91.1±11.8
	12 週時[b]	64.8±25.6	55.2±27.0	56.0±26.3	54.3±27.6
変化量	12 週時[b]	-28.6±22.3	-35.7±24.1	-32.7±24.4	-36.7±26.0
	プラセボ群との差[c]［両側 95%信頼区間］	—	-7.3［-12.7, -2.0］	-5.1［-10.5, 0.3］	-7.4［-12.8, -2.1］
	p 値[d]	—	0.007	0.063	0.007

a：開始時 LSAS 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：平均値±標準偏差
c：開始時 LSAS 合計点および医療機関で調整した 12 週時 LSAS 合計点の変化量の投与群間の平均値の差
d：プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 4 群を解析対象とした共分散分析
（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 15 より作成）

（b） 重症例の集団における LSAS 合計点の変化量

重症例の集団における 12 週時 LSAS 合計点の変化量について検討を行ったところ、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS 合計点の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、それぞれ-28.2±27.2、-36.4±22.7 および-52.3±34.8 であり、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示された（共分散分析、p=0.029、表 2.7.3-100）が、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間には統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.618）。ただし、重症例の集団における 12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差は、いずれの群においても、非重症例の集団におけるそれぞれのプラセボ群との差と比べて大きくなる傾向が見られた。なお、プラセボ群の 12 週時 LSAS 合計点の変化量は、非重症例および重症例の集団で、それぞれ-28.6 および-28.2 であり、プラセボ群における変化量に大きな違いは見られなかった（表 2.7.3-99 および表 2.7.3-100）。

表 2.7.3-100 12 週時 LSAS 合計点の変化量（重症例[a]の集団、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
		21 例	22 例	23 例	20 例
合計点	開始時[b]	113.6±9.4	116.7±11.4	114.9±7.8	114.8±10.3
	12 週時[b]	85.4±28.9	67.1±38.8	78.5±21.6	62.5±35.9
変化量	12 週時[b]	-28.2±27.2	-49.6±34.3	-36.4±22.7	-52.3±34.8
	プラセボ群との差[c] ［両側 95%信頼区間］	—	-14.8 ［-36.3, 6.7］	-5.7 ［-28.5, 17.1］	-26.0 ［-49.1, -2.8］
	p 値[d]	—	0.174	0.618	0.029

a： 開始時 LSAS 合計点が 100 点以上かつ CGI-S が 6 点以上の被験者
b： 平均値±標準偏差
c： 開始時 LSAS 合計点および医療機関で調整した 12 週時 LSAS 合計点の変化量の投与群間の平均値の差
d： プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 4 群を解析対象とした共分散分析
（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 16 より作成）

3） 99270 試験と MLD5511S31 試験の比較

開始時の重症度が有効性に及ぼす影響について、MLD-55 20 mg 群では、国内外いずれも開始時 LSAS 合計点が高いほど、12 週時 LSAS 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、MLD-55 10 mg 群については、99270 試験では MLD-55 20 mg 群と同様に、開始時 LSAS 合計点が高いほど 12 週時 LSAS 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が、MLD5511S31 試験では、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点未満の集団では、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、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、MLD-55 10 mg 群の変化量はプラセボ群に比し小さく、国内外で異なる傾向が認められた。その要因として、MLD5511S31 試験では開始時の重症度が高い集団ではプラセボ群の変化量に高い改善が見られたことで、MLD-55 10 mg 群の効果が小さく見えた可能性が考えられた。

（3） 類薬の臨床試験

開始時の重症度が有効性に及ぼす影響について、社交不安障害を対象に実施された類薬の臨床試験に関して、文献で報告されている結果について記載した。なお、パロキセチン塩酸塩水和物以外の薬剤については、開始時の重症度が有効性に及ぼす影響に関する特筆すべき報告は認められなかったことから、パロキセチン塩酸塩水和物の臨床試験の結果のみ記載した。

1） パロキセチン塩酸塩水和物の海外プラセボ対照試験

海外で社交不安障害を対象に実施されたパロキセチン塩酸塩水和物の臨床試験（パロキセチン塩酸塩水和物 20 mg/日～50 mg/日の可変用量プラセボ対照試験）において、開始時の重

症度の影響を検討するため、事後的な解析として開始時 LSAS 合計点別の 12 週時 LSAS 合計点の変化量について検討が行われた[22]。パロキセチン塩酸塩水和物の臨床試験において、開始時 LSAS 合計点が 52-81 点の集団および 82 点以上の集団いずれにおいても、プラセボ群に比し統計学的に有意に改善したが（分散分析、p=0.02 および p=0.001、表 2.7.3-101）、開始時 LSAS 合計点が 82 点以上の集団では、52-81 点の集団に比し、プラセボ群との差が数値的に大きくなることが示されたと報告されている。なお、Liebowitz は LSAS 合計点で 50～70 点を中等度、80～90 点をさらに症状が顕著で、苦痛を感じるだけでなく、実際に社交面や仕事などの日常生活に障害が認められる状態と報告している[21]。

表 2.7.3-101　12 週時 LSAS 合計点の変化量（重症度別）
：パロキセチン塩酸塩水和物海外プラセボ対照試験

開始時 LSAS 合計点	投与群	例数	開始時 LSAS 合計点（平均値）	12 週時 LSAS 合計点の変化量（平均値）	プラセボ群との差	p 値 [a]
52-81 点	プラセボ群	37	70.4	-11.9	—	
	PAR 群	41	67.2	-25.6	-13.7	0.02
82 点以上	プラセボ群	46	101.7	-16.9	—	
	PAR 群	39	98.9	-36.9	-20.0	0.001

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物
a： 分散分析
（参考文献 22 より作成）

2） パロキセチン塩酸塩水和物の国内プラセボ対照試験

国内で社交不安障害患者を対象に実施されたパロキセチン塩酸塩水和物の臨床試験（パロキセチン塩酸塩水和物 20 mg/日および 40 mg/日の固定用量プラセボ対照試験）において、開始時の重症度の影響を検討するため、開始時 CGI-S が「重症」以上の集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量について検討が行われた[4]。なお、パロキセチン塩酸塩水和物の臨床試験では、CGI-S の 5 点が「重症」と設定されており、開始時 CGI-S が 5 点以上の被験者を「重症例」と定義して検討を行った。重症例に対して、低用量群である PAR 20 mg 群ではプラセボ群に比し統計学的に有意な差は認められなかったが（Dunnett の多重比較検定、p=0.131、表 2.7.3-102）、高用量群である PAR 40 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（Dunnett の多重比較検定、p=0.015）。この結果から、重症例に対しては高用量の方が高い有効性が得られる可能性があると考察されている。

表 2.7.3-102 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 CGI-S が「重症」以上の集団）：パロキセチン塩酸塩水和物国内プラセボ対照試験

投与群	例数	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値）	p 値 [a]
プラセボ群	38	-20.7	－
PAR 20 mg 群	40	-29.9	0.131
PAR 40 mg 群	51	-33.9	0.015

PAR：パロキセチン塩酸塩水和物
a： Dunnett の多重比較検定
（参考文献 4 より作成）

3） パロキセチン塩酸塩水和物の臨床試験と MLD5511S31 試験の比較

社交不安障害を対象に実施されたパロキセチン塩酸塩水和物の臨床試験に関して、海外可変用量プラセボ対照試験の結果から、開始時 LSAS 合計点が 82 点以上の集団では、52-81 点の集団に比し、プラセボ群との差が数値的に大きくなることが報告されている。また、国内固定用量プラセボ対照試験の結果から、開始時 CGI-S が 5 点以上の集団である重症例に対して、低用量群である PAR 20 mg 群よりも高用量群である PAR 40 mg 群の方が高い有効性が得られる可能性が考察されている。MLD5511S31 試験においても、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、また、定義は異なるものの開始時 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として MLD5511S31 試験で定義した重症例に対して、低用量群である MLD-55 10 mg 群よりも高用量群である MLD-55 20 mg 群の方が高い有効性が認められ、パロキセチン塩酸塩水和物の国内臨床試験で得られた結果と同様に重症度の高い患者には高用量の方が高い有効性が得られる可能性があると考えられた。

（4） 有効性評価に適した開始時の重症度を有する患者を組み入れるために実施した方策とその限界

精神神経疾患領域における臨床試験では、開始時の重症度が高い集団では低い集団と比較して実薬群とプラセボ群の変化量の差が大きい傾向が認められている [23),24),25),26)]。このことから、MLD5511S31 試験では一次登録時、二次登録時および割付登録時のいずれの選択基準においても、LSAS-J 合計点のカットオフ値を 60 点以上および CGI-S のカットオフ値を 4 点以上に設定することにより、一定の重症度を安定して有する患者を選択した。これらの方策を実施した結果、開始時 LSAS 合計点の平均値として、99270 試験における 92.4～96.0 点、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 80.2～81.6 点 [4)]、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 87.0～87.9 点に対し [5)]、MLD5511S31 試験における開始時 LSAS-J 合計点の平均値は 93.4～95.3 点であり、MLD5511S31 試験では MLD-55 の海外臨床試験および類薬の国内臨床試験においてプラセボ群に対する優越性が検証された試験と同程度あるいはそれ以上の開始時の重症度を有する患者を組み入れられた。また、

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が大きくなる傾向が見られた。

前述の通り、MLD5511S31 試験の MLD-55 10 mg 群では、開始時 LSAS-J 合計点が高い集団において、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量はプラセボ群に比し小さい傾向が見られた。要因として、MLD-55 10 mg 群において開始時の重症度が高い集団が有効性評価に影響を及ぼした可能性があったこと、およびプラセボ群において高い改善が認められたことが考えられた。しかしながら、99270 試験では MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともに開始時 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と同程度であった。したがって、MLD5511S31 試験の試験計画時に、MLD-55 10 mg 群において開始時の重症度が高い集団では 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。

（5） 開始時の重症度による影響のまとめ

MLD5511S31 試験において、MLD-55 10 mg 群では、開始時 LSAS-J 合計点が 120 点未満の集団において、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、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、開始時 CGI-S が 6 点の集団においても同様の傾向が見られた。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。そのため、MLD-5511S31 試験では、開始時の重症度が高い集団が 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。また、開始時の重症度が高い集団ではプラセボ群の変化量に高い改善が見られたことで、MLD-55 10 mg 群の効果が小さく見えた可能性も考えられた。

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ところ、非重症例の集団における 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 群で統計学的に有意な改善が示された。MLD-55 20 mg 群では、重症例も含めた全体の集団に対して、プラセボ群に対する有効性が示された。

なお、99270 試験では MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともに開始時 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 試験の試験計画時に、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。

2.7.3.3.4.2.3 SSRI または SNRI による治療歴の有無による影響の検討

「社交不安障害の薬剤による治療歴」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評価に及ぼした影響について検討した。

（1） MLD5511S31 試験（評価資料）

1） 前治療として使用された SSRI または SNRI の内訳

MLD5511S31 試験において社交不安障害の前治療として使用された SSRI または SNRI を、一般名により、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 5 つに分類し、内訳を投与群別に表 2.7.3-103 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。

表 2.7.3-103 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） 各薬剤の治療歴の有無における投与群間の分布の不均衡

SSRI または SNRI による治療歴および各薬剤別の治療歴の有無について、投与群間での分布の不均衡を検討した結果、「ミルナシプラン塩酸塩」において統計学的に有意な不均衡が認められた（Fisher の正確検定、p=0.073、表 2.7.3-103）。

ミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無に投与群間で不均衡が認められたことについて、ミルナシプラン塩酸塩による治療歴がある被験者数は限られているが、MLD5511S31 試験における主要な解析モデル（目的変数：12 週時 LSAS-J 合計点の変化量、説明変数：開始時 LSAS-J

合計点、投与群）にミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無を説明変数として追加した共分散分析を行うことで、ミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無が 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量における投与群間の差に与えた影響を検討した（表 2.7.3-104）。その結果、ミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無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［両側 95%信頼区間］は-4.2［-8.7, 0.3］、p 値は 0.065 であり、調整前の変化量の差［両側 95%信頼区間］（-3.9［-8.3, 0.6］）および p 値（0.089）と同程度であった。同様にプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の差［両側 95%信頼区間］は-9.9［-14.6, -5.2］、p 値は<0.001 であり、調整前の変化量の差［両側 95%信頼区間］（-9.8［-14.5, -5.2］）および p 値（<0.001）と同程度であった。以上より、投与群間でミルナシプラン塩酸塩による治療歴ありの被験者の割合に不均衡が認められたものの、この不均衡が有効性評価に影響した可能性は低いと考えられた。

表 2.7.3-104　12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差［調整解析（ミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無）］（FAS[a]、LOCF）：MLD5511S31 試験

被験者背景	MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]
調整前（主要な解析結果）	-3.9	-8.3, 0.6	0.089	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
ミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無	-4.2	-8.7, 0.3	0.065	-9.9	-14.6, -5.2	<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：開始時 LSAS-J 合計点およびミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無で調整した 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、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-16 より作成）

3） 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 による治療歴の有無が、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に及ぼした影響を検討した。

SSRI または SNRI による治療歴なしの集団の 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-23.0±20.33、-29.2±24.84 および-34.0±25.94 であった（表 2.7.3-105）。また、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（LOCF）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、いずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.031 および p<0.001）。

治療歴ありの集団の 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-23.4±23.61、-23.4±20.49 および-29.9±24.77 であり、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の変化量は類似していた。また、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（LOCF）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、いずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.948 および p=0.107）。

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）。

プラセボ群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量は SSRI または SNRI による治療歴ありの集団と治療歴なしの集団とで同程度であったが、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量は、いずれも SSRI または SNRI による治療歴ありの集団において治療歴なしの集団に比し小さい傾向が見られ、SSRI または SNRI による治療歴が有効性に影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 2.7.3-105　12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

項目	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
合計点	開始時 [a]	94.0±18.35	93.8±18.89	92.5±18.34	98.0±18.59	95.6±17.08	95.2±16.66
	12 週時 [a]	71.0±26.84	64.6±30.35	58.4±27.72	74.7±28.67	72.2±26.35	65.3±28.16
変化量	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] ［両側 95% 信頼区間］	—	-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

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）

表 2.7.3-106 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

項目	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
合計点	開始時 [a]	94.0±18.35	93.8±18.89	92.5±18.34	98.0±18.59	95.6±17.08	95.2±16.66
	12 週時 [a,d]	69.1±26.84	59.3±28.09	56.5±27.69	69.9±26.26	69.3±24.94	62.1±27.52
変化量 [d]	12 週時 [a]	-24.6±20.38	-33.4±23.50	-36.9±25.51	-26.7±22.88	-25.3±19.95	-32.0±24.09
	プラセボ群との差 [b] ［両側 95%信頼区間］	—	-8.8 ［-14.6, -3.1］	-12.3 ［-18.2, -6.4］	—	1.1 ［-6.3, 8.5］	-5.8 ［-14.5, 2.9］
	p 値 [c]	—	0.003	<0.001	—	0.771	0.188

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
d：(SSRI または SNRI による治療歴なし)プラセボ群 118 例、MLD-55 10 mg 群 105 例、MLD-55 20 mg 群 114 例
(SSRI または SNRI による治療歴あり)プラセボ群 57 例、MLD-55 10 mg 群 72 例、MLD-55 20 mg 群 57 例
（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-13 より作成）

4） 各薬剤の治療歴別の LSAS-J 合計点の変化量

各 SSRI または SNRI による治療歴別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量を表 2.7.3-107 に示した。

12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差、LOCF）について、塩酸セルトラリンの治療歴ありの集団では、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-15.8±21.16、-22.7±19.68 および-35.3±28.87、パロキセチン塩酸塩水和物の治療歴ありの集団では、それぞれ-23.8±23.48、-24.8±23.32 および-23.1±19.32、フルボキサミンマレイン酸塩の治療歴ありの集団では、それぞれ-31.1 ±26.43、-19.3±15.15 および-26.6±17.45 であった。

塩酸セルトラリンの治療歴ありの集団では、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が大きい傾向が見られた。一方、パロキセチン塩酸塩水和物の治療歴ありの集団では、MLD-55 10 mg 群の変化量はプラセボ群に比し大きい傾向が見られ、フルボキサミンマレイン酸塩の治療歴ありの集団では、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、薬剤ごとに各投与群における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差の傾向は異なっていた。なお、デュロキセチン塩酸塩およびミルナシプラン塩酸塩による治療歴ありの集団については、被験者数が限られていたため詳細な検討を行うに至らなかった。

表 2.7.3-107 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（各 SSRI または SNRI による治療歴別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

項目	分類	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
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	なし	プラセボ群	131	-23.0	20.33	-97	-23.0	22
		MLD-55 10 mg 群	120	-29.2	24.84	-92	-26.5	19
		MLD-55 20 mg 群	128	-34.0	25.94	-96	-29.0	12
	あり	プラセボ群	65	-23.4	23.61	-77	-19.0	18
		MLD-55 10 mg 群	78	-23.4	20.49	-86	-21.5	12
		MLD-55 20 mg 群	65	-29.8	24.77	-96	-28.0	8
SSRIまたはSNRIの治療歴の内訳	塩酸セルトラリン	プラセボ群	28	-15.8	21.16	-59	-13.5	18
		MLD-55 10 mg 群	23	-22.7	19.68	-65	-21.0	3
		MLD-55 20 mg 群	24	-35.3	28.87	-96	-34.0	5
	デュロキセチン塩酸塩	プラセボ群	6	-5.3	17.52	-38	-0.5	8
		MLD-55 10 mg 群	4	-29.8	28.65	-65	-29.5	5
		MLD-55 20 mg 群	2	-57.5	34.65	-82	-57.5	-33
	パロキセチン塩酸塩水和物	プラセボ群	33	-23.8	23.48	-75	-19.0	18
		MLD-55 10 mg 群	37	-24.8	23.32	-86	-18.0	6
		MLD-55 20 mg 群	27	-23.1	19.32	-85	-17.0	8
	フルボキサミンマレイン酸塩	プラセボ群	30	-31.1	26.43	-77	-31.5	18
		MLD-55 10 mg 群	35	-19.3	15.15	-48	-18.0	12
		MLD-55 20 mg 群	26	-26.6	17.45	-69	-28.0	2
	ミルナシプラン塩酸塩	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	5	-12.8	18.51	-34	-6.0	6
		MLD-55 20 mg 群	4	-28.3	8.81	-37	-30.0	-16

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-15）

（2） 99270 試験（参考資料）

99270 試験について、SSRI または SNRI による治療歴の有無が 12 週時 LSAS 合計点の変化量に及ぼした影響を検討した。なお、99270 試験で SSRI または SNRI による治療歴の集計対象の薬剤は、シタロプラム臭化水素酸塩、塩酸フルオキセチン、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、塩酸ベンラファキシンの計 5 剤とした。99270 試験における SSRI または SNRI による治療歴の有無別の 12 週時 LSAS 合計点の変化量について、LOCF による解析の結果を表 2.7.3-108 に示し、OC による解析の結果を付表 2.7.3.6-31 に示した。

SSRI または SNRI による治療歴ありの被験者の割合は、全体で 2.0%（13/658 例）であり、MLD5511S31 試験の 35.4%（208/587 例）と比較しても非常に少なかったことから、SSRI または SNRI による治療歴の有無が 12 週時 LSAS 合計点の変化量に及ぼした影響を考察することはできなかった。

表 2.7.3-108 12 週時 LSAS 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、LOCF）：99270 試験

分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
SSRI または SNRI による治療歴なし	プラセボ群	162	-28.5	22.7	-103	-25	20
	MLD-55 5 mg 群	162	-37.8	25.7	-120	-35	30
	MLD-55 10 mg 群	160	-32.9	24.0	-105	-31	43
	MLD-55 20 mg 群	161	-38.9	27.5	-114	-36	25
SSRI または SNRI による治療歴あり	プラセボ群	3	-33.3	34.6	-71	-26	-3
	MLD-55 5 mg 群	4	-26.3	39.3	-84	-12	3
	MLD-55 10 mg 群	4	-37.5	35.7	-78	-38	4
	MLD-55 20 mg 群	2	-15.5	29.0	-36	-16	5

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）

（3） 薬剤治療に抵抗性が認められる患者を除外するために実施した方策とその限界

MLD5511S31 試験においては、薬剤治療に抵抗性が認められる患者を除外するために、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。

前述の通り、MLD5511S31 試験では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれも 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量について、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団でプラセボ群との差は小さい傾向が見られ、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患者が組み入れられた可能性は否定できなかった。しかしながら、薬剤治療に対する反応性が乏しい患者を組入れ時に客観的な指標をもって除外することは難しく、また、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。

（4） SSRI または SNRI による治療歴の有無による影響のまとめ

MLD5511S31 試験において、SSRI または SNRI による治療歴なしの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともに 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あり、プラセボ群に比し統計学的に有意に改善を示したが、治療歴ありの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともにプラセボ群との変化量の差が小さくなる傾向が見られたことから、SSRI または SNRI による治療歴は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 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。

MLD5511S31 試験においては、薬剤治療に抵抗性が認められる患者を除外するための方策を講じたが、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患者が組み入れられた可能性は否定できなかった。また、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限られていたため、試験計画時に 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。

2.7.3.3.4.2.4 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

社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無が有効性評価に及ぼした影響について検討した。

（1） MLD5511S31 試験（評価資料）

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を、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、内訳を投与群別に表 2.7.3-109 に示した。

表 2.7.3-109 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） 各精神障害の併存症の有無における投与群間の分布の不均衡

社交不安障害以外の精神障害の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を検討した結果、いずれの集団においても統計学的に有意な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%、表 2.7.3-109）。

3） 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の有無別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）を表 2.7.3-110 に示した。

社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団の 12 週時 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 -22.2±21.37、-27.7±23.86 および-33.3±25.15 であった。また、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（共分散分析、p=0.031 および p<0.001）。

併存症ありの集団の 12 週時 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-28.5±21.23、-23.7±20.89 および -30.1±27.36 であり、MLD-55 10 mg 群ではプラセボ群に比し 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量が小さい傾向が見られた。また、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］であり、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった（共分散分析、p=0.436 および p=0.783）。

OC による解析において、併存症なしの集団では LOCF による解析と同様の傾向が見られたが、併存症ありの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれにおいても 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が見られた（表 2.7.3-111）。

MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差は、いずれも併存症ありの集団において併存症なしの集団に比し小さい傾向が見られ、社交不安障害以外の精神障害の併存症が有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

プラセボ群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量は、社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団において併存症なしの集団に比し大きい傾向が見られたが、原因を特定するには至らなかった。

表 2.7.3-110　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

項目	評価時期	併存症なし			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
合計点	開始時 [a]	94.5±18.45	94.8±18.04	92.0±18.40	100.1±18.28	93.3±18.98	98.7±14.10
	12 週時 [a]	72.3±27.27	67.1±29.80	58.7±27.58	71.6±28.96	69.6±25.44	68.6±28.51
変化量	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]［両側 95%信頼区間］	—	-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
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、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-1 より作成）

表 2.7.3-111 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、OC）：MLD5511S31 試験

項目	評価時期	併存症なし			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
合計点	開始時 [a]	94.5±18.45	94.8±18.04	92.0±18.40	100.1±18.28	93.3±18.98	98.7±14.10
	12 週時 [a,d]	70.0±26.97	63.0±27.92	56.2±27.34	65.2±24.08	65.0±24.00	66.7±27.77
変化量 [d]	12 週時 [a]	-24.0±21.33	-30.9±22.66	-36.2±24.41	-33.3±18.71	-26.0±21.15	-31.6±27.52
	プラセボ群との差 [b] ［両側 95%信頼区間］	—	-6.9 ［-11.9, -1.9］	-12.5 ［-17.8, -7.2］	—	5.6 ［-5.5, 16.7］	1.7 ［-11.1, 4.4］
	p 値 [c]	—	0.007	<0.001	—	0.315	0.793

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
d：(併存症なし)プラセボ群 151 例、MLD-55 10 mg 群 146 例、MLD-55 20 mg 群 135 例
(併存症あり)プラセボ群 24 例、MLD-55 10 mg 群 31 例、MLD-55 20 mg 群 36 例
（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-1 より作成）

4） 各精神障害の併存症別の LSAS-J 合計点の変化量

社交不安障害以外の精神障害の各併存症別の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を表 2.7.3-112 に示した。なお、1 群あたりの被験者数が限られていたため詳細な検討を行うに至らなかった。

表 2.7.3-112 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）（各併存症別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

項目	分類	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
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	168	-22.2	21.37	-97	-21.5	22
		MLD-55 10 mg 群	162	-27.7	23.86	-92	-26.0	19
		MLD-55 20 mg 群	154	-33.3	25.15	-96	-30.0	12
	あり	プラセボ群	28	-28.5	21.23	-65	-34.0	9
		MLD-55 10 mg 群	36	-23.7	20.89	-71	-21.5	5
		MLD-55 20 mg 群	39	-30.1	27.36	-93	-22.0	5
社交不安障害以外の精神障害の併存症の内訳	睡眠障害	プラセボ群	15	-28.3	19.65	-65	-34.0	9
		MLD-55 10 mg 群	18	-23.8	22.98	-71	-21.0	5
		MLD-55 20 mg 群	21	-27.3	21.77	-79	-22.0	1
	全般性不安障害	プラセボ群	5	-29.4	20.53	-58	-27.0	-8
		MLD-55 10 mg 群	8	-13.9	12.88	-37	-11.5	0
		MLD-55 20 mg 群	9	-19.0	20.45	-60	-12.0	1
	うつ病性障害	プラセボ群	5	-27.4	24.53	-60	-34.0	0
		MLD-55 10 mg 群	7	-31.7	17.96	-68	-27.0	-11
		MLD-55 20 mg 群	6	-21.2	34.51	-82	-6.5	5
	広場恐怖	プラセボ群	6	-16.8	19.51	-46	-10.5	7
		MLD-55 10 mg 群	8	-20.6	17.89	-59	-21.0	-4
		MLD-55 20 mg 群	7	-44.9	33.55	-93	-37.0	-5
	その他	プラセボ群	1	-58.0	-	-58	-58.0	-58
		MLD-55 10 mg 群	1	-48.0	-	-48	-48.0	-48
		MLD-55 20 mg 群	3	-52.7	50.06	-85	-78.0	5

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-13）

5） 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へ与えた影響

MLD5511S31 試験において有効性評価へ影響を及ぼした可能性が考えられる「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」について、社交不安障害以外の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を検討した。

(a) 被験者背景の分布の不均衡

社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの集団と併存症なしの集団における、SSRI または SNRI による治療歴の有無の分布の不均衡を検討した。その結果、併存症ありの集団における SSRI または SNRI による治療歴ありの被験者の割合は 49.5 %（51/103 例）、治療歴なしの被験者の割合は 50.5%（52/103 例）であり、併存症なしの集団における治療歴ありの被験者の割合は 32.4%（157/484 例）、治療歴なしの被験者の割合は 67.6%（327/484 例）であった。

併存症の有無に対する SSRI または SNRI による治療歴の有無について被験者の割合が投与群間で異なるか検討するため、併存症の有無を目的変数、投与群、SSRI または SNRI による治療歴の有無および投与群と SSRI または SNRI による治療歴の有無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、投与群間で統計学的に有意な不均衡が認められた（Logistic 回帰分析、p=0.087、表 2.7.3-113）。併存症の有無および SSRI または SNRI による治療歴の有無による 4 通りの組み合わせの分類において、プラセボ群では、全体と比較して併存症ありの集団において SSRI または SNRI による治療歴なしの被験者の割合は小さい傾向にあり、治療歴ありの被験者の割合は大きい傾向にあった。MLD-55 10 mg 群では、全体の分布と比較して併存症ありの集団において SSRI または SNRI による治療歴なしの被験者の割合は大きい傾向にあり、治療歴ありの被験者の割合は小さい傾向にあった。また、併存症なしの集団において SSRI または SNRI による治療歴なしの被験者の割合は小さい傾向にあり、治療歴ありの被験者の割合は大きい傾向にあった。

併存症の有無および SSRI または SNRI による治療歴の有無による組み合わせの分類において、投与群間で被験者の分布に統計学的に有意な不均衡が認められたことから、不均衡による有効性評価への影響を検討するため、MLD5511S31 試験における主要な解析モデル（目的変数：12 週時 LSAS-J 合計点の変化量、説明変数：開始時 LSAS-J 合計点、投与群）に併存症の有無および SSRI または SNRI による治療歴の有無を説明変数として追加した共分散分析を行うことで併存症の有無および治療歴の有無が 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量における投与群間の差に与える影響を検討した。その結果、併存症の有無および治療歴の有無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［両側 95%信頼区間］は-4.0［-8.5, 0.4］、p 値は 0.077 であり、調整前の変化量の差［両側 95%信頼区間］（-3.9［-8.3, 0.6］）および p 値（0.089）と比較して同程度であった（表 2.7.3-114）。また、MLD-55 20 mg 群についても、併存症の有無および治療歴の有無で調整した場合の変化量の差［両側 95%信頼区間］は-9.8［-14.5, -5.1］、p 値は<0.001 であり、調整前の変化量の差［両側 95%信頼区間］（-9.8［-14.5, -5.2］）および p 値（<0.001）と比較して同程度であったことから、併存症の有無および治療歴の有無による組み合わせにおける投与群間の被験者の分布に統計学的に有意な不均衡が認められたものの、不均衡が有効性評価に影響した可能性は低いと考えられた。

表 2.7.3-113 SSRI または SNRI による治療歴の有無の分布（社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験

項目		分類	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[a]
			社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無		社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無		社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無		社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無		
			なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	
	例数(%)		168 (85.7)	28 (14.3)	162 (81.8)	36 (18.2)	154 (79.8)	39 (20.2)	484 (82.5)	103 (17.5)	
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	例数(%)	なし	120 (71.4)	11 (39.3)	99 (61.1)	21 (58.3)	108 (70.1)	20 (51.3)	327 (67.6)	52 (50.5)	p=0.087
		あり	48 (28.6)	17 (60.7)	63 (38.9)	15 (41.7)	46 (29.9)	19 (48.7)	157 (32.4)	51 (49.5)	

統計モデル：logit(社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無)+ β_3 (投与群と社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無の交互作用)

a:投与群と社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-18、解析結果 2-19 より作成）

表 2.7.3-114 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差
［調整解析（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）］（FAS[a]、LOCF）：MLD5511S31 試験

被験者背景	MLD-55 10 mg 群			MLD-55 20 mg 群		
	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]	平均値の差（調整済）[b]	両側 95%信頼区間	p 値[c]
調整前（主要な解析結果）	-3.9	-8.3, 0.6	0.089	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[d]	-3.8	-8.3, 0.6	0.091	-9.8	-14.5, -5.2	<0.001
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無[d]および SSRI または SNRI による治療歴の有無[d]	-4.0	-8.5, 0.4	0.077	-9.8	-14.5, -5.1	<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：開始時 LSAS-J 合計点および上記因子で調整した 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
d：カテゴリカル変数
（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-1、表 14.2-38、表 14.2-39、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-21 より作成）

(b) 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および SSRI または SNRI による治療歴の有無が有効性評価に与える影響について、まず投与群を考慮しない場合の有効性について、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 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量を検討した。その結果、併存症ありかつ SSRI または SNRI による治療歴ありの集団における 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差）は-23.4±21.96 であり、他の集団と比較して変化量は小さくなる傾向が見られた（表 2.7.3-115）。

つづいて、投与群別の影響を検討するため、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 合計点の変化量について検討した。

併存症ありかつ治療歴ありの集団における 12 週時 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-30.6±21.74、-16.8±14.97 および-22.1±25.65 であり、併存症ありかつ治療歴なしの集団では、それぞれ-25.3±21.00、-28.6±23.36 および-37.7±27.37 であった（表 2.7.3-116）。

併存症なしかつ治療歴ありの集団における 12 週時 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-20.8±23.92、-25.0±21.39 および-33.0±23.95 であり、併存症なしかつ治療歴なしの集団では、それぞれ-22.8±20.34、-29.4±25.26 および-33.4±25.75 であった。

以上より、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および併存症および治療歴いずれもなしの集団においては、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、併存症ありかつ治療歴ありの集団では、他の集団と比較してプラセボ群の 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量は最も大きく、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の変化量は最も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こと

から、社交不安障害以外の精神障害の併存症があり、かつ過去に SSRI または SNRI による治療歴がある被験者が、有効性評価に影響を与えた可能性が考えられた。

表 2.7.3-115 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（投与群の考慮なし）（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	SSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	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	327	-28.3	24.09	-97	-26.0	22
	治療歴あり	157	-26.1	23.31	-96	-22.0	18
併存症あり	治療歴なし	52	-31.4	24.63	-93	-25.0	3
	治療歴あり	51	-23.4	21.96	-82	-18.0	9

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-20 より作成）

表 2.7.3-116 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	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）

（2） 99270 試験（参考資料）

99270 試験について、社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無別の LSAS 合計点の変化量（LOCF）を表 2.7.3-117 に示した。99270 試験においては、社交不安障害以外の精神障害の併存症ありの被験者数が限られていたことから、詳細な検討を行うに至らなかった。なお、OC による解析結果については、付表 2.7.3.6-18 に示した。

表 2.7.3-117 12 週時 LSAS 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）：99270 試験

項目	分類	投与群	LSAS 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
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	162	-29.0	22.8	-103	-26	20
		MLD-55 5 mg 群	160	-38.3	26.1	-120	-36	30
		MLD-55 10 mg 群	160	-33.0	24.2	-105	-32	43
		MLD-55 20 mg 群	161	-38.7	27.7	-114	-36	25
	あり	プラセボ群	3	-6.7	18.0	-27	0	7
		MLD-55 5 mg 群	6	-16.7	8.8	-30	-13	-8
		MLD-55 10 mg 群	4	-35.0	27.0	-73	-29	-9
		MLD-55 20 mg 群	2	-29.5	19.1	-43	-30	-16

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）

（3） 有効性評価に影響を及ぼす精神障害の併存症を有する患者を除外するために実施した方策とその限界

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を有する患者を除外するための方策として、うつ症状について、MADRS のカットオフ値を、99270 試験では 18 点以上に設定したことに対して、MLD5511S31 試験では 15 点以上に設定し、一次登録時および割付登録時に確認することで少なくとも中等度以上のうつ症状をより厳密に除外した。特定の恐怖症、広汎性発達障害および A 群パーソナリティ障害については、社交不安障害との鑑別が必要な疾患とされているため[16),17)]、99270 試験では設定されていなかったが MLD5511S31 試験ではこれらの疾患を有する患者を除外した。パニック障害、強迫性障害、アルコール依存・乱用および薬物依存・乱用等の併存については、一次登録時に M.I.N.I.を用いて構造化面接法によるスクリーニングを行うことで厳密に除外した。また、スクリーニング期から観察期終了時までを通じ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患者を除外した。

前述の通り、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患者が組み入れられた。各併存症別の部分集団解析では 1 群あたりの被験者数が限られていたため、詳細な検討を行うに至らなかったが、併存症ありの被験者のうち、SSRI または SNRI による治療歴ありの集団では MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともに変化量はプラセボ群に比し小さい傾向が見られた。しかしながら、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する 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、併存症ありかつ SSRI または SNRI による治療歴ありの集団で、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 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。また、MLD-55 の海外プラセボ対照試験、ならびに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における社交不安障害の国内申請資料に使用された国内外プラセボ対照試験において、睡眠障害、主診断以外の全般性不安障害および広場恐怖の併存を除外基準に設定

した臨床試験はなく、うつ病性障害についても、除外基準に大うつ病性障害を設定した臨床試験はあるものの、MLD5511S31 試験では MADRS のカットオフ値を 15 点として少なくとも中等度以上のうつ症状を厳格に除外したため、MLD5511S31 試験ではこれらの社交不安障害以外の精神障害の併存症を除外基準に設定しなかった。

（4） 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まとめ

MLD5511S31 試験において、社交不安障害以外の精神障害の併存症なしの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともにプラセボ群に比し統計学的に有意な改善を示した。一方、併存症ありの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群ともにプラセボ群との変化量の差は小さくなる傾向が見られ、社交不安障害以外の精神障害の併存症が有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。さらに、社交不安障害以外の精神障害の併存症がありかつ SSRI または SNRI による治療歴ありの集団では、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 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あり、社交不安障害以外の精神障害の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与えた可能性が考えられた。

MLD5511S31 試験においては、有効性評価に影響する併存症を有する患者を除外するための方策を講じたが、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患者が組み入れられた。また、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する 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、試験計画時に社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無が有効性に与える影響を想定することは困難であった。

2.7.3.3.5 被験者背景別の結果の比較

本項では、評価資料である国内の MLD5511S31 試験および MLD5511S41 試験について、被験者背景別の結果について検討した。

2.7.3.3.5.1 MLD5511S31 試験（評価資料）

MLD5511S31 試験について、「2.7.3.3.4.2 被験者背景が有効性評価に与えた影響」に、被験者背景別の検討結果を示した。

2.7.3.3.5.2 MLD5511S41 試験（評価資料）

MLD5511S41 試験における被験者背景別の LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差、OC）の結果を表 2.7.3-118 に示した。前述のとおり、MLD5511S31 試験において、MLD-55 の有効性評価に影響を及ぼした可能性がある被験者背景として挙げられた「社交不安障害以外の精神障害の併存症」、「社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴」および「開始時の重症

度」について、MLD5511S41 試験における 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量への影響を検討した。

社交不安障害以外の精神障害の併存症について、52 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差、OC）は、併存症なしの集団および併存症ありの集団で、それぞれ-47.3±28.02 および-39.2±30.05 であり、併存症ありの集団における変化量は併存症なしの集団に比し小さい傾向が見られた。

また、社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴について、52 週時 LSAS-J 合計点の変化量（平均値±標準偏差、OC）は、治療歴なしの集団および治療歴ありの集団で、それぞれ-49.6±28.21 および-40.8±28.84 であり、治療歴ありの集団における変化量は治療歴なしの集団に比し小さい傾向が見られた。

開始時 LSAS-J 合計点および CGI-S について、それぞれ開始時の重症度が高い集団において、52 週時 LSAS-J 合計点の変化量は大きくなる傾向が見られた。

表 2.7.3-118 12 週時、24 週時および 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S41 試験（1/4）

項目	分類	評価時期	LSAS-J合計点の変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
性別	男性	12週時	72	-23.2	20.31	-81	-19.5	10
		24週時	70	-32.2	26.46	-110	-27.0	11
		52週時	65	-40.8	28.16	-137	-41.0	3
	女性	12週時	69	-30.1	22.29	-88	-27.0	22
		24週時	68	-39.1	27.70	-109	-37.5	14
		52週時	61	-49.0	29.07	-119	-50.0	11
年齢(歳)(同意取得時)	18-29歳	12週時	61	-24.3	21.39	-88	-21.0	22
		24週時	59	-34.4	27.91	-105	-28.0	14
		52週時	49	-45.6	31.58	-137	-45.0	11
	30-39歳	12週時	40	-23.7	22.67	-81	-18.0	10
		24週時	39	-32.3	27.10	-110	-25.0	6
		52週時	39	-39.3	27.78	-122	-35.0	3
	40-64歳	12週時	40	-32.9	19.63	-81	-28.0	-7
		24週時	40	-40.6	26.19	-109	-36.0	5
		52週時	38	-49.4	25.66	-110	-47.5	-12
体重(kg)(開始時)	50kg未満	12週時	38	-29.9	22.07	-88	-26.0	5
		24週時	37	-39.3	26.89	-105	-38.0	-1
		52週時	33	-46.8	29.35	-119	-41.0	-1
	50kg以上60kg未満	12週時	37	-28.4	21.58	-67	-28.0	22
		24週時	37	-36.4	28.01	-104	-30.0	14
		52週時	33	-48.0	31.87	-137	-50.0	11
	60kg以上70kg未満	12週時	35	-25.8	20.58	-81	-23.0	1
		24週時	34	-38.0	26.34	-109	-34.5	2
		52週時	33	-47.7	24.20	-109	-46.0	0
	70kg以上	12週時	31	-21.1	21.63	-81	-17.0	10
		24週時	30	-27.3	27.19	-110	-19.5	11
		52週時	27	-34.8	28.62	-122	-26.0	3
CYP2C19遺伝子型	EM	12週時	124	-27.8	21.55	-88	-25.0	22
		24週時	122	-36.8	27.17	-110	-34.0	14
		52週時	111	-45.1	28.49	-137	-46.0	11
	PM	12週時	17	-17.5	19.44	-66	-12.0	10
		24週時	16	-26.7	26.58	-104	-16.0	-1
		52週時	15	-42.5	31.85	-110	-36.0	3

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-16、表 11.4-19、表 11.4-22、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-2 より作成）

表 2.7.3-118 12 週時、24 週時および 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S41 試験（2/4）

項目	分類	評価時期	LSAS-J合計点の変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
社交不安障害の発症年齢(歳)	17歳以下	12週時	78	-26.9	21.47	-81	-25.0	22
		24週時	77	-36.4	27.03	-110	-34.0	14
		52週時	68	-44.9	27.64	-122	-46.5	11
	18-29歳	12週時	41	-26.1	22.80	-88	-21.0	8
		24週時	40	-33.5	27.72	-105	-28.5	11
		52週時	37	-44.5	32.06	-137	-41.0	1
	30-39歳	12週時	11	-20.2	15.84	-54	-14.0	-3
		24週時	10	-29.6	23.30	-70	-16.5	-9
		52週時	10	-38.4	26.80	-79	-23.0	-15
	40歳以上	12週時	11	-32.7	22.51	-81	-25.0	-10
		24週時	11	-43.3	31.26	-109	-34.0	-12
		52週時	11	-50.5	28.55	-109	-41.0	-12
社交不安障害の罹病期間(年)	4年以下	12週時	33	-28.1	23.85	-88	-24.0	8
		24週時	31	-36.1	29.41	-109	-29.0	11
		52週時	28	-46.4	30.25	-119	-45.0	1
	5-9年	12週時	26	-21.3	19.64	-65	-20.0	22
		24週時	26	-34.0	30.20	-95	-24.5	14
		52週時	24	-44.7	33.84	-137	-36.5	11
	10-19年	12週時	41	-23.2	18.91	-68	-19.0	7
		24週時	40	-31.6	24.28	-81	-28.0	5
		52週時	35	-41.7	27.22	-89	-46.0	1
	20年以上	12週時	41	-32.0	22.42	-81	-30.0	10
		24週時	41	-40.2	26.47	-110	-39.0	5
		52週時	39	-46.5	26.55	-122	-47.0	3
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	12週時	40	-30.2	22.81	-88	-25.0	10
		24週時	39	-41.3	27.08	-105	-42.0	5
		52週時	32	-49.2	31.73	-137	-50.0	3
	あり	12週時	101	-25.1	20.92	-81	-21.0	22
		24週時	99	-33.4	27.06	-110	-28.0	14
		52週時	94	-43.3	27.73	-122	-43.0	11
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	なし	12週時	65	-29.0	20.44	-88	-27.0	10
		24週時	64	-39.7	24.96	-105	-39.0	11
		52週時	57	-49.6	28.21	-137	-52.0	3
	あり	12週時	76	-24.5	22.30	-81	-19.5	22
		24週時	74	-32.0	28.69	-110	-25.5	14
		52週時	69	-40.8	28.84	-122	-40.0	11

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-16、表 11.4-19、表 11.4-22、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-2 より作成）

表 2.7.3-118 12 週時、24 週時および 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S41 試験（3/4）

項目	分類	評価時期	LSAS-J合計点の変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	なし	12週時	128	-27.3	21.34	-88	-24.0	22
		24週時	126	-36.3	26.70	-110	-33.5	14
		52週時	114	-45.6	28.29	-137	-46.0	11
	あり	12週時	13	-19.2	22.61	-66	-14.0	8
		24週時	12	-27.8	32.34	-104	-17.0	11
		52週時	12	-36.8	33.37	-110	-29.5	1
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	12週時	98	-27.9	20.67	-81	-24.5	7
		24週時	95	-37.7	27.01	-109	-33.0	5
		52週時	87	-47.3	28.02	-137	-47.0	1
	あり	12週時	43	-23.5	23.27	-88	-20.0	22
		24週時	43	-31.0	27.40	-110	-31.0	14
		52週時	39	-39.2	30.05	-122	-40.0	11
精神障害以外の身体合併症の有無	なし	12週時	35	-26.0	19.10	-74	-21.0	0
		24週時	33	-35.4	26.74	-104	-28.0	-4
		52週時	31	-44.8	25.12	-110	-46.0	-8
	あり	12週時	106	-26.8	22.32	-88	-24.5	22
		24週時	105	-35.7	27.47	-110	-34.0	14
		52週時	95	-44.8	30.01	-137	-45.0	11
ひきこもりの有無(一次登録時)	なし	12週時	140	-26.5	21.58	-88	-22.5	22
		24週時	137	-35.7	27.26	-110	-33.0	14
		52週時	125	-44.8	28.90	-137	-46.0	11
	あり	12週時	1	-31.0	-	-31	-31.0	-31
		24週時	1	-17.0	-	-17	-17.0	-17
		52週時	1	-41.0	-	-41	-41.0	-41

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-16、表 11.4-19、表 11.4-22、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-2 より作成）

表 2.7.3-118 12 週時、24 週時および 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S41 試験（4/4）

項目	分類	評価時期	LSAS-J合計点の変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
LSAS-J合計点(開始時)	59点以下	12週時	0	-	-	-	-	-
		24週時	0	-	-	-	-	-
		52週時	0	-	-	-	-	-
	60-79点	12週時	35	-20.1	15.03	-67	-19.0	1
		24週時	35	-26.6	18.25	-72	-23.0	2
		52週時	33	-33.8	18.53	-72	-35.0	-1
	80-99点	12週時	53	-22.0	21.70	-74	-19.0	22
		24週時	51	-30.5	25.56	-78	-28.0	14
		52週時	47	-39.4	28.29	-92	-46.0	11
	100-119点	12週時	35	-37.7	20.88	-81	-36.0	5
		24週時	34	-48.7	28.21	-109	-41.5	-5
		52週時	32	-54.0	24.58	-110	-49.0	-20
	120点以上	12週時	18	-31.1	24.79	-88	-27.0	-1
		24週時	18	-42.8	34.51	-110	-35.5	6
		52週時	14	-67.8	40.76	-137	-70.0	-9
CGI-S(開始時)	3点以下	12週時	0	-	-	-	-	-
		24週時	0	-	-	-	-	-
		52週時	0	-	-	-	-	-
	4点	12週時	57	-21.1	16.33	-67	-20.0	7
		24週時	57	-28.6	21.14	-78	-25.0	5
		52週時	51	-36.1	22.90	-92	-35.0	1
	5点	12週時	42	-30.3	23.13	-81	-24.0	8
		24週時	41	-40.4	28.38	-109	-37.0	11
		52週時	39	-47.0	26.19	-110	-49.0	1
	6点	12週時	37	-28.9	24.10	-81	-27.0	22
		24週時	35	-39.6	31.20	-110	-38.0	14
		52週時	32	-52.3	34.72	-137	-51.0	11
	7点	12週時	5	-41.2	29.06	-88	-38.0	-10
		24週時	5	-48.4	38.55	-105	-34.0	-5
		52週時	4	-73.3	40.14	-119	-76.0	-22

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-16、表 11.4-19、表 11.4-22、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-2 より作成）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 有効性のまとめ

2.7.3.4.1.1 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（p=0.028、p=0.035 および p=0.033）。（2.7.3.3.4.1.1(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。（2.7.3.3.2.1.1(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。（2.7.3.3.4.2 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（いずれも p<0.001）、解析結果の頑健性が確認された。（2.7.3.3.4.1.1(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。（2.7.3.3.2.1.1(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。（2.7.3.3.2.1.2 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。（2.7.3.3.2.1.2 項）

2.7.3.4.1.2 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。（2.7.3.3.2.2.1(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。（2.7.3.3.2.2.1(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 の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。（2.7.3.3.2.2.1(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。（2.7.3.3.2.2.2 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。（2.7.3.3.2.2.3 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。（2.7.3.3.2.2.3 項）

2.7.3.4.1.3 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 2.7.3-119）。

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 2.7.3-119 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

解析モデル	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）

2.7.3.4.2 MLD-55 10 mg/日の臨床的意義

2.7.3.4.2.1 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 2.7.3-71）。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 2.7.3-93、表 2.7.3-105、表 2.7.3-110）。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 2.7.3-120）。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 2.7.3-121）。

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 2.7.3-120 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	52週時LSAS-J合計点の変化量 (OC)	
		(158例)	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 2.7.3-121 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）

2.7.3.4.2.2 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 2.7.3-46）。これらの結果を、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の結果と比較したところ、パロキセチン塩酸塩水和物での最終時（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（LOCF）は-6.2（PAR 40 mg 群）～-7.2（PAR 20 mg 群）[8]、フルボキサミンマレイン酸塩での最終時（10 週時）LSAS 合計点の変化量の平均値（LOCF）のプラセボ群との差は-5.6（FLV 300 mg 群）～-9.0（FLV 150 mg 群）であり（表 2.7.3-60）、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-5.1～-6.0 と同様であった。

また、国内の治療フロー[27]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 ヵ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[10]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[13]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、臨床経験でみられるのと同様に、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[28]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。

2.7.3.4.3 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。」

2.7.3.4.4 欧州での用法・用量設定経緯

H. Lundbeck A/S は 99270 試験、99012 試験および 99269 試験の 3 試験において、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・忍容性を得たため、欧州当局に製造販売承認申請を行い、以下の通り、社交不安障害の効能効果で欧州当局から承認された。

「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。」

欧州において、上記の用法・用量が設定された根拠は、以下の通りであった。

- 可変用量試験（99012 試験）における 12 週時 LSAS 合計点の変化量について、MLD-55 10～20 mg/日の有効性が示された。
- 再燃予防試験（99269 試験）における非盲検治療期において、MLD-55 10～20 mg/日の有効性が示され、さらに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も示された。
- 固定用量試験（99270 試験）における 12 週時 LSAS 合計点の変化量について、MLD-55 5 mg/日および MLD-55 20 mg/日の有効性が示された。MLD-55 10 mg/日の有効性は境界域（p=0.059）ではあったが、副次エンドポイントのうち、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では有効性が示された。さらに、24 週時 LSAS 合計点の変化量については、すべての用量で有効性が示された。

- 大うつ病性障害や他の不安障害が併存しない社交不安障害を対象として行った99270 試験で MLD-55 5 mg/日の有効性が示されたが、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いることから、社交不安障害の用法・用量としては大うつ病性障害と同じ用法・用量を推奨する方が良いと考えられた。

以上､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、国内の用法・用量（案）と同様である。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

社交不安障害の治療において MLD-55 が長期間投与される可能性が考えられた。

そこで、国内長期投与試験として計画された評価資料である MLD5511S41 試験、ならびに参考資料である海外の 99270 試験および 99269 試験から得られた成績を以下に示す。

2.7.3.5.1 国内臨床試験

2.7.3.5.1.1 MLD5511S41 試験（評価資料）

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、経時的に改善が認められた（表 2.7.3-37）。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 2.7.3-38 および表 2.7.3-39）。

以上の成績から、MLD-55 の長期投与により有効性が維持されることが示された。

2.7.3.5.2 海外臨床試験

2.7.3.5.2.1 99270 試験（参考資料）

24 週時 LSAS 合計点の変化量（最小二乗平均値±標準誤差、LOCF）は、プラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-34.0±2.17、-44.5±2.16、-41.5±2.17 および-49.1±2.19 であり、MLD-55 のいずれの投与群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<0.001、p=0.012 および p<0.001、表 2.7.3-45）、MLD-55 の長期投与時における有効性が示された。

2.7.3.5.2.2 99269 試験（参考資料）

Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-3 に示した。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 2.7.3-59）。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）。

投与量別の Kaplan-Meier 曲線を付図 2.7.3.6-1 および付図 2.7.3.6-2 に示した。

非盲検治療期終了時の投与量が 10 mg/日の被験者について、MLD-55 10 mg 群の再燃までの期間の平均値 117.4 日はプラセボ群 111.2 日に比し長く、MLD-55 10 mg 群の再燃割合 10.9%（6/55 例）はプラセボ群 52.3%（23/44 例）に比し統計学的に有意に低かった（Log-rank 検定、p<0.001、付表 2.7.3.6-13）。また、プラセボ群の MLD-55 10 mg 群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 5.9 であった（Cox 比例ハザードモデル、p<0.001）。

非盲検治療期終了時の投与量が 20 mg/日の被験者について、MLD-55 20 mg 群の再燃までの期間の平均値 130.0 日はプラセボ群 98.2 日に比し長く、MLD-55 20 mg 群の再燃割合 26.7%（36/135 例）はプラセボ群 49.6%（68/137 例）に比し統計学的に有意に低かった（Log-rank 検定、$p<0.001$、付表 2.7.3.6-14）。また、プラセボ群の MLD-55 20 mg 群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 2.3 であった（Cox 比例ハザードモデル、$p<0.001$）。

2.7.3.6 付録

付表 2.7.3.6-1 LSAS-J 合計点および LSAS-J 合計点の変化量（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

LSAS-J合計点	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値	開始時	プラセボ群	196	95.3	18.48	61	94.0	133
		MLD-55 10 mg 群	198	94.5	18.17	60	95.0	142
		MLD-55 20 mg 群	193	93.4	17.79	61	91.0	136
	1週時	プラセボ群	196	90.9	20.05	50	91.0	134
		MLD-55 10 mg 群	198	89.6	20.49	42	90.0	144
		MLD-55 20 mg 群	191	88.0	20.51	21	88.0	140
	2週時	プラセボ群	196	87.3	21.19	35	88.5	133
		MLD-55 10 mg 群	198	85.3	21.83	31	84.0	137
		MLD-55 20 mg 群	193	83.0	21.90	11	82.0	136
	4週時	プラセボ群	196	82.9	22.71	32	83.5	134
		MLD-55 10 mg 群	198	79.9	23.88	17	80.0	132
		MLD-55 20 mg 群	193	76.9	23.63	6	76.0	137
	6週時	プラセボ群	196	78.8	23.92	19	79.5	135
		MLD-55 10 mg 群	198	75.2	25.54	10	73.5	134
		MLD-55 20 mg 群	193	70.4	25.15	0	71.0	136
	8週時	プラセボ群	196	75.9	25.51	10	76.0	138
		MLD-55 10 mg 群	198	71.6	27.16	10	70.0	134
		MLD-55 20 mg 群	193	66.3	26.65	0	66.0	132
	12週時	プラセボ群	196	72.2	27.44	8	72.0	138
		MLD-55 10 mg 群	198	67.6	29.01	8	68.0	134
		MLD-55 20 mg 群	193	60.7	27.98	0	61.0	136
変化量	1週時	プラセボ群	196	-4.4	8.88	-55	-2.0	16
		MLD-55 10 mg 群	198	-4.9	8.77	-49	-4.0	25
		MLD-55 20 mg 群	191	-5.4	9.79	-64	-4.0	23
	2週時	プラセボ群	196	-8.0	10.27	-51	-6.0	13
		MLD-55 10 mg 群	198	-9.3	12.14	-70	-8.0	17
		MLD-55 20 mg 群	193	-10.3	12.28	-74	-8.0	13
	4週時	プラセボ群	196	-12.4	13.69	-67	-11.0	23
		MLD-55 10 mg 群	198	-14.7	15.55	-76	-12.0	17
		MLD-55 20 mg 群	193	-16.5	16.62	-79	-14.0	16
	6週時	プラセボ群	196	-16.5	15.87	-84	-16.0	18
		MLD-55 10 mg 群	198	-19.3	18.20	-75	-17.0	19
		MLD-55 20 mg 群	193	-22.9	20.31	-85	-18.0	10
	8週時	プラセボ群	196	-19.4	18.69	-97	-21.0	25
		MLD-55 10 mg 群	198	-22.9	20.34	-81	-22.0	19
		MLD-55 20 mg 群	193	-27.1	23.57	-97	-22.0	17
	12週時	プラセボ群	196	-23.1	21.41	-97	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	198	-26.9	23.35	-92	-24.5	19
		MLD-55 20 mg 群	193	-32.6	25.57	-96	-28.0	12

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-24）

付表 2.7.3.6-2 LSAS-J 合計点の変化量の共分散分析（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

LSAS-J合計点 評価時期	対比較		共分散分析[a]		平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間	
			F値	p値		下限値	上限値
1週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.35	0.552	-0.5	-2.3	1.2
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	1.29	0.257	-1.1	-3.0	0.8
2週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.25	0.265	-1.3	-3.5	1.0
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	4.08	0.044	-2.3	-4.6	-0.1
4週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.28	0.132	-2.2	-5.1	0.7
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	7.12	0.008	-4.1	-7.2	-1.1
6週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.72	0.100	-2.8	-6.2	0.5
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	12.91	<0.001	-6.6	-10.3	-3.0
8週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	3.11	0.078	-3.5	-7.4	0.4
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	13.76	<0.001	-7.9	-12.2	-3.7
12週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.91	0.089	-3.9	-8.3	0.6
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	17.17	<0.001	-9.8	-14.5	-5.2

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

b：開始時のLSAS-J合計点で調整したLSAS-J合計点の変化量(各評価時期)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-9）

付表 2.7.3.6-3 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（PPS、LOCF）：MLD5511S31 試験

LSAS-J合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	172	94.6	18.30	1.40	61	93.0	133
	MLD-55 10 mg 群	175	93.0	17.77	1.34	60	94.0	142
	MLD-55 20 mg 群	168	93.5	17.59	1.36	61	92.0	136
12週時	プラセボ群	172	69.2	26.61	2.03	8	68.0	129
	MLD-55 10 mg 群	175	63.0	26.95	2.04	8	63.0	126
	MLD-55 20 mg 群	168	59.1	27.88	2.15	0	58.5	136
変化量	プラセボ群	172	-25.4	20.96	1.60	-97	-25.0	22
	MLD-55 10 mg 群	175	-30.0	22.52	1.70	-92	-27.0	11
	MLD-55 20 mg 群	168	-34.4	24.90	1.92	-96	-31.0	12

LSAS-J合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.17	0.042	-4.8	-9.3	-0.2
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	13.78	<0.001	-9.2	-14.1	-4.3
MLD-55 20 mg 群	MLD-55 10 mg 群	2.94	0.087	-4.4	-9.3	0.6

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-43）

付表 2.7.3.6-4 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（PPS、OC）：MLD5511S31 試験

LSAS-J合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	172	94.6	18.30	1.40	61	93.0	133
	MLD-55 10 mg 群	175	93.0	17.77	1.34	60	94.0	142
	MLD-55 20 mg 群	168	93.5	17.59	1.36	61	92.0	136
12週時	プラセボ群	170	68.9	26.61	2.04	8	68.0	129
	MLD-55 10 mg 群	173	62.8	26.96	2.05	8	63.0	126
	MLD-55 20 mg 群	165	58.8	27.86	2.17	0	58.0	136
変化量	プラセボ群	170	-25.6	20.96	1.61	-97	-25.0	22
	MLD-55 10 mg 群	173	-30.3	22.47	1.71	-92	-27.0	11
	MLD-55 20 mg 群	165	-34.6	24.63	1.92	-96	-31.0	12

LSAS-J合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
対比較		F値	p値		下限値	上限値
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.22	0.041	-4.8	-9.4	-0.2
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	13.54	<0.001	-9.1	-14.0	-4.3
MLD-55 20 mg 群	MLD-55 10 mg 群	2.82	0.094	-4.3	-9.3	0.7

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-44）

付表 2.7.3.6-5 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量の重回帰分析（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

目的変数	説明変数	重回帰分析		推定値	両側95%信頼区間	
		t値	p値		下限値	上限値
LSAS-J合計点の変化量(12週時)	切片	-1.61	0.108	-8.78	-19.49	1.92
	LSAS-J合計点(開始時)	-3.15	0.002	-0.17	-0.28	-0.07
	投与量	-4.14	<0.001	-0.51	-0.75	-0.27

主要な結果：投与量に対する検定結果(p値)

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与量)+誤差{正規分布}

投与量 0：プラセボ群、10：MLD-55 10 mg 群、20：MLD-55 20 mg 群

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-2）

付表 2.7.3.6-6 12 週時 LSAS-J 合計点での反応率（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

投与群	LSAS-J合計点での反応(12週時)				
	例数	反応例数[a]	反応率(%)	両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
プラセボ群	175	81	46.3	38.7	54.0
MLD-55 10 mg 群	177	92	52.0	44.4	59.5
MLD-55 20 mg 群	171	99	57.9	50.1	65.4

a：LSAS-J合計点が開始時から30%以上減少した被験者

LSAS-J合計点での反応(12週時)		反応率の差	両側95%信頼区間		Fisherの正確検定
			下限値	上限値	p値
対比較					
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.7	-4.7	16.1	0.289
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	11.6	1.2	22.1	0.032

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-14）

付表 2.7.3.6-7 12 週時 LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	51.4	9.10	0.65	32	50.5	72
	MLD-55 10 mg 群	198	51.1	9.30	0.66	29	51.0	72
	MLD-55 20 mg 群	193	50.5	8.86	0.64	30	51.0	71
12週時	プラセボ群	175	38.6	13.45	1.02	4	37.0	69
	MLD-55 10 mg 群	177	35.6	14.05	1.06	6	35.0	72
	MLD-55 20 mg 群	171	33.0	14.51	1.11	0	33.0	69
変化量	プラセボ群	175	-12.5	10.78	0.82	-49	-12.0	14
	MLD-55 10 mg 群	177	-15.1	10.99	0.83	-48	-14.0	3
	MLD-55 20 mg 群	171	-17.5	12.94	0.99	-51	-15.0	10

LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.07	0.025	-2.6	-4.9	-0.3
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	15.83	<0.001	-5.1	-7.6	-2.6

統計モデル：LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量=β_0(切片)
+β_1(LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

b：開始時のLSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点で調整したLSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-3）

付表 2.7.3.6-8 12 週時 LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

LSAS-J回避サブスケール合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	43.9	10.66	0.76	17	44.0	65
	MLD-55 10 mg 群	198	43.4	10.45	0.74	16	43.5	70
	MLD-55 20 mg 群	193	42.8	10.48	0.75	16	42.0	68
12週時	プラセボ群	175	30.7	13.97	1.06	1	31.0	61
	MLD-55 10 mg 群	177	27.8	14.19	1.07	0	27.0	64
	MLD-55 20 mg 群	171	25.4	14.29	1.09	0	23.0	67
変化量	プラセボ群	175	-12.8	11.26	0.85	-48	-12.0	16
	MLD-55 10 mg 群	177	-15.0	12.14	0.91	-52	-14.0	12
	MLD-55 20 mg 群	171	-17.8	12.83	0.98	-49	-16.0	4

LSAS-J回避サブスケール合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	3.65	0.057	-2.3	-4.8	0.1
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	16.05	<0.001	-5.1	-7.6	-2.6

統計モデル：LSAS-J回避サブスケール合計点の変化量=β_0(切片)+β_1 (LSAS-J回避サブスケール合計点(開始時))
+β_2 (投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

b：開始時のLSAS-J回避サブスケール合計点で調整したLSAS-J回避サブスケール合計点の 変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-7）

付表 2.7.3.6-9 12 週時 CGI-S の変化量（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

CGI-S	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
開始時	プラセボ群	196	4.8	0.78	0.06	4	5.0	7
	MLD-55 10 mg 群	198	4.8	0.85	0.06	4	5.0	7
	MLD-55 20 mg 群	193	4.9	0.81	0.06	4	5.0	7
12週時	プラセボ群	175	3.7	1.00	0.08	1	4.0	6
	MLD-55 10 mg 群	177	3.5	1.24	0.09	1	4.0	6
	MLD-55 20 mg 群	171	3.4	1.21	0.09	1	3.0	7
変化量	プラセボ群	175	-1.1	1.08	0.08	-4	-1.0	1
	MLD-55 10 mg 群	177	-1.3	1.18	0.09	-5	-1.0	0
	MLD-55 20 mg 群	171	-1.5	1.24	0.09	-5	-1.0	1

CGI-Sの変化量(12週時)		共分散分析[a]		平均値の差(調整済)[b]	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	3.02	0.083	-0.2	-0.4	0.0
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	13.19	<0.001	-0.4	-0.6	-0.2

統計モデル：CGI-Sの変化量=β_0(切片)+β_1(CGI-S(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

b：開始時のCGI-Sで調整したCGI-Sの変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-10）

付表 2.7.3.6-10 12 週時 CGI-I（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

CGI-I	投与群	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
12週時	プラセボ群	175	2.7	1.06	0.08	1	3.0	5
	MLD-55 10 mg 群	177	2.4	1.00	0.08	1	2.0	4
	MLD-55 20 mg 群	171	2.3	1.07	0.08	1	2.0	5

CGI-I(12週時)		分散分析[a]		平均値の差	両側95%信頼区間	
		F値	p値		下限値	上限値
対比較						
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	6.20	0.013	-0.3	-0.5	-0.1
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	15.58	<0.001	-0.5	-0.7	-0.2

統計モデル：CGI-I=β_0(切片)+β_1(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした分散分析

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-12）

付表 2.7.3.6-11 12 週時 CGI-I での反応率（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

投与群	例数	CGI-I[a] (12週時)							CGI-Iでの反応(12週時)			
		1	2	3	4	5	6	7	反応例数[b]	反応率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
プラセボ群	175	28	45	53	48	1	0	0	73	41.7	34.3	49.4
MLD-55 10 mg 群	177	36	59	51	31	0	0	0	95	53.7	46.0	61.2
MLD-55 20 mg 群	171	52	51	41	26	1	0	0	103	60.2	52.5	67.6

a：1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.やや悪化、6.悪化、7.重篤に悪化

b：「1.著明改善」または「2.中等度改善」の被験者

CGI-Iでの反応(12週時)		反応率の差(%)	両側95%信頼区間		Fisherの正確検定
			下限値	上限値	p値
対比較					
MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	12.0	1.6	22.3	0.026
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	18.5	8.2	28.9	<0.001

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-19）

付表 2.7.3.6-12 各評価時期の LSAS 合計点の変化量（FAS、LOCF）：99270 試験

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	
	例数	最小二乗平均値±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均値±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均値±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均値±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均値±標準誤差 [a]
1 週時	165	-4.4±0.71	166	-5.8±0.71	164	-5.0±0.71	163	-4.6±0.71	167	-5.9±0.71
2 週時	165	-8.9±1.08	166	-12.0±1.08	164	-10.6±1.09	163	-12.8±1.10	167	-13.5±1.09
4 週時	165	-14.6±1.38	166	-20.6±1.38	164	-19.0±1.39	163	-22.3±1.40	167	-20.7±1.39
6 週時	165	-21.0±1.65	166	-26.6±1.64	164	-25.4±1.65	163	-29.1±1.67	167	-28.2±1.65
8 週時	165	-24.5±1.78	166	-32.5±1.77	164	-28.6±1.78	163	-33.1±1.79	167	-33.7±1.78
10 週時	165	-27.7±1.90	166	-35.2±1.89	164	-32.2±1.90	163	-36.2±1.92	167	-36.7±1.91
12 週時	165	-29.5±1.95	166	-38.7±1.95	164	-34.6±1.96	163	-39.8±1.97	167	-39.3±1.96
16 週時	165	-31.4±2.06	166	-41.1±2.05	164	-38.1±2.06	163	-43.8±2.08	167	-42.1±2.06
20 週時	165	-33.2±2.09	166	-43.1±2.09	164	-39.4±2.10	163	-46.4±2.12	167	-44.5±2.10
24 週時	165	-34.0±2.17	166	-44.5±2.16	164	-41.5±2.17	163	-49.1±2.19	167	-45.9±2.17

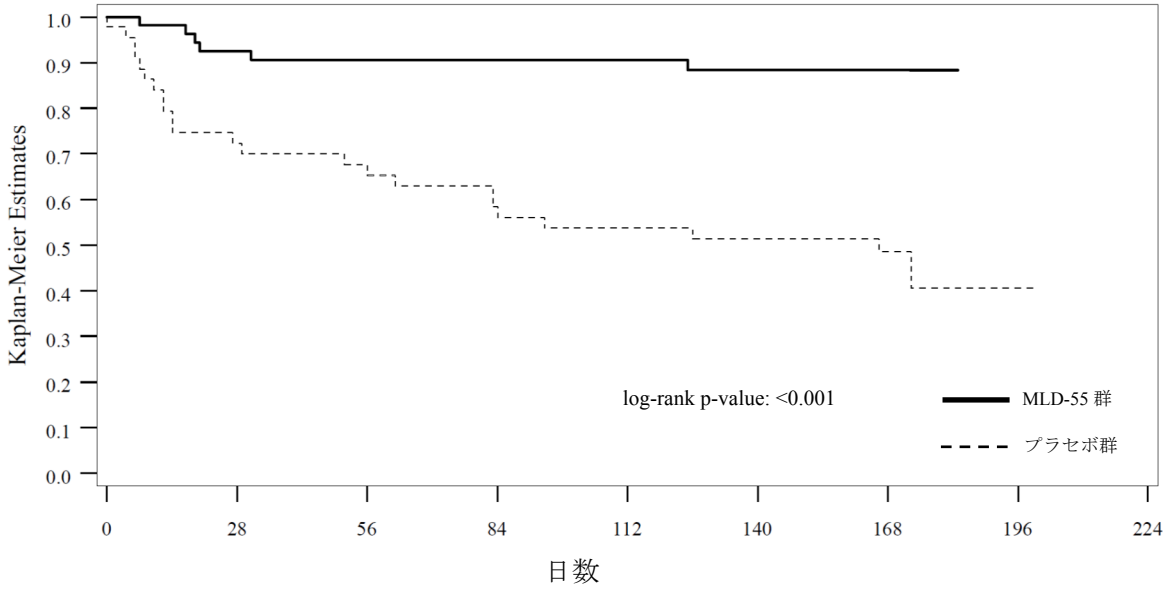
評価時期	MLD-55 5 mg 群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	PAR 群
	p 値 [b]	p 値 [b]	p 値 [b]	p 値 [b]
1 週時	0.157	0.563	0.876	0.126
2 週時	0.035	0.247	0.010	0.002
4 週時	0.001	0.019	<0.001	0.001
6 週時	0.013	0.052	<0.001	0.001
8 週時	0.001	0.094	<0.001	<0.001
10 週時	0.004	0.091	0.001	0.001
12 週時	0.001	0.059	<0.001	<0.001
16 週時	0.001	0.017	<0.001	<0.001
20 週時	0.001	0.031	<0.001	<0.001
24 週時	<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

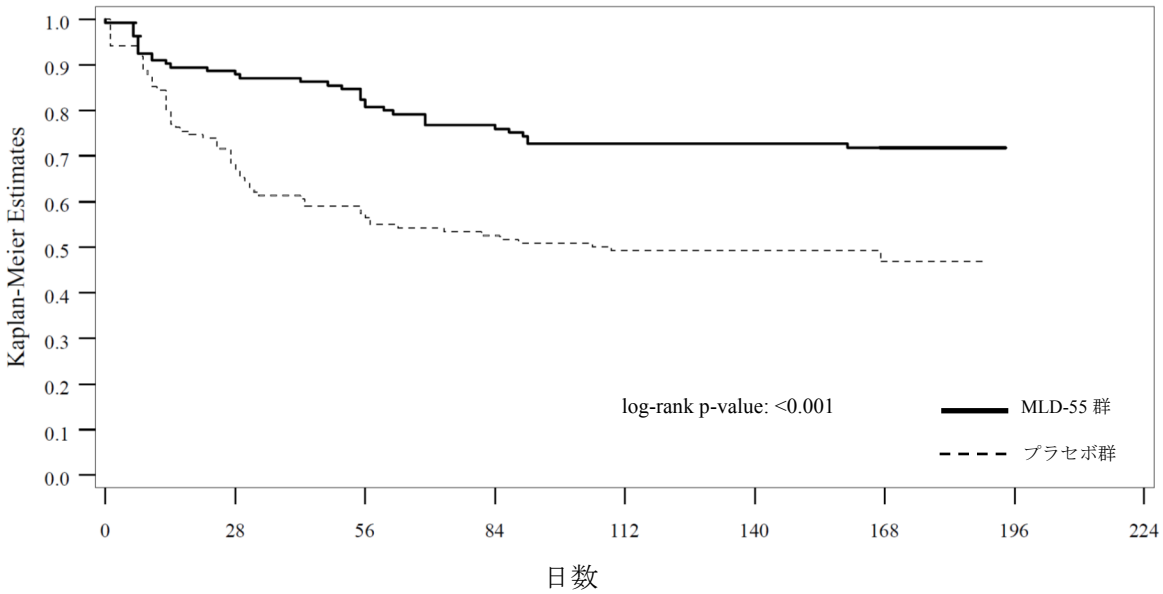
b： 投与群および医療機関を因子、開始時 LSAS 合計点を共変量とした共分散分析

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 31 より作成）



（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 29 より作成）

付図 2.7.3.6-1　Kaplan-Meier 曲線（FAS）（MLD-55 10 mg/日投与例）：99269 試験



（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 28 より作成）

付図 2.7.3.6-2　Kaplan-Meier 曲線（FAS）（MLD-55 20 mg/日投与例）：99269 試験

付表 2.7.3.6-13 再燃割合、再燃までの期間、再燃ハザード比（FAS）（MLD-55 10 mg/日投与例）：99269 試験

評価項目	プラセボ群（44 例）	MLD-55 群（55 例）	p 値
再燃割合（%）	52.3%	10.9%	<0.001[b]
再燃までの期間[a]（平均値）	111.2 日	117.4 日	－
プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃ハザード比	5.9		<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
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 46 より作成）

付表 2.7.3.6-14 再燃割合、再燃までの期間、再燃ハザード比（FAS）（MLD-55 20 mg/日投与例）：99269 試験

評価項目	プラセボ群（137 例）	MLD-55 群（135 例）	p 値
再燃割合（%）	49.6%	26.7%	<0.001[b]
再燃までの期間[a]（平均値）	98.2 日	130.0 日	－
プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃ハザード比	2.3		<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
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 45 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（1/12）

項目	分類	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
性別	男性	プラセボ群	87	-22.3	22.29	-77	-21.0	22
		MLD-55 10 mg 群	86	-26.4	22.38	-92	-24.0	19
		MLD-55 20 mg 群	87	-31.8	23.89	-93	-28.0	8
	女性	プラセボ群	109	-23.8	20.76	-97	-23.0	16
		MLD-55 10 mg 群	112	-27.3	24.15	-86	-25.0	17
		MLD-55 20 mg 群	106	-33.3	26.95	-96	-29.0	12
年齢(歳) (同意取得時)	18-29歳	プラセボ群	83	-23.3	21.11	-77	-22.0	16
		MLD-55 10 mg 群	79	-28.9	24.82	-92	-24.0	19
		MLD-55 20 mg 群	85	-31.7	26.61	-96	-27.0	12
	30-39歳	プラセボ群	62	-24.0	19.99	-72	-25.0	18
		MLD-55 10 mg 群	69	-26.3	23.82	-84	-21.0	6
		MLD-55 20 mg 群	58	-36.6	23.67	-96	-33.0	4
	40-64歳	プラセボ群	51	-22.0	23.81	-97	-19.0	22
		MLD-55 10 mg 群	50	-24.8	20.30	-72	-26.5	12
		MLD-55 20 mg 群	50	-29.6	25.80	-96	-24.5	10
体重(kg) (開始時)	50kg未満	プラセボ群	54	-25.4	19.77	-75	-25.0	8
		MLD-55 10 mg 群	49	-24.9	22.88	-80	-21.0	11
		MLD-55 20 mg 群	46	-34.6	28.56	-96	-30.5	5
	50kg以上 60kg未満	プラセボ群	66	-21.1	21.04	-97	-18.5	18
		MLD-55 10 mg 群	66	-31.3	23.98	-80	-30.0	17
		MLD-55 20 mg 群	80	-32.9	24.58	-96	-30.0	12
	60kg以上 70kg未満	プラセボ群	46	-28.7	23.30	-77	-26.5	11
		MLD-55 10 mg 群	50	-22.7	22.42	-92	-18.0	19
		MLD-55 20 mg 群	30	-30.1	24.23	-76	-28.0	8
	70kg以上	プラセボ群	30	-15.1	19.94	-66	-14.0	22
		MLD-55 10 mg 群	33	-27.8	23.61	-86	-27.0	5
		MLD-55 20 mg 群	37	-31.6	25.62	-93	-22.0	4
CYP2C19 遺伝子型	EM	プラセボ群	158	-22.6	20.94	-77	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	164	-28.1	23.38	-92	-25.5	19
		MLD-55 20 mg 群	152	-31.5	25.85	-96	-27.0	12
	PM	プラセボ群	38	-25.3	23.45	-97	-25.5	18
		MLD-55 10 mg 群	34	-21.4	22.71	-71	-21.0	17
		MLD-55 20 mg 群	41	-36.8	24.33	-96	-34.0	4

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（2/12）

項目	分類	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
社交不安障害の発症年齢(歳)	17歳以下	プラセボ群	110	-23.3	20.65	-77	-22.0	10
		MLD-55 10 mg 群	108	-25.0	22.71	-92	-22.0	11
		MLD-55 20 mg 群	97	-30.9	26.72	-96	-25.0	12
	18-29歳	プラセボ群	57	-22.3	19.96	-62	-24.0	18
		MLD-55 10 mg 群	68	-29.5	23.28	-84	-27.5	19
		MLD-55 20 mg 群	71	-36.0	24.16	-96	-34.0	8
	30-39歳	プラセボ群	20	-28.9	24.53	-97	-28.5	11
		MLD-55 10 mg 群	14	-30.1	28.12	-80	-26.0	6
		MLD-55 20 mg 群	20	-31.9	26.55	-85	-25.5	1
	40-64歳	プラセボ群	9	-13.4	30.85	-75	-9.0	22
		MLD-55 10 mg 群	8	-25.4	25.63	-69	-26.0	12
		MLD-55 20 mg 群	5	-21.4	15.53	-37	-23.0	4
社交不安障害の罹病期間(年)	4年以下	プラセボ群	33	-23.6	23.51	-65	-24.0	22
		MLD-55 10 mg 群	36	-26.4	26.15	-80	-25.0	19
		MLD-55 20 mg 群	39	-36.6	27.38	-96	-34.0	4
	5-9年	プラセボ群	39	-19.2	22.32	-75	-14.0	18
		MLD-55 10 mg 群	36	-31.5	26.01	-92	-24.0	10
		MLD-55 20 mg 群	38	-29.2	24.76	-85	-25.0	8
	10-19年	プラセボ群	72	-26.3	19.67	-77	-26.0	11
		MLD-55 10 mg 群	61	-29.3	22.72	-86	-28.0	11
		MLD-55 20 mg 群	67	-31.9	24.20	-86	-28.0	12
	20年以上	プラセボ群	52	-21.5	21.62	-97	-18.5	10
		MLD-55 10 mg 群	65	-22.5	20.31	-72	-21.0	8
		MLD-55 20 mg 群	49	-33.1	26.84	-96	-28.0	10
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	プラセボ群	84	-24.6	21.44	-97	-24.0	22
		MLD-55 10 mg 群	82	-29.4	24.70	-84	-29.0	19
		MLD-55 20 mg 群	84	-33.6	27.02	-96	-27.5	12
	あり	プラセボ群	112	-22.1	21.42	-77	-19.5	18
		MLD-55 10 mg 群	116	-25.2	22.29	-92	-22.0	12
		MLD-55 20 mg 群	109	-31.9	24.49	-96	-30.0	8
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	なし	プラセボ群	188	-22.8	21.30	-97	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	192	-27.7	23.31	-92	-25.0	19
		MLD-55 20 mg 群	182	-31.9	24.87	-96	-28.0	12
	あり	プラセボ群	8	-30.3	24.24	-75	-24.0	0
		MLD-55 10 mg 群	6	-3.7	7.23	-18	-0.5	1
		MLD-55 20 mg 群	11	-44.6	34.42	-96	-53.0	3

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（3/12）

項目	分類	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
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	168	-22.2	21.37	-97	-21.5	22
		MLD-55 10 mg 群	162	-27.7	23.86	-92	-26.0	19
		MLD-55 20 mg 群	154	-33.3	25.15	-96	-30.0	12
	あり	プラセボ群	28	-28.5	21.23	-65	-34.0	9
		MLD-55 10 mg 群	36	-23.7	20.89	-71	-21.5	5
		MLD-55 20 mg 群	39	-30.1	27.36	-93	-22.0	5
精神障害以外の身体合併症の有無	なし	プラセボ群	71	-23.3	21.32	-77	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	61	-33.0	24.72	-86	-28.0	19
		MLD-55 20 mg 群	63	-33.3	25.30	-96	-34.0	9
	あり	プラセボ群	125	-23.0	21.55	-97	-21.0	18
		MLD-55 10 mg 群	137	-24.3	22.28	-92	-22.0	17
		MLD-55 20 mg 群	130	-32.3	25.79	-96	-28.0	12
ひきこもりの有無(一次登録時)	なし	プラセボ群	191	-22.9	21.10	-97	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	196	-26.9	23.42	-92	-24.5	19
		MLD-55 20 mg 群	192	-32.8	25.49	-96	-29.0	12
	あり	プラセボ群	5	-33.8	32.45	-75	-30.0	0
		MLD-55 10 mg 群	2	-29.5	20.51	-44	-29.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	1	4.0	-	4	4.0	4

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（4/12）

項目	分類	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
LSAS-J合計点(開始時)	59点以下	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	60-79点	プラセボ群	46	-20.8	18.68	-58	-24.0	18
		MLD-55 10 mg 群	44	-21.0	17.21	-70	-21.5	5
		MLD-55 20 mg 群	53	-28.0	19.44	-67	-28.0	10
	80-99点	プラセボ群	68	-23.9	20.55	-66	-25.0	16
		MLD-55 10 mg 群	73	-29.0	21.65	-80	-30.0	19
		MLD-55 20 mg 群	65	-30.7	23.40	-85	-30.0	12
	100-119点	プラセボ群	62	-21.9	22.25	-77	-17.5	22
		MLD-55 10 mg 群	62	-28.4	28.69	-92	-23.0	17
		MLD-55 20 mg 群	61	-33.9	28.40	-96	-25.0	5
	120点以上	プラセボ群	20	-29.7	27.08	-97	-32.5	7
		MLD-55 10 mg 群	19	-28.1	22.01	-76	-27.0	10
		MLD-55 20 mg 群	14	-53.5	33.78	-96	-61.0	4
LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点(開始時)	29点以下	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	-15.0	-	-15	-15.0	-15
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	30-39点	プラセボ群	17	-17.5	21.83	-57	-13.0	18
		MLD-55 10 mg 群	21	-24.9	16.27	-59	-26.0	-1
		MLD-55 20 mg 群	21	-31.0	19.04	-67	-33.0	10
	40-49点	プラセボ群	78	-22.8	18.95	-60	-25.0	18
		MLD-55 10 mg 群	66	-25.7	22.47	-80	-23.5	19
		MLD-55 20 mg 群	72	-28.7	22.14	-85	-27.5	12
	50-59点	プラセボ群	56	-23.3	20.57	-77	-20.0	9
		MLD-55 10 mg 群	74	-30.7	25.38	-92	-31.0	17
		MLD-55 20 mg 群	70	-33.6	26.53	-96	-25.5	8
	60点以上	プラセボ群	45	-25.5	26.13	-97	-22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	36	-23.1	24.09	-76	-20.5	11
		MLD-55 20 mg 群	30	-40.8	33.04	-96	-37.0	5

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（5/12）

項目	分類	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
LSAS-J回避サブスケール合計点(開始時)	29点以下	プラセボ群	26	-24.2	15.93	-57	-27.0	11
		MLD-55 10 mg 群	20	-23.0	16.31	-59	-24.0	1
		MLD-55 20 mg 群	17	-20.7	16.30	-50	-22.0	9
	30-39点	プラセボ群	39	-20.5	19.75	-66	-24.0	18
		MLD-55 10 mg 群	51	-24.0	19.54	-70	-22.0	5
		MLD-55 20 mg 群	62	-31.0	20.22	-85	-33.0	10
	40-49点	プラセボ群	65	-21.0	21.58	-65	-18.0	22
		MLD-55 10 mg 群	69	-28.9	25.34	-92	-28.0	19
		MLD-55 20 mg 群	61	-31.8	26.27	-93	-23.0	12
	50-59点	プラセボ群	54	-26.6	22.02	-77	-23.5	9
		MLD-55 10 mg 群	48	-27.9	26.30	-86	-26.0	17
		MLD-55 20 mg 群	40	-35.8	28.83	-96	-27.0	5
	60点以上	プラセボ群	12	-25.3	32.18	-97	-10.0	7
		MLD-55 10 mg 群	10	-31.8	25.26	-76	-24.0	1
		MLD-55 20 mg 群	13	-50.3	35.78	-96	-58.0	4
CGI-S(開始時)	3点以下	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	4点	プラセボ群	84	-20.5	19.00	-67	-20.0	18
		MLD-55 10 mg 群	87	-27.9	21.64	-92	-25.0	6
		MLD-55 20 mg 群	72	-27.6	21.43	-96	-27.5	10
	5点	プラセボ群	71	-23.1	21.61	-77	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	60	-28.3	26.20	-86	-27.0	19
		MLD-55 20 mg 群	76	-35.4	26.19	-96	-32.0	12
	6点	プラセボ群	40	-28.9	25.18	-97	-27.0	9
		MLD-55 10 mg 群	48	-23.8	22.35	-80	-22.0	10
		MLD-55 20 mg 群	41	-36.4	30.46	-93	-28.0	4
	7点	プラセボ群	1	-13.0	-	-13	-13.0	-13
		MLD-55 10 mg 群	3	-23.3	34.65	-63	-8.0	1
		MLD-55 20 mg 群	4	-32.0	21.31	-58	-31.5	-7

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）
：MLD5511S31 試験（6/12）

項目	分類	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
体重[a](kg)(開始時)	56.1kg未満	プラセボ群	96	-23.4	20.33	-97	-25.0	16
		MLD-55 10 mg 群	94	-27.2	23.81	-80	-23.5	11
		MLD-55 20 mg 群	99	-35.3	26.47	-96	-33.0	12
	56.1kg以上	プラセボ群	100	-22.8	22.49	-77	-21.0	22
		MLD-55 10 mg 群	104	-26.7	23.03	-92	-25.5	19
		MLD-55 20 mg 群	94	-29.8	24.41	-93	-25.5	8
BMI[a](kg/m^2)(開始時)	$20.9kg/m^2$未満	プラセボ群	99	-22.0	19.52	-72	-22.0	16
		MLD-55 10 mg 群	97	-28.7	24.46	-92	-25.0	19
		MLD-55 20 mg 群	96	-33.9	26.66	-96	-29.0	12
	$20.9kg/m^2$以上	プラセボ群	97	-24.3	23.22	-97	-23.0	22
		MLD-55 10 mg 群	101	-25.3	22.21	-86	-24.0	17
		MLD-55 20 mg 群	97	-31.4	24.50	-93	-28.0	8

a：全データの中央値で分類

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（7/12）

項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
性別	男性	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.75	0.188	-4.5	-11.3	2.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	7.64	0.006	-9.8	-16.7	-2.8
	女性	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.27	0.261	-3.4	-9.4	2.6
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	8.87	0.003	-9.6	-15.9	-3.2
年齢(歳) (同意取得時)	18-29歳	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.35	0.128	-5.6	-12.7	1.6
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	5.53	0.020	-8.7	-15.9	-1.4
	30-39歳	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.45	0.501	-2.6	-10.4	5.1
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	10.76	0.001	-13.1	-21.0	-5.2
	40-64歳	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.42	0.519	-2.9	-11.6	5.9
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	2.64	0.107	-8.0	-17.8	1.8
体重(kg) (開始時)	50kg未満	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.02	0.891	0.6	-7.7	8.9
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	3.26	0.074	-8.5	-17.8	0.8
	50kg以上 60kg未満	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	6.72	0.011	-10.2	-18.0	-2.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	10.37	0.002	-12.4	-20.0	-4.8
	60kg以上 70kg未満	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.54	0.218	5.8	-3.5	15.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	0.10	0.752	-1.8	-13.3	9.6
	70kg以上	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.23	0.026	-12.7	-23.9	-1.6
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	8.00	0.006	-16.3	-27.9	-4.8
CYP2C19 遺伝子型	EM	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.00	0.026	-5.5	-10.4	-0.7
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	12.47	<0.001	-9.4	-14.6	-4.1
	PM	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.51	0.477	3.9	-7.0	14.9
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	4.47	0.038	-11.4	-22.1	-0.7

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（8/12）

項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
社交不安障害の発症年齢(歳)	17歳以下	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.32	0.574	-1.7	-7.5	4.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	5.62	0.019	-7.8	-14.3	-1.3
	18-29歳	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	3.15	0.079	-7.0	-14.8	0.8
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	12.02	<0.001	-13.7	-21.5	-5.9
	30-39歳	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.02	0.900	-1.1	-19.5	17.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	0.13	0.721	-2.9	-19.2	13.4
	40-64歳	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.71	0.212	-17.1	-45.1	10.9
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	1.04	0.330	-16.6	-52.6	19.3
社交不安障害の罹病期間(年)	4年以下	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.20	0.653	-2.7	-14.8	9.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	4.87	0.031	-13.3	-25.3	-1.3
	5-9年	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.96	0.029	-12.4	-23.5	-1.3
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	4.28	0.042	-11.3	-22.2	-0.4
	10-19年	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.68	0.412	-3.0	-10.3	4.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	2.28	0.133	-5.6	-13.0	1.7
	20年以上	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.06	0.806	-1.0	-8.7	6.8
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	6.37	0.013	-12.1	-21.6	-2.6
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.79	0.183	-4.8	-11.9	2.3
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	6.46	0.012	-9.5	-16.9	-2.1
	あり	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.31	0.254	-3.3	-9.0	2.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	10.75	0.001	-10.1	-16.1	-4.0
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	なし	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.47	0.035	-4.9	-9.4	-0.3
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	15.58	<0.001	-9.4	-14.1	-4.7
	あり	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.27	0.063	22.5	-1.5	46.5
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	0.95	0.345	-14.2	-45.3	16.8

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（9/12）

項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.72	0.031	-5.4	-10.3	-0.5
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	19.96	<0.001	-11.5	-16.6	-6.4
	あり	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.61	0.436	4.2	-6.6	15.1
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	0.08	0.783	-1.7	-14.2	10.7
精神障害以外の身体合併症の有無	なし	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.98	0.016	-9.8	-17.8	-1.9
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	6.55	0.012	-10.4	-18.4	-2.4
	あり	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.21	0.645	-1.3	-6.6	4.1
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	10.35	0.001	-9.5	-15.3	-3.7
ひきこもりの有無 (一次登録時)	なし	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	3.25	0.072	-4.1	-8.5	0.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	18.80	<0.001	-10.3	-15.0	-5.6
	あり	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（10/12）

項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
LSAS-J合計点 (開始時)	59点以下	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
	60-79点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.00	0.979	-0.1	-7.6	7.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	3.15	0.079	-7.0	-14.8	0.8
	80-99点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.88	0.173	-4.9	-12.0	2.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	3.46	0.065	-7.2	-14.8	0.5
	100-119点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.39	0.240	-5.4	-14.6	3.7
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	6.30	0.013	-11.6	-20.7	-2.4
	120点以上	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.04	0.844	1.6	-14.7	17.9
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	4.57	0.041	-23.0	-44.8	-1.1
LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール 合計点 (開始時)	29点以下	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
	30-39点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.10	0.302	-6.5	-19.1	6.1
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	3.68	0.063	-13.2	-27.1	0.8
	40-49点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.65	0.420	-2.8	-9.6	4.0
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	3.20	0.076	-6.0	-12.7	0.6
	50-59点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.89	0.092	-7.1	-15.3	1.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	5.65	0.019	-10.3	-18.9	-1.7
	60点以上	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.24	0.627	2.7	-8.4	13.9
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	5.15	0.026	-15.2	-28.6	-1.9

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（11/12）

項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
LSAS-J回避サブスケール合計点 (開始時)	29点以下	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.06	0.804	1.2	-8.6	11.0
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	0.63	0.432	4.1	-6.3	14.5
	30-39点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.71	0.403	-3.5	-11.8	4.8
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	6.70	0.011	-10.7	-18.9	-2.5
	40-49点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	4.12	0.044	-8.3	-16.3	-0.2
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	6.43	0.012	-10.9	-19.4	-2.4
	50-59点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.06	0.807	-1.2	-10.7	8.3
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	2.94	0.090	-9.1	-19.7	1.5
	60点以上	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.29	0.597	-6.9	-33.8	20.0
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	3.54	0.073	-25.6	-53.9	2.6
CGI-S (開始時)	3点以下	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
	4点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.86	0.017	-7.6	-13.8	-1.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	5.08	0.026	-7.4	-13.8	-0.9
	5点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.52	0.220	-5.2	-13.4	3.1
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	9.92	0.002	-12.5	-20.3	-4.6
	6点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.06	0.306	5.2	-4.9	15.4
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	1.44	0.234	-7.6	-20.4	5.1
	7点	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	-	-	-	-	-

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-15 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験（12/12）

項目	分類	LSAS-J合計点の変化量(12週時) 対比較		共分散分析[a] F値	共分散分析[a] p値	平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
体重[c](kg) (開始時)	56.1kg未満	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	1.38	0.242	-3.8	-10.1	2.6
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	14.08	<0.001	-12.4	-19.0	-5.9
	56.1kg以上	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	1.50	0.223	-3.9	-10.2	2.4
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	4.40	0.037	-7.1	-13.8	-0.4
BMI[c](kg/m^2) (開始時)	20.9kg/m^{2}未満	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	4.49	0.035	-6.7	-12.9	-0.5
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	13.32	<0.001	-12.1	-18.6	-5.5
	20.9kg/m^{2}以上	MLD-55 10 mg群	プラセボ群	0.11	0.744	-1.1	-7.4	5.3
		MLD-55 20 mg群	プラセボ群	4.80	0.030	-7.5	-14.3	-0.7

統計モデル：LSAS-J合計点の変化量=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした共分散分析

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

c：全データの中央値で分類

（資料番号 1.13.3.2.1：表 2-2、表 2-3、資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-13～表 11.4-15、表 14.2-47～表 14.2-49 より作成）

付表 2.7.3.6-16 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）
：MLD5511S31 試験（1/5）

項目	分類	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
性別	男性	プラセボ群	76	-24.6	22.30	-77	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	79	-28.9	21.48	-92	-27.0	6
		MLD-55 20 mg 群	75	-35.0	23.65	-93	-33.0	8
	女性	プラセボ群	99	-25.8	20.38	-97	-25.0	16
		MLD-55 10 mg 群	98	-31.0	23.23	-86	-27.5	11
		MLD-55 20 mg 群	96	-35.5	26.27	-96	-30.5	12
年齢(歳) (同意取得時)	18-29歳	プラセボ群	74	-25.4	20.91	-77	-24.5	16
		MLD-55 10 mg 群	70	-32.5	23.55	-92	-26.5	11
		MLD-55 20 mg 群	75	-35.2	26.11	-96	-33.0	12
	30-39歳	プラセボ群	54	-26.6	19.30	-72	-27.0	8
		MLD-55 10 mg 群	62	-29.2	23.32	-84	-24.5	6
		MLD-55 20 mg 群	55	-37.1	24.05	-96	-34.0	4
	40-64歳	プラセボ群	47	-23.6	23.86	-97	-23.0	22
		MLD-55 10 mg 群	45	-27.6	19.26	-72	-30.0	8
		MLD-55 20 mg 群	41	-32.9	24.93	-96	-28.0	4
体重(kg) (開始時)	50kg未満	プラセボ群	47	-27.5	19.68	-75	-25.0	8
		MLD-55 10 mg 群	44	-26.6	23.18	-80	-23.0	11
		MLD-55 20 mg 群	41	-36.3	27.96	-96	-33.0	1
	50kg以上 60kg未満	プラセボ群	60	-23.0	20.84	-97	-25.5	18
		MLD-55 10 mg 群	57	-36.4	21.42	-80	-34.0	6
		MLD-55 20 mg 群	72	-35.6	23.95	-96	-33.5	12
	60kg以上 70kg未満	プラセボ群	42	-31.0	22.89	-77	-31.5	11
		MLD-55 10 mg 群	45	-25.6	21.45	-92	-23.0	1
		MLD-55 20 mg 群	26	-32.7	23.79	-76	-29.5	4
	70kg以上	プラセボ群	26	-17.4	19.60	-66	-15.5	22
		MLD-55 10 mg 群	31	-29.8	22.91	-86	-30.0	1
		MLD-55 20 mg 群	32	-35.0	25.77	-93	-30.5	4
CYP2C19 遺伝子型	EM	プラセボ群	139	-25.1	20.53	-77	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	149	-30.7	22.67	-92	-30.0	11
		MLD-55 20 mg 群	133	-34.5	25.31	-96	-31.0	12
	PM	プラセボ群	36	-26.1	23.84	-97	-26.0	18
		MLD-55 10 mg 群	28	-26.7	21.17	-71	-23.5	8
		MLD-55 20 mg 群	38	-37.9	24.42	-96	-34.5	4

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9）

付表 2.7.3.6-16 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験（2/5）

項目	分類	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
社交不安障害の発症年齢(歳)	17歳以下	プラセボ群	101	-24.7	20.54	-77	-22.0	10
		MLD-55 10 mg 群	96	-27.6	22.54	-92	-24.0	11
		MLD-55 20 mg 群	86	-34.2	26.22	-96	-28.0	12
	18-29歳	プラセボ群	49	-25.4	19.18	-62	-26.0	16
		MLD-55 10 mg 群	62	-32.8	21.35	-84	-30.5	3
		MLD-55 20 mg 群	63	-37.7	23.62	-96	-36.0	4
	30-39歳	プラセボ群	18	-31.4	24.43	-97	-31.0	11
		MLD-55 10 mg 群	13	-32.6	27.64	-80	-31.0	6
		MLD-55 20 mg 群	17	-35.9	26.84	-85	-32.0	1
	40-64歳	プラセボ群	7	-17.4	34.00	-75	-16.0	22
		MLD-55 10 mg 群	6	-35.7	19.86	-69	-32.5	-13
		MLD-55 20 mg 群	5	-21.4	15.53	-37	-23.0	4
社交不安障害の罹病期間(年)	4年以下	プラセボ群	29	-26.3	23.44	-65	-27.0	22
		MLD-55 10 mg 群	32	-31.2	23.51	-80	-26.5	6
		MLD-55 20 mg 群	35	-39.1	27.76	-96	-35.0	4
	5-9年	プラセボ群	28	-25.3	22.59	-75	-25.0	16
		MLD-55 10 mg 群	33	-34.4	25.06	-92	-30.0	-1
		MLD-55 20 mg 群	31	-34.6	23.04	-85	-26.0	2
	10-19年	プラセボ群	68	-27.4	19.33	-77	-26.0	11
		MLD-55 10 mg 群	55	-32.4	21.74	-86	-31.0	11
		MLD-55 20 mg 群	63	-33.2	24.30	-86	-33.0	12
	20年以上	プラセボ群	50	-21.9	21.66	-97	-18.5	10
		MLD-55 10 mg 群	57	-24.7	20.34	-72	-26.0	8
		MLD-55 20 mg 群	42	-35.7	25.85	-96	-30.0	4
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	プラセボ群	78	-25.9	21.53	-97	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	73	-33.2	23.21	-84	-32.0	8
		MLD-55 20 mg 群	73	-36.6	27.10	-96	-31.0	12
	あり	プラセボ群	97	-24.9	21.00	-77	-25.0	18
		MLD-55 10 mg 群	104	-27.9	21.71	-92	-24.5	11
		MLD-55 20 mg 群	98	-34.3	23.56	-96	-32.0	4
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	なし	プラセボ群	168	-25.1	21.02	-97	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	172	-30.8	22.29	-92	-28.0	11
		MLD-55 20 mg 群	160	-34.6	24.32	-96	-31.5	12
	あり	プラセボ群	7	-30.6	26.16	-75	-20.0	0
		MLD-55 10 mg 群	5	-4.6	7.67	-18	-1.0	0
		MLD-55 20 mg 群	11	-44.6	34.42	-96	-53.0	3

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9）

付表 2.7.3.6-16 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）
：MLD5511S31 試験（3/5）

項目	分類	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
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	151	-24.0	21.33	-97	-23.0	22
		MLD-55 10 mg 群	146	-30.9	22.66	-92	-30.5	11
		MLD-55 20 mg 群	135	-36.2	24.41	-96	-33.0	12
	あり	プラセボ群	24	-33.3	18.71	-65	-36.0	0
		MLD-55 10 mg 群	31	-26.0	21.15	-71	-22.0	3
		MLD-55 20 mg 群	36	-31.6	27.52	-93	-23.5	4
精神障害以外の身体合併症の有無	なし	プラセボ群	62	-25.5	21.09	-77	-26.0	22
		MLD-55 10 mg 群	55	-36.9	22.56	-86	-31.0	-1
		MLD-55 20 mg 群	56	-35.9	25.16	-96	-35.0	9
	あり	プラセボ群	113	-25.2	21.32	-97	-24.0	18
		MLD-55 10 mg 群	122	-27.0	21.76	-92	-25.0	11
		MLD-55 20 mg 群	115	-34.9	25.15	-96	-30.0	12
ひきこもりの有無(一次登録時)	なし	プラセボ群	170	-25.1	20.85	-97	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	175	-30.1	22.50	-92	-27.0	11
		MLD-55 20 mg 群	170	-35.5	24.97	-96	-32.0	12
	あり	プラセボ群	5	-33.8	32.45	-75	-30.0	0
		MLD-55 10 mg 群	2	-29.5	20.51	-44	-29.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	1	4.0	-	4	4.0	4

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9）

付表 2.7.3.6-16 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）
：MLD5511S31 試験（4/5）

項目	分類	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
LSAS-J合計点(開始時)	59点以下	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	60-79点	プラセボ群	42	-22.8	17.71	-58	-27.0	18
		MLD-55 10 mg 群	42	-22.2	16.76	-70	-22.5	3
		MLD-55 20 mg 群	47	-30.6	18.00	-67	-30.0	9
	80-99点	プラセボ群	63	-25.1	20.66	-66	-25.0	16
		MLD-55 10 mg 群	67	-31.7	20.37	-80	-32.0	6
		MLD-55 20 mg 群	55	-34.4	23.07	-85	-32.0	12
	100-119点	プラセボ群	53	-24.8	22.43	-77	-20.0	22
		MLD-55 10 mg 群	53	-33.6	27.58	-92	-31.0	11
		MLD-55 20 mg 群	57	-35.8	28.23	-96	-28.0	4
	120点以上	プラセボ群	17	-34.1	26.20	-97	-35.0	0
		MLD-55 10 mg 群	15	-32.6	21.61	-76	-31.0	1
		MLD-55 20 mg 群	12	-54.8	34.40	-96	-61.0	4
LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点(開始時)	29点以下	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	-15.0	-	-15	-15.0	-15
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	30-39点	プラセボ群	13	-22.9	20.57	-57	-16.0	6
		MLD-55 10 mg 群	21	-24.9	16.27	-59	-26.0	-1
		MLD-55 20 mg 群	18	-34.3	15.79	-67	-33.5	-10
	40-49点	プラセボ群	75	-23.5	18.95	-60	-26.0	18
		MLD-55 10 mg 群	59	-28.9	21.34	-80	-25.0	5
		MLD-55 20 mg 群	64	-31.4	21.90	-85	-31.0	12
	50-59点	プラセボ群	48	-26.0	20.53	-77	-23.0	1
		MLD-55 10 mg 群	67	-34.4	23.62	-92	-34.0	6
		MLD-55 20 mg 群	64	-36.0	26.27	-96	-29.0	8
	60点以上	プラセボ群	39	-28.7	26.07	-97	-30.0	22
		MLD-55 10 mg 群	29	-26.6	25.02	-76	-22.0	11
		MLD-55 20 mg 群	25	-43.7	33.06	-96	-38.0	4

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9）

付表 2.7.3.6-16 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験（5/5）

項目	分類	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
LSAS-J回避サブスケール合計点(開始時)	29点以下	プラセボ群	24	-25.7	14.92	-57	-27.5	11
		MLD-55 10 mg 群	19	-24.2	15.72	-59	-24.0	-2
		MLD-55 20 mg 群	13	-21.2	15.87	-50	-22.0	9
	30-39点	プラセボ群	36	-21.8	19.14	-66	-24.5	18
		MLD-55 10 mg 群	47	-25.9	19.12	-70	-25.0	3
		MLD-55 20 mg 群	57	-32.9	19.33	-85	-33.0	8
	40-49点	プラセボ群	60	-22.5	21.72	-65	-21.0	22
		MLD-55 10 mg 群	63	-32.1	24.13	-92	-30.0	11
		MLD-55 20 mg 群	53	-35.8	25.66	-93	-32.0	12
	50-59点	プラセボ群	45	-30.3	21.79	-77	-30.0	4
		MLD-55 10 mg 群	41	-33.2	24.38	-86	-32.0	8
		MLD-55 20 mg 群	37	-38.2	28.44	-96	-32.0	4
	60点以上	プラセボ群	10	-31.6	31.58	-97	-23.5	0
		MLD-55 10 mg 群	7	-37.6	28.35	-76	-30.0	1
		MLD-55 20 mg 群	11	-51.1	36.93	-96	-58.0	4
CGI-S(開始時)	3点以下	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	4点	プラセボ群	78	-21.7	19.00	-67	-21.5	18
		MLD-55 10 mg 群	81	-29.8	21.21	-92	-26.0	6
		MLD-55 20 mg 群	62	-30.8	20.65	-96	-30.0	9
	5点	プラセボ群	60	-26.8	21.01	-77	-27.0	22
		MLD-55 10 mg 群	50	-34.6	23.65	-86	-31.5	11
		MLD-55 20 mg 群	66	-38.0	25.64	-96	-36.0	12
	6点	プラセボ群	36	-30.9	24.98	-97	-30.5	4
		MLD-55 10 mg 群	43	-25.8	22.23	-80	-22.0	8
		MLD-55 20 mg 群	39	-38.1	30.24	-93	-32.0	4
	7点	プラセボ群	1	-13.0	-	-13	-13.0	-13
		MLD-55 10 mg 群	3	-23.3	34.65	-63	-8.0	1
		MLD-55 20 mg 群	4	-32.0	21.31	-58	-31.5	-7

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9）

付表 2.7.3.6-17 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：99270 試験（1/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
性別	男性	プラセボ群	81	-27.8	22.2	-86	-25	20
		MLD-55 5 mg 群	83	-37.0	25.4	-97	-34	-1
		MLD-55 10 mg 群	70	-32.2	24.0	-105	-29	12
		MLD-55 20 mg 群	76	-37.6	27.7	-114	-34	25
	女性	プラセボ群	84	-29.3	23.5	-103	-26	10
		MLD-55 5 mg 群	83	-38.0	26.8	-120	-35	30
		MLD-55 10 mg 群	94	-33.6	24.5	-81	-35	43
		MLD-55 20 mg 群	87	-39.5	27.5	-94	-38	12
年齢	18-29 歳	プラセボ群	56	-26.1	21.5	-103	-21	10
		MLD-55 5 mg 群	56	-37.0	23.2	-95	-34	-3
		MLD-55 10 mg 群	50	-37.5	22.1	-81	-37	12
		MLD-55 20 mg 群	47	-40.4	29.5	-103	-37	12
	30-39 歳	プラセボ群	41	-31.6	21.0	-71	-30	0
		MLD-55 5 mg 群	46	-36.1	26.4	-90	-32	4
		MLD-55 10 mg 群	44	-30.7	18.9	-72	-30	19
		MLD-55 20 mg 群	51	-37.7	26.0	-88	-36	25
	40-64 歳	プラセボ群	67	-28.8	25.2	-91	-26	20
		MLD-55 5 mg 群	64	-39.0	28.4	-120	-37	30
		MLD-55 10 mg 群	70	-31.3	28.1	-105	-26	43
		MLD-55 20 mg 群	65	-38.0	27.7	-114	-34	16
	65 歳以上	プラセボ群	1	-24.0	-	-24	-24	-24
		MLD-55 5 mg 群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	-	-	-	-	-	-
体重	50 kg 未満	プラセボ群	5	-49.0	25.4	-74	-58	-13
		MLD-55 5 mg 群	3	-17.7	10.3	-29	-15	-9
		MLD-55 10 mg 群	3	-12.3	15.0	-28	-11	2
		MLD-55 20 mg 群	3	-39.3	5.8	-46	-36	-36
	50 kg 以上 60 kg 未満	プラセボ群	22	-27.2	23.5	-91	-21	10
		MLD-55 5 mg 群	39	-35.7	24.8	-95	-35	4
		MLD-55 10 mg 群	37	-40.8	27.7	-81	-45	36
		MLD-55 20 mg 群	45	-31.1	27.2	-94	-28	5
	60 kg 以上 70 kg 未満	プラセボ群	57	-29.7	20.8	-79	-27	2
		MLD-55 5 mg 群	47	-37.8	25.8	-101	-32	30
		MLD-55 10 mg 群	42	-30.9	20.2	-64	-30	16
		MLD-55 20 mg 群	37	-45.9	26.5	-103	-44	7
	70 kg 以上	プラセボ群	81	-26.8	23.6	-103	-24	20
		MLD-55 5 mg 群	77	-39.1	27.2	-120	-37	2
		MLD-55 10 mg 群	82	-31.3	24.0	-105	-29	43
		MLD-55 20 mg 群	78	-39.5	28.0	-114	-38	25
社交不安障害の発症年齢（不明 2 例）	17 歳以下	プラセボ群	99	-28.3	23.6	-103	-24	20
		MLD-55 5 mg 群	108	-34.6	26.4	-120	-32	30
		MLD-55 10 mg 群	108	-32.2	24.0	-105	-30	43
		MLD-55 20 mg 群	104	-38.7	27.2	-114	-36	16
	18-29 歳	プラセボ群	49	-25.6	19.4	-64	-24	3
		MLD-55 5 mg 群	40	-43.9	24.8	-95	-40	-3
		MLD-55 10 mg 群	45	-34.1	25.5	-89	-34	36
		MLD-55 20 mg 群	43	-38.4	30.1	-103	-33	25
	30-39 歳	プラセボ群	12	-36.0	24.4	-74	-38	7
		MLD-55 5 mg 群	12	-39.4	22.6	-73	-41	-8
		MLD-55 10 mg 群	8	-34.3	24.4	-77	-36	-1
		MLD-55 20 mg 群	14	-40.6	24.5	-88	-38	-2
	40 歳以上	プラセボ群	4	-54.5	27.7	-91	-51	-25
		MLD-55 5 mg 群	5	-42.2	34.2	-101	-30	-17
		MLD-55 10 mg 群	3	-42.3	16.3	-61	-35	-31
		MLD-55 20 mg 群	2	-27.5	17.7	-40	-28	-15

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）

付表 2.7.3.6-17 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：99270 試験（2/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
社交不安障害の罹病期間（不明 2 例）	4 年以下	プラセボ群	13	-30.6	25.8	-91	-30	-3
		MLD-55 5 mg 群	15	-40.5	22.6	-88	-40	-8
		MLD-55 10 mg 群	19	-36.7	24.9	-81	-37	12
		MLD-55 20 mg 群	22	-40.6	27.9	-103	-38	1
	5-9 年	プラセボ群	27	-26.2	18.0	-74	-20	-3
		MLD-55 5 mg 群	27	-36.0	28.0	-101	-26	-3
		MLD-55 10 mg 群	20	-35.6	21.6	-73	-38	11
		MLD-55 20 mg 群	19	-36.7	25.2	-88	-33	-2
	10-19 年	プラセボ群	55	-31.0	23.7	-103	-30	10
		MLD-55 5 mg 群	48	-37.2	22.2	-81	-36	2
		MLD-55 10 mg 群	45	-34.6	17.4	-68	-33	4
		MLD-55 20 mg 群	53	-41.0	27.0	-82	-43	7
	20 年以上	プラセボ群	69	-27.4	23.6	-86	-23	20
		MLD-55 5 mg 群	75	-37.5	28.6	-120	-36	30
		MLD-55 10 mg 群	80	-30.6	27.8	-105	-24	43
		MLD-55 20 mg 群	69	-36.7	28.9	-114	-33	25
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	プラセボ群	158	-28.5	22.9	-103	-25	20
		MLD-55 5 mg 群	157	-37.3	25.3	-120	-35	30
		MLD-55 10 mg 群	153	-32.9	24.1	-105	-31	43
		MLD-55 20 mg 群	155	-39.0	27.7	-114	-36	25
	あり	プラセボ群	7	-29.4	22.0	-71	-26	-3
		MLD-55 5 mg 群	9	-41.3	38.5	-95	-22	3
		MLD-55 10 mg 群	11	-35.1	26.8	-78	-35	4
		MLD-55 20 mg 群	8	-30.9	24.7	-69	-37	5
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無	なし	プラセボ群	149	-29.0	23.1	-103	-26	20
		MLD-55 5 mg 群	146	-37.7	25.3	-120	-36	4
		MLD-55 10 mg 群	155	-32.6	24.2	-105	-31	43
		MLD-55 20 mg 群	145	-39.0	27.8	-114	-36	25
	あり	プラセボ群	16	-24.2	20.5	-77	-21	-6
		MLD-55 5 mg 群	20	-36.2	31.5	-101	-30	30
		MLD-55 10 mg 群	9	-39.6	25.3	-72	-47	-1
		MLD-55 20 mg 群	18	-35.7	25.7	-80	-33	5
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	162	-29.0	22.8	-103	-26	20
		MLD-55 5 mg 群	160	-38.3	26.1	-120	-36	30
		MLD-55 10 mg 群	160	-33.0	24.2	-105	-32	43
		MLD-55 20 mg 群	161	-38.7	27.7	-114	-36	25
	あり	プラセボ群	3	-6.7	18.0	-27	0	7
		MLD-55 5 mg 群	6	-16.7	8.8	-30	-13	-8
		MLD-55 10 mg 群	4	-35.0	27.0	-73	-29	-9
		MLD-55 20 mg 群	2	-29.5	19.1	-43	-30	-16
精神障害以外の身体合併症の有無	なし	プラセボ群	101	-29.5	21.4	-91	-26	10
		MLD-55 5 mg 群	93	-37.6	23.3	-101	-35	3
		MLD-55 10 mg 群	92	-35.3	23.1	-99	-35	36
		MLD-55 20 mg 群	84	-39.0	28.3	-114	-38	25
	あり	プラセボ群	64	-27.1	25.0	-103	-23	20
		MLD-55 5 mg 群	73	-37.5	29.3	-120	-33	30
		MLD-55 10 mg 群	72	-30.1	25.4	-105	-27	43
		MLD-55 20 mg 群	79	-38.3	26.9	-92	-34	5

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）

付表 2.7.3.6-17 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：99270 試験（3/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
LSAS 合計点（開始時）	60-79 点	プラセボ群	20	-25.0	17.2	-64	-23	3
		MLD-55 5 mg 群	37	-27.4	21.3	-75	-26	30
		MLD-55 10 mg 群	38	-29.0	19.7	-66	-28	19
		MLD-55 20 mg 群	27	-30.7	22.4	-78	-33	7
	80-99 点	プラセボ群	78	-30.2	21.8	-86	-26	20
		MLD-55 5 mg 群	72	-39.2	22.9	-88	-37	-1
		MLD-55 10 mg 群	74	-33.3	24.8	-89	-32	43
		MLD-55 20 mg 群	86	-37.7	27.0	-90	-35	25
	100-119 点	プラセボ群	56	-29.4	25.2	-103	-27	18
		MLD-55 5 mg 群	45	-45.6	27.4	-101	-45	0
		MLD-55 10 mg 群	44	-35.8	27.0	-105	-36	16
		MLD-55 20 mg 群	42	-41.6	28.8	-103	-38	5
	120 点以上	プラセボ群	11	-19.2	26.3	-77	-11	7
		MLD-55 5 mg 群	12	-28.7	39.8	-120	-14	4
		MLD-55 10 mg 群	8	-34.4	22.8	-61	-34	-6
		MLD-55 20 mg 群	8	-59.1	35.5	-114	-60	-10
LSAS 恐怖感/不安感サブスケール合計点（開始時）	30-39 点	プラセボ群	9	-32.6	18.2	-64	-30	-6
		MLD-55 5 mg 群	21	-31.0	23.0	-71	-30	30
		MLD-55 10 mg 群	27	-30.5	15.7	-54	-29	-1
		MLD-55 20 mg 群	13	-34.5	28.7	-78	-42	7
	40-49 点	プラセボ群	77	-27.2	20.4	-79	-25	20
		MLD-55 5 mg 群	73	-35.2	22.2	-78	-31	3
		MLD-55 10 mg 群	73	-32.2	24.5	-89	-30	43
		MLD-55 20 mg 群	87	-37.2	22.9	-90	-34	5
	50-59 点	プラセボ群	62	-29.6	24.4	-91	-25	18
		MLD-55 5 mg 群	55	-47.8	27.6	-101	-48	-1
		MLD-55 10 mg 群	51	-33.7	26.8	-99	-35	36
		MLD-55 20 mg 群	49	-38.6	32.8	-103	-36	25
	60 点以上	プラセボ群	16	-29.8	31.0	-103	-28	7
		MLD-55 5 mg 群	17	-22.4	29.0	-120	-14	4
		MLD-55 10 mg 群	12	-40.8	28.4	-105	-43	-6
		MLD-55 20 mg 群	14	-51.4	32.8	-114	-44	0
LSAS 回避サブスケール合計点（開始時）	29 点以下	プラセボ群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 5 mg 群	3	-12.3	36.8	-37	-30	30
		MLD-55 10 mg 群	4	-27.0	35.8	-66	-27	12
		MLD-55 20 mg 群	-	-	-	-	-	-
	30-39 点	プラセボ群	33	-26.5	20.0	-79	-23	3
		MLD-55 5 mg 群	43	-34.4	23.1	-76	-30	3
		MLD-55 10 mg 群	47	-30.9	17.0	-81	-30	19
		MLD-55 20 mg 群	39	-31.2	24.8	-78	-29	12
	40-49 点	プラセボ群	70	-30.4	22.1	-86	-27	20
		MLD-55 5 mg 群	69	-37.4	23.1	-90	-35	0
		MLD-55 10 mg 群	61	-31.9	27.0	-89	-31	43
		MLD-55 20 mg 群	74	-38.3	26.3	-90	-37	25
	50-59 点	プラセボ群	51	-29.1	25.2	-103	-28	18
		MLD-55 5 mg 群	36	-46.3	27.6	-101	-45	-2
		MLD-55 10 mg 群	45	-35.9	24.7	-105	-36	16
		MLD-55 20 mg 群	39	-40.7	25.9	-94	-34	5
	60 点以上	プラセボ群	10	-21.4	26.7	-77	-11	7
		MLD-55 5 mg 群	15	-30.9	35.9	-120	-19	4
		MLD-55 10 mg 群	5	-46.8	37.2	-99	-54	-6
		MLD-55 20 mg 群	10	-59.5	42.8	-114	-78	2

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）

付表 2.7.3.6-17 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：99270 試験（4/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
CGI-S（開始時）	3 点以下	プラセボ群	5	-28.0	7.9	-40	-25	-19
		MLD-55 5 mg 群	7	-32.4	29.3	-75	-30	3
		MLD-55 10 mg 群	5	-30.0	12.3	-45	-29	-12
		MLD-55 20 mg 群	2	-41.5	12.0	-50	-42	-33
	4 点	プラセボ群	52	-28.3	20.8	-79	-24	6
		MLD-55 5 mg 群	59	-36.4	20.6	-78	-37	30
		MLD-55 10 mg 群	65	-28.7	21.4	-69	-28	43
		MLD-55 20 mg 群	51	-31.2	24.9	-86	-32	25
	5 点	プラセボ群	80	-29.0	23.5	-91	-26	18
		MLD-55 5 mg 群	76	-36.0	26.4	-101	-31	0
		MLD-55 10 mg 群	63	-36.4	26.1	-105	-35	19
		MLD-55 20 mg 群	85	-40.5	26.1	-94	-42	12
	6 点	プラセボ群	25	-28.0	21.2	-71	-27	10
		MLD-55 5 mg 群	24	-45.5	35.4	-120	-45	4
		MLD-55 10 mg 群	29	-37.7	26.2	-99	-42	36
		MLD-55 20 mg 群	25	-47.1	35.3	-114	-40	16
	7 点	プラセボ群	3	-27.7	66.0	-103	0	20
		MLD-55 5 mg 群	1	-26.0	-	-26	-26	-26
		MLD-55 10 mg 群	1	-11.0	-	-11	-11	-11
		MLD-55 20 mg 群	-	-	-	-	-	-

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 4 より作成）

付表 2.7.3.6-18 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：99270 試験（1/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
性別	男性	プラセボ群	63	-32.4	22.5	-86	-32	20
		MLD-55 5 mg 群	69	-41.1	24.3	-97	-39	-1
		MLD-55 10 mg 群	53	-37.4	24.0	-105	-34	11
		MLD-55 20 mg 群	61	-42.7	26.9	-114	-40	16
	女性	プラセボ群	68	-34.8	22.3	-103	-32	3
		MLD-55 5 mg 群	70	-43.0	25.3	-120	-39	4
		MLD-55 10 mg 群	78	-39.1	21.2	-81	-39	36
		MLD-55 20 mg 群	74	-45.1	25.5	-94	-43	7
年齢	18-29 歳	プラセボ群	43	-31.1	20.9	-103	-28	-3
		MLD-55 5 mg 群	49	-39.5	22.0	-95	-37	-5
		MLD-55 10 mg 群	43	-41.8	19.9	-81	-42	11
		MLD-55 20 mg 群	41	-44.5	29.1	-103	-43	7
	30-39 歳	プラセボ群	34	-36.3	19.6	-71	-36	-6
		MLD-55 5 mg 群	37	-40.9	26.3	-90	-37	4
		MLD-55 10 mg 群	33	-36.2	15.6	-72	-33	-14
		MLD-55 20 mg 群	42	-43.4	23.7	-88	-40	0
	40-64 歳	プラセボ群	54	-34.1	25.0	-91	-32	20
		MLD-55 5 mg 群	53	-45.2	26.1	-120	-42	-5
		MLD-55 10 mg 群	55	-37.1	27.0	-105	-35	36
		MLD-55 20 mg 群	52	-44.2	25.8	-114	-40	16
	65 歳以上	プラセボ群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 5 mg 群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	-	-	-	-	-	-
体重	50 kg 未満	プラセボ群	5	-49.0	25.4	-74	-58	-13
		MLD-55 5 mg 群	2	-19.0	14.1	-29	-19	-9
		MLD-55 10 mg 群	2	-19.5	12.0	-28	-20	-11
		MLD-55 20 mg 群	3	-39.3	5.8	-46	-36	-36
	50 kg 以上 60 kg 未満	プラセボ群	17	-34.2	21.9	-91	-30	-6
		MLD-55 5 mg 群	35	-37.6	24.9	-95	-36	4
		MLD-55 10 mg 群	33	-45.6	24.9	-81	-47	36
		MLD-55 20 mg 群	37	-36.3	26.7	-94	-31	1
	60 kg 以上 70 kg 未満	プラセボ群	48	-33.8	20.0	-79	-33	-3
		MLD-55 5 mg 群	38	-42.6	23.1	-101	-37	-8
		MLD-55 10 mg 群	31	-36.3	18.2	-64	-37	11
		MLD-55 20 mg 群	36	-47.2	25.7	-103	-45	7
	70 kg 以上	プラセボ群	61	-32.2	24.0	-103	-30	20
		MLD-55 5 mg 群	64	-44.9	25.6	-120	-43	-1
		MLD-55 10 mg 群	65	-36.4	22.3	-105	-34	-3
		MLD-55 20 mg 群	59	-47.1	25.9	-114	-44	16
社交不安障害の発症年齢（不明 2 例）	17 歳以下	プラセボ群	78	-33.2	23.4	-103	-30	20
		MLD-55 5 mg 群	88	-39.3	25.0	-120	-36	4
		MLD-55 10 mg 群	87	-37.7	21.8	-105	-36	11
		MLD-55 20 mg 群	88	-42.8	26.5	-114	-43	16
	18-29 歳	プラセボ群	37	-31.2	18.9	-64	-32	3
		MLD-55 5 mg 群	35	-47.9	23.6	-95	-45	-5
		MLD-55 10 mg 群	35	-39.0	24.6	-89	-38	36
		MLD-55 20 mg 群	35	-46.0	27.2	-103	-43	1
	30-39 歳	プラセボ群	11	-39.9	21.3	-74	-40	-7
		MLD-55 5 mg 群	11	-41.7	22.1	-73	-43	-8
		MLD-55 10 mg 群	6	-42.8	21.3	-77	-44	-13
		MLD-55 20 mg 群	10	-51.0	19.1	-88	-42	-33
	40 歳以上	プラセボ群	4	-54.5	27.7	-91	-51	-25
		MLD-55 5 mg 群	4	-48.5	36.0	-101	-36	-21
		MLD-55 10 mg 群	3	-42.3	16.3	-61	-35	-31
		MLD-55 20 mg 群	2	-27.5	17.7	-40	-28	-15

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 5 より作成）

付表 2.7.3.6-18 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：99270 試験（2/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
社交不安障害の罹病期間（不明 2 例）	4 年以下	プラセボ群	9	-37.6	26.2	-91	-32	-7
		MLD-55 5 mg 群	15	-40.5	22.6	-88	-40	-8
		MLD-55 10 mg 群	14	-44.9	19.7	-81	-44	-11
		MLD-55 20 mg 群	18	-46.8	26.8	-103	-41	1
	5-9 年	プラセボ群	22	-29.3	18.6	-74	-25	-3
		MLD-55 5 mg 群	20	-44.1	28.2	-101	-37	-5
		MLD-55 10 mg 群	18	-38.7	20.4	-73	-42	11
		MLD-55 20 mg 群	17	-38.8	25.8	-88	-33	-2
	10-19 年	プラセボ群	44	-37.3	21.6	-103	-39	3
		MLD-55 5 mg 群	40	-40.7	20.0	-81	-39	-9
		MLD-55 10 mg 群	34	-38.9	15.2	-68	-36	-11
		MLD-55 20 mg 群	44	-46.4	25.6	-82	-47	7
	20 年以上	プラセボ群	55	-32.3	23.7	-86	-30	20
		MLD-55 5 mg 群	63	-42.4	27.3	-120	-37	4
		MLD-55 10 mg 群	65	-36.6	26.2	-105	-32	36
		MLD-55 20 mg 群	56	-42.8	26.6	-114	-35	16
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	なし	プラセボ群	125	-33.8	22.4	-103	-32	20
		MLD-55 5 mg 群	131	-41.9	23.8	-120	-39	4
		MLD-55 10 mg 群	122	-38.2	22.2	-105	-37	36
		MLD-55 20 mg 群	127	-44.8	26.0	-114	-43	16
	あり	プラセボ群	6	-31.8	23.1	-71	-30	-3
		MLD-55 5 mg 群	8	-44.6	39.8	-95	-34	3
		MLD-55 10 mg 群	9	-41.8	24.5	-78	-37	-3
		MLD-55 20 mg 群	8	-30.9	24.7	-69	-37	5
社交不安障害の精神療法（認知行動療法を含む）による治療歴の有無	なし	プラセボ群	117	-34.6	22.4	-103	-33	20
		MLD-55 5 mg 群	123	-41.7	24.5	-120	-39	4
		MLD-55 10 mg 群	123	-38.0	22.3	-105	-36	36
		MLD-55 20 mg 群	120	-44.4	26.3	-114	-43	16
	あり	プラセボ群	14	-26.1	21.3	-77	-22	-6
		MLD-55 5 mg 群	16	-45.1	27.2	-101	-38	-11
		MLD-55 10 mg 群	8	-44.4	22.2	-72	-51	-14
		MLD-55 20 mg 群	15	-40.5	24.9	-80	-37	0
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	なし	プラセボ群	131	-33.7	22.3	-103	-32	20
		MLD-55 5 mg 群	134	-43.0	24.7	-120	-40	4
		MLD-55 10 mg 群	127	-38.5	22.2	-105	-37	36
		MLD-55 20 mg 群	133	-44.2	26.2	-114	-42	16
	あり	プラセボ群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 5 mg 群	5	-17.6	9.4	-30	-14	-8
		MLD-55 10 mg 群	4	-35.0	27.0	-73	-29	-9
		MLD-55 20 mg 群	2	-29.5	19.1	-43	-30	-16
精神障害以外の身体合併症の有無	なし	プラセボ群	82	-34.2	20.2	-91	-32	-3
		MLD-55 5 mg 群	84	-40.5	22.5	-101	-37	3
		MLD-55 10 mg 群	75	-39.5	21.7	-99	-38	36
		MLD-55 20 mg 群	69	-44.4	27.2	-114	-44	16
	あり	プラセボ群	49	-32.7	25.7	-103	-31	20
		MLD-55 5 mg 群	55	-44.4	27.8	-120	-42	4
		MLD-55 10 mg 群	56	-36.9	23.1	-105	-35	11
		MLD-55 20 mg 群	66	-43.6	25.0	-92	-38	0

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 5 より作成）

付表 2.7.3.6-18 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：99270 試験（3/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
LSAS 合計点（開始時）	60-79 点	プラセボ群	18	-27.4	16.4	-64	-24	3
		MLD-55 5 mg 群	31	-31.8	19.2	-75	-30	3
		MLD-55 10 mg 群	28	-34.2	16.6	-66	-33	-1
		MLD-55 20 mg 群	22	-33.5	23.1	-78	-38	7
	80-99 点	プラセボ群	68	-33.4	21.4	-86	-31	20
		MLD-55 5 mg 群	66	-40.5	22.1	-88	-38	-1
		MLD-55 10 mg 群	61	-37.6	23.0	-89	-35	36
		MLD-55 20 mg 群	71	-43.4	24.7	-90	-43	16
	100-119 点	プラセボ群	40	-36.5	25.5	-103	-37	18
		MLD-55 5 mg 群	34	-54.6	24.3	-101	-52	-5
		MLD-55 10 mg 群	34	-44.2	24.7	-105	-42	-4
		MLD-55 20 mg 群	35	-48.1	26.4	-103	-42	5
	120 点以上	プラセボ群	5	-36.8	28.6	-77	-33	-10
		MLD-55 5 mg 群	8	-41.4	43.9	-120	-24	4
		MLD-55 10 mg 群	8	-34.4	22.8	-61	-34	-6
		MLD-55 20 mg 群	7	-62.7	36.8	-114	-76	-10
LSAS 恐怖感/不安感サブスケール合計点（開始時）	30-39 点	プラセボ群	9	-32.6	18.2	-64	-30	-6
		MLD-55 5 mg 群	18	-37.1	17.1	-71	-34	-14
		MLD-55 10 mg 群	21	-32.6	14.8	-54	-32	-1
		MLD-55 20 mg 群	10	-40.9	28.9	-78	-44	7
	40-49 点	プラセボ群	66	-30.3	20.2	-79	-29	20
		MLD-55 5 mg 群	64	-37.1	21.5	-78	-35	3
		MLD-55 10 mg 群	58	-38.1	21.2	-89	-35	11
		MLD-55 20 mg 群	77	-39.9	22.5	-90	-37	5
	50-59 点	プラセボ群	45	-36.8	24.0	-91	-39	18
		MLD-55 5 mg 群	49	-51.5	26.4	-101	-51	-1
		MLD-55 10 mg 群	40	-40.6	25.4	-99	-42	36
		MLD-55 20 mg 群	37	-48.8	29.0	-103	-43	16
	60 点以上	プラセボ群	10	-44.9	28.9	-103	-42	-10
		MLD-55 5 mg 群	8	-34.8	37.9	-120	-24	4
		MLD-55 10 mg 群	11	-43.1	28.6	-105	-45	-6
		MLD-55 20 mg 群	11	-59.1	31.9	-114	-66	-10
LSAS 回避サブスケール合計点（開始時）	29 点以下	プラセボ群	-	-	-	-	-	-
		MLD-55 5 mg 群	2	-33.5	4.9	-37	-34	-30
		MLD-55 10 mg 群	2	-56.5	13.4	-66	-57	-47
		MLD-55 20 mg 群	-	-	-	-	-	-
	30-39 点	プラセボ群	30	-28.9	19.4	-79	-25	3
		MLD-55 5 mg 群	38	-37.4	22.9	-76	-35	3
		MLD-55 10 mg 群	38	-33.4	15.3	-81	-31	-3
		MLD-55 20 mg 群	32	-35.4	24.3	-78	-38	7
	40-49 点	プラセボ群	59	-34.4	21.6	-86	-32	20
		MLD-55 5 mg 群	58	-40.3	22.0	-90	-38	-1
		MLD-55 10 mg 群	47	-38.5	24.9	-89	-37	36
		MLD-55 20 mg 群	61	-44.1	24.3	-90	-43	16
	50-59 点	プラセボ群	37	-35.9	25.1	-103	-37	18
		MLD-55 5 mg 群	30	-52.4	25.7	-101	-50	-5
		MLD-55 10 mg 群	37	-41.8	22.9	-105	-42	-4
		MLD-55 20 mg 群	33	-46.1	23.6	-94	-39	5
	60 点以上	プラセボ群	4	-43.5	28.2	-77	-43	-11
		MLD-55 5 mg 群	11	-41.0	37.2	-120	-29	4
		MLD-55 10 mg 群	5	-46.8	37.2	-99	-54	-6
		MLD-55 20 mg 群	9	-66.3	39.2	-114	-80	-3

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 5 より作成）

付表 2.7.3.6-18 12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：99270 試験（4/4）

項目	分類	投与群	LSAS 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
CGI-S（開始時）	3 点以下	プラセボ群	5	-28.0	7.9	-40	-25	-19
		MLD-55 5 mg 群	6	-36.3	30.1	-75	-33	3
		MLD-55 10 mg 群	2	-41.0	5.7	-45	-41	-37
		MLD-55 20 mg 群	2	-41.5	12.0	-50	-42	-33
	4 点	プラセボ群	42	-33.1	19.9	-79	-30	3
		MLD-55 5 mg 群	51	-39.1	18.8	-78	-37	-5
		MLD-55 10 mg 群	48	-34.2	18.8	-69	-32	-1
		MLD-55 20 mg 群	39	-37.3	23.3	-86	-34	0
	5 点	プラセボ群	62	-34.4	23.3	-91	-34	18
		MLD-55 5 mg 群	63	-40.8	25.2	-101	-35	-1
		MLD-55 10 mg 群	54	-41.5	23.2	-105	-38	11
		MLD-55 20 mg 群	73	-44.5	24.8	-94	-44	7
	6 点	プラセボ群	20	-33.3	19.5	-71	-35	-6
		MLD-55 5 mg 群	18	-57.7	32.2	-120	-58	4
		MLD-55 10 mg 群	26	-40.5	26.2	-99	-44	36
		MLD-55 20 mg 群	21	-54.9	32.9	-114	-66	16
	7 点	プラセボ群	2	-41.5	87.0	-103	-42	20
		MLD-55 5 mg 群	1	-26.0	-	-26	-26	-26
		MLD-55 10 mg 群	1	-11.0	-	-11	-11	-11
		MLD-55 20 mg 群	-	-	-	-	-	-

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 5 より作成）

付表 2.7.3.6-19 中止例の一覧（観察期）: MLD5511S31 試験（1/4）

中止時期[a]	投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止までの日数[b](日)	中止理由[c]	中止に至った有害事象							LSAS-J
							基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[d](日)	持続期間[e](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[f]	終了時の変化量
≦1週	プラセボ群	4163	35 女性	EM	8	6									2
	MLD-55 10 mg群	4233	38 女性	EM	4	5	社交恐怖症(SADの悪化)	1	4	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	2
							上腹部痛(胃痛)	2	2	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
		4426	46 男性	PM	5	6									12
		4354	26 男性	EM	6	5	不安(不安の亢進)	5	16	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	-12
		4249	41 男性	PM	8	5	悪心(嘔気)	-6	17	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	1
							動悸(動悸)	-6	17	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
							浮動性めまい(めまい)	7	26	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
		4351	25 女性	PM	8	5	うつ病(うつ病)	8	29	軽快	中等度	非重篤	否定できる	あり	17
							社交恐怖症(SADの悪化)	8	15	回復	重度	非重篤	否定できる	なし	
							自殺念慮(自殺念慮)	8	29	軽快	中等度	非重篤	否定できる	なし	
		4467	30 女性	EM	8	2, 5	悪心(嘔気)	1	22	回復	軽度	非重篤	否定できない	あり	3
							頭痛(頭痛)	2	7	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
							下痢(下痢症)	2	21	回復	軽度	非重篤	否定できない	あり	
		4525	39 女性	PM	8	2, 5	傾眠(傾眠)	4	4	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	-4
							浮動性めまい(浮動性めまい)	4	4	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
		4538	34 女性	EM	8	2, 5	悪心(嘔気)	1	7	回復	軽度	非重篤	否定できない	あり	2
							不眠症(不眠)	5	3	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
							頭痛(頭痛の悪化)	5	3	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
		4623	36 女性	PM	8	2, 5	セロトニン症候群(セロトニン症候群)	2	9	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a: 中止までの日数が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＜」とする

b：中止日(中止を判断した日)-観察期の治験薬投与開始日+1

c：1.選択・除外基準に抵触、2.服薬不遵守、3.QTcF間隔異常(開始時)、4.QTcF間隔異常(2週時)
5.有害事象、6.被験者都合、7.妊娠の疑い、8.その他

d：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

e：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

f：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1、表 16.2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-19 中止例の一覧（観察期）：MLD5511S31 試験（2/4）

中止時期[a]	投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止までの日数[b](日)	中止理由[c]	中止に至った有害事象 基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[d](日)	持続期間[e](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[f]	LSAS-J 終了時の変化量
≦1週	MLD-55 20 mg群	4300	49 女性	EM	2	5	嘔吐 (嘔吐)	2	2	回復	中等度	非重篤	否定できない	あり	0
							浮動性めまい (浮動性めまい)	2	2	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	
		4368	25 女性	EM	2	5	悪心 (悪心)	1	2	回復	軽度	非重篤	否定できない	あり	5
		4228	48 女性	EM	8	6									10
		4317	42 女性	EM	8	2, 5	動悸 (動悸)	1	5	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	-6
		4579	57 男性	PM	8	5	倦怠感 (全身倦怠感)	3	7	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	0
1週＜≦2週	プラセボ群	4037	21 女性	EM	15	6									2
		4338	28 女性	EM	15	5	うつ病 (抑うつ状態)	12	68	回復	中等度	非重篤	否定できない	あり	9
							自殺念慮 (自殺念慮)	12	68	回復	中等度	非重篤	否定できない	あり	
	MLD-55 10 mg群	4152	34 女性	EM	12	6									6
		4417	29 女性	EM	15	8									5
	MLD-55 20 mg群	4601	35 男性	EM	15	6									-16
2週＜≦4週	プラセボ群	4599	36 女性	EM	24	6									-28
		4291	27 女性	EM	29	6									-22
		4414	20 男性	EM	29	8									-3
	MLD-55 10 mg群	4097	44 女性	EM	29	5	上腹部痛 (胃痛)	19	14	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	-18
							頭痛 (頭痛)	19	14	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	
		4299	37 女性	EM	29	8									-15
		4477	24 女性	EM	29	5	心電図ＱＴ延長 (QTcF間隔の延長)	28	4	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	-10

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a: 中止までの日数が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＜」とする

b：中止日(中止を判断した日)-観察期の治験薬投与開始日+1

c：1.選択・除外基準に抵触、2.服薬不遵守、3.QTcF間隔異常(開始時)、4.QTcF間隔異常(2週時)
5.有害事象、6.被験者都合、7.妊娠の疑い、8.その他

d：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

e：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

f：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1、表 16.2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-19 中止例の一覧（観察期）：MLD5511S31 試験（3/4）

中止時期[a]	投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止までの日数[b](日)	中止理由[c]	中止に至った有害事象							LSAS-J
							基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[d](日)	持続期間[e](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[f]	終了時の変化量
2週＜≦4週	MLD-55 20 mg群	4102	26 男性	EM	22	5	心電図ＱＴ延長(QTcF時間延長)	18	5	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	-13
		4028	42 女性	EM	28	5	躁病(躁転)	23	94	回復	軽度	非重篤	否定できない	あり	-6
		4570	43 男性	EM	28	6									-5
		4141	42 男性	EM	29	5	悪心(嘔気)	15	18	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	-16
		4419	25 男性	EM	29	5	易刺激性(焦燥感)	11	28	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	-8
4週＜≦6週	プラセボ群	4048	34 男性	EM	37	5	不安(不安感の増悪)	15	37	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	18
		4454	31 男性	EM	39	5	頭痛(頭痛)	31	11	回復	軽度	非重篤	否定できない	なし	-22
		4236	28 女性	EM	42	6									6
		4134	40 男性	EM	43	6									-19
		4556	20 男性	EM	43	6, 8									-31
	MLD-55 10 mg群	4129	23 男性	EM	35	5	痙攣(痙攣発作)	32	2	回復	中等度	重篤	否定できない	あり	19
		4210	23 女性	EM	35	5, 8	急性腎盂腎炎(急性腎盂腎炎)	23	10	回復	重度	重篤	否定できる	あり	10
		4554	29 女性	EM	35	8									-27
		4605	22 男性	EM	36	5, 6	抑うつ症状(抑うつ症状)	36	15	回復	軽度	非重篤	否定できる	なし	-3
	MLD-55 20 mg群	4629	46 女性	EM	30	5	傾眠(眠気)	2	32	回復	中等度	非重篤	否定できない	なし	-37
		4320	30 男性	EM	43	6									-22
6週＜≦8週	プラセボ群	4309	38 男性	PM	44	6									-14
		4310	24 男性	EM	45	6									-2
		4337	54 男性	EM	48	6, 8									-9
		4045	19 女性	EM	51	5, 6	不安(不安感の増強)	48	129	軽快	中等度	非重篤	否定できない	あり	-6
		4100	42 女性	EM	57	5	社交恐怖症(原疾患の悪化)	43	127	未回復	軽度	非重篤	否定できない	あり	7

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a: 中止までの日数が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＜」とする

b：中止日(中止を判断した日)-観察期の治験薬投与開始日+1

c：1.選択・除外基準に抵触、2.服薬不遵守、3.QTcF間隔異常(開始時)、4.QTcF間隔異常(2週時)
5.有害事象、6.被験者都合、7.妊娠の疑い、8.その他

d：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

e：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

f：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1、表 16.2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-19 中止例の一覧（観察期）：MLD5511S31 試験（4/4）

中止時期[a]	投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止までの日数[b](日)	中止理由[c]	中止に至った有害事象							LSAS-J
							基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[d](日)	持続期間[e](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[f]	終了時の変化量
6週＜≦8週	MLD-55 10 mg群	4403	40 女性	EM	57	6								5
	MLD-55 20 mg群	4001	21 男性	EM	45	5, 6	不安(不安感増強)	16	31	未回復	中等度	非重篤	否定できる	なし	5
		4229	29 男性	EM	57	6									-16
8週＜	プラセボ群	4144	34 男性	EM	62	5	不眠症(不眠症)	59	111	軽快	中等度	非重篤	否定できない	あり	6
		4406	63 男性	EM	63	6									10
		4077	19 女性	EM	64	6									0
		4587	32 女性	PM	84	5, 7	妊娠時曝露(妊娠時の薬物曝露)	71	1	回復	軽度	非重篤	否定できる	なし	-8
		4027	33 男性	EM	88	6									-1
	MLD-55 10 mg群	4080	49 男性	EM	88	6									-1
	MLD-55 20 mg群	4553	27 男性	EM	58	5	糖尿病(糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	否定できない	あり	-17
		4192	22 女性	EM	64	6									-1
		4295	20 女性	EM	71	6									5
		4319	23 男性	EM	82	8									-5
		4344	50 女性	EM	84	5	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	否定できる	あり	-75
		4322	30 男性	PM	87	5	虫垂炎(急性虫垂炎)	83	54	回復	重度	重篤	否定できる	あり	-44
		4078	22 女性	PM	97	5	交通事故(交通事故)	55	73	未回復	中等度	非重篤	否定できる	なし	-24
-	MLD-55 20 mg群	4627	62 男性	EM	-	8									-

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a: 中止までの日数が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＜」とする

b：中止日(中止を判断した日)-観察期の治験薬投与開始日+1

c：1.選択・除外基準に抵触、2.服薬不遵守、3.QTcF間隔異常(開始時)、4.QTcF間隔異常(2週時)
5.有害事象、6.被験者都合、7.妊娠の疑い、8.その他

d：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

e：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

f：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1、表 16.2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-20 被験者背景の分布（中止の有無別）（FAS）：MLD5511S31 試験（1/4）

項目		分類	中止例群 (63例)	非中止例群 (524例)	全体 (587例)	p値
性別	例数(%)	男性	29 (46.0)	231 (44.1)	260 (44.3)	p=0.790 [a]
		女性	34 (54.0)	293 (55.9)	327 (55.7)	
年齢(歳) (同意取得時)	例数		63	524	587	p=0.774 [b]
	平均値		33.3	33.0	33.0	
	標準偏差		10.33	9.69	9.76	
	最大値		63	64	64	
	中央値		32.0	31.0	31.0	
	最小値		19	18	18	
	例数(%)	18-29歳	27 (42.9)	220 (42.0)	247 (42.1)	p=0.763 [a]
		30-39歳	18 (28.6)	171 (32.6)	189 (32.2)	
		40-64歳	18 (28.6)	133 (25.4)	151 (25.7)	
身長(cm) (一次登録時)	例数		63	524	587	p=0.175 [b]
	平均値		165.30	163.80	163.96	
	標準偏差		8.226	8.274	8.275	
	最大値		183.0	188.0	188.0	
	中央値		164.50	163.90	164.00	
	最小値		148.0	140.0	140.0	
体重(kg) (開始時)	例数		63	524	587	p=0.544 [b]
	平均値		59.44	58.47	58.57	
	標準偏差		13.588	11.864	12.052	
	最大値		109.2	116.0	116.0	
	中央値		56.50	56.10	56.10	
	最小値		41.9	35.7	35.7	
	例数(%)	50kg未満	17 (27.0)	132 (25.2)	149 (25.4)	p=0.985 [a]
		50kg以上 60kg未満	22 (34.9)	190 (36.3)	212 (36.1)	
		60kg以上 70kg未満	13 (20.6)	113 (21.6)	126 (21.5)	
		70kg以上	11 (17.5)	89 (17.0)	100 (17.0)	
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		63	524	587	p=0.888 [b]
	平均値		21.63	21.69	21.69	
	標準偏差		3.948	3.531	3.575	
	最大値		36.8	37.9	37.9	
	中央値		20.96	20.92	20.92	
	最小値		16.9	15.0	15.0	
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	53 (84.1)	421 (80.3)	474 (80.7)	p=0.612 [a]
		PM	10 (15.9)	103 (19.7)	113 (19.3)	

a：Fisherの正確検定

b：t検定

群間(中止例群、非中止例群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-2）

付表 2.7.3.6-20 被験者背景の分布（中止の有無別）（FAS）：MLD5511S31 試験（2/4）

項目		分類	中止例群 (63例)	非中止例群 (524例)	全体 (587例)	p値
社交不安障害の発症年齢(歳)	例数		63	524	587	p=0.101 [b]
	平均値		20.6	18.6	18.8	
	標準偏差		11.01	8.86	9.13	
	最大値		60	61	61	
	中央値		18.0	16.0	17.0	
	最小値		6	5	5	
	例数(%)	17歳以下	31 (49.2)	284 (54.2)	315 (53.7)	p=0.579 [a]
		18-29歳	22 (34.9)	174 (33.2)	196 (33.4)	
		30-39歳	6 (9.5)	48 (9.2)	54 (9.2)	
		40歳以上	4 (6.3)	18 (3.4)	22 (3.7)	
社交不安障害の罹病期間(年)	例数		63	524	587	p=0.241 [b]
	平均値		12.8	14.4	14.2	
	標準偏差		10.13	10.40	10.37	
	最大値		40	56	56	
	中央値		8.0	12.0	12.0	
	最小値		0	0	0	
	例数(%)	4年以下	12 (19.0)	96 (18.3)	108 (18.4)	p=0.014 [a]
		5-9年	21 (33.3)	92 (17.6)	113 (19.3)	
		10-19年	13 (20.6)	187 (35.7)	200 (34.1)	
		20年以上	17 (27.0)	149 (28.4)	166 (28.3)	
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	例数(%)	なし	26 (41.3)	224 (42.7)	250 (42.6)	p=0.893 [a]
		あり	37 (58.7)	300 (57.3)	337 (57.4)	
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	例数(%)	なし	42 (66.7)	337 (64.3)	379 (64.6)	p=0.781 [a]
		あり	21 (33.3)	187 (35.7)	208 (35.4)	
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	例数(%)	なし	61 (96.8)	501 (95.6)	562 (95.7)	p=1.000 [a]
		あり	2 (3.2)	23 (4.4)	25 (4.3)	
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	52 (82.5)	432 (82.4)	484 (82.5)	p=1.000 [a]
		あり	11 (17.5)	92 (17.6)	103 (17.5)	
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	21 (33.3)	174 (33.2)	195 (33.2)	p=1.000 [a]
		あり	42 (66.7)	350 (66.8)	392 (66.8)	
ひきこもりの有無(一次登録時)	例数(%)	なし	63 (100.0)	516 (98.5)	579 (98.6)	p=1.000 [a]
		あり	0 (0.0)	8 (1.5)	8 (1.4)	

a：Fisherの正確検定

b：t検定

群間(中止例群、非中止例群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-2）

付表 2.7.3.6-20 被験者背景の分布（中止の有無別）（FAS）：MLD5511S31 試験（3/4）

項目		分類	中止例群 (63例)	非中止例群 (524例)	全体 (587例)	p値
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		63	524	587	p=0.049 [b]
	平均値		98.7	93.9	94.4	
	標準偏差		18.95	17.99	18.14	
	最大値		131	142	142	
	中央値		98.0	93.0	94.0	
	最小値		61	60	60	
	例数(%)	59点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.323 [a]
		60-79点	12 (19.0)	131 (25.0)	143 (24.4)	
		80-99点	20 (31.7)	186 (35.5)	206 (35.1)	
		100-119点	22 (34.9)	163 (31.1)	185 (31.5)	
		120点以上	9 (14.3)	44 (8.4)	53 (9.0)	
LSAS-J 恐怖感／不安感 サブスケール 合計点 (開始時)	例数		63	524	587	p=0.039 [b]
	平均値		53.3	50.8	51.0	
	標準偏差		9.28	9.03	9.08	
	最大値		72	72	72	
	中央値		55.0	50.0	51.0	
	最小値		35	29	29	
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	p=0.210 [a]
		30-39点	7 (11.1)	52 (9.9)	59 (10.1)	
		40-49点	17 (27.0)	199 (38.0)	216 (36.8)	
		50-59点	21 (33.3)	179 (34.2)	200 (34.1)	
		60点以上	18 (28.6)	93 (17.7)	111 (18.9)	
LSAS-J回避サブ スケール合計点 (開始時)	例数		63	524	587	p=0.106 [b]
	平均値		45.4	43.1	43.4	
	標準偏差		11.29	10.41	10.52	
	最大値		66	70	70	
	中央値		45.0	43.0	44.0	
	最小値		16	16	16	
	例数(%)	29点以下	7 (11.1)	56 (10.7)	63 (10.7)	p=0.171 [a]
		30-39点	11 (17.5)	141 (26.9)	152 (25.9)	
		40-49点	19 (30.2)	176 (33.6)	195 (33.2)	
		50-59点	19 (30.2)	123 (23.5)	142 (24.2)	
		60点以上	7 (11.1)	28 (5.3)	35 (6.0)	

a：Fisherの正確検定

b：t検定

群間(中止例群、非中止例群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-2）

付表 2.7.3.6-20 被験者背景の分布（中止の有無別）（FAS）：MLD5511S31 試験（4/4）

項目		分類	中止例群 (63例)	非中止例群 (524例)	全体 (587例)	p値
CGI-S (開始時)	例数		63	524	587	p=0.937 [b]
	平均値		4.8	4.8	4.8	
	標準偏差		0.71	0.83	0.81	
	最大値		6	7	7	
	中央値		5.0	5.0	5.0	
	最小値		4	4	4	
	例数(%)	3点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.192 [a]
		4点	22 (34.9)	221 (42.2)	243 (41.4)	
		5点	30 (47.6)	177 (33.8)	207 (35.3)	
		6点	11 (17.5)	118 (22.5)	129 (22.0)	
		7点	0 (0.0)	8 (1.5)	8 (1.4)	
MADRS合計点 (開始時)	例数		63	524	587	p=0.011 [b]
	平均値		4.9	3.6	3.7	
	標準偏差		4.49	3.81	3.90	
	最大値		14	14	14	
	中央値		4.0	2.0	2.0	
	最小値		0	0	0	
	例数(%)	4点以下	32 (50.8)	363 (69.3)	395 (67.3)	p=0.012 [a]
		5-9点	19 (30.2)	102 (19.5)	121 (20.6)	
		10-14点	12 (19.0)	59 (11.3)	71 (12.1)	
		15点以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

a：Fisherの正確検定

b：t検定

群間(中止例群、非中止例群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-2）

付表 2.7.3.6-21 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（FAS）
：MLD5511S31 試験（1/4）

項目		分類	早期中止例群[a] (15例)	非早期中止例群[b] (572例)	全体 (587例)	p値
性別	例数(%)	男性	4 (26.7)	256 (44.8)	260 (44.3)	p=0.195 [c]
		女性	11 (73.3)	316 (55.2)	327 (55.7)	
年齢(歳) (同意取得時)	例数		15	572	587	p=0.042 [d]
	平均値		38.1	32.9	33.0	
	標準偏差		9.44	9.74	9.76	
	最大値		57	64	64	
	中央値		38.0	31.0	31.0	
	最小値		25	18	18	
	例数(%)	18-29歳	3 (20.0)	244 (42.7)	247 (42.1)	p=0.145 [c]
		30-39歳	6 (40.0)	183 (32.0)	189 (32.2)	
		40-64歳	6 (40.0)	145 (25.3)	151 (25.7)	
身長(cm) (一次登録時)	例数		15	572	587	p=0.943 [d]
	平均値		163.81	163.97	163.96	
	標準偏差		7.998	8.289	8.275	
	最大値		182.0	188.0	188.0	
	中央値		162.00	164.00	164.00	
	最小値		155.0	140.0	140.0	
体重(kg) (開始時)	例数		15	572	587	p=0.792 [d]
	平均値		57.76	58.59	58.57	
	標準偏差		13.348	12.028	12.052	
	最大値		92.5	116.0	116.0	
	中央値		55.60	56.10	56.10	
	最小値		41.9	35.7	35.7	
	例数(%)	50kg未満	5 (33.3)	144 (25.2)	149 (25.4)	p=0.921 [c]
		50kg以上 60kg未満	5 (33.3)	207 (36.2)	212 (36.1)	
		60kg以上 70kg未満	3 (20.0)	123 (21.5)	126 (21.5)	
		70kg以上	2 (13.3)	98 (17.1)	100 (17.0)	
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		15	572	587	p=0.658 [d]
	平均値		21.28	21.70	21.69	
	標準偏差		3.037	3.589	3.575	
	最大値		27.9	37.9	37.9	
	中央値		21.11	20.92	20.92	
	最小値		17.2	15.0	15.0	
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	9 (60.0)	465 (81.3)	474 (80.7)	p=0.050 [c]
		PM	6 (40.0)	107 (18.7)	113 (19.3)	

a：投与開始1週以内に中止した集団
b：投与開始1週以内に中止しなかった集団
c：Fisherの正確検定
d：t検定
群間(早期中止例群、非早期中止例群)の不均衡の確認
計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-7 より作成）

付表 2.7.3.6-21 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（FAS）
：MLD5511S31 試験（2/4）

項目		分類	早期中止例群[a] (15例)	非早期中止例群[b] (572例)	全体 (587例)	p値
社交不安障害の発症年齢(歳)	例数		15	572	587	p=0.357 [d]
	平均値		20.9	18.7	18.8	
	標準偏差		11.52	9.06	9.13	
	最大値		42	61	61	
	中央値		18.0	16.5	17.0	
	最小値		6	5	5	
	例数(%)	17歳以下	7 (46.7)	308 (53.8)	315 (53.7)	p=0.304 [c]
		18-29歳	4 (26.7)	192 (33.6)	196 (33.4)	
		30-39歳	3 (20.0)	51 (8.9)	54 (9.2)	
		40歳以上	1 (6.7)	21 (3.7)	22 (3.7)	
社交不安障害の罹病期間(年)	例数		15	572	587	p=0.272 [d]
	平均値		17.1	14.2	14.2	
	標準偏差		12.20	10.32	10.37	
	最大値		35	56	56	
	中央値		19.0	12.0	12.0	
	最小値		1	0	0	
	例数(%)	4年以下	4 (26.7)	104 (18.2)	108 (18.4)	p=0.226 [c]
		5-9年	1 (6.7)	112 (19.6)	113 (19.3)	
		10-19年	3 (20.0)	197 (34.4)	200 (34.1)	
		20年以上	7 (46.7)	159 (27.8)	166 (28.3)	
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	例数(%)	なし	8 (53.3)	242 (42.3)	250 (42.6)	p=0.435 [c]
		あり	7 (46.7)	330 (57.7)	337 (57.4)	
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	例数(%)	なし	13 (86.7)	366 (64.0)	379 (64.6)	p=0.099 [c]
		あり	2 (13.3)	206 (36.0)	208 (35.4)	
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	例数(%)	なし	14 (93.3)	548 (95.8)	562 (95.7)	p=0.484 [c]
		あり	1 (6.7)	24 (4.2)	25 (4.3)	
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	15 (100.0)	469 (82.0)	484 (82.5)	p=0.086 [c]
		あり	0 (0.0)	103 (18.0)	103 (17.5)	
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	4 (26.7)	191 (33.4)	195 (33.2)	p=0.783 [c]
		あり	11 (73.3)	381 (66.6)	392 (66.8)	
ひきこもりの有無(一次登録時)	例数(%)	なし	15 (100.0)	564 (98.6)	579 (98.6)	p=1.000 [c]
		あり	0 (0.0)	8 (1.4)	8 (1.4)	

a：投与開始1週以内に中止した集団
b：投与開始1週以内に中止しなかった集団
c：Fisherの正確検定
d：t検定
群間(早期中止例群、非早期中止例群)の不均衡の確認
計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-7 より作成）

付表 2.7.3.6-21 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（FAS）
：MLD5511S31 試験（3/4）

項目		分類	早期中止例群[a] (15例)	非早期中止例群[b] (572例)	全体 (587例)	p値
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		15	572	587	p=0.798 [d]
	平均値		95.6	94.4	94.4	
	標準偏差		17.29	18.18	18.14	
	最大値		117	142	142	
	中央値		103.0	94.0	94.0	
	最小値		72	60	60	
	例数(%)	59点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.233 [c]
		60-79点	4 (26.7)	139 (24.3)	143 (24.4)	
		80-99点	3 (20.0)	203 (35.5)	206 (35.1)	
		100-119点	8 (53.3)	177 (30.9)	185 (31.5)	
		120点以上	0 (0.0)	53 (9.3)	53 (9.0)	
LSAS-J 恐怖感／不安感 サブスケール 合計点 (開始時)	例数		15	572	587	p=0.872 [d]
	平均値		51.4	51.0	51.0	
	標準偏差		8.85	9.09	9.08	
	最大値		70	72	72	
	中央値		52.0	51.0	51.0	
	最小値		39	29	29	
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	p=0.848 [c]
		30-39点	2 (13.3)	57 (10.0)	59 (10.1)	
		40-49点	5 (33.3)	211 (36.9)	216 (36.8)	
		50-59点	6 (40.0)	194 (33.9)	200 (34.1)	
		60点以上	2 (13.3)	109 (19.1)	111 (18.9)	
LSAS-J回避サブ スケール合計点 (開始時)	例数		15	572	587	p=0.763 [d]
	平均値		44.2	43.4	43.4	
	標準偏差		10.19	10.54	10.52	
	最大値		57	70	70	
	中央値		47.0	43.5	44.0	
	最小値		25	16	16	
	例数(%)	29点以下	2 (13.3)	61 (10.7)	63 (10.7)	p=0.632 [c]
		30-39点	3 (20.0)	149 (26.0)	152 (25.9)	
		40-49点	4 (26.7)	191 (33.4)	195 (33.2)	
		50-59点	6 (40.0)	136 (23.8)	142 (24.2)	
		60点以上	0 (0.0)	35 (6.1)	35 (6.0)	

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：Fisherの正確検定

d：t検定

群間(早期中止例群、非早期中止例群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-7 より作成）

付表 2.7.3.6-21 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（FAS）
：MLD5511S31 試験（4/4）

項目		分類	早期中止例群[a] (15例)	非早期中止例群[b] (572例)	全体 (587例)	p値
CGI-S (開始時)	例数		15	572	587	p=0.148 [d]
	平均値		4.5	4.8	4.8	
	標準偏差		0.64	0.82	0.81	
	最大値		6	7	7	
	中央値		4.0	5.0	5.0	
	最小値		4	4	4	
	例数(%)	3点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.441 [c]
		4点	8 (53.3)	235 (41.1)	243 (41.4)	
		5点	6 (40.0)	201 (35.1)	207 (35.3)	
		6点	1 (6.7)	128 (22.4)	129 (22.0)	
		7点	0 (0.0)	8 (1.4)	8 (1.4)	
MADRS合計点 (開始時)	例数		15	572	587	p=0.902 [d]
	平均値		3.6	3.7	3.7	
	標準偏差		3.54	3.92	3.90	
	最大値		11	14	14	
	中央値		3.0	2.0	2.0	
	最小値		0	0	0	
	例数(%)	4点以下	9 (60.0)	386 (67.5)	395 (67.3)	p=0.513 [c]
		5-9点	5 (33.3)	116 (20.3)	121 (20.6)	
		10-14点	1 (6.7)	70 (12.2)	71 (12.1)	
		15点以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：Fisherの正確検定

d：t検定

群間(早期中止例群、非早期中止例群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-7 より作成）

付表 2.7.3.6-22 被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（1/7）

項目		分類	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[a]
			中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	
	例数(%)		21 (10.7)	175 (89.3)	20 (10.1)	178 (89.9)	22 (11.4)	171 (88.6)	63 (10.7)	524 (89.3)	
性別	例数(%)	男性	11 (52.4)	76 (43.4)	6 (30.0)	80 (44.9)	12 (54.5)	75 (43.9)	29 (46.0)	231 (44.1)	p=0.227
		女性	10 (47.6)	99 (56.6)	14 (70.0)	98 (55.1)	10 (45.5)	96 (56.1)	34 (54.0)	293 (55.9)	
年齢(歳) (同意取得時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.667
	平均値		32.3	33.0	33.5	33.6	34.3	32.3	33.3	33.0	
	標準偏差		11.28	9.45	8.27	9.90	11.40	9.73	10.33	9.69	
	最大値		63	61	49	62	57	64	63	64	
	中央値		32.0	31.0	34.0	33.0	30.0	31.0	32.0	31.0	
	最小値		19	18	22	18	20	18	19	18	
	例数(%)	18-29歳	9 (42.9)	74 (42.3)	8 (40.0)	71 (39.9)	10 (45.5)	75 (43.9)	27 (42.9)	220 (42.0)	
		30-39歳	8 (38.1)	54 (30.9)	7 (35.0)	62 (34.8)	3 (13.6)	55 (32.2)	18 (28.6)	171 (32.6)	
		40-64歳	4 (19.0)	47 (26.9)	5 (25.0)	45 (25.3)	9 (40.9)	41 (24.0)	18 (28.6)	133 (25.4)	
身長(cm) (一次登録時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.074
	平均値		163.86	163.85	163.33	164.17	168.47	163.38	165.30	163.80	
	標準偏差		7.545	8.057	8.080	8.443	8.375	8.344	8.226	8.274	
	最大値		178.8	185.0	183.0	188.0	182.0	185.5	183.0	188.0	
	中央値		161.30	163.00	162.95	164.40	168.15	162.00	164.50	163.90	
	最小値		152.0	144.2	148.0	146.2	155.8	140.0	148.0	140.0	

統計モデル：logit(中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a:投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-3、解析結果 2-4 より作成）

付表 2.7.3.6-22 被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（2/7）

項目		分類	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[a]
			中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	
	例数(%)		21 (10.7)	175 (89.3)	20 (10.1)	178 (89.9)	22 (11.4)	171 (88.6)	63 (10.7)	524 (89.3)	
体重(kg) (開始時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.249
	平均値		57.61	58.28	56.89	58.63	63.52	58.48	59.44	58.47	
	標準偏差		11.230	11.881	8.328	11.625	18.312	12.157	13.588	11.864	
	最大値		80.1	93.6	71.8	93.5	109.2	116.0	109.2	116.0	
	中央値		53.00	56.20	55.25	56.90	58.55	55.40	56.50	56.10	
	最小値		44.1	38.6	45.0	35.7	41.9	37.6	41.9	35.7	
	例数(%)	50kg未満	7 (33.3)	47 (26.9)	5 (25.0)	44 (24.7)	5 (22.7)	41 (24.0)	17 (27.0)	132 (25.2)	
		50kg以上 60kg未満	6 (28.6)	60 (34.3)	8 (40.0)	58 (32.6)	8 (36.4)	72 (42.1)	22 (34.9)	190 (36.3)	
		60kg以上 70kg未満	4 (19.0)	42 (24.0)	5 (25.0)	45 (25.3)	4 (18.2)	26 (15.2)	13 (20.6)	113 (21.6)	
		70kg以上	4 (19.0)	26 (14.9)	2 (10.0)	31 (17.4)	5 (22.7)	32 (18.7)	11 (17.5)	89 (17.0)	
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.806
	平均値		21.30	21.59	21.37	21.68	22.17	21.82	21.63	21.69	
	標準偏差		2.758	3.436	3.249	3.531	5.361	3.644	3.948	3.531	
	最大値		27.1	37.4	31.8	32.7	36.8	37.9	36.8	37.9	
	中央値		20.79	20.79	21.07	20.93	20.63	21.04	20.96	20.92	
	最小値		17.8	15.0	17.9	15.0	16.9	15.5	16.9	15.0	
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	19 (90.5)	139 (79.4)	15 (75.0)	149 (83.7)	19 (86.4)	133 (77.8)	53 (84.1)	421 (80.3)	p=0.227
		PM	2 (9.5)	36 (20.6)	5 (25.0)	29 (16.3)	3 (13.6)	38 (22.2)	10 (15.9)	103 (19.7)	

統計モデル：logit(中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a:投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-3、解析結果 2-4 より作成）

付表 2.7.3.6-22 被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（3/7）

項目		分類	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[a]
			中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	
	例数(%)		21 (10.7)	175 (89.3)	20 (10.1)	178 (89.9)	22 (11.4)	171 (88.6)	63 (10.7)	524 (89.3)	
社交不安障害の発症年齢(歳)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.349
	平均値		23.2	18.2	19.1	18.8	19.4	18.7	20.6	18.6	
	標準偏差		12.76	9.00	10.82	8.83	9.30	8.80	11.01	8.86	
	最大値		60	48	49	61	39	51	60	61	
	中央値		22.0	16.0	17.0	17.0	17.0	17.0	18.0	16.0	
	最小値		10	5	8	5	6	5	6	5	
	例数(%)	17歳以下	9 (42.9)	101 (57.7)	11 (55.0)	97 (54.5)	11 (50.0)	86 (50.3)	31 (49.2)	284 (54.2)	
		18-29歳	8 (38.1)	49 (28.0)	6 (30.0)	62 (34.8)	8 (36.4)	63 (36.8)	22 (34.9)	174 (33.2)	
		30-39歳	2 (9.5)	18 (10.3)	1 (5.0)	13 (7.3)	3 (13.6)	17 (9.9)	6 (9.5)	48 (9.2)	
		40歳以上	2 (9.5)	7 (4.0)	2 (10.0)	6 (3.4)	0 (0.0)	5 (2.9)	4 (6.3)	18 (3.4)	
社交不安障害の罹病期間(年)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.079
	平均値		9.0	14.8	14.4	14.8	14.9	13.6	12.8	14.4	
	標準偏差		7.50	10.65	9.28	10.17	12.26	10.39	10.13	10.40	
	最大値		32	49	27	46	40	56	40	56	
	中央値		7.0	12.0	14.5	14.0	9.0	11.0	8.0	12.0	
	最小値		0	0	0	0	2	0	0	0	
	例数(%)	4年以下	4 (19.0)	29 (16.6)	4 (20.0)	32 (18.0)	4 (18.2)	35 (20.5)	12 (19.0)	96 (18.3)	
		5-9年	11 (52.4)	28 (16.0)	3 (15.0)	33 (18.5)	7 (31.8)	31 (18.1)	21 (33.3)	92 (17.6)	
		10-19年	4 (19.0)	68 (38.9)	5 (25.0)	56 (31.5)	4 (18.2)	63 (36.8)	13 (20.6)	187 (35.7)	
		20年以上	2 (9.5)	50 (28.6)	8 (40.0)	57 (32.0)	7 (31.8)	42 (24.6)	17 (27.0)	149 (28.4)	
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	例数(%)	なし	6 (28.6)	78 (44.6)	9 (45.0)	73 (41.0)	11 (50.0)	73 (42.7)	26 (41.3)	224 (42.7)	p=0.299
		あり	15 (71.4)	97 (55.4)	11 (55.0)	105 (59.0)	11 (50.0)	98 (57.3)	37 (58.7)	300 (57.3)	

統計モデル：logit(中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a:投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-3、解析結果 2-4 より作成）

付表 2.7.3.6-22 被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（4/7）

項目		分類	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[a]
			中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	
	例数(%)		21 (10.7)	175 (89.3)	20 (10.1)	178 (89.9)	22 (11.4)	171 (88.6)	63 (10.7)	524 (89.3)	
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	例数(%)	なし	13 (61.9)	118 (67.4)	15 (75.0)	105 (59.0)	14 (63.6)	114 (66.7)	42 (66.7)	337 (64.3)	p=0.343
		あり	8 (38.1)	57 (32.6)	5 (25.0)	73 (41.0)	8 (36.4)	57 (33.3)	21 (33.3)	187 (35.7)	
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	例数(%)	なし	20 (95.2)	168 (96.0)	19 (95.0)	173 (97.2)	22 (100.0)	160 (93.6)	61 (96.8)	501 (95.6)	p=0.965
		あり	1 (4.8)	7 (4.0)	1 (5.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	11 (6.4)	2 (3.2)	23 (4.4)	
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	17 (81.0)	151 (86.3)	16 (80.0)	146 (82.0)	19 (86.4)	135 (78.9)	52 (82.5)	432 (82.4)	p=0.570
		あり	4 (19.0)	24 (13.7)	4 (20.0)	32 (18.0)	3 (13.6)	36 (21.1)	11 (17.5)	92 (17.6)	
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	9 (42.9)	62 (35.4)	5 (25.0)	56 (31.5)	7 (31.8)	56 (32.7)	21 (33.3)	174 (33.2)	p=0.670
		あり	12 (57.1)	113 (64.6)	15 (75.0)	122 (68.5)	15 (68.2)	115 (67.3)	42 (66.7)	350 (66.8)	
ひきこもりの有無(一次登録時)	例数(%)	なし	21 (100.0)	170 (97.1)	20 (100.0)	176 (98.9)	22 (100.0)	170 (99.4)	63 (100.0)	516 (98.5)	p=1.000
		あり	0 (0.0)	5 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (1.5)	

統計モデル：logit(中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a:投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-3、解析結果 2-4 より作成）

付表 2.7.3.6-22 被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（5/7）

項目		分類	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[a]
			中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	
	例数(%)		21 (10.7)	175 (89.3)	20 (10.1)	178 (89.9)	22 (11.4)	171 (88.6)	63 (10.7)	524 (89.3)	
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.075
	平均値		100.6	94.7	104.7	93.4	91.4	93.6	98.7	93.9	
	標準偏差		19.98	18.25	16.64	18.03	18.31	17.76	18.95	17.99	
	最大値		131	133	131	142	127	136	131	142	
	中央値		108.0	94.0	106.5	94.0	89.0	92.0	98.0	93.0	
	最小値		62	61	72	60	61	61	61	60	
	例数(%)	59点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		60-79点	4 (19.0)	42 (24.0)	2 (10.0)	42 (23.6)	6 (27.3)	47 (27.5)	12 (19.0)	131 (25.0)	
		80-99点	5 (23.8)	63 (36.0)	5 (25.0)	68 (38.2)	10 (45.5)	55 (32.2)	20 (31.7)	186 (35.5)	
		100-119点	9 (42.9)	53 (30.3)	9 (45.0)	53 (29.8)	4 (18.2)	57 (33.3)	22 (34.9)	163 (31.1)	
		120点以上	3 (14.3)	17 (9.7)	4 (20.0)	15 (8.4)	2 (9.1)	12 (7.0)	9 (14.3)	44 (8.4)	
LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点 (開始時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.286
	平均値		53.5	51.1	55.8	50.6	50.7	50.5	53.3	50.8	
	標準偏差		10.43	8.92	8.37	9.28	8.64	8.91	9.28	9.03	
	最大値		72	72	70	72	66	71	72	72	
	中央値		56.0	49.0	56.5	50.5	50.0	51.0	55.0	50.0	
	最小値		35	32	43	29	39	30	35	29	
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	
		30-39点	4 (19.0)	13 (7.4)	0 (0.0)	21 (11.8)	3 (13.6)	18 (10.5)	7 (11.1)	52 (9.9)	
		40-49点	3 (14.3)	75 (42.9)	6 (30.0)	60 (33.7)	8 (36.4)	64 (37.4)	17 (27.0)	199 (38.0)	
		50-59点	8 (38.1)	48 (27.4)	7 (35.0)	67 (37.6)	6 (27.3)	64 (37.4)	21 (33.3)	179 (34.2)	
		60点以上	6 (28.6)	39 (22.3)	7 (35.0)	29 (16.3)	5 (22.7)	25 (14.6)	18 (28.6)	93 (17.7)	

統計モデル：logit(中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a:投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-3、解析結果 2-4 より作成）

付表 2.7.3.6-22 被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（6/7）

項目		分類	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[a]
			中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	
	例数(%)		21 (10.7)	175 (89.3)	20 (10.1)	178 (89.9)	22 (11.4)	171 (88.6)	63 (10.7)	524 (89.3)	
LSAS-J回避サブスケール合計点 (開始時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.034
	平均値		47.0	43.5	49.0	42.8	40.6	43.1	45.4	43.1	
	標準偏差		10.68	10.63	10.01	10.34	11.77	10.31	11.29	10.41	
	最大値		65	63	66	70	65	68	66	70	
	中央値		50.0	44.0	49.5	42.5	40.0	43.0	45.0	43.0	
	最小値		27	17	28	16	16	18	16	16	
	例数(%)	29点以下	2 (9.5)	24 (13.7)	1 (5.0)	19 (10.7)	4 (18.2)	13 (7.6)	7 (11.1)	56 (10.7)	
		30-39点	3 (14.3)	36 (20.6)	3 (15.0)	48 (27.0)	5 (22.7)	57 (33.3)	11 (17.5)	141 (26.9)	
		40-49点	5 (23.8)	60 (34.3)	6 (30.0)	63 (35.4)	8 (36.4)	53 (31.0)	19 (30.2)	176 (33.6)	
		50-59点	9 (42.9)	45 (25.7)	7 (35.0)	41 (23.0)	3 (13.6)	37 (21.6)	19 (30.2)	123 (23.5)	
		60点以上	2 (9.5)	10 (5.7)	3 (15.0)	7 (3.9)	2 (9.1)	11 (6.4)	7 (11.1)	28 (5.3)	
CGI-S (開始時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.203
	平均値		4.9	4.8	5.0	4.8	4.6	4.9	4.8	4.8	
	標準偏差		0.70	0.79	0.76	0.86	0.66	0.82	0.71	0.83	
	最大値		6	7	6	7	6	7	6	7	
	中央値		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
	最小値		4	4	4	4	4	4	4	4	
	例数(%)	3点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		4点	6 (28.6)	78 (44.6)	6 (30.0)	81 (45.5)	10 (45.5)	62 (36.3)	22 (34.9)	221 (42.2)	
		5点	11 (52.4)	60 (34.3)	9 (45.0)	51 (28.7)	10 (45.5)	66 (38.6)	30 (47.6)	177 (33.8)	
		6点	4 (19.0)	36 (20.6)	5 (25.0)	43 (24.2)	2 (9.1)	39 (22.8)	11 (17.5)	118 (22.5)	
		7点	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	4 (2.3)	0 (0.0)	8 (1.5)	

統計モデル：logit(中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a:投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-3、解析結果 2-4 より作成）

付表 2.7.3.6-22 被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（7/7）

項目		分類	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[a]
			中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	中止例群	非中止例群	
	例数(%)		21 (10.7)	175 (89.3)	20 (10.1)	178 (89.9)	22 (11.4)	171 (88.6)	63 (10.7)	524 (89.3)	
MADRS合計点 (開始時)	例数		21	175	20	178	22	171	63	524	p=0.458
	平均値		5.7	3.4	4.5	3.5	4.5	3.9	4.9	3.6	
	標準偏差		5.18	3.71	4.24	3.89	4.09	3.82	4.49	3.81	
	最大値		14	14	13	14	14	14	14	14	
	中央値		5.0	2.0	3.0	2.0	4.5	3.0	4.0	2.0	
	最小値		0	0	0	0	0	0	0	0	
	例数(%)	4点以下	10 (47.6)	123 (70.3)	11 (55.0)	125 (70.2)	11 (50.0)	115 (67.3)	32 (50.8)	363 (69.3)	
		5-9点	5 (23.8)	36 (20.6)	5 (25.0)	33 (18.5)	9 (40.9)	33 (19.3)	19 (30.2)	102 (19.5)	
		10-14点	6 (28.6)	16 (9.1)	4 (20.0)	20 (11.2)	2 (9.1)	23 (13.5)	12 (19.0)	59 (11.3)	
		15点以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

統計モデル：logit(中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a: 投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-3、解析結果 2-4 より作成）

付表 2.7.3.6-23 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）: MLD5511S31 試験（1/7）

項目		分類	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[c]
			早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	
	例数(%)		1 (0.5)	195 (99.5)	9 (4.5)	189 (95.5)	5 (2.6)	188 (97.4)	15 (2.6)	572 (97.4)	
性別	例数(%)	男性	0 (0.0)	87 (44.6)	3 (33.3)	83 (43.9)	1 (20.0)	86 (45.7)	4 (26.7)	256 (44.8)	p=0.848
		女性	1 (100.0)	108 (55.4)	6 (66.7)	106 (56.1)	4 (80.0)	102 (54.3)	11 (73.3)	316 (55.2)	
年齢(歳) (同意取得時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.268
	平均値		35.0	33.0	35.0	33.5	44.2	32.2	38.1	32.9	
	標準偏差		-	9.66	6.98	9.85	11.99	9.71	9.44	9.74	
	最大値		35	63	46	62	57	64	57	64	
	中央値		35.0	31.0	36.0	33.0	48.0	30.0	38.0	31.0	
	最小値		35	18	25	18	25	18	25	18	
	例数(%)	18-29歳	0 (0.0)	83 (42.6)	2 (22.2)	77 (40.7)	1 (20.0)	84 (44.7)	3 (20.0)	244 (42.7)	
		30-39歳	1 (100.0)	61 (31.3)	5 (55.6)	64 (33.9)	0 (0.0)	58 (30.9)	6 (40.0)	183 (32.0)	
		40-64歳	0 (0.0)	51 (26.2)	2 (22.2)	48 (25.4)	4 (80.0)	46 (24.5)	6 (40.0)	145 (25.3)	
身長(cm) (一次登録時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.525
	平均値		155.00	163.89	165.08	164.04	163.30	163.98	163.81	163.97	
	標準偏差		-	7.980	6.138	8.493	11.190	8.437	7.998	8.289	
	最大値		155.0	185.0	177.5	188.0	182.0	185.5	182.0	188.0	
	中央値		155.00	162.70	165.10	164.20	157.00	163.40	162.00	164.00	
	最小値		155.0	144.2	157.0	146.2	155.8	140.0	155.0	140.0	

統計モデル：logit(投与開始1週以内の中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-8、解析結果 2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-23 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（2/7）

項目		分類	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[c]
			早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	
	例数(%)		1 (0.5)	195 (99.5)	9 (4.5)	189 (95.5)	5 (2.6)	188 (97.4)	15 (2.6)	572 (97.4)	
体重(kg) (開始時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.607
	平均値		48.80	58.26	59.72	58.39	56.02	59.14	57.76	58.59	
	標準偏差		-	11.798	8.476	11.463	21.152	12.838	13.348	12.028	
	最大値		48.8	93.6	70.5	93.5	92.5	116.0	92.5	116.0	
	中央値		48.80	56.20	58.60	56.20	48.10	55.90	55.60	56.10	
	最小値		48.8	38.6	48.5	35.7	41.9	37.6	41.9	35.7	
	例数(%)	50kg未満	1 (100.0)	53 (27.2)	1 (11.1)	48 (25.4)	3 (60.0)	43 (22.9)	5 (33.3)	144 (25.2)	
		50kg以上 60kg未満	0 (0.0)	66 (33.8)	4 (44.4)	62 (32.8)	1 (20.0)	79 (42.0)	5 (33.3)	207 (36.2)	
		60kg以上 70kg未満	0 (0.0)	46 (23.6)	3 (33.3)	47 (24.9)	0 (0.0)	30 (16.0)	3 (20.0)	123 (21.5)	
		70kg以上	0 (0.0)	30 (15.4)	1 (11.1)	32 (16.9)	1 (20.0)	36 (19.1)	2 (13.3)	98 (17.1)	
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.685
	平均値		20.31	21.57	21.86	21.63	20.44	21.89	21.28	21.70	
	標準偏差		-	3.372	2.352	3.546	4.399	3.853	3.037	3.589	
	最大値		20.3	37.4	25.9	32.7	27.9	37.9	27.9	37.9	
	中央値		20.31	20.79	21.53	20.90	19.51	21.04	21.11	20.92	
	最小値		20.3	15.0	18.1	15.0	17.2	15.5	17.2	15.0	
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	1 (100.0)	157 (80.5)	4 (44.4)	160 (84.7)	4 (80.0)	148 (78.7)	9 (60.0)	465 (81.3)	p=0.320
		PM	0 (0.0)	38 (19.5)	5 (55.6)	29 (15.3)	1 (20.0)	40 (21.3)	6 (40.0)	107 (18.7)	

統計モデル：logit(投与開始1週以内の中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-8、解析結果 2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-23 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（3/7）

項目		分類	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[c]
			早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	
	例数(%)		1 (0.5)	195 (99.5)	9 (4.5)	189 (95.5)	5 (2.6)	188 (97.4)	15 (2.6)	572 (97.4)	
社交不安障害の発症年齢(歳)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.541
	平均値		34.0	18.7	20.2	18.8	19.6	18.7	20.9	18.7	
	標準偏差		-	9.52	11.28	8.93	12.80	8.75	11.52	9.06	
	最大値		34	60	42	61	39	51	42	61	
	中央値		34.0	16.0	18.0	17.0	15.0	17.5	18.0	16.5	
	最小値		34	5	8	5	6	5	6	5	
	例数(%)	17歳以下	0 (0.0)	110 (56.4)	4 (44.4)	104 (55.0)	3 (60.0)	94 (50.0)	7 (46.7)	308 (53.8)	
		18-29歳	0 (0.0)	57 (29.2)	3 (33.3)	65 (34.4)	1 (20.0)	70 (37.2)	4 (26.7)	192 (33.6)	
		30-39歳	1 (100.0)	19 (9.7)	1 (11.1)	13 (6.9)	1 (20.0)	19 (10.1)	3 (20.0)	51 (8.9)	
		40歳以上	0 (0.0)	9 (4.6)	1 (11.1)	7 (3.7)	0 (0.0)	5 (2.7)	1 (6.7)	21 (3.7)	
社交不安障害の罹病期間(年)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.182
	平均値		1.0	14.3	14.8	14.7	24.6	13.5	17.1	14.2	
	標準偏差		-	10.48	9.65	10.10	13.69	10.39	12.20	10.32	
	最大値		1	49	27	46	35	56	35	56	
	中央値		1.0	12.0	15.0	14.0	32.0	11.0	19.0	12.0	
	最小値		1	0	2	0	3	0	1	0	
	例数(%)	4年以下	1 (100.0)	32 (16.4)	2 (22.2)	34 (18.0)	1 (20.0)	38 (20.2)	4 (26.7)	104 (18.2)	
		5-9年	0 (0.0)	39 (20.0)	1 (11.1)	35 (18.5)	0 (0.0)	38 (20.2)	1 (6.7)	112 (19.6)	
		10-19年	0 (0.0)	72 (36.9)	2 (22.2)	59 (31.2)	1 (20.0)	66 (35.1)	3 (20.0)	197 (34.4)	
		20年以上	0 (0.0)	52 (26.7)	4 (44.4)	61 (32.3)	3 (60.0)	46 (24.5)	7 (46.7)	159 (27.8)	
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	例数(%)	なし	1 (100.0)	83 (42.6)	4 (44.4)	78 (41.3)	3 (60.0)	81 (43.1)	8 (53.3)	242 (42.3)	p=0.890
		あり	0 (0.0)	112 (57.4)	5 (55.6)	111 (58.7)	2 (40.0)	107 (56.9)	7 (46.7)	330 (57.7)	

統計モデル：logit(投与開始1週以内の中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-8、解析結果 2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-23 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（4/7）

項目		分類	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[c]
			早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	
	例数(%)		1 (0.5)	195 (99.5)	9 (4.5)	189 (95.5)	5 (2.6)	188 (97.4)	15 (2.6)	572 (97.4)	
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	例数(%)	なし	1 (100.0)	130 (66.7)	7 (77.8)	113 (59.8)	5 (100.0)	123 (65.4)	13 (86.7)	366 (64.0)	p=0.999
		あり	0 (0.0)	65 (33.3)	2 (22.2)	76 (40.2)	0 (0.0)	65 (34.6)	2 (13.3)	206 (36.0)	
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	例数(%)	なし	1 (100.0)	187 (95.9)	8 (88.9)	184 (97.4)	5 (100.0)	177 (94.1)	14 (93.3)	548 (95.8)	p=0.998
		あり	0 (0.0)	8 (4.1)	1 (11.1)	5 (2.6)	0 (0.0)	11 (5.9)	1 (6.7)	24 (4.2)	
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	1 (100.0)	167 (85.6)	9 (100.0)	153 (81.0)	5 (100.0)	149 (79.3)	15 (100.0)	469 (82.0)	p=1.000
		あり	0 (0.0)	28 (14.4)	0 (0.0)	36 (19.0)	0 (0.0)	39 (20.7)	0 (0.0)	103 (18.0)	
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	1 (100.0)	70 (35.9)	3 (33.3)	58 (30.7)	0 (0.0)	63 (33.5)	4 (26.7)	191 (33.4)	p=0.998
		あり	0 (0.0)	125 (64.1)	6 (66.7)	131 (69.3)	5 (100.0)	125 (66.5)	11 (73.3)	381 (66.6)	
ひきこもりの有無(一次登録時)	例数(%)	なし	1 (100.0)	190 (97.4)	9 (100.0)	187 (98.9)	5 (100.0)	187 (99.5)	15 (100.0)	564 (98.6)	p=1.000
		あり	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	8 (1.4)	

統計モデル：logit(投与開始1週以内の中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-8、解析結果 2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-23 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（5/7）

項目		分類	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[c]
			早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	
	例数(%)		1 (0.5)	195 (99.5)	9 (4.5)	189 (95.5)	5 (2.6)	188 (97.4)	15 (2.6)	572 (97.4)	
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.317
	平均値		112.0	95.2	99.4	94.3	85.4	93.6	95.6	94.4	
	標準偏差		-	18.49	15.55	18.29	18.24	17.78	17.29	18.18	
	最大値		112	133	117	142	116	136	117	142	
	中央値		112.0	94.0	104.0	95.0	78.0	91.5	103.0	94.0	
	最小値		112	61	72	60	72	61	72	60	
	例数(%)	59点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		60-79点	0 (0.0)	46 (23.6)	1 (11.1)	43 (22.8)	3 (60.0)	50 (26.6)	4 (26.7)	139 (24.3)	
		80-99点	0 (0.0)	68 (34.9)	2 (22.2)	71 (37.6)	1 (20.0)	64 (34.0)	3 (20.0)	203 (35.5)	
		100-119点	1 (100.0)	61 (31.3)	6 (66.7)	56 (29.6)	1 (20.0)	60 (31.9)	8 (53.3)	177 (30.9)	
		120点以上	0 (0.0)	20 (10.3)	0 (0.0)	19 (10.1)	0 (0.0)	14 (7.4)	0 (0.0)	53 (9.3)	
LSAS-J 恐怖感／不安感 サブスケール 合計点 (開始時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.467
	平均値		56.0	51.4	53.3	51.0	47.0	50.6	51.4	51.0	
	標準偏差		-	9.11	8.12	9.36	10.22	8.83	8.85	9.09	
	最大値		56	72	70	72	64	71	70	72	
	中央値		56.0	50.0	55.0	51.0	46.0	51.0	52.0	51.0	
	最小値		56	32	43	29	39	30	39	29	
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	
		30-39点	0 (0.0)	17 (8.7)	0 (0.0)	21 (11.1)	2 (40.0)	19 (10.1)	2 (13.3)	57 (10.0)	
		40-49点	0 (0.0)	78 (40.0)	3 (33.3)	63 (33.3)	2 (40.0)	70 (37.2)	5 (33.3)	211 (36.9)	
		50-59点	1 (100.0)	55 (28.2)	5 (55.6)	69 (36.5)	0 (0.0)	70 (37.2)	6 (40.0)	194 (33.9)	
		60点以上	0 (0.0)	45 (23.1)	1 (11.1)	35 (18.5)	1 (20.0)	29 (15.4)	2 (13.3)	109 (19.1)	

統計モデル：logit(投与開始1週以内の中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-8、解析結果 2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-23 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（6/7）

項目		分類	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[c]
			早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	
	例数(%)		1 (0.5)	195 (99.5)	9 (4.5)	189 (95.5)	5 (2.6)	188 (97.4)	15 (2.6)	572 (97.4)	
LSAS-J回避サブスケール合計点 (開始時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.284
	平均値		56.0	43.9	46.1	43.3	38.4	43.0	44.2	43.4	
	標準偏差		-	10.65	9.47	10.50	9.96	10.49	10.19	10.54	
	最大値		56	65	57	70	52	68	57	70	
	中央値		56.0	44.0	47.0	43.0	39.0	42.0	47.0	43.5	
	最小値		56	17	28	16	25	16	25	16	
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	26 (13.3)	1 (11.1)	19 (10.1)	1 (20.0)	16 (8.5)	2 (13.3)	61 (10.7)	
		30-39点	0 (0.0)	39 (20.0)	1 (11.1)	50 (26.5)	2 (40.0)	60 (31.9)	3 (20.0)	149 (26.0)	
		40-49点	0 (0.0)	65 (33.3)	3 (33.3)	66 (34.9)	1 (20.0)	60 (31.9)	4 (26.7)	191 (33.4)	
		50-59点	1 (100.0)	53 (27.2)	4 (44.4)	44 (23.3)	1 (20.0)	39 (20.7)	6 (40.0)	136 (23.8)	
		60点以上	0 (0.0)	12 (6.2)	0 (0.0)	10 (5.3)	0 (0.0)	13 (6.9)	0 (0.0)	35 (6.1)	
CGI-S (開始時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.746
	平均値		5.0	4.8	4.4	4.9	4.6	4.9	4.5	4.8	
	標準偏差		-	0.78	0.53	0.86	0.89	0.81	0.64	0.82	
	最大値		5	7	5	7	6	7	6	7	
	中央値		5.0	5.0	4.0	5.0	4.0	5.0	4.0	5.0	
	最小値		5	4	4	4	4	4	4	4	
	例数(%)	3点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		4点	0 (0.0)	84 (43.1)	5 (55.6)	82 (43.4)	3 (60.0)	69 (36.7)	8 (53.3)	235 (41.1)	
		5点	1 (100.0)	70 (35.9)	4 (44.4)	56 (29.6)	1 (20.0)	75 (39.9)	6 (40.0)	201 (35.1)	
		6点	0 (0.0)	40 (20.5)	0 (0.0)	48 (25.4)	1 (20.0)	40 (21.3)	1 (6.7)	128 (22.4)	
		7点	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	8 (1.4)	

統計モデル：logit(投与開始1週以内の中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

c：投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-8、解析結果 2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-23 被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験（7/7）

項目		分類	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[c]
			早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	早期中止例群[a]	非早期中止例群[b]	
	例数(%)		1 (0.5)	195 (99.5)	9 (4.5)	189 (95.5)	5 (2.6)	188 (97.4)	15 (2.6)	572 (97.4)	
MADRS合計点 (開始時)	例数		1	195	9	189	5	188	15	572	p=0.988
	平均値		0.0	3.6	3.8	3.6	4.0	3.9	3.6	3.7	
	標準偏差		-	3.95	3.80	3.94	3.39	3.86	3.54	3.92	
	最大値		0	14	11	14	8	14	11	14	
	中央値		0.0	2.0	3.0	2.0	5.0	3.0	3.0	2.0	
	最小値		0	0	0	0	0	0	0	0	
	例数(%)	4点以下	1 (100.0)	132 (67.7)	6 (66.7)	130 (68.8)	2 (40.0)	124 (66.0)	9 (60.0)	386 (67.5)	
		5-9点	0 (0.0)	41 (21.0)	2 (22.2)	36 (19.0)	3 (60.0)	39 (20.7)	5 (33.3)	116 (20.3)	
		10-14点	0 (0.0)	22 (11.3)	1 (11.1)	23 (12.2)	0 (0.0)	25 (13.3)	1 (6.7)	70 (12.2)	
		15点以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

統計モデル：logit(投与開始1週以内の中止の有無)=β_0 (切片)+β_1 (投与群)+β_2 (被験者背景)+ β_3 (投与群と被験者背景の交互作用)

a：投与開始1週以内に中止した集団

b：投与開始1週以内に中止しなかった集団

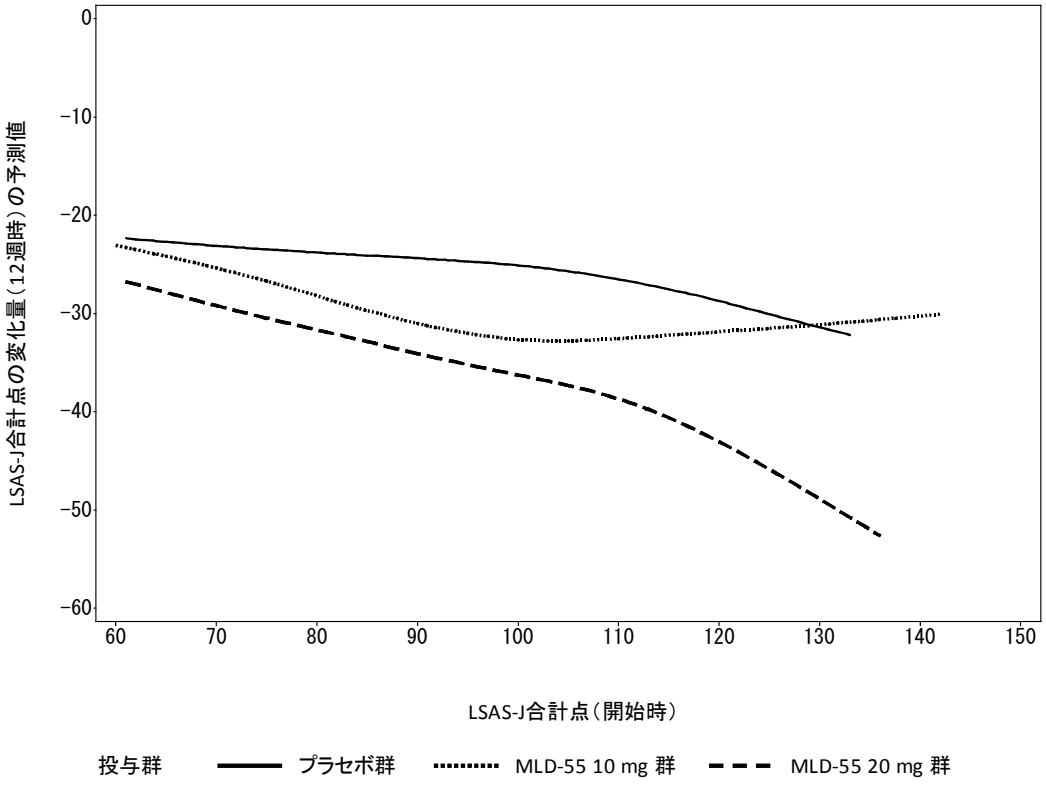
c：投与群と被験者背景の交互作用のp値

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 2-8、解析結果 2-9 より作成）

付表 2.7.3.6-24 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 LSAS-J 合計点別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

項目	分類	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
LSAS-J合計点(開始時)	60-79点	プラセボ群	42	-22.8	17.71	-58	-27.0	18
		MLD-55 10 mg 群	42	-22.2	16.76	-70	-22.5	3
		MLD-55 20 mg 群	47	-30.6	18.00	-67	-30.0	9
	80-99点	プラセボ群	63	-25.1	20.66	-66	-25.0	16
		MLD-55 10 mg 群	67	-31.7	20.37	-80	-32.0	6
		MLD-55 20 mg 群	55	-34.4	23.07	-85	-32.0	12
	100-119点	プラセボ群	53	-24.8	22.43	-77	-20.0	22
		MLD-55 10 mg 群	53	-33.6	27.58	-92	-31.0	11
		MLD-55 20 mg 群	57	-35.8	28.23	-96	-28.0	4
	120点以上	プラセボ群	17	-34.1	26.20	-97	-35.0	0
		MLD-55 10 mg 群	15	-32.6	21.61	-76	-31.0	1
		MLD-55 20 mg 群	12	-54.8	34.40	-96	-61.0	4

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9 より作成）



（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-8）

付図 2.7.3.6-3 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（自由度：2）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

付表 2.7.3.6-25 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する開始時 LSAS-J 合計点の固定効果（傾き）のプラセボ群との差（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験

投与群	推定値[a]	両側95%信頼区間		t検定	
		下限値	上限値	t値	p値
MLD-55 10 mg 群	0.02	-0.24	0.27	0.13	0.893
MLD-55 20 mg 群	-0.23	-0.48	0.03	-1.73	0.083

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量(12 週時)= β_0 (投与群)
+ β_1 (LSAS-J 合計点(開始時)と投与群の交互作用) + 誤差{正規分布}
a： 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する開始時 LSAS-J 合計点の固定効果(傾き)のプラセボ群との差
（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-7 より作成）

付表 2.7.3.6-26 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する開始時 LSAS-J 合計点の固定効果（傾き）のプラセボ群との差（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

投与群	推定値[a]	両側95%信頼区間		t検定	
		下限値	上限値	t値	p値
MLD-55 10 mg 群	-0.02	-0.28	0.24	-0.16	0.871
MLD-55 20 mg 群	-0.17	-0.44	0.10	-1.24	0.214

統計モデル：LSAS-J 合計点の変化量(12 週時) = β0 (投与群)
+ β1 (LSAS-J 合計点(開始時)と投与群の交互作用) + 誤差{正規分布}
a： 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する開始時 LSAS-J 合計点の固定効果(傾き)のプラセボ群との差
（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-7 より作成）

付表 2.7.3.6-27 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 CGI-S 別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験

項目	分類	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
CGI-S (開始時)	4点	プラセボ群	78	-21.7	19.00	-67	-21.5	18
		MLD-55 10 mg 群	81	-29.8	21.21	-92	-26.0	6
		MLD-55 20 mg 群	62	-30.8	20.65	-96	-30.0	9
	5点	プラセボ群	60	-26.8	21.01	-77	-27.0	22
		MLD-55 10 mg 群	50	-34.6	23.65	-86	-31.5	11
		MLD-55 20 mg 群	66	-38.0	25.64	-96	-36.0	12
	6点	プラセボ群	36	-30.9	24.98	-97	-30.5	4
		MLD-55 10 mg 群	43	-25.8	22.23	-80	-22.0	8
		MLD-55 20 mg 群	39	-38.1	30.24	-93	-32.0	4
	7点	プラセボ群	1	-13.0	-	-13	-13.0	-13
		MLD-55 10 mg 群	3	-23.3	34.65	-63	-8.0	1
		MLD-55 20 mg 群	4	-32.0	21.31	-58	-31.5	-7

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-9 より作成）

付表 2.7.3.6-28 被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験（1/7）

項目		分類	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)	
			重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群
	例数(%)		32 (16.3)	164 (83.7)	38 (19.2)	160 (80.8)	33 (17.1)	160 (82.9)	103 (17.5)	484 (82.5)
性別	例数(%)	男性	12 (37.5)	75 (45.7)	13 (34.2)	73 (45.6)	12 (36.4)	75 (46.9)	37 (35.9)	223 (46.1)
		女性	20 (62.5)	89 (54.3)	25 (65.8)	87 (54.4)	21 (63.6)	85 (53.1)	66 (64.1)	261 (53.9)
年齢(歳) (同意取得時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		32.3	33.1	31.1	34.2	34.3	32.1	32.5	33.1
	標準偏差		10.63	9.46	9.17	9.79	12.63	9.27	10.81	9.52
	最大値		56	63	53	62	64	62	64	63
	中央値		30.0	31.0	28.5	34.0	33.0	30.5	30.0	32.0
	最小値		18	18	18	18	19	18	18	18
	例数(%)	18-29歳	15 (46.9)	68 (41.5)	20 (52.6)	59 (36.9)	15 (45.5)	70 (43.8)	50 (48.5)	197 (40.7)
		30-39歳	9 (28.1)	53 (32.3)	11 (28.9)	58 (36.3)	8 (24.2)	50 (31.3)	28 (27.2)	161 (33.3)
		40-64歳	8 (25.0)	43 (26.2)	7 (18.4)	43 (26.9)	10 (30.3)	40 (25.0)	25 (24.3)	126 (26.0)
身長(cm) (一次登録時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		163.18	163.98	163.25	164.28	163.16	164.13	163.20	164.13
	標準偏差		9.318	7.724	7.982	8.497	10.037	8.152	9.006	8.111
	最大値		185.0	180.3	182.7	188.0	182.0	185.5	185.0	188.0
	中央値		162.00	162.60	164.00	164.40	161.80	164.65	162.70	164.00
	最小値		146.0	144.2	148.0	146.2	140.0	148.0	140.0	144.2

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-12）

付表 2.7.3.6-28 被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験（2/7）

項目		分類	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)	
			重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群
	例数(%)		32 (16.3)	164 (83.7)	38 (19.2)	160 (80.8)	33 (17.1)	160 (82.9)	103 (17.5)	484 (82.5)
体重(kg) (開始時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		56.35	58.58	59.22	58.27	58.42	59.19	58.07	58.68
	標準偏差		9.654	12.152	11.174	11.395	13.673	12.949	11.564	12.162
	最大値		85.8	93.6	93.5	92.6	96.7	116.0	96.7	116.0
	中央値		54.35	56.30	58.05	56.15	56.30	55.65	56.20	56.10
	最小値		40.3	38.6	42.6	35.7	37.6	38.2	37.6	35.7
	例数(%)	50kg未満	8 (25.0)	46 (28.0)	8 (21.1)	41 (25.6)	9 (27.3)	37 (23.1)	25 (24.3)	124 (25.6)
		50kg以上 60kg未満	14 (43.8)	52 (31.7)	12 (31.6)	54 (33.8)	14 (42.4)	66 (41.3)	40 (38.8)	172 (35.5)
		60kg以上 70kg未満	7 (21.9)	39 (23.8)	12 (31.6)	38 (23.8)	3 (9.1)	27 (16.9)	22 (21.4)	104 (21.5)
		70kg以上	3 (9.4)	27 (16.5)	6 (15.8)	27 (16.9)	7 (21.2)	30 (18.8)	16 (15.5)	84 (17.4)
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		21.11	21.65	22.20	21.51	21.88	21.85	21.76	21.67
	標準偏差		2.710	3.478	3.729	3.438	4.396	3.757	3.681	3.555
	最大値		29.7	37.4	32.7	31.8	36.8	37.9	36.8	37.9
	中央値		20.89	20.79	21.14	20.98	20.43	21.04	20.90	20.95
	最小値		15.0	16.2	15.6	15.0	15.8	15.5	15.0	15.0
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	25 (78.1)	133 (81.1)	31 (81.6)	133 (83.1)	27 (81.8)	125 (78.1)	83 (80.6)	391 (80.8)
		PM	7 (21.9)	31 (18.9)	7 (18.4)	27 (16.9)	6 (18.2)	35 (21.9)	20 (19.4)	93 (19.2)

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-12）

付表 2.7.3.6-28 被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験（3/7）

項目		分類	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)	
			重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群
	例数(%)		32 (16.3)	164 (83.7)	38 (19.2)	160 (80.8)	33 (17.1)	160 (82.9)	103 (17.5)	484 (82.5)
社交不安障害の発症年齢(歳)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		17.8	19.0	17.2	19.2	17.8	18.9	17.6	19.0
	標準偏差		9.11	9.66	8.27	9.17	9.61	8.68	8.90	9.17
	最大値		42	60	45	61	47	51	47	61
	中央値		14.5	16.5	15.0	17.0	14.0	18.0	15.0	17.0
	最小値		6	5	8	5	5	5	5	5
	例数(%)	17歳以下	22 (68.8)	88 (53.7)	23 (60.5)	85 (53.1)	19 (57.6)	78 (48.8)	64 (62.1)	251 (51.9)
		18-29歳	5 (15.6)	52 (31.7)	11 (28.9)	57 (35.6)	9 (27.3)	62 (38.8)	25 (24.3)	171 (35.3)
		30-39歳	3 (9.4)	17 (10.4)	3 (7.9)	11 (6.9)	4 (12.1)	16 (10.0)	10 (9.7)	44 (9.1)
		40歳以上	2 (6.3)	7 (4.3)	1 (2.6)	7 (4.4)	1 (3.0)	4 (2.5)	4 (3.9)	18 (3.7)
社交不安障害の罹病期間(年)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		14.4	14.2	13.8	14.9	16.5	13.2	14.9	14.1
	標準偏差		11.76	10.27	9.71	10.16	13.50	9.85	11.61	10.10
	最大値		45	49	41	46	56	43	56	49
	中央値		11.0	12.0	13.5	14.0	13.0	11.0	13.0	12.0
	最小値		0	0	0	0	1	0	0	0
	例数(%)	4年以下	6 (18.8)	27 (16.5)	6 (15.8)	30 (18.8)	6 (18.2)	33 (20.6)	18 (17.5)	90 (18.6)
		5-9年	7 (21.9)	32 (19.5)	9 (23.7)	27 (16.9)	5 (15.2)	33 (20.6)	21 (20.4)	92 (19.0)
		10-19年	12 (37.5)	60 (36.6)	12 (31.6)	49 (30.6)	13 (39.4)	54 (33.8)	37 (35.9)	163 (33.7)
		20年以上	7 (21.9)	45 (27.4)	11 (28.9)	54 (33.8)	9 (27.3)	40 (25.0)	27 (26.2)	139 (28.7)
社交不安障害の薬剤による治療歴の有無	例数(%)	なし	11 (34.4)	73 (44.5)	18 (47.4)	64 (40.0)	10 (30.3)	74 (46.3)	39 (37.9)	211 (43.6)
		あり	21 (65.6)	91 (55.5)	20 (52.6)	96 (60.0)	23 (69.7)	86 (53.8)	64 (62.1)	273 (56.4)

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-12）

付表 2.7.3.6-28 被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験（4/7）

項目		分類	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)	
			重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群
	例数(%)		32 (16.3)	164 (83.7)	38 (19.2)	160 (80.8)	33 (17.1)	160 (82.9)	103 (17.5)	484 (82.5)
社交不安障害のSSRIまたはSNRIによる治療歴の有無	例数(%)	なし	21 (65.6)	110 (67.1)	25 (65.8)	95 (59.4)	22 (66.7)	106 (66.3)	68 (66.0)	311 (64.3)
		あり	11 (34.4)	54 (32.9)	13 (34.2)	65 (40.6)	11 (33.3)	54 (33.8)	35 (34.0)	173 (35.7)
社交不安障害の精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	例数(%)	なし	30 (93.8)	158 (96.3)	36 (94.7)	156 (97.5)	29 (87.9)	153 (95.6)	95 (92.2)	467 (96.5)
		あり	2 (6.3)	6 (3.7)	2 (5.3)	4 (2.5)	4 (12.1)	7 (4.4)	8 (7.8)	17 (3.5)
社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	例数(%)	なし	24 (75.0)	144 (87.8)	27 (71.1)	135 (84.4)	22 (66.7)	132 (82.5)	73 (70.9)	411 (84.9)
		あり	8 (25.0)	20 (12.2)	11 (28.9)	25 (15.6)	11 (33.3)	28 (17.5)	30 (29.1)	73 (15.1)
精神障害以外の身体合併症の有無	例数(%)	なし	10 (31.3)	61 (37.2)	9 (23.7)	52 (32.5)	6 (18.2)	57 (35.6)	25 (24.3)	170 (35.1)
		あり	22 (68.8)	103 (62.8)	29 (76.3)	108 (67.5)	27 (81.8)	103 (64.4)	78 (75.7)	314 (64.9)
ひきこもりの有無(一次登録時)	例数(%)	なし	32 (100.0)	159 (97.0)	38 (100.0)	158 (98.8)	33 (100.0)	159 (99.4)	103 (100.0)	476 (98.3)
		あり	0 (0.0)	5 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (1.7)

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-12）

付表 2.7.3.6-28 被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験（5/7）

項目		分類	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)	
			重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群
	例数(%)		32 (16.3)	164 (83.7)	38 (19.2)	160 (80.8)	33 (17.1)	160 (82.9)	103 (17.5)	484 (82.5)
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		114.9	91.5	115.4	89.6	112.4	89.4	114.3	90.2
	標準偏差		10.28	17.29	9.89	16.06	9.14	16.58	9.77	16.65
	最大値		133	131	142	130	135	136	142	136
	中央値		114.0	91.0	112.0	89.0	111.0	88.0	112.0	89.0
	最小値		101	61	102	60	100	61	100	60
	例数(%)	59点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		60-79点	0 (0.0)	46 (28.0)	0 (0.0)	44 (27.5)	0 (0.0)	53 (33.1)	0 (0.0)	143 (29.5)
		80-99点	0 (0.0)	68 (41.5)	0 (0.0)	73 (45.6)	0 (0.0)	65 (40.6)	0 (0.0)	206 (42.6)
		100-119点	23 (71.9)	39 (23.8)	25 (65.8)	37 (23.1)	26 (78.8)	35 (21.9)	74 (71.8)	111 (22.9)
		120点以上	9 (28.1)	11 (6.7)	13 (34.2)	6 (3.8)	7 (21.2)	7 (4.4)	29 (28.2)	24 (5.0)
LSAS-J 恐怖感／不安感 サブスケール 合計点 (開始時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		60.4	49.7	61.7	48.6	60.2	48.5	60.8	48.9
	標準偏差		6.09	8.55	5.28	8.23	5.06	8.12	5.47	8.30
	最大値		72	72	72	70	71	70	72	72
	中央値		61.0	48.0	61.0	49.0	59.0	47.0	60.0	48.0
	最小値		49	32	52	29	54	30	49	29
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		30-39点	0 (0.0)	17 (10.4)	0 (0.0)	21 (13.1)	0 (0.0)	21 (13.1)	0 (0.0)	59 (12.2)
		40-49点	1 (3.1)	77 (47.0)	0 (0.0)	66 (41.3)	0 (0.0)	72 (45.0)	1 (1.0)	215 (44.4)
		50-59点	11 (34.4)	45 (27.4)	16 (42.1)	58 (36.3)	19 (57.6)	51 (31.9)	46 (44.7)	154 (31.8)
		60点以上	20 (62.5)	25 (15.2)	22 (57.9)	14 (8.8)	14 (42.4)	16 (10.0)	56 (54.4)	55 (11.4)

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-12）

付表 2.7.3.6-28 被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験（6/7）

項目		分類	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)	
			重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群
	例数(%)		32 (16.3)	164 (83.7)	38 (19.2)	160 (80.8)	33 (17.1)	160 (82.9)	103 (17.5)	484 (82.5)
LSAS-J回避サブスケール合計点 (開始時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		54.5	41.9	53.7	40.9	52.2	40.9	53.5	41.2
	標準偏差		5.78	10.17	6.99	9.62	5.86	10.20	6.29	9.99
	最大値		65	63	70	65	65	68	70	68
	中央値		54.5	42.0	54.5	41.0	52.0	40.0	54.0	41.0
	最小値		41	17	37	16	43	16	37	16
	例数(%)	29点以下	0 (0.0)	26 (15.9)	0 (0.0)	20 (12.5)	0 (0.0)	17 (10.6)	0 (0.0)	63 (13.0)
		30-39点	0 (0.0)	39 (23.8)	1 (2.6)	50 (31.3)	0 (0.0)	62 (38.8)	1 (1.0)	151 (31.2)
		40-49点	6 (18.8)	59 (36.0)	9 (23.7)	60 (37.5)	11 (33.3)	50 (31.3)	26 (25.2)	169 (34.9)
		50-59点	19 (59.4)	35 (21.3)	22 (57.9)	26 (16.3)	18 (54.5)	22 (13.8)	59 (57.3)	83 (17.1)
		60点以上	7 (21.9)	5 (3.0)	6 (15.8)	4 (2.5)	4 (12.1)	9 (5.6)	17 (16.5)	18 (3.7)
CGI-S (開始時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		6.0	4.5	6.1	4.5	6.1	4.6	6.1	4.6
	標準偏差		0.18	0.60	0.27	0.64	0.33	0.62	0.27	0.62
	最大値		7	6	7	6	7	6	7	6
	中央値		6.0	4.0	6.0	4.0	6.0	5.0	6.0	4.0
	最小値		6	4	6	4	6	4	6	4
	例数(%)	3点以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4点	0 (0.0)	84 (51.2)	0 (0.0)	87 (54.4)	0 (0.0)	72 (45.0)	0 (0.0)	243 (50.2)
		5点	0 (0.0)	71 (43.3)	0 (0.0)	60 (37.5)	0 (0.0)	76 (47.5)	0 (0.0)	207 (42.8)
		6点	31 (96.9)	9 (5.5)	35 (92.1)	13 (8.1)	29 (87.9)	12 (7.5)	95 (92.2)	34 (7.0)
		7点	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	4 (12.1)	0 (0.0)	8 (7.8)	0 (0.0)

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-12）

付表 2.7.3.6-28 被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験（7/7）

項目		分類	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)	
			重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群	重症例群	非重症例群
	例数(%)		32 (16.3)	164 (83.7)	38 (19.2)	160 (80.8)	33 (17.1)	160 (82.9)	103 (17.5)	484 (82.5)
MADRS合計点 (開始時)	例数		32	164	38	160	33	160	103	484
	平均値		4.8	3.4	5.9	3.1	5.2	3.7	5.3	3.4
	標準偏差		4.84	3.72	5.04	3.41	4.42	3.68	4.77	3.61
	最大値		14	14	14	14	14	14	14	14
	中央値		3.5	2.0	4.5	2.0	4.0	2.0	4.0	2.0
	最小値		0	0	0	0	0	0	0	0
	例数(%)	4点以下	18 (56.3)	115 (70.1)	19 (50.0)	117 (73.1)	18 (54.5)	108 (67.5)	55 (53.4)	340 (70.2)
		5-9点	7 (21.9)	34 (20.7)	8 (21.1)	30 (18.8)	6 (18.2)	36 (22.5)	21 (20.4)	100 (20.7)
		10-14点	7 (21.9)	15 (9.1)	11 (28.9)	13 (8.1)	9 (27.3)	16 (10.0)	27 (26.2)	44 (9.1)
		15点以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-12）

付表 2.7.3.6-29 被験者背景一覧（重症例の集団、プラセボ群）：MLD5511S31 試験（1/7）

症例番号/治験薬割付記号	投与群	開始時LSAS-J合計点	開始時CGI-S	LSAS-J合計点変化量(終了時)	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	社交不安障害の詳細					社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	精神障害以外の身体合併症の有無	ひきこもりの有無(一次登録時)	社交不安障害以外の精神障害の併存症、または精神障害以外の身体合併症	
							発症年齢(歳)	罹病期間(年)	薬剤による治療歴の有無	発症からの治療歴(薬剤名)	精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無				内容(項目)	器官別大分類(SOC)
4030 48組1番	プラセボ群	109	6	-8	30 男性	EM	30	0	あり	デパス錠 ベタマックT錠 アナフラニール錠 オースギ抑肝散	なし	あり	あり	なし	脂質異常症	代謝および栄養障害
															全般性不安障害	精神障害
															広場恐怖	精神障害
4038 16組2番	プラセボ群	115	6	-40	28 男性	EM	16	12	あり	ジェイゾロフト フルボキサミンマレイン酸塩 アルプラゾラム	なし	なし	あり	なし	花粉症	免疫系障害
															過敏性腸症候群	胃腸障害
															頚肩腕症候群	神経系障害
4083 19組1番	プラセボ群	110	6	-20	27 男性	EM	10	17	なし		なし	なし	あり	なし	高脂血症	代謝および栄養障害
4100 8組2番	プラセボ群	131	6	7	42 女性	EM	10	32	あり	メイラックス ソラナックス アモキサン パキシル ジェイゾロフト ワイパックス サインバルタ セルシン リーゼ レキソタン アルプラゾラム デプロメール	なし	あり	あり	なし	広場恐怖	精神障害
															頭痛症	神経系障害
4105 64組2番	プラセボ群	103	6	-46	32 女性	EM	32	0	あり	パキシル ソラナックス	なし	あり	なし	なし	パニック障害の既往のない広場恐怖	精神障害

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-6、表 16.2-7、表 16.2-9、表 16.2-10 より作成）

付表 2.7.3.6-29 被験者背景一覧（重症例の集団、プラセボ群）：MLD5511S31 試験（2/7）

症例番号/治験薬割付記号	投与群	開始時LSAS-J合計点	開始時CGI-S	LSAS-J合計点変化量(終了時)	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	社交不安障害の詳細						社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	精神障害以外の身体合併症の有無	ひきこもりの有無(一次登録時)	社交不安障害以外の精神障害の併存症、または精神障害以外の身体合併症	
							発症年齢(歳)	罹病期間(年)	薬剤による治療歴の有無	発症からの治療歴(薬剤名)	精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	発症からの治療歴(精神療法名)				内容(項目)	器官別大分類(SOC)
4106 23組1番	プラセボ群	103	6	1	32 男性	PM	14	18	なし		なし		なし	なし	なし		
4110 50組1番	プラセボ群	103	6	-35	31 男性	EM	25	6	なし		なし		なし	なし	なし		
4170 38組5番	プラセボ群	122	6	-7	42 女性	EM	11	31	あり	パキシル錠 メイラックス錠 デパケンR錠 サインバルタカプセル ワイパックス錠	なし		あり	なし	なし	広場恐怖	精神障害
4189 52組2番	プラセボ群	117	6	-16	43 女性	PM	42	1	なし		なし		なし	なし	なし		
4194 4組3番	プラセボ群	105	6	-41	20 女性	PM	10	10	あり	レスタス ユーパン アルプラゾラム セニラン メデタックス ジェイゾロフト	あり	受容的・支持的精神療法	あり	あり	なし	アトピー性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害
																高脂血症	代謝および栄養障害
																全般性不安障害	精神障害
																尋常性座瘡	皮膚および皮下組織障害

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-6、表 16.2-7、表 16.2-9、表 16.2-10 より作成）

付表 2.7.3.6-29 被験者背景一覧（重症例の集団、プラセボ群）：MLD5511S31 試験（3/7）

症例番号/治験薬割付記号	投与群	開始時LSAS-J合計点	開始時CGI-S	LSAS-J合計点変化量(終了時)	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	社交不安障害の詳細						社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	精神障害以外の身体合併症の有無	ひきこもりの有無(一次登録時)	社交不安障害以外の精神障害の併存症、または精神障害以外の身体合併症	
							発症年齢(歳)	罹病期間(年)	薬剤による治療歴の有無	発症からの治療歴(薬剤名)	精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	発症からの治療歴(精神療法名)				内容(項目)	器官別大分類(SOC)
4197 65組3番	プラセボ群	133	6	-35	34 女性	EM	25	9	あり	デパス	なし		なし	あり	なし	月経前症候群	生殖系および乳房障害
																肝斑	皮膚および皮下組織障害
																アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害
																じんましん	皮膚および皮下組織障害
																感冒	感染症および寄生虫症
4207 72組3番	プラセボ群	133	6	-5	56 女性	PM	11	45	あり	リーゼ錠5mg イソクリン糖衣錠5mg	なし		なし	あり	なし	甲状腺機能低下症	内分泌障害
4212 74組4番	プラセボ群	124	6	-58	23 男性	EM	18	5	なし		なし		なし	なし	なし		
4239 19組4番	プラセボ群	117	6	4	28 男性	EM	10	18	なし		なし		なし	あり	なし	高脂血症	代謝および栄養障害

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-6、表 16.2-7、表 16.2-9、表 16.2-10 より作成）

付表 2.7.3.6-29 被験者背景一覧（重症例の集団、プラセボ群）：MLD5511S31 試験（4/7）

症例番号/治験薬割付記号	投与群	開始時LSAS-J合計点	開始時CGI-S	LSAS-J合計点変化量(終了時)	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	社交不安障害の詳細						社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	精神障害以外の身体合併症の有無	ひきこもりの有無(一次登録時)	社交不安障害以外の精神障害の併存症、または精神障害以外の身体合併症	
							発症年齢(歳)	罹病期間(年)	薬剤による治療歴の有無	発症からの治療歴(薬剤名)	精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	発症からの治療歴(精神療法名)				内容(項目)	器官別大分類(SOC)
4273 44組2番	プラセボ群	104	6	-62	32 男性	EM	29	3	あり	ドグマチール錠50mg グランダキシン錠50 デパス錠0.5mg ワイパックス錠0.5 コンスタン0.4mg錠 パキシル錠10mg デプロメール錠25 ソラナックス錠0.4mg ドグマチール筋注50mg ツムラ半夏厚朴湯エキス顆粒 ツムラ補中益気湯エキス顆粒 パキシルCR錠12.5mg	なし		なし	あり	なし	胃炎	胃腸障害
4289 1組2番	プラセボ群	108	6	-58	20 女性	EM	14	6	あり	デプロメール	なし		あり	あり	なし	バセドウ病	内分泌障害
																GAD	精神障害
4338 7組6番	プラセボ群	115	6	9	28 女性	EM	12	16	あり	ジェイゾロフト バランス ユーパン	なし		あり	あり	なし	慢性胃炎	胃腸障害
																月経痛	生殖系および乳房障害
																不眠症	精神障害

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-6、表 16.2-7、表 16.2-9、表 16.2-10 より作成）

付表 2.7.3.6-29 被験者背景一覧（重症例の集団、プラセボ群）：MLD5511S31 試験（5/7）

症例番号/治験薬割付記号	投与群	開始時LSAS-J合計点	開始時CGI-S	LSAS-J合計点変化量(終了時)	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	社交不安障害の詳細						社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	精神障害以外の身体合併症の有無	ひきこもりの有無(一次登録時)	社交不安障害以外の精神障害の併存症、または精神障害以外の身体合併症	
							発症年齢(歳)	罹病期間(年)	薬剤による治療歴の有無	発症からの治療歴(薬剤名)	精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	発症からの治療歴(精神療法名)				内容(項目)	器官別大分類(SOC)
4342 113組6番	プラセボ群	108	6	-48	30 女性	EM	22	8	あり	ソラナックス錠	なし		なし	あり	なし	月経痛	生殖系および乳房障害
4350 116組1番	プラセボ群	110	7	-13	27 男性	PM	15	12	あり	ロフラゼプ酸エチル スルピリド ジェイゾロフト	なし		あり	あり	なし	不眠症	精神障害
																感冒	感染症および寄生虫症
																広場恐怖	精神障害
																全般性不安障害	精神障害
																片頭痛	神経系障害
4363 124組2番	プラセボ群	117	6	-7	45 女性	EM	6	39	あり	イソクリン メデタックス ロフラゼプ酸エチル	なし		なし	あり	なし	中心性網膜症	眼障害
																頭痛	神経系障害
																慢性鼻炎	感染症および寄生虫症
																下痢症	胃腸障害
4376 122組1番	プラセボ群	101	6	-5	47 女性	EM	10	37	あり	パキシル	なし		なし	あり	なし	頚肩腕症候群	神経系障害
4392 72組5番	プラセボ群	131	6	-57	21 男性	EM	15	6	あり	リーゼ	なし		なし	あり	なし	慢性疲労症候群	一般・全身障害および投与部位の状態
4401 27組6番	プラセボ群	103	6	-56	29 女性	EM	11	18	なし		なし		なし	なし	なし		

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-6、表 16.2-7、表 16.2-9、表 16.2-10 より作成）

付表 2.7.3.6-29 被験者背景一覧（重症例の集団、プラセボ群）：MLD5511S31 試験（6/7）

症例番号/治験薬割付記号	投与群	開始時LSAS-J合計点	開始時CGI-S	LSAS-J合計点変化量(終了時)	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	社交不安障害の詳細						社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	精神障害以外の身体合併症の有無	ひきこもりの有無(一次登録時)	社交不安障害以外の精神障害の併存症、または精神障害以外の身体合併症	
							発症年齢(歳)	罹病期間(年)	薬剤による治療歴の有無	発症からの治療歴(薬剤名)	精神療法(認知行動療法を含む)による治療歴の有無	発症からの治療歴(精神療法名)				内容(項目)	器官別大分類(SOC)
4445 131組1番	プラセボ群	112	6	-6	27 女性	EM	17	10	なし		なし		なし	あり	なし	鉄欠乏性貧血	血液およびリンパ系障害
																月経痛	生殖系および乳房障害
																上室性期外収縮	心臓障害
4476 122組5番	プラセボ群	101	6	-24	19 男性	EM	16	3	あり	ロラゼパム	なし		なし	あり	なし	再発性アフタ性口内炎	胃腸障害
																痔核	胃腸障害
																片頭痛	神経系障害
4533 128組4番	プラセボ群	116	6	-26	56 女性	PM	40	16	なし		なし		なし	あり	なし	頭痛	神経系障害
																腰痛	筋骨格系および結合組織障害
																痔ろう	胃腸障害
4555 156組1番	プラセボ群	125	6	-97	53 女性	PM	30	23	なし		なし		なし	あり	なし	便秘	胃腸障害
4560 139組2番	プラセボ群	113	6	2	22 女性	EM	15	7	あり	ユーパン錠0.5mg	なし		なし	なし	なし		

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-6、表 16.2-7、表 16.2-9、表 16.2-10 より作成）

付表 2.7.3.6-29 被験者背景一覧（重症例の集団、プラセボ群）：MLD5511S31 試験（7/7）

症例番号/治験薬割付記号	投与群	開始時 LSAS-J 合計点	開始時 CGI-S	LSAS-J 合計点 変化量 (終了時)	年齢(歳)/性別	CYP2C19 遺伝子型	社交不安障害の詳細						社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無	精神障害以外の身体合併症の有無	ひきこもりの有無 (一次登録時)	社交不安障害以外の精神障害の併存症、または精神障害以外の身体合併症	
							発症年齢 (歳)	罹病期間 (年)	薬剤による治療歴の有無	発症からの治療歴 (薬剤名)	精神療法 (認知行動療法を含む)による治療歴の有無	発症からの治療歴 (精神療法名)				内容(項目)	器官別大分類 (SOC)
459981組3番	プラセボ群	128	6	-28	36 女性	EM	14	22	あり	ソラナックス錠 レキソタン錠 ツムラ抑肝散エキス顆粒 セパゾン錠 リーゼ錠 メイラックス錠 ワイパックス錠	あり	認知行動療法	なし	なし	なし		
4606151組1番	プラセボ群	132	6	-6	18 男性	EM	14	4	あり	デプロメール	なし		なし	なし	なし		
4615 82組3番	プラセボ群	110	6	-72	31 女性	EM	13	18	なし		なし		なし	あり	なし	嘔気	胃腸障害
4624 138組6番	プラセボ群	117	6	-12	23 女性	EM	13	10	あり	ソラナックス	なし		なし	あり	なし	過敏性腸症候群	胃腸障害
																頭痛	神経系障害
																生理痛	生殖系および乳房障害
																アトピー性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-6、表 16.2-7、表 16.2-9、表 16.2-10 より作成）

付表 2.7.3.6-30 12 週時 LSAS 合計点の変化量に対する開始時 LSAS 合計点の固定効果（傾き）のプラセボ群との差（FAS、LOCF）：99270 試験

投与群	推定値[a]	両側95%信頼区間		t検定	
		下限値	上限値	t値	p値
MLD-55 5 mg 群	-0.17	-0.52	0.19	-0.92	0.356
MLD-55 10 mg 群	-0.17	-0.54	0.20	-0.91	0.365
MLD-55 20 mg 群	-0.30	-0.68	0.08	-1.53	0.127

統計モデル：LSAS 合計点の変化量(12 週時)= β_0 (投与群)
+ β_1 (LSAS 合計点(開始時)と投与群の交互作用) + 誤差{正規分布}
a： 12 週時 LSAS 合計点の変化量に対する開始時 LSAS 合計点の固定効果(傾き)のプラセボ群との差
（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 14 より作成）

付表 2.7.3.6-31 12 週時 LSAS 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、OC）：99270 試験

分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
なし	プラセボ群	128	-33.7	22.2	-103	-32	20
	MLD-55 5 mg 群	135	-42.5	24.3	-120	-40	4
	MLD-55 10 mg 群	128	-38.1	22.2	-105	-37	36
	MLD-55 20 mg 群	133	-44.4	25.9	-114	-43	16
あり	プラセボ群	3	-33.3	34.6	-71	-26	-3
	MLD-55 5 mg 群	4	-26.3	39.3	-84	-12	3
	MLD-55 10 mg 群	3	-51.3	27.5	-78	-53	-23
	MLD-55 20 mg 群	2	-15.5	29.0	-36	-16	5

（資料番号 5.3.5.3.2：解析結果 5 より作成）

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（1/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.3.2.2.1（1）1）	表 2.7.3-46	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）：99270 試験	MMRM 解析の結果（国内の解析モデルに合わせた解析）
2.7.3.3.3.3 (1)	本文 p.72 1 行目[b]	MLD5511S31 試験の主要エンドポイントについて 99270 試験で実施した解析手順を採用した場合、一様性の検定において統計学的に有意な差が認められた（F 検定：p<0.001）。	F 検定の結果
2.7.3.3.3.3 (5)	表 2.7.3-62	LSAS-J 合計点の変化量（FAS および開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団、LOCF）：MLD5511S31 試験	開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団の結果
2.7.3.3.3.3 (5)	表 2.7.3-63	LSAS-J 合計点の変化量（FAS および開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団、OC）：MLD5511S31 試験	開始時 LSAS-J 合計点が 70 点以上の集団の結果
2.7.3.3.3.3 (9)	表 2.7.3-64	LSAS-J 合計点の変化量（FAS およびうつ病・うつ状態合併症例を除外した集団、LOCF）：MLD5511S31 試験	うつ病・うつ状態合併症例を除外した集団の結果
2.7.3.3.3.3 (9)	表 2.7.3-65	LSAS-J 合計点の変化量（FAS およびうつ病・うつ状態合併症例を除外した集団、OC）：MLD5511S31 試験	うつ病・うつ状態合併症例を除外した集団の結果
2.7.3.3.4.1.1 (1)	表 2.7.3-71	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）：MLD5511S31 試験	共分散分析（Multiple imputation）の結果

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。
b：本文のみの記載のため、「図表番号」欄に該当するページおよび行を、「図表標題」欄に本文の内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（2/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.3.4.1.1 (2)	表 2.7.3-72	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）：MLD5511S31 試験および 99270 試験	［99270 試験］ MMRM 解析の結果
2.7.3.3.4.1.2 (1) 1)	表 2.7.3-73	時期別の中止率と中止理由（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.1.2 (1) 2)	表 2.7.3-74	時期別の中止率と中止理由（FAS）：99270 試験	
2.7.3.3.4.1.2 (1) 2)	表 2.7.3-75	時期別の中止率と中止理由（FAS）：99012 試験	
2.7.3.3.4.1.2 (1) 2)	表 2.7.3-76	初期用量と投与開始 1 週以内の有害事象による中止率（FAS）：MLD5511S31 試験、99270 試験および 99012 試験	
2.7.3.3.4.1.2 (2) 1)	表 2.7.3-77	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	
2.7.3.3.4.1.2 (2) 2)	表 2.7.3-78	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 および投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団、LOCF）：MLD5511S31 試験、99270 試験および 99012 試験	［MLD5511S31 試験］ 投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団の結果 ［99270 試験］ FAS（4 群を解析対象）および投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団の結果 ［99012 試験］ 投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団の結果
2.7.3.3.4.1.2 (2) 2)	表 2.7.3-79	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（投与開始 1 週以内の中止例を除いた集団、LOCF）：MLD5511S31 試験	

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（3/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考 [a]
2.7.3.3.4.1.3.3 (1)	表 2.7.3-80	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（中止の有無および各被験者背景））（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.1.3.3 (2)	表 2.7.3-81	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（投与開始 1 週以内の中止の有無および各被験者背景））（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.1 (1)1)	表 2.7.3-83	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（各被験者背景））（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.1 (1)2)	表 2.7.3-84	12 週時 LSAS 合計点の変化量のプラセボ群との差（調整解析（各被験者背景））（FAS、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.3.4.2.1 (2)1)	表 2.7.3-85	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に影響を及ぼす各被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.1 (2)1)	表 2.7.3-86	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に影響を及ぼす各被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.1 (2)1)	表 2.7.3-88	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（4/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.3.4.2.1 (2)2)	表 2.7.3-89	12 週時 LSAS 合計点の変化量に影響を及ぼす被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.3.4.2.1 (2)2)	表 2.7.3-90	12 週時 LSAS 合計点の変化量に影響を及ぼす被験者背景と投与群の交互作用の検討（FAS、OC）：99270 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (1) 1) (a)	図 2.7.3-4	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（自由度：2）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (1) 2) (a)	表 2.7.3-93	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（非重症例の集団、LOCF および OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (1) 2) (b)	表 2.7.3-94	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（重症例の集団、LOCF および OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (1) 3) (a)	表 2.7.3-95	被験者背景の分布（重症例および非重症例の集団別）（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (1) 3) (a)	表 2.7.3-96	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、重症例および非重症例の集団別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (2) 1) (a)	表 2.7.3-97	12 週時 LSAS 合計点の変化量（開始時 LSAS 合計点別）（FAS、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (2) 1) (a)	図 2.7.3-5	開始時 LSAS 合計点における 12 週時 LSAS 合計点の変化量の平滑化曲線（自由度：2）（FAS、LOCF）：99270 試験	

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（5/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.3.4.2.2 (2) 1) (b)	表 2.7.3-98	12 週時 LSAS 合計点の変化量（開始時 CGI-S 別）（FAS、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (2) 2) (a)	表 2.7.3-99	12 週時 LSAS 合計点の変化量（非重症例の集団、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.3.4.2.2 (2) 2) (b)	表 2.7.3-100	12 週時 LSAS 合計点の変化量（重症例の集団、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.3.4.2.3 (1)1)	表 2.7.3-103	SSRI または SNRI による治療歴の内訳（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.3 (1)2)	表 2.7.3-104	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差［調整解析（ミルナシプラン塩酸塩による治療歴の有無）］（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.3 (1)3)	表 2.7.3-105	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.3 (1)3)	表 2.7.3-106	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.3 (1)4)	表 2.7.3-107	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（各 SSRI または SNRI の治療歴別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.3 (2)	表 2.7.3-108	12 週時 LSAS 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、LOCF）：99270 試験	

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（6/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.3.4.2.4 (1)1)	表 2.7.3-109	社交不安障害以外の精神障害の併存症の内訳（FAS）：MLD5511S31 試験	社交不安障害以外の精神障害の併存症の内訳
2.7.3.3.4.2.4 (1)3)	表 2.7.3-110	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	
2.7.3.3.4.2.4 (1)3)	表 2.7.3-111	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、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.4 (1)4)	表 2.7.3-112	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）（各併存症別）（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.4 (1)5)(a)	表 2.7.3-113	SSRI または SNRI による治療歴の有無の分布（社交不安障害以外の精神障害の併存症の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.3.4.2.4 (1)5)(a)	表 2.7.3-114	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量のプラセボ群との差［調整解析（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）］（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	

a： 図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（7/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.3.4.2.4 (1)5)(b)	表 2.7.3-115	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（投与群の考慮なし）（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	
2.7.3.3.4.2.4 (1)5)(b)	表 2.7.3-116	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	
2.7.3.3.4.2.4 (2)	表 2.7.3-117	12 週時 LSAS 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）：99270 試験	
2.7.3.3.5.2	表 2.7.3-118	12 週時、24 週時および 52 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S41 試験	社交不安障害の SSRI または SNRI による治療歴の有無別の結果
2.7.3.4.1.3	表 2.7.3-119	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）：MLD5511S31 試験および 99270 試験	［99270 試験］ MMRM 解析の結果
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-16	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-17	12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-18	12 週時 LSAS 合計点の変化量（被験者背景別）（FAS、OC）：99270 試験	

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（8/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-20	被験者背景の分布（中止の有無別）（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-21	被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-22	被験者背景の分布（中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-23	被験者背景の分布（投与開始 1 週以内の中止の有無別）（投与群別）（FAS）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-24	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 LSAS-J 合計点別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付図 2.7.3.6-3	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（自由度：2）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-25	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する開始時 LSAS-J 合計点の固定効果（傾き）のプラセボ群との差（FAS、LOCF）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-26	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量に対する開始時 LSAS-J 合計点の固定効果（傾き）のプラセボ群との差（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表 2.7.3.6-27	12 週時 LSAS-J 合計点の変化量（開始時 CGI-S 別）（FAS、OC）：MLD5511S31 試験	

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。

付表 2.7.3.6-32 追加解析一覧（9/9）

項番号	図表番号	図表標題	備考[a]
2.7.3.6	付表2.7.3.6-28	被験者背景の分布（重症例および非重症例）（投与群別）：MLD5511S31 試験	
2.7.3.6	付表2.7.3.6-30	12 週時 LSAS 合計点の変化量に対する開始時 LSAS 合計点の固定効果（傾き）のプラセボ群との差（FAS、LOCF）：99270 試験	
2.7.3.6	付表2.7.3.6-31	12 週時 LSAS 合計点の変化量（SSRI または SNRI による治療歴の有無別）（FAS、OC）：99270 試験	

a：図表の一部に追加解析の結果が含まれる場合は、「備考」欄にその内容を示した。